

Multiple High-affinity Iron-uptake Systems of *Vibrio vulnificus*

Sung-Heui Shin*

Department of Microbiology, Chosun University Medical School, Gwangju, Korea

Vibrio vulnificus is a Gram-negative halophilic bacterium that causes necrotizing wound infections and fatal septicemia, which mainly occur in patients with elevated serum or tissue iron levels. Accumulated experimental data clearly show that *V. vulnificus* is a ferrophilic bacterium that requires more available iron for growth than other pathogenic bacteria, has multiple iron-uptake systems, which play important roles in the pathogenesis of the *V. vulnificus* infections. This review summarized the composition, regulation and significance of *V. vulnificus* iron-uptake systems. These iron-uptake systems may be attractive candidates for the development of *V. vulnificus* vaccine. Iron-chelating therapy can also be a promising modality for the prevention and treatment of *V. vulnificus* infections.

Key Words: *V. vulnificus*, Iron, Iron-uptake system, Iron chelation

서 론

철은 지구상에서 4번째로 풍부한 금속이며 세균을 포함한 모든 생명체가 필요로 하는 필수성분이다. 세균이 숙주에 정착하여 증식하고 감염을 초래하기 위해서는 반드시 철을 획득할 수 있어야 증식하고 감염을 성립시킬 수 있다. 따라서 대부분의 병원성 세균들은 나름대로 잘 발달된 철흡수기전(iron-uptake system)을 가지고 있다. 병원성 세균들의 철 흡수 기전의 활성은 균의 독력과 밀접한 상관관계를 가지고 있어 백신개발이나 치료제 개발을 위한 목표가 되기도 한다. 본 종설에서는 최근까지 발표된 연구결과들을 토대로 치명적인 괴사성 근막염(necrotizing fasciitis)와 패혈증(septicemia)을 초래하는 패혈증 비브리오균(*Vibrio vulnificus*)의 철흡수기전에 대해 소개하고자 한다(Fig. 1).

1. 철의 가용성(iron availability)

철은 살아있는 모든 생물을 위해 반드시 필요하다. 철은 중성 산도에 산소가 존재하는 환경에서는 쉽게 산화되어 불용성 물질인 oxyhydroxide (FeOOH) 중합체로 존재한다. 따라서 생명체가 쉽게 이용할 수 있는 가용철(freely available iron) 농도는 약 10^{-18} M 정도로 매우 낮다. 생체 내(in vivo) 존재하는 대부분(약 99%)의 철은 혈색소(hemoglobin)와 같이 세포 내에 존재한다. 아주 적은 양의 철만이 혈장이나 점액 등 세포 밖에 존재한다. 더군다나 세포 밖에 존재하는 철의 대부분도 트랜스페린(transferrin), 락토페린(lactoferrin)과 같은 철과 결합력이 높은 당단백질에 결합된 형태로 존재한다. 결국, 정상적인 생체 내 환경은 세균을 비롯한 미생물이 쉽게 이용할 수 있는 가용철 농도가 매우 낮은 철결핍 환경이다. 그러나 여러 가지 병적인 환경(pathological conditions)에서는 가용철 농도가 상승하고 트랜스페린의 철포화도(iron saturation) 역시 상승하게 된다 (1~3).

Received: August 12, 2013/ Revised: August 16, 2013/ Accepted: August 19, 2013

*Corresponding author: Sung-Heui Shin. Department of Microbiology, Chosun University Medical School 375 Seosuk-Dong, Dong-Gu, Gwangju 501-759, Korea.

Phone: +82-62-230-6352, Fax: +82-62-233-6052, e-mail: shsin@chosun.ac.kr

**This work was supported by the research fund of the Institute of Medical Science, Chosun University (2012).

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

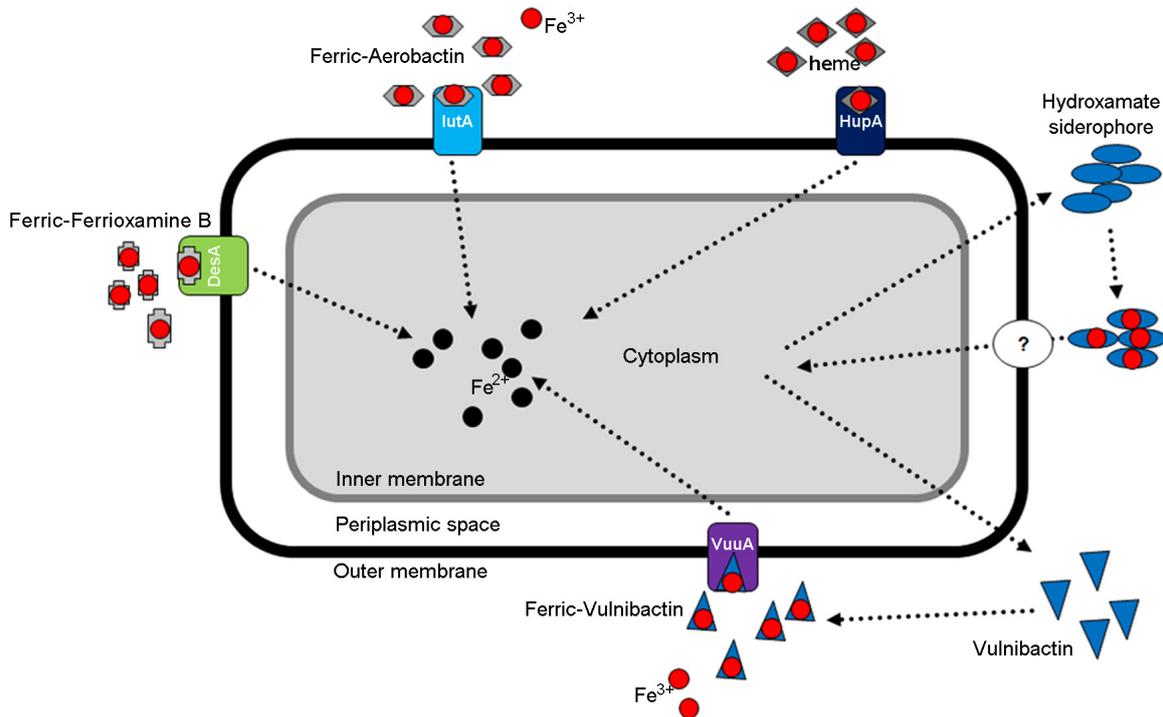


Figure 1. The five iron-uptake systems (IUS) of *Vibrio vulnificus*. Vulnibactin (VuuA)-mediated IUS (purple), hydroxamate siderophore-mediated IUS (white; the question mark means "unknown yet."), heme receptor (HupA)-mediated IUS (deep blue), aerobactin receptor (lutA)-mediated IUS (sky blue), and Ferrioxamine B receptor (DesA)-mediated IUS (green).

2. 세균의 철흡수기전

미생물은 자신들의 독특한 철흡수기전을 발전시키면서 철결핍 환경에 적응하여 왔다. 미생물들은 철이 결핍된 환경에 노출되었을 때 자신들이 보유한 고효율성(high affinity) 철흡수기전을 발현시킴으로써 낮은 농도로 존재하는 주위의 철을 효율적으로 흡수하여 이용할 수 있다. 일반적으로 미생물들이 발현하는 고효율성 철흡수기전은 크게 두 가지로 나누어 볼 수 있다. 첫째, 몇몇 세균들은 특이 수용체를 세포 외막에 발현함으로써 헤모글로빈, 트랜스페린, 락토페린과 같은 철결합 단백질과 직접적으로 결합하여 철을 획득할 수 있다 (4). 사람에게서만 병을 일으키는 것으로 알려진 *Neisseria*나 *Haemophilus*는 사람 트랜스페린과 락토페린만에 특이성을 갖는 수용체를 발현하여 이용할 수 있다. 또한 몇몇 세균들은 헴(heme)에 특이적인 수용체 단백을 발현함으로써 헴과 혈액소와 같은 헴단백과 직접적으로 결합하여 철을 획득할 수 있다 (5~7). 이러한 수용체들을 암호화하는 유전자에 돌연변이를 유발할 경우 해당 세균의 생체 내 성장이 둔화되

고 병원성이 악화된다. 둘째, *Neisseria*나 *Haemophilus*를 제외한 대부분의 미생물들은 시테로포아(siderophore)라 불리는 철과 친화력이 높은 작은 물질(600~1,500 kDa)을 세포 밖으로 생산하여 철을 획득할 수 있다. 더욱이 시테로포아 중에는 트랜스페린이나 락토페린보다 철과 친화력이 높은 것들도 있어 이러한 철결합 단백질로부터 철을 탈취할 수도 있다. 철과 결합한 시테로포아는 세포 외막에 존재하는 특이 수용체를 통해 세포 안으로 다시 흡수된다. 많은 세균이 한 가지 이상의 시테로포아를 생산한다 (8~11). 또한 몇몇 세균은 '시테로포아 해적행위 (siderophore piracy)'라고 불리는 현상을 통해 다른 세균이나 곰팡이가 생산한 이종성 또는 외인성 시테로포아 (heterologous or exogenous siderophores, or xenosiderophores)를 자신의 것처럼 이용할 수 있다 (12~17). 이러한 시테로포아 생산 또는 흡수에 관련된 유전자에 돌연변이를 유발시킨 경우에도 생체 내 세균의 성장이 둔화되고 병원성이 악화된다.

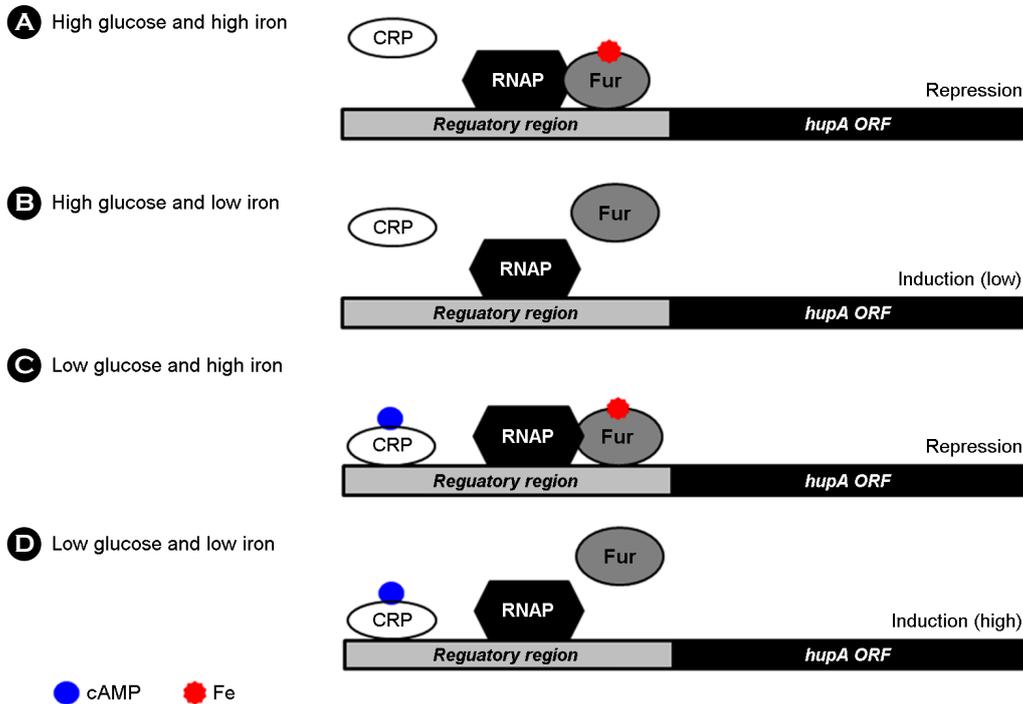


Figure 2. Coordinate regulation of *hupA* expression by cyclic AMP-receptor protein (CRP) as an activator and ferric uptake regulator (Fur) as a repressor. (A) High glucose prevents the binding of CRP and high iron facilitates the binding of Fur, resulting in the repression of *hupA* expression. (B) High glucose prevents the binding of CRP but low iron prevents the binding of Fur, resulting in the low induction (or de-repression) of *hupA* expression. (C) Low glucose facilitates the binding of CRP but high iron facilitates the binding of Fur, resulting in the repression of *hupA* expression. (D) Low glucose facilitates the binding of CRP and low iron prevents the binding of Fur, resulting in the high induction (or de-repression) of *hupA* expression. RNAP (RNA polymerase) and ORF (open reading frame). Quoted from the reference 23.

3. 철흡수기전의 발현조절

과잉으로 공급된 철은 세균 세포 내에서 자유 라디칼 (free radical) 형성을 촉진할 수 있기 때문에 오히려 독성을 나타낼 수 있다. 따라서 세균의 철흡수기전 발현은 세균 세포 내 철농도에 따라 철저하고 민감하게 조절되어야 한다. 최근까지 철흡수기전의 조절은 철에 의해 활성이 조절되는 Fur (ferric uptake regulator)라 불리는 전사억제자(transcription repressor)에 의해 조절되고 있는 것으로 알려져 왔다 (18, 19). 철이 상대적으로 풍부한 환경에서는 Fe-Fur에 의해 세균의 철흡수기전의 발현이 억제되고 철이 결핍된 환경에서는 Fur로부터 Fe가 분리되어 철흡수기전의 발현이 탈억제(de-repression)된다. 보다 최근에는 철흡수기전의 발현을 도와주는 전사 활성인자(transcription activator)가 존재함이 패혈증 비브리오균을 통해 규명되었다. 철은 세균 세포가 에너지를 보다 효율적으로 만들어내기 위해서는 꼭 필요한 물질이다. 따라서,

세균이 필요로 하는 철의 양은 세균 세포의 당대사의 활성과 밀접한 관련이 있을 수 밖에 없다. 당대사가 활발하여 많은 양의 에너지가 만들어져야 하는 경우 필요로 하는 철의 양도 많을 수 밖에 없다. 당대사에 관여하는 대표적인 전사인자 중 하나가 cyclic AMP-receptor protein (CRP)이다. 이 CRP에 의해 패혈증 비브리오균 철흡수기전의 발현이 조절되고 있다(Fig. 2) (20~23). 이와 더불어 세균 세포의 밀도에 반응하는 퀴럼센싱(quorum sensing)에 의해서도 패혈증 비브리오균 철흡수기전의 발현이 미세하게 조절되고 있음이 보고되고 있다 (24, 25)

4. 철과 패혈증 비브리오균 감염증

패혈증 비브리오균은 그람 음성 호염성 세균으로서 피사성 근막염이나 치명적인 패혈증을 일으킨다. 이러한 비브리오 감염증은 알코올 중독, 간경변, 혈철소증(hemosiderosis)과 같은 기저질환을 가진 환자에게서 주로 발생한다 (26~28). 이러한 환자의 대부분은 혈청 철

농도가 상승되어 있다 (29~31). 헤파다당체(capsular polysaccharide), 용혈소(hemolysin or cytolysin)과 단백분해효소(metalloprotease)를 포함한 다양한 세포독소 생산, 다양한 철흡수기전, 운동성 등 여러 가지 독력인자가 패혈증 비브리오균 감염증의 병인론에 관여함이 알려져 있다 (26~28).

높아진 가용철 농도가 패혈증 비브리오균 감염증의 병인론에 중요한 역할을 하고 있음은 오래 전부터 잘 알려져 왔다 (32). 축적된 연구결과들에 의하면 첫 번째로 높아진 가용철 농도가 패혈증 비브리오균에 대한 숙주의 감수성과 직접적으로 연관이 있다 (29~31, 33). 심지어 혈청 가용철 농도를 인위적으로 높힐 경우 패혈증 비브리오균에 대한 마우스 50% 사망률(LD₅₀)이 6×10^6 colony-forming unit (cfu)에서 1 cfu로 현저히 낮아진다 (32). 사실상, 오래 전부터 패혈증 비브리오균에 가장 감수성이 있는 실험동물로서 철을 과부하시킨 마우스(iron-overloaded mice)가 사용되어 왔다 (31). 두 번째로 높아진 가용철 농도가 패혈증 비브리오균의 세포독소 생산을 촉진시킨다. 패혈증 비브리오균의 대표적인 세포독소인 용혈소(hemolysin 또는 cytolysin)와 단백분해효소(metalloprotease)의 생산이 철농도에 반응하여 증가함이 실험적으로 규명되었다 (34, 35). 세 번째로 패혈증 비브리오균은 다양한 철흡수기전을 발현할 수 있음에도 불구하고(Fig. 1) 성장과 생존을 위해 다른 병원성 세균보다 더 높아진 가용철 농도를 필요로 하는 일명 '호철성 또는 철민감성(ferrophilic or iron-sensitive) 세균'이다 (36, 37). 패혈증 비브리오균이 이러한 호철성을 나타내는 이유는 철흡수기전이 다양하기는 하나 활성 또는 효율성은 상대적으로 낮기 때문인 것으로 생각되고 있다.

5. 패혈증 비브리오균의 철흡수기전

1) Vulnibactin 매개 철흡수기전(Fig. 1)

패혈증 비브리오균은 vulnibactin이라 불리는 철과 친화력이 매우 높은 시테로포아를 생산한다. 이 시테로포아는 구조적으로 catechol 또는 phenolate 시테로포아로 분류된다 (38, 39). 독력이 강한(virulent) 패혈증 비브리오균들은 대체로 많은 vulnibactin을 생산하며 트랜스페린에 결합된 철을 효과적으로 탈취하여 이용할 수 있으나 독력이 약한(avirulent) 균들은 vulnibactin을 생산하지 않아 트랜스페린에 결합된 철을 이용하지 못하는 것으로 알려져 있다 (40). Vulnibactin 외에도 다른 시테로포아를 생산하지

만 철이 결핍된 환경에서 패혈증 비브리오균이 증식하는데에는 vulnibactin이 가장 큰 영향을 미친다 (41).

Vulnibactin 생산에 관여하는 유전자들은 *ven* 오페론에 위치하고 있다 (42). 이 오페론에서 *venB* 유전자에 돌연변이를 유발할 경우 vulnibactin을 생산하지 못하고 트랜스페린에 결합된 철을 이용할 수 없어, 결국 패혈증 비브리오균의 독력은 상당부분 약화된다. 또한 vulnibactin 생산에 관여하는 효소 중 하나인 isochorismate synthase를 암호화하는 *vis* 유전자에 돌연변이를 유발한 경우에도 비슷한 결과를 나타낸다 (43, 44). 이러한 결과들을 vulnibactin의 철에 대한 친화력이 트랜스페린 보다 강하기 때문에 패혈증 비브리오균은 vulnibactin을 통해 트랜스페린에 결합된 철을 탈취할 수 있다. 숙주 안에서 철을 획득하여 증식할 수 있는 능력이야말로 패혈증 비브리오균의 독력을 나타내는 지표 중 가장 중요한 지표이다.

철과 결합한 vulnibactin은 세포 외막에 위치한 특이 수용체를 통해서 세포 내로 들어온다. 이 수용체 단백질은 *vuuA* 유전자에 의해 암호화되어 있으며 72 kDa의 크기를 가진 단백질로 철에 의해 발현이 조절되며 철농도에 반응하는 전사억제자인 Fur의 부재시에 과발현되는 단백질이다 (45, 46). 이 *vuuA* 유전자에 돌연변이를 유발한 경우 패혈증 비브리오균은 vulnibactin을 생산한다 하더라도 더 이상 철과 결합한 vulnibactin을 세포 내로 가져올 수 있는 능력을 상실한다.

Vulnibactin 매개성 철흡수기전 발현은 일차적으로 철 농도에 반응하는 전사억제자인 Fur에 의해 철농도에 따라 조절된다(Fig. 2). 실제로 *vuuA* 유전자의 조절부위에는 전사억제자인 Fur가 결합하여 RNA polymerase의 진행을 막을 수 있는 소위 'Fur box'라고 불리는 특정 염기서열이 존재한다. 따라서 *fur* 유전자를 돌연변이시켜 전사억제자를 없애면 *vuuA* 유전자는 과발현되고, vulnibactin 매개성 철흡수기전의 활성이 높아져 트랜스페린에 결합된 철을 탈취하여 이용할 수 있는 능력이 더욱 높아지게 된다 (45~47). 이와 더불어, 앞에서 언급한 바와 같이 최근에는 *vuuA* 유전자의 발현을 촉진할 수 있는 전사 활성인자가 규명되었다. 당대사에 관여하는 대표적인 전사인자 중 하나인 CRP에 의해 *vuuA* 유전자의 발현이 조절되고 있다(Fig. 2). 이 CRP는 *vuuA* 유전자의 조절부위에 있는 특정 염기서열에 결합하여 RNA polymerase의 진행을 촉진하는 것으로 생각된다. CRP를 암호화하는 유전자에 돌연변이를 유발한 경우 *vuuA* 유전자의 발현은 현저히 저하

되고 트랜스페린에 결합된 철을 탈취하여 이용하는 능력 또한 현저히 저하된다 (20). 이러한 결과들은 패혈증 비브리오균이 필요로 하는 철의 양은 세균 세포의 당대사 활성화와 밀접하여 연관성을 가지고 조절되고 있음을 나타낸다.

2) Hydroxamate 시데로포아 매개 철흡수기전(Fig. 1)

독력이 강한 패혈증 비브리오균들은 *vulnibactin*과 *hydroxamate* 시데로포아를 모두 생산하지만 독력이 약한 균들은 *hydroxamate* 시데로포아만을 생산한다고 알려져 왔다 (38). *Hydroxamate* 시데로포아 역시 철이 결핍된 환경에서 패혈증 비브리오균 증식을 촉진시킬 수 있다 (38, 41). 그러나 아직까지 *hydroxamate* 시데로포아 매개 철흡수기전과 관련된 유전자들이 알려지지 않았고 *hydroxamate* 시데로포아 구조 또한 밝혀져 있지 않다. 따라서 패혈증 비브리오균의 병인론에 있어 *hydroxamate* 시데로포아 매개 철흡수기전의 실질적 역할은 아직 불분명하다.

3) 이종성 시데로포아를 이용할 수 있는 철흡수기전(Fig. 1)

Deferrioxamine B (*ferrioxamine B*, *Desferal*[®])는 곰팡이인 *Streptomyces*가 생산한 *hydroxamate* 시데로포아로서 오랫동안 철착화제(iron-chelating agent)로 철중독의 치료에 사용하여 왔다. 패혈증 비브리오균을 비롯한 몇몇 병원성 세균들은 이 시데로포아를 이용하여 철을 흡수할 수 있다 (16, 32, 48). 이 시데로포아는 *DesA*라고 명명된 78 kDa 크기의 철농도에 반응하는 세포 외막 단백질을 수용체로 이용한다 (13). *AraC* 유사 전사인자인 *DesR*이 *desA* 유전자의 발현에 필요하다. 따라서 *desA* 유전자는 *deferrioxamine B*가 존재하는 조건하에서만 발현된다 (15). 유전자 *desR*이나 *desA*의 조절부위에는 'Fur box'가 존재하고 *DesR*이나 *DesA* 모두 철농도에 반응하여 조절된다. 유전자 *desA*에 돌연변이를 유발한 경우 *deferrioxamine B*를 이용하는 능력이 상실될 뿐만 아니라 *deferrioxamine B*가 존재하는 환경에서 증식이 오히려 억제된다 (17). 이러한 점은 *deferrioxamine B*를 철착화제로 치료제로 사용하는 데 큰 제한점이 되어 왔으며 최근에는 패혈증 비브리오균이 이용할 수 없는 새로운 철착화제가 개발되었고 이를 이용하여 패혈증 비브리오균 감염증을 예방하고 치료하는데 응용하고자 하는 노력이 이루어지고 있다 (49~51).

이와 더불어, 패혈증 비브리오균은 대장균 등이 생산하

는 시데로포아의 일종인 *aerobactin*을 자신이 생산한 시데로포아인 것처럼 사용할 수 있다. 이 *aerobactin*은 철농도에 반응하는 *IutA*라는 불리는 76 kDa 크기의 세포 외막 단백질을 수용체로 사용한다 (14). 이 수용체를 암호화하고 있는 유전자 *iutA*의 발현은 철농도에 반응하는 전사억제자인 *Fur*에 의해 조절을 받고 있지만, 특징적으로 *GntR* 유사 전사억제자인 *IutR*에 의해 조절된다. 외부에서 *aerobactin*을 공급할 경우 *IutR*에 의한 억제가 풀려 발현이 유도된다. 또한 최근에는 패혈증 비브리오균의 다른 철흡수기전과 마찬가지로 *iutA*의 발현이 CRP의 영향하에 있음도 규명되었다 (22). 유전자 *iutA*에 돌연변이를 유발한 경우 패혈증 비브리오균은 *aerobactin*을 더 이상 이용할 수 없고 *aerobactin*이 존재하는 환경에서 오히려 증식이 억제된다. 흥미롭게도 *iutA* 유전자 발현이 외부에서 *aerobactin*이 공급되지 않은 경우에도 낮은 수준이지만 발현된다 (22). 이러한 결과는 아직 밝혀지지 않았지만 *iutA*를 수용체로 사용하는 패혈증 비브리오균 자신의 시데로포아가 존재할 수 있음을 나타내 준다.

4) 헴수용체 매개 철흡수기전(Fig. 1)

유전자 *fur*에 돌연변이를 유발하였을 경우 억제가 풀려 발현이 증가되는 세포 외막 단백질 중에는 헴수용체(77 kDa)가 있다 (6). 이 수용체를 암호화하는 *hupA* 유전자에 돌연변이를 유발한 경우 헤민 또는 혈색소를 철공급원으로 이용할 수 있는 능력을 상실한다 (21, 23). 그러나 철공급원이 다른 경우, 즉 헤민이나 혈색소가 유일한 철공급원이 아닌 경우에는 *hupA* 돌연변이 유무는 패혈증 비브리오균이 증식하는데 의미있는 영향을 미치지 못한다. 또한 *vulnibactin*을 비롯한 다른 철흡수기전이 배제되지 않은 상황에서 헴수용체 매개 철흡수기전의 역할을 평가하기 어렵다. 따라서, 패혈증 비브리오균의 병인론에 있어 헴수용체 매개 철흡수기전의 역할은 아직 불분명하다. 유전자 *hupA*의 조절부위에는 'Fur box'가 존재하고 특징적으로 *LysR* 유사 전사인자인 *HupR*에 의해 발현이 조절된다 (52). 이와 더불어 최근에는 *hupA* 유전자의 발현도 CRP의 영향하에 있음이 규명되었다(Fig. 2) (21, 23). 최근에는 *HvtA*라 불리는 새로운 헴수용체가 규명되었고 이 수용체는 *HupA* 수용체와 함께 작용하여 패혈증 비브리오균이 헤민을 보다 잘 이용할 수 있게 돕는다 (53).

6. 가용철 농도에 영향을 미치는 외독소

인체에 존재하는 대부분의 철은 적혈구에 혈색소 형태

로 존재한다. 패혈증 비브리오균의 세포독소(특히 용혈소)는 숙주 세포(특히 적혈구)를 파괴하여 세포 내 철을 유리시키기 때문에 가용철 농도에 큰 영향을 미칠 수 있다 (54). 패혈증 비브리오균의 용혈소의 병인론적 역할에 대해서는 아직 의심할 여지가 많다 (55~57). 그러나 숙주 내에서 국소적으로 아주 적은 양의 용혈소라도 생산이 되고 그 중에 일부라도 활성을 띠게 된다면, 그 결과로 아주 적은 양의 적혈구가 파괴된다 하더라도 세균이 이용할 수 있는 가용철을 엄청나게 증가하는 결과가 초래될 수 있다. 패혈증 비브리오균 용혈소를 암호화하는 *vwhBA* 유전자의 조절부위에는 'Fur box'가 존재함이 밝혀졌고 (58, 59), 최근에는 *fur* 유전자에 돌연변이를 유발한 경우 *vwhBA* 유전자의 발현이 탈억제되어 증가함이 규명되었다 (34, 59). 이러한 결과는 용혈소가 철이 결핍된 환경에서 발현이 증가되어 세포 내의 철을 유리시킴으로써 패혈증 비브리오균이 쉽게 이용할 수 있는 가용철 농도를 높이는 역할을 할 수 있음을 나타내 준다.

패혈증 비브리오균이 생산하는 단백분해효소도 가용철 농도를 높이는데 역할을 할 수 있다고 알려져 있다 (60). 즉, 단백분해효소가 철결합 단백질 트랜스페린이나 락토페린을 분해하여 철을 유리시킬 수 있고 이 유리된 철을 패혈증 비브리오균이 쉽게 이용할 수 있다는 이론이다. 그러나 단백분해효소를 암호화하는 유전자 *vvpE*에 돌연변이를 유발한 경우 트랜스페린을 이용하는 패혈증 비브리오균의 능력에는 별다른 영향을 주지 못하고 또한 *vvpE*의 발현이나 세포외 단백분해효소의 생산은 철농도에 비례하여 증가한다 (43, 61). 보다 최근 연구에 의하면 철이 풍부한 환경에서는 Fur에 의해 간접적으로 영향을 받아 단백분해효소의 발현이 억제된다고 한다 (62). 이러한 결과는 철이 결핍된 환경에서 단백분해효소의 생산이 상대적으로 많아 철결합 단백들을 분해시켜 가용철 농도를 높이는데 미약하나마 어느 정도 역할을 할 수 있음을 시사한다. 따라서 가용철 농도에 대한 단백분해효소의 역할은 아직까지 논란의 여지가 있다.

결 론

패혈증 비브리오균은 혈청 또는 조직 철농도가 높아져 있는 환자에게서 치명적인 감염을 일으킨다. 패혈증 비브리오균은 다른 병원성 세균과 비교하여 증식을 위해 더 많은 양의 가용철을 필요로 한다. 이는 패혈증 비브리오

균이 다양한 철흡수기전을 보유하고 있으나 그 기전들의 활성은 다른 병원성 세균과 비교하여 낮기 때문인 것 같다. 다양한 철흡수기전을 보유하고 있다는 점과 특별히 다른 세균이나 곰팡이가 생산한 시데로포아를 이용할 수 있는 점은 다양한 철공급원을 이용할 수 있고 다른 세균과의 철경쟁에서 유리할 수 있음을 나타낸다. 철흡수기전의 발현유무는 패혈증 비브리오균의 독력에 상당한 영향을 미친다. 따라서 다른 병원성 세균에서와 같이 철흡수기전을 구성하는 모든 분자, 특별히 세포 외막에 존재하는 수용체 단백질은 패혈증 비브리오균에 대한 백신을 개발해 나가는 데 좋은 목표가 될 수 있다 (63~66). 철착화제의 사용이 패혈증 비브리오균의 감염을 예방하거나 치료하는데 도움이 될 수도 있다 (36, 49~51).

참 고 문 헌

- Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiol Rev* 1978;42: 45-66.
- Bagg A, Neilands JB. Molecular mechanism of regulation of siderophore-mediated iron assimilation. *Microbiol Rev* 1987; 51:509-18.
- Neilands JB. A brief history of iron metabolism. *Biol Met* 1991;4:1-6.
- Gray-Owen SD, Schryvers AB. Bacterial transferrin and lactoferrin receptors. *Trends Microbiol* 1996;4:185-91.
- Mey AR, Payne SM. Haem utilization in *Vibrio cholerae* involves multiple TonB-dependent haem receptors. *Mol Microbiol* 2001;42:835-49.
- Litwin CM, Byrne BL. Cloning and characterization of an outer membrane protein of *Vibrio vulnificus* required for heme utilization: regulation of expression and determination of the gene sequence. *Infect Immun* 1998;66:3134-41.
- Perkins-Balding D, Baer MT, Stojiljkovic I. Identification of functionally important regions of a haemoglobin receptor from *Neisseria meningitidis*. *Microbiology* 2003;149:3423-35.
- Lankford CE. Bacterial assimilation of iron. *Crit Rev Microbiol* 1973;2:273-331.
- Neilands JB. Iron absorption and transport in microorganisms. *Annu Rev Nutr* 1981;1:27-46.
- Neilands JB. Siderophores. *Arch Biochem Biophys* 1993;302: 1-3.
- Wooldridge KG, Williams PH. Iron uptake mechanisms of

- pathogenic bacteria. FEMS Microbiol Rev 1993;12:325-48.
- 12) Schubert S, Fischer D, Heesemann J. Ferric enterohelin transport in *Yersinia enterocolitica*: Molecular and evolutionary aspects. J Bacteriol 1999;181:6387-95.
 - 13) Aso H, Miyoshi S, Nakao H, Okamoto K, Yamamoto S. Induction of an outer membrane protein of 78 kDa in *Vibrio vulnificus* cultured in the presence of desferrioxamine B under iron-limiting conditions. FEMS Microbiol Lett 2002;212:65-70.
 - 14) Tanabe T, Naka A, Aso H, Nakao H, Narimatsu S, Inoue Y, et al. A novel aerobactin utilization cluster in *Vibrio vulnificus* with a gene involved in the transcription regulation of the *iutA* homologue. Microbiol Immunol 2005;49:823-34.
 - 15) Tanabe T, Takata N, Naka A, Moon YH, Nakao H, Inoue Y, et al. Identification of an AraC-like regulator gene required for induction of the 78-kDa ferrioxamine B receptor in *Vibrio vulnificus*. FEMS Microbiol Lett 2005;249:309-14.
 - 16) Kim CM, Shin SH. Effect of iron-chelator deferiprone on the *in vitro* growth of staphylococci. J Korean Med Sci 2009;24:289-95.
 - 17) Kim CM, Park YJ, Shin SH. A widespread deferroxamine-mediated iron-uptake system in *Vibrio vulnificus*. J Infect Dis 2007;196:1537-45.
 - 18) Braun V, Hantke K, Köster W. Bacterial iron transport: mechanisms, genetics, and regulation. Met Ions Biol Syst 1998;35:67-145.
 - 19) Andrews SC, Robinson AK, Rodríguez-Quñones F. Bacterial iron homeostasis. FEMS Microbiol Rev 2003;27:215-37.
 - 20) Choi MH, Sun HY, Park RY, Kim CM, Bai YH, Kim YR, et al. Effect of the *crp* mutation on the utilization of transferrin-bound iron by *Vibrio vulnificus*. FEMS Microbiol Lett 2006;257:285-92.
 - 21) Oh MH, Lee SM, Lee DH, Choi SH. Regulation of the *Vibrio vulnificus hupA* gene by temperature alteration and cyclic AMP receptor protein and evaluation of its role in virulence. Infect Immun 2009;77:1208-15.
 - 22) Kim CM, Kim SJ, Shin SH. Cyclic AMP-receptor protein activates aerobactin receptor *IutA* expression in *Vibrio vulnificus*. J Microbiol 2012;50:320-5.
 - 23) Kim SP, Lee GW, Kim CM, Shin SH. Coordinate regulation of *Vibrio vulnificus* heme receptor *HupA* expression by cyclic AMP-receptor protein and ferric uptake regulator. J Bacteriol Virol 2012;42:294-304.
 - 24) Kim CM, Shin SH. Modulation of iron-uptake systems by a mutation of *luxS* encoding an autoinducer-2 synthase in *Vibrio vulnificus*. Biol Pharm Bull 2011;34:632-7.
 - 25) Wen Y, Kim IH, Son JS, Lee BH, Kim KS. Iron and quorum sensing coordinately regulate the expression of vulnibactin biosynthesis in *Vibrio vulnificus*. J Biol Chem 2012;287:26727-39.
 - 26) Hlady WG, Klontz KC. The epidemiology of *Vibrio infections* in Florida, 1981-1993. J Infect Dis 1996;173:1176-83.
 - 27) Strom MS, Paranjpye RN. Epidemiology and pathogenesis of *Vibrio vulnificus*. Microbes Infect 2000;2:177-88.
 - 28) Gulig PA, Bourdage KL, Starks AM. Molecular pathogenesis of *Vibrio vulnificus*. J Microbiol 2005;43:118-31.
 - 29) Brennt CE, Wright AC, Dutta SK, Morris JG Jr. Growth of *Vibrio vulnificus* in serum from alcoholics: association with high transferrin iron saturation. J Infect Dis 1991;164:1030-2.
 - 30) Hor LI, Chang TT, Wang ST. Survival of *Vibrio vulnificus* in whole blood from patients with chronic liver diseases: association with phagocytosis by neutrophils and serum ferritin levels. J Infect Dis 1999;179:275-8.
 - 31) Hor LI, Chang YK, Chang CC, Lei HY, Ou JT. Mechanism of high susceptibility of iron-overloaded mouse to *Vibrio vulnificus* infection. Microbiol Immunol 2000;44:871-8.
 - 32) Wright AC, Simpson LM, Oliver JD. Role of iron in the pathogenesis of *Vibrio vulnificus* infections. Infect Immun 1981;34:503-7.
 - 33) Starks AM, Schoeb TR, Tamplin ML, Parveen S, Doyle TJ, Bomeisl PE, et al. Pathogenesis of infection by clinical and environmental strains of *Vibrio vulnificus* in iron-dextran-treated mice. Infect Immun 2000;68:5785-93.
 - 34) Kim CM, Chung YY, Shin SH. Iron differentially regulates gene expression and extracellular secretion of *Vibrio vulnificus* cytolysin-hemolysin. J Infect Dis 2009;200:582-9.
 - 35) Kim CM, Kim SC, Shin SH. Iron-mediated regulation of metalloprotease VvpE production in *Vibrio vulnificus*. New Microbiol 2012;35:481-6.
 - 36) Kim CM, Park RY, Choi MH, Sun HY, Shin SH. Ferrophilic characteristics of *Vibrio vulnificus* and potential usefulness of iron chelation therapy. J Infect Dis 2007;195:90-8.
 - 37) Weinberg ED. Microbial pathogens with impaired ability to acquire host iron. BioMetals 2000;13:85-9.
 - 38) Simpson LM, Oliver JD. Siderophore production by *Vibrio vulnificus*. Infect Immun 1983;41:644-9.
 - 39) Okujo N, Saito M, Yamamoto S, Yoshida T, Miyoshi S, Shinoda S. Structure of vulnibactin, a new polyamine-containing

- siderophore from *Vibrio vulnificus*. *Biometals* 1994;7:109-16.
- 40) Stelma GN Jr, Reyes AL, Peeler JT, Johnson CH, Spaulding PL. Virulence characteristics of clinical and environmental isolates of *Vibrio vulnificus*. *Appl Environ Microbiol* 1992;58:2776-82.
- 41) Shin SH, Chung SS, Rhee JH. Phenolate siderophore stimulates growth of *Vibrio vulnificus*: Application of CAS agar diffusion assay-Comparison of siderophore production among strains. *J Bacteriol Virol* 2001;4:325-31.
- 42) Litwin CM, Rayback TW, Skinner J. Role of catechol siderophore synthesis in *Vibrio vulnificus* virulence. *Infect Immun* 1996;64:2834-8.
- 43) Sun HY, Han SI, Choi MH, Kim SJ, Kim CM, Shin SH. *Vibrio vulnificus* metalloprotease VvpE has no direct effect on iron-uptake from human hemoglobin. *J Microbiol* 2006;44:537-47.
- 44) Kim CM, Park RY, Park JH, Sun HY, Bai YH, Ryu PY, *et al.* *Vibrio vulnificus* vulnibactin, but not metalloprotease VvpE, is essentially required for iron-uptake from human holotransferrin. *Biol Pharm Bull* 2006;29:911-8.
- 45) Litwin CM, Calderwood SB. Role of iron in regulation of virulence genes. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:137-49.
- 46) Webster AC, Litwin CM. Cloning and characterization of *vuuA*, a gene encoding the *Vibrio vulnificus* ferric vulnibactin receptor. *Infect Immun* 2000;68:526-34.
- 47) Lee HJ, Lee KH. Identification of the fur-binding site in regulatory region of the vulnibactin-receptor gene in *Vibrio vulnificus*. *J Microbiol Biotechnol* 2012;22:46-9.
- 48) Lesic B, Foulon J, Carniel E. Comparison of the effects of deferiprone versus deferoxamine on growth and virulence of *Yersinia enterocolitica*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1741-5.
- 49) Kim DM, Cho HS, Kang JI, Kim HS, Park CY. Deferasirox plus ciprofloxacin combination therapy after rapid diagnosis of *Vibrio vulnificus* sepsis using real-time polymerase chain reaction. *J Infect* 2008;57:489-92.
- 50) Neupane GP, Kim DM. Comparison of the effects of deferasirox, deferiprone, and deferoxamine on the growth and virulence of *Vibrio vulnificus*. *Transfusion* 2009;49:1762-9.
- 51) Neupane GP, Kim DM. *In vitro* time-kill activities of ciprofloxacin alone and in combination with the iron chelator deferasirox against *Vibrio vulnificus*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:407-10.
- 52) Litwin CM, Quackenbush J. Characterization of a *Vibrio vulnificus* LysR homologue, HupR, which regulates expression of the haem uptake outer membrane protein, HupA. *Microb Pathog* 2001;31:295-307.
- 53) Datta S, Crosa JH. Identification and characterization of a novel outer membrane protein receptor required for hemin utilization in *Vibrio vulnificus*. *Biometals* 2012;25:275-83.
- 54) Martínez JL, Delgado-Iribarren A, Baquero F. Mechanisms of iron acquisition and bacterial virulence. *FEMS Microbiol Rev* 1990;6:45-56.
- 55) Wright AC, Morris JG Jr. The extracellular cytotoxin of *Vibrio vulnificus*: inactivation and relationship to virulence in mice. *Infect Immun* 1991;59:192-7.
- 56) Lee SE, Ryu PY, Kim SY, Kim YR, Koh JT, Kim OJ, *et al.* Production of *Vibrio vulnificus* hemolysin *in vivo* and its pathogenic significance. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;324:86-91.
- 57) Choi MH, Park RY, Sun HY, Kim CM, Bai YH, Lee SE, *et al.* Suppression and inactivation of *Vibrio vulnificus* hemolysin in cirrhotic ascites, a human *ex vivo* experimental system. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;47:226-32.
- 58) Yamamoto K, Wright AC, Kaper JB, Morris JG Jr. The cytotoxin gene of *Vibrio vulnificus*: sequence and relationship to the *Vibrio cholerae* E1 Tor hemolysin gene. *Infect Immun* 1990;58:2706-9.
- 59) Lee HJ, Kim JA, Lee MA, Park SJ, Lee KH. Regulation of haemolysin (VvhA) production by ferric uptake regulator (Fur) in *Vibrio vulnificus*: repression of *vvhA* transcription by Fur and proteolysis of VvhA by Fur-repressive exoproteases. *Mol Microbiol* 2013;88:813-26.
- 60) Okujo N, Akiyama T, Miyoshi S, Shinoda S, Yamamoto S. Involvement of vulnibactin and exocellular protease in utilization of transferrin- and lactoferrin-bound iron by *Vibrio vulnificus*. *Microbiol Immunol* 1996;40:595-8.
- 61) Shin SH, Sun HY, Park RY, Kim CM, Kim SY, Rhee JH. *Vibrio vulnificus* metalloprotease VvpE has no direct effect on the iron-assimilation from human holotransferrin. *FEMS Microbiol Lett* 2005;247:221-9.
- 62) Kim IH, Wen Y, Son JS, Lee KH, Kim KS. The Fur-iron complex modulates expression of the quorum-sensing master regulator, SmcR, to control expression of virulence factors in *Vibrio vulnificus*. *Infect Immun* 2013;81:2888-98.
- 63) Rokbi B, Mignon M, Maitre-Wilmotte G, Lissolo L, Danve B, Caugant DA, *et al.* Evaluation of recombinant transferrin-binding protein B variants from *Neisseria meningitidis* for their

- ability to induce cross-reactive and bactericidal antibodies against a genetically diverse collection of serogroup B strains. *Infect Immun* 1997;65:55-63.
- 64) Myers LE, Yang YP, Du RP, Wang Q, Harkness RE, Schryvers AB, *et al.* The transferrin binding protein B of *Moraxella catarrhalis* elicits bactericidal antibodies and is a potential vaccine antigen. *Infect Immun* 1998;66:4183-92.
- 65) Brown JS, Ogunniyi AD, Woodrow MC, Holden DW, Paton JC. Immunization with components of two iron uptake ABC transporters protects mice against systemic *Streptococcus pneumoniae* infection. *Infect Immun* 2001;69:6702-6.
- 66) Kuboniwa M, Amano A, Shizukuishi S, Nakagawa I, Hamada, S. Specific antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Lys-gingipain by DNA vaccination inhibit bacterial binding to hemoglobin and protect mice from infection. *Infect Immun* 2001;69:2972-9.
-