

生物學的 機能性 元素 : 희토(稀土)②

<抗生作用: 희토의 항생제 대체는 가능한가?>



박 흥 석

전북대학교 교수, 본회 R&D위원

(지난호의 계속)

가축의 성장촉진용 항생제의 사용이 극도로 제한됨에 따라 양축가들은 항생제 대체용 물질을 그 어느 때 보다도 더 절실하게 필요로 하고 있다. 생균제나 허브 추출물 등 여러 가지 대안을 생각할 수 있지만, 그 효과나 실용화에 있어서 가장 현실성이 있는 물질은 아마도 황산동(CuSO_4)이나 산화아연(ZnO)과 같은 광물질이라고 할 수 있을 것이다. 가축 영양소로서 구리(Cu)와 아연(Zn)은 그 요구량은 지극히 낮으며, 요구량 보다 약간만 높아도 독성을 나타내는 특성을 지니고 있다. 때문에 구리의 경우 필수 광물질임과 동시에 중독광물질로 분류되기도 한다. 이런 광물질들은 병원성 세균에 취약한 어린 가축 특히, 어린 자돈의 설사 방지와 성장촉진을 위하여 오래 전부터 고농도로 사료에 많이 사용되어 왔다.

1. 항생제 대체제로서의 구리(Cu)화합물

구리의 경우 영양소로서의 요구량은 사료 kg 당 10mg 미만으로 극미량에 불과하다. 그

러나 자돈의 설사 방지와 성장촉진을 위해서는 이의 수십 배에 이르는 매우 높은 수준이 요구되며, 황산동 형태로 공급할 때 사료에 $100\text{-}250\text{mg/kg}$ 정도 첨가함으로써 $10\text{-}30\%$ 정도의 성장촉진 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 구리는 살균 능력이 탁월하여 장내 병원성 세균을 제거함으로써, 자돈의 설사를 방지하고 성장을 촉진하며, 사료효율을 개선하는 등 항생제와 같은 효과를 나타내는 것이다. 항생제와 함께 사용하면 상승효과도 기대된다. 이외에도 많은 황산동을 급여하면 돼지의 분변 색깔이 검게 변하고, 돈분 슬러리의 가스 발생량이 적어지고 악취가 감소하는 변화가 관찰된다. 얼핏 보기에 매우 긍정적이며 항생제를 대체하는 데 적격인 것 같다. 그러나 좀 더 생각해 보면, 과도한 구리 사용의 부작용이 너무나 크다는 사실을 알 수 있다. 구리의 살균작용은 매우 강력한 면이 있으나, 이로인 세균이거나 해로운 세균

이거나 종류에 상관없이 무차별하게 모든 미생물을 죽여 없앤다는 데에 문제가 있다. 발효 미생물마저 제거됨으로써 돈분 슬러리의 발효가 지연되거나 전혀 이루어지지 않게 된다. 부패균도 제거되어 썩지도 않기 때문에 가스 발생량도 적어지고 악취도 나지 않게 되는 것이다. 분변의 색깔도 검게 변하는 데 이것은 사료소화율이 향상되거나 하는 것과는 상관없는 일이다. 다만 구리의 과다급여에 의해 일어나는 현상일 뿐이다.

이렇게 가축, 특히 돼지를 키울 때 황산동을 다량 급여함으로써 항생제를 대체하는 효과를 얻을 수는 있지만, 돈분 발효를 어렵게 하고 나아가서 과다한 량의 구리가 토양으로 전달되어 수질과 토양을 오염시키는 결정적인 오류를 범하게 된다. 토양의 구리 과다에 의한 농작물의 피해가 예상되고 나아가 사람의 식품 안전과도 연결되게 된다. 아연(Zn) 또한 구리에 버금가는 문제를 갖고 있다. 따라서 이들 광물질의 사료 이용 제한은 당연한 일이며, 결국 구리와 아연 같은 광물질은 우수한 항생효과에도 불구하고 항생제의 대체제로 적합할 수가 없다. 사실 구리와 아연의 살균 작용은 무차별 살균일 뿐 그 작용기작은 알려져 있지도 않다. 그렇다면 다시 항생제 대체 대안은 있을까? 황산동이나 산화아연을 대신하여 항생제를 대신할 수 있는 물질은 무엇이 있을까? 여기에서 희토 원소의 항생제나 구리와 아연의 대체 가능성을 염두에 두고 희토 원소의 그람 네가티브 병원성 세균에 대한 살균과 그 작용기작을 살펴보자.

2. 희토원소의 살균 작용기작과 항생제 대체 가능성

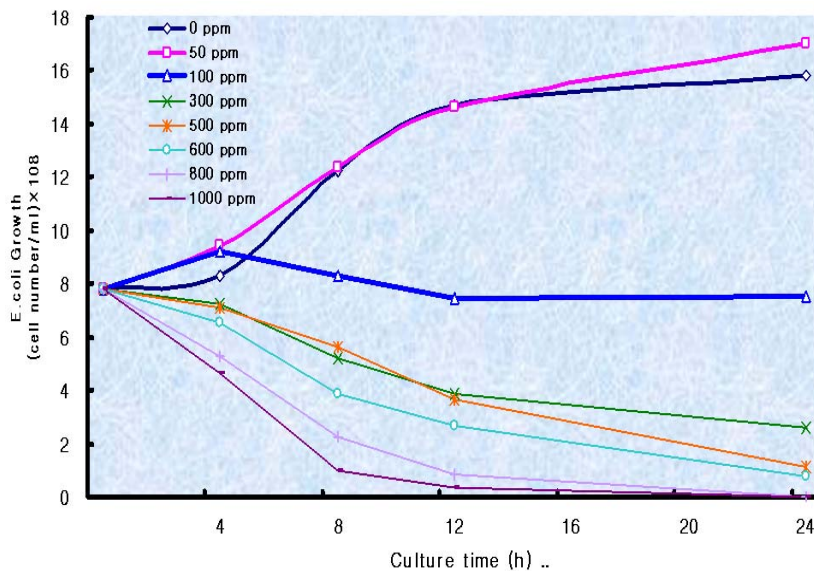
희토란 란탄늄(La), 세륨(Ce), 프라세오디뮴(pr), 네오디뮴(Nd) 등, 15개 란탄계 원소와 스칸듐(Sc)과 이트륨(Y)을 합친, 총 17개 화학 원소를 통틀어 지칭하는 화학용어이다. 이들은 일반 원소와 달리 4f-궤도라 하는 특수 전자 구조를 내부 N-전자층에 갖고 있어서 입자 영향력이 매우 크며, 화학반응을 할 때 전자를 한 개씩, 짝 수가 아닌 홀수로 교환하는 특성을 지니고 있다. 이러한 특성 때문에 이 원소들의 물리화학적 성질은 매우 독특하며, 몇몇 희토 원소들은 살아있는 세포내에서 고유한 생물학적 기능을 발휘한다. 그 중의 하나가 가축의 체내에서 free radical의 생성과 작용을 억제하여 가축의 스트레스를 해소시키는 작용이며, 앞에서 설명한 바 있다.

희토 원소들은 용해될 때, 3가로 이온화되면서 강력한 항산화 작용을 한다. 천연 항산화제인 것이다. 여기서 이야기 하려고 하는 바는 희토 원소의 항산화작용이 아니라 이온화되었을 때의 원소 크기, 이온반경이다. 희토 원소들은 비교적 질량이 큰 6족에 속한다. 그러나 용해되었을 때의 크기 즉, 이온반경은 동물의 조직을 주로 구성하고 있는 4족 원소와 매우 유사하다. 이는 매우 중요한 사실로서, 희토 원소들이 생체 내에서 4족의 원소들과 치환되어 작용할 수 있기 때문이다. 언급한 대로 희토 원소들은 입자 작용이 특이하고 그 영향력이 크기 때문에 이러한 치

환이 독특한 생물학적 작용을 나타게 되는 것이다. 화학원소 주기율표를 보면 칼슘이나 구리, 아연 등은 4족 원소에 속한다. 그런데 6족의 희토 원소인 La나 Y의 이온 반경은 각각 1.22Å와 1.07Å으로 Ca의 이온반경 1.06Å와 매우 유사하여 희토가 치환되어 질 수 있다. 즉, 살아있는 세포 내에서 La나 Y가 Ca을 밀어내고 그 자리에 끼어들 수가 있는 것이다. 이렇게 살아있는 세포 내에서 희토 원소가 칼슘 원소 자리에 끼어든다면, 이제 까지와는 다른 생물학적 반응이 나타나고 독특한 생물학적 효과가 나타날 수 있는 것이다. 바로 이러한 치환 작용이 희토 원소로 하여금 살균 작용을 가능케 하고 그것도 그람 네가티브 병원성 세균만을 골라서 살균하는 독특한 현상으로 나타난다. 이런 희토 원소의 살균 작용에 대하여는 항생제와 달리 박

테리아들이 내성도 키울 수 없다. 그람 네가티브 병원성 세균 중의 하나인 E. coli를 대상으로 희토 원소의 살균 작용에 대하여 알아 보자.

아래 그림 1은 그람 네가티브 병원성 세균의 하나인 대장균(E. coli : HB101)을 본 저자의 연구실에서 배양해 본 시험결과를 그래프로 나타낸 것이다. 대장균이 필요한 영양소를 모두 공급하는 가운데, 희토의 농도를 0ppm에서 1000ppm에 이르기까지 달리하여 배양액에 첨가하였을 때 배양시간이 경과함에 따라 세균의 숫자가 변화하는 모습을 보여 주는 것이다. 대장균들은 우선 희토 농도에 따라 다르게 반응하여 희토 농도에 민감함을 알 수 있다. 배양액에 희토를 전혀 첨가하지 않은 대조구 0ppm의 경우 배양시간이 경과함에 따라 E. coli의 증식이 예정대로 잘

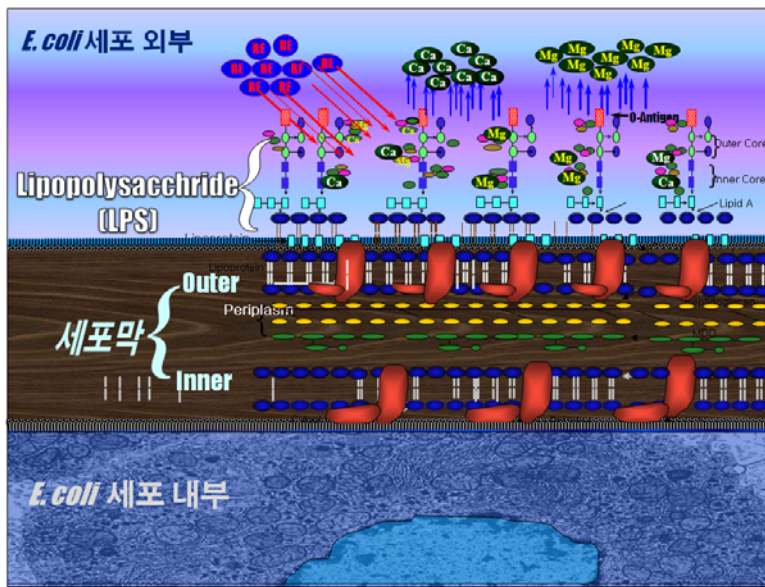


〈그림 1. 희토의 농도에 따른 대장균 (E. coli)의 증식〉

이루어 졌음을 알 수 있고, 마찬가지로 50ppm을 첨가하였을 때에도 대장균들은 아무런 영향을 받지 않고 잘 증식되었음을 알 수 있다. 아마도 히토 50ppm은 대장균 증식에 영향을 미치기에는 너무 낮은 농도인 것 같다. 그러나 농도가 100ppm으로 증가하였을 때 배양시간이 경과하여도 대장균 숫자는 시작할 때 수치와 같아 증감이 없었음을 알 수 있다. 이는 총 배양 시간 24시간 동안 죽어가는 대장균 수와 새로 증식되는 수가 같아 대장균들이 증식이 아니라 생존에 급급하였음을 알 수 있다. 히토를 100ppm 이상 높은 농도로 첨가하였을 때에는 배양시간에 따른 대장균 수치가 점점 줄어들어 24시간이 경과하였을 때에는 거의 모든 대장균이 사멸하고 있음을 알 수 있다. 800ppm 이상 아주 높은 농도에서는 12시간 내에 대장균들은 거의 모

두 사멸하고 있다. 그렇다면 과연 금속원소 중의 하나인 히토 원소는 어떻게 병원성 세균인 대장균을 사멸시킬 수 있는 것일까?

아래 그림 2는 대장균(*E.coli* : HB101) 세포의 세포막 구조를 보여주고 있다. 그림의 가운데가 *E. coli* 세포의 세포막이며 이를 중심으로 아래쪽은 세포의 안쪽, 그리고 위쪽은 세포의 밖 외부이다. 세포막은 내막(inner membrane)과 외막(outer membrane) 두 겹으로 구성되어 있는데, 내막은 lipoprotein chain과 단백질, 그리고 외막은 lipopolisaccharide(LPS), peptidoglycan, 그리고 periplasm으로 구성되어 있다. LPS는 *E. coli*를 포함한 모든 그람 네가티브 박테리아의 세포 표면 최외각을 형성하는 물질인데, lipid A, inner core, outer core, 그리고 O-antigen으로 구성되어 있으며, 세포막의 선택적 투과를 가능하게 해주는 기

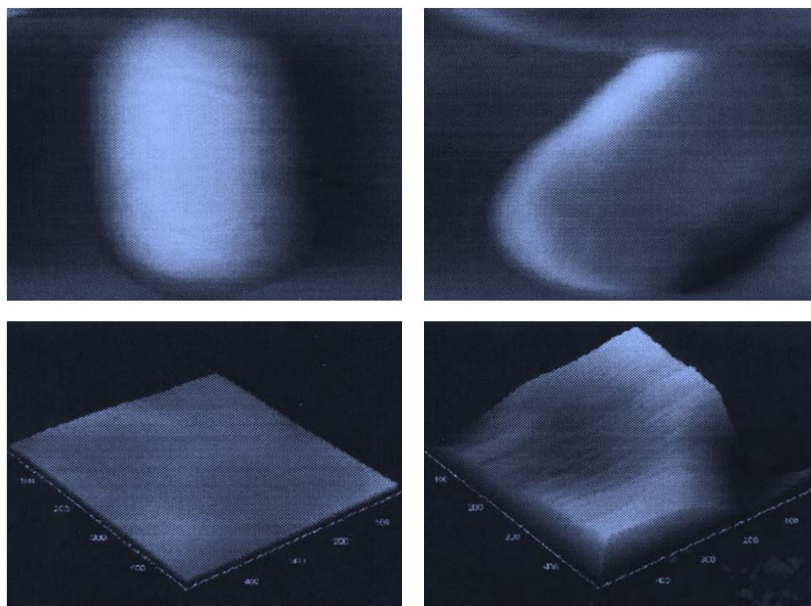


〈그림 2. 대장균(*E. coli*)의 세포막 구조와 히토에 의한 세포막 파괴〉

능성 장벽 역할을 한다. 이 LPS층은 과일의 겉껍질처럼 대장균 세포를 감싸 안고 있으면서, 대장균을 죽일 수 있는 antigen을 포함하여 해롭거나 불필요한 물질이 세포 내로 이동하는 것을 막고 필요한 물질질만 선택적으로 통과시키는 일종의 보호막 역할을 하는 것이다. 반대로 세포 밖으로는 필요 없는 물질만 내어 보낸다. 만약에 이 LPS층이 파손되면 세포막의 선택적 투과 기능은 마비되고, 세포 내외로 무질서하고 과도한 물질이동이 일어난다. 특히 많은 세포 내용물이 세포 밖으로 유출되면서 세포는 생존이 불가능해진다.

이러한 사실과 연관된 한 최근 연구 논문을 살펴보자. 분자생물 연구에 흔히 쓰여 지는 고도기술 중 하나인 Atomic force microscopy

(AFM) 기법을 이용한 연구에서 Liu 등(2004 J of Inorganic Biochemistry 98:68-72)은, 희토 원소의 하나인 La는 *E. coli* (HB101)의 세포막의 구조 특히, LPS 층에 충분한 손상을 주어 세포막의 선택적 투과 기능을 마비시켜 그 대장균의 생존을 불가능하게 한다고 하였다. 이들의 연구에 따르면, 정상적인 *E. coli* 세포에 있어서 LPS층은 Ca과 Mg 이온들이 lipopolysaccharide들을 단단하게 묶는 바인더와 같은 역할을 하여 견고한 세포막 구조를 유지하게 한다. 그러나 희토(La) 이온은 Ca와 Mg 이온을 LPS층에서 축출하고 그 자리를 차지함으로써 LPS층을 구조적으로 변하게 하고, 세포막의 선택적 투과 기능은 마비시켜 결국 *E. coli*는 죽게 된다는 것이다. La 이온이 Ca와 Mg 이온을 축출할 수 있는 것은



〈그림 3〉 전자현미경 사진: 정상적인 *E. coli* 세포와 세포막(왼쪽) 그리고 희토에 의해 파손된 세포와 세포막(오른쪽)

앞에 이야기한 것처럼 **La**의 이온 반경이 이들과 비슷한 반면 입자 영향력은 월등하게 크기 때문에 가능해 지는 것이다. 이런 사실을 좀더 확실하게 하기 위하여 저자들은 **La**에 의해 영향을 받은 **E. coli** 세포와 그 세포막 모습의 전자현미경(SEM) 사진을 제시하였다(그림 3)

그림3의 왼쪽은 정상적인 **E. coli** 세포와 세포막 모습, 그리고 오른쪽은 희토에 노출되어 영향을 받은 세포와 세포막 모습을 보여주고 있다. 정상적인 세포는 마치 포동포동한 누에고치와 같은 원통형 모습이며, 세포막은 얇지만 견고하게 모습인 반면, 오른쪽

사진은 희토의 영향을 받은 세포는 그 내용물이 빠져나가 납작해진 모습이며, 세포막을 보면 스펀지와 같이 부풀은 모습이며 군데군데 손상을 입은 흔적이 보여 지고 있다. 한 가지 항생제를 장기간 지속적으로 사용할 때 세균들이 그 항생제에 대한 저항력을 키우고 내성을 갖게 되는 것은 바로 **LPS** 층의 점진적 변화에 의한 적응에 기인하는 바, 희토는 금속 원소들로서 **LPS** 층 자체를 파괴시키는 만큼, 내성에 대한 염려가 필요 없는 강력한 천연 항생제라 할 수 있을 것이다. 