

ANALYTICAL SCIENCE

분석과학 인사이트 _____ INSIGHT





ANALYTICAL SCIENCE
INSIGHT

분석과학 인사이트

Contents

04	발간사
06	정책 분석과학(analytical science) 개념에 대한 견해
16	연구동향 투과전자현미경을 활용한 분석과학 최신동향과 KBSI의 역할
24	기관동향 이화학연구소(RIKEN)의 연구 조직과 첨단 대형연구시설 현황
38	다목적방사광가속기 방사광가속기 바이오 소각 X-선 산란(BioSAXS)을 이용한 단백질 구조 연구
44	부록 분석과학 분야 노벨상 수상자

한 국가의 과학기술력은 그 나라의 연구분석장비 개발능력과 고도의 분석기술 수준에 비례합니다. 과학기술 강국인 미국, 일본, 독일의 세 나라가 세계 연구장비 시장의 80% 이상을 석권하고 있고, 역대 과학분야 노벨상 중 1/5 정도가 새로운 분석원리를 창출하거나 그 원리를 기반으로 개발한 연구 장비를 이용하여 이전에는 불가능했던 분석을 수행한 결과라는 것이 그 좋은 증거입니다. 즉, 분석 과학은 과학기술의 발전을 견인하고 연구 경쟁력을 확보하는 데 결정적인 역할을 하고 있습니다. 특히, 기술패권 경쟁이 본격화된 오늘날 글로벌 난제를 해결하고 국가전략기술을 확보하기 위해서는 분석과학의 역할이 무엇보다 중요해지고 있습니다.

한국기초과학지원연구원(이하 기초연 또는 KBSI)은 1988년 설립 이래 ‘국가과학기술 발전에 기반이 되는 기초과학 진흥을 위한 연구시설·장비 및 분석과학기술 관련 연구개발, 연구지원 및 공동연구’의 임무를 수행함으로써 국가·사회 문제해결과 국민의 삶의 질 향상을 위하여 노력해왔으며, 우리나라 분석과학 대표기관으로서 우수한 성과를 창출하고 있습니다. 2021년에는 4세대 다목적 방사광가속기 구축 주관기관으로 지정되어 그 역할의 중요성이 더욱 커졌습니다. 이러한 가운데 기초연은 우리나라 분석과학 선도기관으로서의 책임을 더욱 강화하기 위해 ‘분석 과학 인사이트’를 정기적으로 발간하고자 합니다.

본 창간호는 기초연이 보유하고 있는 분석과학 역량을 소개하고 최신 분석과학기술 및 선진 연구 기관의 동향과 국내외 발전 트렌드와 전망 등을 담고 있습니다. 앞으로 내·외부 관련기관의 전문가와 함께 지속적으로 과학기술 R&D 계획 수립에 참고할 수 있는 시사점 등을 모색하여 공유하겠습니다.

아무쪼록 본 줄저가 분석과학기술 분야의 산학연관 관련자분들께 도움이 되기를 기대하며, 발간에 도움을 주신 KBSI 연구원과 외부전문가 등 모든 분께 깊은 감사의 인사를 드립니다.

한국기초과학지원연구원장 **신형식**



ANALYTICAL SCIENCE

01

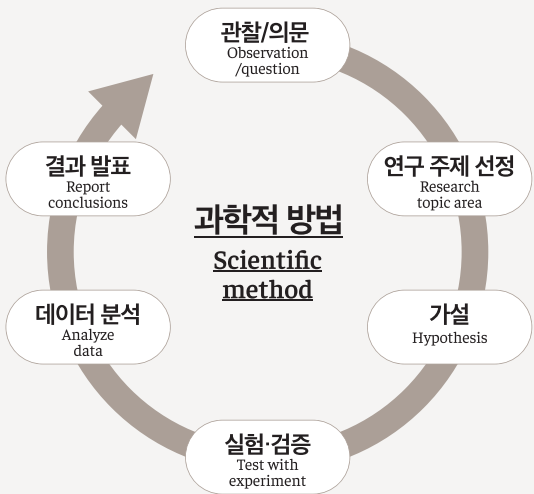
분석과학(analytical science) 개념에 대한 견해

한국기초과학지원연구원 연구전략팀
권민철

분석과학은 그간 ‘분석’이 기술의 영역에 머물러 있다는 관념에서 벗어나, ‘분석의 과학화’를 지향하는 확장적 개념이다. 흔히 과학계에서 ‘분석에 정통한 사람’은 연구자(researcher)보다 기술자(technician)라는 인식이 강한데, 이 같은 통념에 대항하는 발전적인 개념이기도 하다. 과학과 기술의 경계가 흐릿해지고 있듯이 앞으로 분석이 기술뿐 아니라 과학으로서 오롯이 자립해 나가길 기대하며, 분석과학의 면면에 대해 살펴보려고 한다. 이 글을 통해 분석 그 자체의 깊이를 더하는 주체적인 연구는 위대한 과학적 성과로 이어지는 지름길이며, 동시에 연관 학문이 발전하는 데 영감을 제공하는 자양분이라는 점에 공감을 얻을 수 있기를 바란다.

역사

분석과학의 역사는 17세기 유럽에서 일어난 과학혁명이라 일컫는 근대 과학의 발흥기와 궤를 같이한다. 눈부신 과학기술 혁신의 든든한 지식 기반으로 남은 근대과학은 지금까지도 유용한 이론적 토대와 실체적 사상을 제공하고 있는데, 이 배경에는 ‘과학적 방법(scientific method)’이라는 강력한 사고 체계가 자리 잡은 것이 결정적이었다. 자연현상을 관찰하고, 기존의 통념을 의심하기 시작한 이 시기의 위인들은 가설, 실험, 분석, 이론화 등의 지식 활동을 이끌었다.



출처 : https://en.wikipedia.org/wiki/Scientific_method

[그림 1] 과학적 방법(scientific method)의 한 예

이 가운데 ‘엄혀 있거나 복잡한 것을 풀어서 개별적인 요소나 성질로 나눔’이라는 사전적 정의를 갖는 넓은 의미의 ‘분석(analysis)’은 모든 학문의 기본적인 탐구 방식으로서 오늘날 데이터 분석, 동향 분석, 정책 분석 등과 같이 광범위하게, 그리고 빈번하게 사용되고 있다. 하지만 과학적 관점에서 ‘분석’의 진정한 의미는 ‘어떠한 대상이나 현상에 대해 이론적 논리와 실험적 근거를 제시하여 타당할 수 있는 가설을 입증해내기 위한 노력’으로서 개별적인 연구 결과에 대한 종합적인 이해를 바탕으로 유의미한 결론에 도달하는 것’이다. 실제로 과학혁명의 주된 원동력은 기존의 관념을 검증하기 위한 실험이었기 때문에 과학사에 길이 남을 위대한 발견은 대담한 가설을 바탕으로 과학기구를 고안하고, 관찰, 측정, 해석 등을 통해 재현 가능한 현상들을 분석하여, 새로운 자연법칙을 실증하고 공론화하는 실험과학(experimental science)이 주도하여 얻은 성과였다.

이후 실험과학은 다양한 학문의 경계를 초월하면서 발전을 거듭하게 되는데, 이 과정에서 분석과학의 근간인 분석화학(analytical chemistry)이 정립되었다. 분석화학은 물질에 대한 식별, 측량, 특성 파악 등을 통해 정성적·정량적 정보를 얻는 과학적 방법으로서 화학의 분과(分科)이며, 기기분석(instrumental analysis)으로 대표되기도 한다. 이처럼 분석이 학문적으로 다뤄지기 시작한 것은 실험과학이 근대과학을 대표할 만큼 중요했다는 점은 물론 과학계에 미치는 파급력이 상당했음을 방증한다. 실제로 실험과학이 근대과학의 사고 체계적 산물이라면, 과학자 공동체(scientist community)는 사회적 산물이었다. 당시에 소립자, 세포, 천체 등을

연구하면서 얻은 각 분야의 과학적 발견은 전문가 집단의 인정을 받아야 보편화된 진리와 법칙으로 받아들여지기 시작했다. 이 때문에 과학자들은 동시대 지식인들이 검증 또는 반증할 수 있고, 그래서 신뢰성을 갖는 실험 결과를 반드시 근거로 제시함으로써 과학적 업적을 평가받는 문화와 제도(peer review)를 형성했다. 그리고 이는 더욱더 실험 그 자체에 관한 지식의 공유와 축적을 가속화였다. 그 가운데 분석 지식에 대한 새로운 발견과 축적은 그 자체가 과학적 진보임과 동시에 동시대 과학자들에게 대단히 유용한 성과였고, 오랫동안 실험과학의 전형(典型)으로 정착하여 별도의 학문인 분석화학의 정립으로 이어진 것이다. 그리고 비교적 단순했던 초창기 과학 실험 기구(scientific instruments)들은 최첨단을 추구하는 연구시설·연구장비로 거듭나 연구·산업 현장에서 끊임없이 발전을 이어나가고 있다.

정의

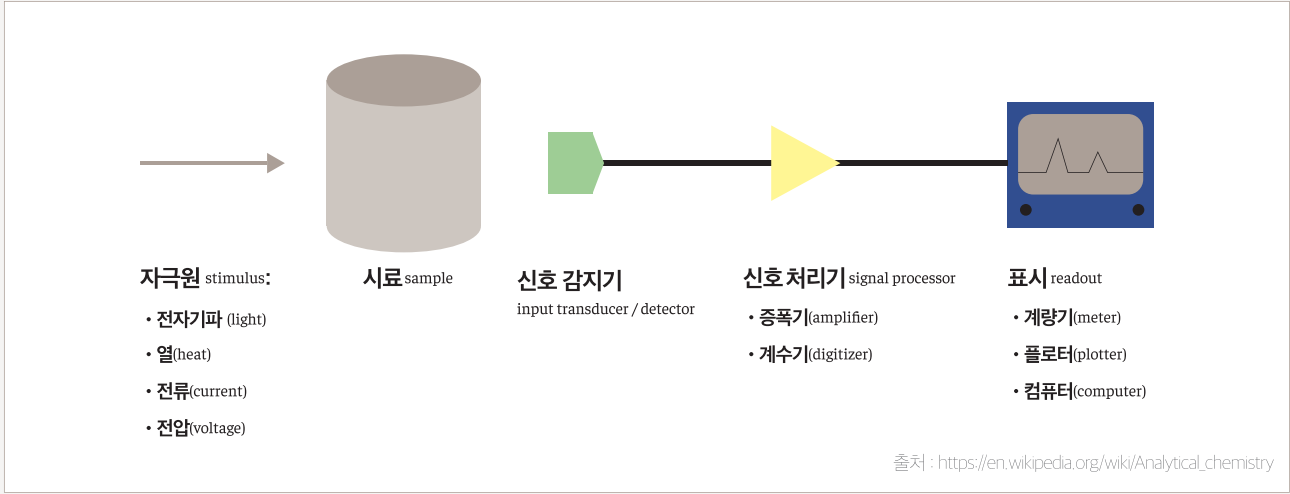
분석과학은 ‘과학적 가설을 검증하기 위한 새로운 분석 수단(도구·방법)을 개발·개선하고, 그 수단을 가장 주요하게 활용하여 자연을 탐구하는 학문’으로 정의할 수 있다. 단연코 분석과학의 정수는 기존에 존재하지 않았던 분석원리와 이를 구현하는 방법(분석기술)을 창안하는 것, 더 나아가 분석원리의 재현성·보편성을 부여하는 도구(연구시설·연구장비)를 최초로 개발하는 것이라 할 수 있는데, 이처럼 새로운 형태의 분석 수단을 고안하여 과학적 가치를 부여하는 것은 그 자체가 위대한 업적임과 동시에, 유관 학문이 발전하는 무한한 기회를 제공한다. 특히 새로운 개념의 연구시설과 장비를 과학계에 선보이는 일은 이제껏 개척하지 않았던 분석 영역을 확장하여 연관 학문이 발전하는 데 촉매제 역할을 하고, 연구장비산업의 동력이 되는 등 선순환을 이루어 낸다는 강점이 있다. 그리고 뚜렷한 경계를 구분하는 것은 무의미하지만, 충분히 통용되는 어떠한 분석 수단을 가장 주요하게 활용하여 과학계에 이바지하는 것도 넓은 의미에서 분석과학의 범주에 포함할 수 있다.

이제 분석과학을 외재적 관점과 내재적 관점에서 바라보는 것을 시작으로, 분석과학의 개념을 본격적으로 구체화하고자 한다. 과학 가운데 분석과학이 어떠한 기준과 형태로 위치하고 있는지에 대한 외적 분류를 통해 분석과학 고유의 특성을 살펴보고, 다시 분석과학을 내부적으로 분류함으로써 분석과학의 범주를 명확히 해 보려고 한다. 분석과학과 유사한 개념으로 받아들이기 쉬운 다른 과학의 개념들과 비교하는 내용(‘위상’)도 덧붙였다. 이 글에서 다루는 모든 내용은 분석과학 이해관계자의 상호 간 이해를 돕고, 분석과학의 발전을 도모하기 위해 기술하였기 때문에 엄밀성을 갖추는 데 한계가 따른다. 미약하나마 이 기회를 통해 분석과학의 개념에 대한 검토, 논의, 그리고 정비가 발전적인 방향으로 지속되길 바란다.

외적 분류

과학과 기술을 아우르는 연구 분야에서 그 대상은 대략 우주(㉜지구·환경), 물질, 생명, 이 세 가지에 해당하는데, 이를 기점으로 하여 분과를 나누는 경우가 대부분이다. 예를 들면, 천체물리학(우주), 입자물리학(물질), 재료과학(물질), 분자생물학(생명) 등이 있는데, 우리는 이를 통상 ‘연구 분야’라고 지칭한다. 하지만 ‘연구의 대상’이 아니라 ‘연구의 방법’을 기준으로 삼는다면, 과학은 가장 먼저 실험과학과 이론과학(theoretical science)으로 나눌 수 있게 되며, 분석과학은 실험과학의 큰 축을 이루고 있음을 알 수 있다. 이는 분석과학의 가장 근원적인 특성으로서 분석과학을 분류하기에 앞서 반드시 짚고 넘어가야 할 부분이다. 바로 분석과학은 ‘방법’ 그 자체이며, ‘방법’이 연구의 대상이자 목적이라는 점이다. 즉, 분석과학은 과학 그 자체이기도 하지만, 어떠한 연구가 거쳐야 할 과정이나 단계를 새롭게 개발하고 개선하는 것을 주목적으로 한다. 이렇다 보니 분석과학의 명확한 개념과 경계는 찾아보기 힘들며, 실제로 분석 그 자체보다는 분석 대상이 무엇이고, 어떠한 결론에 도달했는지가 연구의 분야를 결정하고 있다. 이는 곧 ‘분야’가 기준이 되기 쉬운 현대과학 속에서 분석과학이 온전하게 본연의 영역을 갖기가 어렵다는 뜻이기도 하다.

일례로 미래 유망 소자의 핵심 소재로 주목받는 물질에 대해 새롭게 과학적으로 발견한 결과를 발표하려면, 해당 물질의 표면 특성, 원자 배열, 전자구조 등 각종(전기적·자기적·광학적·역학적·열적 등) 물성을 실험한 결과가 과학계에서 인정할 만한 수준까지 뒷받침되어야 한다. 그리고 이러한 노력이 과학적 성과로서 인정을 얻는 데 성공한다면, 아마도 차세대 소자에 대한 상용화 가능성을 높인 소재 분야의 연구 성과로 받아들여질 것이다. 하지만 연구 과정에서 기존 실험 방식의 한계(예: 정밀도, 분해능, 분석 범위 등)를 극복한 것이 연구 성과로 이어지는 데 결정적인 역할을 했다면? 그리고 이처럼 과감한 시도의 성공으로 연구를 수행한 주체뿐 아니라 유관 분야를 연구하는 동료에게 신선한 자극과 영감이 되어 또 다른 연구 가치에 대한 도전 의식을 불러일으켰다면? 그저 막연할 수도 있는 미래 소재의 상용화에 대한 기대감 그 이상으로 과학적 지식과 경험이 축적된 것은 물론 새로운 연구 대상이나 응용 분야를 개척해 나가는 원동력을 동료 연구자들과 나눠 갖는 성취를 거둘 수 있다. 이처럼 우리가 더욱 입체적으로 과학적 성과를 바라보기 시작한다면, 어떠한 결과가 단편적으로 분류한 많은 분야들 중 한 분야에 속해야 한다는 행정 편의적인 시각에서 벗어날 수 있고, 그렇게 넓은 시야로 과학기술을 대하면 분석과학이 연구의 필수적 단계로서, 특히 실증의 수단 그 자체로서 분명히 존재한다는 것을 알 수 있다. 물론 분석과학이라는 단어 자체가 주는 낯설음이 있는 것이 사실이지만, ‘분야’가 아닌 ‘방법’의 관점으로 과학기술을 바라본다면, 분석과학은 엄연하게, 그리고 묵묵하게 연구 현장에서 본연의 자리를 지켜왔음을 알 수 있다.



[그림 2] 일반적인 분석 절차의 예

내적 분류

분석과학은 예외적인 경우를 제외하면, 전형적인 일련의 절차를 내재하고 있다. 먼저 다양한 형태의 자극원(stimulus), 대표적인 예로서 입사선(incident ray)과 같은 변화 요인을 분석 대상에 가한다. 여기서 분석 대상은 피분석물(analyte, 시료(sample), 시편(specimen) 등으로 불리는데, 특정 자극원은 분석 대상과 고유의 자연법칙에 따라 다양한 상호 작용(interaction)을 일으킬 것이다. 그리고 이 같은 상호 작용의 결과를 감지할 수 있는 장치적 요소(detector)를 통해 입력된 신호는 적절한 처리 과정(signal processor)을 거쳐 우리가 해석할 수 있는 형태로 표시(readout)되는 단계에서 마무리된다.

이 지점에서 다시 한번 분석과학의 근원적인 특성을 대입해 보면, 분석과학은 방법을 연구하는 학문이기에 이 같은 일련의 과정 자체가 연구의 대상이라는 것을 알 수 있다. 그리고 이제 이 절차가 분석과학의 공통적인 속성이자 분석과학을 세부적으로 분류하는 데 필요한 밑바탕이 된다. 이 글은 분석과학을 크게 spectroscopy(분광학 또는 분광분석), mass spectrometry(질량분석), microscopy(영상분석), 이 세 가지로 구분하는데, 대표적인 분석법과 빔라인, 시설·장비 등을 나열한 후에 각각의 절차적 요소(입사선, 신호, 측정 등)와 기본 원리를 간단히 살펴보는 방식으로 분류표를 구성하였다. 이는 광범위한 분석과학의 범주를 구체화하기 위한 노력일 뿐 많은 부분이 다양한 시각 또는 시대의 흐름에 따라 얼마든지 다르게 나타내어질 수 있다는 점을 전제하고 있다.

분광학(spectroscopy)은 전자기 복사선(감마선, X선, 자외선, 가시광선, 적외선, 마이크로파 등)을 분석 대상에 입사하여 발생하는 상호 작용의 결과로서 나타나는 전자기 스펙트럼(spectrum)을 측정하고 해석하는 연구 분야이다. 분광학은 스펙트럼(spectro-)을 살핀다(-scopy)는 뜻으로 우주 공간부터 양자 세계까지 거의 모든 물질의 조성, 구조, 전자 배열 등을 광범위하게 연구하는 데 바탕이 되는 분석과학의 첫 번째 기본 원리에

해당하는데, 워낙 범위가 넓고 근원적이기 때문에 관점에 따라 질량분석, 영상분석 등을 포함하는 개념으로 볼 수도 있다. 분광학은 입사선, 분석 대상, 상호 작용 등 어떠한 절차적 요소를 기준으로 선택하는지에 따라 분류하는 방식이 상당히 다양하다. 여기서는 분광학의 전반을 헤아리기 위한 시도로써 입사선(전자기 복사선)의 종류 대신 근원적인 상호 작용의 유형에 따라 분광학을 표 1과 같이 구분해 보았다. 대표적인 분석 방식 위주로 일부만 나열했기 때문에 UV/Vis/NIR(ultraviolet, visible, near infrared)와 terahertz 같은 파장대는 생략하였다. 참고로 결정구조(crystal structure: 3차원의 주기성을 갖는 결정 내 원자, 이온, 분자 등의 기하학적인 배치)를 분석하는 결정학(crystallography)은 어원상 결정체를 뜻하는 ‘crystal’에 이미지 표현법을 뜻하는 ‘-graphy’가 붙은 점이 분광학의 ‘-scopy’와 다르지만, 분석 대상의 물성을 좌우하는 물질 구조, 원자 배열 상태 등을 파악하는 데 필수적인만큼 분광학에서 중요한 위치를 차지하고 있다. 그리고 자성(magnetism)을 바탕으로 전자기적 물성을 측정하는 물리학 분야의 분석 영역 역시 분광학에 속한다고 보았다. 끝으로 광전자의 에너지 분해(分解)를 바탕으로 분석하는 전통적인 분광학 기법에 영상분석(공간 분해) 기법을 더한 분광현미경학(spectromicroscopy)은 분광학이 추가 되고, 특정 원소에 대한 공간분포 이미지를 얻는 등의 방식이 부가 되는 경우가 많다는 점에서 영상분석이 아닌 분광분석으로 보았다.

질량분석(mass spectrometry)은 질량 대 전하비(mass-to-charge ratio)의 함수로서 질량 스펙트럼을 다룬다는 점에서, 파장(wavelength) 또는 진동수(frequency)의 함수로서 전자기 스펙트럼을 다루는 분광학과 구분하였다. 이는 무엇보다 질량분석 특유의 절차적 요소 때문인데, 질량분석은 분석 대상을 조각 이온(ion: 원자가 전자를 잃거나 얻어 전하를 띠는 입자)으로 만드는 단계(ionization/fragmentation)와 이들을 전기장이나 자기장 내에서 움직이게 하여 검출기를 통해 분별하는 단계를 거치는 특징이 있다. 일례로 분석 대상으로부터 조각난 이온들이 전기장을 통해 가속

[표 1] 분광분석(분광학, spectroscopy)

구분	대표 분석법/빔라인/장비	입사선	신호/측정	기본 원리	제공 정보
흡수	XAFS (X-ray absorption fine structure)	X-선 (단색광)	X-선 흡수량	시료의 원자 내 전자가 X-선을 흡수하여 광전 효과와 다중산란 현상이 간섭적으로 발생하는 가운데 나타나는 에너지 흡수 변화를 분석	· 원소의 종류·조성비 · 화학결합의 분포 방향, 대칭성, 결합거리 등
	▶ 해당 분석법: EXAFS(extended X-ray absorption fine structure), XANES(X-ray absorption near edge structure) 등				
방출 (광전효과 포함)	XPS (X-ray photoelectron spectroscopy)	극자외선 또는 X-선	광전자 에너지	방출 전자(광전자)를 통해 내각 전자의 결합에너지를 측정함으로써 원소의 조성, 화학결합 상태 등을 분석	· 전자구조, 화학적 상태, 산화가 정보 · 화학결합상태 분석 · 상대 정량 분석
	ARPES (angle-resolved photoemission spectroscopy)		광전자 에너지 및 운동량	단결정 시료로부터 광전자가 방출될 때의 각도와 운동에너지를 분광분석	· 전자구조, 전하 밀도, 페르미면·속도 등 물질의 기본 정보
	ICP-AES (inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy)	라디오 주파수 유도결합 플라즈마	방출 파장 및 세기	플라즈마를 통해 최외각 전자를 들뜨게 하면서 방출되는 복사선을 분광분석	· 미량 원소 농도 측정 · 무기원소에 대한 극미량 분석
▶ 동종 분석법: UPS(ultraviolet photoelectron spectroscopy), AES(Auger electron spectroscopy), EDS(energy-dispersive X-ray spectroscopy) 등					
산란 (회절, 진동 등)	SAXS (small-angle X-ray scattering)	X-선	입사선 산란 각도	입사선에 의한 산란으로 발생하는 원자들 간 상호간섭으로부터 얻은 전자 밀도 분포를 분광분석	· 용액 내 분산된 입자의 크기 · 다성분계 고분자의 상분리 거동
	Raman	Laser	비탄성 산란 흡수·방출 에너지	라만 산란*되었을 때 탄성 산란에 비해 변화(shift)된 정도를 분광분석 * 빛의 일부가 분자의 공명에 이용되어 다른 진동수를 가지고 산란하는 비탄성 산란	· 분자의 진동·회전 정보 분석 · 미세구조 분석
	XRD (X-Ray diffraction)	X-선	입사선 회절 각도·세기	시료 내 원자의 규칙적인 배열(결정)이 입사선에 의해 산란되면서 발생하는 보강 간섭 현상을 분광분석	· 결정(입체)구조 분석 · 구조·상(phase) 변화 · 구조 결합·성능 평가
▶ 동종/유관 분석법: crystallography, XPCS(X-ray photon correlation spectroscopy), EELS(electron energy loss spectroscopy), WDXS(wavelength dispersive X-ray spectroscopy), EDXRD(energy-dispersive X-ray diffraction), RIXS(resonant inelastic X-ray scattering), MX(macromolecular crystallography), CARS(coherent anti-Stokes Raman spectroscopy), SERS(surface-enhanced Raman spectroscopy) 등 동종 빔라인: HRPD(high resolution powder diffractometer), WAXD(wide-angle X-ray diffraction) 등					
형광	XRF (X-ray fluorescence)	X-선 또는 감마선	재방출 (형광성) X-선	입사선의 특정 에너지를 흡수한 원자가 재방출하는 형광 에너지·파장 변화를 분광분석	· 미량 원소에 대한 정성적·정량적 정보
공명	NMR (nuclear magnetic resonance)	X-선 또는 감마선	핵 스핀 주파수 및 에너지	시료 내 자성을 가진 핵의 스핀 상태가 변화하면서 특정 주파수의 라디오파 흡수/방출 변화(NMR signal)를 분광분석	· 분자 구조·결합 정보 · 이성질체 구조 규명
▶ 유관 분석법: EPR(electron paramagnetic resonance) 등					
자성	XMCD (X-ray magnetic circular dichroism)	원형 편광 X-선	원소 흡수 에너지	입사선의 나선도(helicity) 방향의 시료의 자화 방향과 평행 또는 반평행할 때 시료의 색이 바뀌는 현상에 대해 분광분석	· 특정 원소에 의한 자기적 성질 분석 · 자구(magnetic domain) 관찰
▶ 유관 분석법: MPMS(magnetic property measurement system), SQUID(superconducting quantum interference device) 등					
분광현미경 분야 대표 시설·장비					
분광현미경 (spectro microscopy)	SPEM (scanning photoelectron microscopy)	연 X-선	광전자의 에너지	X-선을 작은 크기로 집속 입사하여 특정 국소 영역의 XPS 정보를 얻거나 특정 광전자 에너지의 공간분포를 얻는 분광·영상분석	· 표면·계면의 전자 및 화학적 구조 · 국소 영역의 물질 정보
	PEEM (photoemission electron microscopy)		광전자의 에너지, 전자렌즈 이미지 등	X-선에 의해 발생한 광전자를 전자렌즈 원리로 영상을 맺히게 하여 광전자의 발생 분포를 얻는 분광·영상분석	· 표면 변화의 동역학 정보 (full field imaging)
▶ 유관 분석법: STXM(scanning transmission X-ray microscopy), CDI(coherent diffractive imaging), ptychography 등					

[표 2] 질량분석(mass spectrometry)

구분	대표 분석법/빔라인/장비	이온 발생	질량 분별	기본 원리	제공 정보
MS	MALDI-TOF MS	MALDI	TOF	MALDI 방식으로 발생된 이온이 전기장에 의해 가속되면서 검출기에 도달하는 시차를 통해 질량을 분별	· 혼합물의 분자량 값 및 분포 · 동정(identification) 및 구조 정보
	SIMS (secondary-ion MS)	이차이온화	sector	일정 에너지를 갖는 이온을 고체(시료) 표면에 충돌시킴으로써 방출(sputtering)되는 이차 이온의 질량을 분별	· 시료의 구성 원소 · 화합물 종류·농도 분석 · 표면 스펙트럼 분석 · 이미지 분석 · 깊이 방향 분석
			TOF		
			quadrupole		
	FT-ICR (Fourier-transform ion cyclotron resonance)	ion cyclotron resonance	Penning trap (cyclotron frequency 측정)	트랩에 분자들을 가둔 상태에서 일정 자기장 내 cyclotron frequency 및 resonant excitation에 의한 분자들의 원운동을 신호로 검출	· 고분해능 혼합물 구성성분 규명
▶ 동종 장비: Orbitrap tribrid fusion lumos, UPLC-triple TOF MS, GD(glow discharge) MS 등 ※ 이온 발생 방식: ESI(electrospray ionization), MALDI(matrix-assisted laser desorption/ionization), ICP, 이차이온화 등 질량 분별 방식: 섹터(sector, 부채꼴), TOF(time-of-flight), Q(quadrupole), Ion trap, FT(Fourier-transform) 등					
탠DEM MS	MS/MS (tandem MS)	일차이온화 후 CID (collision-induced dissociation)	tandem-in-space (Q-TOF, Triple quadrupole 등)	질량분석기를 복수로 연결한 형태로서 일차이온화 후 이온 또는 토막 이온 중 하나의 이온을 택하여 이차-삼차이온에 대한 질량을 분별	· 구조 및 반응 메커니즘 규명
			tandem-in-time (Ion trap, FT)		
크로마토 그래피 MS	GC-MS, LC-MS 등 (gas chromatography MS, liquid chromatography MS)	-	-	GC, HPLC 등 분리분석법을 통해 분리된 후 질량분석기로 주입되어 각종 방식으로 이온의 질량을 분별	· 미량 원소에 대한 정성적·정량적 정보
동위원소 질량분석 분야 대표 시설·장비					
동위원소 MS	IRMS (isotope-ratio MS)	이온빔	magnetic sector	전처리를 통해 시료의 분석 대상 원소를 가스로 변환·이온화시킨 후에 magnetic sector를 통과시켜 안정동위원소비 측정	· 안정 동위원소 분별 · 방사성 연대 정보
	AMS (accelerator MS)	caesium sputter	low&high energy dipole magnet (탠DEM MS)	흑연화된 시료를 음이온들이 첫 번째 MS에서 분리된 후 가속기를 통해 양이온으로 변환되면서 ¹² C, ¹³ C, ¹⁴ C가 질량 대 전하비로 분별	· 유기물 생물 연대 계산 · 극미량 성분 및 생체시료 분석
▶ 유관 분야 MS: LA-MC-ICP(laser ablation multiple-collector inductively coupled plasma) MS, SHRIMP(sensitive high-resolution ion microprobe), TIMS(thermal ionization mass spectrometry), large geometry SIMS 등					

[표 3] 영상분석(microscopy)

구분	대표 분석법/빔라인/장비	입사선	신호/측정	기본 원리	제공 정보
광학현미경	CLSM (confocal laser scanning microscopy)	레이저(광자)	산란된 반사광의 세기를 검출하고, 검출된 신호를 컴퓨터로 분석	시료에 입사한 레이저의 반사된 빛을 감지하는 과정에서 시료의 초점과 detector pinhole 상의 초점을 일치시켜(confocal) 초점면 이외의 부분은 현미경 상에 나타나지 않게 함으로써 해상도를 높은 영상 획득	· 2차원·3차원 입체 영상 · 살아 있는 세포 영상 · 이온 및 활성산소 이동
	▶ 동종 분석법: phase-contrast microscopy, STED(stimulated emission depletion microscopy) 등 동종 장비: polarizing microscope, fluorescence microscope 등				
전자현미경	SEM (scanning electron microscope)	전자빔 (1~100 nm)	2차전자, 반사전자, 투과전자, X-선, 내부 기전력 등	진공 중에 놓여진 시료 표면에 가늘게 집속한 전자빔을 주사하여, 일차 전자가 굴절되면서 표면에서 발생한 이차전자 등의 신호를 검출하여 영상 획득	· 물질 표면의 미세구조 및 형상 관찰 · 구조·정량 정보
	TEM (transmission electron microscope)	전자빔	투과전자	진공 중에 놓여진 얇게 자른 시편을 통과한 투과전자로 얻은 상을 대물렌즈와 투사렌즈를 통해 차례로 확대함으로써 영상 획득	· 전자회절 영상을 통한 결정구조 · 국부적인 영역에 대한 화학조성
▶ 동종 분석법: EF-TEM(energy-filtered transmission electron microscopy), PCM(phase-contrast microscopy) 등, 동종 장비: STEM(scanning transmission electron microscopy), cryo-EM(cryogenic electron microscope), Cs-corrected STEM(spherical aberration-corrected scanning transmission electron microscope) 등, 유관 장비: FIB(focused ion beam)					
X-ray 현미경	XRM (3D X-ray microscope)	X-선	X-선 투과율 및 흡수율	텅스텐 필라멘트를 가열하여 얻은 X-선을 분석 대상에 입사하고, 후방의 scintillator*가 흡수한 X-선 에너지를 가시광선 영역의 에너지로 재발산한 결과를 detector가 전기적 신호로 변환하여 영상 획득 * 방사선이 입사되면 발광하는 물질	· 3차원 소재 구조(구성, 크기 분포, 기공, 결함 등) 비파괴 분석
▶ 유관 빔라인: STXM(scanning transmission X-ray microscopy), SFXM(scanning fluorescence X-ray microscopy) 등					
주사탐침 현미경	SPM (scanning probe microscopy)	레이저 (AFM에 한함)	반사 레이저의 편향 각도(AFM에 한함)	미세한 탐침이 시료 표면에 근접 또는 접촉할 때 시료와 탐침 사이의 다양한 상호 작용*을 측정하여 표면의 굴곡 등에 관한 영상 획득 *반데르발스 힘, 자기력, 마찰력, 터널링 전류 등	· 표면 형상 · 전자기·기계적·광학적 특성
▶ 동종 분석법: AFM(atomic force microscopy), STM(scanning tunneling microscopy), SThM(scanning thermal microscopy) 등 동종 장비: C-AFM(conductive atomic force microscope) 등					
의료 영상분석 분야 대표 시설·장비					
의료 영상분석 (medical imaging)	CT (computed tomography)	X-선	감쇄된 X-선 밝기	방사형으로 X-선을 투사시키며(fan beam) 얻은 횡단면 영상을 역 라돈 변환(inverse Radon transform)을 통해 재구성한 영상 획득	· 각종 인체부위, 생체조직·기관 등의 미세 영상을 통한 해부학·병리학적 정보
▶ 유관 분야 분석법: MRI(magnetic resonance imaging), SPECT(single-photon emission computed tomography), PET(positron emission tomography) 등					

하면서 검출기에 도달하는 비행시간(time-of-flight, TOF) 차이를 측정하여 분석 대상의 성분이나 물성 정보를 얻는 방식이 있다. 질량분석은 이온화 방식과 질량 분별 방식에 따라 세분화할 수 있지만, 표 2와 같이 질량분석기(Mass spectrometer, MS)의 결합 형태를 중심으로 폭넓게 나열해 보았다. 단일 MS는 이온 발생 방식, 조각 이온 운동 방식, 이온 감지 및 질량 분별 방식 등 구별 가능한 요소가 굉장히 다양하다. 하지만 MS의 결합 형태에 따라 구분한다면, MS와 MS를 직렬로 연결한 탠덤 방식, 그리고 GC(gas chromatography), LC(liquid chromatography)와 같은 분리분석(chromatography) 단계를 거쳐 질량분석으로 이어지는 하이브리드 방식(예: LC-MS)까지 포함할 수 있다. 참고로 분리분석은 주로 분석 대상의 전처리 목적으로 사용되거나 주요한 분석법에 덧붙이는 형태로 쓰이는 경향이 있기 때문에, 질량분석의 큰 틀에 속하는 세부 분석 영역으로 보았다. 끝으로 지구·환경 연구 분야에서 중요하게 쓰이고 있는 동위원소에 대한 질량분석 시설·장비도 특별히 구분하였다.

영상분석은 육안으로 볼 수 없는 분석 대상을 현미경과 같은 영상화 수단을 통해 이미지의 형태로 직관하는 것을 일컫는다. 입사선과 분석 대상 간 상호 작용의 결과를 해석한다는 점에서 분광학과 유사하지만, 스펙트럼이 아닌 이미지를 살핀다는 점이 다르다. 표 3과 같이 영상분석을 대표하는 광학현미경과 전자현미경은 각각 전자기 복사선(광자, photon)과 전자의 빔을 분석 대상으로 입사하여 회절, 반사, 굴절 등의 상호 작용을 통해 얻은 이미지를 직접 관찰하거나 각종 신호들을 이미지 형태로 변환한다. 투과전자현미경(transmission electron microscope, TEM)의 경우, 100 nm 이하의 얇은 시편에 전자빔을 입사하여 투과한 전자들을 모아 대물렌즈의 후방초점면에 회절패턴을 만들고, 그 전자들을 다시 재조합해서 이미지를 만드는 식(영상모드)인데, 투영렌즈의 초점을 대물렌즈의 후방초점면에 맞추어 시료의 전자회절상(electron diffraction image)을 얻는 분광분석(회절모드) 또한 가능한 것이 특징이다. 이는 높은 에너지의 전자빔이나 X-선을 시료에 입사함으로써 발생시킬 수 있는 다양한 신호, 이를테면 2차 전자(secondary electrons → SEM), 특성 X-선(characteristic X-rays → energy dispersive spectroscopy, EDS), 탄성산란전자(elastic scattering of electrons → diffraction pattern), 투과전자(TEM·STEM), 비탄성산란전자(inelastic scattering of electrons → electron energy loss spectroscopy, EELS), 가시광선 등을 통해 필요에 따라 장치화·기능화할 수 있는 분석과학의 단면을 보여준다. 한편 최근 방사광가속기를 필두로 X-선을 입사선으로 활용하는 이미징 기법들이 활발히 개발되고 있는데, X-선도 전자기 복사선 중 하나이지만, 이 분야는 광학현미경과 구분하는 것이 일반적이며, 분광현미경처럼 분광학과 특히 연관이 깊다. 이처럼 입사선을 기준으로 대부분의 영상분석 영역을 구분하는 것이 가능하지만, 프로브를 기반으로 영상을 만들어 내는 SPM(scanning probe microscopy) 영역 또한 영상분석에서 대표성을 갖는다. 이 외에도 디지털 홀로그래

영상분석(digital holographic microscopy), 광음향 영상분석(photoacoustic microscopy) 등 꾸준히 개발되고 활용되는 영상분석 영역이 있는데, 이 글에서 다루지는 않았다. 끝으로 영상분석은 굉장히 다양한 연구·산업 현장에서 쓰이고 있는데, 이 중 대표적으로 의료 영상분석(medical imaging) 분야를 꼽을 수 있기 때문에 특별히 구분하였다. 여기까지 가장 근본이 된다고 생각하는 분석 원리에 기초하여 분석과학을 분광분석, 질량분석, 영상분석, 이 세 가지 분과로 구분하였는데, 이들을 ‘구조분석’, 그리고 ‘표면분석’처럼 통용되는 영역과 서로 견주어 보면서 분류를 마무리하고자 한다. 일단 ‘구조’와 ‘표면’은 각각 분석 대상(시료)의 구조와 표면을 지칭한다는 점에서 분석 원리가 아닌 분석 대상의 일면(一面)을 일컫는 것이므로 분석 원리에 기초한 분류법은 아니라고 이해할 수 있다. 먼저 구조분석의 구조는 통상 결정 구조(crystal structure)나 화학 구조(chemical structure)를 뜻하는데, 화학 구조의 경우, 원자 배열, 원자 간 결합, 전자 구조 등을 포함하는 넓은 개념을 가지고 있다. 거칠게 표현하면 결정 구조는 물질 단위에서 갖는 분자 또는 원자 수준의 배열이고, 화학 구조는 하나의 분자가 갖는 원자나 전자 수준의 배열에 해당할텐데, 앞서 말했듯이 전자 구조(electronic structure)가 화학 구조에 포함되는 등 구조분석의 구조를 깊게 이해하려면 해당 분석 전반에 대해 충분히 파악해야 한다. 예를 들어, 구글 딥마인드가 개발한 AI ‘알파폴드’가 계산과학적으로 예측하기 시작한 단백질 구조는 1차 구조에서 4차 구조까지 다양하며, X-선 결정학(회절), NMR(공명), cryo-EM(영상) 등을 통해 실험적으로 구조 분석이 이뤄지고 있다. 즉, 단백질이라는 분석 대상의 구조를 파악하는 데 구조 자체에 대한 다양한 분류와 이해가 바탕이 되어 필요한 단계와 요소에 적절한 분석 원리를 적용하고 있는 것이 구조분석인 것이다. 표면분석은 일정한 수준으로 알은 깊이(예: 금속의 경우 2 nm 이내)의 분석 대상의 표면 또는 계면(기체, 액체, 고체 등의 상이 서로 접할 때 그 사이에 형성되는 경계면)의 구성 원소, 에너지 준위 등의 정보를 알아내기 위한 것으로 대표적으로 XPS(분광분석)과 SIMS(질량분석) 등이 활발하게 활용되고 있다. 표면분석도 구조분석과 동일하게 분석 원리가 아닌 분석 대상의 일면을 분석한다는 공통점이 있기 때문에 분석 원리를 중심으로 분류했을 때 드러나지 않지만 반드시 다루어야 할 대표적인 분석영역이다.

위상

지금까지 살펴본 바와 같이 분석과학을 대표하는 기본 원리와 이를 구현하는 시설·장비는 무수히 많은데, 이와 관련한 장치, 부품, 요소기술을 다루는 영역 또한 분석과학의 범주에 들 수 있다. 이를테면 신약의 효능을 평가하기 위한 분석의 효율과 정확도를 극대화하면서 동물실험을 대체할 수 있는 각종 장기 모사 칩(organ-on-a-chip)에 대한 연구가 최근 들어 활발한데, 분석과학과 밀접하게 연관성을 갖는다면, 칩, 키트(kit) 등 각종 장치(device)에 대한 개발 연구도 넓은 의미에서 분석과학으로

분류할 수 있다. 하지만 여기서 유의할 점은 특정 학문의 목적을 가진 것이 정확한 실험 수단인 경우, 분석과학이 아닌 개별 학문의 범주에 속한다고 보는 것이 합당하다는 것이다. 예를 들어, 지상 최대 과학실험 장치라고 불리는 거대강입자가속기(Large Hadron Collider, LHC)는 입자물리학에 속하고, 중력파를 실험적으로 검출한 LIGO(Laser Interferometer Gravitational-wave Observatory)는 천체물리학에 속하는 것이 합리적이다. 그렇다면 오늘날 분석과학은 기초과학, 실험과학, 측정과학, 분석화학 등 다양한 과학들과 어떻게 구분하며, 이 가운데 분석과학이 차지하고 있는 위치는 어떻게 바라봐야 할까?

먼저 기초과학이라 불리기도 하는 자연과학은 분석과학과 함께 근대과학이라는 역사적 배경을 같이 하고, 기초연구”를 대표하는 학문이라는 점에서 서로 깊은 연관이 있다. 하지만 앞서 살펴보았듯 분석과학은 ‘방법’의 관점에서 정의·분류되는 반면, 자연과학은 인류가 쌓아온 과학 지식 가운데 문자 그대로 가장 기초가 되는 ‘분야’를 우선하여 개념화된다. 자연과학과 분석과학은 동일선상에 놓고 비교할 수 없지만, 과학적 호기심과 도전의식을 최우선 가치로 삼는다는 지향점이 같기 때문에 동반자적 관계로서 서로 깊은 영향을 주고 받으며 함께 성장해 오고 있다는 것은 분명하다.

그리고 앞서 언급한 바와 같이 과학은 ‘방법’의 관점에서 크게 실험과학과 이론과학으로 양분되는데, 이 가운데 실험과학은 분석과학 외에도 측정과학(또는 표준과학), 가속기과학, 관측학, 실험생물학 등을 포함한다. 사실 실험이 기본적으로 관찰, 측정, 분석, 해석 등의 지식 활동을 포함하기 때문에 측정과학과 분석과학 사이에 별다른 차이가 없어 보이기도 한다. 하지만 측정은 정밀성과 공통성을 중시하여 한 곳으로 수렴하는 답을 찾아 나가는 것이라면, 분석은 참신성과 의외성을 지향하여 정해놓은 답을 찾기보다는 다시 새로운 문제를 만들고 해결해 나가는 것이 목적이다. 물론 측정과 분석 사이에 중복되는 실험 수단과 연구 영역이 많겠지만, 이 글이 시도한 것과 같이 측정과학의 외적·내적 분류를 해 나가면서 분석과학과 비교해 간다면 서로의 지향점과 관점이 상당 부분 다르다는 것이 보일 것이다.

한편, 전자, 양성자, 중이온 등의 입자를 가속하여 발생하는 빔을 다채롭게 활용하는 가속기에 관한 가속기과학은 기본적으로 물리학에 속하지만, 가속기의 수많은 빔라인이 앞서 살펴본 분석과학, 특히 분광분석의 지식과 경험을 바탕으로 한다는 특징이 있다. 무엇보다 빔라인의 끝에 자리한 end station(일종의 빔라인별 실험장치)은 실험실의 장비 규모에서 진행해 오던 분석의 수준을 한 차원 높은 연구시설이라고 할 수 있는데, 여기서 분석화학의 개념을 확장하여 분석과학으로 개념화해야 하는 명분의 가장 강력한 근거를 들 수 있다.

바로 분석과학은 분야와 규모의 제한이 없으며, 끊임없는 과학의 발전과

확장에 발맞춰 분석의 한계를 극복하는 데 그 목적을 두고 있기 때문에, 입자가속기, 시스템생물학, 디지털 전환(digital transformation, DX) 등과 같이 대형화·첨단화하는 과학기술 혁신에 부합하는 변혁을 지향하는 학문이라는 것이다. 즉, 분석과학은 하나의 분야에 국한될 수 없으며, 동시에 모든 분야의 과학기술과 자금을 주고받는 것이 필연적 특성이라는 것인데, 가장 최근 사례로서 고착화되어 있던 초저온전자현미경(cryo-EM)이 기계적·계산적 진보에 힘입어 고해상도 생체 고분자 입체 구조분석(예: 단백질 구조분석) 분야에 획기적으로 기여하고 있다는 점을 들 수 있다. 반면, 분석화학은 화학이라는 분야, 즉, 대학 교과과정이라는 제한, 그리고 정형화된 장비라는 규모의 제한으로 인해 정제될 수밖에 없는 개념으로서 과학이 던지고 있는 수많은 물음에 답하기 역부족인 상황이다. 따라서 앞으로의 분석은 숙련도를 중시하면서 연구의 보조적 역할을 했던 과거의 기술 지향적 개념을 벗어나 분석 그 자체를 연구 대상으로 삼아 끊임없는 도전정신과 통찰력을 바탕으로 미지의 분석 영역을 탐구·개척해 나가는 ‘분석의 과학화’를 이뤄내야 할 필요가 있다.

의의

분석의 한계를 뛰어넘지 않고선 검증할 수 없었던 과학적 사실과 포착할 수 없었던 가능성을 발견하는 데 분석과학이 앞장서 왔다는 점은 과학사를 이루는 기념비적인 성과를 통해 확인할 수 있다. 그럼에도 기초과학 분야의 난제는 여전히 수도룩하며, 그 난제를 해결하는 데 분석과학이 맡아야 할 영역 역시 무궁무진하다. 예를 들어, 분석과학은 물질을 구성하는 소립자의 배열, 거동 등에 대한 관찰과 실증을 얼마나 자세하고 정확하게 할 수 있는지, 생명의 기본 단위부터 유전자, 생체 고분자, 세포, 조직, 기관, 개체에 이르기까지 얼마나 통합적인 관점에서 기전(機轉, mechanism)을 이해하고 규명할 수 있는지, 그리고 우주와 태양계의 탄생, 지구의 기원과 변화 과정을 얼마나 유의미하게 밝혀낼 수 있는지 등에 관한 고유의 난제가 산적해 있다. 이처럼 앞으로 과학이 헤쳐 나갈 많은 물음에 답을 해 나가는 과정에서 분석과학은 충분히 선구자적인 위치에 서 있기 때문에 분석화학이라는 분야와 규모의 굴레를 벗어나 분석과학으로서 새롭게 과학의 지평을 열어나갈 필요가 있다.

◆ 참고문헌

- [1] AJ Hart-Davis et al. (2009), SCIENCE: The Definitive Visual Guide, Dorling Kindersley Ltd.
- [2] DA Skoog et al. (2017), Principles of instrumental analysis, Cengage learning.
- [3] 신현준 (2012), SPEM & PEEM(Scanning Photoelectron Microscopy & PhotoEmission Electron Microscopy), 한국진공학회 학술발표회초록집, 83-83.
- [4] OECD (2015), Frascati manual 2015: Guidelines for collecting and reporting data on research and experimental development, OECD Publishing.
- [5] https://en.wikipedia.org/wiki/Instrumental_chemistry
- [6] 장비사관학교(SEE, School of Equipment Engineers) 교육교재(see.zeus.go.kr).

1) OECD Frascati Manual은 호기심 위주의 목적성 없는 순수 연구로 정의

TRANSMISSION ELECTRON MICROSCOPE

02



투과전자현미경을 활용한 분석과학 최신동향과 KBSI의 역할

한국기초과학지원연구원 책임연구원
충남대학교 분석과학기술대학원 겸임교수
정재혁

저자는 반도체 박막 증착과 박막 및 나노소재연구를 투과전자현미경을 활용하여 다양한 분석과 관련된 연구를 하였다. 2005년부터 2022년까지, 대학원 석·박사 과정, 미국 Oak Ridge National Lab. Post-Doc, 삼성전자 책임연구원을 거쳐 현재 한국기초과학지원연구원(KBSI) 책임연구원과 충남대학교 겸임교원으로 활동하였다. 이 글에서는 투과전자현미경을 활용한 분석과학의 동향과 그 중요성에 관해 기술하고자 한다.

분석과학의 중요성

- 차세대 반도체 산업에서 분석과학의 중요성

우리나라 반도체 산업은 국가의 경제를 주도하는 핵심기반산업 중 하나이다. 2019년 7월, 일본 정부가 대한민국에 대한 반도체 관련 품목의 수출 규제를 발동하면서 국내 핵심 산업을 보호하기 위해 소재·부품·장비(소부장) 이슈가 크게 부각되었다. 정부는 대규모 자금을 소부장 관련 기업, 연구소 등에 투자·지원하고, 국내 공급망을 회복 및 신규 확보하기 위해 기업, 공공기관, 대학 등의 참여를 끌어내는 등 정책적 지원을 강화하였다.

반도체 산업은 다양한 소재, 공정, 측정, 계측, 분석, 신뢰성 등 수많은 단위 기술들이 만들어내는 종합 예술이라 할 수 있다. 하나의 제품이 만들어지기까지 약 1000개의 단위공정을 거치며 부품제조 산업, 부품들을 수입하여 완제품을 만드는 세트 산업 등 그 분야도 다양하다. 반도체 산업은 크게 메모리와 비메모리 반도체로 나눌 수 있다. 메모리를 대표하는 삼성전자와 하이닉스는 전 세계 메모리 시장 점유율 1, 2위를 차지하지만, 비메모리 분야 중 시스템 반도체 분야는 대만의 TSMC사가 최고의 기술을 가지고 세계시장을 주도하고 있다. 삼성전자는 이에 대응하기 위해 2022년 GAA 공정을 서둘러 발표¹⁾하였고 공정기술 수준을 높이기 위해 최선을 다하고 있다. 이렇게 점점 작아지는 공정 미세화 전쟁은 자칫 공정기술만의 전쟁으로 보일 수도 있지만, 현장에서는 설계, 계측,

그리고 분석과학의 역할을 빼놓을 수가 없다. 특히, 첨단 현미경을 활용한 분석과학은 최근 미세공정 주도권 전쟁에서 승기를 잡기 위해서 그 중요성이 더욱 높아지고 있다.

분석과학의 발전 - 투과전자현미경 분야

- 저전압 수차보정 투과전자현미경의 개발

지금부터는 투과전자현미경을 중심으로 분석과학의 발전 및 최신동향에 대해 살펴보하고자 한다. 분석 도구인 연구시설·장비를 개발하는 것은 때때로 노벨상과도 인연을 맺게 되는데 투과전자현미경의 경우 저온전자현미경(Cryo-EM)을 개발한 연구자들이 2017년 노벨 화학상을 받았다. 또한, Nature, Science, Cell과 같이 영향력이 우수한 과학기술저널에 논문을 발표하기 위해서는 수준 높은 분석결과가 요구되는데 이를 위해서는 시료를 관찰하는 장비의 성능이 뛰어나야 한다.

투과전자현미경을 활용한 분석과학의 가장 큰 이슈는 분해능(resolution)과 관련되어 있는데 분해능이 좋아지면 이전에는 구분되지 않았던 시료의 특성을 분석할 수 있다. 분해능을 높이는 데는 우선 투과

1) 삼성전자는 차세대 트랜지스터 Gate All Around(GAA) 3나노 파운드리 공정 초도 양산을 개시한다고 밝혔다(22.6.30). GAA 구조는 반도체 회로 내 전류의 흐름을 조절하는 게이트의 윗면-앞면-뒷면-아랫면 총 4면을 쓰는 방식으로 반도체 성능을 획기적으로 향상시키고 누설전류를 줄일 수 있다.

전자현미경 자체의 기술이 중요하고, 그다음으로는 카메라와 같은 주변 장치의 발전도 함께 이루어져야 한다. 왜냐하면, 신호 처리 효율성이 현미경의 이미지 및 스펙트럼 데이터의 품질에 매우 크게 영향을 주기 때문이다.

투과전자현미경은 전자를 기반으로 이미지를 얻는 분석 장비로 광학현미경에서는 구현할 수 없는 방법으로 이미지의 공간 분해능을 높이는 것이 가능하다. 그중 전자의 파장을 작게 하는 방법이 있는데, 이를 위해서는 높은 가속전압이 필요하다. KBSI는 이러한 높은 가속전압을 바탕으로 나노미터 이하의 분해능을 가질 수 있는 첨단 대형장비를 설치·운영하고 있다.²⁾

이미지의 공간 분해능을 높이는데 다른 방법은 렌즈 수차를 낮추는 것이다.³⁾ 이러한 수차보정기술을 활용하여 가속전압을 1MV에서 300 kV~200 kV, 심지어 30 kV까지 낮추면서도 원자 수준의 화학물 및 구조적 특성 분석이 가능한 분해능(원자분해능) 이미지를 얻을 수 있는 ‘저전압 수차보정 투과전자현미경’이 개발되었다. 초기 저전압 수차보정 투과전자현미경의 개발은 현미경 제조기업과 세계적 현미경 그룹 간의 긴밀한 협업을 통해서 활발하게 진행되었다. 이렇게 개발된 현미경들이 점차 상업화되어 전 세계에 빠른 속도로 보급되어, 2010년부터는 국내에도 원자분해능을 갖는 투과전자현미경이 설치되기 시작하였다.

- 선진국의 투과전자현미경 개발 프로젝트

선진국은 투과전자현미경의 수차보정기술을 저전압에서도 최적화 및 안정화하기 위해 정부 주도형 개발 프로젝트를 추진하였다. 미국의 버클리 국립연구소 등 5개의 국립연구소 및 장비 제작기업인 FEI와 CEOS는

‘TEAM 프로젝트’를 통해 신규 장비의 개발을 위해 협력하였다. 이를 통해 개발된 투과전자현미경은 저전압에서도 세계 최고의 분해능을 갖는 것으로 보고되었다.

일본의 대표적인 투과전자현미경 기업인 JEOL은 AIST 그룹과 CCC 프로젝트를 진행하여 저전압하에서 그래핀 등 전자빔에 취약한 탄소 기반의 2D 소재의 원자분해능 이미징과 전자에너지 손실 분광분석⁴⁾ 맵핑을 통해 다양한 결과를 보고하였다. 독일은 투과전자현미경을 통해 고해상도로 재료를 분석하기 위해 올롱대학교와 CEOS GmbH와 Carl Zeiss가 협업하여 SALVE 프로젝트를 진행하였다. 특히 저전압하에서 바이오 시료에 영향을 주지 않고 관찰하기 위해 수차보정기를 개발하여 저전압 데미지를 제거함으로써 저전압의 고해상도 관찰이 가능해졌다. 영국의 SuperSTEM은 국립현미경센터로서, 리버풀대학, 리즈대학, 글래스고대학, 케임브리지대학 등의 지원으로 첨단 전자현미경을 위한 국가연구시설이 되었다. 특히 수차보정기를 갖춘 Scanning Transmission Electron Microscopy 등 세계 최고 수준의 장비를 갖추으로써, 원자 구조의 직접 이미징 및 분광학 등 학계 및 산업계에 필요한 연구를 수행해오고 있다.

2) 초고전압 투과전자현미경(HVEM, 대덕 본원), 생물전용 초고전압 투과전자현미경(Bio-HVEM, 오창 센터)

3) 전자현미경은 1990년대 후반에 개발된 전계방출전자총(FEG, Field Emission Gun)과 2000년 이후에 개발된 수차보정렌즈(abrration corrected lens)의 보급으로 분해능이 비약적으로 향상됨에 따라 본격적으로 활용되기 시작하였다.

4) Electron Energy Loss Spectroscopy(EELS) : 재료와 전자빔의 충돌 시 손실된 에너지를 스펙트럼으로 표현하여 재료 내 화학·물리·전자적 정보 획득 가능

[표 1] 국가별 저전압 고성능 투과전자현미경 개발 프로젝트

	미국	일본	독일	영국
진행과제	TEAM project	CCC project	SALVE project	SuperSTEM
주관기관	버클리 국립연구소	AIST	올롱대학교	Leeds 대학교
참여기관	버클리 외 4개 미국국립연구소	-	세계적인 현미경 그룹	대학교/해외 유수의 전자현미경 그룹
참여기업	FEI, CEOS	JEOL	CEOS GmbH, Carl Zeiss	Nion
목적	저전압 이미징/in-situ	저전압하에서의 원자레벨 이미징/스펙트럼 분석		

- 분석과학의 발전을 이끄는 분석 장비 및 기법의 개발

분석과학의 발전은 향상된 분해능을 가진 장비개발과, 장비의 성능을 극대화하는 새로운 분석기법을 개발·적용함으로써 가능하며, 이를 통해 기존에 측정할 수 없었던 영역에서 데이터를 얻을 수 있다. 과거에는 투과전자현미경의 분해능 한계로 인해 실험적으로 증명하지 못한 현상을 이론적으로 해석하고 다양한 장비를 활용하여 관찰 대상의 물리적, 화학적 상태를 간접적으로 증명할 수밖에 없었다. 그러나 원자분해능 이미징이 가능해짐으로써 미세 영역에서의 실제 원자 거동을 직접 측정할 수 있게 되었고, 여기에 분광분석 해석까지 더해지면서 기존에 없던 연구 결과를 만들어낼 수 있게 되었다.

해외 선도 투과전자현미경 그룹의 선행 연구 결과

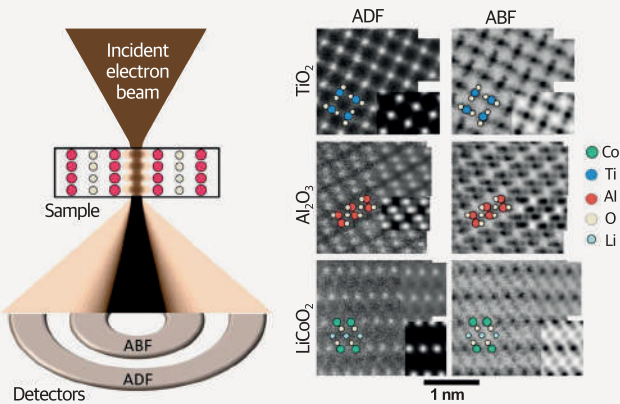
- Real Space에서의 산소, 수소와 같은 경량원소의 관찰

산화물을 연구하는 그룹들은 금속 원자와 산소의 결합에 많은 관심이 있다. 산화물은 산소와 금속 간에 규칙적인 결합을 이루는데, 이중산화물 간의 계면에서 결합 또는 외부 영향으로 그 결합구조가 국부적으로 변할 때 산화물의 특성이 달라진다. 특히 페로브스카이트와 같은 산화물들은 금속 원자와 산소 원자의 결합으로 그 구조가 결정되는데, 산소의 결합 위치가 바뀌게 되면 산화물의 전자기적 특성이 달라진다. 이러한 전자기적 특성을 이해하기 위해 주사투과전자현미경(STEM⁹⁾)을 사용하여 페로브스카이트 시료를 나노미터 공간 분해능으로 직접 관찰

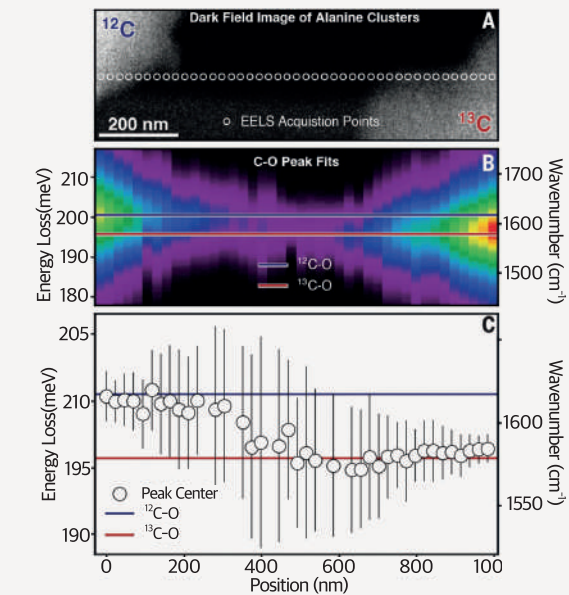
하였다. 그림 1은 STEM의 이미지모드 중 ABF, ADF⁶⁾ 이미지를 통해서 산소 원자의 위치를 pm⁷⁾ 레벨로 각각의 단위 격자 범위 안에서 측정한 결과이다. 이전에는 산소나 수소의 위치를 직접적으로 측정하기 어려웠으나, 새로운 분석기술을 개발함으로써 산소의 위치를 정확히 측정하고 수소와 같은 경량원소를 이미징하는 것이 가능하게 되어 이론적·간접적으로 이해하였던 다양한 전자기적 특징을 정확하게 분석할 수 있게 되었다.

그림 2는 단색기⁸⁾(monochromator)를 통해 극대화된 에너지 분해능을 기반으로 ¹²C와 ¹³C가 공간적으로 분포하고 있는 것을 측정한 결과이다. 이는 세계 최초로 STEM에 전자에너지 손실 분광분석 기법(EELS)을 적용하여 동위원소를 측정한 것이다. 그림 2A는 STEM에서 탄소 동위원소들이 약 800 nm의 거리를 두고 위치함을 보여준다. 그림 2B, 2C는

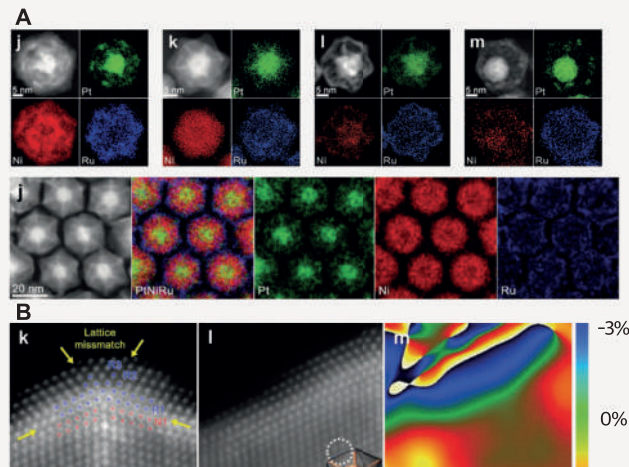
- 5) Scanning Transmission Electron Microscopy의 약자. TEM(Transmission Electron Microscopy)은 전자빔을 펼쳐서 시편에 투과시켜 이미지를 얻는 방법이고, STEM은 전자빔을 한 점으로 모아 probe 형태로 집속시켜서 시편에 주사(Scanning)하여 투과된 이미지를 얻는 방법
- 6) Annular Bright Field는 ABF. Annular Dark Field는 ADF이라 한다.
- 7) 10⁻¹²m
- 8) 단색기는 전자총으로부터 가속된 전자들을 에너지별로 분산시키고 에너지 선택 슬릿을 통해 필터링하여 에너지 분해능을 수~수십 meV 수준으로 낮추는 기술임.



[그림 1] STEM의 모식도와 다양한 산화물로부터의 ABF, ADF 이미지



[그림 2] (A) ¹²C와 ¹³C 동위원소의 주사투과전자현미경이미지, (B) 전자에너지 손실 분광 맵핑, (C) 전자에너지 손실 분광의 라인 데이터의 C K edge의 에너지 손실 값의 변화

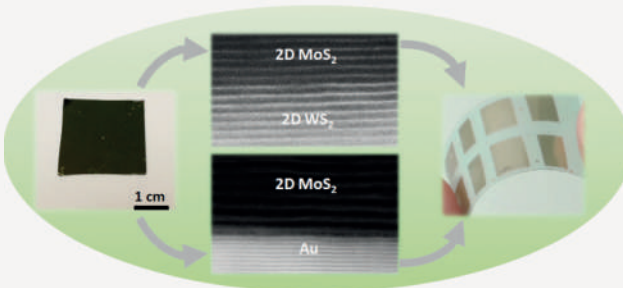


[그림 3] (A) 고공간 분해능 원소식별 맵핑, (B) 결정구조 및 격자변형 분석, k, l: 고분해능 원소식별 STEM 영상, m: 변형 영상

EELS 분석법으로 전자손실에너지 200 meV, 195 meV에서 측정된 ¹²C와 ¹³C의 공간적 분포를 보여준다. 연구진은 단색기가 아직 적용되지 않은 동위원소 분야에 고분해능 에너지를 적용하여 5 meV의 차이를 측정함으로써, 동위원소의 공간적 분포를 측정할 수 있었다. 이러한 결과는 연구자의 도전정신과 노력이 있었기에 창출될 수 있었다.

KBSI의 수차보정 투과전자현미경을 활용한 연구 결과

국내에도 다양한 수차보정 투과전자현미경이 보급되면서, 이를 활용한 많은 연구결과가 보고되고 있다. 이번 단락에서는 수차보정 투과전자현미경의 가장 큰 장점인 원자분해능 이미징, 전자구조 분석, 공간적 화학 분석, 실시간 관찰법 등 선도적인 연구결과를 소개하고자 한다. 현재 한 국기초과학지원연구원은 수차보정 투과전자현미경과 단색전자빔 수차보정 투과전자현미경(Mono Cs-TEM)을 본원(대전), 서울센터, 전주센터에 설치하여 운영하고 있다. 수차보정기 및 단색기를 활용하면 초 고분해능의 분석이 가능하여 장비운영 및 분석방법에 따라서 그 활용 효과가 달라진다. 해외의 국가현미경센터 및 선도그룹들은 이러한 장비를 한 곳에 설치하여 다수의 박사급 인력이 장비를 운영하고 있다. 특히 일반적인 실험을 목적으로 하는 범용장비 기반의 분석지원과는 다르게 고성능의 장비를 활용한 연구는 짧게는 3개월, 길게는 1년여 동안 실험 목적에 맞는 분석법 개발, 지속적인 실험 및 데이터 검증을 통해 분석결과를 얻을 수 있다.



[그림 4] (좌) TMDC 박막이 합성된 실리콘 기판, (중) 실리콘 기판 위에 합성된 TMDC의 원자층 단면 투과전자현미경 이미지, (중상) 이황화몰리브덴/이황화텅스텐 박막 원자층 단면, (중하) 이황화몰리브덴 박막 원자층 단면, (우) 이황화몰리브덴/이황화텅스텐 박막을 이용하여 제작된 플렉서블 반도체 소자의 이미지

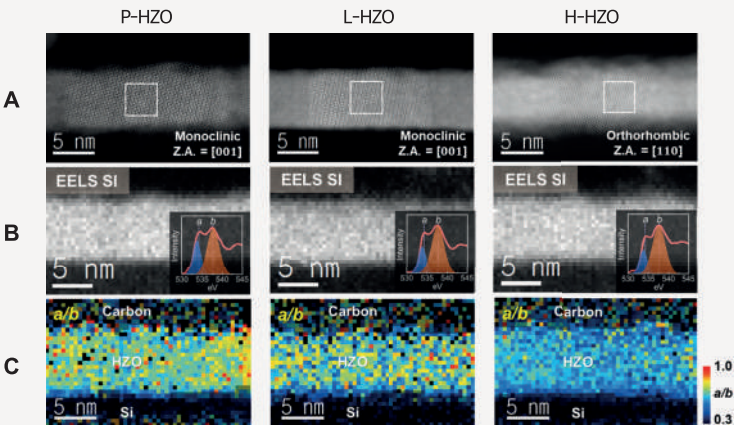
- 고 공간 및 에너지 분해능을 활용한 연구 성과

그림 3은 물을 분해하여 수소를 생산하는 새로운 고성능 나노물질 전극 촉매의 원소 맵핑을 보여준다. 고성능 나노입자 촉매의 특성을 규명하기 위해 투과전자현미경의 결정구조 분석기술인 전자회절패턴 분석, 고분해능 이미지 분석, 고분해능 STEM 이미지를 활용하였다. 특히, 60 pm의 공간 분해능으로 삼중 구조의 나노입자 구조를 확인하였다. 그뿐만 아니라 0.1 eV의 높은 에너지 분해능으로 형상 측정에 더해 각 원소의 화학적 특성까지 분석이 가능한 '종합해결형 투과전자현미경'을 활용하는 연구능력을 확보할 수 있었다.

그림 4는 원자분해능 STEM 분석을 통해 이황화몰리브덴(MoS₂), 이황화텅스텐(WS₂) 이중구조의 TMDC⁹⁾ 박막을 합성 후 분리한 결과를 보여준다. 본 연구는 2차원 박막의 대면적 합성기술을 개발하고 유연 전자소자 상용화의 발판을 마련했다는 점에서 의미가 있다. 이는 특정한 공정 기술을 개발하기 위해서는 분석과학의 도움이 필수적임을 보여주는 사례이다.

9) 전이금속 디칼코게나이드계 (TMDC: Transition Metal DiChalcogenides) 소재

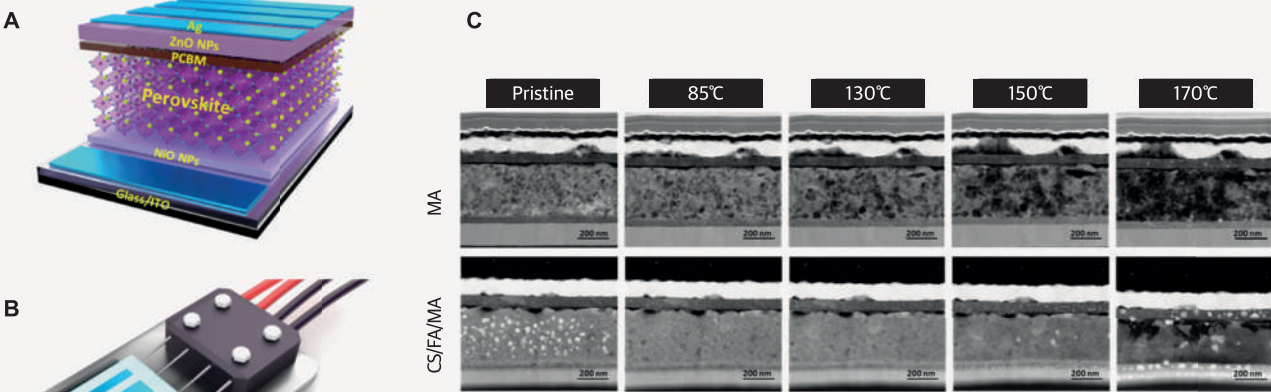
그림 5는 고분해능의 단색기 전자에너지 손실 분광분석을 활용하여 HfO₂의 강유전 특성을 연구한 결과이다. He의 주입을 통해 HfO₂의 강 유전 특성을 활성화하였고, 박막의 결정립에서 측정되는 산소 공공 (Oxygen Vacancy)의 생성 및 재분배를 전자에너지 손실 분광분석을 통 해 정량적으로 분석할 수 있었다. 이러한 연구를 통해 산소결함의 밀도 를 분석하고 이와 연계된 결정구조 변화가 반도체 소자의 강유전성을 향상시키는 원인임을 밝혀 고효율 반도체 소자의 실용화에 이바지할 수 있을 것으로 기대된다.



[그림 5] (A) 주사투과전자현미경 이미지, (B) 각 박막에서의 전자에너지 손실 분광의 O K edge 맵핑, (C) O K edge의 미세 변화 특성 분석결과

- 나노 수준의 실시간 분석 및 시각화 연구 성과

그림 6은 투과전자현미경을 이용하여 페로브스카이트 태양전지의 온도 상승에 따른 내부 공극 형성 또는 원소가 이동하는 현상을 실시간으로 분석한 결과이다. 본 연구 결과는 페로브스카이트 태양전지 성능 저하 의 주요한 원인으로 여겨지는 열분해 현상의 규명을 통해 내구성 있는 페로브스카이트 태양전지를 제조하는데 중요한 실마리를 제공하였다. 이러한 연구 성과를 얻기 위해서는 시료의 전처리과정이 필수적인데 실 시간으로 관찰할 수 있는 TEM 홀더와 샘플 제작 과정이 분석기술의 핵 심이라 할 수 있다. 전처리과정이 없이는 고분해능의 분석장비를 갖추 었다 하더라도 실험 진행 자체가 불가능하기 때문이다.



[그림 6] (A) 페로브스카이트 태양전지 구조, (B) in situ 가열 홀더 모식도, (C) 온도 상승에 따른 조성별 페로 브스카이트 태양전지의 구조변화 실시간 투과전자현미경 관찰 이미지

전자현미경 분야 분석과학 시장 전망

- 글로벌 빅데이터와 인공지능의 적용

전자현미경의 성능이 발전함에 따라서 카메라, CCD, 분광기 등의 구 성요소 역시 발전하고 있다. 최신 카메라는 CCD, CMOS를 넘어 direct detection 방식으로 초당 1400장의 이미지를 얻을 수 있을 정도로 성 능이 발전하였다. 이미지뿐만 아니라 전자에너지 손실 분광데이터도 기가바이트(GB) 수준으로 증가하고 있다. 데이터량이 증가하면 사람의 노력으로는 데이터를 가공하는데 막대한 시간이 소요되므로 이를 해 결하기 위해 딥러닝 기반 인공지능을 적용한 데이터 해석방법이 개발 되고 있다. 수차보정 투과전자현미경 데이터 분석에 인공지능을 적용하면 나노미 터 이하의 공간분해능으로 재료 내 개별 원자의 위치와 공간적 분포를 해석하는 것이 가능하다. 더 나아가 재료의 기계적 변형, 강유전성 분극, 산화물 팔면체의 기울기 변화 등을 공간적으로 시각화할 수 있다. 따라 서 수많은 원자분해능의 이미지에서 개별 원자의 위치를 측정하고 시각 화하는데 딥러닝 기반 인공지능이 매우 적합한 방법이라 하겠다. 이미 해외의 우수 전자현미경 그룹들은 빅데이터 및 인공지능을 활용한 다양 한 분석결과를 보고하고 있다. 현재, KBSI에서는 빅데이터 및 인공지능 을 활용한 새로운 분석과학 연구가 시작되고 있으며 이른 시일 내 구체 적인 성과가 나오길 기대한다.

마치며

위에서 언급한 KBSI의 연구 결과들은 최첨단 연구장비와 연구진의 분석 역량 그리고 유기적인 공동연구가 있었기에 가능하였다. 분석과학이 가 진 역할을 잘 수행하기 위해서는 연구장비의 성능도 중요하지만 연구장 비를 운영하는 연구진의 분석 역량이 수반되어야 장비의 성능을 극대화 할 수 있다. 특히 수차보정 투과전자현미경으로 원자분해능의 이미지, 단색 전자에너지 손실 분광 데이터의 측정·분석, 나노 수준의 실시간 관 찰은 단시간에 성과를 내기 힘들다.

해외 선진 연구기관들의 사례를 살펴보면 연구진의 분석 역량에 대한 중요성을 알 수 있다. 미국 국립연구소 중 국가현미경센터(NCEM)와 같은 기관들은 연구장비를 한곳에 집적화하고 세계 최고 수준의 박사 급 연구자들이 장비들을 함께 운영·실험하고 연구 결과를 주제로 토론 함으로써 장비의 성능을 100% 이상 끌어내고, 소재에 맞는 새로운 분 석법을 개발하고 있다. 더 나아가, 새로운 분석기술을 위해 장비의 성 능이 더 향상되어야 할 경우, 연구진의 전문성을 바탕으로 투과전자현 미경 제조사들과 협업을 통해 다음 세대 장비의 개발을 진행한다. 이러 한 과정을 통해 얻은 연구 결과는 세계적 과학기술 저널에 발표될 뿐만 아니라 산업체에서 원하는 분석기술을 개발하는데 활용될 수 있다. 국내에는 아직 전자현미경의 집적화 및 관련 연구인력이 모여서 창의적인 연구를 할 수 있는 환경 조성이 미흡하다. 많은 수차보정 투과전자현미경

이 전국 대학, 연구소, 산업체 등에서 운영되고 있지만, 각각 독립적인 장 비로 활용되고 있어, 해외 선진 기관과 같이 선도적인 분석과학을 위한 연구를 기대하기에는 한계가 있다. 따라서, 해외 선도기관을 현실적으로 벤치마킹하여 KBSI가 보유한 세계 최고 수준의 다양한 전자현미경들을 집적화하고, 유기적인 협업이 가능한 연구원, 기술원 등을 하나의 그룹으 로 모아야 한다. KBSI가 국내 최초의 첨단 현미경 허브 조성을 통해 세계 적 수준의 분석 결과를 창출하고 산업체에서 필요한 분석법을 지속적으 로 개발하는 등 독보적인 역할을 하길 바라며 글을 마무리하고자 한다.

◆ 참고문헌

[1] SD Findlay et al. (2017), Annular Bright-Field Scanning Transmission Electron Microscopy: Direct and Robust Atomic-Resolution Imaging of Light Elements in Crystalline Materials, Microscopy Today 25(6): 36-41.
[2] JA Hachtel et al. (2019), Identification of site-specific isotopic labels by vibrational spectroscopy in the electron microscope, Science 363(6426): 525-528.
[3] A Oh et al. (2018), Topotactic Transformations in an Icosahedral Nanocrystal to Form Efficient Water-Splitting Catalysts, Adv. Mater. 31(1): 1805546.
[4] MA Islam et al. (2017), Centimeter-Scale 2D van der Waals Vertical Heterostructures Integrated on Deformable Substrates Enabled by Gold Sacrificial Layer-Assisted Growth, Nano Lett. 17(10): 6157-6165.
[5] S Kang et al. (2022), Highly enhanced ferroelectricity in HfO₂-based ferroelectric thin film by light ion bombardment, Science 376(6594): 731-738.
[6] YH Seo et al. (2020), In situ TEM observation of the heat-induced degradation of single- and triple-cation planar perovskite solar cells, Nano Energy 77: 105164.

RIKEN

03



이화학연구소(RIKEN)의 연구 조직과 첨단 대형연구시설 현황

기초과학연구원 희귀 핵 연구단 안득순

저자는 가속기를 활용하여 핵물리 연구를 수행하고 있다. 일본 오사카 대학에서 박사학위를 받고, 오사카대학 핵물리연구소 연구원, 일본 이화학연구소 특별연구원, 협력연구원을 거쳐 한국기초과학지원 연구원 선임연구원으로 활동하였다. 현재는 기초과학연구원 희귀 핵 연구단의 연구위원으로 활동하고 있다. 이 글에서는 선진 기초과학 연구기관인 일본 이화학연구소의 연구 조직과 연구기관의 동향에 대해 살펴보고자 한다.

RIKEN 개요

이화학연구소(Rikagaku Kenkyujo, 이하 RIKEN)는 일본에서 유일한 자연과학 종합 연구소로서 물리학, 공학, 화학, 수리·정보과학, 계산과학, 생물학, 의과학 등 광범위한 분야에서 연구를 진행하고 있다. RIKEN은 1917년 재단법인으로 설립되었으며, 전쟁 후 주식회사 과학연구소, 특수법인 시대를 거쳐 2003년 10월 일본 문부과학성 소관의 독립행정법인 이화학연구소로 재발족해, 2015년 국립연구개발법인 이화학연구소가 되었다. 연구 성과를 사회에 보급하기 위해 대학이나 기업과의 제휴를 통한 공동연구, 수탁연구 등을 실시하고 있으며, 지적재산 등 산업계에 기술이전도 적극적으로 진행하고 있다. RIKEN은 그림 1과 같이 전국 각지(와코(본부), 요코하마, 하리마 등 일본 10개 지역에 거점을 두고 있으며 넓은 분야의 연구를 진행하고 있다. 또한 미국, 영국, 중국 등 5개의 해외 거점을 두고 있다.

RIKEN의 비전은 “과학자가 자신이 원하는 연구를 수행하는 곳, 인류의 미래를 보장하는 데 필요한 지식 창출을 위한 연구, 과학과 사회가 융합하고 상호신뢰하는 곳”으로 기초연구에서 응용연구에 이르기까지 우수한 연구 성과를 창출하고 있다. 연구소 운영·관리 측면에서도 선진적이고 효율적인 관리 체계를 갖고 있어 ‘과학자의 낙원’으로 불린다. 유가와 히데키(1949), 도모나가 신이치로(1965), 노요리 료지(2001) 등 노벨상 수상자도 다수 배출했다.

전체 직원 수는 3,417명이며, 그중 85%에 해당하는 2,893명이 연구계 직원이다. 대형연구시설에 해당하는 방사광과학 연구센터는 83명, 니시나 가속기과학 연구센터는 141명이다. RIKEN은 연구 추진에 있어 국제 협력을 중요하게 생각하고 있으며, 세계 각국으로부터 연구자, 기술자, 학생들과 적극 교류하고 있다. 741명의 외국인 연구계 직원이 있으며, 그중 469명이 연구원으로 일하고 있다.¹⁾

연간 예산 중 수입은 약 9,532 억 원(1 엔=9.6 원)이다.²⁾ 전체 중 운영비가 54.6%, 그다음은 ‘특정 첨단 대형연구시설 관련 보조금’이 27.7%로 높은 비중을 차지한다. 정부 출연금에 해당하는 운영비 교부금은 국립 연구개발 법인의 자주성·자율성이 있는 업무 운영을 위한 재원으로서 내역을 특정하지 않고 교부되는 예산이며, 운영비 교부금 사용의 적합 여부는 사후평가를 통해 연구소의 운영이 적절하게 이루어졌는가 하는 관점에서 관리된다. 또한, 특정 첨단 대형연구시설 관련 보조금은 ‘특정 첨단 대형연구시설 공유의 촉진에 관한 법률’에 근거하며, 대형 방사광시설, X선 자유전자레이저시설, 슈퍼컴퓨터 후가쿠의 정비 및 유지관리, 연구자 등이 사용하는 예산이다. 이와 같은 막대한 지원 규모는 과학기술 발전에 있어 첨단 대형연구시설이 갖는 중요성을

1) 2) RIKEN 홈페이지: ’22년 4월 기준



[그림 1] RIKEN 연구소 거점 현황((좌) 일본 내, (우) 해외)

보여준다. RIKEN의 첨단 대형연구시설로는 하리마 연구소의 방사광 가속기 SPring-8, X선 자유전자레이저 SACLA가 대표적이다. SPring-8은 1997년에, SACLA는 2012년에 운영을 시작하였다. 슈퍼컴퓨터 K는 2012년에 정식으로 가동됐으며, 이후 세계 최고 수준의 슈퍼컴퓨터 후가쿠가 2021년부터 가동되었다. 본 글에서는 RIKEN의 연구 조직과 첨단 대형연구시설의 현황을 살펴보고자 한다.

연구 조직

RIKEN은 연구 조직을 개척연구본부, 정보통합본부, 과학기술허브 산업연계본부, 전략센터, 기반센터 등 5개의 서로 다른 역할을 가진 체계로 편성하고 있다(그림 2).

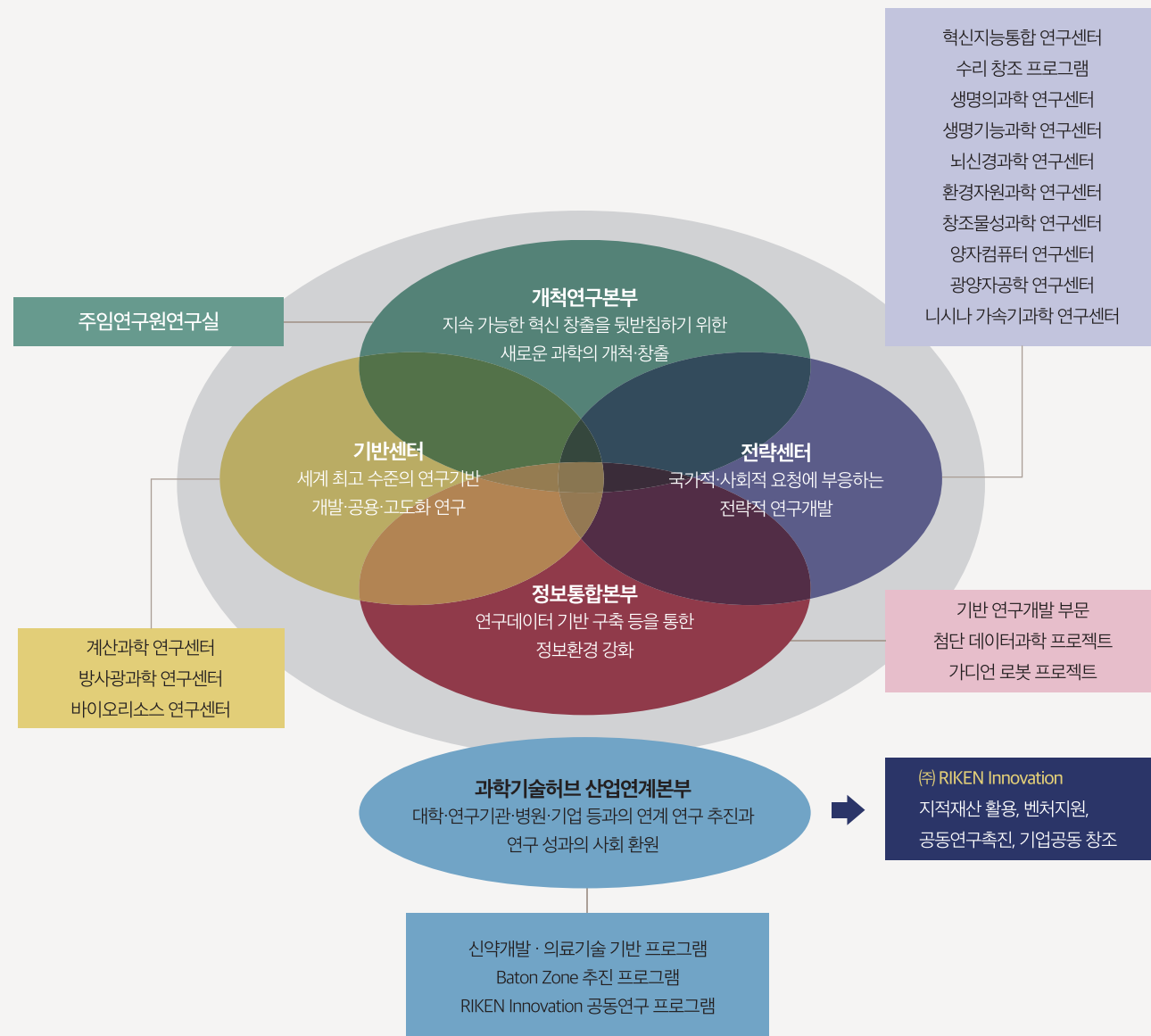
개척연구본부는 근본적인 기초연구 성과를 창출함과 동시에, RIKEN 내외의 연구자를 유기적으로 연계하여 횡단적인 연구 프로젝트를 추진함으로써 새로운 과학을 창출하고, 국가전략 프로젝트의 시초가 되는 연구를 개척한다. 개척연구본부는 지속적인 혁신 창출을 지원하는 새로운 과학의 개척·창출을 추구하며, 주임연구원연구실, RIKEN 하쿠비연구팀 등으로 구성되어 있다. 주임연구원연구실은 다양한 분야에서 뛰어난 연구 실적과 넓은 시야 및 지도력을 가진 연구자를 주임연구원으로 두고 장기적 비전을 바탕으로 연구를 추진하고 연구분야나 조직의 벽을 넘어 새로운 과학의 창출을 목표로 한다. RIKEN 하쿠비연구팀은 뛰어난 능력을 갖춘 신진 연구자에게 독립적으로 연구를 추진할 기회를 제공하는

것을 목적으로 하고 있으며, 적극적인 교류를 통해 넓은 시야를 가진 국제적인 차세대 리더의 양성을 목표로 하고 있다.

정보통합본부는 연구데이터 기반 구축 등을 통한 정보환경을 강화하며, 과학기술허브 산업연계본부는 관계기관과의 연계를 더욱 강화하여 연구 성과의 사회 환원을 추진한다.

전략센터의 목표는 국가전략 등에 근거하여 연구개발을 추진하는 것이며, 혁신지능통합 연구센터, 수리 창조 프로그램, 생명과학 연구센터, 생명기능과학 연구센터, 뇌신경과학 연구센터, 환경자원과학 연구센터, 창조물성과학 연구센터, 양자컴퓨터 연구센터, 광양자공학 연구센터, 니시나 가속기과학 연구센터 등 10개의 센터로 구성되어 있다. 이 중 니시나 가속기과학 연구센터는 대형연구시설에 해당하며 원자핵과 그것을 구성하는 핵자의 상태를 규명하고 궁극적인 원자핵의 모델을 제시하고자 한다.

기반센터는 세계 최첨단 연구기반 구축·운영 및 고도화를 목표로 계산과학 연구센터, 방사광과학 연구센터, 바이오리소스 연구센터 등 3개의 센터로 구성되어 있다. 계산과학 연구센터는 일본의 플래그십 슈퍼컴퓨터 후가쿠를 운영하고 있으며, 계산과학 연구의 국제적 핵심 거점으로서 계산과학 분야의 기술과 소프트웨어의 개발 및 성과 창출을 추진하고 있다. 방사광과학 연구센터는 SPring-8과 SACLA의 안정적인 운전을 책임지면서 최첨단 광원과 그 활용기술을 개발하여 고에너지 광 과학의 창출을 위해 노력하고 있으며, Cryo-EM도 구축·운영하고 있다.



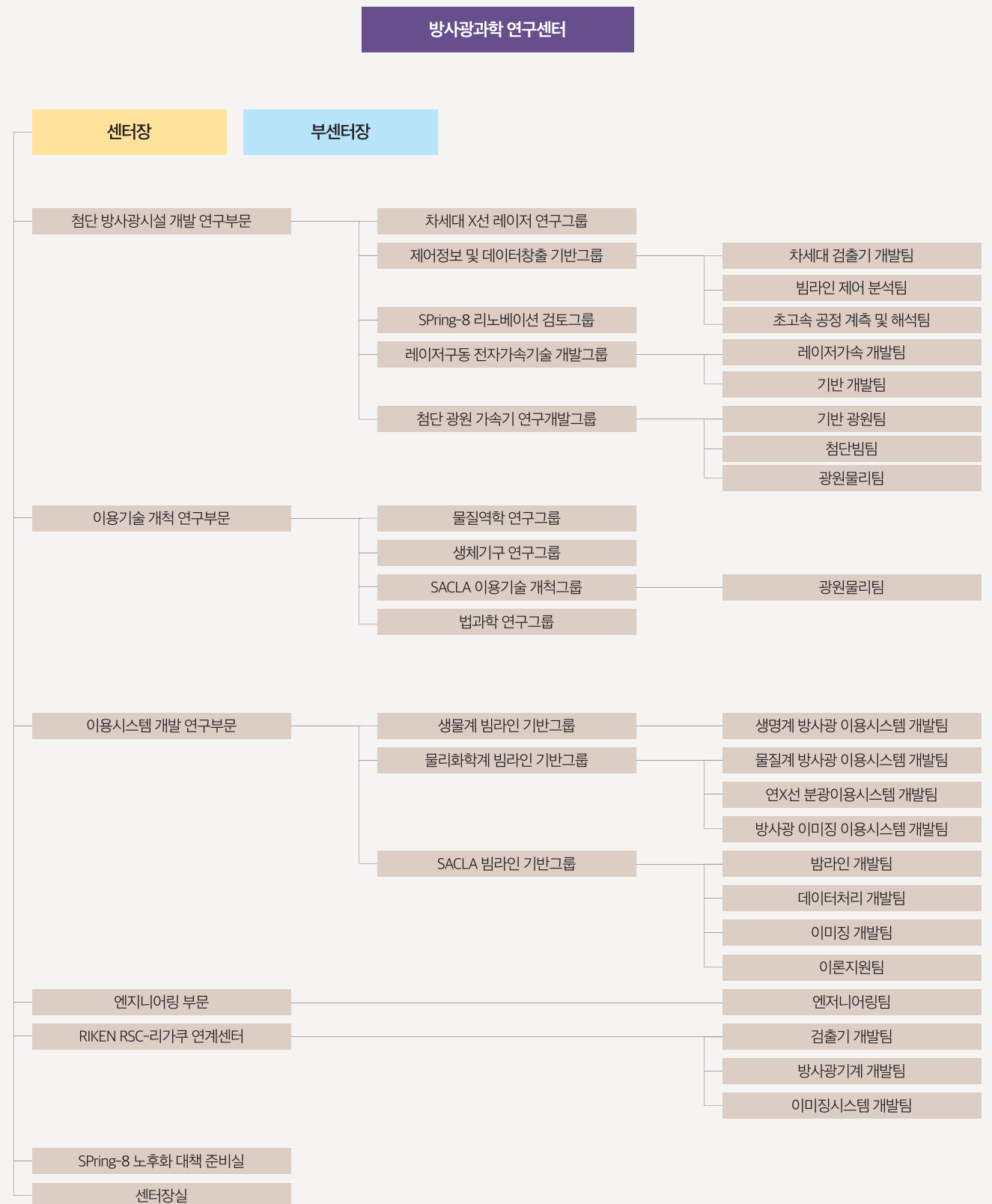
[그림 2] RIKEN의 연구 조직도

첨단 대형연구시설

RIKEN은 첨단 대형연구시설과 세계 최고 수준의 슈퍼컴퓨팅 자원을 활용하여 최첨단 연구 및 미지의 연구를 수행하여 독보적인 연구 결과를 창출하고 있다. 특히 신약개발 및 생명과학 분야 연구를 위해 첨단 대형 연구인프라의 연계 활용을 위해 국가적으로 많은 투자를 하고 있음을 알 수 있다. 이번 단락에서는 RIKEN이 보유한 대표적인 첨단 대형연구 시설인 방사광가속기, 중이온가속기, 핵자기공명시설, 슈퍼컴퓨터에 대해서 알아보려고 한다.

1. 방사광과학 연구센터(SPring-8과 SACLA)

효고현 니시하리마의 하리마 과학공원 도시에 위치하고 있으며, 국내 외 연구자, 대학 및 국공립 연구기관, 산업계 연구기관 등과 다양한 연구 협력을 추진하고 있다. 방사광과학 연구센터는 세계 최고 성능의 방사광을 생성할 수 있는 대형 방사광시설 Spring-8과 X선 자유전자레이저시설 SACLA로 구성되어 연구개발을 추진하고 있으며, 연구 조직 구성은 그림 3과 같다.



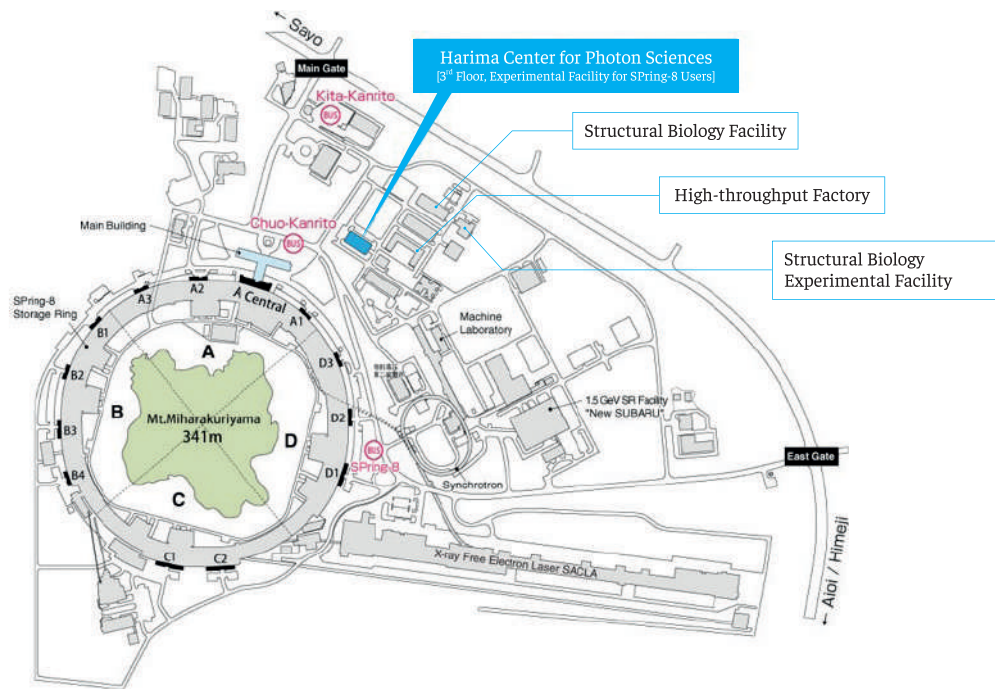
[그림 3] 방사광과학 연구센터 조직도

방사광은 광속 근처까지 가속된 전자가 그 진행 방향을 자석 등에 의해 바꿀 수 있을 때 발생하는 전자파이다. 물질의 성질을 원자, 분자 수준에서 해명하고, 화학반응 등의 초고속 움직임을 포착할 수 있어 광범위한 분야의 최첨단 연구를 추진하고 있다.

SPring-8은 경 X선(300 keV)에서 진공자외선(200 eV)까지의 넓은 파장 범위에서 세계 최고의 휘도를 가지고 있으며, SPring-8의 방사광의 파장과 밝기(휘도)는 기존의 X선 장치로부터 얻어지는 광의 밝기와 비교하여 편향 전자석 방사광에서 100만 배, 언듈레이터 방사광에서는 100억 배다. SPring-8은 1991년부터 6년간 건설하여 1997년 완공되었으며, 일본 정부의 「특정방사광시설의 공용 촉진에 관한 법률」에 따라 RIKEN이 운영에 대한 책임을 지고 Japan Synchrotron Radiation Research Institute(JASRI)에 운전·유지관리·이용지원 등을 위탁하여 운영하고 있다. JASRI는 일본 최초의 XFEL 시설인 SPring-8 Angstrom Compact Free Electron Laser(SACLA)의 위탁 운영도 맡고 있다. 양 기관은 각 기관의 주요 인사로 구성된 운영위원회를 통해 시설운영방침 등 주요사항을 결정하고 있으며, 2~3년 주기로 자문위원회(RIKEN SPring-8 Center Advisory Council)를 개최하여 시설의 성

능향상, 중장기 방향 등에 관한 내용을 자문하고 있다. SACLA는 원자의 움직임을 초고속으로 촬영하여 순간적으로 일어나는 화학 변화를 관찰할 수 있어 기초연구에서 응용개발까지 폭넓은 분야에서 활용이 예상되며 특히,신약에서 중요한 막단백질 구조해석과 나노기술 분야 등에 크게 기여할 것으로 기대된다.

SPring-8 센터는 원형 방사광가속기와 선형 XFEL 시설을 각 한기씩 보유하고 있어 포항가속기연구소(PAL)와 비슷한 외형을 갖추었다. 세부 구성을 살펴보면 SPring-8 센터가 구조생물학 연구와 산업응용 연구에 많은 투자·지원을 하고 있음을 알 수 있다(그림 4). 방사광가속기 인접부지에 3개의 구조생물학 연구시설이 있고, 원형 방사광가속기에는 자동차 부품 소재 생산 분석을 위한 TOYOTA 빔라인, 중화학, 전자, 전기, 금속 회사의 컨소시엄으로 구성되어 있는 SUNBEAM 등 산업 전용 빔라인이 있다. 그중 방사광가속기와 극저온 전자현미경(Cryo-EM)의 상보적인 구조해석 연구를 지원하는 ‘구조생물학부’와 산업 분야 이용자의 빔라인 활용을 극대화하기 위해 조직된 ‘산업응용 협력사업부’를 소주제로 다루었다.



[그림 4] SPring-8 Campus Map

1-1. 구조생물학부(Structural Biology Division)

구조생물학 연구부는 JASRI가 운영하는 2개의 공용 빔라인(Structural Biology), RIKEN이 운영하는 2개의 빔라인(Structural Genomics, Targeted Proteins) 등 총 4개의 빔라인을 보유하고 있다. JASRI와 RIKEN은 빔라인 부대시설로 각각 2기의 Cryo-EM(총 4기)을 보유하고 있는데 JASRI의 공용 Cryo-EM은 일반 이용자 지원 및 교육을 위해 활용되며, RIKEN의 Cryo-EM은 “BINDS”라는 신약개발 및 생명과학 연구를 위한 국가지원 프로그램에서 연구개발 목적으로 활용하고 있다. RIKEN의 Targeted Proteins 빔라인(BL32XU)은 단백질 구조해석의 편의를 위해 시료 장착 및 조정, 데이터 측정 등의 전 과정을 자동으로 수행하는 “ZOO” 시스템과 회절 데이터의 자동처리 및 병합을 위한 데이터처리 파이프라인 “KAMO”를 개발하여 이용자 지원에 활용하고 있다.

※ BINDS³⁾ 프로그램

BINDS 프로그램은 일본 전역의 첨단·대형 연구인프라 및 전문가를 연결하여 신약개발 및 생명과학 연구를 하기 위한 첨단 기술 지원 기반 플랫폼이다. Protein 3000 프로젝트(2002~2007)의 후속 프로그램으로 구조해석, 발현·기능 해석, 인실리코*(in silico) 해석, 표적물질 탐색, 모델리티 탐색, 약효·안전성 평가의 6개 연구 영역별 유닛으로 구성되며, 프로그램 감독자(PS) 아래 4명의 프로그램 오피서(PO)가 사업 운영을 담당하고 있다. 또한, 각 과제의 대표자(연계 추진 담당자), 외부 전문가, 일본의료연구개발기구(AMED)로 구성되는 BINDS 연계 추진 사무실을 구성하여 중점 사업 선정 및 과제/유닛간 연계를 추진하여 우수한 연구 성과 창출을 꾀하고 있다.

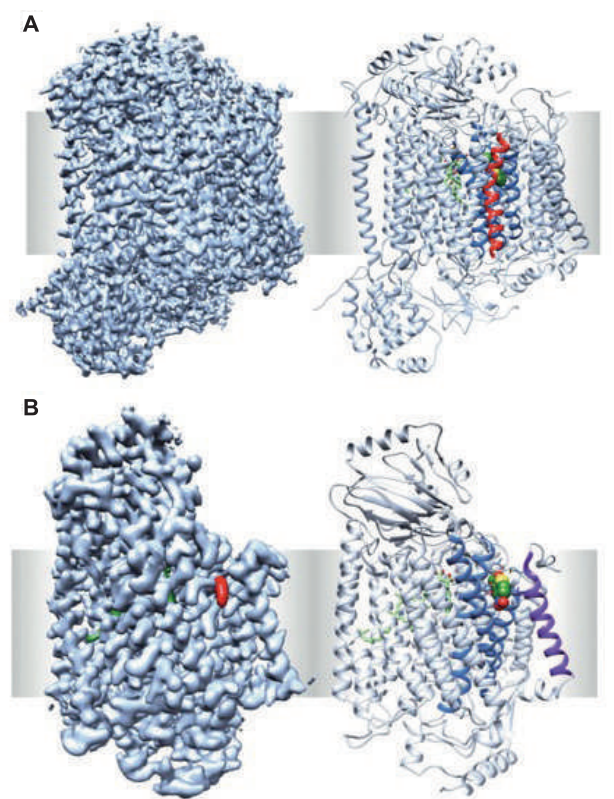
* 컴퓨터 모의실험을 이용해 생명현상을 연구하거나 의약품 등을 설계할 수 있는 기술

RIKEN SPring-8 센터는 5년에 걸친 국가프로젝트인 “National Project on Protein Structural and Functional Analyses(Protein 3000 프로젝트, 2002~2007)”를 통해 단백질 구조분석을 위한 high-throughput 파이프라인을 구축하였다. 관련 시스템은 방사광가속기 인접 건물인 “Highthroughput Factory”(그림 4)에 구축되어 운영되고 있으며 RIKEN Structural Genomics 빔라인과 연계되어 약물 후보물질의 고속 대량 스크리닝(High-throughput Screening)을 위한 작업을 수행하고 있다. 파이프라인은 자동 결정화 시스템, 자동 시료 교환기, 자동 구조 계산 시스템으로 구성되어 있다. 자동 결정화 시스템을 이용하여 대량으로 만들어진 단백질 결정 시료를 자동 시료 교환기가 교환·조정하여 X-선 데이터를 24시간 수집하는 것이 가능하고, 구조 계산 전문가에 의해 통제되는 자동 구조 계산 시스템으로 경험이 많지 않은 연구자도 시행착오를 최소화하여 효과적으로 작업할 수 있게 돕고 있다.

3) Basis for Supporting Innovative Drug Discovery and Life Science Research

참고) 구조생물학 빔라인과 첨단 연구장비의 연계 활용

구조생물학 빔라인을 활용하여 발표된 논문을 살펴보면 방사광가속기와 Cryo-EM 등 첨단 연구장비의 연계활용 현황을 파악할 수 있다. 그 중, 최근 RIKEN Structural Genomics 빔라인(BL26B1/B2)을 활용하여 발표한 논문⁶⁾을 살펴보고자 한다. 해당 논문은 사람의 호흡 효소⁴⁾(respiratory enzymes)에는 작용하지 않고 박테리아의 호흡 효소에만 결합하는 억제제(inhibitors)의 작용 메커니즘을 밝히고 있다. 이를 위해, 사람과 박테리아의 호흡 효소 및 그 억제제의 구조를 각각 X-선 결정학과 Cryo-EM을 사용하여 규명하였다(그림 5). 이 외에도 생화학 실험, 분자 동역학 시뮬레이션 등의 결과를 조합하여 사람의 호흡 효소에는 작용하지 않고 박테리아 표적 효소에만 결합하는 억제제를 찾아서 항생제 내성을 극복할 수 있는 실마리를 제시하였다. 세계적인 과학기술저널에서 단백질 등의 구조규명에 하나 이상의 기법을 통한 상호 보완적 증명을 요구하고 있고, 시료에 따라 X-선 결정학을 위한 결정화(crystallization)가 쉽지 않은 이유 등으로 X-선 결정학 실험에는 Cryo-EM 측정 결과가 상호 보완적으로 활용되고 있다.



[그림 5] (A) X-선 결정학과 (B) Cryo-EM을 이용한 호흡 효소 구조규명

4) 이들 효소들은 신체의 호흡과정에서 발생하는 산화환원반응(전자 또는 수소의 주고받기)에 끊임없이 촉매작용을 하여, ATP의 생성 및 저장을 도우며 에너지 공급을 맡고 있어 생명활동에 필수적이다.

1-2. 산업응용 협력사업부

(Industrial Application and Partnership Division)

산업응용 협력사업부는 산업 분야의 연구자가 X-선 회절·산란, 분광, 이미징 등 총 26개의 공용 빔라인을 더욱 잘 활용할 수 있도록 다양한 서비스를 제공하고 있다. 다양한 연구개발 문제를 다루며 반도체, 에너지, 금속, 폴리머, 식품, 세면용품 등 다양한 산업 분야에서 성과를 내고 있다. 전자재료, 유·무기 재료 등 분야별 코디네이터에게 기술적인 문제와 관련하여 컨설팅을 받을 수 있는데 빔라인 활용이 결정되면 ‘이용연구과제’로 분류되어 연구가 진행된다. 과제의 유형은 성과공개/비공개 과제로 구분되며, 성과를 공개하는 경우 이용료를 감면받을 수 있다. 이뿐 아니라 과제의 성격에 맞게 실험기기의 개발 또는 맞춤 제작과 이용자가 효율적으로 데이터 분석을 할 수 있는 알고리즘도 지원한다.

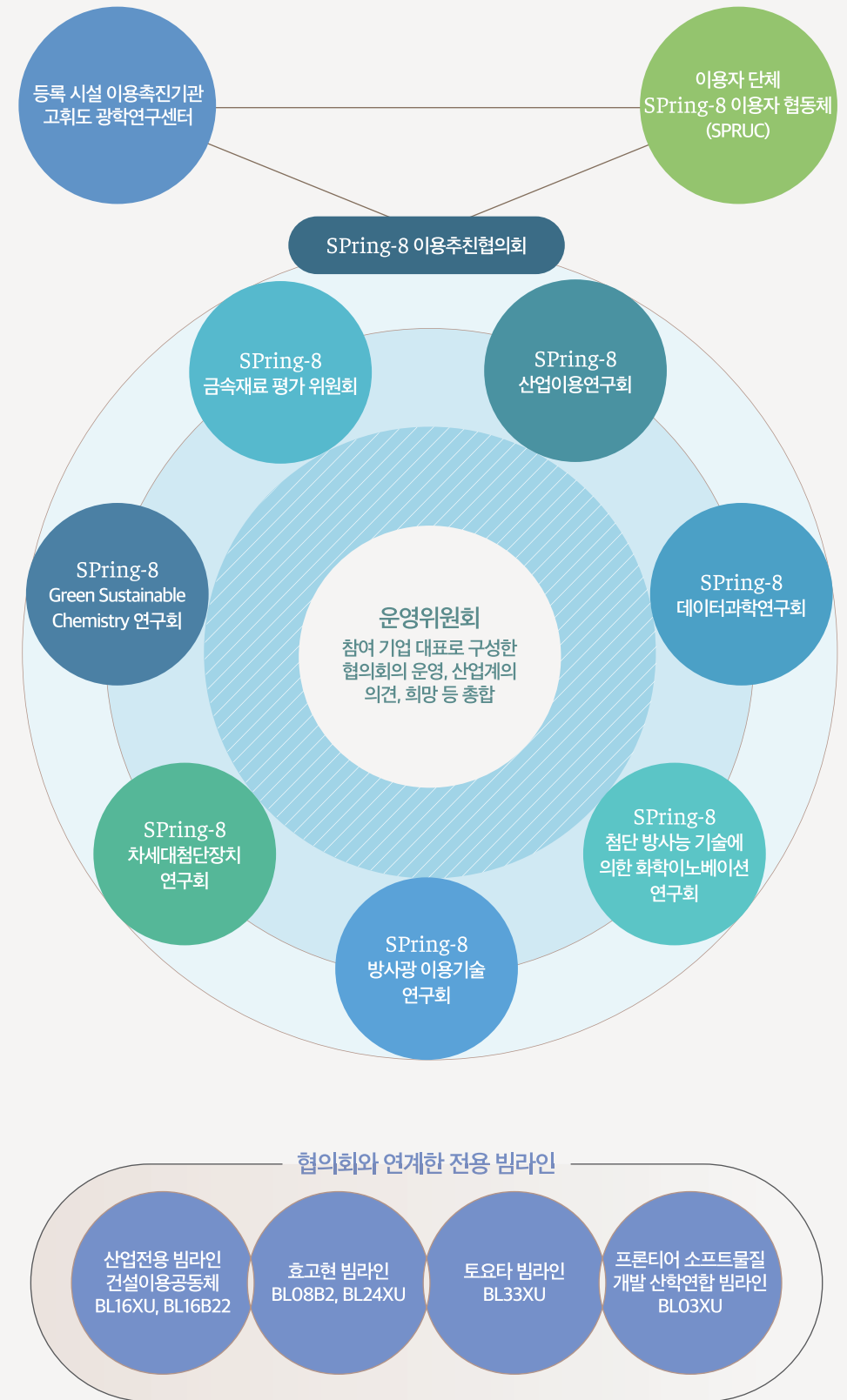
JASRI는 방사광가속기의 산업이용을 촉진하기 위해 SPring-8 이용자 협동체와 함께 ‘이용추진협의회(이하 협의회)’를 조직하여 운영하고 있다(그림 6). 협의회에는 57개 기업, 9개 기관, 4개 단체 등 총 70곳이 참여하고 있으며 토요타 빔라인, 효고현 빔라인(2기), SUNBEAM(2기), 프론티어 소프트물질 빔라인 등 총 6기의 산업 전용 빔라인의 활용을 촉진하는 역할을 담당하고 있다. 협의회는 운영위원회와 7개의 연구회로 구성되는데 운영위원회에는 기업 대표가 협의회 운영방향 결정에 참여하고 산업계의 의견을 전달할 수 있다. 연구회는 매년 수차례 산학연 전문가가 참여하는 교류회 활동을 통해 최신정보 공유, 인재교류, 공동과제 기획을 논의한다. 이 외에도 SPring-8 산업이용 네트워크 운영을 통해 협의회와 관련 정보, 산업이용 빔라인 연수회, 해외 방사광 시설이용에 관한 정보를 제공하고 있다.

2. 중이온가속기

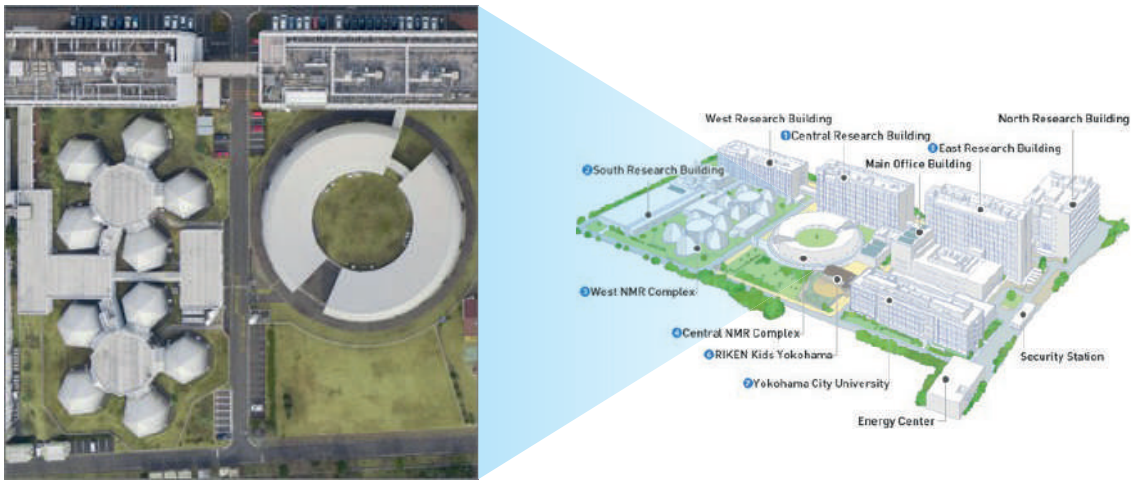
사이타마현 와코 연구소의 니시나 가속기과학 연구센터는 자연계에 존재하지 않는 방사성 동위원소를 인위적으로 만들어내는 세계 최고 성능의 중이온가속기 시설인 ‘Radioactive Isotope Beam Factory(RIBF)’를 운영하고 있다. 일본 최초의 중이온가속기는 RIKEN의 니시나 요시오 박사⁵⁾에 의해 1937년에 개발되었다. 이후 ‘세계 제일의 장치를 제작하여 최첨단 연구에 도전하자’라는 일념 아래 지속해서 중이온가속기를 구축하였고, 방사성 동위원소(RI) 빔 발생 강도도 높이고 무거운 원소도 가속시킬 수 있도록 현재의 RIBF로 업그레이드되었다. 니시나 가속기과학 연구센터의 대표적 업적으로는 니호늄(Nh, 원자번호113번)의 발견⁶⁾을 꼽을 수 있다. 선형 가속기(RILAC)를 사용하여 2003년 9월부터 아연 빔을 비스무트에 조사하여 새로운 원소의 합성에 도전하였다. 2004년 7월에 처음으로 원자번호 113의 원소합성에 성공하였고, 그 후 2005년 4월, 2012년 8월에도 합성에 성공하였다. 2004년부터 지금까지 3번 합성에 성공하여 2015년에 국제순수·응용화학연맹(IUPAC), 국제순수응용·물리학연합회(IUPAP)가 RIKEN이 해당 원소를 발견하였음을 공식적으로 인정했다. RIKEN은 니호늄 발견을 위해 약 10년간 400조 번의 충돌 시도를 통해 3번 합성에 성공했다. 또한 2022년에는 한국의 IBS 화귀 핵 연구단이 참여한 국제 공동 연구진이 RIBF의 다중입자 측정 실험장치로 4개 중성자만으로 이뤄진 원자핵을 관측하며 ‘테트라 중성자 핵’이 존재할 수 있다는 새로운 증거를 확보하였다.

5) 1931년 RIKEN에 ‘니시나 연구실’을 설치하여 당시 일본에서는 전례가 없었던 양자론, 원자핵, X선 등을 연구했다. 일본에 양자역학의 토대를 마련하였으며 “일본 현대 물리학의 아버지”로 불린다.

6) https://www.riken.jp/press/2015/20151231_1/



[그림 6] SPring-8 이용추진협의회 조직



[그림 7] (좌) NMR 집적시설, (우) 요코하마 캠퍼스 맵

3. 핵자기공명시설

요코하마 연구소의 NMR 연구기반(YNMR)은 세계 최대 핵자기공명장치 집적 대수(13대)를 자랑하는데, 고성능 핵자기 공명(NMR) 장치를 집적하여 단백질 구조분석 및 기능해석 등 RIKEN 내외 연구자의 공동연구를 위한 핵심 인프라가 되었다. 이 연구기반을 활용하여 일본 문부과학성(MEXT)의 위탁사업 'Protein 3000 프로젝트'에서 5년간 약 3000개 단백질의 입체 구조를 NMR을 활용하여 분석하였다. 요코하마 연구소 전경을 보면 중앙의 도넛 모양의 시설(Cryo-EM 집적시설) 왼쪽에 방사형(꽃모양)의 시설이 두 개 있는데 방사형의 중심과 끝에 나무로 된 동형의 구조물이 있으며, 그 내부에 복수의 고성능 NMR 장치가 설치되어 있다(그림 7). 두 방사형 시설은 서로 연결되어 있으며 중간에 헬륨 재액화 부대 시설을 공유하여 NMR 초전도 자석 냉각에 따른 비용을 절감을 꾀하였다. RIKEN의 Biosystems Dynamics Research 센터는 YNMR을 활용하는 실험실을 다수 운영하고 있는데 NMR 분광법을 위한 실험 기술과 장비를 개발하는 'NMR 공학 및 구조과학 연구실', 막 단백질의 동적 구조와 기능 간의 관계를 연구하는 '생체분자 동적구조 연구실', 세계 최고의 고자기장 NMR 방법론을 개발하고 첨단 응용 연구를 수행하는 '첨단 NMR 응용 및 개발 연구실'이 대표적이다. 이 외에도 YNMR은 BINDS 프로그램의 첨단 기술 지원 기반 플랫폼의 한 축을 담당하고 있다.

4. 슈퍼컴퓨터(후가쿠)

고베 연구소의 계산과학 연구센터(R-CCS)는 2021년에 일본의 차세대 플래그십 슈퍼컴퓨터인 '후가쿠'를 본격적으로 가동하기 시작했다. R-CCS는 후가쿠를 구축하기 전에도 'K' 슈퍼컴퓨터(2012-2019)를 운영

하여 세계에서 가장 강력한 컴퓨터 시스템을 보유하고 있었다.

후가쿠는 R-CCS와 FUJITSU사가 공동으로 개발하여 개발비에만 약 1조 2천억 원 이상의 국비가 투입되었고, 세계 슈퍼컴퓨터 순위에서 1위를 기록 중이다. 후가쿠는 일본 정부의 「특정 고도 대형연구시설의 공공이용 촉진에 관한 법률」에 따라 고성능 컴퓨팅 인프라(High Performance Computing Infrastructure, HPCI⁷⁾) 공유 프로그램에 참여하여 대학, 연구기관, 기업체 소속 이용자가 편리하게 사용할 수 있는 환경을 제공하고 있다. R-CCS는 고성능 컴퓨팅(HPC)을 통해 시뮬레이션, 빅데이터 분석 및 AI를 통합하는 최신 연구를 구현하여 과학 및 사회 문제를 해결하자는 사명 아래 전산과학과 신약개발 분야 등에서 획기적인 결과를 가져왔다. 최근 R-CCS의 전산 구조생물학 연구팀에서는 원자 수준에서 생체분자의 구조 및 기능을 설명하기 위해 X-선 결정학, Cryo-EM 및 자유전자레이저(XFEL) 실험을 통해 얻은 방대한 데이터를 후가쿠를 활용하여 통합 분석하는 시도를 하고 있다. R-CCS는 고성능컴퓨터 발전 및 활용을 위한 연구팀, 시스템 운영 및 개발부서 이외에 'HPC 및 AI 기반 의약품개발 플랫폼 사업부'를 조직하여 HPC 및 AI 기반 약물개발을 위한 통합 플랫폼 개발에 힘을 쏟고 있다.

계산과학연구센터는 국제적인 고성능 계산과학 분야의 핵심 거점으로 서, 국가·사회적 문제 해결에 공헌하고 빅데이터와 인공지능 등 새로운 IT 분야의 발전을 이끌고 있다.

7) HPCI는 고속 네트워크를 통해 일본의 주요 슈퍼컴퓨터와 대학 및 연구기관의 스트리지를 연결하는 공유 컴퓨팅 환경으로 2021년 9월 28일부터 운영을 시작했다.

RIKEN의 비전 (RIKEN's Vision on the 2030 Horizon)⁸⁾

RIKEN은 과학자가 추구하는 연구가 인류 미래를 위해 필요한 지식을 창출하고 과학과 사회의 상호 신뢰가 깊어져 서로 연결되어가는 장을 마련하고자 하며, 그 실현을 위해 백 년에 걸쳐 꾸준히 계승된 RIKEN 정신을 다시 한번 살펴보고 다음과 같은 비전을 내세웠다.

1. 미션

국립연구기관으로서 과학기술을 국민과 인류의 미래 창조로 연결하고 국민과 소통하면서 그 가치를 명확화하고 공유한다.

- RIKEN이 임하는 새로운 지식의 창조가 지구의 풍요로움과 인류 미래의 발전을 가져온다.
- 연구자 자신이 스스로 극복하려는 연구가 미래에 필요한 지식을 창출한다.
- 과학과 사회의 상호 신뢰를 깊게 하여 서로를 발전시켜 나간다.
- 사이버와 물리의 혁신적 융합을 통해 사회에 공헌한다.
- 포용적이고 지속가능성이 요구되는 글로벌사회에 적합한 연구를 촉진한다.

2. 연구 체제의 변혁과 구현

연구 체제의 변혁을 주저하지 않고, 세계 최고 연구자, 최첨단 과학기술을 폭넓게 연결해, RIKEN이기 때문에 할 수 있는 과제를 명확히하고, RIKEN이기 때문에 가능한 연구를 실천한다.

- 첨단과학, 첨단기반 플랫폼, 연구자원의 유기적 연계를 효과적으로 활용한다.
- RIKEN에서 다루어야 할 RIKEN이기 때문에 가능한 첨단 연구과제를 명확화한다.
- 기존 학문영역을 초월하여 RIKEN이 아니면 할 수 없는 융합을 가속하는 체제를 정비한다.
- 자연과학과 인문·사회과학을 융합하여 최고 수준의 지식을 창조한다.

3. 연구의 방향성

RIKEN의 성과와 역량, 전통을 조화롭게 융합하여 선도적으로 새로운 영역을 개척함으로써 급변하는 현실적인 여러 문제에 대응해 나간다.

- 양자, AI, 슈퍼컴퓨터, 통신, 네트워크, 차세대 반도체, 이론연구가 통합된 새로운 과학을 창조한다.
- 분자 수준에서 개인, 집단, 사회에 이르기까지의 생명에 대한 이해를 토대로 생명과학 발전을 촉진한다.
- 인류가 소비해 온 자원·에너지를 순환·재생시켜, 자원 에너지의 활용이 지속 가능한 사회로 이끄는 환경 자원 과학을 구축한다.
- 미지의 과학영역의 개척, 물질·빛·생명 등의 이해를 근본적으로 바꾸는 기초과학을 추진한다.

- 다양한 분야의 지식과 데이터, 계산과학·정보과학을 융합시켜 현실 세계와 사이버 세계가 연결되는 DX·인포맥틱스 연구를 추진한다.

4. 인재양성

일본은 물론 세계적인 인재들이 모여 미래에 도전할 수 있는 역량을 배양하기 위해 RIKEN을 흥미롭고 새로운 아이디어가 공유되는 더 나은 환경으로 조성한다.

- 일본 전체의 연구 시스템 내 RIKEN의 역할을 통해, 안정성과 유동성을 제공하는 연구자의 캐리어 플랜을 구축한다.
- 다양한 세대의 연구자들의 역량을 최대한 유인하는 제도를 구축한다.
- 선도 연구와 국민의 삶을 연결하는 새로운 연구 지원직을 마련한다.
- 전 세계 열정적인 연구자들이 모여 글로벌 환경에서 포괄성, 다양성, 지속성을 실현하는 국제표준 연구환경을 구축한다.

5. 산업·사회 제휴

기초부터 응용까지 확대되는 과학기술의 탐구를 축으로 산업계나 사회와 연결되어 지금 나아가야 할 미래의 방향을 정하고, 새로운 산업을 창출하고, 보다 좋은 새로운 사회를 함께 만들어 나간다.

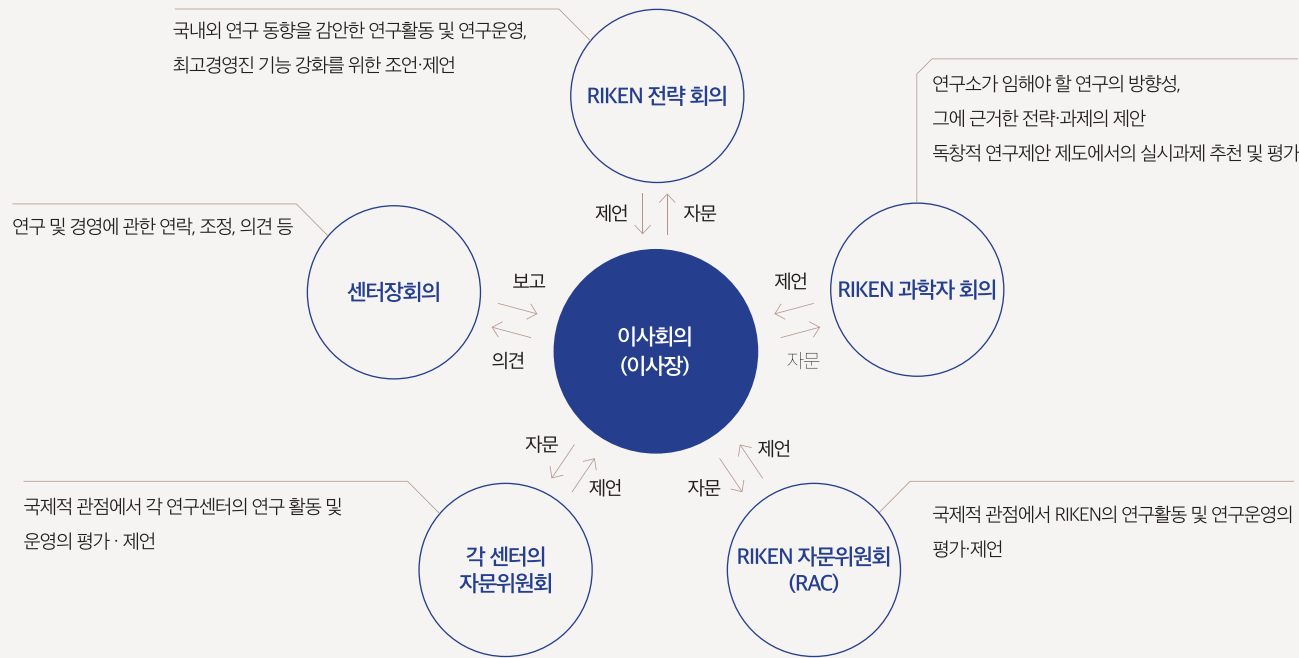
- 지식 집약형 사회의 신산업 창출에 공헌한다.
- 자원순환형 사회를 만드는 시스템의 개선을 지원하고 글로벌 커먼즈를 지속·발전시키는 과학기술을 구축한다.
- 미래지향의 새로운 산업과 학문의 연계 구조를 재구축하고, 활성화하여 기술이전을 촉진한다.
- 사회의 다양한 이해관계자와의 커뮤니케이션을 소중히 한다.

6. 거버넌스·경영

바람직한 연구 방향과 그 연구를 지원하는 구조를 구축하여 사회와 글로벌의 요청과 기대에 부응한다.

- 본원과 RIKEN Innovation, RIKEN Suuri 및 기타 계열사에 이르기까지 RIKEN의 모든 연구 부문과의 관계를 강화하여 연구원이 추구하는 방향으로 운영을 지향한다.
- 연구자의 연구활동을 극대화하기 위해 업무개혁을 실행에 옮기는 것과 동시에, 연구자와 연구지원의 한층 더 일체감 있는 연대를 추구한다.
- 세계 최고 수준의 종합 연구소로서의 규모에 기반하여, 운영의 효율성·안정성·계획성을 증진시킨다.
- 운영의 최적화를 위해 자원을 적절하고 효과적이며 유연하게 배분한다.
- 미래 과학을 일본과 국제사회의 변화 동력으로 제공하기 위해 국가·사회적으로 중요한 첨단기술을 집중적으로 연구할 수 있는 체제를 구축한다.

8) RIKEN의 2030 Horizon : <https://www.riken.jp/en/about/management/index.html>



[그림 8] RIKEN 이사회의

자문 시스템

RIKEN은 다양한 위원회를 통해 이사장과 의견을 교환하고 각 센터의 활동과 향후 계획을 논의하여 올바른 연구소 운영을 위해 노력하고 있으며, 연구개발 목표, 성과 등을 문부과학성 장관에게 평가받고 있다. 국제적 관점에서 연구센터의 연구 활동과 경영에 대한 평가와 제안을 받기 위해 국내외 저명 연구자로 구성된 RIKEN 자문위원회(RAC)와 각 센터의 자문 위원회를 두고 주기적인 평가를 받는다. 또한, 국내외 연구 트렌드에 부합하는 연구활동 및 연구관리, 최고경영진 기능 강화를 위해 RIKEN 전략 회의를 두고 내외부 전문가로부터 자문을 받고 있다. 연구소 운영의 거버넌스 확립을 위해 임원과 센터장 및 사업책임자가 참여하는 센터장 회의를 두고 서로의 의견을 적극적으로 공유한다. 핵심 연구자로 구성된 RIKEN 과학자회의는 RIKEN이 종합적인 역량을 발휘하고 새로운 연구 분야를 개척하고 우수한 인재를 확보할 수 있도록 다음 역할을 수행한다.

- RIKEN이 다루어야 할 연구 방향과 이를 기반으로 한 전략 및 과제의 제안
- “새로운 연구 분야의 개척”과 “학제 간 연구 촉진”을 목표로 하는 독창적인 프로젝트의 추천 및 평가
- 기타 연구소의 효과적인 운영을 위해 필요한 사항

이화학연구소와 산업계와의 교류회

RIKEN은 산업계와 교류회를 가져 미래의 사회변혁을 이끌어가는 연구

소가 되기 위해서 노력하고 있다. RIKEN은 연구 성과의 실용화를 목표로 63개 기업 및 121개 공장이 참여하는 기업군 ‘RIKEN 콘체른⁹⁾’을 통해 산업계와 폭넓게 교류하고 있다. 교류의 목적은 과학기술의 사회 환원을 도모하는 것인데, RIKEN은 기초 학술연구를 근간으로 하면서도 연구 성과가 일본의 산업발전에 도움이 되도록 하자는 인식하에 연구소를 운영하고자 한다.

시사점

1. 센터는 안정적 연구 VS 개척연구본부는 혁신적 연구를 수행

RIKEN의 연구 조직은 목적에 따라 유연한 형태로 운영되고 있다. 첨단 대형연구시설이나 국가전략 연구와 같이 규모가 크고 대규모 자원투입이 필요한 분야는 센터로 운영하는 반면 선도적인 분야, 사업화 목적의 연구는 위험분산을 위해 클러스터 형태로 운영한다. 이는 연구주제, 접근방법 등에 있어 스펙트럼이 넓은 조직을 효과적으로 운영하기 위함이라 할 수 있다.

2. 첨단 대형연구시설 연계활용 인프라

RIKEN Structural Genomics/Proteomics Initiative(RSGI)는 방대한 유전체학 데이터베이스를 활용한 체계적인 방법을 기반으로 SPring-8을 사

9) 콘체른 : 모회사가 여러 업종의 기업에 출자하여 실질적으로 지배할수 있는 기업집단

용하여 X-선 결정학을 주로 수행하는 하리마 연구소와 NMR 분광 분석에 강점이 있는 요코하마 연구소 간의 협력을 통해 단백질 구조를 신속하고 효율적으로 규명해오고 있다. RIKEN은 연구자들이 방사광가속기, Cryo-EM, NMR, 슈퍼컴퓨터와 같은 첨단 연구시설에 접근하여 관련 연구자들 간의 공동연구를 수행할 수 있는 환경이 잘 조성되어 있다. 또한, 동종 연구시설을 집적화시킴으로써 장비 개발, 운영, 응용 연구 과정에서의 시너지 효과를 기대할 수 있다. 요코하마 연구소에서 NMR 시설과 관련 실험실을 집적화하여 효율적으로 운영하는 것이 대표적 예이다. BINDS 프로그램을 RIKEN뿐만 아니라 일본 전역의 첨단 대형연구시설, 관련 전문가를 연결하는 플랫폼으로써, 첨단 대형연구시설을 연계 활용하기 위한 일본의 국가적 관심을 반영한다.

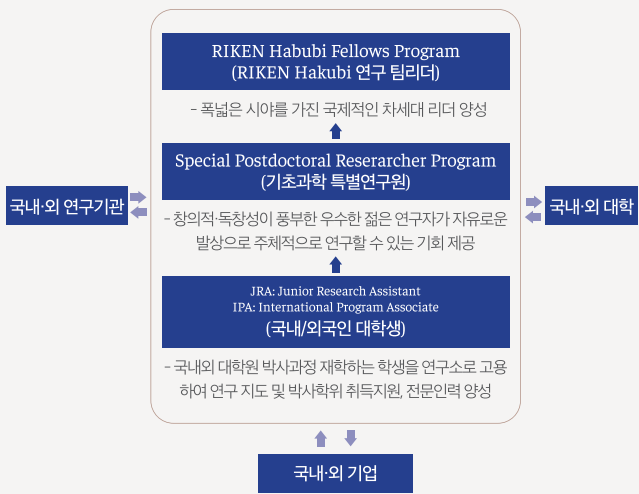
또한 대형 가속기시설인 방사광가속기와 중이온가속기를 모두 보유하고 있고, 국내외 연구자들과 연구 협력 및 자문을 통해 연구 인프라를 활용하고 있으며, RIKEN 내 서로 다른 분야의 연구자들 간 융합연구에도 힘쓰고 있다.

3. 기초과학 분야에 대한 지원

113번 원소를 발견한 모리타 고스케 박사가 12년간 연구하면서 입자의 충돌을 발견한 성공사례는 단 3회에 불과했다. 그럼에도 RIKEN은 연구 지원금을 삭감하지 않고 꾸준히 지원했다. 연구자 본인의 인내심과 창의적인 연구를 장려하는 연구소 분위기가 없었다면 성과를 내기 힘들었을 것이다. 물론 모든 연구에 이렇게 전폭적인 지원을 하기는 쉽지 않다. RIKEN은 기초과학의 중요성을 인식하고 기초과학 연구의 심화를 통해 과학기술과 사회의 발전에 공헌할 것이라 믿고, 부족한 예산에서도 기초 과학 분야의 연구에 매진하고 있다.

4. 다양한 인재 양성 제도

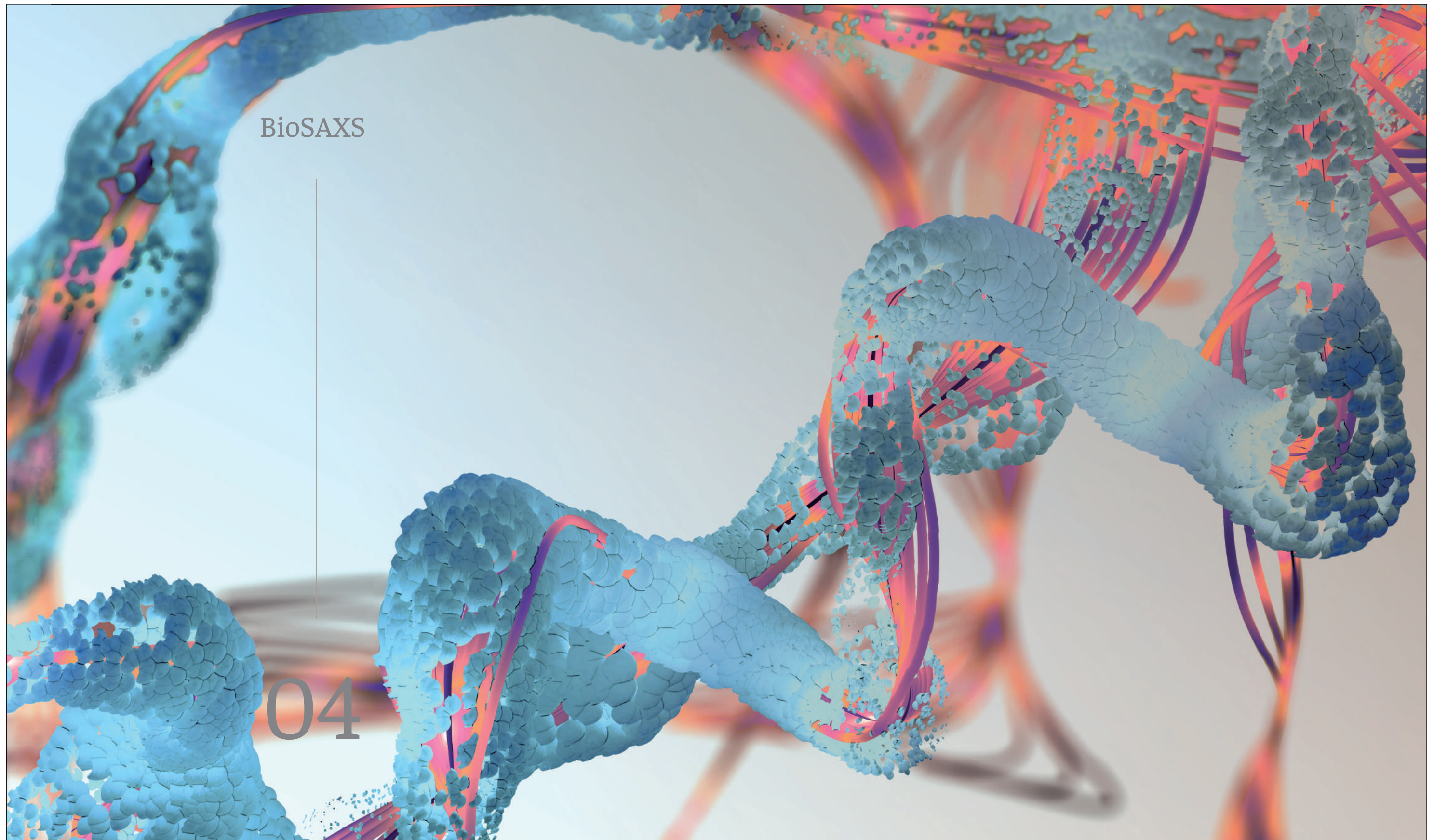
RIKEN은 연구 인력을 양성하는 것을 중점사항으로 두고 있다. 국내외 대학원 박사과정에 재학하는 우수한 학생을 연구소로 고용하여 연구 지도 및 박사학위를 취득하게 하는 JRA(국내 대학원생 대상), IPA(외국 대학원생 대상) 제도를 통해 젊은 인재 유치에 노력하고 있다. 또한 창의성, 독창성이 풍부한 우수한 젊은 연구자가 연구 생활의 초기에 자유로운 발상으로 주체적으로 연구할 수 있는 기회를 제공함으로써 창의력이 뛰어난 연구자를 육성하기 위한 기초과학 특별연구원 제도, 폭넓은 시야를 가진 국제적인 차세대 리더 양성을 위한 RIKEN 하쿠비 연구 팀리더 제도 등 다양한 인재 양성 제도가 있다. 연구 인력의 양적 확대뿐만 아니라 창조적인 연구수행을 위한 연구자 확보 및 양성에도 끊임없이 노력하고 있으며, 양성된 인재가 새로운 연구에 도전하고 대학, 기업, 연구기관 등 다양한 곳에서 활약할 수 있도록 돕고 있다.



[그림 9] RIKEN의 인재 양성 제도

◆ 참고문헌

- [1] 박형준 외 (2011), 방사광가속기 관리 및 운영 효율화 방안 연구, 교육과학기술부, 76-87.
- [2] 국가연구시설장비진흥센터 (2009), 세계 3대 연구소의 가속기, NFEC PRISM Information no. 2.
- [3] 국가연구시설장비진흥센터 (2014), 이화학연구소(RIKEN), NFEC PRISM Information no. 13.
- [4] RIKEN 홈페이지 (<https://www.riken.jp>).
- [5] JASRI 홈페이지 (<http://www.jasri.jp>).
- [6] Nishida et al. (2022). Identifying antibiotics based on structural differences in the conserved allostery from mitochondrial heme-copper oxidases. Nat. Commun. 13: 7591.
- [7] Sugahara et al. (2008). High-throughput crystallization-to-structure pipeline at RIKEN SPring-8 Center. J. Struct. Funct. Genomics 9:21-28.



방사광가속기 바이오 소각 X-선 산란(BioSAXS)을 이용한 단백질 구조 연구

한국기초과학지원연구원
바이오융합연구부 책임연구원
김혜연

한국기초과학지원연구원
바이오융합연구부 박사후연구원
박순철

김혜연 고려대학교 이학박사(분자생물학/구조생물학 전공)
UCLA-DOE Institute for Genomics and Proteomics
박사후연구원, 크리스탈지노믹스(주) 선임연구원

박순철 강원대학교 이학박사(구조생물학 전공)

저자들은 감염병, 난치성 고형암 등 국가현안 질환의 표적 단백질의 X-ray/SAXS 구조연구를 수행하고 있으며 관심연구분야는 단백질구조 통합 분석기술 기반 신약개발 원천기술 개발이다.

단백질 3차원 구조 연구 및 방사광가속기 활용의 중요성

코로나 팬데믹으로 인하여 코로나19 바이러스의 항원, 항체 단백질의 구조 연구가 긴급히 수행되었다. 이를 위하여 생명과학 특히, 구조생물학 분야의 방사광가속기 기반 분석기술 활용이 높아졌고, 인공지능 및 구조분석 기술에 기반한 단백질 3차원 구조 연구의 중요성이 크게 대두되었다. 단백질의 구조분석 기술이 중요한 이유는 단백질의 기능과 작용기전을 쉽게 이해할 수 있도록 도와주며, 생명현상 규명뿐만 아니라 구조기반 신약개발 등 산업적으로 활용도가 매우 높기 때문이다.

단백질 3차원 구조를 분석하기 위한 기법으로는 생체고분자 X-선 결정학¹⁾ (Macromolecular X-ray crystallography, MX), 초저온 전자현미경학²⁾ (Cryo-Electron Microscopy, Cryo-EM), 핵자기공명학³⁾ (Nuclear Magnetic Resonance, NMR), 소각 X-선 산란⁴⁾ (Small Angle X-ray Scattering, SAXS)이 있다. 전 세계적으로 방사광가속기의 MX 빔라인을 활용한 연구가 매우 활발하게 수행되고 있으며, 최근 BioSAXS 빔라인이 건설되면서 단백질뿐만 아니라 핵산, 바이러스 등 바이오 물질 관련 연구가 급속도로 발전하고 있다.

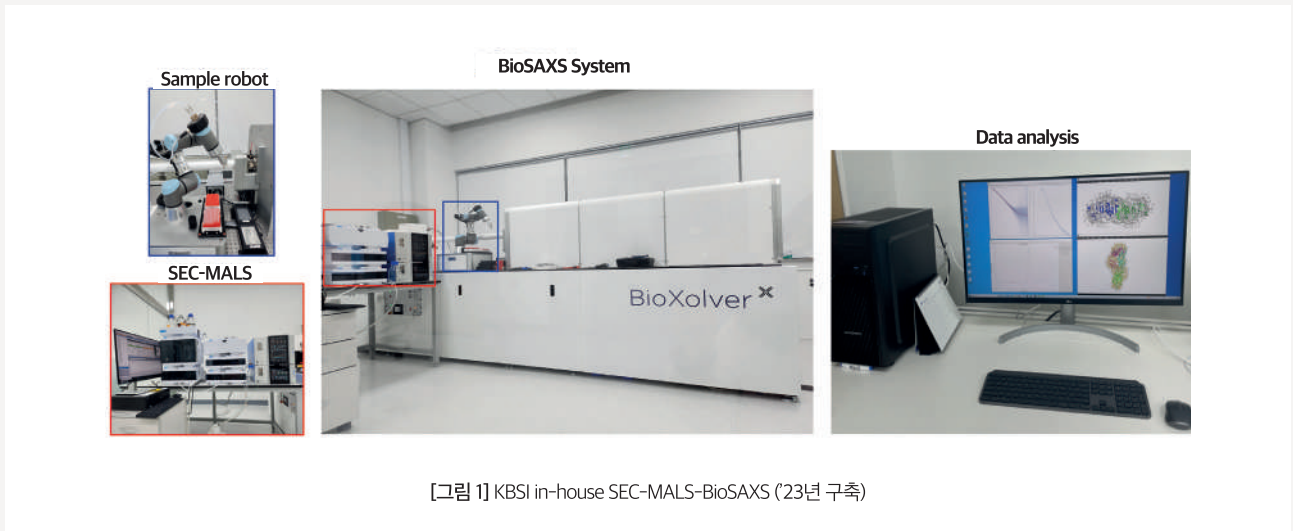
방사광가속기는 전자를 가속함으로써 발생하는 강한 빛을 이용하여 단백질 분자의 내부구조를 규명할 수 있는 거대한 연구시설이다. 코로나19 발생 초기 해외에서는 많은 연구자가 백신 및 치료제 개발을 위해 방사광가속기를 활용하였고, 그 결과 얻어진 코로나19 항원과 항체의 세밀하고 정확한 3차원 구조를 바탕으로 수년에 걸릴 백신 개발 과정을 1년 이내로 단축하여 상용화할 수 있었다.

바이오 소각 X-선 산란 구조분석 기법

바이오 소각 X-선 산란 분석기법(BioSAXS)은 용액상(액체상) 생체분자의 X-선 소각 산란 데이터로부터 크기, 모양, 내부구조, 구조적 변화를 분석하는 기술이다. 액체 바이오 시료에 X-선이 통과하게 되면 분자를 구성하는 각 원자의 전자와 만나 소각(small angle)으로 산란이 일어나게 되며, 검출기로 획득한 산란 이미지를 분석 프로그램으로 처리하여 분자모델을 만들 수 있다. 다른 구조 분석기술과 비교했을 때 가장 큰 장점은 단백질 분리정제 후 시료 전처리 작업 없이 실험할 수 있고, 해석시간이 매우 빠르다는 점이다.

MX, Cryo-EM, NMR은 각각 단백질 결정화 실험, EM 시료준비 최적화, isotope-labeling 시료준비 작업에 시간이 소요된다. 이에 반해 SAXS의 경우 분리 정제된 단백질 용액을 바로 사용하여 분석할 수 있고 데이터로부터 빠르게 구조 및 그 변화를 분석할 수 있다. 신약개발을 예로 들면, 약물 후보물질을 질환 표적 단백질에 넣었을 때 일어나는 구조적

- 1) 고순도의 단백질을 결정화(crystallization)하여 단백질 결정의 X-선 회절데이터를 분석하여 생체분자의 고해상도 3차원 구조를 규명하는 기법
- 2) 유리화(vitrification)된 생체고분자를 액체질소 온도에서 투과전자현미경으로 관찰하는 기법
- 3) 원자핵의 자기공명현상을 이용하여 분자의 구조와 동적 특성을 연구하는 분석기법
- 4) 수용액 상의 생체물질(단백질, 핵산, 지질 등)에 X-선을 조사하여 획득한 작은 각도(일반적으로 0.1~10°)의 산란 데이터를 해석하여 생체물질의 크기, 모양 및 구조적 변화 등을 분석하는 기법



[그림 1] KBSI in-house SEC-MALS-BioSAXS (23년 구축)

변화나 항원 단백질에 항체를 넣었을 때 어떤 부위에 결합하는지에 대한 정보를 빠르게 분석할 수 있다. 하지만 해상도가 높지 않기 때문에 다른 고해상도 구조분석 기술과 융합하여 활용할 필요가 있으며 각 분석기법의 장점을 극대화하여 시너지 효과를 기대할 수 있다.

KBSI 바이오 소각 X-선 산란 분석장비 구축 및 활용 전망

KBSI는 충북 오창에 구축하고 있는 4세대 다목적방사광가속기(이하 오창 가속기) 바이오 빔라인 활용 고도화 방안을 검토하여 첨단 BioSAXS 장비를 구축하였다. 장비는 X-ray 광원, 자동 시료 장치, 자동 검출기, SEC-MALS로 구성되어 있다(그림 1). 액체 내에서의 바이오 시료의 X-ray 소각산란 신호는 크지 않고 단백질은 시간에 따라 안정성이 감소할 수 있으므로 단시간에 실험을 완료하기 위해서는 강한 X-ray 광원이 필요하다. KBSI BioSAXS 장비의 경우 방사광을 제외하면 가장 강한 X-ray 광원을 사용하고 있다. 자동 시료 장치로 다수의 시료를 소량·자동 로딩하여 실험시간을 줄일 수 있어 신약개발의 주요 타겟인 막단백질과 같이 생산이 어려운 단백질 연구에 유용하다.

BioSAXS 장비에 SEC-MALS 기능을 추가하면 고품질의 데이터 수집·분석이 가능하다. 단백질 시료가 혼합물로 존재하는 경우 Size-Exclusion Chromatography(SEC)를 이용하여 원하는 단백질을 크기 에 따라 분리한 후 Multi Angle Light Scattering(MALS)과 BioSAXS 분석을 함으로써 MALS 장비에서 분석되는 단백질 시료의 절대 분자량 정보와 함께 BioSAXS 장비를 통해 제공되는 크기 및 구조정보를 통합하여 데이터의 신뢰도를 높일 수 있다.

KBSI BioSAXS 장비는 국내 최초로 구축되어(23년) 앞으로 단백질 구조분석을 필요로 하는 연구자에게 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다. 이는 오창 가속기의 바이오신약-바이오소각산란 빔라인을 보다 잘 활용

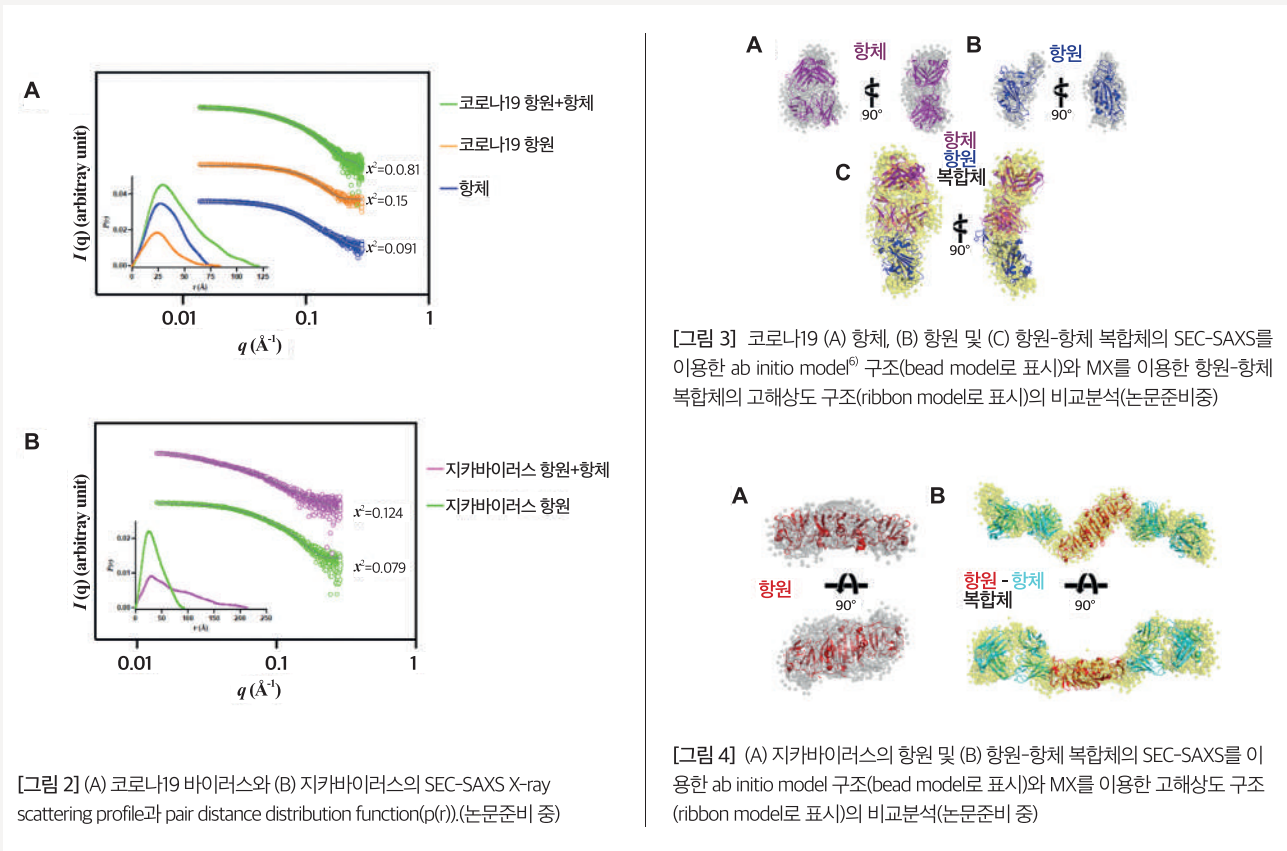
하기 위한 기초작업이라 볼 수 있다. 전 세계적으로 4세대 방사광가속기에는 BioSAXS 빔라인이 구축되어 있으며 신약개발 등을 위한 바이오 기업의 활용도가 높은 편이다. 하지만 우리나라에는 바이오 전용 SAXS 빔라인이 부재하기 때문에 오창 가속기의 성공적인 활용을 위해서는 이에 대한 준비가 필요하다. 현재 오창 가속기는 설계 단계에 있으며 신설되는 바이오 소각 빔라인의 활용 및 첨단 연구장비와 연계 방안에 대한 고민이 필요한 시점이다.

포항가속기연구소 활용 소각 X-선 산란 연구 결과

향후 오창 가속기 바이오신약-바이오소각산란 빔라인의 효율적인 활용을 위하여 포항가속기연구소(PAL)의 SAXS 빔라인을 활용한 선행 연구를 살펴보고자 한다. SAXS 분석기법을 이용한다면 용액상 태 그대로의 단백질 분자의 크기 및 형태 정보를 얻을 수 있다. 특히 chromatography 기법을 적용한 SEC-SAXS는 단백질을 크기별로 분리한 후 측정할 수 있어 다양한 크기의 단백질을 분석하는데 적합한 실험 기법이다. 본 실험기법을 통해 단백질의 크기 및 형태 정보뿐만 아니라 용액상에서 단백질이 몇 개로 구성되어 있는지 올리고머⁵⁾ 정보를 얻을 수 있다.

그림 2는 SEC-SAXS 실험으로 코로나19 바이러스(A)와 지카바이러스(B)의 항원과 항원-항체 결합 단백질을 측정한 X-ray scattering profile을 보여준다. 이로부터 계산된 pair distance distribution function(p(r))으로부터 단백질 원자 사이의 평균 거리를 계산하고 분자의 크기 및 형태 정보를 획득할 수 있다. 분석 결과는 이후 3차원 구조모델을 만들기 위한

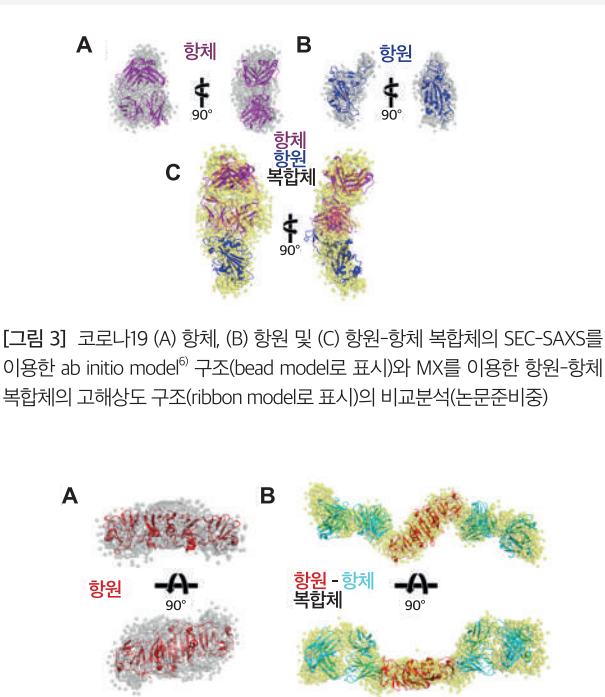
5) 단백질을 구성하는 단위체 한 개의 단량체로 구성된 단백질부터 수 개의 올리고머로 구성된 단백질이 존재함



데이터로 사용된다.

그림 3는 SAXS 빔라인의 소각산란 정보를 통해 단백질의 용액상 3차원 구조정보를 획득한 결과이다. 복합체 구조의 해석을 위해 먼저 항체, 항원 각각의 SAXS 구조분석을 수행하였다(그림 3A, 3B). 코로나 항원 단백질과 항원-항체 결합 복합체 구조를 MX 빔라인을 이용하여 얻은 결정구조와 비교 분석한 결과, 복합체 단백질의 고해상도 구조(결정구조)와 SAXS를 통해 계산된 단백질의 3차원 구조가 형태적으로 일치함을 확인하였다(그림 3C). MX 빔라인을 이용한 결정구조와 SAXS를 이용한 용액상 구조의 비교분석 실험은 SAXS를 이용한 구조모델의 신뢰도를 확인하고자 함이다. 이러한 결과는 결정화가 어려운 단백질의 경우 SAXS를 이용한다면 용액상의 복합체 구조를 확인할 수 있다는 것을 증명한다. 또한, 결정구조에서 확인된 올리고머가 실제 용액상에서도 동일하게 존재하는지 뒷받침할 수 있는 정보로 사용될 수 있다. 본 실험을 통해, SAXS 데이터를 이용한 단백질 형태 변화분석을 통해 단백질-단백질 결합 정보를 확인할 수 있다는 것과 MX를 이용한 고해상도 구조를 얻지 못한 경우에도 SAXS 분석을 통해 항원-항체의 결합 부위를 예측할 수 있음을 확인할 수 있었다.

지카바이러스의 경우 항원-항체 결합 복합체의 결정을 얻을 수 없어서 고해상도 X-ray 결정구조는 없지만, SAXS 실험을 통해 항원 단독 및 항원-항체 복합체 구조모델을 계산할 수 있었다(그림 4). 기존에 알려진



[그림 3] 코로나19 (A) 항체, (B) 항원 및 (C) 항원-항체 복합체의 SEC-SAXS를 이용한 ab initio model[®] 구조(bead model로 표시)와 MX를 이용한 항원-항체 복합체의 고해상도 구조(ribbon model로 표시)의 비교분석(논문준비중)

항원의 고해상도 결정구조와 SAXS의 용액상 구조를 비교했을 때 잘 일치하였고, 항원-항체 복합체의 SAXS 구조를 이용하여 고해상도 구조를 모델링한 결과 항원-항체의 결합 부위를 예측할 수 있었다. 이상의 분석 결과를 통해 단백질 복합체의 구조규명 및 결합 부위를 구조적으로 증명하기 위해 SEC-SAXS와 MX를 상호 보완적으로 활용할 수 있음을 확인하였다. SAXS를 이용한 실험은 MX 결정구조나 Cryo-EM 구조가 없는 경우 용액상 구조정보를 제공할 수 있으며 단백질 결정화 또는 냉각 등의 시료 전처리단계가 필요하지 않기 때문에 다양한 시료를 고속으로 분석할 수 있는 이점이 있다. 또한, 단백질 구조정보뿐만 아니라 pH 및 온도에 따른 단백질 안정성 및 구조 변화 분석에도 유용하기 때문에 신약개발에 큰 도움을 줄 수 있다.

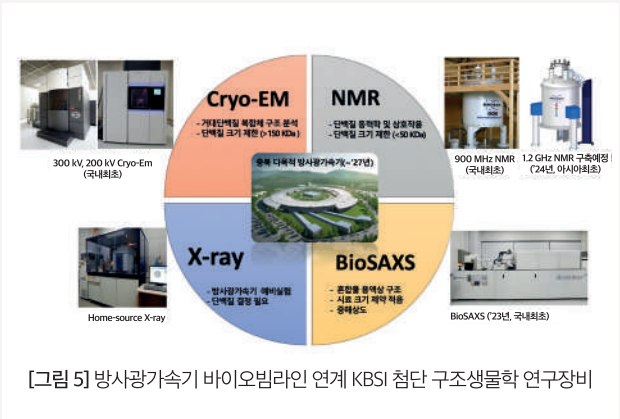
방사광가속기-KBSI 첨단 구조생물학 연구장비 융합연구의 필요성

지금까지 설명한 내용을 토대로 표 1에서는 4가지 단백질 구조분석 핵심 기술을 비교하여 설명하였다. 최근 각 구조 분석기술의 장점을 활용한 통합 구조분석의 필요성이 증가하고 있는데, 단백질 구조 데이터베이스의 가장 많은 부분을 차지하는 MX의 경우 고해상도의 정보를 제공할 수 있지만, 단백질 결정을 만들 수 없을 때는 SAXS를 활용

6) 획득된 데이터를 기반으로 컴퓨터 계산을 통해 예측된 모델

[표 1] 단백질 3차원 구조 분석기술의 장단점 비교

단백질 3차원 구조 분석기술	장점	단점	시료	해상도
생체고분자 X-선 결정학 (Macromolecular X-ray Crystallography, MX)	• 고해상도 • NMR, Cryo-EM 보다 넓은 분자량 범위 • 단백질 구조 데이터베이스의 90% 이상	• 회절 실험에 적합한 단백질 결정이 반드시 필요 • 단백질에 따라 결정 제도가 어려움	• 단백질 결정	• 고해상도
핵자기공명학 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR)	• 고해상도 • 동력학 실험에 용이 • 용액상 실험 및 상호작용 분석 이용이	• 동위원소 표지된 시료 필요 • 구조 계산에 가장 시간이 많이 걸림 • 단백질 크기 제한	• 작은 크기 단백질 가능 (분자량 20 kDa 이하, 20 kDa 이상 특수표지 시료 필요)	• 고해상도
초저온 전자현미경법 (Cryo-Electron Microscopy, Cryo-EM)	• 고해상도 가능 • 타분석기술에 비해 시료량 적음 • 단일자분석, 토모그래피, 마이크로결정 전자회절 가능	• 고가의 Cryo-EM 장비 필요 • 시료 스크리닝 실험 필요 • 단백질 크기 제한	• 큰 크기의 단백질 가능 (분자량 40kDa 이상) • 바이러스, 막단백질, 거대 단백질 복합체 등	• 중~고해상도 - 단일자분석: 1.5~3Å - 토모그래피: 3~20Å - 마이크로결정 전자회절: ~2Å
바이오 소각 X-선 산란기법 (Biological Small-Angle X-ray Scattering, BioSAXS)	• 시료 전처리 불필요하므로 정제된 시료 바로 분석 가능 • 고속 구조 분석 가능 • 단백질 크기 제한 가장 적음	• 타구조분석기술에 비해 저해상도	• 다양한 크기의 실험시료 가능 (단백질, 핵산, 지질, 바이러스 등)	• 저해상도



[그림 5] 방사광가속기 바이오빔라인 연계 KBSI 첨단 구조생물학 연구장비

하여 크기와 모양 등 구조정보를 얻을 수 있다. Cryo-EM은 거대단백질 복합체 구조규명에 매우 유용하며, 일부 MX 구조정보가 있다면 더 빠르고 정확하게 복합체 구조를 해석할 수 있다. NMR은 용액상에서의 단백질의 dynamic 한 구조정보를 제공하고, 약하게 결합하여 작용하는 약물의 표적단백질 결합 부위의 측정도 용이하다. MX, NMR, Cryo-EM, SAXS를 연계 활용한다면 질한 표적 단백질에 대한 보다 명확하고 종합적인 구조정보를 제공함으로써 신약개발을 위한 유용한 자료로 활용될 수 있을 것이다(그림 5).

오창 가속기 바이오빔라인 활성화 전략

코로나 팬데믹 이후 해외에서도 방사광가속기를 활용한 우수한 성과들이 발표되었다. MX와 BioSAXS 빔라인을 활발하게 활용하는 해외 가속

기로는 영국의 Diamond, 프랑스의 ESRF, 독일의 MAX IV, 미국의 APS, ALS 등이 있다. 특히 유럽에서는 다양한 연구그룹이 참여하는 iNEXT-Discovery라는 방사광가속기를 연계한 바이오 분야 생체분자의 구조 분석 융합 플랫폼이 있어서 MX, SAXS, Cryo-EM, NMR을 활용하여 단백질 구조와 기능연구를 효율적으로 수행하고 있다. 또한, 수요자의 요구에 맞는 최적의 분석기술 솔루션을 제공하고 있어 산업계 활용도가 높다. 우리나라도 산학연이 편리하게 활용할 수 있는 방사광가속기 기반 단백질 융합분석 플랫폼이 필요하며 KBSI에 있는 첨단 연구장비들을 방사광가속기와 연계하여 활용한다면 우수한 연구성과를 창출할 수 있을 것이다.

오창 가속기에는 바이오소각산란(BioSAXS)과 생체분자 결정학(MX) 2개의 바이오 빔라인이 구축될 예정이다. MX 빔라인의 경우 현재 포항가속기연구소(PAL)에서도 매우 활발하게 활용되고 있으나, BioSAXS 빔라인은 국내 처음 도입되는 것으로 구축 이후 활용 극대화를 위해 KBSI 오창센터에 구축한 BioSAXS 장비와 연계활용이 필요하다. BioSAXS 장비는 SEC-MALS 연계 및 시료/검출기 자동화시스템을 도입함으로써, 고속 단백질 구조분석이 가능하여 신약개발 후보물질 스크리닝을 위해 유용하게 활용될 것으로 생각된다. 방사광가속기의 빔타임은 연구계획서를 제출하여 선정 후 배정받는데 수개월이 걸리고, 실제로 방사광에서 실험하는 시간은 분기별 1~2일 정도이다. 이 시간을 효율적으로 활용하기 위해서는 KBSI의 방사광가속기 연계 장비를 활용한 예비실험이 매우 중요하며, KBSI 오창 센터에 구축된 BioSAXS, Cryo-EM, NMR은 오창 가속기 활용 고도화에 큰 역할을 할 수 있을 것이다. 특히, 오창 가속기의 바이오빔라인 기반 연구는 우리나라의 생명과학 및 최첨단 신약개발 분야를 이끄는 핵심 기술로 발전할 것으로 기대된다.

분석과학 분야 노벨상 수상자

2000년대 이후

부록

NOBEL LAUREATES in



ANALYTICAL SCIENCE



쿠르트 뷔트리히

Kurt Wüthrich, 스위스



존 펜

John B. Fenn, 미국



다나카 고이치

Koichi Tanaka, 일본

2002

The Nobel Prize in Chemistry

뷔트리히, 펜, 다나카는 단백질 분자의 질량과 3차원 구조를 알아내는 분석법을 개발한 공로로 2002년 노벨 화학상을 공동 수상하였다. 뷔트리히는 핵자기공명 분광법을 이용해 단백질이나 유전자 같은 생체고분자의 3차원 구조를 용액 상태에서 규명하는 방법을 개발함으로써 자기 공명장치가 생명과학에 응용될 수 있는 결정적인 실마리를 제공하였다(Prize share: 1/2). 생체 고분자는 질량분석 시 열적·화학적으로 분해되는 제한이 있었는데, 펜과 다나카는 이러한 어려움을 극복할 수 있는 분석법을 개발하였다. 펜은 단백질 용액을 이온화시킨 다음 분사해 일반적인 질량 분석법으로 측정할 수 있도록 하는 전기분무 이온화법(Electrospray Ionization)을 개발한 공로를 인정받았다(Prize share: 1/4). 다나카는 분자량이 큰 단백질을 이온화할 수 있는 완충제를 발견하여 레이저를 이용해 단백질을 파괴하지 않으면서 이온화할 수 있는 ‘연성 레이저 이탈기법(Soft Laser Desorption)’을 개발한 공로를 인정받았다(Prize share: 1/4).



폴 로터버
Paul C. Lauterbur, 미국



피터 맨스필드
Sir Peter Mansfield, 영국

2003

The Nobel Prize in Physiology or Medicine

로터버와 맨스필드는 물리학 영역에서만 머물던 자기공명이론을 의학분야에 적용시켜 자기 공명영상장치(MRI) 개발에 이바지한 공로로 2003년 노벨 생리·의학상을 공동 수상하였다 (Prize share: 1/2). 로터버는 자기장 세기의 변화를 줌으로써 우리 신체의 장기 같은 구조물들의 2차원 적인 영상을 만들 수 있는 가능성을 열었고, 장기에서 방출되는 진파의 특징을 분석함으로써 이것이 신체 어느 부분에 해당하는지를 판단할 수 있게 한 공로를 인정받았다. 맨스필드는 사람 몸에서 자기장에 대한 반응으로 나오는 신호를 수학적으로 분석할 수 있는 방법을 제시하여 영상기술을 성장시켰고, 영상화 속도를 기존 대비 약 100배 빠르게 하는 에코평면 영상화(EPI: echo-planar imaging) 방법을 개발한 공로를 인정받았다.



존 L. 홀
John L. Hall, 미국



테오도어 W. 헨슈
Theodor W. Hänsch, 독일

2005

The Nobel Prize in Physics

홀과 헨슈는 레이저를 이용한 정밀 측정 기술을 개발한 공로로 2005년 노벨 물리학상 공동으로 수상하였다(Prize share: 1/4 each). 이들은 레이저를 이용해 원자에서 나오는 빛의 주파수를 1000조 분의 1까지 정밀하게 측정하는 분광기술을 개발하여 이전에 밝혀낼 수 없었던 원자의 미세 구조까지 분석할 수 있게 하였다. 이들의 분광기술은 다양한 첨단 레이저를 개발하는 토대가 되었을 뿐만 아니라, 원자시계(초정밀시계), GPS 등 최첨단 기기 개발에 광범위하게 응용되고 있다.

* 2005년 노벨 물리학상의 나머지 절반은 '양자 광학적 결맞음'이라는 이론으로 레이저의 특성을 밝혀낸 업적으로 조이 글로버에게 돌아갔다(Prize share: 1/2). 그의 이론은 '꿈의 빛'인 레이저의 특성을 수학적 공식으로 설명해 빛을 통제 가능한 대상으로 바꿔놓음으로써 홀과 헨슈가 분광기술을 개발하는데 결정적인 기반이 되었다.



게르하르트 에르트
Gerhard Ertl, 독일

2007

The Nobel Prize in Chemistry

에르틀은 표면화학 연구의 기초를 정립한 공로로 2007년 노벨 화학상을 단독 수상하였다. 1960년대부터 표면화학 분야를 개척하기 시작해 표면 현상들을 이론적으로 규명하고, 이를 바탕으로 다양한 응용 연구를 가능하게 한 공로를 인정받았다. 에르틀은 자동차 배기가스 정화장치에서 백금촉매가 어떤 기능을 하는지 밝혀내고, 철 표면에서 질소와 수소가 반응하여 비료의 원료가 되는 암모니아가 만들어지는 과정을 원자 수준에서 이론적으로 규명했다. 철 촉매를 이용하여 암모니아를 제조하는 하버-보시 공정을 만든 하버 역시 1918년 노벨 화학상을 받았지만, 철이 어떤 역할을 하는지는 밝혀내지 못했다. 그러나 에르틀은 질소와 수소를 철 표면에서 반응시키면 철이 질소 분자와 수소 분자의 결합을 끊어 암모니아를 만들어낸다는 사실을 밝혀냈다. 그는 화학반응을 더 정확히 이해할 수 있는 표면화학이라는 분야를 발전시킴으로써 화학비료의 원료인 질소를 공기 중에서 추출하는 기술을 개발하는 등 새로운 물질을 합성하는 화학산업 발전에 크게 기여한 것으로 평가된다.



시모무라 오사무

Osamu Shimomura, 일본



마틴 찰피

Martin Chalfie, 미국



로저 Y. 첸

Roger Y. Tsien, 미국

2008

The Nobel Prize in Chemistry

시모무라는 자외선이나 청색광을 쬔면 녹색을 띠는 형광 단백질*(GFP)을 해파리에서 처음 발견한 업적을, 찰피와 첸은 이 형광 단백질을 다양한 생물학 연구에 응용할 수 있는 방법을 개발하였다. 시모무라는 1960년대에 해파리의 일종인 ‘에퀴리아 빅토리아(Aequorea Victoria)’로부터 GFP를 처음 추출했고, 이 GFP가 자외선 아래에서 녹색 빛을 낸다는 것을 발견하였다. 그로부터 30년 후 찰피는 GFP로 특정세포를 표지할 수 있음을 발견했고, 첸은 GFP가 빛을 내는 메커니즘을 규명하는 한편 GFP의 아미노산 서열을 일부 변형시켜 더 강한 빛 혹은 다양한 색깔의 빛을 내는 형광 단백질을 만들어 GFP의 용도를 크게 넓혔다. 세 사람은 우리 몸에서 중요한 역할을 하는 단백질의 활동을 눈으로 직접 볼 수 있도록 해주는 GFP의 발견 및 개발 공로로 2008년 노벨 화학상을 공동 수상하였다(Prize share: 1/3).

*밤에 해파리를 보면 번뜩이는 빛이 나오는데, 그런 빛을 내게 하는 단백질 중의 하나가 녹색 형광 단백질인 Green Fluorescent Protein이다. 시모무라 오사무가 해파리 Aequorea victoria의 형광물질을 연구하는 도중 처음 발견되었으며, 1969년 Hasting 과 Morin에 의해 녹색 형광 단백질로 명명되었다.



윌라드 S. 보일
Willard S. Boyle, 캐나다



조지 E. 스미스
George E. Smith, 미국

2009

The Nobel Prize in Physics

벨연구소의 물리학자 보일과 스미스는 전하결합소자(CCD)센서를 처음 개발한 공로로 2009년 노벨 물리학상을 공동 수상하였다(Prize share: 1/4 each). CCD의 원리는 1921년 아인슈타인에게 노벨 물리학상을 안겨준 광전효과*다.

처음에는 개량된 전자메모리를 만들고자 했었으나, CCD를 이미징에 활용해 카메라 필름 대신 디지털 방식을 영상으로 기록할 수 있게 되었다. CCD는 오늘날 천문학의 발전에도 크게 이바지했다. 1980년대 개발된 미 항공우주국(NASA)의 허블우주망원경은 CCD를 이용한 덕분에 1990년 발사된 이후 지상에서는 얻을 수 없는 우주의 모습을 우리에게 보여줬다.

* 광전효과는 금속이나 반도체에 빛을 쏘이면 전자가 튀어나오는 현상을 말하는데 CCD는 광전효과를 이용해 빛을 전기 신호로 바꾸어준다. CCD가 빛 알갱이를 전자로, 즉 빛을 전기신호로 바꾸는 것이다. 이 전자에 대한 정보를 메모리 반도체에 기록하면 사진 파일이 된다.



프랑수아 앙글레르

François Englert, 벨기에



피터 힉스

Peter W. Higgs, 영국

2013

The Nobel Prize in Physics

앙글레르와 힉스는 물질의 기원을 이루는 힉스 입자의 이론적 토대를 세운 공로를 인정받아 2013년 노벨 물리학상을 공동 수상하였다(Prize share: 1/2). 힉스 입자는 1962년 힉스가 존재를 예견한 가상의 입자로, 처음 존재를 주장한 그의 이름을 따 명명되었다. 앙글레르는 1964년 입자에 질량을 부여하는 힉스 메커니즘을 논문으로 발표하였다. 힉스 입자는 2013년 3월 14일 유럽 입자물리연구소(CERN)의 거대강입자가속기(LHC)를 이용해 존재가 확인되었다. 힉스 입자 존재의 확인은 40년 넘게 미완의 상태로 남아 있던 입자물리학의 표준모형*이 옳음을 증명해 주었으며, 또한 우주가 어떻게 만들어졌는지, 물질이 어떻게 구성되는지를 설명할 수 있는 열쇠가 된다.

* 표준모형은 쿼크 6개와 렙톤(경입자) 6개, 이들을 매개하는 입자 4개 등 16개의 기본입자와 이들에 질량을 부여하는 힉스까지 총 17개의 입자로 물리 현상을 설명하고자 하는 이론이다.



아카사키 이사무

Isamu Akasaki, 일본



아마노 히로시

Hiroshi Amano, 일본



나카무라 슈지

Shuji Nakamura, 일본

2014

The Nobel Prize in Physics

2014년 노벨 물리학상은 새로운 고효율·친환경 광원인 LED*를 개발한 일본 출신 과학자 3명에게 수여되었다(Prize share: 1/3). 1950년대 후반에 발명된 LED는 적색이나 녹색광은 예전에 개발되었으나 에너지가 가장 강한 청색 LED의 구현은 숙제로 남아 있었다. 사제 간인 아카사키와 아마노는 청색광을 만들기 위한 핵심 소재인 질화갈륨 결정체를 성장시키는 방법을 발견하여 청색 LED를 개발하였고, 이후 나카무라가 이를 상업화시켰다. 이들이 청색 LED의 발명함으로써 더 에너지 효율적이며 장시간 사용 가능한 백색 LED의 개발이 가능하게 되었고, 오늘날 인류는 LED 기반의 컴퓨터 스크린, TV, 스마트폰, 조명 등 청색 LED 발명에 따른 다양한 혜택을 누릴 수 있게 되었다.

* LED(발광 다이오드, light-emitting diode)는 순방향으로 전압을 가했을 때 발광하는 반도체 소자로 전력 소모가 현저히 적고 수명도 백열등보다 월등히 길어 조명, 텔레비전 등 널리 활용되고 있다.



에릭 베허그

Eric Betzig, 미국



스테판 W. 헬

Stefan W. Hell, 독일



윌리엄 E. 머너

William E. Moerner, 미국

2014

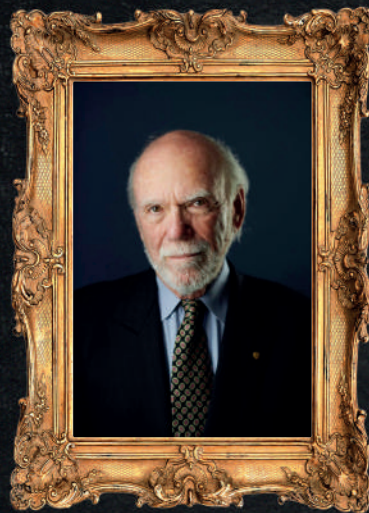
The Nobel Prize in Chemistry

2014년 노벨 화학상은 전통적 광학현미경의 한계를 뛰어넘어 세포의 구조를 분자수준의 고해상도로 구현한 과학자 3명에게 공동 수여되었다(Prize share: 1/3). 수상자들은 형광물질을 활용해 광학현미경의 해상도를 10배 가까이 끌어올려 나노미터 수준으로 세포를 관찰할 수 있게 만들었다. 베허그와 머너는 개별적인 연구를 통해 세포 내에서 켜고 끌 수 있는 형광분자를 제어하는 방법을 발견하였고, 헬은 레이저빔을 이용해 형광을 방출하는 분자를 나노미터 단위로 스캔해 고해상도 이미지를 얻는 유도방출억제(STED) 현미경을 고안하였다. 이들의 연구 업적을 통해 연구자들은 단백질의 세포 내 분배 및 이동을 관찰할 수 있게 되었다. 노벨 위원회는 “현미경은 이제 나노현미경이 되었다”고 표현하였다. 베허그, 헬, 머너 세 과학자의 발명은 광학현미경을 통해 세포생물학자들이 분자의 상호작용을 연구할 수 있는 초고해상도 형광 나노현미경이라는 연구분야를 열어 주었고, 이를 통해 신경생물학, 세포생물학, 구조생물학 발전에 크게 이바지할 수 있을 것으로 전망된다.



라이너 바이스

Rainer Weiss, 미국



배리 배리시

Barry Barish, 미국



킵 손

Kip Thorne, 미국

2017

The Nobel Prize in Physics

라이고/비르고 과학협력단(LIGO/Virgo Collaboration)의 바이스와 배리시, 손은 레이저간섭계 중력파관측소(LIGO·라이고) 검출기 구축에 결정적으로 기여하고, 중력파*를 측정할 공로를 인정받아 노벨 물리학상을 수상하였다. 수상 공로의 절반은 바이스에게, 나머지 절반은 배리시와 손에게 돌아갔다. 이론 및 실험 물리학자들은 중력파를 검출하기 위한 시도를 꾸준히 계속했다. 바이스와 손이 제안한 라이고는 한 번의 길이가 4 km에 이르는 니온(N)자 모양의 긴 진공 터널 안에서 레이저를 수 백번 왕복시켜 간섭현상을 증폭시키는 거대 시설이다. 먼 우주에서 블랙홀 두 개가 충돌하며 발생한 중력파가 지구를 지나면서 한쪽 터널의 시공간이 아주 조금 늘어나거나 줄어드는 것을 측정해 중력파의 통과 여부를 확인했다. 배리시는 1994년 결성된 라이고 연구단의 연구책임자로 연구시설 건설과 가동을 감독하고 세계 곳곳에서 활동 중인 1천여 명의 과학자들이 참여한 대규모 프로젝트를 성공으로 이끌었다.

* 중력파는 질량을 지닌 물체가 가속 운동을 할 때 발생해 주변으로 빛의 속도로 퍼져가는 시공간의 요동으로, 아인슈타인의 일반상대성이론에 따라 존재가 예측됐다. 하지만 빛의 속도로 1년 가야 하는 거리(1광년)에서 겨우 머리카락 1개 굵기만큼 변화하는 정도로 미세하게 시공간이 요동하기 때문에, 이를 측정하기란 거의 불가능하다는 관측이 지배적이었다.



자크 뒤보셰

Jacques Dubochet, 스위스



요아힘 프랑크

Joachim Frank, 독일



리처드 헨더슨

Richard Henderson, 영국

2017

The Nobel Prize in Chemistry

뒤보셰, 프랑크, 헨더슨은 생체분자를 3차원으로 관찰할 수 있는 극저온전자현미경(Cryo-EM)을 개발하여 노벨 화학상을 공동 수상했다(Prize share: 1/3). 이들은 움직이는 생체 분자를 얼려 잠시 멈춘 뒤 원자 수준의 3차원 구조를 관찰함으로써 강력한 전자선에 의한 손상으로 생물 시료를 직접 관찰할 수 없는 기존 전자현미경의 한계를 극복하였다. 헨더슨은 1990년 전자현미경을 개조해 단백질의 3차원 이미지를 생성하는 데 성공했다. 프랑크는 전자현미경의 흐릿한 2차원 이미지를 분석해 정밀한 3차원 구조를 밝히는 이미지 처리 방법을 개발하여 헨더슨의 기술을 상용화하였다. 뒤보셰는 1980년대 초 급속 동결법을 활용해, 전자 현미경 이용 시 진공 상태에서도 시료가 건조되지 않고 원형을 유지할 수 있었다. 이러한 과정을 거쳐 극저온 전자현미경은 2013년 원자 수준의 최적화된 해상도를 얻었다. 노벨위원회는 이들에 대해 “신약 개발과 생체의 화학작용을 이해하는 데 결정적인 기여를 했다”라고 평가했다.



존 굿이너프

John B. Goodenough, 미국



스티브리 휘팅엄

M. Stanley Whittingham, 미국



요시노 아키라

Akira Yoshino, 일본

2019

The Nobel Prize in Chemistry

2019년 노벨 화학상은 리튬이온배터리 충전시대를 열었다고 평가받은 미국 과학자 2명과 일본 과학자 1명에게 돌아갔다(Prize share: 1/3). 휘팅엄은 리튬으로 전지를 개발하는 연구를 1970년대 초반에 시작하여 충방전이 가능한 리튬이온배터리를 발명한 후 에너지 회사 엑손과 함께 리튬 금속과 티타늄 이황화물을 결합한 리튬이온배터리를 개발하였다. 이 배터리의 단점을 극복하기 위해 1980년 굿이너프가 리튬이온배터리의 양극재로 '리튬-코발트 산화물'을 제안하는 논문을 발표했고, 요시노는 1985년 굿이너프의 연구를 토대로 석유코크스를 음극재로 사용하여 안정성을 높인 리튬이온배터리를 만들었다. 요시노가 개발한 리튬이온배터리는 1992년 소니에 의해 세계 최초로 상용화 되었다. 노벨위원회는 수상자들이 2차전지 중 대부분을 차지하는 리튬이온배터리를 개발하여 화석연료로부터 자유로운 사회로 한발 다가가는 데 기여했다고 평가했다.

ANALYTICAL SCIENCE INSIGHT

분석과학 인사이드

발행인 신형식
발행일 2023년 4월
기획·편집 KBSI 연구전략팀
편집위원회 정책본부장 박찬수
정책성과부장 강현오
연구전략팀장 박종은