

양자점을 이용한 바이오이미징

Quantum Dots for Bioimaging

박종남 | Jongnam Park

Interdisciplinary School of Green Energy, Ulsan National Institute of Science and Technology,
UNIST-gil 50, Eonyang-eup, Ulju-gun, Ulsan 689-798, Korea
E-mail: jnpark@unist.ac.kr

1. 서론

나노기술(NT)은 정보기술(IT), 생명기술(BT), 환경기술(ET) 등과 더불어 그 중요성이 점차 부각되고 있다. 나노기술은 10억 분의 1 m인 나노미터(nm) 크기의 수준에서 물질을 다루는 기술을 말하며 21세기 핵심기술로 떠오르고 있다. 나노기술은 자연과학이나 공학의 어느 한 분야에 국한 지을 수 있는 연구주제가 아니며 물리, 화학, 수학, 화학공학, 재료공학, 기계공학, 전자공학 등 모든 분야의 연구자들이 각자의 방법을 이용하여 연구하는 복합적인 기술이라 할 수 있다. 따라서 최근 나노기술과 바이오 기술(NT-BT), 혹은 나노기술과 정보기술, 환경기술의 학제간 연구를 통한 융합 학문이 각광을 받으며, 또한 새로운 많은 아이디어들이 앞 다투어 보고되고 있다.

나노 물질들은 결정 영역이 무한대라고 할 수 있는 벌크물질과는 물리적, 화학적, 전기적, 열역학적 성질이 매우 다른 새로운 물질임이 밝혀지고 있다. 물질이 나노의 영역으로 들어갈 때 나타나는 변화를 가장 극적으로 보여주는 예가 II-VI 족 카드뮴 셀레나이드(CdSe) 반도체화합물 나노입자이다. 나노입자는 원자들이 규칙적인 배열을 형성하여 크기가 수 나노미터에서 수십 나노미터에 이르는 입자를 지칭한다. 화학적인 방식을 통해 카드뮴 셀레나이드 나노입자를 만들기 위해 카드뮴과 셀레늄 전구체를 고온의 용매에서 섞어주면 에너지 측면에서 보다 안정한 상태인 카드뮴 셀레나이드를 자발적으로 형성하게 된다. 이 때, 반응 용액 중에 계면활성제가 있으면 입자의 성장이 억제되어 나노 영역에서 성장을 조절할 수 있고, 또한 표면이 안정화되어 최종적으로 원하는 크기의 나노입자를 얻을 수가 있다(그림 1). 카드뮴 셀레나이드는 원래 자외선 영역의 빛을 흡수하여 붉은 빛을 발하는 물질로 입자의 크기가 작아짐에 따라 밴드갭이 커져 발광하는 빛 또한 점점 파란색 쪽으로 이동하게 된다. 다시 말하면 단순히 나노 입자의 크기를 조절함으로써 발광하는 빛의 파장을 원하는 대로 얻을 수 있게 되는 것이다. 본 칼럼에서는 다양한 반도체 나노입자를 이용한 바이오이미징 기술에 관하여 소개하고자 한다.

2. 양자점 기반 바이오이미징 기술

2.1 바이오이미징 기술

바이오이미징 기술이란 세포 내에서 일어나는 다양한 분자 수준의 변화를 영상화하는 기법으로 분자세포 생물학과 첨단 영상기술의 융합학문이라 할 수 있다. 최근 유전학, 분자 생물학, 약리학, 의학, 의공학, 핵

Author



박종남

1999 서울대학교 화학생물공학부 (학사)
2001 서울대학교 화학생물공학부 (석사)
2005 서울대학교 화학생물공학부 (박사)
2005-2006 서울대학교 유전공학연구소 (박사후 연구원)
2006-2010 MIT 화학과 박사후 연구원
2010-현재 울산과학기술대학교(UNIST) 친환경에너지공학부
조교수

의학, 영상의학 등의 학문이 급속히 발전하면서 생체 분자 영상이 병의 진단과 치료에 활발히 이용되고 있다. 또한 나노기술의 발전으로 과거에는 존재하지 않았던 다양한 나노 재료를 이용한 새로운 분자영상 방법이 개발되고 있다. 나노 화학과 영상 분야의 융합은 질병의 진단 및 치료를 위한 새로운 분자영상 조영제의 개발로 이어져 비특이적 성질(nonspecific property)을 줄이고 표적성을 향상시킬 수 있게 되었다. 또한 표면 코팅 기술의 발전으로 나노 조영제의 생체 안정성도 획기적으로 증가하게 되었다.

바이오이미징 기술은 자기공명영상(MRI), 양전자단층촬영(PET), 단일광자단층촬영(SPECT), 광학영상(optical fluorescence) 등 공간분해능과 민감도가 다른 다양한 영상법을 통해 발전해 왔다. MRI는 인체 내부까지 볼 수 있고 광학 영상에 비하여 공간분해능이 좋은 장점을 갖고 있으나 민감도는 좋지 않으며 가격이 매우 비싼 의료 장비를 필요로 한다. 형광을 이용하는 광학영상법은 최근에 나노기술의 발전과 더불어 급격히 발전해 왔으며, 표적성(targeting), 지능형 바이오센서(smart biosensor)로 작동하는 나노 조영제를 통해 생체 내에서 분자 수준의 변화를 추적하는데 사용되고 있다. 현재 임상에서는 자기공명영상, 컴퓨터 단층촬영(CT), 양전자단층촬영, 단일광자단층촬영, 광학영상 등 공간분해능과 민감도가 다른 다양한 영상법이 이용되고 있으며, 다양한 영상법이 복합적으로 이용되기도 한다. 표 1에서 현재 임상에서 이용하는 분자영상 방법을 정리하였다.

2.2 양자점 반도체 나노입자를 이용한 바이오이미징

광학영상법(optical imaging)은 가시 영역과 적외선 영역의 파장대의 빛을 조사하여 생물학적인 영상을 볼 수 있

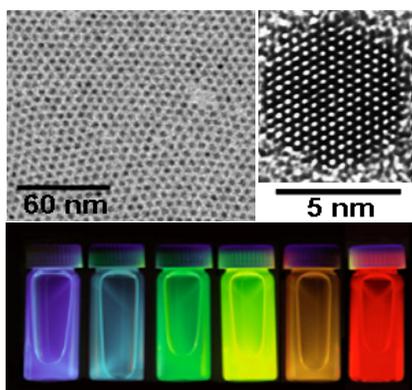


그림 1. 카드뮴 셀레나이드 나노 입자의 저배율 투과전자현미경 사진(위, 왼쪽)과 원자의 배열상태를 보여주는 고배율 투과전자현미경 사진(위, 오른쪽). 카드뮴 셀레나이드 나노 입자의 크기에 따른 발광의 변화(아래).¹

표 1. 현재 임상에 사용되고 있는 분자영상 기술의 특성 비교

| | 민감도 | 공간분해능 | 시간분해능 | contrast | 비용 |
|-------|-----|----------------|-------|----------|-----|
| MRI | + | 10~100 μ m | msec | +++ | +++ |
| PET | +++ | 3~4 mm | min | ++ | +++ |
| SPECT | ++ | 8~12 mm | min | + | ++ |
| 광학영상 | +++ | 1~2 mm | msec | +++ | + |

는 방법을 말한다. 생체 조직은 대부분 빛을 통과 시키지 못하기 때문에, 광학영상법은 생체의 표면에서 일어나는 현상에 관한 연구에 국한되었다. 그러나, 나노기술의 발전으로 인해 광학적인 성질이 우수하여 기존의 유기 염료에서 보이던 빛의 퇴행현상(photobleaching)이 현저히 줄어들고 방출되는 빛의 세기가 매우 큰 반도체 나노입자 양자점(quantum dot)이 개발되었다(그림 2).

양자점의 출현은 광학영상 분야에 일대 혁신을 불러왔고, 양자점의 안정성으로 인해 시간 추적이 가능한 연구가 가능하게 되었다. 또한 생체 조직에서 나오는 빛의 흡수, 산란, 자가형광을 고려하여 적외선 형광 영역에서 빛을 방출하는 형광체가 개발되어 조직, 기관, 세포 및 분자 수준에서의 생체 현상을 관찰 할 수 있게 되었다. 일반적으로 단백질은 가시광선 영역의 빛을 주로 흡수하고, 체내에 상당량을 차지하는 물과 지방은 900 nm 이상의 적외선 영역에서 빛을 흡수하므로 빛의 방출 효율을 고려하면 700 ~ 900 nm 대의 근적외선 영역이 생체 내의 흡수가 최소로 일어나는 스펙트럼 영역이다. 따라서 이 영역에서 빛을 방출하는 근적외선(near IR) 나노 형광체의 개발이 시급한 실정이다. 최근에는 CdTe 계열, 혹은 cadmium free III-V 족 화합물 반도체 나노입자 합성 연구를 통하여 근적외선 방출형 나노 형광체 연구를 활발히 추진하고 있다.

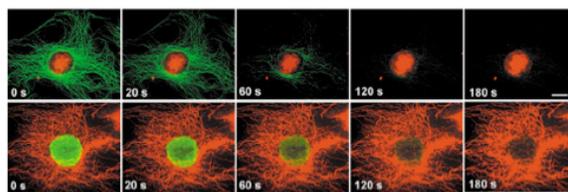
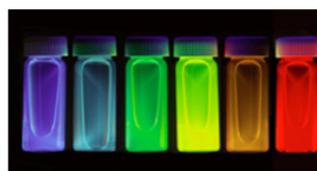


그림 2. 크기에 따라 다양한 색상을 보이는 양자점의 형광사진과 세포를 염색 하였을 때 유기염료에 비하여 빛의 방출 안정성을 갖는 특성을 보여주는 세포 이미지.¹³

2.3 바이오 및 나노의학 응용을 위한 양자점 반도체 나노입자의 표면처리

균일한 나노입자의 합성은 나노기술 분야에 있어서 다양한 응용 가능성을 찾아볼 수 있게 하였다. 전자산업이나 정보 기술, 촉매의 제조 등 다양한 분야에서 그 가능성을 탐구해 나가고 있지만 그 중에서도 바이오기술과의 접목을 통한 nanomedicine 분야에 있어서 나노입자의 활용도는 상상하기 힘들 정도로 큰 파급 효과를 낳고 있다. 일반적으로 균일한 나노 입자의 합성은 끓는 점이 높은 유기 용매를 기반으로 고온열분해법을 통하여 이루어 지게 된다. 따라서 대부분의 균일한 나노입자의 합성 기법은 소수성 조건에서 합성된다. 이렇게 만들어진 균일한 나노입자를 바이오에 응용하기 위해서는 나노입자의 capping ligand를 치환하는 surface engineering 기술이 필요하다. 즉 균일한 나노입자를 합성하여 표면을 개질하고 이것이 생체 내에 적합함을 테스트하여야 한다. 따라서 많은 연구들이 수용액이나, PBS, 혹은 FBS media에서 나노입자가 안정적으로 존재하며, 원래의 광학적 성질을 최대한 유지할 수 있도록 하기 위한 노력에 초점이 맞추어져 있다. 일반적으로 나노입자 core의 물리화학적 성질이 잘 유지되며, 수용액 상에서 hydrodynamic radius가 작으면서도 aggregation이 일어나지 않으며, 기능을 도입하여 bioactive한 재료를 손쉽게 conjugation시킬 수 있고, 더불어서 *in vitro*, *in vivo* 조건에서 nonspecific binding이 최소화 되어야 한다. 또한 개질된 나노입자의 독성은 최소화 되면서도 specific targeting이 가능하여 원하는 곳으로의 delivery가 원활히 일어나며 최종적인 clearance도 안전하게 일어나야 한다. 이러한 모든 조건을 만족시키기는 과히 쉽지 않은 일이며, 나노 입자에 기능화를 부여하기 위해 단분자, 인지질, 유기 고분자, 펩타이드 등 다양한 물질로 표면 개질 연구가 진행되고 있다.

양자점의 표면 개질은 크게 두 가지로 나누어 생각할 수

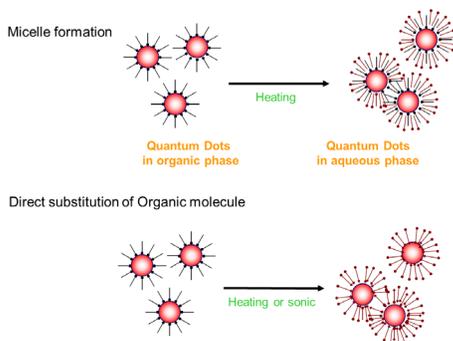


그림 3. 양자점 표면 개질을 위한 두 가지 전략.

있다. 첫째는 소수성의 유기 리간드를 친수성의 리간드로 직접 치환하는 ligand exchange method가 있고, 둘째는 양자점의 유기 리간드를 그대로 유지한 채, amphiphilic ligand로 둘러쌓는 encapsulation method가 있다(그림 3). Ligand exchange method는 상대적으로 compact하고 다양한 리간드를 도입할 수 있는 장점이 있는 반면, 나노입자 표면에 damage를 주어 광학적 성질의 손실이 크다는 단점이 있다. Encapsulation method는 양자점 core를 잘 보호하며 상대적으로 안정성있게 분산을 시킬 수 있다는 장점이 있으나, 기존의 유기 리간드로 인하여 최종 hydrodynamic radius가 크다는 단점이 있다.

직접 치환법에서는 양자점의 Zn^{2+} , Cd^{2+} 에 직접적으로 배위 결합을 할 수 있는 기능을 도입하고, valency control을 통하여 multidentate ligand를 제조하는 방향으로 연구가 진행되고 있으나, binding affinity가 시간이 지남에 따라 떨어지거나 thiol 리간드의 경우 disulfide 결합이 일어나는 등의 문제가 있다.

Encapsulation method에서는 현재 인지질 계열이 널리 사용되고 있다. 인지질 계열의 물질은 수용액 상에서 탁월한 안정성을 주고 다양한 기능을 도입할 수 있다는 장점이 있으나 가격이 매우 비싸고 인지질의 크기 증가로 인한 나노입자 core 자체의 물리화학적 성질을 보기 어렵다는 단점이 있다. 가격을 낮추기 위해 고분자를 기본 골격으로 만든 다양한 마이셀을 제조하여 사용하기도 하나, 반도체 나노 입자의 주변을 정확히 조절하는 것이 매우 어렵고, nonspecific binding이 많으며, 광학적 성질도 또한 떨어진다는 단점이 있다.

2.4 Multifunctional 양자점 반도체 나노입자

근적외선 영역에서의 조직 투과가 가능한 형광분자 영상 기기의 발전과 더불어 형광 영상 조영제에 다양한 생체 활성 물질을 표면 처리함으로써 표적형 조영제가 대두되고 있다.

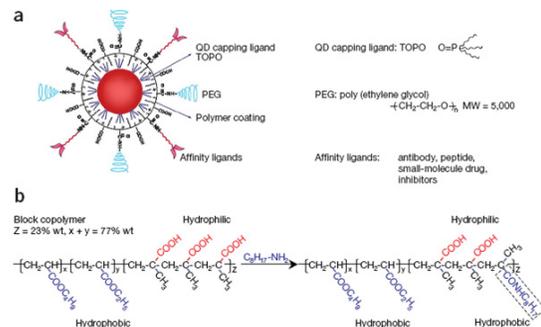


그림 4. 다기능성 양자점 코팅 기술.¹⁴

또한 특정한 신호나 물질이 인식될 때 빛을 발하기 시작하는 센서 개념의 지능형 조영제도 보고 되고 있다. 지능형 조영제는 분자 내 생물 현상 변화에 의해 조영제의 결합물이 변형되면서 형광 신호가 발생하는 FRET(fluorescence resonance energy transfer)를 이용한다.

최근에는 양자점의 코팅 기술의 발전으로 발광성은 좋게 유지하면서도 표적성과 세포막 혹은 핵막을 뚫고 들어가도록 설계된 침투성이 좋은 양자점이 개발되어 다양한 생체 현상을 관찰하는 논문이 보고되고 있다(그림 4).

또한 기존의 염료와 양자점을 결합하여, 에너지 전달에 따른 바이오센서 연구도 활발히 진행되고 있다. MIT Bawendi 교수 연구팀은 최초로 *in vitro* 상에서 pH에 반응하는 나노 형광체를 개발하였다(그림 5). 이 나노 형광체는 양자점 표면에 pH에 민감하게 반응하는 염료를 결합시켜 FRET 효과를 이용하여 양성자 이온을 탐지해 낼 수 있는 지능형 나노입자이다. 특히 암조직 주변의 pH가 정상 세포의 pH에 비하여 상대적으로 낮은 사실을 이용하여 암으로 의심되는 조직을 mapping할 수 있는 장점이 있다.

3. 결론

바이오이미징 기술은 현재 방사성 동위원소, MRI 조영제 및 근적외선 형광체를 이용한 세포 치료 기술이 활발히 진행되고 있으며 임상에 가장 근접한 분야 중 하나이다. 새로운 나노 치료제가 개발된다면 이미 진단과 치료에 널리 보급되어 있는 핵의학이나 방사성 의학 분야에 그 파급 효과가 매우 크다고 할 수 있다.

학문적으로도 신경전달 과정, 줄기세포 분화 과정, 암전

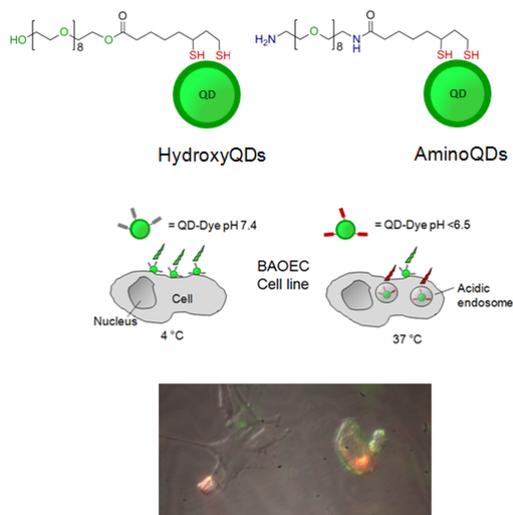


그림 5. pH에 따라 다른 색을 보이는 양자점 바이오센서 개발.¹⁵

이 과정, 면역질환성 질병발현 과정, 세포의 노화 과정 등 수많은 생명 현상들에 대한 실마리를 제공할 수 있는 기초연구가 활발히 진행되고 있으며, 의약학, 생물학, 전자전기 컴퓨터 공학, 의공학, 나노 화학 등의 관련 학문이 발전함에 따라 매우 큰 시너지 효과가 나타나고 있다. 따라서 바이오이미징 기술은 기초 학문부터 임상 등 다양한 응용 분야로의 확장이 가능한 복합 기술이라고 할 수 있다. 산업기술적인 측면에서 새로운 치료제의 개발 및 원천 특허 확보를 위해서 새로운 분자 영상법과의 결합이 더욱 가속화 되리라 예상되며, 학문적인 측면에서도 새로운 질병 진단과 치료에 관한 메커니즘 연구가 각광을 받으리라 예상된다.

참고문헌

- (a) G. Schmid, *Nanoparticles: From Theory to Application*, Wiley-VCH, Weinheim, 2004, (b) K. J. Klabunde, *Nanoscale Materials in Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, 2001.
- (a) S. Sun and H. Zeng, *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 8204. 2002, (b) S. Sun and H. Zeng, D. B. Robinson, S. Raoux, P. M. Rice, S. X. Wang, and G. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 273 (2004).
- F. Dumestre, B. Chaudret, C. Amiens, P. Renaud, and P. Fejes, *Science*, 303, 821 (2004).
- M. Pileni, *Nature Mater.*, **2**, 145 (2003).
- C. R. Vestal and Z. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 9828 (2003).
- (a) Z. A. Peng and X. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 183 (2001), (b) W. W. Yu and X. Peng *Angew. Chem.* **114**, 2474, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 2368 (2002).
- N. R. Jana and X. Peng, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 14280 (2003).
- N. R. Jana, Y. Chen, and X. Peng, *Chem. Mater.*, **16**, 3931 (2004).
- Y. Xia, P. Yang, Y. Sun, Y. Wu, B. Mayers, B. Gates, Y. Yin, F. Kim, and H. Yan, *Adv. Mater.*, **15**, 353 (2003).
- (a) P. X. Gao and Z. L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 11299 (2003), (b) Y. Ding, P. X. Gao, and Z. L. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 2066 (2004).
- (a) H. Yan, R. He, J. Johnson, M. Law, R. J. Saykally, and P. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4728 (2003), (b) M. H. Huang, Y. Wu, H. Feick, N. Tran, E. Weber, and P. Yang, *Adv. Mater.*, **13**, 113 (2001).
- (a) M. Monge, M. L. Kahn, A. Maisonnat, and B. Chaudret, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **42**, 5321 (2003), (b) M. Yin, Y. Gu, I. L. Kuskovsky, T. Andelman, Y. Zhu, G. F. Neumark, and S. O'Brien, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6206 (2004).
- Xi. Wu *et al.*, *Nature Biotechnology*, **21**, 41 (2003).
- X. Gao, Y. Cui, R. M. Levenson, L. W. K. Chung, and Nie, *Nature Biotechnology*, **22**, 969 (2004).
- W. Liu, M. Howarth, A. B. Greytak, Y. Zheng, D. G. Nocera, A. Y. Ting, and M. G. Bawendi, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 1274 (2008).