

Korea Chemical Bank

NewsLetter

• 제 2014-1호 • 발행일 / 2014년 12월 8일 • 발행인 / 이규호
• 편집인 / 이현규 • 발행처 / 한국화학물은행



Contents

- 제언-박희동/LG생명과학 02
- 한국화학물은행 운영 · 정책개선 03
- 한국화학물은행 소식 06
- 약효시험소개-김미현/한국화학연구원 14
- 약효시험소개-신주호/성균관대학교 19
- 특수은행소개-김병현/포항공과대학교 21
- 신규도입장비소개-화학물자동화관리시스템 23

신약 오픈이노베이션과 화합물은행

박 희 동 LG생명과학

2000년대 이후 합성의약의 신약개발은 과거처럼 한 회사가 자신들이 구축한 역량으로 타겟을 발굴하고, 검증한 후 합성을 통한 신약개발 후보 물질을 찾고 임상 개발까지 하던 전통적인 패러다임이 무너지고 있다. 신약 개발이 가지는 근원적인 이슈인 낮은 성공률은 많은 다국적 제약기업들의 인수 합병을 유발하였고, 현재 진행형의 형태로 일어나고 있다. 이러한 낮은 연구 생산성을 극복하고자, 다국적제약기업들은 자신들이 경쟁력을 가지는 부문은 자체 내에 유지하고, 신약개발의 전 과정 속의 부족한 부분은 과감하게 외부에서 인적·물적 자원을 조달하는 오픈 이노베이션(개방형 기술혁신)을 추구하고 있으며, 이러한 연구 환경의 변화는 상대적으로 전체 신약개발의 투자가 글로벌 후기 임상 개발비를 투자할 여력이 없는 국내 제약 기업들에게는 또 다른 기회를 주고 있다고 생각하며, 이를 통한 연구 집중만이 국내 신약 개발을 추구하는 제약사가 생존할 수 있는 방안이라 생각한다.

현재 LG생명과학은 오픈 이노베이션을 한국형 신약 개발의 새로운 돌파구로 판단하고 이를 과감히 추진하고 있다. 신약 개발은 다양한 전공의 전문가들이 모여 각자 맡은 부분의 전문성을 최대로 발휘하였을 때 그 성공의 확률이 높아진다고 판단되고, 이를 실행하는 방안으로는 국내에서 신약개발을 진행하고 있는 산·학·연 기관들과 함께 LG생명과학 홀로는 할 수 없었던 분야의 연구까지 오픈 이노베이션을 통해 운영하고 있다. 예를 들면, 국내외를 막론하고 거의 모든 회사들이 혁신적인 신약 후보물질 발굴의 어려움을 겪고 있고, LG생명과학 내부 역량을 총동원해도 1년에 신약 유효물질 2개를 찾아내기가 힘들다는 냉정한 분석 하에, 다양한 연구 과제를 오픈 이노베이션을 통해 동시에 진행하여, 개발 후보 발굴의 확률을 높여 경쟁한다면 치열한 업계 환경 속에서 그 가능성을 높일 수 있을 것이라 판단하고 실행하고 있다. 또한, 오픈 이노베이션은 제약사와 원천 기술을 갖고 있는 대학이나 출연연구기관 모두가 공생할 수 있는 협업이자 상생 모델이 될 수 있다.

합성 신약연구에 있어서, 산학연 연구자들의 전문성 및 창의성을 바탕으로 타겟을 발굴하고 검증하는 프로세스는 신약 연구의 출발점이다. 사실 신약 개발 후보 물질 도출은 hit 발굴 단계에서 그 성공 확률이 결정된다고 말할 수 있을 만큼, hit 물질이 가지는 scaffold의 차별화 포인트 제공이 신약개발의 성공에 지대한 영향을 미친다. 그러나, 현실적인 문제에서는 국내 신약개발 연구비의 한계로 인해 사실 개별 연구소 또는 회사들이 다양성을 확보한 화합물 라이브러리 구축 같은 기초 연구 인프라에 비용을 투자할 상황도 안되고, 또한 기 확보된 전체 라이브러리를 검색할 수 있는 HTS구축도 불가능한 상황은 명확한 사실이다. 이런 상황에서 국가적 과제로 출범한 한국화합물은행은 이미 한국에서 합성된 화합물의 활성을 각 분자 타겟(계통)별 정보에 대한 chem informatics 구축 및 활용을 통해 이미 검증 받은 전문성은 그 존재만으로도 가치를 인정받아야 하며, 이런 인프라가 있음으로 인해 국내에서 합성 신약 연구가 단절되지 않고 지속할 수 있는 토대를 마련해 주고 있다. LG생명과학은 한국화학연구원과 한국화합물은행의 활용을 포함한 신약연구 전반에 걸친 공동연구에 대한 상호양해각서를 체결하고 함께 신약 연구를 진행하고 있다.

끝으로, 한국화합물은행의 역량 확대를 통한 신약 연구를 가속화 할 수 있을 방안에 대해 지극히 개인적인 의견을 개진하면서 짧은 글을 마치고자 한다. 현재 진행하고 있는 한국화합물은행의 역할을 넘어서는 차별화된 방법에 대해 활동의 영역을 확장해 나갔으면 한다. 기탁되어 있는 화합물의 숫자 중심의 경쟁력 확보 보다는 한발 더 나아가 미확보된 scaffold 분석을 통해 다양성 확대 차원에서 차별화된 IP 확보가 가능한 수준의 미확보된 새로운 scaffold를 한국화합물은행이 먼저 디자인하여, 합성의약자들에게 국책과제의 지원 사업이나 자체 위탁 연구 과제 등의 다양한 형태로 목적 지향적인 신규 라이브러리 구축 사업을 진행한다면, 다국적 제약 기업들과의 경쟁에서 우위를 확보할 수 있지 않을까 기대해 본다.

〈한국화합물은행 운영 · 정책 개선〉

한국화합물은행은 국내 신약개발 및 BT 연구를 지원하는 인프라 역할을 강화하고자 다양성, 약물성이 높은 고수준 신약소재 라이브러리 대량 확보, 보유화합물 가치제고, 화합물 관련 다양한 정보제공, 활용편의성 향상 등 연구자의 연구효율성 제고와 활용편의를 극대화 할 수 있도록 아래와 같이 운영 및 정책을 대폭 개선하였습니다.

1 한국화합물은행 운영 개선내용

■ 한국화합물은행 운영개선 주요내용 (2013년~)

- 약물성, 다양성을 겸비한 신약소재 화합물 수집확대 및 수집방법 다양화
- 화합물 활용편의성 제고 (신청 및 반출과정 간소화, 반출소요시간 단축)
- 화합물정보 공개수준 확대 및 정보제공 강화
- 분자설계를 활용한 화합물선별제공 및 SAR분석 지원강화
- HTS 및 Hit 화합물 약물성평가 연계지원강화(유료)

1. 2014년 대표화합물 라이브러리 신규구성

- 매년 대량의 화합물이 확보됨에 따라 이를 반영하여 대표화합물 라이브러리를 새로 구성함 (2014.08 신규구성)
- 현재 보유중인 화합물 26만종의 다양성을 최대 반영하여 전체 화합물의 약 3%로 구성 (총 8,364종, 105 plates)
- 화합물 확보방법 (구매 또는 기탁)에 따라 plate 분리구성 사용자 선택성 제공

- ① 구매 대표화합물 (3,920종, 49 plates)
- ② 화연기탁 및 위탁합성 대표화합물 (3,600종, 45 plates)
- ③ 외부기탁 대표화합물 (844종, 11 plates)

2. 화합물 신청절차 및 반출과정 간소화, 반출시간 단축

(1) 필요서류 전자문서화, e-mail 제출가능

- 화합물 활용편의성 제고를 위하여 신청서류를 전자문서화 하고 e-mail로 제출할 수 있도록 하였습니다.

- 반출과정 : ① 신청서접수 → ②중복성검토 → ③약효시험계약서 작성
→ ④화합물선별 및 발송 (택배발송 또는 방문수령)

(2) 화합물 선별 자동화장비 도입

2014년부터 화합물선별 자동화장비가 도입되어 지금까지 제한적이었던 화합물반출 개수 및 시간이 획기적으로 개선되었습니다. (시간당 최대 1,200종 cherry-picking 가능)

3. 화합물구조 공개수준 확대

- SAR 분석 편의를 위하여 Active 단계에서부터 화합물 구조정보를 제공합니다.
- 한국화합물은행이 보유하고 있는 구매화합물의 구조는 한국화합물은행 홈페이지에 공개되어 있으며 누구나 구조 검색을 할 수 있습니다. (홈페이지/고객광장/구매화합물검색)

4. 화합물관련 정보제공 강화

- Hit 화합물에 대한 LC-MS 분석정보 제공
- Hit 화합물의 타작용점에서의 활성여부 제공
- Hit 화합물 약물성 예측정보 제공 (StarDrop™) : CYP450(3A4, 2D6, 2C9), hERG, BBB 투과도 등 17종의 예측자료 제공
- 화합물 구조-활성 통합정보시스템 구축 및 공개정보 DB (PubChem, ChEMBL, ZINC 등)을 연계한 활성 및 물성정보 제공(예정)

5. 분자설계를 활용한 화합물선별 및 SAR 지원강화

- 분자모델링 기법을 활용하여 특정타겟에 대한 화합물 선별을 지원하고 있습니다. (분자설계전문가 참여)
- 분자모델링 기법을 활용하여 SAR(구조-활성 상관관계 정보) 분석지원, 추가 유도체 제안 등 분석정보를 제공합니다.

6. HTS 수행 및 Hit 화합물 약물성검증 연계지원강화(유료)

- HTS : 한국화학연구원 의약바이오 연구본부 약리활성연구팀 연계
 - HTS, HCS (우선 협의 필요)
 - Biochemical & cell-based assay
- 약물성 평가 : 한국화학연구원 의약바이오 연구본부 신약플랫폼 연구그룹 연계
 - *in vitro* & *in vivo* 약물성 및 약동력학 실험결과 제공
 - 홈페이지 : <http://ddpt.kriect.re.kr>

2 한국화학물은행 규정 정비 내용

■ 화합물사용료 규정

- 화합물 사용에 따른 실비(플레이트 등 재료비 및 보관/관리 비용)을 징수하는 것을 원칙으로 함
- 단, 한국화학물은행 운영에 필요한 경비를 정부로부터 지원받는 동안은 화합물사용료 징수를 유예함

■ ‘개발 Hit’ 선정 및 비용정산 규정

- ‘초기 Hit’의 검증연구결과 개발가치가 있다고 판단된 경우 ‘개발 Hit’를 선정하고 이에 따른 비용정산 또는 지분배분계약 후 개발연구진행

- ① 비용정산 : 화합물 사용에 따른 제반비용을 한국화학물은행에 지불하고 활용자 단독 IP 보유 및 개발진행
- ② 지분배분계약 : 화합물 사용에 따른 제반비용 지불없이 활용자와 한국화학물은행이 공동연구협약을 맺고 후속개발연구를 진행. 개발의 결과로 수익이 발생하는 경우 기여도에 따른 수익배분

■ ‘개발 Hit’ 미선정 및 연구종료 규정

- ‘초기 Hit’의 검증연구결과 개발가치가 없다고 판단된 경우 ‘연구종료약정서’를 체결하고 연구를 종료
- 연구종료 후 연구결과의 귀속

- ① 화합물 사용비용을 화합물은행에 지불하는 경우 : ‘연구결과’는 연구자에게 100% 귀속 (한국화학물은행은 ‘연구결과’를 활용하거나 공개하지 않음)
- ② 화합물 사용비용을 면제받는 경우 : ‘연구결과’를 연구자와 한국화학물은행이 공유함 (한국화학물은행과 연구자 모두 ‘연구결과’의 활용권한 가짐)

- 한국화학물은행은 비영리 기관으로 화합물 활용에 의한 수익을 추구하지 않으며, 연구결과가 신속하게 개발되지 않는 경우에는 연구결과의 사장을 방지하기 위하여 ‘연구결과’를 일반에 공개하는 것을 원칙으로 함
- ‘화합물 약효시험 계약서’ 제6조4항에 따라 한국화학물은행에서 제공한 화합물을 활용한 연구결과를 논문, 학술발표, 출판물 등에 공개할 경우 화합물의 출처로서 한국화학물은행을 명시하여야 함

자문위원회 개최

◆ 일시 및 장소

- 2014년 3월 28일, 한국화학연구원 중회의실

◆ 개최 목적

- 2013년 사업결과 및 2014년 사업계획 보고, 향후 한국화합물은행의 발전 방안 자문

◆ 주요 내용

- 한국화합물은행 현황 소개
- 한국화합물은행 2013년 사업결과보고, 2014년 사업계획 보고
- 한국화합물은행 현안논의 및 발전방안 자문
 - 다양성 화합물 확보방안, 화합물은행 운영개선 방안

◆ 한국화합물은행 자문위원 명단 (11명)

구 분	이 름	소 속	비 고
산	박희동	LG 생명과학 신약연구소	소장
	최순규	녹십자	이사
	김윤택	종근당	이사
학	유성은	충남대 신약개발전문대학원	원장
	고훈영	대한화학회 의약화학분과, 인하대	분과회장
	박승범	서울대학교 화학부	교수
	이영식	한양대학교	교수
연	노재성	경기바이오센터	센터장
	권병목	생명공학연구원	센터장
	이진화	한국파스퇴르연구소	이사
관	손석준	미래부 연구성과확산과	과장

화합물 확보 현황

■ 화합물 확보 방법 다양화

(1) 연구성과물 기탁 (법정 의무기탁)

「국가연구개발사업의 관리 등에 관한 규정」 제25조13항에 의하여 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 화합물은 '화합물 연구성과물 관리·유통 전담기관'인 한국화학연구원(한국화합물은행)에 의무적으로 기탁하도록 되어 있다. 의무기탁 규정에도 불구하고 실제 화합물기탁은 저조한 편이며, 연구성과물 기탁효율을 높이기 위하여 미래부에서는 2015년부터 화합물기탁실적을 개별과제평가에 반영하는 방안을 추진 중이다.

- 2014년 성과물기탁 화합물 개수 : 4,200여종

(2) 국내전문가 공모 위탁합성

보유화합물의 다양성을 확대하기 위하여 국내 합성전문가를 대상으로 공모를 통하여 위탁합성과제를 선정하여 합성을 의뢰하여 확보하고 있다. 전문가 위탁합성은 2013년 19개 공모선정 과제를 통하여 2천여개의 화합물을 확보하였으며 2014년에도 15개 선정과제를 통하여 2천여개의 화합물을 확보할 예정이다. 2015년 이후에도 계속 위탁합성 공모를 진행할 예정이며 약물성과 다양성을 고려한 유기합성 또는 조합합성화합물의 확보와 특히 특정타겟에 대한 focused library의 위탁합성을 우선적으로 고려하고 있다. 단일성분 천연물 또는 천연물 유사체의 위탁합성도 환영합니다.

- 2014년 위탁합성 화합물 개수 : 1,600여종

(3) 특수골격 화합물 외국구매 및 CRO 합성

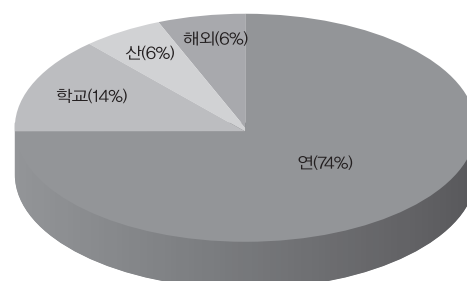
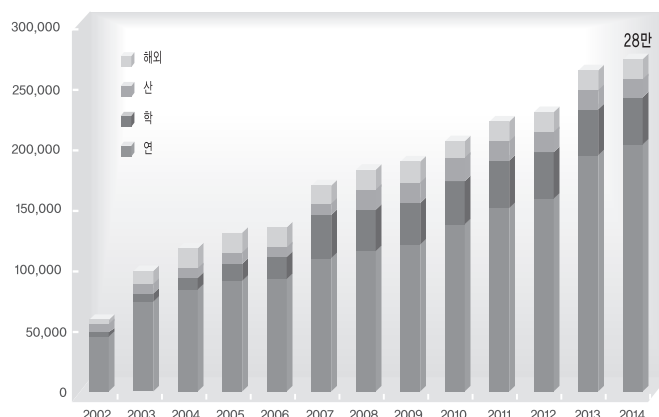
단순 기탁만으로 충족하기 힘든 화합물다양성을 신속하게 확보하기 위하여 의약 및 분자설계 전문가의 화학정보학, 분자모델링 기술을 활용하여 약물성 및 다양성 극대화를 고려한 특수골격화합물을 외국 vendor로부터 선별하여 구매확보하고 있으며 2015년부터는 화합물의 특이성을 확보하기 위하여 외국 CRO를 통한 위탁합성도 계획하고 있다.

- 2014년 신규 구매 화합물 개수 : 70,000여종

한국화합물은행은 2014년 10월 현재 28만여종의 화합물을 보유하고 있으며 다양성, 약물성, 특이성을 가진 고수준 신약소재 화합물 라이브러리를 계속 확충해 나갈 예정이다.

◆ 연도별 화합물 기탁 누적현황(2002~2014)

2014년 10월 현재 : 총 28만여종 보유



화합물 활용 현황

- 매년 20만~40만종의 화합물이 국내 산·학·연에 제공되어 평균 40건 이상의 신규작용점에 대한 약효시험에 활용되고 있으며 현재까지 570건 이상의 다양한 작용점에 대한 약효검색에 활용되었다. Hit 화합물에 대한 구조제공시에 LC-MS 분석에 의한 순도 및 분자량 검증자료를 기본적으로 제공하고 있으며 Hit 화합물 관련정보 제공(유도체정보, 약물성 예측정보, off-target 정보)도 함께 제공하고 있다.
- 또한 한국화합물은행은 2014년 화합물관리 자동화 장비(미국 Brooks 사, SampleStore-II)을 도입하여 그동안 제한적이었던 유도체 화합물 반출 속도를 획기적으로 개선하여 (시간당 1,200종 auto cherry-picking 가능) 약효시험기관에 신속하게 화합물을 제공할 수 있게 되었다.

◆ 화합물 반출 현황(2012~2014. 10)

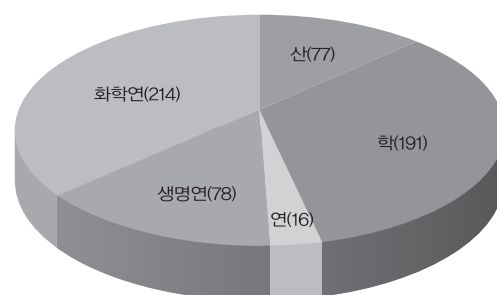
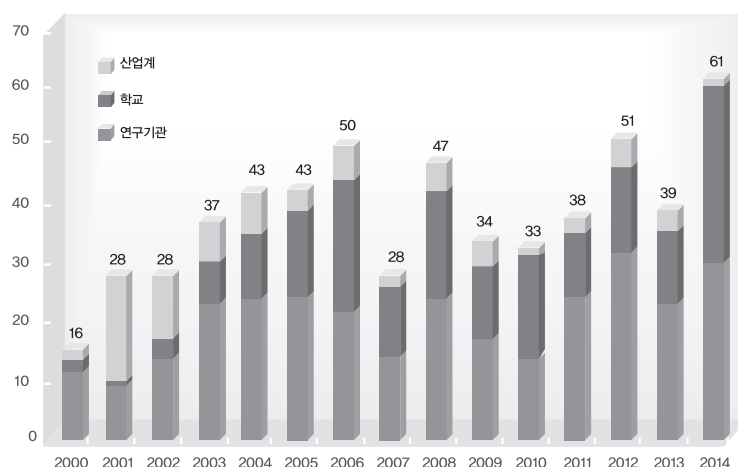
년도	일반반출	Active 확인용	Active 유도체	Hit 확인용	Hit 유도체	총계	Hit 선정	Hit선정 비율
2012	325,010	1,992	3,740	94	1,748	332,584	352	0.106%
2013	191,935	3,039	2,987	264	3,023	201,248	412	0.205%
2014	366,481	2,367	3,334	67	1,088	373,337	-	-

- 253회에 걸쳐 총 38만여종 화합물 반출활용 : 평균 1,200개/day 반출
- 유도체검색(의약화학) 지원 : 85회 (평균 2건/week 지원)
- Active 화합물 2천여종 LC-MS 분석지원(분자량 및 순도 검증)
- 고부가가치 전문활용지원의 경우 Hit 도출비율 증가(0.2% → 10%)

◆ 연도별 신규 약효시험 활용 현황(2014년 10월 현재)

2014년 신규활성검색 타겟 수 61건(누적 575건)

2014년 반출화합물 총수: 38만여종



◆ 한국화합물은행 제공 Library 종류

2014년 11월 현재 한국화합물은행에서 제공하고 있는 라이브러리 현황입니다.

Library 종류	화합물 수	농도, 제공량	라이브러리 구성
전체 Library	280,000	5mM, 5uL	전체화합물 Library
대표 Library	8,400	5mM, 5uL	전체화합물을 대표하는 라이브러리, 순도 및 분자량 검증(LC-MS), 기탁/구매분리 구성(2014. 8 신규구성)
임상화합물 Library	2,400	5mM, 5uL	임상 I - III 상단계화합물 및 승인약물(Clinically Active Compounds)
Kinase Library	3,200	5mM, 5uL	분자모델링방법(docking)을 적용하여 kinase타겟의 active site에 결합할가능성이 높은 화합물
Fragment Library	1,000	20mM, 5uL	분자량 300이하 화합물 라이브러리, 순도 및 분자량 검증(LC-MS)
천연물 Library	1,280	5mM, 5uL	단일성분 천연물 및 천연물유사골격(natural product-like) 구조의 화합물
천연추출물 Library	36,000	5ug/mL	국내식물 및 해양추출물, 국내외 토양 및 해양미생물, 방선균추출물, 아프리카자생식물 추출물
PharmaCore Collection	요청개수	5mM, 5uL	요청골격으로 선별 구성한 화합물

* GPCR, PPI library : 2015년 제공 예정

◆ 한국화합물은행 방문인사

- 2014년 01월 15일 보건복지부 보건산업진흥과 정은영팀장, 임현규사무관 일행
- 2014년 03월 27일 유한양행 남수연소장 일행
- 2014년 04월 18일 국립대학교 전임 총장단 일행
- 2014년 04월 24일 공주대학교 화학교육과 교수 및 학생
- 2014년 06월 20일 경기과학기술진흥원 박정택 원장의 일행
- 2014년 06월 24일 인하대학교 의대 이돈행교수
- 2014년 06월 26일 동덕여대 약학전문 대학원 일행
- 2014년 07월 18일 신약개발인프라시설 YTN 촬영
- 2014년 09월 19일 미래부 생명복지 조정과 최두용사무관 일행
- 2014년 11월 04일 미래부 연구기관지원팀장 일행
- 2014년 11월 04일 미래부 연구개발조정국장 일행
- 2014년 12월 04일 미래창조과학부 장관 일행

◆ 2014년 신규 약효시험활용 현황(2014.1.1 ~ 2014.10.30, 61건)

번호	약 효 시 험 명	약효시험기관	적용질환
1	**** 수용체 길항제의 **** 유동화 분석	산업체	당뇨치료제
2	***** _**** 발현억제	대학교	폐암
3	*** 신드롬 환자 맞춤 약물	대학교	특이적 chemical 발굴
4	***** 억제화합물의 탐색 및 발굴	대학교	B세포림프종
5	**** 저해제 탐색	대학교	면역 또는 염증 질환
6	***** 치료제 연구	대학교	알츠하이머병
7	**** 신물질 스크리닝	대학교	항암제 및 항생제
8	**** activity 저해제 개발	대학교	당뇨병 치료제
9	**** 신호전달체계를 중심으로한 **** 억제인자 발굴	대학교	염증 질환
10	**** 활성화 저해 물질 발굴	대학교	비소세포 폐암
11	**** 천연물 소재 물질 발굴	대학교	항균 방부 효과
12	**** 유래의 **** 단백질에 대한 **** 저해 화합물 탐색	대학교	위장 질환
13	**** 억제제 스크리닝	대학교	폐암
14	***** 바이러스 증식 저해제 발굴	대학교	감염증 전반
15	***** 바이러스 저해제 발굴	대학교	감염증 전반
16	***** 바이러스 증식 저해제 발굴	대학교	감염증 전반
17	***** 발현 기작 제어 연구	대학교	비브리오패혈증, 및 장출혈 대장염
18	***** 활성 저해제 탐구	대학교	위염, 상처감염증, 패혈증, 콜레라
19	***** 예방을 위한 새로운 ***** 개발	대학교	치주질환
20	***** 과 ***** 상호작용 저해제 도출	대학교	유방암, 난소암, 폐암, 간암
21	***** 항암효과 스크리닝	대학교	각종 암세포
22	***** 활성화 저해 물질 발굴	대학교	비소세포 폐암
23	***** 효소활성 억제제 개발	대학교	신경퇴행성 질환, 알츠하이머병
24	***** 활성을 저해시키는 저분자 물질 탐색	대학교	균감염 치료에 적용
25	***** 억제 ***** 및 기능 탐색	대학교	염증질환
26	***** 저해제 탐색	대학교	폐암, 백혈병
27	***** 발현증강물질 검색	대학교	갑상선암
28	***** 다중수용체 스크리닝	대학교	심혈관계 질환
29	***** 항암 약물 개발	대학교	위암

번호	약 효 시 험 명	약효시험기관	적용질환
30	**** 저해제 발굴	연구원	암 또는 염증
31	***** 억제제	연구원	녹내장
32	**** 증식 화합물	연구원	당뇨병
33	**** 활성평가	연구원	표적 항암제
34	**** inhibitor	연구원	당뇨병
35	**** 대한 *** 활성	연구원	뿌리혹선충병
36	**** antagonist	연구원	당뇨병
37	**** 저해제 스크리닝	연구원	안질환
38	**** 저해제 스크리닝	연구원	안질환
39	**** 저해제 스크리닝	연구원	백혈병, 항암제
40	**** 저해제 스크리닝	연구원	종양
41	세포배양기반의 **** 화합물 스크리닝	연구원	일반감기, 천식
42	**** 스크리닝	연구원	종양 치료제
43	**** 바이러스에 대한 **** 물질 스크리닝	연구원	cytopathic effect 저해
44	**** 저해제 스크리닝	연구원	종양
45	**** 효소의 작용 기작 규명	연구원	효소의 작용 기작 규명
46	**** 저해제 스크리닝	연구원	종양
47	**** 효소의 작용 기작 규명	연구원	효소와의 결합구조
48	***** 저해제검색	연구원	염증성 질환
49	***** 결합억제제	연구원	감염증, 자궁경부암 및 후두암
50	***** 후보물질 탐색	연구원	항골다공증/항당뇨/항비만
51	***** 억제제	연구원	자가면역질환
52	***** 저해제 검색	연구원	유방암
53	***** 억제제 약효검색	연구원	약물 전달 촉진제
54	***** 신규 화합물 발굴	연구원	생명현상 규명
55	***** 억제제	연구원	자가면역질환
56	***** 발현 저해 물질 탐색	대학교	감염 치료제 개발
57	***** 활성 시험	연구원	폐암 및 기타 암
58	***** 저해제 검색	연구원	악성종양
59	***** 수용체 활성 약효평가	연구원	심혈관 질환
60	***** 활성 억제 시험	연구원	위암 및 기타 암
61	**** 결합 저해제 개발	연구단	폐암, leukemia

한국화합물은행 홍보

◆ 한국화합물은행 홍보 전시

- 의약화학분과 워크숍 : 2014년 2월 13일~14일, 대구경북첨단의료산업진흥재단
- 유기화학분과 심포지움 : 2014년 2월 19일, 한국화학연구원
- 헤테로고리 화합물의 화학 심포지움 : 2014년 3월 29일, 강원대학교
- 유기화학분과 하계워크샵 : 2014년 8월 18일~19일, 정선 하이원컨벤션호텔
- 대한화학회 제113회 총회 및 학술발표회(2014년 4월 16일~18일), 일산 킨텍스,
- 대한화학회 제114회 총회 및 학술발표회(2014년 10월 15일~17일), 광주 김대중컨벤션센터
- 한국분자·세포생물학회 정기학술대회 : 2014년 9월 21일~23일, 서울 코엑스
- 유기합성학회 : 2014년 11월 20일~21일, 부산 한화리조트



◆ 학술회의에서의 홍보 포스터 및 구두발표

제 목	학술회의명	발표년월일	발표자
화합물분야 국가 연구성과물 기탁제	대한화학회 제113회 총회 및 학술발표회, 일산 킨텍스	2014.4.16	황순희외 4명
Role of Diversity Libraries of Korea Chemical Bank in Drug Discovery	대한화학회 제113회 총회 및 학술발표회, 일산 킨텍스	2014.4.16	김선우외 3명
4-Substituted quinazoline derivatives as novel EphA2 receptor tyrosine kinase inhibitors	20th EuroQSAR St. Petersburg, Russia	2014.8.31	이주연외 1명
The Current Status of KCB Chemical Library and DB	대한약학회 2014 추계국제학술대회, 경주	2014.10.24	이현규
Korea Chemical Bank: National Repository of small molecular organic compounds for new drug discovery	한국미생물학회연합 국제학술대회, 일산 킨텍스	2014.10.31	이현규

◆ 화합물 활용성과(특허, 논문)

한국화합물은행 제공 Library를 활용하여 발표된 논문 목록(2013년, 12건)

번호	논문명	저자	저널
1	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, Jee Hee Suh, Nakjeong Kim, Hyun-Ju Park*	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2013, 23, 2642-2646
2	Identification of Novel Irreversible Inhibitors of UDP-N-Acetylglucosamine Enolpyruvyl Transferase (MurA) from <i>Haemophilus influenzae</i>	Seong-Gu Han, Won-Kyu Lee, Bong-Suk Jin, Ki-In Lee, Hyeong Ho Lee, and Yeon Gyu Yu*	Journal of Microbiology and Biotechnology 2013, 23(3), 329-334
3	Discovery of Novel Scaffolds for Rho Kinase 2 Inhibitor Through TR-FRET-Based High Throughput Screening Assay	Kwang-Seok Oh, Jihye Mun, Jae Eun Cho, Sunghou Lee, Kyu Yang Yi, Chae Jo Lim, Jin Soo Lee, Whui Jung Park and Byung Ho Lee*	Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening 2013, 16, 37-46
4	Biochemical characterization and evaluation of potent inhibitors of the <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA01 acetohydroxyacid synthase	June-Haeng Cho, Mi-Young Lee, Irshad Ahmed Baig, Na-Reum Ha, Joungmok Kim, Moon-Young Yoon*	Biochimie 2013, 95, 1411-1421
5	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, Raghavendra Achary, So Yeon Kim, Hee Chun Jeong, Pilho Kim, Soo Bong Han, Meehyein Kim*, Chong-Kyo Lee, Jae Nyoung Kim, Young-Sik Jung*	European Journal of Medicinal Chemistry 2013, 62, 534-544
6	New Natural Herbicide Candidate for <i>Sicyon angulatus</i> Control	Jung-Sup Choi and In-Taek Hwang	INTECH 2013, chapter 12, 315-327
7	Inhibition of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Escherichia coli</i> O157:H7 Biofilm Formation by Plant Metabolite - Viniferin	Hyun Seob Cho, Jin-Hyung Lee, Shi Yong Ryu, Sang Woo Joo, Moo Hwan Cho, and Jintae Lee*	Journal of Agricultural and Food Chemistry 2013, 61, 7120-7126
8	Novel bis- <i>ortho</i> -alkoxy- <i>para</i> -piperazinesubstituted-2, 4-dianilinoypyrimidines (KRCA-0008) as potent and selective ALK inhibitors for anticancer treatment	Chi Hoon Park, Hyeonjeong Choe, In-Young Jang, So Yeong Kwon, Pilho Kim, Chong Ock Lee, Chang-Soo Yun, Kwangho Lee* 외11명	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2013, 23, 6192-6196
9	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, Shi Yong Ryu, Young Sup Kim, Ji Young Lee, Jung Sup Choi and Choong-Min Ryu*	Molecules 2013, 18, 12877-12895
10	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, Byung Ho Lee, Heejung Jung, Chang Soo Yun, Jae Du Ha, Hyoung Rae Kim, Chong Hak Chae, Jeong Hyun Lee, Ho Won Seo, Kwang-Seok Oh*	Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2013, 23, 6711-6716
11	Inhibition of influenza virus internalization by (-)-epigallocatechin-3-gallate	Meehyein Kim*, So-Yeon Kim, Hye Won Lee, Jin Soo Shin, Pilho Kim, Young-Sik Jung, Hyeong-Seop Jeong, Jae-Kyung Hyun, Chong-Kyo Lee	Antiviral Research 2013, 100, 460-472
12	Inhibition of PI3 Kinase Gamma Enzyme by Novel Phenylpyrazoles	Sukumar Bepary, In Kwon Youn, Hee-Jong Lim and Ge Hyeong Lee*	Bulletin of the Korean Chemical Society 2013, 34(9), 2829-2832

* “한국화합물은행에서 제공한 화합물을 사용” 이라는 문구를 기재한 논문 수

세포 기반 시스템을 활용한 항인플루엔자 바이러스 물질의 발굴과 작용기전 규명

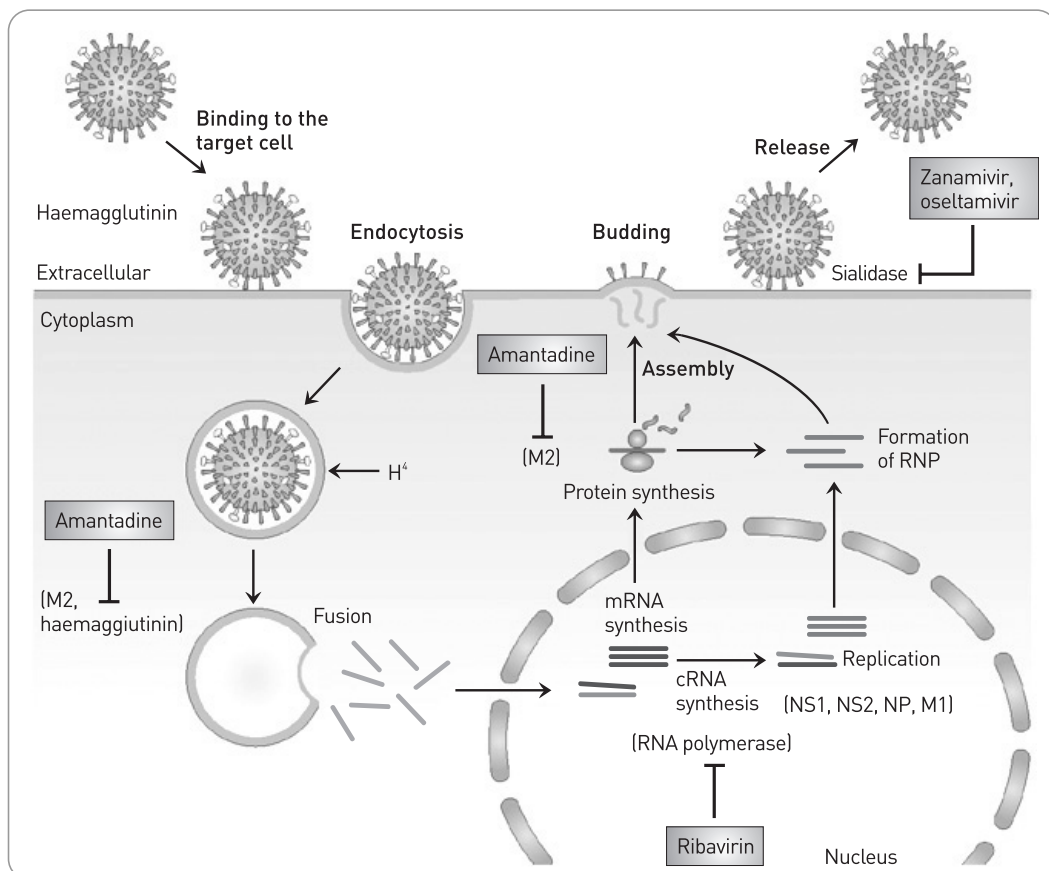
한국화학연구원 의약바이오연구본부 김 미 현

1. 연구의 목적

인플루엔자 바이러스의 세포 감염 모델을 이용하여 화합물 라이브러리로부터 항바이러스 효능의 물질을 탐색하고 작용 기전을 규명함으로써, 차별화된 작용기전의 인플루엔자 바이러스 치료제 개발의 발판을 마련하고 나아가 약제 내성 바이러스의 출현문제를 극복하고자 하는 것이다.

2. 개 요

인플루엔자 바이러스는 호흡기 질환을 일으키는 주요 병원체로서 외피(envelope)를 지니고 있으며, 바이러스의 유전자 형태는 8가닥 negative strand RNA로 존재한다. 크게 A, B, C의 세 가지 형이 존재하지만, 인체에 심각한 영향을 초래하는 것은 주로 A형과 B형이다. 특히, A형의 경우에는 바이러스 외피 단백질인 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase (NA)의 혈청학적, 유전자 서열의 특성에 따라 H1N1, H3N2, H5N1, H5N8, H7N9등의 아형으로 세분화될 수 있다. 예전에는 인플루엔자 바이러스의 감염 대상에 따라 인체감염인플루엔자(human influenza), 조류인플루엔자(avian influenza), 돼지인플루엔자(swine influenza)등으로 분류되었지만, 신변종 바이러스의 출현으로 인하여 최근에는 그 경계가 점점 없어지고 있다.

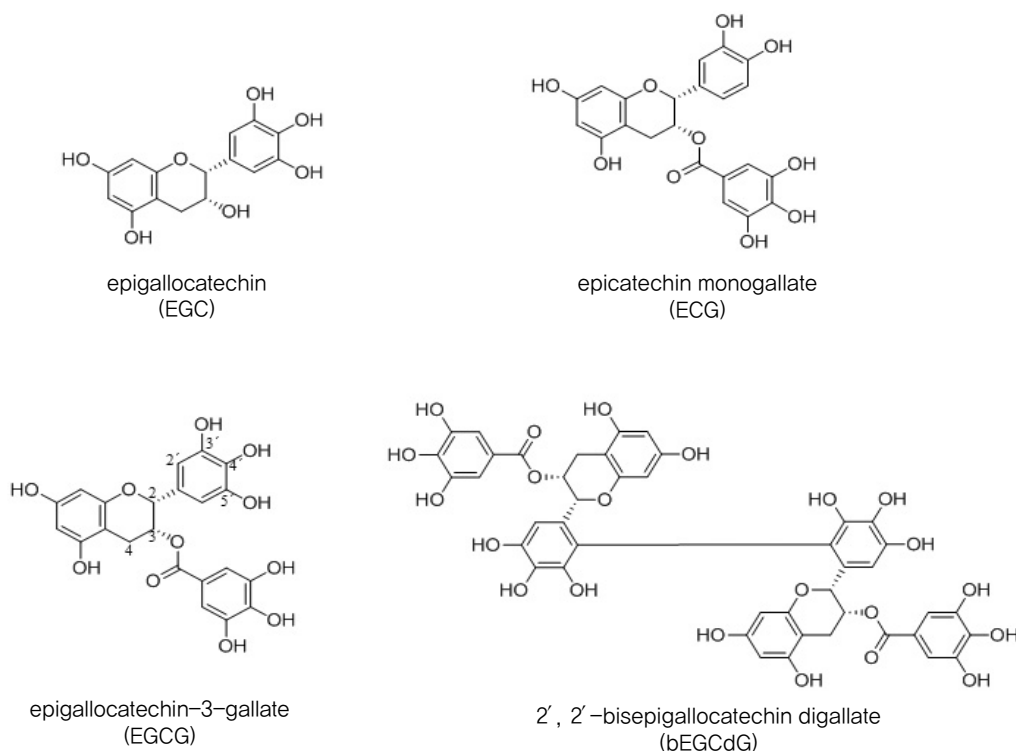


[그림 1] 인플루엔자 바이러스의 life cycle과 항바이러스제의 작용기전 (참고문헌 1)

인플루엔자 바이러스의 감염은 백신 접종으로 예방이 가능하다. 하지만, 다른 질병으로 인하여 이미 면역력이 약해진 경우나 백신의 항원성을 회피할 수 있는 신종 바이러스(2009년 H1N1)가 유행할 경우에는 전적으로 항바이러스제에 의존할 수 밖에 없는 실정이다. 또한, 백신은 A형의 H1N1, H3N2와 B형 세 가지 바이러스 유래의 단백질로 구성되어 있는데, 기존의 구성 성분으로 예방할 수 없는 또 다른 아형의 바이러스(예를 들어, H5N8, H7N9)가 갑자기 출현할 경우도 그에 속한다.

상품화된 항인플루엔자 바이러스제의 타겟은 주로 바이러스의 NA와 matrix protein 2 (M2)에 해당한다(그림 1). M2는 바이러스 entry에 중요한 ion channel 기능을 한다. 저해제인 아만타딘과 리만타딘은 A형의 인플루엔자 바이러스에 대해 우수한 활성이 보이지만, B형에는 효과가 없고, 현재 유행하는 대부분의 바이러스에서 내성이 관찰되어 더 이상 처방을 권고하지 않는다. NA는 바이러스 감염된 세포에서 새롭게 생성된 바이러스 입자가 분리되어 나오게 하는 중요한 기능의 단백질이다. NA의 저해제로는 오셀타미비르(상품명, 타미플루), 자나미비르(상품명, 리렌자) 등이 있으며, 타미플루의 내성 바이러스 분리가 지속적으로 보고되고 있지만, 안전성과 우수한 효능으로 인하여 가장 많이 사용되어지고 있다. 또 다른, 항바이러스제로는 바이러스 polymerase의 저해제인 리바비린과 T-705(파비피라비르)가 있다. 하지만, 리바비린은 in vivo에서 효능이 약하고, T-705는 임상3상에 있기 때문에 아직까지 임상적으로 사용되지는 않는다.

다양한 항인플루엔자 바이러스제가 개발되었음에도 불구하고, 내성 바이러스의 출현은 큰 위협으로 다가오고 있다. 이는 인플루엔자 바이러스의 호흡기를 통한 빠른 전파성, genetic shift와 drift를 통한 유전자 변이와 고병원성의 중간 감염 가능성에 대한 우려와 무관하지 않다. 예를 들어, 빠른 전파성의 약제 내성 바이러스가 고병원성 조류인플루엔자의 형태로 인간 간의 감염을 유도할 경우, 기존의 백신이나 항바이러스제로 감염을 차단하기에는 한계가 드러날 수밖에 없다. 이러한 상황에 대비하기 위한 일환으로 조류인플루엔자에 대한 mock-up 백신의 확보와 기존 약물의 기전과는 다른 형태의 항바이러스제 개발에 국가적인 노력을 기울이고 있는 것이다.



[그림 2] EGCG와 유도체의 화합물 구조

3. 용 도

화합물 은행의 전체대표 화합물 7,000여 종과 구매대표 화합물 6,000여 종에 대하여 세포 기반의 항인플루엔자 물질을 스크리닝하였다. 구매대표 화합물 라이브리리는 신규한 구조의 화합물을 포함하고 있지는 않지만, 다른 용도로 사용되고 있는 물질의 활용성을 재발견하고, 용도 확장의 시작점을 제공한다는 측면에서 가치를 둘 수 있다. 일차적인 실험결과와 확인 과정에서 관심 물질들을 히트 선정함으로써 화합물은행에서 제공되는 화합물의 구조와 분석 정보의 확보를 통해 논문과 특허검색을 수행하였다. 이 과정을 통해, 일차적인 structure-activity relationship (SAR)를 도출하고 연구의 방향을 항바이러스 기전규명으로 설정하였다.

4. 실험 방법 및 결과

구매대표 화합물에서 선별된 히트물질 (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) 및 그 유도체들이 인플루엔자 바이러스의 A형과 B형 모두에 활성이 있음을 바이러스 세포 감염 시스템에서 확인하였다 (참고문헌 2) (그림 2, 표 1). 화합물의 농도는 20M로 고정하였다.

[표 1] 다양한 인플루엔자 바이러스에 대한 EGCG와 그 유도체의 항바이러스 효능

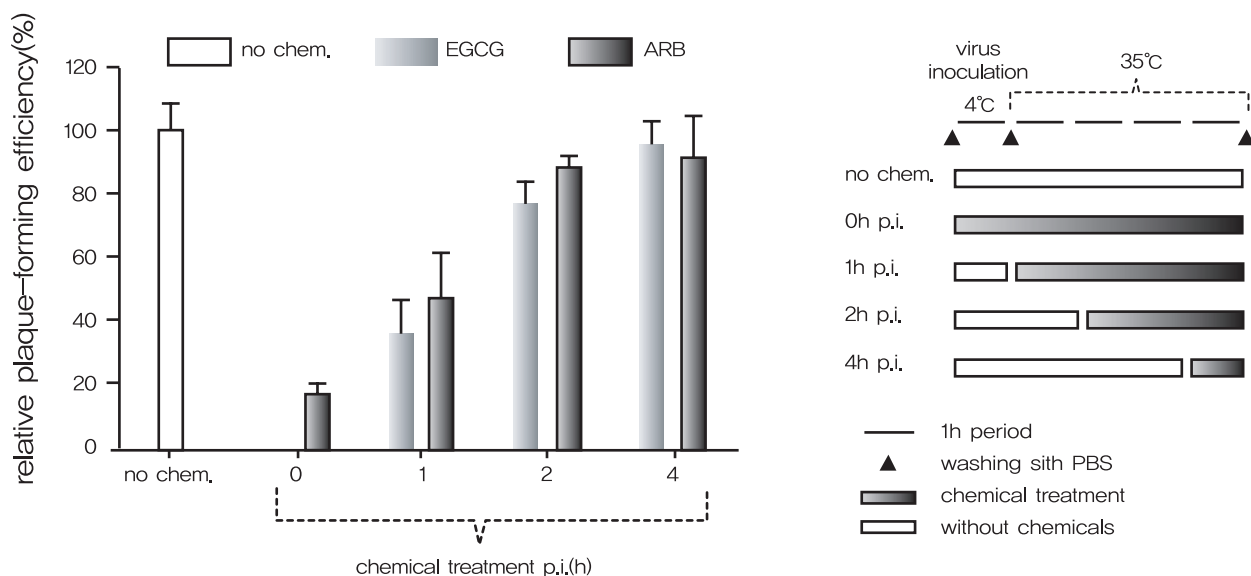
compound	EC ₅₀ (μM)						CC ₅₀ (μM) no virus
	TW	PR8	BB	KR	HK	PNM	
EGC	47.6±13.2	>60	>60	n.t. ^d	>60	>60	>60
ECG	9.3±0.5	41.0±7.1	51.4±0.6	n.t.	26.4±1.1	45.4±2.2	>60
EGCG	8.9±0.6	10.0±0.5	17.3±3.2	5.8±0.5	10.0±2.3	5.7±1.4	195.8±6.7
bEGCdG	11.1±0.8	10.3±0.6	36.0±0.4	n.t.	8.8±0.8	34.8±2.0	>60
AMT ^a	0.51±0.14	>100	0.55±0.10	63.8±12.7	0.74±0.14	>100	>300
OSV-C ^b	0.52±0.06	0.22±0.02	0.03±0.00	<0.01	0.01±0.00	0.08±0.00	>300
RBV ^c	42.3±12.3	25.6±6.8	20.4±1.2	9.7±3.4	22.8±0.8	22.1±11.2	>300
ARB ^d	22.2±2.0	n.t.	n.t.	n.t.	20.5±1.4	>72.1	72.1±12.2

^a AMT, amantadine. ^b OSV-C, oseltamivir carboxylate. ^c RBV, ribavirin. ^d ARB, arbidol.

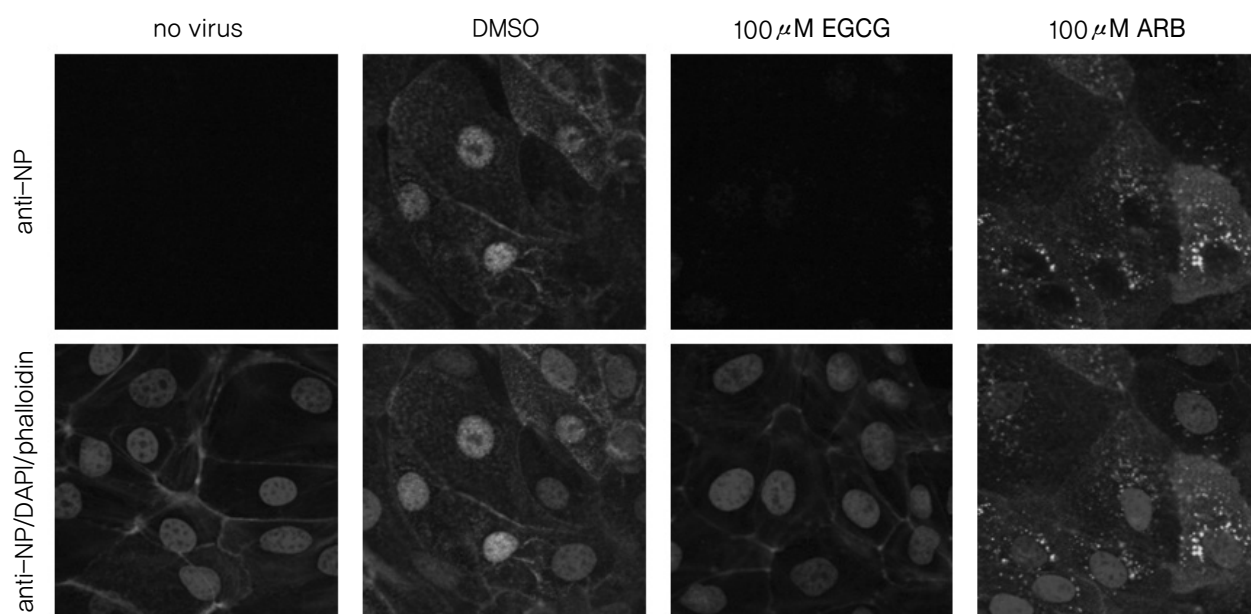
이때 사용한 인플루엔자 바이러스는 A/Taiwan/1/1986 (H1N1) (약자로 TW으로 명함), A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (PR8), A/Brisbane/59/2007 (H1N1) (BB), 2009 pandemic A/Korea/01/2009 (H1N1) (KR), A/Hong Kong/8/68 (H3N2) (HK)과 B/Panama/45/1990 (PNM)이며, Madin-Darby canine kidney (MDCK) 세포에 감염시킨 후 3일째 되는 시점에서, virus 감염으로 인한 세포변성효과 (cytopathic effect)가 화합물 처리로 인하여 감소되는 정도를 측정하였다. Flavonoid 계열로서 녹차의 주요 성분인 EGCG의 항바이러스 효과가 가장 우수하였으며, dimer 형태인 bEGCdG의 활성도 그와 유사함을 알 수 있었다. 기존의 EGCG 항인플루엔자 효능에 관한 논문의 보고 (참고문헌 3)와 같이 바이러스 복제의 entry 단계를 저해함을 time-of-addition 실험을 통해 확인하였다 (그림 3과 4). 하지만, 기존의 보고와는 달리 바이러스의 외피단백질인 HA의 활성에는 영향을 미치지 않았으며, 결정적으로 바이러스가 세포 표면의 receptor에 결합하는 데에는 아무런 변화가 없었다 (결과 생략). 이는 바이러스의 entry 과정 중에서 세포 표면의 attachment보다는 그 이후의 membrane 투과 시점에서 EGCG의 효능이 작용함을 시사한다.

초원심분리기를 활용하여 항바이러스 물질인 EGCG 처리 전후의 인플루엔자 바이러스를 분리 정제하고 투

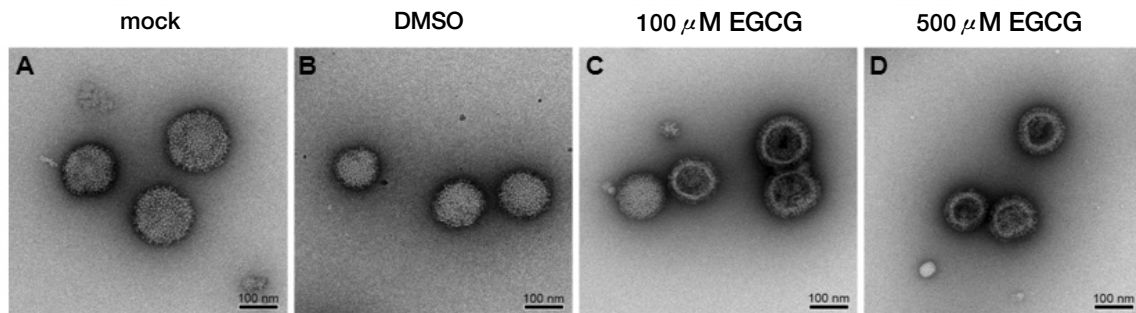
사전전자현미경에서 입자의 크기와 모양 등 외관적인 변화를 관찰하였다. 그림 5의 결과에서 EGCG에 의해 입자의 둥근 모양은 유지되지만 크기가 줄어들고 바이러스 membrane의 투과성이 증가하여 내부에까지 염색 물질로 인해 진하게 염색이 됨을 알 수 있었다. 이러한 현상을 다른 방법으로 확인하기 위하여 초원심분리기로 정제된 각 fraction에서의 바이러스 단백질과 유전자 RNA 분포를 Western blot과 real-time RT-PCR로 조사하였다. 그 결과, EGCG로 인해 바이러스 입자의 비중이 증가하고 바이러스입자가 지니는 고유한 물리적인 성질들이 상실됨을 관찰할 수 있었다 (그림 6).



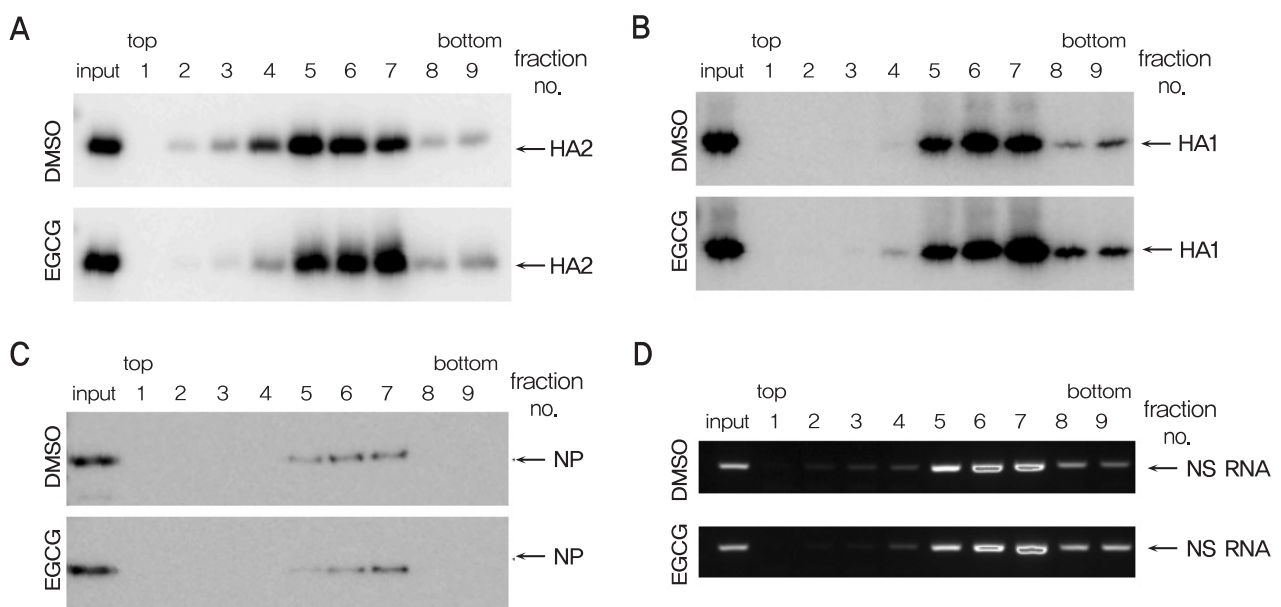
[그림 3] Plaque assay를 이용한 EGCG의 time-of-addition 실험



[그림 4] EGCG에 의해 인플루엔자 바이러스의 세포 진입이 차단됨을 보여주는 confocal microscopy. 바이러스 NP 단백질 (초록), 세포 membrane (빨강), 세포핵 (파랑).



[그림 5] 인플루엔자 바이러스의 입자를 보여주는 투과전자현미경 사진.



[그림 6] 인플루엔자 바이러스 입자의 초원심분리 정제. DMSO는 음성대조군으로 사용. A, B, C는 Western blot, D는 real-time RT-PCR.

결론적으로, 본 연구에서 화합물 라이브러리를 활용하여 target-free의 전략으로 항바이러스 물질을 선별하고, 세포 배양 체계에서의 활성과 안전성을 확보하였다. 이를 시작으로 다양한 분자바이러스학적인 실험 방법을 이용하여 작용기전을 규명함으로써 새로운 작용기전을 가지는 항바이러스 물질로서의 개발 가능성을 제시하였다.

5. 참고문헌

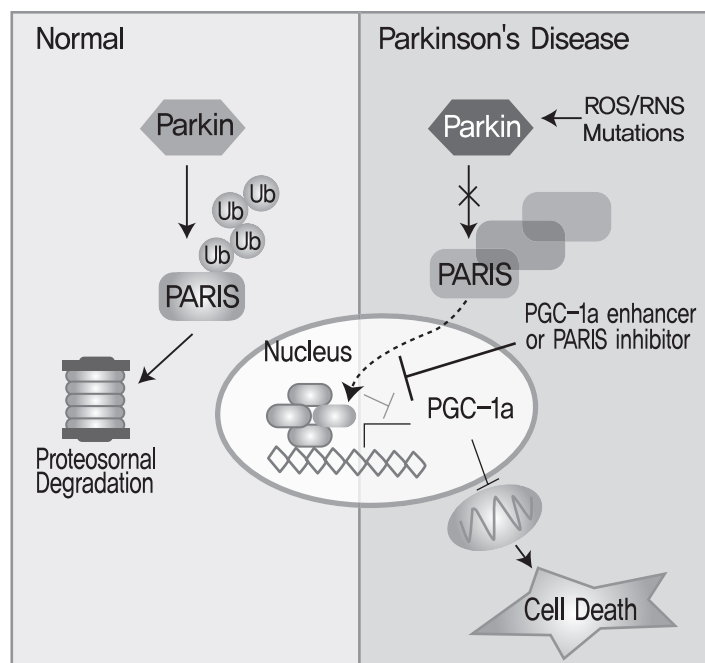
- 1) Mark von Itzstein. The war against influenza: discovery and development of sialidase inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery* (2007) **6**, 967-974.
- 2) Meehyein Kim et al., Inhibition of influenza virus internalization by (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Antiviral Research* (2013) **100**, 460-472.
- 3) Jae-Min Song et al., Antiviral effect of catechins in green tea on influenza virus. *Antiviral Research* (2005) **68**, 66-74.

PGC-1 α 의 전사 조절 물질 탐색

성균관대학교 의과대학 신 주 호

한국사회는 대부분의 선진국가보다 빠른 속도로 고령화 되고 있다. 오는 2040년엔 고령화 사회에서 초고령화 사회로 전환하여, 65세 이상 인구가 전체의 32%이상을 차지하게 되고 이에 따른 다양한 문제가 대두될 것으로 예상된다. 특히 고령화와 직접적인 연관을 보이는 퇴행성 뇌질환 환자의 수는 급증할 것으로 예상되어 이를 대비한 연구가 시급한 상황이다¹⁾. 그 중 운동관련 뇌질환인 파킨슨병은 알츠하이머 다음으로 호발하는 뇌질환이다. 이 병의 원인으로 도파민 신경의 선택적 사멸이 알려져 있지만, 현재 한시적으로 증상을 완화하는 정도의 치료법만이 시술되고 있으며 실질적인 질병 치료법은 부재하다²⁾.

본 연구진은 파킨슨병 (Parkinson's disease)의 치료법을 개발하기 위해, 상세한 질병원인 기작규명과 이를 억제할 수 있는 약물 동정에 관심을 가지고 있었다. 질병유발 메커니즘을 연구하던 중 연구진은 Parkin³⁾의



새로운 기질인 PARIS (PARKin Interacting Substrate)가 파킨슨 질병원인이 될 수 있음을 알게 되었다. 간단히 요약하자면, Parkin의 기능이 저하되거나 상실된 파킨슨병 유발 상황에서 PARIS는 축적되고 축적된 PARIS는 PGC-1 α 의 프로모터에 결합후 PGC-1 α 전사를 억제 하고 결국 파킨슨병의 원인인 도파민 생성 신경세포가 선택적으로 사멸한다는 연구 결과를 발표하였다⁴⁾(왼쪽 그림). 따라서 이 연구결과를 바탕으로 PGC-1 α 프로모터 활성화에 따라 luciferase가 발현하는 리포터 system을 이용하여, PGC-1 α 의 전사 및 단백질 발현을 회복시키거나 PARIS의 활성을 억제하는 물질을 동정하면 파킨슨병 진행 억제제로써의 실효를 얻을 수 있을 것으로 예상된다.

도파민 뉴런의 생존에 관여하는 PGC-1 α 는 잘 알려진 전사활성단백질로서, brown 지방세포가 cold stress를 받을 때 PPAR- γ 와 결합하는 단백질로 최초 보고되었다. 이후 다양한 핵내 수용체와 함께 여러 유전자 발현을 조절하며, 신체조직에 따라 다른 생물학적 역할을 한다고 알려졌는데 주 기능은 oxidative 관련 대사와 연관되어 있었다. 근육세포에서는 운동시 PGC-1 α 발현이 증가하고 근육 내 미토콘드리아의 생성과 혈관형성을 유도하여, 근육 fiber를 oxidative type I 과 IIa 로 전환된다. 또한 금식한 마우스의 간에서, PGC-1 α 발현이 증가하여 gluconeogenesis와 지방산의 β -oxidation을 유도한다. 더불어 여러 질병 모델에서 PGC-1 α 증가는 긍정적인 결과를 나타냈다. 예를 들어, PGC-1 α 이 발현하지 않는 마우스 모델 (PGC-1 α -/-)의 경우 퇴행성 뇌질환과 심장질환이 잘 일어난다. 반대로 PGC-1 α 발현을 증가시킨 마우스 모델은루게릭병(ALS)에서 보이는 denervation과 관련된 atrophy 발생을 억제하는 효과와, 만성 ischemia에서 보이는 femoral 동맥연결후 혈류보존 효과를 보인다. 특히 Duchenne's muscular dystrophy 모델인 mdx 마우스 모델에서 PGC-1 α 를 증가시켰을 경우, 근육손상 및 감소된 운동 기능을 회복시키는 효과가 나타났다. 이와 같은 이유로 PGC-1 α 발현을 증가시키는 약물발굴은 여러 질병에 대한

치료제로서의 역할뿐 아니라 운동대체효과제로서의 효용성이 주목 받고 있다. 약물 발굴을 위해 2008년 하버드의 Bruce M. Spiegelman 그룹⁵⁾은 primary 골격근육세포를 마우스로부터 추출후 3,120종의 약물을 처리 (2,000종, Spectrum Collection; 1,120종, Prestwick Chemical Library), PGC-1 α 의 발현량을 real-time qPCR 방법으로 조사하여 2배이상 발현량을 올리는 82종을 일차적으로 확보하였으며, 이들중 glucocorticoids (dexamethasone 포함), tubulin inhibitors (anisomycin, emetine, cycloheximide), 단백질 생성 억제제 (colchicine, taxol, dexamethasone)가 PGC-1 α 발현을 증가시킨다고 보고했다. 2013년 Jia Li 그룹⁶⁾은 PGC-1 α 프로모터 활성도를 모니터링할 수 있는 세포주 (HEK293-PGC-1 α -Luciferase)를 이용하여 48,000 종의 합성 화합물을 스크리닝한 결과, PGC-1 α 프로모터를 활성화하는 ZLN005 (C17H18N2)를 동정하여 분화된 L6 myotubes 세포에서 PGC-1 α 를 증가시킴을 확인하였다.

본 연구진은 PGC-1 α 프로모터에 의해 luciferase와 GFP가 발현하는 lentiviral vector (Lenti-pGF-PGC-1 α)를 제조하고 pGreeFire-PGC-1 α virus를 SH-SY5Y 세포주에 transduction하여, 결과적으로 PGC-1 α 프로모터의 활성을 측정할 수 있는 시스템을 구축했다. 이 세포주는 96-well plate에서 배양하여 chemical screening에 사용할 계획이었으나, 실험에 사용할 검증된 화합물 라이브러리를 확보하는데 어려움을 겪었다. ChemBridge등 관련 회사에서 라이브러리 구매는 Lab을 시작하는 신입교원에게는 무리였으며, 동료 연구자들의 조언을 구하던차에 화합물은행에 대한 정보를 얻게 되었다. 화합물 은행으로부터 “연구자의, 연구자에 의한, 연구자를 위한 화합물”을 어렵지 않게 반출 받아 high-throughput screening을 성공적으로 완수할 수 있었다. 또 화합물 반출 뿐아니라 hit compound들의 ADME prediction에 이르는 총괄적인 도움을 받을 수 있어, 검증을 위한 화합물을 선택함에도 큰 도움을 받았다. 이로써 현재 Lead compound들의 기전 연구를 통해 Johns Hopkins 연구진과 공동 연구가 가능하게 되었고, 동대학 연구자와도 운동대체관련 연구를 진행 중에 있다.

이번 투고 기회를 통해 그간 진심을 다해 도움을 주신 한국화합물은행에 심심한 감사말씀을 드리며 좋은 연구를 시작할 수 있게 해주신 화합물 기탁기관(연구자)에게도 감사말씀을 전합니다.

- 1) http://www.index.go.kr/egams/stts/jsp/potal/stts/PO_STTS_IdxMain.jsp?idx_cd=1010&bbs=INDX_001
- 2) *N. Engl. J. Med.* 2005, 353 (10): 1021
- 3) *J. Clin. Invest.* 2006, 116 (7): 1744
- 4) *Cell* 2011, 144 (5): 689-702.
- 5) *Proc Natl AcadSci USA* 2008, 105: 4721/4726.
- 6) *Diabetes*. 2013, 62(4): 1297-307

변형핵산은행 (Bank of Modified Nucleic Acid Systems)

포항공과대학교 화학과 김 병 현

▶ 소재은행 소개

DNA, RNA로 이루어진 DNA 컴퓨터, DNA를 이용한 나노 구조 합성, 특정 서열의 mRNA를 인지하는 표지물, RNA 간섭을 이용한 유전자 기능 규명과 질병 치료 등 핵산을 이용한 다양한 연구가 주목받고 있다. 변형 핵산 연구는 핵산의 단위체인 뉴클레오타이드부터 올리고 뉴클레오타이드에 이르기까지 범위가 다양하다. 자연의 핵산이 가지는 서열 특이성을 방해하지 않으면서 보다 안정하고, 서열 인지 능력이 좋으며 원하는 기능을 해 낼 수 있는 물질을 얻기 위해서는 핵산의 변형 기술이 필수적이다. 반면 변형핵산은행(BMNAS)은 변형 뉴클레오타이드, siRNA등의 기능성 올리고 뉴클레오타이드, 형광 올리고 뉴클레오타이드 등을 관리하고 있다. 이런 합성된 핵산을 바탕으로 변형핵산은행은 생물 의학 분야에서도 중요한 역할을 하고 있다.

▶ 연구분야 및 보유소재

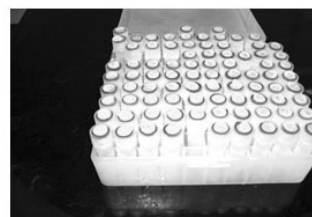
변형 핵산 연구는 핵산의 단위체인 뉴클레오타이드부터 뉴클레오타이드가 연결되어있는 올리고 뉴클레오타이드에 이르기까지 범위가 다양하다. 이들은 모두 자연에 있는 올리고 뉴클레오타이드를 그대로 이용하고 원하는 기능을 부여하기 위하여 일부분만 변형을 한 것으로 합성의 용이하고, 우리 몸에 존재하는 것이기에 생체 내 독성을 줄일 수 있다는 장점이 있다. 본 은행은 소재를 세 가지 종류로 분류하여 보유하고 있는데 (1) 변형 뉴클레오타이드, (2) 기능성 올리고 뉴클레오타이드, (3) 형광 올리고 뉴클레오타이드로 나뉘어져 있다. 첫 번째 변형 뉴클레오타이드 소재의 경우는 뉴클레오타이드를 변형하여 젤화 화합물, 리포좀 형성 분자 등을 합성하여 소간섭 RNA(siRNA)의 전달체로서의 역할을 할 수 있게 하였다. 두번째 기능성 올리고 뉴클레오타이드 소재는 펩타이드와 올리고 뉴클레오타이드를 결합시키는 등의 예가 있는데, 이를 이용하여 유전자 치료제로서의 가능성을 제시하였다. 마지막 형광 올리고 뉴클레오타이드는 형광을 띠는 변형 뉴클레오타이드를 합성하여 올리고 뉴클레오타이드에 도입한 소재인데 이를 이용하여 DNA나 RNA의 특정한 염기서열을 인지하거나 형광의 변화로서



Synthesize



Collection



Sorting



Bar-code labeling



Storage

소재의 확보 및 관리 시스템

그들의 구조 변화를 예측가능 할 수 있게 하였고, 또한 SNP 표지물로서의 응용을 가능하게 했다. 본 은행은 다음과 같은 소재들을 약 1500여개 확보, 보유함으로써 변형 핵산 소재의 라이브러리를 구축하고 분양과 기탁들을 통하여 체계적이고 신속한 학제 간 연계로 핵산 관련 산업의 확대를 도모하고 있다.

▶ 구성원 소개

본 변형핵산은행은 은행장인 포항공과대학교 화학과 김병현 교수 이하 연구원들이 주축이 되어 운영하고 있다. 김병현 교수는 변형핵산 관련 연구에 힘써 왔으며, 다수의 논문 발표 및 특허 출원 성과가 있다. 소재은행의 참여 연구원은 변형 핵산 소재의 합성을 위한 화합물 합성팀과 소재 전달 관리팀 그리고 행정팀의 체계로 조직되어 있으며 소재의 확보, 관리 및 공동연구를 위한 분양까지 체계화하여 효율적으로 운영하고 있다. 변형핵산 소재의 분양은 담당 연구원(mjseo@postech.ac.kr)을 통하여 온/오프라인 접수가 가능하다.



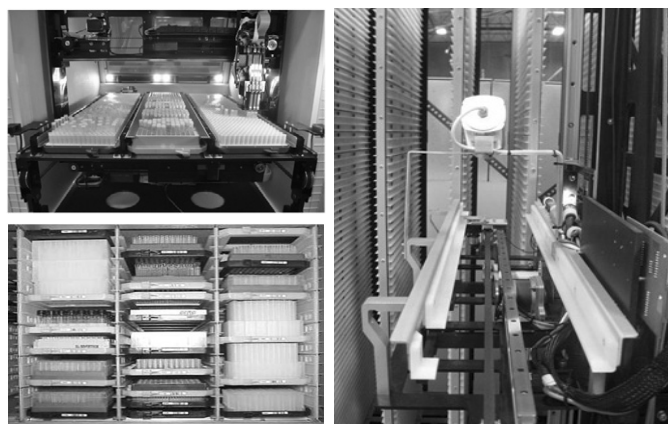
은행장 및 은행원

(790-784) 경상북도 포항시 남구 청암로 77 포항공과대학교 화학과 330호
TEL : 054)279-5856 / bhkim@postech.ac.kr / bmnas.knrrc.or.kr

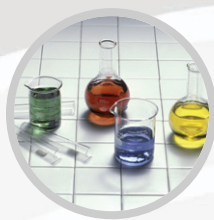
화합물 자동화관리 장비(Automated Sample Storage System) (SampleStore™ II, Brooks USA)

한국화학물은행은 2014년도부터 화합물 자동화관리 장비를 도입하여 운영하고 있습니다. 본 시스템은 -20°C 에서 1.4ml standard sample tube기준, 500,000개 이상의 화합물을 저장 및 관리할 수 있으며, 기존에 사용해오던 Plate 저장 형태의 시료 역시 같은 공간에 복합적으로 저장 관리가 가능한 시스템 입니다.

또한, 시간당 1,200개 화합물의 auto cherry-picking이 가능하여 지금까지 제한적이었던 유도체화합물 반출 개수 및 시간을 획기적으로 개선할 수 있게 되었습니다.



〈다양한 형태의 시료가 저장되어 있는 Storage 내부〉



한국화합물은행

잠재적 무한가치를 지닌 화합물들을
범국가적으로 수집·관리하며,
산·학·연 공동활용을 통하여 글로벌 신약개발 및
BT 연구를 지원하는 국가 핵심인프라 기관입니다.

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

<http://www.chembank.org>

