

# 보도자료



미래를 개척하는 지식 공동체



서울대학교

SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	즉시
	2023. 5. 10.(수)
문의	담당자: 오동찬(02-880-2491)
	연구단장/연구책임자 오동찬 (02-880-2491), 김석희 (02-880-4123) 교수 / 공동교신저자
	연구단/연구진 안준수 (02-880-2492), 이현빈 (02-880-4124) 연구원 / 공동 제1저자

## 리보솜 유래 펩타이드 항생물질의 발견과 특이적 C-N 결합 생성 생합성 과정 규명

- 리보솜 유래 펩타이드 천연물의 새로운 구조적 계열 제시 -

### ■ 요약

연구 필요성	천연물, 즉 생명체가 생산하는 생리활성물질은 항생제, 항암제, 면역억제제 등으로 개발되는 신약의 원천 물질이다. 리보솜 유래 펩타이드는 항균효과를 가져 식품보존료로 널리 쓰이는 나이신(nisin)을 포함하는 신약개발에 있어서 중요한 천연물 그룹이기 때문에 신규 펩타이드 발굴과 생합성 과정의 융합 연구 필요성이 높다.
연구성과/기대효과	본 연구에서는 스트렙토마이시스 박테리아로부터 리보솜 유래 신규 펩타이드 ( <b>Cihunamides A-D로 명명</b> )를 발굴하고, 그 구조를 규명하였다. 이 중 Cihunamide B는 병원성 박테리아 장내구균 ( <i>Enterococcus faecalis</i> )와 황색포도상구균 ( <i>Staphylococcus aureus</i> )에 대해 항생효과가 있음을 발견하였다. 또한 본 연구는 Cihunamides가 일반적으로 많이 발견되는 비리보솜 경로가 아닌 리보솜을 이용한 경로로 생합성된다는 것을 발견하였다. 이들이 가진 독특한 고리화 C-N 결합은 새로운 구조적 계열을 제시할 뿐 아니라 향후 항생제 개발에 있어 구조적 모티프를 제공할 것으로 기대된다.

## ■ 본문

### □ 개요

- 서울대학교 약학대학 천연물과학연구소 소장 오동찬 교수팀과 자연과학대학 화학부 김석희 교수팀은 박테리아로부터 신규 펩타이드 항생물질을 발견하고, 리보솜 유래 생합성 과정을 규명하였다.
- 이 연구결과는 세계적으로 다학제적 화학 분야에서 최고 학술지 중 하나인 '앙게반테 케미 (Angewandte Chemie International Edition)'에 'Discovery and Biosynthesis of Cihunamides, Macrocydic Antibacterial RiPPs with a Unique C-N Linkage Formed by CYP450 Catalysis'라는 제목으로 게재되었다.  
(<https://doi.org/10.1002/anie.202300998>) (공동 제1저자: 서울대 약대 안준수 박사, 자연대 화학부 이현빈 박사)

### □ 연구 배경

- 천연물, 즉 생명체가 생산하는 생리활성물질은 항생제, 항암제, 면역억제제, 콜레스테롤 저하제 등 다양한 질환을 치료하는 신약으로 개발되어 온 신약의 원천물질이다. 따라서 지속적인 신규 천연물의 발굴은 신약개발에 있어서 매우 중요한 과정이다.
- 천연물 중 최근 몇 년 사이에 구조 및 생합성 다양성이 크게 확장되고 있는 리보솜 유래 펩타이드는 안전한 식품 보존제로 사용되고 있는 나이신 (Nisin) 등을 포함하는 중요한 천연물 그룹으로서 신규 펩타이드의 발굴과 생합성에 관한 융합 연구가 필요하다.
- 이러한 리보솜 유래 펩타이드 항생물질은 향후 신약개발에 중요한 기여할 것으로 예상되기에 약학대학 오동찬 교수 연구팀에서는 2013년도에 제주도 성산포 근방 심해 박테리아에서 암세포 전이 억제 효능을 보이는 펩타이드 생산핀 (sungsanpin)을 발견한 것을 시작으로 지속적으로 관심을 가지고 연구해왔다. 이 연구에서 스트렙토마이시스 (Streptomyces) 박테리아로부터 Cihunamide라고 명명한 신규 항생 펩타이드를 발견하고, 구조를 규명하였으며, 화학부 김석희 교수 연구팀과 함께 그 생합성 과정을 규명하였다.

### □ 연구결과

- 본 연구에서는 스트렙토마이시스 (Streptomyces) 박테리아를 배양하여, 액체 크로마토그래피-질량 분석기 (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry: LC/MS)를 이용하여 박테리아를 화학적으로 프로파일링함으로써, 박테리아가 생산하는 신규 펩타이드성 물질을 발견하였다. 대량배양과 크로마토그래피법을 이용하여 4개의 펩타이드 물질 (Cihunamides A-D로 명명)을 순수하게 정제하고, 핵자기 공명, 질량분석 분광법, 비대칭 유도체화, 원편광이색성 분광법 (Circular Dichroism), 분자 모델링 등을 적용하여 두 개의 트립토판 아미노산간 탄소-질소 결합을 가지고 있어 신규성이 높은 거대한 펩타이드 구조를 규명하였다.

- 생리활성 실험에서 Cihunamide B 물질만이 병원균인 장내구균 (*Enterococcus faecalis*)와 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*)에 대해 항생효과가 있음을 발견하여, Cihunamides A-D 물질간 구조-활성 관계를 제시하였다.
- Cihunamide 구조 및 생합성 유전자군을 생명정보학적으로 분석하고, 생합성 유전자를 대장균 (*E. coli*)에 삽입, 이종숙주 발현 (heterologous expression)에 성공하여 리보솜 유래 펩타이드 생합성 과정을 규명하였다. Cihunamide의 생합성은 Tryptorubin과 Amyxirubin 등 기존에 보고된 atropitide 계열 펩타이드의 유전자군과 P450 산화효소를 사용하는 등의 공통점을 보이지만, cihunamide 구조에서는 atropitide 계열 천연물의 핵심적 요소인 비일반적 회전장애 이성질 현상(non-canonical atropisomerism)이 나타나지 않음을 밝혀내었다. 따라서 기존 비일반적 회전장애 이성질 현상을 대신하여, P450 산화효소를 이용하여 두 트립토판 아미노산 간의 고리화 결합 형성이 중심이 되는 확장된 펩타이드 천연물 계열을 새로 제시하였고, 이를 bitryptides로 명명하였다.

#### □ 연구결과의 의미

- 이 연구에서는 기존에 발견되지 않았던 특이한 탄소-질소 결합을 통하여 거대환을 형성한 리보솜 유래 신규 펩타이드와 이 펩타이드의 항생효능을 발견하였다. 이 항생 펩타이드 Cihunamide에 대하여 특허를 출원하였다. 따라서, Cihunamide는 향후 항생제 개발에 있어서 구조적 모티프를 제공할 것으로 기대된다. 또한, 리보솜 유래 펩타이드를 포함하는 박테리아 유래 천연물이 신약개발에 있어서 지속적인 선도물질을 제공할 것이며, 물질을 발굴하는 천연물화학적 연구와 유전자에 기반하는 생합성 연구와의 융합 연구가 활성화될 것으로 예상된다.
- 본 연구를 통하여 오랜 시간 미생물이 진화를 통해 만들어온 리보솜 유래 펩타이드 천연물의 구조 및 생합성 경로의 다양성이 확장되었을 뿐 아니라, 앞으로도 더 다양한 구조 및 생리활성을 지니는 고리화 펩타이드를 발견하는 발판이 될 수 있다. 특히 cihunamide 생합성 효소인 P450 산화효소의 다재다능함을 진화적으로 이용하여 만들어지는 고리형 펩타이드 천연물 발굴이 크게 기대된다.

#### □ 기타

- 본 연구는 한국연구재단 중견연구자지원사업과 기초연구실지원사업으로 수행되었다.
- (교신저자) 오동찬, 김석희 교수 / (공동 제1저자) 안준수, 이현빈 박사

#### □ 용어설명

- 천연물: 자연계의 생명체가 생산하는 저분자 화합물 (분자량 2,000 dalton 이하)로서 다양한 생리활성을 가지고 있어 직접 신약으로 개발되거나 신약개발을 위한 화합물의 구조적 모티프를 제공한다.

○ 리보솜 유래 펩타이드 천연물: 리보솜을 이용하여 만들어진 전구체 펩타이드를 변형효소로 구조를 변화시키는 방식으로 생합성 되는 천연물을 일컫는다. 리보솜을 이용하지 않는 펩타이드 천연물에 비해 상대적으로 최근에 구조 및 생합성 다양성이 크게 확장되고 있다.

□ 연구자-1

- 성 명 : 오동찬
- 소 속 : 서울대학교 약학대학 제약학과 교수 / 천연물과학연구소 소장
- 연락처 : 02-880-2491, dongchanoh@snu.ac.kr

□ 연구자-2

- 성 명 : 김석희
- 소 속 : 서울대학교 자연과학대학 화학부 부교수 / 화학부 부학부장
- 연락처 : 02-880-4123, seokheekim@snu.ac.kr