

산학연 연구실 소개

부산대학교 기능성 바이오 물질 연구실 (Functional Biomaterials Lab.)

주소: 부산광역시 금정구 부산대학교 63번길 2 부산대학교 공동연구기동 402호

전화: 051-510-6123, E-mail: ojw@pusan.ac.kr, Homepage: <https://sites.google.com/site/ojwlab/>



연구책임자 | 오진우 교수
부산대학교

1. 연구실 소개

최근 삶의 질 향상에 따라 건강한 삶과 안전한 삶에 대한 관심이 높아지고 있다. 하지만 현대 사회는 미세먼지를 비롯해 산업현장 및 생활 오폐수 등에서 배출되는 다양한 유해물질에 상당히 취약한 상태이다. 이러한 위험 요소들을 극복하기 위해 필요한 첫번째 요소는 바로 높은 민감도와 선택도를 바탕으로 위험 요소를 감지할 수 있는 센서 기술이다. 부산대학교 기능성 바이오 물질 연구실(functional biomaterials laboratory)은 다양한 종류의 생체 친화적이며 높은 기능성을 가지는 바이오 물질들을 합성하고, 이를 이용해 센서로 사용 가능한 자기 조립 나노 구조체를 개발하는 연구를 수행하고 있다. 최근에는 자기 조립법(self-assembly)이 기존의 미세 구조 제조법을 대체할 새로운 미세구조 제조법으로써 활발하게 연구되고 있다. 자기 조립법은 일반적으로 용액상에서 진행되는데, 기본 단위체의 물리/화학적 특성 및 용매의 증기압 등에 의해 인위적인 조작 없이 스스로 진행되기 때문에 다른 방법들에 비해 낮은 공정비용으로 손쉽게 기능성 나노 구조체를 제작할 수 있다. 본 연구실에서 중점적으로 사용하고 있는 바이오 물질은 “M13 박테리오파지”로 높은 종횡비(aspect ratio)를 가지는 거대 분자(macromolecule)이며 액정(liquid crystal)과 유사한 형태학적 특성을 가진다. 이로 인해 자기 조립법을 이용하여 나노 구조체 제작하는 데에 매우 유리한 물질이다. M13 박테리오파지는 특정 대장균만을 숙주(host)로 자기 복제를 하는 물질이며, 일반적인 고분자 합성과 비교할 때 고도로 균일한 단위체를 쉽고 값싸게 대량 생산할 수 있다. 특히, 유전자 조작(gene manipulation)을 기반으로 한 유전 공학(genetic engineering)을 도입함으로써 본 연구실은 M13 박테리오파지의 표면에 다양한 화학 작용기(functional group)를 발현시킬 수 있다. 위와 같은 M13 박테리오파지의 재료적 장점에 힘입어 본 연구실에서는 다양한 화학물질을 감지할 수 있는 센서 개발에 집중하고 있으며 최종적으로는 동물의 후각 시스템을 모방하여 하나의 센서로 다양한 물질들을 감지 가능한 인공 코 시스템을 구축하는 것을 목표로 하고 있다(그림 1).

2. 주요 연구 성과

기능성 바이오 물질 연구실에서는 인간이 보다 안전하고 건강한 삶을 유지할 수 있도록 도움을 줄 수 있는 기술의 개발에 큰 관심을 가지고 있으며, 이를 위해 다양한 유해 물질들을 감지할 수 있는 센서 개발에 집중하고 있다. 이러한 센서의 개발을 위해서 유전 공학 기술을 통해 특정 대상물질을 고감도로 감지할 수 있는 기능성 M13 박테리오파지를 발굴하고 있다. 그리고 자연계에 존재하는 다양한 색깔을 가지는 생명체들에서 영감을 얻은 광학 나노 구조체 개발을 집중적으로 수행하고 있다. 유전 공학 기술로 기능성을 부여한 M13 박테리오파지의 적절한 자기 조립을 통해 특

이한 화학적, 광학적 특성을 가지는 구조체를 제조하고 이를 이용해 다양한 물질의 감지에 성공하였는데, 그 중 대표적인 성과들을 아래와 같이 정리할 수 있다.

2.1 M13 박테리오파지 기반 폭발물 센서 개발

자연에 존재하는 생물들 중 일부는 다양한 색을 나타낼 수 있는데, 그 대부분은 색소(pigment)에 의한 색이 아닌 주기적인 크기와 간격을 가지는 구조(structure)에 의해 나타나는 구조색이다. 특정 크기의 구조가 일정한 주기를 가지고 이 주기가 가시광선 영역 빛의 파장과 일치하게 되면 해당 파장대의 빛이 우리 눈에 보이게 된다. 외부 자극에 의해 구조의 크기나 주기가 변화하게 되면 구조색도 변화하게 되는데, 생물들이 나타내는 색 또한 외부 환경의 변화에 따라 변화하기도 한다. 그 중 칠면조(Turkey)는 피부 조직 내의 콜라겐(Collagen) 다발의 주기적 배열에 의해 색을 나타내며, 주변 환경 변화 등의 자극에 의해 콜라겐 다발의 주기성이 변화하여 외부에 나타나는 색이 변화하는 동물이다. 그림 2는 생체 모방 컬러 센서 시스템의 모식도이다. 본 연구에서는 그림 2a 처럼 외부 자극에 의해 변화하는 칠면조의 피부 색 변화에서 영감을 얻었다. 자기 조립을 통해 기능성 M13 박테리오파지 기반의 컬러 필름을 제작하였으며, 이를 폭발물 감지 센서로 응용하였다. 그림 2는 폭발물 감지에 앞서,

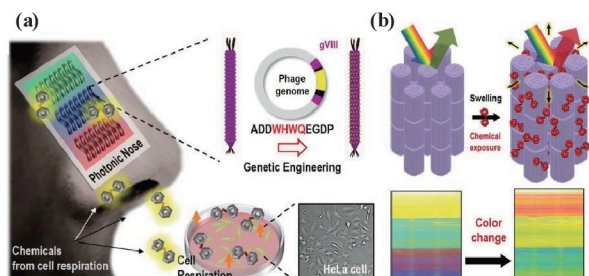


그림 1. 기능성 바이오 물질 연구실이 제시하는 M13 박테리오파지 기반 인공 코 시스템의 모식도.

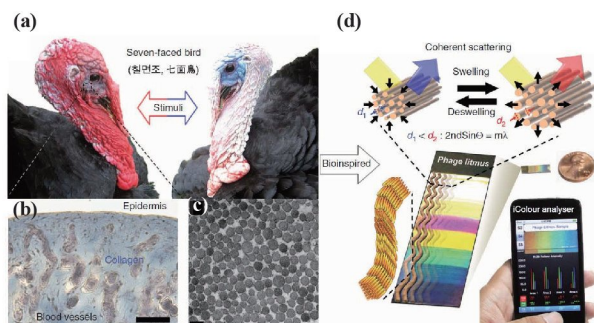


그림 2. (a) 칠면조 피부 색 변화 실사. 칠면조는 흥분하면 자발적으로 적색 피부를 흰색이나 파란색으로 바꾼다. (b) 칠면조 피부의 조직학적 부분. 주로 콜라겐과 혈관 조직으로 구성됨(눈금막대 50 nm), (c) 진피에서 수직으로 정렬된 콜라겐 다발 섬유(TEM)(눈금막대 200 nm), (d) 칠면조 피부를 모방하여 제작한 컬러필름 및 휴대용 카메라(ex. iPhone)와 홈 내장 소프트웨어(ex. iColour Analyzer)를 사용하여 선택적으로 표적분자를 식별할 수 있음.

본 연구진은 다양한 휘발성 유기 화합물(헥산, 디에틸에테르, 이소프로필 알코올, 에탄올, 메탄올, 증류수)에 노출시켜 그 주기성의 변화에 의한 컬러 필름의 색 변화 정도를 관찰한 결과이다. 이를 통해 본 연구진이 개발한 컬러 필름은 주변 환경이 변화하면 컬러필름의 색 즉, 구조가 변화함을 확인할 수 있다. 그 원리를 간단히 설명을 하면, 물을 사용하였을 경우 물 분자가 M13 박테리오파지 나노 구조체에 침투하고 이로 인해 나노 구조체가 팽창한다. 즉, 그림 2d에 모식된 그림처럼 나노 구조체의 크기가 커지며 사이의 간격이 넓어지게 되어 주도적으로 반사되는 빛의 파장 또한 길어진다(red shift). 이와는 반대로 습도가 낮아지면 파지 다발에 함유된 물 분자가 증발하여 나노 구조체의 크기와 간격이 좁아지게 되어 반사되는 파장이 짧아진다(blue shift).

2.2 M13 박테리오파지 기반 폭발물 센서 개발

상기 서술한 생체 모방형 컬러 센서의 기본 원리를 바탕으로 물을 포함한 다양한 휘발성 유기화합물에 대한 노출 실험을 진행하였고, 그 결과 각 휘발성 유기화합물을 민감하게 분리했으며(그림 3), 이는 M13 박테리오파지 기반 자기 조립 구조체가 센서에 적용되기에 적합함을 의미한다. 이러한 결과를 바탕으로 본 연구실에서는 폭발물(2,4,6-Trinitrotoluene, TNT)에 특이적으로 결합 가능한 펩타이드가 표면에 발현된 M13 박테리오파지를 이용해 고민감도, 고선택성을 가지는 TNT 센서를 제조했다.

그림 4는 TNT에 특이적으로 결합 가능한 박테리오파지를 이용해 고성능 폭발물 센서를 제조한 결과를 나타낸다. M13 박테리오파지를 이용한 TNT 감지용 컬러 센서는 약

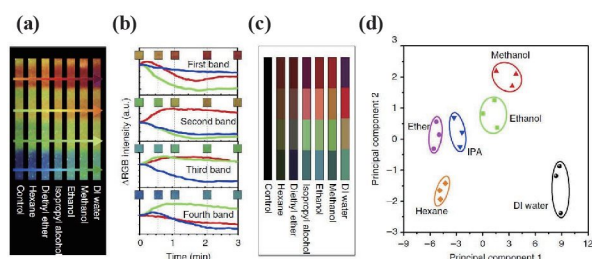


그림 3. (a) 다양한 휘발성 유기 화합물에 각각 노출된 후 컬러필름 사진, (b) 컬러 필름의 실시간 RGB 색상변화 프로파일(물질: 증류수), (c) 다양한 화학물질을 선택적으로 구별하는데 사용되는 VOC 색상 지문, (d) 각각의 휘발성 유기 화합물에 노출된 컬러센서의 변화에 따른 성분 분석 도표(PCA).

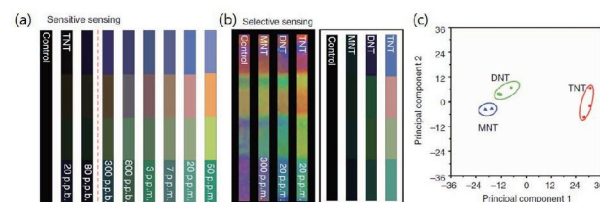


그림 4. 폭발물의 일종인 TNT에 의한 박테리오파지 색 변화 분석.

300 ppb 수준의 극미량의 TNT를 감지하는데 성공했다(그림 4a). 선택성 측면에서는 유사한 화학 구조를 가진 DNT(di-nitro-toluene)와 MNT(mono-nitro-toluene)를 이용한 대조 실험에서 TNT에 대해 고도의 선택성을 나타내는 것을 확인할 수 있다(그림 4b,c). 위의 연구 결과는 *Nature Commun.* (5, 3043 (2014))지에 발표하였다.¹

2.3 M13 박테리오파지 기반 환경호르몬 감지 센서 개발

내분비 교란 화학물질 즉, 환경호르몬 감지용 컬러센서 연구도 진행하였다. 대부분의 환경호르몬은 방향족을 포함하는데, 이에 착안해 방향족 분자를 효과적으로 감지 가능한 기능성 M13 박테리오파지를 도입하여 대표적인 환경호르몬인 프탈레이트(phthalate)와 클로로 벤젠유도체 분류실험을 진행하였다(그림 5). 그 결과, 단일 치환 벤젠 유도체, 프탈레이트 및 폴리염화비페닐(PCB)이 포함된 화학 증기에 대한 탁월한 선택성과 민감성을 확인할 수 있다(그림 6). 위의 연구 결과는 *Chem. Asian J.* (11, 3097 (2016)) 지에 발표하였다.²

2.4 M13 박테리오파지 기반 항생제 감지 센서 개발

추가적인 연구 개발을 통해 항생제 검출용 컬러 센서도 진행하였다. 본 실험에서는 순수한 항생제 성분과 보편화적으로 사용하고 있는 항생제를 비교 실험하였으며, 각 성분마다 서로 다른 색상 패턴을 나타냄을 확인하였다. 동일한 항생제 성분임에도 불구하고 색 변화의 차이가 나타나는 이

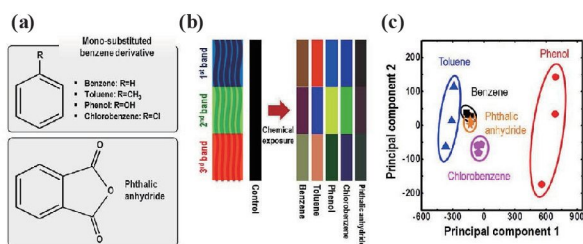


그림 5. 컬러필름을 통한 벤젠유도체 식별: (a) 단일 치환 벤젠유도체 및 프탈산 무수물(Phthalic anhydride)의 화학구조, (b) 벤젠, 톨루엔, 페놀, 클로로 벤젠 및 프탈산 무수물의 각 50 ppm 노출에 의한 바이러스 기반 컬러센서의 색변화 패턴, (c) 벤젠유도체에 노출된 컬러센서의 변화에 따른 성분 분석 도표(PCA).

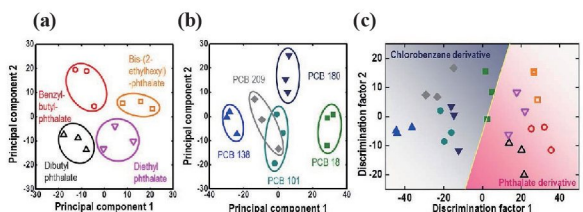


그림 6. 프탈레이트류 및 PCB류와 같은 대표적인 내분비 교란 화학 물질의 식별: (a) 프탈레이트류 노출에 따른 색 변화 PCA plot, (b) PCB류 노출에 따른 색 변화 PCA plot, (c) 유도체 분류를 위한 LDA plots.

유는 순수한 항생제와 달리 보편화된 즉, 실생활에서 일반인들이 복용하는 항생제의 경우 항생제 복용을 쉽고 안전하게 하기 위해 추가적으로 전분, 유당과 같은 다른 성분들이 포함되어 있기 때문이다. 이러한 이유로 동일한 성분일지라도 본 컬러센서의 색 변화 차이에 영향을 주게 된다. 그러나 전체적인 색 변화를 확인하였을 때는 그림 7과 같이 순수한 항생제와 같은 경향을 나타내기 때문에 각 항생제 별 성분분석에는 크게 문제되지 않음을 확인할 수 있다. 이러한 결과를 토대로 본 컬러센서는 86.69%의 분별 능력을 가짐을 계산할 수 있으며, 이는 항생제의 검출이 선택적이며 민감하다는 것을 증명할 수 있다. 해당 결과는 *Sens. Actuators B Chem.* (240, 757 (2017))³에 발표되었다.

2.5 M13 박테리오파지 기반 암세포 감지 센서 개발

본 연구진은 또한 암 진단 컬러 센서(*Chem. Sci.*, 8, 921 (2017))⁴ 개발하는데 성공했다. 이 연구에서 사용한 암세포 종류는 인간 간세포 암(SK-Hep-1), 자궁경부 암(HeLa), 인

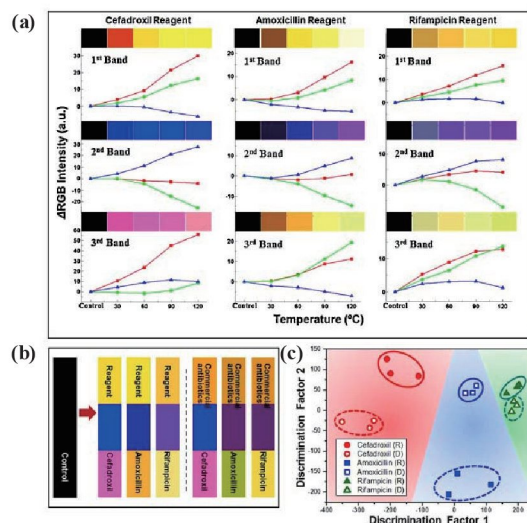


그림 7. M13 박테리오파지 기반 컬러센서를 이용한 항생제 측정: (a) 온도변화(30~120 °C)에 따른 항생제 시약 측정, (b) 컬러 센서를 이용한 다양한 항생제 측정, 동일한 온도(60 °C) 조건, (c) 1차 vs 2차 주성분에 따른 각 항생제의 2D PCA결과(R:시약, D:상업용 항생제).

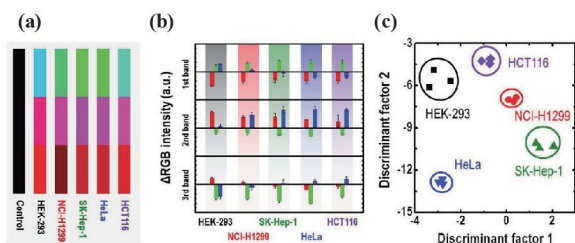


그림 8. M13 박테리오파지 기반 광자 코 센서를 이용한 세포유형 확인. 각 다른 유형의 세포의 호흡에 노출 후 (a) 색상지문, (b) RGB색상 패턴, (c) HEK-293, NCI-H1299, SKHep-1, HeLa 및 HCT116 cells 세포의 노출로 인한 색 변화의 LDA plot.

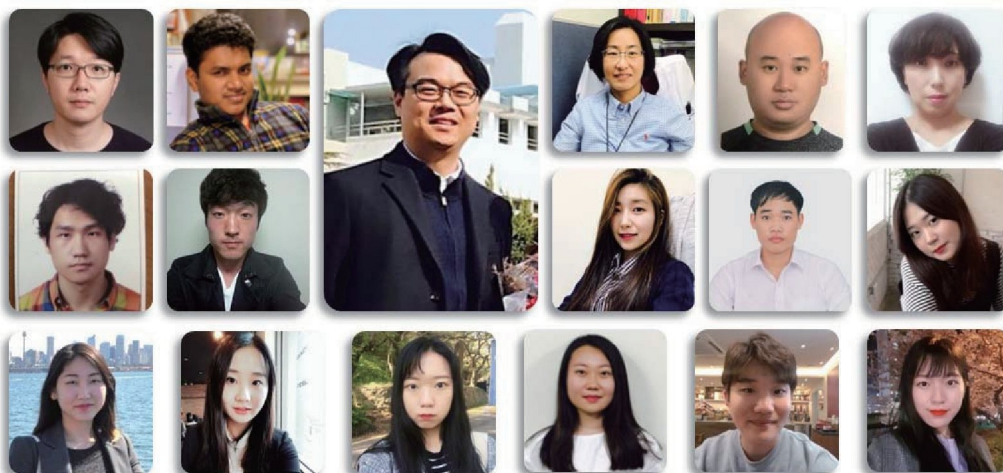


그림 9. 부산대학교 기능성 바이오 물질 연구실 연구진.

간 대장암(HCT116), 비·소세포 성 폐암(NCI-H1299)이며, 대조군으로는 정상적인 인간 배아신장세포(HEK293)를 실험에 사용하였다.

기존 암 진단의 경우 수많은 검사와 고가의 장비들을 사용하기 때문에 시간적·금전적소비가 크기 때문에 쉽게 질병에 대해 진단을 받는 것이 심리적·물질적 부담이 된다. 현재 가장 많이 이용하고 있는 암 진단 검사의 경우, 내시경 검사, 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)과 같은 영상진단검사, 양전자방출단층촬영술(positron emission tomography, PET) 등과 같은 방법이 있으며, 최근에는 암 조기진단을 위해 혈액을 이용한 진단방법이 개발되고 있다. 이러한 방법들도 암 진단 효율을 높이긴 하지만, 인체에 손상이 없이 숨쉴 때 나오는 성분 즉, 날숨만으로 보다 쉽게 암을 진단 할 수 있다. 그 이유는 일반적으로 사람의 호흡에는 수백 종류의 휘발성 유기화합물이 포함되어 있으며, 인체 건강 상태에 따라 특정 유기화합물의 존재 유무와 비율이 달라진다. 특히, 암세포는 정상적인 세포와 비교하면 독특한 신진대사를 하면서 특정 유기화합물의 양이나 유형이 다른 물질을 생산하게 된다. 이로 인해 발생된 물질들은 호흡에 바로 반영되므로, 우리는 이 변화를 본 연구실에서 개발한 컬러센서로 찾아내고자 하였다.

본 실험에서는 각각의 세포들의 호흡 부산물을 채집하여 분석하였다. 그 결과, 그림 8에서 확인할 수 있듯이 각 세포에서 내뿜는 휘발성 화학물질에 따른 색 변화결과를 도출하였다. 이를 분류한 결과, 각각의 암세포들을 민감하게 구별할 수 있음을 확인하였다.

3. 기능성 바이오 물질 연구실 현황

본 연구팀은 오진우 교수와 박사후 연구원 4명, 연구원 3

명, 박사과정 3명, 석사과정 2명, 학부연구생 4명으로 구성되어 있다. 본 연구팀은 현재 미래소재디스커버리 사업을 총괄 책임으로써 수행 중에 있으며 이외에 한국연구재단, 국방부, 농림축산식품부, 보건복지부 사업의 연구를 수행 중에 있다. 이외에도 최근 5년간 한국연구재단, 식품의약품안전평가원, 한국환경산업기술원, 농림축산식품부 사업의 연구를 성공적으로 수행한 바 있다. 주요 연구 분야는 아래와 같다.

1. 유전 공학 및 화학 합성을 통한 M13 박테리오파지의 표면 개질
2. M13 박테리오파지에 적용 가능한 자기 조립법 개발
3. 대량 물질 감지를 위한 센서 개발
4. 에너지 생산을 위한 압전 소자 개발
5. 바이오 물질을 활용한 플라스모닉스 연구

참고문헌

1. J. W. Oh, W. J. Chung, K. Heo, H. E. Jin, B. Y. Lee, E. Wang, C. Zueger, W. Wong, J. Meyer, C. T. Kim, S. Y. Lee, W. G. Kim, M. Zemla, M. Auer, A. Hexemer, and S. Y. Lee, *Nat. Commun.*, **5**, 3043 (2014).
2. J. S. Moon, Y. J. Lee, D. M. Shin, C. T. Kim, W. G. Kim, M. J. Park, J. Y. Han, H. R. Song, K. J. Kim, and J. W. Oh, *Chem. Asian J.*, **11**, 3097 (2016).
3. J. S. Moon, M. Park, W. G. Kim, C. Kim, J. Hwang, D. Seol, C. S. Kim, J. R. Sohn, H. Chung, and J. W. Oh, *Sens. Actuators B, Chem.*, **240**, 757 (2017).
4. J. S. Moon, W. G. Kim, D. M. Shin, S. Y. Lee, C. Kim, Y. Lee, J. Han, K. Kim, S. Y. Yoo, and J. W. Oh, *Chem. Sci.*, **8**, 921 (2017).