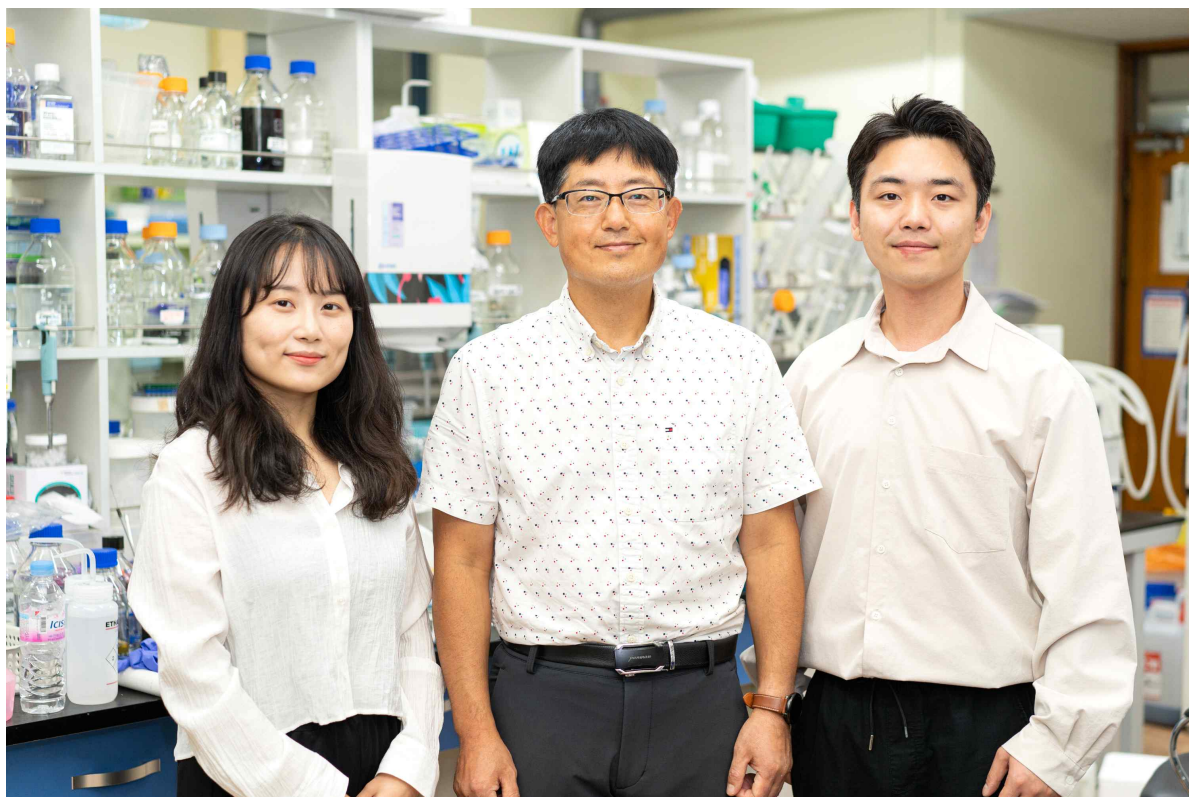


체내 지속성 100배 이상 늘린 항체 항암제 플랫폼 개발

- ‘딥마인드’ 인공지능 활용, 항체조각에 단백질 삽입해 체내 지속성 34시간으로 늘려
- 권인찬 교수팀, 약학 국제학술지 ‘파머스틱스’ 논문 게재...“다기능성 약물로 활용 기대”



▲ (왼쪽부터) 권나현 석사과정생, 권인찬 교수, 이재훈 박사과정생

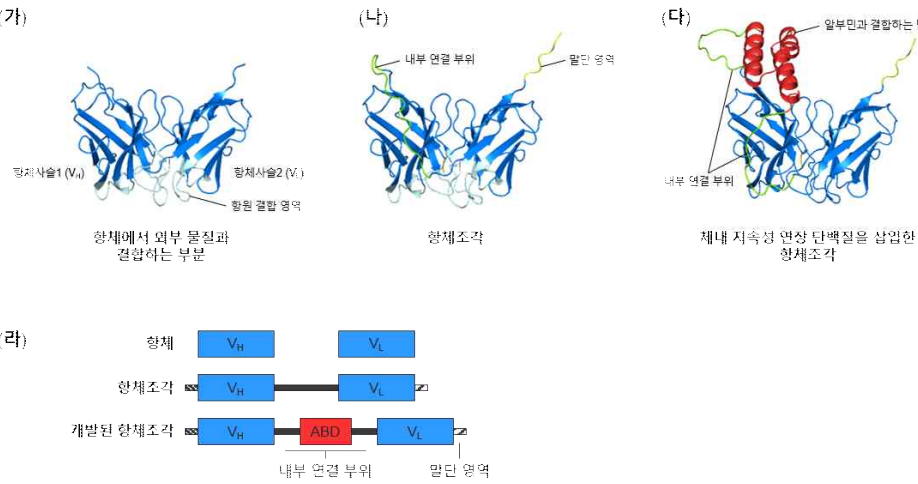
지스트(광주과학기술원, 총장 김기선) 연구팀이 인공지능(AI)을 이용해 기존보다 우리 몸 안에 100배 오래 머물러 약효를 높일 수 있는 항체조각 기반 항암제 플랫폼을 개발했다.

이 항체조각에 치료제 등 유용한 물질을 결합해 ‘항암제 플랫폼’으로 활용하면 약효가 향상된 다기능성 약물로 폭넓게 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

항체(antibody)는 병원성 박테리아나 바이러스 같은 외부 물질이 체내에 침투하면 이에 선택적으로 결합해 외부 물질을 제거하기 위해 면역체계가 만들어내는 단백질이다.

항체의 일부인 항체조각은 항체에서 외부 물질과 결합하는 부분으로만 이루어진 단백질로, 항체보다 크기가 작아 덩어리 형태의 암에 쉽게 침투할 수 있는 장점이 있고 부작용이 적어 새로운 항암치료제로 떠오르고 있다. 하지만 크기가 작아 체내에서 빨리 제거되는 단점이 있는데, 이러한 짧은 체내 지속성은 항암 효과를 감소시키기 때문에 항체조각을 치료제로 개발하기 위해서는 체내 지속성을 늘리는 연구가 필요하다.

신소재공학부 권인찬 교수 연구팀은 항체조각 내부에 있는 두 사슬의 연결 부위에 체내 지속성을 연장시키는 단백질을 삽입한 새로운 형태의 ‘항체조각 항암제 플랫폼’을 개발했다.



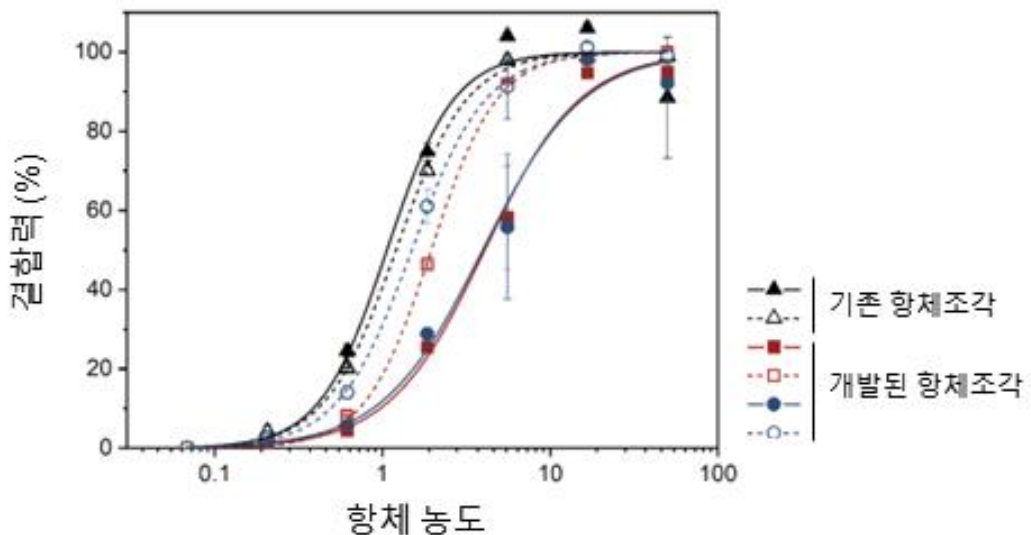
▲ 알파폴드2로 예측한 (가) 항체의 일부, (나) 기존 항체조각, (다) 개발된 항체조각의 모델 구조와 (라) 각 단백질의 구조 모식도. 개발된 항체조각에는 내부 연결 부위에 체내 지속성을 연장할 수 있는 단백질이 삽입되었다. 모델 구조 분석에 따르면 삽입 이후에도 단백질의 구조가 상당 부분 유지되었다.

이전 연구들에서는 체내 지속성을 높이기 위해 알부민*과 결합하는 단백질을 항체 조각의 말단 영역에 연결시켜 왔다. 연구팀은 이전에 시도되지 않은 항체조각 내부의 연결부위에 이를 삽입하는 구조를 설계했다.

* 알부민: 높은 체내 지속성을 가지는 단백질로, 혈액 내 상당히 많이 존재함.

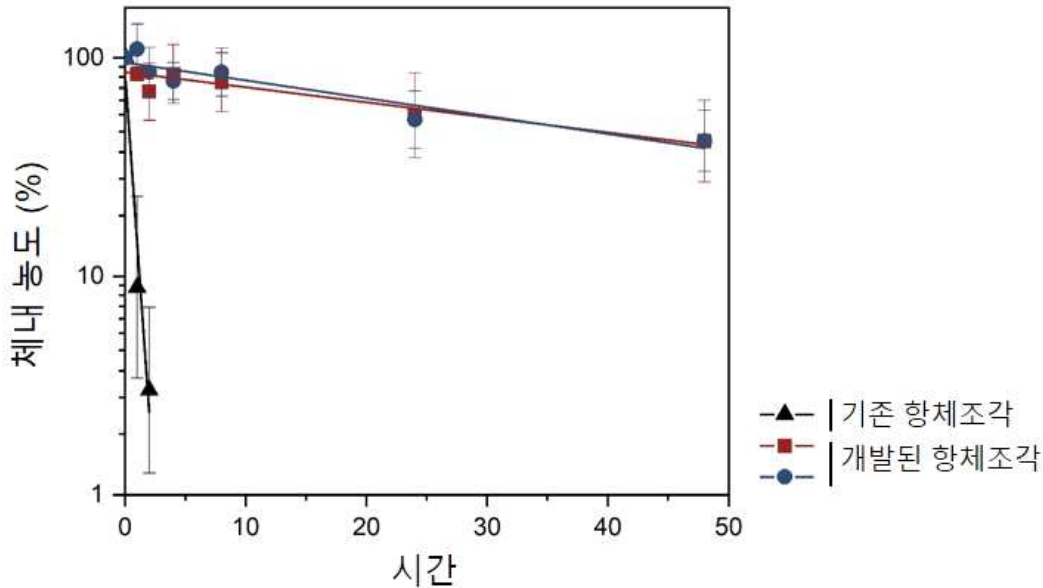
연구팀은 구글의 자회사 '딥마인드'가 개발한 인공지능 기반 단백질 구조예측 프로그램 '알파폴드2(AlphaFold2)*'를 이용해 체내 지속성 향상을 위해 단백질을 도입한 경우에도 항체조각의 구조가 유지됨을 확인했다. 개발된 항체조각은 항체의 기능을 유지하면서도 체내 지속성이 약 114배 증대된 34시간(기존 항체조각은 18분)으로 확인됐다.

* 알파폴드2(AlphaFold2): 구글의 자회사 '딥마인드'에서 개발한 단백질 구조 예측 인공지능. 축적된 단백질 구조 데이터와 아미노산 배열을 학습한 후 이를 바탕으로 새로운 아미노산 서열로부터 구조를 예측해내는 방식이다. 인간 단백질의 98.5%를 예측하는 등 36만5000개 이상 단백질의 3차원 구조를 정확히 예측하는 데 성공했다.



▲ 기존 항체조각과 개발된 항체조각의 암세포에 대한 결합력. 두 항체조각의 항원 결합력에 거의 차이가 없어 개발된 항체조각이 본래의 기능을 유지하였음을 확인했다.

권인찬 교수는 "이번 연구에서 개발한 항체조각은 말단 영역에 다른 유용한 물질을 결합하면 다기능성 약물로 확장될 수 있는 항암제 플랫폼"이라며 "이후 치료용 펩타이드, 사이토카인, 항체 등의 물질을 결합해 항체-약물 접합체나 이중 항체로 발전시킬 수 있을 것으로 기대된다"고 말했다.



▲ 기존 항체조각과 개발된 항체조각의 체내 지속성. 개발된 항체조각이 기존 항체조각에 비하여 114배 증가된 체내 지속성을 보였다.

이번 연구는 한국연구재단(NRF) 중견연구자 지원사업과 지스트 연구원(GRI) 기후변화과제의 지원을 받아 수행됐으며, 약학 분야 국제학술지인 '파머스틱스(Pharmaceutics)'에 2022년 8월 24일 온라인 게재됐다.

논문명 및 저자 정보

1. 논문명, 저자정보

- 저널명 : Pharmaceutics (IF 6.072, 2022)
- 논문명 : Computation-Aided Design of Albumin Affibody-Inserted Antibody Fragment for the Prolonged Serum Half-Life
- 저자 정보 : 권나현 (공동 제1저자, GIST 석사과정생), 이재훈 (공동 제1저자, GIST 박사과정생), 권인찬 (교신저자, GIST 교수)