

# 나노-바이오 재료

윤희숙, 김승언, 현용택 | 재료연구소

## 1. 서론

나노기술은 물질의 특성을 결정하는 구조(예를 들어 결정크기, 막두께, 입자직경 등) 중 적어도 하나가 나노미터(nm: 1미터의 10억분의 1)로 정의되는 크기를 가진 물질을 만드는 것 및 그들 물질을 조합하여 컴퓨터나 통신 장비, 기계 및 소재 등을 만드는 기술이다. 나노기술은 2000년1월 미국의 클링턴 대통령에 의해 “국가 나노기술 전략(National Nano Technology Initiatives, NNI)”이 발표된 후 많은 나라에서 경쟁적으로 나노기술에 대한 연구 개발 계획이 발표되면서 많은 관심을 불러일으키고 있다. 우리는 언제나 보다 쾌적한 생활을 갈망하고 있으며, 그것을 실현하기 위한 기술은 지구환경에 부하를 가능한 가하지 않는 것이어야 한다. 예를 들어 통신방법은 보다 빠르며 에너지 소비가 적은 것이어야 하며, 컴퓨터는 보다 높은 밀도로 정보를 축적하면서 보다 빠르게 처리 가능한 것이어야 한다. 또한 의료관계에 있어서는 환자의 고통을 가능한 덜어주면서 보다 정확한 치료가 되어야 한다. 이러한 요구를 실현하기 위한 키워드는 ‘작은 것은 좋은 것’이며 이를 위하여 나노기술은 더욱 요구된다.

최근 들어 나노기술을 바탕으로 한 바이오기술 및 정보기술의 융합이 가속화되면서 새로운 형태의 기술과 서비스가 등장하고 있다. 이 중 나노-바이오 융합기술은 전 세계적으로 연구개발 활동이 급진전 되고 있는 분야로서 미래 고부가가치 산업인 바이오, 식품 및 제약 산업에서 필요한 극미세 바이오 소자, 소재 및 시스템에 관한 연구개발이 활발히 전개되고 있다(그림1). 나노-바이오 융합기술은 생명과학, 화학, 물리학 등의 기초과학뿐만 아니라 재료 및 기계공학, 전산학 등 다양한 분야의 상호접목을 통해 연구개발이 가능하다. 이러한 나노-바이오 융합기술은 자연계에서는 이미 존재하고 있는 시스템이다. 예를 들어 불도마뱀(salamander)은 심각하게 손상된 꼬리를 스스로 대체할 수 있는 능력이 있는데, 이 유전학적 메커니즘을 나노-바이오 융합기술의 관점에서 해석하면, 도마뱀 스스로 고치고(self-healing), 스스로 구성하며(self-configuring), 스스로 방어하고(self-protecting), 스스로 최적화하는(self-optimizing) 시스템을 가진다고 할 수 있다. 이러한 메커니즘을 활용해 IBM은 2005년 e-Liza라는 도마뱀 서버를 개발하여 시판하고 있으며, 도마뱀과 같은 자율지능적 컴퓨팅(autonomic computing) 개발에 도전하고 있다([ftp://ftp.software.ibm.com/systems/support/system\\_x\\_pdf/elizatechnology.pdf](ftp://ftp.software.ibm.com/systems/support/system_x_pdf/elizatechnology.pdf)). 나노-바이오 연구는 나노 가공, 나노공정, 나노제어, 나노계측 등 다양한 나노기술을 생명과학 기술 개발 및 연구에 응용하는 ‘나노기술 주도형 나노-바이오’와, 단백질 등을 이용한 나노필터 개발, 효소를 이용한 분자모터 개발, 이온 채널 등을 이용한 나노 센서 개발 등과 같은 ‘바이오기술 주도형 나노-바이오’로 크게 접근 방식을 나눌 수 있으며, 구성하는 물질의 다양

성과 생명현상의 복잡성을 고려할 때 매우 다양하고 무한한 가능성이 있는 분야라 할 수 있다.

본고에서는 나노-바이오 연구 현황을 소개하고 나노-바이오기술에 적용되는 소재 및 나노-바이오 융합연구에 있어서의 요소기술(element technology)에 대해 간단히 소개하고자 한다.

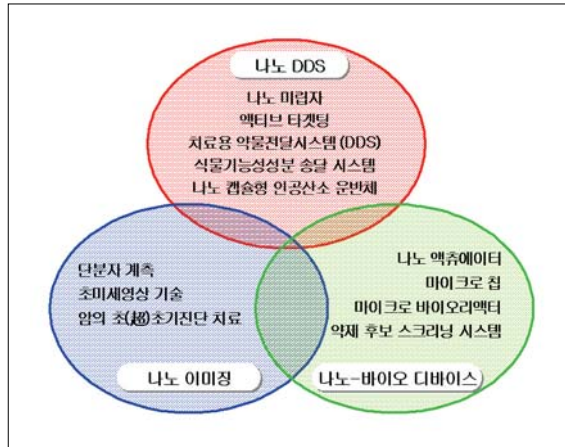


그림 1. 나노-바이오기술에 관한 연구 예

## 2. 국가별 나노-바이오 연구 현황

나노-바이오 기술개발은 미국을 비롯한 대부분의 국가에서 국가적인 차원에서 경쟁적으로 연구개발에 박차를 가하고 있다. 아래는 국가별 기술개발 동향의 간단한 소개이며 표1에 국가별 나노-바이오 관련정책의 연구대상 분야를 비교하여 나타내었다.

### 2.1 미국

미국의 나노-바이오 기술에 관한 정책은 2000년 발표된 NNI 및 2003년에 발표된 나노기술법(21st Century Nanotechnology Research and Development Act)에 의해 크게 발전하였다. 기술 프로그램은 연방정부의 나노기술 목표설정, 연구개발에의 투자, 각 부처간의 활동조정 등을 실시한다. 나노기술법은 National Nanotechnology Coordination Office (NNCO)를 프로그램 사무국으로 인정하고, 새로이 나노기술 심의회(National Nanotechnology Advisory Panel)를 설치, 그 멤버의 지명을 의무화하고 있다. 나노-바이오 기술개발 프로그램 자체의 기획·관리·조정엔 국가과학기술위원회(National Science and Technology Council, NSTC)가 담당하고 있다. 나노기술 심의회는 학술연구기관과 산업계의 멤버로 구성되어 있다. 나노기술에 관해서는 국립과학재단(National Science Foundation, NSF)와 국립위생연구소(National Institute of Health, NIH)가 주요한 투자기관이며 NNI에 있어서는 NSF가 최대의 투자기관이다. NNI에 있어서는 2005년부터 4년간 약4조원의 국가자금을 투입하고 있다. NSF의 대표적인 프로젝트는 Cornell대학을 중심으로 Princeton대학, Wadsworth Center, Oregon Health Sciences대학, Clark Atlanta대학, Howard대학 등과 컨소시엄으로 나노-바이오 기술센터

표 1. 나노-바이오기술의 각국 관련정책에 따른 연구대상분야 비교

기술동향	나노기술	미국(NNI)	미국(NIH)	일본	영국	대만(ITRI)
인플란트 재생의료	재생의료	○		○	○	○
	생체적합재료	○	○	○	○	○
	생체모사재료				○	
	인공장기			○	○	○
나노입자를 이용한 약물전달시스템		○	○	○	○	○
미세치료용 기기		○	○	○		
바이오 센서		○		○	○	○
의료진단용 디바이스	나노기술 의료진단	○		○	○	
	나노기술 영상진단	○			○	
디바이스	마이크로 칩			○		○
	작업공정분석					
생세포 해석진단			○			
생체고분자 나노영역 가시화 동태해석			○	○		○

(NanoBioTechnology Center, NBTC)를 설립하여 진행되고 있다. Cornell대학은 나노-바이오 기술분야 중 디바이스 응용이 강조되고 있는 NBTC 외에 전자, 물리, 재료과학, MEMS, 우주 식물병리학 등을 중심으로 진행되고 있는 CNF(Cornell NanoScale Science & Technology Facility), 나노재료과학·공학의 첨단연구를 미션으로 하고 있는 CCMR(Cornell Center for Materials Research), 및 차세대의 혁신적인 정보기술 실현을 목적으로 나노과학, 디바이스 및 나노재료 등의 연구를 추진하고 있는 CNS(Center for Nanoscale Systems in Information technology) 등 복수의 나노기술관련 연구센터가 설치되어 있다. 그 외Northwestern대학, MIT대학, Boston대학, Harvard대학, Washington대학, UC Berkley 등에서 주력적으로 연구를 진행하고 있다.

## 2.2 중국

중국에서의 나노-바이오 기술은 나노기술의 일부분으로서 다루어지고 있다. 중국이 주목하고 있는 주요한 나노기술분야로서는 나노소재, 나노디바이스, 나노-바이오의 세 분야가 있다. 이중 나노-바이오 분야의 구체적인 테마는 DNA와 단백질 칩, 한방약, 초기분석 기술이다. 나노-바이오 기술을 실행하는 대표적인 연구기관은 National Nanoscience Center nanobiology and medicine이다. 이 센터는 170명의 직원과 180명의 대학원생으로 구성되어 있으며, 주요 연구테마는 신규 약물전달시스템과 bio-MEMS/NEMS(Micro/Nano Electro Mechanical Systems) 개발이다. MEMS와 바이오 칩의 실용화를 향한 연구는 National Nano-Commercialization Base에서 실시하고 있다.

## 2.3 일본

일본은 미국의 NNI에 대한 대응전략으로 “N-Plan21”을 수립한 바 있다. 특히 일본은 1991-2000년까지 나노기술에 대한 발표논문의 피인용 횟수가 미국에 이어 2위에 올라있어 나노기술에 대한 연구개발의 의욕이 대단하다. 특히 핵산과 펩타이드 구조안정성의 정량화에 관한 연구, 약물전달시스템을 위한 나노입자의 표면수식 등 산

업계에 관여하는 응용성이 강한 연구, 생체분자의 화학수식에 의한 기능화에 관한 연구, 자기조직화를 기반으로 한 초분자 화학 및 초분자 폴리머의 창제, 나노인프린팅 등 미세가공기술을 5대 중점영역으로 두고 있다. 또한 이들 나노-바이오 영역의 개별기술 외에 미세가공기술, 대량생산기술, 소형경량화기술 등 제조업으로서의 공통기술분야의 세계적 국가기술 우월성을 살려 연구개발에 집중하고 있다. 또한 개별분야 기술을 융합하여 상업화로 연결하려 할 때 부딪치는 본질적 문제 즉, 조직의 벽을 뛰어넘어 이(異)분야 기술을 융합, 제품개발 하는 것이 어렵고 그를 위한 중재기관이 부족한 것, 이분야간 연구개발의 횡단적 연계가 부족한 것, 기능성 분자에 관한 연구를 이분야에 응용하여 제품화하는 연구개발이 진행되고 있지 않은 것과 그 비즈니스 모델이 존재하지 않은 것 등을 객관적으로 판단하고 과거의 습성을 과감히 버리고 불필요한 공정과 이해관계의 대립을 없애어 효율적으로 이를 해결하려는 국가차원에서 구체적인 노력들이 활발히 진행되고 있다.

## 2.4 기타 유럽국가

유럽(EU)의 경우 2002년 제6차 연구개발기본계획에서 나노기술을 중점 연구분야로 지정한 바 있다. 독일의 경우 나노-바이오기술 진흥프로그램(교육연구부 주관)을 통해 생명과학, 물리학, 화학, 재료공학 등 관련 분야의 학제간 연구를 지원하는데 중점을 두고 있으며 나노-바이오 연구분야에서 미국, 일본과 함께 선도적인 역할을 하기 위해 박차를 가하고 있다. 영국에서도 국가전략으로서 나노기술전략이 채택되어 있으며, 그 중 약물전달시스템 및 인간조직 재생공학이 중점분야로 주목되고 있다.

국내의 경우 2001년 나노기술 육성을 위해 “나노기술종합발전계획”을 수립하였으며 나노기술 중 나노-바이오 기술분야는 “나노-바이오 의약, 질병 진단 및 치료기술개발”이 강조되어 있다. 현재 많은 대학, 연구소, 기업 등에서 연구가 진행되고 있다. 하지만 현시점에서는 나노-바이오 영역의 국제시장에서 기술적으로도 산업적으로 압도적으로 선두 할 수 있는 연구결과는 미흡하다고 할 수 있다.

## 3. 나노-바이오 재료

바이오 재료란 의약품을 제외한 인공, 천연 또는 그들의 복합재료로서 인체 내에서 단기 또는 장기간 동안 인체의 조직이나 기관의 기능을 치료, 보강, 대치 또는 회복 시키는데 사용되는 재료를 일컫는다. 이들 재료는 모두 인체에 대한 친화성 또는 생체적합성이 우수한 재료를 칭한다. 바이오 재료는 재료의 근원에 따라 천연 바이오 재료와 인공 바이오 재료로 대별되며, 인공 바이오 재료는 금속, 세라믹 그리고 고분자재료로 구분하며, 때로는 따로 복합재료를 구분하기도 한다. 여기서는 바이오 재료가 생체 내에서 어떠한 나노기술을 필요 혹은 창조 하는지 몇 가지 예를 소개한다.

### 3.1 금속재료

바이오 분야에 있어서 금속재료는 의료용 인플란트 등의 생체재료와 혈액진단 칩과 생체분자인식 등의 나노-바이오 영역에서 사용되는 재료로 크게 나눌 수 있다. 금속재료는 정형외과, 순환기 각 과 및 치과 등에서 사용되는 기구 및 디바이스로 사용된다. 한편 향후 진단과 치료 기술에 혁명을 일으킬 것으로 기대 되는 나노-바이오 영역의 중핵을 담당 할 진단용 칩 등의 디바이스 개발과 바이오 계측을 위한 분자 인식 기술 등에 있어서는 기존의

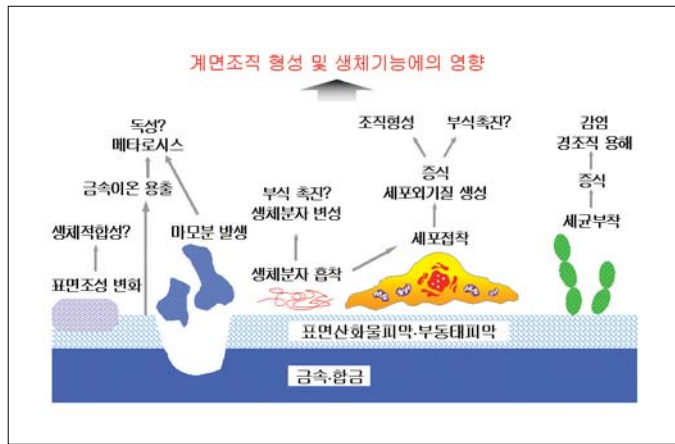


그림 2. 금속표면의 생체반응 및 영향

재료를 필요에 따라 이용하는 경우가 아직 많으며, 이를 위한 소재개발은 거의 이루어지고 있지 않다. 양경우 모두 금속재료는 반드시 생체조직과 접촉하여 사용되기 때문에 재료표면과 생체조직과의 반응은 깊게 이해되어야만 한다. 말할 것도 없이 이러한 반응을 지배하는 것은 나노미터 크기의 재료표면의 성질이다. 하지만 금속재료와 생체조직과의 나노미터 크기영역의 계면에서 일어나는 현상에 대해서는 완전하게 해명되어 있지 않다. 또한 각각의 계면반응과 그 결과 형성되는 계면조직과의 관계도 명확하지 않다.

금속재료는 구성원소의 표면농축이 계면환경에 따라 용이하게 일어나기 때문에 나노미터 크기의 표면조성은 내부조성과는 현저하게 틀리다. 또한 세라믹이나 고분자와 비교하여 표면조성이 그 화학적 성질에 따라서 중요한 역할을 한다. 금속재료가 생체조직과 접할 때는 생체 내 이온·분자의 흡착, 재료표면의 변화, 금속이온의 용출, 세포접착 등이 나노미터 크기의 현상으로 일어난다. 또한 그것에 따른 생체에의 영향이 나타남과 동시에 재료주변에서 생체조직의 형성이 일어난다. 이러한 반응을 그림2에 정리하였다. 금속재료 표면에는 대기 중 혹은 수용액 중에서 어떠한 반응성 피막이 형성된다. 수용액 중에서 생성한 피막의 용해도는 매우 작으며, 기공이 없고, 밀착력이 좋은 경우에는 부동태 피막이 된다. 부동태 피막은 1~5nm로 매우 얇으며 투명하다. 스테인리스, Co-Cr-Mo합금, 순Ti, Ti합금 등의 재료의 특징은, 일반적으로 생체 중에 있어서 표면이 부동태 피막으로 덮여 있으며, 어떠한 원인으로 파괴되어도 순식간에 자가수복현상이 일어난다. 따라서 재료의 내식성이 높다. 하지만 부동태피막은 외관상으로는 안정하나, 미시적으로는 부분적 용해와 재석출의 반복으로 생체환경에 따라 시간경과에 따른 조성변화가 일어난다. 따라서 이들 금속재료를 생체조직이나 혈액과 접촉하는 환경에서 사용하는 경우에는 이들 표면변화를 알아 둘 필요가 있다. 금속재료가 생체조직과 접촉하면 순식간에 단백질의 흡착이 시작된다. 단백질의 흡착은 그 후 일어나는 세포의 접착, 금속재료의 부식 등에 영향을 미친다. 또한 흡착한 단백질의 변성과 단편화 등에 의하여 생체기능에 영향도 예상된다. 또한 금속표면에 대한 세포 접착력은 단백질의 재료표면으로의 흡착 및 세포자체의 활성화에 지배된다. 금속 및 금속산화물 표면의 단백질 흡착은 흡착기구해명을 목적으로 엘립소미터나 푸리에 변환적외분광법에 따른 분석과 바이오센서와 진단용 칩으로의 응용을 목적으로 한 수정진동미소천칭(QCM)과 표면플라즈몬공조(SPR)에 의한 연구가 증가하고 있다.

금속재료의 바이오 분야에서의 이용을 위해서는 나노미터 크기의 표면산화물피막의 성질을 이해하고 나노미터

크기에서 일어나는 생체분자 및 조직과의 반응을 제어하는 것이 중요하다.

### 3.2 세라믹재료 (무기-유기 생체유사재료)

생물은 스스로 생명활동을 하기 위하여 효율적이며 기능성이 뛰어난 “나노기술”을 진화의 과정에서 익혀왔다. 현재 나노기술을 이용하여 인공적으로 생체조직과 유사한 구조, 조성을 가지는 재료개발이 진행되고 있다. 뼈로 대표되는 경조직 재생용 재료로 널리 주목 받고 있는 생체세라믹(수산화 아파타이트 소결체, 바이오글래스 등)을 이용한 생체유사재료 개발이 그 대표적인 예이다. 뼈는 신체 지지조직으로서 운동기능유지에 매우 중요한 역할을 한다. 뼈는 생체내의 칼슘을 99% 이상 함유하는 저장고로서, 또한 세포외액 중의 칼슘농도를 유지하는 점에서는 반드시 필요한 조직이다. 골은 치밀체인 피질골(뼈의 바깥쪽)과 다공체인 해면골(뼈의 안쪽) 두 개로 분류된다. 피질골은 수분(15%), 아파타이트(세라믹, 50%), I형 콜라겐(30%)와 다당류(5%)로 이루어진다. 67nm의 주기를 가진 콜라겐 섬유가 한 방향으로 정렬하고 그 주위를 약20~40nm크기의 아파타이트 미결정이 c축 방향으로 배향한 규칙구조를 가지고 있다. 이러한 나노구조에 의하여 생체 뼈는 시판되는 세라믹에 비해 낮은 탄성률(약 30GPa)과 높은 파괴인성(약6.0MPa · m<sup>1/2</sup>)을 병행하여 가지는 고기능성을 가진다. 뼈의 리모델링이라고 불리는 파골세포(뼈를 녹이는 세포)와 골아세포(뼈를 만드는 세포)의 커플링이 매일 일어난다. 이러한 복잡하면서 뛰어난 기능을 가진 골조직이 어떠한 메커니즘으로 만들어 지는지는 아직 명확히 해명되지 않았다. 골아세포는 세포 내에 콜라겐을 만들고 그것을 체외로 배출시킨다. 그리고 자기조직화에 의하여 콜라겐 섬유를 형성, 정렬하며, 체액의 칼슘이온과 인산이온이 침착하여 인산칼슘의 일종인 수산화 아파타이트 결정이 석출된다. 따라서 세포가 모든 조직을 형성하는 것이 아니라 세포는 ‘소재 공급’을 하고 있는 것이며, 우리의 신체는 재료간의 상호작용에 의하여 만들어진다. 이와 같은 신체조직과 유사한 재료를 만들기 위하여서는 나노크기에서 상호작용의 제어가 중요하다.

생체재료에 있어서 골충진제 등으로 임상응용 되고 있는 소재는 수산화아파타이트, 인산3칼슘, 알루미늄 등이 있다. 이들 세라믹의 문제점은 재료강도가 생체 뼈에 비하여 낮으며 그 취성이 지적되고 있다. 따라서 생체조직을 보다 효율적으로 빠른 시간에 재건하기 위해서는 소재가 직접 세포에 작용하는 기능을 부여할 필요가 있다. 이를 위해서는 세라믹 소재를 기반으로 하여 나노 크기에서 고분자와의 복합화가 시도되고 있다. 일본의 Kikuchi그룹에서는 뼈와 유사한 화학조성과 나노구조를 가지는 아파타이트 세라믹과 콜라겐을 합성하고 이 두 물질간의 계면 상호작용에 의한 “자기조직화” 반응을 유도하여 생체 뼈 유사구조를 가지는 복합체의 합성에 성공하였으며 동물

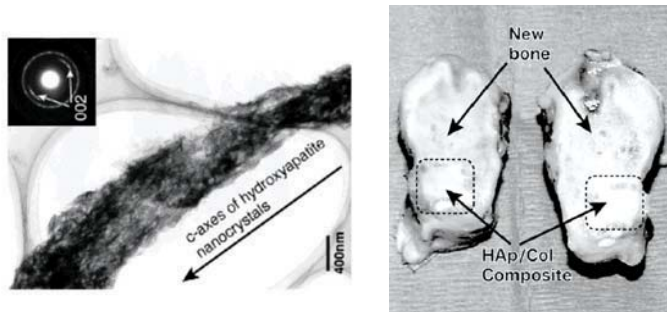


그림 3. 생체모사 나노아파타이트-콜라겐 복합체의 투과전자현미경사진(좌)과 생체이식 12주 결과후의 골재생(우)



실험에 의하여 복합체의 흡수와 우수한 뼈조직 재생능력을 확인하였다(그림3). 그 외, 원자레벨에서 아파타이트 결정의 모양과 형상을 제어하는 연구, 아파타이트 소결체보다 빠른 골전도성과 골결합성을 나타내는 바이오글래스의 표면과 나노구조 형상을 제어하여 표면에 나노크기의 아파타이트를 형성시키는 연구 등이 활발히 진행되고 있다.

이와 같이 바이오 세라믹 재료 개발은 화학조성뿐만이 아닌 나노구조의 제어를 통하여 생체유사 기능을 발현하는 것이 중요하다고 할 수 있다. 또한 개발된 세라믹 재료가 경조직 재생용 재료로 사용되기 위해서는 세포와의 접촉성, 친화성, 생체내 흡수성, 생화학적 인자와 재료의 결합성 등의 개선이 필요하며, 나노크기 영역에서의 특성제어를 비롯하여 세포의 성장과 거동에 요구되는 공간의 확보에 필요한 마이크로 크기영역에 걸친 고차원 기공규칙 구조의 제어기술의 개발이 요구된다.

### 3.3 단백질 재료

천연에 존재하는 단백질은 약 20종의 L- $\alpha$ -아미노산이 펩타이드결합(아미노결합)에 의하여 수십 개에서 수천 개가 연결된 생체고분자 및 그 회합체이다. 아미노산만으로 구성되는 단순 단백질 외, 그 기능발현을 위하여 금속 원자 혹은 이온, 효소 및 보결분자족 등을 결합한, 혹은 당질과 인산기를 수식한 복합 단백질이 있다. 단백질이 나노기술에서 기대되고 있는 이유는 그 기능단위 크기가 수 nm에서 수백nm의 나노영역인 것과 동시에 다음과 같은 이유를 들 수 있다.

#### ○ 생명활동을 지탱하는 기능분자로서의 중요성

: 단백질 분자의 설계도는 DNA에 유전정보로써 보존되어 있으며, 생물체가 생명활동을 하기 위해서는 정보 교환, 에너지교환, 물질변환을 실질적으로 담당하는 단백질 분자가 필요 불가결하다. 단백질 분자의 구조 및 기능 평가, 분자간 상호작용의 해명과 기능 제어법 개발에 의하여 분자의료, 의약품 개발을 시작으로 하여 생명과학과 나노기술의 융합영역에 크게 기여한다.

#### ○ 뛰어난 분자 나노기계

: 효소는 분자를 자르고, 연결하고, 변환하는 분자 리액터 이며, 이온 채널은 분자 게이트 역할을 하는 등 단백질 분자로 구축된 뛰어난 나노기계는 생체 내에는 무수히 존재하며 인공나노기계의 훌륭한 설계 모델이 된다.

#### ○ 분자합성계의 확립

: 리포솜이라고 하는 고도의 분자나노기계에 의하여 mRNA를 주형 테이프로서 tRNA가 운반해온 아미노산을 연결하여 단백질을 만드는 메커니즘이 증명되었다. 최근에는 목적인 단백질의 유전자 DNA로부터 전사, 번역까지 반응용기 중에서 자동적으로 이루어 지는 장치도 시판되고 있으며 변이 단백질의 합성도 가능하게 되었다.

이와 같은 배경으로 앞으로의 나노기술재료로서의 단백질은 광범위한 기능확장이 기대된다. 또한 MALDI-TOF-MS, 방사광을 이용한 고차구조해석, 고속고해상도 SPM등 단백질 분자의 구조해석 및 기능관찰을 위한 장치와 수법이 현재 급속히 진전되고 있다. 보다 고도한 인공기능을 가진 단백질 분자의 설계, 제작이 기대되며, 나노 바이오 의료, 바이오분자 센서 및 바이오일렉트로닉스 소자로의 전개가 기대된다.

이의 나노기술 기반재료로서 유망한 재료로는 세포크기 리포솜과 그 네트워크, 지질 파이버, 지질 나노튜브, 지

질 하이브리드 재료, 핵산으로부터 형성되는 각종 형태의 나노구조체, 다당질 나노입자, 나노고분자 등이 있다.

## 4. 나노-바이오 융합의 요소기술

나노-바이오 융합연구는 크게 “나노기술을 이용한 바이오 과학의 추진(Top-down형)”과 “바이오 과학이 이끄는 나노기술의 추진(bottom-up형)”으로 나눌 수 있으며, 현재는 전자가 연구의 주류를 이루어 연구성과를 활용한 벤처기업 등이 생겨나고 있으며 후자는 아직 시작 단계에 있는 접근 방식이다. 여기서는 일본 문부성의 위탁 조사 연구로 문부 과학성 나노 기술 종합 지원 센터가 실시한 나노-바이오 연구 동향 조사([www.nanonet.go.jp/english/index.html](http://www.nanonet.go.jp/english/index.html))에 소개되어 있는 각각의 접근 방식에 따른 요소기술(element technology)을 살펴보기로 한다.

### 4.1 나노기술 주도형의 나노-바이오

나노기술 주도형의 나노-바이오 요소기술은 in-vivo 응용으로써 나노입자를 이용한 생체 중 표적분자의 가시화, 생체 중 표적부위의 약물전달, 배양세포·조직에서 1개 표적분자의 관찰(SPM), 1개 표적분자의 조작(광 핀셋), 세포·조직의 배양(지능형 재료, 자기조직화 재료)이 있으며, in-vitro 응용으로써 종래의 분석방법의 고성능화(나노입자 표식제), 리소그래피 기술에 의한 종래 분석기기의 소형화(마이크로 어레이, 마이크로 챔버 어레이, Bio-MEMS, DPN, 마이크로 디스펜서에 의한 마이크로 어레이 제작)으로 나뉜다.

#### ○ 단분자 관찰기술

: 주사프로브현미경(scanning Probe Microscope:SPM)은 광학현미경과 전자현미경과는 크게 다른 방법으로 나노크기 영역에서 시료 관찰을 한다. SPM에 있어서 시료 물성을 측정하는 것이 가능한 프로브를 시료 표면에 따라서 정밀하게 움직이면서 측정하는 것으로 시료의 물리적 요소를 프로브 위치 관수로 구하여 그 결과를 영상으로 출력한다. 대표적인 것으로 STM(Scanning Tunneling Microscope)과 AFM(Atomic Force Microscope)이 있다. STM, AFM의 이용으로 종래기술에서는 관측하지 못했던 나노크기, 단분자 레벨에서 DNA, 단백질을 시작으로 한 생체재료 관찰이 가능하게 되었으며, DNA, 단백질의 구조 및 단백질-DNA간, 단백질-단백질간의 상호작용 등을 알 수 있게 되었다. 한편, 광학현미경의 공간 분해능은 회절한계 때문에 빛 파장의 1/2정도까지로 제한된다. 즉, 종래의 현미경은 300nm이하의 분해능이 없었으며 이 문제를 해결한 것이 전자파를 이용한 주사형 근접장 광현미경(Scanning Near-field Optical Microscope: SNOM)이다. 또한 SNOM과 AFM 두개의 STM을 조합한 기술이 주사형 근접장 원자간력 현미경(SNOAM)이다. SNOM은 나노 스케일에서의 평가, 가공, 단일분자형광검출, 반도체분광연구 등에서 널리 응용되고 있으며, 바이오기술분야에서는 형광분광분석에 응용한 SNOAM이 세포, 단백질, DNA의 나노레벨 관찰에 이용되고 있다(그림4).

#### ○ 단분자 조작기술

: 나노 스케일에서 분자를 조작하는 기술은 나노기술에 있어서 매우 중요하며, 원자를 집는 이론 및 기술은 이미 확립되어 있다. 이 기술의 하나가 광핀셋(optical tweezers)이며, 현재는 세포, 단백질, DNA 등 생체재료의 단분자 레벨조작에 응용되고 있다(그림5). 한편, AFM 프로브를 펜과 같이 사용하여 분자를 기관 표면



위에 첨가하여가는 방법인 DPN(Dip-pen Nanolithography)는 AFM을 이용하므로 기판표면을 관찰하면서 리소그래피로써 분자를 정렬하는 것이 가능한 기술이다.

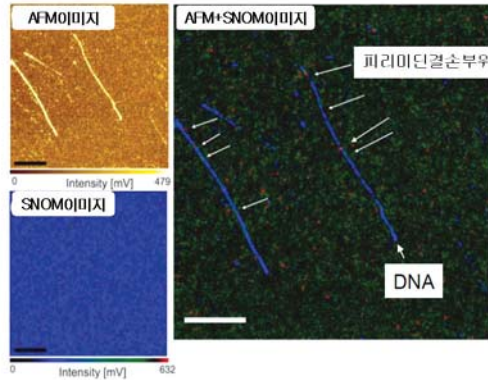


그림 4. DNA 중의 피리미딘 결손부위 관찰

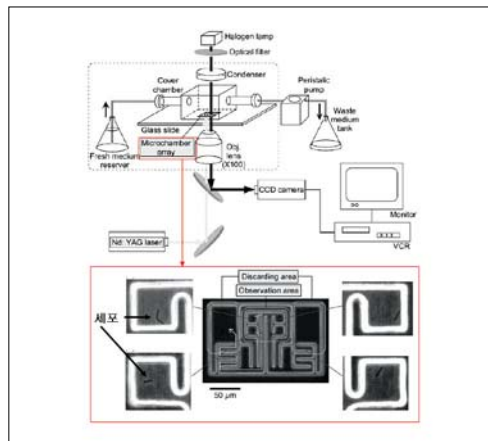


그림 5. 광핀셋과 마이크로챔버에 의한 On-Chip분화세포 정렬 시스템

### ○ 나노입자 합성기술

: 나노입자는 크기가 가시광 파장보다 1/10 정도로 작고, 빛을 산란하지 않으므로 S/N이 높은 분석이 가능하다. 금속입자를 작게 만들어 가면 입경이 100nm 이하인 금속 나노입자는 일반입자와 다른 특성을 나타낸다. 예를 들어 금 나노입자의 경우 입경이 10nm 이하로 되면 융점이 현저히 저하되는 특성을 나타낸다. 또한 입경이 2nm 이하의 금속나노입자는 높은 촉매작용, 실온에서 클론 폐쇄현상에 의한 단전자적 전기전도현상, 표면 플라즈몬 모드와 진동전장과의 상호작용에 의한 광선형 광학특성, 그리고 초고속의 응답속도를 발현한다. 금속나노입자의 제조법에는 액상과 기상에서 고체상태의 원재료를 분쇄하여 초미세화 하는 분쇄법과 원자를 집합시켜 어느 정도 크기의 초미립자로 성장시키는 형성프로세스가 있으며, 분쇄법은 제품순도나

분쇄한계가 단점이나 비용 면에서 공업적으로 우수하며, 한편 형성프로세스는 입자형태, 크기, 입도분포의 제어성이 우수하다. 이러한 금속미립자는 유전자 진단, 항체수식에 의한 세포해석, 공조광 산란을 이용한 기술, 나노셀을 이용한 광학적 치료, 약물전달시스템, DNA칩 등 넓은 범위에서 응용이 기대되고 있다. 한편, 양자점(Quantum Dots)은 수 백개의 반도체원자로부터 만들어 지는 10nm 이하의 미결정이다. 나노크기의 반도체에 갇힌 전자는 양자역학법에 준하여 거동을 하며 이때의 전자에너지는 벌크 스케일의 연속적 밴드 구조가 아닌, 이산적인 에너지 준위를 가진다. 또한 전자를 가둬둔 양자점의 크기에 따라서 전자의 에너지상태가 변화하며, 양자점의 크기가 작아지면  $\Delta E$ 가 커지므로 높은 에너지를 가지는 형광을 발하는 성질을 나타낸다. 양자점 크기에 따라서 색의 조절이 가능하며, 조성에 따라 가시광역(AnS, CdS, CdSe, CdTe등), 근적외역(InP, InAs등)으로 나누어 형광을 발한다(그림6). 이러한 특징에 의하여 유전자나 단백질에 대한 신규 형광 프로브로서 멀티플렉스어레이, 바이오이미징기술 응용, 형광프로브 및 약물전달시스템 등 넓은 범위에서 응용이 보고되고 있다.

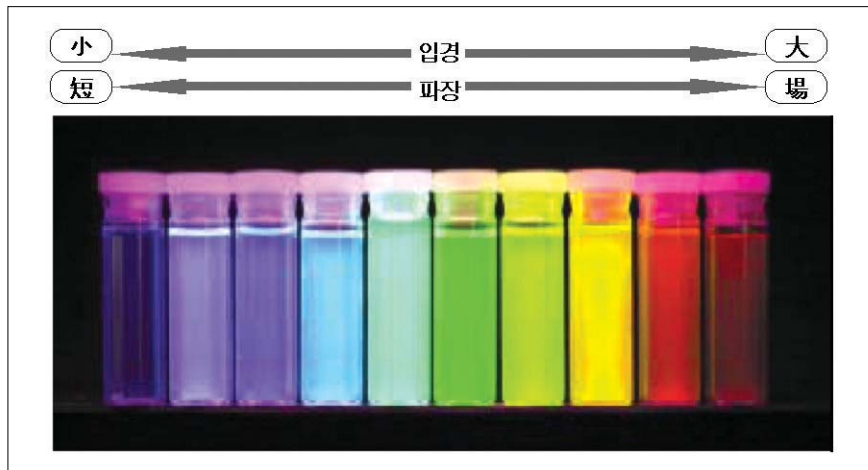


그림 6. ZnS capped CdSe의 열 가지 발광 색상

### ○ 포토리소그래피 기술

: 나노-바이오 기술중에서 실제로 이용되고 있는 가장 중요한 기반기술인 DNA 마이크로어레이는 동시에 다수의 유전자 발현을 관찰할 수 있는 기술로, 포토 리소그래피 기술을 이용하여 직접 오리고DNA를 기판 위에 구획을 엄밀히 제어하면서 합성하는 방법과 합성오리고DNA를 기판 위에 첨가시켜 그 위에 정렬시키는 방법이 있다. 이러한 기술은 발현해석, SNPs(Single Nucleotide Polymorphism)의 해석, 미생물 해석 및 검출 등 차세대 의료를 위하여 중요한 기술로 주목되고 있다. 또한 마이크로 어레이 기술은 세포 마이크로어레이, PDMS를 이용한 신규 마이크로 어레이, PCR칩 등으로의 응용에도 많은 연구가 진행되고 있다. 한편, 미소전자기계시스템(MEMS/NEMS)은 전기계와 기계계 부품과 기구를 극한조건까지 미세화 하여 집적한 기술로, 이것을 바이오분야에서 응용한 것이 bio-MEMS/NEMS이다. 이것은 세포의 캡셀화, 바이오센서, 화학해석시스템 및 약물전달시스템에 관한 연구 및 치료에 응용이 기대되고 있으며 현재는 랩-온-칩, STM,

유해물질 검출용 바이오칩, 드러그 스크리닝 미소 시스템 등으로써 개발이 진전되고 있다(그림7).

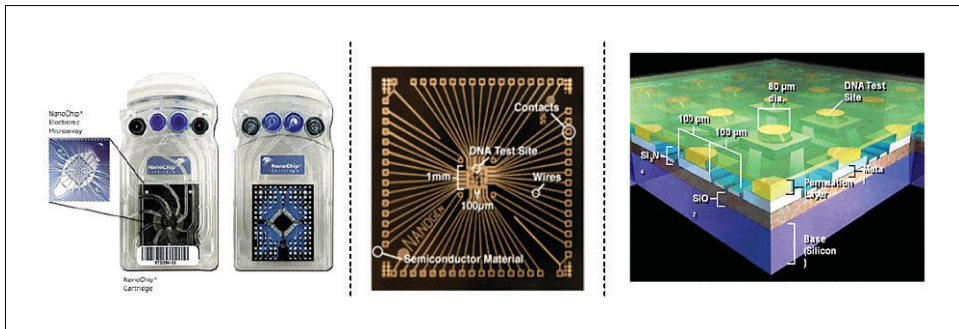


그림 7. 나노칩(좌), DNA 해석용 반도체칩(중), 칩의 모식도(우). (www.nanogen.com)

○ 무기·고분자 재료

: 대부분의 약물은 체내에 있어서 유용한 효과를 나타내는 농도가 정해져 있으며, 농도가 높으면 독성을 나타내고 낮으면 치료효과를 기대할 수 없다. 하지만 일반적 경구투여나 주입에 의해서 약제의 효과적 유송과 농도조절은 어렵다. 여기서 약물유송에 있어서의 약물의 안정한 봉입, 목적부위에 대한 특이적 송달, 활성화 제어, 방출 제어 등을 하는 기술을 약물전달 시스템(Drug Delivery System, DDS)이라고 하며 이러한 재료로써 고분자 마이크로스피어, 고분자 마이셀, 하이드로겔, 생분해성 폴리머, 수식 플라렌, 덴드리머, 전장응답성 폴리머(EAP) 등의 무기, 고분자 재료가 이용되고 있다. 이 중 하이드로겔은 용액의 pH, 전장, 온도 등의 외부환경에 의한 급격한 체적변화를 나타내며, 이것은 환경응답성 지능형 재료로써 기대되고 있다(그림 8). 또한 수용액 중에서 자기조직화 하는 세포막, 리포솜과 같은 양친매성 분자, Au위의 자기조직화 하는 알칸티올 등의 자기조직화를 유도하는 분자는 약물전달시스템의 전달체 및 무기재료의 표면수식에 이용된다. 무기재료를 인공골 등에 삽입하여 사용하는 의료기구로써 이용하는 경우에는 무기재료가 직접 호스트 조직과 접합 시 생체적합성의 문제가 있다. 이때 자기조직화 하는 분자로 재료의 표면을 수식하여 단백질의 비특이적 흡착을 제어하고 조직적합성을 향상시키는 효과를 기대할 수 있다.

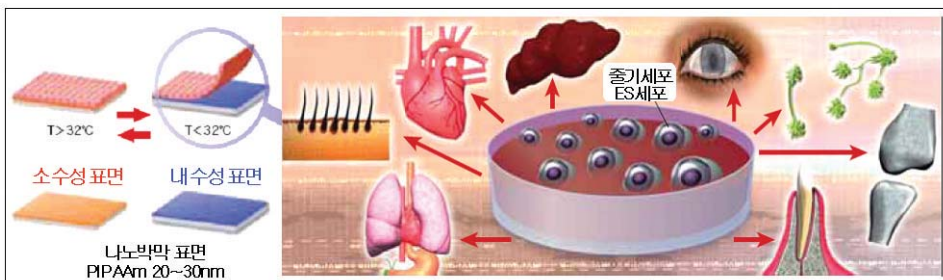


그림 8. 온도응답성 표면제어에 의한 세포시트의 합성(좌)과 간세포-ES세포의 응용 예 (www.cellseed.com)

○ 스포터(Spotter)를 이용한 마이크로어레이 제작

: 스포터는 용액을 직접기판 위에 첨가하는 것으로 원리적으로는 여러 가지 분자를 기판 위에 고정화하는 것

이 가능하며 DNA 마이크로어레이 뿐만 아니라 단백질 마이크로어레이, 세포 마이크로어레이도 제작하는 것이 가능한 기술이다(그림9). 이 기술을 이용하여 발현해석, SNP해석, 미생물 해석 및 검출 등이 가능하다.

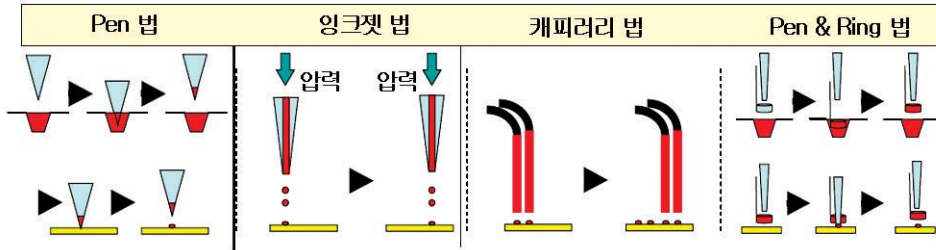


그림 9. 스포팅 법

나노기술을 응용한 나노-바이오에 관한 연구는 그 진전이 비교적 빠르며 원천기술과 실질적 시장창출이 크게 기대된다.

#### 4.2 바이오 기술 주도형의 나노-바이오

나노-바이오 기술의 새로운 분야로서 생체재료·기능을 응용한 신규 나노구조체를 구축하는 새로운 bottom-up형 요소기술에는 펩타이드, DNA, 단백질, 바이러스, 미생물 등의 구조형성 능력에 주목하여 분자를 구축하는 기술과 생체에 있어서 무기화합물을 재료로 한 나노구조체의 생합성과정을 모방한 기술로 크게 나눌 수 있다.

##### ○ 펩타이드를 이용한 나노구조체

: 펩타이드의 자기조직화 능력을 활용한 나노구조체의 구축은 이미 알려져 있다. 그 중에서는 펩타이드 자신의 기능을 나타내는 정렬, 단백질 구조의 일부, 비(非) 리포소멸한 펩타이드 등이 포함되어 있다. 구축된 나노구조체로서는 단백질성 나노튜브, 펩타이드를 기반으로 한 실리카, 은, 금, 반도체입자로부터 구성된 나노구조체가 있다(그림10). 특히 펩타이드로서는 양친매성 펩타이드를 응용한 예가 압도적으로 많으며 약물전달시스템에 있어서도 양친매성 펩타이드를 이용하여 구축한 나노입자 내부에 약물을 봉입하는 기술이 실용화 되어있다.

##### ○ DNA를 이용한 나노구조체(그림11)

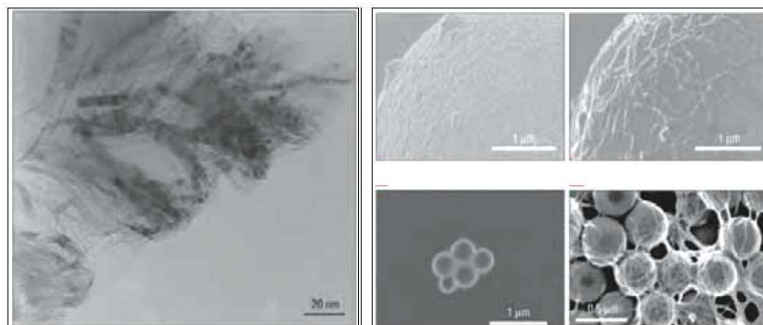


그림 10. 카본나노튜브(좌)와 카본 나노튜브-펩타이드 복합체(우)

: DNA분자의 분자인식능력을 바이오 센서에 응용하는 것을 목적으로 나노입자, 나노구조체에 DNA를 배치하고 새로운 나노-바이오 센서 기술에 응용하는 노력이 활발히 이루어 지고 있다. 그 예로서 DNA에 의하여 고기능화된 나노튜브의 보고와 DNA를 템플레이트로 이용하여 단일벽 카본 나노튜브(SWNT)를 제어하고 전계효과 트랜지스터(FET)를 만든 보고 등이 이루어지고 있다. 한편 DNA를 골격으로써 복잡한 나노구조를 만들어내는 연구는 크게 진전되지 않고 있다.

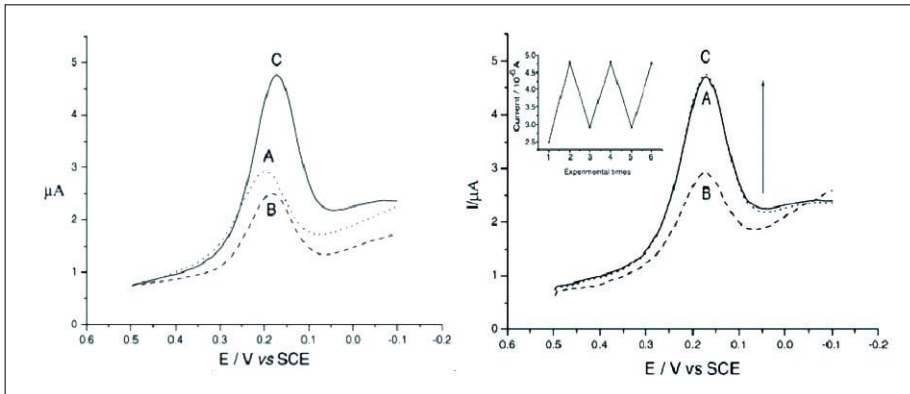


그림 11. 전극상의 ZrO<sub>2</sub> 나노입자-DNA복합체의 C-V(좌, C)와 나노입자에 대한 DNA의 가역적 결합(우, A&C)

○ 단백질을 이용한 나노구조체 (그림12)

: 단백질에 의한 나노구조체는 서브단위구조를 기본으로 한 나노구조체 형성이 중심이나, 펩타이드의 경우에 비하여 천연 단백질 · 효소가 만드는 구조는 극히 엄격하며, 그 결과로써 만들어 지는 나노구조의 다양성은 적다. 오히려 바이오 미네라리제이션에 기여하는 효소를 이용한 in vitro에서의 나노구조체 효소합성이 주목 받고 있다.

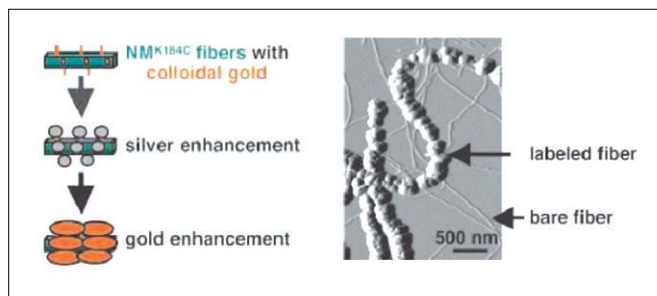


그림 12. 단백질을 템플레이트로 이용한 도전성 금속 나노와이어 합성

○ 바이러스를 이용한 나노구조체

: 특정 단백질이 나노구조체인 바이러스 표면에 배열하는 것에 주목하여 바이러스를 이용한 나노구조체 특히 나노와이어의 구성이 주목 받고 있다 (그림13).



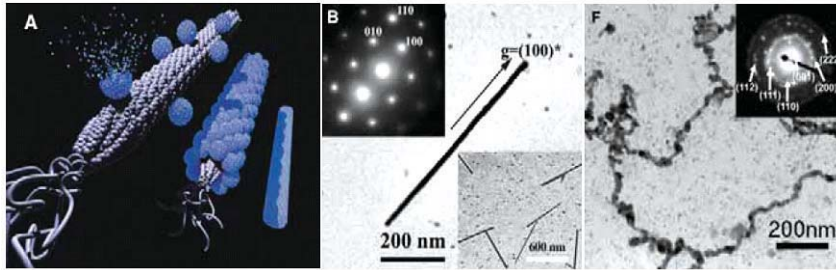


그림 13. 바이러스를 이용한 무기결정 나노와이어의 합성. 합성이미지(우), ZnS(중), FePt(좌)

○ 미생물을 이용한 나노구조체

: 미생물을 이용한 나노구조체 연구는 자연계에서 보이는 나노구조체 형성 메커니즘 해명이 주된 목적이다. 나노구조체 형성에 관여하는 단백질을 조립하여 발현시키는 것에 의하여 변환 DNA 세포를 이용하여 나노구조체를 합성하는 연구가 보고되고 있다. 나노구조체의 소재는 규소, 철, 단백질, 융합단백질 등이 있다.

○ 나노-바이오 액추에이터 · 모터

: 생체유래의 나노구조체 구동기술 (나노 액추에이터, 나노-바이오 모터)과 특정한 순서와 규칙을 가지고 나노구조체를 배열하는 나노-바이오 어셈블리에 주된 관심이 집중되고 있다 (그림 14).

○ DNA 나노-바이오 어셈블리

이온채널의 기능을 모방한 화학디바이스 개발을 목적으로 금나노튜브로 구성되는 디바이스를 제작하고 전위 의존성 이온채널 기능을 모방하는 연구 및 합성 오리고누 크레오타이드액터머가 높은 친화성과 선택성으로 단백질과 결합하여 항체에 비해 배열의 다양성, 합성의 간편성 등을 이점으로 하는 것을 이용하는 바이오 성

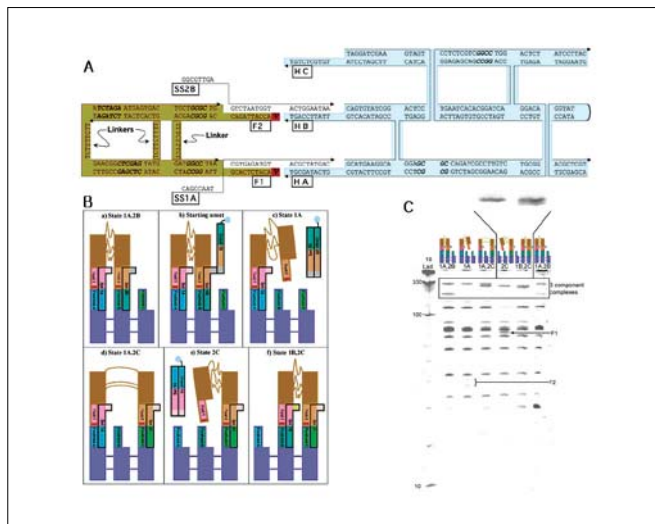


그림 14. DNA를 이용한 이족보행(biped walking) 나노-바이오 액추에이터 · 모터 ;이족보행 배열디자인(A), 이족보행 DNA모델(B), 이족보행 DNA디바이스(C)



본 검출계 구축에 관한 연구가 진행되고 있다.

#### ○ 단백질 나노-바이오 어셈블리

: 디바이스, 센서, 나노프로세스에의 효소응용을 위하여 새로운 효소·단백질 고정화 기술로써 나노구조체에 효소를 제어한 상태로 정렬, 결합시키는 기술이 개발되고 있다.

혁신적 기술발전이 기대되는 생체물질·기능을 이용한 신규 나노기술 창출 분야는 각국에서 아직 시작단계이며 나노-바이오 기술의 후발 주자인 우리나라가 세계적 기술을 리드할 수 있는 많은 가능성을 가진 분야이다. 미국은 이 Bottom-up형태 연구의 중요성을 국가가 정확히 이해하고 평가하고 있으며 현재 이 분야를 세계적으로 리드하고 있다.

## 5. 결 론

나노-바이오 기술은 나노기술과 바이오기술의 Top-down 혹은 Bottom-up 방식으로 융합하는 기술로서 앞서 소개한 바와 같이 마이크로어레이, 나노약물전달시스템, 랩-온-칩, 나노-바이오 로봇, 나노-바이오센서, 나노-바이오 MEMs, 나노생체 이미징 기술, 나노 화장품, 나노-항생제/항암제/백신/신약, 나노인공감각, 인공장기/조직 등 무한한 응용 가능성을 가지고 있다. 하지만 이들 대부분은 아직 연구개발단계 또는 랩 수준에서의 프로토타입 단계이고 융합기술 관련 연구가 미흡하다. 초두에 서술한 바와 같이 나노-바이오 기술의 원만한 발전은 화학, 물리학, 공학, 전산학, 생명과학 등 다양한 분야의 분야간 공동연구가 분야간의 벽을 허물고 횡(橫)적인 정보교환과 지식교환이 활발히 이루어져야지만 가능하다. 이를 위해서는 각 분야의 독단적인 우월의식과 폐쇄적인 정보공개 등의 걸림돌을 조정하고 상호의 장점을 충분히 발휘할 수 있도록 코디네이트 해 줄 수 있는 전문가와 전문가관, 전문교육이 필요할 것이다. 또한 이분야간 융합에 있어서 업적을 위하여 맹목적으로 융합연구를 추진하는 일은 없어야 할 것이며, 충분하고 꾸준한 커뮤니케이션과 정보교환으로 독창적이고 창조적이나 명백한 방향성을 가지고 있는 연구를 진행해야 할 것이다. 또한 각 연구의 성격에 따라 요구되는 투자시간을 잘 고려하여 결과를 기다리는 인내의 미덕도 필요하다.

나노-바이오 기술은 인간에게 새로운 세상을 열어주고 나노 구조화된 생체를 보다 잘 이해하게 됨으로써 이를 모방하여 인간 질병을 극복하고 삶을 윤택하게 하는데 크게 기여할 것으로 기대된다. 또한 각 전문 분야간의 효율적 융합연구의 수행으로 선진기술을 단순히 따라가는 연구가 아닌, 후발주자로서 불리한 경쟁 방식을 지양하고 각각의 전문기술을 바탕으로 목적이 뚜렷한 독창적 융합기술의 창출을 통하여 새로운 연구영역의 개척과 선발적 원천기술의 확보가 가능하리라 기대된다.

## ❁ 참고 문헌

- [1] W.Y. Cha and S.G. Yi, 신기술 융합 유형에 관한 실증 분석, 한국산학기술학회논문지, 8, 3, 682, 2007
- [2] 하권수, 나노바이오기술의 현황, 공학교육과 기술, 10, 2, 105, 2003
- [3] ナノバイオテクノロジーの海外の研究動向'2004年度NEDO成果報告書' 2005
- [4] ナノマテリアルハンドブック'NTS' 2005

- [5] M. Kikuchi, S. Itoh, S. Ichinose, K. Shinomiya, and J. Tanaka, Self-organization mechanism in a bone-like hydroxyapatite/collagen nanocomposite synthesized in vitro and its biological reaction in vivo, *Biomaterials*, 22, 1705, 2001
- [6] Nanobiotechnology research trend report No1 and 2, Nanonet Research Report, <http://www.nanonet.go.jp/english/info/report.html>, 2006
- [7] J.M. Kim, H. Muramatsu, H.Y. Lee and T. Kawai, Near-field optical imaging of a basic sites on a single DNA molecule, *Febs Letters*, 555, 611, 2003
- [8] Y. Wakamoto, S. Umehara, K. Matsumura, I. Inoue and Kenji Yasuda, Development of non-destructive, non-contact single-cell based differential cell assay using on-chip microcultivation and optical tweezers, *Sensor and actuators B-Chemical*, 96, 693, 2003
- [9] M. Han, X. Gao, J.Z. Su and S. Nie, Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules, *Nature Biotechnology*, 19, 631, 2001
- [10] S. Wang, E. S. Humphreys, S.Y. Chung, D. F. Delduco, S. R. Lustig, H. Wang, K. N. Parker, N. W. Rizzo, S. Subramoney, Y.M. Chiang and A. Jagota, Peptides with selective affinity for carbon nanotubes, *Nature Materials*, 2, 196, 2003
- [11] S.Q. Liu, J.J. Xu and H.Y. Chen, A reversible adsorption-desorption interface of DNA based on nano-sized zirconia and its application, *Colloids surface B-Biointerfaces*, 36, 155, 2004
- [12] T. Scheibel, R. Parthasarathy, G. Sawicki, X.M. Lin, H. Jaeger and S. L. Lindquist, Conducting nanowires built by controlled self-assembly of amyloid fibers and selective metal deposition, *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 100, 4527, 2003
- [13] C. Mao, D. J. Solis, B. D. Ress, S. T. Kottmann, R.Y. Sweeney, A. Hayhurst, G. Georgiou, B. Iverson and A. M. Belcher, Virus-based toolkit for the directed synthesis of magnetic and semiconducting nanowires, *Science*, 303, 213, 2004
- [14] W.B. Sherman and N. C. Seeman, A precisely controlled DNA biped walking device, *Nano letter*, 4, 7, 1203, 2004



윤 희 숙

· 재료연구소, 미래기술연구센터 선임연구원  
· 관심분야 : 나노바이오, 나노에너지 소재 개발  
· E-mail : yuin@kims.re.kr



김 승 언

· 재료연구소, 미래기술연구센터 책임연구원  
· 관심분야 : 생체재료 부품 제조 및 평가  
· E-mail : sek24@kims.re.kr



현 용 택

· 재료연구소, 미래기술연구센터 책임연구원  
· 관심분야 : 금속계 생체재료 제조 및 특성평가  
· E-mail : ythyun@kims.re.kr