

# 2023 통일·평화기반구축사업 결과보고서

사업기관	서울대학교 해양연구소		
사업명	북한 결핵 해결을 위한 천연소재 발굴		
사업책임자	성명	소속	직위
	강헌중	지구환경과학부	교수
사업기간	2023.4.1.~2024.1.31	사업비	

## I. 사업의 개요

### 1. 사업 배경

#### □ 북한 결핵 실태

지금까지 북한은 보건 의료체제의 붕괴로 인해 국제단체의 지원을 통해 결핵을 관리해오고 있다. WHO에 따르면 2021년 기준 북한 결핵 환자는 13만 3천 명에 달하고, 결핵 발생률은 인구 10만 명당 513명으로 조사되었다. 북한 결핵 환자 중 치료받은 비율은 66%였고, 환자의 감염 사망률은 17%이다. 현재 북한의 결핵 사망률은 감소하고 있지만, 신고 건수는 증가하는 추세이다.

2022년 기준 책정된 북한 당국의 결핵 퇴치 예산은 4천700만 달러이고, 국내 조달(13%), 국제사회 지원(3.8%)으로 부족분이 83%에 달하였다. 또한 모든 결핵 관련 의약품은 UNICEF, Global Fund, GDF와 같은 국제기구를 통해 지원되고 있어 외부 의존도가 매우 높다. 북한 보건성은 국가결핵관리프로그램(National Tuberculosis control Program, NTP)를 통해 중앙의약품관리소에 결핵 관련 필수약품을 구비하고 약제를 관리하고 있으나 재고 관리에 취약한 실정이며 북한 당국은 항결핵제 구매 예산을 전혀 배정하지 않는다. 탈북민의 증언에 따르면, 결핵 환자들은 민간 시장에서 결핵 치료를 위한 약품을 구하고 있는 것으로 나타났다. 이는 국가체제의 결핵 의약품 공급이 제대로 이루어지지 않고 있음을 시사하며, 북한 내에서의 약품 공급 구조의 취약성을 드러낸다. 현재 북한의 결핵 관련 통계를 정확하게 검토할 수 있는 외부 인력이 전무하기 때문에 내부 상황은 정확하게 판단할 수는 없지만 여러 가지 정황을 미루어보았을 때 결핵 환자들이 치료를 제대로 받고 있지 못할 가능성이 크다고 판단된다.

2022년 기준 WHO에 따르면 북한은 다제내성결핵과 치료제 내성이 있는 결핵에서 고위험국으로 분류되었다. 다제내성결핵에 대한 정확한 규모 또한 파악이 어려운 상황이지만, 실제로 다제내성결핵으로 추정되는 4,600명의 환자 중 약 20% 미만에 해당하는 약 900명만이 치료 의약품을 제공받았다고 알려져 있다. 이렇듯 전반적으로 다제내성결핵 관련 국가체제가 부재한 실정이다.

현재 북한은 결핵 관련 의약품에 대해 높은 비중으로 국제기구 지원에 의존하고 있고, 평화통일 이후 국가가 결핵으로 인해 깊어질 질병 부담비는 더욱 커질 것으로 예상된다. 본 연구진은 결핵 및 다제내성결핵을 극복할 수 있는 천연자원 발굴을 통해 비용 문제로 약물 구매가 어려운 주민들에게 효과적인 치료 수단을 제공하고, 국가 전체적인 결핵 관리에 기여하고자 한다.

#### □ 현재 시행되는 결핵 치료의 한계

결핵은 다양한 항결핵 약물에 대한 내성이 발달하고 있고 특히 다제내성결핵의 확산으로 인해 치료 제한이 발생하고 있다. 이는 결핵이 다른 질병에 비해 장기적으로 꾸준한 치료가 필요한 질병이기 때문에 환자의 치료 중단, 약물 부작용 및 내성이 더욱 나타나기 쉽다. 현재까지도 다제내성결핵에 대한 치료는 여전히 어렵고 복잡한 상태이고, 새로운 약물과 치료법 개발이 필요한 시점이다. 특히 저개발국에서의 결핵 치료는 기본적인 의료 시설의 부재와 국제사회의 지원이 부족하거나 적절하지 않을 경우 치료가 더욱 어려워질 수 있다. 결론적으로, 현재 결핵 치료는 약물 내성, 부작용, 다제내성결핵 등의 문제로 인해 많은 제약과 어려움이 존재하고, 이에 대해 새롭고 혁신적인 약물 개발을 위해 국제적인 협력과 지원이 필요한 시점이다.

## 2. 사업의 개요 및 목적

#### □ 천연물질 활용 결핵 치료제 개발

천연물은 식물, 동물, 및 미생물 등 살아있는 유기체에 의해 생성된 물질을 말하며 오래전부터 인간 질병 치료의 기초가 되어 왔다. 현재 시중에 판매되는 의약품의 50% 정도가 천연물 의약품이거나 천연물에서 유래된 단일물질인 만큼 천연물을 활용한 의약품 시장은 무궁무진한 발전 가능성을 가진다. 현재까지 발견된 천연물은 약 30만 개 이상이고, 본 연구진은 AI 연구원 과제를 통하여 천연물 데이터베이스를 구축하여 보유하고 있다. 화학 데이터베이스 소프트웨어인 Chemfinder를 활용하여 해양 천연물 데이터베이스를 제작하였고, 선행 연구를 통해 300,000개 이상의 천연물을 데이터베이스로 구축하여 보유 운용 중이다.

#### □ 빅데이터를 이용한 스크리닝 기술 활용 항결핵 천연소재 발굴

과학기술의 빠른 발전으로, 신약 개발의 초기 스크리닝 단계는 기존의 *in vitro* 상에서 세포에 화합물을 처리하여 효능을 확인하는 방식에서 벗어나 가상환경에서 단백질과 화합물의 구조 정보를 활용하여 효율적으로 활성물질(hit compound)을 발굴할 수 있다. 결핵 관련 표적 단백질의 서열 정보를 AI 및 homology modeling을 활용하여 안전하게 예측할 수 있으며, 알파 폴드와 같은 최신 기술을 통해 98.5% 이상의 신뢰도로 가상 3차원 구조를 형성할 수 있다. 이를 통해 위험한 결핵 단백질에 대한 초기 실험을 최소화하고 안전성을 확보할 수 있다.

대량의 화합물 데이터 중에서 표적 단백질에 결합하는 활성물질을 빅데이터 분석을 통해 효율적으로 선별한다. 이를 통해 직접 실험에 사용될 일부 선별된 화합물만 확보함으로써 연구에 드는 시간과 비용을 기하급수적으로 절감할 수 있다. 바이오 분야에서 데이터양은 폭발적으로 증가하고 있으며 이를 활용한 가상 스크리닝과 빅데이터 분석은 위험한 결핵 및 다제내성결핵에 대응하기 위한 효율적인 신약 개발을 가능하게 하는 혁신적 열쇠이다. 천연물 빅데이터 스크리닝 기술을 통해 결핵과 같은 전염병에 대응할 수 있는 원천 천연물질을 효율적으로 발굴할 수 있을 것으로 기대한다.

## □ 북한에서 활용하기 적합한 천연소재 제안

현재 북한은 의료 자원의 부족과 약물 접근의 어려움으로 인해 결핵 치료가 쉽지 않고, 이로 인한 확산 위험이 상존한다. 이에 따라 주변에서 볼 수 있는 천연소재로부터 추출된 물질을 활용한 항결핵 물질의 발굴이 중요한 과제로 주목받고 있다. 본 연구는 북한의 실질적인 상황을 고려하여, 국내에서 자원이 쉽게 얻을 수 있는 천연소재를 활용한 항결핵 물질을 찾아내어 결핵 감염자들이 손쉽게 얻을 수 있는 치료 약을 개발하고자 한다. 이를 통해 북한의 결핵 환자에게 저비용으로 효과적인 치료가 가능해지도록 한다. 그뿐만 아니라, 이러한 연구는 북한의 결핵 확산을 예방하고 한반도 차원에서의 기술적 전염병 대응체계를 강화하는 데에도 이바지할 수 있다. 국제적 협력을 통한 정보 교류와 의료 기술의 공유를 통해, 북한뿐만 아니라 주변 지역의 보건 수준 향상에도 긍정적인 영향을 미칠 것이다.

## II. 사업 수행 과정 및 수행 내용

### □ 해양 및 지상 천연물 데이터베이스를 이용한 가상 검색 수행

#### - 천연물 데이터베이스 활용

보유 중인 천연물 데이터베이스와 오픈소스로 공개되어 있는 육상 및 해양 천연물 library를 활용하였다. 육상 천연물 library는 약 40만 개, 해양 천연물 library는 약 3만 개 정도의 천연물 데이터를 사용하였다.

#### - 그리드(grid) 모델 제작

가상 검색 수행에 앞서, 확보한 결핵균 단백질 구조 데이터를 바탕으로 그리드 모델을 제작한다. 단백질 구조 파일에 함께 포함되어 있는 물(H<sub>2</sub>O)과 기존 리간드를 제거하고, pH 7.0에서의 수소 배치 상태로 optimization 하며, restrained된 원자 배치를 OPLS3e force field에서 에너지를 최소화(energy minimization) 하는 전처리 과정을 거친다. 천연물의 구조적 다양성을 고려하여 전처리된 단백질 구조의 결합 부위(binding site)에 15Å×15Å×15Å의 그리드 상자(grid box)를 만들고 각 단백질에서 수소 결합을 하는 아미노산을 설정한다. 본 과정은 Schrodinger 사의 Glide 프로그램과 Prime 프로그램을 사용하여 crystal(Protein Data Base)에 기반한 스크리닝 그리드를 제작하였다. 그리드와 기구축한 천연물 데이터베이스를 활용하여 molecular docking 기반의 스크리닝을 수행하였다.

#### - Virtual screening을 통해 타겟에 대해 높은 친화도를 보이는 물질 선별

본 연구에서는 항결핵 약물 개발에 활발하게 활용되고 있는 단백질 타겟을 우선적으로 선별하여 연구를 진행하였다. 분석이 완료된 7개의 타겟(InhA, Alr, Ddl, MmpL3, LeuRS, DNA gyrase, GlmU) 중에서는 3개의 타겟(InhA, MmpL3, DNA gyrase)에서 연구진이 판단한 기준에 따라 유효하다고 판단되는 물질이 검색되었다. 해당 기준은 선정된 단백질 타겟의 알려진 active site에 결합하여 효능을 나타낸다고 알려진 ligand나 substrate의 docking score를 Glide의 정밀도에 따라 HTVS, SP, XP mode를 통해 계산한 값을 기준으로 docking score의 절댓값이 기준보다 더 높게 나타나는 물질에 대해 filtering을 진행하였다.

□ 유효물질 발굴

- 빅데이터 분석을 통한 hit 물질 선별 완료

가상 검색을 통해 검색된 결핵 관련 표적 단백질에 대해 높은 결합에너지를 가지는 천연물을 추가적인 빅데이터 분석(eADME)을 거쳐 hit 물질을 선별한다. Qikprop software를 사용하여 물성(eADME)을 분석하였으며, hit 선별에 사용된 물성 조건과 그에 따른 분석 결과는 아래 표 1과 같다. 최종적으로 3개의 타겟(InhA, MmpL3, DNA gyrase)에 대해 발굴된 hit 물질들의 docking score의 평균값은 아래 표 2에 나타내었다.

InhA, MmpL3, DNA gyrase 이외의 다른 타겟(Ddl, Alr, LeuRS, GlmU)에서도 각 단백질의 active site에 각각 Ddl(154개), Alr(61개), LeuRS(841개), GlmU(4220개)으로 좋은 binding affinity(HTVS binding mode 에서 -7이하의 docking score)를 보이는 물질이 검색되었지만, 후속 검증 과정에서 현재 기존에 있는 약물 보다 더 효과가 좋지 않아 hit compound로 사용되기에는 부적절하다고 판단하였다. 그리드 모델은 현재 알려진 ligand나 substrate가 결합한다고 알려진 active site로 설정하였다.

3개의 표적 단백질인 InhA, MmpL3, DNA gyrase에 대한 그리드 모델에 안정적으로 결합하는 유효 물질(높은 docking score 절댓값) 중에서 시중에서 확보 가능하다고 판단되는 천연물에 대한 정보는 아래의 최종 사업 수행 결과에 나타내었다.

표 1 eADME 분석 결과

항목	평균 hit compounds (InhA)	평균 hit compounds (MmpL3)	평균 hit compounds (DNA gyrase)	허용범위
#star	0.755	0.213	0.222	0-5
Dipole	6.472	6.1103	6.023	1-12.5
MW	455.326	374.819	311.653	<700
PercentHuman OralAbsorption(PHOA)	58.416	82.318	64.057	25-100
PSA	150.401	103.898	109.352	7.0-200.0
SASA	730.085	671.018	544.391	300-1000
QPlogS	-4.2103	-4.444	-2.52	-6.5-0.5
Volume	1347.953	1189.781	951.286	500-2000
Rule of five	0.572	0.084	0	<5

표 2 가상 검색 결과 발굴된 유효 물질(Hits)

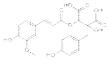
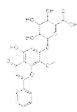
	Bact InhA	MycB MmpL3	DNA gyrase
Hit 개수	260	366	3
알려진 Ligand or substrate	Isoniazid	SQ-109	AMP-PNP (ATP analog)
알려진 Ligand or substrate docking score	-12.145	-10.329	-9.725
Hit 평균 docking score	-13.043	-10.8476	-9.80833

### Ⅲ. 최종 사업 수행 결과

□ InhA 결핵 표적 단백질에 대해 확보 가능한 효과적인 천연물질 발굴

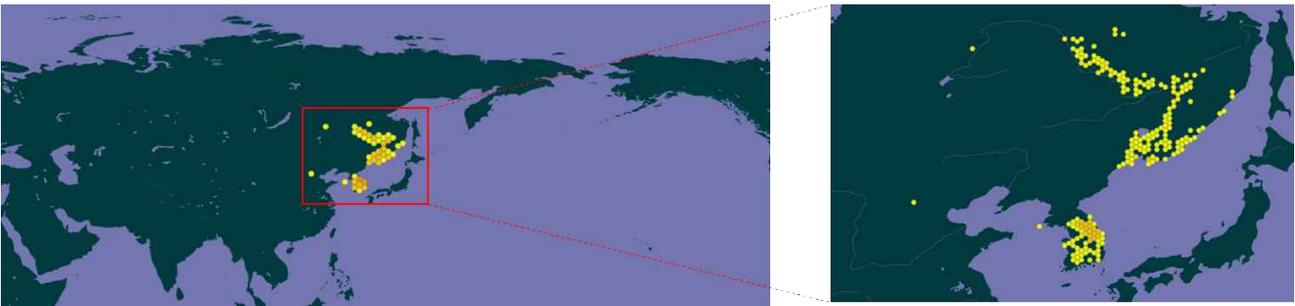
빅데이터 분석 결과 및 확보 가능성을 고려하여 선별한 InhA 단백질 타겟 관련 hit에 대한 화학적 구조와 정보는 아래 다음 표 9와 같다.

표 3 InhA target 유효 천연물질

Hit compounds								
No.	Code	Structure	Grid info	Binding Energy	Compound name	Kingdom	Genus	Species
1	A030 6340		PDB: IBVR (x=19.24, y=9.058, z=14.4)	-13.043	Cimicifugic Acid E	Plantae	Actaea L.	<i>Cimicifuga dahurica</i>
3	A028 8148		PDB: IBVR (x=16.9, y=15.75, z=8.47)	-14.247	Oroxindin	Plantae	Oroxylum Vent.	<i>O. indicum</i>

InhA target 유효 물질(hits)로 검색된 천연물 생산 식물의 분포 지역을 조사한 결과는 그림 1-2에 나타내었다. 조사 결과, *Cimicifuga dahurica* 종은 국내에 서식한다고 보고된 바가 있어 가까운 북한에서도 서식하고 있을 확률이 높다고 판단된다. *Oroxylum indicum* 종은 열대 지역에 분포하고 있으나, 비교적 흔한 종이라 쉽게 확보 가능할 것으로 예상된다.

그림 1 *Cimicifuga dahurica* 분포 지역



(*Cimicifuga dahurica* (Turcz. ex Fisch. & C.A.Mey.) Maxim. in GBIF Secretariat (2023). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2024-01-12.)

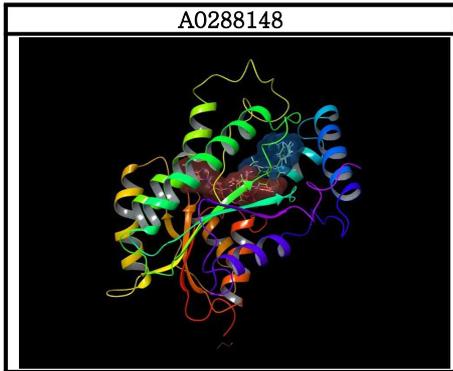
그림 2 *Oroxylum indicum* (L.) Vent. 분포 지역



(*Oroxylum indicum* (L.) Vent. in GBIF Secretariat (2023). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei>)

InhA의 타겟 약물인 isoniazid의 경우 InhA의 NADH binding pocket에 결합하여 작용한다고 알려져 있는데, 최근 NADH binding pocket과 lipid substrate-binding pocket에 동시에 결합하여 더욱 효과적으로 inhA의 활성을 억제할 수 있는 약물을 개발하려는 시도가 나타나고 있다. 이에 따른 추가 연구 결과, flavonoid 계열의 물질인 A0288148이 NADH binding pocket과 lipid substrate binding pocket에 걸쳐서 결합하는 것으로 나타났다(표 4).

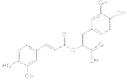
표 4 Flavonoid 계열 천연물질 (A0288148)



□ MmpL3 결핵 표적 단백질에 대해 확보 가능한 효과적인 천연물질 발굴

빅데이터 분석 결과 및 확보 가능성을 고려하여 선별한 MmpL3 단백질 타겟 관련 hit에 대한 화학적 구조와 정보는 아래 다음 표 5과 같다.

표 5 MmpL3 target 유효 천연물질

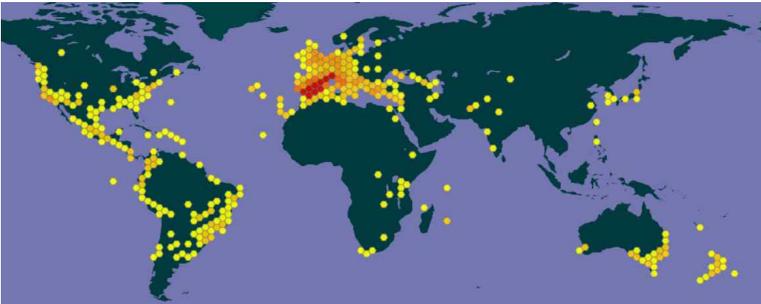
Hit compounds								
No.	Code	Structure	Grid info	Binding Energy	Compound name	Kingdom	Genus	Species
2	A0243825		PDB: 6AJG (x=101.85, y=17.46, z=32.82)	-11.800	Rosmarinic acid	Plantae	Salvia / Perilla L./ Sage/ Mint/ Basil	<i>S. rosmarinus</i> L. / <i>Perilla frutescens</i> L./ <i>Salvia officinalis</i> L./ <i>Mentha arvensis</i> L./ <i>Ocimum basilicum</i> L.

MmpL3 target 유효 물질로 검색된 천연물질의 분포 지역을 조사한 결과는 그림 3-4에 나타내었다. 조사 결과 *Salvia rosmarinus* 종은 국내뿐만 아니라 전 세계 각지에서 흔하게 발견되는 식물이기 때문에 북한에서도 쉽게 확보할 수 있을 것으로 판단된다.

그림 3 *Salvia rosmarinus*



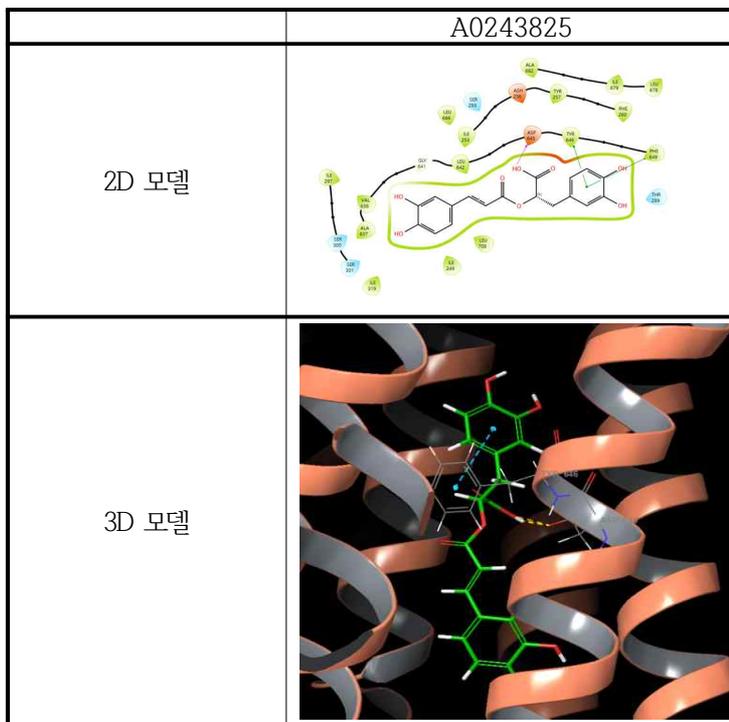
그림 4 *Salvia rosmarinus* 분포 지역



(*Salvia rosmarinus* Spenn. in GBIF Secretariat (2023). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2024-01-12.)

MmpL3는 항결핵 효능의 타겟으로 잘 알려진 단백질로, 해당 단백질은 mycolic acid layer에 존재하는 막수송체이며 세포벽의 구성 성분인 마이콜산(mycolic acid)을 결핵균 세포의 내막에서 외막으로 운반하는데 관여하기 때문에 결핵균의 세포벽 합성 과정에 매우 중요하다. MmpL3를 타겟 하는 대표적인 약물로는 임상 2상을 진행 중인 SQ-109가 있다. SQ-109는 allosteric 억제제로, 양성자 전위 채널(proton translocation에 관여)에 결합하여 mycolic acid의 전구체인 TMMs(Trehalose monomycolates)의 수송을 방해함으로써 세포벽을 억제한다. 이때 MmpL3에 존재하는 Asp-Tyr pairs(Asp256, Tyr257, Asp645, Tyr646)가 proton translocation에 중요한 역할을 하고, SQ-109 또한 해당 pair에 결합하여 억제한다고 알려져 있다. 이에 따라 본 연구에서 Asp-Tyr pairs가 있는 active site에 결합하여 allosteric inhibitor로 작용할 수 있는 천연물질을 검색한 결과 A0243825가 검색되었다. 분자 모델링을 통해 A0243825은 MmpL3 단백질의 Asp645, Tyr646과의 상호작용을 통해 Asp-Tyr pairs를 방해하는 결합을 나타내는 것을 확인하였다(표 6).

표 6 MmpL3 target 유효 천연물질의 2D 모델 및 3D 모델



□ DNA gyrase 결핵 표적 단백질에 대해 확보 가능한 효과적인 천연물질 발굴

빅데이터 분석 결과 및 확보 가능성을 고려하여 선별한 DNA gyrase 단백질 타겟 관련 hits에 대한 화학적 구조와 정보는 아래 다음 표 7과 같다.

표 7 DNA gyrase target 유효 천연물질

Hit compounds								
No.	Code	Structure	Grid info	Binding Energy	Compound name	Kingdom	Genus	Species
1	A0473568		PDB: 3ZM7 (x=6.98, y=-9.63, z=33.87), include Mg ion	-9.862	5-Hydroxy-2,10-dimethyl-4,8-dioxo-4H,8H-pyrano[2',3':5,6][1]benzopyrano[3,4-c]pyridinium	Plantae	Schumanniohyton	<i>Schumanniohyton magnificum</i>
2	A0470716		PDB: 3ZM7 (x=6.98, y=-9.63, z=33.87), include Mg ion	-9.769	(+)-6,7-Dihydro-3-(1-hydroxyethyl)indolo[2,3-a]quinolizine-2-carboxylic acid	Plantae	Mappianthus Hand.-Mazz.	<i>Mappianthus iodoides</i>

DNA gyrase target 유효 물질로 검색된 천연물질의 분포 지역을 조사한 결과는 그림 5-8에 나타내었다. 조사 결과, *Schumanniohyton magnificum* 종은 서아프리카에 주로 분포하고, *Mappianthus iodoides* Hand.-Mazz 종은 중국 남부부터 말레이시아 서부에 주로 분포한다.

그림 5 *Schumanniohyton magnificum*



그림 6 *Schumanniohyton magnificum* 분포 지역



(*Schumanniohyton magnificum* (K.Schum.) Harms in GBIF Secretariat (2023). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2024-01-16.)

그림 7 *Mappianthus iodoides* Hand.-Mazz.



그림 8 *Mappianthus iodoides* Hand.-Mazz. 분포 지역



(*Mappianthus iodoides* Hand.-Mazz. in GBIF Secretariat (2023). GBIF Backbone Taxonomy. Checklist dataset <https://doi.org/10.15468/39omei> accessed via GBIF.org on 2024-01-16.)

DNA gyrase 표적 단백질에 대해 발굴된 유효 물질의 분자 모델링 결과는 표 8에서 2D 및 3D 결과를 통해 가시적으로 나타내었다.



16S rRNA 기반 메타게놈 분석 결과, Actinobacteria가 표층수와 심층수 모두에서 존재함을 확인하였다 (그림 9). 고성균 시료의 경우에도 속초와 비슷하게 표층수와 심층수에서 존재함을 확인하였다(그림 10).

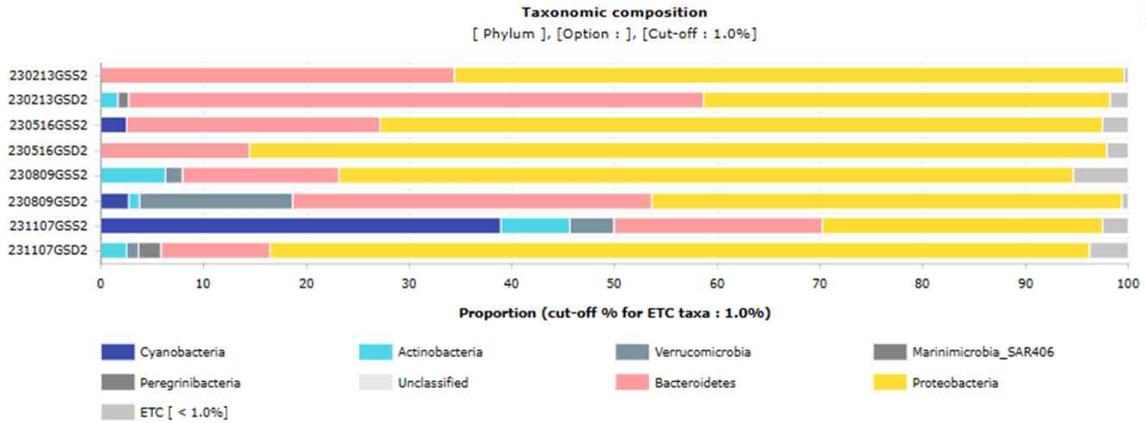


그림 9 속초시 시료에 대한 16S rRNA 기반 메타게놈 분석

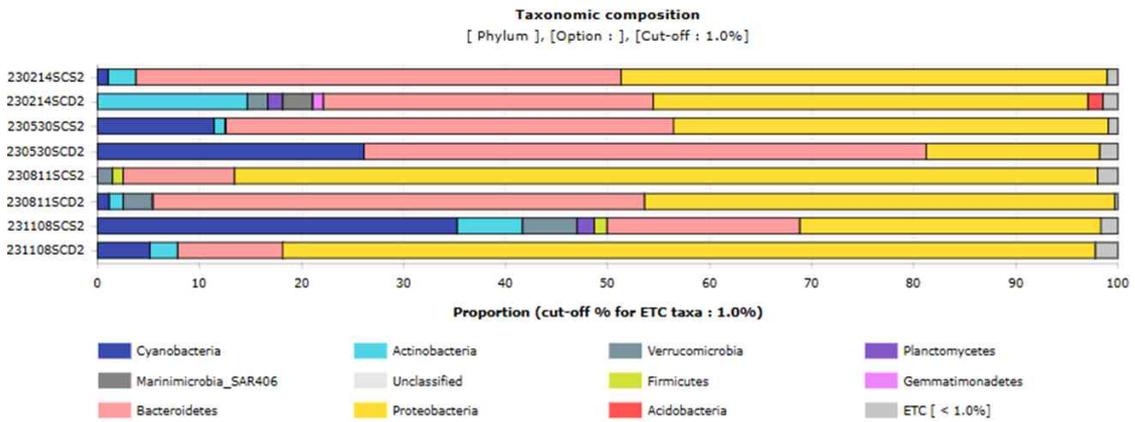


그림 10 고성균 시료에 대한 16S rRNA 기반 메타게놈 분석

화천군 반야생 수달 분변 시료의 메타게놈 분석 결과, 해수 시료와는 달리 문(門, phylum) 수준에서 Firmicutes가 가장 우점하였으며, Cyanobacteria 계열 박테리아는 0.1% 미만으로 존재함을 확인하였다 (그림 11).

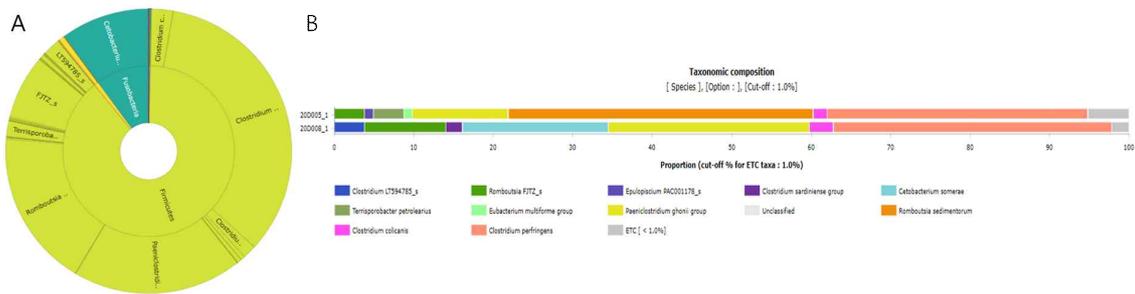


그림 11 화천 수달 분변 미생물 군집 분포: A. phylum 및 species level, B. species level

추후 채집한 시료로부터 활성물질 생산 균주가 속한 Actinobacteria 계열 균주를 분리하여 배양 및 추출을 수행할 계획이다. 균주의 추출물 및 그로부터 분리한 단일화합물을 in vitro 효능 평가를 통해 효능을 확인하고자 한다.

## IV. 결론 및 추후 계획

본 연구진은 *in silico* 상에서 보유하고 있는 천연물 데이터베이스를 활용하여 결핵균을 타겟 하는 유효 물질을 검색한 결과를 바탕으로 육상 천연물 5개, 미생물 유래 물질 1개를 결핵 치료 Hit 물질로 제안하고자 한다. 해당 보고서에 제안된 물질은 결핵 타겟 단백질(InhA, MmpL3, DNA gyrase)에 높은 친화도를 보이며 현재 시중에서 확보 가능할 것으로 판단된다. 유효물질의 원천소재로 조사된 *Cimicifuga dahurica*, *Salvia rosmarinus* 종의 경우는 국내에서도 서식하고 있다고 조사된 만큼 북한에서도 서식하고 있을 확률이 높다. 실제로 해당 식물이나 미생물이 북한에 현존하는지는 추가적인 확인과 검토는 필요할 것으로 보인다. 다음과 같이 북한에서 확보 가능한 물질이 결핵 치료 약물로 개발된다면 북한의 약제 공급에 대한 외부 의존도를 낮출 수 있다고 기대한다.

본 연구진은 가상 검색을 통해 발굴한 천연물을 추후 수행할 후속 연구를 위해 mg 수준의 천연물 확보를 위한 방안을 수립할 것이다. 식물 유래 물질의 경우 해당 원물의 원산지로부터 공급 방법을 확보하고, 미생물 유래 물질의 경우 미생물 확보를 위한 방안을 마련하고자 한다. 이를 통해 세포 수준(*in vitro*)에서 항결핵 효능 및 세포 독성 평가, 단백질 표적 3차 구조에 기반하여 활성 및 선택성이 개선된 유도체 개발, 유도체 druggability 평가, 감염 동물 모델을 활용한 *in vivo* 활성 평가를 진행하고자 한다. 결론적으로, 본 연구를 통해 확인된 가상 검색 기반 천연물질을 추가 검증을 통해 결핵 치료제로써 가능성을 확인하고, 그에 따른 결과를 북한의 결핵 문제의 해결책으로 제시하고자 한다.

## V. 참고문헌

- [1] Oh, Sangmi, et al. "Tuberculosis drug discovery: A decade of hit assessment for defined targets." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 11 (2021): 611304.
- [2] Shetye, Gauri S., Scott G. Franzblau, and Sanghyun Cho. "New tuberculosis drug targets, their inhibitors, and potential therapeutic impact." *Translational Research* 220 (2020): 68-97.
- [3] Lopes, Luiz GF, Edinilton Muniz Carvalho, and Eduardo HS Sousa. "A bioinorganic chemistry perspective on the roles of metals as drugs and targets against *Mycobacterium tuberculosis*-a journey of opportunities." *Dalton Transactions* 49.45 (2020): 15988-16003.
- [4] Rožman, Kaja, et al. "A new 'golden age' for the antitubercular target InhA." *Drug discovery today* 22.3 (2017): 492-502.
- [5] Hartkoorn, Ruben C., et al. "Pyridomycin bridges the NADH-and substrate-binding pockets of the enoyl reductase InhA." *Nature chemical biology* 10.2 (2014): 96-98.
- [6] Carbone, Justin, et al. "Inhibition Mechanism of Anti-TB Drug SQ109: Allosteric Inhibition of TMM Translocation of *Mycobacterium Tuberculosis* MmpL3 Transporter." *Journal of chemical information and modeling* 63.16 (2023): 5356-5374.
- [7] Zhang, Bing, et al. "Crystal structures of membrane transporter MmpL3, an anti-TB drug target." *Cell* 176.3 (2019): 636-648.
- [18] Shao, Min, et al. "MmpL3 inhibitors as antituberculosis drugs." *European Journal of Medicinal Chemistry* 200 (2020): 112390.
- [9] Mdluli, Khisimuzi, and Zhenkun Ma. "Mycobacterium tuberculosis DNA gyrase as a target for drug discovery." *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug*

Targets-Infectious Disorders) 7.2 (2007): 159-168.

[9] Ostrov, David A., et al. "Discovery of novel DNA gyrase inhibitors by high-throughput virtual screening." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 51.10 (2007): 3688-3698.

[10] Global tuberculosis report 2023.

[11] Lu, Qing, et al. "New phenylpropanoid allopyranosides from the rhizomes of *Cimicifuga dahurica*." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 29.14 (2019): 1774-1778.

[12] Ramachandran Nair, A. G., and B. S. Joshi. "Oroxindin—A new flavone glucuronide from *Oroxylum indicum* Vent." *Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Chemical Sciences*. Vol. 88. Springer India, 1979.

[13] Miyake, Yoshiaki, Kanefumi Yamamoto, and Toshihiko Osawa. "Isolation of eriocitrin (eriodictyol 7-rutinoside) from lemon fruit (*Citrus limon* BURM. f.) and its antioxidative activity." *Food Science and Technology International, Tokyo* 3.1 (1997): 84-89.

[14] Ngo, Yi Lei, Cher Haan Lau, and Lee Suan Chua. "Review on rosmarinic acid extraction, fractionation and its anti-diabetic potential." *Food and Chemical Toxicology* 121 (2018): 687-700.

[15] National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 5281792, Rosmarinic acid.

[16] Houghton, Peter J. "New chromone alkaloids from the stem bark of *Schumannia magnificum*." *Planta medica* 54.03 (1988): 239-242.

[17] Xiao, Xi-Bin, et al. "Two New Cytotoxic Alkaloids from *Mappianthus iodoides* Hand.-Mazz." *Helvetica Chimica Acta* 94.9 (2011): 1594-1599.