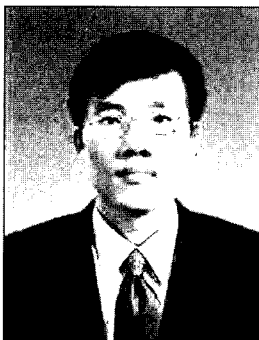




나노바이오기술 연구동향



한국생명공학연구원
바이오나노연구센터
김민곤 박사



한국생명공학연구원
바이오나노연구센터
정봉현 박사

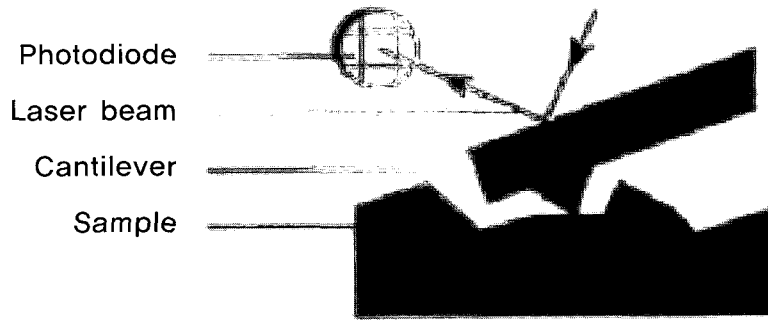
I. 서론

1 나노미터의 길이는 대략 작은 분자 1개의 크기에 해당된다. 이러한 작은 크기의 물체를 인간이 원하는 방향으로 만들고, 움직이려는 시도가 바로 나노기술 또는 나노엔지니어링이며 대상물질이 바이오시스템일 경우 나노바이오기술로 정의될 수 있다. 생명공학의 기본은 DNA와 단백질에 대한 연구라고 할 수 있으며, 실제로 DNA의 크기는 약 100나노미터이며 단백질의 크기는 1-10나노미터에 해당된다. DNA와 단백질에 의해 구성되는 생명체는 관점을 달리해서 보면, 자체적으로 완벽한 나노테크놀로지를 구현하고 있는 시스템으로 볼 수 있다.

이와 같이, 생명체를 이루는 분자 개체를 분자수준에서 관찰함은 물론 인위적으로 조작하여 응용할 수 있는 나노바이오기술(nanobiotechnology)은 미래 생명공학의 혁명을 가져올 것으로 기대되고 있다. 경제적인 측면에서 신약개발을 위한 바이오칩/센서, 나노생체소재, 약물전달 시스템, 분자스위치 및 분자모터를 이용하는 신개념의 나노구조물, 나노생체분석 등의 기술은 미래 신산업 창출에 큰 역할을 할 것으로 예상된다. 본 고에서는 나노바이오기술 분야를 크게 나노생체분석, 나노바이오칩/센서, 나노생체소재로 분류하여 최근 연구동향을 서술하고, 향후 연구방향에 대해 논의하고자 한다.

II. 나노생체분석

최근 10년간 나노테크놀로지 장을 연 원자힘 현미경(atomic force microscope, AFM)이 강력한 생체분석의 도구로 사용되고 있다(그림 1). AFM은 생리학적 조건에 가까운 환경에서 실시간으로 살아있는 세포 생물학 연구를 가능하게 해 주었다. 해상도의 제한으로 광학 현미경으로는 불가능했던 살아있는 세포의 나노미터 수준의 세부구조, 세포내구조물, 생체 분자 등을 원자힘 현미경은 관찰 또는 변형을 가능하게 해준다. 1980년대 초에 나온 스캐닝 터널링 현미경(Scanning Tunneling Microscopy, STM)의 터널링 전류를 대신하여 탐침과 표면 샘플의 반데르발스(van der Waals) 힘을 이용하여 만들어진 원자현미경



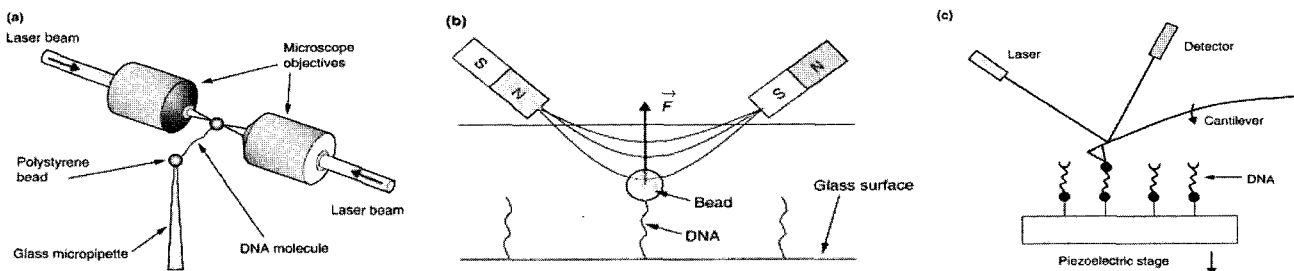
〈그림 1〉 원자힘 현미경(Atomic force Microscope, AFM)의 개념도

은 그 뒤에 많은 다른 종류의 원자현미경 [MFM(Magnetic Force Microscope), LFM(lateral Force Microscope), FMM(Force Modulation Microscope), EFM(Electrostatic Force Microscope), SCM(Scanning Capacitance Microscope), EC-SPM(Electrochemistry SPM), NSOM(Near-field Scanning Optical Microscope), SThM(Scanning Thermal Microscope)] 개발의 계기가 되었다.

AFM을 활용하여 표면 높낮이를 측정하는 수준을 넘어 force-distance curve를 측정하는 force spectroscopy 기술이 개발되고 있다. 이 경우 AFM 캔틸레버 팁에 다양한 생화학적 수식을 통하여 생체표면의 친화도 분포를 측정할 수 있다. 그림 2에 RNA와 DNA 단분자의 force spectroscopy 기술의 최근 방법을 정리하였다(Williams & Rouzina, 2002). 이온세기, pH, 온도 등 환경변화가 있을때 한 가닥 또는 두 가닥일때 핵산, 단백질이 결합한 핵산과 같은 상태에서 퍼지는 힘의 변화를 측정하여 세포 기능을 분석할 수 있는 거의 유일한 방법이다.

광학현미경은 시료의 본래 상태로 볼 수 있어 살아있는 세포를 직접 관찰할 수 있으나, 분해능은 가시광 영역에서 200nm 정도로 분자수준의 관찰은 불가능하였다. 지난 20년간 분해능 향상을 위한 많은 노력들이 있어 왔다. Interference 및 structured light 방법을 사용하여 100nm 까지 분해능 향상되었으며, 비선형 방법을 사용하여 30nm 까지 내려왔다(Garini, 2005). NSOM (near-field scanning optical microscopy)은 지름 20~200nm aperture를 통하여 빛을 비추면서 표면에서 10~50nm 거리에서 스캔하기 때문에 렌즈를 사용한 경우의 분해능 한계를 극복할 수 있다. 최근에 1초당 100개의 이미지를 얻을 수 있는 초고속 스캔 기술(Humphris, 2003), dendritic cell 표면의 단분자를 수용액상에 측정(Koopman, 2004), 무공(apertureless) 근접장 기술을 이용하여 분해능을 10 nm 이하로 향상시키는 기술 등이 개발되고 있다.

단백질의 구조적(conformation) 변화 분석은 미세가공 공법으로 제작된 혼합장치에서 급속한 pH 또는 구조 불안정화제(urea) 농도의 급속한 변화 등의 방법에 의하



〈그림 2〉 Single-molecule force spectroscopy. (a) optical tweezers instrument, (b) magnetic tweezers instrument, (c) AFM experiment

여 관찰이 가능하다. NBTC (코넬대학, 미국)에서는 이러한 구조변화를 감지하기 위한 장치로 SAXS (small angle x-ray scattering) 장치를 이용하고 있다. 이 장치는 감도가 낮은 단점이 있으나 용액 내 단백질 크기, 모양 등을 관찰가능하다. 또한 단순하게는 두 개의 형광유발인자를 단백질에 부착하고 구조적 변화에 따른 두 형광유발인자간의 물리적 거리변화를 모니터링 하는 FRET (fluorescence resonance energy transfer) 방법도 이용되고 있다.

단분자 분석(single molecule detection, SMD)과 단일세포 분석(single cell assay, SCA)으로 대변될 수 있는 나노생체분석의 연구는 매우 다양하기 때문에 본고에서 상세하게 서술하기 어려우며, 다음에 서술될 나노바이오칩/센서 및 나노생체소재 연구와 밀접한 관련성을 가진다.

III. 나노바이오칩/센서

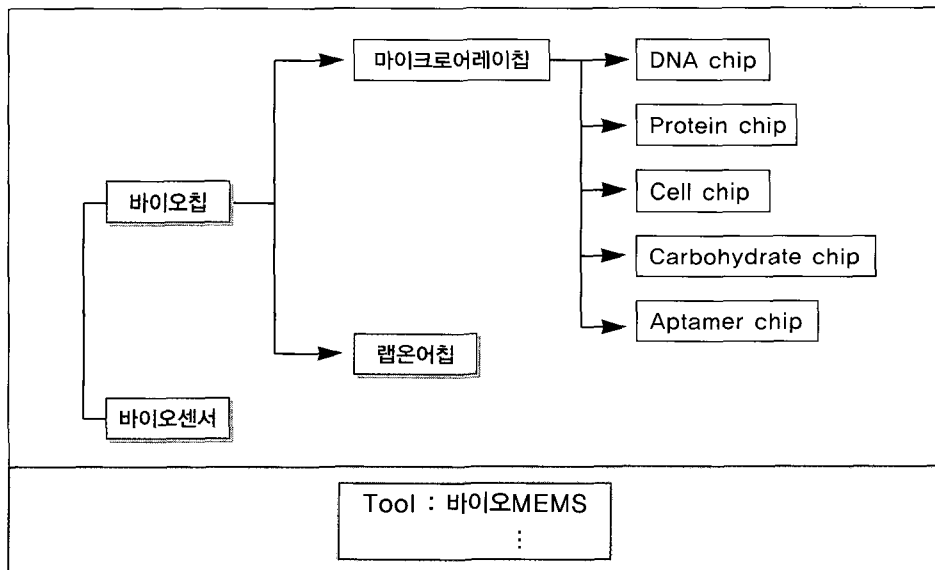
1. 바이오칩, 바이오센서

바이오칩과 바이오센서는 기술의 역사적 배경이 다르긴 하나 바이오리셉터와 신호변환 기술의 결합이라는 개념적인 면에서 유사성을 가진다. 그림 3에 바이오칩과

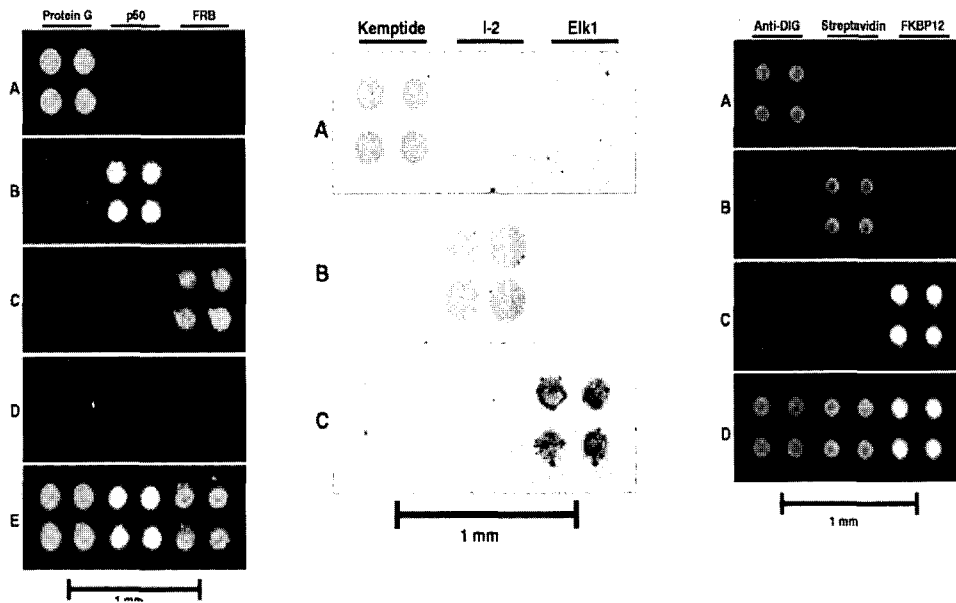
바이오센서의 기술분류를 요약한 도표를 도시하였다(참조: 바이오칩, 바이오센서 및 바이오MEMS 기술분류, KRIBB 생명공학정책연구센터 발간 자료).

1990년대 DNA칩 이후 차세대 바이오칩 기술인 단백질칩 기술은 수십~수만 개의 단백질을 슬라이드 글라스 위에 고정시킨 후 단백질 상호작용을 동시에 분석하는 기술이다. 단백질칩은 인체를 구성하는 단백질이 백만 개가 넘을 것으로 추정하는 것만큼 다양한 응용범위를 가지고 있다. 단백질칩은 최근 생명과학분야에서 포스트 게놈(post-genome) 시대의 대표적인 연구분야로 등장한 단백질체(프로테오姆, proteome) 연구의 가장 핵심적인 기술로 인식되고 있으며, 특히 인간의 질병진단을 위한 가장 중요한 기술로 인식되고 있다.

단백질 마이크로어레이의 실현 가능성을 보여준 것은 2000년 Havard 대학의 Schreiber 연구팀이다 (MacBeath & Schreiber, 2000). 그들은 DNA arrayer를 이용해 1만개 이상의 단백질을 1개의 slide glass 위에 고정시킨 후 형광물질로 표지된 단백질을 반응시킨 후 DNA chip reader를 이용해 단백질 상호작용을 분석하였다(그림 4). 단백질칩은 DNA 칩과는 달리 단백질의 활성, 배향성, 안정성, 측정 민감도, 비표지(label-free) 측정기술 등 극복해야 할 과제가 많으므로 나노기술 활용이 반드시 필요한 연구분야이다.



〈그림 3〉 바이오칩, 바이오센서 및 바이오MEMS 기술분류



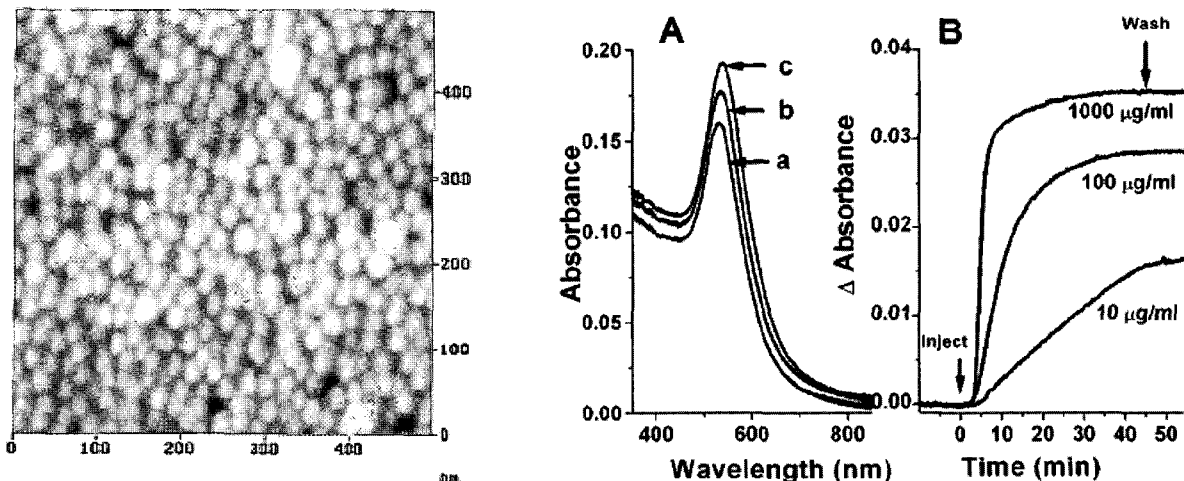
〈그림 4〉 단백질칩 최초 연구결과(MacBeath & Schreiber, 2000)

2. 나노바이오칩

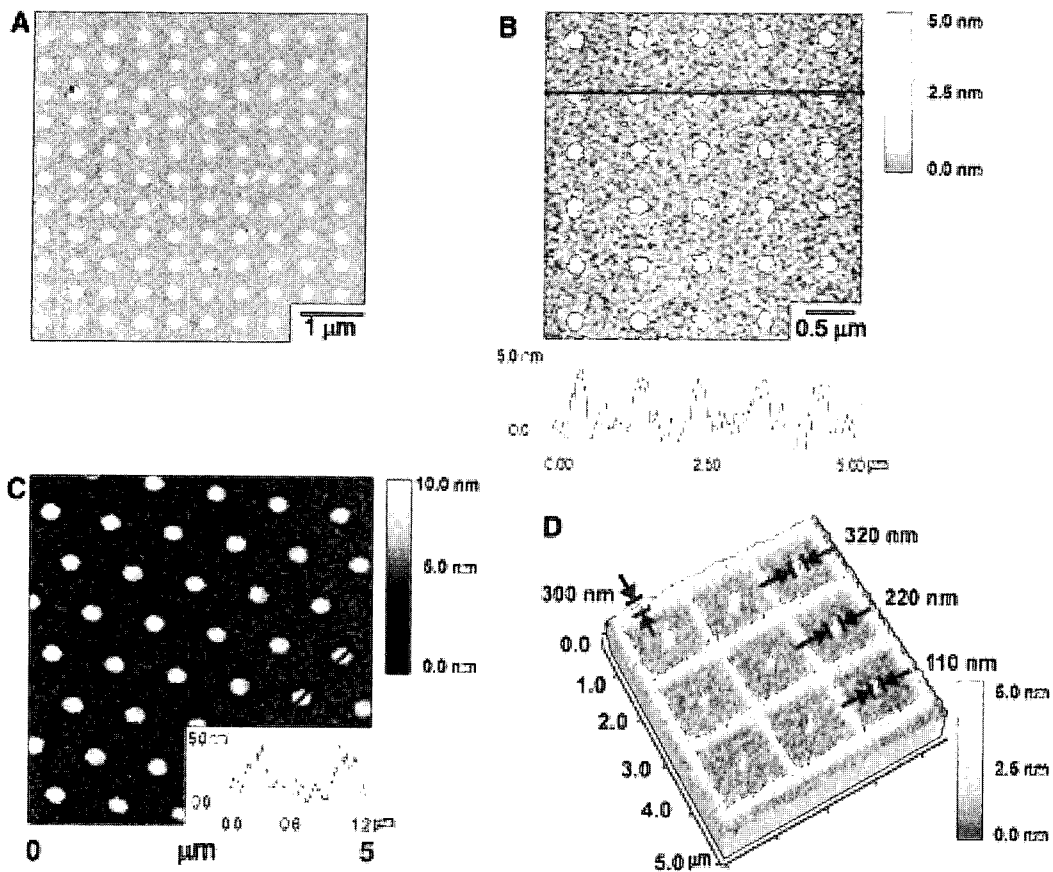
나노바이오칩이란 나노기술을 접목하여 기존 바이오칩을 소형화 하거나, 감도를 향상 시키거나, 기존 기술로 불가능하였던 스마트 기능을 수행할 수 있는 시스템이라 할 수 있다. 최근 집중 연구되고 있는 바이오칩들은 그 기능을 수행하기 위해 나노기술의 접목이 필수적이다.

나노입자를 바이오칩에 활용하는 기술은 최근 가장 활발하게 연구되는 분야 중의 하나로서, 크게 바이오칩 표면과 표지물질로 활용하는 것으로 나눌 수 있다. 바이오칩 표면으로 활용하는 것은 localized surface

plasmon 현상을 이용하는 것이 대표적이다. Nath & Chilkoti (2002)는 금 나노입자 표면에 streptavidin 단백질을 정량할 수 있음을 보고하였다(그림 5). 이 기술을 이용하여 바이오칩 측정에 활용한 경우는 아직 없으나 간단하게 비표지 방식으로 생체분자 마이크로어레이 분석이 가능할 것이다. 나노입자를 표지물질로 활용할 경우 흡광, 형광, 라만 등 다양한 측정방식을 활용할 수 있다. 금 나노입자를 라벨링 기술로 이용하는 것은 전통적으로 진단용 키트에 많이 활용되고 있다. 금, 은 나노입자를 SPR, SERS (surface-enhanced Raman



〈그림 5〉 금 나노입자가 패터닝된 표면을 이용하여 localized surface plasmon resonance 원리에 의한 단백질 측정



〈그림 6〉 Dip-pen nanolithography를 이용한 단백질 나노어레이

scattering) 증폭용 표지물질로 사용한 예가 최근 발표된 바 있다(He 등, 2000; Cao 등, 2002). 향후 금속 나노입자 및 퀀텀 닷 나노입자를 바이오칩에 활용하는 것에 대한 연구가 더욱 폭넓게 진행될 것으로 예상된다.

바이오칩 측정 방식은 일반적으로 형광, 발색, 동위원소와 같이 특정한 방식의 표지(labeling)가 이루어져야 가능하다. 표지방식은 감도를 높이는 데 있어서 필수적인 기술이기는 하나, 표지에 의해 생체분자가 변형되거나 저분자 물질은 표지가 불가능할 수 있는 문제점이 있다. 또한 표지과정에서 시료가 많이 소모되어야 하며 2~3단계의 공정을 더 거쳐야 하며, 단백질의 경우 그 종류마다 표지 정도가 달라져 정량 오차를 크게 할 수 있다. 따라서 비표지(label-free) 방식의 측정기술은 바이오칩 기술에서 해결되어야 할 핵심기술이라 할 수 있다. 비표지 방식의 바이오칩 측정기술로 SPR (surface plasmon resonance), Mass, QCM (quartz crystal

microbalance), 임피던스, 캔틸레버, SPM (scanning probe microscopy) 등과 같은 측정방법이 있으며, 현재 SPR이 가장 많이 이용되고 있다. SPR 바이오칩은 50 nm 정도의 금 박막 표면을 이용한 것으로 Biacore사에서 제품화 하였으며, 현재는 마이크로어레이 형태의 생체분자 결합을 어떻게 측정할 것인가 하는 것에 많은 관심을 쏟고 있다. 특히 SPR imaging 기술은 일찍이 Max-Planck 연구소의 Knoll 연구팀(Rothenhusler & Knoll, 1988)에 의해 발표된 후, Corn 박사 연구팀 및 필자가 소속된 KRIBB 바이오나노연구센터 정봉현 박사 연구팀 등에 의해 단백질 결합 분석을 위해 연구가 계속되고 있다(Jordan & Corn, 1997; Ro 등, 2005).

바이오칩은 보통 100~300 μ m 크기의 spot 들로 이루어진 마이크로어레이로 구성된다. 이러한 마이크로어레이 수준을 넘어 나노어레이 기술이 최근 개발되고 있다. 나노어레이는 AFM (atomic force microscopy)과

같은 SPM (scanning probe microscopy) 기술을 이용하여 단분자(single molecule) 수준에서 생체분자 결합을 측정하거나 극미량의 시료분석에 활용될 수 있다. 단분자 수준에서 어레이 형태로 다양한 생체분자 결합들을 한번에 측정하는 것은 바이오칩 기술의 궁극적인 방향이라 할 수 있다. 단백질 나노어레이를 제작하기 위해서 가장 많이 사용되는 것은 AFM 팁을 이용한 'dip-pen nanolithography' 방법이다. 그림 6은 미국 Northwestern 대학의 Mirkin 그룹에서 dip-pen nanolithography 기술을 이용하여 110~320 nm 크기의 단백질 나노어레이를 제작한 연구결과이다(Lee 등, 2002)

3. 나노바이오센서

바이오센서는 바이오리셉터와 신호변환기로 구성된 것으로 이 두 가지의 조합에 의해 다양한 형태의 측정 기기가 될 수 있다. 전체 바이오센서 시장의 80%를 점유하고 있는 혈당센서는 향후 지속적으로 성장할 것이나, 바이오센서 시장의 더 큰 성장을 위해서 바이오리셉터와 신호변환기의 적절한 조합에 의한 성능 향상과 응용 확대가 중요한 관건이라 할 수 있다. 혈당센서에 활용되는

바이오리셉터는 포도당 산화효소 및 탈수소화효소로서 비교적 개발이 완료된 분야라 할 수 있다. 산화환원 효소는 생화학적 반응에 의해 전자 이동이 일어나므로 전기 화학적 측정 방식에 의해 측정이 용이하다. 그러나 혈당 센서 외 바이오센서의 상업적 성공을 거두기 위해서 효소반응이 아닌 선택적 생화학적 결합 반응을 측정하는 바이오센서 개발이 필요하다. 전기화학적 방법의 경우 H₂O₂의 LOD (limit of detection)는 10 nM, glucose의 LOD는 100 nM 정도로 혈액 내 혈당이 40~600 μM, 콜레스테롤이 8~22 μM, 젖산 0.5~2.2 mM 정도이므로 현재의 민감도로 대부분의 물질 분석이 가능할 것으로 예상된다. 그러나 생체분자 결합 분석의 경우 형광표지의 LOD (limit of detection)는 단백질 10 pg/mL, 비표지 방법인 SPR의 LOD는 단백질 1 ng/mL 정도이다. 혈액 내 극미량의 단백질을 측정하는 것이 향후 바이오센서 시장 확대의 중요한 관건이 될 수 있으므로 민감도 향상이 필요하다. 현재 바이오센서 기술에서 요구하는 생체분자 결합의 민감도 향상, 생체적합성, 비특이 결합의 최소화, 극소 크기 등을 만족하기 위하여 나노바이오센서의 개발이 필요하다. 나노바이오센서란 나노기술이 도입된 바이오센서로서 기존 바이오센서의 한계를 극복하

표 1 나노바이오센서 연구 동향

나노기술	측정방식	장 점	단 점	Ref.
금속나노패턴	LSPR	- SPR에 비해 소형화 유리 - 비표지 측정 - 다성분 측정이 용이	- 센싱 거리가 짧음	Nath & Chilkoti (2002) Yonzon 등 (2004)
나노-광섬유	형광	- 소형화 용이 - Single cell 분석	- 표지	Cullum & Vo-Dinh (2000) Song 등 (2004)
나노입자	형광, SPR, QCM, 전기화학, Raman 등	- Single cell 분석 - 다양한 측정방식에 접목하여 signal enhancement	- 표지	Clark 등 (1999) Liu 등 (2004)
Nanowire, nanotube	FET, conductance	- 소형화 용이 - 비표지 측정	- 측정 물질의 특성에 영향을 받음 - 센싱 거리가 짧음	Cui 등 (2001) Chen 등 (2003)
Cantilever	광학(PSD), piezoresistive, resonant frequency	- 소형화 용이 - 비표지 측정	- 3차원 구조체 제작에 따른 재현성	Fritz 등 (2000)

LSPR : localized surface plasmon resonance
QCM : quartz crystal microbalance

PSD : position-sensitive detector
FET : Field-effect transistor

여 단일세포 및 단분자 분석, 현장진단, 재택진단, 실시간 진단이 가능하게 하는 기술이다. 표 1에 최근 나노바이오센서의 연구동향을 간략하게 정리하였다.

IV. 나노생체소재

나노기술 및 생체소재 활용기술의 발전에 의해서 나노생체소재 기술은 생명현상 규명, 질병진단 및 치료, 기능성 의료용 소재 등에 필요한 신기술로 인식되고 있다. 나노생체소재는 생체유래의 소재와 비생체유래의 소재로 나눌 수 있다. 전자는 생물학적 소재로서 나노 레벨에서 기능이 있는 소재로 정의할 수 있다. 여기에는 단백질, DNA/RNA, 지질, 다당류 등에서 유래한 각종 분자모터, 나노캡슐, 나노와이어, polymeric structure들이 포함된다. 후자는 나노크기의 생물학적 응용이 가능한 소재로 정의할 수 있다. 생물학적 system 분석 (quantum dots), 질병의 진단/치료(약물전달용 nanoparticle), 인공관절/인공장기용 나노소재등을 들 수 있다.

1. 생체유래 나노소재

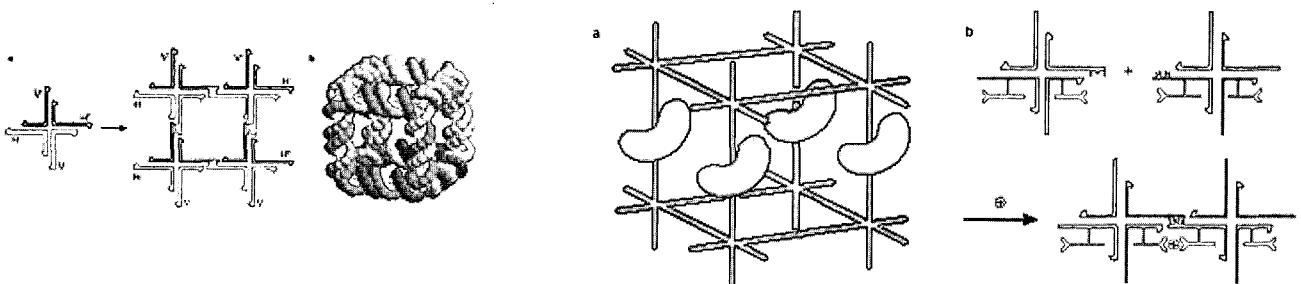
Phage portal motor, bacterial flagella motor, FOF1APTase, myosin/dynein/kinesin, RNA/DNA polymerase 등 다양한 생체유래 분자 모터가 보고되고 있다(Vale, 1999). 이들 분자 모터 단백질들은 향후 바이오-나노로봇과 같은 최첨단 바이오소자에 활용될 수 있을 것이라 예상되고 있다.

DNA는 2 nm의 직경에 3.4 nm의 helical pitch를

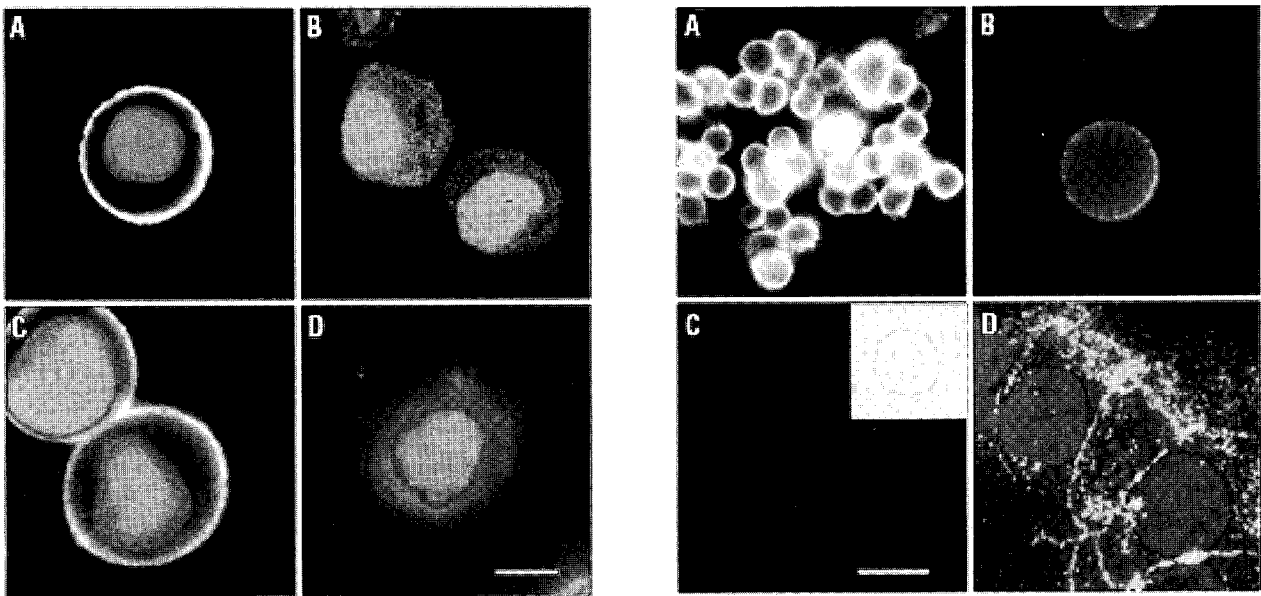
가진 double helix로서, 끝부분의 cohesive end를 통하여 무한정의 DNA 2차구조들을 self-assemble할 수 있는 특징을 가진 나노소재이다. 생체 내에서 발견되는 대부분의 DNA는 1차원적 구조를 가지고 있지만 염색체의 cross-over시에 나타나는 holiday junction과 같이 2차원적 구조도 발견된다. 이러한 2차원적인 DNA구조는 인공적으로 상보적인 DNA 사슬을 만들고 이들을 hybridization 시킴으로써 생체 밖에서 만드는 것이 가능하고, 2차원 구조의 끝부분을 DNA block간의 상호작용을 통하여 연결될 수 있게 cohesive end를 만들어 주면 3차원의 DNA scaffold도 만들 수 있다. 이와 같이 DNA를 활용하여 나노선, 나노구조물 (nanoarchitecture), 분자인식, 나노소자, 나노기계 (nanomachine) 등의 나노소재 개발에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다(Ito & Fukusaki, 2004). 이 외에도 단백질을 이용한 나노주형, FRET 유발 단백질 등 다양한 나노생체소재 연구결과들이 발표되고 있다.

2. 비생체유래 나노소재

다양한 응용 가능성을 가진 반도체 물질 Quantum dot 이 발명된 것은 1970년대로 거슬러 올라가지만 이 물질을 생명과학 분야에 응용하기 시작한 것은 불과 4-5년 정도이다. CdSe core에 ZnS shell을 입힌 Quantum dot 은 직경이 수 나노미터에서 수십 나노미터에 이르는 구형의 물질로서 입자의 크기에 따라서 다른 파장의 형광을 발산하는 특징을 가지고 있어서 세포 생물학과 같은 기초 생명과학 뿐 아니라 각종 단백질칩 및 바이오센서 분야 같은 응용 생명과학에도 다양하게 사용될 수 있다. 예를 들어 Jaiswal 등(2003)의 실험에



<그림 7> DNA를 이용한 2차 및 3차원적 구조의 형성 (Seeman, 2003)



〈그림 8〉 Quantum Dot을 이용한 세포이미징 기술 (Jaiswal 등, 2003)

서는 avidin conjugated Quantum dot에 biotinylated primary antibody를 붙여서 live cell의 image를 관찰하였고, negatively charged Quantum dot에 positively charged protein G-leucine zipper fusion protein을 coating하고 여기에 primary antibody를 붙여서 image 분석을 하였다(그림 8).

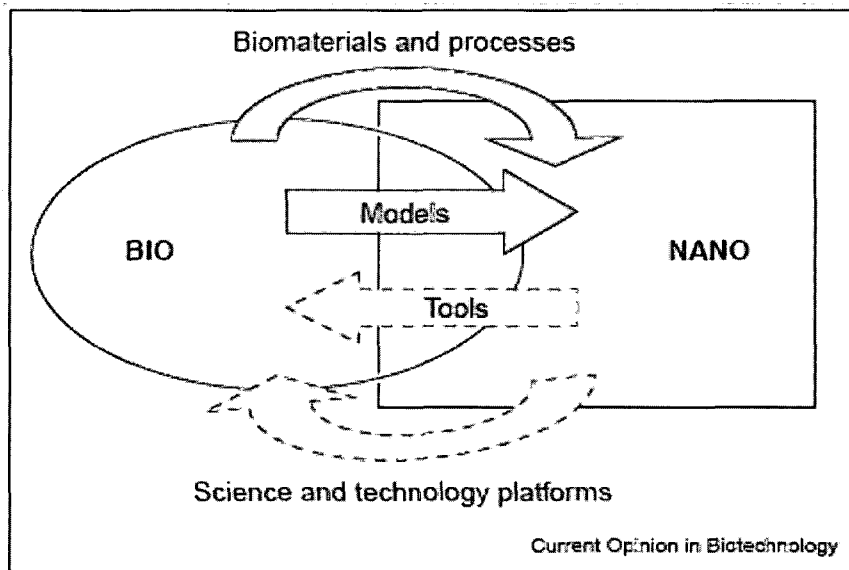
나노과학에 바탕을 둔 약물전달법은 연구결과의 단계적 시장성면에서 상당한 가치가 있는 분야이다. 특히 gene therapy 분야에서는 기존의 virus 중심의 방법을 극복하기 위하여 다양한 시도가 nanoparticle을 통하여 이루어지고 있다. 자기조립성 블락코폴리머인 고분자성 마이셀, PEGylation 리포솜, 덴드리머, Quantum dot, 고분자로 둘러 쌓인 마그네틱 나노입자 등을 활용하여 약물을 함유하고, 항체를 고정화 하여 인체 특정부위를 지향하도록 하는 기술 개발 등 활발한 연구가 수행되고 있다(Sahoo & Labhasetwar, 2003).

V. 시사점 및 결론

바이오시스템의 구조 및 기능을 나노 스케일에서 밝힐 수 있는 기술이 개발됨에 따라 생물학, 생물공학, 의

약학, 헬스케어 등과 관련된 연구에 큰 영향을 주게 되었다. 또한 바이오시스템은 새로운 나노기술 개발에 아이디어를 제공해 주었다(그림 9). 나노바이오기술은 생물공학 전 분야에 나노 수준의 접근에 의해 신기술 개발을 가능케 하며, 아직도 개발되어야 할 기술이 많은 미개척 분야이다. 나노생체분석 분야를 예로 들면 수용액에서 고분해능으로 측정가능한 AFM 시스템, 생물학적 응용성을 높이기 위하여 표면 분석에만 국한되어 있는 기존 AFM 시스템과 광학적 특성을 가미한 세포내 분석이 가능한 modified AFM 시스템 등의 개발을 들 수 있다. 나노바이오칩/센서 분야에서도 바이오칩 표면, 단백질침 안정화, 나노패터닝, 다성분 나노어레이, 소형화 등 개발되어야 할 기술들이 많다.

나노바이오기술은 진단칩, 신약후보 물질의 초고속 발굴, 생물분석기기 등 비교적 단기간에 제품화가 가능한 기술일 뿐만 아니라, 전반적인 생명공학연구의 원천 기술로 활용될 수 있다. 예를 들어, 살아있는 단일세포 내부의 분석이 가능하다면 proteomics의 획기적 발전을 가능하게 할 것이다. 나노바이오칩/센서 원천기술 및 산업화의 실현은 바이오칩 자체의 신시장 창출과 더불어 신약개발 및 질병진단 전반의 발전을 기할 수 있을 것이다. 최근 들어 정부가 국가적으로 추진하고 있는 생물



〈그림 9〉 BT와 NT 분야의 핵심 관련성(Roco, 2003)

관련 각종 프론티어 사업들(인간유전체, 미생물유전체, 식물유전체, 단백질체)은 생명체가 보유하고 있는 전체 자원들을 대상으로 신기능 생물소재 탐색, 각종 질병관련 분자표적 탐색, 단백질 구조체 연구, DNA 및 단백질 칩 연구 등의 분야로 진행되고 있다. 이들 연구와 연계하여 omics 연구를 효율적으로 수행할 수 있는 나노생체분석, 나노바이오칩/센서의 개발 및 활용, 그리고 새로운 생체유래 나노소재 발굴 등과 같이 보다 시스템화 된 나노바이오 연구가 필요한 시점이라 여겨진다. 이를 위하여 생물공학 연구분야간, 학제간, 그리고 산학연간 기술 교류 노력을 통한 나노바이오기술 개발이 절실히 요구된다. ㉞

참고 문헌

[1] Cao, Y. C., Jin, R., Mirkin, C. A., Nanoparticles with Raman Spectroscopic Fingerprints for DNA and RNA Detection, *Science*, 2002, 297, 1536-1540.

[2] Chen R. J. et al, Noncovalent functionalization of carbon nanotubes for highly specific electronic biosensors, *PNAS*, 2003, 100, 4984-4989.

[3] Clark, H.A., Hoyer, M., Parus, S., Philbert, M.A. and Kopelman, R. Optochemical nanosensors and subcellular applications in living cell, *Mikrochim. Acta*. 1999, 131, 121-128.

[4] Cui, Y., Wei, Q., Park, H. and Lieber, C. M., Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species, *Science*, 2001, 293, 1289-1292.

[5] Cullum, B. M. and Vo-Dinh, T., The development of optical nanosensors for biological measurement, *Trends Biotechnol.* 2000, 18, 388-393.

[6] Garini, Y., Vermolen, B. J. and Young, I. T., From micro to nano: recent advances in high-resolution microscopy, *Curr. Opi. Biotechnol.* 2005, 16, 3-12.

[7] He, L. et al., Colloidal Au-Enhanced Surface Plasmon Resonance for Ultrasensitive Detection of DNA Hybridization, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 9071-9077.

[8] Humphris, A. D. L., Hobbs, J. K. and Miles, M. J., Ultrahigh-speed scanning near-field optical microscopy capable of over 100 frames per second, *Appl. Phys. Lett.* 2003, 83, 6-8.

[9] Ito, Y. and Fukusaki, E., DNA as a 'Nanomaterial', *J. Mol. Catal. B: Enz.* 2004, 28, 155-166.

[10] Jaiswal et al., Long-term multiple color imaging of

- live cells using quantum dot bioconjugates, *Nat. Biotechnol.* 2003, 21, 47-51.
- [11] Jordan, C. E. and Corn, R. M., Surface plasmon resonance imaging measurements of electrostatic biopolymer adsorption onto chemically modified gold surfaces, *Anal. Chem.* 1997, 69, 1449-1456.
- [12] Koopman, M., Cambi, A., de Bakker, B. I., Joosten, B., Figdor, C. G., van Hulst, N. F. and Garcia-Parajo, M. F., Near-field scanning optical microscopy in liquid for high resolution single molecule detection on dendritic cells, *FEBS Lett.* 2004, 573, 6-10.
- [13] Lee, K.-B., Park, S.-J., Mirkin, C. A., Smith, J. C. and Mrksich, M., Protein Nanoarrays Generated By Dip-Pen Nanolithography, *Science*, 2002, 295, 1702-1705.
- [14] Liu, T., Tang, J. and Jiang, L., The enhancement effect of gold nanoparticles as a surface modifier on DNA sensor sensitivity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004, 313, 3-7.
- [15] MacBeath, G., and Schreiber, S. L., Printing proteins as microarrays for high-throughput function determination, *Science*, 2000, 289, 1760-1763.
- [16] Nath, N. and Chilkoti, A., A Colorimetric gold nanoparticle sensor to interrogate biomolecular interactions in real time on a surface, *Anal. Chem.*, 2002, 74, 504 -509.
- [17] Ro, H. S., Jung, S. O., Kho, B. H., Hong, H. P., Lee, J. S., Shin, Y. B., Kim, M. G., and Chung, B. H., Surface plasmon resonance imaging-based protein array chip system for monitoring a hexahistidine-tagged protein during expression and purification, *Appl. Environ. Microbiol.* 2005, 71, 1089-1092.
- [18] Roco, M. C., Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine. 2003, 14, 337-346.
- [19] Seeman, N. C. DNA in a material world, *Nature*, 2003, 421, 427-431.
- [20] Sahoo, S. K. and Labhasetwar, V., Nanotech approaches to drug delivery and imaging, *Drug Discovery Today*, 2003, 8, 1112-1120.
- [21] Song, J. M. et al, Detection of cytochrome c in a single cell using an optical nanobiosensor, *Anal. Chem.* 2004, 76, 2591-2594.
- [22] Vale, R. D., Millennial musings on molecular motors, *Trends Cell Biol.* 1999, 9, M38-M42.
- [23] Williams, M. C. and Rouzina, I., Force spectroscopy of single DNA and RNA molecules, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2002, 12, 330-336.
- [24] Yonzon, C. R., Jeoung, E., Zou, S., Schatz, G. C., Mrksich, M., Van Duyne, R. P. A comparative analysis of localized and propagating surface plasmon resonance sensors: the binding of concanavalin A to a monosaccharide functionalized self-assembled monolayer, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12669-12676.