보도자료

서울대학교 SEOUL NATIONAL UNIVERSITY

보도일시	배포 즉시 보도 가능
	2025. 1. 3.(금)
문의	연구단/연구책임자 생명과학부 마틴 스타이네거(02-880-4438) 교신저자, 화학부 송윤주 교수(02-880-4374) 교신저자, 이명섭 교수(울산대) 교신저자
	연구단/연구진 엄현욱 박사(02-880-6636) / 제1저자

■ 제목/부제

제목	**AI를 활용한 면역항암 치료용 새로운 효소 발굴**
부제	**유망한 단백질을 발굴하는 SeekRank 알고리즘 개발**

■ 요약

연구 필요성	효소는 생체 촉매로 생명체 내의 화학 반응을 촉진하는 역할을 하며, 식품, 바이오 연료, 제약 등 다양한 바이오 산업의 핵심요소이다. 높은 촉매 효율과 열적 안정성을 가진 효소는 산업적으로 가치가 높지만, 효율과 안정성 모두를 갖춘 효소를 개발, 발굴하는 데에는 많은 시간과 비용이 소요된다. 이에 따라 **효소의 활성도를 효과적으로 예측하고 높은 반응성을 가진 효소를 발굴하는 새로운 방법**이 필요하다.
연구성과/ 기대효과	서울대학교 화학부(제1저자 엄현욱 박사 및 송윤주 교수 외), 서울대 생명과학부(마틴 스타이네거 교수 외), 서울대 제약학과(이주용 교수), 울산대학교 의과대학(이명섭 교수) 및 갤럭스 연구진들의 공동연구를 통해, AI를 활용한 면역항암 치료용 새로운 효소를 발굴할 수 있었다. 단백질 언어 모델(Protein Language Model)을 기반으로 단백질의 특성을 학습한 후 **대규모 단백질 데이터베이스에서 유망한 단백질을 발굴하는 ‘SeekRank’ 알고리즘을 개발**하였으며, 이를 기반으로 면역 항암 억제제로 알려진 L-키뉴레닌을 분해하여 항암 효과를 나타낼 수 있는 효소인 키뉴레니나아제(kynureninase)에 적용하였다. 새롭게 발굴된 이 효소는 기존의 치료용 효소보다 2배 높은 활성도를 보였으며, 높은 열적 안정성과 활성도를 기반으로, 동물 모델에서는 종양 무게를 3.4배 더 감소시킬 수 있었다. 또한, 효소의 활성 자리와 기질 간의 상호작용을 분자 동역학 시뮬레이션으로 분석함으로써, 효소 구조와 활성이 어떻게 최적화될 수 있는지 밝혀내었다. 이번 연구는 AI와 생명과학, 생화학 분야의 융합을 통한 혁신적인 치료제 개발의

	대표적 사례이다. 본 성과에서 제안된 유망 효소 발굴 방법은 암 치료 뿐만 아니라 다양한 질병 치료와 바이오산업에 활용될 것으로 기대된다. 연구팀은 SeekRank 알고리즘을 오픈소스로 공개하여 전 세계 연구자들의 효소 발굴 연구와 치료제 개발을 지원할 계획이다.
Abstract	Hyunuk Eom, Kye Soo Cho, Jihyeon Lee, Stephanie Kim, Sukhwan Park, Hyunbin Kim, Jinsol Yang, Young-Hyun Han, Juyong Lee, Chaok Seok, Myeong Sup Lee*, Woon Ju Song* Martin Steinegger* "Discovery of Highly Active Kynureninases for Cancer Immunotherapy through Protein Language Model" Nucleic Acids Res., **2024,** in press.
	Tailor-made enzymes empower a wide range of versatile applications, although searching for the desirable enzymes often requires high throughput screening and thus poses significant challenges. In this study, we employed homology searches and protein language models to discover and prioritize enzymes by their kinetic parameters. We aimed to discover kynureninases as a potentially versatile therapeutic enzyme, which hydrolyses *L*-kynurenine, a potent immunosuppressive metabolite, to overcome the immunosuppressive tumor microenvironment in anticancer therapy. Subsequently, we experimentally validated the efficacy of four top-ranked kynureninases under *in vitro* and *in vivo* conditions. Our findings revealed a catalytically most active one with a nearly twofold increase in turnover number over the prior best and a 3.4-fold reduction in tumor weight in mouse model comparisons. Consequently, our approach holds promise for the targeted quantitative enzyme discovery and selection suitable for specific applications with higher accuracy, significantly broadening the scope of enzyme utilization. A web-executable version of our workflow is available at seekrank.steineggerlab.com and our code is available as free open-source software at github.com/steineggerlab/SeekRank.

■ 본문

□ 문단 1

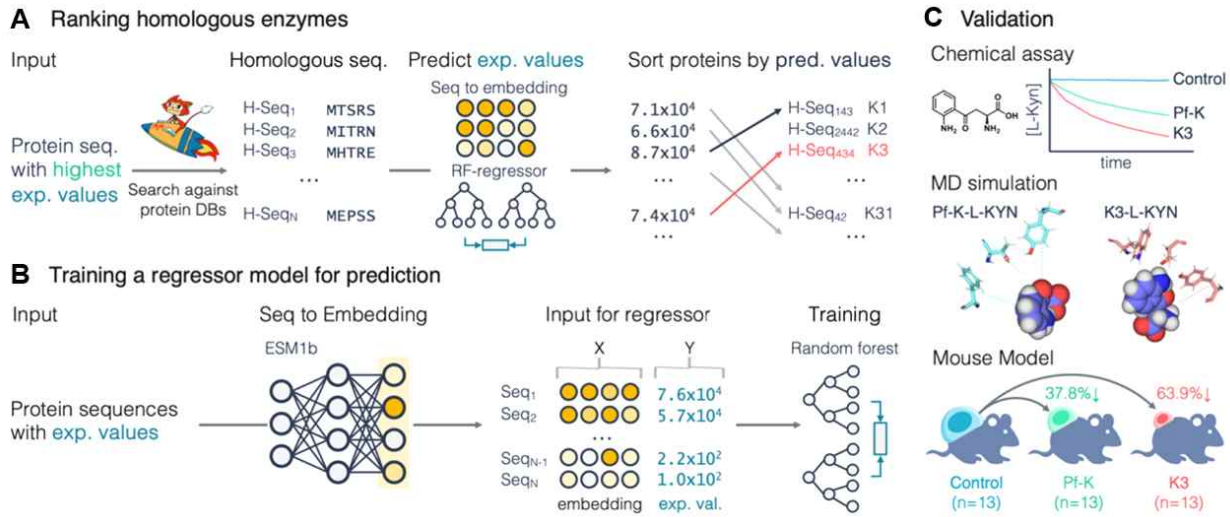
서울대 화학부 송윤주, 서울대 생명과학부 마틴 스타이네거, 울산대학교 의과대학 이명섭 교수 및 갤럭스 연구진 등, 단백질 특성 학습 후 유망한 단백질 발굴하는 'SeekRank' 알고리즘 개발하여 기존 대비 면역항암 효과 3배 이상 높은 효소 발굴

서울대학교 화학부(제1저자 엄현욱 박사, 송윤주 교수, 석차옥 교수 외), 서울대학교 생명과학부(마틴 스타이네거 교수 외), 서울대학교 제약학과(이주용 교수), 울산대학교 의과대학(이명섭 교수) 및 갤럭스 연구진들은 AI를 활용한 면역항암 치료용 새로운 효소를 발굴했다.

효소는 생체 촉매로 생명체 내의 화학 반응을 촉진하는 역할을 하며, 식품, 바이오 연료, 제약 등 다양한 바이오 산업의 핵심요소이다. 높은 촉매 효율과 열적 안정성을 가진 효소는 산업적으로 가치가 높지만, 효율과 안정성 모두를 갖춘 효소를 개발, 발굴하는 데에는 많은 시간과 비용이 소요된다. 이에 따라 효소의 활성도를 효과적으로 예측하고 높은 반응성을 가진 효소를 발굴하는 새로운 방법이 필요하다.

공동 연구팀은 단백질 언어 모델(Protein Language Model)을 기반으로 단백질의 특성을 학습한 후 대규모 단백질 데이터베이스에서 유망한 단백질을 발굴하는 SeekRank 알고리즘을 개발하였으며, 이를 기반으로 면역 항암 억제제로 알려진 L-키뉴레닌을 분해하여 항암 효과를 나타낼 수 있

는 효소인 키뉴레니나아제(kynureninase)에 적용하였다.
새롭게 발굴된 이 효소는 기존의 치료용 효소보다 2배 높은 활성도를 보였으며, 높은 열적 안정성과 활성도를 기반으로, 동물 모델에서는 종양 무게를 3.4배 더 감소시킬 수 있었다. 또한, 효소의 활성 자리와 기질 간의 상호작용을 분자 동역학 시뮬레이션으로 분석함으로써, 효소 구조와 활성이 어떻게 최적화될 수 있는지 밝혀내었다. 이번 연구는 AI와 생명과학, 생화학 분야의 융합을 통한 혁신적인 치료제 개발의 대표적 사례이다. 본 성과에서 제안된 유망 효소 발굴 방법은 암 치료 뿐만 아니라 다양한 질병 치료와 바이오 산업에 활용될 것으로 기대된다. 연구팀은 SeekRank 알고리즘을 오픈소스로 공개하여 전 세계 연구자들의 효소 발굴 연구와 치료제 개발을 지속적으로 지원할 계획이다.



본 연구는 한국연구재단의 지원을 받아 진행되었으며, “Discovery of Highly Active Kynureninases for Cancer Immunotherapy through Protein Language Model”라는 제목으로 Nucleic Acids Research 저널에 게재되었다.

□ **연구자**

○ 성 명 : 엄현욱
○ 소 속 : 서울대학교 화학부 박사
○ 연락처 : 02-880-6636, hueom@snu.ac.kr

□ **연구자**

○ 성 명 : 이명섭 교수
○ 소 속 : 울산대학교 의과대학 및 갤럭스
○ 연락처 : myeongsup.lee@gmail.com

□ **연구자**

○ 성 명 : 송윤주

○ 소 속 : 서울대학교 화학부 교수

○ 연락처 : 02-880-4374, woonjusong@snu.ac.kr

□ **연구자**

○ 성 명 : 마틴 스타이네거

○ 소 속 : 서울대학교 생명과학부 교수

○ 연락처 : 02-880-4438, martin.steinegger@snu.ac.kr