



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월15일
 (11) 등록번호 10-1797466
 (24) 등록일자 2017년11월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/15 (2006.01)
 G01N 35/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-0020441
 (22) 출원일자 2014년02월21일
 심사청구일자 2016년02월16일
 (65) 공개번호 10-2015-0098998
 (43) 공개일자 2015년08월31일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020130065340 A
 양산덕, ‘단백질 상호작용 네트워크를 이용한 멀티타겟 약물 사용 범위의 확장 가능성 연구’, 이화여자대학교 석사학위논문, (2010), pp 1-59.
 PLoS ONE, 2009, Vol. 4, e6536.
 Bioinformatics, 2009, Vol. 25, pp 2466-2472.

(73) 특허권자
주식회사 케이티
 경기도 성남시 분당구 불정로 90(정자동)
포항공과대학교 산학협력단
 경상북도 포항시 남구 청암로 77 (지곡동)
 (72) 발명자
최윤섭
 서울 서초구 논현로27길 57, 717호 (양재동, 신영체르니아아파트)
김상욱
 경상북도 포항시 남구 청암로 77 포항공과대학교 생명과학관 103호
황지혜
 경상북도 포항시 남구 청암로 77 포항공과대학교 생명과학관 103호

(74) 대리인
특허법인충정

전체 청구항 수 : 총 5 항

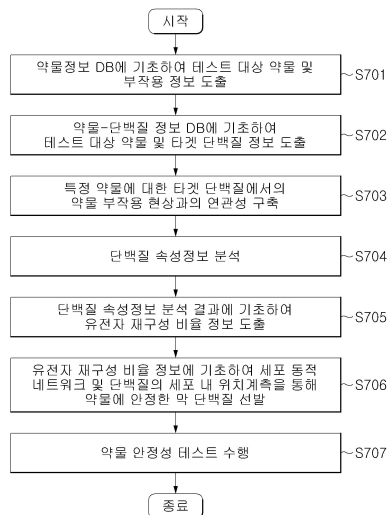
심사관 : 차명훈

(54) 발명의 명칭 **약물 표적 막 단백질의 안전성 테스트 방법**

(57) 요약

본 발명은 약물 표적이 되는 막 단백질에 대한 안전성을 테스트하는 방법에 관한 것으로, (a)테스트 대상 약물 및 해당 약물의 부작용 발생정보와 상기 테스트 대상 약물에 대응하는 타겟 단백질 정보에 기초하여 약물별 타겟 단백질과 약물 부작용 현상과의 연관관계를 구축하는 단계; (b)상기 약물별 타겟 단백질에 대한 단백질 속성정보를 분석하여 유전자 재구성 비율(gene rewiring rate) 정보를 도출하는 단계; 및 (c)상기 유전자 재구성 비율 정보에 기초하여 상기 약물별 타겟 단백질과 약물 부작용 현상과의 연관관계를 토대로 상기 테스트 대상 약물의 표적이 되는 타겟 단백질을 선정하는 단계를 포함한다.

대표도 - 도7



명세서

청구범위

청구항 1

약물 표적이 되는 막 단백질에 대한 안전성을 테스트하는 방법에 있어서,

(a)테스트 대상 약물 및 해당 약물의 부작용 발생정보와 상기 테스트 대상 약물에 대응하는 타겟 단백질 정보에 기초하여 약물별 타겟 단백질과 약물 부작용 현상과의 연관관계를 구축하는 단계;

(b)상기 약물별 타겟 단백질에 대한 단백질 속성정보를 분석하여 유전자 재구성 비율(gene rewiring rate) 정보를 도출하는 단계; 및

(c)상기 유전자 재구성 비율 정보에 기초하여 상기 약물별 타겟 단백질과 약물 부작용 현상과의 연관관계를 토대로 상기 테스트 대상 약물의 표적이 되는 타겟 단백질을 선정하는 단계를 포함하는, 약물 표적이 되는 막 단백질에 대한 안전성 테스트 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 (a)단계는,

다수의 약물과 각각의 약물별로 나타나는 부작용 발생정보를 저장하고 있는 약물 정보 DB에 기초하여 상기 테스트 대상 약물 및 상기 해당 약물의 부작용 발생정보를 도출하는 단계; 및

다수의 약물과 각각의 약물별로 대응되는 타겟 단백질 정보를 저장하는 약물-단백질 정보 DB에 기초하여 상기 테스트 대상 약물 및 해당 약물에 대응하는 타겟 단백질 정보를 도출하는 단계를 포함하는, 약물 표적이 되는 막 단백질에 대한 안전성 테스트 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 약물 정보 DB는,

하나 이상의 약물 정보 DB로부터 취합한 다양한 용어(terms)로 주석화(annotation)된 다수의 약물 정보를 UMLS(Unified Medical Language System) 코드로 변환하여 저장하는 통합 약물 정보 DB를 이용하는, 약물 표적이 되는 막 단백질에 대한 안전성 테스트 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 (b)단계는,

상기 유전자 재구성 비율 정보를 상기 테스트 대상 약물의 타겟 단백질에 대한 안정성 지표로 선정하는 단계를 포함하는, 약물 표적이 되는 막 단백질에 대한 안전성 테스트 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 (c)단계는,

상기 유전자 재구성 비율 정보에 기초하여 세포 동적 네트워크와 단백질의 세포 내 위치예측(protein subcellular localization)을 수행하는 단계; 및

상기 세포 동적 네트워크와 단백질의 세포 내 위치예측 수행 결과 및 상기 약물별 타겟 단백질과 약물 부작용 현상과의 연관관계를 토대로 상기 테스트 대상 약물의 표적이 되는 타겟 단백질을 선정하는 단계를 포함하는,

약물 표적이 되는 막 단백질에 대한 안전성 테스트 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약물 표적 단백질의 안전성 테스트 방법에 관한 것으로, 구체적으로는, 약물이 타겟하는 표적 단백질 (이하, '타겟 단백질'이라 칭함)의 특성을 분석하여 약물의 부작용과 타겟 단백질간의 연관성을 기반으로 타겟 단백질의 안전성을 테스트하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 부작용으로부터 안전한 신약을 개발하기 위해서는 약물 부작용 위험으로부터 안전한 타겟 단백질을 선택하는 것 부터 신약 개발에 소요되는 시간과 비용을 줄이는 첫걸음이 될 수 있다.

[0003] 단백질, 펩티드, RNA 등 생체고분자물질들은 생체내의 표적물질과의 결합에 의해 그 기능이 나타낸다. 특히, 이들 결합의 기본 단위는 단백질 결합에 의해 매개되므로 특정 단백질에 결합하는 또 다른 단백질들을 파악하는 것은 이들 단백질들의 기능적 연관성을 나타내는 지표로 사용된다. 따라서, 특정 단백질이 미지의 결합 단백질 들과 결합하여 특정 기능을 발휘하고, 해당 기능과 약물간의 연관성을 파악하는 것은 세포 신호전달 기작 연구 뿐 아니라 신약 타겟을 결정할 수 있는 직접적인 기회를 제공함과 동시에 특정 신호전달 체계 내에서의 신약 후보물질 발굴을 위한 기반 기술을 제공할 수 있다.

[0004] 따라서, 타겟 단백질은 약물로부터 직접적인 영향을 받아 의도치않은 결과를 유발할 수 있으므로 타겟 단백질의 어떤 특징이 약물에서 예측하지 못한 기능이 활성화되도록 하는지에 대한 명확한 정보가 필요하다.

[0005] 약물의 부작용은 약물이 타겟팅하는 단백질이 세포 시스템에 미치는 의도치 않은 영향이므로, 어떤 타겟 단백질을 선택하느냐에 따라 약물 부작용의 심각성이 달라지게 된다. 화학약물이 표적하는 치료표적의 변조가 생체 시스템에 변조를 가하게 되고, 이때 변조에 따른 의도치 않은 결과는 약물 부작용으로 연결된다. 실제 많은 개발 비와 시간을 투자하여 개발된 약물의 30% 이상이 임상실험에서 예상치못한 다양한 부작용때문에 철회되고 있다.

[0006] 그러나, 현재까지 생물학 시스템 내에서 변조되는 타겟의 안전성을 설명할 수 있는 기술은 개발되지 않았고, 약물 부작용의 심각성을 타겟 단백질에 기반하여 진단할 수 있는 기술도 개발되지 않은 실정이다. 따라서, 생체 시스템 내 타겟 단백질의 변조를 이해하는 것이 약물 부작용을 해결하는 키가 될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 상술한 문제점을 해결하기 위하여 안출된 것으로, 약물 부작용 현상은 약물이 타겟팅하는 단백질이 신체 내 미치는 의도치 않은 영향이므로, 안전한 신약 개발을 위해 약물의 부작용이 타겟 단백질에 타겟 단백질 결정의 안전 지표를 제공하기 위한 것이다.

[0008] 또한, 본 발명의 목적은 타겟 단백질의 세포내 위치 계측 및 고성능(high performance) 클러스터를 이용한 대용량 네트워크 분석 기술에 기반하여 타겟 단백질의 동적 네트워크 분석 기법을 제안하는 것이다.

[0009] 본 발명에서 이루고자 하는 기술적 과제들은 이상에서 언급한 기술적 과제들로 제한되지 않으며, 언급하지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상술한 과제를 해결하기 위한 본 발명의 일 양태 일 실시예에 따른 약물 표적이 되는 막 단백질에 대한 안전성을 테스트하는 방법은, (a)테스트 대상 약물 및 해당 약물의 부작용 발생정보와 상기 테스트 대상 약물에 대응하는 타겟 단백질 정보에 기초하여 약물별 타겟 단백질과 약물 부작용 현상과의 연관관계를 구축하는 단계; (b)상기 약물별 타겟 단백질에 대한 단백질 속성정보를 분석하여 유전자 재구성 비율(gene rewiring rate) 정보를 도출하는 단계; 및 (c)상기 유전자 재구성 비율 정보에 기초하여 상기 약물별 타겟 단백질과 약물 부작용 현상과의 연관관계를 토대로 상기 테스트 대상 약물의 표적이 되는 타겟 단백질을 선정하는 단계를 포함한다.

- [0011] 본 발명의 실시예에 따른 상기 (a)단계는, 다수의 약물과 각각의 약물별로 나타나는 부작용 발생정보를 저장하고 있는 약물 정보 DB에 기초하여 상기 테스트 대상 약물 및 상기 해당 약물의 부작용 발생정보를 도출하는 단계; 및 다수의 약물과 각각의 약물별로 대응되는 타겟 단백질 정보를 저장하는 약물-단백질 정보 DB에 기초하여 상기 테스트 대상 약물 및 해당 약물에 대응하는 타겟 단백질 정보를 도출하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0012] 바람직하게는, 상기 약물 정보 DB는, 하나 이상의 약물 정보 DB로부터 취합한 다양한 용어(terms)로 주석화(annotation)된 다수의 약물 정보를 UMLS(Unified Medical Language System) 코드로 변환하여 저장하는 통합 약물 정보 DB를 이용할 수 있다.
- [0013] 본 발명의 실시예에 따른 상기 (b)단계는, 상기 유전자 재구성 비율 정보를 상기 테스트 대상 약물의 타겟 단백질에 대한 안정성 지표로 선정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0014] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 상기 (c)단계는, 상기 유전자 재구성 비율 정보에 기초하여 세포 동적 네트워크와 단백질의 세포 내 위치예측(protein subcellular localization)을 수행하는 단계; 및 상기 세포 동적 네트워크와 단백질의 세포 내 위치예측 수행 결과 및 상기 약물별 타겟 단백질과 약물 부작용 현상과의 연관관계를 토대로 상기 테스트 대상 약물의 표적이 되는 타겟 단백질을 선정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0015] 상기 실시형태들은 본 발명의 바람직한 실시예들 중 일부에 불과하며, 본원 발명의 기술적 특징들이 반영된 다양한 실시예들이 당해 기술분야의 통상적인 지식을 가진 자에 의해 이하 상술할 본 발명의 상세한 설명을 기반으로 도출되고 이해될 수 있다.

발명의 효과

- [0016] 본 발명의 실시예에 따르면, 약물 부작용 현상은 약물이 타겟팅하는 단백질이 신체 내 미치는 의도치 않은 영향이므로, 안전한 신약 개발을 위해 약물의 부작용이 타겟 단백질에 타겟 단백질 결정의 안전 지표를 제공할 수 있다.
- [0017] 또한, 본 발명의 실시예에 따르면, 타겟 단백질의 세포내 위치 예측 및 고성능(high performance) 클러스터를 이용한 대용량 네트워크 분석 기술에 기반하여 타겟 단백질의 동적 네트워크 분석 기법을 제공할 수 있다.
- [0018] 또한, 본 발명의 실시예에 따르면 약물 개발 과정의 스크리닝 단계에서 안전한 타겟 단백질을 선택하는 것은 신약 개발에 소요되는 시간과 비용을 급감시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 본 발명에 관한 이해를 돕기 위해 상세한 설명의 일부로 포함되는, 첨부도면은 본 발명에 대한 실시예를 제공하고, 상세한 설명과 함께 본 발명의 기술적 사상을 설명한다.
 - 도 1은 본 발명의 실시예와 관련된 타겟 단백질 테스트 결과의 일 예를 나타내는 도면이다.
 - 도 2는 본 발명의 실시예와 관련하여 타겟 단백질의 목표 중심점(target centrality)과 약물 부작용간의 연관관계에 관한 테스트 결과를 나타내는 도면이다.
 - 도 3은 본 발명의 실시예와 관련된 단백질-단백질간의 상호작용 네트워크의 조직에 따른 신호 전달 경로가 재구성되는 속도의 일 예를 나타내는 도면이다.
 - 도 4는 본 발명의 실시예와 관련된 단백질 재구성 비율과 약물 부작용 발생 횟수간의 상관관계를 나타내는 그래프의 일 예를 나타내는 것이다.
 - 도 5는 본 발명의 실시예와 관련된 단백질의 유전자 재구성 비율과 약물 위험도간의 상관관계를 분석하기 위한 일 실시예이다.
 - 도 6은 본 발명의 실시예와 관련된 단백질의 유전자 재구성 비율과 약물 위험도간의 상관관계를 분석하기 위한 다른 실시예이다.
 - 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 약물 안전성 테스트 과정을 설명하기 위한 절차흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 본 발명을 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명

이 본 발명의 요지를 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

- [0021] 이하, 본 발명에 따른 바람직한 실시 형태를 첨부된 도면을 참조하여 상세하게 설명한다. 첨부된 도면과 함께 이하에 개시될 상세한 설명은 본 발명의 예시적인 실시형태를 설명하고자 하는 것이며, 본 발명이 실시될 수 있는 유일한 실시형태를 나타내고자 하는 것이 아니다. 이하의 상세한 설명은 본 발명의 완전한 이해를 제공하기 위해서 구체적 세부사항을 포함한다. 그러나, 당업자는 본 발명이 이러한 구체적 세부사항 없이도 실시될 수 있음을 안다.
- [0022] 약물의 부작용은 약물이 타겟하는 표적 단백질(이하, '타겟 단백질'이라 칭함)이 사람의 신체를 구성하는 생체 시스템 내 세포간 네트워크상에서 신호전달을 위한 허브(hub)가 될때 다수의 신호 전달 경로를 제공함으로써 다수의 약물 부작용을 초래하게 된다. 타겟 단백질이 많은 결합 단백질과 상호결합할수록 생체 시스템 내 신호 네트워크의 중심에 위치하게 되는데 타겟 단백질의 중심성(centrality)이 커질수록 생체 신호 네트워크, 즉, 단백질-단백질 상호관계(Protein-Protein Interaction: PPI) 네트워크에 미치는 변조 영향력도 커지게 되고, 약물 부작용도 보다 많이 발생할 가능성이 높아진다.
- [0023] 그러나, 단순히 단백질의 중심성 지표만으로 타겟 단백질 여부를 결정하기엔 비허브(non-hub)의 단백질에서 발생하는 약물 부작용이 설명되지 않는다.
- [0024] 본 발명은 약물 부작용을 최소화하기 위한 방법의 일환으로 약물 테스트의 표적이 되는 단백질(이하, '타겟 단백질'이라 칭함)의 안전성 테스트 방법에 관한 것으로, 구체적으로는, 타겟 단백질의 특성을 분석하여 약물의 부작용과 타겟 단백질간의 연관성을 기반으로 타겟 단백질의 안전성을 테스트하는 방법을 제안한다.
- [0025] 도 1은 본 발명의 실시예와 관련된 타겟 단백질 테스트 결과의 일 예를 나타내는 도면이다.
- [0026] 도 1에 도시된 그래프는 약물에 따른 단백질 테스트 결과를 나타내는 것으로, 약물의 위험도에 따라 구분되는 다수의 약물 그룹별로 막 단백질(membrane target)과 수용성 단백질(soluble target)의 분해도(fraction) 및 부작용 발생 수(number of side effects)를 테스트한 결과를 나타낸다.
- [0027] 약물 그룹은 약물 위험도에 따라 다수의 그룹으로 구분되는데, 본 발명의 실시예에서는 비타민과 같은 치료목적이 아닌 기능성 약물(nutraceutical)로 구성되는 제1 그룹, 승인된 약물(approved drugs)로 구성되는 제2 그룹 및 기 설정된 안전 기준치를 넘어 승인되지 않은 철회된 약물(withdrawn drugs)로 구성되는 제3 그룹으로 위험도를 구분하여 약물 그룹을 구성할 수 있다.
- [0028] 이때, 타겟 단백질은 유전자 온톨로지(gene Ontology)의 세포 구성의 주석(annotation)에 따라 플라즈마 막 단백질을 막 단백질(A)로 분류하고, 세포 내외 가용성 단백질을 수용성 단백질(B)로 분류할 수 있다.
- [0029] 도 1을 참조하면, 도 1의 (a)에 예시된 약물 테스트 결과는 막 단백질(A) 및 수용성 단백질(B)에 제1 그룹 내지 제3 그룹의 약물 투여시 각 약물에 대한 막 단백질 및 수용성 단백질의 분해도(fraction)를 나타내고, 도 1의 (b)는 제1 그룹 내지 제3 그룹의 약물 투여시 막 단백질(A) 및 수용성 단백질(B)을 통해 유발될 수 있는 부작용 발생 수(number of side effects)를 나타낸다.
- [0030] 도 1의 (a)를 참조하면, 막 단백질(A)은 위험도가 높아지는 그룹의 약물이 투입될수록 그 분열되는 정도가 증가되고, 분열 정도가 높아짐에 따라 부작용으로 연결되는 경우도 증가되는 것을 확인할 수 있다. 막 단백질의 경우, 약물 제1 그룹에서 단백질 분해도는 20% 정도이고, 약물 제2 그룹에서 단백질 분해도는 40% 정도이고, 약물 제3 그룹에서 단백질 분해도는 60% 정도라는 점에서, 막 단백질은 약물 위험도가 높아질수록 분해도도 증가되는 것을 확인할 수 있다.
- [0031] 반면, 수용성 단백질(B)의 경우 위험도가 높아지는 그룹의 약물이 투입될수록 분열되는 정도는 적어지는 것을 확인할 수 있다. 즉, 위험도가 높은 약물 그룹에서 막 단백질의 분열도가 증가되는 것은 약물 타겟으로 지정된 막 단백질이 타겟 대상으로 기능하는데 있어서 치명적인 약점을 갖는다는 것을 의미한다.
- [0032] 다음으로, 도 1의 (b)를 참조하면, 위험도가 높은 약물로 인해 부작용이 발생하는 경우의 수는 막 단백질(A) 및 수용성 단백질(B) 모두 약물 위험도 증가에 따라 증가되는 것을 확인할 수 있다. 그 중에서도 막 단백질(A)은 수용성 단백질(B)에 비하여 평균적으로 더 높은 부작용 발생 수를 갖으므로, 이를 바탕으로 막 단백질(A)이 수용성 단백질(B)에 비하여 약물의 영향을 많이 받아 더 위험한 것으로 분석할 수 있다.
- [0033] 도 2는 본 발명의 실시예와 관련하여 타겟 단백질의 목표 중심점(target centrality)과 약물 부작용간의 연관관계에 관한 테스트 결과를 나타내는 도면이다.

- [0034] 도 2를 참조하면, 마찬가지로 타겟 단백질은 막 단백질과 수용성 단백질로 분류하고, 막 단백질 및 수용성 단백질에 약물 투여시 타겟 중심점과 부작용 발생 수간의 관계를 그래프로 표시하였다.
- [0035] 도 2의 (a)는 막 단백질 및 수용성 단백질을 포함하는 전체 단백질의 타겟 도수(target degree)에 따라 부작용 발생 수를 나타내는 그래프이고, 도 2의 (b)는 수용성 단백질의 도수에 대한 부작용 발생 수를 나타내는 그래프이고, 도 2의 (c)는 막 단백질의 도수에 대한 부작용 발생 수를 나타내는 그래프이다.
- [0036] 도 2의 (a) 내지 (c)에서는 타겟 단백질(전체 단백질, 막 단백질 및 수용성 단백질)에 대해 도수 18까지는 2씩 나누어 각 bin에 해당하는 값의 평균값으로 각 단백질 도수별 약물 부작용 횟수를 나타내었고, 도수가 20이 되지 않은 18 이상의 도수에서는 각 bin에 50개의 타겟 단백질이 포함되도록 하여 각 단백질의 도수별 약물 부작용 횟수를 나타내었다. 각각의 약물 부작용 횟수는 각 bin에 포함된 전체 단백질, 막 단백질 및 수용성 단백질 각각에서의 부작용 횟수를 검측하여 평균값을 나타낸 것이다.
- [0037] 도 2의 (d)는 타겟 단백질에서 도수 단위의 약물 부작용 횟수를 나타낸 그래프이고, 도 2의 (e)는 타겟 단백질에서 약물 부작용 현상의 하나로 세포가 사멸하는 비율을 나타내는 그래프이고, 도 2의 (f)는 타겟 단백질에서 철회되는 약물의 비율을 나타내는 그래프이다.
- [0038] 도 2의 (d) 내지 (f)는 단백질별 테스트 결과를 통해 막 단백질이 수용성 단백질에 비하여 약물에 민감하게 반응하고 부작용 발생 수가 높다는 특징을 나타낸다. 구체적으로, 도 2의 (d)를 참조하면 막 단백질이 수용성 단백질에 비하여 도수 단위로 약물 부작용 회수가 증가하는 것을 확인할 수 있고, 도 2의 (e)를 참조하면 막 단백질이 수용성 단백질에 비하여 약물 부작용에서 세포 사멸을 나타내는 비율도 높다는 것을 확인할 수 있고, 도 2의 (f)를 참조하면 막 단백질이 수용성 단백질에 비하여 약물 테스트 결과 부작용 등의 이유로 철회된 약물이 월등히 많다는 것을 확인할 수 있다.
- [0039] 이와 같이, 도 2에 예시된 테스트 결과를 참조하면, 막 단백질은 수용성 단백질에 비하여 약물 부작용 발생 빈도가 높은 만큼 투입 약물의 위험도에 대한 반응이 높다는 것을 확인할 수 있다.
- [0040] 막 단백질의 경우, 막 구조에 의한 환경 및 공간적 제약 때문에 동시에 많은 상호 작용을 나타내는 것은 아니나 세포 주변부를 통해 세포 신호를 전달하는 기능을 많이 가졌다는 점에서 약물 위험도에 대한 지표로 이용할 수 있다. 따라서, 약물 투입에 따른 세포내 신호 전달 시스템에서 막 단백질이 1차 게이트 역할을 잘 수행하도록 하기 위하여, 본 발명은 막 단백질의 상태 또는 조직에 특정하여 상호작용하도록 약물 안전성 테스트 지표를 설정하는 방법을 제시한다.
- [0041] 도 3은 본 발명의 실시예와 관련된 단백질-단백질간의 상호작용 네트워크의 조직에 따른 신호 전달 경로가 재구성되는 속도의 일 예를 나타내는 도면이다.
- [0042] 도 3을 참조하면, 세포 조직 특이적 발현 데이터(tissue specific expression data)와 단백질-단백질간의 상호 작용 네트워크 정보에 기초하여 세포 신호 네트워크의 다양성 정보를 도출하고, 다양성 정보에 기초하여 약물테스트 타겟 단백질의 약물 부작용 위험성과의 관계를 분석할 수 있다.
- [0043] 구체적으로, 도 3의 (a)는 통합된 단백질 인터랙톰(protein interactome)의 일 예를 나타내는 것으로, 다수의 인터랙톰 데이터베이스를 통합하여 포괄적인 단백질-단백질 상호작용 네트워크를 구축한 일 예를 나타낸다. 예시된 단백질 인터랙톰(310)은 10,229개의 단백질 노드와 108,508개의 상호작용(interaction)을 가진 통합 네트워크를 보여준다. 단백질 인터랙톰(310)을 구성하는 수만개의 단백질 가운데 단백질 A(311) 및 단백질 B(312)를 특정하여 유전자 발현 형태를 분석할 수 있다.
- [0044] 도 3의 (b)는 단백질 인터랙톰으로부터 특정 단백질(A, B)에 대하여 PPI 네트워크로 유전자 발현형태를 유전자 발현 맵으로 나타낸 것으로, 조직 특이적 유전자 발현 프로파일을 통합된 단백질 인터랙톰 정보에 맵핑함으로써 조직 특이적 상호작용 네트워크를 구축할 수 있다.
- [0045] 구체적으로, 도 3의 (b)의 좌측은 단백질 A(311)에 대하여 특정 단백질 A와 파트너간 유전자 발현 형태를 조직-단백질 매트릭스 형태의 맵(320)으로 나타낸 것이고, 우측은 단백질 B(312)에 대하여 특정 단백질 B와 파트너간 유전자 발현 형태를 조직-단백질 매트릭스 형태의 맵(330)으로 나타낸 것이다.
- [0046] 각 특정 단백질에 대한 맵을 구성하는 다수의 박스는 세포 조직별 단백질의 존재 여부를 나타내는데, 예컨대 화이트 박스(321, 331)는 해당 조직의 단백질이 발현되지 않았다는 정보를 나타내고, 컬러 박스(322, 332)는 해당 조직의 단백질이 발현되었다는 정보를 나타낸다.

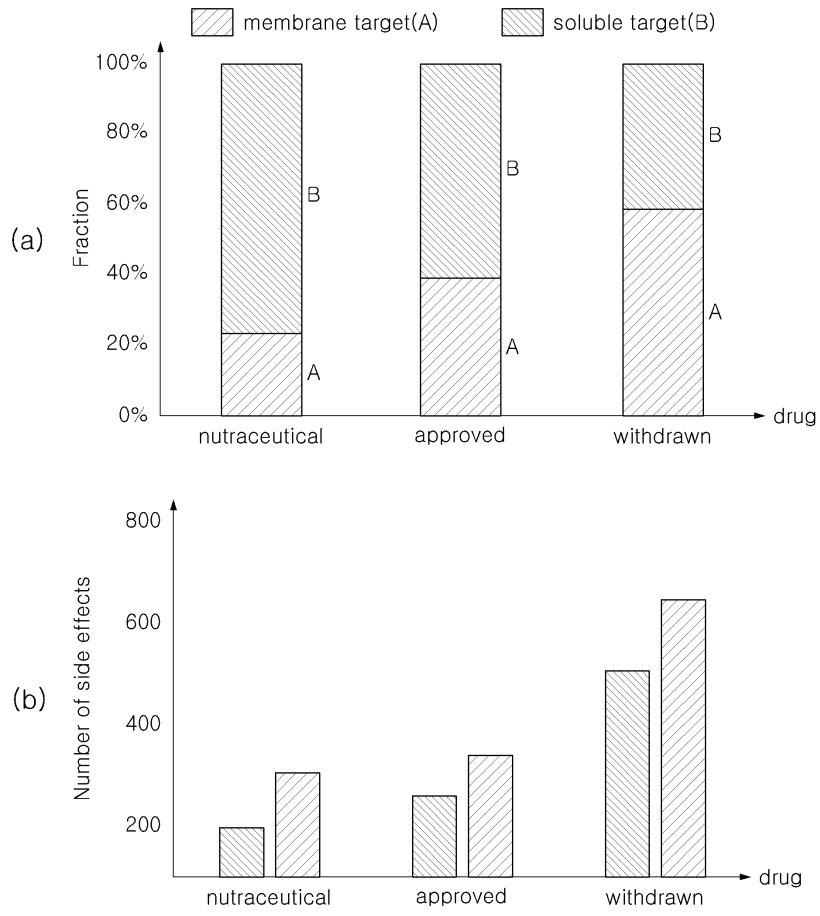
- [0047] 각각의 맵에서 나타내는 정보를 분석해보면, 단백질 A의 맵(320)으로부터 조직별 유전자 발현 형태 정보는 모든 유전자가 발현된 제1 형태(323), 특정 위치의 유전자가 발현되지 않은 제2 형태(324), 다른 위치의 유전자가 발현되지 않은 제3 형태(325) 등으로 재구성할 수 있다. 마찬가지로, 단백질 B의 맵(330)으로부터 유전자가 발현된 위치 및 개수에 따라 다양한 형태(333, 334, 335)를 재구성할 수 있다.
- [0048] 이때, 단백질별 네트워크 구동성을 측정하는 지표의 하나로 유전자 재구성 비율(gene rewiring rate)을 특정할 수 있다. 단백질 A와 단백질 B의 조직별 유전자 발현형태 재구성 결과를 비교해보면, 단백질 A는 유전자 재구성 비율이 단백질 B에 비하여 낮고 정적 네트워크를 구축하는 반면, 단백질 B는 단백질 A에 비하여 유전자 재구성 비율이 높고 동적 네트워크를 구축한다는 것을 확인할 수 있다. 즉, 유전자 재구성 비율이 높을수록 세포 네트워크는 동적 특성을 나타내고 조직 특이적 상호작용을 많이 하는 반면, 유전자 재구성 비율이 낮을수록 세포 네트워크는 정적 특성을 나타내고 기본 구성의 상호작용을 갖는 것을 의미한다.
- [0049] 이와 같은 단백질의 재구성 비율과 약물 부작용 발생 수간의 상관관계는 단백질의 네트워크 동적 특성까지도 연관되어 있다. 이하 도 4를 참조하여 설명하도록 한다.
- [0050] 도 4는 본 발명의 실시예와 관련된 단백질 재구성 비율과 약물 부작용 발생 횟수간의 상관관계를 나타내는 그래프의 일 예를 나타내는 것이다.
- [0051] 도 4의 (a) 내지 (c)는 각각 전체 타겟 단백질, 수용성 단백질 및 막 단백질 각각에 대한 유전자 재구성 비율과 약물 부작용 발생 수 간의 상관관계를 나타내는 그래프를 나타낸 것이다. 각 그래프에서 bin은 유전자 재구성 비율을 기준으로 오름차순으로 각 bin에 100개의 타겟 단백질이 포함되도록 구성하며, 각 bin이 나타내는 약물 부작용 발생 수는 100개의 타겟 단백질의 특정 유전자 재구성 비율에서 측정되는 약물 부작용 발생횟수의 평균값을 나타낸다.
- [0052] 도 4의 (a)는 막 단백질과 수용성 단백질을 혼합한 전체 타겟 단백질에 대한 유전자 재구성 비율과 약물 부작용 발생 수 간의 상관관계를 나타낸 것으로, 유전자 재구성 비율이 증가할수록 약물 부작용 발생수도 증가하는 비례현상을 확인할 수 있다. 이는, 도 4의 (b)에 도시된 수용성 단백질의 경우 유전자 재구성 비율과 약물 부작용 발생 수 간의 비례성향이 크지 않는 반면, 도 4의 (c)에 도시된 막 단백질의 경우 유전자 재구성 비율과 약물 부작용 발생 수 간의 비례성향이 높은 점을 고려하면, 막 단백질을 약물 부작용 타겟 단백질로 선정하면서 막 단백질 고유의 유전자 재구성 비율을 약물 부작용에 대한 위험도 지표로 설정할 수 있다.
- [0053] 도 5는 본 발명의 실시예와 관련된 막 단백질의 유전자 재구성 비율과 약물 위험도간의 상관관계를 분석하기 위한 일 실시예이다.
- [0054] 수용성 단백질에 비하여 약물 위험도 영향을 많이 받는 막 단백질에서도 유전자 재구성 비율에 따라 동일 약물에 대한 위험도가 달라진다.
- [0055] 도 5의 (a)를 참조하면 유전자 재구성 비율이 80퍼센트 이상인 막 단백질에서의 약물 부작용 발생횟수(501)가 유전자 재구성 비율이 20퍼센트 이하인 막 단백질의 약물 부작용 발생횟수(502)에 비하여 급격하게 많아지는 것을 확인할 수 있다.
- [0056] 또한, 도 5의 (b)를 참조하면, 유전자 재구성 비율이 80퍼센트 이상인 막 단백질의 세포 사멸도(503) 역시 유전자 재구성 비율이 20퍼센트 이하인 막 단백질의 세포 사멸도(504)에 비하여 1.5배 정도 증가하고, 도 5의 (c)를 참조하면, 유전자 재구성 비율이 80퍼센트 이상인 막 단백질을 타겟으로 한 약물의 철회도(505) 역시 유전자 재구성 비율이 20퍼센트 이하인 막 단백질을 타겟으로 한 약물의 철회도(506)에 비하여 3배 정도 증가하는 것을 확인할 수 있다.
- [0057] 이와 같은 실험 결과를 참조하면, 네트워크 동적 특성을 높게 갖는 막 단백질은 네트워크 동적 특성을 낮게 갖는 막 단백질에 비하여 약물 위험도의 영향을 크게 받는 것을 확인할 수 있다.
- [0058] 도 6은 본 발명의 실시예와 관련된 막 단백질의 유전자 재구성 비율과 약물 위험도간의 상관관계를 분석하기 위한 다른 실시예이다.
- [0059] 수용성 단백질에 비하여 약물 위험도 영향을 많이 받는 막 단백질에서도 유전자 재구성 비율의 크기에 따라 약물 부작용의 일환으로 세포 사멸이 포함된 경우를 탐지하는데 얼마나 민감한지 여부를 파악할 수 있다.
- [0060] 도 6을 참조하면, 유전자 재구성 비율이 80퍼센트인 막 단백질에 대한 약물 테스트 결과 세포 사멸도 측정에 대한 거짓 양성 비율(false positive rate)이 18.3퍼센트인 반면, 유전자 재구성 비율이 90퍼센트인 막 단백질에

대한 약물 테스트 결과 세포 사멸도 측정에 대한 거짓 양성 비율은 6.2퍼센트로 유전자 재구성 비율이 높을수록 세포 사멸을 약물 부작용 현상에 포함하는 것으로 약물 부작용 현상에 대한 탐지 정확도가 높아지는 것을 확인할 수 있다.

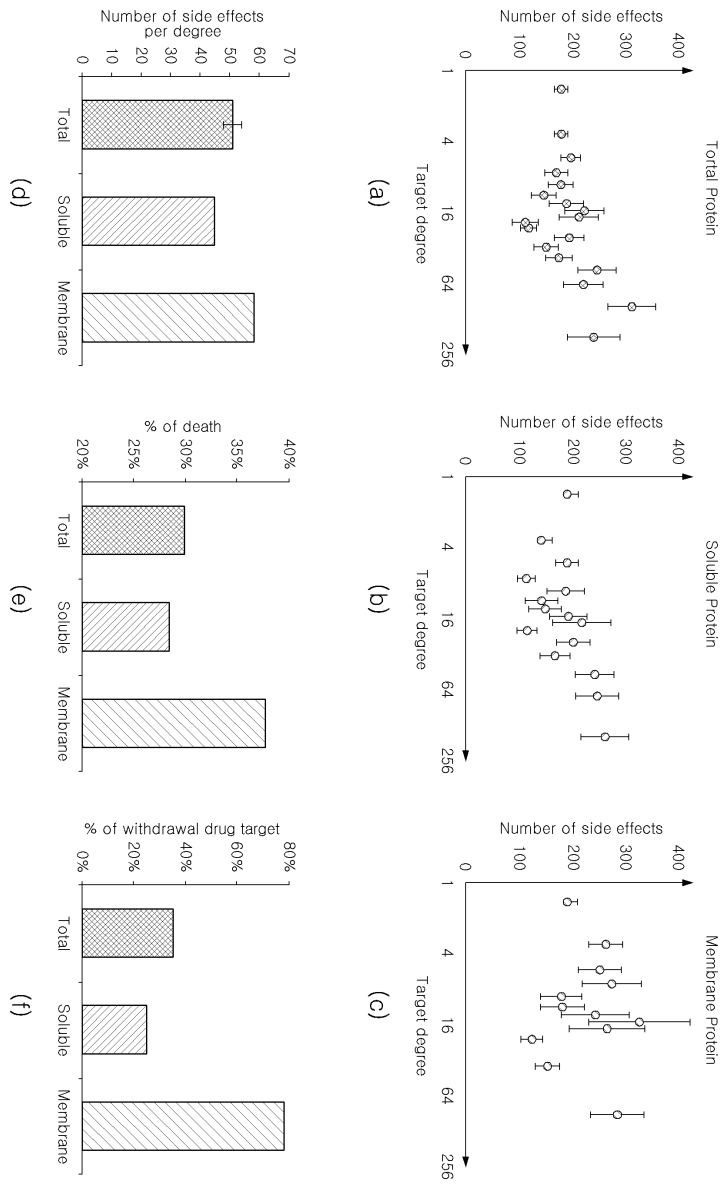
- [0061] 따라서, 본 발명의 실시예에 따르면 약물의 타겟이 되는 막 단백질의 유전자 재구성 비율을 약물 부작용의 심각성을 초기에 예측할 수 있는 지표로 설정할 수 있다. 유전자 재구성 비율의 상위 20퍼센트에는 50퍼센트 이상의 타겟 단백질이 세포 사멸을 포함하는 약물 부작용 현상을 갖고 있으며, 유전자 재구성 비율의 상위 15퍼센트에는 약물 철회 타겟 단백질을 포함한다.
- [0062] 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 약물 안전성 테스트 과정을 설명하기 위한 절차흐름도이다.
- [0063] 도 7을 참조하면, 본 발명의 실시예에 따른 약물 안전성 테스트 과정은 다수의 약물과 각각의 약물별로 나타나는 부작용 발생정보를 저장하고 있는 약물 정보 DB에 기초하여 테스트하려는 약물정보 및 해당 약물의 부작용 발생정보를 도출한다(S701).
- [0064] 이때, 약물 정보 DB는 하나 이상의 약물 정보 DB로부터 취합한 다양한 용어(terms)로 주석화(annotation)된 다수의 약물 정보를 UMLS(Unified Medical Language System) 코드로 변환하여 저장하는 통합 약물 정보 DB를 구축하여 이용할 수 있다. 이와 달리, 기 구축된 하나 이상의 약물 정보 DB로부터 필요한 약물 정보를 도출하는 방식을 이용할 수도 있다.
- [0065] 또한, 다수의 약물과 각각의 약물별로 대응되는 타겟 단백질(막 단백질) 정보를 저장하는 약물-단백질 정보 DB에 기초하여 테스트하려는 약물정보 및 해당 약물에 대응하는 타겟 단백질 정보를 도출한다(S702).
- [0066] 각각의 정보 DB에 기초하여 도출한 약물정보 및 약물 부작용 발생정보와 약물정보에 대응하는 타겟 단백질 정보를 맵핑하여 특정 약물에 대한 타겟 단백질에서 약물 안정성 테스트시 발생하게 되는 약물 부작용 현상과의 연관관계를 구축한다(S703).
- [0067] 이때, 종합적인 약물 부작용 분석을 위하여 약물과 타겟 단백질간의 연관관계는 약물 안정성 테스트 결과 기 승인된 약물과 타겟 단백질간의 연관성, 안전성 테스트 대상이 되는 약물과 타겟 단백질간의 연관성 및 승인되지 않은 철회된 약물과 타겟 단백질간의 연관성 중 적어도 하나를 포함하는 약물 부작용-타겟 단백질 간의 연관관계를 구축할 수 있다.
- [0068] 다음으로, 약물-단백질 정보 DB에서 도출한 타겟 단백질에 대하여 약물 부작용 발생에 직접적인 근거를 제공할 수 있는 단백질 속성정보를 분석한다(S704).
- [0069] 단백질 속성정보 분석 결과, 유전자 재구성 비율(gene rewiring rate) 정보를 도출한다(S705). 유전자 재구성 비율이란 막 단백질의 환경적, 기능적 속성을 고려한 것으로 다수의 막 단백질이 동일 환경에 놓여 있는 것이 아니고 상태 특정하게 반응해야 하는 만큼 동적 상호작용 경향(dynamic interaction behavior)을 보이게 된다. 즉, 유전자 재구성 비율은 막 단백질의 세포 네트워크의 동적 특성(dynamics)과 연관된 특성으로 볼 수 있다.
- [0070] 도출된 유전자 재구성 비율 정보를 약물 안전성 지표로 선정하여 해당 지표에 기초하여 세포 동적 네트워크와 단백질의 세포 내 위치예측(protein subcellular localization)을 통해 해당 약물에 안정한 막 단백질을 선별하고(S706), 선별된 막 단백질을 이용하여 약물 안정성 테스트를 수행한다(S707).
- [0071] 이와 같이, 세포 동적 네트워크와 단백질의 세포 내 위치예측을 통해 유전자 재구성 비율이 높은 안정된 막 단백질을 선별함에 따라 약물 개발 과정의 스크리닝 단계에서 안전한 타겟 단백질을 선택하는 것은 신약 개발에 소요되는 시간과 비용을 급감시킬 수 있다.
- [0072] 따라서, 특정 단백질이 미지의 결합 단백질들과 결합하여 특정 기능을 발휘하고, 해당 기능과 약물간의 연관성을 파악하는 것은 세포 신호전달 기작 연구뿐 아니라 신약 타겟을 결정할 수 있는 직접적인 기회를 제공함과 동시에 특정 신호전달 체계 내에서의 신약 후보물질 발굴을 위한 기반 기술을 제공할 수 있다.
- [0073] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 수정 및 변형이 가능할 것이다. 따라서 본 발명에 기재된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상이 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의해서 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

도면

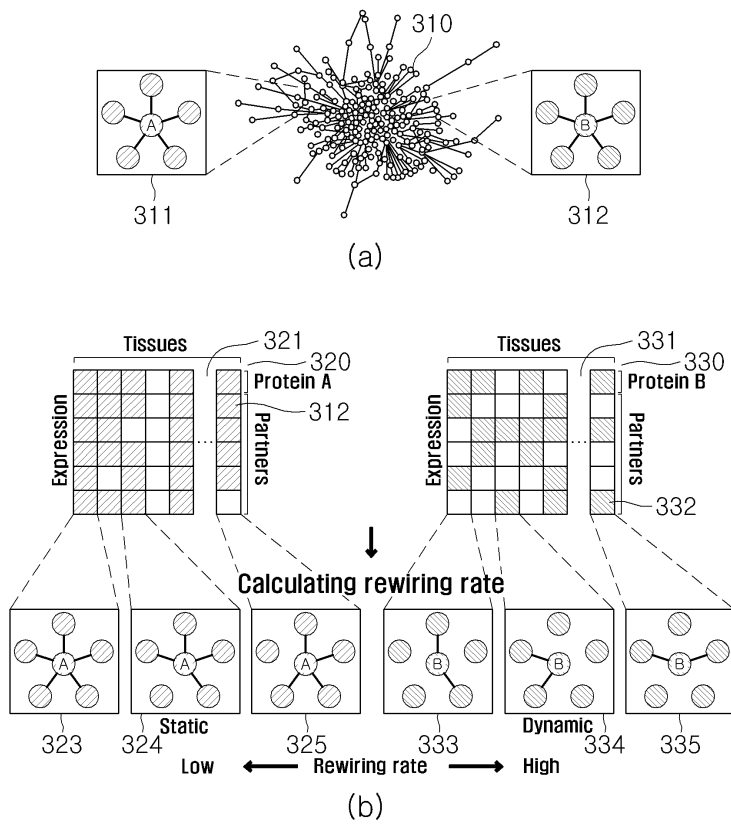
도면1



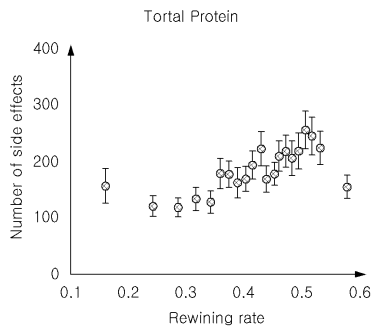
도면2



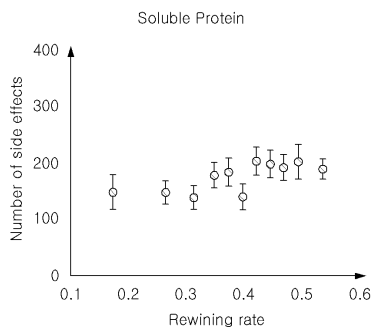
도면3



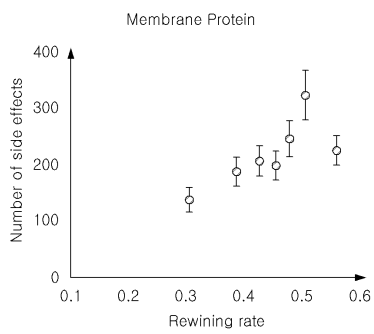
도면4



(a)

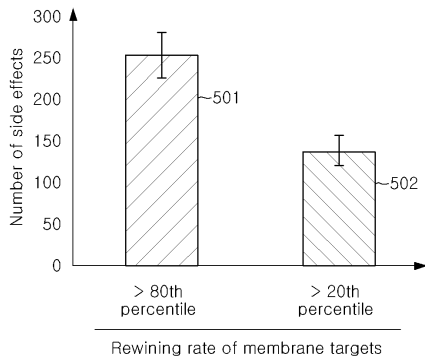


(b)

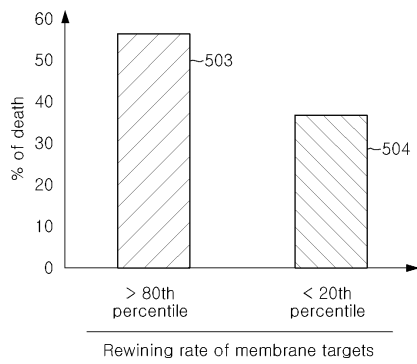


(c)

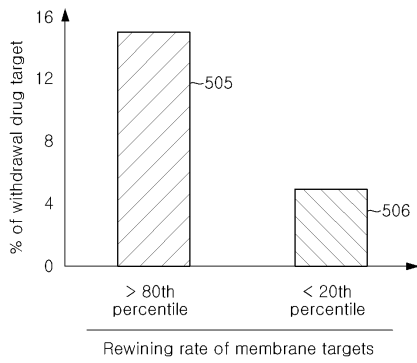
도면5



(a)

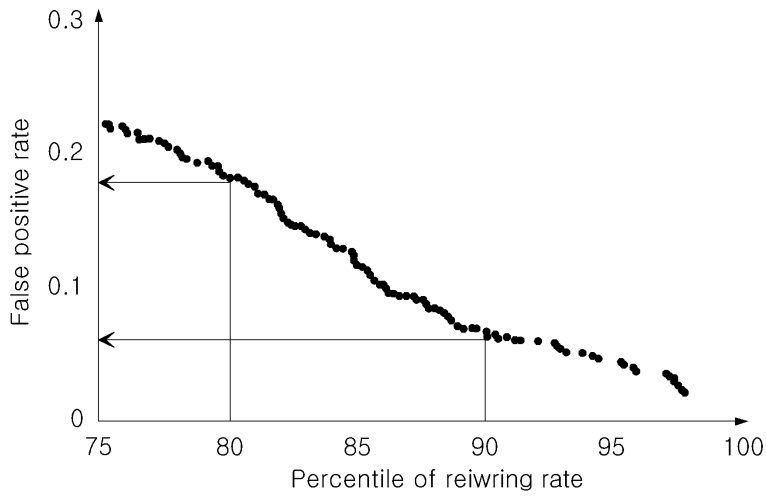


(b)



(c)

도면6



도면7

