

보도자료



미래를 개척하는 지식 공동체



서울대학교

SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일	즉시보도
	2023. 10. 12.(목)
문의	연구책임자 자연과학대학 김석희 교수(02-880-4123), 약학대학 오동찬 교수(02-880-2491) / 공동교신저자
	연구진 남현성 연구원(02-880-4124), 안준수 박사(현 Princeton University 박사후연구원) / 공동 제1저자

■ 제목/부제

제목	사이토크롬 P450 거대고리화 효소에 의한 다양화된 바이아릴 구조 함유 펩타이드 탐색
부제	CYP450 거대고리화 효소의 생물정보 기반 확장 및 거대고리 펩타이드 구조의 분광학적 규명

■ 요약

연구 필요성	<p>미생물 기반의 천연물과 효소들은 신규 약물 및 합성 방법 개발에서 매우 중요한 위치를 차지한다. 리보솜에 의한 합성 및 번역 후 수정 펩타이드(RiPP)는 최근 급성장하는 천연물 분야로, 사이토크롬 P450 효소(P450)는 가장 다재다능한 효소로 각각 중요한 연구주제로 각광받고 있다.</p> <p>P450 효소가 만들어내는 화학결합 중 항생제인 반코마이신 등 다양한 천연물 군에서 관찰되는 아릴-아릴 교차결합은 물질의 고리구조를 안정화하여 생리활성을 나타내는데 중요한 부분이며, 동시에 유기화학적 합성 과정에서 만들기 까다로운 결합으로 꼽힌다. 따라서 아릴-아릴 교차 반응을 매개하는 다양한 P450 효소 연구는 생리활성을 가지는 새로운 구조의 천연물 발굴 및 신규 합성 방법 개발에 핵심이 될 수 있다.</p>
연구성과/기대효과	<p>P450 거대고리화 효소의 생물정보학적 분석에 기반하여 다양한 거대고리 펩타이드 생합성 유전자군을 발굴하였고, 그 결과물인 거대고리 펩타이드 구조를 규명하였다고 보고하였다. 해당 논문을 통해 이전까지 알려진 3가지 핵심 모티프를 크게 뛰어넘어 20가지 이상의 핵심 모티프를 가진 900개 이상의 생합성 유전자군을 찾아낼 수 있었고, 이 중 일부의 이종발현을 통해 얻어낸 roseoveritin, rubrin, lapparbin의 구조를 규명하였다. 더하여 P450 거대고리화 효소들의 넓은 기질 수용성을 확인함을 통해 관련된 거대고리 함유 펩타이드 구조들이 더 다양화될 수 있음을 제시하였다. 이 결과는 추후 신규 천연물 유래 물질을 이용한 신약 개발 연구로 확장하는데 기반이 될 수 있다.</p>

■ 본문

<input type="checkbox"/> 연구 내용 및 결과

서울대는 화학부 김석희 교수 연구진(천연물과학연구소 겸무)과 천연과학연구소 오동찬 교수 연구진이 P450 펩타이드 거대고리화 효소의 다양성을 생물정보 분석으로 크게 확장하고 그 결과물인 거대고리 펩타이드 구조를 규명하였다고 보고하였다. 이 연구는 서울대 오기봉 교수 연구진, 정유성 교수 연구진과 공동으로 수행했으며, 화학 분야 저명 학술지인 미국화학회지 (Journal of the American

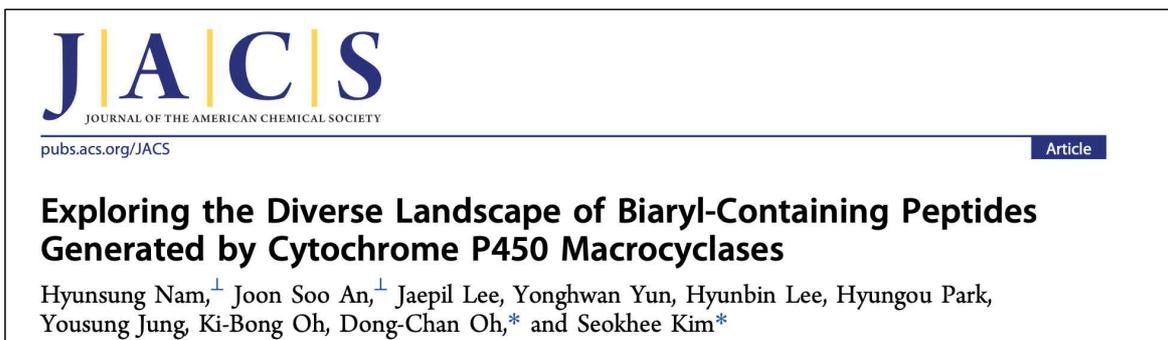
Chemical Society, 피인용지수 15.0)에 'Exploring the Diverse Landscape of Biaryl-Containing Peptides Generated by Cytochrome P450 Macrocyclases'라는 제목으로 게재되었다. (공동 제1저자: 서울대학교 남현성 연구원, 안준수 박사, 교신저자: 서울대학교 김석희 교수, 오동찬 교수)

미생물 기반의 천연물과 효소들은 신규 약물 및 합성 방법 개발에서 매우 중요한 위치를 차지한다. 리보솜에 의한 합성 및 번역 후 수정 펩타이드(RiPP)는 최근 급성장한 분야로, 사이토크롬 P450 효소 (P450)는 가장 다재다능한 효소로서 각각 중요한 연구주제로 각광받고 있다.

P450 효소가 만들어내는 화학결합 중 항생제인 반코마이신 등 다양한 천연물 군에서 관찰되는 아릴-아릴 교차결합은 물질의 거대고리구조를 안정화하여 생리활성을 나타내는데 중요한 부분이며, 동시에 유기화학적 합성 과정에서 만들기 까다로운 결합으로 꼽힌다. 따라서 아릴-아릴 교차 반응을 매개하는 다양한 P450 효소 연구는 생리활성을 가지는 새로운 구조의 천연물 발굴 및 신규 합성방법 개발에 핵심이 될 수 있다.

RiPP에서도 3 종류의 독특한 아릴-아릴 교차 반응을 매개하는 P450 및 그 생성물이 알려진 바 있었지만, 자연계에서 얼마나 다양한 아릴-아릴 교차결합을 가지는 펩타이드 천연물이 존재하는지는 거의 연구되지 않았다. 본 연구에서는 **일부만 알려진 본 천연물 군을 크게 확장하여, 20가지 이상의 핵심 구조를 만들 수 있는 900개 이상의 생합성 유전자 클러스터를 발굴할 수 있었고, 이 중 유전자 클러스터의 이종발현을 통해 분리해 낸 세 가지 독특한 변형 펩타이드의 구조를 규명하였다.** 또한 P450 거대고리화 효소들의 넓은 기질 수용성을 확인하여, 추후 더 다양한 거대고리 펩타이드들을 만들어 낼 수 있음을 제시할 수 있었다.

자연계는 오랜 시간 동안의 진화를 통해 매우 다양한 구조의 천연물들을 만들어 왔고, 이들은 신약 개발에 핵심적인 역할을 담당해 왔다. 이번 연구는 P450 효소가 매우 다양한 구조를 갖는 거대고리 펩타이드를 만들어 낼 수 있다는 것을 보여줌으로써, 관련한 신규 천연물을 신약 개발에 응용하는 연구로 확장하는데 기반을 세울 수 있었다.



The image shows the cover of an article in the Journal of the American Chemical Society (JACS). The title is "Exploring the Diverse Landscape of Biaryl-Containing Peptides Generated by Cytochrome P450 Macrocyclases". The authors listed are Hyunsung Nam, Joon Soo An, Jaepil Lee, Yonghwan Yun, Hyunbin Lee, Hyungou Park, Yousung Jung, Ki-Bong Oh, Dong-Chan Oh, and Seokhee Kim. The JACS logo is at the top left, and the word "Article" is in a blue box on the right. The URL "pubs.acs.org/JACS" is at the bottom left.

□ 용어설명

- 리보솜 유래 펩타이드 천연물(RiPP): 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.
- P450 : 모든 생물계에서 발견되는 가장 다재다능한 효소군 중 하나로 유기물질의 산화를 통해 구조를 변화시키는 반응을 매개한다. 인간 체내에서 다양한 물질의 산화적 대사는 물론이고 약물 대사에 깊이 관여한다.