

나노바이오칩의 연구 동향

■ 최용성, 박대희 / 원광대학교 공과대학 전기전자 및 정보공학부

1. 서론

바이오센서는 생물이 갖는 우수한 물질인식능력을 이용 또는 모방한 화학센서를 의미한다. 바이오센서의 구성은 기질 인식부와 신호 변환부로 이루어져 있다. 기질 인식부는 기질을 인식하여 어떤 변화를 발생시키고 (예, 효소나 DNA 등) 신호 변환부는 그 변화를 전기 신호로 바꾸어 (예, 전극이나 수광 소자 등) 얻어진 전기 신호량으로부터 기질의 농도를 알 수 있다. 바이오센서는 생물전기화학 디바이스라고도 한다.

DNA가 갖고 있는 생체정보를 이용하는 새로운 개념에 의한 환경센서나 생체센서 등의 디바이스의 제작이 이루어지고 있다. 예를 들면, 혈당치센서는 반도체 미세가공기술을 이용하여 실리콘상에 구조물을 제작하고, 거기에 혈액을 흘려 특정의 전압을 인가함으로써 나트륨 등의 혈중 성분을 분석하는 센서이다.

일본 동북대의 Niwano 연구실 [1]에서는 지질2분자 막과 DNA 등의 생체물질을 전자공학에 응용하여 맛 물질 등을 검출하는 바이오센서 (단백질센서나 DNA 센서)의 개발을 진행하고 있다. 단백질에는 열쇠와 열쇠구멍의 관계에 있는 1쌍의 단백질이 존재하고 있으므로, 열쇠구멍 또는 열쇠에 해당하는 단백질을 실리콘 기관상에 배열할 수 있으면 단백질을 인식할 수 있다. DNA에 대해서도 동일하게 검출 가능하다.

한편, 2000년 6월에 인간의 전유전자 데이터가 발표되는 등 유전자 공학적 수법의 발전에 의하여 많은 생물의 유전자 정보의 해석이 급속하게 발전하고 있다.

인간의 세포중에는 약 30억 문자의 DNA와 약 4만 종류의 유전자가 있음이 밝혀졌다.

DNA는 생명의 설계도라고도 한다. 단순한 4가지의 화학분자의 조합으로 이루어진 매우 안정한 쇠상 정보고분자이다. 현재, 유전자 해석으로 얻어진 정보를 기초로 신규 의약을 만드는 “게놈창약”이라는 단어도 나왔으며, SNPs라는 1염기 변환에 의한 질환진단 등도 이루어지고 있다.

그러나, 생명세포는 모두 이 DNA를 갖고 있으나, 세포내에서 실제 작용하고 있는 것은 이 DNA로부터 전사된 mRNA로부터 번역된 단백질인 것이다. 또한, 생물은 기본적으로 이 단백질의 기능에 의하여 살고 있다는 것을 생각하면 향후 큰 파장이 될 것으로 생각되는 것은 이 유전자로부터 읽어지는 단백질 기능의 해석이다. 인간의 전 유전자 데이터를 보면 약 42%의 단백질의 기능이 미지이며, 그 미지 기능을 밝히고 1개 세포의 기능을 완전히 해명하는 것이 인류의 미래를 좌우할 정도로 중요한 과제의 본질인 것이다. 이러한 연구는 “프로티옴 해석”이라고도 한다.

한편, 앞서서도 언급하였듯이 이 유전자 정보는 우리들의 건강, 능력, 수명 등을 결정한다고 생각되고 있으며, 가까운 장래에 건강관리나 병의 치료 등은 개인의 유전자 정보에 기초하여 그 개인에 가장 적합한 형태로 이루어질 것으로 예상하고 있다. 그러나, 이를 위하여는 방대한 정보를 갖는 유전자를 순시적으로 해석할 수 있는 기술의 개발이 필수가 된다.

이와 같은 요구에 응하기 위하여 개발된 것이 나노

바이오칩 기술이다. 이미 DNA칩이나 전기영동칩(가로세로가 수cm인 유리 또는 플라스틱의 칩위에 미세 가공기술을 이용하여 폭 20~100 μm , 깊이 10~50 μm 의 마이크로채널을 제작하고 이 마이크로 채널중에 초고속전기영동을 하는 방법) 등의 마이크로칩형 유전자해석 기술이 탄생하여, 유전자 해석을 고속으로 할 수 있게 되었다. 그리고 더욱 반도체집적화기술의 급속한 진보에 따라서 미세가공은 나노 영역으로 바꾸고 있으며, 한 장의 소형칩상에 세포로부터의 DNA추출, 유전자의 증폭, 분리, 배열 검출 등을 모두 집적화할 수 있는 방법도 개발하고 있다.

더욱이 궁극의 유전자 해석 기술인 1분자 유전자 해석의 연구도 진행되고 있다. 나노바이오칩 기술이란 이들 미세가공기술에 기초하여 개발되는 칩형 바이오 테크놀로지의 총칭이다. 또한, 유전자나 DNA뿐만 아니라 단백질, 당 등 생물을 형성하는 모든 바이오 물질이 대상이 된다. 본 기술보고에서는 이러한 나노테크놀로지 (NT)를 이용하여 개발되고 있는 나노바이오칩의 연구 동향에 대하여 기술하고자 한다.

2. 본 론

2.1 나노바이오칩의 제작 기술

나노바이오칩은 어떻게 만드는 것일까? 그림 1은 나노미세가공을 이용한 유전자 해석 기술 개발의 예를 나타내고 있다. 이 경우 손톱보다 조금 큰 정도의 마이크로칩상에 많은 종류의 유전자를 동시에 세포로부터 추출할 수 있는 PCR 마이크로챔버와 여기서 생성된 유전자를 해석하기 위한 마이크로채널이 다수 만들어져 있다. 더욱이 마이크로채널중에는 DNA의 정보를 초고속으로 식별하기 위한 나노구조가 만들어져 있다.

이와 같은 나노바이오칩을 개발함으로써 예를 들면 1방울의 1/50 정도의 극미량의 혈액을 채취하는 것만으로 혈액중에서 알레르기 질환, 당뇨병, 고혈압, 암 등에 관련된 복수의 유전자를 자동적으로 추출하고, 그 유전자의 정보에 변이가 일어났는지를 수분에 조사할 수 있다. 또한, 칩은 휴대전화에 장착하여 얻어진 정보를 의사에게 보내어 질환 예방이 가능하게 되며, 고령

이 되어도 건강하게 장수할 수 있을 것으로 생각된다.

이와 같은 칩을 만드는 데는 유전자의 종류나 크기에 의하여 어느 정도의 나노구조를 만들어야 하는가하는 디자인 개념이 가장 중요하다. 그 답을 주는 데이터를 표 1에 나타내었다. 이것은 많은 실험과 이론적 계산으로부터 표의 좌측에 나타내는 DNA의 크기에 의하여, 제작해야 할 나노구조의 사이즈를 우측에 나타내었다. 예를 들면 당뇨병 유전자가 300bp (염기쌍 : 크기의 단위)이면 30nm 정도를, 알레르기 질환 유전자가 1,000bp이면 60nm 정도의 나노구조를 만들어야 한다.

이와 같은 디자인 개념에 기초하여 나노바이오칩을 제작하는 데는 표 2에 나타낸 반도체 기술을 이용한다. 전자선을 사용하여 산화실리콘 및 아크릴계인 플라스틱에 DNA 해석용의 나노구조를 제작한 예를 그림 2에 나타내었다 [2]. 이 예에서는 폭 50 μm 의 나노필러가 다수 만들어져 있다. 이 나노구조를 이용하여 장래에 고속으로 DNA의 정보를 해석할 수 있을 것이다.

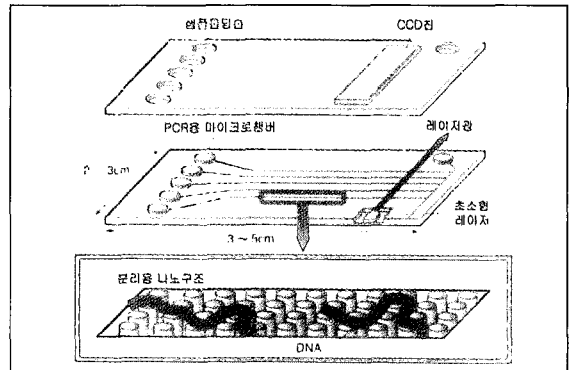


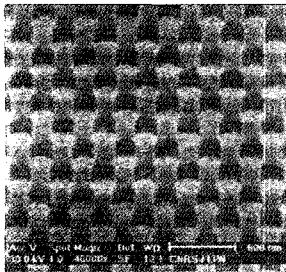
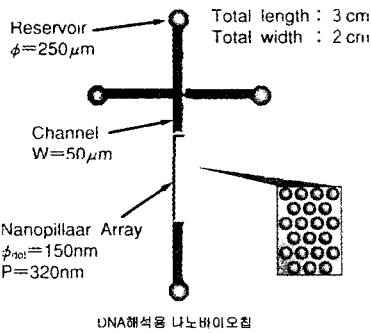
그림 1 DNA해석용 나노바이오칩. 손톱 정도의 크기의 칩으로 다수의 유전자를 순식간에 해석할 수 있는 나노바이오칩 디자인.

표 1 나노구조의 설계

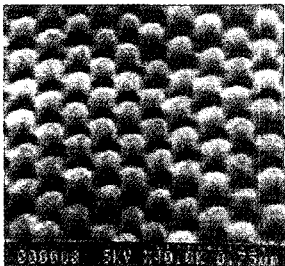
DNA 크기 (염기)	DNA 크기 (nm)	DNA 해석용 폴리머 농도	폴리머의 나노구조 크기
1-100	1-12.5	1.0-3.0	7-20
100-300	12.5-31.2	0.7-1.0	20-28
300-1,000	31.2-69.5	0.5-0.7	28-39
1,000-10,000	69.5-236.3	0.3-0.5	39-63
10,000-50,000	236.3-531.5	0.01-0.3	63-1,539

표 2 나노바이오칩의 제작 기술

- 광리소그래픽
- 화학에칭
- 전자선 리소그래픽
- 반응성이온 (플라즈마) 에칭
- 레이저 애블레이션
- X선 리소그래픽
- 싱크로트론방사광 리소그래픽
- 마이크로몰딩
- 나노스탬핑



산화실리콘으로 제작한 나노극소



플라스틱으로 제작한 나노극소

그림 2 150nm 크기의 바이오다바이스, 최신의 초미세가공기술로 제작된 DNA해석 나노바이오칩.

2.2 원자력간현미경 (AFM)에 의한 유전자의 해석 나노칩테크놀로지를 활용한 궁극의 단일분자유전자

DNA해석 기술에 관한 연구로서, 그림 3과 같이 나노 계측기술인 원자력간현미경으로 관찰한 1분자 DNA와 1분자 단백질이 결합한 상태의 이미지의 예를 볼 수 있다 [3]. 이와 같은 1분자 이미지 기술과 나노바이오칩을 조합시켜 1분자 레벨의 유전자해석이 가능하게 된다. 그림 4는 나노칩상에서의 1분자 유전자 해석의 예를 나타낸다 [4]. 이것은 칩상에서 효모의 염색체 레벨의 거대 DNA (100만bp 정도)를 늘린 것이다. 이것을 이용함으로써 1분자 레벨의 DNA를 자유로이 취급할 수 있게 된다. 장래에는 1분자 레벨에서의 유전자 치료도 꿈이 아니다.

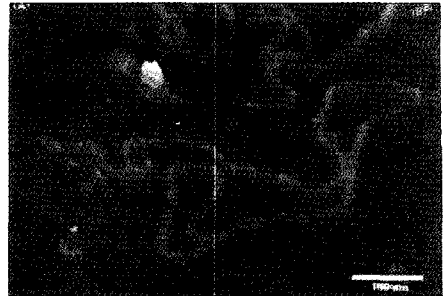


그림 3 1분자 레벨에서 DNA와 단백질의 상호작용의 이미지.

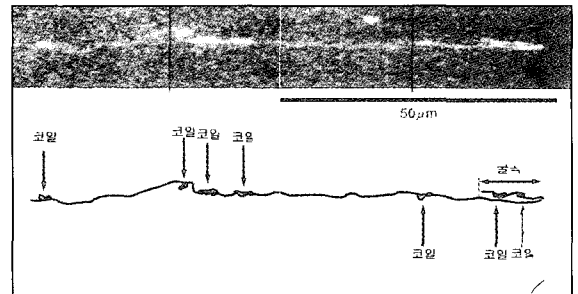


그림 4 염색체 레벨의 거대 DNA를 1분자 레벨로 늘리는 데 성공한 예.

2.3 자성 나노입자 · 바이오마그네트

자성세균이 만드는 나노크기의 자성입자인 바이오 마그네트는 무기/유기물이 조합에 의하여 우수한 특성을 나타내는 물질의 하나이다. 자성세균은 하천이나, 연못, 바다 등의 진흙 중에 생육하며 체내에 그림 5와 같이 10~20개의 작은 자석을 만든다 [5]. 자성세균이 만드는 장서입자는 50~100nm의 크기로 얇은 유기막

으로 덮혀 있으며, 특히 자성세균입자라고도 한다. 구성하는 물질은 마그네타이트 (Fe_3O_4)라는 산화철의 하나이다.

물질을 관찰하는 데는 반응·세정·검출이라는 복잡한 조작이 필요하다. 그래서 자기에 의하여 회수할 수 있으므로 조작성이 좋은 자성입자가 주목받고 있다. 그중에서도 자성세균입자는 나노크기로 유기박막으로 덮혀 있다는 특성을 갖으며, 이것이 물질을 계측할 때에 위력을 발휘한다. 크기가 작다는 것은 반응 면적의 증대에 연결되며, 장치의 소형화도 가능하다. 또한, 유기박막으로 덮혀 있으므로 인공자성입자에 비교하여 분산성이 우수하며, 더욱이 박막을 이용함으로써 효율적으로 여러 가지 분자를 고정화할 수 있다.

기능성 단백질이나 항체를 고정화한 자성세균입자를 이용한 기술과 함께 DNA 고정화 담체로서 이용함으로써 DNA칩으로서의 이용법에 대해서도 검토되고 있다. 자성세균입자 표면에 해석할 타겟 유전자를 배치하고, 특정 DNA를 전자동으로 검출할 수 있는 자성세균입자 이용형 마이크로어레이 시스템을 구성할 수

있다 (그림 6 참조).

이와 같이 생물이 만드는 나노자성입자를 응용한 기술의 개발에 의하여 여러 가지 물질의 자동측정이 가능하게 되었다. 유전자·단백질을 비롯하여 분자레벨에서 해석된 정보를 기본으로 생체재료를 공학적으로 응용하는 것이 향후 중요하게 될 것으로 생각된다.

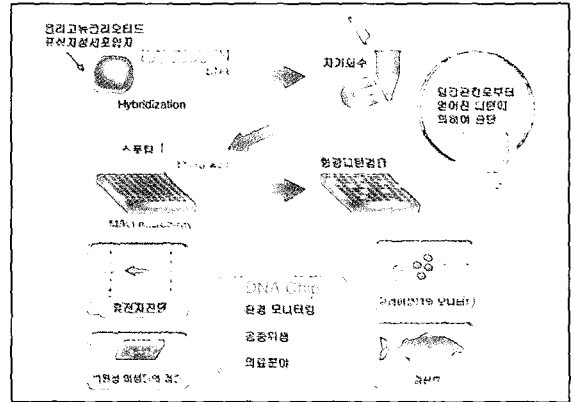


그림 6 자성세균입자를 이용한 DNA칩과 그 응용.

2.4 나노포어를 이용한 나노어레이칩

Probe DNA를 고정화하는 기관으로 종래의 2차원 기관이 아닌 미세3차원 구조를 갖는 다공질막을 이용하여 개량을 실현한 차세대 DNA 나노포어어레이 시스템이 연구되고 있다 [6]. 이 다공질막은 홀의 직경이 약 $0.2\mu m$, 길이가 약 $60\mu m$ 인 다소 분기를 갖는 관상 구조가 서로 결합한 미세구조이다 (그림 7 참조). 이 막에 probe DNA를 고정화하면 관상구조 내부에도 고정화되므로 종래의 2차원 기관과 비교하여 고정화 probe DNA의 양을 수백배 이상으로 높이며, 검출감도를 향상시킬 수 있다. 더욱이 이 어레이는 그림 8에 나

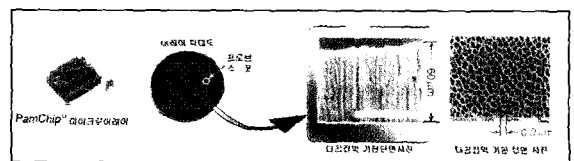
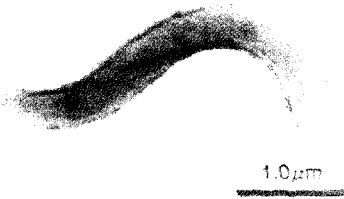
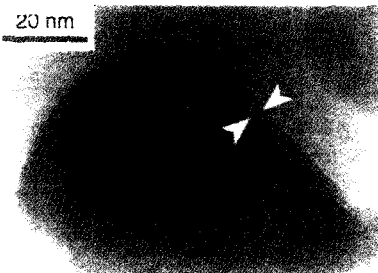


그림 7 미세 3차원 구조를 갖는 다공질막을 기관으로 이용한 차세대 나노어레이 PamChip 과 다공질의 미세구조를 나타내는 전자현미경 사진.



(a) 자성세균인 Magnetospirillum magneticum AMB-1 (세균중에 체인상으로 나열된 자성세균입자)의 관찰.



(b) 자성세균입자 얇은 막으로 덮혀 있음.

그림 5 투과형 전자현미경 사진

타낸 것과 같이 flow-through 관상구조이므로 검체 용액을 기판내에 강제적으로 투과시켜 hybridization 반응의 효율을 비약적으로 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

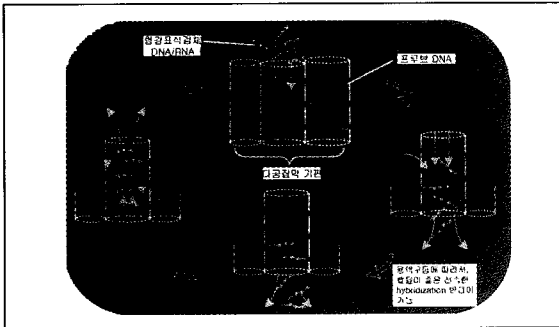


그림 8 차세대 나노어레이 바이오칩 시스템에서 hybridization의 모식도.

2.5 전기화학적 방법을 이용한 나노바이오칩

전기화학적 방법을 이용한 바이오칩은 특정 물질과 반응하는 물질층을 표면에 고정화시키고 검출대상물질과의 반응으로 인한 센서물질의 물리, 화학적 변화를 검출하는 방식이다. 주로 산화·환원 반응을 이용한 amperometric, potentiometric, conductometric, capacitive 방식으로 검출하고 있으며, 반도체 공정을 이용하여 마이크로 크기로 소형, 고감도의 센서를 제조하는 연구가 이루어져 왔다.

최근에는 카본나노튜브(CNT)를 사용한 나노바이오칩에 대한 연구가 이루어지고 있다. 단일벽 CNT는 직경이 수nm이고 길이가 100 μm 이하이기 때문에 나노와이어를 형성할 수 있으며, 크기에 비하여 큰 면적을 가지므로 감도가 높고 반응이 빠르며 전도성이 좋은 장점이 있다. 따라서, 단백질을 고정화하는 것이 용이하다. 이러한 성질을 이용하여 Stanford대학의 J. Kong 그룹이 화학센서를 제안하였으며 [7] CNT 벽면에 가스 분자가 존재할 때 전도성이 바뀌게 되는 성질을 이용하여 외부 화학물질을 검출하였다. 직접 바이오센서로 응용한 예로 CNT를 수직으로 성장시킨 후 다중벽 나노튜브로 DNA 중합을 전도성 변화로 검출하여 감도

가 10배 이상 증가된 연구 [8]가 있다 (그림 9 참조). 그리고 DNA와 단백질을 이용하여 바이오센서로 적용하였을 때 센서의 전기적 성질을 규명하고 포도당을 단일벽 나노튜브에서 검출하는 것을 C. Dekker [9] 그룹이 연구하였다 (그림 10 참조).

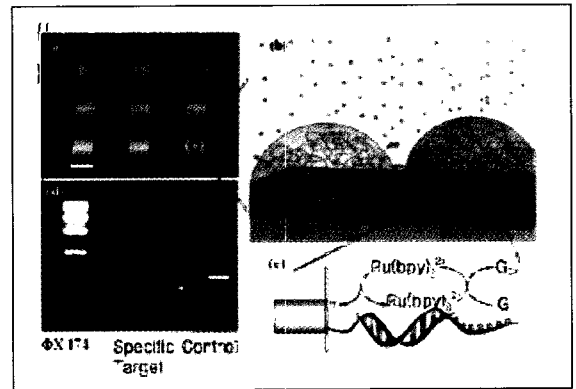


그림 9 나노튜브를 이용한 바이오센서.

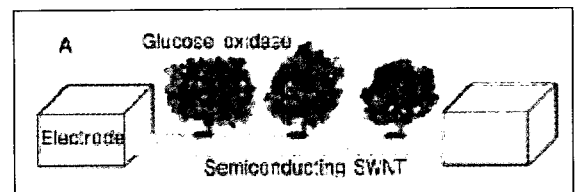


그림 10 다중벽 나노튜브를 이용한 DNA칩.

그리고 하버드대학의 C. M. Lieber [10] 등은 실리콘 나노와이어를 이용한 나노FET (field effect transistor)를 제작하여 바이오센서로 이용하였다 (그림 11 (a) 참조). FET에서는 그림 11 (b)와 같이 게이트 전압을 변화시키면 채널의 전기전도도가 바뀐다. FET 구조의 바이오센서에서는 게이트에 검출하고자 하는 생체분자가 게이트 역할을 한다. 그 결과, pH 측정, biotin-streptavidin 결합, Ca 이온 측정 등을 통하여 바이오센서로서의 가능성을 검토하였으며, 10pM의 streptavidin의 결합을 측정하였다.

GeneOhm사에서는 Au 전극 표면에 probe DNA를 고정하고 target DNA를 hybridization시킨 후 intercalator를 반응시켰다. 이 경우 한 염기쌍이 끈어



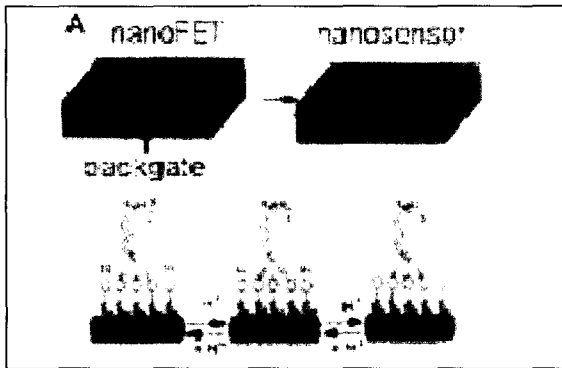
진 경우 전기화학적 신호에 변화가 발생한다. 이러한 원리를 이용하여 DNA서열의 SNP 수준의 mutation을 검지하는 나노바이오센서를 개발하였다.

또 다른 센서로서 1997년에 Nature지에 발표된 이온 채널센서 [11]로서 기존 센서보다 감도가 100배 정도

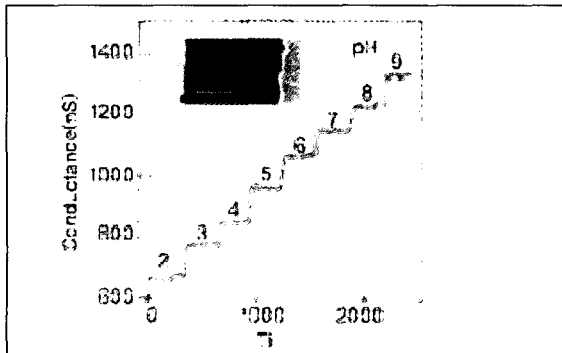
향상된 것으로 발표되었다 (그림 12 참조).

2.6 기계적인 구조를 이용한 나노바이오칩

나노역학을 이용한 나노캔틸레버센서는 센싱막의 결합력과 무게 변화로 인하여 캔틸레버가 처지는 정도를 광학적으로 측정하거나 공진주파수의 변화를 측정하여 센싱막에서 분자간의 상호작용을 측정한다 (그림 13 참조). DNA, 항체, 폴리머 등 다양한 감지막을 이용하여 DNA의 차이 검출이나 질병진단, 가스 감지 등의 센서로서 연구되고 있다.



(a) 나노와이어 센서의 개략도



(b) 나노와이어 센서에서 채널의 전기전도도 변화

그림 11 pH 검출용 나노와이어 센서.

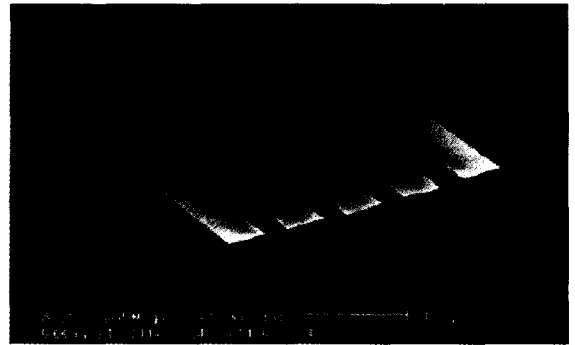


그림 13 마이크로 캔틸레버.

2.7 광학적 원리를 이용한 나노바이오칩

광학적 원리를 이용한 단일분자 검출 방법으로는 scanning electrochemical microscopy (SECM), scanning tunneling microscopy (STM), fluorescence correlation spectroscopy (FCS), evanescent wave induced fluorescence spectroscopy (EWIFS), scanning near-field optical microscopy (SNOM), surface enhanced Raman spectroscopy (SERS), surface enhanced resonant Raman spectroscopy (SERRS), surface plasmon resonance (SPR) 등 많은 검출 기술이 개발되어 있다.

미시간대학의 R. Kopelman 그룹에서는 화학작용을 일으키지 않는 담체에 바이오센서 분자를 함유한 나노 크기의 PEBBLE (probes encapsulated by biologically localized embedding) 센서 [12]를 개발하여 인체내에서 독성을 일으키지 않고 특정 물질을 감지하였다.

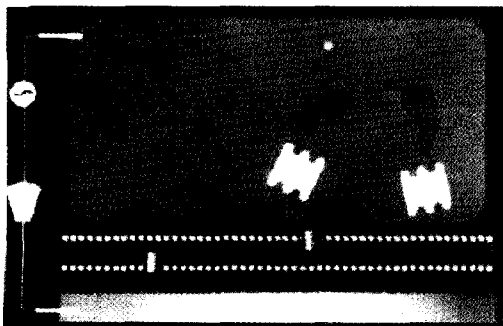


그림 12 이온채널센서.

SNOM용 광섬유를 이용하여 세포내에서 생세포내의 칼슘, 칼륨, 질소산화물, 산소, 염소, 포도당을 측정하였다 (그림 14 참조).

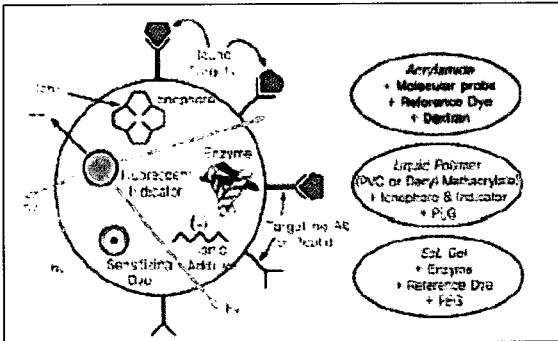


그림 14 세포내 분석용 PEBBLE 센서.

합에 의하여 a와 c 그리고 b와 d DNA가 결합하므로 그림 16와 같이 DNA의 hybridization을 검출할 수 있다.

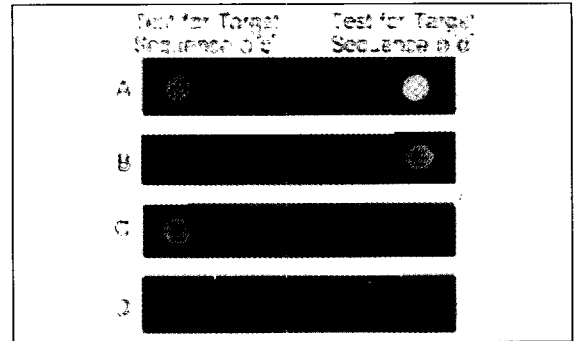


그림 16. (A) 염기배열 a, c 그리고 b, d의 DNA가 반응된 경우. (B) b, d만이 반응된 경우. (C) a, c만이 반응한 경우. (D) 반응 target DNA가 없는 경우.

2.8 나노입자를 이용한 나노바이오칩

Northwestern대학의 C. Mirkin 그룹 [13]은 나노입자를 바이오센서에 이용하였다. Ag는 surface plasmon band가 390 ~ 420nm인 반면에 Au는 550 ~ 580nm이므로 나노입자의 조성, 크기, 모양에 따라 다른 색을 띄므로 C. Mirkin 그룹에서는 이러한 특성을 DNA hybridization 검출에 응용하였다.

그림 15는 나노입자를 이용하여 DNA hybridization을 검출하는 방법의 개략도이다. 우선 직경이 50nm인 Au 나노입자에 염기 배열이 a인 DNA를, 직경이 100nm인 Au 나노입자에 염기배열이 b인 DNA를 고정화시킨다. 이것을 a와 b의 염기배열과 상보적인 c와 d DNA를 고정화시킨 기관에 반응시키면 DNA의 상보결

DNA의 상보적 특성은 그림 17과 같이 자기조립방법으로 나노입자 클러스터를 형성한다. Au 나노입자의 경우 여러개의 나노입자가 모여 클러스터를 형성하면 붉은색에서 파란색으로 바뀐다. 이러한 색변화 현상을 이용하여 DNA hybridization에서 mutation을 검출할 수 있다.

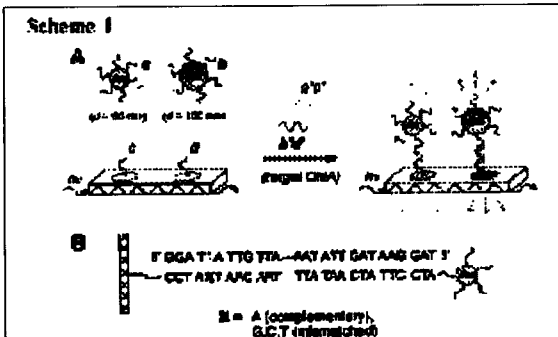


그림 15 나노입자를 이용한 DNA hybridization 검출 방법.

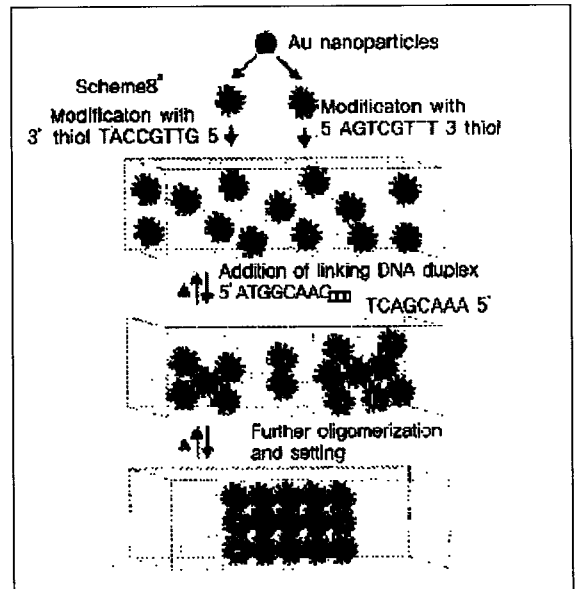
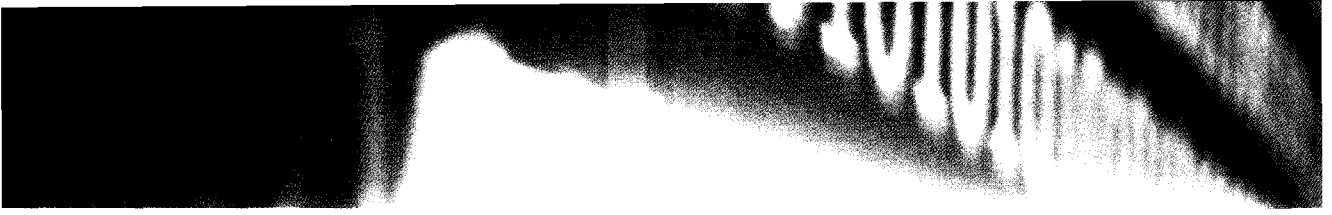


그림 17 DNA 분자를 이용하여 Au 나노입자 클러스터를 자기조립방법으로 형성하는 개략도.



한편, 그림 18과 같이 20 μm 간격의 미세전극 사이에 probe DNA를 고정화시키고, 이 전극에 Au 나노입자에 고정된 target DNA가 포함된 용액에 반응시켜 상보적 DNA를 검출하는 연구가 이루어졌다 [14]. 반응후 Ag가 함유된 용액으로 처리하여 Au 나노입자에 Ag를 코팅시키면 입자 크기가 커지면서 전극 사이의 간격이 좁아져 전류가 증가하게 된다. 이 방법은 label-free하고 고온의 상태를 거치지 않고 상보적 DNA를 검출할 수 있는 장점이 있다.

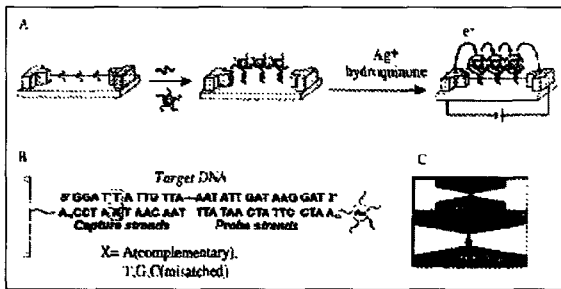


그림 18 Au 나노입자와 미세전극을 이용하여 DNA를 검출하는 전기적 방법의 개략도.

한편, 그림 19와 같은 나노바코드를 이용하여 나노바이오센서로서 활용하고자 하는 연구가 이루어지고 있다 [15]. Al_2O_3 멤브레인에 형성된 나노포어에 금속이온을 전기 도금시켜 길이 6 μm , 직경 250nm의 나노바코드를 구현하였다. 금속이온이 도금된 나노입자의 경우 특정 파장에서 서로 다른 광학 특성을 보이므로 금

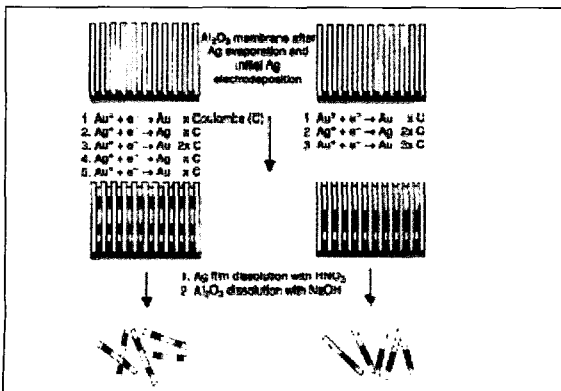


그림 19 나노바코드의 형성.

속이온 종류의 수만큼 다양한 바코드 패턴을 얻을 수 있다.

3. 결 론

본 기술보고에서는 나노바이오칩의 연구동향에 대하여 기술하였다. 반도체기술을 바이오테크놀로지에 응용한 나노바이오칩의 탄생은 바이오테크놀로지에 혁명적인 진보를 가져 올 것이며, 21세기의 차세대 의료뿐만 아니라 매우 폭넓은 분야에 커다란 영향을 미칠 것으로 생각된다.

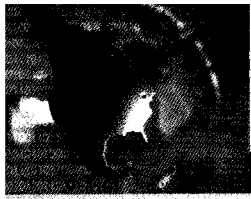
예를 들면, 농업·식료의 분야에서는 나노바이오칩을 이용하여 개인에 적합한 식품이나 고부가가치 식품이 탄생할 것으로 기대되고 있다. 또한, 환경에 대해서도 환경호르몬이나 식중독균을 휴대형칩으로 점검할 수 있을 것으로 생각된다.

그리고 바이오인포매틱스 (유전자 해석이나 칩기술로 얻어지는 방대한 양의 DNA나 단백질에 관한 정보를 컴퓨터에 의하여 처리하고 또한 활용하기 위한 학문영역)를 활용한 tailor made 의료는 금후 현저하게 큰 산업을 탄생시킬 것으로 생각된다.

대략 의료비의 20% 정도가 검사비용이 될 것으로 생각되며, 그 중에서 DNA칩이나 단백질칩의 세계시장은 300~400조원이 될 것으로 예상된다. 따라서, 의료 검사분야에 한정하여도 나노바이오칩을 이용한 시장은 30~40조원으로 확대되므로, 금후 많은 연구자들의 나노바이오칩의 대한 연구와 정부의 투자가 필요하다.

[참고문헌]

- [1] <http://www.niwano.riec.tohoku.ac.jp/>
- [2] P. Youinou, V. Studer, A. Pepin, A. Lebib, Y. Chen and Y. Baba, Proceedings for TAS.
- [3] A. Mohamed, M. Ueda, and Y. Baba, submitted for publication.
- [4] N. Kaji, M. Ueda, and Y. Baba, Biophys. J., 2001.
- [5] <http://www.tuat.ac.jp/%7Ematunaga/>



- [6] <http://www.pamgene.com/index-ie.html>
- [7] J. Kong, N. R. Franklin, C. Zhou, M. G. Chapline, S. Peng, K. Cho, and H. Dai, Nanotube molecular wires as chemical sensors, *Science*, Vol. 287, p. 622, 2000.
- [8] J. Koehne, H. Chen, J. Li, A. Cassell, Q. Ye, J. Han, and M. Meyappan, Ultrasensitive label-free DNA analysis using an electronic chip based on carbon nanotube nanoelectrode arrays, *Nanotechnology*, Vol. 14, p. 1239, 2003.
- [9] K. Bestman, J. Lee, F. G. Wiertz, H. A. Heering, and C. Dekker, Enzyme coated carbon nanotubes as single molecule biosensors, *Nano Letters*, Vol. 3, p. 727, 2003.
- [10] Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C. M. Lieber, Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species, *Science*, Vol. 293, p. 1289, 2001.
- [11] B. Cornell, V. Braach-Maksvytis, L. King, P. Osman, B. Raguse, L. Wieczor^다, and R. Pace, A biosensor that uses ion-channel switches, *Nature*, Vol. 387, p. 580, 1997.
- [12] H. A. Clark, M. Hoyer, M. A. Philbert, and R. Kopelman, Optical nanosensors for chemical analysis inside single living cell. 1. Fabrication, Characterization, and Methods for Intracellular Delivery of PEBBLE Sensors, *Ana. Chem.*, Vol. 71, p. 4831, 1999.
- [13] <http://www.chem.nwu.edu/~mknggrp>
- [14] S. J. Park, T. Andrew, and C. A. Mirkin, *Science*, Vol. 295, p. 1503, 2002.
- [15] S. R. Nicewarner-Pena, R. G. Freeman, B. D. Reiss, L. He, D. J. Pena, I. D. Walton, R. Cromer, C. D. Keating, M. J. Natan, *Science*, Vol. 294, p. 137, 2001.