

# 企圖特輯解説

## ◎ 目 次 ◎

- I. 머리 말
- II. 암페로메트릭 酵素센서의 開發
- III. 암페로메트릭 親和性센서의 開發
- IV. Biosensor 의 産業的 利用
- V. 맺 는 말
- ※ 參考文獻
- 〈고딕은 이번號, 명조는 다음號〉

## ◎ 번역에 앞서 ◎

1970年代初 美國을 중심으로 태동한 유전공학 기술의 개발은 그동안 세계적으로 농림수산축산업계와 의학, 정밀화학계에 광목할만한 기술혁신을 가져왔다.

암의 조기진단과 치료, 당뇨병의 치료는 의학계의 오랜 숙원이었으며 식량자원의 고갈화와 인구폭발 위협은 인류로 하여금 새로운 경제성이 있는 동식물의 育種을 고무시켜 왔다. 그 결과 인체에서만 생산되는 줄로 알았던 Insulin이나 Interferon과 같은 인체외기물질을 Bacteria나 Yeast와 같은 미생물을 통하여 사람이 직접생산, 이용하게 되었으며, 한편 줄기에는 Tomato가 열리고 뿌리에는 감자가 달리는 新種植物 Pomato를 개발하게 되었을 뿐만 아니라 보통의 쥐보다 2배 이상이나 큰 슈퍼 Mouse를 산출하기에 이르렀다.

우리나라에서는 미국보다 약 10년 뒤인 1980년대초부터 학계와 산업계에 비상이 걸렸었다. 그 결과 遺傳工學研究組合이 탄생되고 遺傳工學育成法令도 갖추게 되었으며, 그동안 産學간 또는 기업간 共同研究가 활성화되어 겨우 이 분야의 Up-stream 기술을 모방, 발전시킬 수 있는 小發明創出段階에 와있다고 하겠다.

## ◎ 英國에서 特別寄稿 ◎

# BIOSENSOR

## 암페로메트릭 酵素

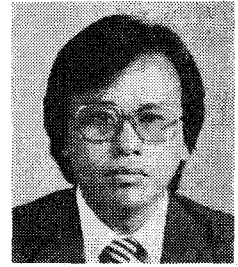
역자는 유전공학기술개발 태동기의 훨씬 후인 1980년대 초 英國을 중심으로 또 다른 발전을 하고 있는 소위 BIOSENSOR 라고 하는 새로운 생명공학 기술분야를 소개하고자 한다. 역자가 소속하고 있는 크랜필드기술원 생명공학센터는 바이오센서 기술개발의 선두주자 구름으로서 구미선진제국에서 이미 잘 알려져 있다. 크랜필드 생명공학센터 소장 I.J. Higgins 박사는 국제저널인 "바이오센서"의 최초발행인이며 현재도 편집장이다. 역자가 이 분이 최근 발표한 논문들을 긴급 번역 게재 하고자 하는 것은 우리나라 생명공학과 산업계가 이 분야 기술개발차수의 필요성을 인식하고 비상한 관심을 가져주시기를 촉구하고자 하는데 그 목적이 있다.

一國의 기술혁신을 위하여 산업계와 학계간의 産學協同이 잘 되어야 함은 두말할 나위가 없지 마는 바이오센서 기술개발의 Back-Bone이 되고 있는 학문의 生命工學과 電子工學인 점을 감안, 차제에 기 축적된 기술을 기반으로 우리나라 전 기전자업계와 정밀화학업계가 협동하여 장차 막대한 시장성이 있는 이 분야의 신기술을 개발하는 분위기가 조속히 조성되어 2000年代 기술 수출 한국의 한몫을 실현하였으면 하는 마음 간절하다.

본 크랜필드 기술원이 개발하여 市販中에 있는 바이오센서로는 당뇨병환자에 적용되는 혈당 체크용 Glucose 바이오센서, 우유나 식육의 酸敗체크용 바이오센서, 醱酵裝置에 사용하는 바이오센서 Probe, 폐수처리장의 BOD나 COD를

# 의開發과利用(1)

## 센서의開發 중심



李 德 祿

前 特許廳 農林水産審査擔當官  
現 英國 크랜필드 기술원 생명공학  
센터 留學中

체크할 수 있는 바이오 Check 等이며 현재에도 암, 중풍 및 임신진단용 바이오센서의 개발을 위하여 총陣軍하고 있음을 알린다.

참고로 본 번역논문은 Biotec, Vol.2, pp3-8, 1988에 게재되어 있으며, 著者와 著作權者의 同意를 얻어 번역하였음을 분명히 밝혀둔다.

### I. 머리말

“바이오센서”라는 것은 특정한 化學的 認識을 할 수 있는 生物學的 物質이 들어있어서 이것이 물리화학적 트랜스듀서와 긴밀히 접촉하여 전기적 신호를 주는 분석장치이다.

본고에서 논의되는 대부분의 센서의 예들은 이 정의에 포함되지만 다른 新規한 센서들은 生物學的 活性을 감지하는 것들이다.

그러면 왜 바이오센서의 연구가 중요한 것인가? (1.2). 아직도 폭발물을 찾아내는데 개를 사용하고 水質을 모니터하는데 물고기를 사용하고 있다는 사실은 우리의 생활환경에서 특정한 화학물질을 동시에 모니터 하는에는 기술적인 부적정성이 있다는 것을 강조하는 것이다. 이 점은 우리의 工程産業에서도 마찬가지이다. 우리가 첨단전자장비를 가지고 공정을 통제하고 生産을 통제하며 計劃을 통제한다고는 하지만, 이러한 장비에 필요한 情報를 동시에 공급하기 위한 센서들은 부족하다. 그래서 바이오센서 연구가 강력히 대두되고 있는 것이다.

우리는 무엇을 分析하기 위하여 아주 복잡한 최종단의 분석장치와 高度의 숙련된 기술인력에 지나치게 依存하고 있다. 그런데 專門家의 분석적 실험에 의존하다 보면 종종 만족스럽지 못할 때가 있다. 특히 정보가 긴급히 필요한 경우 예컨대 긴급환자가 있는 의료분야에서 그러하다.

바이오센서 研究員들의 궁극적인 目標은 신뢰성이 있고, 특정한 용도에 쓸 수 있고, 신속하고, 저렴하고, 휴대가 간편하여 사용자의 구매 의욕을 불러 일으킬 수 있는 특성을 가진 사용이 간편한 分析裝置를 개발하는데 있는 것은 두말할 여지가 없다. 물론 현재로서는 市場에 나와 있는 이 같은 장치들은 매우 적다. 그러나 서서히 나타나고 있다. 예컨대 사용이 간편하고, 호주머니에 넣고 다닐 수 있는 펜모양의 바이오센서가 최근 크랜필드 기술원(Cranfield Institute of Technology)과 옥스포드대학교(OXFORD University)에 근무하는 분들에 의하여 공동으로 發明한 몇몇 技術로부터 開發되었다. (3).

이 센서장치는 酵素와 不溶性의 낮은 電位の 전기화학적 Mediator를 이용하여서 되는 電極을 연결하는 새로운 방법에 관한 것이다.

그래서 제네틱스 인터내셔널사로 하여금 최초 당뇨병의 셀프모니터링에 주로 사용할 수 있도록 혈당량을 신속히 판정하기 위하여 동 장치를 개발하게 되었다. 이 센서장치는 기억장치와 액정표시판을 포함하고 있다(4). 그 주요 잇점은 신속성, 정확성 그리고 사용의 간편성을 들 수

있다. 이같은 장치는 최근 電氣化學의 바이오센서의 연구 以前에는 존재할 수 없었던 것이다. 왜냐하면 酵素와 電極사이를 연결한다는 것은 피와 같이 복잡한 물질에 그것도 산소가 없는 상태에서도 신속하게 作用할 수 있는 값이 싸고 한번 사용하고 버릴 수 있는 전극을 반복 재생산할 수 있게 하였기 때문이다.

그러면 왜 이러한 새로운 分析裝置를 개발하는데 生物學에 의존하고 있는가? 그 이유는 일반적으로 化學的方法에 의해서는 해결할 수 없는 生體內外에서 特異性, 親和性, 촉매적 전환 그리고 선택적 수송 등 영역에서 생물학이야말로 첨단 水準을 제공할 수 있기 때문이다.

한편 바이오센서의 이용에 관한 전망은 여러 分野에서 상당히 밝다. 새로운 바이오센서 기술 개발의 견인력은 지금까지는 주로 의료방향으로부터 왔다. 이에 몇가지 이유가 있는데, 예컨대 의약의 일회사용의 사전승인과 함께 장기간의 수술도 무방하다는 생각, 그리고 진단 시장은 매우 넓어서 매우 빠른 속도로 확장되고 있다는 점을 들 수 있다. 그럼에도 불구하고 바이오센서들은 食品, 農業, 발효와 工程의 통제, 環境, 軍事, 安全 등 여타 領域에서도 그 利用性을 갖고 있다. 정말로 바이오센서에 현존하는 가장 큰 商業活動은 최근의 군사, 특히 신경계스 Sensor의 형태이다.

세계의 分析裝置市場은 '88년 現在 200억달러 정도나 된다. 물론 使用者에 더 친근하고, 技術者 의존도가 낮은 기술이 도입되면 이 市場은 앞으로 10~20년이 지나면 더욱 擴大될 것 같다. 이러한 기술의 개발은 주로 현재의 科學的 진보, 예컨대 生物電氣化學(Bioelectrochemistry)과 光電子工學(Opto-electronics) 분야의 技術進歩에 의존한다.

## II. 암페로메트릭 酵素센서의 개발

개념적으로 모든 센서들은 세가지 要素로 구성되는 동일한 基本構造를 가지고 있다(1). 즉 酵素에서 細胞內 小器管에 이르기까지 어떤 물질

이든 生物學的 要素, 電極 Transistor, Optical device, Piezo-electric Crystal 혹은 Thermistor가 될 수 있는 에너지 전환장치(Transducer), 끝으로 電子的 構成要素에 의하여 진행되고 해석되며 表示되어지는 電氣的 信號를 내는 에너지 전환장치(Transducer)가 그것이다.

그런데 실제 사용할 수 있는 고안품이 되기 위해서는 몇가지 특별히 要求되는 것이 있다. 예컨대 장치의 安定性이다. 여기에는 두가지의 側面이 있다. 하나는 使用上의 安定性이고 다음에는 貯藏上의 安定性이다. 예컨대 의료분야에서 이용하기 위해서는 장기간의 양호한 저장안정성이 중요하지만 만일 1회 시험용으로 사용하는 센서라면 기능적인 安定성은 별로 중요하지 않다.

의료와 食品試驗에 사용하는 센서의 構成要素는 분명히 無毒性이어야 한다. 그리고 어떤 의약품과 食品시험에 이용하는 센서는 非夜性系에서 作用하는 것이어야 할지도 모른다. 간편성을 위해서는 活性化因子(Activator)나 補助因子(Cofactor)가 관계하지 않는 것이 센서機作에 바람직 하다. 끝으로 의료용 센서나 醱酵 통제용 센서와 같이 生體內의 이용을 위해서는 酸素(O<sub>2</sub>) 濃度에 민감하지 않을 것이 중요하다.

바이오센서개발은 기본적으로 3세대에 걸쳐 일어난 것으로 생각할 수 있다. 제1세대 고안품은 실험실용 글루코오스 分析器와 같이 다소 복잡한 장치의 형태로서 數年間 사용되어 왔다. 이 裝備들은 네가지 요소로 구성되어 있다. 즉 Dialyser, Receptor, Transducer와 전자장치가 바로 그것이다. 제2세대 고안품은 예컨대 위에 언급된 펜타일의 장치로서 生物學的 構成成分과 Transducer 간에 보다 긴밀한 物理化學的 결합을 하여 Dialyser가 省略될 수 있는 것이다. 끝으로 제3세대 센서들은 生物學에서 Transducer와 전자공학에서 微細電子裝置와를 완전히 集積한 장비를 필요로 하는 것으로서 소위 바이오칩(Biochip)이 그것이다.

食品産業의 적용예를 들면, 제1세대 센서들은 우리로 하여금 겨우 설탕, 녹말, 젖당, 글리세롤과 알코올을 분석하는 정도에 그쳤다. 이

값비싼 장비들은 酵素電極에 기반한 것이며 繼續的이라는 점, 事前에 샘플을 미리 준비해야 한다는 점, 高度의 자본지출이 편여된다는 점, 속도가 느리다는 점, 숙련된 오퍼레이터가 요구된다는 점, 勞動集約的이라는 점, 그리고 分析界의 제한된 범위에서만 이용할 수 있다는 점 등의 한계성을 가지고 있다(5). 제 1세대 센서들의 많은 한계성은 生物學的 要素와 트랜스듀서(Transducer)간에 간접적인 연결로부터 일어난다. 가장 商業的으로 성공한 바이오센서들은 암페로메트릭 전극을 사용하는 酸化還元酵素反應의 產物 혹은 基質을 탐색하는데 관계되는 것들이다.

改善된 제 2세대 電氣化學的 바이오센서를 만들어내기 위하여는 電子工學과 酵素의 酸化·還元理論간의 직접적인 連結을 하여야 할 필요가 있다. 크랜필드 생명공학센터의 바이오센서 연구의 실질적인 부분은 바로 生物學的 要素의 電子的 活動과 여러가지 트랜스듀서간에 긴밀한 연결을 달성하는데에 指向해 왔다. 그 중에서 최근 生體의 약제에서 가장 큰 시장이 되고 있는 글루코오스센싱은 특히 중요한 예가 된다. 바이오센서 構造를 이용하여 글루코오스를 測定하는 確實한 方法은 글루코오스를 글루코노락톤과 과산화수소( $H_2O_2$ )로 轉換시키는 글루코오스옥시다제 酵素를 이용하는 방법인데 이것은 高電位의 白金電極에서 探知된다.

글루코오스센서와 몇가지 다른 센서에 관한 우리들의 많은 研究들은 電子를 酵素의 活性部位에서 直接 電極으로 移動하게 함으로써 過酸化物의 中間過程을 除去하는 시스템의 개발에 관한 것이다. 이 工法은 化學的으로 수정된 電極(發展型시스템)에 직접적인 電氣化學的 方法 또는 溶液에 化學적 매디에이터를 사용하거나 혹은 電極上에 維持시키므로써 實效를 거둘 수가 있다(6). 우리는 實用的인 바이오센서에 가장 성공적인 接近方法이 몇가지 특별한 매디에이터 化合物들을 사용하는 것이라는 사실을 알아내었다. 예를들면 有機金屬化合物, 페로신(Ferrocene)과 그 誘導體 등이 그것이다.

이러한 化合物들은 옥시다제 酵素의 천연受容

體인 산소( $O_2$ )를 치환하여 電子를 炭素電極에 移動시킨다. 이 理論에 따라 앞에 간단히 言及한 펜타일의 구조를 가진 Glucose Sensor가 개발되었으며 실제로 사용상의 우수한 性能을 가지고 있다(3,7). 이같은 中介的 센서들은 독특한 장점은 중래 電極에 비하여 대단히 낮은 作動電位를 가진다는 점이다. 이 점은 샘플내에서 電氣化學的으로 活性인 여타物質의 간섭을 最小化하게 된다.

이 페로신글루코오스센서(Ferrocene Glucose Sensor)들은 현재 여러가지 方法으로 만들고 있으며 깊이있게 시험하여 왔는데 의도목적으로 적합하다는 것이 立證되었다(7). 이 센서들은 또한 生體內(In Vivo)에도 利用하기 위하여 개발중에 있으며 여기에서는 페로신의 無毒性이 가장 重要한 要素가 된다. 이 技術은 피리딘 뉴클레오타이드 연계시스템(8)과 암페로메트릭 ELISA※ 形態의 면역검정(9)은 포함하여 광범위한 酵素와 分析物에 적용할 수 있다는 것이 確認되었다. 多數酵素 Ferrocene 센서도 개발되었는데 예컨대 글루코오스옥시다제와 헥소키나제를 混用한 센서인데 이것은 혈장내에 크레아틴 키나제를 測定하는데 이용될 수 있다. 우리는 아주 최근에 代替매디에이터를 調査해 왔는데 그 결과 炭素電極構造가 비슷한 테트라티아플 발렌(TTF)이 역시 效果的인 것임을 알게 되었다(10). 이 化合物은 역시 酵素電極構造에서 電子受容體로 쓸 수 있는 電導性鹽成分으로서 다른 분들에 의하여 既사용되어 왔던 것이다.

(계속)

※ 譯者註 : Enzyrne-Linked Immuno Sorbent Assay의 略語, 標識物(Labels)로서 중래 放射性 인(P)이나 요오드(I)를 사용하던 것을 그대로 酵素를 사용하여 分析하고자 하는 生體物質인 抗原이나 抗體等を 測定하는 技法임. 이 技法은 Engvall E. 등이 Alkaline Phosphatase 효소를 사용하여 면역 Globulin G. (Ig G)를 최초로 定量的으로 分析하는데 도입하였다.