

반도체 나노구조를 이용한 SERS기반 바이오센싱 기술

<https://doi.org/10.5757/vacmac.4.3.12>

유재수, 이수현

Surface Enhanced Raman Spectroscopy-based Bio Sensing Technology Using Semiconductor Nanostructures

Jae Su Yu, Soo Hyun Lee

Surface enhanced Raman scattering (SERS) is considered as one of promising medical and diagnostic technologies. The SERS effect is caused by the localized surface plasmon resonance (LSPR) from metal nanoparticles with narrow hot spots. The mechanism of LSPR, development of nanostructure fabrication, and corresponding researches are discussed. The flexible, label-free, low-cost, and highly-sensitive Au/ZnONRs/G is introduced. The Au/ZnONRs/G detects and distinguishes cataract, age-related macular degeneration, and diabetic macular edema from aqueous humor. Comprehension of SERS provides further improvement in bio sensing technology including early diagnosis and prolonged life expectancy. realize highly stretchable electrodes.

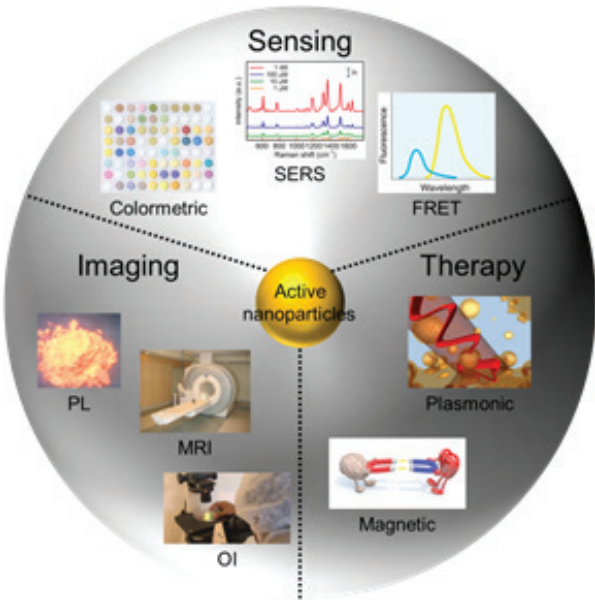
나노입자를 활용한 의료진단기술

최근 인구 노령화에 따른 국민보건에 대한 관심이 증가하면서 사망률 감소와 의료비 절감을 위한 주요 질병의 조기 의료진단도구의 개발이 꾸준히 진행되어 왔다. 현재 혈액검사, 영상의학검사, 조직검사 등의 방법이 질병의

조기진단 및 판별을 위하여 활용되고 있지만, 소량의 혈액이나 조직으로 정밀한 진단이 어렵고 여러 단계를 필요로 하여 시간 및 비용이 많이 소요된다. 이러한 이유로 다양한 질병 세포에서 각각 특이적으로 나타나는 미량의 바이오마커(Biomarker)를 정확하게 감지할 수 있는 고감도 표적(Target) 물질의 발굴과 질병의 진행단계별로 정보를 줄 수 있는 여러 바이오마커를 다양한 생체 및 임상시료를 대상으로 개발할 필요가 있다. 이를 위하여 최근에는 나노입자를 이용한 연구가 많은 관심을 받고 있다 (그림 1)[1]. 나노입자를 활용하는 방법으로는 양자점, 자기 나노입자, 플라즈모닉나노물질을 이용한 이미징 (광자발광, 자기공명조영, 광음향조영), 고온열치료 및 약물방출을 가능하게 하는 히팅 (빛과 초고주파에 의한 나노히팅), 비색성, 형광공명에너지전달, 표면증강라만산란 에세이와 같은 활성입자에 의한 바이오센싱 등이 있다. 또한, 의료진단기술의 활용 방법에 따라 생체내(in vivo)와 생체외(in vitro)로 구분된다 [2]. 생체내 실험의 경우 생물의 실제 반응을 관찰할 수 있지만, 실험조건의 통제가 어렵고 복잡하며 인체의 부작용을 야기할 수 있다. 눈물과 같은 인체유래물을 외부 조건 없이 사용할 경우에도 생체내에 포함된다. 반면 생체외 실험은 배양된 세포를 통제된 환경에서 사용하기에 제한적인 결과를 나타낸다.

<저자 약력>

- 유재수 교수는 2002년 Gwangju Institute of Science and Technology (GIST) 정보통신공학과에서 광전자 및 반도체 소자전공으로 박사학위를 받았으며, 미국 Northwestern 대학의 박사후연구원을 거쳐 2006년 9월부터 경희대학교 전자공학과 교수로 재직 중이다. 발광다이오드, 태양 전지, 광 및 바이오센서, 형광나노물질 및 바이오이미징, 나노발전기, 슈퍼커패시터 등의 분야에 다수의 논문 및 특허가 있다.(jsyu@khu.ac.kr)
- 이수현 저자는 2014년 경희대학교 전자·전파공학과에서 석사학위를 받고, 2014년부터 경희대학교 전자공학과에서 박사과정을 진행 중이다. (polalyne@khu.ac.kr)

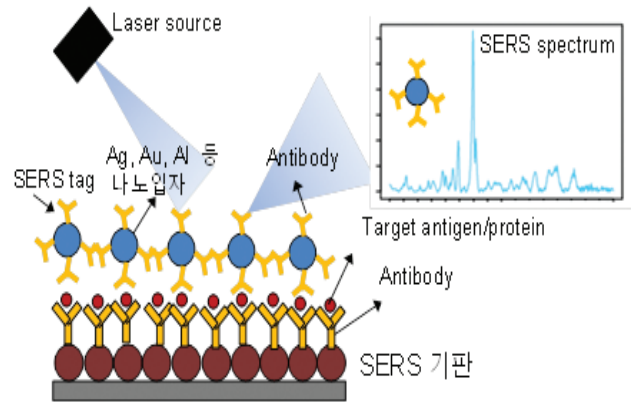


[Fig. 1] 바이오로 응용을 위한 활성나노입자와 전자기장(광학) 사이의 관계도

이러한 다양한 기술들 중에서 의료진단에 있어 유망한 후보로 매우 좁은 선풍을 가지는 광학신호를 통해 바이오마커의 신호를 검출할 수 있는 라만분광법(Raman Spectroscopy)이 고려되고 있다 [3]. 라만분광법은 1922년 인도의 라만 경이 발견한 것으로 입사되는 빛의 에너지가 분자체에 가해졌을 때 비탄성 산란이 발생하여 에너지의 변화가 발생하는 현상이다. 그러나, 라만분광법은 신호의 세기가 약해 분석과 진단의 민감도를 떨어뜨려 이를 개선할 방법이 요구되었다 [4]. 지금부터 나노입자의 표면처리를 통해 라만신호의 세기를 획기적으로 증가시킨 표면증강라만산란(Surface Enhanced Raman Scattering)법에 대하여 살펴보도록 하겠다.

표면증강라만산란

1970년대부터 보고된 표면증강라만산란은 나노입자의 표면처리를 통해 일반 라만산란에 비해 신호를 증강 시킴으로써 기술적으로 단분자를 측정할 수 있는 수준까지 초고감도 소량 검출이 가능하다. 입사된 에너지가 다양한 나노갭을 갖는 금속 나노구조체로부터 증폭되어 방출되는 국소 표면 플라즈몬 공명(Localized Surface Plasmon Resonance, LSPR) 효과를 활용하여 신호의 세기가 $\sim 10^4\text{--}10^6$ 까지 증폭되어 특정 바이오 물질 혹

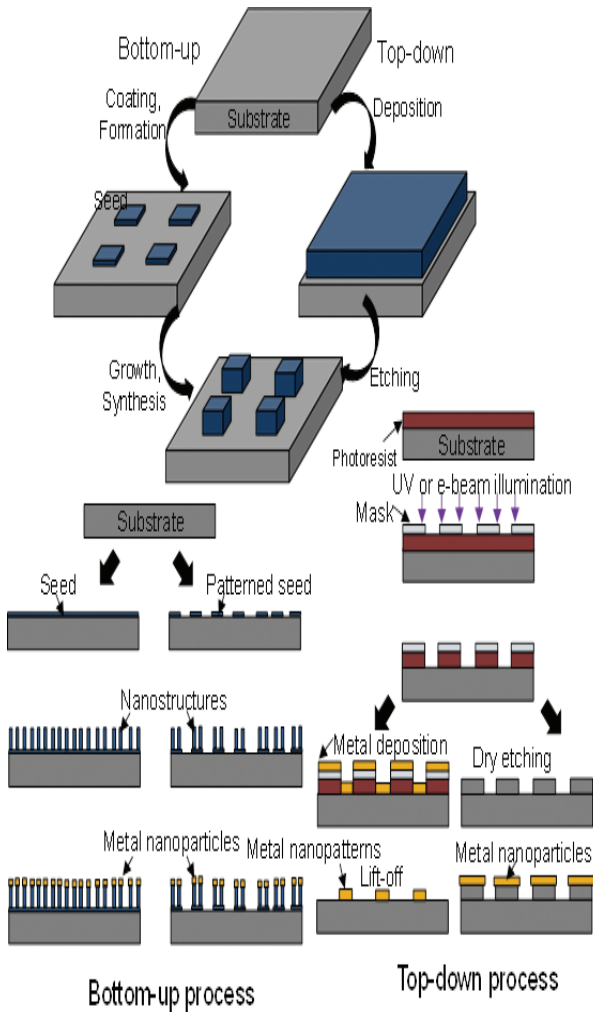


[Fig. 2] 표면증강라만산란 효과의 개념도

은 화학 분자의 분석과 정량화가 가능한 것을 확인하였다 [5,6]. 특히 Ag, Au, Cu와 같은 귀금속(noble metal) 계열에서 이 같은 현상이 더욱 크게 나타난다. 또한, 분자 고유의 라만 신호를 가지고 있어 다중 검출이 가능하고, 라만 신호는 시간에 따라 줄지 않고, 온도 및 습도 등 주위 환경 영향에 민감하지 않다. 이러한 표면증강라만산란은 전자기적 증강(Electromagnetic Enhancement)과 화학적 증강(Chemical Enhancement)으로 구분할 수 있다 (그림 2)[6]. 전자기적 증강은 입사되는 빛의 파장과 금속 나노입자의 진동 주기가 일치할 때 발생하는 국소 표면 플라즈몬 공명에 기인하여 발생한다. 화학적 증강은 금속 나노구조체와 흡착된 분자, 기관 간의 에너지 레벨의 차이로 인한 전하 이동에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있으나, 아직까지 정확한 원리는 규명되지 않았다.

연구동향

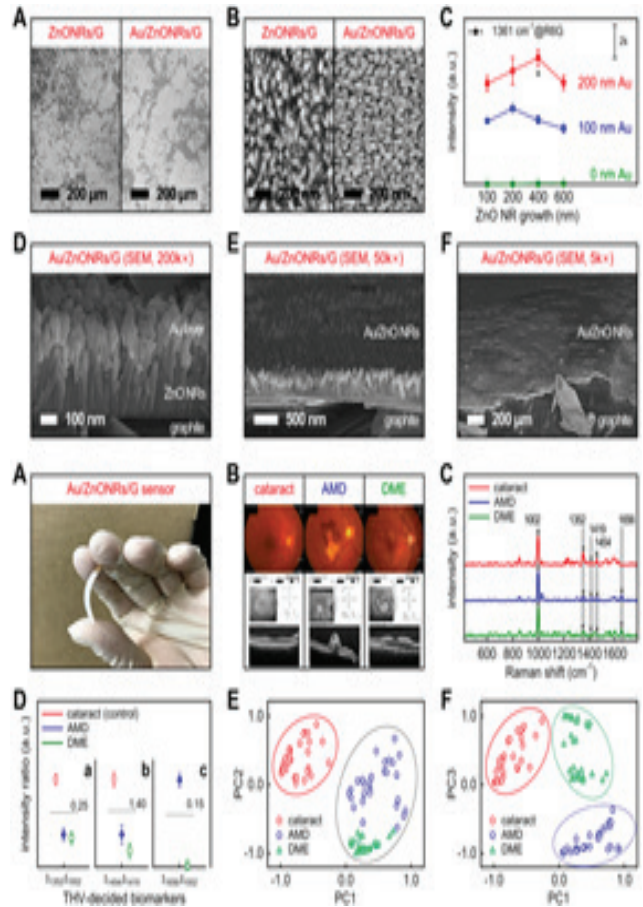
최근 나노기술의 진보는 나노패턴 구조 및 나노입자의 새로운 제작 방법들의 개발을 가능하게 했다. 표면증강라만산란 기반의 경우, 저차원 나노막대/와이어 또는 나노입자의 제작이 이러한 바이오 물질 검출 및 진단에 중요한 역할을 하기 때문에 규칙적인 배열을 갖는 나노구조 및 나노패턴 기반과 금속 나노구조의 고밀도 패키징이 필요하다 [7,8]. 다양한 매트릭스 차원을 가진 주기적이고 재현성이 높은 다른 입자간 간격을 가진 Au 나노직육면체 구조체가 전자빔 리소그래피에 의해 제작되었다 (그림 3) [9]. 로다민 6G가 이러한 직육면체 나노구조의 설계와 제작을 최적화하기 위해 사용되었고, 미오글로빈과 BRCA1



[Fig. 3] 표면증강라만산란용 나노구조/나노패턴 제작의 예

펩타이드 바이오센서 응용을 위한 표면증강라만산란 특성이 조사되었지만, 고비용 및 실용성이 낮은 것이 단점이다. 또한 폴리피롤 기반 콜로이드 단일층을 통해 템플릿을 형성하여 전기화학적 증착법에 의해 육각형태로 패킹된 Au 및 Ag 마이크로/나노 계층구조 어레이를 형성 제어를 통해 제작하여 주기적 나노패턴을 제작할 수 있었고, 표면증강라만산란 실험을 통해 신호가 강화되었음을 나타냈다 (그림 3)[10]. 그러나 콜로이드 단일층 형성이 쉽지 않으며, 표면증강라만산란 신호를 강화를 위해 금속 표면 위의 잔여 폴리피롤 필름을 이온 스퍼터링에 의해 제거해야 하는 단점이 있다.

본 연구실에서 눈물로부터 감염성 안질환을 진단하기 위하여 표면증강라만산란 기능을 가진 Au 나노입자/산화아연 나노막대 구조를 graphite 기판 (Au/ZnONRs/G)



[Fig. 4] Au/ZnONRs/G의 제작, 라만측정 및 실제 눈물 샘플을 이용한 질병 진단에 사용한 연구 [11] (Copyright 2017 American Chemical Society)

위에 제작하였다 (그림 4)[11]. 국소 표면 플라즈몬 공명에 의한 표면증강라만산란 활성을 최대화하기 위해 산화아연 성장용액의 농도와 성장시간을 조절하여 높은 종횡비를 갖는 고밀도 산화아연 나노막대 어레이를 graphite 기판 위에 성장시켰다. 이러한 구조 위에 핫 스팟을 형성하기 위하여 전자빔 증착장비를 이용하여 Au 나노입자를 제작하였다. Au/ZnONRs/G는 2.3×10^6 의 증폭율 (Enhancement Factor), 높은 재현성 (10% 미만의 상대 표준편차)을 나타내었다. 또한, 백내장, 노인황반변성, 당뇨 황반부종을 겪는 각각의 환자들로부터 채취한 눈물을 Au/ZnONRs/G에 적용하여 무표지자 구분을 할 수 있을 정도로 높은 화학 민감도를 나타냄을 확인하였다. 이러한 Au/ZnONRs/G는 저비용 제작, 무표지자, 빠른 분석 기능은 다양한 감염성 질환의 조기 발견을 실현하기 위한 현장 진단 응용을 위한 훌륭한 대안으로 판단된다.

결론

앞에서 다루었듯이, 나노구조 제작기술의 발전과 함께 성장한 표면증강라만산란 기술의 원리와 의료진단 응용에 대하여 알아보았다. 표면증강라만산란은 생체내, 생체의 실험에 모두 사용이 가능하고, 인체에 영향을 미치지 않는 종이, graphite, Au 등을 이용하여 제작할 수 있으며 진단도구는 유연기판, 낮은 단가로 제작할 수 있어 연구 가치가 매우 높은 분야이지만, 도구를 한 번 사용 후 재진단을 할 경우 이미 흡착된 바이오마커에 의해 진단 결과가 부정확할 수 있다는 단점이 있다. 이를 개선시키기 위하여 나노구조에 흡착된 바이오마커를 쉽게 제거할 기술이 요구되며, 이를 충족할 경우 기술 원천의 확보와 함께 의료 분야의 대대적인 진보가 이루어질 것으로 기대된다.

References

- [1] Pablo Del Pino, "Tailoring the interplay between electromagnetic fields and nanomaterials toward applications in life sciences: a review", *J. Biomed. Opt.* 19, 101507 (2014).
- [2] Jon A. Dieringer, Adam D. McFarland, Nilam C. Shah, Douglas A. Stuart, Alyson V. Whitney, Chanda R. Yonzon, Matthew A. Young, Xiaoyu Zhang, and Richard P. Van Duyne, "Surface enhanced Raman spectroscopy: new materials, concepts, characterization tools, and applications", *Faraday Discuss.* 132, 9–26 (2006).
- [3] E B Hanlon, R Manoharan, T-W Koo, K E Shafer, J T Motz, M Fitzmaurice, J R Kramer, I Itzkan, R R Dasari, and M S Feld, "Prospects for in vivo Raman spectroscopy", *Phys. Med. Biol.* 45, R1–R59 (2000).
- [4] Jeff Mirza, Isaac Martens, Martin Grüßer, Dan Bizzotto, Rolf Schuster, and Jacek Lipkowski, "Gold Nanorod Arrays: Excitation of Transverse Plasmon Modes and Surface-Enhanced Raman Applications", *J. Phys. Chem. C* 120, 16246–16253 (2016).
- [5] Zhiqiang Liang, Jun Sun, Yueyue Jiang, Lin Jiang, and Xiaodong Chen, "Plasmonic Enhanced Optoelectronic Devices", *Plasmonics* 9, 859–866 (2014).
- [6] Luca Guerrini and Duncan Graham, "Molecularly-mediated assemblies of plasmonic nanoparticles for Surface-Enhanced Raman Spectroscopy applications", *Chem. Soc. Rev.* 41, 7085–7107 (2012).
- [7] Dmitry Kuroski, Nicolas Large, Naihao Chiang, Nathan Greenelch, Keith T. Carron, Tamar Seideman, George C. Schatz, and Richard P. Van Duyne, "Unraveling near-field and far-field relationships for 3D SERS substrates – a combined experimental and theoretical analysis", *Analyst* 141, 1779–1788 (2016).
- [8] Zhulin Huang, Guowen Meng, Qing Huang, Yajun Yang, Chuhong Zhu, and Chaolong Tang, "Improved SERS Performance from Au Nanopillar Arrays by Abridging the Pillar Tip Spacing by Ag Sputtering", *Adv. Mater.* 22, 4136–4139 (2010).
- [9] Gobind Das, Manohar Chirumamilla, Andrea Toma, Anisha Gopalakrishnan, Remo Proietti Zaccaria, Alessandro Alabastrì, Marco Leoncini, and Enzo Di Fabrizio, "Plasmon based biosensor for distinguishing different peptides mutation states", *Sci. Rep.* 3, 1792 (2013).
- [10] Jingjing Wang, Guotao Duan, Guangqiang Liu, Yue Li, Lei Xu, and Weiping Cai, "Fabrication of gold and silver hierarchically micro/nanostructured arrays by localized electrocrystallization for application as SERS substrates", *J. Mater. Chem. C* 3, 5709–5714 (2015).
- [11] Wansun Kim, Soo Hyun Lee, Sang Hun Kim, Jae-Chul Lee, Sang Woong Moon, Jae Su Yu, and Samjin Choi, "Highly Reproducible Au-Decorated ZnO Nanorod Array on a Graphite Sensor for Classification of Human Aqueous Humors", *ACS Appl. Mater. Interfaces* 9, 5891–5899 (2017).