

Korea Chemical Bank

NewsLetter

• 제 2013-2 호 • 발행일 / 2013년 12월 11일 • 발행인 / 김재현
• 편집인 / 이현규 • 발행처 / 한국화학물은행

Contents

- Essay / 02
- 화학물은행 소식 / 04
- 약효시험 소개 / 09
- 특수은행 소개 / 13
- 리모델링 안내 / 15

화합물 라이브러리(Chemical Library) 와 빅 데이터(Big Data)

한국화학연구원 한국화학물은행 이 주 연

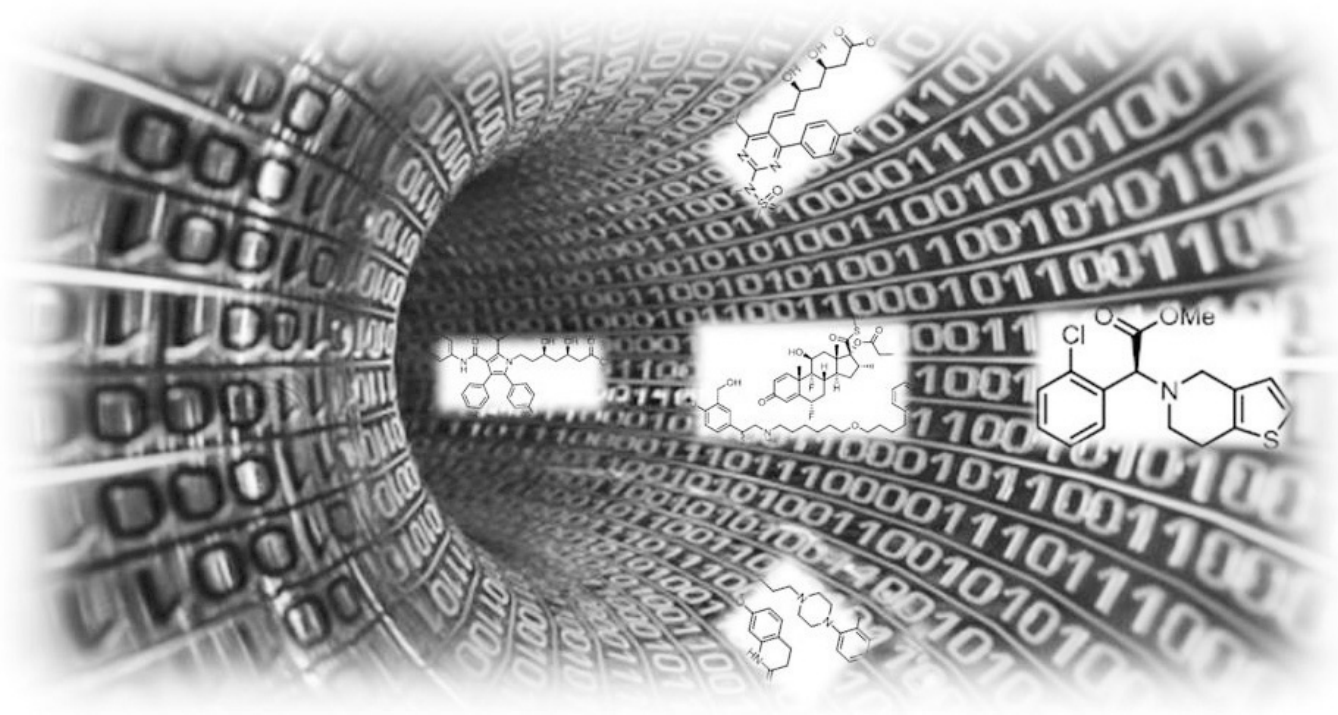
2012년 KBS1 TV에서 “빅 데이터(Big Data), 세상을 바꾸다” 라는 프로그램이 방영된 적이 있다. 인트로(Intro)에 보면 CCTV, 스마트폰, 신용카드, 컴퓨터 로그인, 구글, 네이버 검색등 손가락 하나의 움직임이 시작 되는 순간 우리 주변의 모든 것들이 매개체가 되어 모든게 정보로 저장이 되는 것이다. 빅 데이터란 기존의 데이터 관리 및 분석 방법으로는 감당할 수 없는 막대한 양의 데이터를 빅 데이터라고 한다. 2011년 전세계에서 생성되는 디지털 정보량은 1.8 제타 바이트(1.8ZB=1,800,000,000,000,000,000 bytes)로 2010년 기준 대한민국 모든 사람(약 4,875만명)이 18만년 동안 쉬지 않고 1분마다 트위터에 3개의 글을 게시하는 양과 같으며, 2시간짜리 HD 영화 2천억개와 맞먹는 정보의 양으로 2년마다 2배씩 증가한다고 한다 (디지털 유니버스 보고서).

현재 생명과학 분야에서는 빅 데이터의 개념을 NGS(Next Generation Sequencing) 라는 ‘차세대 유전체 분석기술’에 대입해 볼 수 있겠다. 1990년에 시작된 인간의 게놈(Genome) 정보를 해독하기 위해 분석 장비 및 데이터 분석 방법의 발전이 시작되었으며 신약개발 측면에서 바라보면 바이오마커, 혁신 타겟 발굴, 맞춤형 신약, 동반 진단 치료에 활용할 수 있어 공개되는 양도 가히 폭발적이다. 이렇게 오랜 시간과 많은 비용을 들인 중요 데이터들이 공개되고 있다. 공공 목적 사업인 경우에 공유성이 타당하나 이렇게 같은 데이터를 이용 하더라도 다른 결과물을 만들어 내는 것은 분석 방법의 노하우(Know-how), 해석 능력이 연구자마다 다를 것이고, 궁극적으로는 더 많은 질환 연구에 활용되어 인류에 도움이 되는 가치를 추구하는 것이라 생각한다.

신약개발에서도 NCE(New Chemical Entity) 분야를 본다면 화합물 구조가 가장 중심이 된다. 초기연구(Discovery) 단계에서 파생되는 in-vitro 실험 데이터, 특히 고효율 대량 스크리닝(High Throughput Screening), 물성 데이터, in-vivo PK/PD, 제형연구, 전임상, 독성, 임상 등등은 한 개의 화합물에서 파생되는 신약의 초석을 만드는 방대하고 중요한 데이터들이다. 화합물 라이브러리에 대한 정보의 축적을 현재는 데이터베이스(Database) 라고 통칭하고 있으나 한국화학물은행 23만종의 화합물로 부터 파생된 in-vitro 실험 데이터만 하더라도 320만건이 넘는 양이다. 이외 Merck, GSK등의 선진 제약사는 보유하고 있는 정량적인 라이브러리 개수(각각 약300만종, 120만종) 뿐만 아니라 각 화합물에 대해 비공개되는 실험 데이터의 양은 상상하기 어렵다. 전세계 화합물을 검색할 수 있는 공개 ZINC 데이터베이스는 화합물 수만 하더라도 약 2,000만종이며, 화합물 구조에서 파생되는 여러 가지 실험 데이터들을 통합하는 ChEMBL, PubChem은 신약연구에 있어 빅 데이터인 것이다.

연구자가 목적에 맞는 정보를 추출할 수 있도록 데이터를 쌓는 데이터베이스를 구성하는 데 있어 데이터를 논리적으로 분류해야 하고 상관관계를 나타낼 수 있도록 최대한 간결하게 구성해 놓아야 한다. 데이터베이스 속에는 우리가 보는 2차원적인 모양의 화학 구조가 들어있는 것이 아니라 텍스트 형태로 저장되어 있다. 오류를 방지하기 위해 컴퓨터가 인식할 수 있는 형태로 데이터베이스의 뼈대 구조를 잘 만들어야 하며, 때로는 서로가 공통으로 이해할 수 있는 규약(Convention)도 필요하다. 데이터베이스 시스템 구조는 지극히 논리적이고 들어 있지 않은 정보를 내어주지 않는다. 사람의 미화된 수식어를 컴퓨터가 알아서 인지해 주었으면 좋겠지만, 정확한 답을 얻기 위해 정확한 질문을 만들어 내야하며 데이터의 양도 중요하지만 데이터는 클수록 더 좋다는 믿음도 경계해야 할 것이다. Garbage in, garbage out 이라는 말이 있듯이 화합물에서 파생되는 실험값들을 무조건 쌓는 데에만 혈안을 올리지 말고 데이터의 질적인 면을 골라내는 것이 필요하다. 아무리 방대한 실험 결과물이라 하더라도 데이터의 맥락이 고려되지 않는다면 엉뚱한 해석에 이를 수 있다.

신약개발의 투자 환경이 예측대로 움직이지 않고 개발 가이드라인이 점점 더 어려워지고 있다. 신약개발에 활용하고 있는 작용점(타겟)은 500개 미만이며, 한정된 타겟에서 이미 알려진 화합물을 검색하는 것으로는 더 이상 신규성 확보 가능한 화합물 도출 확률이 낮아지고 있다. 조합화학(Combinatorial Chemistry), 고효율 대량 스크리닝 등의 기법이 발전하여 시간과 비용을 대폭 경감하였으나 지난 10년간 탄생 신약의 수를 고려해보면 화합물 개수 확보 이외에도 차별화된 전략이 필요하다. 경쟁이 비교적 적은 블루오션(Blue Ocean) 남들이 연구하지 않는 타겟을 개척하거나, 특정 작용점을 공략할 수 있는 나만이 가지고 있는 독창적 화합물을 확보하는 것이다. 그러기 위해서는 기존 화합물 라이브러리와 파생된 실험 데이터(공개 및 자체 보유)들을 분석하는 일들이 선행되어야 하겠고, 고유성을 확보할 수 있는 합리적 방법을 고민해 봐야 한다. 화합물 구조가 지닌 IP(Intellectual Property)로 인해 보안, 비밀유지가 강조되지만 무의미한 정보, 인터넷 상에서 공공연하게 검색이 가능한 데이터까지도 '내가 가지면 보물'이라는 착각을 버리면 전세계에서 고군분투하고 있는 신약개발에 있어 오픈이노베이션의 시너지를 창출할 수 있을 것이다. 화합물 라이브러리 그리고 각종 실험 데이터는 객관성을 제공하지만 정량적으로만 그 가치를 평가하는 것이 아니라 정성적으로 데이터의 유용성을 판단하는 안목, 활용 능력, 알고리즘을 만들어야 하는 것은 여전히 주관적인 사람이다. 그 안에서 진정 의미 있는 데이터를 찾아 정보로 가공하는 것이 차별화라고 생각한다.



◆ 화합물 기탁현황

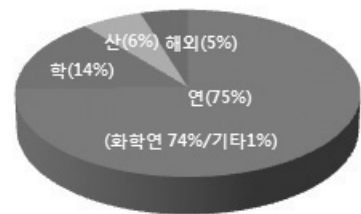
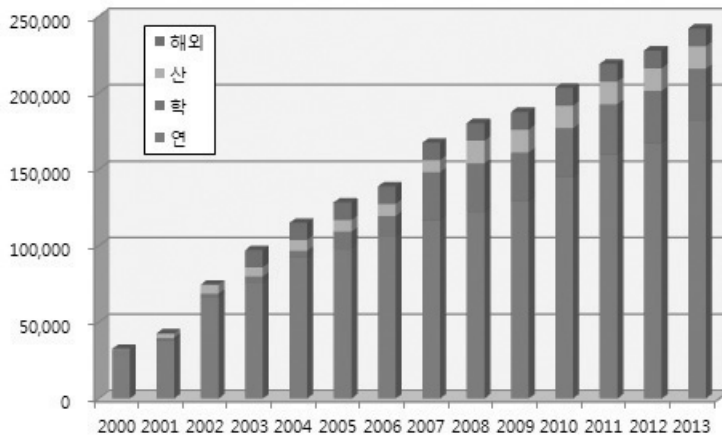
2013년도에 한국화학연구원, 충북대학교, 아주대학교, 부산대학교, 서강대학교, 광주과학기술원, 경기대학교, 강원대학교, 목우연구소에서 천연물 및 유기합성화합물을 총 14,858종의 화합물이 기탁되었으며, 또한, 확보가 어려운 중요 골격 화합물은 외국 구매를 통하여 연말까지 17,000여종을 확보할 예정입니다.

현재 한국화학물은행에는 240,000종의 화합물이 기탁되어 전처리 과정을 거쳐 고효율약효시험(HTS)에 활용할 수 있도록 보관 관리되고 있습니다.

◆ 연도별 화합물 기탁 현황

2013년 현재(11.30) 총 화합물 수: 240,000종 보유

연도별 화합물 기탁 누적 현황

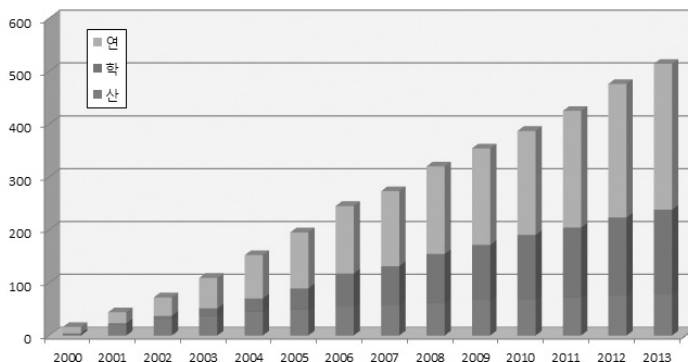


◆ 연도별 대량약효검색 현황

2013년 현재(11.30) 누적 질병 타겟 : 514

2013년 현재(11.30) 총 반출 화합물 수 : 190,889종(80개 질병 타겟)

연도별 대량약효검색 누적 현황



◆ 화합물 반출 현황

년도	일반반출	Active 확인용	Active 유도체	Hit 확인용	Hit 유도체	총계	Hit 선정	Hit선정 비율
2011	182,202	2,385	2,679	97	1,037	188,400	184	0.098%
2012	325,010	1,992	3,740	94	1,748	332,584	352	0.106%
2013 (2013-11-30)	191,005	2,525	2,640	258	2,275	198,703	412	0.207%

- 193회에 걸쳐 총 198,703 종 화합물 반출: 평균 600개/일 반출
- Hit 선정 화합물 : 412종 도출
- Hit 선정비율은 약 0.2%로 라이브러리의 우수성이 향상되었음을 반영
- 화합물 분석(LC/MS) 지원 : 53건(412종)
- 유도체 검색 지원 : 70회

◆ 약효시험 현황

2013년도 1월 이후에 한국화합물은행에 신청되어 현재 진행중인 신규 고효율약효시험(HTS) 현황입니다.

약효시험명	약효시험기관	적용질환
***에 효과가 있는 *** activator 탐색	연구원	대사증후군
*** 단백질의 *** 저해기능 억제물질 발굴	대학교	감염증
***을 이용한 *** 신물질 스크리닝	대학교	줄기세포
*** 억제제 개발	연구원	항암제
*** 활성 agonist 개발	산업체	대사성질환
*** 위해인자 제어	대학교	항균제
*** 저해 효능 측정	산업체	항암제
*** 전사조절자 제어	대학교	항균제
***를 이용한 ***의 개발	대학교	항암제
*** 약효평가	연구원	순환계
*** 억제물질 검색	연구원	대사성질환
*** 기질 탐색	연구원	기타
*** antagonist 스크리닝	연구원	항암제
*** 발현 조절	대학교	대사성질환
***을 통한 새로운 *** 치료물질 발굴	대학교	순환계
*** 활성저해제 탐색	대학교	항생제
*** 해독제	대학교	기타
***저해제검색	연구원	항암제
*** 억제제 탐색	연구원	바이러스
*** 활성화제 탐색	대학교	대사성질환
*** 저해제 탐색	대학교	대사성질환
*** 발현 제어	연구원	항생제
*** 저해제검색	연구원	항암제
*** 선발을 위한 *** 스크리닝	연구원	살균제

약효시험명	약효시험기관	적용질환
*** 저해물질 검색	연구원	바이러스
*** 저해물질 검색	연구원	바이러스
*** 활성 저해제 스크리닝	대학교	결핵
*** 작용점	연구원	신경계
*** 발현억제 효과	연구원	항암제
*** 억제 약효평가	연구원	항암제
*** 스크리닝	연구원	항암제
*** 활성 억제제 개발	연구원	항암제
*** 화합물 스크리닝	연구원	기타
*** 조절 물질 탐색을 위한 스크리닝	대학교	기타
*** 스크리닝	연구원	대사성질환
*** 활성 조절 물질의 탐색	연구원	항암제
*** 활성 저해제 검색	연구원	항생제
*** 조절 화합물 발굴	연구원	항암제
*** 활성물질 선별	대학교	결핵

◆ 한국화합물은행 제공 Library 현황

2013년 11월 현재 한국화합물은행에서 제공하고 있는 라이브러리 현황입니다.

No	Library 항목	화합물 수	반출농도	구 성
1	전체 Library	240,000	1.7mM, 15 μ l 5mM, 5 μ l	전체 화합물 Library 1,100여개의 주요 골격으로 분류되어 있음
2	전체대표 Library	6,400	5mM, 5 μ l 1.7mM, 15 μ l	전체 골격을 대표하는 Library, 순도 및 분자량 LC-MS 검증
3	구매대표 Library	6,960	5mM, 5 μ l	골격 대표 Library, 외국(ChemDiv사) 구매 화합물
4	Fragment Library	1,040	20mM, 5 μ l	분자량 300이하 Library, 순도 및 분자량 LC-MS 검증
5	Kinase Library	3,200	5mM, 5 μ l	가상탐색(docking)으로 kinase의 active site에 결합할 가능성이 높은 화합물을 선별
6	천연화합물 Library	800	25ug/5 μ l 5mM, 5 μ l	한국화학연구원 신약연구본부에서 기탁된 천연물(natural product like) 구조의 화합물
7	PharmaCore Library	200,000	1.7mM, 10 μ l 5mM, 5 μ l	요청골격으로 검색된 화합물
8	구조 규명되지 않은 천연물 추출물 Library	36,000	-	국내 식물 및 해양 추출물, 국내외 토양 및 해양 미생물, 국외 방선균 추출물, 아프리카 자생식물
9	Drug Repositioning Library	2,400	2mM, 5 μ l	시판 또는 임상단계에 있는 화합물 Library

◆ 한국화합물은행 전시 및 홍보

생명화학분과 워크숍(2013년 8월 26일), 한국분자세포생물학회(2013년 10월 10일), 대한화학회 제112회 추계총회(2013년 10월 16일)에 참가하여 한국화합물은행 홍보영상 및 홍보물을 전시하여 화합물기탁 및 고효율 약효시험(HTS)활용에 대해 홍보를 하였습니다.

◆ 학술회의에서의 발표

논문명	발표자명	학술회의명	발표년월일
The Role of Korea Chemical Bank in "Hit to Lead" process of Drug Discovery	김선우 외	대한화학회 제111회 총회 및 학술발표회, 일산 킨텍스	2013. 4. 17
연구성과물(화합물) 기탁제	황순희 외	대한화학회 제111회 총회 및 학술발표회, 일산	2013. 4. 17
Korea Chemical Bank: National Repository of small molecular organic compounds for new drug discovery	채중학 외	2013년 생화학분자생물학회 연례국제학술대회, 서울 COEX (2013 KSBMB Annual Meeting)	2013. 5. 15

◆ 화합물 활용성과(특허, 논문)

2013년도에 한국화합물은행 Library를 활용하여 등록된 특허 및 논문 현황입니다.

논문명	저자	지널
In silico identification of poly(ADP-ribose) polymerase-1 inhibitors and their chemosensitizing effects against cisplatin-resistant human gastric cancer cells	Tuong Vy Thi Le, Hyun-Ju Park* et al.	<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2013 , 23(9), 2642-2646
Identification of Novel Irreversible Inhibitors of UDP-N-Acetylglucosamine Enolpyruvyl Transferase (MurA) from <i>Haemophilus influenzae</i>	Seong-Gu Han, Yeon Gyu Yu* et al.	<i>J. Microbiol. Biotechnol.</i> 2013 , 23(3), 329-334
Discovery of Novel Scaffolds for Rho Kinase 2 Inhibitor Through TRFRET-Based High Throughput Screening Assay	Kwang-Seok Oh, Byung Ho Lee* et al.	<i>Comb. Chem. HTS</i> 2013 , 16(1), 37-46
Biochemical characterization and evaluation of potent inhibitors of the <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA01 acetoxyacid synthase	June-Haeng Cho, Moon-Young Yoon* et al.	<i>Biochimie</i> 2013 , 95(7), 1411-1421
Efficient synthesis of 3 <i>H</i> ,3' <i>H</i> -spiro[benzofuran-2,1'-isobenzofuran]-3,3'-dione as novel skeletons specifically for influenza virus type B inhibition	Yashwardhan Malpani, Young-Sik Jung* et al.	<i>Eur. J. Med. Chem.</i> 2013 , 62, 534-544
New Natural Herbicide Candidate for <i>Sicyon angulatus</i> Control	Jung-Sup Choi and In-Taek Hwang et al.	<i>INTECH</i> 2013 , chapter 12
Inhibition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Escherichia coli</i> O157:H7 Biofilm Formation by Plant Metabolite ε-Viniferin	Hyun Seob Cho, Jintae Lee* et al.	<i>J. Agric. Food Chem.</i> 2013 , 61(29), 7120-7126
Novel bis-ortho-alkoxy-para-piperazine substituted-2,4-dianilinopyrimidines (KRCA-0008) as potent and selective ALK inhibitors for anticancer treatment	Chi Hoon Park, Kwangho Lee* et al.	<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2013 , 23, 6192-6196
Elicitation of Induced Resistance against <i>Pectobacterium carotovorum</i> and <i>Pseudomonas syringae</i> by Specific Individual Compounds Derived from Native Korean Plant Species	Geun Cheol Song, Choong-Min Ryu* et al.	<i>Molecules</i> 2013 , 18, 12877-12895
Design and synthesis of novel 3-(benzo[d]oxazol-2-yl)-5-(1-(piperidin-4-yl)-1 <i>H</i> -pyrazol-4-yl)pyridin-2-amine derivatives as selective G-protein-coupled receptor kinase-2 and -5 inhibitors	Sung Yun Cho, Kwang-Seok Oh* et al.	<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2013 , 23(24), 6711-6716
Inhibition of influenza virus internalization by(-)-epigallocatechin-3-gallate	Chong-Kyo Lee, Meehyein Kim* et al.	<i>Antiviral Research</i> 2013 , 100, 460-472
퀴놀린을 화합물을 유효성분으로 포함하는 항진균 조성물	순천대학교 산학협력단 한국화학연구원	한국특허등록 : 10-1254038 (2013. 4. 18)

◆ 연구성과 분야별 관리·유통 전담기관 지정(2013년 9월 5일, 미래창조과학부장관)

한국화학물은행은 정부로부터 국가연구개발 8대 성과물중 화학물분야의 관리·유통전담기관으로 지정(미래 창조 과학부 고시 제2013-128호) 되어 있어 매년 미래창조과학부에 전담기관의 현황 및 업무실적을 보고하도록 되어 있습니다.

금년에는 10월 23일 KISTEP 담당자 및 전문가 5명이 한국화학물은행을 방문하여 업무현황 및 예산 인력, 시설, 조직현황을 점검하는 회의를 가졌습니다.

특히 이 회의에서 한국화학물은행은 현재 유명무실화 되어 있는 국가연구개발 결과로 도출된 화학물의 의무 기탁제를 국가연구개발 사업계획서 양식 및 평가지표 보완 등을 통하여 강화될 수 있기를 건의하였습니다.

◆ 연구성과 분야별 관리·유통 전담기관 지정(2013년 9월 5일, 미래창조과학부장관)

▣ 화학물

- ▶ 지정기관 : 한국화학연구원(<http://www.chembank.org>/대전광역시 유성구 가정로 141)
- ▶ 담당업무 : 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 연구성과 중 화학물 및 관련 정보의 관리·유통체계 구축·운영
- ▶ 지정일자 : 2013년 9월 5일

한국한방산업진흥원과 업무협약체결(2013.9.24.)



경북 경산에 위치한 한국한방산업진흥원은 경북/대구 출연법인 연구기관으로 천연물 물질은행 구축사업 및 한약제제 제형 현대화사업을 추진하고 있다.

한국화학연구원(한국화학물은행)과 한국한방산업진흥원과 2013년 9월 24일 두 기관 간의 화학물, 천연물질 및 라이브러리 분양 활성화를 위한 공동협력체제 구축을 위한 업무협약을 체결하였다.

한국한방산업진흥원 홈페이지 : <http://www.kotmin.kr>

한국한방산업진흥원 천연물 물질은행 홈페이지 : <http://www.npbank.kr>

◆ 방문인사

2013년 1월 14일 스크립스코리아 항체연구원 송병두원장

2013년 3월 8일 미래창조과학부방송통신위원회 민병주의원

2013년 9월 6일 미래창조과학부 백기훈국장, 손석준과장

2013년 8월 26일 카자흐스탄 NCSTE 인사, 국회전문위원 및 연구회사무처인사

2013년 9월 23일 한국한방산업연구원 이형호원장의 일행

2013년 10월 1일 기획재정부 연구개발예산과 류광중과장의 일행

2013년 10월 23일 연구성과물 전담기관 평가 및 현장 점검

Rho Kinase 2(ROCK2)관련 신규 scaffold 발굴을 위한 약효검색

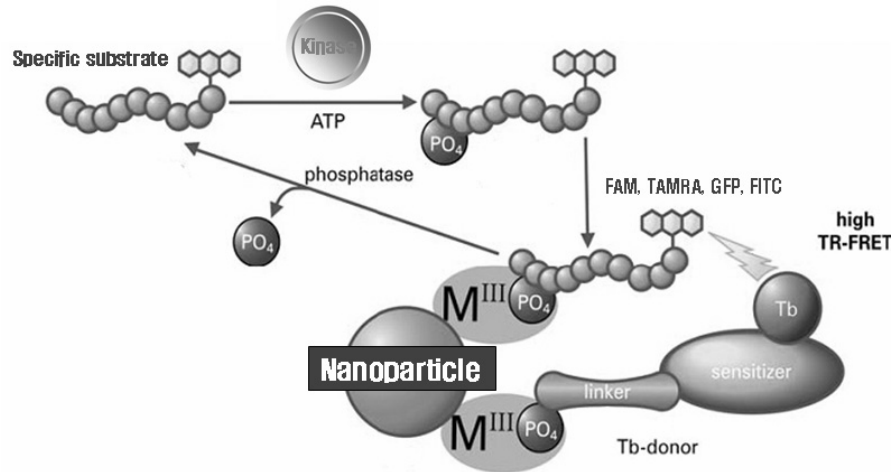
한국화학연구원 신약연구본부 오 광 석 박사

1. 연구의 목적

혈관질환의 다양한 세포 병리학적 요인에 관여하는 Rho Kinase 2(ROCK2)관련 저해제 개발을 위하여, 시차성형광반응을 기반으로 한 고효율 약효검색을 구축하고 이를 통하여 화합물은행 대표화합물을 대상으로 새로운 scaffold를 발굴하고자 하는 것이다.

2. 개 요

Rho kinase(ROCK)는 혈관 평활근 수축기전 중 Ca^{2+} -비의존적 기전의 주된 조절인자로 혈관활성물질 (Angiotensin II, 5-HT, UII, Thromboxane A₂등)관련 수용체와 평활근 수축, 심장비대, 고혈압 및 혈관 평활근세포의 증식 사이의 약리기전이 보고되면서 심부전, 협심증 및 고혈압을 포함한 심혈관치료제를 위해 주목받는 약리표적이다. 현재까지 다양한 동물실험에서 ROCK저해제가 기존에 사용되는 심혈관치료제의 기능 중에서 스타틴의 콜레스테롤 강하작용 만을 제외하고 여러 가지 약제들의 거의 대부분의 효능과 연계한 작용을 보이는 것으로 밝혀지고 있다. 시차성형광반응을 기반으로 한 고효율 약효검색을 통한 ROCK2 저해 관련 새로운 scaffold를 발굴은 ROCK2 조절에 의한 심혈관 질환 치료제 개발을 위한 개발초기 단계라 할 수 있다.



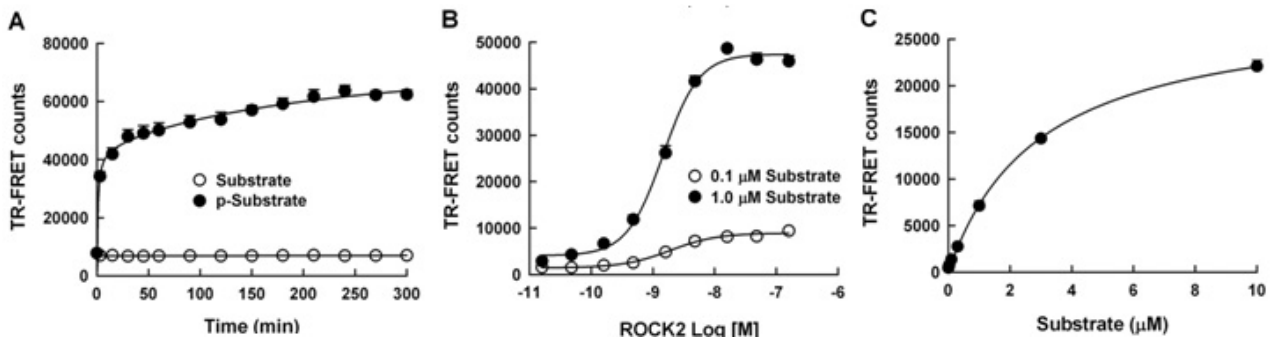
본 약효검색법은 Molecular device사에서 개발된 immobilized metal affinity for phosphochemicals (IMAP)을 활용한 시차성형광분석법을 기반으로 ROCK2 약효검색법을 구축하였다. 이 검색법은 ROCK2에 의하여 유도되는 기질의 인산 그룹에 비선택적으로 강한 결합력을 가진 3가의 메탈이온으로 이루어진 nanoparticle을 활용하기에 목적 kinase에 보다 선택적인 기질을 사용할 수 있고, 시차성 형광신호도 5시간 이상 지속되는 매우 안정적인 검색법으로, calibrator가 존재하여 측정된 형광신호를 보다 쉽게 인산화된 기질의 양으로 산출할 수 있다. 하지만 기질내에 음전하를 가지는 Asp, Glu 아미노산잔기가 존재 시에는 false-positive를 유발하기에 주의해야 한다.

3. 용 도

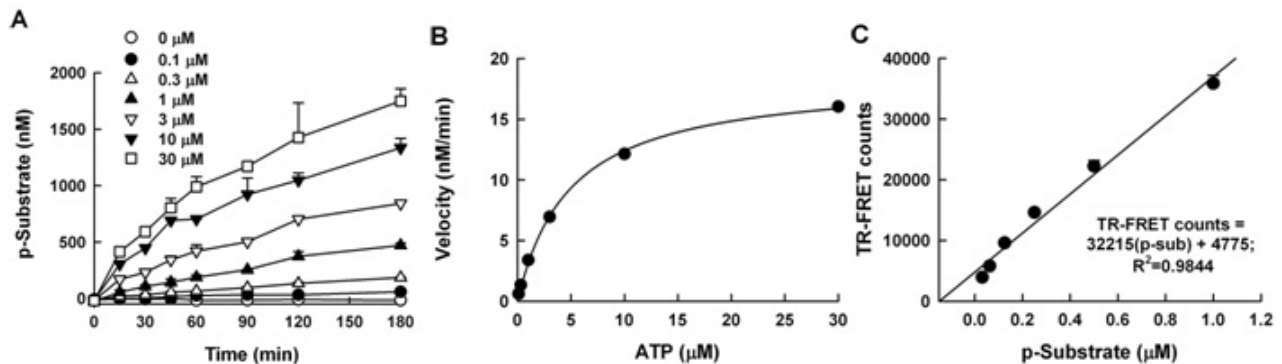
화합물은행으로부터 반출 받은 대표화합물 library(15,040종)를 대상으로 유효화합물 검색 및 새로운 scaffold 발굴을 위한 고효율 약효검색으로 활용하였다.

4. 실험 방법 및 결과

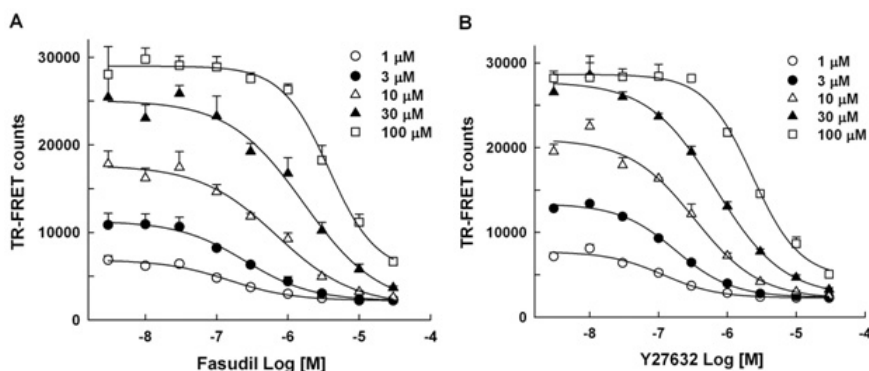
최적화된 ROCK2 kinase 반응조건을 구축하기에 앞서 일차적으로 Calibrator와 Terbium 이 표시된 감광제 (titer 1:400), nanoparticle(titer 1:600)를 검증해 본 결과, 각기 1:7:3 비율에서 3시간 이후 최대의 시차성 형광반응이 검출되었으며 이후 5시간까지 약 2시간동안 지속됨을 알 수 있었고, 약효평가 전 단계 테스트로 다양한 kinase enzyme 농도(EC50 value: 1.6 nM)하에 다양한 기질과의 인산화 반응을 통해, nanoparticle을 활용한 시차성 형광분석법으로 검출 시 유의성을 판단하였다.



특정 기질과 ATP의 Km value는 초기 선형회귀직선에 부합되는 초기 반응속도를 분석하였고 이를 바탕으로 ATP의 농도별 반응속도의 상관관계를 Michaelis-Menten equation을 통하여 Vmax(18.48 nM/min) 및 Km value(4.89 M)를 산출하였다.



상기 실험에서 분석된 최적화된 enzyme(1.6 nM), 기질(1 μM), ATP(4.89 μM)의 농도, reaction time(45 min), detection time(3 h)를 통해 구축된 assay의 조건을 검증하기 위하여 참조약물(reference compounds)의 IC50 value를 측정함으로써 기존의 보고된 수치와 비교검증을 수행하는 실험으로, 참조약물은 임상개발 중이거나 pharmacological tool로써 이미 검증된 약물을 원칙으로 기존의 방사선동위원소 기법을 통하여 IC50 value가 보고된 약물 Fasudil과 Y-27632를 사용하였다.



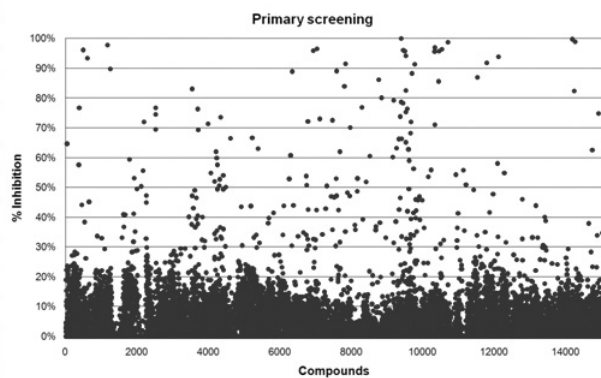
준비된 시료의 분주는 흰색 미소판(Multiwell 384 well plates, #3572, Corning)에 nano-dispenser인 Deerac을 사용하였으며, 시차성 형광신호 검출은 Envision multi-label reader를 사용함으로써 고효율 약효 검색을 수행하였다.



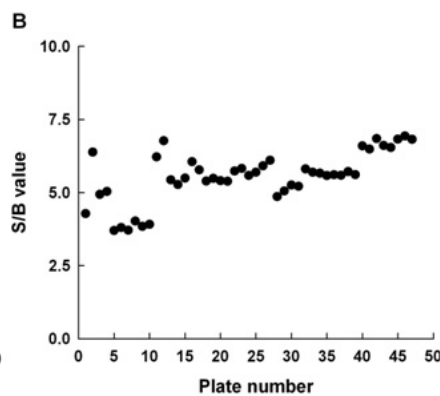
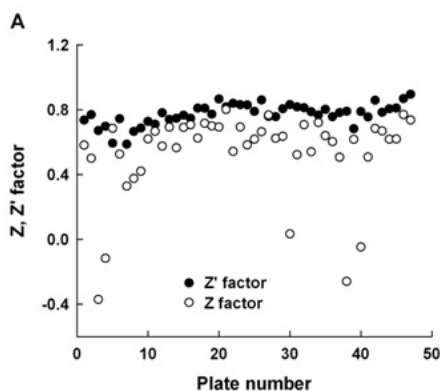
상기 실험에서 분석된 최적화된 조건을 바탕으로 화합물은행 대표화합물 15,040종에 대한 primary screening을 실시한 결과 50%이상 저해효과를 보이는 화합물 100종이 선별되었으며 Hit ratio는 0.66%로 분석되었다.

range	#	con	accum	% hit rate
data>90%	20		20	0.13%
80<data≤90%	12		32	0.21%
70<data≤80%	21		53	0.35%
60<data≤70%	18		71	0.47%
50<data≤60%	29		100	0.66%
40<data≤50%	49		149	0.99%
30<data≤40%	80		229	1.52%
20<data≤30%	253		482	3.20%
10<data≤20%	1976		2458	16.34%
0≤data≤10%	12582		15040	100.00%

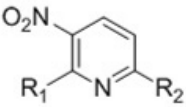
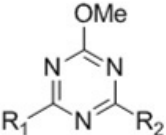
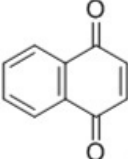
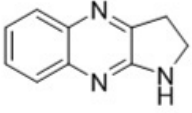
Data Binning
Hit Criteria = 50%



Primary screening에 대한 assay의 재현성 및 질적 평가는 Maximum signal과 background signal의 평균 값(mean)과 표준편차(SD)를 기반으로 통계학적 지표인 Z'-factor(0.5 이상) 및 Z-factor(시료의 다양성 판단) 그리고 signal to background(S/B value: 3.0 이상)를 산출하여 판단하게 된다.



도출된 100종의 Hit를 바탕으로 scaffold를 분석하였으며, 최종적으로 ROCK2 저해관련 4종의 novel scaffold를 도출하게 되었다.

	Chemical class	Average % inhibition
Cluster 1	 3-Nitropyridine	98.6
Cluster 2	 4-Methoxy-1,3,5-triazine	93.8
Cluster 3	 Naphthalene-1,4-dione	78.3
Cluster 4	 2,3-Dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]quinoxaline	95.4

5. 참고문헌

- 1) *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2013**, *16*, 37-46.
- 2) *Eur. J. Pharmacol.* **2013**, *702*, 218-26.

항생제내성균주은행(Culture Collection of Antimicrobial Resistant Microbes)

서울여자대학교 신은주 교수

항생제내성균주은행은 1999년에 한국연구재단의 특수연구소재은행으로 지원을 받기 시작하여 현재는 미래창조과학부의 연구소재지원사업으로 지원을 받아 3단계 5차년도 과제를 수행하고 있습니다. 본 과제의 연구책임자였던 이연희교수가 전체 연구소재은행의 표준화, 효율화 및 글로벌화를 목적으로 하는 연구소재중앙센터의 센터장을 맡으면서 현재의 연구책임자로 바뀌어 과제가 지속되고 있습니다.

사람과 동물이 세균에 감염되었을 때 세균을 효과적으로 제어하기 위해 수단으로 사용되는 항생제는 그 종류가 다양하며 각각의 화학적 구조와 세균에 작용하는 기능이 서로 다릅니다. 항생제로 처음 사용한 페니실린은 페니실리움 곰팡이(Penicillium notatum) 로부터 유래한 것으로 많은 세균 감염 환자의 치료에 도움을 주었으며 이후 여러 종의 새로운 항생제가 개발되어 사용되어 오면서 인류는 세균의 감염으로부터 자유로워진 듯 하였습니다. 그러나 항생제의 오·남용은 세균의 항생제내성유전자 무장으로 이어졌으며 그 결과는 기존의 어떤 항생제로도 치료되지 않는 슈퍼박테리아의 출현을 야기하였습니다.

슈퍼박테리아의 출현은 현대의 인류 건강과 보건을 위협하는 주요 요소로서 우리나라는 전세계적으로 감염 환자로부터 분리한 세균의 항생제 내성율이 가장 높은 나라 중에 하나로 이를 해결하기 위한 미생물학, 생화학, 의학, 약학, 및 농축산학자들의 협력이 필요한 실정이며 그 구심점의 역할을 수행하는 것을 항생제내성균주은행의 목표로 운영되고 있습니다.

항생제내성균주은행은 임상, 농축수산, 환경에서 세균을 분리 및 수집하여 항생제 종류와 항생제내성 정도에 따라 분류하여 보존 및 보관하고 있으며 이들의 내성 기전을 연구하여 생화학, 미생물학 및 신약 개발관련 연구자들에게 필요한 항생제 내성 세균과 이와 관련된 정보를 제공하여 항생제 내성세균 발생 기전과 진화 등의 기초연구, 항생제 내성 발생 방지를 위한 연구 및 항생제 내성 세균을 억제할 수 있는 신약 연구의 개발에 기여하고 있습니다. 현재 항생제내성균주은행에는 약 23,000균주를 확보하여 보존하고 있으며 소재의 안전한 보존을 위하여 초저온 냉동, 액체질소 및 동결건조의 3가지 보존 방법 중 적어도 2가지 다른 방법의 보존 방법을 적용하여 보존하고 있습니다. 데이터 베이스는 소재의 고유 정보와 함께 등록되며 소재들의 항생제내성 정도, 내성 기전 연구로 얻은 정보와 내성 유전자 정보는 단기간의 연구로 얻기 어려워 연구 결과가 얻어짐에 따라 계속적으로 정보를 업로드하고 있으며 소재와 소재에 대한 정보를 연구자들에게 제공하고 있습니다. 현재 항생제내성균주은행은 OECD 지침에 따라 데이터베이스를 표준화하는 작업을 진행 중이며 홈페이지(www.ccar.m.or.kr)에는 10,610균주의 소재정보가 공개되어 있어 연구자들이 홈페이지를 통하여 항생제내성세균을 세균의 이름, 학명 및 항생제 종류별 내성 정도에 따라 검색하거나 분양 신청을 할 수 있습니다. 특히 세균을 다루기 어려운 비전문가와 신약을 연구하시는 분들을 위해서는 목적별 검색균주세트를 제작하여 분양하고 있습니다.

현재까지 약 7,000균주가 국공립연구소, 대학, 기업 특히 제약 회사 및 생명공학관련벤처에 분양되었습니다. 소재의 분양은 약 200편의 논문 발표실적, 특히, 신약 개발의 성과로 이어지게 되었으며 이 밖에도 홈페이지를 통하여 최신 연구 관련 소식의 제공과 관련 연구자들에게 항생제내성세균 연구 및 실험법에 대한 자문을 수행하고 있습니다. 미생물을 잘 다루지 못하는 신약연구자들과 제약연구자에게는 검색 서비스를 제공하거나 위탁 연구나 공동연구를 진행합니다. 다수의 기관에서 신약 연구를 위한 항균활성 검색을 의뢰하여 국공립연구소, 타 대학 및 기업과의 위탁연구, 공동연구를 수행하였으며, 2000년에는 한국화학물은행에서 의뢰한 2560종의 선도물질로부터 항균활성물질 검색을 수행하여 후속 연구가 가능하도록 하였습니다.

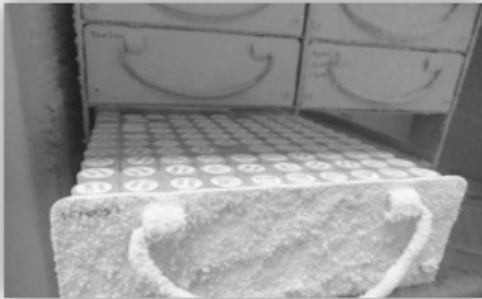
항생제내성연구를 위한 실험 방법 워크샵과 관련 연구에 관한 세미나를 정기적으로 개최하고 있으며 한국창의재단의 후원으로 중고교 학생을 위한 미생물 실험서 제작에 참여하였으며 중고교 과학 교사에게 미생물 실험 워크샵을 진행하기도하고 과천과학관에서는 미래의 과학자를 위한 과학교실을 운영하는 등 관련연구의 활성화 및 교육 활동에도 기여하고 있습니다.

항생제내성균주은행은 Clinical Laboratory Standards Institute(CLSI), World Data Center for Microorganisms(WFCC-WDCM), International Society of Biological and Environmental Repositories (ISBER), 그리고 ANRRC(Asian Network of Research Resource Centers)회원으로 국제적 활동도 활발하게 하고 있으며 2011년 부터 한국연구재단의 ODA 사업인 개도국지원사업에 서울여자대학교 연구소재중앙센터 (이연희교수), 충북대학교 기생생물자원은행(엄기선 교수), 연세대학교 의용절지동물은행(용태순교수)와 함께 탄자니아 야생동물연구소(TAWIRI, Tanzania Wildlife Research Institute)와의 연구협력 사업에 참여하고 있습니다.

▶ 소재를 이용한 대표 논문 및 특허

1. 이화여자대학교 윤여준 교수 - 카나마이신 derivatives로 Nature Chemical Biology 에 논문 발표 및 국제특허출원
2011, Discovery of parallel pathways of kanamycin biosynthesis allows antibiotic manipulation 7:843-852) (IF 15.6)

▶ 항생제내성균주은행 소재 보존 및 항균활성 검색



한국화학물은행 저온 저장실 및 실험실 리모델링 안내

● 필요성

한국화학물은행은 2000년 3월에 출범하여 기탁화학물이 증가함에 따라서 24만종의 화학물을 저온 저장시설 (Cold Room)에 보관되어 있으며 현재 포화 상태에 도달 하였고, “**고수준 신약소재 확보를 통한 화학물은행 고도화사업**”이 10년의 과제로 앞으로도 많은 화학물을 기탁 받아 관리하고 운영하는데 공간 확보는 필수적인 과제였습니다.

또한, 화학물관리의 자동화 장비인 Storage System이 연말에 도입되어 그동안 수작업으로 진행되었던 Cherry-picking을 자동화시킴으로써 화학물 입고 및 출고에 많은 시간을 단축할 수 있게 될 예정입니다. 따라서 2021년까지 75만종의 화학물을 보관 관리 할 수 있는 저온 저장실(Cold Room)과 Storage System 실, 실험실, 사무실 등에 대한 리모델링을 연말까지 완료하여 내년 초부터는 원활한 운영으로 업무를 추진할 수 있게 되었습니다.

● 기대효과

- 신약개발 연구 및 BT 연구 효율성 증대 및 경쟁력 강화
- 선진국의 화학물 독점전략에 대응하여 독자적인 화학물 수집 및 관리기술을 확보
- 화학물 라이브러리의 대량약효시험을 통한 신약개발연구 효율성 증대
- 국내 화학물의 통합관리 및 효율적 공동 활용에 의한 가치 극대화
- 선택적 생리조절물질 발굴에 의한 신약개발연구 및 BT 연구의 경쟁력 강화
- 구조-물성-약효 관련정보 통합관리 및 정보제공을 통한 범국가적 신약개발 인프라 활용

● 화학물라이브러리 관리자동화(auto cherry-picking) 시스템 도입

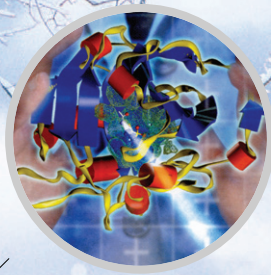
- Brooks, Sample Store II : 2013년 12월말 설치 예정
- 영하20도, 541,000종 보관가능, auto cherry-picking: 1,000종/시간

저온 저장시설(Cold room)



Storage System 장비





한국화학물은행

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

한국화학물은행은 미래창조과학부로부터
국가연구개발사업성과물 중 화합물분야의
관리·유통 전담기관으로 지정되어 있습니다.
(미래창조과학부 고시 제2013-128호)

<http://www.chembank.org>