

# 나노구조체를 이용한 고감도 나노바이오센서



유경화  
연세대  
물리학과 교수

## 1. 서론

최근 나노기술의 발달로 다양한 나노구조체가 제작되었으며, 이러한 나노구조체를 바이오센서에 응용하고자하는 연구가 매우 활발하게 진행되고 있다. 나노구조체가 바이오센서 물질로 관심을 끄는 이유는 검출하고자하는 표적물질의 크기가 일반적으로 나노구조체의 크기와 비슷하므로 감도가 매우 좋은 센서의 제작이 가능할 뿐 아니라 센서의 소형화 및 집적화가 가능하기 때문이다.

바이오센서에 활용되는 나노구조체는 크게 나노입자, 나노선 및 튜브, 그리고 microcantilever로 분류할 수 있다. 그러나, microcantilever를 이용한 바이오센서에 대해서는 “나노바이오센서 / 칩의 연구 동향”에서 소개되었으므로 본 논문에서는 주로 나노입자, 그리고 나노선 및 나노튜브를 이용한 나노바이오센서에 대해 좀더 자세히 살펴보도록 하겠다.

## 2. 나노입자를 이용한 바이오센서

나노기술이 발달함에 따라 다양한 물질의 나노입자들이 화학적으로 합성되고 있다. 나노입자의 특

성 중 하나는 같은 물질의 나노입자라고 하더라도 입자의 크기에 따라 색깔이 다르다는 것이다. 입자의 크기에 따라 다른 색깔이 보이는 이유는 반도체와 금속 나노입자의 경우가 다르다. 반도체의 경우는 입자의 크기가 nm 수준이 됨에 따라 구속 효과 때문에 밴드갭 에너지가 식 (1)과 같이 입자크기의 함수로 주어지게 되므로 입자의 크기에 따라 다른 색깔을 띤다.

$$E(R) = E_g + \frac{\hbar^2 \pi^2}{2R^2} \left( \frac{1}{m_e} + \frac{1}{m_h} \right) - \frac{1.8e^2}{\epsilon R} + \dots \quad (1)$$

여기에서  $E_g$ 는 bulk 상태 반도체에서의 에너지 갭,  $R$ 은 나노입자의 직경,  $m_e$ ,  $m_h$ 는 전자와 홀의 질량,  $\epsilon$ 는 유전상수이다. 그러나, 금속 나노입자인

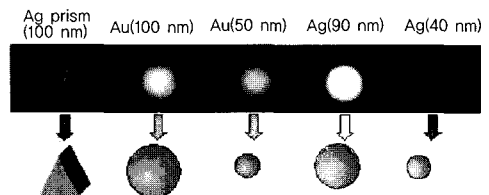


그림 1. 다양한 크기, 모양, 조성의 나노입자 용액으로부터 산란된 색깔.

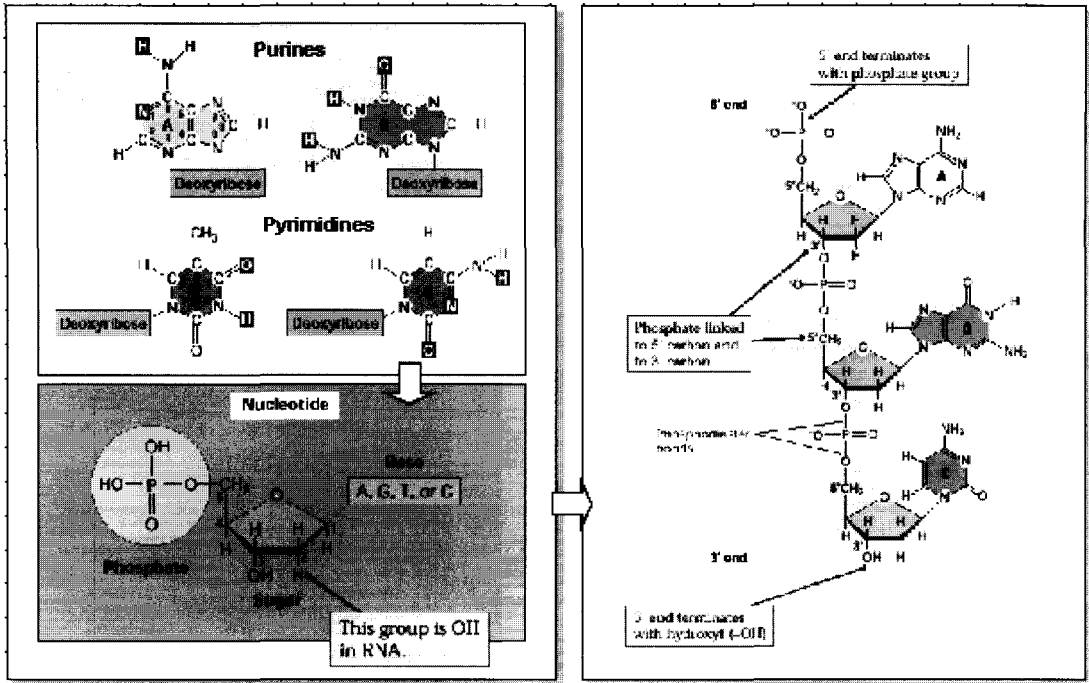


그림 2. DNA 분자의 구조.

경우는 입자의 surface plasmon 주파수가 입자의 크기, 모양, 조성에 따라 달라지기 때문에 그림 1과 같이 크기, 모양, 조성에 따라 다른 빛깔을 보인다.

맨 처음 나노입자를 바이오센서에 응용한 사람은 미국 Northwestern 대학의 C. Mirkin [1]이다. Ag는 surface plasmon band가 390~420 nm인 반면 Au의 surface plasmon band는 550~580 nm 이기 때문에 그림 1에서와 같이 나노입자의 조성, 크기, 모양에 따라 다른 색깔을내는데 Mirkin 연구그룹에서는 이러한 특성을 DNA hybridization 검출에 응용하였다.

DNA 분자는 디옥시리보오스 라는 당과 인산, 그리고 염기로 이루어진 뉴클레오티드라고 하는 단위가 길게 연결되어있는 일종의 고분자이다 (그림 2). DNA를 구성하는 염기는 아데닌(A), 티민(T), 구아닌(G), 시토신(C) 이

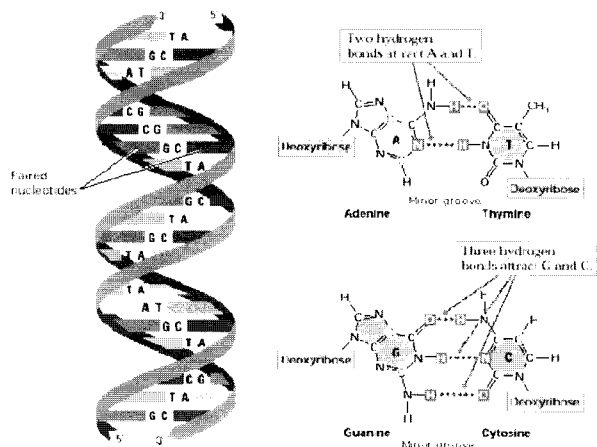


그림 3. DNA 분자의 이중나선구조.

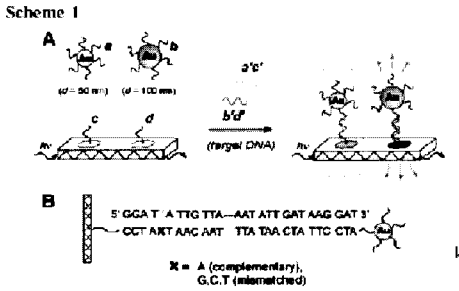


그림 4. 나노입자를 이용한 DNA hybridization 검출 방법의 개략도.

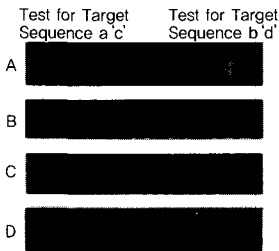


그림 5. (A)염기배열 “a”, “c” 그리고 “b”, “d”의 DNA 분자가 결합된 경우, (B) “b”, “d”만 결합된 경우, (C) “a”, “c”만 결합된 경우, (D) 결합할 수 있는 target이 없는 경우

라 불리는 4종류로 되어있다. 이중나선은 그림 3에서와 같이 염기간의 수소결합으로 형성되어있는데 이때 아데닌은 티민 하고만, 구아닌은 시토신 하고만 결합하는 상보적인 특성을 가지고 있다. 아데닌과 티민의 결합은 2개의 수소결합으로, 구아닌과 시토신은 3개의 수소결합으로 연결되어 있기 때문에 구아닌과 시토신의 결합이 아데닌과 티민의 결합보다 더 강하다.

그림 4는 나노입자를 이용하여 DNA hybridization을 검출하는 방법의 개략도이다. 우선 직경이 50 nm인 Au 나노입자에 염기배열이 “a”인 DNA 분자를, 직경이 100 nm인 Au 나노입자에 염기배열이 “b”인 DNA 분자를 이용하여 표면 개질을 시킨다. 이것을 “a”와 “b”의 염기배열과 상보결합을 할

수 있는 “c”와 “d” DNA 분자를 고착시킨 기판에 떨어뜨리면 DNA의 상보결합에 의해 “a”와 “c” 그리고 “b”와 “d” DNA 분자가 결합을 하므로 그림 5에서와 같은 결과를 얻을 수 있으며, 이러한 결과를 활용하여 DNA hybridization을 검출할 수 있다.

DNA의 상보적인 특성은 그림 6과 같이 자기조립방법으로 나노입자 클러스터 형성을 가능하게 한

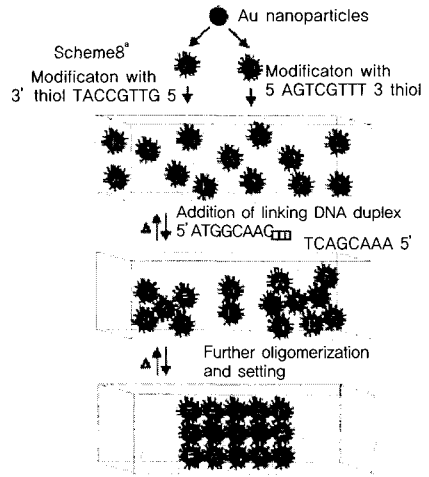


그림 6. DNA 분자를 이용하여 Au 나노입자 클러스터를 자기조립방법으로 형성하는 과정의 개략도.

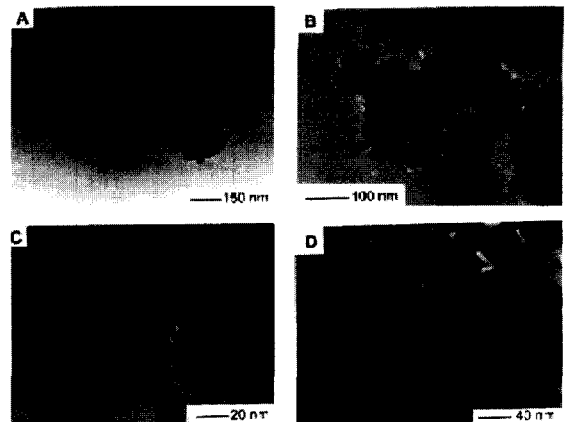


그림 7. 그림 6의 방법으로 형성된 Au 나노입자 클러스터의 TEM 이미지.

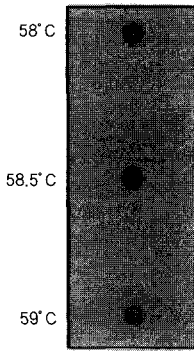


그림 8. 온도가 올라감에 따라 DNA melting이 일어나 Au 나노클러스터의 색깔이 푸른빛에서 붉은 빛으로 변함.

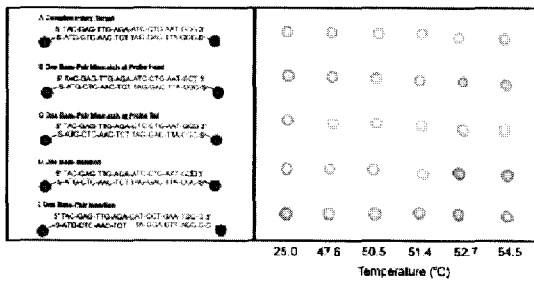


그림 9. 그림 8에서와 같이 DNA melting과 Au 나노클러스터 색깔변화를 이용하여 DNA mutation을 검출하는 실험결과.

다. Au 나노입자의 경우 여러개의 나노입자가 모여 클러스터가 형성되면 붉은색에서 푸른색으로 변하게 된다. 이중나선을 형성하고 있는 DNA 염기들 간의 수소결합은 온도가 올라가게 되면 깨지기 때문에 온도를 높이면 이중나선구조의 DNA 분자가 풀려서 두개의 단일 가닥으로 변하는 “melting” 현상이 일어난다. 그림 8은 푸른빛을 띠는 Au 나노입자 클러스터가 온도가 높아지면 DNA 이중나선이 풀리기 때문에 클러스터가 개개의 입자로 분해되면서 색깔이 붉은 색으로 변화되는 것은 보여주는 실험결과이다. 이러한 성질들은 그림 9에서 보

는 바와 같이 DNA hybridization에서 염기배열 중 일부만이 결합되지 않는 mutation를 검출하는데 응용될 수 있다.

나노입자가 클러스터를 형성하면 색깔이 붉은색에서 푸른색으로 변한다는 성질은 또한 Pb 이온 검출에도 응용될 수 있다 [2]. 그림 10에서 보는 바와 같이 Pb 이온이 존재하면 DNA 이중나선 구조가 풀어져서 클러스터가 개개의 나노입자로 분리된다. 따라서 Pb 이온이 존재하면 Au 나노입자의 색깔이 푸른색에서 붉은색으로 변하게 된다. Pb 이온의 선택성을 조사하기 위해 다른 여러 가지 이온을 이용하여 유사한 실험을 하였다 (그림 11). 그러나 Pb가

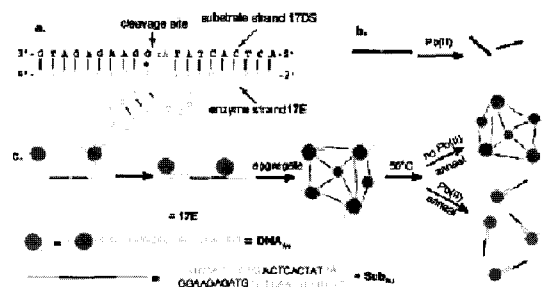


그림 10. Pb 이온이 DNA 이중나선구조를 풀리게 하는 특성과 Au 나노입자의 색깔이 클러스터가 형성 되면 붉은 빛에서 푸른 빛으로 바뀐다는 성질을 이용한 Pb이온 검출센서의 개략도.

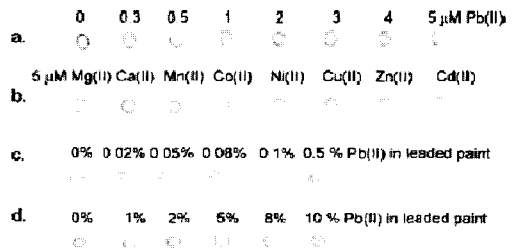


그림 11. DNA 분자를 이용한 Pb 센서의 선택성을 조사한 실험결과.

아닌 다른 금속이온의 경우에는 Au 클러스터의 색깔이 거의 변하지 않은 것을 볼 수 있다. 그러므로, 나노입자와 DNA 분자를 이용하여 간편한 Pb 이온 센서 개발이 가능하리라 예상된다.

### 3. 나노선 및 나노튜브를 이용한 바이오센서

가장 널리 연구되고 있는 나노선 바이오센서의 구조는 Field Effect Transistor (FET) 구조이다. FET에서는 그림 13에서와 같이 게이트 전압을 변화시키면 채널의 전기전도도가 바뀌게 된다. 이와 유사하게 FET 구조의 바이오센서에서는 게이트

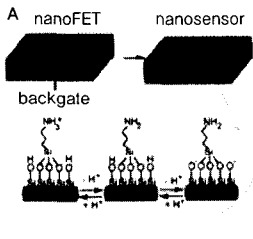


그림 12. 나노선 FET와 나노선을 이용한 나노센서의 개략도.

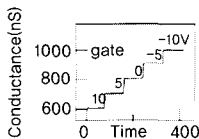


그림 13. 나노선 FET에서 back gate 전압을 변화시켜 줌에 따라 변화된 채널의 전기전도도.

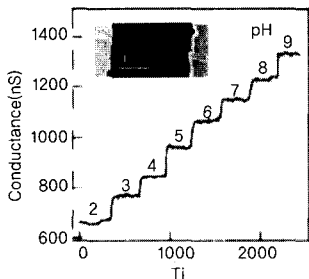


그림 14. 나노센서에서 pH 변화에 따라 변화되는 전기 전도도.

대신 검출하고자 하는 생체분자가 게이트 역할을 하며, 전기전도도 변화 측정을 통해 생체분자 유무를 검출한다. 이러한 나노선 및 나노튜브를 이용한 바이오센서의 장점은 labeling이 필요 없으며, 실시간으로 측정할 수 있다는 것이다.

박막 형태의 FET 센서는 1970년 Bergveld에 의해서 제안되어, Janata 등에 의해 많은 연구가 이루어졌으나 나노선을 이용한 바이오센서는 미국 Harvard 대학의 Lieber 그룹 [3]에서 처음으로 발표되었다. 이 그룹에서는 Si 나노선을 이용하여 그림 14와 같이 pH 센서를 제작하였다. pH가 바뀔 때 따라 Si 나노선 표면에 유도되는 전하량이 바뀌기 때문에 게이트 전압을 변화시키는 것과 유사한 효과를 일으키므로 나노선의 전기전도도가 pH에 따라 바뀌게 된다.

Si 나노선은 pH 센서로 뿐만 아니라 바이오센서로도 이용될 수 있다. 이때 작동원리는 pH 센서와 거의 동일하다. 그림 15에서 보는 바와 같이 음전하를 띤 streptavidin이 나노선 표면에 붙으면 p-type Si 나노선의 전기전도도가 증가하는 반면, 양

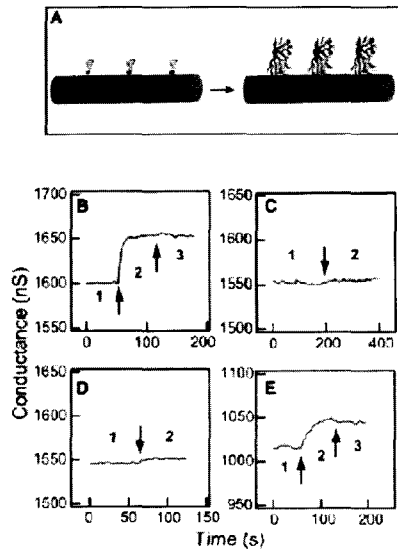


그림 15. 음전하를 띤 streptavidin 분자를 Si 나노선 센서를 이용하여 측정한 실험결과. Si 나노선이 p-type이기 때문에 전기전도도가 증가.



전하를 띤 antibiotic이 나노선 표면에 붙은 경우에는 나노선의 전기전도도가 감소하였다. 지금까지는 Si 나노선 바이오센서를 이용하여 antibiotic을  $10^{-9}$  M 수준까지 검출할 수 있다고 발표되었다.

Lieber 그룹에서는 Si 나노선 바이오센서를 전립선암을 진단하는데 활용하는 연구도 하였다. 혈액검사에서 PSA (prostate-specific antigen)의 정상적인 수치는 0-4 ng/ml인데 반해 전립선암에 걸린 사람의 경우에는 5 ng/ml로 높은 수치가 나오기 때문에 PSA 검출을 통해 전립선암을 조기 진단할 수 있다. 그림 17은 Si 나노선 센서를 이용하여 PSA를 검출한 결과이다.  $10^{-15}$  M 수준의 sensitivity로 측정할 수 있다는 결과를 보여준다.

나노선에 서로 다른 종류의 질병을 검출할 수 있는 생체분자로 나노선 표면을 개질시킨후 그림 18과 같이 나노선들을 접적한다면 여러 가지 질병을 동시에 진단할 수 있는 바이오 칩으로 개발될 수 있다.

Si 나노선 이외에도 탄소나노튜브를 이용한 바이오센서에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있다. 탄

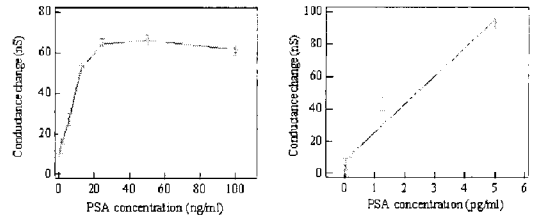


그림 17. Si 나노선 센서를 이용하여 PSA 농도를 변화시켜가며 측정한 전기전도도의 변화.

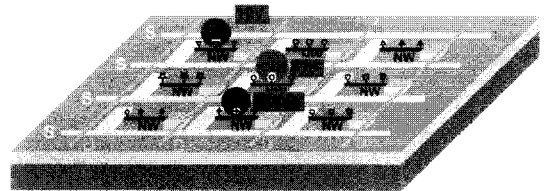


그림 18. 여러 가지 질병을 동시에 진단하기 위해 나노선 센서를 집적화시킨 센서의 개략도.

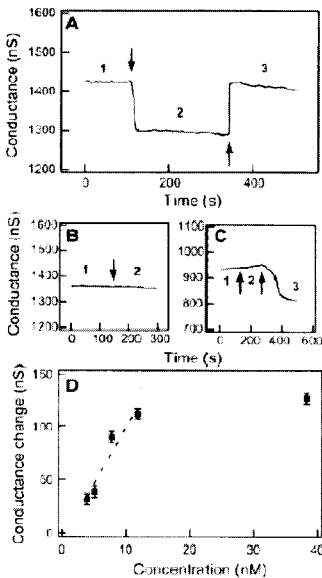


그림 16. 양전하를 띤 antibiotic 분자를 Si 나노선 센서를 이용하여 측정한 실험결과. 그림 16과는 달리 전기전도도가 감소.

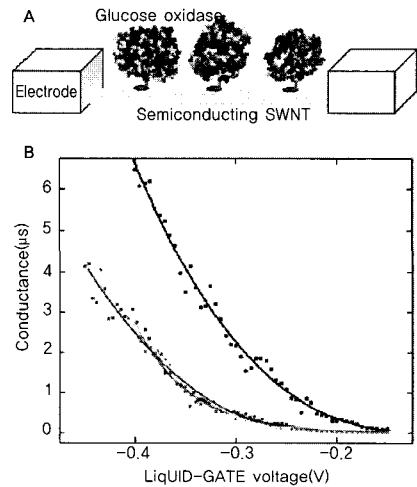


그림 19. (A) 반도체적인 특성을 가진 탄소나노튜브를 두 개의 전극에 연결한 나노튜브센서의 개략도. (B) 액체 게이트 전압의 함수로 측정한 전기전도도. 포도당 분자가 없는 상태(검정), DMF에 담근지 2시간 이후 측정(빨강), 4시간 이후 측정(초록), 포도당 분자가 탄소나노튜브에 고착된 상태에서 측정(하늘색).

소나노튜브는 직경이 생체분자의 크기와 비슷한 2 nm 수준이며, 탄소나노튜브를 구성하고 있는 모든 탄소원소가 표면에 존재하기 때문에 생체분자와 반응할 수 있는 표면적이 넓어서 감도가 매우 좋은 센서물질이 될 것으로 예상될 뿐 아니라 기계적으로도 매우 강하여 내구력이 좋다는 장점을 가지고 있다.

그림 19와 20은 네덜란드 Delft 공대의 Dekker 연구그룹에서 발표한 결과 [4]이다. Si 나노선 바이오센서와 유사하게 탄소나노튜브를 이용하여 FET 구조를 제작한 후 전기전도도 변화 측정을 통하여 포도당을 검출하였다. 포도당이 존재할 경우 탄소나노튜브의 전기전도도가 증가하였다.

#### 4. 결론

2절에서 나노입자, 그리고 3절에서 나노선 및 나노튜브와 같은 나노구조체를 이용한 나노바이오센서에 대해 지금까지 발표된 대표적인 연구결과를 중심으로 살펴보았다. 여기에서 소개된 센서 이외에도 전기화학적 측정방법, surface plasmon resonance 또는 자기적인 특성을 응용한 센서들도 많이 연구되고 있으나 지면 관계상 모두 다루지는 못하였다.

나노구조체를 이용한 나노바이오센서에서 궁극적으로 구현하고자 하는 것은 단일분자를 검출할 수 있을 정도의 고감도와 센서의 소형화라고 할 수

있다. 아직은 연구 초기단계이므로 구현 가능성 여부를 예측하기는 어려우나 세계적으로 많은 연구자들이 이러한 목적을 갖고 연구하고 있기 때문에 실현가능성이 높다고 생각된다.

#### 참고 문헌

- [1] <http://www.chem.nwu.edu/~mkngrp>
- [2] J. Liu and Y. Lu, J. Am. Chem. Soc. Vol. 125, p. 6642, 2003.
- [3] <http://cml.harvard.edu>
- [4] K. Besteman, J. O. Lee, F. G. M. Wiertz, H. A. Heering, and C. Dekker, Nano Lett., Vol. 3, p. 727, 2003.

#### · 저 · 자 · 약 · 력 ·

##### 성명 : 유경화

##### ◆ 학력

- 1982년 연세대 물리학과 이학사
- 1984년 Univ. of Illinois at Urbana-Champaign, 물리학과 이학석사
- 1985년 Univ. of Illinois at Urbana-Champaign, 물리학과 이학박사

##### ◆ 경력

- 1985년 - 1987년 Univ. of Wisconsin-Madison postdoctor
- 1987년 - 2001년 한국표준과학연구원 책임연구원
- 2001년 - 현재 연세대 물리학과 교수

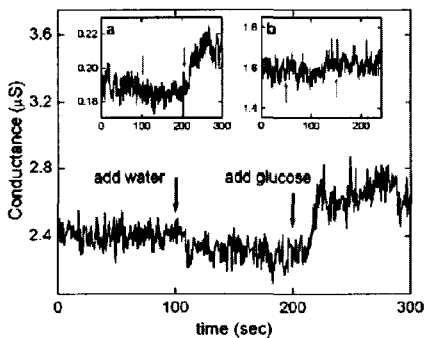


그림 20. 탄소나노튜브 센서를 이용하여 포도당을 실시간으로 검출하는 실험결과.

