

질 내 공생세균 *Dermabacter vaginalis* 유래 항진균 대사체의 분리 및 합성

소재성¹ · 권강무¹ · 이문선¹ · 김대근^{1,2} · 황인현^{1,2*}

¹우석대학교 약학과, ²스마트융복합라이프케어연구소

Isolation and Synthesis of an Antifungal Metabolite Derived from the Commensal Vaginal Bacterium *Dermabacter vaginalis*

Jae Seong So¹, Kang Mu Kwon¹, Munseon Lee¹, Dae Keun Kim^{1,2}, and In Hyun Hwang^{1,2*}

¹Department of Pharmacy, Woosuk University, Wanju, Jeonbuk 55338, Korea

²Woosuk Institute of Smart Convergence Life Care (WSCLC), Wanju, Jeonbuk 55338, Korea

Abstract – Vaginal microbiome deeply influences vaginal health via production of messenger molecules. The healthy vaginal pH ranges between 3.5 and 4.5. However, dysbiosis of vaginal microbiome increases the pH level, leading to the incidence of vaginitis. The commensal vaginal bacterium *Dermabacter vaginalis*—which was isolated from the vaginal fluid of a Korean female—was incubated in acidic and neutral pH to simulate healthy and vaginitis conditions, respectively. The chemical profiles of the two different cultures were compared using HPLC. The compound showing distinctive difference between the two sets of data was presumed to be a chemical messenger, which was identified as cyclo(L-pro-L-met) by analysis of NMR, MS, and specific rotation data. Synthesis was achieved in three steps (overall yield 15%), enabling structure confirmation and antimicrobial evaluation against vaginal pathogens. Cyclo(L-pro-L-met) showed antifungal activity against *Candida albicans*, a major cause of vulvovaginal candidiasis.

Keywords – Vaginal microbiome, Vaginal health, *Dermabacter vaginalis*, Cyclo(L-pro-L-met), Antifungal activity

건강한 사람의 몸에는 다양하고 무수히 많은 미생물들이 조화를 이루며 살아가고 있다. 호스트인 인체의 건강과 서식 미생물간의 상호 밀접한 관계는 다양한 질환의 환자들에게서 나타나는 미생물 불균형(microbial dysbiosis)이 보고됨으로써 증명되고 있다.¹⁾ 클로스트리디움 디피실 감염증(*Clostridium difficile* infection, CDI)은 미국에서만 한 해 약 50만 명의 감염을 일으켜 29,000명의 사망을 초래하였으며, 항생제 남용으로 인한 장내 미생물들의 무분별한 사멸 및 불균형이 주요 원인으로 제시되고 있다.²⁾

따라서 미생물 균형이 유지될 수 있는 새로운 개념의 항생제가 필요하게 되었고, 인체에 서식하고 있는 미생물 군집과 그들의 유전정보 및 대사체를 포괄하는 휴먼 마이크로바이옴(human microbiome) 기반의 의약품 개발이 거론되고 있다.³⁾ 특히 마이크로바이옴이 생산하는 저분자 대사체

는 호스트-미생물 간의 신호를 전달하는 메신저로서 알려져 있기 때문에,⁴⁾ 우리는 병원균 침입에 따른 공생 미생물들의 생존 반응으로써 저분자 대사체를 생산한다는 가설을 바탕으로 새로운 항생제 후보물질을 도출하기 위한 연구를 수행하였다.

건강한 여성의 질(vagina)에는 *Lactobacillus* 종들을 비롯한 많은 미생물들이 서식하고 있으며 이들은 질 내부의 산도를 pH 3.5-4.5 사이로 유지하여 유해 미생물들의 성장을 예방한다.^{5,6)} 병원성 미생물들의 질 내부 침입은 질염을 유발할 수 있으며, 더 나아가 임신부의 경우 조기 분만과 출산, 분만 후 자궁 감염 같은 합병증이 발생할 수 있기 때문에 적정 범위의 vaginal pH를 유지하는 것은 여성의 건강에 매우 중요한 요소이다.⁷⁾

질염은 여성에게 빈번하게 발생 및 재발하는 질환이며, 그 원인에 따라서 크게 세균성, 칸디다성, 트리코모나스성 질염으로 구분된다.⁸⁾ 세균성과 칸디다성 질염은 각각 *Gardnerella vaginalis*와 *Candida albicans*가 주요 병원균으

*교신저자(E-mail): inhyun.hwang@woosuk.ac.kr
(Tel): +82-63-290-1570

로 알려져 있지만, 그 증상이 비특이적이기 때문에 정확한 진단을 위해서는 실험실 수준의 검사가 필수적이다. 특히 세균성 질염은 질 내의 pH를 산성으로 유지시켜주는 *Lactobacillus* 종들의 분포가 감소하고 혐기성 세균이 증식하기 때문에 4.5 이상의 vaginal pH가 관찰된다.⁸⁾

본 연구에서 사용한 *Dermabacter vaginalis* 균은 한국 여성의 vaginal fluid에서 분리된 박테리아로서 방선균의 일종이다.⁹⁾ *Dermabacter* 속 미생물은 인체에서 흔히 발견되는 공생미생물로 알려져 있으나,¹⁰⁾ 관련 화학적 연구 보고가 아직 없으며 단지 *D. hominis*에 대한 미생물학적 연구 결과만이 발표된 바 있다.¹¹⁾ 우리는 질염 유발 시 질 내 pH가 변화한다는 사실에 근거하여, 분양 받은 *D. vaginalis* 균을 실험실에서 재현된 건강한 질 또는 질염상태의 pH에서 각각 배양하였다. 두 그룹에서 생산된 대사체들의 화학적 프로파일은 HPLC를 이용하여 비교되었으며, 유의미한 차이를 나타내는 화합물이 항질염 효능과 밀접하게 관련된 화학적 메신저라고 가정하였다. 그 타겟 화합물의 구조를 분석하고 합성하여 대표 질염균 *G. vaginalis*와 *C. albicans*에 대한 항균 효능을 확인하였기에 해당 내용에 대하여 자세히 보고하고자 한다.

재료 및 방법

기기 및 시약 - Younglin(Anyang, Korea)사의 Acme 9000 gradient pump와 UV detector로 구성된 HPLC 시스템 또는 Waters(Milford, MA, USA)사의 1526 binary HPLC pump와 996 PDA detector로 이루어진 HPLC 시스템에 Gemini C₁₈ column(Phenomenex, 5 μm, 10.0 × 250 mm)을 연결하여 pH가 다른 두 환경에서 자란 동일 균주의 대사체 비교 분석 또는 타겟 화합물의 분취를 수행하였다. NMR 데이터는 JEOL(Tokyo, Japan)사의 JNM-ECZ400S를 이용하여 25°C에서 chloroform-d₁ 99.8%(Sigma-Aldrich, USA)용매로 측정되었으며, 잔여 용매 peak를 internal reference standard로 사용하였다(δ_H/δ_C, 7.26/77.2). 비선광도 데이터는 Jasco(Tokyo, Japan)사의 P-2000으로부터 수집되었으며 sodium lamp 광원과 chloroform 99.5%(Samchun, Korea) 용매를 사용하였다. UV-Vis spectrophotometer는 Jasco(Tokyo, Japan)사의 V-650을 이용하였으며 용매로는 MeOH(Duksan, Korea)이 사용되었다. 균주들의 배양을 위하여 구매된 TSB 또는 YPD(BD Difco, USA)배지는 정해진 방법에 따라 1차 증류수 첨가 후 고압 멸균하여 사용되었다. 유기화합물 흡착은 XAD7HP resin(20-60 mesh, Sigma-Aldrich, USA)을 이용하였다. TLC는 silica gel 60 F254(25 aluminium sheets 20 × 20 cm, Merck, Darmstadt, Germany)를 사용하여 10% H₂SO₄로 발색하거나 254 및 365 nm의 UV 파장 아래에서 모니터하였다. Cyclo(L-pro-L-met)합성에 사용된 L-proline

methyl ester hydrochloride와 EDCI는 TCI(Japan), IPA, MC, 및 MeOH는 Duksan(Korea), NaOH와 HCl은 Samchun(Korea), L-methionine, Boc₂O, NH₄OH, NaHCO₃, TFA, HOBt hydrate, 및 diisopropylethylamine은 Sigma-Aldrich(USA)에서 구매하여 사용하였다.

사용 균주 - 본 연구에서 사용된 *Dermabacter vaginalis* AD1-86^T균주는 기존 문헌에 서술된 바와 같이⁹⁾ 54세 한국 여성의 vaginal fluid에서 분리되었으며, 16s rRNA 염기서열(GenBank accession number KP903369) 분석을 포함한 다상적 분류 방법(polyphasic taxonomic analysis)에 의해 동정되었다. 이 균주는 한국생명공학연구원 생물자원센터(Korean Collection for Type Cultures; 수탁번호 KCTC39585^T)로부터 분양되었다.

균주의 배양 및 추출 - 질 내부의 산성 pH 조건을 실험실 수준에서 재현하기 위해 HCl을 첨가하여 TSB 액체 배지의 산도를 조절하고 고압 멸균한 뒤 *Dermabacter vaginalis* 균주를 접종시켜본 결과, 배지의 pH가 5.5이상일 경우 실험실에서 해당 균주의 배양이 가능함을 관찰하였다. TSB 액체 배지에 HCl을 첨가하거나 또는 첨가하지 않음으로써 배지의 최종 pH를 각각 5.5 또는 7.3으로 유도한 후, 동일한 *D. vaginalis* 균주를 각각의 pH환경에서 500 mL씩 30일간 37°C를 유지하며 진탕 배양하였다. 배양이 종료된 두 그룹의 배지에 XAD7HP resin을 각각 20 g/L정도 넣고 상온에서 120 rpm으로 2시간 동안 흔들려주어 배지에 존재하는 미생물 유래 유기화합물들이 충분히 흡착될 수 있도록 하였다. 거즈로 걸러낸 각 그룹의 resin에 acetone을 잠길 정도로 넣고 24시간 동안 흔들어서 흡착된 유기화합물들이 용매에 용출될 수 있도록 추출해 주었다. 거즈로 resin을 제거하고 남은 추출용액을 건조시켜 *D. vaginalis* 유래의 유기화합물로 구성된 갈색의 혼합물질(pH 5.5: 3.19 g, pH 7.3: 3.10 g)을 얻을 수 있었다. 위 acetone 추출물을 물 20 mL에 현탁시키고 chloroform(3 × 20 mL)으로 분획한 후 얻어진 유기용매층을 건조하였다(pH 5.5: 254 mg, pH 7.3: 308 mg). 최종적으로 확보된 각각의 혼합물을 동일한 농도(5 mg/mL)의 샘플로 준비한 뒤, 동일한 HPLC 분석법을 사용하여 데이터를 도출 및 비교하였다.

분리 - *Dermabacter vaginalis* 동일 균주를 서로 다른 pH 환경(pH 5.5와 7.3)에서 배양한 뒤, 동일한 추출 및 분획 방법으로 얻은 두 종류의 혼합물을 같은 농도로 semi-prep용 C₁₈ HPLC(5 μm, 10.0 × 250 mm)에 주입 후 유속 2.0 mL/min으로 20% acetonitrile/water을 5분간 유지한 뒤 15분간 기울기 용리하여 100% acetonitrile까지 증가시켰다. 두 그룹의 HPLC 데이터를 비교 및 분석한 결과, pH 5.5조건에서 얻어진 혼합물에서만 검출되는 하나의 피크가 유의미한 차이를 보여주어 타겟으로 선정하였다. 그 타겟 화합물을 분리하기 위하여 pH 5.5 유래 혼합물 254 mg을 위와 동일

한 HPLC 방법에 적용하여 cyclo(L-pro-L-met)(1)을 얻을 수 있었다(13 mg; $t_R=14.3$ min). $[\alpha]_D^{20}$ -83 (c 0.5, CHCl_3); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.22 (1H, s, NH), 4.22 (1H, dd, $J=7.2$, 4.3, H-7), 4.12 (1H, dd, $J=9.3$, 7.0, H-2), 3.57 (2H, m, H-5), 2.69 (2H, t, $J=6.8$, H₂-9), 2.40 (2H, m, H-3, H-8), 2.13 (3H, s, H₃-10), 2.10 (1H, m, H-3), 2.03 (2H, m, H-4, H-8), 1.91 (1H, m, H-4); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.0 (C-1), 165.4 (C-6), 59.2 (C-2), 55.0 (C-7), 45.7 (C-5), 30.6 (C-9), 28.9 (C-8), 28.4 (C-3), 22.8 (C-4), 15.5 (C-10); HRESIMS m/z 251.0833 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}$, 251.0830). NMR, MS, 및 비선광도 데이터를 문헌값과 비교하여 타겟 화합물 1이 cyclo(L-pro-L-met)임을 확인하였다.¹²⁻¹⁴⁾

N-Boc-L-methionine(2) 합성 – L-Methionine(350 mg, 1.0 equiv.)을 IPA 50 mL에 용해시킨 뒤, 0°C에서 2.5% NaOH (1.0 mmol 당 3.6 mL)와 Boc_2O (765 mg, 1.5 equiv.)를 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반 후, 용매를 제거하고 물 25 mL에 현탁시킨 뒤 MC(3×50 mL)로 추출하여 N-boc-L-methionine(2)을 얻었다(524 mg, 90%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.96 (1H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.3$), 2.08 (3H, s), 1.85 (2H, m), 1.43 (9H, s).

L-Proline methyl ester-N-boc-L-methionine(3) 합성 – N-Boc-L-methionine(2)(524 mg, 1.0 equiv.), diisopropylethylamine(1.22 g, 4.5 equiv.), 그리고 HOBt(341 mg, 1.2 equiv.)를 0°C에서 L-proline methyl ester hydrochloride(348 mg, 1.0 equiv.)가 용해된 MC 용액 20 mL에 첨가하였다. 그 혼합물을 2분간 교반한 후, EDCI(392 mg, 1.2 equiv.)를 넣고 상온으로 변경한 다음 다시 2시간 동안 교반하였다. 반응을 마친 결과물에 20 mL의 1N HCl을 첨가한 뒤 MC 150 mL로 분획하였다. 감압 농축하여 건조된 분획물을 NaHCO_3 포화 용액(96 g/L)을 사용하여 중성화시키고 MC(3×50 mL)로 추출하였다. 건조된 추출물(460 mg)을 silica gel flash column chromatography(12 g, 20×80 mm)에 hexane/ethyl acetate(2:1, 100 mL)로 용리하여 L-proline methyl ester-N-boc-L-methionine(3)을 획득하였다(250 mg, 33%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5.28 (1H, d, $J=8.7$), 4.61 (1H, m), 4.51 (1H, dd, $J=8.9$, 4.8), 3.74 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.68 (1H, m), 2.57 (2H, t, $J=7.3$), 2.21 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.00 (4H, m), 1.86 (1H, m), 1.40 (9H, s).

Cyclo(L-proline-L-methionine)(1) 합성 – L-Proline methyl ester-N-boc-L-methionine(3)(250 mg, 1.0 equiv.)을 MC 10 mL에 녹인 후, TFA(791 mg, 10 equiv.)를 적가하고 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 감압 농축된 건조물을 MeOH에 용해시키고 0°C에서 NH_4OH (292 mg, 12 equiv.)를 적가한 뒤, 상온으로 변경하여 20시간 동안 교반 하였다. 건조된 결과물(148 mg)을 silica gel flash column chromatography (12 g, 20×80 mm)에 hexane/ethyl acetate(3:1, 100 mL)로

용리하여 cyclo(L-pro-L-met)(1)을 정제하였다(82 mg, 52%). $[\alpha]_D^{20}$ -108(c 0.5, CHCl_3). NMR 데이터는 *Dermabacter vaginalis*로부터 분리된 cyclo(L-pro-L-met)(1)과 일치하였다.

Disk diffusion assay – YPD 또는 Penassay 액체배지 5 mL에 *Candida albicans* 또는 *Gardnerella vaginalis*를 각각 접종하여 2일간 배양시켰다. 배양액 전체에 균이 고르게 분포될 수 있도록 흔들어 준 상태에서 각각 1 mL을 취한 뒤, agar가 배합된 25 mL의 해당 배지에 넣어 흔들어 주고 배지가 굳기 전 petri dish에 옮긴 후 고체화 시켰다. 양성대조균인 clotrimazole(*C. albicans*: 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *G. vaginalis*: 0.5 mg/mL), 음성대조균인 ethanol, 및 네 가지 농도(10, 25, 50, 100 mg/mL)의 cyclo(L-pro-L-met)(1)을 멸균된 paper disk에 20 μL 씩 로딩시키고 용매를 건조시킨 뒤 고체배지 표면에 올려서 37°C에 배양하였다. *G. vaginalis*의 경우에는 CO_2 incubator를 이용하여 37°C 5% CO_2 조건에서 배양하였다.

결과 및 고찰

질 내 공생 박테리아 *Dermabacter vaginalis* 유래의 항질염 화합물을 찾기 위하여, 건강한 질 내 산도와 유사한 산성(pH 5.5) 또는 질염 시 나타나는 중성(pH 7.3) 조건에서 동일 균주를 배양시키고 각기 다른 pH 환경에서 생산된 대사 산물들의 화학적 프로파일을 동일한 분석조건으로 비교하였다. 그 결과 특정 대사체가 산성 조건에서만 두드러지게 검출됨을 확인하였고, 건강한 질 상태에서 생산되는 *D. vaginalis*의 메신저 화합물로 예상되어 크로마토그래피법을 통하여 분리하였다.

HRESIMS 데이터의 m/z 251.0833 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 값으로부터 타겟 화합물의 분자식 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 이 도출되었다. ^1H NMR spectrum에서 아미노산 유래 화합물의 특징인 α proton 시그널 δ_H 4.22 (1H, dd, $J=7.2$, 4.3)와 4.12 (1H, dd, $J=9.3$, 7.0)가 관찰되었다. 또한 downfield shift된 aliphatic $-\text{CH}_2-$ 와 isolated methyl 그룹 각각에 기인한 δ_H 2.69 (2H, t, $J=6.8$)와 2.13 (3H, s)은 황(S)과 연결된 부분 구조의 시그널로 판단되어 methionine이 화합물의 구성 아미노산으로 제시되었다. 이와 더불어, 질소 원소와 연결되어 특징적으로 deshielding 되어있는 $-\text{CH}_2-$ unit의 δ_H 3.57 (2H, m)과 upfield에 분포되어있는 aliphatic multiplet들을 바탕으로 proline의 존재를 예측할 수 있었다. ^{13}C NMR 데이터에서 2개의 carbonyl group(δ_C 170.0과 165.4)의 존재 및 olefinic carbon의 부재가 관찰되었기 때문에, 총불포화도 4를 만족하기 위해서 proline과 methionine이 환으로 연결되어 있는 diketopiperazine 모핵의 cyclo(pro-met)이 최종 평면구조로써 도출되었다(Fig. 1). 또한 HSQC 및 HMBC NMR 데이터 분석을 통하여 구조의 연결이 확인되었다. 측정된 NMR 및 비선광도 데이터를 기존 문헌값과 비교한 결과 그 입체구조는 cyclo(L-pro-L-

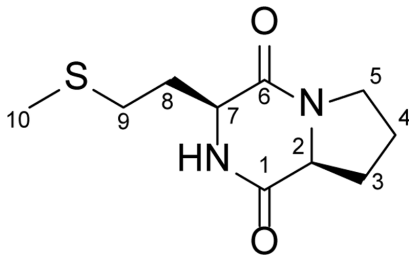


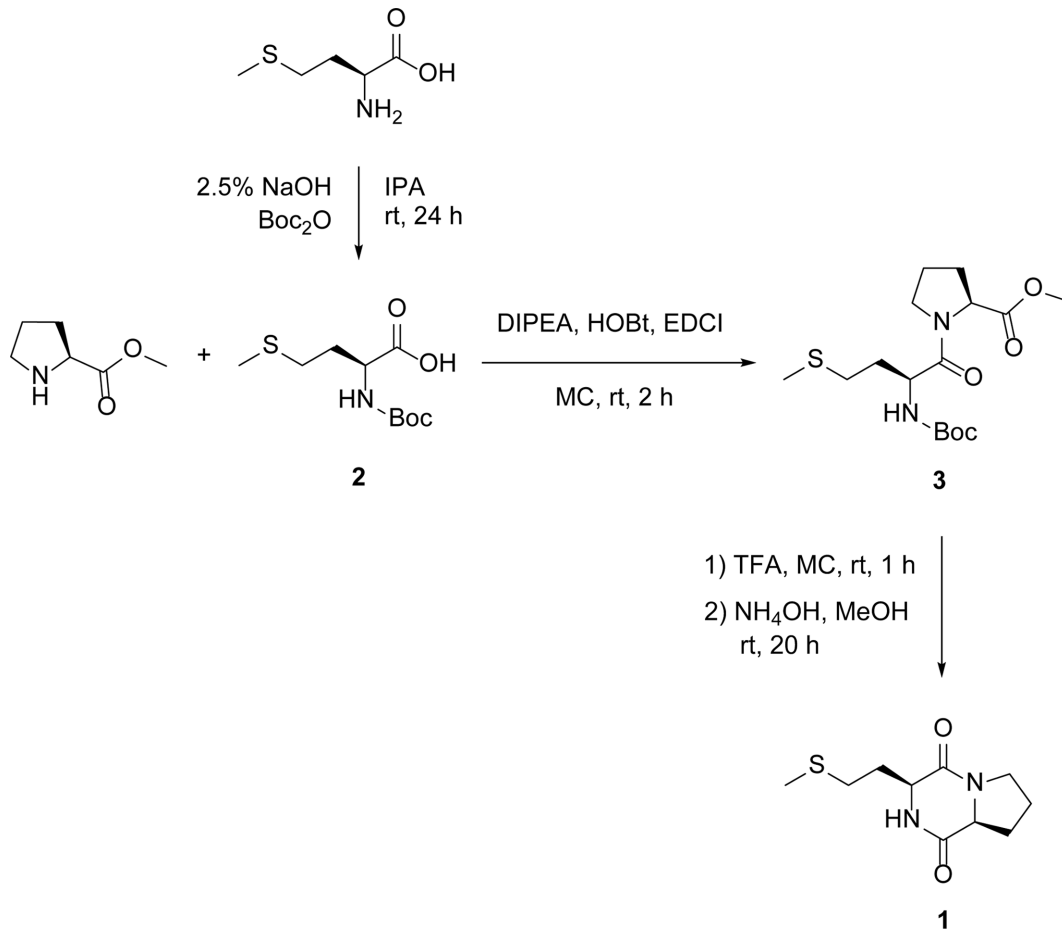
Fig. 1. Structure of cyclo(L-pro-L-met)(1).

met)(1)임을 알 수 있었다.¹²⁻¹⁴⁾

Cyclo(L-pro-L-met)(1) 천연물이 질염과 밀접하게 관련된 메신저 화합물임을 테스트하기 위하여 화합물의 합성이 총 3단계로 진행되었다(Scheme 1). L-methionine의 amine을 *t*-boc group으로 protection시킨 후(90%), EDCI를 이용하여 *N*-boc-L-methionine(2)의 carboxylic acid와 L-proline methyl ester의 amine을 amide coupling시켜 L-proline methyl ester-*N*-boc-L-methionine(3)을 합성하였다(33%). 마지막으로, TFA 처리되어 deprotection된 methionine의 amine과 proline의

methyl ester를 amide bond로 고리화 시켜 최종 산물인 cyclo(L-pro-L-met)(1)을 얻을 수 있었다(52%). 컬럼 크로마토그래피 정제과정을 포함한 최종 수득률은 15%로 계산되었다. 최종 합성 산물의 NMR 및 비선광도 데이터가 *D. vaginalis* 추출물에서 얻어진 천연물과 일치하였다. 따라서 천연물의 예측된 구조가 확인되었으며 천연물과 합성산물은 모두 cyclo(L-pro-L-met)의 동일 구조로 결정되었다.

Cyclo(L-pro-L-met)(1)은 남극의 해면(sponge) 공생세균인 *Pseudomonas aeruginosa*에서 처음으로 보고되었으며,¹³⁾ 해양 방선균 *Streptomyces* sp. 04DH52에서도 분리되어 혈관 신생 억제 효능이 발표된 바 있다.¹⁴⁾ 본 연구의 disk diffusion assay 결과, 화합물 1은 *Candida albicans*에 대하여 10, 25, 50 mg/mL의 농도에서 각각 2, 4, 5 mm의 clear zone을 나타냈지만 50, 100 mg/mL에서 *Gardnerella vaginalis*에 대한 항균 활성은 없었다(Table I). 항박테리아 효능이 관측되지 않은 점은 기존에 *P. aeruginosa*로부터 분리된 동일 화합물이 다른 병원성 박테리아 *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, 및 *Micrococcus luteus*에 대하여 비활성이라는 보고¹³⁾와 일관되는 결과이다. Positive control인 clotrimazole은 5 µg/



Scheme 1. Synthetic scheme of cyclo(L-pro-L-met)(1).

Table I. Disk diffusion assay^a results for cyclo(L-pro-L-met)(1)

Samples	Dose(mg)/disk	Clear zone diameter(mm)	
		<i>Candida albicans</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>
Cyclo(L-pro-L-met)(1)	0.2	2	nt
	0.5	4	nt
	1.0	5	na
	2.0	nt	na
Clotrimazole	0.0001	4	nt
	0.01	nt	2

^ant=not tested; na=not active.

mL 농도에서 *C. albicans*에 대하여 그리고 0.5 mg/mL에서 *G. vaginalis*에게 각각 4, 2 mm의 clear zone을 보여주었다.

한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구(NRF-2020R1-C1C1007535)이며 이에 감사드립니다.

결 론

건강한 인체의 질(vagina)에는 다양한 미생물들이 균형 잡힌 군집을 유지하며 서식하고 있다. 질염 환자들에게서 관찰되는 질 내 미생물 불균형(dysbiosis)은 질 마이크로바이옴(vaginal microbiome)과 질 건강이 밀접하게 연관되어 있다는 사실을 증명한다.¹⁵⁾ *Dermabacter* 속의 박테리아가 인체 주요 공생 미생물로서 보고되었으나,¹⁰⁾ 그 화학적 연구는 아직 이루어지지 않았다. 본 연구에서는 한국여성의 vaginal fluid에서 분리된 *Dermabacter vaginalis* 균주를 각각 건강한 질과 질염 상태를 대표하는 산성과 중성 pH에서 배양한 후, 두 그룹의 대사체 프로파일에서 두드러진 차이를 나타내는 화합물이 질염과 연관된 화학적 메신저라고 가정하였다. 그 타겟 대사체는 HPLC를 이용하여 분리되었고, NMR, MS, 및 비선광도 데이터 분석을 통해 그 구조가 cyclo(L-pro-L-met)(1)임을 규명하였다.¹²⁻¹⁴⁾

또한 세 단계로 진행된 타겟 화합물의 합성을 통하여(최종 수득률 15%) 그 구조를 확인함과 동시에, 항균 활성 테스트를 질염 유발 병원성 균주에 대하여 수행함으로써 화합물의 항 질염 효능을 증명하고자 하였다. Disk diffusion assay에서 cyclo(L-pro-L-met)(1)은 칸디다성 질염의 주요 병원균인 *Candida albicans*에 대해서 항진균 활성을 보였다. 따라서 휴먼 마이크로바이옴은 메신저 화합물을 생산하여 서식처인 인체의 기관과 상호 작용한다는 사실을 부분적으로 증명할 수 있었다. 또한 질 내 공생세균의 메신저로서 확인된 화합물 1은 그 항진균 효능이 새롭게 밝혀짐으로써 질염의 재발 예방 또는 치료를 위한 선도물질로서의 가치를 보여주었다.

사 사

이 성과는 2020년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로

인용문헌

- Blum, H. E. (2017) The human microbiome. *Adv. Med. Sci.* **62**: 414-420.
- Smits, W. K., Lyras, D., Lacy, D. B., Wilcox, M. H. and Kuijper, E. J. (2016) *Clostridium difficile* infection. *Nat. Rev. Dis. Primers* **2**: 16020.
- Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V. and Knight, R. (2018) Current understanding of the human microbiome. *Nat. Med.* **24**: 392-400.
- Proctor, L., LoTempio, J., Marquitz, A., Daschner, P., Xi, D., Flores, R., Brown, L., Ranallo, R., Maruvada, P., Regan, K., Lunsford, R.D., Reddy, M. and Caler, L. (2019) A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016. *Microbiome* **7**: 31.
- Saraf, V. S., Sheikh, S. A., Ahmad, A., Gillevet, P. M., Bokhari, H. and Javed, S. (2021) Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Arch. Microbiol.* **203**: 3793-3802.
- Borgogna, J.-L. C., Shardell, M. D., Grace, S. G., Santori, E. K., Americus, B., Li, Z., Ulanov, A., Forney, L., Nelson, T. M., Brotman, R. M., Ravel, J. and Yeoman, C. J. (2021) Biogenic amines increase the odds of bacterial vaginosis and affect the growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus* spp. *Appl. Environ. Microbiol.* **87**: e03068-20.
- Lin, Y.-P., Chen, W.-C., Cheng, C.-M. and Shen, C.-J. (2021) Vaginal pH value for clinical diagnosis and treatment of common vaginitis. *Diagnostics(Basel)* **11**: 1996.
- Sobel, J. D. Vaginitis. (1997) *N. Engl. J. Med.* **337**: 1896-1903.
- Chang, D.-H., Rhee, M.-S. and Kim, B.-C. (2016) *Dermabacter vaginalis* sp. nov., isolated from human vaginal fluid. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **66**: 1881-1886.
- Tony-Odigie, A., Wilke, L., Boutin, S., Dalpke, A. H. and Yi, B. (2022) Commensal bacteria in the cystic fibrosis airway microbiome reduce *P. aeruginosa* induced inflammation. *Front.*

- Cell. Infect. Microbiol.* **12**: 824101.
11. Fernandez-Natal, I., Saez-Nieto, J. A., Medina-Pascual, M. J., Albersmeier, A., Valdezate, S., Guerra-Laso, J. M., Rodriguez, H., Marrodan, T., Parras, T., Tauch, A. and Soriano, F. (2013) *Dermabacter hominis*: a usually daptomycin-resistant gram-positive organism infrequently isolated from human clinical samples. *New Microbes New Infect.* **1**: 35-40.
 12. Gautschi, M., Schmid, J. P., Peppard, T. L., Ryan, T. P., Tuorto, R. M. and Yang, X. (1997) Chemical characterization of diketopiperazines in beer. *J. Agric. Food Chem.* **45**: 3183-3189.
 13. Jayatilake, G. S., Thornton, M. P., Leonard, A. C., Grimwade, J. E. and Baker, B. J. (1996) Metabolites from an Antarctic sponge-associated bacterium, *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Nat. Prod.* **59**: 293-296.
 14. Shin, H. J., Mondol, M. A. M., Yu, T. K., Lee, H.-S., Lee, Y.-J., Jung, H. J., Kim, J. H. and Kwon, H. J. (2010) An angiogenesis inhibitor isolated from a marine-derived actinomycete, *Nocardiopsis* sp. 03N67. *Phytochem. Lett.* **3**: 194-197.
 15. Ceccarani, C., Foschi, C., Parolin, C., D'Antuono, A., Gaspari, V., Consolandi, C., Laghi, L., Camboni, T., Vitali, B., Severgnini, M. and Marangoni, A. (2019) Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci. Rep.* **9**: 14095.
- (2022. 8. 5 접수; 2022. 9. 22 심사; 2022. 9. 26 게재확정)