

식품 평가를 위한 후각수용체 기반의 바이오 전자코

Olfactory Receptor-based Bioelectronic Nose for the Assessment of Food Quality

임중현, 박태현*

Jong Hyun Lim, Tai Hyun Park*

서울대학교 화학생물공학부

School of Chemical and Biological Engineering, Seoul National University

1. 서론

삶의 질이 향상됨에 따라 좋은 식품에 대한 수요가 커지고 있으며, 이는 식품의 질을 빠르고 쉽게 평가하고자 하는 관심으로 이어지고 있다. 인간은 후각 시스템을 통하여 본능적으로 좋은 질의 식품을 판별할 수 있다. 하지만 인간의 후각은 초기 단계의 식품 변질을 판별할 수 있을 만큼 민감하지 못하고, 또한 변질의 정도를 객관적으로 인지할 수 없다. 이러한 문제를 해결하기 위한 대안으로 인간의 후각을 모사한 바이오 전자코 시스템이 개발되었다.

사람이 냄새를 인식할 때 제일 먼저 후각 신경세포에 존재하는 후각수용체 단백질(olfactory receptor)과 냄새물질이 결합한다(1). 이때, 후각 신경세포에서 후각 신호전달체계가 작동하고, 만들어진 신호는 뇌로 전달된다. 인간은 390여 종의 후각 수용체를 가지고 있고, 이들 수용체는 자신과 특이적으로 결합하는 냄새물질들을 선택적으로 구별하여 반응한다(2). 즉, 냄새의 인지는 1차적으로 390여종의 후각 수용체에서

일어나는 현상이다. 이때, 냄새물질과 후각수용체와의 1차 반응을 2차 신호변환기를 통하여 우리가 인지할 수 있는 신호로 변환할 수 있다면 인간의 코에서 일어나는 후각을 바이오 전자코가 대신할 수 있다.

바이오 전자코는 그림 1과 같이 1차 신호변환기(primary transducer)에 해당하는 후각수용체와 2차 신호

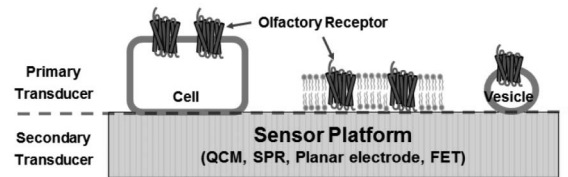


그림 1. 1차 신호변환기(primary transducer)와 2차 신호변환기(secondary transducer)로 구성된 바이오 전자코. 1차 신호변환기로 후각수용체를 발현하는 세포, 후각수용체 단백질, 그리고 세포유래 나노베지클이 사용되고, 2차 신호변환기로 수정진동자저울(quartz crystal microbalance, QCM), 표면 플라즈몬 공명기(surface plasmon resonance, SPR), 평판 미세전극(planar electrode), 그리고 전계효과 트랜지스터(field-effect transistor, FET) 등이 사용될 수 있다.

*Corresponding author: Tai Hyun Park
 School of Chemical and Biological Engineering, Bio-MAX Institute,
 Seoul National University, Seoul 151-742, Korea
 Tel: +82-2-880-8020
 Fax: +82-2-875-9348
 E-mail: thpark@snu.ac.kr

변환기(secondary transducer)에 해당하는 센서 플랫폼이 결합한 형태이다. 후각수용체 단백질은 냄새물질을 선택적으로 인지하는 역할을 담당하고, 2차 신호변환기는 냄새물질이 후각수용체와 결합하여 발생하는 신호를 증폭하고 변환하는 역할을 한다. 이렇게 바이오 전자코는 사람의 코와 같이 매우 민감하게, 그리고 매우 선택적으로 냄새를 인지한다. 본 연구에서는 1차 신호변환기인 후각수용체 단백질의 발현 방법과 여러 종류의 2차 신호변환기에 적용된 예를 살펴보고, 식품 안전성 평가를 위한 바이오 전자코의 활용 가능성을 제시한다.

2. 후각수용체의 발현

2.1. 동물세포에서의 발현

후각수용체 단백질은 세포막을 7번 통과하는 구조를 지닌 막 단백질(seven-transmembrane protein)이다(1). 이러한 막 단백질의 경우 높은 소수성 특징을 지니고 있어 이중 세포에서의 인공 과발현이 매우 어렵다고 알려져 있다. 하지만, 로돕신(rhodopsin) 단백질에서 유래한 rho-tag과 같은 세포막으로의 이동을 도와주는 단백질 태그들이 밝혀지기 시작하며 동물세포에서 후각수용체 과발현이 가능하여졌고(3), 세포기반의 바이오 전자코 시스템이 개발될 수 있었다. 하지만, 이러한 세포기반 바이오 전자코는 민감도 문제와 세포 배양 문제 등 실제 활용에서의 어려움을 지니고 있었다. 따라서, 세포를 대체할 수 있는 시스템에 대한 연구가 진행되었고, 세포 신호전달체계를 지니는 세포유래 나노베지클(cell-derived nanovesicle) 제조법이 밝혀진다(4). 동물세포에 cytochalsin B 물질을 처리하면 세포막이 불안정하여 지고, 수백 나노미터 사이즈의 베지클들이 세포막에서 분리되어 생성된다. 나노베지클은 세포에 비하여 대량생산 및 보관의 장점을 가져 바이오 전자코 시스템 개발에 효과적으로 활용될 수 있다.

2.2. 대장균(*E. coli*)에서의 발현

세포 기반의 후각수용체 발현을 넘어 산업에서의 활용을 위하여 대장균나 효모균을 통한 대량생산 연구가 행하여졌다(5, 6). 특별히, 대장균 발현 시스템의 경우 대량생산 측면에서 큰 장점을 가지지만, 세포막 단백질의 발현이 매우 어렵다고 알려져 있었다. 하지만, pDEST15 벡터를 이용한 유전자 도입과정을 통하여 세포막 단백질의 대량생산이 가능성이 밝혀졌다(7). 또한, 이렇게 대량생산한 단백질을 Triton X-100과 sarcosyl sulfate와 같은 계면활성제 만으로 쉽게 정제할 수 있었고, 이는 바이오 전자코 개발에 적극 활용되었다.

이러한 방식의 막단백질 대량생산 시스템은 후각수용체 발현을 넘어 미각수용체, 그리고 호르몬 수용체와 같은 다른 종류의 G단백질공역수용체(G-protein coupled receptor)의 발현도 가능하게 하였다. 쓴맛 미각수용체의 경우 후각수용체와 매우 비슷한 구조를 이루고 있으며, 이를 이용한 바이오 전자코의 개발도 진행되었다(8). 또한, 여러 G단백질공역수용체 중 parathyroid 호르몬(PTH)에 선택적으로 반응하는 수용체 단백질의 발현에도 성공하여, 혈액 중의 PTH의 농도를 정량적으로 측정할 수 있는 센서 개발에 적용된 바 있다(9).

3. 2차 신호변환기에 따른 바이오 전자코 구분

3.1. 수정진동자저울(Quartz crystal microbalance, QCM)

수정진동자저울은 다음과 같은 원리로 작동한다. 수정진동자 표면을 화학물질이나 생체물질로 코팅을 하고, 공명진동수를 측정한다. 그 상태에서 타겟 가스를 처리하여 수정진동자 표면과의 흡착을 유도한다. 흡착으로 인해 전체 중량이 증가하고, 이는 공명진동수를 감소시킨다. 즉, 공명진동수의 변화를 측정하여 원하는 타겟 물질의 유무를 판별할 수 있다. 이러한 원리의 수정진동자저울은 1999년 황소개구리에서부터 분리한 후각수용체를 이용하여 냄새물질을 검지하는 연



구로부터 바이오 전자코 분야에 활용될 수 있음이 증명되었다(10). 그 연구에서는 후각수용체를 코팅한 수정진동자가 냄새물질에 대해 특이적 반응을 나타낸다는 것을 밝혔다. 이후, 대장균에서 발현한 후각수용체를 이용하여 수정진동자저울 기반 바이오 전자코를 개발하였다. *Caenorhabditis elegans*의 후각수용체 중 하나인 ODR-10을 대장균에서 발현하였고, 이를 수정진동자 칩에 고정화하였다. ODR-10은 diacetyl이란 냄새물질을 선택적으로 인지한다 알려져 있었고, 실제로 diacetyl의 농도를 정량적으로 측정할 수 있음과 다른 냄새물질들 중에서 diacetyl만을 선택적으로 구분할 수 있음을 증명하였다(11). 이후 rORI7을 동물세포(HEK-293)에서 발현하였고, 이를 이용한 바이오 전자코 개발도 진행되었다(12). 이들 연구는 압전효과 측정법이 바이오 전자코 개발에 활용 가능하며 높은 선택도와 민감도를 구현할 수 있음을 보여준다.

3.2. 표면 플라즈몬 공명기(Surface plasmon resonance, SPR)

표면 플라즈몬 공명기는 표면에서의 특정물질의 흡착을 판별하는 장치로 여러 연구를 통하여 잘 확립되어 있다. 표면 플라즈몬 공명 칩을 구성하는 금속에서 전자들이 전자운을 구성하는 형태로 끊임없이 이동하고 있고, 이들은 빛에 의하여 들뜬 상태가 된다. 표면 플라즈몬 공명 칩 표면에 빛을 공명각(resonance angle)이라 부르는 특정한 각으로 반사시켰을 때, 반사율이 거의 0으로 떨어진다. 이 때, 표면 매우 가까이에서 특정 물질이 흡착하면 금속의 전자운이 영향을 받아 표면에서의 반사율이 변한다. 이 원리를 이용하여 표면 플라즈몬 공명기를 바이오 전자코 개발에 활용하였다. 먼저 표면 플라즈몬 공명 칩 위에 효모균에서 발현한 rORI7을 고정화하여 octanal을 검출하는 시스템을 개발하였다(13). 이 연구에서는 후각수용체가 냄새물질과 결합할 때 나타나는 $G\alpha$ 단백질의 탈착을 측정하여 냄새물질을 검출하였다. 또한 같은 방식으로 인간의 후각수용체인 hORI7-40을 이용하여 바이오 전자코를 개발하였다(14). 표면 플라즈몬 공명기는 세포기반 바이오 전자코 개발에도 활용되었다. ODR-

10을 발현하는 HEK-293 세포와 rORI7을 발현하는 HEK-293 세포를 칩 위에 배양하고, 냄새물질 자극에 의하여 일어나는 세포신호 전달을 표면 플라즈몬 공명기로 측정하였다(15, 16). 그 결과, diacetyl과 octanal을 농도 의존적으로 검출할 수 있음을 증명하였다. 표면 플라즈몬 공명기의 경우 단백질 기반과 세포 기반 바이오 전자코 모두에서 활용될 수 있는 시스템이지만 상대적으로 높지 않은 민감도를 지니고 있어 한계가 존재한다.

3.3. 평판 미세전극(Planar microelectrode)

세포기반의 바이오 전자코 개발을 위하여 평판 미세전극이 활용되었다. 평판 미세전극을 패터닝한 칩 위에 후각수용체를 발현하는 세포를 배양한다. 그 때, 냄새물질을 자극하면 인공 후각세포에서 cAMP 세포신호전달체계가 작동하고, 그 결과 세포 내로 칼슘이온이 유입된다. 칼슘이온에 의한 세포의 전하량 변화는 평판 미세전극을 통하여 전기적 신호로 변환되어 냄새물질을 검출하게 된다. 이러한 방식으로 rORI7을 발현하는 HEK-293 세포를 이용하여 octanal을 농도 의존적으로 검출하였다(17). 게다가, 그 신호는 전기 자극을 통하여 증폭될 수 있음을 밝혀 세포기반의 바이오 전자코 개발 가능성을 증명하였다(18).

3.4. 전계효과 트랜지스터(Field-effect transistor, FET)

후각수용체 단백질은 특이적 냄새물질과 결합할 때 구조변화를 일으키며 전하량의 변화를 만든다. 이러한 전하량의 변화를 나노소자 기반의 전계효과 트랜지스터를 이용하여 전기적 신호로 증폭할 수 있다. 나노소자 기반의 전계효과 트랜지스터는 높은 민감도라는 장점을 가져 바이오 전자코 연구에 많이 적용되어 왔다. 전계효과 트랜지스터의 채널을 이루는 구성 성분으로 탄소나노튜브(carbon nanotube, CNT), 전도성 고분자나노튜브(conducting-polymer nanotube, CPNT)와 같은 반도체 특성을 지니는 나노물질들이 주로 사용된다. 이러한 나노소자로 구성된 채널은 주위에서

일어나는 전하량의 변화를 전류의 변화로 표현하게 되고, 이러한 원리를 통하여 바이오 전자코가 작동하게 된다.

가장 먼저 단일벽탄소나노튜브(single-walled carbon nanotube, swCNT)를 이용한 바이오 전자코가 개발되었다. 단일벽 탄소나노튜브 기반 전계효과 트랜지스터는 제조 기법이 간단하고 매우 민감하기 때문에 2차 신호변환기로서 큰 장점을 지닌다. SiO₂ 표면에 단일벽 탄소나노튜브의 자가조립 흡착을 유도하는 방식으로 전계효과 트랜지스터채널을 제작한다. 그리고 그 위에 후각수용체를 고정화한다. 이러한 방식으로 여러 종류의 바이오 전자코가 만들어 질 수 있는데 가장 먼저 대장균에서 발현한 hOR2AG1를 이용한 바이오 전자코가 개발되었다(19). hOR2AG1은 살구향

을 띠는 냄새물질인 *amylbutyrate*와 특이적인 반응을 나타내기 때문에, *amylbutyrate*를 바이오 전자코를 통하여 매우 민감하고 선택적으로 검출할 수 있었다. 이후, 세포유래 나노베지클을 고정화한 바이오 전자코가 개발되었고(20), 후각수용체 단백질을 탄소나노튜브 채널 위에 선택적으로 고정화하는 방법 또한 개발되었다(21). 탄소나노튜브와 유사한 성질을 지니고 있는 전도성 고분자나노튜브도 바이오 전자코 개발에 활용되었다(22). 전도성 고분자나노튜브 역시 후각수용체의 1차 반응을 매우 민감하게 인지할 수 있도록 신호를 증폭, 변환 시켜준다. 그림 2와 같은 전도성 고분자나노튜브 기반 바이오 전자코의 경우 인간의 코와 매우 유사하게 기체상의 냄새를 아주 민감하게 검출할 수 있었다(23). 전계효과 트랜지스터를 2차 신호변환기로 활용할 때 매우 높은 민감도와 선택도를 동시에 만족시켜 주기 때문에 바이오 전자코 개발에 적절한 플랫폼으로 여겨지고, 지금도 많은 연구가 진행되고 있다.

4. 식품 평가를 위한 바이오 전자코

4.1. 식품 신선도 측정

식품이 부패할 때 특유의 악취를 만든다. 특별히 지방을 포함하고 있는 식품은 부패에 따라 hexanal의 농도가 특이적으로 증가한다는 것이 기체크로마토그래피(gas chromatography)분석을 통하여 밝혀졌다(24, 25). Hexanal은 arachidonic acid, linoleic acid, linolenic acid와 같은 불포화 지방산이 활성산소 또는 lipoxygenase에 의하여 분해되어 생성된다(26). 따라서, hexanal이 음식의 신선도를 판별하는 지시물질로 활용될 수 있다고 여겨지고 있으며(27), 전자코 시스템을 이용하여 hexanal을 쉽고 빠르게 검출하고자 시도되어 왔다(28, 29). 하지만, 전자코 시스템은 실제 후각 시스템만큼 민감하거나 선택적이지 못하기 때문에 근본적인 한계를 지니고 있다. 기존의 전자코 시스템보다 효과적인 hexanal 검출을 위하여 바이오 전자코 시스템이 활용되었다(30). 개의 후각수용체인 cfOR5269 단백질을 HEK-293 세포에서 발현한 후,

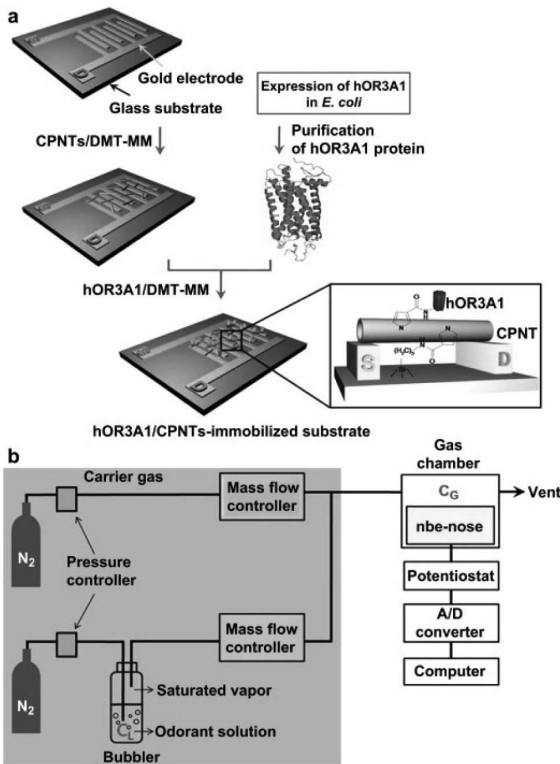


그림 2. 후각수용체와 전도성 고분자나노튜브 기반의 바이오 전자코 구조. (a) 전도성 고분자나노튜브 플랫폼에 후각수용체를 고정화하는 과정. (b) 기체상의 냄새물질을 검출하기 위한 표준가스 생성 시스템. Reproduced from Ref.(23) with permission from Elsevier.



cytochalsin B를 이용하여 나노베지클을 제작하였다. 그 나노베지클을 그림 3(a)의 방법을 따라 탄소나노튜브 기반 전계효과 트랜지스터 위에 고정화하였고, 나노베지클에서 일어나는 세포 신호전달체계를 전계효과 트랜지스터로 검출하였다. 나노베지클의 경우 후각

신호전달체계를 모사할 수 있기 때문에 냄새물질 자극에 의하여 칼슘이온이 베지클 내로 유입된다(그림 3(b)). 유입된 칼슘이온의 양전하가 전계효과 트랜지스터 채널에 영향을 주기 때문에 전류 흐름에 변화가 생긴다. 이러한 방식으로 hexanal을 1 fM 농도까지 검출하였다. 또한, hexanal과 구조적으로 매우 비슷한 여러 물질들 중에서 hexanal만을 선택적으로 검지하였다. 나아가, 이 바이오 전자코를 활용하여 그림 4에서와 같이 실제 상한 우유의 부패 정도를 구분하여 바이오 전자코가 식품 신선도 측정에 직접 활용될 수 있음을 증명하였다.

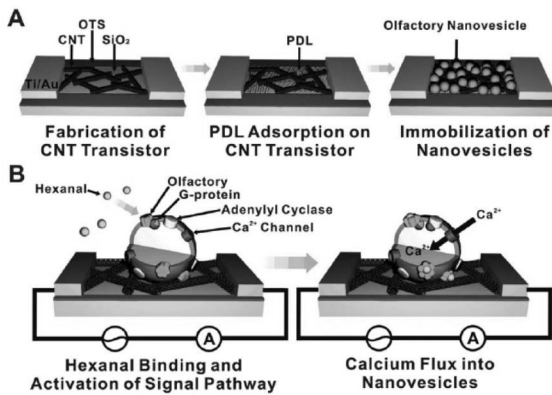


그림 3. (a) 탄소나노튜브기반 전계효과 트랜지스터 위에 나노베지클을 고정화하는 과정. (b) 바이오 전자코의 작동원리. 냄새물질과 후각수용체의 결합으로부터 나노베지클에서 후각 신호전달체계가 작동하고, 칼슘이온이 나노베지클 내로 유입된다. Reproduced from Ref. (30) with permission from The Royal Society of Chemistry.

4.2. 살모넬라 오염 측정

식품에서 번식하는 살모넬라균에 의하여 많은 식중독 사고가 발생한다. 그래서, 식품의 살모넬라 오염을 쉽고 빠르게 검출하기 위한 바이오 전자코 개발 연구가 진행되었다. 식품에 살모넬라균이 감염되었을 때 특이적으로 발생하는 냄새물질을 기체크로마토그래피 방식으로 분석하였다(31). 그 때, 3-methyl-1-butanol과 1-hexanol과 같은 알코올류 냄새물질의 농도가 특이적으로 증가하는 것이 밝혀졌다. 따라서, 이러한 냄새물질을 민감하게 검출할 수 있다면 살모넬라 오염을 조기검출 할 수 있을 것이다. 이를 위하여 후각수용체 OR744의 기능을 모사하는 펩티드(peptide)를 디자인하였다(32). 이 펩티드 말단에 있는 시스테인(cysteine)은 금 표면을 가진 수정진동자저울 칩에 펩티드가 자가조립으로 코팅되도록 유도한다. 사용된 펩티드는 1-hexanol과 특이적으로 결합하였고, 그림 5와 같은 기체상의 냄새물질을 분석할 수 있는 장치를 통하여 1-hexanol 농도를 정량적으로 판별하였다. 이러한 방식의 바이오 전자코는 후각수용체 모사 펩티드뿐 아니라, 초파리의 냄새물질 결합단백질(odorant binding-protein)인 LUSH의 특정 펩티드 서열을 이용할 수도 있었다. LUSH는 알코올류의 냄새물질과 특이적 결합을 하는 것으로 알려져 있었다(33). 따라서, LUSH에서 결합부위(binding site)를 구성하는 서열만을 인공 합성하여 수정 진동자저울 칩 위에 고정화하였다(34). 이 바이오 전자코는 살모넬라 오염으로 인

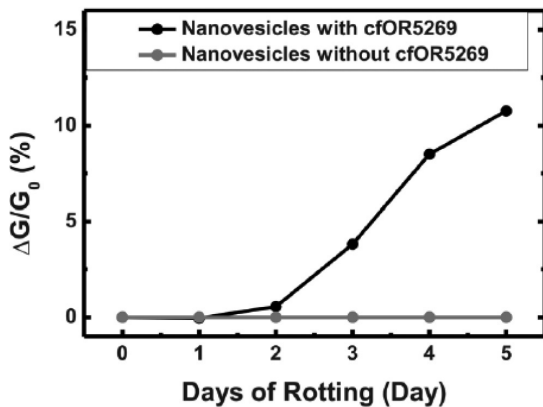


그림 4. 바이오 전자코를 이용한 상한우유의 부패도 측정. 후각수용체를 가진 바이오 전자코의 경우 우유의 상한 일수가 증가할 수록 신호의 세기가 증가하지만, 후각수용체가 없는 경우 아무런 영향을 받지 않는다. Reproduced from Ref. (30) with permission from The Royal Society of Chemistry.

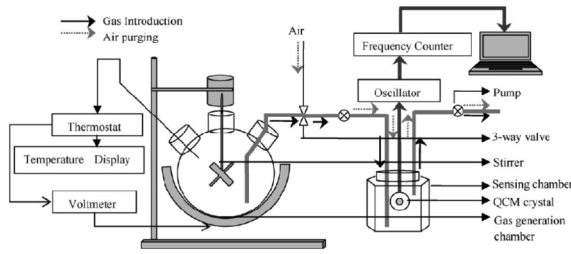


그림 5. 기체상의 냄새물질을 검출하기 위한 수정진동자저울기반 바이오 전자코 장치. Reproduced from Ref.(32) with permission from Elsevier.

해 발생하는 냄새물질인 3-methyl-1-butanol과 1-hexanol을 정량적으로 검출할 수 있었다. 비록 이 연구들에서 살모넬라균이 오염된 실제 식품에서 생성되는 냄새를 검출하진 못하였지만, 바이오 전자코가 미생물에 의하여 오염된 식품의 질을 판별하는데 활용될 수 있음을 보여주었다.

5. 식품 산업에서의 활용 제안

식품은 부패나 오염에 의하여 본래의 상태를 잃어버리고, 질의 저하가 발생하였을 때 불쾌한 냄새를 만들어 낸다. 이는 식품의 종류에 따라 다르고, 식품 변질 방식에 따라 다르다. 예를 들어, 해산물이 부패하였을 경우 누구나 인지할 수 있는 해산물 부패취가 발생한다. 이는 trimethylamine (TMA)이라는 냄새물질 때문이라 알려져 있다. TMA는 trimethyl-N-oxide (TMAO)가 미생물에 의하여 분해될 때 생성되는 악취물질이다(35). TMAO는 해수에서 생존하는 생물들이 삼투압을 조절하기 위해 지니고 있는 물질이기 때문에 해산물 특유의 부패취가 발생하는 것이다(36). 이와 같은 방식으로 각 식품이 부패할 때 특이적으로 생성되는 냄새물질들이 다르고, 그 냄새물질들이 작용하는 후각수용체가 다르다. 따라서, 식품에 따라 부패 시 발생하는 냄새물질의 종류를 분석한 후, 그 냄새물질을 인지하는 바이오 전자코를 개발한다면 우리가 냄새를 맡아 식품 부패를 구분하는 것과 동일하게 바이오 전자코가 음식 부패를 구분하며 부패의 정도를 정

량적으로 표현할 것이다.

또한, 식품의 부패를 넘어서 식품이 여러 미생물에 의하여 오염되었을 경우, 미생물의 종류에 따라 냄새의 종류가 달라진다. 위에서와 같이 살모넬라균은 식품에서 3-methyl-1-butanol과 1-octanol과 같은 냄새를 생성하는 반면, 곡류에서 번식하는 곰팡이는 1-octen-3-ol을 특이적으로 생성한다(37). 이렇게 식품의 종류에 따라, 그리고 미생물의 종류에 따라 다양한 냄새물질들이 생성되기 때문에 이를 바이오 전자코를 이용하여 구분하고 민감하게 검출할 수 있다면 식품 오염을 빠르고 간편하게 판별할 수 있을 것이다. 특별히, 식품 오염의 경우는 무엇보다 미생물에 의한 독소 물질이 형성되기 전에 오염을 조기 검출하는 것이 중요하다. 하지만, 대부분의 검출기법은 많은 시간을 필요로 하거나 독소물질 자체를 검출하기 때문에 조기 검출이 원천적으로 불가능하다. 이러한 점에서 볼 때, 바이오 전자코를 통한 식품 오염의 판별법은 식품 산업에서 크게 활용될 수 있을 것이다.

또한, 식품 변질은 냄새물질의 생성만을 일으키는 것이 아니다. 질이 좋지 않거나 변질된 식품은 쓴맛을 띤다. 그리고 대부분의 독소물질들도 쓴맛을 가지고 있다. 따라서, 식품의 질을 판별하는데 있어 쓴맛을 측정하는 기술 또한 활용될 수 있다. 인간의 쓴맛을 인지하는 수용체는 후각 수용체와 유사한 구조를 지니고 있는 막 단백질이다(38). 그리고, 바이오 전자코를 개발한 기술력을 바탕으로 인간의 쓴맛 수용체인 hTAS2R38을 이용한 바이오 전자혀가 개발된 사례가 있다(8). 이러한 바이오 전자혀 또한 식품의 질을 판별하기 위하여 바이오 전자코와 상호보완적인 역할을 담당하며 활용될 수 있을 것이다.

6. 결론

바이오 전자코는 1차 신호변환기인 후각수용체와 2차 신호변환기인 센서플랫폼이 결합된 형태로 제작된다. 후각수용체의 발현방법과 2차 신호변환기의 종류에 따라 바이오 전자코의 특성이 달라지며, 이에 따라 다양한 활용가능성이 나타난다. 지금까지의 연구를 통하여 바이오 전자코가 인간의 후각 시스템과 같이 매



우 민감하고 매우 선택적으로 냄새물질을 인지할 수 있음이 밝혀졌다. 그리고, 산업적 활용을 위하여 다양한 분야에서 연구가 진행되고 있다. 특별히, 인간이 후각을 이용하여 식품의 질을 판별하는 생물학적 메커니즘이 밝혀져 있기 때문에 바이오 전자코는 식품 산업에서 활용될 수 있다. 앞서 살펴본 바와 같이 식품의 질을 판별하기 위하여 바이오 전자코를 이용하고 하는 연구가 진행되고 있다. 이러한 연구는 식품 변질을 조기 판별하고, 변질의 정도를 정량적으로 평가할 수 있도록 만들어 줄 것이다. 지금까지의 연구 개발 사례를 넘어 앞으로 더욱 다양한 식품 산업에서 바이오 전자코가 활용될 수 있을 것이다.

감사의 글

위 연구는 2012년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2011-0020984, 2012-0000144, 2012K001365).

참고문헌

- Buck, L, Axel, R. A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition. *Cell* 65: 175-187 (1991)
- Malnic, B, Hirono, J, Sato, T, Buck, LB. Combinatorial Receptor Codes for Odors. *Cell* 96: 713-723 (1999)
- Krautwurst, D, Yau, K-W, Reed, RR. Identification of Ligands for Olfactory Receptors by Functional Expression of a Receptor Library. *Cell* 95: 917-926 (1998)
- Pick, H, Schmid, EL, Tairi, A-P, Ilegems, E, Hovius, R, Vogel, H. Investigating Cellular Signaling Reactions in Single Attoliter Vesicles. *J. Am. Chem. Soc.* 127: 2908-2912 (2005)
- Kiefer, H, Krieger, J, Olszewski, JD, von Heijne, G, Prestwich, GD, Breer, H. Expression of an Olfactory Receptor in *Escherichia coli*: Purification, Reconstitution, and Ligand Binding. *Biochemistry* 35: 16077-16084 (1996)
- Minic, J, Persuy, M-A, Godel, E, Aioun, J, Connerton, I, Salesses, R, Pajot-Augy, E. Functional Expression of Olfactory Receptors in Yeast and Development of a Bioassay for Odorant Screening. *FEBS J.* 272: 524-537 (2005)
- Song, HS, Lee, SH, Oh, EH, Park, TH. Expression, Solubilization and Purification of a Human Olfactory Receptor from *Escherichia coli*. *Cur. Microbiol.* 59: 309-314 (2009)
- Kim, TH, Song, HS, Jin, HJ, Lee, SH, Namgung, S, Kim, U-k, Park, TH, Hong, S. "Bioelectronic Super-Taster" Device Based on Taste Receptor-Carbon Nanotube Hybrid Structures. *Lab Chip* 11: 2262-2267 (2011)
- Kwon, OS, Ahn, SR, Park, SJ, Song, HS, Lee, SH, Lee, JS, Hong, J-Y, Lee, JS, You, SA, Yoon, H, Park, TH, Jang, J. Ultrasensitive and Selective Recognition of Peptide Hormone Using Close-Packed Arrays of Hpthr-Conjugated Polymer Nanoparticles. *ACS Nano* 6: 5549-5558 (2012)
- Wu, T-Z. A Piezoelectric Biosensor as an Olfactory Receptor for Odour Detection: Electronic Nose. *Biosens. Bioelectron.* 14: 9-18 (1999)
- Sung, JH, Ko, HJ, Park, TH. Piezoelectric Biosensor Using Olfactory Receptor Protein Expressed in *Escherichia coli*. *Biosens. Bioelectron.* 21: 1981-1986 (2006)
- Ko, HJ, Park, TH. Piezoelectric Olfactory Biosensor: Ligand Specificity and Dose-Dependence of an Olfactory Receptor Expressed in a Heterologous Cell System. *Biosens. Bioelectron.* 20: 1327-1332 (2005)
- Vidic, JM, Grosclaude, J, Persuy, M-A, Aioun, J, Salesses, R, Pajot-Augy, E. Quantitative Assessment of Olfactory Receptors Activity in Immobilized Nanosomes: A Novel Concept for Bioelectronic Nose. *Lab Chip* 6: 1026-1032 (2006)
- Benilova, I, Chegel, V, Ushenin, Y, Vidic, J, Soldatkin, A, Martelet, C, Pajot, E, Jaffrezic-Renault, N. Stimulation of Human Olfactory Receptor 17-40 with Odorants Probed by Surface Plasmon Resonance. *Eur. Biophys. J.* 37: 807-814 (2008)
- Lee, JY, Ko, HJ, Lee, SH, Park, TH. Cell-Based Measurement of Odorant Molecules Using Surface Plasmon Resonance. *Enzyme Microb. Tech.* 39: 375-380 (2006)
- Lee, SH, Ko, HJ, Park, TH. Real-Time Monitoring of Odorant-Induced Cellular Reactions Using Surface Plasmon Resonance. *Biosens. Bioelectron.* 25: 55-60 (2009)
- Lee, SH, Jun, SB, Ko, HJ, Kim, SJ, Park, TH. Cell-Based Olfactory Biosensor Using Microfabricated Planar Electrode. *Biosens. Bioelectron.* 24: 2659-2664 (2009)
- Lee, SH, Jeong, SH, Jun, SB, Kim, SJ, Park, TH. Enhancement of Cellular Olfactory Signal by Electrical Stimulation. *Electrophoresis* 30: 3283-3288 (2009)
- Kim, TH, Lee, SH, Lee, J, Song, HS, Oh, EH, Park, TH, Hong, S. Single-Carbon-Atomic-Resolution Detection of Odorant Molecules Using a Human Olfactory Receptor-Based Bioelectronic Nose. *Adv. Mater.* 21: 91-94 (2009)
- Jin, HJ, Lee, SH, Kim, TH, Park, J, Song, HS, Park, TH, Hong, S. Nanovesicle-Based Bioelectronic Nose Platform Mimicking Human Olfactory Signal Transduction. *Biosens. Bioelectron.* 35: 335-341 (2012)
- Lee, SH, Jin, HJ, Song, HS, Hong, S, Park, TH. Bioelectronic Nose with High Sensitivity and Selectivity Using Chemically Functionalized Carbon Nanotube Combined with Human

- Olfactory Receptor. *J. Biotechnol.* 157: 467-472 (2012)
22. Yoon, H, Lee, SH, Kwon, OS, Song, HS, Oh, EH, Park, TH, Jang, J. Polypyrrole Nanotubes Conjugated with Human Olfactory Receptors: High-Performance Transducers for FET-Type Bioelectronic Noses. *Angew. Chem. Int. Edit.* 48: 2755-2758 (2009)
 23. Lee, SH, Kwon, OS, Song, HS, Park, SJ, Sung, JH, Jang, J, Park, TH. Mimicking the Human Smell Sensing Mechanism with an Artificial Nose Platform. *Biomaterials* 33: 1722-1729 (2012)
 24. Ulberth, F, Roubicek, D. Monitoring of Oxidative Deterioration of Milk Powder by Headspace Gas Chromatography. *Int. Dairy J.* 5: 523-531 (1995)
 25. Kim, YD, Morr, CV. Dynamic Headspace Analysis of Light Activated Flavor in Milk. *Int. Dairy J.* 6: 185-193 (1996)
 26. Jadhav, S, Singh, B, Salunkhe, DK. Metabolism of Unsaturated Fatty Acids in Tomato Fruit: Linoleic and Linolenic Acid as Precursors of Hexanal. *Plant Cell Physiol.* 13: 449-459 (1972)
 27. Shin, MG, Yoon, SH, Rhee, JS, Kwon, T-W. Correlation between Oxidative Deterioration of Unsaturated Lipid and N-Hexanal During Storage of Brown Rice. *J. Food Sci.* 51: 460-463 (1986)
 28. Haugen, J-E, Lundby, F, Wold, JP, Veberg, A. Detection of Rancidity in Freeze Stored Turkey Meat Using a Commercial Gas-Sensor Array System. *Sensor. Actuat. B-Chem.* 116: 78-84 (2006)
 29. Sonia, E, Gianfrancesco, M, Roberto, S, Ibanez, R, Agnese, T, Stefania, U, Maurizio, S. Monitoring of Virgin Olive Oil Volatile Compounds Evolution During Olive Malaxation by an Array of Metal Oxide Sensors. *Food Chem.* 113: 345-350 (2009)
 30. Park, J, Lim, JH, Jin, HJ, Namgung, S, Lee, SH, Park, TH, Hong, S. A Bioelectronic Sensor Based on Canine Olfactory Nanovesicle-Carbon Nanotube Hybrid Structures for the Fast Assessment of Food Quality. *Analyst* 137: 3249-3254 (2012)
 31. Bhattacharjee, P, Panigrahi, S, Lin, D, Logue, C, Sherwood, J, Doetkott, C, Marchello, M. A Comparative Qualitative Study of the Profile of Volatile Organic Compounds Associated with Salmonella Contamination of Packaged Aged and Fresh Beef by HS-SPME/GC-MS. *J. Food Sci. Technol.* 48: 1-13 (2011)
 32. Sankaran, S, Panigrahi, S, Mallik, S. Olfactory Receptor Based Piezoelectric Biosensors for Detection of Alcohols Related to Food Safety Applications. *Sensor. Actuat. B-Chem.* 155: 8-18 (2011)
 33. Kruse, SW, Zhao, R, Smith, DP, Jones, DNM. Structure of a Specific Alcohol-Binding Site Defined by the Odorant Binding Protein Lush from *Drosophila melanogaster*. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 10: 694-700 (2003)
 34. Sankaran, S, Panigrahi, S, Mallik, S. Odorant Binding Protein Based Biomimetic Sensors for Detection of Alcohols Associated with Salmonella Contamination in Packaged Beef. *Biosens. Bioelectron.* 26: 3103-3109 (2011)
 35. Dalgaard, P, Madsen, HL, Samieian, N, Emborg, J. Biogenic Amine Formation and Microbial Spoilage in Chilled Garfish (*Belone belone belone*) - Effect of Modified Atmosphere Packaging and Previous Frozen Storage. *J. Appl. Microbiol.* 101: 80-95 (2006)
 36. Yancey, P, Clark, M, Hand, S, Bowlus, R, Somero, G. Living with Water Stress: Evolution of Osmolyte Systems. *Science* 217: 1214-1222 (1982)
 37. Magan, N, Evans, P. Volatiles as an Indicator of Fungal Activity and Differentiation between Species, and the Potential Use of Electronic Nose Technology for Early Detection of Grain Spoilage. *J. Stored Prod. Res.* 36: 319-340 (2000)
 38. Chandrashekar, J, Mueller, KL, Hoon, MA, Adler, E, Feng, L, Guo, W, Zuker, CS, Ryba, NJP. T2RS Function as Bitter Taste Receptors. *Cell* 100: 703-711 (2000)