

주제	천연항생제, 박테리오파지
가이드	1. 서론
	<p>1학년 때 미생물이 배양될 수 있는 조건에 적합한 배지를 제조한 뒤 미생물을 배양해 본 경험을 바탕으로 식품에 관여하는 미생물은 어떠한 조건에서 성장하는지에 대한 궁금증이 생겨 식품 미생물학을 공부해보고자 탐구를 시작하게 되었다.</p> <p>식품에 있어서 미생물의 성장에 영향을 미치는 인자를 조절하는 것은 아주 중요한데, 성장에 미치는 인자로는 온도, 수분, pH, 산화, 환원 등이 있다. 이러한 인자들은 독립적으로 작용하는 것이 아니라 서로 상호작용하여 나타난다고 한다.</p> <p>또한 미생물은 함께 존재하는 다른 미생물의 성장을 저해하기도 한다. 예를 들어 상온에서 우유를 방치하였을 경우 유산균에 의하여 그람 음성균의 성장이 억제된다. 하지만 미생물이 서로 성장을 촉진하고 활성을 강화시키기도 한다.</p>
	2. 본론
<p>서론에서 확인했듯 ‘미생물은 함께 존재하는 다른 미생물의 성장을 저해한다.’는 성질이 존재하는데, 이러한 성질로부터 시작하여 항생제의 대응으로 박테리오파지가 사용될 수 있다는 사실이 조명받고 있다.</p> <p>최근 과도하게 사용된 항생제로 인해 슈퍼 박테리아가 생겨나 인류를 위협하고 있다는 뉴스를 본 적이 있을 것이다. 식품 미생물학의 현대적 발전은 이러한 항생에 대한 재질문을 가능하게 했는데, 세균을 잡아먹는다는 뜻을 가진 바이러스인 박테리오파지는 숙주 세균만 있으면 스스로 증식해 작용 농도를 유지할 수 있고, 저비용으로 개발할 수 있다는 장점을 갖고 있다.</p>	
3. 결론	
<p>박테리오파지의 이러한 성질은 세균을 제어하는 것뿐만 아니라 식품안전 분야로도 확장되어 사용될 수 있다. 최근 한 연구결과에 따르면 야채나 육류 등이 병원성 대장균에 오염되는 것을 막기 위해 박테리오파지를 활용하는 방법이 제안되기도 하였다. 상추와 소고기에 병원성 대장균을 뿌리고 박테리오파지가 든 마이크로젤을 뿌린 실험을 진행한 결과 대장균의 숫자가 크게 줄어든 것을 볼 수 있었다. (배양접시에 세균이 자라면 넓게 층을 이루는데, 여기</p>	

에 박테리오파지를 투여하면 투명한 부분이 생기는 것을 확인할 수 있는데, 이는 박테리오파지가 세균을 죽이기 때문이다.)

박테리오파지를 이용한 대장균 제거법은 다른 처리를 하는 것보다 식품에 영향이 거의 없다는 장점을 가지기도 한다. 미국식품의약처에서는 현재 일부 파지를 식품에 사용하도록 허가하고 있는 만큼 식품안전 분야에서의 박테리오파지 사용을 기대할 수 있을 것이다.

자료1. 식품 미생물학 - 미생물의 성장 조건

1. 개념 및 정의

식품 미생물학이란 식품에 관여하는 세균, 곰팡이, 효모, 바이러스 등과 같은 미생물을 다루는 학문이다. 미생물은 사람의 눈으로는 보이지 않고 현미경을 사용해야 관찰 할 수 있는 아주 작은 생물을 말한다. 미생물은 예로부터 발효에 이용되었으나, 부패 또는 전염병 등으로 인간에게 해로운 영향을 주기도 하였다.

미생물 중에서 세균이 가장 많은 연구 대상이 되고 있고, 효모와 곰팡이도 연구가 많이 되어 있으나 상대적으로 바이러스에 대한 연구는 적은 편이다. 원생동물과 조류는 식품과 직접적인 관련은 없다. 그러나 어떤 원생동물은 식중독을 일으키기도 하고 조류는 단세포 단백질의 생산에 이용되기도 한다. 식품에 있어 미생물의 작용은 다음과 같다. 내열성이 강한 고온균으로 인하여 통조림의 변패가 일어나고, 우유가 산패되기도 하며 식육, 달걀, 수산물 등이 부패된다. 또한, 식중독을 일으키기도 하여 식품 위생과도 관련이 있다.

미생물학은 크게 순수미생물학, 응용미생물학, 병원미생물학으로 나눌 수 있다. 식품 미생물학은 응용미생물학에 속하며, 일반적으로 양조학 공업미생물학, 발효공학, 미생물 공학 등의 내용을 포함한다. 식품 미생물학은 산업 미생물학 및 생물 공학적 연구와도 깊은 관련이 있으며 의학 및 농업 미생물학적 연구와도 관계되어 있다.

미생물은 변패, 부패와 같은 발효, 식중독의 주원인이 되며 식품의 저장 및 보존, 식품 위생, 품질 관리 등에 직접적으로 관여하는 인자이다. 따라서 식품 미생물학이란, 미생물에 의한 변패, 부패, 발효와 같은 반응과 미생물학적 기본 원리를 포함하고 이를 식품에 응용하는 것을 대상으로 하는 학문이다.

2. 주요 연구 영역

1) 미생물의 성장과 조건

식품에 있어서 미생물의 성장에 영향을 미치는 인자를 조절하는 것은 아주 중요하다. 성장에 영향을 미치는 인자로는 온도, 수분, pH, 산화, 환원 등이 있다. 이러한 인자들은 독립

적으로 작용하는 것이 아니라 서로 상호작용하여 나타난다. 예를 들어 어떤 균은 10% 소금 농도에서 자랄 수 있지만 pH를 낮추게 될 경우 5%의 소금물에서도 성장 저해가 일어난다. 각각의 인자들이 일정 수준에 미치지 못하는 경우 세포 성장에 장애물 같은 역할을 하게 된다. 이러한 것을 'hurdle' 개념이라고 하며 식품 보존 분야에서 특히 중요한 역할을 한다.

또한 미생물은 함께 존재하는 다른 미생물의 성장을 저해하기도 한다. 예를 들어 상온에서 우유를 방치하였을 경우 유산균에 의하여 그람 음성균의 성장이 억제된다. 하지만 미생물이 서로 성장을 촉진하고 활성을 강화시키기도 한다. 따라서 미생물의 성장 조건과 성장을 조절하기 위한 인자들을 연구하는 것은 식품의 품질을 향상시키기 위하여 필수적인 기초 지식이라고 할 수 있다. 또한, 미생물의 생육과 환경, 미생물의 대사, 미생물의 유전과 변이 등 미생물에 대한 전반적인 이론과 식품에의 응용에 관한 연구를 하여 보다 효과적으로 식품에 활용할 수 있도록 하는 분야이다.

- 2) 식품과 관련된 미생물
- 3) 가공 및 제조와 관련된 미생물
- 4) 변질 및 부패에 관여하는 미생물
- 5) 식품 위생 및 검사법

※ 탐구 주제와 관련된 부분만 발췌해 왔습니다. 전체 내용은 아래 링크를 타고 들어가 확인하시기 바랍니다.

출처

<https://terms.naver.com/entry.naver?docId=2073391&cid=44417&categoryId=44417>

자료2. 박테리오파지란

생명과학1의 '생명과학의 이해' 단원에서는 비생물적 특성과 생물적 특성을 띠는 박테리오파지에 대하여 간단하게 다룹니다.

(2) 바이러스

① 바이러스의 구조

- 모양이 매우 다양하고, 크기가 세균보다 훨씬 작다.
- 단백질 껍질 속에 유전 물질인 핵산이 들어 있는 구조로 되어 있다.

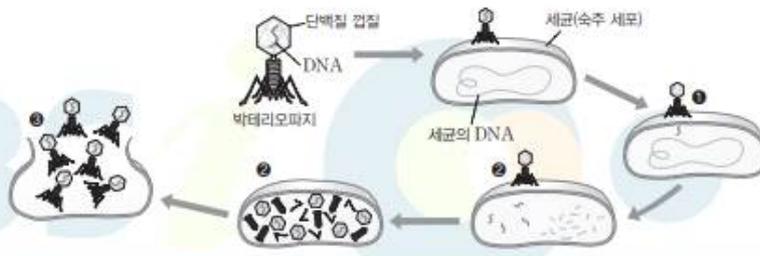


② 바이러스의 특성: 바이러스는 비생물적 특성과 생물적 특성을 모두 나타낸다.

구분	특징
비생물적 특성	<ul style="list-style-type: none"> • 세포로 이루어져 있지 않으며, 숙주 세포 밖에서 입재결정체로 존재한다. • 스스로 물질대사를 할 수 없다.
생물적 특성	<ul style="list-style-type: none"> • 유전 물질인 핵산(DNA 또는 RNA)을 가진다. • 숙주 세포 안에서 핵산을 복제해 증식하며, 이 과정에서 유전 현상이 나타난다. • 돌연변이가 일어나 새로운 형질이 나타나면서 환경에 적응하고 진화한다.

과학 돋보기 바이러스의 증식

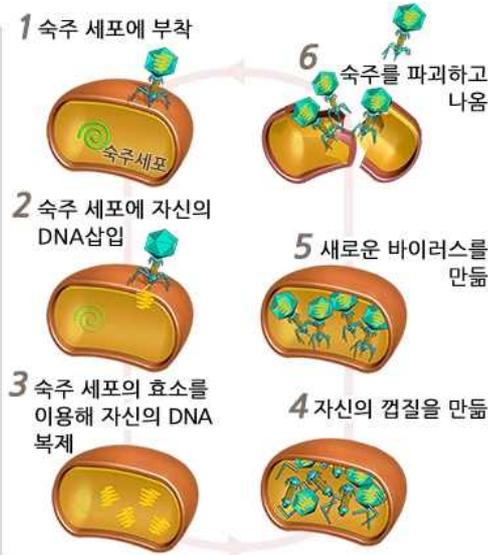
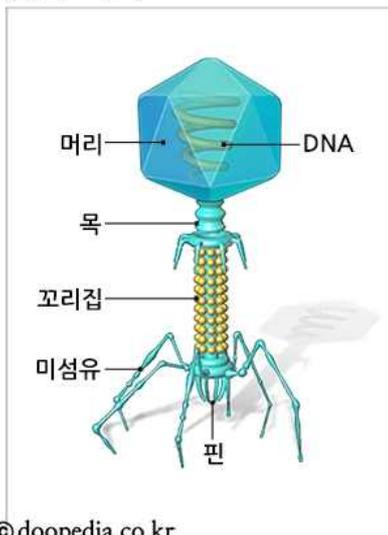
- 1 자신의 유전 물질(핵산)을 숙주 세포 안으로 주입한다.
- 2 숙주 세포 안에서 바이러스의 유전 물질이 복제되고, 단백질이 합성된다.
- 3 자손 바이러스가 조립된 후 숙주 세포 바깥으로 방출된다.



박테리오파지에 대하여 더 자세히 알아보면 다음과 같습니다.

파지라고도 한다. 또, 동식물 세포에 감염하는 바이러스를 각각 동물 바이러스·식물 바이러스라 하는 데 대하여 세균 바이러스라고도 한다. 세균여과기를 통과하며 광학현미경으로는 직접 볼 수 없는 미소한 입자이다. 살아 있는 세포 내에서만 증식이 가능하고, 대사활성을 나타내는 일도 없다.

박테리오파지



1915년 영국의 세균학자 F.W.트윅트가 포도상구균(Micrococcus) 집락이 어떤 것에 의해 투명하게 녹는 현상을 우연히 발견하였다. 그는 그 원인이 세균여과기를 통과하는 데서 세균 자체의 어떤 병 또는 바이러스나 효소에 의한 것이라고 생각하였다. 또한, 1917년에는 프랑스의 세균학자 F.H.데렐이 이질환자 변의 여과액 중에 적리균을 녹이는 작용을 가진 것이 있다는 것을 독립적으로 발견하여, 세균을 잡아먹는다는 뜻에서 박테리오파지라고 명명하였다.

이런 현상은 파지 활성의 한 면에 지나지 않는다는 것이 그 후의 연구에서 밝혀졌다. 그러나 당시에는 병원세균의 파지를 이용하여 그 세균에 의해 병을 고치는 연구가 진행되었으나 성공하지 못하고, 생물의 자기증식의 연구재료로 이용하면서부터 현대 분자생물학 발전의 선구라고 할 수 있는 성과가 나타나게 되었다.

캘리포니아 공과대학의 M.델브뤼크와 제2차 세계대전 중에 미국으로 건너간 유럽의 과학자들에 의해 대장균의 파지에 대하여 집중적으로 연구가 진행되었다. 1940년 이후에는 이들 연구로 알려진 바이러스 증식이 다른 일반 바이러스 증식 연구의 기초가 되고, 또 가장 단순한 형의 생명현상으로서 분자유전학의 연구 발전에도 중요한 역할을 하고 있다.

출처

<https://terms.naver.com/entry.naver?docId=1098471&cid=40942&categoryId=32332>

자료3. 항생제 내성균을 먹는 '박테리오파지' (방어작용 단원과의 연관성)

박테리오파지에서 박테리오는 '세균'이란 뜻이고, 파지는 '먹는다'는 뜻이다. 즉 박테리오파지는 세균을 잡아먹는 바이러스다. 감기를 일으키는 인플루엔자, 에이즈를 일으키는 HIV만큼 잘 알려져 있지는 않지만 한번 보면 결코 잊을 수 없는 기묘한 모양 때문에 바이러스 세계에서 박테리오파지는 꽤 유명 인사다. 게다가 최근 과학자들은 박테리오파지의 새로운 가능성을 주목하고 있다.

1915년 프레데릭 트윅트는 포도상구균을 키우다가 균이 투명하게 녹은 것을 발견했다. 그 부위를 떼어내 다른 포도상구균에 집어넣었더니 그 균도 녹았다. 그는 이 '물질'이 세균이 생산한 독소라고 생각했다. 프랑스 세균학자 펠릭스 데렐은 그 '물질'이 세균을 죽인다고 해서 박테리오파지라는 이름을 붙였다. 당시는 그것이 바이러스라는 사실을 알 수 없었다. 박테리오파지가 물질이 아니라 바이러스라는 사실이 밝혀진 것은 1930년대 전자현미경이 등장하면서부터다.

전자현미경으로 보면 박테리오파지는 머리와 꼬리로 돼 있다. 다각형으로 생긴 머리 내부에는 유전물질인 DNA(종류에 따라 RNA가 든 박테리오파지도 있음)가 들어있다. 머리 아랫부분은 꼬리다. 신축성이 있는 단백질로 돼 있고 세균 표면에 달라붙는 부위를 '기저판'이라고 부른다. '다리'처럼 보이는 것은 미세섬유 조직이다. 전체를 구성하는 단백질 수가 약 150개에 불과하다.

박테리오파지가 처음 발견된 것은 포도상구균에서였지만 이후 대장균을 비롯한 다른 여러 세균에서 발견됐다. 감염하는 세균에 따라 박테리오파지의 종류도 매우 다양하다. 세균 표면에 붙은 박테리오파지는 마치 주사기처럼 표면에 자신의 몸통을 꼭 부착시킨 뒤 DNA를 세균 속으로 주입한다. 이처럼 박테리오파지가 세균에 감염할 때 단백질 껍질은 세균 표면에 그대로 놔두고 DNA만 세균 속으로 쏙 들어간다.

일단 세균을 감염하는 파지는 두 가지 형태의 생활사를 보인다. 대표적인 박테리오파지인 T4 파지는 대장균에 들어간 뒤 30분 내에 대장균을 터트리고 나오는 '용균성 생활사'(lytic cycle)을 가지고 있다. 일단 대장균에 들어간 T4 파지의 DNA는 특별한 효소를 만들어 대장균의 DNA를 박살낸다. 그리고 대장균의 복제효소와 리보솜을 사용해서 수십~수천 개의 T4 파지 DNA와 단백질 껍질을 만든다. 이들 DNA와 단백질 껍질은 서로 결합한 뒤 대장균을 터트리고 나온다. 매우 공격적인 박테리오파지다.

같은 대장균에 감염하지만 람다 파지는 조금 다른 '용원성 생활사'(lysogenic cycle)을 가지고 있다. 대장균에 들어간 람다 파지의 DNA는 대장균의 DNA 속으로 슬쩍 끼어들어간다. 이후 대장균이 증식하면 람다 파지도 함께 증식하면서 조용히 생활한다. 그러나 자외선을 쬐는 등 특정한 자극을 받으면 람다 파지도 T4 파지와 같이 용균성 생활사로 바뀌기도 한다.

그럼 과학자들이 박테리오파지를 주목하는 이유는 뭘까? 처음에 과학자들은 유전물질을 전달하는 매개체로 박테리오파지를 주목했다. 생물학에서는 특정 유전자를 어떤 생물로 전송할 필요가 자주 발생한다. 사람이 직접 손으로 전송할 수 없기 때문에 이 과정을 증개해주는 매개체가 반드시 필요하다. 이를 '벡터'라고 한다.

람다 파지의 경우 미생물에 감염해서 그 미생물의 DNA로 끼어들어가는 특성이 있다. 만약 람다 파지에 우리가 원하는 유전자를 넣어주면 그 유전자는 미생물의 DNA로 끼어들어갈 수 있게 된다. 문제는 람다 파지의 크기가 매우 작아서 넣을 수 있는 유전자의 크기가 제한된다는 점이다. 과학자들은 원하는 유전자를 잘게 잘라서 따로 따로 넣는 등 다양한 방법을 고안하기도 했다.

그리고 최근 과학자들은 항생제를 대체할 강력한 수단으로 박테리오파지를 주목하고 있다. 박테리오파지가 세균을 죽이는 반면 인체에는 무해하기 때문이다. 사실 박테리오파지를 세균을 죽이는 수단으로 쓰려는 시도는 오래됐지만 효용성 등의 문제 등으로 최근 전까지 무시됐었다. 그러나 항생제에 내성을 가진 슈퍼박테리아가 늘자 세균을 죽일 새로운 수단이 필요해진 것이다.

지난 9월 4일 영국 웰컴트러스트생거 연구소의 아나 토리비오 박사는 쥐에 결장염을 일으키는 시트로박터 로덴티움에 감염된 쥐를 박테리오파지로 완치시키는 데 성공했다고 밝혔다. 토라비오 박사는 캠 강에서 서식하는 여러 박테리오파지 혼합액을 쥐에 투여했는데,

그는 여러 종류를 섞어 투여하는 것이 내성을 줄이는데 도움이 될 것으로 보고 있다.

문제는 우리가 치료하고자 하는 병원성 세균을 죽이는 박테리오파지가 없는 경우다. 과학자들은 박테리오파지에서 세균의 표면에 직접 달라붙는 부위인 기저판을 변형시켜 이 문제를 해결하려 하고 있다. 기저판은 16개의 단백질로 돼 있는 복잡한 구조로 보통 때는 6각형 구조지만, 박테리아 표면에 달라붙으면 별 모양으로 바뀐다. 기저판의 부착섬유를 구성하는 단백질을 변형하면 기존 박테리오파지가 인간에게 해로운 세균에 감염하도록 바꿀 수 있을지 모른다.

농약 대신 천적을 사용해서 해충을 잡는 방법은 여러모로 유익한 점이 많다. 농약의 독성도 남지 않고 생태계 유지에도 도움이 되기 때문이다. 항생제는 세균 세계에서 농약과 같은 존재라고 할 수 있다. 부작용도 많고, 내성균의 등장은 항생제에 의존했던 인류를 공포로 몰아가고 있다. 박테리오파지는 세균의 천적이다. 인간을 괴롭히는 다양한 병원성 세균을 섬멸하는 박테리오파지가 개발되는 날을 기대해 본다.

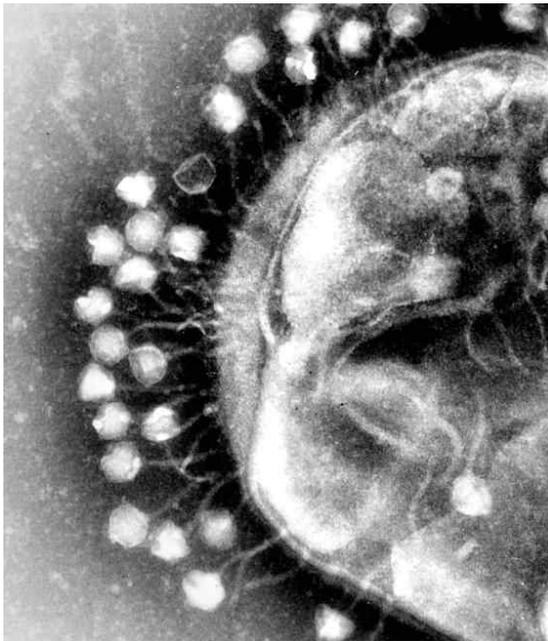
출처

<https://terms.naver.com/entry.naver?docId=3408793&cid=60335&categoryId=60335>

자료4. 식품 안전 분야에서 박테리오파지의 활용

<스테이크 속 대장균 99% 죽인다...식중독 막을 박테리오파지>

<https://www.joongang.co.kr/article/25123763>



대장균 표면에 붙어있는 T1 박테리오파지. 박테리오파지는 세균을 공격하는 바이러스다.
[중앙포토]

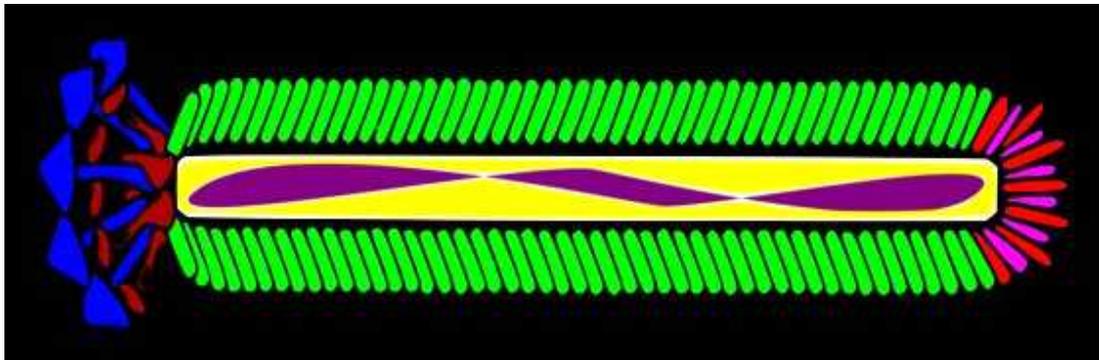
야채나 육류 등이 병원성 대장균에 오염되는 것을 막기 위해 박테리오파지를 활용하는 방법이 관심을 끌고 있다.

세균을 공격하는 바이러스인 박테리오파지(bacteriophage, 파지)는 사람에게에는 무해하다.

미국 식품의약처(FDA)에서도 일부 파지를 식품에 사용하도록 허가하고 있다.

이런 가운데 캐나다 맥마스터대학 연구팀은 5일(현지 시각) '네이처 커뮤니케이션스(Nature Communications)' 국제 저널에 발표한 논문에서 파지를 활용, 식품의 세균을 죽이는 획기적인 방법을 공개했다.

파지를 엮어 파지 담은 그릇 만들어

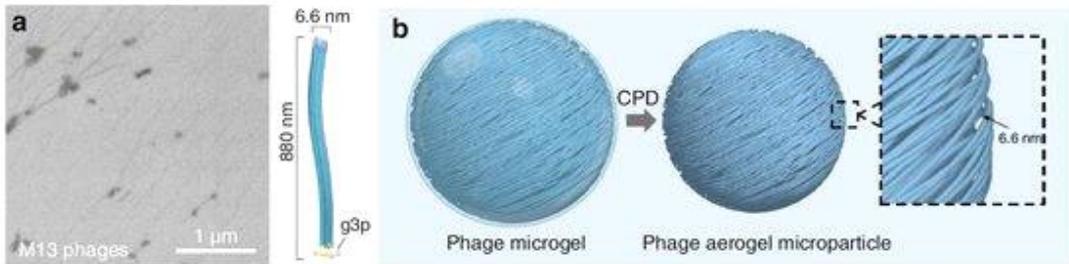


마이크로젤 제조과정. 실 모양의 박테리오파지 M13에 화학물질 GA와 EDC를 첨가해 서로 연결하고, 이를 주형(틀)에 부어 구슬 형태로 만든다. [자료: Nature Communications, 2022]

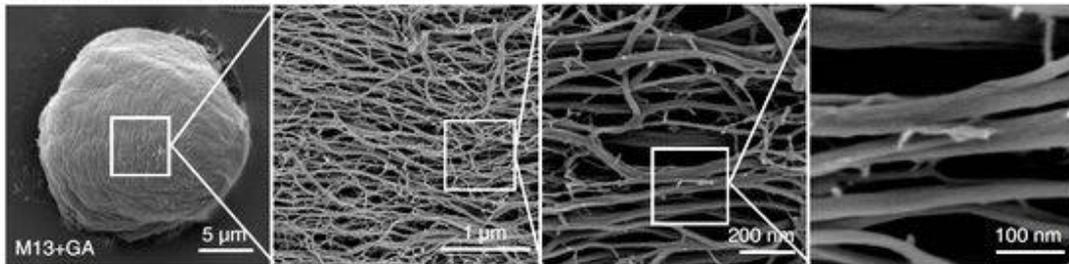
연구팀은 우선 파지 가운데 M13 파지를 이용해 아주 미세한 구슬인 '마이크로 젤(microgel)'을 만들었다.

마이크로젤은 실제 대장균을 죽이는 별도의 파지를 담은 그릇 역할을 하게 된다.

파지 M13은 실처럼 가늘고 길게 생겼다. 폭은 6.6nm(나노미터, 1nm=10억분의 1m)이고, 길이는 880nm다. 유전자 DNA를 단백질 껍질이 둘러싼 구조다. 연구팀은 화학물질을 첨가해 M13의 단백질 껍질을 서로 붙였다. 연구팀은 반응을 시킨 M13 용액을 벌집 모양의 틀(주형)에 넣어서 굳혀 구슬을 만들었다.



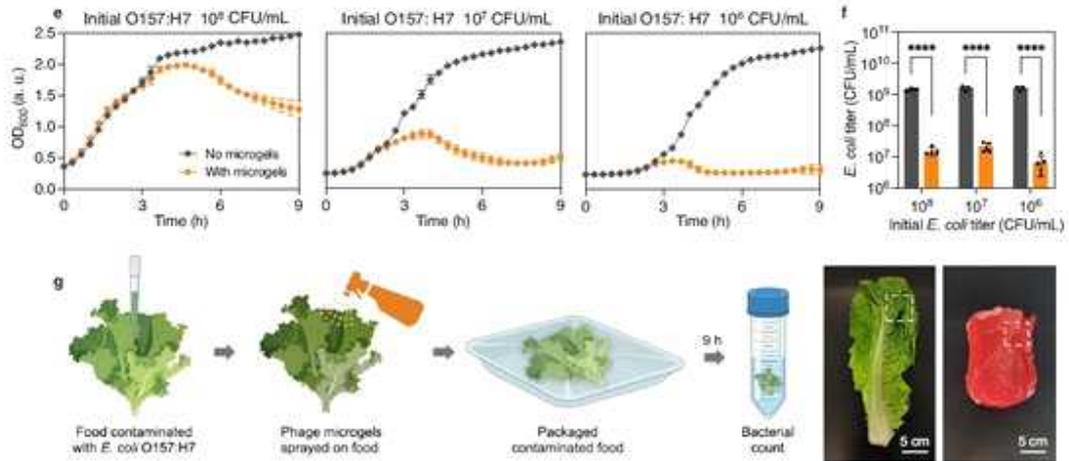
c Phage-exclusive microgel crosslinked by GA



박테리오파지 M13으로 만든 마이크로젤 구조를 보여주는 그림과 주사 전자 현미경 사진. [자료: Nature Communications, 2022]

붕어빵을 만들 듯이 폴리스타이렌 필름으로 만든 주형을 이용해 지름 20μm(마이크로미터, 1μm=100만분의 1m) 안팎의 작은 구슬 형태의 마이크로젤을 만든 것이다.

상추·육류에서 항균 효과 확인



상추와 쇠고기에 병원성 대장균을 뿌리고 박테리오파지가 든 마이크로젤을 뿌린 실험. 마이크로젤을 사용한 경우 9시간 후 대장균 숫자가 크게 줄어든 것을 볼 수 있다. [자료: Nature Communications, 2022]

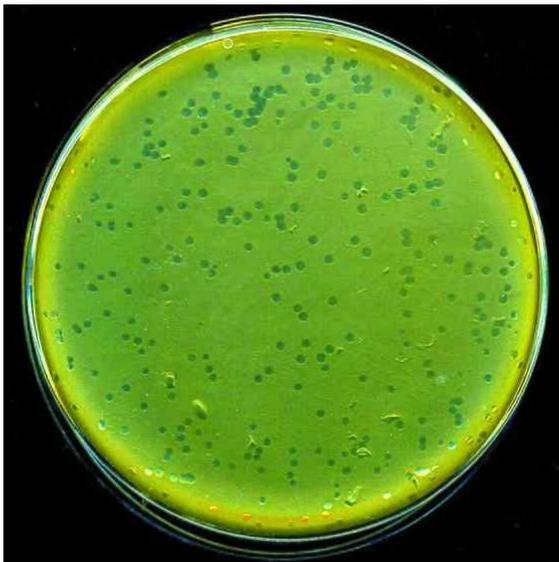
연구팀은 마이크로젤에 대장균을 죽이는 파지 HER262를 담아서 '항균 작용'이 일어나는지를 확인하는 실험을 진행했다.

연구팀은 상추 1g당 100만 마리가 되도록 병원성 대장균(O157:H7)을 뿌린 다음, 여기에 다시 파지 HER262를 담은 마이크로젤을 분무했다. 그런 다음 상추를 랩으로 덮고 9시간 동안 실온에 둔 다음, 상추에서 세균을 떼 숫자를 측정했다. 마이크로젤을 처리하지 않은 상추는 9시간 후 g당 대장균이 3300만 마리에 도달했지만, 마이크로젤을 뿌린 상추는 세균이 g당 100마리 미만으로 거의 감지하기 어려운 수준으로 떨어졌다. 최대 10만 분의 1 수준으로 감소한 것이다.

쇠고기 스테이크에 대해서도 비슷한 실험을 진행했다.

물만 뿌린 고기에는 대장균이 g당 2억5000만 마리가 검출됐는데 비해 마이크로젤을 뿌린 고기에는 g당 대장균이 140만 마리로 줄었다. 이는 마이크로젤이 대장균의 99.44%를 죽였다는 의미다. 마이크로젤 스프레이 1mL에는 3만 개의 마이크로젤이 들어있었고, 마이크로젤 하나 속에는 38만 개 이상의 HER262 파지가 들어있는 것으로 계산됐다.

식품 영양 없이 세균 효과적 제거



배양접시에 세균이 자라면서 넓게 층을 이루는데, 여기에 박테리오파지를 투여하면 투명한 부분이 생긴다. 박테리오파지가 세균을 죽이기 때문이다. [중앙포토]

연구팀은 파지를 식품에 뿌리면 다른 처리를 하는 것보다 식품에 영양이 거의 없다고 설명한다.

또, 파지 배양액을 직접 뿌리는 것보다 마이크로젤 형태로 뿌리는 경우 장점이 많다고 덧붙였다.

우선, 파지를 직접 뿌리는 경우 건조해져 생물 활성을 잃어버릴 수 있는데, 마이크로젤 형태로 뿌리면 수분을 유지할 수 있다는 것이다.

마이크로젤을 이용할 경우 좁은 면적에 아주 높은 농도의 파지를 투여할 수 있다.

또, 다양한 종류의 파지를 함께 투여할 수 있고, 항체나 분자량이 작은 화학물질 등 항균 물질을 추가로 실어 보낼 수도 있다. 대장균뿐만 아니라 살모넬라나 리스테리아 등 다른 식중독을 유발하는 세균에 대해서도 이들을 공격하는 파지를 개별적으로 또는 혼합해서 마이크로젤에 담아 사용할 수 있다는 것이다.

마이크로젤은 크기가 큰 전달체에 비해 표면적이 더 커서 박테리오파지와 세균 숙주 사이의 접촉 면적을 증가시켜 항균 효능을 증가시킬 수 있다는 것이다.

연구팀은 논문에서 "세계적으로 매년 6억 명이 오염된 식품 섭취로 인해 질병에 걸리고 연간 42만 명이 사망하는 것으로 추산되는데, 대장균 오염이 주요 요인으로 간주한다"고 지적했다.

연구팀은 "항균 마이크로젤이나 패치를 식품 등에 활용한다면 세균 오염을 효과적으로 억제해 식중독 감염과 사망 피해, 그와 관련된 경제적 손실을 줄일 수 있을 것"이라고 강조했다.