



KCB newsletter

한국화합물은행 뉴스레터

2021년 제 2 호





한국화합물은행 뉴스레터 2021 Vol. 2

발행일 : 2021년 8월
발행인 : 이미혜
편집인 : 이선경
발행처 : 한국화합물은행

한국화합물은행은 국가연구개발사업의 화합물 연구성과 관리·유통 전담기관으로 지정되어 있습니다.
[과학기술정보통신부 고시 제2020-107호]

CONTENTS

한국화합물은행 동정	소식	3
	KCB 통합 DB 플랫폼 소개 및 활용방법	4
	주요방문인사	7
한국화합물은행 사업현황	화합물 확보 현황	9
	화합물 활용 현황	10
	데이터 활용 현황	13
천연물 라이브러리 소개	위대한 화학자, 자연 생태계가 합성한 천연물	17
	KCB 천연물 보유 현황	27
기고문	화합물 스크리닝 실험결과 분석을 위한 Case Study	30
	Microsoft Excel 스프레드시트의 활용 - 상명대학교 이승호 교수	
한국화합물은행 사업안내	화합물 기탁 절차	37
	보유 화합물 품질관리	38
	데이터 활용 절차	39
	화합물 활용 절차	40
	제공 화합물의 활용결과에 대한 권리 관계 규정	41
	후속연구를 위한 화합물 추가합성 및 구매 진행 안내	41
	제공 라이브러리 및 데이터 종류	42



I 합성화합물 소재자원 클러스터 간담회 및 소개 (제 3차 국가생명 연구자원 관리 활용 기본 계획)



왼쪽 상단부터 시계방향으로 김우연 KAIST 화학과 교수, 이지현 닉터노아바이오텍 대표, 이선경 한국화학연구원 한국화합물은행 센터장, 김형종 과학기술정보통신부 생명연구자원과 사무관, 현병환 대덕연구개발특구 바이오헬스연구회 위원장(대전대 교수)
[발췌: 대덕넷 뉴스기사 2021.07.01]

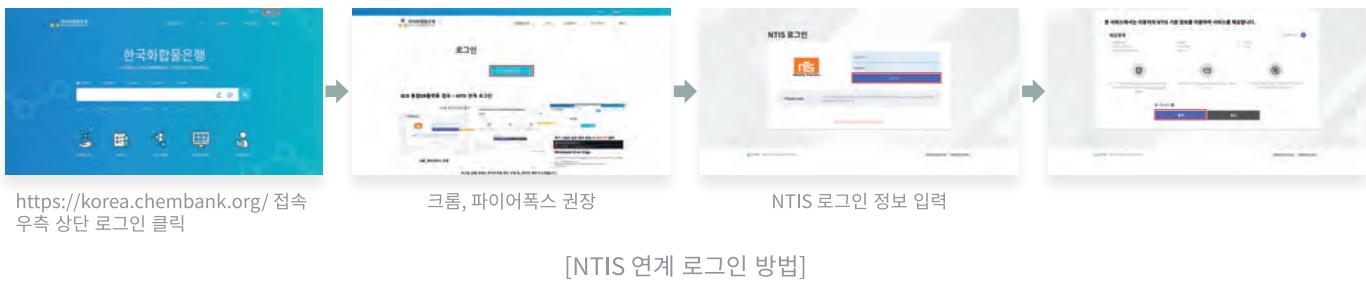
과학기술정보통신부와 국가생명연구자원정보센터(KOBIC)는 2021년 6월 22일 산학연 관계자를 초청해 제 3차 국가생명연구자원 관리 활용 기본계획 수립을 목적으로 ‘합성화합물 소재 클러스터 간담회’를 개최하였다. 한국화합물은행 이선경 센터장, 과학기술정보통신부 생명연구자원과 김형종 사무관, 대덕연구개발특구 바이오헬스 연구회 위원장 및 대전대학교 현병환 교수, KAIST 화학과 김우연 교수, 닉터노아바이오텍 이지현 대표가 참여하였다. 올해 2021년 1월부터 시작된 합성화합물 클러스터는 과학기술정보통신부 산하의 14대 바이오 연구 소재 클러스터 중 하나로서, 정보 기반 소재 클러스터 융합 플랫폼을 구축하여 이에 따른 서비스를 제공하고 더 나아가 글로벌 합성 화합물 공공 플랫폼 협력체계 구축을 목표로 하는 사업이다. 한국화합물은행(이하 KCB)은 합성화합물 소재자원 분야를 담당해오고 있다.

간담회에 앞서 한국화학연구원 이선경 센터장(한국화합물은행 사업책임자)은 대전대학교 바이오아이코어사업 단장인 현병환 교수와 함께하는 생명연구자원 이야기 시리즈에 초청되어 한국화합물은행에서 담당하고 있는 합성화합물 소재자원 클러스터에 대한 유튜브 강연을 하였다. 이선경 센터장은 한국화합물은행 소개 및 이용방법을 비롯하여 합성화합물의 국내 및 글로벌 동향, 합성화합물 클러스터 비전을 제시하였다. 본 유튜브 강연내용은 바이오아이코어사업단 유튜브(<https://www.youtube.com/watch?v=BNTMs73nShc>)에서 다시보기 가능하다.

I KCB 통합DB플랫폼(<https://korea.chembank.org>) 소개 및 활용방법

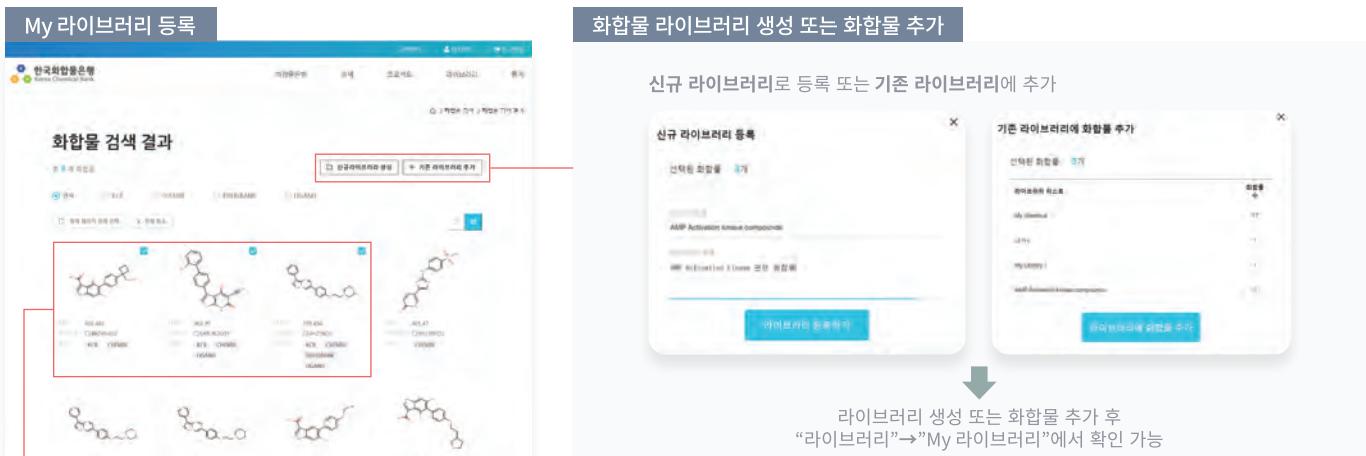
연구자들이 화합물을 편리하게 기탁하고 화합물 및 데이터 분양 신청의 번거로움을 최소화하며, 수요자의 요구에 맞는 화합물 선별을 지원하기 위하여 2018년부터 통합DB플랫폼(<https://korea.chembank.org>) 개발을 시작하였다. ChEMBL, DrugBank, PDB의 외부 공공 DB들과 한국화합물은행의 화합물 DB 정보를 통합하였고, 로그인 없이도 이를 검색할 수 있는 통합검색 기능을 2020년 5월부터 서비스 하고 있다. NTIS 연계 로그인을 통하여 마이 라이브러리 저장 기능과 3차원 단백질-리간드 결합구조 기반 가상탐색 기능을 올해 2021년 6월 23일부터 추가로 오픈하였다. 금년도 10월부터는 기탁 및 약효 프로젝트도 웹을 통한 신청 및 진행이 가능할 것이다. 이번 소식지에서는 새로 오픈된 통합DB플랫폼 기능들의 활용 방법을 소개하겠다.

1. 통합DB플랫폼 로그인



통합DB플랫폼에 접속하기 위해서는 우선 NTIS (<https://www.ntis.go.kr>)에 회원가입을 해야 한다. 회원가입이 완료되었으면, 통합DB플랫폼 메인 화면에서 우측 상단에 위치한 “로그인”을 클릭한 후 “통합로그인” 버튼을 눌러서 나온 창에 NTIS 로그인 정보를 기입하고 “동의”를 클릭하여 로그인 한다. 브라우저는 크롬이나 파이어폭스 최신 버전을 권장한다.

2. 마이 라이브러리 등록 기능



화합물 검색 결과에서 반출 희망 화합물 선택 기능
: KCB 카테고리(KCB 보유 화합물)만 선택 가능

화합물 반출을 위한 신규 라이브러리 추가
- 반출 희망 화합물 선택 : KCB 카테고리(KCB 보유 화합물)만 선택 가능
- “신규라이브러리 생성” 또는 “기존 라이브러리 추가” 선택

화합물 검색 결과 화면에서 각 화합물 구조 그림의 우측 상단에 위치한 체크박스를 선택하여 신규 라이브러리로 등록하거나, 선택된 화합물들을 기존 라이브러리에 추가하는 것이 가능하다. 이렇게 등록된 마이 라이브러리는 화합물 활용 신청을 통해 반출된다.

The image consists of three side-by-side screenshots of the Korean Chemical Bank's website, demonstrating various library-related functions:

- Screenshot 1: 화합물 라이브러리 확인 (Check Compound Library)**
This screenshot shows a search interface where a user has entered "AMP Activation kinase compounds" into the search bar. A red box highlights the "Search" button.
- Screenshot 2: 제공 라이브러리 (Provided Library)**
This screenshot displays a list of available libraries. A red box highlights the "View Details" link for the "AMP Activation kinase compounds" entry. A callout bubble with the word "클릭" (Click) points to this link.
- Screenshot 3: 화합물 My 라이브러리 세부내용 확인 (Check Detailed Content of My Compound Library)**
This screenshot shows the detailed view of the selected library entry. It includes a section titled "AMP Activation kinase compounds" with a "View Details" link, and a "Chemical List" section displaying chemical structures and their names (e.g., ADP-19, ADK-20000).

화합물은행에서 기본 제공되는 pre-made 라이브러리

라이브러리 생성 또는 화합물 추가 후에는
“라이브러리”→”My 라이브러리”에서 확인 가능

각 마이 라이브러리를 클릭하면 화합물 구조를 볼 수 있음

홈페이지의 메인화면 상단메뉴 중 “라이브러리”를 선택하여 활용자가 직접 등록한 마이 라이브러리들의 목록을 확인한다. 각 마이 라이브러리를 클릭하여 이에 담겨있는 화학물 리스트 및 구조 등의 세부 내용을 확인한다.

3. 가상탐색 프로젝트

가상 탐색

가상 탐색

가상탐색 프로젝트

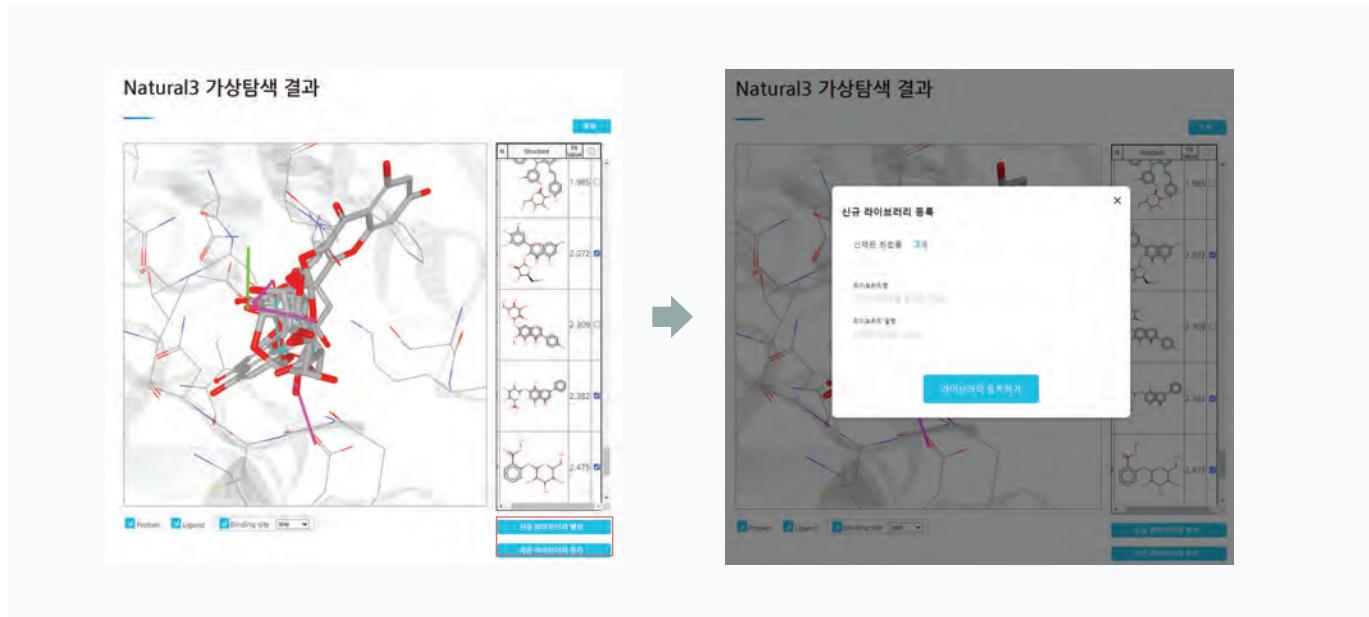
번호	작성일	작성자	상태
1	2023-08-15	admin	진행 중
2	2023-08-15	admin	진행 중
3	2023-08-15	admin	진행 중
4	2023-08-15	admin	진행 중
5	2023-08-15	admin	진행 중

- 가상탐색 프로젝트 등록 버튼을 통해 새로운 프로젝트 등록
- 가상탐색 계산이 완료 되면 프로젝트에서 마감일 표시

<p>① PDB 코드 입력 후, 검색 진행</p> <p>② 디스플레이 화면</p> <p>③ 단백질 및 리간드 가시화 선택 기능</p> <p>④ 결합위치 정보 가시화 선택 기능</p> <p>⑤ 리간드 정보 가시화 선택 기능</p> <p>⑥ Pharmacophore Feature를 생성할 리간드 선택</p>	<p>⑦ Feature 생성 수행</p> <p>⑧ DS에서 추천하는 Feature 조합 선택</p> <p>⑨ Feature list를 직접 선택 가능</p> <p>⑩ 가상탐색 라이브러리 선택</p> <p>⑪ 가상탐색 수행</p>
--	---

<p>① Fit value는 pharmacophore model의 feature들과 검색에 사용한 화합물들이 align 시켰을 때 얼마나 fitting이 잘되는지 정도를 나타내는 지표임. 최소 fit value 입력 범위는 0~3 사이가 적정하고, 최소 fit value가 낮을수록 많은 수의 화합물이, 높을 수록 적은 수의 화합물이 선별됨</p> <p>② No. Compounds는 선별되어 나오는 화합물의 최대 수</p> <p>③ 가상탐색 수행</p>
--

PDB 코드 입력 및 “Search” 버튼으로 검색하여 단백질-리간드 결합구조를 디스플레이 화면에 불러온다. 우측 상단에 결합위치 정보를 바탕으로 드롭다운 박스에서 feature 생성에 사용할 리간드를 선택하고 “Feature Generate” 버튼을 클릭하여 단백질-리간드 결합위치의 Pharmacophore feature를 생성한다. 생성된 feature들 중에 원하는 것들만 선택할 수 있으며 제공 라이브러리(KCB Library) 및 마이 라이브러리(My Library)에서 원하는 라이브러리를 선택하여 “Run VS” 버튼으로 가상탐색을 수행한다. 가상탐색 결과로 필터링된 화합물의 목록을 Fit value와 함께 확인할 수 있고, 이 중 원하는 화합물만 체크박스로 선택하여 신규 라이브러리 및 기존 라이브러리에 추가한다.



[가상탐색 결과 분석 및 마이 라이브러리 추가]

| 한국화합물은행 2021년 제1회 자문위원회

한국화합물은행의 2021년 상반기 자문위원회(2021.06.25)는 한국화학연구원에서 COVID-19에 따른 정부의 사회적 거리두기 및 방역 수칙을 준수하여 대면회의로 진행되었다. 자문위원들의 한국화합물은행 운영 및 발전방안에 대한 의견을 수렴하여 한국화합물은행 운영에 반영할 계획이다.

| 국내 홍보 및 교류

일정	내용	장소
5. 25~5. 26	생화학분자생물학회(홍보부스)	부산 벡스코
6. 27~6. 29	대한화학회 유기화학분과회(초록)	부산 송도



주요방문인사

No	방문일자	방문기관
1	2021. 01. 07	고려대학교 전영호 교수
2	2021. 01. 08	아주대학교 정이숙 교수
3	2021. 01. 12	국가생명연구자원정보센터(KOBIC) 이병욱 실장 외 3인
4	2021. 01. 12	(주)큐라티스 조관구 대표이사 외 4인
5	2021. 01. 19	서울대학교 이승환 교수, 한국화학연구원 CEVI 사업단
6	2021. 01. 20	한국식품산업클러스터 진흥원 백윤수 과장 외 3인
7	2021. 02. 03	상명대학교 이승호 교수 외 2인
8	2021. 02. 18	(주)큐피크바이오 김동준 연구소장 외 1인
9	2021. 03. 05	고려대학교 윤철원 교수
10	2021. 03. 05	서울대학교 이유진 교수 외 1인
11	2021. 03. 12	경상대학교 한선영 교수
12	2021. 03. 30	(주)조시아바이오 조안나 대표이사
13	2021. 04. 01	(유)일진 SNT 오경석 박사, 장재혁 합성연구소장
14	2021. 04. 02	(주)에이엠사이언스 정낙철 대표 외 1인
15	2021. 04. 08	한국파스퇴르연구소(IPK) 지영미 소장
16	2021. 05. 13	(주)큐라티스 이진희 전무이사
17	2021. 05. 18	대전대학교 박상문 초빙 연구원
18	2021. 05. 25	과학기술정보통신부 용홍택 제1차관 외 2인
19	2021. 06. 02	한국식품산업클러스터진흥원 송혁환 팀장 외 2인
20	2021. 06. 04	계명대학교 의과대학 이윤한 교수 외 2인
21	2021. 06. 07	(유)일진 SNT 박상훈 부회장 외 6인



고려대학교



아주대학교

국가생명연구자원정보센터
(KOBIC)

(주)큐라티스



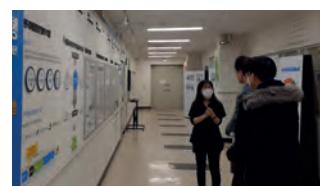
서울대학교



한국식품산업클러스터 진흥원



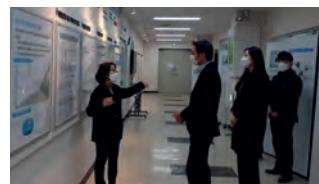
상명대학교



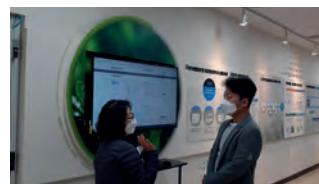
(주)큐피크바이오



고려대학교



서울대학교



경상대학교



(주)조시아바이오



(유)일진 SNT



(주)에이엠사이언스



한국파스퇴르연구소(IPK)



(주)큐라티스



대전대학교



과학기술정보통신부



한국식품산업클러스터진흥원



계명대학교



(유)일진 SNT



화합물 확보 현황

한국화합물은행은 2021년 6월 30일 기준 67만종 이상의 화합물을 보유하고 있으며 다양성, 약물성, 독창성이 우수한 고수준 신약 소재 화합물 라이브러리를 제공하기 위하여 다양한 방법으로 우수한 화합물을 확보하고 있다.

1 연구성과 기탁[법적의무 기탁]

「국가연구개발혁신법」시행령 제 33조 3항에 따라 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 화합물은 연구성과 관리·유통 전담 기관인 한국화학연구원 한국화합물은행에 의무적으로 기탁하도록 되어 있다. 연구성과 기탁 효율제고를 위하여 2017년부터 국가연구 과제 및 사업평가에 연구성과 기탁실적을 반영하고, 전담기관에 기탁된 성과만 인정하도록 “국가연구개발 평가 지침”이 개정되었다.

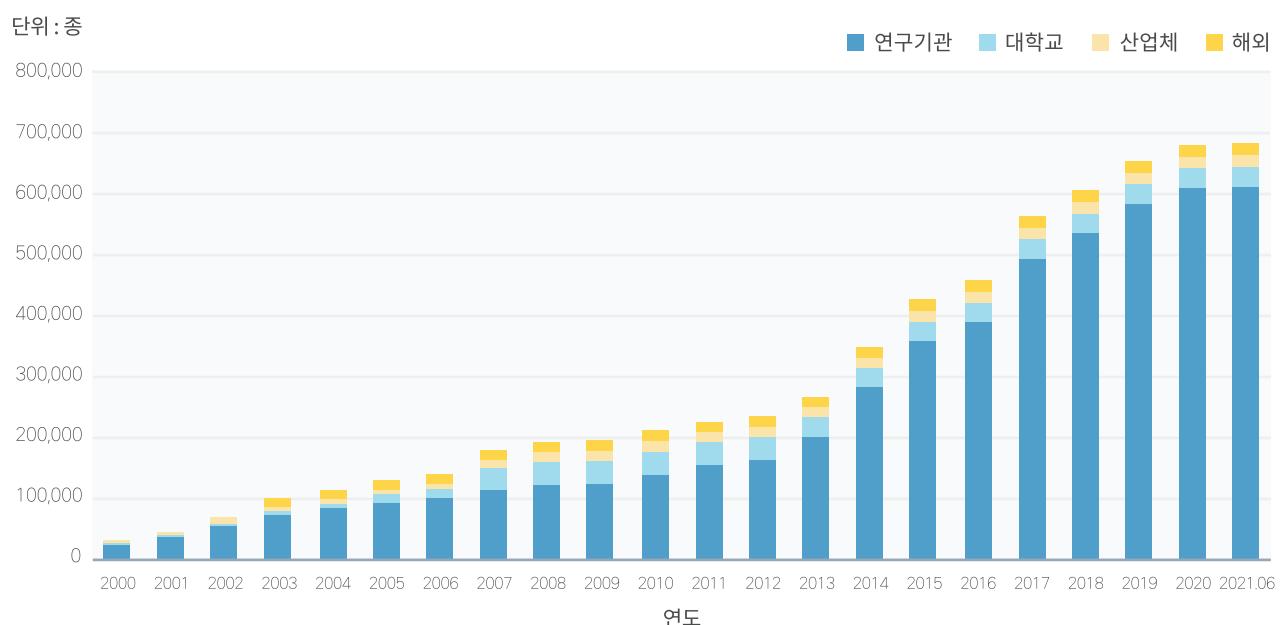
2 국내 전문가 공모 위탁합성

보유화합물의 구조 다양성 확대를 위하여 국내 합성 전문가를 대상으로 위탁합성 과제를 공모, 선정을 통하여 화합물을 확보하고 있다. 2014년부터 매년 15개 내외의 전문가 위탁합성 과제를 선정하고, 이를 통해 2020년까지 14,600여종을 확보하였다. 2021년에도 19개 과제에서 3,240여종의 화합물을 확보 중이다.

3 특수 골격화합물 해외 구매

단순 기탁만으로 충족하기 어려운 화합물 다양성을 신속하게 확보하기 위하여 화학정보학 및 분자 모델링 기술을 활용하여 약물성 및 다양성 극대화를 고려한 특수 골격 화합물을 해외 vendor로부터 선별하여 구매, 확보하고 있다. 2021년에도 지속적으로 가치가 높은 라이브러리를 확보하여 연구자들에게 제공할 예정이다.

화합물 확보 누계 현황 (2000 ~ 2021.06.30) 67만종 보유





화합물 활용 현황

매년 60건 이상의 신규 작용점에 대하여 20만종 이상의 화합물이 국내 산·학·연에 제공되어 활용되고 있다. 2020년 신규과제 지원은 105건으로 예년 대비 증가하였고, 이 중 산업체 활용 건수가 33건(31.4%)으로 전년대비 크게 증가하였다. 2021년 상반기에는 신규과제 활용은 62건으로, 이 중 산업체 활용 건수가 22건(35.5%)으로 전년도와 비슷한 비율이었다. 2021년 6월까지 KCB 제공 화합물 활용 누적 과제수는 1,104건이다.

I 최근 4년간 화합물 활용 현황

년도	활용과제 건수		반출 횟수		반출화합물 개수	
	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제
2018	188건	66건	297회	117회	253,514개	191,810개
2019	188건	97건	306회	185회	239,034개	206,980개
2020	223건	105건	414회	254회	479,332개	423,120개
2021.06.30	146건	62건	182회	84회	220,960개	165,092개

· 2021년(상반기): 182회에 걸쳐 총 220,960개 화합물 반출(평균 1,214개/일)

I 화합물 활용 지원의 경제적 가치평가(2020년)

- 47만종 x 4만원 = **188 억원 수입대체효과**(Chemdiv 2020년 최저 구매가격 \$37/개)
- 국내 고유 화합물은 구입 불가능 → 가치 산정 어려움

I 기관별 화합물 활용 현황

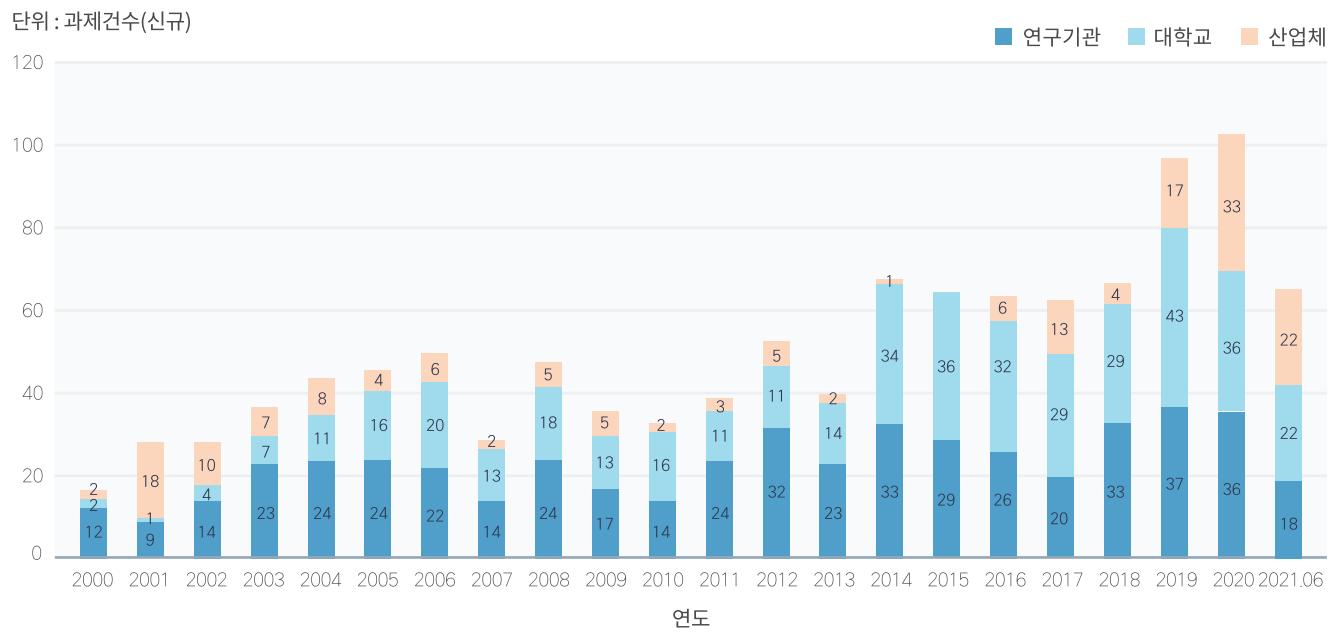
(신규과제건수)

년도	2018	2019	2020	2021.06.30
연구기관	33	37	36	18
산업체	4	17	33	22
대학교	29	43	36	22
계	66	97	105	62

2018년 하반기부터는 전체 반출 가능한 화합물 라이브러리의 구조정보를 포함하여 활용자의 동의를 얻은 약효정보 등 한국화합물은행이 보유하고 있는 데이터를 연구자들 전체에게 제공하고 있다.

데이터 기반의 화합물 선별이 최근 급속히 증가하고 있으며 특히 산업체의 경우에는 제공받은 데이터 기반으로 최적의 화합물 선별과 지식재산권 확보 전략을 수립할 수 있으므로 데이터 활용 지원 사업 확대 이후에 산업체의 활용이 증가된 것으로 사료된다.

화합물 신규 활용 현황 (2000~2021.06.30)



| 화합물 반출 현황

분류	반출 화합물 종류	반출 화합물 수(개)
화합물은행 반출 현황	Pre-made 라이브러리	199,421
	Cherry-picking 라이브러리	일반 반출
		14,483
		Active compound (AC)
		3,405
		Active derivative (AD)
		1,914
		Hit compound (HC)
		86
		Hit derivative (HD)
		1,651
		소계
		21,539
총계		220,960

2021년 상반기 화합물은행에서 반출된 화합물은 총 220,960개였다. Pre-made plate 화합물은 199,421개가 반출되었고, active compound (AC) 화합물 3,405개, active derivative (AD) 화합물 1,914개, Hit compound (HC) 86개, Hit derivative (HD) 1,651 개를 포함한 자동선별(cherry-picking) 화합물은 21,539개 반출되었다.

Pre-made 라이브러리의 제작목적은 사용자의 활용편의를 위하여 사용목적별로 focused library를 구축하여 신속하게 제공하는 것이다. 다수의 plate를 한번에 제작함으로써, freeze-thaw cycle의 반복에 따른 용해도 감소나 화합물의 변질 등을 최소화할 수 있는 장점이 있다. 2021년 상반기에는 대표화합물 18건, 천연물 11건, 임상화합물 4건, PPI 2건, Kinase 2건, Fragment 1건, GPCR 1건의 pre-made set이 반출되었다.

I Pre-made 라이브러리 반출 현황

No	라이브러리 종류	분주형태 (plate)	반출 수 (set)
1	대표화합물 라이브러리	96 well	16
		384 well	2
2	임상화합물 라이브러리	96 well	4
		96 well	9
3	천연물 라이브러리	384 well	2
		96 well	1
4	PPI 라이브러리	96 well	2
		384 well	1
5	Fragment 라이브러리	96 well	2
6	Kinase 라이브러리	96 well	1
총합계			39

고품질의 pre-made set을 구성하는 것은 KCB의 가장 중요한 역할 중의 하나이다. 특히 활용도가 높은 대표라이브러리는 사용량이 많아 재고소진의 우려로 새로운 대표 구성이 필요하다.

전체 임상 라이브러리 반출 뿐 아니라 허가 승인된 약물만 또는 특정 골격 구조나 특정 생물학적 경로에 작용하는 물질만을 임상 라이브러리에서 선별하여 활용되는 사례도 많이 있었다. 수요자의 요구에 맞는 다양한 pre-made set 구성의 확대가 필요하며, 한국화합물은행은 화학정보학 역량을 집중하고 수요자의 의견과 전문가의 자문을 적극 수용하여 pre-made set의 질적 개선을 위해 지속적으로 노력할 것이다.

I 2021년 상반기 화합물 활용 신규 과제 (62건) 현황

구분	현황
스크리닝 type	Target 기반 스크리닝: 47건 Function 기반 스크리닝: 15건
표적 질환	암 (14건), 감염병(13건, COVID-19 5건 포함), 신경계/뇌질환(12건), 난치성질환(5건), 기타(23건)

2021년 상반기 화합물 활용 신규 과제는 Target 기반 스크리닝과 Function 기반 스크리닝이 각각 47건과 15건으로 약 3:1의 비율을 나타냈다. 여전히 항암제 연구가 14건으로 가장 많았고, COVID-19 5건을 포함한 감염병 치료제 연구가 13건으로 작년에 이어 지속적으로 감염병 유행의 현실을 반영하였다. 퇴행성 뇌질환을 포함한 신경계 연구가 12건으로 항암제 다음으로 높았으며 꾸준하게 연구되고 있다.

한국화합물은행은 화합물 활용 과제들을 다각적으로 분석하여 수요자의 요구에 맞는 화학정보학 전문 지원을 통해 화합물 선별 서비스를 제공하고 있다.

구분	현황
화합물 선별 전문 지원	<p>화학정보학/분자모델링 전문지원(27건)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pharmacophore model 기반 가상탐색: 6건 - 분자도킹 결합모드 분석: 11건 - HIT 유도체 탐색 지원: 3건 - Pathway 분석 라이브러리 선별 지원: 3건 - Homology modeling 지원: 2건 - SAR 분석 지원: 2건



데이터 활용 현황

한국화합물은행은 2018년부터 화합물 구조 및 공개 가능한 약효시험 데이터 정보를 제공하고 있다. 2021년 상반기에는 17개 기관에 데이터를 제공하였고 산업체의 데이터 활용이 9건으로 확대되었다. Hit 분석 12건과 Active 및 SAR 분석을 위한 구조정보도 109건 제공하였다.

| 데이터 지원 현황

분류	소분류	2020년(누계)	2021년(06.30)
화합물 구조 정보	구매화합물 라이브러리	25건	8건
	대표 라이브러리	-	6건
	임상 라이브러리	16건	9건
	GPCR 라이브러리	12건	6건
	PPI 라이브러리	13건	8건
	Fragment 라이브러리	4건	6건
	천연물 라이브러리	3건	7건
약효시험결과 정보	반출 가능한 라이브러리	36건	11건
	PharmaCore Collection	2건	1건
	공개 가능한 정보	25건	7건

I 2021년 화합물 신규 활용 현황 - 상반기 (62건)

약효시험명	구분	적용질환	약효시험명	구분	적용질환
*** 라이게이즈	대학교	항암제	*** 줄기세포 성장을 측정	대학교	줄기세포
*** 저해제 탐색	연구기관	감염증	*** 활성실험	대학교	기타
*** 신호전달 억제물질 발굴 및 신약 개발	대학교	면역	*** 타겟하는 항암제 개발	산업체	항암제
*** 발굴을 위한 *** 라이브러리 스크리닝	연구기관	살균제	*** 효과가 있는 *** 스크리닝	산업체	염증
*** 단백질 결합 저해제 발굴	연구기관	항암제	*** 특이적 *** 유도 화합물 검색	연구기관	신경계
*** 저해제 검색	연구기관	기타	*** 저해제 약효평가	산업체	항암제
*** 보존을 위한 화합물	대학교	신경계	*** 치료를 위한 *** 후보 물질 발굴	산업체	항암제
*** 신호전달 억제를 통한 *** 치료 물질 발굴	산업체	기타	*** 억제제 평가	산업체	면역
*** 의 상호작용을 억제하는 약물 스크리닝	대학교	항암제	*** 억제제 평가	산업체	면역
*** 를 이용한 *** 항바이러스 약물 평가시험	연구기관	감염증	경구용 *** agonist 스크리닝	산업체	대사질환
천연물에 대한 *** 의 항균효과	대학교	기타	*** 효소 저해제 화합물 스크리닝	산업체	면역
*** 유전자 발현을 조절하는 물질 발굴	대학교	기타	*** 효능물질 발굴	연구기관	항암제
인공지능 기반 *** 진단을 위한 *** 신약개발	대학교	신경계	***를 중심으로 *** target hit 발굴 연구	산업체	신경계
*** 저해제 탐색	연구기관	염증	*** 화합물 screening project	산업체	신경계
*** 질환 개선제 개발	대학교	신경계	*** protease 저해제	연구기관	감염증
*** 저해제 탐색	산업체	대사질환	*** 단백질 분해촉진 천연물 탐색	연구기관	신경계
*** 를 검색하여 *** 치료제 유효물질 발굴	연구기관	감염증	*** 수용체 활성 조절 물질 개발	대학교	염증
*** 활성 에세이	연구기관	항암제	항암제 개발을 위한 *** 저해제 스크리닝 연구	연구기관	항암제
*** 를 억제하는 *** 발굴	대학교	기타	*** 치료법 개발을 위한 병용치료 약물 스크리닝	대학교	기타
*** 억제물질	연구기관	감염증	*** 발굴을 위한 *** screening assay	산업체	바이러스
*** 유도체를 이용한 *** 개선 물질 발굴	산업체	기타	*** 발굴을 위한 *** screening assay	산업체	기타
*** 저해제 개발	대학교	간경화	*** 발굴을 위한 *** screening assay	산업체	감염증
*** 발굴을 위한 *** 라이브러리 스크리닝	연구기관	살균제	***에서의 항암연구	산업체	항암제
*** 신독성 예방 약물 발굴을 위한 *** 스크리닝	대학교	항균제	*** 질환유래 *** 기능향상 화합물 스크리닝	산업체	줄기세포
*** 골격 항암 약효 검색	연구기관	항암제	*** 활성 조절 약물 탐사	대학교	기타
*** 을 억제하는 antagonist 발굴	대학교	기타	*** 세포에서 *** 효과를 가지는 물질의 발굴	대학교	줄기세포
*** RNA 구조 저해제	연구기관	신경계	*** 저해제 개발	산업체	대사질환
*** 환원효소 시험	산업체	대사질환	*** inhibitor 탐색	산업체	항암제
*** 형성을 조절하는 ***의 inhibitor 개발	대학교	항균제	*** 결합 및 조절 화합물 스크리닝	연구기관	신경계
*** modulator 개발	대학교	기타	*** 저항성 개선효과	대학교	항암제
*** 내성 장내세균에서 항균 타겟 발굴	대학교	항생제	*** modulator 개발	대학교	항암제

I 활용 논문(2021년 상반기 14건)

한국화합물은행 제공 화합물 라이브러리를 활용하여 발표된 논문 목록

No	논문명	저자	저널
1	Antimicrobial activity of IDD-B40 against drug-resistant Mycobacterium tuberculosis	Md Imtiazul Islam, Hoonhee Seo, Sukyung Kim, Venkata S. Sadu, Kee-In Lee & Ho-Yeon Song*	Scientific Reports 2021, 11, 740
2	Anti-Cancer Effects of Glucarubinone in the Hepatocellular Carcinoma Cell Line Huh7 via Regulation of the Epithelial-To-Mesenchymal Transition-Associated Transcription Factor Twist1	Jihye Seo, Jain Ha, Eunjeong Kang, Haelim Yoon, Sewoong Lee, Shi Yong Ryu, Kwonseop Kim and Sayeon Cho*	International Journal of Molecular Sciences 2021, 22(4), 1700
3	Structure-Based Virtual Screening: Identification of a Novel NS2B-NS3 Protease Inhibitor with Potent Antiviral Activity against Zika and Dengue Viruses	Hyey Jin Shin, Mi-Hwa Kim, Joo-Youn Lee, Insu Hwang, Gun Young Yoon, Hae Soo Kim, Young-Chan Kwon, Dae-Gyun Ahn, Kyun-Do Kim, Bum-Tae Kim, Seong-Jun Kim*, Chonsaeng Kim*	Microorganisms 2021, 9(3), 545
4	Novel FoxO1 inhibitor, JY-2, ameliorates palmitic acid-induced lipotoxicity and gluconeogenesis in a murine model	Hye-Eun Choi, YuSik Kim, Han-Joo Lee, Hyae Gyeong Cheon*	European Journal of Pharmacology 2021, 899, 174011
5	Sildenafil prevents HDACi-induced Epstein-Barr virus reactivation through the PKG pathway in NK/T cell lymphoma; potential implications for HDACi-mediated fatal complications	Joo Hyun Kim, Won Seog Kim*, Chaehwa Park*	Antiviral Research 2021, 189, 105063
6	Discovery of μ , δ -Opioid Receptor Dual-Biased Agonists That Overcome the Limitation of Prior Biased Agonists	Jin Hee Lee, Suh-Youn Shon, Woojin Jeon, Sung-Jun Hong, Junsu Ban, and Do Sup Lee*	ACS Pharmacology & Translational Science 2021, online
7	Novel brd4 inhibitors with a unique scaffold exhibit antitumor effects	Young Hun Kim, Minsung Kim, Ji Eun Kim, Miyoun Yoo, Heung Kyoung Lee, Chong Ock Lee, Minjin Yoo, Kwan-Young Jung, Yeongrin Kim, Sang Un Choi, Chi Hoon Park*	Oncology Letters 2021, 21(6), 473
8	Design, synthesis and biological evaluation of 2-aminoquinazolin-4(3H)-one derivatives as potential SARS-CoV-2 and MERS-CoV treatments	Jun Young Lee, Young Sup Shin, Sangeun Jeon, Se In Lee, Soojin Noh, Jung-Eun Cho, Min Seong Jang, Seungtaek Kim, Jong Hwan Song, Hyoung Rae Kim, Chul Min Park*	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2021, 39, 127885
9	Radicicol Inhibits Chikungunya Virus Replication by Targeting Nonstructural Protein-2	Sangwoo Nam, Yun Ji Ga, Joo-Youn Lee, Woo-Yeon Hwang, Eunhye Jung, Jinsoo Shin, Weiyi Chen, Gildon Choi, Bin Zhou, Jung-Yong Yeh*, Yun Young Go*	Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2021, 65(7), e00135-21

No	논문명	저자	저널
10	Identification of non-covalent 3C-like protease inhibitors against severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 via virtual screening of a Korean compound library	Joo-You Lee, Chih-Jung Kuo, Jin Soo Shin, Eunhye Jung, Po-Huang Liang*, and Young-Sik Jung*	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 2021 , 42, 128067
11	Application of the antitussive agents oxelaidin and butamirate as anti-glioma agents	Sook-Ja Lee, Seon-Yong Yeom, Jee-Young Lee & Chaehwa Park*	<i>Scientific Reports</i> 2021 , 11:10145
12	A new KSRP-binding compound suppresses distant metastasis of colorectal cancer by targeting the oncogenic KITENIN complex	Jeong A Bae, Woo Kyun Bae, Sung Jin Kim, Yoo-Seung Ko, Keon Young Kim, So-Yeon Park, Young Hyun Yu, Eun Ae Kim, Ik Joo Chung, Hangun Kim,* Hyung-Ho Ha* & Kyung Keun Kim*	<i>Molecular Cancer</i> 2021 , 20, 78
13	SARS-CoV-2 aberrantly elevates mitochondrial bioenergetics to induce robust virus propagation	Hye Jin Shin, Keun Bon Ku, Gun Young Yun, Hyun-Woo Moon, Chonsaeng Kim, Bum-Tae Kim, Jong-Won Oh, Aleem Siddiqui, and Seong-Jun Kim,*	<i>Research Square</i> 2021 , online
14	Chemical inhibitors of the conserved bacterial transcriptional regulator DksA1 suppressed quorum sensing-mediated virulence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kyung Bae Min, Wontae Hwang, Kang-Mu Lee, June Beom Kim, Sang Sun Yoon*	<i>Journal of Biological Chemistry</i> 2021 , 296, 100576





I 위대한 화학자, 자연 생태계가 합성한 천연물

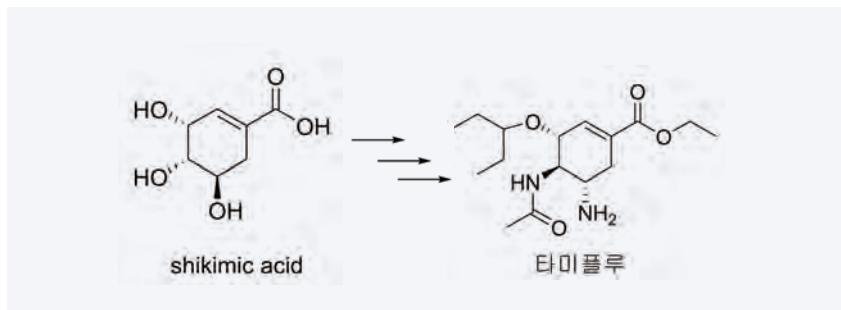
만성, 난치성, 노인성 질환 치료를 위한 신약이 인간 수명 연장에 절대적인 기여를 하였지만, 실제로 기대 수명에 가장 큰 영향을 미친 것은 영아 사망률이다. 1900년 이전만 해도 영아 10명 중 3명이 5세 이전에 사망하였다. 1918년 스페인 독감으로 인류의 1/4이 감염되었고, 정확한 통계는 없지만 2천만~3천만의 인구가 사망하였다고 한다. 중세 전체 유럽인의 1/3이 페스트로 죽었고, 폐렴, 세균성 설사(콜레라 이질), 결핵은 당시 인구의 1/3을 죽음으로 몰아넣었으며 아직도 전 세계 인구의 상당수가 결핵으로 죽고 있다. 경제 발전으로 환경과 보건의료의 질이 획기적으로 개선되면서 영아 사망률이 급격히 줄었지만, 누가 뭐래도 1등 공신은 항생제다. 1차 세계대전에서 총에 맞아 죽은 사람보다 감염질환으로 죽은 사람이 더 많았다고 한다. 장미 가시가 얼굴을 스쳐 생긴 상처로 죽는 시대는 항생제의 개발로 종식되었다. 집단 사망이 급격히 줄어들어 평균 수명이 2배로 늘어났다.

이 항생제를 사람이 만들었을까? 곰팡이가 세균과의 먹이 다툼을 벌이다가 스스로 생존하려고 만든 것이 항생제인 페니실린이다. 알렉산더 플레밍은 *Staphylococcus*라는 동글동글 뭉쳐서 자라는 화농성 세균을 기르고 있었는데 배양 접시 가운데에 구멍이 난 것처럼 균이 자라지 못하는 부분이 있는 것을 발견하였다. “왜 자라지 못할까?”라는 질문은 누구나 쉽게 하지만 곰팡이를(*Penicillium notatum*) 확인하고, 세균이 자라지 못하는 물질을 곰팡이가 분비할 것이라고 생각을 전환하는 것은 쉽지 않다. 관찰의 영웅인 플레밍이 1928년에 페니실린을 발견했지만, 분리에 성공한 것은 플로리에 의해 10년이나 지난 1939년이었고, 상업용 생산은 미국의 전시 재정지원의 물량 공세에 의해 1944년에야 가능하였다.

페니실린은 화학적으로 불안정하여 화학적 지식이 없다면 분리하기가 쉽지 않으며, 인간의 뇌로는 이런 화학구조를 고안해 내기가 어려웠을 것이다. 항생제도 바이러스에는 속수무책인데 인간은 또 백신을 개발했다. 특정 병원균이나 바이러스의 부스러기인 단백질이나 DNA 정보를 사람의 면역계에 미리 알려주어 나중에 실제로 감염되어 침입자가 극소수일 때 인체 내 경비원인 항체가 그 감염원을 사멸시키는 전략이다. 그럼 백신은 인간이 발명했나? 태고적부터 인체 내에 존재하는 방어 면역반응을 이용한 것이다. 항생제와 백신, 이 두 가지의 ‘발명이 아닌 발견’으로 인해 각종 바이러스나 세균성 감염 질환, 유행병으로부터 인류는 구원을 받은 것이다. 특히 백신은 인체의 자연적인 항원-항체 면역반응을 이용한 수동적 예방요법에서 보폭을 넓혀 항체의약의 밀거름이 되었고 최근의 항암 세포 치료제까지 그 응용 범위를 무한 확장하고 있다.

이 외에도 아스피린부터 시작하여, 인류 역사상 가장 오래된 약 중의 하나로서 지금도 이보다 더 개선된 진통제를 만들지 못하고 있는 진통제의 황제 morphine, 강심제인 digoxin, 말라리아 치료제, 항암제 탁솔 등 수많은 세포 독성 항암제, 장기이식이라는 외과학의 새로운 역사를 쓴 면역 억제제 cyclosporin, 전 세계 노인의 다수가 복용하는 스타틴 계열의 고지혈증약, 국민 당뇨약인 metformin, 1차 통풍약인 colchicine, 노벨의학상을 받은 말라리아 및 기생충 감염에 사용 되는 artemisinine, 2013년 미국 FDA 승인을 받아 블록버스터 반열에 오른 다발성 경화 치료제 dimethylfumarate, 살충제, 제초제까지 시대의 획을 긋는 대부분의 신약은 자연에서 도출된 것이다.

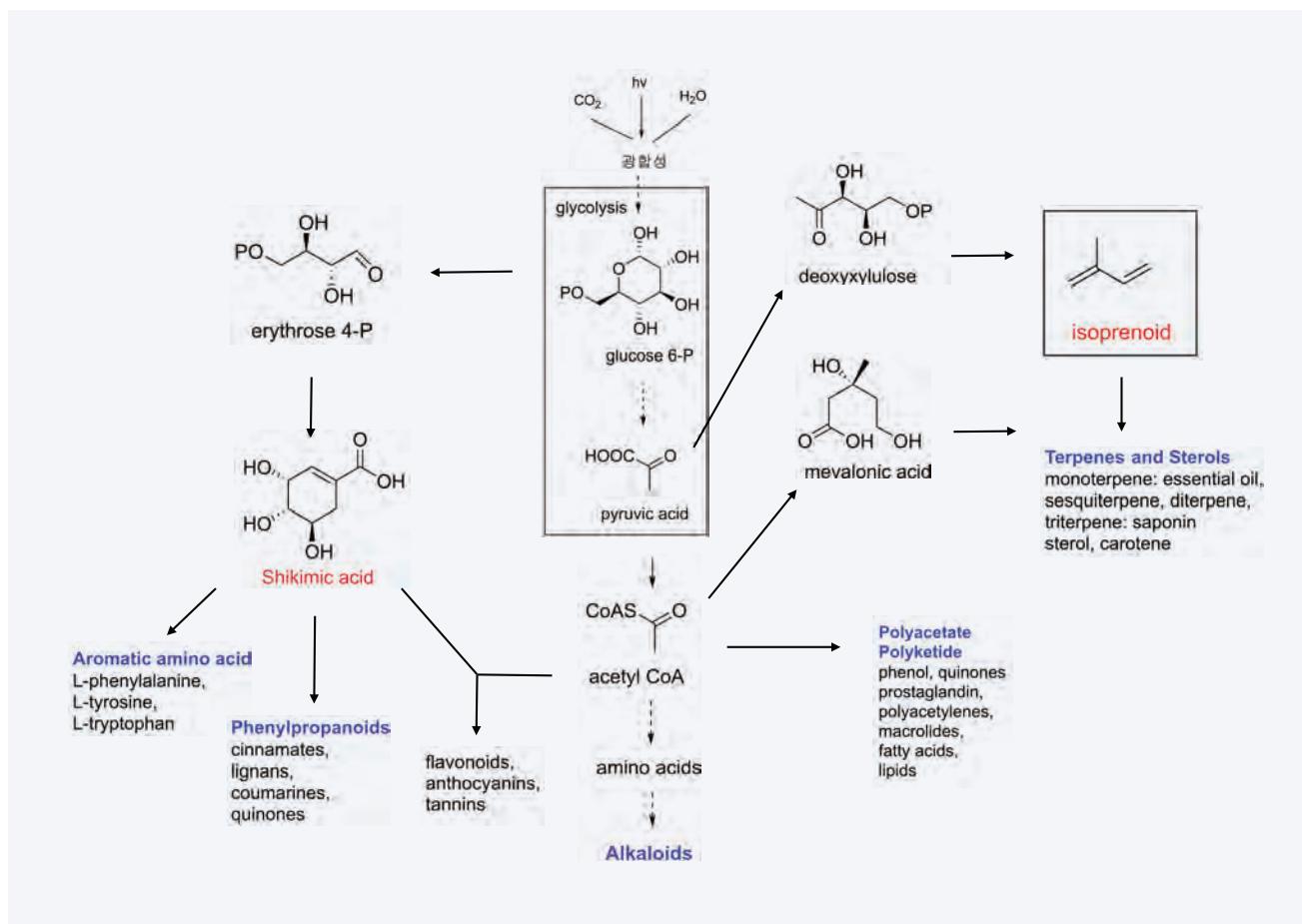
신종플루 사태 때에 사용했던 바이러스 치료제 타미플루도 식물이 반제품까지 만들어 놓은 중간체인 shikimic acid를 추출해서 최종 약품을 만든다. 인위적 합성으로는 그렇게 저렴하게 만들 수 없기 때문이다. 우리가 흔히 먹는 비타민도 대부분 유기합성 보다는 발효를 통해 얻고, 바이오 단백질 약들도 발효를 통해 만든다.



당뇨약인 인슐린, 만병통치약 스테로이드, 프로스타글란딘 등도 화학자의 아이디어로 디자인해서 합성한 것이 아니라 그 모핵을 생체 내에서 발견하였다. 인류를 보다 나은 세상으로 인도한 대부분의 약들은 뜻밖의 사건이나, 우연한 관찰, 행운에 의해 빛을 본 경우가 대부분이고 각각 소설보다 흥미진진한 개발 스토리를 갖고 있다.

원시시대부터 질병 치료는 경험적으로 자연에 존재하는 초근목피에서 유효성분을 추출해 복용하는 방법이었고, 의외로 이 방식으로 많은 질환이 치료되거나 조절되었다. 과학기술의 발달로 지금까지 백 만개 이상의 미생물이나 식물유래 활성 성분의 구조가 밝혀졌다.¹ 10만개가 넘는 식물유래 생리활성물질과 2만개가 넘는 미생물 유래 생리활성 물질이 보고되었다.² 전체 천연물 중 20~25%는 생리활성을 나타내고, 생리활성 발현 물질의 10% 정도는 미생물에서 분리되었다고 한다. 특히 지금까지 미생물에서 분리된 약 2만개의 생리활성 물질 중 40%는 페니실린처럼 곰팡이에서 분리되었다.³ 지구상에 존재하는 미생물 중에서 일부만 실험실에서 배양되었다고 하니 수많은 약효 물질이 아직도 어둠 속에 숨어 있는지 모르겠다.

생존과 번식에 필요한 탄수화물, 단백질, 지방 등의 1차 대사산물과 달리 식물이나 세균, 곰팡이가 만든 화합물을 2차 대사산물이라 하는데 이 생명체들은 “뭔가 뜻하는 바”를 이루기 위해 수억 년의 진화과정 속에서 자기 마음에 드는 화합물을 각양각색으로 만들어 왔다. 식물이나 미생물은 왜 이런, 우리가 약이라 부르는 2차 대사산물을 만드는 것일까? 대부분 생존을 위한 방어기제인 경우가 많은데, 식물이나 미생물이 기본적인 1차 대사산물만을 가지고 만들었다고 보기에는, 너무나도 아름다운, 예술에 가까운 화학 구조를 갖고 있다.



[그림 1] 천연물 생합성 pathway

사람처럼 효과적인 합성 방법을 배운 것도 아니고, 반응온도를 100°C , 200°C 로 올리거나 금속 촉매를 사용하여 활성화 에너지라는 장벽을 넘은 것도 아니다. 에너지가 높은 곳에서 낮은 곳으로 흐르는 에너지 법칙에 순응하여, 아주 어려운 반응은 효소반응을 활용하여 돌파하면서 가용한 자원만으로, 시간을 자산으로 삼아 유용한 선도물질을 만들어 왔다.

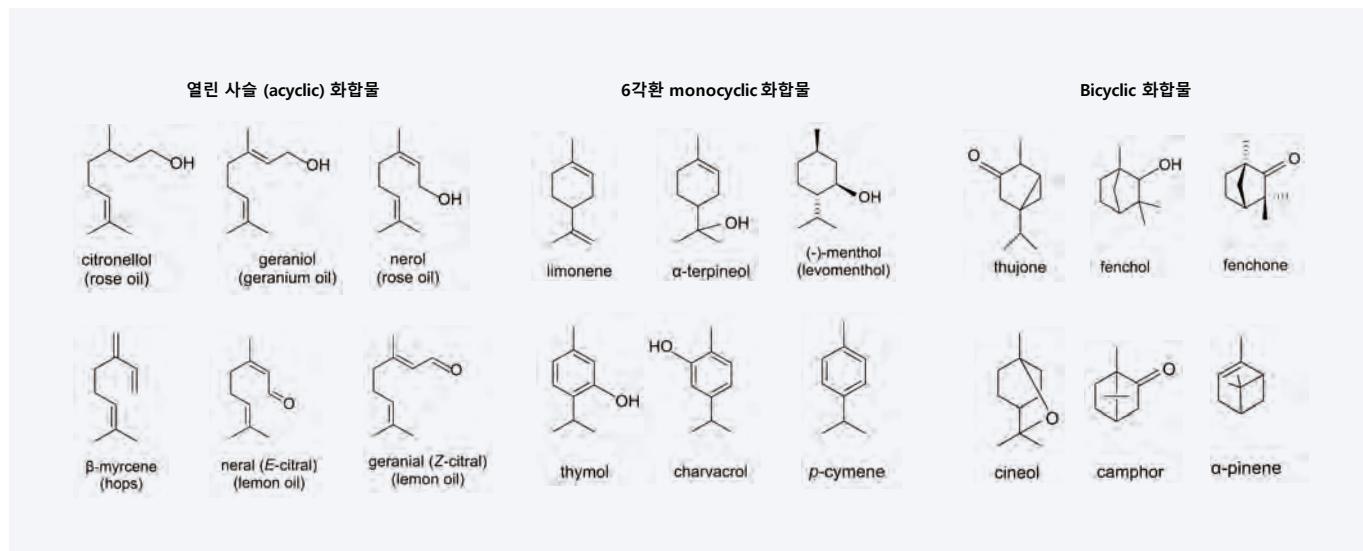
천연물은 유래에 따라서 또는 구조에 따라서 다양한 분류 방법이 있는데, 대표적인 생합성 경로에 따라 다음과 같이 분류할 수 있을 것이다.⁴⁻⁶ 아주 복잡한 구조의 천연물도 가만히 들여다보면 모두 이산화탄소와 물과 햇빛에 의해서, 콩과 식물에 기생하는 뿌리혹 박테리아가 고정시킨 질소를 활용하여 만들어진 합성품이다.

- Isoprene 활용 대사산물: deoxyxylulose와 mevalonic acid로부터 생성된 탄소 5개의 공통 전구체인 isoprene ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CH}_2$)을 활용하는 대사산물이다. isoprene unit 2개로 구성된 탄소수 10개의 monoterpene, 탄소수 15개의 sesquiterpene, 탄소수 20개의 diterpene, 탄소수 25개의 sesterterpene, 탄소수 30개의 triterpene 및 steroid, 탄소수 40개의 tetraterpene이 있다.
- 지방산 및 polyketide: acetyl CoA와 malonyl CoA의 축합반응으로 생성된 대사산물이다. 포화 및 불포화 지방산, 탄소수 20개의 carboxylic acid로 cyclopentane 환을 갖고있는 prostaglandin, 방향족 polyketide 등이 있다.
- Shikimic acid 활용 대사산물: 방향족 화합물, 특히 방향성 아미노산인 페닐알라닌, 트립토판, 타이로신 및 phenylpropane을 생합성하는 경로로써 shikimic acid를 주요 중간체로 사용한다. shikimic acid와 mevalonic acid를 활용한 복합적인 반응에 의하여 다양한 2차 대사산물을 형성하기도 한다.
- 알칼로이드: 아미노산 또는 아미노산 전구체나 유도체로부터 질소 원자를 제공받아 골격구조를 형성하며, 특히 질소를 포함하는 헤테로고리 alkaloids는 다양한 생리활성을 나타낸다.

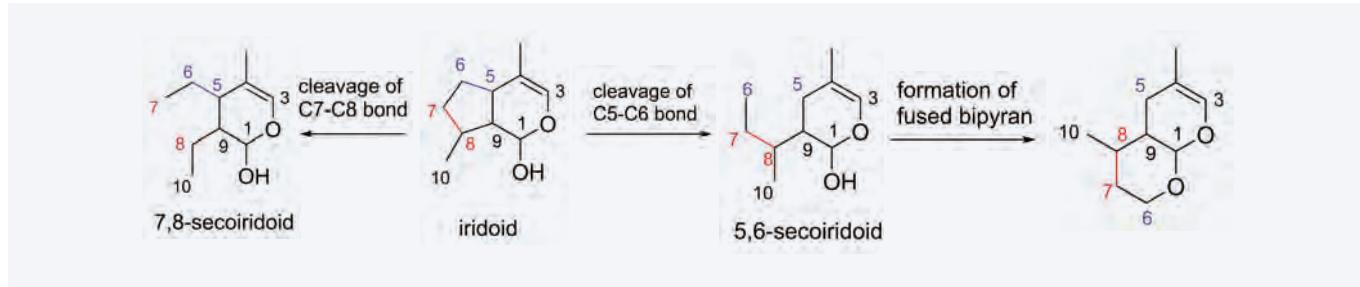
(1) Terpenoid

1) Monoterpene: 탄소수 10개의 geranyl pyrophosphate (GPP)로부터 생성

- 주로 식물에서 발견되는 휘발성의 정유 성분으로 향료나 향수 등에 쓰이며, 마취, 진정, 항균 작용 등이 있다.
- 다양한 acyclic 또는 6각환의 monocyclic이나 bicyclic 구조가 있다.



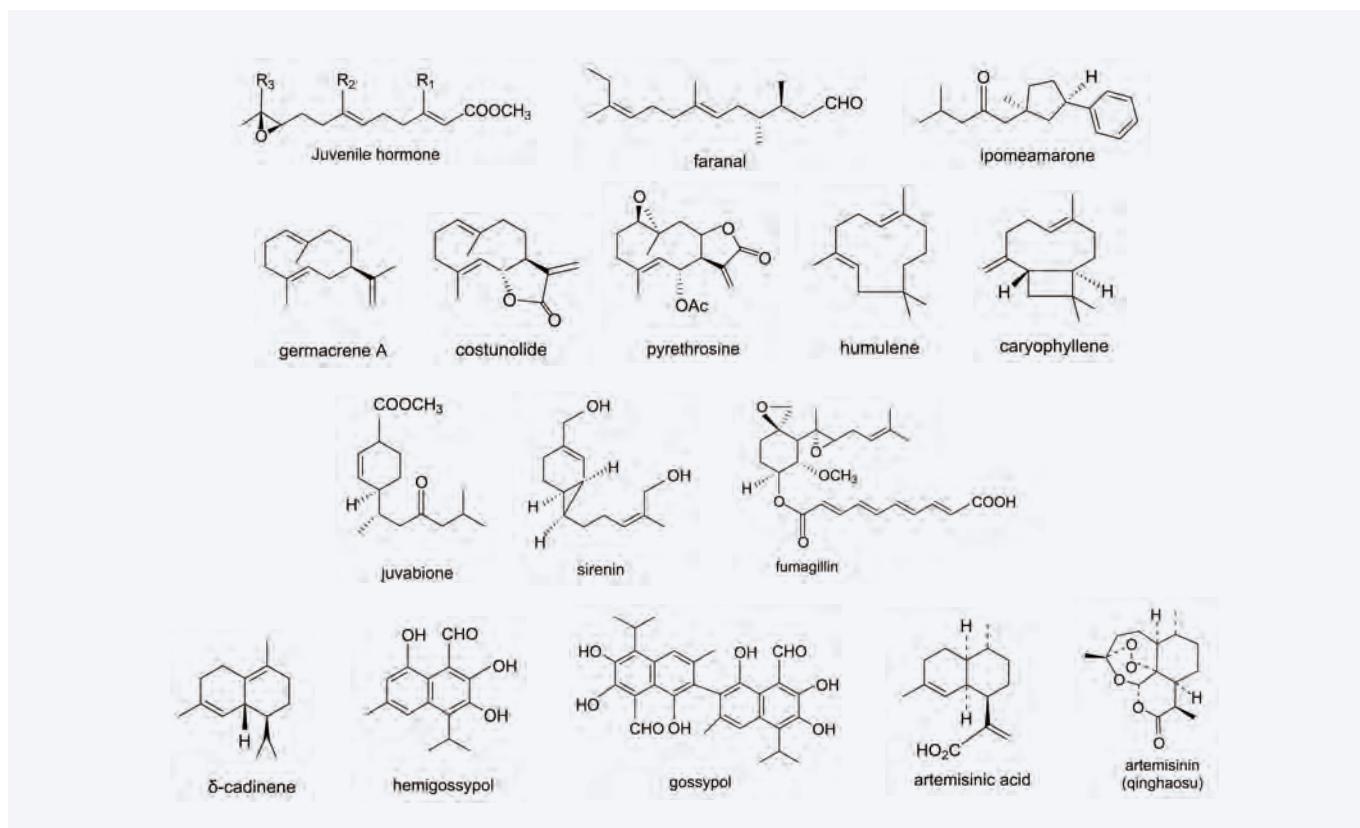
- iridoid (5각환과 pyran의 bicyclic 화합물) 및 iridoid 배당체는 소염진통, 혈압강하 등의 약리효과를 보이며, iridoid의 5번과 6번 또는 7번과 8번 탄소 결합이 끊어진 secoiridoid는 terpene alkaloid 등의 생합성 전구체로 활용된다.



2) Sesquiterpene: 탄소수 15개의 farnesyl pyrophosphate (FPP)로부터 생성

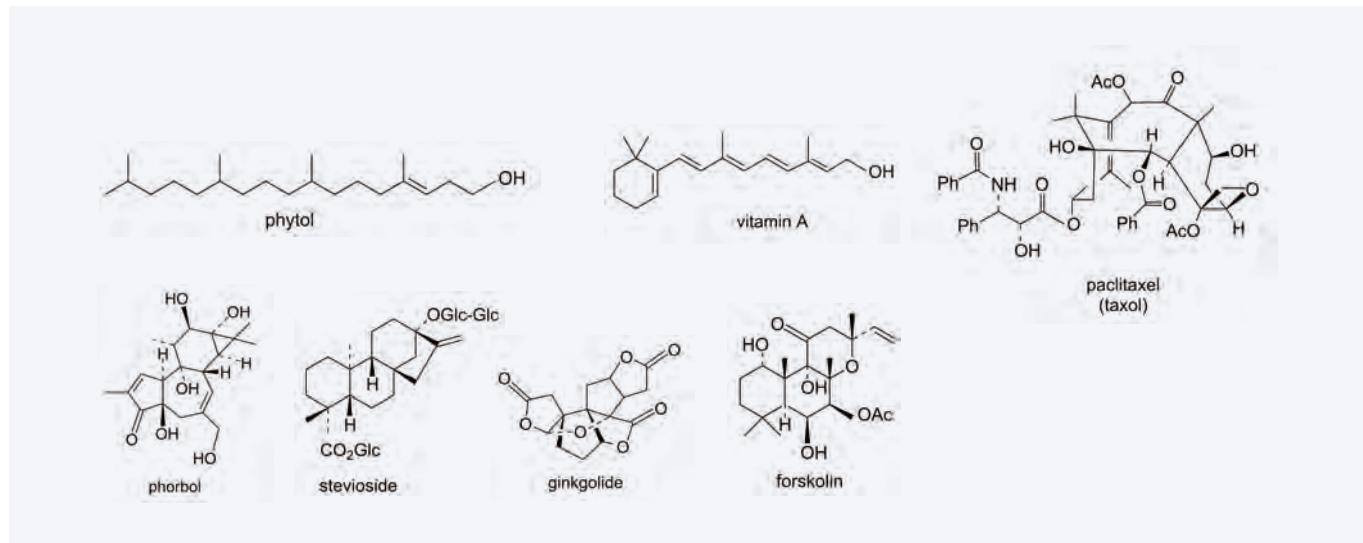
- 주로 식물 및 미생물계에 많이 분포하며, 해양생물과 곤충의 분비물에서도 발견된다.
- 곤충의 유충호르몬 및 pheromone, 식물성장억제 pyrethrosine, 곰팡이 분비 항생물질인 fumagillin, 남성 피임성분인 gossypol 등이 있다.

- 개똥쑥(*Artemisia annua*)에서 분리한 artemisinin은 peroxide bridge를 포함하는 sesquiterpene lactone으로 말라리아 및 기생충 감염에 사용된다. 1972년 중국의 과학자 투유유가 발견하였고 2015년 윌리엄 C. 캠벨 박사, 오무라 사토시 박사와 함께 노벨 생리학·의학상을 수상하였다. 유전자 변이 효모를 이용하여 전구체를 생성하면서 생산성이 증대되었다.



3) Diterpene: 탄소수 20개의 geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP)로부터 생성

- 식물계 및 균의 대사산물, 해양생물 및 병정개미의 분비물에서 발견된다.
- 비타민A, 항암제 탁솔, 감미료 stevioside, 인지기능개선에 쓰이는 은행잎 추출물 ginkgolide, 혈압강하제 forskolin 등이 있다.



4) Sesterterpene: 탄소수 25개의 geranylgeranyl pyrophosphate (GFPP)로부터 생성

- 곤충의 분비물, 식물 및 병원균, 해면동물 등에서 분리된다.
- 벼에 기생하는 식물 병원균에서 분리하여 항균작용이 있는 ophiobolin, 해양 천연물인 scalarin 등이 있다.

5) Triterpene 및 steroid: squalene (FPP + FPP)으로부터 생합성

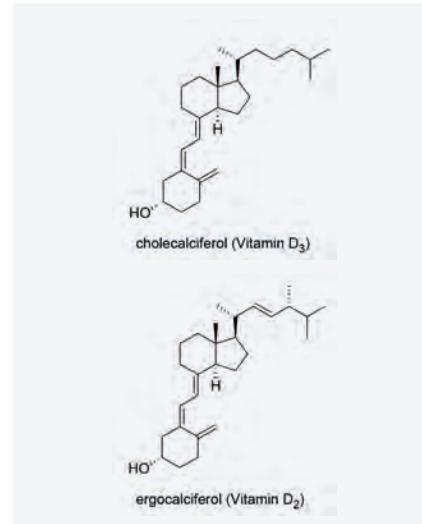
- 4개 또는 5개의 환으로 구성된다. 스테로이드는 17개의 탄소로 구성된 4개의 환을 갖는 물질이며, C-17 위치에 알킬 측쇄가 있다. alcohol에 당이 연결된 배당체를 사포닌이라 칭하며, 물에 넣고 흔들면 비누처럼 거품을 내며 계면활성 작용이 있다.

- phytosterol: 식물 스테롤로 24번에 탄소가 1~2개 더 붙어있으며, 동물성 스테롤에는 없는 가지사슬의 이중결합이 관찰된다. 세포막의 구성성분으로 세포막의 투과성에 영향을 준다.

- 콜레스테롤: 사포닌, 강심배당체, 담즙산, 초유동물의 성 호르몬 등을 만드는데 도움을 준다.

- 비타민 D: 태양에 노출 시, D3는 7-dehydrocholesterol로부터, D2는 ergosterol로부터 생성되며 식물과 효모에서 발견된다.

- 부신피질호르몬(corticosteroid): pregnan (C21)이 기본 골격이다. glucocorticoid는 당 대사에 관여하며, 면역 체계에서 negative feedback 기전을 위해 면역 활동인 염증을 낮추므로 알러지, 천식, 자가 면역질환, 패혈증 등의 과 활성화된 면역질환 치료제로 활용된다. Mineralocorticoid는 부신의 기능 저하 시 전해질 균형을 조절하는 역할을 한다.



- 성호르몬: 여성 호르몬(estrogen 등), 남성 호르몬(testosterone 등)이 있다.
- 강심 배당체: 식물에 존재하며, 심근에 특이하게 작용하여 울혈성 심부전 등에 사용된다.(digoxin 등)
- 사포닌: 인삼, 도라지, 감초에서 분리되며, 다양한 약리작용이 있다.

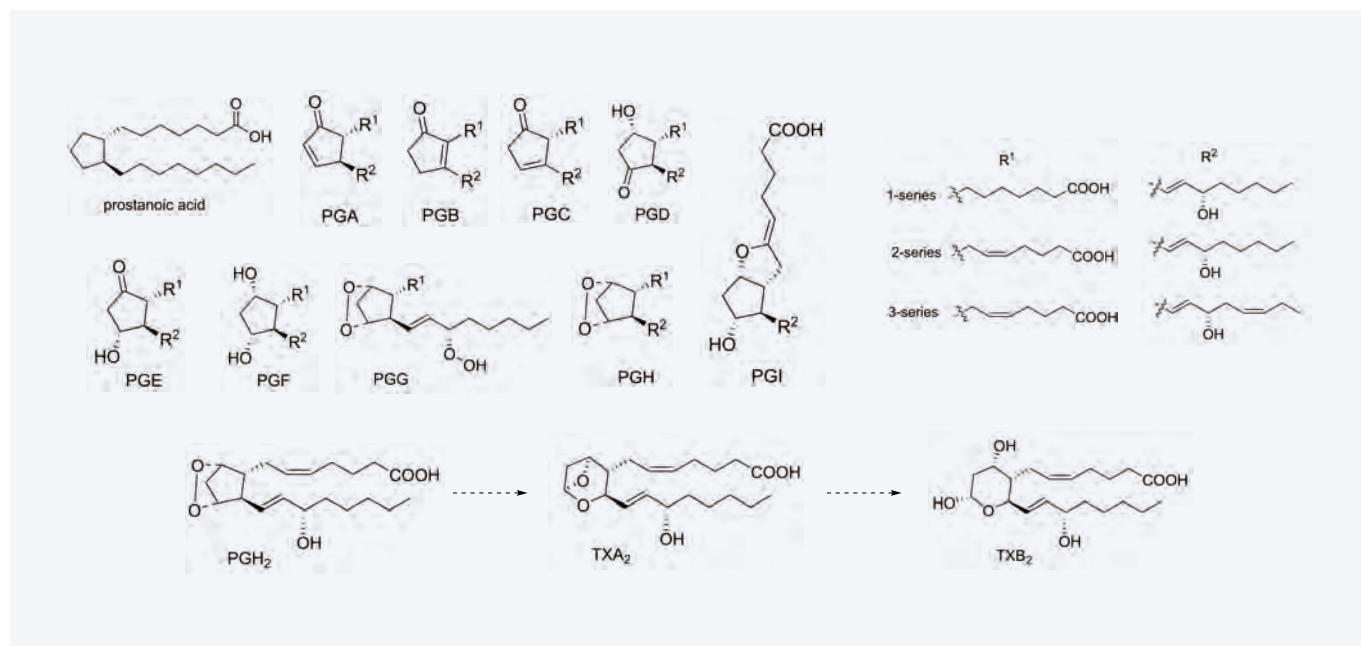
6) Tetraterpene (carotenoid)

- 포유동물은 음식에서 섭취한 β -carotene의 산화적 대사에 의해 diterpene인 비타민 A1과 A2를 합성한다.

(2) 지방산 및 polyketide

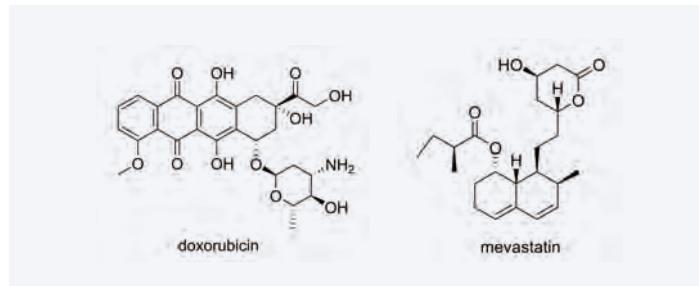
1) Prostaglandin

탄소수 20개로 구성된 carboxylic acid로 cyclopentane 환을 갖고 있으며 혈압조절, 평활근 수축, 위액분비 저해, 혈소판 응집 등의 약리작용이 있다. PGH₂로부터 합성된 thromboxane은 sugar와 비슷하게 hemiacetal, acetal의 pyran 구조를 갖고 있으며, 혈소판에서 분리되고 혈전의 발병 원인이 되는 물질이다.



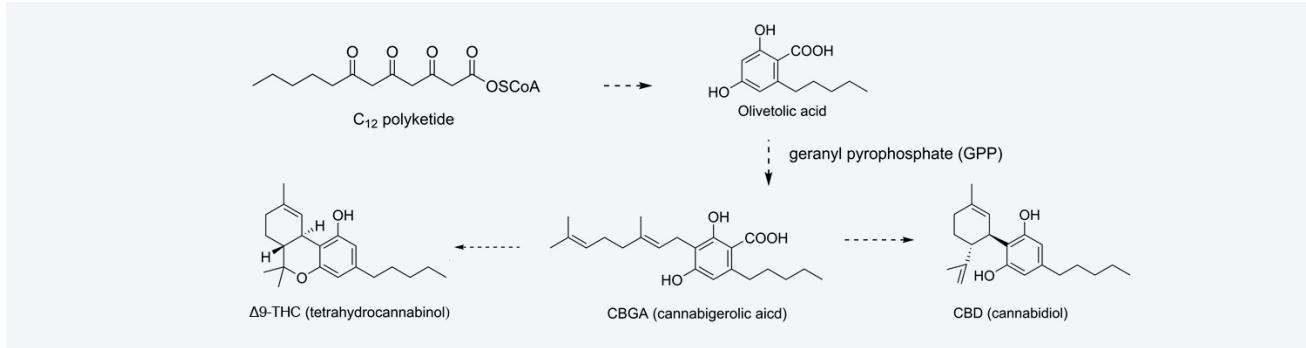
2) 방향족 polyketide

acetyl CoA, malonyl CoA의 축합반응에 의한 poly β -keto ester로부터 phenols, anthraquinones, chromones, 항암제 doxorubicin을 포함한 anthracycline 계 항생제 등이 생성된다. 고지혈증 치료제로 사용되며 곰팡이 Penicillium citrinum으로부터 분리한 mevastatin도 acetyl CoA와 malonyl CoA로부터 합성된다.



3) Cannabinoid

대마(cannabis)에서 발견된 물질로, 탄소 12개의 polyketide의 aromatization에 의해 생성된 olivetolic acid와 GPP 반응에 의하여 합성되었다. Δ^9 -THC 가 강한 향정신성 작용을 나타내는 주요 성분이며, 또 다른 주요 성분인 CBD는 소염진통 및 진경 작용이 있다



(3) Shikimic acid 활용 대사산물

1) Phenylpropanoids

shikimic acid로부터 phenylalanine, tyrosine phenylpropanoic acid 구조를 갖는 방향족 아미노산이 합성되고, 이를 아미노산으로부터 cinnamic acid와 4-coumaric acid를 통하여 lignan, 항암제 etoposide가 포함된 podophyllotoxin, coumarin 등의 다양한 phenylpropanoid 화합물이 합성된다.

2) Flavonoids

cinnamoyl CoA 에 3개의 malonyl CoA가 축합되어 형성되어, 산화 정도, 환의 열림, 결합위치의 변화 등에 따라 다양한 색소를 나타내며 항산화 효과가 있다.

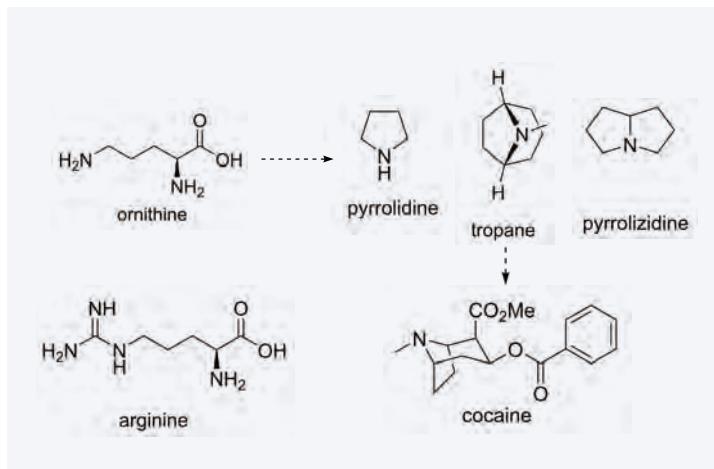
(4) Alkaloids

ornithine, arginine, lysine, nicotinic acid, tyrosine, anthranilic acid, tryptophan, histidine, purine 등으로부터 형성되며, transamination 반응에 의하여 골격 구조의 다양성이 증대된다.

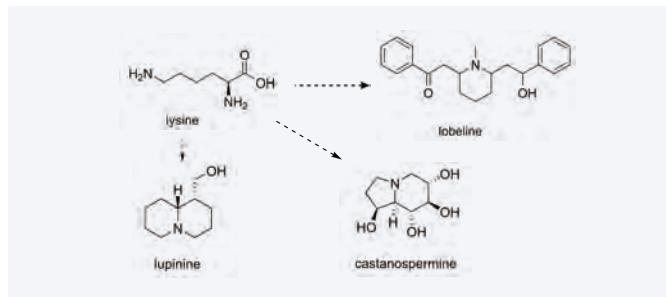
1) Ornithine (arginine) 유래 alkaloid :

pyrrolidine, tropane, pyrrolizidine

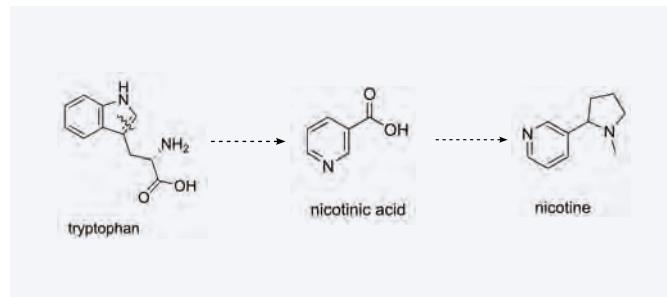
코카나무 잎에서 추출한 alkaloid인 cocaine은 tropane 구조를 갖고 있으며 강력한 각성제로 중독성이 있는 마약이다. 국소마취나 코 수술 중 출혈을 줄이는 용도 등 의학적인 활용도가 있다.



2) Lysine 유래 alkaloid: piperidine, quinolizidine, indolizidine



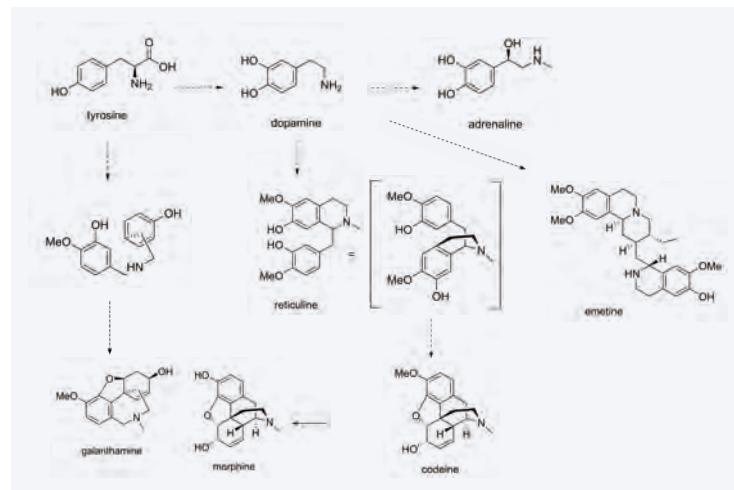
3) Nicotinic acid 유래 alkaloid: nicotine (담배 alkaloid)



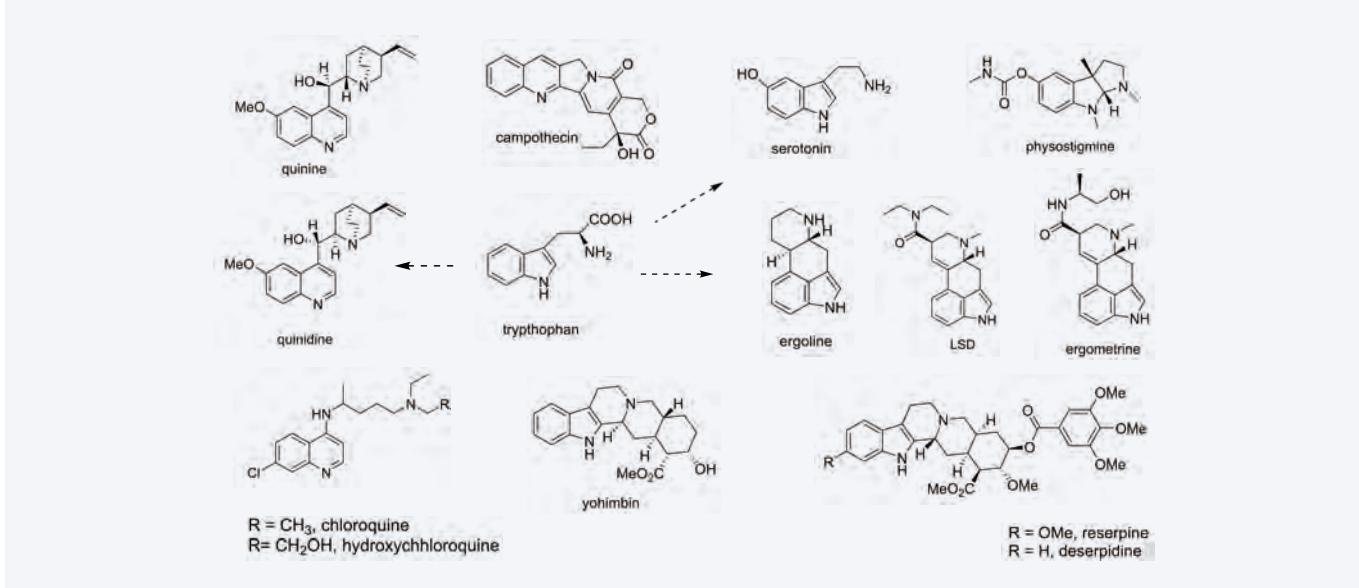
4) Tyrosine 유래 alkaloid: phenylethylamine, tetrahydroisoquinoline

Dopamine, adrenaline 등 신경전달물질인 catecholamines와 morphine, codeine 등 강력한 진통효과 및 진해작용을 나타내는 아편의 tetrahydroisoquinolines가 있다.

morphine과 codeine 등은 catecholamine 구조도 포함하고 있다. emetine과 인지 개선기능이 있어서 치매 치료제로 응용되는 galanthamine도 같은 경로로 합성된 천연물이다.



5) Tryptophan 유래 alkaloid: indole, β-carboline, terpenoid indole, quinoline, pyrroloindole, ergoline



5-hydroxytryptamine (serotonin)은 catecholamine인 dopamine, adrenaline과 유사하게 신경전달물질로서 작용한다. indole-3-ethylamine이 indole 2번 위치에 연결되어 3환 구조를 갖는 pyrroloindole인 physostigmine은 acetylcholine esterase inhibitor로서 녹내장이나 항콜린성 약물 과다복용에 사용된다.

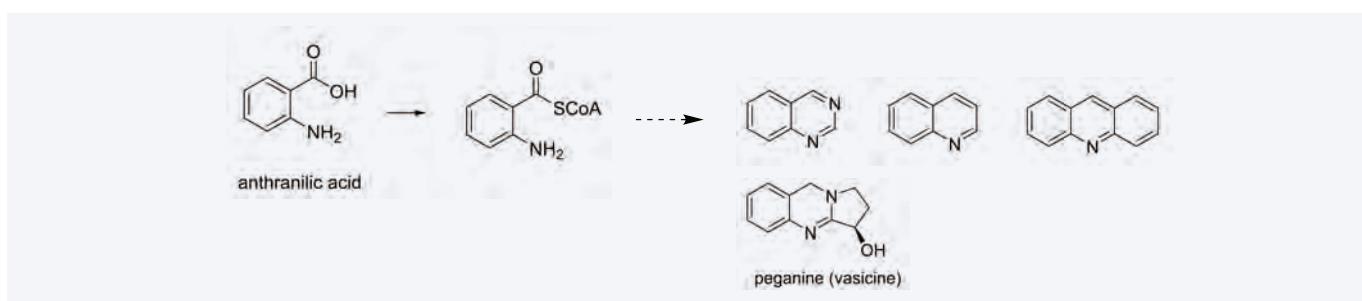
Indole-3-acetaldehyde의 indole C-N bond가 끊어지고, reductive amination 반응에 의해 quinoline 환이 생성된다. 말라리아 치료제로 사용되는 quinine과 quinine의 이성질체(diastereomer)로서 심부정맥에 사용되는 quinidine, 역시 말라리아 치료제로서 COVID-19 치료제로도 이름을 올린 chloroquine과 hydroxychloroquine이 있다. topoisomerase1 저해제인 항암제 camptothecin도 이 계열이며, 유도체 irinotecan, topotecan 등이 상용화되었다.

Tryptamine에 monoterpenoid이 결합된 terpenoid indole인 yohimbine은 최음작용이 있으며, reserpine, deserpidine은 고혈압 치료효과와 진경작용이 있다.

맥각은(ergot) 호밀 등에 기생하는 진균으로서, 오래전부터 맥각균에 오염된 곡물을 섭취하면 신경독성을 포함한 치명적인 중독 증상을 일으키는 것이 알려졌으며, 맥각에 포함된 alkaloid가 그 원인이었다. 맥각 alkaloid는 indole과 quinoline이 결합된 4개의 환으로 이루어진 맥각에서 유래된 이름인 ergoline 구조를 갖고 있다. LSD (lysergic acid diethylamide)는 세로토닌 수용체에 작용하여 강력한 환각효과를 나타내고, ergotamine은 말초혈관 수축작용이 있다. ergometrine은 자궁수축작용이 있어서 출산 직전 진통 마지막 단계에 사용하기도 하며, 임산부가 복용 시에는 낙태의 위험이 있다.

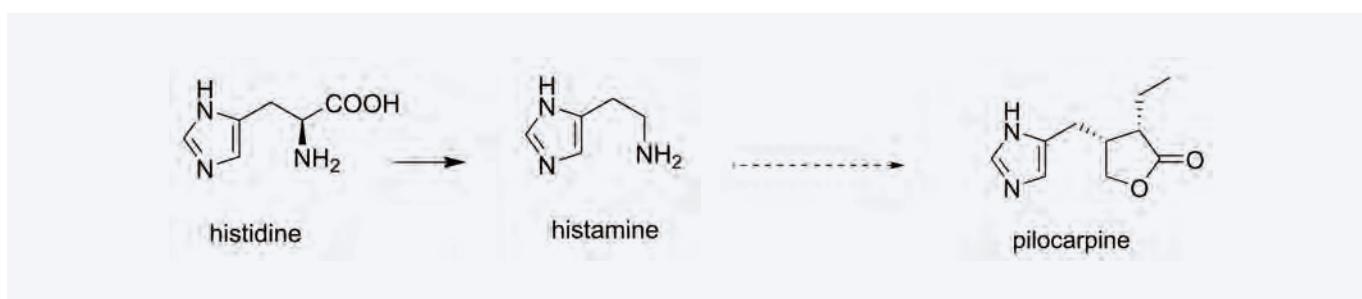
6) Anthranilic acid 유래 alkaloid: quinazoline, quinoline, acridine

Quinazoline alkaloid인 vasicine은 쥐꼬리 망초과에서 발견되며, 기관지 확장작용이 있다.

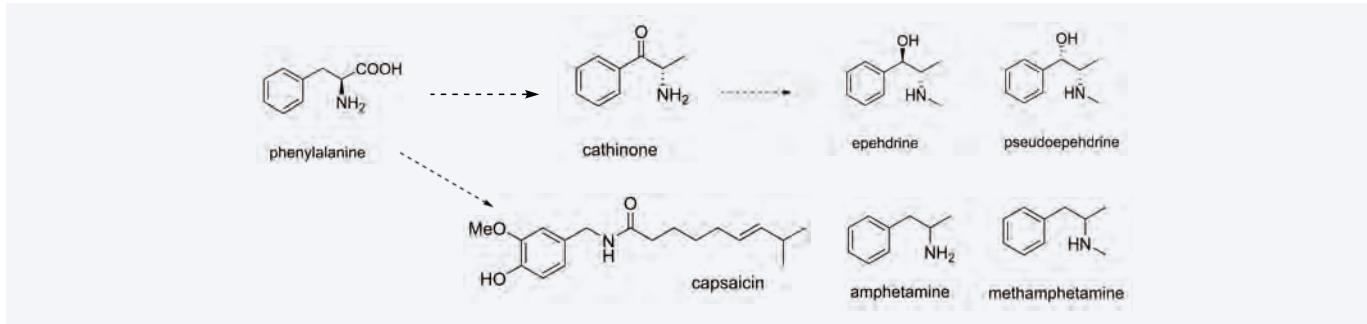


7) Histidine 유래 alkaloid: imidazole

Pilocarpine은 안압을 줄이는 작용과 구강건조증 치료효과가 있다. 동공 수축작용이 있어서, 녹내장에 점안제로 사용된다.



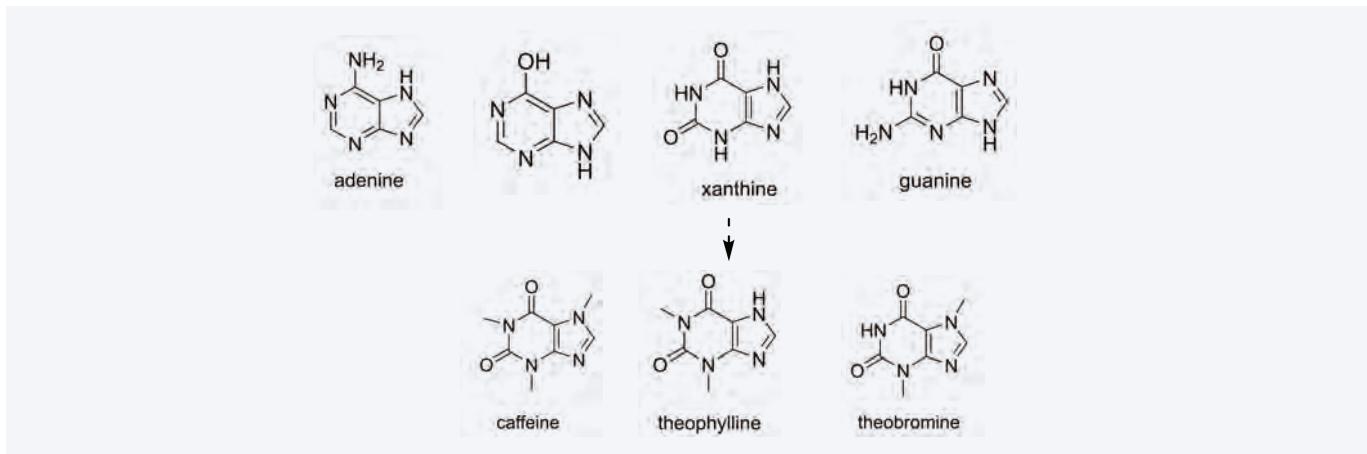
8) Phenylalanine 유래 alkaloid



Phenylalanine 유래 phenylethylamines는 catecholamines와 마찬가지로 신경전달물질 조절작용이 있다. Cathinone은 각성효과가 있으며, ephedrine과 ephedrine의 이성질체인 pseudoephedrine은 기관지 확장작용에 의해 천식 및 기침 앓기에 사용된다. 유도체로서 ephedrine에서 alcohol이 없고, amine의 methyl 그룹이 제거된 amphetamine은 중추신경 각성제로서 ADHD, 기면증, 비만 등의 치료제로 사용된다. amphetamine의 N-methyl 유도체인 methamphetamine은 강력한 각성제로 남용하면 도파민 신경계가 손상되어 다양한 합병증을 일으키며 소지만으로도 마약류 처벌을 받는다. 고추의 매운 성분인 capsaicin도 이 계열 alkaloid이다.

9) Purine 유래 alkaloid

Purine인 xanthine의 1,3,7-tri-N-methyl 유도체인 caffeine, 1,3- 및 3,7-di-N-methyl 유도체인 theophylline과 theobromine은 중추신경계 흥분효과와 기관지 평활근 이완작용, 이뇨 작용 등이 있다.



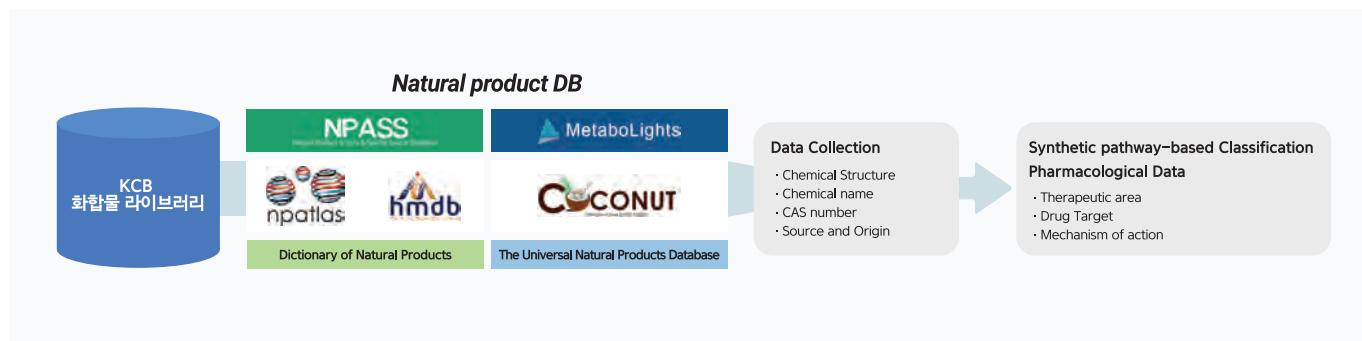
References

1. Nature Reviews Drug Discovery 14(2), doi:10.1038/nrd4510 (2015)
2. Metabolites 2(2), 303 (2012)
3. The Journal of Antibiotics 70, 347 (2017)
4. Natural Products Chemistry CRC press, Raymond Cooper, Georgi Nicola (2014)
5. Chemistry of Natural Products, Springer, S. V. Bhat, B. A. Nagasampagi, M. Sivakumar (2005)
6. Natural Products in the Chemical Industry, Springer, Bernd Schaefer (2014)

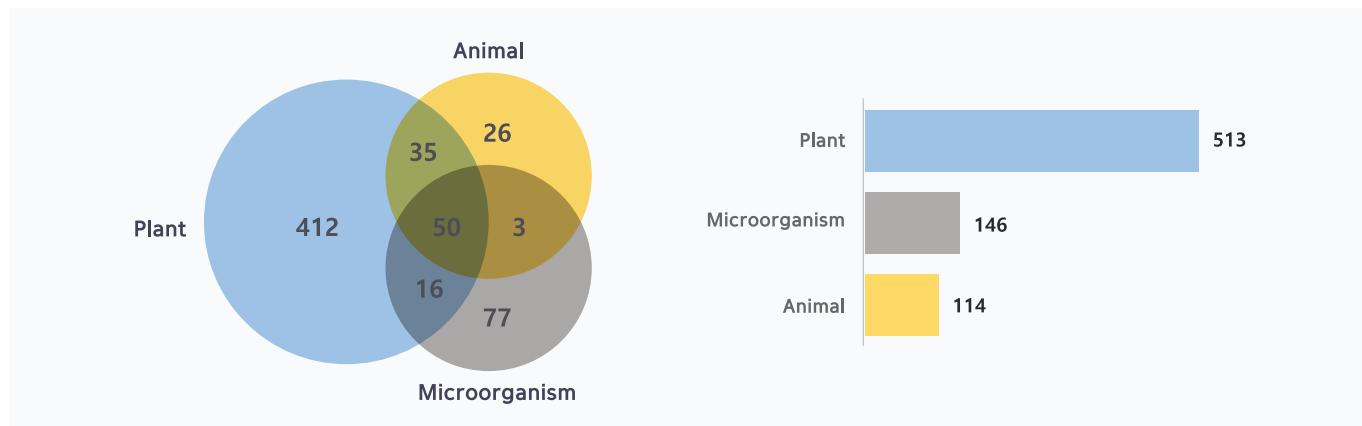
I KCB 천연물 보유 현황

한국화합물은행은 2021년 상반기에 천연물 라이브러리를 재구성하였다. 천연물 라이브러리는 대표, 임상 라이브러리 다음으로 활용도가 높은 특수목적 라이브러리로, 재고가 소진된 천연물, DMSO용액에서 불안정한 천연물을 제외한 단일성분의 1,505종 천연물로 구성하였다. 천연물의 데이터는 일반명, 유래 정보, 생합성 기반 분류 및 생리활성 정보로 체계화하였다.

천연물 구조, 일반명, CAS 정보와 유래 정보는 총 7개의 공공 천연물 데이터베이스 NPASS, NPatlas, HMDB, Dictionary of Natural Products, MetaboLights, COCONUT, The Universal Natural Product Database^{1,2}에서 추출하였다.(그림1) 유래가 확인되는 천연물은 619종으로, 식물, 미생물, 동물로부터 얻을 수 있는 것이 각각 513종, 146종, 114종이었다.(그림2)

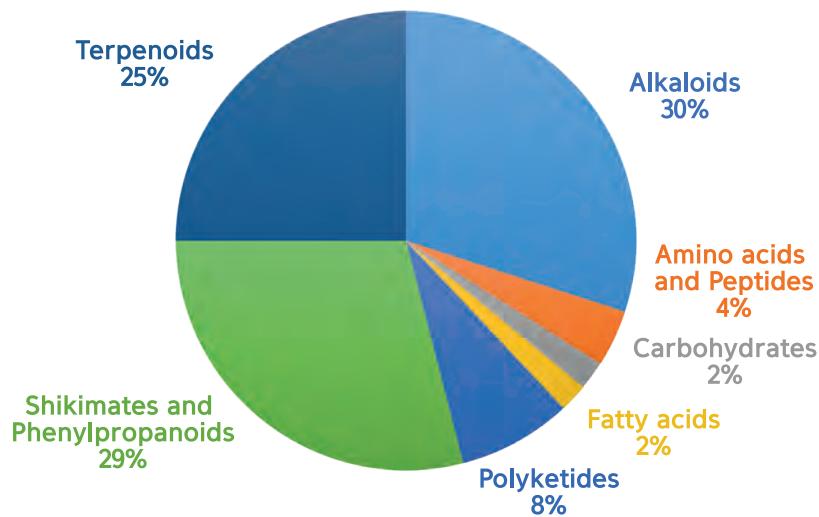


[그림 1] 천연물 라이브러리 재구성 프로세스



[그림 2] 천연물 라이브러리의 유래 정보

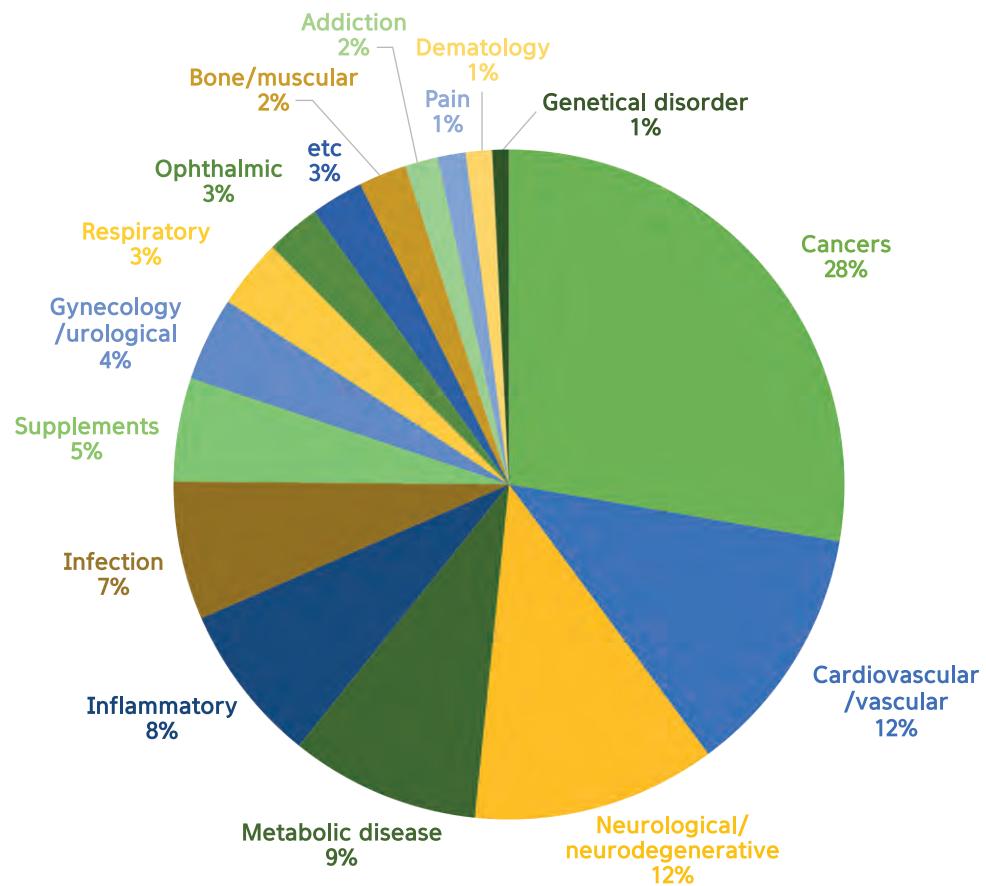
천연물의 분류는 미국 UCSD 대학의 과학자가 개발한 NPClassifier³의 분류 정보를 토대로 천연물의 생합성 경로 기반으로 체계화 하였다. 그림 3에서 확인할 수 있듯이, KCB 천연물 라이브러리는 Alkaloid 30%, Shikimates and Phenylpropanoids 29%, Terpenoid 25%의 순으로 보유 비율이 높다. Alkaloid 천연물에서는 tyrosine alkaloid, tryptophan alkaloid, pseudoalkaloids 계열이 가장 많았다. Shikimates and Phenylpropanoids의 기반의 천연물은 flavonoid 계열과 coumarins 계열의 물질 구성 비율이 높다. Terpenoid는 steroid 계열 물질이 가장 많으며, 다음으로는 sesquiterpenoids, triterpenoids 계 물질이 높은 비중을 차지하고 있다.



Pathway	Superclass	Num.	Pathway	Superclass	Num.
Alkaloids	Tyrosine alkaloids	121	Shikimates and Phenylpropanoids	Flavonoids	143
	Tryptophan alkaloids	108		Coumarins	101
	Pseudoalkaloids	62		Isoflavonoids	47
	Anthranilic acid alkaloids	46		Lignans	31
	Lysine alkaloids	34		Phenylpropanoids (C6-C3)	26
	Nicotinic acid alkaloids	18		Phenolic acids (C6-C1)	25
	Ornithine alkaloids	13		Stilbenoids	11
	Histidine Alkaloids	3		Diarylheptanoids	3
	Tetramate alkaloids	1		Xanthones	3
Total		406		Diazotetronic acids and derivatives	2
Amino acids and Peptides	Small peptides	56		Phenylethanoids (C6-C2)	2
	beta-lactam	3		Styrylpyrones	2
	Amino acid glycosides	1		Phenanthrenoids	1
	Total	60		Total	397
Terpenoids	Steroids	126	Carbohydrates	Saccharides	13
	Sesquiterpenoids	80		Nucleosides	9
	Triterpenoids	63		Aminosugars and aminoglycosides	6
	Diterpenoids	51		Polyols	2
	Monoterpeneoids	25		Total	30
	Apocarotenoids	1	Polyketides	Chromanoids	52
	Meroterpenoids	1		Polycyclic aromatic polyketides	20
Total		347		Macrolides	10
Fatty acids	Fatty Acids and Conjugates	7		Cyclic polyketides	8
	Octadecanoids	5		Phloroglucinols	8
	Eicosanoids	4		Naphthalenes	5
	Fatty amides	2		Aromatic polyketides	4
	Fatty esters	1		Linear polyketides	1
	Spingolipids	1		Miscellaneous polyketides	1
	Total	20		Total	109

[그림3] 천연물 라이브러리의 생합성 경로 기반 분류

최근 특정 질환, 작용기전, 타깃내 작용하는 화합물 선별 요청이 증가되고 있다. 수요자 요구에 대응하기 위하여 Clarivate사의 Cortellis Drug Discovery Intelligence⁴에서 천연물의 CAS 정보로 질환, 타깃정보, 작용기전 정보를 확인하였다. KCB 천연물 라이브러리의 알려진 적용 질환은 암 28%, 심혈관 질환 12%, 신경계 12%, 대사질환 9%, 염증 7% 순으로 확인되었다.(그림4)



[그림 4] 천연물 라이브러리의 적용질환별 분류

한국화합물은행은 단일성분의 천연물 라이브러리를 제작하여, 새로운 약리 효능을 밝히는 연구에 제공하고 있다. 한국화합물은행은 해외 화합물 제공업체로부터 미확보된 천연물을 꾸준히 확보하고, 국내외 천연물 소재 은행과의 협력을 통해 새로운 천연물을 확충할 계획이다. 또한, 천연물의 구조, 유래 및 생리활성 관련 정보를 체계화하여 수요자 요구에 맞게 라이브러리를 제공함으로써 국내 신약개발 및 바이오 연구 활성화에 기여할 것이다.

References

1. Cell Prolif., (2015), 48, 398–404 doi: 10.1111/cpr.12190
2. J Cheminform (2020). 12, 20 doi:10.1186/s13321-020-00424-9
3. <https://npclassifier.ucsd.edu/> doi: 10.26434/chemrxiv.12885494.v1
4. <https://access.cortellis.com/login?app=drugdiscovery&referrer=%2Fdrugdiscovery>

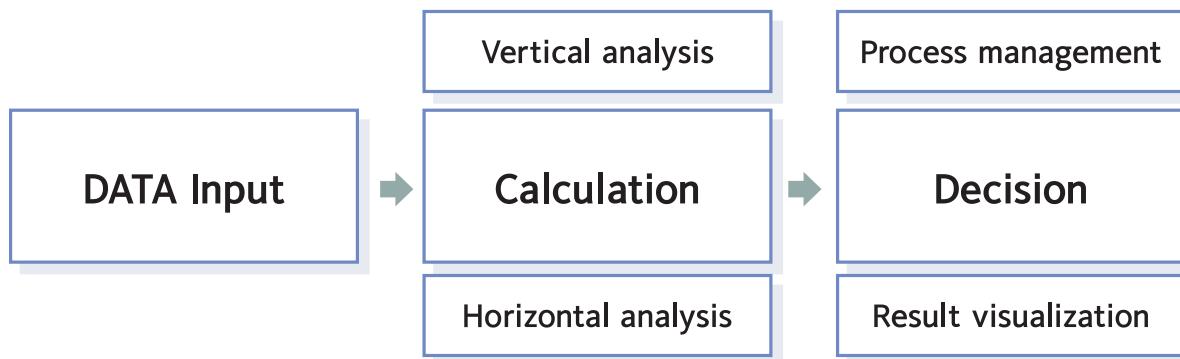


[기고문]

화합물 스크리닝 실험결과 분석을 위한 Case Study: **Microsoft Excel 스프레드시트의 활용**

상명대학교 천안캠퍼스 그린화학공학과 교수
이승호

신약개발 과정에 활용되고 있는 고효율 약효검색(High Throughput Screening, HTS)은 연구 기간을 단축하고 다양한 기반기술 분야에 영향을 미친 것으로 평가되고 있으나 R&D 비용의 증가에 따른 낮은 연구 생산성이 부정적인 측면으로 거론되고 있다. 이러한 신약개발 연구 과정에서 HTS와 함께 도출되는 많은 양의 실험결과는 체계적인 관리와 분석이 필요한데, 일부 회사에서 개발된 전문 소프트웨어^{1,2)}가 그러한 분석 방법과 데이터 흐름에 대한 표준 처리방법을 제시하고 있지만, 소규모 기업이나 교육기관들의 경우 구입 및 유지에 필요한 예산 확보가 어려운 상황이다. 본 기고는 이러한 상황에서 대표적인 사무용 소프트웨어 중 하나인 Microsoft Excel 스프레드시트를 활용하여 ActivityBase¹⁾에서 적용하고 있는 data flow를 구현하고 이를 소규모 스크리닝 데이터에 활용 가능한 방법으로 제시하고자 한다.



[그림 1] Screening Data work flow

1) ActivityBase for managing screening data, <https://www.idbs.com/activitybase/>

2) Genedata SCREENER for HTS, automation, and data management, <https://www.genedata.com/products/screener/applications/hts-automation-data-management>

우선 전체 스크리닝 데이터를 처리하기 위한 work flow를 그림 1에 나타내었으며, 스프레드시트 구성표를 그림 2에 제시하였다. 본 연구실은 수용체 스크리닝을 위한 HTS 시스템을 운영하고 있는데, 1차로 Primary Positive를 찾고, 확인된 화합물들에 대한 Confirmed Positive를 2차로 확인하고, 마지막으로 재확인된 유효물질들에 대한 최대 억제 농도의 절반 수치를 결정하는 IC₅₀ 실험을 3차로 진행하게 된다. 실험과정 설명의 단순화를 위하여 스크리닝 실험의 필수 사전단계인 HTS validation 과정은 생략하고, 단계별로 실험결과의 계산과 배치에 대하여 설명하고자 한다.



[그림 2] 실험과정에 따른 스프레드시트 전체 구성표

1. Primary Positive 확인 단계

Primary Positive는 최초 단일농도 및 단회로 실험한 스크리닝 결과 유효물질로 정의하는 기준(Hit Criteria)을 만족하는 물질로서 그림 1과 같이 6개의 스프레드시트(Raw data-1, Primary, Stat-1, %Inh-1, Graph1, Picking)로 구성된다. 아래 그림 3과 같이 ‘Raw data-1’ 시트는 초기 스크리닝(단일농도, single point) 실험 데이터를 입력하는 형식으로 상부에 실험 정보를 기록하고 플레이트별로 생성된 raw data를 복사 후 붙이기로 입력한다. Plate name은 다음 시트에 계속 연결되므로 이 시트에 입력하면 변경하거나 추가할 필요가 없다.

Date :	Agonist :
Cell :	Low control :
Cell # :	High control :
Data :	Incubation :
Compound :	Assay Buffer :
Vehicle :	
Plate name: Plate names, Data importing, Blank data	
A	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
B	
C	
D	
E	
F	
G	
H	

[그림 3] 1단계 Raw data-1 시트

‘Primary’ 시트는 그림 4과 같이 ‘Raw data-1’ 시트에 입력된 플레이트 실험결과로부터 각 물질의 실험결과를 계산하여(그림 4의 경우, %inhibition) 유효성을 평가할 수 있도록 구성되었다. 왼쪽의 플레이트에는 그림 3에서 입력된 데이터가 다시 표시되고, 오른쪽 플레이트에 의도된 계산식에 의한 결과가 표시된다.

이 시트에서 중요한 부분은 두 플레이트의 중간에 표시한 여러 계산 수치들인데, 이를 중 유효성 평가 기준인 Hit Criteria는 목표한 수치로 입력하고 이 기준에 해당하는 데이터들은 동일한 색으로 셀이 표시되게 된다. 같은 방법으로 추가 Hit Criteria를 설정할 수 있고 기준별로 다양한 색깔을 설정하여 실험결과의 가시성을 높일 수 있다.

Data Calculation (% inhibition): hit criteria, knocking out controls



[그림 4] 1단계 Primary 시트

또한, positive control과 negative control 데이터의 평균값과 표준편차를 계산하고 이들로부터 Z/Z' ³⁾ 값을 플레이트별로 표시할 수 있다. 소규모 화합물 라이브러리의 경우 Z factor 수치가 직접적인 도움이 되지 않을 수 있으나, 플레이트별로 계산되는 Z' factor 수치는 스크리닝 데이터의 유효성과 안정성을 평가할 수 있는 중요한 수치로 판단되며 0.5 이상의 결과값이 필수적인 조건이다. 따라서 여러 플레이트가 스크리닝 실험에 사용되었을 때 플레이트별 control 수치 및 Z' 값을 추적하여 평면적인 수치의 나열과 함께 수직적인 데이터의 분포를 확인하고, 이러한 기본적인 과정을 통하여 스크리닝 실험결과의 신뢰도를 확보해야 한다.

'Stat-1' 시트는 그림 5에 나타낸 바와 같이 'Primary' 시트에서 계산된 중요 요소들을 플레이트별로 재정리하여 수직적인 데이터의 분포를 확인하기 위한 것으로 플레이트 이름, positive control과 negative control, Z/Z' factor, signal to background ratio 들이 표시되도록 설정되었다.

Plate Statistics-Primary screening

Plates	Mean-low	Mean-high	Z'	Z	S/B
1	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!
2	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!
3	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!
4	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!
5	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!
6	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!
7	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!
8	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!
9	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!
10	Plate name	0.0	<DIV>/0!	<DIV>/0!	<DIV>/0!

[그림 5] 1단계 Stat-1 시트

Plate	Well Pos	%Inhibition @ 10uM	n%Inhibition @ 10uM	range			#	con
				0<data<=10	10<data<=20	20<data<=30		
Plate name	A03	#VALUE!	#VALUE!	0<data<=10	#####			
Plate name	A04	#VALUE!	#VALUE!	10<data<=20	#####			
Plate name	A05	#VALUE!	#VALUE!	20<data<=30	#####			
Plate name	A06	#VALUE!	#VALUE!	30<data<=40	#####			
Plate name	A07	#VALUE!	#VALUE!	40<data<=50	#####			
Plate name	A08	#VALUE!	#VALUE!	50<data<=60	#####			
Plate name	A09	#VALUE!	#VALUE!	60<data<=70	#####			
Plate name	A10	#VALUE!	#VALUE!	70<data<=80	#####			
Plate name	A11	#VALUE!	#VALUE!	80<data<=90	#####			
Plate name	A12	#VALUE!	#VALUE!	data>90	#####			
Plate name	B03	#VALUE!	#VALUE!	Data Binning Total			#####	
Plate name	B04	#VALUE!	#VALUE!	Hit Criteria =			50	

[그림 6] 1단계 %Inh-1 시트

이 시트를 통하여 1차 스크리닝 전체 데이터의 품질을 평가할 수 있고, 또한 도출된 수치들로 추가 그래프를 작성하여 분석 할 수 있다.

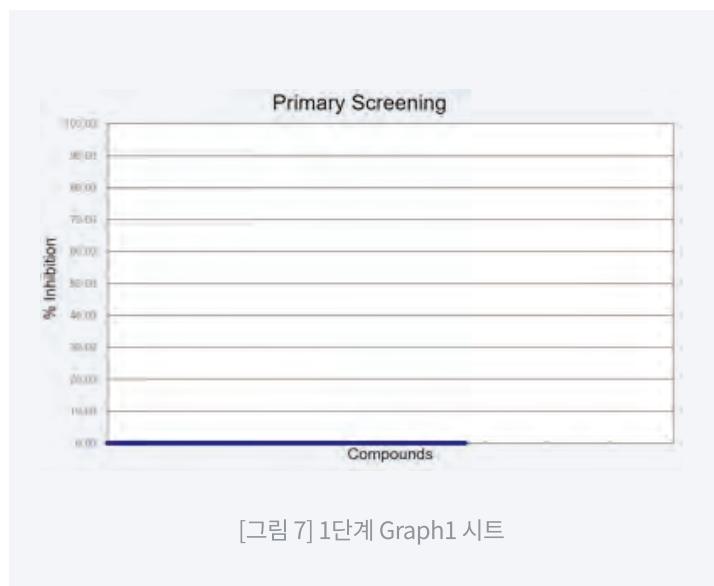
다음으로 '%Inh-1' 시트는 그림 6과 같이 플레이트 이름, 화합물의 위치, %Inhibition, n%Inhibition('0' 보다 적은 수를 '0'으로 처리)들을 나열하고 데이터 범위별 화합물의 숫자를 표시하는 루틴을 배치하였다. 이 시트는 플레이트 맵으로 처리되는 데이터를 직렬 형태로 변환하여 화합물 스크리닝 결과를 한국화합물은행에 제공하는 목적으로 편리하게 사용할 수 있다.

이 경우 한국화합물은행의 화합물 리스트를 같은 형식으로 받고 실험결과를 복사하여 붙이기 형식으로 제공할 수 있으므로, 많은 양의 데이터 이동에 발생할 수 있는 인위적인 오류들을 줄일 수 있는 의미도 있다.

3) Zhang JH, Chung TD, Oldenburg KR. A Simple Statistical Parameter for Use in Evaluation and Validation of High Throughput Screening Assays. Journal of Biomolecular Screening (1999). 4(2), 67-73.

‘Graph1’ 시트는 그림 7과 같이 ‘%Inh-1’ 시트의 %Inhibition 데이터를 그래프로 시각화한 것으로 최종 그래프는 아닐지라도 실험과정 중에 진행 상황과 유효 물질의 분포 등을 확인할 수 있도록 한다.

‘Picking’ 시트의 경우 ‘%Inh-1’ 시트의 %Inhibition 데이터 중에서 Hit Criteria로 설정한 %Inhibition 이상의 활성을 보이는 물질(Primary Positive)들이 그림 8의 첫 번째 플레이트 데이터로 표시가 되고 이들 데이터를 참고하여 그 물질의 플레이트 및 위치를 아래 M01-1/M01-2/M01-3에 표기하여 triplicate로 재확인 실험의 진행을 위해 1차로 발굴된 물질들의 준비를 위해 작성하고, 이를 참고하여 2단계 실험을 위한 플레이트를 준비한다.



Cherry Picking for Reconfirmation: move compounds to												
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
A	RP08-C-1	RP08-C-2	RP08-C-3	RP08-C-11								
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

M01-1												
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
A	RP08-C-1	RP08-C-2	RP08-C-3	RP08-C-11								
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

M01-2												
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
A	RP08-C-1	RP08-C-2	RP08-C-3	RP08-C-11								
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

[그림 8] 1단계 Picking 시트

2. Confirmed Positive 확인 단계

앞서 Primary Positive (single point 데이터가 Hit Criteria로 설정한 %Inhibition 이상의 활성을 나타내는 물질) 확인 단계에서 도출된 물질들을 triplicate 실험을 통하여 재확인하기 위하여 1단계 ‘Picking’ 시트에서 설명한 내용대로 실험물질들을 플레이트에 배치하고 재확인 실험을 진행한 후 triplicate 데이터 중 2개 이상의 데이터가 Hit Criteria로 설정한 %Inhibition 이상의 활성을 나타내는 경우 Confirmed Positive로 정의한다. 이 단계를 수행하기 위해 5개의 시트(Raw data-2, Reconfirm, Stat-2, %Inh-2, Graph2)가 할당되었는데, ‘Raw data-2’ 시트(그림 9)는 초기 스크리닝(단일농도, single point) 실험 데이터인 ‘Raw data-1’ 시트와 유사하지만, 플레이트 설정이 M01-1/M01-2/M01-3으로 triplicate 데이터를 입력하기 위한 것으로 필요에 따라 플레이트 배치를 변경할 수 있도록 했다.

M01-1 data importing												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
C												
D												
F												
G												
H												

M01-2												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
C												
D												
F												
G												
H												

M01-3												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
C												
D												
F												
G												
H												

[그림 9] 2단계 Raw data-2 시트

‘Reconfirm’ 시트(그림 10)는 1단계에서 사용된 ‘Primary’ 시트와 동일한 포맷으로 입력된 플레이트 실험결과로부터 각 물질의 실험결과를 계산하여 연결된 시트에서 유효성 및 confirmed positive를 확인하기 위하여 작성되었다.

[그림 10] 2단계 Reconfirm 시트

각 플레이트 이름은 1단계 ‘Picking’ 시트부터 ‘Raw data-2’ 시트로 연결되어 작동된다. ‘Stat-2’ 시트는 그림 11에 나타낸 바와 같이 ‘Reconfirm’ 시트에서 계산된 중요 요소들을 플레이트별로 재정리하여 수직적인 데이터의 분포를 확인하기 위한 것으로 ‘Stat-1’ 시트의 구성과 동일하게 플레이트 이름, positive control과 negative control, Z/Z' factor, signal to background ratio들이 표시되도록 설정되었다.

Plate Statistics-Reconfirmation						
	Plates	Mean-low	Mean-high	Z	Z	S/B
1	M01-1	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
2	M01-2	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
3	M01-3	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
4	M02-1	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
5	M02-2	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
6	M02-3	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
7	M03-1	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
8	M03-2	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
9	M03-3	0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Average		0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
SD		0.0	0.0	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!

[그림 11] 2단계 Stat-2 시트

'%Inh-1' 시트는 그림 12와 같이 triplicate 실험을 진행한 플레이트 이름, 1단계 'Picking' 시트에 배치한 물질의 최초 플레이트 이름과 위치, triplicate 실험의 결과인 %Inhibition 수치들을 'Reconfirm' 시트로부터 연결하여 배치하고, 이를 triplicate 실험결과의 평균값, triplicate 실험결과의 표준편차들을 계산하였다. 추가로 Hit Criteria를 별도로 설정하여 이 값에 따른 각 계산 셀의 배경색이 달라질 수 있도록 하여 2단계 실험의 목표인 Confirmed Positive를 재확인할 수 있도록 했다.

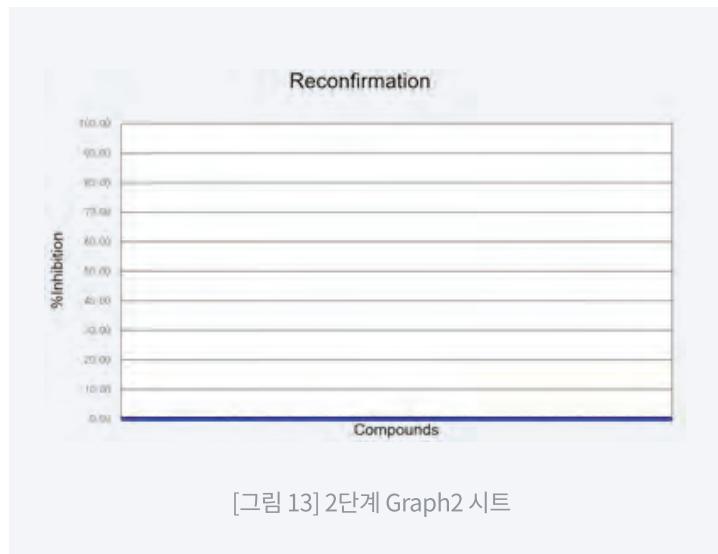
[그림 12] 2단계 %lnh-2 시트

2단계의 마지막 시트인 ‘Graph2’ 시트는 그림 13과 같이 2단계 ‘Reconfirm’ 시트의 triplicate %Inhibition 데이터를 그래프로 시각화한 것으로, 3개의 데이터 포인트가 얼마나 변동성이 나타났는지 시각적으로 확인할 수 있도록 했다.

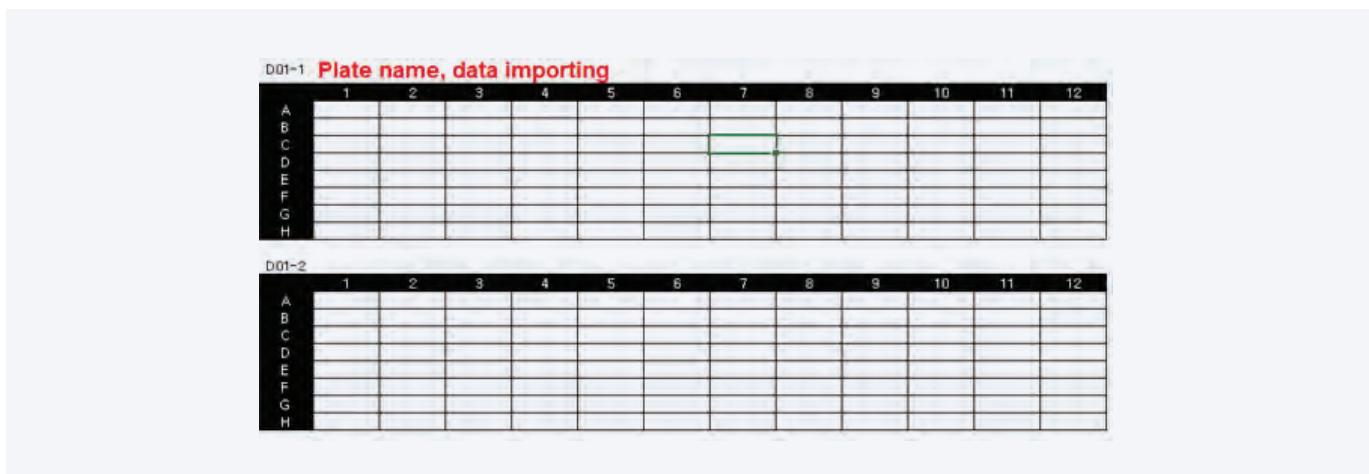
3. IC₅₀ 확인 단계

마지막으로 IC₅₀ 확인 단계는, 1차로 Primary Positive 를 찾고, 이를 Primary Positive 물질들에 대한 재확인을 위하여 2차로 Confirmed Positive를 확인한 후 도출된 물질들에 대하여 최대 억제 농도의 절반 수치를 결정하는 IC₅₀ 실험을 진행하는 단계로 해당 물질들의 숫자가 많지 않은 관계로 플레이트 이름 등 많은 요소가 실험의 규모와 물질의 개수에 따라 변경할 수 있도록 했다.

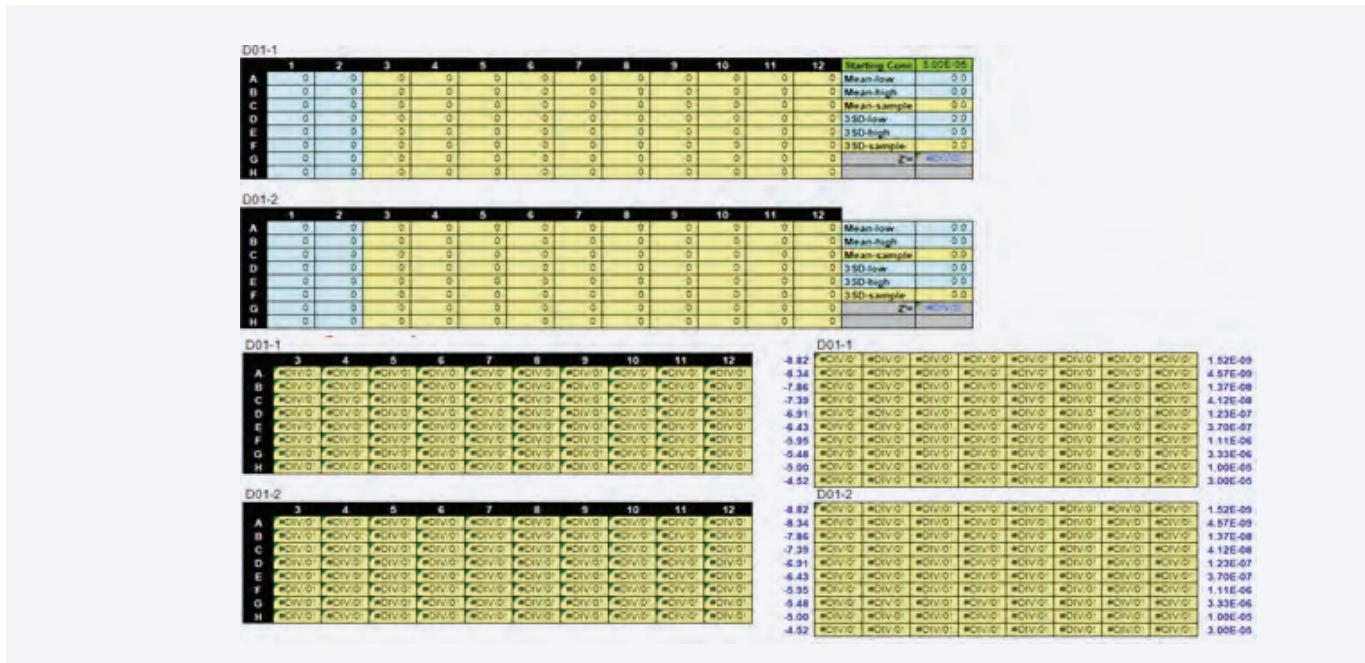
‘Raw data-3’ 시트(그림 14)는 1단계와 2단계에서 사용된 ‘Raw data-1’/‘Raw data-2’ 시트들과 유사한 형태로 플레이트 이름과 실험결과 데이터를 입력하기 위한 시트로 활용할 수 있다.



마지막 시트인 ‘IC₅₀’ 시트는 그림 15와 같이 ‘Raw data-3’ 시트에 입력된 플레이트 실험결과로부터 유효성 평가 기준 및 control 데이터의 평균값 등 1단계 ‘Primary’ 시트와 2단계 ‘Reconfirm’ 시트에서 표시했던 플레이트별 중요수치들과 함께 각 물질의 농도의존성 실험결과를 계산하여 IC₅₀ 수치를 계산할 수 있도록 구성했다. 그림 15의 아래쪽 두 개의 플레이트 데이터는 계산된 %Inhibition 수치를 나타내고 오른쪽으로 연결된 양식에는 왼쪽 플레이트 데이터에 대한 위치 전환된 수치가 표시된다. 이를 이용하면 A부터 H까지 8가지 농도의 반복실험 데이터를 표시하거나, 03부터 12 위치까지 10가지 농도의 반복실험 데이터를 표시할 수 있다. 이들 데이터를 복사하여 PRISM⁴⁾ 과 같은 그래픽 소프트웨어를 사용하여 non-linear regression 방법을 적용한 농도의존성 그래프를 얻을 수 있고 이로부터 IC₅₀ 수치를 계산할 수 있다.



4) GraphPad Prism, <https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>

[그림 15] 3단계 IC₅₀ 시트

4. 결론

스크리닝 실험결과의 분석과정은 단순히 계산과정만 포함하는 것이 아니라 전체 실험과정에 대한 기준을 제시하는 면에서 매우 중요한 주제인데 이에 대한 적극적인 이해와 활용이 필수요소라고 판단된다. 지금까지 설명한 스크리닝 데이터의 활용과 분석 방법은 screening window 수치의 변화로 유효성을 판단하는 다양한 실험에 활용될 수 있는 것으로 본인이 수행하고 있는 G-protein coupled receptor (GPCR) 타겟을 포함하여 Kinase assay 등 대부분의 HTS/HCS (high content screening) 실험에 적용할 수 있다.

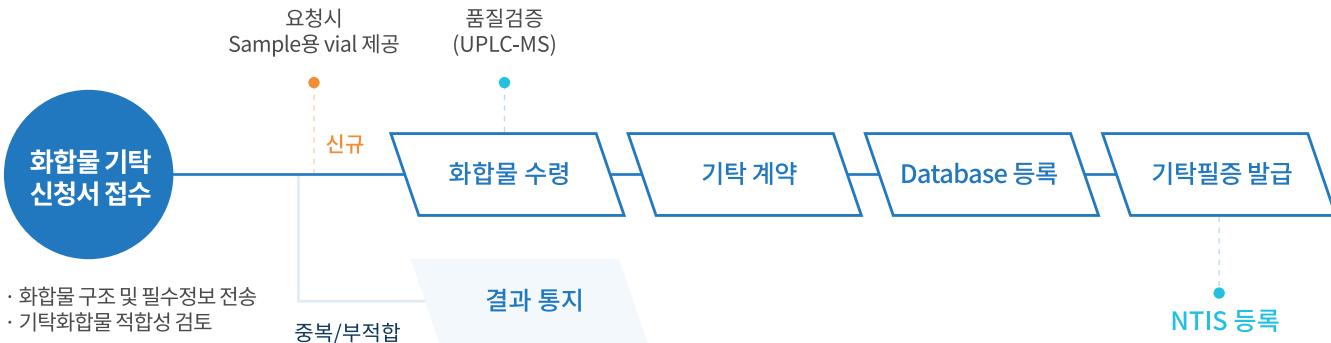
지난 십여 년에 걸쳐 새로운 기술이 개발되면서 점차 증가하고 있는 중요 질환 관련 타겟에 대한 대규모 화합물 라이브러리의 실험에 대표적인 사무용 소프트웨어 중의 하나인 Microsoft Excel 스프레드시트의 활용을 통하여 유효물질 발굴의 신뢰도를 높일 수 있기를 희망한다. 실험결과의 분석과정에 다소 어려운 점은 존재하지만, 다양한 실험과정에 따라 계산 루틴의 변경이 자유롭고 이에 따른 유연성은 매우 큰 장점으로 판단된다. 또한, 확장성을 고려한다면 Microsoft Excel 프로그램에서 제공하는 기본 함수를 이용할 수도 있지만, 매크로 및 프로그래밍을 통하여 각 스프레드시트의 계산과정을 자동으로 설정할 수 있을 것이다.

마지막으로 의약 스크리닝 능력의 향상이 선도 화합물의 발견 가능성을 보장할 수 없다는 현재까지의 연구결과를 고려하면 스크리닝 기술 분야의 발전과 함께 스크리닝 대상 화합물들의 연구개발 및 라이브러리 구축기술들이 스크리닝 데이터베이스 시스템과 동적인 체계로 함께 발전되어야 한다는 것⁵⁾이 중요한 부분으로 인식되어야 할 것이다. 이러한 이유로 현재 한국화합물 은행에서 진행하고 있는 화합물 관리와 스크리닝 실험결과의 융합 등에 대한 시도들은 매우 긍정적으로 평가되며 향후 더 활발한 논의가 진행될 수 있기를 기대한다.



화합물 기탁 절차

문의 E-mail. chembank@krikt.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. www.chembank.org 통합DB플랫폼. korea.chembank.org



기탁화합물 범위 및 기준

I 범위 유기합성 화합물 및 단일성분 천연물
(기탁화합물의 활성여부와 상관 없으며 최종 화합물 뿐만 아니라 합성 중간체도 기탁 가능)

I 품질기준 화합물 양 > 10 mg (권장), 순도 > 80% (한국화합물은행에서 UPLC-MS로 검증), 구조를 확인할 수 있는 $^1\text{H-NMR}$ 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





보유 화합물 품질관리

- | 제공화합물의 품질관리가 활용자들의 실험결과에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 한국화합물은행에서는 보유 화합물의 품질을 최상으로 유지하기 위하여 노력하고 있다.
- | 장기 보관에 따른 화합물의 품질 저하를 최소화하기 위하여 원시료 화합물은 -5 °C 저온창고에 보관하며, 반출 요청에 신속하게 대응하기 위하여 일부 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 $^1\text{H-NMR}$ 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 20,000 종)를 선별하여 UPLC-MS로 품질 검증을 하고 있으며 순도가 80% 이하인 화합물은 폐기하고, 마스터 튜브를 새로 제작하여 제공하고 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 활용자와 기탁자에게 제공하고 있다.



Cold room (-5 °C)



Auto-storage (-20 °C)
(Brooks SS-II)



Barcoded tubes



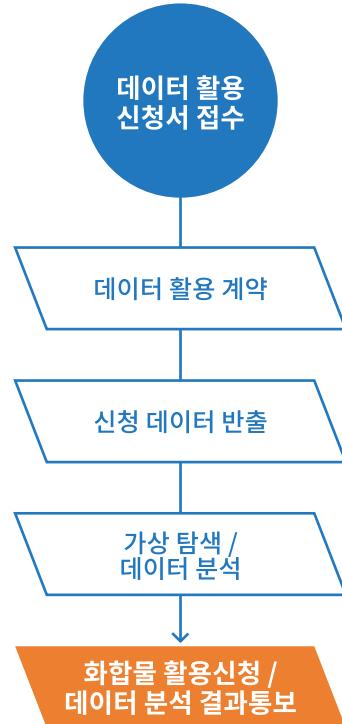
UPLC-MS
Waters Acquity UPLC-SQD2

- | 한국화합물은행은 보유 화합물의 품질을 최상으로 유지하기 위하여 노력하고 있습니다.



데이터 활용 절차

문의 E-mail. chembank@kRICT.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. www.chembank.org 통합DB플랫폼. korea.chembank.org



정보제공 데이터 종류

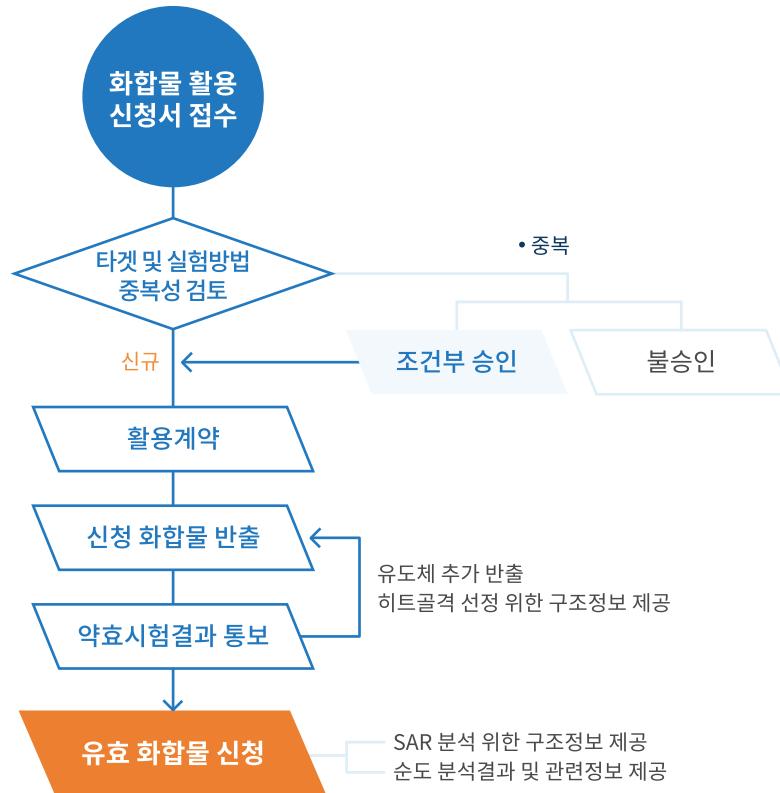
분류	소분류
화합물 구조 정보	구매화합물 라이브러리
	Focused 라이브러리
	반출 가능한 라이브러리
	PharmaCore Collection
약효시험결과 정보	공개 가능한 정보

- 데이터 정보는 USB로 제공됩니다.
- 데이터 활용 계약의 종료 시, 반드시 데이터의 폐기 및 해당 USB를 반납하셔야 합니다.



화합물 활용 절차

문의 E-mail. chembank@kRICT.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. www.chembank.org 통합DB플랫폼. korea.chembank.org



화합물 사용료 규정

- 화합물을 무상으로 제공합니다.
- 화합물 제공에 수반되는 실비용(plate, 분주기 tip, 튜브 cap, 택배 비용 등)은 사용자 부담합니다.
- 중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원은 실비의 50%만 활용자가 부담합니다.

화합물 반출실비 부과

I 한국화합물은행 단계적 화합물 반출 실비 부과

- 2021년 1월1일부터 실비의 75% 활용자 부담
- 2022년 1월1일부터 실비의 100% 활용자 부담

2021

2022

75%

100%

I 2021년 기준

* 부가세 별도

Plate 종류	Plate 개수	단가	대기업 / 중견기업	중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원
96-well (80종 / 1Plate)	1	23,300원	17,400원	8,700원
384-well (320종 / 1Plate)	1	89,300원	66,900원	33,450원

· 대표화합물(6,868종) 중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원 기준 : 96-well (748,200원) / 384-well (735,900원)



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

규정목적

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

규정내용

I 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)을 하였을 경우에는 기여정도에 따라 기탁자를 논문 공저자 및 특허 공동발명인(공동출원인)으로 "포함"을 장려합니다.
3. 기탁자의 추가적인 기여가 없으며 기탁자가 "물질특허"가 있는 경우, 활용결과에 대한 "용도특허"는 사용자(발견자)가 취득할 수 있으며, "물질특허"를 소지한 기탁자와 사전 협의를 권장합니다.
4. 기탁자의 추가적인 기여가 없으며 기탁자가 "물질특허"가 없는 경우, 사용자(발견자)가 "물질특허"를 취득할 수 있으나, 기탁자에게 사전 공지와 협의가 필요할 것입니다.

* 활용기관은 한국화합물은행의 라이브러리를 활용한 연구결과를 논문, 특허 등에 발표 또는 공개할 경우 "한국화합물은행 제공 화합물을 사용하여 연구가 진행되었다."는 사사 또는 문구를 기재하여야 합니다.

| 한국화합물은행 활용결과의 권리 규정은

과학계에서 등용되는 연구결과 기여도에 대한 "연구윤리 기본원칙"을 따르고 있습니다.



후속연구를 위한 화합물 추가합성 및 구매 진행 안내

1. 한국화합물은행은 소량의 화합물(10 mg)만 기탁 받아서 보유하고 있으며, 최대한 많은 연구자들의 활용을 위해 1차 스크리닝 및 hit 화합물의 확인 실험에 필요한 최소량의 화합물량만 제공하고 있습니다. 진전단계(in vivo 실험 및 약물성/독성 시험 등)의 실험에 필요한 충분한 양의 화합물은 서비스하고 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. 한국화합물은행(KCB) 활용 화합물 중에서 상용 화합물의 구매를 원하시는 경우, KCB에서 구매한 vendor 정보를 제공해 드립니다. 개정된 화관법, 화평법 규정이 강화되고 있으므로, **화학물질의 해외 구매 시 신고 및 등록 의무를 사전에 반드시 확인 바랍니다** (화학물질정보처리시스템, <https://kreachportal.me.go.kr>).

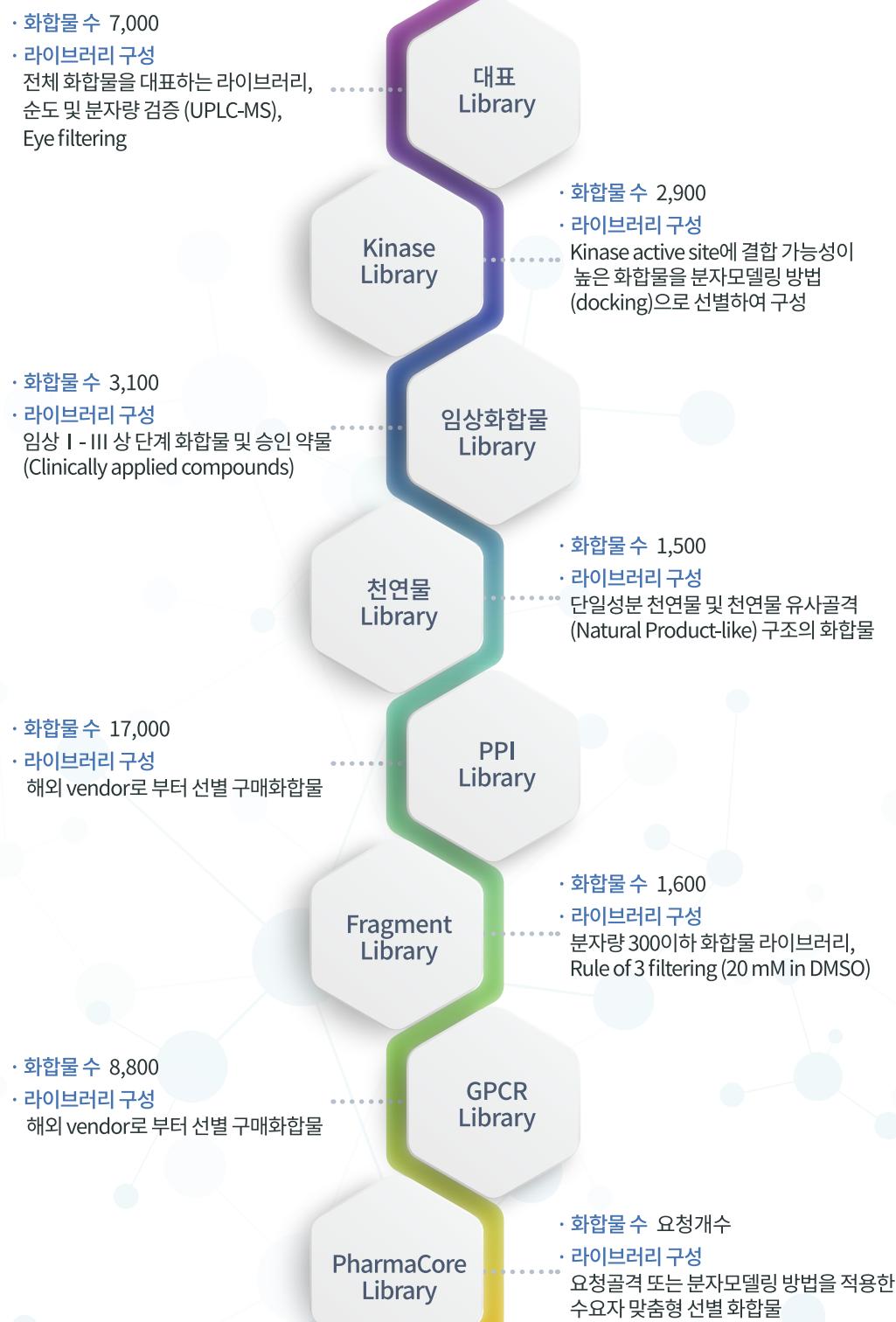


한국화합물은행 제공 라이브러리 종류

전체 Library

화합물 수: 67만종

기본 제공량:
5 μL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)



공동 활용을 통한 화합물 및 활용데이터 가치 재창출

**We take care of
your compounds and
Create new value!**



화합물 기탁 · 활용 · 데이터 문의

- 홈페이지 : www.chembank.org / 통합DB플랫폼 : korea.chembank.org
- 주소 : 대전광역시 유성구 가정로 141 한국화학연구원 한국화합물은행 E2연구동 (우.34114)
- 전화(대표) : 042-860-7190 / 팩스 : 042-860-7096 / E-mail : chembank@kRICT.re.kr

담당업무	이름	전화	E-mail
사업책임자	이선경	(042)860-7148	leesk@kRICT.re.kr
의약화학	이현규	(042)860-7016	leehk@kRICT.re.kr
화학정보학 / 분자모델링	이윤호	(042)860-7453	yunolee1@kRICT.re.kr
화합물은행DB	강영묵	(042)860-7015	ymkang@kRICT.re.kr
화학정보학 / 분자모델링	조남철	(042)860-7193	nccho@kRICT.re.kr
대외협력 / 정보관리	황순희	(042)860-7190	shhwang@kRICT.re.kr
화합물관리	김선우	(042)860-7171	swkim@kRICT.re.kr
화합물관리	김선호	(042)860-7090	shkim@kRICT.re.kr
데이터베이스 / 화합물정보 관리	이유리	(042)860-7092	yurilee@kRICT.re.kr
LC/MS 분석	이수연	(042)860-7747	suyoun@kRICT.re.kr
LC/MS 분석	박희정	(042)860-7070	huijeong@kRICT.re.kr

Vol.2 한국화합물은행
KCB newsletter 뉴스레터
2021년 제2호

한국화합물은행은 국가연구개발사업의 화합물
연구성과 관리·유통 전담 기관으로 지정되어 있습니다.
[과학기술정보통신부 고시 제2020-107호]

