

제 목	Transmethylase 억제제(TMI)의 활성 및 작용기전 연구개발
연구자	이 향 우
소 속	성균관대학교 약학대학 약학과
내 용	<p>단백질의 메틸화현상은 생합성된 단백질이 메틸화됨으로써 단백질의 구조와 작용에 변화를 일으키는 생화학적 반응중의 하나로, 신호전달 체계, 유전인자의 조절작용, 세포 증식, myelin형성등에 관여한다. 이 메틸화 현상을 저해하는 물질인 TMI에 관한 연구는 발암성이 있는 DNA나 RNA virus에 의하여 생성된 암세포에서 transmethylation이 비정상적으로 높게 일어난다는 사실이 보고된 후 항암제등의 약물개발의 목적으로 진행되었다. 본 연구에서는 생체내에서 중요한 현상으로 알려진 Transmethylation현상을 조절하는 역할을 하는 TMI를 돼지의 간장 조직으로부터 분리정제하여 아미노산 조성의 확인, TMI와 SAH와의 상호관계, TMI의 작용기전, 성질 및 여러 transmethylation과의 상관관계등을 연구하여 메틸화현상의 생화학적 의미를 규명하고 나아가 TMI의 항암효과, 항균작용, 항진균효과를 검색하여 새로운 약물로서의 개발 가능성을 밝히는데 그 목적이 있다.</p> <p>연구방법 - 돼지의 간장조직에서 세포 분획화, 가열, Sephadex G-25 chromatography, HPLC(<math>\mu</math>-Bondapak C<sub>18</sub> Column)등을 통과하여 얻은 억제력을 가진 분획을 Size exclusion column인 PROTEIN PAK을 이용하여 순수 정제한 후, 아미노산의 조성을 검토하고, 가수분해 효소처리후 저해력, 변화, SAH와의 상관관계, 여러 transmethylase와의 상관관계등을 검색하였다.</p> <p>연구결과 - TMI는 알라닌과 글리신이 풍부한 18개의 아미노산으로 이루어진 분자량이 약 1,400Da인 물질이었으며, 가수분해 효소 처리후 억제력의 변화를 보이지 않았고, Porcine liver, spleen, testis에서 정제한 PM II에 대하여 TMI가 비상경적 억제작용을 하는 것으로 나타났으며, Ki value는 각각 300 nM, 250 nM, 297 nM 이었다. 그리고 돼지 간장에서 부분정제한 PM I, PM II, PM III, phospholipid methyltransferase에 대한 정제된 TMI의 영향을 조사해 보면 각각 33%, 47%, 31%, 35%의 억제효과를 나타내었다.</p> <p>고찰 - 암조직등에서 발견되는 oncogene의 산물인 p21 단백질의 C-말단시스테인 잔기는 카르복시메틸화되어 있으며 또한 긴사슬 지방산이 결합되어 세포막에 대한 친화력을 증가시켜서 암세포로 변화하게 한다고 한다. 그러므로 p21 단백질의 C-말단의 반응을 억제하면 암세포로의 전환을 저해할 수 있으므로 p21 단백질 C-말단 반응억제제의 정제는 항암제 연구와 직결된다고 할 수 있다. 본 실험에서 분리정제한 TMI는 수종의 transmethylase를 비특이적으로 억제하는 것으로 나타나므로 역시 ras p21 산물의 말단 반응을 억제하여 항암효과를 가질 것으로 추정된다. 정제한 TMI는 protein methylase에 대하여 비상경적 억제작용을 하며, 돼지의 여러 조직에서 분리 정제한 PM II에 대한 Ki 수치를 비교시 서로 유사한 것으로 보아 조직 특이성은 없는 것으로 볼 수 있다. 또한 본 실험에서 분리정제한 TMI는 여러 transmethylase에 대하여 현저한 저해효과를 나타냈는데, 지금까지 알려진 이러한 transmethylase들이 관여하는 생체내 기능들과 연결하여 볼 때 분리정제한 TMI는 항암제, 항진균제등 약물개발 가능성이 매우 높다고 볼 수 있다.</p>