

신약개발에 사용되는 생물정보학 기술에 대한 소고

노 경 태

사단법인 분자설계기술혁신센터

21세기에 들어서면서 정보통신과 생명과학 기술의 영향으로 인류 삶의 방식 및 산업의 구조가 새로운 형태로 나타나고 있다. 특히 질병으로부터의 해방과 삶의 질을 향상시키려는 열망에 따라 생명체에 관한 연구와 이를 이용하는 기술 개발에 전 인류적인 연구와 투자가 이루어지고 있다. 또한 인간 유전체 (Human Genome)에 관한 연구의 진척은 이를 이용하는 post-genomic 시대를 열게 하였으며 이에 따라 생명과학 및 관련 산업의 모든 패러다임이 바뀌게 되었다. 이 새로운 패러다임의 중심에 서 있는 것이 생물정보학이고 이에 가장 영향을 많이 받은 분야가 바로 신약의 개발 분야이다. 현재 신약개발 관련 기술 현황 및 개발 전략의 세계적 추세를 알아보자. 먼저 새로이 부상된 관련 기술을 보면,

- HGP의 완료로 수많은 유전자들이 발굴되어 신약개발 대상 (수용체 또는 효소)이 현재 약 500개에서 단시일 내에 3,000~1,000개로 증가할 것으로 예상됨.
- 로봇을 이용 단 시간에 다량의 합성, 약효검색, 독성검색이 가능해 졌음.
- 탐색 초기단계에서 ADME/Tox(A: 흡수 Adsorption, D: 분산 Distribution, M: 대사, Metabolism, E: 배출, Excretion / Tox: 독성, Toxicity) 특성을 고려.
- 신약개발 관련 주요 기술들이 점차적으로 컴퓨터를 이용한 발굴이나 예측으로 대체.
- 신약 개발의 전략이 직렬적인(serial) 방식에서 점차 병렬적인(parallel) 형태로 바뀜.
- 신약개발과정에 관계되는 모든 정보가 컴퓨터 통합 시스템으로 운영됨.
- 생물정보기술 및 컴퓨터 가상탐색을 도입 개발기간 및 비용을 획기적으로 줄임.

다음의 표는 컴퓨터를 이용한 가상 탐색을 신약 탐색단계에 도입한 결과로 얻어지는 효율성을 종래의 방법과 비교해 놓은 것이다.

가상탐색을 도입한 결과 임상단계 진입확율을 100배 이상, 탐색 및 기술판매까지의 소요시간을 반이하 그리고 경비도 매

Discovery Stage	전통적 방법	컴퓨터 가상탐색
임상단계 진입 확율	1/5,000*	1/10-1/100
Discovery 소요기간	3~5년**	1~2년
소요예산	10~120M\$*	< 3 M\$
기술특징	Trial & Error	Rational
Licensing out 소요기간	5~10년	2~3년

*Drug Discovery Filtering Out Failures Early in the Game - June 5, 2000 C&EN

**Re-Inventing Drug Discovery Andersen Consulting(1998)

우 줄일 수 있게 되어 경쟁력 확보에 중요한 역할을 한다.

신약개발 연구에는 거의 모든 생물 정보가 유용하게 사용되는데 그 생물정보를 신약개발 단계와 연관지어 다음의 그림 1에 간단하게 요약해 놓았다.

생물정보학의 영향으로 나타난 신약개발과정의 또 하나의 중요한 변화는 종래의 순차적이던(serial) 단위기술 단계별 개발과정이 축적된 정보 및 생물정보학의 예측시스템의 도움으로 각 개발 과정들이 병렬적으로(parallel) 진행되어 신약 탐색 연구기간을 획기적으로 단축시키고 있다. 다음의 그림 2는 이 두 접근 방식을 비교 설명하고 있다.

현재 많은 신약 탐색 및 개발의 단위 과정들의 실험들이 생물정보 및 컴퓨터 예측 시스템을 도입하여 컴퓨터 시뮬레이션

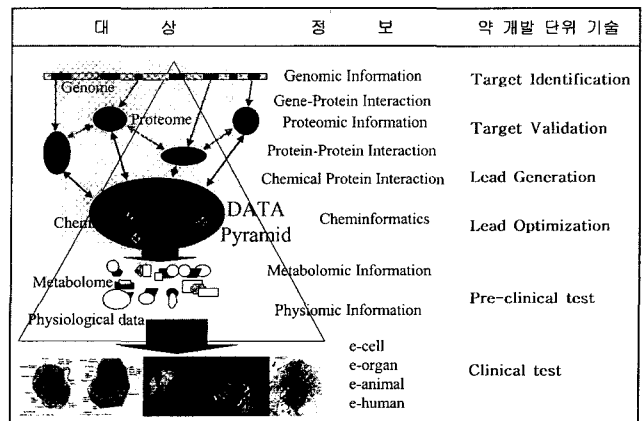
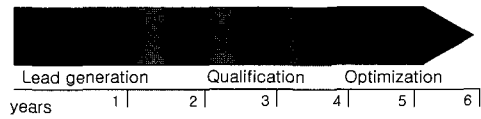


그림 1.

Classical Drug Discovery Procedure



Recent Drug Discovery Procedure

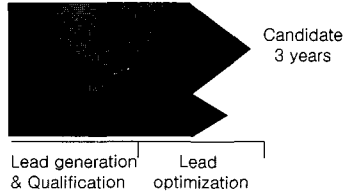


그림 2.

으로 많은 부분 대체되어 가고 있다. 다음 그림 3은 신약개발의 단계 및 관련 기술들을 도식한 것으로 컴퓨터 이용분야(□), 실험분야(■) 그리고 실험과 컴퓨터를 함께 사용하는 분야(▣)로 나누어 보았다. 점차 생물정보 및 컴퓨터를 이용한 부분이 증가하고 있는 추세에 있다.

다음의 그림 4는 유전자, 단백질, 화합물, metabolite 및 생리화학적 데이터를 이용하여 가상신약탐색(Virtual Drug Discovery)의 과정을 기술한 것이다. 각 단계는 다음과 같다.

1. Gene Extract from Gemone: 유전체에서 신약 표적 유전자를 찾아내는 과정
2. Protein 3D Structure Prediction: 유전자 염기서열로부터 이론적 단백질 구조를 결정
- 3-1. Structure Based Design: 단백질 3차원 구조를 이용 약 분자 설계
- 3-2. Ligand Based Design: 생리활성도와 분자들의 성질간의 관계식(Quantitative Structure Activity Relationship: QSAR) 이용 약 분자 설계
4. Set-Up Virtual DB: 약으로서의 기능을 나타낼 수 있는

Target Identification	Target Validation	Lead Generation	Lead Optimization	Precinical Studies	Clinical Studies Phase I, II, III	Manufacturing & Sales
Genome Information	Comp. Aided Drug Design					
Proteome Information	Cheminformatics					
ADME/Tox Information	Data Management & Drug Development Systems Integration					
Physiome Information						
Microarray Technologies						
Medical Science Cell Biology, Microbiology Immunology						
Natural Product					Toxicology Pharmacology	
	Biochemistry					
	Molecular Biology				e-cell, e-organ, e-animal, e-human	
	Protein Engineering					
					In silico ADME/Tox, PK, PD	

그림 3.

화합물 DB를 구축.

5. Virtual Screening and Lead Generation: 대상 단백질과 구축된 DB에 있는 화합물 간 결합양식이나 세기 등을 컴퓨터 시뮬레이션(Docking)을 통하여 결정.
6. Lead Optimization: 선택된 선도물질들을 분자설계를 이용하여 구조를 최적화함.
7. ADME/Tox Prediction: ADME/Tox를 예측하여 대상 분자의 약으로서의 적합성을 판정.
8. e-Pharmacokinetics: 예측된 PK 성질을 이용하여 대상 분자의 적합성 판정.
9. e-cell, organ, animal, human: 생리학적인 성질을 예측하여 대상 분자의 적합성 판정

본 특징은 신약개발 단계에서 생물정보 관련 필수 기술 및 최근 중요성이 부각되고 있는 분야의 기술들로 구성하였다. 이 주제들은 I) Genomic Information을 이용한 신약개발 연구, II) 컴퓨터를 이용한 신약개발 타겟 단백질 구조 결정, III) Virtual Screening을 이용한 신약개발, IV) In Silico ADME/Tox 및 Pharmaco Kinetics 및 V) In Silico Physiome를 이용한 신약 개발 연구이다.

In Silico Drug Discovery Workflow

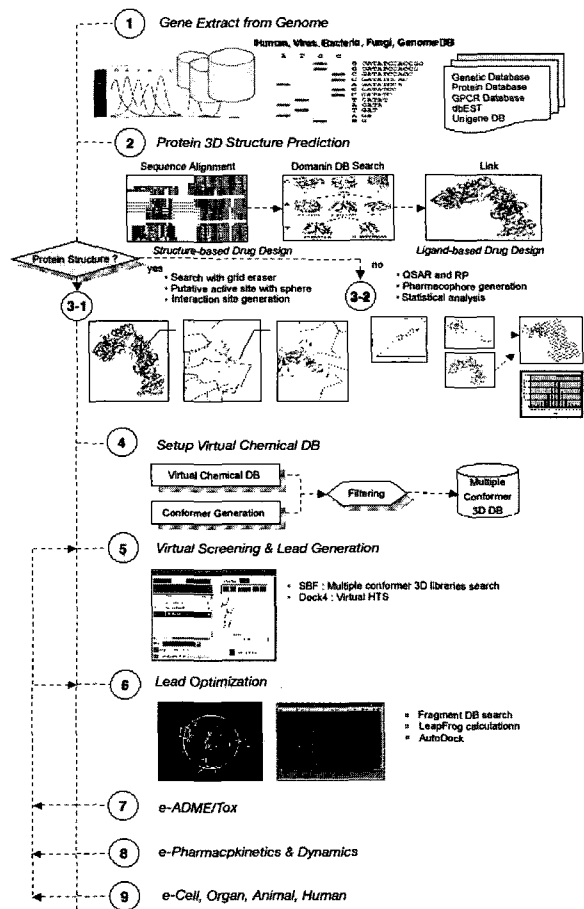


그림 4.