

목차

융합연구리뷰 | Convergence Research Review
2015 December vol.1 no.9

- 03 편집자주
 - 04 **융합기술로 생명과학 패러다임을 바꾸다**
세포막 소포체
 - 32 국가 R&D 사업 분석_세포막 소포체
 - 36 **해리포터 투명망토부터 바이오센서까지**
메타물질
 - 72 국가 R&D 사업 분석_메타물질
-

표지 이야기

세포막 소포체와 관련한 내용을 이용하여 World cloud 형태의 이미지를 표현



발행일 2015년 12월 7일

발행인 하성도

발행처 한국과학기술연구원 융합연구정책센터
02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5
tel. 02-958-4984 | <http://crpc.kist.re.kr>

편집 (주)디자인플로림 tel. 051-202-9201

| 편집자주 |

융합기술로 생명과학 패러다임을 바꾸다 세포 밖 소포체

지금으로부터 50여년 전, 세포 밖 소포체의 존재가 생명과학 연구자들에 의해 발견 되었다. 하지만 이를 연구할 수 있는 방법과 장비들이 존재하지 않았거나 혹은 장비들은 존재하였으나 이를 세포 밖 소포체 연구에 활용하지 못함으로써 이들은 그저 세포의 “똥” 정도로만 치부되어 연구가 제대로 이루어 지지 못하였다. 그러던 이들이 21세기에 접어들어 다양한 분야의 융합연구가 이루어지는 분위기 속에서 나노기술을 비롯한 다양한 기술의 발전에 의해 서서히 연구가 가능해짐에 따라 그들의 존재가 재조명 받고 있다.

나노기술을 비롯한 다양한 융합기술을 통해 밝혀지고 있는 세포 밖 소포체의 성분 및 그들의 기능은 기존 생명과학의 신호전달 연구의 큰 흐름을 바꿀 것으로 기대되고 있을 뿐만 아니라 세포 수준에서의 종의 기원을 밝혀내는 데에도 큰 단서를 제공해 줄 것으로 평가 받고 있다.

이에 이번 호의 1부에서는 융합연구를 통해 새롭게 조명되고 있는 세포 밖 소포체의 연구동향에 대해 다뤄 보고자 한다. 본 리뷰를 통해 세포 밖 소포체의 융합연구 동향을 바탕으로 좀 더 다양한 분야에서의 선도적인 융합연구가 이루어지기를 기대해 본다.

해리포터 투명망토로부터 바이오센서까지 메타물질

자연에 존재하는 것에 대한 호기심을 바탕으로 그 원리를 이해하고, 그 원리를 바탕으로 새로운 것들을 만들어내던 과학기술 연구는 20세기에 접어들면서 성장한 과학기술에 힘입어 새로운 시도를 시작한다. 자연계의 이치에 반하는 물질을 만들어내는 것, 즉 자연계에서는 발견되지 않는 인공물질인 메타물질을 만들어내는 것이 바로 그것 이었다.

19세기 말 키랄성 물질을 바탕으로 전자기파를 만들어내는 인공적인 물질 연구로 시작된 메타물질은 전자기파 혹은 소리에 물체가 관측되지 않게 간섭을 가능하게 함으로써 항공우주산업 및 센서 감지, 사회기반시설 모니터링, 스마트 태양에너지 관리, 군중통제, 레이돔, 지진피해 방지 건물 등 다양한 분야에 적용이 될 것으로 기대되고 있다.

이에 이번 호의 2부에서는 우리에게 해리포터의 영화 속 투명 망토로만 인숙하지만 실제로는 전자공학, 전자기학, 고전 광학, 마이크로파/안테나 공학, 양자전기학, 물질과학, 나노과학, 반도체공학등 다양한 분야에 큰 파급효과를 가질 것으로 기대되는 메타물질에 대해 다뤄보고자 한다. 본 리뷰를 통해 메타물질의 개발 및 이를 활용한 다양한 융합연구가 이루어져 메타물질의 대한민국이 메타물질의 선도국가로 우뚝 서기를 기대해 본다.

차세대 세포간 정보교환물질, 세포 밖 소포체

▣ 토론토 대학교 도넬리 센터 김대겸 박사 (doekyumkim@gmail.com)

서론 - 세포 밖 소포체 (EV_ Extracellular vesicle)

정보교환

한국에서 토론토로 이주할 때의 일이다. 중학교, 고등학교, 대학교를 모두 다른 도시에서 다닌 지라 이사에는 이골이 났지만, 서울과 토론토 사이의 거리만 10,000km가 넘는 지라 막막하지 않았다고 한다면 거짓말일 것이다. 이주를 준비하면서 느낀 점은 생각보다 세계는 좁고 기술의 발전에 힘입어 전 세계가 이미 하루 생활권으로 접어들고 있다는 것이다. 실시간으로 세계의 소식들을 쉽게 접할 수 있으며, 빠른 물류 및 여객 수송 시스템이 갖춰짐으로써, 국경의 존재 가치가 희미해지고 있다. 그러나 아무래도 이주를 준비하다 보니 여러 가지 문제가 있었다. 가장 큰 문제는 짐을 부치는 일이었다. 약 15kg 가량의 상자 6개를 직접 들고 갈 수는 없었기 때문이다. 우체국을 이용할 경우, 배송하는데 선박의 경우 2달, 항공의 경우 1주 정도의 기간이 소요된다. 특급 배송을 사용할 경우 이는 3일로 줄어든다. 그 다음의 문제는 필자 자신의 이동이었고, 비행기의 경우 약 14시간 소요된다. 비행기를 예약한 후에는 해당 사항을 토론토의 연구실에 알려야 했고, 이 때는 주로 이메일을 사용했는데, 1분 내로 발송이 가능하다. 급박한 연락을 위해서 사용한 통화나 화상채팅은 정보를 교환하는데 채 1초가 소요되지 않았다(그림 1a).



(a)



(b)

그림 1. (a) 통신·운송수단 별 소요 시간
(b) 통신·운송수단 별 정보 이송량

이러한 통신 기술의 발전이 항공/해운 배송을 대체하지는 못한다. 왜냐하면 적은 소요시간이 걸리는 방법은 정보의 전달 양이 작다는 단점이 있기 때문이다(그림 1b). 느린 정보 교환 방법일 수록 양이 많고 복잡한 정보를 확실하게 전달할 수 있는 것이다. 예를 들어 선박 수송은 오래 걸리는 대신 많은 수의 사람과 국가 간의 재화 이동을 가능하게 하지만, 이에 반해 전화나 이메일은 간략한 내용을 빠른 시간 안에 전달해 주는 대신 전달 과정에서의 누락이나 오류의 가능성을 내재하고 있다.

세포 간 정보교환

세포 간 정보교환 역시 이와 비슷하다(그림 2). 가장 빠른 신호전달의 예는 전기신호로 통칭 신경반응으로 알려져 있으며 이는 앞에서 언급한 정보교환 방법 중 전기를 이용한 통화나 이메일과 비슷하다. 신경세포는 가지돌기(수상돌기)에서 신호 전달 물질을 받아 전기신호를 생성하고 이를 세포체에서 모아 전달여부를 결정하며 그 결과를 신경돌기(축삭돌기)를 통해 전달한다. 이는 1초 미만의 시간이 걸리지만, On/Off 정보만을 전달할 수 있다는 점에서 정보의 양이 제한된다. 두 번째 종류의 신호전달은 특정 단일 분자를 이용하여 신호를 전달하는 것이며 이는 비행기를 통한 사람의 수송과 유사하다. 예를 들어 인간의 몸은 유년기에 각 조직을 성장시키기 위해 '성장 호르몬'이라는 신호를 혈액을 통해 각 조직에 전달한다. 혈액이 온 몸을 도는데 약 1분이 소요되므로, 성장 호르몬 또한 혈액을 타고 1분이라는 짧은 시간 안에 우리 몸 구석구석에 '성장'이라는 복잡한 신호를 전달하게 된다. 그러나 안타깝게도 항공/선박 수송과 같이 복잡한 구성성분을 가지고 많은 양의 정보를 전달할 수 있는 방법은 현재까지 잘 알려져 있지 않다.



그림 2. 통신·운송수단과 세포간 정보교환 방법 비교

차세대 세포간 정보교환물질, 세포 밖 소포체

복잡한 구성성분을 가지고 많은 양의 정보를 한번에 전달할 수 있는 새로운 세포간 정보 교환방법으로 세포 밖 소포체(extracellular vesicle; EV)가 각광 받고 있다. 세포 밖 소포체란 20-1000 nm의 크기를 가지는 인지질 이중막으로 싸인 소포체로 단백질·핵산·지질·대사물질 등 여러 가지 물질을 한 번에 수송한다는 점에서 기존에 알려진 정보교환 물질인 단일 분자에 비해 큰 장점을 가진다(그림 3)¹⁻⁴. 그러나 이 외에도 세포 밖 소포체는 기존에 알려진 단일 분자 신호 전달 체계와 비교하여 크게 네 가지의 장점을 가지고 있다(그림 4)⁵.

그림 3. 단일 분자(Soluble factors)와 세포 밖 소포체(Extracellular vesicles) 차이

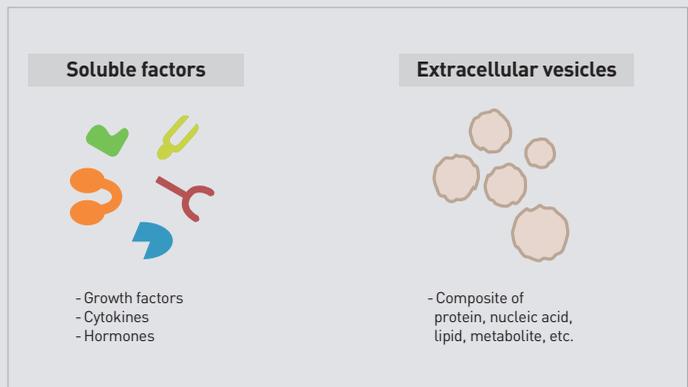
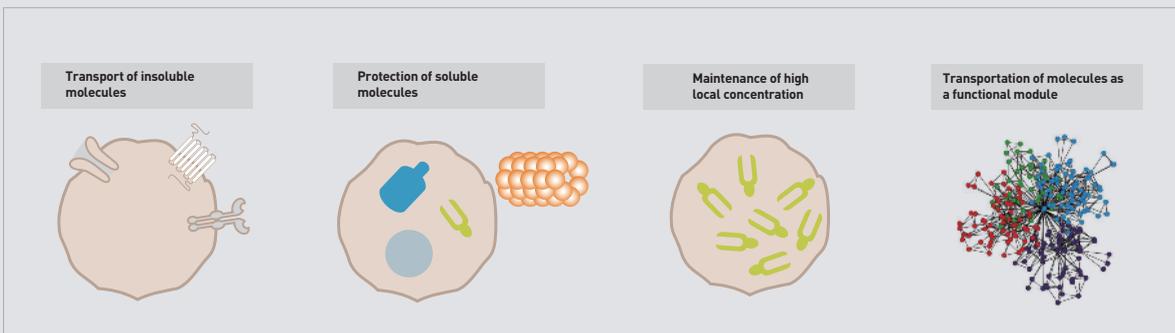


그림 4. 세포 밖 소포체가 갖는 체내 신호 전달 체계에서의 장점



첫 번째 장점은 세포 밖 소포체는 물에 녹지 않는 막 단백질(membrane protein)을 수송할 수 있다. 막 단백질이란 인지질 이중막에 있는 단백질로 소수성(hydrophobic)이기 때문에 기본적으로는 혈액에 의한 세포 간 전달이 힘들다(그림 5). 이에 반해 세포 밖 소포체는 인지질 이중막으로 이루어져 있어 막 단백질을 수송할 수 있는데, 대표적인 예로 EGFRvIII(EGFR variant 3)이 있다. EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor, 표피성장인자수용체)은 세포의 증식을 촉진하는 신호를 받아 세포에 전달하는 역할을 한다. 암세포의 한 종류는 이 EGFR에 변이가 생겨 신호 없이도 세포에 계속 증식을 촉진하는 신호를 전달하게 되는데, 이 변이된 EGFR을 EGFRvIII라 부른다. 암세포는 해당 단백질을 정상 세포에 전달함으로써 정상세포를 암세포로 만들 수 있는데 이를 전달할 수 있는 방법은 최근까지 잘 알려져 있지 않았다. 하지만 최근 세포 밖 소포체의 인지질 이중막에 EGFRvIII를 장착함으로써 암세포가 정상세포에 해당 분자를 전달하고 그 성장을 촉진할 수 있다는 사실이 알려져 주목 받았다⁶.

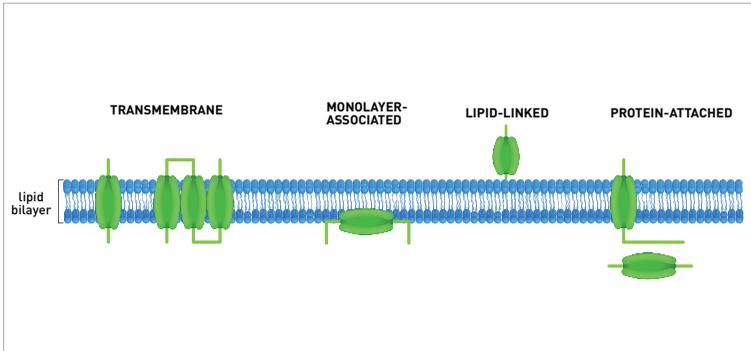


그림 5. 인지질 이중막에 존재하는 막 단백질의 모습

두 번째 장점은 세포 밖 소포체는 내용물을 인지질 이중막으로 둘러싸는 것을 통하여 외부의 분해 물질로부터 그 내용물을 보호할 수 있다는 것이다. 좋은 예로 RNA 수송 기전을 들 수 있다. RNA는 DNA와 단백질 사이의 매개체로, 생체 내 단백질 발현에 많은 역할을 한다. 하지만 RNA는 바이러스 증식에 중요한 물질이기 때문에 이를 방해하기 위해 동물은 세포 바깥에 RNA 분해 효소를 많이 분비한다. 세포 밖에 존재하는 RNA는 분해되는 반면에 세포밖 소포체 안에 존재하는 RNA는 이들 물질로부터 보호되어 표적 세포로 원활하게 전달될 수 있다⁷.



세 번째로 국소적으로 높은 농도를 유지할 수 있다⁵. 세포는 단순히 적은 단백질을 신호로 인지하지 않고, 일정 수준 이상의 양을 가진 단백질이 한번에 전달되어야 신호로 인지한다. 해당 신호 전달을 용이하게 하기 위하여 세포는 소포체를 이용하여 해당 단백질을 한정된 공간에 모아 한번에 수송함으로써, 표적 세포에 신호전달을 효율적으로 할 수 있게 된다. 비교하자면, 혈류 전체를 다 돌아다녀야 하는 호르몬류와 달리 세포 밖 소포체의 내용물은 포장되어(packaging) 특정 목표에만 제한적으로 수송이 될 수 있기 때문에 적은 양의 내용물 만으로도 효율적인 전달이 가능하다.

마지막 장점은 관련된 물질들을 한번에 수송함으로써 복합적으로 신호를 전달할 수 있다는 점이다⁸. 사람 간의 정보교환으로 예를 들면, 사람을 행복하게 하는 방법으로 음성을 이용한 칭찬, 시각을 이용한 웃는 표정, 직접 접촉인 쓰다듬기 등이 있다. 이 세 가지 방법을 따로 사용해도 사람을 기분 좋게 할 수 있지만, 이를 동시에 사용한다면 사람을 훨씬 빠르고 급격하게 행복하게 만들 수 있다. 이와 마찬가지로, 세포 성장을 위해서 한 종류의 단백질을 전달하는 것보다는, 서로 시너지 효과를 낼 수 있는 단백질 집단이나 다른 물질(핵산, 지질)을 한꺼번에 수송함으로써 신호를 효율적으로 전달할 수 있다.

이러한 장점에도 불구하고 세포 밖 소포체는 1960년대에 발견된 이래 세포의 찌꺼기(cellular dust) 정도로만 인식되어 주목 받지 못했다⁹. 그러나 최근 연간 1,000편 이상의 논문이 출판되며 주목 받기 시작했고, 학회(ISEV - International Society of Extracellular Vesicles)와 학회지(JEV - Journal of Extracellular Vesicle)가 창립·창간되며 그 학문적 기반이 단단해지고 있다¹⁰. 또한 바이오파커 발굴, 면역 반응, 약물 전달 등 타 연구 분야에도 세포 밖 소포체 연구는 큰 영향을 미치고 있다¹¹⁻¹³. 동시에, 투사전자현미경이나 총체적 연구분야에서 사용되는 질량분석기 등 다른 연구 분야가 세포 밖 소포체 연구의 확장을 유도하기도 하였다. 이에 본 리뷰에서는 다양한 분야에 큰 영향을 끼치며 많은 이들의 관심 물질로 등장한 세포 밖 소포체의 이해를 돕기 위하여, 최근의 세포 밖 소포체 연구 동향 및 한계, 향후 전망에 대하여 다루어 보고자 한다.

세포 밖 소포체 연구 동향

세포 밖 소포체 연구는 크게 4개 분야로 나누어 연구되고 있다(그림 6). 첫 번째는 세포 밖 소포체 분비 기전(EV biogenesis)으로 세포 밖 소포체가 만들어지는 방법과 그 내부에 들어가는 내용물이 어떻게 들어가게 되는지에 대한 연구이다. 두 번째는 수송 물질(molecular transfer)에 대한 구성성분 분석으로 세포 밖 소포체가 포함하는 물질들에 대한 연구가 이에 해당한다. 세 번째는 물질 전달(cargo delivery)로 세포 밖 소포체가 수용세포(recipient cell)에 어떻게 전달되며 어떠한 신호를 전달하는지에 대한 연구이다. 마지막 분야는 임상적 적용으로 실제로 세포 밖 소포체를 이용하여 치료나 진단을 하기 위한 기술을 개발하고자 하는 연구가 이에 해당한다. 그럼 각 분야에서 이루어지는 연구들에 대해 자세히 알아보자.

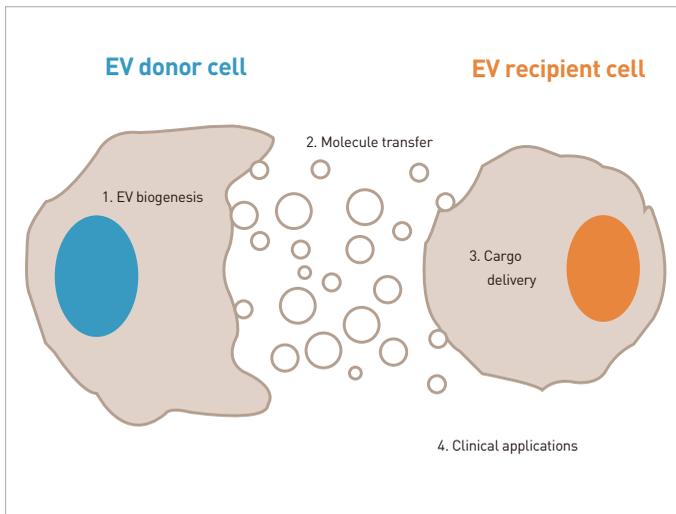


그림 6. 세포 밖 소포체 연구 분야

연구 동향 1 세포 밖 소포체 분비 기전

진화적 보존성

세포 밖 소포체 분비 기전을 다루기 전에 세포 밖 소포체의 진화적 보존성(evolutionary conservation)에 대하여 알아보자. 세포 밖 소포체의 분비 현상은 원생생물 때부터 보존되어 왔다¹⁴. 일반적으로 많이 연구되고 있는 사람·설치류 세포는 물론이고, 효모·식물·세균에 이르기 까지 세포 밖 소포체를 분비한다. 특히 기존에는 세포 밖 소포체를 분비하지 않는다고 알려진 그람 양성 세균(Gram-positive bacteria)에서도 세포 밖 소포체가 분비됨이 알려지며, 세포 밖 소포체의 진화적 보존성은 더욱 확고해졌다⁴.

해당 보존성의 확립은 전자현미경(Electron microscope)의 도움 없이는 불가능했다. 광학 현미경의 최고 성능, 즉 배율의 한계는 분해능으로 결정되는데, 이는 광학에서 ‘인접한 두 개의 물체를 별개의 것으로 구별할 수 있는 최소 거리’를 의미한다. 광학 이론에 따르면, 분해능의 극한은 빛의 파장의 절반 정도가 된다. 가시광선 중에서 가장 파장이 짧은 쪽, 즉 약 400nm 정도를 기준으로 해도, 분해능의 한계는 200nm가 되는 셈이다. 따라서 광학 현미경의 경우 아무리 크게 만들거나 성능이 좋은 고가의 렌즈를 채용한다고 해도, 200nm보다 작은 물체는 제대로 볼 수 없다는 것을 의미한다. 세포 밖 소포체의 평균 크기는 약 100nm이고 세포 밖 소포체를 확인하기 위해서는 인지질 이중막의 존재를 확인할 수 있어야 하는데, 이를 위해서는 10nm 이하의 구조를 확인할 수 있어야 한다. 이 분해능의 한계를 돌파하기 위한 현미경이 바로 전자현미경이다. 가시광선 대신에 전자 다발을 이용하는 방식인데, 전자를 파장이 매우 짧은 전자기파처럼 간주할 수 있으므로, 광학현미경으로는 볼 수 없는 아주 작은 것까지도 볼 수 있다. 전자현미경을 처음 발명한 사람은 독일의 전기공학자 루스카(Ernst Ruska; 1906-1988)이다. 그는 빛과 같은 방식으로 사물에 전자를 쏘아준다면 광학 현미경보다 더 좋은 분해능을 얻을 수 있을 것이라고 생각하였다. 먼저 전자 렌즈, 즉 일반 렌즈가 가시광선의 초점을 맞추듯이 전자 빔의 초점을 맞출 수 있는 전자자석을 개발하였고, 이러한 전자 렌즈들을 일직선으로 연결하여

1933년에 최초의 투과형 전자현미경(Transmission Electron Microscope)을 완성하였다. 원자 단위의 극미 세계까지 들여다 볼 수 있는 이러한 전자현미경의 개발은 현재의 나노 과학기술 탄생에 큰 기여를 하였을 뿐만 아니라 여러 가지 생물의 배양액에서 세포 밖 소포체의 발견을 가능하게 만들었다.

그러나 세포 밖 소포체의 진화적 보존성은 현미경을 통해 현상적으로만 관찰되었다는 점에서 그 한계를 지닌다. 다시 말하면 모든 종류의 세포가 세포 밖 소포체를 분비하지만 분비된 소포체들이 정말로 진화적으로 보존된 존재인지는 모른다는 것이다. 실제로 생물학자들이 생명체 간의 진화적 보존성을 논할 때 단지 현상에만 그치지 않고 그 구성성분들이 보존되어 있음을 언급한다. 예를 들면 리보솜 RNA(ribosomal RNA)의 경우 그 서열이 생명체간에 매우 유사하여 대표적인 진화 인지자(evolutionary chronometer)로 활용되고 있다¹⁵. 또한 미토콘드리아⁶나 엽록소¹⁶라 불리는 세포소기관(intracellular organelle)들은 각각 세포 안에서 에너지를 만드는 독립적인 개체로 작용하는데, 그들이 가지고 있는 단백질 서열이 박테리아의 것과 유사하다는 점이 밝혀짐으로써 “세포내공생설(endosymbiotic theory)”이 매우 신빙성을 얻게 되었다(그림 7). 하지만 세포 밖 소포체의 경우 해당 구성성분에 대한 진화적 분석이 이루어 지고 있지 않아, 분석이 필요한 실정이다. 만약 다른 세포 소기관처럼 세포 밖 소포체의 구성성분 역시 진화적으로 보존되어 있음이 밝혀진다면, 세포 밖 소기관으로써 세포 밖 소포체의 위상 역시 견고해질 것이다.

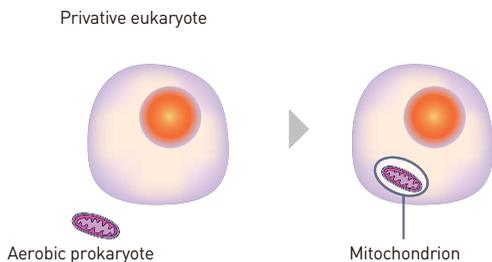


그림 7. 세포의 진화 과정에서 미토콘드리아와 엽록소가 세포 안으로 들어오는 세포내 공생설

엑소솜과 엑토솜

세포 밖 소포체의 분비 기전은 엑토솜(ectosome)과 엑소솜(exosome)의 가지로 구분된다(그림 8)². 우선, 엑토솜은 불명의 이유에 의하여 세포의 외막이 돌출되어 떨어져 나가는 것을 말한다. 그리고 엑소솜은 다포성소체(multivesicular body)라 불리는 세포소기관이 세포 외막과 융합함으로써 분비되는 세포 밖 소포체를 말한다. 이들은 크게 두 가지 측면에서 차이를 보이는데, 우선 크기적인 측면에서 엑토솜이 엑소솜에 비해 상당히 크다. 다른 차이점은 내용물을 들 수 있는데, 엑토솜과 엑소솜 모두는 세포막에서 유래하기 때문에 지질 뗏목(lipid raft)라 불리는 세포막의 특정 부분에 많이 발견되는 단백질들이 존재한다. 그러나 엑토솜과는 다르게 엑소솜은 엔도솜(endosome)의 일종인 다포성소체를 통해 분비되기 때문에, 엔도솜에서만 확인할 수 있는 특정 단백질들을 엑소솜에서 확인할 수 있다.

앞의 진화적 보존성과 마찬가지로, 이들 둘은 현상적으로는 관찰되지만 확실한 구분이 힘들다는 한계가 있다. 크기가 상당히 차이가 나지만, 크기로 명확하게 둘을 구분하기에는 무리가 있으며, 세포 밖 소포체의 구성성분이 워낙 다양하다 보니 단일 단백질 표지자(marker)로 이 둘을 구분할 수 있지도 않다. 만약 이 둘을 구분할 수 있는 기술이 개발된다면, 연구적으로 큰 발전이 있을 것이다.

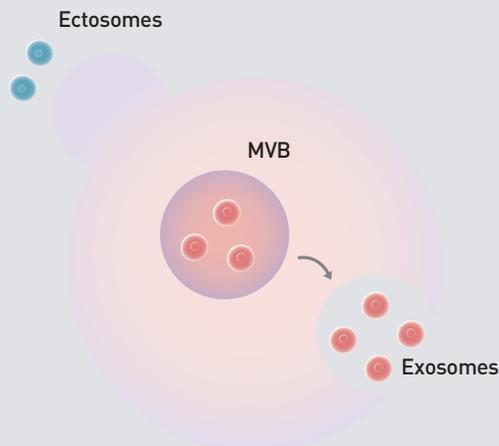


그림 8. 엑토솜과 엑소솜의 생성방식 차이

다른 한계로는 두 가지 기전 모두 자세한 분자적 내용은 아직 알려져 있지 않아서, 세포 밖 소포체 형성을 억제할 수 있는 물질이 명확하게 밝혀져 있지 않은 실정이다. 과학을 연구함에 있어 “원인 제거”가 가능하다는 점은 매우 큰 의미를 지니는데, 이는 해당 물질을 비활성화 함으로써 그 물질의 성질과 영향을 확인할 수 있기 때문이다. 예를 들면 생체 내에는 단백질이나 대사물질에 인산이라는 새로운 구조를 추가해 주는 인산화효소(kinase)가 있다. 해당 인산화효소의 기능을 확인하기 위해 이전 연구에서는 대장균내의 특정 인산화효소(pyruvate kinase)의 유전자를 없애고 대장균의 변화를 확인함으로써 해당 인산화효소의 기능을 밝혀내었다¹⁷. 그러나 현재 세포 밖 소포체의 경우에는 다른 세포 작용에 영향을 끼치지 않으면서 그 분비만을 완전히 억제할 수 있는 방법이 없기 때문에 자세한 실험이 불가능한 상황이다. 만약 분비 기전이 명확하게 밝혀져 이를 억제할 수 있다면 세포 밖 소포체 연구에 큰 원동력이 될 수 있을 것이다.

마지막으로 세포 밖 소포체의 내용물들이 어떻게 세포 밖 소포체로 수송되며 포장되는지 기전이 명확하지 않다. 다포성소체에 의해 분비되는 엑소좀의 경우 ESCRT(endosomal sorting complexes required for transport; 수송연관엔도솜선별복합체) 단백질에 의한 단백질 수송 기전이 알려져 있으나, 세포 외막에서 분비되는 엑토좀의 경우 그 기전이 명확히 알려져 있지 않다. 세포 밖 소포체 자체가 워낙 복잡한 존재이기 때문에 기존의 방법론으로는 기전을 밝히기 어렵다. 그 대안으로 최근 많이 사용되는 총체적 분석방법(high-throughput analysis)를 이용하여 세포 밖 소포체의 구성성분을 우선 밝히고 그들의 유사성을 찾아 수송 기전을 밝히려는 시도가 이어지고 있다. 해당 내용에 대해서는 다음 절에서 더 자세히 서술하고자 한다.

연구 동향 2 세포 밖 소포체 구성 성분

세포 밖 소포체는 단백질, 핵산, 지질 등이 복합적으로 섞여 있는 복잡한 개체이다(그림 9). 각 구성물질은 서로 독립적으로 존재하지 않고, 세포 밖 소포체 내에서 상호적으로 작용하는 것이 이미 알려져 있다. 그 복잡성 때문에 실제로 세포 밖 소포체가 어떠한 구성성분으로 이루어져 있는지 알아내는 것은 매우 중요하다.

기존의 전통적인 생물학적 확인 방법은 - 단백질흡입법(Western blot) 혹은 역전사 폴리메라아제 연쇄 반응(reverse transcription polymerase chain reaction) - 구성성분을 한 종류씩만 확인 할 수 있기 때문에 제약이 많았다. 하지만 21세기 들어 물리학의 발전에 힘입어 개발된 단백질체학(proteomics)이나 전사체학(transcriptomics) 등의 총체적 분석 방법을 이용하면 해당 시료의 구성성분을 한번에 확인할 수 있으며, 해당 기술이 최근 세포 밖 소포체의 연구에 많이 쓰이고 있다. 이러한 방법의 최대 장점은 짧은 시간 안에 많은 수의 구성성분을 확인할 수 있으며 무엇보다 연구자의 편견이 없다는 점이다. 전통적인 방법은 각 구성성분의 존재가 예상되어야 확인하게 되므로 사람의 판단이 개입하게 되는데 총체적 분석 방법은 이를 극복하고 알려진 모든 단백질에 대하여 분석하게 되므로 사람의 편견을 배제할 수 있다는 것이다. 해당 방법으로 확인된 구성성분 집합을 “-체(-ome)”이라 통칭하며 예로써 단백질체(proteome), 전사체(transcriptome), 지질체(lipidome)가 있다. 이 절에서는 총체적 분석 방법으로 확인할 수 있는 단백질체, 전사체, 지질체에 대한 내용을 설명한다.

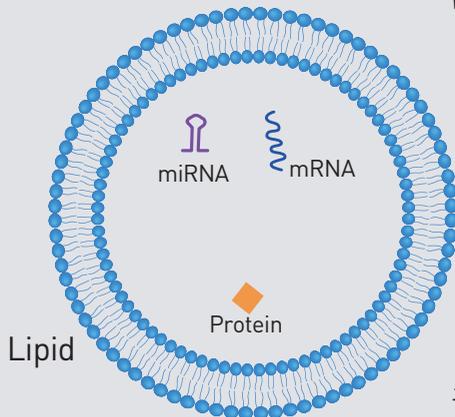


그림 9. 세포 밖 소포체의 구성성분

단백질체 분석

단백질체란 해당 시료 안에 들어있는 단백질들의 군을 통칭하며, 주로 질량분석기(mass spectrometry)로 분석한다. 기존 생물학에서 사용하던 단백질흡입법에서는 단백질을 크기로 분리하고 해당 단백질에 특이적인 항체를 사용함으로써 단백질을 확인하였다. 그러나 이는 해당 단백질에 대한 항체가 필수적이며, 한 번에 한 종류만의 단백질을 확인할 수 있다는 약점을 가지고 있었다. 그러나 물리학의 도움으로 개발된 질량 분석기란 분자의 질량을 재는 기계로, 물질의 질량을 질량 대 전하의 비(m/z)로 측정하며 크게 시료 주입구, 이온화, 질량 측정기(mass analyzer), 비전하의 값을 분석하는 검출기(detector) 파트로 나뉜다. 단백질체의 분석에 있어 기존의 질량분석기로는 한계가 있었는데, 그 이유는 단백질이 20개의 아미노산의 사슬로 이루어진 복잡한 중합체이기 때문이다. 이를 극복하기 위하여 최근 연속 질량분석(tandem mass spectrometry)라는 기술이 도입되었으며, 이를 통해 사슬 구조를 이루고 있는 아미노산을 분해하여 각각의 질량을 확인할 수 있게 되었다. 최근 기술의 발전으로 1회의 분석으로 약 100여개의 단백질을 확인할 수 있게 되었으며 추가로 화학분야에서 사용하는 크로마토그래피를 같이 사용하면 2000여개의 단백질을 확인할 수 있다. 크로마토그래피란 시료의 특징에 따라 혼합물을 분리할 수 있는 방법으로, 단백질체 연구에서는 시료의 소수성을 이용한다. 단백질을 종류별로 분리해서 질량분석을 하게 되면 분리 전에는 발견할 수 없었던 적은 양의 단백질도 확인할 수 있게 된다.



물리학과 화학분야의 해당 기술을 세포 밖 소포체에 적용함으로써 지금까지 약 200여종의 세포 밖 소포체의 단백질 구성성분이 밝혀졌으며 약 5만개 이상의 단백질이 확인되었다¹⁰. 특히 중요한 것은 해당 분석을 통하여 여러 가지 종류의 세포 밖 소포체에서 공통적으로 발견되는 표지자를 찾았다는 점인데, 그 대표적인 예로 CD9이 있다. CD9은 테트라스패닌(tetraspanin) 단백질로 통칭되는 군에 속한 단백질로 4개의 소수성 아미노산 사슬을 가지며, 세포 발달에 특히 관여하는 것이 알려져 있다⁸. 해당 단백질은 기존의 전통적인 방법으로도 세포 밖 소포체에 다수 존재함을 확인하였지만¹⁴, 편견을 배제한 방법으로 재확인함으로써 이를 향후 세포 밖 소포체의 분리 정제나 진단에 활용할 수 있을 것으로 기대된다.

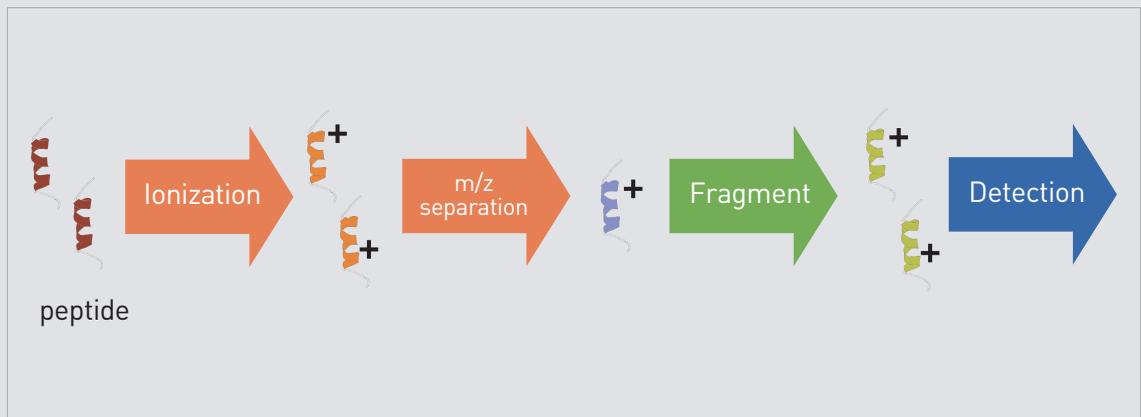
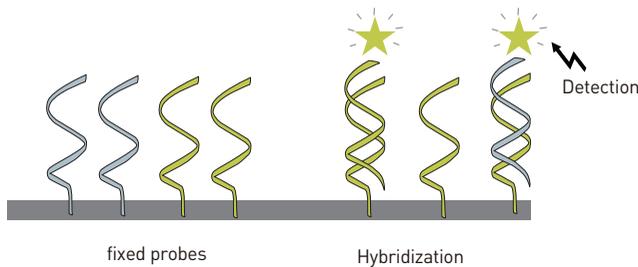


그림 10. 연속 질량분석기 측정 과정 (참고 : https://en.wikipedia.org/wiki/Selected_reaction_monitoring)

전사체 분석

단백질체와 마찬가지로 전사체란 해당 시료 안에 들어있는 전사 물질(RNA)의 총합을 말한다. 크게 두 가지 방법을 통해 분석이 이루어지는데, 첫 번째 방법은 마이크로어레이(microarray)이다(그림 11a). 기존 생물학의 단백질 확인에서 사용된 단백질 흡입법과 유사하게 역전사 폴리메라아제 연쇄 반응은 서열이 알려진 전사물질만을 확인할 수 있고, 한 번에 한 종류만을 확인할 수 있다는 단점이 있다. 그러나 나노과학의 발전에 힘입어 개발된 마이크로어레이 방법은 슬라이드글라스에 알려진 모든 전사체의 상보적인 서열을 가지는 서로 다른 DNA를 고밀도로 집적시켜 전사물질들이 얼마만큼 발현하는 지를 확인한다. 그러나 이 방법은 다양한 종류의 DNA와 전사체 간의 친화력(affinity)를 완벽

(a)



(b)

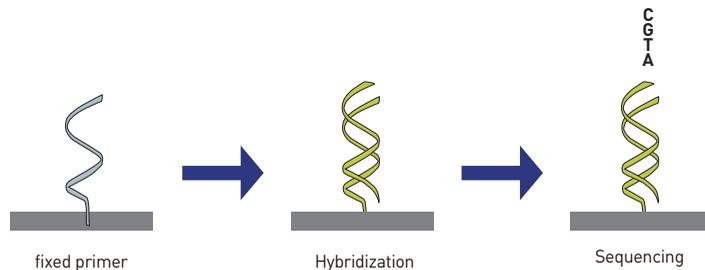


그림 11. (a) 마이크로 어레이 분석 개념도 (b) 차세대 염기서열분석 개념도

(출처 : https://en.wikipedia.org/wiki/DNA_microarray, https://en.wikipedia.org/wiki/Exome_sequencing)



하게 조정하기 힘들다는 점에서 전사체 간의 정량분석이 힘들다는 단점이 있다. 이를 보완하기 위해서 개발된 기술이 차세대 염기서열분석(next-generation sequencing)이다(그림 11b). 해당 방법은 전사물질 각각의 염기 서열을 분석함으로써 각 전사물질을 정량적으로 비교할 수 있도록 해준다. 특히 이는 각 염기 서열의 개수를 헤아릴 수 있기 때문에, 형광물질의 양으로 확인하는 마이크로어레이와는 다르게 각 전사체 간의 양을 비교할 수 있다. 또한 예기치 않은 돌연변이가 있을 경우 마이크로어레이는 상보적인 서열을 가지는 전사체만을 측정하는 반면에 차세대 염기서열분석은 돌연변이 자체도 발견할 수 있다는 장점이 있다.

두 가지의 방법을 이용하여 현재까지 약 60종의 세포 밖 소포체에서 전사체가 규명되었으며 그 결과 약 9만 개의 전사물질을 확인하였다¹⁰. 아직까지는 단백질체와 같이 많은 수의 연구가 진행되지 않아 통합 분석은 힘들지만, 전사체 연구에 있어 가장 큰 쟁점은 세포 전사체와의 정량적 관계이다. 자세히 설명하자면, 단백질체의 경우 앞 절에서 설명한 바와 같이 엑토솜과 엑소솜은 막 단백질이, 엑소솜은 엔도솜에서 확인할 수 있는 단백질들이 세포에 비해 세포 밖 소포체에 더 많이 존재한다. 그러나 전사체의 경우 몇몇 연구에서는 세포와 세포 밖 소포체의 전사체가 거의 동일하다는 결과를 얻었으나¹⁸⁻²⁰, 다른 연구에서는 특정 전사체가 세포 밖 소포체에서 더 많이 발견된다는 결과를 얻었다²¹⁻²³. 그러나 각 연구가 서로 다른 세포 밖 소포체 정제 방법과 전사체 확인 방법을 사용하였다는 점에서 직접 비교는 불가능하기 때문에 추후 광범위한 세포 밖 소포체에 대한 분석이 필요할 것이다.

지질체 분석

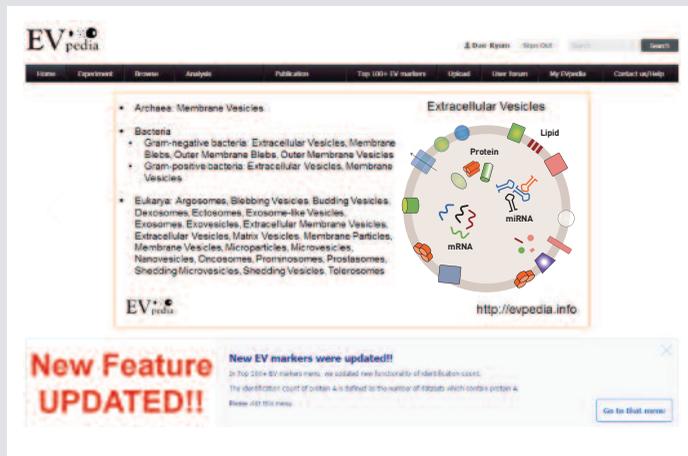
앞의 두 가지 총체적 분석과 마찬가지로, 지질체란 시료 안에 들어있는 지질의 총량을 말한다. 그러나 단백질과 전사물질이 각각 아미노산과 핵산이라는 규칙적인 단위들이 모인 중합체인데 반해, 지질은 그 구조에 규칙성이 없고 매우 복잡하다. 이 때문에 지질체 분석법은 현재 계속 발전하는 중이며, 아직까지 학계에서 널리 받아들여지는 비편향적이고 총체적인 지질체 분석법은 나오지 않은 상황이다. 그 대안으로 이미 알려진 지질의 질량분석결과를 토대로 시료의 질량분석결과를 비교하는 방법을 사용하고 있는데, 현재까지 약 30종의 세포 밖 소포체 지질체 연구가 진행되었다¹⁰. 너무 적은 수의 연구가 진행되었고, 지질체 분석법 자체가 아직 정착되지 않은 상황이라 세포 밖 소포체 지질체 연구에 대하여 자세하게 논하기에는 아직 너무 이르다고 생각한다.

세포 밖 소포체 데이터베이스, EVpedia

현재까지 세포 밖 소포체에 대하여 약 300여개의 총체적 연구가 진행되었으며, 이들에 대한 통합이 필요하다. 그 첫 번째 단계로 우선 모든 연구들을 모으는 데이터베이스가 필요하여 필자는 박사 학위 기간 동안 EVpedia(evpedia.info, 그림 12a)라는 데이터베이스를 만들었다. 세포 밖 소포체의 총체적 분석 결과뿐만 아니라, 이를 컴퓨터 공학적으로 분석할 수 있는 수 있는 기초적인 시스템 생물학적 도구들, 세포 밖 소포체 관련 논문 및 연구자, 세포 밖 소포체 표지자 목록 및 개인 계정 별 개인화 도구들을 EVpedia에서 제공한다. 각 메뉴에서 제공하는 데이터들은 엑셀파일로 다운 받을 수 있으며, 여러 가지 매개 변수를 통해 검색 가능하다.

현재까지 약 천여 개 도시에서 EVpedia를 접속하였으며 약 20만회 접속횟수(하루에 약 500회)를 기록하고 있다(그림 12b). 또한, EVpedia를 기반으로 출판된 논문은 약 100회 인용되었기 때문에 충분한 신뢰도를 인정받은 데이터베이스라 생각할 수 있다^{10,24,25}. 무료회원가입을 통해 EVpedia를 사용할 수 있으므로, 관심 있는 분들은 사용해 보기 바람에 문의가 있다면 “Contact us/Help” 메뉴에 있는 사용법, 인용 논문을 참고하거나 연락처에 적힌 이메일을 통해 질문할 수 있다.

(a)



(b)

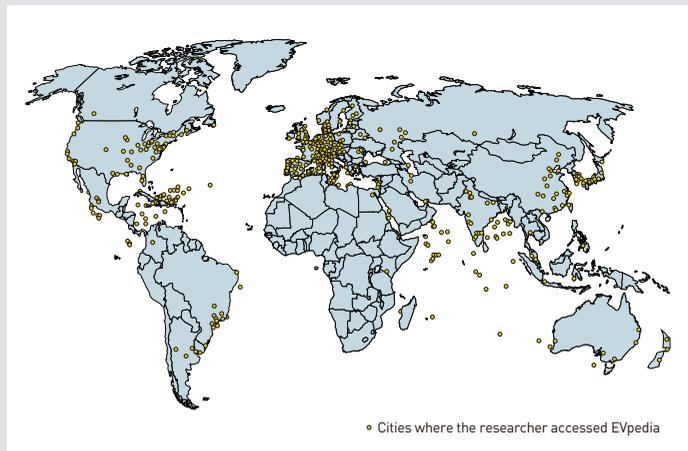


그림 12. (a) EVpedia 첫화면, (b) EVpedia 사용자 현황

한계

세포 밖 소포체 총체적 분석의 한계는 이들의 통합이 힘들다는 점이다. 우선 각 세포 밖 소포체가 서로 다른 방법으로 분리·정제되었고, 서로 다른 방법을 사용하여 구성성분이 확인되었다. 또한 여러 가지 종류의 종(species)과 세포 주(cell line)에서 연구되었기에 이들의 정보를 이용하여 각 연구들의 결과를 일관적으로 통합하는 연구가 필요하다. 또한 이를 통합하더라도 각 연구가 균질한 수준을 가지고 있지 못하기 때문에 단순한 통합으로만은 그 한계를 넘을 수 없다는 단점이 있다.

이를 해결하기 위해서 생각할 수 있는 방법은 컨소시엄을 만들어 일관적인 총체적 분석 방법을 확립하고 해당 방법을 여러 가지 종과 세포 주에 동시에 적용하는 것이다. 이 방법은 많은 예산과 연구자들 간의 동의가 필요하므로 과학적인 문제보다는 정치적인 문제를 더 시급하게 해결하여야 할 것이다. 다행인 것은 학계에서 해당 문제를 인식하고 최근 발족한 세포 밖 소포체 국제학회(ISEV - International Society of Extracellular Vesicles)와 학술지(JEV - Journal of Extracellular Vesicles)를 통해 이 문제에 대한 논의가 되는 것으로 알려져 있다¹⁵. 해당 연구가 진행되고 이를 기반으로 통합 연구가 추후 진행된다면 세포 밖 소포체 연구의 기반 플랫폼으로 큰 역할을 할 수 있을 것이라 예상된다.

연구 동향 3 세포 밖 소포체 물질 전달 기전

앞서 세포 밖 소포체의 분비 기전과 그 구성성분에 대하여 설명하였다. 실제로 구성성분의 존재가 효과를 발휘하려면 수용세포(recipient cell)에 세포 밖 소포체가 전달되어야 한다. 전달 방법은 크게 세가지가 있으며, 이들은 막 융합(fusion), 내포작용(endocytosis), 리간드-수용체간 상호작용(ligand-receptor interaction)이 있다(그림 13).

막 융합

막 융합이란 엑토솜의 발생 기전의 반대 기전으로 세포 외막과 세포 밖 소포체가 직접 만나 융합하는 것을 말한다. 이를 통해 특히 세포 외막의 막 단백질이 전달된다고 알려져 있는데, 그 예로 앞서도 소개하였던 EGFRvIII의 전달이 있다⁶. EGFRvIII가 전달될 경우 성장신호 없이도 세포의 성장을 지속적으로 촉진하기 때문에 세포 주기 조절이 불가능해진다. 결과적으로 암세포의 세포 밖 소포체를 받아 정상 세포가 암세포로 바뀌는 현상을 보인다.

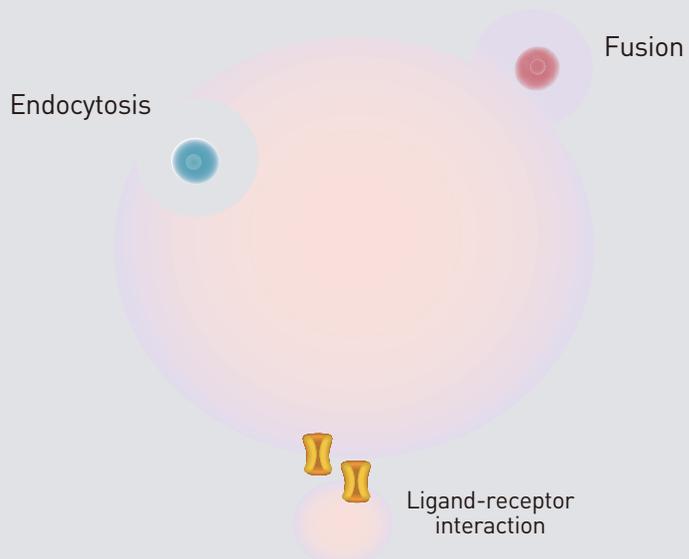


그림 13. 세포 밖 소포체의 세포로의 물질 전달 기전

내포작용

내포작용이란 세포가 외부 물질을 감싸 세포 내로 받아들인 후 엔도솜(endosome)이라는 세포소기관을 형성하는 현상을 말한다. 실제로 세포 밖 소포체도 내포작용을 통해서도 전달됨이 알려져 있으며 그 예로는 세포 밖 소포체 전사물질의 전달이 있다. 외부의 전사물질은 주로 외부 항원으로 인식되며, 이를 통해 염증 반응을 일으키게 된다. 최근의 연구에 따르면 세포 밖 소포체 내의 miRNA가 내포작용을 통해 수용세포에 전달됨으로써 염증 반응을 일으킬 수 있음이 알려져 있다(그림 14)²⁶. 그림에서와 같이 miRNA를 인식하는 수용체(Toll-like receptor)가 엔도솜 막에 존재하기 때문에 내포작용으로 세포 밖 소포체가 흡수되어야만 염증 반응이 일어날 수 있다는 점에서 의의가 있다.

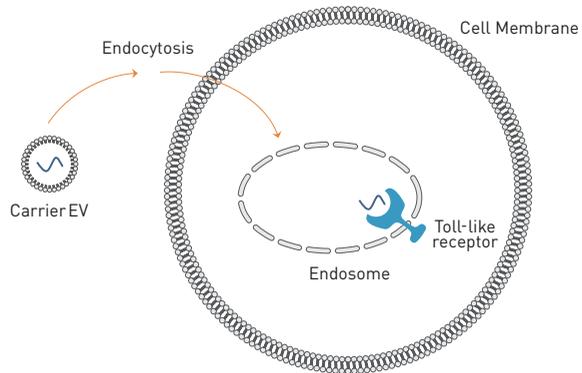


그림 14. 세포 밖 소포체의 내포반응을 통한 miRNA 전달 기전

리간드 - 수용체간 상호 작용

리간드 - 수용체간의 상호작용을 통해 세포 밖 소포체는 수용세포 내로 들어가지 않더라도 그 신호를 전달할 수 있다. 또한 리간드 - 수용체간의 친화력을 이용하여 특정 수용체를 가지고 있는 수용세포에 세포 밖 소포체가 특이적으로 결합하여 흡수할 수 있다. 이 예로, 암세포에 특이적으로 발현하는 수용체의 한 종류로 EGFR이 있는데, EGF(리간드)를 표면에 가지고 있는 세포 밖 소포체를 사용할 경우 EGFR을 발현하는 암세포에 특이적으로 전달된다는 것이 알려져 있다²⁷. 항암제는 암세포뿐만 아니라 분열하는 모든 세포를 죽이는 부작용을 안고 있다. 그러나 해당연구에서는 EGF를 표면에 가지고 있는 세포 밖 소포체에 항암약물을 싣고(loading), 이를 처리함으로써 항암 물질이 다른 세포가 아닌 암세포에만 영향을 줄 수 있도록 하였다. 향후 해당 작용을 잘 이용할 경우, 특정 기관이나 다른 종류의 암세포에 약물을 전달할 수 있는 세포 밖 소포체를 제작할 수 있을 것이라고 생각한다.

연구 동향 4 치료 및 진단 목적으로의 세포 밖 소포체

생물학 연구의 궁극적 목표는 인류의 복지를 위한 것이고, 세포 밖 소포체 역시 치료 및 진단 목적으로 활용하기 위한 여러 가지 시도가 이루어 지고 있다. 이 절에서는 세포밖 소포체를 활용한 의료연구에 대하여 기술한다.

세포 밖 소포체는 기본적으로 유래 세포의 상태를 대변한다. 단백질의 경우 특정 막 단백질이 세포 밖 소포체에 많이 존재하기는 하지만, 기본적으로 유래 세포의 단백질 구성이 세포 밖 소포체 자체에 반영되며, 전사체 역시 마찬가지이다. 그렇다 보니 혈류나 소변·대변에 존재하는 세포 밖 소포체를 가지고 유래세포의 상태를 진단하는 방법이 많이 개발되고 있다.

세포 밖 소포체를 이용한 진단의 경우 세 가지 장점을 가진다. 첫 번째는 진단에 이용해야 하는 물질(단백질 혹은 전사체)이 세포 밖 소포체의 인지질 이중막으로 인하여 보호된다는 것이다. 진단 전에 세포 밖 소포체를 분리할 경우 손상되지 않은 진단 대상 물질을 얻을 수 있고 더 높은 확률로 좋은 결과를 얻을 수 있게 된다. 두 번째는 기존에는 얻을 수 없었던 대상 물질을 사용할 수 있다는 것이다. 특히 막 단백질과 RNA는 그 소수성과 RNA 분해효소 때문에 기존에 체액에서 분리하기 힘든 물질이었다. 그러나 세포 밖 소포체를 분리하게 되면 막 단백질과 RNA를 쉽게 얻을 수 있고 이를 통해 더 넓은 스펙트럼을 가지는 진단법을 개발할 수 있다. 마지막으로 체액에서 쉽게 진단 물질을 얻을 수 있다는 점이다. 모든 사람들은 주사나 수술을 싫어하고 그렇기 때문에 진단을 모든 사람에게 적용하기 위해서는 비침습성(non-invasive)이 매우 중요하다. 세포 밖 소포체는 혈액뿐만 아니라 소변, 대변, 복수, 뇌척수액(cerebrospinal fluid) 등 여러 종류의 체액에서 얻을 수 있으므로 매우 유용한 진단 기술이다.

이러한 장점에 힘입어 세포 밖 소포체를 이용한 많은 진단 방법이 개발 중이다. 예를 들면, 세포 밖 소포체는 혈액에서도 얻을 수 있고, RNA는 역전사 폴리메라아제 연쇄 반응으로 극소량도 확인할 수 있기 때문에, 해당 두 물질을 이용한 진단방법이 많이 시도되고 있다²⁸. 폐암 환자 혈액의 세포 밖 소포체에서는 miR-1, miR-25, miR-30d, miR-223, miR-486, miR-499가 많이 발견되며^{29,30}, 피부암에서는 miR-15b, miR-182^{31,32}, 대장암에서는 miR-17-3p, miR-92³³, 난소암에서는 miR-21, miR-92, miR-93을³⁴ 이용하여 진단할 수 있다. 학계의 성과를 발판 삼아 세포 밖 소포체를 이용한 진단을 위해서 Exosome Diagnostics라는 회사도 설립되었고(<http://www.exosomedx.com>), 특히 전립선암, 폐암, 고형 종양 진단에 집중하고 있다고 알려져 있다.

향후 연구 방향

세포 밖 소포체는 최근까지 세포 찌꺼기라 생각되었을 만큼 오래되지 않은 연구 분야이다. 이런 만큼 아직 학문분야가 성숙되지 않았고, 아직도 많은 연구 주제가 남아 있으나 시급하게 이루어져야 할 연구분야는 다음과 같다(그림 15).



그림 15. 세포 밖 소포체 연구분야에서 시급한 연구과제

우선 세포 밖 소포체 연구의 일반화이다. 현재까지 세포 밖 소포체는 30 가지 이상의 서로 다른 용어로 불리며 혼란이 가중되었다². 이들 용어들은 유래 세포, 분비 기전, 기능에 기반하여 불리지만 실제로 같은 존재를 지칭하는 용어라는 점에서 문제가 있다. 해당 연구의 통합과 외부에 대한 홍보를 위해서는 세포 밖 소포체에 대한 용어 정리가 필수적이며, 이를 위해 국제 학회인 ISEV는 “extracellular vesicle(세포 밖 소포체; EV)”를 공식용어로 사용하고 있다.

다른 문제는 세포 밖 소포체의 분리 정제 방법이다. 현재까지 세포 밖 소포체는 초원심분리(ultracentrifuge), 필터, 젤 여과법(gel filtration), 중합체 침전법(polymer-based precipitation) 등의 방법으로 분리되어 왔으나, 각 분리 방법마다 정제되는 세포 밖 소포체의 특징이 상이함이 알려져 있다. 이를 위하여 세포 밖 소포체 학술지인 JEV은 “Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: A position statement from the International Society for Extracellular Vesicles” 라는 사설 논문(editorial)를 출간함으로써 분리 방법들을 정리하였다¹⁵. 논문에서는 정제된 소포체를 정의하기 위해 꼭 수행해야 할 확인 실험의 목록들을 정의



하였다. 그러나 소포체 분리 방법의 표준적인 기준을 제시하지 못했고, 이를 극복하기 위한 분리 정제 방법에 대한 기준이 빠른 시간 안에 국제 학회 차원에서 논의되고 발표되어야 할 것이다.

마지막 문제는 세포 밖 소포체의 총체적 분석 방법이다. 이는 세포 밖 소포체 연구분야 자체의 문제는 아니며 총체적 분석 분야의 문제지만, 세포 밖 소포체 분야에 대해서는 특히 선행되는 소포체의 분리 정제 방법마저 통일되어 있지 않다는 점에서 매우 불분명하다는 문제가 있다. 특히 전사체를 얻을 수 있는 마이크로어레이 분야에 있어서는 NCBI GEO라는 통일된 데이터베이스가 존재하여³⁵, 분석 방법 정리 및 처리되지 않은 미가공 데이터(raw data)의 보관에 대하여 해당 역할을 수행하고 있다. 그러나 단백질을 얻을 수 있는 질량분석기 분야와 전사체를 얻을 수 있는 다른 분석인 차세대서열분석 분야의 경우에는 아직까지 통일된 데이터베이스가 존재하지 않다는 점에서 많은 문제가 야기되고 있다. 특히 해당 두 개 분야는 미가공 데이터의 용량이 매우 크다는 점에서 보관 자체에도 어려움이 많아 아직까지 해결해야 할 문제가 많다. 하지만 최근 이러한 점에 대하여 공감하고 질량분석기 분야에서는 국제 학회인 HUPO의 주도 아래 (HUPO Standard Initiative)³⁶, 프라이드(PRIDE)³⁷라는 데이터베이스가 만들어져 해당 역할을 수행하기 시작하였다. 빠른 시간 안에 차세대서열분석 분야에서도 해당 사항과 같은 운동이 일어나기를 기대한다.

한국에서의 연구 동향

세포 밖 소포체의 연구는 국내에서도 많은 관심을 받고 이루어지고 있다. 특히 포스텍 고용송 교수 연구실(세포간 정보교환 연구실; Laboratory of Intercellular Communication)은 해당 연구를 선도하는 실험실 중 하나이다. 해당 실험실에서는 크게 세가지의 연구 분야(세포 밖 소포체의 데이터베이스 구축, 세포 밖 소포체의 기능 분석, 세포 밖 소포체 발생 기전)에 대한 연구가 진행되고 있으며, 세계적으로 2위의 세포 밖 소포체 논문 출간 실적을 가지고 있다¹⁰.

마치며

지금까지 세포 밖 소포체의 연구동향, 한계점, 그리고 나아가야 할 방향에 대하여 서술해 보았다. 아직 세포 밖 소포체 연구 분야는 성숙하지 못했으며 전체 생물학계의 주목을 받지 못하는 상황이다. 그러나 한 가지는 확실하다. 세포 밖 소포체는 완전히 새로운 개념의 세포 간 정보교환 방법이며, 향후 기존 생명과학 분야 및 의료, 나노 등 다양한 분야의 혁신을 가져올 연구 분야임이 분명하다.

감사의 말

원고를 완성하는데 많은 도움을 주신 고은혜(한국과학기술원 - KAIST), 김의겸(고려대학교 의과대학)님과 세포 밖 소포체의 전자 현미경 사진을 제공해 주신 김광표, 정재훈(이상 경희대학교)님들께 감사 드립니다. 또한 원고 검토를 수행하여 주신 김수연(현대오일뱅크), 배유정(이화여자대학교), 서지혜(이화융합의학연구원), 윤예진(한국생명공학연구원), 이남우(한국과학기술연구원), 이여진(컬럼비아 대학교), 장수철(고텐버그 대학교, 스웨덴) 님께도 감사의 말씀 드립니다.

김대겸 Dae-Kyum Kim

학력 · 포스텍 생명과학과 박사
· 포스텍 생명과학과 학사

경력 · 現 University of Toronto 박사후 연구원



참고문헌

1. Choi, D. S., Kim, D. K., Kim, Y. K. & Gho, Y. S. Proteomics, transcriptomics and lipidomics of exosomes and ectosomes. *Proteomics* 13, 1554–1571, doi:10.1002/pmic.201200329 (2013).
2. Choi, D. S., Kim, D. K., Kim, Y. K. & Gho, Y. S. Proteomics of extracellular vesicles: Exosomes and ectosomes. *Mass spectrometry reviews*, doi:10.1002/mas.21420 (2014).
3. Lee, E. Y., Choi, D. S., Kim, K. P. & Gho, Y. S. Proteomics in gram-negative bacterial outer membrane vesicles. *Mass spectrometry reviews* 27, 535–555, doi:10.1002/mas.20175 (2008).
4. Lee, E. Y. et al. Gram-positive bacteria produce membrane vesicles: proteomics-based characterization of *Staphylococcus aureus*-derived membrane vesicles. *Proteomics* 9, 5425–5436, doi:10.1002/pmic.200900338 (2009).
5. Kulp, A. & Kuehn, M. J. Biological functions and biogenesis of secreted bacterial outer membrane vesicles. *Annual review of microbiology* 64, 163–184, doi:10.1146/annurev.micro.091208.073413 (2010).
6. Gray, M. W., Burger, G. & Lang, B. F. Mitochondrial evolution. *Science* 283, 1476–1481 (1999).
7. Huang, X. et al. Characterization of human plasma-derived exosomal RNAs by deep sequencing. *BMC genomics* 14, 319, doi:10.1186/1471-2164-14-319 (2013).
8. Le Naour, F., Rubinstein, E., Jasmin, C., Prenant, M. & Boucheix, C. Severely reduced female fertility in CD9-deficient mice. *Science* 287, 319–321 (2000).
9. Choi, D. S. et al. The protein interaction network of extracellular vesicles derived from human colorectal cancer cells. *Journal of proteome research* 11, 1144–1151, doi:10.1021/pr200842h (2012).
10. Kim, D. K. et al. EVpedia: a community web portal for extracellular vesicles research. *Bioinformatics*, doi:10.1093/bioinformatics/btu741 (2014).
11. Lakhali, S. & Wood, M. J. Exosome nanotechnology: an emerging paradigm shift in drug delivery: exploitation of exosome nanovesicles for systemic in vivo delivery of RNAi heralds new horizons for drug delivery across biological barriers. *BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology* 33, 737–741, doi:10.1002/bies.201100076 (2011).
12. Pant, S., Hilton, H. & Burczynski, M. E. The multifaceted exosome: biogenesis, role in normal and aberrant cellular function, and frontiers for pharmacological and biomarker opportunities. *Biochemical pharmacology* 83, 1484–1494, doi:10.1016/j.bcp.2011.12.037 (2012).
13. Sadallah, S., Eken, C. & Schifferli, J. A. Ectosomes as modulators of inflammation and immunity. *Clinical and experimental immunology* 163, 26–32, doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04271.x (2011).

참고문헌

14. Gutwein, P. et al. Cleavage of L1 in exosomes and apoptotic membrane vesicles released from ovarian carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 11, 2492–2501, doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-1688 (2005).
 15. Lotvall, J. et al. Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles. *J Extracell Vesicles* 3, 26913, doi:10.3402/jev.v3.26913 (2014).
 16. Ku, C. et al. Endosymbiotic origin and differential loss of eukaryotic genes. *Nature* 524, 427–432, doi:10.1038/nature14963 (2015).
 17. Siddiquee, K. A., Arauzo-Bravo, M. J. & Shimizu, K. Effect of a pyruvate kinase (pykF-gene) knockout mutation on the control of gene expression and metabolic fluxes in *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett* 235, 25–33, doi:10.1016/j.femsle.2004.04.004 (2004).
 18. Skog, J. et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. *Nat Cell Biol* 10, 1470–1476, doi:10.1038/ncb1800 (2008).
 19. Balaj, L. et al. Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nature communications* 2, 180, doi:10.1038/ncomms1180 (2011).
 20. Hong, B. S. et al. Colorectal cancer cell-derived microvesicles are enriched in cell cycle-related mRNAs that promote proliferation of endothelial cells. *BMC Genomics* 10, 556, doi:10.1186/1471-2164-10-556 (2009).
 21. Valadi, H. et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 9, 654–659, doi:10.1038/ncb1596 (2007).
 22. Eldh, M. et al. Exosomes communicate protective messages during oxidative stress; possible role of exosomal shuttle RNA. *PloS one* 5, e15353, doi:10.1371/journal.pone.0015353 (2010).
 23. Ekström, K. et al. Characterization of mRNA and microRNA in human mast cell-derived exosomes and their transfer to other mast cells and blood CD34 progenitor cells. *Journal of Extracellular Vesicles* 1, 18389, doi:10.3402 (2012).
 24. Kim, D. K. et al. EVpedia: an integrated database of high-throughput data for systemic analyses of extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles* 2, doi:10.3402/jev.v2i0.20384 (2013).
 25. Kim, D. K., Lee, J., Simpson, R. J., Lotvall, J. & Gho, Y. S. EVpedia: A community web resource for prokaryotic and eukaryotic extracellular vesicles research. *Seminars in cell & developmental biology*, doi:10.1016/j.semcdb.2015.02.005 (2015).
-

참고문헌

26. Fabbri, M. et al. MicroRNAs bind to Toll-like receptors to induce prometastatic inflammatory response. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, E2110–2116, doi:10.1073/pnas.1209414109 (2012).
 27. Ohno, S. et al. Systemically injected exosomes targeted to EGFR deliver antitumor microRNA to breast cancer cells. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy* 21, 185–191, doi:10.1038/mt.2012.180 (2013).
 28. Revenfeld, A. L. et al. Diagnostic and prognostic potential of extracellular vesicles in peripheral blood. *Clin Ther* 36, 830–846, doi:10.1016/j.clinthera.2014.05.008 (2014).
 29. Hu, Z. et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 28, 1721–1726, doi:10.1200/JCO.2009.24.9342 (2010).
 30. Chen, X. et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell research* 18, 997–1006, doi:10.1038/cr.2008.282 (2008).
 31. Satzger, I. et al. MicroRNA-15b represents an independent prognostic parameter and is correlated with tumor cell proliferation and apoptosis in malignant melanoma. *Int J Cancer* 126, 2553–2562, doi:10.1002/ijc.24960 (2010).
 32. Segura, M. F. et al. Aberrant miR-182 expression promotes melanoma metastasis by repressing FOXO3 and microphthalmia-associated transcription factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106, 1814–1819, doi:10.1073/pnas.0808263106 (2009).
 33. Ng, E. K. et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 58, 1375–1381, doi:10.1136/gut.2008.167817 (2009).
 34. Resnick, K. E. et al. The detection of differentially expressed microRNAs from the serum of ovarian cancer patients using a novel real-time PCR platform. *Gynecol Oncol* 112, 55–59, doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.036 (2009).
 35. Barrett, T. et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update. *Nucleic acids research* 41, D991–995, doi:10.1093/nar/gks1193 (2013).
 36. Orchard, S., Hermjakob, H. & Apweiler, R. The proteomics standards initiative. *Proteomics* 3, 1374–1376, doi:10.1002/pmic.200300496 (2003).
 37. Vizcaino, J. A. et al. The PRoteomics IDentifications (PRIDE) database and associated tools: status in 2013. *Nucleic acids research* 41, D1063–1069, doi:10.1093/nar/gks1262 (2013).
-

국가 R&D 현황 분석

최근 3년간(2011~2013년) 세포 밖 소포체와 관련된 연구개발사업을 분석해보았다.

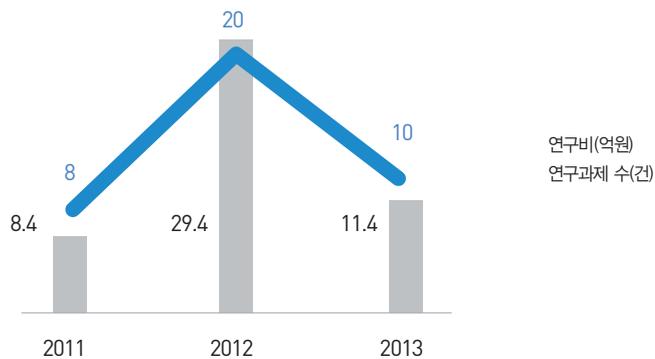
| 과제 선별 기준 |

연구요약문 내 아래 키워드를 포함하고 있는 과제를 선별한 후 연구내용을 바탕으로 분석 대상 선정 (exosome) or (세포 밖 소포체)

분석 결과 최근 3년간 총 38건의 과제에 49.2억원의 연구비가 투자됨

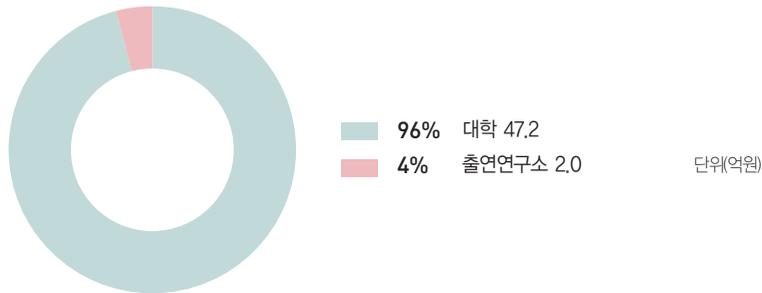
- 2012년을 정점으로 과제 수 및 연구비가 크게 감소하였으나 이는 일부 대형과제들이 일시적으로 2012년에 세포 밖 소포체에 대해 관심을 가지고 연구를 수행하기 위해 세포 밖 소포체를 키워드로 삽입하였기 때문인 것으로 사료됨

연도별 연구비와 연구과제 건수



연구수행주체 대학(96%) 을 중심으로 연구가 이루어지고 있음.

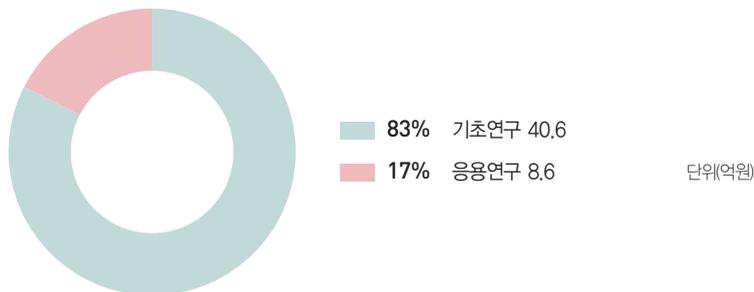
- 대학이 36건(47.2억원)의 연구를 수행하며, 세포 밖 소포체의 연구를 주도해 나가고 있음
 - 그에 반해 출연연구소의 연구는 단 2건으로, 이는 국내에서는 아직 학문적인 수준의 연구에 머물러 있음을 시사함



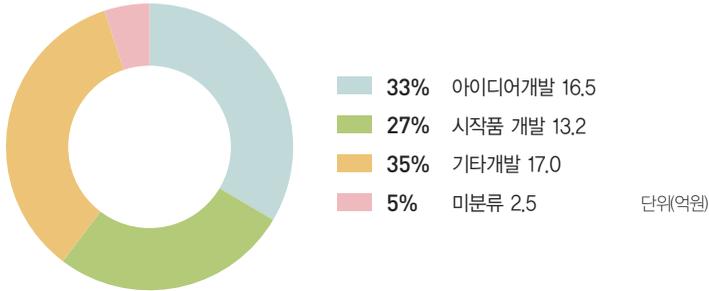
연구수준 기초연구단계(83%), 도입기(63%) 위주의 연구가 이루어지는 것으로 나타남

- 대학 중심의 학문적인 연구가 중심이기에 기초연구단계로 32건(40.6억원)의 연구가 이루어지고 있으며, 일부 치료 용도 등의 목적으로 활용을 모색하는 응용연구가 6건(8.6억원) 이루어짐
- 아이디어 개발(33%) 및 기타 개발(35%)이 연구의 대다수를 이루고 있으며, 시작품 개발도 27%로 높게 나타나기는 하였으나, 해당 연구 내용은 대다수 세포 밖 소포체를 분석하는 내용이었음
- 기술수명주기적 측면에서도 아직 연구가 시작단계에 지나지 않기 때문에 도입기로 보는 연구들이 23건(31.1억원)으로 가장 많았고, 아직 그 기술수준을 판단하기 어렵다고 보는 기타가 10건(12.2억원)으로 그 뒤를 이음.
 - 성장기라고 본 연구들도 5건(5.9억원) 존재하였으나, 이는 세포 밖 소포체 분석을 바탕으로 활용 가능성을 모색하고 있는 연구들이 수행되고 있기 때문인 것으로 사료됨

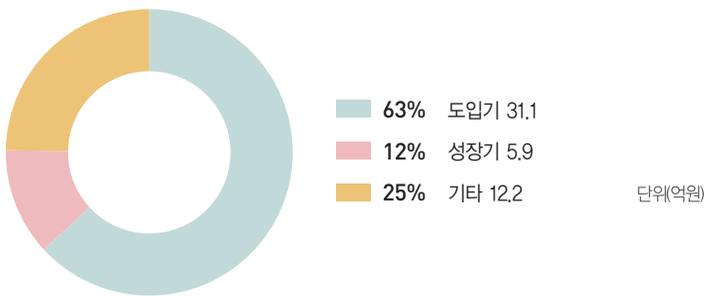
연구개발단계



연구개발성격

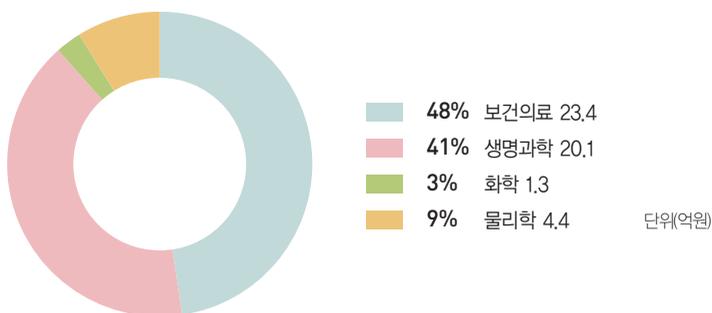


기술수명주기

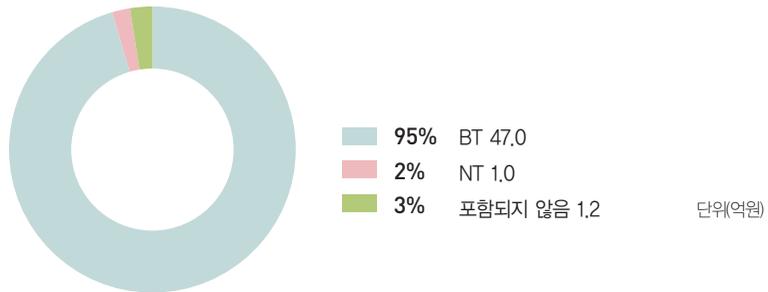


연구분야 국가과학기술표준분류와 미래유망 신기술분류(6T), 국가기술지도분류(NTRM)를 분석한 결과 생명과학 중심의 BT 위주의 연구임을 알 수 있음

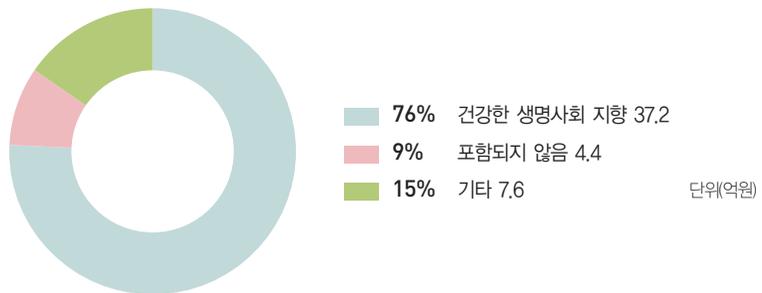
연구분야 [국가과학기술표준분류]



연구분야 [6T]



연구분야 [NTRM]



- 생명과학(17건, 20.1억원)과 보건의료(16건, 23.4억원) 분야를 중심으로 이루어지고 전형적인 바이오 연구로 나타남
 - 하지만 물리(2건, 4.4억원), 화학(3건, 1.3억원) 분야에서 일부 연구가 진행되는 것을 볼 수 있는데 이는 세포 밖 소포체 연구를 위해 물리/화학적 연구가 융합되어 수행되고 있기 때문임
 - 소포체의 생명과학적 의의 및 그 기작을 찾거나 소포체의 성분 및 그 기작을 탕으로 이를 활용할 수 있는 방안을 모색하는 목적 위주로 분류가 되어 생명과학 및 보건의료 분야로 집중되어 나타남
- 6T 기준에서도 BT가 35건(47억원)으로 압도적으로 많이 나타났으며, 소포체 분석과 관련하여 기술에 중점을 둔 일부 과제가 NT(1건, 1억원) 및 기타 과제(2건, 1.2억원)로 나타남
- NTRM 분석 결과 또한 건강한 생명사회 지향이 76%(27건, 37.2억원)으로 가장 높게 나타남

Meta Material

메타물질

▣ 이화여자대학교 물리학과 **우정원** 교수
(jwwu@ewha.ac.kr)



01

들어가며

물리학은 자연을 통일적으로 이해하고자 하는 노력을 통해서 발전해왔다. 뉴턴이 17세기 지구 둘레를 도는 달의 운동과 사과가 떨어지는 운동을 만유인력의 개념을 도입하여 설명한 이후, 물리학자들은 전기와 자기 현상, 열과 에너지 등에 대한 통일적인 이해를 시도하여 왔다. 이와 같은 자연에 대한 통일적인 이해는 인간 인식의 외연을 확대하는데 그치지 않고, 문명의 도구로서 새로운 소재의 발굴과 그에 따른 새로운 기술의 개발로 이어진다. 20세기의 대표적인 예로 반도체를 들 수 있는데, 컴퓨터와 핸드폰 등 정보를 저장하고 처리하는 데 반도체 소재를 이용한 집적회로가 가장 핵심을 이루고 있다.

반도체 집적회로의 집적도를 올리기 위한 노력은 마이크로อิเล็กทรอนิกส์(micro-electronics)라고 일컬어지는 공정을 가능하게 하였고, 현재는 수십 나노미터크기의 선폭을 갖는 집적회로가 반도체 공정에 사용되고 있다. 이와 같이 나노공정이 수월해짐에 따라 메타물질(metamaterial)이라는 새로운 소재가 단순한 학문적인 호기심을 넘어서서 실용화되는 가능성이 매우 높아지고 있다. 메타물질이란 자연에서 쉽게 관찰되지 않는 물성을 갖는, 즉 자연 물성을 초월(meta)하는 인공물성을 갖는 물질을 가리키는데, 이를 구현하기 위해서는 관련된 파동(wave)의 파장보다 작은 크기의 인공구조로 제작해야 한다.

02

메타물질의 개념 용수철-질량 물리계의 운동

인공물성을 갖는 물질이 무엇을 의미하는가를 알아보기 위해 간단한 예로 용수철-질량으로 이루어진 물리계의 단진동을 살펴보자.

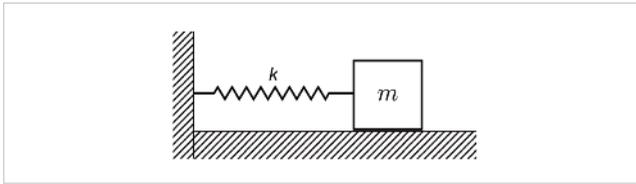


그림 1. 질량 m 이고 탄성계수 k 인 용수철-질량으로 이루어진 물리계

그림1에서 질량을 오른쪽으로 당긴 후 놓으면 질량은 단진동 운동을 한다. 단진동은 질량의 관성과 용수철의 탄성에 의해 일어나는데, 길이가 늘어난 용수철은 원래 길이로 되돌아가고자 하는 복원력 즉 탄성에 의해 질량을 왼쪽으로 잡아당긴다. 용수철이 원래의 길이가 되어 복원력이 없어지더라도 질량은 관성에 의해 계속 왼쪽으로 움직인다. 따라서 용수철의 길이는 원래 길이보다 줄어들고, 줄어든 용수철이 이번에는 질량을 오른쪽으로 잡아당긴다. 관성에 의해 왼쪽으로 움직이던 질량은 멈추게 되고 다시 오른쪽으로 움직인다. 이와 같은 반복운동을 단진동이라고 부르며, 질량 m 이고 탄성계수 k 인 용수철-질량 물리계의 진동수는

$$f = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{m}}$$

로 주어지고, 변위는 시간에 따라서 주기적으로 반복되는

$$x(t) = A \sin 2\pi f t = A \sin \sqrt{\frac{k}{m}} t$$

로 주어진다. 사인함수는 주기적으로 반복되는 것을 나타낸다. 단진동의 총 에너지는

운동에너지 $T = \frac{1}{2}mv^2$ 와 위치에너지 $V = \frac{1}{2}kx^2$ 의 합으로 시간에 따라 일정한 값을 갖는다.

인공적인 물성을 살펴보기 위해 질량이 음수($m < 0$)이고 탄성계수가 양수($k > 0$)인 경우 또는 질량이 양수($m > 0$)이고 탄성계수가 음수($k < 0$)인 용수철-질량 물리계를 생각해보자. 자연에는 질량이 음수이거나, 탄성계수가 음수인 용수철은 존재하지 않는다. 하지만 만일 이러한 물질을 인공적으로 만들 수 있다면, 용수철-질량 물리계의 진동수는

$$f = i \frac{1}{2\pi} \frac{\sqrt{k}}{\sqrt{|m|}} \quad \text{또는} \quad f = i \frac{1}{2\pi} \frac{\sqrt{|k|}}{\sqrt{m}}$$

와 같이 허수의 값을 갖는다. 진동수가 허수이기 때문에 사인함수는 주기적으로 반복되지 않고, 시간이 지남에 따라 변위는 점점 작아진다. 관성과 탄성의 개념으로 살펴보면, 용수철이 늘어나더라도 복원력이 반대로 작용하거나, 질량이 힘을 받을 때 관성이 반대방향으로 주어지면 주기적인 운동을 하지 않고 감쇠운동으로, 변위는 시간에 따라서 점점 줄어들게 된다. 즉, 질량과 탄성계수 가운데 하나는 음수이고 또 다른 하나가 양수이면 단진동 운동을 하지 않는다.

이제 질량이 음수($m < 0$)이고 동시에 탄성계수가 음수($k < 0$)인 경우 살펴보자. 이 경우 용수철-질량 물리계의 진동수는 허수의 값이 아니라 실수의 값

$$f = \frac{1}{2\pi} \frac{\sqrt{|k|}}{\sqrt{|m|}}$$

을 가지며, 변위는 사인함수로 주어지고 시간에 따라 변위는 주기적인 반복을 한다. 또한 역학적 에너지는 일정한 값을 가지며 보존된다. 이와 같이 자연에는 존재하지 않지만 인공적으로 질량이 음수이고 동시에 탄성계수가 음수인 용수철-질량 물리계를 제작하면 단진동 운동이 일어난다. 이것을 메타물질(metamaterial) 용수철-질량 물리계라고 부를 수 있다. 이와 같이 진동수를 결정하는 두 가지 인자의 부호가 동시에 음수인 경우에도 단진동 현상이 관찰된다.

03

메타물질의 발견과 역사

용수철-질량 물리계 메타물질 개념을 전자기파(electromagnetic wave)에 적용하기 위해 영국의 물리학자 맥스웰(Maxwell)이 설명한 전자기파를 살펴보자.

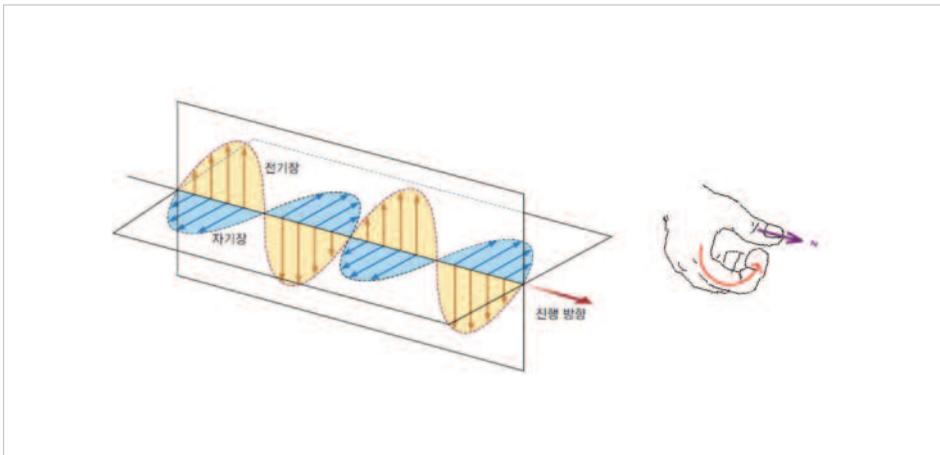


그림 2. 전기장과 자기장의 상호유도에 의해 전자기파가 진행하는 모식도.

전기장은 전하를 띤 물체 사이에, 자기장은 자석과 같은 물체 사이에 서로 힘을 주고받는 현상을 기술하는 물리량이다. 외부에서 가해진 전기장과 자기장에 따라 물질의 반응정도를 나타내는 값이 각각 유전율 ϵ 과 투자율 μ 이다. 빛, 마이크로파, X-선과 같은 전자기파는 전기장과 자기장의 상호유도에 의해 파동(wave)으로서 진행하며 진공에서 움직이는 전파속도는 $c = 3 \times 10^8 \text{m/s}$ 이다. 이 때 전기장과 자기장의 방향은 그림 2와 같이 서로 직교하

고 상호유도에 의해 파동을 만들어 낸다. 파동의 진행방향은 직교하고 있는 전기장과 자기장에 동시에 수직이며, 전기장, 자기장, 진행방향은 오른손법칙을 따른다. 진공이 아니라 공기, 유리, 물과 같은 매질을 통과하는 경우 전파속도 u 는 진공에서 보다 느려지며, 느려지는 정도를 굴절률 n 이라고 한다.

$$u = \frac{c}{n}$$

19세기 말 맥스웰은 매질의 굴절률 n 은 매질의 유전율 ϵ 과 투자율 μ 로 결정되며

$$n = \sqrt{\epsilon} \sqrt{\mu}$$

이라고 밝혔다. 유리의 경우 가시광선에서 굴절률은 1.5 정도이다. 자연에 존재하는 매질의 경우 유전율 ϵ 과 투자율 μ 은 모두 양수이고, 따라서 굴절률 n 은 양의 값이다.

만일 유전율 ϵ 이 음수이고($\epsilon < 0$) 투자율 μ 가 양수($\mu > 0$)이거나, 유전율 ϵ 이 양수이고($\epsilon > 0$) 투자율 μ 가 음수($\mu < 0$)이면, 전파속도 u 는 허수의 값을 가지므로 전자기파는 진동하는 파동이 아니고 감쇠하므로 매질을 통과하지 못한다. 하지만 유전율 ϵ 과 투자율 μ 이 모두 음수인 경우($\epsilon < 0, \mu < 0$) 전파속도는 실수의 값을 가지므로 파동으로 매질을 통과하여 진행한다. 이것은 용수철-질량 물리계에서 질량이 음수($m < 0$)이고 동시에 탄성계수가 음수($k < 0$)인 경우 단진동이 가능한 것과 매우 유사하다.

유전율 ϵ 과 투자율 μ 의 부호에 따라 물질군을 네가지로 나눌 수 있다. 제1사분면 물질의 경우 전자기파가 투과하며 굴절률 $n = \sqrt{\epsilon\mu}$ 인 양의 값으로 주어진다. 제2사분면, 제4사분면 물질의 경우 굴절률이 허수의 값을 가지며 전자기파가 투과하지 못하고 감쇠한다. 제3사분면 물질이 메타물질에 해당하는데 굴절률 $n = \sqrt{\epsilon\mu}$ 인 음의 값으로 주어져, 전자기파가 투과를 하지만 음의 굴절현상을 보인다. 제3사분면에 놓여 있는 메타물질 안에서 전자기파가 진행할 때는 전기장, 자기장, 진행방향이 왼손법칙을 따른다. 따라서 자연에 존재하는 전자기파가 통과하는 제1사분면에 속하는 양의 굴절률 물질을 오른손(right-handed) 물질라고 부르고, 이것과 구분하기 위해 전자기파가 통과하는 음의 굴절률을 갖는 물질을 왼손(left-handed) 물질이라고 부른다.

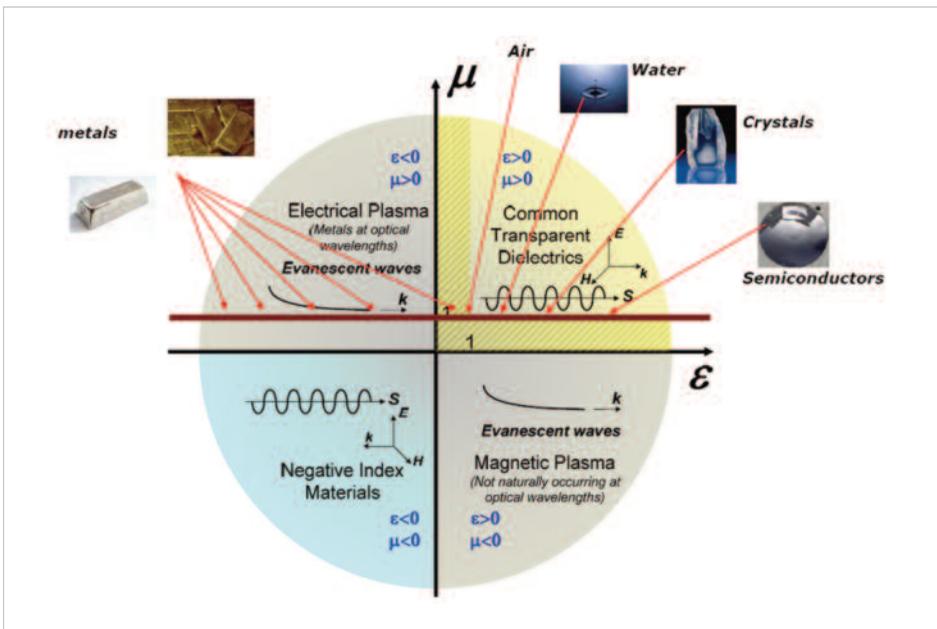


그림 3. 유전율 ϵ 과 투자율 μ 의 부호에 따라 물질군을 사분면에 나타내었다. 제1사분면 물질의 경우 전자기파가 투과하며 굴절률 $n = \sqrt{\epsilon\mu}$ 인 양의 값으로 주어진다. 제2사분면, 제4사분면 물질의 경우 굴절률이 허수의 값을 가지며 전자기파가 투과하지 못하고 감쇠한다. 제3사분면 물질이 메타물질에 해당하는데 굴절률 $n = \sqrt{\epsilon\mu}$ 인 음의 값으로 주어져, 전자기파가 투과를 하지만 음의 굴절현상을 보인다

출처: <https://engineering.purdue.edu/~shalaev/meta-short-course.pdf>

원손물질에서 음의 굴절현상을 컴퓨터 시뮬레이션(simulation)으로 보일 수 있다. 물이 담겨있는 유리컵에 잠겨있는 빨대를 곁에서 바라보면 휘어져 보이고, 이것은 빛이 공기에서 물속으로 진행할 때 굴절에 의해 방향이 바뀌기 때문이다. 만일 물의 굴절률이 음의 값인 메타물질이면 굴절에 따라 바뀌는 방향이 반대가 된다.

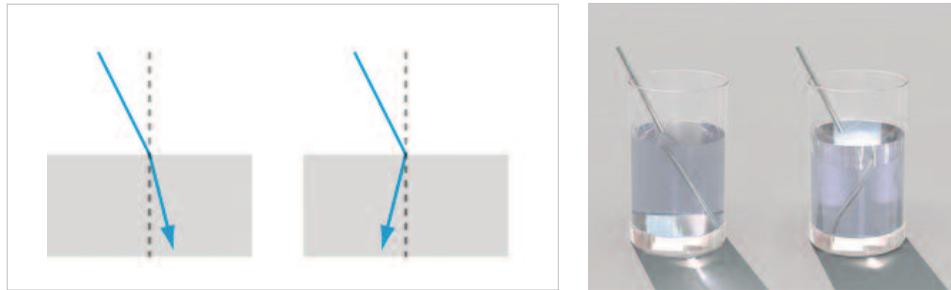


그림 4. 독일 칼스루에(Karlsruhe) 대학교에서 컴퓨터 시뮬레이션(simulation)으로 보인 양과 음의 굴절률을 갖는 액체에서 나타나는 굴절현상.

출처 <http://www.metaphotonics.de/index.html>

메타물질의 중요한 특징은 진행하는 파동의 경우, 전파속도 u 는 실수 값이지만 부호는 음 ($u < 0$)이라는 사실이다. 즉 전파속도가 음의 부호를 가지므로, 자연매질에서 전파하는 경우에 비해 메타물질에서는 파동의 위상이 반대이다. 이것이 오른손 물질과 왼손 물질이라고 서로 다르게 이름을 붙이는 까닭이다. 물리적인 신호를 전달하는 파동은 개별 파동의 선형중첩으로 이루진 파동묶음(wave-packet)인데, 개별 파동의 속도는 위상속도(phase velocity)로 전파되며, 파동묶음은 군속도(group velocity)로 전파된다. 따라서 유전율 ϵ 과 투자율 μ 이 모두 음수인 메타물질에서 파가 진행하는 경우 위상속도는 군속도와 반대방향이다.

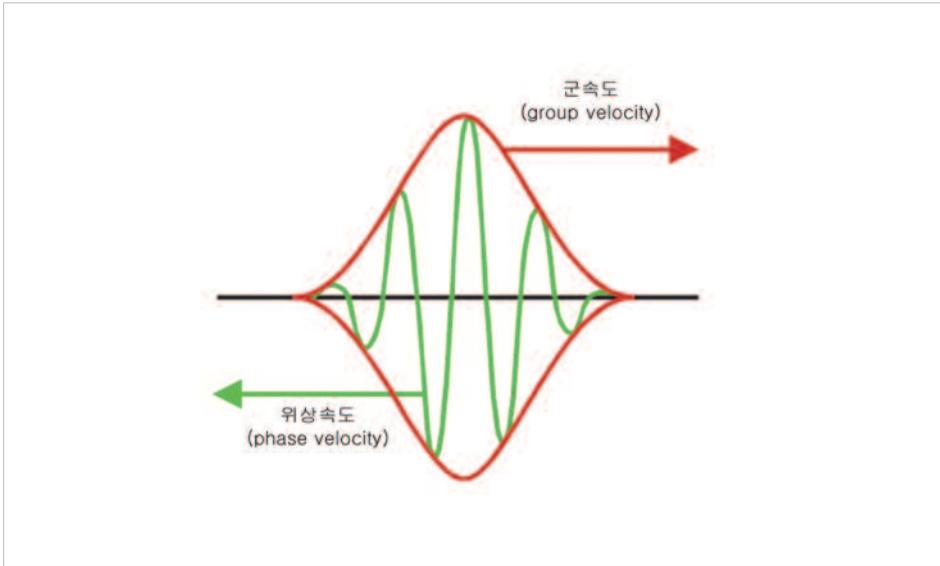


그림 5. 파동묶음은 개별 파동의 선형결합으로 이루어진다. 음의 굴절률을 갖는 메타물질의 경우 군속도와 위상속도는 반대이다. 시간에 따라 오른쪽으로 진행되는 파동묶음이 이루는 개별 파동은 왼쪽으로 진행하고 있다.

이와 같은 성질을 갖는 메타물질이 가능할 것을 이론적으로 밝힌 과학자는 러시아 베살라고(Veselago)이며, 1968년에 유전율과 투자율이 동시에 음수인 물질의 전기동역학이라는 논문이 발표되었다². 미국 과학자 스미스(Smith)는 2000년에 rf영역에서 유전율이 음수이고 투자율이 음수인 복합물질을 제작하고, 이러한 복합물질에서 매질의 굴절률이 음수인 것을 실험으로 증명하였다. 가느다란 금속선을 배열하여 플라즈마 주파수를 rf영역으로 낮추어 유전율이 음수인 인공물질을 만들고, 쪼개어진 동심원 금속고리를 이용하여 투자율이 음수인 인공물질을 만들었다. 두 인공물질로 이루어진 복합물질에서 굴절률이 음수가 되는 것을 실험으로 증명함으로써 메타물질의 연구가 본격화되었다. 올해 2105년을 메타물질 발견의 15주년으로 잡은 까닭은 여기에 있다³.

04

메타물질의 응용

1) 음의 굴절률을 갖는 메타물질의 이미징 해상도 증가

음의 굴절현상이 가능해짐으로써 중요한 물리적인 성질이 나타나게 되었다. 첫째, 렌즈를 이용하여 물체의 상(image)을 맺을 때 회절현상 때문에 주어지는 분해능의 한계를 극복하여 상을 훨씬 더 선명하게 얻을 수 있다. 볼록렌즈를 이용하여 물체의 상을 맺는 경우 분해능에 한계가 있는 까닭을 살펴보자.

에너지(energy)와 운동량(momentum)이라는 물리량은 시간과 공간의 대칭성질에 의해 보존(conservation)이라는 중요한 성질을 갖고 있다. 용수철-질량 물리계에서 에너지가 운동에너지와 역학에너지의 합으로 일정한 것이 한 예이다. 빛의 경우 진동수에 비례하는 에너지 $E=h\omega$ 를 가지고 있으며, 또한 진동수에 반비례하는 운동량 $p=hk$ 을 가지고 있다. 진공에서 전파되는 빛의 경우 에너지 E 와 운동량 p 는

$$E=cp$$

라는 관계식을 만족한다. 이러한 관계식을 분산식이라고 하고, 다시 표현하면 아래와 같다.

$$k_x^2 + k_y^2 + k_z^2 = \frac{\omega^2}{c^2}$$

여기서 (k_x, k_y, k_z) 는 진행하는 빛의 운동량에 해당한다. 볼록렌즈를 이용하여 물체의 상을 스크린에 맺히게 할 수 있는 것은 물체에서 나온 빛이 z 방향으로 진행하여 스크린에 도달하기 때문이다. 빛이 파동형태로 z 방향으로 진행하기 위해서는 k_z 의 값이 허수가 아닌 실수의 값을 가져야 한다. 이것은 마치 용수철-질량 물리계에서 진동수가 양의 값일 때 단진동 운동이 가능한 것과 비슷하다. 위의 식을 k_z 에 대해서 풀어쓰면 아래와 같다.

$$k_z = \sqrt{\frac{\omega^2}{c^2} - k_x^2 - k_y^2}$$

여기서 k_x 또는 k_y 가 $\frac{\omega}{c}$ 보다 큰 경우 제곱근 안의 값은 음수가 되고 k_z 는 허수가 되어 빛은 파동형태로 멀리 진행하지 못하고 볼록렌즈에 근접한 곳에서 감쇠한다. 푸리에(Fourier) 변환에 따르면 k_x 또는 k_y 가 $\frac{\omega}{c}$ 보다 큰 것은 물체에서 빛의 파장보다 더 작은 길이에 해당하는 영역에서 온 빛이다. 즉 물체에서 빛의 파장크기 보다 작은 길이에 해당하는 매우 섬세함의 정보는 매우 큰 k_x 또는 k_y 에 담겨있고, 이 정보는 파동형태로 멀리 진행하지 못한다. 따라서 볼록렌즈를 이용하여 물체의 상을 얻을 때 주어지는 해상도의 한계는 바로 파장 크기이다. 즉 파장이 500nm인 파랑색 빛으로 물체를 확대하여 보고자 하더라도 500nm보다 더 자세하게 물체를 살필 수 없다는 뜻이다.

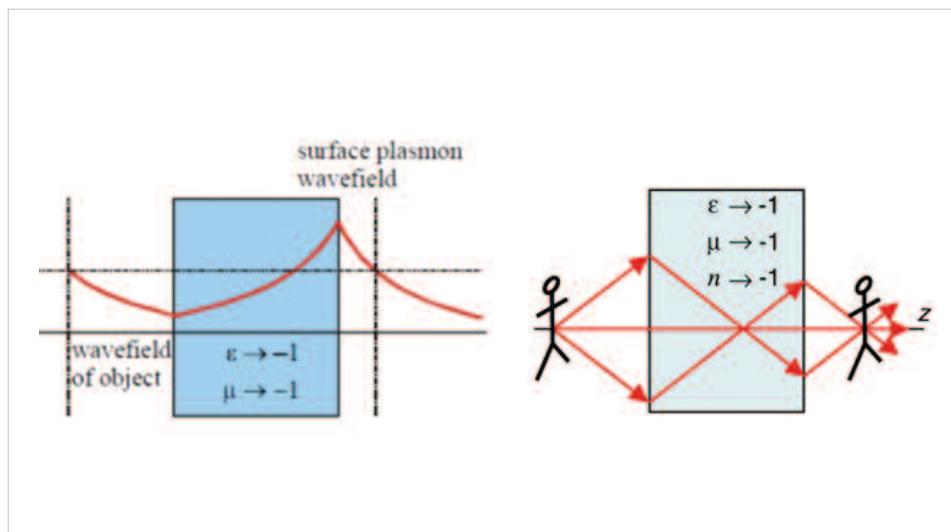


그림 6. 음의 굴절률을 갖는 매질에서는 물체의 상 맺힐 때 회절현상이 없으므로 해상도의 한계를 극복할 수 있다.

그림 6과 같이 유전율과 투자율이 모두 -1 인 매질, 즉 굴절률이 -1 인 메타물질 매질을 통과하여 물체의 상(image)을 맺는 경우를 살펴보자. 굴절률이 양의 값일 때 또는 가 보다 큰 경우 볼록렌즈에 근접한 곳에서 감쇠하던 빛을 이제는 음의 굴절률을 가진 메타물질표면에 유도된 표면파가 증폭을 시켜준다. 그 결과 빛은 파동형태로 멀리 진행할 수 있고, 스크린까지 도달한다. 즉 양의 굴절률인 경우 잃어버린 정보가 음의 굴절률의 경우 스크린까지 전달된다.

실제 메타물질을 이용하여 이미징(imaging)의 분해능을 증가시키는 예를 임상에서 볼 수 있다. 핵자기공명을 이용하여 사람 몸 내부의 뼈와 같이 단단한 부분을 이미징으로 얻는 것을 MRI(magnetic resonance imaging)이라고 한다. 이 경우 RF(Radiofrequency) 전자기파를 사용하는데 거리가 멀어짐에 따라 회절현상에 의해서 이미지가 흐려진다. 이 때 메타물질을 렌즈로 이용하면 이미지를 선명하게 얻을 수 있다.

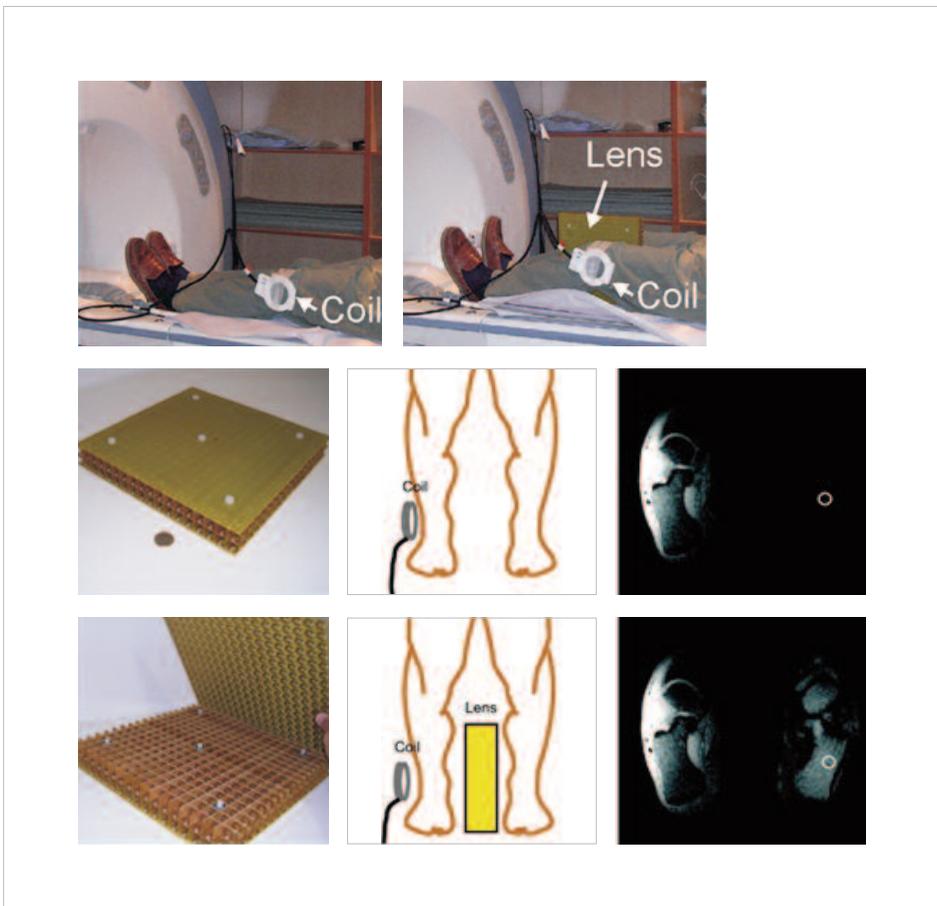


그림 7. 메타물질을 이용하여 MRI 이미징의 분해능을 증가시킨 임상 예. 메타물질을 사용한 경우 오른쪽 무릎의 이미지도 선명하게 보인다.

2) 메타물질과 투명망토

자연물질과 메타물질을 조합하여 공간에 적절하게 배치하면 빛의 전파를 필요에 따라 조절할 수 있다. 즉 자연물질에서는 양의 굴절, 메타물질에서는 음의 굴절 현상이 일어나므로 자연물질과 메타물질을 여러 개의 조각으로 조합하면 원하는 대로 빛의 전파방향을 바꿀 수 있다. 이 개념을 확장하여 빛의 진행방향을 임의로 바꾸고자하면 국소적으로 유전율 ϵ 과 투자율 μ 을 공간의 위치에 따라 변화시키면 된다. 파장보다 작은 크기의 인공구조를 이용하여 빛의 전파를 조절할 수 있다는데 착안하여 투명망토(cloaking)가 가능하다는 연구가 영국의 임페리얼(Imperial college)펜드리(Pendry)와 세인트 앤드류스 대학교(St Andrews) 레온하르트(Leonhardt)에 의해 2006년 발표된 이후 메타물질에 대한 관심이 폭증하게 되었다^{6,7}.

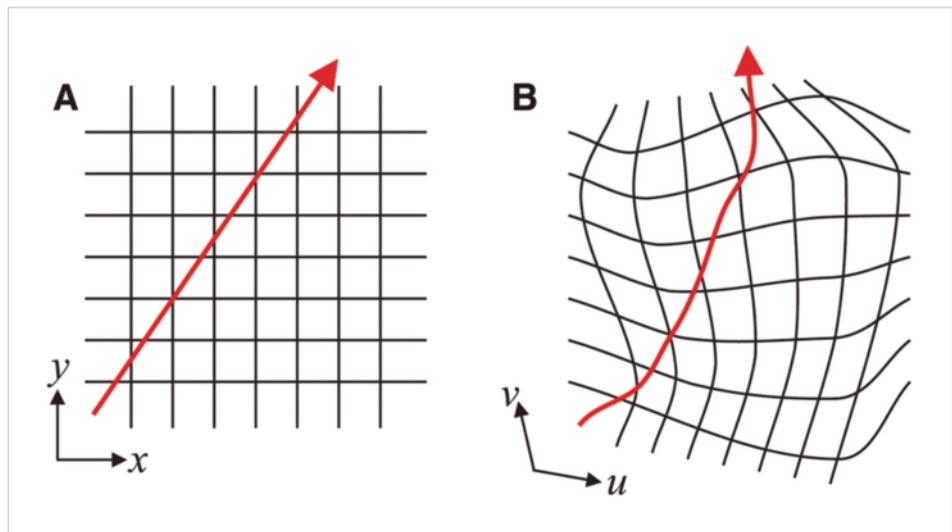


그림 8. 국소적으로 유전율 ϵ 과 투자율 μ 을 공간의 위치에 따라 변화시켜 빛의 진행방향을 조절할 수 있다.

투명망토 현상은 사막에서 보이는 신기루 또는 중력장에 의해서 빛이 휘어지는 것과 같은 예로 생각할 수 있다. 대기권을 통과하는 빛의 경우 공기 밀도가 증가함에 따라 빛이 꺾는 굴절률은 커진다. 사막에서는 뜨거운 햇볕에 의해 사막표면의 온도가 올라가고, 그 결과 사막 표면 부근의 공기 밀도가 낮아진다. 이것은 일반적으로 지표면에 가까울수록 대기권의 무게 때문에 공기의 굴절률이 커지는 것과는 반대현상으로, 사막표면에서는 공기의 굴절률이 낮아진다. 그 결과 빛이 렌즈를 통과할 때 두꺼운 쪽으로 굴절하는 것과 같이 빛이 지표면에 가까워지면 다시 대기권 쪽으로 휘게 된다. 메타물질을 이용하여 투명망토 현상을 구현하는 것은 마치 신기루를 일으키기 위해 대기권의 공기밀도를 국소적으로 조절하는 것과 같다. 아인슈타인(Einstein)의 일반상대론에 의하면 관성질량은 질량이 놓여있는 공간을 휘어지게 하고, 빛이 진행할 때 휘어있는 공간을 따라서 진행하므로 직진하지 않고 공간을 곡률(curvature)을 따른다. 관성질량의 공간분포는 국소적으로 공간의 곡률을 결정한다. 이와 같은 원리를 전자기파가 진행하는 매질에 적용하면 그림 과 같이 유전율과 투자율을 이용하여 공간의 곡률을 국소적으로 설계할 수 있고, 따라서 투명망토를 구현할 수 있다.

3) 쌍곡분산 메타물질

매질의 유전율과 투자율을 국소적으로 설계하여 빛의 진행을 조절하는 것이 메타물질의 특징이므로, 메타물질의 경우 빛의 에너지 E 와 운동량 p 사이의 관계식, 즉 분산식을 조절할 수 있다. 중요한 예로서 쌍곡분산(hyperbolic dispersion) 메타물질을 들 수 있다. 쌍곡분산이란 빛이 갖는 아래와 같은 분산식에서 유전율 ϵ_x 와 ϵ_z 의 부호를 서로 반대가 되는 경우를 가리킨다.

$$\frac{k_x^2 + k_y^2}{\epsilon_z} + \frac{k_z^2}{\epsilon_x} = \frac{\omega^2}{c^2}$$

$\epsilon_x > 0$ 이고 $\epsilon_z < 0$ 인 경우 쌍곡분산식은 쌍곡선으로 이루어진 3차원 모양이 된다. 유전율의 부호가 반대이므로 빛이 진행하는 방향에 따라 특성이 매우 다르게 나타난다. 즉 물질의 비대칭성이 매우 두드러지는 경우이다.



그림 9. 쌍곡체의 3차원 곡선과 주변에서 볼 수 있는 쌍곡체 의자의 모양.

두드러진 비대칭성을 갖기 위해서 나노크기의 금속과 절연체를 교차로 배열하여 쌍곡 메타 물질을 제작한다. 보통 금속으로는 전기전도도가 뛰어난 은을 사용하지만, 금속 대신에 전기 전도성이 높은 유기물질 그래핀(graphene)을 활용하여 쌍곡메타물질을 제작하는 연구도 활발하다. 한편 원 또는 타원과는 다르게 쌍곡선의 경우 곡선이 닫혀있지 않다. 따라서 쌍곡분산식을 만족하는 빛의 경우 주어진 에너지에 대해 운동량의 값이 닫혀있지 않기 때문에 운동량이 매우 큰 값을 가질 수 있다. 하이젠버그(Heisenberg)의 불확정성 원리 또는 푸리에(Fourier) 변환에 따르면 운동량이 매우 큰 빛의 경우 파장이 매우 짧다. 파장이 짧다는 것은 물체의 이미지를 얻을 때 매우 미세한 구조까지 살필 수 있다는 것을 뜻한다. 즉 쌍곡분산 메타물질을 사용하면 매우 높은 해상도를 갖는 이미징을 구현할 수 있다⁸.

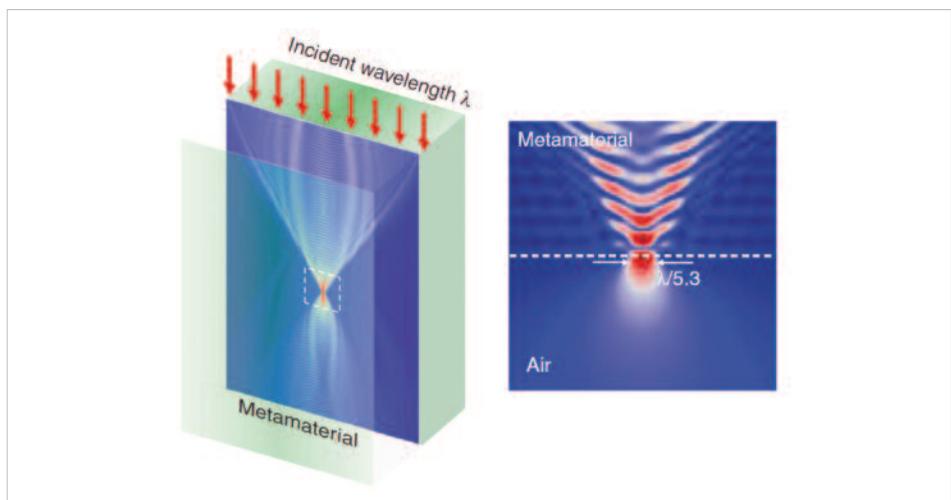


그림 10. 쌍곡분산 메타물질을 사용하여 파장의 1/5에 해당하는 해상도를 구현한 예.

4) 2차원 메타표면

메타물질을 부피를 갖는 3차원 형태로 제작하는 것은 쉽지 않다. 전자기파가 공간으로 전파하는 것은 파동 파면(wavefront)의 각 점이 새로운 파의 파원(source)가 되고, 새로운 파들이 중첩(superposition)하여 다음의 파를 만들어간다는 호이겐스(Huygens)원리로 설명할 수 있다. 이 개념을 이용하면 파동의 전파를 조절하기 위해서 3차원 매질의 유전율과 투자율을 국소적으로 설계하는 대신에, 파동 파면에서 만들어내는 새로운 파의 위상과 진폭을 국소적으로 조절하면 된다. 이러한 메타물질을 메타표면(metasurface)이라고 한다.

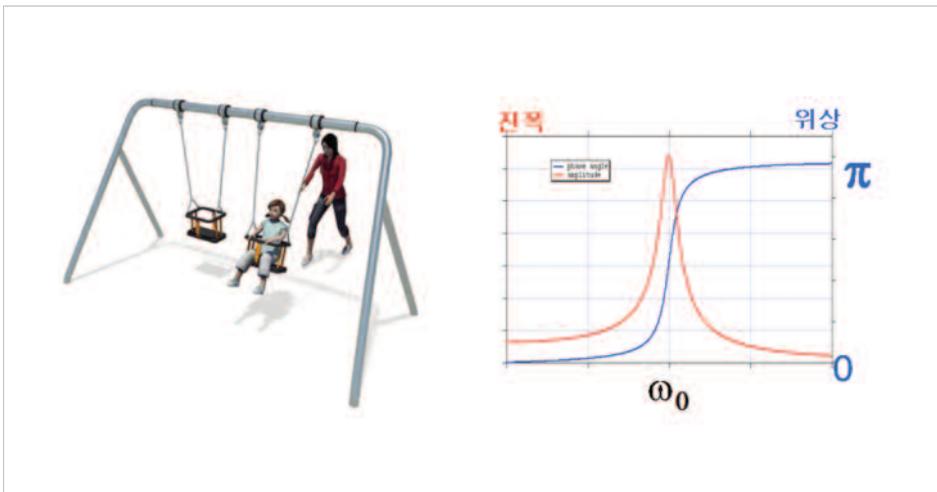


그림 11. 그네를 타고 있는 아이를 엄마가 뒤에서 밀어주고 있다. 아이가 타고 있는 그네의 고유진동수 ω_0 와 뒤에서 엄마가 주기적으로 밀어주는 강제진동의 진동수 ω 에 따라 그네의 진폭과 위상이 다르다. 오른쪽 그림은 고유진동수 ω_0 를 갖는 단진자를 강제로 진동시킬 때 단진자의 진폭과 위상을 보여준다. 강제진동의 진동수가 고유진동수 ω_0 와 같을 때 공명 현상이 일어나며, 위상은 강제진동수 ω 가 고유진동수 ω_0 보다 작을 때는 같은 방향으로 움직이고, 클 때는 반대 방향으로 움직이는 것을 나타낸다.

용수철-질량 물리계의 다른 예인 그네의 운동을 살펴보자. 그네를 타고 있는 사람을 뒤에서 주기적으로 밀어주어서 그네가 높이 올라가게 하고 싶다. 그네는 단진동을 하지만 뒤에서 밀어주기 때문에 단진동을 강제로 구동하는 경우에 해당된다. 이 때 뒤에서 주기적으로 밀어주는 것이 강제 진동에 해당된다. 그네를 높이 올라가게 하려면, 그네가 진동하는 고유진동수에 맞추어 뒤에서 밀어주어야 한다. 즉 강제 진동시키는 진동수가 그네 고유진동수와 같을 때 그네 진폭(amplitude)이 최대가 된다.

외부에서 가하는 강제 진동에 대하여 그네가 어느 방향으로 움직이는지 살펴보자. 강제 진동수가 그네 고유진동수보다 작은 경우에는 그네가 외부의 강제 진동을 그대로 따라서 같은 방향으로 움직이지만, 그네 고유진동수보다 큰 진동수로 강제 진동시키는 경우에는 그네는 관성 때문에 외부의 강제 진동을 따라가지 못하여 결국 그네의 움직임은 외부의 강제 진동과 반대 방향이다. 이것은 마치 정지하고 있는 버스에 사람들이 타고 있는데 버스가 갑자기 출발하면 사람들이 뒤로 쏠리는 것과 같다.

위상(phase)이란 뒤에서 밀어주는 강제 진동을 기준으로 그네의 움직임이 같은 방향 또는 다른 방향인지를 가리키는 값이다. 위상 값이 0도에서 90도인 경우는 같은 방향에 해당하고, 90도에서 180도인 경우는 반대 방향에 해당한다. 따라서 그네의 위상은 강제 진동수가 그네 고유진동수보다 작은 경우 0도에서 90도 사이의 값을 갖고, 강제 진동수가 그네 고유진동수보다 큰 경우 90도에서 180도 사이의 값을 갖는다.

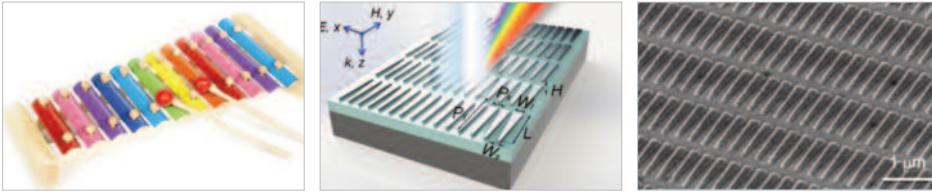


그림 12. 실로폰과 같은 모양으로 만들어진 메타표면. 짧은 세로폭 30nm, 긴 세로폭 150nm, 가로길이 800nm, 두께 30nm 인 은(Ag)으로 된 사변체 모양 나노막대로 구성된 메타표면에서 관찰되는 호이겐스원리에 따른 빛의 반사와 주사 전자현미경 이미지⁹⁾.

이것을 메타물질에 응용하기 위해 길이가 다른 여러 개의 그네가 나열된 경우를 살펴보자. 길이가 긴 그네는 고유진동수가 작고 길이가 짧은 그네는 고유진동수가 크다. 여러 개의 그네를 같은 강제 진동수로 강제 진동시키면 길이가 긴 그네의 위상은 0도에서 90도 사이의 값, 길이가 짧은 그네의 위상은 90도에서 180도 사이의 값을 갖는다.

그림 12의 메타표면은 이러한 원리를 이용하여 빛의 반사를 조절한 예이다. 실로폰과 같이 세로 폭을 30nm에서 150nm로 변화시켜서 만든 사변체 구조의 경우 나노막대의 공명주파수는 위치에 따라 다르다. 파장이 고정된, 즉 강제 진동수가 고정된 가시광선을 수직으로 메타표면에 입사시키면 짧은 부분의 경우 공명 진동수가 강제 진동수보다 크므로 위상은 0도에서 90도 사이에 있는 반면, 긴 부분의 경우 공명 진동수가 강제 진동수보다 작으므로 위상은 90도에서 180도 사이에 있게 된다. 즉 평면파로 입사한 빛이 위치에 따라 겪는 위상이 다르기 때문에 수직으로 반사하지 않고 일정한 입사각을 갖고 반사한다. 이것은 비정상 반사(anomalous reflection)이라고 부른다. 이러한 메타표면을 이용하면 볼록렌즈를 사용하지 않고도 빛을 집광시킬 수 있어서 스마트폰의 소형 카메라에 쉽게 응용할 수 있다.

용수철-질량 물리계에 외부에서 진동수 ω 로 강제 진동시키는 경우 뉴턴의 운동방정식을 써보자. 질량과 가속도의 곱은 질량에 가해지는 용수철의 복원력 $-kx$ 과 강제 진동의 힘 $F\sin\omega t$ 를 합친 것과 같다.

$$m \frac{d^2x}{dt^2} = -kx + F\sin\omega t$$

양변을 질량 m 으로 나누면 아래와 같은 식을 얻는다.

$$\frac{d^2x}{dt^2} = -\omega_0^2 x + \frac{F}{m} \sin\omega t$$

진동수 ω 로 강제 진동시키므로 질량은 같은 진동수로 진동한다. 따라서 질량의 변위를 $x = x_0 \sin\omega t$ 로 둘 수 있다. 여기서 x_0 는 강제 진동된 용수철-질량 물리계에 있는 질량의 최대 변위를 가리킨다. 이것을 위의 식에 대입하면 다음과 같은 관계식을 얻는다.

$$(-\omega^2 + \omega_0^2)x_0 = \frac{F}{m}$$

즉 $\omega < \omega_0$ 인 경우에는 x_0 는 F 와 같은 부호를 가지며, $\omega > \omega_0$ 인 경우에는 x_0 는 F 와 반대 부호를 가지는 것을 알 수 있다.

05

음향, 지진파, 열 메타물질

겉으로는 서로 다르게 보이는 현상들 배후에 존재하는 통일성을 찾아내는 것은 물리학 연구의 중요한 방법의 하나이다. 일상에서 경험하는 소리, 수면파, 지진파는 모두 파동현상이며, 사람의 눈으로 지각되는 빛은 전자기파로서 파동의 한 예에 불과하다. 전자기파 메타물질의 개념을 확대하여 다른 형태의 파동현상에도 이를 적용할 수 있다.

1) 음향 메타물질

인간이 외부세계를 지각하는 감각 가운데 소리(sound)가 차지하는 비중은 약 20%이다. 따라서 음성신호를 방해하는 소음을 효율적으로 조절하는 것은 중요한 기술 가운데 하나이다. 인간의 감각으로서 소리 이외에도 박쥐나 고래가 사용하는 음향렌즈, 수중 잠수함이 물체를 탐지하는 소너(sonar) 이미징, 건축물 내부의 가스 전송관의 비파괴 검사, 임상에 사용되는 초음파 이미징 등과 같이 소리파는 다양한 영역에 응용되고 있다.

소리의 경우 공기 중에서 초속 340미터의 속도로 전파된다. 소리가 파동으로 전파되는 것은 관성에 해당하는 공기밀도와 탄성에 해당하는 공기의 탄성률에 의해 공기입자가 단진동을 하기 때문이다. 자연에 존재하는 공기는 밀도와 탄성률 가 모두 양의 값이다. 용수철-질량 물리계와 흡사하게 인공적으로 공기의 밀도와 탄성률을 동시에 음수가 되게 제작하면, 즉 이고 인 경우, 전자기파에서 관찰한 다양한 현상을 소리파에서도 볼 수 있다. 이것을 음향메타물질(acoustic metamaterial)이라고 한다. 즉 소리의 진행방향을 자유롭게 조절할 수 있고, 또한 소리가 전파될 때 흩어지지 않고 국소적으로 모이게 할 수 있다.

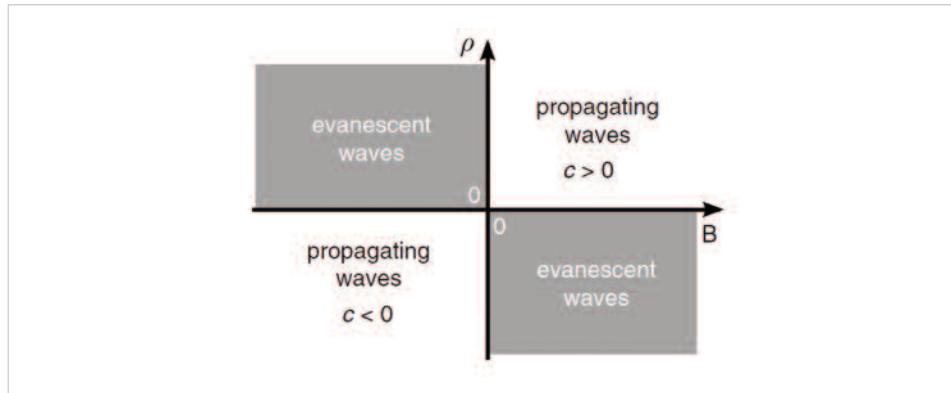


그림 13. 소리가 전달되는 공기의 밀도 ρ 와 탄성률 B 부호에 따라 각 사분면에서 파동의 진행 성질이 다르다.

소리파와 전자기파를 기술하는 물리학적 관계식의 상등성(equivalence)을 이용하여 소리의 경우 음의 굴절현상이 나타나는 연구가 김철구, 이삼현 연세대 연구팀에 의해 2010년 발표되었다¹². 소리파의 경우 투명망토 성질은 전자기파 못지않게 응용성이 매우 높다. 특히 수중에서 전파되는 소리파는 잠수함과 같은 군사목적에 널리 사용되므로 메타물질을 이용하여 잠수함의 투명망토를 제작하고자하는 노력은 세계적인 경주를 이루고 있다.

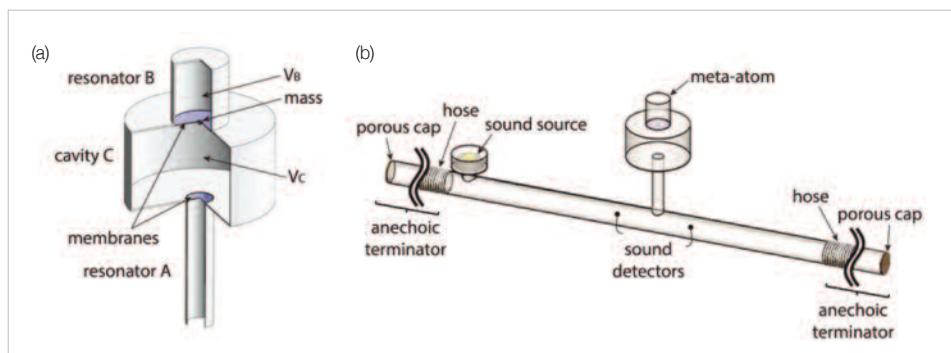


그림 14. 음수의 공기밀도와 음수의 탄성율을 구현하기 위해 연세대 연구팀에 의해 제작된 음향메타물질¹³.

공진회로를 이용하여 소리파의 전파를 조절하는 것을 기본적으로 헬름홀츠 공진기 구조를 활용한다. 프랑스 랑제방(Lagevin)연구소에서는 헬름홀츠 공명기를 사용하여 음의 굴절률 음향메타물질을 제작하고, 소리를 국소적으로 모을 수 있음을 실험으로 보였다¹⁴. 또한 헬름홀츠 공진기의 고유진동수를 지만(Zeeman)효과와 유사한 방법으로 조절하여 소리가 한쪽 방향으로만 투과시키는 음향메타물질은 중요한 응용의 하나이다¹⁵.

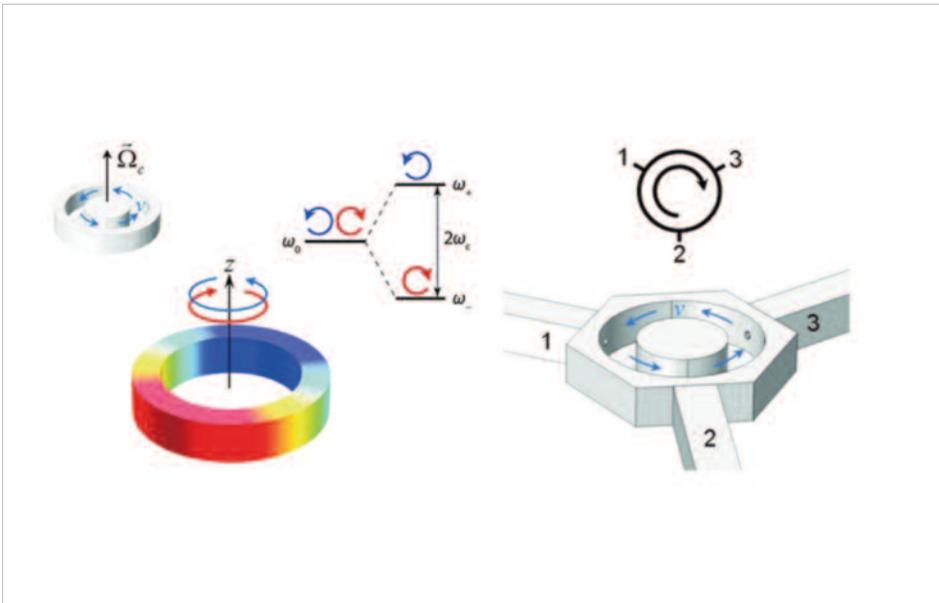


그림 15. 내부에 유체를 순환시켜 공명 고리 공진기의 공명주파수를 조절하는 음향메타물질. 이것은 외부의 자기장에 의해 원자 공명스펙트럼을 조절하는 광학적 지만(Zeeman)효과를 음향에 응용한 예이다. 이것은 외부의 자기장에 의해 원자 공명스펙트럼을 조절하는 광학적 지만(Zeeman)효과를 음향에 응용한 예이다¹⁵.

2) 지진파 메타물질

지진으로부터 건축물을 보호하기 위해서는 일반적으로 큰 외력을 견디는 강한 구조물을 사용하여 건축물을 설계하는 방식을 사용하고 있다. 그러나 메타물질 투명망토의 개념을 지진파에 확장하면 다른 방식으로 건축물을 보호할 수 있다. 최근에 프랑스 마르세유 소재 프레넬(Fresnel) 연구소에서 오그제틱(auxetic) 역학 메타물질을 사용하여 건축물을 지진파로부터 보호하는 지진파 메타물질(seismic metamaterial) 구조제작에 대한 연구를 발표하였다.

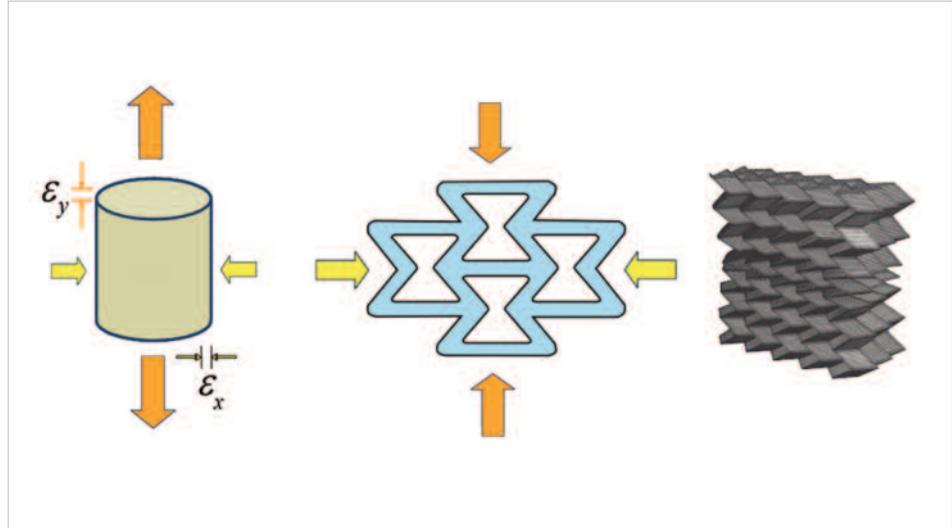


그림 16. 자연에 존재하는 물질은 푸아송 비가 양의 값을 가진다. 오그제틱 역학메타물질의 경우 푸아송 비가 음의 값이다.

물체 변형의 특징을 살펴보기 위해서 밀가루 반죽으로 국수를 만드는 경우를 살펴보자. 반죽덩어리를 떡가래 모양으로 만든 다음, 양쪽을 잡아당기면 길이는 늘어나고 굵기는 가늘어진다. 이를 반복하여 가느다란 국수를 만들 수 있다. 이 때 떡가래를 양쪽으로 잡아당기면 길이는 늘어나는 반면, 굵기는 항상 줄어든다. 같은 현상은 고무줄이나 금속으로 만들어진 가느다란 철사 줄에서도 관찰된다. 이 때 늘어나는 길이에 비해 굵기가 얼마나 줄어드는가는 물체 변형의 중요한 지표가 되며, 이것을 푸아송(Poisson) 비(ratio)라고 부른다. 자연에 존재하는 물질은 길이를 늘이면 굵기가 항상 줄어들며 이 때 푸아송 비를 양의 값으로 정의한다. 오그제틱 메타물질은 인공적으로 푸아송 비가 음의 값이 되도록 제작한 것이다. 그림 16의 두 번째 그림과 같이 서로 얽히게 만든 구조물의 경우 가로 길이를 줄이면 세로 길이도 줄어든다. 즉 푸아송 비가 음수가 된다. 푸아송 비는 탄성의 역할을 하기 때문에 음의 값 푸아송 비는 용수철-질량 물리계에서 용수철 탄성계수가 음수의 값인 경우에 해당한다¹⁶.

앞에서 살펴본 것과 같이 용수철 탄성계수가 음수인 경우 주기적인 단진동을 하지 않고 질량의 변위가 감소된다. 오그제틱 메타물질로 둘러싸인 건축물에는 외부에서 지진파가 다가오더라도 메타물질을 통과하면서 지진파가 감소되어 충격이 전달되지 않는다. 실제 지진파로부터 건축물을 보호하기 위해서는 부피 탄성률, 미끄럼 탄성률, 밀도, 오그제틱 메타물질의 배열주기 등을 조절하여 지진파 메타물질을 설계 제작해야 한다.

3) 열 메타물질

독일 카lsruhe(Karlsruhe)대학교 베그너(Wegener) 연구팀은 파의 전파를 나타내는 물리 관계식을 일반화하여 열의 전달, 용질의 확산 등에 응용하는 연구를 발표하였다¹⁷. 온도가 다른 두 물체를 접촉시키면 온도가 높은 곳에서 낮은 곳으로 열이 전달되어 한참 후에 두 물체의 온도가 같게 되며 이것을 열전도라고 부른다. 뜨거운 커피를 공기 중에 두면 식는 다든지, 얼음을 냉장고에서 꺼내두면 녹는 것은 이러한 열전도 현상의 예이다.

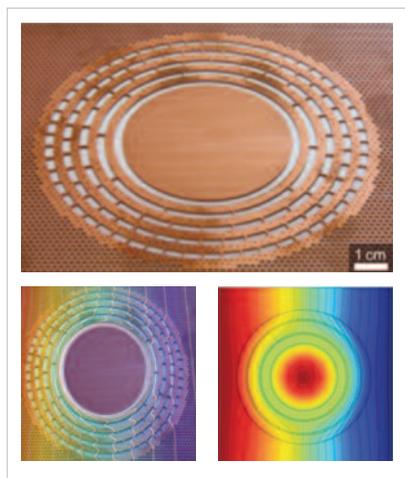


그림 17. 열이 전달되는 경로를 메타물질로 조절하여 열 투명망토를 구현할 수 있다.¹¹

그림 17과 같이 열이 전도되는 부분을 인공적으로 가공하면 열의 전도방향을 조절할 수 있다. 이와 같이 가공한 물질을 열메타물질(thermal metamaterial)이라고 부른다. 즉 열전도에 투명망토 개념을 적용하면 열이 전달되는 경로를 조절할 수 있다.

06

메타물질의 제작

메타물질은 자연에 존재하는 물질을 인공적으로 가공하여 새로운 성질을 보이는 물질군이다. 외부의 파동에 대해 음의 굴절률, 투명망토, 비정상 굴절 법칙, 고해상도 이미징(imaging) 등과 같은 새로운 반응을 보이는데, 이 때 인공적으로 가공하는 크기는 파장보다 작아야 한다. 따라서 작동시키고자 하는 진동수 영역에 따라 제작, 가공, 공정이 다르다. 마이크로파의 경우 밀리미터(mm) 크기, 테라헤르츠파의 경우 마이크로미터(μm) 크기, 근적외선 및 가시광선 영역의 경우 나노미터(nm) 크기로 가공해야 한다. 사용하는 물질계는 금, 은과 같은 금속(metal), 유전체(dielectrics), 그래핀(graphene) 등과 같이 다양하다. 유전율과 투자율이 동시에 음수가 되어 음의 굴절률이 되는 메타물질을 처음으로 구현한 것은 마이크로파 영역이다.

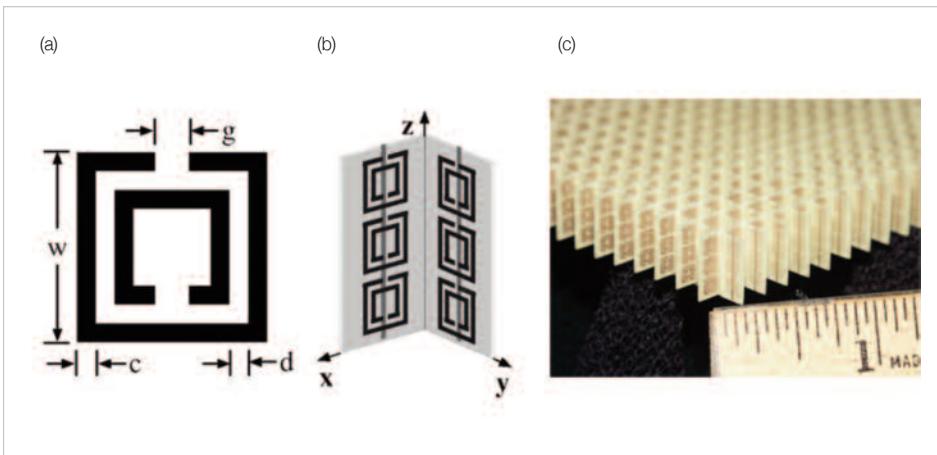


그림 18. 마이크로파 영역에서 작동하는 메타물질. (a) 쪼개진 고리 공명기, (b) 쪼개진 고리 공명기와 도체 띠가 복합적으로 배치된 것, (c) 가로, 세로, 높이가 10mm x 100mm x 100mm인 음의 굴절률을 보인 최초의 메타물질⁸⁾.

그림 18에는 마이크로파 영역에서 작동하는 밀리미터(mm) 크기 메타물질을 보여주고 있다. 쪼개진 고리 공명기(split ring resonator)은 $c=0.25mm$, $d=0.30mm$, $g=0.46mm$, $w=2.62mm$ 의 크기로 된 사각형모양이다. 각 단위 셀은 6개의 구리로 된 쪼개진 고리 공명기와 2개의 도선 띠(wire strip)가 서로 닿지 않게 화이버 유리(fiber glass)판 앞면과 뒷면에 패턴한 것이다. 여기서 도선 띠의 길이는 1cm 이고, 쪼개진 고리 공명기의 중앙에 맞추어져 있다. 화이버 유리판들은 직각을 이루고 격자상수는 5mm 이다.

마이크로파 메타물질의 경우 전자기파 반응을 측정할 때 신호대비 잡음(noise)의 비율을 낮추기가 쉽지 않다. 물리학에서 잘 알려진 주기신호(periodic signal)의 기본이론에 의하면 잡음의 크기는 신호의 주파수에 반비례한다. 즉 주파수가 커질수록 신호대비 잡음의 비율이 작아진다. 따라서 마이크로파에 비해 진동수가 1천배 큰 테라헤르츠파를 사용하면 메타물질을 통하여 드러나는 새로운 현상을 훨씬 더 선명하게 측정할 수 있다. 그 뿐만 아니라 테라헤르츠파는 전자의 운동이 전기전도도(electric conduction)로서 특성을 보이는 영역과 전자기파(electromagnetic wave)로서 특성을 보이는 영역의 중간에 위치하며, 생체이미징 등에 활용되며 응용분야가 넓다. 따라서 테라헤르츠파 메타물질에 대한 연구가 상당히 이루어졌다. 테라헤르츠파에서 작동하는 메타물질은 광리소그래피(photo-lithography)를 이용하여 제작한다. 광리소그래피는 반도체 소자제작에 사용되는 기본공정이다. 캐드(CAD: computer aided design)을 이용하여 원하는 패턴을 설계한 후, 마스크(mask)를 제작한 다음, 자외선 빛으로 포토리지스트(photo-resist)를 노광시킨다. 그 뒤에 금속을 증착한 다음, 리프트 오프(lift-off)과정을 거쳐 마이크로 크기의 패턴을 전사하는 방식이다.

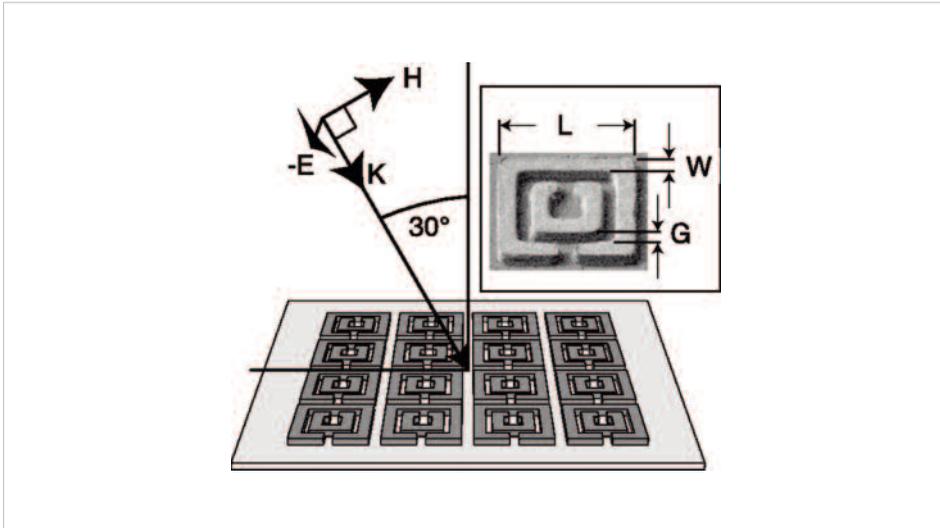


그림 19. $2\mu\text{m}$ 의 크기로 쪼개진 고리 공진기의 안쪽 고리와 바깥쪽 고리사이의 틈새 $G=2\mu\text{m}$, 금속 선 두께 $W=2\mu\text{m}$, 바깥쪽 고리의 길이 $L=26\mu\text{m}$, 격자상수 $36\mu\text{m}$ 인 테라헤르츠 영역에서 작동하는 메타물질¹⁹.

마이크론 크기의 패턴을 활용하여 테라헤르츠 영역에서 자기장에 대한 반응이 자연에서 보이는 물질과는 반대가 되게 제작한 메타물질을 그림 19에서 볼 수 있다.

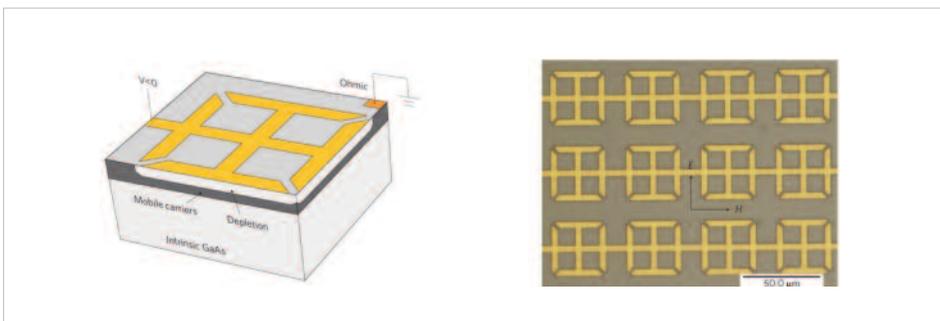


그림 20. 두께 200nm 인 금(Ag)으로 GaAs 반도체 위에 선폭 $4\mu\text{m}$, 쪼개진 틈새 $2\mu\text{m}$, 바깥쪽 크기 $30\mu\text{m}$ 의 정사각형 메타구조를 주기 $50\mu\text{m}$ 로 배열하여 제작된 전기구동 테라헤르츠파 위상변조기. 공명주파수가 0.81THz 와 1.7THz 이다²⁰.

미국 로스알라모스(Los Alamos)국립연구소에서는 그림 20과 같이 정사각형 메타구조를 주기 $50\mu\text{m}$ 로 배열하여 전기구동 테라헤르츠파 위상변조기를 제작하였다.

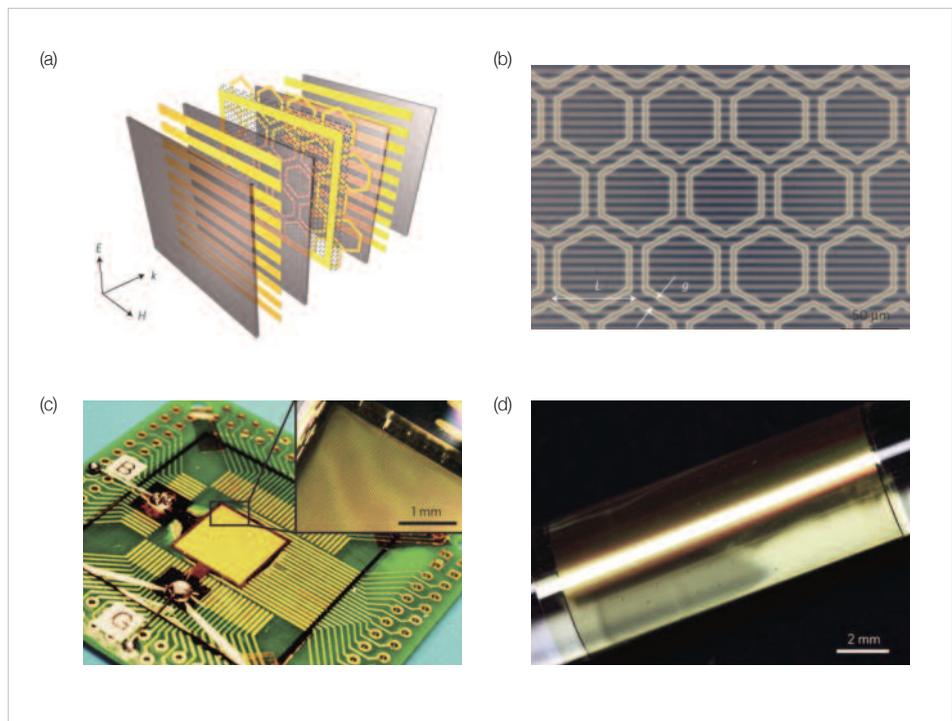


그림 21. KAIST에서 제작한 게이트 조절된 능동형 그래핀 테라헤르츠 메타물질. 벌집모양의 육각형 금속메타구조 (단위 셀 사이 거리 $60\mu\text{m}$, 틈새 간격 $5\mu\text{m}$)에 단일층 그래핀 (graphene)을 얹고 이것을 주기 $6\mu\text{m}$, 금속 두께 $4\mu\text{m}$ 전극구조 사이에 넣은 만든 휘어지는(flexible) 메타물질²¹⁾.

테라헤르츠 영역에서는 휘어지는(flexible) 메타물질을 다소 용이하게 제작할 수 있다. 그림 21은 한국 KAIST에서 제작한 게이트 조절된 능동형 그래핀(graphene) 테라헤르츠 메타물질을 보여주는데, 벌집모양의 육각형 금속메타구조에 단일층으로 된 그래핀을 얹고 이것을 전극구조 사이에 넣은 게이트 조절된 능동형 메타물질 소자를 구현하였다.

근적외선 또는 가시광선 영역에서 작동하는 메타물질의 경우, 기존에 널리 활용되는 디스플레이 및 광통신과 접목이 용이하기 때문에 응용가능성 관점에서 매우 중요하다. 이 경우 나노미터 크기로 메타물질을 제작해야 하는데, 사용되는 장비는 전자빔 리소그래피 (electron beam lithography) 또는 집광 이온빔 (focused ion beam) 밀링(milling)이다. 금속을 이용하는 경우 메타물질이 차지하는 면적이 작은 경우에는 전자빔 리소그래피를 사용하여 양각(positive pattern), 면적이 큰 경우에는 집광 이온빔 밀링을 사용하여 음각(negative pattern)으로 만든다.

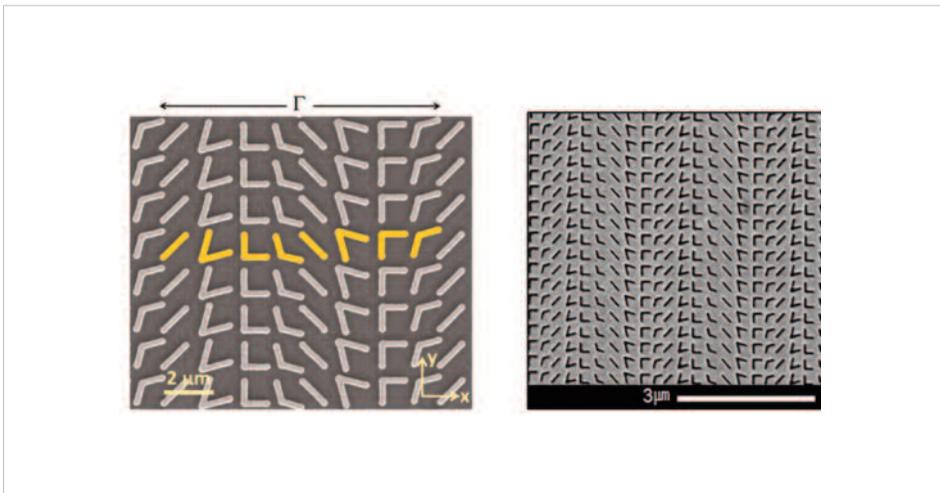


그림 22. 5-10 μm 영역과 1.0-1.5 μm 영역에서 일반화된 굴절법칙을 보이는 양각과 음각으로 만든 메타물질^{22,23}.

비정상굴절현상을 관찰할 수 있는 나노안테나 메타물질이 그림에 나타나 있다. 메타표면 구조의 대표적인 예이며, 특히 광통신 파장영역에서 전기광학 스위칭이 가능하기 때문에 응용가능성이 높다.

07

메타물질 연구의 전망

파장보다 작은 크기의 인공구조를 제작하여 자연에서 쉽게 볼 수 없는 현상을 가능하게 한다는 사실은 메타물질의 응용 범위가 매우 넓다는 것을 뜻한다. 전자기파 메타물질의 경우 주파수에 따라 다양하게 응용된다. 마이크로파의 경우 기존에 알려진 반파장($\frac{1}{2}\lambda$) 크기의 안테나가 아니라 유전율과 투자율을 조절하면 소형 안테나 제작이 가능하다. 또한 방향성이 뛰어난 야기-우다(Yagi-Uda) 안테나의 개념을 메타물질에 확장하면 새로운 설계의 안테나가 가능하다. 쌍곡분산 메타물질은 상대적으로 제작이 용이하며, 테라헤르츠파의 경우 생체이미징의(bio-imaging) 해상도를 크게 향상시킬 수 있다. 근적외선 영역의 빛은 광통신에 널리 활용되는데 메타물질을 이용한 광스위칭 등이 가능해지면서 새로운 방식의 소자에 대한 연구가 활발하다.

전자기파의 물리학적 성질은 오랫동안 깊게 이해되어 왔고, 이에 바탕하여 전자기파 메타물질 연구는 매우 빠른 속도로 이루어지고 있다. 반면, 파동의 전파특성이 외부 온도, 매질의 밀도분포 등에 밀접하게 의존하고, 파장이 길기 때문에 매질의 성질이 상대적으로 균질하지 않은 물질계에 관련된 음향메타물질, 지진파메타물질, 열메타물질에 대한 연구는 아직 초기 단계에 있다. 그러나 소음차단, 수중 탐지, 잠수함 투명망토, 지진파 충격에 대비한 건축 설계, 반도체 집적회로에서 열 이동경로의 조절, 나아가 약물전달의 이동경로 제어 등과 같이 중요한 다양한 응용이 있으므로 이에 대한 연구는 지속적으로 이루어질 것이다.

물질의 특성을 유지하면서 쪼개어 가면 가장 작은 크기의 단위는 분자(molecule)이지만, 분자는 원자핵과 전자로 이루어진 원자(atom)로 구성되어있다. 원자 내부에서 일어나는 현상은 뉴턴의 고전역학으로 기술되지 않는다. 예를 들어 전자의 질량은 매우 작으므로 외부에서 빛을 보내어 관찰할 때 전자의 운동이 영향을 받기 때문에 뉴턴의 고전역학에서 사용하는 물리량의 의미가 맞지 않다. 이와 같이 미시세계에서 일어나는 현상을 기술할 때는 슈뢰딩어(Schrödinger)의 양자역학을 사용하며, 20세기 초반에 시작된 양자효과(quantum effect)에 대한 연구는 물리학의 새로운 장을 열었고, 그 결과 오늘날 반도체, 디스플레이, 레이저 가공, 원자핵 발전 등이 가능하게 되었다.

메타물질은 인공구조이고 구조를 잘 설계하면 거시적인 구조에서도 양자효과를 시뮬하는 물리계를 구성할 수 있다. 메타물질을 이용하여 양자효과를 시뮬하여 물리현상을 연구하는 것, 예를 들어 공간시간 대칭성(parity-inversion time-reversal symmetry), 스핀 홀 효과(spin Hall effect), 위상절연체(topological insulator), 양자 얽힘(quantum entanglement) 등에 대한 기초적인 연구가 활발히 진행되고 있으며, 이것은 멀지 않아 메타물질에 바탕하여 양자효과를 상온에서 활용할 수 있는 가능성을 제시하고 있다. 즉 메타물질이 현재 알려진 기술을 점진적으로 발전시키는 응용으로서 뿐만 아니라, 기초연구에서도 중요하며 이를 통하여 현 기술을 양자점프(quantum jump)하는 새로운 방식의 소자가 가능하다는 것을 암시하고 있다.

08

맺음말

아침에 들리는 새 울음소리, 한여름 먹구름이 몰려오면서 치는 천둥소리, 대낮의 뜨거운 햇살, 밤하늘에 빛나는 별빛, 모래사장을 거닐 때 해변에 밀려오는 파도, 어두운 동굴 안에서 날아다니는 박쥐가 내는 초음파, 바다 속에서 헤엄쳐 다니는 고래가 서로 주고받는

낮은 소리, 해저에서 일어난 지진에 의해 들이 닥치는 해일 등과 같이 자연에서 일어나는 파동은 우리에게 매우 친근하다. 그 뿐만 아니라 인간의 지혜가 발달하여 만들어진 파동도 현대생활에서는 필수적이다. 스마트폰으로 언제 어디서나 가능해진 통신, 병원에서 뼈가 부러진 곳을 진단하는 X-레이, 차가운 음식을 금방 데워내는 마이크로오븐, 임산부의 태아를 식별해내는 초음파, 밤길을 달리는 자동차의 헤드라이트 등 현대인은 인공적인 파동으로 에워싸여 있다.

메타물질은 이러한 파동이 전파되고 이 때 전달되는 에너지를 제어 조절하는 새로운 물질군이라고 부를 수 있다. 비록 전자기파, 빛, 소리와, 지진파 등과 같이 형태는 다르지만 파동이라는 현상을 일반화하여 이해할 때 새로운 응용 가능성이 열리는 것을 알 수 있다. 메타물질에 대하여 널리 이해하고 이에 대한 연구를 장려함으로써, 한국이 메타물질연구의 세계적인 주류에 동참할 수 있기를 바란다.



우정원 Jeong Weon Wu

학력 · University of Pennsylvania 물리학과 박사
 · KAIST 물리학과 석사
 · 서울대학교 물리학과 학사

경력 · 現 이화여자대학교 물리학과 교수
 · 現 양자메타물질연구센터(선도연구센터-SRC) 센터장
 · 前 한국광학회 회장
 · 前 Lockheed Missile & Space Company 연구원

참고문헌

1. Pendry, John B. "Negative refraction." *Contemporary Physics* 45 191–202 (2004).
 2. Veselago, V. G. The electrodynamics of substances with simultaneous negative values of ϵ and μ . *Phys. Uspekhi* 10, 509–514 (1968).
 3. Smith, D. R., Padilla, W. J., Vier, D. C., Nemat-Nasser, S. C. & Schultz, S. Composite medium with simultaneously negative permeability and permittivity. *Phys. Rev. Lett.* 84, 4184–4187 (2000).
 4. Smith, D. R., Pendry, J. B., & Wiltshire, M. C. (2004). Metamaterials and negative refractive index. *Science* 305 788–792 (2004).
 5. Freire, M. J., Jelinek, L., Marques, R., & Lapine, M. On the applications of $\mu_r = -1$ metamaterial lenses for magnetic resonance imaging. *Journal of Magnetic Resonance*, 203 81–90 (2010).
 6. Leonhardt, U. Optical conformal mapping. *Science* 312, 1777–1780 (2006).
 7. Pendry, J. B., Schurig, D. & Smith, D. R. Controlling electromagnetic fields. *Science* 312, 1780–1782 (2006).
 8. Kim, M. and Rho, J. Metamaterials and imaging *Nano Convergence* 2 22 (2015).
 9. Lu, D., & Liu, Z. Hyperlenses and metalenses for far-field super-resolution imaging. *Nature Communications*, 3 (2012).
 10. Li, Z., Palacios, E., Butun, S., & Aydin, K. Visible-frequency metasurfaces for broadband anomalous reflection and high-efficiency spectrum splitting. *Nano Letters* 15 1615–1621 (2015).
 11. Kadic, M., Bückmann, T., Schittny, R., & Wegener, M. Metamaterials beyond electromagnetism. *Reports on Progress in Physics*, 76, 126501 (2013).
 12. Lee, S. H., Park, C. M., Seo, Y. M., Wang, Z. G. & Kim, C. K. Composite acoustic medium with simultaneously negative density and modulus. *Phys. Rev. Lett.* 104, 054301 (2010).
 13. Yoo, I., Han, C. K., Shin, D. S., Lee, K. J. B., Wu, J. W., Moon, H. S., Wright, O. B., & Lee, S. H. Spatiotemporal path discontinuities of wavepackets propagating across a meta-atom. *Scientific Reports*, 4 (2014).
 14. Kaina, N., Lemoult, F., Fink, M., & Lerosey, G. Negative refractive index and acoustic superlens from multiple scattering in single negative metamaterials. *Nature*, 525, 77–81 (2015).
 15. Fleury, R., Sounas, D. L., Sieck, C. F., Haberman, M. R., & Alù, A. Sound isolation and giant
-

-
- linear nonreciprocity in a compact acoustic circulator. *Science*, 343 516–519 (2014).
16. Brûlé, S., Javelaud, E. H., Enoch, S., & Guenneau, S. Experiments on seismic metamaterials: Molding surface waves. *Physical Review Letters* 112 133901 (2014).
 17. Wegener, M. Metamaterials beyond optics. *Science* 342 939–940 (2013).
 18. Shelby, R. A., Smith, D. R., Nemat-Nasser, S. C., & Schultz, S. Microwave transmission through a two-dimensional, isotropic, left-handed metamaterial. *Applied Physics Letters* 78 489–491 (2001).
 19. Yen, T.J., Padilla, W.J., Fang, N., Vier, D.C., Smith, D.R., Pendry, J. Basov, D.N., & Zhang, X. Terahertz magnetic response from artificial materials. *Science* 303 1494–1496 (2004).
 20. Chen, H. T., Padilla, W. J., Cich, M. J., Azad, A. K., Averitt, R. D., & Taylor, A. J. A metamaterial solid-state terahertz phase modulator. *Nature Photonics* 3 148–151 (2009).
 21. Lee, S. H., Choi, M., Kim, T. T., Lee, S., Liu, M., Yin, X., Choi, H.K., Lee, S.S., Choi, C.-G., Choi, S.-Y., Zhang, X., & Min, B. Switching terahertz waves with gate-controlled active graphene metamaterials. *Nature Materials*, 11 936–941 (2012).
 22. Yu, N., Genevet, P., Kats, M. A., Aieta, F., Tetienne, J. P., Capasso, F., & Gaburro, Z. Light propagation with phase discontinuities: generalized laws of reflection and refraction. *Science*, 334 333–337 (2011).
 23. Lee, Y. U., Kim, J., Woo, J. H., Bang, L. H., Choi, E. Y., Kim, E. S., & Wu, J. W. Electro-optic switching in phase-discontinuity complementary metasurface twisted nematic cell. *Optics Express*, 22, 20816–20827 (2014).
-

국가 R&D 현황 분석

최근 3년간(2011~2013년) 메타물질과 관련된 연구개발사업을 분석해보았다.

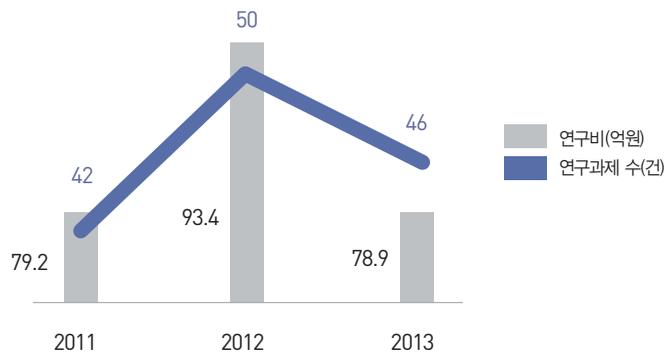
| 과제 선별 기준 |

연구요약문 내 아래 키워드를 포함하고 있는 과제를 선별한 후 연구내용을 바탕으로 분석 대상 선정 (메타물질)

분석 결과 최근 3년간 총 138건의 과제에 251.2억원의 연구비가 투자됨

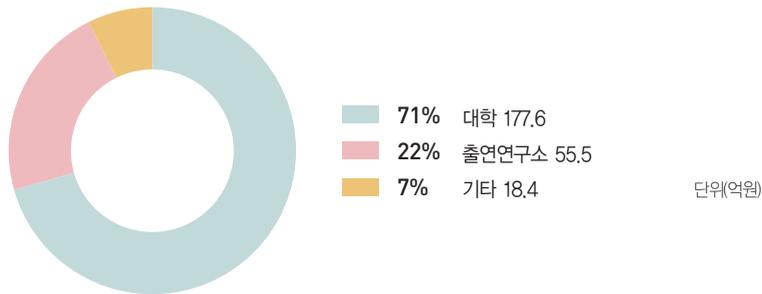
- 2012년을 정점으로 연구비가 크게 감소한 것으로 보이나, 이는 양자메타물질 연구센터 사업의 종료(11억원 (2012년))와 메타물질 연구에 대한 한국기계연구원연구운영비(16.5억원(2012년))가 지원되지 않았기 때문으로 전반적인 메타물질에 대한 관심은 꾸준히 이루어지고 연구되고 있음을 알 수 있음

연도별 연구비와 연구과제 건수



연구수행주체 대학(71%) 을 중심으로 연구가 이루어지고 있음

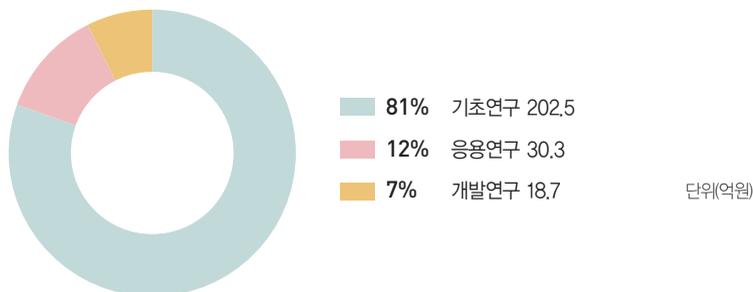
- 대학(116건, 177.6억원)과 출연연구소(17건, 55.5억원)이 대다수의 연구를 수행하는 것으로 나타남
 - 중소기업이 기초적 수준의 연구에 머물러 있다고 평가 받는 메타물질 연구 중 5건(18.4억원)을 수행하고 있는 것으로 나타났는데, 이는 메타물질이 일부 분야에 대해서는 기초 연구를 넘어 어느 정도 실용화에 적용될 수 있는 단계에 진입하였음을 시사함



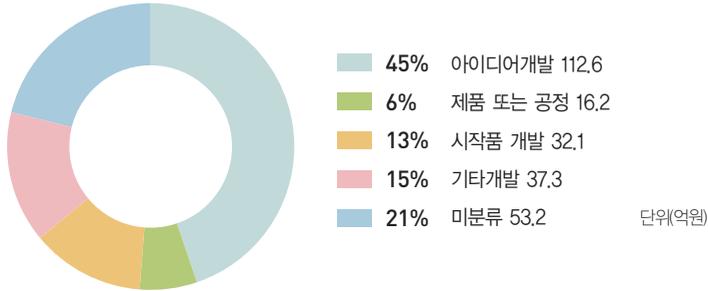
연구수준 기초연구단계(81%), 아이디어개발(45%), 도입기(49%) 위주의 연구가 이루어지는 것으로 나타남

- 일반적으로 알려져 있는 대로 메타물질에 대한 연구는 기초연구(119건, 202.5억 원) 중심의 연구가 중심을 이루고 있으나, 실제 응용(13건, 30.3억 원) 및 개발(6건, 18.7억 원)을 위한 연구도 상당수 진행 중인 것으로 나타남
- 아이디어 개발이 74건(112.6억 원)으로 절반 정도를 차지하고 있으나, 실제로 메타물질을 활용하고자 하는 제품 또는 공정 개발(7건, 16.2억 원), 시작품 개발(27건, 32.1억 원) 등의 연구가 이루어지고 있는 것으로 나타남
- 기술수명주기적 측면에서도 아직 연구가 시작단계에 지나지 않기 때문에 도입기로 보는 연구들이 79건(124억 원)으로 가장 많았으나, 이를 활용하는 연구들이 등장한 만큼 일부 분야에 대해서는 성장기(26건, 51.2억 원) 및 성숙기(2건, 16.8억 원)의 연구가 이루어지고 있는 것으로 나타남
 - 하지만 아직 그 수준 자체를 판단하기 어려운 기타로 본 연구도 31건(59.6억 원)이 존재하였기 때문에 메타물질은 아직 추가적으로 많은 연구가 필요한 분야라 사료됨

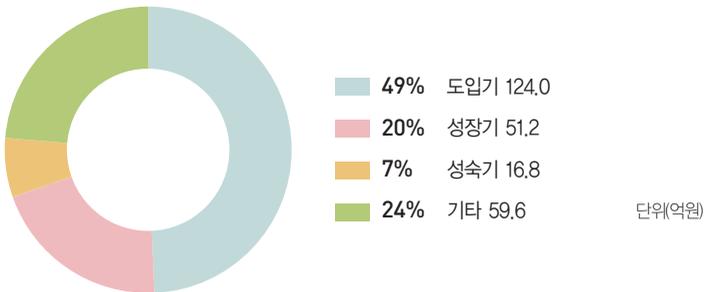
연구개발단계



연구개발성격

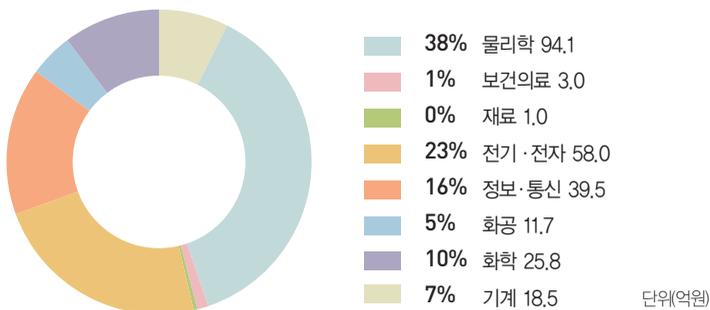


기술수명주기

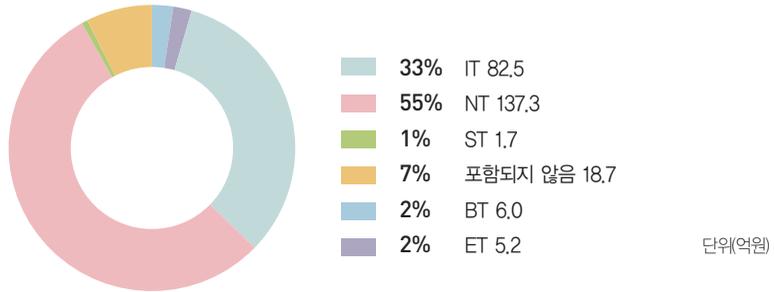


연구분야 국가과학기술표준분류와 미래유망 신기술분류(6T), 국가기술지도분류(NTRM)를 분석한 결과 물리학과 전기/전자, 정보/통신 중심의 NT 연구로 정보-지식-지능화 사회 구현을 목적으로 하는 것으로 나타남

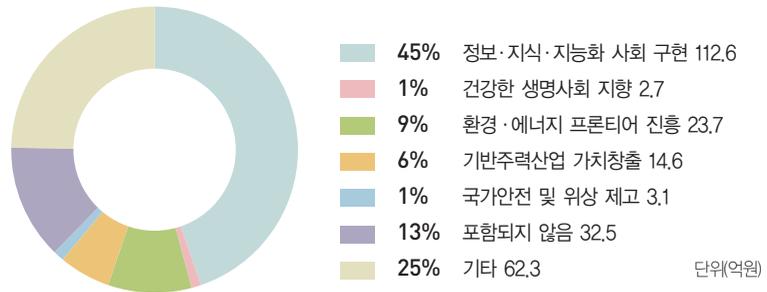
연구분야 [국가과학기술표준분류]



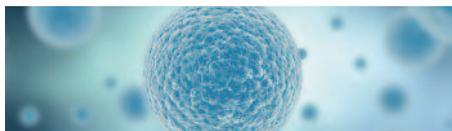
연구분야 [6T]



연구분야 [NTRM]



- 메타물질의 원리 구현과 이를 활용한 렌즈 제작을 위한 물리학(56건, 94.1억원) 연구와 전자파 응용을 위한 전기·전자(39건, 58.0억원), 정보·통신(26건, 39.5억원) 분야 연구가 주를 이루는 것으로 나타남
 - 그 외에도 메타물질의 활용 및 제작과 관련하여 기계, 재료, 보건 의료, 화학, 화공 등 다양한 분야에서 메타물질에 대한 연구가 이루어지고 있는 것으로 나타남
- 6T 기준에서는 메타물질의 구현 및 나노 렌즈 개발에 좀 더 집중이 되어 NT가 64건(137.3억원)으로 가장 많이 나타났으며, 전자파 응용 등을 위한 IT가 50건(82.5억원) 존재함
 - 메타물질을 에너지 전송 등에 응용하고자 하는 ET 분야(5건, 5.2억원), 전자파 반사/흡수 모드 변환 등을 연구하는 ST 분야(3건, 1.7억원) 등이 일부 진행 중임
 - BT의 경우에는 일부 바이오 센서 연구가 포함되어 있기는 하지만 대다수는 일반적인 메타물질 개발 또는 성질 연구들이 이루어지는 것으로 나타남
- NTRM 기준에서는 정보-지식-지능화 구현이 61건(112.6억원)으로 가장 많은 연구가 이루어지는 것으로 나타났으나, 건강한 생명사회 지향(5건, 2.7억원), 환경/에너지 프론티어 진흥(6건, 23.7억원), 기반주력산업 가치창출(12건, 14.6억원), 국가안전 및 위상 제고(4건, 3.1억원) 모든 분야에 걸쳐 메타물질 관련 연구가 이루어지고 있는 것으로 나타남
 - 메타물질의 개발이 전 국가적 차원에서 아주 큰 영향력을 발휘할 수 있음을 간접적으로 시사함



EXTRACELLULAR VESICLES
-
METAMATERIALS