

바이오 구조체의 나노 측정 기술
Nano-characterization Techniques for
Biological Membranes and Molecular
Structures

2005. 12

제 1 장

서 론

1. 연구의 배경 및 필요성

21세기 지식기반 산업을 이끌어갈 바이오기술에 있어서 최근 연구자들의 관심은 단일 세포를 이루고 있는 단백질이나 세포막 분자, 혹은 DNA의 분자단위에서 일어나는 다양한 물리적/화학적/생물학적 현상들을 이해하는데 있다. 이미 생체 거대 분자 (biological supramolecule)로 대표되는 분자체의 자기조립 현상이나, 이를 이용하여 생체 재료에서 일어나는 생체 반응을 모사하는데 많은 노력을 기울이고 있다.¹⁻³⁾ 최근 다양한 나노 소자 기술의 발전은, 단위 분자들의 조작하는 기술을 개발하거나, 바이오 분자들의 제 생화학적 성질들을 나노기술의 전기적, 자기적, 광학적 특성을 이용하여 이해하여, 궁극적으로 생명의 신비를 밝혀내고자 하는데 많은 발전을 거듭하고 있다. 기존의 반도체 및 고체 소재 중심의 나노 측정 기술은 이미 원자 단위의 구조 및 특성을 측정할 수 있는 수준으로 많은 연구가 진행되어 왔지만, 바이오 분자의 나노 측정에 있어서는 현미경 중심의 일부 분야에서 다양한 측정 기술의 발전이 요구되고 있다. 따라서 바이오 소재들의 미세한 나노 구조 및 물리/화학적 특성을 정확하게 이해하기 위하여 분자 수준의 측정기술 개발 또한 나노 측정 기술의 중요한 분야 중의 하나로 크게 부각되고 있다.

최근 인간 게놈 프로젝트가 성공적으로 수행되어 인간의 유전자 정보의 완전 해독이 가능해진 후, 지속적으로 발생된 다양한 유전자들의

파생된 정보를 향후 산업적인 바이오 콘텐츠로 활용하고자 하는 기업들의 노력들이 정보기술을 이용한 바이오 기술의 결합으로 새로운 파생 기술을 경쟁적으로 요구하고 있다. 즉, 인체의 단백질 및 유전자들을 빠른 속도로 정확하게 분석 이해하기 위하여 분자 단위의 조작 기술, 표면 흡착을 이용한 랩온칩의 개발, 또한 단위 분자들의 특성 및 구조를 측정하기 위한 나노 분석 기술들이 그 대표적인 기술들이다. 이에 따라 각각의 다른 분야로 연구가 진행되었던 정보기술(IT)과 나노기술(NT) 그리고 바이오기술(BT)이 하나로 결합된 퓨전 기술이 최근 연구의 연구 방향으로 자리잡고 있다.

이러한 다양한 바이오 분야의 연구의 흐름속에서 바이오 분야의 구조 측정 기술은 기존의 생체세포 중심의 현미경 기술에서, 바이오 소재와 나노 소재가 결합된 다양한 복합체의 구조를 측정하고, 그 특성을 동시에 분석하는 새로운 기술이 절실히 요청되고 있다. 이는 바이오 분자와 실리콘 소자, 무기 및 나노 금속 입자, 탄소계 플러렌 및 카본나노튜브 소자 나아가 전도성 소재 등과의 연결 혹은 배치시키는 분자조작 (molecular manipulation techniques)이 융합기술의 핵심 분야로 떠오르면서 바이오 나노소자 및 바이오 MEMS, 약물 전달 제재, 유전자 전달 및 단백질 전달 기술, 다양한 새로운 의료기술 등의 첨단 미래과학의 핵심적 기술에 응용될 수 있기 때문이다.

2. 연구의 목적

바이오소재의 표면 및 계면 구조 측정 기술, 바이오 소재의 나노 구조 측정 및 특성 분석 기술은 21세기를 이끌어 나갈 새로운 산업 및

융합 기술의 핵심 분야이다. 이에 본 보고서에서는 최근 새로운 바이오 소재의 나노 측정 연구 분야를 소개하여 단위 연구자들에게 관련 기술의 개요를 제시하는 동시에 국가 단위의 대형 연구 시설의 개발 방향과 국내 바이오 측정 분야의 향후 연구 방향을 제시하여, 향후 국내 바이오 관련 산업과 연구의 질적 수준을 향상시키는데 일조하고자 한다.

3. 연구의 방법

본 고에서는 다양한 분야의 나노 측정 기술 중에서 바이오 관련 소재의 구조 측정 기술을 중심으로 정리하였다. 특히, 생체 박막이 실제 생체막의 구조적, 기능적 특성을 유지할 수 있는 환경에서 실시간 측정이 가능한 나노 구조 측정을 선택하여, 바이오 나노 측정이라는 측면에서의 중요성, 측정의 기본 개념 그리고 현 단계에서의 기술의 수준과 향후 발전 방향 등에 대하여 설명하였다.

보고서의 구성은 제2장에서는 바이오 나노 측정의 정의 및 특성, 바이오 나노 측정을 위한 필수적인 조건, 그리고 기존 측정 방법과의 장단점 비교등을 설명하였다. 그리고, 제3장은 바이오 측정기술의 향후 시장 예측 및 수요 전망에 대하여 기술하였다.

제1장

기술동향 및 전망

본 장에서는 바이오 나노 박막의 측정 개념, 측정 방법 그리고 측정을 구현하기 위한 기술의 특성, 기술의 분류에 대하여 설명하였다. 또한 국내외 연구개발 동향에 대하여 설명하고 기술의 흐름을 분석하였다.

1. 바이오 나노 측정의 기술 개요

가. 기술의 정의 및 범위

나노 선폴을 갖는 반도체 집적 기술로부터 활성화된 나노 계측기술은 나노미터의 크기를 갖는 대상 구조물의 크기를 측정하는 기술과 측정 결과가 나노미터 이하의 확실성을 갖는 정밀도를 높이는 기술로 나뉘어져 연구되어져 왔다.

바이오 소재 연구에서 생체 단분자 구조를 중심으로 하는 다양한 나노 바이오 기술 또한 나노미터 단위의 미세 구조의 측정과 나노미터 분해능을 갖는 다양한 계측기술이 동시에 필요하다. 특히, 생체계면에서 구조와 특성의 정량적 측정과 그리고 분자간 상호작용을 이해하기 위한 정밀한 측정의 기술과 방법이 요구되고 있다. 이러한 나노

바이오 측정기술을 달성하기 위해서는 다음의 몇가지의 기본적인 기술 방향을 동시에, 혹은 측정방법에 따라 각각 특성화되어 만족시켜야 한다.

먼저, 나노 구조를 정밀하게 측정하기 위해서는 수 나노미터 수준의 구조를 계측하기 위한 고분해능의 입사 선원을 필요로 한다. 이론적으로 다양한 길이를 가지는 파장의 입사선이 사용될 수 있으나, 최근의 nanostructure의 연구에서는 특히, 전자선, X-선 그리고 중성자선이 주로 활용된다. 이것은 일반적으로 고분자의 단분자(monomer unit), DNA의 한 염기쌍 혹은 핵산과 같은 작은 분자의 단위가 1nm이하이므로, 이러한 분자 단위의 구조 변화는 입사된 파장의 길이가 1nm보다 작거나 비슷한 경우에 정밀한 측정이 가능하기 때문이다. 특히, 표면 구조를 측정하기 위해서는 전자선의 경우 TEM (Transmission Electron Microscopy)과 SEM(Scanning Electron Microscopy)가 그 대표적인 장치이며, X-선의 경우 X-선의 산란을 이용한 다양한 장치가 활용될 수 있다. 그리고, 측정시에 보통 0.154nm 내외의 파장이 활용된다. 최근 중성자선 또한 바이오 측정에 널리 활용되고 있는데, 대표적인 표면 측정장치로는 중성자 반사율 측정장치가 수나노의 평면 구조를 측정하는데 이용되고 있다.

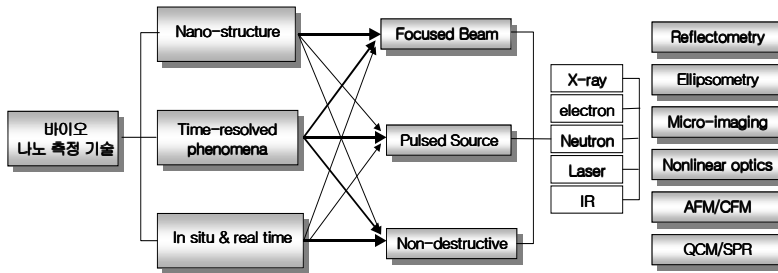
반응 시간이 수초에서 10^{-15} 초의 영역인 펨토초에 이르기까지 다양한 생물학적 반응을 이해하기 위해서는 나노미터 이하의 공간 분해능과 더불어 바이오 분자의 생화학적 반응은 시간분해능이라는 새로운 영역의 연구가 동시에 필요하다. 이러한 영역의 연구는 기존의 전자현미경법으로는 연구할 수 없는 새로운 연구 영역이다. 따라서 매우 빠른 시간 동안의 생화학적 반응의 효과를 측정할 수 있는 펄스가 반복될 수 있는 측정 선원이 필요로 한데, 이는 마치 연구자가 분자 크기

만큼 작아져서 분자들과 같이 빨리 행동하면서 원자의 정보를 알아내는 것과 같은 효과를 준다. 즉 화학적 혹은 생물학적으로 중요한 원자군 반응의 'snap-shot' 및 'movie'를 관찰할 수 있는 기술이 요구되는 것이다. 최근 펨토초 레이저의 개발은 기존의 레이저를 이용한 타원계나 형광현미경의 고전적인 활용을 넘어 비선형 레이저 산란 등을 이용하는 Sum Frequency Generation(SFG)이나 Second Harmonic Generation(SHG) 등에 활용될 수 있으며, 이러한 pulsed beam을 이용한 X-선이나 비탄성 중성자 산란법 등에 활용될 수 있다.

생체분자들의 공유결합이 아닌 다양한 상호작용에 의하여 분자인지 (molecular recognition), 분자 조합 (self-assembly), 흡착 및 탈착 (adsorption and desorption)의 작용이 일어나게 되고, 이러한 반응들을 이용한 바이오 센서⁴⁾, 나노 구조체합성⁵⁾, 생체 반응 연구⁶⁾ 등이 다양한 분야에서 활발한 연구가 진행되고 있다. 따라서 바이오 측정기술의 핵심기술로 또 하나의 중요한 연구 영역은 실제상황(in-situ)에서 실시간(real-time)으로 측정 할 수 있는 기술이다. 초고진공(UHV)이 일반적인 필요조건인 기존의 고체소재 중심의 나노측정기술에 비하여 바이오 소재들은 물과 같은 액체매질에 존재할 때 실제 생체에서와 같은 구조적인 안정성과 생화학적 반응을 구현할 수 있는 특성을 보여주게 된다. 따라서 진공과 같은 조건을 만족시킬 수 없다. 또한 이러한 초고진공을 측정의 기본조건으로 하는 전자 현미경들은 측정하고자 하는 영역(region of interest, ROI)이 측정과 동시에 파괴되는 파괴적 측정 방법이므로 시간에 따른 변화를 추적하기에는 어려움이 있다. 따라서 생체 재료의 구조를 파괴하지 않으면서도 액체매질에 적용할 수 있는 기술들이 필요한데, 이러한 기술에 활용되는 대표적인 선원은 X-선, 중성자선 그리고 적절한 세기를 갖는 레이저 등이 다. 실제

로 본 연구에 소개된 다양한 측정 기술들은 기본적으로 in-situ 및 실시간 측정이 가능한 것들을 중심으로 소개하였고, 반사율 측정, 타원계, Brewster angle microscopy, SHG 및 QCM 등은 나노미터 이하의 구조적 혹은 양적 정밀도를 유지하면서도 위의 조건을 만족시키는 대표적인 측정방법이다.

<그림 2-1> 바이오 나노 측정 기술의 실현 체계



또다른 바이오 나노측정의 분류 방법은 측정 대상의 나노 구조를 실격자 구조에서 imaging하는 microscopic 기술과 입사 빔의 반사와 회절 등을 이용하여 역격자 구조를 이용한 산란 기술로 나누는 것이다. 대표적인 microscopic 기술에는 Atomic Force Microscopy(AFM) 기술과 NSOM과 같은 방법이 활용되며 산란 기술로는 반사율 측정이나 타원계(ellipsometry)와 같은 방법이 있다. 그리고, 산란을 이용한 기술로는 표면 구조 측정(BAM)과 깊이 방향으로 구조를 분석하는 Depth Profiling Technique(X-선 및 중성자 반사율 측정)이 있으며, 이미징 타원계(imaging ellipsometry)와 같이 복합적인 영역의 측정 기술도 개발되고 있다.