

KAIST Grand Challenge 30 Project 제안서

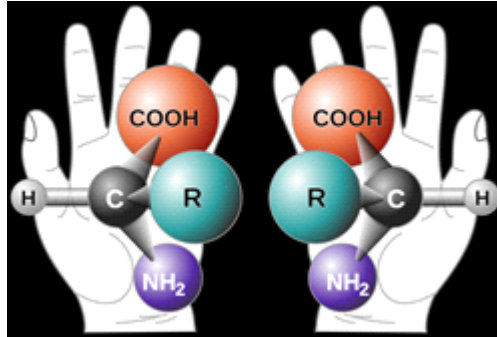
①연구제목	국문		거울상 분자의 기원 연구			
	영문		Origin of Chiral Molecules			
②제안자	성명	국문	김현우	소속 학부/학과	화학과	
		영문	Hyunwoo Kim			
	주요 연구분야		비대칭 합성 및 카이랄 센서 개발			
	2016년 3월 현재 진행 중인 과제내역					
	주관기관		과제명		연간 과제금액	
	KAIST-Saudi Aramco		고부가 케미칼 생산을 위한 이산화탄소 변환촉매 개발연구		85,000,000원	
	최근 3년간 교내 연구과제 수행내역					
	구분 (KI/HRHRP/EEWS 등 교내사업을 기재)		과제명		수행기간	
	HRHRP		효소에서 영감을 받은 친환경적 불소화 반응 연구		2012/09/01 - 2013/08/31	

③제안내용

연구배경

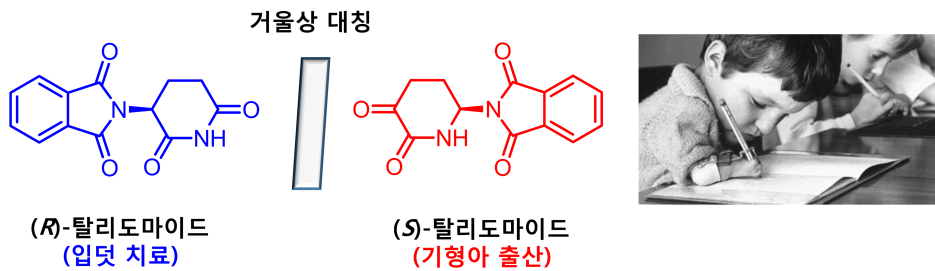
광학 이성질체 또는 거울상 이성질체 (enantiomer)는 왼손과 오른손과 같이 서로 거울상 대칭이 되나 겹치지 않는 관계의 화합물을 이루는 용어이다. 이러한 거울상 분자는 녹는점 끓는점과 같은 물리적 성질이 같다. 이러한 거울상 이성질체를 구분하기 위해서는 한 방향으로 진동하는 편광을 통과시켜, 편광이 시계방향으로 돌아가는 분자를 (+) 또는 D, 반시계 방향으로 돌아가는 분자를 (-) 또는 L로 정의를 하여 구분 짓고 있다. 흥미롭게도 생체를 이루는 분자인 아미노산은 모두 L의 구조를 가지고 있고, 단당류는 D의 구조를 가지고 있다. 이렇게 생체 분자가 하나의 거울상 이성질체로 이루어진 것을 손대칭성(homochirality) 라고 한다. 이러한 손대칭성에 따라 생물체의 수용체는 L(+) 또는 D(-)의 광학이성질체와 다른 상호작용을 일으키게 되는데, (+)리모넨은 오렌지 향, (-)리모넨은 레몬향의 주 성분이 된다. 또한 설탕 감미료로 사용되는 D-아스파탐은 설탕보다

200배 단 분자인 반면, 이것의 광학이성질체인 L-아스파탐은 쓴맛이 난다.



왼손과 오른손, 그리고 아미노산의 광학이성질체

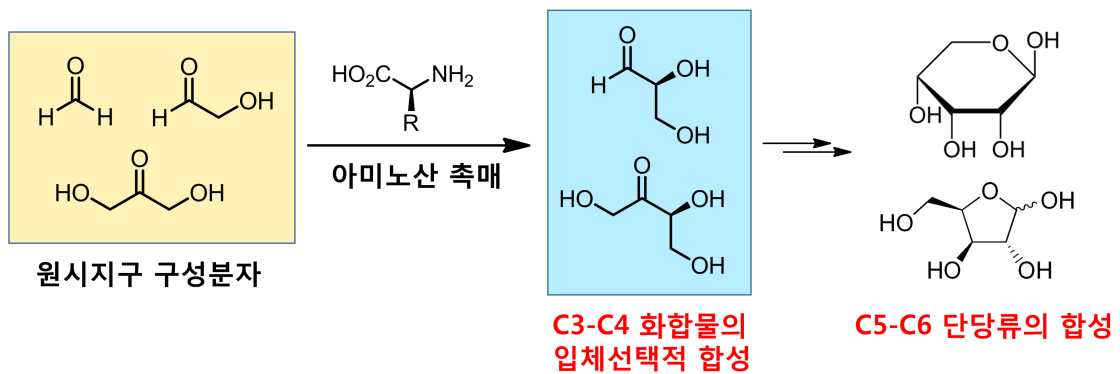
많은 약물의 메커니즘을 보면 인체의 특정 단백질과 상호작용을 통해 약효를 나타낸다고 알려져 있다. 이 경우 약물 가운데 하나의 광학이성질체만이 약효를 보이게 된다. 보통의 화학합성 방법으로는 두 개의 광학이성질체가 1:1의 비율로 존재하는 라세믹(racemic) 화합물이 되는데, 문제는 라세믹 화합물로 약물로 사용할 경우 반대쪽 광학이성질체가 심각한 부작용을 일으킬 가능성이 있다는 것이다. 1960년대에 1만명의 기형아 출산으로 큰 파장을 일으켰던 입덧 방지제 탈리도마이드는 약효를 보이는 한쪽 광학이성질체에 비해 다른 광학이성질체가 기형아 출산을 유도한다는 것이 밝혀졌다. 따라서 이후 한쪽 광학이성질체를 선택적으로 합성하는 비대칭 합성 방법에 대한 연구가 진행되었으며, 이러한 연구 분야에서 2001년 놀리스, 노요리, 사플리스 교수에게 노벨 화학상이 수여되었다. 비대칭 합성 분야는 유기화학 분야에서 가장 활발한 연구 분야 중 하나로서, 신약의 FDA 승인을 받기 위해서는 광학이성질체의 선택적인 합성 또는 분리가 신약 개발에 있어 필수적인 기술이 되었다. 최근 FDA에 승인받은 화합물 기반 신약의 약 50%가 이러한 광학이성질체이다.



연구내용

신약 개발에 있어 광학이성질체의 분리 또는 선택적인 합성이 중요한 것은 생체 분자가 하나의 광학이성질체로 되어 있기 때문이다. 생체 분자는 주로 L-아미노산 과 D-단당류로 구성되어 있는데 이러한 광학활성의 기원에 대해서는 아직

명확한 설명이 없다. 화학적으로 L-아미노산과 같이 한쪽 광학이성질체를 선택적으로 합성하기 위해서는 이미 존재하는 광학 이성질 분자로부터 정보가 전달되어야 한다. 따라서 아무런 조건 없이 광학 이성질 분자를 선택적으로 만드는 방법은 불가능 하다. 이러한 난제를 해결하기 위해서 많은 과학자들이 우주의 편광, 자기장 등을 이용하여 약간 (1-5%) 정도의 광학 선택성이 증가하는 것을 증명하였고, 특히 운석에서 발견되는 아미노산에서 약간의 비율로 한쪽 광학 이성질체가 더 많이 존재하는 것을 발견하였다. 이에 과학자들은 우주에서 기원하는 아미노산으로부터 지구상의 손대칭성이 이루어졌다는 가설을 세워 이를 증명하는 실험이 몇 가지 발표되었는데, 약간의 선택성을 가진 아미노산을 선택적인 결정화를 통해 100% 하나의 광학이성질체로 증폭되는 메커니즘을 발견하여 큰 반향을 일으켰다. 하지만 아직까지 아미노산-단당류-RNA-DNA로 이어지는 분자 수준의 진화 단계에서 L-아미노산에서 어떻게 D-단당류가 생성되었는지에 대한 실험적 증명 부분은 전혀 설득력 있는 가설 및 실험이 제시되고 있지 않다. 본 과제에서는 C3-C4 기반의 작은 분자의 광학 이성질성이 아미노산으로부터 유도되고, 이러한 작은 분자의 결합으로 C5-C6의 단당류가 선택적으로 합성될 수 있다는 새로운 가설에 기반을 두고 이를 증명하는 실험을 진행하고자 한다. 본 연구실에서는 2015년 알루미늄 화합물을 제조하여 이를 통해 전하를 띠는 분자의 광학적 성질을 분석하는 방법을 개발하였다. 이 방법은 아미노산 및 단당류와 같은 작은 분자의 광학적 성질을 분석하는 데 획기적인 방법으로서 활용될 수 있어 본 과제를 수행하는데 핵심적인 기술이 된다. 본 연구를 통해 분자수준 생명의 기원에 대한 좀 더 설득력 있는 설명을 제시하고, 궁극적으로 광학 이성질체를 선택적으로 합성할 수 있는 새로운 원리를 개발하여 신약개발에 큰 기여를 하는 것을 목표로 한다.



제안자 : 김 현 우