

나노바이오공학의 오늘과 내일

이창수, 박현규, 김문일^{1*}
¹한국생명공학연구원 바이오테크놀로지 연구단

Nanobiotechnology, Today and Tomorrow

Chang-Soo Lee, Hyun Kyu Park, and Moonil Kim^{1*}

¹BioNanotechnology Research Center, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Daejeon 305-600, Korea

ABSTRACT Nanobiotechnology, the interdisciplinary area at the crossroad of biotechnology and nanoscience, combines contributions from molecular and cell biology, chemistry, material science, and physics in an attempt to understand the behavior of nanobiomaterials, their development and applications. At present, nanobiotechnology is believed to hold great promise for improving health and prolonging life, facilitating biomarker discovery, molecular diagnostics, discovery of novel drugs and drug delivery, which are important basic components of biomedical science. In the recent trend of nanobiotechnology, this review is intended to provide a better understanding of nanobiotechnology in its applications and perspectives, separating this integration technology into three parts such as nanobiochip/sensor, nanobiomaterials, and nanobioanalysis in order to hopefully gain insights into why size matters, how nano-materials and -devices can be engineered.

서론

나노기술이 기존의 과학기술과 다른 점은 크기가 작다는 것이다. 작다는 것은 정보의 관점에서 보면 정보 밀도가 높아지는 것이고, 재료로써 사용한다면 재료의 사용량이 적어진다고 생각할 수 있다. 이러한 나노기술이 바이오시스템과 결합하여, 생명과학 또는 의학 분야에 적용될 수 있는 융합기술의 영역을 나노바이오공학 기술로 정의할 수 있다. 바이오의 관점에서 본 나노기술의 의미는 바로 인체를 이루고 있는 나노크기의 생체분자인 DNA, RNA, 단백질, 세포 등에 관한 연구이다. 따라서 생명현상을 구현하고 있는 분자 하나하나를 나노 크기의 분자수준에서 분석하고, 인위적인 가공 및 제어과정을 통해 새로운 생물학적, 화학적, 물리적인 특성을 가진 소재 (Material) 또는 소자 (Device)의 개발을 가능케 하는 나노바이오공학은 혈관속을 헤엄쳐 다니면서 인체의 상태를 진단하거나, 바이러스 또는 암세포를 제거하고, 필요한 약물을 상처 부위로 운반해 치료하는 초소

형 나노로봇의 개발 등과 같은 꿈을 실현시켜 줄 수 있는 최첨단 미래기술이라 할 수 있다 (Patel et al. 2006).

나노수준의 물질을 구현하는 방법은 Top-Down 방식 및 Bottom-Up 방식으로 크게 두 종류의 접근방식으로 분류된다. Top-Down 방식은 나노스케일 이상의 벌크 재료들을 기계적인 가공을 주요 수단으로 하여 나노수준의 구조체로 좁혀 들어오는 방식으로 기계적인 밀링이나 리소그래피 등이 주요 수단이 된다. 이와 대조적으로, Bottom-Up 방식은 화학적인 수단으로 접근하는 방식으로서, 원자나 분자 전구체를 제어, 합성하여 나노 구조체를 제작하는 방식으로 자기조립과 나노입자 조작 공정 등이 주요 도구가 된다. 이와 같은 두 종류의 나노 구현방식을 기초로 한 나노기술을 생물학적 바이오 시스템에 응용하는 나노바이오공학 기술은 생물학적 연구를 위해 공학적인 도구를 도입하기도 하고, 또는 새로운 공학적 목표를 위해 생물학적 지식을 적용함으로써 융합과학의 전형적인 모델이 되고 있다.

본 총설에서는 나노바이오공학의 기본적인 개념을 정립하고, 나노바이오공학의 대표적인 핵심 응용기술로서 나노바이오칩/센서 기술, 나노생체재료 기술, 그리고 나노생체분

*Corresponding author Tel 042-879-8447 Fax 042-879-8594
E-mail: kimm@kribb.re.kr

석 기술을 소개하고, 향후 연구 방향 및 발전 가능성 등을 중심으로 논의하고자 한다.

나노바이오칩/센서 기술

바이오칩이란 고체 기판 위에 DNA, 단백질, 세포, 조직 등 다양한 바이오 콘텐츠를 고밀도로 집적시켜 고정화시킨 생체 정보 감지소자를 의미한다. 즉, 바이오칩은 극미량의 시료를 초고속으로 분석하는데 적합한 기술로 유전자 발현 분석, 유전자 결합 분석, 단백질 발현양상 분석 등 생물학적 정보를 얻는데 활용될 수 있다. 바이오칩은 크게 마이크로 어레이와 마이크로 플루이딕스칩으로 구분할 수 있다. 마이크로 어레이는 생체 분자를 배열하여 붙이고 분석대상 물질을 처리하여 결합양상을 분석할 수 있는 칩이고, 마이크로 플루이딕스칩 (또는 랩온어칩)은 미량의 생물 분자와 반응하는 양상을 분석할 수 있는 칩이다. 다른 기준으로는 칩 상에 고정되어 있는 바이오 콘텐츠의 종류에 따라서 DNA칩, 단백질칩, 세포칩, 조직칩 등으로 구분할 수 있다. 일반적으로 바이오칩과 용어에 있어서 혼용해서 사용되고 있는 바이오센서의 개념은 특정 반응을 수행하는 바이오 리셉터와 반응의 결과를 전달하는 신호변환기로 구성되어 있다는 원리적인 측면에서 바이오칩과 유사하다고 볼 수 있다. 다만, 칩은 다중시료를 분석 대상으로 하는데 반해, 센서는 1-2 종류의 시료를 분석한다는 측면에서 편의상 구분을 짓는다고 해도 크게 무리가 없을 것이다. 바이오칩 기술은 향후 바이오센서와 바이오 MEMS (Micro Electro Mechanical System : 초소형 정밀기계 제작기술) 공정이 융합되면서 재택진료, 원격진료를 가능케 하기 위해서 소형화, 경량화가 궁극적으로 요구되고 있다.

DNA 칩은 1994년 최초로 DNA 칩이 Affymetrix사에서 개발된 이후, 1990년대 후반부터 바이오칩 기술 개발의 붐이 형성되면서 DNA 마이크로 어레이 기술이 비약적인 성장을 보였으며, 현재 이 기술은 기술의 성숙기에 접어든 분야라고 할 수 있다. 특히 유전자칩 관련 바이오칩 기술은 생명공학 기초 연구, 신약 개발, 암 진단 분야에 있어서 중요한 기술로서 자리매김 하고 있으며, 상용화 되어 있는 칩을 쉽게 구매할 수 있고, 연구자의 필요에 따라 맞춤형 DNA 칩을 공급받을 수도 있다.

한편, 바이오 MEMS 공정을 기술적 근간으로 하고 있는 랩온어칩 (Lab-on-a-Chip) 기술은 실리콘 또는 플라스틱을 이용하여 수십 마이크로미터에서 수 나노미터에 이르는 유체흐름 채널을 형성하는 기술로 구성되어 있으며, 특정 DNA 또는 단백질을 검출하기 위해 이들을 세포로부터 분리하여 정제하는 일련의 전처리 과정을 비롯하여 생화학 반응, 검출 및 자료의 해석 등 모든 처리 과정이 자동화 및 소형화 된 하나

의 칩 위에서 수행될 수 있는 통합된 칩의 개념이라 할 수 있다. 일반적으로 바이오칩 기술은 질병 진단 및 신약탐색을 위한 초고속 스크리닝 기술에 필수적인 미세 유체제어 기술과 이를 가능케 하는 초미세 유체제어 기능을 지닌 랩온어칩 기술로 정의하기도 한다. 현 시점에서 랩온어칩 기술이 상용화 되어 보급되기 위해서는 채널 안으로 나노리터 수준의 극미량의 시료 주입을 위한 극미량 정밀 유체흐름 제어, 다른 장비와의 연결문제, 고감도 검출방법 개발 등 아직 해결해야 할 문제들을 안고 있다. 최근 미국의 Caliper Tech.사와 Agilent Tech.사는 DNA 조각을 크기별로 분리할 수 있는 랩온어칩을 시판하였으며, ACLARA BioScience사는 단백질 활성 분석용 랩온어칩을 개발하였다.

DNA칩 이후 차세대 바이오칩으로 인식되고 있는 단백질 칩은 DNA칩과는 분석 원리 및 응용 범위가 다른 미래형 바이오센서로서 포스트-지놈 (Post-Genome) 시대의 대표적인 연구분야인 프로테오믹스의 핵심적인 기술로서 인정받고 있다. 단백질칩 기술은 단백질 상호작용 분석, 단백질 특성 분석, 신약 후보물질 스크리닝, 질병 진단, 식품 및 환경 모니터링 등 다양한 분야에 적용되고 있으며 (Figure 1), 대부분 생명현상이 단백질 수준에서 일어나고, 인체를 구성하는 단백질이 백만 개가 넘을 것으로 추정되는 것만큼 단백질칩의 응용 범위는 더욱 광범위할 것으로 생각된다. 좀 더 세부적으로 정의를 내린다면, 기판 위에 항체를 고밀도로 집적시켜 단백질 발현 양상을 분석하는 항체칩의 경우 단백질 측정 어레이 (Protein Detection Array)라고 부르고, 특정 단백질의 기능 분

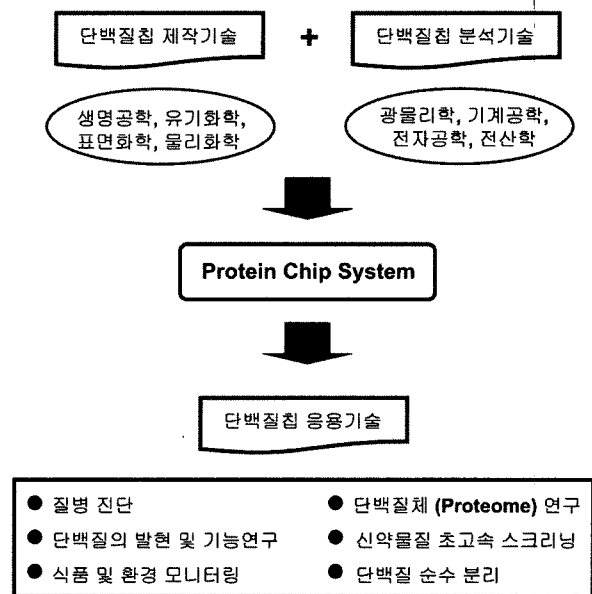


Figure 1. The pivotal parts of protein chip technology - fabrication, analysis and its applications.

Table 1. Comparison of nano-materials and -devices for biosensor

기술	장점	단점	발전추세	주요국 추세
SPR 바이오센서	비표지 및 실시간 분석	민감도 향상 필요	현재 바이오센싱 연구 주류를 형성	금 나노입자 및 AFM 적용 연구가 진행중
CNT 바이오센서	전기전도성 우수	전도성의 미세 조절이 어려움	CNT 전도성에 대한 이론적 해석이 진행중	FET 제작에는 성공, 바이오 진단용 연구는 진행중
전기화학 바이오센서	실시간 분석가능	재현성 확보 및 측정오류의 문제점	초기 연구단계	연구수준에서 진행중
형광 바이오센서	민감도 우수 및 간편성	형광표지 필요 및 동력학적 분석 불가능	기실용화	당분간 주요 생체분자 검출방법으로 지속

SPR : Surface Plasmon Resonance, CNT : Carbon Nanotube, AFM : Atomic Force Microscope, FET : Field Effect Transistor

석을 위해 수백-수천 종류의 단백질을 기판에 고정시킨 후, 특정 단백질과 특이적으로 상호작용 하는 생체 분자를 초고속으로 분석하는 경우에는 단백질 기능 어레이 (Protein Function Array)라고 구분지어 명명할 수 있다. 단백질칩은 생명공학, 화학, 광물리학, 재료 등 다양한 기술이 조합된 기술 복합체라 할 수 있으며, 단백질칩을 구성하는 기술은 크게 3가지로 나눌 수 있다. 첫째, 금속 박막 제조 및 단백질 고정화 공정이 이루어지는 단백질칩 제작기술, 둘째, 생체 분자의 존재 유무를 칩 상에서 대량으로 규명해 내는 단백질칩 분석기술, 셋째, 단백질칩 시스템을 특정 목적에 맞게 활용시키는 단백질칩 응용기술, 이 3가지가 단백질칩 시스템의 핵심기술이라 할 수 있다. Figure 1에서는 단백질칩 시스템의 핵심기술 및 응용분야에 대해 요약해서 잘 설명해 주고 있다.

단백질칩을 활용한 대표적인 바이오센서로는 효소센서와 면역센서가 있다. 효소센서의 가장 대표적인 것이 혈당 측정용 효소센서이며, 현재 바이오센서 시장의 약 90%를 차지하고 있다. 기본 원리는 포도당을 선택적으로 감지해 반응하는 포도당 산화효소 (Glucose Oxidase)를 전극과 연결된 폴리아크릴아마이드 고분자막에 고정시키고, 여기에 흡착된 포도당이 포도당 산화효소에 의해 산화되어 과산화수소 (H₂O₂)를 생성하고, 이 때 생긴 전류를 측정함으로써 혈당 농도를 측정하는 방식이다. 현재 시판되고 있는 혈당 측정기들은 대부분 이러한 원리를 응용하고 있으나, 환자로부터 지속적인 채혈이 요구되는 문제를 가지고 있다. 따라서, 이를 해결하기 위해 ROCHE Diagnostics, Abbott Lab., Lifescan 등 대기업들이 적은 혈액을 필요로 하는 효소센서의 개발에 주력하고 있으며, 또한 무채혈 혈당측정센서 개발에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다. 현재 미국 FDA의 승인을 받은 제품으로는 미국 Cygnus사의 GlucoWatch라는 비침습식 손목시계형 혈당 측정기가 판매되고 있다.

면역센서는 생체 방어기구인 항원-항체 간의 특이적 결합

반응에 기초를 두고 있으며, 이를 이용하여 시료에 존재하는 항원의 농도를 측정하는 방식을 취하고 있다. 항원-항체 결합 반응의 신호를 검출해 내기 위해서는 미리 항원에 형광, 방사성, 화학발광 등을 일으키는 표지물질로 표식을 해야 한다. 형광 분석방법은 단순하고 민감도가 높아 센서의 분석시스템으로 주로 이용되고 있으나, 형광 부착에 의해 생체 고분자 물질이나 단백질의 구조 변화를 유발할 수 있고, 또한 활성을 잃게 할 수도 있는 점 등 문제를 안고 있다. 이런 이유로, 최근 면역센서의 기술 개발은 표지물질을 사용하지 않는 비표지 측정기술 개발에 초점이 맞추어져 있으며, 대표적으로는 금속 표면에서 발생하는 표면 플라즈몬 공명 현상을 이용하는 방법 (Surface Plasmon Resonance : SPR), 3차원 미세 구조물인 캔틸레버의 휨 현상에 의한 빛의 굴절률 변화를 측정하는 방법 (Cantilever) (Baller et al. 2000), 생체분자의 질량 변화에 따른 수정 크리스탈의 공명주파수 변화를 측정하는 방법 (Quartz Crystal Microbalance : QCM) (Marx 2003, Wegener et al. 2001), 반도체 공정에 기반을 둔 전기장 효과를 측정하는 방법 (Field-Effect Transistor : FET) (Yuqing et al. 2003), 전기화학적 측정 방법 (Electrochemical) (Hanrahan et al. 2004, Zhang et al. 2000) 등이 있다. Table 1에서는 대표적인 바이오센서용 나노 소재 및 소자 기술에 대한 각각의 장, 단점 및 발전의 흐름을 설명해 주고 있으며, Figure 2에서는 한국생명공학연구원 바이오나노연구단에서 개발한 이온 민감성 전기장 효과 트랜지스터 (Ion Sensitive-FET : IS-FET) 소자 및 원리를 보여주고 있다.

현재 단백질칩을 분석하기 위한 측정시스템으로서 가장 널리 이용되고 있는 비표지 방식으로 SPR 단백질칩 분석시스템을 들 수 있다. SPR 시스템은 금 박막 위에서 단백질의 상호작용이나 농도 변화로 인해 발생하는 레이저 빔의 굴절률 변화를 측정하는 방식이다. 특히 SPR 시스템은 단백질을 형광이나 방사성 물질로 표지하지 않고 단백질 간의 상호작용

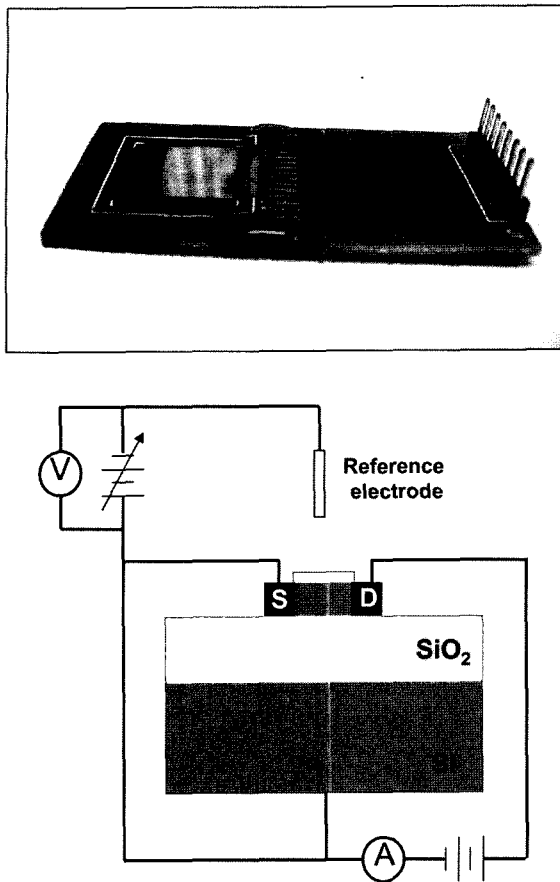


Figure 2. Fabrication of Ion Sensitive-Field Effect Transistor (IS-FET) based biosensor. IS-FET is microelectronic device, and responds to the electrical potential change via the current output. IS-FET is recently playing an increasingly important role in the development of biosensor because of the small size of their sensitive area, robustness, rapid response, low sample volumes.

용을 실시간으로 모니터링할 수 있다는 장점을 가지고 있다. 스웨덴의 Biacore AB사에서 SPR 원리를 이용한 BIAcore 제품을 출시하고 있으며, 국내에서는 한국생명공학연구원, 한국전자통신연구원, 강원대 등에서 연구 개발을 활발히 진행하고 있다. 비표지 실시간 분석시스템으로서 SPR의 우수성에도 불구하고, 이 시스템은 1-4개 정도의 시료만을 분석할 수 있다는 분석 시료의 수적인 한계를 가지고 있다. 이러한 SPR의 단점을 극복하기 위해 수백-수천 개의 단백질 시료를 동시에 분석할 수 있는 SPR 이미징 기술이 막스-플랑크 연구소의 Knoll 연구팀에 의해 처음 발표되었으며, 그 후 위스콘신대 Com 박사 연구팀 및 한국생명공학연구원 바이오나노연구단 정봉현 박사 연구팀 등에 의해 연구가 이어지고 있다. 특히, 한국생명공학연구원에서는 수많은 시료를 분석할 수 있는 SPR 이미징 시스템을 자체 개발하였는데, 현재 SPRi라는 제품으로 출시되었으며, 질병 진단 및 초고속 신약 후보물질 스크리닝 연구에 활용하고 있다 (Ro et al. 2006, Jung et

al. 2005).

바이오칩/센서의 상용화를 위해서는 소자의 소형화, 고감도 센싱 및 비특이적 결합의 최소화, 생체 적합성 등 반드시 해결해야 할 적지 않은 난제들을 안고 있다. 기존의 바이오칩/센서 기술로는 극복할 수 없었던 이러한 한계를 넘어서기 위해서 나노기술을 바이오칩/센서에 활용하는 기술이 최근 매우 활발하게 연구되고 있다. 즉, 개념적으로 정의를 내린다면 나노바이오칩/센서란 나노기술이 도입된 바이오칩/센서로서 기존 바이오센서의 한계를 극복하여 단일세포, 단분자 분석, 현장진단, 재택검사, 실시간 진단이 가능케 하는 기술이라고 할 수 있다. 나노바이오센서의 한 예로서 인간의 코를 모사하여 만든 전자 코 (Electric Nose : E-Nose)는 식품 안정성 검사, 환경감시, 위해물질 검출 및 질병 진단 등 다양한 용도로 활용되고 있으며 (Diz et al. 2006, Pavlou and Turner 2000), 현재 한국의 E-Nose 시스템에 관한 연구는 이미 상용화 단계에 와 있다.

나노입자를 프로브로 활용할 경우 형광, 흡광 및 라만 신호분석 등 다양한 방식의 측정 기술을 적용할 수 있다. 금 나노입자를 표지물질로 이용하는 것은 현재 질병 진단용 키트 제품에서 많이 활용되고 있으며, 향후 금속 나노입자 및 양자점 (Quantum Dots) 나노입자를 바이오칩/센서에 이용하는 것에 대한 연구가 더욱 폭넓게 진행될 것으로 예상된다. 한편, 가능성이 증대된 새로운 개념의 나노바이오센서를 개발하고자 하는 노력이 활발히 이루어지고 있는데, 유연성이 있는 실리콘 캔틸레버 위에 부착되어 있는 수용체 분자와 측정하고자 하는 생체 분자가 서로 상호작용할 때 발생하는 반데르발스 (Van der Waals) 힘에 기인하여 캔틸레버가 휘는 정도를 측정하는 캔틸레버 센서 (Hansen and Thundat 2005), 단분자 감지 (Single Molecule Detection : SMD) 및 거동분석을 위한 이온채널 스위치 바이오센서 (Wright Lucas and Harding 2000, Woodhouse et al. 1999), 실리콘 또는 카본 나노튜브 (Carbon Nanotube : CNT) 표면에서 감지되는 생체 분자에 의한 전기장 효과에 따른 전류의 변화를 측정하는 전기장 효과 트랜지스터 (FET) 센서 (Balasubramanian and Burghard 2006, Gruner 2005), 나노전극 갭 소자를 이용하여 갭에 존재하는 생체분자의 존재 유무를 측정하는 나노갭 센서 (Yi et al. 2005), 실리콘 나노와이어를 이용한 나노바이오센서 (Patolsky et al. 2006, Yang et al. 2005) 등 수 많은 신개념 나노바이오센서들이 경쟁적으로 개발되고 있다.

향후 센서 시장의 경쟁력은 가격저하, 분석의 신속성 및 안정성, 편리성, 분석 결과의 신뢰성, 동시 다중분석 등에 있을 것이다. 따라서, 나노기술 도입에 의한 나노바이오센서의 개발이 가속화 될 것으로 예상되며 전기장 효과 트랜지스터

(FET), 광섬유, 전기화학 나노센서, 나노와이어, 생체 정보 감지기능을 가지는 나노 구조체, 감지소자가 조합된 다성분 실시간 분석용 나노센서 등의 개발이 가속화 될 것으로 전망된다. 이렇게 개발된 나노바이오센서는 통신기술 및 데이터 프로세싱 기술과 결합되어 유비쿼터스 헬스케어, 즉 재택검사 또는 현장진단 (Point-of-Care)을 가능케 해 줄 것이다.

나노생체재료 기술

나노기술 (NT) 및 바이오 기술 (BT)의 비약적 발전에 의해서 생체재료를 이용한 나노소재 기술은 생명현상 규명, 질병 진단 및 치료, 기능성 의료용 소재 개발 등에 필요한 신기술로 인식되고 있다. 나노소재는 다시 생체 유래의 소재와 비생체 유래의 소재로 나눌 수 있다. 바이오-나노소재는 생물학적 소재로서 나노 수준에서 기능이 있는 소재로 정의할 수 있다. 여기에는 단백질, DNA/RNA, 지질, 다당류 등에서 유래한 각종 분자모터, 나노캡슐, 나노와이어, 고분자 구조물 등이 포함된다. 비슷한 개념으로 사용되는 나노-바이오 소재는 나노 크기의 생물학적 응용이 가능한 소재로 정의할 수 있다. 나노-바이오 소재로는 기존의 나노소재 중 생물학적 시스템의 분석, 질병 진단 및 치료 (약물 전달용 나노입자), 인공관절/인공장기용 나노소재 등을 들 수 있다.

바이오-나노소재, 즉 생체유래의 소재 중 나노 시스템에 적용이 기대되는 소재에 대한 연구는 전통적으로 생화학이나 분자생물학 등의 기초과학 분야에서 많은 연구가 진행되었으며, 최근에는 이들을 나노과학 및 공학의 범위 안으로 끌어들이려는 노력들이 늘어나고 있는 추세이다.

나노-바이오 소재 분야에서 가장 주목받는 분야는 약물 전달용 나노소재 분야이다. 약물 전달용 나노소재에 대한 기술 개발은 항암제, 단백질/펩타이드, 유전자 등의 치료용 약물을 생체조직 내로 보다 효율적으로 전달하기 위하여, 약물의 특성에 가장 적합한 생체 적합성 신소재 구조를 설계하고, 생체 조직과 합성소재 계면상에서의 상호작용을 제어함으로써 최적의 나노 전달체를 개발하기 위한 약물 전달시스템 (Drug Delivery System : DDS)에 초점이 맞춰져 있다. 일반적으로 약물 전달체로서의 나노입자는 특정 목표 부위에 약물을 효과적으로 전달해 줌으로써 약물의 효능을 높이면서, 부작용을 최소화하기 위한 것으로서, 이러한 연구의 주요 목표는 약리학적으로 적절한 전달 속도와 양을 특정 신체 부위에 방출하는 시스템을 만드는 것이다. 현재 다양하게 활용되고 있는 리포솜은 생체 이용률을 촉진시키는 잠재적인 약물 전달체로서 주목을 받았으나, 낮은 약물 봉입효율, 수용성 약물의 누출, 그리고 낮은 콜로이드 안정성 및 화학적 변성 등과 같은 문제점들로 인해 효과적인 사용이 제한되고 있다. 따라서, 이

러한 문제들을 해결하기 위한 기술적 대안이 요구되는 바, 다양한 지질 변형 연구와 그 구조분석에 관한 연구들이 활발히 진행되고 있다. 약물 전달체로서 활용되는 또 다른 대표적인 소재가 합성 고분자인데, 고분자의 경우 지질에 기반한 구조체의 단점들을 보완할 수 있는 물리화학적 성질들을 지니고 있다. 특히, 최근 들어 나노 수준의 약물 전달체에 대한 유용성이 속속 입증되면서, 소수성 블록과 친수성 블록을 함께 가지고 있는 다양한 양친성 고분자의 합성을 통해 보다 효과적인 나노 전달체를 제조하려는 연구들이 활발히 진행되고 있다 (Rosler et al. 2001, Kumar et al. 2001). 특히, 고분자 회합체는 나노 수준에서 균일한 구조를 형성하는 것이 가능하기 때문에 표적 지향성 약물 (특히 항암제) 전달 시스템, 난용성 약물의 가용화 시스템, 유전자 전달시스템에 보다 효과적으로 적용될 수 있다.

생체분자를 기관에 장착해 인위적으로 제어하는 분자조립체 기술은 나노소재의 개발 및 이용에 있어서 빠질 수 없는 분야이다. 분자조립체 기술은 유기 또는 무기분자 및 거대 분자들이 원자나 분자들 간의 상호작용에 의해 조직적으로 배열된 구조를 말하며, 구성 분자들의 기능적인 특성과 종류에 따라 다양한 기능을 가짐으로써, 생체소재의 분자간 상호작용, 표면과 계면에서의 분자적 특성을 부여해 준다. 특히 분자조립체 기술을 이용한 인공 생체막 제조 기술은 생체막을 모사하여, 생체막의 세포 인식과정, 격리작용, 대사촉매, 수송, 운동, 정보 수용과 약물 전달 등의 생체막의 기능을 규명하는 나노소재, 소자로서 연구가 선진국에서 활발하게 이루어지고 있으며, 질병 진단센서 및 고기능성 의료용 소재 산업으로서 각광 받고 있다. 이러한 인공 생체막은 혈액 세포의 혈액 적합성을 모사하여 인공장기 및 표면에서의 혈액응고 현상을 최소화하는 혈액 적합성 소재로서 연구가 진행 중이며 (Lee et al. 2000), 미국 및 일본에서 생체막 구조를 모사한 고분자가 개발되어 현재 시판되고 있다.

나노소재 중 생물학적 시스템의 분석에서 가장 많이 응용되고 있는 것 중 하나가 반도체 물질인 양자점 (Quantum Dots)이다 (Figure 3). 다양한 응용 가능성을 가진 양자점이 발명된 것은 1970년대로 거슬러 올라가지만 이 물질을 생명과학 분야에 응용하기 시작한 것은 불과 4-5년 정도이다. CdSe 코어에 ZnS 껍질을 입힌 양자점은 직경이 수 나노미터에서 수십 나노미터에 이르는 구형의 물질로서 입자의 크기에 따라서 다른 파장의 형광을 발산하는 특징을 가지고 있어서 세포생물학과 같은 기초 생명과학뿐만 아니라 각종 단백질칩 및 바이오센서 분야 같은 응용 생명과학에도 다양하게 사용될 수 있다 (Alivisatos et al. 2005, Hotz 2005). 무엇보다도, 양자점은 기존의 형광 단백질이나 형광 프로브가 가지고 있는 가장 큰 단점인 광표백 (Photobleaching) 현상을 일으키지 않

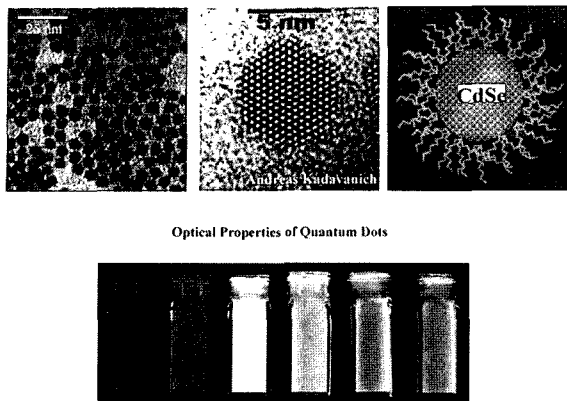


Figure 3. Structure and fluorescence properties of Quantum Dots (<http://www.qdots.com>). Quantum dots are ideal for experiments requiring long-term photostability or single-excitation, multicolor analysis.

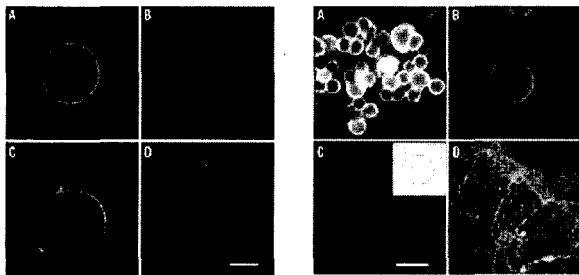


Figure 4. Detection of cancer marker Her2 with QD-IgG (left panel), and QD-streptavidin (right panel) (Wu et al. 2003). QDs were linked to IgG in order to investigate the ability of QD-IgG probes to label a specific cellular target. QD 560 and QD 608 were linked to streptavidin and the QD-streptavidin conjugates were used as alternative probes to detect Her2.

으며, 또한 우수한 광학적 특성을 가지고 있기 때문에 분자영상 또는 세포영상의 도구로도 크게 주목을 받고 있다 (Kim et al. 2004, Jaiswal et al. 2003, Wu et al. 2003) (Figure 4). 따라서, 양자점을 이용하여 생물학적 시스템에서 살아있는 세포 내 여러 종류의 단백질간 상호작용 및 단백질들의 세포내 위치 및 움직임을 실시간으로 관찰함으로써 단백질들의 기능과 그 기능의 상호 의존성을 이해하는 가장 직접적인 도구가 될 수 있을 것이다.

나노과학에 바탕을 둔 약물전달 기술은 연구 결과의 단기적 시장성 측면에서 상당히 가치가 있는 분야이다. 특히, 나노 구조체를 약물 전달시스템으로 활용하고자, 소수성 블록과 친수성 블록을 함께 가지고 있는 다양한 양친성 고분자의 합성을 통해 보다 효과적인 나노 구조체를 제조하려는 연구들이 주목받고 있다. 이러한 양친성 고분자는 수용액 내에서 소수성 블록이 물을 피해 모이게 되고, 친수성 블록이 수용액 내에서 물을 향해 배향하는 구조를 형성함으로써 수용액 내에서 열역학적으로 안정한 구조체를 유지할 수 있게 된다. 약

물 전달시스템과 관련하여 가장 많은 연구가 진행된 친수성 고분자는 생체 친화성이 우수한 것으로 알려진 폴리에틸렌 옥사이드 (Polyethylene Oxide : PEO)로서, 다양한 소수성 블록에 PEO를 도입한 연구들이 많이 보고되고 있다 (Lavasanifar et al. 2002, Lavasanifar et al. 2000). 이러한 기술은 항암제 전달시스템으로서 많은 주목을 받고 있는데, 이는 암세포가 자기증식을 할 때 과다하게 생성된 혈관의 간극이 다른 일반 세포들에 비해 상대적으로 커진다는 점에 착안하여, 나노입자의 크기를 100 nm 정도로 조정함으로써 암세포 조직으로만 나노입자가 흡수될 수 있도록 제어하는 EPR (Enhanced Permeation and Retention) 효과를 이용하는 것이 대표적인 예이다 (Shenoy et al. 2005, Kissel et al. 2002). 이 경우, PEO의 말단기에 특정 세포에만 정착되는 분자를 수식할 경우, 약물을 필요로 하는 세포로만 나노입자를 전달시키는 선택성 기능을 부여할 수 있어, 보다 적은 항암제를 사용하고도 효과적으로 암세포를 억제할 수 있게 되어, 흔히 약물 항암 치료를 받는 환자들이 약물에 의한 전신 독성으로 인해 받는 고통을 줄여 줄 수 있을 것으로 기대된다.

나노생체분석 기술

현대의 반도체 및 전자산업은 더더욱 고집적화를 요구하고 있으며, 이에 따라 크기가 미세해 질수록 이를 측정, 분석할 수 있는 기기 개발에 대한 필요성이 더욱 증대되어 왔다. 물질 표면의 해석에 널리 이용되고 있는 주사 전자 현미경 (Scanning Electron Microscopy : SEM)은 최대 수십 나노미터 정도의 해상도를 얻을 수 있으나, 보다 미세한 영역에서의 정보는 제공할 수 없다는 단점이 있다. 한편, 시료를 투과하는 전자선을 측정하여 이미지를 얻는 투과 전자 현미경 (Transmission Electron Microscopy : TEM)의 경우는 Å 정도의 해상도를 얻을 수 있으나, 시료를 준비하는 과정이 매우 까다로우며, 응용 범위도 극히 제한되어 있다는 단점이 있다.

최근 탄소원자로 이루어진 축구공 모양의 플러렌이 발견되었는데 초전도성, 나노튜브 형성 등 우수한 소재 특성을 가지고 있으며, 또한 플러렌을 특정 기관 위에 배열하여 그것을 한 개씩 자유자재로 움직일 수 있게 되었다. 이것이 가능하게 된 배경에는 분자를 이동시킬 수 있는 도구, 즉 주사 탐침 현미경 (Scanning Probe Microscopy : SPM)이 개발되었기 때문이다. 1982년 주사 터널링 현미경 (Scanning Tunneling Microscope : STM)의 개발로 인해 인류역사 후 최초로 표면 원자 구조의 3차원적 이미지를 볼 수 있었으며, 나노 과학의 새로운 장을 열게 하였다. STM은 원자 규모에서의 금속과 반도체의 표면을 관찰하는 연구에 주로 이용되었다. 그 후, Binnig과 Gerber에 의해 1986년에 원자힘 현미경 (Atomic Force

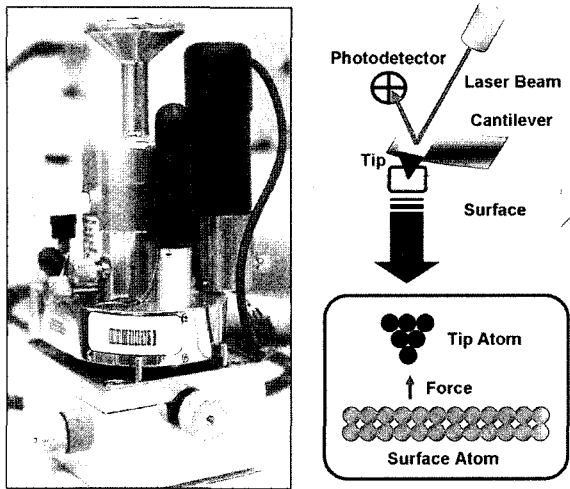


Figure 5. The principle of the atomic force microscope (AFM), a new type of microscope. The AFM had no requirements for a conducting sample thus opening possibilities in new fields such as polymer and biological sciences. The surface topography of the materials under investigation is recorded by a very fine stylus, the cantilever.

Microscope : AFM)이 개발되어, 물질 표면에 전기를 통하지 않는 부도체뿐만 아니라, 살아있는 세포의 나노 수준의 내부 구조 및 생체 분자의 관찰도 가능하게 되었으며, 그 응용 범위가 현재까지 급속도로 확대되고 있다 (Alonso and Goldmann 2003). STM과 AFM은 탐침이라고 부르는 작고 날카로운 탐침을 물질 표면에 2차원적으로 스캐닝하여 3차원적인 표면 정보를 얻는다. 이처럼 탐침을 이용하여 표면을 관찰하는 방법을 통칭하여 주사 탐침 현미경 (Scanning Probe Microscopy : SPM)이라 부른다.

STM은 최초로 개발된 주사 탐침 현미경으로, 시료와 탐침과의 거리가 매우 근접되었을 때 시료와 탐침 사이에 흐르는 터널링 전류를 이용하여 시료 표면의 궤적을 주사하여 이미지를 얻는다. 반면 AFM은 유연성이 뛰어난 3차원 미세구조물인 캔틸레버 끝에 달려있는 뾰족한 침과 시료 표면 사이에 작용하는 원자들 간의 인력 및 척력을 측정하는 방식을 사용한다. 캔틸레버 뒷면에서 반사된 레이저 빔을 광다이오드를 이용하여 위치 선택적으로 검출함으로써 탐침과 시료 사이의 인력, 척력에 의한 캔틸레버의 휘어짐 정도를 인식하게 된다 (Figure 5). AFM 분석에서는 거리에 따른 생체 분자간 상호작용의 세기, 즉 힘-거리 곡선을 측정하게 되는데, 먼저 AFM 탐침을 시료 표면으로 접근시켜 시료와 접촉시킨 후 탐침을 천천히 후퇴시키면서 탐침과 시료 사이의 부착력을 측정하게 된다. 또한, AFM은 3차원 이미지 형성뿐만 아니라 힘-거리 곡선을 통해서 생체 분자들 간의 상호작용력 측정을 가능케 해준다. 그러나 아직까지 생체분자의 상호작용력 측정에 있어 단분자 상호작용력을 측정하기 보다는 2개 이상 생체분자

상호작용력을 측정하고 있는 실정이다. 최근 근접장 주사 광학 현미경 (Near-Field Scanning Optical Microscope : NSOM)과 같은 AFM과 접목된 새로운 차원의 현미경이 추가적으로 개발되고 있다 (Lewis et al. 1999). NSOM은 주사형 프로브 현미경의 일종으로, 첨단을 가늘고 날카롭게 한 직경 50 nm의 광섬유를 시료 표면 10 nm까지 접근시켜 새어 오는 빛을 검출하는 방식으로 렌즈를 사용한 경우의 분해능 한계를 극복할 수 있다.

최근 10여년에 걸쳐 극미세 힘을 측정, 분석할 수 있는 기술이 개발되면서 재료 및 생명공학을 새로운 시각에서 조명하게 되었다. 특히 단분자 힘 분광학을 이용한 단일 생체 분자간의 상호작용에 대한 연구는 많은 생명공학 분야 연구자들의 관심을 끌고 있다. 왜냐하면, 생체 분자간의 분자인지 과정은 다양한 정전기적 상호작용, 다중 수소결합, 소수성 상호작용, 그리고 쌍극자-쌍극자 상호작용 등이 복합적으로 관여하고 있으며 생체 분자 간의 상호작용의 세기는 용매, pH, 온도 등 용액 환경에 따라 크게 달라지므로 단분자 수준에서의 연구는 매우 중요하기 때문이다. 또한 생체 분자구조에 대한 연구가 의료 진단, 생합성 과정, 생명 현상의 규명 및 의약품 개발 등 다양한 분야에 응용되고 있지만, 대부분의 단백질 구조에 대한 연구는 X-선 결정구조 분석에 의존되어 있어 단백질이 작용하는 용액상에서의 실제의 구조와 다른 경우가 많다. 이런 이유로 DNA나 단백질을 단분자 수준에서 분석할 수 있는 새로운 기술 개발 필요성이 더욱 증대되고 있다. 즉, 단분자 분석 (Single Molecule Detection, SMD) 또는 단일세포 분석 (Single Cell Assay, SCA)은 나노생체분석 연구 분야의 핵심이라고 할 수 있다.

결론 및 전망

소형화의 추세는 단지 반도체 산업에만 국한된 것이 아니다. 나노기술은 생명공학, 의학 분야에도 큰 파급효과를 일으켜 나노물질의 생물, 의학적 적용이라는 나노의학 (Nanomedicine) 융합기술 분야를 탄생시켰으며, 나노물질에 세포 선택성을 부여하는 기능성 생체분자를 도입함으로써 진단과 치료가 동시에 가능한 새로운 개념의 나노 하이브리드 (Nano-Hybrid) 물질이 개발되고 있다. 또한 나노생체분석 기술 분야에서는 주사 터널 현미경 (STM)이 발명되고, 뒤를 이어 원자힘 현미경 (AFM)과 같은 주사 탐침 현미경 (SPM)이 개발됨으로써 나노-바이오 물질과 이들 구조에 관한 특성을 파악할 수 있게 되었고, 나노 스케일의 측정과 제어가 가능하게 되었다. 나아가서, 초고속, 초고분해능 바이오-나노 탐침 측정 기술로 SPM을 이용한 단일 생체 분자의 검출 및 조작 기술, 단일 세포의 선택적 고정화 기술, 랩온어칩 기술 및 단

일 세포의 나노측정용 칩 기술 등 아직 개발해야 할 연구 분야가 많은 것으로 사료된다. 특히, 바이오칩/센서 중에서 단백질칩은 DNA 칩과는 달리 단백질의 활성, 배향성, 안정성, 비특이적 결합, 측정 민감도, 비표지 분석 기술 등 아직까지 해결해야 될 기술적인 문제가 남아 있으며, 따라서 이러한 한계를 극복하기 위해서는 나노기술이 적용된 새로운 개념의 나노바이오센서의 개발이 반드시 필요하다고 하겠다.

최근 들어 정부가 국가적으로 추진하고 있는 생물 관련 각종 프론티어 사업들 (인간유전체, 미생물유전체, 식물유전체, 프로테오믹스)은 생명체가 보유하고 있는 총체적 자원들을 대상으로 신기능 생물소재 탐색, 각종 질병 관련 분자표적 탐색, 단백질 구조체 연구, DNA 칩 및 단백질칩 연구 등 다양한 분야로 진행되고 있어서, 생체유래 나노소재 발굴의 직접적인 통로가 될 것이라는 점에서 매우 고무적이다 할 것이다. 따라서 현 시점은 주변의 모든 여건들이 나노바이오공학 분야 발전을 위한 최적의 상태라 할 수 있으며 학제간 및 산학연간의 활발한 기술의 상호교류 노력을 통하여 새로운 나노소재 및 소자의 발굴과 응용기술의 개발이 절실히 요구되는 시기라 할 수 있다.

사 사

본 논문은 과기부 나노바이오기술개발사업 (the Nano/Bio Science and Technology Program)에 의해 지원되었음

인용문헌

- Alivisatos AP, Gu W, Larabell C (2005) Quantum dots as cellular probes. *Annu Rev Biomed Eng* 7: 55-76
- Alonso JL, Goldmann WH (2003) Feeling the forces: atomic force microscopy in cell biology. *Life Sci* 72: 2553-2560
- Balasubramanian K, Burghard M (2006) Biosensors based on carbon nanotubes. *Anal Bioanal Chem* 385: 452-468
- Baller MK, Lang HP, Fritz J, Gerber C, Gimzewsk JK, Drechsler U, Rothuizen H, Despont M, Vettiger P, Battiston FM, Ramseyer JP, Fornaro P, Meyer E, Guntherodt HJ (2000) A cantilever array-based artificial nose. *Ultramicroscopy* 82: 1-9
- Diz V, Cassanello M, Negri RM (2006) Detection and discrimination of phenol and primary alcohols in water using electronic noses. *Environ Sci Technol* 40: 6058-6063
- Gruner G (2006) Carbon nanotube transistors for biosensing applications. *Anal Bioanal Chem* 384: 322-335
- Hanrahan G, Patil DG, Wang J (2004) Electrochemical sensors for environmental monitoring: design, development and applications. *J Environ Monit* 6: 657-664
- Hansen KM, Thundat T (2005) Microcantilever biosensors. *Methods* 37: 57-64
- Hotz CZ (2005) Applications of quantum dots in biology: an overview. *Methods Mol Biol* 303: 1-17
- Jaiswal JK, Mattoussi H, Mauro JM, Simon SM (2003) Long-term multiple color imaging of live cells using quantum dot bioconjugates. *Nat Biotechnol* 21: 47-51
- Jung SO, Ro HS, Kho BH, Shin YB, Kim MG, Chung BH (2005) Surface plasmon resonance imaging-based protein arrays for high-throughput screening of protein-protein interaction inhibitors. *Proteomics* 5: 4427-4431
- Kim S, Lim YT, Soltész EG, De Grand AM, Lee J, Nakayama A, Parker JA, Mihaljevic T, Laurence RG, Dor DM, Cohn LH, Bawendi MG, Frangioni JV (2004) Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nat Biotechnol* 22: 93-97
- Kissel M, Peschke P, Subr V, Ulbrich K, Strunz AM, Kuhnlein R, Debus J, Friedrich E (2002) Detection and cellular localisation of the synthetic soluble macromolecular drug carrier pHPMA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 1055-1062
- Kumar N, Ravikumar MN, Domb AJ (2001) Biodegradable block copolymers. *Adv Drug Deliv Rev* 53: 23-44
- Lavasanifar A, Samuel J, Kwon GS (2000) Micelles of poly(ethylene oxide)-block-poly(N-alkyl stearate L-aspartamide): synthetic analogues of lipoproteins for drug delivery. *J Biomed Mater Res* 52: 831-835
- Lavasanifar A, Samuel J, Kwon GS (2002) Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 54: 169-190
- Lee HB, Lee JH, Khang G (2000) "Biomaterial Engineering and Devices : Human Applications" Humana Press Inc 1: 161
- Lewis A, Radko A, Ben Ami N, Palanker D, Lieberman K (1999) Near-field scanning optical microscopy in cell biology. *Trends Cell Biol* 9: 70-73
- Marx KA (2003) Quartz crystal microbalance: a useful tool for studying thin polymer films and complex biomolecular systems at the solution-surface interface. *Biomacromolecules* 4: 1099-1120
- Patel GM, Patel GC, Patel RB, Patel JK, Patel M (2006) Nanorobot: a versatile tool in nanomedicine. *J Drug Target* 14: 63-67
- Patolsky F, Timko BP, Yu G, Fang Y, Greytak AB, Zheng G, Lieber CM (2006) Detection, stimulation, and inhibition of neuronal signals with high-density nanowire transistor arrays. *Science* 313: 1100-1104
- Pavlou AK, Turner AP (2000) Sniffing out the truth: clinical diagnosis using the electronic nose. *Clin Chem Lab Med* 38: 99-112
- Ro HS, Koh BH, Jung SO, Park HK, Shin YB, Kim MG, Chung BH (2006) Surface plasmon resonance imaging protein arrays for analysis of triple protein interactions of HPV, E6, E6AP, and p53. *Proteomics* 6: 2108-2111
- Rosler A, Vandermeulen GW, Klok HA (2001) Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic

- block copolymers. *Adv Drug Deliv Rev* 53: 95-108
- Shenoy D, Little S, Langer R, Amiji M (2005) Poly(ethylene oxide)-modified poly(beta-amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive system for tumor-targeted delivery of hydrophobic drugs: part 2. In vivo distribution and tumor localization studies. *Pharm Res* 22: 2107-2114
- Wegener J, Janshoff A, Steinem C (2001) The quartz crystal microbalance as a novel means to study cell-substrate interactions in situ. *Cell Biochem Biophys* 34: 121-151
- Woodhouse G, King L, Wieczorek L, Osman P, Cornell B (1999) The ion channel switch biosensor. *J Mol Recognit* 12: 328-334
- Wright Lucas S, Harding MM (2000) Detection of DNA via an ion channel switch biosensor. *Anal Biochem* 282: 70-79
- Wu X, Liu H, Liu J, Haley KN, Treadway JA, Larson JP, Ge N, Peale F, Bruchez MP (2003) Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 21: 41-46
- Yang C, Zhong Z, Lieber CM (2005) Encoding electronic properties by synthesis of axial modulation-doped silicon nanowires. *Science* 310: 1304-1307
- Yi M, Jeong KH, Lee LP (2005) Theoretical and experimental study towards a nanogap dielectric biosensor. *Biosens Bioelectron* 20: 1320-1326
- Yuqing M, Jianguo G, Jianrong C (2003) Ion sensitive field effect transducer-based biosensors. *Biotechnol Adv* 21: 527-534
- Zhang S, Wright G, Yang Y (2000) Materials and techniques for electrochemical biosensor design and construction. *Biosens Bioelectron* 15: 273-282

(접수일자 2006년 10월 20일, 수리일자 2006년 10월 30일)