

최신 연구동향

펩타이드 기반 자가 조립 구조체 연구의 동향 및 적용

한국화학연구원 김희택 박사, 송재광 박사

1. 개요

자가조립(self-assembly)은 각각의 성분들이 자발적으로 비공유 결합에 의해 일정한 구조를 이루는 것이다. 분자적 수준의 자가조립은 자발적인 결합에 의해 안정적이고 규칙적인 구조를 갖도록 하는 단위체(building block)을 디자인 하는 것을 말한다 (Adler-Abramovich et al., 2014). 생물 시스템에서도 자가조립 현상을 찾아 볼 수 있는데, 뉴클레오타이드, 단백질, 지방 등의 분자들을 building block으로 한 actin filament, 바이러스, 크로마틴 등의 자가조립 복합체들이 대표적이다. 자가조립은 일반적인 화학반응과는 반응 진행성과 상호작용에서 다른 특성을 보인다. 침전과 같은 화학 반응과 다른 특성을 갖는데, 일반 화학반응은 무질서도가 높아지는 방향으로 반응이 진행되지만, 자가조립의 경우에는 자발적으로 특정방향으로 정형화된 형태로 반응이 일어난다. 또한 자가조립은 공유결합과 같이 강한 결합에 의해서가 아니라 수소결합, 이온결합, van der Waals 결합 등 비교적 약한 결합들의 집합적 작용에 의해 안정된 구조를 형성하는 특성을 갖는다. 또한 자가조립의 대표적인 예로 block copolymer, DNA 기반 구조체, lipid bilayer, 콜로이드 등의 다양한 형태를 갖는 복합체가 있으며, 의학, 인공촉매 등 다양한 분야에 적용이 가능하다.

2. 자가 조립형 단백질 복합체의 형성

펩타이드 기반 자가조립에 의해 다양한 형태의 자가조립 복합체가 형성될 수 있는데, coiled coil, peptide amphiphiles, cyclic peptide 등을 이용하여 나노튜브/파이버, 구형 운반체 등의 형태의 구조체를 형성한다 (Stephanopoulos et al., 2013). 1) 구형 운반체 구조의 복합체는 극성/무극성 또는 산성/알칼리성 아미노산의 diblock polypeptide가 산성/중성/알칼리성 수용액상에서 구성 아미노산의 물성 변화가 유발되고 hydrophobic interaction에 구형 복합체를 이루는 것이다. 대표적으로 poly-L-glutamic acid(PGA)와 poly-L-lysine(PLL)가 pH에 따라서 산성에서는

PGA간의 결합, 알칼리 용액에서는 PL간의 hydrophobic interaction에 의해 구형 복합체를 이루는 것이다 (Bellomo et al., 2004). 그 외 proline-rich peptide와 cyclic peptide에 의해서 자가조립에 의해 구형 복합체가 형성된다. 2) cyclic 펩타이드는 D-아미노산과 L-아미노산이 반복적인 결합에 의해 생성된 짝수개의 펩타이드로, 이를 이용하여 나노튜브 구조체를 만들 수 있다 (Mandal et al., 2013). 구조체는 펩타이드들이 수직으로 쌓이면서 형성되며 형성 과정에서 펩타이드들간의 수소결합에 의해 안정적인 구조를 이룬다. 3) 양극성 펩타이드는 무극성 잔기들로 이루어진 소수성 꼬리와 친수성 머리로 이루어져 지질이나 계면활성제의 특성을 갖고 있는 펩타이드로서 나노튜브나 나노파이버 유사 구조를 자가조립으로 형성한다 (Santoso et al., 2002). bilayer를 형성하는 것은 지질의 경우와 유사하지만, 구성 펩타이드의 골격들이 수소결합을 이룬다는 점에서 다른 특성을 보인다. 4) coiled coil 펩타이드는 나선형의 펩타이드로 펩타이드 내의 hydrophobic 아미노산간의 작용으로 자가조립을 일으킨다. 전형적으로 hydrophobic 아미노산(h)와 charged 아미노산(C)로 구성된 heptamer(hxxhcx)가 반복적으로 구조를 이루는 알파-헬릭스 구조를 갖는다 (Holowka et al., 2005). 구성 아미노산에 따라 dimer, trimer 등 다양한 형태의 자가조립을 이룬다.

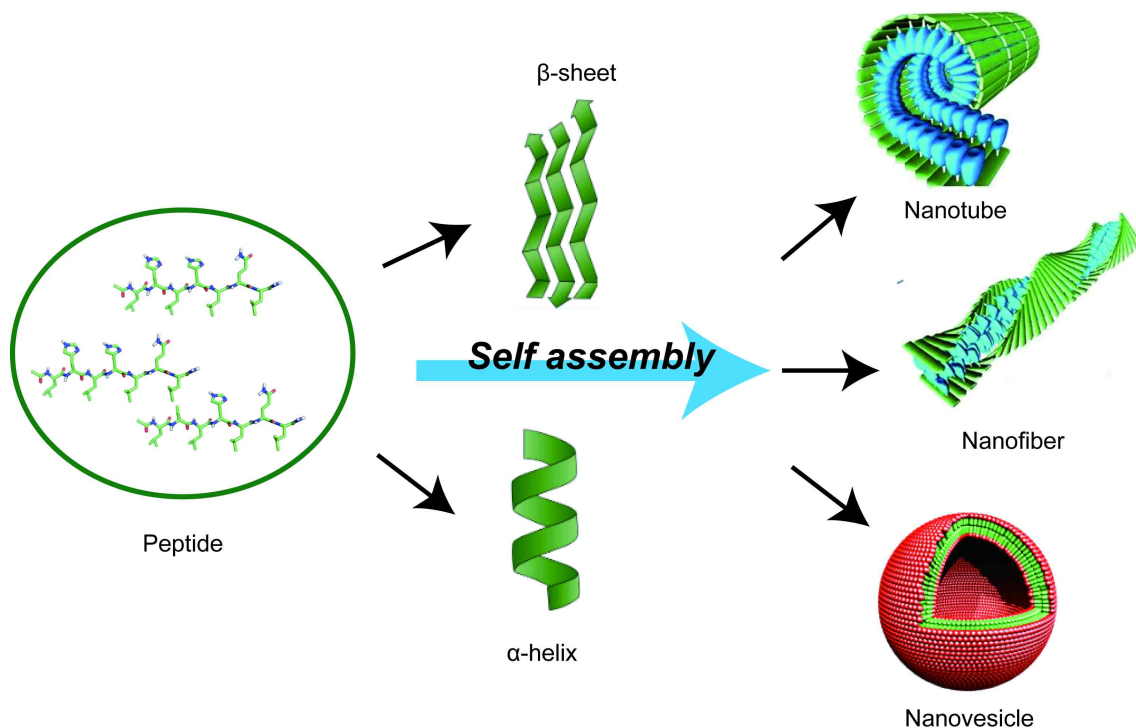


그림 1. 펩타이드 기반 자가 조립 구조체의 형성 (adapted from Yan et al., 2010)

3. 펩타이드 기반 자가 조립의 적용

펩타이드 기반 자가 조립 구조체는 펩타이드/단백질의 본래의 특성을 증진시키거나 새로운 용도의 기능성 물질을 만들기 위해 필수적인 기술이다. 다양한 자가 조립 펩타이드가 보고되었고 이를 이용한 적용 분야도 지속적으로 보고되고 있으면 보강제, 약물전달제, 에너지 저장 장치 등 다양한 분야에 적용되고 있다.

3.1 항미생물 제제

항미생물 제제로도 사용될 수 있는데, 90년도 초반 펩타이드 기반 나노 튜브를 이용한 항미생물 제제가 개발되었다. 나방 등 다양한 곤충이 생산하는 Cecropin으로 미생물의 세포벽에 nano-scale의 channel을 만들고 이로 인한 삼투압 손상으로 미생물을 사멸시키는 방법이다 (Wang et al., 2015).

3.2 Metal-organic framework(MOF)를 이용한 생화학 모터

MOF는 금속이온과 유기 리간드로 이루어진 다공성 나노 구조체로 수소와 이산화탄소 등 기체의 제거/저장/정제에 사용되거나 최근의 보고와 같이 생화학 모터에도 적용할 수 있다. 생화학 모터의 경우 water/MOF에서 펩타이드가 자가 조립되는 특성을 이용하였다. 무극성 펩타이드의 재구성에 의해 MOF의 표면장력 구배가 생성되고 그 힘이 운동에너지로 전환되는 현상을 이용한 것이다. MOF의 운동성의 조절은 사용된 수용액의 pH 등으로 조절 가능하여 향후 osmotic pumping device와 micro-actuator 등에도 적용 가능하다 (Ikezoe et al., 2012).

3.3 Medicine

펩타이드 기반 자가조립에 의해 drug delivery에 적용할 수 있는데, 이는 기존의 시스템의 문제점, 예컨대, inorganic nanostructure가 갖는 잠재적 위해성, liposome기반 시스템이 갖는 낮은 약물 전달력, 불안정성 및 유효성분의 leaching등의 문제점들의 대안으로 펩타이드 기반 자가 조립이 각광받고 있다. 펩타이드 기반 drug delivery 시스템은 생체적합한 특성을 갖으며, 쉽고 간단하게 합성할 수 있는 장점을 갖으며 다양한 유효성분을 효과적으로 전달/조절할 수 있는 장점을 갖는다 (Wang et al., 2014). 또한 암세포 등의 연구에서 세포 배양용 매트릭스로도 적용이 가능한데, 최근 펩타이드 기반 나노섬유형 hydrogel를 이용하여 다양한 세포의 분화를 촉진시키고 세포의 3D성장에 효과적이라는 연구 결과들이 보고되었으며 최근에는 짧은 길이의 펩타이드를 통한 지능형 인공 구조체 개발에 대한 연구가 보고되었다 (Worthington et al. 2015).

3.4 Light harvesting

펩타이드와 chromophore의 복합체를 이용하여 자연적인 light harvesting complex(LHC)를 모방하여 에너지의 저장에 적용할 수 있다. light harvesting은 light capture와 energy transfer로 이루어져 있으며 light capture 단계의 효율이 전체 시스템의 효율을 결정한다. 효율적인 light capture를 위해서는 펩타이드와 상호작용에 의해 결정되는 chromophore의 세밀하게 배향이 필수적이다. 현재까지 자연계의 LHC와 대등한 효율을 가진 chromophore/peptide 자가조립 구조체는 없지만, 비공유결합을 이용한 자가 조립 방법은 chromophore/peptide의 구조적 유연성을 제시할 수 있기에 향후 보다 효율적인 구조체를 제공할 수 있으며, 더욱이 복수의 chromophore를 동시에 자가 조립하는 방법의 개발을 통해 효율성이 배가된 시스템을 구축할 수 있을 것으로 예상된다.

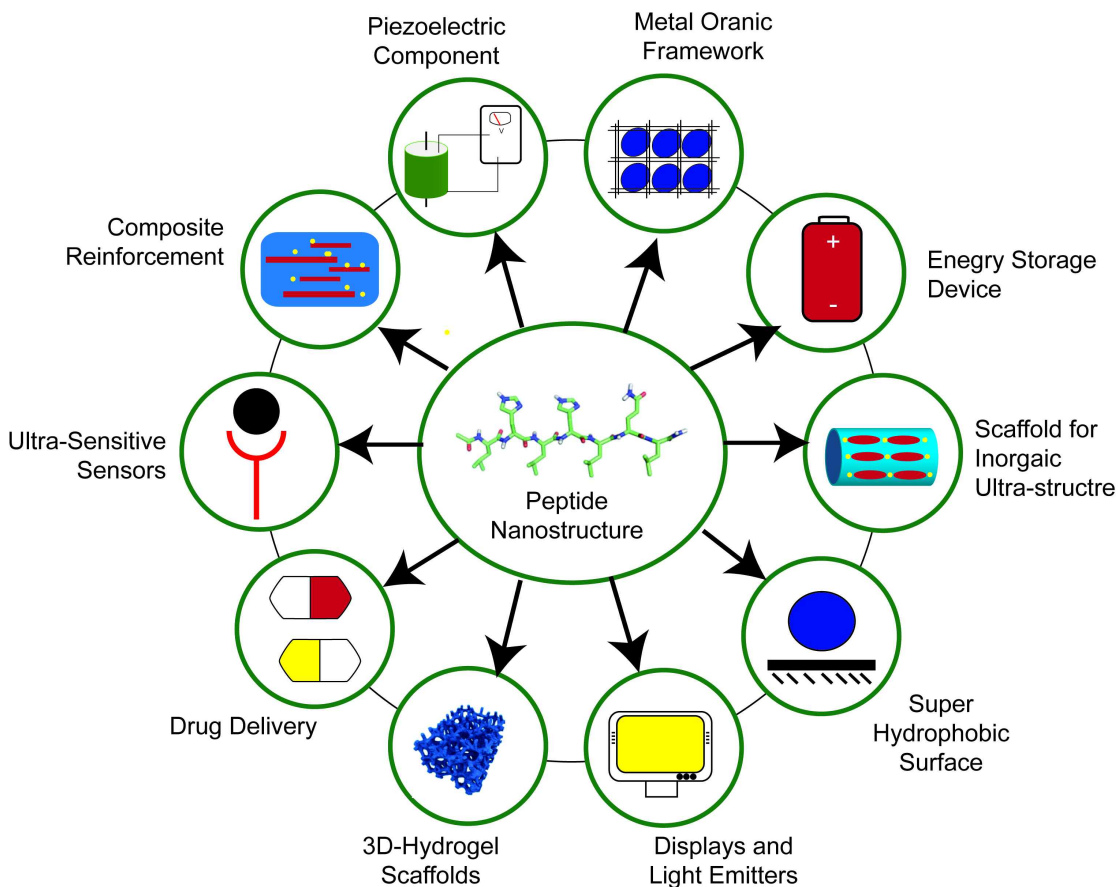


그림 2. 펩타이드 기반 자가 조립 구조체의 다양한 적용 가능 분야 (adapted from Adler-Abramovich et al., 2014)

3. 결론

펩타이드와 단백질을 포함하는 바이오 기반 재료를 이용한 나노 구조체의 개발은 그 적용 범위가 미생물부터 인간까지 다양한 범위로 적용 가능하며, 특히 다양한 크기의 구조를 정밀하게 만들 수 있어 산업적인 활용도 높다. 향후, 좀 더 세밀하게 조절 가능한 시스템의 구축 및 다중 자가 조립의 개발을 통해 본래의 독특한 화학적/물리적 특성을 강화시켜 효용성을 증대시키거나 다양한 기능을 갖는 시스템을 구축하면 산업적인 적용 용이성이 커질 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Adler-Abramovich L, Gazit E (2014) The physical properties of supramolecular peptide assemblies: from building block association to technological applications. *Chem Soc Rev*, 43, 6881-6893
2. Bellomo EG, Wyrsta MD, Pakstis L, Pochan DJ, Deming TJ (2004) Stimuli-responsive polypeptide vesicles by conformation-specific assembly. *Nat Materials*, 3, 244-248
3. Holowka EP, Pochan DJ, Deming TJ (2005) Charged Polypeptide Vesicles with Controllable Diameter. *J Am Chem Soc*, 127, 12423-12428
4. Ikezoe Y, Washino G, Uemura T, Kitagawa S, Matsui H (2012) Autonomous motors of a metal-organic framework powered by reorganization of self-assembled peptides at interfaces. *Nat Mater*, 11, 1081-1085
5. Mandal D, Tiwari RK, Shirazi AN, Oh D, Ye G, Banerjee A, Yadav A, Parang K (2013) Self-assembled surfactant cyclic peptide nanostructures as stabilizing agents. *Soft Matter*, 9, 9465-9475
6. Santoso S, Hwang W, Hartman H, Zhang S (2002) Self-assembly of Surfactant-like Peptides with Variable Glycine Tails to Form Nanotubes and Nanovesicles. *Nano Lett*, 2, 687-691
7. Stephanopoulos N, Ortonya JH, Samuel IS (2013) Self-assembly for the synthesis of functional biomaterials. *Acta Mater*, 61, 912-930
8. Wang Q, Zhang X, Zheng J, Liu D (2014) Self-assembled peptide nanotubes as potential nanocarriers for drug delivery. *RSC Adv*, 4, 25461-25469

9. Wang Q, Wei S, Wu J, Zou X, Sieggreen O, Liu Y, Xi C, Brooks CL, Chen Z (2015) Interfacial Behaviors of Antimicrobial Peptide Cecropin P1 Immobilized on Different Self-Assembled Monolayers. *J Phys Chems C*, in press
10. Worthington P, Pochan DJ, Langhans SA (2015) Peptide Hydrogels - Versatile Matrices for 3D Cell Culture in Cancer Medicine. *Front Oncol*, 5, 92
11. Yan X, Zhu P, Li J (2010) Self-assembly and application of diphenylalanine-based nanostructures. *Chem Soc Rev*, 39, 1877-1890
12. Zou Q, Liu K, Abbas M, Yan X (2015) Peptide-Modulated Self-Assembly of Chromophores toward Biomimetic Light-Harvesting Nanoarchitectonics. *Adv Mater*, in progress