

## 해양 생물 유래의 항균 펩타이드 및 작용 기작

황보미 · 이준영 · 이동건\*  
경북대학교 자연과학대학 생명과학부

**Antimicrobial Peptides Derived from the Marine Organism(s) and Its Mode of Action. Hwang, Bomi, Juneyoung Lee, and Dong Gun Lee\***. *School of Life Sciences and Biotechnology, College of Natural Sciences, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea* - Recently, marine organisms are emerging as a leading group for identifying and extracting novel bioactive substances. These substances are known to possess a potential regarding not only as a source of pharmaceutical products but also their beneficial effects on humans. Among the substances, antimicrobial peptides (AMPs) specifically have attracted considerable interest for possible use in the development of new antibiotics. AMPs are characterized by relatively short cationic peptides containing the ability to adopt a structure in which cationic or hydrophobic amino acids are spatially scattered. Although a few reports address novel marine organisms-derived AMPs, their antimicrobial mechanism(s) are still remain unknown. In this review, we summarized the peptides previously investigated, such as Pleurocidin, Urechistachykinins, Piscidins and Arenicin-1. These peptides exhibited significant antimicrobial activities against human microbial pathogens without remarkable hemolytic effects against human erythrocytes, and their mode of actions are based on permeabilization of the plasma membrane of the pathogen. Therefore, the study of antimicrobial peptides derived from marine organisms may prove to be useful in the design of future therapeutic antimicrobial drugs.

**Key words:** Antimicrobial peptide, marine organism, antimicrobial mechanism

### 서 론

페니실린이 발견된 이후, 미생물의 감염에 의한 질병으로부터 자유로워지기 위하여 지금까지 수많은 항생제가 발견 및 제시되었으나, 최근 기존의 항생제에 대해 저항성을 가지는 이른바 항생제 내성 균주의 출현은 인류를 위협하는 가장 심각한 문제의 하나로 대두되고 있다[2]. 더욱 심각한 사실은 현재까지 미생물이 항생제에 대한 내성을 획득하게 되는 능력 및 속도가 새로운 항생제 개발의 속도를 훨씬 앞지르고 있다는 것이다. 따라서 항생제 내성 균주는 현재와 같이 감염을 막기 위해 항생 활성을 가지는 화합물질을 사용하는 한 인류가 영원히 해결해야 할 문제로 여겨지고 있다. 이러한 상황에서 기존의 항생제와 다른 작용 기작을 가지는 새로운 항생제의 탐색 및 개발은 필수적이며, 현재 수많은 연구진들에 의하여 신규 항생물질을 찾기 위한 연구가 지금도 끊임없이 진행되고 있다. 생물에서 유래하는 생리활성물질은 생물학적 활성과 의약품으로서의 잠재력을 가진 중요한 후보 물질로서 각광을 받고 있다. 주로 곤충을 포함하는 육상 생물이 생리활성물질을 찾기 위한 중요한 대상으로 연

구되어 왔으며 또한 현재 존재하는 생물 유래 의약품 중 25% 이상이 육상 생물로부터 유래된 것으로 알려져 있다[5]. 이러한 육상 생물 위주의 연구로부터 많은 결과가 있었지만 점차 신규 물질의 발견 빈도는 낮아지고 있고, 치명적인 질병은 여전히 효율적으로 극복되지 못하고 있다. 이로 인해 보다 효율적인 치료법과 강력한 약물 개발을 위한 원천이 더욱 절실한 상황이다. 이러한 실정에 반해 신규 물질 개발에 있어서 또 하나의 중요한 원천이라 할 수 있는 해양의 경우, 지난 약 30년간의 많은 연구가 있었지만 아직 생리활성물질의 새로운 공급원이 될 수 있는 수많은 해양 생물 자원들의 개발이 매우 미흡한 상태이다. 지구 표면적의 70% 이상을 차지하고 있는 해양은 지구상 생물의 80% 이상이 서식할 만큼의 광대한 서식처를 제공하고 있고, 해양 생물은 육상 생물에서는 발견할 수 없는 새로운 물질 및 특이한 기능을 다량 보유하고 있는 것으로 밝혀진 바가 있다[4,13,14,17]. 이러한 연구와 관련된 해양 바이오 공학은 생화학, 의학 및 생태학 등의 여러 학문이 결합된 복합적인 학문으로서 해양 생명체가 가지고 있는 기능과 정보를 통해 인류가 필요로 하는 유용 물질을 생산하여 다양한 파급 효과를 가져오는 고부가 가치 기술이다. 특이한 화학적 구조와 강력한 생리활성을 가지는 해양 생물 유래 천연 물질을 상업적으로 개발한다면 그 결과로 창출되는 경제적 이익은 상당히 막대할 것으로 기대되며 사회 전반의 경제, 산업 등의 동반적인 발전

\*Corresponding author  
Tel: 82-53-950-5373; Fax: 82-53-955-5522.  
E-mail: dglee222@knu.ac.kr

을 가져올 것으로 예상된다. 하지만 해양 유래 펩타이드와 같은 생리활성물질이 그 활용 가능성의 면에서 엄청난 주목을 받고 있음에도 불구하고 그에 대한 연구는 미흡한 실정이다.

**항균 펩타이드 (Antimicrobial peptide)**

**생물 면역에 관여하는 항균 펩타이드**

지구 상의 수많은 생물체는 그들이 처해진 환경으로부터 스스로를 보호할 수 있는 면역 체계를 가지고 있으며, 병원성 미생물에 대하여 항균활성을 가지는 다양한 생리활성물질을 일차 방어 수단으로 생산함으로써 그들 스스로를 보호하고 있다[22]. 이러한 생물체의 선천적 면역체계는 그 동안 인류에게 수많은 항생제를 제공하였고, 앞으로도 항생 물질 뿐만 아니라 다양한 생리활성을 나타내는 물질을 제공할 원천으로 무한한 가능성을 가지고 있다. 지난 30여 년간 이러한 가능성을 토대로 한 많은 연구자들의 노력으로 인해 다양한 생물체로부터 기존의 화합물성 항생제와는 다른 작용 기작을 가진 항균 펩타이드(Antimicrobial peptide, AMP)가 발견되고 분리되었다. 이 항균 펩타이드에 대해서 기존의 화합물성 항생 물질과는 차별화되는 항생제로서의 응용을 위한 다양한 연구가 진행되고 있으며, 이러한 연구와 함께 새로운 항생제로서의 항균 펩타이드에 대한 기대가 점차 높아짐에 따라 기하급수적으로 늘어나고 있는 항생제 내성 균주에 대해 항균활성을 나타내는 신규 항균 펩타이드를 개발하기 위한 시도가 계속 이루어지고 있다. 자연계에서 항균 활성을 나타내는 펩타이드는 세균과 같은 원핵 생물에서 뿐만 아니라 인간을 포함한 다양한 진핵 생물에서도 생산되며, 이들 항균 펩타이드들은 대부분의 병원성 세균과 진균에 대해 넓은 작용 범위를 가지며 일부는 암세포, 바이러스에도 작용하나 정상 동물세포에는 비교적 세포 독성이 낮다는 특징이 있다[6]. 구체적으로, 자연에서 유래한 항균 펩타이드는 약 12~50개 정도의 아미노산으로 이루어져 있으며, 주로 양전하를 띠고 양친화적(amphipathic)인 성질을 가진다[11]. 특

히 양이온성 항균 펩타이드(Cationic antimicrobial peptide; CAP)는 구조적인 특징에 따라 α-나선 구조(α-helix)를 형성하는 펩타이드, 단일 또는 여러 이황화 결합을 포함하는 시스테인들을 포함하는(cysteine-rich) β-병풍 구조(β-sheet)펩타이드, 특정한 아미노산을 포함하는 펩타이드 등과 같이 크게 세 개의 그룹으로 나뉘어진다(Table 1).

**연구가 진행된 해양 생물 유래의 항균 펩타이드**

본 연구진은 항생제 내성 균주를 포함하는 병원성 미생물에 효과적으로 대응할 수 있는 차세대항생제의 모델로서 최근 몇 년간 해양 생물 유래의 항균 펩타이드를 탐색하고 그들 펩타이드의 병원성 미생물에 대한 항균 활성 및 작용 기작을 검토한 바 있다. 구체적으로 도다리(*Pleuronectes americanus*) 유래의 Pleurocidin 펩타이드, 개불(*Urechis unicinctus*) 유래의 Urechistachykinin I, II 펩타이드, 농어(Hybrid striped bass, *Morone saxatilis* × *Morone chrysops*) 유래의 Piscidin 1, 2, 3 펩타이드, 그리고 갯지렁이(*Arenicola marina*) 유래의 Arenicin-1 펩타이드 등이 검토되었다(Table 2). 우선 Pleurocidin 펩타이드는 1997년에 발표된 펩타이드로서 25개의 아미노산으로 이루어져 있으며, α-나선 구조를 가지는 대표적인 양이온성 펩타이드이다[3]. 수많은 연구를 통하여 Pleurocidin 펩타이드가 병원성 미생물에 대하여 강력한 항균 및 항진균 효과를 나타내며 이것은 세포막(cell plasma membrane)을 주요 표적 기관으로 한다고 밝혀졌다. 기존의 L-형 아미노산(L-Pleurocidin)을 D-형 아미노산(D-Pleurocidin)으로 치환한 이성질체 펩타이드와, 부분적으로 Arginine 및 Serine으로 치환된 유사체 펩타이드 또한 설계 및 합성되었는데 이들 신규 펩타이드는 강력한 항균 활성을 유지하는 동시에 기존의 펩타이드가 가지고 있던 세포 독성 또한 상당히 낮아진 것으로 밝혀짐으로써 펩타이드성 항생제로의 개발 가능성이 제시되었다. 또한 이성질체 간의 항균 활성과 관련된 세균 및 진균에 대한 세포 선택성(cell selectivity)의 원인은 종(species)간 세포막의 조성 차이인 것도 규명되었다[8,9,10,18]. 10개의 아미노산으로 이루어진 비

**Table 1. Structural class and antimicrobial activity of antimicrobial peptides [7].**

Peptides	Structures	Sources	Proposed mode of antimicrobial actions
Melittin	α-Helix	Honey bee	Membrane destabilizing
Magainin	α-Helix	Frog	Permeabilizes membrane or lysis
Cecropin A	α-Helix	Silk moth	Membrane destabilizing
LL-37	α-Helix	Human	Bacterial membrane permeabilization; strongly salt antagonized
α/β-Defensins	β-Sheet	Mammals, insects and fungi	Many are strongly salt antagonized; cell membrane and intracellular targets, inhibits macromolecular synthesis
Protegrin	β-Sheet	Human, porcine	Very potent, membrane permeabilization
Polyphemusin	β-Sheet	Horseshoe crab	Very potent, translocates into bacterial cells
Histatin	Histidine rich	Human, primate	Targets mitochondria in fungal cells
Indolicidin	Extended	Porcine	Inhibits DNA/RNA/protein synthesis in bacterial cells (no pore formation) or disrupts structure of fungal cell membrane

**Table 2. Antimicrobial peptides derived from marine organism(s).**

Peptides	Sources	Amino acid sequences
Pleurocidin	<i>Pleuronectes americanus</i>	GWGSFFKKAHVGVGKHAALHTHYL-NH <sub>2</sub>
Urechistachykinin I	<i>Urechis unicinctus</i>	LRQSQFVGSR-NH <sub>2</sub>
Urechistachykinin II		AAGMGFFGAR-NH <sub>2</sub>
Piscidin 1	Hybrid striped bass ( <i>Morone saxatilis</i> × <i>M. chrysops</i> )	FFHHIFRGIVHVGKTIHRLVTG-NH <sub>2</sub>
Piscidin 2		FFHHIFRGIVHVGKTIHKLVTG-NH <sub>2</sub>
Piscidin 3		FIHHIFRGIVHAGRSIGRFLTG-NH <sub>2</sub>
Arenicin-1	<i>Arenicola marina</i>	RWCYAYVVRVGVLRVYRRCW

교적 짧은 서열의 Urechistachykin 펩타이드 역시 세포막을 표적 기관으로 하여 항진균 활성을 가진다는 것이 규명되었으며 현재 이들 펩타이드의 유사체 펩타이드에 대한 연구가 진행 중이다[21]. 잘 알려진 α-나선 구조의 항균 펩타이드인 Piscidin 펩타이드와 관련하여 인체 유해 진균에 대한 항진균 활성 및 작용 기작 또한 검토되었다. 이들 펩타이드는 매우 강력한 항진균 활성을 가지며 이는 많은 항균 펩타이드와 마찬가지로 세포막에 작용함으로써 활성을 나타냄이 밝혀졌다[19,20]. 기존의 α-나선 구조와는 다르게 β-병풍 구조를 가지는 것으로 밝혀졌던 21개의 아미노산으로 이루어진 Arenicin-1의 항진균 기작 또한 검토되었다. 2009년에 발표된 논문에 의하면 이 펩타이드는 세포의 에너지 대사(energy metabolism)에 의존적인 동시에 주변의 염의 존재와는 무관하게 진균의 세포막을 효과적으로 붕괴시킴으로써 항진균 활성을 가지는 것으로 밝혀졌다[16]. 현재 이들 펩타이드에 기초한 유사체(analogue) 펩타이드가 설계되었으며 이들의 생물학적 특성을 규명 중에 있다. 따라서 본 결과로 볼 때 해양 생물 유래의 항균 펩타이드의 새로운 항생제로서의 응용가능성이 매우 높다고 생각된다.

**항균 펩타이드의 항균 작용 기작**

이렇듯 아미노산 서열에 의해 구조가 결정된 다양한 항균 펩타이드를 통해, 항균 펩타이드의 구조는 그들의 항균 활성과 밀접한 관계를 가지는 것으로 알려져 있다. 항균 펩타이드는 여러 다양한 구조에도 불구하고 세포막 혹은 세포막 유사 구조와의 특이적인 결합을 하기에 유리한 양쪽성 형태(amphipathic conformation)를 형성하는 능력을 가진다[15]. 이는 펩타이드가 세포막 지질과 결합하여 이온 투과성 채널 등을 형성함에 따라 세포막의 전위를 변화시키거나 세포막 자체에 막공(pore)을 형성하여 파괴하고, 또 일부는 세포막 내로 들어간 다음 세포 내 기관을 공격하여 세포 기능을 마비시킴으로써 항균 활성을 나타내는 것을 의미한다. 그 동안의 많은 연구를 통해 밝혀진 이러한 항균 펩타이드의 세포막에 대한 작용 기작은 크게 ‘barrel-stave’, ‘carpet’, ‘toroidal-pore’의 세 가지 모델로 구분될 수 있다(Fig. 1). ‘Barrel-stave’ 모델에서는, 나선 구조를 가진 펩타이드가 축적이 되면서 세포막으로 삽입되고 펩타이드의 소수성

(hydrophobic)부분이 지질 이중층의 내부(central lumen)와 결합함으로써 나선형태 펩타이드로 구성된 세포막을 관통하는 원통형 막공이 형성된다. ‘Carpet’ 모델은, 세포막 표면에 축적된 항균 펩타이드의 양전하를 띠는 부분이 세포막의 음이온성 인지질의 머리 부분과 정전기적인 힘을 통하여 결합함으로써 지질 이중층의 표면을 덮는다. 이 경우, 펩타이드의 농도가 높아지면 펩타이드는 계면활성제(detergent)의 역할을 하여 미셀(micelles)을 형성하므로 세포막 전체가 파괴된다. ‘Toroidal-pore’ 모델은, 회전 구조의 펩타이드가 세포막으로 침투하여 지질 단층이 구부러지도록 하여 막공을 형성하게 하는 것으로 물리적인 방법으로 세포막의 기능이 상실된다는 이론이다. 이 모델의 경우에는 지질의 극성 머리 부분이 막공의 내부를 형성하게 된다. 한편, 최근에 지금까지 제시된 기작 이외에도 세포의 다른 기관에 작용하여 활성을 나타내는 항균 펩타이드의 또 다른 작용 기작이 밝혀졌다. Arginine 잔기를 많이 포함하는 펩타이드(Arginine-rich peptide)의 경우 진핵 세포에서 세포막뿐만 아니라 핵막도 통과할 수 있으므로 운반체(delivery agent)로 사용되고 있기도 하며, 표적 미생물에서 이러한 펩타이드는 세포막에 대해 영향을 주지 않고 통과하여 세포 내에서 DNA, RNA, 단백질 혹은 세포벽에 직접 결합하거나 이들의 합성을 저해하기도 하며 효소의 활성을 없애는 등 독특한 작용 기작을 가지고 있다[1]. 하지만 이러한 작용 기작에 의한 항균 활성은 세포막에 직접 작용하는 펩타이드의 항균 활성보다 활성을 나타내는 시간이 길다는 단점을 가지고 있다.

**결 론**

항균 펩타이드는 모든 고등생물에서 병원성 미생물의 감염에 대한 일차 방어 수단으로 체내에 축적되거나 분비되며 그람 음성 세균, 그람 양성 세균뿐만 아니라 원핵 생물, 곰팡이 등에 대하여 항균력을 가지며 일부는 암세포와 바이러스에도 작용하는 특징을 가진다. 다양한 생물체로부터 지금까지 발견된 항균 펩타이드는 구조적으로 α-나선 펩타이드 그룹, β-병풍 펩타이드 그룹, 특정한 아미노산을 포함하는 펩타이드 그룹으로 분류되며, 항균 펩타이드의 구조는 그들의 항균 활성과 밀접한 관계를 가지는 것으로 알려져 있다. 최

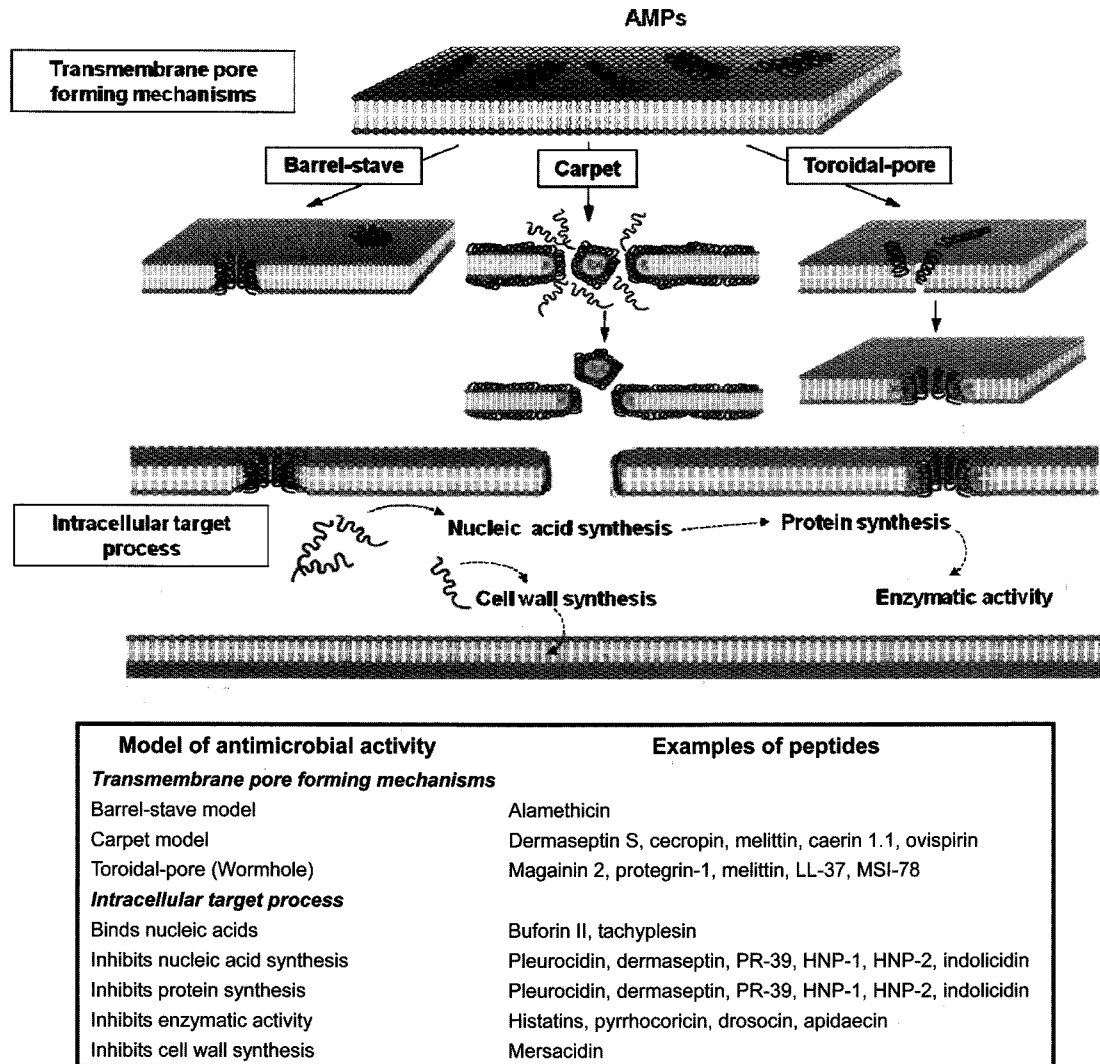


Fig. 1. Membrane and intracellular models of antimicrobial peptides [1, 7].

근 들어 기하급수적으로 증가하고 있는 항생제에 내성을 가지는 균주를 퇴치할 수 있는 새로운 작용 기작을 가지는 항생제의 개발이 시급해지면서 새로운 항생제의 후보 물질로서 자연계의 생물체로부터 분리된 항생 펩타이드가 제시되고 있다. 생물이 서식하는 자연계 중 지구상 생물의 80% 이상이 서식하고 있는 해양에는 육상 생물과는 달리 새로운 물질 및 기능을 보유하고 있는 해양 생물이 매우 다양하게 서식하고 있다. 특히 삼면이 바다인 대한민국이 가지는 풍부한 해양 생물 자원의 다양성의 가치는 매우 높게 평가되고 있다. 이러한 관점에서 해양 생물에서 유래된 새로운 개념의 항생제인 항균 펩타이드에 대한 관심이 높아지고 있으며, 현재 사용되고 있는 화합물성 항생제와는 다른 작용 기작을 통하여 항생제의 약점인 항생제 내성 균주에 대한 문제를 해결할 수 있을 것으로 기대된다[12]. 더 나아가 이들 항균 펩타이드는 항생제와 관련된 의약, 식품, 화장품 및 농약 제제 등으로의 산업적 응용 가능성 또한 매우 높다. 그러나 현재

까지 개발된 펩타이드의 대량 생산 문제와 다양한 세포를 대상으로 한 실험에서 많은 종류의 항균 펩타이드가 정상 속주에 대해서도 세포 독성(cytotoxicity)을 나타낸다는 문제가 천연 항생제로의 응용을 제약하는 요인으로 작용하고 있다. 따라서 앞으로 항균 펩타이드의 세포 독성을 최소화하며 항균 활성을 증진시킨 우수한 항균 펩타이드의 개발 및 연구가 더욱 요구된다. 또한 기존의 항균 펩타이드를 이용하여 항균 펩타이드와 세포막 지질과의 상호작용을 증진시킬 수 있는 항균 펩타이드를 설계함으로써, 기존에 알려진 항균 펩타이드의 항균 활성을 높이고 생체 무독성 및 생체친화적인 펩타이드성 항생제를 설계 및 제시할 수 있어야 한다. 이러한 문제를 해결할 수 있다면 항균 펩타이드는 앞으로 기존의 항생제를 대체할 수 있는 우수한 신규 항생 물질로 이용될 수 있을 뿐만 아니라 세균을 비롯한 미생물로 인한 각종 손실과 함께 인간을 다양한 질병으로부터 방어해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 국토해양부 산하 해양극한생물 분자유전체 연구단의 사업지원에 의하여 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

## REFERENCES

1. Brogden, K. A. 2005. Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria?. *Nat. Microbiol. Rev.* **3**: 238-250.
2. Cohen, M. L. 1992. Epidemiology of drug resistance; implications for a post-antimicrobial era. *Science* **257**: 1050-1055.
3. Cole, A. M., P. Weis, and G. Diamond. 1997. Isolation and characterization of pleurocidin, an antimicrobial peptide in the skin secretions of winter flounder. *J. Biol. Chem.* **272**: 12008-12013.
4. Donia, M. and M. T. Hamann. 2003. Marine natural products and their potential applications as anti-infective agents. *Lancet Infect Dis.* **3**: 338-348.
5. Haefner, B. 2003. Drugs from the deep: marine natural products as drug candidates. *Drug Discov. Today* **8**: 536-544.
6. Hancock, R. E. and G. Diamond. 2000. The role of cationic antimicrobial peptides in innate host defences. *Trends Microbiol.* **8**: 402-410.
7. Jenssen, H., P. Hamill, and R. E. Hancock. 2006. Peptide antimicrobial agents. *Clin. Microbiol. Rev.* **19**: 491-511.
8. Jung, H. J., Y. Park, W. S. Sung, B. K. Suh, J. Lee, K. -S. Hahm, and D. G. Lee. 2007. Fungicidal effect of pleurocidin by membrane-active mechanism and design of enantiomeric analogue for proteolytic resistance. *Biochim. Biophys. Acta* **1768**: 1400-1405.
9. Lee, J. and D. G. Lee. 2008. Structure-antimicrobial activity relationship between pleurocidin and its enantiomer, *Exp. Mol. Med.* **40**: 370-376.
10. Lee, J., C. Park, S. C. Park, E. R. Woo, Y. Park, K. -S. Hahm, and D. G. Lee. 2009. Cell selectivity-membrane phospholipids relationship of the antimicrobial effects shown by pleurocidin enantiomeric peptides, *J. Pept. Sci.* **15**: 601-606.
11. Li, Y. 2009. The role of antimicrobial peptides in cardiovascular physiology and disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **390**: 363-367.
12. Matsuzaki, M. 2009. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides, *Biochim. Biophys. Acta.* **1788**: 1687-1692.
13. McCarthy, P. J. and S. A. Pomponi. 2004. A search for new pharmaceutical drugs from marine organisms. *Marine. Biomed. Res.* 1-2.
14. Newman, D. J. and G. M. Cragg. 2004. Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials. *J. Nat. Prod.* **67**: 1216-1238.
15. Nijnik, A. and R. E. Hancock. 2009. Host defence peptides: antimicrobial and immunomodulatory activity and potential applications for tackling antibiotic-resistant infections, *Emerging Health Treats J.* **2**: e1.
16. Park, C. and D. G. Lee. 2009. Fungicidal effect of antimicrobial peptide arenicin-1, *Biochim. Biophys. Acta* **1788**: 1790-1796.
17. Stach, J. E. M., L. A. Maldonado, A. C. Ward, M. Goodfellow, and A. T. Bull. 2003. New primers for the class Actinobacteria: application to marine and terrestrial environments. *Environ. Microbiol.* **5**: 828-841.
18. Sung, W. S. and D. G. Lee. 2008. Pleurocidin-derived antifungal peptides with selective membrane-disruption effect, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **369**: 858-861.
19. Sung, W. S., J. Lee, and D. G. Lee. 2008. Fungicidal effect and the mode of action of piscidin 2 derived from hybrid striped bass, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **371**: 551-555.
20. Sung, W. S., J. Lee, and D. G. Lee. 2008. Fungicidal effect of piscidin on *Candida albicans*: pore formation in lipid vesicles and activity in fungal membranes, *Biol. Pharm. Bull.* **31**: 1006-1910.
21. Sung, W. S., S. H. Park, and D. G. Lee. 2008. Antimicrobial effect and membrane-active mechanism of urechistachykinins, neuropeptides derived from *Urechis unicinctus*, *FEBS Lett.* **582**: 2463-2466.
22. Zasloff, M. 2002. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* **415**: 389-395.

(Received Feb. 27, 2010/Accepted March 13, 2010)