

# 기능성 펩토이드의 합성과 응용

## Synthesis of Functional Peptoids and Their Applications

남호연<sup>1</sup> · 서지원<sup>1,2</sup> | Ho Yeon Nam · Jiwon Seo

<sup>1</sup>Department of Chemistry and <sup>2</sup>Division of Liberal Arts and Sciences, Gwangju Institute of Science and Technology, 123 Cheomdangwagi-ro, Buk-gu, Gwangju 500-712, Korea  
E-mail: jseo@gist.ac.kr

### 1. 서론

단백질은 생체 내에서 촉매, 면역, 에너지 저장 및 전환 등 다양한 기능을 담당하는 핵심적인 유기 고분자 물질이다. 이러한 생체 분자의 구조와 기능을 인공적으로 모사하여 생체 분자 시스템의 장점을 유지함과 동시에 단점을 극복하려는 접근을 생체모방연구(bio-inspired research)라 하고, 의약 및 재료 등 다양한 분야에서 이러한 디자인 전략을 이용하고 있다. 의약 분야에서는 기존의 저분자(small molecule) 신약 개발이 태생적으로 갖고 있는 낮은 선택성으로 인해 임상실험 후기에 예상치 못한 부작용이 발견되어 실패하는 사례가 많이 있었다. 그로 인한 과도한 신약개발 비용 부담이 제약 산업에 어려움을 주어 왔으며, 저분자 신약을 대체하기 위하여 단백질, 펩타이드 등 바이오 의약품(biologics) 개발이 활발하게 이루어져 왔다. 바이오 의약품은 고비용이 드는 후기 임상실험에서 실패할 확률이 저분자 의약품에 비해 현저하게 낮기 때문에, 제약업계의 신약개발 비용 절감 측면에서 장점을 갖고 있다. 하지만 단백질 신약은 아직 세포막 투과율이 좋지 못하여 세포막 밖으로 발현된 타겟만을 이용할 수 있다는 한계가 있고, 작은 크기의 단백질이라 할 수 있는 펩타이드 신약은 생체 내에서 안정성이 낮다는 태생적 단점을 갖고 있다. 이에 펩타이드의 안정성 문제를 극복할 수 있는 방법으로 인공 아미노산을 포함한 다양한 펩타이드 유도체가 개발되어 왔고, 미래의 새로운 신약개발 플랫폼으로 새로운 가능성을 보여주고 있다.

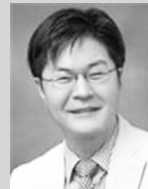
펩타이드 유도체 중 가장 활발히 연구되고 있는 것이 펩토이드(peptoid)와 베타-펩타이드( $\beta$ -peptide)이다. 흔히 생체모사 고분자(non-natural biopolymer or biomimetic polymer)로 분류되는 펩토이드와 베타-펩타이드는 자연계 생체고분자(예: 단백질, 핵산)가 갖고 있는 서열 특수성(sequence specificity)을 갖고 있다. 기본 정보를 갖고 있는 단량체들이 구성요소가 되어 정밀하게 정의된 서열을 이루게 되고, 이 서열들이 접힘(folding) 또는 조립(assembly)의 과정을 거쳐서 특정 구조를 갖게 된다. 이렇게 형성되는 구조가 생체 고분자의 기능을 결정하게 된다. 펩토이드는 펩타이드의 구조 이성질체로서 유사한 단량체 서열을 갖고 있지만 백본(backbone)의 탄소가 아닌 질소에 결합기가 붙어있는 oligo-*N*-substituted glycine의 구조를 갖고 있고, 전체 펩토이드 분자의 접힘 양상이 펩타이드와 완전히 다른 모습을 보인다. 펩토이드에는 카이랄성 탄소가 존재하지 않고, 백본의 아미드 -NH기와 같은 수소결합 주개가 존재하지 않아서 펩타이드와 같은 메커니즘으로 알파-나선 구조를 형성하지 못했다. 그러나 *N*-(*S*)-(1-phenylethyl)glycine(*N*spe, 그림 2) 와 같은 백본 바로 옆 자리에 카이랄 메틸기를 갖는 단량체를 사용하면 열역학적으로 가장 안정한 구조로 접힘을 발견하게 되었고, 이 접

Author



남호연

2014 광주과학기술원 학부 (학사)  
2014-현재 광주과학기술원 화학과 (석·박사 통합과정)



서지원

1999 서울대학교 응용화학 (학사)  
2006 노스웨스턴대학교 화학 (박사)  
2010 스탠포드대학교 생물공학 (박사후 연구원)  
2010-현재 광주과학기술원 기초교육학부 조교수, 부교수

힘 구조가 펩타이드의 알파-나선 구조와 매우 유사함을 밝혀 내게 되었다.

또한 펩타이드와는 달리 탄소가 아닌 질소에 작용기가 연결되어 있어 다양한 작용기를 펩타이드 서열에 포함시킬 수 있다는 장점과 합성이 용이한 고체상 펩타이드 합성(그림 1, solid-phase peptoid synthesis, SPPS) 방법을 토대로 응용 범위를 확대하고 있다.<sup>1</sup> 많은 새로운 펩타이드 단량체들이 합성되고 펩타이드에 도입되었다. 자연계 아미노산인 tryptophan, tyrosine, arginine의 펩타이드 유사체인 *N*-Boc-tryptamin, *O*-*tert*-butyl tryamine, 그리고 PMC-guanidino-propylamine을 비롯하여, 자연계에 존재하지 않는 아미노산들이 성공적으로 펩타이드 서열에 도입되고, 다양한 구조와 특성을 지닌 펩타이드가 합성되게 되었다.<sup>2,3</sup> 이 외에도 펩타이드 사슬간의 연결(ligation),<sup>4</sup> 헤테로고리의 결합,<sup>5</sup> 고리 펩타이드(cyclic peptoid)를 만들기 위해 단위체 합성은 여전히 널리 사용되고 있다.<sup>6</sup> 이와 같이 펩타이드의 이차구조 형성을 통해 펩타이드 및 단백질의 기능을 모사할 수 있게 됨과 동시에 생체 내의 펩타이드 분해 효소는 펩타이드를 분해시킬 수 없어 생체 내 안정성 향상이라는 커다란 장점을 갖게 되었다.

펩타이드는 현재 다양한 분야에 응용되고 있는데 항균 펩타이드, 세포투과성 펩타이드, 인공 폐계면활성 단백질 등 생리활성 분자 모사는 물론, 광학 이성질체 선택적 촉매나 이산화 탄소 제거 등 새로운 분자 구조체 개발 및 소재 개발에까지 다양하게 쓰이고 있다. 이 글에서는 생체 모방 분자로서 펩타이드의 의약 및 재료로서 응용사례를 소개하고자 한다.

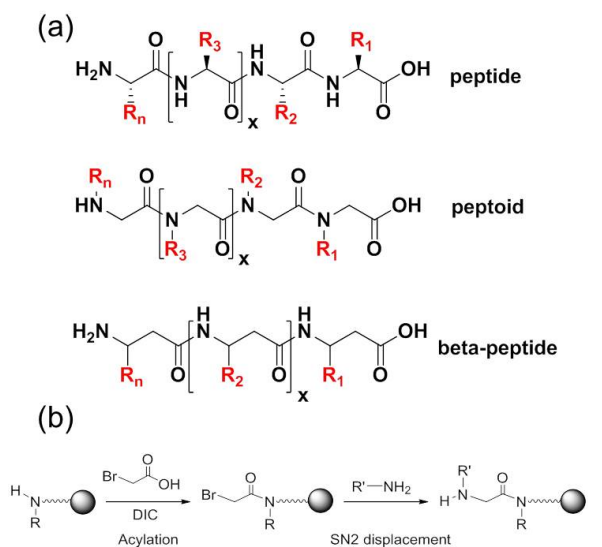


그림 1. (a) Structures of peptide, peptoid, and beta-peptide. (b) Synthesis of peptoids with SPPS method.

## 2. 생리활성 물질로서의 펩타이드 응용

### 2.1 항균 펩타이드

항균 펩타이드(antimicrobial peptides)는 다양한 개체에 서 선천적 면역 시스템의 일환으로 발현된다. 항균 펩타이드는 음전하를 가진 박테리아의 세포막에 작용하여 세포막 용해 또는 세포막 투과의 메커니즘으로 세포 독성을 갖는다. 박테리아의 세포막에 정전기적 인력을 갖기 위해 항균 펩타이드는 공통적으로 lysine, arginine, histidine과 같은 양전하를 가진 아미노산을 포함하고 있으며, 세포막 인지질의 소수성 부분에 작용하기 위해 소수성 아미노산을 갖고 있다. 이러한 cationic amphipathic 구조가 항균 펩타이드들이 공통적으로 갖는 구조적 특성이라 할 수 있다. 첫번째로 알려진 항균 펩타이드의 작용 메커니즘은 박테리아의 세포막에 구멍을 내어서 세포를 용해시켜 죽이는 것으로 마치 계면활성제로 인지질을 녹이는 작용과 비슷하다. 두번째로 알려진 메커니즘은 항균 펩타이드의 세포막 투과 후, 박테리아 세포 내에 고농도로 존재하는 음이온을 띤 핵산이나 단백질과 응집(aggregation)을 통하여 세포의 모든 활동을 차단시키는 것이다. 이 두가지 메커니즘 모두 박테리아가 세포막의 인지질 조성을 바꾸지 않는 한 항생제에 대한 내성(drug resistance)을 발현할 수 없기 때문에 항균 펩타이드는 새로운 항균 신약 후보 물질로 많은 관심을 받아 왔다. 또한 항균 펩타이드는 다양한 종류의 박테리아 중에 대해서 좋은 항균 효과를 보인다.

이러한 항균 펩타이드의 긍정적인 가능성에도 불구하고 생체 내 펩타이드 분해 효소에 의한 빠른 가수분해 때문에, 이 펩타이드의 항생제 신약으로서 개발에는 어려움이 있어 왔다. 따라서 항균 펩타이드 유사 물질로 항균 펩타이드 개발이 촉진되었다. 그림 2와 3의 펩타이드 1은 cationic amphipathic 구조로 소수성 단량체인 *N*spe와 양이온 단량체인 *N*Lys으로 구성되어 있고, 전체적으로 나선 구조를 갖도록 단량체의 서열이 구성되어 있다. 이 펩타이드 1은 낮은 농도에서 (~4 μ

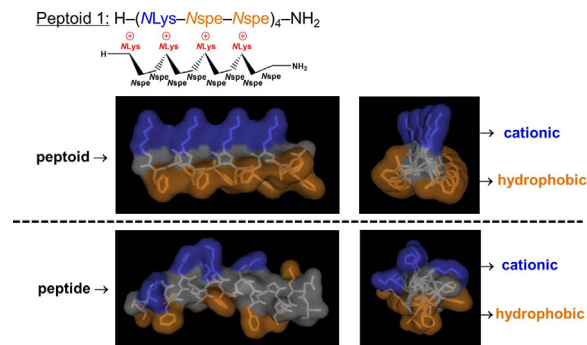
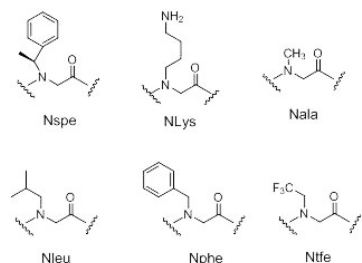


그림 2. Design of helical, cationic, and amphipathic antimicrobial peptoids.<sup>7</sup>

M) 항균 효과를 갖고, 앞의 두 메카니즘 중 두번째 세포막 투과 메카니즘을 갖는 것으로 밝혀졌다. 그림 3과 같이 펩타이드 1의 변형인 펩타이드 2는 6번째 위치에 Nspe 대신 L-proline으로 대체되어 있다. 펩타이드 1과 비교해보면, 2는 비슷한 항균 효과를 보임과 동시에 적혈구 세포에 대한 실험에서 낮은 독성을 나타내는 것이 관찰되었다. 다양한 항균 펩타이드가 합성되었고, 구조-활성 관계 연구(structure-activity relationship)를 통해서 다음과 같은 중요한 분자 디자인 정보가 제시되었다.<sup>7-11</sup> 첫째, 펩타이드의 과도한 소수성과 나선 구조는 높은 용혈 현상과 독성을 유발한다. 둘째, 양이온 전하의 수는 +3 보다 높아야 박테리아 세포에 대한 선택성이 높다. 세번째, 독성이 낮은 펩타이드는 보통 풀린 구조를 갖고 있다가, 음전하 세포막과 만나는 순간 정의된 나선 구조가 유도된다. 따라서, 나선구조가 강한 펩타이드는 항균 효과도 좋지만, 독성 또한 높은 것이 밝혀졌다. 펩타이드 3의 항균 효과는 5~40 μM의 농도에서 나타났지만, 과도한 소수성으로 인해 지나친 용혈 현상 및 독성을 유발시켰다.

Melittin은 벌이 갖고 있는 천연 펩타이드로서 첫번째 항균 메카니즘(세포막 용혈 작용)을 갖고 있는 대표적인 항균 펩타이드이다. 뛰어난 항균 효과를 갖고 있지만, 동시에 독성 또한 매우 높다. Melittin의 Leu-6, Lue-13, Ile-20을 펩타이드 단량체인 Nala, Mleu, Nphe, 또는 Nlys로 대체하여 melittin의 유도체들이 만들어 졌다.<sup>12</sup> 펩타이드-펩타이드 하이브리드인 컴파운드 5-8은 음전하를 띠는 박테리아의 세



- 1: H-(Nlys-Nspe-Nspe)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>
- 2: H-Nlys-Nspe-Nspe-Nlys-Nspe-L-Pro-(Nlys-Nspe-Nspe)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>
- 3:
- 4: H-GIGAVLKVLTGTPALISWIKRKRQQ-NH<sub>2</sub>
- 5: H-GIGAVNalaKVLTTGNalaPALISWNalaKRKRQQ-NH<sub>2</sub>
- 6: H-GIGAVNleuKVLTTGNleuPALISWNleuKRKRQQ-NH<sub>2</sub>
- 7: H-GIGAVNpheKVLTTGNphePALISWNpheKRKRQQ-NH<sub>2</sub>
- 8: H-GIGAVNlysKVLTTGNlysPALISWNlysKRKRQQ-NH<sub>2</sub>

그림 3. Antimicrobial peptides.

포막과 상호작용은 유지한 반면, 전기적으로 중성에 가까운 포유동물 세포막과의 상호작용은 없어 결과적으로 박테리아에 대한 선택성이 높아졌다. 특히 melittin의 유도체 7과 8은 박테리아 세포에 대해서 높은 선택성을 보여주었다. 이 연구를 통해 천연 펩타이드의 단량체 일부를 펩타이드 단량체로 치환했을 때, 전체 분자의 구조 변화가 일어나고, 이를 통해 항균 펩타이드의 메카니즘이 세포막 용혈에서 세포막 투과로 바뀌었다고 결론을 내릴 수 있었다.

## 2.2 폐 계면활성 단백질 모사 펩타이드

미숙아에서 나타나는 유아 호흡 곤란 증후군(infant respiratory distress syndrome, IRDS)은 유아에게 폐 계면활성 단백질(lung surfactant protein)의 발현이 불충분할 때 일어난다. 이 유아 질병에 대해서 현재 임상에서 사용되고 있는 계면활성제 대체 치료법은 돼지에서 얻은 폐 계면활성 단백질을 사용하는 것으로, 미숙아의 생존율을 많이 높여 주었다. 그러나 높은 가격과 이종간 전염성 물질의 이동 가능성은 동물로부터 얻어지는 계면활성 단백질 (SP-B 와 SP-C: surfactant protein B and C)의 치명적 결점이었다. 이를 보완하기 위해 새로운 IRDS 치료제로 폐 계면활성 단백질의 인공 합성이 연구되었다.

펩타이드 기반의 SP-C 유사체의 서열은 천연 단백질의 핵심적인 구조적 특징을 포함하기 위해 나선 구조와 소수성 부분을 가져야 하며, N-말단의 풀린 시슬 부분이 포함되어야 한다.<sup>13</sup> 그림 4와 같이 천연 SP-C 단백질 구조 (1)를 모사하여 합성된 2는 22개의 단량체로 구성된 펩타이드로 폐 계면활성 단백질의 역할을 대체함이 밝혀졌다. SP-C 펩타이드는 우수한 표면 활동성과 필름 구조를 갖고, 나선 구조의 길이가 길수록 그 활성도 증가함을 보였다.

천연 SP-B 단백질 (3)의 구조를 바탕으로 간단한 양쪽성 펩타이드 나선구조가 합성되었는데(4와 5),<sup>14</sup> 펩타이드의 나

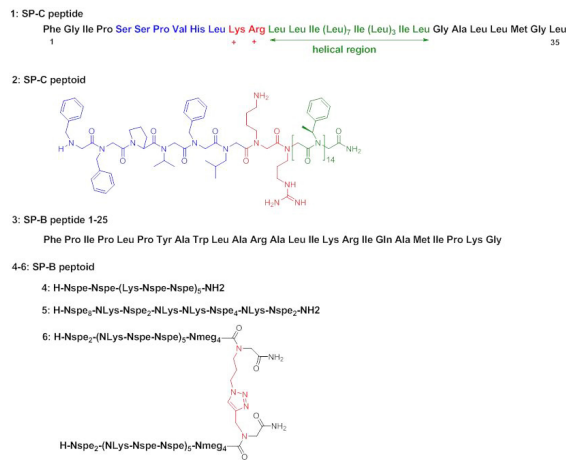


그림 4. Lung surfactant peptides.

선 구조와 친유성이 SP-B 펩티드의 활성에 중요함을 보여주었다. SP-B 단백질 유도체의 경우 방향족 곁가지와 소수성의 증가, 그리고 나선 구조가 표면 활동성에 중요함을 보여주었다.<sup>15</sup> 그리고, 천연 SP-B 단백질이 이합체로 존재하는 것을 모사하여, click chemistry로 연결된 SP-B 펩티드의 이합체는 천연 SP-B 단백질보다 향상된 표면 활동도를 보여주었다(6).<sup>16</sup>

### 2.3 세포침투 펩티드

세포침투 펩타이드(cell-penetrating peptide, CPP)는 HIV 바이러스가 숙주 세포에 침투할 때 사용하는 tat 단백질의 분자 디자인 원리를 이용한다. 양이온을 띠는 아미노산을 다수 포함하고 있는 세포침투 펩타이드는, 단백질이나 나노입자 등 특정 cargo 물질의 세포 내 운반 역할을 수행하는데 널리 이용되고 있다.<sup>17</sup> Wender 그룹의 연구에서 CPP의 효과를 비교하기 위해, R9(L-Arg 9-mer), r9(D-Arg 9-mer), 그리고 구아니딘 펩티드 9-mer가 합성되었고, 이 세가지 CPP의 세포 침투율이 peptoid > D-peptide > L-peptide의 순서로 확연히 증가하는 것을 보였다. 이는 펩티드와 D-peptide의 펩타이드 분해 효소에 대한 저항성 및 세포 내 안정성으로 설명할 수 있었다.<sup>18</sup> 또한 곁가지에 구아니딘 그룹의 수가 많을수록, 백본 사슬과 구아니딘 사이의 곁가지 길이가 길수록 높은 세포 침투율이 나타났다. 이러한 결과를 토대로 발전된 최고의 세포침투 펩티드는 그림 4의 펩티드 1이다.

구아니딘 곁가지보다 합성하기가 더 용이한 아민 곁가지가 포함된 폴리라이신(poly-lysine) 유사 펩티드도 세포 침투 효과를 알아보기 위해 연구되었다.<sup>19,20</sup> 그리고 구아니딘과 아민 곁가지를 가진 두 종류의 펩티드가 세포에 흡수되는 정도 차이를 비교하였다(2와 3, 그림 4).<sup>21,22</sup> 아민 펩티드 2에 비해, 구아니딘 펩티드 3는 더 빠른 시간 내에 세포 안으로 침투하였다. 세포 내 침투 후 아민 펩티드 2는 세포질(cytosol)에 위치하였고, 구아니딘 펩티드 3는 세포핵에 축적되었다. 따라서 펩티드의 간단한 구조 변형으로 세포 침투

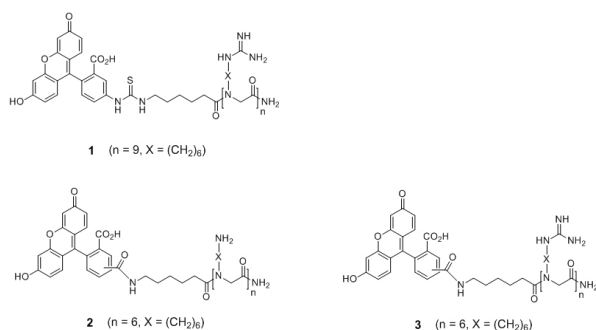


그림 5. Cell-penetrating peptides.

율과 세포 내 축적 위치를 미세 조정하는 것이 가능함을 보였다. 또한 2와 3은 유의미한 세포독성이 관찰되지 않았다.

Cationic amphipathic 펩티드의 세포 침투성 효과를 체계적으로 알아보기 위하여, 구조-활성 관계 연구가 수행되었고, 서열 내에 양이온 단량체와 소수성 단량체가 함께 있고, 그 구조가 나선 구조를 형성할 때 세포 침투 효과가 높은 것이 밝혀졌다.<sup>23</sup> 또한 펩타이드와 펩티드의 비교 연구에서, 펩타이드는 시간이 지날수록(30분 - 18시간) 세포 침투 효과가 현저히 감소되는 것을 보인 반면, 펩티드는 계속해서 증가하는 것을 보였고, 이 결과를 통해 펩티드의 세포 내 안정성이 입증되었다.

### 2.4 유전자 전달 펩티드

합성고분자나 덴드리머 기반 polyplex 유전자 전달(gene delivery) 시스템은 DNA의 세포내 전달에 충분한 가능성을 보여주었으나, 유전자 변환에서 효율이 바이러스 기반 운반체에 미치지 못하였다. 따라서 새로운 종류의 운반체 개발의 필요성이 대두되었다. 이에 높은 형질주입(transfection) 효율을 갖는 36-mer 펩티드가 개발되었다.<sup>24</sup> 이 펩티드는 두 개의 소수성 단량체와 하나의 양이온 단량체(예: 아민 곁가지)를 가지는 triplet motif로 구성되었다.

더 나아가 양이온 펩티드와 지방의 복합체인 리피토이드(lipitoid)가 유전자 전달 운반체로 개발되었는데<sup>25</sup> DNA 플라스미드를 압축시키고 핵으로부터 DNA를 보호함으로써 유전자 전달 능력을 한층 더 높였다(그림 6). 혈청의 존재 유무에 따라 유전자 전달의 활성도가 선택적으로 가능하였고, 현저하게 낮은 세포 독성을 나타내었으며, 기존에 상업적으로 사용되고 있는 유전자 전달 물질인 리포펙틴(lipofectin)이나 DMRIE-C 보다 더 좋은 효율을 보여주어 그 이용 가능성을 더욱 높였다.

## 3. 재료로서의 펩티드 응용

### 3.1 비대칭 반응 촉매 펩티드

천연 단백질의 3차 구조는 활성 자리(active site) 주변에

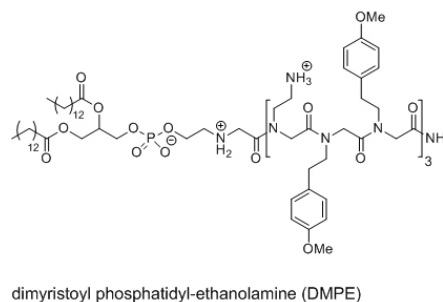


그림 6. Lipitoid reagent for delivery of nucleic acids.

카이랄(chiral) 미세환경을 만들어 비대칭 촉매로써 역할을 수행한다. 이런 특징을 이용하여 인공 효소를 통한 다양한 비대칭 반응이 보고 되었다.<sup>26,27</sup> 펩타이드 역시 나선구조를 통해 촉매로써 역할을 하는 활성 자리의 위치 조정이 가능하고, 그 주변에 카이랄 미세환경을 만들어 줄 수 있으며, 비대칭 촉매로써 역할을 모사할 수 있게 되었다.<sup>28</sup>

이차알코올을 케톤으로 산화시키는 촉매인 TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl)를 펩타이드 내에서 다양한 위치에 배열할 수 있는데 N-말단에 위치할 때 가장 높은 반응 전환율과 EE(enantiomeric excess)를 보였다(그림 7). 또한, 펩타이드의 나선이 오른쪽 나선(right-handed helix)일 때와, 왼쪽 나선(left-handed)일 때, 99% 이상의 EE를 갖는 R과 S의 conformation의 생성물이 각각 만들어 졌다.

이러한 결과는 인공의 접힘 구조체(foldamer)를 이용하여 적절한 입체구조의 배열을 형성할 수 있으며, 효소의 활성 자리 주변 비대칭 미세환경을 모방할 수 있음을 보여주었다.

### 3.2 이산화탄소 포집 펩타이드

자연계에서 펩타이드와 단백질은 무기 미네랄의 결정핵 생성과 성장을 조절하여 다양한 구조를 형성하는데 핵심적 역할을 한다. 이 과정 중 탄산 칼슘을 이용하여 이산화 탄소를 무기물화한 후 격리시키게 된다. 이산화 탄소 양 증가가 지구 온난화를 일으키는 상황에서 자연계의 이산화탄소 제거 방법은 관심을 불러일으켰다. 활발한 연구를 통하여 특정 아미노산 서열 중 카르복실산, 특히 글루탐산(glutamate)과 아스파르트산(aspartate)의 수, 그리고 단백질이나 펩타이드의

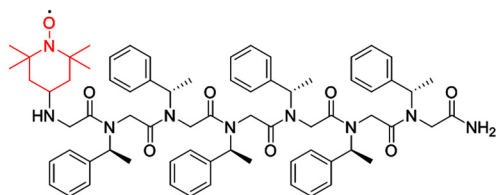


그림 7. Enantiomerselective peptoid.

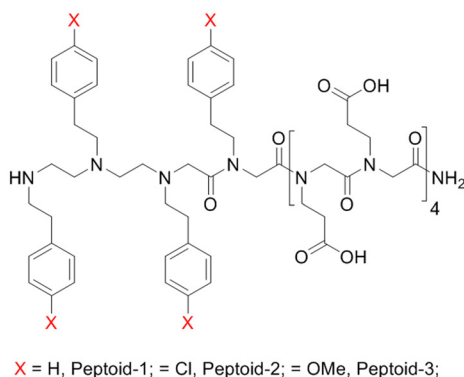


그림 8. Peptoids for CO<sub>2</sub> sequestration.

친수성 결가지가 중요한 역할을 하는 것을 밝혀냈다.<sup>29,30,32</sup> 또한 이러한 biomineralization에 관여하는 단백질 구조를 모사하여 이산화탄소를 제거하는 합성된 물질을 개발할 수 있게 되었다.

펩타이드를 통한 탄산 칼슘의 성장 조절 연구는 이산화탄소 제거의 시작점이 되었다. 선행연구를 바탕으로 소수성 단량체들과 친수성 음이온 단량체를 이용한 펩타이드를 디자인하고 합성할 수 있었다(그림 8).<sup>33</sup> 이러한 소수성 anionic amphipathic 펩타이드는 탄산 칼슘 성장에 뛰어난 효과 및 속도 조절 능력을 가지고 있음을 밝혀냈다. 펩타이드의 서열과 작용기의 반응성 그리고 농도가 탄산 칼슘의 성장에 영향을 미친다는 것을 발견했다. 또한 간단한 구조적 조절을 통해 낮은 농도에서 탄산 칼슘의 성장을 가속시키는 효과뿐만 아니라, 펩타이드의 단백질 분해 효소에 대한 높은 저항성과<sup>34</sup> 구조적 안정성은<sup>35</sup> 펩타이드가 이산화탄소 포집에 유용하게 쓰일 수 있는 장점을 부여한다.

### 3.3 고분자 전해질 펩타이드

고분자 전해질은 리튬 배터리 등에 사용될 수 있다. 하지만 고분자 전해질이 리튬 배터리에 적합하게 쓰이기 위해선 화학적 구조의 원자 단위에서 디자인 되는 합성이 필요하다.

리튬 배터리에 사용되는 고분자 전해질로 폴리에틸렌옥사이드(PEO)를 모사하기 위해 구조가 잘 정의된 PEO 유사 펩타이드가 연구되었다. PEO 유사 펩타이드의 열역학적, 전기적 영향을 알아보기 위해 결가지 길이가 다른 세 종류의 에틸렌옥사이드(EO)<sub>n</sub>를 갖는 brush 모양 펩타이드 고분자가 합성 되었다(그림 9).<sup>36</sup> 펩타이드 고분자의 열역학적 특징과 전해질 이온 전도성은 EO 결가지가 길어질수록 PEO 유사 물질로서 좋은 가능성을 보였다. 최대 전도성은 PEO 유사 폴리펩타이드 보다 약 2배 더 높았지만<sup>37</sup> PEO 단일고분자 보다는 낮았다. 펩타이드의 구조적 변환으로 분자 내외적인 상호관계를 미세조정 하는 능력은 고분자 전해질의 구조

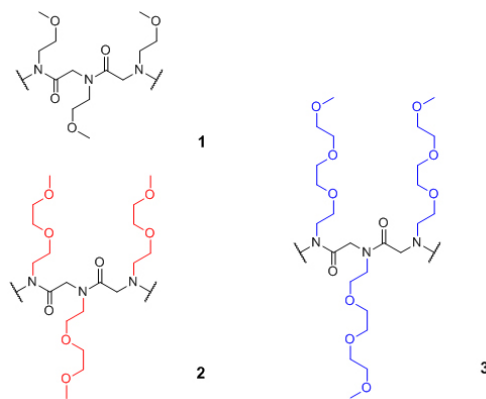


그림 9. PEO-mimetic peptoid electrolytes.

와 전도성 관계 연구의 기초 발판을 제공한다.

#### 4. 결론

펩타이드는 천연 단백질과 마찬가지로 단량체의 정보가 단량체의 서열을 통해서 조합되고, 그 서열이 결국 3차원 구조 및 기능적 특성을 결정하는 '단량체-서열-구조-기능'의 흐름을 따른다. 따라서, 다른 생체 고분자와 마찬가지로 펩타이드의 기능을 조절하고 이해하기 위해서는 단량체에서부터 시작된 분자 디자인 접근을 하게 된다. 펩타이드는 구조적 특성(예, 안정성 및 구조조절 용이성)과 잘 확립된 합성법을 통해 새로운 구조 공간(conformational space)과 화학 공간(chemical space)에 접근이 가능하고, 결국은 새로운 기능을 가진 재료를 합성해 낼 수 있는 매우 독특한 분자 시스템이다. 또한, 펩타이드와 같은 생체모사 고분자들이 고유하게 가진 서열 특수성, 단분산성 및 안정성은 새로운 소재 개발에 중요한 특성으로 작용하게 된다. 이러한 펩타이드의 장점들을 이용하여, 기존에 분자 시스템에서 구현하지 못한 새로운 분자 구조체(molecular architecture)를 합성할 수 있게 되었고, 이 분자 구조체를 다양한 분야(예, 생리활성, 에너지 소재, 촉매, 센서 등)에 응용할 수 있게 되었다.

#### 참고문헌

- R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, S. B. H. Kent, and W. H. Moos, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10646 (1992).
- T. Uno, E. Beausoleil, R. A. Goldsmith, B. H. Levine, and R. N. Zuckermann, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1475 (1998).
- J. W. Seo, A. E. Barron, and R. N. Zuckermann, *Org. Lett.*, **12**, 492 (2010).
- T. Horn, B. C. Lee, K. A. Dill, and R. N. Zuckermann, *Bioconjug. Chem.*, **15**, 428 (2004).
- T. S. Burkoth, A. T. Fafarman, D. H. Charych, M. D. Connolly, and R. N. Zuckermann, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8841 (2003).
- S. B. Y. Shin, B. Yoo, L. J. Todaro, and K. Kirshenbaum, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 3218 (2007).
- N. P. Chongsiriwatana, J. A. Patch, and A. M. Czyzewski *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 2794 (2008).
- J. A. Patch and A. E. Barron, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 12092 (2003).
- R. Kapoor, P. R. Eimerman, J. W. Hardy, J. D. Cirillo, C. H. Contag, and A. E. Barron, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **55**, 3058 (2011).
- N. P. Chongsiriwatana, T. M. Miller, and M. Wetzler *et al.*, *Antimicrob. Agents. Chemother.*, **55**, 417 (2011).
- Y. M. Song, Y. Park, and S. S. Lim *et al.*, *Biochemistry*, **44**, 12094 (2005).
- W. L. Zhu, Y. M. Song, and Y. Park *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **1768**, 1506 (2007).
- N. J. Brown, J. Johansson, and A. E. Barron, *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1409 (2008).
- S. L. Seurnyck, J. A. Patch, and A. E. Barron, *Chem. Biol.*, **12**, 77 (2005).
- S. L. Seurnyck-Servoss, M. T. Dohm, and A. E. Barron, *Biochemistry*, **45**, 11809 (2006).
- M. T. Dohm, S. L. Seurnyck-Servoss, J. Seo, R. N. Zuckermann, and A. E. Barron, *Biopolymers*, **92**, 538 (2009).
- R. Fischer, M. Fotin-Mieczek, H. Hufnagel, and R. Brock, *ChemBioChem*, **6**, 2126 (2005).
- P. A. Wender, D. J. Mitchell, K. Pattabiraman, E. T. Pelkey, L. Steinman, and J. B. Rothbard, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 13003 (2000).
- I. Peretto, R. M. Sanchez-Martin, X. H. Wang, J. Ellard, S. Mittoo, and M. Bradley, *Chem. Commun.*, **9**, 2312 (2003).
- A. Unciti-Broceta, F. Diezmann, C. Y. Ou-Yang, M. A. Fara, and M. Bradley, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 959 (2009).
- T. Schroder, N. Niemeier, S. Afonin, A. S. Ulrich, H. F. Krug, and S. J. Brase, *J. Med. Chem.*, **51**, 376 (2008).
- T. Schroder, K. Schmitz, and N. Niemeier, *et al.*, *Bioconjug. Chem.*, **18**, 342 (2007).
- W. Huang, J. Seo, J. S. Lin, and A. E. Barron, *Mol. Biosyst.*, **8**, 2626 (2012).
- J. E. Murphy, T. Uno, J. D. Hamer, F. E. Cohen, V. Dwarki, and R. N. Zuckermann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **95**, 1517 (1998).
- C. Y. Huang, T. Uno, and J. E. Murphy *et al.*, *Chem. Biol.*, **5**, 345 (1998).
- C. Letondor, N. Humbert, and T. R. Ward, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 4683 (2005).
- M. E. Wilson and G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 306 (1978).
- G. Maayan, M. D. Ward, and K. Kirshenbaum, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 13679 (2009).
- N. Sommerdijk and G. de With, *Chem. Rev.*, **108**, 4499 (2008).
- F. Jones and M. I. Ogden, *CrystEngComm*, **12**, 1016 (2010).
- A. W. Xu, Y. R. Ma, and H. Colfen, *J. Mater. Chem.*, **17**, 415 (2007).
- I. W. Kim, M. R. Darragh, C. Orme, and J. S. Evans, *Cryst. Growth Des.*, **6**, 5 (2006).
- C. Chen, J. Qi, R. N. Zuckermann, and J. J. DeYoreo, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 5214 (2011).
- S. M. Miller, R. J. Simon, S. Ng, R. N. Zuckermann, J. M. Kerr, and W. H. Moos, *Drug Dev. Res.*, **35**, 20 (1995).
- T. J. Sanborn, C. W. Wu, R. N. Zuckerman, and A. E. Barron, *Biopolymers*, **63**, 12 (2002).
- J. Sun, G. M. Stone, N. P. Balsara, and R. N. Zuckermann, *Macromolecules*, **45**, 515 (2012).
- Y. Yamaguchi, S. Aoki, M. Watanabe, K. Sanui, and N. Ogata., *Solid State Ionics*, **40**, 628 (1990).