

# *Mycoplasma hyopneumoniae* 의 다양성에 대한 이해와 필드에서의 적용

본 글은 *Mycoplasma hyopneumoniae* [마이코플라즈마 하이오뉴모니아, 이하 M. hyo로 표기]의 다양성 측면과 이를 필드에서 잠재적으로 어떻게 적용할 수 있는지에 대해서 논하고 있습니다.

**Alyssa Betlach<sup>1,2</sup> and Maria Pieters<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>University of Minnesota, College of Veterinary Medicine, Saint Paul, MN, USA

<sup>2</sup>Swine Vet Center, Saint Peter, MN, USA

M. hyo의 유전자구성의 다양성 및 유전자발현의 변형은 여러 분야에서 관심을 받고 있습니다.

더욱이 병원체에 의해 임상증상의 차이가 나타나고, 관리방법에 의해 다양한 차이가 발생하는 필드에서는, 수의사와 연구자들이 어떤 요인에 의해 이러한 차이가 발생하는지 연구 중에 있습니다. 이러한 다양성을 확인하기 위해 분자생물학적 방법이 널리 이용되는데, 분자생물학적 방법을 통하여 균주별 병원성, 병독성, 면역원성을 확인하게 됩니다.

## M. hyo의 조성과 그 특성

- 다른 세균과 비교하여, M. hyo 작은 유전자로 구성되어 있고, 제한된 생합성 기능을 가지고 있습니다<sup>2</sup>. 따라서, 이 미생물은 성장을 위해 숙주로부터 영양분 의존도가 상당히 높고, 이것이 M. hyo의 실험실 배양이 종종 실패하는 이유입니다.
- 추가로, 마이코플라즈마의 세포표면은 크게 막 단백질과 지질단백질로 구성되어 있는데<sup>2</sup>, 이는 항원결정기의 중요한 요소로 작용하며, 변이가 발생하면 숙주-병원체 상호작용과 면역반응에 다양성을 나타내게 됩니다<sup>3</sup>.

이러한 특징들은 M. hyo의 병원론 및 잠재적 가변성을 이해하는데 도움이 됩니다.



Mountains Hunter/shutterstock.com


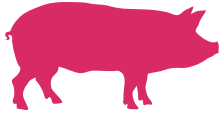



**수의사와 연구자들은 어떠한 요인들이 임상증상의 차이와, 관리방법에 의한 차이를 나타내는지 알고 싶어합니다.**

## 임상증상과 분자생물학적 다양성에 영향을 미치는 요소들

임상증상의 발현시기, 관리에 의한 반응과 결과는 현장에서 제각각으로 다르게 나타납니다. 이러한 다양성은 질병의 특성에 영향을 미칠 수 있는 다양한 요소로 접근해서 관찰해야 합니다. (그림참조).

M. hyo 의 임상증상과 분자생물학적 특징에 영향을 줄 수 있는 요소들

*Mycoplasma hyopneumoniae* variability

환경	관리	병원성	복합감염	분자적
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 돈사,</li> <li>• 환기,</li> <li>• 공기의 질,</li> <li>• 온도,</li> <li>• 습도</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 올인올아웃,</li> <li>• 후보돈도입,</li> <li>• 통제전략</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 정도,</li> <li>• 임상적 심각도,</li> <li>• 폐 병변,</li> <li>• 염증성</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 바이러스 류,</li> <li>• 세균류,</li> <li>• 마이코플라즈마 복합감염</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 항원성,</li> <li>• 단백질성,</li> <li>• 전사체적,</li> <li>• 유전적</li> </ul> 

마이코플라즈마의 감염에 영향을 미치는 주요한 인자들은 이 미생물의 유전적 요소 및 병원적 특성과 관련되어 있습니다.

전체적으로, 마이코플라즈마의 임상증상과 분자생물학적 다양성에 영향을 미칠 수 있는 인자들은 5가지 카테고리로 나눌 수 있습니다.

- 환경
- 관리
- 병원성
- 복합감염
- 분자적

각 카테고리별로 중요한 사항들은 다음 페이지에서 서술되어 있습니다.

**환경**

모든 호흡기 질병이 환기, 공기의질, 돈사와 같은 환경인자와 연관되어 있듯이, 부적절한 환경에서 사육할 경우 질병의 임상적 심각도는 가중됩니다<sup>4</sup>.

환기 및 공기의 질에 따라 세균성 폐렴과 연관된 폐병변의 증가가 관찰되었습니다<sup>5</sup>.

그러므로 최적화된 환기율, 온도, 습도, 사육조건 및 암모니아 수치는 호흡기 질병의 위험이 있는 돈군에서 반드시 고려되어야 할 사항입니다.



Kateryna Kon/shutterstock.com

KR-POR-210100002

## 관리

M. hyo 의 임상증상의 다양성은 백신, 항생제 사용과 같은 관리방법에 따라 영향을 받을 수 있습니다<sup>6</sup>.

- 전체 돈군의 올인/올아웃을 유지하고, 단일공급처를 유지하는 것이 질병을 예방하기 위한 돈군관리의 기본입니다. M. hyo 는 전파력이 낮고, 배출기간이 길기때문에, 올인/ 올아웃을 유지가 매우 중요합니다. 올인/올아웃을 통해 서로 다른 일령을 통한 교차 감염을 줄여줄 수 있습니다<sup>7</sup>. 올인/올아웃 시행시, 생산성이 개선되고, 임상적 심각도가 줄어드는 것이 관찰되었습니다<sup>4</sup>.
- 더 나아가, 여러 군주의 M. hyo 가 확인된다면, 공급처를 통일하는 것이 중요합니다<sup>8,9</sup>.
- 백신과 항생제 사용 또한 M. hyo 의 감염을 통제하는데 영향을 줍니다.
  - 비록 완벽하게 예방되지는 않지만, 백신 접종 후 세균부하감소, 임상징후 및 폐 병변의 개선이 관찰되었습니다<sup>10</sup>.
  - 필드에서 M. hyo는 치료에 효과적으로 반응합니다. 하지만, 유전자 내 점 돌연변이로 인한 내성이 테트라사이클린, 플로오퀴놀론, 마크로라이드계 항생제에서 보고되어 있습니다<sup>1</sup>.
  - 최근까지, 예방접종 및 항생제 사용이 M. hyo 분자의 변동성에 대해 미치는 영향은 완전히 밝혀지지 않았습니다.

## 병원성

각각의 M. hyo 분리군주의 감염성과 질병발생양상은 서로 다르며, 이는 병원성의 차이로 나타납니다. 높은 병원성의 군주는 실험실 배양에서는 성장속도가 빠르며, 감지되는 시기가 빠르고, 폐 병변의 심각도 및 염증반응이 저병원 군주대비 분명했습니다<sup>11</sup>. 또한 병원성의 특성과는 관계없이 후속감염이 발생하는것으로 나타났습니다<sup>2</sup>.

몇몇 연구자들은 섬모부착인자, 대사과정 또는 면역반응의 차이가 병원성을 특징짓는 요소로 볼 수 있다고 제시합니다<sup>1</sup>. M. hyo 의 부착과정이 다양하고 복잡한것으로 알려진 이후로, 부착유전자의 다양성 발현에 대한 연구들이 수행되었지만, 정확한 병원성 메커니즘은 아직 밝혀지지 않았고, 현재 연구중입니다.



Sonsedska Yulija/shutterstock.com

## 복합감염

다른 박테리아, 바이러스, 혹은 다른 M. hyo 군주에 의한 복합감염은 임상증상의 정도와 돈군의 전반적인 건강상태에 큰 영향을 미칩니다. M. hyo 는 파괴시키고, 청소능력을 떨어뜨려 호흡기의 손상을 유발시킵니다.

이런 과정을 통해 마이코플라스마 감염은 간접적으로 이차적인 다른 세균의 감염을 촉진시키며, 이는 질병진행을 가속시키고, 질병 컨트롤과 회복을 지연시킵니다.

때로는 같은 돈군 내, 혹은 개별 돼지내에서 여러 M. hyo 군주가 확인되기도 합니다<sup>1</sup>. 돈군 내에서 여러 M. hyo 군주의 순환감염은 질병발생율과 폐병변지수의 심각도를 크게 증가시킬수 있습니다<sup>13</sup>. 현재까지 군주의 수 및 이질성의 정도와 생산성적간의 부정적인 영향에 대한 상관관계는 정확하게 밝혀지지 않았습니다. 하지만, 부정적인 영향을 줄 수 있다는 가능성은 생산의 흐름이나, 서로 다른 돈군을 합사시키는 경우에 특히 중요하게 고려되어야 합니다.

## 분자생물학적

분자진단 기술을 연구하는 연구자들은 아래와 같은 연구를 수행하였습니다.

- 마이코플라스마의 특성
- 임상증상이나 균주의 변이에 영향을 줄 수 있는 인자들에 대한 탐색

M. hyo의 변이성에 대해 분자생물학적인 여러 연구들이 있었습니다. 이러한 연구들은 주로 야외에서 분리된 균주를 활용해 변이가 일어나는 기전을 이해하는데 활용하고 있습니다.

항원의 변이는 특정의 막 단백질 또는 부착단백질이 표면적 변이를 일으켜 발생하게 되고, 이는 숙주의 면역반응에 영향을 미칠 수 있습니다. 이러한 항원의 변이는 숙주나 환경의 변화로 인한 자극과 관련이 있으며, 단백질 발현 및 그 크기와 연관됩니다.

항원단백질이 변하는 주된 이유는 유전자발현이나 당질화 등의 분자생물학적인 변화에 의해 발생되는데 이러한 변이로 야외분리된 M. hyo를 항원으로서 평가합니다. 다른 병원체와 비교해서 M. hyo는;

- 전사과정에서는 거의 변화가 없지만
- 단백질의 막에서의 위치를 결정하는 당질화과정에서 많은 변이가 일어납니다. 이러한 변이는 다양한 병원성을 보이는 균주에서 확인은 되지만, 이런 단백질의 변이가 병원성에 꼭 필요한 것은 아닙니다.

많은 M. hyo 균주에 걸쳐 유전학적 다양성이 확인되었으며, M. hyo 균주의 유사성은 아래처럼 관찰되었습니다.

- 서로 다른 지역간 비교시(예, 국가) 지정학적 거리로 국한되는 양상
- 동일 종돈유래의 돈군내에서

그럼에도 불구하고 불구하고, 유전학적 이질성은 국가별, 지역별, 돈군별로 확인됩니다. M. hyo 이러한 항원학적 다양성을 일으키는 원인은 아직 모연합니다.

## M. hyo의 특징을 파악하기 위한 분자진단기술

몇몇 분자진단기술은 M. hyo의 유전학적인 특성을 파악하는데 활용되고 있습니다. 새롭고 좀더 정확한 기술들이 이용되면서, 유전자 절단 혹은 전체 유전자 분석을 통해 변이를 확인하여 M. hyo의 새로운 역학분석이 가능해졌습니다.

오늘날, 높은 신뢰도때문에 유전자분석을 활용한 타입확인 이 주로 활용되고 있습니다. M. hyo를 확인할 수 있는 진단방법을 선택할 때, 아래의 요건들을 감안하여 결정하여야 합니다.

- 당면한 질문
- 진단목적
- 각 분자생물학적 진단방법의 가능성
- 시료의 형태 (선택한 분자진단기법에 알맞은 형태)

추가로, 균주사이에 교차방어 혹은 병원성을 확인할 수 있는 기술은 아직 없습니다.

요약하자면, 유전자분석은 유전자 또는 전체 유전자의 변이를 확인하는데 사용됩니다.



BMPhotoLab/shutterstock.com

KR-POR-210100002

다른 병원체와 비교하여, 진단을 위한 완전한 유전자 분석은 다소 어렵고 제한이 있습니다. 숙주의 DNA가 방대하게 포함되어 있는 시료에서 M. hyo를 분리동정하기 어렵기 때문입니다. 따라서 이 기술을 활용할 수 있는 기회는 한정적입니다. 일상적인 사용을 위해서는 진단 해석, 처리량 및 임상 검체 사용의 타당성을 개선할 필요가 있습니다.

부착단백질의 유전자를 부분적으로 또는 전체적으로 분석하는 방법이 주로 활용되고 있는데, 이러한 유전자 분석방법은 바이러스 분석시 사용되기 때문에 우리에게 매우 친숙합니다. 하지만 이 방법을 통해 M. hyo의 변이를 유전자 수준에서 평가하고 이해하기에는 부족함이 있습니다.

**다중 로커스 가변 수 탠덤 반복 분석 (MLVA, Multiple-Locus Variable number tandem repeat Analysis)**

이 기술은 여러 표면단백질내 탠덤 반복의 수를 확인하는 기술이며, 표면단백질로 부착능력이나 시료나 분리주의 변이를 확인할 수 있습니다.

몇몇 MLVA분석법은 상호간에 목표 단백질의 수를 문헌상에 보고된 것들과 비교하여 분석합니다.

MLVA분석법의 단점은 특정 유전자부위에만 국한된다는 것입니다. 그러므로 다른 변이가능성이나 유전자발현에 영향을 주는 다른 인자들을 확인할 수 없습니다.

MLVA 기법은 M. hyo를 특정하기 위해 세계적으로 가장널리 이용되는 방법중 하나입니다.

**마이코플라즈마 유전적 다양성에 대한 공통 명명법의 필요성**

M. hyo에 대한 분자진단기술들은 연구분야에서는 보편적으로 활용됩니다. 그러나 현장에서는, MLVA typing 기법이나 다른 분자생물학적 진단기술을 이용한 유전형 분류방식은 활용되지 않습니다.

현재 M. hyo 균주를 구별하는 방법은 일원화되어 있지 않습니다. 이 문제를 해결하고 명확성을 제공하려면 :

- MLVA typing을 이용한 접합단백질과 M. hyo의 유전형적 공통성을 이용하는 방법이 제안되었습니다.
- 추가로 데이터베이스의 축적과 함께, 균주간의 차이를 확인할 수 있는 생물정보학적 도구의 개발에 대한 필요성도 제기되었습니다.

이러한 제안들은 M. hyo에 대한 연구에 도움이 될 것입니다.

앞으로도, M. hyo에 대해 이해하고 이를 연구하는 것은 질병을 통제하고 양돈산업이 발전하기 위해 필수적입니다. 기술이 발전하고 용어가 통일됨에 따라 M. hyo 균주의 차이를 보다 정확히 인식하고 잘 분류할 수 있는 상황이 가능해질 것이고, 결국 질병관리 및 통제를 위한 새로운 기회들이 생겨날 것입니다.



RCtimeline/shutterstock.com

## 현장에서 적용

M. hyo 균주의 변이를 확인하면 다음의 장점이 있습니다.

- 분자진단기술을 이용함으로써, M. hyo 야외주를 상호간에 비교하여 방역전략을 짜고 M. hyo 전파경로를 확인하거나 병원체의 기원, 전파 및 변이를 일으키는 과정을 이해하는데 도움이 됩니다.
- M. hyo의 특성을 감안한다면, 후보돈 순치과정이나 질병방제, 종돈군 도입시 새로운 균주나 추가적인 균주 도입이 일어나지 않도록 해야 합니다.
- 게다가, 질병발생 상황이라면 이 기술을 더 적극적으로 활용할 수 있습니다.

북미에서, 유전형분석과 유전자분석과 같은 분자진단기술은 돈군에서 새로운 M. hyo의 유입되거나 박멸되지 않는 이유를 조사하는 데에 도움이 됩니다<sup>14</sup>.

## 참고 문헌

1. Betlach, A.M., *et al.*, 2019. *Mycoplasma hyopneumoniae* variability: Current trends and proposed terminology for genomic classification. *Transbound Emerg Dis.* 66(5), 1840-1854.
2. Razin, S., *et al.* 1998. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev.* 62, 1094-1156.
3. Minion, F.C., *et al.* 2004. The genome sequence of *Mycoplasma hyopneumoniae* strain 232, the agent of swine mycoplasmosis. *J Bacteriol.* 186(21), 7123-7133.
4. Stark, K. 2000. Epidemiological investigation of the influence of environmental risk factors on respiratory disease in Swine- A literature review. *Vet J.* 159, 37-56.
5. Fraile, L., *et al.* 2010. Risk factors associated with pleuritis and cranio-ventral pulmonary consolidation in slaughter-aged pigs. *Vet J.* 184(3), 326-333.
6. Maes, D., *et al.* 2008. Control of *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs. *Vet Microbiol.* 126, 297-309.
7. Clark, L., *et al.* 1991. Investigating the transmission of *Mycoplasma hyopneumoniae* in a swine herd with enzootic pneumonia. *Vet Med.* 86, 543-550.
8. Rebaque, F., *et al.* 2018. Persistence of the same genetic type of *Mycoplasma hyopneumoniae* in a closed herd for at least two years. *Rev Argent Microbiol.* 50(2), 147-150.
9. Anderson, A., *et al.* 2018. Minimal *Mycoplasma hyopneumoniae* genetic variability within production flows. American Association of Swine Veterinarians Annual Meeting. San Diego, CA USA.
10. Maes, D., *et al.*, 2018. Update on *Mycoplasma hyopneumoniae* infections in pigs: Knowledge gaps for improved disease control. *Transbound Emerg Dis.* 1-15.
11. Vicca, J., *et al.* 2003. Evaluation of virulence of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. *Vet Microbiol.* 97, 177-190.
12. Villarreal, I., *et al.* 2009. Infection with a low virulent *Mycoplasma hyopneumoniae* isolate does not protect piglets against subsequent infection with a highly virulent *M. hyopneumoniae* isolate. *Vaccine.* 27, 1875-1879.
13. Michiels, A., *et al.* 2017. Impact of diversity of *Mycoplasma hyopneumoniae* strains on lung lesions in slaughter pigs. *Vet Res.* 48, 2.
14. Anderson, A., *et al.* 2017. Use of molecular characterization tools to investigate *M. hyopneumoniae* outbreaks. United States Mycoplasma Conference. Birmingham, AL USA.