

★2020년 12월 11일(금) 조간(온라인 12.10.(목) 12:00 이후)부터 보도해주시기 바랍니다.

<h1>보도자료</h1> <p>청렴한 연구지원 신뢰받는 NRF</p>	 <p><홍보실> 실장 박길수, 이은지 부연구위원 ☎ 042-869-6116</p>
--	--

<자료문의> 서울대학교 화학과 박승범 교수(02-880-9090)

생합성 모사한 ‘열린’ 비타민 B3 합성법 개발 비타민 B3와 다른 생리활성 물질의 결합을 통한 새로운 분자설계 실마리

- 비타민 B3가 포함된 다양한 저분자 물질을 단일반응으로 얻을 수 있는 합성법이 소개됐다. 이는 다양한 생리활성 분자를 설계할 수 있는 실마리가 될 것으로 기대된다.
 - ※ 비타민 B3 : 지질대사에 필수적인 수용성 필수비타민. 부족할 경우 피부홍반, 신경장애, 위장장애 등을 일으킬 수 있다.
- 한국연구재단(이사장 노정혜)은 박승범 교수 연구팀(서울대학교)이 다양한 전통천연물과 약용물질에 많이 포함된 질소화합물의 일종인 (아자)인돌 유도체로부터 비타민 B3가 포함된 다양한 저분자 물질을 얻을 수 있는 단일반응을 개발했다고 밝혔다.
- 생리활성을 지닌 서로 다른 두 분자를 직접 연결하면 서로 시너지 효과를 내거나 전혀 새로운 생리활성을 기대할 수 있다.
 - 하지만 기존 합성법이나 짝지음 반응법으로는 비타민 B3를 직접 결합한 생리활성 물질을 만들기가 어려웠다.



- 연구팀은 천연화장품이나 기능성 식품에 많이 포함되어 있는 비타민 B3와 항염증제나 항바이러스제 등에 응용되는 헤테로아릴 아민을 결합시킨 단일분자를 얻고자 하였다.
- 이를 위해 실제 우리 체내에서 비타민 B3가 생합성되는 과정을 모사하되, 트립토판 대신 포밀(아자)인들을 재구조화하여 비타민 B3을 합성할 수 있도록 하였다.
- 나아가 다른 짝지음 반응법에서 사용하기 어려운 작용기를 사용할 수 있도록 함으로써 다양한 작용기를 포함한 비타민 B3와 헤테로아릴아민의 결합물을 합성할 수 있었다.
- 이를 통해 천연 비타민 B3 구조에 가깝게 합성하는 한편, 다른 생리활성 헤테로아릴아민들과의 결합을 가능하게 하였다.
- 기존에는 생리활성 물질에 비타민 B3를 결합하기 위해서 여러 단계의 합성과정을 거쳐야 했으나, 본 연구를 통해 합성의 마지막 단계에서 손쉽게 비타민 B3와 생리활성 헤테로아릴 아민의 약물-약물 결합체를 만들 수 있게 되었다.
- (아자)인들의 고리 재구조화 반응을 이용한 이 합성법은 비타민 B3 뿐만 아니라 의약품의 중요한 원료로 활용되는 다양한 피리딘 유도체 합성에 응용할 수 있을 것으로 연구팀은 기대하고 있다.
- 이번 연구는 과학기술정보통신부와 한국연구재단이 추진하는 리더연구지원사업과 바이오의료기술개발사업(유전자동의보감)의 지원으로 수행되었으며 국제학술지 네이처 커뮤니케이션즈(Nature Communications) 온라인판 12월 9일(현지시각)에 게재되었다.

주요내용 설명

< 작성 : 서울대학교 박승범 교수 >

논문명 Nature-inspired remodeling of (aza)indoles to meta-aminoaryl nicotines for late-stage conjugation of vitamin B3 to (hetero)arylamines

저널명 Nature Communications

키워드 Vitamin B3(비타민 B3, 니아신), Heteroaryl-amine (헤테로아릴 아민), Drug-Drug Conjugation (약물-약물간 결합체), Core Remodeling (골격 재구조화), Late-stage modification (후기 분자 변형)

DOI	https://doi.org/10.1038/s41467-020-19610-2
저자	박승범 교수(교신저자/서울대학교), Varun 박사(제1저자/서울대학교), Vaithegi 박사(제1저자/서울대학교), 이시형 연구생(공동저자/서울대학교)

1. 연구의 필요성

- 기존의 단일 약물에 의존한 치료에서 발전하여 약리 물질간의 결합 혹은 기존 약물과 생리활성물질의 결합을 통한 더 선택적이고 효과적인 치료물질 개발에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으나, 약물-약물 결합체의 경우 합성경로가 한정되고 복잡하여 합성단계 후반에 변형이 가능한 약물-약물 결합 방법론이 필요하다.
- 비타민 B3로부터 직접 아릴-아릴 짝지음 반응을 통한 약물-약물 결합체를 만들고자 하였으나, 기존의 합성법으로는 비타민 B3로부터 필요한 반응 준비물의 합성하기 어렵거나 아릴-아릴 짝지음 반응에 잘 진행되지 않는 어려움이 있다.
※비타민 B3 (Vitamin B3, Niacin): 대표적인 수용성 필수비타민으로 니아신이라고도 불린다. NAD(Nicotinamide Adenine Dinucleotide) 이나 NADP(Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) 같은 조효소(coenzyme)의 전구체로 지질대사에 필수적이며 부족시 피부홍반, 신경장애 및 위장장애를 동반한 펠라그라 (Pellagra)가 발생할 수 있다.
- 헤테로아릴아민의 경우 아릴-아릴 짝지음 반응을 통한 약물-약물 결합체 합성에 있어서 보호되지 않은 아민이 짝지음 반응을 저해하기 때문에 선택적 짝지음 반응에 어려움이 있다.
- 특히 단순한 비타민 B3 혹은 헤테로아릴아민 구조가 아닌, 실제 활성이 있는 약물들간의 약물-약물 결합체를 형성하는데 있어서 아릴-아릴 짝지음 반응은 반응물의 준비가 매우 어렵거나 불가능하고, 반응이 잘 진행되지 않는 문제점이 존재한다.



- 따라서 기존의 아릴-아릴 짝지음 반응 등의 결합반응에서 벗어나 비타민 B3 구조가 만들어짐과 동시에 비타민 B3와 헤테로아릴아민의 결합체를 형성할 수 있는 새로운 방법론 개발이 매우 필요하다.

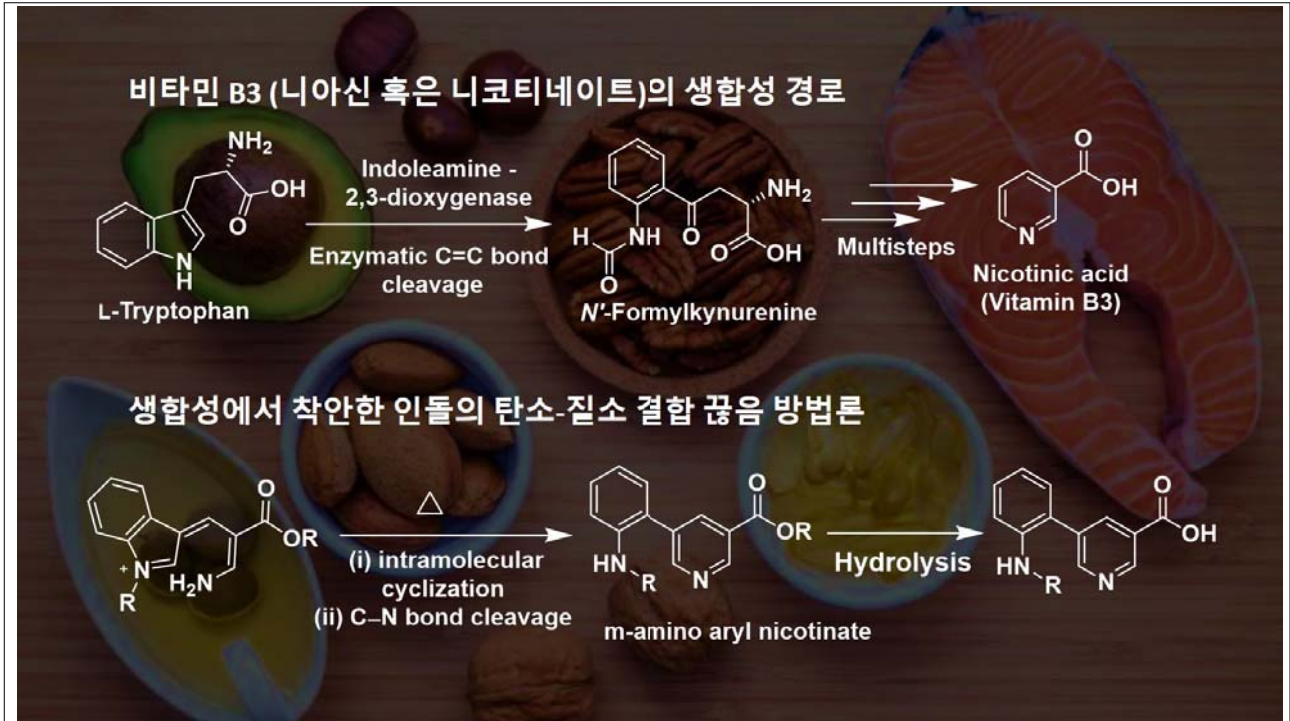
2. 연구내용

- 본 연구단은 비타민 B3가 필수아미노산인 트립토판의 인돌고리를 재구조화하여 생합성되는 것에서 착안하여 포밀(아자)인돌의 탄소-질소 결합 끊음 방법론을 개발하여 비타민 B3와 헤테로아릴아민이 직접 결합된 약물-약물 결합체를 만들었다.
- 본 방법론은 전이금속 촉매를 활용하지 않아 친환경적이고 기존의 전이금속 촉매 반응에 적용할 수 없는 할로젠 작용기와 붕산에스터 작용기를 포함한 비타민 B3-헤테로아릴아민 결합체를 만들어내는데 성공하였다.
- 단순한 비타민 B3-헤테로아릴아민 결합체에서 더 나아가 실제 비타민 B3가 포함된 다양한 약리물질에 헤테로아릴아민을 연결한 결합체 구조 또는 실제 헤테로아릴아민 약물에 비타민 B3가 연결된 결합체 구조를 자유롭게 합성함으로써 실질적인 비타민 B3 약물과 헤테로아릴아민 약물 간의 약물-약물 결합체들을 합성할 수 있었다.
- 약물-약물 결합체의 효과적인 합성과 더불어 본 방법론을 (아자)인돌을 포함한 전통천연물과 기존 약물에 적용하여 합성단계 후반의 분자 변형을 통한 전통천연물과 약물의 골격 재구조화를 성공적으로 수행하였다.

3. 연구성과/기대효과

- 약물-약물 결합체를 합성하고 기존 약물골격의 재구조화를 통해 기존 약물을 기반으로 하지만 이와는 차별화된 새로운 약효를 가진 독창적 약물 개발을 가능하게 할 것을 기대한다.
- 합성된 다양한 비타민 B3-헤테로아릴아민 결합체들 및 약물-약물 결합체들을 통해 다양한 생리활성 물질을 발굴할 수 있을 것으로 기대된다.
- 비타민 B3와 헤테로아릴아민간의 결합체뿐만 아니라 다양한 아릴-아릴 결합체를 합성하여 새로운 분자다양성을 확보할 수 있는 새로운 신약 후보물질들을 확보할 수 있을 것으로 기대된다.

그림 설명



(그림) 비타민 B3의 생합성 경로에서 착안한 (아자)인들의 탄소-질소 결합 끊음 방법론 필수영양소이자 다양한 화장품과 약물에 이용되는 비타민 B3가 필수아미노산 트립토판에서 생합성되는 경로에서 착안하여 (아자)인들의 탄소-질소 결합 끊음 방법론을 개발하였다. 본 연구단은 이를 활용해 비타민 B3-헤테로아릴 아민 결합체의 합성에 성공하였고, 이를 다양한 약물-약물 결합체 합성과 천연물 및 약물의 골격 재구조화에 성공적으로 적용하였다.

그림 및 그림설명 제공 : 서울대학교 화학부 박승범 교수