

Diels-Alder 반응을 이용한 Bioconjugation

지금까지 개발되어온 다양한 유기화합물의 합성법 중에서 가장 많이 사용되는 것 중의 하나는 Diels-Alder 반응이다. Diels-Alder 반응은 디엔 (diene)과 디에노파일 (dienophile)이 반응하여 고리를 만드는 cycloaddition 반응이다. Diels-Alder 반응을 이용하면 one-step 반응으로 6-membered ring 화합물을 쉽게 얻을 수 있기 때문에 ring을 확장하거나 새로 만드는데 아주 유용하게 사용되고 있다. Diels-Alder 반응은 고분자의 합성에도 많이 이용되고 있으며 최근에는 Diels-Alder 반응을 이용하여 thermally re-mendable 한 고분자 재료에 이용한 예가 보고되었다 (*Science*, 2002, **295**, 1698).

본 토픽에서 다루고자 하는 내용은 기능성 디엔과 디에노파일을 이용한 bioconjugation에 관한 것이다. Bioconjugation은 생체재료 연구에 많이 이용되고 있으며 protein-protein, protein-ligand, protein-polymer, polymer-ligand 등의 conjugation에 사용되고 있다. Bioconjugation에서 사용되는 일반적인 방법으로는 아민-카르복실산 (activated form 포함)을 이용한 amide 결합, 이소시아네이트-아민/알코올을 이용한 urea/carbamate 결합, maleimide-thiol을 이용한 sulfide 결합 등이 있다. Diels-Alder 반응을 이용한 bioconjugation은 최근에 보고되고 있다. Diels-Alder 반응을 이용한 bioconjugation의 장점은 디엔과 디에노파일이 수용액 상태에서 hydrophobic-hydrophobic interaction으로 반응이 일어나기 때문에 반응속도가 상대적으로 빠르고 다른 부반응을 수반하지 않고 원하는 위치에 선택적으로 연결할 수 있다는 것이다.

Diels-Alder 반응을 이용한 bioconjugation의 한 예는 그림에서 보이는 바와 같이 단백질에 carbohydrate를 conjugation하는 것을 들 수 있다 (*Org. Lett.*, 2002, **4**, 3191). 디엔에는 carbohydrate를 연결하고 conjugation을 시키고자 하는 단백질에는 디에노파일을 붙인 후 상온에서 반응시킨 결과 carbohydrate가 단백질에 효율적으로 고정화가 되는 것을 보여주었다. Diels-Alder 반응을 이용한 bioconjugation의 또 다른 예는 peptide 칩에 응용된 것을 들 수 있다 (*Nature biotechnology*, 2002, **20**, 270; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 1093). Mrksich 그룹에서는 peptide 칩을 만들기 위하여 금으로 코팅된 고체기질 위에 quinone계 dienophile을 붙이고 펩타이드가 연결된 cyclopentadiene 유도체와 반응시킨 결과 Diels-Alder 반응을 통하여 펩타이드가 칩 표면에 고정화가 되는 것을 보고하였다. 이 시스템의 또 다른 장점은 전기화학적으로 산화-환원 반응을 이용하여 고정화를 제어할 수 있는 것이다.

Diels-Alder 반응을 이용한 bioconjugation은 최근에 들어서 보고되고 있는 만큼 아직 많이 보편화되어 있지는 않지만 기존의 conjugation 방법이 지니지 못한 장점이 있으므로 앞으로 많은 관심을 끌 것으로 기대된다.

<한양대학교 응용화학공학부 김종만,
e-mail: jmk@hanyang.ac.kr>

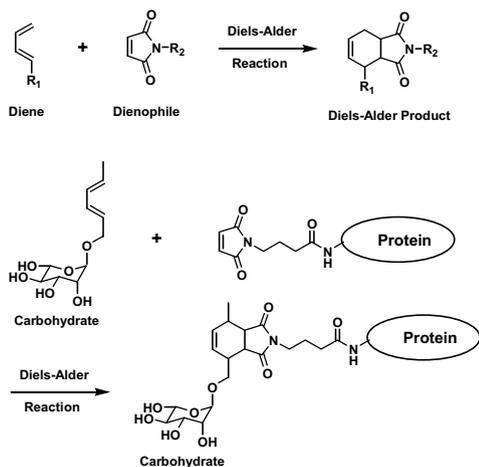


그림. Diels-Alder 반응 및 이를 이용한 carbohydrate-protein bioconjugation.