

GIST, 활성산소 활용한 차세대 항생제 개발 내성균 감염 및 패혈증 치료에 새로운 돌파구

- GIST 화학과 서지원 교수 - 건국대 시스템생명공학과 김양미 교수 공동연구팀, 활성산소 생성 촉매와 세포막 파괴 펩토이드 결합해 항균 효과 극대화하고 독성은 최소화
- 패혈증 동물 모델 항염증·항패혈증 유효성 입증... "박테리아의 항생제 내성 획득 원천 차단 차세대 항생제 개발 가능성 열어" 국제학술지《Journal of Medicinal Chemistry》 게재



▲ (왼쪽부터) GIST 화학과 서지원 교수, 건국대학교 김양미 교수

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 화학과 서지원 교수와 건국대학교 시스템생명공학과 김양미 교수 공동연구팀이 활성산소*를 생성하는 촉매와 세포막을 손상시키는 항균 펩토이드*를 결합하여 독성이 낮은 항생제를 개발했다고 밝혔다.

활성산소를 생성하는 항균 촉매 전략을 제시한 이번 연구 성과는 내성 위험이 없는 새로운 항생제 개발에 활용될 수 있음을 증명하였다.

* 활성산소(reactive oxygen species, ROS): 활성 산소종은 산소 원자를 포함하는, 화학적으로 반응성 있는 분자

* 펩토이드(peptoid): 생체 단백질 기능을 인공적으로 모사하기 위해 개발된 신물질로 생체 고분자인 펩타이드 유도체

1980년대 이후 새로운 작용 기전을 보이는 항생제 개발이 점차 줄어들어 따라 세계보건기구(WHO)는 다제내성균*에 의한 사망자가 2050년 연간 천만 명에 이를 것으로 추산했다.

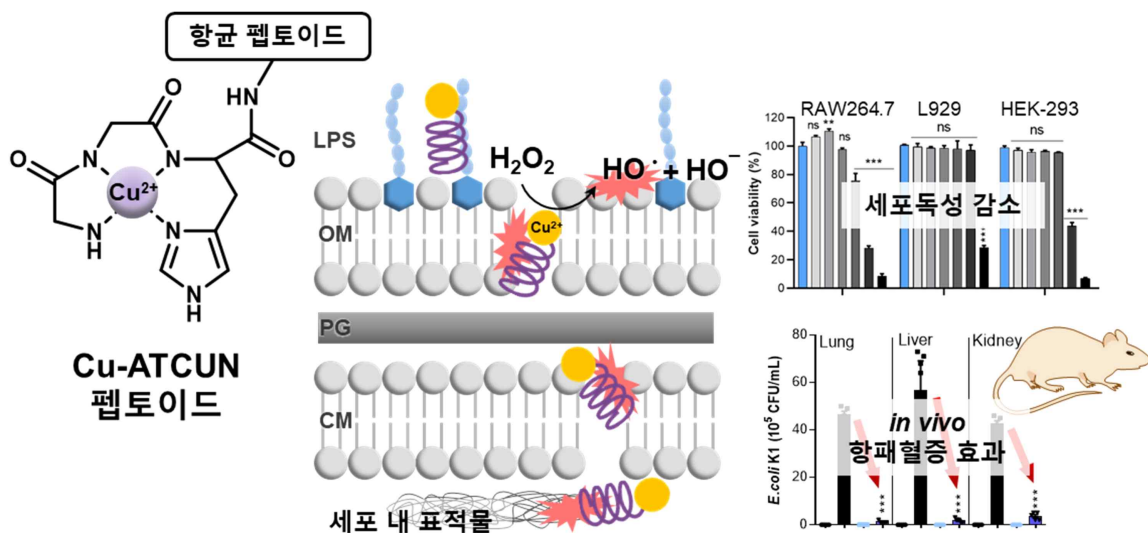
특히 그람 음성균*의 외막에 있는 지질다당류(lipopolysaccharides, LPS)는 투과성 장벽 역할을 함과 동시에 혈류로 방출될 경우 강력한 면역반응을 유발해 생명을 위협하는 패혈증을 일으킬 수 있는데, 기존의 패혈증 치료를 위한 항생제는 그람 음성균에 대한 내성률이 높아 새로운 작용 기전의 항생제 개발이 필요하다.

이에 따라 자연에서 유래된 항균 펩타이드에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는 가운데 이를 기반으로 생체 내 안정성을 개선하려는 다양한 모사체가 개발되고 있다. 그중 항균 펩타이드는 높은 안정성과 광범위한 항균 활성을 바탕으로 내성균 문제를 해결할 새로운 항생제로 주목받고 있다.

* 다제내성균: 여러 항생제에 내성이 있어 감염병 치료를 위해 사용할 수 있는 항생제가 제한적인 세균.

* 그람 음성균: 그람반응에서 붉은색으로 염색이 되는 세균으로 대장균, 이질균, 임질균, 유산균, 콜레라균, 페스트균 등이 있고 소화효소에 약하며 페니실린 등의 작용을 잘 받지 않는다.

연구팀은 세균의 세포막을 파괴하고 세포 내 여러 소기관 및 유전자 응집을 유도하는 기존의 항균 펩타이드에, 강력한 산화 물질인 하이드록실 라디칼을 촉매 반응을 통해 생성하는 '아미노 말단 Cu(II) 및 Ni(II) 결합(Amino terminal Cu(II) and Ni(II) binding, ATCUN) 모티프'를 도입해 선택성과 다중 타겟 메커니즘*이 향상된 항생제를 개발했다.



▲ Cu-ATCUN 항균 촉매 펩타이드 모식도와 항균 작용 메커니즘 및 동물모델 항균 효과 유효성 검증. Cu-ATCUN 항균 펩타이드는 박테리아의 막을 파괴하고 세포 내 표적물을 응집시키며 강력한 산화 물질을 생성하여 이들을 산화시킨다. 이 물질은 뛰어난 항균 활성을 가지면서도 동물 세포에 대한 독성이 낮으며, 패혈증 마우스 모델에서 항패혈증 및 항염증 효과를 보였다.

항균 활성 및 독성 스크리닝을 통해 유효물질인 '펩타이드 22'를 발굴한 연구팀은 이 물질이 기존 펩타이드의 항균 메커니즘을 유지하며, 'Cu-ATCUN 모티프'를 통해 생성된 산화 물질이 박테리아의 DNA 산화와 세포막 지질 과산화를 유도하여 박테리아에 치명적인 산화적 손상을 일으킨다는 사실을 밝혔다.

'펩토이드 22'는 기존 펩토이드와 같은 항균 활성을 보이면서도 **인체 세포에 대한 독성은 현저히 감소했다**. 또한, 그람 음성균으로 유도된 패혈증* 마우스 모델에서 **효과적인 항패혈증 및 항염증 효과를 나타냈으며 간, 폐, 신장을 포함한 주요 장기에 독성을 보이지 않는 것으로 확인되었다**.

펩토이드 22를 투여한(5 mg/kg, 4시간마다 4회, 복강투여) 패혈증 마우스 모델은 **96시간 동안 60%의 생존율**을 보인 반면 펩토이드를 처리하지 않은 대조군 마우스 모델은 **34시간 후 100% 사망**했으며, 이를 통해 **동물 모델 유효성을 검증**하였다.

* **선택성**: 항균 활성과 포유류 세포 독성에 대한 대비 값으로 표기하며, 선택성 값이 높을수록 독성이 낮다는 것을 의미한다.

* **다중 타겟 메커니즘**: 박테리아의 생존과 번식에 필수적인 타겟 여러 개를 동시에 공격해 사멸시키는 원리를 말하며, 내성 발현 억제에 효과적이라고 알려져 있다.

* **패혈증(sepsis)**: 혈액이 인체에 침입한 세균에 감염됨으로써 나타나게 되는 전신성 염증반응 증후군. 빠른 시간 내에 사망할 수 있음

서지원 교수는 "이번 연구를 통해 **항균 펩토이드의 효과를 극대화하기 위해 산화 공격을 새로운 무기로 사용할 수 있는 방법을 제시했다**"며 "**박테리아의 항생제 내성 획득을 원천적으로 차단할 수 있는 차세대 항생제 개발에 새로운 가능성을 열었다**"고 설명했다.

GIST 서지원 교수팀이 수행한 이번 연구는 국립보건연구원의 감염병 관리기술개발 연구사업과 과학기술정보통신부·한국연구재단의 중견연구자지원사업, 지역혁신 선도 연구센터(RLRC), 나노소재기술개발사업의 지원을 받아 수행되었으며, 연구 성과는 미국화학회가 발행하는 의약 화학분야 상위 4.9% 국제학술지 《의약화학 저널 (Journal of Medicinal Chemistry)》에 2024년 8월 29일 온라인 게재되었다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Journal of Medicinal Chemistry (IF: 6.8 (2023년 기준))
- 논문명 : Impact of conjugation of the reactive oxygen species (ROS)-generating catalytic moiety with membrane-active antimicrobial peptoids: Promoting multi-target mechanism and enhancing selectivity

- 저자 정보 : 송다솜(제1저자, GIST 화학과 박사과정), 김병권(제1저자, 건국대학교 석사과정), 김민상(제1저자, GIST 화학과 박사과정), 이진경(건국대학교), 최지은(GIST 화학과), 이해주(건국대학교), 신수진(GIST 환경·에너지공학부), 신동민(GIST 화학과), 남호연(GIST 화학과), 이윤호 교수(GIST 환경·에너지공학부), 이성수 박사(기초과학지원연구원), 김양미 교수(공동교신저자, 건국대학교), 서지원 교수(교신저자, GIST 화학과)