

독성 낮추고 더 쉽게 만들 수 있는 B형 간염 바이러스 침투 저해 약물 개발

- 사이클로스포린O 기반으로 라이브러리 합성... 거대고리 펩타이드 유도체 확보
- 서지원 교수팀 **Bioorganic and Medicinal Chemistry** 논문 게재, "병용 요법 적용 기대"



▲ (왼쪽부터) 서지원 교수, 이동재 박사과정생

지스트 연구진이 간암 원인의 70%를 차지하는 **B형 간염*** 바이러스의 간세포 침입을 막는 **고리형 펩타이드**** 기반의 약물을 개발했다.

이번 연구 성과는 B형 간염 바이러스 침입 저해 효과를 보이는 고리형 펩타이드 기반 약물을 확보한 것으로, 향후 라이브러리 기반 구조-활성 상관관계 분석을 통해 다양한 질병에 최적화된 약물을 제시하는 데 기여할 것으로 기대된다.

* **B형 간염**: B형 감염 바이러스에 감염되어 발생하는 간의 염증성 질환으로, 만성 B형 간염이 있으면 간에 지속적인 염증이 일어나 간경화와 간암이 발병할 위험이 높아진다. 40만 명에 이를 것으로 추정되는 만성 B형 간염 환자의 완치율은 약 5%로, 대부분 장기 치료가 필요하기 때문에 새로운 약물 개발이 시급하다.

** **고리형 펩타이드(Cyclic peptide)**: 순환하는 형태의 구조를 포함하는 펩타이드이다. 양쪽 말단의 아미노산이 연결되는 형태, 한 쪽 말단의 아미노산과 곁가지가 연결되는 형태, 또는 곁가지와 곁가지가 연결된 형태가 있다.

최근 B형 간염 바이러스의 활성화를 방해하는 여러 약물을 동시에 사용하는 병용 요법에 관한 연구가 활발하게 진행 중인데, 병용 요법을 위해서는 바이러스 발달의 각 단계를 저해할 수 있는 약물 개발이 필요하다.

그 중 B형 간염 바이러스의 발달 초기 단계에서 간세포 내 침입을 방해하는 약물은 B형 간염 바이러스가 간세포로 침입할 때 관여하는 나트륨-타우로콜산 공동 수송 단백질*에 붙음으로써 바이러스의 침입을 억제하는데, 미국 식품의약국(FDA)의 허가를 받은 약물 중에는 사이클로스포린A**가 B형 간염 바이러스 침입 저해 효과를 나타냈었다.

하지만 사이클로스포린A 기반의 물질은 근본적으로 합성이 어렵고, 부작용 및 독성 문제를 해결하지 못하고 있다.

* 나트륨-타우로콜산 공동 수송 단백질(Sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP): 세포 내로 타우로콜산을 수송하기 위해 간세포 표면에만 특이적으로 발현되는 단백질. B형 간염 바이러스는 이 단백질을 매개로 간세포를 감염시킨다.

** 사이클로스포린A(Cyclosporin A): 면역억제효과를 보이는 천연 고리형 펩타이드. 류머티스 관절염 등 면역과 관련된 질병에 사용된다. 최근 약물 재창출 전략을 통한 스크리닝 결과 B형 간염 바이러스에 대해 침입 억제 효과가 확인되었다.

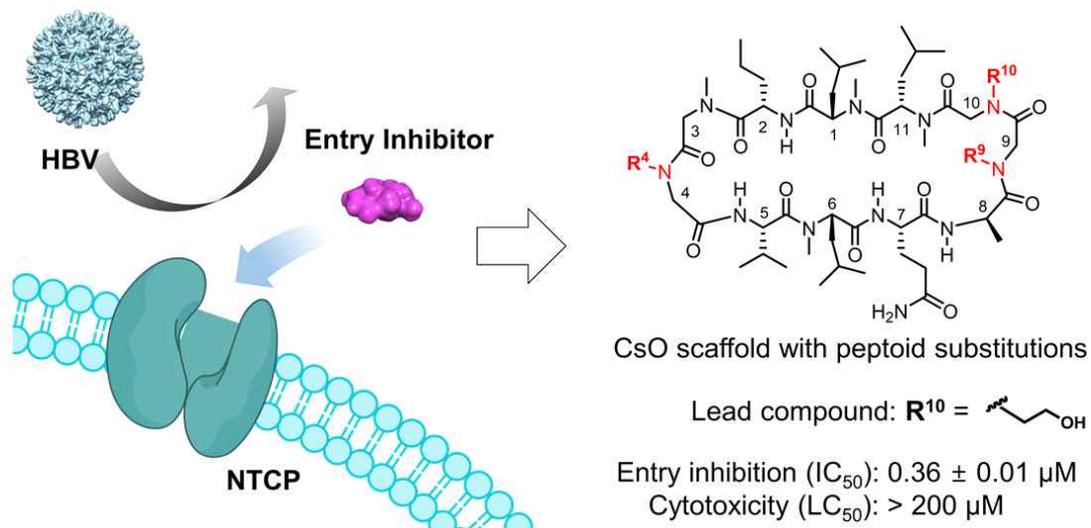
지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 화학과 서지원 교수 공동연구팀은 사이클로스포린A의 문제점을 극복하기 위해 사이클로스포린A의 구조적 유사체인 '사이클로스포린O*'를 기반으로 라이브러리를 합성하였다.

연구팀은 이에 더해 아미노산 일부는 펩토이드**를 도입함으로써 합성의 용이함과 구조적 다양성을 동시에 확보하였다.

* 사이클로스포린O(Cyclosporin O): 사이클로스포린A의 여러 천연 구조적 유사체 중 하나로 그들 중 유일하게 1번 자리에 천연 아미노산을 포함하는 유사체이다.

** 펩토이드(Peptoid): 펩타이드 모방체 중 하나로 펩타이드의 곁가지가 주사슬의 탄소가 아닌 질소 원자에 붙어있는 형태의 구조 이성질체이다.

이러한 전략을 통해 사이클로스포린A와 비교했을 때 B형 간염 바이러스 침입 억제 효과는 유사한 수준으로 유지되면서 합성의 어려움을 해결할 수 있었다. 또한 사이클로스포린A에서 나타나는 부작용 및 독성 문제를 해결한 유도체를 확보했다.



▲ **고리형 펩타이드 기반의 B형 간염 바이러스 침입 저해 약물 개발** : B형 간염 바이러스는 간세포 표면에 특이적으로 발현되는 단백질(NTCP)를 통해 침투한다. 사이클로스포린 기반 고리형 펩타이드 물질은 B형 간염 바이러스가 이 단백질에 결합하기 전 동일한 자리에 결합하여 바이러스의 침입을 저해한다. 그러나 기존의 사이클로스포린은 만들기 어렵고 독성 문제가 있었다. 이번 연구에서 사이클로스포린의 10번 자리에 펩타이드 대신 펩토이드를 도입하여 기존의 사이클로스포린과 동일한 결합력을 가지면서 독성이 낮고 더 쉽게 만들 수 있는 약물을 발굴하였다.

사이클로스포린O 골격에 펩토이드를 도입함으로써 약물을 빠르게 발굴할 수 있었고, 이를 바탕으로 향후 대규모 구조-활성 상관관계 연구를 통해 B형 간염 바이러스 침입 억제 효과가 향상된 유도체 확보에 기여할 것으로 기대된다.

서지원 교수는 “이번 연구를 통해 **중분자 신약 개발에서 중요한 분자 플랫폼인 고리형 펩타이드를 이용한 신약 개발에 중요한 디자인 원리를 제시했다**”며 “이 고리형 펩타이드 구조를 이용해 항바이러스 등 감염병 치료제 신약 개발 연구를 지속적으로 수행할 계획”이라고 말했다.

보건복지부 보건의료기술연구개발사업, 과학기술정보통신부 중견연구자지원사업 및 지스트의 GRI(GIST 연구원) 사업의 지원을 받아 수행되었으며, 연구 성과는 Elsevier가 발행하는 의약화학 분야 국제학술지인 '**생물유기화학과 의약화학(Bioorganic and Medicinal Chemistry)**'에 2022년 6월 6일 온라인 게재되었다.

논문 및 저자 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Bioorganic and Medicinal Chemistry (IF: 3.641 2020년 기준)
- 논문명 : Entry inhibition of hepatitis B virus using cyclosporin O derivatives with peptoid side chain incorporation
- 저자 정보 : 이동재 (지스트 박사과정, 제1저자), 강정아 박사 (한국생명공학연구원 연구원), 임찬석 (지스트 연구원), 배순재 (지스트 연구원), 최지은 (지스트 연구원), 박민지 (국립암센터 연구원), 김용철 교수 (지스트 생명과), 조유리 교수 (국립암센터 간담도췌장암센터, 공동교신저자), 박성규 교수 (서울대학교 약학대학 교수, 공동교신저자), 서지원 교수 (지스트 화학과, 교신저자)