

GIST, 단백질에 ‘기능성 꼬리’ 달아 뭉침 현상 막는다... 바이오의약품 보관 신기술 개발

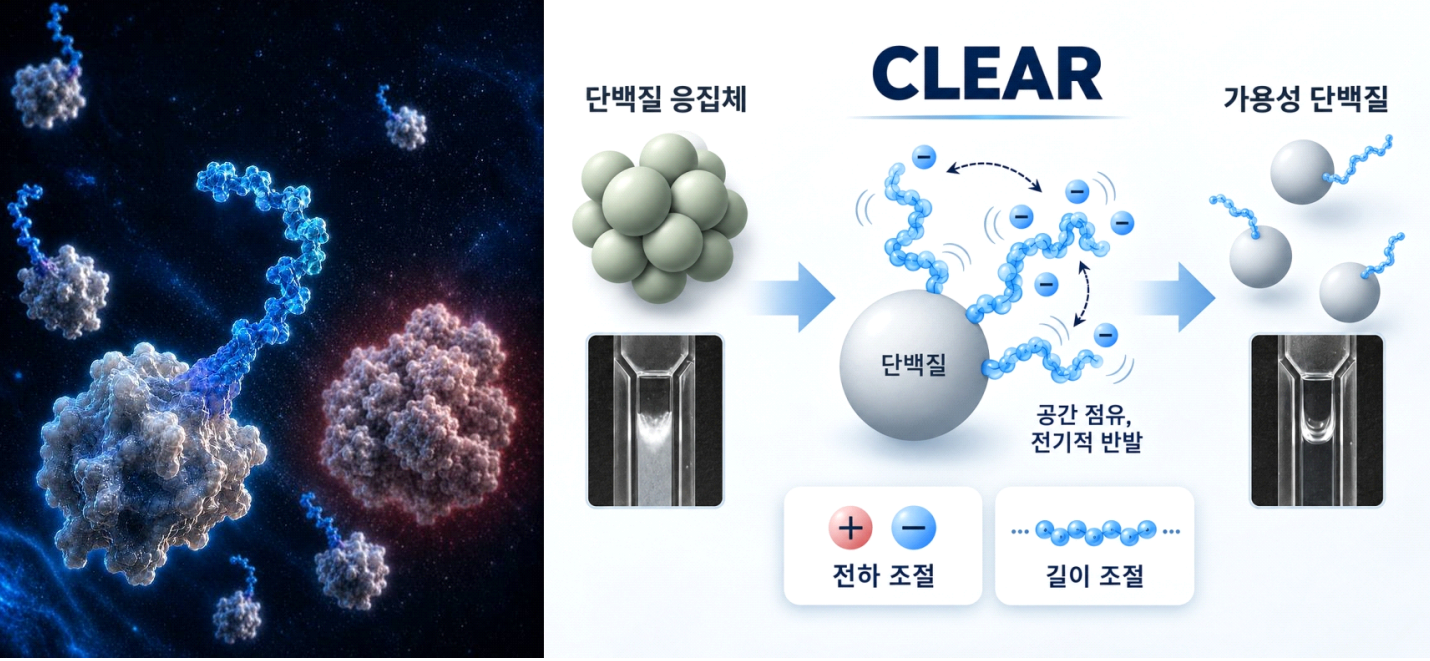
- 신소재공학과 권인찬 교수팀, 단백질 끝에 붙이는 초소형 태그 개발... 단백질끼리 뭉쳐 가라앉는 현상 줄여
- 37°C에서 7일 보관 후 항체 의약품 ‘허셉틴’ 유래 단백질 회수율 40%→95% 향상, 최대 28일 보관 실험에서도 응집 감소 효과 확인... 국제학술지 <<Biomacromolecules>> 게재



▲ (왼쪽부터) GIST 신소재공학과 권나현 박사후연구원, 김영채 석사, 권인찬 교수
광주과학기술원(GIST·지스트, 총장 임기철)은 신소재공학과 권인찬 교수 연구팀이 항체 조각* 기반 단백질이 보관 중 서로 뭉쳐 가라앉는 현상을 줄이는 초소형 기능성 꼬리(태그) ‘CLEAR(클리어)’를 개발했다고 밝혔다.

CLEAR는 대상 단백질 끝에 꼬리처럼 연결하는 짧은 아미노산 사슬(펩타이드)이다. 연구팀은 암 치료에 사용되는 항체 의약품에서 유래한 두 종류의 단백질을 대상으로 실험해 CLEAR의 응집 억제 효과를 확인했다.

* 항체 조각: 항체의 표적 인식 부위를 활용해 만든 작은 단백질. 특정 표적에 결합하는 특성을 이용해 진단·치료 기술에 사용된다.



▲ CLEAR의 설계 및 응집 감소 개념도. CLEAR는 전하와 길이를 조절할 수 있는 유연한 펩타이드 사슬로, 단백질 주변의 공간 점유와 전기적 반발력을 통해 큰 불용성 응집체와 침전물의 형성을 줄이도록 설계됐다.

항체 등 단백질 기반 바이오의약품은 생산하거나 보관하는 과정에서 단백질끼리 뭉치는 응집 현상이 발생할 수 있다. 특히 단백질이 큰 덩어리로 뭉쳐 가라앉으면 회수할 수 있는 단백질의 양이 줄어들어 생산 효율이 떨어지고 품질 관리도 어려워진다.

이러한 문제를 줄이기 위해 단백질 바이오의약품에 기능성 태그를 붙이는 방법이 연구돼 왔다. 하지만 기존 태그 중 일부는 크기가 커 대상 단백질의 특성에 영향을 줄 수 있고, 용도에 따라 태그를 제거해야 하는 경우도 있다. 이에 크기는 작으면서도 단백질이 뭉치는 현상을 효과적으로 줄일 수 있는 새로운 태그가 필요했다.

연구팀은 피부와 혈관 등의 탄력에 관여하는 ‘엘라스틴’에서 착안한 인공 펩타이드 사슬인 ‘엘라스틴 유사 폴리펩타이드(ELP)’에 주목했다. ELP는 아미노산 5개로 이루어진 기본 단위가 반복되는 펩타이드 사슬로, 연구팀은 이 구조에 전하를 띠는 아미노산을 도입해 초소형 태그 ‘CLEAR’를 개발했다.

CLEAR는 유연한 펩타이드 사슬이 단백질 주변에서 움직이며 공간을 차지하고, 같은 부호의 전하끼리 서로 밀어내는 힘을 이용해 단백질이 큰 덩어리로 뭉치는 현상을 줄이도록 설계됐다.

연구팀은 ELP를 구성하는 아미노산의 종류와 반복 횟수를 조절해 다양한 CLEAR 태그를 제작했다. 이 중 음전하를 띠는 글루탐산을 포함한 ELP 기본 단위를 9번 반복한 ‘CLEAR-E9’은 총 45개의 아미노산으로 이루어져 있으며, 응집과 침전에 따른 단백질 손실을 줄이는 데 특히 우수한 효과를 보였다.

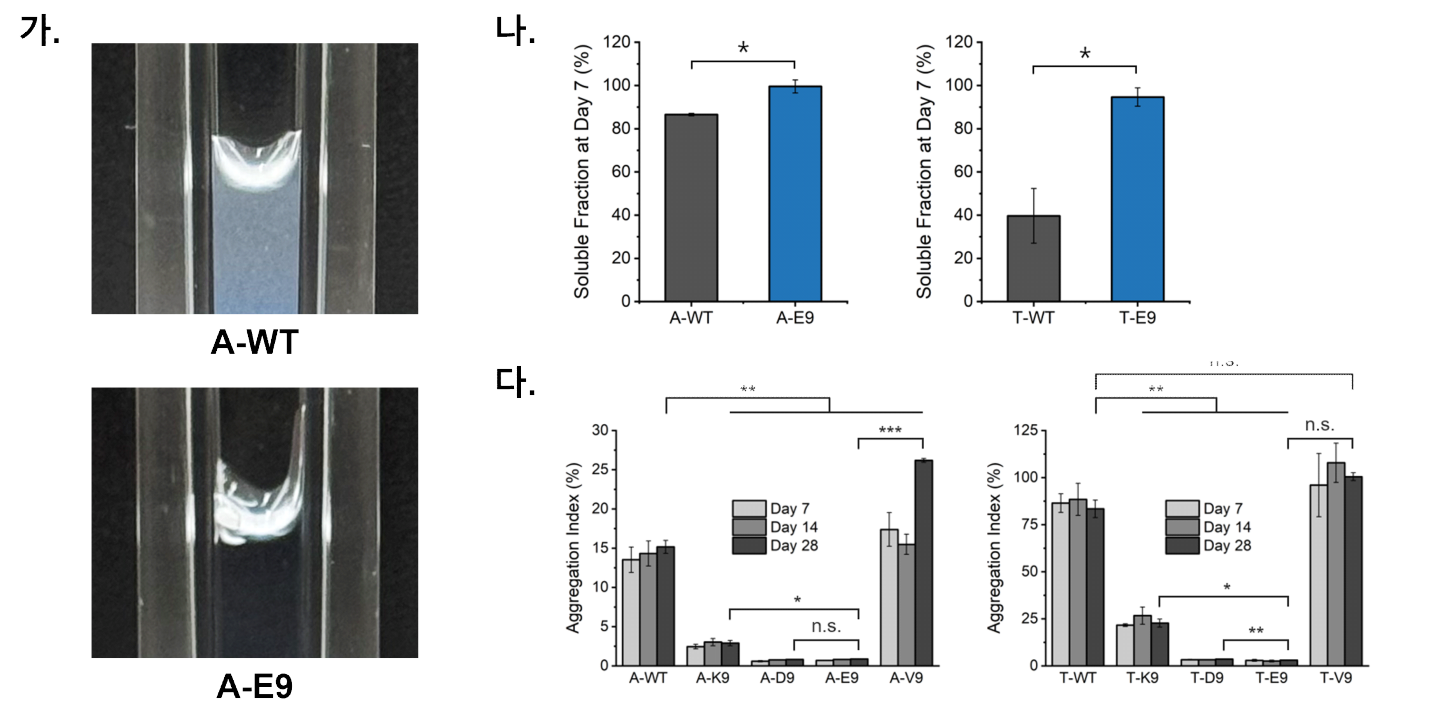
기본 단위를 3번 반복한 ‘CLEAR-E3’은 총 15개의 아미노산으로 구성된 가장 짧은 태그로, 마찬가지로 우수한 단백질 응집 감소 효과를 보였다. 이는 용도에 따라 더 짧은 태그를 선택할 수 있음을 보여준다.

연구팀은 항암 치료에 사용되는 항체 의약품인 ‘허셉틴(Herceptin)’과 ‘티센트릭(Tecentriq)’에서 유래한 항체 조각 기반 단백질에 CLEAR를 붙여 효과를 검증했다. 허셉틴은 암세포 성장에 관여하는 ‘HER2’를, 티센트릭은 면역반응 조절에 관여하는 ‘PD-L1’을 표적으로 하는 항체 의약품이다.

연구팀은 응집 감소 효과를 확인하기 위해 두 단백질을 체온과 유사한 37°C에서 7일간 보관한 뒤, 침전물을 제거하고 용액에 남아 있는 단백질의 양을 보관 전과 비교했다.

CLEAR 태그가 없는 허셉틴 유래 단백질은 보관 전 양의 약 40%만 회수된 반면, CLEAR-E9을 붙인 단백질은 약 95%가 회수됐다. 티센트릭 유래 단백질도 회수율이 약 87%에서 약 100%로 높아졌다.

보관 기간을 최대 28일(약 1개월)까지 늘린 실험에서도 CLEAR-E9을 붙인 단백질은 큰 덩어리가 생길 때 증가하는 빛 산란 지표가 낮게 유지됐다. 이는 CLEAR-E9이 장기간 보관할 때도 큰 단백질 덩어리가 형성되는 현상을 줄이는 데 효과가 있음을 보여준다.



▲ CLEAR의 단백질 응집 감소 효과. (가) 37°C에서 14일 보관한 항체 조각 기반 단백질의 용액 사진. CLEAR를 붙이지 않은 단백질(A-WT, 위)은 응집과 침전으로 용액이 탁해졌으나, CLEAR-E9을 붙인 단백질(A-E9, 아래)은 맑은 상태를 유지했다. (나) 37°C에서 7일 보관 후 CLEAR 적용 여부에 따른 항체 조각의 가용성 회수율 비교. (다) 37°C에서 7일, 14일, 28일 보관 후 CLEAR 적용 여부에 따른 항체 조각의 빛 산란 기반 응집 지수 비교.

GIST 신소재공학과 권인찬 교수는 “이번 연구는 짧은 아미노산 사슬의 구성과 길이를 조절해 항체 조각 기반 단백질의 보관 중 응집과 침전에 따른 손실을 줄일 수 있음을 보여준다”며, “향후 다양한 단백질과 실제 생산·보관 환경에서 효과를 검증해 바이오의약품의 생산 효율과 보관 안정성을 높이는 데 활용할 수 있을 것으로 기대한다”고 말했다.

권인찬 교수의 지도 아래 권나현 박사후연구원(제1저자)과 김영채 석사(공저자) 등이 수행한 이번 연구는 과학기술정보통신부 ‘과학기술원 이노코어(InnoCORE)’ 사업과 ‘대학기술경영촉진(IP스타과학자 지원형)’ 사업의 지원을 받았다.

연구 결과는 미국화학회(ACS)가 발행하는 국제학술지 《바이오매크로몰레큘스(Biomacromolecules)》에 2026년 10월 14일 온라인으로 게재됐다. 이 학술지는 2025년 클래리베이트(Clarivate) 학술지 인용 보고서(JCR) 기준 유기화학 분야 58개 학술지 중 3위(상위 약 5%)를 기록했다.

GIST는 이번 연구 성과의 기술사업화 및 산업적 활용에 관심 있는 기업·기관의 문의를 창업혁신진흥원 기술사업화센터(hgmoon@gist.ac.kr)를 통해 받고 있다.

논문 정보

○ 논문명, 저자 정보

- 저널명 : Biomacromolecules (IF: 5.9, 2025년 기준)
- 논문명 : Reducing Insoluble Protein Aggregation with CLEAR: A Minimalist, Charge-Laden Peptide Bristle for scFv-Based Proteins
- 저자 정보 : 권나현(제1저자, GIST IGNITE@GIST InnoCORE), 김영채(공저자, GIST 신소재공학과), 김생명(공저자, GIST 신소재공학과), 장승민(공저자, GIST 신소재공학과), 김사랑(공저자, GIST 신소재공학과), 권인찬(교신저자, GIST 신소재공학과)