

연구실 탐방

한국화학물은행에 관하여

김 성 수

한국화학연구원

개 요

화학물 library · 정보관리 및 활용

현재 세계적인 선진 제약사의 신약개발 연구는 고효율 합성기술을 이용한 대량 라이브러리 구축과 이에 대한 고효율 약효시험을 이용하여 빠른 시간 내에 다수의 선도물질을 창출하는 전략을 사용하는 추세이다. 이를 위하여 선진 제약사에서는 수백만 종 이상의 대규모 화학물 라이브러리를 구축하여 유효물질 도출에 활용하고 있으며, 화학물 수와 다양성의 극대화를 위하여 전 세계 연구진을 상대로 대대적인 화학물 매입 및 확보 전략을 벌이고 있다. 현재 국제 화학물 시장에서 헤테로고리를 갖는 합성화학물은 mg당 \$5~30에 거래되고 있으며, 특히 신약개발을 목적으로 합성된 화학물은 \$20~50로 평가받고 있다.

미국 NIH에서도 미국내 산학연을 상대로 국가차원의 화학물 및 관련정보의 집중관리 및 공동 활용을 통한 신약개발 연구를 가속화하기 위하여 로드맵(NIH Roadmap for Molecular Library Project)을 2003년 상반기에 작성하여 2004년도부터 시스템 구축에 나서고 있다(<http://nihroadmap.nih.gov>). 이 로드맵을 통하여 화학물 라이브러리 및 약효시험 관리를 위한 관련기관 네트워크(MLSCN: Molecular Libraries Screening Center Network)의 구축, 화학물과 관련정보의 공유를 위한 화학정보학 포털시스템(PubChem)의 구축과 함께 화학물다양성 확보 및 스크리닝 기술 개발을 위한 연구사업을 전개하고 있다.

국내에서도 지난 15년간 BT관련 연구사업을 통하여 약 20만종의 화학물이 합성되었으며 연간 3~5만종의 화학물이 새로이 합성되고 있지만 화학물 자체의 중요성에 대한 인식 부족과 관리시스템의 부재로 한 가지 작용점에 대한 약효시험 후에 대부분의 화학물을 방치하여 왔다. 기관별 화학물 보유수도 대부분 5천개 미만으로 개별적으로 고효율 약효시험, Chemical Genomics, Proteomics 연구에 활용하기에는 그 숫자가 너무 적으며, 화학물 관리에 필요한 H/W 및 S/W 시스템의 구축도 미비한 상태였다. 국내 기관이 보유한 화학물 수(약 30~40만개 추정)를 모두 합쳐도 선진제약사 한 기관의 화학물 수에도 미치지 못하며, 그나마도 공공적인 시스템 부재로 인하여 공동관리와 활용이 어려운 상황이었다. 2001년 출범한 생체기

능조질물질개발사업단의 경우 추진 중인 과제에서 확보한 화학물은 한국화학물은행에 위탁하여 종합적으로 관리 활용하는 시스템을 구축하였으며, 위탁된 화학물을 이용한 약효시험에서 유효물질을 발굴하여 이를 기반으로 후속 신약개발 연구가 진행 중이다. 또한 과학기술부 및 KISTEP 주관으로 정부지원 과제로부터 확보되는 연구성과물 중 화학물을 국가차원에서 종합 관리 활용함을 목적으로 연구성과물 기탁 및 등록제가 도입됨에 따라 국내 화학물관리 분야에서 획기적인 전환점을 맞이하게 되었다.

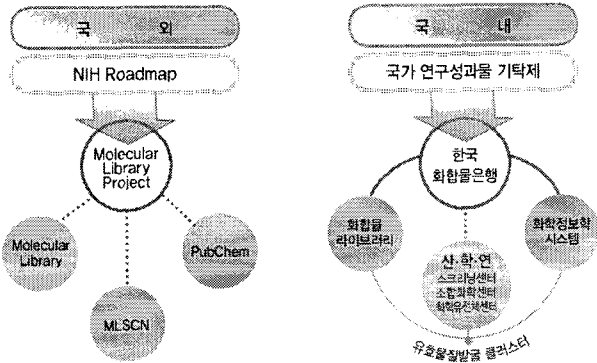
한국화학물은행의 설립

한국화학물은행(Korea Chemical Bank)은 국내에서 합성되는 화학물 및 관련 정보를 범국가적인 차원에서 총체적으로 관리하고 공동으로 약효시험에 활용함으로써 국내 신약개발 연구를 지원하기 위하여 2000. 3. 28에 한국화학연구원 내에 설립되었다. 5천여 종의 화학물로 시작하여 매년 3만여 종의 화학물이 위탁되어 2003년에는 국내 산학연 연구기관으로부터 위탁된 화학물이 10만종이 넘었으며, 화학물을 이용한 약효시험도 100건을 돌파하였다.

2004년 7월에는 과학기술부의 연구성과물 기탁 및 등록제를 통하여 국내에서도 국가연구개발 과제로부터 확보되는 연구성과물(화학물, 생물소재, 생물정보)의 체계적인 활용체제를 확립하고, 화학물 및 생물자원의 다양성 확보함으로써 연구자에 대한 정보제공 및 실용화를 위한 기반을 구축하게 되었고, 한국화학물은행이 화학물 분야 중심기관으로 선정되었다(특정연구개발사업 처리규정 제 37조 제5항). 이 제도가 도입됨에 따라 한국화학물은행에서는 국내에서 합성된 다양한 골격의 화학물을 관리하여 신약개발기관에 제공하고, 유효물질(hits) 평가과정에서 필요한 화학정보학 연구를 지원함으로써 화학물의 새로운 가치를 창출하고 BT 관련 국가연구사업 및 관련 산학연과 협력하여 독창적 신약개발 연구 지원을 위한 범국가적인 화학물 관리 및 활용체제 구축의 제도적인 발판을 마련하게 되었다.

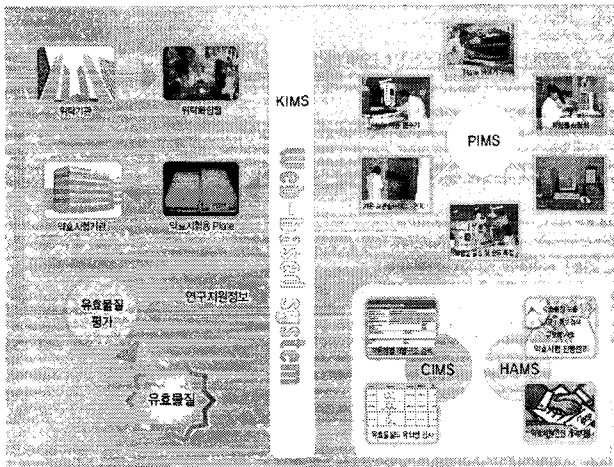
이와 같이 국내에서도 한국화학물은행의 화학물 library, 화학정보학시스템과 화학유전체, 고효율합성 및 약

효시험 등 산학연의 관련 기능을 조합하여 유효물질 발굴 클러스터를 구성하여 신약개발을 위한 초기 유효물질을 제공함으로써 국내 신약개발 연구를 가속화하고 대외 경쟁력을 확보할 수 있게 되었다.



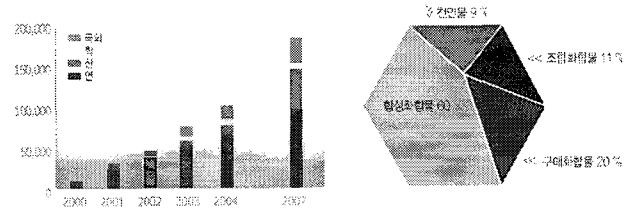
사업 분야

한국화학물은행에서는 산학연의 연구기관에서 위탁된 화합물을 정량하여 약효시험용 화합물 plate를 생성하고, 생성된 plate는 저온보관시설에 저장하여 관리한다. 약효시험기관의 요청으로 화합물 plate가 반출되어 약효시험에 활용되며, 유효물질이 도출되면 이의 후속개발연구를 지원하기 위하여 골격의 유의성 검사, 의약화학적 물성 (logP, pKa, 용해도, 막투과도 등) 검색 및 SAR 평가 등의 화학정보학 연구를 지원한다. 또 약효시험 결과 후속연구 진행상황에 따라 필요한 사항을 지원하고, 유효물질 개발을 위한 후속연구 관련 계약업무를 수행한다.

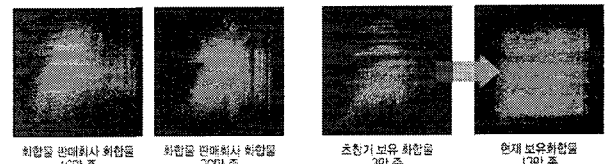


화합물 위탁 : 2005년 현재 국내 산학연 90개 기관으로부터 13만종의 화합물이 위탁되어 관리되고 있다. 2004년 연구성과물 기탁 및 등록제의 도입에 따라 2007년에는 20만 종 이상을 확보할 계획이다. 초기에는 화학(연) 등 출연 연구기관의 위탁 비중이 높았으나 최근 산업체, 학계의

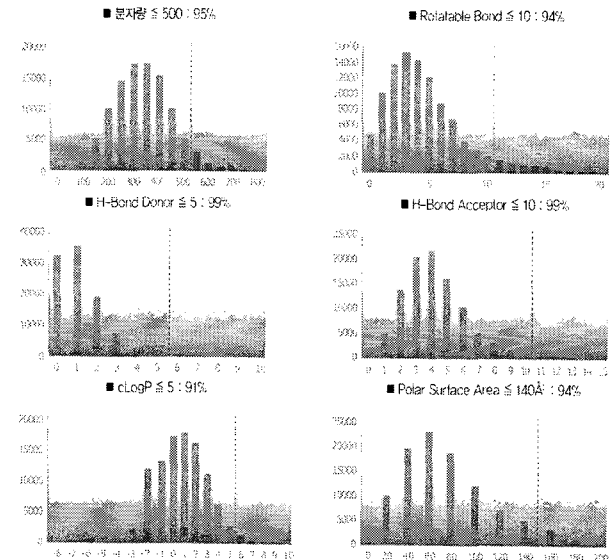
위탁이 증가하고 있으며, Bayer, BRI 등 해외기관과 뉴욕대, UCLA 등 대학에서도 위탁을 하고 있다. 화합물은 신약개발 연구과정에서 합성된 화합물 위주(70%)로 구성되어 있고, 국내에서 확보하기 어려운 일부 구조의 화합물은 해외구매(20%)를 통하여 확보하고 있다.



화합물을 최대한 다양하게 확보하기 위하여 정기적으로 화합물 다양성 검사프로그램(SYBYL/Diverse Solution 등)을 이용하여 정기적으로 다양성을 검사하고 있다. 화학물은행의 라이브러리는 초기에는 화합물다양성 공간의 많은 부분이 비어 있었으나, 그동안의 사업을 통하여 다양한 화합물을 위탁받거나 구매를 통하여 보완하여 왔다. 현재는 화합물다양성 공간을 균일하게 채우고 있으며, 국제 화합물 판매회사의 라이브러리와 비교하여도 훨씬 다양함을 알 수 있다.



보유화합물에 대한 물성분포도에서 Lipinski¹ rule과 Veber rule²에 따른 drug likeness를 고려할 때 대부분의 화합물이 신약으로 개발 가능한 물성을 가지고 있다는 것을 알 수 있다.



위탁된 화합물은 한국화합물은행의 표준화된 관리체계를 통하여 관리되므로 화합물의 사장을 방지할 수 있으며, 약효시험에 활용되어 다양한 작용점에 대한 활성 측정으로 화합물의 잠재적인 가치를 재창출할 수 있다. 화합물이 약효시험에서 활성을 나타내는 경우 이를 기초로 추진되는 신약개발 후속연구에 참여하거나 유효화합물 위탁에 따른 일정 권리를 배분받을 수 있다. 위탁대상은 합성화합물 및 천연물에서 추출한 단일성분(가능한 한 85% 이상의 순도)의 저분자 화합물이며, 화합물 위탁은 다음의 절차를 거쳐서 진행된다.

- 위탁기관은 화합물은행에 화합물 위탁을 신청하고 위탁계약을 체결함
- 위탁기관은 화합물과 관련정보를 화합물은행에 위탁
- 화합물은행은 화합물을 표준관리체계에 따라 보관하고 관련정보를 DB로 구축
- 화합물중 일부를 정량하여 농도별로 화합물 plate로 전처리

화합물이 위탁되면 일정한 형식에 따라 연구자, 화합물 코드, 합성일, 구조, 순도, 녹는점 등의 물리적인 성질, 확보한 양 등의 관련 자료를 DB화하여 Oracle 기반의 ISIS/Host를 이용하여 관리한다. 화합물을 약효시험에 활용하기 위하여 일정량을 DMSO에 녹인 후 미소판으로 옮겨 농도별로 분주한 후 냉동상태로 보관한다. 이러한 정량, 용액화, 희석 및 분주 등 일련의 화합물 전처리 과정은 여러 가지 자동 및 반자동 시스템을 이용하여 수행되며 각 단계별 관리정보는 화합물의 구조정보 및 약효시험결과와 연동시켜 종합적으로 관리한다.

약효시험 활용 : 약효시험용 화합물 library는 크게 PharmaCore library와 대표 library로 구성되어 있다. PharmaCore library는 한국화합물은행에서 보유한 전체 13만개의 화합물을 의약화학에서 중요한 주요 골격(PharmaCore)별로 나눈 것이며, 약효시험기관에서는 관심이 있는 골격과 가까운 PharmaCore의 라이브러리를 선택하여 활용할 수 있다. 대표 library는 물성, 약물성, 순도 등을 고려하여 1,100여 PharmaCore 다양성을 대표하는 6,400종의 화합물을 선정하여 구성한 library이다.

한국화합물은행의 화합물은 매년 30건 이상의 다양한 작용점에 대한 약효시험에 활용되고 있으며, 2005년 현재 82개 산·학·연 연구기관에서 142개 작용점에 대한 약효

시험이 수행중이거나 완료되었다. 초창기에는 enzyme-based assay가 많았으나 점차 cell-based assay가 증가하는 추세이다.

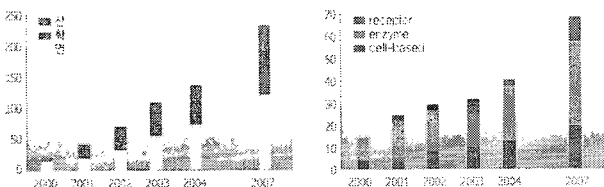
약효시험을 통하여 유효물질이 도출되면 화합물 위탁기관과 약효시험기관은 화합물 구조와 약효시험 데이터를 서로 교환하여 열람한다. 한국화합물은행에서는 원활한 연구진행과 유효물질 평가를 위하여 SAR, 특허 및 물성정보 등을 제공한다. 또 이를 선도물질로 개발하기 위하여 후속연구가 진행되면, 화합물 위탁기관과 약효시험기관, 선도물질 개발기관이 후속연구에 참여하거나 일정 권리를 정산하는 계약을 체결한다. 한국화합물은행의 화합물을 이용한 약효시험에서 매년 500종 이상의 유효물질이 도출되고 있으며, 이 결과를 이용하여 매년 4건 이상이 과제화되어 산·학·연 공동으로 후속연구가 진행 중이다. 2005년 현재 당뇨, 암, 골다공증 등 관련 20여개의 작용점에 대한 약효시험에서 도출된 유효물질을 바탕으로 생체기능조절물질개발사업 등 프론티어 사업과 바이오켈린지, 보건의료기술사업 등에서 후속연구가 과제화되어 신약개발 연구가 진행되고 있다.

대표적인 과제화 사례

합성목적	작용점	적용질환	연구사업
합성중간체	FAF-1	심장질환	프론티어과제
위궤양 치료제	Caspase-3	퇴행성질환	보건의료기술과제
체조제 항암제 등	Cdc25B	항암제	치세대중점과제
합성중간체	PPAR	당뇨비만	프론티어과제
형질군제	QAAS	골다공증	프론티어과제

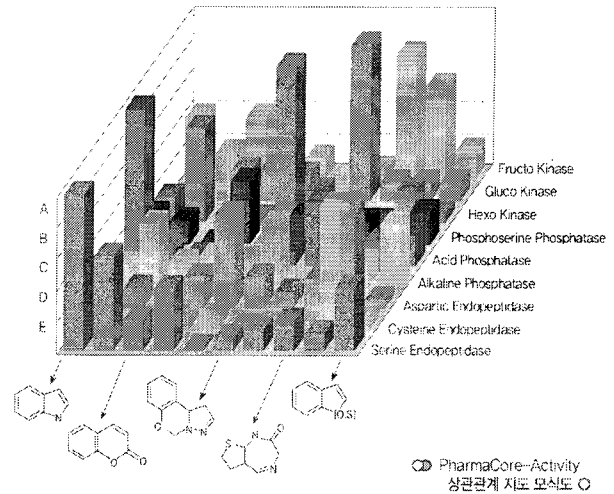
PharmaCore 분류체계 : 2003년 이후 한국화합물은행의 화합물이 10만종을 넘어섬에 따라 보유화합물에 대한 체계적인 분류 및 관리가 요구되었다. 단순한 수적 확장보다는 보다 양질의 화합물 library를 확보하고, 신약으로 개발가능성이 높은 다양한 골격의 화합물 확보를 위한 기반을 조성할 필요가 생겼다. 또한 최근의 고효율 약효시험이 종래의 무작위, 대량약효시험에서 작용점과 관련된 특정 골격 화합물의 library를 이용한 약효시험으로 옮겨가는 추세이므로 한국화합물은행의 화합물 library도 현재의 다양성 library와 함께 target-specific focused library를 구축할 필요성이 대두되었다.

한국화합물은행에서는 보유중인 화합물을 조사하여 합성기관별 주요 중심 골격을 추출하고, 의약화학에서 중요도가 높은 골격을 추가하여 계층적 골격분류 시스템을 구축하고 이를 "PharmaCore"라 명명하였다. PharmaCore는 Pharmacophore와 Core structure의 합성어로 화합물

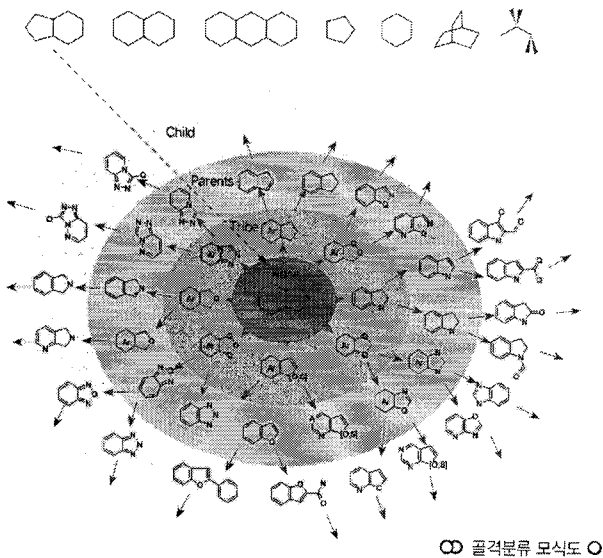


의 중심골격, functional group, linker, space 등을 포함한 구조로, 한국화학물은행의 화합물 분류체계의 기본단위이다. 화합물은 7개의 주요 ring system과 170여개의 대분류, 1,100여 개의 하부 PharmaCore로 세부 분류되며, 각 PharmaCore는 80~160종의 화합물로 구성된다. 2005년 4월에는 보유중인 13만개의 화합물을 PharmaCore 분류 체계에 따라 각 plate별로 분류하는 작업을 수행하고 약효 시험용 plate를 분주하였으며, 2005년 하반기부터는 신약 개발기관의 요청에 따라 PharmaCore별 focused library 화합물을 제공할 계획이다.

PharmaCore 별로 분류된 library는 특정 작용점에 대한 적절한 골격만을 선택하여 시험하거나, 약효시험결과 도출된 활성물질의 관련 유도체 시험을 하고자 할 때 용이하게 사용될 수 있다. 또한 골격별 물성 예측 시스템 개발과, 화합물 골격과 작용점 활성간의 상관관계분석을 통하여 PharmaCore-Activity 상관관계 지도 구축에 사용된다.



완료된 7건의 protease 작용점에 대한 HTS 데이터를 분석한 결과 모든 protease에서 활성을 나타내는 몇 개의 주요 골격을 파악할 수 있었으며, 초기 유효물질이 도출되지 않은 주요 골격을 발견할 수 있었다. 또한 이 분석을 통하여 구축한 가상의 focused library를 적용한 가상약효 시험에서 random library보다 높은 유효물질도출 확률을 얻을 수 있었다.

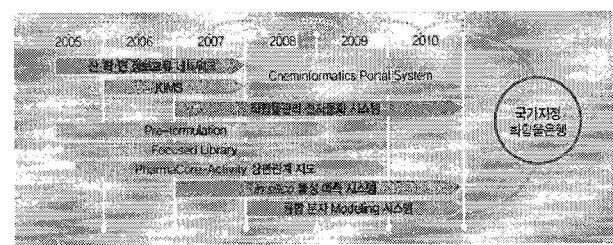


PharmaCore-Activity 상관관계 지도: 다양한 약효 시험을 통하여 축적된 화합물의 작용점별 활성데이터를 분석하여 특정 작용점에 활성을 나타내는 화합물 골격을 예측하거나 특정 골격 화합물에 영향을 받는 작용점을 예측함으로써 도출된 유효물질 골격의 평가나 작용점별 focused library 선정에 활용하기 위하여 PharmaCore와 작용점별 활성데이터간의 관계도를 구축하고 있다.

100여개 작용점과 2,000여 Hit로부터 도출된 300만 건의 활성 데이터에 따라 PharmaCore별 화합물을 분류하고 골격별 가중평균을 계산하여 개발된 적합한 scoring function을 적용하여 화합물별 등급을 부여한 다음, PharmaCore별 골격 표현자를 추출하여 인공지능망에 적용하거나 clustering을 통하여 상관관계를 확장하게 된다.

전 망

사업목표: 범국가적인 화합물 및 관련정보의 체계적 관리와 공동 활용을 위한 산·학·연 네트워크 및 화학정보학 포털 시스템 구축



국내 연구진에 의하여 도출된 화합물과 약효시험정보의 집중관리 시스템을 구축하고 관련정보를 국내 연구기관에 제공함으로써 산·학·연간 화합물의 공동 활용을 통한 협동연구체제를 구축하고 있다. 한국화학물은행의 화합물 라이브러리 및 화학정보학 시스템과 조합화학, 고효율 약효시험, 화학유전체 센터 등을 연계하여 유효물질 도출을 위한 연구 클러스터를 구성하고, 도출된 유효물질을 산업계에 제공함으로써 국내 신약개발의 위상을 높이고자 한다. 이를 위하여 생체기능조절물질개발사업단, 바이오 챌린지, 바이오 디스커버리 등 BT 관련 국책사업과

연계하여 독창적인 신약개발 연구를 지원하며, 연구성과물 기탁 및 등록제를 바탕으로 범국가적인 화합물과 약효 시험정보의 집중관리 및 공동활용 시스템 구축하고 화합물 및 약효시험정보를 활용한 국제 공동연구 체제를 구축할 계획이다.

조 직

한국화합물은행의 조직은 공공적인 운영을 위한 자문 위원회와 주요 운영사항을 심의하는 운영위원회, 사업과 운영에 관한 업무를 총괄하는 4개의 실무팀으로 구성되어 있다. 실무팀은 대외협력, 정보관리, 화합물관리, 화학정보학팀으로 나뉘어져 있으며, 현재 박사 2명, 석사 2명, 학사 5명으로 구성되어 있다.

대외협력팀은 국내외 산·학·연 정보교류 네트워크 구축 및 관리, 화합물 위탁 및 약효시험 계약 체결 지원, 약효시험 진행 지원 및 관리를, 정보관리팀은 화합물/약효 시험 정보DB 구축 및 관리, 유효물질 평가 정보검색 서비스, 정보관리 시스템(KIMS) 구축 운영을 담당하고, 화합물관리팀은 화합물 및 plate 관리, 특성별·농도별 화합물 plate를 HTS 기관에 제공, 물리화학적 물성 분석 및 quality control을 화학정보팀은 화합물 다양성·focused library 관리, PharmaCore-Activity 상관관계 지도 구축, 가상탐색, 3D-QSAR, 분자모델링, 화학정보학 프로그램 개발 업무를 수행하고 있다.

한국화합물은행 약력

- 2000. 3. 8 한국화학연구원 설립(화합물 5천종)
- 2003. 8. 위탁화합물 10만종 및 약효시험활용 100건 돌파
- 2004. 7. 연구성과물 기탁 및 등록제 화합물 분야 중심기관 선정
- 2005. 4. PharmaCore 골격별 화합물 라이브러리 구축

주소: 대전시 유성구 장동 100 한국화학연구원 한국화합물은행

Tel: 042-860-7190

Fax: 042-860-7160

Homepage: <http://www.chembank.org>

성 명	업 무	전 화	E-mail
김성수	사업책임자	042-860-7073	sungsuk@kriect.re.kr
채종학	화학정보학	042-860-7451	chchae@kriect.re.kr
김동욱	정보관리	042-860-7091	dongwkim@kriect.re.kr
김선우	화합물관리	042-860-7171	swkim@kriect.re.kr
김선호	화합물관리	042-860-7090	shkim@kriect.re.kr
김주영	대외협력	042-860-7190	jykim@kriect.re.kr
한미정	정보관리	042-860-7092	mjhan@kriect.re.kr
김순엽	화합물관리	042-860-7747	seasky@kriect.re.kr
정유진	화합물관리	042-860-7747	yjjung@kriect.re.kr

