

정보 융합 나노하이브리드 시스템의 이해

김문희 · 박대환[†]

경남대학교 나노신소재공학과
51767 경상남도 창원시 마산합포구 경남대학로 7
(2019년 2월 16일 접수, 2019년 3월 27일 채택)

A Review on Info-Convergence Nanohybrid System

Wenji Jin and Dae-Hwan Park[†]

Department of Nano Materials Science and Engineering, Kyungnam University,
7, Gyeongsangnamdaehak-ro, Masanhappo-gu, Changwon-si, Gyeongsangnam-do, 51767, Korea
(Received 16 February 2019; accepted 27 March 2019)

요 약

최신 학제간 융합기술의 발전과 더불어 디지털 사회에서 생성된 방대한 정보를 저장하기 위하여 신뢰성이 높고 정보의 집적화면에서 효율적이며 세계적으로 통용될 수 있는 정보 코드 시스템의 필요성이 대두되고 있다. 그에 발맞춰 화학, 나노화학, 신소재 분야에서도 획기적인 차세대 정보 코드 시스템 개발을 위한 시도가 계속되고 있다. 해결책 가운데 하나로서 DNA를 이용한 정보 코드 시스템이 각광을 받으면서 많은 연구자들이 관련 연구에 박차를 가하고 있다. 본 총설에서는 DNA를 기반으로 하는 정보 융합 나노하이브리드 (infohybrid) 코드 시스템의 연구동향 및 기술개발 현황에 대하여 요약 및 정리하였다. 특히, 코드 시스템에 적합한 하이브리드 소재 및 나노기술에 대하여 알아보고 대표적인 사례를 기반으로 DNA 정보 코드화 기법에 대하여 정리한 후, 이력추적관리, 진위판별입증, 나노법의학 등 응용분야에 대하여 연구 사례를 중심으로 설명하였다. 마지막으로 최근에 연구 발표된 스마트폰을 활용한 Avatar DNA 나노하이브리드 시스템을 소개함으로써 4차 산업혁명 시대를 이끌어 나갈 나노·바이오·정보·인지 기술이 접목된 융합 시스템 개발 및 그 잠재력에 대하여 전망해 보았다.

Abstract – With the rapid development trend in multidisciplinary science and convergence technology, digital data storages have been necessary in order to accumulate a huge amount of information with high security. The possibility that biological DNA code system can offer encoding and decoding information has been illustrated by many researchers. In this review, we summarized current issue of info-convergence nanohybrid system, so-called infohybrid. DNA-inorganic nanohybrid materials and devices to achieve DNA-based molecular information system are presented. The possible applications focusing on tracking-and-traceability management, authenticity verification, and nano-forensics are also reviewed with four steps of encoding, encrypting, decrypting and decoding. We also highlighted the potential of smart code system with Nano-Bio-Info-Cogno (NBIC) convergence technology through the recently published case study of Avatar DNA nanohybrid system with smart phone.

Key words: Infohybrid, Info-convergence, Nanohybrid, NBIC, Avatar DNA, Layered double hydroxide

1. 서 론

2016년 1월 세계경제포럼은 “제4차 산업혁명”이라는 보고서를 발간하였다[1]. 보고서에서는 제4차 산업혁명을 이끄는 기술을 물리학 기술, 디지털 기술, 생물학 기술로 분류하였으며 이 세 분야

모두 서로 깊이 연관되어 끊임없이 융합하고 조화를 이루면서 혁신을 이끌어 갈 것으로 예상하고 있다. 메가트렌드를 이루는 주요기술은 인공지능(AI), 사물 인터넷(IoT), 클라우드 컴퓨팅, 빅데이터, 모바일 등 지능정보기술을 3D 프린팅, 생명공학, 로봇공학, 나노기술 등 여러 분야의 신기술과 융합하여 현실 세계의 모든 제품과 서비스를 다양한 플랫폼을 기반으로 네트워크로 연결하고 지능화하는 기술이다. 상호 연결된 최신 융합기술의 발전, 다양한 플랫폼을 기반으로 한 제품, 서비스 등과 인간의 관계, 실생활과 가상 네트워크를 연결하는 모든 기술의 발전을 위해서는 기하급수적으로 늘어나는 정보를 정확하고 빠르게, 스마트하게 수집, 저장, 처리 및 분석할

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: dhpark@kyungnam.ac.kr

‡이 논문은 연세대학교 설용건 교수님의 정년을 기념하여 투고되었습니다. This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

infochemistry, infobiology 등 분야에서 활발히 연구가 진행되고 있다[14,46-50].

마이크로도트를 활용한 인위적으로 디자인 합성된 DNA에 정보 암호화가 가능하다고 1999년 Nature에 발표된 바 있다[18] (Fig. 1A). DNA 염기 세 개를 하나의 단위로 하여 알파벳과 기호 하나하나에 대응하는 코드화 기법을 사용하였다(Fig. 1A(b)). DNA정보 코드는 양쪽 말단의 프라이머와 중심부의 정보코드 영역으로 나뉘어 디자인되었다(Fig. 1A(a)). 프라이머는 DNA의 증폭이나 염기쌍 판독에 있어서 필수적인 요소로서 프라이머 염기배열을 모르면 DNA 자체의 증폭 및 판독이 불가능하다. 프라이머 염기배열 자체를 비밀로 함으로써 1차적으로 DNA코드의 무단 복제를 막을 수 있다. 2차 세계대전 당시 독일 스파이는 상기 DNA정보 암호화 기법을 사용하여 “JUNE 6 INVASION: NORMANDY” 군사기밀을 전송하였다고 한다(Fig. 1A(d)).

Walt 연구팀은 살아있는 미생물을 코드로 사용하여 정보 코드 시스템과 접목 시킨 infobiology를 제안하면서 전기 없이도 커뮤니케이션이 가능하다고 보고하였다[49](Fig. 1B). 해당 미생물 정보 코드 시스템은 SPAM (Steganography by Printed Arrays of Microbes)으로 명명하였고 7개의 서로 다른 색깔로 형광 처리된 대장균 박테리아로, 스팟행렬 형식으로 제작되었다. Fig. 1B(a)는 7가지 형광 색깔을 기본 정보단위로 사용하여 bio-encoding 하는 과정을 보여주는 개략도이다. Infobiology 시스템에서 미생물의 유전자형 및 표현형의 유전적인 조작이 정밀하게 이루어지기 때문에 살아있는 미생물을 코드로 사용 가능하다. SPAM코드는 우선 형광 처리된 박테리아를 배양액 접시에서 각자 고유한 형광 색깔을 나타내도록 배양한다. 이후 니트로셀룰로오스 멤브레인을 사용하여 undeveloped SPAM을 찍어 상대방한테 보내게 되며 이를 전달받은 자는 멤브레인을 다시 배양액 접시에 찍는 방식으로 SPAM을 배양액 접시에 올리고 일정기간 동안 특정한 처리를 통하여 암호화된 정보를 판독하게 된다. 7가지 형광 색깔을 기본 정보단위로 7진법, 즉 색깔별로 0-6까지 숫자에 대응하고, 숫자 두 개를 하나의 단위로 하여 7X7 총 49개의 알파벳과 기호 하나하나에 대응하는 코드화 전략을 사용하였다(Fig. 1B(b)). 정보를 전달받은 자는 SPAM을 상기 코드화 기법으로 해독하여 해당되는 정보를 얻을 수 있다. 예를 들면 코드표 “T:33, H:32, I:25, S:60”를 활용하여 70개의 알파벳과 기호로 이루어진 정보를 144개 스팟 행렬로 이미지화하여 암호화하였다: “this is a bioencoded message from the walt lab at tufts university 2011.” (Fig. 1B(c)).

2-1. Infohybrid 소재로서의 DNA-무기 나노하이브리드

2004년 국내 연구진이 DNA 염기쌍 배열을 정보의 코드단위로 사용하는 나노 DNA코드 시스템을 세계 최초로 제안하였다[8]. 인위적으로 DNA 염기서열을 디자인하여 합성 가능한 기술이 개발되면서부터 분자 수준의 DNA코드 시스템에 대한 연구가 많이 수행되어 왔지만 그 응용범위가 제한적이었다[51,52]. DNA 자체는 노출되었을 경우 효소환경, 화학적, 물리적 환경 등 여러 가지 요인에 의하여 쉽게 변성이 일어나고 파괴될 수 있기 때문이다.

층상형 구조를 가지고 있는 무기 나노입자인 LDH (Layered double hydroxide)는 금속 이중층 수산화물의 하나로서 양전하를 띤 금속 수산화물 층과 이중층 사이에 이 양전하를 상쇄시키기 위한 음이온과 물로 구성되어 있다. LDH는 일반적으로 화학식: $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2](A^m)_{x/m} \cdot nH_2O$, ($M^{2+} = Mg^{2+}, Zn^{2+}, etc., M^{3+} =$

$Al^{3+}, Fe^{3+}, etc.$)으로 표기되는데, A^m 는 음이온계 게스트 화학종 ($A^m = CO_3^{2-}, NO_3^-$, 혹은 기타 음이온계 화학종)이다. 층상형 무기 나노입자인 LDH는 하이브리드소재 제조에 있어서 상당히 이상적인 물질인데, 이는 무기 수산화물 층이 갖는 금속의 조성과 층 전하 밀도 등이 쉽게 조절이 가능하기 때문이다. LDH에 DNA를 삽입하여 유전자 저장 가능성을 제시한 연구는 1999년 최초의 무기-바이오 하이브리드소재로 보고된 바 있으며[9], 그 이후로 많은 연구진들이 무기-바이오 하이브리드소재를 연구하고 발전시켜 왔다[53-62]. 특히 LDH 중 특정 금속 조성 비율을 갖는 경우(2가 금속과 3가 금속의 비율이 2:1일 경우)의 층 전하밀도는 $25 \text{ \AA}^2/e^-$ 로서 DNA 전하의 주기성과 잘 맞기 때문에 DNA를 화학적, 생물학적으로 최대한 안정화시킬 수 있어 DNA를 장기간 저장, 전달을 필요로 하는 다양한 분야, 특히 나노 DNA코드 시스템 등에 활용 가능하다.

DNA/LDH 나노하이브리드 복합체의 구조는 크게 삽입형 구조와 박리형 구조의 두 가지 형태를 나타낸다. DNA/LDH 나노 하이브리드 소재의 제조방법을 살펴보면(Fig. 2). A. 층상형 LDH를 제조하면서 동시에 DNA를 함께 공침 시키는 방법으로 층상구조 LDH의 층간에 DNA가 도입되어 나노 복합체를 형성시키는 공침법, B. 층상형 LDH를 제조한 다음 DNA를 이온교환 반응에 의해 LDH의 층간에 안정화 시켜 나노 복합체를 제조하는 이온교환법, C. 제조된 층상형 LDH를 적절한 용매를 이용하여 나노사이즈의 날장의 시트로 박리화 시킨 콜로이드 용액에 DNA 용액을 적가하여 재조합시키는 박리화-제조합법이 있다[61,62]. 설명한 A, B 제조방법에서는 공침 반응 및 이온교환 반응의 층간 삽입 화학을 이용하여 음이온인 DNA가 양이온성 층 전하를 띠는 LDH의 층간에 삽입되어 강한 정전기적 인력에 의해 안정화 됨으로써 LDH, DNA가 교대로 쌓여있는 2차원 층상구조의 DNA-LDH 나노하이브리드 소재를 제조하였다. 그러나 이런 방법들은 LDH 층간 간격 팽창 한계의 제약으로 구조가 특이하거나 3차원적으로 거대한 유전자를 담지 할 수 없고 LDH 층간에 삽입되더라도 그 입도에 따라 안정화 될 수 있는 DNA의 길이 및 크기가 제약을 받으며 무기물 및 유기물이 부착되어 일부 양전하를 함유하는 DNA는 담지하기 매우 어려우며 단일 상의 DNA-LDH 나노 복합체 제조를 위해서는 반응단계에서 과량의 DNA 및 장시간이 소요되는 경제적인 문제점이 있다. 이런 문제점을 해결하기 위한 대안으로 C. 박리화-제조합법이 연구되었다. 용매 처리하여 박리화 시킨 LDH를 담체로 DNA를 캡슐화할 경우, 코어-셸 구조의 안정적인 DNA@LDH 나노 복합체가 형성되며 이는 임의의 매체에서 분산성이 우수하여 적용 분야를 극대화 시키고 항구적으로 안정성을 유지할 수 있다[46].

Robert N Grass 연구팀은 자연계에서 DNA가 호박 등에 캡슐화되어 자연발생적으로 생기는 화석의 방식을 모방하여 비정질 실리카를 사용하여 코어-셸 구조의 DNA@SiO₂ 나노 복합체를 제조하여 DNA를 안정화시킬 수 있다고 보고하였다[34]. DNA@SiO₂ 나노하이브리드 소재의 제조방법(Fig. 2D)을 살펴보면, 먼저 SiO₂ 나노입자를 제조한 후, TMAPS (N-trimethoxysilylpropyl-N,N,N-trimethylammonium chloride)를 사용하여 SiO₂ 나노입자를 NH⁺ 양이온으로 표면 개질 후, 음이온성의 DNA를 나노입자 표면에 흡착시킨다. DNA를 흡착시킨 다음, TEOS (Tetraethoxysilane)을 졸겔법으로 중축합 반응을 시켜 DNA를 감싸면서 그 위로 12~15 nm 두께의 SiO₂ 코팅층을 형성하여 DNA@SiO₂ 나노 하이브리드소재를 제조하였다. 이 단계에서 TMAPS를 추가로 첨가하는데 이는 DNA

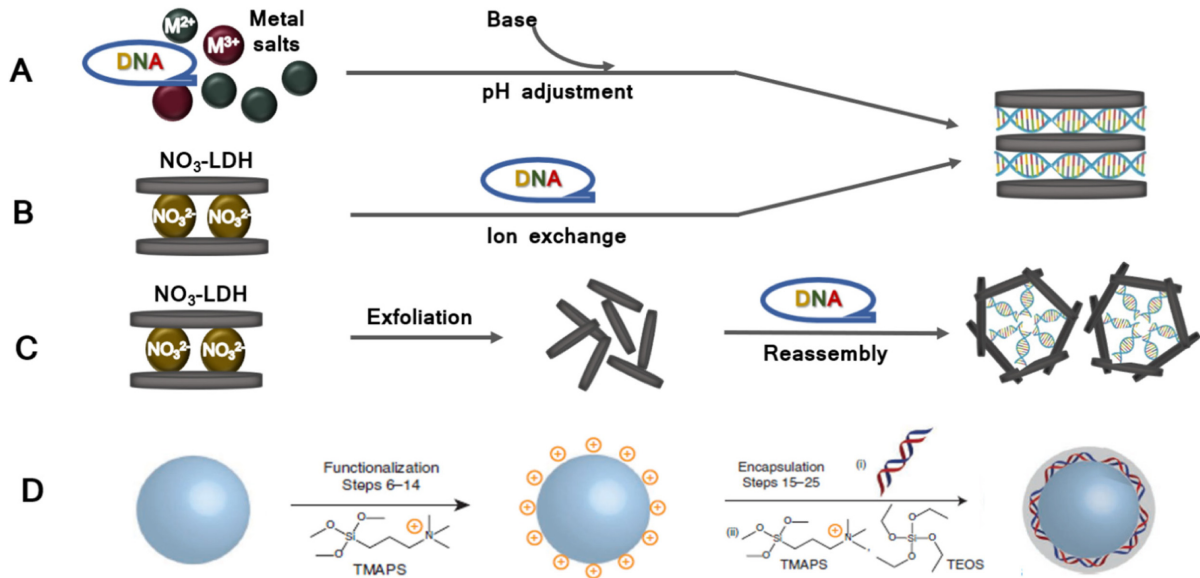


Fig. 2. DNA intercalative routes into LDH: A. coprecipitation, B. ion exchange, C. exfoliation-reassembly. D. DNA encapsulation route into SiO_2 , reproduced with permission from ref. [34] Copyright 2013 Nature Publishing Group.

이중나선골격의 인산기 음이온과 반응하여 연결고리 역할을 한다. 상기 방법으로 제조된 DNA@ SiO_2 나노 하이브리드소재는 상온에서, 빛을 차단한 상태에서 안정적으로 보관 가능하다.

DNA-LDH, DNA@LDH, DNA@ SiO_2 infohybrid 소재들은 암호화된 정보를 함유하고 있는 DNA를 효과적으로 보존, 안정화 시킴으로써 외부환경으로부터 안정적으로 보호하고 변성을 방지하여 장기간 유지될 수 있도록 한다.

2-2. DNA 정보 코드화 기법

DNA코드 시스템은 정보 이론의 4단계[63]: 정보 습득 및 기록, 기록된 정보 저장, 정보 수집 및 판독, 판독된 정보 표시로 이루어진다.

첫 번째 단계: 정보의 습득 및 DNA코드로 기록하는 단계이다. DNA코드 시스템은 염기쌍 배열을 정보의 코드단위로 사용하는 데, DNA 염기서열 자체를 하나의 암호로 코드화하는 기법, 염기서열의 길이를 정보로 사용하여 코드화 하는 방법도 있으나, 3개의 염기쌍을 하나의 문자/숫자/기호에 대응할 경우 64개의 다양한 문자/숫자/기호로 변환하여 나타낼 수 있어 바람직한 코드화 기법이다 [18]. 정보코드 부분은 미리 지정한 코드화 기법대로 특정한 정보를 지니고 있게 디자인하여 해당 개체(중요 문서 혹은 고가제품 등)의 특성 및 정보를 담고 있다.

두 번째 단계: DNA코드를 저장하는 단계이다. 2-1에서 설명한 대로 제조된 상기 DNA코드 분자는 LDH 혹은 SiO_2 등 무기물에 의하여 2차원 층상구조 혹은 3차원 코어-셸 구조의 나노 infohybrid 소재를 형성하고, 외부 극한 환경으로부터 안정성을 획득하여 DNA코드의 보관, 전달 및 기능 유지가 가능하다. 상기 방법으로 제조된 DNA/LDH 혹은 DNA/ SiO_2 하이브리드 소재는 위조 및 복제가 쉬운 보안이 필요한 제품, 진위판별이 필요한 고가제품, 이력 추적이 필요한 유통과정에서 품질관리가 필요한 제품 등에 물리적, 화학적으로 분산 및 도포하여 적용하게 된다.

세 번째/네 번째 단계: 정보 수집 및 판독, 판독된 정보 표시 단계로,

상기 무기 나노물질로 캡슐화된 infohybrid 코드소재는 특정 조건에서 가역적으로 해리 가능하여 DNA가 방출되면서 암호화된 코드를 수집 및 판독 가능하다. 즉, 크게 DNA코드를 캡슐화되어 안정된 하이브리드소재에서 가역적으로 해리하는 단계와 선택적으로 DNA코드를 수집하는 단계를 포함한다.

고분자로 코팅된 DNA@LDH를 예로 하면, 우선 적정한 용매(methylene chloride 혹은 hexane 등 유기용매)를 이용하여 표면 코팅층을 제거하고 산성 완충용액을 사용하여 LDH 무기캡슐을 용해 시키는데 DNA코드가 변형되지 않도록 무기물 층만 선택적으로 녹여낸 후 안전하게 광학 DNA코드를 추출할 수 있다. 추출된 DNA코드는 미량의 DNA를 포함하고 있어 효과적인 방법으로 DNA를 수거하여야만 정보 판독이 가능하다. Polypyrrole (PPY)-maghemite (MAG) 나노 하이브리드는 약 10 nm 정도의 사이즈의 초상자성을 띠는 MAG 나노입자 표면에 DNA 탐지 능력을 갖고 있는 PPY 고분자 물질을 코팅한 하이브리드 물질로서 자성을 이용하여 DNA를 수거할 수 있는 DNA 수거용 물질인데 이는 미량의 DNA도 자기력을 통해 쉽게 수거할 수 있는 효과적인 방법이다[8]. 이렇게 수거된 DNA코드는 PCR 처리하여 전기영동을 실시하고 DNA 밴드 분석을 통하여 검출할 수 있다. 광학 DNA코드 식별용 바이오센서는 광학 DNA코드의 상보적인 염기서열이 혼성화되는 위치를 특정한 패턴을 나타내도록 사전에 디자인하여 판독 결과가 광학 이미지로 판독 가능하다. 추출된 광학 DNA를 95 °C 조건에서 변성 시킨 후 상기 바이오센서와 혼성화하여 광학 이미지를 얻을 수 있는 방법으로서, 아주 빠르게 DNA 코드를 검색하고 코드화된 염기서열을 정확하게 검출하고 분석하는 기존의 “PCR기술”을 대체할 수 있는 획기적인 방법이다[64].

정보의 축적능력이 우수한 DNA에 보안장치를 지정하여 보안성이 뛰어난 DNA 정보코드를 만들고, 안정화 작업을 거쳐 개체에 도포할 수 있는 분자코드 시스템으로 제조하고, 필요시에 DNA 정보코드만을 추출, 수집하여 판독하는 단계를 포함한 하나의 체계적인 분자코드 시스템을 확립할 수 있다.

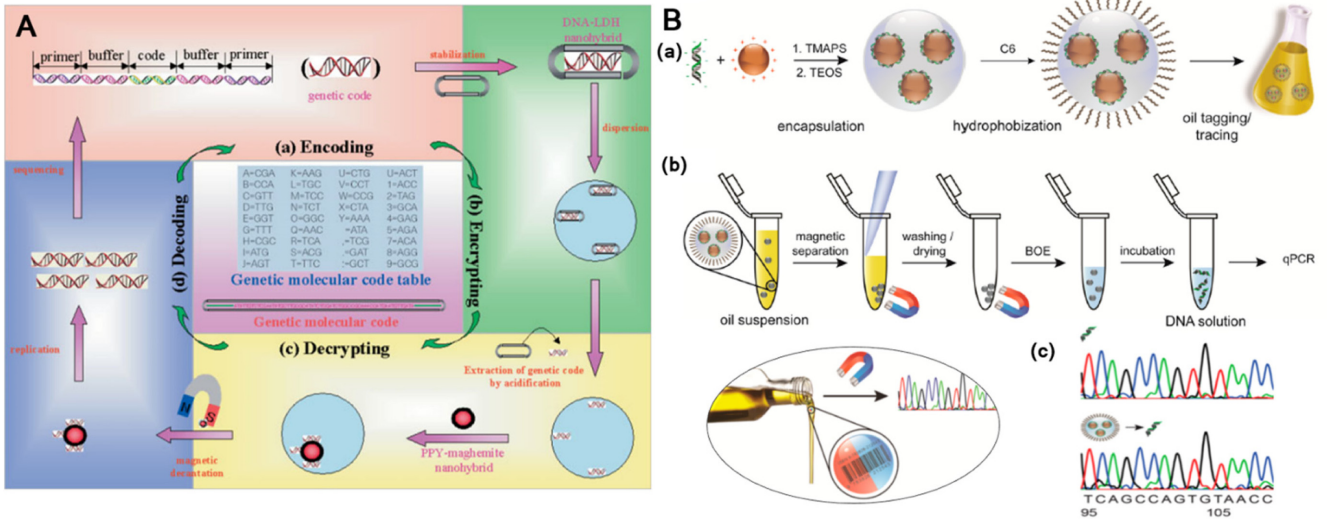


Fig. 3. A. Schematic illustration of the infohybrid system on the basis of the DNA conjugate tracers: (a) encoding, (b) encrypting, (c) decrypting, (d) decoding, reprinted with permission from ref. [8] Copyright 2004 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. B. (a) Synthesis of Fe₂O₃/TMAPS/DNA/SiO₂-C6 particles, (b) analytic route of DNA recovery from oil particle suspensions and subsequent quantification by qPCR, (c) sequencing chromatograms of base 95-109 of unprocessed dsDNA sequence (top panel) and encapsulated/recovered from decalin (bottom panel), reprinted with permission from ref. [50] Copyright 2014 American Chemical Society.

2-3. DNA 코드 시스템 응용

설명된 DAN코드 시스템을 현실적으로 응용분야에 적용하면 Fig. 3A에서 보여주는 바와 같다[8]. 첫 번째, 정보의 습득 및 기록 단계에서 특정된 정보, 6개 자모 “hybrid”를 포함하는 100개의 염기쌍을 갖고 있는 이중가닥 구조의 DNA를 인위적으로 코드화하여 합성한다(Fig. 3A(a)). 두 번째, 정보의 저장 단계에서 DNA는 LDH에 캡슐화되어 DNA코드를 다양한 물질, 예를 들면 농산물, 석유, 휘발유, 페인트, 잉크, 가죽 등에 적용시킨다(Fig. 3A(b)). 세 번째, 정보의 수집 및 판독 단계에서 DNA-LDH infohybrid 소재를 수거하여 DNA를 추출하여 PPy-MAG 나노하이브리드를 이용하여 수집된다(Fig. 3A(c)). 네 번째, 판독된 정보의 표시 단계에서 회수된 DNA 코드는 PCR 처리를 거쳐 증폭된다. 회수된 DNA 혹은 증폭된 DNA 코드는 전기영동법 혹은 DNA칩을 통하여 분석된다(Fig. 3A(d)). 상기 DNA코드 시스템은 진위판별 및 이력추적 등에 응용함에 있어서 복제 및 훼손이 불가하면서 높은 신뢰도를 갖는 정보를 제공할 수 있는 분자코드 시스템으로서 다양한 분야에서의 응용 가능성이 제시되고 있다.

2-3-1. 눈에 보이지 않는 진위판별/이력추적 시스템: 다양한 오일 시스템에서 DNA코드 활용

연료, 식품, 고가의 화장품, 의약품 및 기타 화학제품 등 대부분 업종에서 위조품이 다수 생산되어 불법 수익을 얻고 소비자 및 생산자 모두에게 피해를 입히는 문제가 많은 국가에서 이슈화되고 있다. 이런 사회적인 문제에 입각하여 Robert N. Grass 연구팀은 연료(가솔린), 화장품용 오일(베르가못 향유), 식품용 오일(엑스트라 버진 올리브 오일) 3가지 오일 매개체에서 눈에 보이지 않는 나노사이즈의 DNA 기반의 infohybrid 코드를 활용하여 진품을 판별하는 연구를 수행하였다[50](Fig. 3B).

우선 공침법으로 간편하고 저렴한 가격으로 자성을 띤 Fe₂O₃ 나노입자를 제조하고, 나노입자를 TMAPS로 처리하여 NH⁺ 양이온

으로 표면 개질 후, 음이온성의 DNA를 양이온을 띤 자성 나노입자 표면에 흡착시킨다. DNA 흡착 후 추가로 TMAPS 코팅층을 형성 후, TEOS를 첨가하여 이를 전구체로 SiO₂ 코팅층이 형성되면서 코어-셸 구조의 Fe₂O₃/TMAPS/ DNA/SiO₂ 나노입자가 제조된다. 추가로 해당 나노입자의 오일 매체 내에서의 분산성을 향상시키기 위하여 N-hexyltrimethoxysilane를 첨가하여 가수분해 방법으로 나노입자 표면이 소수성을 띠도록 한다. 상기 방법으로 평균 사이즈가 135 nm 수준의 Fe₂O₃/TMAPS/DNA/SiO₂-C6 안정적인 코어-셸 구조의 나노입자를 제조하여 외부환경으로부터 DNA를 안정적으로 보호하는 DNA코드를 완성한다(Fig. 3B(a)). 제조된 infohybrid 소재는 다양한 오일 내에서 우수한 분산성을 나타내고 위조, 복제 및 훼손이 불가능한 눈에 보이지 않는 미세구조의 DNA코드로 매개체 내에 분산되어 있다. 코어-셸 구조의 DNA코드 나노입자는 우수한 열안정성을 나타내는데, 순수 DNA 용액은 120 °C로 가열하였을 경우, 분해 되어 검출되지 않는 반면, 코어-셸 구조로 캡슐화 안정된 DNA 코드는 160 °C에서 30 min 처리 후에도 정확히 검출 및 판독이 가능하였다.

Fig. 3B(b)에서 보여주고 있는 바와 같이 필요시에 자석을 이용하여 DNA코드를 함유한 나노입자를 수거하고 세척 및 건조 과정을 거친 후, BOE (buffered oxide etch)로 처리하여 DNA코드 자체를 추출한다. 나노입자 표면이 C6으로 소수성으로 개질되어 있는 반면에, BOE는 수용액이므로 표면 개질 전의 나노입자에 비하여 캡슐을 분해 시키는데 더 많은 시간이 소요된다. 추출된 DNA코드는 qPCR 분석 혹은 생어 염기서열분석(Sanger sequencing)을 통하여 암호화된 염기서열을 판독할 수 있다(Fig. 3B(c)).

상기 Fe₂O₃/TMAPS/DNA/SiO₂-C6 코어-셸 구조의 infohybrid 코드시스템은 DNA코드 농도가 1 ppb (1 µg DNA코드 나노입자를 1 L의 오일에 분산시킴)으로 미량인 경우에도 검출 및 판독이 가능하였으며 2×10⁻⁴ USD/L의 낮은 가격으로 DNA코드 진품판별 및 이력추적이 가능하여 상용화 가능성이 높다. 하지만 오일 매개체

내에서 DNA코드를 회수, 검출 및 판독 실험의 재현성이 떨어지며 제약, 식품 및 화장품 분야에서의 활용을 위하여서는 추가로 독성 평가를 진행하여 인가를 받아야 한다.

2-3-2. DNA 나노코드와 법의학의 만남: 나노법의학

국내 연구팀은 나노기술과 과학수사를 접목시킨 새로운 분야인 “나노법의학”을 제안하였다[46]. 이는 나노하이브리드 소재, 감지 설비 및 범죄수사 분석 방법 등의 발전과 더불어 발전하게 된 최신 융합분야로서 나노소재, 설비 및 나노구조를 1~100 nm 수준에서 정밀하게 다루게 된다. 연구팀은 DNA/LDH infohybrid 소재의 나노법의학 관련 나노-바이오-정보 등 분야에 걸친 융합학문 탐구를 진행하면서 DNA분자 센싱과 관련하여 그 접근 가능성을 제시하였다.

나노법의학에서의 활용 가능성을 입증하기 위하여, DNA@LDH 소재를 DNA코드를 기반으로 하는 문서 위조, 복제 방지용 잉크에 적용하여 실험을 수행하였다(Fig. 4). 구체적으로 DNA@LDH를 흑색 잉크와 혼합한 후, 상기 DNA코드가 포함된 나노하이브리드 잉크로 유리 슬라이드에 [S] 문자를 날인하고 순수한 잉크로 날인한 [S] 문자와 비교하는 실험을 진행하였다. 광학 스캐너를 이용하여 이미지를 수득한 결과, 순수한 흑색 잉크로 날인한 [S]는 형광을 나타내지 않았고 나노하이브리드 잉크로 날인한 [S]는 이중가닥 구조 DNA의 말단에 각각 부착된 녹색, 적색 형광체가 병합된 황색 [S] 그래픽 이미지가 관찰되었다(Fig. 4B). 이와 같은 선명한 황색 [S] 이미지 검출을 통해, 무기 나노캡슐을 제거하지 않은 상태에서 DNA코드가 포함되어 있음을 1차적으로 판독 가능하다. 보다 정밀한 판독을 위하여 나노하이브리드 잉크로 날인된 [S] 문자에서 소량의 DNA@LDH를 회수하여 산성조건에서 EDTA를 첨가하여 나노캡슐을 제거한 후 추출된 나노법의학 실험용 광학 DNA코드를 기 제작된 바이오센서와 혼성화 반응을 수행하였다. 판독기로 이용하는 바이오센서는 상기 광학 DNA와 상보적인 염기서열을 갖는 12×12개의 탐침 DNA가 적절히 적재된 바이오센서로서 제작 시 녹색, 적색 두 가지 형광 종류의 스팟 위치를 적절히 조절하여 판독된

결과가 녹색 바탕에 적색 [S] 이미지가 확인되도록 디자인하였다. 상기 혼성화 반응 검출을 이용한 판독 결과, 녹색 바탕에 적색 [S] 광학 이미지를 확인함으로써 신속, 정확하게 광학 DNA코드를 2차 판독할 수 있었다. 바이오센서와 광학 DNA코드와의 혼성화 반응은 100pM의 낮은 농도의 DNA 용액에서도 검출이 가능하며 혼성화 반응을 “1초” 동안 수행함으로써 정확히 판독하여 결과 이미지를 얻을 수 있었다.

2-3-3. 뿌리는 DNA 바코드를 이용한 인삼 원산지 판별

한국산 인삼은 전 세계적으로 우수한 품질을 인정받고 있다. 하지만 외국산 중심의 위조된 상품이 시중에 대량 유통되고 있어 소비자 및 생산자들의 불만이 고조되고 있으며 인삼 유통 질서를 교란시키고 있다. 이에 한국산 인삼과 위조 및 둔갑 되어 유통되는 인삼 중에서 한국산 진품판별과 한국산 인삼간의 개별 원산지 판별을 위한 원산지 추적시스템에 대한 연구가 진행되었다. 첨단 나노-바이오 융합기술을 인삼 원산지 추적 및 판별시스템에 접목함으로써 눈에 보이지 않는 뿌리는 DNA 바코드를 이용하여 인삼 원산지의 복제, 위조, 둔갑 가능성을 원천 봉쇄하여 한국산 우수한 인삼의 올바른 유통 질서를 유지하고 이와 관련된 대내외 지적재산권 확보가 가능한, 정확성 및 재현성이 높은 나노 DNA 바코드 시스템 판별기술이 개발되어 보고되었다[14].

상기 나노 DNA 바코드 시스템 판별은 구체적으로 A. 인삼 원산지 판별 정보를 형광물질이 부착된 소정의 염기서열로 구성된 DNA코드 분자로 암호화하고, B. 생체에 무해한 무기 나노물질로 잘 알려져 있는 LDH 박리화된 나노시트로 캡슐화시켜 형성된 나노입자 DNA 바코드를 함침법 혹은 스프레이법으로 인삼의 특정 부위에 도포한다. 무기 나노입자로 캡슐화된 DNA 바코드는 인삼 유통과정에서의 안정성을 확보할 수 있으며 도포 방식 또한 용이하다. C. 인삼 원산지 추적 확인 시에는 형광분석을 통하여 1차적으로 광학 DNA 바코드 유무를 판독하고 2차적으로 인삼의 머리 부분에 남아 있는 암호화된 광학 나노 DNA 바코드 물질을 회수하고 D. 사전에 특정된 패턴으로 디자인하여 제작된 인삼 원산지 판별용 바이오칩을 이용하여 염기서열을 확인함으로써, 인삼의 원산지를 판별하는 단계로 이루어진다(Fig. 5).

개발된 뿌리는 나노 DNA 바코드를 이용한 인삼 원산지 판별시스템의 정확성 및 재현성을 검증하기 위하여 A원산지, B원산지, 외국산 χ 인삼시료를 준비하여 블라인드 테스트를 진행하였다. A, B 원산지 인삼의 정보를 적색, 녹색 시아닌(cyanine) 형광물질이 결합된 광학 DNA분자로 코드화하여 디자인한다. 구체적으로 2개의 단일가닥 DNA를 제작하는데 해당 DNA는 35개 염기쌍 길이의 서로 다른 염기서열을 가지며 5' 말단에 시아닌3 녹색 형광물질을 공유 결합으로 부착한다. 제작된 단일가닥 DNA와 각각 상보적인 염기서열을 가지며, 5' 말단에 시아닌5 적색 형광물질이 공유결합되어 있는 35개 염기쌍 길이의 단일가닥 DNA를 제작한다. DNA 바코드 분자를 제작하기 위하여 원산지마다 각각 디자인된 상보적인 염기서열의 2개의 단일가닥 DNA를 완충용액에 같은 농도로 용해시켜, 95 °C로 2분간 가열 처리한 후, 상온에서 천천히 식힘으로써 이중가닥 구조의 DNA 바코드 분자가 제작된다(Fig. 5A).

공침 및 수열반응을 통하여 100 nm 크기의 층상형 LDH 나노물질을 제조한 후, 박리화시켜 무질서한 무기 나노시트를 얻는다. 박리화된 LDH 무기 나노시트 콜로이드 용액에 정보가 코드화된

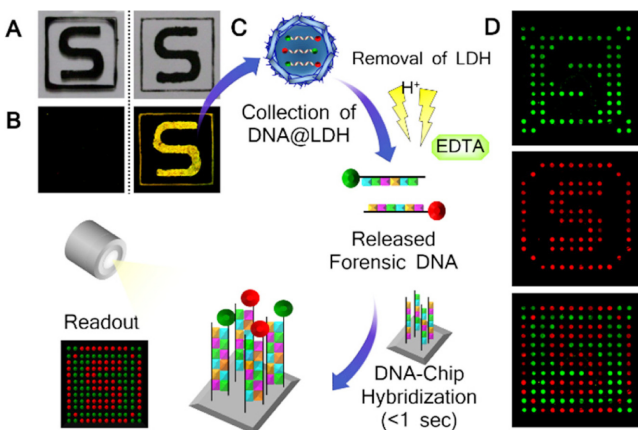


Fig. 4. Nano-forensics based on a DNA@LDH. A. Photograph images of the [S] marking by pure ink (left) and by DNA@LDH ink (right), B. fluorescence microscopy images, C. schematic procedure for authentication of the forensic DNA from the [S] marking mixed with DNA@LDH by DNA-chip binding under illumination, D. readout images of the graphic [S], reprinted with permission from ref. [46] Copyright 2010 American Chemical Society.

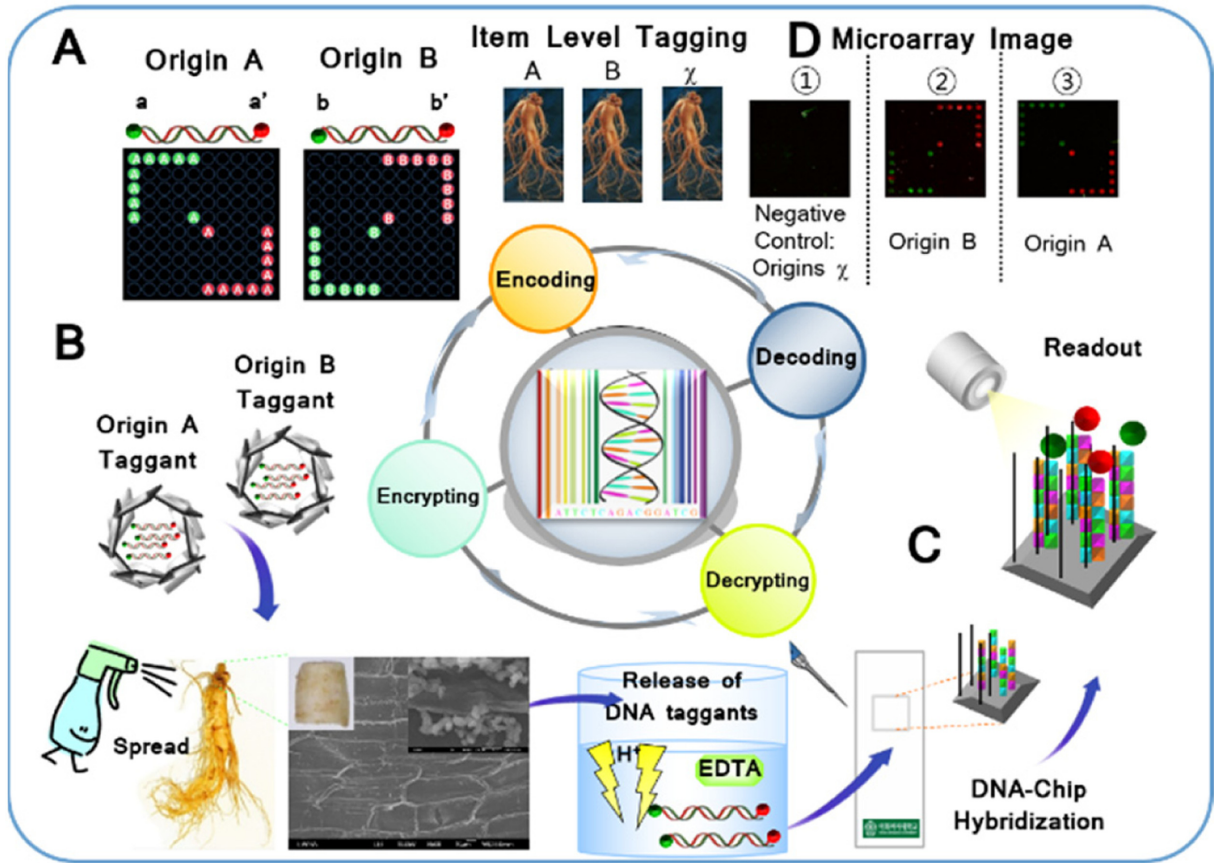


Fig. 5. Application of the DNA@LDH to the traceability system for identifying product origin: A. encoding, B. encrypting, C. decrypting, D. decoding, reproduced from ref. [14] with permission from The Royal Society of Chemistry.

DNA분자가 증류수에 용해되어 있는 수용액을 혼합하여 나노 DNA코드 분자를 안정화 시킨다. 상기 제조된 나노 DNA코드 분자의 형상 및 구조는 투과전자 현미경 분석을 통하여 확인하였는데, 박리화된 LDH 무기 나노시트가 DNA 바코드 분자 주위에 약 10 nm 두께로 재조합되어 무기 나노셀을 형성하면서 DNA 분자를 캡슐화시키는 약 150 nm 크기의 완벽한 코어-셸 구조의 나노입자 DNA 바코드가 형성되었다. 이렇게 안정화 된 DNA코드 시스템은 인삼 자체 표면에 도포가 용이하고 유통과정에서 다양한 악조건의 외부 환경으로부터 DNA 바코드의 손상 및 훼손을 효과적으로 차단할 수 있다. 제조된 DNA 바코드 infohybrid 소재를 증류수에 0.01 중량 %로 분산시킨 후, 스프레이법 혹은 함침법으로 인삼 너두 표면에 빠르고 용이하게 도포 가능하다. 주사전자현미경 이미지(Fig. 5B)를 통하여 도포한 표면을 관찰하면 친수성 용매에 분산되어 있는 DNA 바코드가 인삼 너두 내부로 흡수되지 않고 표면에 물리적으로 고르게 흡착되어 있음을 알 수 있었다. 또한, 실제로 인삼의 유통구조에서 보관되는 7일간의 4 °C 냉장 보관 후에도 도포된 나노 DNA 바코드가 훼손 및 손상되지 않고 유지되고 있음을 확인할 수 있었다.

유리 슬라이드 표면을 개질한 후, 총 100개의 스팟에 탐침 DNA를 고정하여 인삼 원산지 판별용 바이오칩을 제작한다. 각각의 스팟에 한 종류의 탐침 DNA를 고정하고 상기 두 종류의 탐침 DNA 스팟 위치 패턴을 적절히 조절함으로써, 녹색/적색 형광물질이 부착되어

있는 인삼 원산지 광학 DNA 바코드와 상보적인 염기서열을 가진 탐침 DNA의 혼성화 반응을 통하여, 판독된 이미지가 원산지별로 특정한 패턴을 나타내도록 디자인할 수 있다(Fig. 5A).

각각 디자인된 DNA 바코드를 도포한 A, B 원산지 인삼과 DNA 바코드가 없는 순수한 LDH 나노물질만을 도포한 외국산 χ 인삼시료를 수검자가 알 수 없도록 임의로 혼합하고 원산지 판별을 실시하였다. 원산지를 판별하기 위하여, 인삼 너두 부위를 절단하고 나노 DNA 바코드를 수거하여 DNA 바코드 정보를 검출하였다. 구체적으로 절단한 인삼 너두를 EDTA가 함유된 산성용액으로 세척하여 나노입자를 너두 표면으로부터 분리 수거하고 나노무기 캡슐을 분해시켜 코드화된 정보를 함유한 DNA 바코드 분자를 추출한다. DNA 바코드 분자가 추출된 용액 5 μ L (DNA 10 nM 함유)를 효소가 없는 바이오칩용 혼성화 완충용액에 용해시킨 후 95 °C 5분간 가열하여 단일가닥 형태의 DNA 바코드 분자를 만들었다. 얻어진 단일가닥 형태의 DNA 바코드를 포함한 용액을 제작한 바이오칩에 올려서 혼성화 반응을 진행한 후, 세척 및 건조하여 형광스캐너로 이미지를 분석하면 각각 기 디자인 되었던 A, B 원산지의 독특한 녹색/적색으로 이루어진 그래픽 패턴이 관찰되어 A, B 원산지를 100% 정확히 판별해 낼 수 있었고 외국산 χ 인삼시료는 아무런 판독 정보가 없어 미지의 원산지 인삼으로 판별되었다(Fig. 5C, 5D).

나노 DNA 바코드가 접목된 원산지 판별시스템은 신속하고 정확하게 판독 가능하며, DNA 바코드 분자 도포방식이 용이하여 접근

성이 높으며 생체친화적인 LDH 무기나노 물질로 캡슐화되어 다양한 분야에서 활용 가능한 이력추적 및 위조방지 시스템이다.

3. 나노-바이오-정보-인지 기술이 융합된 코드 시스템: 스마트폰을 활용한 Avatar DNA nano hybrid 시스템

Avatar DNA는 기기로 인식 및 리딩 가능한 DNA 아이콘으로서, lab-on-a-chip의 일종인 마이크로어레이 DNA 바이오 센서칩을 AIDC (automatic identification and data capture)의 한가지 형태인 2차원 QR코드 혹은 3차원 컬러질코드로 제작하고 상보적인 염기서열을 가지는 DNA 개체를 DNA 센서칩 위에서 혼성화 배열을 시킨 후, 얻어지는 결과물인 오프라인상의 AIDC 이미지 코드를 형광 스캔하여 스마트폰 등을 통해 캡처 및 리딩하면 온라인상의 컴퓨터 서버와 무선 인터넷을 이용하여, DNA와 AIDC 전자 이미지 코드와의 상관관계를 통하여 DNA 개체에 대한 정보를 산출하여 DNA 분자에 내제된 DNA 염기서열, Avatar DNA 메시지 또는 URL 등 코드화된 정보를 스마트폰 화면에 나타냄으로써 커뮤니케이션 기능을 수행할 수 있다[41] (Fig. 6).

Avatar DNA nano hybrid 시스템은 나노-바이오-정보-인지 최신 융합기술이 접목된 스마트한 코드시스템이다. DNA 바이오 분자의 염기서열을 특정 문자/숫자/기호와 대응 변환하여 코드화한 후, 생체친화적인 무기 나노시트 LDH로 캡슐화 구조의 안정화된 Avatar DNA 이미지코드를 제작한다. DNA코드 분자가 분산된 DNA코드 조성물이 이미지 형태로 변환된 하이브리드 커뮤니케이션 방법이다. 하이브리드 태그 디코딩 단계에서, 이미지의 픽셀들의 DNA 염기서열, 감응물질, 결합물질, 형상, 패턴, 색상 및 밝기 등의 소정 임계값을 기준으로 인식, 분리 및 DNA 정보를 추출하게 된다. 상기 스마트폰 등 모바일기기를 활용한 Avatar DNA nano hybrid 시스템은 개별 물품 단위 태그를 DNA 바이오태그에 인코딩하고 전자코드 및 이미지태그를 혼용하여 컴퓨터 네트워크 기술을 활용함으로써, 데이터베이스 시스템과의 상호 운용성 및 인증 기능을 극대화 시켜 개체식별 이력추적, 보안인증 및 진위판별 기술이 동시에 실시간으로 가능한 스마트한 커뮤니케이션 시스템을 구축할 수 있었다.

실험에서의 Avatar DNA-QR코드 혹은 Avatar DNA-컬러질코드는 각각 DNA칩 위에서 226개 스팟 지점 혹은 320개 스팟 지점 각각

이 DNA 픽셀로 구성된 디지털 이미지 코드 즉 DNA-QR 이미지코드(226개 DNA 픽셀로 구성)/DNA-컬러질 이미지코드(320개 DNA 픽셀로 구성)이다. Avatar DNA AIDC 이미지코드는 DNA분자의 농도가 nanomolar (10^{-9} moles)의 낮은 수준에서도 효과적으로 스마트폰용 검출기를 통해 인식 가능하다.

상기 개발된 스마트폰을 활용한 Avatar DNA nano hybrid 시스템은 데이터 및 정보의 효율적인 암호화를 통한 유통 시스템에서의 보안 및 위조방지 이력추적관리에 활용 가능하다. 미국에서 위조품 사건으로 크게 이슈화되었던, 주사용 항암치료제 Avastin 의약품의 일례로 nano hybrid 시스템의 동작과정을 인코딩, 인크립팅, 디크립팅 및 디코딩 과정을 포함한 네 가지 단계로 나누어 검증하였다.

Avatar DNA nano hybrid 시스템은 2차원의 Avatar DNA-QR 코드/3차원의 Avatar DNA-컬러질코드 형태의 Avatar DNA 칩 AIDC 이미지를 제조하고 스마트폰 등 모바일기기 즉 무선인터넷을 통해 실시간으로 빠르고 정확하게 오프라인상의 코드이미지 정보와 온라인상의 네트워크 시스템을 연결하여 통합적인 정보 산출이 가능하다. 나노: LDH 무기 나노입자 - 바이오: DNA코드 분자 - 정보: DNA코드 알고리즘을 통한 염기서열 정보코드 생성 - 인지: 인간의 시각 기능을 모방한 스마트폰 카메라 인지 기술을 활용한 픽셀 인식 융합기술이 접목된 정보 융합 코드 시스템으로서 급성장하고 있는 시각 탐지 및 데이터 기록의 한 분야이다. 상기 전략의 접근방법은 의약품, 농산품 등 유통과정에서의 이력추적관리 시스템에 중요한 영향을 미칠 것으로 예상되며 그 외의 DNA코드를 활용한 다양한 융합 학문 분야에서도 그 잠재력이 극대화할 수 있을 것으로 전망된다.

4. 결 론

본 총설에서는 infohybrid 바이오 코드 시스템의 연구 진행 상황을 개괄적으로 소개하고 DNA코드 시스템에 적합한 하이브리드소재 및 기술설비에 대하여 DNA-LDH, DNA@LDH, DNA@SiO₂ infohybrid 소재를 예로 DNA코드의 나노격자 조작성을 통한 DNA코드 시스템 제조전략을 요약, 정리하였다. DNA코드 시스템의 코드화 기법을 구체적으로 정보이론과 연결하여 정보 습득 및 기록, 정보 저장, 정보 수집 및 판독, 판독된 정보 표시의 4단계로 나누어 설명하였다. 최근 infohybrid 코드 시스템의 적용 연구가 활발히 진행되고 있는 응용분야인 나노법의학, 이력추적관리, 진위판별인증 분야의 연구개발 동향을 살펴 보면서 DNA코드 시스템의 보다 다양한 분야에서의 응용 가능성을 제시하였다.

나노-바이오-정보-인지 기술이 접목된 정보 융합 코드 시스템인 스마트폰을 활용한 Avatar DNA 나노하이브리드 시스템에 대하여 구체적으로 소개하면서 4차 산업혁명 시대의 주요 발전 동력인 바이오 분야의 혁신, 지능화, 디지털과 물리 세계의 결합 등 최신 융합분야에서 다양한 기능을 구현할 수 있는 혁신적인 하이브리드 소재 개발에 대하여 전망해 보았다.

Acknowledgements

This work was supported by Kyungnam University Foundation Grant, 2018.

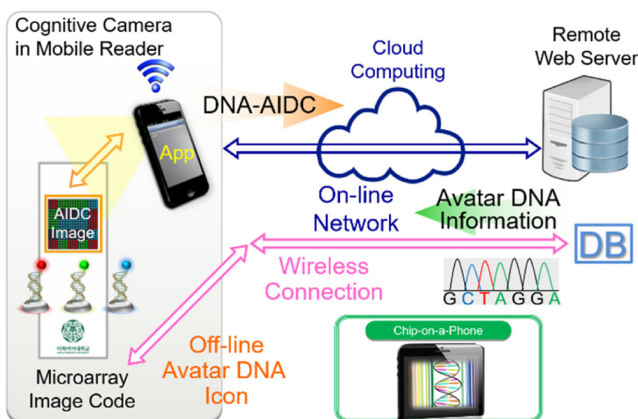


Fig. 6. The schematic illustration of the Avatar DNA nano hybrid system, reprinted with permission from ref. [41] Copyright 2014 Nature Publishing Group.

References

- Klaus Schwab, "The Fourth Industrial Revolution," *World Economic Forum*(2016).
- Church, G. M., Gao, Y. and Kosuri, S., "Next-generation Digital Information Storage in DNA," *Science*, **337**, 1628(2012).
- Kedes, L. and Liu, E. T., "The Archon Genomics X Prize for Whole Human Genome Sequencing," *Nat. Genet.*, **42**, 917-918(2010).
- Wetterstrand, K. A., "DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP)," National Human Genome Research Institute(2018).
- Pinheiro, A. V., Han, D., Shih, W. M. and Yan, H., "Challenges and Opportunities for Structural DNA Nanotechnology," *Nat. Nanotechnol.*, **6**, 763-772(2011).
- Mirkin, C. A., Letsinger, R. L., Mucic, R. C. and Storhoff, J. J., "A DNA-based Method for Rationally Assembling Nanoparticles into Macroscopic Materials," *Nature*, **382**, 607-609(1996).
- Yang, D. Y., Hartman, M. R., Derrien, T. L., Hamada, S., An, D., Yancey, K. G., Cheng, R., Ma, M. L. and Luo, D., "DNA Materials: Bridging Nanotechnology and Biotechnology," *Acc. Chem. Res.*, **47**, 1902-1911(2014).
- Choy, J. H., Oh, J. M., Park, M., Sohn, K. M. and Kim, J. W., "Inorganic-Biomolecular Hybrid Nanomaterials as a Genetic Molecular Code System," *Adv. Mater.*, **16**, 1181-1184(2004).
- Choy, J. H., Kwak, S. Y., Park, J. S., Jeong, Y. J. and Portier, J., "Intercalative Nanohybrids of Nucleoside Monophosphates and DNA in Layered Metal Hydroxide," *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1399-1400(1999).
- Yang, D. Y., Campolongo, M. J., Tran, T. N. N., Ruiz, R. C. H., Kahn, J. S. and Luo, D., "Novel DNA Materials and Their Applications," *Wiley Interdiscip. Rev.: Nanomed. Nanobiotechnol.*, **2**, 648-669(2010).
- Roh, Y. H., Ruiz, R. C. H., Peng, S. M., Lee, J. B. and Luo, D., "Engineering DNA-based Functional Materials," *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 5730-5744(2011).
- Choy, J. H., Park, M. and Oh, J. M., "Bio-nanohybrids Based on Layered Double Hydroxide," *Curr. Nanosci.*, **2**, 275-281(2006).
- Park, D. H. and Choy, J. H., "Emerging Strategies in Infohybrid Systems," *Eur. J. Inorg. Chem.*, 5145-5153(2012).
- Oh, J. M., Park, D. H. and Choy, J. H., "Integrated Bio-inorganic Hybrid Systems for Nano-forensics," *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 583-595(2011).
- Lim, D. K., Cui, M. H. and Nam, J. M., "Highly Stable, Amphiphilic DNA-encoded Nanoparticle Conjugates for DNA Encoding/decoding Applications," *J. Mater. Chem.*, **21**, 9467-9470(2011).
- Oh, J. M., Biswick, T. T. and Choy, J. H., "Layered Nanomaterials for Green Materials," *J. Mater. Chem.*, **19**, 2553-2563(2009).
- Shikha, S., Salafi, T., Cheng, J. T. and Zhang, Y., "Versatile Design and Synthesis of Nano-barcodes," *Chem. Soc. Rev.*, **46**, 7054-7093(2017).
- Clelland, C. T., Risca, V. and Bancroft, C., "Hiding Messages in DNA Microdots," *Nature*, **399**, 533-534(1999).
- Cox, J. P. L., "Long-term Data Storage in DNA," *Trends Biotechnol.*, **19**, 247-250(2001).
- Akram, F., Haq, I., Ali, H. and Laghari, A. T., "Trends to Store Digital Data in DNA: An Overview," *Mol. Biol. Rep.*, **45**, 1479-1490(2018).
- Li, Y. G., Cu, Y. T. H. and Luo, D., "Multiplexed Detection of Pathogen DNA with DNA-based Fluorescence Nanobarcodes," *Nat. Biotechnol.*, **23**, 885-889(2005).
- Blaxter, M., "Counting Angels with DNA," *Nature*, **421**, 122-124(2003).
- Paunescu, D., Mora, C. A., Querci, L., Heckel, R., Puddu, M., Hattendorf, B., Günther, D. and Grass, R. N., "Detecting and Number Counting of Single Engineered Nanoparticles by Digital Particle Polymerase Chain Reaction," *ACS Nano*, **9**, 9564-9572(2015).
- Davis, J., "Microvenus," *Art J.*, **55**, 70-74(1996).
- Gibson, D. G. et al., "Creation of a Bacterial Cell Controlled by a Chemically Synthesized Genome," *Science*, **329**, 52-56(2010).
- Lerdrup, M., Johansen, J. V., Agrawal-Singh, S. and Klaus Hansen, K., "An Interactive Environment for Agile Analysis and Visualization of ChIP-sequencing Data," *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **23**, 349-357(2016).
- Pennisi, E., "Search for Pore-fection," *Science*, **336**, 534-537(2012).
- Kosuri, S. and Church, G. M., "Large-scale de Novo DNA Synthesis: Technologies and Applications," *Nat. Methods*, **11**, 499-507(2014).
- Church, G. M., "Methods of Storing Information Using Nucleic Acids," U.S. Patent No. 9,996,778(2018).
- Goldman, N., Bertone, P., Chen, S. Y., Dessimoz, C., LeProust, E. M., Sipos, B. and Birney, E., "Towards Practical, High-capacity, Low-maintenance Information Storage in Synthesized DNA," *Nature*, **494**, 77-80(2013).
- Kim, T. W., Kim, I. Y., Park, D. H., Choy, J. H. and Hwang, S. J., "Highly Stable Nanocontainer of APTES-Anchored Layered Titanate Nanosheet for Reliable Protection/recovery of Nucleic Acid," *Sci. Rep.*, **6**, Article number: 21993(2016).
- Oh, J. M., Kwak, S. Y. and Choy, J. H., "Intracrystalline Structure of DNA Molecules Stabilized in the Layered Double Hydroxide," *J. Phys. Chem. Solids*, **67**, 1028-1031(2006).
- Thyveetil, M. A., Coveney, P. V., Greenwell, H. C. and Suter, J. L., "Computer Simulation Study of the Structural Stability and Materials Properties of DNA-intercalated Layered Double Hydroxides," *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 4742-4756(2008).
- Paunescu, D., Puddu, M., Soellner, J. O. B., Stoessel, P. R. and Grass, R. N., "Reversible DNA Encapsulation in Silica to Produce ROS-resistant and Heat-resistant Synthetic DNA 'fossils'," *Nat. Protoc.*, **8**, 2440-2448(2013).
- Wu, P. X., Li, W., Zhu, Y. J., Tang, Y. N., Zhu, N. W. and Guo, C. L., "The Protective Effect of Layered Double Hydroxide Against Damage to DNA Induced by Heavy Metals," *Appl. Clay Sci.*, **100**, 76-83(2014).
- Paunescu, D., Mora, C. A., Puddu, M., Krumeich, F. and Grass, R. N., "DNA Protection Against Ultraviolet Irradiation by Encapsulation in a Multilayered SiO₂/TiO₂ Assembly," *J. Mater. Chem. B*, **2**, 8504-8509(2014).
- Han, M. Y., Gao, X. H., Su, J. Z. and Nie, S., "Quantum-dot-tagged Microbeads for Multiplexed Optical Coding of Biomolecules," *Nat. Biotechnol.*, **19**, 631-635(2001).
- Wang, G. et al., "Highly Efficient Preparation of Multiscaled Quantum Dot Barcodes for Multiplexed Hepatitis B Detection," *ACS Nano*, **7**, 471-481(2013).
- Zhu, S. J., Song, Y. B., Zhao, X. H., Shao, J. R., Zhang, J. H. and Yang, B., "The Photoluminescence Mechanism in Carbon Dots

- (graphene quantum dots, carbon nanodots, and polymer dots): Current State and Future Perspective; *Nano Res.*, **8**, 355-381(2015).
40. Zhang, Y. H., Zhang, L. X., Deng, R., Tian, J., Zong, Y., Jin, D. Y. and Liu, X. G., "Multicolor Barcoding in a Single Upconversion Crystal;" *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 4893-4896(2014).
 41. Park, D. H., Han, C. J., Shul, Y. G. and Choy, J. H., "Avatar DNA Nanohybrid System in Chip-on-a-phone;" *Sci. Rep.*, **4**, Article number: 4879(2014).
 42. Grass, R. N., Heckel, R., Puddu, M., Paunescu, D. and Stark, W. J., "Robust Chemical Preservation of Digital Information on DNA in Silica with Error-correcting Codes;" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 2552-2555(2015).
 43. Lee, J., Bisso, P. W., Srinivas, R. L., Kim, J. J., Swiston, A. J. and Doyle, P. S., "Universal Process-inert Encoding Architecture for Polymer Microparticles;" *Nat. Mater.*, **13**, 524-529(2014).
 44. Nam, H. M., Song, K. J., Ha, D. G. and Kim, T. S., "Inkjet Printing Based Mono-layered Photonic Crystal Patterning for Anti-counterfeiting Structural Colors;" *Sci. Rep.*, **6**, Article number: 30885(2016).
 45. You, M. L., Lin, M., Wang, S. R., Wang, X. M., Zhang, G., Hong, Y., Dong, Y. Q., Jin, G. R. and Xu, F., "Three-dimensional Quick Response Code Based on Inkjet Printing of Upconversion Fluorescence Nanoparticles for Drug Anti-counterfeiting;" *Nanoscale*, **8**, 10096-10104(2016).
 46. Park, D. H., Kim, J. E., Oh, J. M., Shul, Y. G. and Choy, J. H., "DNA Core@inorganic Shell;" *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 16735-16736(2010).
 47. Thomas III, S. W., Chiechi, R. C., LaFratta, C. N., Webb, M. R., Lee, A., Wiley, B. J., Zakin, M. R., Walt, D. R. and Whitesides, G. M., "Infochemistry and Infofuses for the Chemical Storage and Transmission of Coded Information;" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 9147-9150(2009).
 48. Hashimoto, M., Feng, J., York, R. L., Ellerbee, A. K., Morrison, G., Thomas, S. W. Mahadevan, L. and Whitesides, G. M., "Infochemistry: Encoding Information as Optical Pulses Using Droplets in a Microfluidic Device;" *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 12420-12429 (2009).
 49. Palacios, M. A., Benito-Peña, E., Manesse, M., Mazzeo, A. D., Lafratta, C. N., Whitesides, G. M. and Walt, D. R., "Info Biology by Printed Arrays of Microorganism Colonies for Timed and On-demand Release of Messages;" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 16510-16514(2011).
 50. Puddu, M., Paunescu, D., Stark, W. J. and Grass, R. N., "Magnetically Recoverable, Thermostable, Hydrophobic DNA/silica Encapsulates and Their Application as Invisible Oil Tags;" *ACS Nano*, **8**, 2677-2685(2014).
 51. Marton, M. and Jones, A., "Sample Tracking Using Molecular Barcodes;" International Application No.: PCT/US2001/048527 (2003).
 52. Choi, H. C., Whang, H. K., Kwon, S. J. and Moon, H. P., "Coding Method for Identification of Rice Cultivars;" Application No.: 10-2001-0034002(2001).
 53. Patil, A. J., Li, M., Dujardin, E. and Mann, S., "Novel Bioinorganic Nanostructures Based on Mesolamellar Intercalation or Single-molecule Wrapping of DNA Using Organoclay Building Blocks;" *Nano Lett.*, **7**, 2660-2665(2007).
 54. Desigaux, L., Belkacem, M. B., Richard, P., Cellier, J., Léone, P., Cario, L., Leroux, F., Taviot-Guého, C. and Pitard, B., "Self-Assembly and Characterization of Layered Double Hydroxide/DNA Hybrids;" *Nano Lett.*, **6**, 199-204(2006).
 55. Choy, J. H., Kwak, S. Y., Jeong, Y. J. and Park, J. S., "Inorganic Layered Double Hydroxides as Nonviral Vectors;" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 4042-4045(2000).
 56. Choy, J. H., Choi, S. J., Oh, J. M. and Park, T., "Clay Minerals and Layered Double Hydroxides for Novel Biological Applications;" *Appl. Clay Sci.*, **36**, 122-132(2007).
 57. Oh, J. M., Park, D. H., Choi, S. J. and Choy, J. H., "LDH Nanoparticles as Bio-reservoirs and Drug Delivery Carriers;" *Recent Pat. Nanotech.*, **6**, 200-217(2012).
 58. Mishra, G., Dash, B. and Pandey, S., "Layered Double Hydroxides: A Brief Review from Fundamentals to Application as Evolving Biomaterials;" *Appl. Clay Sci.*, **153**, 172-186(2018).
 59. Oh, J. M., Choi, S. J., Lee, G. E., Han, S. H. and Choy, J. H., "Inorganic Drug-delivery Nanovehicle Conjugated with Cancer-Cell-Specific Ligand;" *Adv. Funct. Mater.*, **19**, 1617-1624(2009).
 60. Paek, S. M., Oh, J. M. and Choy, J. H., "A Lattice-engineering Route to Heterostructured Functional Nanohybrids;" *Chem. Asian J.*, **6**, 324-338(2011).
 61. Park, D. H., Choi, G. and Choy, J. H., "Bio-layered Double Hydroxides Nanohybrids for Theranostics Applications;" *Photofunctional Layered Materials, Structure and Bonding* **166**, 137-174(2015).
 62. Park, D. H., Hwang, S. J., Oh, J. M., Yang, J. H. and Choy, J. H., "Polymer-inorganic Supramolecular Nanohybrids for Red, White, Green, and Blue Applications;" *Prog. Polym. Sci.*, **38**, 1442-1486 (2013).
 63. Kahn, D., "The Code Breakers - the Story of Secret Writing;" *Macmillan Pub Co.*, (1967).
 64. Wheelan, S. J., Murillo, F. M. and Boeke, J. D., "The Incredible Shrinking World of DNA Microarrays;" *Mol. Biosyst.*, **4**, 726-732(2008).