

AI가 설계한 '분자 가위'로 성능이 강화된 CRISPR

- ◇ AI 단백질 설계 모델을 활용하여 자연계에 존재하지 않는 합성 CRISPR 효소를 설계하였으며, 일부는 자연형보다 더 효율적으로 유전자를 편집하는 것으로 확인

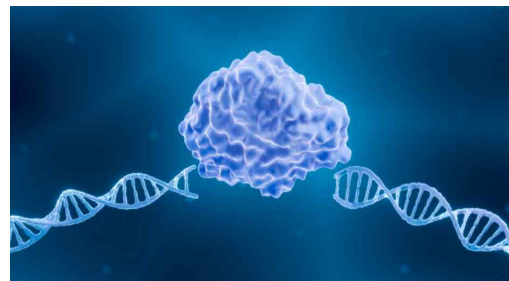
* 2020년 노벨화학상 수상자 Jennifer Doudna(UC버클리) 연구팀이 Science에 발표한 성과로, AI 유도 설계와 RNA 유도 뉴클레이스라는 두 혁신 분야를 결합한 사례로 평가

▶ 주요 출처 : Science, Structure and evolution-guided design of minimal RNA-guided nucleases, 2026.7.16.; Nature News, CRISPR gets a power boost from AI-designed 'molecular scissors', 2026.7.16

CRISPR-Cas 시스템은 프로그래밍 가능한 서열 특이적 DNA, RNA 표적화로 유전체 편집에 혁신을 촉발

- CRISPR 유전자편집 시스템에서 '가이드 RNA'는 뉴클레이스를 표적 부위로 이동시키고, 뉴클레이스가 '분자 가위'처럼 표적 부위를 절단하여 유전정보를 편집·삭제·삽입할 수 있게 하는 기술임

<DNA를 절단하는 뉴클레이스(분자 가위) 작용 개념도>



- 하지만 뉴클레이스는 서열을 조금만 변형해도 기능을 상실하는 경우가 많아, 자연이 만들어낸 수준을 넘어서기 어려움

- 이에 연구팀은 AI를 활용한 기계학습으로 유망한 신규 기능성 뉴클레이스 후보 발굴을 시도

- AI 역단백질접힘(inverse protein-folding) 모델(ESM-IF1)에 진화 정보를 결합하여 자연계에 존재하지 않으면서도 활성을 유지하는 다양한 뉴클레이스 후보를 설계

※ 검증 대상으로 CRISPR-Cas12의 진화적 조상이자 모든 생물계에 분포하는 소형 트랜스포존 유래 뉴클레이스 TnpB를 선정

- 두 개의 AI 모델을 순차 적용, 유전자편집 능력을 유지하면서 단백질 서열을 어느 정도까지 변형할 수 있는지 확인

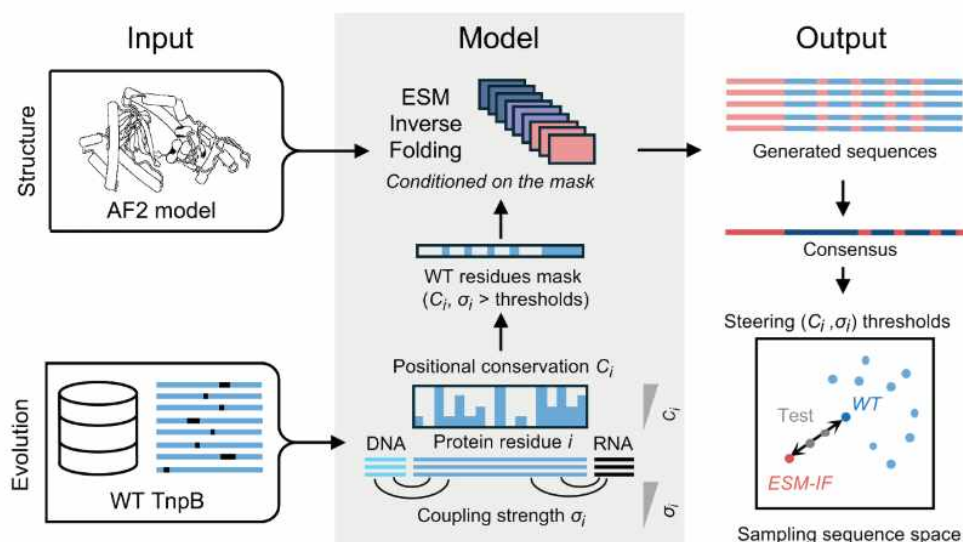
- 1단계: TnpB의 구조를 AI 모델에 제공하고, 해당 구조를 유지하는 아미노산 서열을 역설계 → 수천 개의 후보를 도출하였으나, 이 단계만으로는 각 후보의 활성 여부를 알 수 없음

- 2단계: 유전체 데이터베이스의 진화 정보(위치별 보존도·공진화 결합강도)를 학습시켜, 기능 유지를 위해 변형되어서는 안 되는 서열 영역을 반영

■ 연구결과, 야생형과 뚜렷이 구별되는 서열을 지니면서도 유전자편집 기능을 유지하는 합성 뉴클레이스를 확보

- 기존 AI 도구 활용 연구의 서열 변형은 1~2% 수준이었던 것에 반해 이번 연구의 일부 AI 생성 효소는 단백질 서열의 약 30%가 원본과 상이한 것으로 확인
- 실험 결과, 합성 버전은 세균·식물·인간 세포에서 유전자를 편집할 수 있었으며, 일부는 자연형보다 표적 부위 삽입·삭제를 더 효과적으로 수행

<구조·진화 정보 기반 SynTnpB 설계 전략>



¶ 구조 정보(AlphaFold2 예측 TnpB 구조)와 진화 정보(위치별 보존도·공진화 결합강도)를 동시에 입력하여 보존이 필요한 잔기는 고정한 채 나머지 서열을 재설계 → 임계값을 높일수록 야생형과의 서열 차이가 커짐

출처 : Science, Structure and evolution-guided design of minimal RNA-guided nucleases, 2026.7.16.

- 본 연구는 AI 유도 설계와 DNA, RNA 가닥을 절단하는 뉴클레이스라는 두 혁신 분야를 결합한 사례로 평가
- 다만 자연형 뉴클레이스를 활용한 기초 연구는 기본 원리 이해의 증진과 AI 모델 학습용 데이터 생산 측면에서 여전히 중요
- AI 도구가 연구 속도를 높이는 것은 사실이나, 모델을 최대한 활용하려면 분자 기전을 실질적으로 이해하는 연구자가 여전히 필요함을 시사
- 합성 CRISPR 시스템은 향후 의학·농업 등 다양한 분야의 발견을 뒷받침할 잠재력 보유