

바이오센서 구현을 위한 바이오분자의 패터닝 기술

초극미량 병원체를 감지하기 위한 바이오센서는 감지물질로 사용되는 항체의 고정기술에 따라 그 감도나 정확도가 결정된다. 20세기에 들어서면서 나노기술과 발맞추어 바이오칩 기술의 발달은 얼마나 작은 양의 항체를 이용하여 얼마나 작고 정교한 패턴을 구현할 수 있는가에 대한 경쟁적인 기술개발이 이루어져 왔다. 일반적으로 바이오 분자의 고정에는 금속표면과 반응하는 화학기를 이용한 바이오 컨쥬게이션 반응을 사용하는데 이와 같은 경우, 표면고정기(anchoring group)의 결합안정성과 생(bio)활성을 나타내는 기능기가 공간적으로 적절한 위치를 차지할 수 있도록 해주는 간격그룹(spacer group)의 기능이 중요하게 된다. 대부분의 바이오 분자체의 고정에서 사용되는 화학적 활성기는 금(gold)이나 실리콘(silicon)등의 금속소자에 작용하는 화학기를 사용하는 경우가 대부분이다. 따라서 고분자와 같은 유기체질에 고정하는 경우는 플라즈마 등의 방법을 통한 grafting 방법을 사용하는 대안을 쓴다. 이 부분은 보다 많은 화학적 접근방식이 개발되어야 할 것이다. 작고 정교한 패턴을 구현하고자 하는 기계적 접근방식은 바이오 분자의 고정을 위한 화학적 조작(modification)에 비해 최근 더 다양하게 제안되고 있다.

최근 몇 년간 개발된 패터닝 기술의 예를 살펴보면 그 중 하나가 나노 캔틸레버를 사용하여 표면에 항체를 도포하는 「초고감도 나노 캔틸레버 바이오 센서」 제조이다. 이 기술은 탐침을 이용한 패터닝 기술로 노스웨스턴의 머킨 연구진이 처음 소개한 딥-펜 나노리소그래피(dip-pen nanolithography)기술에 근간을 두고 있다고 할 수 있다(*Science*, **288**, 1808 (2000)). 이 기술을 개발한 미국 퍼듀대학 연구진에 따르면 이 방식은 나노 캔틸레버를 특정 항체를 함유하는 용액에 넣었다 빼는 단순한 방법으로 표면에 항체를 도포하여 이 항체에 친화력이 있는 바이러스나 박테리아의 결합을 캔틸레버의 공진주파수 변화를 통하여 감지할 수 있는 것이다. 일반적으로 나노 캔틸레버는 최첨단 미소 가공 기술 중의 하나인 반도체 가공 기술로 실리콘을 가공해서 만든다. 나노 캔틸레버는 특정 주파수로 진동하는 공진체(共振體)인데, 캔틸레버에 다른 이물질이 흡착되면 캔틸레버의 질량 변화가 발생하여 이 공진주파수가 변하게 된다. 제조방식은 나노 캔틸레버를 특정 항체를 함유하는 용액에 넣었다 빼는 단순한 방법으로 표면에 항체를 도포하여 이 항체가 친화력을 가지는 바이러스나 박테리아에 결합하는 것을 감지한다. 이러한 나노 캔틸레버의 미세한 거동변화에 의해 바이러스처럼 질량이 아주 작은 물체의 질량 측정이 가능한데, 이상적으로는 아토그램(10^{18} 분의 1그램) 수준 이하까지 정밀하게 측정할 수 있다고 하니 매우 민감한 측정 방식이다. 공기나 유체 속에 포함된 바이러스나 박테리아 같은 위해 물질을 감지하기 위해 사용되는 일반 바이오 센서는 주기적으로 시료를 채취해서 실험실로 옮겨와 실험을 해야만 한다. 하지만 나노 캔틸레버 바이오 센서는 크기가 작기 때문에 모니터링이 필요한 장소에서 바로 사용할 수 있는 소형 장치를 만들 수 있고 시료를 채취해서 실험실로 시료를 운반하는 과정을 생략할 수 있기 때문에 현장에서 즉시 결과를 확인할 수 있는 장점이 있다. 게다가 감도가 기존 방식에 비해 더 민감하기 때문에 각종 위해 물질의 조기발견과 조기 경보가 가능하게 된다. 더 나아가 기존 모니터링 방식에서 사용하는 시약도 필요 없고, 이들 사용에 따른 폐기물도 발생하지 않기 때문에 경제적이고 환경친화적이라고 할 수 있다. 이 기술은 반도체 기술을 이용하여 칩 위에 나노 캔틸레버를 많이 만들어 놓고, 여기에 다양한 항체를 결합시키면 칩 하나로도 다양한 위해 물질을 동시에 모니터링하는 시스템으로 발전될 수 있을 것이다.

또 다른 패터닝 방법으로 속이 빈 유리 모세관을 이용하여 바이오 분자를 높은 정밀도로 패터닝하는 나노만년필(nanofountain pen)을 이용한 잉크 프린팅 방법이 있다. 수백 나노미터의 간극을 갖는 뾰족한 팁의 나노 피펫의 말단이 침착된 표면과 접촉할 때에만 DNA, 효소 등의 잉크가 흘러나와 패터닝되는 방식이다. 이 기술을 발표한 이스라엘과 프랑스 연구진은 이 방식으로 유리, 금, 실리콘 매질에 단백질, 효소, 고분자 등을 프린트할 수 있었다(*Appl. Phys. Lett.*, **90**, 193101 (2007)). 원리적으로 이 나노만년필 방법으로 어떠한 매질일지라도 다양한 바이오분자를 프린트할 수 있다고 한다. 연구진은 이 방법을 통하여 고분자 수용체 구조를 유체 조작 및 판독 시스템(fluid handling and reading systems)에도 도입할 수 있을 것이라 한다.

이외에도 자기성 물질이나 미세전극에 특정부위에 전압을 걸어 바이오 분자를 패터닝하는 방법 등이 있다. 이상의 바이오 분자의 미세패턴 기술은 미량분석의 효율과 휴대 가능한 바이오센서 제작에 중요한 쟁점이다. 그러나 서두에 언급했듯이 바이오 분자의 고정에서 미세패턴화와 더불어 고정효율과 생(bio)기능성의 보존 등이 함께 개선되어야만 바이오센서의 실용화는 눈앞에 다가온 현실이 될 것이다. 많은 바이오재료에 있어서 아직까지는 바이오분자의 일차적인 상호작용에 대한 관찰이 위주로 이루어지고 있으나 보다 다양한 각도의 시도와 지속적인 연구노력의 결실이 바이오센서의 실용화를 앞당길 수 있을 것이다.

<충남대학교 바이오응용화학부 고분자공학전공 양성윤 교수, e-mail: sungyun@cnu.ac.kr>