http://www.chembank.org

Korea Chemical Bank

NewsLetter

• 제 2013-1호 • 발행일 / 2013년 5월 13일 • 발행인 / 김재현
• 편집인 / 이현규 • 발행처 / 한국화합물은행

Contents

• 화합물은행 소식 / 02
• 약효시험 소개 / 04
• 특수은행 소개 / 05
• Review / 08
• 장비소개 / 10

한국화합물은행
Korea Chemical Bank

◆ 화합물 기탁현황

2013년도 1월 이후 한국화학연구원, 충북대학교, 아주대학교, 부산대학교, 목우연구소에서 천연물과 유기합성화합물을 포함하여 총 1,100여종의 화합물이 기탁되었습니다.
현재 한국화합물은행에는 23만여종의 화합물이 기탁되어 전처리 과정을 거쳐 보관되고 있으며, 산 · 학 · 연에 제공되어 고효율약효시험(HTS)에 활용되고 있습니다.

◆ 화합물 신규 기탁계약 체결

한국화합물은행은 아주대학교와 지난 2월에 기탁계약을 체결하고 화합물을 기탁받아 관리하고 있으며 앞으로 고효율약효시험(HTS)에 활용할 계획입니다.

◆ 약효시험 현황

한국화합물은행 보유 화합물은 국내 산 · 학 · 연에 제공되어 지금까지 160여개 기관에서 490건 이상의 신약개발연구 및 BT 연구에 활용되고 있습니다.
2012년에는 51건의 신약개발 작용점에 대한 고효율약효시험(HTS)에 308,000여종의 화합물을 제공하여 328종의 Hit 화합물이 도출되었습니다.(Hit 선정 비율: 약 0.1%)
2013년 1월~4월까지 17개의 작용점에 대한 HTS 약효시험이 신청되어 약 80,000여종의 화합물이 반출되었습니다.

◆ 신규 Kinase Library 제공

한국화합물은행에서는 Kinase Library를 새로이 구축하여 2013년 1월부터 약효시험기관에 제공하고 있습니다. 이 라이브러리는 화합물은행 보유화합물과 해외 구매화합물(Aldrich, AMRI, Asinex, BRI, Chembridge, ChemDiv, Enamine, IBS, SPECS, Timtec, Tripos, Vitas 등) 중에서 가상탐색(docking)으로 kinase의 active site에 결합할 가능성이 높은 화합물을 선별하여 구축하였습니다.

◆ 학회발표 및 전시 홍보

대한화학회 제111회(춘계)에 참가하여 「The Role of Korea Chemical Bank in "Hit to Lead" Process of Drug Discovery」와 「**연구성과물(화합물) 기탁제**」로 포스터 발표를 하였으며, 화합물기탁 및 약효시험활용에 대해 전시홍보를 하였습니다. 발표된 내용은 한국화합물은행 홈페이지에서 보실 수 있습니다.

◆ 방문인사

2013년 01월 14일 스크립스코리아항체연구원 송병두원장
2013년 01월 24일 지식경제부 우태희국장 일행
2013년 03월 14일 노바티스 부사장 일행
2013년 03월 08일 국회 교육과학기술위원회 민병주의원 일행

◆ 한국화합물은행 화합물 활용성과(논문)

2012년~2013년에 화합물은행 Library를 활용하여 발표된 논문현황입니다.

No	Title	Journal
1	Identification of 3-acyl-2-phenylamino-1,4-dihydroquinolin-4-one derivatives as inhibitors of the phosphatase SerB653 in *Porphyromonas gingivalis*, implicated in periodontitis	*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22(5)*, 2084-2088
2	A compound (DW1182v) protecting high glucose/palmitate-induced glucolipotoxicity to INS-1 beta cells preserves islet integrity and improves hyperglycemia in obese db/db mouse	*European Journal of Pharmacology* **2012**, *696(1-3)*, 187-193
3	Proteolytic assay-based screening identifies a potent inhibitor of anthrax lethal factor	*Microbial Pathogenesis* **2012**, *53*, 109-112
4	Inhibitory Effect of 4-Aryl 2-Substituted Aniline-thiazole Analogs on Growth of Human Prostate Cancer LNCap Cells	*Bulletin of the Korean Chemical Society* **2012**, *33(1)*, 111-114
5	An *In Vivo C. elegans* Model System for Screening EGFR-Inhibiting Anti-Cancer Drugs	*PLoS ONE* **2012**, *7(9)*, e42441
6	Plumbagin as a new natural herbicide candidate for *Sicyon angulatus* control agent with the target 8-amino-7-oxononanoate synthase	*Pesticide Biochemistry and Physiology* **2012**, *103*, 166-172
7	Characterization of DDRI-18 (3,3′-(1*H*,3′*H*-5,5′-bibenzo[*d*]-imidazole-2,2′-diyl)dianiline), a novel small molecule inhibitor modulating the DNA damage response	*British Journal of Pharmacology* **2012**, *167(1)*, 141-150
8	Structure-Activity Relationships and Optimization of 3,5-Dichloropyridine Derivatives As Novel $P2X_7$ Receptor Antagonists	*Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, *55*, 3687−3698
9	Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors: A Molecular Level Legitimate Approach for the Management of Diabetes Mellitus	*Medicinal Research Reviews* **2012**, *32(3)*, 459-517
10	Identification of novel mPGES-1 inhibitors through screening of a chemical library	*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22*, 7335–7339
11	Identification and characterization of triamcinolone acetonide, a microglial-activation inhibitor	*Immunopharmacology and Immunotoxicology* **2012**, *34(6)*, 912-918
12	In silico identification of poly(ADP-ribose)polymerase-1 inhibitors and their chemosensitizing effects against cisplatin-resistant human gastric cancer cells	*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23(9)*, 2642-2646
13	Identification of Novel Irreversible Inhibitors of UDP-N-Acetylglucosamine Enolpyruvyl Transferase (MurA) from Haemophilus influenzae	*Journal of Microbiology Biotechnology* **2013**, *23(3)*, 329-334
14	Discovery of Novel Scaffolds for Rho Kinase 2 Inhibitor Through TR-FRET-Based High Throughput Screening Assay	*Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening* **2013**, *16(1)*, 37-46
15	Biochemical characterization and evaluation of potent inhibitors of the *Pseudomonas aeruginosa* PA01 acetohydroxyacid synthase	*Biochimie* **2013**, 1-11
16	Efficient synthesis of 3*H*,3′*H*-spiro[benzofuran-2,1′-isobenzofuran]-3,3′-dione as novel skeletons specifically for influenza virus type B inhibition	*European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *62*, 534-544

SerB653 효소 저해제 탐색

한국생명공학연구원 **김 승 준** 박사

1. 연구의 목적

SerB653 (Porphyromonas gingivalis Haloacid Dehalogenase)에 선택적으로 작용하는 저해제를 도출하여 치주염 기초연구, 치주염 예방 및 항치주염 활성물질로 사용될 수 있는 신규물질을 도출한다.

2. 개 요

기존 치주염 치료의 근본적인 문제점은 뚜렷한 치료제가 없이 치아에 생긴 세균을 기계적으로 제거하는 것이다. 그러나 이러한 방법으로는 완벽히 제거할 수 없으며, 이시림 등의 부작용을 초래하고 있어 이러한 문제점을 줄이기 위한 노력이 요구되는 실정이다.

본 연구에서는 최근 새로이 보고된 치주염 치료제 표적단백질인 SerB653효소의 효과적이고 선택적인 저해제를 설계 및 합성하여 치주염 예방 및 치료제로 개발하고자 한다. 탈인산화효소 중 하나인 SerB653은 치주염의 주된 원인균인 Porphyromonas gingivalis 에서 발견되며, SerB653의 과다발현이 host의 상피세포내 침윤에 직접적으로 관여하며, 동시에 탈인산화 활성이 중요한 역할을 함이 보고되었다. 지금까지 SerB653이외에 치주염에 대한 target identification이 보고 된 예는 없었으며, SerB653의 직접적 기질 및 신호전달경로가 규명되지 않은 실정이다.

위와 같은 연유로 본인 연구팀은 malachite green 염색법을 이용하여 SerB653에 대한 대량검색체계를 확립하였으며, 이를 화합물은행의 대표화합물에 적용하여 보았다.

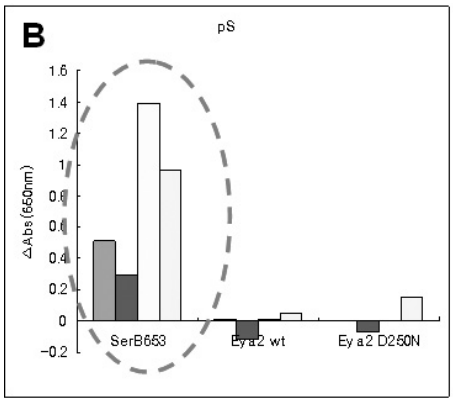
3. 용 도

치주염 기초연구의 도구, 치주염 치료 및 예방 물질

4. 실험방법

SerB653을 대장균에서 대량발현 후 여러 컬럼 크로마토그래피를 이용하여 95%이상 순도를 가진 정제된 SerB653 단백질을 얻는다. SerB653이 phosphor-serinyl 기질에 대한 탈인산화 활성을 가지므로 96 well plate에서 화합물은행 대표화합물들과 1시간 incubation 후 malachite green 시약과 반응 시킨다. 이 시약은 오로지 free phosphate 이온과 반응하며, 그 양에 따라 녹색으로 착색되므로, SerB653의 활성 저해 정도를 직접적으로 평가할 수 있다.

이 후 활성저해능이 탁월한 물질들을 선발하여 추가 확인실험과 관련 유도체 실험을 수행하여 SerB653표적에 대한 선도물질을 도출한다.



5. 1일 시료 처리 수

1,000 시료

6. 참고문헌

1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, *103*, 11027-11032.
2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2084-2088.

국가지정연구소재은행(Korea National Research Resource Center)

곰팡이유전자원은행(Center for Fungal Genetic Resources)

서울대학교 **이 용 환** 교수

연구소재로서 곰팡이의 중요성은 식물병의 중요성에서부터 시작된다. 사람을 포함한 동물에서는 바이러스 및 세균이 주로 병을 일으키는 병원균으로 알려져 있지만 식물의 경우에는 곰팡이 병원균이 전체 식물병의 약 85% 이상을 차지하고 있다. 특히 식량자원의 안정적인 확보가 나날이 중요해지는 요즘, 우리나라의 경우 식량 자급율이 30%에도 미치지 못함에도 불구하고 심각한 불안감을 느끼지 않는 것은, 주곡 작물인 벼를 자급하고 있기 때문이다. 그러나 1970년대 후반 벼도열병의 만연으로 인해 정부가 농민들에게 350억 원을 피해보상한 경험을 생각해 보더라도 식량작물을 식물병으로부터 보호하는 것은 사회경제적으로도 그 당위성이 인정된다.

그림 1. 벼도열병의 대발생과 병징 사진
다수확 품종인 통일벼는 녹생혁명을 이끌었으나 1978년부터 도열병이 대발생하면서 재배되지 못하고 쌀 생산량이 크게 감소하였다. 벼도열병이 벼의 잎과 목, 이삭에 발생한 사진.

비단 식물병의 대발생으로 인한 피해는 우리나라뿐 아니라 세계 여러 곳에서 찾아볼 수 있다. 1846년에 아일랜드에서 대발생한 감자 역병(potato late blight, 병원균: Phytophthora infestans)으로 100만 명 이상이 굶어 죽었으며, 150만 명 이상이 신대륙으로 이주하는 결과를 초래하였다. 또한 병해뿐 아니라 병든 식물을 섭취한 동물들 또한 병원균들이 분비한 독소(mycotoxin)로 인해 많은 피해를 보고 있다. 식물병의 대발생은 여러 요인에 의해 발생하지만, 최근에는 농산물의 교역 확대 등으로 외래 병원균의 유입이 주요 원인이다. 따라서 세계 각국에서는 정부주도로 수출입 농산물 등의 검역에 주의를 기울이며 자국 유전자원의 안정적인 유지와 관리를 위해서 연구와 보존에 힘쓰고 있다.

곰팡이유전자원은행은 곰팡이 유전자원을 비롯해 그에 관련된 각종 정보들을 수집, 보관 및 분양하는 기관이다. 특히 우리나라의 식물들에 병을 일으키는 곰팡이들을 수집하여 유전적 특성을 분석하고, 형질전환체를 이용하여 병원성에 영향을 주는 유전자의 기능을 밝히는 연구를 수행한다. 이렇게 유전적 특성이 확인된 곰팡이들을 관련 연구자들에게 제공함으로써, 연구소재를 확보하는데 필요한 시간과 비용을 절감시키고 심도 있는 연구를 가능하게 한다.

곰팡이유전자원은행의 주요 역할은 크게 다음과 같다.

1. 곰팡이균의 수집, 보관, 분양 및 동정서비스 업무

국내에 발생하는 각종 식물병에 대한 균주를 수집 및 보관하며, Internal Transcribed Spacer, microsatellite 등의 마커를 이용하여 곰팡이들의 유전정보를 파악한다. 특히 우리나라의 주요식량 자원인 벼에 심각한 피해를 유발하는 도열병에 대한 연구 소재를 많이 확보하고 있다.
곰팡이유전자원은행에서 보유하고 있는 소재는 현재 50여 종의 곰팡이에 대해 4만여 균주에 이른다. 또한 매년 평균 11개 기관에 656개 균주를 분양하는 등 활발하게 연구를 지원하고 있다. Nature Genetics 저널에 출판된 "Genome-wide functional analysis of pathogenicity genes in the rice blast fungus" 논문을 포함한 35편 이상의 논문이 곰팡이 유전자원은행의 소재를 이용해서 출판되었다.

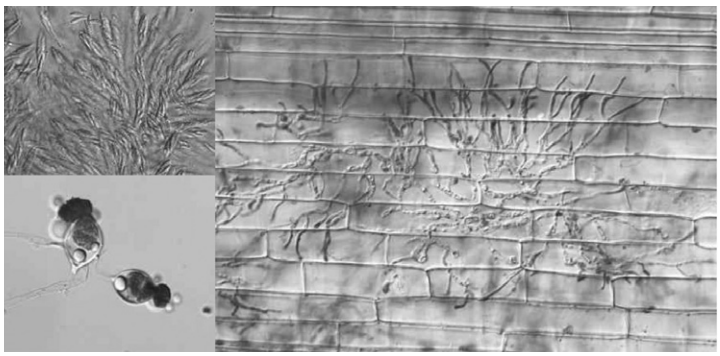


그림 2. 각종 병원성 곰팡이 사진
곰팡이는 포자로 확산되며 발아하여 식물체에 병을 일으킨다. 왼쪽 위부터 시계방향으로 붉은공팜이병균의 유성포자, 도열병균이 이 벼의 세포 내에서 전염하고 있는 모습, 감자 역병균의 포자에서 발아하는 모습.

2. 수집 균주의 유전정보 및 유전자원의 Database 구축을 통한 정보 공유 기반 확립

곰팡이유전자원은행의 가장 큰 특징 중 하나는 Bioinformatics를 기반으로 하는 Database들을 통해 곰팡이 연구소재의 유전정보를 제공한다는 점이다. 오랜 시간 동안 곰팡이유전자원은행에 구축된 자원들을 효율적으로 활용할 수 있도록, 쉬운 접근성을 갖춘 다양한 Database들을 개발했다. 현재 약 80여 대의 서버가 밤낮없이 움직이며 이 Bioinformatic System을 지원하고 있다.
대표적인 Database로서 Comparative Fungal Genomics Platform (http://cfgp.snu.ac.kr) 가 있다. 공개된 283개의 곰팡이 유전체 정보가 표준화된 형태로 저장되어 있고, 비교유전체학 및 진화유전체학 연구를 위해 대표적인 식물 및 동물, 세균의 유전체 정보도 151개를 추가로 저장하고 있다. 특히 사용자가 관심있는 유전자나 단백질들을 장바구니에 담듯 Favorite 폴더에 저장할 수 있으며, 27개의 분석 프로그램 (BLAST, InterPro, CLUSTAL W 등)을 이용해서 원하는 분석을 추가로 수행하여 다양한 정보들을 얻을 수 있다. 유전체 정보를 시각화시키는 도구인 Genome Browser (http://genomebrowser.snu.ac.kr)와 연동되어 있어서 쉽게 유전체 정보를 이해할 수 있다.

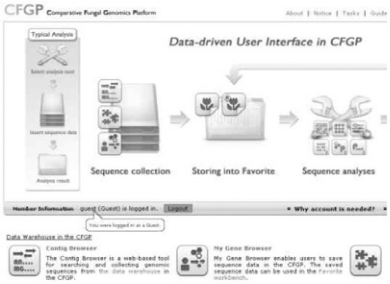


그림 3. 대표적인 Database인 CFGP와 유전체정보를 저장하고 있는 컴퓨터 서버들
CFGP는 80여 개국의 사용자들이 접속하고 있으며, 그 중 900여 명의 사용자가 자신의 계정을 생성하여 연구에 활용하고 있다.

3. 식물병원성 곰팡이 연구 및 관련 연구인력 지원을 위한 학술행사 개최

곰팡이유전자원은행은 곰팡이 관련 연구 활성화를 위한 학술행사 개최 및 지원에 힘쓸 뿐 아니라 활발한 국제 교류를 통한 국제 협력 유지에도 노력하고 있다. 2005년부터 매년 벼도열병 워크샵을 개최하였으며, 유전자원 은행을 홍보하는 국회 및 과학관 전시활동 및 국제 자원은행 모임에도 매년 참가하여 발표하고 있다. 관련 기관과의 국제적 협력체계를 구축하고 있다. 2005년 필리핀에서 제안된 컨소시움을 통해 세계 도열병균의 유전형 및 집단 구조 파악하는 BLAST ATLAS 프로젝트를 수행 중이며 미국 North Carolina State University에 소재한 Center for Integrated Fungal Research 과의 국제 공동 연구 체계 구축을 위한 공식적인 양해각서를 체결하기도 했다.

이상에서 살펴본 바와 같이, 곰팡이유전자원은행은 직간접적인 연구지원을 통해 탁월한 연구 성과들이 수행되도록 노력하고 있으며, 궁극적으로 우리나라에 분포한 식물병원성 곰팡이의 유전적 특성 규명을 통한 과학적인 식물검역 제도 확립에 대한 기반을 제공하고, 주요 식물병원성 곰팡이 집단의 유전적 다양성 파악으로 병원성의 다양성을 이해하는데 기여하고 있다. 또한 유전적 특성이 규명된 병원성 곰팡이 분양을 통해 항진균제 개발이나, 병저항성 육종 등 산업적으로 이용 가능한 성과를 창출해 나가며 다양한 분야의 협력적인 발전에 기여하고자 한다. 이를 바탕으로 곰팡이유전자원은행은 앞으로도 지속적인 곰팡이 연구소재 확보와 분양, 유전정보 확인 및 연구 성과의 데이터베이스화를 통해 관련 연구자들에게 꼭 필요한 지원자로서 중요한 존재로 자리매김해 나갈 것이다. 곰팡이유전자원은행의 연구소재 및 데이터베이스를 활용하고자 하는 연구자들은 아래에 명시된 홈페이지나 전화를 통해서 문의하면 된다.

그림 4. 병원성유전자원 은행 운영체계 및 홈페이지
효율적인 연구소재 관리를 위하여 크게 [연구부]와 [지원부]로 나누어 운영하고 있다. [연구부]는 곰팡이 유전자원의 분자생물학적 특성을 밝히는 연구를 수행하며 [지원부]는 전반적인 정보 관리 및 균주 분양 업무를 하고 있다.

CENTER FOR FUNGAL GENETIC RESOURCES
곰팡이유전자원은행

(151-921) 서울시 관악구 관악로 1 서울대학교 농업생명과학대학(200동) 1036호
Tel: 02-880-4906 Fax: 02-886-1036
E-mail: fungi@snu.ac.kr Homepage: genebank.snu.ac.kr

실명질환 황반변성치료제 개발

한국화학연구원 **이 규 양** 박사

한국화합물은행 화합물의 대량약효시험으로부터 시작하여 신약후보물질 개발에 성공한 사례들을 소개합니다. 이번호에는 한국화학연구원 이규양박사님팀이 개발하여 국내기업에 기술 이전한 "황반변성치료제"에 대한 사례를 소개합니다.(편집자주)

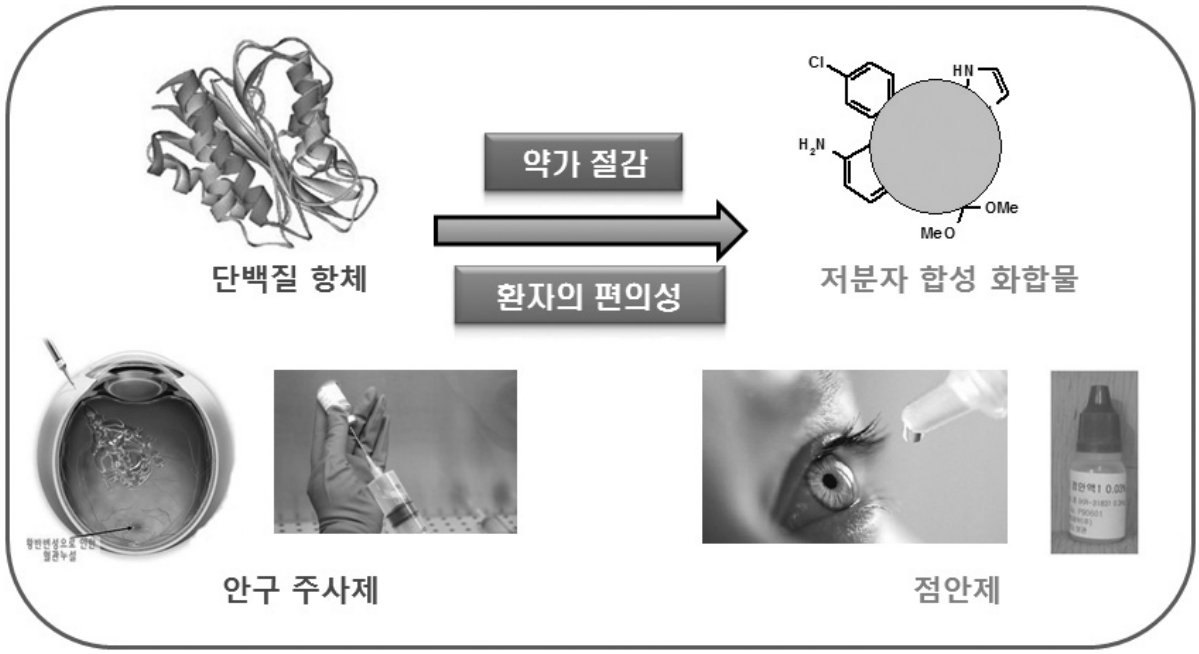
'몸이 천 냥이면 눈이 구백 냥!' 이라는 속담이 있다. 눈이 우리 몸에서 차지하는 비중이 그만큼 크고 소중하다는 것을 뜻하는 말일 것이다. 수명 100세 시대를 맞아 건강하게 사는 것은 모두의 소망일 것이다. 삶의 질을 위협하는 것 중 가장 무서운 것이 시력의 상실이라고 할 수 있다. 눈이 잘 보이지 않게 된다면 일상생활조차 어려워지기 때문이다. 황반변성은 직선이 휘어져 보이거나 사물이 찌그러져 보이는 증상이 나타나다가 중앙부위부터 검게 보이다 결국 실명에 이르게 되는 질환이다. 황반변성은 녹내장, 당뇨병성망막증과 함께 노인 3대 실명질환의 하나이지만 녹내장 등으로 인한 실명이 감소하고 있어 황반변성이 주된 실명질환으로 보고되고 있고, 고령화 사회가 되면서 황반변성 환자가 점점 증가하고 있다 (Age-related Macular Degeneration, AMD). 40세 중반부터 수정체의 탄력이 떨어져 가까운 것이 잘 안 보이는 노안이 오는데, 황반변성으로 진단받은 환자들 중 상당수는 단순한 노안으로 여겨 방치하다 상당히 질환이 진행되어 치료시기를 놓치는 경우가 많다.

황반은 우리 눈에서 필름역할을 하는 망막의 중앙 부위에 위치한 곳으로, 노란색을 띠고 있어 황반이라 부른다. 시각세포가 대부분이 모여 있어 시각기능의 90%를 담당할 정도로 매우 중요한 기관이다. 망막의 뒤에 존재하는 막이 맥락막이라고 불리는 혈관층인데 망막층에 영양물질을 공급하고 망막세포에서 나오는 대사물질을 제거하는 역할을 한다. 황반변상에는 노화과정에서 '드루젠'이라는 침착물이 황반주위에 쌓여 발생하는 '건성 황반변성'과, 맥락막에서 비정상적으로 새로운 혈관이 발생하는 맥락막신생혈관이 생겨 망막의 황반 부위의 시신경을 손상시켜 발생하는 '습성 황반변성'이 있다. 건성 황반변성은 황반변성의 대부분을 차지하고 있으나 진행 속도가 느려 단기간에 심한 시력상실을 유발하지는 않는다. 전체 황반변성의 20% 정도인 습성 황반변성은 적절한 치료를 하지 않을 경우 2년 내에 실명에 이르게 된다.

현재 황반변성 치료법으로는 레이저 치료법의 일종인 광역학치료법(PDT)과 신생혈관성장인자 항체(Anti-VEGF antibody) 주사법이 사용되고 있다. 광역학치료법은 광민감물질을 주입하고 신생혈관에 도달했을 때, 여기에 반응하는 특수한 레이저를 쏘아 선택적으로 신생혈관을 파괴하는 방법이다. 하지만 치료의 적응에 제한이 있고 치료 후에도 재발하는 경우가 많아서 반복치료해야 하고 망막자체의 손상도 발생할 수 있는 단점이 있다. 항체주사 치료법은 신생혈관의 생성과 진행에 중요한 혈관내피세포 성장인자에 선택적인 결합을 해서 신생혈관의 생성과 증식을 억제하는 항체를 망막 내에 직접 주사하는 방법이다. 단백질 항체주사 치료법은 비용이 많이 들고, 반드시 병원에서 눈에 직접 주사해야하고, 1개월 마다 몇 번의 반복 주사가 필요하여 환자의 고통이 심하다.

현재 사용 중인 항체 주사요법 치료제 루센티스 (Lucentis)는 고분자 단백질이기 때문에 흡수가 되지 않아 경구제나 점안제로 사용이 불가능하다. 이러한 문제를 해결하기 위해 본 연구팀에서는 신생혈관생성과 증식 억제작용이 우수한 저분자 합성 화합물을 도출하였다. 점안제로 투여했을 때 쥐, 돼지 등의 동물모델에서 황반변성 치료효과가 단백질 항체 주사제와 동등 이상의 뛰어난 치료효과를 나타내는 것을 확인하였다. 안구 투과성 실험에서 안구를 통과해 망막에 도달하여 치료효과를 나타내며, 혈액으로 흡수되는 비율도 낮아 부작용이 나타날 가능성도 매우 적음을 확인했다.

환자의 편의성과 치료비용 등을 고려할 때 주사제가 아닌 점안제 치료제가 필요한데, 현재 도출된 신약 후보 물질을 국내 제약회사가 기술이전하여 점안제로 상품화 연구를 진행하고 있으며, 앞으로 임상시험 등 신약개발 과정을 거쳐 최종 상품으로 시판되면 황반변성 환자의 치료와 삶의 질 개선에 큰 도움을 줄 것으로 기대된다.



Storage system 소개

한국화합물은행은 화합물 보관 및 관리의 효율성을 위하여 2013년 말경 화합물관리 자동화 시스템을 도입할 예정입니다. 자동화 시스템이 구축되면 시간당 1,000개 화합물의 Cherry picking이 가능하게 되어 다양한 화합물 라이브러리 구축에 소요되는 시간이 획기적으로 개선되고 활용자들의 다양한 화합물 선별 요청을 빠른 시간 내에 수행할 수 있게 됩니다. 따라서 전 세계적으로 많이 사용되고 있는 Storage system을 소개합니다.

최근 선진제약사의 신약연구동향은 신약관련 작용점을 조절하는 선도물질을 효율적으로 창출하기 위한 기반 구축 및 연구로 집중되고 있다. 이를 위하여 작용점에 대한 스크리닝 기술의 독창성, 효율성과 더불어 시험 대상화합물의 다양성 및 우수성이 강조되고 있다. 특히 자동화기술의 발달로 수십만 종의 화합물을 단시간 내에 대량으로 합성하고 약효검색을 하는 것이 가능해짐에 따라 신약개발전략의 근본적인 변화가 이루어지고 있다. 스크리닝에 사용되는 화합물 라이브러리의 크기와 함께 골격 다양성, 완결성은 HTS 실험의 성공여부와 직접 관련이 있으므로 많은 제약회사들은 초기 스크리닝을 위한 백만 종 이상의 다양성, focused 화합물 라이브러리를 구축하고 이의 우수성을 유지하기 위한 노력을 하고 있다.

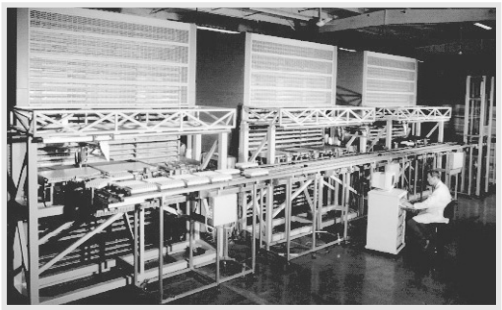
1990년대 초반까지는 거대제약사의 화합물 라이브러리도 대부분 10만종을 넘지 않았다. 화합물 관리는 인력에 의하여 수동으로 처리되었으므로 이로부터 라이브러리를 구성하는데 수개월씩 걸렸다. 또 1만개의 화합물을 스크리닝 하는데 1년 이상 걸렸고, 화합물들의 양도 대부분 많았으므로 관리의 효율성이나 화합물 완결성 등의 문제가 되지 않았다. 1990년대 이후 다른 기술과 마찬가지로 화합물 관리기술도 로보틱스, 실험실자동화, 조합화학, 스크리닝 및 IT 기술의 발달과 더불어 발전하기 시작하였다. 대부분의 제약회사에서는 내부 사업으로 화합물 관리 자동화를 진행하였으므로 회사 밖으로는 이에 관련된 정보가 노출되지 않았다. 비록 세부 기술은 단순하고 직관적이지만 화합물 라이브러리의 크기가 커지고, 스크리닝용 플레이트의 수가 많아짐에 따라 이를 총체적으로 관리하고 감독하는 시스템의 개발은 그리 쉽지 않았다.

1993년 바코드가 인쇄된 Vial과 1.4ml tube에 담긴 화합물을 관리하는 최초의 상업용 화합물 관리 시스템인 HayStack이 시판 되었다. 이후 거대 제약사나 농약회사에서 화합물 관리 자동화 시스템에 대한 관심을 보이기 시작하여, 수백만 불의 장비비용, 새로운 건물, 2-3년의 기간에 걸쳐서 각 회사마다의 독특한 운영기법에 따라 표준화가 되지 않은 고유의 시스템을 구축하기 시작하였다. 이에 따라 REMP(스위스), RTS(영국), TAP(영국) 등의 자동화 장비회사가 설립되기 시작하였다. 2000년대에는 대부분의 제약회사에서 화합물 라이브러리의 규모가 커지고 스크리닝 실험이 증가함에 따라 자동화된 화합물 관리와 스크리닝 시스템이 연계되어 운용되고 있다.

2000년대 이후 IT 기술의 발달로 신약개발 책임자가 화합물 관리 전반의 세부 프로세스를 잘 관찰하게 됨에 따라 보다 양질의 화합물 라이브러리를 효율적으로 제시간에 공급하는 일에 대한 중요성이 더욱 높아졌다. 스크리닝에 사용되는 화합물 라이브러리의 다양성, 완결성은 HTS 실험의 성공여부와 직접 관련이 있으므로 많은 제약회사들은 신약개발 연구를 지원하기 위하여 초기 스크리닝을 위한 다양성, focused 라이브러리,

유효물질 검증을 위한 cherry picking 설비 등과 라이브러리 관리를 위한 관리시스템을 갖추고 있다. 최근에는 화합물 관리뿐만 아니라 단백질, DNA등 생물학적 샘플들을 보관하기 위하여 BioBanking 분야에서도 많은 장비들이 많이 시판되고 있다. 특히 Brooks 사에서는 Nexus, REMP, RTS 등 기존 화합물관리장비 판매회사를 병합하여 이 분야에서 가장 큰 비중을 차지하고 있으며, 그 외에 TTPLabTech, Hamilton 등 수십여개의 회사들이 운영 중 이다. 현재 전 세계 200여개 이상의 화합물 관리기관 중 2/3 이상은 Brooks, Matrical 등의 화합물 관리 장비를 구입하여 사용 중인 것으로 알려졌다.

전 세계적으로 구축되어 사용되고 있는 Storage system



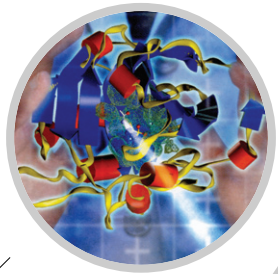
Haystack시스템

Brooks

MiniStore

Storage system

Korea Chemical Bank NewsLetter



한국화합물은행은

잠재적 무한가치를 갖는 화합물들을 관리하고
고효율약효검색 등에 활용하며
얻어진 화학 · 생물정보를 구축함으로써
독창적 신물질 개발을 지원하는
범국가적 인프라기관입니다.

한국화합물은행은 미래창조과학부로부터
국가연구개발사업성과물 중 화합물분야의
관리 · 유통 전담기관으로 지정되어 있습니다.
(국과위 고시 제2012-1호, 대통령령 제24474호)

http://www.chembank.org

305-600 대전광역시 유성구 가정로 141 한국화학연구원 한국화합물은행
Tel. 042-860-7190 Fax. 042-860-7096 E-mail : chembank@krict.re.kr