

암 치료의 새로운 패러다임 : 자기조립 치료제

New Paradigm of Cancer Therapy: Self-Assembling Therapeutics

김상필 · 최후연 · 진성언 · 김도현 · 유자형 |

Sangpil Kim · Huyeon Choi · Seongeon Jin · Dohyun Kim · Ja-Hyoung Ryu

Department of Chemistry, School of Natural Sciences, Ulsan National Institute of Science and Technology (UNIST),
50, UNIST-gil, Eonyang-eup, Ulju-gun, Ulsan 44919, Korea
E-mail: jhryu@unist.ac.kr

1. 서론

화학치료법은 항암치료 전반에 걸쳐 사용되는 요법으로써, 단백질 및 핵산(DNA)과 같은 생체 내 표적 거대 분자에 약물과 같은 작은 분자를 강하게 결합시킴으로써 단백질 기능의 억제 또는 세포 독성을 유도하는 패러다임이다. 예를 들어, 병원에서 널리 쓰이는 doxorubicin, cisplatin, irinotecan 등은 핵산에 결합을 하여 암세포의 사멸을 유도하는 화학치료법으로 1세대 독성항암제로 분류가 된다. 2세대 항암제는 암세포에 과다 발현되는 특정 단백질을 표적하여 선택적으로 암세포를 제거하는 메커니즘을 이용하게 된다. 하지만, 생체분자와 친화력이 높은 분자는 표적 생체분자의 기능을 억제시키는 높은 능력을 가지고 있으나 암 조직 내 특이적 복잡성과 작은 약물의 크기 때문에 1) 약물 내성,¹ 2) 짧은 순환시간,² 3) 약물 부작용, 4) 보상 반응³으로 인한 낮은 효율성 등의 한계점을 내포하고 있다. 이러한 문제점들은 기존 약물의 작용 메커니즘과는 다른 접근법을 이용한 새로운 패러다임의 항암치료법을 요구한다. 이에 따라, 기존의 크기가 작은 약물분자와는 달리, 상대적으로 큰 약물분자의 크기 효과 이용 및 다가 결합 등 물리-화학적 특성을 가진 나노조립체를 이용하여 암세포의 세포사멸을 유도하는 연구가 진행되었다. 자기조립 현상은 생체를 구성하는 기본 메커니즘으로, 세포 기능을 유지시키는데 중요한 역할을 한다. 최근에는 자기조립체를 이용하여 약물의 효율성을 높일 수 있는 약물전달체 관한 연구뿐만 아니라, 단백질이나 핵산등의 자기조립 현상을 생체 내에서 모방함으로써 자기조립체의 형성을 유도하여 세포에 물질적/화학적 영향을 주는 연구를 통한 다양한 응용까지 연구범위가 확장되고 있다. 본 총설에서는 최근 주목받고 있는 자기조립현상을 세포 내에 유도하여 암치료 및 진단에 응용할 수 있는 연구들에 대해 소개하고자 한다. 본 총설에 소개될 내용은 현재까지 보고된 연구를 바탕으로 크게 세포 밖에서의 자기조립, 세포 안에서

Author



김상필

2016 UNIST 나노화학전공 (학사)
2016 UNIST 화학과전공 (석박사 통합과정)
-현재



최후연

2015 UNIST 나노화학전공 (학사)
2015 UNIST 화학과전공 (석박사 통합과정)
-현재



진성언

2018 UNIST 화학과 (학사)
2018 UNIST 화학과전공 (석박사 통합과정)
-현재



김도현

2019 UNIST 화학과 (학사)
2019 UNIST 화학과전공 (석박사 통합과정)
-현재



유자형

2000 연세대학교 화학과 (학사)
2002 연세대학교 화학과 (석사)
2006 연세대학교 화학과 (박사)
2006-2007 연세대학교 화학과 (Post-Doc.)
2007-2011 University of Massachusetts Amherst (Post-Doc.)
2011-2012 서울대학교 화학과 연구교수
2012-현재 울산과학기술원 화학과 조교수

의 자기조립, 세포 소기관에서의 자기조립으로 나누어지며 소개될 연구들이 바탕이 되어 향후 항암치료제 개발을 위한 새로운 패러다임이 될 수 있을 것이라 기대된다(그림 1).

2. 본론

2.1 세포 밖 자기조립을 이용한 암 치료

자기조립체를 이용한 암치료의 한가지 방법으로 세포 밖에서 형성된 자기조립체를 암세포 내로 전달하는 것을 이용하여 세포의 스트레스를 증가시켜 암세포 사멸하는 연구가 되어 지고 있다.⁴⁶ 암세포 주변의 환경 혹은 종양 미세 환경의 자극들에 의하여 양친매성 분자들이 소수성으로 바뀌게 되고 이는 여러 비공유결합의 도움으로 자기조립을 하게 된다. 이 자기조립체는 물리적으로나 화학적으로 암세포에 심

각한 영향을 끼치게 되며 이는 암 치료 연구의 새로운 방향성을 제시할 수 있을 것이라 기대된다.

2.1.1 종양 미세 환경에 감응하는 자기조립체의 연구

암세포 주변에서 암세포의 지지층을 제공하는 세포 생태계로 알려진 종양 미세 환경은 여러가지 특성이 있는데 그 예로는 약산성의 pH, 저산소증(hypoxia), 특정 단백질 및 효소의 과다 발현 등이 있다. 이 특성들을 이용하여 많은 종양 주변 자기조립체에 대한 연구가 진행되고 있다. Wang 그룹은 암세포에 과다발현하는 단백질뿐만 아니라 pH에 반응하는 자기조립체를 연구하였다.⁴ 종양 주변의 pH는 ~6.5로 정상 조직 및 세포 주변은 pH 7.4보다 약산성의 특성을 가지고 있다. pH 6.5에 감응하는 moiety인 *cis*-aconitic anhydride (CAA)를 독성을 가진 펩타이드인 KLAK 반복체에 연결하

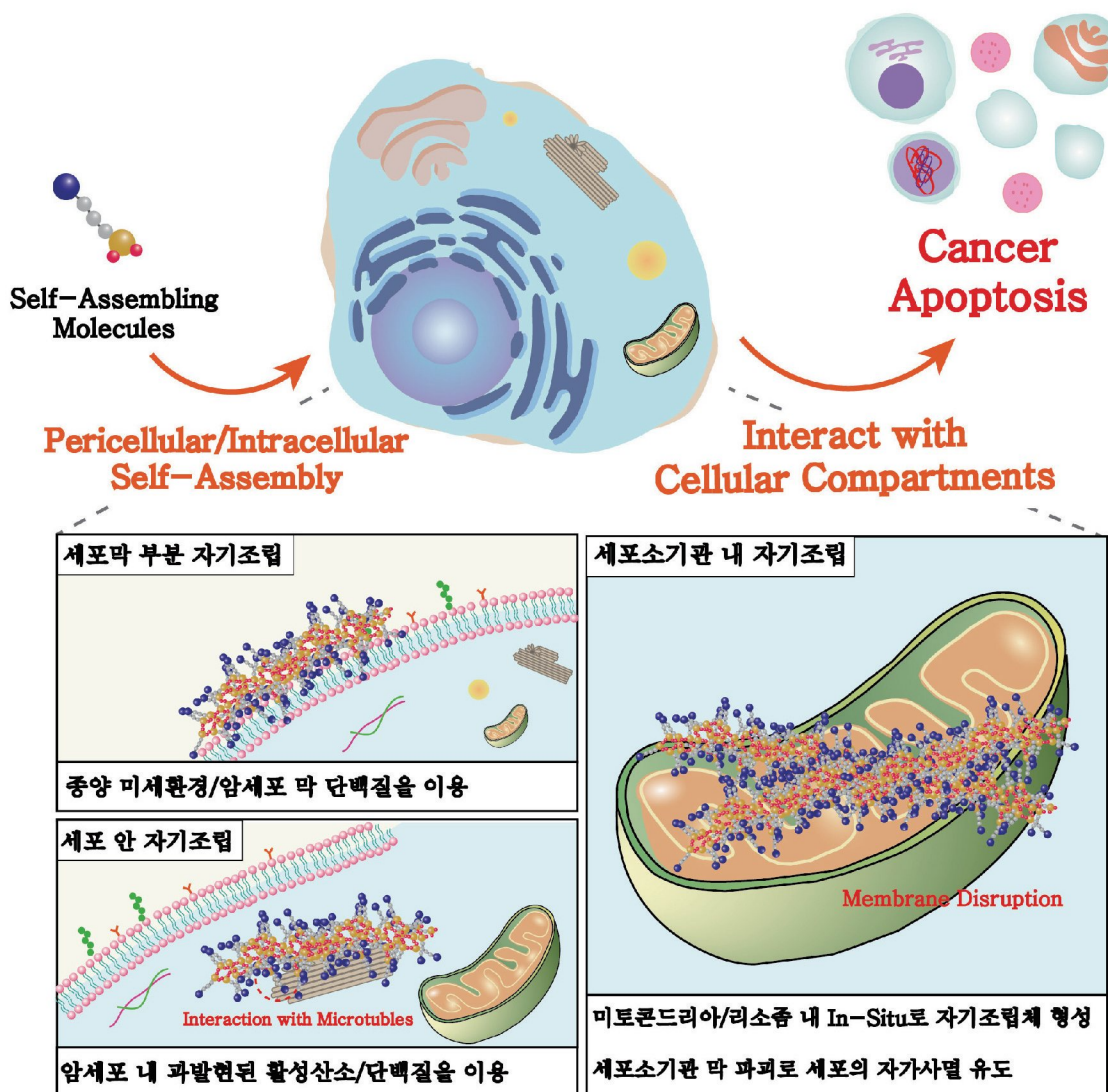


그림 1. 생체 내 자기조립체의 형성을 유도하여 암세포의 자가사멸을 유도하는 방식을 보여주는 그림. 세포막 부분이나, 세포 안, 세포소기관에서 자기조립을 하여 세포 기능장애를 유도하여 암세포를 사멸시킴.

고 세포를 통과하게 해주는 TAT 펩타이드와 결합하여 PT-K-CAA를 개발하였다. pH 6.5에서 단분자로 존재하던 PT-K-CAA에서 CAA는 끊기게 되고 분자의 소수성이 증가하여 자기조립체를 형성하고 리신의 아민이 양전하를 가지게 되며 세포 내 침투를 도와준다. 이는 *in vivo* 상에서 조직 내 깊은 침투를 가능하게 하였다.

또한, 종양 미세 환경 중에 하나인 저산소증은 암 치료에 하나의 전략으로 많은 연구 중에 있다. Chen 연구팀은 저산소증에 의한 carbonic anhydrase IX(CA-IX) 막으며 암세포 막에서 자기조립한 나노파이버가 세포 내로 전달되어 세포 사멸로 이끄는 연구를 진행했다.⁷ CA-IX를 표적 할 수 있는 4-(2-aminoethyl) benzenesulfonamide(ABS)를 자기조립할 수 있는 펩타이드에 결합하여 N-pepABS를 합성하였다. 이 펩타이드는 저산소증에 의해 과다발현된 CA-IX를 저해하고 세포막에서 나노파이버를 형성한다(그림 2). 저해된 CA-IX에 의한 endocytosis는 이 나노파이버의 세포 내 흡입을 촉진하고 나노파이버는 리소솜에 축적된다. 이 나노파이버는 pH에 따라 사이즈가 바뀌게 되는데 리소솜의 pH 5 조건에서 사이즈가 크게 되어 리소솜을 망가뜨리고 세포의 자가 방어 autophagy를 방해하여 세포사멸로 이끈다. 따라서, 종양 미세 환경(특정 단백질, 저산소증 및 pH)에 감응하여 암세포 밖에서 자기조립체를 형성하고 이 자기조립체는 세포로 전달되어 축적된 후 종양의 이미지화 혹은 암세포의 치

료에 효과적으로 쓰일 수 있을 것이다.

2.1.2 암세포 막 단백질(ALP)에 반응하는 자기조립체의 연구

암세포 막에 과다 존재하는 membrane-bound glycoprotein의 일종인 alkaline phosphatase(ALP)를 이용한 자기조립체에 대한 연구는 브랜다이스 대학의 Xu 연구팀에서 많이 진행되고 있다. 이 그룹에서 enzyme-instructed self-assembly(EISA)를 암세포 치료제로서 처음으로 연구를 시작하여 다양한 방법으로 암세포 치료에 관한 연구를 보고해오고 있다. 최근에는 ALP에 반응하여 자기조립하고 이 자기조립체를 endoplasmic reticulum(ER)와 미토콘드리아 등에 전달하는 연구를 진행하였다.^{8,9} ALP에 감응하는 자기조립체를 위한 분자로 phosphotetrapeptide(Nap-d-Phe-d-Phe-Tyr(PO₃H₂)-d-Arg, Nap-ffyr)를 합성하였다. 이 분자는 암세포 막에 존재하는 ALP에 의해 티로신의 phosphate 그룹이 끊기게 되어 Nap-ffyr이 되며 펩타이드 분자가 친수성에서 소수성으로 변하게 된다. 이 펩타이드는 세포막 주변에서 crescent모양을 가진 자기조립체를 형성하고 이는 세포막을 망가뜨리고 ER을 표적한다(그림 3). ER은 많은 단백질을 합성할 뿐만 아니라 칼슘 규제, 지질 합성 및 지질을 다른 기관으로 이동시키는 많은 역할을 하는 소기관이다. 이런 많은 기능을 하는 ER에 축적된 자기조립체는 ER에 스트레스를 주고 caspase signaling cascade를 작동시켜 세포의 죽음으로

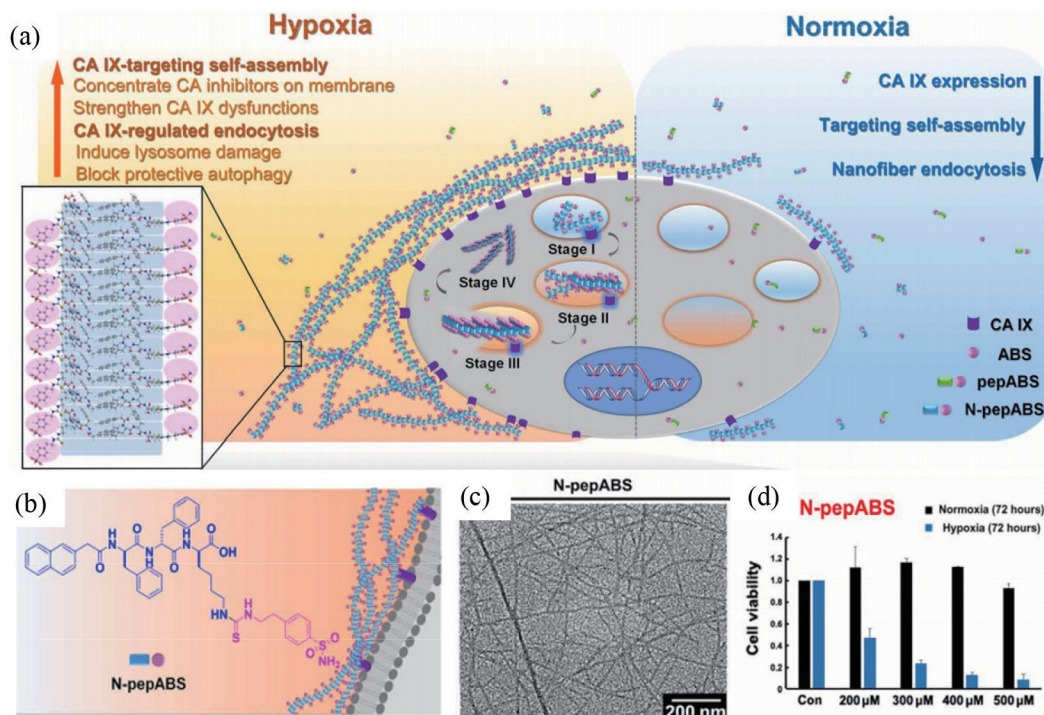


그림 2. (a) 저산소증으로 인한 CA-IX의 과다 발현을 저해하는 펩타이드 자기조립체의 대표그림,⁷ (b) N-pepABS, (c) N-pepABS의 화학구조 및 CA-IX를 저해하는 그림, (c) N-pepABS의 전자현미경 이미지, (d) N-pepABS의 normoxia와 hypoxia의 독성평가.

이끈다. 또한, ALP에 감응하여 형성된 자기조립체가 세포 내로 흡입되어 미토콘드리아를 표적해 세포사멸로 이끄는 연구를 보고하였다. 이 그룹은 형광물질(NBD)와 미토콘드리아를 표적 할 수 있는 triphenylphosphonium(TPP)를 가진 phosphotetrapeptide를 합성하였다. 이 펩타이드는 암세포 막에 존재하는 ALP에 감응하여 phosphate 그룹이 떨어져 나가면서 나노파이버가 되며, endocytosis를 통해 세포 내로 들어가게 된다. 자기조립된 나노파이버는 미토콘드리아를 표적하여, 미토콘드리아 막을 망가뜨리며 미토콘드리아에 존재하는 cytochrome c라는 물질을 세포질로 방출시키며 암세포 사멸을 이끈다. 이러한 암세포 환경에 감응하여 세포 밖에서 형성된 자기조립체는 세포 내로 전달되어 축적된 후 세포사멸을 이끌 수 있으며 이는 암세포를 치료할 수 있는 효과적인 방법이 될 수 있다.

2.2 세포 내에서의 자기조립을 이용한 암 치료

암세포 내 환경은 정상세포의 환경과 확연히 구분되는 특징을 가지고 있다. 활성 산소의 농도, 특정 효소의 과다 발현이 그 예이다. 이를 자기조립을 유발할 수 있는 장치로 이용해 독성을 가지는 자기조립체가 암세포에서만 만들어 질 수 있도록 하는 연구가 진행되어 오고 있다.^{10,11}

2.2.1 암세포 내 활성산소를 이용한 자기조립체 형태의 변화

기존의 저분자 의약품을 암세포 내의 표적 위치로 전달하는 약물전달시스템은 약물과 표적 간의 약한 상호작용 등을 이유로 항암효과에 한계를 가지고 있다.¹² 반면, 나노조립체는 약물과 표적 간의 상호작용을 향상시킬 수 있는 저분자

의약품과는 다른 물리적 특성(size effect, 다중 결합 등)을 가지고 있다.

이에 Wang 그룹은 암세포 내 특정 위치에서 자기조립현상을 유도할 수 있는 플랫폼을 만들어 암세포에 대한 치료효율을 높였다. 활성 산소(reactive oxygen species, ROS)는 암세포 내 미토콘드리아 주변에서 과잉 생성되어 있다. Wang 그룹은 활성산소에 반응하는 화학결합인 thioketal 결합을 이용해 약물전달 시스템을 개발하였다. 친수성의 폴리에틸렌글라이콜(PEG)에 베타 시트를 형성하는 것으로 알려진 KLVFF 펩타이드와 미토콘드리아를 표적하고 독성을 가지는 KLAK 펩타이드를 연결하여 나노파티클 플랫폼을 만들었다. 나노파티클은 암세포 내 미토콘드리아 근처에서 ROS에 의해 thioketal 결합이 끊어지고 섬유형태의 나노구조를 갖도록 재조립되게 된다. 섬유형태로 재조립된 나노구조는 KLAK 펩타이드와 미토콘드리아 막 사이의 다중 결합을 증가시켜 세포사멸을 유도하게 된다.(그림 4b, c의 P1 그래프)

2.2.2 암세포 내 과발현된 효소(PTP1B)를 이용한 자기조립 유도

브랜다이스 대학의 Xu 그룹은 enzyme-instructed-self-assembly(EISA) 시스템을 세포밖에서 하는 시스템뿐만 아니라 암세포 내에서 발생시키는 연구를 진행하였다. 소포체에 과발현되어 있는 protein-tyrosine phosphatase 1B(PTP1B) 효소에 의한 탈인산화과정을 통해 세포 내 자기조립을 유도하였다(그림 5a).¹³ 소포체 내 고리형 산소화효소(cyclooxygenase-2, COX-2)와 결합할 수 있는 약물인 naproxen을 펩타이드의 N-말단에 연결하여 자기조립된 구조와 기질-

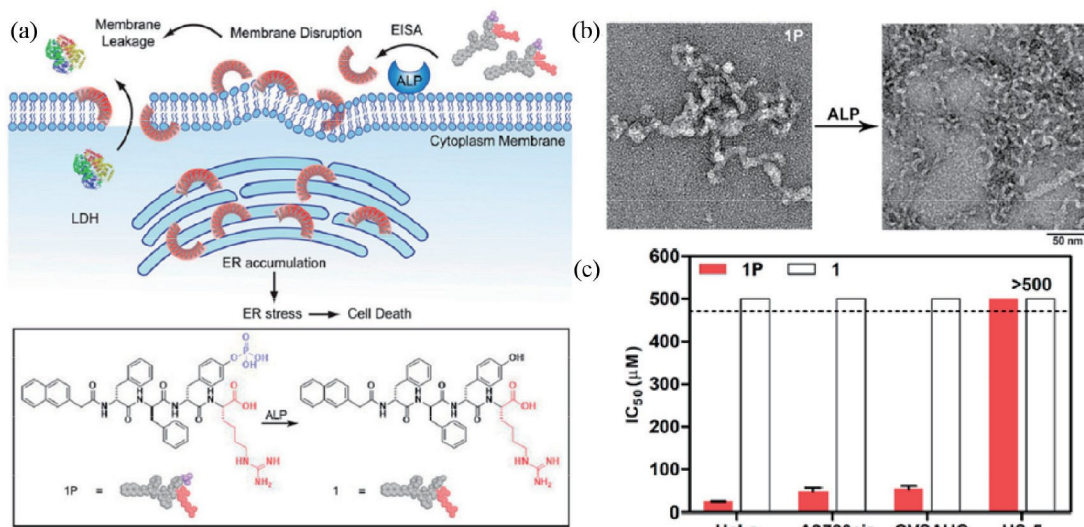


그림 3. (a) 암세포 막 단백질(alkaline phosphatase, ALP)에 감응하여 자기조립하고 ER에 축적되어 세포 사멸을 이끄는 대표그림,⁸ (b) tetraphosphopeptide와 ALP를 첨가한 후 crescent 모양의 자기조립체를 띄는 전자현미경 이미지, (c) 여러 암세포(HeLa, A2780cis, OVSAHO cells)와 정상세포(HS-5)의 tetraphosphopeptide의 최대 억제 농도의 절반.

효소 반응을 일으킨다. 펩타이드 순서는 Phe- Phe-(phospho) Tyr-Arg이고, 모두 D- 형태의 아미노산을 사용하여 효소에 의한 분해를 억제하였다. PTP1B 효소에 의해 (phospho)Tyr 이 Tyr로 변하게 되면 자기조립이 시작되는 농도인 CAC (critical aggregation concentration) 값이 1/6으로 크게 감소하게 된다(그림 5b). 이 펩타이드는 섬유구조로의 자기조립을 형성하고 COX-2와 다중결합을 통해 소포체와 강하게

결합한다(그림 5c). 소포체에 결합된 자기조립체는 소포체에 스트레스를 주고 caspase signaling cascade를 유도하여 세포사멸을 이끌어낸다. 이러한 암세포 내 특정환경에만 반응할 수 있도록 디자인된 펩타이드 단량체는 특정소기관에 축적된 후 세포사멸을 이끌어 낼 수 있으며 이는 암세포를 선택적으로 치료할 수 있는 효과적인 항암제를 개발하는 방법이 될 수 있다.

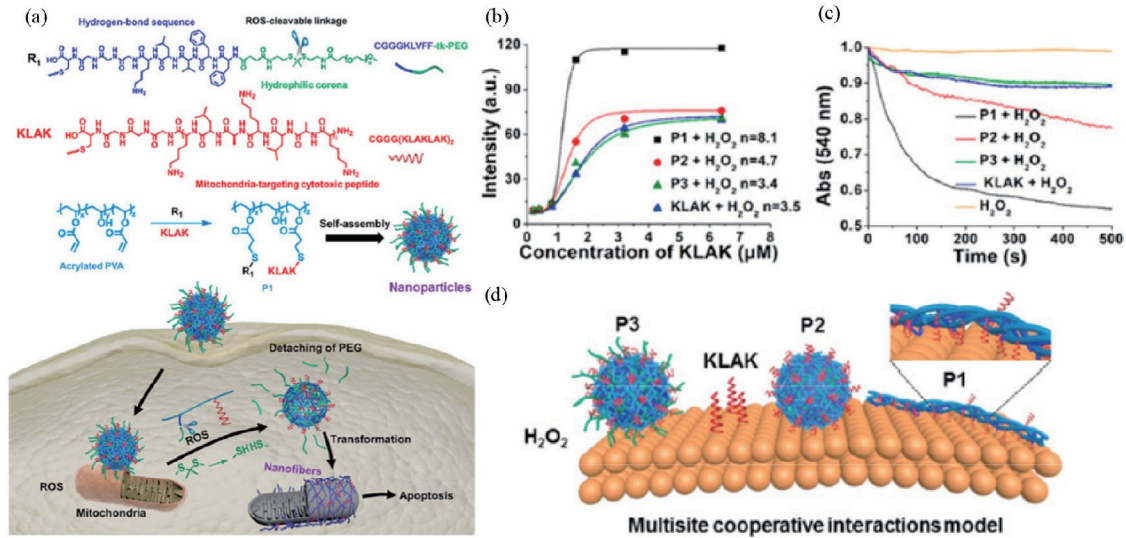


그림 4. (a) 자기조립된 마이셀 형태의 나노파티클이 활성산소에 의해 특정결합이 끊어지게되고 섬유구조로 재조립되어 미토콘드리아와의 결합을 통해 세포사멸을 유도하는 것을 표현한 그림,¹² (b) 활성산소에 의해 재조립된 섬유구조와 미토콘드리아 사이의 다중결합, (c) 미토콘드리아 팽창 정도, (d) 마이셀형태의 나노파티클보다 섬유구조가 다중결합에 유리함을 표현한 그림.

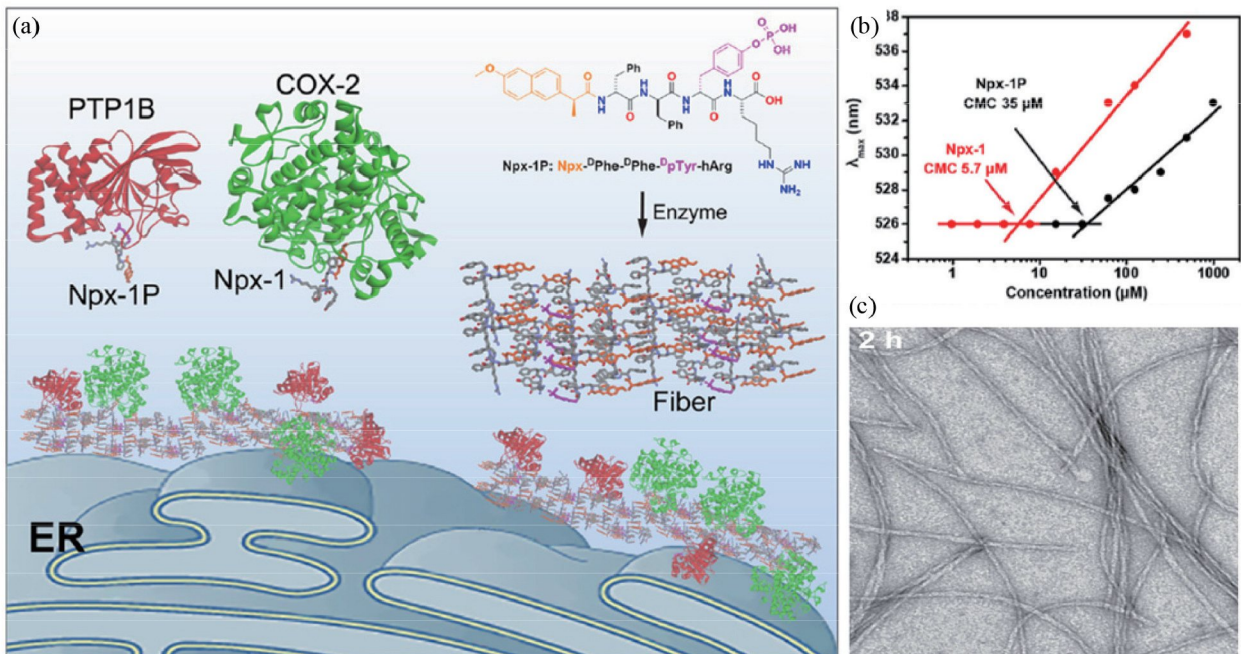


그림 5. (a) PTP1B와 반응한 펩타이드가 섬유구조를 형성하고 소포체 내의 COX-2와 반응하는 것을 표현한 그림,¹³ (b) PTP1B와 반응한 펩타이드와 전구 물질간의 CAC비교, (c) 전자현미경으로 관찰한 Npx-1의 섬유구조.

2.3 소기관 내에서의 자기조립(Organelle Localization Induced Self-Assembly, OLISA)을 이용한 암 치료

최근 암세포의 소기관을 표적 및 소기관 내에서의 자기조립을 통해 암세포의 사멸을 유도하는 연구들이 진행되고 있다. 자기조립을 위해서는 펩타이드의 농도가 어느 이상이 되어야 하는데, 세포 소기관을 표적하는 시스템은 세포 밖이나 세포 안에서 자기조립하기 때문에 항암치료 하는 방법보다 적은 양의 펩타이드를 사용할 수 있다는 장점이 있다. 암세포의 소기관 표적은 표적 능력을 가진 리간드를 접합시키거나 세포 소기관의 특정 환경에 반응하는 분자를 설계함으로써 이루어진다. 또한 특정한 자극에 의해 자기조립구조를 형성할 수 있는 단위체들은 항암과 관련해 다양한 방면에서 이용되어지고 있다.

2.3.1 미토콘드리아 표적을 통한 암 치료

세포 내 미토콘드리아는 ATP 생산을 위한 산화적 인산화, 세포 성장을 위한 중간체의 생합성, 다양한 탄소 물질들의 대사에 관여하는 매우 중요한 소기관이다.^{14,15} 따라서 미토콘드리아의 기능 장애는 세포의 사멸과 중요한 연관성이 있으며 대표적인 표적 소기관으로서 연구되고 있다(그림 6a).

그림 6b와 같이 암세포의 미토콘드리아를 선택적으로 표적할 수 있는 TPP에 형광을 발광하는 pyrene, 그리고 특정 critical aggregation concentration(CAC) 농도 이상에서 자기조립 구조를 형성할 수 있는 골격체인 phe-phe-lys(FFK)를 접합시킨 양친매성 단위체(mito-FF)를 만들어 연구를 진행하였다.¹⁷ 분자량이 작은 mito-FF는 특정한 에너지의 소모 없이 암세포의 세포막을 통과할 수 있다. 세포막을 통과한 mito-FF는 암세포의 미토콘드리아에 선택적으로 축적될 수 있고, 특정 CAC 농도 이상이 되었을 때 Fiber의 형태로 자기조립될 수 있다(그림 6c). 미토콘드리아 막의 높은 전하차이

에 의해 TPP를 갖는 분자는 세포에 처리해준 농도에 비해 100-500 배 이상의 농도로 미토콘드리아에 존재하게 된다. 예를 들어 10 μM 을 세포에 처리해주면 미토콘드리아 안에서는 1 mM이상의 농도로 축적이 되게 된다. 따라서 높은 local concentration에 의해 자기조립이 유도가 될 수 있다. 미토콘드리아 내 자기조립은 세포에 스트레스를 유발시킬 수 있고 이는 reactive oxygen species(ROS)의 생성을 유도하고, 암세포 내에 과다하게 축적된 ROS는 암세포의 사멸을 유도할 수 있어 *in vitro*에서 정상세포와 비교해 암세포에 선택적으로 독성을 나타낸다는 것을 확인하였다(그림 6d).

펩타이드 자기조립에 의한 미토콘드리아 기능 장애 이외에 biomineralization을 이용한 항암 치료가 연구되었다.¹⁸ Biomineralization은 세포 내에서 필수적인 생리적 과정으로 체액에서 이용가능한 무기요소들을 이용해 뼈의 항상성 유지, 세포 골격 조직의 기계적 기능 유지, 세포내 무기물 축적 등 다양한 목적을 위해 일어나고 있다. 이번에는 세포 기능 유지에 필수적인 biomineralization을 역이용해 세포의 사멸을 유도할 수 있는 연구를 소개하고자 한다. 이 연구에서 암세포의 미토콘드리아를 표적하기 위한 TPP와 silicification을 통해 중합체를 형성할 수 있는 trialkoxysilane을 접합시킨 trialkoxysilane-TPP 단위체를 만들었다(그림 7a). Trialkoxysilane은 basic한 환경에서 중합 반응이 일어나기 때문에 미토콘드리아 기질의 basic한 환경($\sim\text{pH } 8$)에 반응해 선택적으로 중합 반응이 일어날 수 있다. 미토콘드리아를 표적한 trialkoxysilane-TPP 단위체가 CAC 이상의 농도로 축적되어지면 trialkoxysilane이 중합되어져 silica particle이 생성된다. 생성된 silica particle은 미토콘드리아의 탈분극 현상 및 막의 붕괴를 유도할 수 있고 이는 암세포의 사멸을 유도할 수 있다. Trialkoxysilane-TPP의 활성을 *in vivo*에서 확인해보았는데 saline만 처리한 대조 실험군의 경우에는 종양의 크기가 지

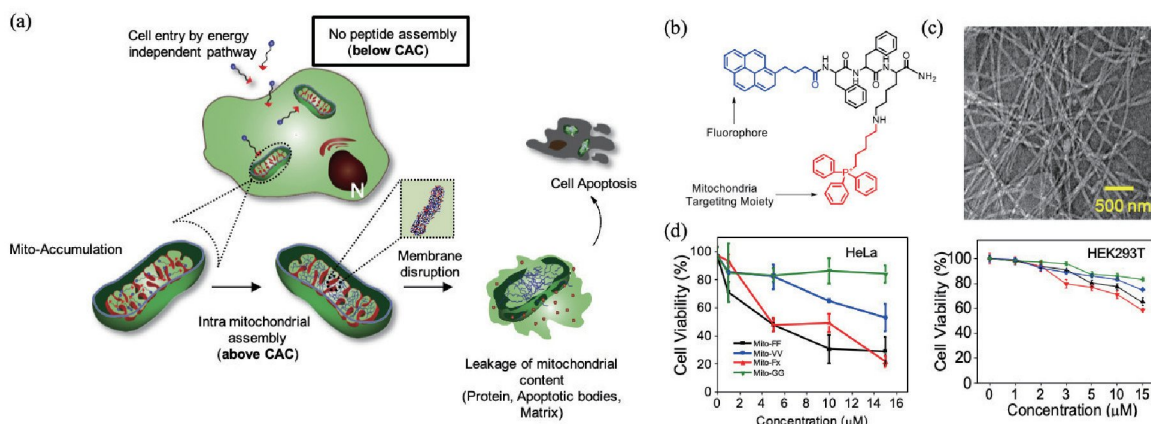


그림 6. (a) 암세포의 미토콘드리아 안으로 들어가 CAC 농도 이상이 되었을 때 자기조립되어져 세포 사멸을 유도하는 Mito-FF의 작용 기작에 대한 모식도,¹⁷ (b) Mito-FF의 분자 구조를 보여주는 그림, (c) 전자현미경으로 관찰한 수용액 상에서의 Mito-FF 자기조립 구조, (d) *in vitro*에서 암세포(HeLa)와 정상세포(HEK293T)에 있어 Mito-FF의 세포 독성 차이에 대한 그림.

속적으로 늘어난 반면, triethoxysilane과 trimethoxysilane의 경우 종양의 크기가 saline에 비해서 감소한 것을 확인할 수 있었고 탄소가 하나 더 많은 triethoxysilane을 처리했을 때 그 효과가 더 크다는 것을 확인하였다(그림 7b). 또한, 세 그룹 모두 몸무게의 변화가 없는 것으로 미루어봐서 미토콘드리아 내에서 일어나는 중합반응이 생체 친화적이라는 것을 확인할 수 있었다(그림 7c).

2.3.2 리소좀 표적을 통한 질병 치료

세포 내 리소좀은 가수 분해 효소를 통해 소화 작용을 하는 세포의 작은 기관으로서 낮은 pH를 가지고 있는 특징을 지닌다. 분자가 세포내 이입될 때 주로 endocytosis 과정을

겪으며 엔도솜을 형성하게 되는데, 시간이 지나면서 엔도솜은 낮은 pH를 가지게 되는 리소좀으로 변하게 된다. 지금까지 리소좀의 낮은 pH에 기반하여, 분해 및 생리 작용을 할 수 있는 약들이 개발되어져 왔다. 이와는 대조적으로 endocytosis 과정을 통해 들어간 단위체가 리소좀의 낮은 pH에 선택적으로 반응해 자기조립될 수 있는 현상을 이용해 질병을 치료하는 연구를 소개하고자 한다.

리소좀에서 자기 조립체 형성을 통해 Alzheimer와 prion 관련 질병을 치료할 수 있다는 연구결과가 Lim 그룹에 의해 발표되었다. Alzheimer와 prion 관련 질병들은 PrP^C 단백질이 PrP^{Sc}로 misfolding됨으로써 발병되는 질병이다. 이 질병들은 단백질의 misfolding을 막을 수 있는 인식 부위가 명확

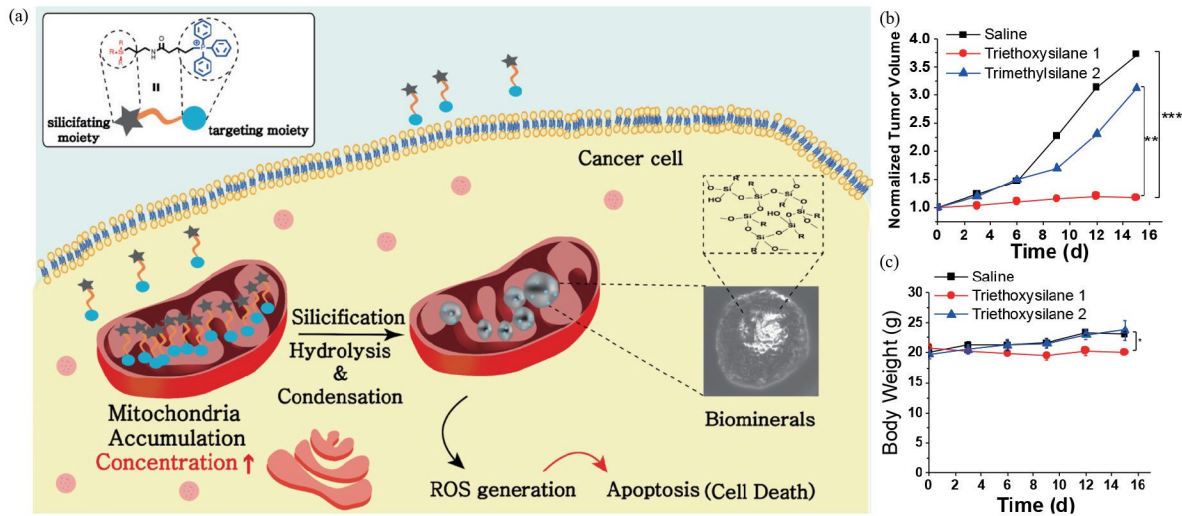


그림 7. (a) 염기성 조건의 미토콘드리아 기질에 Triethoxysilane-TPP가 축적되어 특정한 CAC 농도 이상에서 자기 조립 되는 현상을 설명하는 모식도,¹⁸ (b) Triethoxysilane-TPP를 처리했을때 종양 부피가 감소되는 것을 보여주는 그림, (c) Triethoxysilane-TPP를 처리했을때 몸무게의 변화를 보여주는 그림.

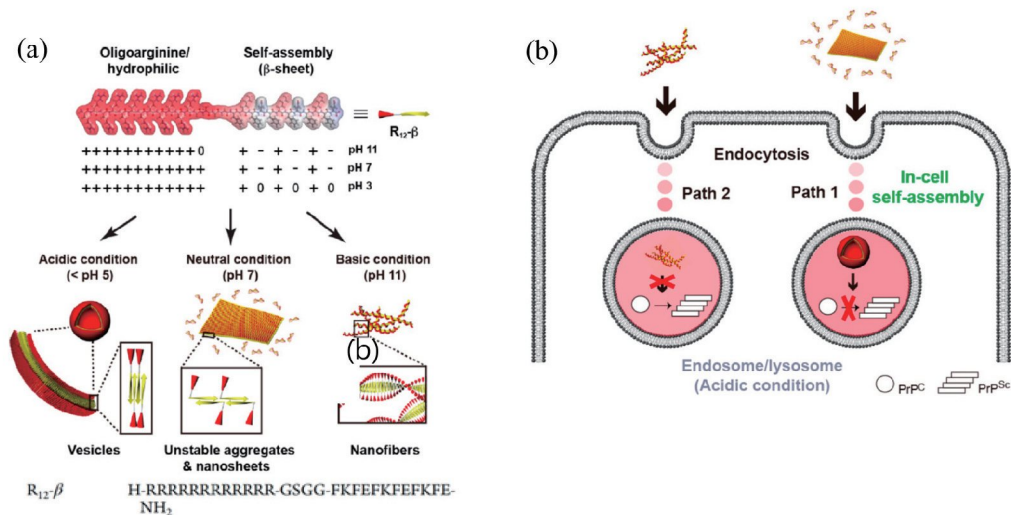


그림 8. (a) R12-β 펩타이드의 서열과 전하에 따라서 자기 조립 구조가 변하는 것을 보여주는 그림,¹⁹ (b) R12-β 펩타이드가 리소좀을 표적했을 때 vesicles을 형성함으로써 PrP^C 단백질의 misfolding을 억제하는 그림.

하게 밝혀져있지 않아, 기존의 약으로는 치료하기 힘들다는 단점이 있었다. 하지만 최근 높은 분자량이나 양전하 밀도를 가지고 있는 polycations(양전하로 하전되어진 고분자 또는 덴드리머)에 의해 PrP^{Sc} 단백질의 생성이 막아질 수 있다는 연구 결과가 발표되었다. 이에 근거해 Lim 그룹은 리소좀의 낮은 pH에 반응해 형성되어진 polycation의 자기조립체를 이용해 PrP^{Sc} 단백질의 misfolding을 막는 연구결과를 발표하였다.¹⁹ 그림 8a의 R12-β 펩타이드는 pH에 따라 전하가 달라지고, 잇따라 자기 조립 구조가 달라질 수 있는 성질을 가진 polycations이다. pH 5 이하인 산성 조건에서는 vesicles, pH 7인 중성 상태에서는 unstable aggregates & nanosheets, pH 11의 염기 상태에서는 nanofiber를 형성한다는 것을 밝혀냈다. 중성 조건에서의 R12-β 펩타이드가 endocytosis 과정을 통해 세포 내에 이입되면 낮은 pH를 가지는 리소좀에서 vesicle 모양의 자기 조립 구조가 형성되어진다(그림 8b). 높은 분자량과 양전하 밀도를 가진 자기 조립 구조는 PrP^{Sc} 단백질이 PrP^{Sc}로 misfolding되는 것을 막아주며 질병을 치료할 수 있다.

3. 결론

본 총설에서는 분자의 자기조립현상을 이용하여 암세포 주변이나, 암세포 안에서 외부 자극에 반응하여 자기조립체가 만들어지고, 이러한 자기조립체들이 세포와 상호작용을 통해 암세포의 사멸을 유도하는 최근 연구 내용을 살펴보았다. 본고에서 소개된 자기조립 치료제는 기존의 항암제를 사용하지 않는 drug-free의 항암 치료법으로, 생체의 자기조립체인 단백질이나 펩타이드 자기조립 형성과정을 모방한 시스템으로써 약물 내성세포에도 독성을 보이는 등 기존 약물의 단점을 극복할 수 있는 가능성을 보였다. 지금까지의 대부분 연구들은 자기조립체, 혹은 자기조립 되는 과정에서 생체 시스템과 물리적으로 상호작용하여 세포 기능을 파괴하는 메커니즘이라고 할 수 있다. 가까운 미래에는 실제 생체의 단백질을 모방하여 자기조립체를 이용해 단백질-단백질 상호작용을 조절할 수 있는 연구로 발전할 것으로 기대되고, 이는 생체 시스템에서 인공단백질을 통해 단백질 상호작용을 조절함으로써 세포의 기능을 조절할 수 있는 새로운 패러다임을 만들어 낼 것이다. 이러한 독특한 시스템의 발전은 항암치료뿐만 아니라 다양한 질병치료에도 응용될 수 있는 가능성을 내포하고 있다. 본고에서 소개한 대표적인 몇 개의 연구 이외에도 자가조립체를 이용한 치료시스템은 많이 보고되고 있다. 꾸준한 연구에도 불구하고 암에 대한 완벽한 치료제가 개발되지 못하는 시점에서 위와 같은 시스템은 새로운 접근법이 될 수 있을 것이다.

참고문헌

1. G. R. Chamberlain, D. V. Tulumello, and S. O. Kelly, *ACS Chem. Biol.*, **8**, 1389 (2013).
2. T. N. Lea-Henry, J. E. Carland, S. L. Stocker, J. Sevastos, and D. M. Roberts, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**, 1085 (2018).
3. C. Rouleau, D. A. Gianolio, R. Smale, S. D. Roth, R. Krumbholz, J. Harper, K. J. Munroe, T. L. Green, B. C. Horten, S. M. Schmid, and B. A. Teicher, *Mol. Cancer Ther.*, **14**, 2081 (2015).
4. X.-X. Zhao, L.-L. Li, Y. Zhao, H.-W. An, Q. Cai, J.-Y. Lang, X.-X. Han, B. Pang, Y. Fei, H. Liu, H. Qin, G. Nie, and H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 1 (2019).
5. O. Julien, M. Kampmann, M. C. Bassik, J. A. Zorn, V. J. Venditto, K. Shimbo, N. J. Agard, K. Shimeada, A. L. Rheingold, B. R. Stockwell, J. S. Weissman, and J. A. Wells, *Nat. Chem. Biol.*, **10**, 969 (2014).
6. X. X. Zhao, L. L. Li, Y. Zhao, H. W. An, Q. Cai, J. Y. Lang, X. X. Han, B. Peng, Y. Fei, H. Liu, H. Qin, G. Nie, and H. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 1 (2019).
7. J. Li, K. Shi, Z. F. Sabet, W. Fu, H. Zhou, S. Xu, T. Liu, M. You, M. Cao, M. Xu, X. Cui, B. Hu, Y. Liu, and C. Chen, *Sci. Adv.*, **5**, eaax0937 (2019).
8. Z. Feng, H. Wang, S. Wang, Q. Zhang, X. Zhang, A. A. Rodal, and B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 9566 (2018).
9. H. Wang, Z. Feng, Y. Wang, R. Zhou, Z. Yang, and B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 16046 (2016).
10. D. B. Cheng, D. Wang, Y. J. Gao, L. Wang, Z. Y. Qiao, and H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 4406 (2019).
11. D. Ye, A. J. Shugendler, L. Cui, L. Tong, S. S. Tee, G. Tikhomirov, D. W. Felsner, and J. Rao, *Nat. Chem.*, **6**, 519 (2014).
12. D. Cheng, X. Zhang, Y. Gao, L. Ji, D. Hou, Z. Wang, W. Xu, Z. Qiao, and H. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 7235 (2019).
13. Z. Feng, H. Wang, and B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**, 16433 (2018).
14. S. Fulda, L. Galluzzi, and G. Kroemer, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **9**, 447 (2010).
15. S. E. Weinberg and N. S. Chandel, *Nat. Chem. Biol.*, **11**, 9 (2015).
16. G. Kroemer and M. Jaattela, *Nat. Rev. Cancer*, **5**, 886 (2005).
17. M. T. Jeena, L. Palanikumar, E. M. Go, I. Kim, M. G. Kang, S. Lee, S. Park, H. Choi, C. Kim, S.-M. Jin, S. C. Bae, H.-W. Rhee, E. Lee, S. K. Kwak, and J.-H. Ryu, *Nat. Commun.*, **8**, 26 (2017).
18. S. Kim, L. Palanikumar, H. Choi, M. T. Jeena, C. Kim, and J.-H. Ryu, *Chem. Sci.*, **9**, 2474 (2018).
19. M. Waqas, W. Jeong, Y. J. Lee, D.-H. Kim, C. Ryou, and Y. Lim, *Biomacromolecules*, **18**, 943 (2017).