



분자생체모방공학

- 생물학과 재료학의 만남 -

오한진, 이기훈

서울대학교 바이오시스템소재학부

1. 서 론

최근 소재분야에서는 나노기술이 각광을 받고 있다. 대부분의 소재가 나노차원에서는 전혀 새로운 특성을 나타내며 이는 소재분야를 한 단계 더 발전시킬 것으로 기대된다. 그러나 실제 이러한 나노기술의 실현은 그리 간단한 것만은 아니다. 특히 나노 수준에서 소재의 구조를 제어하여 2차원 또는 3차원의 규칙적인 구조를 갖도록 하는 것은 아직도 많은 어려움이 있다. 나노 수준에서의 정교한 구조를 만들기 위해서는 기존의 top-down 방식이 아닌 bottom-up 방식을 적용해야 한다. 즉, 하나의 분자에서 시작하여 점차적으로 나노 구조로 성장시켜야 가능한 일이다. 이러한 방식은 기존의 소재를 제조하는 방식과는 전혀 다른 방식이지만 자연에서는 오랫동안 이용해 온 방식이다.

과학자들은 자연의 물질이 갖는 정교함과 미세한 구조에 언제나 놀라움을 금치 못한다. 모든 생물체는 다양한 구조와 기능을 갖는 여러 물질로 구성되며, 이러한 물질들은 진화의 역사를 통하여 최적의 상태로 발전하거나 선택된 것이다. 자연이 갖는 고도의 정교함은 여러 소재가 순차적으로 관여하여 형성된 것이다. 즉, 자연의 물질은 각 용도에 가장 적합한 성능을 갖도록 생성되며, 각 시기별 이용 가능한 최적의 소재를 이용한다. 더욱이 놀라운 것은 자연은 매우 한정된 소재로 모든 기능을 수행한다는 것이다. 콜라겐의 경우 하이드록시아파타이트 결

정과 결합하여 단단한 뼈의 소재가 되기도 하는 반면, 힘줄과 같이 큰 탄성을 지니기도 하며, 투명한 각막을 형성하는 소재로도 이용된다. 또한 절지동물의 외피는 키틴, 단백질 및 calcite 결정의 조성에 따라 강연성 또는 투명도가 다르게 된다.

이러한 자연의 정교함과 미세한 구조는 결국 하나의 세포, 그 중에서도 핵 안에 존재하는 DNA에서 출발한다. DNA는 유전정보를 갖고 있으며, 필요한 시기에 발현되어 단백질을 합성한다. 합성된 단백질은 그 기능에 따라 원료를 수집하거나 이동시키기도 하며, 안정적이며 균일하게 자가조립하여 기본 골격(템플릿)을 형성하기도 한다. 이러한 골격을 바탕으로 여러 물질이 결합하여 나노수준의 규칙적인 구조를 갖게 되는 것이다. 단백질이 이러한 역할을 수행할 수 있는 것은 단백질이 아미노산의 서열에 따라 입체구조를 달리하고, 이러한 입체구조가 주변물질(다른 고분자물질 혹은 무기물)과 선택적이며 특이적인 결합을 하기 때문이다. 우리가 잘 아는 효소와 기질, 항원-항체 반응이 이러한 예이다.

본 총론에서는 이러한 단백질의 특이적 결합능력을 이용하여 자연이 무기물의 구조를 제어하는 예를 뼈와 구조류의 세포벽을 통하여 살펴보고, 이러한 현상을 모방하기 위하여 무기물과 특이적 결합을 하는 단백질을 탐색하는 방법과 탐색된 단백질을 응용하는 분자생체모방공학을 소재하고자 한다.

2. 자연에서 찾은 예

앞서 언급하였듯이 자연은 무기물의 나노구조를 제어하는데 단백질을 이용하며, 그 결과 단백질과 무기물이 결합된 유무기 복합체를 형성한다. 자연계가 이러한 유무기 복합체를 형성하는 것은 재료의 물리적 특성면에서 찾아볼 수 있다. Figure 1에서 보듯이 유기물인 단백질은 인성(toughness)은 크나 강성(stiffness)은 작으며, 무기물 성분인 인산칼슘과 calcite는 강성은 크나 인성이 작은 특성을 갖는다. 따라서 각각의 장점은 살리고 단점을 보완하는 방법으로 자연계는 유무기 복합체를 형성하는 것이다[1]. 자연에서 찾을 수 있는 가장 대표적인 유무기 복합체의 예는 뼈와 구조류의 세포벽이다.

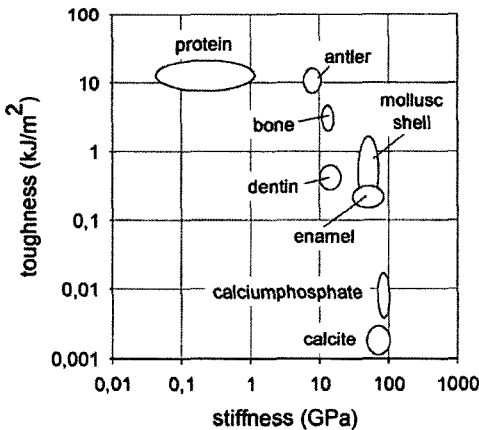


Figure 1. 생체물질의 강성과 인성 비교[1].

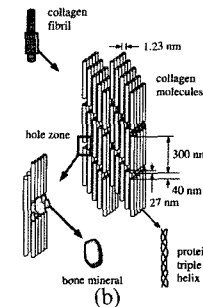
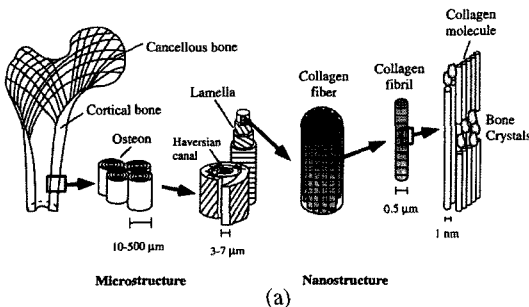


Figure 2. 뼈의 계층적 구조 (a)와 콜라겐-하이드록시 아파타이트의 복합체 (b)[2].

2.1. 뼈

척추동물의 기본 골격을 형성하는 뼈의 주성분은 콜라겐과 하이드록시아파타이트(HAp, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$)이다. 뼈는 자연에서 찾을 수 있는 단백질과 미네랄의 유무기 복합체의 대표적인 예라고 할 수 있다. 진화의 역사에서 왜 이 두 물질이 선택되었는지는 명확하다. 콜라겐은 생물체를 구성하는 주된 단백질이며, HAp는 습한 조건에서 가장 안정한 칼슘인산염으로 원료인 인산은 혈액의 주요 성분이기도 하다.

하나의 콜라겐 분자에서 시작해서 단백질과 무기물의 자가조립 현상에 의하여 거시구조로 발전하는 것은 전형적인 bottom-up 방식을 보여준다(Figure 2). 뼈의 형성과정은 Type I 콜라겐이 골아세포(osteoblast)에서 분비되고 세 분자가 모여 콜라겐 특유의 삼중나선 구조를 형성하면서 시작된다. 하나의 삼중나선 구조의 지름과 길이는 각각 1.23 nm와 300 nm이며 연속된 서로 다른 나선구조는 40 nm의 간극(gap)을 두고 떨어져 있다. 각 나선구조는 67 nm 씩 어긋나게 적층되어 콜라겐 피브릴을 형성하게 된다. HAp는 40 nm의 간극에서 결정화되며 성장한다. 간극에는 여러 미네랄과 콜라겐에 결합된 인단백질이 존재하여 HAp의 결정화가 가능하도록 한다. 간극은 불연속적으로 존재하므로 HAp 결정 또한 불연속적으로 존재한다. HAp 결정의 크기는 $50 \times 25 \times 3$ ($l \times w \times h$) nm의 나노결정이다[2].

HAp 결정은 6각형의 매우 복잡한 구조를 갖는다(Figure 3). 칼슘이온은 두 가지 상태 즉, 4개의 Ca(I)과 6개의 Ca(II)로 구분된다. Ca(I)은 삼중축에 위

치하며 인산의 9개 산소 원자와 배위결합을 하고 있으며, Ca(II)는 정삼각형으로 배열하고 있다[3]. 특이한 점은 HAp 결정이 일정한 방향성을 갖고 성장한다는 것이다. 즉, HAp 결정의 c축 방향이 콜라겐의 길이방향과 동일하게 성장한다. 최근의 보고에 의하면

Ca(II)는 인산의 7개 산소 원자와 배위결합을 하는데, HAp 결정 표면에는 Ca(II)이 존재하는 것으로 알려졌다. 표면의 Ca(II)는 배위결합수가 5로 2가 부족하게 되는데, 콜라겐의 카르복실기의 두개의 산소원자가 이를 대신하여 채워줘 결과적으로 배위결합수가 7이 되게 한다. Figure 4는 콜라겐과 HAp의 상호관계를 나타낸 것이다. 표면 Ca(II)의 부족한 2개의 배위결합자리는 결정의 c축 방향으로 있으며, 이때 콜라겐의 카르복실기도 길이방향의 수직으로 배열하여 결정의 방향성이 생기는 것이다[4].

여기서, 우리가 한 가지 더 짚고 넘어가야 할 점은 뼈를 구성하는 모든 화학성분을 혼합한다고 자연적으로 뼈가 되는 것은 아니다. 혈액에는 인산염 등이 많이 존재하며 거의 모든 조직에는 콜라겐이 존재한다. 그럼에도 불구하고 뼈가 손상을 입을 경우 손상부위만 재생되지 나머지 부분에는 뼈가 형성되지 않는다. 이는 곧 화학적 성분 이외에도 다른 요인 예를 들어, pH와 온도 등도 영향을 준다는

것을 의미한다. 일반적으로 HAp가 가장 안정적으로 형성될 수 있는 pH는 신체 pH보다 높은 pH 8-9이며, 콜라겐의 섬유화가 일어나는 온도는 40 °C이다. 실제 생체 외에서 콜라겐을 이용해 생체 내와 동일한 결정을 가지는 HAp 결정을 형성하기 위해서는 위의 조건이 충족되어야 한다[4].

2.2. 규조류(Diatom)의 세포벽

규조류는 광합성을 하는 단세포 유기체로 세포벽을 매우 정밀한 구조의 실리카로 구성되어 있다. 규조류의 종류는 세포벽의 모양과 구조로 분류되는데 현재까지 10,000종 이상의 규조류가 보고되었을 만큼 모양과 구조가 다양하다(Figure 5). 특히 이들의 세포벽 모양과 구조가 세대를 이어 동일하다는 것은 외부환경과 관계없이 오로지 유전자에 의하여 제어된다는 증거이다. 즉 유전자에 의해서 발현되는 단백질에 의하여 모양과 구조가 결정되는 것이다.

규조류에서 실리카의 합성은 silica deposition vesicle (SDV)에서 일어난다. 세포벽의 형태는 이 SDV에서 생성되는 물질에 따라 달라지는 것으로 알려져 있다. 따라서 SDV에 함유된 물질은 분석하면 간단하나 현재까지는 순수하게 SDV를 추출하는 것이 어려워 연구의 한계가 있다. 그러나 SDV 내에서 고분자가 실리카의 침적에 관여한다는 사실에 기초하여 이미 형성된 실리카 구조물에서 특정 고분자를 추출하는 것은 가능하며, 이와 같은 방법으로 현재까지 연구가 진행되었다[5].

처음 추출된 물질은 대부분 폴리아민 계통이었으나, 이후 보다 온화한 추출방법에 의하여 단백질의 추출이 가능해졌다. 현재 추출된 대표적인 단백질은 silaffin과 silicatein이다. Silaffin은 세린(S)과 리신(K)이 풍부한 단백질로 특히 리신의 측쇄가 일부 폴리아민으로, 세린의 측쇄가 인산으로 개질된 단백질이다(Figure 6)[6]. Silicatein은 해면동물에서 추출된 단백질로 단백질 분해효소의 하나이다[7]. Silaffin은 측쇄의 폴리아민과 인산이 합성에 관여하며, silicatein은 세린과 히스티딘(histidine)의 상호

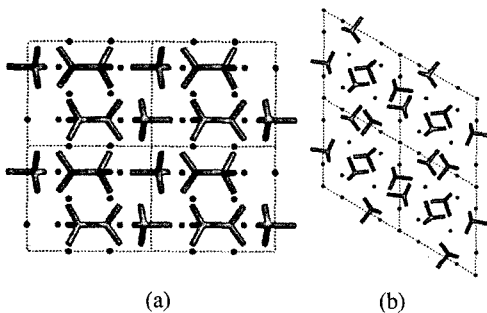


Figure 3. HAp의 결정구조 (a) 100 (b) 001.

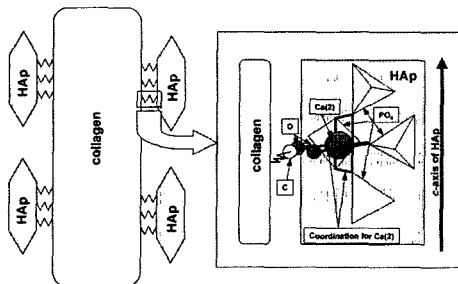


Figure 4. 콜라겐과 HAp의 자가조립[4].

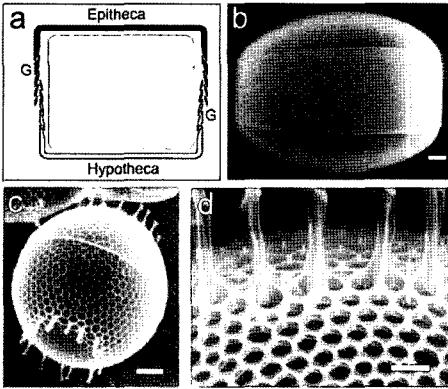


Figure 5. 여러 규조류의 세포벽. (a) 띠돌말의 단면구조 (b) 띠돌말 (scale bar = 20 μm) (c) *Stephanopyxis turris*의 세포벽 (scale bar = 10 μm) (d) (c)의 확대사진 (scale bar = 5 μm)[5].

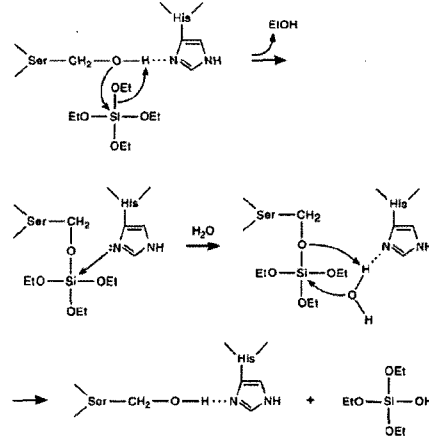


Figure 7. Silicatein의 실리카 합성 메커니즘[7].

작용으로 실리카를 합성을 촉진한다(Figure 7).

이러한 단백질이 실리카의 합성에 관여한다는 것도 중요한 사실이지만, 보다 중요한 것은 이렇게 합성된 실리카가 어떻게 Figure 5와 같은 정밀한 구조를 갖느냐는 것이다. 현재까지는 두 가지의 이론이 있는데 하나는 하향식(downscaling) 모델이고 다른 하나는 상향식(upscaling) 모델이다.

하향식 모델은 Figure 8(a)에 보여지는바와 같이 SDV내에 규산(silic acid)를 포함하는 고분자의 상분리가 일어나고 그 표면에서 규산이 중합되어 육각형의 실리카가 형성된다는 것이다(A). 고분자내의 규산이 중합되면 그 만큼의 고분자가 같이 소비가 되며 그 결과 표면에서 다시 상분리가 일어나 보다 작은 형태의 상분리가 일어난다(B). 이 과정은 실리카가 중합되면서 계속적으로 반복하여 일어나

며 최종적으로 매우 작은 공극이 생기게 되는 것이다(C, D). 이러한 메커니즘은 규조류를 발생시기별 전자현미경 관찰을 통하여 제시된 것이다(E-H)[5].

상향식 모델은 규조류의 껍질이 형성되기 시작하면서 SDV내에 실리카 전구체와 단백질이 유입되어 실리카의 합성이 시작된다는 것이다(Figure 8(b)). 초기 실리카는 분자량이 낮아 졸상태로 있으나 silaffin과 같은 작은 유기물에 의하여 점차 응집된다(a-b). 응집된 졸상태의 실리카는 계속 응집되고 보다 큰 형태의 입자를 형성하며 이 때 보다 큰 단백질이 관여하기 시작한다(c). 응집이 계속 진행되면 실리카 입자는 50 nm까지 성장하며(d), 그 결과 실리카와 단백질의 상분리가 일어난다(e). 이러한 과정은 SDV가 최종 형태를 갖출 때까지 진행되며(f), 최종적으로 보호막이 형성된다(g). 이 때 보호막이 형성되기 전의 단계에서 단백질이 제거가 되면 작은 공극이 형성된다[8].

위의 어떠한 모델이든 결국 단백질이 무기물의 입체구조 형성에 관여하는 것이며 최종적으로 유무기 복합체가 형성된다는 것이다.

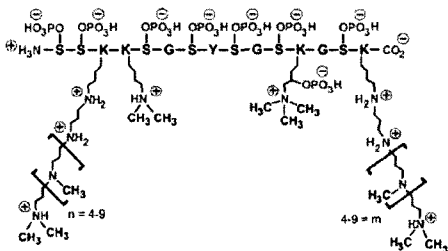


Figure 6. Silaffin 1A[6].

3. 분자생체모방공학[9]

앞서 살펴보았듯이 자연은 단백질을 일종의 템플

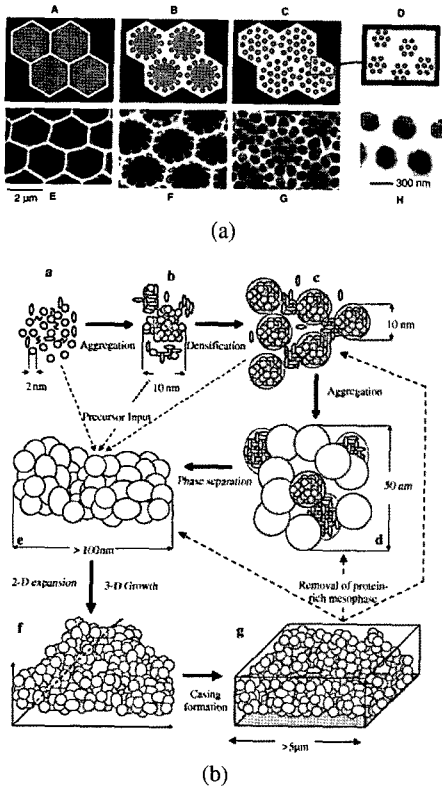


Figure 8. 바이오실리카의 downscaling(a)과 upscaling(b) 형성 메커니즘 모델[8].

릿으로 이용하여 정밀하게 제어된 물성과 구조를 가지는 유무기 복합체를 만들어 낸다. 현재 많은 연구자들이 이러한 단백질의 기능을 이해하고 이를 이용하여 나노수준에서 물질의 구조를 제어하려는 시도를 하고 있다. 그러나 20 종류의 아미노산을 모노머로 합성되는 단백질의 구조와 기능을 예측하는 것은 거의 불가능에 가깝다. 예를 들어, 열 개의 아미노산으로 이루어진 단백질(분자량 약 1,000)을 합성하는 경우, 그 종류만 20^{10} 에 달한다. 여기에 주변환경에 의하여 단백질의 구조가 바뀌는 것까지 감안한다면 이 작은 단백질이 갖는 구조의 다양성은 이루 말할 수 없다. 그러나 이러한 시도는 계속 이루어져야 하며 이를 보다 효과적으로 수행하고자 하는 것이 바로 분자생체모방공학이다.

Figure 9는 분자생체모방공학(molecular biomime-

tics)의 개념을 나타낸 것이다. 분자생체모방공학은 기존의 재료공학과 분자생물학의 결합으로 무기물과 그 무기물에 특이적으로 결합하는 단백질로 구성된 새로운 기능성 하이브리드 물질을 개발하는 것이다. 앞서 언급하였듯이 단백질은 특이적 결합을 하며 자연에서 물질의 구조와 기능을 제어한다. 따라서 여기에 관여하는 단백질을 검색하고 동정하면 분자수준에서 새로운 하이브리드 물질을 합성할 수 있는 가능성이 열리며 이는 곧 나노기술을 한층 더 진보시킬 것으로 기대된다.

다양한 나노구조를 구현하기 위하여 분자생체모방공학은 3가지 해법을 제시하고 있다. 첫째는 유전자 조작을 통하여 단백질 템플릿을 분자수준에서 설계하는 것이다. 이는 단백질 템플릿의 구조를 완벽히 제어할 수 있는 유일한 기술이기도 하다. 둘째는 이렇게 합성된 단백질을 이용하여 여러 가지 다른 물질을 특이적으로 결합시키는 것이다. 단백질의 독특한 입체구조는 특정 물질에만 작용하도록 설계될 것이므로 우리가 원하는 물질을 선별적이고 통제된 방식으로 결합시킬 수 있다. 마지막은 단백질이 자가조립하여 규칙적인 나노구조를 형성하는 성질을 이용하여 복잡하고도 정교한 나노구조를 구현하는 것이다.

3.1. 단백질 서열의 동정

특정 물질에 특이적으로 반응하는 단백질을 찾는 데에는 몇 가지 방법이 있다. 물론 우연히 이러한 단백질을 찾을 수도 있겠지만 그 확률은 매우 낮다. 하나는 자연에 존재하는 조직으로부터 특정 단백질을 찾아내고 이를 정제하여 이용하거나 생물학적으로 합성하여 이용하는 것이다. 그러나 이 경우 많은 시간과 비용이 소요된다. 우선 수많은 단백질을 일일이 정제하여야 하며 이를 필요한 만큼 얻어야 한다. 또한 단백질의 변성이 되지 않도록 많은 주의가 필요하다. 또 다른 방법은 이론적으로 단백질의 기능을 예측하여 설계하는 방법이다. 그러나 아직 우리의 지식은 단백질의 폴딩을 예측할만한 충

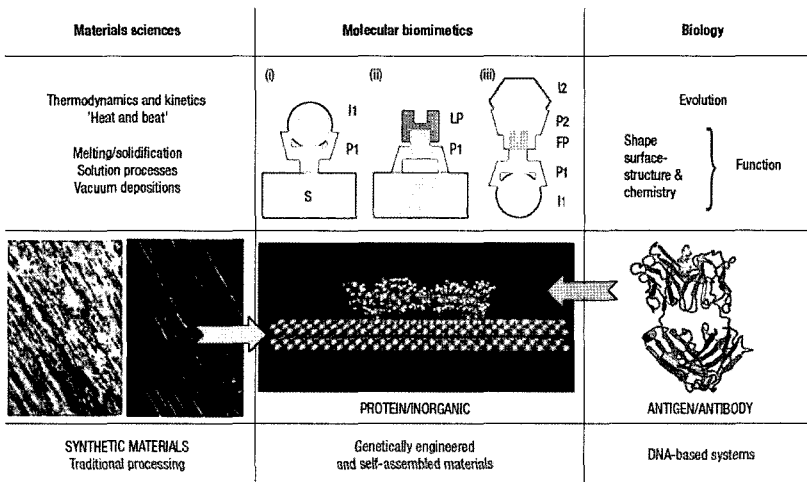


Figure 9. 분자생체모방공학의 개념[9].

3.1.1. 표출기술

표출 기술 (display technology)이란 특정 단백질을 바이러스 또는 세포 표면에 발현시켜 원하는 단백질을 동정하는 기술이다. Figure 10은 이러한 표출기술을 나타낸 것이다. 먼저 동일한 아미노산 개수를 갖는 DNA 서열을 무작위로 합성한다. 합성된 DNA는 바이러스의 유전자나 세포의 플라스미드에 삽입되고 (①,②), 그 결과 우리가 원

하는 지식을 갖고 있지 않다. 컴퓨터를 이용한 시뮬레이션은 일반적으로 시간과 비용을 절약할 수 있는 방법이지만 단백질에 적용하기에는 아직 어려움이 많다.

한편, 우리가 단백질 중 특정 아미노산 서열에 관심을 갖는 이유는 단백질 전체를 이용하는 것보다 장점이 많기 때문이다. 단백질 전체를 이용하는 경우 항상 변성의 위험성이 존재하며, 또한 활성부위에 입체적 장애(steric hinderance)가 존재할 가능성이 있다. 생산성 측면에서도 단백질 중 일부 서열만 합성하는 것이 보다 효율적이다[10].

따라서, 보다 더 많은 단백질 서열을 이용하여 특정 물질과 특이적 반응하는 단백질을 찾기 위해서는 조합화학(combinatorial chemistry)의 기술이 필요하다. 조합화학은 일정한 조건에서 가능한 많은 경우의 조합을 만들고 이들로부터 특정 아미노산 서열을 찾아내는 방법으로 시간과 노력을 절약할 수 있는 방법이다. 이 기술은 원래 항체를 선별하거나 항체와 결합하는 부위의 특이적 구조를 알기 위한 기술로 개발되었다. 이 기술의 장점은 이론적인 배경이 필요 없다는 것이며, 단순히 아미노산 서열을 무작위로 합성하는 것으로 가능하다. 무작위로 합성된 아미노산 서열은 표출기술을 이용하여 동정하게 된다.

하는 아미노산 서열이 바이러스 표면 또는 세포의 표면에 발현된다(③). 발현된 바이러스나 세포는 곧바로 우리가 원하는 특정 물질과 결합하도록 한다(④). 이후 몇 번의 수세과정을 거치게 되면 보다 더 강한 결합을 하고 있는 바이러스 또는 세포만 표면에 남아 있게 된다(⑤). 표면에 붙은 바이러스 또는 세포는 따로 추출하여 복제, 성장시키고 최종적으로 DNA를 추출하면 어떠한 아미노산 서열이 특이성을 갖는지 알 수 있다.

3.2. 단백질의 결합 메커니즘

이와 같이 선별된 단백질이 특정 물질(기질)과 결합하는 메커니즘은 단백질의 화학적 특성과 구조적 특성에 기인한다. 화학적 특성에는 수소결합, 극성 및 전하 등이 포함되며, 구조적 특성에는 크기와 형태 등이 포함된다. Table 1에는 여러 무기물에 특이적 결합능력을 갖는 선별된 아미노산 서열을 나열하였다. 이들 아미노산 서열은 단독으로도 이용이 가능하지만 동일 서열을 연속적으로 반복시키는 경우 보다 강한 결합능력을 나타내기도 한다.

3.2.1. 화학적 선택성

백금(Pt)과 팔라듐(Pd)에 특이적으로 결합하는 아

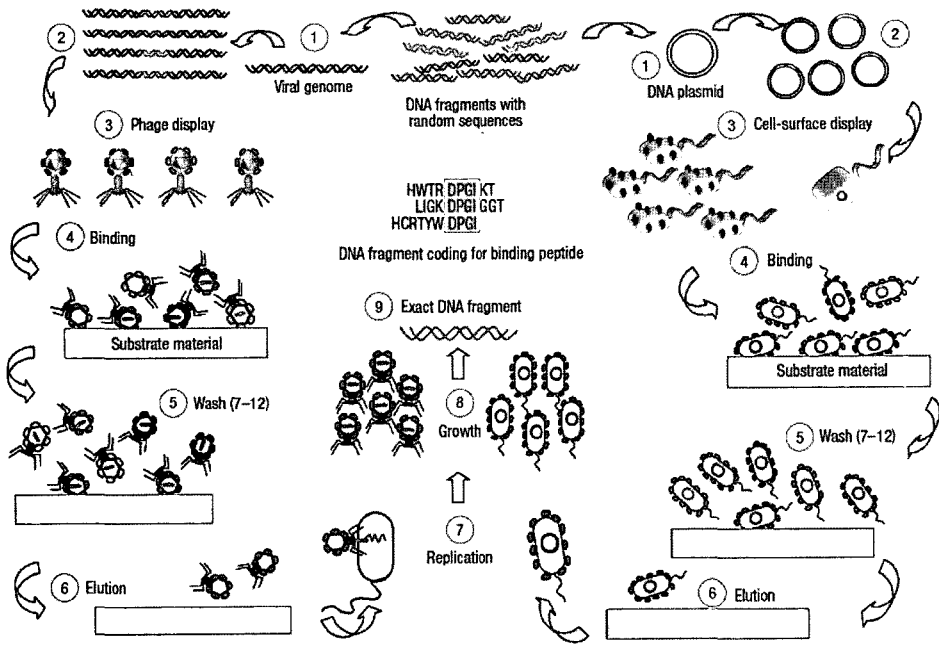


Figure 10. 표출기술의 원리.

미노산 서열의 화학적 특성을 보면 소수성이면서 하드록시 작용기를 갖는 아미노산으로 이루어져 있다. 세린과 트레오닌(T)를 포함하고 있는 특징을 갖고 있으며, 일반적으로 전이금속에 특이적 결합을 하는 것으로 잘 알려진 시스틴(C)이 없는 것이 특이할 만한 사항이다.

비금속 무기물(Zeolite, ZnO, SiO₂)에는 염기성 아미노산(R, K)과 하드록시기를 갖고 있는 아미노산이 공통적으로 나타난다. 이온성 결정(Cr₂O₃, Fe₂O₃)의 경우에는 전하를 갖는 염기성 아미노산이 특징이다. 마지막으로 반도체(GaAs, ZnS)의 경우 전하를 갖지 않는 극성 아미노산이 특징이다. 결과적으로 금속산화물과 이온성 결정에 결합하는 단백질의 경우 염기성 아미노산이 많이 있으며 이들은 양전하를 갖게 되는 반면, 반도체의 경우에는 중성, 금속에는 약 염기성의 단백질이 결합을 한다.

3.2.2. 물리적 선택성

기질로 사용되는 여러 무기물의 형태, 크기, 결정

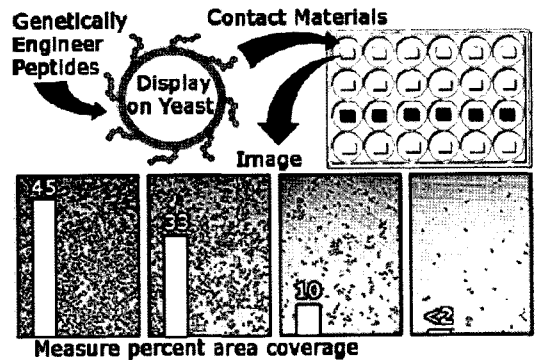


Figure 11. 효모를 이용한 표출기술의 이용사례[11].

형태 또는 표면의 입체규칙성 등도 단백질의 선택에 영향을 준다. 일반적으로 분말 형태의 것이 이용되는데 이는 분말에는 다양한 형태의 표면이 존재하기 때문이다. 그러나 분말은 다양한 단백질을 동시에 선별하는데 효과적이지 모르지만 분말 표면의 불규칙성으로 인하여 공통된 서열을 찾기는 쉽지 않다. 따라서 특정 아미노산 서열을 선별하기 위해서는 기질의 표면성질을 보다 엄밀하게 조절할

필요가 있다.

이러한 특성은 일반적인 저분자 화합물에서는 볼 수 없는 것이다. 이미 잘 알려진 대로 티올(thiol)기를 가지는 합성물질은 금 표면에 특이적인 반응을 하지만 표면의 물리적 특성에 기인한 특이성을 갖지 않는다. Figure 12는 단백질의 금 표면에 대한 선택적 결합을 보여주는 것이다. 이 단백질은 Au(111)에는 매우 조밀하게 부착되지만, Au(112)에는 그렇지 못하다. 이는 이 단백질의 세린과 트레

오닌 측쇄의 OH기가 결정격자에 특이적으로 결합하기 때문이다.

3.3. 무기물 결합 단백질과 나노집합체

나노크기의 입자나 나노구조를 갖는 무기물은 앞으로 소재와 장치에 기본적인 요소가 될 것이다. 많은 연구들이 이들 무기물을 나노수준에서 다양한 형태로 합성하고 균일한 크기, 모양 등을 얻기 위해 진행되고 있으나 아직 많은 어려움이 있다. 이러한 연

Table 1. 각 무기물과 특이적으로 결합하는 아미노산 서열[9]

Materials	Sequences	Size	pI	MW	Charge
Au	MHGKTQATSGTIQS	14	8.52	1446.60	+1
	SKTSLGQSGASLQGSEKLTNG	21	8.31	2050.21	+1
	QATSEKLVKRGMEGASLHPAKT	21	8.60	2211.52	+1
Pt	DRTSTWR	7	9.60	920.98	+1
	QSVTSTK	7	8.75	749.82	+1
	SSSHLNK	7	8.49	771.83	+1
Pd	SVTQNKY	7	8.31	838.92	+1
	SPHPGPY	7	6.46	753.81	0
	HAPTML	7	6.74	765.93	0
Ag	AYSSGAPMPPF	12	5.57	1221.39	0
	NPSSLFRYLPSD	12	6.09	1395.53	0
	SLATQPPRTPPV	12	9.47	1263.46	+1
SiO ₂	MSPHPHPRHHHT	12	9.59	1470.63	+1
	RGRRRRLSCRL	12	12.30	1541.89	+6
	KPSHHHHHTGAN	12	8.78	1359.43	+1
Zeolites	VKTQATSREEPPRLPSKHRPG	21	10.90	2371.68	+3
	MDHGKYRQKQATPG	14	9.70	1616.82	+2
ZnO	NTRMTARQHRSANHKSTQRA	20	12.48	2351.59	+4
	YDSRSMRPH	9	8.75	1148.26	+1
CaCO ₃	HTQNMRMYEPWF	12	6.75	1639.87	0
	DVFSSFNKHM	12	8.75	1480.70	+1
Cr ₂ O ₃	WRPKAATN	9	11.00	955.13	+2
	RIRHRLVGQ	9	12.30	1134.35	+3
Fe ₂ O ₃	RRTVKHHVN	9	12.01	1146.32	+3
	AQNPSDNNTHTH	12	5.97	1335.31	0
GaAs	RLELAIPQSG	12	6.00	1253.46	0
	TPRPIQYNHTS	12	8.44	1410.55	+1
ZnS	NNPMHQ	7	6.74	853.91	0

구에 분자생체모방공학은 새로운 가능성을 제시할 수 있을 것으로 기대된다. 앞서 선별된 단백질은 특정 물질의 물리적 화학적 특성에 따라 특이적으로 결합하므로 물질의 형태와 균일도를 제어할 수 있으며, 나아가 전혀 다른 특성의 두 물질이 공존하는 이질적 구조(heterostructure)를 형성할 수 있을 것으로 기대된다. 특히 이들 단백질은 20개 이내의 아미노산으로 이루어져 있기 때문에 다른 성질의 단백질에 삽입하여 이용할 수도 있다. 예를 들어 DNA와 결합하는 단백질에 앞서 선별된 아미노산 서열을 삽입하면 새로운 단백질은 무기물과 DNA에 동시 결합할 수 있는 특성을 지니게 된다. 또한 이러한 아미노산 서열은 조직공학에서 많이 이용되는 RGD 서열처럼 고분자의 표면에 부착하게 되면, 고분자 표면에 무기물이 특이적으로 결합할 수 있을 것이다.

3.3.1. 결정 성장의 제어

생체결정화(biomineralization) 과정에서 단백질과 무기물의 상호 작용은 매우 중요하며 그 결과 다양한 형태의 물질이 생성된다. 앞서 언급한 뼈와 실리카가 대표적인 예이다. 금에 특이적 반응을 하는 GBPI 펩티드의 경우 산과 열처리에 의하여 생성되는 금의 결정구조와 매우 유사한 결정의 형성을 유도한다(Figure 13).

생체결정화와 관련하여 주목을 받고 있는 것 중 하나는 바로 바이오실리카이다. 실리콘은 자연계에 탄소 다음으로 풍부한 물질로 재료분야에서는 매우 중요한 원소이다. 실리케이트(silicate)를 기반으로 하는 무기질은 전체 토양 무기질의 90% 이상을 차지하며, 실리콘은 여러 식물, 동물, 그리고 미생물계에서도 생물의 성장과 생물학적 기능에 필수적이 원소이다. 단세포 동물인 규조류는 연간 200-280 기가톤(gigaton)의 실리카를 생합성하는데 특히 이들이 생성하는 실리카는 매우 정교한 구조를 갖고 있다[12].

단백질들이 바이오실리카의 형성에 관여한다는 사실을 기초로 여러 고분자를 첨가한 연구가 진행되었으며 그 중 대표적인 것을 Table 2에 실었다. 이

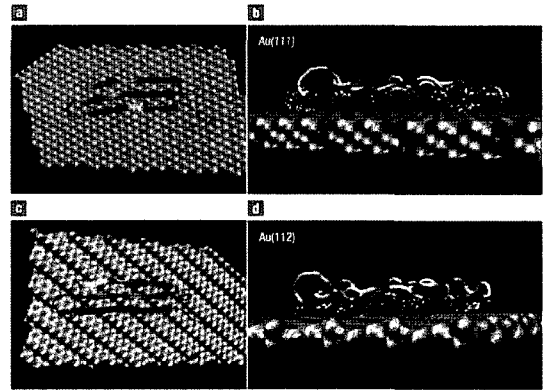


Figure 12. 금 표면 특성에 따른 단백질의 특이적 결합[9].

들 고분자 첨가제의 역할은 반응의 촉매로 작용하거나 응집을 촉진시키는 역할을 한다[13]. 생체모방공학과 나노공학의 관점에서는 이러한 고분자 첨가제가 특정 구조를 유도하는 것이 보다 중요하다. 일부 단백질의 경우 이러한 특성을 나타내는데 아직까지 정확한 메커니즘은 알려져 있지 않다. 그러나 바이오 실리카의 경우 첨가되는 단백질 또는 고분자만 중요한 것이 아니고 반응조건에 따라서도 달라진다. Poly[(L-cysteine)_n-b-(L-lysine)_m]를 첨가제로 이용한 경우 일반 대기 조건에서는 길이방향의 형태가 형성되지만 질소 조건에서는 구형의 실리카가 형성된다(Figure 14)[14].

3.3.2. 펩티드를 이용한 나노입자의 집합체

우리 속담에 ‘구슬이 서 말이라도 꿰어야 보배라’는 말이 있듯이 나노입자를 제조하는 기술도 중요하지만 더욱 중요한 것은 이들 입자를 배열하고 고정시키는 것이다. 일반적으로 나노입자를 표면에 고정하기 위하여 합성화합물 또는 생물 유래 화합물 등이 이용된다. 그러나 이들 화합물의 문제는 특이성이 결여되어 있거나 극히 미약하다는 것이다.

이러한 기존 물질의 단점은 유전자 조작에 의해 제조된 펩티드(GEPI)를 이용하여 극복할 수 있다. GEPI는 무기물에 특이적으로 결합되도록 디자인되었으며, 반응기판 존재하면 거의 무한한 기질에 손

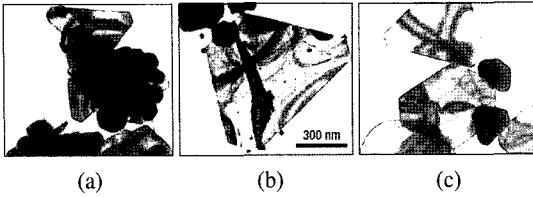


Figure 13. 금의 결정모양 (a) GBP1 (b) 산 (c) 열처리[9].

쉽게 가교시킬 수 있다.

Figure 15는 Cu₂O에 특이적으로 결합하는 GEPI를 DNA에 특이적으로 결합하는 단백질에 유전자 조작을 통하여 도입하여 Cu₂O 나노입자를 도넛 모양으로 배열한 것이다. 새로이 조작된 DNA 결합 단백질을 먼저 Cu₂O에 결합시켜 나노입자를 감싸게 하고 이 나노입자를 플라스미드와 결합시키면 그림과 같이 도넛 모양으로 나노입자가 배열하게 된다[15].

Figure 16은 바이러스에 GEPI를 발현시켜 나노입자를 선형 또는 가지형으로 배열하도록 한 것이다. 바이러스에는 capsid라고 하는 외벽이 존재하는데, 이 경우에는 capsid와 바이러스의 끝부분에서 서로 다른 GEPI를 발현시켰다. capsid에는 금에 특이적 반응을 하는 GEPI를, 끝부분에는 streptavidin에 특이적으로 반응하는 GEPI를 결합시켰다. 먼저 조작된 바이러스를 streptavidin이 부착된 금 나노입자와 반응시켜 결합시키고, 이 후 금 콜로이드 용액을 처리하여 capsid에 금 나노입자가 형성되도록 하였다.

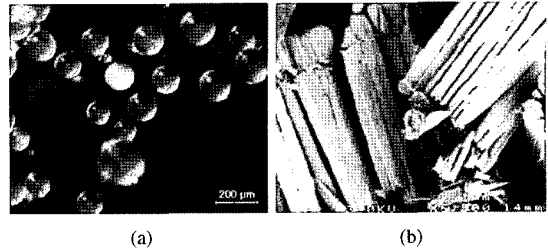


Figure 14. Poly[(L-cysteine)_n-b-(L-lysine)_m]를 이용한 바이오실리카의 합성 (a) 질소충진 (b) 일반대기[14].

그 결과 A-D에 나타나듯이 다양한 2차원의 나노입자 배열을 얻을 수 있었다. 이 바이러스는 지름이 10 nm, 길이가 1 μm인데 사진에서 보듯 바이러스의 끝부분에는 streptavidin이 부착된 금 나노입자(~15 nm)가 있으며, 바이러스의 몸통인 capsid에는 5 nm 정도의 새로운 금 나노입자가 형성된 것을 볼 수 있다. 만약 D에서처럼 하나의 streptavidin이 부착된 금 나노입자에 두 개의 바이러스가 붙으면 약 2 μm의 선형 모양이 생기며, 세 개의 바이러스가 붙으면 가지형 모양이 생긴다[16].

GEPI는 나노리소그래피(nanolithography)에도 응용이 가능하다. Figure 17은 금 표면에 금 나노입자를 국부적으로 배열하는 방법을 보여주고 있다. 이들은 화학적 방법(A)과 물리적 방법(B)으로 GEPI를 금 표면에 부착시켰다. 그 결과 물리적 방법보다 화학적 방법이 보다 효과가 있었으며, 이는 물리적 방

Table 2. 고분자 첨가제에 따른 실리카의 형상[13]

Polymer	Morphology of Silica
Poly-L-lysine	Silica precipitation
Poly-L-arginine	Gel-like and particulate silica
Poly-L-histidine	Nearly spherical silica
Poly[(L-alanine)30-b-(L-lysine)200]	Non-ordered silica
Poly[(L-glutamine)30-b-(L-lysine)200]	Non-ordered silica
Poly[(L-serine)30-b-(L-lysine)200]	Non-ordered silica
Poly[(L-tyrosine)30-b-(L-lysine)200]	Non-ordered silica
Poly[(L-cysteine) _n -b-(L-lysine) _m] n=10, 30, 60; m=200, 400	Sphere, elongated globules and columnar silica
Poly[(L-cysteine)30-b-(L-glutamate)200]	Non-ordered silica
Cellulose	Stabilized particles
Chitosan	Particles



Figure 15. 도넛 모양으로 배열된 Cu₂O 나노입자[15].

법의 경우 GEPI의 활성부위가 이미 금 표면과 반응하고 있으므로 더 이상 나노입자와 결합할 수 없기 때문이다. 이러한 결과는 GEPI를 기질에 결합시킬 때 활성부위의 보존이 매우 중요함을 암시하는 것이다. 그러나 화학적 방법의 경우 주의할 것은 이 경우에도 활성부위가 화학반응에 참여하면 안 된다는 사실이다. 따라서 활성부위에 있는 아미노산과 결합할 수 있는 반응기는 피하는 것이 바람직하다[17].

4. 향후 전망

현재까지 고체 기질에 분자를 자가조립에 의하여 부착시키는 데에는 대부분 티올과 실란을 이용한다. 그러나 GEPI는 이들의 한계를 극복하고 나아가 대체할 수 있는 가능성을 갖고 있다. 생체재료에서 세포의 부착을 촉진하기 위하여 이용되는 RGD아미노산 서열은 이미 생체재료의 생체적합성을 증진시키는 고전적인 방법이 되어있다. 그러나 GEPI를 완전하게 이용하기 위해서는 해결해야 할 부분이 많이 있다. 예를 들어 무기물과 GEPI이 화학적, 물리적

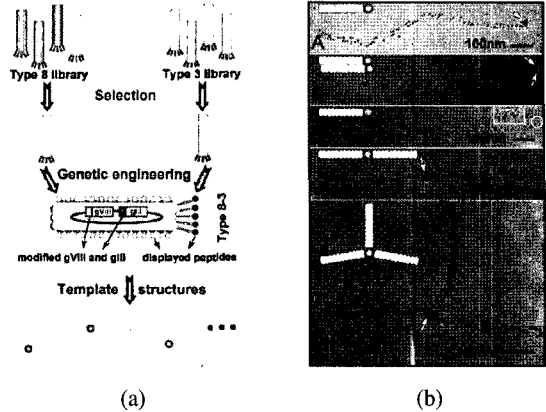


Figure 16. 서로 다른 GEPI를 발현시킨 바이러스를 이용한 금 나노입자의 2차원 배열[16].

상호작용의 규명이 그것이다. 이러한 지식의 습득은 GEPI의 디자인을 보다 효율적으로 하게 만들 수 있을 것이다. GEPI는 아직 초기 단계이나 향후 나노기술을 진일보시킬 수 하나의 수단이 될 수 있다.

5. 결론

본 총론에서는 자연에서 단백질과 무기물의 유기 복합체를 어떻게 합성하고 그 구조를 제어하는 지 살펴보았으며, 이를 모방한 분자생체모방공학에 대하여 소개하였다. 결론적으로 말하면 자연은 단백질을 이용하여 무기물의 나노구조를 제어하며, 단백질에 대한 이해는 곧 나

노수준에서 물질의 구조를 제어하는 것을 가능케 할 수 있을 것이다. 단백질은 이미 살펴보았듯이 그 전체를 이용할 필요가 없으며 일부 펩티드 서열을 차용하여 가능하다. 이러한 펩티드는 다양한 기질에 부착시킬 수 있으며, 그러한 기질에는 섬유도 예외가 될 수 없다. 특히

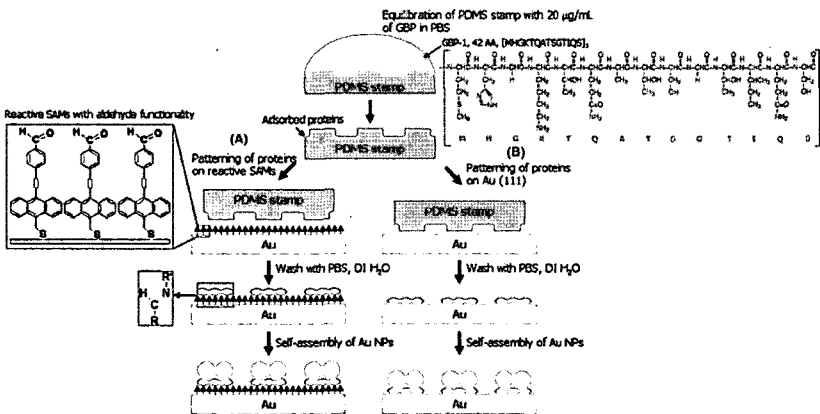


Figure 17. GEPI를 이용한 나노리소그래피[17].

최근에는 전통적인 top-down 방식과 나노기술을 이용한 bottom-up 방식을 연결할 수 있는 매개체를 필요로 하고 있다. top-down 방식은 구조제어에 한계가 있으며 bottom-up 방식은 그 구조를 거시구조로 발전시키는데 한계를 갖고 있다. 자연이 진화시켜온 방식은 이러한 한계를 극복할 수 있는 모델을 제시하고 있다. 특히 하나의 콜라겐 분자에서 시작하여 최종적으로 척추동물의 뼈로 발전되는데 콜라겐 섬유가 미시구조와 거시구조의 사이에 매개체 역할을 한다는 것은 우리에게 시사하는 바가 크다.

참고문헌

1. P. Fratzl, H. S. Gupta, E. P. Paschalis and P. Roschger, *J. Mater. Chem.*, **14**, 2115(2004).
2. J. Rho, L. Kuhn-Spearing and P. Zioupos, *Med. Eng. Phys.*, **20**, 92(1998).
3. V. P. Orlovski, V. S. Komlev and S. M. Barinov, *Inorg. Mater.*, **38**, 973(2002).
4. M. Kikuchi, T. Ikoma, S. Itoh, H. N. Matsumoto, Y. Koyama, K. Takakuda, K. Shinomiya and J. Tanaka, *Compos. Sci. Technol.*, **64**, 819(2004).
5. M. Sumper and E. Brunner, *Adv. Funct. Mater.*, **16**, 17(2006).
6. N. Kroger, S. Lorenz, E. Brunner, and M. Sumper, *Science*, **298**, 584(2002).
7. J. N. Cha, K. Shimizu, Y. Zhou, S. C. Christiansen, B. F. Chmelka, G. D. Stucky and D. E. Morse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 361(1999).
8. Q. Sun, E. G. Vrieling, R. A. van Santen, N. A. J. M. Sommerdijk, *Curr. Opin. Solid St. M.*, **8**, 111(2004).
9. M. Sarikaya, C. Tamerler, A. K. -Y. Jen, K. Schulten and F. Baneyx, *Nature Mat.*, **2**, 577(2003).
10. H. Shin, S. Jo and A. G. Mikos, *Biomaterials*, **24**, 4353(2003).
11. B. R. Peelle, E. M. Krauland, K. D. Wittrup and A. M. Belcher, *Langmuir*, **21**, 6929(2005).
12. K. F. Brandstadt, *Curr. Opin. Biotech.*, **16**, 393(2005).
13. S. V. Patwardhan, S. J. Clarson and C. C. Perry, *Chem. Commun.*, **9**, 1113(2005).
14. J. N. Cha, G. D. Stucky, D. E. Morse and T. J. Deming, *Nature*, **403**, 289(2000).
15. H. Dai, W. Choe, C. K. Thai, M. Sarikaya, B. A. Traxler, F. Baneyx, and D. T. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 15637(2005).
16. Y. Huang, C. Chiang, S. K. Lee, Y. Gao, E. L. Hu, J. De Yoreo and A. M. Belcher, *Nano Lett.*, **5**, 1429(2005).
17. M. T. Zin, H. Ma, M. Sarikaya and A. K. -Y. Jen, *Small*, **7**, 698(2005).

저자 프로필



오 한 진

2006. 서울대학교 바이오시스템소재 학부 졸업
 2006-현재. 서울대학교 바이오시스템소재 학부 석사과정



이 기 훈

1998. 서울대학교 천연섬유학과 졸업
 2000. 서울대학교 천연섬유학과(석사)
 2003. 서울대학교 천연섬유학과(박사)
 2005-현재. 서울대학교 바이오시스템 소재 학부 전임강사
 (151-741) 서울 관악구 신림동 산 56-1
 전화: 02-880-4625, Fax: 02-873-2285
 e-mail: prolee@snu.ac.kr