

# MALDI(Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization) 질량분석법

임구일, 최영식  
인하대학교 화학과

질량분석법은 분자의 질량을 측정함으로써 분자를 확인(identification)하고 그 구조를 밝히는(structural analysis) 분석 방법으로, 1900년대 초 전자를 발견한 것으로 널리 알려진 J. J. Thomson이 처음으로 원자의 질량을 잴 수 있는 질량 분석기를 만들면서 시작되었다. 그 이후 다양한 구조와 기능을 가진 질량분석기들이 발명 혹은 발전되면서 수많은 종류의 물질을 확인하고 구조를 밝히며, 그 양을 측정하는 중요한 방법 중 하나로 자리매김 하였다.

질량분석법에서는 질량을 측정하려는 분자를 고진공 내에서 이온(양이온 혹은 음이온)으로 만들고 이 이온들을 일정한 전기장으로 가속한 후 여러 가지 방법으로 이 이온의 질량/전하(m/z) 비에 따라 분리하며, 최종적으로 분리된 이온의 양을 측정한다. 따라서 질량분석법에 사용하는 질량분석기는 기본적으로 세 부분 - 시료를 이온화 시키는 이온원(ion source), 이온들을 질량/전하(m/z) 비에 따라 분리하는 질량분리기(mass analyzer), 이온을 검출하여 그 양을 측정하는 검출기(detector) - 으로 구성된다(그림 1 참조).

오늘날 용도에 따라 혹은 분석 대상에 따라 이온을 생성하는 방법과 생성된 이온을 질량에 따라 분리하는 방법이 다양하게 사용되고 있어서 그 조합에 따라 질량분석기의 종류와 기능이 결정된다. 이온의 양을 측정하는 검출기는 질량 분리기의 특성에 따라 electron multiplier나 microchannel plate(MCP)를 주로 사용하는 데, 질량분석기의 구조나 성능에는 별 영향이 없다. 이 글에서 소개할 'MALDI(Matrix-Assisted Laser Desorption/ Ionization)' 는 이온을 생성하는 방법 중 하나이다. 따라서 'MALDI 질량분석법' 은 이온 생성 방법으로 MALDI를 사용하는 모든 질량분석법을 의미한다. 그림 2는 이온화 방법으로 MALDI를, 질량분리기로 TOF를 사용하는 질량분석기의 구조를 간략히 나타낸 것이다.

질량분석법에서는 시료의 종류(그에 따른 특성)에 따라 이온을 생성하는 방법이 달라진다. 즉, 시료가 기체, 액체, 혹은 고체인가, 쉽게 기체가 될 수 있는 분자인가, 순수한 물질인가 혹은 용매에 녹은 용액 상태인가, 용매의 물리적, 화학적 성질은 어떠한가 등에 따라 사용할 수 있는 이온 생성 방법이 결정된다. 20세기 초부터 후반까지는 주로 기체 분자들이나 비교적 쉽게 기화하는 물질들의 질량을 측정하였는데, 이 경우에는 전자를 중성인 분자에 충돌시켜 양이온으로 만드는 전자 이온화법(electron ionization)이 주를 이루었다. 그러나 20세기 후반에 접어들면서 생체에 대한 관심이 증가하면서 생체 내에 존

EI, CI, FI	quadrupole	MCP
FAB, ICP	TOF	electron multiplier
ESI	ion trap	
MALDI	magnet	
	ICR(FT)	

그림 1. 질량분석기의 구성 - 사용하는 이온 생성 방법과 질량분리기의 종류에 따라 질량분석기의 구조와 특성이 결정된다.

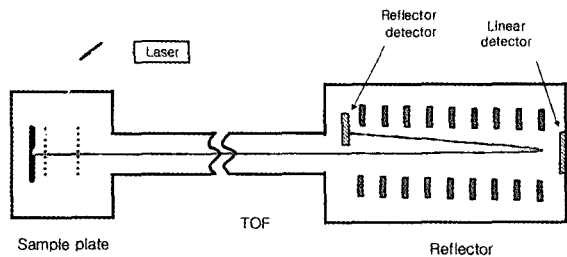


그림 2. MALDI 이온화법과 Reflectron TOF 질량분리기를 사용한 질량분석기

재하는 단백질, 펩티드, 지질, 탄수화물 등의 거대 분자들을 분석할 수 있는 방법들이 요구되었고, 그 결과 여러 가지 획기적인 이온 생성 방법들이 시도, 개발되었다.

MALDI는 ESI(Electrospray Ionization)<sup>(1)</sup>와 더불어 거대 분자의 이온화 방법으로 현재까지 가장 성공적인 방법이다. MALDI는 일본 Shimadzu 사의 Tanaka가 1987년에 처음 시도하였고<sup>(2)</sup>, 독일 Muenster 대학의 Hillenkamp와 Karas가 이 방법을 발전시켜 현재 사용하고 있는 MALDI 법을 확립하였다<sup>(3)</sup>. MALDI 법은 이전부터 사용되던 유사한 이온화법인 FAB(Fast Atom Bombardment)<sup>(4)</sup>과 LD(Laser Desorption)<sup>(5)</sup>를 발전시킨 것으로 분석하려는 시료를 매트릭스와 혼합하여 결정화시킨 후 레이저 광을 이 결정에 쏘아 이온화된 분자를 진공 내에 생성시키는 방법이다. 이 방법은 질량이 크고 비휘발성이며 가열하면 불안정한 화합물인 단백질, 펩티드, 핵산(DNAs, RNAs), 올리고뉴클레오타이드, 합성 고분자 및 거대 유기 화합물 등을 쉽게 기체 상태의 이온으로 만든다. MALDI를 사용하여 분석이 가능한 분자량은 최소 수백 달톤(Da)에서, 최대 수백만 달톤(Da)에 이르는 것으로 알려져 있다. MALDI는 생명 과학, 의학, 화학 분야에서 그 동안 불가능했던 수많은 연구 방법론을 현실적으로 가능케 하였다. 그 대표적인 예로서, 유전자의 확인 및 조작을 중심으로 진행되었던 생명 분야의 연구가 유전자의 실제 생체 내 구체적 정보구현체인 단백질로 그 중심을 이동하여, 소위 프로테오믹스(proteomics)라는 신학문, 기술 분야의 탄생 및 활용을 가능케 하였다<sup>(6)</sup>. 이러한 공로를 인정받아 MALDI를 최초로 개발한 Tanaka는 2002년 노벨 화학상을 수상하였다.

### 1. MALDI의 원리와 특성

MALDI 방법의 유용성이 확인되어 널리 사용되고 있지만, 흥미롭게도 MALDI에서 이온이 생성되는 과정은 아직 명확히 알려져 있지 않다<sup>(7)</sup>. 여기서는 가장 일반적인 설명에 근거하여 MALDI에서의 이온화 과정을 소개하고자 한다.

그림 3에서 보여주듯이, 분석하고자 하는 시료를 레이저 빔을 흡수하는 발색단(chromophore)을 지닌 매트릭스라 불리는 유기 화합물과 적당한 농도 비로 혼합한다. 이 혼합물을 시료 판에 떨어뜨리고 공기 중에서(혹은 낮은 진공 중에서) 용매와 물이 증발되어 결정화가 이루어질 때까지 기다린다. 충분한 결

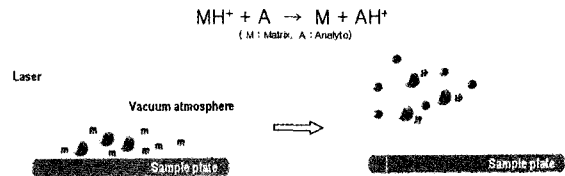


그림 3. 가장 일반적인 MALDI 메커니즘 - 양성자 전달.

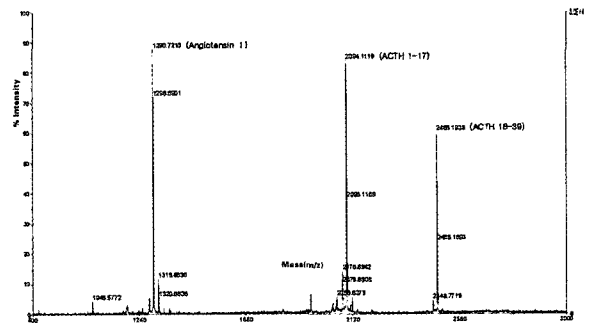


그림 4. Angiotensin I, ACTH(1-17), ACTH(18-39)의 MALDI-TOF 질량 스펙트럼

정이 만들어진 후에 시료를 이온화 실로 옮기고 여기에 펄스 레이저 광을 렌즈로 집속하여 조사하면, 매트릭스 분자가 레이저 광 에너지의 대부분을 흡수하여 들뜬 상태(excited state)로 된다. 이 들뜬 분자들은 짧은 시간 내에 완화하면서 이 에너지를 열에너지로 내어 놓게 되고 그 결과 레이저 광이 조사된 부분은 순간적으로 수백도 이상의 온도에 도달하게 된다. 따라서 매트릭스 분자들이 진공 중으로 기화하면서 작은 화산처럼 분출하게 된다. 이 과정에서 매트릭스 속에 포함되어 있던 시료 분자(A으로 표기)들도 함께 진공 중으로 분출하게 된다. 한편 들뜬 상태의 매트릭스 분자들은 쉽게 양성자(H<sup>+</sup>)를 내어 놓을 수 있는 데 분출과정에서 시료 분자를 만나면 양성자(H<sup>+</sup>)를 시료 분자에게 전해주어 시료 분자가 AH<sup>+</sup> 상태의 이온으로 된다. 경우에 따라 시료 분자가 H<sup>+</sup>이온을 잃고 음이온이 되기도 하지만 대부분의 MALDI에서는 H<sup>+</sup>가 첨가되어 양이온이 되는 과정을 이용한다. 이렇게 형성된 이온들은 질량분리기(mass analyzer)에서 질량에 따라 분리되어 검출기에서 그 양을 측정한다.

펩티드나 단백질 등은 주로 위에 소개한 방법으로 양이온으로 되며, 고분자들은 대부분 시료 용액 중의 금속 양이온, 예를 들어 Na<sup>+</sup>나 Ag<sup>+</sup>이온들을 포획하여 양이온으로 된다. 핵산(DNAs, RNAs)이나 뉴클레오타이드와 같은 분자들은 양성자

를 매트릭스 분자에 주고 주로 음이온이 된다.

MALDI 법은 질량분석법에 사용하는 다른 이온화법들과 비교하여 몇 가지 중요한 장점을 가지고 있다. 첫째, 이 방법이 ESI(electrospray ionization)와 함께 연성 이온화(soft ionization)법이라는 것이다. 연성 이온화법이라는 말은 이온화 과정에서 생성되는 이온이 추가적인 내부(진동)에너지를 거의 가지고 있지 않다는 것이다. 생성된 이온이 추가적인 내부 에너지를 가지고 있지 않으므로 생성된 이온들은 검출기에서 검출될 때까지 더 작은 이온과 분자들로 분해되지 않는다. 따라서 MALDI 이온화법으로 생성되는 이온들은 대부분 어미 이온(parent ion)이며 그 결과 원래 분자의 질량을 쉽게 알아낼 수 있다. 예전의 질량분석기에 가장 많이 사용하던 전자 이온화법(electron ionization)의 경우 어미 이온이 분해되어 다양한 딸 이온(daughter ion)을 생성하므로, 원래 분자의 질량을 알아내는 것이 쉽지 않았다<sup>8)</sup>. 그림 4는 세 가지 펩티드 Angiotensin I, ACTH(1-17), ACTH(18-39)를 혼합한 시료의 MALDI-TOF 질량 스펙트럼인데, 세 펩티드의 어미 이온들만 보이고 분해에 의한 딸 이온들은 전혀 보이지 않는다.

둘째, 분자량이 큰 분자들을 쉽게 기화시키면서 이온화시킨다는 점이다. 전통적인 질량분석기에서는 흔히 분석하려는 시료 분자를 먼저 기체 상태로 기화시킨 후 이온화하여 이온으로 만들었다. 따라서 분자량이 1,000 Da 정도만 되어도 기화하는 것이 거의 불가능하여 생체 혹은 합성 고분자의 질량 분광 스펙트럼을 얻는 것이 불가능하였다. 그러나 MALDI 법에서는 고체상태에서 바로 기화시키는 동시에 이온화하므로 시료 분자가 미리 기화되어 있을 필요가 전혀 없으며, 매트릭스 분자의 결정에 포함되어 있는 시료 분자들은 시료 분자의 크기와 무관하게 매트릭스 분자들이 기화되어 나올 때 함께 기화되면서 이온화 된다. 따라서 MALDI 법으로는 수만 Da 정도 크기의 시료는 쉽게 측정할 수 있으며, 수백만 Da 정도 크기의 분자들을 측정할 예도 보고되고 있다.

셋째, 이온화 과정의 효율이 높아 검출 감도가 매우 높다. 따라서 아주 미량 존재하는 생체 시료도 쉽게 분석이 가능하여 이전에 검출, 확인할 수 없었던 생체 분자들을 검출할 수 있다.

이러한 장점 덕분에 소량의 생체 분자들을 주로 검출, 확인해야 하는 생명과학(bio-science) 분야의 발전에 획기적인 기여를 해왔고, 앞으로도 중요한 연구 수단으로 이용될 것이다.

## 2. MALDI에 영향을 주는 인자

MALDI 과정에서 이온이 형성되는 효율은 여러 가지 실험적 인자에 의해 크게 달라지는 것으로 알려져 있다. 그 중에서도 가장 큰 영향을 미치는 것이 사용하는 매트릭스 분자의 종류와 레이저의 파장 및 에너지이다.

### 2.1 매트릭스(Matrix)

MALDI 질량분석법에서는 시료를 과량의 매트릭스와 적절한 비율(보통 1:100~1:10,000 정도)로 같은 용매에서 혼합하여 용액으로 만들고 시료판에 소량 떨어뜨린 후 매트릭스 분자의 결정이 생기도록 용매를 증발시킨다(말린다). MALDI에서 매트릭스는 시료를 자체 결정 속에 포함하고, 레이저 광의 에너지를 흡수하여 그 에너지로 기화하면서 분출하여야 하고, 이 과정에서 시료 분자에 H<sup>+</sup>를 전달해 주는(혹은 전달 받는) 역할을 모두 담당한다. 따라서 사용하는 매트릭스는 이 모든 과정에서 효율적으로 작용할 수 있어야 하기 때문에 다음과 같은 조건들을 갖추어야 한다<sup>9)</sup>.

- 레이저 광을 잘 흡수할 수 있는 발색단(Chromophore)을 가지고 있어야 한다.
- 시료 물질과 같은 용매에 잘 용해되어야 한다.
- 진공 상태에서 승화 등에 의하여 증발되지 않고 결정 형태를 유지하여야 한다.
- 레이저 광의 에너지에 의하여 쉽게 기화되어야 한다.
- 분석하려는 시료를 이온화시킬 수 있어야 한다.

위의 조건에서 알 수 있듯이 시료에 따라 이러한 조건을 충족시키는 매트릭스 분자가 다르며, 따라서 최적의 분석 결과를 얻기 위해서는 시료의 종류에 따라 가장 효율적인 매트릭스를 골라 사용하여야 한다. 예를 들어 비교적 작은 크기의 펩티드를 분석할 때는  $\alpha$ -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid(흔히 CHCA로 표기)를 사용하고, 극성이 큰 고분자에는 Dithranol을 사용한다. MALDI 질량분석법에서 흔히 사용하는 대표적인 매트릭스의 구조와 특성을 대상 시료와 함께 표 1에 나타내었다.

### 2.2 레이저(Laser Source)

MALDI에 사용하는 레이저는 모두 펄스 형이다. Tanaka가

# 핵심광기술 소개

표 1. MALDI 매트릭스(Matrix)

Matrix	Matrix structure	Application
$\alpha$ -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid(CHCA)		UV laser Peptide analysis & Protein digests. Analytes < 10 kDa
Sinapinic Acid		Analysis of large polypeptides & proteins Analytes > 10 kDa
2,5-Dihydroxybenzoic acid(2,5 DHB)		UV laser Protein digests & Proteins Oligosaccharides released from Glycoproteins
2,4,6-trihydroxyacetophenone(THAP)		UV laser Oligonucleotides Analytes (< 3 kDa)
Dithranol(DIT)		UV laser Aromatic polymers

표 2. MALDI에 사용하는 레이저

Laser	Wavelength	Photon energy(eV)	Pulse width
Nitrogen	337 nm	3.68	< 1ns-few
Nd:YAG	355 nm	3.49	typ. 5ns
Nd:YAG	266 nm	4.66	typ. 5ns
Excimer(XeCl)	308 nm	4.02	typ. 25ns
Excimer(KrF)	248 nm	5.00	typ. 25ns
Excimer(ArF)	193 nm	6.42	typ. 15ns
Er:YAG	2.94 $\mu$ m	0.42	85ns
CO <sub>2</sub>	10.6 $\mu$ m	0.12	100 ns+ 1/ $\mu$ s tail

처음으로 MALDI를 시도할 때에 337 nm의 자외선을 내는 N<sub>2</sub> 레이저를 사용한 이래 대부분의 연구용 MALDI 질량분석기에는 N<sub>2</sub> 레이저를 사용하였다. N<sub>2</sub> 레이저는 펄스 길이가 1 ns 정도로 MALDI에 사용하기에 충분히 짧고, 출력광의 파장이 자외선 영역이라는 특성과 크기가 작고 가격이 싸다는 장점 때문에, 시판되는 MALDI의 대부분에 N<sub>2</sub> 레이저를 기본으로 장착하였다. 최근 들어 작은 출력의 Nd:YAG 레이저가 보급되면서 Nd:YAG 레이저를 장착한 MALDI 질량분석기도 시판되고 있다. Nd:YAG 레이저의 기본 출력광인 1,064 nm를 그

대로 사용하지 않고 대부분 3th harmonic인 355 nm를 사용하고 있고 일부 4th harmonic인 266 nm도 사용하고 있다. 연구용 MALDI 질량분석기에는 이 외에도 다른 용도로 사용하던 많은 종류의 레이저를 사용하고 있는데, 그 종류와 특성을 표 2에 요약하였다. 앞에서 소개한 MALDI의 메커니즘을 고려할 때, 한 가지 흥미 있는 것은 적외선 파장 영역의 레이저들이 MALDI에 사용된다는 점이다. 1절에서 소개한 대로 MALDI 과정에는 들뜬 상태의 매트릭스 분자에 의한 양성자 이전 반응이 중요한 이온화 과정이었는데, 적외선 레이저를 사용하면 들뜬 상태의 매트릭스 분자들을 생성할 수 없다. 그럼에도 불구하고 적외선 파장 영역의 레이저를 사용한 MALDI가 많이 시도, 연구되고 있고, 최근에는 자외선 레이저 외에 적외선 레이저를 추가로 장착한 MALDI 질량분석기도 등장하고 있다<sup>[10]</sup>. 이러한 사실은 MALDI에서의 이온화 메커니즘을 아직 완전히 이해하고 있지 못하다는 사실을 반증하는 것이기도 하다.

MALDI에 사용하는 레이저는 반드시 펄스 형이어야 하지만 펄스 길이(pulse duration)가 아주 짧을 필요는 없다. N<sub>2</sub> 레이저나 Nd:YAG 레이저처럼 수 ns 정도의 펄스 길이가 가장 적합하지만, 아주 높은 분해능을 요구하는 경우가 아니라면 100 ns 정도의 펄스 길이도 MALDI 질량분석기의 분해능에 별 영향을 미치지 않는다. 그러나 100 ns 이상 길어지면 분해능이 저하되기 때문에 적절하지 않다. 사용하는 레이저광의 출력은 펄스당 에너지로 표현하는데, N<sub>2</sub> 레이저와 같은 자외선 레이저의 경우는 수십~수백  $\mu$ J/pulse 정도가 일반적이다. 그러나 적외선 레이저의 경우는 훨씬 높은 펄스당 에너지를 사용하는 데, 보통 수 mJ/pulse를 사용한다. 시료를 포함한 매트릭스에 레이저 광을 조사할 때 렌즈로 집속하는데, 시료에 조사되는 집속광의 직경은 N<sub>2</sub> 레이저의 경우 약 100-300  $\mu$ m 정도이며, 적외선 레이저의 경우는 1 mm 정도의 크기를 갖는다.

## 2.3 질량분리기(mass analyzers)

MALDI 이온화법은 현재 사용되고 있는 모든 질량분리기와 결합하여 사용할 수 있으나, 비행 시간차 분리기(Time of Flight: TOF)를 가장 많이 사용한다. 비행 시간차 분리기에서는 생성된 이온을 20~30 kV의 전기장으로 가속시켜 일정한 길이의 비행관(flight tube)을 날아가게 한다. 질량이 다른 이온들이 같은 운동에너지를 가지므로 질량이 큰 이온의 속력은 작은 이온의 속력보다 느리게되어 검출기에 도달하는 시간

이 질량에 따라 달라지게 된다. 비행 시간차 분리는 높은 감도, 넓은 영역의 질량/전하(m/z) 측정 범위, 펄스 레이저와의 호환성 등의 강점에 가격과 유지 비용이 싸다는 장점도 가지고 있다.

단순한 질량분석기(mass spectrometer)의 경우에는 이온화된 물질이 비행관(flight tube)을 통과하여 바로 검출기에 도달하는 선형 비행 시간차 분리기(linear TOF)를 사용한다. 그러나 보다 높은 질량 분해능이 요구되는 경우에는 비행관의 끝에 이온의 비행 방향을 바꿔 검출기에 집중하게 하는 전기장 반사경(reflector)을 설치하여 이온의 초기 운동에너지 차에 따른 질량 오차를 보정하고 이온의 비행거리를 증가시킴으로써 분해능을 높인 반사형 비행 시간차 분리기(Reflectron TOF)를 많이 사용한다(그림 2).

이외에도 MALDI에 사용되는 질량분리기로는 이온 포획(ion trap), 사중극자(quadrupole), 후리에 변환(Fourier Transform) 분리기 등이 있고, 이들 분리기의 적절한 배열을 통하여 분석 능력을 높이기도 하는데, MALDI의 경우 사중극자(quadrupole)와 비행 시간차 분리기(TOF)를 결합한 MALDI-QTOF나 비행 시간차 분리기(TOF) 두 개를 결합시킨 MALDI-TOF/TOF를 이용한다<sup>[6]</sup>.

### 3. MALDI 질량분석법의 이용

MALDI 질량분석법을 활용하는 연구 및 실용 예는 너무 방대하여 여기서 자세히 소개하는 것은 불가능하다. 따라서 이 글에서는 대표적인 이용 분야에 대하여 간략히 언급하려 한다. MALDI 질량분석법을 활용한 대표적 분야는 역시 생체 분자들 - 단백질, 펩티드, 핵산, 지질, 탄수화물 등 - 의 검출, 확인 및 정량일 것이다. 이 결과들로부터 생명과학자나 생화학자들은 생명체의 세포 내에서 일어나는 수많은 생화학적 변화과정, 각 세포기관의 기능, 발현된 효소들의 역할, 생성된 생체 분자들의 변화 등을 이해하고, 이를 바탕으로 암과 같은 질병의 발생 메커니즘을 밝혀 새로운 약을 개발하거나, 유전적인 결함을 치료할 수 있는 길을 모색한다. 그 외에도 선천적 혹은 후천적 질병의 진단, 병을 유발하는 병원균의 확인 등 다양한 이용 분야들에 대한 연구들이 진행되고 있다.

생체 세포에서 생성되어 생명 현상을 유지하는데 결정적인 역할을 수행하는 수많은 단백질을 검출, 확인 및 정량하여 특정

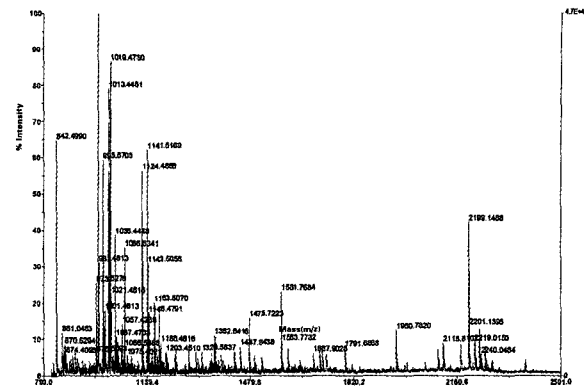


그림 5. Carbonic Hydrase II를 trypsin으로 digest하여 얻은 MALDI-TOF 질량 스펙트럼

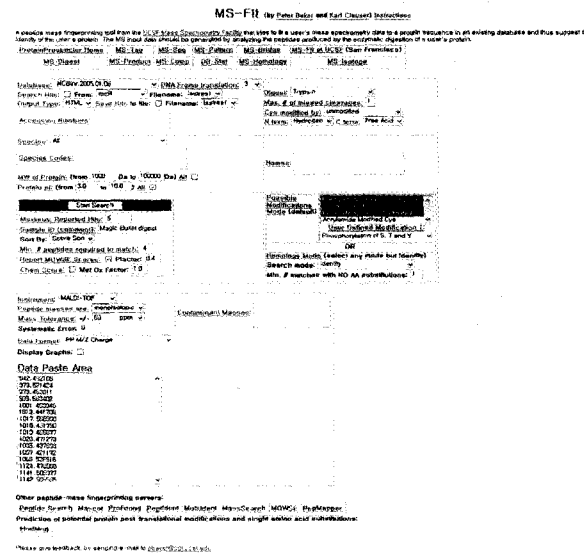


그림 6. 단백질 확인하는 데이터베이스 중 하나인 MS-FT. (<http://prospector.ucsf.edu/ucsfhtml4.0/msft.htm>)

단백질의 변화, 역할 등을 규명하는 학문 분야를 proteomics라고 부른다. Proteomics는 질량분석법의 기반 위에 최근 생겨난 학문 분야로 현재 생명과학 연구의 중심 위치를 차지하고 있다. MALDI-TOF 질량분석법을 이용한 단백질 확인은 펩티드 질량지도화(peptide mass mapping) 혹은 펩티드 질량 지문추적법(peptide mass fingerprinting)라고 부르는 방법을 사용한다. 이 방법에서는 트립신(trypsin)과 같은 자리 특이성을 가진 단백질 분해효소로 확인하려는 단백질을 분해하여 여러 개의 펩티드 조각으로 분해한 후, 생성된 펩티드 조각들의

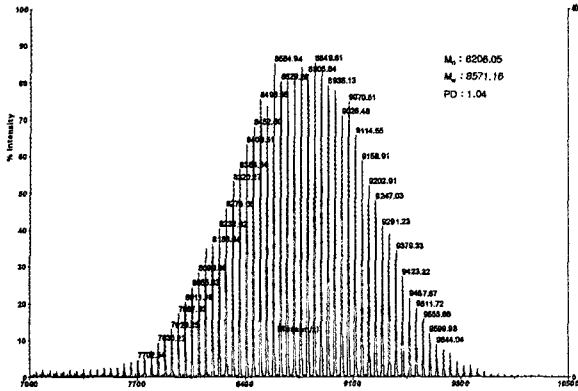


그림 7. PEG(polyethylene glycol) 8000의 MALDI-TOF 질량 스펙트럼. 고분자의 분자량 분포를 한 눈에 알 수 있다.

질량을 MALDI 질량분석법으로 측정하여(그림 5), 그 결과를 데이터베이스의 자료와 비교하는 방법이다. 서로 다른 단백질은 구성하고 있는 아미노산의 순서(sequence)와 개수가 다르므로 같은 효소로 분해하면 생성되는 펩티드의 크기와 구성 아미노산이 달라, 펩티드들의 질량 분광스펙트럼이 다르게 나타난다. 따라서 특정 단백질이 분해되어 생성된 펩티드의 질량 스펙트럼은 특정 단백질의 지표이며, 질량지문(fingerprint)이라 부른다. 이미 알려진 단백질 서열의 질량 데이터베이스에서 그 유사 질량에 대한 비교 검색을 통하여 대부분의 단백질을 규명할 수 있으며<sup>[11]</sup>, 이미 알려진 단백질을 비교, 확인 할 수 있는 데이터베이스를 제공하고 있는 곳이 여러 군데 있는데, 그림 6은 질량 데이터베이스를 사용하여 단백질을 검색하는 입력창의 한 예를 보여준다.

펩티드나 단백질의 규명은 많은 문제들을 해결할 수 있다. 돌연변이 단백질의 검출, 번역 후 변형에 대한 분석(post-translational modifications), 미지 단백질의 분석, 표지가 붙은 아미노산 및 펩티드의 분석, 합성 펩티드나 유전공학적으로 발현된 단백질들의 구조적 차이 및 순도의 확인, 재조합 유전자로부터 유래된 단백질과 천연 단백질들과의 서열 확인과 동질성 분석 등이 그 중요한 예이다<sup>[11]</sup>.

단백질 외에도 핵산(DNAs, RNAs), 탄수화물(carbohydrates), 지질(lipids) 등의 검출 및 확인은 유전병의 진단, 새로운 약의 개발, 세포 내 생명 현상의 이해 등에 필수적이다.

암, 알츠하이머, 관절염 및 알레르기 와 같은 질병과 질병의 발병 가능성이 있는 단백질 표지(protein marker)를 확인하는

방법으로 MALDI 질량분석법을 연구하고 있다<sup>[12]</sup>. 2-D 전기영동(electrophoresis)의 분리 기술과 함께 MALDI-MS의 질량 분석 기술을 사용하여 혈청의 종양 표지(tumor marker)를 발견하는<sup>[13]</sup> 등, MALDI-MS의 의학적인 유용성과 방법이 알려져 있고, 현재 많은 다른 질병들에 대해서도 연구를 지속하고 있다. 병원균들의 세포막에는 고유한 크기와 구조를 갖는 펩티드, 단백질, 당류 등이 붙어 있다. 따라서 MALDI 질량분석법으로 병원균에서 떨어져 나온 특정 펩티드나 단백질을 분석하면 특정 질병의 원인이 되는 병원균을 확인할 수 있다. 각 병원균이 고유하게 나타내는 이온이나 표지(marker)에 대응하는 이온을 분석함으로써 전염성 질병을 일으키는 세균의 계통 분류를 위한 정보를 얻는다. 또한 MALDI-MS는 항생제에 대한 세균의 내성 등에 대한 연구에도 이용되고 있다<sup>[14]</sup>.

생체 분자는 아니지만 MALDI 질량분석법이 유용하게 활용되고 있는 분야는 합성 고분자 분석이다. 흔히 플라스틱이라고 부르는 합성 고분자는 우리 생활에 엄청난 변화를 가져왔다. 합성 고분자의 물리/화학적 특성은 플라스틱을 구성하는 고분자들의 분자량 분포에 의해 상당 부분 결정된다. 따라서 합성한 고분자 시료의 분자량 분포를 정확히 파악하는 것이 매우 중요한데, 전통적인 분석법, 예를 들어 겔 투과 크로마토그래피, 점성도 측정, 삼투압 측정, 레이저 산란 등의 방법으로는 분자량 분포를 정확하고 빠르게 측정하는 것이 매우 어렵다. MALDI 질량분석법을 사용하면 그림 7에서 보듯이 짧은 시간에 수평균 분자량  $M_n$ , 무게평균분자량  $M_w$ , 다중분산도 등을 얻을 수 있고, 비교적 질량이 작은 소중합체(oligomers)의 경우, 비행시간차 질량분석기의 향상된 질량 분해능을 이용하여 합성고분자의 반복기, 말단기, 변형체에 대한 질량 정보를 알 수 있다<sup>[15]</sup>.

#### 4. 향후 전망

지난 10여 년 동안 생명관련 학문 분야는 질량 분석법의 출현으로 놀랄만한 속도로 발전하고 있으며, 이 빠른 성장은 ESI(Electrospray Ionization)와 MALDI(Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization)라는 연성 이온화 방법을 활용한 질량분석법의 도움에 기인하였다. 21세기에 들어서면서 건강 한 생활과 수명 연장에 관심이 이전보다 더욱 높아지고 있으므로 생체에 대한 연구(bioscience & biotechnology)는 지속적으로 성장하게 될 것이다. 따라서 이러한 연구를 뒷받침할

MALDI와 ESI와 같은 연성 이온화 방법들은 다양한 새로운 이온 분리 기법들과 결합되어 보다 빠르고, 값싸고 극소량의 시료를 사용하는 분석 방법으로 자리매김할 것으로 예상된다.

한가지 아쉬운 사실은 국내에서 활용되고 있는 대부분의 질량 분석기가 외국에서 도입된 것이며, 질량분석 관련 기술이 거의 축적되어 있지 않다는 것이다. 일본의 한 전기공학자가 MALDI 법을 개발하여 Nobel 화학상을 받는 것을 보면서, 우리 나라에서도 이제는 질량분석법과 같은 BT(biotechnology)의 핵심 기술을 스스로 개발, 축적해 나가야 하지 않을까 생각해 본다.

### 참고문헌

1. Fenn, J. B. et al., "Electrospray Ionization for Mass Spectrometry of Large Biomolecules", *Science* 246, 64, 1989.
2. Tanaka, K. et al., "Protein and Polymer Analyses up to  $m/z$  100000 by Laser Ionization Time-of-flight Mass Spectrometry", *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2, 151, 1988.
3. Karas, M. et al., "Laser Desorption Ionization of Proteins with Molecular Masses Exceeding 10,000 Daltons", *Anal. Chem.* 60, 2299, 1988.
4. Barber, M. et al., "Fast atom bombardment of solids as an ion source in mass spectrometry", *Nature* 293, 270 (1981).
5. Posthumus, M. A. et al., "Laser Desorption-Mass Spectrometry of Polar Nonvolatile Bio-Organic Molecules", *Anal. Chem.* 50, 985, 1978.
6. Aebersold, R. et al., "Mass spectrometry-based proteomics", *Nature* 422, 198, 2003.
7. Knochenmuss, R. et al., "MALDI Ionization: The Role of In-Plume Processes", *Chem. Rev.* 103, 441, 2003.
8. Vestal, M. L., "Methods of Ion Generation", *Chem. Rev.* 101, 361, 2001.
9. Muddiman, D. C. et al., "Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry Instrumentation and Applications", *J. Chem. Edu.* 74, 1288, 1997.
10. Dreisewerd, K. et al., "Fundamentals of matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry with pulsed infrared lasers", *Int. J. Mass Spectrom.* 226, 189, 2003.
11. Aebersold, R. et al., "Mass Spectrometry in Proteomics", *Chem. Rev.* 101, 269, 2001.
12. Marvin, L. F. et al., "Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry in clinical chemistry", *Clin. Chim. Acta* 337, 11, 2003.
13. Poon, T. C. W. et al., "Proteome analysis and its impact on the discovery of serological tumor markers", *Clin. Chim. Acta* 313, 231, 2001.
14. Lay, J. O., "MALDI-TOF MASS SPECTROMETRY OF BACTERIA", *Mass Spectrom. Rev.* 20, 172, 2001.
15. Murgasova, R. et al., "MALDI of synthetic polymers-an update", *Int. J. Mass Spectrom.* 226, 151, 2003.