곰팡이 독소 특이적 압타머 및 압타센서 기술 동향

Technology Trends of Apta-Sensors based on Aptamers Specific to Mycotoxins

문효영[1], 이정은[2], 심원보[3,4*]

Hyo-Young Mun[1], Jeong-Eun Lee[2], Won-Bo Shim[3,4*]

[1]압티지 엠제이(주), [2]경상대학교 응용생명과학부, [3]경상대학교 농화학식품공학과, [4]경상대학교 농업생명과학연구원

[1]Apteay MJ inc., BIT, GIST, Gwang-ju, 61005, Korea

[2]Division of Applied Life Science, Graduate School, Gyeongsang National University, Jinju, Gyeongnam 52828, Korea

[3]Department of Agricultural Chemistry and Food Science & Technology, Gyeongsang National University, Jinju, Gyeongnam 52828, Korea

[4]Institute of Agriculture and Life Science, Gyeongsang National University, Jinju, Gyeongnam 52828, Korea

1. 서론

곰팡이 독소는 진균류의 일종인 *Aspergillus*, *Penicllium*, *Fusarium*, *Claviceps* 속에 속하는 유해 곰팡이의 2차 대사산물로 인간 및 동물에 유해 작용을 나타내는 유독물질을 말하는 것이다. 주로 곰팡이독 중독증(Mycotoxicosis)을 유발하여 간, 신장 및 신경 장애를 일으키며 간암 및 식도암 발생에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[1-3].

곰팡이독소는 열 안정성이 높아 조리 혹은 가공 후에도 거의 분해되지 않는 특징을 가지고 있으며 발생시키는 속별 발생 곰팡이 독소는 표 1에서 확인할 수 있듯이 다양한 속에서 같은 독소가 발생 되는 예도 있고 한 종류의 곰팡이가 다양한 곰팡이독소를 생성하기도 한다.

주요 발생환경은 주변 환경에 따라 발생하는 주요 진균이 다르며 대표적으로 *Aspergillus* 속의 경우에는 여름철, 봄철에 주로 발생이 되며 *Fusarium* 속은 겨울철에 주로 번식하여 곰팡이 독소를 발생시킬 수 있다. 특히 곰팡이 독소가 발생하는 주요 요건 중 수분 활성도와 pH가 중요한 요소 중 하나이며 수분 활성도는 0.93~0.98 사이이며, pH는 5.5 이상에서 진균에 의한 곰팡이 독소의 발생이 비교적 높은 것으로 보고되고 있다[4].

곰팡이 독소를 측정하는 기술에는 식품공전에 공시하는 affinity column 기반의 HPLC/FL 방법 외에도 GC, TLC, ELISA, HPTLC 등이 지속적으로 사용되어졌다. 이러한 방법론은 정확한 검출이 가능하다는 장점이 있지만 비교적 오랜 시간이 소요되며 방법이 복잡하고 전문

표 1. 진균 속별 발생 곰팡이 독소

Aspergillus 속	Aflatoxin, Ochratoxin, Patulin, Sterigmatocystin, 등
Penicillium 속	Ochratoxin, Patulin,Citrinin 등
Fusarium 속	Zeralenone, Fumonisin, T-2, HT-2, Deoxynivalenol, 등
Claviceps 속	Ergotoxin, Lysergic acid diethylamide, 등

* Correspondence to: Won-Bo Shim
Department of Agricultural Chemistry and Food Science & Technology, Gyeongsang National University, Jinju, Gyeongnam 52828, Korea
Tel.: +82-55-772-1902 Fax: +82-55-772-1909 E-mail: wbshim@gnu.ac.kr

적으로 훈련된 인력이 필요하다는 단점을 가지고 있다. 최근 신속 혹은 간편 검출 방안으로 LFA(Lateral flow assay), Electrochemical detection, FP(Fluorescence polarization), Surface plasmon resonance(SPR), Evanescent wave, Capillary electrophoresis(CE) 등의 방법을 이용하여 분석할 수 있다[5-1].

물론 신속 간편 검출 방법을 진행하기 위해서는 검출해야 하는 특정 곰팡이 독소에 대한 특이적 수용기(Receptor)가 필요로 하다. 수용기의 종류로는 특정 곰팡이에 특이적인 항체, Chembody 및 압타머 (Aptamer)가 존재할 수 있다.

항체는 바이오 수용기의 한 종류로 곰팡이 독소를 측정하기 위해서 가장 많이 사용되고 있는 바이오 수용기다. 특이적 결합력을 가지고 있으며 반응 속도가 빠른 장점이 있다. 다만, 곰팡이 독소와 같은 저분자 물질의 경우에는 특이적 결합을 하는 항체의 발굴이 어려운 점과 항체 발굴 후 유지 및 보관 혹은 검출 키트에서 유통에 어려움이 있다.

이러한 점을 극복하기 위해서 사용하는 기술 중 Chembody와 압타머이다. Chembody는 Chemical nano-imprinting 방법을 이용하여 표면에 검출을 요하는 특정 곰팡이 독소를 표면 개질 물질과 함께 반응시킨 후 곰팡이 독소만 선택적으로 제거하여 특정 곰팡이 독소의 구조를 인식하여 검출을 할 수 있게끔 하는 기술이다. 장점으로는 제작에 비교적 짧은 시간이 소요되며 다양한 곰팡이 독소를 이용한 다중 검출 시스템의 제작에도 용이하다. 하지만, 사용 영역이 전기화학적 분석방법에 주로 접목이 가능하며 구조적 유사체가 있는 경우에는 구분하기가 어려운 단점이 있다.

마지막으로 압타머(Aptamer)는 polymer 구조를 가지고 있는 바이오 수용체를 의미하며 구성이 RNA, DNA 및 Peptide로 구성되는 것이 주요 특징이다. 그림 1은 곰팡이 독소인 ochratoxin A와 aflatoxin B1에 대한 압타머의 secondary structure이다. 압타머의 주요 특징으로는 항체와 유사하게 해당 물질을 인식하여 특징적으로 결합하는 특성이 있으며 합성이 용이하며 대량생산이 가능하고 안정성이 높아 시간에 따른 변성에 대한 우려가 없다. 또한, 항체의 경우 발굴을 진행하기 위해서는 2~3달 정도의 물리적 시간이 필요하지만 압타머의 경우에는 systematic evolution of ligands by exponential enrichment(SELEX)를 이용하여 발굴을 진행하면 1~4주 정도면 저분자 물질부터 고분자 물질, 세포까지 다양한 검출 물질에 대한 특이적 수용기를 발굴할 수 있다는 장점이 있다.

특히 곰팡이 독소와 같은 저분자 물질을 검출하기에는 유용한 방법으로 보고 사용되어지고 있다. 현재까지 보고되어진 대표적인 곰팡이 독소 압타머는 표 2에서 확인 할 수 있으며 DNA 형태의 압타머이다[12-13].

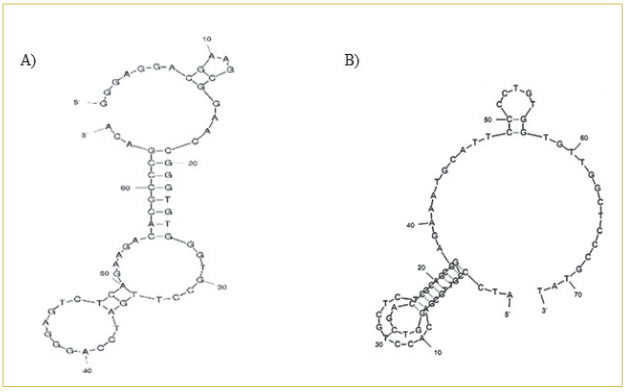

그림 1. 곰팡이 독소 특이적 압타머의 Secondary structure 이미지, A) OTA 특이적 압타머, B) Aflatoxin M1 특이적 압타머

표 2. 곰팡이 독소 특이적 압타머 서열 정보

곰팡이독소 종류	서열정보 (5'-> 3')
Ochratoxin A1	GGGAGGACGAAGCGGAACCGGGTGT GGGTGCCTTGATCCAGGGAGTCTCA GAAGACACGCCCGACA
Aflatoxin M1	ATCCGTTCACACCTGCTCTGACGCTGGG GTCGACCCGGAGAAATCGCATTCCCCT GTGGTGTTGGCTCCCGTAT
Aflatoxin B1	AGCAGCACAGAGGTCAGATGGTGCTAT CATGCGCCTCAATGGGAGACTTTAGC TGCCCCCACCTATGCGTGCTACCGTG
Patulin	GGCCCGCCAACCCGCATCATCTACACTG ATATTTTACCTT

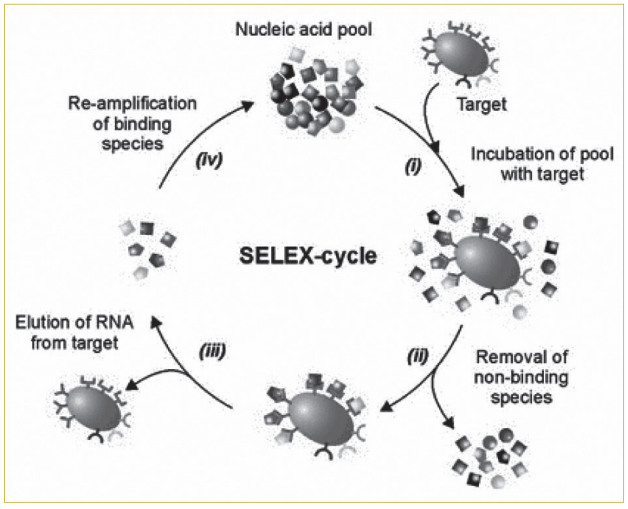

그림 2. SELEX 방법.

본 글에서는 곰팡이 독소에 특이적 결합력을 가지는 압타머를 발굴하는 기술에 대해서 소개하고 압타머를 이용한 바이오센서, 압타센서에 대하여 알아보도록 하겠다.

2. 압타머 발굴 기술인 systematic evolution of ligands by exponential enrichment (SELEX)

SELEX는 압타머를 발굴하는 방법론의 총칭으로 Random DNA, RNA 혹은 Peptide를 기반으로 하여 발굴을 하는 방법이다. 1990년 University of Colorado의 Larry Gold와 Taxas Austin의 Andrew Ellington에 의해 SELEX 방법이 처음 고안되었고 저분자 화합물 및 고분자 단백질 결합한 RNA까지 여러 종류의 분자에 결합할 수 있는 것이 보고되었다[15].

SELEX는 그림 2에서처럼 과정상 4단계로 구분하며 해당 단계는 1) Library generation, 2) Selection and partition, 3) Amplification, 4) Isolation and characterization으로 구분할 수 있으며 위의 4단계의 과정을 1회 수행하는 것을 1 round로 부르고 있으며 대략 위의 과정은 짧게는 4~5회에서 길게는 30회에 이르는 반복을 통하여 검출하고자 하는 물질에 특이적 압타머를 발굴한다[16].

1) Random Library generation는 10^{15}개의 일정 길이의 무작위 oligomer를 합성하는 과정이다. SELEX를 그림 3처럼 통상적으로 oligomer의 말단에 primer 결합 영역이 있으며 중간 부분에 random library 영역을 구축하여 디자인 한다. Oligomer의 5' 말단과 3'말단의 역할은 임의로 PCR 조건이 확립된 서열을 양쪽에 넣어서 추후 3) Amplification단계에서 적은 양으로 발굴된 압타머 후보 서열을 대량으로 증폭하여 다음 Round에서 활용하게끔 한다.

중간에 Random library 영역은 Nucleotide를 올리고 합성기를 통해서 무작위로 합성 진행하는 방법으로 구축하며 A, G, C, T 가 무작위로 합성이 되어 10^{15}개의 서로 다른 서열을 가지는 Oligomer를 구축할 수 있게끔 하며 해당 Oligomer의 수는 보통 20~100개 정도의 Oligomer를 이용하기도 한다.

2) Selection and partition은 발굴을 요하는 검체와 1)에서 구축한 Random library를 반응시키고 반응된 복합체와 반응하지 않은 물질들을 분리하는 과정이다. 이때 반응조건은 검체에 따라 달라지며 검체의 안정성이 높거나 추후 사용 용도 혹은 사용처에 따른 해당 환경의 조건에 따른 반응조건을 고려하는 것이 좋다고 본다.

Oligomer와 검체가 반응한 것과 반응하지 않은 것을 분리하는 방법은 검체의 특성 (분자량, 물리적 크기, 전하적 특성, 등) 혹은 SELEX 방법에 따라 다양한 방법이 있지만 일반적으로는 원심분리기, CE, HPLC 등을 사용하여 분리, 회수를 진행한다.

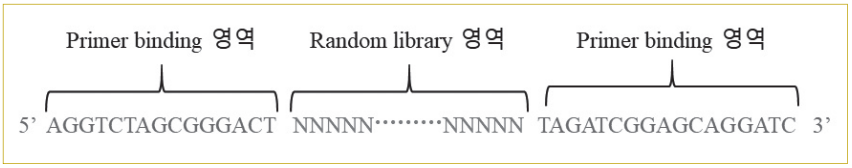

그림 3. Random Library 디자인

3) Amplification은 10^{15}의 Random library를 사용하여 검체와 반응시킨 경우 결합한 서열이 같은 경우는 거의 없다고 봐도 무방하다. 결합한 Oligomer에 대한 서열을 효율적 확보를 위해서 증폭의 과정을 거친다. 통상 PCR을 이용하는데 이 경우 1개의 서열이 증폭을 하여 2^n (n= cycle number)의 증폭 계수를 가지기 때문에 30 cycle을 기준으로 하였을 때 1개의 서열에서 대략 10^{10}개의 같은 서열을 가지고 있는 Oligmer를 확보할 수 있다.

다만, 이 단계에서 확보된 서열은 double stand DNA 형태이기 때문에 다양한 방법을 통해 한쪽 서열을 제거한다. 한쪽 서열을 제거하는 대표적인 방법으로는 λ exo nuclease이다.

그 외에도 Asymmetric PCR 기법을 이용하여 한쪽 서열만 선택적으로 증폭하는 방안도 사용되고 있다.

이렇게 대량으로 증폭되어진 단일 가닥은 다시 2) ~ 3) 과정을 반복적으로 5~30회 가량 수행하면서 검체와 결합력이 높은 서열 위주로 선정된다.

4) Isolation and characteration 은 3)의 과정을 완료한 oligomer를 이용하여 subcloning을 진행하고 해당 서열에 대한 sequencing을 진행하여 최종 서열을 확보하는 단계이다. 확보된 서열을 단일 가닥으로 다시 확보한 후, 대상물질과의 반응성을 확인하는 것으로 SELEX의 단계는 마무리가 된다.

위의 일련의 과정은 일반적인 SELEX에 대한 내용이었으며 곰팡이 독소와 같은 저분자 물질에 대한 대표적인 방법은 Graphene oxide(GO)를 이용한 SELEX이다. 이러한 방법을 개발하게 된 배경은 곰팡이 독소와 같은 저분자 물질은 분자량이 대략 1000 미만인 경우가 대부분이기 때문에 원심분리기의 층분리 원리로 분리하기가 쉽지는 않으며 또한, oligomer와 결합을 하였다고 하여도 원심분리기로는 분리가 되지 않기 때문에 보다 무거운 물질 즉, 원심분리기를 통해 층분리가되는 GO를 매개체로 하여 검체와 결합된 oligomer와 검체와 결합되어지지 않은 oligomer를 분리시킨다[17].

이 방법은 그림 4에서 확인할 수 있듯이 random library로 구축된 oligomer가 (−) charge를 가지고 있어 (+) charge가 풍부한 GO 표면에 흡착이 잘되는 특성을 이용한 방법론이며 과정은 아래와 같다

① GO와 random library oligomer를 반응 시킨 후 원심분리기를 이용하여 미반응 oligomer를 제거한다.

② 반응 조건에 따라 안정화를 시킨 후 검체를 적용한다.

③ 일정 시간 반응 후 원심분리기를 이용하여 분리를 실시하고 상층액을 회수하여 PCR을 실시 증폭한다.

④ λ exo nulcease를 이용하여 한쪽 서열을 제거하고 다시 ①~③과정을 5~회정도 수행후 Count SELEX를 수행 후 다시 5~25회 정도 ①~③과정을 반복한다. (Count SELEX는 검체가 존재하는 시료의 방

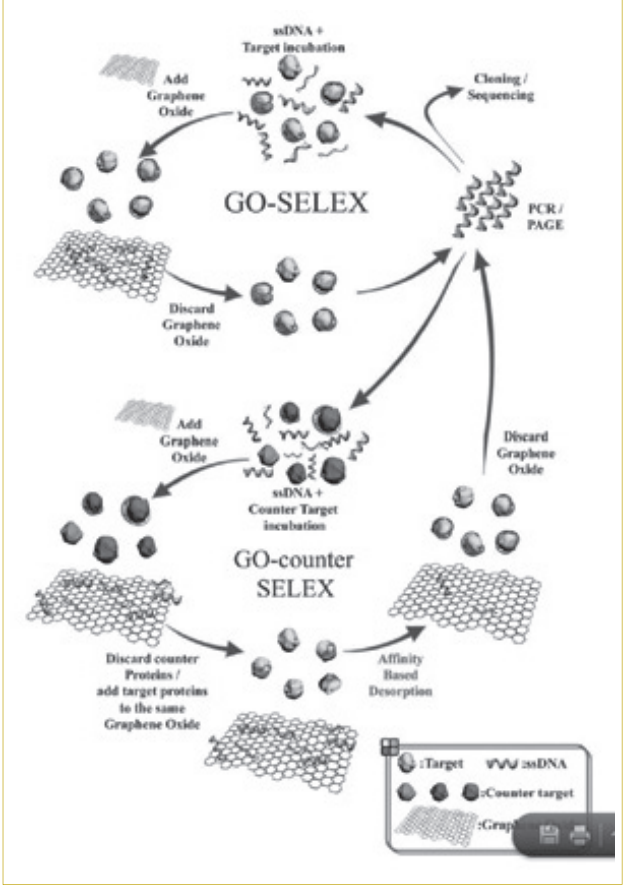

그림 4. GO-SELEX 모식도

해 인자 같은 것과 결합하는 oligomer를 제거하는 단계이다. 해당 과정의 경우에 전체 SELEX 과정 중에 1~5회 이내로 반복 수행하여 보다 특이적 압타머를 발굴한다.)

⑤ 최종 round를 수행한 후 해당 서열을 subcloning을 진행한 후 sequencing을 진행한 후 평가를 수행한다.

위의 GO-SELEX 외에도 곰팡이 독소와 같은 저분자 물질에 대한 압타머를 발굴하는 기술은 Magnetic bead based SELEX, Capillary electrophoresis based SELEX, HPLC based SELEX 등 다양한 방법이 가능하다.

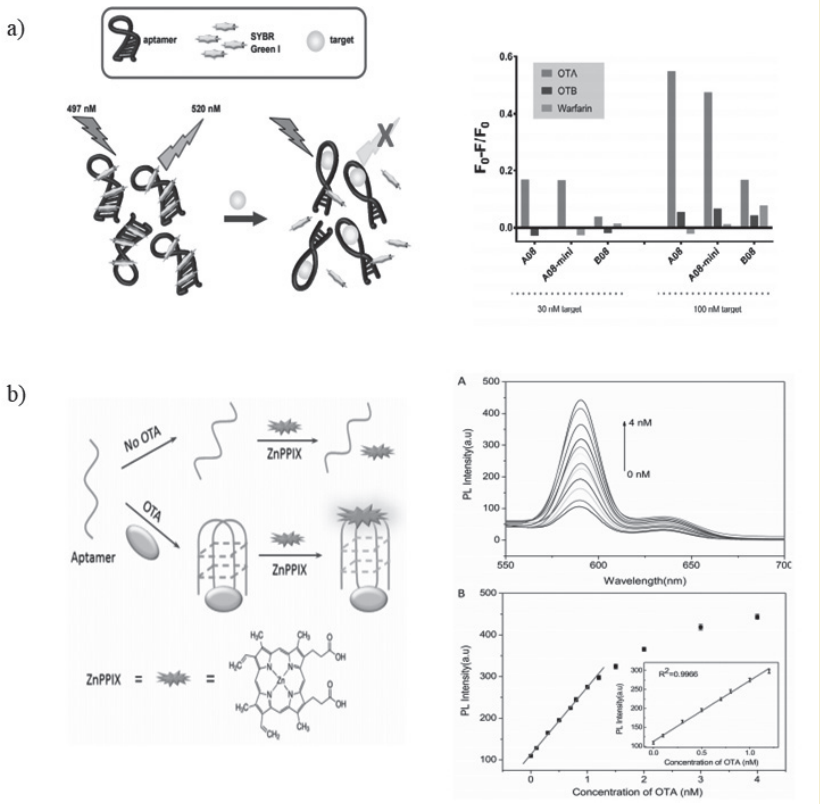

그림 5. 형광물질 기반 압타센서 a) 형광 DNA intercalator를 이용한 압타머 기반 OTA 검출 기술 (M. Mckeague, M. DeRosa, Toxin, 2014, 6, 2435-2452), b) G-qudraplex 결합 시 형광 변환물질(ZnPPi)를 이용한 OTA 측정(F. Liu, B. Wang, Sensors, 2018, 18, 1769)

3. 압타-센서(Aptasensor) 기술 동향 및 곰팡이 독소 검출 기술

압타 센서는 압타머를 이용하여 검체를 검출하는 기술을 말하는 것으로 다양한 방법론들이 적용되어 사용되고 있다. 이러한 다양한 방법론을 통해서 곰팡이 독소를 측정하는 기술들이 개발되었다.

압타센서를 플렛폼에 의한 구분으로 나누면 1) 형광(Fluorescence), 2) Aptamer linked immnosorbent assay(ALISA), 3) Lateral flow assay(LFA), 4) Electrochemical method, 5) Nanomaterials and nano-constructs 등의 방법으로 나눌 수 있다[18].

1) 형광 압타 센서 (Fluorescence aptasensor)

형광물질을 이용한 압타 센서에 관한 연구가 가장 활발하게 이루어진 분야 중 하나이다. 중요한 이유 중 하나는 압타머에 별도의 표지자를 붙이지 않아도 검출을 진행할 수 있다는 장점이 있다는 것이다.

그림 5에서 a)처럼 DNA intercalator와 검출하고자 하는 OTA를 서로 경쟁을 시킴으로써 OTA의 결합에 따라서 DNA intercalator가 DNA로부터 떨어지게 되어 더 이상 신호를 낼 수 없게 함으로 OTA를 농도별로 검출 할 수 있다[19]. 또한, b)의 결과에서처럼 OTA와 압타머가 만나 압타머의 고유 구조 중 하나인 G-qudraplex 구조를 구성함으로 인해 결합시 형광을 띄는 물질은 ZnPPi를 이용하여 OTA가 검출 시료 내에 존재하는 경우 G-qudraplex

구조를 형성하고 형성된 구조에 ZnPPi 결합하여 형광 신호를 발생하는 원리를 이용하여 곰팡이 독소를 검출 할 수 있는 방법이다[20].

이 외에도 앞서 언급하였지만 형광법에 대한 연구 개발이 가장 많이 진행되었으며 double strand DNA를 이용하여 형광 – 형광 억제자(Quencher) 같은 시스템을 이용하여 곰팡이 독소가 검출 시료 내에 존재하면 double strand DNA가 서로 떨어지게 되어 형광 신호가 나타나는 기술도 구현되어 있다.

형광법의 단점은 검출하고자 하는 시료에 형광 방해자가 존재하거나 검출 시료 자체에 형광물질이 존재하는 경우 정확한 결과를 도출하기 힘들다는 점이다. 이를 극복하기 위해서는 곰팡이 독소만 선택적으로 분리하는 과정이 필요로 하다.

2) Aptamer linked immobilized sorbent assay (ALISA)

ELISA 방법은 항체를 기반으로 하여 가장 유용하게 사용되고 있는 검체 검출기술이다. 그림 6의 a)처럼 ELISA 방법은 검체와 반응하는 항체에 효소를 표지하고 효소-기질 반응을 유도하여 검체를 검출하는 기술이다. ALISA 역시 이와 유사한 방법론으로 아래 그림 b)의 검체와 압타머가 반응하게 되면 압타머의 말단에 효소를 직접적으로 표지하거나 그림처럼 간접적으로 표지하여 효소-기질 반응을 이용하여 검체를 검출하는 방법론이다[21].

ALISA 방법은 다른 압타센서에 비해 비교적 반응 과정이 여러 번 진행해야 하며 효소 반응을 진행하기까지 비교적 오랜 시간이 걸린다는 단점이 있다.

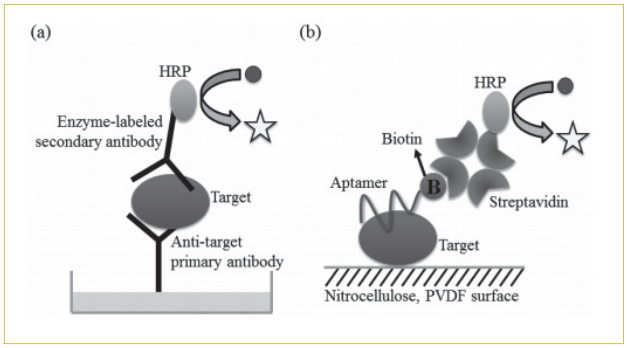

그림 6. Schematic image of a) the ELISA method; and b) the ALISA method

3) Lateral flow assay(LFA).

Lateral flow assay는 임신진단 검사기기의 원리를 이용한 방법론으로 장점은 비교적 신속 검출이 가능하며 방법론이 단순하여 곰팡이 독소 검출 시 사용자의 편의성이 높다. 또한, 제조 공정이 비교적 단순하며 가격이 저렴한 편에 속하기 때문에 사업화에 용이하다.

그림 7의 a)는 금나노입자와 압타머를 이용하여 검출하는 기술로 검출 결과는 일반적인 임신진단 검사기의 붉은색 줄이 형성되는 것과 동일한 결과를 볼 수 있다.(그림 7의 a는 sandwich 형태) 또한, b)는 Dip-stick 형태의

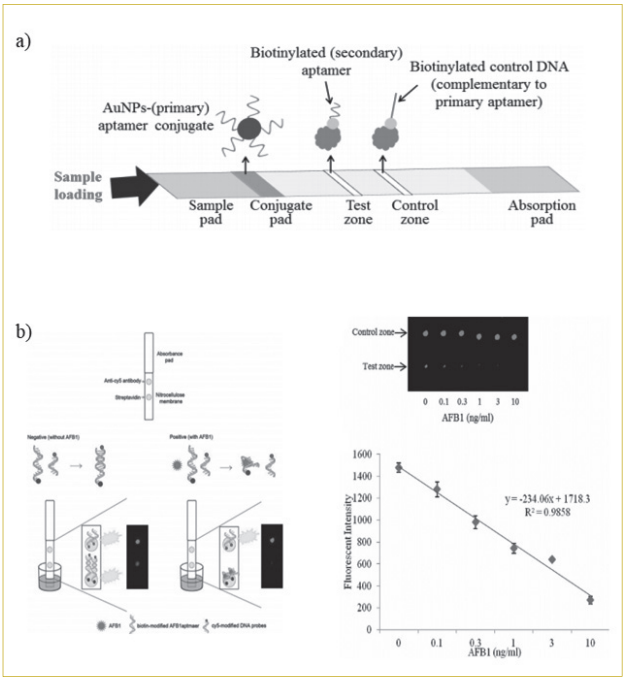

그림 7. LFA 기법을 이용한 곰팡이 독소 검출 방법, a) 금나노입자기반 LFA 시스템 모식도(H. Xu, G. liu, Anal chem, 81, 669–675, 2009), b) 형광 기반 곰팡이 독소 AFB1 측정용 Dip-stick (W. Shim, M. Klm, Biosensors and bioelectronics 62, 288–294, 2014)

LFA 기법으로 Double stand DNA를 반응용기 안에 반응시켜놓고 검체 시료를 처리 한 후 Strip paper를 Dipping하여 전개 후 검출 결과를 확인하는 방법이다. 결과에서도 확인할 수 있듯이 농도별 경향성이 뚜렷하게 나타남을 확인할 수 있다.

LFA 방법론의 단점은 빠른 속도에 비해서는 비교적 낮은 감도를 가지며 정량적 검사에는 적합하지 않다.

4) Electrochemical method

전기화학적 방법은 전극 표면에 압타머를 고정시켜 압타머가 검체와 반응에 의해 발생하는 변화를 전기적으로 측정하거나 혹은 검체를 고정시킨 후 압타머가 전기적 신호를 발생시켜주는 물질을 가지고 전극 표면에 접근하게 되면 전기적 신호를 확인하는 등의 방법론들이 개발되어 졌다. 주요 장점은 검출 감도가 비교적 뛰어나며 전극 표면을 일정 부분 재활용도 가능하다는 장점을 가지고 있다.

전기화학적 방법에서 가장 중요한 것은 표면의 개질이며 전극 표면에 어떠한 재료를 사용하는지에 따라서 검체를 검출하는 감도는 달라질 수 있다. 대체로 표면에 많이 사용하는 재료는 금, 은, 백금, graphene oxide, carbon nanotube 등이 사용되어지고 있다.

그림 8에서처럼 압타머/압타머, 압타머/항체, 항체/압타머, 압타머/신호 프로브 등의 조합을 통해서 전기적 신호를 기판 표면에 전달하는 방법을 통해서 곰팡이 독소를 측정하고 있다.

그리고, 그림 8의 화학적 결합에 따른 방법 외에도 전기화학적 검출 방법에 기반하여 다양한 방안이 적용되고 있다. 대표적인 방법으로는 Electrochemical impedance spectroscopy (EIS), Cyclic Voltalmmetry (CV), Differential pulse voltammetry (DPV), Square wave voltammetry (SWV), Liner sweep voltammetry(LSV), Field effect transistor(FET), Potentiometry 등의 다양한 전기화학적 방법들을 위의 화학적 방법과 결합하는 연구가 지속적으로 진행되어 지고 있다[21-22].

단점으로는 표면 기판 제조에 비교적 오랜 시간이 걸리며 민감한 방법론이기 때문에 검체 시료에 있는 방해인자에 민감한 반응 결과가 도출될 수도 있다.

5) Nanomaterials and nano-constructs

나노물질을 이용한 방법으로 나노물질 고유의 광학적 특성을 이용하여 곰팡이 독소를 측정하는 방법이다. 대표적인 방법이 surface plasmon resonance(SPR), Cantilever, localized SPR(LSPR)을 이용한 방법이 있다.

위 방법은 전기화학적 기판과 비슷한 특성을 가지며 주요 특징으로는 재활용할 수 있으며 검출 감도가 뛰어나며 비교적 방해인자에 안정적인 검출능을 보인다.

그림 9의 A) SPR과 C) LSPR은 개념적으로는 금속입자 혹은 표면이 빛을 받아 들뜬 상태가 되어 표면 플라즈모닉 상태의 색변화 (Wave-shift) 원리를 이용하여 측정하는 방법으로 기본적인 원리는 유사하다.

특히, C)에 소개한 방법은 광섬유(optical fiber) 표면에 금나노로드를 고정한 후 압타센싱한 예로 검체 시료에 담

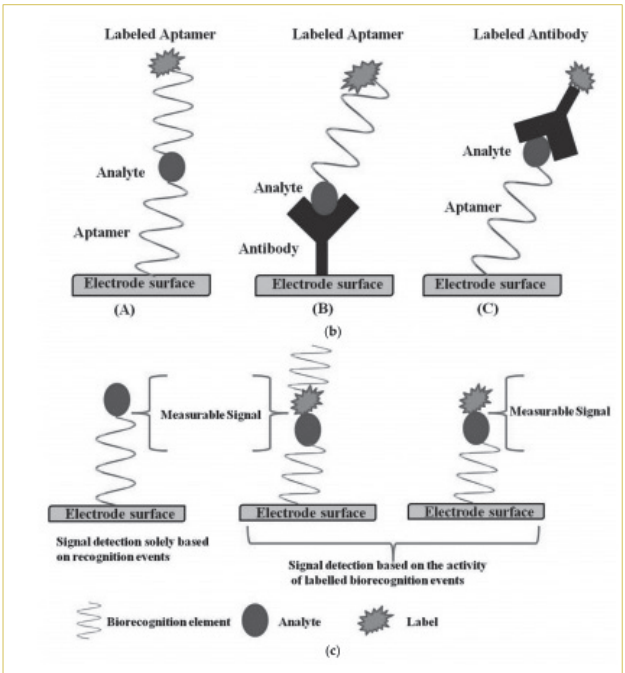

그림 8. 전극 표면에 개질 후 다양한 곰팡이 독소 측정 방법

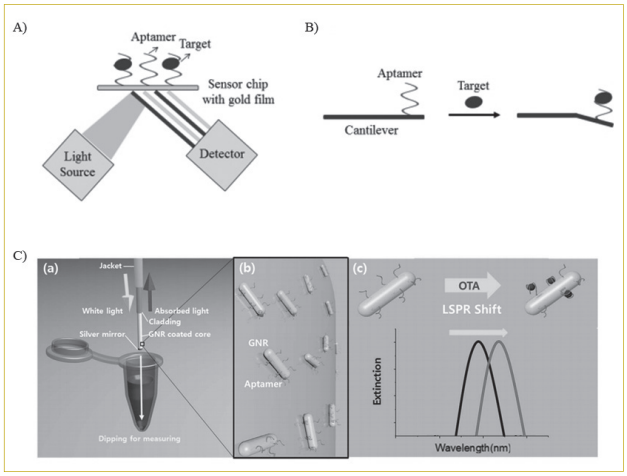

그림 9. 나노물질 기반 곰팡이 독소 검출기술
A) SPR, B) Cantilever, C) LSPR

그고 깨끗한 용액으로 세척 한 후 측정하는 것으로 보다 정확한 결과를 도출할 수 있으며 더 나아가 압타머를 해리할 수 있는 온도의 물에 넣어주면 재활용이 가능하여 지속적 사용이 가능한 센서 시스템으로 발전시킬 수 있다[23].

b)의 Cantilever 방법은 표면에 검체가 결합한 상태와 결합하지 않은 상태에 cantilever의 빛 굴절 차이를 이용하여 측정하는 기술이다. 다른 나노물질 기반 기술과 유사한 특징을 가진다.

다만 위의 방법들의 단점은 표면 개질이 어렵고 일부 재료의 경우에는 가격이 비싸다는 단점이 있으며 불안정성을 가진 나노입자도 다수 존재한다.

4. 맺음말

압타머를 기반으로하는 기술은 앞에서 언급했듯이 항체 기반에 비해서 비교적 생물학적, 화학적으로 안정적인 시스템이며 앞으로의 발전가능성도 높다. 또한, 다양한 종류의 곰팡이 독소에도 접근이 가능하기 때문에 다양한 연구 및 상용화가 진행될 수 있을 것으로 생각되어진다.

그림 10에서 확인할 수 있듯이 2008년도에 곰팡이 독소 압타머에 대한 논문이 처음 보고되었으며 이후 2011년을 기점으로 관련 논문들이 지속적으로 투고됨을 확인할 수 있고 특히 2018년도에는 50편 정도의 압타머와 곰팡이 독소 관련 논문이 투고됨을 확인할 수 있었다. 또한, 압타센서에 관련된 논문의 경우는 아직은 논문 투고 편수는 적은 편이지만 2014년을 기점으로 조금씩 증가하는 추세를 확인할 수 있고 다양한 플렛폼을 기반으로 보고되고 있는 것을 확인할 수 있었다.

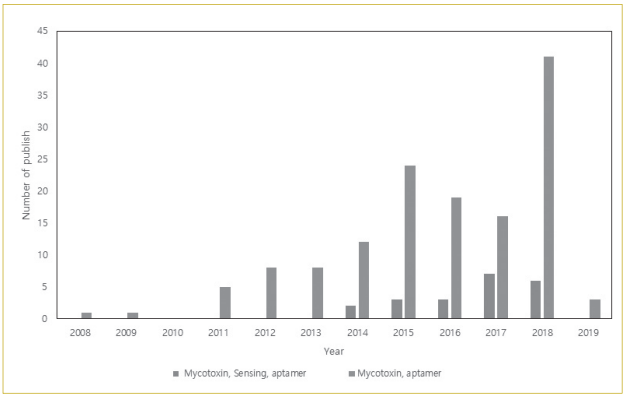

그림 10. Scopus 기반 Key Word 검색을 통한 년도별 논문 투고 결과

이처럼 다양한 플렛폼과 결합된 압타머는 앞으로 곰팡이 독소를 신속, 정확하게 검출하는데 사용이 될 좋은 재료이자 기술이 될 것으로 생각된다.

Reference

1. 정기혜,: 국내외 곰팡이 독소류의 관리 현황 및 정책과제(The management of Mycotoxin Hazards in Korea), 보건복지포럼, (2008)

2. Available from https://m.blog.naver.com/hanchiljeong/220660657713, "곰팡이 독소, 아플라톡신, 오크라톡신, 에르고톡신, 제랄레논, 시트리니, 파튤린", 행복드림농원, (2016).

3. 박선희,: 곡류 중 트리코테센류 곰팡이독소 실태조사 (Survey and Risk Assessment of Trichothescene Mycotoxin in Cereals), 식품의약품안전평가원, (2012)

4. Biomin world mycotoxin survey report, (2018)

5. A. López de Cerain, J. M. Soriano, en: J. M. Soriano del Castillo (ed.), Micotoxinas en alimentos, Díaz Santos.

Madrid, pp. 201, (2007)

6. PM Scott, PY Lau, SR Kanhere. J.Assoc Off Anal Chem., 64, 1364-1371, (1981)

7. C. Rasch, M. Kumke, H. Löhmannsröben. Sensing of Mycotoxin Producing Fungi in the Processing of Grains, 908 - 916, (2010)

8. J. Allen Bard, R. Faulkner Larry. Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications, 2nded. Wiley.

9. E.A. Ramirez, P.G. Molina, M.A. Zon, H. Fernandez. Electroanalysis, 17(18), 1635-1640, (2005)

10. M. Zougahg, A. Rios J. Chromatography A, 1177, 50-57, (2008)

11. Diana Bueno, Roberto Mu~noz, Jean-Louis Marty. Common Methods to Detect Mycotoxins: A Review with Particular Emphasis on Electrochemical Detection. Sensing in Electroanalysis, 8, Univerzita Pardubice, (2013)

12. Ma, X., Wang, W., Chen, X., Xia, Y., Wu, S., Duan, N., and Wang, Z. Selection, identification, and application of Aflatoxin B1 aptamer. European Food Research and Technology 238.6: 919-925. (2014)

13. Available from https://www.aptagen.com/aptamer-index

14. Z. Wu, E. Xu, Z. Jin, J, Irudayaraj,; An ultrasensitive aptasensor based on fluorescent resonant energy transfer and exonuclease-assited target recycling for patulin detection. Food chemistry, 249, 136-142 (2018)

15. 정선주,; RNA 앱타머(Aptamer): 간단한 원리부터 복잡한 응용까지, Molecular and cellular Biology News, 19권 1호, (2007)

16. D. Proske, M blank, R buhmann, A Resch,; Aptamers-basic research, drug development, and clinical applications. Applied microbiology and biotechnology, Vol 69, issue 4, 367-374, (2005)

17. J. Park, R. Tatavarty, D. Kim, H. Jung, M, Gu, Chem. commun., 48, 2071-2073 (2012)

18. M. Citartan, S, Gopinath, J, Tominaga, S. Tan, T. Tang,; Assays for aptamer-based platforms, Biosensors and Bioelectronics 34 1 - 11, (2012)

19. M. Mckeague, R. Velu, K. Hill, V. Bardoczy, T. Meszaros, M. DeRosa,; Selection and Characterization of a Novel DNA Aptamer for Label-Free Fluorescence Biosensing of Ochratoxin A Toxin, 6 , 2435-2452, (2014)

20. F. liu, A. Ding, J. Zheng, J. Chen, B. Wang,; A Label-Free Aptasensor for Ochratoxin a Detection Based on the Structure Switch of Aptamer. Sensors, 18, 1769 (2018)

21. G. Mishra, R. Mishra, Electrochemical Aptasensors for Food and Environmental Safeguarding: A Review, Biosensors, 8 ,28, (2018)

22. K. Song, S. Lee, C. Ban, Aptamers and Their Biological Applications.,Sensors 12, 612-631, (2012)

23. B. Lee, J. Park, J. byun, J. kim, M. Kim,; An optical fiber-based LSPR aptasensor for simple and rapid in-situ detection of ochratoxin A Biosensors and Bioelectronics 102, 504 - 509, (2018)