

생체모방 기능성재료 : 자연에서 그 해답 찾기

최영찬 · 최지숙 · 조용우

1. 서론

생체모방은 그리스어 단어에서 생명을 뜻하는 'Bios'와 모방을 의미하는 'Mimesis'가 결합한 용어로서 자연의 생물체 및 생체물질의 기본구조와 기능을 모방하여 공학적으로 활용하는 기술이다. 자연으로부터 영감을 얻어 인간의 삶을 보다 편리하고 풍요롭게 만들어 주기 위한 생체모방 기술은 biomimetics 및 bioinspired engineering이라는 용어로 사용되고 있으며, 현대 과학 및 산업에 가장 활발한 연구 분야 중 하나이다. 생체모방 기술을 통해 동물, 식물, 곤충 등의 생체구조나 기능을 모방한 다양한 bioinspired materials가 개발되고 있으며, 개발된 생체모방 재료는 기존의 과학적, 공학적 한계를 극복하고 자동차, 로봇, 항공기, 의료 등과 같은 다양한 산업에 활용되고 있다. 생체모방 기술은 1969년 미국의 Otto H. Schmitt에 의해 처음 소개되었으며 자연계에 존재하는 모든 생명체들이 가지는 기능성 구조의 구현을 목표로 하고 있다.^{1,2} 실제로 생체모방 기술은 좀 더 이전부터 시작되었다. 1903년 미국의 라이트 형제가 최초로 발명한 비행기는 대머리 독수리를 모델 삼아 만들었고, 1948년 스위스 발명가 메스트랄은 엉덩이의 표면에 작은 갈고리 모양에서 아이디어를 얻어 '벨크로(Velcro)'라는 테이프를 발명하였다.

최근 나노 기술의 발전에 따라 나노 구조의 공정이 가능하게 되었고, 마이크로 기술로 구현하기 어려운 정교한 구조를 갖는 제품도 제작되었다. 현재 나노 기술과 더불어 생체모방 기술은 에너지, 로봇공학, 재료공학, 생명공학뿐만 아니라 우주산업이나 국방산업 등 많은 과학기술분야에서 적용되고 있으며, 실제 생체모방 기술을 통하여 개발된 제품들이 상업적으로 성공한 사례도 많이 찾아볼 수 있다. 연잎의 일정한 나노 구조를 모방하여 만든 자가 정화 건물 외장재와 최소의 재료로 최대의 면적과 강도를

얻을 수 있는 벌집의 육각형 구조를 모방하여 비행기의 날개, 인공위성의 벽, 기차의 충격흡수 장치를 개발하였다. 또한 게코도마뱀 발바닥의 마이크로/나노 섬유 구조를 모방한 건식접착표면, 상어의 비늘로부터 물의 저항을 최소화시키는 나노 구조를 모방한 전신수영복, 장수풍뎅이의 나노 구조로 된 표피가 습도에 따라 몸 색깔이 변하는데 아이디어를 얻어 개발된 습도 센서 등 많은 제품들이 생체모방 기술을 통해 개발되었다(그림 1).³⁻⁵

이러한 가능성이 부여된 스마트한 bioinspired 재료는 생명공학에 기반을 둔 연구 분야에서 많은 관심을 보이고 있다. 나노 기술과 바이오 기술의 발전으로 항원과 항체, 효소나 기질 등 생체 분자의 상호작용 및 세포 내 신호 전달의 메커니즘이 규명되었고 이를 기반으로 미생물을 이용한 단백질의 대량 생산 기술, 인공효소, 인공생체막, 및 바이오센서를 개발하여 생명현상의 이해 뿐만 아니라 인간의 질병 치료를 위해 새로운 기반을 다지고 있다. 또한 손상된 조직과 장기를 재생 및 대체하여 인간의 생명 연장을 목표로 하는 조직공학 및 재생의학 분야에서도 인체 조직의 고유한 기능과 구조를 이해하고 이를 모방하여 인공장기 개발에 끊임없이 도전하고 있다. 본 특집에서는 다양한 생체 분자의 기능과 구조를 모방한 기능성



최영찬
2010 한양대학교 화학공학과(학사)
2010~ 한양대학교 화학공학과/바이오나노학과
현재 (석·박사 통합과정)



최지숙
2001 인천대학교 생물학과(학사)
2004 한국과학기술연구원 의과학연구센터/
고려대학교 생물공학과(석사)
2004~ (주)리젠바이오텍/메디칸(주) 기업연구소
2008~ 주임연구원
2008~ 한양대학교 화학공학과/바이오나노학과
2011 (박사)
2011~ 한양대학교 화학공학과/바이오나노학과
현재 박사후 연구원



조용우
1994 서울대학교 섬유고분자공학과(학사)
1996 서울대학교 섬유고분자공학과(석사)
2000 서울대학교 섬유고분자공학과(박사)
2002~ 미국 Purdue University 박사후 연구원
2004
2005~ 울산대학교의과대학/서울아산병원/
2006 아산생명과학연구소 조교수
2006~ 한양대학교 화학공학과/바이오나노학과
현재 조교수

Biomimetic Functional Materials: Find a Solution from Mother Nature

한양대학교 화학공학과/바이오나노학과(Young Chan Choi, Ji Suk Choi, and Yong Woo Cho, Department of Chemical Engineering and Department of Bionanotechnology, Hanyang University, 1271 Sa-1 dong, Sangnok-gu, Ansan, Kyeonggi-do 426-791, Korea) e-mail: ywcho7@hanyang.ac.kr

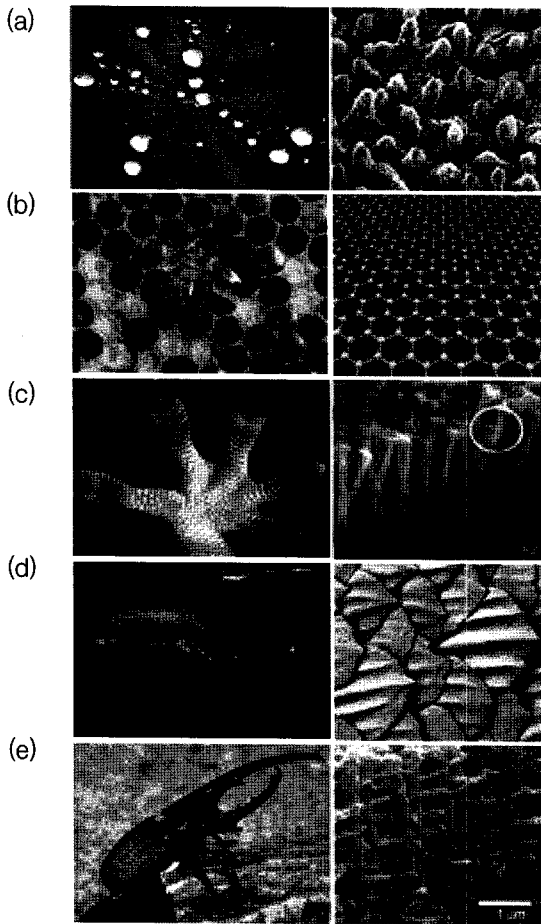


그림 1. 생체모방을 통한 기술개발. (a) 연잎의 표면은 3~10 μm 크기의 발수성(water-repellent)의 특성을 갖는 수많은 돌기(bump)로 되어 있음. (b) 건물 뼈대가 육각형(honeycomb) 벌집구조로 만들어진 '어반하이브' 건물. (c) 게코 도마뱀의 발바닥에는 수백만 개의 경사진 미세섬모가 존재함으로써, 매끄러운 벽면을 이동할 수 있음. (d) 상어의 피부는 V자 형태의 비늘이 물의 저항을 줄이는 역할을 함. (e) 장수풍뎅이의 표피는 나노 구조로 되어 있으며 습도에 따라 색이 변함.³⁻⁵

생체재료에 대해 소개하고 의료용 기구, 약물전달시스템 및 조직공학 등에 응용된 사례에 대해 간략하게 살펴보고자 한다.

2. 기능성 생체 구조의 모방

자연계에 존재하는 생체 표면 초접착 메커니즘은 생체모방 기술의 중요한 분야 중 하나이다. 게코도마뱀은 매끄러운 표면에서도 수직으로 빠르게 이동할 수 있는데 이러한 게코도마뱀의 특성은 발바닥에 존재하는 나노 구조에 의해 나타나는 것이 확인되었다.⁴ 게코도마뱀의 마이크로/나노 복잡 구조의 경우 기존 접착 방식과 다르게 극대화된 분자간 인력을 이용하기 때문에 다양한 특성을 가지는 표면과 별도의 전처리없이 쉽게 탈부착이 가능하다는 장점을 가지고 있다. 또한 연꽃잎의 표면에 형성되어 있는 미세한 나노 구조물들의 소수성(hydrophobic), 자기세정(self cleaning) 능력은 자동차용 유리, 페인트, 스프레이 등의 산업용 제품에 적용되었다.⁶

2.1 의료용 Device

마이크로/나노 구조에 의한 접착은 생물학적 응용에도 많은 가능성을 보여준다. 많은 연구 그룹에서 lithography와 direct writing 기법을 통한

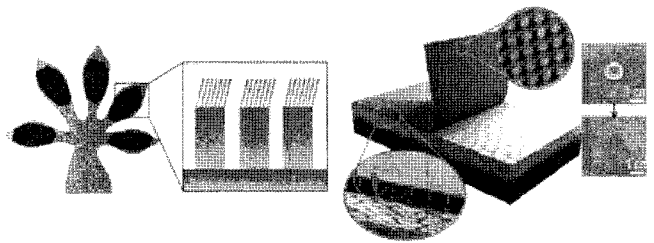


그림 2. 나노 섬유로 이루어진 게코 도마뱀의 발바닥으로부터 디자인된 바이오 패치.⁷

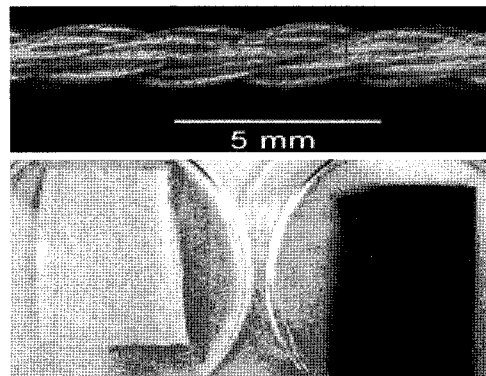
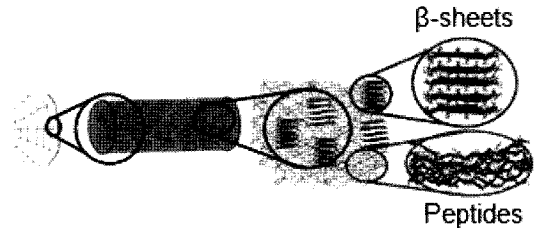


그림 3. 거미줄의 나노 구조를 모사한 의료용 봉합사와 시트.⁹⁻¹²

패터닝(patterning) 기술을 통하여 나노 구조를 제작한 후 금속 증착과 같은 후처리 과정을 거쳐 경사구조를 재현하는 방법을 이용해 초소수성 표면을 모사하였고, 고종횡비(high aspect ratio) 구조, 기울어진(slanted) 구조, 주걱 모양(spatulate head) 구조, 그리고 계층(hierarchical) 구조가 세포와의 강한 접착력을 보이는 것을 증명하였다.⁷ 최근 고분자 나노 구조물의 경사 각도와 계층구조를 정밀하게 제어하여 게코 도마뱀 발바닥의 미세섬모 구조를 모사한 신개념 건식접착 패치가 개발되었다. 이 접착패치는 특정 방향에서만 강력한 접착력을 발휘하여 다른 방향에서 힘을 가하면 쉽게 떼어낼 수 있고, 반복 사용도 가능하다. 또한 접착 표면이 오염되지 않는 장점으로 각종 의료용 패치로의 응용이 기대되고 있다(그림 2).⁸

거미줄을 이루고 있는 분자 구조를 모사한 나노 섬유 또한 많은 연구가 진행되고 있다. 거미줄은 강도(strength)를 결정하는 β -sheets와 신축성을 부여하는 펩타이드(peptide)로 구성되어 있다. 이 구조를 모방한 나노 섬유는 같은 두께의 철근보다 강한 기계적 강도를 지니고 있으며 강한 기계적 강도에 비해 신축성이 매우 뛰어나기 때문에 전기방사 방법을 통해 쉽게 봉합사 또는 시트의 형태로 제조할 수 있고 의료용 device로 응용 가능하다(그림 3).⁹⁻¹²

2.2 조직공학 및 재생의학

생물체 혹은 조직의 일부 구조 이외에도 전체의 구조를 모방하는 기술은 고유한 구조를 갖고 기능을 유지해야 하는 인공장기 연구에 적용될 수 있다. 간, 골, 연골, 뇌, 피부, 근육 등 조직은 특이적인 마이크로/나

노 구조를 가지고 있으며 이러한 조직의 구조적 형태는 조직을 구성하는 세포의 크기나 모양, 외부로의 충격, 수행하는 기능에 따라서 크게 영향을 주게 된다.¹³ 조직공학적 지지체(scaffold)는 마이크로/나노 단위의 공극 사이즈(pore size), 공극률(porosity), 기계적 강도(mechanical strength) 등의 조절을 통해 그 구조를 제어하고 구조에 따른 세포의 부착(adhesion), 이동(migration), 증식(proliferation), 분화(differentiation)를 조절할 수 있다.^{14,15} 인공장기 개발을 위해 다양한 조직을 모방한 패턴이나 물리적 특성을 고려한 지지체 개발, 또는 체내와 유사한 환경을 제공하는 인공장기 배양 시스템 등 많은 분야에서 생체조직과 환경을 모방한 지지체 개발 기술이 연구되고 있다. 그 중 구조체와 세포와의 상호관계에 대한 연구는 인공장기를 만들기 위해 반드시 필요한 기초 단

계이며 많은 연구 그룹에서 미세패턴의 구조에 따라 줄기세포를 포함한 특정 세포의 행동(behavior)이 달라진다는 사실을 입증하였다(그림 4,5).¹⁶⁻¹⁸

생체고분자를 이용하여 공극 크기 및 공극률, 성분 조성에 따른 그래디언트(gradient) 등 지지체의 특성을 변화하여 제작된 지지체는 골 및 연골의 효과적인 치료를 위해 적용되고 있으며, 조직을 대체하기 위한 새로운 시도가 계속되고 있다. 심장 조직의 나노섬유다발 구조를 모사한 나노 지지체를 제작하여 천연 심장근육과 유사한 근수축, 전기생리 기능을 가지는 인공 심장 조직을 개발하였고, 간소엽(hepatic lobules)이라는 육각의 단위 구조가 집합해 있는 형태로 간세포(hepatocyte)와 쿠퍼세포(kupffer cell)로 이루어진 간 조직의 경우 육각 구조를 모방한 지지체를 이용하여 간세포가 대사 및 해독 기능을 수행할 수 있도록 하였다. 그 밖에 폐, 혈관, 피부, 신경 조직 등 조직의 고유한 구조를 모방한 지지체가 생체모방 기술을 통해 개발되고 있으며, 줄기세포 및 조직을 이루는 세포와의 융합을 통해 구조와 기능을 완벽히 구현하고자 하는 도전이 계속되고 있다.¹⁹⁻²²

그러나 생체모방 기술의 비약적인 발전에도 불구하고, 조직의 복잡한 구조, 세포와 구조 혹은 세포와 구성 성분 사이의 상호작용 때문에 인체 조직을 대체할 수 있을 정도의 완벽한 구조와 기능을 모방한 지지체를 제작하는 데에는 어려움이 있다. 최근 탈세포화(decellularization) 기술을 이용하여 조직으로부터 세포를 제거한 후 조직의 구조만 남은 매트릭스(acellular matrix)를 지지체로 사용하는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 탈세포화는 조직을 이식할 때 발생할 수 있는 면역반응을 최소화하기 위해 기계적 힘을 이용하는 물리적(physical) 방법, sodium dodecyl sulfate (SDS), Triton X-100, hypo-/hypertonic solution 등을 이용하는 화학적(chemical) 방법, 그리고 trypsin, DNase, RNase 등의 효소(enzyme)를 이용하는 방법이 주로 사용되고 있다.²³ 이러한 조직의 탈세포화는 세포 제거 효과는 극대화시키면서 구조나 성분의 손실을 최소화할 수 있는 다양한 기술들이 조직에 적합하게 개발되고 있다. Harald C. Otto는 rat heart를 탈세포화한 후, cardiomyocytes, fibroblast, endothelial cell, 그리고 smooth muscle cell을 다시 acellular matrix에 주입하여 심장의 기능을 성공적으로 유도하였고,²⁴ Thomas H. Petersen은 폐 조직을 탈세포화한 acellular matrix에 세포를 주입하고 바이오리

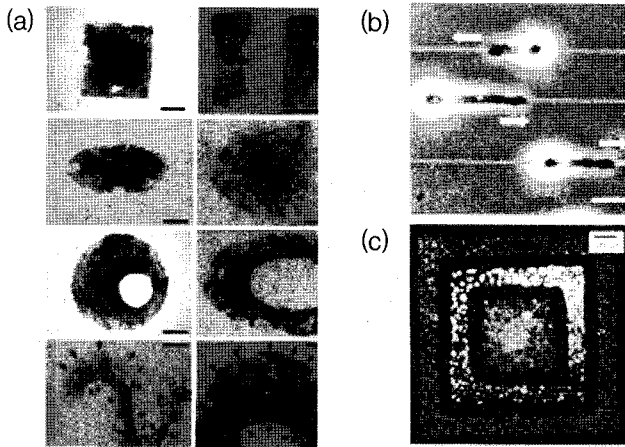


그림 4. 마이크로/나노 패턴에 따른 세포의 행동 변화. (a) 패턴 모양에 따른 중간엽 줄기세포(mesenchymal stem cell)의 지방세포(adipogenesis, red color)와 골세포(osteogenesis, blue color)로의 분화. (b) 나노 패턴에서 세포의 이동(migration). (c) 3-D channel 마이크로 패턴에 내피세포(red color)와 암세포(green color)의 co-culture.¹⁶⁻¹⁸

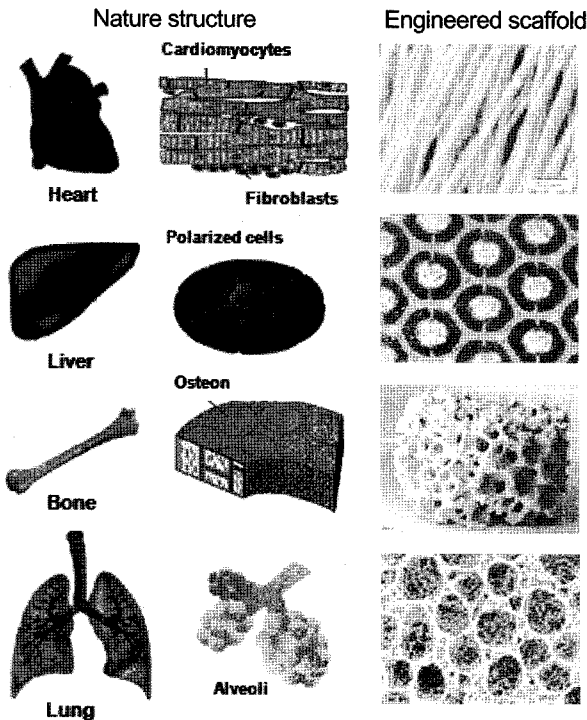


그림 5. 인체 조직의 고유한 구조를 모방하여 제작된 조직공학용 지지체.¹⁹⁻²²

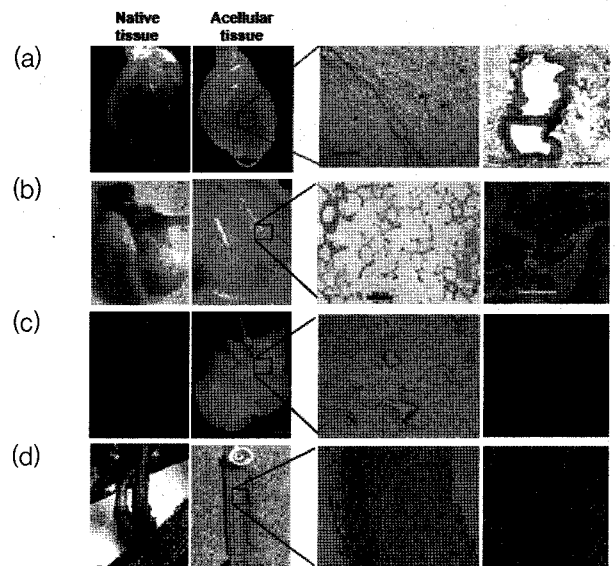


그림 6. 조직의 탈세포화를 통해 사용되는 acellular matrices. (a) 심장, (b) 폐, (c) 간, (d) 혈관.²⁴⁻²⁷

액터(bioreactor) 안에서 배양한 후 동물에 이식하여 가스 교환(gas exchange) 기능을 하는 인공 폐를 제작하였다.²⁵ 또한 Basak E Uygun 은 rat의 간 조직을 탈세포화한 후 rat hepatocyte와 함께 배양하여 간의 고유 기능을 갖게 하는 연구를 진행하였다(그림 6).²⁶

그 밖에도 혈관, 골, 피부 조직을 탈세포화하여 acellular matrix로 사용하고 여기에 줄기세포 혹은 각각의 조직을 구성하고 있는 세포를 주입하여 완전한 조직을 만드는 기술이 이루어지고 있으며, 이중 골, 근육 및 피부 조직을 이용한 acellular matrix는 FDA의 승인을 받아 치료제로 사용되고 있다.^{13,27} 이외에도 인체 조직의 구조와 기능을 대체할 수 있는 구조체를 만들기 위한 노력은 계속되고 있다. '손상된 조직을 재생 및 대체할 수 있는 인공장기 개발'을 목표로 하는 재생의학은 생체적합성 재료, 지지체, 세포배양기술, *in vivo* 모델 등 조직공학 기반기술과 생체모방 기술의 접목을 통해 가까운 미래에 큰 진보를 이룰 것으로 기대된다.

2.3 지능형 약물 전달체

약물전달시스템(drug delivery system, DDS)은 표적부위에 약물을 선택적으로 전달하여 장시간 동안 유효 혈중농도를 질병에 따라 최적화함으로써 치료 효능 및 효과를 극대화시키고, 약물 부작용의 극소화를 목적으로 한다. 대표적인 약물전달체인 리포솜(liposome)은 생체세포막의 구성성분인 인지질(phospholipid)을 모방하여 개발되었다. 리포솜은 지질 이중막으로 구성된 구형 또는 타원형의 다양한 모양과 크기를 갖는 주머니 형태로 존재하고 있어 내부에 약물을 담지하여 전달할 수 있으며, 세포막과 유사한 구조와 성분 때문에 독성없이 세포막을 통과하여 세포 내로 약물을 전달하는데 유용하게 활용되었다. 그 외에도 마이크로/나노 약물전달체의 경우 생체고분자를 이용하여 마이셀(micelle), 입자(particle) 및 캡슐(capsule) 등을 만들어 사용해왔다. 생분해성 고분자는 체내에 들어간 후 조직이 필요하지 않고 회수의 걱정이 없으며 서서히 분해되는 특성 때문에 약물방출의 지속성을 유지할 수 있는 장점이 있다. 하이드로겔(hydrogel)은 수팽윤이 되는 물질로서 공유 또는 비공유 결합을 통해 가교화된 그물망 구조를 이루고 있다. 매우 안정적이고 영구적인 구조를 갖는 하이드로겔은 기능성 물질을 담지하고 캡슐화하여 서방출(controlled release)용 약물전달체로 이용된다. 그러나 단백질(protein), 펩타이드(peptide), 앵타머(aptamer), siRNA 등의 대부분의 바이오 의약품은 체내로 전달함에 있어서 단백질 분해효소(proteinase), 펩타이드 분해효소(peptidase), 핵산 분해효소(nuclease) 및 면역 거부반응 등 체내에 존재하는 수많은 장벽(barrier)에 의해 몸 안에서 쉽게 분해되거나 파괴될 수 있을 뿐 아니라, 수분에서 수 시간 정도로 체내 반감기가 짧고 체내 안전성이 낮은 한계가 있다.²⁸ 이러한 한계를 극복하기 위해 최근 체내의 기관을 모식한 고기능성 약물전달체의 개발이 활발히 진행되고 있다.

약물전달체의 모양은 대식세포(macrophage)의 식균작용(phagocytosis)을 피하거나, 간 또는 비장(spleen)을 쉽게 통과하여 체내에서 장기간 순환할 수 있는 중요한 요소 중 하나이다. 따라서 많은 연구자들은 구형(spherical)이 아닌 비구형(non-spherical)의 약물전달체를 연구하고 있으며, 생물 분자들이 갖는 다양한 구조와 특성의 모방은 진보된 고기능성 약물전달체의 개발을 가능하게 하고 있다. 박테리아(bacteria)의 경우 그들의 기능적인 특성에 따라 막대(rod), 나선(spiral), 타원형(ellipsoid) 등의 독특한 모양을 갖고 있으며, 세포질과 핵을 제거하고 남은 박테리아를 주형으로 사용할 수 있다. 또한 자기조립(self-assembly) 및 자기복제(self-replication) 능력을 갖는 바이러스(virus) 역시 그들의 단백질 껍질(capsid)을 이루는 성분을 이용해 전달체(virus-like particle, VLP)로 사용하거나 내부가 비어있는 바이러스(virosome)를

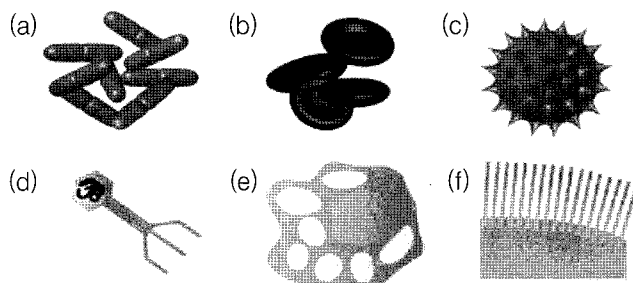


그림 7. 다양한 구조와 기능을 갖는 생물학적 구조체. (a) Escherichia coli, (b) human erythrocytes, (c) pollen, (d) enterobacteria phage λ, (e) cellular compartmentalization, and (f) intestinal villi.

이용할 수 있다. 진핵세포(eukaryotic cell)의 경우, 10 μm 크기까지 비장(spleen)을 통과할 수 있는 적혈구(erythrocyte)의 반상(discoidal) 모양, 혈관내피세포(vascular endothelium)에 부착을 용이하게 하는 혈소판(platelet)의 원판(disk-like) 모양, 질병 부위로의 회귀 능력(homing ability)이 강한 대식세포(macrophage) 등 모양과 기능을 모방한 약물전달체들이 활발하게 개발되고 있다(그림 7).²⁹⁻³¹

이러한 생체모방형 약물전달체의 제조기술과 생산성을 확립하고 임상적으로 우수한 기술을 확보하는 것은 매우 중요하며, 새로운 약물전달시스템을 구축할 수 있는 기반이 될 것으로 기대된다.

3. 생체분자를 모방한 기능성 생체재료

인체의 구조를 형성하고 생명기능을 유지하는 물질은 생물학적으로 생성된 고분자형태로 존재한다. 다당류(polysaccharide)나 단백질(protein)이 대표적인 예로서, 이들을 의료용 생체재료로 이용하려는 가장 큰 이유는 생체 내에 존재하는 물질이기 때문에 인공적으로 이들을 사용할 때 면역에 의한 거부반응만 없다면 가장 천연상태에 가까운 형태를 부여하는 것은 물론, 생명력까지 갖춘 생체조직을 만들어낼 수 있다고 기대할 수 있기 때문이다. 일반적으로 금속이나 합성고분자가 치료를 위한 인체 삽입 재료로 많이 사용되고 있지만 그 자체가 생명력을 가지고 있지 않기 때문에 효과적인 조직의 재생 및 치유를 기대할 수 없다. 따라서 천연조직을 생체재료로 사용하여 무기물이나 합성고분자등에는 결여되어 있는 생물학적 기능을 제공함으로써 인체 내에 삽입된 생체재료와 주위 조직사이에서 생체적결합을 유도하도록 환경을 제공하거나, 더 나아가서 천연조직과 같은 생조직(living tissue)의 역할을 할 수 있도록 만드는 것을 목적으로 한다. 천연조직을 생체재료로서 이용하는 방법의 대표적인 것은 동종이식(allograft)이지만 천연조직 자체를 처리하여 직접 사용하거나 필요한 조직성분을 추출하여 이용, 혹은 단백질의 기능성 서열을 모방하여 합성하는 것은 비교적 최근의 일로서 분자생물학, 단백질공학 등의 발달에 의해 가능하게 되었다.

3.1 세포외기질(Extracellular Matrix) 모방

세포에 의해 합성되고 세포 주위를 둘러싸고 있는 물질은 세포외기질(extracellular matrix, ECM)이다. 세포외기질은 조직 또는 장기의 구조를 유지하는 지지체 역할뿐 아니라 면역 및 세포의 행동에 영향을 주는 다양한 성장인자(growth factor)도 함유하고 있다. 따라서 세포외기질은 세포이동 및 침윤, 분화, 사멸, 조직형성, 상처 치유 등에 지대한 영향을 미친다.³² 세포외기질은 콜라겐(collagen), 엘라스틴(elastin), 당단백질(proteoglycan), 접착단백질(adhesive matrix protein) 등으로 구

성되어 있다(그림 8).³³

세포외기질을 생체재료로 사용하기 위해 자연 상태의 생체조직을 화학적, 공학적인 방법을 이용하여 생물학적 기능을 유지하도록 처리, 가공하는 방법에는 1) 조직으로부터 단일 단백질을 추출, 정제, 가공하여 응용하는 방법, 2) 조직의 세포를 인공적으로 배양, 분비된 세포외기질을 사용하는 방법, 3) 조직으로부터 천연고분자 상태인 세포외기질을 분리하는 방법이 있다. 이중 단일 단백질을 추출하여 사용하는 방법과 세포로부터 인공적으로 얻은 세포외기질을 사용하는 방법이 가장 보편적인 방법이다. 특히 콜라겐의 경우 세포의 지지, 증식을 위한 중심 구조체로서 전체 단백질의 30% 이상을 차지하는 중요한 단백질이다. 콜라겐은 주로 동물의 피부나 골 또는 어류에서 추출하고 이를 가공하여 지혈제, 피부창상피복재, 미용성형제 및 조직공학용 생체재료로서 널리 사용되어 왔다.³⁴ 탄성을 갖는 단백질인 엘라스틴 역시 탄성을 요구하는 혈관, 피부, 건 조직 등의 재생을 위해 조직으로부터 추출되어 연구되고 있다.³⁵ 또한 조직에서 세포를 분리하여 배양한 후, 세포로부터 분비된 세포외기질 성분을 사용하는 연구도 많이 진행되고 있다.³⁵ 그러나 이와 같은 방법은 추출 및 가공방법이 복잡하여 생산성이 떨어지고 추출된 단백질의 대부분 동물유래이기 때문에 면역거부반응도 문제가 될 수 있다.

최근 세포의 증식 및 분화는 물리적, 화학적, 생물학적인 복합 인자(factor)에 의해 영향을 받는다는 것이 알려지면서 세포외기질의 역할이 더욱 관심을 받고 있다. 세포외기질의 구조와 기능을 모방한 다양한 지지체의 조직공학 연구가 한층 활발히 수행되고 있으며, 그 중 인체조직으로부터 추출된 세포외기질을 조직공학적 지지체로 응용하고자 하는 연구가 진행되고 있다. 본 연구팀에서는 인간 지방조직으로부터 얻어낸 세포외기질 성분을 조직공학 지지체로 응용하고 있다(그림 9).

인간 지방조직은 체내에 많은 양이 분포되어 있으며 최소한의 시술로 안전하게 얻을 수 있는 유일한 조직이다. 또한 조직 공급에 제한이 없으며 동물이 아닌 사람의 조직이므로 다양한 질병감염의 위험으로부터

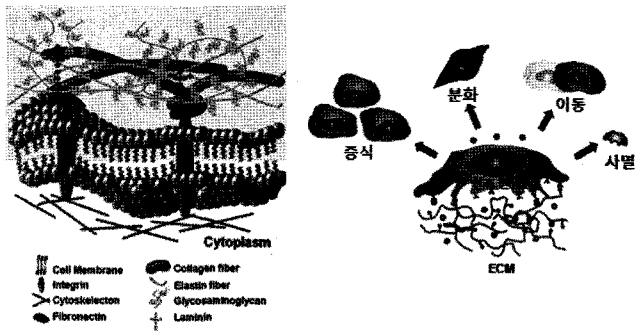


그림 8. 세포의 기질(extracellular matrix)의 구조와 기능.

비교적 안전하다. 지방조직으로부터 탈세포화를 거쳐 세포외기질을 추출할 수 있으며, 여기에는 약 30% 이상의 콜라겐과 20%의 엘라스틴, 피브리넥틴(fibronectin), 라미닌(laminin), 글라이코사이노글라이칸(glycosaminoglycan) 등의 단백질과 IL(interleukin), TNF(tumor necrosis factor), VEGF(vascular endothelial growth factor), PDGF(platelet-derived growth factor), TGF(transforming growth factor), FGF(fibroblast growth factor), IGF(insulin-like growth factor) 등의 생체활성물질이 함유되어 있다.^{36,37} 인체지방유래 세포외기질은 적용하고자 하는 조직의 형태에 적합한 지지체로 쉽게 제작이 가능하며 공극의 크기, 공극률, 기계적 강도를 조절할 수 있는 특징이 있다. 이러한 지지체는 줄기세포를 포함한 다양한 인체세포의 부착, 증식, 분화에 효율적이며 배양 조건에 따라 지방조직 및 연골로의 자연분화도 유도할 수 있다.³⁸

3.2 펩타이드(Peptide) 모방

생체 내 시스템은 생명활동을 유지하기 위해 나노미터 수준의 작은 분자로부터 기능을 발휘하는 거대한 기관으로 조립되어 있고 이들의 중심은 단백질이다. 단백질의 분자설계, 공간적 배치 및 성분을 인공적으로 모방할 수 있다면 생체내의 우수한 기능을 갖는 기능성 재료를 얻을 수 있다. 단백질의 생체활성특성은 단백질 분자 내의 특정한 펩타이드(peptide) 서열에 의해서 나타나며 각각의 펩타이드 서열은 세포의 특정한 작용기와의 상호작용을 나타낸다. 또한 세포외기질 단백질에서 나타나는 세포 조절 기능도 특정한 펩타이드 서열로부터 나타난다. 세포 행동을 조절하는 피브리넥틴(fibronectin)이나 콜라겐과 같은 세포외기질 단백질은 세포의 부착 및 증식을 유도하기 위해 사용되고 있으며, 다른 생체재료와 혼합을 통해 지지체에 기능을 부여하기도 한다. 최근 유전자공학의 발전과 더불어 다양한 펩타이드를 합성할 수 있는 기술이 확보됨으로써 단백질의 기능을 모사한 기능성 펩타이드가 활발히 연구되고 있다. 유전자공학으로 제작된 생체 모방 기능성 펩타이드는 3~30개의 아미노산으로 이루어져 있으며, 선형의 1차 구조로 간단한 구조를 이루고 있어 반응 과정 중 안정성이 높고 다루기 쉽다는 장점을 가지고 있다. 조직에서 추출한 단백질과 달리 유전자공학적으로 생산하는 펩타이드는 원료 공급에 문제가 없을 뿐만 아니라 공정비용이 감축되어 비교적 낮은 가격으로 생산가능하며, 또한 대량생산이 가능하다는 점이 가장 큰 장점이다. 예를 들어 인간 조직으로부터 추출한 피브리넥틴은 1 mg에 20만 원 정도로 매우 비싼 가격에 판매가 되고 있는 반면, 피브리넥틴으로부터 모방한 RGD 펩타이드는 1 mg에 3만 원 정도로 약 6~7배 가량 낮은 가격으로 판매되고 있다.

단백질 기능을 모방한 펩타이드는 생체 재료에 기능성을 부여하기 위해 사용되며, 세포의 부착을 증가시키고 분화를 촉진시키는 역할을 수행하

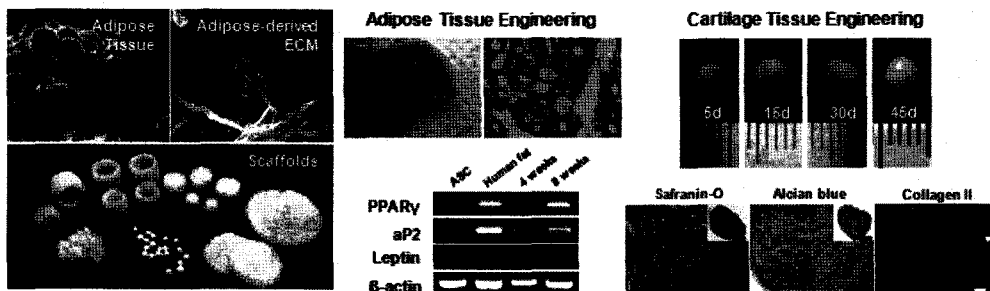


그림 9. 인체 지방조직으로 분리한 세포외기질(ECM)의 조직공학적 응용.

게 된다. 세포 부착을 위해 가장 많이 사용되는 RGD 펩타이드는 Arg (arginine)–Gly (glycine)–Asp (aspartic acid) 세 개의 아미노산으로 구성되며, 파이브로넥틴에 포함된 RGD 시퀀스(sequence)를 모방하여 제작되었다. RGD 펩타이드는 세포 표면의 다양한 인테그린(integrin)과 결합하고, 인테그린 $\alpha\beta3$, $\alpha\beta1$, $\alpha8\beta1$, $\alpha\beta8$, $\alpha\beta6$, $\alpha\beta5$ 와 결합한다. 특히 인테그린 $\alpha5\beta1$ 과는 PHSRN 펩타이드와 같이 작용하여 강한 세포 접착을 나타내게 되며 주로 생체재료의 표면 개질을 위해 사용된다. 손상된 골 조직을 대체하기 위해서 기계적 특성이 뛰어난 티타늄계의 금속이나 HA 등을 이용하여 지지체를 제작할 수 있다. 금속이나 세라믹 재료의 경우 기계적 강도가 뛰어나고 내마모성이 강해 외부의 충격이나 몸의 하중을 지지하는 역할을 하는 골 대체재료의 이점이 있으나, 생체적합성이 낮아 세포의 부착 및 증식 효율이 낮다. 이러한 문제점을 해결하기 위해서는 골 대체체의 표면을 RGD 분자로 개질하여 세포의 부착을 유도하는 방법이 사용되고 있다. RGD 뿐만 아니라 라미린 분자내의 YIGSR, IKVAV, RNIAEIIKDI, 엘라스틴 분자내의 VPGIG 등 특정한 기능을 수행하는 펩타이드가 개발되고 있으며, 이러한 펩타이드는 생화학

반응을 통해 고정화(immobilization)하여 지지체 표면을 개질하는데 사용하거나 생체재료 분자에 적용하여 주사가능 재료로 사용된다.³⁹ 또 다른 생체모방분자로는 bio-glue로 잘 알려져 있는 홍합으로부터 추출한 접착단백질이다. 홍합은 바다의 습한 환경에서도 단단하게 부착될 수 있는 생체접착제를 분비한다. 이러한 생체접착제는 기존의 고분자재료 접착제가 습한 환경에서는 물에 의해 쉽게 분해되는 것과 달리, 습한 환경에서 접착력을 유지하고 다양한 표면에 접착이 가능하다는 장점을 가지고 있다. 또한 홍합의 접착단백질이 생체조직과의 접착력을 가지는 것이 확인되면서 의료용 접착제로 사용하고자 하는 연구가 활발히 진행 중이다. 홍합의 접착단백질은 타이로신(tyrosine)기가 수화되어 얻어지는 3,4-dihydroxyphenyl-L-alanine (DOPA)를 다량으로 함유하고 있다. 이러한 DOPA 분자 구조에는 catechol 구조를 가지고 있으며, 이러한 DOPA 분자 내의 catechol 구조가 홍합 단백질의 접착성을 나타내게 한다. DOPA 분자 내의 catechol 구조는 친수성 표면과의 강한 흡착을 나타내며, 이는 대부분 친수성을 띄는 생체조직에 적용 가능한 습식 접착제로써 사용된다(그림 10).⁴⁰

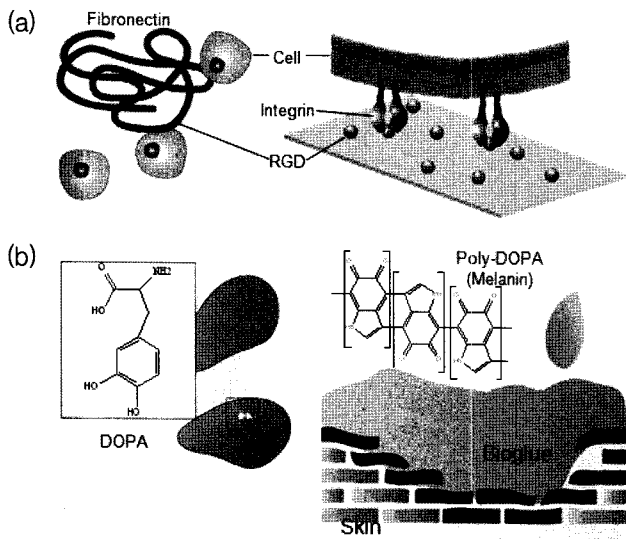


그림 10. 단백질의 기능을 모방한 생체재료. (a) RGD, (b) DOPA.

세포 부착뿐만 아니라 세포의 분화 등 조직의 분화에 영향을 주는 펩타이드 또한 활발한 연구가 진행되고 있다. BMP-2는 골 생성을 유도하는 생체활성물질로, BMP-2가 담겨진 지지체를 생체 내로 주입하여 효과적인 골 조직의 생성을 유도할 수 있다. BMP-2 내의 NSPVNSKIP-KACCVPTLSAI나 DWIVA 등 펩타이드 서열은 세포의 인테그린과 결합하여 골세포로의 분화 신호를 생성하고 효과적인 골 조직 생성에 큰 역할을 수행한다. 또한 라미린으로부터 유래한 IKVAV, RNIAEIIKDI 펩타이드가 뉴런 간의 접합을 촉진하고 신경 조직의 재생을 유도하는 것으로 알려져 있으며 신경 재생을 위한 조직 공학 분야에서 많은 연구가 진행되고 있다(표 1).

4. 결론

자연에 존재하는 생체 구조의 경우 오랜 기간 동안 진화를 거듭하여 최적화되었으며 번식을 통해 후대로 이어온 가장 완벽한 구조이다. 이러한 생체 구조의 발전으로 인해 지구상의 동식물들은 현재 기술로도 구

표 1. 다양한 기능을 갖는 펩타이드 서열

Peptide sequence	Function	Origin
RGD	Cell adhesion	Fibronectin
REDV	Endothelial cell adhesion	Fibronectin
PHSRN	Cell adhesion with RGD	Fibronectin
FNIII7-10	Osteoblast adhesion, Osteogenic differentiation	Fibronectin
FNIII9-10	Osteogenic differentiation	Fibronectin
YIGSR	Cell adhesion	Laminin B1
IKVAV	Neurite extension	Laminin
RNIAEIIKDI	Neurite extension	Laminin B2
VPGIG	Enhance elastic modulus of artificial ECM	Elastin
NSPVNSKIPKACCVPTLSAI	Osteoinduction	BMP-2
SKIPKASSVPTLSAISTLYLDDD	Enhanced alkaline phosphatase activity	BMP-2
DWIVA	Enhanced alkaline phosphatase activity	BMP-2
GGYGGGPC (GPP)5GFOGER (GPP)5GPC	Cell adhesion	Collagen I
GTPGPQGIAGQRGVV	Cell adhesion, Osteogenic differentiation	Collagen I
DGEA	Cell adhesion	Collagen I

현하기 힘든 기능을 가지고 생존할 수 있었다. 최근 마이크로/나노 기술의 발전으로부터 동식물들의 우수한 기능을 가지는 마이크로/나노 구조를 모사하여 전자, 기계, 생명공학 분야에 적용하고자 하는 연구가 활발히 진행되고 있으며, 이를 통해 기존 재료들로 구현하기 힘든 다양한 기능성 제품들을 개발하고 있다. 이러한 기능성 마이크로/나노 구조의 구현을 위해서는 자연에 존재하는 구조, 성분 및 기능을 정확히 파악하고 메커니즘을 규명하는 연구가 필수적이다. 또한 구조적 특징을 정확하고 정밀하게 구현할 수 있는 제조 기술의 발전도 동시에 이루어져야 한다. 최근 더욱 정교해지고 발달된 기술은 복합적인 기능성이 요구되는 생체 재료 분야에도 적용될 수 있으며, 생체모방 기술을 통한 스마트한 생체재료의 개발은 약물전달시스템 및 조직공학의 최종 목표에 도달할 수 있는 발판이 될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Y. Bar-Cohen, *Bioinspir. Biomim.*, **1**, 1 (2006).
2. N. Huebsch and D. J. Mooney, *Nature*, **462**, 426 (2009).
3. C. Sanchez, H. Arribart, and M. M. Guille, *Nat. Mater.*, **4**, 277 (2005).
4. L. F. Boesel, C. Greiner, E. Arzt, and A. D. Campo, *Adv. Mater.*, **22**, 2125 (2010).
5. J. H. Kim, J. H. Moon, S.-Y. Lee, and J. Park, *Appl. Phys. Lett.*, **97**, 103701 (2010).
6. B. Bhushan, Y. C. Jung, and K. Koch, *Langmuir*, **25**, (2009).
7. H. E. Jeong and K. Y. Suh, *Nanotoday*, **4**, 335 (2009).
8. M. K. Kwak, H. E. Jeong, and K. Y. Suh, *Adv. Mater.*, in press (2011).
9. I. Agnarsson, A. Dhinojwala, V. Sahni, and T. A. Blackledge, *J. Exp. Biol.*, **212**, 1990 (2009).
10. M. Cetinkaya, S. Xiao, B. Markert, W. Stacklies, and F. Gräter, *Biophys. J.*, **100**, 1298 (2011).
11. G. H. Altman, F. Diaz, C. Jakuba, T. Calabro, R. L. Horan, J. Chen, H. Lu, J. Richmond, and D. L. Kaplan, *Biomaterials*, **24**, 401 (2003).
12. X. Zhang, M. R. Reagan, and D. L. Kaplan, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **61**, 988 (2009).
13. S. F. Badylak, D. O. Freytes, and T. W. Gilbert, *Acta Biomater.*, **5**, 1 (2009).
14. V. L. Tsang and S. N. Bhatia, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **56**, 1635 (2004).
15. D. W. Huttmacher, M. Sittinger, and M. V. Risbud, *Trends Biotechnol.*, **22**, 354 (2004).
16. S. A. Ruiz and C. S. Chen, *Stem Cells*, **26**, 2921 (2008).
17. I. Wheeldon, A. Farhadi, A. G. Bick, E. Jabbari, and A. Khademhosseini, *Nanotechnology*, **22**, 1 (2011).
18. D. T. Chiu, N. L. Jeon, S. Huang, R. S. Kane, C. J. Wargo, I. S. Choi, D. E. Ingber, and G. M. Whitesides, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**, 2408 (2000).
19. S. Zhang, M. A. Greenfield, A. Mata, L. C. Palmer, R. Bitton, J. R. Mantei, C. Aparicio, M. O. de la Cruz, and S. I. Stupp, *Nat. Mater.*, **9**, 594 (2010).
20. G. C. J. Engelmayer, M. Cheng, C. J. Bettinger, J. T. Borenstein, R. Langer, and L. A. Freed, *Nat. Mater.*, **7**, 1003 (2008).
21. Y. G. Ko, S. Grice, N. Kawazoe, T. Tateishi, and G. Chen, *Macromol. Biosci.*, **10**, 860 (2010).
22. T. Dvir, B. P. Timko, D. S. Kohane, and R. Langer, *Nat. Nanotechnol.*, **6**, 13 (2011).
23. T. W. Gilbert, T. L. Sellaro, and S. F. Badylak, *Biomaterials*, **27**, 3675 (2006).
24. H. C. Ott, T. S. Matthiesen, S. K. Goh, L. D. Black, S. M. Kren, T. I. Netoff, and D. A. Taylor, *Nat. Med.*, **14**, 213 (2008).
25. T. H. Petersen, E. A. Calle, L. Zhao, E. J. Lee, L. Gui, M. B. Raredon, K. Gavrilov, T. Yi, Z. W. Zhuang, C. Breuer, E. Herzog, and L. E. Niklason, *Science*, **329**, 538 (2010).
26. B. E. Uygun, A. Soto-Gutierrez, H. Yagi, M. L. Izamis, M. A. Guzzardi, C. Shulman, J. Milwid, N. Kobayashi, A. Tilles, F. Berthiaume, M. Hertl, Y. Nahmias, M. L. Yarmush, and K. Uygun, *Nat. Med.*, **16**, 814 (2010).
27. S. K. Yazdani, B. Watts, M. Machingal, Y. P. Jarajapu, M. E. Van Dyke, and G. J. Christ, *Tissue Eng. Part A*, **15**, 827 (2009).
28. S. Drotleff, U. Lungwitz, M. Breunig, A. Dennis, T. Blunk, J. Tessmar, and A. Göpferich, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **58**, 385 (2004).
29. J. W. Yoo, D. J. Irvine, D. E. Discher, and S. Mitragotri, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **10**, 521 (2011).
30. S. Mitragotri and J. Lahann, *Nat. Mater.*, **8**, 15 (2008).
31. N. Doshi, A. S. Zahr, S. Bhaskar, J. Lahann, and S. Mitragotri, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **106**, 21495 (2009).
32. C. M. Nelson and J. Tien, *Curr Opin. Biotechnol.*, **17**, 518 (2006).
33. E. Cukierman, R. Pankov, D. R. Stevens, and K. M. Yamada, *Science*, **294**, 1708 (2001).
34. C. H. Lee, A. Singla, and Y. Lee, *Int. J. Pharm.*, **221**, 1 (2001).
35. C. M. Zwolinski, K. S. Ellison, N. Depaola, and D. M. Thompson, *Tissue Eng. Part C Methods*, **17**, 589 (2011).
36. J. S. Choi, B. S. Kim, J. Y. Kim, J. D. Kim, Y. C. Choi, H. J. Yang, K. Park, H. Y. Lee, and Y. W. Cho, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **97**, 292 (2011).
37. L. Flynn, E., *Biomaterials*, **31**, 4715 (2010).
38. J. S. Choi, H. J. Yang, B. S. Kim, J. D. Kim, J. Y. Kim, B. Yoo, K. Park, H. Y. Lee, and Y. W. Cho, *J. Control. Release*, **139**, 1 (2009).
39. H. Shin, S. Jo, and A. G. Mikos, *Biomaterials*, **24**, 4353 (2003).
40. B. P. Lee, P. B. Messersmith, J. N. Israelachvili, and J. H. Waite, *Annu. Rev. Mater. Res.*, **41**, 99 (2011).