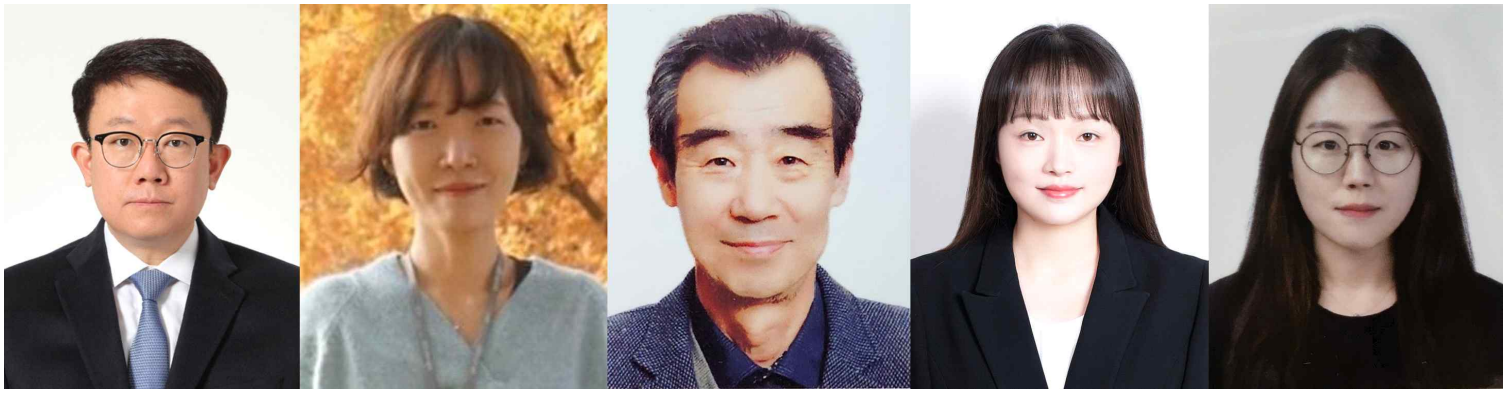
GIST, 새로운 신경병증성 통증 치료제 개발
… 통증 완화 효과 높이고 부작용은 줄여

- 생명과학부 김용철 교수 연구팀, 통증 유발 수용체 'P2X3R' 저해하는 길항제 개발… 최대 65% 통증 완화 효과 보이는 한편 미각 상실과 같은 부작용은 낮춰
- "현재까지 밝혀진 바와 다른 P2X3R과 약물의 결합모드 최초 확인함으로써 향후 관련 연구에 큰 기여 기대", 국제학술지 《Journal of Medicinal Chemistry》 게재



▲ (왼쪽부터) GIST 생명과학부 김용철 교수・진미선 교수, 전남대학교 의학과 윤명하 교수, GIST 생명과학부 김가람 박사과정생・김수빈 박사

'신경병증성 통증'은 신경계 이상에 의해 발생하여 만성적인 통증을 동반한 우울증, 수면장애, 불안과 같은 삶의 질 저하를 초래한다.

증상 완화를 위해 통증 관련 신경전달물질의 분비를 감소시키는 가바펜틴* 등 항경련제와 같은 약물을 사용하고 있으나 **통증 감소 효과가 낮고 어지러움 및 위장 장애를 유발**할 수 있어 차세대 신약 개발이 필요한 실정이다.

* **가바펜틴(gabapentin)**: 시냅스 막의 전위 의존성 칼슘 채널(VSCCs)에 결합하여 신경 말단의 칼슘 유입을 억제하고 노르에피네프린(norepinephrine) 등의 통증 관련 신경전달물질의 분비를 감소시키는 약물이다.

광주과학기술원(GIST, 총장 임기철)은 생명과학부 김용철 교수 연구팀이 **새로운 신경병증성 통증 치료제의 실마리가 될 'P2X3R* 길항제(antagonist)'를 개발**했다고 밝혔다.

* **P2X3R(P2X3 receptor)**: P2X3 수용체. 신경계에서 통증 신호전달을 담당하는 ATP 활성 이온 채널 수용체이다.

말초조직의 신호를 뇌로 전달하는 감각신경에는 신호전달 수용체인 'P2X3R' 이 발현되어 있는데 **'P2X3R'을 통한 신호전달이 과도하게 활성화되면 신경병증성 통증을 유발**하게 된다.

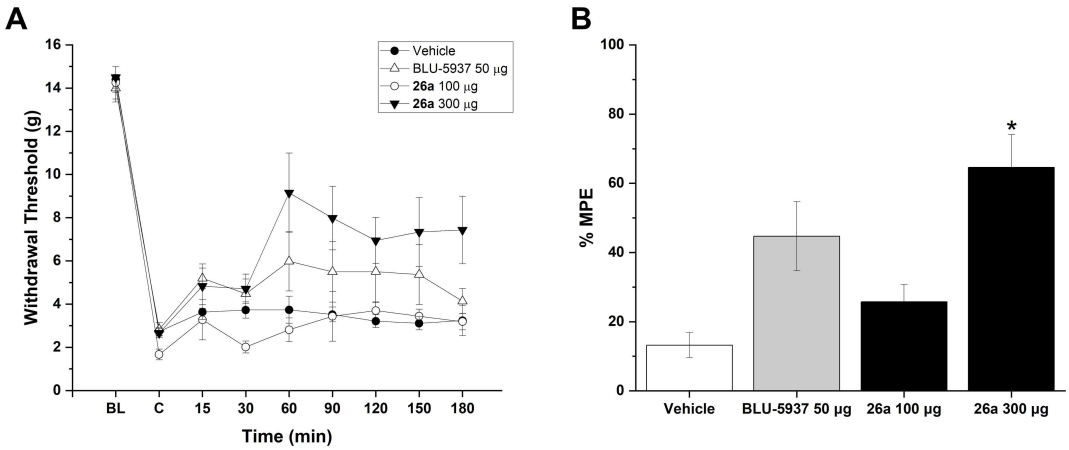
이 점에 착안한 연구팀은 **P2X3R의 활성을 저해함으로써 신경병증성 통증을 치료할 수 있는 약물**을 개발한다는 목표를 수립하여 트라이아졸로피리미딘 코어 스켈레톤*을 기반으로 최적화된 화합물의 설계 및 합성을 통해 **P2X3R의 활성도를 낮추는 길항제를 개발하는 데 성공**했다.

* **트라이아졸로피리미딘 코어 스켈레톤(Triazolopyrimidine core skeleton)**: 합성의 기준이 되는 구조로 이를 이용해 다양한 잔기가 도입된 유도체를 합성한다.

이 길항제는 **55 nM (나노몰) 수준**의 매우 낮은 농도에서도 **P2X3R의 활성을 강력하게 억제**하였고, 다른 P2XR 서브타입*에 비해 **P2X3R에 대해 높은 선택성**을 보여 **미각 상실과 같은 부작용을 낮출 수 있음이 확인**되었다.

* **P2XR 서브타입(Subtype)** : ATP 활성 P2X 이온 채널 수용체들을 말하며, P2X1, P2X2, P2X2/3, P2X3, P2X4, P2X7 수용체에 대해 활성이 평가되었다.

연구팀은 해당 약물을 신경병증성 통증 동물 모델(SNL-유도 신경병증성 통증 쥐)의 척수강 안으로 투여했을 때 증가된 통증 역치값과 함께 **통증이 완화**되는 것을 확인하였고, **최대 65%의 통증 완화 효과**를 보였다.

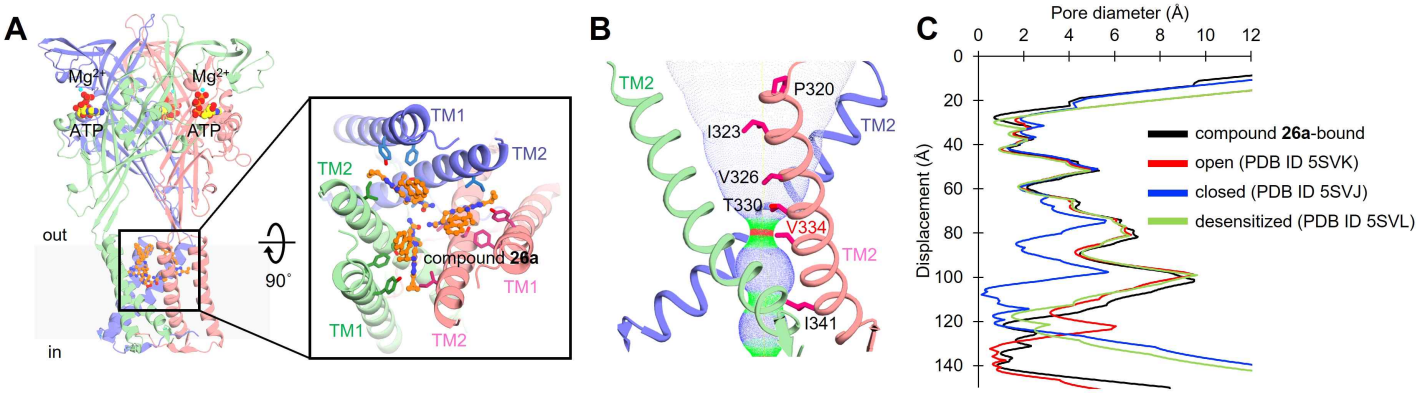


▲ **신경병증성 통증 모델에서 확인된 신규 길항제의 통증 완화 효과**. 그림(A)는 각 실험군의 통증 역치값을 측정한 것이며 대조군과 비교하여 현재 개발 중인 길항제 약물인 BLU-5937, 신규 길항제인 26a 투여군에서 통증이 완화됨을 확인함. 그림(B)는 최대 통증 완화효과를 나타낸 결과.

특히 연구팀은 **저온전자현미경(Cryo-EM)**을 통해 해당 약물이 P2X3R의 **알로스테릭 자리*에 선택적으로 결합하고 수용체의 탈민감화 상태* 안정화를 유도하여 P2X3R 활성을 저해**하는 결합모드를 확인하였다.

* **알로스테릭 자리(Allosteric site)**: P2X3R에서 ATP가 결합하는 활성 자리(active site)가 아닌 부위를 말한다.

* **탈민감화 상태(Desensitized state)**: 작용제(P2X3R 의 경우 ATP)가 채널에 결합했지만 통로가 개방되지 않는 상태이다.



▲ **저온전자현미경(Cryo-EM) 분석 결과**. 그림(A)는 신규 길항제 26a의 결합모드를 나타낸 것이며 신규 길항제 세 분자가 대칭적으로 동종 삼량체인 P2X3R의 알로스테릭 자리에 결합함을 확인함.

그림(B)는 이온 전도 경로(red <1.3 Å, green 1.3-2.0Å, and blue >2.0Å)를 그림(C)는 다양한 P2X3 수용체 상태들과의 기공 반경 비교를 나타내며 신규 길항제가 이전에 보고된 탈민감화 상태와 유사한 형태를 채택하여 이온 전도도를 제한하거나 완전히 차단하는 것을 확인함.

생명과학부 김용철 교수는 "이번 연구를 통해 **현재 사용되는 신경병증성 통증 치료제를 보완할 신약 개발의 선도화합물**로서 효과적으로 P2X3R의 활성도를 낮추는 길항제를 개발하는 데 성공했다"며, "연구팀은 **저온전자현미경 연구를 통해 기존의 P2X3R 저해약물과는 다른 결합 위치에서 효능을 나타냄을 최초로 확인**함으로써 앞으로 P2X3R 관련 연구에 큰 도움이 될 것으로 기대한다"고 밝혔다.

이번 연구는 GIST 생명과학부 김용철·진미선 교수와 전남대학교 의학과 윤명하 교수의 지도를 받아 GIST 김가람 박사과정생과 김수빈 박사가 공동으로 수행하였으며, 과학기술정보통신부 한국연구재단 과제와 한국화학연구원 과제의 지원을 받았다. 연구 성과는 **의약화학 분야의 권위 있는 국제학술지 《저널 오브 메디시널 케미스트리(Journal of Medicinal Chemistry)》**에 2024년 8월 5일 온라인 게재됐다.

논문의 주요 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명: Journal of Medicinal Chemistry, 2023년 IF. 6.8
- 논문명: Discovery of Triazolopyrimidine Derivatives as Selective P2X3 Receptor Antagonists Binding to an Unprecedented Allosteric Site as Evidenced by Cryo-Electron Microscopy
- 저자 정보: Ga-Ram Kim (공동 제1저자, GIST), Subin Kim (공동 제1저자, GIST), Yeo-Ok Kim, Xuehao Han, Jessica Nagel, Jihyun Kim, Dahin Irene Song, Christa E. Müller, Myung-Ha Yoon (공동 교신저자, 전남대), Mi Sun Jin (공동 교신저자, GIST), Yong-Chul Kim (공동 교신저자, GIST)