

나노바이오기술 동향

박준원, 홍봉진 (포항공과대학교)

1. 서론

20세기에서 21세기로 들어서면서 정보통신 기술(IT), 나노기술(NT), 생명공학기술(BT)이 급속히 발전함에 따라 인류는 바야흐로 새로운 문명의 도래를 맞이하고 있다. 이들 기술들은 점차적으로 산업의 핵심 기술로 자리 잡아가고 있으며 향후 사회·문화적으로 막대한 영향을 미칠 것으로 사료된다. 그리고 이전의 기술들이 각각의 영역에서 그 발전을 도모한 반면에 현재 이들 첨단 기술들은 서로를 필요로 하는 상호 보완적인 관계에서 새로운 산업을 만들어 가고 있다. 특히 바이오기술은 21세기 지식기반 산업을 이끌어갈 신기술로 많은 기대를 모으고 있으며, 이 기술을 이용한 바이오산업은 고부가가치, 고성장 산업으로 기대될 뿐만 아니라 다른 산업에 대한 파급효과가 매우 커서 21세기 초반 산업 패러다임의 혁명을 선도할 것으로 예상되기 때문에 21세기 유망 산업으로 주목 받고 있다. 특히, 나노기술과 융합된 나노바이오기술은 21세기 인류의 생활을 근본적으로 바꾸어 놓을 수 있는 꿈의 기술임이 분명하며, 의학, 재료,

정보, 에너지, 환경 분야 등에서 경제적으로나 사회적으로 커다란 파급효과를 불러 일으킬 것으로 예상된다.

나노바이오 기술이란 바이오 시스템 및 이들이 무기물 나노구조와 결합된 융합 시스템을 나노크기의 수준에서 조작 및 분석하고 이를 제어하는 과학과 기술을 지칭하는 것으로 원자나 분자 단위에서 물성을 규명하고 조작하여 새로운 재료 및 소자를 개발하는 나노기술과 생명현상을 연구하고 그와 관련된 제품을 생산하는 바이오 기술이 결합된 것이다. 이러한 나노바이오 기술은 학문적으로나 상업적으로 많은 부가가치를 창출할 수 있을 것으로 기대되기 때문에 현재 세계의 여러 나라들은 정부 차원에서 이들 분야에 중점적으로 많은 투자를 하고 있다. 특히 미국의 경우 2001년에 수립한 National Nanotechnology Initiative를 2004년 수정하여 새로운 방향을 정립하고 2015년까지 성취할 10대 연구 개발 목표를 설정하였는데 이중 4가지를 암의 조기발견·진단·완치, 나노수준의 의약품 합성 및 전달 체계, 인공장기 등의 나노레벨 융합 기술, 생체 적합형 물

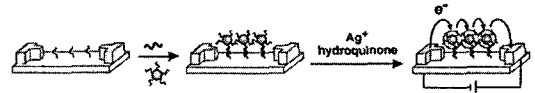
질 및 시스템 개발 들로 설정함으로써 나노바이오 분야를 중요한 연구과제로 삼고 있으며, 미국 이외의 일본, 중국, 유럽 등 세계 여러 나라에서도 정부차원에서 나노바이오 분야에 대한 전략을 수립하고 투자를 확대해 가고 있다.

II. 나노바이오 기술 개요

1. 나노입자를 이용한 진단

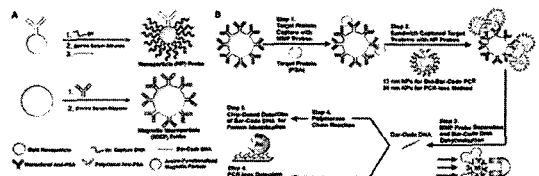
Northwestern 대학의 Mirkin 연구팀은 DNA와 단백질의 검출과정에서 현재까지 많이 사용되고 있는 형광이나 전기화학적 방법과는 다른 금 나노입자를 사용하는 방법을 제시하였다. 연구팀은 이 방법을 이용하여 바이오 센서로서의 여러 다양한 응용 가능성들을 보여 주었는데 그 중 하나의 예로 금표면 전극 사이에 금 나노입자를 도입하고 silver enhancing 한 후, 양 전극 사이에 흐르는 저항값을 측정함으로써 염기 하나가 다른 target oligonucleotide를 거의 완벽하게 분리 검출할 수 있었다 (그림 1). 이 실험에서 금 나노입자는 probe oligonucleotide 말단에 고정화 되어 혼성화 과정 후에 target oligonucleotide와 상보적인 capture oligonucleotide가 도입된 전극에서만 존재하게 된다. 여기에 silver enhancing 과정을 거치게 되면, 양전극 사이가 silver로 채워지게 되어 전류가 흐른다. 반면에 target oligonucleotide가 이중 가닥을 이루지 못하는 영역에서는 금 나노입자의 수가 매우 적으므로 silver enhancing 과정에 의해 양전극이 연결되지 못하여 전류가 흐르지 않는다.

따라서 이 실험에 의하면 혼성화 된 것과 그렇지 않은 것과의 신호 차이는 거의 on-off system 값에 해당한다.



〈그림 1〉 금 나노입자와 silver enhancing 과정을 이용한 DNA 검출방법

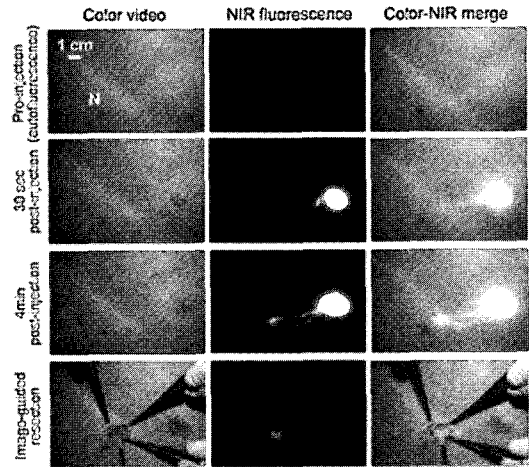
이 연구팀은 또한 최근에 금 나노입자와 bar-code DNA를 이용하여 아주 낮은 농도의 단백질과 DNA를 검출할 수 있는 혁신적인 방법을 개발하였다 (그림 2). 우선 금 나노입자에 검출하고자 하는 단백질이나 DNA와 결합할 수 있는 물질을 소량 고정화 시킨 후, 금 나노입자 표면의 대부분을 bar-code DNA라 불리는 oligonucleotide로 채운다. 이렇게 만들어진 금 나노입자를 검출 물질과 선택적으로 결합시켜 분리한 후, 금 나노입자에서 bar-code DNA만을 분리한다. 분리된 bar-code DNA를 기존의 DNA-chip 방법으로 검출함으로써 원하는 단백질이나 DNA를 검출하게 된다. 이 방법을 사용하면 DNA의 경우 수 백 zM, 그리고 단백질의 경우 수 aM 농도까지도 검출할 수 있다.



〈그림 2〉 금 나노입자와 bar-code DNA를 이용한 DNA 검출방법

2. 양자점 (quantum dot)의 생물학적 응용

세포내 바이오분자들간의 상호작용 연구나 바이오칩의 검출방법으로 대부분 형광 검출법을 이용하고 있으나, 일반적으로 형광물질로 사용되는 유기 형광염료는 빛에 의한 photo bleaching 현상을 보이기 때문에 장시간 빛에 노출시킬 수 없으며, 심지어 몇 분간의 노출로 인하여 형광을 내지 못하는 경우도 있다. 따라서 유기 염료들을 대체할 수 있는 여러 후보물질들에 대한 연구가 진행되고 있으며, 그 중 하나로 양자점이 현재 중요 대체 물질로 거론되고 있다. 양자점은 유기 염료와 달리 photo bleaching 현상이 없으며, quantum yield가 유기 염료보다 훨씬 좋기 때문에 더 강한 형광 신호를 낼 수 있다. 이러한 양자점은 또한 크기에 따라 다양한 파장대의 형광을 낼 수 있기 때문에 자연상태에서 여러 세포내 단백질의 움직임과 작용을 동시에 관찰하는 것을 가능하게 한다. 현재 해파리에서 생산되는 녹색 형광 단백질인 green fluorescent protein (GFP)같은 유기 형광 염료로 표지하여 단백질의 움직임을 관찰하기 때문에 여러 다른 형광 단백질의 사용시 스펙트럼이 중복되어 2-3개 정도의 소수 형광색만 사용할 수 밖에 없으며, 이런 형광 단백질은 오래가지 못하는 단점이 있다. 양자점의 또 다른 응용으로 near IR이나 IR 영역의 빛을 내는 특이적인 양자점을 사용함으로써 1 cm 피부 속에 있는 암의 위치를 정확히 확인할 수 있으며, 이를 이용하여 특정 부위의 암을 외과 수술로 정교하게 제거할 수 있다 (그림 3).

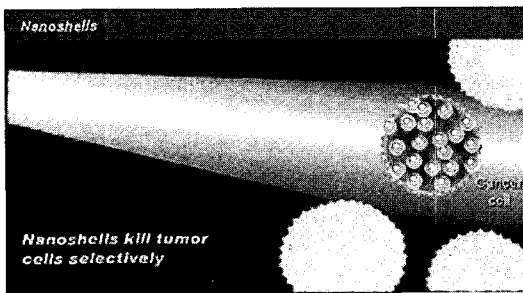


<그림 3> NIR 양자점을 이용한 암 위치확인고 제거

3. 나노껍질 (Nanoshell)을 이용한 암의 치료

항암치료에서 발생하는 심각한 부작용 중 하나는 항암제가 암세포뿐만 아니라 정상세포까지 죽게 만들어 인체에 심각한 손상을 줄 수 있다는 것이다. 따라서 이러한 문제점들을 해결하기 위해 암세포에만 선택적으로 결합하고 결합된 세포만 죽일 수 있는 물질들에 대한 연구들이 진행되고 있다. 이러한 연구들 중 하나로 최근에 나노껍질을 이용한 암의 치료 방법이 개발되었다 (그림 4). 나노껍질은 실리카 코어를 금속층이 감싸고 있는 구조로 되어 있으며, 동물실험에서 안정하게 생명체 내로 삽입될 수 있다는 것이 검증되었다. 나노껍질은 그 크기가 나노크기로 매우 작기 때문에 enhanced permeation retention (EPR)이라 불리는 현상에 의해 암세포 주위로 생성된 부실한 혈관 구멍을 통하여 비교적 선택적으로 암세포에 오래 머무를 수 있으며, 또한 암세포나 암세포 주위의 마이크로환경 내에서 발현되는 항원들과 결

합할 수 있는 분자들을 나노껍질에 붙임으로써 암세포에 대한 선택성을 증가시켜 주위에 분포하는 정상세포의 파괴를 막을 수 있다. 암세포에 결합된 나노껍질에 기계적 혹은 광학적 에너지가 주어지면 나노껍질은 이들 에너지를 흡수한 후 강한 열을 발산시켜 암세포를 선택적으로 죽이게 된다. 이러한 암치료 방법은 치료 효과를 극대화할 수 있고 부작용을 상당히 감소시킬 수 있기 때문에 항암치료 분야에 획기적인 전기를 마련할 수 있을 것이다.



〈그림 4〉 나노껍질을 이용한 암의 치료

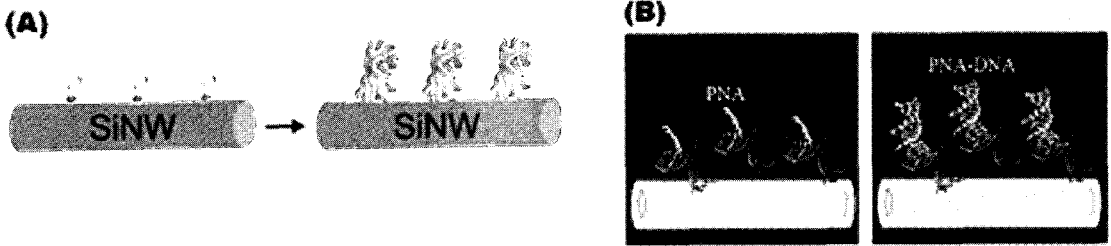
4. 고감응·초소형 나노바이오센서

이전까지 만들어진 바이오 센서나 화학 센서들은 수 밀리미터 단위에서 수십 센티미터까지 비교적 큰 부피를 가지고 있으며 하나의 센서에서 검출할 수 있는 샘플의 개수도 제한적이었다. 따라서 그 크기가 좀더 작으면서 더 많은 화학종이나 바이오 물질들을 한번에 모두 검출할 수 있는 장비에 대한 관심이 커졌다. 또한 MEMS (Microelectromechanical System)나 NEMS (Nanoelectromechanical System)의 기술이 개발되면서 인체내에서 여러 가지 기능을 수행할 수 있는 마이크로 혹은 나노 기계에 대한 개발이 진행되고 있는

상황에서 나노 센서에 대한 관심은 더욱 더 높아졌다. 나노 센서가 부착된 마이크로 혹은 나노 기계들은 인간의 몸속에서 다양한 역할을 수행할 수 있다. 예를 들어 인간의 몸에 유해한 특정 화학종이 현재 몸속에 얼마나 많이 있는지, 혹은 특정 질병을 유발시키는 바이러스, 세균, 항원이 있는지 없는지, 몸속의 어느 한 부위에서 특정 염기 서열의 DNA가 얼마만큼 발현되는지를 피를 뽑지 않고서도 몸속에서 바로 확인할 수 있을 것이다. 이러한 고감응·초소형 나노바이오센서의 유력한 후보 물질들로는 탄소튜브, 나노와이어, 마이크로캔틸레버가 있으며, 이들を利用한 나노바이오센서는 그 검출감도가 매우 뛰어나고 검출을 위한 표지가 필요 없으며 실시간 검출이 가능하다는 장점들을 갖고 있다.

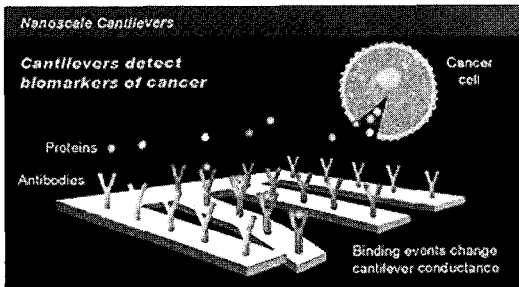
실리콘 나노와이어를 이용한 나노바이오센서는 Harvard 대학의 Lieber 그룹에 의해 처음으로 개발되었으며, 실리콘 나노와이어에 탐침 바이오 분자들을 고정화 시킨 후 검출하려는 DNA 혹은 protein 같은 바이오 물질들과의 결합 정도를 나노와이어 양극단 사이의 conductance로 관측하였다 (그림 5). 이러한 연구와 더불어 현재는 나노와이어 array를 제작하는 방법과 이를 이용한 high-throughput 다중센서를 만들기 위한 연구들이 진행중이다.

탄소나노튜브나 나노와이어와는 다른 형태의 고감응·초소형 바이오센서로 마이크로 캔틸레버가 있다. UC Berkeley의 Arun Majumdar 연구그룹은 마이크로캔틸레버를 이용하여 전립선암의 종양표지자인 prostate-specific antigen (PSA)을 0.2



〈그림 5〉 실리콘 나노와이어를 이용한 바이오물질 검출.
 (A) Biotin이 도입된 실리콘 나노와이어에서의 Streptavidin 검출.
 (B) PNA가 도입된 실리콘 나노와이어에서의 DNA 검출.

ng/ml 에서 60g/ml 농도까지 측정할 수 있었다. PSA항체가 코팅되어 있는 마이크로캔틸레버를 PSA가 들어있는 액체 속에 넣어주면 PSA가 캔틸레버 표면에 달라붙기 때문에 캔틸레버를 휘게 만든다. 이 때 레이저를 이용하여 캔틸레버에서 반사된 빛을 측정함으로써 캔틸레버의 휘는 정도를 측정할 수 있다(그림 6).



〈그림 6〉 마이크로캔틸레버를 이용한 바이오센서

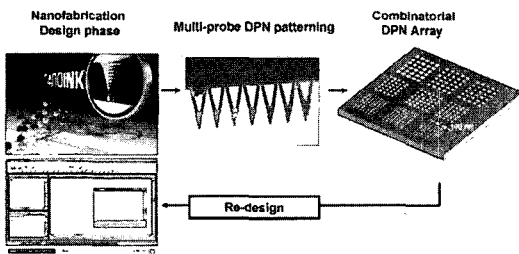
5. 나노바이오칩

나노바이오칩이란 바이오칩에 나노기술이 접목된 것으로 칩의 제작과정에서 바이오 물질들을 고체 표면에 집적시킬 때 각각의 픽셀의 크기를 수 나노미터에서 수 백 나노미터

정도의 크기로 고집적화시켜 제작된 칩이다. 나노크기의 픽셀을 가진 나노바이오칩을 제작하는 방법으로 현재 Dip-pen lithography를 이용한 방법, micro-contact printing을 이용한 방법, e-beam lithography나 기존의 반도체 공정에 사용되는 UV lithography를 이용한 방법 등이 있다.

Dip-pen lithography는 Northwestern 대학의 C. A. Mirkin 연구팀에 의해 개발된 방법으로 기존의 표면구조를 관찰하기 위한 AFM 장비를 이용하여 AFM Tip 표면에 DNA, protein, cell과 같은 바이오물질들을 묻힌 후 종이 위에 펜으로 글씨를 쓰듯이 원하는 표면에 바이오물질들을 나노크기로 도입할 수 있다(그림 7). Dip-pen lithography는 기존의 UV lithography 제작방식에 비해 칩 제작 속도가 느리고 대량 생산의 어려움이 있지만 훨씬 작은 크기의 나노바이오칩 제작이 가능하고 무엇보다도 서로 다른 다수의 바이오물질들을 나노크기로 하나의 칩 위에 제작할 수 있기 때문에 나노바이오칩 제작에 유리하다. 또한 느린 칩 제작 속도의 문제점을 해결하기 위해 병렬 다중 펜을 이용한

연구도 진행되고 있다. Micro-contact printing은 Harvard 대학의 G. M. Whitesides 연구팀에 의해 개발되었으며, 표면 식각된 PDMS도장에 바이오품질들을 적신 후, 종이 위에 도장을 찍듯이 원하는 표면 위에 찍어 나노크기의 픽셀을 가지는 바이오칩을 제작하는 방법이다. 이 방법은 Dip-pen lithography에 비해 칩의 제작 속도가 빠르고 대량생산이 가능하다는 장점을 가지고 있으나 도달할 수 있는 최소 픽셀크기가 Dip-pen lithography에 비해 크고 아직까지는 PDMS도장으로 서로 다른 다수의 바이오품질들을 도입하지 못하는 단점을 가지고 있기 때문에 많은 종류의 바이오품질들을 포함한 나노바이오칩 제작에는 한계가 있다. e-beam lithography나 기존의 UV lithography는 Dip-pen lithography 방식처럼 직접적으로 바이오품질을 붙이는 것이 아니라 e-beam이나 UV를 특정표면 위치에 조사시켜 그 부위를 활성화 시킨 후, 바이오품질을 흘려서 빛이 조사된 위치에 특정 바이오품질을 도입한다. UV lithography에서는 칩제작 속도가 빠르고 대량생산이 가능하지만 아직까지 기존의 반도체칩 공정으로 100 nm 이하의 분해능을 얻을 수는 없다.



〈그림 7〉 Dip-pen lithography

6. AFM을 이용한 생명현상 연구

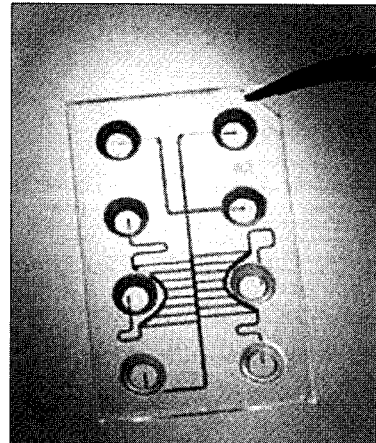
생명체에 있어 구조는 기능과 밀접한 관계를 가지며 이 두 가지 성질을 보다 작은 공간 단위나 개체 단위에서 이해하는 것이 생물학의 주요한 테마 중의 하나이다. 80년대 초반까지 광학 현미경, 전자 현미경, X-선 결정학, 핵자기 공명 등이 이를 위한 주된 도구로 쓰여 왔다. X-선 결정학과 핵자기공명은 원자단위의 생분자 구조 결정에 큰 역할을 하였으나 그 다음 단계에서 생분자들이 어떻게 더 큰 구조를 만들고 어떠한 기능을 수행하는지에 대해서는 그 역할이 극히 제한적이다. 생분자들의 결합으로 형성된 상부 구조는 소위 '메조스코픽' 한 크기 (10 nm~200 nm)를 가지는데, 이러한 구조는 X-선 결정학이나 핵자기공명을 이용하기에는 너무 복잡하고 광학현미경으로 보기에는 너무 작다. 과거에는 전자 현미경이 이 영역에서 쓰여 왔는데 그보다 좀 더 생리학적인 환경에서 사용할 수 있는 원자힘 현미경 (AFM)의 발명을 시작으로 메조스코픽한 영역에서 생명체의 구조 및 기능 관계에 대한 연구가 가능해졌다. AFM은 3차원 이미지 형성을 통해 생분자의 구조를 볼 수 있을 뿐 아니라 비 이미지 형성 도구로서도 많이 쓰이고 있다. 대표적인 경우가 힘곡선을 통해서 개개의 생분자들 간의 상호작용 힘을 연구하는 것이다. 생분자들 사이의 힘에 대한 연구는 생분자의 상호작용을 이해하는데 매우 중요한 분야이고 이러한 생분자 상호작용을 통해 생명체 현상 이해 및 질병 치료에도 도움이 된다. AFM을 이용한 생분자 상호작용은, 탐침-표면 사이의 거리와 탐침을 지지하는 캔틸레버

에 작용되는 힘의 관계로부터 이해할 수 있다. 특정 생분자로 코팅된 AFM 탐침과 이와 상호작용하는 생분자를 표면에 고정화한 뒤 거리를 변화시키며 캔틸레버에 작용되는 힘을 측정하면 탐침과 표면에 붙어있는 생분자들 사이에 생기는 힘을 알 수 있고 이를 통해 바이오 분자, 즉 리간드-받개의 상호작용이나 단백질 접힘 등의 연구를 할 수 있다. 단일 세포 차원의 분자 수준에서 직접적으로 상호작용력을 측정하여 응용하려는 시도는 바이오센서 및 새로운 특성을 띄는 생분자 시스템을 제작하는 기술로 발전할 수 있어 바이오 분야의 측정 기술 파급효과는 나노 분야에서 보다 더 커질 것이다. 이렇듯 AFM을 이용하면 다른 도구로는 볼 수 없는 생분자 구성체나 그 역할들을 연구할 수 있을 뿐만 아니라 기존의 패치 클램프를 이용하여 세포내의 이온 수송에 관련된 국한된 연구에서 벗어나 이온 수송뿐만 아니라 광범위한 세포 연구도 가능하다.

7. Lab-on-a-chip

Lab-on-a-chip은 유리, 실리콘, 또는 플라스틱으로 된 수 cm² 크기의 고체판 위에 분석에 필요한 여러 가지 장치들을 반도체 제작에 사용되는 식각기술을 이용하여 집적화시킨 디바이스로 시료의 전처리, 반응, 분리, 검출 등의 과정을 하나의 chip 위에서 연속적으로 수행 가능하도록 하여 고속·고감도의 분석이 가능한 화학 마이크로 프로세서이다. Lab-on-a-chip은 연속적으로 수행되는 시료 분석 과정, 매우 짧은 분석시간, 적은 양의 시료 사용, 환경친화성, 소형화로운

한 휴대성, high throughput 분석 가능, 대량 생산, 적은 제조비와 운용비 등의 장점들을 가지고 있기 때문에 비록 태동기에 있는 기술이지만 향후 제약산업의 신약탐색 분야에 의 이용뿐만 아니라 의료 진단장비, 가정이나 병상에서의 건강 검진기기, 화학이나 생물공정 모니터링, 휴대 가능한 환경오염물질 분석기기, 화생방용 무인 화학·생물작용제 탐지 및 식별 장치 등의 다양한 분야에 응용될 수 있을 것이다.



〈그림 8〉 Lab-on-a-Chip

III. 맺음말

앞서 언급한 나노바이오 기술들 이외에도 단백질과 DNA를 선택적으로 분리할 수 있는 나노필터, 바이러스를 이용한 생체 반도체, DNA computing, 신체 삽입용 신경세포, 나노바이오 의료기기, 나노바이오 엔진, 나노바이오 연료전지, 고농축 나노바이오 식품, 나노화장품, 나노생활가전, 나노구조체를 이용한 농약 및 살충제 등 다양한 나노바이오 기술들에 대한 연구가 전세계적으로 활발히

진행되고 있다.

따라서 나노바이오 기술은 21세기 인류의 생활을 근본적으로 바꾸어 놓을 수 있는 꿈의 기술임이 분명하며, 의학, 재료, 정보, 에너지, 농수산, 환경 분야 등에서 경제적으로나 사회적으로 커다란 파급효과를 불러 일으킬 것이다. 이러한 나노바이오 기술의 발전은 물리, 화학, 의학, 전자공학, 재료공학 등 다양한 기초과학 및 공학분야의 융합에 의해서만이 이루어 질 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. <http://nano.cancer.gov>
2. So-Jung Park, T. Andrew Taton, and Chad A. Mirkin "Array-Based Electrical Detection of DNA with Nanoparticle Probes" *Science* 295, 1503 (2002)
3. Jwa-Min Nam, C. Shad Thaxton, and Chad A. Mirkin "Nanoparticle-Based Bio-Bar Codes for the Ultrasensitive Detection of Proteins" *Science* 301, 1884 (2003)
4. Sungjee Kim, Yong Taik Lim, Edward G Soltesz, Alec M De Grand, Jaihyoung Lee, Akira Nakayama, J Anthony Parker, Tomislav Mihaljevic, Rita G Laurence, Delphine M Dor, Lawrence H Cohn, Mounji G Bawendi, and John V Frangioni "Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping" *Nat. Biotechnol.* 22, 93 (2004)
5. Yi Cui, Qingqiao Wei, Hongkun Park, and Charles M. Lieber "Nanowire Nanosensors for Highly Sensitive and Selective Detection of Biological and Chemical Species" *Science*

293, 1289 (2001)

6. Guanghua Wu, Ram H. Datar, Karolyn M. Hansen, Thomas Thundat, Richard J. Cote, and Arun Majumdar "Bioassay of prostate-specific antigen (PSA) using microcantilevers" *Nat. Biotechnol.* 19, 856 (2001)
7. <http://www.nanoink.net>
8. Younan Xia and George M. Whitesides "Soft lithography" *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 550 (1998)

저자소개



박 준 원

1981년 - 1984년 LG화학연구원, 선임연구원
 1984년 - 1988년 캘리포니아 공과대 연구. 교육조교
 1988년 - 1990년 노스웨스턴대 박사후과정 연구원
 1990년 - 현재 포항공과대학교 화학과 교수
 1998년 - 1999년 미국 MIT 방문학자
 2002년 - 현재 포항공과대학교 바이오테크놀로지 연구센터장
 주관심 분야 Surface for Biochip, E-UV and E-Beam Nanopatterning, SurfaceMaterials for Proteomics.



홍 봉 진

1999년 2월 포항공과대학교 화학과 학사
 2001년 2월 포항공과대학교 화학과 석사
 2005년 2월 포항공과대학교 화학과 박사
 2005년 3월 - 현재 포항공과대학교 분자생명과학부 박사후 연구원
 주관심 분야 Biochip, Biosensor, Self-assembled monolayer