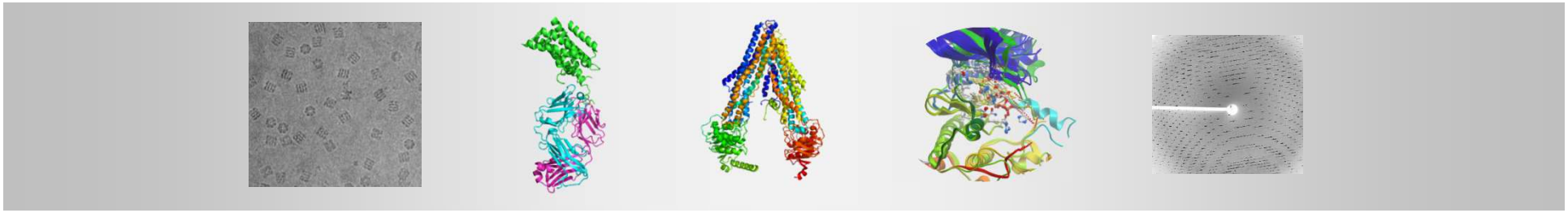
세포막단백질연구소
Institute of Membrane Proteins

구조-AI 기반신약개발 (Structure-AI Based Drug Discovery)
방사광가속기, 극저온전자현미경 활용

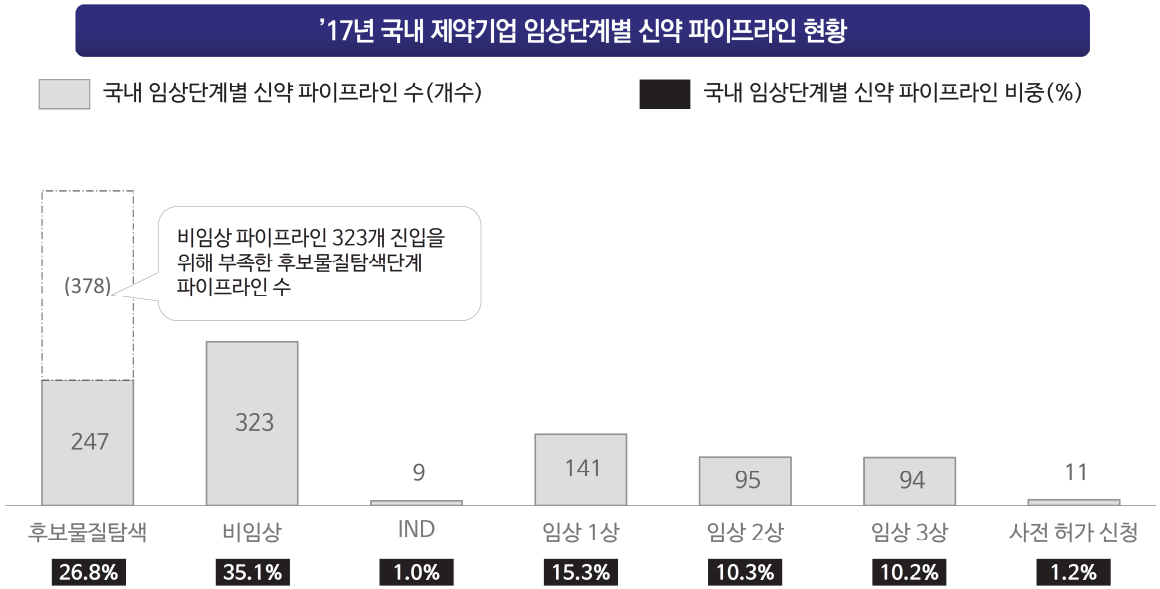


이지오

포스텍 생명과학과 교수
한국구조생물학회 회장
Cryo-EM 이용자협회 회장
세포막단백질연구소 소장
키우리 사업단 단장

2020. 6. 21.

국가전략적 필요성 (신약 파이프라인 확충)



<자료: 국가신약개발사업 기획 공청회>

국가 연구장비 구축 로드맵과의 연계성

- **『바이오헬스 산업 혁신전략』:** ① 기술개발 단계 (**바이오헬스 기술혁신 생태계 조성**)
- **『제4차 과학기술기본계획('18~'22)』: 신약**, 바이오 융복합, 뇌과학, 임상·보건 등 중점과학기술 선정 및 추진
- **『2019년도 정부연구개발 투자방향 및 기준안』: 신약 개발을 위한 초기단계 투자와 유망 신기술 개발 등**
- **『보건산업 종합발전전략』: 신약개발과 세계시장 개척을 통한 제약산업 선진화와 글로벌 선도 제품 확대**
- **『제3차 생명공학육성기본계획(바이오경제 혁신전략 2025)』: 혁신형 글로벌 신약 후보물질 100개 발굴 등**

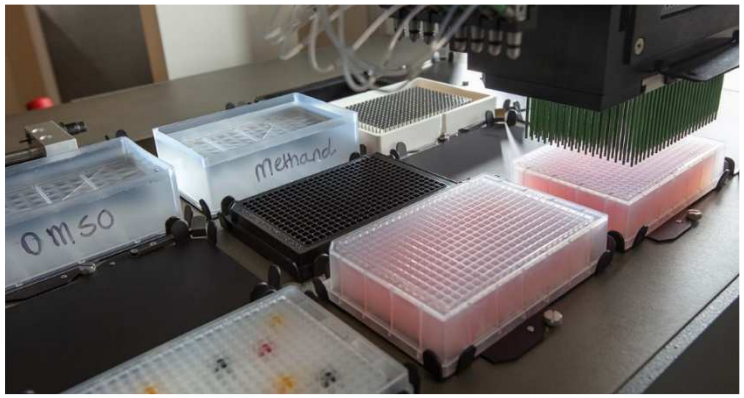
고속스크리닝 (HTS, high throughput screening)

HTS 의 문제점

매우 비쌈, 대형 제약회사만 가능

False-positive가 너무 많음

실험 에러가 많음



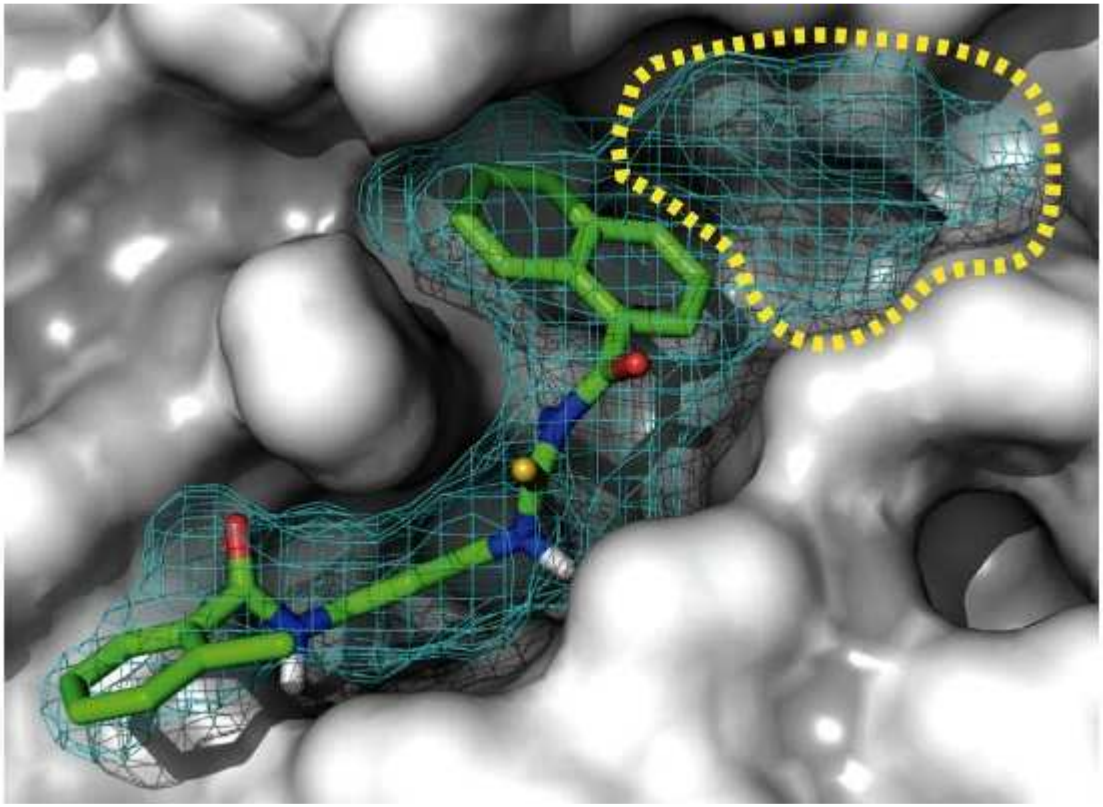
화합물 라이브러리, > 10^6



자동 스크리닝 시스템

구조기반 신약개발: structure based optimization

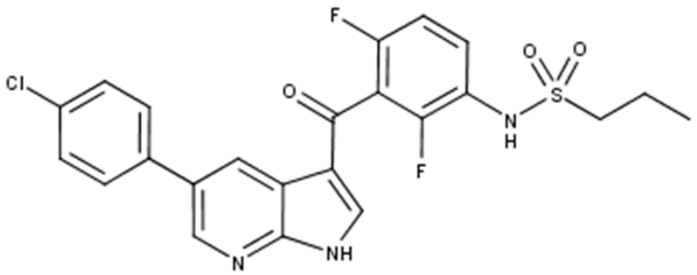
from Hit to Lead
from micromole to sub-nanomole binder



(1) 결합 강도
(2) 결합 특이성 (부작용)
(3) Pharmacokinetics

자료: Drug Discovery Institute, Mount Sinai

Examples: Vemurafenib



Vemurafenib

Late stage melanoma
표적단백질: B-Raf-V600E, Ser-Thr kinase
50% melanoma mutation in B-Raf

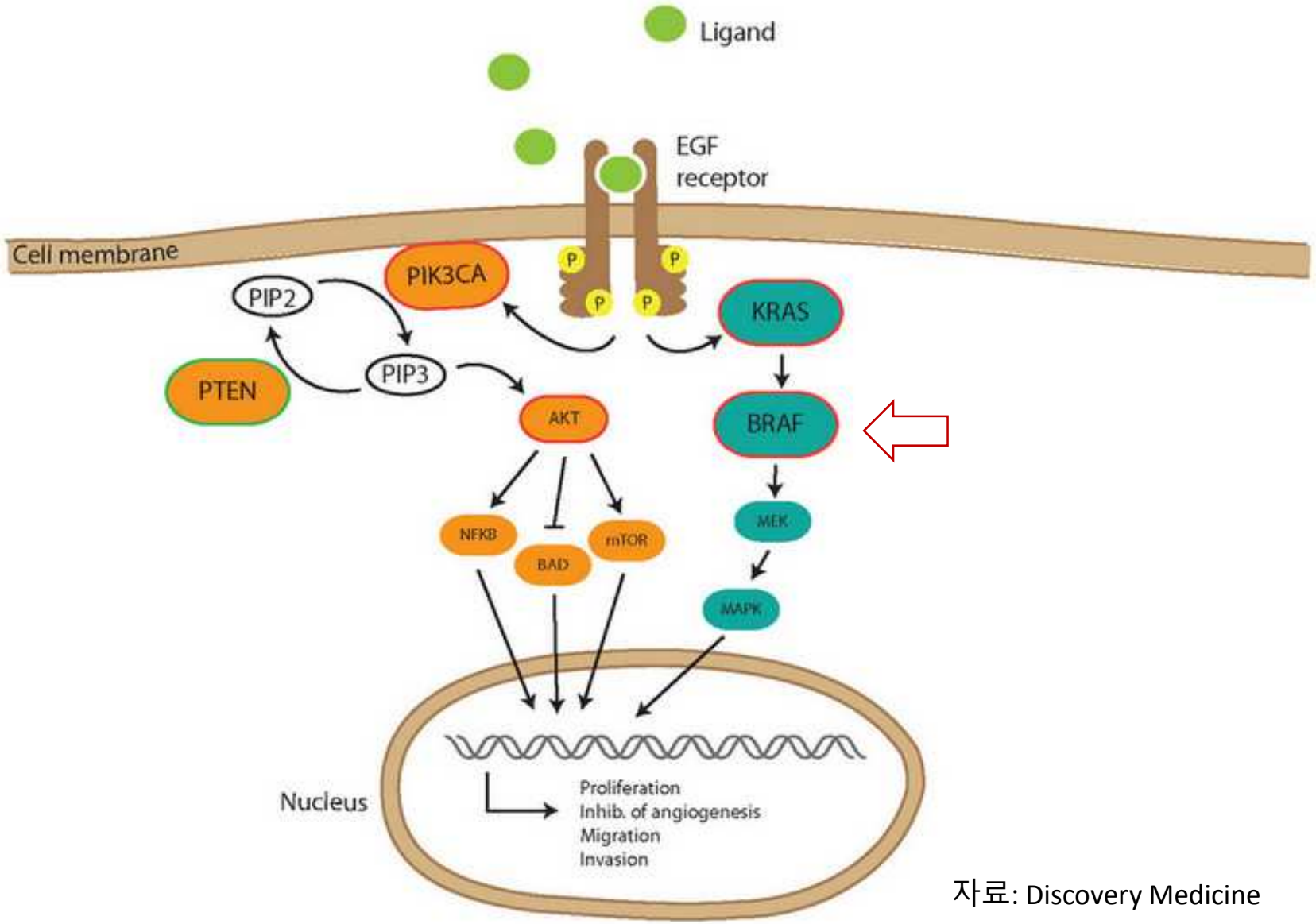
Increase survival by 5 months

0.22 B$ sales in 2019

Originated by Plexxikon in partner with Roche
Plexxikon acquired by Daiichi Sankyo

Launched 2011
Fast approval, 6 years from fragment to approval

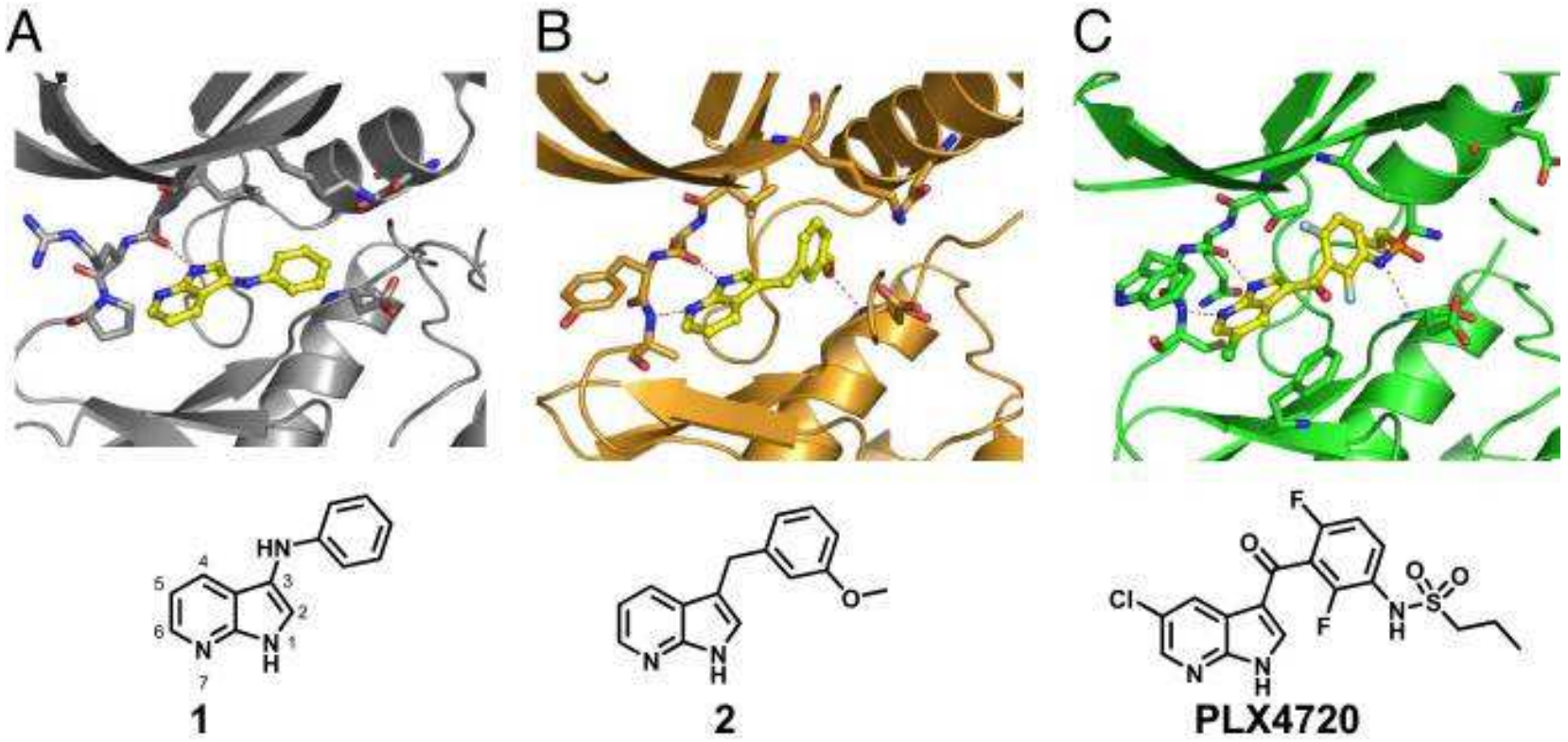
RAS-RAF 신호전달 경로



자료: Discovery Medicine

Examples: Vemurafenib

Initial screen, 20,000 focused library
238 화합물 발견, against Pim-1, p38, CSK kinases
>100 x-ray 구조 규명
13 nM against B-Raf V600E

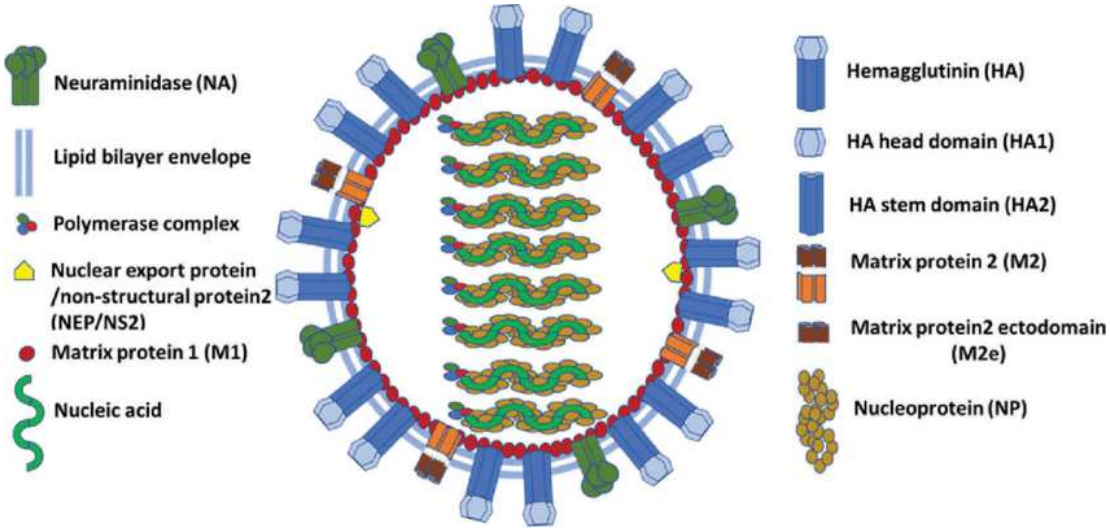


Tsai *et al* (2008) PNAS 105(8) 3041-3046

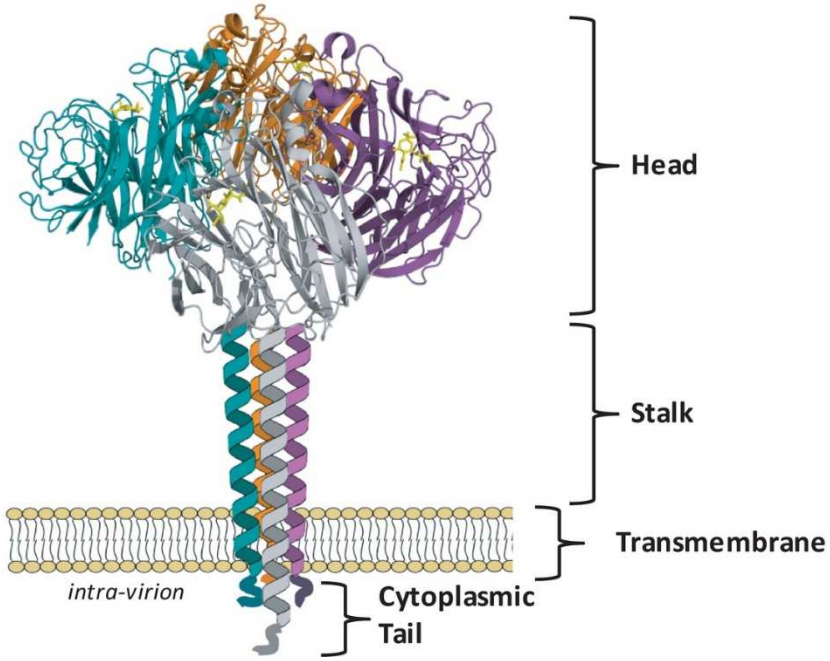
Examples: 타미플루

1918 Influenza Epidemic





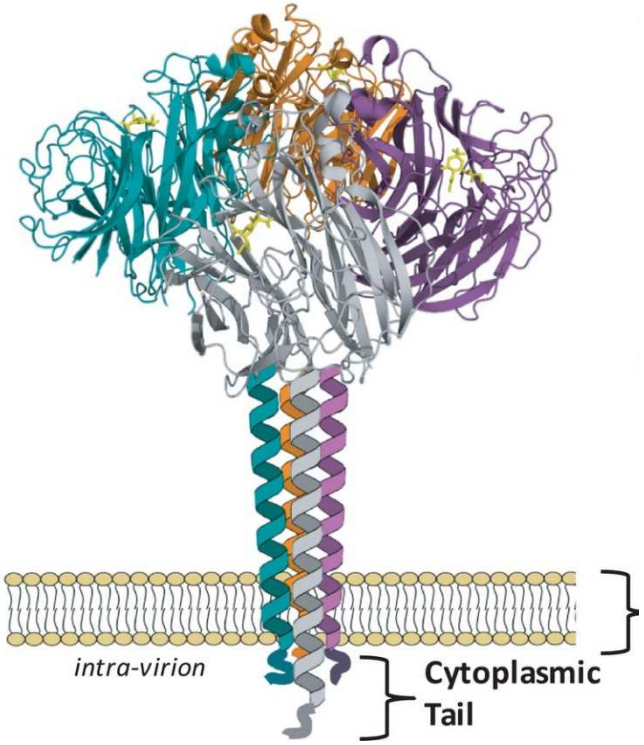
자료: Sai et al, Exp. Rev. Vac. 2017

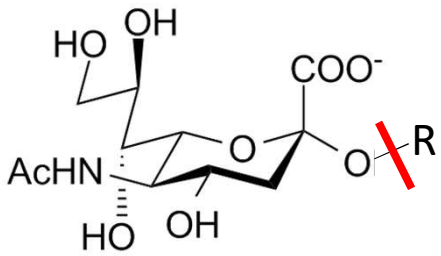


Neuraminidase 구조

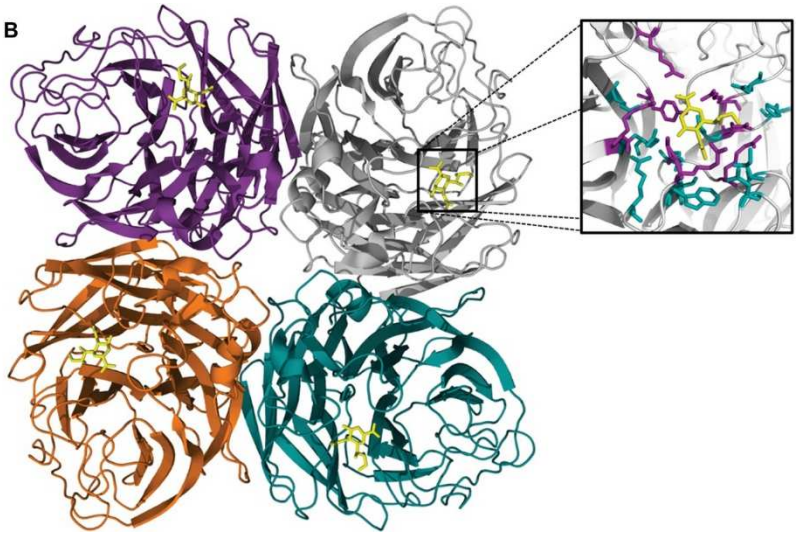
자료: McAuley et al, Front. Microbiol. 2019

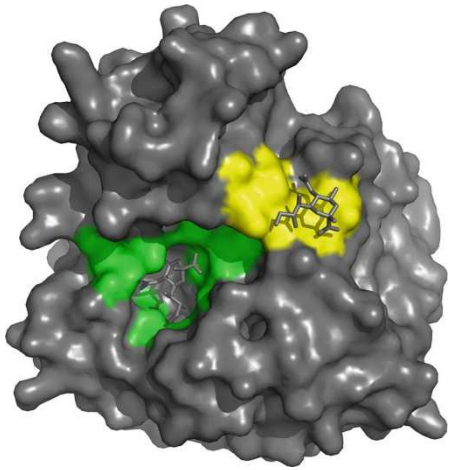
Examples: 타미플루





Sialic acid



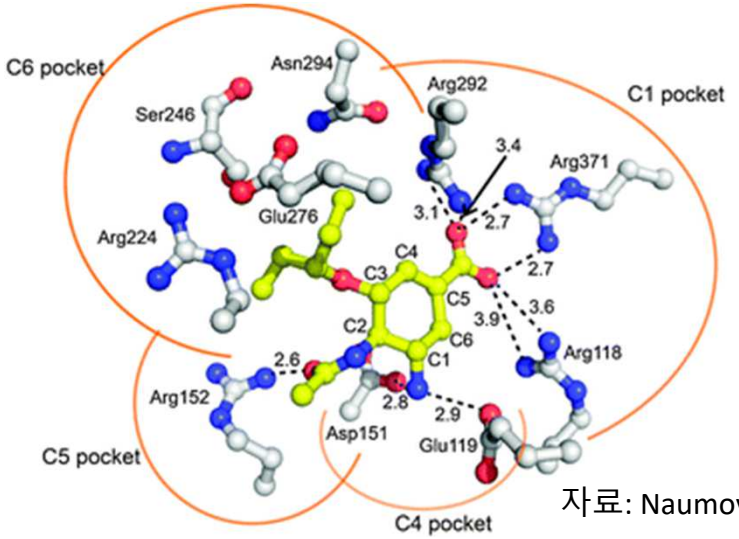


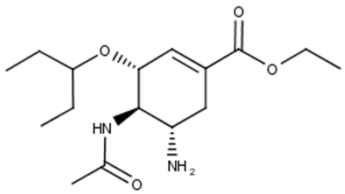
활성부위 구조

자료: McAuley et al, Front. Microbiol. 2019

Examples: 타미플루

Tamiflu

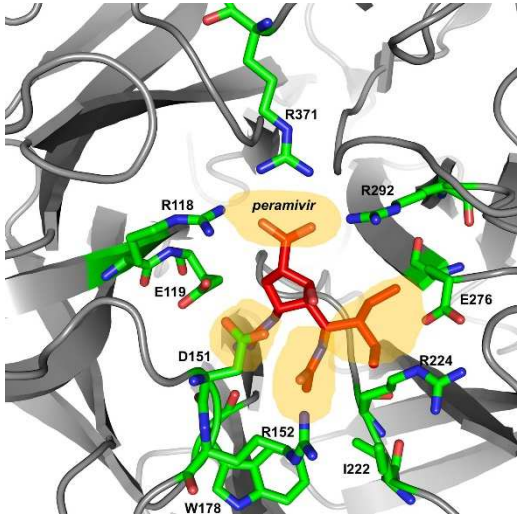


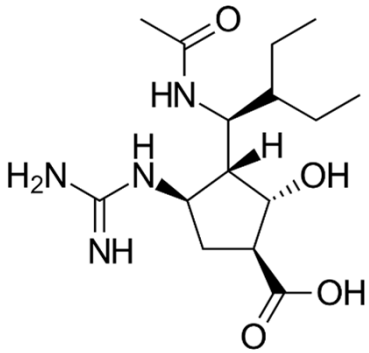


Approved 1999
Roche
(org. Gilead)
2009년 3.0 B$
2019년 0.38 B$

자료: Naumov *et al*, Chem. Comm. 2013

Peramivir





Emergency use in 2009
Approved in 2014

자료: Alame *et al*, Front. Microbiol. 2016

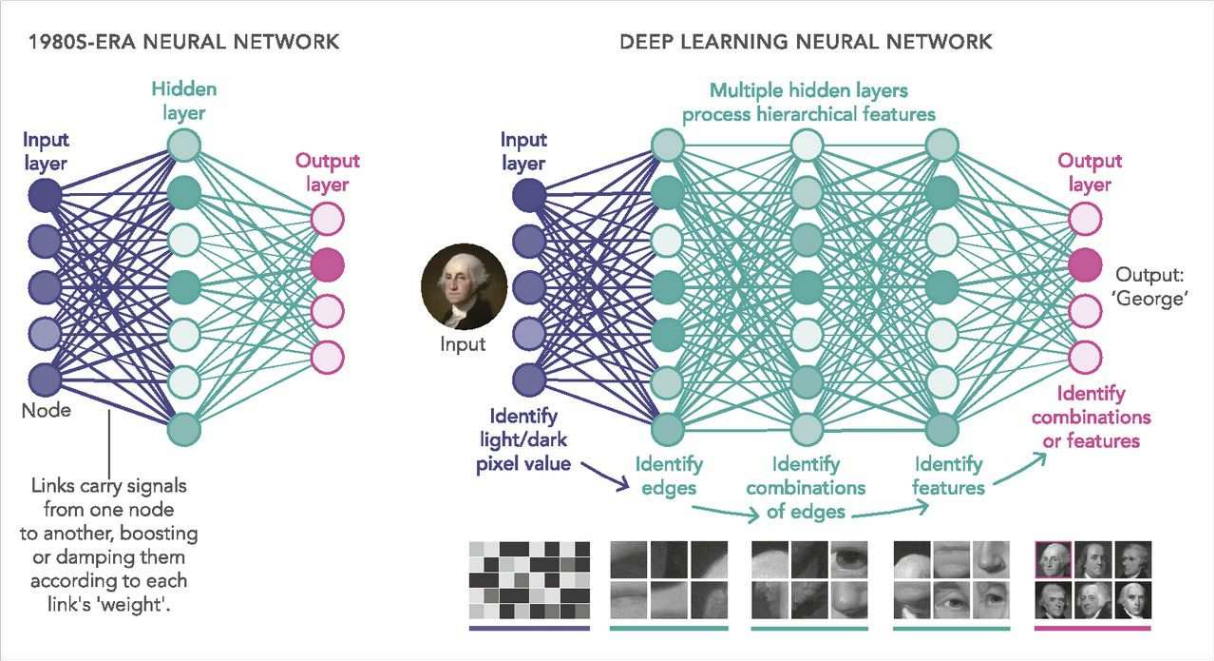
신약개발의 새로운 시대

가속기 기술의 발전

전자현미경 기술의 발전

AI 와 분자모델링의 발전

구조기반 딥러닝



Where is the “big data” for the structure-activity prediction of drug candidates?

방사광가속기 (Synchrotron)

전국 전국일반

다목적 방사광 가속기 충북 청주에…2028년 운영 시작

등록 :2020-05-08 14:30 수정 :2020-05-09 02:02

과기정통부 "지리적 여건, 발전 가능성에서 높은 평가"

최종 경합지 전남 나주는 87.33점…90.54점 청주에 밀려

접근성, 오송·오창·대덕 등 산업·연구단지 연계 가능성 커

5월 안 예타 신청, 2022년 사업 착수, 2028년 운영 계획



전국 많이 보는 기사

1. 40년 만에 밝혀진 5·18 시민군 손인국씨
2. 광주에서 20일 코로나19 33번째 확진자 발생
3. 제주 여행한 관광객 2명 코로나 19 확진에 제주도 비상
4. 코인노래방 "룸살롱도 영업하는데 왜 우리는"…난감한 서울시
5. 목포의 추억 되살리는 유달산 자락 골목축제 열린다

Adobe
무한한
창의력을 발휘하세요.
Creative Cloud 60% 학생 할인!

고용 13만 7천 명, 생산 6조 7천억 원, 부가가치 2조4천억 원

전국의 가속기





방사광가속기: 포항, 분자구조 연구, 신약개발, 나노과학, 소재 부품 등,
2.5 GeV, ~4천억

XFEL 가속기: 포항, 분자구조연구, 실시간 구조변화, ~5천억

양성자가속기: 경주, 다양한 연구

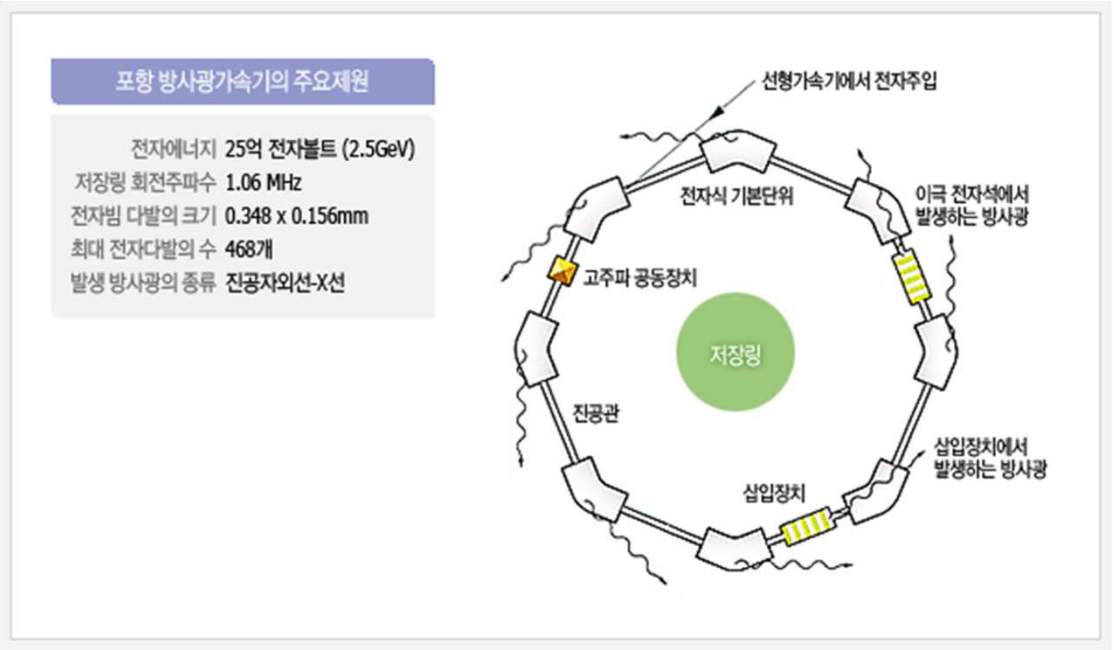
중이온가속기: 대전, 새로운 핵종 발견

중입자가속기: 기장, 연세대, 암치료

다목적가속기: 오창, 2028년 가동, 방사광가속기, 4 GeV, 총예산 1조

포항 방사광가속기 연구소

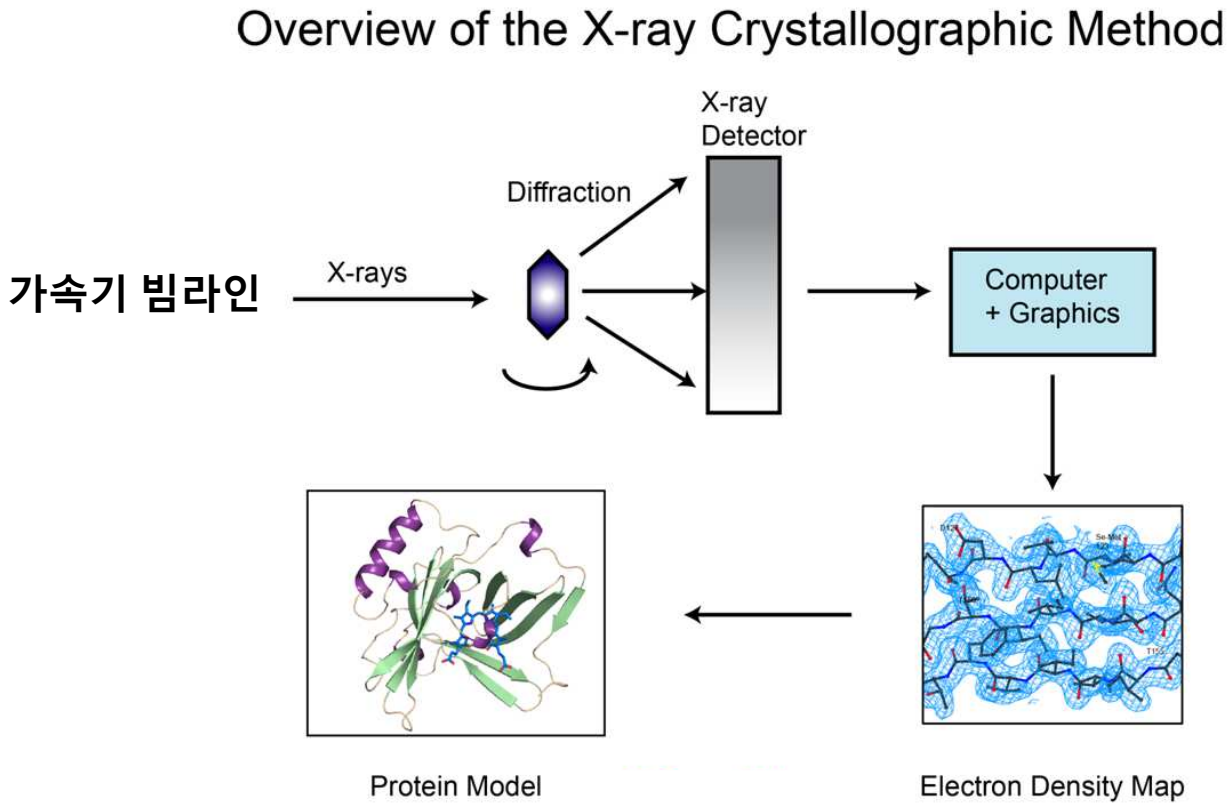




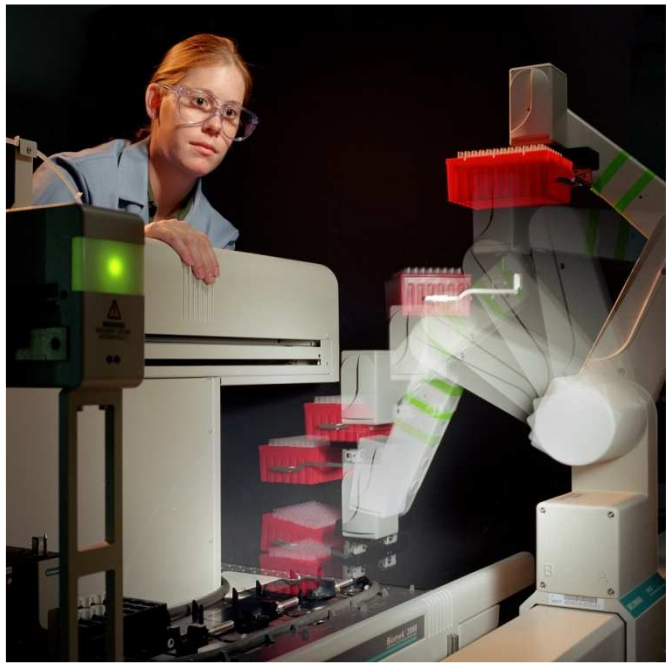
자료: PAL Synchrotron

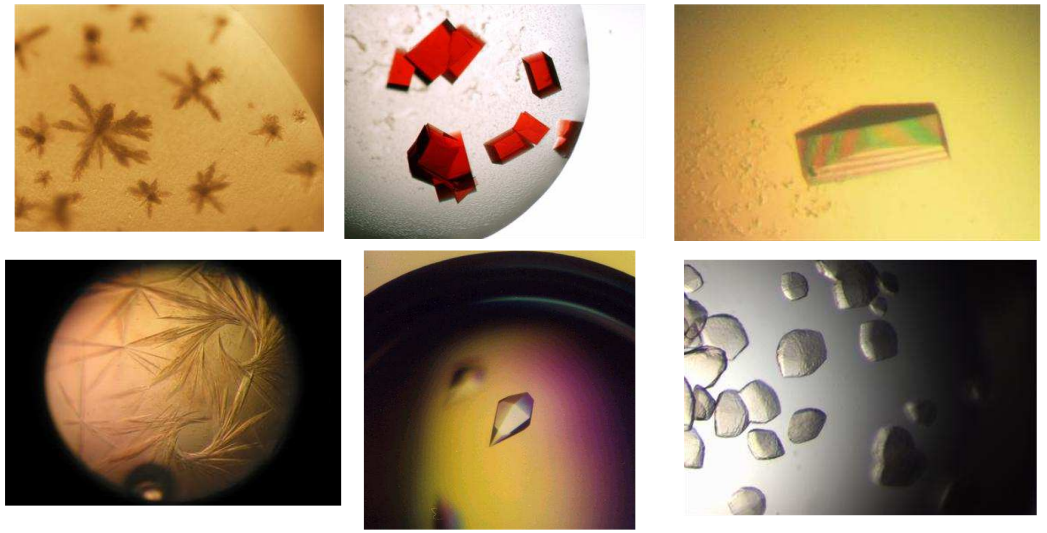
가속기를 이용한 단백질 구조규명 방법

- 크리스탈 상태의 단백질 샘플이 필요함
- 시간과 노력이 필요하고, 많은 경우 불가능함
- 단백질 구조 연구의 bottleneck: 세포막단백질의 경우에는 결정화 조건 발견이 더욱 어려움



X선 회절을 이용한 분자구조 분석





결정화 조건 및 소요시간 예측 불가능
신약개발에 적극적 활용 한계

X선 회절을 이용한 분자구조 분석

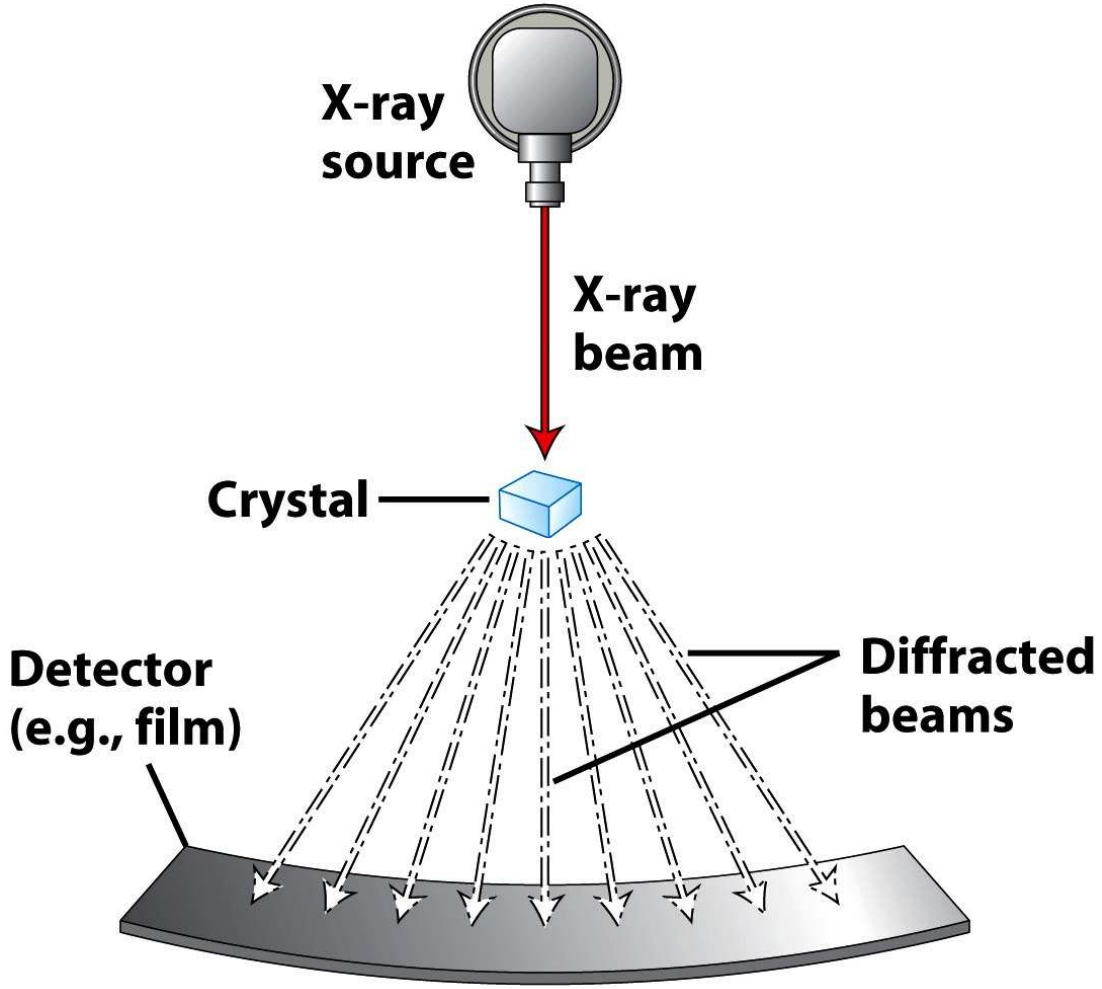
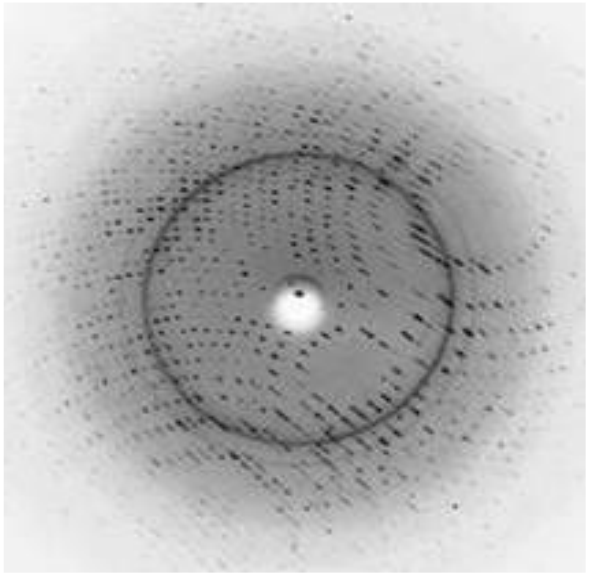
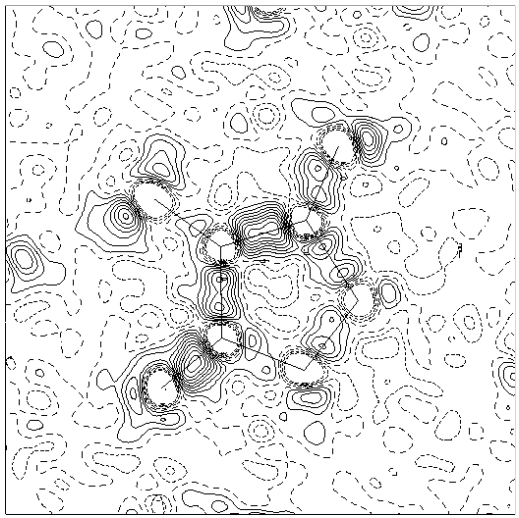


Figure 3-42a
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

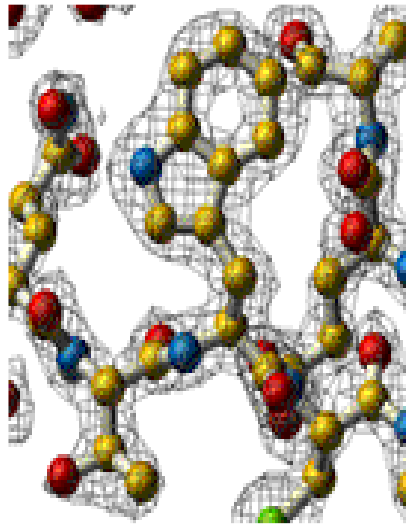
회절패턴으로부터 전자밀도 계산



회절패턴



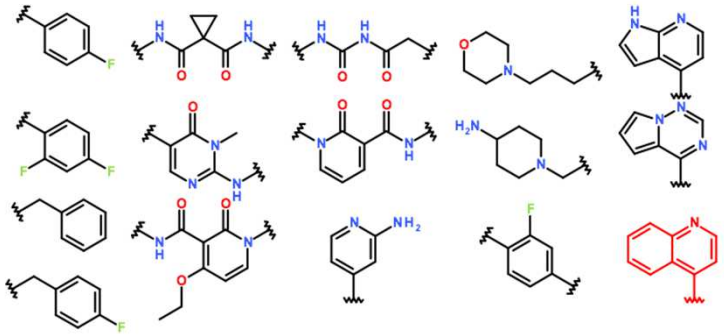
전자밀도 지도



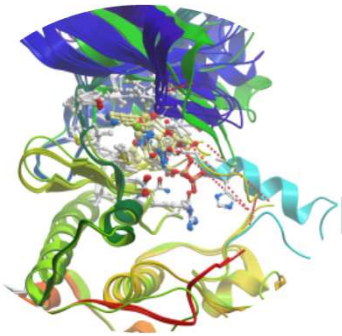
분자 구조

고속단백질 구조규명 (High throughput structure)

FBDD 개념

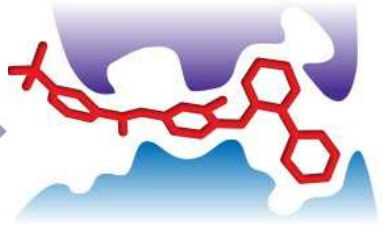


~1000 Fragment Library



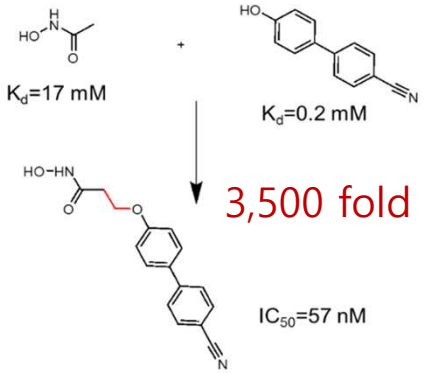
가속기 빔라인
고속 구조규명

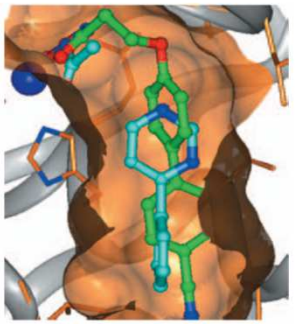
Fragment 연결
분자 조립



~1,000배 이상 친화도 향상

사례: matrix metalloprotease inhibitor개발





Haiduk, P.J. et al. *JACS.* **1997**,119, *5818-5827*
Puerta, D.T, Lewis J.A. *JACS.* **2004**, 126, 8389

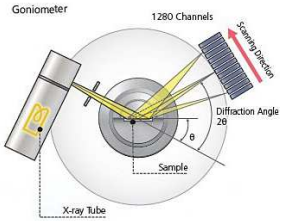
FBDD 전용 빔라인 운영 (PAL 5C, 2021년)



Automated crystallization robot



Automated crystal transport, orientation and retrieval robot



High-speed detector

➔ ~500 crystal structure analysis/day

cryo-EM과 가속기의 상호보완

"전자현미경은 결정화 과정이 없어 세포막단백질 연구에 매우 적합하지만,"
구조규명 속도, 단백질 크기 제한과 해상도의 한계로
가속기와 상호보완적인 역할이 필요함



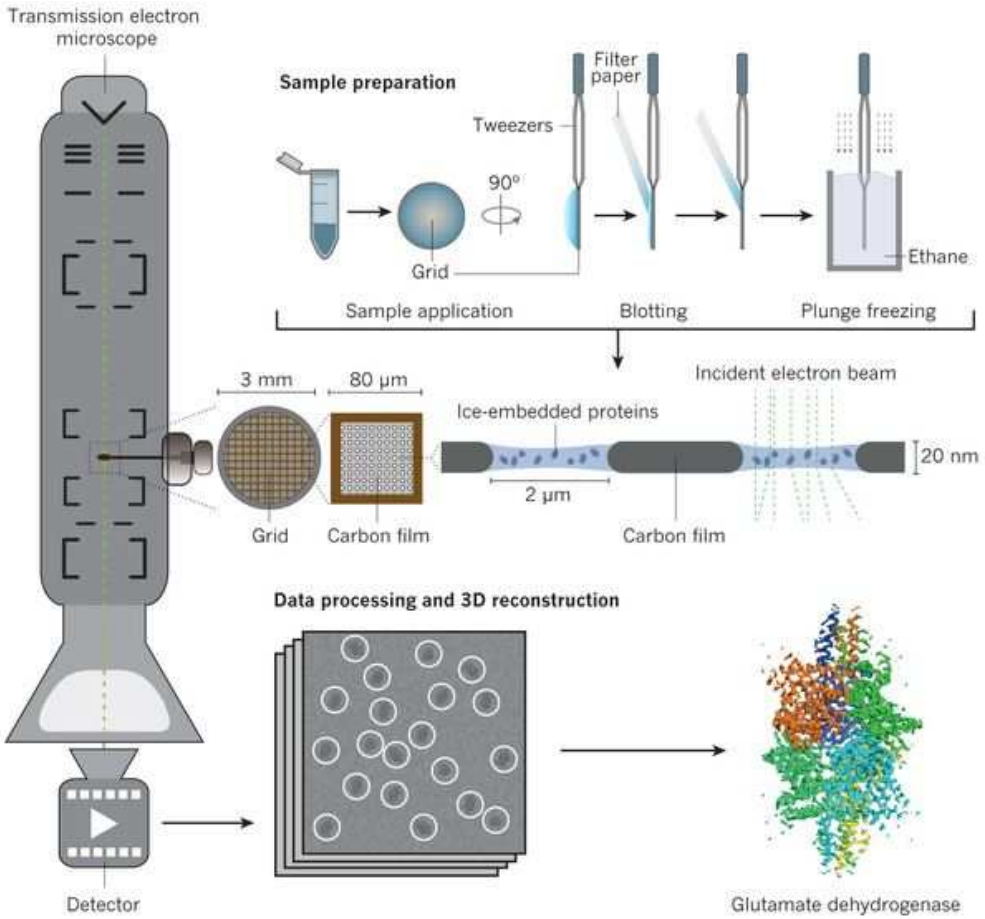
X-ray crystallography		cryo-EM
• 크리스탈 (~10mm) 필요 • 대량의 단백질	시료	• 용액 (~10ml) 필요 • 소량의 단백질
• 작을수록 분석에 용이 • 50 kDa 이하	사이즈	• 클수록 분석 용이 • 100 kDa 이상
• 대체로 2~3 Å	해상도	• 대체로 3~5 Å
• 1-10분	속도	• 0.5-1 일

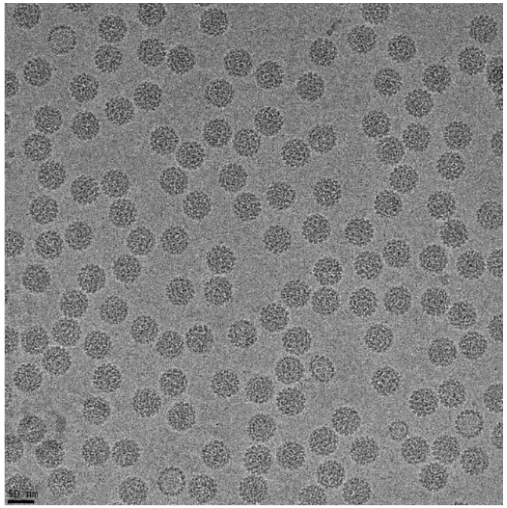


세포막단백질 연구소
(Institute of Membrane Proteins)

cryo-EM
(cryo-electron microscopy, 극저온전자현미경)

극저온 전자현미경을 이용한 단백질 구조규명 방법

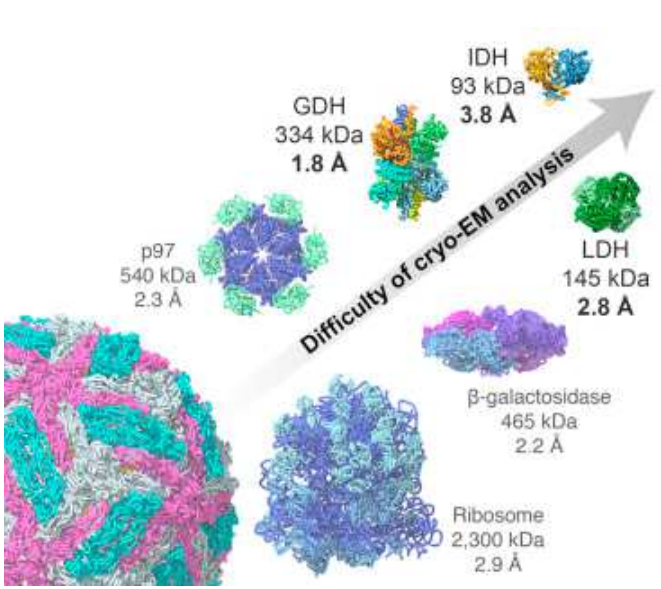


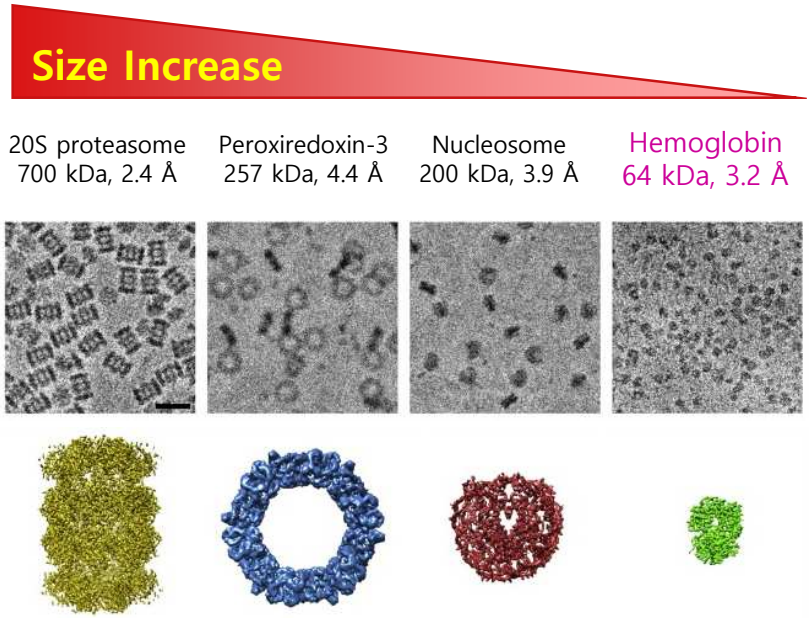


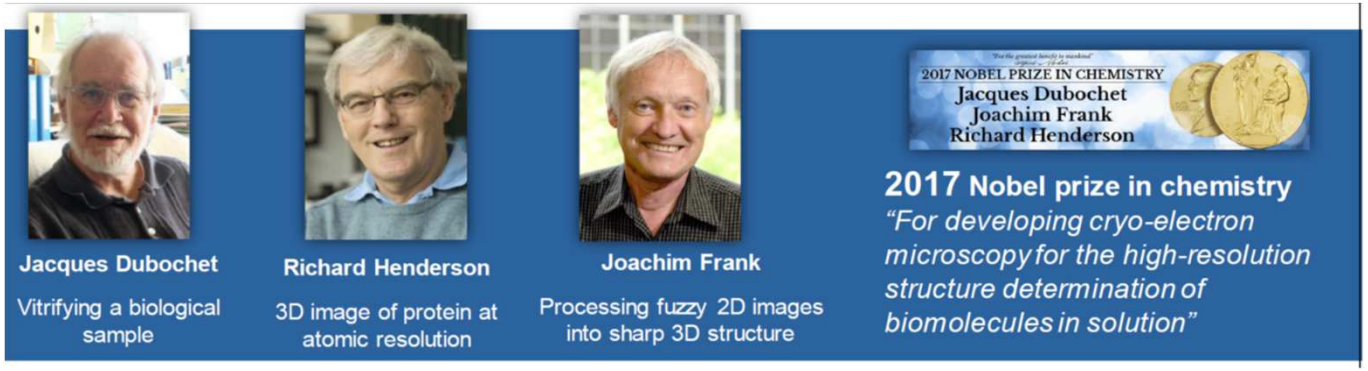
- 결정화된 샘플 필요 없음
- 미량 샘플로 구조 규명 가능
- 세포막단백질 구조 연구에 특히 유용함

자료: Chung, J-H, Kim H, 2017, Applied Microscopy

Cryo-EM 구조연구


IDH
93 kDa
3.8 Å
GDH
334 kDa
1.8 Å
p97
540 kDa
2.3 Å
LDH
145 kDa
2.8 Å
Difficulty of cryo-EM analysis
β-galactosidase
465 kDa
2.2 Å
Ribosome
2,300 kDa
2.9 Å


Size Increase
20S proteasome
700 kDa, 2.4 Å
Peroxiredoxin-3
257 kDa, 4.4 Å
Nucleosome
200 kDa, 3.9 Å
Hemoglobin
64 kDa, 3.2 Å

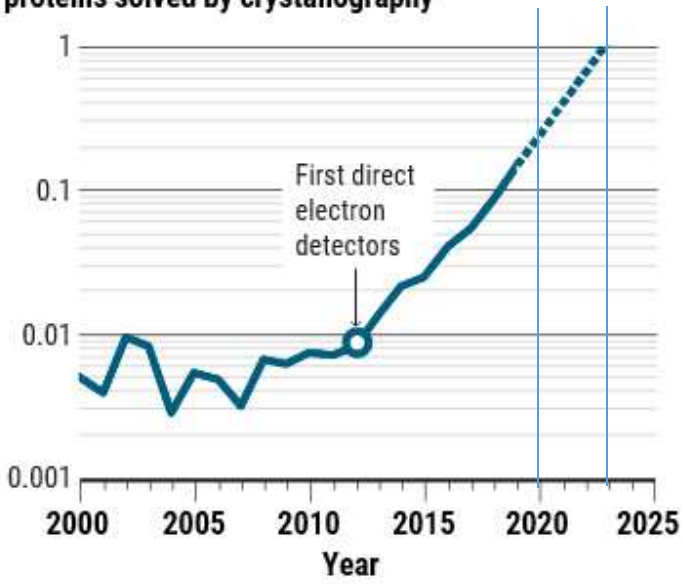

Jacques Dubochet
Vitrifying a biological sample
Richard Henderson
3D image of protein at atomic resolution
Joachim Frank
Processing fuzzy 2D images into sharp 3D structure
2017 NOBEL PRIZE IN CHEMISTRY
Jacques Dubochet
Joachim Frank
Richard Henderson
2017 Nobel prize in chemistry
"For developing cryo-electron microscopy for the high-resolution structure determination of biomolecules in solution"

Cryo-EM 필요성: 패러다임 전환

Icy tool gets hot

X-ray crystallography still leads cryo–electron microscopy in solving protein structures. But a turning point came in 2012, when the first high-resolution cryo-EM cameras appeared. Cryo-EM could surpass crystallography in several years.

Ratio of proteins solved by cryo-EM to proteins solved by crystallography



(GRAPHIC) V. ALTOUNIAN/*SCIENCE*; (DATA) THE PROTEIN DATA BANK

Henderson already knows where he will put 100-keV machines. At LMB, he has been given space in a room formerly devoted to x-ray crystallography—a metaphor not lost on him. The small cryo-EM machines will fit easily in the room, with no need for renovations. One of the in-house x-ray sources has already been cleared away. A few technicians work on a declining library of crystals while Henderson squints to visualize the tools he's trying to muscle into existence. "X-rays are on their way out, really," he says. Cryo-EM—cheap cryo-EM—is on its way in.

Richard Henderson, Nobel Chemistry, 2017

자료: Science, Jan. 23, 2020

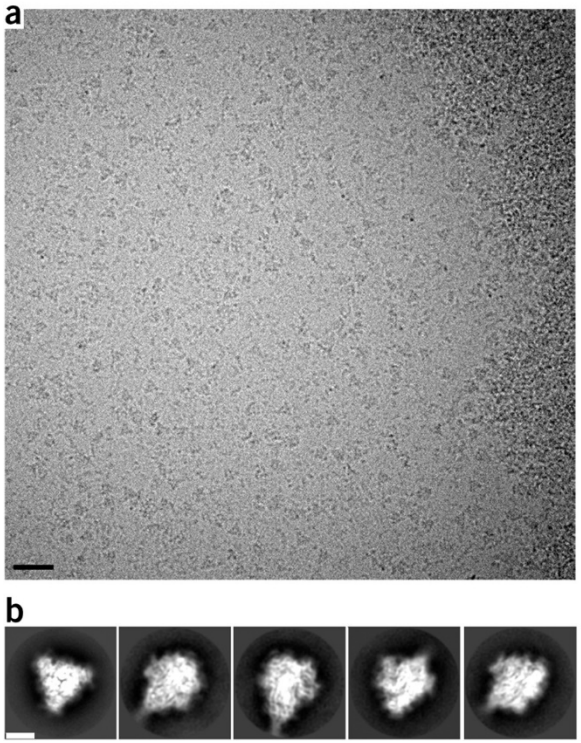
신약개발과 cryo-EM

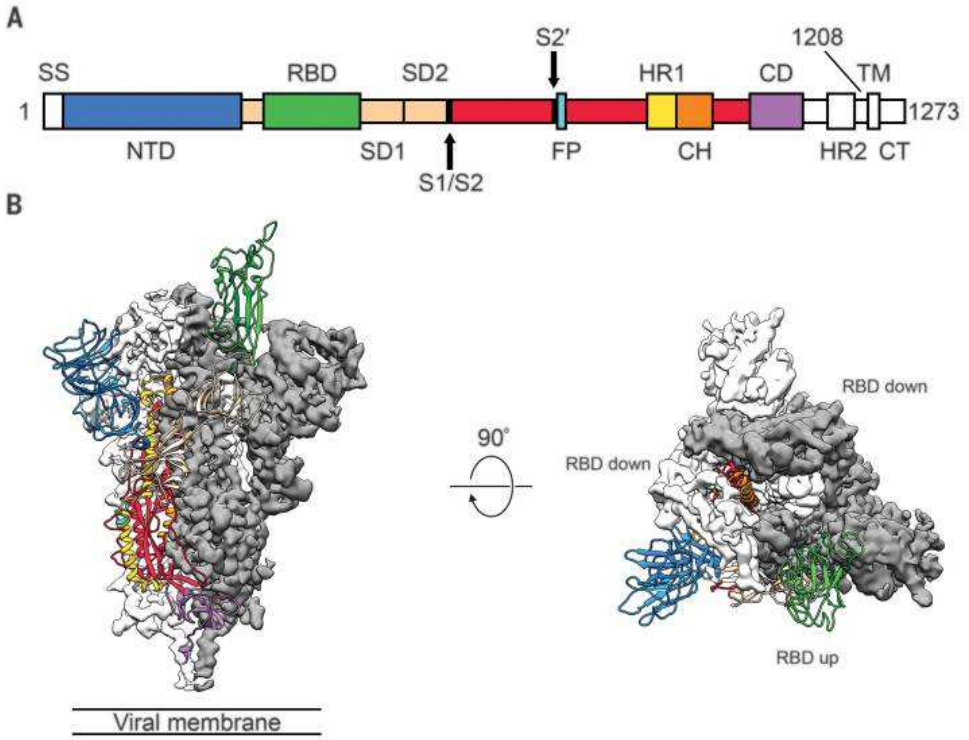




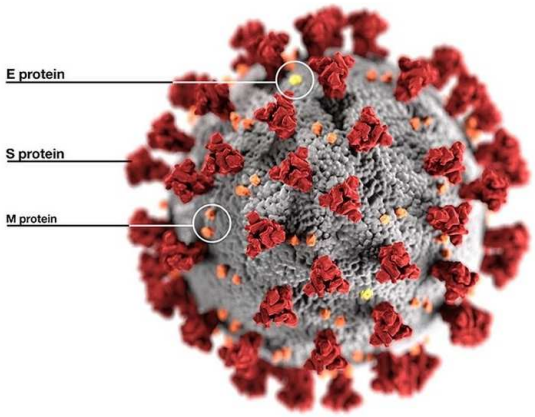
- cryo-EM을 활용한 신약개발 플랫폼들이 대형 제약 회사를 중심으로 구축되고 있음
- 제약회사와 공공기관 Consortium이 형성 되고 있음
- 표적단백질 구조 분석 CRO

Covid-19 spike protein





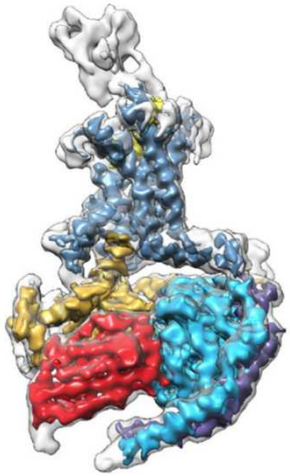
자료: Science, 2020 Mar



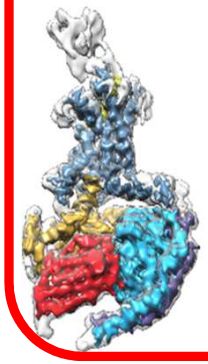
구조생물학 분야에서의 필요성

"Cryo-EM is transforming structural biology allowing us to study many target proteins for the first time and gain new mechanistic insights to help guide future drug design."

Dr. Chris Phillips, Associate Director of Structural Biology, IMED Biotech Unit, AstraZeneca*

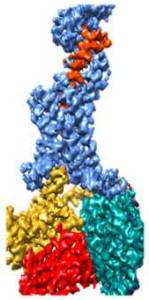


4.1 Å (2780 movies)



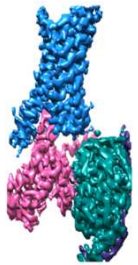
sCT/CTR/Gs; Nature 2017.

3.3 Å (2793 movies)



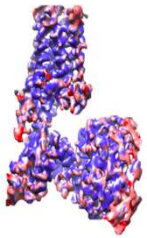
ExP5/GLP-1R/Gs; Nature 2018.

3.6 Å (3220 movies)



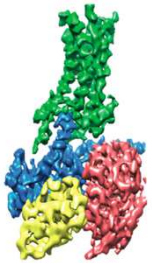
ADO/A1-AR/Gi2; Nature 2018.

3.8 Å (5737 movies)



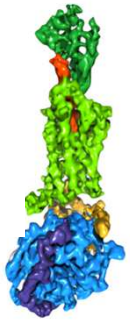
Donitriptan/5-HT1BR/Go; Nature 2018.

4.1 Å (827 movies)



NECA/A2A-AR//Gs; eLife 2018.

4.1 Å (17332 movies)



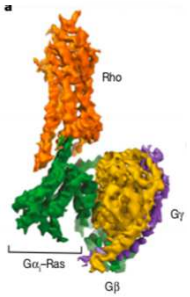
Glucagon/GLP-1R/Gs; Nature 2017.

3.5 Å (2642 movies)



DAMGO/μOR/Gi; Nature 2018.

4.5 Å (19368 movies)



Rhodopsin/Gi; Nature 2018.

H1N1 Universal Vaccine

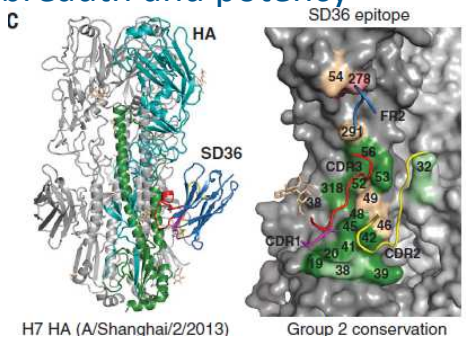
Universal protection against influenza infection by a multidoma antibody to influenza hemagglutinin

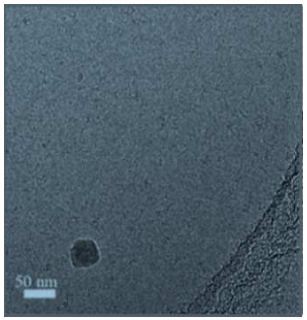


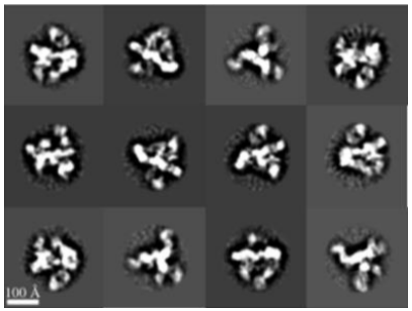
Nick S. Laursen, Robert H. E. Friesen, Xueyong Zhu, Mandy Jongeneelen, Sven Blokland, Jan Vermond, Alida van Eijgen, Chan Tang, Harry van Diepen, Galina Obmolova, Marijn van der Neut Kolfschoten, David Zuijdgeest,Roel Straetemans, Ryan M. B. Hoffman, Travis Nieusma, Jesper Pallesen, Hannah L. Turner, Steffen M. Bernard, Andrew B. Ward, Jinquan Luo,Leo L. M. Poon, Anna P. Tretiakova, James M. Wilson, Maria P. Limberis, Ronald Vogels, Boerries Brandenburg, Joost A. Kolkman, Ian A. Wilson,

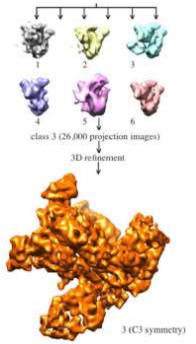
Science – November 2018

Broadly neutralizing antibodies against highly variable pathogens have stimulated the design of vaccines and therapeutics. We report the use of diverse camelid single-domain antibodies to influenza virus hemagglutinin to generate multidomain antibodies with impressive breadth and potency







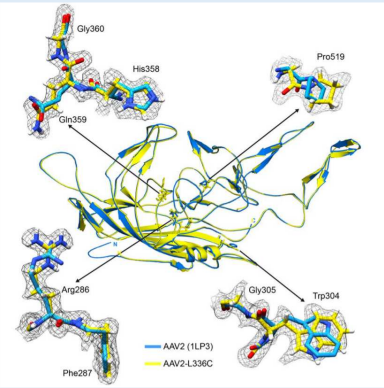


Crystal and single-particle electron microscopy structures of these antibodies with hemagglutinins from influenza A and B viruses reveal binding to highly conserved epitopes…targeting multiple epitopes… in combination with adeno-associated virus–mediated gene delivery…may provide an effective strategy to prevent infection with influenza virus and other highlyvariable pathogens.

Drug Delivery – Adeno Associated Virus

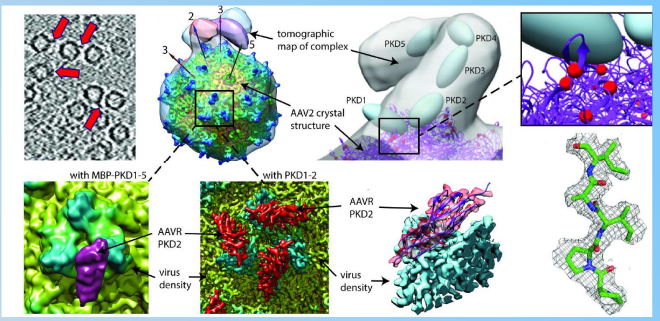
Sub-2 Å Ewald Curvature Corrected Single-Particle Cryo-EM

Tan, Lyumkis, et al
bioRxiv 2019



- water networks required to stabilize structure assembly
- the protonation states of acidic and histidine residues in the endo/lysosomal pathway;
- capsid interactions with the transcription machinery and during capsid assembly
- precise receptor and antibody interactions.

Structure of the Gene Therapy Vector, Adeno-Associated Virus with its Cell Receptor, AAVR



"EM has also been needed to visualize complexes of AAV with the extracellular glycans and proteins used to characterize the surface regions recognized by neutralizing antibodies"

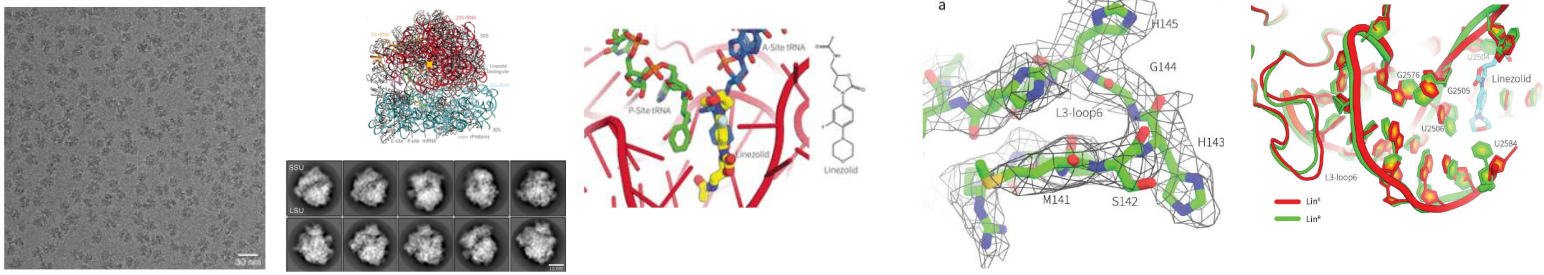
Infectious Disease - Superbugs: CryoEM for Staph

Structural Basis for Linezolid Binding Site Rearrangement in the Staphylococcus aureus Ribosome

mBIO – May 2017

Matthew J. Belousoff, Zohar Eyal, Mazdak Radjainia, Tofayel Ahmed, Rebecca S. Bamert, Donna Matzov,Anat Bashan, Ella Zimmerman, Satabdi Mishra, David Cameron, Hans Elmlund, Anton Y. Peleg, Shashi Bhushan,Trevor Lithgow, Ada Yonath

The growing burden on human health caused by various antibiotic resistance mutations now includes prevalent Staphylococcus aureus resistance to last-line antimicrobial drugs such as linezolid and daptomycin



This structural change modifies the position of G2505 in the drug binding pocket, contracting this region and providing fewer contacts to stabilize drug binding

Structure-informed drug modification represents a frontier to designing advanced clinical therapies. Using a rapid workflow for cryo-EM data acquisition and data processing, single-particle reconstructions enabled determination of 70S ribosome structures from the Lins 3.9-Å map and Linr strains 3.6-Å of S. aureus

Alzheimer's using CryoEM and XRD

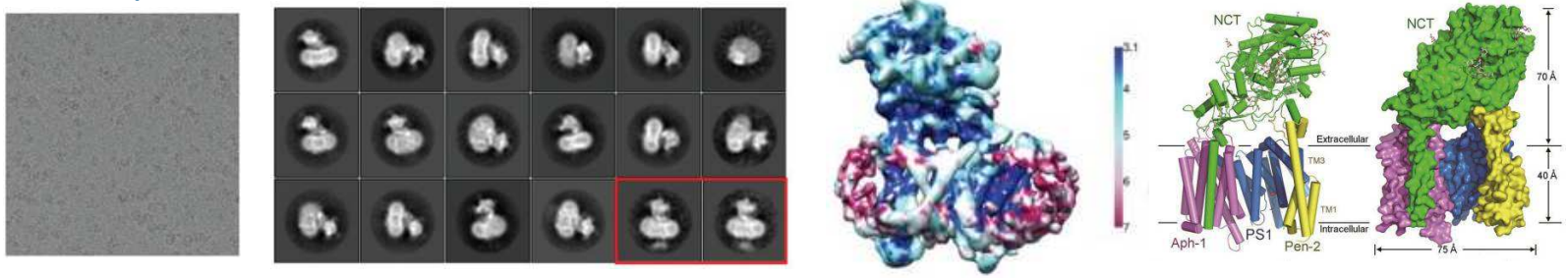
An atomic structure of human γ-secretase

Xiao-chen Bai,Chuangye Yan,Guanghui Yang, Peilong Lu, Dan Ma, Linfeng Sun, Rui Zhou, Sjors H.W. Scheres, and Yigong Shi

Nature – July 2015



Dysfunction of the intramembrane protease γ-secretase is thought to cause Alzheimer's disease (AD), with most AD-derived mutations mapping to the catalytic subunit presenilin 1 (PS1)



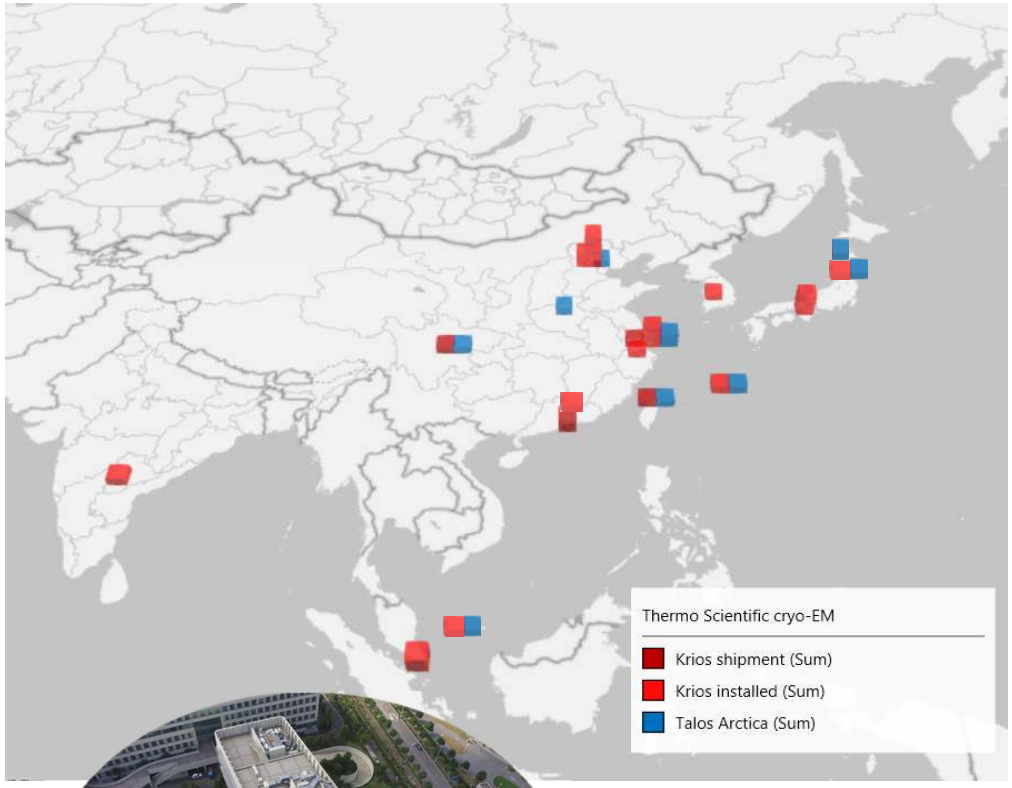
"In this study, we report the first atomic structure of an intact human γ-secretase, 3.4 Å resolution, determined by single-particle cryo-electron microscopy… which allows visualization of the atomic structures of all four components and determination of the specific interactions that underlie γ-secretase assembly.

Cryo-EM Human Target-Compound Complexes

Cryo-EM Near-Atomic-Resolution Human Target-Compound Complexes	Nominal Resolution	Reference
Large and/or dynamic assemblies		
human transcription initiation complex	3.9 Å	He 2016
human U4/U6.U5 tri-snRNP	7 Å	Agafonov 2016
human spliceosome just prior to exon ligation (complex C*)	3.8 Å	Zhang 2017a
human spliceosome just prior to exon ligation (complex C*)	5.9 Å	Bertram 2017
human actomyosin–tropomyosin complex	3.9 Å	von der Ecken 2016
human respiratory supercomplex SCI1III2IV1	3.9 Å	Guo 2017
human 26S proteasome	3.5 Å	Huang 2016
late-stage assembly intermediates of the human mitoribosomal large subunit	~3 Å	Brown 2017
Membrane protein complexes		
GluK2 kainate receptor in its desensitized state	3.8 Å	Meyerson 2016
mammalian voltage		
eukaryotic voltage-g		
human calcitonin re		
hERG		
human multidrug tr		
human TRPML1 cha		

Cryo-EM Near-Atomic-Resolution Human Target-Compound Complexes	Nominal Resolution	Reference
Smaller Complexes		
human peroxiredoxin-3 dodecamer 257 kDa	4.4 Å	Khoshouei 2016
human γ-secretase ~170 kDa + 30-70 kDa from glycosylation	3.4 Å	Bai 2015b
human TAP transporter in complex with the herpes virus ICP47 inhibitor 166 kDa	6.5 Å	Oldham 2016
human calcitonin receptor / salmon calcitonin / G-protein heterotrimer ~150 kDa	4.1 Å	Liang 2017
human isocitrate dehydrogenase 1 R132C 93 kDa	3.8 Å	Merk 2016
human haemoglobin 64 kDa	3.2 Å	Khoshouei 2017
High-resolution complexes (also bound to small molecules)		
human 20S proteasome core bound to a substrate analogue inhibitor	3.5 Å	da Fonseca 2015
human AAA+ ATPase p97 in presence and absence of an allosteric inhibitor	2.3-2.4 Å	Banerjee 2016

Asia: CryoEM Infrastructure





iHuman
Shanghai Tech

Ray Stevens
Founder Dean



- **24 publications in high impact journals (total 64)**
- **Total Titan Krios installations: 03/2009, 12/2013 & 06/2015**
- **Leadership in CryoEM technique development**
- **22 Nature and Science papers published since 2015, 17 using Cryo-EM**

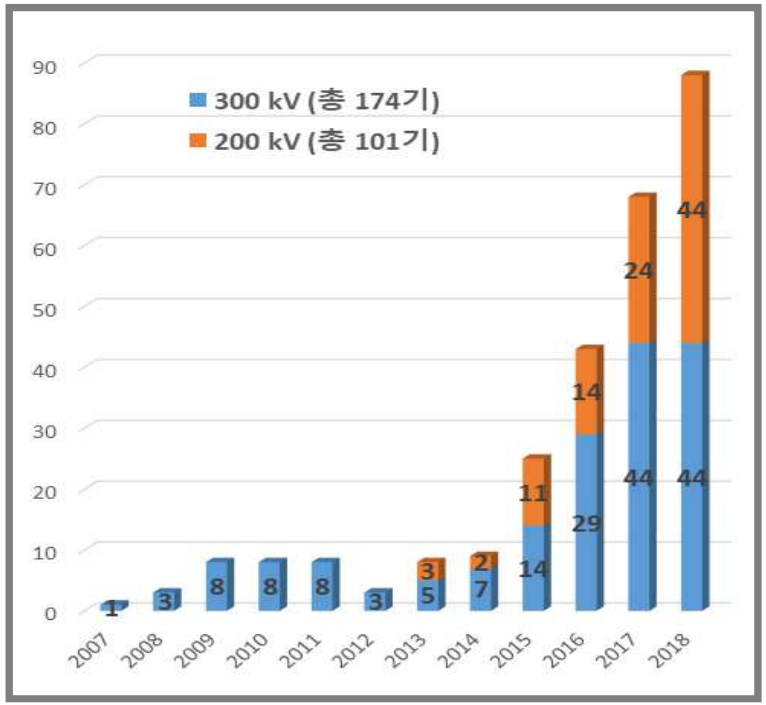


Cryo-EM 장비 구축

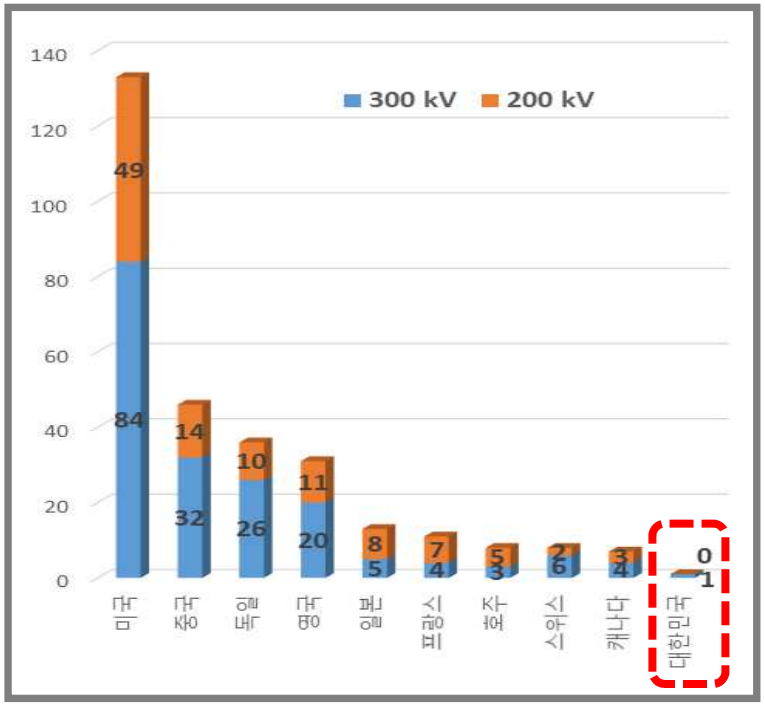
- 국제적인 높은 수요로 인하여 2015년부터 빠르게 구축 → 연도별 도입수가 급격히 증가 중임
- 미국 중심으로 영국, 독일 등 기초과학 강국에서 선제적인 투자로 고성능급 장비가 구축되고 있음

전세계 Cryo-EM 도입 현황

□ 연도별 고해상도 장비 도입현황



□ 주요 국가별 장비 도입현황

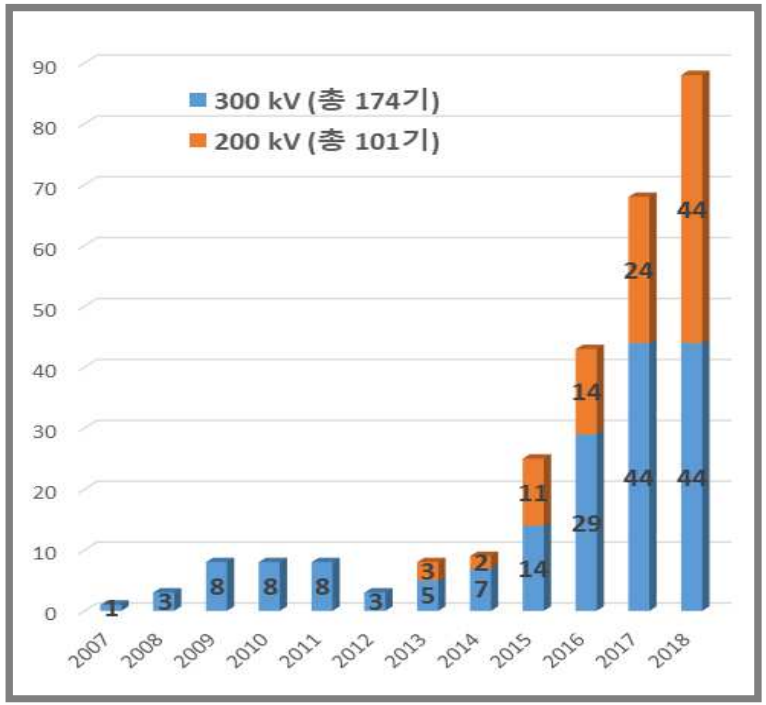


Cryo-EM 장비 구축

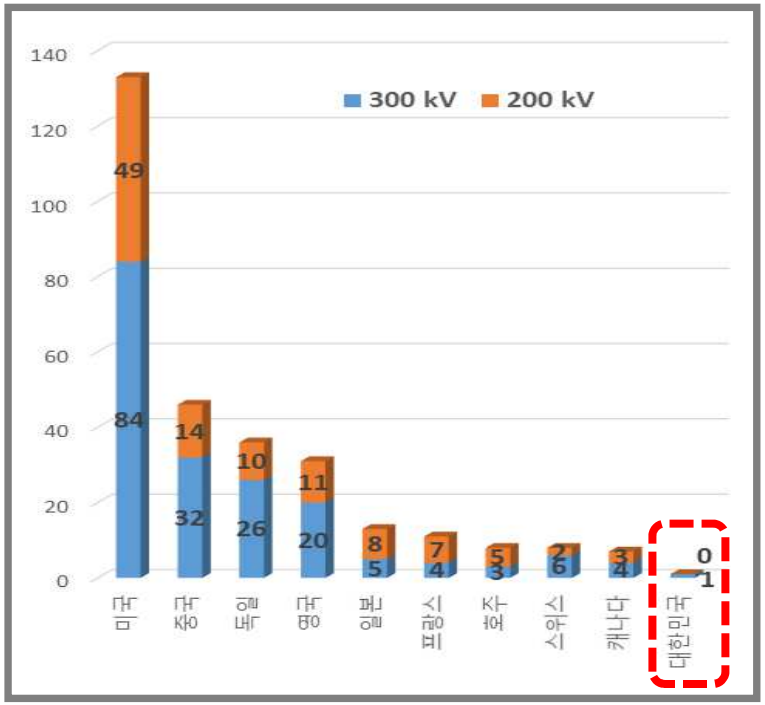
- 국제적인 높은 수요로 인하여 2015년부터 빠르게 구축 → 연도별 도입수가 급격히 증가 중임
- 미국 중심으로 영국, 독일 등 기초과학 강국에서 선제적인 투자로 고성능급 장비가 구축되고 있음

전세계 Cryo-EM 도입 현황

□ 연도별 고해상도 장비 도입현황



□ 주요 국가별 장비 도입현황



세포막단백질연구소 (5년 458억)

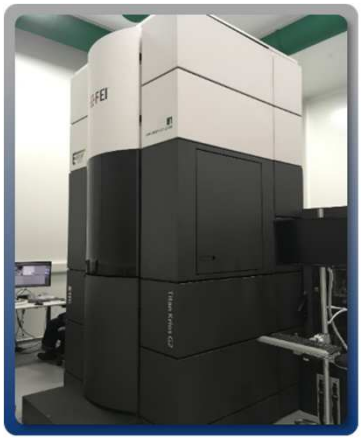
극저온전자현미경을 활용하여 세포막단백질 입체구조 규명 및 기능연구





▲ 세포막단백질연구소 건립
(포항융합기술산업단지)

▼ 극저온전자현미경 (2대 도입, 총80억원)



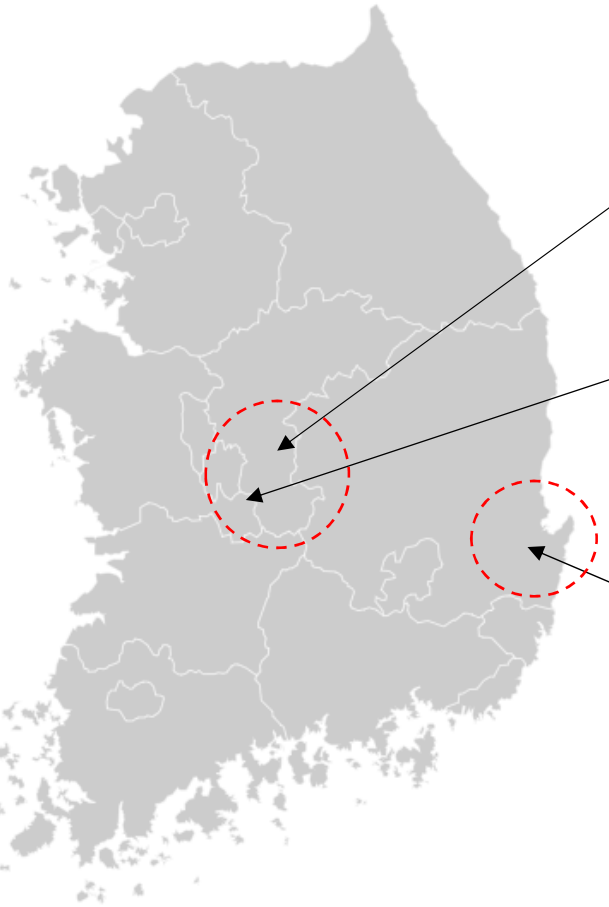
연구장비 현황

200kV microscopes
: 샘플 최적화

서울대
연세대

카이스트
생명연
IBS
KBSI

포스텍 (2)



300kV microscopes
:고해상도 구조연구

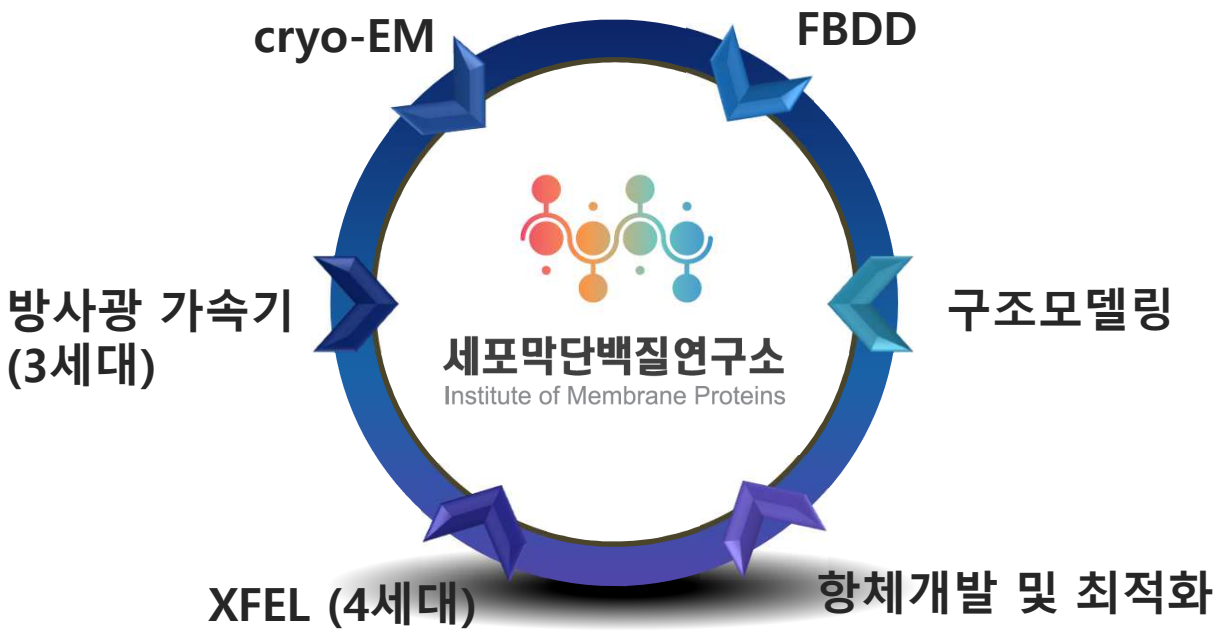
기초과학지원연구원 (KBSI, 오창)
- 300kV (2017), Titan Krios, Falcon III
- **기초연구 위주**

기초과학연구원 (IBS, 대전)
- 설치 중
- K3 summit detector
- **기초연구**

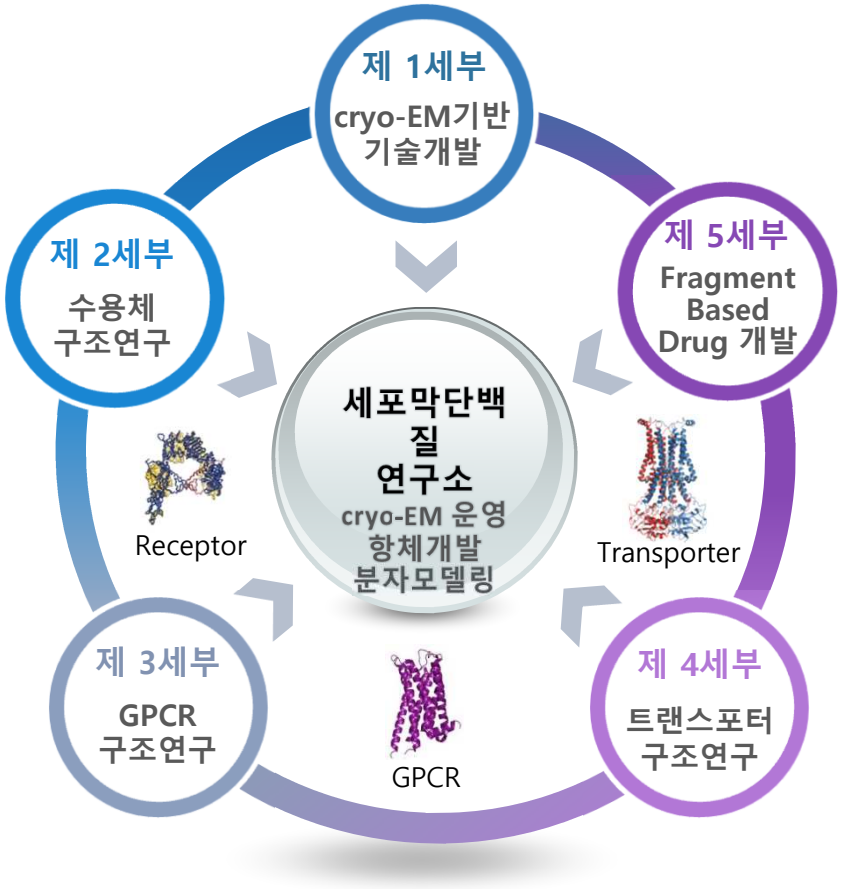
세포막단백질연구소 (포스텍, 포항)
- **신약개발 (화합물, 항체) 위주**
- 가속기와 협업
- 설치 예정 (2020.06)
- K3 summit detector

세포막단백질 연구소

세포막단백질 구조연구와 구조기반 항체/화합물 신약 개발에 필요한
다양한 연구기법, 인프라를 응집시켜 줄 수 있는
"전문연구소 설립"이 필요함



연구팀 구성



총괄
(1단계: 장승기)
(2단계: 이지오)

현미경 운영팀
항체개발팀
분자모델링팀

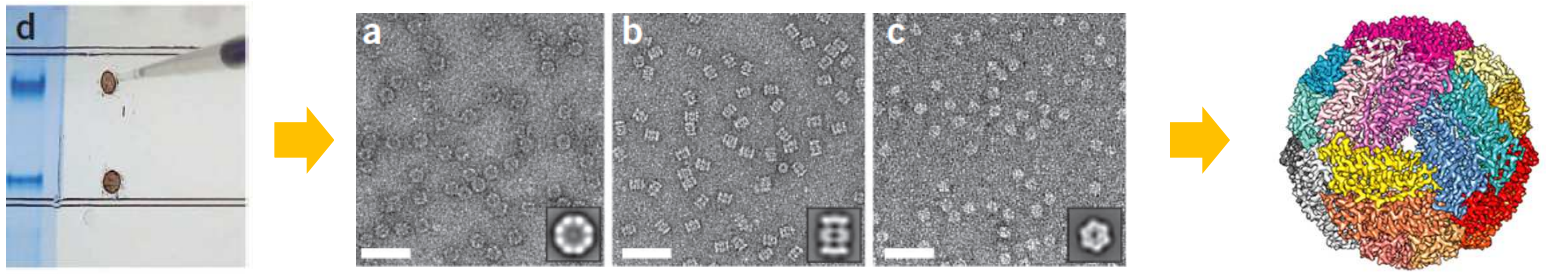
1세부 (장승기/포스텍)	김영진(포스텍) 하남출(서울대) 노성훈(서울대) 김연길(가속기)
2세부 (이지오/포스텍)	강진영(KAIST) 김민성(포스텍)
3세부 (최희정/서울대)	이원태(연세대) 조현수(연세대)
4세부 (진미선/GIST)	김현정(KBRI)
5세부 (구본수/KRIBB)	

*5개 광역권역 연구자가 참여

세부연구: cryo-EM 기반기술 개발 (1 세부)

극소량 단백질로부터 초순수 정제 방법 개발

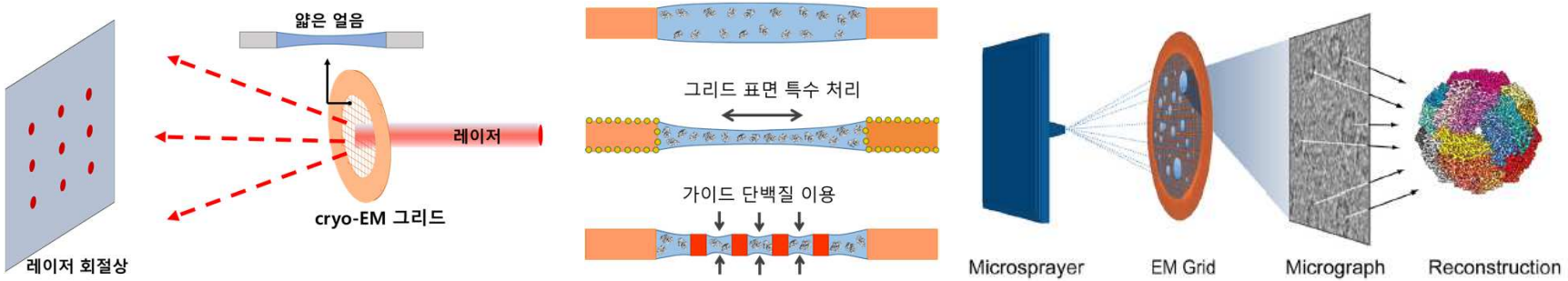
On-grid 전기영동 젤을 이용한 과발현되지 않거나, 발현이 적은 막단백질의 구조규명



On-grid 전기영동 젤 → On site 데이터 획득 → 구조 규명

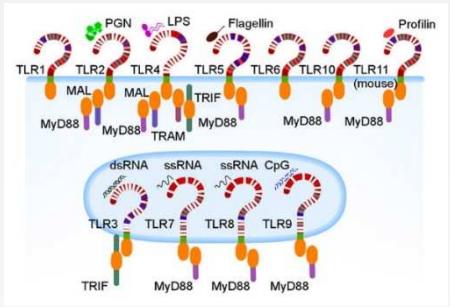
고해상도 이미지 획득이 가능한 cryo-EM grid 준비 기술 개발

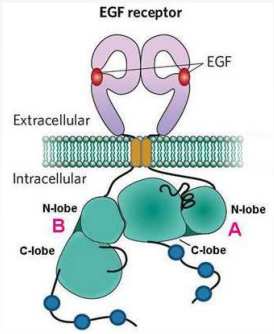
실시간 그리드내 물층 두께 측정 기술 개발
물-공기층 안정화 물질을 통한 초박막 얼음층 획득 기술 개발
초소량 액체 분사를 통한 그리드 확보 기술 개발 (Random orientation 입자 분포에 유리)



세부연구: 세포막단백질 구조연구 (2, 3, 4 세부)

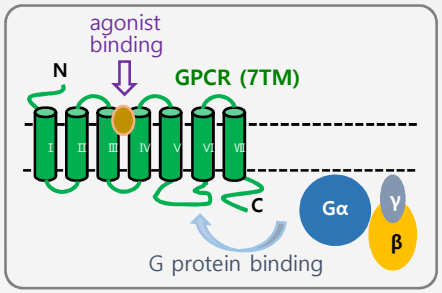
2 Single-TM 수용체 (이지오 교수)

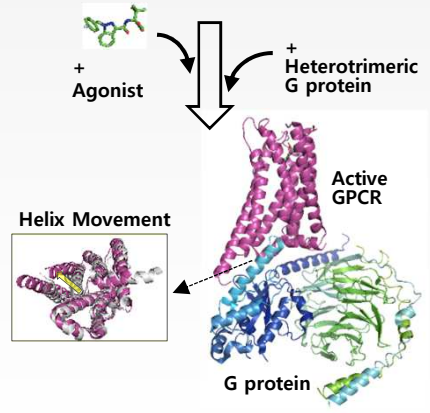




TLR, EGFR 패밀리
구조 및 활성화 메커니즘 연구
19 targets

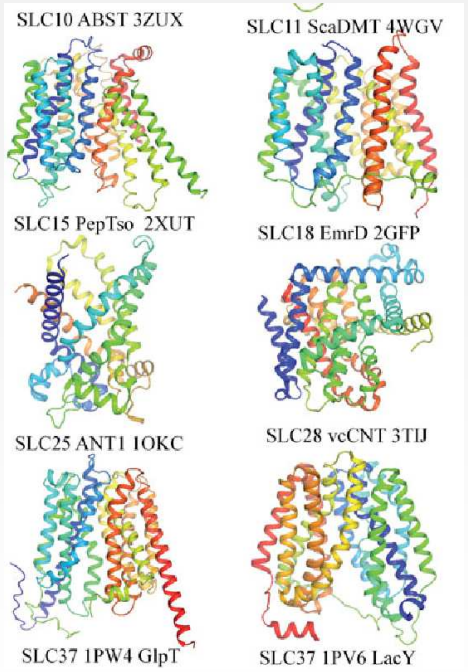
3 GPCR (최희정 교수)





GPCR
구조 및 활성화 메커니즘 연구
17 targets

4 Transporter (진미선 교수)

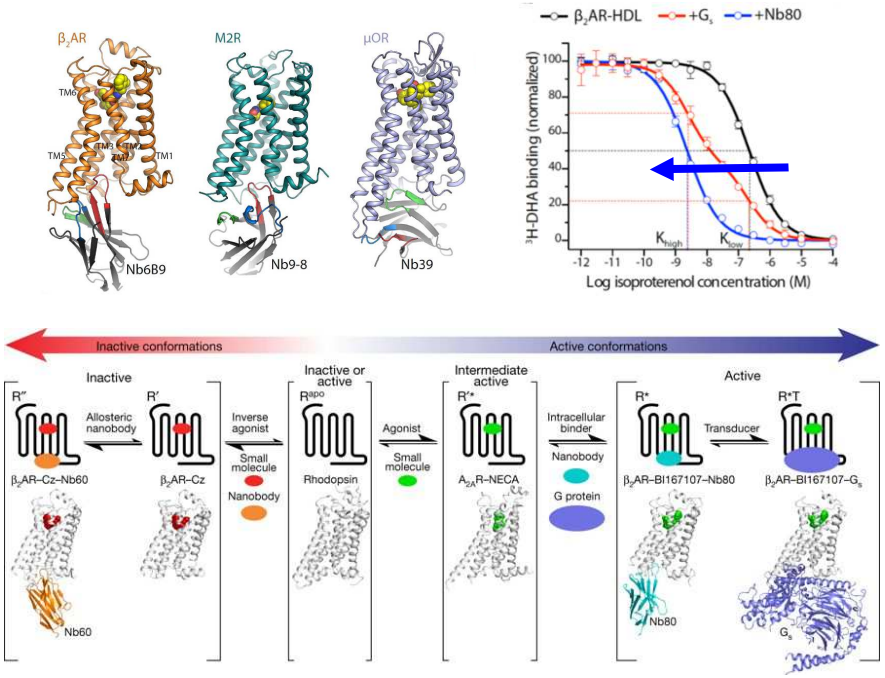


SLC Transporter
구조 및 활성화 메커니즘 연구
18 targets

*solute carrier (SLC)

구조연구에서 항체의 필요성

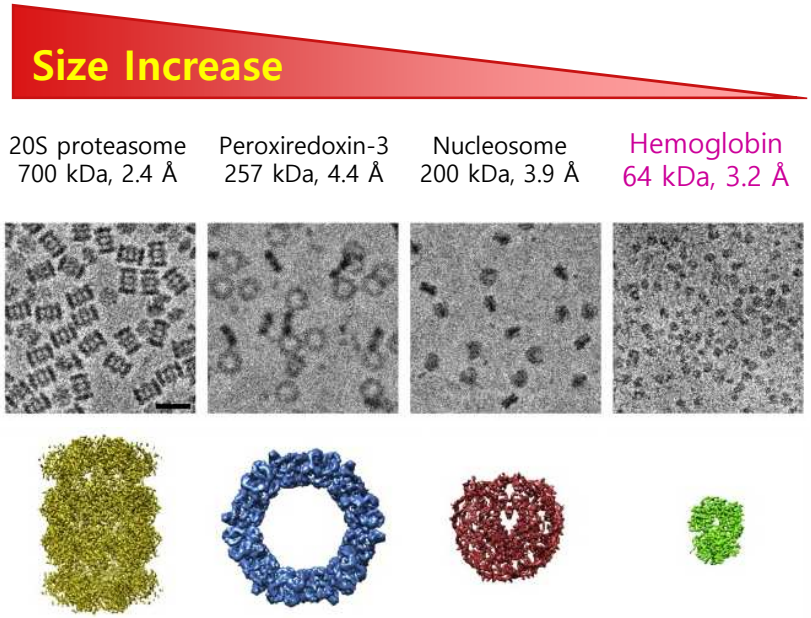
구조 안정화: Conformation lock



Thal et al. (2018) Nature 559, 45-53

Size limitation 극복

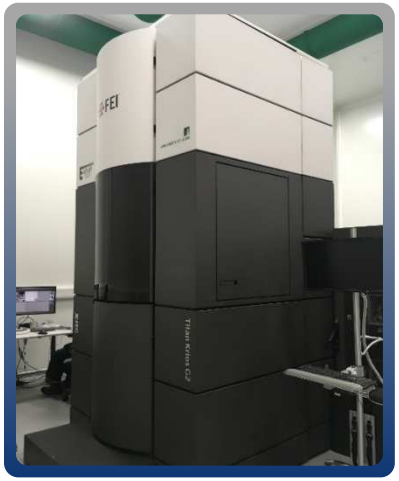
항체 Fab 도메인 (~50 kDa) 결합하면
50 kDa 이하 작은 단백질도 cryo-EM 연구 가능



Merk et al. (2016) Cell 165, 1698-1707

300 kV 고해상도 전자현미경

핵심 요구 사양 및 기능



Titan-Krios

- **Cryo-box 장착**: 전자 빔에 의한 단백질 시료 손상 최소화
- **고효율 전자 검출기**:
  Direct Detection Camera (K3 Bioquantum detector), "low dose mode",
  2~4 angstrom 수준의 고해상도 단백질 이미지
- **"Movie mode" data collection:**
  초당 수백 장의 고해상도 이미지 획득이 가능
  전자 빔에 의한 입자 움직임 보정

장비의 용도

✓ 고전압 전자 빔을 조사하여 단백질 시료의 구조 영상을 획득

✓ **단백질 시료의 고분해능 입체구조 규명과 구조에 기반한 항체 신약 개발**

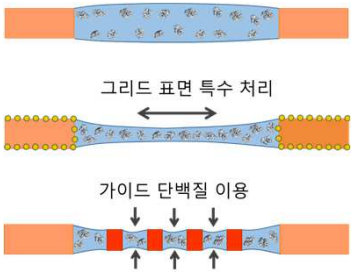
- cryo 기능과 고효율 전자검출기를 이용하여 전자 빔에 의한 단백질 시료 손상 최소화
- 단일입자분석 방법을 이용하여 단백질 시료의 고해상도 구조 규명
- 구조에 기반한 항체와 화합물 신약개발에 활용

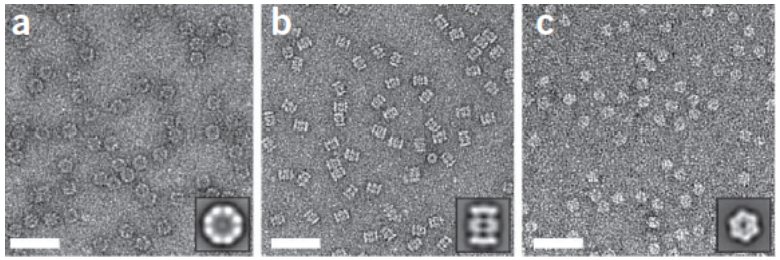
200kV 스크리닝 전자현미경

핵심 요구 사양 및 기능



Talos-Glacios





- Cryo-Box가 장착된 200 kV 급의 투과전자현미경
- 고속으로 단백질 샘플 그리드의 조건을 스크리닝 함
- Cryo autoloading system (최대 12개 그리드 장착) 을 활용한 효율적 데이터 획득

장비의 용도

- 고해상도 구조분석을 위해서는 수십 나노미터 두께의 얼음 막 사이에 단백질입자를 고정시켜야함.
- 이를 위해서 수십 ~ 수백 가지 용액과 그리드 조건을 빠르게 스크리닝 하는 장비가 필요함

Chameleon

Rapid progress to the perfect ice thickness for your cryo-EM sample

blot-free, high-speed plunging

reduce air-water interface effects and enable difficult samples

easy to use even for novice users

guided workflows enables simple set up, use and cleaning

record keeping for future repeatability

capture all relevant grid parameters and images



screen fewer grids at the microscope

select good grids based on visual images during freezing

virtually no manual handling

eliminate damage and loss via precise automated grid handling

safe storage and control of cryogens

automated drawer offers level sensing and temperature control

Nano-liter sample grid preparation by ink-jet printing technology
Visual inspection of ice thickness with high power microscope

Computers and antibodies



RTX3090 based GPU server
petabyte storage server



FACS/sorter
(~15억)



무균 동물실
(~1200평)



바이오이미징

나노융합기술원
(다양한 나노장비, ~900억)

Antibody screening facility

장비

Talos-Glacios
- 200kV electron gun
- Falcon IV direct electron detector

Talos-Arctica
- 200 kV electron gun
- K3 Summit direct electron detector

Titan-Krios (2021.06)
- 300 kV electron gun
- K3 Summit direct electron detector

Chameleon (2021.10)
- Automatic sample preparation

GPU server
- 56 RTX 2080ti GPU
- 224 CPU cores

CPU server
- 192 CPU cores
- Schrodinger Glide software

Storage server
- 1,008 Tb

7 workstations with 4 RTX2080ti GPU

Biochemistry, Immunology Labs
Cell Culture, Purification, Animal facility

Staffs

Han Sung Kim (김한성), hanseonk@postech.ac.kr
Beamline Scientist, Research Prof. POSTECH
Ph.D. Arizona State University, Postdoc Univ. Michigan

Ji Won Kim (김지원), mokona5@postech.ac.kr
Beamline Scientist, Research Prof. POSTECH
Ph.D. KAIST, Postdoc KAIST

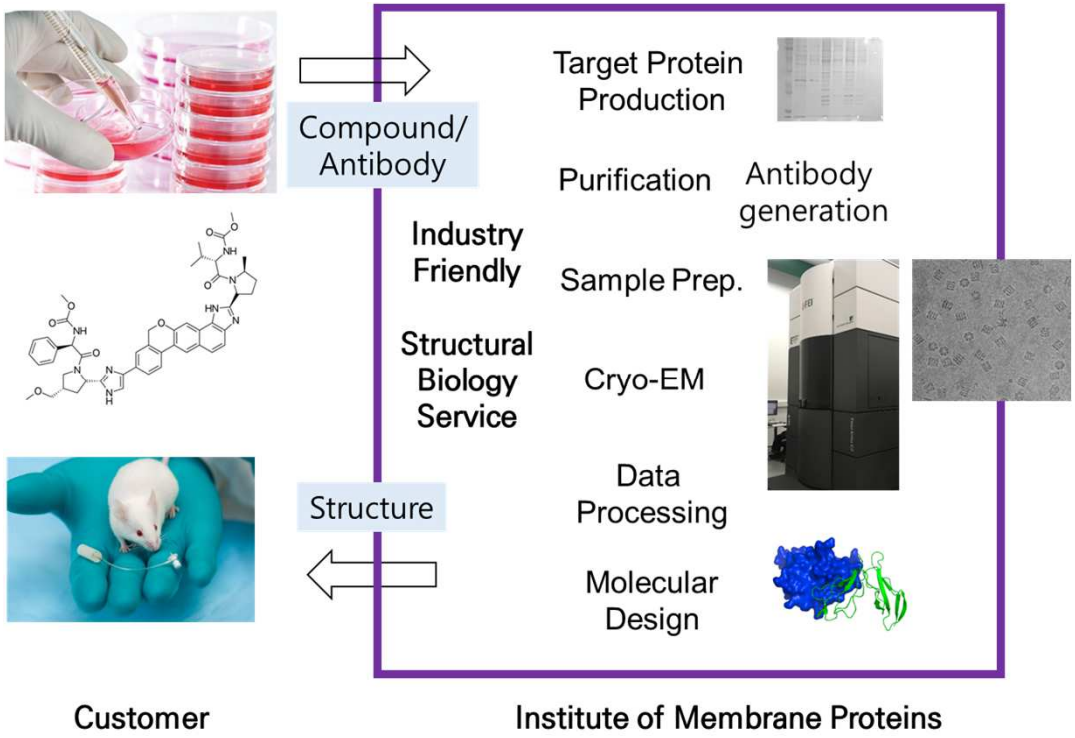
Jae Woo Ahn (안재우), jaewooahn@postech.ac.kr
Beamline Scientist,
Ph.D. Kyungbuk N. U., Postdoc Univ. Colorado

Chang Jun Lee (이창준), changjun2718@postech.ac.kr
Computational Scientist,
Ph.D. Seoul N. U. Postdoc, University of North Carolina

Su Jeong Kim (김수정), Beamline manager
Geun Young Cho (조근영), Protein Production manager
Hye Jin Jeong (정혜진), Immunology manager
Sang Min Park (박상민), Immunology Postdoc
Van An Do Thi, Immunology Postdoc
Na Young Kwon (권나영), Structural Biology Postdoc
Hwnag Bo SeungAh (황보승아), Structural Biology, Technician

구조기반 신약개발 서비스: 세포막단백질 연구소

Express Structure Delivery



Targets: 200 GPCRs, Transporters, Ion Channels, E3 ligases

Project timeline:

2021-2022, trial period, collaboration basis run (키우리, 바우처)

2023- , Service launching

Collaboration plan with Industry (2021)

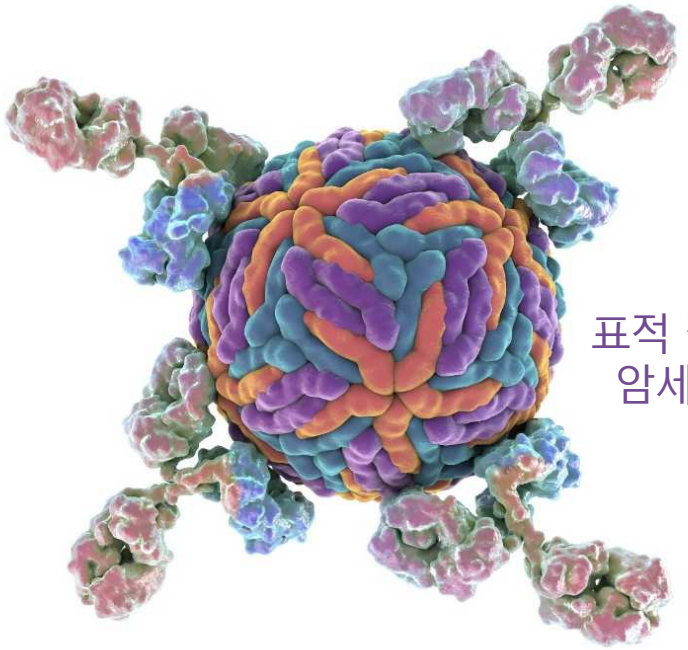
2021년 세포막단백질연구소 industry빔타임, ~100일 (키우리, 바우처사업 활용)

You need workstations with 4x RTX3090 GPU

Consider size limitation: >100 kDa or
- Conformation specific antibody to increase effective size of the targets
- Protein concentration > 1mg/ml, homogeneous, no aggregation

Sample delivery by quick service

기업 협력방안: 키우리 사업 (2020-2024)



표적 질환물질
암세포, 바이러스 등

치료제

(질환물질 억제-제거)

- 시장: ~1,500억불 (2019, 177조)
  ~3,000억불 (2025)
- 규모: 10대 의약품 중 6개

진단 시스템

(질환물질 검출, 측정,
바이러스, 당뇨, 암 등)

포스닥 지원내용 (1억, 3년 지원)

(1) 연봉 5천만원, 연구비 5천만원
(2) 창업 지원, 산업체 리더 양성
(3) 기업과 공동연구 수행

키우리 기업공동연구

(1) 기업 부담 ~2000만원

기업 협력방안: 키우리 사업 (2020-2024)

1. 연구단 개요

바이오 분야 핵심기술 개발
박사급 고급인재를 산업계로 공급하는 플랫폼을 구축

1. **바이오 분자집게 기술** (biomolecular capture technology)
   - 표적 물질을 인식하고 결합하는 분자
   - 항체, 압타머, 펩타이드

2. **분자집게 기술의 한계 극복**
   - 가속기, 극저온전자현미경, 컴퓨터 시뮬레이션, AI, 면역학, 합성화학, 나노디바이스공학 융합연구
   - 혁신적인 치료제와 진단시스템 원천기술을 개발

3. **포스닥 중심의 새로운 대학 연구문화 선도**
   - 안정적이고 독립적인 연구를 지원
   - 박사급 고급인력의 창업/취업을 지원

키우리 사업 개요(1)

세포막단백질연구소
Institute of Membrane Proteins

1 사업목적

- 이공계박사(포닥 등)에게 첨단산업 관련 주도적 연구개발 경험을 제공하여 혁신역량을 키우고 산업계 등으로 진출할 수 있는 성장경로 지원
- 신규사업의 본격 추진에 앞서 시범사업을 통해 다양한 운영모델의 성과를 검증하고 보완·개선을 통한 사업 실효성 제고

2 지원내용

지원분야	미래수요가 크고 기업과 협력 가능한 유망분야(이공분야)
지원단위	연구단(대학별 최대 1개 신청 가능)
지원규모	4개 내외 연구단 / 연구단 당 연 20억원 내외
지원 대상	과학기술분야 대학원 박사학위과정을 운영하는 고등교육법 제2조 1호(대학)에 속하는 대학
연구단별 신진인력규모	10명 이상, 20명 이하로 구성
연구단별 연구비	연구직접비 : '20년 신진인력 실채용규모(00명) × 1억원(연구원 1인당 인건비(5천만원) 포함 연 1억원 규모) * 채용계획을 고려하여 신청하며, 최종 협약액은 현장점검(선정통보 3개월 후)을 통해 확정 * 간접비(대학별 고시된 간접비율 적용) 별도
지원기간	3년 내외
연구개시일	2020년 5월 1일

이공계 포닥(박사후연구원)을 지원하는 과기정통부의 키우리(KIURI) 사업에 서울대·성균관대·연세대·포항공대 등 4개 대학이 선정됐다.

참여 포닥은 연 1억원 내외 연구비를 최대 3년간 지원받고 기업과 첨단 분야 연구를 주도적으로 수행할 예정이다.

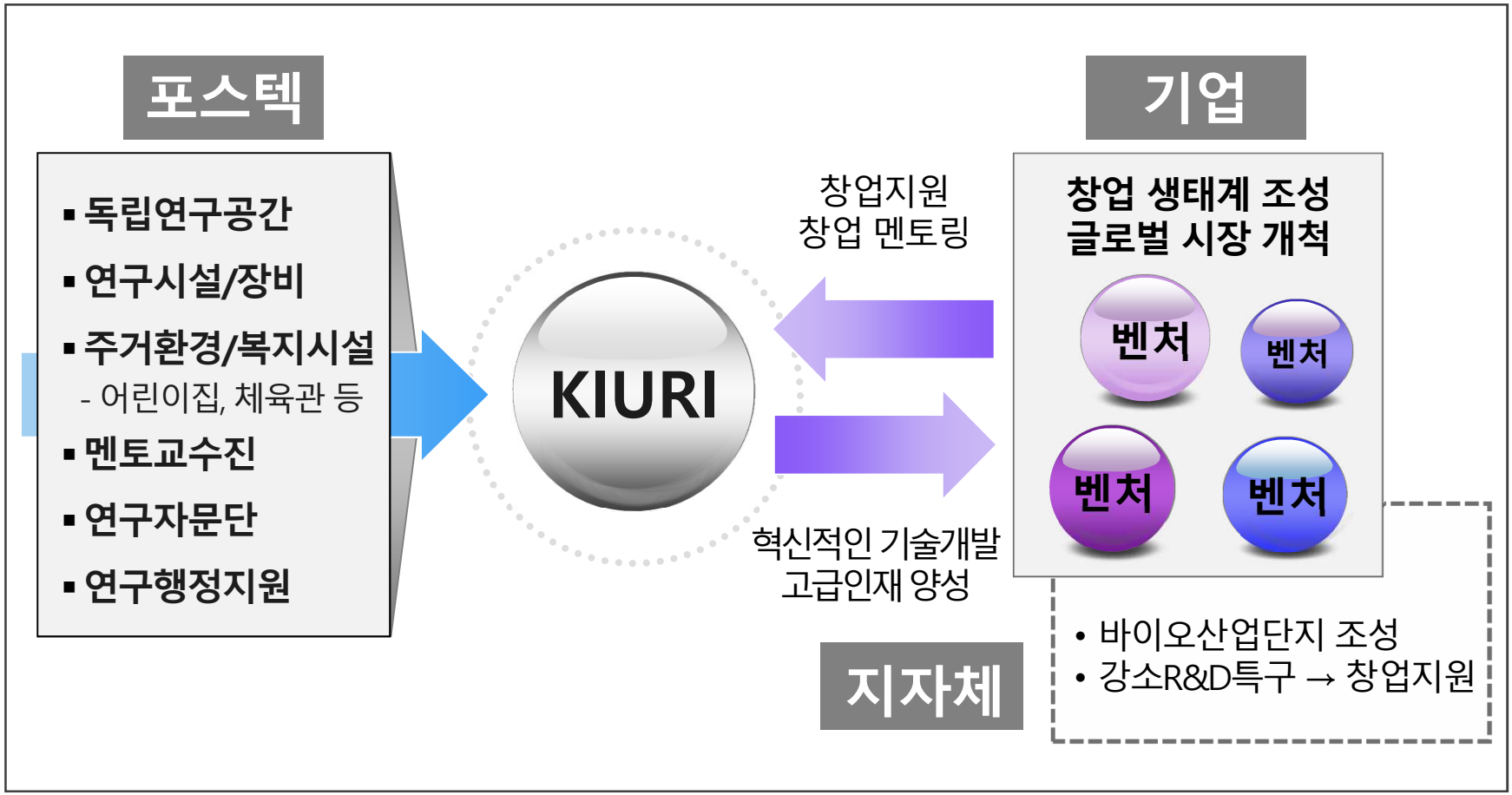
연구단과 교류와 협력을 희망하는 기업에는 기본 멤버십 비용과 공동 연구자금 등을 매칭하는 동시에 공동연구 및 우수 인력채용의 기회도 주어진다.

"키우리 사업은 신분이 불안정한 포닥에게 3년간 안정적 연구기회와 진로 모색기간을 제공하는 역할을 할 것으로 생각된다"면서 "바이오, 소재·부품 분야 중심 연구단 선정으로 우수 두뇌들이 한국을 바이오강국으로의 도약과 소재·부품기술 자립에 크게 기여할 것으로 기대한다"고 밝혔다.

키우리 비전 및 계획

세포막단백질연구소
Institute of Membrane Proteins

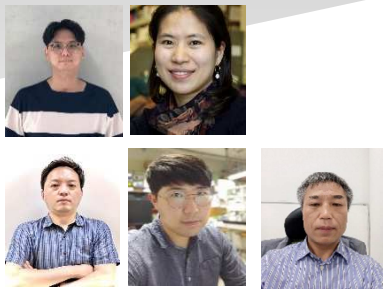
대학-기업-지자체 연계 활용
고급연구인재 육성



키우리 참여연구원

항체 공학

- 자교 (2) : 김인해 (AI-항체), 박윤지 (이중항체)
- 타교 (3) : 김한성 (Protac), 박상민 (싸이토카인), 이창준 (SBDD)



항체 개발

- 자교 (2) : 김재윤 (식물단백질), 이지현 (식물단백질)
- 타교 (3) : 노수진 (조현병), 윤은진 (뇌줄기세포), Thi Tuong Vi Dang (식물단백질)



압타머 펩타이드 나노

- 자교 (7) : 김희선 (바이러스), 신민현 (DEL), 오은주 (그래핀), 우영식 (MAM), 윤나오 (압타머), 전진성 (등온증폭), 정시성 (SBDD)
- 타교 (0) :



바우처 사업 (중소벤처기업부)

- 사업배경: 중기부 '연구기반활용사업' 일몰 후 '연구기반활용플러스사업'으로 부활 예정

※ '중소기업지원을 위한 (온라인)바우처 사업'으로 장비 및 전문인력 활용비용 지원'

* 사업규모: 2021년(150억원), 2022년(150억원) - 예산확보
* 2020년도 사업: 사업규모 132억원
- 지원형태: 공유확산형과 연구집중형으로 구분
- 공유확산형(24억원): 대학 등이 보유한 연구시설장비 이용료를 최대 5백만원 이내 지원
- 연구집중형(108억원): 심도있는 연구개발을 위해 장비&전문인력을 활용할 경우, 최대7천만원 이내 지원

※ 2021년 신규사업은 어떤 형태로 운영될 지는 모르는 상황임.

Cryo-EM for Industry workshops

1. Cryo-EM for Crystallographers in Industry

Time: 2020.12 (data collection, hands on)
2021.01 (data processing, hands on)

Venue: POSTECH, Bio Open Innovation Center
Programs:
Practical Lectures on cryo-EM
Grid preparation, Vitrobot
Data collection, Talos-Arctica, Talos-Glacios
Participants:
DGMIF, Dong-A, CKD, B2SBio, LG Chem, CrystalGenomics

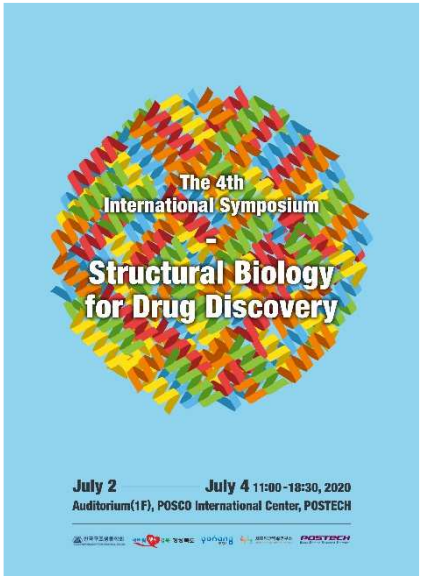


2. Cryo-EM for Non-structural Biologists
Time: 2021.07
Venue: Institute of Membrane Proteins, POSTECH
Participants:
Computational Molecular Modelers
AI-drug designers
Synthetic chemists,
Drug Developers

Annual International Conference

Time: 2022.01
Venue: POSTECH, International Center Auditorium
Speakers:

Roger Sunahara	Seth Darst	Matthias Wolf
Hideaki Kato	Elizabeth Campbell	Sherry Wang
Eric Xu	Ian Wison	Yan Zhang
Vladimir Korkhov	Chris Philips	송재영
Amer Alam	R. Bryn Fenwick	오경석
Atsumori Oshima	Keiichi Namba	홍성철
	Radostin Danev	유지호









Location



포항경제자유구역
Pohang free-economic zone
near KTX station and PAL synchrotron

Construction (est. 2021.04)





요약: 해결해야할 숙제들

오창 다목적가속기: 고용 13만 7천 명, 생산 6조 7천억 원, 부가가치 2조4천억 원 ?

1. 구조 연구와 신약개발 파이프라인의 접목

기업체의 가속기, cryo-EM 활용 지원
전문 인력지원, 장비지원
구조-AI 기반 신약개발 사업 발굴

2. 구조 기반 신약개발의 패러다임 전환

cryo-EM 수요 증가

3. 신규 cryo-EM 장비 도입 절실

신약개발 전용 장비와 지원센터
구조-AI 기반 신약개발 활성화

4. 신약개발을 위한 효율적인 장비 활용 (장비 투자 ~1.5조)

기업 수요 중심의 가속기 운영