

## 신약개발 환경의 변화와 대응책

한국화학연구소

유성은

일반적인 신약 개발 방법으로는 천연물로부터 선도화합물이 발견되었을 때 의약화학자들은 그 물질의 화학구조식 중에서 약리 작용에 필수 요건이 되는 구조 요소를 규정하고, 체계적인 분자변형을 통하여 약리 작용의 최적화 작업을 추진한다. 그러나 분자 내에 여러 가지 치환기를 도입할 수 있는 경우 수많은 유도체가 합성 가능하며, 실제로 이와 같은 많은 수의 유도체를 합성한다는 것은 현실적으로 불가능하다. 통계적으로 하나의 신약 개발에 드는 시간과 경비는 약 10년 이상의 기간과 3,000 억원 이상의 경비가 소요된다. 따라서 시간과 경비를 줄이는 노력의 하나로 실험분야에서는 조합 화학 합성 (Combinatorial Chemical Synthesis, CCS) 기술인 새로운 개념의 고효율 합성 기술이나 이를 대량 검색할 수 있는 초고속 활성 검색법 (High Through-put Screening, HTS) 기술이 1990년대 초에 본격적으로 각광 받게 되었고, 정보관리 시스템을 통한 library 구축, 컴퓨터를 이용한 구조-활성 관계 및 분자 설계 기법이 급속히 발전하게 되었다. 따라서 기존의 random screening에 의한 신약개발 방법으로부터 탈피하여 새로운 차원의 신의약 개발 방법의 필요성이 절실히 요구되고 있다.

특히, 최근에는 유전자 조합기술 (genomics)의 발전으로 수많은 아미노산 서열이 결정되고, proteomics를 이용한 유전자 기능연구 분야의 발달로 인간의 암, 노화, 대사질환, 뇌-신경질환 및 면역질환과 같은 여러 가지 질병의 발생원인이 규명되고, 각종 병원균의 진단과 내성관련 항원개발 및 새로운 약물 표적의 발견 속도를 가속화시키고 있다. 분자생물학의 급속한 발전과 더불어 유전자 치료법 (gene therapy)이 여러 질병 치료제 기술로 각광받고 있으나, 실제 약 개발에서 여러 현실적인 문제점이 많다. 따라서 유기화학자와 의약화학자는 생체분자의 구조 및 성질을 모방하여 대사 안정성 (metabolic stability), 생물학적 유용성 (bioavailability), 수용체와의 선택성 (selectivity)을 보유한 소형 유기분자를 설계할 필요가 있다. 또한 컴퓨터를 이용한 분자 설계의 예로 분자 구조와 생리활성간의 상관관계를 통해 약물

을 최적화 시키는 QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship), 일련의 활성 있는 화합물의 공통된 구조로부터 활성에 중요한 pharmacophore를 분석 또는 bioactive conformation을 찾는 DISCO (DIStance COrrelation) 분석, 수용체의 구조가 x-ray나 NMR 실험 기법으로 알려져 있는 경우 수용체의 활성부위와 최적으로 결합할 수 있는 *de novo design*, DB를 이용한 분자 모델링 등이 있다. 컴퓨터를 이용한 분자 설계 기법 (Computer Aided Molecular Design)은 기존의 시행착오가 많은 방법에 비해 보다 논리적이고 효율적인 신물질의 개발을 가능하게 한다. 또한 생명과학이나 신물질 개발 연구에 기초가 되는 학문으로써 컴퓨터 하드웨어의 향상, 계산 프로그램의 개발, 3D-graphics 기술 발달, 방대한 정보의 축적과 더불어 21세기 국가 산업 경쟁력의 필수 연구 분야로 확대되고 있다.

창의적 신약 개발 연구를 위해서는 독창적인 선도 물질을 도출하기 위하여 다양한 구조의 화합물을 조합화학 기술로 합성하고 이에 대한 초고속 활성 검색 기술 (HTS)과 컴퓨터를 이용한 분자 설계 기법을 확립하여 기존의 시행착오가 많은 방법에 비해 보다 논리적이고 효율적인 신약 개발 방법을 도입해야 한다. 또한 21세기의 국가 경쟁력의 확보를 위해 기존의 방법을 탈피할 수 있는 새로운 개념의 신약 개발 기술을 개발, 적용시킴으로써 신약 개발의 효율성 및 생산성을 향상 시켜야 한다.