

CONTENTS 2019 Vol.1



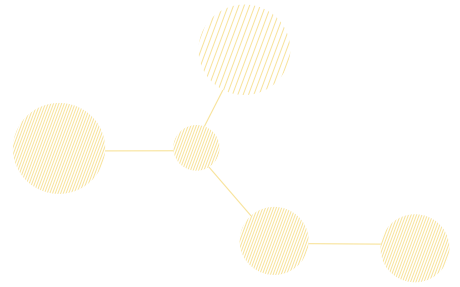
[한국화학물은행 뉴스레터]

발행일 : 2019년 1월
발행인 : 김성수
편집인 : 이선경
발행처 : 한국화학물은행

한국화학물은행은 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 연구성과물 중 화학물 및 관련 정보의 관리·유통 전담 기관으로 지정되어 있습니다.
[과학기술정보통신부 고시 제2017-7호]

- 03 한국화학물은행 뉴스
- 04 대외활동 · 주요방문인사
- 05 해외 학회 홍보 및 네트워크 강화
- 07 화학물 확보 현황
- 08 화학물 활용 현황
- 10 화학물 활용 논문 성과
- 12 [분자모델링 소개]
컴퓨터를 이용한 신약설계와 분자도킹 및 분자동역학 모의실험 소개
- 22 한국화학물은행 데이터 플랫폼 구축계획
- 24 화학물 기탁 절차
- 25 한국화학물은행 보유 화학물 품질관리
- 26 화학물 활용 절차
- 27 한국화학물은행 제공 화학물의 활용결과(논문, 특허 등)에 대한 권리관계 규정
- 27 후속연구를 위한 화학물 추가합성 및 구매 진행 안내
- 28 한국화학물은행 제공 라이브러리 종류

한국화학물은행은 국내에서 합성되는 화학물(유기화학물 및 천연물) 및 관련정보를 범국가적 차원에서 통합·관리하고 공동으로 약효시험에 활용함으로써 국내 신약 개발연구 및 바이오 연구를 지원하기 위하여 지난 2000년에 설립된 이후로 국내·외에서 약 61만종의 화학물을 수집, 관리하고 있습니다.



분자모델링 및 데이터관리 신규 전문인력 보강



▲ 이윤호 박사



▲ 강영목 박사

한국화학물은행은 화학물 활용지원 서비스 수준을 향상하고, 보유 약효시험데이터 관리 및 활용을 원활하게 하기 위하여 관련분야 박사급 전문인력 2명을 신규 총원하였다.

2018년 2월에 영입한 이윤호 박사는 계산화학을 전공하여 가상탐색 지원 및 타깃단백질 결합예측과 같은 분자모델링 업무를 지원하고, 화학정보학을 이용하여 신규 라이브러리 및 Focused library 구축 알고리즘 개발 등의 업무를 수행하고 있다.

2018년 12월에 합류한 강영목 박사는 데이터베이스 구축 및 화학물 물성 예측 모델의 경험이 있는 데이터관리 및 화학정보학 전공자로 한국화학물은행이 추진하고 있는 데이터기반 신약개발연구지원 플랫폼 구축사업을 주로 수행 할 예정이다.

한국화학물은행에 신규 인력이 보강됨에 따라 신약개발 데이터 플랫폼 구축사업도 가속화 될 것이고, 화학물 활용지원 및 화학정보학 서비스에도 양질의 개선이 있을 것으로 기대한다.

대표화학물 라이브러리 재구성

2014년 대표화학물 라이브러리를 구성한 이후 지난 4년간 보유화학물이 급격하게 증가함에 따라 신규 확보된 화학물을 포함한 대표라이브러리 구축의 필요성이 증대 되었다.

2018년 현재 보유화학물 61만종의 골격분석과 안정성 및 약물성 검토를 통하여 대표화학물 라이브러리를 선별한 후 한국화학연구원 신약개발 연구자들의 직접 검토(Eye filtering)를 거쳐 7,000여종의 신규 대표화학물 라이브러리 구성을 완료하였다. 신규 구성된 2018-대표라이브러리는 품질검증이 완료되는 대로 2019년 상반기에 96-well 및 384-well plate 형태로 제공될 예정이다.

화학물 품질분석 장비(UPLC-MS 및 ELSD) 보강

한국화학물은행이 제공하는 화학물의 품질이 사용자들의 실험결과에 영향을 주고 있으므로 한국화학물은행은 보유화학물의 품질관리에 가장 큰 노력을 기울이고 있다. 한국화학물은행은 2015년부터 기탁되는 화학물 전체에 대하여 UPLC-MS 분석을 통하여 원시료의 순도가 80% 이상인 화학물만 반입하고 있으며 활용결과 Hit로 판별된 화학물은 DMSO Solution에 대하여 추가적으로 품질검증을 수행하여 그 결과를 활용자에게 제공하고 있다.

한국화학물은행은 2015년 UPLC-MS 도입한 이후 2018년에도 UPLC-MS 1대를 추가 도입하여 보유화학물 품질분석에 활용하고 있다. 또한 기존의 UV-detector에 더하여 ELSD (Evaporative Light Scattering Detector; 증기화 광산란 검출기)를 함께 구매하여 UV-detector에 검출되지 않았던 UV-Chromophore가 없는 화학물도 분석할 수 있게 되었다. 이에 따라 한국화학물은행은 반입화학물 및 Hit 화학물 품질검증을 더욱 신속하고 정확하게 수행할 수 있게 되었다. (2018년 UPLC-MS 분석화학물 개수: 29,000여종)



대외활동



한국화학물은행은 화합물의 기탁과 활용을 장려하기 위하여 다양한 방법으로 홍보활동을 진행하고 있습니다.

일정	내용	장소
2018.07.05	R&D 성과관리 및 활용관련 교육강의	국가과학기술인력개발원(KIRD) 대전교육센터
2018.07.12~13	대한화학회 의약화학분과회 2018년 하계 워크숍	한국과학기술연구원(KIST) 강릉분원 과학기술연수원
2018.08.20~21	대한화학회 유기화학분과회 2018년 하계 워크숍	강원도 원주 한솔오크밸리리조트
2018.09.17~19	한국 분자세포 생물학회 정기학술대회	서울 코엑스
2018.10.18	대한화학회 추계학술발표회 의약화학분과	대구 엑스코
2018.11.14~16	제18회 한국유기합성학회 학술대회	경주 화백컨벤션센터
2018.11.22	R&D 성과관리 및 활용관련 교육강의	국가과학기술인력개발원(KIRD) 대전교육센터



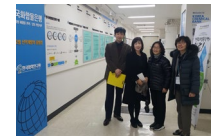
주요방문인사



2018.08.17
한국교원대학교 교사연수



2018.11.20
국가과학기술연구회
원광연 이사장



2018.12.11
산업통상자원부 바이오토폴과
김태희 서기관

2018.08-09

2018.10

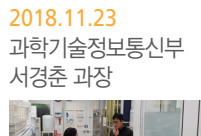
2018.11

2018.12

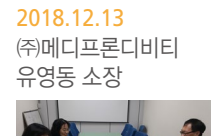


2018.09.27
이상민 국회의원

2018.10.11
Bridgebio
임종진, 안정빈(브릿지바이오)
김성민(바이오스펙테이터)

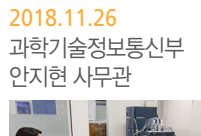


2018.11.23
과학기술정보통신부
서경춘 과장

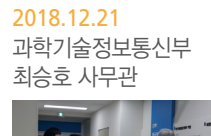


2018.12.13
(주)메디프론디비티
유영동 소장

2018.10.30
체코 University of Hradec Kralove
Kamil Kuca 교수
Kamil Musilek 교수



2018.11.26
과학기술정보통신부
안지현 사무관



2018.12.21
과학기술정보통신부
최승호 사무관

해외 학회 홍보 및 네트워크 강화

UKC 학회

• 일시 및 장소

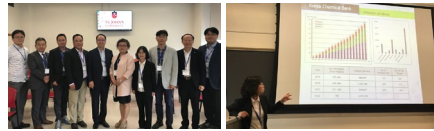
2018년 8월 3일, 미국 뉴욕 퀸스(St. Johns 대학)

• 목적 및 내용

- 구두발표를 통해 재미과학자에게 한국화학물은행의 데이터 플랫폼 홍보
- 4차 산업혁명이 주제인 학회에 참석하여 관련 전문가와의 인적 네트워크 형성

• 구두발표 제목

Data-driven drug discovery platform in KRICT (이선경 한국화학물은행 사업책임자)



AHeDD (Asia Hub for e-Drug Discovery) Symposium

• 일시 및 장소

2018년 9월 26~29일, 한국 KIST 강릉분원

• 목적 및 내용

데이터 분석 관련 동향 확보 및 한국화학물은행 데이터 플랫폼 구두발표를 통한 홍보

• 구두발표 제목

Drug Discovery Platform of Korea Chemical Bank (KCB) in KRICT (이선경 한국화학물은행 사업책임자)



일본 DBCLS 방문

• 일시 및 장소

2018년 10월 8~10일, DBCLS (DataBase Center for Life Science)

• 목적 및 내용

- 통합 DB 구축 및 웹 인터페이스 개발 기술, 자연어 query 처리 기술, 통합 DB의 사용자 접근 편의성 제공 및 관리 기술, 통합 DB 표준화, DB 통합 기술 등에 대한 시스템 현황 및 관련 정보 수집
- 데이터 마이닝 및 분석에 대한 정보수집 및 동향파악
- 한국화학물은행 데이터 플랫폼 홍보
- DBCLS 방문 및 네트워크 강화, RDB의 RDF 변환에 의한 국제표준화 논의
 - GOTO Susumu 교수, Toshiaki Katayama, Kawashima Shuichi 특임 조교와 생명 과학 데이터 센터 운영 노하우 및 관련정보를 수집



Tsukuba & 도쿄공업 대학 방문

• 일시 및 장소

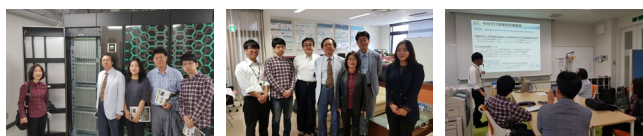
2018년 10월 8~10일, Tsukuba 대학, Tokyo Institute of Technology

• 목적 및 내용

- Tsukuba 대학 center for computational science 방문
 - Yasuteru Shigeta 교수, Ryuhei Harada 조교수, Megumi Kayanuma 조교수와 계산화학 관련 회의



- Tokyo Institute of Technology 및 MIDL (middle molecule IT-based drug discovery) 센터 방문
 - 슈퍼컴퓨터 센터 방문 후, Yasuteru Shigeta 교수, Ryuhei Harada 조교수, Megumi Kayanuma 조교수와 AI 기반 신약개발 관련 논의



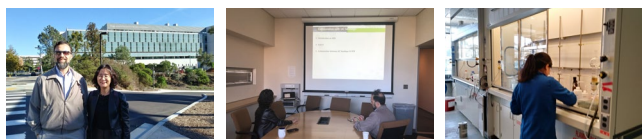
미국 UCSD 방문

• 일시 및 장소

2018년 12월 4일, UCSD (University of California at San Diego)

• 목적 및 내용

- UC San diego의 Michael K. Gilson 교수 실험실 방문 및 협력연구 추진
- BindingDB Web 시스템 견학
- 데이터베이스 플랫폼 및 혁신 타깃 Assay 시스템의 협력연구 논의



일본 BioHackathon 2018 참석

• 일시 및 장소

2018년 12월 8~12일, 시마네현 마츠에시 이치바타 호텔

• 목적 및 내용

- NBDC (National Bioscience Database Center) / DBCLS (DataBase Center for Life Science)에서 주관하는 BioHackathon 2018 심포지움 및 코딩 캠프 참석을 통해서 life science 및 biomedical 데이터베이스들을 통합하는 방법 및 표준화 정보처리 상호운용 등의 시스템을 경험하고 교류를 증진
- BioHackathon 2018 심포지움 및 코딩 캠프 참석
 - 김진동(DBCLS) 부교수 및 Evan Bolton (NCBI NLM) 박사와 NCBI PubChem 화학정보학 데이터관리 협력
 - Tatsuya Kushida (NBDC) 연구원 및 Issaku Yamada (The Noguchi Institute) 연구자와 Nikkaji 일본 화합물 DB 구축 논의



화합물 확보 현황

한국화학물은행은 2018년 현재 약 61만종의 화합물을 보유하고 있으며 다양성, 약물성, 특이성이 우수한 고수준 신약소재 화합물 라이브러리를 제공하기 위하여 다양한 방법으로 우수한 화합물을 확보하고 있다.

1 연구성과물 기탁[법적의무 기탁]

「국가연구개발사업의 관리」 등에 관한 규정 제25조13항에 따라 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 화합물은 연구성과물 관리·유통 전담기관인 한국화학연구원 한국화학물은행에 의무적으로 기탁하도록 되어 있다. 연구성과물 기탁 효율제고를 위하여 2017년부터 국가연구과제 및 사업평가에 연구성과물 기탁실적을 반영하고, 전담기관에 기탁된 성과만 인정 하도록 “국가연구개발 평가지침”이 개정되었다.

2 국내 전문가 공모 위탁합성

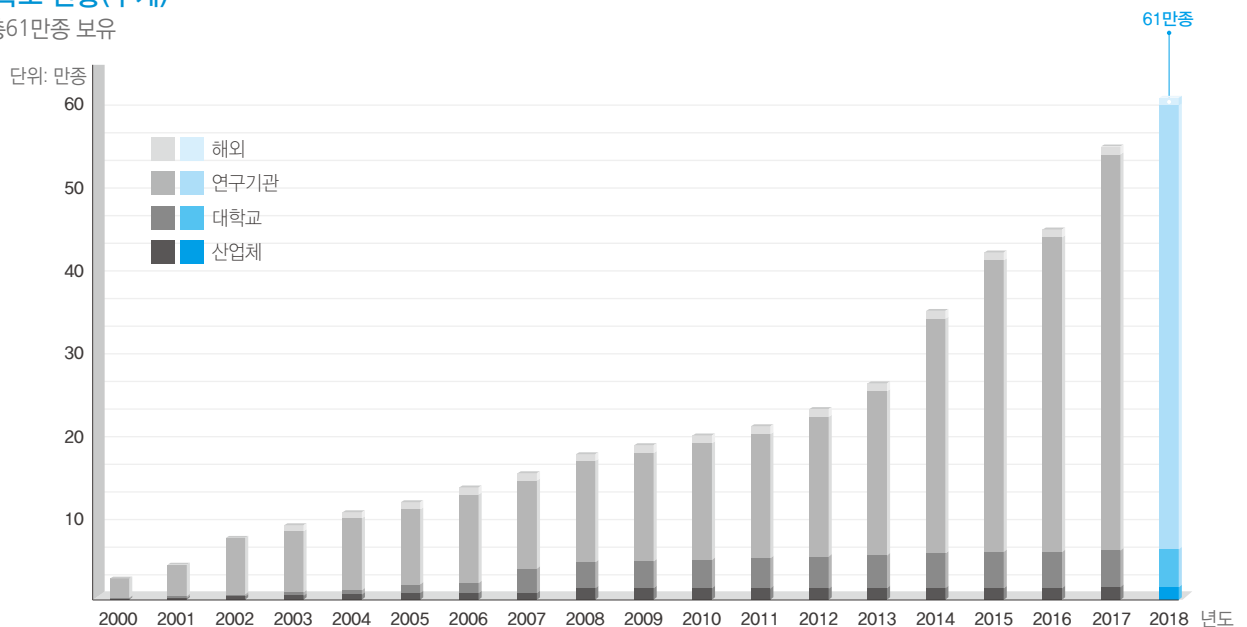
보유화합물의 구조 다양성 확대를 위하여 국내 합성 전문가를 대상으로 위탁 합성 과제를 공모, 선정을 통하여 화합물을 확보하고 있다. 전문가 위탁 합성은 2014년 부터 매년 15개 내외 과제를 선정하여 7,500여종의 화합물을 확보하고 있으며, 2018년에도 12개 과제에서 약 2,000여종을 확보하였다. 2019년에도 전문가 위탁합성공모를 통하여 국내 고유의 독창적 화합물을 확보할 계획이다.

3 특수 골격화합물 외국 구매

단순 기탁만으로 충족하기 어려운 화합물 다양성을 신속하게 확보하기 위하여 의약 및 분자설계 전문가의 화학정보학, 분자 모델링 기술을 활용하여 약물성 및 다양성 극대화를 고려한 특수 골격 화합물을 외국 vendor로 부터 선별하여 구매, 확보하고 있으며 2018년도 약 5만종의 화합물을 선별 구매하여 연구자들에게 제공하고 있다.

화합물 확보 현황(누계)

2018년 총61만종 보유



화합물 활용 현황

연 평균 60건 이상의 신규 작용점에 대하여 40만종 이상의 화합물이 국내 산·학·연에 제공되어 활용되고 있으며 현재까지 840건 이상의 특정 작용점에 대한 약효검색에 활용되었다. Hit 화합물에 대한 구조 정보 제공시 UPLC-MS 분석에 의한 순도 및 분자량 검증 자료를 기본적으로 제공하고 있으며 그 외 요청시 유도체 검색, 약물성 예측, off-target 정보 등도 함께 제공하고 있다.

1 최근 4년간 화합물 활용 현황

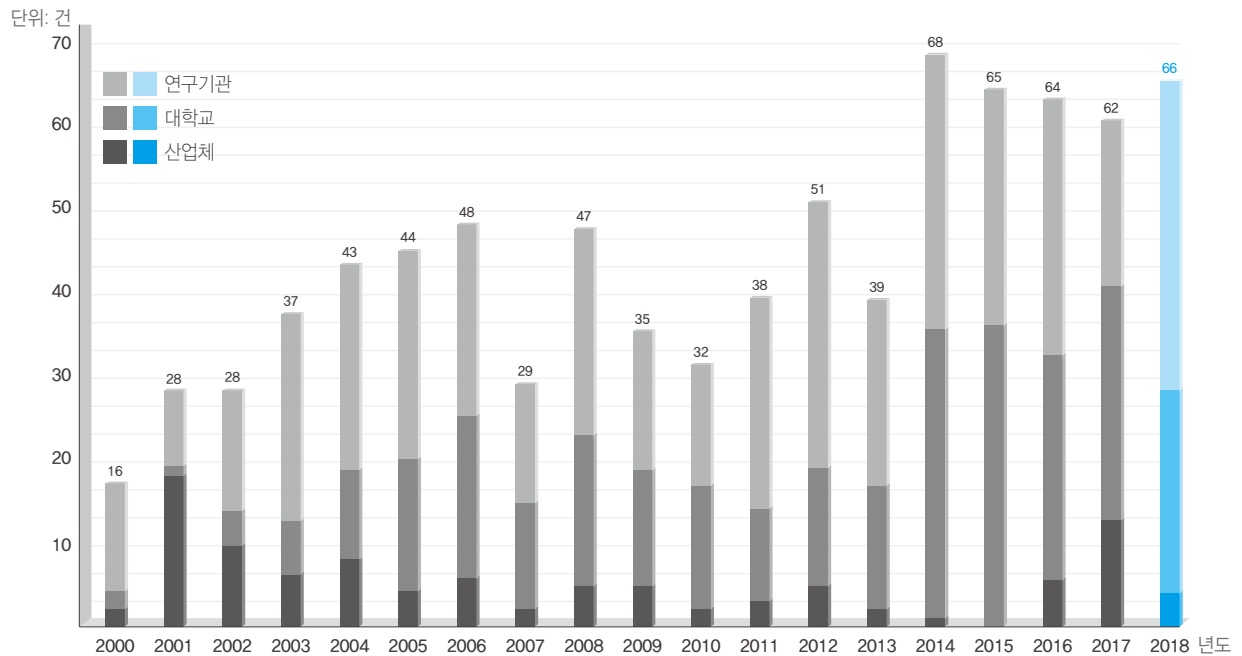
년도	활용과제 건수		반출 횟수		반출화합물 개수	
	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제
2015	153건	65건	320회	129회	480,677종	225,566종
2016	239건	64건	411회	184회	1,236,527종	1,148,136종
2017	195건	62건	371회	137회	361,561종	181,032종
2018	188건	66건	297회	117회	253,514종	191,810종

· 2018년 : 297회에 걸쳐 총 253,514종 화합물 반출 (평균 980여개/일), 유도체 검색(의약화학) 지원 : 89회 (평균 1.7건/week 지원)

2 화합물 활용 지원의 경제적 가치평가(2018년)

- 25.3만종 x 4만원 = 101억원 수입대체효과(Chemdiv 2017년 최저 구매가격 \$36/개)
- 국내 고유 화합물은 구입 불가능 → 가치 산정 어려움.

연도별 신규 약효시험 활용 현황 (2000~2018)



2018년 하반기 38건 (2018년 총 66건)

약효시험명	구분	적용질환
*** 저해제 개발	연구기관	대사성질환
*** 시험	연구기관	기타
*** 시험	연구기관	기타
*** 천연물질 탐색	대학교	염증
신개념 *** 시스템을 통한 hit선정	연구기관	제초제
*** 저해제	연구기관	감염증
*** 결합저해 소분자 물질 동정	연구기관	항암제
***에 미치는 영향 판별	대학교	신경계
항암 활성을 보유한 *** 개발	연구기관	항암제
*** 기반 약효평가	산업체	기타
*** 형성 억제제 스크리닝	대학교	대사성질환
*** 억제 화합물 탐색	대학교	염증
*** 어세이	연구기관	기타
*** 시험을 통한 *** 신규골격 탐색	연구기관	제초제
*** 억제제 발굴	연구기관	살충제
*** 화합물 스크리닝	대학교	기타
*** 활성물질 발굴	연구기관	대사성질환
*** 관련 화합물 탐색	대학교	기타
*** 억제제 검색	연구기관	신경계
화합물을 이용한 ***의 스크리닝	연구기관	항암제
*** 선도물질 도출을 위한 *** 스크리닝	연구기관	살균제
*** 약효평가	연구기관	기타
*** 물질의 *** 확인 시험	연구기관	감염증
새로운 *** 발굴	대학교	항암제
*** 세포에서 ***과 ***효과를 보이는 저해제 탐색	대학교	항암제
*** 저해제 스크리닝	연구기관	항암제
*** 효현제 탐색	연구기관	살충제
*** 억제제 탐색	연구기관	살충제
*** 억제를 통한 *** 항암제 개발	연구기관	항암제
***를 이용한 *** 억제 약물 발굴	대학교	항암제
***을 위한 *** 첨가물 개발	연구기관	감염증
*** 저해제	대학교	바이러스
*** 저해제 스크리닝	대학교	감염증
*** 타겟 스크린	대학교	대사성질환
*** 동반한 새로운 *** 유도제 발굴	대학교	항암제
*** 저해제 개발	대학교	염증
*** 저해제 개발	대학교	대사성질환
*** 활성물질 발굴	연구기관	살충제

화합물 활용 논문 성과

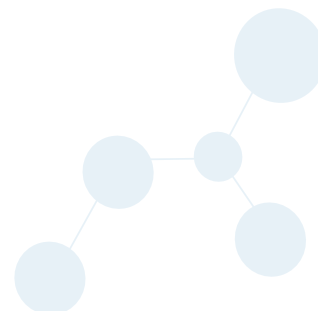
2018년 하반기 12건 (2018년 총 24건)

한국화학물은행 제공 화합물 library를 활용하여 발표된 논문 목록

No	논문명	저자	저널
1	A natural compound, aristoyagonine, is identified as a potent bromodomain inhibitor by mid-throughput screening	Young Hun Kim, Minsung Kim, Miyoun Yoo, Ji Eun Kim, Heung Kyoung Lee, Jung-Nyoung Heo, Chong Ock Lee, Minjin Yoo, Kwan-Young Jung, Chang-Soo Yun, Sung Woong Moon, Hye Kyung Chang, Chul-Woong Chung, Suhkneung Pyo, Sang Un Choi*, Chi Hoon Park*	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 2018 , 503(2), 882-887
2	Fluvastatin activates sirtuin 6 to regulate sterol regulatory element-binding proteins and AMP-activated protein kinase in HepG2 cells	Ji-Hye Kim, Jun Mi Lee, Jong-Hoon Kim, Kwang Rok Kim*	<i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 2018 , 503(3), 1415-1421
3	Anti-inflammatory effects of a novel compound, MPQP, through the inhibition of IRAK1 signaling pathways in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages	Ba Reum Kim, Young-Chang Cho & Sayeon Cho*	<i>BMB Reports</i> 2018 , 51(6), 308-313
4	실험용 항균성 불소바니쉬의 최소 억제농도와 최소살균농도	손주리, 김아진, 오승한, 배지명*	<i>Korean Journal of Dental Materials</i> 2018 , 45(2), 139-146
5	Synthesis and Biological Evaluation of FTY720 (Fingolimod) Derivatives with Aromatic Head Group as Anticancer Agents	Taeho Lee, Hong Seop Moon, Seon Woong Kim, Jitendra Shrestha, Sang Mi Shin, Joo-Youn Lee, Sanghee Kim, Eun-Young Park*, and Dong Jae Baek*	<i>Chemical and Pharmaceutical Bulletin</i> 2018 , 66(10), 1015-1018
6	Synthesis of Novel FTY720 Analogs with Anticancer Activity through PP2A Activation	Jitendra Shrestha, Sung Hwan Ki, Sang Mi Shin, Seon Woong Kim, Joo-Youn Lee, Hee-Sook Jun, Taeho Lee, Sanghee Kim, Dong Jae Baek* and Eun-Young Park*	<i>Molecules</i> 2018 , 23(11), 2750-2761

No	논문명	저자	저널
7	Identification and Characterization of NTB451 as a Potential Inhibitor of Necroptosis	Eun-Jung In, Yuno Lee, Sushruta Koppula, Tae-Yeon Kim, Jun-Hyuk Han, Kwang-Ho Lee*, and Tae-Bong Kang*	<i>Molecules</i> 2018, 23(11), 2884-2899
8	Identification of N-(5-(phenoxyethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)acetamide derivatives as novel protein tyrosine phosphatase epsilon inhibitors exhibiting anti-osteoclastic activity	Bonsu Ku, Hye-Yeoung Yun, Kyung WonLee, Ho-Chul Shin, Sang-Rae Lee, Chang Hyen Kim, Hwangseo Park, Kyu Yang Yi, Chang Hoon Lee, Seung Jun Kim*	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 2018, 26(18), 5204-5211
9	DBU-Promoted Dynamic Kinetic Resolution in Rh-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of 5-Alkyl Cyclic Sulfamide Imines: Stereoselective Synthesis of Functionalized 1,2-Amino Alcohols	Hyeong Rae Kim, Raghavendra Achary, and Hyeon-Kyu Lee*	<i>Journal of Organic Chemistry</i> 2018, 83(19), 11987-11999
10	Salinomycin Inhibits Influenza Virus Infection by Disrupting Endosomal Acidification and Viral Matrix Protein 2 Function	Yejin Jang, Jin Soo Shin, Yi-Seul Yoon, Yun Young Go, Hye Won Lee, Oh Seung Kwon, Sehee Park, Man-Seong Park, Meehyein Kim*	<i>Journal of Virology</i> 2018, 92(24), e01441-1
11	Restoring Let-7 microRNA Biogenesis Using a Small-Molecule Inhibitor of the Protein-RNA interaction	Donghyun Lim, Wan Gi Byun, and Seung Bum Park	<i>ACS Medicinal Chemistry Letters</i> 2018, 9(12), 1181-118
12	Suppression of NRF2/ARE by convallatoxin sensitises A549 cells to 5-FU-mediated apoptosis	June Lee, Jong-Su Kang, Le Ba Nam, Ok-Kyung Yoo, and Young-Sam Keum*	<i>Free Radical Research</i> 2018, 온라인 게재

컴퓨터를 이용한 신약설계와 분자도킹 및 분자동역학 모의실험 소개



한국화학연구원 의약정보플랫폼센터 이윤호

약 100조개의 세포들로 이뤄져 있는 우리의 몸을 계속해서 움직이고 변화하게 하는 것이 무엇일까? 우리의 세포는 수분 및 지방을 제외한 대부분이 단백질이라는 미세기계(micro-machine)로 이루어져 있으며, 이들 미세기계들은 단 1초도 쉬지 않고 정확한 시간에 정확한 기능을 수행하여 우리가 살아갈 수 있게 해준다. 분자모델링의 주된 연구 대상은 바로 우리 몸 더 나아가 생명체가 존재할 수 있게 해주는 이들 단백질, 핵산, 지질 등과 같은 거대분자(macromolecule) 및 이들에 결합하는 약물, 화합물들을 연구하는 것으로 다양한 물리적 이론 및 기법들을 사용하여 원자 수준에서 연구한다.

본 기고문에서 소개할 분자모델링은 주로 단백질과 화합물을 컴퓨터를 이용한 계산 방법으로 연구하는 것으로 주로 약리작용 모델링(pharmacophore modeling), 분자도킹(molecular docking), 분자동역학(molecular dynamics) 모의 실험 등이 있으며 이런 분자모델링 기법들은 신약설계에 사용되고 있다. 컴퓨터를 이용한 신약설계를 수행하기 위하여 정량적 구조-활성 상관관계 QSAR (Quantitative Structure and Relationship)을 기반으로 3D-QSAR 약리작용 모델을 구하고 이를 필터로 사용하여 가상 스크리닝(virtual screening)을 시작하게 된다. 또한 약물로서 가능성 있는 화합물 들만 최종 걸러내거나 최적화 시키기 위하여 분자도킹 및 분자동역학 모의실험 등을 사용하게 된다.

이번 기고문에서는 단백질이 무엇인지부터 시작하여 컴퓨터를 이용한 신약설계 및 분자모델링 기법들의 적용까지 흥미로운 내용들을 소개하고자 한다.

차례

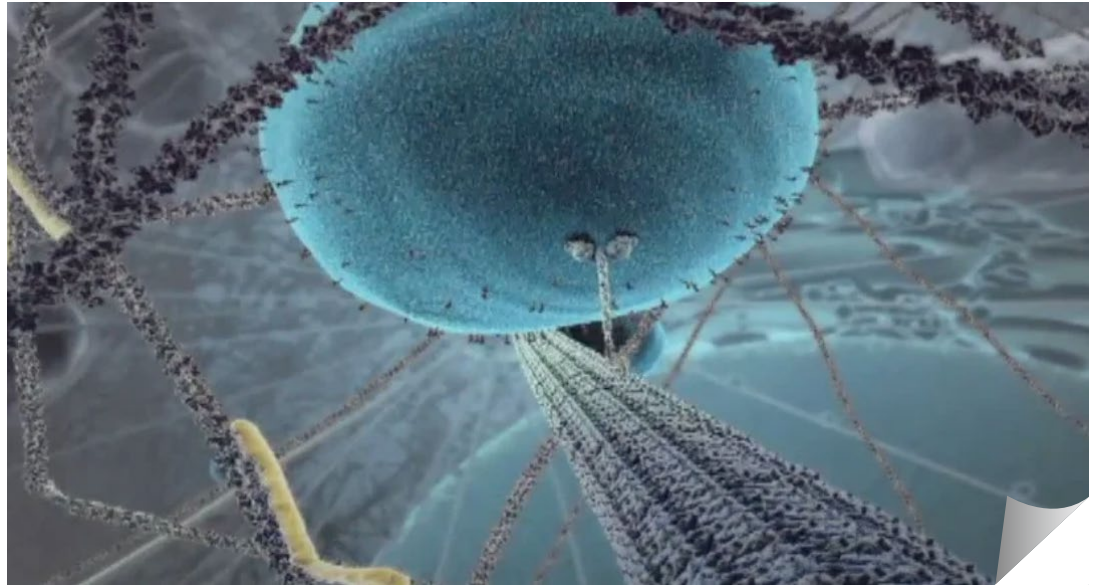
1. 우리의 몸과 단백질
2. 단백질의 구조 및 기능 그리고 단백질 구조 데이터 은행
3. 분자동역학 모의실험이란?
4. 분자도킹의 문제점과 분자동역학 모의실험의 한계
5. 컴퓨터를 이용한 신약설계(Computer-aided Drug Design)
6. 한국화학물은행의 분자모델링 지원 및 협력
7. 참고자료

우리의 몸과 단백질

분자모델링을 이해하기 위해서는 먼저 단백질이 무엇인지부터 알아야 한다. 우리의 세포는 수분 및 지방을 제외한 대부분이 단백질이라는 미세기계(micro-machine)로 이루어져 있다, 여기서 미세하다는 의미로 micro-machine으로 표현하였지만 실제 단백질의 크기를 고려한다면 평균적인 지름이 수 나노미터 수준이므로 nano-machine으로 부르는 것이 나을 것이다.

이들 나노머신들은 정확한 시간에 정확한 기능을 해내며 우리가 살아갈 수 있게 해준다. 세포골격을 이루고 있는 spectrin, actin filament, 미세소관(microtubule) 등이 모두 단백질로 되어 있고, 세포와 조직의 성장 및 발달, 유지에 이르기까지 생명활동 전반에 걸쳐 중요하고 다양한 역할을 수행하고 있다.

하버드대학과 XVIVO 팀에서 제작한 과학 애니메이션 “The inner life of the cell”을 통해서 세포 내부에서 일어나는 다양한 일들을 영상으로 확인할 수 있는데, 이 영상에서 가장 이목을 집중시키는 부분은 키네신이라는 카고 단백질이 미세소관 섬유(filament) 위를 마치 사람이 도로 위를 걷는 것처럼 걸어 다니며 단백질 및 소낭(vesicle)을 운반하는 모습일 것이다. 세포당 수만개의 키네신이 이렇게 열심히 일을 하고 있다고 하니 아무리 게으른 사람일지라도 분자 수준에서는 최선을 다해 열심히 일을 하고 있는 것이다.



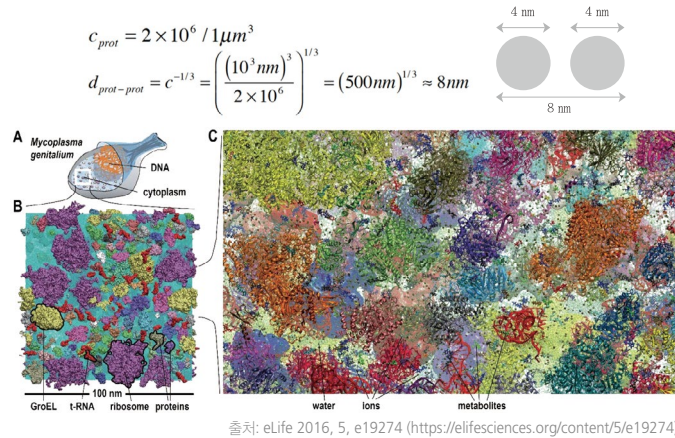
출처: <https://www.xvivo.net/animation/the-inner-life-of-the-cell/>

<키네신 단백질이 미세소관 위를 움직이는 모습>

R. Philips 외 3인의 저서 Physical Biology of the Cell (<http://bionumbers.hms.harvard.edu>)에서는 물리적 원리를 적용하여 다양한 생명현상들을 소개하고 있는데, 수치 정량화 시켜 이해하는데 중점을 두고 있다. 한 예로 박테리아의 크기와 질량으로 세포질에서의 단백질간 거리를 유추해 내는 과정을 살펴보면, 박테리아 대장균의 한 세포 질량은 1 pg 이 중 70%가 수분이고 나머지 0.3 pg 중에 반이 단백질이니 0.15 pg 이 단백질의 질량이 된다. 단백질의 평균 아미노산 개수는 300 개로 이뤄져 있고 아미노산 하나당 100 Da 으로 단백질의 평균 질량은 30 kDa이다.

따라서 1 Da 이 수소 원자의 질량으로 1.6×10^{-24} g 이므로 이 환산 인자를 30 kDa에 대입하여 한 세포당 단백질의 개수를 유추하면 $0.15 \text{ pg} / (30,000 \times 1.6 \times 10^{-24} \text{ g}) = \text{약 } 3,000,000$ 개가 나온다. 이 중 3분의 1은 막 단백질이고, 나머지 3분의 2가 세포질 단백질이니 2백만 개의 단백질이 세포질에 있는 것이다.

여기서 세포를 한 번이 $1 \mu\text{m}$ 인 정육면체 큐브로 가정했을 때 세포의 부피는 $1 \mu\text{m}^3$ 가 되고 세포당 단백질의 수밀도는 2×10^6 개/ μm^3 가 되어 이를 -1/3 승을 해주면 단백질 간의 거리를 구할 수 있다. 단백질 중심간 거리가 대략 8 nm 정도가 나오게 되고, 이는 단백질의 평균 지름이 4 nm인 것을 고려했을 때, 그들의 거리가 가깝고 고밀도인 것을 알 수 있다.



<세계에서 가장 작은 박테리아의 세포질 모델을 원자 수준으로 구축하여 분자적 상호작용이 어떻게 거대분자들의 구조 및 움직임을 조절하는지 관찰>

이렇게 얻은 수치는 많은 가정이 필요하고 단순화시킨 것이기 때문에 정답이라고 생각하기 보다 세포 내에서 단백질들 간의 거리가 어느 정도 범위에 있을지를 짐작해 본 것이다. 실제로 그림에서 볼 수 있듯이 세포질 내에 단백질들이 서로 가까운 거리에 위치해 있으며 거대분자 crowding 현상을 일으킨다. 이는 RIKEN (일본 이화학연구소)에서 길이 400 nm의 세상에서 가장 작은 박테리아인 *Mycoplasma genitalium*의 세포질에 포함된 대부분의 분자 구조를 원자 수준에서 구축(모델링) 하여 재연한 것으로, 최고 해상도로 세계 최대의 세포질 모델을 만들었다. 또한 이 구축된 모델을 2017년말 기준 세계 10위 슈퍼컴퓨터인 K 컴퓨터(705,024 cores, 10.51 petaflops)를 사용하여 분자동역학 모의실험까지 수행하였다.

아직은 시작단계에 있지만 앞으로 컴퓨터 성능의 발달과 이러한 시도들이 모여 세포질의 대규모 시뮬레이션이 가능해 진다면, 다수의 단백질과 다수의 화합물들 사이에 상호작용까지 고려할 수 있는 시대가 올 것으로 예상된다.

단백질의 구조 및 기능 그리고 단백질 구조 데이터 은행

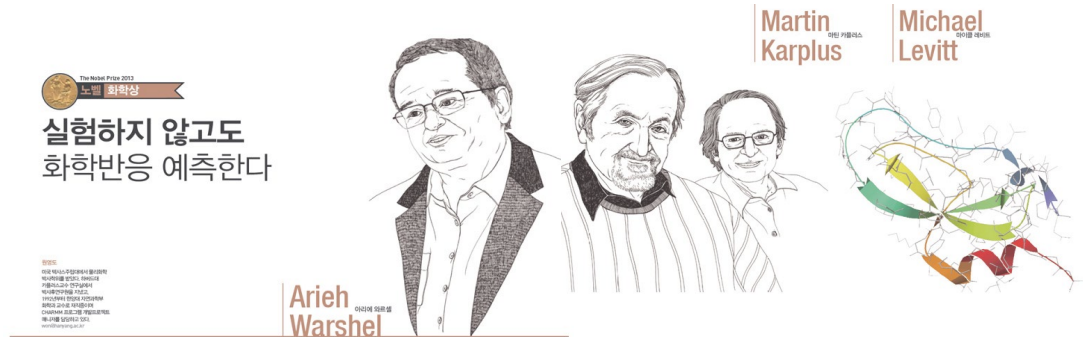
분자동역학 모의실험에 대해 살펴보기 전에 단백질의 구조 및 기능 그리고 단백질 구조 데이터은행에 대해 간단히 알아보자. 단백질 구조는 1차에서 4차까지로 구분하여 이해할 수 있다. 먼저 1차 구조는 단백질을 구성하는 아미노산 서열로, 아미노산들이 순서대로 연결되어 기다란 선을 이룬다. 이러한 1차 구조의 특정 부위가 규칙적이고, 반복적인 구조로 접혀서 알파나선 및 베타병풍 구조를 이루게 되는데 이를 2차 구조라고 한다. 또한 이들 2차 구조들이 상호작용하여 촘촘한 구조로 접히고 뭉쳐서 단량체(monomer)가 형성되어 3차 구조를 이루게 되고, 이들이 모여 실제 대사 및 기능을 수행하는 4차 구조인 다단위체의 단백질을 형성한다. 단백질의 구조는 고유한 기능이다. 생체 내 모든 화학반응을 일으키는 효소, 면역반응에 관여하는 항체, 생체신호를 전달하는 호르몬까지 모두 단백질이고, 고유의 역할을 수행하기 위해 고유의 구조를 가지고 있으므로 단백질의 기능은 3차원 구조와 밀접한 관계가 있다고 볼 수 있다. 단백질 구조는 X-ray 결정체학 및 NMR 과 같은 실험적인 방법으로 3차원 구조를 얻을 수 있는데, 2018년 12월 기준으로 현재까지 약 15만 건의 실험데이터가 Protein Data Bank (PDB) 단백질 구조 데이터 은행에 수집되어 있다.

단백질 구조 데이터 은행의 역사는 1970년대 들어 X-ray 결정체학의 발달과 그래픽 기술이 발달하면서 3D 분자구조를 관찰할 수 있게 되었고, 처음 13개의 구조가 1976년에 축적된 것을 기점으로 현재까지 X-ray 결정체학으로 131,999개, NMR로 12,478개, 전자현미경으로 2,733개의 구조가 저장되어 있으며, 중복되지 않는 유일한 단백질들만 45,843개가 있고, 그 중 41,058개의 단백질들이 인간의 것으로 다른 종들에 비해 가장 많은 비중을 차지 하고 있다. 관련 데이터를 제공해주는 웹사이트로는 주로 wwPDB (www.wwpdb.org), 미국 RCSB PDB (www.rcsb.org), 유럽 PDBe (www.ebi.ac.uk/pdbe), 일본 PDBj ([https://pdj.org](http://pdj.org))가 있다. 그 외에도 결합친화력(binding affinity) 데이터까지 제공받을 수 있는 PDBbind 데이터베이스 사이트(www.pdbbind.org.cn)가 있다. 이 사이트를 통해 확인 가능한 단백질 리간드 분자 복합체 구조만 16,151건 저장되어 있다. 참고로 단백질 구조 데이터 은행에 있는 데이터 위주는 아니지만 7,082개의 단백질 표적과 652,068개의 화합물에서 140만건 이상의 결합데이터를 제공하는 BindingDB 사이트(<http://www.bindingdb.org>)가 있어 분자모델링 연구에 자주 활용되고 있다.

분자동역학
모의
실험이란?

분자동역학 모의실험은 물리화학 법칙을 사용한 계산방법을 통하여 단백질과 같은 거대분자들의 실시간 움직임을 자세하게 관찰할 수 있게 해주는 이론적인 실험이다. 과학기술연산에 사용되는 초고속 컴퓨터인 슈퍼컴퓨터의 발달로 복잡한 단백질 구조의 분자동역학 모의실험이 가능하게 되었다.

이는 미시적인 세계를 해석하는데 있어서의 이론의 한계, 실험의 한계를 극복하기 위해 사용된다. 이러한 계산을 통해서 분자시스템의 화학반응 메커니즘 분석 및 시간에 따른 물성을 조사하는 것을 목표로 한다. 실험이 어렵거나, 불가능한 시스템의 성질을 알아내기 위해서 혹은 실험적으로 접근 불가능한 조건이나 물질을 구현할 수 있으며, 관측하기 어려운 속성들도 얻을 수 있다. 이런 모의실험을 수행하기 위해 앰버(AMBER), 그로맥스(GROMACS), 참(CHARMM), NAMD 등의 다양한 프로그램들이 대표적으로 많이 사용되고 있다.



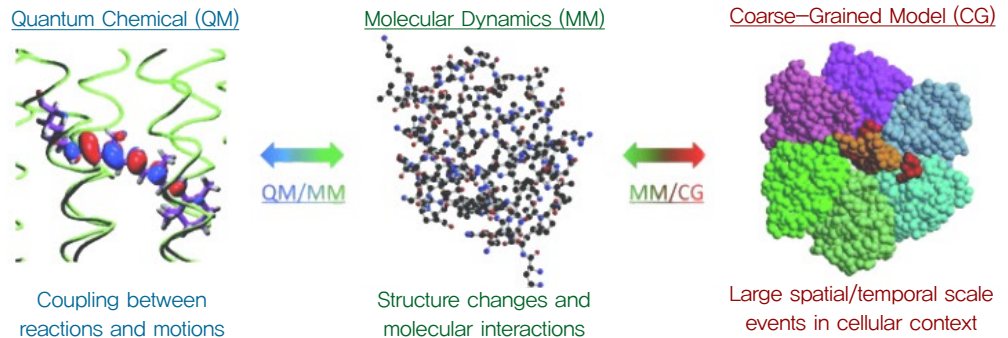
출처: <http://dl.dongascience.com/magazine/view/S201311N011>

<노벨화학상, 실험하지 않고도 화학반응 예측한다>

특히 분자동역학 모의실험 프로그램 중, 참(CHARMM, Chemistry at HARvard Macromolecular Mechanics)의 경우, 2013년에 이 프로그램을 개발한 과학자들에게(왼쪽부터 Arieh Warshel, Martin Karplus, Michael Levitt) 노벨 화학상이 수여된 바 있다. 직접 실험하지 않고도 거대분자의 움직임과 화학반응을 예측할 수 있는 계기를 마련하여 화학은 물론 생명과학, 소재공학에 이르기까지 다양한 분야에 지대한 영향을 미친 공로를 인정받은 결과다. 전통적인 신약개발 과정은 질병을 유발하는 표적단백질을 찾아 이를 억제하는 약물을 찾기 위해 많은 수의 화합물들을 무작위로 약효시험을 시도해야 하기 때문에 활성이 좋은 물질을 찾기 위해서 시간과 비용이 많이 들어가는 단점이 있다.

이를 극복하기 위해서는 표적신약 방식인 컴퓨터를 이용한 구조기반 신약설계 방법이 있다. 먼저 실험적으로 얻어진 단백질의 3차원 구조를 이용하여 참(CHARMM)과 같은 분자동역학 모의실험을 통해 결합자리에 결합할 가능성이 높은 화합물들만 추려낸다. 백혈병 치료제 글리벡, 독감 치료제 타미플루, 여러 에이즈 치료제 등 많은 약물들이 이러한 방식으로 개발되었다.

Three-Layers of Biomolecular Simulation

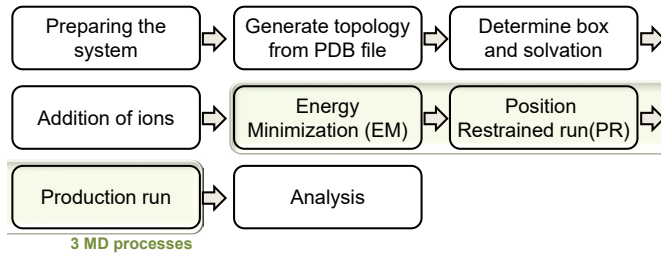


출처: <http://www.riken.jp/csrp-mol/research.html>

<모의실험 계산 방식에 따른 세 가지 다른 차원의 스케일>

모의실험 계산 방식에 따라 세가지 다른 차원의 모델을 나눌 수 있다. 전자의 상태까지 계산하는 quantum mechanics (QM), 원자를 하나의 입자 포인트로 잡고 계산하는 molecular mechanics (MM), 아미노산 전체 혹은 side chain 과 backbone 원자들로 나누어 하나의 bead 로 잡고 계산하는 coarse-grained (CG) model과 같이 계산하는 최소 점이 어디까지 고려되는지에 따라 세 가지 다른 차원의 모델들로 구분될 수 있다. 또한 최근에는 multi-scale 분자동역학 모의실험이라고 하여 QM/MM 혹은 MM/CG와 같은 방법으로 계산하기도 한다. QM/MM의 경우, 화학반응에 중요한 리간드 및 binding pocket 부분만을 QM으로 계산하고 단백질의 나머지 부분들은 MM으로 계산하여 시간을 줄이고 중요한 부분의 정확성도 높이는 방향으로 모의실험을 수행할 수 있다.

Flow chart of MD simulation procedures



<분자동역학 모의실험 방법의 흐름도>

분자동역학 모의실험은 시스템 준비 단계에서 시작하여 단백질 구조 데이터 은행에서 받은 단백질 구조 파일로부터 좌표값(coordinates)과 위치에너지 함수와 연결될 수 있는 topology 파일을 생성하고 물상자(water box)를 만들어 단백질을 정중앙에 배치한 후 물분자를 채워 넣는다. 그 계의 전하 중성화를 위해 이온을 추가하고 본격적인 계산에 들어가게 된다. 에너지를 최적화시키고, 물분자들의 평형상태를 만들어주는 PR (Position restraint) 단계, 실제로 시간에 따른 움직임을 보기 위한 production run 단계로 3 가지 단계를 거쳐 계산을 하게 된다.

분자동역학은 뉴턴역학에 입각하여 계산되는데, 초기 입자의 위치, 속도, 가속도가 주어지면, time step t 시간 후에 위치와 속도가 어떻게 되는지 예측할 수 있다. 이를 위해서는 경험적으로 얻어진 힘장(force field) 혹은 위치에너지 함수가 필요하다. 위치에너지 $V(r_1, r_2, \dots, r_n)$ 는 결합성(bonded) 및 비결합성(non-bonded) 상호작용 에너지들의 합으로 얻을 수 있고, 결합성에는 bond, angle, torsion 에너지가 비결합성에는 electrostatic, van der Waals 에너지를 고려하여 계산한다. 힘 F는 위치에너지 V를 위치 r로 미분하면 ($F_i = -dV/dr_i$) 얻을 수 있고 얻어진 힘 F를 질량 m으로 나누게 되면 원자에 가해지는 가속도 a ($dv_i/dt = F_i/m_i$)를 구할 수 있다. 힘장을 경험적으로 얻는다고 표현한 것은 양자계산을 통해 힘장의 파라미터들을 얻기도 하지만 실험적으로 자유에너지 측정을 한 것을 바탕으로 힘장의 파라미터들을 조정하기 때문이다.

따라서 자유에너지 계산은 microscopic 미시적인 세계를 예측하는 이론과 macroscopic 거시적인 세계에서 측정되는 실험이 이어질 수 있는 가교 역할을 한다. 분자동역학 모의실험을 이용하여 free energy landscape을 예측하고 이를 통해 얻어지는 결합 자유에너지(binding free energy)를 계산할 수 있다. 이는 직접적으로 $dG = -RT \log(K_a/K_d)$ 를 통해 실험으로 얻어지는 결합력과 비교할 수 있다. 여기서 dG는 깁스 결합 자유에너지, R은 이상기체 상수, T는 온도, K_a 는 association rate constant, K_d 는 dissociation rate constant이다.

분자도킹의 문제점과 분자동역학 모의실험의 한계

분자도킹 모의실험은 주로 분자역학적 방법으로 단백질과 리간드 혹은 단백질과 단백질 간에 결합모드를 예측하고 그 결합친화력을 계산하여 가상 스크리닝(virtual screening)을 수행할 수 있다. 계산 방식과 스코어링 함수에 따라 다양한 프로그램들(CDOCKER, GOLD, Glide, AutoDock 등)이 있기 때문에, 경험적으로 타깃단백질 근 및 리간드에 따라 잘 맞는 파라미터 혹은 프로그램을 선택하여 사용할 수 있다.

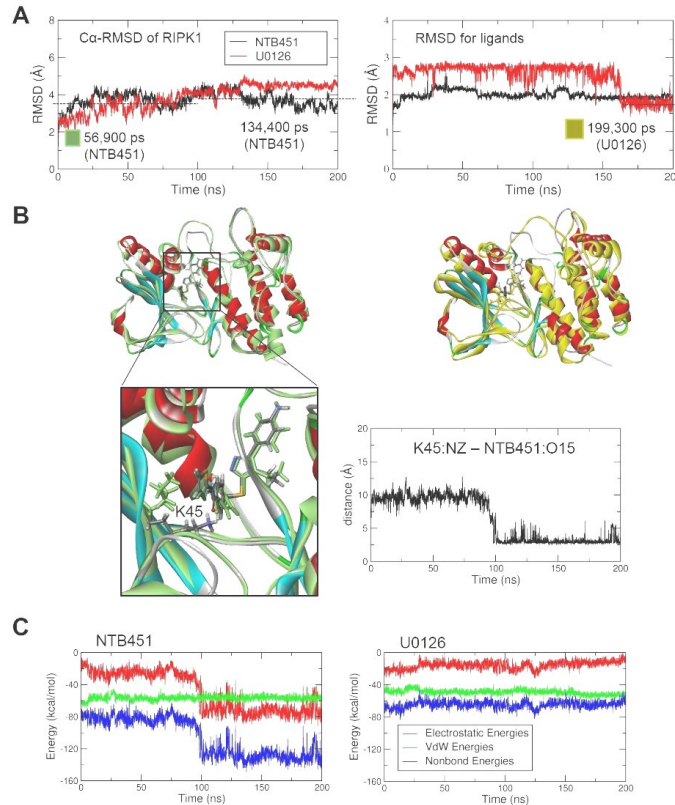
2018년에 수행한 프로젝트 중에 분자도킹의 문제를 보완하기 위해서 분자동역학 모의실험을 적용하여 그 문제를 해결했던 사례가 있어 이를 토대로 분자도킹의 문제점들을 살펴보도록 하자. 일반 분자도킹의 가장 큰 문제점은

타깃-약물 시스템의 complexity 와 단순한 스코어링으로 부정확한 결과를 초래할 가능성이 높다는데 있다.

1) flexibility 문제 : 타깃단백질 구조를 선정할 때 apo form (리간드가 없는 상태)을 선정하게 되면 부정확한 결과가 나올 가능성이 높다. 이를 보완하기 위해서는, 약효가 좋은 리간드와 co-crystalized 된 단백질-리간드 complex 구조를 사용하거나, 약효가 가장 좋은 리간드를 단백질에 도킹시킨 후 분자동역학 모의실험으로 그 리간드가 단백질에 결합된 상태로 결합 자리에 적응되는 과정이 필요하다.

2) implicit solvent 문제 : Explicit water molecule을 고려하지 못하기 때문에 결합에 중요한 bound water가 있을 때, 부정확한 결과를 초래할 수 있다.

이와 같은 두 가지의 분자도킹 문제점들은 모두 분자동역학 모의실험으로 문제를 극복할 수 있다.



<분자모델링 연구를 통한 RIPK1과 NTB451의 상호작용 예측>

실제로 분자동역학 모의실험을 통해서 단백질과 리간드 간의 상호작용을 연구하여 분자도킹의 문제점을 해결한 바 있다. NTB451과 RIPK1 사이의 상호 작용을 연구하기 위해 NTB451과 RIPK1의 분자 도킹을 수행하고 RIPK1의 비활성 화합물인 U0126과 비교 분석하였다.

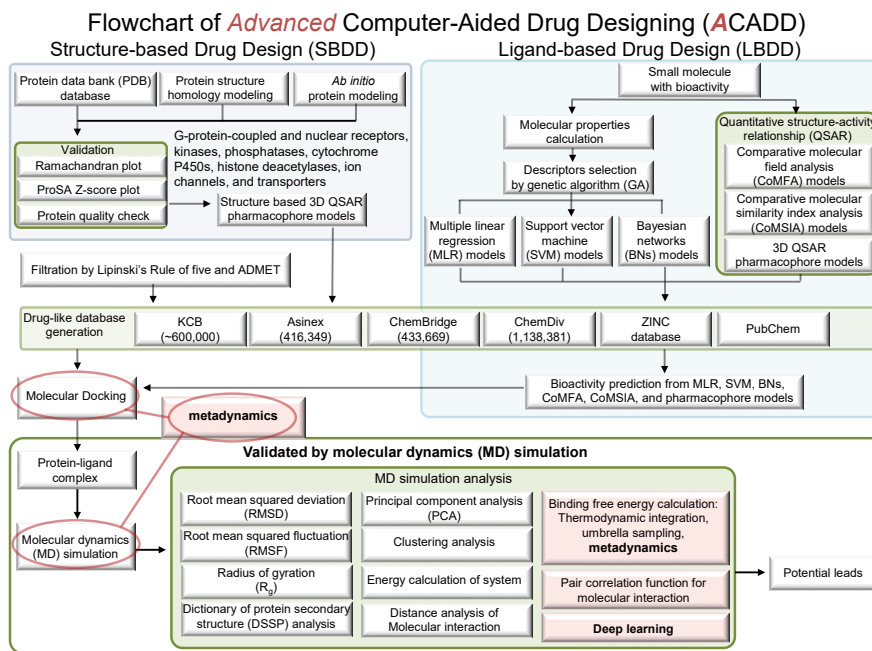
하지만 분자도킹만 수행한 경우, 결합자리의 유연성과 단백질 site의 구조적 변화가 없기 때문에 NTB451과 U0126 화합물의 결합력을 도킹 점수로 구별하기 어려웠다. 그래서 단백질의 유연성이 적음이 된 후에 결합력 차이를 보기 위해 분자동역학(MD) 시뮬레이션을 200 ns 동안 수행하였고, non-bond 에너지 계산을 통해 활성 화합물과 비활성 화합물의 명확한 차이를 발견하였다. (그림 C)

상호 에너지의 비교로부터, 초기 도킹 된 구조들의 non-bond 에너지의 값은 유사하였으나(약 -80 kcal/mol), 시뮬레이션 동안 K45 잔기의 구조변화로 인하여 리간드 결합에 관여함으로써 NTB451의 값은 -130 kcal/mol로 낮아져 결합력이 강화된 것을 확인하였다. 그러나, 비활성 화합물 인 U0126의 경우 전체 시뮬레이션 시간 동안 ~-80 kcal/mol에 머물렀다. 이러한 결과는 RIPK1의 직접적인 상호 작용을 검증했을 뿐만 아니라 lead 최적화 및 구조기반 약물설계(SBDD) 연구에 대한 구조적 통찰력을 제공할 수 있었다.

분자동역학 모의실험으로 계산하지 않으면 앞서 언급한 문제들 때문에 정확한 결합력 예측이 어렵다. 따라서 정확한 예측을 위해서는 일반적인 모의실험 방법 외에도 umbrella sampling, thermodynamic integration (TI), free energy perturbation (FEP) 등 다양한 샘플링 방법들을 사용하여 free energy landscape 구하고 여기서 결합력을 예측한다. 하지만 기존 분자동역학 방법 및 이들 샘플링 방법에도 한계가 있는데, 바로 계산 리소스와 시간을 많이 요구한다는 점이다. 시간이 많이 걸리는 이유는 물분자들까지 전부 계산해야 하는 것도 있지만, 의미 있는 결과를 얻기 위해서는 편향된 일부 시간대만 관찰하는 것이 아니라 전체 앙상블을 봐야 하는데 이를 아무런 샘플링 기법 없이 일반 모의실험 방법만으로 보는 것은 아무리 컴퓨터 속도가 빨라진다고 하더라도 현실적으로 어렵다. 최근에 이를 해결하기 위해서 upperwall restraining 및 enhanced sampling 기법들(REMD, simulated annealing, metadynamics, guided MD 등)이 사용된다. 그 중에서도 enhanced sampling 기법인 metadynamics가 많이 발전하였는데, metadynamics는 gaussian deposition bias potential을 통해 한번 경험한 space는 다시 방문하지 않는 방법으로 정확도면에서 우수하고 시간과 비용을 획기적으로 줄일 수 있다. 참고로, 슈레딩거의 FEP+도 enhanced sampling 기법인 replica exchange with solute tempering (REST)을 사용하여 free energy를 계산한다.

분자동역학 분야는 현재 다양한 분야에서 사용되고 있고, 앞으로 신약 개발 연구에도 다양하게 적용될 수 있다. 분자동역학의 가장 큰 목적 및 장점은 원자 수준에서의 약물과 타깃단백질 간의 상호작용에 중요한 미시적 근원 (microscopic origin)을 제시할 뿐만 아니라 다양한 물리화학적 속성 분석을 통해 보다 나은 신약 개발로 이어질 수 있다는 것이다.

컴퓨터를 이용한 신약설계 (Computer-aided Drug Design)



<컴퓨터를 이용한 신약설계 방법>

컴퓨터를 이용한 신약설계 방법에는 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 타깃을 모르거나, 리간드 정보만 알려져 있을 경우 활용할 수 있는 Ligand based Virtual Screening (LBVS) 방법과 타깃의 X-ray 결정구조나 NMR 구조가 밝혀져 있으면 Structure based Virtual Screening (SBVS) 방법을 사용한다. 먼저 리간드 기반 약물설계 방법에는 화합물의 구조에서 2차원 화학지문(chemical fingerprint) 및 물리화학 물성들을 추출하여 분자표현자(molecular descriptor)로 사용하는 방법과 3차원 화합물구조를 기반으로 한 방법으로 나눌 수 있고, 분자표현자를 사용하는 방법으로는 Multiple linear regression (MLR), Support vector machine (SVM), Bayesian networks (BNs)

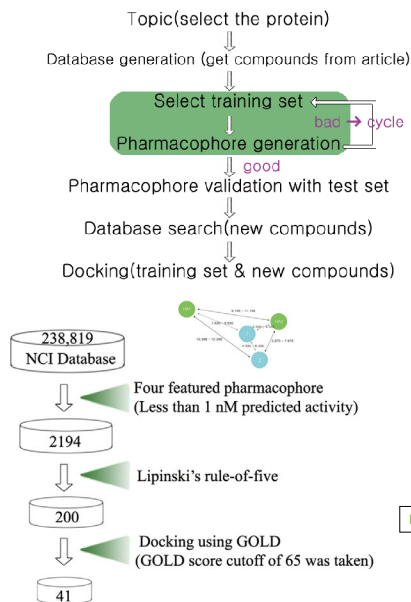
등을 통해 모델을 구축할 수 있다. 화합물의 3차원 구조를 기반으로 한 방법으로는 최근 3차원 QSAR를 이용한 방법인 Comparative molecular field analysis (CoMFA), Comparative molecular similarity index analysis (CoMSIA), 약리작용 모델링(pharmacophore modeling) 등을 통해 모델을 구축할 수 있다. 여기서 약리작용 모델이란 약물 속성을 갖는 화학적 특성(chemical feature)들의 3차원 배열을 의미하는 것으로 특정 타겟에 활성이 좋은 리간드 3차원 구조들을 겹쳐서 공통되는 특성들을 산출하여 구축할 수 있다. 주요 화학적 특성들에는 수소결합 주개 및 받개(hydrogen bond donor and acceptor), 양전하 및 음전하를 띠는 그룹(positively and negatively charged group), 소수성 부분, 방향성 고리 등이 있고 활성에 중요한 화학적 특성들을 조합 및 3차원적으로 배열시켜 구축된 모델을 가상 스크리닝의 필터로 사용한다.

리간드 기반일 때는 약리작용 모델 선택에도 학습(training) 및 검증(validation) 세트의 리간드들을 통해 통계적으로 유의미한 구조-활성 관계를 찾게 된다. 타깃단백질 구조를 활용할 수 있는 구조기반 약물설계에서는 정해진 결합자리 정보가 있기 때문에 리간드 세트를 따로 선택하지 않고 결합자리에서 화학적 특성들을 추출하여 모델을 구축한다.

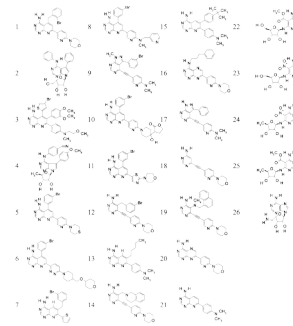
하지만 그 결합자리 구조가 의미를 가지려면 약물이나 활성분자가 붙어서 구조변화가 이루어진 결합자리의 전체 양상블을 알고, 가장 많이 존재하는 구조 즉 안정적인 구조를 선택할 수 있어야 한다. 이를 위해서 실험적으로 얻은 x-ray 단백질 구조만 가지고 약리작용 모델링을 수행하는 것은 편향된 결과를 낳기 때문에 분자도킹 및 분자동역학 모의실험을 사용하여 얻어진 전체 양상블을 클러스터링하여 사용해야 한다. 일반적으로 이렇게 얻어진 3D-QSAR 약리작용 모델을 필터로 사용하여 가상 스크리닝(virtual screening)을 시작하고, 좀 더 약물이 될 만한 화합물을 걸러내거나 최적화 시키기 위한 방법으로 분자도킹 및 동역학 모의실험 등이 다시 사용될 수 있다.

최근에는 리간드 기반 및 구조 기반 방법을 함께 사용하여 화합물을 선별하고 분자도킹의 정확도 측면에서의 한계와 분자동역학 시뮬레이션의 시간 비용 측면에서의 한계를 동시에 극복할 수 있는 upperwall restraining 및 enhanced sampling 기법들(REMD, simulated annealing, metadynamics, guided MD 등)을 적용하여 연구를 수행하고 있다. 이 경우 정확도, 시간 비용 측면에서 모두 이점이 있을 뿐만 아니라 다양한 경우의 수와 유연성 정보를 함축하는 dynamic pharmacophore 모델을 산출하여 가상 스크리닝에 활용하기도 한다.

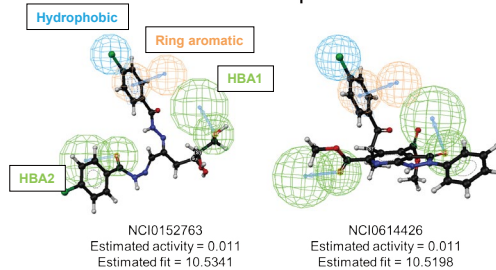
Ligand-based Drug Design (LBDD)



Training set 26 compounds selected from 381 literature compounds



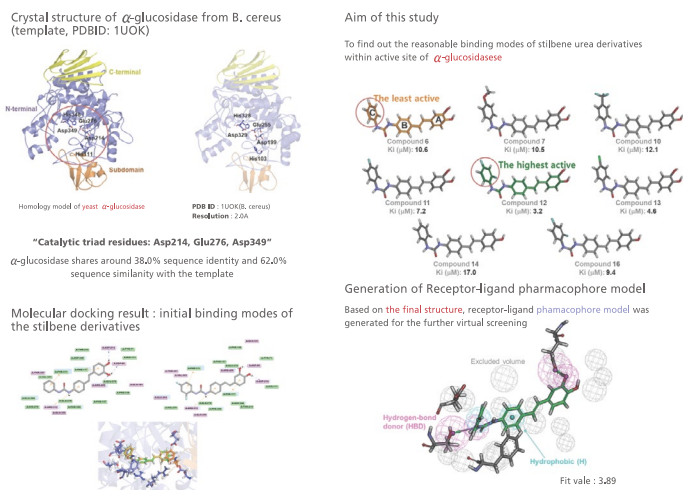
Final hit compounds



Y. Lee et al., "Adenosine Kinase Inhibitor Design Based on Pharmacophore Modeling," Bull. Korean Chem. Soc. 28(4) 561-566 (2007.04).

<리간드 기반 약물설계 방법의 예>

» Structure-based Drug Design (SBDD)



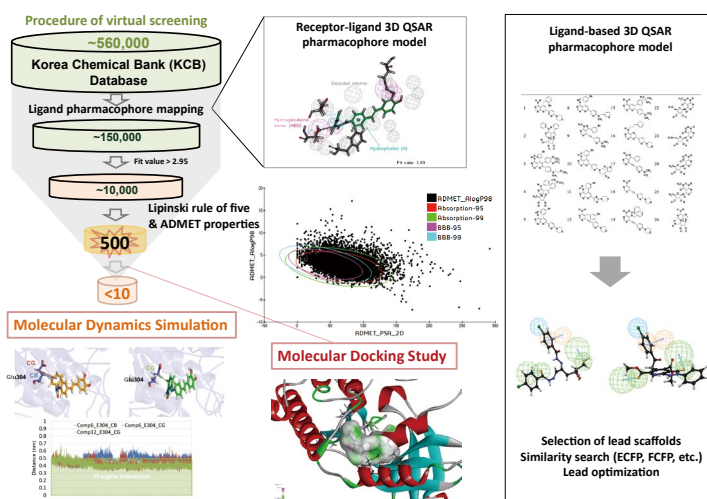
"It's difficult to find difference of binding modes in initial poses"
 Y. Lee et al., "Binding mode analyses and pharmacophore model development for Stilbene Derivatives, a Novel and Competitive Class of α -Glucosidase Inhibitors," *PLoS One* 9(1), e85827 (2014.01)

<구조 기반 약물설계 방법의 예>

여기서 upperwall restraining 방법을 예를 들어 설명하면, 단백질의 무게 중심(center of mass)으로부터 30 Å를 넘어서 물분자가 많은 지역으로 빠져나가게 되면 다시 단백질 쪽으로 돌아오는 restraint force를 주어 binding barrier가 unbinding barrier 보다 훨씬 높은 문제를 해결하여 단백질 표면을 지속적으로 탐색한다. 정확한 결합 자리를 갈 수 있도록 처리하는 방법으로 이를 적용하여 시간이 오래 걸리는 분자동역학 모의실험을 효율적으로 사용할 수 있게 된다. 분자동역학 모의실험으로부터 얻은 가장 높은 빈도로 나타났던 리간드 구조를 기반으로 receptor-ligand pharmacophore model을 구축하고 이를 필터로 사용하여 KCB 대표 화합물들을 걸러 내어 최종 반출되는 화합물 수를 줄이는 동시에 Hit 도출 비율을 높이는 방향으로 가상스크리닝을 진행한다.

한국화학물
은행의
분자모델링
지원 및
협력

한국화학물은행에서는 실험 자원의 한계와 실험 방법의 낮은 용이성으로 인하여 대량 약효시험이 어려운 경우, 리간드 기반 및 구조기반 약물설계 방법 및 enhanced sampling 등 분자모델링 기법들을 최대한 활용하여 제시된 타겟에 활성이 높을 것으로 예상되는 화합물들을 선별지원 한다. 아울러 활용자가 원하는 라이브러리 (user set)를 별도로 구성하여 이를 통해 Hit 도출 비율 향상 및 실험 효율성 증대에 기여하고자 한다.



<분자모델링 및 가상스크리닝을 통한 활용신청 타겟의 활성 화합물 선별 및 ADME/Tox 예측 지원>

신약개발에 있어 독성이 있는 화합물들을 초기에 걸러내는 것이 중요한데, 독성 예측 정보에는 기존에 QSAR 방법들을 통해 얻은 독성 정보들뿐만 아니라 약물 대사 과정에 중요한 단백질들에 화합물을 도킹 시키거나 metadynamics 모의실험을 수행하여 결합력을 예측하여 보다 나은 독성 정보 예측이 가능하다.

또한 blood brain barrier (BBB) 통과 예측 모의실험으로 POPC membrane system에서 umbrella sampling으로 membrane을 투과시켜 free energy를 계산 후에 permeability 예측도 가능하다. 앞으로 생물학적 활성 예측의 향상 뿐만 아니라 약물 흡수, 분포, 대사, 배설 및 독성(ADME/Tox) 예측력 향상을 위해 기존 QSAR 방법과 knowledge-based 방법을 동시에 사용하고 기 확보 및 축적된 대사 및 독성 측정 데이터를 기계학습 및 딥러닝을 통해 학습시켜 타깃군별로 보다 정확한 예측 모델들을 구축하고 지원하고자 한다.

또한 내부에서 구독하고 있는 유료 DB (Integrity, SciFinder 등), 오픈 DB (PubChem, ChEMBL, eMolecule 등), 분자모델링 및 화학정보학 툴 등을 적극 활용하여 전문적 의견, 분석 정보를 제공하고, 연구자별 필요로 하는 정보를 공유할 수 있도록 협력 네트워크를 형성하고자 한다.

참고자료

- (1) <https://www.xvivo.net/animation/the-inner-life-of-the-cell/>
- (2) Physical Biology of the Cell by R. Phillips et. al
- (3) eLife, **2016**, *5*, e19274
- (4) <http://dl.dongascience.com/magazine/view/S201311N011>
- (5) Bulletin-Korean Chemical Society, **2007**, *28(4)*, 561
- (6) PLoS One, **2014**, *9(1)*, e85827
- (7) Molecules, **2018**, *23(11)*, 2884
- (8) Computer simulation of liquids by M. P. Allen & D. J. Tildesley.
- (9) Understanding Molecular Simulation by Daan Frenkel, Berend Smit.
- (10) The Art of Molecular Dynamics Simulation by D. C. Rapaport.

한국화학물은행

데이터 플랫폼 구축 계획



신약개발 분야에서는 이미 오래 전부터 인공지능 기술을 이용한 화합물의 물리화학적 물성, 인체 내에서의 흡수/분포/대사/배설, 독성 예측 및 단백질과의 도킹 시뮬레이션에 의한 생물학적 활성 예측과 같은 컴퓨터 활용 기술이 꾸준히 발전해 왔으며, 최근 컴퓨터 성능향상과 함께 가속화되고 있다. 하지만 지금까지의 많은 연구나 기술들은 단편적인 문제 해결에 초점이 맞춰진 것이 대부분이다.

인공지능 분야엔 수십 가지의 다양한 기술이 존재한다. 각 방법에 따른 특징 및 장점들이 존재하는데, 이를 효과적으로 관리 및 분석을 할 수 있는 솔루션을 제공하기 위하여 한국화학물은행은 인공지능 기반의 신약개발 연구를 위한 개방형 데이터 플랫폼을 구축 중이다.

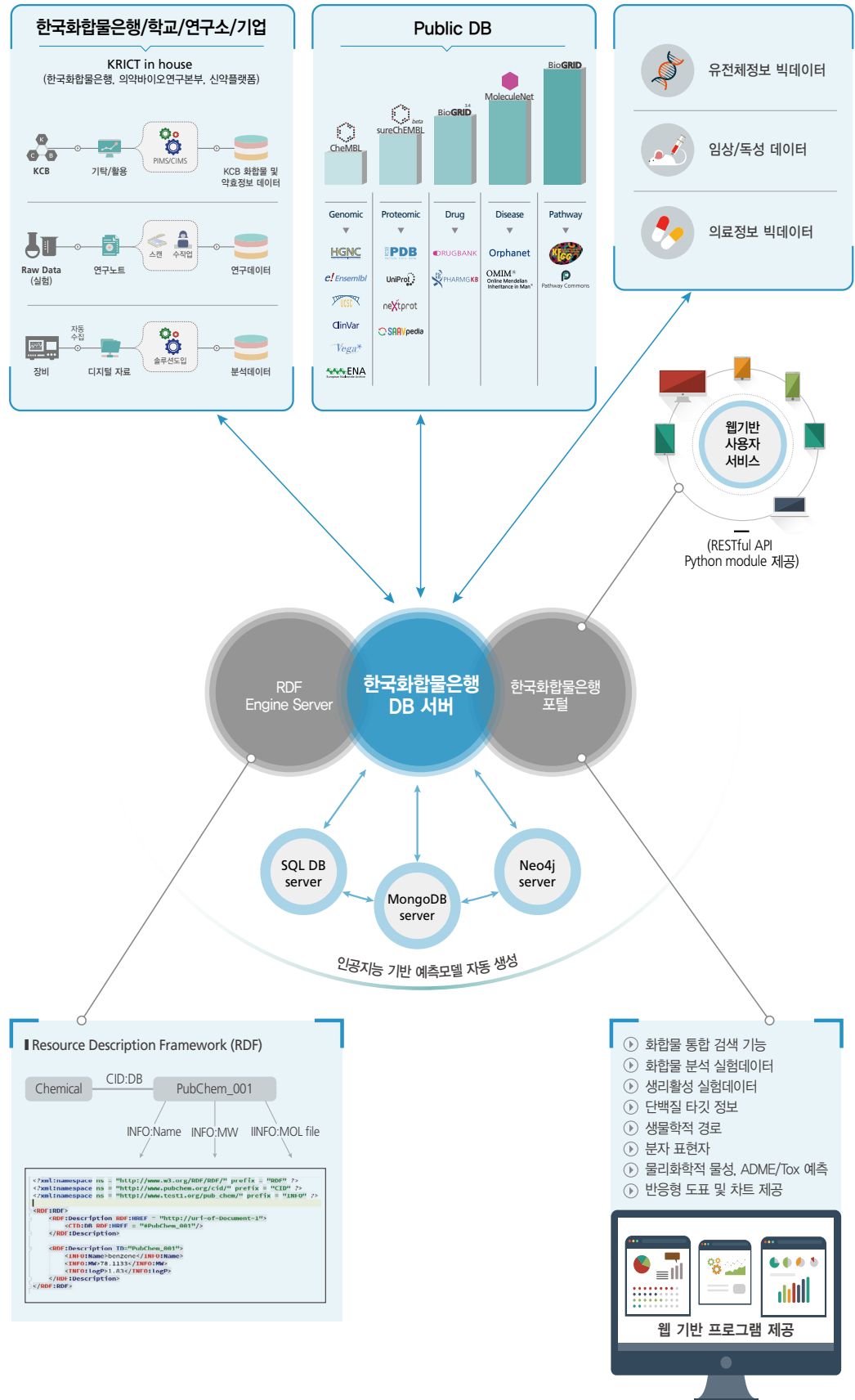
한국화학물은행은 자체 보유한 데이터를 기반으로 한국화학연구원 내부 연구원들의 개별 보유 데이터, 국내외 공개 데이터 등을 자원 기술 프레임워크(Resource Description Framework, RDF)를 이용한 표준화 과정을 거쳐 통합 데이터베이스를 구축할 계획이다.

외부 인터넷과 연결된 RDF 변환 서버는 주기적으로 업데이트 된 외부 데이터를 자동 수집하고, RDF 포맷으로 변환하여 한국화학물은행 통합데이터베이스에 저장하는 시스템을 개발 중이다. 수집되는 데이터는 정형 데이터의 경우 오라클 SQL 데이터베이스에, 특정 화합물에만 존재하는 비정형 데이터의 경우 카값 기반의 Mongo 데이터베이스에, 화합물 반응 및 생물학적 경로 데이터는 그래프 데이터베이스에 연계되어 저장 될 것이다.

신규 데이터는 자동적으로 1) 데이터 정리 및 분류, 2) 분자 표현자 계산, 3) 통계분석 등에 활용되어 사용자에게 제공된다. 향후에는 데이터 마이닝, 기계학습 기술을 이용한 예측모델 생성, 예측모델 검증 및 선택 등이 가능한 인공지능 기반 신약개발 플랫폼으로 확장할 계획이다.

한국화학물은행은 공개 가능한 자체 보유 데이터 및 외부 공개 데이터를 수집/통합하여 포털 서비스 형태로 1) 화합물 통합 검색 기능, 2) 질량분석, NMR 등의 분석데이터, 3) 생리활성 실험 데이터, 4) 단백질 타깃 정보, 5) 생물학적 경로, 6) 분자 표현자, 7) 물리화학적 물성, 흡수, 대사 및 독성 예측 정보를 제공할 계획이다.

일반 사용자들의 경우, 최신 웹 기술들을 이용하여 사용자 환경을 컴퓨터, 모바일, 태블릿 등의 인터넷 웹 브라우저가 이용 가능한 모든 기기에서 한국화학물은행 플랫폼 사용이 가능하게 하며, 프로그래밍 기술을 보유한 전문 사용자들을 위해서는 웹 기반 사용자 서비스(RESTful API)와 파이썬 모듈 형태도 같이 제공할 것이다. 국내 신약개발 및 바이오 연구자(바이오 벤처, 제약회사, 대학교, 연구소 등)들이 컴퓨터를 이용한 신약개발을 손쉽게 경험할 수 있도록 지원하여 신약개발 발전에 기여할 수 있을 것을 기대한다.

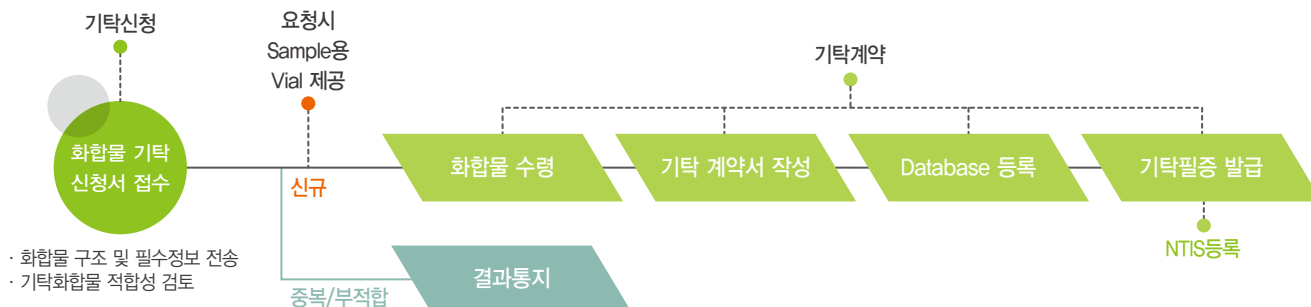




화합물 기탁 절차

문의

E-mail. chembank@krcit.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. http://www.chembank.org



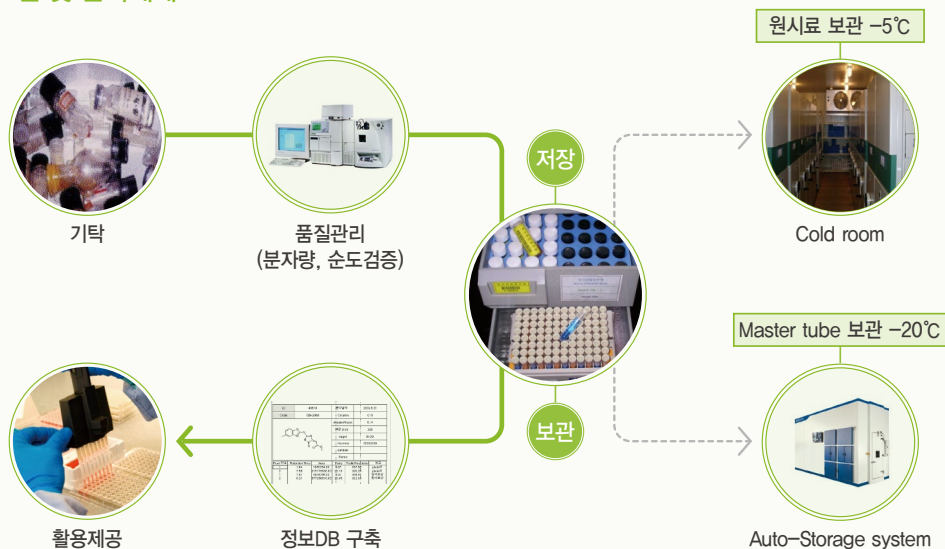
기탁화합물 범위 및 품질기준

- 범위 저분자 유기합성 화합물(분자량: 170이상 1,000이하) 및 단일성분 천연물
(기탁화합물의 활성여부와 상관 없음. 최종 화합물 뿐만 아니라 합성 중간체도 기탁 가능)
- 품질기준 화합물 양 >10mg(권장), 순도 >80%(한국화합물은행에서 UPLC-MS로 검증), 구조를 확인할 수 있는 NMR 자료 제출

기탁자 혜택

- 기탁화합물에 대한 활용 결과 도출시 그 결과를 통보 받을 수 있다.
- 기탁화합물의 활용결과 Hit이 도출된 경우
 - 활용자와 협의하여 후속연구에 공동연구자로 참여할 수 있다.
 - 활용결과를 논문 또는 특허로 출판할 경우: 기탁자의 기여도에 따라 공동저자 또는 공동출원인으로 참여 할 수 있다.
 - 기탁화합물의 활용결과 수익이 발생할 경우: 기탁자의 기여도에 따라 수익의 일부를 분배 받을 수 있다.

화합물 보관 및 관리체계





한국화학물은행 보유 화합물 품질관리

- 제공화합물의 품질관리가 활용자들의 실험결과에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 한국화학물은행에서는 보유 화합물의 품질을 최상으로 유지하기 위하여 노력하고 있다.
- 장기 보관에 따른 화합물의 품질 저하를 최소화하기 위하여 원시료(순수) 화합물은 -5°C 저온창고에 보관하며, 반출 요청에 신속하게 대응하기 위하여 소량의 화합물을 DMSO에 녹인 마스터 튜브(5 mM)를 제작하여 -20°C에 보관하고 있다.

반입, 보관, 반출 단계별 화합물 품질 관리

1) 반입 화합물 품질 관리

반입되는 모든 화합물은 UPLC-MS 분석을 통하여 분자량 및 순도를 확인하고 있으며, UPLC-MS 분석으로 분자량 확인이 되지 않거나 순도가 80% 이하인 화합물은 화합물과 함께 제출된 ¹H-NMR 자료를 검토하여 화합물 구조 및 순도(80% 이상)가 확인되는 화합물만 기탁받고 있다.

2) 보관 화합물 품질관리

화합물을 장기 보관함에 따라 필연적으로 생길 수 있는 화합물의 품질 저하를 체크하기 위하여 매년 보유 화합물의 일부(약 20,000종)를 선별하여 UPLC-MS로 품질 검증을 하고 있으며 순도가 80% 이하인 화합물은 반출을 중지하고 별도로 관리하고 있다.

3) 반출 화합물 품질관리

화합물이 반출된 후 약효시험을 거쳐 Hit 화합물로 확인된 경우, 다음 단계의 실험을 진행하기 전에 Hit 화합물의 품질을 UPLC-MS로 다시 분석하여 그 결과를 활용자에게 제공하고 있다.



Cold room (-5 °C)



Auto-Storage (-20 °C)
(Brooks SS- II)



Barcoded
Tubes



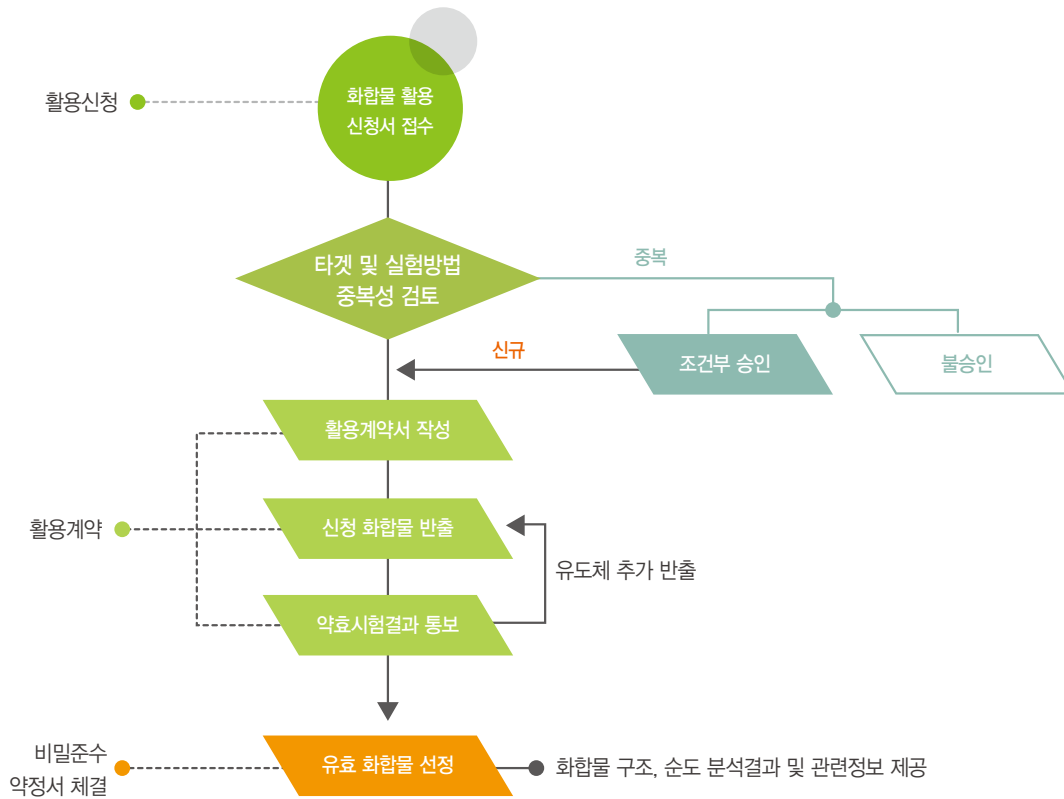
UPLC-MS
Waters Acquity UPLC-SQD2

한국화학물은행은 보유 화합물의 품질을 최상으로 유지하기 위하여 노력하고 있습니다.



화합물 활용 절차

문의
E-mail. chembank@krcit.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. http://www.chembank.org



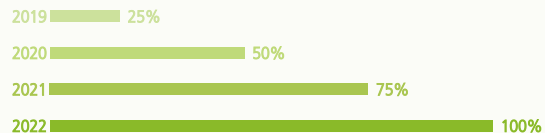
화합물 사용료 규정

- 화합물은 무상으로 제공합니다.
- 그러나 화합물 제공에 수반되는 실비용(plate, 분주기 tip, 튜브 cap, 택배 비용 등)은 사용자 부담합니다.(2019년 1월부터 부과)

화합물 반출실비 부과

한국화학물은행 단계적 화합물 반출 실비 부과 계획(2019년 1월 시행)

- 2019년 1월1일 부터 실비의 25% 사용자 부담
- 2020년 1월1일 부터 실비의 50% 사용자 부담
- 2021년 1월1일 부터 실비의 75% 사용자 부담
- 2022년 1월1일 부터 실비의 100% 사용자 부담



반출실비 산출근거

- 화합물은 무료로 제공
- 화합물 제공에 소요되는 실비(재료비)만 사용자 부담(plate, 분주 tip, 튜브 cap 등)
- 화합물 구매, 보관, 관리 비용 및 인건비 제외



한국화학물은행 제공 화합물의 활용결과 (논문, 특허 등)에 대한 권리관계 규정

규정목적

- 한국화학물은행은 기탁자들이 기탁한 화합물을 바탕으로 운영하고 있습니다.
- 기탁자들의 화합물 기탁을 장려하기 위하여 기탁자들에게 최소한의 혜택을 드리며, 동시에 화합물 사용자들의 불편함을 최소화하기 위하여, 한국화학물은행이 제공한 화합물을 활용하여 도출된 연구결과(논문, 특허 등)의 권리관계에 대하여 아래와 같은 규정을 적용합니다.

규정내용

• 활용결과(논문, 특허 등) 권리관계 규정 내용

1. 기탁자가 단순기탁 이외의 추가적인 기여가 없는 경우에는 화합물 기탁자로서 논문의 사사(acknowledgement)에 포함되는 것이 "**원칙**"입니다.
 2. 기탁자가 추가적인 기여(유도체 합성 제공, 관련 정보제공 등)를 하였을 경우에는 기여정도에 따라 기탁자를 논문 공저자 및 특허 공동 발명인(공동출원인)으로 "**포함**"하여야 합니다.
 3. 기탁자의 추가적인 기여가 없는 경우, 활용결과에 대한 "**용도특허**"는 사용자(발견자)에게 귀속되며 "**물질특허**"에 관해서는 기탁자와 협의하여야 합니다.
- * 모든 논문 및 학회 발표에는 한국화학물은행 제공 화합물을 사용하여 연구가 진행되었다는 사사(acknowledgement)를 포함하여야 합니다.

한국화학물은행 활용결과의 권리 규정은 과학계에서 등용되는 연구결과 기여도에 대한 "연구윤리 기본원칙"을 따르고 있습니다.



후속연구를 위한 화합물 추가합성 및 구매 진행 안내

1. 한국화학물은행의 역할은 활용자의 요청에 따라 primary screening에 필요한 화합물을 제공하고 활성을 보이는 경우, 해당 화합물의 구조와 관련정보를 보내드리는 것 입니다.
한국화학물은행은 소량의 화합물만 기탁 받아서 보유하고 있기 때문에 확인 실험에 필요한 정도의 화합물 양까지는 제공할 수 있지만, 진전단계(*in vivo* 실험 및 약물성/독성 시험 등)의 실험에 지원할 정도의 화합물양은 보유하고 있지 않습니다.
2. 진전단계의 실험을 위하여 화합물이 추가적으로 더 필요한 경우에는 아래의 방법을 이용하시기 바랍니다.
 - 1) 구매 가능한 화합물은 구매하여 사용(구매처 정보제공)
 - 2) 화합물 원기탁자와 협의하여 공동연구 진행
 - 3) 합성전문가를 물색하여 공동연구 진행
3. 한국화학물은행(KCB) 활용 화합물 중에서 상용 화합물의 구매를 원하시는 경우, KCB는 구매 가능한 vendor 정보만 제공해 드립니다.
개정된 화관법, 화평법 규정이 강화되고 있으므로, **화학물질의 해외 구매 시 신고 및 등록 의무를 사전에 반드시 확인**바랍니다.
(화학물질정보처리시스템, <http://kreachportal.me.go.kr>)

한국화학물은행 제공 라이브러리 종류

Kinase Library

- 화합물 수 : 3,000
- 기본 제공량 : 5 uL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)
- 라이브러리 구성
분자모델링방법(Docking)을 적용하여 kinase 타겟의 active site에 결합할 가능성이 높은 화합물로 구성

천연물 Library

- 화합물 수 : 1,020
- 기본 제공량 : 5 uL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)
- 라이브러리 구성
단일성분 천연물 및 천연물 유사골격(Natural product-like) 화합물

Fragment Library

- 화합물 수 : 1,000
- 기본 제공량 : 5 uL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)
- 라이브러리 구성
분자량 300이하 라이브러리
순도 및 분자량 검증(UPLC-MS)

PharmaCore Collection

- 화합물 수 : 요청개수
- 기본 제공량 : 5 uL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)
- 라이브러리 구성
요청골격으로 선별 구성한 화합물

대표 Library

- 화합물 수 : 7,000
- 기본 제공량 : 5 uL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)
- 라이브러리 구성
전체 화합물을 대표하는 라이브러리
순도 및 분자량 검증(UPLC-MS), 기탁/구매 분리 구성

임상화합물 Library

- 화합물 수 : 2,150
- 기본 제공량 : 5 uL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)
- 라이브러리 구성
임상 I-III 상 단계 화합물 및 승인 약물
(Clinically Active Compounds)

GPCR 및 PPI Library

- 화합물 수 : 10,000
- 기본 제공량 : 5 uL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)
- 라이브러리 구성
해외 Vendor로부터 선별 구매

Virtual Screening Collection

- 화합물 수 : 협의
- 기본 제공량 : 5 uL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)
- 화학정보학 및 분자모델링 방법을 적용한 가상탐색 선별
- 타겟 연구관련 별도협의 필요

전체 Library

화합물 수: 61만종
기본 제공량
5 mM, 5 uL

공동 활용을 통한 화합물 및 활용데이터 가치 재창출

We take care of your Compounds and Create new value!



화합물 기탁 및 활용 문의

- 홈페이지 : <http://www.chembank.org>
- 주소 : 대전광역시 유성구 가정로 141 한국화학연구원 한국화학물은행 E2연구동(우.34114)
- 전화(대표) 042-860-7190 / 팩스 042-860-7096 / E-mail chembank@kriict.re.kr

이름	담당업무	전화	E-mail
이선경	사업책임자	042-860-7148	leesk@kriict.re.kr
이현규	의약화학	042-860-7016	leehk@kriict.re.kr
이윤호	분자모델링 / 화학정보학	042-860-7453	yunolee1@kriict.re.kr
강영목	화학물은행DB / 화학정보학	042-860-7015	ymkang@kriict.re.kr
황순희	대외협력 / 정보관리	042-860-7190	chembank@kriict.re.kr
김선우	화학물관리 / 장비관리	042-860-7171	swkim@kriict.re.kr
김선호	화학물관리 / 저온창고관리	042-860-7090	shkim@kriict.re.kr
이유리	화학물정보 / DB관리	042-860-7092	yurilee@kriict.re.kr
이수연	LC-MS, 물성분석	042-860-7747	suyoun@kriict.re.kr
박희정	LC-MS, 물성분석	042-860-7070	huijeong@kriict.re.kr