Korean Chem. Eng. Res., Vol. 44, No. 1, February, 2006, pp. 10-15

총 설

나노바이오 테크놀로지

박현규 · 정봉현†

한국생명공학연구원 바이오나노연구센터
305-333 대전시 유성구 어은동 52
(2005년 12월 13일 접수, 2006년 1월 9일 채택)

Nanobiotechnology

Hyun Kyu Park and Bong Hyun Chung†

Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, BioNanotechnology Research Center, 52, Oun-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-333, Korea
(Received 13 December 2005; accepted 9 January 2006)

요 약

나노바이오 테크놀로지는 최근 10년 동안 그 관심이 고조되어 왔다. 특히 의약, 약물전달 및 약리학 부분에서 분석 및 치료의 새로운 장을 여는 계기가 되었다. 나노바이오 테크놀로지는 전형적인 융합연구로서 생물학, 화학, 물리학, 공학 및 의학 연구자들의 협력을 그 기본으로 하고 있다. 본 총설에서는 나노바이오 생체분석, 나노 바이오칩/센서와 나노바이오소재를 내포하고 있는 최근 연구와 나노바이오 테크놀로지의 개발에 대한 설명 및 제시를 하고 있다.

Abstract – Nanobiotechnology has attracted increasing interest during the last 10 years. Particularly in the fields of medicine, drug discovery, and pharmacology, this area of research has opened up new perspectives in analytics and therapy. Nanobiotechnolgy is a typical interdisciplinary field of research, and is based on the cooperative work of biologists, chemists, physicists, engineers, and medical doctors. This review article describes recent research and development of nanobiotechnology including nanobioanalysis, nanobiochip/sensor and nanobiomaterials.

Key words: Nanobiotechnology, Nanobiochip, Nanobiosensor, Nanobioanalysis

1. 서 론

1 나노미터의 길이는 대략 작은 분자 1개의 크기에 해당하며, 이러한 작은 크기의 물체를 인간이 원하는 방향으로 만들고, 움직이려는 시도가 바로 나노기술 또는 나노엔지니어링이며 대상물질이 바이오시스템일 경우 나노바이오기술로 정의될 수 있다. 바이오의 관점에서 본 나노기술의 의미는 바로 인체를 이루고 있는 나노 크기의 유전자와 세포 등에 관한 연구이다. 따라서 이런 나노기술의 발전은 다른 어떤 분야보다 바이오 분야의 연구를 빠르게 하고 있으며 응용 범위 또한 매우 넓다.

나노바이오 분야의 기술은 바이오 시스템 및 이들이 무기물 나노구조와 결합한 융합 시스템을 나노 크기의 수준에서 조작 및 분석하고 이를 제어하는 과학과 기술을 지칭하는 것으로 나노바이오의 다양한 기술 및 그 기술에 적용되고 응용할 수 있는 분야는 Table 1에서 보여주고 있다.

생명공학의 기본은 DNA와 단백질에 대한 연구라고 할 수 있으며, 실제로 DNA의 크기는 약 100나노미터이며 단백질의 크기는 1~10나노미터에 해당하여 생체분자 자체적으로 완벽한 나노시스템을 구현하고 있다. 이와 같이 생명체를 이루는 분자 개체를 분자수준에서 관찰함은 물론 인위적으로 조작하여 응용할 수 있는 나노바이오기술은 미래 생명공학의 혁명을 가져올 것으로 기대되고 있다.

나노바이오기술 핵심분야로는 나노 생체분석, 나노 바이오칩/센서, 나노 생체소재 등이 있다. 나노 생체분석은 단일세포 및 단분자 분석이 가능한 기술을 의미한다. 단일 세포 각각의 기능 분화 및 세포 내에서의 생물분자의 변화의 측정을 통한 생화학적인 메커니즘 규명과 이를 이용한 센서 개발 및 질병 발생 규명 등의 진단 시스템에서의 응용이라 할 수 있다. 단 분자 나노 생체분석 기술은 특별한 증폭 과정 없이 극소량의 표적 생물분자를 정확히 검출해 낼 수 있는 기술이다. 나노 바이오칩/센서란 나노기술을 접목하여 기존 바이오칩/센서를 소형화하거나, 감도를 향상시키거나, 기존 기술로 불가능하였던 스마트 기능을 수행할 수 있는 시스템이라 할 수 있다. 나노 생체소재는 각종 분자 모터, 단백질, 나노 캡슐, 나노 와이어, polymeric structure로의 응용기술이나 나노 크기의 생물학적 응용이 가능한 소재로 정의할 수 있다.

† To whom correspondence should be addressed.
E-mail: chungbh@kribb.re.kr

Table 1. Application and detail technique of the nanobio technology

Nanobiotechnology	Application technology
Imaging	Nanoparticles, Microscopy/Spectroscopy/Tomography using external magnetic field, MRI contrast agent of nanomaterials.
Detection	Detection with Nanotube, Nanowire, Naoparticle, Cantilever
Chip	Nano surface (bio/organic/inorganic) & Nano construction technique in the DNA, Protein, Cell chip
Diagnosis & Separation	Systematization such as BioMEMS/NEMS, Biofluidics, Biomolecular separation and purification with nanomaterials, Biomaterials filter with nano structure
Drug delivery	DDS(Vesicle, Particle, Polymer), Implant DDS device
Therapy	Cell/Tissue repair technology, Biocompatible nanostructure development, Tissue growth using nanomaterials
Medical instrument	Biocompatible medical instrument, Nanoscale artificial organs (Stent, Blood vessel, Bone, Cornea)
Electron/information processing & storage tech.	Biomolecular electronics, Protein circuit, DNA computing
Energy Transfer/Application	Photosynthesis, ATPase, protein motors, Biomolecule-based actuator, engines, battery, Nanobio robot
Food & Cosmetic	Nanofilter for drinking water, Antiageing nanocapsule

2. 기술의 분야 및 응용

2-1. 나노 생체분석기술

생체분석은 생물학의 일부분으로 오래전부터 존재해왔지만 나노 생체분석은 최근에 개발된 나노 테크놀로지를 기초로 초보적인 단계에 있다. 현재까지는 다분자 검출기술에 대한 연구가 중심으로 연구되고 있으며, 단일분자검출 분야에서는 기초 연구만이 이루어지고 있다. 단일분자를 검출하기 위한 나노 바이오 물질의 거동 분석과 형광 물질에 의한 전기 화학적인 기본 메커니즘에 대한 기초적인 연구가 진행 중이고, 실질적인 적용에 대한 연구로 SPM을 이용한 분석에 관한 연구가 있다. 아직은 시작단계에 있지만 고분해능을 가지는 SPM(scanning probe microscopy)중 광학적인 특성을 동시에 관찰할 수 있는 NSOM(near-field scanning optical microscopy)을 이용하면 수 분자 수준까지의 생체분석이 가능하며, 형광 및 발광의 특성이 있는 물질을 이용한 단백질-단백질 상호작용 및 다른 생체 분자 간(단백질-리간드, 항원-항체 등)의 상호 작용력에 대한 연구가 활발히 수행되고 있다.

최근 10년간 나노테크놀로지 장을 연 스캐닝 탐침 현미경(scanning probe microscopy; SPM)이 강력한 생체분석의 도구로 사용되고 있다. 특히 원자힘(atomic force microscopy; AFM) 현미경은 생리학적 조건에 가까운 환경에서 실시간으로 살아있는 세포 생물학 연구를 가능하게 해 주었다. 해상도의 제한으로 광학 현미경으로는 불가능했던 살아있는 세포의 나노미터 수준의 세부구조, 세포 내 구조물, 생체 분자 등을 원자힘 현미경은 관찰 또는 변형을 가능하게 해준다. 1980년대 초에 나온 스캐닝 터널링 현미경(scanning tunneling microscopy; STM)의 터널링 전류를 대신하여 탐침과 표면 샘플의 반데르발스(van der Waals) 힘을 이용하여 만들어진 원자현미경은 그 뒤에 많은 다른 종류의 원자현미경(MFM, LFM, FMM, EFM, SCM, EC-SPM, NSOM, SThM 등) 개발의 계기가 되었다.

최근에는 AFM을 활용하여 표면 높낮이를 측정하는 수준을 넘어 force-distance curve를 측정하는 force spectroscopy 기술이 개발되고 있다[1].

광학 현미경은 시료의 본래 상태로 볼 수 있어 살아있는 세포를 직접 관찰할 수 있으나, 분해능은 가시광 영역에서 200 nm 정도로 분자수준의 관찰은 불가능하였다. 지난 20년간 분해능 향상을 위한 많은 노력이 있어 왔다. Interference 및 structured light 방법을 사용하여 100 nm 까지 분해능 향상되었으며, 비선형 방법을 사용하여 30 nm까지 내려왔다[2]. NSOM(near-field scanning optical microscopy)은 지름 20~200 nm aperture를 통하여 빛을 비추면서 표면에서 10~50 nm 거리에서 스캔하기 때문에 렌즈를 사용한 경우의 분해능 한계를 극복할 수 있다. 최근에 1초당 100개의 이미지를 얻을 수 있는 초고속 스캔 기술[2], dendritic cell 표면 단분자를 수용액 상에서의 측정[3], 무공(apertureless) 근접장 기술을 이용하여 분해능을 10 nm 이하로 향상시키는 기술 등이 개발되고 있다.

단분자 분석(single molecule detection, SMD)과 단일세포 분석(single cell assay, SCA)으로 대변될 수 있는 나노 생체분석의 연구는 매우 다양하기 때문에 본 고에서 상세하게 서술하기 어려우며, 다음에 서술될 나노 바이오칩/센서 및 나노 생체소재 연구와 밀접한 관련성을 가진다.

2-2. 나노 바이오칩/센서 기술

단백질칩 진단시스템 개발에 관심이 매우 높아 많은 연구기관에서 연구개발을 진행하고 있다. 그러나 현재 진행되고 있는 연구는 대부분 형광물질을 이용하는 DNA 칩 시스템을 응용해 immunochip을 제작하는 단계에 있으며 protein array 보다는 단백질 상호작용 분석에 집중되어 있다.

최근 SPR에 대한 관심이 높아져 활발한 연구가 진행되고 있다. SPR 기술을 이용한 단백질칩 개발은 한국생명공학(연), 한국전자통신(연), 강원대 등에서 연구개발을 진행하고 있으며 단백질 상호작용을 분석하고 있다. 한국생명공학연구원에서는 생체분자 결합의 마이크로어레이 분석이 가능한 SPR 이미지 시스템을 개발하여 초고속 분석을 가능하게 했다[8].

바이오칩과 바이오센서는 기술의 역사적 배경이 다르긴 하나 바이오리셉터와 신호변환 기술의 결합이라는 개념적인 면에서 유사성을 가진다. Fig. 1에 바이오칩과 바이오센서의 기술 분류를 요약한 도표를 도시하였다[4]. 그림에서 알 수 있는 바와 같이 다양한 개념 및 형태의 바이오칩/센서가 개발되고 있으며, 나노기술의 접목은 필수적인 것으로 인식되고 있다.

따라서 나노기술을 바이오칩에 활용하는 기술은 최근 가장 활발하게 연구되는 분야 중의 하나로서, 크게 바이오칩 표면과 표지물질로 활용하는 것으로 나눌 수 있다. 바이오칩 표면으로 활용하는

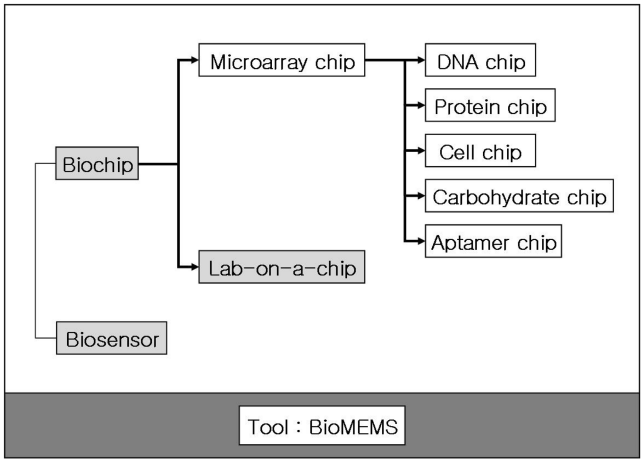

Fig. 1. Technique classification of the biochip, biosensor and bioMEMS.

것은 localized surface plasmon 현상을 이용하는 것이 대표적이다. Nath & Chilkoti는 금 나노입자 표면에 streptavidin 단백질을 정량할 수 있음을 보고하였다[5]. 나노입자를 표지물질로 활용할 경우 흡광, 형광, 라만 등 다양한 측정방식을 활용할 수 있다. 금 나노입자를 라벨링 기술로 이용하는 것은 전통적으로 진단용 킷에 많이 활용되고 있다. 금, 은 나노입자 를 SPR, SERS(surface-enhanced Raman scattering) 증폭용 표지물질로 사용한 예가 최근 발표된 바 있다[6, 7]. 앞으로 금속 나노입자 및 퀀텀 닷 나노입자를 바이오칩에 활용하는 것에 대한 연구가 더욱 폭넓게 진행될 것으로 예상된다.

바이오칩 측정 방식은 일반적으로 형광, 발색, 동위원소와 같이 특정한 방식의 표지(labeling)가 이루어져야 가능하다. 표지방식은 감도를 높이는 데 있어서 필수적인 기술이기는 하나, 표지에 의해 생체분자가 변형되거나 저분자 물질은 표지가 불가능할 수 있는 문제점이 있다. 비표지 방식의 바이오칩 측정기술로 SPR(surface plasmom resonance), Mass spectrometry, QCM(quarts crystal microbalance), 임피던스, 캔틸레버, SPM(scanning probe microscopy) 등과 같은 측정방법이 있으며, 현재 SPR이 가장 많이 이용되고 있다. SPR 바이오칩은 50 nm 정도의 금 박막 표면을 이용한 것으로 Biacore사에서 제품화 하였으며, 현재는 마이크로어레이 형태의 생체분자 결합을 어떻게 측정할 것인가 하는 것에 많은 관심을 쏟고 있다. 특히 SPR imaging 기술은 일찍이 Max-Plank 연구소의 Knoll 연구팀에 의해 발표된 후, Corn 박사 연구팀 및 KRIBB 바이오 나노연구센터 정봉현 박사 연구팀 등에 의해 단백질 결합 분석을 위해 연구가 계속되고 있다[8-12].

현재 바이오센서 기술에서 요구하는 생체분자 결합의 민감도 향상, 생체적합성, 비특이 결합의 최소화, 극소 크기 등을 만족하기 위하여 나노바이오센서의 개발이 필요하다. 나노바이오센서란 나노기술이 도입된 바이오센서로서 기존 바이오센서의 한계를 극복하여 단일세포 및 단분자 분석, 현장진단, 재택진단, 실시간 진단이 가능하게 하는 기술이다. Table 2에서는 최근 나노바이오센서 기술을 간략하게 정리하였다.

바이오센서는 실험실에서 24시간 이상 걸리는 임상적 검사를 짧은 시간에 간편하게 측정하는 장점이 있음에도 상품화 된 바이오센서의 대부분이 일회용 분석에 그치며 샘플 채취에도 어려움이 있는 실정이다. 따라서 이러한 기존의 바이오센서의 한계를 극복하여 현장진단, 재택진단, 실시간 진단이 가능한 개선된 바이오센서의 개발이 요망되고 있다. 이러한 고기능 바이오센서의 개발을 위하여 최근 나노기술을 응용한 바이오센서의 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 나노기술의 접목에 의한 소형화 된 바이오센서의 장점은 최소 침습적 무통 인체진단을 가능하게 하며, 손상을 극소화하면서 단일 생세포를 직접 분석할 수 있게 할 수 있다. 또한, 나노기술을 응용한 고안정화, 빠른 응답시간, 고감도, 고선택성 등의 동작특성이 향상된 바이오센서는 인체진단의 연속측정을 가능하게 하며 단분자 분석을 수행할 수 있게 된다. 궁극적으로 동작특성이 향상된 소형화 된 바이오센서의 구현에 의해 환자의 질병 과정에 대한 연속적, 비침습적 실시간 모니터링, 수술 중 세포기능에 대한 실시간 감지, 재택진단, 현장진단을 가능하게 하며, 또한 미래형 의료용 기기의 기본 소자로 활용되어 질병의 조기 진단 및 지능형 치료를 수행함에 따라 인류의 건강복지를 크게 향상시킬 것으로 기대되고 있다[13-16].

한편 초미세 silicon cantilever를 이용하여 나노바이오센서를 개발하고자 하는 노력도 이루어지고 있는데 cantilever 위에 부착되어 있는 분자와 측정하고자 하는 DNA나 단백질 분자가 결합되었을 때 생기는 정전력의 힘으로 cantilever가 휘는 정도를 측정하는 센서로

Table 2. Nanobio sensor research fields

Technology	Measurement	Advantage	Disadvantage	Ref.
Metal Nanopattern	LSPR	- Miniaturization - Non-label system - High throughput measurement	- Short sensing distance	Nath & Chilkoti (2002) Yonzon et al, (2004)
Nano-Optical fiber	Fluorescence	- Miniaturization - Single cell analysis	- Label system	Cullum & Vo-Dinh, 2000 Song et al, 2004
Nano material	Fluorescence, SPR, QCM, Electrochemical, Raman	- Single cell analysis - Signal enhancement with various tools	- Label system	Clark et al, 1999 Liu et al, 2004
Nanowire, nanotube	FET, conductance	- Miniaturization - Non-label system	- Intervention of analysis materials - Short sensing distance	Cui et al, 2001 Chen et al, 2003
Cantilever	Optics(PSD), piezoresistive, resonant frequency	- Miniaturization - Non-label system	- Reproducibility	Fritz et al, 2000

LSPR: localized surface plasmon resonance
PSD: position-sensitive detector
QCM: quartz crystal microbalance
FET: Field-effect transistor

이용할 수 있는 방안을 모색하고 있다. 이러한 센서는 특정질병의 감염상황, 암의 진척상황, 심장기능 등의 감식으로 진단에 이용될 수 있다. 바이오센서 기술의 가장 중요한 기본 연구분야는 안정성, 감도, 선택성, 생체적합성이 좋은 생체 표면을 개발하는 것이라 할 수 있다. 유리, 실리카, 금, 전도성 고분자 등의 표면에 효소, 항체, 리간드 등의 바이오리셉터를 분자레벨에서 나노조립화 하는 것이 최근 바이오센서 연구의 주류를 형성하고 있다. 특히 분자가 표면 위에 자발적으로 안정하게 결합하는 표면 분자 자기조립(molecular self-assembly on surface) 기술은 최근 가장 발전한 연구분야이다. 자기조립 반응의 대표적인 예인 alkanethiol이 금 표면에 형성되는 자기조립단분자막은 바이오센서 표면 기술의 기초적인 기술이 되었다.

나노기술의 발달과 더불어 최근 바이오센서 연구에 활기를 준 것이 분석 감도 향상일 것이다. 소위 단분자감지(single molecule detection) 바이오센서는 하나의 생체분자의 결합 및 거동을 분석할 수 있는 것으로 의료용 바이오센서뿐만 아니라 나노기술의 발전을 기할 수 있는 획기적인 기술로 평가받고 있다. 현재는 주로 나노 거동분석에 대한 연구결과들이 발표되고 있다. 한 예로 Cornell 등(1997)은 기존 바이오센서보다 감도가 1,000배 좋은 이온채널스위치 바이오센서를 Nature지에 발표하였다.

단분자 감지용 나노바이오 센서의 개발이 활발히 이루어지고 있는 또 다른 분야로는 트랜지스터를 이용하는 것이다. Nanomix의 Alexander Star는 탄소나노튜브(Carbon Nanotube)라는 나노구조물을 가지고 전계효과트랜지스터(Field Effect Transistor)를 만들어 생체 분자들을 측정하기도 하였다[17]. 나노튜브 위에 올라가는 분자에 의해 발생하는 field의 세기에 따라 나노튜브에 흐르는 전류가 바뀌게 되는데 이러한 특성을 이용하여 biotin-streptavidin을 측정하였다.

나노기술의 대표 그룹 중 하나인 Northwestern 대학교의 Chad A. Mirkin 그룹은 나노 입자를 센서에 적용시켰는데 전극 사이에 단일 가닥 DNA를 고정화시키고, 상보적인 DNA를 금 나노 입자에 붙여주어 전극 사이에 나노 입자가 고정화되도록 하였다. 이 방법으로 전극 사이에 흐르지 않던 전류를 금 나노 입자를 통해 흐르게 함으로써 전기적으로 DNA를 측정할 수 있었다[18]. 이런 금속 나노 입자들은 광학적인 신호나 전기적인 신호를 증폭시키거나 중간 다리 역할을 하는데 이러한 특성을 이용하여 센서의 sensitivity를 증가시키는데 널리 이용된다.

프랑스의 D. Stievenard 그룹은 100 nm 이하의 나노갭을 전극을 만든 후 그 사이에 biotin을 고정화시킨 후, 금 나노 입자가 연결된 streptavidin을 측정하였다[19]. 나노 전극 사이에 biotin과 결합하는 streptavidin의 농도가 커질수록 금 나노 입자 또한 많아지게 되어 전류가 더 잘 흐르게 된다. 이 그룹에서는 가장 단순한 구조인 전극을 이용했는데 두 전극 사이의 거리를 100 nm 이하로 하여 소량의 시료 안에 있는 미량의 streptavidin을 검출할 수 있음을 보여주었다.

나노바이오센서 분야에서 대표적인 leading 그룹 중 하나가 미국 하버드 대학교의 Charles M. Lieber 그룹이다. 이 그룹은 실리콘 나노와이어를 이용하여 나노바이오센서를 개발하였다[20]. 이 센서는 감도가 매우 좋아서 100개 정도의 분자만 있어도 검출할 수 있다. 실리콘 나노와이어는 수십 나노 크기의 지름을 갖는 기다란 반도체 막대라고 할 수 있는데 그 위에 전하가 있는 DNA나 단백질 등의 생체 분자를 올리게 되면 전하의 양에 따라 나노와이어의 전도도가 바뀌게 된다. 이러한 실리콘 나노와이어의 특성을 이용하여 Lieber 그룹에서는 전립선 암의 지표 물질을 fM 정도까지 측정하였고 반응시간 또한 빨라 원하는 결과를 빠른 시간에 얻을 수 있다는 것을 보여주었다.

2-3. 나노 생체소재 기술

생체 유래 나노소재의 개발능력 면에서 우리나라는 이미 상당한 수준에 도달한 상태이나, 생체소재들을 실제로 나노소재로 개발하고자 하는 시도는 거의 전혀 없는 실정이다. 국내 나노기술 전문가는 나노구조체 합성, 벌크 나노소재, 나노소재분야에서는 정보통신 분야의 발전과 산업화에 의해서 한국이 선진국에 상당히 접근된 수준을 나타내고 있으나, 바이오 나노 및 표면 나노 소재분야는 선진국에 비해서 상당히 낙후되어 있다. 국내에서 생체재료를 이용한 나노소재, 소자 산업은 대부분 바이오센서 산업에 국한되어 있다. 현재 바이오센서 시장에서는 장비에서부터 소프트웨어, 시약에 이르기까지 200여 개의 업체들이 참여하고 있다.

가장 기본이면서 생체 유래 나노소재인 생명체는 세포 내외로의 물질 이동을 위하여 다양한 종류의 분자 모터들을 가지고 있다. 세균 감염 바이러스인 bateriophage가 자신의 염색체를 세균으로 주입하기 위하여 가지고 있는 phage portal motor, 세균의 운동을 위한 bacterial flagella motor, 에너지생산을 위한 F_0F_1APTase, 세포 내 단백질 및 DNA 이동을 위한 myosin/dynein/kinesin, 핵산 합성을 위한 RNA/DNA polymerase 등 다양한 생체 유래 분자 모터가 보고되고 있으며 이러한 분자 모터를 나노 생체소재화하려는 다양한 시도가 이루어지고 있다. 예를 들면 RNA 합성효소인 RNA polymerase를 glass 표면에 고정하고 DNA를 기질로 하여 RNA 합성을 DNA에 결합한 magnetic bead의 회전량으로 검출하는 기술이 보고된 바 있다. 이러한 기술은 장차 DNA 선상에서 RNA polymerase를 이용하여 나노스케일의 물질이동에 유용하게 사용될 것이다[21].

마이크로 레벨의 미세주형은 광식각을 이용한 반도체, 랩온어칩, MEMS 등의 연구에 주로 이용되어 왔으나 미생물 세포 외막(S-layer) 등에서 관찰되는 크리스털 형성 생체분자의 자기 조립성(auto assembly)을 활용할 경우 나노 수준의 더욱 정밀한 주형도 제조가 더욱 가능하다[22]. 이러한 분자주형(molecular template)은 나노바이오센서와 같은 나노기구의 개발에 이용할 가능성이 있으며, 항체, DNA, Quantum dot를 비롯한 각종 바이오 기능성 물질의 패턴화(patterning)에도 이용될 수 있다.

DNA는 2 nm의 직경에 3.4 nm의 helical pitch를 가진 double helix로서, 끝 부분의 cohesive end를 통하여 무한정의 DNA 2차 구조들을 self-assemble할 수 있는 특징을 가진 무한한 가능성을 가진 나노소재이다. 생체 내에서 발견되는 대부분의 DNA는 1차원적 구조로 되어 있지만 염색체의 cross-over 시에 나타나는 holiday junction과 같이 2차원적 구조도 발견된다. 이러한 2차원적인 DNA 구조는 인공적으로 상보적인 DNA 사슬을 만들고 이들을 hybridization 시킴으로써 생체 밖에서 만드는 것이 가능하다. 이러한 DNA의 2차원 구조는 그 끝 부분에 DNA block 간의 상호작용을 통하여 연결될 수 있게 cohesive end를 만들어 주면 3차원의 DNA scaffold도 만들 수 있다[23].

따라서 이런 나노소재의 활용을 위해 CdSe core에 ZnS shell을 입힌 Quantum dot은 직경이 수 나노미터에서 수십 나노미터에 이르는 구형의 물질로서 입자의 크기에 따라서 다른 파장의 형광을 발산하는 특징을 가지고 있어서 live cell imaging과 같은 기초 생명과학 뿐 아니라 각종 단백질칩 및 바이오센서 분야 같은 응용 생명

과학에도 다양하게 사용되고 있다.

나노과학에 바탕을 둔 약물전달법은 연구결과의 단기적 시장성 면에서 상당한 가치가 있는 분야이다. 특히 gene therapy 분야에서는 기존의 virus 중심의 방법을 극복하기위하여 다양한 시도가 nanoparticle을 통하여 이루어지고 있다. Hood 등의 Science 논문에서는 DNA의 backbone이 phosphate group의 존재로 인하여 음전하로 하전되는 점을 이용하여 표면이 양전하로 하전된 나노입자를 제작하고 여기에 특정 단백질을 발현하는 plasmid DNA를 부착시켜 암세포 성장의 억제를 시도하였다.

3. 결론 및 발전 방향

AFM과 같은 기존 나노툴과 새롭게 개발되고 있는 NSOM, NSOM-Raman, 광자력 현미경 등을 활용한 살아있는 세포의 표면 및 내부 관찰과, 생체 단분자의 거동, 기능, 구조 관찰은 과학적 측면에서 매우 중요한 분야이다. 초고속, 초 고분해능 바이오-나노 탐침 측정 기술로 SPM을 이용한 단일 바이오 분자의 검출 및 조작 기술의 개발, 단일 세포의 선택적 고정화 기술 개발, Lab-on-a-chip 기술과 나노 탐침 기술의 결합에 의한 단일 세포의 나노측정용 칩 기술 등 아직 개발해야 할 연구 분야가 많은 것으로 사료된다.

바이오칩 기술은 바이오칩 제작에서 분석기술로 연구 중심축이 전환되는 시점이며, 앞으로 활용기술의 개발에 의해 시장이 넓혀지게 될 것이다. 바이오칩/센서 활용기술에서 가장 중요한 점은 질병 마커와 같은 바이오컨텐츠의 개발일 것이다. 바이오센서 전체 시장 80%를 점유하고 있는 혈당 센서는 앞으로 지속적으로 성장할 것이나, 바이오센서 시장의 더 큰 성장을 위해서 바이오리셉터와 신호변환기의 적절한 조합에 의한 성능 향상과 응용 확대가 중요한 관건이라 할 수 있다. 특히 혈당 센서 외 바이오센서의 상업적 성공을 거두기 위해서 효소반응이 아닌 선택적 생화학적 결합 반응을 측정하는 바이오센서 개발이 필요하다. 생체분자 결합 분석은 형광표지의 LOD(limit of detection)는 단백질 10 pg/mL, 비표지 방법인 SPR의 LOD는 단백질 1 ng/mL 정도이다. 혈액 내 극미량의 단백질을 측정하는 것이 앞으로 바이오센서 시장 확대의 중요한 관건이 될 수 있으므로 민감도 향상이 필요하다.

바이오 나노기술은 진단칩, 신약후보 물질의 초고속 발굴, 생물분석기기 등 비교적 단기간에 제품화가 가능한 기술일 뿐만 아니라, 전반적인 생명공학연구의 원천기술로 활용될 수 있다. 바이오 나노기술은 많은 생명공학 연구를 효율적으로 수행할 수 있는 나노 생체분석, 나노 바이오칩/센서의 개발 및 활용 그리고 새로운 생체 유래 나노소재 발굴 등과 같이 보다 시스템화된 바이오 나노 연구가 필요한 시점이라 여겨진다.

참고문헌

1. Williams, M. C. and Rouzina, I., "Force Spectroscopy of Single DNA and RNA Molecules", *Curr. Opi. Struct. Biol.*, **12**(3), 330-336 (2002).
2. Garini, Y., Vermolen, B. J. and Young, I. T., "From Micro to Nano: Recent Advances in High-resolution Microscopy", *Curr. Opi. Biotechnol.*, **16**(1), 3-12(2005).
3. Koopman, M., Cambi, A., de Bakker, B. I., Joosten, B., Figdor, C. G., van Hulst N. F. and Garcia-Parajo, M. F., "Near-field Scanning Optical Microscopy in Liquid for High Resolution Single Molecule Detection on Dendritic Cells", *FEBS Lett.*, **573**(1), 6-10(2004).
4. Biochip, Biosensor and BioMEMS technology, KRIBB BIO WATCH ISSUE(2005).
5. Nath, N. and Chilkoti, A., "A Colorimetric Gold Nanoparticle Sensor To Interrogate Biomolecular Interactions in Real Time on a Surface", *Anal. Chem.*, **74**(3), 504-509(2002).
6. He, L., Musick, M. D., Nicewarner, S. R., Salinas, F. G., Benkovic, S. J., Natan, M. J. and Keating, C. D., "Colloidal Au-Enhanced Surface Plasmon Resonance for Ultrasensitive Detection of DNA Hybridization", *J. Am. Chem. Soc.*, **122**(38), 9071-9077(2000).
7. Charles Cao, Y. W., Jin, R. and Mirkin, C. A., "Nanoparticles with Raman Spectroscopic Fingerprints for DNA and RNA Detection", *Science*, **297**(5586), 1536-1540(2002).
8. Jung, J. M., Shin, Y. B., Kim, M. G., Ro, H. S., Jung, H. T. and Chung, B. H., "A Fusion Protein Expression Analysis Using Surface Plasmon Resonance Imaging", *Anal. Biochem.*, **330**(2), 251-256(2004).
9. Ro, H. S., Jung, S. O., Kho, B. H., Hong, H. P., Lee, J. S., Shin, Y. B., Kim, M. G. and Chung, B. H., "Surface Plasmon Resonance imaging-Based Protein Array Chip System for Monitoring a Hexahistidine-Tagged Protein during Expression and Purification", *Appl. Environ. Microb.*, **71**(2), 1089-1092(2005).
10. Kim, M. G., Shin, Y. B., Jung, J. M., Ro, H. S. and Chung, B. H., "Enhanced Sensitivity of Surface Plasmon Resonance (SPR) Immunoassays Using a Peroxidase-catalyzed Precipitation Reaction and its Application to a Protein Microarray", *J. Immunol. Methods*, **297**(1-2), 125-132(2005).
11. Jung, S. O., Ro, H. S., Kho, B. H., Shin, Y. B., Kim, M. G. and Chung, B. H., "Surface Plasmon Resonance Imaging-Based Protein Arrays for High-Throughput Screening of Protein-Protein Interaction Inhibitors", *Proteomics*, **5**(17), 4427-4431(2005).
12. Kim, M. I., Jung, S. O., Park, K. S., Jeong, E. J., Joung, H. A., Kim, T. H., Seol, D. W. and Chung, B. H., "Detection of Bax Protein Conformational Change Using a Surface Plasmon Resonance Imaging-based Antibody Chip", *Biochem. Bioph. Res. Co.*, **338**(4), 1834-1838(2005).
13. Cullum, B. M. and Vo-Dinh, T., "The Development of Optical Nanosensors for Biological Measurements", *Trends Biotechnol.*, **18**(9), 388-393(2000).
14. http://www.umich.edu/~koplab/research2/analytical/EnterPEBBLEs. html
15. Clark, H. A., Kopelman, R., Tjalkens, R. and Philbert, M. A., "Optical Nanosensors for Chemical Analysis Inside Single Living Cells. 2. Sensors for pH and Calcium and the Intracellular Application of PEBBLE Sensors", *Anal. Chem.*, **71**(21), 4837-4843(1999).
16. Cui, Y., Zhong, Z., Wang, D., Wang, W. U. and Lieber, C. M., "High Performance Silicon Nanowire Field Effect Transistors", *Nano Lett.*, **3**(2) 149-152(2003).
17. Star, A., Gabriel, J. C. P., Bradley, K. and Gruner, G., "Electronic Detection of Specific Protein Binding Using Nanotube FET Devices", *Nano Lett.*, **3**(4), 459-463(2003).
18. Park, S. J. Taton, T. A. and Mirkin, C. A., "Array-Based Electrical Detection of DNA with Nanoparticle Probes", S-J Park, T. A. Taton, C. A. Mirkin, *Science*, **295**(5559), 1503-1506(2002).

19. Haguet, V., Martin, D., Marcon, L., Heim, T., Stievenard, D., Olivier, C., El-Mahdi, O. and Melnyk, O., "Combined Nanogap Nanoparticles Nanosensor for Electrical Detection of Biomolecular Interactions Between Polypeptides," *Appl. Phys. Lett.*, **84**(7), 1213-1215(2004).
20. Zheng, G., Patolsky, F., Cui, Y., Wang, W. U. and Lieber, C. M., "Multiplexed Electrical Detection of Cancer Markers with Nanowire Sensor Arrays," *Nature Biotech.*, **23**(10), 1294-1301(2005).
21. Pomerantz, R. T., Ramjit, R., Gueroui, Z., Place, C., Anikin, M., Leuba, S., Zlatanova, J. and McAllister, W. T., "A Tightly Regulated Molecular Motor Based upon T7 RNA Polymerase," *Nano Lett.*, **5**(9), 1698-1703(2005).
22. Hu, Y., Das, A., Hecht, M. H. and Scoles, G., "Nanografting De Novo Proteins onto Gold Surfaces," *Langmuir*, **21**(20), 9103-9109(2005).
23. He, Y., Tian, Y., Chen, Y., Deng, Z., Ribbe, A. E. and Mao, C., "Sequence Symmetry as a Tool for Designing DNA Nanostructures," *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **44**(41), 6694-6696(2005).