

나노 소자를 이용한 바이오 전자센서

변해령, 최희철 (포항공과대학교 화학과)

1. 서론

인간의 건강과 관련된 질병의 예방 혹은 치료에 대한 비상한 관심은 생물학 발전의 큰 원동력이 되어 왔다. 과학자들은 새로운 질병들의 계속되는 출현으로 신체의 메커니즘에 대한 해석에 주의를 기울이는 한편 빠른 진단으로 그 질병을 치료하고자 여러 학문과 연계하여 활발한 연구활동을 하고 있다. 특히 후자의 경우, 질병과 관련된 다양한 생물학적 지식을 바탕으로 빠르고 정확한 생체물질의 상호작용을 확인하고자 하며, 특히 전자소자와의 접목을 통해 효율적인 검출 방법을 마련하고자 하는 노력이 전 세계적으로 활발히 진행되고 있다.

인간 게놈 프로젝트(human genome project)의 궁극적인 목적인 난치병 혹은 유행성 질병 등의 이해 및 치료제 개발을 위해서는 이들과 관련된 DNA, 항원-항체 등의 생체관련 물질의 선택적 상호작용에 대한 연구가 필수적으로 진행되어야 한다. 특히 이들 작업이 현실화 되기 위해서는 다량의 샘플에 대한 빠르고 정확한 실험 및 분석이 필

요하다. Ultraviolet 파장의 빛을 흡수하여 다양한 가시광선 영역의 빛을 방출하는 색소를 이용한 형광분석법은 현재까지 가장 보편적으로 사용되고 있는 생체물질 상호작용의 검출 방법이다. 이는 유기 색소나 양자점(quantum dot)이 결합된 target 생체물질이 probe 생체물질과 특정한 반응성을 가지고 상호 결합을 하는 경우에만 형광 색을 나타내는 현상을 기본 원리로 한다. 그러나 유기 색소를 모든 생체물질에 화학적으로 결합을 시킴으로써 의도하지 않은 부작용이 나타나기 때문에 인공적으로 생체물질에 특별한 반응 혹은 결합을 필요로 하지 않는 검출 방법의 개발이 상대적으로 부각되고 있다. 전기신호를 바탕으로 한 바이오 센서는 이러한 요구에 힘입어 대안적으로 제시된 방법이다. 특히 전기신호 감지에 의한 생체분자 센서의 개발은 휴대용 단말기 및 단위지역 통합 통제 체제인 “유비쿼터스(ubiquitous)” 개념과 맞물려 그 관심이 더욱 증폭되고 있다.

한편, 나노(nano, 10^{-9} m) 과학은 10억분의 1m 단위 크기의 물질이 가지는 특이한 전기적, 광학적 특성의 연구를 기초로 하고 있

으며 실리콘을 대체할 만한 극소화된 다양한 전자소자의 핵심 소재개발을 그 큰 목표로 한다. 지난 10여 년간에 진행된 다양한 나노 물질의 합성; 나노 물질 표면에 대한 선택적인 화학적 처리 및 물질 별로 뛰어난 전기적, 광학적 특성을 바이오 과학에 접목시키려는 시도는 이제까지 풀지 못하던 생물학적 현상들에 대한 이해와 해답을 제시하는데 한 몫을 할 것으로 기대된다. 예를 들어, 세포, 바이러스, 단백질 혹은 DNA와 같은 생체분자와 이보다 2~3배 작거나 혹은 비슷한 크기를 가진 나노 물질의 조합은 미세 조직의 생물학적 반응을 검출할 수 있는 쉽고 빠른 감지 시스템의 구축으로 이어질 수 있다. 또한 전도체 혹은 반도체적 성질을 갖는 나노 물질을 이용하면 광학적인 검출뿐만이 아니라 전자나 이온의 움직임을 이용한 전기적인 신호의 변화로도 생체분자의 활동이 검출 가능하다. 이러한 나노 전자소자를 이용한 전기적 검출법은 유기색소나 양자점과 같이 광학적 신호를 보내는 물질을 분석할 생체 분자에 표지하는 과정을 생략할 수 있기 때문에 생체분자의 손상 및 일정 시간 후 광학적 신호가 소멸되는 문제점을 해결할 수 있다. 또한 실험과정 상의 간편함이나 결과 해석의 용이성, 검출에 대한 복잡한 장비의 불필요성으로 인해 휴대할 수 있는 바이오 센서의 제작이 가능하다. 이와 같이 나노-바이오 (nanobio)의 절묘한 결합은 질병진단, 예방 및 치료에 대한 미래 생명과학 발전의 일부분을 담당 할 것으로 예상된다.

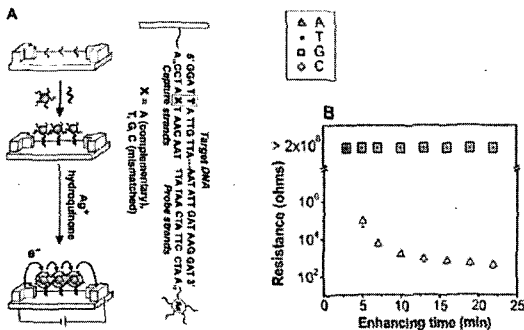
본 논문에서는 최근 나노 입자 및 일차원적 나노 구조들로 구성된 나노 전기 및 전자소자를 이용하여 생체분자의 반응을 전기신

호로 측정하는 몇몇 예에 대하여 소개하도록 하겠다. 마지막 부분에서는 나노 크기의 유체 관을 통한 이온의 이동을 이용하여 액체 상의 생체 분자 활동의 조절이라는 새로운 소자의 개념과 이를 응용시킨 예에 대해 알아보도록 하겠다.

II. 나노 입자 소자를 이용한 바이오 센서

금, 은과 같은 전도체 성질을 띠는 0차원적 나노 입자들은 적절한 화학적 표면처리를 통해 DNA, 단백질 등과 같은 생체물질의 선택적 결합을 전기적인 신호로 유도할 수 있다. 예를 들어 2002년 미국 Northwestern 대학의 Mirkin 그룹은 금 나노 입자와 은 강화제(은이온 + hydroquinone)를 이용하여 DNA 염기서열 상에 불일치가 있는 결합 쌍과 그렇지 않은 결합 쌍 사이의 결합 민감도를 전기적 신호의 변화로 구별하는 데 성공하였다.¹³⁾ <그림 1>의 A는 20 μm 간격을 지닌 두 금속전극 사이의 표면에 이미 알고 있는 염기서열을 가진 probe DNA를 고정시키고 염기서열 상의 불일치가 있는, 혹은 없는 target DNA와 혼성화 시킨 실험의 모식도이다. 이때, probe DNA와는 달리 target DNA는 끝부분에 금 나노입자가 연결되어 있어서 target DNA가 바닥의 probe DNA와 선택적 결합을 하는 염기서열을 가질 경우 자동적으로 금 나노입자가 전극 사이를 채우게 되어 두 전극 사이의 저항이 낮아진다. 그러나 여러 가지 실험의 한계 상 순수한 DNA 혼성화 반응에 의해 도입된 금 나노입자 만으로는 두 금속 전극을 연결시키기 부족하기 때문에 은 강화제를 추가적으로 사용하였다. 따라서

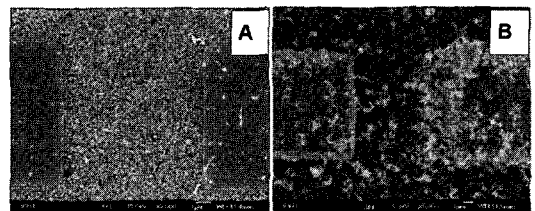
은 강화제는 신호증폭장치의 일종으로 이해할 수 있으며, 이미 존재하는 금 나노입자만을 대상으로 반응하기 때문에 전체 실험결과에는 큰 영향을 미치지 않는다. 또한 센서 칩의 바닥이나 전극은 hexanethiol로 코팅하여 은 강화제로부터 칩을 보호하였다. B는 이와 같은 소자를 세척한 후 은 강화제와의 반응 시간에 따라 DNA의 저항 변화를 나타낸 그래프이다. 염기서열 중 하나가 불일치 하는 DNA 쌍들은 일정하게 큰 저항을 갖는 데 비해 불일치가 없는 완벽한(complementary) DNA 쌍은 10분 내에 저항이 급격하게 떨어짐을 볼 수 있다. 이와 같이 나노입자가 증착된 DNA 쌍과 은 강화제의 반응 시간을 조절하면 50 nM에서 500 fM의 낮은 target DNA 농도로도 100,000:1의 민감도를 가지는 DNA 쌍들간의 변이를 전기적 신호로 검출 할 수 있다.



〈그림 1〉 A. 금 나노 입자의 배열과 은 강화제 (은이온 + hydroquinone)를 이용한 DNA 센서의 모식도 및 단일염기(T, G, C)의 불일치도 B. 0.01M PBS로 세척 후 은 강화제와의 반응 시간에 따른 저항의 변화를 측정 한 그래프.

금 나노 입자를 사용한 위의 센서는 alkanethiol (위의 경우 hexanethiol)을 이용하여 은 강화제로부터 전극을 보호하지만,

의도하지 않은 은 입자가 금속 전극 및 기관인 SiO₂에 존재하여 센서로서의 민감도를 떨어뜨릴 수 있다 (〈그림 2〉의 B). 이는 금 나노 입자를 전극 사이에 도입하는 과정에서 금 입자가 기관을 오염시킬 수 있고 이들의 촉매 작용으로 은 강화제 또한 입자들 위에 증착되기 때문에 일어나는 현상이다. Fritzsche 그룹은 이러한 단점을 극복하고자 금 나노입자를 효소로 대체하는 ‘효소 금속 조직학 (enzyme metallography, EnzMet)’ 을 도입하였다.^[2] 즉, 〈그림 1〉의 A의 과정에서 target DNA의 끝을 alkylthiol이 아닌 biotin으로, 금 나노입자를 streptavidin peroxidase polymer로 대체시켜 biotin과 streptavidin의 선택적인 생물학적 결합을 유도한다. 이때 peroxidase는 금 나노입자를 대신하여 은 입자가 선택적으로 효소가 존재하는 지역에만 코팅 될 수 있도록 촉매 작용을 한다. 〈그림 2〉와 같이 주사전자현미경 (Scanning Electron Microscope, SEM)으로 반응 후의 전극을 관찰한 결과 전의 예 (B)에 비해 기관과 전극에 무분별하게 존재하는 은 입자의 양이 현저하게 줄어들었음을 알 수 있었으며 (A), 이러한 배경으로 측정 가능한 target DNA의 농도도 500 fM에서 50aM로 현저하게 낮아져 높은 민감도를 지닌 센서로



〈그림 2〉 DNA 센서 소자의 주사전자현미경 이미지 A. Peroxidase를 이용한 센서 소자 B. 금 나노 입자를 이용한 센서 소자

서의 결과를 얻을 수 있었다.

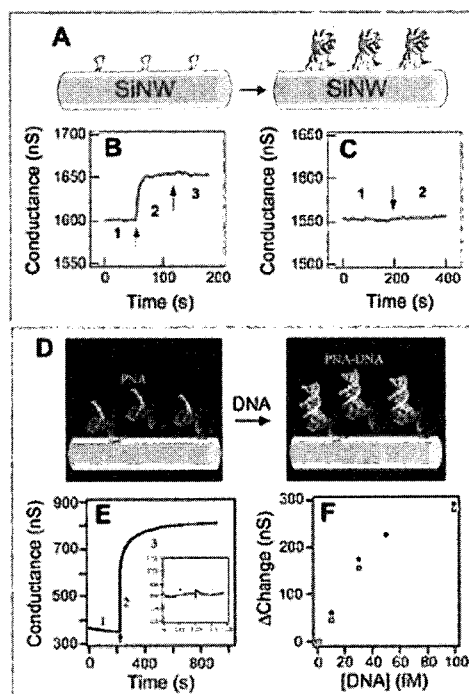
III. 일차원적 나노 구조 소자를 이용한 바이오 센서

반도체 성질을 갖는 일차원 (1D) 나노 구조체는 전기신호 변화를 이용한 바이오 센서를 구현하는 가장 좋은 예인 동시에 현재 연구가 가장 활발히 진행되고 있는 분야이다. 이는 기판 (SiO_2/Si) 위의 두 금속 전극 (source와 drain)에 특성이 잘 알려진 반도체 성질의 일차원 나노 구조를 연결시켜 전계효과 트랜지스터 (field-effect transistor, FET)를 제작함으로써 구현할 수 있다. 반도체로서의 특성이나 전하 캐리어 (carrier)의 표면 전하 밀도 등은 제 3의 전극인 gate 전압의 조절로 측정 가능하다. 지금까지 대표적으로 제시되고 있는 일차원의 나노 구조체로는 도핑된 실리콘 나노선 (p-type 혹은 n-type 실리콘 나노선, SiNW)과 반도체 특성의 단일벽 탄소나노튜브 (semiconducting single walled carbon nanotube, SWNT)가 있다. 이 두 나노 구조체의 센서로서의 가능성 및 그 응용 예에 대해 소개하도록 하겠다.

1. 실리콘 나노선 (SiNW)

Harvard 대학의 Lieber 그룹에서 진행 중인 p-type 실리콘 나노선 (p-SiNW)의 나노 센서로서 활용은 특정 결합을 하는 단백질의 반응을 SiNW를 이용하여 전기적으로 측정하면서 시작되었다.¹⁹ 우선, 생체분자와 반응성을 가지지 않는 실리콘 나노선의 표면 위에 적절한 화학적 처리를 통하여 probe 단백질

을 고정시킨 후 이와 특정한 결합력을 가지는 target 단백질 혹은 결합력을 가지지 않는 단백질과 반응시킴으로써 SiNW 소자로부터의 전기적인 신호 변화를 관찰하였다.



〈그림 3〉 p-SiNW의 반도체 성질을 이용한 단백질 (A~C) 및 DNA(D~F)의 실시간 반응 검출.

〈그림 3〉의 A는 SiNW 표면에 고정된 biotin, 그리고 이와 선택적 결합 특성을 가지는 streptavidin의 반응을 모식적으로 나타낸 것이다. 실제 biotin이 도입된 SiNW FET 소자를 버퍼 용액에서 음전하를 가지는 250 nM의 streptavidin과 반응 시키면 그래프 B의 첫 번째 화살표가 가리키는 것처럼 일정한 전압 하에서 전도도가 증가하게 되고 순차적으로 생체 물질이 포함되지 않은 버퍼 용액만을 주입했을 때에는 어떠한 전도도의 변화도 보이지 않는다. 또한 그래프 C는

biotin이 고정되지 않은 순수한 SiNW FET 소자를 streptavidin과 반응시켰을 때 이들간에 결합력이 존재하지 않기 때문에 어떠한 전도도 변화도 나타나지 않음을 잘 보여준다. 이처럼 SiNW FET는 표면 처리를 통하여 probe 단백질을 고정 시킴으로써 상대 단백질과 선택적으로 결합하고 이를 전기적 신호의 변화로 검출할 수 있다.

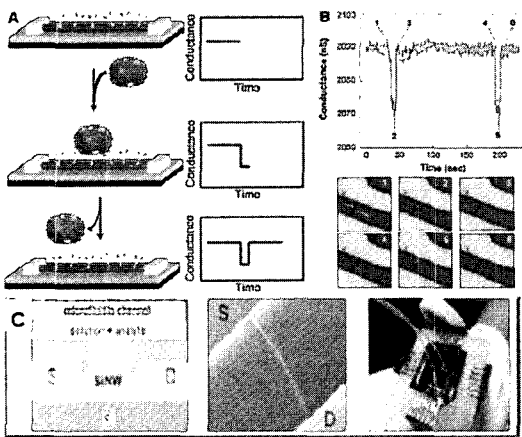
D~E는 DNA에 대한 SiNW FET의 센서로서의 가능성을 확인해 본 실험이다.¹⁴ 역시 SiNW의 표면처리를 통하여 PNA (peptide nucleic acid)를 고정시키고 음전하를 가지는 60 fM의 single-strand DNA (ssDNA)와 반응시키면 그래프 E의 화살표와 같이 전도도 크게 증가하는 것을 볼 수 있다. 반면에 변이된 100 fM의 ssDNA에 대해서는 큰 변화가 없음을 E에 삽입된 그래프를 통해 확인할 수 있다. F는 다른 두 소자로 동일 실험을 하였을 경우 소자의 재현성을 입증해준다.

성공적인 바이오 센서로서 SiNW의 작동 메커니즘에 대한 연구 또한 진행되었다. 단백질과 같은 생체분자는 종류마다 고유의 pI (isoelectric point) 혹은 특정 전하를 가진다. 하지만, 생체분자를 희석시키는 버퍼용액의 pH에 따라 생체분자의 표면 전하는 새롭게 정의 된다. 예를 들어 단백질인 streptavidin의 경우 6.5 정도의 pI를 가진다고 하면 버퍼용액의 pH를 6.5보다 높게 (예 7.4)로 제조하여 streptavidin을 희석시키면 단백질의 표면은 음전하, 화학적으로 풀이하자면 상대적으로 염기성을 띠게 만들 수 있다. 반대로 버퍼용액의 pH를 6.5보다 낮게 (예 5) 제조하면 streptavidin의 표면을 양전하 즉 산성의 성질을 띠게 할 수 있다. 이러한 생체분자가 가

지는 표면 전하는 SiNW FET 소자의 전도특성을 변화시킬 수 있다. 이는 다른 pH를 가진 버퍼 용액을 동일한 생체 분자에 적용하거나 pH에 민감한 화학물질을 SiNW의 표면에 합성한 후 다양한 pH를 가진 버퍼 용액을 사용하여 SiNW FET의 전도도 변화를 관찰하면 쉽게 알 수 있다. Lieber 그룹은 이러한 특정 전하를 가지는 target 생체분자가 p-type의 SiNW의 표면에 고정된 probe 생체분자와 결합하여 특정 전하를 띠는 얇은 유전층 (dielectric layer)을 형성하게 되고 이것이 gate 전극 역할을 함으로써 SiNW에 장(field)이 형성된다는 메커니즘을 제시하였다. 즉, 음전하를 띤 생체분자가 반응할 때에는 이 분자가 p-type 반도체 소자의 음전압을 갖는 gate의 역할을 하기 때문에 캐리어들이 유전층에 쌓이게 되고 따라서 전도도는 증가한다는 것이 그 기본 원리이다.

단일 소자를 이용한 원리 입증단계에서 한 걸음 더 나아가 SiNW들을 array로 제작하고 마이크로 유체 관을 도입하여 생체분자간의 상호작용에 대한 빠르고 재현성 있는 검출 결과를 얻고자 하는 실험 또한 진행되었다. 또한 광학적 기기를 사용하여 유기색소와 합성된 생체분자가 SiNW의 표면에서 반응하는 영상 및 이미지를 얻어 그에 대응하는 전기 신호의 변화와 동시에 확인 가능케 하였다.¹⁵ <그림 4>의 A는 특정 바이러스의 유입과 그 바이러스와 반응성을 가지는 항체들이 고정된 SiNW의 전기적 신호 변화를 모식적으로 잘 표현하고 있다. 유체 관을 통해 자유롭게 이동하는 바이러스와 고정화된 항체가 반응할 때 전도도는 감소하며, 이들이 흐르는 용액에 의해 다시 분리되면 전도도는 처음 값

으로 되돌아 간다. <그림 4>의 B는 80 aM의 influenza A 바이러스를 사용하여 전기적 신호 그래프와 광학적 이미지를 동시에 얻은 결과이다. 각 그래프와 이미지의 숫자들은 서로 대응되어 influenza A가 SiNW의 표면과 반응하면 전도도가 감소하며 (2, 5번), 반응을 하지 않는 경우에는 전도도가 본래 값으로 돌아가는 것을 확인할 수 있다 (3, 6번). 이러한 반응 특성을 토대로 두 SiNW의 표면을 각각 다른 항체로 고정시키고 각 SiNW와 반응성을 가지는 두 바이러스를 소자에 번갈아 주입함으로써 전도도 변화를 동시에 성공적으로 측정할 수 있었다. 이와 같이 쉽게 다량으로 합성이 가능한 SiNW 소자와 이들의 표면 처리나 gate 전극 역할을 하는 생체분자의 표면 전하의 조절을 통해 수많은 생체분자들 간에 선택적인 반응성을 확인하는 바이오 센서를 제작할 수 있다.



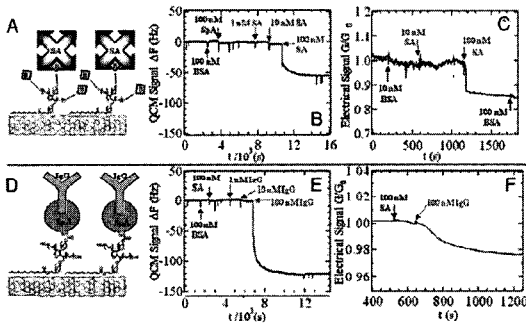
<그림 4> A. 1:1로 반응하는 바이러스와 항체가 고정된 SiNW의 모식도 B. A의 반응을 전기 신호 그래프와 광학적 이미지로 동시에 얻어낸 결과 C. 정교하게 만들어진 SiNW array와 마이크로 유체 판의 도입

2. 반도체 특성 단일벽 탄소나노튜브 (Semiconducting SWNT)

SiNW와 함께 바이오 센서로서 적용 가능한 또 다른 일차원적 나노 구조가 바로 단일벽 탄소 나노튜브 (SWNT)이다. 일반적으로 p-type 반도체 성질을 가지는 SWNT는 표면에만 존재하는 원자들의 배열로 뛰어난 캐리어의 운동성 (mobility)을 가지고 있다. SWNT 역시 SiNW와 같은 공정으로 FET 소자로 제작될 수 있으며 나노 바이오 센서로서 응용이 가능하다. SiNW와 SWNT의 큰 차이점 중 하나는 SiNW와 생체분자 간에는 특정한 결합힘이 존재하지 않으나 SWNT는 그 표면과 생체분자에 널리 분포하는 아민기 (amine)간에 상호 작용력이 존재한다는 점이다. 이러한 특징은 별도의 화학적 처리 없이도 SWNT와 생체분자 간에 반응이 가능하다는 이점을 가지지만 반면에 특별한 선택성 없이 아민기를 가지는 모든 생체분자와 반응한다는 단점 (nonspecific binding, NBS)이 있다. 즉, 특정 생체분자간의 작용만 감지해야 하는 바이오 센서로서 SWNT의 비선택적 결합은 장애요소가 될 수 있기 때문에 바이오 센서로서 SWNT의 활용은 그 표면을 특정 분자와만 반응하게 하는 화학적 처리가 필요하다.

Stanford 대학의 Dai 그룹은 carbonyldiimidazole (CDI)과 Tween20라는 두 화학물질의 반응을 통해서 CDI-Tween20를 합성하였고, 이를 SWNT들의 표면에 코팅함으로써 선택적인 단백질의 반응을 가능하게 하였다.¹⁶⁾ Poly(ethyleneglycol) (PEG)의 변형된 형태인 Tween20는 SWNT의 표면과

반데르 발스 (van der Waals) 힘으로 결합하고 CDI를 통해 일차로 주입한 probe 단백질의 고정화를 유도함과 동시에 차후에 주입한 target 단백질의 SWNT 표면과의 반응을 차단시키는 역할을 한다. 따라서 실험과정은 SWNT 표면에 CDI-Tween20를 코팅하고 많은 양의 probe 단백질과 반응시킨 후 특정 결합력을 가지는 target 단백질과 그렇지 않은 단백질을 번갈아 주입함으로써 센서로서의 기능을 측정할 수 있다.



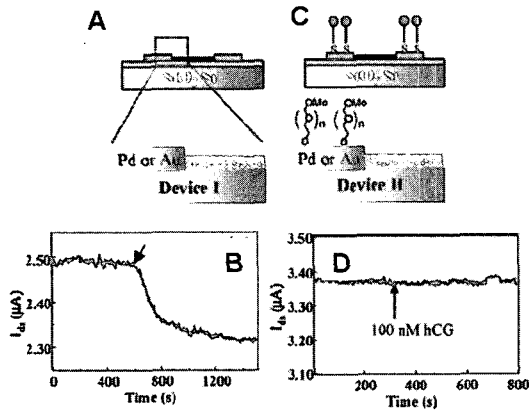
〈그림 5〉 SWNT FET + CDI-Tween20 시스템에서 반응하는 특정 단백질 결합. Biotin(B)-streptavidin(SA) (A~C), protein A(SpA)-immunoglobulin G(IgG) (B~D)의 결합 모식도와 QCM 및 전기 신호 그래프

SWNT FET를 이용한 바이오 센서의 예가 〈그림 5〉에 나타나 있다. 위의 경우 biotin (B)-streptavidin (SA)과 protein A (SpA)-immunoglobulin G (IgG)간의 특정 결합을 quartz crystal microbalance (QCM) 및 SWNT 소자로부터 측정한 결과이다. 두 경우 모두 probe 단백질과 특정 결합이 없는 단백질이 target으로 주입되었을 때는 QCM 및 전도도 변화가 없다가 약 100 nM 정도의 특정 결합력을 갖는 target 단백질을 주입하였을

때에는 뚜렷한 신호의 변화를 보였다.

재미있는 사실은 SWNT의 경우 SiNW와는 달리 버퍼 용액의 pH와 상관없이 전도도가 항상 감소하는 경향을 가진다는 것이다. 이러한 현상은 버퍼 용액의 pH 조절로 단백질의 표면의 가지는 전하의 종류와 양이 결정되고 이로 인해 전체 소자의 전도도 변화가 일어나는 SiNW의 경우와는 다른 감지 메커니즘을 가지고 있다는 것을 의미한다. Dai 그룹에서는 〈그림 6〉과 같이 SWNT 소자 구조 상에서 실제로 단백질 반응을 감별하는 구성 성분을 찾고자 추가적인 실험을 수행하였다.¹⁷⁾ 우선 A처럼 source-drain 금속 전극과 반도체인 SWNT 모두를 100 nM의 hCG 단백질 용액에 노출 시키자 소자의 뚜렷한 전도도 변화를 관찰할 수 있었다 (〈그림 6〉 A와 B). 그러나, source-drain 금속 전극 영역을 mPEG-SH라는 thiol이 달린 고분자와의 반응을 통해 자기조립 박막을 형성하여 가리운 후 반도체 부분만 동일 농도의 hCG 용액에 노출시키자 전도도의 변화를 감지할 수 없었다 (〈그림 6〉 C와 D). 이러한 결과는 단백질의 pI가 크게 높지 않는 한, 순수한 SWNT의 표면과 단백질 간의 반응으로 인한 감별 능력보다 반도체와 금속 전극이 만나는 지점에서 단백질의 감별 능력이 훨씬 뛰어나다는 사실을 입증해준다. 즉, SWNT FET에서의 단백질 감별 능력은 SWNT와 금속이 만나는 일명 "Schottky contact" 지점에서 지배적으로 이루어지며 단백질이 특별히 제 3의 gate 전극으로서의 역할을 수행하지는 않는 것으로 보인다. 이 경우 SWNT의 정확한 역할은 극소단면 (1-2 nm의 직경)을 가지는 반도체 물질로서 금속 전극과의 접합을 통해

극소의 다수 Schottky contact을 형성하는 것이며, 아직 실험적으로 확인되지는 않았으나 반도체 나노선의 경우에도 이러한 효과가 단백질 전하 효과와 더불어 동시에 작용될 것으로 보여진다.



〈그림 6〉 A, B. SWNT 반도체와 두 전극을 모두 100 nM의 hCG 단백질 용액에 노출시킨 소자의 모형도 및 전기 신호 그래프 C, D. mPEG-SH로 양 전극은 가리우고 SWNT 만 100 nM의 hCG 단백질 용액에 노출시킨 소자의 모형도 및 전기 신호 그래프

또한 Delft 대학의 Dekker 그룹은 SWNT 표면에 글루코오스 산화효소 (GOx, glucose oxidase)를 고정시켜 바이오 센서로서 추가적인 기능을 선보이기도 하였다.^[6] Pyrene을 SWNT의 표면에 코팅한 후 GOx를 고정시키고 0.1 mM의 글루코오스를 주입하면 글루코오스가 효소에 의해 산화되면서 과산화수소수 (H_2O_2)를 발생시키며, 발생한 과산화수소수가 나노튜브 소자의 전도도 변화를 일으키는 현상을 관찰할 수 있었다. 또한 SWNT의 표면에 분포하는 GOx는 pH의 변화에도 민감하여 글루코오스의 감별뿐만 아니라 pH 센서로서의 가능성도 함께 가지고 있다.

SWNT FET의 전기바이오 소자로서의 응용

가능성 확인에도 불구하고 가장 큰 어려움으로 남아있는 것이 감도 (sensitivity) 문제이다. 형광분석법이나 반도체 나노선에 비해서 SWNT FET는 단백질에 대해 평균 약 10 nM 정도의 감도를 보이고 있다. 따라서 앞으로는 밝혀진 신호생성 메커니즘을 바탕으로 보다 낮은 농도에서 생분자 물질의 상호작용을 검출하는 연구가 이루어 질 수 있는 소자를 개발하는 것이 필수적이다.

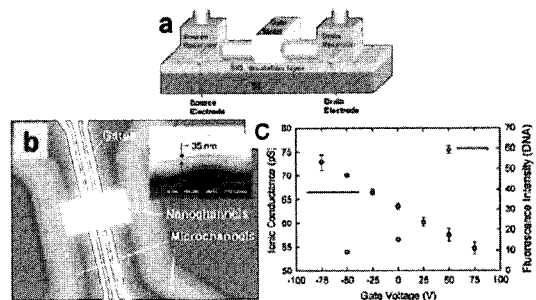
IV. 나노 유체 관 (nanofluidic channel)을 이용한 신 소자의 바이오 센서로의 활용

생체 내 수용액 상태 (body fluid)로 존재하는 생체분자들의 활동에 대해 감도가 뛰어난 바이오 센서를 제작하기 위해서는 반응과 측정에 적합한 최적의 환경을 만드는 것이 급선무이다. 마이크로 유체 관은 마이크로 크기의 폭을 갖는 길다란 관에 전해질 용액과 생체분자를 흘려주어 이들의 반응을 한결 빠르고 정확하게 감지할 수 있다는 개념에서 시작되었으며, 이미 “Lap-on-a-chip”의 제작으로 어느 정도 그 가능성을 보여주고 있다. 하지만, 나노 크기의 생체분자들의 관점에서 마이크로 유체 관은 여전히 어마어마하게 큰 세계이기 때문에 단일 생체분자의 특이성을 조절 및 관찰하기 위한 나노 크기의 유체 관의 제작이 필요하다. 이러한 나노 유체 관은 특유의 크기 및 재료의 표면 특성 등으로 인해 마이크로 미터 이상의 크기를 가진 관에서는 발견할 수 없는 성질들을 가지고 있다. 특히 유체 관의 표면 전하 및 전기 이중층 (electric double layer)의 형성, 그리고 전해질 농도의 조절은 나노 유체 관 제작 및 활용에 가장 중요한 조

절 변수들이다. 일반적으로 나노 크기의 관으로 사용되는 유리 혹은 실리카 튜브는 수용액 상태에서 표면 음전하를 띠게 되므로 유체 관 내에 형성되는 전기 이중층은 양전하를 띠는 물질에 의해 지배된다. 이러한 전기 이중층은 전해질 농도의 조절에 따라 나노 크기의 관 전체에 영향을 미칠 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 즉, 전해질 이온의 농도는 전기 이중층의 두께에 반비례한다는 Debye 공식에 따라 낮은 농도의 전해질을 사용하여 전기 이중층의 영향이 지배적인 나노 유체 관을 제작할 수 있으며, 따라서 관 내부에 지속적으로 주입이 되는 전해질 이온들이 중성이 아닌 특정 전하의 성격만을 가지도록 유도할 수 있다. 농도, 조절이 가능한 전해질 이온들은 마치 고체 반도체 소자의 전자나 홀(hole, h^+)과 같은 캐리어 성격을 가지고 있기 때문에 관 내부를 일정한 속도 및 방향으로 이동하면서 전기적인 신호 전달의 양을 조절할 수 있으며, 특히 유기 색소가 연결된 생체분자를 사용하면 광학적 이미지도 함께 얻을 수 있는 장점을 가지고 있다. 또한 고체 소자처럼 전기장을 걸어주면 전해질 이온으로 구동 가능한 IFET(ionic field effect transistor)를 제작할 수도 있다.

University of California Berkeley의 Yang 그룹은 다결정 실리콘(polysilicon)층을 식각하여 약 $1 \mu\text{m}$ 의 폭의 3개의 관이 평행하게 존재하는 유체 관을 제작하고 그 양쪽을 source와 drain 역할을 하는 마이크로 유체 관과 연결하였다 (<그림 7>의 A와 B).⁹⁾ 두 전극 사이에 일정한 전압을 걸어주고 $100 \mu\text{M}$ 의 KCl 전해질과 유기색소와 연결된 음전하를 가지는 30mer ssDNA를 함께 주입하였을 때, gate 전압에 따른 이온의 밀도 및 전도도를 확인할

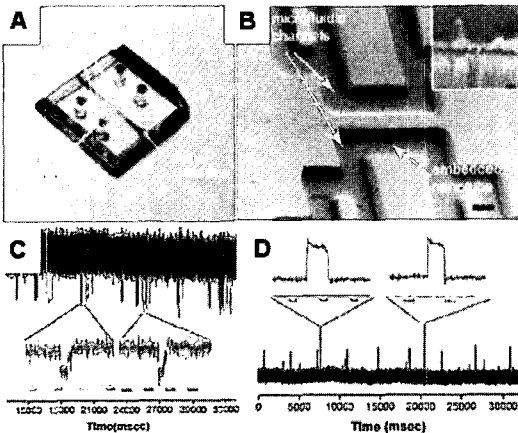
수 있었다 (<그림 7>의 C). 이는 전기 이중층 영향으로 나노 유체 관 내에 지배적으로 존재하는 양이온이 캐리어 역할을 하기 때문에 gate 전압이 음으로 갈수록 양이온의 농도가 증가하여 source와 drain 전극 사이에 흐르는 전도도가 증가하는 것이다. 이러한 현상은 홀을 캐리어로 가지는 p-type 반도체를 이용한 FET의 경우와 매우 비슷하다. 또한 <그림 7>의 C과 같이 나노 유체 관은 전기적 신호의 변화뿐만 아니라 DNA에 표지된 유기색소의 발광 빛 세기의 변화로도 바이오 센서로서의 기능을 확인할 수 있다.



<그림 7> A, B. 나노 유체 관의 모식도 및 주사전자현미경 사진 C. Gate 전압의 조절에 따른 이온 전도도 및 DNA와 합성된 유기색소의 세기 변화

나노 유체 관을 이용하면 전해질 이온 농도에 따른 λ -DNA 이동 또한 전기적 신호로서 검출이 가능하다.¹⁰⁾ <그림 8>의 A, B와 같이 50 nm의 내부 지름을 가진 실리카 나노 튜브를 나노 유체 관으로 사용하여 양 끝을 마이크로 관과 연결하고 50 nm 길이의 λ -double stranded DNA와 2 M/ 0.5 M의 두 KCl 전해질을 각각 주입하였을 때 전류의 변화를 측정하였다. DNA를 2 M의 KCl 전해질과 함께 나노 유체 관에 주입하였을 경우 제한된 부피의

나노 관 내부를 통과하는 DNA의 크기로 인해 이온 전류의 흐름이 저해되어 전류가 감소하는 신호를 얻을 수 있다 (<그림 8>의 C). 그러나 0.5 M의 전해질과 함께 DNA를 주입하였을 때는 반대로 전류가 증가함이 관찰되었다 (<그림 8>의 D). 이는 음전하를 띠는 DNA 분자가 주입될 때 DNA 분자 주변에 부분 전하의 상쇄를 위한 반대 전하(양전하)가 함께 주입됨으로 인해서 순간적으로 전류가 강화되는 현상이라고 예측할 수 있다. 따라서 특정한 임계 전해질 이온의 농도를 기점으로 하여 그보다 낮은 경우 반대 전하의 영향으로 전류가 증가하는 현상이 지배적이고 그보다 높은 경우에는 생체분자의 크기에 따른 이온 흐름의 방해 현상이 더욱 뚜렷이 나타난다. 이 경우 고농도의 전해질 용액을 사용하였기 때문에 전기 이중층이 나노 관에 미치는 영향은 매우 미약하다.



<그림 8> A, B. 50 nm의 실리카 나노 관을 이용한 나노 유체 관의 광학적 사진 및 주사전자현미경 사진 C, D. DNA와 2 M (C) 혹은 0.5 M (D)의 KCl 전해질을 나노 유체 관에 주기적으로 주입하였을 때 나타나는 전류의 변화

V. 정리

0차원 그리고 1차원 나노 소재들은 이들이 가지는 양자적 특성이나 큰 표면적으로 말미암아 이제껏 시도되지 않았던 다양한 소자들의 제작이 가능하게 되었으며 이는 생체분자 활동의 연구에 큰 밑거름이 되고 있다. 금속 성질을 이용한 나노 입자들의 배열 혹은 반도체 성질을 가지는 나노 구조체로 이루어진 FET 소자 내 캐리어들의 이동은 주변 환경의 변화에 의해 많은 통제를 받기 때문에 나노 소재들과 생체분자들의 선택적 반응에 따라 전기적 감별이 가능하다. 또한 나노 유체 관이라는 새로운 개념의 소자는 전해질 이온을 캐리어로 이용하여 수용액 속에서 생체분자들의 활동을 관찰할 수 있는 최적화된 환경을 제시하였다. 그러나 이와 같은 나노 기술과 바이오 센서의 결합은 아직 연구역사가 수년 밖에 되지 않는 초기단계로 앞으로 비약적인 발전을 위해서는 연구자들의 아이디어와 새로운 특성을 가지는 나노 소재들의 합성 및 소자로서의 특성과 응용에 대한 연구가 함께 이루어져야 할 것이다.

참고 문헌

- [1] S. -J. Park, T. A. Taton, C. A. Mirkin, "Array-based electrical detection of DNA with nanoparticle probes", *Science* vol. 295, no. 22, pp. 1503, February 2002.
- [2] R. Muller, R. D. Powell, J. F. Hainfeld, W. Fritzsche, "Enzymatic control of metal deposition as key step for a low-background

- electrical detection for DNA chips”, Nano Lett. vol. 5, no. 7, pp. 1475, July 2005.
- [3] Y. Cui, Q. Wei, H. Park, C. M. Lieber, “Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species”, Science vol. 293, no. 17, pp. 1289, August 2001.
- [4] J. -I, Hahm, C. M. Lieber, “Direct ultrasensitive electrical detection of DNA and DNA sequence variations using nanowire nanosensors”, Nano Lett. vol. 4, no. 1, pp. 51, January 2004.
- [5] F. Patolsky, G. Zheng, O. Hayden, M. Lakadamyali, X. Zhuang, C. M. Lieber, “Electrical detection of single viruses”, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. vol. 101, no. 39, pp. 14017, September. 2004.
- [6] R. J. Chen, S. Bangsaruntip, K. A. Drouvalakis, N. W. S. Kam, M. Shim, Y. Li, W. Kim, P. J. Utz, H. Dai, “Noncovalent functionalization of carbon nanotube for highly specific electronic biosensors”, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. vol. 100, no. 9, pp. 4984, April 2003.
- [7] R. J. Chen*, H. C. Choi*, S. Bangsaruntip, E. Yenilmez, X. Tang, Q. Wang, Y. -L. Chang, H. Dai, “An investigation of the mechanisms of electronic sensing of protein adsorption on carbon nanotube devices”, J. Am. Chem. Soc. vol. 126, pp. 1563, 2004.
- [8] K. Besteman, J. -O. Lee, F. G. M. Wiertz, H. A. Heering, C. Dekker, “Enzyme-coated carbon nanotubes as single-molecule biosensors”, Nano Lett. vol. 3, no. 6, pp. 727,

June 2003.

- [9] R. Karnik, R. Fan, M. Yue, D. Li, P. Yang, A. Majumdar, “Electrostatic control of ions and molecules in nanofluidic transistors”, Nano Lett. vol. 5, no. 5, pp. 943, May 2005.
- [10] R. Fan, R. Karnik, M. Yue, D. Li, A. Majumdar, P. Yang, “DNA translocation in inorganic nanotubes”, Nano Lett. ASAP 2005.

저자소개



최희철

1994년 2월 경북대학교 응용화학(공학사)
 1996년 2월 경북대학교 응용화학(공학석사)
 2001년 8월 Purdue University 화학(이학박사)
 2001년 9월 - 2003년 10월 Stanford University
 박사후 과정
 2003년 10월 - 현재 포항공과대학교 화학과 조교수
 주관심 분야 나노전자소자, 나노바이오과학, 신 나노재
 료 합성법 개발



변혜령

2002년 2월 숙명여자대학교 화학과/물리학과 (학사)
 2002년 3월 - 2003년 9월 효성컴퓨터
 2004년 1월 - 현재 포항공과대학교 화학과 대학원 재
 학
 주관심 분야 나노바이오과학