

DRUG REPOSITIONING을 이용한 혈소판감소증 표적 BLVRB 단백질 저해제 개발

- 제1저자 : 김명규(KBSI 바이오융합연구부), 하경혜(DGMIF)
- 교신저자 : 류경석(KBSI 바이오융합연구부), 크리스티안(MPI), 이동한(U. OF LOUISVILLE)
- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY / 2022. 2. (DOI: [10.1021/ACS.JMEDCHEM.1C01664](https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.1C01664))

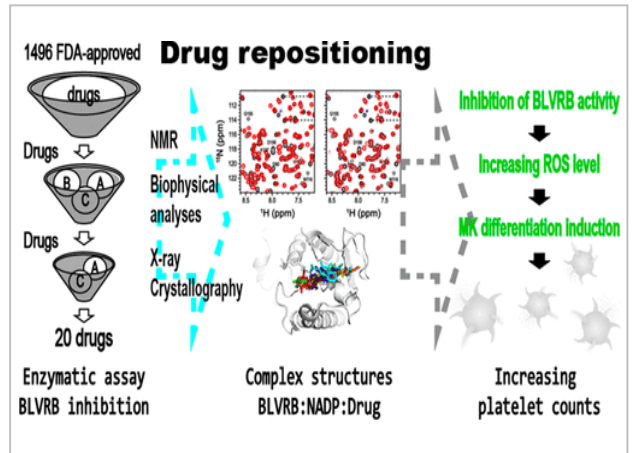
연구내용

Biliverdin IX β 환원효소 B(BLVRB)는 최근 활성 산소종(ROS) 관련 메커니즘을 통해 혈소판 감소증에 대한 새로운 치료 표적으로 제안됨. Drug repositioning을 통하여, FDA-승인된 1492개의 약물 라이브러리로부터 BLVRB 효소활성을 억제하는 20개의 IC₅₀ (<5 μ M) 값을 가지는 20개의 약물을 찾아냄.

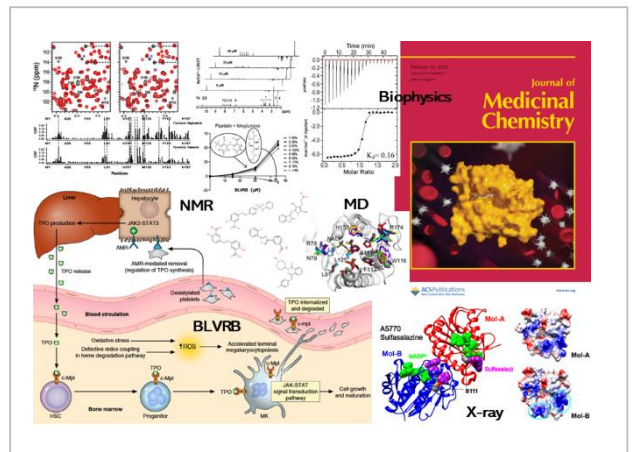
NMR 실험을 통하여 20개의 화합물이 BLVRB의 활성 부위에 정확히 결합함을 확인함. 또한, 20개 중 수용성 8개의 화합물에 대해서는 등온적정열량계를 이용하여 열역학적 상호작용 파라미터 (ΔH , KD 및 ΔS)를 결정하였고, X-ray crystallography 방법을 이용하여 BLVRB와의 복합체 3차원 구조도 규명함. 이들 약물복합체 3차원 구조들을 이용한 molecular dynamic 시뮬레이션 연구를 통하여 BLVRB 단백질이 약물을 인식하는 주요한 상호작용들을 찾아냄.

기대효과

본 연구결과는 BLVRB가 ROS 축적 및 megakaryocyte 분화에 미치는 영향에 대한 심층 연구와 궁극적으로 혈소판 감소증을 극복할 수 있는 신약개발에 기여할 것으로 기대됨.



[그림1] 혈소판감소증 치료를 위한 drug repositioning을 통한 BLVRB 활성 저해제 개발



[그림2] ROS 신호의존 혈소판 생성조절 BLVRB 단백질 저해제 개발. BLVRB-약물 상호작용의 mode of action (MOA) 규명을 위한 통합분석 (NMR/Biophysics/X-ray/MD)