

NMR의 원리와 Bio분야에서의 응용

이봉진 (서울대학교 약학대학 제약학과)

핵(Nucleus) 중에서 Spin을 갖는 핵은 자장의 존재 하에서 자장에 대해 일정한 방향으로 배열을 하며 자장 축을 중심으로 세차운동을 하게 된다. 세차운동을 하는 핵에 Radio frequency를 가하게 되면 세차주파수와 Radio frequency가 일치했을 때 핵은 Radio frequency의 에너지를 흡수하며 세차운동의 방향을 바꾸게 된다. 이러한 현상을 공명(Resonance) 이라고 한다. 이러한 작은 에너지 변화를 관측 하는 것을 NMR (Nuclear Magnetic Resonance) 즉 핵자기공명법이라 하며 다양한 분야에 응용될 수 있는 분광법 (Spectroscopy)이다. NMR 은 초기에는 천연물 성분 분석, 유기합성 화학물 분석 등에 주로 응용되었으나 최근에는 생체물질 (단백질, 핵산등) 구조분석, MRI (뇌 단층촬영), 약물 대사체 분석 등 다양한 분야로 응용범위가 확대되고 있다. 1990년대 스위스 공과대학의 Richard Ernst 교수는 2차원 NMR 방법을 개발해 Peak 겹침 현상을 대폭 감소시켜 분자량이 큰 분자의 분석을 용이하게 하였으며 이 공로로 노벨상 화학상을 수상했다. 2000년대 스위스 공과대학의 Kurt Wuthrich 교수는 용액상의 단백질의 3차원 구조를 NMR을 이용해 밝힐 수 있는 방법을 개발했으며 이 공로로 역시 노벨상 화학상을 수상했다. 자장이 강하면 강할수록 Peak 분리가 좋아져 더 좋은 정보를 얻을 수 있으나 자장의 크기가 매우 커지며 가격도 매우 비싸지게 된다. 현재는 1 Giga Hz NMR 기계가 개발되었으며 프랑스 Lyon에 설치되어 있다. 가격은 1,000만 달러 (약 110억원)이다. 일본에서는 오사카대학 단백질 연구소에 950 MHz NMR이 도입되어 있다. 국내에서는 KIST에 900MHz 그리고 오창에 900 및 800 MHz NMR 이 도입되어 있다. 이러한 고자장 기계와 3차원 NMR 등을 사용할 경우 분자량 50,000정도의 단백질의 3차원 구조 규명도 가능하다. 최근 선진 제약회사는 신약개발에 NMR을 적극 도입하고 있다. 현재 개발된 약물의 90%이상이 단백질을 Target으로 하고 있으며 이들 단백질과 약물과의 결합정보를 알 수 있으면 새로운 약물의 design이 가능해진다. 이러한 신약 개발 방법을 SBDD (Structure Based Drug Discovery)법이라 부른다. 지금까지 타미플루 (독감 치료제), 글리벡 (항암제)등 10여종 이상의 약물이 이러한 방법을 이용해 개발되어 판매되고 있으며 많은 약물이 이러한 방법을 이용해 개발 중이다. 본 세미나에서는 Bio분야에서의 NMR의 응용에 대해 집중적으로 설명하고자한다.