



KCB Newsletter
2020년 제2호

KCB

한국화학물은행 뉴스레터

2020년 제2호





한국화학물은행 뉴스레터 2020 Vol. 2

발행일 : 2020년 7월
발행인 : 이미혜
편집인 : 이선경
발행처 : 한국화학물은행

한국화학물은행은 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 연구성과 중
화학물 및 관련 정보의 관리·유통 전담기관으로 지정되어 있습니다.
[과학기술정보통신부 고시 제2019-58호]

CONTENTS

한국화학물은행 동정

- 3 소식 한국화학물은행 20주년 국제심포지엄(2020.09.17)
한국화학물은행 2020년 제1회 자문위원회
통합 데이터베이스 플랫폼 오픈
특수목적 라이브러리 및 데이터 고도화
- 10 주요방문인사

한국화학물은행 사업현황

- 11 화합물 확보 현황
- 12 데이터 활용 현황
- 12 화합물 활용 현황
- 15 화학정보학/분자모델링 전문지원 현황
- 16 화합물 활용 성과

[기고문] 바이러스 아웃브레이크와 항바이러스 연구 전략(KCB 활용)

- 18 최근 바이러스 아웃브레이크와 항바이러스제(백신) 연구 전략 - 연세대학교 한균희 교수

한국화학물은행 사업안내

- 29 화합물 기탁 절차
- 30 보유 화합물 품질관리
- 31 데이터 활용 절차
- 32 화합물 활용 절차
- 33 제공 화합물의 활용결과(논문, 특허 등)에 대한 권리관계 규정
- 33 후속연구를 위한 화합물 추가합성 및 구매 진행 안내
- 34 제공 라이브러리 종류

☞ 한국화학물은행 20주년 국제심포지엄

한국화학물은행은 설립 20주년을 맞이하여 2020년 9월 17일(목) 대전 한국화학연구원(KRICT) 디딤돌플라자 4층 강당에서 ‘International Symposium on Open Platform for Translation Research’를 개최한다. 국내 신약개발 및 바이오 연구를 위한 한국화학물은행의 비전 재정립과 국제협력 네트워크 활성화로 새로운 전환점이 될 것을 기대한다.

Time	Speaker	Affiliation	Title
Opening Ceremony			
9:30 – 9:35 (5)	Mihye Yi	Korea Research Institute of Chemical Technology	Welcoming Remark
9:35 – 9:50 (15)	TBD	TBD	Congratulatory Remark
9:50 – 10:00 (10)	Video clip of Korea Chemical Bank		
10:00 – 10:15 (15)	Sunkyung Lee	Korea Chemical Bank	Introduction of Korea Chemical Bank - Major achievements and vision
Session 1. Open Platform for Translation Research			
10:15 – 10:40 (25)	Matthew Hall	NCATS / NIH	The COVID19 response at NCATS: drug repurposing libraries and the OpenData portal
10:40 – 11:05 (25)	Evan Bolton	PubChem / NCBI	PubChem: Towards improving the research data ecosystem
11:05 – 11:30 (25)	TBD	Ministry of Science and ICT	The Strategy of Korean Governments for Bio-Research Resources
11:30 – 11:55 (25)	Sunghoon Kim	Yonsei University	Biocon: Unique Platform for Translation Research and Drug Discovery
Luncheon (11:55 – 13:00)			
Session 2. Translation Research using Open Platform			
13:00 – 13:25 (25)	Ming Wei Wang	SIMM, Chinese National Compound Library	High-throughput screening campaign identifies a small molecule agonist of the relaxin family peptide receptor 4
13:25 – 13:50 (25)	Yong-Zu Kim	LegoChem Biosciences	Creating Next-Generation ADCs with Industry-Leading DAR Precision, Plasma Stability, and Tumor-Selective Linker Payload Activation
13:50 – 14:15 (25)	Kyung Seok Oh	SK Biopharmaceuticals	<i>In silico</i> Research Platform and its Applications in Drug Discovery at SK biopharmaceuticals
14:15 – 14:40 (25)	Demonstration of KCB Integrated Data Platform		
Break (14:40 – 15:00)			
15:00 – 15:25 (25)	Hojung Nam	Gwangju Institute of Science and Technology	AI-powered drug discovery and development
15:25 – 15:50 (25)	Namshik Han	Milner Therapeutics Institute, University of Cambridge	Artificial Intelligence for identifying novel therapeutic targets, biomarkers and drug repositioning opportunities
15:50 – 16:15 (25)	Soo Bong Han	Korea Research Institute of Chemical Technology	Hit Generation from Korea Chemical Bank Small molecule library for Drug Discovery
Closing (16:15 – 16:20)			

* COVID-19로 연자를 포함한 현장인원은 최소화하고 온라인으로 진행하며, 반드시 사전등록(register.chembank.org) 신청하셔야 온라인 청취 가능합니다. 관련사항은 홈페이지(www.chembank.org)에서 확인바랍니다.

☞ 한국화학물은행 2020년 제1회 자문위원회

한국화학물은행의 2020년 상반기 자문위원회는 COVID-19의 확산으로 인하여 서면으로 대체하였다. 자문위원들의 한국화학물은행 운영 및 발전방안에 대한 의견은 수렴하여 한국화학물은행 운영에 반영할 계획이다.

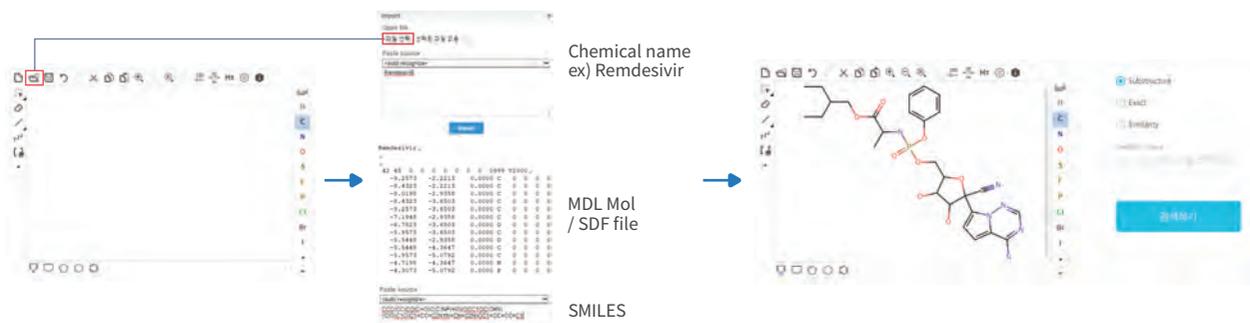
☞ 통합 DB 플랫폼 - 2020년 상반기 화합물 통합검색 기능 오픈

2020년 5월 한국화학물은행은 화합물 관리와 정보시스템, 외부 공개 DB (ChEMBL, DrugBank, PDB)를 통합한 DB 플랫폼 「korea.chembank.org」을 구축하여, 로그인 기능이 필요 없는 화합물 통합 검색 기능을 전면 공개하였다. 통합 DB 플랫폼의 첫 화면에서는 메인 검색창을 확인할 수 있으며(그림 1), 키워드(SMILES, 질병명, 타깃명, 화학식, 약품명) 검색 뿐 아니라, 화합물 구조와 분자 물성(Physicochemical properties)을 이용한 화합물 검색을 지원한다. 상단의 검색을 클릭하여 검색 페이지로 가면 보다 세분화된 검색이 가능하다.



[그림 1] KCB 통합 DB 플랫폼 첫 화면(좌), 화합물 구조 및 성질 검색(우)

화합물 구조 검색은 웹 기반 분자 그리기 도구로 직접 분자를 그리거나, MDL MOL/SDF, SMILES, InChI, Chemical name 등으로 구조를 불러와 이용할 수 있다(그림 2). 입력 분자구조와 정확하게 일치하는 화합물을 검색할 때는 "Exact search"를, 입력 분자구조를 포함하고 있는 모든 화합물의 구조를 검색할 경우에는 "Substructure search"를, 입력 분자구조와 유사한 구조를 검색하고자 할 경우에는 "Similarity search"를 활용한다.

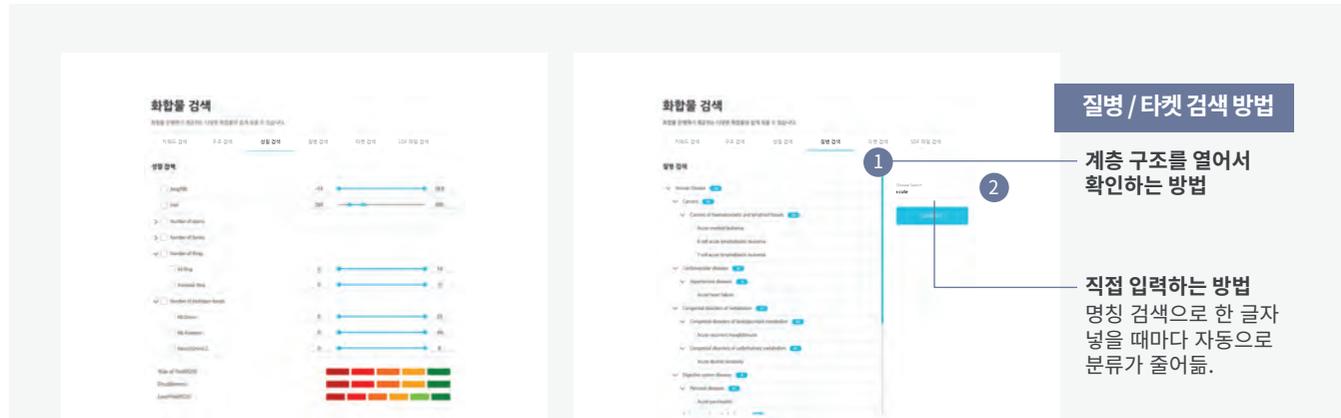


[그림 2] 웹 기반 분자 그리기 도구를 이용한 화합물 구조 검색 기능

통합 DB 플랫폼에서는 신약개발에서 자주 사용되는 물성 정보들을 분자 표현자 및 계산 프로그램을 이용하여 데이터베이스에 저장하고, 분자 성질 검색 기능을 제공하고 있다. 분자 성질검색에서 제공되는 물성 정보는 logP, 분자량, atoms, bonds, rings, H-bond, Rule of five¹, drug-likeness², lead-likeness³ 필터 등이며, 사용자가 이를 이용하여 원하는 물성의 화합물을 선별해 검색할 수 있다.

통합 DB 플랫폼은 화합물-타겟, 단백질-타겟, 질병-타겟 연결정보를 분석하여 저장함으로써, 질병 및 타겟과 관련된 화합물 검색 기능을 지원한다. 질병 분류는 KEGG human Diseases Classification으로 1,992개의 질병으로 구성된 트리 구조를, 타겟 분류는 ChEMBL Target Classification으로 12,549 타겟으로 구성된 트리 구조를 사용하여 검색 기능에 사용하고 있다.

해당 트리에서 질병과 타겟 검색은 계층 구조를 열어서 자신이 원하는 카테고리를 선택하거나, 오른쪽 상단에 검색 창을 이용하여 검색하고자 하는 질병 또는 타겟명을 적어서 선택할 수도 있다. 검색 창을 이용하여 질병/타겟을 검색할 경우, 타겟명의 일부만 타이핑하여도 검색 단어와 매칭되는 트리 구조만 남기고 보여주기에 사용자는 검색 창을 이용한 질병/타겟 선택이 편리할 것이다(그림 3).



[그림 3] 분자 성질 및 질병 트리를 이용한 질병 검색 방법

화합물 통합 검색 기능들을 이용하면 한국합물은행 보유 화합물과 함께 ChEMBL, DrugBank, PDB의 화합물 검색 결과를 같이 볼 수 있으며, “전체”, “KCB”, “ChEMBL”, “DRUGBANK”, “LIGAND” 필터를 이용하여 특정 카테고리로 분류된 화합물 리스트를 확인할 수도 있다.

각 화합물에 표시된 “ChEMBL”, “DRUGBANK”, “LIGAND” 아이콘을 클릭하면 각기 해당 화합물에 대한 출처를 보여주는 ChEMBL, DrugBank, PDB 페이지로 이동하게 된다. KCB 보유 화합물의 경우, 검색된 화합물 구조를 클릭하게 되면 Compound 상세정보를 볼 수 있는 창으로 이동하게 되며, 여기서는 분자량, 화학식, logP, H-bond donor/acceptor, Polar surface area, Rule of five 등의 정보를 보여준다. 상세정보 하단에는 해당 화합물과 관련된 ChEMBL, DrugBank, PDB의 정보를 볼 수 있는 원본 링크도 같이 제공된다.

통합 DB 플랫폼에서는 단백질 구조 검색 기능도 제공하고 있다. 단백질 구조 결과는 웹 기반 Protein viewer를 통하여 단백질과 리간드 구조를 보여주고 있으며, 단백질 검색 기능과 PDB ID를 이용하면 해당 단백질의 다양한 binding site와 리간드의 결합 구조를 살펴볼 수 있다(그림 4).

¹ [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)

² <https://doi.org/10.1021/cc9800071>

³ [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02831-9](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02831-9)



[그림 4] KCB 카테고리를 선택한 화합물 검색 결과 및 화합물 상세정보 / Protein viewer

통합 DB 플랫폼 - 방문자 현황

2019년 10월 한국화학물은행 홈페이지「www.chembank.org」는 반출 가능 화합물 구조 검색, Drug-likeness 및 분자표현자 계산 등의 기능이 포함되어 새롭게 개편되었고, 홈페이지가 개편된 이후 8개월 동안 방문자 수는 꾸준히 증가하여 최근에는 월 평균 1,500여명의 사용자가 방문한 것을 확인할 수 있었다. 한국화학물은행 홈페이지의 방문 국가별 현황을 살펴보면, 대한민국 85.8% 미국 7.56%를 비롯하여 전세계 76개 국가에서 한국화학물은행 홈페이지를 방문한 것을 확인할 수 있었으며, 도시별 방문자 현황을 살펴보면 서울이 32.25%로 가장 높고, 대전이 9.9%로 2위였다.

통합 DB 플랫폼의 화합물 통합 검색 기능은 2020년 2월 10일 데모버전 「demo.chembank.org」에서 서비스를 시작하였고, 이후 5월 18일 한국화학물은행의 최신 화합물 정보와 공공 데이터를 통합하여 「korea.chembank.org」 도메인으로 통합 DB 플랫폼의 화합물 통합 검색 서비스를 정식 오픈하였다. 화합물 통합 검색 서비스를 오픈한 2월 이후로, 1일 평균 50명 이상의 사용자가 화합물 검색 서비스를 이용하고 있으며, 5월 정식 서비스를 시작한 이후에 사용자가 더 많이 증가하고 있다. 최근 월별 누적 방문자 수는 2,000명이 넘으며, 통합 DB 플랫폼의 화합물 검색 결과를 이용한 반출 문의 및 신청도 발생하고 있다(그림 5).



기간	방문자수	1일 평균 방문자
2월(10~29일)	1,162	61
3월	2,315	75
4월	1,845	62
5월	1,812	58
6월	2,853	95

[그림 5] 한국화학물은행 홈페이지 월별, 국가/도시별 방문자 현황 및 방문자 통계 (2019년 10월 ~ 2020년 6월)

2020년 하반기, 웹서비스로 더 가까워지는 한국화합물은행!

한국화합물은행(KCB)에서는 통합 데이터베이스 플랫폼의 기능을 확장하여 로그인 시스템을 구축 후 화합물 데이터의 기탁 및 신청 등을 웹에서 진행할 수 있는 “웹 기반 신약소재 화합물 통합 데이터베이스 플랫폼”(이하 통합 DB 플랫폼)을 2020년 하반기에 정식 서비스할 계획이다. 또한 이용자 별로 정보접근 권한을 설정하여 정보 보안을 유지함과 동시에 필요한 정보를 상시 모니터링할 수 있을 것이다.

통합 DB 플랫폼 - 2020년 하반기 정식 서비스 출시 계획

개인정보 보호를 위한 NTIS 연합인증 로그인 시스템

KCB 통합 DB 플랫폼은 국내 연구자들의 지식재산권과 관련되어 있기 때문에, 정보보안을 위해 로그인과 사용자 관리 시스템이 필요하다. 개인정보 보호 및 보안을 위하여 NTIS (National Science & Technology Information Service) 연합인증 시스템을 사용할 계획이다. 연합인증 서버는 현재 구축이 완료되어 시험단계에 있다. KCB 통합 웹페이지에 NTIS에 로그인할 수 있는 창을 제공할 것이며, 사용자는 NTIS의 로그인을 통하여 KCB 통합 DB 플랫폼에 로그인하게 된다. NTIS 연합인증을 통하여 사용자는 한국화합물은행의 화합물 기탁, 화합물/데이터 활용 신청 등을 온라인으로 진행할 수 있고, 본인에게 허용된 정보를 검색할 수 있다.

웹 기반 화합물 기탁신청

기존의 이메일을 통하여 진행하던 기탁 프로세스를 웹에서 진행함으로써 기탁자는 실시간으로 기탁 진행사항을 확인할 수 있다. 사용자가 기탁되는 화합물 구조의 업로드(기존과 동일하게 모든 파일 형식이 가능하지만 SDF가 가장 바람직함)와 함께 기탁 프로젝트를 등록하면, 한국화합물은행은 프로젝트 및 화합물 구조 중복성/적정성 검사를 마친 후 통과된 화합물에 대한 화합물 실물 발송을 요청한다. 화합물을 수령하면 구조 확인과 순도 분석을 통하여 화합물 기탁 적정성 검토를 완료한다(그림 6). 기탁 적정성이 통과되면 화합물 기탁이 완료되고, 기탁필증이 발급되어 다운로드 받을 수 있다. 화합물 기탁자는 자신이 기탁한 최종 화합물 리스트를 한눈에 살펴볼 수 있으며, 기탁 화합물을 활용한 약효시험의 공개가능한 정보를 모니터링할 수 있다.



[그림 6] 화합물 기탁 프로젝트

웹 기반 화합물/데이터 활용 신청 및 My 라이브러리 관리

웹 기반 화합물 활용 신청은 기존의 이메일 신청과 기본 프로세스는 동일하다. 화합물 활용 신청서 양식을 작성하여 등록하면, 한국화학물은행은 이미 수행되었거나 또는 진행중인 약효시험과 비교하여 중복성 및 지식재산권의 충돌 여부를 확인하고 승인여부를 결정한다. 사용자는 한국화학물은행이 기본 제공하는 pre-made 라이브러리를 선택하거나, 자신이 원하는 화합물을 선별하여 만든 “My 라이브러리”에서 화합물 배치를 생성하고 반출 신청을 할 수 있으며, 약효 프로젝트가 승인되면 반출이 진행되고, 약효시험 완료 후 실험 결과도 웹에서 업로드한다. 실험결과의 업로드와 함께, 활성 화합물 및 정보가 필요한 물질을 선정하면 추가적인 정보가 제공될 것이며, 농도 실험을 위한 화합물의 반출도 신청할 수 있다.

히트 화합물을 선정하면 히트 분석 보고서가 발급될 것이다. 웹 기반 화합물 활용 신청은 통합 DB 플랫폼의 유용한 화합물 검색 기능이 연계되어 화합물 선별이 용이하며, 또한 사용자가 화합물 신청에 따른 현재 진행상태를 살펴볼 수 있다는 장점이 있다(그림 7). 데이터 활용 신청도 웹 기반으로 신청 가능하며, 작성한 데이터 활용 신청서를 검토 후, 승인되면 공개 가능한 화합물 구조 및 약효시험 데이터를 제공한다.

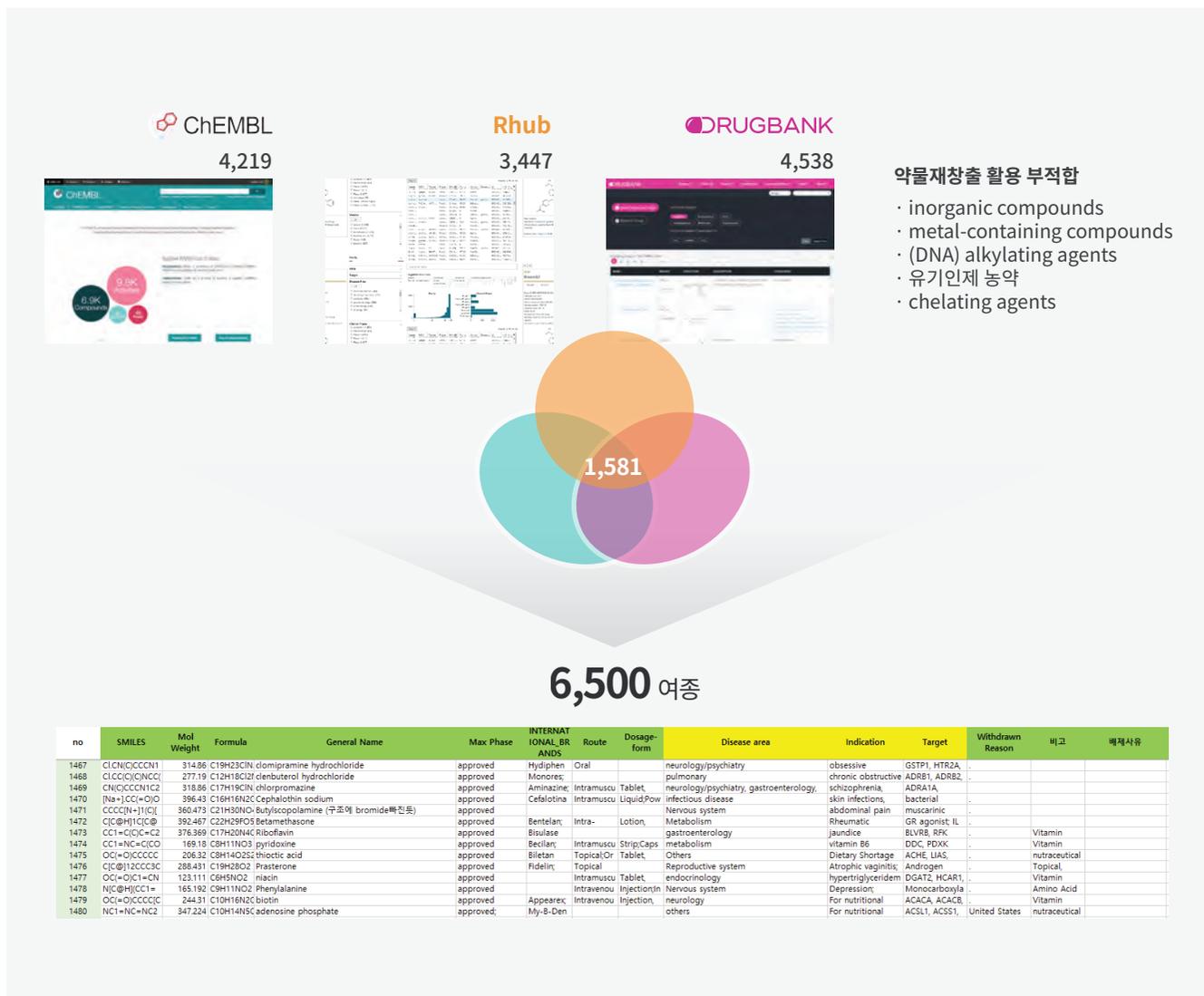


[그림 7] 화합물 활용 프로젝트 신청 진행상황

특수목적 라이브러리 및 데이터 고도화

한국화학물은행은 pre-made set을 제작하여 신청과 동시에 반출이 가능한 특수목적 라이브러리를 활용자들의 수요에 따라 지속적으로 고도화하고 있다. 올해는 특히 COVID-19의 영향으로 약물 재창출 연구가 활성화되어 특수목적 라이브러리 중에서도 임상 라이브러리의 수요가 증가하였고, 올해 상반기에만 12건의 신규과제에 임상 라이브러리 분양이 있었으며 이를 포함한 임상 화합물 관련 반출 횟수가 28건이었다. 전체 임상 라이브러리의 반출(8건) 뿐 아니라, 허가 승인 화합물(4건), 임상2상 이상 단계의 화합물(1건) 또는 특정 작용점 및 신호전달 경로 화합물 선별(15건) 등 다양한 반출 요청이 있었다. 수요가 발생한 허가 승인 화합물로만 구성된 pre-made set을 하반기에는 추가로 구성하여 제공할 계획이다.

전체 임상 라이브러리 중 한국화학물은행이 보유하고 있지 않은 라이브러리의 확보와 활용자들의 수요가 높은 정보의 고도화도 해결하여야 할 숙제이다. 전세계 약 20,000종 정도의 임상 라이브러리가 있다고 보고되고 있지만, 임상 진입한 화합물 중 상당수가 보고만 되고 진행되지 않는 경우가 많아 공공 데이터 플랫폼인 DrugBank 및 Repurposing Hub, ChEMBL 데이터



기존 임상 라이브러리에 ChEMBL 및 TargetMol DB 정보 취합 재구성

베이스에서 최종 6,500여종의 임상 라이브러리를 추출하였다. 이 중 무기물, 금속 포함 화합물, 유기인제 농약, alkylating agent, 킬레이팅 물질 등 약물 재창출로 부적합한 화합물 약 500종은 제외하였다.

한국화합물은행이 이미 확보하고 있는 2,800여종 이외에 추가적으로 구매할 수 있는 약물은 제한적이므로, 구매가 불가능한 화합물은 합성을 통해 확보할 계획이다. 특히 FDA 승인 화합물은 약 3,400종 정도인데 한국화합물은행이 1,600여종을 보유하고 있으므로 우선적으로 구매 또는 합성을 통해 확보할 것이다. 임상 화합물 중 염 형태가 다르거나 광학 이성질체인 경우, prodrug 와 활성 대사체인 경우 등은 상호 연계하여 활용자들이 원하는 물질을 선별할 수 있도록 DB 정보를 개편하였다.

임상 화합물의 구성 뿐 아니라 정보도 고도화 하였으며 특히 화합물 선별에 중요한 질병, 적응증, 타겟, 작용기전 등은 위에 언급한 DB들과 Integrity 자료 등을 종합하여 정리하였다. 임상 라이브러리 이외에도 추가적인 확보를 통해 1,650종의 Fragment 및 1,374 종의 천연물 라이브러리를 새로 구성하였다.

주요방문인사

No	방문일자	방문기관
1	2020. 01. 10	과학기술정보통신부 이창선 과장, 송영훈 사무관, 최은석 주무관
2	2020. 01. 16	엘바이오 양우영 박사
3	2020. 01. 16	(주)에스톤사이언스 신현우 부사장
4	2020. 02. 06	포항공과대학교 생명공학과 박상기 교수
5	2020. 02. 13	과학기술정보통신부 정병선 차관
6	2020. 02. 20	팜한농 김영권 센터장, 전경진 팀장, LG화학 최준혁 책임연구원
7	2020. 03. 12	(주)큐라미스 성정준 CEO
8	2020. 04. 08	질병관리본부 조철만 보건연구관
9	2020. 04. 22	(주)레고캠 바이오사이언스 이창선 CTO
10	2020. 05. 20	인터파크 바이오컨버전스센터 이상윤 상무, 임수민 선임연구원
11	2020. 06. 02	우정바이오 천희정 홍보팀장, 신은경 시험책임자, 김시현 GLP운영책임자
12	2020. 06.17	국가과학기술연구회 원광연 이사장 및 이사진



과학기술정보통신부
생명기술과



엘바이오



(주)에스톤사이언스



포항공과대학교
생명공학과



과학기술정보통신부
제1차관실



팜한농



질병관리본부



(주)레고캠 바이오사이언스



인터파크
바이오컨버전스센터



우정바이오



국가과학기술연구회

화학물 확보 현황

한국화학물은행은 2020년 현재 65만종 이상의 화학물을 보유하고 있으며 다양성, 약물성, 독창성이 우수한 고수준 신약소재 화학물 라이브러리를 제공하기 위하여 다양한 방법으로 우수한 화학물을 확보하고 있다.

1 연구성과 기탁[법적의무 기탁]

「국가연구개발사업의 관리」등에 관한 규정 제25조13항에 따라 국가연구개발사업 수행을 통해 창출된 화학물은 연구성과 관리·유통 전담기관인 한국화학연구원 한국화학물은행에 의무적으로 기탁하도록 되어 있다. 연구성과 기탁 효율제고를 위하여 2017년부터 국가연구과제 및 사업평가에 연구성과 기탁실적을 반영하고, 전담기관에 기탁된 성과만 인정 하도록 “국가연구개발 평가지침”이 개정되었다.

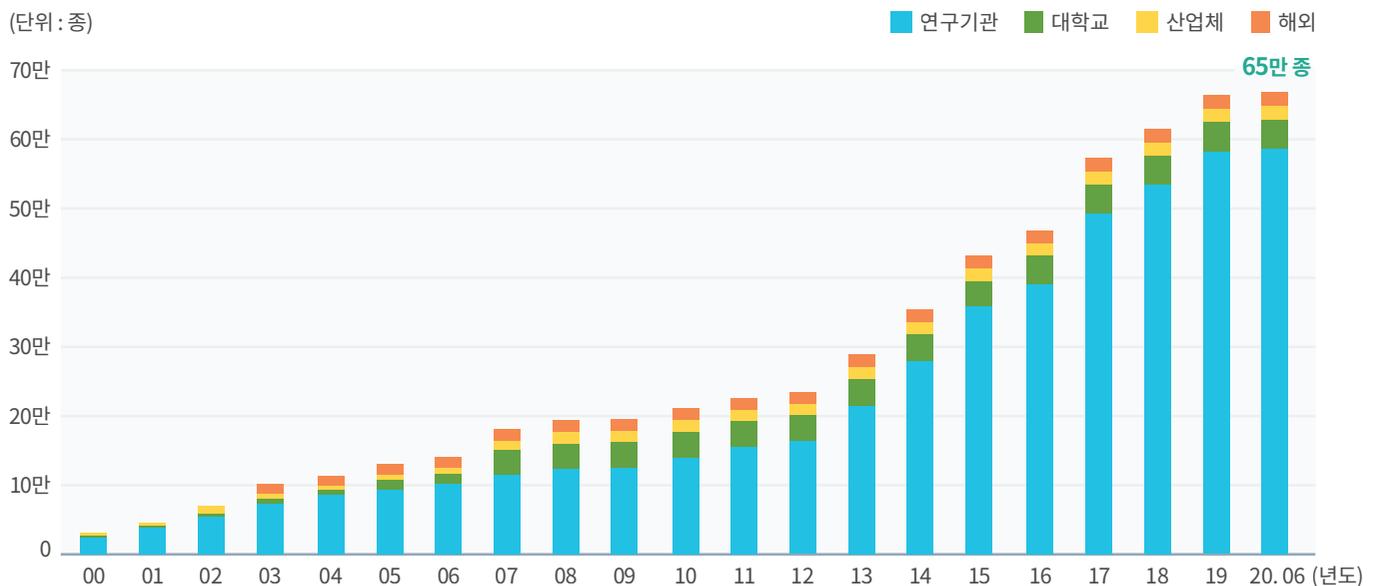
2 국내 전문가 공모 위탁합성

보유화학물의 구조 다양성 확대를 위하여 국내 합성 전문가를 대상으로 위탁합성 과제를 공모, 선정을 통하여 화학물을 확보하고 있다. 2014년부터 매년 15개 내외의 전문가 위탁합성 과제를 선정하고, 이를 통해 2019년까지 11,700여종을 확보하였다. 2020년에도 전문가 위탁합성 공모를 통하여 17개 과제에서 2,900여종의 화학물을 확보 중이다.

3 특수 골격화학물 해외 구매

단순 기탁만으로 충족하기 어려운 화학물 다양성을 신속하게 확보하기 위하여 화학정보학 및 분자 모델링 기술을 활용하여 약물성 및 다양성 극대화를 고려한 특수 골격 화학물을 해외 vendor로 부터 선별하여 구매, 확보하고 있다. 2020년에도 지속적으로 가치가 높은 라이브러리를 확보하여 연구자들에게 제공하고 있다.

화학물 확보 누계 현황 (2000~2020.06) 2020년 6월 현재 총 65만종 보유



데이터 활용 현황

한국화학물은행은 2018년부터 화합물 구조 및 공개 가능한 약효시험 데이터 정보를 제공하고 있다. 2020년 상반기에는 16개 기관에 데이터를 제공하였고 산업체의 데이터 활용이 9건으로 확대 되었다. Hit 및 SAR 분석을 위한 구조정보도 115건 제공되었다.

데이터 지원 현황

분류	소분류	2019년	2020년(06.30)	
화합물 구조 정보	구매화합물 라이브러리	14건	5건	
	Focused 라이브러리	임상 화합물	2건	7건
		GPCR 화합물	2건	4건
		PPI 화합물	3건	5건
	반출 가능한 라이브러리	15건	11건	
PharmaCore Collection	-	1건		
약효시험결과 정보	공개 가능한 정보	11건	5건	

화합물 활용 현황

연평균 60건 이상의 신규 작용점에 대하여 20만종 이상의 화합물이 국내 산·학·연에 제공되어 활용되고 있다. 2019년 신규과제 지원은 97건으로 예년 대비 증가하였고, 이 중 산업체 활용 건수가 17건(17.5%)으로 크게 확대되었다. 2020년 상반기에는 신규 활용 과제가 51건, 이 중 산업체 활용이 16건(31.4%)으로 2019년과 비교하여도 증대되었다.

최근 4년간 화합물 활용 현황

년도	활용과제 건수		반출 횟수		반출화합물 개수	
	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제	전체과제	신규과제
2017	195건	62건	371회	137회	361,561종	181,032종
2018	188건	66건	297회	117회	253,514종	191,810종
2019	188건	97건	306회	185회	239,034종	206,980종
2020. 06. 30	108건	51건	211회	105회	244,290종	201,373종

· 2020(상반기): 211회에 걸쳐 총 244,290종 화합물 반출(평균 1,879개/일), 유도체검색(의약화학)지원: 22회(평균 0.9건/week 지원)

기관별 화합물 활용 현황

년도	2016	2017	2018	2019	2020. 06. 30
연구기관	26건	20건	33건	37건	21건
산업체	6건	13건	4건	17건	16건
대학교	32건	29건	29건	43건	14건
계	64건	62건	66건	97건	51건

연구기관이나 대학교와 비교하여 저조한 산업체 활용을 제고하기 위해 2017년 산업체의 경우에는 구매로 확보한 화합물의 구조 정보 DB를 상호비밀준수협약의 체결 하에 제공하여 주고 활용자가 주도적으로 맞춤형 라이브러리를 선별할 수 있는 제도를 도입하였다.

이로 인해 2017년도 산업체 활용이 반짝 증가하였으나(21%) 2018년에는 다시 감소하였다(6%). 2018년 하반기 부터는 전체 반출가능한 화합물 라이브러리의 구조정보를 포함하여 활용자의 동의를 얻은 약효정보 등 한국화학물은행이 보유하고 있는 데이터를 산업체 뿐 아니라 연구자들 전체에게 제공하고 있다. 데이터 기반의 화합물 선별이 최근 급속히 증가하고 있으며 특히 산업체의 경우에는 제공받은 데이터 기반으로 최적의 화합물 선별과 지식재산권 확보 전략을 수립할 수 있으므로 데이터 활용 지원 사업 확대 이후에 산업체의 활용이 증가된 것으로 예측된다.

2020 상반기 화합물 활용 신규 과제(51건) 현황

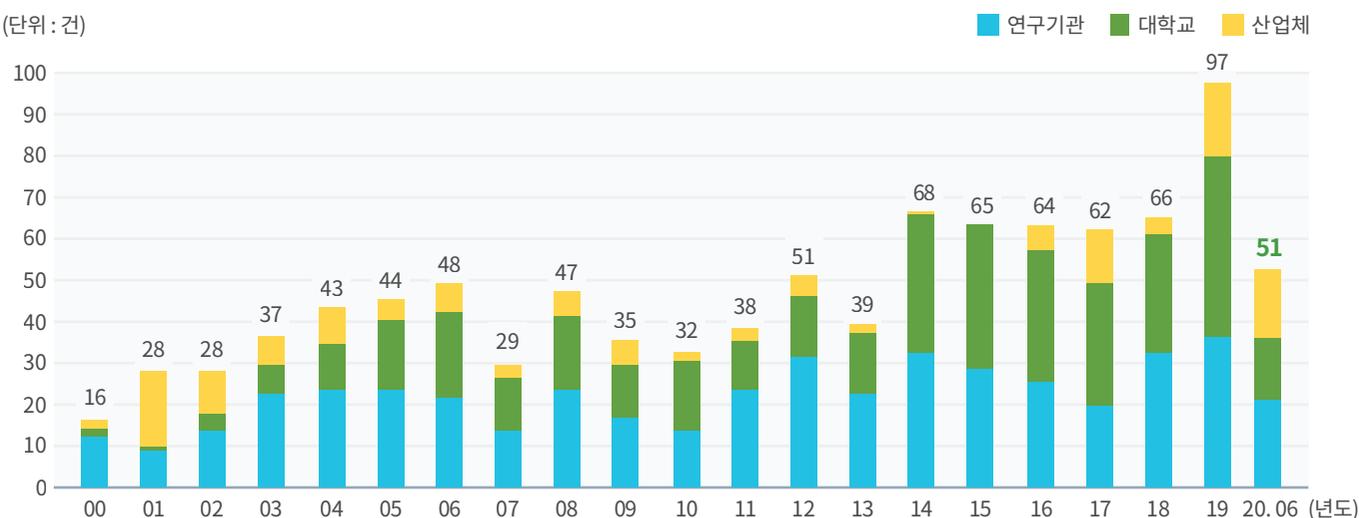
구분		현황
스크리닝 type		Target 기반 스크리닝: 39건 Function 기반 스크리닝: 12건
표적 질환		암(15건): 감염병(14건): 신경계/뇌질환(11건): 천식/폐질환(5건): 기타(6건)
활용 라이브러리 (중복있음)	전체 라이브러리	대량반출(1건): 데이터 활용 화합물 선별(26건)
	특수목적 라이브러리	임상: 14건(전체: 9건, 승인: 2건, 선별: 3건) 대표(6건): PPI (2건): 천연물(2건): Kinase (2건): Fragment (2건)

2020년 상반기 신규 화합물 활용 과제는 Target 기반 스크리닝과 Function 기반 스크리닝이 각각 29건과 12건으로 약 5:2의 일반적인 비율을 나타냈다. 여전히 항암제 연구가 15건으로 가장 많았고, 올해는 특히 감염병 치료제 연구가 14건으로 항암제 다음으로 높았으며, 천식이나 폐 섬유화 등 호흡기 질환도 5건으로 COVID-19에 대한 연구 확대가 반영되었다. 퇴행성 뇌질환을 포함한 신경계 연구가 11건으로 꾸준히 연구되고 있다. 역시 COVID-19의 영향으로 약물 재창출 연구가 활발하여 임상 라이브러리가 14건 활용되었고, 올해에는 전체 임상 라이브러리 반출 뿐 아니라 허가 승인된 약물만 또는 특정 골격 구조나 특정 생물학적 경로에 작용하는 물질만을 임상 라이브러리에서 선별하여 활용되는 사례도 있었다. 승인 약물과 임상단계에 있는 화합물을 분리하여 pre-made set을 구성하고, 임상정보도 제공함으로써 활용자들의 화합물 선별 편의성을 제고하였다.

데이터를 활용한 화합물 선별이 26건으로 전체 51과제 중 50%를 상회하여 이용자 맞춤형 수요가 높았으며, 전통적인 분자모델링을 포함하여 인공지능 예측모델, 생물학적 경로 분석, 골격 구조 분석 등 다양한 방법들이 화합물 선별에 시도되었다. 대량반출 1건은, 활용자의 스크리닝 일정에 맞추어 화합물 반출 횟수 및 개수를 조정하고, 마스터 튜브 트레이의 2D 바코드 정보 기반으로 화합물 선별 효율을 증대시킴으로써 대량반출에 따른 다른 과제 화합물 반출의 지연을 최소화할 수 있었다. 화합물 활용 과제들을 다각적으로 분석하여 수요자의 요구에 맞는 라이브러리 및 데이터 구성, 분양 방법들을 지속적으로 개선할 계획이다.

신규 화합물 활용 현황 (2000~2020. 06. 30)

(단위: 건)



2020년 신규 화합물 활용 현황 - 상반기 51건

약효시험명	구분	적용질환
*** 활성 측정	산업체	항암제
*** 선도물질 도출을 위한 스크리닝	연구기관	기타
*** 활용한 *** 저해제 발굴	대학교	항암제
*** 치료제 개발을 위한 *** 저해제 탐색	연구기관	신경계
*** cell에서 ***의 *** 기능 확인	산업체	면역
*** 항바이러스 약효평가	연구기관	바이러스
*** 치료제 개발	산업체	감염증
*** 을 이용한 *** 내 *** 를 나타내는 화합물 발굴	대학교	대사질환
*** 저해제 탐색	연구기관	신경계
*** 저해제 탐색	대학교	감염증
*** 저해 유효물질 발굴	연구기관	기타
*** 조절 화합물 탐색	대학교	기타
*** 치료제 후보물질 발굴	산업체	바이러스
*** *** 를 표적으로 하는 항생제 개발	대학교	항균제
*** 저해제 항바이러스 효능평가	연구기관	감염증
*** 저해 복구	대학교	대사질환
*** 조절 물질 탐색	연구기관	신경계
***를 통한 항암면역치료	대학교	면역
*** 저해 유효물질 발굴	연구기관	항암제
*** 효소 저해제 탐색-2	대학교	신경계
*** 약효테스트	연구기관	감염증
*** 및 *** 치료 활성 검색	대학교	기타
*** 검증 위한 약물 실험	산업체	감염증
*** 억제물질 발굴	연구기관	항암제
*** 후보물질 발굴을 위한 *** 저해제 스크리닝 연구	연구기관	신경계
*** 관련 *** 저해제 발굴	산업체	염증

약효시험명	구분	적용질환
*** 억제제 발굴	산업체	항암제
*** 치료제 개발을 위한 *** 스크리닝	대학교	대사질환
*** 발굴을 위한 *** 기반 스크리닝 연구	연구기관	신경계
*** 결합 저해물질 스크리닝	연구기관	감염증
*** 활용한 약물 스크리닝	산업체	신경계
*** 하에 ***에 항균 활성을 갖는 *** 발굴	대학교	감염증
*** 저해제 약효평가	연구기관	항암제
*** 저해제 화합물 스크리닝	산업체	순환계
*** 활성화 물질 발굴	연구기관	항암제
*** 발굴을 위한 *** 저해제 스크리닝 연구	연구기관	신경계
*** 억제제 발굴	산업체	항암제
*** 억제효능평가	대학교	항암제
*** 활성 물질 도출	연구기관	항암제
*** 저해제 화합물 스크리닝	산업체	기타
*** 치료제 개발을 위한 *** 및 *** 개발 연구	산업체	신경계
*** 저해제 화합물 스크리닝	산업체	감염증
*** 저해제 탐색	연구기관	감염증
*** 저해제 화합물 스크리닝	산업체	기타
*** 도출을 위한 세포 기반 *** 실험	산업체	기타
*** 바이러스 증식 저해	연구기관	바이러스
*** 후보물질의 항암활성탐색	대학교	항암제
*** 저해제 탐색	연구기관	항암제
*** 저해제를 검색하여 *** 발굴	연구기관	감염증
***에 대한 화합물 효능 스크리닝	산업체	면역
*** 저해제 발굴	대학교	항암제

화학정보학/분자모델링 전문지원 현황

데이터 반출 서비스가 시작된 이후로 데이터 활용을 통하여 활용자가 직접 화합물을 선별하는 건수가 증가하고 있지만, 분자모델링 전문인력이 없거나 좀 더 전문적인 서비스를 원하는 활용자들의 수요도 지속적으로 있어서 2020년 상반기에 32건의 전문 지원을 수행하였다. 신규 약효시험을 위한 화합물 선별 뿐 아니라, 약효시험 이후에 구조-활성 상관성 분석을 통하여 최적화를 위한 화합물 선별도 지원하고 있다.

가상 스크리닝의 마지막 필터링 단계에서 또는 활성 화합물의 결합모드 분석을 위해 11건의 분자도킹 모의실험을 수행하였다. 상대적으로 시간이 소요되는 분자도킹 결합모드 분석과 비교하여, 신속한 화합물 선별이 가능한 pharmacophore 모델 기반 가상탐색은 상반기에 8건 수행하였다. Pharmacophore 모델은 약효가 우수한 리간드와 단백질의 co-crystal 구조에서 추출한 모델을 바탕으로 한국 화학물은행의 인덱싱이 완료된 라이브러리 DB를 빠르게 필터링하여 수 시간 내에 결과를 도출한다. 알려진 co-crystal 구조가 없을 때는 서열분석을 통해 template 구조를 찾고, homology modeling을 수행한 후, 분자동역학 모의실험으로 결합 모드를 최적화시켜 pharmacophore 모델을 구축한다.

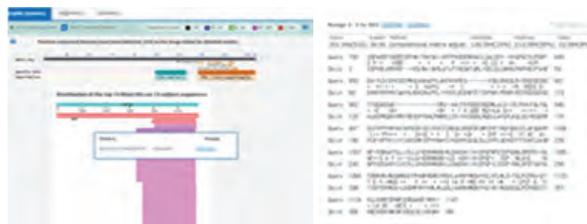
가상 탐색 이외에도 PPI 도킹 및 활성 화합물 유도체 탐색, 생물학적 경로 분석 등 다양한 화학정보학 및 분자모델 기술을 활용하여 활용자에게 최적화된 라이브러리 선별을 위한 전문 지원을 수행하고 있다.

화학정보학 / 분자모델링 전문지원 : 32건(6월 기준)

- Pharmacophore model 기반 가상탐색 : 8건
- 분자도킹 결합모드 분석 : 11건
- 분자동역학 모의실험 결합모드 최적화 : 3건
- PPI 도킹 : 1건
- 히트 유도체 탐색지원 : 4건
- Pathway 분석 라이브러리 선별지원 : 5건

번호	날짜	질문	수행내용	비고
1	2020.01.	항암제	분자도킹 및 가상탐색	화합물 반출
2	2020.01.	항암제	분자도킹 및 가상탐색	화합물 반출
3	2020.01.	항암제	분자도킹 및 가상탐색	화합물 반출
4	2020.01.	항암제	DFC-in conformation 분자도킹 및 가상탐색	화합물 반출
5	2020.01.	항암제	Hit 화합물 유도체 검색	화합물 반출
6	2020.02.	신경계 질환	homology modeling, 분자동역학 모의실험	
7	2020.02.	신경계 질환	분자도킹 및 가상탐색	
8	2020.02.	인후두역류질환	분자도킹 및 가상탐색	
9	2020.02.	바이러스	Hit 화합물 유도체 및 유사화합물 검색	화합물 반출
10	2020.02.	항암제	Hit 화합물 유도체 및 유사화합물 검색	화합물 반출
11	2020.03.	항암제	분자도킹	
12	2020.03.	염증	Hit 화합물 분자도킹, 논문작성	
13	2020.03.	염증	Hit 화합물 분자도킹, 논문작성	
14	2020.04.	항암제	Hit 화합물 lead optimization (추가 scaffold 제시)	
15	2020.04.	항암제	Epigenetics compound library 유사화합물 검색	화합물 반출
16	2020.05.	항암제	분자도킹 및 가상탐색	화합물 반출
17	2020.06.	항암제	분자도킹 및 가상탐색	
18	2020.06.	바이러스	통합 DB CHEMBL 타겟 매핑	
19	2020.06.	항암제	PPI 도킹 및 분자동역학 모의실험	

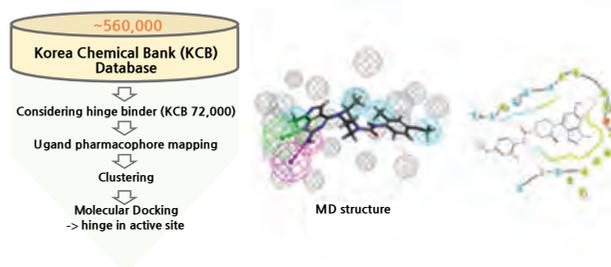
Homology modeling



↓ MD 모의실험



↓ 가상 스크리닝 수행





화학물 활용 성과

논문 (2020년 상반기 18건)

한국화학물은행 제공 화학물 library를 활용하여 발표된 논문 목록

No	논문명	저자	저널
1	Development and structure-activity relationship study of SHP2 inhibitor containing 3,4,6-trihydroxy-5-oxo-5H-benzo[7]annulene	Bohee Kim, Seungjin Jo, Sung Bum Park, Chong Hak Chae, Kwangho Lee, Byumseok Koh*, Inji Shin*	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 2020, 30(1), 126756
2	Selection and functional identification of a synthetic partial ABA agonist, S7	Myung Ki Min, Rigyeong Kim, Seok-Jun Moon, Yongsang Lee, Seungsu Han, Sangho Lee & Beom-Gi Kim*	<i>Scientific Reports</i> 2020, 10, 4
3	A novel tyrosine kinase inhibitor can augment radioactive iodine uptake through endogenous sodium/iodide symporter (NIS) expression in anaplastic thyroid cancer	Ms. Ji Min Oh, Mr. Se Hwan Baek, Dr. Prakash Gangadaran, Dr. Chae Moon Hong, Dr. Ramya Lakshmi Rajendran, Dr. Ho Won Lee, Mr. Liya Zhu, Mr. Arunnehrup gopal, Dr. Senthilkumar Kalimuthu, Prof. Shin Young Jeong, Dr. Sang-Woo Lee, Dr. Jaetae Lee, and Dr. Byeong-Cheol Ahn*	<i>Thyroid</i> 2020, 30(4), 501-518
4	L-type Calcium Channel Blocker Enhances Cellular Delivery and Gene Silencing Potency of Cell-Penetrating Asymmetric siRNAs	Jeong Yong Choe, Da Seul Son, Yanghee Kim, Jun-kyoung Lee, Hanho Shin, Won Jun Kim, Young Gyu Kang, Pooja Dua, Sun Woo Hong, June Hyun Park and Dong-ki Lee*	<i>Molecular Pharmaceutics</i> 2020, 17, 777-786
5	In Silico Exploration of Conformational Dynamics and Novel Inhibitors for Targeting MEF2-Associated Transcriptional Activity	Ayisha Zia, Muhammad Imran and Sajid Rashid*	<i>Journal of Chemical Information and Modeling</i> 2020, 60, 1892-1909
6	Autophagic inhibition via lysosomal integrity dysfunction leads to antitumor activity in glioma treatment	Hui-Yun Hwang, Yoon Sun Cho, Jin Young Kim, Ki Na Yun, Jong Shin Yoo, Eunhyeong Lee, Injune Kim, and Ho Jeong Kwon*	<i>Cancers</i> 2020, 12(3), 543
7	Identification of a New Chemotype of Anti-Obesity Compounds by Ensemble Screening	Hyunkyung Cho, Joo-Youn Lee, Sang Yoon Choi, Chaemin Lim, Min-Kyoung Park, Hyejin An, Jeong Ok Lee, Minsoo Noh, Seunghee Lee,* and Sanghee Kim*	<i>ACS OMEGA</i> 2020, 5, 4338-4346
8	Discovery of 4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolines as potential inhibitors of <i>Streptococcus pneumoniae</i> , including drug-resistant strains	Srigouri Huddar, Chul Min Park, Hyung Jun Kim, Soojin Jang, Sunkyung Lee*	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 2020, 30(9), 127071
9	Crystal structures of human NSDHL and development of its novel inhibitor with the potential to suppress EGFR activity	Dong-Gyun Kim, Sujin Cho, Kyu-Yeon Lee, Seung-Ho Cheon, Hye-Jin Yoon, Joo-Youn Lee, Dongyoon Kim, Kwang-Soo Shin, Choong-Hyun Koh, Ji Sung Koo, Yuri Choi, Hyung Ho Lee, Yu-Kyoung Oh, Yoo-Seong Jeong, Suk-Jae Chung, Moonkyu Baek, Kwan-Young Jung, Hyo Jin Lim, Hyoun Sook Kim, Sung Jean Park, Jeong-Yeon Lee, Sang Jae Lee, Bong-Jin Lee*	<i>Cellular and Molecular Life Sciences</i> 2020, online

No	논문명	저자	저널
10	Rifamycin O, An Alternative Anti-Myco-bacterium abscessus Agent	Bui Thi Bich Hanh, June-Woo Park, Tae Ho Kim, Jae-Sung Kim, Chul-Su Yang, Kiseok Jang, Jinsheng Cui, Dong-Chan Oh and Jichan Jang*	<i>Molecules</i> 2020, 25(7), 1597
11	Antiviral activity of sertindole, raloxifene and ibutamoren against transcription and replication-competent Ebola virus-like particles	Yi-Seul Yoon, Yejin Jang, Thomas Hoenen, Heegwon Shin, Younghoon Lee & Meehyein Kim*	<i>BMB Reports</i> 2020, 53(3), 166-171
12	Identification of new arylsulfide derivatives as anti-melanogenic agents in a zebrafish model	Se Hwan Ahn, Kyu-Seok Hwang, Dae-Seop Shin, Seong Soon Kim, Jung Yoon Yang, Byung Hoi Lee, Eun Jung Bae, Byeong Wook Choi, Myung Ae Bae, Jin Hee Ahn*	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 2020, 30(13), 127201
13	DeepHIT: a deep learning framework for prediction of hERG-induced cardiotoxicity	Jae Yong Ryu*, Mi Young Lee, Jeong Hyun Lee, Byung Ho Lee and Kwang-Seok Oh*	<i>Bioinformatics</i> 2020, 36(10), 3049-3055
14	Role of RS-1 derivatives in homology-directed repair at the human genome ATG5 locus.	In-Sook Jeon, Jae-Cheon Shin, Seung Ryul Kim, Kwan Sik Park, Hyun Jung Yoo, Kwang Youl Lee, Hak-Kyo Lee, Joong-Kook Choi*	<i>Archives of Pharmacal Research</i> 2020, 43, 639-645
15	Anticancer Activity of Pyrimethamine via Ubiquitin Mediated Degradation of AIMP2-DX2	Dae Gyu Kim, Chul Min Park, Srigouri Huddar, Semi Lim, Sunghoon Kim*, Sunkyung Lee*	<i>Molecules</i> 2020, 25(12), 2763
16	Inhibitory effects on <i>Streptococcus mutans</i> of antibacterial agents mixed with experimental fluoride varnish	Ju-Lee SON, Ah-Jin KIM, Seunghan OH and Ji-Myung BAE*	<i>Dental Materials Journal</i> 2020, in press
17	Peripheral Inhibition of Small C-Terminal Domain Phosphatase 1 With Napthoquinone Analogs	Harikrishna Reddy Rallabandi , Dongsun Lee , Jinmo Sung , Young Jun Kim*	<i>Bulletin of the Korean Chemical Society</i> 2020, 41(6), 657-664
18	Identification of Diphenoxylate as an Antiviral Agent Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2	Jin Soo Shin, Eunhye Jung, Yejin Jang, Soo Bong Han, Meehyein Kim*	<i>ChemRxiv</i> 2020, in press

기술이전 (2020년 상반기 2건)

한국화학물은행 제공 화합물 library를 활용한 기술이전 사례

No	신약후보물질 도출 사례
1	코로나 치료제 후보물질 개발 - 국내기업((주)레고켐 바이오사이언스)
2	라이노바이러스 치료제 후보물질 개발 - 국내기업((주)아름테라퓨틱스)



[기고문]

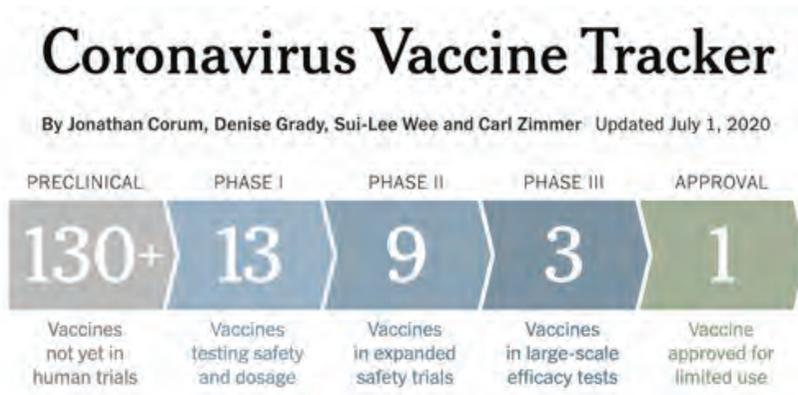
최근 바이러스 아웃브레이크와 항바이러스제(백신) 연구 전략

연세대학교 약학대학장/바이오융합연구원장
생명공학과/약학과 한균희교수

들어가는 글

2020년 상반기는 코로나 바이러스감염증-19 (COVID-19)가 우리나라를 포함하여 전 세계적으로 유행하고 있고, 하반기 역시 이 COVID-19에 대해서는 어느 누구도 낙관할 수 없는 상황이다. 더욱이 무증상 감염자가 다수 있고, 감염된 사람마다 나타나는 증상의 유형이나 중증도가 다양하다. 항체 검사로 추정하기는 항체 생성률이 다른 바이러스에 비해 낮으며 그나마도 지속기간이 불과 2년도 되지 않아 백신에 대한 비관적인 전망이 다수 있는 상황이다. 전세계적으로 많은 회사들이 백신개발에 힘쓰고 있으며, 미국 The New York Times지에서는 코로나 바이러스 아웃브레이크세션에서 전 세계의 백신 개발현황을 공지 하고 있다. 2020년 7월 1일 현재 임상1상에 진입한 백신 후보물질이 13종이라고 업데이트했다. 13종 중 11번째가 한국 제넥신 컨소시엄의 DNA 백신이며, 우리나라는 미국, 중국, 영국, 독일 다음으로 5번째로 백신을 임상실험에 진입시킨 나라가 되었다. 어려운 상황에서도 나름 K-방역과 K-Bio가 선전하고 있는 것 같다.

2020년 6월 30일 전 세계가 slow down을 넘어서 shut down을 하면서 간신히 확산 추세를 잡은 상황에서 미국을 비롯한 상당수의 나라에서 2차 대유행을 경고하는 우려가 전문가들 사이에서 제기되고 있다. 이제는 COVID-19 이후의 일상이 그 이전과는 완전히 다른 세상이 될 것이라는 부분에서는 거의 모든 전문가가 동의하고 이를 예측하는 뉴노말에 대한 견해가 다양하게 제기되고 있다. 일상적 과거로 복귀가 가능한 뉴노말의 중심에는 백신의 유무와 함께 환자를 치료하는 치료제의 개발 유무가 있으며, 백신과 치료제가 세계를 정상화할 수 있는가의 가능자라고 할 수 있다. 그러므로 이 기고에서는 최근 일어난 바이러스 아웃브레이크와 이에 대응하기 위한 항바이러스제 개발 전략을 고찰하도록 하겠다.



<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

최근에 일어난 바이러스 아웃브레이크

최근에 일어난 COVID-19 확산으로 인해 일반 대중들도 바이러스는 생물과 무생물의 중간으로 자체 유전 정보는 갖고 있으나, 증식을 위해서는 숙주세포(host cell)에 들어가 복제를 한다는 것과 유전 정보의 변이가 심해 백신이나 치료제 개발이 어렵다는 것은 주지하고 있다. 그러나 바이러스 치료제 연구에 관심이 많은 필자도 조류독감, 신종플루, 후천성면역결핍증, Dengue열, 중증호흡기증후군과 같은 임상적 질병과 해당 바이러스를 연결하여 종합적으로 생각하는 것은 무척 어려운 상황이다. 먼저 최근 2000년대에 일어난 세계적 유행(Global pandemic)을 일으킨 바이러스 아웃브레이크를 중심으로 바이러스와의 관계를 먼저 고찰하고자 한다.

중증급성호흡기증후군: Severe acute respiratory syndrome (SARS)

SARS는 2002년 11월 중국 광둥성에서 처음 발견된 중증 호흡기 질환이다. 이 질환은 이전의 바이러스 질환과는 달리 처음으로 코로나 바이러스에 의해 발병하였으며, 입이나 폐에서 나오는 침, 기침, 가래 등 분비물에 의해 급격히 전파되는 특징을 보였다. 전 세계적으로 8,000여 건의 환자가 보고되었고, 약 770여명이 사망하여 전체적으로 약 10%의 치명률을 보였으며 이 중 60세 이상의 고령 환자에는 20%를 넘는 치명률을 기록하였다. 이 질환의 치료제는 없었으나, 항바이러스제와 스테로이드제를 사용한 치료가 일부 효과를 보였다. 백신은 세계적 유행이 끝나는 시점에 개발되어 큰 임팩트를 주지 못했다.

신종플루: 2009 (H1N1) flu

인플루엔자 바이러스는 1919년 스페인 독감 이후 역사적으로 많은 돌연변이를 보이며 인류를 괴롭혔다. 특히 H1N1 돌연변이종은 가장 병원성이 높은 변종 중 하나로 전문가들이 세계적인 유행을 경고하였다. 2009년 멕시코에서 시작한 신종플루 대유행은 백신이 없는 상황에서 신종플루 바이러스가 빠르게 전파되었으나, 다행히 타미플루를 비롯한 항바이러스제 치료를 통해 많은 환자들이 면역을 획득하였다. 더욱이 2009년 12월 신종플루 백신이 개발되면서 독감에 대한 전반적인 대비를 하게 된 계기가 되었다.

에볼라: Ebola

2014년 겨울에 발병한 역사상 가장 치명적인 바이러스로 10개국에서 2만 8천여 명의 환자가 발생하였고, 이 중 약 만 천 명이 사망하여 50%에 가까운 치명률을 보였다. 치료제나 백신은 전무한 상황에서 해당 바이러스 치료제로 시험된 렘데시비르 역시 치료 효과를 입증하지 못했다. 질병이 상당히 진행된 환자의 체액(땀, 혈액 등)으로 주로 전파되며 환자의 증상이 워낙 위중하여 쉽게 발견되고 환자를 격리시킴으로써 전파력 자체는 낮다고 보인다.

코로나 감염증 19: COVID-19 (SARS-CoV-2)

2019년 겨울 중국 우한지역에서 발견된 중증 호흡기 질환으로 코로나 바이러스에 의해 전염된다. 전파률이 매우 높고 65세 이상에서 상대적으로 높은 치명률을 보이며, 특히 80세 이상에서는 20%를 상회한다는 보고도 있다. 영국의 병원 입원 사망률(HFR)이 올해 3월에는 6% 대에서 의료시스템이 안정화된 6월에는 1.5% 대로 낮아진 보고가 있어, 코로나 감염증 자체의 위험보다는 많은 환자로 인한 의료시스템의 붕괴에 의한 치료 부재 현상을 통해 사망에 이르는 경우가 더 심각한 것으로 보인다. (참조 1)

백신 개발현황(자세한 사항은 글 앞부분에 소개된 New York Times Vaccine Tracker를 참조)에 따르면 낮은 항체 생성률과 생성된 항체의 짧은 지속기간이 예측되고 있다. 아울러 안전한 백신을 위한 개발 기간이 길기 때문에 SARS때와 같이 대유행이 끝나는 시점에 개발될 수 있다는 비관적인 전망이 다수 있다. 치료제에 대한 부분은 많은 약물들의 재창출연구(Drug repositioning study)가 진행되고 있으며, 이에 대한 설명은 뒤에서 하기로 한다.

중동호흡기 감염증: Middle-East respiratory syndrome (MERS)

코로나 바이러스 감염증 가운데 하나이며 2012년 사우디아라비아에서 처음 발병하여 인근 10개국에 전파되었으며, 아랍 반도 밖으로는 7개국에 전파된 바 있고 이들 모두 여행자에 의해 전파되었다. 한국에는 2015년 처음 발병되었으며, 이것이 MERS의 마지막 유행으로 보고되고 있다. (참조 2) 현재까지 2,494명의 환자가 보고되었고, 이 가운데 858명이 사망하여 약 34%의 치명률을 보이고 있다.

코로나 바이러스 감염증의 공통점

모든 코로나 바이러스는 박쥐에서 유래하여 중간 숙주동물을 통해 인간에게 전파된다. 주로 중증의 호흡기 질환을 일으켜 사망에 이르게 하며, 특히 고령층에서 높은 치명률을 보인다. 2000년대 들어와서 SARS (2002년), MERS (2012년), COVID-19 (2019년)의 대유행을 일으키고 있으며, 그 간격이 짧아 지는 추세이다. 이미 백신과 치료제가 상용화된 독감(Influenza virus)과는 달리 연구가 많이 되어 있지 않아, COVID-19 처럼 세계적인 대유행과 의료시스템 붕괴를 초래할 가능성이 높은 고위험 바이러스로 예상되어 이에 대한 철저한 준비가 필요하다.

이름 (기간)	바이러스	최초 발견자	전 세계 환자 / 사망자 (치명률)	치료제 (백신)	비고
SARS (2002-04)	Corona (SARS-CoV)	Guangdong, China	8,098 / 774 (9.5%)	- 치료제 없음 - 백신: 유행 종료 시점에 개발	60세 이상의 고령자는 고위험군
(H1N1) flu (2009)	Influenza (H1N1)	Mexico	세계 인구의 24% 감염 / 284,000 (0.02%)	- Oseltamivir (Tamiflu) and zanamivir - 2009년 12월	- 5~19세의 어린이: 높은 유병률(47%) - 65세 이상: 낮은 유병률 (11%)
Ebola (2014-16)	Ebola	Guinea	28,652 / 11,325 (39.5%)	- 치료제, 백신 없음 - 탈수증에 대한 간호 치료만 제공	- 높은 치명률 40%) - 높은 어린이 감염률 (20%)
COVID-19 (2019 ~)	Corona (SARS-CoV-2)	Wuhan (?), China	10,578,973 / 514,107 (4.9%) (2020. 7. 2. 기준)	- 연구 및 임상시험 진행 중	- 높은 전파율 - 노령자에 높은 치명률

<https://www.healthline.com/health-news/how-deadly-is-the-coronavirus-compared-to-past-outbreaks>

항바이러스제의 개요

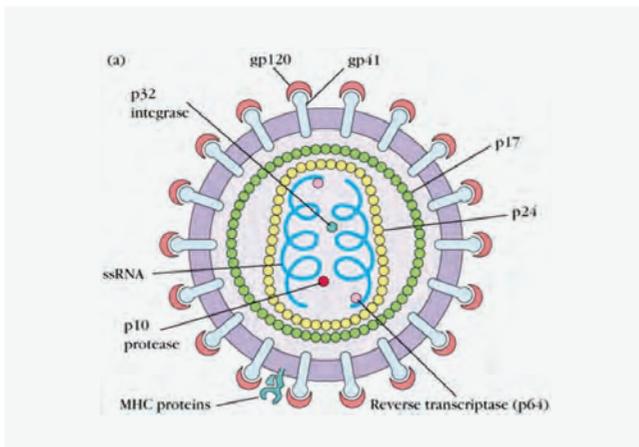
인류에게 바이러스는 최대의 숙적이거나, 일부는 인간과 공존하는 형태로 지내오고 있다. 인간에게 주요 질병을 일으키는 바이러스는 HIV, herpes viruses, hepatitis B and C viruses, influenza A and B viruses와 corona virus이다. 이 가운데 상당수는 백신을 통해 제어가 가능한 상황이고, HIV, hepatitis C, influenza (H1N1) viruses는 치료제가 개발되어 사용되고 있다.

특히 HIV로 발병하는 후천성면역결핍증(AIDS)은 고효성 항바이러스 요법제(highly active antiretroviral therapy, HAART)로 일컬어지는 콕테일 요법으로 인해 발병을 억제하고 생존기간이 획기적으로 증대되어 만성질환 상태를 유지할 수 있다고 보고 있다. (참조4)

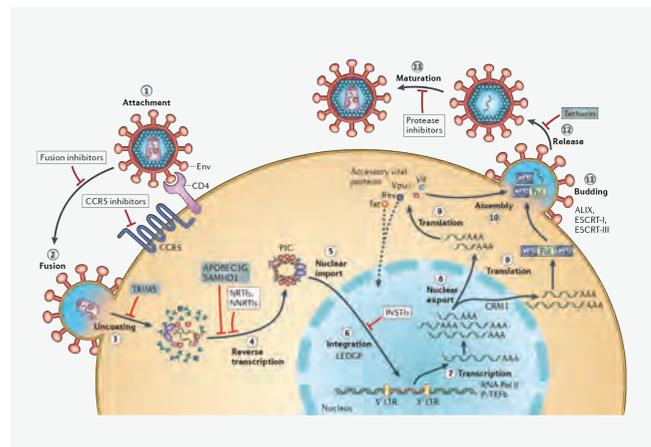
특히 다양한 항바이러스제를 혼합하여 HIV감염량(viral load)을 조절함으로써 HIV의 진행을 늦추는 접근 방식은 효과적임을 증명하였고, 최근 HIV virus가 결합하는 CCR5 수용체를 변형해서 일부 삭제한(CCR Δ 32/ Δ 32) allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation (allo-HSCT)한 환자가 역사상 두 번째로 완치된 것으로 보고되었다. (참조 5) 또한 C형 간염(hepatitis C) 치료제인 소발디(Sovaldi, Sofosbuvir)는 이 바이러스의 NS5B protein을 저해하는 기전을 갖고 있으며 바이러스의 종류에 따라 30~70%의 치료율을 나타낸다. (참조 6) 따라서 바이러스 치료제 타겟을 개략적으로 소개하고 가장 많은 치료제가 개발된 HIV 치료제와 연결하여 향후 항바이러스제 개발 전략으로 소개하려고 한다. 물론 바이러스 감염량(viral load)을 유지 혹은 감소시켜 잠복기를 연장시키는 전략의 항HIV 치료제와 급성 호흡기 질환을 통해 사망에 이르게 하는 influenza 및 corona virus와는 치료제 개발 전략에서 많은 차이가 있을 수 밖에 없다. 그러나 바이러스의 복제 및 증식하는 기전은 일반적으로 유사하므로 이를 이해하면 향후 바이러스 아웃브레이크 상황을 호전 내지는 해결하는 단서가 될 수 있을 것이다.

항바이러스제 타겟 및 개발 약물

바이러스는 “capsid”로 불리는 단백질에 유전자(genome)과 일부 단백질들이 저장되어 있으며, 지질로 구성된 봉투(envelope)가 이들을 둘러 싸고 있다. 바이러스 자체는 스스로 증식할 수 없어서 숙주세포를 이용하기 때문에 증식 과정(life cycle)을 타겟팅하여 항바이러스제를 개발하고 있다. 항바이러스제 개발에 있어 중요한 전략은 바이러스 단백질과 이들의 기능을 밝혀 그 기능을 조절하는 것이다. 이상적인 항바이러스제 타겟은 인체에 미치는 영향(부작용)을 최소화하기 위해 인간 유래가 아닌 바이러스 유래 단백질이어야 한다. 항바이러스 약물 개발을 위해서는 광범위한 항바이러스 효과(broad anti-viral effect)를 위해 바이러스의 공통 기전을 타겟팅 하는 것이 효과적이다.



Engelman, A., Cherepanov, P.(2012) "The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights." *Nature Reviews Microbiology*, **10**(4), 279–290.



Engelman, A., Cherepanov, P. (2012) "The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights." *Nature Reviews Microbiology*, **10**(4), 279–290.

참조 2 : <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/about/index.html>

참조 3 : <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

참조 4 : May MT, Ingle SM (December 2011). "Life expectancy of HIV-positive adults: a review". *Sexual Health*. **8** (4): 526–533 doi:10.1071/SH11046

참조 5 : [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(20\)30069-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(20)30069-2/fulltext)

참조 6 : https://en.wikipedia.org/wiki/Sofosbuvir#cite_note-UKlabel-10

바이러스의 공통적인 증식 기전 1) 숙주세포와 결합, 2) 숙주세포에 침투 및 유전자/단백질의 방출, 3) 숙주세포의 복제 기전을 이용한 바이러스 유전정보 복제, 4) 바이러스 유전자의 조합, 5) 바이러스 입자의 방출 및 재감염 등의 경로를 간단하게 설명하고, 이를 타겟팅하여 개발된 약물들을 예를 들어서 설명하겠다. 항바이러스 치료제 타겟이 발견되면 분자생물학적인 기술이나 컴퓨터 지원 신약 설계(computer-aided drug design) 기술을 활용하여 후보물질을 도출할 수 있다.

침투 저해제(Entry inhibitor)

- 바이러스 감염의 초기 단계는 바이러스가 숙주의 수용체 단백질을 인식하여 결합하고 침투하는 단계이다. HIV의 경우 혈액 내에 있는 helper T cell의 표면에 있는 CD4 와 CCR5 수용체들이다. SARS-CoV의 경우 ACE (Angiotensin converting enzyme) II 수용체에 결합하는 것으로 알려져 있으며, 최근 대유행 중인 COVID-19역시 같은 것으로 보고 있다. 반면 MERS의 경우 CD26 (DDP4)로 알려져 있다.
- HIV의 경우 숙주세포의 CCR5 수용체와 결합을 방해하는 약물로 Maraviroc가 개발되었다. 이 약물은 숙주세포의 CCR5 수용체에 작용하여 HIV의 gp120이 숙주세포의 수용체와 결합하는 것을 방해하여 감염을 억제하는 작용 기전을 보이며 하루 1-2회 복용 시 위약 대비 HIV 감염량을 2-3배 줄이는 것으로 보고되고 있다. (참조 7) 펩타이드 형태인 Enfuvirtide는 HIV의 gp4에 결합하여 virus membrane 과 숙주세포의 세포막의 융합을 억제하는 fusion 저해제로 승인을 받은 바가 있다. 이들 침투 저해제의 장점은 감염자의 감염량을 조절하는 치료 효과 외에 비 감염자에 대한 전염 방지 효과가 있다는 점이다.
- 그밖에는 uncoating agent들이 연구되어 왔으며, Amantadine이나 Rimantadine 등이 Influenza에 사용되어 왔다. Pleconaril이 바이러스의 표면에 있는 uncoating 과정에 관여하는 pocket을 억제하는 기전을 통해 감기를 일으키는 rhinovirus에 사용된다. 이들 pocket은 enterovirus와도 유사하여 적용이 가능할 것으로 본다.

역전사효소 억제제(Reverse transcriptase inhibitor)

침투한 바이러스는 숙주 내에서 바이러스의 유전정보, 단백질과 같은 바이러스의 필수 요소들을 합성한다.

HIV를 비롯한 RNA 바이러스는 이 과정에서 RNA를 DNA로 역전사하는 과정이 필요하며, 역전사효소(reverse transcriptase)가 이를 매개한다. Herpes 감염증에 사용되는 아시클로버(Aciclovir)가 이 기전의 억제를 통해 바이러스의 증식을 막는 대중적인 약제이다. HIV 역전사효소 억제제는 화학적 구조에 따라 뉴클레오사이드 유사 역전사 효소 억제제(Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NRTI)와 비뉴클레오사이드 유사 역전사 효소 억제제(Non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor, NNRTI)로 구분한다. 해당하는 약물들은 아래와 같다.

- 뉴클레오사이드 유사 역전사 효소 억제제: zidovudine (AZT), tenofovir (TDF), lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC) 등
- 비뉴클레오사이드 유사 역전사 효소 억제제: Nevirapine, Delavirdine, Efavirenz 등

인테그라제 억제제(Integrase inhibitor)

바이러스 증식의 다음 단계는 역전사효소로 합성된 바이러스 DNA가 숙주세포의 염색체에 삽입되는 것이다. 이 단계를 매개하는 단백질이 인테그라제(integrase)이다. 프로 바이러스의 DNA에는 수백 염기에 해당하는 길이의 긴 말단 반복서열(Long Terminal Repeat, LTR)이 존재한다. 인테그라제는 LTR 근처에 결합하여 바이러스 DNA의 양 끝에 free 3'-OH기를 형성하고, 이 3'-OH기는 숙주의 DNA를 공격하여 가닥을 이동시킴으로써(strand transfer) 숙주세포의 염색체와 통합시킨다. 이 과정이 더 이상 돌이킬 수 없는 마지막 단계로 이 과정을 지나면 숙주 세포는 영원히 바이러스의 유전 정보를 담은 운반체가 된다.

HIV integrase는 32kDa 크기의 단백질로 아주 매력적인 항HIV제 개발 타겟이다. Raltegravir (MK-0518)가 2007년에 첫 번째 HIV 인테그라제 저해제로 승인되었으며, 2012년에 두 번째 약물인 Elvitegravir가 승인을 받았다. Raltegravir는 다른 항HIV 약물과 병행요법으로 사용되며, 항바이러스 효과는 Efavirenz와 유사한 것으로 알려져 있다.

단백질분해효소 억제제(Protease inhibitor)

바이러스 단백질 분해효소(viral protease)는 바이러스 증식 주기에서 매우 중요한 역할을 하며, 고분자량의 (크기가 큰) 바이러스의 단백질 중합 전구체(viral polyprotein precursor)를 가수분해하여 바이러스 입자(virus particle)를 형성시키는 활성 단백질을 만든다. 이 효소를 억제하면 바이러스가 생성되더라도 감염력이 낮아져 아주 매력적인 항바이러스제 개발 타겟으로 여겨진다.

1995년 최초로 승인된 Saquinavir를 비롯하여 다수의 HIV 단백질분해효소 저해제가 개발되었으며, 일반적으로 -navir로 끝나는 이름을 보인다. 아울러 Hepatis C (C형간염)의 단백질 분해효소인 Hepatis C NS3/4A 단백질분해효소 저해제는 -previr로 명명된다. 자세한 두 그룹의 약물은 아래와 같다.

- HIV protease inhibitor: Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir 등
- Hepatis C NS3/4A protease inhibitor: Asunaprevir, Boceprevir, Grazoprevir 등

방출 단계 작용 약물

바이러스 증식의 마지막 단계는 완전한 바이러스 입자가 숙주세포로부터 방출되는 단계이며, 이 단계 역시 항바이러스 약물 개발의 중요한 타겟이다. 현재까지 이 기전을 조절하는 2종의 약물이 influenza에 사용되고 있으며, 그 중 하나가 잘 알려진 타미플루(Oseltamivir; Tamiflu)로 Zanamivir (Relenza)와 같이 바이러스 표면에 존재하는 neuraminidase을 저해한다. 이 단백질이 매력적인 항바이러스 약물 타겟인 이유는 influenza strain에서 변이에 상관없이 일정하게 유지된다는 점이다.

- 타미플루(Oseltamivir, 참조 8): influenza A and influenza B (flu)의 치료와 예방에 사용된다.

이상 상기 약물들과 작용점(target)은 아래 표로 정리하였다.

Drug target	Entry inhibitor	Reverse transcriptase	Integrase	Protease	Release blocker
Drug name	Maraviroc/ Enfuvirtide	NRTI : zidovudine (AZT), tenofovir (TDF), lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC) etc. NNTRI: Nevirapine, Delavirdine, Efavirenz etc.	Raltegravir (MK-0518), elvitegravir	HIV protease : Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Amprenavir 등	
Indication	HIV/AIDS	HIV/AIDS	HIV/AIDS	HIV/AIDS	
Drug name	Amantadine, Rimantadine/ Pleconaril			NS3/4A protease : Asunaprevir, Boceprevir, Grazoprevir (NS5B: Sofosbuvir)	Oseltamivir (Tamiflu) / zanamivir
Indication	Influenza/ Rhinovirus			Hepatitis	Influenza

참조 7 : <https://en.wikipedia.org/wiki/Maraviroc>
 참조 8 : <https://en.wikipedia.org/wiki/Oseltamivir>

유망한 항바이러스제 타겟 및 개발 동향(HIV 를 중심으로)

앞의 세션에서 바이러스의 증식 주기(Life cycle)에 작용하는 항바이러스 분자 타겟을 설명하고 개발된 약물을 소개하였다. 이 약물들은 고효율 항바이러스 요법(HAART)의 중요한 구성요소로 AIDS 치료에 사용되고 있다. 그럼에도 불구하고 바이러스의 변이가 계속되고 있어 새로운 기전의 약물의 개발이 지속적으로 필요하다. 여러 바이러스 아웃브레이크가 일어나는 최근의 상황에서는 바이러스에 대한 연구를 통해 발굴되는 새로운 바이러스 분자 타겟에 대한 관심을 가질 필요가 있다. 따라서 가장 많이 연구된 HIV의 새롭게 조명되는 분자 타겟을 소개하고자 한다. (참고 9)

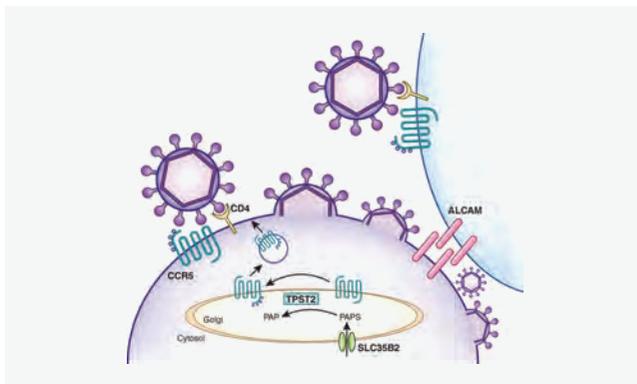
비록 HIV/AIDS나 C형 간염(Hepatitis C)와 같은 만성 바이러스 질환과는 달리 SARS, COVID-19 등은 급성 호흡기질환을 유발하여 단기간에 사망에 이르게 하는 급성 질환이므로 HIV의 새로운 타겟을 그대로 적용할 수 없겠으나, 바이러스들의 공통적인 기전을 매개하는 새로운 분자 타겟은 새로운 바이러스 아웃브레이크를 통제할 수 있는 항바이러스 약물 개발에 충분히 검토해볼 가치가 있다.

침투 저해제(Entry Inhibitor)

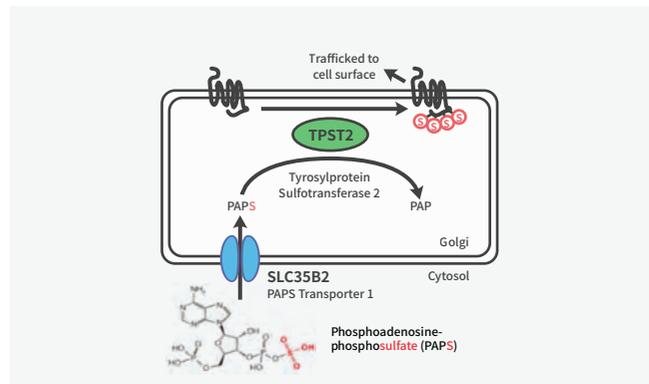
HIV 바이러스 감염의 초기 단계에서 바이러스는 숙주 helper T cell의 표면에 있는 CD4 수용체를 인식하여 CCR5 수용체와 결합한다. Maraviroc 는 숙주 세포의 CCR5 수용체에 작용하여 HIV의 gp120이 숙주세포의 수용체와 결합하는 것을 방해하여 감염을 억제하는 약물이다. 이 약물은 효과적으로 HIV 감염량(viral load)를 줄여 치료 및 예방약으로 사용되고 있다.

최근 대유행 중인 SARS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19)의 경우 ACE (Angiotensin converting enzyme) II 수용체와 MERS는 CD26 (DDP4)와 결합하는 것으로 알려져 있어 바이러스의 결합 기전이 밝혀지면 효과적인 침투 저해제를 개발할 수 있을 것으로 기대하여 몇 가지 HIV 침투 저해 타겟을 소개하고자 한다. CCR5단백질이 염증 관련 단백질이나 HIV 등과 결합하기 위해서는 TPST2, SLC35B2, ALCAM 단백질들의 tyrosine-OH의 상당수가 황산화(sulfate) 되어야 하는 것이 최근 발견되었다.

이런 황산화 반응은 3'-phosphoadenosine 5-phosphosulfate (PAPS)를 통해서 진행되며, ATP sulfurylase 효소 촉매 하에 ATP와 sulfate 가 반응하여 adenosine 5-phosphosulfate (APS)가 합성되고 APS 가 APS kinase에 의해서 인산화하여 PAPS 가 합성된다. 각 단백질의 작용은 아래와 같으며, 이 들 단백질의 기능을 제어하면 CCR5가 활성화되는 것을 막아 HIV 감염을 억제할 수 있다. (아래 그림 참조)



C Kimberly Tsui, C. K. Gupta, A. Bassik, M. C. (2017) Finding host targets for HIV therapy. *Nature Genetics* 49, 175–176.

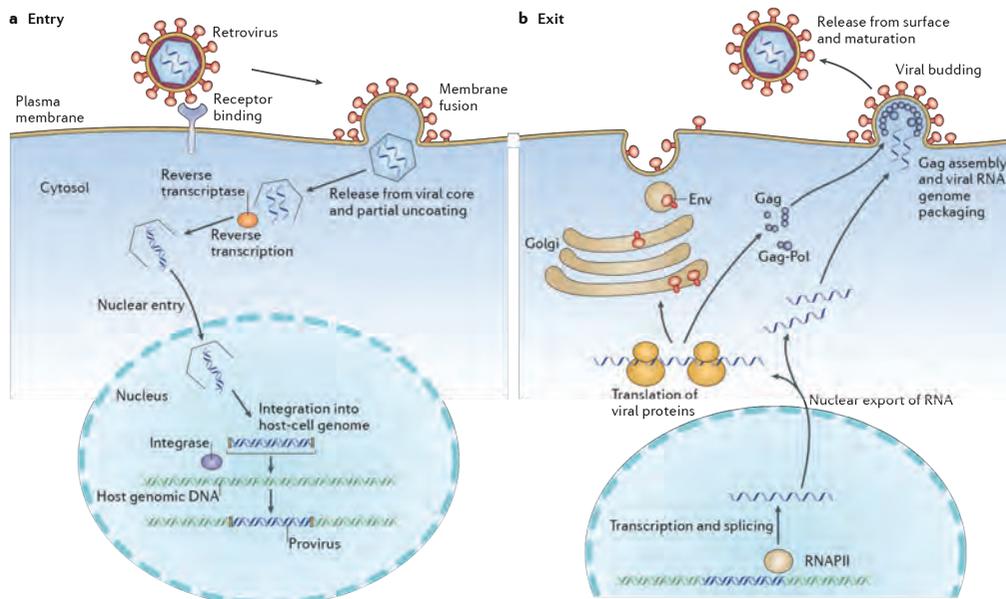


Park, R. J., Wang, T., Koundakjian, D., Hultquist, J. F., Lamothe-Molina, P., Monel, B., ... Walker, B. D. (2016). A genome-wide CRISPR screen identifies a restricted set of HIV host dependency factors. *Nature Genetics*, 49(2), 193–203.

- SLC35B2 (Solute Carrier family 35 membrane B2): 황산화에 필요한 PAPS를 세포질에서 골지체로 수송하는 막단백질
- TPST2 (Tyrosyl protein sulfotransferase): CCR5의 N-terminal을 황산화시키는 효소
- ALCAM (CD166 antigen)의 기능 소실은 HIV의 감염을 억제하는 것으로 알려져 있음.

Capsid 단백질(Capsid protein)

다음으로 소개할 유망한 항바이러스 타겟은 HIV gag protein의 분해 단백질로 capsid 와 cyclophilin A를 들 수 있다. HIV gag protein은 분해되어 2개의 구조 단백질인 matrix (MA) and capsid (CA)를 생성하며, 이 단백질들은 바이러스의 생산에 중요한 역할을 한다. Capsid의 조합과 분해는 바이러스의 증식에 매우 중요하며 증식 과정(life cycle)의 초기 단계와 마지막 단계에서 바이러스 입자 생성에 관여하므로 이를 조절 하는 것은 매우 매력적인 항바이러스 타겟이다. cyclophilin A (CypA)는 HIV-1 capsid에 직접적으로 결합하여 capsid의 uncoating과 바이러스의 감염에 관여한다. CypA의 결합을 방해하면 HIV-1의 증식이 억제되는 것이 in vitro 실험에서 증명되었다.



Stoye, J. P. (2012) Studies of endogenous retroviruses reveal a continuing evolutionary saga. *Nature Reviews Microbiology* **10**, 395–406.

긴 이중나선 RNA helix (Long dsRNA helix)

대부분의 바이러스는 전사와 증식 과정에서 긴 이중나선 RNA helix (Long dsRNA helix)을 생성한다. 반면에 포유동물 세포 (mammalian cell)에서 전사과정 중에 생성되는 이중나선 RNA는 24 염기쌍을 넘지 않는다. DRACO (double-stranded RNA activated caspase oligomerizer)는 MIT 연구자들이 개발한 실험적인 항바이러스 약물로, 세포 실험에서 아주 광범위한 항바이러스 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. (참조 9)

DRACO는 바이러스에 감염된 세포만 선택적으로 apoptosis를 일으키는 것으로 알려져 있으며, 기전은 apoptosis 과정의 마지막 단계인 procaspase들을 활성화시켜 세포사멸을 이끄는 것으로 알려져 있다.

참조 9 : Rider TH, Zook CE, Boettcher TL, Wick ST, Pancoast JS, Zusman BD (2011). "Broad-spectrum antiviral therapeutics". *PLoS ONE*. **6** (7): e22572.

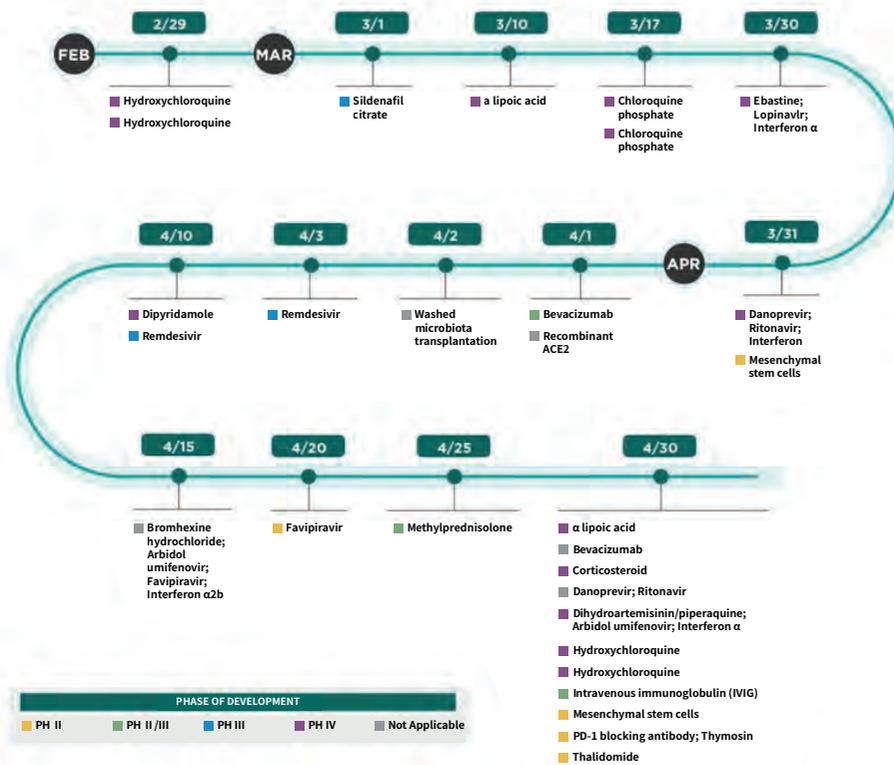
COVID-19 임상연구 동향을 통한 약물 재창출 전략

COVID-19 대유행에 따라 많은 기관 및 회사들이 긴급 사용 승인을 통해서 임상시험을 수행해 왔다. 현재까지 알려진 결과에 근거하면 치료 효과가 있는 것은 렘데시비르(참고 10) 밖에 없으며, 스테로이드제가 중증 환자에게 효과가 있다는 보고가 있다. 바이오 센트리에서는 관련 임상결과에 대한 자료를 제공하고 있으며(아래 그림 참조), 초기의 자료(2020년 3월 현재)를 분석하여 COVID-19 임상연구를 통한 약물 재창출 전략을 분석하고자 한다. 임상 시험을 진행하여 4월 30일까지 결과가 보고된(당시) 약물들은 아래 그림과 같으며, 이 약물들 가운데 저분자 합성약물은 17종, 바이오 의약품은 5종으로 총 22종이 긴급 사용 승인 형태로 연구되었다.

저분자 합성 약물 17종을 분류해보면 말라리아 치료제 3종(18%), HIV protease 저해제 2종(12%), influenza 치료제 2종(12%), hepatitis 등 광범위 항바이러스 약물 2종(12%), 항염증 계열 약물 3종(17%), 호흡기 계통 약물 2종(12%), PDE5 저해제, 항산화제, antihistamine 등이 1종씩 연구되었다. 이런 초기 COVID-19 약물 재창출 연구 경향은 가용할 수 있는 HIV, Influenza, 광범위 항바이러스 치료제를 우선적으로 연구한 것으로 보이며, 말라리아 치료제를 연구한 것은 이들 약물이 항바이러스 효과가 있는 것으로 보고된 사례에서 비롯된 것으로 보여진다. corticosteroid와 같은 항염증계 약물이 연구된 것은 2009년 SARS에 효과가 있었던 것이 보고된 바에 근거한 것으로 호흡기 계통의 약물과 함께 증상 개선 효과를 목표로 한 것으로 보인다. 최근 보고에 의하면 덱사메타손(dexamethasone)이 중증 COVID-19환자에게 효과적인(effective)인 것으로 증명되어 정식으로 치료제로 승인되었다. (참고 11)

Timeline of upcoming COVID-19 trial readouts

Clinical trials for COVID-19 that are expected to complete by April 2020. Timeline includes trials in Phase II-IV and other efficacy studies without a phase listed. The dates on the timeline are primary endpoint completion dates where available, otherwise the final trial end date was used. Not included are trials primarily testing traditional Chinese medicines or patient plasma. Source: [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov), [ChiCTR.org.cn](https://www.chictr.org.cn)



COVID-19 Clinical Trial Dashboard: Timeline of upcoming COVID-19 trial readouts (<https://www.biocentury.com/reports/covid-19-clinical-trial-dashboard>)

이 약물에 대한 임상결과로는 28일 치명율을 비교한 결과 기도 삽관 등을 통한 인공호흡 환자와 추가적인 산소를 제공받아야 하는 중증환자 에서 약 11.7, 3.5%의 치명률 감소를 나타낸 것으로 보고되어 있다. 다만 H1 수용체 길항제(알레르기 치료제)나 PDE5 저해제(천식치료제)를 선택한 것인 흥미로운 부분이며, 이들 약물들은 호흡기 기능개선에 초점이 맞추어진 것으로 보인다. 바이오 의약품은 5종이 연구된 것으로 보고되고 있으며, Interferon과 Thymosin은 면역조절제이고, recombinant ACE는 COVID-19의 spike 단백질로 알려진 ACE2 수용체에 길항하는 것을 목표로 한 것 같다. 다만 VEGF-A를 저해하는 Avastin이 연구된 것은 흥미롭다. (아래 표 참조)

계열	약물명	승인질환	작용점
저분자	Hydroxychloroquine	Malaria	
	Choroquine phosphate	Malaria/Antiviral	Viral release inhibition by raising pH
	Dyhydroartemisinin/ piperazine	Malaria	Causing oxidative stress in the cells of malaria parasite.
	Sildenafil citrate	Sexual dysfunction	PDE
	alpha-lipoic acid	Anti-oxidant	
	Lopinavir	HIV/AIDS	HIV protease
	Ritonavir	HIV/AIDS	HIV protease
	Arbidol (Umifenovir)	Influenza	Virus entry inhibitor
	Favipiravir (Avigan)	Influenza	RNA-dependent RNA polymerase
	Danaprevir	Hepatitis	NS3/4A HCV protease
	Remdesivir	General anti-viral	
	Dipyridamole	Pulmonary hypertension	Nucleoside transport inhibitor and a PDE3 inhibitor
	Bromhexine HCl	clearing mucus from the respiratory tract	
	Ebastine	Antihistamine/hay fever	H1 receptor antagonist
	Methylprednisolone	Anti-inflammation	
	Corticosteroid	Anti-inflammation	
	Thalidomide	Multiple myeloma, leprosy	
바이오	Interferon alpha	Promoting immune response	Proliferation of human B cells, as well as being able to activate NK cells
	Interferon alpha2b		
	Thymosin	Modifying immune response	
	Bevacizumab (Avastin)	Cancer	Inhibiting vascular endothelial growth factor A (VEGF-A)
	Mesenchymal stem cell		
	Recombinant ACE2		

참고 10 : 렘데시비르(<https://en.wikipedia.org/wiki/Remdesivir>) 렘데시비르는 Veklury 이름으로 판매되는 광범위 항바이러스 의약품으로 정맥주사제로 사용된다. 렘데시비르는 미국 등에서 긴급 사용 승인을 받은 바 있으며, 일본에서는 중증 환자에게 사용이 승인되었다.

참고 11 : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/dexamethasone/>

지금 많은 약물들이 임상시험이 진행 중이며, 효과가 있는 약물이든 아니든 임상시험 결과가 보고될 것이고, 이 결과들을 분석하면 COVID-19에 효과적인 약물과 분자 타겟을 발견할 가능성이 높다고 본다. 또한 코로나 바이러스의 증식과정(life cycle)에 대한 기초연구들이 진행될 것이며, 이런 결과들을 통해 코로나 바이러스의 새로운 약물개발 타겟이 각광을 받을 수도 있다. 따라서 관련한 임상 연구결과와 코로나 바이러스의 최근 연구동향과 결과에 관심을 기울일 필요가 있다. 또한 렘데시비르와 같이 일반적인 바이러스 증식과정을 제어하는 광범위 항바이러스 약물에 대한 연구도 필요하다.

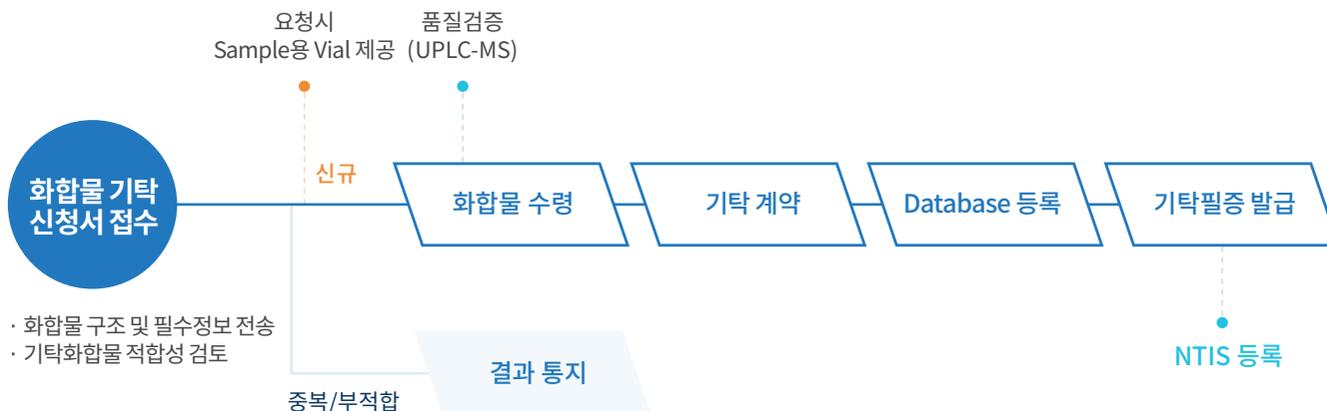
이런 연구가 체계적이고 효과적으로 진행되기 위해서는 저분자 합성약물 혹은 단백질약물을 검색하고 약효를 확인하는 플랫폼 기술(platform technology)가 필요하다. 아울러 검색되어 나오는 물질들의 정보, 컴퓨터 지원 약물설계(computer aided drug design) 등의 기술적인 지원을 체계적으로 수행할 연구조직도 국가적 바이러스 재난상황을 대처할 응급 대응팀으로 필요하다. 아울러 한국화학연구원의 한국화학물은행이 보유하고 있는 화합물들과, 지금까지 축적된 약효 및 기전 연구 결과들을 체계화하고 쉽게 검색하여 지원할 수 있는 시스템을 구비하여야 한다. 위의 HIV/AIDS치료제 연구를 통해 새로운 기전의 치료제가 지속적으로 개발되는 것을 보듯이 새로운 분자작용 기전을 갖는 일반적인 항바이러스 약물이 개발될 가능성이 높으므로, 이에 대한 연구가 꾸준히 지속되어야 할 것이다.

향후 전망 및 결어

- 1 이미 앞에서 언급하였듯이 다양한 바이러스 아웃브레이크가 발생하고 있으며, 그 간격이 줄어드는 추세이다.
- 2 지구 온난화로 인해 일어나는 해빙 현상으로 고대 바이러스의 출현이 우려되고 있고, 도시화 및 교역의 증대로 치명적인 바이러스에 노출 위험성은 증대되고 있다.
- 3 다양한 바이러스의 감염증 위험을 줄이기 위해 바이러스의 공통적인 기전을 제어하는 렘데시비르와 같은 광범위 항바이러스 약물의 개발이 필요하다.
- 4 따라서 바이러스 증식 과정의 공통적인 기전을 제어하는 물질의 스크리닝과 Hit 화합물의 최적화를 통해 동물 모델에서의 유효성 및 안전성을 확인하고, 임상 개발이 가능한 단계(전임상 완료)까지 진행된 다양한 파이프라인을 확보하여 향후 일어날 바이러스 아웃브레이크에 대비하는 전략이 필요하다. 한국화학물은행의 화합물라이브러리가 향후 발생가능성이 높은 신종 바이러스의 아웃브레이크 대응에 유용한 자원으로 활용될 것을 기대한다.

화학물 기탁 절차

문의 E-mail. chembank@krikt.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. www.chembank.org



기탁화학물 범위 및 기준

- I 범위 유기합성 화학물 및 단일성분 천연물
(기탁화학물의 활성여부와 상관 없으며 최종 화학물 뿐만 아니라 합성 중간체도 기탁 가능)
- I 품질기준 화학물 양 >10 mg(권장), 순도 >80%(한국화학물은행에서 UPLC-MS로 검증), 구조를 확인할 수 있는 NMR 자료 제출

기탁자 혜택

- 기탁화학물에 대한 활용 결과 도출시 그 결과를 통보 받을 수 있다.
- 기탁화학물의 활용결과 Hit이 도출된 경우
 - 활용자와 협의하여 후속연구에 공동연구자로 참여할 수 있다.
 - 활용결과를 논문 또는 특허로 출판할 경우: 기탁자의 기여도에 따라 공동저자 또는 공동출원인으로 참여 할 수 있다.
 - 기탁화학물의 활용결과 수익이 발생할 경우: 기탁자의 기여도에 따라 수익의 일부를 분배 받을 수 있다.

화학물 보관 및 관리체계



보유 화합물 품질관리

- I 제공화합물의 품질관리가 활용자들의 실험결과에 큰 영향을 미칠 수 있으므로 한국화학물은행에서는 보유 화합물의 품질을 최상으로 유지하기 위하여 노력하고 있다.
- I 장기 보관에 따른 화합물의 품질 저하를 최소화하기 위하여 원시료(순수) 화합물은 -5 °C 저온창고에 보관하며, 반출 요청에 신속하게 대응하기 위하여 소량의 화합물을 DMSO에 녹인 마스터 튜브(5 mM)를 제작하여 -20 °C에 보관하고 있다.

반입, 보관, 반출 단계별 화합물 품질 관리

1) 반입 화합물 품질 관리

반입되는 모든 화합물은 UPLC-MS 분석을 통하여 분자량 및 순도를 확인하고 있으며, UPLC-MS 분석으로 분자량 확인이 되지 않거나 순도가 80% 이하인 화합물은 화합물과 함께 제출된 ¹H-NMR 자료를 검토하여 화합물 구조 및 순도(80% 이상)가 확인되는 화합물만 기탁받고 있다.

2) 보관 화합물 품질관리

화합물을 장기 보관함에 따라 필연적으로 생길 수 있는 화합물의 품질 저하를 체크하기 위하여 매년 보유 화합물의 일부(약 20,000종)를 선별하여 UPLC-MS로 품질 검증을 하고 있으며 순도가 80% 이하인 화합물은 반출을 중지하고 별도로 관리하고 있다.

3) 반출 화합물 품질관리

화합물이 반출된 후 약효시험을 거쳐 Hit 화합물로 확인된 경우, 다음 단계의 실험을 진행하기 전에 Hit 화합물의 품질을 UPLC-MS로 다시 분석하여 그 결과를 활용자와 기탁자에게 제공하고 있다.



Cold room (-5 °C)



Auto-storage (-20 °C)
(Brooks SS-II)



Barcoded
tubes



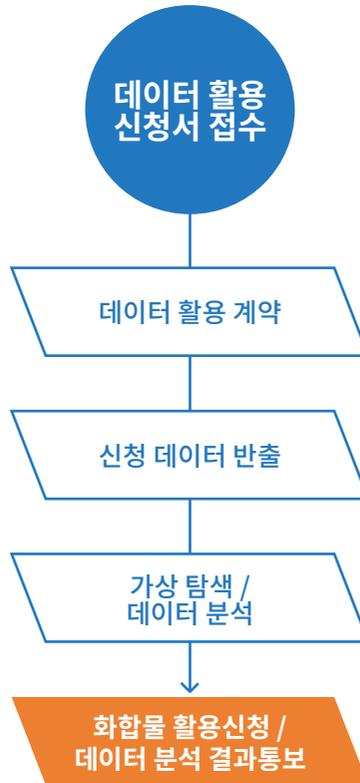
UPLC-MS
Waters Acquity UPLS-SQD2

- I 한국화학물은행은 보유 화합물의 품질을 최상으로 유지하기 위하여 노력하고 있습니다.



데이터 활용 절차

문의 **E-mail.** chembank@kriict.re.kr **Tel.** 042-860-7190 **Web.** www.chembank.org



정보제공 데이터 종류

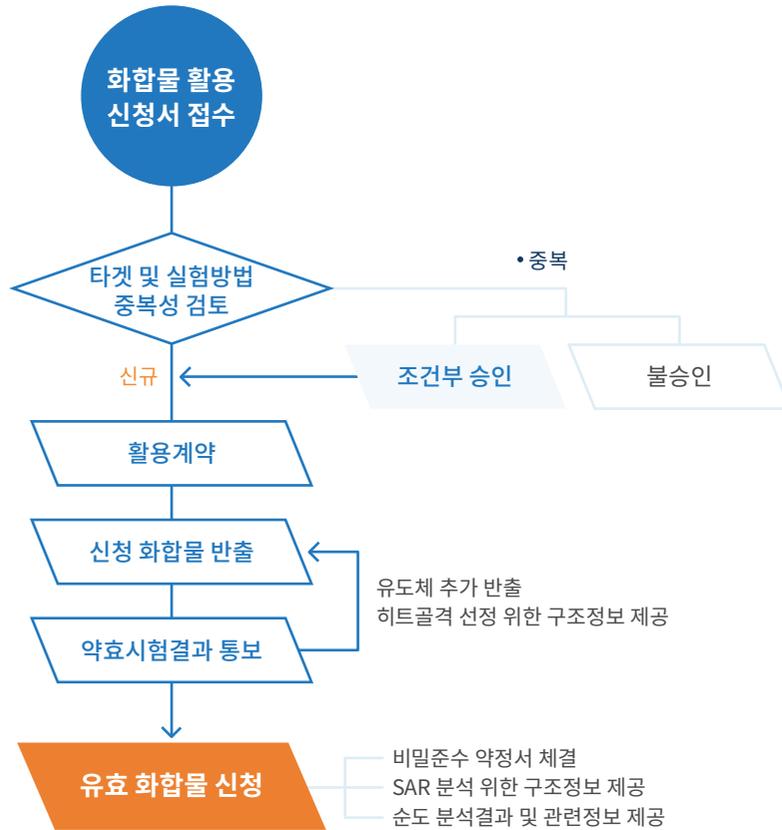
분류	소분류			
화합물 구조 정보	구매화합물 라이브러리			
	<table border="1"> <tr> <td>임상 화합물</td> </tr> <tr> <td>GPCR 화합물</td> </tr> <tr> <td>PPI 화합물</td> </tr> </table>	임상 화합물	GPCR 화합물	PPI 화합물
	임상 화합물			
	GPCR 화합물			
PPI 화합물				
Focused 라이브러리				
반출 가능한 라이브러리				
약효시험결과 정보	PharmaCore Collection			
	공개 가능한 정보			

- 데이터 정보는 USB로 제공됩니다.
- 데이터 활용 계약의 종료 시, 반드시 데이터의 폐기 및 해당 USB를 반납하셔야 합니다.



화합물 활용 절차

문의 E-mail. chembank@kriict.re.kr Tel. 042-860-7190 Web. www.chembank.org



화합물 사용료 규정

- 화합물은 무상으로 제공합니다.
- 화합물 제공에 수반되는 실비용(plate, 분주기 tip, 튜브 cap, 택배 비용 등)은 사용자 부담합니다.(2019년 1월부터 부과)
- 중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원은 실비의 50%만 활용자가 부담합니다.

화합물 반출실비 부과

I 한국화학물은행 단계적 화합물 반출 실비 부과 계획(2019년 1월 시행)

· 2019년 1월1일 부터 실비의 25% 활용자 부담	2019	25%
· 2020년 1월1일 부터 실비의 50% 활용자 부담	2020	50%
· 2021년 1월1일 부터 실비의 75% 활용자 부담	2021	75%
· 2022년 1월1일 부터 실비의 100% 활용자 부담	2022	100%

II 2020년 기준

* 부가세 별도

Plate 종류	Plate 개수	단가	대기업 / 중견기업	중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원
96-well (80종 / 1Plate)	1	23,300원	11,600원	5,800원
384-well (320종 / 1Plate)	1	89,300원	44,600원	22,300원

· 대표화합물(6,948종) 중소 / 벤처 / 대학교 / 연구원 기준 : 96-well : 504,600원 / 384-well : 490,600원



한국화학물은행 제공 화합물의 활용결과 (논문, 특허 등)에 대한 권리관계 규정

규정목적

- 한국화학물은행은 기탁자들이 기탁한 화합물을 바탕으로 운영되고 있습니다.
- 기탁자들의 화합물 기탁을 장려하기 위하여 기탁자들에게 최소한의 혜택을 드리며, 동시에 화합물 사용자들의 불편함을 최소화하기 위하여, 한국화학물은행이 제공한 화합물을 활용하여 도출된 연구결과(논문, 특허 등)의 권리관계에 대하여 아래와 같은 규정을 적용합니다.

규정내용

· 활용결과(논문, 특허 등) 권리관계 규정 내용

1. 기탁자가 단순기탁 이외의 추가적인 기여가 없는 경우에는 화합물 기탁자로서 논문의 사사(acknowledgement)에 포함되는 것이 "**원칙**"입니다.
2. 기탁자가 추가적인 기여(유도체 합성 제공, 관련 정보제공 등)를 하였을 경우에는 기여정도에 따라 기탁자를 논문 공저자 및 특허 공동발명인(공동출원인)으로 "**포함**"을 장려합니다.
3. 기탁자의 추가적인 기여가 없으며 기탁자가 "**물질특허**"가 있는 경우, 활용결과에 대한 "**용도특허**"는 사용자(발견자)가 취득할 수 있으며, "**물질특허**"를 소지한 기탁자와 협의를 권장합니다.
4. 기탁자의 추가적인 기여가 없으며 기탁자가 "**물질특허**"가 없는 경우, 사용자(발견자)가 "**물질특허**"를 취득할 수 있으나, 기탁자에게 사전 공지와 협의가 필요할 것입니다.

* 활용기관은 한국화학물은행의 라이브러리를 활용한 연구결과를 논문, 특허 등에 발표 또는 공개할 경우 "한국화학물은행 제공 화합물을 사용하여 연구가 진행되었다."는 사사 또는 문구를 기재하여야 합니다.

한국화학물은행 활용결과의 권리 규정은

과학계에서 등용되는 연구결과 기여도에 대한 "**연구윤리 기본원칙**"을 따르고 있습니다.



후속연구를 위한 화합물 추가합성 및 구매 진행 안내

1. 한국화학물은행의 역할은 활용자의 요청에 따라 primary screening에 필요한 화합물을 제공하고 활성을 보이는 경우, 해당 화합물의 구조와 관련정보를 보내드리는 것 입니다. 한국화학물은행은 소량의 화합물만 기탁 받아서 보유하고 있기 때문에 확인 실험에 필요한 정도의 화합물 양까지는 제공할 수 있지만 진전단계(*in vivo* 실험 및 약물성/독성 시험 등)의 실험에 지원할 정도의 화합물 양은 서비스하고 있지 않습니다.
2. 진전단계의 실험을 위하여 화합물이 추가적으로 더 필요한 경우에는 아래의 방법을 이용하시기 바랍니다.
 - 1) 구매 가능한 화합물은 구매하여 사용(구매처 정보제공)
 - 2) 화합물 원기탁자와 협의하여 공동연구 진행
 - 3) 합성전문가를 물색하여 공동연구 진행
3. 한국화학물은행(KCB) 활용 화합물 중에서 상용 화합물의 구매를 원하시는 경우, KCB에서 구매한 vendor 정보를 제공해 드립니다. 개정된 화관법, 화평법 규정이 강화되고 있으므로, **화학물질의 해외 구매 시 신고 및 등록 의무를 사전에 반드시 확인**바랍니다. (화학물질정보처리시스템, <https://kreachportal.me.go.kr>)

한국화합물은행 제공 라이브러리 종류

전체 Library

화합물 수 : 65만종

기본 제공량 :
5 uL (DMSO 용액, 평균농도 5 mM)

대표 Library

- 화합물 수 7,000
- 라이브러리 구성
전체 화합물을 대표하는 라이브러리,
순도 및 분자량 검증 (UPLC-MS), Eye filtering

Kinase Library

- 화합물 수 3,000
- 라이브러리 구성
Kinase active site에 결합 가능성이 높은 화합물을
분자모델링 방법(docking)으로 선별하여 구성

임상화합물 Library

- 화합물 수 2,800
- 라이브러리 구성
임상 I - III 상 단계 화합물 및 승인 약물
(Clinically applied compounds)

천연물 Library

- 화합물 수 1,300
- 라이브러리 구성
단일성분 천연물 및 천연물 유사골격
(Natural Product-like) 구조의 화합물

PPI Library

- 화합물 수 17,000
- 라이브러리 구성
해외 vendor로부터 선별 구매화합물

Fragment Library

- 화합물 수 1,600
- 라이브러리 구성
분자량 300이하 화합물 라이브러리,
Rule of 3 filtering (20 mM in DMSO)

GPCR Library

- 화합물 수 10,000
- 라이브러리 구성
해외 vendor로부터 선별 구매화합물

PharmCore Library

- 화합물 수 요청개수
- 라이브러리 구성
요청골격 또는 분자모델링 방법을 적용한 수요자
맞춤형 선별 화합물

공동 활용을 통한 화합물 및
활용데이터 가치 재창출

We take care of your Compounds and Create new value!



화합물 기탁 · 활용 · 데이터 문의

- 홈페이지 : www.chembank.org / 통합DB플랫폼 : korea.chembank.org
- 주소 : 대전광역시 유성구 가정로 141 한국화학연구원 한국화학물은행 E2연구동 (우.34114)
- 전화(대표) : 042-860-7190 / 팩스 : 042-860-7096 / E-mail : chembank@kriict.re.kr

이름	담당업무	전화	E-mail
이선경	사업책임자	042-860-7148	leesk@kriict.re.kr
이현규	의약화학	042-860-7016	leehk@kriict.re.kr
이윤호	분자모델링	042-860-7453	yunolee1@kriict.re.kr
강영목	화합물은행DB	042-860-7015	ymkang@kriict.re.kr
황순희	대외협력	042-860-7190	chembank@kriict.re.kr
김선우	화합물관리	042-860-7171	swkim@kriict.re.kr
김선호	화합물관리	042-860-7090	shkim@kriict.re.kr
이유리	화합물정보	042-860-7092	yurilee@kriict.re.kr
이수연	LC-MS, 물성분석	042-860-7747	suyoun@kriict.re.kr
박희정	LC-MS, 물성분석	042-860-7070	huijeong@kriict.re.kr

