비전도성 고분자와 바이오센서의 결합 및 분석적 응용

정택동

1. 바이오센서와 고분자

1.1 바이오센서 개요

바이오센서가 무엇을 지칭하는지에 관하여 아직도 연구자들마다 이견이 존재한다. 그러나 가장 널리 받아들여지고 있는 정의는 다음과 같다.

"A compact analytical device incorporating a biological or biologically-derived sensing element either integrated within or intimately associated with a physicochemical transducer"[1]

즉 어떤 생물학적인 물체를 신호변환기와 밀접하게 결합시켜 소형화한 센서라고 생각할 수 있다. 자연계에 존재하는 여러 가지 혼합물들 중에서 관심 있는 물질의 양에 관한 정보를 생물학적인 물질을 이용하여 전기적인 신호로 변경해내는 장치를 일컫는다고 표현할 수도 있다. 생물체와 관련이 없는 물질을 측정하거나 이용하는 센서는 화학센서라고 하는 반면, 생물체와 관련 있는 물질이 대상이 되거나 센서의 일부로 사용된 경우에는 바이오센서라고 말한다.

이러한 장치를 바이오센서의 개념이라고 볼 때 바이오센서를 개발하는 목적은 결국 임의의 분석대상 물질이나 그와 관련된 물질군의 양과 비례하는 전기적 신호를 만들어 내는데 있다고 일반적으로 말할 수 있다. 통상 이런 작업은 분석실험실에서 수행되고 있지만 센서는 같은 작업을 매우 작은 소형 장치를 이용하여 수행할 수 있게 함으로써 간편하고 신속하며 현장에서 이용할 수 있도록 만드는 장점을 지닌다. 바이오센서는 빠르게 측정할 수 있기 때문에 특정 물질량의 연속적인 변화를 거의 실시간으로 관찰 가능하게 하며 임의의 물질이 시료 속에 갑자기 나타났을 경우 충분히 짧은 시간 내에 그 사실을 관찰자에게 알려줄 수 있다. 또한 같은 일을 하기 위해 일정 규모의 실험실과 고가의 장비, 숙련된 분석 인력이 필요하지 않고 비전문가에 의한 현장 측정을 가능하게 하기 때문에 수많은 분석 수요를 감당하는데 경제적인 이득을 기대할 수 있다.

바이오센서, 즉 생물학적 물질을 신호변환기에 집적시키는 아이디어는 1962년 Clark에 의해 최초로 제안되었다. 그는 1956년에 산소 센서를 고안한데 이어 당산화 효소를 자신의 산소 센서에 고정화하면 산소의 감소량으로부터 글루코스의 양을 측정할 수 있다고 설명하였다. 그 후 바이오센서 개념은 많은 연

정택동

1987~1991 서울대학교 화학과 (학사)
1991~1993 서울대학교 화학과 (석사) 전기화학
1993~1997 서울대학교 화학과 (박사) 전기화학
1997~1999 서울대학교 생체공학연구소 연구원
1999~2000 Postdoc, California Institute of Technology
2000~2002 Postdoc, Oak Ridge National Laboratory
2002~현재 성신여자대학교 화학과 조교수

Non-Conducting Polymer for Biosensor and Its Analytical Applications

성신여자대학교 자연과학대학 화학과 (Taek Dong Chung, Department of Chemistry, Sungshin Women's University, 249-1, Dongsun-dong, 3-ga, Seoul 136-741, Korea)
e-mail: chembud@sungshin.ac.kr

구자와 산업계의 큰 관심을 불러일으켜 1972년에는 최초의 상업화된 글루코스 센서가 등장하게 되었고, 1976년에는 연속 측정형 글루코스 센서를 탑재한 기계식 인공췌장 개념이 소개되었다. 80년대를 거치면서 전류측정형 뿐만 아니라 광학적인 방법 등 다양한 신호변환기가 바이오센서에 도입되었으며 여러가지 효소고정법, 다양한 박막/전자전달체 등이 개발되었다. 현재 해마다 World Congress on Biosensor와 같은 바이오센서 전문 학회가 대륙을 오가며 개최되고 있고, Roche Diagnostics, LifeScan, Abbott 등 거대 다국적 기업들이 바이오센서 사업에 참여하고 있다.

1.2 바이오센서의 측정 원리와 종류

앞서 기술한 바와 같이 자연계에 존재하는 여러 가지 혼합물들 중에서 관심 있는 물질의 양에 관한 정보를 생물학적인 물질을 이용하여 전기적인 신호로 변경해내는 장치를 바이오센서라고 한다면, 아래와 같은 그림으로 원리를 표현할 수 있다.

바이오센서는 1) 어떤 생체 물질을 바이오센서의 구성 요소로 사용하는가, 2) 생체 물질에 관한 정보를 어떤 물리적인 변수로 변환하는가, 또는 3) 어떤 생체 대상 물질을 측정하려 하는가에 따라 분류되곤 한다. 1)의 기준으로 보자면 효소 전극, 세포 전극, DNA 전극, 단백질 전극 등으로 나눌 수 있으며, 2)의 기준으로 보면 전기화학 센서, 질량변환 센서, 광학 센서 등으로 분류할 수 있다. 아울러 3)을 기준으로 하면 대사물질 (metabolite) 센서, 면역 센서, 이온 센서 등으로 분류한다. 생체 물질이 무수히 많은 만큼 바이오센서의 종류도 무한정 많을 수 있고 지금까지 개발이 보고된 바이오센서도 매우 많지만, 실제로 상용화되어 실생활에 활용되고 있는 바이오센서는 그리 많지 않다. 현재 바이오센서로서 가장 큰 시장을 점유하여 바이오센서의 대명사처럼 여겨지고 있는 1회용 혈당센서를 예로 들자면, 효소 전극에 해당하며 전기화학 센서인 경우가 많고 대사물질 센서들 중의 하나라고 볼 수 있다. 이 사실은 상당한 시사점을 주는데, 수많은 물질들이 혼합되어 있는 시료 속에서 원하는 물질 만을 식별하여 측정 및 신호처리가 쉬운 물리량으로 변환시킬 수 있도록 만들어 주는 생체 물질로는 역시 효소가 여러 가지 요건을 만족시키고 있음을 알 수 있다. 또한 효소 중에서도 질병의 진단이나 치료, 관리와 관련이 깊어서 수요량이 큰 바이오센서에 응용 가능하며 실제 센서로 대량 생산이 되더라도 효소 자체의 활성도에 영향을 덜 받는 것이라야 유용하다는 교훈도 얻을 수 있다. 당산화효소 (glucose oxidase)나 당 탈수소화 효소 (glucose dehydrogenase) 등을 이용하는 혈당 센서는 이와 같은 요건들을 두루 갖춘 대표적인 바이오센서이다.

1.3 바이오센서를 위한 고분자의 역할

바이오센서에 있어서 고분자는 크게 1) 생체 물질의 고정, 2) 방해 물질의 선택적 투과, 3) 센서의 기계적인 성능 보호, 4) 생체 적합성 부여라는 중요한 역할을 담당한다. 특히 전기화학형 센서의 경우에는 산화환원 효소의 중심부로부터 전극까지의 전자 전달 통로 구실을 하기도 한다.

1.4 전기화학형 바이오센서

전기화학형 바이오센서는 여러 가지 초기 신호변환 원리들 중 생물학적 물질량을 곧바로 전기적인 아날로그 신호로 바꾼 뒤 다시 디지털 신호로 바꾸는 바이오센서를 의미한다. 예컨대 갈락토오스 산화 효소

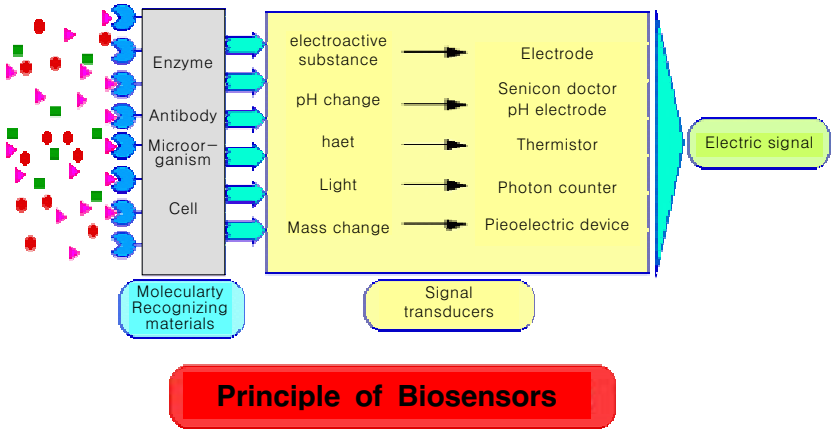

그림 1. 바이오센서의 일반구조 및 원리.

(galactose oxidase)를 백금 전극 위에 고정시키고 갈락토오스가 녹아있는 시료 용액 속에 담근 다음 적절한 크기의 전압을 걸어주었다면 전극 표면에서는 다음과 같은 화학 반응이 일어날 것이다.

$$\text{Galactose} + O_2 \xrightarrow{\text{galactose oxidase}} H_2O_2 + \text{Galactose dialdehyde derivative}$$

백금 전극에 일정한 전위차 이상을 인가하면 그 결과물로 발생하는 과산화수소가 산화될 것이고, 산화량에 비례하는 전하량을 발생시킬 것이다.

$$H_2O_2 \xrightarrow{\text{Platinum anode}} 2H^+ + O_2 + 2e^-$$

단위 시간 당 발생하는 전하량은 결국 효소에 의해 생겨난 백금 전극 주위의 과산화수소의 농도에 비례할 것이므로 전류를 측정하면 보정곡선으로부터, galactose의 농도를 결정할 수 있게 된다. 물론 과산화수소의 농도에 비례하는 전류를 측정하는 방법 뿐만 아니라 pH 변화를 측정해도 되고 줄어든 산소 농도를 측정해도 마찬가지 결과를 얻을 수 있을 것이다.

전기화학적 바이오센서는 이처럼 전류값으로부터 원하는 물질의 농도에 관한 정보를 얻어내는 방식 뿐만 아니라 전위차, 저항 값으로부터 같은 작업을 수행하는 타입도 포함한다. 여타 신호 변환법, 이를테면 광학적인 방법과 비교하여 선택성이 떨어지고 실제 작업 전극 이외에 기준 전극 등 2개 이상의 전극이 동시에 시료에 담겨 있어야 한다는 단점이 있다. 그러나 화학적/생물학적 정보를 빛이나 질량과 같은 중간 아날로그 신호를 거치지 않고 곧바로 전기적인 신호로 바꾸기 때문에 신호변환 과정이 매우 간이하며, 장치 자체의 소형화 및 저가화를 실현하는데 적합하다. 때문에 바이오센서가 산업화될 때 가장 우선 고려되는 신호 변환 방식이기도 하다.

2. 비전도성 고분자의 전기화학적 중합

2.1 전기화학적 중합 (Electropolymerization)

고분자를 전기화학적인 방법으로 중합시키는 것을 흔히 전기화학적 중합 (electropolymerization)이라고 부른다. 전기화학적 방법으로 동원되는 것은 일정 전위를 인가하는 방법 (potentiostatic method), 일정한 주사 속도로 전위를 반복하여 순환시키는 방법 (potential cycling), 전위차 펄스를 단계적으로 인가하는 방법 (potential pulse method), 일정 전류 내지는 프로그램된 전류를 외부 회로를 통해 강제로 흐르도록 하는 방법 (galvanostatic method) 등이 있다. 크게 나누자면 전위차를 조절하는 방법과 전류를 제어하는 방법으로 나뉜다고 하겠다. 전위차든 전류든 전기적인 변수를 제어하여 전극에서 전해반응이 일어나도록 만들고, 그로부터 생겨난 생성물이 단위체들의 중합 반응을 유도한다는 것이 기본 개념이다.

가장 흔한 경우를 예로 들자면, 피롤 (pyrrole) 수용액에 양극과 음극을 담그고 일정 전류가 흐르도록 만들면 양극에서 피롤 분자가 산화되면서 양이온 라디칼로 변환된다. 이렇게 전극 표면에서 발생된 양이온 라디칼은 다른 피롤 분자를 만나 결합을 이루고 이합체 (dimer)가 된다. 이합체는 약간 반응성은 줄어들지만 여전히 양이온 라디칼의 성질을 가지므로 거듭하여 주위의 피롤 분자들과 반응하여 다중체 (oligomer)로 성장한다. 다중체의 산화 내지는 산화된 단량체 (monomer)와의 반응은 다소 복잡하지만 결국 긴 고분자 사슬을 만든다. 이렇게 생성된 폴리피롤은 구조상 사슬 전체에 걸쳐 파이 결합 참여 전자들이 비편재화되어 있어 적절한 상대 음이온 (dopant)과 공존할 때 상당한 정도의 전기적 전도성을 가질 수 있다. 수년 전 노벨상 수상과 관련하여 세인들의 관심을 끌게 된 전도성 고분자들은 화학적인 산화제를 통한 중합도 가능하지만 상당수는 단량체가 녹아 있는 용액에서의 전기화학 반응을 통해서도 중합이 가능하다.

2.2 센서 제작을 위한 전기화학적 중합법의 장점

전기화학적 중합법의 중요한 특징은, 단량체가 존재하는 계 (system) 또는 상 (phase) 내부에서 균일하게 중합과정이 진행되는 자외선 중합법이나 화학적 중합법과 달리, 전극 표면에서만 중합 과정이 지속된다는 사실이다. 즉 전극의 크기나 위치 모양에 관계없이 오직 전극이 있는 부위에서만 고분자를 만들어낼 수 있다는 뜻이다. 얼핏 당연한 이야기이지만, 최근 들어 이러한 특징은 매우 중요한 장점으로 부각되고 있다. 현대 분석화학의 추세 중의 하나는 실시간 모니터링을 가능하게 하는 화학센서나 바이오센서를 소형화, 어레이화 하려는 노력이다. 이를 테면 실리콘 미세 가공 기술의 발전으로 마이크

로 미터 수준의 매우 작은 구조물에 여러 개의 전극들을 원하는 패턴으로 집적할 수 있게 되었다. 화학센서/바이오센서의 기본 구조가 전극에 효소를 고정하거나 여러 가지 기능성 막을 코팅하여 얻어진다는 점을 감안하면, 여러 개의 미세한 전극을 작은 구조물에 집적할 수 있다는 것은 곧 그만한 크기의 화학센서/바이오센서 어레이를 만들 수 있다는 뜻이다. 즉 겉보기로는 작은 센서 하나에 여러 개의 동일한, 또는 다른 센서들이 집적되어 있을 수 있다. 이런 초미세 집적 센서 어레이는 극히 부피가 작은 시료로도 신속히 여러 가지 분석 대상 물질의 정량적인 정보를 얻어낼 수 있게 해주며, 시료 채취가 어렵거나 실시간 모니터링이 필요한 특정 부위에 투입될 수 있다. 예컨대 당뇨병 환자의 몸에 부착되어 인슐린 펌프와 함께 작동하여 혈당 조절을 도와 주는 최소 침습형 연속 측정 혈당센서의 경우에는 가급적 여러 개의 동일한 센서가 동시에 측정 정보를 줌으로써 혈당센서로부터의 정보 추출 과정에서 안전성을 제고할 수 있다. **그림 2**는 실리콘 웨이퍼 위에서 MEMS (microelectromechanical system) 기술로 만들어진 전극 어레이의 구조를 보여준다.[2]

그런데 이런 멋진 센서 어레이를 구현하기 위해서는 이토록 작은 구조물에 집적된 더 작은 전극들에 어떻게 원하는 기능성 막을 올릴 수 있느냐 하는 문제를 극복해야 한다. 센서 전체가 작을수록 인체에의 침습 부위가 적어지므로 그 안에 형성된 전극의 크기도 작을 수 밖에 없다. 직경이 수 마이크로미터에서 수십 마이크로미터에 불과한 전극들 위에 원하는 기능성 막 형성을 위한 화학적 처리를 가하는 것은 기존 방법으로는 매우 어렵다. 가능하다 하더라도 대량 생산 시스템에서는 적합하지 못한 방법이다. 이

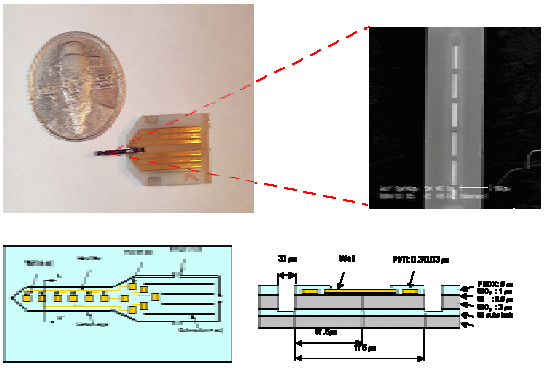

그림 2. MEMS 기술로 제작된 바이오센서용 전극 어레이.

때 전기화학적 중합법을 적용하면 전위차가 걸린 전극 위에만 선택적으로 원하는 기능성 막을 올릴 수 있어 무척 편리하다. 이런 식으로 미세 전극 어레이 위에 선별적으로 기능성 막을 형성시키는 작업은 전도성 고분자든 비전도성 고분자든 모두 가능하다. 통상적으로 100 nm 이상의 두꺼운 막이 필요하거나 막 자체의 전기 전도성을 변수로 이용하는 센서를 디자인할 경우에는 전도성 고분자를 사용하는 것이 좋다. 반면 100 nm 이하의 박막이나 재현성 높은 대량 생산을 원할 경우, O_2/H_2O_2 등 전하를 띠지 않는 작은 분자들 이외에 외부 물질들 대다수의 투과를 원하지 않을 경우에는 비전도성 고분자막을 고려하는 것이 유리하다.

2.3 전도성 고분자와 비전도성 고분자

전도성 고분자의 중합에 관한 정보는 수많은 보고와 총설, 책자들을 통해 소개되어 비전공자들에게도 그다지 낯선 주제가 아니다. 반면, 중합 방식은 비슷하면서도 전도성을 가지지 않는 고분자들에 대한 관심은 그간 상대적으로 적은 편이었다. 실제로 전도성 고분자에 대한 높은 관심은 대부분 유기 고분자가 전도성을 가진다는 사실에 대한 흥미로부터 비롯되었기 때문에, 비전도성 고분자들은 비슷한 조건에서 비슷한 방법으로 중합됨에도 불구하고 그저 전도성 고분자의 부차적인 관심대상에 불과하다는 인상도 지울 수 없다. 그러나 비전도성 고분자들이 최근 새삼스레 연구자들의 관심을 받고 있다. 전도성이 없다는 사실이 전기화학적 중합 방법의 특징에 비추어 볼 때 나름대로 상당히 쓸모가 있는 까닭이다.

전기화학적인 방법을 동원하여 어떤 고분자를 중합시킬 경우 여타 방법에 비해 독특한 효과를 기대할 수 있다. 우선, 전도성 고분자의 경우 전기적인 변수의 간단한 조절을 통해 두께를 정밀 조절할 수 있고, 비전도성 고분자의 경우에는 일정한 두께의 절연 박막을 매우 높은 재현성으로 만들어낼 수 있다.

전도성 고분자의 경우 적절한 용액 조성에서 고분자 스스로가 계속해서 전극 역할을 수행하게 되므로 전극 표면으로부터 고분자를 자라나게 할 수 있다. 전극 위에 올라가는 전도성 고분자는 자신이 스스로 전극의 역할을 담당할 수 있으므로 이론적으로는 중합 반응이 막 두께와 관계없이 계속해서 지속될 수 있다. 자신이 흘려준 전류량에 비례하여 막이 두꺼워지므로 전류량을 조절함으로써 두께를 제어할 수 있다. 한편 비전도성 고분자는 일정 성질을 가진 막을 따로 제작하여 전극 위에 덧씌우는 것이 아니라

전극 표면이라는 현장에서 중합을 통해 고분자 층을 만든다는 측면에서는 전도성 고분자와 마찬가지다. 다른 점이라면 비전도성 고분자 막은 전도성 고분자에 비해 저항이 훨씬 크기 때문에 막의 두께가 두꺼워짐에 따라 자동으로 전기화학 반응이 저해된다는 점이다. 즉 전기화학적 외부 조건을 일정하게 유지시키더라도 전극 위에 생성된 비전도성 고분자 막이 일정 두께 이상이 되면 중합 반응이 저절로 급속히 느려진다는 의미이다. 결과적으로 전극 표면을 고분자가 덮게 됨에 따라 전극이 일정한 두께의 매우 얇은 막으로 재현성 있게 코팅되는 효과를 보게 된다.

전위차 순환법 (potential cycling)으로 poly(5-amino-1-naphthol)을 중합시키는 과정에서의 전기화학적 거동을 보면 중합의 결과 어떤 일이 전극 표면에서 일어나고 있는지 많은 것을 짐작할 수 있다.[3]

그림 3에서 첫 번째 산화 전위 쪽 (왼쪽)으로의 전위차 주사가 이루어질 때는 상당한 산화 전류가 흐르지만, 두 번째 순환 때는 같은 전위에서도 전류가 크게 줄어든다. 이것은 첫 번째 전위차 인가 때는 깨끗한 전극 표면에서 단위체가 산화되었지만, 두 번째는 이미 절연성 고분자 막이 전극을 뒤덮은 후이므로 같은 겉보기 전위차에서도 산화 전류의 크기가 줄어든다고 해석할 수 있다.

전극 근처에서의 전기화학 포텐셜 (electrochemical potential) 분포를 생각해보면 (**그림 4**) 정량적인 이해를 좀 더 도울 수 있다. 우리가 걸어준 일정 전위차 (ΔE_{app})는 전극 전위 (E_m)와 용액의 전위 (E_s)의 차이라고 볼 수 있다. 전극이나 용액의 전도성은 충분히 높기 때문에 전위차가 외부 회로에 의하여 인가되었을 때, 비전도성 고분자 막이 생기기 이전에는 거의 모든 전위차가 전극 표면으로부터 수 nm 이내의 거리에서 모두 걸리게 된다. 즉 용액 속의 단위체 분자들은 전극 표면에 도달해야만 전자를 전극에 내놓고 산화되기를 요구받게 된다고 이해할 수

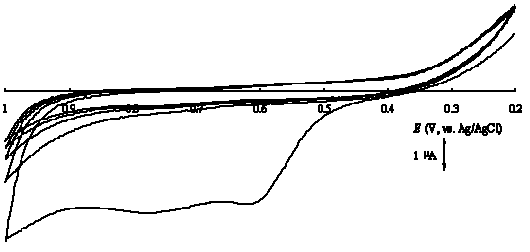

그림 3. 5 mM poly(5- amino-1-naphthol) 수용액에서의 순환전압전류곡선.

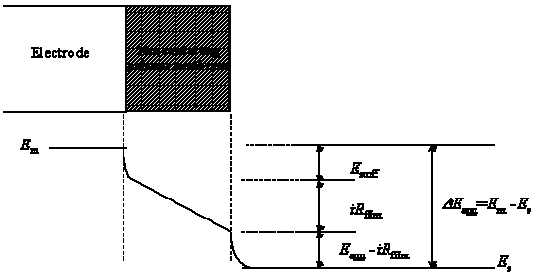

그림 4. 비전도성 고분자막으로 덮인 전극에 전위차가 인가되었을 때의 전기화학 포텐셜 분포.

있다. 그런데 비전도성 고분자 막이 덮여 두꺼워지기 시작하면 **그림 3**과 같은 형태로 전위가 분포가 변화한다. 막의 저항 (R_{film})에 비례하여 따라 막의 횡단면에 걸쳐 iR_{film} 만큼의 전위차가 발생한다. 즉 걸어준 전체 전위차 (ΔE_{app})에서 막과 전극 표면 (E_{surf})과 막에서 생기는 전위차 (iR_{film}) 만큼을 공제한 전위차만이 비전도성 고분자 막과 용액 사이의 계면에서 걸리게 된다. 결과적으로 용액 중의 단위체 분자가 비전도성 고분자 막 표면에 접근하더라도 ΔE_{app} 보다 작은 전위차를 '느끼게' 된다. 비전도성 고분자 막의 저항이 클수록, 두께가 두꺼울수록 ΔE_{app}와 실질적인 전위차 $\Delta E_{app} - iR_{film} - E_{surf}$ 간의 차이가 커진다. 막의 저항이 일정 수준을 넘게 되면 $\Delta E_{app} - iR_{film} - E_{surf}$ 로는 단위체 산화 속도가 유지되기 어려워지므로 전기화학적 중합 과정이 급격히 느려지는 것이다.

2.4 비전도성 고분자의 종류

방향족 고리에 기능기가 붙어있는 구조가 일반적이다. 가장 널리 연구된 물질은 두 개의 아민기가 붙어있는 세 가지 종류의 아미노 벤젠류이다. 아민기의 상대적인 위치에 따라 poly(1,2-DAB), poly(1,3-DAB), 그리고 poly(1,4-DAB)라고 흔히 표기된다. 아민기가 하나 붙어있는 아닐린 계열은 전도성 고분자로 분류되는 반면, 아민기가 두 개인 경우는 대표적인 비전도성 고분자라는 점은 유의해둘만 하다. 또한 페놀 (phenol) 유도체들도 전기화학적 중합이 가능한데, 비전도성 고분자에 속한다. 그밖에 나프탈렌 구조에 아민기나 알콜기가 붙어있는 분자들도 비전도성 고분자를 만들 수 있는 단위체들이다. 나프탈렌 유도체들은 물에서의 용해도가 높지 않아 상대적으로 연구 사례가 적지만 벤젠 유도체들과는 다른 막 성질을 보인다.[4]

이들 비전도성 고분자들의 중합 메카니즘에 대해

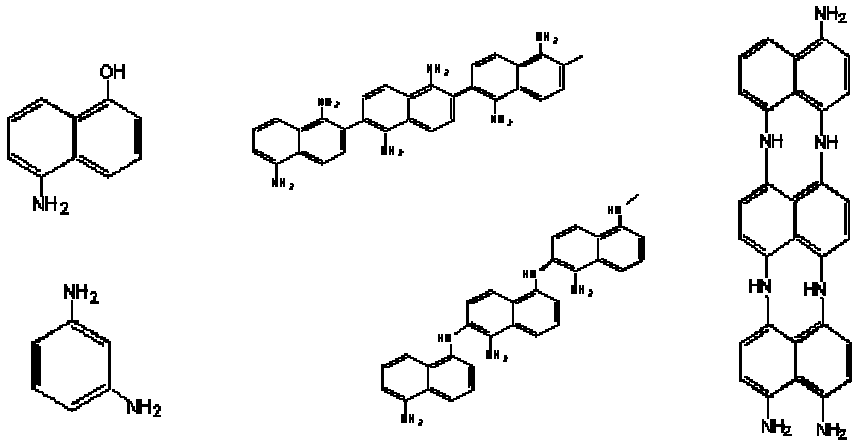

그림 5. 나프톨 계열과 디아미노벤젠 계열 단량체의 중합모델.

서는 몇 가지 연구 보고가 있으나[5] 아직 확실하게 밝혀진 바가 없다. **그림 5**는 대표적인 두 가지 종류의 단위체 (왼쪽)와 분광학적 증거들에 근거하여 지금까지 제안된 나프탈렌 유도체의 고분자 구조 (오른쪽)다.

지금까지 설명한 비전도성 고분자의 중합에 관한 거동은 표면 분광법들을 포함한 다양한 분석 방법에 의해 확인될 수 있다. 그 중 비교적 간단하면서도 유용한 정보를 주는 방법이 전기화학 수정미세저울 (electrochemical quartz crystal microbalance, EQCM)을 사용하는 방법과 타원편광분석법 (ellipsometry)이다. EQCM을 이용하면 전기화학적 중합이 일어나는 과정 중에서 전극 표면에 늘어나는 고분자의 질량 추이를 모니터링할 수 있다. **그림 6**의 왼쪽 그래프는 5-amino-1-naphthol의 정전위 (potentiostatic) 전기화학적 중합 과정에서 변화하는 고분자 막의 질량을 보여준다.[3] 전도성 고분자의 경우 시간에 따라 거의 직선에 가깝게 질량이 증가하는 추세와 비교하면 일정 시간이 지난 후 질량 증가 기울기가 줄어드는 모습을 관찰할 수 있다. 아울러 **그림 6**의 오른쪽 그래프는 같은 반응을 시간대 별로 끊어 타원편광분석법으로 분석한 결과이다. 중합이 진행됨에 따라 늘어나는 두께 정보를 볼 수 있다. 이 두 가지 분석법을 함께 사용하면 이미 알고 있는 전극의 면적과 막의 두께에다 질량 정보를 알게 되므로 전극 상에 생성되는 고분자 막의 밀도에 대한 정보를 추출할 수 있게 된다. 막의 전기적 성질, 조밀도 등 선택적 투과 물성에 미치는 변수들에 대한 정량적 정보를 얻을 수 있어 무척 유용한 방법들이다.

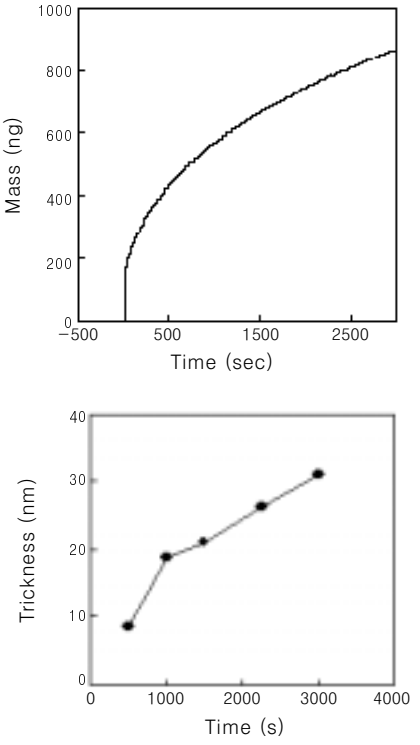

그림 6. Poly(5- amino-1-naphthol)의 전기화학적 중합과정 중 질량과 두께 변화.

3. 비전도성 고분자와 바이오센서

3.1 비전도성 고분자의 역할

화학센서/바이오센서에서 고분자들의 역할과 거의 동일하다. 가장 일반적인 것은 효소를 고정하는 역할이다. 과거에는 주로 전도성 고분자만이 효소를 고정

할 수 있다는 관념이 있었으나 최근 들어 비전도성 고분자의 중합 과정을 통해서도 효소가 효과적으로 고정될 수 있다는 보고들이 나오고 있다. 효소가 고정되는 양태는 1) 별다른 공유결합 없이 단순히 중합 과정에서 효소가 포집되는 모양(entrapment), 2) 미리 효소에 단위체를 공유결합을 통해 매달아 놓고 중합을 시킴으로써 단단히 고정된 모양, 3) 효소를 중합 이전에 전극 면에 부착시킨 뒤 전기화학적인 중합으로 가두는 모양, 4) 전기화학적 중합으로 내부막을 만든 뒤 연결 물질 (linker)을 써서 효소가 막 바깥 면에 매달리도록 한 모양 등이 가능하다. 그 중 포집 방식 (entrapment)은 단순히 단위체와 효소가 함께 녹아있는 용액에서 전기화학적 반응만 일으키면 되므로 매우 편리한 방식이다. **그림 7**은 이런 방식을 막을 만들었을 경우 고정되는 효소의 모양을 도시한 것이다.

또 하나 비전도성 고분자의 흔한 용도는 선택적 투과막으로서의 역할이다. 비전도성 고분자들은 대부분 조밀한 구조를 가지며 소수성 부분을 크게 포함하기 때문에 고분자 자체의 전기적인 전도성은 물론이고 이온 전류도 낮추는 특징을 가진다. 전류를 측정하는 방식을 취하는 바이오센서들의 대부분은 시료 중의 전기화학적 활성을 가지는 방해물질들 때문에 곤란을 겪는데, 비전도성 고분자 막은 이에 대한 좋은 대안이 되곤 한다. **그림 8**에서 보이는 바와 같이 백금 전극 위에 전기화학적으로 중합된 poly(5-amino-1-naphthol) 막은 전자현미경 (SEM) 수준으로는 틈을 찾기 어려울 만큼 조밀하고 매끈해 보이는 면을 만들어낸다.[2]

3.2 바이오센서를 위한 비전도성 고분자 막의 분석화학적 응용 사례

최초의 효소 전극이 보고된 이래 40여년 동안 많은 진전이 있었고, 1980년대부터는 전도성 고분자를 중심으로 전기화학적 중합법을 이용한 효소 고정, 선택적 투과막 형성법에 대한 연구 결과들이 쏟아져 나왔다. **표 1**은 이러한 사례들을 비전도성 고분자를

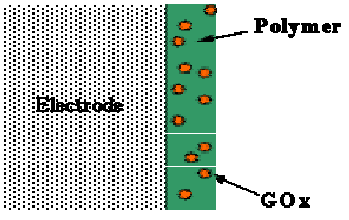

그림 7. 비전도성 고분자의 효소포집 모델.

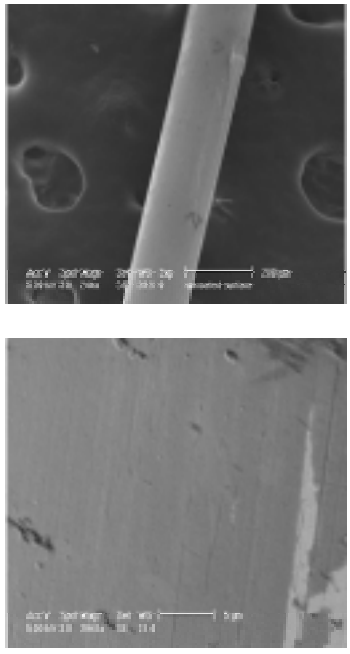

그림 8. 전기화학적으로 중합된 poly(5-amino-1-naphthol) 표면의 SEM 사진.

중심으로 간단히 정리해본 것이다. 여러 가지 효소들이 고정되었지만 용도상 산화환원 효소 (oxidoreductase) 들이 주로 사용되었다. 또한 한 가지 막 뿐만 아니라 전도성-비전도성 내지는 비전도성-비전도성 고분자의 복합막이 시도된 예들이 많다. 이는 고분자들의 개별적인 물성을 바이오센서에서의 특수한 목적에 맞도록 디자인하는 과정에서 생겨난 부산물이라고 볼 수 있다. 그 밖에 (본 고에서는 정리하지 않았지만) 용액 중에 중합을 원하는 고분자의 단위체와 함께 다른 종류의 고분자 사슬을 미리 녹여놓고 전기화학적 중합을 하여 독특한 물성을 가진 막을 만드는 경우도 있다.

이렇게 디자인되고 만들어진 바이오센서들은 분석화학적으로 매우 독특하고도 중요한 위치를 차지한다. 분석화학 교과서에 소개되어 있는 대부분 분석방법들은 분석이라는 낱말의 의미 그대로 시료 속의 성분을 분리하고 감지한다. 즉 시료 속에 어떤 물질들이 어느 분량 만큼 섞여 있는지를 스펙트럼처럼 펼쳐놓기를 원하는 것이다. 또는 미지의 물질을 확인하는 역할도 한다. 예컨대 고성능 액체크로마토그래프(HPLC)에 질량분석기 (MS)를 장착한 최신 분석기를 보자. 시료를 일단 머무름 시간대 별로 분리해내고 관심있는 부분을 질량 분석기로 넣어 스펙트럼을

표 1. 비전도성 고분자를 이용한 효소고정연구 보고사례

고정된 효소	고분자	참고문헌
Glucose oxidase	Poly(1,2-DAB)	6
	Poly(3,3-diaminobenzidine)	7
	Poly(1,3-DAB/resorcinol)	8
	Poly(1,3-DAB)	9
Lactate oxidase	Poly(1,2-DAB)	10
	Poly(1,3-DAB)	11
	PPYox/Poly(1,2-DAB) bilayer	12
	PPY/Polyphenol/Poly(1,2-DAB) three-layer	13
Cholesterol oxidase	Poly(1,3-DAB/resorcinol)	14
Glutamate oxidase	Poly(1,2-DAB)	15
Xanthine oxidase	Poly(1,3-DAB/resorcinol)	16
L-Glutamate dehydrogenase	Poly(1,2-DAB)	17
Alcohol dehydrogenase	Poly(1,2-DAB)	18
Alcohol oxidase + horseradish peroxidase	Poly(1,2-DAB)	19
Uricase + horseradish peroxidase	Poly(1,2-AP)	20
L-Lactate dehydrogenase + glutamicpyruvic transaminase	Poly(1,2-DAB)/Poly(1,2-AP) bilayer	21
Creatininase + creatinase + sarcosine oxidase	Poly(1,3-DAB)	22
Glutaminase +/or glutamate oxidase	Poly(1,3-DAB/resorcinol)	23
Glucose oxidase and lactate oxidase (dual electrode biosensor)	Poly(1,3-DAB)	24

주) PPY: poly pyrrole, PPYox: overoxidized poly pyrrole, Poly(1,2-AP): poly91,2-aminophenol).

얻어 어떤 물질이 있다는 것을 알아낸다. 물론 모든 물질과학에서 이와 같은 과정이 없다면 연구 자체가 불가능한 경우가 대부분이므로 이런 분석기를 이용한 분석화학이 중심적 위치를 차지함은 당연하다.

그러나 분석화학의 역할이 단순히 미지 시료 안에 있는 물질들의 정량/정성 정보를 늘어놓듯이 알게 해주는 도구로서의 기능 이외에, 좀더 확대된다면 어떨까? 이를테면 인간의 혀는 여러 가지 생물학적/화학적 혼합물로 이루어진 음식이라는 시료의 맛에 대한 정보를 뇌에 전달한다. 무엇을 분리해내거나 맛을 내는 성분 이외의 것들에 대한 정보를 시간을 들여 일일이 분석해내지 않는다. 또한 우리 몸의 장기를 구성하고 있는 세포들 역시 세포 간의, 또는 세포 내부에서의 신호 전달에 의해 생명활동을 지속한다. 만약 이들이 가지고 있는 수용체 (receptor)가 특정 생화학적 물질에 대한 본래의 선택성을 잃어버리거나 HPLC-MS처럼 작동해야만 신호를 판별할 수 있다면 생명체가 지속될 수 없을 것이다.

생명체는 무척이나 민감하고 식별 능력이 뛰어난 분석 작업을 수없이 많이 하면서도, 순식간에 분석 정보를 관련 기관에 전달하는 유기체이다. 생명체 내의 분석 작업은 HPLC-MS와 같은 기능을 가진 분석기가 하는 것이 아니라, 특정 물질에 선택적인 무수한 '센서'들의 집합체가 하고 있는 것이다. 요컨대 센서의 요체는 분석의 '선택성'과 '즉시성', 더 나아가 '효율성'이라고 할 수 있고 이런 성격의 분석을 필요로 하는 분야들은 생명체 내부 말고도 도처에 있다.

예를 들어 혈당계를 생각해 보자. 피검자의 혈당이 정상인지, 아닌지, 아니라면 당뇨 환자로 분류될 만한지 아니면 잠재적 환자로서 혈당 조절이 의식적으로 필요한지 진단이 필요할 것이다. 혈액을 채취하여 병원의 임상병리과로 보내 분석을 시작한다면 혈당 뿐만 아니라 수십 가지 이상의 혈액 성분들에 대한 정보들을 빠르면 다음 날 얻을 수 있다. 그러나 실제로는 기술적인 이유 이외의 이유 때문에 며칠씩 걸리고, 진단에 필요한 정보 이외의 많은 정보도 아울러 얻게 된다. 혈당 조절이 극히 요구되는 당뇨 환자는 하루에도 몇 번씩 혈당 체크가 필요한데 매일 이런 검사를 하는 것은 낭비일 뿐만 아니라 혈당량의 증감으로 인한 인체에의 타격을 생각하면 며칠 후의 정보는 별다른 의미도 없다. 중요한 것은 현장에서 즉시 피검자의 혈당이 얼마인지, 필요하다면 혈당 이외에 임상적으로 의미가 있는 다른 성분 몇 가지에 관한 정보를 알고 싶다는 것이다. 이에 상응하는 것이 오늘날의 혈당계이다. 이들 분석도구에 의해 1) 혈액 안에 공존하는 수많은 세포, 섬유소, 단백질, 단분자, 이온 들의 증감과는 관계없이, 2) 소량의 혈액에 노출된 후 불과 수 초 후에, 3) 휴대용 검출기를 이용하여 아무 곳에서나 몇 백원 남짓한 일회용 센서 막대 하나를 써서 피검자의 혈당 정보가 주어지는 것이다. 분석 도구로서의 센서의 수요는 보건 목적 뿐만아니라 대량 생산라인에서의 실시간 모니터링 도구, 환경 감시 계기로서 급속히 증대되고 있다.

앞서 살펴본 바와 같이 비전도성 고분자는 독특한 분석 도구로서의 센서에 있어 핵심적 역할을 담당할 수 있다. 원하는 분석 대상 분자 이외의 물질들을 걸러내는 역할, 얇은 막으로도 맡은 기능을 수행함으로써 분석 시간을 단축해주는 역할, 소형화/저가화에 기여함으로써 현장성과 효율을 높여주는 역할을 담당하므로 센서를 구성하는데 있어 단골 메뉴라고도

할 수 있겠다.

그러한 성공적인 분석 사례로 바늘형 혈당 센서의 감응을 들 수 있다. **그림 9**는 직경 0.2 mm의 가느다란 백금-이리듐 합금 선 위에 비전도성 고분자가 입혀진 센서의 글루코스에 대한 감응을 보여준다.[2]

이러한 글루코스 센서는 생체 내에 삽입되어서도 혈액 속의 글루코스 농도의 변화를 실시간을 알려줄 수 있다. **그림 10**은 위에서부터 차례로 토끼의 혈액을 주기적으로 채취하여 국제 공인된 글루코스 분석법으로 측정한 결과, 동맥 속에 이식된 센서로부터의 신호, 그리고 피하지방층에 이식된 센서로부터의 신호를 차례로 보여준다.[2] 피하지방층의 센서 신호는 효소만 제거된 센서 (non-enzymatic probe)를 피하지방층에 함께 이식하여 얻은 신호로 보정함으로써 안전하게 혈당량을 추정할 수 있는 정보를 준다.

4. 맺음말

비전도성 고분자의 쓰임새는 단순히 효소를 고정하거나 선택적 투과막을 형성시키는데 국한되지 않고 계속해서 영역을 넓혀가고 있다. 예컨대 전도성이

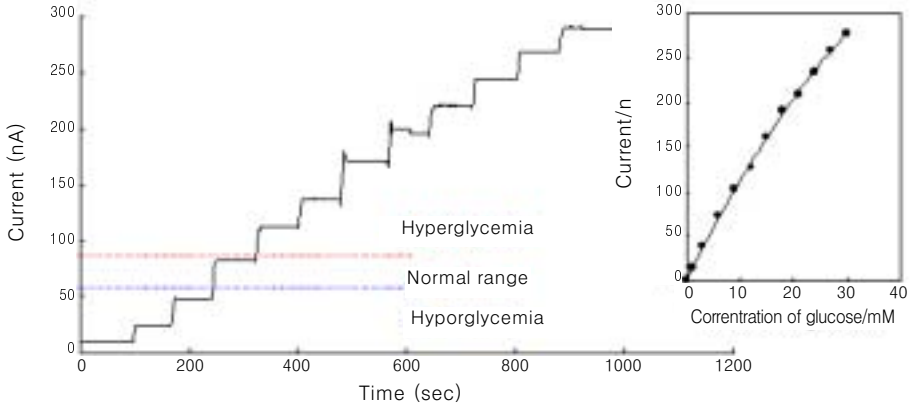

그림 9. 비전도성 고분자막을 이용하여 효소를 고정시킨 바늘형 혈당센서의 감응.

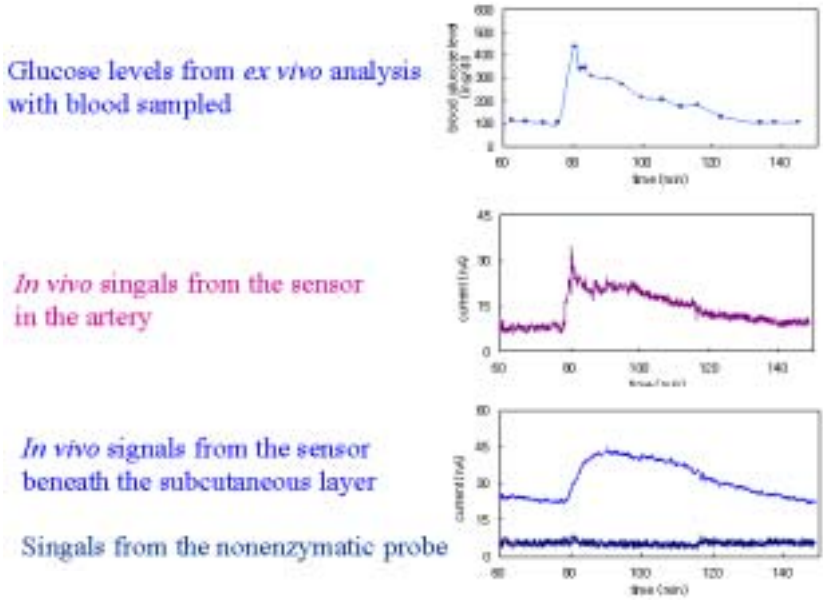

그림 10. 토끼의 체내에 이식된 바늘형 혈당센서의 감응 (본문참조).

높고 매우 작은 나노 선이나 입자들을 절연시키는 방법으로 비전도성 고분자는 지극히 간단하면서도 효과가 좋은 방법을 제시할 수 있다. 리소그라피 기술이 발전함에 따라 미세 구조물이 더욱 작고 정교해지고 있으므로, 그들 각각을 선택적으로 절연하거나 기능성을 부여할 수 있는 방법으로 비전도성 고분자를 전기화학적 방식으로 중합하는 방식의 유용성도 증가하고 있다. 뿐만 아니라 지극히 얇으면서도 조밀하고 내구성이 강한 성질 때문에 부식 억제 박막으로도 유망하며, 재현성이 뛰어나므로 일단 응용 효과가 검증되면 대량 생산을 통한 산업화로 신속하게 연결될 수 있다. 전도성 고분자처럼 떠들썩하지는 않지만 비전도성 고분자의 응용은 조용히, 그리고 폭넓게 실용화 기술에 다가서고 있다.

참고문헌

1. http://www.cranfield.ac.uk/biotech/sensor.
2. (a) R.-A. Jeong, J. Hwang, T. D. Chung, S. Park, W.-Y. Lee, and H.-C. Kim, *Biosens. Bioelectron.,* **19**(4), 313 (2003). (b) H. Yang, T. D. Chung, Y. T. Kim, and H.-C. Kim, *Biosens. Bioelectron.,* **17**, 251 (2002). (c) S. K Kang, R.-A. Jeong, S. Park, T. D. Chung, and H.-C. Kim, *Anal. Sci.,* **19**, 1481 (2003).
3. (a) T. D. Chung, R.-A. Jeong, S.-K. Kang, and H.-C. Kim, *Biosens. Bioelectron.,* **16**(9-12), 1079 (2001). (b) T. D. Chung, *Bull. Kor. Chem. Soc.,* **24**(4), 514 (2003). (c) T. D. Chung, *Bull. Kor. Chem. Soc.,* **24**(3), 291 (2003).
4. L. J. Murphy, *Anal. Chem.,* **69**, 2928 (1998).
5. (a) E. Ekinci, *et al., J. Appl. Polym. Sci.,* **68**, 145 (1998). (b) A. M. Yacynych, *et al., Anal. Chem.,* **62**, 1111 (1990). (c) A. M. Yacynych, *et al., Biosens. Bioelectron.,* **6**, 151 (1991). (d) R. G. Compton, *et al., J. Electroanal. Chem.,* **258**, 79 (1989). (e) R. N. Adams, in "Electrochemisty at Solid Electrodes", p. 358, Marcel Dekker, New York (1969). (f) K. Jacowska, *et al., J. Electroanal. Chem.,* **388**, 101 (1995).
6. (a) D. Centonze, A. Guerrieri, C. Malitesta, C. Palmisano, and P. G. Zambonin, *Ann Chim (Rome),* **82**, 219 (1992). (b) F. Moussy, D. J. Harrison, D. W. O'Brien, and R. V. Rajotte, *Anal. Chem.,* **65**, 2073 (1993). (c) J. P. Lowry, M. Miele, R. D. O'Neill, M. G. Boutelle, and M. Fillenz, *J. Neurosci. Methods,* **79**, 65 (1998). (d) S. V. Sasso, R. J. Pierce, R. Walla, and A. M. Yacynych, *Anal. Chem.,* **62**, 1111 (1990). (e) J. P. Lowry, K. McAteer, S. S. E. Atrash, A. Duff, and R. D. O'Neill, *Anal. Chem.,* **66**, 1754 (1994). (f) S. Myler, S. Eaton, and S. P. J. Higson, *Anal. Chim. Acta,* **357**, 55 (1997). (g) T. Yao and K. Takashima, *Biosens. Bioelectron.,* **13**, 67 (1998).
7. Z. Zhang, C. Lei, and J. Deng, *Analyst,* **121**, 971 (1996).
8. R. J. Geise, J. M. Adams, N. J. Barone, and A. M. Yacynych, *Biosens. Bioelectron.,* **6**, 151 (1991).
9. (a) I. Abdel-Hamid, I. Atanasov, and E. Wilkins, *Anal Chim. Acta,* **313**, 45 (1995). (b) Q. Yang, A. Atanasov, and E. Wilkins, *Biomed. Instrum. Technol.,* **31**, 54 (1997).
10. F. Palmisano, D. Centonze, and P. G. Zambonin, *Biosens. Bioelectron.,* **9**, 471 (1994).
11. (a) S. A. M. Marzouk, V. Cosofret, R. P. Buck, H. Yang, W. E. Cascio, and S. S. M. Hassan, *Talanta,* **44**, 1527 (1997). (b) Q. Yang, A. Atanasov, and E. Wilkins, *Biosens. Bioelectron.,* **14**, 203 (1999).
12. F. Palmisano, D. Centonze, M. Quinto, and P. G. Zambonin, *Biosens. Bioelectron.,* **11**, 419 (1996).
13. T. K. vel Krawczyk, M. Trojanowicz, A. Lewenstam, and A. Moszczynska, *Biosens. Bioelectron.,***11**, 1155 (1996).
14. P. Manowitz, P. W. Stoecker, and A. M. Yacynych, *Biosens. Bioelectron.,* **10,** 359 (1995).
15. M. O. M. Berners, M. G. Boutelle, and M. Fillenz, *Anal. Chem.,* **66**, 2017 (1994).
16. C. G. Zambonin and I. Losito, *Anal. Chem.,* **69**, 4113 (1997).
17. S. L. Alvarez-Crespo, M. J. Lobo-Castanon, A. J. Miranda Ordieres, and P. Tunon Blanco, *Biosens. Bioelectron.,* **12**, 739 (1997).
18. M. J. Lobo-Castanon, A. J. Miranda Ordieres, and P. Tunon Blanco, *Biosensors Bioelectronics,* **12**, 511 (1997).
19. G. Marko-Varga, K. Johansson, and L. Gorton, *J. Chromatogr., A* **660**, 153 (1994).
20. E. Miland, A. J. Miranda Ordieres, P. Tunon Blanco, M. R. Smyth, and C. O'Fagain, *Talanta,* **43**, 785 (1996).
21. M. J. Lobo-Castanon, A. J. Miranda Ordieres, and P. Tunon Blanco, *Anal. Chim. Acta.,* **346**, 165 (1997).
22. M. B. Madaras and R. P. Buck, *Anal. Chem.,* **68**, 3832 (1996).
23. A. Mulchandani and A. S. Bassi, *Biosens. Bioelectron.,* **11**, 271 (1996).
24. (a) E. Dempsey, D. Diamond, M. R. Smyth, G. Urban, G. Jobst, I. Moser, E. M. J. Verpoorte, A. Manz, H. M. Widmer, K. Rabenstein, and R. Freaney, *Anal. Chim. Acta,* **346**, 341 (1997). (b) G. Jobst, I. Moser, M. Varahram, P. Svasek, E. Aschauer, Z. Trajanoski, P. Wach, P. Kotanko, F. Skrabal, and G. Urban, *Anal. Chem.,* **68**, 3173 (1996). (c) Q. Yang, A. Atanasov, and E. Wilkins, *Electroanalysis,* **10**, 752 (1998).