

나노바이오기술의 최근동향

김민곤

한국생명공학연구원 책임연구원

서론

나노바이오기술은 생체분자개체를 분자 또는 원자 수준에서 인위적으로 조절하여 생체분자구조 및 특성을 연구하며 이를 산업적으로 응용하는 기술이다. 바이오시스템의 구조 및 기능을 나노 스케일에서 밝힐 수 있는 기술이 개발됨에 따라 생물학, 생물공학, 의학, 헬스케어 등과 관련된 연구에 큰 영향을 주게 되었다. 또한 바이오시스템은 새로운 나노기술 개발에 아이디어를 제공해 주어 기존 나노기술에서 구현할 수 없었던 생체모방 소자의 개발을 가능하게 한다(그림 1).

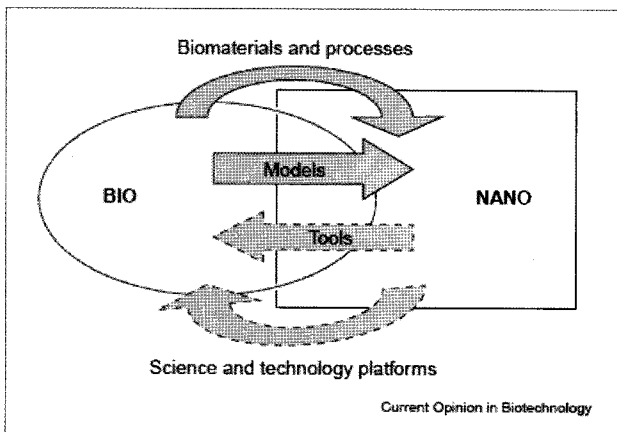


그림 1. BT와 NT 분야의 핵심 관련성(Roco, 2003).

나노바이오기술은 크게 나노생체분석, 나노바이오칩/센서, 나노생체소재로 분류할 수 있다. 나노생체분석은 단일세포 및 단분자 분석이 가능한 기술 및 이와 관련된 첨단 기장비 기술을 의미한다. 단일 세포 내 생리변화의 측정, 생물분자의 정량적인 분석 및 정성적인 분석을 이용하여 신약개발 및 신약 스크리닝 분야에의 응용할 수 있으며, 단일 세포 각각의 기능 분화 및 세포 내에서의 생물분자의 변화의 측정을 통한 생화학적인 메커니즘 규명과 이를 이용한 센서 개발 및 질병 발생 규명 등의 진단 시스템에 응용할 수 있다. 단분자 나노 생체분석 기술은 특별한 증폭 과정 없이 극소량의 표적 생물분자를 정확히 검출해 낼 수 있는 기술로서 기존의 검출 방법에 의해서는 검출이 불가능한 생물분자의 검출 및 반응성 여부, 외부의 자극에 대한 생물분자의 3차원 구조 변화의 측정에 활용된다. 바이오센서는 바이오리셉터와 신호변환기술을 결합한 의료, 환경 분야에서 다양한 물질을 선택적으로 측정할 수 있는 소자로서, 나노소자 또는 소재가 결합된 나노-바이오센서는 초고감도 측정, 초소형 소자 생산을 가능하게 한다. 바이오칩은 크게 마이크로플루이드칩과 바이오어레이칩으로 분류할 수 있다. 바이오어레이칩은 DNA 칩, 단백질칩, 저분자칩, 세포칩 등으로 분류된다. 나노-바이오칩이란 나노기술을 접목하여 기존 바이오칩을 소형화 하거나, 감도를 향상 시키거나, 기존 기술로 불가능하였던 스마트 기능을 수행할 수 있는 시스템이라 할 수 있다. 나노-

바이오소재로는 기존의 나노소재중 생물학적 system의 분석(Quantum Dots), 질병의 진단/치료(약물 전달용 Nanoparticle), 인공관절/인공장기용 나노소재등을 들 수 있다. 현재 생물학적 시스템에 적용되는 거의 대부분의 나노크기의 소재들이 이 나노-바이오소재의 범주에 든다. 본 고에서는 이러한 나노바이오기술의 최근 동향에 대해 서술하고, 향후 연구방향에 대해 논의하고자 한다.

본론

1. 나노생체분석 분야

최근 10년간 나노테크놀로지 장을 연 원자힘 현미경(AFM)이 강력한 생체분석의 도구로 사용되고 있다(그림 2). 원자힘 현미경은 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 원자현미경은 그 뒤에 많은 다른 종류의 원자현미경 [MFM(Magnetic Force Microscope), LFM(Lateral Force Microscope), FMM(Force Modulation

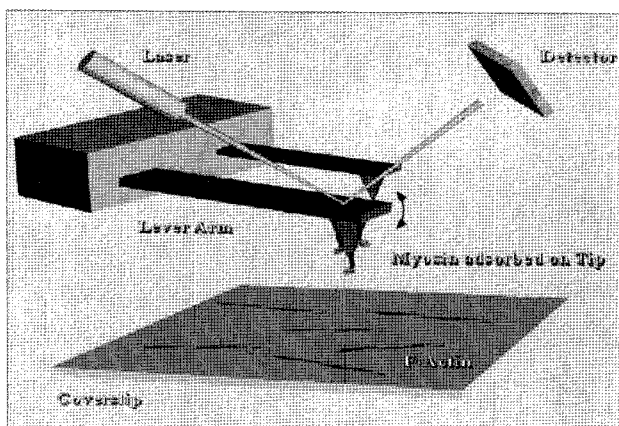


그림 2. AFM(atomic force microscopy)의 개략도.

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.

원자힘 현미경은 탐침을 가지고 표면을 측정하는 기구이기 때문에 샘플에 가하는 힘을 조절함으로써 샘플의 탄성력, 응착력, 마찰력, 점착성 등 다양한 물리적 힘을 측정할 수 있다. 심지어는 항체와 항원 사이의 결합력까지도 나노뉴턴보다 천배가 더 작은 피코뉴턴(Pico Newton)까지 측정할 수 있다. 그 예로 골아 세포(Osteoblast) 세포골격(Cytoskeleton)의 elasticity map을 그려낼 수 있었고, 자궁상피세포(Uterine epithelial cells; RL95-2, HEC-2-A)와 태아세포(Embryotrophoblast; JAR) 사이의 응착력을 측정함으로써 태아세포와 자궁사이의 응착력을 측정할 수 있었다.

기능화된 탐침을 이용하여 생체 분자 인식 연구를 수행할 수 있었으며 나노 미터수준의 3 차원적인 표면을 이미지 할 수 있는 기능과 더불어 가장 유용한 사용방법 중의 하나이다. 구조-기능(Structure-Function) 상관 관계가 매우 중요시되는 생물학에서 직접적으로 생체물질 분자간의 상관 관계를 측정할 수 있다는 것은 세포 기작과 생체 기작을 밝히는데 매우 중요하다. 수용체에 결합하는 항체, 호르몬, 약제 등의 분자들의 물리적 자료는 서로간 분자 인식에 관련한 중요한 정보를 줄 수 있다. 현재 많은 연구소에서 분자인식에 관련된 연구가 한창 진행 되고 있다.

생체 내 분자들의 동적인 변화를 단일세포에서 측정하는 기술은 주로 형광현미경이나 형광분광법을 이용하고 있으며 여러 가지 새로운 분석방법과 개념들이 최근에 들어서 많이 개발되고 있다. 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 3에 RNA와 DNA 단분자의 force spectroscopy 기술의 최근 방법을 정리하였다(Williams & Rouzina, 2002). 이온세기, pH, 온도 등 환경변화가 있을 때 한 가닥 또는 두 가닥일때 핵산, 단백질이 결합한 핵산

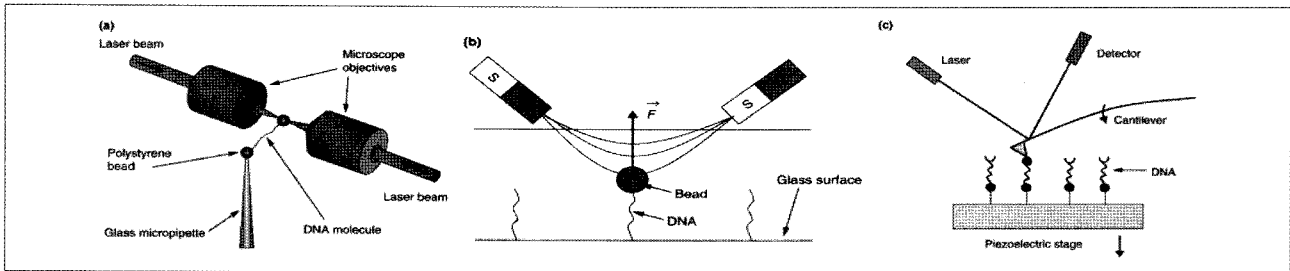


그림 3. Single-molecule force spectroscopy. (a) optical tweezers instrument, (b) magnetic tweezers instrument, (c) AFM experiment.

과 같은 상태에서 펴지는 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 분해능이 향상되었으며, 비선형 방법을 사용하여 30nm까지 내려왔다 (Garini 등, 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 등, 2003), dendritic cell 표면의 단백질을 수용액 상에 측정 (Koopman 등, 2004), 무공(apertureless) 근접장 기술을 이용하여 분해능을 10nm 이하로 향상시키는 기술 등이 개발되고 있다.

일본 Imago Scientific Instrument사에서는 LEAP (Local Electrode Atom Probe) 현미경 개발을 위하여 7백만 미국달러를 벤처 기금으로 조성했다. 이 현미경은 이전에 불가능했던 원자 수준의 물질 분석을 가능케 한다. 기존 현미경의 줌인(zoom in) 방식과는 틀리게 원자수준 부터 줌아웃(zoom out)하는 방식을 이용하여 개별원자의 정보를 제공한다. 금년 4월말까지 첫 현미경이 오크리지 연구소(Oak Ridge National Laboratory)에 백만달러가 넘는 가격에 전달 예정이다.

단일 세포 내에 존재하는 총체적인 단백질 특히 펩타이드

profile의 분석을 위해서 최근에는 단일세포에 MALDI-TOF 분석에 이용되는 matrix 시약을 직접적으로 혼합시킨 다음 이를 직접 질량분석기를 이용하여 분석하는 기술들이 계속하여 소개되고 있다. 생체 내에서 중요한 조절기능을 수행하는 주요 대사에 대한 측정 및 분석에 대해서도 역시 최근에 들어서 많은 개발이 이루어지고 있는데 그 중에서도 selective nanoprobe와 amperometric method를 이용한 picomolar 수준에서의 nitric oxide 함량의 변화 측정이나 inductively coupled plasma mass spectrometer (ICPSFMS)를 이용한 단일세포내의 인(phosphorus)의 함량을 측정하는 기술 등이 특이할 만한 예라 할 수 있다. 단일세포에서의 특정 유전자의 발현 분석 기술에는 현재까지는 대부분 neuron이나 oocyte와 같은 대형 세포를 모델로 해서 RT-PCR 방법들이 사용되어 왔었다. 최근에는 capillary electrophoresis(CE), laser-induced fluorescence induction (LIF) 방법과 RT-PCR을 혼합하여 단일세포내 유전자 발현 분석을 하는 기술에 대해서도 소개가 되고 있어서 나노 수준에서의 발현분석에 널리 활용될 수 있을 것으로 예상된다.

2. 나노바이오칩/센서 분야

바이오칩과 바이오센서는 기술의 역사적 배경이 다르긴 하나 바이오리셉터와 신호변환 기술의 결합이라는 개념적인 면에서 유사성을 가진다. 그림 4에 바이오칩과 바이오센서의 기술분류를 요약한 도표를 도시하였다(참조 : 바이오칩, 바이오센서 및 바이오 MEMS, KRIBB 생명공학정책연구센터 발간 자료).

바이오칩 측정 방식은 일반적으로 형광, 발색, 동위원소와

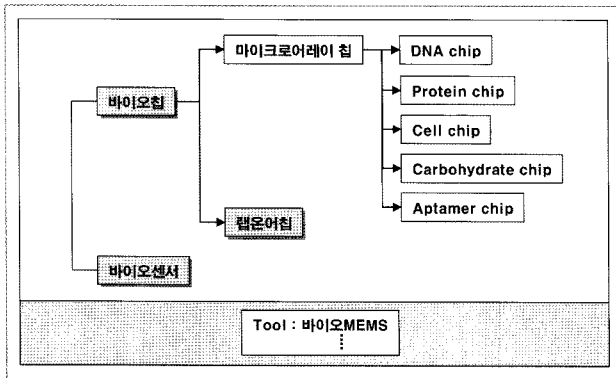


그림 4. 바이오칩, 바이오센서 및 바이오MEMS 기술분류.

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 plasmom resonance), Mass, QCM(quartz crystal microbalance), 임피던스, 캔틸레버, SPM(scanning probe microscopy) 등과 같은 측정방법이 있으며, 현재 SPR이 가장 많이 이용되고 있다.

나노바이오칩이란 나노기술을 접목하여 기존 바이오칩을 소형화 하거나, 감도를 향상 시키거나, 기존 기술로 불가능 하였던 스마트 기능을 수행할 수 있는 시스템이라 할 수 있다. 최근 집중 연구되고 있는 바이오칩들은 그 기능을 수행 하기 위해 나노기술의 접목이 필수적이다. 나노입자를 바이오칩에 활용하는 기술은 최근 가장 활발하게 연구되는 분야 중의 하나로서, 크게 바이오칩 표면과 표지물질로 활용하는 것으로 나눌 수 있다.

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 5는 미국 Northwestern 대학 Mirkin 그룹에서 dip-pen nanolithography 기술을 이용하여 110~320nm 크기의 단백질 나노어레이를 제작한 연구결과이다(Lee 등, 2002)

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 전기화학적 측정 방식에 의해 측정이 용이하다. 그러나 혈당센서 외 바이오센서의 상업적 성공을 거두기 위해서 효소반응이 아닌 선택적 생화학적 결합 반응을 측

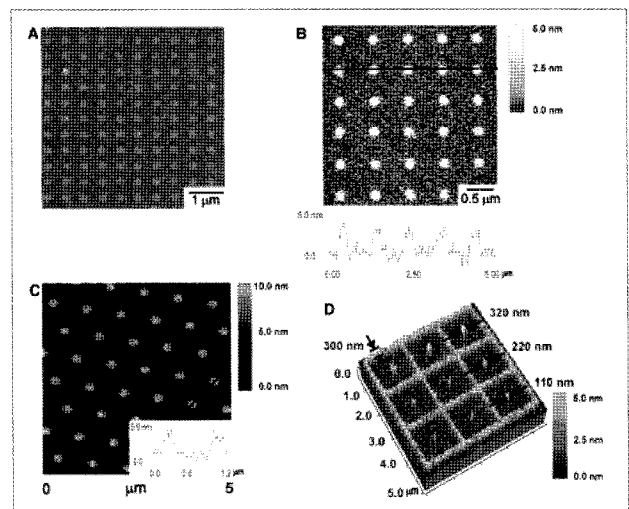


그림 5. Dip-pen nanolithography를 이용한 단백질 나노어레이.

정하는 바이오센서 개발이 필요하다. 전기화학적 방법의 경우 H_2O_2 의 LOD(limit of detection)는 10nM, glucose의 LOD는 100nM 정도로 혈액 내 혈당이 40~600 μ M, 콜레스테롤이 8~22 μ M, 젖산 0.5~2.2mM 정도이므로 현재의 민감도로 대부분의 물질 분석이 가능할 것으로 예상된다. 그러나 생체분자 결합 분석의 경우 형광표지의 LOD(limit of detection)는 단백질 10pg/mL, 비표지 방법인 SPR의 LOD는 단백질 1ng/mL 정도이다. 혈액 내 극미량의 단백질을 측정하는 것이 향후 바이오센서 시장 확대의 중요한 관건이 될 수 있으므로 민감도 향상이 필요하다.

하버드 대학 Lieber 그룹에서는 실리콘 나노와이어(SiNWs)를 이용하여 고감도, 실시간 전기적 바이오센서를 구현하였다(Cui 등, 2001). FET(field-effect transistor)형 바이오센서에서 source와 drain을 나노와이어로 연결하여 준 나노 FET 센서는 기존 FET형 센서와 비교하여 고감도의 표면 전하변화를 측정을 가능하게 한다. 기존 FET 바이오센서는 효소를 바이오파우어 사용하여 효소반응에 의해 표면전하의 큰 변화가 있어야 측정이 가능한 정도에서 나노 FET는 단백질-단백질 결합에 의한 미세한 표면 전하 변화를 측정할 수 있는 정도로 민감도가 크게 증가하였다. 나노 FET를 이용하여 비오틴화 표면에서 streptavidin을 picomolar 농도 측정이 가능한 것으로 보고되고 있다. Lieber 그룹의

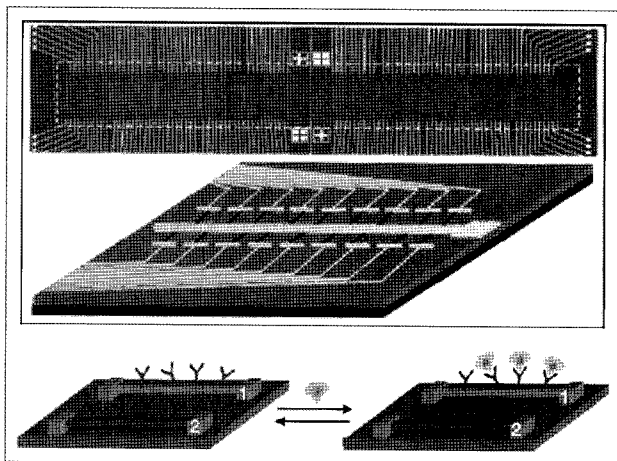


그림 6. 나노와이어 어레이 이미지 및 두 개의 다른 항체가 결합된 두 개의 나노와이어가 개별적으로 형성된 나노 FET 도식도(Zheng 등, 2005).

최근 보고에 따르면 전립선 특이항원(PSA)을 비롯한 암진단에 사용되는 마커 분자들을 0.9pg/ml의 농도까지 측정할 수 있는 실리콘 나노 와이어 어레이 바이오센서를 보고하고 있다(Zheng 등, 2005). 또한 텔로머라아제가 결합할 수 있는 핵산 수용체를 결합시킨 나노 와이어 바이오센서도 개발하였다.

이와 같이 나노소자 및 나노소재를 활용한 바이오센서는 분석감도가 획기적으로 향상되고 있으며, 초소형화가 가능하여 단일세포내 물질도 분석이 가능한 기술들이 개발되고 있다. 최근 나노-바이오센서의 예로 전술한 나노선, CNT(carbon nanotube), 나노-광섬유, LSPR(localized surface plasmon), 나노갭 바이오센서를 들 수 있다(김민곤, 2004).

최근 연구에 의하면 대량생산이 가능한 나노바이오센서 개발로 상용화가 머지않을 것으로 예상되고 있다. 예일 대학의 나노과학·양자공학 연구소 엔지니어들로 구성된 학제간 연구팀이 상용 SOI(silicon-on-insulator) 웨이퍼 상에서 유효성이 검증된 습식식각 리소그래피(wet-etch lithography) 공정을 사용하여 나노와이어 합성을 하였다. 이들 나노와이어는 구조적으로 안정하고, 항체 및 다른 주요한 생체분자들을 감지하는 센서로서 이전에 보지 못한 감도를 나타낸다. 이 나노와이어는 매우 미소한 농도(1000개 분자/ mm^3)도 탐지할 수 있을 뿐 아니라, 어떤 형광이나 방사능 탐지 시약을 첨가하는 유해성이나 불편함이 없이 탐지할 수 있다고 한다(Stern 등, 2007).

3. 나노생체소재 분야

나노생체소재 분야는 생체소재가 가지는 고유의 특성을 이용하여 신기능 소재를 만들려는 시도와, 나노소재를 활용하여 생체분자의 기능을 높이고, 생체이미징 및 바이오센싱을 수행하려는 노력들을 들 수 있다. 전자에 해당하는 경우에는 생체분자를 이용한 분자모터, 생체분자를 이용하여 미세 패턴 제작, 생체구조를 활용한 생체모방 소재, 즉 연꽃잎을 모방한 초소수성 표면제작, 게코 도마뱀의 발바닥을 모방한 스마트 적착제의 개발 등을 들 수 있다. 후자에 해당하는 기술로 퀀텀닷을 이용한 생체 이미징, 마그네틱 나노입자를 이용한 생체이미징 및 약물전달, 스마트 나노소재를 이용한 약물

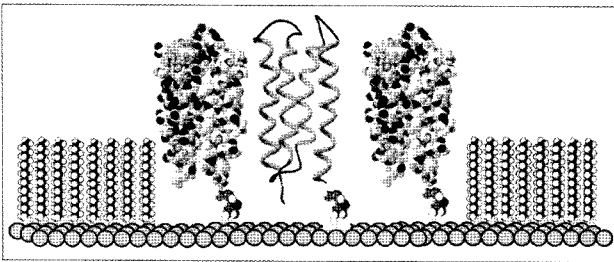


그림 7. Thiol group을 통한 단백질의 금박막 Nanopatterning (Hu 등, 2005).

전달기술, 나노입자를 이용한 고감도 바이오센싱 등을 들 수 있다. 최근 발표된 연구결과들을 소개하면 아래와 같다.

마이크로 레벨의 미세구조는 광식각을 이용한 반도체, 랩 온어칩, MEMS 등의 연구에 주로 이용되어 왔으나 미생물 세포외막(S-layer) 등에서 관찰되는 크리스탈 형성 생체분자의 자기 조립성(auto assembly)을 활용하는 경우 나노 수준의 보다 정밀한 주형도 제조가능하다(그림 7). 이러한 분자주형(molecular template)은 나노바이오 센서와 같은 나노기구의 개발에 이용할 수 있는 가능성이 있으며, 항체, DNA, Quantum dot를 비롯한 각종 바이오 기능성물질의 패턴화(patterning)에도 이용될 수 있다.

DNA는 2nm의 직경에 3.4nm의 helical pitch를 가진 double helix로서, 끝부분의 cohesive end를 통하여 무한정의 DNA 2차구조들을 self-assemble할 수 있는 특징을 가진 무한한 가능성을 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 DNA사슬을 만들고 이들을 hybridization 시킴으로써 생체 밖에서 만드는 것이 가능하다. 이러한 DNA의 2차원 구조는 그 끝부분에 DNA block간의 상호작용을 통하여 연결될 수 있게 cohesive end를 만들어 주면 3차원의 DNA scaffold도 만들 수 있다(He 등, 2005).

CdSe core 에 ZnS shell을 입힌 Quantum dot 은 직경이 수 나노미터에서 수십 나노미터에 이르는 구형의 물질로서 입자의 크기에 따라서 다른 파장의 형광을 발산하는 특징을 가지고 있어서 Live cell imaging과 같은 기초 생명

과학 뿐 아니라 각종 단백질칩 및 바이오센서 분야 같은 응용 생명과학에도 다양하게 사용될 수 있다(그림 8). 존스홉킨스 대학 Wang 팀에서는 DNA 프로브에 quantum dot을 붙인 물질을 사용하여 빠르고 매우 민감하게 적은 양의 DNA 서열을 분석하는 기술을 개발하였다(Zhang 등, 2005). 연구자들은 특정 서열의 DNA가 probe DNA-quantum dot 접합체에 결합될 때 FRET이 유도되도록 고안하였다.

조지아 공대 Niren Murthy 교수팀과 예모리 대학 Robert Taylor 교수팀은 최초로 동물에서 미량의 과산화수소를 탐지하고 이미징할 수 있는 나노입자를 제조하였다(Lee 등, 2007). 과산화수소는 대부분의 질병의 초기 단계에서 세포에 의해 과잉으로 생성되는 것으로 생각되고 있어, 신체 내에서 이 과정을 포착할 수 있는 영상 기술이 매우 중요하다. 이 나노입자 폴리머는 peroxalate ester로 만들어졌으며, 형광 염료(pentacene)가 고분자 속에 봉입되어 있다. 나노입자가 과산화수소와 만나면 염료를 여기시켜 광자를 발생하며, 이는 간단한 광자 계측 스캔(photon-counting scan)으로 감지할 수 있다(그림 9).

퍼듀 대학의 연구자들은 여러 가지 질병의 조기 진단과 치료를 위해 보통의 박테리아를 이용하여 센서, 약물, DNA 등이 적재된 “스마트 나노입자”(smart nanoparticles)를 세포 내의 정확한 위치로 운반할 수 있음을 실증해 보였다(Akin 등, 2007). 이 방법은 적재물(cargo)을 세포 내부로 운반하는 데 있어 장애를 극복할 수 있는 하나의 가능한 방법으로, 유전자 치료의 대체기술로서 사용될 수 있다고 한다. 나노입자를 박테리아의 외부에 부착하고, DNA를 나노입자에 연결

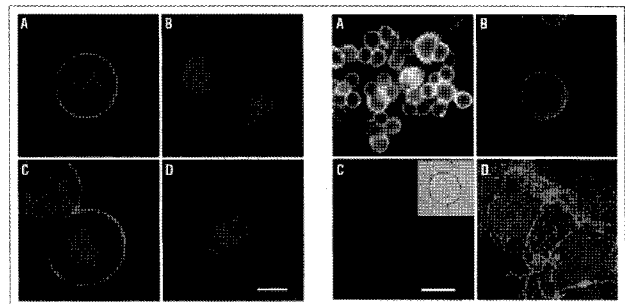


그림 8. Quantum Dot을 이용한 세포이미징 기술(Jaiswal, 2003).

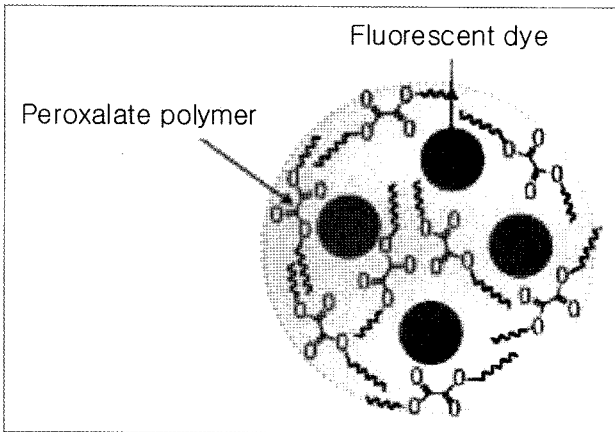


그림 9. 세포내 과산화수소를 이미징 할 수 있는 나노입자의 개념도(그림참조: 나노위클리 248호).

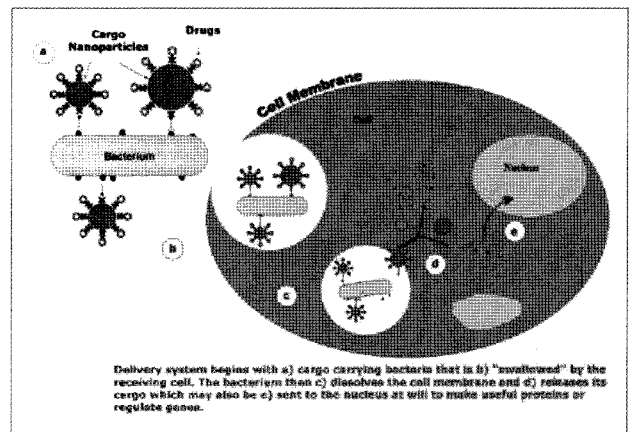


그림 10. 박테리아를 이용한 나노입자의 세포내 수송의 개념도(그림참조: 나노위클리 238호).

한 후, 나노입자를 실은 박테리아는 DNA를 세포 핵까지 운반하여, 세포가 녹색 빛을 발하는 형광 단백질을 생성하도록 했다(그림 10). 이와 똑같은 방법을 약물, 유전자 또는 다른 적재물을 세포 내부로 전달하는 데 사용할 수 있다.

결론

바이오시스템의 구조 및 기능을 나노 스케일에서 밝힐 수 있는 기술이 개발됨에 따라 생물학, 생물공학, 의학, 헬스케어 등과 관련된 연구에 큰 영향을 주고, 바이오시스템은 새로운 나노기술 개발에 아이디어를 제공해 주어 나노바이오기술의 발전을 이루어 왔다. 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, 단백질칩 안정화, 나노패터닝, 저분자 물질의 바이오센싱 등 개발되어야 할 기술들이 많은 실정이다.

나노바이오기술은 진단칩, 신약후보 물질의 초고속 발굴, 생물분석기기 등 비교적 단기간에 제품화가 가능한 기술일

뿐만 아니라, 전반적인 생명공학연구의 원천기술로 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 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.

참고 문헌

1. Akin, D., Sturgis, J., Ragheb, K., Sherman, D., Burkholder, K., Robinson, J.P., Bhunia, A.K., Mohammed, S., Bashir, R., Bacteria-mediated delivery of nanoparticles and cargo into cells, *Nat. Nanotechnol.* 2007, **2**, 441-449.
2. 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.
3. Stern, E., Klemic, J.F., Routenberg, D.A., Wyrembak, P.N., Turner-Evans, D.B., Hamilton, A.D., LaVan, D.A., Fahmy, T.A., Reed, M.A. Label-free immunodetection with CMOS-compatible semiconducting nanowires. *Nature*, 2007, **445**, 519-522.
 4. 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.
 5. 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.
 6. He, Y., Tian, Y., Chen, Y., Deng, Z., Ribbe, A. E., and Mao, C., Sequence Symmetry as a Tool for Designing DNA Nanostructures, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, **44**, 6694-6696
 7. Hu, Y., Das, A., Hecht, M. H., and Scoles, G., Nanografting De Novo Proteins onto Gold Surfaces, *Langmuir*, 2005, **21**, 9103-9109.
 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. Jaiswal, J.K., Mattoussi, H., Mauro, J.M., Simon, S.M., Long-term multiple color imaging of live cells using quantum dot bioconjugates, *Nat. Biotechnol.* 2003, **21**, 47-51.
 10. Lee, K.B., Park, S. J., Mirkin, C. A., Smith, J. C., Mrksich, M., Protein nanoarrays generated by dip-pen nanolithography. *Science*, 2002, **295**, 1702-1705.
 11. Lee, D., Khaja, S., Velasquez-Castano, J.C., Dasari, M., Sun, C., Petros, J., Taylor, W.R., Murthy, N., In vivo imaging of hydrogen peroxide with chemiluminescent nanoparticles, *Nat Mater.* 2007, **6**, 765-769.
 12. Williams, M. C. and Rouzina, I., Force spectroscopy of single DNA and RNA molecules, *Curr. Opi. Struct. Biol.* 2003, **12**, 330-336.
 13. Zhang, C.-Y., Yeh, H.-C., Kuroki, M. T., Wang, T. H. Single-quantum-dot-based DNA nanosensor. *Nature Materials*, 2005, **4**, 826-831.
 14. Zheng, G., Patolsky, F., Cui, Y., Wang, W. U., Lieber, C. M. Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays. *Nat Biotechnol.* **23**, 1294-1301(2005)
 15. 김민근, 나노소재기반 바이오센서 기술개발 동향, *공업화학과학전망* 2004, **7**, 1-6.