

## 병원체를 알아내는 나노감수기

김 광 원

경애하는 최고령도자 김정은동지께서는 다음과 같이 말씀하시였다.

《현대의학발전추세에 맞게 앞선 진단, 치료방법을 적극 받아들이고 신의학과 고려의학을 밀접히 결합시키며 먼거리의료봉사체계를 완비하고 구급의료봉사를 비롯한 의료봉사의 질을 높은 수준에서 보장하여야 합니다.》

치료예방사업을 발전시키고 의료봉사의 질을 개선하자면 여러가지 선진적인 진단과 치료방법을 적극 받아들이야 한다.

최근년간 20min내에 병원체를 알아내는 새로운 감염증진단기가 개발되어 검사시간을 대폭 줄이고 많은 환자들의 생명을 구원할수 있게 되었다. 일반적으로 감염증을 검사하고 병원체를 알아내는데는 많은 시간이 걸린다. 시료에 들어있는 병원체의 DNA량이 아주 적기 때문에 검사가 어려운것이다. 며칠씩 걸리는 검사기간에 환자는 잘못 진단한 약을 처방받거나 병증세가 악화되고 혹은 적절한 의료봉사를 받지 못할 우려가 있다. 나노규모의 미소세계에서 진행되는 화학반응을 리용한 새로운 장치를 가지고 정확한 검사결과를 신속히 얻어낼수 있다. 진료소현장에서의 신속하고 정확한 의료봉사가 현실화되고있다.

### 1. 감염증신속진단연구의 경위

감염증을 현장에서 진단하는것이 왜 그렇게 어려운가? 체온이나 혈압 등은 일상적으로 잴수 있지만 많은 감염증에 대하여서는 원인을 신속히 확정할수 있는 방법이 아직 없다. 해로운 세균이나 바이러스를 인차 확정하지 못하면 환자의 병상태는 더 심해진다. 병원체의 확정에는 보통 며칠씩 걸리기때문에 그사이 병증세가 심해져 치료가 힘들어지고 어린이나 노인, 면역계가 제대로 작용하지 않는 사람 등 체력이 약한 환자들의 대부분은 목숨을 잃게 된다.

이런 현상은 발전된 나라들의 의료기관들에서도 나타나고있다. 한편 아프리카나라들의 작은 진료소들에서는 검사결과를 얻는데 다시 또 며칠이 걸리며 사태는 더욱 험악해진다. 그사이 잘못 진단하여 말라리아에 걸린 환자에게 장티브스치료를 하거나 에볼라출혈성열병(병원체는 에볼라바이러스이며 배설물을 통해 전파)에 걸린 환자를 격리시켜 오히려 죽게 하는 등의 일이 벌어진다.

검사에 시간이 걸리는것은 개개의 감염증에 특유한 분자들이 인체속에서 방대한 량의 정상단백질 등과 뒤섞여 가리워지기때문이다. 한방울의 혈액시료속에 들어있는 표식자분자(병원체를 알아볼수 있게 하는 분자)는 겨우 1 000개정도이며 이것들이 수조개나 되는 무관계한 분자들과 뒤섞여 돌아간다. 충분한 수의 목표분자(표적분자)를 찾아내어 필요한 정보를 얻는데는 고도로 숙련된 과학자들이 특별한 실험실에서 복잡하고 값비싼 장치들을 조작하여야 하기때문에 오랜 시간이 걸린다.

하지만 최근 성능이 우수한 새로운 방법이 개발되고있다. 이 방법에서는 검체를 검사기관에 보내어 무한정 시간을 끌면서 목숨을 위태롭게 하는것이 아니라 질병분자를 인차 발견하여 환자가 진료소에서 20min동안 기다리는 사이에 결과를 확정할수 있게 한다. 작은 수지용기에 들어있는 나노규모의 검출기, 직경이 십억분의 수m밖에 안되는 작은 감수기가 이 일을 한다. 수지용기에 혈액시료를 한방울 떨어지면 결과가 나온다. 탐침분자들이 낮은 농도의 병원체DNA와 신속히 반응하는 한가지 이유는 그 크기가 DNA분자와 거의 같기때문이다.

크기가 중요한것이다. 작은 파도는 어마어마하게 큰 육중한 배를 흔들지 못하지만 손으로 노를 젓는 작은 뺏트에는 큰 영향을 준다. 작은 파도가 뺏트의 옆면에 부딪치면 물보라가 일고 노젓는 손이 휘청거리게 한다. 한 연구집단이 개발한 아주 작은 나노탐침은 주위의 환경(피속의 액체성분)에 응답하고 종래의 큰 감수기로는 느낄수 없는것을 신속히 검출할수 있다.

새로운 검사체계는 인차 임상시험을 하게 된다.[1, 2] 그외에도 다른 연구집단들에 의하여 나노규모의 반응을 리용한 몇가지 유망한 진단기술이 개발되고있다.[3, 4] 원자들을 하나씩 조작하여 재료를 조립하는 방법이 과거 10년동안 부단히 개선되었다. 세계적으로 여러 연구집단이 이 정밀기술을 리용하여 종래의 큰 감수기보다 목표(표적)에 대하여 특이적으로 재빨리 반응하는 장치를 개발하고있다.[5] 새로 시험제작한 감수기는 현실의 의료현장에서 성능이 잘 나타나지 않는 실례도 드문히 있기때문에 완전무결하다고는 볼수 없다. 하지만 이러한 나노감수기가 앞으로 의료현장에 널리 도입되리라는것은 의심할 여지가 없다.[6-8]

## 2. 병원체를 《낚아내는》 방법

이 분야의 연구가 시작된것은 약 10년전이다.[2] 당뇨병환자들이 리용하고있는 간단하고 편리한 휴대용혈당값추적기의 훌륭한 성능이 연구의 실마리로 되었다. 이 장치에서는 포도당분자가 일부 전자를 내보내는데 따라 회로가 닫기면서 전류가 흐른다. 같은 방법으로 세균이나 비루스의 DNA단편이나 RNA단편을 계측할수 있다는 착상이 나오게 되었다. 그러한 핵산의 배열은 병원체의 존재를 보여주는 특이적인 표식자로 된다.

이것을 실현하자면 혈액시료속에 존재하는 병원체기원의 DNA분자를 끌어당겨 붙잡는 방법이 연구되어야 한다. 말하자면 병원체를 《낚아내야》 하는데 낚시질을 하자면 미끼가 있어야 한다. 다행히 어느 DNA단편이나 상보배열의 DNA와 특이적으로 강하게 결합하는 성질이 있는데 그러한 상보배열DNA를 설계하여 합성하면 되는것이다. 실례로 포도알균의 어떤 균그루에 대하여 그것을 낚아내는 미끼DNA단편을 만든다. 오직 그 균그루만이 무는 미끼로서 특이성이 강하다. 이 미끼를 굵기가 1mm인 금으로 된 도선에 붙인다. 세균의 DNA가 미끼에 물려 들어붙으면 금도선으로부터 전자가 방출되어 전류가 생긴다. 금을 리용한것은 그것의 전도성이 좋기때문이다.

하지만 DNA자체는 전자를 방출하기 힘들며 금도선으로부터 충분한 전자를 끌어낼수 없기때문에 검출가능한 전류가 생기지 않는다. 그러므로 증폭기를 추가하기로 하였다. 검사시료에 루테튬이라는 금속을 포함하는 분자를 섞었다. 이 금속은 양전하를 띠고있기때문에 음전하를 띤 DNA에 들어붙는다. DNA분자가 감수기에 결합하면 금속루테튬도 함께 들

어붙는다. 이 금속-DNA복합체는 금도선으로부터 쉽게 전자를 끌어내기때문에 검출가능한 전류가 생긴다. 감수기표면에 붙이는 미끼분자의 종류를 바꾸면 다른 세균의 DNA들도 동정할 수 있다.

하지만 유감스럽게도 이 방법은 현실에 가까운 정황에서는 성능이 잘 나타나지 않았다. 세균기원의 DNA를 많은 양(수조개) 포함하는 시료를 리용한 실험에서는 성능이 잘 나타났지만 의사가 실제로 채혈한 시료에 들어있는 것과 같은 수준에서는 성능이 제대로 나타나지 않았다. 그러한 실제의 시료에 들어있는 표적분자는 대체로 1 000개 이하이다. 조건을 좀 완화시켜 100만개의 표적분자를 포함하는 시료를 분석하였는데 거기서도 감수기는 검출신호를 내지 않았다. 결국은 초기의 연구가 실패로 끝났다.

연구자들은 1년나마 품을 들여 체계를 총 점검하고 분자수가 적으면 검출이 불가능해지는 원인을 해명하려고 노력하였다. 초조하게도 어떤 개선대책을 강구하여도 감도는 조금도 높아지지 않았다. 연구집단에 망라된 일부 사람들은 이 방법에 해결책이 없다고 단념하자는 의견도 제기하였다. 실패의 반복에 위구를 느끼고 이대로 과연 연구과제가 성공겠는지 걱정하는 사람들도 있었다.

하지만 다행히도 뜻밖의 발견이 이루어졌다. 어느날 연구집단은 다른 연구과제의 실험에 대한 논의를 하게 되었다. 여기서도 금도선이 리용되었는데 크기는 훨씬 작았다. 직경이 겨우 10nm(1억분의 1m)이고 기껏해야 5개의 DNA분자가 붙을 자리밖에 없는 나노도선이였다. 그래서 다른것은 그대로 하고 감수기에 리용하였던 mm크기의 금도선대신 이 작은 나노도선을 설치한 다음 즉석에서 실험을 진행하여 어떤 변화가 일어나는가를 살펴보았다. 병원체를 알아내는 나노감수기의 확대사진은 그림 1과 같다.

실험결과는 상상밖이였다. 나노도선으로 바꾼 결과 감도가 100만배로 높아졌다. 실험을 거듭 해보아도 결과는 엄연한 사실이였다. 혈액시료속의 1 000개의 분자를 붙잡아서 질병을 진단할 수 있는 새로운 방법이 확립된것이다.[1]

나노도선을 리용하면 왜 낮은 농도의 DNA검출이 가능해지는가? 그것은 도선이 나노의 크기로 되면 그 모양이 크게 달라지기때문이다. 보통의 굵은 도선의 표면은 평탄하지만 나노크기까지 가늘게 하면 표면에 뾰족한 작은 가시모양의 돌기들이 수많이 생긴다. 이 돌기의 양쪽 면에 붙은 미끼분자들의 경우 주위에 넓은 공간이 생기지만 굵은 도선(미크로도선)의 평탄한 표면에 밀집되어 《숲》을 이루는 경우에는 그렇지 못하다.(그림 2) 액체가 이 공간을 보다 쉽게 흘러가면서 표적분자가 통과해 들어가 미끼분자와 표적분자가 접촉할 기회가 훨씬 많아지게 되는것이다.

이 탐침의 성능은 아주 좋았지만 손작업으로는 하루에 10개밖에 만들지 못하였다. 립상에서 실제로 사용하려면 수천개나 필요하다. 그러므로 전자장치의 대

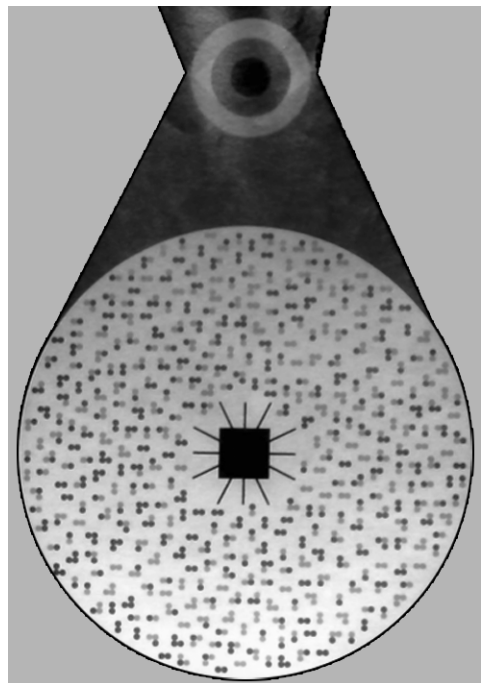


그림 1. 병원체를 알아내는 나노감수기의 확대사진

량생산을 전문하는 많은 과학자, 기술자들의 방식대로 실리콘을 리용하기로 하였다.

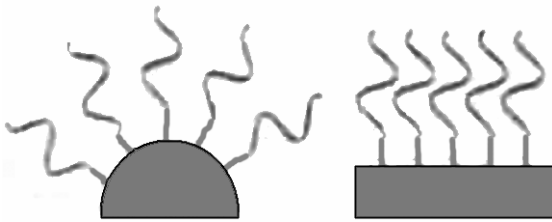


그림 2. 나노도선(왼쪽)과 마이크로도선(오른쪽)의 표면에 미끼분자들이 붙은 모식도

나노도선의 곡면에 미끼분자들이 붙기때문에 틈새에 넓은 공간이 열리며 이 공간에 표적분자들이 흘러 들어와 미끼분자와 결합하기 쉬워진다. 마이크로크기의 굵은 도선의 표면은 평탄하기때문에 미끼분자들이 너무 밀집되어 검출이 불가능해진다.

실리콘소편은 전극을 붙일수 있고 대량 생산이 가능하다. 그러한 소편우에 크기가 10nm인 돌기(나노도선의 감도를 대폭 높인 가시모양의 도드리)를 만들면 된다. 반년정도 지나서 전기도금을 리용한 우수한 방법이 완성되었다.

먼저 실리콘소편에 mm크기의 약간 큰 구조를 만들고 그우에 전기도금으로 금의 얇은 층을 만든다. 이렇게 하면 금의 둥근 지붕우에 수많은 가시들이 붙은 밤송이와 같은 구조(그림 3)가 생기며 나노도선을 성장시키키보다 간단하고 손쉽고 빠르다는것이 알려졌다.

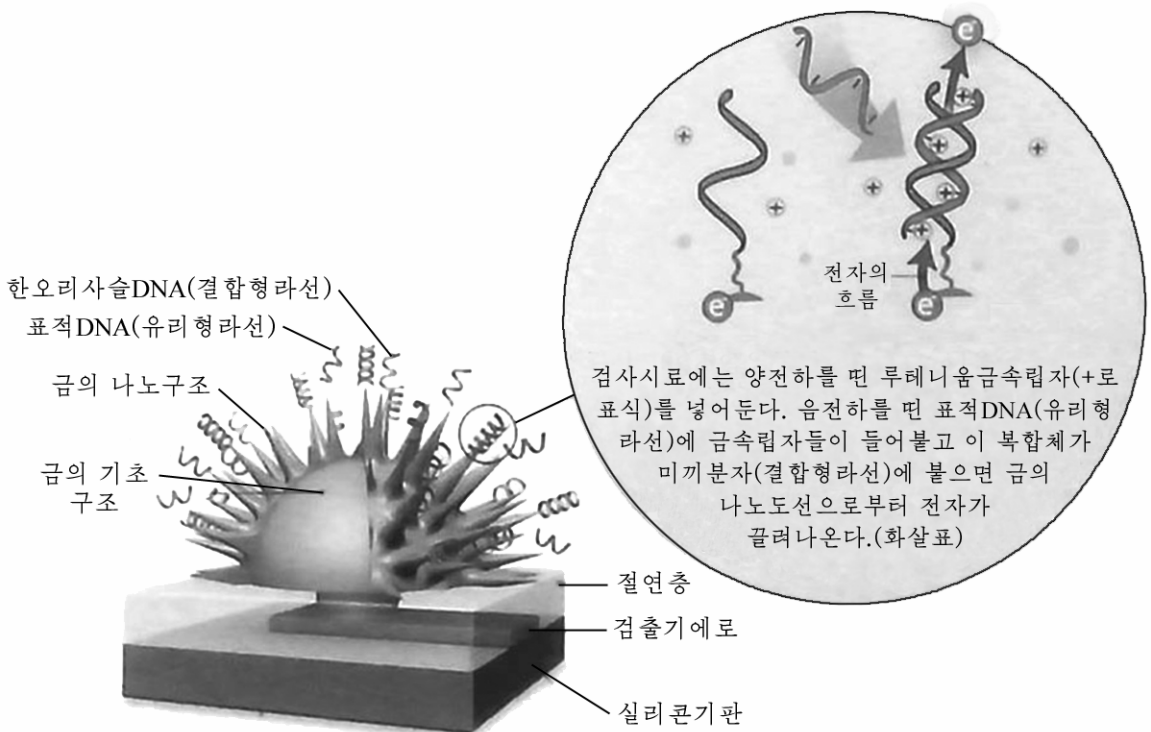


그림 3. 사소한 물림새로 의미가 큰 반응이 실현되는 모식도

한방울의 혈액시료에 들어있는 극미량의 병원균DNA분자를 검출하기 위하여서는 나노감수기에 세가지 요소가 필요하다. 즉 첫째로, 정한 세균의 DNA를 끌어당겨 결합하는 《미끼》의 역할을 하는 분자가 있어야 하며 둘째로, 미끼를 충분한 간격으로 배치하여 표적분자가 결합하기 쉽게 하기 위하여 둥근 표면으로부터 뽕죽한 가시처럼 돌아나온 구조가 있어야 하며 셋째로, 표적분자가 미끼분자에 물리면 전자가 방출되어 그것을 감수기로 검출할수 있어야 한다.

가시의 끝은 사방으로 향하기때문에 거기에 미끼분자를 붙이면 초기의 나노도선표면에 돌기들이 생겨난것과 똑같은 틈새가 생긴다. 여기서는 시간엄수가 중요하다. 전기도금 반응을 그대로 계속하면 구조의 크기가 커져 무용지물이 된다. 반응시간을 알맞게 하려면 구조가 나노크기에 도달하였을 때 인차 끝내야 한다.

### 3. 기능성의 확대

그후 이 감수기를 세균감염증의 표식자해석에 쓸수 있다는것, 병원체의 유무를 20min 이내에 확정할수 있다는것이 확인되었다. 진료소에서 검사를 진행하는 경우 환자가 진료소에 있는 시간내에 결과를 얻어야 하기때문에 이 소요시간은 중요하다.

그리고 이 방법에는 다중처리(mutiplexing)라고 부르는 중요한 특징도 있다. 그것은 한번에 여러개의 병원체를 찾아내는 능력이다. 소편우에 금의 둥근 지붕을 많이 만들고 개개에 서로 다른 형의 미끼분자들을 붙여둔다. 그다음 여기에 혈액시료를 한방울 떨어뜨리면 각이한 병원체에 관한 검사를 단번에 할수 있다.

종래의 검사법들은 대부분 병원체기원의 DNA를 한번에 1개씩 조사하는것이였다. 이와는 달리 이 방법에서는 최대로 20종의 세균을 한번에 조사함과 동시에 전형적인 항생제 견딜성균 5종의 DNA도 함께 검사한다. 검출의 정확도는 99%에 달하였다.

이 기술을 실용화하기 위하여 제품화사업도 동시에 진행되었다. 결과 감수기소편과 그것을 담을 수지용기를 만들고 진단검사에 필요되는 부속품 일식을 용기에 갖추어넣는 방법이 개발되었다. 인차 대표적인 성병(성적접촉으로 전염되는 감염증을 통털어 이르는 말)인 클라미디아감염증(성병중에서 4번째로 병원체가 발견되었으므로 제4성병이라고도 함)과 림질에 대하여 검출의 정확도를 조사하는 림상시험이 진행되었다.

나노기술을 리용한 유망한 검사법은 그외에도 적지 않게 알려져있다. 특정한 형의 암을 전례없는 정확도로 알아맞추는 검사법이 그 한가지 실례인데 한 연구집단은 암세포의 DNA와 반응하는 금나노립자를 개발하고 종양발생의 전단계에서 암세포를 검출하는데 성공하였다.[4] 한편 환자의 체내에 어떤 질병의 표식자분자를 계수하는 체계도 개발되었다.[3] 이와 같은 체계는 암의 진단과 감시에서 효과가 매우 클것이라고 보고있지만 이 방법들은 검사실험실에서의 리용을 전제로 설계된것들이므로 진료소에서의 적용은 불가능하다.

한편 현장진단에 주목한 기술들의 개발도 진척되고있다. 한 연구집단은 독특한 무선장치 즉 전기선이 없이 DNA검출을 가능하게 하는 장치를 개발하였다.

또다른 연구집단은 2015년에 휴대용전화기에 연결하여 쓸수 있는 소형채혈기를 개발[5] 하였다. HIV(사람면역부전비루스)에 대한 항체의 유무에 의하여 HIV감염을 진단한다.[9]

이러한 기술들가운데서 몇가지는 앞으로 더 개량되어 최종적으로 의료현장에서 널리 리용될것이다. 혹은 생각지도 못했던 다른 기술들이 실용화될수도 있다.[10] 마이크로메터( $\mu\text{m}$ )나 나노메터(nm)의 미소세계반응이 환자들의 건강증진에 거대한 공헌을 할 날이 멀지 않았다.

## 참 고 문 헌

- [1] S. O. Kelley et al.; Nat. Nanotechnol., 9, 969, 2014.
- [2] S. O. Kelley; Sci. Amer., 11, 34, 2015.
- [3] D. R. Walt; Science, 308, 217, 2005.
- [4] D. A. Giljohann et al.; Nature, 462, 461, 2009.
- [5] D. G. Rackus et al.; Lab on a Chip, 15, 18, 3776, 2015.
- [6] J. Pellegrino et al.; Nat. Nanotechnol., 13, 728, 2018.
- [7] L. Britnell et al.; Nano Lett., 18, 1707, 2018.
- [8] D. J. エカー; 日経サイエンス, 2, 28, 2015.
- [9] J. A. クリッシュュ; 日経サイエンス, 8, 11, 2015.
- [10] S. O. 케리; 日経サイエンス, 3, 68, 2016.

주체108(2019)년 7월 5일 원고접수

## Nanosensors to Detect Pathogens

*Kim Kwang Won*

New devices using chemical reactions in the microworld of nano scale yield precise test results rapidly. A rapid and precise medical service in clinics is now becoming reality.

Key words: nanosensor, pathogen, diagnostics, human disease, infectious disease