J. Korean Ind. Eng. Chem., Vol. 20, No. 6, December 2009, 571-580

초청총설논문

고감도 및 고선택성의 유기인계/카바메이트계 농약 검출용 바이오칩 센서

심혜림 · 김수희 · 이재영* · 이혜진†

경북대학교 자연과학대학 화학과, *광주과학기술원 환경공학과 Ertl 연구실
(2009년 11월 16일 접수)

Creating Highly Sensitive and Selective Biochip Sensors for the Detection of Organophosphorus/carbamate Pesticides

Hyerim Sim, Suhee Kim, Jaeyoung Lee*, and Hye Jin Lee†

Department of Chemistry, Kyungpook National University, Daegu 702-701, Korea
**Electrochemical Reaction and Technology Laboratory, Department of Environmental Science and Engineering, Gwangju Institute of Science and Technology (GIST), Gwangju 500-712, Korea*
(Received November 16, 2009)

실시간 측정 및 이동성이 자유로운 칩 형태의 바이오센싱 원천 기술개발은 잔류 농약 검출을 비롯하여 생 · 유기 물질 분석에 유용하게 활용되어 환경과학, 식품과학, 의학진단, 신약개발 등의 연구 및 응용분야에 큰 기여를 할 것으로 예상된다. 본 총설에서는 유기인계/카바메이트계 농약 검출의 중요성을 토대로 최근 개발된 광학 바이오칩 센서와 이를 통해 응용된 농약검출방법에 관련한 국내 · 외 기술개발 동향 및 발전가능성에 대해서 서술하고자 하며, 더 나아가 바이오칩 센서에 다양한 나노소재 및 마이크로 · 나노 공정 기술을 융합함으로써 소형화가 용이하고, 더욱 우수한 감도와 선택성을 갖는 유기인계/카바메이트계 농약 맞춤형 나노융합 바이오칩 센서 개발연구에 대해 논의하고자 한다.

Biochip sensing technologies offering in-situ, fast and real-time measurements in addition to portability can be powerfully utilized in a wide spectrum of research areas including environmental science, food science, medical diagnostics and drug development. In this article, we introduce current research trends and economic aspects of the development of various optical biochip technologies for the analysis of organophosphorus/carbamate pesticides in environmental samples, which is of global importance with serious consequences for both current and future generations. In particular, we will highlight recent efforts made in the creation of highly sensitive and selective optical biochip sensors in conjunction with nanobiotechnologies and microfabrication for the rapid detection of organophosphorus/carbamate pesticides.

Keywords: *optical biochip sensors, surface plasmon resonance, nanomaterials, organophosphorus pesticides, carbamate pesticides*

1. 서　　론

보다 나은 삶을 추구하는 현대인들에게 웰빙이라는 신조어와 함께 유기농 · 무공해 · 친환경 제품에 대한 관심은 하늘을 치솟고 있다. 하지만 품질향상이나 제품생산량 면에서 농약은 이미 불가피한 요소로 작용하고 있어 좀 더 독성을 줄이거나 최소한의 양으로 최대의 효과를 보기위한 많은 연구 · 개발들이 지속적으로 진행되고 있다. 이러한 연구에도 불구하고 유기인계 농약의 경우 강한 살균 · 살충의 효과로 인해 식품에서 뿐 아니라 실생활에서도 많이 사용되기 때문에 노출의 위험성이 크다. 이는 전 세계적으로 매년 십만 건 이상의 유기인계 농약으로 인한 중독이 발생된 사례를 통해서도 확인이 가능하다[1]. 현재 잔류농약에 대한 관심은 세계적으로 고조되어 있으며, 국가마다 농산물 중 농약의 잔류량을 규제하거나 각 농약의 한계치를 규정하는 등 그 안정성에 힘쓰고 있다. 우리나라 역시 각 농산물에 대한 농약 잔류량의 한계치를 규정해 두고 있으며 주기적으로 각 농산물에 따른 한계치를 낮추고, 규제를 강화시키고 있어 계속적인 수정이 이루어지고 있다.

재배나 저장중의 농림 · 작물을 해치는 동 · 식물로부터 농작물을 보호하거나 생산을 증대하는 수단으로 사용하는 농약은 사용목적에 따라 살균제, 살충제, 제초제, 식물생장조절제로 나눌 수 있고 대상 유기물, 화학 구조, 물리적인 상태에 의해 크게 유기염소계, 유기인계, 카바메이트계, 유기불소계로 분류할 수 있다. 이 중 유기염소계 농약이 지속성과 생물적으로 축적되는 잠재력이 커 점차 그 사용이 감소함에 따라 상대적으로 잔류농약으로의 축적이 적은 유기인계/카바메이트계 농약(organophosphorus and carbamate pesticides) 사용은 증가추세에 있다. Table 1은 현재 주를 이루어 사용되는 유기인계/카바메이트계 농약 중 대표적인 아홉 가지의 농약을 선택하여 그 농약이 주로 사용되는 농산물과 그에 대한 잔류농약 허용한계치를 보여주고 있

† 교신저자 (e-mail: hyejinlee@knu.ac.kr)

Table 1. A List of Permissible Levels of Commonly used Organophosphorous/carbamate Pesticides in Agricultural Products Along with Poisoning Symptoms and Signs

Chemical families of pesticides	Compound	Permissible limit (mg/kg)	Commodity	Signs and symptoms of poisoning
Organo-phosphorous	Diazinon	0.05～0.1	Potato, Sweet potato, Carrot, Buckwheat, Wheat, Barley, Sorghum, Corn, Rye, etc.	Headache, Nausea, Dizziness, Muscle tremor, Incoordination, Vomiting, Abdominal cramps, Diarrhea, etc.
	Malathion	0.5～8.0	Potato, Sweet potato, Oat, Peanut, Buckwheat, Wheat, Wheat flour, Korean cabbage, Corn, Rye, etc.	
	EPN	0.1	Potato, Wheat, Rice, Cucumber, Tomato, etc.	
	Chlorpyrifos	0.02～0.1	Potato, Sweet potato, Buckwheat, Wheat flour, Barley, Ginger, Corn, Sesame seed, Welsh onion, Rye, etc.	
	Parathion	0.05～0.3	Potato, Sweet potato, Oat, Wheat, Barley, Rice, Taro, etc.	
Carbamate	Carbofuran	0.1～0.5	Potato, Oat, Wheat, Barley, Rice, Corn, Sesame seed, etc.	
	Aldicarb	0.02～0.5	Peanut, Potato, Sweet potato, Wheat, Barley, Sorghum, Rice, Corn, Millet, Red Bean, etc.	
	Oxamyl	0.02～1.0	Potato, Oat, Wheat, Barley, Rice, Corn, Gingko nut, Kale, Taro, Rye, etc.	
	Thiodicarb	2.0～3.0	Wild Grape, Welsh onion, Apple, Persimmon, etc.	

다. 유기인계 농약은 일반적으로 곤충의 신경에 작용하는 살충제로 현재 전체 살충제 소비량의 37%를 점유하고 있으며, 잔류성이 적고 체내에서 잘 분해되어 배출되는 반면 급성 농약중독 사고의 50%가 유기인계 농약으로 인한 것인 만큼 포유동물에 대한 급성독성은 매우 크다. 이는 인체 내 신경자극전달 물질인 아세틸콜린을 분해하는 요소와 강력하게 결합하여 신경전달체계에 아세틸콜린이 분해되지 못하고 계속 쌓여 지속적인 신경흥분을 일으키기 때문이다. 이러한 메카니즘으로 인해 유기인계/카바메이트계 농약에 지속적으로 노출되면 식욕부진, 구토, 전신 경련, 근력 감퇴, 혈압상승, 발열, 현기증 등의 증상이 나타날 수 있다.

이러한 상황에서 환경에 존재하는 극미량의 농약을 고효율적으로 정확하게 분석해야 할 필요성은 점차 커지고 있으며 더 나아가, 많은 종류의 농약이 다양한 분야(곡물생산 · 살충제 · 살균제)에서 사용되고 있어 정확한 성분을 알고 그 양을 분석하는 것이 시급한 상황이다. 또한 국립보건원 및 각 시도 보건환경연구원에서 실시한 농산물의 농약잔류실태 조사결과, 국가차원의 농약 한계치 규제강화와 지속적인 농약 개발로 인해 농산물에서 극미량의 농약이 검출되는 사례도 늘고 있어 미량의 농약도 검출할 수 있는 고감도 및 고선택성 기술이 절실히 요구되고 있다. 하지만 더욱 심각한 문제는 이러한 유기인계 농약 물질이 도시와 시골에서 토양이나 물에 사용되고 있을 뿐 아니라 군대와 테러리스트 활동에서도 공기, 물, 다른 화학무기약품 등으로 토양 오염을 야기시키기 때문에 환경에 존재하고 있는 유기인계 화합물들은 계속해서 증가하고 있다는 것이다. 유기인계 화합물이 지난 오십여 년 동안 새로운 V와 G형의 내구성이 강한 혼합된 구조로써 화학 전쟁 약품을 포함한 천오백여종의 신경독으로 합성되어온 예가 대표적이다[2]. 이뿐 아니라 농약 노출은 작업환경에 따라 그 정도가 심해지기도 하는데 농업 · 제조산업 종사자나 해충 구제업자, 수의업 종사자, 시체해부 및 부검자, 걸프전 참전자들은 이미 유기인계 화합물에 노출되어 왔으며, 그 외 직업을 가진 사람들 역시 농장 근처에 거주하거나 공기 중에 분사된 화합물 혹은 살충제 등에 의해 유기인계 화합물에 대한 노출이 불가피하다고 할 수 있다. 이러한 점을 미뤄볼 때 유기인계 화합물에 대한 노출은 쉬이 넘길 사안은 아님이 확실하다. 심각성의 정도 파악을 위해 가장 먼저 정밀 · 정확한 분석이 이루어져야 한다는 점을 고려할 때 유기인계 농약 및 화합물의 검출에 대한 연구는 점차적인 증대가 필요한 부분이다.

잔류 농약 성분을 검출하기 위해 기체 크로마토그래피(gas chromatography, GC), 고성능액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC), 질량분석법(mass spectrometry, MS), GC-MS (gas chromatography-mass spectrometry), LC-MS (liquid chromatography-mass spectrometry)[3-5] 등의 분석법이 주로 사용되고 있는데 이 방법들은 감도 및 선택성, 정확도가 높다는 장점을 가지는 반면 고가의 장비 구축뿐 아니라 많은 시간과 노력, 숙련된 운영 기술을 요하여 현장에서 실시간 측정이 어렵기 때문에 분석 절차를 단순화한 저가의 분석법 개발 및 감도 증대를 위한 많은 연구가 지속되고 있다. 또 다른 분석방법으로 농약 기질의 억제를 기저로 한 효소(예 : AChE, acetylcholinesterase)의 활성을 검출하는 자외선(UV) 분광법 또는 비색법(colorimetry), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 등이 사용되고 있는데[6], 이 역시 복잡한 시료 전처리가 필요하고 현장 스크린 응용에도 한정적이라는 단점을 가진다. 따라서 신속하면서도 고감도로 정확하게 유기인계 농약을 실시간으로 검출할 수 있는 저가의 바이오센서의 개발은 상당히 중요하게 다뤄지고 있다.

최근 많은 연구자들은 잔류농약 성분분석에 있어 보다 선택적으로 신속하고, 간단하게 검출이 가능한 고감도 바이오칩 센서의 개발에 초점을 맞추고 있다. 또한 농산물에 대한 위험뿐 아니라 그 독성이 환경오염의 원인이 될 수 있다는 점에서 잔류농약에 관한 연구가 급증하는 추세이며 지속성이 적다는 장점에도 불구하고 포유동물에게는 극심한 독성을 나타내는 유기인계 농약(대표적인 예의 하나로 파락손(paraoxon)에 대한 인간 섭취 치사량은 16 mg/kg이다)에 대한 검출이 특히 주를 이루는 가운데 본 총설에서는 유기인계/카바메이트계 농약 검출에 있어 기존의 연구방법과는 차별화된 바이오센서, 그 중 광학 바이오칩 센서를 이용한 농약 검출에 대한 최근 기술개발 동향을 제시하고, 차세대를 이끌어 갈 나노 융합형 바이오칩 센서 기술의 국내 · 외 개발 동향, 시장성 및 미래발전 가능성에 대해 기술하고자 한다.

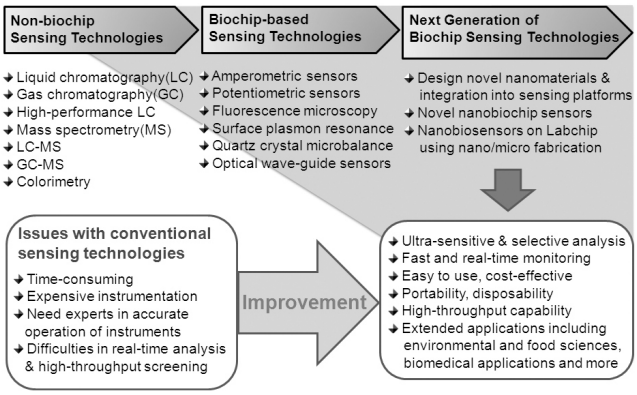


Figure 1. Overview showing the development of both non-biopchip and biochip based detection methods for the analysis of organophosphorus/carbamate pesticides.

2. 광학 바이오칩 센서 기술 개발 분석 및 미래 발전 가능성

2.1. 광학 바이오칩 센서 및 농약검출의 응용

다양한 환경에 노출되어 있는 유기인계/카바메이트계 농약들을 분석하는데 활용되어 온 분석 기술의 동향과 이들의 미래 발전 가능성을 Figure 1에 나타내었다. 이를 통해서 확인 가능하듯이 현재까지는 GC, LC, HPLC, MS 및 GC-MS, LC-MS 등의 바이오칩 기반이 아닌 기술들이 주로 사용되어 왔는데 이들은 반복적인 워싱 작업으로 인한 시간낭비와 경비(고가의 장비 및 유지비)의 소요가 크고 전문적인 기술을 요하여 현장에서 실시간으로 잔류 농약을 간편하게 분석하는데 있어서 적용하기 어렵다는 문제점을 안고 있다. 이러한 문제점을 보안하며 시험절차가 단순하고, 저가로 신속하게 유기인계 농약을 검출할 수 있는 방법으로 바이오센서를 들 수 있다. 바이오센서란 특정한 물질에 대한 인식기능을 갖는 생물학적 수용체를 전기·광학적 변환기와 결합시킴으로 생물학적 상호작용이나 반응을 전기적 또는 광학적 신호로 바꾸어주는 감지기의 일종이다. 유기인계 농약 검출에 주로 사용되어온 전기화학 바이오센서의 경우 유기인계 농약을 기질로 하여 반응하는 효소(예 : acetylcholinesterase, AChE)를 전극 표면에 도입하고 그 효소전극에 농약 기질이 결합됨으로써 산화환원 반응에 의해 발생되는 전자의 이동을 측정하여 농약을 검출한다. AChE를 기저로 하는 바이오센서의 경우 유기인계/카바메이트계 농약에서 AChE 화합물의 검출에 대부분 응용되어 왔지만[7,8] 유기인계화합물이 효소반응을 억제하는 억제제로 작용하므로 바이오센서의 감응 신호는 감소되고 이로 인해 측정결과에 변화를 줄 수도 있다. 이를 반영하여 유기인계 농약의 AChE 억제 반응은 AChE 억제를 기저로 하는 전류법 바이오센서로의 개발이 가능하며 식품에 있는 잔류농약 분석에 대해 좋은 연구 결과를 보여주는 예시도 있다(Figure 2(a) 참고).

전기화학 바이오센서뿐 아니라, 다양한 종류의 광학 바이오센서도 개발되어 왔는데 이 중 광학 바이오칩 센서는 목표물질과 특이적으로 결합하는 바이오리셉터(예 : 항체, 핵산, 단백질, 펩타이드, 효소, 세포용해물 등의 탐침용 물질)를 바이오칩 표면에 고정하고 이들이 목표물질과 특이성 결합(specific binding)을 할 때 감지되는 광학 신호 변화를 검출하는 분석 기술이다. Figure 2는 바이오리셉터 종류에 따라 구분한 것으로 각기 다른 바이오칩을 이용하여 목표 분석물질(예 : 농약, 생물질 등)을 검출하는 기술을 간단히 도시화한 것이다. Figure

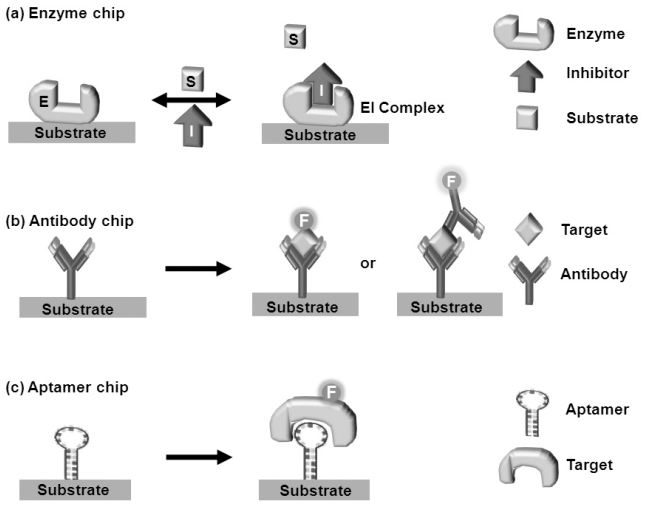


Figure 2. Schematics of different sensing methodologies utilizing various biochips created with ligand (or probe) molecules which can specifically interact with target pesticides. (a) Inhibition measurements of the activity of surface immobilized enzymes in the presence of substrates, pesticides. (b) Detection of fluorescently labeled pesticides binding onto antibody-coated chips or fluorescently labeled secondary antibodies interacting with antibody-pesticide complexes. (c) Direct detection of pesticides binding onto aptamers immobilized on a chip surface.

2(a)는 농약 효소를 칩 표면에 고정하고 저해제와 농약 존재 시 이들 효소의 활동도 변화를 측정하는 것에 기반을 둔 기술이며, (b)와 (c)는 특정 농약과 잘 결합하는 항체 또는 핵산 앱타머 등의 리간드를 칩 표면에 고정한 후 분석하고자 하는 농약 성분들과의 반응 시 발생하는 광학 신호(형광)의 차이를 측정하는 방법으로 형광 이미징(fluorescence microscopy) 또는 형광 스캐너(fluorescence scanner)를 이용하여 농약시료를 검출하는 방법이다. 이때 분석물의 정량은 형광물질로 표지한 목표물질 또는 목표물질과 잘 결합하는 이차항체를 형광물질로 표지하여 이들이 바이오칩에 고정된 바이오리셉터와 결합할 때의 형광 세기를 측정함으로써 확인이 가능하다(Figure 3(a) 참고). 바이오칩은 마이크로어래이어(microarrayer 또는 spotter)를 이용하여 목표물질과 잘 결합하는 여러 종류의 탐침용 리간드를 기판에 스폿팅(spotting)하여 제작되며, 핵산·단백질·항체 칩 등의 다양한 바이오칩 또는 마이크로어래이(microarray)들이 생의학, 환경과학 및 식품과학 분야에 유용하게 활용되고 있다[9]. 전 세계적으로 상당히 많은 기업체들이 고효율(high-throughput) 스크리닝 기능과 다중검지(multiplexing) 기능까지 겸비한 무수한 종류의 마이크로어래이 기술을 상용화하고 있다. 대표적인 예로 Affimatrix (미국), Microarrays, Inc. (미국), Whiteman (미국), Gentel Biosurfaces (미국), Clontech (미국), Veredus Laboratories (싱가폴), Eurogentec (벨기에), 주식회사 지노첵(한국), 지에스 나노텍(한국), 에스비포스텍(한국), (주)지노믹트리(한국), 이바이오젠(한국) 등을 들 수 있다.

형광 이미징(fluorescence imaging) 방법의 대안으로 바이오칩에서 일어나는 굴절률 변화를 측정하는 표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance, SPR) 방법이 사용되고 있는데, 이는 시료물질에 형광물질을 이용한 표지를 하지 않고 그대로 사용할 수 있다는 장점을 갖고 있어 최근 바이오 및 환경 관련 산업분야에서 상당히 각광 받고 있는 센싱 기술 중에 하나이다[10]. Figure 3(b)에 나타내었듯이 특정 바이

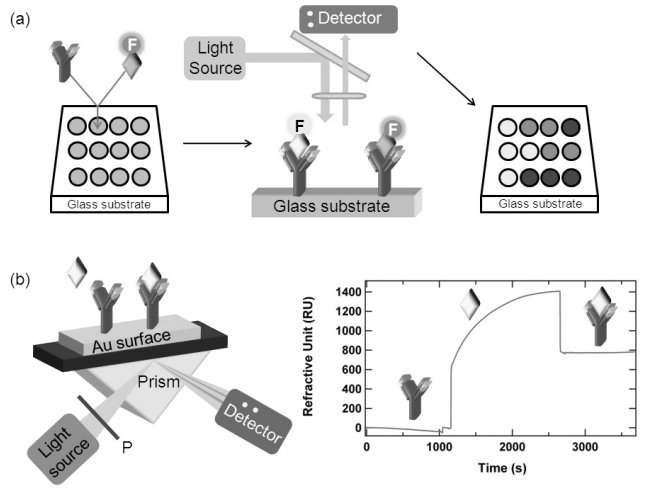


Figure 3. (a) Schematic overview showing (a) fluorescence microscopy detection of fluorescently labeled target molecules binding onto an antibody microarray, and (b) surface plasmon resonance (SPR) sensing methodology with a typical SPR sensorgram for target biomolecules binding onto an antibody chip created on a chemically modified gold surface.

오리셉터를 금속 박막(예 : 금, 은) 표면에 고정시키고 그 표면에서 분석시료가 특이적인 반응을 일으킬 때 반응전과 후의 굴절률 양의 차이를 측정하는 것으로써 농도변화에 따른 신호 감지뿐 아니라 실시간 및 *in-situ* 측정이 가능하므로 이를 통해 리간드-분석물 간의 결합상수 등을 포함한 키네틱 정보들을 얻을 수 있다는 장점 또한 갖고 있다. 그 예로 Mauriz 연구 그룹은 유기인계/카바메이트계 농약(예 : 클로르피리포스, chlorpyrifos)과 선택적으로 결합하는 항체로 코팅된 금 박막 칩에 유기인계 농약이 결합할 때 일어나는 굴절률 차이를 휴대용 SPR 센서를 이용하여 검출하는 방법을 개발하고 이를 수질환경에서 실시간으로 다양한 농약 성분 모니터링에 응용하였다[11-13]. 현재 국내에서는 잦은 사용으로 인해 검출빈도가 높은 카보후란(carbofuran), 카바릴(carbaryl), 벤프라카브(benfracarb), 치오디카브(thiodicarb) 등 카바메이트계 네 가지와 다이아지논(diazinon), 카두사포스(cadusafos), 에토프로포스(ethoprophos), 파라치온메칠(parathion-methyl), 클로르피리포스(chlorpyrifos) 등 유기인계 다섯 가지로 모두 아홉 가지 농약 성분을 검출할 수 있는 "잔류농약 검출 SPR 바이오센서"의 실용화가 촉진되고 있는 상태이다. 이러한 SPR 센서는 타겟과 결합할 수 있는 다양한 탐침용 리간드를 어레이 형태로 금속 박막칩에 고정하여 타겟과 다수의 리간드의 결합을 스크리닝하는 다중감지 기능 및 다중 키네틱 분석을 수행할 수 있는 이미징 플랫폼(SPR imaging)으로 전환할 수 있다. 1997년 DNA 바이오칩을 제작하여 DNA의 염기서열 교배를 측정하는데 이용하면서부터[14] 핵산, 앱타머, 펩타이드, 단백질 및 항체에 이르기까지 다양한 바이오칩 제작기술이 발표되었고, genomic DNA, microRNA, 암 진단용 바이오마커 등의 검출에도 응용되어 왔다[15,16]. 현재 휴대용 SPR 센서도 개발되고 있으며[11], 이들을 유기인계 농약의 실시간 스크리닝 및 모니터링에 응용하는 것은 시간 문제일 것으로 사료된다.

굴절률 측정에 기반을 둔 또 다른 광학 바이오칩 센서로 광도파관 센서(optical waveguide sensor)를 들 수 있는데, 이는 검출 범위에 있는 leaky-type으로부터 생기는 굴절률과 guided-type으로부터 생기는 굴절률의 변화에 기초를 둔 센서로 유기인계 가수분해 효소를 이용해 유기인계 농약을 검출할 수 있는 누출광도파관 바이오센서가 보고되었다[17]. 또한 전반사 엘립소메트리 방법을 이용하여 펜타클로로페놀(pentachlorophenol) 농약[18] 및 광학유체링공명기(opto-fluidic ring resonator)를 이용하여 메틸파라티온(methylparathion) 농약을 검출하는 방법[19]도 보고된 바 있다. 이 외에 굴절률 측정을 기반으로 한 다양한 간섭계(interferometer) 기반 센서[20]와 수정 결정 미소저울(quartz crystal microbalance, QCM) 센서(두 층의 금박막 전극 사이에 일정 두께의 수정 결정판을 넣어서 이들 사이에 전압을 가할 때 진동효과 측정)도 농약 검출에 활용되고 있다[21]. 지금까지 논의한 유기인계/카바메이트계 농약 검출에 사용되어온 다양한 광학 바이오칩 센서의 검출한계와 이에 사용된 탐침용 리간드 물질을 센서 및 농약의 종류에 따라 요약하여 Table 2의 상단에 나타내었다.

농약검출에 있어서 바이오칩 센서의 성공적 응용여부는 바이오칩에 고정한 탐침용 리간드가 얼마나 선택적으로 유기인계 농약성분과 결합하는가와 이러한 탐침용 리간드를 견고하고 안정하게 고정하여 바이오활성도를 최대한 유지시킬 수 있는가에 의해 일차적으로 결정된다. 이에 대표적인 두 가지 사례를 들 수 있다. 첫째는 다양한 이중기능기(heterobifunctional)를 이용한 커플링 화학으로 유리, 실리콘, 금속 박막, 친수성 젤 칩 표면에 N-succinimidyl S-acetylthioacetate (SATP), sulfosuccinimidyl 4-[N-maleimidomethyl]-cyclohexane-1-carboxylate (SSMCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide/N-hydroxysulfosuccinimide (EDC/NHSS) 등의 커플링제를 이용하여 영구적으로 리간드를 고정하는 방법이 있고, 둘째는 단백질(예 : streptavidin)로 칩의 표면을 처리한 후 바이오틴(biotin)으로 코팅한 리간드를 이용하여 칩 표면에 고정하는 화학을 들 수 있다[22,23]. 고감도 및 고선택성의 유기인계/카바메이트계 농약 검출용 바이오칩 개발을 위해 좀 더 경제적이면서 안정하고 다기능성을 갖는 새로운 커플링 화학 기술 개발 연구가 절실히 요구되고 있다.

유기인계 농약 검출을 위한 탐침용 리간드로는 유기인계 농약과 강한 특이성 반응력을 보이는 항체 칩이 주를 이루어 사용되어 왔다(Table 2 상단 참조). 그러나 표면에 고정된 항체의 낮은 바이오 활성도와 안정도, 유기인계 농약과의 비특이성 반응 및 다른 농약성분과의 크로스-반응 등의 문제점이 제기되면서 정확한 환경시료 분석을 위한 칩 기술의 개선연구 및 대체 바이오리셉터 기술개발이 절대적으로 요구되고 있다. 그 대안으로 바이오리셉터 중에 단백질, 약, 유 · 무기분자와 특이한 반응성을 보이는 물질로 짧은 단일핵산(DNA 또는 RNA)으로 구성되어 있으며 자체적으로 2차 3차 폴딩구조를 형성할 수 있는 앱타머 기술(Figure 2(c) 참조) 응용연구가 점차 증가하고 있는 추세이다[24-26]. 이는 특정 생물질과 강한 결합력을 보이는 특성 외에도 항체 칩에 비해 비교적 외부환경에 의해 잘 분해되지 않고 보관 역시 용이하며 화학적 방법에 의해 쉽게 합성이 가능해 차세대 바이오칩으로 각광받고 있다. 지난 2004년 포토이니시에션 반응으로 단백질에 대한 DNA 앱타머의 결합력을 증대시킨 DNA 포토앱타머칩의 제작기술의 발표는[27] 현재 Somalogic사에서 기술인수하여 상품화할 예정이다. 즉, 이러한 장점을 갖춘 농약 검출을 위한 맞춤형 앱타머 칩이 개발된다면 다양한 광학 바이오센싱 플랫폼에 도입되어 유용하게 사용될 뿐 아니라 이 분야의 연구에 혁신적인 장을 열 수 있는 잠재성을 가지고 있다 할 수 있겠다.

2.2. 차세대 나노융합형 광학 바이오칩 센서와 농약검출의 응용

실시간으로 신속 · 정확하게 유기인계/카바메이트계 농약을 검출 및 모니터링하기 위해서는 기존의 광학 바이오칩 센서의 감도나 선택

Table 2. Summary of Various Detection Platforms for a Wide Spectrum of Organophosphorous/carbamate Pesticides with the Reported Detection Limits and Surface Bound Probes. GNPs = gold nanoparticles, CNTs = carbon nanotubes, SiNPs = silicon nanoparticles, MB = magnetic beads

Detection platform		Target	Detection limit	Probe (Ligand)	Ref.
Biochip-based Sensing Technologies	Fluorescene	Isoproturon	0.1 ng/mL	antibody	52
		Isoproturon	9.7 ng/L	antibody	53
		Mesotrione	0.04 ng/mL	attibody	54
	Electrochemistry (EC)	Simazine	3 ng/mL	antibody	55
	SPR	Atrazine	1 ng/L	antibody	56
		Bisphenol A	10 ppb	antibody	57
		Chlorpyrifos	45～64 ng/L	antibody	11
		Carbaryl	1.38 μg/L	antibody	58

Detection platform		Target	Detection limit	Enhanced materials	Ref.
Next-generation Biochip Technologies	Fluorescene	Paraoxon	20 μM	GNPs	59
		Dichorvos, Paraoxon	0.1 nM	GNPs	45
	Electrochemistry	Acephate, Fenitrothion, Pretilcholr	10 ppb	CNTs	44
		2,4-Dichlorophenol	0.6 ng/mL	GNPs	60
	SPR	Paraoxon	0.2 ppb	GNPs	34
		Stanozolol	～pM	GNPs	35
	EC-Lab chip	Paraoxon	20 μM	SiNPs	49
	Capillary Electrophoresis on Lab chip	Carbofuran	0.1 ppb	MB	51
		Paraoxon	1.0 μM	–	50
		Methyl parathion	2.4 μM	–	
		Fenitrothion	3.8 μM	–	

성의 향상이 절대적으로 필요하다. 이에 획기적인 향상을 이룰 수 있는 방법으로 새로운 나노 소재 디자인 및 응용, 금속성 나노물질 응용, 새로운 센서 기반 구축, 바이오칩 제작기술 향상 연구들을 들 수 있다. 이 중에서 차세대를 이끌어갈 바이오칩 기술의 핵심요소라 할 수 있는 금 나노입자는 우수한 광학적 및 전기적 성질, 높은 표면 대 용량비와 소형화가 용이하다는 장점을 가지고 있어 그 자체가 나노바이오센서 소재로써 또는 다양한 바이오칩 센서에 접목되어 이의 감도를 증폭시키는 도구로써 사용되어 왔다. Figure 4(a)는 금 나노입자와 이에 항체를 도입시켰을 때 나타나는 UV-vis 스펙트럼의 변화를 나타내었다. 약 13 nm 구경의 금 나노입자의 경우 최대 봉우리[maximum peak (λ_{max})]가 약 521 nm에서 나타났는데 이를 항체로 코팅하였을 때 λ_{max}가 약 10 nm 정도 장파장으로 이동하는 것을 볼 수 있다. Marco 연구 그룹은 유기인계 농약과 특이적으로 결합하는 항체로 금 나노입자를 코팅하여 이들이 유기인계 농약과 결합 시 변화하는 UV-vis 흡광도를 측정하므로 피코몰(pM) 범위의 농약 성분을 검출할 수 있음을 보고하였다[28]. 또한 아세틸콜린(acetylcholine) 기질이 AChE 효소에 의해 가수분해 반응할 때 생성되는 타이오콜린(thiocholine) 물질을 금-은 나노입자의 성장에 조절제로 이용하는 나노입자 바이오센서가 개발되었다[29]. 이는 유기인계 농약 존재 하에서 타이오콜린의 생성 반응이 저해 받아 적게 생김으로써 나노입자의 성장속도가 빨라지고 이로 인해 색변화가 크게 일어난다는 사실을 통해 유기인계 농약을 고감도로 검출할 수 있었다.

현재 금 나노입자는 바이오칩 센서에 도입되어 센서의 검출 신호를 증폭하는데도 많이 활용되고 있는데 그 한 예로 금나노입자 증폭형-형광센서의 경우 유기인계 농약 존재하에서 형광물질인 Eu^{3+} 이온은 금나노입자 표면으로부터의 방출을 통해 강한 형광신호를 나타내는 원리를 이용하여 유기인계 농약을 신속하고 고감도로 스크리닝한 연구를 들 수 있다[30]. 또 다른 예로 자기장나노입자, 금과 은 나노입자에 짧은 올리고머 또는 항체를 고정하여 위 세 가지 물질들의 적절한 조합을 이용한 바이오바코드센서가 개발되어 10 fM 이하 농도의 단백질 검출에 응용할 수 있음이 보고되었는데[31] 이러한 바코드센서의 탐침용 리간드물질을 유기인계/카바메이트계농약 맞춤형으로 전환한다면 초 고감도의 농약 검출 및 스크리닝에 응용될 수 있을 것으로 보인다. 이뿐 아니라 금 나노입자는 입사 빛에 공명하는 전자의 들뜸과 연관되어 다양한 광학적 성질을 보이며[32], 형상과 크기에 따라 국부적 표면 플라즈몬 공명(localized surface plasmon resonace, LSPR)이라는 광학적 성질을 나타내어 표면 플라즈몬 기반 바이오칩 센서로 이용되거나 이들의 검출신호 증대에 응용되었다[33-35]. 대부분의 나노입자 증대형 SPR 또는 LSPR 센서의 응용은 아직까지 생명공학 및 생의학 응용분야에 좀 더 치중되어 개발되고 있으나, 최근 AChE로 코팅한 금 나노입자를 LSPR센서에 융합하여 파락손(paraxon) 잔류농약을 약 0.2 ppb까지 검출한 연구[34]와 항체로 코팅한 금 나노입자의 LSPR의 응용을 통해 스타노조롤(stanozolol)유기물을 pM 농도까지 검출한 연구[35] 등이 보고되고 있다.

바이오물질로 기능성을 부가한 금 나노입자는 SPR 기반 센서뿐 아니라 회절격자칩(diffraction grating chip) 바이오센서에도 융합되어 다양한 생물질의 고감도 검출에 응용되어 왔다[36]. Figure 5는 이러한 회절격자칩센서를 한 단계 업그레이드한 센싱 플랫폼으로서 금 박막 라인으로 이루어진 회절격자칩으로부터 유발된 표면 플라즈몬 현상과 금 나노입자의 광학적 성질을 결합하여 센서의 감도를 증폭하는 방법을 이용한 나노입자 증대형 회절격자(nanoparticle emhanced diffraction grating, NEDG) 바이오칩 센서를 도시화한 것이다[37,38]. 이는

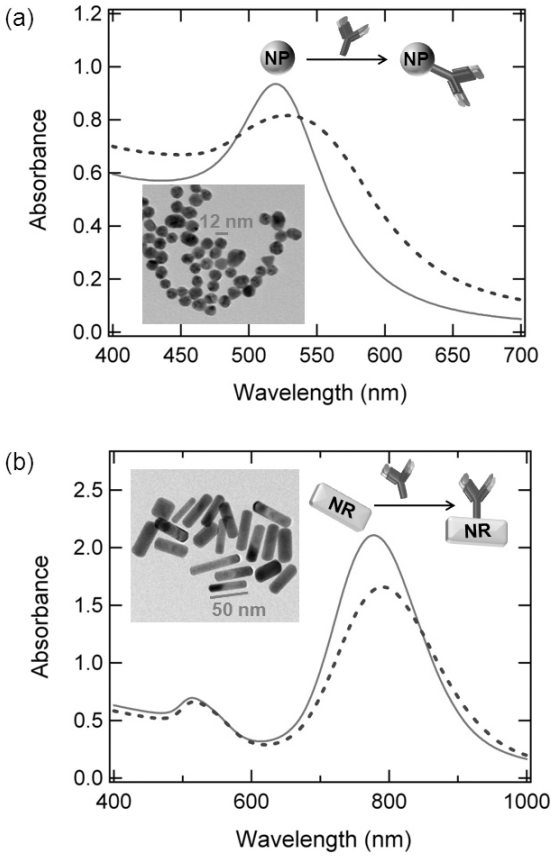


Figure 4. Representative UV-vis spectra for (a) gold nanoparticle samples with a peak maximum at 521 nm (bold line) and antibody coated gold nanoparticle samples with peak maximum at 527 nm (dotted line), and (b) gold nanorod samples with peak maxima at 514 and 777 nm (bold line) and antibody coated gold nanorod samples with peak maxima at 516 and 790 nm (dotted line). In both cases, antibody modified gold nanomaterials show a red shift of maximum peaks from unmodified nanomaterials. Each inset shows representative TEM images of gold nanomaterials.

p-편파된 빛이 프리즘/회절격자칩어샘블리를 통과한 후, 이때 회절격자칩에서 반사된 빔(특히 +1 오더 위치)을 광다이오드 또는 전하결합소자 검출기를 이용하여 측정하는 방법이다. 예를 들어 i) 타겟 물질(단백질 또는 유기인계/카바메이트계 농약)이 회절격자칩에 코팅된 ii) 탐침용 물질(항체 또는 앱타머)과 결합 시, 타겟 물질을 인식할 수 있는 바이오물질(이차 항체 또는 앱타머)로 코팅된 금 나노입자가 동시에 결합되므로 샌드위치 형태의 복합체를 이루었을 때 복합체를 이루기전과 후의 반사굴절률 차이(⊿%DE)를 측정할 수 있다. 최근 NEDG 센서를 이용하여 약 10 fM의 DNA와 10 pM의 microRNA를 검출할 수 있음이 증명되었는데[37,38], 이러한 회절격자칩에 유기인계 농약이 특정하게 결합할 수 있는 탐침용 물질을 고정하고 이에 바이오기능성 나노입자를 융합한다면 새로운 고감도의 유기인계 농약 검출용 나노바이오칩 센서를 개발 및 활용할 수 있을 것으로 예상된다.

금 나노입자와는 달리 금 나노로드(gold nanorods, GNRs)는 종축 및 횡축을 따라 두 개의 다른 플라즈몬 흡수 밴드를 가지며 가로와 세로의 비에 따라 가시광선에서 근적외선 영역까지 비를 조절할 수 있는 광학적 특성을 부가적으로 갖고 있어 바이오칩 센서 기술 응용

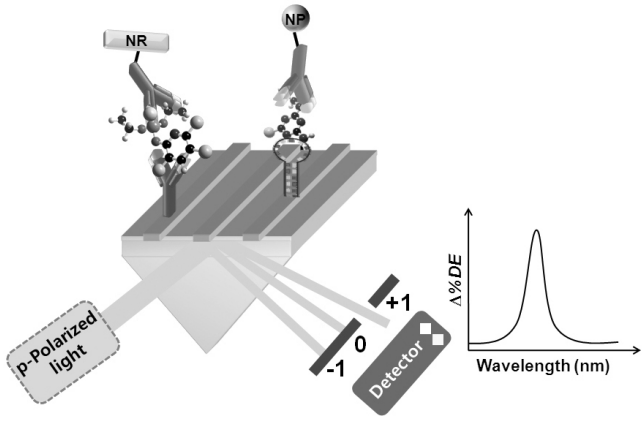


Figure 5. Schematic depicting a nanomaterial enhanced diffraction grating (NEDG) sensor setup for the ultra-sensitive detection of organophosphorus/carbamate pesticides with aptamers and antibodies immobilized on gold grating surfaces. Biomolecule coated gold nanoparticles or nanorods are employed to enhance the diffraction signal in a sandwich format. The sandwich complex is formed by the interaction of the surface bound ligand with the target pesticides followed by the adsorption of bio-nanomaterials. The right inset is a schematic showing a plot of diffraction efficiency changes versus wavelength.

에 서서히 박차를 가하고 있는 추세이다[39-41]. Figure 4(b)는 금 나노로드의 TEM 사진과 함께 항체 코팅전과 후의 UV-vis 스펙트럼을 나타내었다. 그림에서 보듯이 금 나노로드의 λ_{max}가 514 nm (종축)와 777 nm (횡축)에서 나타났는데 이를 항체로 코팅하였을 때 특히 777 nm 영역의 λ_{max}가 약 13 nm 정도 장파장으로 이동하는 것을 볼 수 있다. 최근 이러한 금 나노로드의 근적외선 영역에서의 장파장 이동을 이용한 UV-vis 센서가 보고되었는데, 이는 금 나노로드를 타겟 물질(예 : 병원균)로 코팅하고 이들이 타겟 물질에 특이적으로 결합하는 탐침용 물질(예 : 병원균 항체)로 코팅된 금 나노로드와 용액상에서의 반응이 일어났을 때 UV-vis 스펙트럼에서 장파장 이동이 일어나는 것을 측정하므로써 병원균을 신속하고 우수한 감도로 정량한 예이다[42]. 금 나노로드를 유기인계/카바메이트계 농약과 특이적으로 결합할 수 있는 탐침용 물질로 코팅하여 Figure 5에서 보여준 NEDG 바이오칩 센서에 융합하고, 금 나노로드의 근적외선 영역의 λ_{max}와 유사한 광원을 이용한다면 이 둘의 광학적 커플링을 최대화할 수 있어 검출신호를 더욱 증폭시킬 수 있을 것으로 예측되며 이를 이용해 유기인계/카바메이트계 농약의 존재 유무를 고감도로 검출할 수 있는 차세대 나노바이오칩 센서를 제작할 수 있을 것으로 보인다.

금 나노물질 뿐 아니라 탄소나노튜브, 리포좀 등을 포함한 다양한 나노소재들도 나노바이오칩 센서 기술개발 및 유기인계 농약 검출 응용에 유용하게 활용되고 있다. 주목할 만한 예들로 실리콘나노와이어에 AChE를 커플링한 고감도 농약 검출용 전기화학센서[43], AChE로 커플링한 탄소나노튜브 센서[44], AChE로 리포좀의 내부를 장식한 리포좀 기반의 나노바이오센서[45], 고감도 airbone 유기인계 농약 검출용 휴대형 liquid crystal monitor 광학센서 시스템 개발[46]들이 있다. Gupta 연구 그룹은 실리카 화이버의 내부를 은으로 코팅하여 이에 AChE효소를 도입한 광도파관을 개발하고 이를 SPR 센서에 융합하여 SPR기반 광도파관 센서를 개발함으로 클로르피리포스를 10 nM 수준까지 검출할 수 있음을 보고하였다[47]. 또 다른 예로 AChE와 pH에 민감한 형광물질(SNAFL-1)을 함유한 친수성 마이크로젤입자를 광학기반센서에 도입하여 효소가 유기인계 농약과 반응 시 시료의 pH가

변화함에 의해 SNAFL-1의 형광세기가 변화되고 이를 기반으로 농약을 초미량까지 정량할 수 있는 광학 나노센서 플랫폼도 들 수 있다. 이뿐 아니라 polymethyl[3-(2-hydroxy)phenyl]siloxane이라는 새로운 고분자 재료를 합성하여 표면탄성파(surface acoustic wave)센서에 응용함으로써 유기인계 농약(예 : dimethyl methylphosphonate, DMMP)을 고감도로 검출한 연구[48]와 리소좀(lysome)을 이용하여 실리카 나노입자를 금박막 표면에 자기조립시켜 새로운 SPR 바이오센서용 금박막 칩을 디자인하고 이에 유기인계 농약과 특이적 반응을 하는 효소를 포착시킴으로써 SPR 감도를 증폭시키는 연구[49] 등도 들 수 있다. 본문에서 언급한 차세대 바이오칩 센서의 검출한계와 감도 증폭을 위해 사용된 나노물질들을 센서 및 농약의 종류에 따라 요약하여 Table 2 하단에 나타내었다.

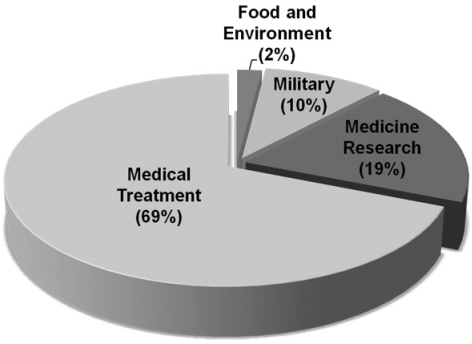
차세대를 이끌어 나갈 고감도 나노바이오센서의 마지막 대표주자로 랩 칩 형태의 바이오칩 센서를 들 수 있다. 이는 아주 적은 양의 시료 및 분석용액만으로도 신속하고 정확하게 검출할 수 있으며, 간편하면서 휴대기능까지 겸비한 칩 형태의 센싱 플랫폼으로 현재까지 환경공학, 식품과학 및 생의학분야에 걸쳐 다양하게 사용되어 왔다. 유기인계물질 검출응용의 예로서 Wang 연구 그룹은 마이크로칩 디바이스에 마이크로채널을 더블 T 형태로 새기고 고전압 하에 주입된 시료성분을 전기삼투현상과 전기이동 이동도에 의해 분리하고, 분리된 시료를 검출할 수 있는 검출기를 칩 위에 융합한 소형 모세관 전기이동 칩 디바이스를 제작하여 유기인계물질을 효과적으로 분리 및 검출하였다[50]. 최근 Merkoci 연구 그룹이 랩 칩 디바이스의 마이크로채널 안을 자기장을 이용하여 유기인계 농약에 특이적 반응하는 효소(AChE)로 커플링된 마그네틱 비드로 충전하고 이들이 유기인계 농약과 반응할 때의 변화를 전기화학적으로 감지하는 고감도 유기인계 농약(예 : carbofuran) 맞춤형 랩칩 디바이스를 선보인 점을 감안할 때 유기인계 농약 검출용 랩칩 디바이스의 실용화는 매우 가깝다고 볼 수 있다[51].

3. 경제 · 산업적 분석

경제성장의 가속화로 삶의 질이 향상됨에 따라 산업 개발만을 목표로 여기던 많은 이들의 의식이 변화되어 환경에 대한 관심이 날로 커지고 있다. 전 세계적인 이러한 움직임은 많은 환경오염 물질의 검출 및 성분분석의 필요성을 증폭시키며, 특히 농업의 생산성 및 저장성을 높이기 위해 사용하는 농약은 오 · 남용이나 잔류량으로 인해 환경오염을 유발시키거나, 식품위생을 위협할 수도 있어 심각한 문제로 대두되고 있다. 이러한 면에서 농산물에 존재하는 잔류농약의 검출은 국내 · 외적으로 뜨거운 감자이며 식품에 대한 사람들의 불신이 커짐에 따라 분석을 통한 인체유해물질의 검출은 그 중요성이 날로 더해가고 있다. 현재 사용되고 있는 다양한 방법들은 기존의 문제들을 보안한 새로운 대안으로의 기술 활용이 가능하며 그 대안의 대표적인 예로 바이오센서를 들 수 있다. 이 기술은 측정하고자 하는 시료를 신속하게 분석할 수 있고 측정의 단순성 및 민감성을 가지는 장점으로 인해 현재 급속도로 성장하고 있다.

핵산, 단백질, 항체 등으로 구성된 칩 형태의 광학 바이오 · 바이오칩 센서는 칩 구성성분과 생체 및 환경시료 물질간의 반응을 광학적으로 감지하여 특정물질을 실시간으로 감지하는 장치로써 생명공학기술(BT) 및 정보공학기술(IT), 나노기술(NT)을 통합하는 미래형 융합기술(BINT)이라고 할 수 있다. 바이오칩 연구 및 기술개발은 다양한 기술융합 분야의 대표주자로서 과학기술연구, 의료진단, 신약개발,

Table 3. The Prospects for Biosensors in the Global Market



Total 14,550 million dollars in 2010

생화학테러에이전트 검출, 환경오염, 식품분야에 이르기까지 다양한 분야에 걸쳐 혁신적인 변화를 일으키며 빠르게 성장해왔다. 특히 2000년도 초반에 휴먼게놈프로젝트의 완성과 더불어 유전자의 기능규명 및 산업화가 시도되면서 실시간 측정 및 간편성, 소량의 샘플주입 등의 장점을 지닌 칩 형태의 바이오 센싱 기술은 전 세계적으로 초기개발단계를 지나 성장단계에 접어들고 있다. 최근 바이오기술(BT)과 나노기술(NT)을 융합한 나노/바이오기술 연구는 유망 신산업 창출의 핵심으로 급부상하고 있으며 나노기술을 접목한 바이오칩 센서의 개발과 이들의 생의학 및 환경과학 응용은 나노기술 및 바이오센서 세계시장의 성장에 중요한 역할을 할 것이다.

세계를 기준으로 현재 바이오센서의 세계시장점유율을 보았을 때 미국이 43%로 단연 우위를 유지하고 있으며, 유럽, 일본이 그 뒤를 따르고 있는데 반해 우리나라는 아직 미비한 위치에 있다. 이에 2001년부터 정부는 바이오산업 관련예산을 정부전체 연구개발 예산의 8%인 3280억 원으로 급격히 늘리는 등 지원에 박차를 가하고 있다. Table 3은 2010년 바이오센서의 세계 전망을 나타낸 도표이다. 국내 시장의 성장률이 향후 세계 시장의 연평균 성장률과 비슷해져 2010년에는 약 700억 원이 될 것이라는 가정 하에, 2010년의 국내 식품환경용 바이오센서의 시장은 전체의 2%로 약 14억 원이 된다. 아직까지 국내의 바이오센서 시장이 초기단계임을 고려하고 국내 나노기술연구 등의 활성화에 따른 연구용 바이오센서의 수요가 증가하고 있다는 것을 생각하면 국내 시장 성장률은 세계 시장 성장률보다 더 클 것으로 예상되며 식품환경용 바이오센서 시장 또한 14억 원을 웃돌게 될 것이라는 예측 또한 가능하다.

바이오센서에 관한 특허 출원은 2000년까지는 백여건으로 불과하였으나 2001년부터 현재까지 삼백여건이 출원되는 급격한 증가세를 보이고 있으며 광학바이오센서에 관련한 출원이 40%, 나노기술(NT)에 관련한 출원이 10%를 차지하고 있다. Table 4는 농약검출용 바이오 · 바이오칩 센서 개발에 국한된 국 · 내외 지식재산권 현황을 나타내었다. 이 표를 통해서도 알 수 있듯이 현재는 센싱 방법에 대한 특허가 주를 이루고 있으며, 특히 2000년도 이후에 들면서 실사용이 용이하도록 키트화된 센서에 관한 특허가 많다. 그 외에 눈여겨 볼만한 국외특허로 칩을 디자인할 수 있는 탐침용 리간드 물질에 대한 특허도 표를 통해 확인이 가능하다. 이처럼 바이오센서에 관련한 다양한 특허들이 하루가 다르게 개발되고 있지만 바이오칩 센서에 관한 특허는 아직 미비하며 이미 출원된 특허도 그 활용이 주로 의료용에서 그친다는 점을 고려했을 때 농약성분 검출용 바이오칩에 관한 특허는 실상 희박하다는 것이 현 주소이다. 하지만 이러한 가능성이 보이는

Table 4. Summary of Representative Domestic and International Patents and Patent Applications Filed for the Development of Biosensors and Biochip Sensors in Pesticide Applications

Domestic			International		
Patent Number	Content	Date	Patent number	Content	Date
KR-1020050057440	Haptens and antibodies for the class-specific determination of organophosphorus pesticides and the immunoassay method using the same	2005-06-30	WO-2008-141436	Method for the detection and/or detoxification of compounds	2008-11-27
KR-1020060053631	Detecting method for carbamate based and organic phosphate based agricultural chemicals	2006-06-14	WO-2003-089599	Ligand sensing fluorescent acetylcholinesterase for detection of organophosphate activity	2003-10-30
KR-1020060046413	A portable detector for a remnants of agricultural medicines	2006-05-24	US-7374900	Fluorescent substrates for detecting organophosphatase enzyme activity	2008-05-20
KR-1020070112639	A kit for detecting pesticide residues in crops and the detecting method thereof	2007-11-06	US-5830770	Methods, agents and kits for detection of organophosphorous compounds	1996-04-25
KR-1020060097056	Phosphate selective sensing membrane with charged multilayer thin film and its application for biochip and biosensor	2006-10-02	US-5677432	Immunological detection of organophosphates	1997-10-14
			US-5541079	Monoclonal and polyclonal antibodies and test method for determination of organophosphorus	1996-07-30

미개척 시장은 연구 · 개발에 있어서 상당히 매력적인 부분이며 앞으로 바이오칩 센서 시장은 잠재된 가능성을 품고 있기 때문에 지속적으로 눈여겨 볼만하다.

2007년부터 향후 2013년까지의 바이오칩 세계시장현황 및 동향(출처 : Business Communication Company, "Global market for biochips slated for high growth through 2013" 2007 출간)에서 나노물질 등을 이용하여 신호를 향상 시킨 차세대기술 칩 시장은 이미 많은 연구가 이루어지고 있는 랩칩 시장에 비해서 상대적으로 낮은 수치를 보이지만 지속적인 성장을 통한 누적 연평균 성장률이 랩칩의 성장률보다 더 큰 수치임을 확인할 수 있다. 이러한 자료들은 본문에서 언급된 차세대 광학 바이오칩 센서의 시장전망과 발전가능성을 확인시켜줄 수 있는 예라 할 수 있다. 대부분의 칩 개발연구 목표가 생의학 응용분야와 단백질 칩 개선에 국한되어 있는 경우가 많아 농약을 목표물로 할 수 있는 칩 개발은 아직까지 미흡하지만 Table 3에서 언급한 바와 같이 식품환경용 바이오센서에 관한 시장도 상당한 부분을 차지하고 있으므로 잔류농약 검출용 바이오칩 센서 시장의 가치는 증대될 것이다. 현재 바이오칩과 관련한 회사들이 국외를 비롯하여 국내에서도 급속히 생겨나고 있으며 국내의 기술도 상당한 수준을 향하고 있다는 것을 알 수 있다. 그 한 예로 엔에스비포스텍은 마이크로어레이사와 공동으로 연구용 바이오칩 제품을 출시하여 2009년에 미국 식품의약품국(FDA) 정식인가를 취득한다는 계획 중에 있다.

현재 국내에서 농약 검출을 다루고 있는 기관은 농림수산식품부를 비롯하여 식품의약품안전청, 보건환경연구원 등으로 이곳에서는 주로 고가의 기존 연구방법들만이 진행되고 있어 각 부서에서 기계구매를 위한 배정금액만도 기본이 약 1억 원에 해당한다. 이 시점에서 바이오칩 센서의 개발을 발판으로 초고감도의 센서가 실용화되어 바이오칩 시장을 유기인계 농약검출에 응용할 수 있다면 부가가치창출은 상상 이상의 결과를 얻을 수 있을 것이라는 추측도 가능하다.

국내 시장이 이제 막 걸음마를 시작한 초기 단계임을 고려하고 국내 나노 기술 연구 등의 활성화에 따른 연구용 바이오센서의 수요가 증가하고 있다는 것을 생각하면, 국내 시장 성장률은 세계 시장 성장률보다 더 클 것으로 예상할 수 있다. 즉, 바이오센서의 소형화 및 감도 증대를 가능하게 하는 다양한 분석방법이 개발하도록 연구가 진행

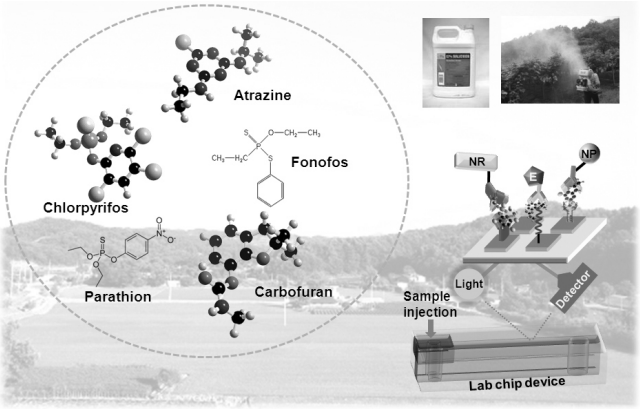


Figure 6. Overview of the next generation of biochip sensors integrated into lab-on-a-chip devices for the highly sensitive and selective detection of organophosphorus/carbamate pesticides.

되어야 할 것이며 현재 추세에 발맞추어 수입에 거의 의존하고 있는 바이오칩 센서를 국산화하고 세계 시장에서의 입지를 다지기 위해 지속적인 연구개발은 필수적이다. 이렇게 개발된 바이오칩 센서는 유기인계 농약 검출뿐 아니라 환경과학, 유전자학, 단백질학, 신약개발, 식품의학, 의료진단 등의 다양한 연구 분야에서 활용 가능하므로 원천기술 특허 확보 및 상업화를 바탕으로 바이오센서 산업의 시너지 효과를 기대할 수 있으며 국가 이익 창출과 센서 기술 및 산업 발전에 큰 기여를 할 것이다.

4. 결 론

유기인계 농약은 그 사용의 폭이 넓어짐에 따라 규제가 강화되고 검출한계가 낮아져 실시간으로 신속한 측정을 할 수 있는 것이 관건이다. 하지만 현재 많은 기관에서 사용되는 방법들은 이동성, 고효율 검색, 실시간 측정 등의 기능성 개선이 요구되고 있다. 이러한 문제를 보안할 수 있는 분석법으로 현재 미세하게 잔류 농약 검출에 있어 그 활용성이 증대되고 있는 마이크로어래이 형광센서, SPR 센서, 간섭계 센서 등을 포함한 광학 바이오칩 센서들을 들 수 있다. 하지만 이 역시 감도 개선 및 항체를 대안하는 바이오리셉터 물질개발, 새로운 표면고정화학 디자인 및 응용 등의 연구는 여전히 필요한 상태이다.

본 총설에서 다뤄진 차세대 나노융합형 바이오칩 센서 기술의 개발은 기존 광학 바이오칩 센서의 감도 및 선택성에 있어 획기적인 향상을 줄 수 있는 것으로 급부상하고 있지만 유기인계 농약 모니터링 및 현장 검출에서의 특성화는 바이오산업 분야의 응용에 비해 아직까지는 부족한 상태이다. 따라서 다기능성의 새로운 나노물질 디자인과 함께 유기인계/카바메이트계 농약 감지에 고선택적인 탐침용 물질 합성 및 사이트 선택적인 효소반응을 융합하고, 마이크로 및 나노팹을 이용하여 랩칩 디바이스화한 새로운 유기인계 농약 맞춤형 광학 나노바이오칩 센서(Figure 6 참조)들을 개발한다면, 현장 및 실험실에서 실시간으로 신속하게 유기농약성분을 검출하는 것이 가능하므로 이는 기존 분석법들의 대안책 뿐 아니라 그 이상으로서의 역할도 할 수 있을 것이라 예상된다. 이러한 나노바이오센싱 기술 발전은 유기인계 농약의 확산으로 인한 인명피해 및 경제적 손실을 사전에 예방할 수 있고, 환경감시 및 감독기관(지방환경관리청 및 시 · 군 · 구 포함), 농약관련 제조시설, 농약 관련 화합물 저장소 등에서도 유용하게 활용

될 수 있을 것이다. 또한 고부가가치의 새로운 바이오칩 센서의 특허화 및 상업화는 센서 산업에 시너지 효과를 가져 올 것이며 수입대체 및 수출확대로 국가 이익 창출에도 큰 기여를 할 것이다. 각국 정부가 바이오산업을 21세기 핵심적인 첨단 기술 산업으로 인식함에 따라 정부의 지원이 강화되고 있고 바이오 및 환경 산업에서의 주도권확보를 위한 국가 간 경쟁이 점차 치열해질 것을 예상할 때 바이오칩 센서 시장은 무궁무진한 성장을 기대할 수 있다.

감 사

This research was supported by the Kyungpook National University Research Fund, 2008.

참 고 문 헌

1. H. Thiermann, L. Szincicz, F. Eyer, F. Worek, P. Eyer, N. Felgenhaur, and T. Zilker, *Toxicology letters*, **107**, 233 (1999).
2. L. Claudia, M. D. Barthold, G. Joshua, and M. D. Schier, *Crit Care Clin*, **21**, 673 (2005).
3. S, Lacorte and D. Barcelo, *J. Chromatogr*., *A*, **725**, 85 (1996).
4. E. Hogendoorn and P. van Zoonen, *J. Chromatogr*., *A*, **892**, 435 (2000).
5. S. D. Roast, R. S. Thompson, P. Donkin, J. Widdows, and M. B. Jones, *Water Res*., **33**, 319 (1999).
6. X. Jiang, D. Li, X. Xu, Y. Ying, Y. Li, Z. Ye, and J. Wang, *Biosens. Bioelectron*., **23**, 1577 (2008).
7. S. M. Dyer, M. Cattani, D. L. Pisaniello, F. M. Williams, and J. W. Edwards, *Toxicology*, **169**, 177 (2001).
8. G. Lin, Y. R. Lee, Y. C. Liu, and Y. G. Wu, *Chem. Res. Toxicol*., **18**, 1124 (2005).
9. M. Eisenstein, *Nature*, **444**, 959 (2006).
10. H. J. Lee, A. W. Wark, and R. M. Corn, *Langmuir*., **22**, 5241 (2006).
11. E. Mauriz, A. Calle, L. M. Lechuga, J. Quintana, A. Montoya, and J. J. Manclus, *Anal. Chim. Acta*, **561**, 40 (2006).
12. E. Mauriz, A. Calle, A. Montoya, and L. M. Lechuga, *Talanta*., **69**, 359 (2006).
13. E. Mauriz, A. Calle, J. J. Manclus, A. Montoya, A. M. Escuela, J. R. Sendra, and L. M. Lechuga, *Sens. Actuators*, *B*., **118**, 399 (2006).
14. C. E. Jordan, A. G. Frutos, A. J. Thiel, and R. M. Corn, *Anal. Chem*., **69**, 4939 (1997).
15. H. J. Lee, D. Nedelkov, and R. M. Corn, *Anal. Chem*., **78**, 6504 (2006).
16. H. J. Lee, A. W. Wark, and R. M. Corn, *Analyst*, **133**, 596 (2008).
17. M. Zourob, A. Simonian, J. Wild, S. Mohr, X. Fan, I. Abdulhalim, and N. J. Goddard, *Analyst*, **132**, 114 (2007).
18. T. Basova, V. Plyashkevich, A. Hassan, A. G. Gürek, G. Gümüs, and V. Ahsen, *Sens. Actuators*, *B*., **139**, 557 (2009).
19. G. Yang, I. M. White, and X. Fan, *Sens. Actuators*, *B*., **133**, 105 (2008).
20. L. M. Lechuga, A. T. M. Lenferink, R. P. H. Kooyman, and J. Greve, *Sens. Actuators*, *B*., **24**, 762 (1995).
21. N. G. Karousos, S. Aouabdi, A. S. Way, and S. M. Reddy, *Anal. Chim. Acta*, **469**, 189 (2002).
22. H. Zhu and M. Snyder, *Curr. Opin. Chem. Biol*., **7**, 55 (2003).
23. M. Uttamchandani, J. Wang, and S. Q. Yao, *Mol. BioSyst*., **2**, 58 (2006).
24. H. Zhang, Z. Wang, X.-F. Li, and X. C. Le, *Angew. Chem., Int. Ed*., **45**, 1576 (2006).
25. A. W. Wark, Y. Li, H. J. Lee, A. J. Qavi, and R. M. Corn, *Anal. Chem*., **79**, 6697 (2007).
26. E. J. Cho, J. R. Collett, A. E. Szafranska, and A. D. Ellington, *Anal. Chim. Acta*., **564**, 82 (2006).
27. C. Bock, M. Coleman, B. Collins, J. Davis, G. Foulds, L. Gold, C. Greef, J. Heil, J. S. Heilig, B. Hicke, M. N. Hurst, G. M. Husar, D. Miller, R. Ostroff, H. Petach, D. Schneider, B. Vant-Hull, S. Waugh, A. Weiss, S. K. Wilcox, and D. Zichi, *Proteomics*., **4**, 609 (2004).
28. M. P. Kreuzer, R. Quidant, G. Badenes, and M. P. Marco, *Biosens. Bioelectron*., **21**, 1345 (2006).
29. A. Virel, L. Saa, and V. Pavlov, *Anal. Chem*., **81**, 268 (2009).
30. S. S. R. Dasary, U. S. Rai, H. Yu, Y. Anjaneyulu, M. Dubey, and P. C. Ray, *Chem. Phys. Lett*., **460**, 187 (2008).
31. S. I. Stoeva, J.-S. Lee, J. E. Smith, S. T. Rosen, and C. A. Mirkin, *J. Am. Chem. Soc*., **128**, 8378 (2006).
32. C. Noguez, *J. Phys. Chem. C*., **111**, 3806 (2007).
33. E. Hutter and M.-P. Pileni, *J. Phys. Chem. B*., **107**, 6497 (2003).
34. T.-J. Lin, K.-T. Huang, and C.-Y. Liu, *Biosens. Bioelectron*., **22**, 513 (2006).
35. M. P. Kreuzer, R. Quidant, G. Badenes, and M.-P. Marco, *Biosens. Bioelectron*., **21**, 1345 (2006).
36. R. C. Bailey, J.-M. Nam, C. A. Mirkin, and J. T. Hupp, *J. Am. Chem. Soc*., **125**, 13541 (2003).
37. A. W. Wark, H. J. Lee, A. J. Qavi, and R. M. Corn, *Anal. Chem*., **79**, 6697 (2007).
38. H. J. Lee, A. W. Wark, and R. M. Corn, *Analyst*, **133**, 975 (2008).
39. A. Gole and C. J. Murphy, *Chem. Mater*., **17**, 1325 (2005).
40. P. K. Jain and M. A. El-Sayed, *Nano Lett*., **8**, 4347 (2008).
41. H. J. Lee, A. W. Wark, and R. M. Corn, *J. Phys.: Condens. Matter*, **19**, 375107 (2007).
42. C. Wang and J. Irudayaraj, *Small*, **4**, 2204 (2008).
43. S. Su, Y. He, M. Zhang, K. Yang, S. Song, X. Zhang, C. Fan, and S.-T. Lee, *Appl. Phys. Lett*., **93**, 023113 (2008).
44. A. Ishii, S. Takeda, S. Hattori, K. Sueoka, and K. Mukasa, *Physicochem. Eng. Aspects*., **313**, 456 (2008).
45. V. Vamvakaki and N. A. Chaniotakis, *Biosens. Bioelectron*., **22**, 2848 (2007).
46. J. L. Adgate, A. Bartekova, P. C. Raynor, J. G. Griggs, A. D. Ryan, B. R. Acharya, C. J. Volkmann, D. D. Most, S. Lai, and M. D. Bonds, *J. Environ. Monit*., **11**, 49 (2009).
47. Rajan, S. Chand, and B. D. Gupta, *Sens. Actuators*, *B*., **123**, 661 (2007).
48. X. Du, Z. Ying, Y. Jiang, Z. Liu, T. Yang, and G. Xie, *Sens. Actuators*, *B*., **134**, 409 (2008).
49. H. R. Luckarift, S. Balasubramanian, S. Paliwal, G. R. Johnson, and A. L. Simonian, *Colloids Surf*., *B*., **58**, 28 (2007).
50. J. Wang, M. P. Chatrathi, A. Mulchandani, and W. Chen, *Anal. Chem*., **73**, 1804 (2001).
51. X. Llopis, M. Pumera, S. Alegret, and A. Merkoci, *Lab Chip*, **9**, 213 (2009).
52. E. Mallat, C. Barzen, R. Abuknesha, G. Gaugliz, and D. Barcelo, *Anal. Chim. Acta*., **426**, 209 (2001).

53. P. Pulido-Tofiño, J. M. Barrero-Moreno, and M. C. Pérez-Conde, *Anal. Chim. Acta.*, **562**, 122 (2006).
54. C. Mastischiadis, S. E. Kakabakos, I. Christofidis, M. A. Koupparis, C. Willetts, and K. Misiakos, *Anal. Chem.*, **74**, 6064 (2002).
55. M. F. Yulaev, R. A. Sitdikov, N. M. Dmitrieva, E. V. Yazynina, A. V. Zherdev, B. B. Dzantiev, *Sens. Actuators*, *B.*, **75,** 129 (2001).
56. T. Lim., M. Oyama, K. Ikebukuro, and I. Karube, *Anal. Chem.*, **72**, 2856 (2000).
57. N. Soh, T. Watanabe, Y. Asana, and T. Imato, *Sens. Mater.*, **15**, 423 (2003).
58. E. Mauriz, A. Calle, A. Abad, A. Montoya, A. Hildebrandt, D. Barcelo, and L. M. Lechuga., *Biosens. Bioelectron*., **21**, 2129 (2006).
59. A. L. Simonian, T. A. Good, S.-S. Wang, and J. R. Wild, *Anal. Chim. Acta*, **534**, 69 (2005).
60. J. Qiu, J. Chen, Q. Ma, and Y. Miao, *Chemosphere*, **77**, 129 (2009).