

“우울증 치료 기전의 새로운 실마리 찾아”

지스트-칼텍, 치료효능 물질 공동 개발

- 우울증 유발 수용체를 선택적으로 억제하는 물질 개발, 국제학술지「JMC」게재
- 새로운 메커니즘으로 작용... 현재 치료제 효과 없는 환자에게 적용 기대



▲ 지스트 생명과학부 김용철 교수, 정재훈 박사과정생

국내에서 우울증 환자의 비율이 가파르게 늘어나고 있다. 현재 사용되는 약물인 '선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)*'는 효과를 보는 데 시간이 오래 걸리고, 심지어 일부 환자에게는 효과가 없어 **다른 메커니즘을 지닌 후보약물의 개발이 필요한 실정이다.**

* **선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs, Selective serotonin reuptake inhibitors)** : 항우울작용이 있는 신경전달물질인 세로토닌의 재흡수를 선택적으로 억제하여 세로토닌 양을 늘려 작용을 증강시키는 약제로, 우울증, 공황장애, 불안장애 등에 이용된다.

지스트(광주과학기술원, 총장직무대행 박래길) 생명과학부 김용철 교수 연구팀은 미국 칼텍(캘리포니아공과대) 윌리엄 고다드 교수 연구팀과 함께 **새로운 우울증 치료제의 실마리가 될 'KOR b-아레스틴 역작용제'**를 개발했다.

* **KOR(Kappa Opioid Receptor)** : 카파 오피오이드 수용체. 신경계에서의 진통작용 및 우울증 등과 연관된 다양한 신호전달과정을 조절하는 오피오이드 수용체 중 하나다.

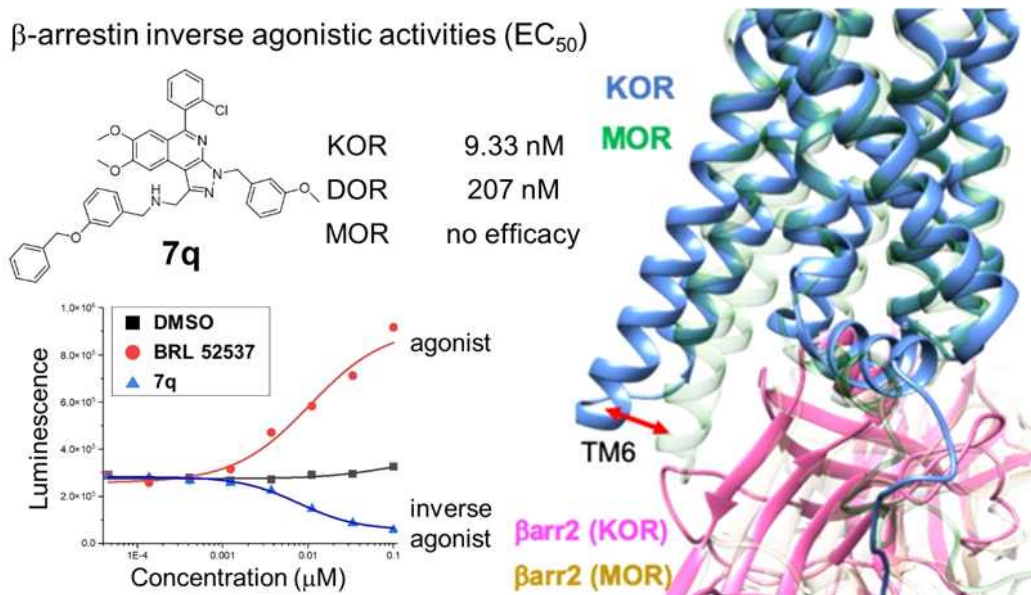
스트레스나 불쾌한 자극에 장기간 노출되면 KOR 시스템이 과도하게 활성화되어 우울증 등 다양한 정신질환을 유발할 수 있는데, 이 증상은 KOR이 활성화되면서 연쇄적으로 활성화되는 단백질*의 신호전달경로와 긴밀하게 연관되어 있다. 연구팀은 **수용체의 세부적인 하위기전을 조절하여 KOR의 활성도를 감소시키는 약물 개**

발을 제안했다.

* **p38 MAP인산화효소(p38 mitogen-activated protein kinases)** : 스트레스 자극에 반응하는 미토겐 활성화 단백질 키나제(MAPKs)의 한 종류.

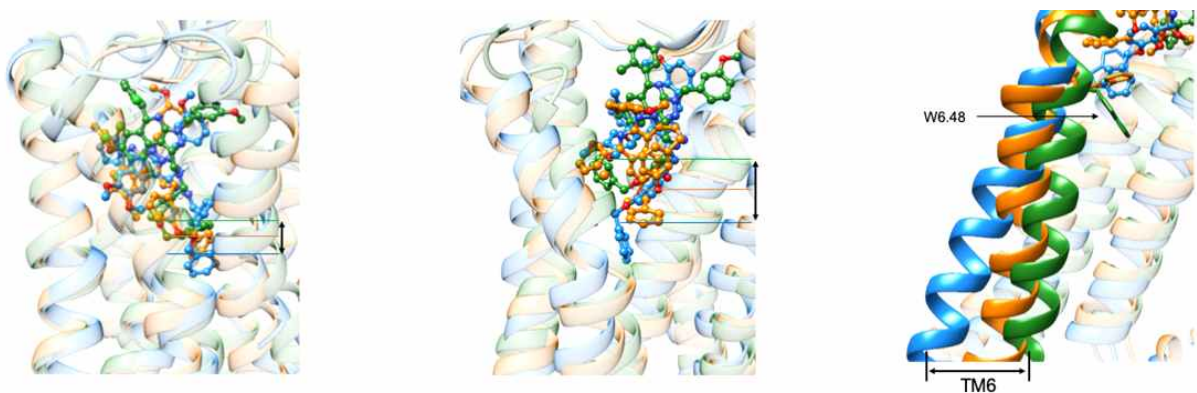
연구팀은 파이라졸로이소퀴놀린 코어 스켈레톤*을 기반으로 최적화된 화합물의 설계 및 합성으로 강력하고 선택적으로 KOR의 활성도를 낮추는 역작용제를 개발하는 데 성공했다.

* **파이라졸로이소퀴놀린 코어 스켈레톤(Pyrazoloisoquinoline core skeleton)** : 합성의 기준이 되는 구조로 이를 이용하여 다양한 잔기가 도입된 유도체를 합성한다.



[그림1] 활성평가를 통해 KOR b-어레스틴에 대한 역작용제 효과를 확인하고, 분자동역학 시뮬레이션을 통해 이에 대한 작용기전을 예측함

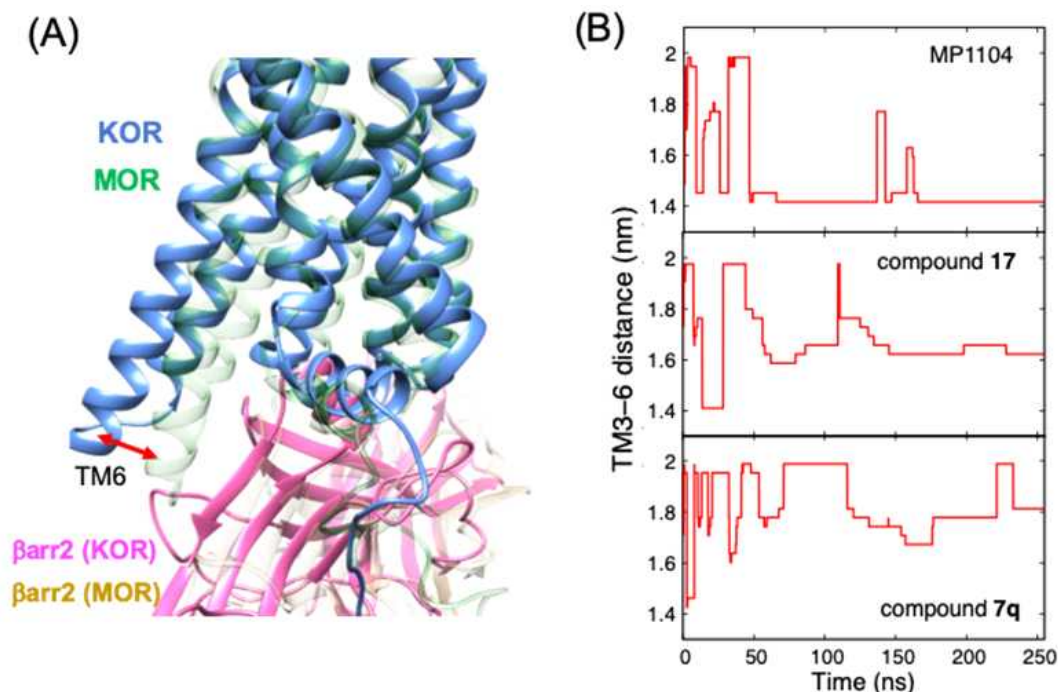
이 역작용제는 수 나노몰(9.33 nM) 수준의 저농도 투여로도 KOR과 b-아레스틴의 결합을 현저하게 억제함으로써 **KOR의 활성도를 크게 낮출 수 있음**이 확인됐다.



[그림2] 분자 동역학 시뮬레이션을 통해 역작용제 7q를 Kappa/Delta/Mu Opioid Receptor에 결합시킨 후 반응을 주었을 때 KOR/DOR/MOR 순으로 7q가 깊게 결합하였고, TM6의 위치 또한 바깥쪽으로 크게 변화하는것을 확인함 (KOR: blue, DOR: orange, MOR: green)

연구팀은 약물이 결합한 상태에서 수용체의 6번 나선 위치에 따라 b-아레스틴과의 상호작용이 크게 달라지는 점에 착안했다. KOR은 원래 수용체를 활성화시키는 작용제 약물을 사용하면 3번과 6번 나선의 거리가 멀어지는데, 연구팀은 이 거리를 더욱 극대화시켜 b-아레스틴과의 결합을 억제하는 역작용을 유발했다.

특히 연구팀은 분자 동역학 시뮬레이션을 사용해 약물의 작용 메커니즘을 확인하고 결합모드를 예측해 역작용 메커니즘을 제안할 수 있었다.



[그림3] 메타 다이내믹스 시뮬레이션을 통해 시간에 따른 'Free energy minima' 상태에서의 Transmembrane 3-6 사이 거리를 측정함. 1.4 nm for MP1104 (작용제), 1.6 nm for compound 17 (중립 길항제), 1.8 nm for compound 7q (역작용제) 순으로 이 사이의 거리가 증가되는 것으로 예측됨

지스트 생명과학부 김용철 교수는 "이번 연구를 통해 효과적으로 KOR의 활성도를 낮추는 역작용제를 개발하는 데 성공했다"며, "현재 사용되는 우울증 치료제를 보완할 신약을 개발하는 데 중요한 역할을 할 것으로 기대된다."고 말했다.

이번 연구는 김 교수와 고다드 교수의 지도를 받아 지스트 정재훈 박사과정생과 칼텍 양문영 박사후 연구원 등이 공동으로 수행했으며 지스트-칼텍 공동연구 과제와 지스트 연구원 과제의 지원을 받았다. 연구성과는 의약화학 분야의 권위 있는 국제학술지인 「저널 오브 메디시널 케미스트리(Journal of Medicinal Chemistry)」에 4월 13일 온라인으로 게재됐다.

용어 설명

1. KOR (Kappa Opioid Receptor)

- 오피오이드 리셉터의 서브 타입

2. b-아레스틴

- G 단백질 결합 수용체에서 신호 전달을 조절함

3. p38 mitogen-activated protein kinases (p38 MAPK)

- p38 MAP인산화효소. 세포분화, 세포사멸 및 자가포식과 관련이 있으며, 사이토카인, 자외선 조사, 열충격 및 이온 강도 변화와 같은 스트레스 자극에 반응하는 미토겐 활성화 단백질 키나제(MAPKs)의 한 종류임

4. 역작용제

- 작용제(agonist)는 수용체에 작용하여 수용체를 활성화시키는 물질로, 역작용제(inverse agonist)의 경우 오히려 수용체의 활성을 떨어뜨림

5. 메타 다이내믹스

- 컴퓨터 시뮬레이션 기술 중 하나로, 시스템의 자유 에너지 및 다른 상태 함수를 추정하는데 사용되며 계산 물리학, 화학 및 생물학 분야에서 활용됨

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Journal of Medicinal Chemistry, 2022년 IF. 8.039
- 논문명 : Discovery and Binding Mechanism of Pyrazoloisoquinoline-Based Novel β -Arrestin Inverse Agonists of the Kappa-Opioid Receptor
- 저자 정보 : Jae-Hoon Jun (공동 제1저자, 지스트), In Hee Jang (공동 제1저자, KRIBB), Moon Young Yang (공동 제1저자, Caltech) Sunhong Kim, Soo-Kyung Kim, William A. Goddard III (공동 교신저자, Caltech), Yong-Chul Kim (공동 교신저자, 지스트)