

질병진단과 분자표적을 위한 펩타이드 발굴, 개량 및 응용

Development of Peptide-Based Molecular Binder for Diagnostics and Molecular Bio-Imaging

황혜진 · 박종필 | Hye Jin Hwang · Jong Pil Park

Department of Pharmaceutical Engineering, Daegu Haany University,
1 Haanydaero, Gyeongsan-Si, Gyeongbuk 712-715, Korea
E-mail: jppark@dhu.ac.kr

1. 서론

최근 자연에서 볼 수 있는 디자인적 요소들을 연구 및 모방하는 새로운 문제해결 접근 방식인 생체모방디자인(biologically inspired design)이 큰 화두가 되고 있다. 혈액, 소변, 생체조직, 유해미생물, 질병의 바이오마커 등의 시료를 분석하는 진단기술은 단분자수준까지 검출이 가능한 진단분야로 빠르게 발전하고 있다. 분자진단 기술은 질병의 빠르고 정확한 진단, 질병의 진행상태 분석 및 치료에 대한 반응 예측 등을 통해 건강한 삶에 크게 기여하고 있다. 또한, 인간의 평균수명이 길어지고 신종 질병들이 지속적으로 증가하는 추세에 있어 분자진단 기술의 중요성은 더욱 커지고 있다. 현재 질병 타겟에 높은 친화력을 가지며 특이적으로 붙는 펩타이드(peptide)는 진단과 치료 분야에서 많은 이용 가치가 있다. 일반적으로 펩타이드는 항체에 비해서 생산 단가가 낮고 반응성이 높으며 면역반응을 잘 일으키지 않으며 합성을 통해서 생산되기 때문에 변형이 쉽고 순도가 높은 제품을 만들 수 있는 장점을 가지고 있다. 하지만 기존의 펩타이드가 후보약물이 되기 위해서는 낮은 타겟 친화력과 특이성, 단백질 가수분해 효소에 의한 생체 내 불안정성과 같은 한계점을 극복해야 한다. 또한, 이러한 성질을 가지고 있는 펩타이드를 융합기술을 활용한 신규 펩타이드기반의 질병진단용 탐침자(probe) 발굴은 질병조기진단을 위해서 매우 흥미로운 주제이며 현재 많은 연구자 그룹에서 광범위하게 연구가 진행되고 있다. 이를 위해서는 전통적인 조합 화학(combinatorial chemistry) 기법과 분자 진화 기술(directed evolution)의 융합형태인 phage display 기술이 대표적으로 사용되고 있다.^{1,2} Phage display 기술은 매우 간단하면서도 강력한 기술인데, 이 기술을 이용하여 바이오마커 단백질에 대해 12-mer의 선형(linear) 혹은 7-mer cyclic 형태의 새로운 아미노산서열을 포함하는 탐침자를 선별할 수 있다.¹ 또한, 타겟 단백질 혹은 바이오마커(biomarker)에 대한 결합력(binding affinity)과 분자 인식능(molecular recognition)을 향상시켜 강력한 결합능을 가지는 신규 펩타이드를 발굴할 수 있는 매우 유용한 방법이다. 최근 이렇게 선별된 펩타이드기반의 탐침자는 효소저해제 개발, 항염증제 개발, 암의 조기진단, 심혈관질환 조기검출, 환경호르몬 검출, 중금속 검출 등에 응용되고 있

Author



황혜진

2001 대구대학교 생물공학과 (학사)
2003 대구대학교 생물공학과 (석사)
2006 대구대학교 생물공학과 (박사)
2007-2011 Washington University (Post-Doc.)
2013-현재 대구한의대학교 제약공학과 (Post-Doc.)



박종필

1998 대구대학교 생물공학과 (학사)
2000 대구대학교 생물공학과 (석사)
2004 한국과학기술원 (KAIST) 생명화학공학과 (박사)
2004-2005 한국과학기술원 (KAIST) 생명화학공학과 (Post-Doc.)
2005-2008 Northwestern University 생명화학공학과 (Post-Doc.)
2009-2009 Columbia University 화학공학과 (Post-Doc.)
2009-현재 대구한의대학교 제약공학과 전임강사, 조교수

으며, 나노융합기술을 적용하여 전기화학적으로 미량의 바이오마커를 짧은 시간에 검출할 수 있는 신기술이 소개되고 있다. 본 특집에서는 질병진단 혹은 분자진단에 광범위하게 응용될 수 있는 phage display 기술을 소개하고, 이를 통해서 펩타이드 탐침자를 이용한 분자진단과 질병 바이오마커인 단백질 검출을 위한 센서개발에 대한 기술과 동향을 소개하고자 한다.

2. 질병조기진단을 위한 펩타이드기반 탐침자

펩타이드의 학문적인 정의는 단백질과 구성 성분은 같으나 크기가 훨씬 작은 2개에서 50개 이내의 아미노산이 연결된 형태로서, 광범위하게 질병진단에 사용되고 있는 항체(antibody)에 비해 분자량이 낮아 기능화가 쉽고, 제조공정이 다소 간단한 몇 가지 장점이 있다. 하지만, 체액을 대상으로 질병조기진단용 탐침자로 사용될 경우 시료속에 포함되어 있는 다양한 형태의 단백질가수분해효소(protease)에 의해서 분해(degradation)될 가능성이 제기되는 등 앞으로 극복해야할 과제가 여전히 남아있다. 또한, 고전적인 방법(gold standard) 중 하나인 항체를 이용한 분자진단용 센서는 항체제작에 많은 비용이 들고 교차반응의 가능성이 있어 민감도를 증가시키고 초고속 현장접근성이 용이한 새로운 형태의 검출개발의 필요성이 제기되고 있다. 이와 같이 기존의 검출방법의 한계를 극복할 수 있는 해결방안으로서 분자진화기술과 펩티도믹스의 융합이 제시되고 있다. 이 기술을 이용하여 신개념의 바이오프로브가 개발될 경우 질병유발 바이오마커검출에 적용할 수 있으며, 동시에 프로브의 다변화, 민감도 향상, 다성분 측정, 실시간 분석, 비표지 검출기술이 가능하게 됨으로서 바이오마커 검출이외에 유해미생물 검출, 질병 바이오마커, 유해물질, 환경호르몬 등 분자진단용으로 사용이 가능하게 된다³. 최근에는 강력한 기능을 가진 항체를 대신할 수 있는 affibody, fluorobody 혹은 nanoparticle 기반의 새로운 분자진단용 기술들이 많이 소개가 되고 있지만, 여전히 새로운 아미노산서열을 가지는 신규 펩타이드를

발굴하고, 개량화하여 질병조기진단용으로 사용하고자하는 많은 연구들이 이루어지고 있는 실정이다. 현재 광범위하게 이용되고 있는 분자진화기술 중 하나인 phage display기술은 펩타이드 라이브러리를 이용하여 타겟분자(단백질, 탄수화물, 효소, 항체 등)에 대해서 고인지능을 가지면서 높은 결합력을 가지는 펩타이드 선별이 가능하며, 이를 통해서 분자진단용 프로브로 사용이 가능하다.

2.1 Phage Display 기술의 개요

1985년 George P. Smith³에 의해서 처음 보고된 phage display 기술은 phage 표면단백질(pVII, pIX, pVIII, pIII, pII, pX, pV, pI, pIV, pXI)에 무작위(random)서열을 가지는 펩타이드를 45 copy로 표면발현할 수 있으며, 이를 biopanning 과정을 거쳐 신규 펩타이드를 발굴할 수 있는 매우 흥미로운 기술이다. 그림 1에 나타난 것처럼 자기조립(self-assembly)이 가능한 매우 다양한 표면단백질을 포함하고 있으며, M13 박테리오파지는 약 900 nm(길이) × 6 nm(직경) 구조를 가지고 있다. Phage display 방법은 매우 경제적이며, 무작위적으로 원하는 길이와 양의 펩타이드를 무한정 생산할 수 있는 장점이 있다. 숙주세포인 대장균에 감염(infection), 결합(binding), 증폭(amplification), 시퀀싱(sequencing), 선별(screening)으로 이어지는 일명 biopanning을 거쳐 새로운

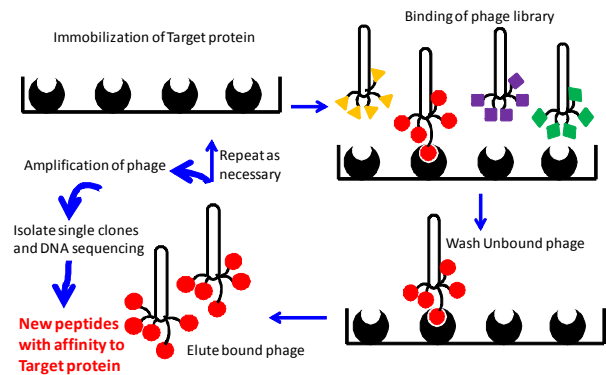


그림 2. Biopanning을 위한 work flow.

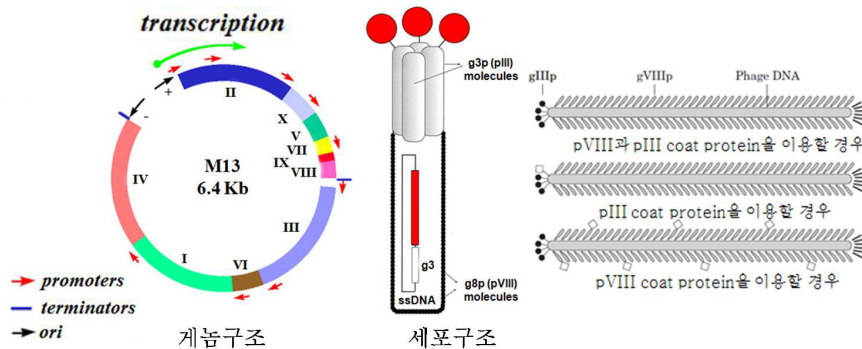


그림 1. M13 bacteriophage의 게놈(genome), 세포구조와 세포외막단백질을 이용한 분자진화기술.

서열로 구성된 분자진단용 펩타이드를 발굴할 수 있다. 그림 2는 신규 펩타이드 검색을 위한 biopanning의 개략도이다. 이후 발굴된 신규 펩타이드의 타겟 단백질에 대해 분자인식능(molecular recognition) 및 결합능을 측정하기 위해서는 *in vitro* ELISA assay 방법이 일반적으로 사용되고 있다. 이러한 일련의 반복과정을 거쳐 다양한 아미노산서열을 포함하는 펩타이드를 발굴하여 질병진단용 탐침자로 많은 연구가 진행되었다. 특히, *in vitro* selection, *in situ* selection, *in vivo* selection을 통해서 선별된 펩타이드는 분자이미징(bio-imaging) 혹은 기능화(functionalization, labeling)를 통해서 다양한 응용분야에 사용되고 있다. 여기서는 이러한 분자진단화기술을 응용하여 질병진단용 펩타이드 탐침자개발에 관한 선행연구를 소개하고자 한다.

2.2 암 조기진단용 펩타이드 탐침자개발

흔히 암세포는 특정 물질을 다량으로 분비하거나 비정상적으로 내부에 축적하는데 전립선암에서 분비되는 PSA (prostate-specific antigen), 난소암에서 분비되는 CA-125 (cancer antigen-125), 췌장암과 결장암에서 분비되는 CA-19 등이 암의 대표적인 바이오마커에 해당되며 이러한 바이오마커들은 현재 치료 결과 관찰에 주로 이용되고 있다. 하지만 이렇게 분자진단을 목적으로 임상에서 사용되고 있는 바이오마커는 극히 드물며, 암의 조기진단을 위해서는 보다 다양하고 선택성이 높은 바이오마커를 발굴하는 일과 발굴된 바이오마커 단백질을 고특이적이며 고인지능을 가지는 분자탐침자의 개발이 선행되어야 한다. 이러한 질병진단용 단백질 바이오마커는 포스트 게놈시대(post-genome era)의 맞춤형 의료를 앞당길 수 있는 중요한 수단으로 각광받고 있다.

전술한 Phage display 기술을 이용하여 human carcinoma

세포를 타겟으로 신규 펩타이드를 선별하려는 시도가 보고되기도 하였다.⁴⁸ 이러한 기술을 활용하여 human B-cell lymphoma, breast, colon, gastric, lung, prostate thyroid carcinoma cell을 대상으로 특정 세포표면단백질에 대해 고결합능과 고특이적 결합이 가능한 펩타이드 탐침자를 발굴하여 암 조기진단에 응용한 예가 있다. 특정 세포뿐만 아니라 기관(organ)을 타겟으로 하여 organ 특이적 펩타이드 탐침자를 발굴하려는 결과도 보고된 바 있다.⁹⁻¹⁰ Pasqualini와 Ruoslahti¹¹가 처음 brain, breast, lung, fat, pancreas, skin 등 특정 organ 혹은 특정한 tissue를 대상으로 펩타이드를 발굴하였으나, 이 방법은 매우 낮은 빈도(frequency)를 가지는 것으로 보고되어 있는데, 그 이유로서는 증폭된 phage library를 분리하는데 상당한 어려움이 있었던 것으로 사료된다.

또한, 그림 3에 나타난바와 같이 *in vitro* selection 방법을 이용한 암진단용 펩타이드 발굴에 관한 보고¹²도 있었는데, 대표적으로, CRIP-1(cystein-rich protein), ephrin receptor, heat shock protein, MDM2/p53, interleukin-11 receptor, prostate specific antigen(PSA), integrin, growth factor(FGF), vascular endothelial growth factor(VEGF), insulin-like growth factor(IGF-1), TGF- β 에 특이적 결합능을 가지는 탐침자가 선별되었다. TF 항원에 대해 특이적 결합능을 가지는 P30 펩타이드 (HGRFILPWWYAFSPS)는 *in vivo* 상에서는 거의 활성이 없음이 보고되기도 하였다.^{10,11}

발굴된 펩타이드는 radionuclides, fluorophore 등에 labeling하여 분자이미징 프로브로도 사용될 수 있다. 가장 관심을 끌고 있는 대표적인 예로서, SPECT imaging에 사용이 가능한 ^{99m}Tc을 들 수 있다.¹³⁻¹⁴ 이 프로브는 6시간의 half-life와 140 keV gamma emission 성질을가지는 것으로 보고되었다. 최근에는 click chemistry 기술을 응용하여

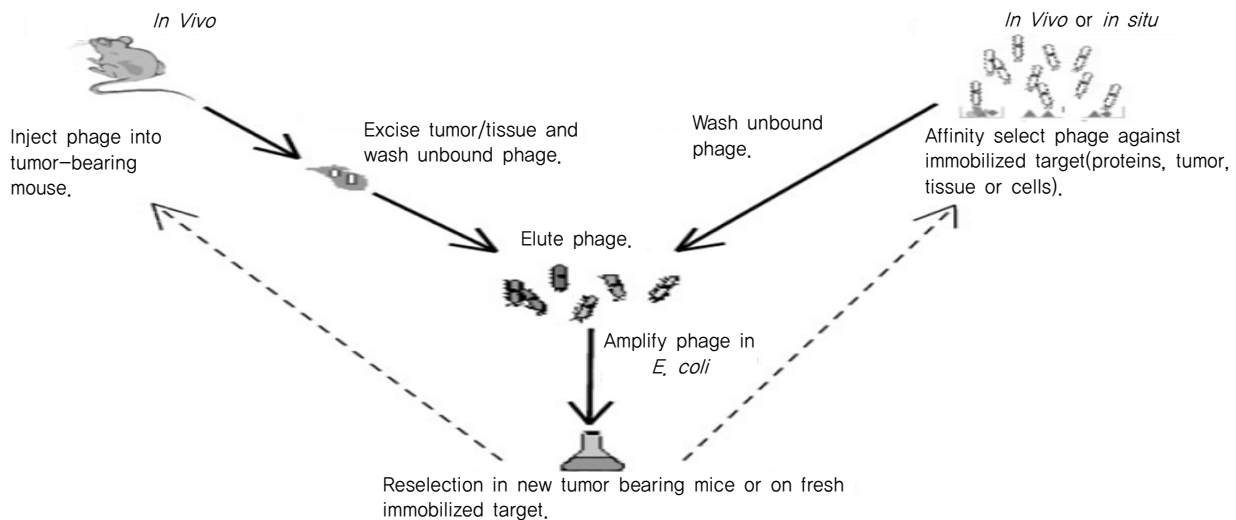


그림 3. *In vivo/In vitro* phage display 기술을 이용한 tumor-specific peptide selection 방법.¹²

^{99m}Tc-carbonyl이 개발되기도 하였다.¹⁵ 다른 대표적인 예로서는 ¹¹¹In인데, 이것은 2.8일의 half-life를 가지는 것으로 보고된 바 있다¹⁶(그림 4).

또한 암 조기진단이 가능하고, 분자이미징을 위한 펩타이드 응용에 관한 또 다른 예로서는 $\alpha_v\beta_3$ integrin binding RGD 펩타이드, gastric cancer endothelium binding CGNSNPKSC 펩타이드, vascular cell adhesion molecule-1 targeting (VCAM-1) VHSPNKK 펩타이드, matrix metalloproteinase (MMP-2/9 targeting CTTHWGFTLC와 SGKGPRQITAL 펩타이드, urokinase plasminogen activator(uPA) binding SGRSA 펩타이드, urokinase-type plasminogen activator receptor(uPAR) homing FSYRLWS 펩타이드가 보고된 바 있다¹⁶(표 1). 그 외에 대표적인 분자이미징이 가능하다고 보고된 펩타이드는 ErbB-2 targeting peptide KCCYSL, plectin-1 pancreatic ductal adenocarcinoma targeting peptide KTLTP, galectin-3 targeting peptide ANTPCGPYTHDCPVKP는 monovalent하게 *in vivo* 조건에서 충분한 활성이 보고되었다.²⁰⁻²¹

Phage display 기술을 통해 발굴된 펩타이드는 그 자체만으로도 암 조기진단용 분자이미징 프로브로 응용되는 것뿐만 아니라 분자이미징이 가능한 기술을 개발한 사례도 있다.¹¹ 이 기술을 위해서는 radiolabeling, fluorescent labeling, chimeric phage와 nanoparticle을 사용하여 그 가능성을 보고한 결과도 있다(그림 5).

현재 국내연구자들도 이러한 기술개발에 매우 흥미로운

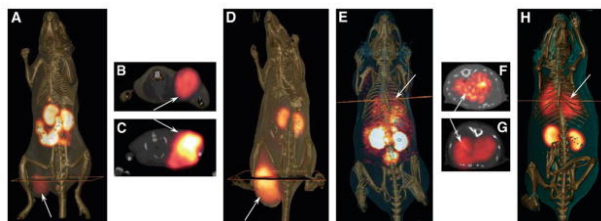


그림 4. SPECT/CT imaging of pretargeted ¹¹¹In labeled streptavidin and biotin.¹⁶

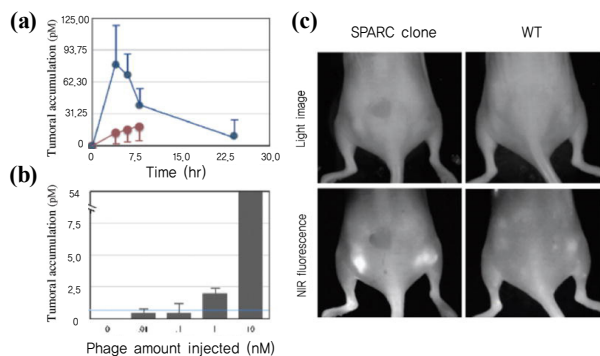


그림 5. *In vivo* behavior of labeled phage.¹⁶

결과들을 보고하고 있는데, 대표적인 예는 한국과학기술원 전상용 교수팀에서 개발한 앵타이드이며, 이는 기존 펩타이드의 단점인 낮은 친화력과 특이성을 해결할 수 있는 것으로 평가되고 있다.²² 앵타이드(aptide)는 루이신 지퍼 단백질의 구조에서 영감을 얻어 디자인을 한 총 26개의 아미노산으로 이루어진 펩타이드다(그림 6). 이는 beta-hairpin motif scaffold를 골격으로 이용하여 trpzip의 N-과 C- 말단 부분에 각각 6개의 아미노산을 무작위로 배열함으로써 타겟 바인딩 부분을 만들었고 이를 통해 항체와 대등한 수준의 높은 친화력과 특이성을 가진 펩타이드를 개발하였다. 이는 기존의 펩타이드의 단점인 불안정성을 극복함과 동시에 표적결합부위의 두 개의 구조로 이루어진 가변적 펩타이드를 이용하여 시너지 효과를 일으켜 타겟에 대해 매우 높은 친화력과 특이성을 확보할 수 있었다. 이러한 앵타이드를 응용하여 fibronectin

표 1. Peptides Selected by *In Vitro* and *In Vivo* Phage Display¹²

Target	Sequence	Affinity (K _d)
Protein/receptor targets		
In vitro selected peptides		
uPAR	LWXXAr (Ar=Y,W,F,H)	0.01–10 μ M
ErbB-2	KCCYSL	30 μ M
MMP9	CRRHWGFEC	10 μ M
MMP2	CTTHWGFTLC	10 μ M
EphA2	SWLAYPGAVSYR	678 nM
KDR/Fik-1	HTMYHHYQHHL	186 nM
Cultured cell surface targets		
Human neuroblastoma	VPWMEPAYQRFL	50–80 μ M
Human embryonic retinoblast	MQLPLAT	ND
Human prostate carcinoma	DPRATPGS	ND
Carbohydrate targets		
Thomsen–Frienderreich antigen	HGRFILPWWYAGSPS	1.2 μ M
Lipopolysaccharide	RVVKESR	ND
Tumor or organ-targeting peptides		
Prostate carcinoma	IAGLATPGWShWLAL	ND
Brain endothelium	CLSSRLDAC	ND
Lung endothelium	CGFECVRQCPCERC	ND
Skin endothelium	CVALCREACGEGC	ND

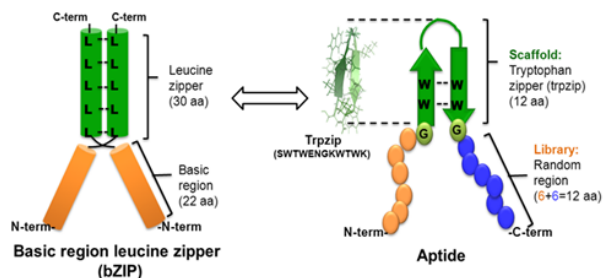


그림 6. 앵타이드의 분자구조.²²

extra-domain B(EDB), VEGF, HSA 와 hexa-histidine tag 과 같은 여러 다른 타겟에 대해서 모두 nanomolar 범위의 친화력을 갖는 앵타이드를 발굴할 수 있었고 친화력 향상 과정을 통해 65 nM인 EDB 특이적 앵타이드를 최대 3 nM까지 친화력을 향상시킬 수 있었다.

암 바이오마커인 EDB에 특이적인 앵타이드를 이용하여 생체 내에서 암만을 선택적으로 진단할 수 있었다. 결론적으로, 이러한 앵타이드는 어떤 타겟분자에 상관없이 높은 친화력과 특이성을 가지는 펩타이드를 발굴할 수 있기 때문에 항암제 등의 의약품으로서의 용도뿐만 아니라 생체 내 물질의 검출, *in vivo* 분자 이미징, *in vitro* 세포 이미징, 약물전달시스템, 에스코트 분자 등에 광범위하게 응용할 수 있다(그림 7).²²

이상과 같이 마우스 동물모델을 사용하여 암 조기진단용 분자이미징 프로브로서 펩타이드가 광범위하게 사용되고 있지만, 실제적으로 사람을 대상으로 임상에 직접 응용되는 예는 극히 드물다. 이러한 한계를 극복하기 위해서는 생체내 정확한 분자기전을 이해해야 하며, 좀 더 기능이 향상된 새로운 아미노산서열을 포함하는 펩타이드 발굴이 필요해 보인다.

2.3 급성심근경색 조기진단을 위한 펩타이드 탐침자개발

심근경색은 심장에 혈액을 공급하는 혈관인 관상동맥이 동맥경화에 의해 막히면서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 전체 돌연사의 70~80%에 해당할 정도로 심근경색으로 사망하는 환자가 증가하는 추세이다. 기존의 심근경색 진단방법은, 항원-항체반응을 이용하기 때문에 검사 시간이 많이 걸리고, 고가의 장비가 필요하여 검사비용이 비싸다는 단점이 있었다. 이를 해결하기 위해서 무작위 피아지 펩타이드라

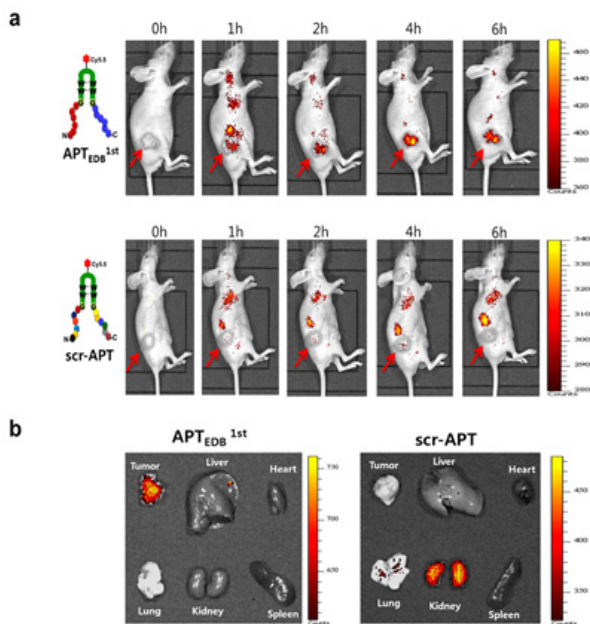


그림 7. 앵타이드를 응용한 암표적화.²²

이브리리 기술을 이용하여 급성심근경색의 바이오마커인 트로포닌에 선택적이며, 특이적 결합을 할 수 있는 12개의 아미노산으로 구성된 신규 펩타이드를 선별하였다. 이 원천기술을 이용할 경우 매우 간단하여 비용을 절감할 수 있는 장점이 있다.

급성심근경색을 조기진단하기 위한 신규 펩타이드 발굴 결과, 사람과 쥐 유래의 트로포닌 단백질에 대해서 12-mer 아미노산서열을 가지는 2 종류의 펩타이드 프로브를 선별하였다. 사람 유래 트로포닌에 대해서 높은 결합능을 가지는 펩타이드는 FYSHSFHENWPS였으며, 쥐 유래 트로포닌에 대해 특이적 결합을 하는 펩타이드 서열은 FHSSWPVNGSTI였다. 타겟으로 사용한 ALT(alanine aminotransferase)는 효소이기 때문에 효소와 펩타이드간 상호작용을 알아본 결과 k_{cat} 은 $5.8 \pm 0.2 \text{ s}^{-1}$, $K_{m, \text{alanine}}$ 은 $8.0 \pm 0.9 \text{ mM}$, $K_{m, \text{ketoglutarate}}$ 은 $0.09 \pm 0.03 \text{ mM}$, k_i 은 $71 \pm 17 \text{ nM}$ 수준이었으며, 발굴된 펩타이드는 competitive inhibitor로 작용하는 것을 확인하였다(그림 8).²³⁻²⁴ 또한, 결합력을 측정한 결과 수 nM 단위의 binding constant 값을 가지고 있는 것으로 확인되었다(표2).

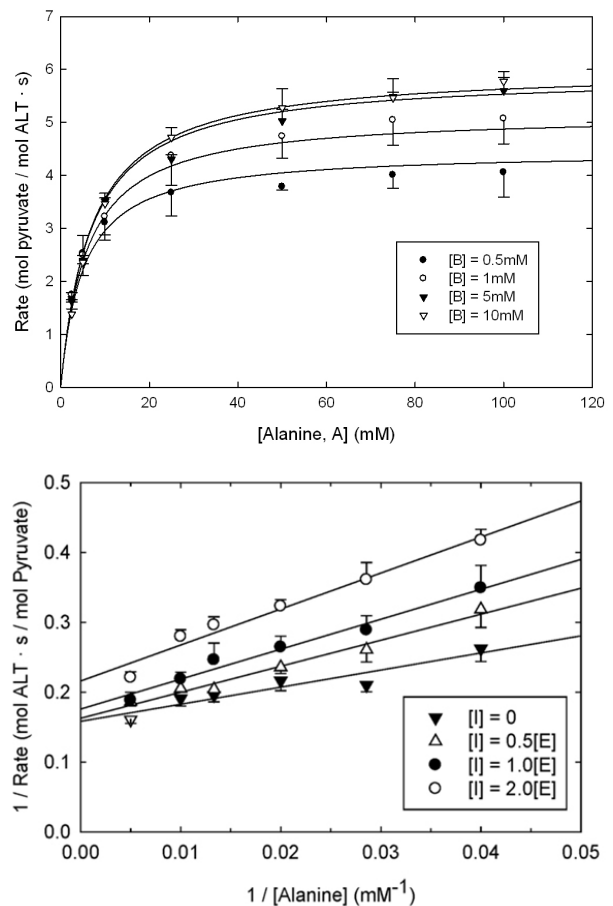


그림 8. Peptide kinetic parameters.

이러한 결과를 토대로 트로포닌에 특이적인 결합능을 가지는 펩타이드를 금표면에 특이적 고정화를 통해 전기화학적 바이오센서를 개발하였으며, 그림 9에 나타난 바와 같이 특이적 전기신호를 증폭을 통해 확인할 수 있었다²³⁻²⁴.

본 연구에서 사용한 전기화학적 분석기기는 QCM(quartz crystal microbalance)과 EIS를 사용하였는데, 실험결과 QCM을 사용한 경우 LOD(limit of detection)는 60 ng/ml, sensitivity는 8.9±0.9 Hz(μg/ml)이었으며, EIS를 사용할 경우 LOD는 92 ng/ml, sensitivity는 142±12 μg/ml 수준이었다. 결과적으로 QCM과 EIS를 비교했을 때 EIS가 좀 더 향상된 민감도와 특이성을 가지는 것으로 관찰되었다.

3. 결론

광범위하게 사용되고 있는 phage display 기술을 이용하여 질병분자진단용 고감도 프로브개발은 분자이미징기술과 함께 향후 의학분야에서 매우 중요한 위치를 차지할 것으로 판단된다. 몇 가지 극복해야할 과제가 있긴 하지만, 나날이 발전해가는 융합기술을 이용한 고감도 프로브개발을 통해 기존 검출방법을 대체할 수 있는 새로운 원천기술개발이 가능할 것으로 생각된다. 위에서 예시한 암진단과 심혈관질환

조기진단뿐만 아니라 대사질환관련 질병, 뇌질환 등 다른 질병진단을 위해서 많은 연구자들이 응용연구를 하고 있다. 이를 위해서는 펩타이드공학기술과 나노융합기술을 이용하는 것이 필요할 것으로 보이며, 향후 체액으로부터 간단하면서도 민감도가 높은 통합형 분자진단기술개발도 가능할 것으로 판단된다. 궁극적으로 진단결과의 재현성, 검사의 편리성과 안정성, 경제성 등의 다양한 요구를 두루 만족시킬 수 있는 신개념의 통합 조기진단칩을 개발할 수 있을 것으로 기대된다.

또한, 암을 포함한 질병예방과 치료에 필수적인 조기진단용 펩타이드 탐침자를 분자진화기술인 phage display 기술을 활용하여 분자진단 혹은 분자이미징 툴로서 이용하는 것은 조기 암 진단, 암의 진행상황 파악, 특정 질병 혹은 암세포를 targeting, immunotherapy, gene delivery 등에 응용할 수 있다. 이러한 가능성은 암 관련 진단시장에서 펩타이드기반의 탐침자 개발기술을 선점하고 관련 원천기술을 확보한다는 측면에서 매우 큰 의미가 있다고 판단되며, 이를 통해 의료, 제약관련 산업발전에 이바지할 수 있다고 사료된다. 동시에, 암 혹은 다른 질병의 발병기전, 세포 노화, 장기의 성장 등에 중요한 영향을 미치고 있는 바이오마커에 대한 연구는 암 발생, 노화 등 다양한 생명현상의 인과 관계 규명에 중추적 역할을 할 뿐 만 아니라, 향후 발생 및 분화나 줄기세포를 이용한 세포 치료제 개발 등의 연구에도 적용시킬 수 있는, 우리나라 바이오 연구의 핵심 분야로 자리 잡을 수 있을 것으로 예상된다.

덧붙여, 이러한 융합기반기술을 바탕으로 신속하며 정확한 진단기술이 가능하게 되었지만 몇 가지 극복해야할 과제도 있다. 예를 들면, 비침습적, 측정의 간편성, 수명의 장기성 및 안정성, 신속성, 센서 감도의 향상, 신뢰성 향상 등이 있다. 관련분야의 기술이 나날이 향상되어가고 있고, 몇 가지 한계점이 시사되고 있지만 이러한 문제를 해결함에 따라 분자진단제 혹은 키트개발도 이어져 새로운 약물 치료에 따른 병행적 검증이 가능하게 되어 신약개발의 성공 가능성을 획기적으로 제고할 것으로 기대할 수 있다.

표 2. 트로포닌에 고특이적으로 결합하는 펩타이드 프로브의 결합력 측정

Target	Binding Affinity (K _d)	
	For human troponin I	For rat troponin I
JP5-19H (Human)	2.5 ± 0.1	3.1 ± 0.1
JP5-20R (Rat)	6.3 ± 0.1	0.95 ± 0.09

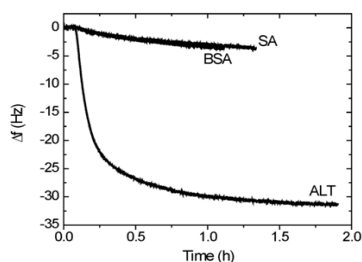
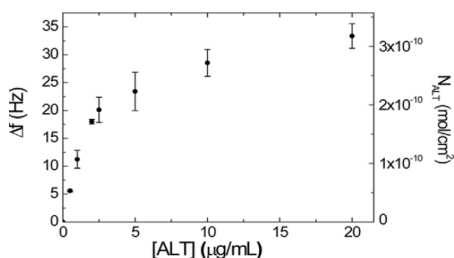


그림 9. QCM을 이용한 트로포닌의 전기화학적 검출.

참고문헌

1. J. W. Kehoe and B. K. Kay, *Chem. Rev.*, **105**, 4056 (2005).
2. F. Nilsson, L. Tarli, F. Viti, and D. Neri, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **43**, 165 (2000).
3. G. P. Smith, *Science*, **228**, 1315 (1985).
4. J. Zhang, H. Spring, and M. Schwab, *Cancer Lett.*, **171**, 153 (2001).
5. M. Shadidi and M. Sioud, *Drug Resist. Updat.*, **6**, 363 (2003).
6. M. Shadidi and M. Sioud, *FASEB J.*, **17**, 256 (2003).
7. O. H. Aina, J. Marik, R. Liu, D. H. Lau, and K. S. Lam, *Mol.*

- Cancer Ther.*, **4**, 806 (2005).
8. O. H. Aina, R. Liu, J. L. Sutcliffe, J. Marik, C. X. Pan, and K. S. Lam, *Mol. Pharm.*, **4**, 631 (2007).
 9. O. H. Aina, T. C. Sroka, M. L. Chen, and K. S. Lam, *Biopolymers*, **66**, 184 (2002).
 10. T. Mori, *Curr. Pharm. Des.*, **10**, 2335 (2004).
 11. R. Pasqualini and E. Ruoslahti, *Nature*, **380**, 364 (1996).
 12. L. A. Landon and S. L. Deutscher, *J. Cell Biochem.*, **90**, 509 (2003).
 13. S. S. Jurisson and J. D. Lydon, *Chem. Rev.*, **99**, 2205 (1999).
 14. M. H. Bourguignon, G. Loc'h, and B. Mazière, *J. Nucl. Biol. Med.*, **38**, 573 (1994).
 15. T. L. Mindt, H. Struthers, L. Brans, T. Anguelov, C. Schweinsberg, V. Maes, D. Tourwé, and R. Schibli, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 15096 (2006).
 16. S. L. Deutscher, *Chem. Rev.*, **110**, 3196 (2010).
 17. S. R. Kumar, T. P. Quinn, and S. L. Deutscher, *Clin. Cancer Res.*, **13**, 6070 (2007).
 18. N. G. Karasseva, V. V. Glinsky, N. X. Chen, R. Komatireddy, and T. P. Quinn, *J. Protein Chem.*, **21**, 287 (2002).
 19. K. A. Kelly, N. Bardeesy, R. Anbazhagan, S. Gurumurthy, J. Berger, H. Alencar, R. A. Depinho, U. Mahmood and R. Weissleder, *PLoS Med.*, **5**, e85 (2008).
 20. J. Zou, V. V. Glinsky, L. A. Landon, L. Matthews, and S. L. Deutscher, *Carcinogenesis*, **26**, 309 (2005).
 21. S. R. Kumar and S. L. Deutscher, *J. Nucl. Med.*, **49**, 796 (2008).
 22. S. Kim, D. Kim, H. H. Jung, I. H. Lee, J. I. Kim, J. Y. Suh, and S. Jon, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **51**, 1890 (2012).
 23. J. P. Park, D. M. Cropek, and S. Banta, *Biotechnol. Bioeng.*, **105**, 678 (2010).
 24. J. Wu, J. P. Park, K. Dooley, D. M. Cropek, A. C. West, and S. Banta, *PLoS One*, **6**, e24948 (2011).