

◆ 특집 ◆ 나노-바이오 센서 메커니즘과 계측

나노-바이오 센서 기술과 특성

Nano-Bio Sensor Technology and Characteristics

✉ 윤여흥¹, 허 신², 이성철³

✉ Yeo Heung Yun¹, Shin Hur² and Seong Cheol Lee³

¹ 신시너티대학교 (Internal Medicine & Nano Institute, Univ. of Cincinnati, OH, 45219, USA)

² 한국기계연구원 나노기계연구본부 바이오기계 연구팀 (Department of Nano Mechanical System, KIMM)

³ 전북대학교 기계공학과 (Department of Mechanical Engineering, Chonbuk Univ.)

✉ Corresponding author: yunyg@email.uc.edu, Tel: 001-513-556-2060

Key Words: Nano-bio technology (나노 바이오 기술), Biosensor (바이오 센서), NEMS (나노기전시스템), Sensor characteristics (센서 특성), Mechanism of biosensor(바이오센서 메커니즘), Carbon Nano Tube (탄소나노튜브)

1. 서론

1962 년, 바이오 센서의 아버지라 불리는 Clark 과 Lyons 에 의해서 처음으로 바이오 센서라는 기술 분야가 탄생하였다.¹ 그 후 점진적으로 발전하여 최근에는 매년 60% 이상의 성장을 거듭하며, 2007 년도에는 Global Market 이 약 10 billion 달러에 이르고 있다. 비단 헬스케어 산업뿐만 아니라 식품안전, 환경, Homeland Security, 에너지 등의 전반적인 산업을 포함한다면 미래의 고부가가치 산업으로 자리 매김을 하리라 생각한다.

최근 나노기술(nanotechnology)의 발전은 새로운 나노 재료, 구조물, 바이오 물질의 개발을 가능하게 하였고, 이에 대한 최고의 수혜자는 바이오 센서 분야라 할 수 있다. 실제로 바이오 센서 영역은 나노 기술의 발달로 새로운 센서 방식의 출현과 극미소량 검출 등의 혁명을 유도하고 있다.

이러한 세계적 경향에 비교하여 한국에서의 바이오 센서에 관한 연구와 그 상용화는 아직 미미한 수준이라 할 수 있다. 따라서 앞으로 한국의 차세대 수익 모델로써 한국 경제를 이끌 수 있는 고부가가치 산업 중 하나라고 할 수 있다.

바이오 센서의 연구 개발은 생물, 화학, 의학

을 비롯하여 물리, 기계, 전자, 재료, 컴퓨터 기술 등이 융합된 총체적인 시스템으로 다학제간 연구(multi-disciplinary research)가 필요하다.

본 논문은 나노기반의 바이오 센서 메커니즘과 정밀 계측, 그리고 최신 연구 동향을 바탕으로 앞으로 나아가야 할 방향을 제시하고자 한다. 기존의 생화학적 바이오 센서 개념에서 나노-바이오 센서를 하나의 시스템으로 고려하고 공학적인 입장에서 논의하고자 한다. 즉 본 논문은 기본적인 나노 재료와 나노-바이오 센서 메커니즘, 소형화(miniaturization), 랩온어 칩(Lab on a chip), 신호처리, 계측 및 자동화 등을 기술한다.

2. 나노-바이오 센서

2.1 정의

Fig. 1 에서 보는 바와 같이, 바이오 센서는 DNA, RNA, 항체(antibody), 리셉터 및 세포 등의 바이오 물질(biological recognition elements)이 가지고 있는 고유한 특징, 즉 특정한(specific) 물질과만 반응하는 성질을 이용하여, 측정하고자 하는 분석 물질(analyte)이 포함된 용액에서 관심있는 분자들을 정량적으로 측정하는 것을 말한다.

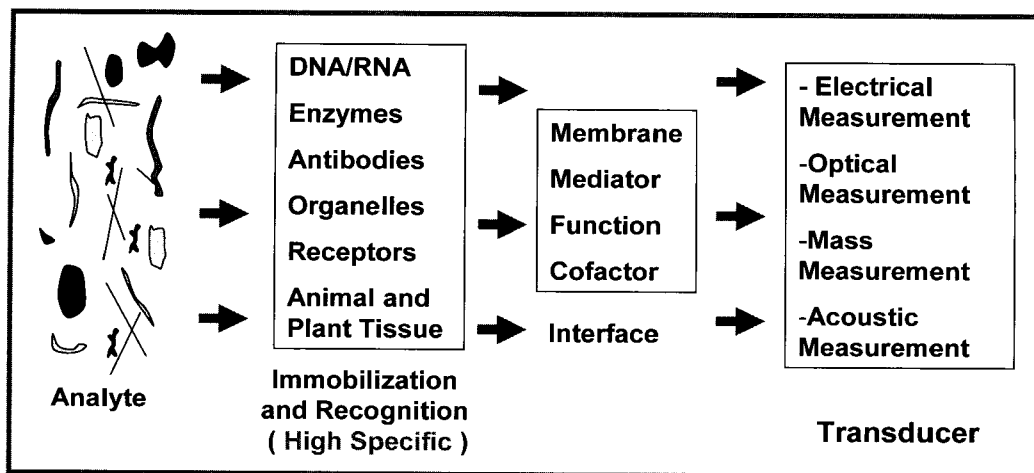


Fig. 1 The mechanism of biosensors which consist of recognition, interface and transducer parts

즉 측정하는 센서 끝 단에 바이오 부분이 있음을 의미하며 측정 방법으로는 전기화학적 계측법, 광학적 계측법, 질량적 계측법 등이 있으며, 여기서 얻어진 신호들은 신호조정기(signal conditioner)를 통하여 최종은 전기적 신호로 다시 변환되어 보여지게 된다.

3. 나노-바이오 센서가 가져야 할 특징

일반적인 센서와 같이 바이오 센서를 개발함에 있어서 다음과 같은 사양을 고려해야 한다.

3.1 선택성(Selectivity)

선택성은 바이오 센서의 정의에서 알 수 있는 바와 같이, 센서 끝 단의 DNA, RNA, 항체 등의 리셉터가 얼마나 용액 안에 관심있는 분자들을 선택적으로 검출하여 전기적 신호로 보여주는가를 의미한다. 수식적으로는 아래의 식 (1)과 같이 표현할 수 있다.

$$SE = \Delta S / \Delta C_{\text{analyte}} \quad (1)$$

여기서, SE는 선택성, ΔS 는 신호변화, $\Delta C_{\text{analyte}}$ 는 계측해야 할 분자의 농도변화이다. 선택성은 결국 선택인자(recognition elements)의 설정과 그 사용된 양, 검출 및 신호처리 방법 등으로 결정하게 된다. 의료에서 사용되는 센서의 오진(true-negative)과 테러에 대비한 센서에서 오작동(false-positive) 등이 가장 큰 문제가 되고 있는데, 바이오 센서는 자연

계가 가지고 있는 고유한 성질을 이용하기 때문에 선택성이 크다고 할 수 있다.

3.2 감도(Sensitivity)

감도는 측정하고자 하는 대상이 포함된 용액에서 관심있는 분자들의 농도 변화에 따라 센서가 반응하는 민감성을 의미한다. 즉 얼마나 낮은 농도(Limit of Detection, LOD)에서 시작하여 어떤 민감도로, 어느 범위까지 측정할 수 있는가를 말한다. 센서의 보정(calibration)을 위해서는 센서가 넓은 범위에서 선형적인 민감도를 가지는 것이 중요하다. 실제로 센서를 설계할 때는 측정하고자 하는 분자의 농도 범위를 알아서 그에 맞게 최적화하는 작업이 필요하다.

최근 의료용 센서의 경우에는 나노 기술의 발달로 LOD를 극적으로 낮출 수 있어서 각종 질병의 조기진단(early diagnosis)을 가능하게 하고 있다. 이는 센서 끝 단의 바이오 부분뿐만 아니라 보다 정확하고 다양한 첨단 계측 장비의 개발이 또한 선행되어야 한다.

3.3 기타 고려 사항

바이오 센서의 끝 단에는 선택인자, 즉 바이오 분자를 포함하고 있다. 따라서 이로 인하여 센서를 오랫동안 보관하는 데는 한계가 있고, 보관도 적절한 조건이 필요하게 된다. 실제로 센서의 다양한 농도 입력에 대한 동역학적 응답성(dynamic response)이 또한 잘 고려되어야 한다.

만약 센서가 인체에 삽입된다면(implanted) 몸

에서 이를 외부 물질(foreigner)로 인식하여 응고(clotting), 혈소판 상호작용(blood platelet interaction), 염증(inflammation) 등의 면역반응을 일으키게 되고, 이로 인하여 정확한 농도의 계측을 방해하게 된다. 따라서 생체 내에서(*in vivo*) 바이오 센서를 제작할 경우, 생체오염(biofouling)과 더불어 비특이성접합(non-specific binding)에 대한 대책을 고려해야 한다.

요즘은 피코(pico) 단위보다 작은 전류나 빛의 세기에 대한 측정이 중요하기 때문에, 로크인 증폭기(Lock in Amplifier) 등의 신호조정기를 적절하게 설계하는 것과, 센서 자체를 전기-자기간섭(Electro-Magnetic Interference; EMI)으로부터 차폐시키는 것 등이 중요하다. 특히 나노 크기의 전극이나 광학 소자의 개발에서는 노이즈 대책이 결과에 막대한 영향을 끼친다.

4. 나노-바이오 재료 및 구조

Albert Einstein 이 1905 년에 처음으로 설탕 분자의 반경을 1nm 로 예측하였고, Richard Feynman 은 1959 년도 강의에서 “*There is plenty of room at the bottom*”이라는 유명한 말을 하면서, 나노 기술을 예측하였다. 나노 기술은 약 1nm ~ 100nm 에서 원자, 분자 등의 새로운 현상을 이해하고 조작하여 새로운 기능을 가지는 재료, 구조물, 시스템 등을 만드는 것을 말한다. 이러한 재료는 기존의 물질보다 기계적, 물리적, 화학적 성질이 우수하여 잠재적으로 새로운 사회시대의 도래를 예측하고 있으나, 기존의 top-down 방식을 적용하지 못하기 때문에 기술적으로 좀 더 많은 연구를 요구하고 있다.

탄소나노튜브(Carbon Nano Tube; CNT)를 시작으로 한 무기나노재료(inorganic nano materials)는 최근 나노 반도체인 ZnO, In₂O₃, SiO₂, Ga₂O₃, CdO, PbO 등과 같은 다양한 나노 재료들이 발표되고 있다. 탄소나노 튜브는 구조적인 특성에 따라 전도체나 반도체가 될 수 있으며, 전도적 성질은 나노 사이즈에서 구리(Cu) 보다 좋아 이러한 특성을 이용한 바이오 센서가 많이 제작되고 있으며, 이 외의 나노 소자들의 반도체적 특성이나 광학적 특성을 이용하여 바이오 센서를 제작하고 있다.

또한 CdS, CdSe 등의 양자점(quantum dot)의 발전으로 기존의 유기염료(organic dyes)를 대신할 차세대 형광물질로써 각광받고 있다. 나오미 할라스(Naomi Halas)가 gold shell 의 플라즈몬 공진

(Plasmon Resonance; PR) 특성을 처음으로 발견하여 발광물질로써 뿐만아니라, 적외선(infrared)을 주사하여 암(cancer)과 같은 질병 치료에도 많은 연구가 행해지고 있다.² 이러한 무기나노 재료들은 독성으로 인하여 생체 내 실험은 아직 미미한 단계에 있다.

빛이나 환경에 반응하는 지능을 가진 나노 폴리머들도 발전을 거듭하여 지능형 약물전달 시스템이나 유전자 치료에 많이 응용되고 있다. 또한 유기-금속(organic-metal) 복합체를 만들어서 양쪽의 장점을 이용하는 나노 복합재료가 만들어지고 있다. 이러한 나노 재료들이 바이오 센서로 사용되기 위해서는 계측 가능한 디바이스로 제작(fabrication) 되어야 한다. 기존의 실리콘을 매크로(macro) 상에서 깎아 내려가는 공정(top-down method)에는 한계가 있기 때문에 나노 재료들의 자기조립(self-assembly) 방법이 많이 사용된다.

이와 같이 나노재료가 기판(substrate)에 조립이 되면, 그 나노 재료를 기능화(functionalization)하고 원하는 바이오 재료를 나노 재료에 선택적으로 결합(immobilization) 시켜야 한다.

5. 전기화학 방식의 나노-바이오 센서

전기화학적 방식에 의한 나노-바이오 센서는 측정코자 하는 분자가 센서 끝 단에 있는 바이오 재료와 반응할 때 이를 전기화학적인 방법으로 검출하는 것을 말한다. 이러한 Nerstian 식³으로 표현되는 전기화학적 방식에 의한 센서는 크게 Amperometric 센서, Potentiometric 센서, 그리고 Impedancemetric 센서로 나눌 수 있다.

먼저 Amperometric 센서는 일정한 전압을 걸어 준 상태에서 전류 변화를 측정하는 것으로써, 산소 센서, 당노 센서, 효소(enzyme) 센서 등 다양한 바이오 센서로 소형화가 가능하다.

Fig. 2 는 전기화학적 방식의 면역 센서의 전형적인 예를 보여주고 있다.

먼저 금과 같은 전도성 금속에 항체를 공유결합 시킨다. 다음으로 원하는 분석물질(analyte)이 있는 혈액 샘플을 항체가 코팅된 전극과 반응하게 한다. 그 후에 효소와 같은 전기화학적인 반응기를 가진 2 차 항체에 반응시킨다. 그리고 이러한 전극에 전압을 걸어주고, 반응기에 반응하는 물질(substrate)를 넣어주면, 전자를 생성하여 그 값을 측정 가능하게 한다. 이는 엘라이자 (ELISA,

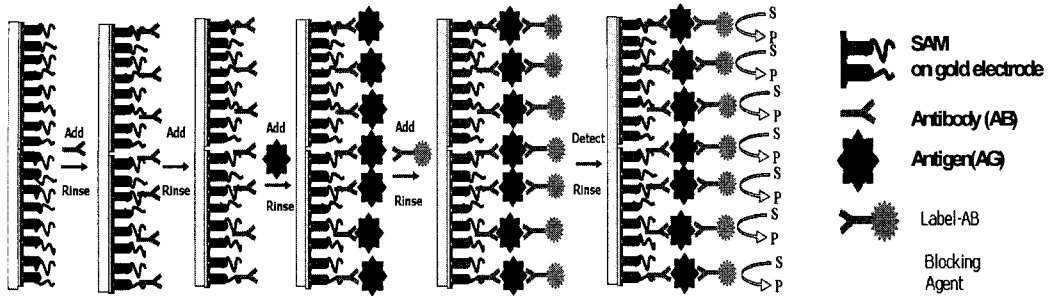


Fig. 2 Electrochemical Immuno sensor, 1) Self-Assembly Monolayer(SAM) on gold electrode is formed, 2) antibody specific for antigen is immobilized, 3) Antigen is bound, 4) Electrochemically labeled secondary antibody immobilized, 4) Substrate is added while constant voltage is applied, 5) Final current (product) is measured

Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) 방식과 비슷하나 전기화학 라벨을 이용한다는 점이 다르다. 또한 이러한 라벨 효소로는 Alkaline Phosphatase (ALP)등을 많이 사용하며, 반응하는 물질로는 PAP(Para Amino Phenol) 등이 사용 된다.

과 융합될 수 있다. 동시에 다른 센서 방식들과 사용되어 센서 감도를 향상시키고 있다.

6. Optical 기반 바이오 센서

근래에 레이저와 광 화이버 기술의 발달로 광 기반의 바이오 센서는 빠른 성장을 하고 있다. 기본적으로 빛이 변환기(transducer) 역할을 하며, 각종 측정 기술들인 흡수작용(absorption), 형광작용(fluorescence), 간섭(interference), 광도파로(optical wave guide), 발광성(phosphorescence), 표면플라즈몬 공명(Surface Plasmon Resonance; SPR), 표면증강라만(Surface Enhanced Raman; SER), 포토닉결정(photonic crystal) 등을 사용하게 되었다.

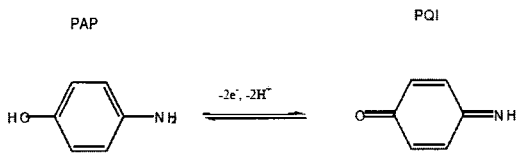


Fig. 3 Oxidation of PAP(Para-Amino Phenol) to form PQI(Para-Quinone Imine)

Fig. 3 과 같이 PAP 는 임의의 전압 범위에서 분해되어 전자를 생산하게 된다.

Potentiometric 센서는 일반적으로 이온(ions)을 측정하는 이온선택 전극(Ion Selective Electrode; ISE)들이 많이 알려져 있으며 전극에서의 전압 변화를 측정함으로써 용액상의 원하는 양을 측정할 수 있다.

이와 반대로 측정하고자 하는 바이오 분자가 전극에 부착하게 되면 전극 표면의 저항이나 정전 용량이 변화하게 된다. 이 변화값 측정으로부터 용액 분자량을 예측하는 센서를 Impedancemetric 센서라 한다.

이러한 전기화학 기반의 바이오 센서는 다른 방법의 센서에 비하여 제작이 간단하고, 소형화가 가능하다는 장점이 있어서, NEMS (Nano Electro Mechanical Systems) 및 나노 유체역학(nano-fluidics)

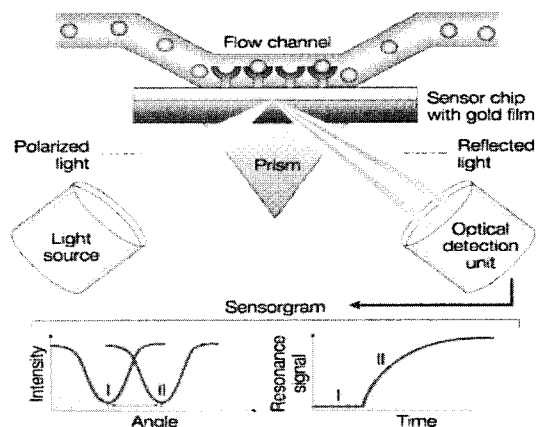


Fig. 4 The mechanism of Surface Plasmon Resonance (SPR) biosensors⁴

Fig. 4 는 SPR 의 전형적인 모습으로 검출하고자 하는 분자가 센서 표면에 부착됨에 따라서 SPR 공진각도가 변화되고 공진되는 빛의 양이 변하게 된다. 이러한 에버네센트(Evanescent) 파 검출 센서들은 최근 나노 입자나 전자기 비드(magnetic beads) 등을 이용하여 감도를 향상시키거나, 전기 전도성이 있는 투명한 재료인 ITO(Indium Tin Oxide) 등을 코팅하여 전기화학 센서와 커플링 해서 연구되고 있다.^{4,6}

7. 미세 Cantilever 바이오 센서

미세 캔틸레버 기반 나노-바이오 센서는 Fig. 5 와 같이 캔틸레버의 표면에 수용체(receptor; probe molecule)가 잘 붙을 수 있도록 금으로 수십 nm 의 얇은 층을 쌓고, 그 위에 수용체를 붙여 기능화한다. 이와 같이 특정 성분으로 기능화된 캔틸레버를 측정하고자 하는 화학 및 생체 물질의 타겟 분자(target molecule)에 노출시키면 타겟 분자가 분자인식(molecular recognition)에 의해 선택적으로 흡착되면서 표면응력(surface stress)이 발생하여 그림과 같이 휘어지게 된다. 이때 본 특집 3 번 논문에서 설명하는 원자현미경(Atomic Force Microscope; AFM)의 측정 원리와 같은 방법으로 캔틸레버의 휘어짐을 측정하면 화학 및 생체 물질의 측정이 가능하다.

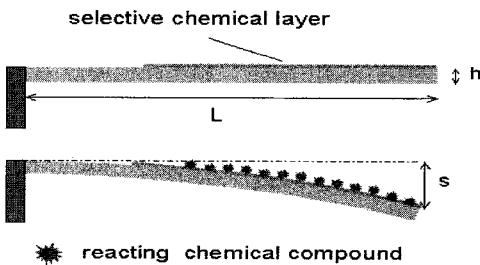


Fig. 5 Sensing method using micro cantilever

이와 같이 캔틸레버 센서는 화학 및 생체 물질 센서로뿐만 아니라 물리적 센서로의 사용이 가능하고, 대기, 진공 및 액체 환경에서 작동할 수 있으며 실시간 및 현장(*in-situ*) 측정이 가능한 장점을 가지고 있다. Fig. 6 은 다양한 캔틸레버 센서의 응용 범위를 나타낸다.³

Fig. 6 의 (a)와 같이 AFM 의 원리를 이용해서 avidin-biotin, 항원-항체(antigen-antibody), DNA

염기서열과 같은 생체 물질 사이의 결합력을 측정하는 센서로 응용이 가능하고, (b)와 같이 실리콘 캔틸레버 위에 금속 층을 깔아 두 재료 사이의 선형 열팽창계수 차이를 이용하면 10⁻⁵K 의 온도 변화에도 반응하여 온도 센서로 응용이 가능하다. 또한, (c)와 같이 점성이 있는 매질 내에서 캔틸레버를 진동시키면 캔틸레버의 고유진동수가 감소하게 되고 이와 같은 고유진동수 변화를 측정하여 매질의 점탄성(viscoelasticity)을 측정할 수 있다. (d)의 경우는 (c)와 같이 캔틸레버의 고유진동수 변화를 이용하여 캔틸레버 표면에 분자가 흡착되면 그 질량에 의해 공진 주파수가 낮아지는 것을 측정하여 질량 측정에 응용이 가능하다. 대략적으로 공진 주파수가 1Hz 변하면 1pg (pico-gram)의 질량 변화를 의미한다. (e)와 같이 응용하는 경우는 캔틸레버 표면에 분자가 흡착되면 이때 발생하는 표면응력이 캔틸레버를 정적으로 휘어지게 된다. 즉, 화학 또는 생체 물질이 캔틸레버에 흡착될 때 대략적으로 수 10⁻³ N/m 의 표면응력이 발생하고 이때 캔틸레버가 10nm 정도 휘어지게 된다. 이 휘어짐을 측정하면 미량의 화학 및 생체 물질 검출이 가능하다. 또한 (f)와 같이 자력구(magnetic bead)를 캔틸레버에 흡착하여 자기장 측정도 가능하게 한다.

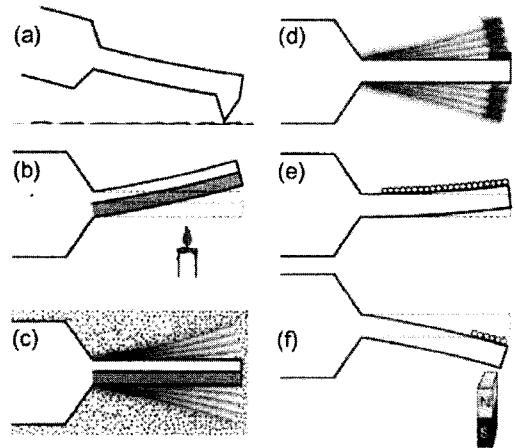


Fig. 6 Applications of cantilever sensor ³ (a) Force sensor (b)Temperature and thermal sensor, (c)Viscoelasticity sensor, (d)Mass sensor, (e)Surface stress sensor, (f)Magnetic force sensor

일반적으로 캔틸레버를 나노-바이오 센서로 응용하는 경우는 크게 Fig. 6(d)와 (e)의 방법을 사용

한다. 여기서, Fig. 6(d)를 동적모드(dynamic mode)라 하고 (e)를 정적모드(static mode)라고 한다.

8. 기타

최근 표면음향파(Surface Acoustic Wave; SAW)를 이용한 연구도 활발히 진행되고 있다.⁷ Quartz 와 같은 압전 현상을 가지는 결정체 표면에 도파로 (wave guide)를 패터닝하고 표면에 원하는 분자가 부착되면 음파의 공진주파수가 변화되어 측정하는 원리이다. 이는 쉽게 무선화될 수가 있고 측정자가 위험에 처할 수 있는 TNT 등과 같은 폭발물 (explosive materials)의 검출이나, 인류면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus; HIV) 검사 등에 사용될 수 있어서, 무선 바이오센서 개발에 이용되고 있다. 특히 최근 RFID 기술의 발전과 더불어 활발히 연구되고 있다.

9. Bio-NEMS

나노 기술, 분석화학, 바이오 센서 기술로 개발된 센서는 bio-NEMS 기술을 이용하여 칩(chip)화시킬 수 있다. 바이오 센서를 소형화시킴으로써 소량의 샘플만을 가지고 측정할 수 있으며, 몇가지 분자들을 동시에 측정할 수 있다. 더욱이 기존의 실리콘 기반의 MEMS 기술에서 벗어나, 폴리머를 이용하여 소형화시킴으로써 디바이스 가격을 낮추고 있다.

일반적으로 PDMS(Polydimethylsiloxane), COC

(Cyclic Olefin Copolymer), PMMA(Poly Methyl Methacrylate) 등의 폴리머 들이 많이 사용되고 있다. Fig. 7 과 같이 마이크로-나노 유체채널(micro and nano fluidic channel) 상에서 작동하는 바이오 센서를 만들면, 마이크로 펌프와 밸브 등을 이용하여 소량의 샘플을 각종 분자들로 분리하는 전처리 단계(pre-processing step)와 분자를 검출하는 부분 등을 집적하여, micro Total Analysis Systems (μ -TAS)를 구성할 수 있다는 장점이 있다. 이러한 채널 상에서는 증력효과 보다 표면장력이나 점성에 의한 영향이 커서 기존의 매크로 상에서와는 다른 현상이 나타나기 때문에, 적절한 재료의 선택과 그 재료의 표면 기능화 처리 등이 중요하다.

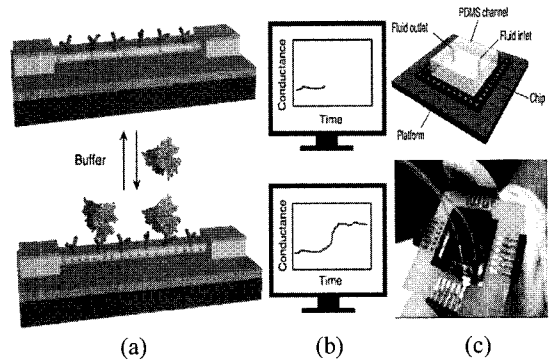


Fig. 7 (a) Field-effect transistor (FET) based nanowire sensor which was coated with antibody(blue), (b) Binding of a protein yields an increase in conductance, (c) Picture for multiplexed real-time sensing device^{8,9}

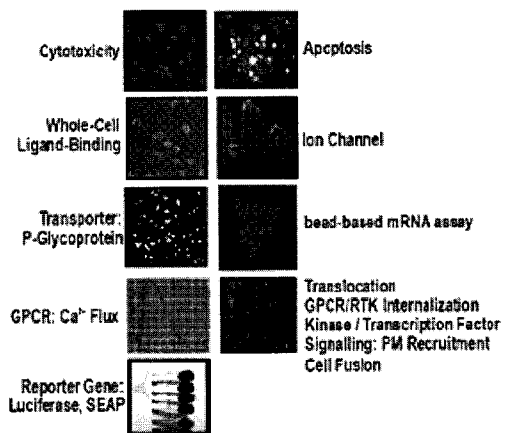
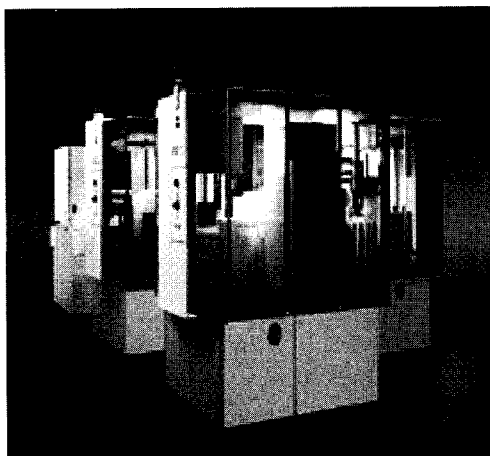


Fig. 8 High throughput assay systems at UC Genomic Research Center¹¹

또한 기존의 포토리소그래피(Photolithography; PL) 방법에 한계를 느껴 최근에는 전자빔리소그래피(Electron-Beam Lithography; EBL), 나노임프린트 리소그래피(Nano-Imprint Lithography; NIL) 등을 이용하여 나노 패턴닝(patterning)을 하고 있다.

실제로 나노 채널상에서는 1)혈액(blood)이나 오줌(urine) 등을 샘플링하고, 2)검출하고자 하는 분자들의 집적화(pre-concentration)를 통하여 3)전기화학, 전기영동(electrophoresis), 형광(fluorescence) 등의 다양한 검출 방법으로 측정할 수 있다. 동시에 다중물리(multi-physics) 시뮬레이션 소프트웨어인 CFD ACE+와 COMSOL 을 통하여 예측할 수 있다.

10. 로봇을 이용한 자동화 센서 개발

한국에서는 BioMEMS 와 이와 관련된 연구는 비교적 폭넓게 연구되고 있으나, 바이오 센서를 위한 자동화 장비개발은 아직 미미한 것 같다. 로봇을 이용한 High Throughput Screening (HTS) 장비 개발은 미래의 지속적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.¹⁰

미국 신시네티대학(University of Cincinnati; UC) 게놈연구센터(Genomic Research Center)에서는 이러한 로봇을 이용하여 수백만 개의 생화학 물질, 유전자 물질, 신약 등을 동시에 측정 및 최적화하여 library 를 구축하고 있으며, 이를 바탕으로 수년이 걸려야 되는 연구를 짧은 시간에 끝내고 있다 (Fig. 8). 또한 혈액 샘플 채취에서부터 실시간 RT-PCR(Real Time reverse transcriptase Polymerase Chain Reaction) 분석까지 자동화시켜, AIDS 나 다른 유전자 질병을 빠른 시간에 검출하고 있다. 또한 유전자 클로닝(cloning) 및 qPCR(quantitative Polymerase

Chain Reaction) 장비의 자동화는 유전자 삽입(insertion), 제거(knock-out), 돌연변이(mutation) 등의 유전자 실험 및 신약 개발에 많은 도움이 되고 있다.

유전자 칩으로 대표되는 DNA, RNA, Protein 칩들은 포토리소그래피(photolithography)나 로봇을 이용한 나노임프린팅(nanoimprinting) 기술을 이용하여 서로 다른 분자들을 어레이 형식(microarray)으로 패턴닝(patterning)하여 수많은 유전자 및 단백질들을 동시에 분석할 수 있다. 이러한 장비들은 세포의 용해(lysis)로부터 mRNA 추출, cDNA 제작, 형광염색 후 레이저 스캐너를 이용하여 최종적으로 형광물질 양을 계측하게 된다. 또한 최근에는 이러한 분자 레벨 분석에서 벗어나 실제 살아있는 세포를 대상으로 신약이나 유전자를 주입, 그 대사작용(metabolism)을 실시간, 정량적으로 연구하는 칩들도 개발되고 있다.

이러한 장비들은 기본적으로 서로 다른 용액으로 수십 번 씻어내는 과정들이 필요하기 때문에, 유체역학을 기반으로 한 기계공학을 비롯하여 전자공학, 로봇공학, 데이터공학, 소프트웨어 공학, 생화학, 바이오정보학 (bioinformatics 와 ~omics 라 불리는 학문들), 생물학 등의 다양한 학문의 집적이 필요하다

이와 같이 하여 얻어진 엄청난 양의 데이터를 기반으로 통계학을 이용한 수학적 모델 (Systems Biology and Physiology Model)을 개발하고 in silico 실험을 수행함으로써 기존에 불가능했던 정량적인 연구를 수행하고 있다.

이와 같이 하여 제작된 나노 바이오 제품이 미국 시장에 진출하기 위해 첫째로 통과해야 하는 것이 FDA(Food and Drug Administration) 승인이다.

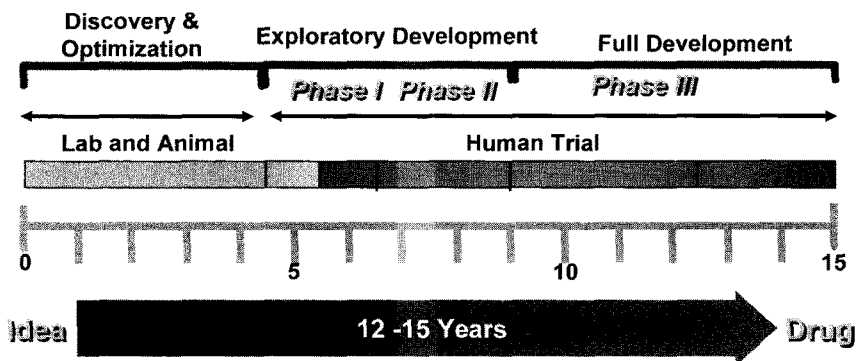


Fig. 9 US Drug Discovery and Development Pipeline

FDA 에서는 식품 및 약품, 의료기기, 화장품 등 7 개의 분야로 나누고 있으며, 의료기기 (biomedical device)는 CDRH(Center for Devices and Radiological Health, <http://www.fda.gov/CDRH/>)라는 부서에서 담당한다

의료기기는 클래스 1, 2, 3 (Class I, II, and III) 세 가지로 분류하고 있으며, 1 등급은 병원 침대 등의 비교적 위험성이 적은 기기를 말하며, 2 등급은 산소마스크 등의 약간의 규제가 필요한 기기를 말한다. 이러한 1, 2 등급에 대해서는 510K (premarket notification)을 받아야 한다. 반면에 3 등급은 사람의 생명과 직접적으로 관련되는 장비로써, PMA (Pre-Market Approval)가 적용된다. 이들은 통상 임상실험 자료를 요구하며, ASTM (American Society for Testing and Materials) 이나 ISO (International Standards Organization)의 규약과 맞는지 확인도 하며, 필요하다면 검사자가 직접 제조시설을 방문하기도 한다. PMA 검사 이용은 약 \$250,000 이며, 서류가 접수된 이후로 약 180 일 정도 지나야 결과를 알 수 있다.

마지막으로 이러한 장비를 이용하여 신약개발 과정을 살펴보고자 한다. Fig. 9 는 미국에서 보통 신약을 개발할 때의 개략도를 연차별로 나타내고 있다. 처음 아이디어로부터 시작하여 실험실 시험관에서(*in vitro*), 또는 생체 내에서(*in vivo*) 약 5 년에 걸쳐 실험함으로써 약을 최적화시킨다. 이와 같은 절차를 거쳐 기초 동물실험이 통과되면 인간을 대상으로 실험하게 되며, 이는 Phase I, II, III 로 나누어 진행하고 있다. 골드 셸(gold shell) 등의 몇몇 나노 재료는 이미 인간을 대상으로 실험하고 있으며, 통상적으로 신약이 하나 개발되는데 약 8 억 달러의 연구비로 10~15 년 정도가 걸리며 통계학적으로 보았을 때 약 4,000 개 중에서 하나 정도만이 최종단계까지 가고 있다.^{4,12}

11. 결론

최근 나노 기술의 발전에 힘입어, 나노-바이오 센서 기술은 급속히 성장하고 있다. 앞으로 나노-바이오 기술이 국가적으로 막대한 부를 창출할 수 있는 분야라고 판단되며, 지속적인 연구개발 노력이 필요함을 알 수 있다.

후 기

생산기술원 최경락수석, 기계연구원 이종원박사께 감사드립니다. 아울러 경상대 박종만교수, GIST 이종현교수의 협조와 조언에 감사를 드립니다.

참고문헌

1. Clark, L. J. and Lyons, C., "Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery," *Ann. N Y Acad. Sci.*, Vol. 102, pp. 29-45, 1962.
2. Grady, N. K., Halas, N. J. and Nordlander, P., "Influence of dielectric function properties on the optical response of plasmon resonant metallic nanoparticles," *Chem. Phys. Lett.* Vol. 399, No. 1, pp. 167-171, 2004.
3. Yun, Y. H., Dong, Z., Shanov, V. N., Heineman, W. R., Halsall, H. B., Bhattacharya, A. and Schulz, M. J., "Carbon Nanotube Electrodes and Biosensors: Review," *Nano today*, Vol. 2, No. 6, pp. 30-38, 2007.
4. Anker, J. N., Hall, W. P., Lyandres, O., Shah, N. C., Zhao, J. and Duynes, R., "Biosensing with plasmonic nanosensors," *Nature Materials*, Vol. 7, pp. 442-453, 2008.
5. Fan, X., White, I. M., Shopova, S. I., Zhu, H., Suter, J. D. and Sun, Y., "Sensitive optical biosensors for unlabeled targets: A review," *Analytica Chimica Acta*, Vol. 620, No. 1, pp. 8-26, 2008.
6. Cooper, M. A., "Optical Biosensors in Drug Discovery," *Nature*, Vol. 1, pp. 515-528, 2002.
7. Länge, K., Rapp, B. E. and Rapp, M., "Surface acoustic wave biosensors: a review," *Anal Bioanal Chem.*, Vol. 391, pp. 1509-1519, 2008.
8. Patolsky, F., Zheng, G. and Lieber, C. M., "Nanowire-Based Biosensors," *Anal. Chem.* Vol. 78, No. 13, pp. 4260-4269, 2006.
9. <http://cmlliris.harvard.edu>
10. Mayr, L. M. and Fuerst, P., "The Future of High-Throughput Screening," *Journal of Biomolecular Screening* Vol. 13, No. 6, pp. 443-448, 2008.
11. <http://gri.uc.edu>
12. Staples, M., Daniel, K., Cima, M. J. and Langer, R., "Application of Micro- and Nano-Electromechanical Devices to Drug Delivery," *Pharmaceutical Research*, Vol. 23, No. 5, pp. 847-863, 2006.