

항생펩타이드의 기능과 적용분야

이종국 · Ramamourthy Gopal · 박윤경*·†

조선대학교 단백질소재연구센터, *조선대학교 자연과학대학 생명공학과
(2011년 3월 12일 접수)

The Function and Application of Antibiotic Peptides

Jong-Kook Lee, Ramamourthy Gopal, and Yoonkyung Park*·†

Research Center for Proteinaceous Materials (RCPM), Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

*Department of Biotechnology, Chosun University, Gwangju 501-759, Korea

(Received March 12, 2011)

현재, 사람들은 많은 병에 노출되어 있다. 산업화의 빠른 변화는 생산시설의 자동화, 정보·통신 산업기술의 발달로 삶의 질이 향상되었으나, 신체활동의 감소와 환경오염으로 인해 환경적 스트레스와 병원균 감염 반응에 대한 인간의 면역체계가 약화되었다. 아울러 현재 약물의 오·남용으로 다제약물내성을 갖는 미생물들(multidrug-resistant microbes)과 암세포(tumor)의 출현으로 인해 새로운 항생제 개발이 시급하다. 그들 중 하나가 항생 펩타이드(antibiotic peptide)로 기존 약물과 비교하면 약물저항성이 거의 일어나지 않는다. 여러 가지 항생활성을 가지는 펩타이드들은 다양한 생명체로부터 동정되고 있다. 이 논문은 항생 펩타이드들의 활성과 적용분야에 대해 논하려 한다.

Currently, people are exposed to many harmful diseases. Therefore, there are many schemes, such as automation of productive facilities, development of information and communication technology, enhanced the quality of human life and wealth. However, these processes lead to weakened immune system. Thus, people are more vulnerable to infections from pathogens and environmental stress. Misuse and abuse of drugs resulted in the rapid emergence of multidrug-resistant microbes and tumors, therefore, to find new antibiotics are urgently needed. One of them is a peptide-antibiotic, that is not or less occurred a drug-resistance, comparing to conventional drugs. Peptides with various antibiotic activities have been identified from life organisms. The present review provides an overview of activities and application of peptide antibiotics.

Keywords: disease, immune system, multidrug-resistant microbes, conventional drugs, peptides

1. 서 론

경제성장으로 인한 신체활동의 감소는 면역력의 저하를 초래하였고, 그로 인해 우리 몸은 박테리아, 곰팡이, 기생충 등과 같은 미생물 감염으로부터 각종 질병의 위험에 노출되어 있으며[1], 또한 환경오염에 의한 대기권의 불안정화로 강한 자외선(Ultra Violet : UV)에 의해 피부 손상이 유발되고 있다[2]. 현재 전 세계적으로 질병 예방과 치료를 위해 다양한 약물을 사용하고 있지만, 약물의 오·남용은 병원균의 저항성을 증가시키는 결과를 초래 했다. 특히, “superbugs”로 일컬어지는 VRE (vancomycin resistant enterococci), MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)와 MDRP (multidrug-resistant pathogens)의 증가는 현재 전 세계적인 관심의 대상이다[3,4]. 이러한 저항성 균주는 수술용 도구에 부착되어 biofilm을 형성하기도 하는데 외과/내과적인 수술시 2차 감염으로 이어질 수 있어 심각한 문제가 되고 있다[5,6]. 또한 신체의 저항성의 감소, 환경 및 식습관적인 요인 등으로 정상 세포가 암세포(tumor cell)로 변형되는데, 다양한 화학적/물리적

치료를 병행하고 있지만 암으로 인한 사망률은 전 세계적으로 매년 증가하고 있는 추세이다[7,8]. 그래서 최소의 양을 사용하여 최대의 효과를 얻기 위해 전 세계 많은 연구자들로부터 지속적인 항생제 개발이 진행되고 있지만, 다제약물 내성을 가지는 미생물과 암세포의 증가로 인해 새로운 대체 약물의 개발이 시급한 실정이다. 생명체 항생성을 유지시켜 주는 물질 중, 두개 이상의 아미노산의 의해 형성된 펩타이드(peptide)는 호르몬 조절, 신호전달, 항균/항진균 작용, 또는 항암작용의 효과 등으로 생리활성에 중요한 물질로 알려져 있다. 이러한 항생 펩타이드는 다양한 생명체에서 분리되고, 항균, 항진균, 호르몬조절, 항염증 활성을 가지고 있어, 생리활성과 스트레스 극복, 생체방어 등의(Table 1) 분야에서 활발한 연구가 이루어지고 있고, 이에 기존 약물의 대체제로서 여겨진다. 또한, 다양한 분야에서 이들의 적용과 가능성에 대해 많은 연구들이 이루어지고 있다(Figure 1).

2. 본 론

2.1. 항균 펩타이드(Antimicrobial Peptides)

현재 전 세계적으로 병원에서 심각한 문제로 대두되는 것들 중 하

† 교신저자(e-mail: y_k_park@chosun.ac.kr)

Table 1. The Peptides Show Sequence, Characterization, Activity and Mechanism

Peptides	Sequence	Characterization	Activity	Mechanism	Reference
Melittin	GIGAVLKVLTTGLPALISWIKRKRQQ	<ul style="list-style-type: none"> • Extraction of European honey bee <i>Apis mellifera</i> • Hydrophobic, net charge of +6 (pH 7.4) • It is monomeric at low concentration (μM) and forms a tetramer at high concentration (μM) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicrobial activity • Hemolysis and cytotoxicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Unstructured in solution, but in the presence of membranes : α-helix • Amphipathic structure • Disrupts to cell membranes (toroidal pores) • Induced apoptotic cell death and NF-κB inactivation 	[21-24]
Magainin-2	GIGKFLHSKAKKFGKAFVGEIMNS	<ul style="list-style-type: none"> • Skin of the African clawed frog <i>Xenopus leavis</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicrobial activity • Lower cytotoxicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Electrostatic interaction to microorganism • Hydrophobic and amphipathic α-helical structure • Formation of toroidal pore 	[25-29]
Temporins	FLPLIASLLSKLL	<ul style="list-style-type: none"> • Identified in the skins of the European frogs <i>R. esculenta</i> and <i>R. temporaria</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Active mainly against Gram-positive bacteria, <i>Candia</i> and some human tumor cell line • Not toxic to hRBCs • Cancer activity • Endotoxin neutralization activity 	<ul style="list-style-type: none"> • Formation of transmembrane pores rather than causing a detergent-like disruption of the cell membr • Hydrophobic and α-helical 	[30-35]
P18	KWKLFKIPKFLHLAAAKK KKF	<ul style="list-style-type: none"> • Hybrid peptide • Amphiphilic α-helical structure 	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-microbial and Anti-cancer activity 	<ul style="list-style-type: none"> • α-helical structure and amphiphilic • Electrostatic interaction to melanoma cell membrane • Rupture in cell membrane 	[40-44]
L-2	HARIKPTFRRLKWKYKGF W	<ul style="list-style-type: none"> • Substitution of amino acid in LALF₃₂₋₅₁ peptide (A to Y) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastic • Reduction of tumor growth compared 	<ul style="list-style-type: none"> • Cell penetration (CP) reduction on the expression of three genes in the Glycolysis pathway (PDGK1, PGM and ENO1) • Decrease in the transcription of genes related to protein biosynthesis (EEF1G, EEF1A1 and RPS6) • Cell cycle arrest-inducing apoptosis 	[45,46]
KSL	KKVVFVKVFK	<ul style="list-style-type: none"> • Designed peptide 	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicrobial and <i>Candida albicans</i> • No hemolytic activity • Biofilm activity 	<ul style="list-style-type: none"> • α-helical structure 	[50,51]
LL-37	LLGDFRKSKEKIGKEFKRIVQRIKDFLRNLPRTES	<ul style="list-style-type: none"> • Found at human mucosal surfaces • Cationic, amphipathic host defense peptide (released by proteinase3 proteolytic processing of the C-terminal domain of the cathelicidin) • Positively charged molecule (+6 at pH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antimicrobial activity and lower hemolysis and cytotoxicity • Lipopolysaccharid (LPS) and Lipoteichoicacid (LTA) neutralizing activity • Inhibition of bacterial biofilms • Anti-infective and immunomodulatory activity • Induced apoptosis of cytotoxic T lymphocytes (CTL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Aqueous solution is relatively disordered, but can switch to an α-helical structure contact with the bacterial wall • Membrane disruption and insertion into the bacteria membrane 	[52-54]
Tripeptide complex	GHK	<ul style="list-style-type: none"> • Synthetic peptide 	<ul style="list-style-type: none"> • Effectors on collagen stimulation 	<ul style="list-style-type: none"> • Complexes with copper 	[69]

나기 항생제 내성균(슈퍼박테리아)의 출현이다. 기존 항생제들에 대한 내성은 약물의 과용과 항생제의 작용기작에 의한 빠른 내성 출현에 기인한다[9]. 최후의 보류로 알려진 항생제 중의 하나인 반코마이신(vancomycin)에 대한 내성균주(vancomycin-resistant *S. aureus* : VRSA)가 출현 했다고 보고된 것처럼 심각한 문제로 인식되어진다[10-13]. 항균 펩타이드는 기존 항생제와는 달리 주로 미생물의 세포막에 아주 빠르게 작용하여 활성을 보이므로 내성 출현의 빈도가 매우 낮고 다

양한 병원성 균에서 활성을 보인다. 그리고 세포독성이 거의 없어 항 후 항생제 대체제로 인식되고 있으며 현재 활발한 연구가 진행되고 있다[14-16]. 항균 펩타이드는 Lysine과 Arginine에 의해 양이온 전하를 띠고 있는데, 그로 인해 음전하를 띠고 있는 미생물의 생체막에 잘 부착되어 여러 소수성 잔기를 가지는 아미노산에 의해 세포막의 불안정을 유도한다. 항균 펩타이드는 거의 모든 생명체에서 존재하는 생체 방어 물질로 60개 미만의 아미노산으로 이루어져 있다. 이들은 α -

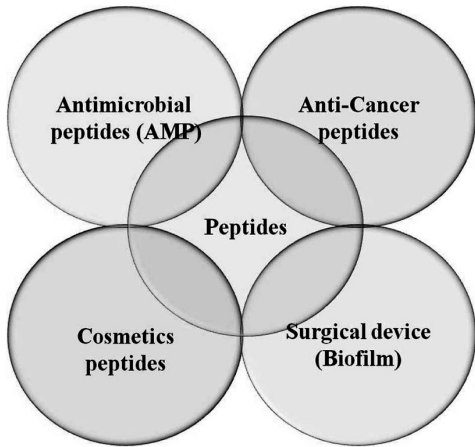


Figure 1. The application of peptides.

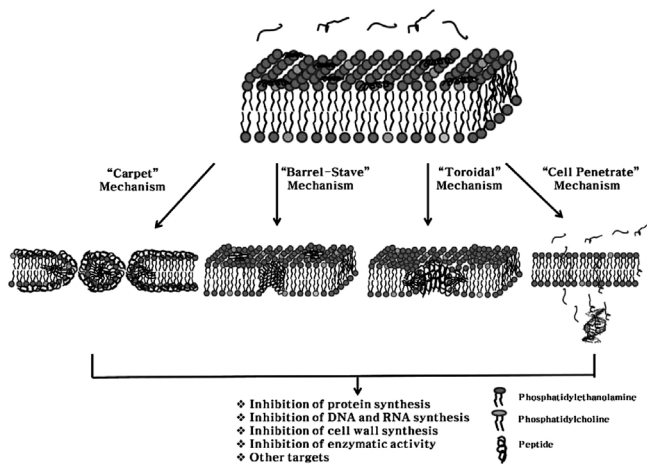


Figure 2. Action and mechanism of antimicrobial peptides (AMPs) against bacteria cell membrane.

helical, β -sheet과 random-coil의 2차 구조(secondary structure)를 가지고 있고 주로 양쪽친매성(amphipaticity)의 특성을 갖는다. 정확한 작용 기작은 아직 알려지지 않지만 일반적으로 “carpet”, “barrel-stave”, “toroidal pore” mechanism 등에 의해 박테리아 세포막에 손상을 주거나 직·간접적으로 세포막을 투과하여 세포내부에서 DNA 또는 RNA에 결합함으로써 protein 생합성을 저해하거나, protein 등에 결합하여 미생물의 증식을 저해하거나 사멸을 유도한다(Figure 2)[17-20]. 현재 많이 연구된 펩타이드로 Melittin, Magainin-2, Temporin 등이 있다. Melittin은 European honey bee *Apis mellifera*로부터 분리되었고 강한 항균활성과 용혈작용을 동시에 갖는 펩타이드이며, 항균 펩타이드의 항균활성과 세포독성 작용기작에 대한 많은 연구가 이루어진 대표적 펩타이드이다. Melittin은 26개의 아미노산 잔기로 이루어져 있고, 수용성 상태에서 농도와 염(salt) 의존 α -helical 구조를 가지고 펩타이드 네개로 이루어진 tetramer를 형성한다. 1986~91까지 미생물 세포막에서 barrel-stave pore 형성하는 것으로 알려졌으나, 2001년 Yang *et al.*에 의해 곰팡이 세포막에서 magainin과 유사한 toroidal pore 형성하는 것으로 재규명 되었고 2003년 Shai *et al.*에 의해 박테리아에서 carpet-like mechanism과 같은 막 파괴 활성을 갖는다고 보고되었다 [21,22]. Leusine, Isoleusine의 소수성잔기를 Alanine로 치환하여 박테리아에 대한 활성은 유지하지만 hRBC에 대한 용혈작용을 현저히 감

소시켜 세포 독성을 줄일 수 있는 방법이 제시되기도 하였다[23]. 또한 melittin는 전립선 암세포에 NF- κ B의 비활성화로 암세포의 자연사(apoptosis)를 유도시키기도 한다[24]. Magainin-2은 1987년 미국의 Michael Zasloff에 의해 African clawed frog *Xenopus laevis*의 피부에서 분리된 23개의 아미노산(GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS)으로 이루어진 펩타이드로 양쪽친매성 α -helical 구조이며, 세포막에 작용하여 toroidal pore를 형성한다[25,26]. 이 펩타이드의 낮은 hydrophobicity는 동물세포에 대해 낮은 세포독성을 나타내고 bacteria, fungi 등에는 강한 항균작용을 한다[27]. 또한 많은 연구자에 의해 아미노산 치환 등의 기술로 여러 유사체 펩타이드들이 만들어졌는데, 그 중 대표적으로 Pexiganan(또는 MSI-78으로 불림) 펩타이드가 있다[28]. 이 펩타이드는 현재 당뇨병 환자의 발의 궤양(ulcer)에 바르는 topical cream으로 임상 3상에서 좋은 결과가 보고되었다[29]. Temporin 펩타이드(FLPLIASLLSKLL)는 개구리의 피부 표면에서 cDNA cloning기술에 의해 동정된 펩타이드로 평균 10-14의 아미노산 잔기를 가지는 유사 펩타이드들로 이루어져 있다. 이 펩타이드는 α -helical 구조로 Gram-positive bacteria의 *S. aureus*와 *Enterococcus faecium*에 강한 항균활성을 보이며, 박테리아 사멸에 있어 transmembrane pores를 형성 후 detergent와 유사하게 세포막을 파괴시킨다. 그 중 Temporins A (FLPLIGRVLVSGIL), B (LLPIVGNLLKSL), L (FVQWFSKFLGRIL) 펩타이드의 경우 최근 Temporin L과 Temporin A 또는 B와 함께 처리하여 LPS(Lipopolysaccharide)가 포함된 그람 음성 박테리아에 항균활성 상승효과를 확인하였다. Temporin L 펩타이드는 음전하를 띠는 LPS에 정전기적 상호작용(electrostatic interaction)에 의해 결합하여 Temporin A 또는 B 펩타이드가 세포 외부막을 통과하여 세포질에 위치할 수 있도록 돕는다. 그리고 생체 내 *in vivo* 실험에서 Temporin L 펩타이드는 LPS-detoxification 활성이 있는데 LPS에 의해 유도되는 macrophage 세포의 TNF- α 분비를 억제시켜 septic shock 유발에 의한 죽음을 제한했다[30-35]. 이러한 펩타이드들은 생체 기능에 영향을 미치지 않으며, 다양한 병원성 균에 대해 높은 활성을 가지므로 향후 항생제 대체제로 이용될 수 있을 것이다.

2.2. 항암 펩타이드(Anti-cancer Peptides)

우리나라의 경우 6만명 이상, 미국의 경우 50만명 이상이 일년에 암으로 사망하는데, 5~10%가 유전자의 변화에 의해 일어나며, 90~95%는 환경(environment)과 생활습관(lifestyle)에 의해 일어난다고 보고된바 있다[36]. 생활습관 및 환경적인 요인으로 흡연(25%), 식습관(30~35%), 감염(15~20%), 또는 스트레스, 방사선, 신체활동의 저하 등에 의해 유발된다[37-39]. 암환자에 대한 항암제(anti-cancer drug)의 지속적인 사용은 정상세포 손상에서 오는 부작용 및 약물 저항성을 유발하는데 anti-cancer peptide는 이에 대처할 수 약물이라 생각되며, 그 중 몇 가지를 소개하고자 한다. P18 hybrids peptide는 Magainin 2의 카르복실 말단과 Cecropin A의 아미노 말단 부분을 연결하여 설계된 합성 펩타이드로 helix-to-helix 구조를 형성한다. 이 펩타이드는 cancer세포에 높은 활성을 보이는 반면, 정상세포에 있어 낮은 세포독성을 나타낸다. 특히 악성흑색 종양세포 A375의 세포막에 정전기적 상호작용을 하여 세포막 내부로 유입되고, 이후 세포를 팽창 시키거나 터지게 하여 괴사(necrosis)를 유도한다[40-42]. 그리고 human leukemia K562 세포막의 전위를 탈분극 시키고, 막 파괴에 의해서 세포내부로 펩타이드가 투과되어 암세포의 괴사를 유도한다[43]. CAMEL 펩타이드 또한 Cecropine의 1-7번째와 Melittin의 2-9번째 아미노산을 연결하여 설계된 펩타이드로 적혈구에서 용혈작용이 일으키지 않으며,

melanoma 세포인 B16-F10에서 mitochondria의 팽창을 유도하고 cytochrom c 유리화로 caspase 3 활성을 방해한다. 그래서 ATP 양이 감소되어 melanoma세포를 괴사시킨다[44]. L-2펩타이드는 참게(Horseshoe crabs)에서 분리된 Limulus anti-LPS factor (LALF32-51)의 33번 alanine을 tyrosine으로 치환한 펩타이드이며 혈액응혈과 endotoxin에 의한 septic shock을 막아줄 뿐만 아니라[45] 종양생성 억제에 있어 glycolysis pathway에 관련된 3개의 유전자인 PDGK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase), PGM (Phosphoglycerate mutase), ENO1 (alpha-enolase) 발현을 감소 및 억제시켜 cell cycle arrest와 apoptosis를 유도하며, 또한 EEF1G (Elongation factor 1-gamma), EEF1A1 (Elongation factor 1-alpha 1), RPS6 (ribosomal protein S6)과 같은 단백질 생합성 유전자의 전사를 감소시킨다고 보고되었다[46]. 이 같은 anti-cancer peptides는 tumor cell을 선택적으로 사멸시키는 활성을 보이므로 향후 항암제도의 개발이 기대된다.

2.3. 수술용 도구(Surgical Device - Biofilm)

Costerton *et al.*은 다양한 만성적인 병에서 biofilm 형성과 박테리아 성장에 있어 15% 'floaters', 85% 'slime'로 형성이 되어 만성 또는 급성의 질병을 유발한다. Biofilm은 박테리아가 스스로 polysaccharide, protein, DNA를 분비하여 형성된 중합체(extracellular polymeric substance : EPS)로 현대 감염 질병에서 중요한 문제점으로 인식되고 많은 관심이 집중되고 있다[47]. 특히 중이염(Otitis media), 전립선염(prostatitis), 낭포성섬유증(Cystic fibrosis), 플라크(dental plaque) 등에서 주로 나타난다. 또한 수술용 도구(catheters, stents 등)에서의 biofilm형성은 대부분 만성 감염의 원인이 된다. 미국을 기준으로 매년 17만 명의 새로운 biofilm 감염자가 생겨나고, 매년 55만 명이 사망에 이르는데, 항생제의 치료에도 불구하고 감염은 계속해서 증가하고 있다[47]. 또한 biofilm 형성은 부유 박테리아 비해 항생제(antibiotic) 처리시 최소저해농도(minimal inhibitory concentration : MIC)가 100~1000배 이상 증가한다고 보고되고 있다[48,49].

보고에 의하면 KSL decapeptide (KKVVFVKVFK)는 낮은 농도에서 그람 음성과 그람 양성(Gram-negative and Gram-positive) 박테리아와 *Candida albicans*에 강한 항균 작용을 하며, 높은 농도에서 용혈 작용이 일어나지 않는다[50]. KSL decapeptide는 입안의 biofilm 성장 억제 조절을 하며, 충치와 치주염을 감소시킨다고 최근 보고되었다. 또한 씹는 껌(chewing gum)안에 5~20 mg/1 g을 넣어 *in vitro*와 *in vivo* 상에서 분비 정도를 20 min간 확인한 결과 80%정도 분비되는 것을 확인하였고, *S. mutans*에 의해 biofilm 형성 후 치주염을 일으키는 것을 강하게 억제시켰다[51]. 뿐만 아니라 인간의 몸에 존재하는 양이온과 양쪽친매성을 갖는 LL-37 펩타이드는 proteinase 3에 의해 Cathelicidin에 C-terminal부분이 잘려진 것으로 37개의 아미노산을 구성하며, 세포막에 결합하여 α -helical 구조를 형성한다[52,53]. LL-37은 항균 활성 외에 여러 가지의 기능에 관여하는 것으로 알려져 있고, 정상시 사람의 몸에서 2~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 정도 분비되지만 cystic fibrosis (CF)와 같은 만성적인 염증시 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이상이 분비된다고 보고되었다. 그리고 Gram-negative의 lipopolysaccharide (LPS)와 Gram-positive의 lipoteichoic acid (LTA)에 neutralizing 활성을 보인다[53,54]. 또한 박테리아 표면활성에 관여하는 type IV pilus 유전자 발현 억제, 세포 신호(quorum-sensing systems : QS)와 관련하는 Las와 Rhl systems의 합성억제에 관여하여 biofilm 생성 억제기능을 갖는다[54].

수술용 도구나 임플란트에 biofilm생성이나 미생물의 번식을 막기 위해 항생 물질을 코팅하거나 도포하는 기술들이 연구되어지고 있다.

Willcox *et al.*은 콘택트렌즈에 합성 펩타이드인 melimine을 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide를 이용하여 부착시키므로 항균활성을 보일 뿐만 아니라, autoclave 후에도 활성이 유지됨을 보고 하였다[55]. LL-37의 경우 titanium surface에 코팅함으로써 *E. coli*에 대해 항균활성을 보였다[56]. 그러나 일반적으로 펩타이드가 부착되거나 코팅될 경우 soluble상태의 펩타이드보다 항균활성이 현저히 떨어지는데[57], 이는 향후 보완되어야 할 부분이며 세척, 건조 등의 보관 사용에 있어 활성의 유지에 관한 많은 연구가 필요할 것이다.

2.4. 화장품용 펩타이드(Cosmetics Peptides)

최근 환경오염에 의한 대기권의 불안정화는 피부에 직접적인 자외선(UV : ultra violet) 노출의 증가로 피부의 손상을 일으킨다. UV는 UVB와 UVA로 나눌 수 있다. UVB (280~320 nm)는 아주 빠르게 피부에 손상을 주는 것으로 활성산소 종(ROS : reactive oxygen species) 생성을 일으켜 melanin, melanogenic 전구체인 photo-oxidation, polymerization배출로 몇 시간 내에 피부를 검게 만든다[58,59]. 또한 피부의 pre-existing melanin과 melanin사이에서 빠른 산화를 유발하기도 한다[59]. UVA (320~400 nm)는 UVB에 비해 햇빛에 피부색이 변하는 것을 지연시켜주는 안전성을 가진다. Melanocyte는 피부아래의 fibroblasts와 표피의 keratinocyte가 포함되며, UV의 다른 파장에 의한 피부의 손상 및 피부색 조절에 관여한다[60,61]. UVB와 UVA를 포함하는 solar-simulated radiation (SSR)은 melanin 생산의 증가에 있어 중요한 melanocyte-specific marker (tyrosinase, tyrosinase-related protein 1, MITF) 발현을 자극한다[61]. 그래서 햇빛에 오랜 노출로 UVB에 의한 피부 암, 피부의 빠른 노화 등의 손상을 예방하거나 피부의 안전성 및 피부효소 활성 증진의 목적으로 UV 차단제를 사용한다[62]. 한편, UVB에 의한 free radical의 생성은 피부 노화를 증가시키는데 이 활성 산소를 없애기 위해 항산화 효소들과 구리와 같은 보조인자들이 요구된다. 구리는 피부 활성 증가에 관여하는데 콜라겐과 elastase 생성에 아주 중요한 효소인 lysyl oxidase의 활성을 증가시킨다. Tripeptide complex (glycyl-L-histidyl-L-lysine : GHK)는 구리와 강하게 부착되어 세포내부로 운송하거나 콜라겐 자극 등의 효과를 갖는 것으로 피부의 밀도와 탄력을 유지시켜준다[63]. 향후 GHK와 유사한 기능을 갖는 펩타이드 사용은 UVB에 의한 피부의 손상 및 피부 암 그리고 피부 노화 등을 예방할 수 있을 것이다[64-69]. Argireline은 디자인 프로 그래프에 의해 설계된 hexapeptide (Ac-EEMQRR-NH₂)로 항주름(antiwrinkle) 활성을 가진다고 보고되었다[70]. 이 펩타이드는 Botulinum neurotoxin과 같은 neurotransmitter의 방출을 저해하는 작용기작을 가지나 세포 독성이 거의 보이지 않는다. 또한, argireline을 10% 포함한 oil/water 에멀전을 피부에 도포한 30일 처리한 결과 30% 이상의 주름의 깊이가 줄었다. 이로써 화장품에 이 펩타이드의 사용 가능성을 보여 주었다. 이외에 현재까지 식물, 태반, 모유 등에서 항산화 활성을 가지는 펩타이드들이 많이 동정되었고 이들은 식품이나 화장품 첨가제로써 기대되어진다[71-73].

3. 맺음말

항생제의 오·남용으로 인해 박테리아, 곰팡이, 기생충, 그리고 암 세포에 이르기까지 지속적으로 저항성은 증가하고 있다. 전 세계의 많은 과학자들은 지속적인 연구를 통해 신체 적용시 대사 및 방어 체계 등에 크게 영향을 미치지 않는 것 중 하나로 펩타이드를 발견하였고, 현재 다양한 펩타이드를 이용한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이

러한 연구들을 바탕으로 생체기능에 영향을 미치지 않으며, 다양한 병원성 균과 종양 세포에 강한 활성을 갖는 peptide는 항생제를 대체할 수 있는 최고의 후보 물질이라 여겨지며, 수술용 도구에 병원성 균으로부터의 biofilm 형성을 억제하는 펩타이드의 사용은 이차감염 예방에 있어 기존 항생제보다 더 효과적이라 생각된다. 또한 UV에 의한 피부 손상 및 피부 노화 등을 예방할 수 있을 것이라 여겨진다. 더 나아가 항생·항암제 대체제, biofilm 생성 억제제, 화장품, 선크림 등의 개발에 다양한 펩타이드들이 적용 가능할 것이라 여겨진다.

감 사

이 연구는 교육과학기술부와 연구재단의 2010년 지역혁신인력양성 사업으로 진행되었음.

참 고 문 헌

- P. C. Oyston, M. A. Fox, S. J. Richards, and G. C. Clark, *Journal of Medical Microbiology*, **58**, 977 (2009).
- T. Tadokoro, Y. Yamaguchi, J. Batzer *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, **124**, 1326 (2005).
- B. M. Peters, M. E. Shirtliff, and M. A. Jabra-Rizk, *PLoS pathog.*, **6** (2010).
- C. H. Rhee and G. J. Woo, *J. Food Prot.*, **73**, 2285 (2010).
- National institutes of health. Minutes of the national advisory dental and craniofacial research council-153rd meeting. Available at: www.nidcr.nih.gov/AboutNIDCR/council_and_committees/NADCRC/minutes/Minutes_53.htm. Accessed (2007).
- J. W. Costerton and P. DeMeo, *Plast. Reconstr. Surg.*, **1**, 36 (2011).
- F. Bray and B. Møller, *Nat. Rev. Cancer*, **6**, 63 (2006).
- P. Anand, A. B. Kunnumakkara, C. Sundaram, K. B. Harikumar, S. T. Tharakan, O. S. Lai, B. Sung, and B. B. Aggarwal, *Pharm. Res.*, **25**, 2097 (2008).
- A. H. Salem, W. F. Elkhatib, and A. M. Noreddin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **63**, 73 (2011).
- V. F. Mariievs'kyi, IuV. Poliachenko, A. H. Salmanov, I. V. Shpak, and S. I. Doan, *Klin Khir.*, **9**, 31 (2010).
- I. K. Neonakis, D. A. Spandidos, and E. Petinaki, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **37**, 102 (2011).
- R. E. Hancock, *Lancet*, **349**, 418 (1997).
- Y. Shai, *Biopolymers*, **66**, 236 (2002).
- Y. Huang, J. Huang, and Y. Chen, *Protein Cell*, **1**, 143 (2010).
- A. Brogden Kim, *Nat. Rev. Microbiol.*, **3**, 238 (2005).
- N. M. Manuel, R. Ferre, and M. A. Castanho, *Nat. Rev. Microbiol.*, **7**, 245 (2009).
- K. A. Brogden, *Nat. Rev. Microbiol.*, **3**, 238 (2005).
- N. MeloM, R. Ferre, and M. A. Castanho, *Nat. Rev. Microbiol.*, **7**, 245 (2009).
- Y. Huang, J. Huang, and Y. Chen, *Protein Cell*, **1**, 143 (2010).
- C. William, Wimley, and K. Hristova, *J. Membrane Biol.*, **239**, 27 (2011).
- H. Raghuraman and A. Chattopadhyay, *Biosci. Rep.*, **27**, 189 (2007).
- K. Hall, T. H. Lee, and M. I. Aguilar, *J. Mol. Recognit.*, **24**, 108 (2011).
- B. K. Pandey, A. Ahmad, N. Asthana, S. Azmi, R. M. Srivastava, S. Srivastava, R. Verma, A. L. Vishwakarma, and J. K. Ghosh, *Biochemistry*, **49**, 7920 (2010).
- M. H. Park, M. S. Choi, K. W. Oh, D. Y. Yoon, S. B. Han, M. J. Song, and J. T. Hong, *Prostate* (2010).
- M. Zasloff, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **5449** (1987).
- Y. Tamba, H. Ariyama, V. Levadny, and M. Yamazaki, *J. Phys. Chem. B*, **114**, 12018 (2010).
- T. Tachi, R. F. Eband, R. M. Eband, and K. Matsuzaki, *Biochemistry*, **27**, 10723 (2002).
- Y. Ge, D. MacDonald, M. M. Henry, H. I. Hait, K. A. Nelson, B. A. Lipsky, M. A. Zasloff, and K. J. Holroyd, *Diagn Microbiol Infect Dis.*, **35**, 45 (1999).
- L. M. Gottler and A. Ramammorthy, *Biochim Biophys Acta*, **1778**, 1680 (2009).
- A. C. Rinaldi, M. L. Mangoni, A. Rufo, C. Luzi, D. Barra, H. Zhao, P. K. Kinnunen, A. Bozzi, A. Di Giulio, and M. Simmaco, *Biochem. J.*, **386**, 91 (2002).
- J. M. Conlon, J. Kolodziejek, and N. Nowotny, *Biochim Biophys Acta*, **14**, 1 (2004).
- M. L. Mangoni, J. M. Saugar, M. Dellisanti, D. Barra, M. Simmaco, and L. Rivas, *J. Biol. Chem.*, **14**, 984 (2005).
- Y. Rosenfeld, D. Barra, M. Simmaco, Y. Shai, and M. L. Mangoni, *J. Biol. Chem.*, **29**, 28565 (2006).
- M. L. Mangoni and Y. Shai, *Biochimical et Biophysica Acta*, **1788**, 1610 (2009).
- R. Capparelli, A. Romanelli, M. Iannaccone, N. Nocerino, R. Ripa, S. Pensato, C. Pedone, and D. Iannelli, *PLoS One*, **28**, 7191 (2009).
- A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, T. Murray, J. Xu, and M. J. Thun *CA Cancer J. Clin.*, **57**, 43 (2007).
- M. McCracken, M. Olsen, M. S. Chen Jr., A. Jemal, M. Thun, V. Cokkinides, D. Deapen, and E. Ward, *CA Cancer J. Clin.*, **57**, 190 (2007).
- B. W. Stewart and P. L. Kleihues, France, IARC Press (2003).
- Y. O. Ahn, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **32** (2002).
- S. Y. Shin, S. H. Lee, S. T. Yang, E. J. Park, D. G. Lee, M. K. Lee, S. H. Eom, W. K. Song, Y. Kim, K. S. Hahm, and J. I. Kim *J. Peptide Res.*, **58**, 504 (2001).
- W. Huang, L. Lu, X. Shao, C. Tang, and X. Zhao, *Biotechnol. Lett.*, **32**, 463 (2009).
- C. Tang, X. Shao, B. Sun, W. Huang, F. Qiu, Y. Chen, Y. K. Shi, E. Y. Zhang, C. Wang, and X. Zhao, *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 984 (2010).
- C. Tang, X. Shao, B. Sun, W. Huang, F. Qiu, Y. Chen, Y. K. Shi, E. Y. Zhang, C. Wang, and X. Zhao, *Org. Biomole. Chem.*, **8**, 984 (2010).
- R. Smolarczyk, T. Cichoń, W. Kamysz, M. Głowala-Kosińska, A. Szydło, L. Szultka, A. L. Sieroń, and S. Szala, *Lab Invest*, **90**, 9 (2010).
- A. Hoess, S. Watson, G. R. Siber, and R. Liddington, *EMBO J.*, **12**, 3351 (1993).
- M. G. Vallespi, J. R. Fernandez, I. Torrens, I. Garcia, H. Garay, O. Mendoza, M. Granadillo, V. Falcon, B. Acevedo, R. Ubieta, G. E. Guillen, and O. Reyes, *J. Pept. Sci.*, **16**, 40 (2010).
- R. Wolcott and S. Dowd, *Plast Reconstr. Surg.*, **1**, 28 (2011).
- A. W. Smith, *Advanced Drug Delivery*, **57**, 1539 (2005).
- N. Høiby, T. Bjarnsholt, M. Givskov, S. Molin, and O. Ciofu, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **35**, 322 (2010).

50. S. Y. Hong, J. E. Oh, M. Kwon, M. J. Choi, J. H. Lee, B. L. Lee, H. M. Moon, and K. H. Lee, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, **42**, 2534 (1998).
51. Y. Liu, L. Wang, X. Zhou, S. Hu, S. Zhang, and H. Wu, *Int. J. Antimicrob. Agents*, **37**, 33 (2011).
52. J. S. Mader, M. Marcet-Palacios, R. E. Hancock, and R. C. Bleackley, *Exp. Cell Res.*, **15**, 531 (2011).
53. R. Bucki, K. Leszczyńska, A. Namiot, and W. Sokołowski, *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*, **58** (2010).
54. J. Overhage, A. Campisano, M. Bains, E. C. Torfs, B. H. Rehm, and R. E. Hancock, *Infect. Immun.*, **76**, 4176 (2008).
55. M. D. Willcox, E. B. Hume, Y. Aliwarga, N. Kumar, and N. Cole, *J. Appl. Microbiol.*, **105**, 1817 (2008).
56. M. Gabriel, K. Nazmi, E. C. Veerman, A. V. Nieuw Amerongen, and A. Zentner, *Bioconjug. Chem.*, **17**, 548 (2006).
57. S. L. Haynie, G. A. Crum, and B. A. Doele, *Antimicrob Agents Chemother*, **39**, 301 (1995).
58. Y. Yamaguchi, K. Takahashi, B. Z. Zmudzka *et al.*, *FASEB J.*, **20**, 1486 (2006).
59. K. Maeda and M. Hatao, *J. Invest. Dermatol.*, **122**, 503 (2004).
60. T. Passeron, J. C. Valencia, C. Bertolotto *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 13984 (2007).
61. W. Choi, Y. Miyamura, R. Wolber, C. Smuda, W. Reinhold, H. Liu, L. Kolbe, and V. J. Hearing, *J. Invest. Dermatol.*, **130**, 1685 (2010).
62. R. Cui, H. R. Widlund, E. Feige, J. Y. Lin, D. L. Wilensky, V. E. Igras, J. D'Orazio, C. Y. Fung, C. F. Schanbacher, S. R. Granter, and D. E. Fisher, *Cell*, **128**, 853 (2007).
63. M. P. Lupo and A. L. Cole, *Dermatologic Theratpy*, **20**, 343 (2007).
64. F. X. Maquart, G. Bellon, S. Pasco, and J. C. Monboisse, *J. Biol. Chem.*, **268**, 9941 (1993).
66. M. P. Lupo and A. L. Cole, *Dermatol. Ther.*, **20**, 343 (2007).
67. R. I. Chirita, P. Chaimbault, J. C. Archambault, I. Robert, and C. Elfakir, *Anal. Chim. Acta.*, **641**, 95 (2009).
68. D. L. Sachs and J. J. Voorhees, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **89**, 34 (2011).
69. F. X. Maquart, A. Siméon, S. Pasco, and J. C. Monboisse, *J. Soc. Biol.*, **193**, 423 (1999).
70. C. Blanes-Mira, J. Clemente, G. Jodas, A. Gil, G. Fernández-Ballester, B. Ponsati, L. Gutierrez, E. Pérez-Payá, and A. Ferrer-Montiel, *Int. J. Cosmet. Sci.*, **24**, 303 (2002).
71. B. H Sarmadi and A. Ismail, *Peptides*, **31**, 1949 (2010).
72. R. J. Elias, S. S. Kellerby, and E. A. Decker, *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.*, **48**, 430 (2008).
73. S. Togashi, N. Takahashi, M. Iwama, S. Watanabe, K. Tamagawa, and T. Fukui, *Placenta*, **23**, 497 (2002).