

나노바이오칩(Nanobiochip) 기술의 현황과 전망

최정우(서강대학교 공과대학 화공생명공학과), 이우창(서강대학교 바이오융합기술 연구단)

1. 서론

생물체를 구성하는 세포의 기능과 구성요소 간 상호작용의 이해를 바탕으로, 이를 모방하여 진단, 신약스크리닝, 고밀도 정보처리, 환경오염검출 등에 이용하고자 하는 나노바이오칩(Nanobiochip) 기술은 현재 직면하고 있는 실리콘 기반 반도체 집적한계를 극복하고 단일분자수준에서 생체분자의 기능을 구현할 수 있는 잠재력이 매우 큰 기술로 주목받고 있다. 나노바이오칩은 나노기술(NT), 바이오기술(BT)과 정보통신기술(IT)의 융합을 통해 구현할 수 있는 기술로서 현재 미국을 위시한 기술선진국에서는 위와 같은 융합기술을 차세대 산업의 성장 동력으로 인식하고 기술개발을 위해 막대한 투자와 연구개발에 대한 지원을 아끼지 않고 있으며, 향후 국가 산업경쟁력의 척도를 가늠하는 중요한 잣대가 될 것으로 전망하고 있다.

생물분자를 이용한 생체소자에 대한 연구는 1972년 Carter에 의해 제시된 분자전자소자와 1981년에 개최된 IEEE(Institute of

Electrical and Electronics Engineers)의 LSI 기술에 관한 심포지움에서 MacLear에 의해 moleton으로 명명된 바이오칩의 제안으로부터 시작되었다 할 수 있다¹⁾. MacLear는 생체 물질을 이용한 집적회로 형성과 논리 디바이스의 구성개념을 제안하였다. 그러나 제안된 바이오칩은 개념뿐이었고, 실용화를 위해서는 생물공학과 전자공학의 융합연구가 필요한 실정이었다. 이러한 기술융합 개념은 90년대 후반부터 급속히 발전된 나노기술이 재조명됨에 따라 생체분자를 나노수준에서 배열하고 이를 구동하여 특성을 관찰하는 연구를 가능하게 하였으며, 오늘날에는 생명과학, 화학, 물리학, 화학공학, 전자공학, 컴퓨터공학 등 다양한 분야의 전문가들이 이러한 주제에 상호 협력하여 나노바이오기술의 영역을 여는데 성공하였다.

나노바이오칩은 분자전자소자와 같은 차세대 반도체 기술연구, 신약개발 프로세스 및 임상진단 등의 분야에 혁신적인 변화를 일으킬 것으로 주목받고 있으며, 의료보건 산업을 중심으로 빠르게 보급되고 있다. 특히 입

상진단 분야에서는 암 및 에이즈등에 관련된 유전자 돌연변이를 검출하여 진단할 수 있는 바이오칩이 개발되어 있으며, 농업, 식품, 환경모니터링과 같은 분야에 파급될 것으로 전망된다. 나노기술이 융합된 나노바이오칩은 무기물 나노패턴기술과 생체분자의 자기조립 및 배향성 조절을 통해 극미세가공이 가능한 기술로서 신약개발에 소요되는 시료의 양을 획기적으로 줄일 수 있고, 단일세포내 임의의 생체분자를 감지하는 단일분자검출을 가능하게 한다. 위와 같은 가공기술을 전자소자 제작에 응용할 경우, 수십 Å~수십 nm 크기 단위인 생물분자를 통해 소자의 집적도를 비약적으로 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라, 정보의 병렬처리를 가능하게 할 수 있으며, 생체분자가 가지는 낮은 구동에너지 특성을 이용하여 높은 정보전달 속도를 구현할 수 있다.

생체물질을 이용한 나노바이오칩의 실현을 위해서는 첫째, 생물분자간의 정보전달 및 처리 메커니즘, 생체분자의 에너지 전환과 전자전달 시스템, 생체막 분자의 반응기구 및 상호관계등을 밝혀 생체물질의 작용원리를 규명할 필요가 있으며, 둘째, 집적회로 형성에 생체물질을 이용하기 위한 패턴기술의 개발이 요구되며, 세포막과 같은 생체막 형성에 필요한 단분자막 형성기술이 필요하다. 셋째로 생물전자소자를 구현하기 위해서는 생물분자의 분자 스위칭 메커니즘 및 작동개념 등의 확립과 이의 인공적인 구성을 위한 소자의 설계와 제작이 필요하다^{2, 3)}.

세포를 구성단위로 하는 생명체의 기능성

을 전자재료 또는 소자의 관점에서 보았을 때, 자기조립과 분자인식을 통한 나노수준에서의 구조체 형성과 에너지 대사의 기초가 되는 전자전달, 광에너지 전환 및 이온수송 원리는 새로운 기능소자의 개발에 응용될 수 있다. 전자의 원리를 이용하여 DNA, 단백질, 세포의 특이 결합을 검출할 수 있는 나노바이오칩을 제작할 수 있으며, 후자의 경우는 생명체내에서의 전자전달, 광에너지 전달 및 전환, 이온수송을 인공적으로 구현함으로써 생물전자소자를 제작할 수 있다. 또한 생체의 신호전달 및 전환기능을 모방하여 인공시스템으로 구현하는 생물분자 정보저장(Biomolecular information storage)소자가 개발되고 있다.

본고는 현재 관심이 고조되고 있는 나노바이오전자소자(생체분자 다이오드, 정보저장소자, 생체발광소자) 기술과 이를 포괄하는 나노바이오칩(나노 DNA칩, 나노 단백질칩, 세포칩) 기술에 대한 전반적인 현황과 그 전망에 대해 알아보려고 한다.

II. 나노바이오전자소자

1. 광합성에 기초한 생체분자 다이오드

분자들 사이 혹은 분자의 한 쪽에서 다른 방향으로의 전자전이는 생물학적 시스템에서 가장 보편적으로 존재하는 원리 중 하나이다. 유기분자 시스템에서 이 메커니즘을 제어하고 이해하는 것은 분자전자소자와 바이오전자소자의 구현을 위해 필요하나, 현재까지 나노수준에서의 구조 및 상호작용의 해

명과 관련된 문제들 때문에 다소 더디게 진행되고 있다.

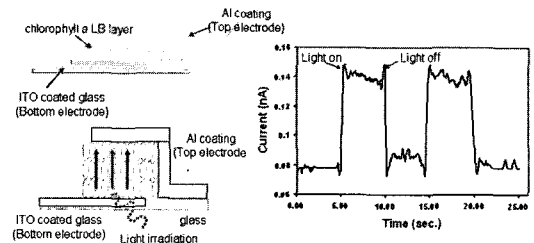
자연계에서 일어나는 광전자전환 및 광합성 유기체의 광범위한 전자전이 현상과 같이, 빛으로부터 유발된 전자의 전이과정은 매우 효과적이며 단일 방향으로 이루어진다는 것이 알려져 있다. 이와 같은 생물학적 시스템을 모델로 신기능 전자소자의 구동 개념이 제시될 수 있으며, 광합성계를 구성하는 생체분자배열의 모방을 통해 생체전자소자가 인공적으로 구현될 수 있다. 광합성 초기 단계에서는 생체분자의 광전자 전이과정이 발생하고 순차적으로 다단계의 전자전달이 일어난다. 이와 같은 과정은 분자수준에서 적절히 배열되어 있는 수용체, 전자 전달체 및 전자 공여체들의 산화-환원 준위의 차이에 의해 단일 방향으로 매우 효과적으로 발생될 수 있다.

생물학적 시스템 내에서 광합성 반응의 중심부에 상응하는 구조를 인위적으로 구현하기 위해 분자박막이 사용될 수 있는데, 최근에 나노단위 생체 분자막 제조와 고체 표면에 단분자 및 다분자층의 형성에 상당한 관심이 집중되고 있다.

이러한 나노단위 박막 제조 기술에 근거하여, 생물학적 광합성의 전자전달기능을 모방할 수 있는 소자가 개발되어 왔는데, 일본 Isoda 연구팀은 플라빈-포피린 혼성 랑뮤어-블로젯(Langmuir-Blodgett, LB) 박막으로 구성된 생체분자 광다이오드를 제작하고 그것의 광학적, 전기적 성질에 대해 연구하

였다. 그들은 감광체(S)와 전자수용체(A)로 각각 플라빈과 포피린을 사용하였다. Fujihira 연구팀은 세 가지 기능성 생체분자로 구성되고 전해 용액 상에서 전극에 정렬되어진 3 원소의 LB막을 구성하는 전기화학에 근거한 포토다이오드에 관해 연구하였다. 페로센(ferrocene), 피린(pyrene) 그리고 바이올로겐(viologen)이 각각 전자공여체(D)와 전자전달체(S)와 전자수용체(A)로 사용되었으며, 전자가 유도된 포토다이오드로 개발되었다. 본 연구팀은 D, S와 A 혼성형태의 LB막으로 구성된 금속/절연체/금속(MIM)의 구조를 제작하고, 빛으로부터 유발된 전자 전이를 연구하였다⁴⁾. 최근 전자 D/S/계전기(R)/A 형태의 4가지 구성요소 MIM 장치로 이루어진 생체분자 포토다이오드가 연구되었다. 생체분자 포토다이오드의 개발은 그것의 포토스위칭 특성을 조절하여 분자 기억 장치에 적용할 수 있기 때문에 분자전자공학 영역에서 중요하다. 그림 1은 MIM 장치의 도식적인 구조와 생체분자 포토다이오드의 포토스위칭 특성을 보여주고 있다.

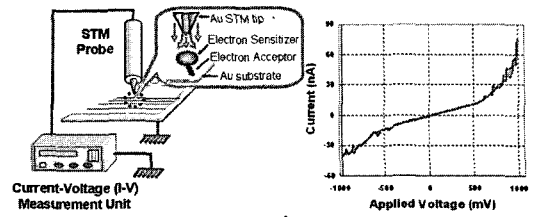
D, S, R, A가 각각 페로센, 피린, 바이올로젠과 TCNQ인 LB막으로 이루어진 생체분자



<그림 1> (a) Schematic structure of MIM device, and (b) Photoswitching property of biomolecular device

포토다이오드는 자연계의 빛으로부터 유발된 전자전달 원리에 기초하여 설계되었다. 2개의 수용분자(R, A)를 사용함으로써 전하 상태($A^-/R/S/D^*$)를 분리하기 위한 시간은 A^-/S^* 의 혼성 시스템보다 오래 지속할 수 있다. R과 A로부터 안정 상태의 S까지의 전하 재결합은 R의 존재 하에서 S와 A사이의 증가되는 거리와 S^* 부터 R을 거쳐 A까지 빠르게 전자가 이동되기 때문에 재조정될 수 있다. 이 효과에 근거하여 D/S/R/A 혼성 LB 막으로 구성된 분자 포토다이오드는 S/A 및 D/S/A 혼성 LB막보다 다이오드와 스위칭 특성이 더 우수하다. D분자를 추가함으로써 여기상태 S 분자의 역방향 전자전달 현상이 개선될 수 있으며, R분자를 추가함으로써 A로부터 바닥상태 S로의 전자 재결합이 감소될 수 있다. 또한 본 연구팀은 녹색 형광 단백질(GFP)과 시토크롬 c를 이용한 생체분자 포토다이오드와 주사탐침 현미경(SPM)을 이용하여 나노수준의 다이오드를 연구해왔다. Cui *et al.* 은 유동하는 전류-전압 측정(I-V)에 근거하여 주사 터널링 분광분석법(STS)을 연구하였고, 유기자기조립층의 단분자 전도율을 측정하였다. Khomutov *et al.* 은 I-V 측정에 기초한 STS를 이용하여 시토크롬 c LB 막의 단분자 전도율에 관해 연구하였다.

최근 연구를 통해 Chlorophyll α 와 Ferredoxin heterolayer로 구성된 생체분자 다이오드가 I-V 특성에 기반한 STS에 의해서 조사되었다. 그림 2는 I-V 특성에 기반한 STS 생체소자 측정의 실험 개략도와 생체분자 다이오드의 정류 특성을 보여주고 있다.

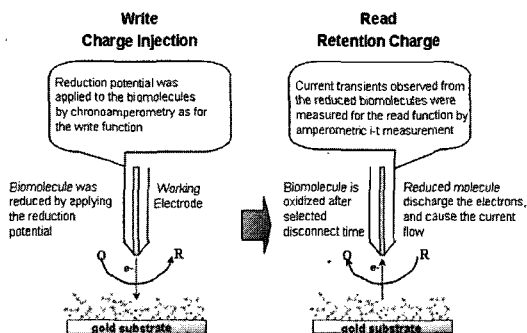


〈그림 2〉 (a) Experimental set-up for I-V measurement of biodevice, and (b) Rectifying property of biomolecular diode

2. Biomolecular Information Storage Devices

1989년 이래로 분자 정보 저장에 대한 다양한 개념이 제시되어 왔다. 1989년에는 Hopfield 연구팀에 의하여 Shift Resister Memory의 개념이 제안되었고, 본 연구진에 의해 생체분자 hetero LB층을 사용한 Shift Resister Memory가 제안되었다²¹⁾. 1991년에는 Saito 연구팀에 의하여 Fractal Memory 개념이 제안되었고, 또한 본 연구진에 의하여 생체분자 포토다이오드의 Fractal Memory 기능이 연구되었다. Lindsey 연구팀에서는 정보 스토리지이용을 개별 분자수준에서 접근하였다. 분자 정보 저장체의 가장 기본적인 원리는 금속 표면에 고정화된 산화-환원 분자의 산화상태에 전자를 저장하는 것이다. 이렇게 제시된 분자 정보 스토리지는 분자의 성질과 차원, 그리고 전자의 보유시간을 향상시킬 수 있고, 다차원의 정보저장체를 만들 수 있으며, 운전 전력을 낮출 수 있다는 장점이 있다. 분자 정보 저장체는 테라 비트 급의 메모리를 가능하게 하였다. Roth 등은 전해질 속의 $100\mu\text{m}$ 크기의 마이크로 전극을 이용하여 유기 단분자막의 전자 저장체에 대해서 조사하였다. 산화-환원

활성이 있는 생체분자는 다양한 전위에서 그 상태를 변화시킬 수 있다. 전위차를 이용하여 생체분자로 하여금 전자를 얻거나 잃게 하면 전기적 활성을 가진 단분자층의 생성이 가능해진다. 최근 들어 본 연구진에 의해 산화성 전위를 기록 기능으로 점목시키고, 저장된 전하를 측정함으로써 해독기능을 가진 생체분자 정보 저장 장치에 대한 연구를 수행하였다. 생체분자 정보저장의 기록 기능은 대시간전류법(chronoamperometry, CA)를 측정하여 전자를 생체분자 층에 적용시키는 방법을 이용하여 연구되었다. 생체분자 층의 전하 유지 특성은 열린회로 전위 전류 측정법(OCPA)에 의해 확인되었다. 기록(CA)-해독(OPCA) 기능에 기반한 생물 정보 저장 소자의 메커니즘은 그림 3을 통해 확인할 수 있다.



〈그림 3〉 Fundamental concept of biomolecular information storage

생체분자 정보 저장 실험은 다음과 같이 수행된다. 생체 분자 층은 환원 전위를 적용하여 전자가 공급되는 상황에서 단백질은 환원된다. 환원전위 인가 후 일정 시간이 경과하게 되면, 고정된 단백질은 환원상태에서 중성상태로 되돌아가면서 전자를 방출하게 되고, 단백질의 산화상태 전류가 발생하게

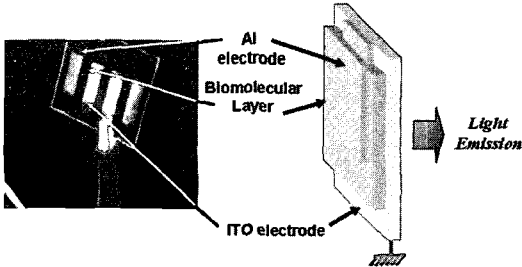
된다. 이 때 발생하는 산화 전류값을 측정하여 정보저장 소자의 읽기 기능을 수행하게 된다. 관찰되어진 전자의 흐름은 작업전극이 탈착될 때 잔존하는 가해진 전자의 수에 비례한다. 전하유지 특성은 환원되는 생체분자가 중성 상태로 돌아가기 위하여 걸리는 시간의 변화에 의해 결정된다. 본 연구에 의해 규명된 생체 분자 저장에서 환원 상태의 전하 유지 시간은 약 100초 이었으며, 최소한 매 90초 마다 환원전위를 적용하여야 정보의 손실을 막을 수 있었다.

3. Biomolecular Electroluminescence Device

유기분자로 구성된 전기발광(EL)소자는 무기물 반도체 대신, 탄소를 기초로 하는 분자에 의한 빛을 발생하는 다이오드(LED)이며, 이것은 전반적으로 무기 반도체와는 다른 특성을 보이고 있다. 근래의 연구결과에 의하면 유기 EL 소자는 일반 액상 LCD에 비해 더 밝고, 얇고, 빠르다. 또한 그것은 현저히 적은 소비전력만을 필요로하고 모든 각도에서 밝게 보이며, 무기 LCD를 생산하는 것 보다 적은 비용이 든다. 이와 같은 측면에서 볼 때, 생체분자를 이용한 EL소자는 유기 EL 소자보다 전압을 조정하는 관점과 효율 면에서 더 많은 이점을 지니고 있다. 그러므로 바이오 EL 소자는 무기 및 유기 EL을 대신하여 차세대 디스플레이에 적용되어질 수 있을 것을 사료된다.

Tajama 등은 시토크롬 c를 이용한 생체분자 전기발광(EL) 소자를 처음으로 발표하였

다. 그러나 제안되었던 EL 소자는 상대적으로 낮은 강도와 스펙트럼상에서 적색근처의 빛을 방사했다. 게다가 시토크롬 c를 이용한 EL소자는 대기 중에서 물리화학적으로 안정적이지 못해서 상업적으로 적용할 수 없었다. 최근 본 연구진에 의해 바이오 안료물질을 이용하여 발광층으로 복합막을 구성하고 이에 기초하여 제조된 EL소자를 연구하였다. 청색을 내는 생체분자 혼합층의 EL소자에 관한 연구는 지속적으로 이루어지고 있다. 본 연구진에 의한 결과를 보면 바이오 EL소자의 외부 양자 효율(η_{ext})은 동일하거나 유기 EL소자보다 조금 더 우수하다⁶⁾. 그림 4는 생체분자 층으로 이루어진 바이오 EL 소자의 개략적인 구조를 보여준다.



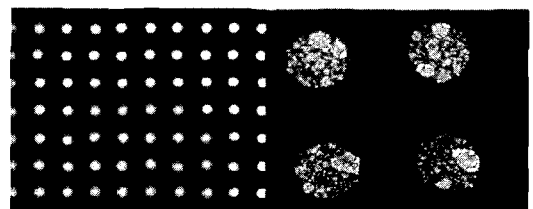
〈그림 4〉 Schematic structure of bioEL device

III. 나노 바이오칩

1. 유전자칩(DNA chip)

포스트 게놈 시대가 도래함으로 인하여 기능 유전체학에 대한 관심은 급격하게 늘어나기 시작했다. 기능 유전체학의 목적은 유전자의 기본 시퀀스를 밝히는 것 뿐만 아니라, 각각의 유전자가 지닌 기능에 대한 정보를

얻는 것이다. 따라서 기능 유전체학의 가장 근원적인 목표는 기능성 단백질과 세포, 그리고 여타의 소기관들이 어떻게 제조되는가를 이해하는 것이다. 생체 분자 고유의 사이즈에 따라서 분리된 개별적인 분자들의 이동의 정도를 이용한 기존의 southern blot의 경우, 정밀하기는 하나 시간이 너무 오래 걸리고 검출할 수 있는 종류에 한계가 있다는 단점이 있다. 따라서 DNA 분석을 위한 새로운 툴의 개발이 필요하게끔 되었던 것이다. DNA 칩은 기능 유전체학에 적용될 수 있는 강력하면서도 다재다능한 도구로 활용될 수 있다. 이의 기본적인 원리는 DNA간 상호작용을 이용하여 특정한 시퀀스를 인식해 내는 것이다. 이는 시퀀싱, 재시퀀싱, 계통의 확인, 유전자 매핑, 그리고 유전자 발현을 모니터링 하는 목적으로 사용되는 것이 가능하다⁷⁾. 만약 탐침의 시퀀스가 목적하는 시퀀스와 상보적인 관계에 놓여있다면, 이와 염기쌍을 이루는 단일가닥의 DNA Probe는 이중가닥을 형성할 수 있다. DNA 칩은 한 조각의 유리나 그 외의 기질의 표면에 놓여진 반응물(oligonucleotide, cDNA)의 배열을 가진다. 고정화된 DNA의 수는 대개 기백에서 일만 이상에 이른다. 배열속의 개별적 반응물과 배열에 적용된 샘플속의 특정한 분자들 사이



〈그림 5〉 Fluorescence image of DNA hybridized array

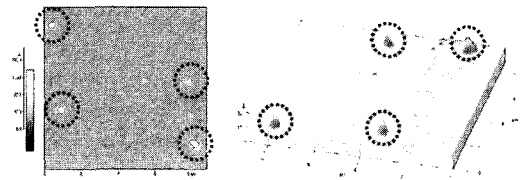
의 혼성화가 일어나고, 그로 인해 나타나는 특정한 결합(그림5)은 샘플의 구성에 대한 정보를 제공하게 된다.

일반적으로 DNA 칩에서는 표적 염기서열과 탐침 DNA의 혼성화를 확인하기 위하여 형광물질이 라벨링되며, 이를 탐지하기 위하여 형광스캐너를 사용하게 된다. 미국의 Affymetrix 사는 DNA 칩을 대량으로 생산하기 위해 광학적 합성의 반복적인 작업을 바탕으로 한 oligonucleotide의 어레이를 제조하는데 성공하였다.

DNA 칩은 몇 가지 문제점을 안고 있는데, 첫째는 검출농도의 한계가 있다는 것이고, 둘째는 표적 DNA와의 결합을 분석하는 문제에 관한 것이다. 현재 이러한 맹점을 극복하기 위해 나노기술이 적용되기 시작하였으며, 나노 스케일의 배열은 표적 DNA의 아주 작은 양도 탐지해 낼 수가 있으며, 측정오차를 줄일 수 있을 것으로 전망된다. 극도로 민감한 나노 사이즈의 DNA 칩은 나노 사이즈의 실리콘 와이어를 이용하여 만들어진다. 현존하는 표지자(Label)를 필요로 하는 광학적 기법과는 달리, 나노 와이어 또는 나노 튜브는 비표지 측정방식의 DNA 칩을 구성하기 위해 응용되고 있으며, 실시간 전기적인 측정을 가능하게 할 것으로 전망된다. 향후 다중 전극형 DNA 칩을 구성할 경우, 여러 가지 종류의 표적 DNA의 고감도 측정이 가능할 것으로 전망된다.

본 연구진은 이와 같은 나노 DNA 칩 구성을 위해 주사터널링 현미경(STM)을 이용한

나노패턴 기술을 개발한 바 있다. DNA는 항상 음전하를 가지고 있기 때문에 반대의 전하로 대전된 STM팁에 의해 DNA 점을 비교적 손쉽게 구현할 수 있으며, 그림 6에 이와 같은 나노크기의 DNA 어레이가 약 400nm 크기로 형성되었음을 AFM에 의해 확인된 결과를 보여주고 있다. 나노 사이즈 DNA 배열의 민감도를 향상시키기 위해서는 금 나노입자가 전기적 신호를 형성, 증폭시키는데 이용되기도 한다. 금 기질에 DNA 또는 단백질의 고정화를 위해 단백질의 아민과 화학결합을 일으키는 링커가 주로 이용되며, 이러한 테크닉은 단백질칩의 기판을 제조하는데 적용하는 것이 가능하다.



〈그림 6〉 AFM topography of 2×2 DNA array fabricated by STM tip with reverse bias

2. 나노 단백질칩

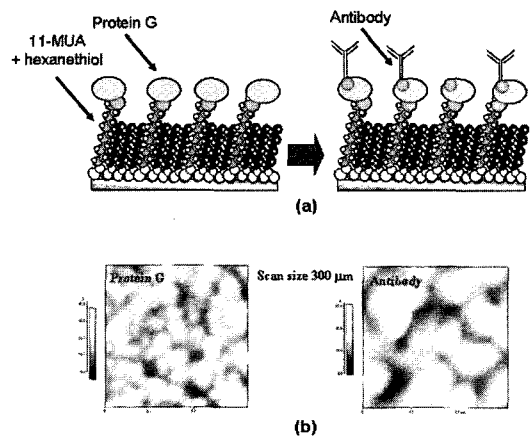
임상진단, 신약 스크리닝, 환경 모니터링 등의 문제를 고속으로 해결하기 위한 필요성에 따라 2차원 전기이동, 질량분석법(mass spectroscopy), 모세관 분석법(capillary electrophoresis), ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent assay)와 같은 전통적인 기술을 대체할 수 있는 새로운 고속탐색도구가 도입되고 있다. 단백질칩은 비록 DNA 칩과 유사하기는 하지만, 상업적 제품의 관점에서

보면 커다란 도전에 직면하고 있다. 단백질의 기능연구를 위한 분석기법은 고정화된 단백질의 활성과 배향성의 유지, 단백질 어레이 크기의 소형화, 고감도의 탐지 기술을 위한 생물학적 표면의 제조를 필요로 한다. 단백질의 고정화를 위하여 설계된 이러한 표면의 종류는 크게 두 가지로 나누어진다. 그 중의 하나는 단백질의 약한 접촉을 통한 물리적인 흡착이고, 다른 하나는 분자의 방향성과 밀도의 조절, 그리고 활성의 조절을 위하여 선호되는 방법으로, 표면과 단백질 사이의 공유결합을 이용하는 것이다. 자기조립 단분자막을 이용한 화학적 공유결합을 이용한 고정화, streptavidin이 코팅된 표면에 올려진 biotinylated 단백질, Ni^{2+} 킬레이트된 표면 위에 올려진 His-tagged 단백질 등이 있다.

현재까지 단백질칩의 생산기술은 기존의 DNA 칩 제조공정에 많은 영향을 받아왔다. 그러나 단백질칩에 있어서 핵심적인 열쇠는 탐지 기술이다. 왜냐하면 단백질칩에서는 시료의 증폭을 위한 PCR(polymerase chain reaction)과 같은 기술이 없기 때문이다. 현재, 단백질칩 속의 목표 단백질은 형광물질에 의해서 정량되고 있다. 그러나 형광표지된 단백질은 분석의 정량적인 정확도를 떨어뜨리기도 하는데, 이는 위와 같은 방법의 라벨링이 분자와 분자간의 결합을 변형시킬 수 있기 때문이다.

이러한 이유로 표면 플라즈몬 공명(Surface Plasmon Resonance, SPR), 질량분석(mass spectroscopy), 이미지 엘립소메트리(Imaging Ellipsometry)와 같은 비표지 분석 기법들이

미세단위의 단백질칩에서 검출기능으로 제시되고 있다. SPR에 기반한 단백질칩은 Biacore(Sweden)사에 의하여 Single-spot 형태로 수행되고, 최근에 표적물질(항원)측정에 대한 연구결과도 발표된 바 있다⁶⁾. 그림 8은 단백질칩을 구성하기 위해 항체를 고정하기 위해 protein G를 이용하여 항체를 고정하는 고정화 모식도와 AFM을 이용하여 관찰된 표면 이미지이다.



〈그림 7〉 (a) Schematic illustration of antibody immobilization on protein G layer, (b) AFM topographies of the fabricated films (left : protein G layer, right : antibody layer).

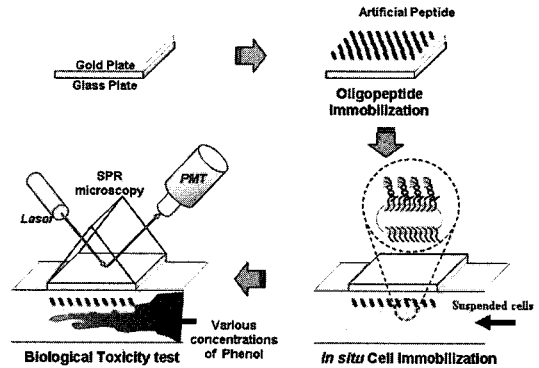
성공사례가 그리 많지 않음에도 불구하고, 그것이 지닌 매력적인 장점 때문에 단백질칩 시장은 여전히 성장중이다. 사이퍼젠 바이오시스템즈(Ciphergen Biosystems), 지오믹스(Zyomics), 미국의 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)는 단백질칩 기술을 선도하고 있는 회사들이다. 최근의 나노 테크놀로지는 현재 단백질칩의 기술적 장벽을 극복하기 위한 열쇠로 기대되고 있는데, 많은 경제 보고서에서는

단백질칩 시장의 확연한 성장에 큰 기대를 품고 있으며, 현재까지 다수의 벤처 기업들이 단백질칩 기술의 상용화를 위한 연구를 계속 진행해 오고 있는 추세이다.

3. 세포칩

지난 수년간 살아있는 세포에 대한 생화학적 실험과 분석에서의 최대 관심사는 약물과 외부의 자극이 세포의 대사작용에 미치는 영향이었다. 현재까지 위와 같은 분석을 위해서는 세포를 구성하는 개별 요소들을 DNA칩 또는 단백질칩을 이용하여 정량하고 이들의 상관관계를 정립하는 방법이 주로 이용되고 있으나, 이러한 방법은 세포를 인위적으로 사멸시켜 대사작용의 변화가 일어난 후에 구성요소를 분석하는 기법으로서 살아있는 세포의 실제 거동을 표현하는데 한계를 드러내고 있다. 세포칩은 살아있는 세포와 실제 상호작용하는 물질을 찾거나 신약개발과정중 임상 전단계의 스크리닝 과정을 획기적으로 줄일 수 있는 도구로서 그 이용범위가 대단히 광범위하다. <그림8>에 탐지기술이 결합된 세포칩 개략도를 나타내고 있다.

일반적으로 세포칩은 두 가지 종류로 분류된다. 한 가지는 살아있는 세포를 분석하기 위한 미세유체 기구이다. 예로서 기본적인 흐름 경로에 미세주입기의 배열이 통합된 미세유체 기구가 구성된 사례가 발표된 바 있는데, 이는 배양된 세포에 적절한 약물을 노출시킬 수 있는 기구이다. 또 다른 미세유체 기구는 전기적인 측정방법을 이용한다. 유독 물질에 노출된 세포막의 전기적 저항을 측정



<그림 8> Schematic illustration of cell chip fabrication, and detection process

하여 세포의 생존도를 전기적으로 탐지하는 것이다.

기질에 직접적으로 살아있는 세포를 고정화 시키는 기법을 통해 제작되는 미세배열 세포칩은 세포칩의 또 다른 유형으로서 다량의 시료를 동시에 모니터링 하는 것이 가능하기 때문에 전통적인 스크리닝 방법에 비하여 효율적이다. 초고속 스크리닝을 위한 세포의 미세배열 방법 중 하나는 Kapur 등에 의하여 제시되었다. Ziauddin과 Sabatini는 유전자 산물에 대한 세포의 거동을 확인하기 위한 세포 기반의 미세배열을 개발하였다. 이러한 세포의 미세배열 기술은 유전자의 표현 레벨은 물론이고, cDNA에 의하여 정의된 유전자 표현의 결과에 대한 정보까지 제공하게 해주었다. 또한 초고속 약물 탐지에서서의 감염된 세포의 미세배열은 Sabatini를 비롯한 사람들에 의해서 적용되었다. 최근 들어서는 동결세포나 미세접촉 프린팅 등을 이용한 세포기반의 미세배열이 개발되고 있다.

최근 본 연구진은 합성에 의해 제조된 올리

고 펩티드를 이용하여 세포를 고정하는 연구를 수행하여 왔다. 세포부착 수용체(Integrin super family) 중에 가장 널리 알려진 하나인 R-G-D 시퀀스를 모델로, 반복된 4개의 R-G-D 그룹과 이를 시스테인과 결합하여 시스테인의 티올(Thiol)그룹에 의해 자기조립될 수 있는 세포칩 플랫폼을 개발하고자 하였다. 위와 같이 제안된 올리고 펩티드를 이용하여 살아있는 세포를 금(gold) 박막 상에 고정화할 수 있으며, 독성물질과 같은 세포의 대사작용을 방해하는 물질에 따른 세포의 거동변화를 SPR을 이용하여 확인할 수 있다⁶⁾. 제안되는 세포칩 분석법은 향후 실시간 *in situ* 분석을 가능하게 할 것으로 전망되며, 환경모니터링, 생물학적 테러 감지용 바이오센서로 활용 가능하다.

전술한 바와 같이, 세포칩은 살아있는 세포를 기반으로 세포의 신진대사 변화를 보다 신속하고 빠르게 검출할 수 있는 강력한 분석도구로서 암을 포함한 각종 질병원인의 규명과 이에 관여하는 세포의 이상/변이 대사작용의 해석을 가능하게 할 것으로 전망된다. 이와 같은 세포칩은 향후 유전체학과 단백질체학을 진보시킬 수 있는 거대한 잠재력을 지니고 있는 것으로 전망된다.

IV. 결론

나노바이오칩은 나노기술을 이용한 기타 분야에 비해 현재는 기술수준이 뒤떨어져 있는 편이나, DNA 칩, 단백질칩, 세포칩 이외에도 생체내 광합성 시스템을 모방한 분자 다이오드, 산화-환원 생체분자의 이중안정성을 응용한 분자 정보소자 및 발광소자로서의 응

용가능성이 충분하고, 이러한 응용분야는 기존 기술의 일대 혁신을 가져올 것으로 전망되고 있다. 나노바이오전자소자의 경우, 기술선진국에서는 2010년경에 가능할 것으로 예상되고 있으며, 기존의 실리콘 기반 반도체 시장을 대체할 수 있는 유일한 대안기술의 위상을 확보할 수 있을 것으로 전망된다.

현재 나노바이오칩 기술은 생명공학과 전자공학의 급속한 발전에 힘입어 미국, 영국, 이탈리아 등을 중심으로 기업과 대학연구소에서 수행되고 있으며, 특히 기본 원리 및 생물분자막의 특성 등이 활발히 연구되고 있다. 일본에서는 1986년부터 일본 통산성에서 10년 장기 프로젝트로서 생물전자소자를 선정하여 1백억엔을 투자하고 있다. 또한 신에너지 산업기술 종합개발기구(NEDO)에 의해 생물전자소자의 연구개발로서, 바이오아키텍처의 해명과 그 공학적 모방, 생물전자소자 원천기술을 주제로 연구개발이 수행되고 있다. 일본은 2010년경에 나노생물전자소자가 완성될 것으로 예측하고, 첨단기술로서 집중투자하고 있다.

국내에서는 대학 및 연구소에서 90년대 중반부터 생체물질과 유기물을 이용하여 소자를 제작하고자 하는 시도가 진행되어, 현재까지 생물전자소자 구성을 위한 기본개념 제시, 생체분자의 전자전달 기본 원리 및 생체분자막의 특성 등에 대한 연구가 진행되고 있으며, 현 단계에서는 전자소자 개념의 실증단계를 넘어 prototype 생물전자소자를 제작하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다.

나노바이오칩 기술은 어느 한 학문에 기반



하는 것이 아니라, 물리학, 화학, 화학공학, 생물공학, 전자공학, 기계공학 등 상호 유기적인 의사소통과 협력하에 연구가 수행되어야 한다. 화학공학을 기반으로 연구되는 생체분자막 형성 및 배열구조 특성 규명, 반도체 제조기술에 기반을 둔 식각기술의 개발, 화학에서 연구되는 기능성 생체분자의 네트워크 형성과 소자 구성시의 안정성 검토, 물리학에서 연구되는 생체분자간의 정보처리 및 전자전달 현상의 규명, 생물공학에서 연구되는 단백질 공학과 유전공학적인 기법을 이용한 생체분자의 설계 및 제조, 기계공학에서 연구되는 소자의 설계, 전자공학에서 연구되는 회로의 구성과 생체분자와 전자소자의 연결을 위한 구조설계와 이에 따른 전기적 특성을 규명하는 연구들이 유기적으로 결합되어야만 가능할 것이다. 이와 같이 나노바이오칩의 개발은 단기간에 비약적으로 이루어질 수 있는 것이 아니며 여러 기반기술의 결합을 통해 구현될 수 있는 복합기술(Hybrid Technology)이므로, 장기간의 학제간 공동연구와 산, 학, 연의 협동이 절실히 요구된다. 나노바이오칩을 개발하는데 있어서 세계적으로 기술적 우위에 있는 국내 반도체 산업, 정보통신산업과의 접목을 통해 시너지 효과를 창출하고자 노력한다면 세계적인 선도국가의 가능성이 열려 있으며, 이를 위한 신속한 연구와 집중투자가 요구되는 시점이다.

참고문헌

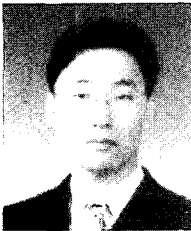
- [1] F. Carter. *Molecular Electronics*, 1988. North Holland, Amsterdam.
- [2] V. Moses and R. E. Cape. *Bioelectronics: Biochip in Biotechnology. The science and Business*, 1991
- [3] T. Kaminuma and G. Matsumoto, *Biocomputers*. 1991 Chapman and Hall, London.
- [4] Choi, J. W., S. W. Chung, S. Y. Oh, W. H. Lee, and D. S. Shin (1998) Photoinduced electron transfer in MIM device composed of ferrocene-flavin-viologen-TCNQ molecular heterojunction. *Thin Solid Film* 327:671-675.
- [5] Choi, J. W., Y. S. Nam, K. S. Cho, S. Park, D. Kim, and W. H. Lee (2001) Shift register memory function of molecular photodiode consisting of flavin/viologen/TCNQ molecular hetero LB films. *Mol. Cryst. Liq. Cryst* 371: 403-406.
- [6] J. W. Choi, D. B. Lee, C. H. Lee, H. S. Kim (2005) Multilayered Bio-LED composed of chlorophyll a hetero films. *LB11 P165* 2005. June.
- [7] Marshall, E. (2001) DNA arrays. *Science* 291: 396-399.
- [8] Oh, B. K., W. Lee, B. S. Chun, Y. M. Bae, W. H. Lee, and J. W. Choi, (2005) The fabrication of protein chip based on surface plasmon resonance for detection of pathogens. *Biosens. Bioelectron.* 20: 1847-1850.
- [9] J. W. Choi, K. W. Park, D. B. Lee, W. Lee, and W. H. Lee (2005) Cell immobilization using self-assembled synthetic oligopeptide and its application to biological toxicity detection using surface plasmon resonance. *Biosens. Bioelectron.* 20: 2300-2305.

저자소개



최 정 우

1993년 - 1994년 미국 IBM Almadem Research Center, 객원 연구원
 1996년 - 1996년 일본 Mitsubishi Electronics Advanced Technology R&D Center, 객원 연구원
 1998년 - 1998년 일본동경대학교, 객원 교수
 2001년 - 2001년 영국 University of Durham, 객원 교수
 1990년 - 현재 서강대 화공생명공학과, 교수
 주관심 분야 나노바이오칩



이 우 창

1998년 9월 - 2000년 10월 (주)LG산전 중앙연구소 연구원
 2005년 5월 - 2005년 6월 미국 Hewlett-Packard Lab. Visiting Scientist
 2005년 1월 - 현재 서강대학교 융합기술연구단 상임 연구원
 주관심 분야 나노바이오칩, 생물전자소자, 나노입자복합체