

# 생물화학 (Biological Chemistry)

장영태 New York University, Department of Chemistry / yl.chang@nyu.edu

## 1. 서론

화학은 기본적으로 분자를 다루는 과학이다. 따라서 생화학, 분자생물학, 화학생물학, 생물화학은 어원으로 보았을 때 원칙적으로 같은 의미를 가져야 한다. 그러나 사용하는 과학자들의 취향과 관습에 따라 생화학은 주로 단백질의 구조와 작용, 분자생물학은 유전자의 발현과 응용을 의미하는 용어로 사용되고 있다. 화학생물학은 화학물질을 이용하여 생물학 현상들을 조절하고, 생명 현상을 이해하려는 비교적 새로운 학문 분야라고 볼 수 있다. 화학생물학에 관하여는 화학세계 2005년 4월 호에 박승범, 권호정 교수께서 좋은 총설을 쓰셨고, 2005년 12월 호에 실린 신인재 교수의 화학생물학 연구실 소개에도 이 분야를 파악할 수 있는 좋은 글이 실려 있다. 이 글의 제목인 생물화학은 아직 구체화 된 정의가 합의되지 않은 용어인 듯하나, 생물학과 화학 양분야가 접목된 모든 학문을 아우르는 용어로 가정하고 이야기를 전개하고자 한다.

생물화학 분야에서 다루는 주제는 접근하는 방법에 있어서 생명 현상을 화학적인 도구를 이용하여 이해하고 조절하는 것 (이 점에서는 화학생물학과 동일하다)과 생명 현상을 화학연구에 활용하는 두 가지로 크게 나눌 수 있겠다. 따라서 이전에 다른 분들이 쓰신 포괄적인 내용을 반복하지는 않고, 생각해 볼만한 문제 몇 가지를 골라 보았다.

## 2. 생명현상을 밝히는 화학물질

### 생명현상의 주역인 유전자와 단백질 역할 규명

인간을 포함한 지구상의 모든 생물체는 기본적으로 분자 수준에서는 동일한 정보 및 기능 분자들을 공유하고 있다.

즉, 우리 몸의 생물학적 정보는 DNA 분자에 디지털 정보 형태로 보관되고 자손에게 전달된다. 컴퓨터가 0과 1의 이진법 정보를 이용한다면, 지구상 생물체는 A, T, C, G (핵산)의 4진법 체계를 사용하고 있다. DNA에 담겨있는 이 유전정보는 실제로 우리 몸을 운용하는 단백질의 구조에 대한 정보를 담고 있는데, 하나의 단백질을 만드는 한 단위의 정보를 '유전자 (gene)'라고 부른다. 유전자가 4진법을 이용하는 비해, 유전자의 정보를 읽어서 만들어지는 단백질은 20진법 (20개의 아미노산)을 사용하고 있다. 이때, 하나의 아미노산을 지정하는 데, 세 개의 핵산이 사용되므로, 생물체는 3 bit를 1 byte로 사용하는 디지털 시스템이라고 생각할 수 있다. 즉, 각 유전자의 기능은 단백질을 만들어 냄으로서 발현된다고 해석할 수 있다. 생물체가 자손을 생성할 때, 기본적으로는 DNA에 담긴 한 벌의 유전정보만을 전달하고, 자손은 이 유전정보를 활용해서 새로운 단백질을 만들어, 하나의 세포에서 출발하여 성숙한 개체로 성장하고, 다시 다음 세대를 재생산하고, 점차로 노화되어 가는 모든 과정을 조절하게 된다.

인간게놈프로젝트의 결과로 유전자 전체를 담고 있는 유전체 (genome)의 서열이 밝혀지고, 인간의 경우 대략 20,000-25,000 개 정도의 유전자를 가지고 있다는 것이 알려졌다.<sup>1)</sup> 이때 유전학을 각 유전자의 기능을 연구하는 학문이라고 정의한다면, 유전자에 의해 만들어지는 각 단백질의 기능을 연구하는 것이 유전학에서 가장 중요한 부분이라고 볼 수 있다. 따라서 생명 현상을 파악하는 가장 기초적인 부분이 단백질의 기능을 이해하는 것임은 자명하다. 그러나, 수많은 유전자의 기능을 동시에 추적하는 것이 어려운 만큼 초창기 유전학에서는 초파리 등을 모델로 사

용하여 인위적으로 X-선과 같은 강한 충격을 가해 개체의 형태변화를 유도하는 방법이 사용되었다. 관찰된 특정 형태의 변화 (예를 들어 눈의 색깔이나 날개의 모양 변화)가 자손에게까지 전달된다면, 이는 유전자에 변화가 생겼음을 의미하고, DNA에 담긴 디지털 정보 서열이 변화되었고, 따라서 유전자가 만들어내는 단백질의 구조도 변형이 생겼음을 의미한다. 이러한 유전자 서열의 변화를 돌연변이라고 하는데, 변화된 유전자를 찾아내게 되면 해당 유전자, 혹은 그 생성물인 단백질의 기능을 밝히는 중요한 단서가 되는 것이다. 그러나, X-선과 같은 강한 충격으로 얻어지는 돌연변이는 무작위적일 뿐만 아니라, 에너지 양과 시간을 바꾸어 보는 것 외에는 다양한 실험방법을 구사하는데 제한이 따른다.

### 열쇠찾기

몸 속에 화학물질을 집어넣는 것은 무조건 유독하다고 믿던 시대에, 폴 에이리히는 “마법의 탄환”을 꿈꾸었다. 작은 화학 물질로 원하는 표적만 선택적으로 공격하는 것이 가능할 것이라고 믿었고, 실제로 살바르산을 개발해 냈다. 수 십 년 전에는 꿈이었을지 모르나, 지금은 많은 약들이 특정한 단백질을 공격하는 “마법의 탄환”으로 개발되고 있다. 보통 수백 개의 아미노산으로 이루어진 단백질에 비해 약으로 쓰이는 화학분자들은 상대적으로 그 크기가 작아서 “작은분자”라고 불린다. 상대적인 크기 때문이기도 하겠지만, 단백질은 자물쇠, “작은분자”는 열쇠로 비유하는 자물쇠-열쇠 모델이 일반적으로 사용된다.

따라서 수 만 개에 해당하는 단백질 하나, 하나에 선택적으로 결합해서 그 기능을 죽이거나 살릴 수 있는 작은분자 열쇠 세트를 찾아낼 수 있다면, 생명현상을 이해하는 데 할 나위 없이 좋은 만능도구 상자가 될 것이다. 그럼, 이 열쇠는 어디에서 찾아야 할까.

한 가지 큰 줄기는 천연물에서 찾는 것이다. 지구상의 모든 생물은 기본적으로 같은 디지털 정보와 단백질로 운용된다. 생물이 만들어내는 물질인 천연물은 생물과 함께 진화해 왔으며, 존존하는 각각의 천연물은 그 생물학적 존

재 이유를 가지고 있다고 볼 수 있다. 다시 말해 많은 천연물들은 단백질과 결합하는 열쇠일 가능성이 높다는 뜻이다. 이미 20세기 중반에 푸른곰팡이의 전설과 함께 등장한 페니실린은 인류의 눈을 토양과 미생물로 돌려놓았다. 최근에 와서는 동양 의학에서 사용되는 약재와 아직도 미지에 묻혀있는 열대우림 속의 다양한 천연물들을 찾아내는 연구가 활발히 진행되고 있다.

또, 한 가지 방법은 많은 열쇠를 인위적으로 만들어 내는 것이다. 90년대 초에 등장한 조합화학이 그 대표적인 예가 되겠다. 수 백 만 개의 화합물 라이브러리를 단시간 안에 합성하고 그 중에 가장 잘 맞는 열쇠를 골라내자는 개념의 조합화학은 한 때 뜨거운 관심을 모았으나, 충분히 다양한 구조의 열쇠를 만들 수 있는가 하는 원론적인 문제와 너무 많은 열쇠 가운데 실수 없이 잘 맞는 열쇠를 고를 수 있는가 하는 기술적인 문제의 벽에 부딪혀 21세기에 들어서서는 다소 주춤하는 분위기이다. 유행처럼 조합화학 부서를 만들어 대던 제약회사들이 투자와 기대에 비해 가시적인 성과를 얻지 못하고 있다는 월스트리트의 분석가들이 날리는 쓴 소리에 요즘엔 조합화학이라는 단어조차 금기시하는 분위기다. 그러나 수백만까지는 아니어도 수십-수백 개 정도의 화합물을 이전보다 훨씬 쉽게 만들 수 있게 만들어 준 조합화학의 개념과 기법들은 고효율 합성법이라는 이름으로 유기합성에 큰 영향을 미치고 있다. 기존의 조합화학이 충분히 다양한 열쇠를 만들지 못한다는 비판은 다양성을 추구하는 합성법의 개발 열기를 불러일으켰으나, 아직도 충분히 검증받는 데는 시간이 더 필요한 듯하다. 어쨌든 인류는 그 어느 때보다 풍성해진 열쇠들을 가진 시대를 살고 있다.

### 단백질을 낚는 낚시대

“작은분자” 열쇠들은 생체 내로 들어가 표적이 되는 단백질에 결합하여 그 활성을 죽이거나 살림으로서 개체 전체의 변화를 유도한다. 그러나 생체는 몸시도 복잡하고, 열쇠로 들어간 “작은분자”의 효과는 일시적이고 천천히 사라진다. 이는 돌맹이 하나를 던져 연못에 파문을 일으킬

수는 있으나 그 파문이 시간에 따라 사라져 가는 것과 유사하다. 생체 내로 들어간 열쇠가 어떤 단백질과 결합하여 효과를 나타냈는지를 알아내는 것은 쉬운 일이 아니다.

“작은분자”의 표적 단백질을 규명하는 가장 일반적인 방법은 친화성크로마토그래피(affinity matrix)이다.<sup>2</sup> 열쇠에 낚시줄(linker, 이음어)을 달고, 낚시줄 끝을 덩치가 큰 수지에 붙인 낚시대를 만들어 단백질을 낚시질 하는 것이다. 수실에서 수백 마이크로미터 크기의 수지는 거름종이에서 걸러지므로 낚시대 끝에 달린 열쇠 미끼를 문 단백질은 수지와 함께 걸러지게 된다. 그러나 문제는 미끼가 되는 “작은분자”의 어느 부위가 단백질과 결합하는 지를 모르기 때문에 낚시줄을 매달 위치를 결정하는 것이 몹시 어렵다는 것이다. 선불리 결합에 중요한 부분에 낚시줄을 매달면 더 이상 단백질이 결합할 수 없는 문제가 생긴다. 계산화학이나 모델링을 통해서 알아내면 되지 않을까 싶지만, 이 경우에는 무슨 단백질인지 몰라서 알아내는 단계이기 때문에 단백질의 구조 정보 없이는 사용할 수 없는 방법이다. 따라서 많은 수의 낚시줄 달린 열쇠 유도체를 합성해서 각각의 유도체가 원래의 활성을 유지하는 지 일일이 테스트를 해 봐야 하는 작업이 요구되는데, 이를 구조활성관계 (SAR: Structure-Activity Relationships) 연구라고 한다. 구조활성관계 연구를 위해서는 처음부터 분자를 새롭게 디자인하고 일일이 재합성해야 하므로 최소한 수개월에 이르는 시간과 노력이 요구된다. 운이 나쁜 경우에는 단백질이 열쇠 분자를 완전히 감싸는 형태로 결합하여, 낚시줄을 매달 수 있는 자리가 원천적으로 없는 경우도 있다. 수개월의 노력이 무위로 돌아갈 수도 있는 것이다. 지금까지 화학생물학에서 찾아낸 “작은분자”와 단백질 파트너들은 예외없이 이 단백질 낚시질로 얻어졌는데, 지난 10여 년간 정작 찾아낸 짝의 숫자는 놀랍게도 고작 20여개에 불과하다.<sup>3</sup> 발표된 숫자의 논문이 1000편이 넘었던 것을 감안하면, 그 만큼 이 단백질 낚시질이 어려움을 대변하는 것이다. 그러나, 앞으로 찾아야 할 짝은 수만 개에 달한다. 따라서 보다 효율적인 방법의 개발이 절실하게 요구된다.

이 문제를 해결하기 위해 도입된 해결 방법 중 하나는 처음부터 모든 열쇠 화합물에 낚시줄을 달아서 합성하고, 이 상태로 활성을 검증하여 낚시줄이 단백질의 결합을 방해하지 않음을 미리 확인하는 것이다.<sup>4</sup> 낚시줄이 원래 달려 있었기 때문에 추가적인 구조활성관계 연구가 필요하지 않고, 바로 낚시대에 열쇠를 매달 수가 있는 것이다. 이 경우 기존에 수개월씩 걸리던 친화성크로마토그래피 분자합성 작업을 수개월에서 수 일 내로 단축할 수 있다.

그러나, 여전히 고체상에 붙은 열쇠분자와 표적 단백질과의 결합에 의존한 낚시질을 해야 하므로 원천적으로 피할 수 없는 문제를 안고 있다. 우선, 열쇠분자와 표적 단백질과의 결합이 강해야 한다. 그렇지 않으면 낚시질 후에 어슬프게 따라온 다른 단백질을 씻어내는 과정 중에 정작 중요한 표적 단백질도 천천히 씻겨 나갈 위험이 있다. 한편, 해당 표적 단백질이 생체 내에 충분한 양이 존재해야 한다. 수만 개의 단백질들이 생체 내에 존재하는 양은 천차만별이어서 세포 하나에 단 하나, 혹은 전혀 존재하지 않는 단백질들조차 있다. 낚시대가 아무리 좋아도 낚아야 할 단백질의 절대량이 어느 정도 이상 되지 않으면, 우연히 따라온 다른 단백질들에 가려 보이 지 않을 가능성이 언제라도 존재한다. 즉, 추출된 단백질의 총량은 친화성과 단백질 존재량의 곱에 비례하기 때문에, 두 가지 요인이 모두 중요하다. 또 한 가지 문제점은 단백질을 낚시질하기 위해서는 생체 조직을 갈아서 단백질들을 용액 상에 부유시키는 작업이 필요한데, 이 과정 중에 최소 100배 이상의 희석이 일어난다. 많은 단백질들은 생체 속에서는 각기 다른 부위에 존재하기도 하고, 높은 농도 하에서 다른 단백질 파트너와 결합체를 이루고 있기도 한데, 인위적으로 한 연못에 몰아넣어지고 농도마저 묽어지면 원래의 결합체들이 분리되어 버릴 가능성이 크다. 때로는 결합체 형태의 단백질만이 열쇠분자에 결합할 수 있는 경우도 있어, 이러한 인위적인 조작이 표적 단백질의 낚시질을 원천적으로 방해할 수도 있다. 따라서 가능하면 세포의 조직을 파괴하지 않고 있는 그대로의 천연 상태에서 표적 단백질을 찾아내는 재주가 필요하다.

## 생체를 들여다 보는 창문

세포의 조직을 깨 부수지 않고 특정한 단백질의 위치를 관찰하는 방법으로는 항체를 쓰는 기법이 있다. 결합부위를 시각화 하는 데는 형광이 일반적으로 사용되는데, 고감도의 형광은 이론적으로는 단 하나의 분자까지 검출하는 것이 가능하다. 꼬리 부분에 형광 표지를 단 항체를 사용하거나, 2차 항체를 사용하여 형광현미경으로 이미지를 얻을 수 있다. 그러나, 항체는 덩치가 큰 단백질이라 살아있는 세포막을 뚫고 들어가지 못하여, 세포를 고정시키고 세포막에 구멍을 내서 넣어야만 한다. 즉, 죽은 세포에만 사용할 수 있다는 것이다. 또한 세포를 고정하는 과정에 세포는 상당한 변화를 겪을 수밖에 없다.

살아있는 세포의 특정 단백질 위치를 추적하기 위해서 널리 쓰이는 방법은 GFP (Green Fluorescence Protein) 와 같은 형광단백질을 사용하는 것이다. GFP는 형광을 내는 해파리에서 얻어낸 단백질이다. 추적하고 싶은 단백질의 유전자 뒤에 GFP의 유전자를 붙여 세포 속에서 발현시키면 해당 단백질이 만들어질 때 형광단백질이 붙어서 합성되어 형광을 내는 것이다. 세포 단위에서 뿐만 아니라 쥐나 원숭이 처럼 살아있는 개체 전체에서도 특정 부위만 형광이 나게 하는 것이 가능하여 대단히 유용한 기법이다. 그러나, 복잡한 분자생물학 기법이 요구되고, GFP 자체의 크기 때문에 원래 단백질의 기능이나 세포내 위치가 변형될 수 있다는 문제점을 안고 있다.

그러므로, 살아있는 세포 속에서 특정한 단백질을 인지할 수 있는 작은분자는 대단히 중요한 도구가 될 수 있다. 이미 결합하는 표적 단백질이 알려진 열쇠분자에 형광표지를 달면, 세포 속에서 표적 단백질의 위치를 추적하는 것이 가능하다. 두 파트너 간에 충분한 결합력이 존재하면, 유전자의 조작없이 어떤 조직이나 세포에도 쉽게 사용할 수 있다는 장점이 있다. 튜불린에 결합하는 택솔에 형광 표지를 한 물질로 마이크로튜브를 염색하는 것이 한 예가 되겠다. 잠재적인 가능성이 큼에도 불구하고, 아직은 이 방법으로 살아있는 세포에서 새로운 표적 단백질을 찾아내는 데는 알려진 바가 없다.

카이스트의 김태국 교수 연구팀에서는 자성을 띤 나노입자에 열쇠분자를 달고 세포 속으로 투과시킨 다음, 표적 단백질에 GFP를 표지하여 나노입자에 결합을 유도하고, 자기장을 가하여 나노입자들이 모이게 함으로써 뚜렷한 이미지를 얻을 수 있는 매직(Magic) 기법을 개발하였다.<sup>5)</sup> 단백질 낚시질의 경우와 같이 열쇠 분자에 낚시줄을 달아야 하는 문제는 여전히 남아있으나, 살아있는 세포내에서 표적 단백질과의 결합을 규명할 수 있는 거의 유일한 기법으로, 활발한 응용이 기대된다.

새로운 접근 방법으로는 형광분자를 조합화학을 통해 라이브러리 만들어 활용하는 것이다. 간단한 형광 골격 구조에 충분한 구조적 다양성을 도입하면, 기존의 상식과는 달리 모든 영역의 가시광선 색깔을 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 살아있는 세포내에서 다양한 생체 내 물질들과 선택성을 가지고 결합할 수 있다는 것이 밝혀졌다.<sup>6)</sup> 또한 형광 라이브러리 중에는 특정 파트너와 결합했을 때, 형광이 증가하여 세포 영상을 얻는데 유용한 분자들도 있다. 현재까지 아미로이드 단백질,<sup>7)</sup> DNA,<sup>8)</sup> RNA,<sup>9)</sup> GTP<sup>10)</sup> 등의 다양한 생체 내 물질들과 결합하는 형광 분자들이 라이브러리에서 발굴되었다. 특히 DNA와 RNA는 구조적으로 대단히 유사한 분자들임에도 불구하고, 다수의 DNA 센서분자들이 존재하는 데 비해, RNA 선택적인 형광분자는 거의 없었다. 세포가 분열을 할 때 흩어져 있던 DNA들이 뭉쳐져 염색체를 만들고, 두 개의 세포에 나누어 움직여가는 영상들은 모두 DNA 형광분자가 있기 때문에 얻을 수 있었던 것이다. RNA 또한 세포 분열 시에 큰 변화를 일으킬 것으로 생각되나 지금까지는 이를 실시간으로 관찰할 수 있는 도구가 없었기에, 살아있는 세포에서 RNA를 추적할 수 있는 센서는 많은 주목을 받고 있다.

최근 수 십 년 간 칼슘 이온이 생물학의 신호전달 분야에서 가장 중요한 자리를 차지하고 있었던 것은 Fura 등의 칼슘 센서로 사용할 수 있는 형광분자들이 개발되었기 때문이다. 따라서 각각의 생리분자들을 선택적으로 인지할 수 있는 형광 분자들의 개발은 생체를 들여다 볼 수 있는 새로운 창을 여는 것으로, 각각의 형광분자들은 새로운 학

문 분야를 열어 갈 수 있는 잠재력을 가지고 있다. 현재까지 형광분자의 개발은 Molecular Probes라는 회사에 의해 거의 독점적으로 주도되어 왔다. 30년 전 설립된 이 회사의 카달로그는 어떤 형광 교과서보다 우수한 교육적 내용을 담고 있었으나, 수년 전 Invitrogen으로 흡수되면서 쌓아놓은 기술 내용 전파보다는 상업적 이용에만 치중하고 있어 안타깝다. 심지어는 새로 개발되는 분자들의 구조 공개까지 하지 않고 있어, 광고하는 데로 결과가 얻어지지 않는 경우 그 원인을 분석하는 것조차 불가능하다. 일부 과학자들은 Molecular Probes의 화합물 구조를 역분석해 보고하는 내용의 논문을 발표하기도 했다.<sup>1)</sup>

형광분자의 고부가가치는 형광의 고감도에 기인한다고 볼 수 있다. 생물학적인 목적으로 필요한 형광 염료의 양은 일반적으로 대단히 적어서, 웬만한 염료들은 1mg, 혹은 0.1 mg 수준으로 판매 된다. 따라서, Molecular Probes 회사에서 형광분자를 만드는 과학자들에게 10 g 스케일이면 대규모 합성에 해당하고, 실제로 합성화학자들 숫자보다 만들어진 화합물을 작은 병에 나누어 담는 포장부서 인원이 더 많은 것도 재미있는 상황이다. 그러다보니 합성으로 필요한 제조단가는 상품가격의 1%에도 미치지 않는다고 하니, 이만하면 고부가 상품이라 할만 하다. 지난 30년간 Molecular Probes가 만들어 낸 형광분자는 수 천 개 수준. 조합화학으로 그 개수를 따라 잡는 것은 문제가 아니나, 정작 중요한 것은 각각의 형광분자의 특성을 규명하여 적절한 활용 예를 찾아내는 것이겠다. 인디고 염료가 청바지를 유명하게 만들었다면, 생물학의 새로운 창은 형광분자들이 열어갈 것이다.

### 3. 생물모방 화학

#### 분자 진화

생물화학의 또 한 가지 큰 갈래는 생물학적인 원리를 화학 연구에 적용하는 것이다. 한가지 예가 분자진화이다. 원래 진화는 환경의 변화에 따라 스스로의 형태를 적합한 형태로 변형시켜 가는 생물학적인 과정이다. 그런데, 하나

의 존재를 배제하고 생각할 때 진화는 어떻게 일어나는 것일까? 진화의 주체는 또한 무엇일까? 종일까? 아니면 속 또는 계 혹은 리처드 도킨스(이기적인 유전자의 저자)의 주장처럼 유전자일까?

다윈 진화론의 기본은 자연선택 또는 적자생존이다. 즉, 다양한 종류의 생물이 이미 존재하였고, 그 중에 환경에 적합한 생물만이 살아남는다는 것이다. 여기에서 어떤 종류의 합목적성도 배제하고 생각하는 것이 중요하다. 즉, 더 복잡한 개체가 살아 남는다 또는 착한 개체가 복을 받아서 살아 남는다 등의 생각의 방향성은 배제한다. 그저 어떻게든 살아남는 생물을 결과로 받아들이는 것이다. “강한 자가 살아남는 게 아니라, 살아남는 자가 강한 기야.”라던 황산벌에서 김유신의 대사처럼. 경쟁자가 줄어든 만큼 일단 생존에 성공한 생물들은 개체수를 늘려가며 번성한다. 다시 환경이 변화하면 새로운 환경에 적합한 생물이 다시 선택되고, 다시 번성한다... 가만, 뭔가 이상하지 않은가? 이런 식으로 진화가 진행된다면 생물 종의 숫자는 갈수록 줄어들 테고 결국에는 몇 종이만 남아서 쓸쓸하게 지구를 지킨다? 그럼 거꾸로 생각해서 태초에는 엄청난 가지 수의 생물이 존재했었는데, 갈수록 줄어들고 있다? 실제로 생물의 종이 과거에 비해 줄어들고 있다는 주장도 있기는 하다. 역시 그렇다면 태초에는 하나님의 말씀으로 생물들이 한 큐에 생겨났다는 결론을 도저히 피할 수가 없는 걸까?

다른 가능성을 생각해 보자. 화석에서 발견되는 생물들은 현재 살아남는 생물과 동일한가? 공룡이 현재 존재하지 않는 것은 단지 자연선택에 의해 도태되었을 뿐이고 도마뱀이나 악어는 그때도 존재했는가? 그럼 당시에 포유류들은? 또 사람은? 사람의 역사는 화석기록까지 따져도 기껏해야 몇 백만 년 정도이다. 그럼 태초에 만든 아담과 이브 가문의 사람들은 어디에 있었다는 것일까? 그렇다. 오랜 기간 동안 비교적 적은 변화만을 거친 생물도 있기는 하지만, 종은 변화하고 있다. 그리고 이 변화가 자연선택과 함께 진화의 두 번째 기둥을 이루고 있다. 돌연변이와 암수의 짝짓기에 의해 대표되는 이 변화는 다양한 자손을 생산하는 원동력이 된다. 즉, 우리는 우리와 비슷한 자식을 낳

기는 하지만 그 자식들은 꾸준히 조금씩이나마 변형된 자식들이다.

그런데 이런 다양성의 발생이 반드시 필요한 것일까? 유전자의 복제를 일말의 오류도 없이 완벽하게 해내는 돌연변이가 생겼다고 가정해보자. 유전 정보의 복제에는 DNA 폴리머라제라는 효소가 작용하므로, 복제 오류를 대폭 줄인 슈퍼 DNA 폴리머라제를 만드는 것이 불가능하지는 않을 것이다. 그리고 주어진 환경에서 이 개체가 생존에 성공한 개체라면 정확한 유전정보 전달로 인해 우수한 동일 자손들을 만들 수 있고 한동안 번성할 것이다. 우수한 혈통의 보호를 위해 단일 집단 내에서만 짝짓기도 한다고 가정하면, 재조합에 의한 변화도 억제하여 균일한 유전자 집단이 형성된다. 유럽의 왕가들이 근친결혼에 의해 스스로의 유전자의 다양성을 제한한 결과 열성 유전인 혈우병이 고질적인 문제로 등장한 것은 유명한 이야기이다. 또 근친 짝짓기에 대한 다른 예로는 지상에서 달리기로는 가장 빠르다는 치타를 들 수 있다. 이들은 단거리 달리기라는 부문에서 최고의 형질을 공유하는데는 성공했지만, 제한된 유전자에 의해 끊임없이 변화되는 병균에 대한 저항력이 약해져서 오히려 멸종위기에 처했다고 한다. 이렇게 우리 주위를 둘러싼 물리, 화학적 환경뿐만 아니라 생물학적 환경도 끊임없이 변화하고 있다. 계속해서 돌연변이를 일으켜 기존의 약을 무력화하는 HIV 바이러스나 감기 바이러스가 좋은 예가 될 것이다. 다시 말해 스스로의 끊임없는 변화는 개체의 생존 및 자손의 번식에 필수적이라고 할 수 있다. 변화를 거부하는 자는 살아남을 수 없다? 더 거슬러 올라가자면, 물질의 존재양식은 운동이며, 운동과 변화를 통해서만 물질이 존재할 수 있다는 변증법적 유물론에까지 이어지는 애긴지도 모르겠다. 이러한 면에서 볼 때 어느 정도의 복제 오류를 가진 DNA 폴리머라제 역시 진화의 산물인지 모른다. 즉, 보다 완벽한 효소와 오류가 더 심한 효소들이 계속해서 생성되다가 현재의 환경에 적절한 오류 비율을 가진 효소가 선택되어 사용되고 있을지도 모른다는 것이다. 물론 이 효소 역시 아직도 변화를 계속하고 있을 것이다.

이렇게 진화의 과정을 요약하자면, 생물 스스로에 의한 끊임없는 다양성의 생성과 생존이라는 자연 선택의 두 가지 축에 의해 주어진 조건에 가장 적절한 형질의 개체가 현존하는 것이라고 말할 수 있다. 따라서 진화는 압력에 의해 일어나지만 죽지 않을 만큼의 압력일 때만 가능하다. 학생을 가르칠 때도 마찬가지로 일까. 훌륭한 학생을 키우려면 죽도록 교육시키되, 그러나 완전히 죽지는 않게.

분자진화는 자연계에서 일어나는 생물학적 진화의 과정을 흉내 내어서 화학분자들을 원하는 형태로 만드는 연구다. DNA나 RNA와 같은 생체물질과 생물의 고유 특성인 자기복제 능력을 이용한 분자진화 모델은 지난 10 여 년간 많이 연구되어 왔지만, 생물학적인 과정을 완전히 배제한 순수한 화학적 모델도 가능하다. 진화의 두 가지 원동력은 변화와 선택이기 때문에 진화를 흉내내기 위해서는 화학분자가 원래의 형태를 그대로 유지하고 있으면 안된다. 기존의 조합화학에서는 다수의 라이브러리 화합물을 만들고 주어진 조건을 만족하는 화학물질을 선택하기는 했지만, 이들 화합물은 변화를 하지 않는 고정된 물질들이었다. 분자들이 서로 구조를 변형하면서 변화를 하기 위해서는 가역적인 반응이 필요하다. 현재까지 가장 많이 사용된 방법은 S-S 결합, 이민, 에스테르의 치환반응들이었다. 제대로 분자진화가 돌아가면, 하나의 분자를 만들고 적절한 조건하에서 수천, 수만의 다양한 분자가 생성되도록 한다. 이들은 끊임없이 서로 간의 구조로 전환되는 평형상태에 놓여 있기 때문에 동적인 라이브러리라고 부른다. 여기에 외부 자극을 가한다. 예를 들어 특정 단백질 집어넣고 짝이 잘 맞는 열쇠를 찾아보는 거다. 수 천 개의 분자들 중에 단백질에 딱 맞게 결합하는 놈이 있으면 단백질 품에 꼭 안겨서는 더 이상 평형상태로 되돌아 가지 않는다. 충분한 양의 단백질을 넣어준다면, 평형상태에 있던 동적 라이브러리 전체가 원하는 열쇠형태로 바뀌어 갈 것이다. 다시 말해, 원하는 열쇠를 찾을 수 있을 뿐만 아니라 맞지 않는 다른 열쇠들을 저절로 없어지게도 하는 역할을 동시에 수행함으로써, 정제나 분리의 수고마저 덜어준다. 제대로 되지만 한다면 대단히 매력적인 방법이 아닌가.

개념적으로 재미있는 방법이기는 적절한 평형 반응이 충분히 시험되지 못하였기에 아직도 이 분야는 초보적인 단계에서 가능성을 보여주는 논문들이 몇 편 나와 있다. 무한한 가능성이 아직도 열려있고, 새로운 과학자들의 도전을 기다리고 있다.

## 인공혀

오랫동안 화학자들은 특정한 대상을 구분할 수 있는 센서분자들을 찾아왔다. 언제나 문제가 되는 것은 그 선택성이다. 예를 들어 포도당을 분석한다면, 비슷한 구조의 갈락토스나 과당과 구분할 수 있을 것이냐 하는 등의 문제이다. 이 문제를 자연은 어떻게 대처할까. 구체적으로 우리의 혀는 어떻게 수 만 가지 맛을 구분할까. 맛을 구분하는 것은 미각 수용체들인데, 고작 수 만 개의 유전자를 가진 우리가 수 만 개의 수용체를 가지고 있지는 않을 것이다. 자연은 이 문제를 조합화학으로 푼다.

예를 들어 하나의 수용체가 있고, 한 가지 분석물에 대해 있다 (1), 없다 (0)를 판정하는 디지털 신호를 준다고 가정하면, 두 가지 상태를 구분할 수 있다. 수용체가 두 개이면 조합은 4가지로 늘어난다. 실제로 인간의 혀에는 100여개의 수용체가 있는 것으로 알려져 있는데, 이는  $2^{100}$ 에 해당한다. 이는 대충  $10^{30}$ 에 해당하는 어마어마한 숫자이다. 이 계산치는 수용체가 단순하게 0과 1의 디지털 신호를 준다고 가정했을 때 얻은 값이다. 실제로 수용체들은 2배, 혹은 10배 등의 다양한 아날로그 신호를 가질 수 있으므로, 그 가지 수는 엄청나게 늘어난다. 물론 이 아날로그 신호가 음식 맛의 진하기를 결정하는 것은 당연하다.

따라서 센서 분자를 사용하되 하나만을 사용해서 한 가지만을 목표로 추적할 것이 아니라, 다양한 센서들을 조합으로 사용하고, 그 반응을 패턴으로 분석하면 이론적으로는 구분하지 못할 대상이 없을 것이다. 이 개념 자체가 새로운 것은 아니고, 이미 인공코 혹은 인공혀를 자칭하는 시스템들이 다수 개발 되어 있다. 코와 혀의 수용체는 원칙적으로 다를 바가 없으나, 들어오는 분석물이 기체 상태인가 액체 상태인가 따라 구분된다. 생물학적 수용체는 언제나 수용액

환경에 놓여있기 때문에 전혀 녹지 않는 고체는 맛이 느껴지지 않는다. 기존의 인공혀 시스템들은 이온선택적 전극이나 화학적 센서들을 모아서 만든 것들이 대부분인데, 다양성을 확보하기 위한 충분한 숫자의 인공수용체를 확보하는 것이 쉽지 않다. 이 문제를 풀기 위한 해법으로는 수용체도 조합화학으로 만드는 것이다. 센서란 분석물과 반응 혹은 결합했을 때 물리, 화학적인 변화를 일으켜 이를 읽어낼 수 있어야 하는데, 색깔을 띤 염료분자들을 수용체로 사용하면 그 색깔의 변화를 읽을 수가 있다. 염료분자들을 조합화학으로 라이브러리로 만들고 다양한 분석물에 대해 반응하여 색깔이 변하는 분자들만 모아서 세트들 만들면 훌륭한 인공혀를 만들어 낼 수 있다. 이 인공혀는 인간이 맛볼 수 없는 유독한 물질도 맛볼 수 있고, 인간의 혀가 감지하지 못하는 맛도 찾아낼 수 있다. 또한 해당 분석물이 단일한 물질일 필요도 없다. 우리가 먹는 대부분의 음식은 소금이나 설탕을 제외하고는 복잡한 혼합물로 이루어져 있다. 인공혀로 하여금 맛을 보게 하고, 그 패턴을 분석하면 이론적으로 어떤 맛이라도 구분해 낼 수 있다. 장금이 처럼 좋은 감각을 가진 혀를 만들기 위해서는 언제나 좋은 수용체 분자를 보강해서 넣을 수도 있다. 이 개념으로 지금까지 거의 모든 금속 이온을 구분하는 혀<sup>29</sup>와 수 십 개의 탄수화물을 구분하는 시스템<sup>30</sup>이 보고 되었다. 심지어는 상대적으로 함유물이 최소한으로 들어 있을 식수 조차도 구분하는 것이 가능하다. 일부 병에 담아서 파는 식수가 시중의 수돗물과 거의 유사하고, 가장 맛있다는 평을 듣는 물의 경우 중류수에 가깝되 약간의 염분이 들어 있다는 것도 판별이 가능하다. 물의 구분이 가능하다면, 중국산 인삼과 한국산 인삼, 진짜 위스키와 가짜 위스키를 구분하는 정도의 일은 쉬운 일이다.

소문에 의하면 환자의 소변 냄새를 맡고 개가 환자의 병을 알아맞출 수 있다고 한다. 실제로 발표된 논문도 몇 가지 있는데, 그 성공확률 자체는 그렇게 높지 않다. 개가 할 수 있다면, 인공혀나 인공코도 감도의 문제이긴 하지만 이론적으로는 할 수 있다. 따라서 임신 진단 시약과 같이 편리하게 색깔의 변화로 몸의 상태를 분석할 수 있는 인공혀의 개발이 가능할 것으로 보인다.

## 4. 결론

생명의 복잡성과 효율성은 경이의 대상이기도 하나, 생명을 이해하는 도구로서의 화학이나, 생명현상으로부터 배운 바를 활용하는 대상으로서의 화학이 중요한 연구 분야임은 분명한 것 같다. 그러나 학문에도 유행이 있어, 90년대에는 조합화학이, 그리고 21세기에 들어서서는 나노과학과 더불어 생명과학이 다시 큰 유행을 이루고 있다. 유행은 연구비의 책정과 상승효과를 일으키며, 학문의 방향을 주도하는 긍정적인 역할을 하기도 하나, 자칫 편식을 하는 것처럼 학문의 다양성을 해칠 위험도 안고 있다. 중요한 것은 좋은 문제를 찾아서 푸는 것이지, 사용하는 용어의 최첨단 유행어이나 하는 것은 아닐 것이다. 그것이 화학생물학이라고 불리건, 생물화학이라 불리건 말이다. 최근 들어 전세계를 막론하고 학과의 이름이나 교수들의 전공난을 보면 불과 몇 년 사이에 다들 새 이름으로 단장하고 있는 모습들이 꽤나 거슬린다. 철새 정치인만 나무랄 게 아니라, 과학하는 우리도 자신의 색깔을 분명히 하고 똑심있게 자신의 가는 길엔 자기만의 이름을 붙여보는 것이 어떨까. ☯

## 참고문헌

- 1) [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml)
- 2) Hermanson, G. T.; Smith, P. K.; Mallia, A. K., Immobilized affinity ligand techniques, San Diego: Academic Press. xxiii, 454, **1992**.
- 3) Walsh, D. P.; Chang, Y. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2476-2530.
- 4) Mitsopoulos, G.; Walsh, D. P.; Chang, Y. T. *Current Opinion in Chemical Biology* **2004**, *8*, 26-32.
- 5) Won, J.; Kim, M.; Yi, Y.-W.; Kim, Y. H.; Jung, N.; Kim, T. K. *Science* **2005**, *309*, 121-125.
- 6) Rosania, G. R.; Lee, J. W.; Ding, L.; Yoon, H. S.; Chang, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1130-1131.
- 7) Li, Q. A.; Lee, J. S.; Ha, C.; Park, C. B.; Yang, G.; Gan, W. B.; Chang, Y. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 6331-6335.
- 8) Lee, J. W.; Jung, M.; Rosania, G. R.; Chang, Y. T. *Chem Commun.* **2003**, 1852-1853.
- 9) Li, Q., Kim, Y. K., Namm, J., Kulkarni, A., Rosania, G., Ahn, Y. H., Chang, Y. T. *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 615-623.
- 10) Wang, S.; Chang, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10380-10381.
- 11) Zipper, H.; Brunner, H.; Bernhagen, J.; Vizthum, F. *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, e103.
- 12) Lee, J. W.; Lee, J. S.; Kang, M.; Su, A. I.; Chang, Y. T. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5691-5696.
- 13) Lee, J. W.; Lee, J. S.; Chang, Y. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2006**, *45*, 6485-6487.