

企剛特輯解說

◎ 目 次 ◎

- I. 머리 말
- II. 암페로메트릭 酵素센서의 開發
- III. 암페로메트릭 親和性센서의 開發
- IV. Biosensor의 產業的 利用
- V. 맺 는 말
- ※ 參考文獻

〈고딕은 이번號, 명조는 지난號〉

〈前號에서 계속〉

III. 암페로메트릭 親和性 센서의 開發

앞에서 언급한 바와 같이 認識要素로서 抗體 또는 特定 단일사슬 DNA 서열과 결합된 中介의 암페로 메트릭 바이오센서의 原理를 利用하는 多樣한 다른 接近方法이 있게된다. 가장 간단한 例로서 현재의 칼라리메트릭 酵素를 連係하여 실시하는 免役分析技法의 節次에서 着色反應을 中介的 電氣化學的 酵素로 連係 代置하므로써 直接 電流을 生産하도록 變更하면 된다. 이 간단한 단계만으로도 보다 단순하고 값이 싼 실험 기자재를 이용할 수 있는 잇점과 改善된 力學的 多樣性을 提供한다는 매력 이 있다.

그 뿐만 아니라 이 接近方法은 예컨대 몰핀 (Morphine)과 같은 의약품의 전기화학적 탐색 기법의 고안도 可能한데, 이것은 페로신(Ferrocene)과 의약 接合物을 形成하면 된다(9).

또 최근 酵素連係 Immunoassay (ELISA)에 사용되고 있는 大部分의 표지물(Label)들은 酸化還元酵素가 아니지만은 그래도 이 技法에 의하면 알칼리성 인산 加水分解酵素(A. P)와 같은

◎ 英國에서 特別寄稿 ◎

BIOSENSOR

암페로메트릭 親和

것을 使用하여 이 같이 간단하고 값싼 電氣化學的 Sensor들을 만들어 낼 수가 있다. IQ Bio社와 共同으로 우리는 이 酵素를 기초로하여 高度로 민감하고 광범위하게 사용할 수 있는 電氣化學的 Immunoassay를 開發하였다. 인산 加水分解酵素로 標識된 抗體는 NAD에 作用하여 NAD를 産出한다. 電子의 放出과 增幅은 알코올 脫水素酵素와 Diaphorase의 結合을 써서 이루어진다. 마지막 단계는 페로시아나이드(Ferricyanide)를 통하여 평형이된 電極으로 電子를 傳達하는 것이 포함된다. 이것은 종래 실시하던 칼라리메트릭 시스템에 비하면 본질적으로 進一步한 實施例인 것이며 훨씬 단순한 실험기재를 必要로 한다(11). 또다른 方法으로는 Phenyl-Phosphate의 페로신 誘導體를 使用하는 것이 포함된다. 인산가수 분해효소에 의하여 인산기(基)가 제거되면 基質에 비하여 産物의 週期的인 Voltamogram의 實質的인 變化가 있게된다. 이 效果가 바로 단순하고 예민한 암페로메트릭 Immunoassay를 위한 基礎로서 利用될 수 있는 것이다.

IV. BIOSENSOR의 產業的 利用

1. 生産工程의 모니터링과 統制

종래 生産工程을 모니터링함에 있어서는 여러 번 샘플링을 하게 되는데, 이것이 實驗室的 分析에 의하여 수행되었다. 그래서 工程라안과 別途

의 開發과 利用(完)

性 센서의 開發 중심



李 德 祿

前 特許廳 農林水産審査擔當官
現 英國 크랜필드 기술원 생명공학
센터 留學中

로 된 分析 루프(loop)나 탐침(Probe) 또는 이상적으로 工程物에 닿지 않는 시스템이 항상 바람직한 것이었다. 우리는 實驗室用 醱酵槽를 統制할 수 있는 발효조와 別個로 된 (Off-Line) 複合 페로신 글루코오스 센서 시스템을 開發하였다(13). 우리는 最近에 Porton에 계신 분들과 協力하여 醱酵槽內에서 바이오센서를 調節할 수 있는 스텐레스스티일 膜으로 된 탐침을 개발하였다. 이 探針은 발효조내에서 자동적으로 再校正될 수 있는 페로신 글루코오스 바이오센서를 삽입하기 전에 살균될 수 있다(13).

또다른 生産工程에의 利用例로서 소고기나 돼지고기 등 食肉의 新鮮度 檢査를 위한 페로신 또는 TTF 글루코오스센서를 들 수 있다. 食肉皮下組織의 글루코오스 濃度는 主로 表皮에서 식하는 微生物群의 密度에 의하여 決定된다. 우리는 이 關聯圖表를 複合 글루코오스 센서를 利用하여 편리하고 신속하게 결정할 수 있다는 事實을 提示한 바 있다(14).

2. 微生物 細胞數의 신속한 모니터

미생물 세포수의 測定은 최근 몇가지 신속한 方法들이 개발 利用되게 되었지만 大部分이 여전히 속도가 느린 파스퇴르 플레이팅 方法에 의하여 수행된다. 이 새로운 方法들 역시 상당히 불리한 點들이 있는데, 즉 구입관리 하는데 많은 돈이 든다는 점과 均체수를 測定하는데 시간이 많이 걸린다는 점과 같은 것이다. 그래서 우리

는 小形이며 값이 저렴한 試製品을 開發하였는데, 이것은 工程水牛乳 및 流體와 같은 廣範圍한 試料에 들어 있는 微生物의 細胞數를 상당히 正確히 算定해 낼 수 있는 것이다. 이 製品의 開發에도 電氣化學的 方法을 使用하였다(15, 16)

이 製品의 市場性은 상당히 밝아 현재 유럽에서만도 1년에 微生物學的 數字인 약 10억 달러로 추정하고 있다.

우리의 微生物 細胞數 모니터 方法에는 평형이 된 電極 시스템과 없어서는 아니되는 化學的 메디에이터(Mediator)를 使用하여 微生物의 電氣化學的 活性을 소위 Short-Circuiting하는 方法이 포함된다. 이 方法을 利用하여서 된 試作品은 스위스의 De La Pena 생명공학 주식회사와 合作으로 開發하였으며, 소위 바이오체크(Biocheck)로 불리운다. 微生物數의 測定은 이 製品으로 2分 以內에 얻을 수 있다. 感應度의 下限線은 約 100,000細胞이지만 이점은 改善의 여지가 있어서 예컨대, 測定前에 試料를 신속하게 농축하는 段階를 利用하는 것을 들 수 있다.

3. 環境에의 利用

폐수공장으로 들어가는 물의 水質을 評價하기 위한 試範的 除草製 모니터가 최근 英國 Luton 大學에 근무하는 분들과 合作으로 개발되었다. 이 모니터는 알루미늄 또는 셀룰로오스 아세테이트로 固定化시켜 平衡이 된 電位電極에 密集된 微細藻類(Microalgae)가 利用되고 있다. 위

에 언급한 바 있는 微生物 細胞數測定 센서의 原理와 근본적으로 同一한 原理가 利用된다. 센서는 流動性 電池에 넣고 빛이 放射되는 다이오드(Diode)에 의하여 放出된다. 메디에이터(Mediator)는 적당한 電位에서 平衡이 된 電極에 光電子의 活動을 쇼트(Short) 하는데 使用된다. 除草製가 汚染된 곳은 藻類의 光呼吸이 沮害된다. 따라서 센서에서 나오는 電流가 減小된다. 이 센서들은 상당히 安定하여 1주일까지 使用할 수 있으며 再使用이 可能하고 極度로 민감하다 (17).

V. 맺는말

本稿는 新規한 암페로메트릭 바이오센서에 관한 크랜필드 生命工學센타의 最近 事業의 一部를 간단히 要約한 것이다. 現在 數年동안 市場에 出하된 實用的인 바이오센서들과 이제 市場에 出하하기 直前에 있는 大部分의 것들은 모두 電氣化學的인 것이다. 그러나 다른 接近方法들, 특히 光學的인 바이오센서들이 장차 商業的으로 同等한 成功을 보장하지 못할 것이라는 얘기는 아니다.

要約을 맡아 手苦해 주신 크랜필드 생명공학 센타 内外에 계신 나의 동료직원들과 協助해 주신 모든 분들에게 감사한다. 특히 나의 年長 동료교수 J. V. Banister와 A. P. F Turner 박사에게 감사드린다.

번역을 마치면서

本稿의 번역을 마치면서 譯者는 知識이 淸박하고 言語能力이 不足하여 力不足인 것을 實感하였습니 다. 完璧한 번역이 되지 못한 點 著者와 讀者에게 송구스럽게 생각합니다.

예컨대 Mediator, Dialyser, Short-Circuiting 등은 적절한 우리말을 찾지 못하여 직접사용하거나 우리말 표기를 하였으며 Transducer는 겨우 에너지전환장치로 번역하거나 原語를 직접사용하였던 點이 그것입니다. 이러한 흠에 대하여는 널리 양해하여 주시기 바라고 原文을 參考하

시기 바라며 앞으로 이 分野 傳門家 여러분의 지도편달을 期待하겠습니다. (※)

參考文獻

1. Higgins, I. J.; Lowe, C. R. (1987): Proc Roy Soc. (Scrics B), in Press.
2. Turner, A. P. F.; Karube, I.; Wilson, G. S. (1987): Biosensors, Fundamentals and Applications. Oxford University Press.
3. Cass, A. E. G.; Davis, G.; Francis, G. D.; Higgins, I. J.; Hill, H. A. O.; Plotkin, E. V.; Scott, L. D. L; Turner, A. P. F. (1984): Analytical Chemistry 56, 667-671.
4. McCann, J. M. (1987): In The World Biotech. Report 1, Online International, Pinner, UK, 41-50.
5. Higgins, I. J.; Franklin, A.; Turner, A. P. F. (1987): J. Appl. Bacteriol. Symp. 16, in Press.
6. Higgins, I. J.; Hill, H. A. O. (1985): In: Essays in Biochemistry (ed. by R. D. Marshall and K. Tipton). Academic Press, London, 119-145.
7. Matthews, D. R.; Brown, E.; Watson, A.; Scott, D.; Holman, R. R.; Steemson, J.; Hughes, S. (1987): Lancet, 778-779.
8. Cardosi, M. F.; Turner, A. P. F. (1987): In: Turner, A. P. F.; Karube, I. and Wilson, G. S. (eds.): Biosensors, Fundamentals and Applications. Oxford University Press.
9. Weker, S. G.; Purdy, W. C. (1979): Anal. Letts. 12, 1-9.
10. Turner, A. P. F.; Hendry, S. P.; Cardosi, M. F. (1987): In: The World Biotech Report 1, Online International, Pinner, UK, 125-137.
11. Cardosi, M. F.; Stanley, C. J.; Turner, A. P. F. (1986): Proc. 2nd International Conference on Chemical Sensors, Bordeaux.
12. McNeil, C. J.; Higgins, I. J.; Bannister,

〈※ 49p에서 계속〉

제출되면 디자인등록부에 출원등록 사실만을 공고한다. 보호기간은 지연기간 종료와 함께 만료된다.

(2) 디자인이나 ㉮의 소유자가 출원 후 12개월 이내에 수수료표에 따른 요금을 납부하였을 때는 §9조1항에 의한 보호기간까지 보호가 된다. 요금이 소정기일 내에 납부되지 않는 경우에는 수수료표에 의한 추가 요금을 납부한 때부터 보호가 연장된다. 기간 종료후 특허청은 디자인이나 ㉮의 등록권자에게 수수료표에 의한 추가요금을 포함한 수수료를 지연기간내에 납부하지 않으면 그지연의 종료와 함께 보호기간도 종료함을 통지한다.

(3) §9조(1)항에 의한 보호기간의 만료시까지 보호가 연장되는 경우에는 제(1)항의 두번째 문장에 따른 공고를 참고하여 표현의 재현공고를 한다. 이에 따라 §8조(2)항, (3)항, (4)항이 적용된다.

§8c.

(1) 출원과 함께 수수료표에 의한 출원료를 납부하여야 한다. 표현의 지연공고가 청구된 경우에는 수수료표에 의한 그 請求料를 出願料와 함께 납부하여야 한다.

(2) 출원료나 표현공고 지연청구료가 납부되지 않은 때는 특허청은 출원인에게 통지후 1개월의 종료전까지 그 수수료를 납부하지 않으면 그 출원은 제출되지 않은 것으로 간주한다고 고지한다.

§9.

(1) 보호기간은 출원일 다음날로 부터 기산하여 5년이다.

(2) 보호기간은 5년씩 최고 20년까지 연장할 수 있다. 보호기간연장은 디자인등록부에 등록된다.

(3) 연장은 보호기간 종료전에 수수료표에 의한 요금을 납부함으로써 效力이 있다. 요금을 소정기간내에 납부하지 않으면 수수료표에 의한 추가료를 납부하여야 한다. 보호기간 만료후 2개월이 경과되면 특허청은 등록권자에게 추가요금을 포함한 요금을 통지후 4개월 이내에 납부

하지 않으면 보호기간의 만료로 등록디자인이나 ㉮이 취소될 것이라는 점을 통지한다.

(4) 특허청은 등록권자의 요청으로 통지서발급을 지연시킬 수 있다. 다만 그등록권자가 현재의 경제적 상황때문에 현재로서는 동 요금을 납부할 수 없다는 점을 증거에 의해 입증한 때에 한한다. 특허청은 일정기간내에서 분할납부에 의하여 지연을 시켜줄 수 있다. 분할납부금 중 어느하나라도 소정기간내에 납부되지 않으면 특허청은 등록권자에게 통지후 1개월 이내에 잔여납부금을 납부하지 않으면 의장등록부의 등록이 취소될 것임을 통지한다.

(5) 통지서발급에 대한 지연청구가 없는 경우라도 통지후 14일 이내에 청구가 지연될때 대한 충분한 이유와 함께 유예청구가 되면 납부를 할 수 없었다는 정당한 증거를 제출한 후에는 수수료와 추가로 납부를 유예 하도록 할 수 있다. 분할납을 조건으로 유예를 시켜줄 수 있다. 이와 같은 유예금액이 소정기간내에 납부되지 않는 때는 특허청은 재통지를 함과 동시에 잔액전부의 납부를 요구한다. 2차 통지후에는 더이상의 유예는 허용하지 않는다.

(6) 청구에 통지가 지연된 경우(제(4)항)나 유예가 허용된 후 재발급해야 할 경우의 통지는 수수료납부기일 후 늦어도 2년내에는 해야한다. 잔액의 미납부로 디자인등록부상의 등록이 말소된 경우에는 이미 납부한 분납금액은 반환되지 않는다. <계속>

<※ 24p에서 계속>

J. V. (1987): Biosensors 3, In Press.

13. Brooks, S. L.; Ashby, R. E.; Turner, A. P. F.; Calder, M. R.; Clarke, D. J.: Biosensors 3, In Press.

14. Kress-Rogers, E.; D'Costa, E. J. (1986): Anal. Proc. 23, 149-153.

15. Turner, A. P. F.; Ramsey, G.; Higgins, I. J. (1983): Biochem. Soc. Trans. 11, 445-448.

16. Turner, A. P. F.; Cardosi, M. F.; Ramsey, G.; Schneider, B. H.; Swain, A. (1986): In: Biotechnology In The Food Industry, Online International, Pinner, UK, 97-116.

17. Rawson, D. M.; Willmer, A. J.; Cardosi M. F. (1987); Toxicity Assessment, In Press