거미줄과 실리카를 융합한 새로운 나노 재료

자연에 존재하는 유무기 복합체는 biomineralization의 형성 기작과 새로운 재료 설계를 위한 많은 정보를 제공한다. 연구자들은 거미줄의 강도와 실리카의 경도를 혼합한 새로운 나노 재료를 개발하여 왔다. 이와 같은 재료는 뼈 대체물의 가공을 쉽게 할 수 있었다. 재생뼈는 일정한 수준 이상의 경도를 가져야 하며, 장기간 조직을 지탱할 수 있는 능력과, 그리고 안전성 등을 필수 조건으로 요구한다. Tufts 대학의 David Kaplan 교수와 그의 동료들은 황금원형거미(학명: *Nephila clavipes*)의 거미줄을 구성하는 단백질과 플랭크톤의 일종인 규조류가 유리와 같은 성분인 실리카를 만드는 데 도움을 주는 단백질을 융합하여 새로운 나노 복합체를 만드는 시도를 하였다. 거미줄의 실크단백질 단독으로는 "결코 여러분들이 원하는 경도를 가질 수 없기 때문에, 여러분들은 실리카를 필요로 할 것이다"라고 Kaplan은 말한다. 연구진들은 두 개의 단백질을 발현하는 유전자를 재조합 한 후 발현된 융합단백질을 필름과 섬유속에 가공하여 그 결과를 지켜봤다. 예상했던 것처럼 필름과 섬유는 그들 스스로 밀도 높은 실리카 코팅을 만들어냈다. 연구진들은 전류 혹은 다양한 조건을 변화시키면서 생성되는 재료의 크기나 형태를 제어할 수 있었다. Foo 박사는 "우리는 2 마이크론까지 사이즈를 줄일 수 있고, 나노스케일 범위까지 도전하려고 한다."라고 말하고 있다. 이와 같이 생성된 나노 재료의 의료용 소재로서의 가능성에 대한 초기 시험은 *in vitro*에서 수행되고 있지만, 연구진들은 가까운 미래에 동물모델에서의 성공을 목표로, 예를 들면 고관절 대체물의 일종으로서 성장을 유도하는 재료로서 사용 가능하다. 하지만 이와 같은 융합단백질의 잠재성은 거기에서 그치는 것이 아니라, 이들 단백질은 낮은 온도 및 수용액 상태에서 나노 재료의 형성이 가능하다는 특징을 가지고 있다. 현재 실리카를 만드는 산업 현장에서는 고열과 극단적인 이온화 조건을 요구한다. 즉 수용액 및 상온에서의 친환경 화학을 통해서 고기능성 재료를 만들 수 있다는 것을 생각할 수 있다. 라고 Kaplan 박사는 얘기한다. 이와 같은 연구는 미국의 유명한 프로시딩지인 *Proc. Nat. Acad. Sci.* Vol. 103에 게재되어 있다.

(*Materials Today*, September, 2006)

사람의 눈을 모사한 형태 변환 렌즈

사람의 눈은 컴팩트하지만, 섬모 근육의 도움으로 수정체의 형태를 조정하면서 다른 거리에 있는 물체에 쉽게 초점을 맞출 수 있다. 사람의 눈의 수정체와 같이, 인공 근육의 압착에 의해 초점 거리가 바뀌는 형태 변환 렌즈가 현재 개발되고 있다. 고분자 젤의 링으로 만들어진 인공 근육은 환경 변화에 반응하여 확장되거나 수축되기 때문에 장치를 구동하거나 조절하기 위한 전기를 필요로 하지 않는다. "형태 변환 렌즈는 스스로를 조절하기 위해 주변 에너지를 이용한다". "이와 같은 장치는 전기를 쉽게 사용할 수 없거나 조건이 일정하지 않는 환경에 유용할 수 있다. 아울러 이것은 의료 화상 장비나 바이오 센서를 단순화 시킬 수도 있다."라고 장치를 개발한 Wisconsin-Madison 대학의 Hongrui Jiang 선임연구원은 말한다(*Nature*, **442**, 551 (2006)). 이 렌즈의 직경은 약 4 밀리미터이고 glass-oil-water 계면을 활용한다. NIPAAm과 같은 온도 감응성 고분자 젤을 이용한 링 형태의 인조근육은 렌즈의 물층을 둘러싸고 있다. 젤은 온도 상승과 같은 환경적 변화에 응답하여 물이 오일필름 안으로 팽창되어 들어가게 함으로서 팽창하거나 수축한다. 이와 같은 현상은 렌즈모양을 변화시키고 렌즈의 초점 길이를 변화시킨다. 다른 고분자 젤을 사용하게 되면 산도, 온도, 빛, 전기장이나 심지어 단백질의 변화에도 반응하는 렌즈를 개발하는데 이용될 수 있다. 온도 감응 렌즈의 하나의 예로, 그 장치는 섭씨 50도에서 약 20밀리미터 거리의 물체에 초점을 맞출 수 있고, 섭씨 35도로 온도가 변화되면 50밀리미터 주변 사물에 초점을 맞출 수 있다. 형태 변환 액상 렌즈는 휴대폰과 같은 장치에 이미 사용되고 있지만, 이것들은 전류에 의해 조절되어 지고 부피가 크고 충전기의 사용을 요구한다. "이 렌즈는 적당한 환경에서 자동적으로 다른 깊이의 스캔이 가능하기 때문에 의료 화상 장치에 사용될 수 있다."라고 Jiang은 말한다. 한 예로 특정 단백질에 반응하도록 설계된 렌즈를 몸 안에 이식하고 하루 동안 발현 되는 단백질의 양적인 변동에 의한 렌즈의 초점이 변화하는 점을 이용하면, 관찰하고자 하는 부위의 영상 데이터를 의사에게 제공할 수 있다. 이와 같은 렌즈는 센서를 만들기 위해서 하나의 광원과 간단한 광검출기를 결합시킬 수 있다. 산성도에 반응하여 렌즈의 초점이 맞는 빛의 경로 변화를 검출기를 통해서 정보를 입수할 수 있다. "이와 같은 기술은 바이오센서 시스템에서 온도 센서로서 매우 유용하게 사용할 수 있다. 이 렌즈는 현재 마이크로 장치로서는 조금 크지만 그들은 더 작게 만드는 것은 그리 어렵지 않다." Southampton 대학에서 생체광학을 전공하는 Tracy Melvin은 말한다. 만약 그들의 크기를 줄일 수 있다면, 그와 같은 렌즈는 마이크로 센서를 현저하게 단순화시킬 수 있다. 하지만 감응성 고분자 젤로부터 마이크로 렌즈를 만드는 것은 여전히 더욱 더 단수화하여야 할 것이다 라고 그녀는 덧붙인다. 착용한 사람의 포도당 수치가 떨어지면 어두워지는 고분자 젤 콘택트렌즈는 이미 개발되어 있지만, 그러나 누구도 아직 마이크로 크기에서는 그것을 개발하지 못하고 있다.

(*New Scientist magazine*, August, 2006)

셀프 어셈블리를 유도하는 종양 단백질 분해 효소

기능성 나노파티클(Nanoparticle; NP)은 맞춤형 암 치료에 있어서 상당한 주목을 받고 있다. 하나의 일반적인 방법은 암세포에서만 발현되는 타겟 수용체에 결합하는 리간드를 NP에 결합시키는 것이다. 그러나, 암세포에 결합할 수 있는 NP의 수는 결합 가능한 수용체에 의해 제어를 받는다. MIT, Brigham and Women's Hospital, 캘리포니아 주립대학 San Diego 캠퍼스, Burnham 연구소의 연구진들은 수용체의 사용가능성에 의해 제한을 받지 않는 능동적인 타켓팅 방법을 연구중에 있다. 첫번째 스텝으로서, 그들은 하나의 단백질 분해 효소의 존재하에서 셀프어셈블리가 가능한 NP를 설계하였다(Harris *et al., Angew. Chem. Int. Ed.,* **45**, 3161 (2006)). 만약 셀프 어셈블리가 암육종내에서 일어나게 할 수 있다면, 그 NP 덩어리는 적소에 고정화 되어야 한다. "우리들은 혈

액이 응고되는 동안 고분자화되는 단백질인 피브린과 유사하게 작용하는 NP를 디자인하였고, 그 NP는 수용액 상태에서는 특정한 단백질 분해 효소가 첨가되어 빠르게 셀프 어셈블리되기 전까지는 분산된 상태로 존재한다."라고 MIT의 Maltzahn 박사는 언급하고 있다. 생체 내에서, 이 효소에 의해 발동하는 혈소판/피브린 어셈블리는 혈관이 상처를 입었을 때 매우 빠르게 단백질 침착을 유도한다. 우리는 우리의 NP와 똑같은 작용을 할 암종양과 관련된 단백질 분해 효소를 사용하기를 희망하고 있다. 그 연구진들은 biotin이나 neutravidin을 결합시킨 기능성 50 나노미터 초상자성 마그네타이트(Fe_3O_4) 입자를 사용하였다. 나노 입자들을 폴리에틸렌글라이콜(PEG)로 코팅함으로서 수용액상태에서 분산된 채로 유지할 수 있다. 암세포에서 과량으로 발현되는 단백질분해효소의 일종인 matrix metalloproteinase-2(MMP-2)를 첨가하게 되면 PEG코팅이 벗겨 지게 된다. 그리고 biotin과 neutravidin 사이의 강한 친화성에 의해 급속한 NP 셀프 어셈블리를 형성하게 된다. 이러한 기술은 핵자기공명 화상장치(MRI)에 의해 *in vitro*에서 단백질 분해 효소의 발현을 화상화시키는데 사용될 수 있다. 즉 NP 덩어리가 형성되면, MRI의 시그널이 더 강하게 관찰될 것이다. 이것은 NP 용액을 다양한 농도의 MMP-2와 배양하는 실험을 통해서 증명되었다. "단백질 분해 효소의 발현 정도는 악성종양 및 전이와 관련될 수 있고, 치료를 지시하거나 치료효과를 모니터하는데 이용될 수 있을 뿐 아니라 진단 및 예측을 위해 사용이 가능하다." 라고 Maltzahn 박사는 언급하였다. 다른 응용들에 관해서는 아직 약간 이른 감이 있는 것 같지만, 셀프 어셈블리는 새로운 화상 혹은 치료 성질을 가지는 재료를 디자인 하는데 이용되고 있고, 우리는 종양부위에 이것들을 만드는 전략을 응용하는 것을 상상할 수 있다. 다음 단계로서는 NP 셀프 어셈블리가 *in vivo*에서 일어날 수 있는 현상인지를 알아보는 것이다. 마우스 동물 실험을 포함한 일련의 실험들을 현재 진행 중이다. "우리는 NP 표면의 어떤 다른 기능들이 분해 가능한 고분자에 의해 일시적으로 감싸져 있게 할 수 있는지에 역시 흥미를 가지고 있다. 라고 Maltzahn 박사는 말하고 있다.

(*Nanotechnology Today*, September, 2006))

당화합물의 젤 형성에 관여하는 단백질

셀프 어셈블리를 형성하는 생체유기 구조에 있어서 나노 크기의 기능성 구조물은 구성 성분요소와 그들의 비공유 결합에 매우 예민하다. Rensselear Polytechnic Institute, 뉴욕시립대학, Southern Mississippi 대학의 연구진들은 이당류 유래의 분자들을 사용하면서 나노 구조를 가지는 젤을 개발하는데 도전하여 왔다(John *et al., Angew. Chem. Int. Ed.,* **45**, 4772 (2006)). 효모인 *Candida antarctica*로부터 분리한 lipase B라는 지방분해효소를 이용하면서, 수크로오스(sucrose), 말토오스(maltose), 락토오스(lactose), 트레할로스(trehalose)와 같은 이당류가 비닐 에스테르와 반응하면서 위치 선택적으로 일차 하이드록실기의 에스테르화를 유도하였다. 연구진들은 이러한 양매성을 가지는 생성물은 이소프로파놀, 톨루엔, 그리고 올리브유를 포함한 다양한 유기 용매에서 젤 생성제로서의 가능성을 조사하였다. 그 결과, 단지 트레할로스 분자만이 유기젤을 형성하였다. "이것은 트레할로스의 분자 대칭성 때문이다."라고 Rensselear의 Dordick 교수는 설명한다. 트레할로스는 두 개의 글루코스 분자(α-D-glucopyranosyl-α-D-glucopyranoside)로 이루어진 높은 대칭성 구조를 가지는 분자로서, 특이적인 하이드록실기의 배열은 젤 형성시 수소 결합의 네트워크를 형성하는데 이용된다. 비닐기와 결합한 트레할로스 분자는 트레할로스 에스테르와 용매분자가 교호하면서 층을 이루고, 유기젤은 직경이 10~500 나노미터인 높은 종횡비를 가지는 섬유로 회합하게 된다. "셀프어셈블리는, 특히 양매성를 가지는 경우에 있어서는, 소수성과 친수성 사이에서 하나의 평형을 이루는 행동이다."라고 John은 설명한다. Lipase B의 사용은 트레할로스 유도체에 의한 젤 형성에 있어서 결정적인 역할을 한다. "여러분들이 전통적인 화학반응을 시도할 경우는, lipase를 사용하는 것과 같은 특이성을 기대하지는 못한다. 이 경우에 있어서, 위치선택성이라고 하는 것은 절대적으로 일차 하이드록실기를 공격한다는 것을 의미한다. 이와 같은 방법은 매우 우수한 나노 어셈블리 성질을 유도한다. 이 유기젤은 용해성이 높은 용매를 첨가하거나 약간의 물과 lipase의 존재하에서 가수분해를 통해 분해될 수 있다. 본 연구진들은 trehalose-6,6'-diacrylate를 이용해 만든 유기젤을 가교하거나 안정화하는데 자외선을 이용하였고, 동결건조된 유기젤 스캐폴드는 재수화 작용에 의해 하이드로젤을 형성하였다. 유기젤은 식품 혹은 화장품 첨가제로서의 사용 가능성이 있고, 그 특성이 잘 밝혀진 수화젤은 조직공학 혹은 생체의료분야에서의 지지체로서 사용 가능성이 있다.

(*Materilastoday*, September, 2006)

컴퓨터 시뮬레이션에 의한 콜라겐의 역학적 해석

재료 연구에 있어서 지대한 발전은 최첨단 의과학 연구에 많은 기여를 해오고 있다. 균열의 핵생성 및 형성에 관한 그리피스의 고전적 이론에 영감은 얻은 MIT의 연구자들은 금속, 세라믹, 고분자에 적용이 되는 분석이론에 결부시킨 멀티스케일의 컴퓨터 시뮬레이션을 이용하면서 최초로 나노에서 마이크로 수준까지 다른 크기의 구조적 계층에 전달된 하중에 대한 콜라겐의 기계적인 응답을 관찰하였다(*Proc. Natl. Acad. Sci., USA,* 103 (2006)). 콜라겐은 뼈, 연골, 피부, 조개 껍질 및 머리카락에 포함되어 있는 상당한 양의 바이오매스로 지구상에서 가장 풍부한 단백질이다. 콜라겐을 구성하는 아미노산은 길이 방향으로 갈지자형 배열로 적층되어 길이가 약 280 나노미터이고 직경이 약 1.5 나노미터인 tropocollagen(TC)의 구조를 형성하고, TC는 평행한 형태로 분자간 가교결합을 통해 섬유의 다발을 형성한다. 즉 콜라겐은 이러한 TC 섬유 다발로 이루어진 전형적인 섬유질 단백질이다. TC의 아미노산 배열에 돌연변이가 생기거나 분자 내에 과다한 가교결합에 의한 비정상적인 콜라겐 구조의 형성은 섬유의 기계적인 응답에 영향을 미친다. 이러한 결함은 어떠한 종류의 발병 원인이 되고, 노화의 원인이 되기도 한다. 그들을 특정 짓는 다양한 스케일에서 콜라겐의 구조적 특성을 이해하는 것은 콜라겐을 대상으로 한 의료 분야에 있어서 매우 중요하다. Buehler 박사는 작은 하중아래서는 두 개의 TC로 구성된 단순한 섬유는 동일한 전단응력을 가진다는 것을 증명하였다. 그러나, 하중이 큰 조건에서는, 콜라겐 섬유의 형태 변형은 변형이 일어날 때 나타나는 두 개의 특정적인 분자 길이

의 변화에 의해 지배된다. 하나의 특정적 길이라고 하는 것은 형태 변형이 분자내의 상동의 전단응력을 slip-pulse의 전파를 위한 개시점으로 작용할 때를 의미하고(xs), 다른 나머지의 특정적 길이라고 하는 것은 개개의 TC 분자의 분해가 발생할 때의 섬유의 길이를 의미한다(xr). 형태 변형에 관여하는 메커니즘은 두 섬유의 특정 길이 사이의 비율(xs/xr)에 의존한다. 이와 같은 결과들로부터, Buehler는 TC 분자의 최적의 길이는 300 나노미터이하라고 계산한다. 이 수치는 실제 콜라겐 조직에서의 분자와 거의 일치한다. 또한 Buehler는 반응력장과 함께 분자 동역학을 이용함으로서 TC 분자의 파괴를 모델화하였다. 콜라겐의 역학에 관련된 정량적 이론은 새로운 생체고분자의 개발에서부터 콜라겐이 스캐폴드로 사용되고 있는 조직공학 연구에 이르기까지 많은 응용에 이용 가능하다. 기계적인 물성의 최적화뿐만 아니라, 생물학적 기능, 화학적 성질, 혹은 기능적 제한과 같은 다른 설계 요소도 콜라겐 구조의 유지에 대한 원인을 제공할 수도 있다. 그러나, 콜라겐 섬유의 큰 기계적인 변형의 생리학적인 의의는 기계적인 성질이 사실상 콜라겐 구조의 당위성을 부여하는 중요한 설계 목표일 수 있다는 것을 제안한다. 이와 같은 방법을 통해 매우 큰 시스템의 화학 반응을 모델화할 수 있고, 이 방법은 양자 역학적(quantum mechanical; QM) 분자 동역학(molecular dynamics; MD)과 고전적인 분자 동역학 사이의 어딘가에서 찾을 수 있을 것이라고 그는 말한다. 많은 생물학적인 분자 동역학 시뮬레이션에 공통인 CHARMM이나 AMBER와 같은 힘의 장은 반응성이 없고, 그래서 그들은 결합들의 성질이 변화거나 깨어지는 것을 허락하지 않는다. 한편 QM 방법은 백 개 이상의 원자들이 관여하는 반응을 모델화 시키기에는 너무 많은 비용이 든다. 각각의 TC는 천 개 이상의 원자들을 포함하고 있기 때문에, 동적인 조건에서 모델링하기 위해서는 QM과 고전적인 MD의 요소들을 결합시킬 필요가 있다. 이러한 연구는, 화학적이든지 혹은 기계적이든지, 결합의 파괴가 일어날 것 같은 생물학 시스템의 멀티스케일의 계산 연구를 위한 기본 원칙을 마련한다. Buehler는 광학 핀셋과 같은 실험 방법이 그의 발견을 보완해 줄 데이터를 제공할 수 있을 것이라고 희망하고 있다.

(*Materialstoday*, Octotber, 2006)

<한국과학기술연구원 김상헌, e-mail : skimbrc@kist.re.kr>