

마이크로-나노구조물을 이용한 생체 물질 검출 플랫폼

Biosensing Platforms Based on Micro and Nanoscale Structures

김형진 · 서영호 | Hyung Jin Kim · Young Ho Seo

Department of Mechatronics Engineering, Kangwon National University,
1 Kangwon-daehak-gil, Chuncheon 200-701, Korea
E-mail: mems@kangwon.ac.kr

1. 서론

마이크로-나노-바이오 응용기술은 마이크로-나노기술과 생명과학이 융합된 대표적인 융합기술 분야로 알려져 왔으며, 다양한 공학분야와의 연계를 통해 마이크로-나노소재의 합성과 바이오소재 그리고 표면처리 및 미세유체 제어기술 등이 상호보완적인 관계를 갖고 있다. 이와 같은 응용기술은 생명현상 연구를 통해 얻어진 지식과 현상을 마이크로-나노기술로의 접목을 통해 해석되어짐으로써 각종 질병진단 및 세포 연구에 적용되고 있다. 세포 내부에 포함된 DNA와 단백질이나 혈액 속 단백질 등의 생체물질 검출은 의료진단분야 및 생명과학연구분야의 중요한 역할을 하고 있다. 생체물질을 검출하기 위해서 가장 많이 사용되는 방법은 특정 항원(antigen)이 특정 항체(antibody)에만 결합하게 되는 특이 결합(specific binding) 특징을 이용하는 것이다. 이와 같은 항원-항체 특이결합과 같이 검출하고자 하는 표적 물질과 특이 결합을 하는 항체(프로브) 분자를 개발하여 표적 물질의 양을 측정하게 된다. 검출 대상이 되는 표적 물질은 의료진단분야에서는 바이오 마커라고 부른다. 일반적으로 프로브 분자를 검출 플랫폼의 일부 영역에 고정시킨 상태에서 표적 물질이 포함된 유체를 흘려 보내게 되면 고정된 프로브 분자와 표적 물질이 특이 결합을 하게 되어 쌓이게 된다. 프로브 분자와 특이 결합된 표적 물질은 눈에 보이지 않기 때문에 형광강도 변화, 공진주파수 변화, 전류 변화 등 다양한 방법들로 검출하게 되며, 새로운 검출방법 또한 계속해서 개발되고 있다. 이러한 생체물질 검출방법은 일반적으로 민감도를 향상시키기 위하여 넓은 표면적을 가진 다공성 재료가 많이 사용된다. 이는 특이 결합을 통해 표적 물질과 결합하게 되는 프로브 분자의 양이 많으면 많을 수록 큰 신호를 나타내기 때문이다.

생체물질 검출 플랫폼으로 가장 많이 사용되는 다공성 재료는 내부에 형성된 기공의 크기로 분류하게 되는데, 기공의 크기가 2 nm 이하이면 마이크로포러스(microporous), 50 nm 이상이면 매크로포러스(macroporous), 그리고 그 사이의 기공을 가지게 되면 메조포러스(mesoporous) 재료로 구분하게 된다. 그러나 생체물질은 기공의 크기가 너무 작게 되면 유동이 발생되지 않기 때문에 생체물질 검출에 사용되는 다공성 재료는 기공의 크기가 수 십 nm 부터 수 mm 까지 크기 때문에 기공이 큰 다공성 재료를 사용하게 된다. 본 논문에서는 이와 같은 다공성 고분자 재료와 더불어 다공성 알루미늄, 나노 자성입자, 마이크로 캔틸레버(cantilever), 나노튜브 등 다양한 플랫폼을 이용한 생체물질 검출방법에 대해 조사하고 그 특성을 분석하였다.

Author



김형진

2010 강원대학교 메카트로닉스공학과 (학사)
2012 강원대학교 메카트로닉스공학과 (석사)
2012-현재 강원대학교 메카트로닉스공학과 (박사과정)



서영호

1998 부산대학교 기계공학과 (학사)
2000 한국과학기술원 기계공학과 (석사)
2003 한국과학기술원 기계공학과 (박사)
2003-2006 한국기계연구원 선임연구원
2006-현재 강원대학교 메카트로닉스공학과 부교수

2. 본론

2.1 다공성 멤브레인 바이오센서 플랫폼

다공성 멤브레인 플랫폼을 사용하는 바이오센서 기술은 POC(point-of-care) 진단 영역에서 활발히 연구되어 왔다. 다공성 멤브레인은 얇고 가벼우며 유연하고 저렴한 장점을 가지고 있고, 대량생산 및 간편한 사용법 때문에 일회용 센서의 플랫폼으로 많이 사용되고 있다.^{1,2} 또한 친수성 재료로 제작하게 되면 모세관 효과에 의해 유체 샘플을 다공성 멤브레인 내부로 쉽게 흡수할 수 있어, 편리하고 안전하게 사용 후 처리가 가능하다. 다공성 멤브레인 플랫폼의 큰 장점은 가격 경쟁력이며, 신약 개발, 물과 환경 품질 모니터링, 감염성 질환 진단 등 다양한 응용 분야에 적용되고 있다.^{2,4}

바이오센서로 가장 많이 사용되는 다공성 멤브레인 재료는 니트로셀룰로오스⁵⁻¹⁰이지만, 나일론,¹¹ 폴리에테르 설펜,^{12,13} 폴리에틸렌¹⁴ 용융 실리카 등의 재료도 사용되고 있다. 바이오센서로 다공성 멤브레인을 사용할 경우, 재료 선택에 있어 고려해야 할 사항은 생체물질이 포함된 유체를 수송할 수 있는 모세관력과 더불어 항체 생체분자와 결합하여 고정화시키는 기능이 중요한 요소로 작용한다.¹⁵

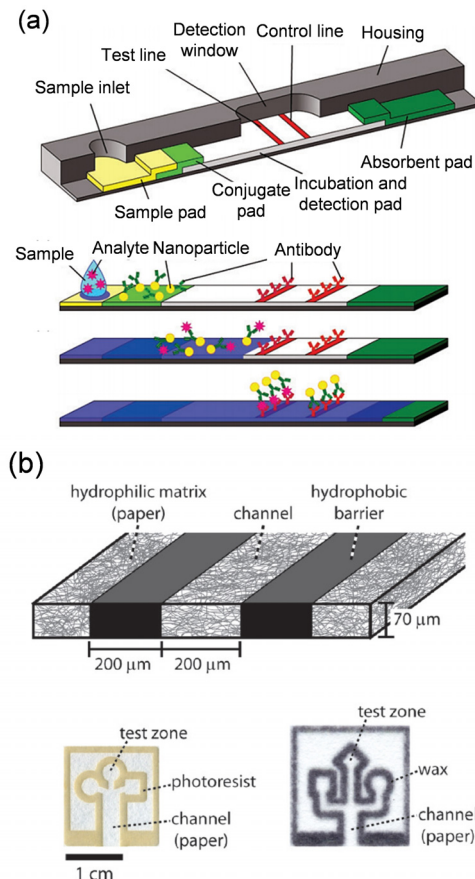


그림 1. (a) 다공성 멤브레인 기반 측면흐름분석법(LFA) 구성 및 원리,¹⁶ (b) 종이 기반 미세유체 칩의 구성 및 제작 방법.^{2,17}

다공성 멤브레인을 플랫폼으로 사용하는 바이오센서를 효율적으로 제작하기 위해서는 항체 생체분자의 지지체로 사용된 멤브레인에 일정 양의 항체 생체분자를 견고하게 고정시켜야 한다. 바이오센서나 바이오칩의 적용을 위한 항체 생체분자의 고정화 기술은 현재 많은 관심을 받고 있는 연구 분야이다. 모든 바이오칩이나 바이오센서는 단백질 또는 생체분자를 손상시키지 않고 효과적으로 지지체에 고정화하는 방법이 요구된다.¹⁸ 효소 또는 생체분자 고정화에 사용되는 기술들은 물리적 흡착(adsorption), 이온결합, 공유결합, 가교결합(cross-linking) 및 포획(entrapment)으로 나눌 수 있다.^{19,20}

최초 다공성 멤브레인 기반 센서는 1952년 Martin과 Synge에 의해 개발된 멤브레인 크로마토그래피의 발명으로 간주되고 있으며, 현재 가장 많이 사용되고 있는 다공성 멤브레인 기반 바이오센서로는 측면흐름분석(lateral flow assays; LFAs)²¹을 이용한 임신진단 테스트기가 있으며, 당뇨병, 병원균 및 전염성 질환의 바이오 마커 검출을 위한 다양한 바이오센서 등이 개발되고 있다. 최근에는 가격경쟁력을 가지고 있는 종이 멤브레인 기반 미세유체 칩(microfluidic paper analytical devices; uPADs)^{2,17,22} 개발이 활발히 이루어지고 있다.

그림 1과 같이 다공성 멤브레인 기반 바이오센서는 수직 유체이송을 이용하는 dipstick,²³ 측면 유체이송을 이용하는 LFAs,¹⁶ 그리고 MEMS 가공기술을 이용하여 다공성 멤브레인 위에 미세유체채널이 형성된 uPADs^{2,17}로 나눌 수 있다. Dipstick은 멤브레인 기반 센서에 미리 준비한 시약을 blotting하는 방법으로 산도 측정과 같은 원리로서 매우 간단한 방법이다. LFAs(그림 1a)는 모든 시약을 센서 내에 고정시킨 후 샘플을 흘려 검출하는 방식이다. LFAs의 검출 방법으로는 sandwich 방식과 competitive 방식 또는 다중 검출 방식으로 사용 가능하며, 일반적으로 샘플 패드(sample pad), 결합 패드(conjugation pad), 검출 패드(detection pad) 그리고 흡수 패드(absorbent pad)로 4개의 패드로 구성된다.

다공성 멤브레인 기반 바이오센서의 경우 셀룰로오스로 구성된 샘플 패드는 샘플의 불순물을 걸러내고, 분석 완충액(assay buffer)을 건조 상태로 저장하고 있다. 유리섬유로 구성된 결합 패드는 라벨용 건식 시약 저장소로서 사용되며, 이 위치에서 라벨용 시약과 바이오 마커의 특이 결합 반응이 일어난다. 니트로셀룰로오스로 이루어진 검출 패드에서는 캡쳐 시약이 고정되어 있고, 캡쳐 시약은 라벨용 시약과 결합한 바이오 마커와 다시 결합한 후 신호를 출력하게 된다. 마지막으로 셀룰로오스 필터는 흡수 패드로 사용되며, 이를 통해 유체를 회수하는 역할을 수행한다. LFAs를 이용하면 쉽게 바이오 마커의 검출이 가능하지만, 다중 분석 및 정량 분석이

어려운 단점이 있다.^{15,24}

이러한 단점은 uPADs(그림 1b)를 사용하여 보완할 수 있다. uPADs는 저렴하고, 종이의 모세관력을 이용하기 때문에 채널을 통한 액체 흐름을 발생시키기 위해 펌프나 외부 전력을 필요로 하지 않는다. 또한 적은 양의 샘플로 다중 분석 및 정량 분석을 위해 사용될 수 있다.²⁵ 소수성 기반의 멤브레인에 친수성 채널을 형성하여 원하는 위치에만 유체의 이동을 가능하게 할 수 있다. 하지만, 포토리소그래피나 왁스 인쇄와 같은 많은 기술들이 uPADs를 제작하는데 사용되는 단점이 있다.^{2,26}

2.1.1 검출 방법

Dipstick은 대부분의 경우, pH 스트립과 같이 욕안으로 구별되며, 광 검출로 쉽게 분석할 수 있다. LFA는 광을 이용한 검출방법이 가장 대표적이며, LFA 내부에서 전기 화학적 검출의 통합이 보고되고 있지만²⁷ 정량적 결과가 요구될 때에는 스트립 판독기를 사용한다.²⁸ uPADs는 간단한 광 검출법 외에, 마이크로 플레이트 판독기,²⁹ 화학발광,^{30,31} 전기화학,³² 빛의 투과³³ 또는 압전 저항 MEMS 센서³⁴와 같은 정교한 장비와 기술을 이용하여 분석하는 방법도 사용된다

2.1.2 단백질 검출 사례

단백질을 검출하기 위해 종이 멤브레인 기반 바이오센서에서 사용되는 주요 방법은 바이오 마커에 두 개의 항체를 결합시키는 샌드위치 분석법이다. C. Li 등은 휴대용 장비를 사용하여 양자점 형광 측정법을 기반으로 샌드위치 분석법을 이용하여 심혈관 질환, 폐암, 흡연 및 스트레스 반응에 대한 중요한 바이오 마커인 셀룰로플라스민(ceruloplasmin)을 검출하였으며, 인간혈장시료에서 8 ng/ml의 검출한계에 도달했다(그림 2a).³⁵ D.H. Choi 등은 심근경색 환자의 혈청 샘플에서 10 pg/ml의 분해능으로 트로포닌-I(Troponin-I)를 검출하기 위해 두 개의 서로 다른 크기의 금 나노입자의 결합한 샌드위치 분석법을 제안했다(그림 2b).³⁶

또한 Y.Y. Lin 등은 샌드위치 분석법을 기반으로 인간 혈청 전립선 특이 항원을 20 pg/ml의 분해능을 가진 전기화학적 LFA를 개발하였으며, 표지로서 CdSe-코어, ZnS-셸 나노입자를 사용했다.³⁷ H. Xu 등은 인간 혈장에서 트롬빈(thrombin)을 검출하기 위해 금 나노입자와 결합된 앵타머(apptamers)를 LFA에 적용하여 2.5 nM의 검출한계를 달성했다. 보고에 의하면 앵타머가 트롬빈 검출에 있어 감도 및 특이성 측면에서 항체와 동등 또는 항체보다 우수함을 입증했다(그림 2c).³⁸ Z. Fang 등은 DNA가 결합된 c-Jun 단백질의 빠른 검출을 위한 LFA를 개발했다. c-Jun 단백질과 특이 결합하는 DNA 프로브로 기능화된 금 나노입자를 이용한 샌드위치 분석법을 이용하였다.³⁹

2.1.3 세포 검출 사례

C.-Z. Li 등은 특이 항체로 기능화 된 금 나노입자를 기반으로 녹농균과 포도상 구균의 균체항원을 검출하기 위한 LFA를 개발했다. 보고에 따르면 500~5,000 cfu/ml 내에 박테리아 선 검출 범위를 획득하였다. 뿐만 아니라 시료에서 박테리아 농도에 비례하는 전압을 통해 금 나노입자의 색 농도가 변화되는 소형휴대장치를 제작하였다.⁴⁰ G. Liu 등은 순환 암세포의 검출을 위해 15분 이내에 휴대용 스트립 판독기로 800-라모스 세포와 육안으로 4,000-라모스 세포의 검출이 가능한 앵타머-금 나노입자 스트립 바이오센서를 개발하였

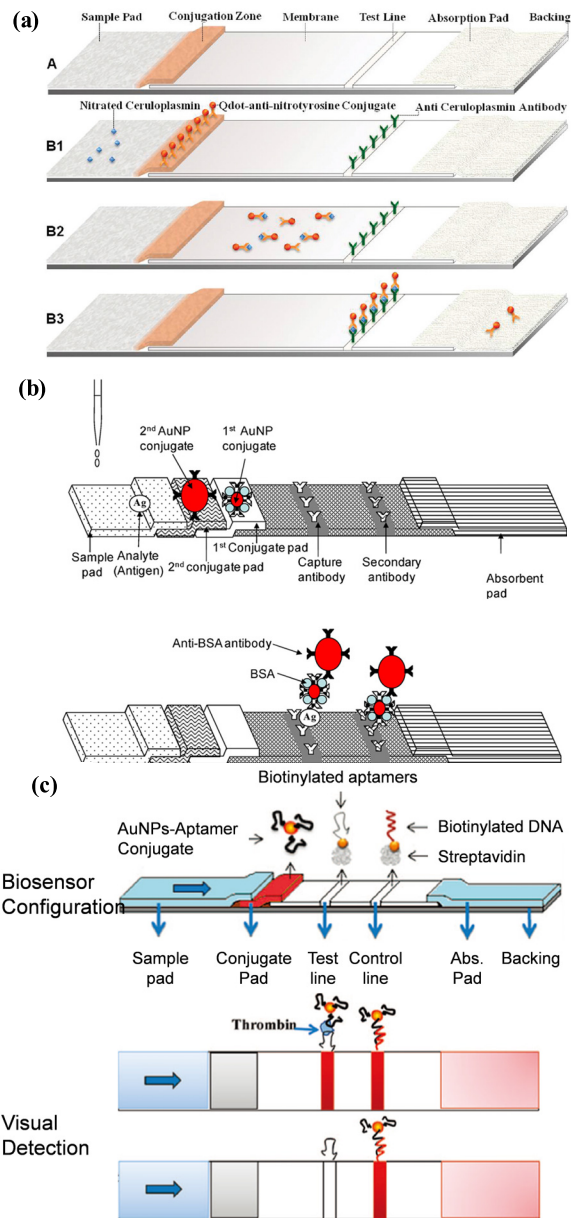


그림 2. (a) LFA기반 양자점 형광검출 결과,³⁵ (b) 기존 LFA(왼쪽)방식과 듀얼 금 나노입자가 결합된 LFA(오른쪽)의 트로포닌-I 검출결과 비교,³⁶ (c) 앵타머 스트립 바이오센서 원리 및 구성.³⁸

다.⁴¹ 태국에서는 인간 혈청에서 살모넬라균을 검출하기 위해 LFA를 기반으로 금 나노입자 샌드위치 분석법을 이용하여 5분 이내 1.14×10^5 cfu/ml의 검출 해상도를 가진 바이오센서를 개발하였다.⁴²

2.2 나노기공 바이오센서 플랫폼

나노급 크기를 가진 구조를 이용한 초 고감도 바이오센서 및 검출 장치의 개발은 독특한 물리적, 화학적 성질로 인해 최근 주목을 받고 있다. 특히, 자가 정렬에 의해 제작이 나노 다공성 구조는 바이오센서로 무한한 잠재력을 가지고 있다.⁴³

소요되는 시간 및 비용이 종래의 리소그래피 기법과 비교하여, 전기화학반응에 의해 제작되는 양극산화 알루미늄(anodic aluminum oxide, AAO)은 간단하고 저렴하며, 높은 종횡비를 가지는 나노미터의 크기의 기공 구조를 빠르게 제작할 수 있는 장점을 가지고 있다. 또한, AAO는 내식성, 내열성, 경도, 생체 적합성 및 넓은 표면적을 포함한 화학적, 광학적, 기계적, 전기적 특성을 가지고 있다.⁴⁴⁻⁴⁸ 바이오센서를 위한 플랫폼으로써 AAO와 같은 다공성 나노구조물을 사용하는 이유는 화학적 불활성과 극적인 표면적 대비 체적비 증가를 보여주기 때문이다.^{48,49}

AAO는 알루미늄 표면에 수직으로 형성된 평행한 원통형 다공성 나노구조물들이 조밀 육각형 배열을 한 구조이며, 그림 3과 같이 기공 직경, 기공 사이 거리, 기공 벽 두께, 기공 길이 및 산화물 장벽 두께와 같은 변수에 의해 특징지어진다.^{47,48} 그림 3은 일반적으로 제작되는 AAO의 구조를 보여준다. AAO의 기하학적 구조는 10~400 nm의 기공 직경, 50~600 nm의 기공 사이 거리, 10~5,000의 종횡비, 10~150,000 nm의 기공 길이, $10^9 \sim 10^{11}$ cm²의 기공 밀도와 5~50%의 다공성을 가진 구조물로 비교적 정확하게 제작할 수 있으며,^{44,50,51} 이를 위해 지난 수십 년간 인가전압, 전류, pH, 전해질의 종류, 농도, 온도 등과 같은 알루미늄 양극산화 공정 조건에 대한 수많은 연구들이 발표 됐다.^{46,52-60}

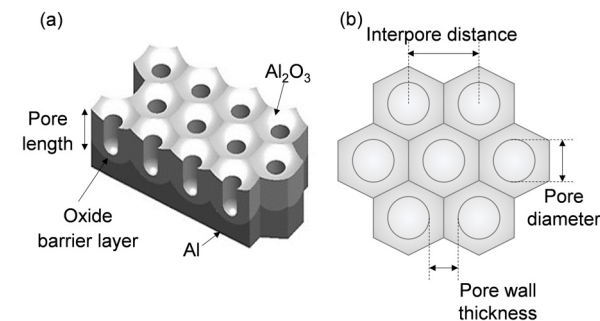


그림 3. 나노다공성 양극산화 알루미늄 구조: (a) AAO 3차원 구조, (b) AAO 구조의 평면도.

2.2.1 바이오센서로서 AAO 특성

나노다공성 구조는 물리적 및 화학적으로 독특한 특성을 가지며, 바이오센서로 개발하기 위한 우수한 플랫폼을 제공한다. AAO를 기반으로 개발된 바이오센서들의 생체물질 검출에 사용되는 검출방법으로는 광발광(photoluminescence, PL), 투과율, 반사율, 흡광도, 전자 전달, 임피던스, 전기 저항 및 컨덕턴스 등이 있다. 또한 실리콘 기반의 미세제작 방법으로 제작된 미세 칩 내에 AAO 필름을 쉽게 통합할 수 있는 것도 또한 중요한 기능으로 볼 수 있으며, 나노다공성 구조물은 화학적 표면개질을 통해 기공 내부에 생물학적 표지로 사용되는 생체분자(지질, 항체, DNA, 단백질, 효소 등)를 수용할 컨테이너 역할을 할 수도 있다. 이와 같은 방식으로 AAO의 생체분자와의 상호작용 또는 포착을 위해 사용될 수 있으며, 표면개질은 소수성, 친수성, 방오성(antifouling) 등 특정 분자의 수용과 관리에 대한 특성을 향상시킬 수 있다.⁴⁷

2.2.2 AAO의 표면 개질

AAO는 알루미늄(Al_2O_3)로 전기적 절연특성을 가지고 있다. 또한 산성 환경에서 화학적으로 불안정성을 지니고 있어 바이오센서 적용에 있어 일부 제한을 받고 있다.^{61,62} 이러한 제한은 표면 특성을 변화시키거나 새로운 표면 작용기를 추가함으로써 극복할 수 있다. AAO의 표면개질을 위한 접근법은 self-assembly, polymer grafting, sol-gel, 전해/무전해 증착을 포함한 습식 화학적 합성 방법과 열기상 금속 증착, 화학기상 증착, 플라즈마 처리 및 중합, 그리고 원자레벨 증착을 포함한 기상 기술로 분류할 수 있으며 그림 4에 나타내었다.⁴⁶

2.2.3 AAO기반 광 바이오센서

AAO는 빛과 상호작용하는 경우 나노포어 구조물의 크기, 형상 및 화학적 성분으로 인해 반사율, 투과율, 흡수율, 광발광, 화학발광과 같은 응답특성이 변화하게 되며, 이와 관련하여 바이오센서, 광학필터, 도파관, 반사방지 필름 및 미세공진기와 같은 많은 연구들이 수행되어 왔다.^{63,64} 그 중

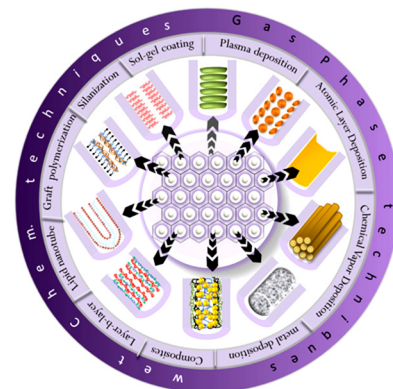


그림 4. 습식 화학적 방법 및 기상 증착법에 의한 AAO 표면 개질 접근법.⁴⁶

AAO를 이용한 광발광 특성은 전해질 종류, 양극산화 전압 크기, 기공 직경, 열처리 등에 따라 달라지기 때문에,^{65,66} 높은 해상도와 감도 그리고 생체 적합성이 요구되는 광 바이오센서 개발에 적합하다.⁶⁷

AAO에 모린(morin), 트립신(trypsin), 인혈청알부민(human serum albumin)과 같은 거대 생체 분자의 흡착은 R. Jia 등에 의해 연구되었고, 광발광 신호가 향상됨을 보였다.⁶⁸ C.L. Feng 등은 생물학적 마커로써 양자점을 사용하여 광발광에 의해 DNA 혼성화(hybridization)의 복잡한 과정을 연구했다.⁶⁹ A. Santos 등은 자외선-가시광선 영역에서 AAO의 광발광기반 센싱을 위해 검출용 광 바코드 시스템을 제안하였으며,⁷⁰ 이들은 광발광 진동의 근원인 Air-AAO-Al계에 의해 형성된 공동의 광학모드에 대응하는 광 파장에서 광발광을 향상시킴으로써 광발광 진동을 증폭시키는 파브리-페로(Fabry-Perot) 효과를 이용하였다.

표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance, SPR)은 생물학적 상호작용을 조사하는 가장 대중적인 방법 중 하나이다. SPR은 리간드 결합을 위한 친화성, 결합/분해력, 친화상수(affinity constant), 고감도 표면 농도 측정을 실시간으로 수행할 수 있는 장점을 가지고 있다.⁷¹ A. G. Koutsoubas와 H. M. Hiep 등은 SPR- AAO 바이오센서시스템을 이용하여 바이오틴(biotin)과 아비딘(avidin)의 생체친화성과 서로 다른 pH에서 소혈청알부민(bovine serum albumin, BSA)의 흡착 및 탈착을 연구하였다.^{72,73} 그림 5은 AAO에서 표면 플라즈몬 공명을 이용한 원리를 보여주고 있다.⁷⁴ 광 바이오센서를 개발하기 위한 다른 방법으로는 그림 6과 같이 광이 조사되는 금속 나노입자로부터 표면 플라즈몬이 발생하는 국소 플라즈몬 공명(localized SPR, LSPR)효과를 이용하는 방법이 있다.⁷⁵ LSPR 신호에서 관찰되는 변화는 AAO 표면에 생체분자의 흡착량에 선형적으로 의존한다. 특정 단백질의 검출(BSA, avidin, DNA 등) 또는 바이오틴-아비딘

과 같은 생체친화성 그룹의 바인딩을 위한 LSPR-AAO 바이오센서 개발이 보고되고 있다.^{72,76,77} SPR에 비해 LSPR의 장점은 간단하고, 저렴하며, 프리즘 소자가 필요하지 않아 휴대용 시스템으로 개발할 수 있다는 것이다.⁴⁷

표면증감 라만산란(surface-enhanced raman scattering, SERS) 분광법은 라만 산란되는 빛이 국부적인 광 영역을 증가시키는 것을 기본으로 하며, 나노미터의 표면 거칠기를 갖는 금속 표면에 흡착된 분자는 라만 신호를 증가시킨다.⁷⁸ 또한 강한 라만 신호 증가를 위해 AAO 내부 또는 표면에 금 및 은 나노입자를 합성한 AAO 기판이 사용되고 있다.^{79,80} 반사율계 간섭 분광법(reflectometric interference spectroscopy, RIFS)은 얇은 필름과 백색광의 상호작용을 기반으로 하는 또 다른 고감도 광 바이오센서 기술이다. 지난 몇 년 동안 RIFS-AAO기반 바이오센싱 기술은 급속하게 발전되었고, 가스, 유기 분자, 생체 분자 감지를 위해 사용되어 졌다.^{81,82}

2.2.4 AAO기반 전기화학 바이오센서

나노다공성 AAO 멤브레인은 큰 표면적을 가지고 있어 기공 내부에 센싱 요소들의 효율적인 고정(immobilization)할 수 있고, 전압전류 검출법의 적용이 가능하기 때문에 멤브레인 타입 나노바이오센서 개발의 우수한 플랫폼이다.⁴⁷ 전기화학 바이오센서로 이용하기 위해 AAO 나노포어 내부에 금속 또는 금속 산화물(금, 백금, 산화주석 등) 증착, 탄소 나노 튜브 합성, 도전성 중합체 또는 전기화학적 활성 물질을 성장시키는 방법 등이 이용되고 있다.^{83,84} 이러한 AAO기반 전기화학 센서는 가스 검출,⁸⁵ 글루코스,⁸⁶ 콜레스테롤,⁸⁷ DNA, 뉴클레오티드, 혈액 단백질, 항체, 암 바이오 마커를⁸⁸⁻⁹⁰ 포함한 다양한 분야에 적용되고 있다(그림 7).

또한 한쪽 끝이 막혀있는 AAO 나노기공의 바닥인 산화물 배리어 층을 제거하게 되면, 전기 저항이 크게 감소되어 전류는 오직 기공을 통해서 흐르게 된다. 재료의 유전특성을

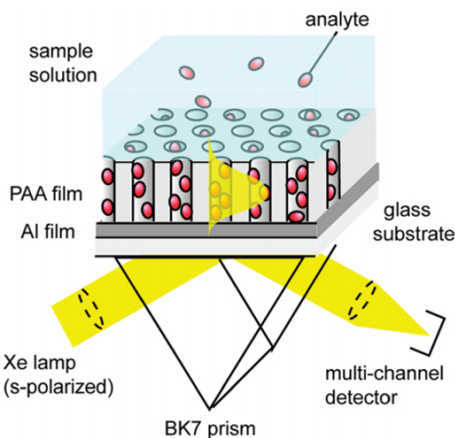


그림 5. AAO기반 표면 플라즈몬 공명을 이용한 바이오센서의 검출 원리.⁷⁴

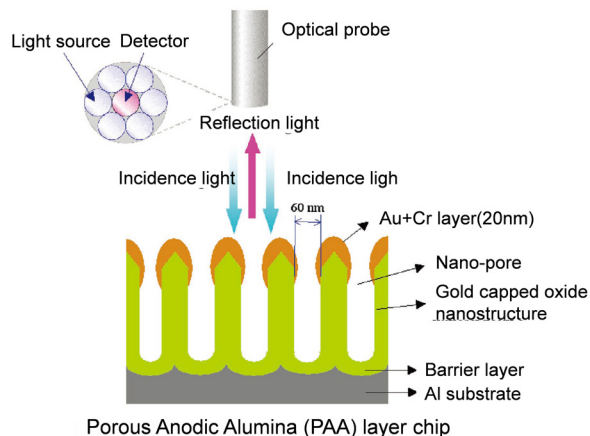


그림 6. 다공성 AAO 칩을 이용한 광 바이오센서 기반 LSPR의 구성 및 실험 장치.⁷⁷

측정하는 임피던스 분광법으로 AAO 기공 내부에 결합 반응에 의해 발생하는 임피던스나 컨덕턴스의 변화를 감지함으로써 DNA 센서,⁹¹ 암세포와 박테리아의 검출⁹² 및 단백질과 지질막의 상호작용에 관한 연구를 위한 센서⁹³로써 사용될 수 있다.

2.3 캔틸레버 바이오센서 플랫폼

외팔보 구조형상을 가지고 있는 캔틸레버 센서는 민감도가 우수한 센서로 생체물질 마커 층이 형성된 캔틸레버 표면에서 표적 생체물질의 특이 결합이 일어날 때 발생하는 표면응력과 질량의 변화에 의하여 센서의 기계적인 특성 변화(휘어짐 혹은 공진주파수)를 통하여 생체물질을 감지한다.⁹⁴⁻⁹⁷

캔틸레버의 표면에서 생체물질의 특이 결합이 일어났을 때 생체물질간에 발생하는 힘이 캔틸레버 센서에 전달되어 새로운 평형상태에 이르기 위하여 캔틸레버의 변형이 발생하는데 이러한 변형을 감지하여 생체물질의 양을 정량적 분석할 수 있게 된다. 일반적으로, 캔틸레버 센서는 두 가지 모드를 가지고 생체물질을 감지하게 되는데, 첫 번째는 생체물질 간의 특이 결합이 일어나면서 발생하는 표면응력에 의하여 캔틸레버 센서의 휘어짐이 발생하여 생체물질 특이 결합 여부를 알 수 있는 정적(static)모드이고, 두 번째는 특이 결합에 의해 발생하는 표면응력에 의해 캔틸레버 구조물의 공진 주파수 변화를 통해 특이 결합 여부를 감지하는 동적(dynamic) 모드이다.

2.3.1 정적모드 캔틸레버 센서

버클리 캘리포니아 주립대학의 G. Wu 등이 정적모드 캔

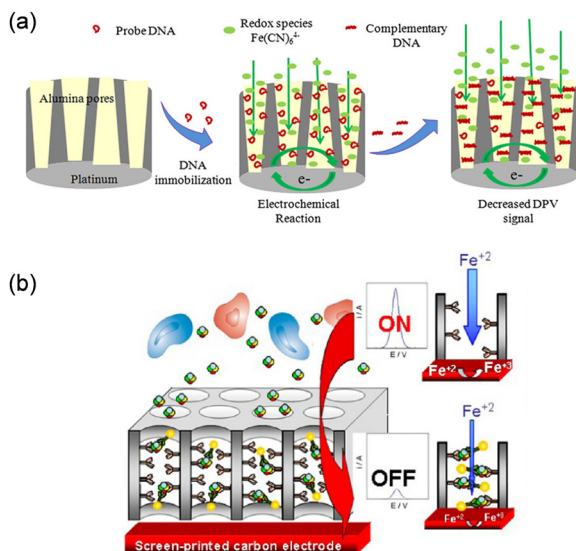


그림 7. AAO 기반 전기화학 바이오센서: (a) DNA hybridization의 전기화학적 센싱을 위한 AAO 바이오센서,⁸⁹ (b) 특이적 항체 바인딩을 위한 AAO 단백질 면역바이오센서.⁹⁰

틸레버 센서를 사용하여 생체물질은 검출하는 논문을 발표하였다.⁹⁸ 그림 9와 같이 표적 분자가 프로브 분자에 특이 결합하여 휘어진 캔틸레버의 변위를 레이저 변위센서로서 측정하는 방법으로 인간혈청 및 플라즈미노겐이 포함된 샘플에서 전립선 특이 항원(PSA)을 0.2 ng/ml에서 0.6 μ m/ml 범위의 분해능으로 검출하였다. 실험에는 길이 200 μ m, 두께 0.5 μ m, 폭 20 μ m의 마이크로 캔틸레버가 사용되었다.

IBM Zurich 연구소에서는 그림 9와 같이 정적모드 검출 원리로 8개의 마이크로 캔틸레버 어레이를 이용하여 레이블 없이 다양한 생체분자를 검출하는 연구결과를 발표하였다.⁹⁹ 사용된 실리콘 재료의 마이크로 캔틸레버의 크기는 500×100×1 μ m이고, 250 μ m 피치로 떨어진 8개의 어레이를 사용하였다. 각각의 캔틸레버의 스프링 상수는 0.02 N/m로 설계하였으며, 캔틸레버 표면에 금을 코팅하여 각기 다른 DNA 프로브를 고정시킨 후 주입된 용액 속의 포함된 표적 생체분자가 DNA 프로브에 특이 결합하면 캔틸레버의 휘어짐이 발생하며 이를 레이저 센서를 이용하여 반응을 확인하는 방법을 이용하였다.⁹⁹

M. Yue 등은 80~120개의 반응 통로를 구성하고, 각각의 반응통로에 독립적인 캔틸레버 센서를 제작한 미세유체기반

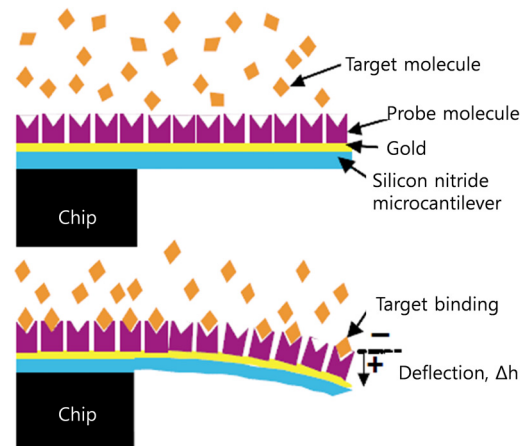


그림 8. 표적 분자 및 프로브 분자 사이의 상호작용에 따른 정적모드 캔틸레버 센서의 작동원리.⁹⁸

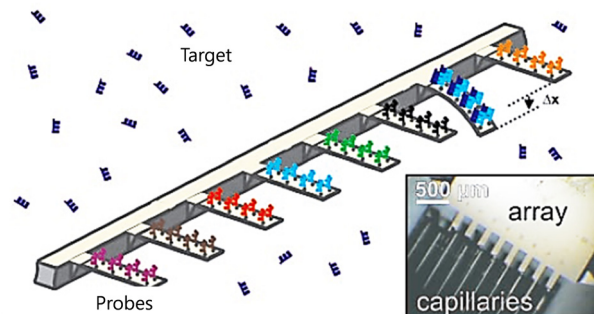


그림 9. 마이크로 캔틸레버 어레이기반 비표지 바이오 센서.⁹⁹

캔틸레버 센서를 개발하였다.¹⁰⁰ 제안된 센서는 실리콘 캔틸레버를 유리기판에 제작된 반응 통로와 접합하는 방법으로 제작되었다. 캔틸레버는 길이 200~400 μm , 두께 0.5 μm , 폭 40 μm 로 제작되었고 표면은 항체를 고정하기 위하여 금을 25 nm 두께로 코팅하였다. 각각의 캔틸레버는 유리기판을 통해 입사되는 레이저를 통해서 변위를 측정하였다.

2.3.2 동적모드 캔틸레버 센서

R. Marie 등은 그림 10과 같이 압저항 센서가 내장된 캔틸레버를 사용하여 표적 분자와 프로브 분자간의 반응속도 상수를 실시간으로 측정하는 방법을 제안하였다.¹⁰¹ 압저항 센서를 통하여 금 표면에 흡착을 통해 자기조립되는 티올(thiol)로 개질된 DNA-올리고 층의 표면응력을 측정하였고, 이때 흡착된 올리고 층의 분자 간 반발력 때문에 압축 표면응력이 발생함을 보고하였다. 또한 실시간 측정을 통하여 흡착의 반응속도상수는 올리고 용액의 농도에 의존함을 보고하였다. 실험에 사용된 캔틸레버는 길이 150 μm , 두께 1.3 μm , 폭 40 μm 였다. 측정된 반응속도상수를 이용해 금 표면에 흡착된 티올로 개질된 DNA-올리고 층의 표면자유에너지가 32.4 kJmol^{-1} 임을 계산하였다. 이와 같은 연구결과는 흡착 및 탈착 프로세스의 민감성의 실시간 모니터링이 요구되는 응용분야 적용 가능하다.

MIT의 T.P. Burg 등은 캔틸레버 내부에 미세유로가 내장된 바이오센서를 이용하여 세포의 무게변화를 모니터링하는 방법을 제안하였다.¹⁰² 그림 11은 제안된 캔틸레버 공진기의 개략도 및 측정원리를 나타낸다. 진공상태의 미세유로가 내

장된 캔틸레버를 공진시킴으로써 유체에 의한 점성감쇠를 제거하는 장점을 가지고 있다. 그로 인해 정지된 미세유로가 내장된 캔틸레버 공진기는 서브 펨토그램(femto-gram)의 분해능으로 올 단일 나노입자, 단일 박테리아 세포와 단층으로 흡착된 단백질의 무게를 측정할 수 있다.

마이크로 캔틸레버기반 바이오 센서를 이용한 생체물질 감지는 항원-항체-항원 샌드위치 특이반응을 기반으로 사용되고 있는 다공성 멤브레인 바이오 센서와는 달리 비표지 방법이라는 장점을 갖고 있지만, 정적모드의 경우는 수 nm 수준의 변위를 측정해야 하기 때문에 진동과 같은 외력에 매우 민감하게 반응을 한다. 특히 레이저의 반사를 이용해 변위를 측정할 경우 매질 사이의 굴절률 변화로 인한 빛의 굴절 및 산란 등에 매우 민감하여 재현성에 한계를 갖고 있다.¹⁰³ 이와 같은 한계를 해결하기 위해 캔틸레버 표면에 집적된 압저항 센서를 이용한 방법이 제안되었지만, 공정이 매우 어렵다는 단점을 갖고 있다. 동적모드의 경우는 변위가 아니라 진동 주파수를 측정하기 때문에 외부의 영향을 상대적으로 적게 받지만 액체 내에서 작동 하면 감쇠현상이 나타나기 때문에 출력신호에 영향을 받는 단점이 있다. 액체의 감쇠방법을 피하기 위해 진공상태에서 캔틸레버 내부에 미세유로를 형성하여 공진 주파수 변화를 측정하는 방법 등이 제안되었지만, 민감도 측면에서는 아직 해결 할 문제가 많다.

2.4 자성 나노입자 바이오센서 플랫폼

나노입자를 기반으로 한 바이오센서 기술은 나노 크기에 의해 발현되는 광학적, 전기적, 촉매, 열 및 자기적 특성과 같

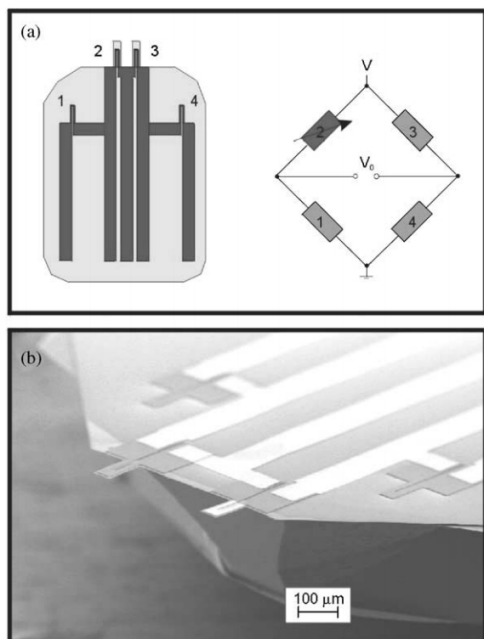


그림 10. 압저항 센서가 내장된 캔틸레버 센서 개략도 및 주사전자현미경 이미지.¹⁰¹

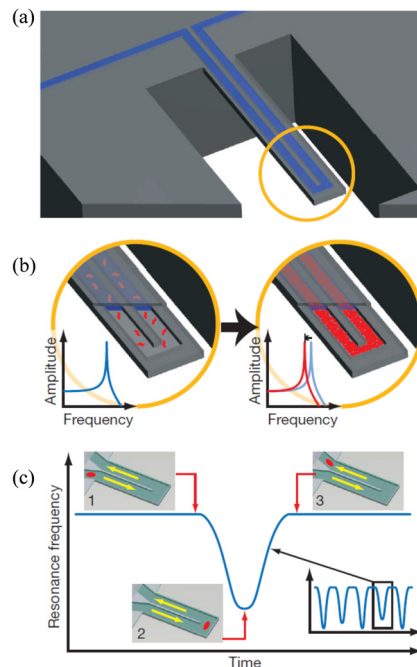


그림 11. 유체가 채워진 마이크로 캔틸레버의 두 가지 질량 측정 모드.¹⁰²

은 물리 화학적 차별성을 응용하여 다양한 분야에서 사용되어 왔다.¹⁰⁴ 특히, 자성을 나타내는 나노입자들은 높은 민감성, 낮은 검출한계, 높은 신호대잡음비, 빠른 응답특성을 보이는 동시에 안전성을 내포하고 있어 나노바이오센서 기술로 적용이 활발히 이루어지고 있다.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ 센서응용으로서의 자성 나노입자는 전기화학,^{108,109} 광학^{110,111} 및 전기장¹¹²과 같은 다양한 이송 원리를 이용하여 표적 물질을 검출하게 된다. 검출에 사용되는 자성 나노입자는 우수한 생체 적합성 특성을 갖고 있는 산화철(Fe_3O_4)이 일반적으로 사용되며, 이와 같은 나노크기의 자성재료는 검출 시스템에 생물학 시스템에서는 찾을 수 없는 강한 자기적 성질을 부여함으로써 자기장 내에서 바이오 센싱에 중요한 소스로 작용하게 된다. 이와 같은 연구는 극미량의 생체 분자를 미세유체채널에서 검출용 자성 나노입자를 통해 고감도로 정량분석하기 위한 연구이며 나노바이오센서의 소자화 기술을 미세유체공학의 접목을 통해 구현이 가능하다.¹¹³

2.4.1 자성 나노입자 합성

자성 나노입자는 산화철(Fe_3O_4 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), 순수 금속(Fe , Co), 스피넬(spinel) 타입의 강자성체(MgFe_2O_4 , MnFe_2O_4 , CoFe_2O_4) 및 합금(CoPt_3 , FePt) 등의 재료로 다양한 방법으로 합성되며, 공침(co-precipitation), 열분해, 마이크로에멀션, 수열합성(hydrothermal synthesis)방법을 대표적으로 들 수 있다.¹¹⁴ 공침방법은 상온 또는 높은 온도에서 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 수용액에 염기를 첨가하여 Fe_3O_4 및 $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 등의 산화철을 합성할 수 있는 간편한 방법이며, 입자의 크기, 형상, 조성은 사용되는 염의 종류와 $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 의 비 그리고 반응온도와 pH 및 이온강도 등에 크게 의존하게 된다.¹¹⁵ 열분해 방법은 크기와 형상이 조절된 자성 나노입자를 합성하는 기술로서 계면활성제가 포함된 유기용매 내에서 유기금속화합물을 열분해 시킴에 따라 작은 입자가 단순 분산되어 자성 나노결정을 얻게 되는 방법이다.¹¹⁶ 마이크로에멀션은 입자의 크기와 형상 조절이 가능하며, 대표적으로 4~5 nm의 MnFe_2O_4 입자는 톨루엔-물 역미셀 내에서 소듐도데실벤젠설포네이트 [$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{Na}$]를 통해 합성이 이루어진다.¹¹⁷ 수

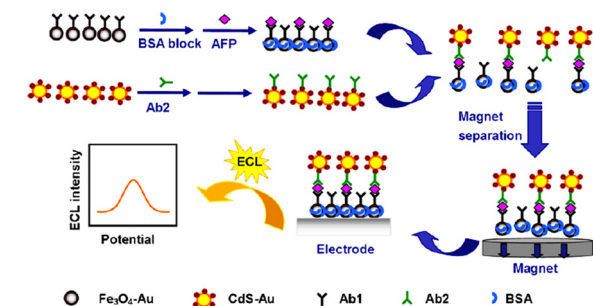


그림 12. 나노 자성입자를 이용한 전기화학 면역센서의 검출원리.¹¹⁹

열합성법은 나노구조를 합성하는 것이 가능하며 대표적으로 9~12 nm 크기의 Fe_3O_4 와 CoFe_2O_4 나노입자와 200~800 nm 크기의 단결정 페라이트 나노입자를 합성할 수 있는 방법이다.¹¹⁸

2.4.2 자성 나노입자 기반 전기화학적 검출

전기화학적 방법에 의한 면역반응 검출방법은 자성 캡처 프로브인 자성 나노입자와 시그널 태그로서 양자점을 이용한 샌드위치 면역반응을 기본원리로 한 기술이 대표적이며, 그림 12와 같은 원리에 의해 검출됨을 H. Zhou 등에 의해 소개되었다.¹¹⁹ 검출 방법은 전극표면에서의 일련의 반응을 통해 생성된 전류, 전압 및 임피던스 신호를 측정하는 방법으로, 자성 나노입자 표면에 고정된 특정 항체는 용액 내에서 면역반응을 통해 항원 및 항체가 결합된 구조를 갖게 되며, 시그널 태그와 결합된 구조체는 자기장에 의해 형성된 반응 영역에서 높은 시그널을 나타내게 된다.

2.4.3 자성 나노입자 기반 표면 플라즈몬 공명 검출

광학적 바이오센싱 방법은 형광분광법, 간섭, 반사, 화학적 발광, 광 산란, 굴절률과 같은 검출원리로 나뉘게 된다. 그림 13은 Y. Wang 등에 의해 소개된 자성 나노입자 기반 표면 플라즈몬 공명 효과를 이용한 검출방법이다.¹²⁰ 검출된 표면은 국부적인 자기장 인가를 통해 특정 반응영역에서 β 생식선 자극호르몬($\beta\text{-hCG}$)과 자성 나노입자가 고정된 구조체가

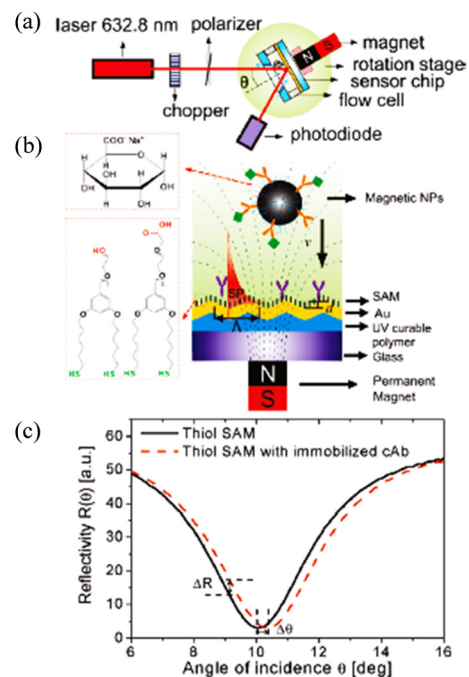


그림 13. 표면 플라즈몬 공명(SPR) 면역센서를 이용한 검출 방법: (a) 광센서 구성, (b) 자성 나노입자가 결합된 SPR센서, (c) 포획 항체의 고정 전후 신호 분석 결과.¹²⁰

위치하게 되며, 인가된 레이저 소스가 표면으로부터 반사·굴절되어 포토다이오드로 입사되는 표면 반사율을 측정하는 원리로 자성 나노입자의 유무에 따라 굴절률이 증폭되는 현상을 보고하였다.

2.4.4 자성 나노입자 및 자기장 기반 검출

자성 나노입자와 자기장을 이용한 검출방법은 자성 나노입자를 이용한 거대자기저항(GMR), 홀 효과(hall effect), 광자기(magneto-optical), 초전도 양자간섭 등을 통해 검출하는 방법이 있으며, R.L. Edelstein 등은 GMR소자에 DNA를 고정하고 표지물질로서 자성 나노입자를 이용하여 자성 나노입자의 자기특성을 저항의 변화 값으로 측정하여 표적 DNA를 검출하는 방법을 제안하였다.¹²¹

국내에서는 KAIST 박제균 교수연구팀이 미세유로 내에서 자성 나노입자를 이용한 면역반응 연구를 통해 형광 폴리스티렌 마이크로비드에 표지 라벨로써 자성 나노입자를 고정하고 표적 분자로써 토끼와 쥐의 면역글로불린-G(IgG)를 검출하기 위해 샌드위치 면역반응을 이용하였으며, 검출원리는 그림 14와 같이 면역반응에 의하여 자성 나노입자와 결합된 마이크로비드는 자기장에 의해 미세유로를 따라 이동하게 되며, 결합된 자성 나노입자의 양에 따라 마이크로비드가 자기장에 의해 이동하는 속도가 변화하므로 마이크로비드의 이동속도를 측정하는 방법으로 표적 시료의 농도를 정량화 하였다.¹²²

2.5 탄소나노튜브 바이오센서 플랫폼

1991년, 탄소나노튜브가 처음 발견된 이래, 극히 높은 비표면적과 뛰어난 전기적, 기계적, 전기화학적 성질로 인해 다양한 분야에 적용되어져 왔다.¹²³ 비싸고 부피가 크며 복잡하고 높은 전력을 요구하는 기존의 방법들에 비해 나노재료를 이용한 센서는 감도가 높고 안정적이며 저전력으로 구동할 수 있다는 장점^{124,125}이 있으며 생체 분자를 검출할 수 있는 능력으로 인해 건강관리, 임상의학, 식품안전, 환경 감시 등 다양한 분야에 적용될 수 있다.^{106,123,126,127} 탄소나노튜브는 탄소원자의 공유결합으로 이루어진 흑연판이 원통형으로 말려진 튜브 형태이다. 탄소나노튜브는 형태에 따라 단일벽 탄소나노튜브와 다중벽 탄소나노튜브 등으로 분류할 수 있으며

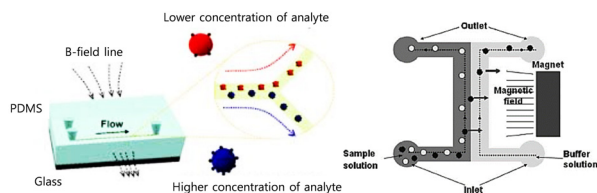


그림 14. 자기장을 이용한 마이크로 유체채널에서의 검출 방법. 초상자성 나노입자와 결합된 마이크로비드(●), 비 접합된 마이크로비드(○).¹²²

지름은 수십 nm, 길이는 수십 μm 로 다양하다. 탄소나노튜브를 이용하여 생체물질을 검출하기 위해서는 효소, DNA/RNA/PNA, 항체, 수용기, 앵타머 등의 생체 분자의 적절한 활용이 필요한데 작용기에 의해 나노튜브 고유의 전기적 성질이 변하거나 저하되는 결함이 생성되기 때문에 탄소나노튜브 상에 생체물질을 적절히 고정, 기능화 하는 것은 매우 중요하다.¹²⁸ 본 절에서는 탄소나노튜브의 종류와 다양한 합성방법, 바이오센서로써 응용되어진 사례 등에 대해 설명한다.

2.5.1 탄소나노튜브 구조

탄소나노튜브는 앞서 말한 바와 같이 흑연판이 원통형으로 둥글게 말려진 중공축의 튜브 형태이며 단일벽 탄소나노튜브와 다중벽 탄소나노튜브로 분류될 수 있다.^{129,130} 그림 15a와 그림 15b는 각각 단일벽 탄소나노튜브와 다중벽 탄소나노튜브의 구조를 보여주고 있다.

그림 15와 같이 단일벽 탄소나노튜브는 단일 분자로 구성된 나노재료이며 흑연판이 이음새 없는 원통형으로 형성된 모양이다. 단일벽 탄소나노튜브의 지름은 약 0.75~3 nm 정도이며 길이는 1~50 μm 정도이다. 다중벽 탄소나노튜브는 두 개 이상의 흑연판이 원통형으로 말려있는 형상이며 지름은 약 2~30 nm이고 어떤 것은 100 nm가 넘는 것도 있다. 각 층의 사이 거리는 약 0.42 nm 정도이다.¹³¹ 각각의 탄소나노튜브는 반데르발스 힘에 의해 서로를 붙잡고 있으며 이를 파이 스택킹(pi-stacking)이라 하며 다른 흑연들과 비슷하게 sp^2 결합으로 이루어져 있다. 이 결합은 알칸과 다이아몬드를 이루고 있는 sp^3 결합보다 단단하여 탄소나노튜브 특유의 강성을 보여준다. 이러한 단단한 결합은 분자간 환경에서 낮은 화학반응성을 나타낸다. 따라서 탄소나노튜브 외벽의 기능화는 탄소나노튜브 기반 센서의 감도와 선택성의 향상을 위해 의무적이라 할 수 있다.¹³²

2.5.2 탄소나노튜브 합성

그림 16a는 탄소나노튜브의 합성방법 중 하나인 아크방전을 이용한 방법의 장비 개략도이며 그림 16b는 메탈 스크래퍼를 이용하여 회전음극에서 다중벽 탄소나노튜브를 정렬하

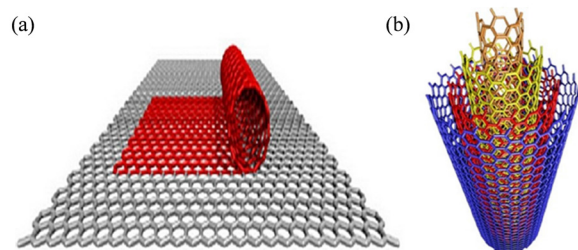


그림 15. 탄소나노튜브의 구조: (a) 단일벽 탄소나노튜브, (b) 다중벽 탄소나노튜브.¹²³

는 방법을 나타낸 개략도이다.¹³³ 아크방전을 이용한 탄소나노튜브 합성의 원리는 다음과 같다. 커다란 흑연봉을 음극으로 사용하고 미세한 흑연봉을 양극으로 사용하여 두 전극 사이의 거리를 약 1 mm로 유지한 뒤 아크를 일정하게 방전한다. 탄소나노튜브의 산화를 막기 위하여 진공 반응로를 사용하며 헬륨 또는 아르곤 등 불활성 가스로 채워진다. 일반적으로 약 50~120 A의 전류, 20~30 V의 전압, 3,000 °C 이상의 온도, 그리고 50~700 mbar의 압력 조건에서 탄소나노튜브의 합성이 이루어진다. 이러한 아크방전 과정 중에 양극 흑연봉의 흑연과 금속촉매는 고온의 플라즈마에 의해 계속 기화되어 소모되어지며 금속촉매 반응 후에 탄소나노튜브는 음극 흑연봉 상에 증착되게 된다.¹³⁴

레이저 어블레이션(ablation)은 간단하고 효과적으로 탄소나노튜브를 합성할 수 있는 새로운 방법이다.^{135,136} 먼저 불활성 가스로 채워져 있는 고온의 진공로 내부에 흑연을 위치시킨 다음, 높은 에너지의 레이저 빔을 금속촉매와 흑연에 조사한다. 높은 온도로 인해 흑연이 즉시 기화되며 내부가스는 탄소분자와 촉매를 고온의 지역으로 이송시켜 탄소원자 덩어리들이 증착되어 탄소나노튜브를 형성하게 된다. 이 방법의 장점은 결합이 없는 고순도의 탄소나노튜브를 얻을 수 있다는 것이지만 매우 고가의 장비와 높은 에너지 소모를 요구하여 상업적 응용으로의 한계가 있다.

마지막으로 탄소나노튜브를 합성하는 가장 쉽고 널리 알려진 방법으로 화학기상증착이 있다. 그림 17은 화학기상증착 방법을 이용하여 탄소나노튜브를 합성하는 장비의 개략

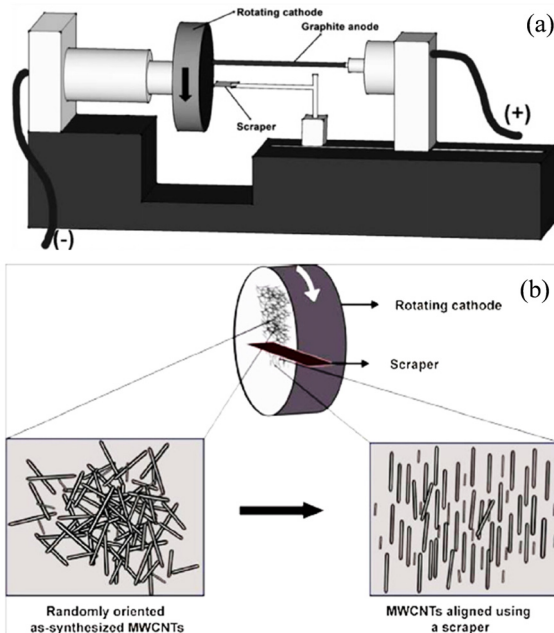


그림 16. 아크 방전을 이용한 탄소나노튜브의 합성: (a) 탄소나노튜브 합성을 위한 아크방전 장비의 개략도, (b) 스크래퍼를 이용하여 다중벽 탄소나노튜브를 정렬하는 개략도.¹³³

도이며, 증착의 원리는 다음과 같다. 먼저 탄소소스 가스와 캐리어 가스를 고온의 반응로 안에 함께 주입하게 되면 탄소소스 가스는 분해되어 촉매 표면에 탄소 원자들이 증착되며 탄소나노튜브를 형성하게 되는 것이다.^{123,137}

2.5.3 탄소나노튜브기반 검출

단백질, DNA, 당질, 효소 등의 생체분자의 검출을 위해 지질화(lipidation) 또는 프탈렌 아미노화(phthalen amination)에 기초한 바이오센서에 탄소나노튜브가 응용되었다. J. Meng 등은 항암 면역치료의 효율을 향상시키기 위해 중앙용해 단백질을 아미노화 반응을 통해 다중벽 탄소나노튜브와 결합시켰다.¹³⁸

S.H. Yoshimura 등은 변형된 Staudinger-Bertozzi ligation을 사용하여 단백질의 기능 방해없이 탄소나노튜브와 아지드기(azide group)의 비공유 결합을 완성하였으며, 탄소나노튜브의 끝에 칼모듈린(calmodulin)을 결합시켰다. 이 방법으로 칼슘을 검출할 수 있는 바이오센서를 제작하였다.¹³⁹ 그림 18a는 칼모듈린과 탄소나노튜브의 결합을 보여주는 개략도이며, 그림 18b는 제작된 바이오센서를 이용해 효과적으로 칼슘이온을 검출할 수 있음을 나타내고 있다.

탄소나노튜브 필름은 전자 전달을 향상에 기여하는 좋은 연결성 덕분에 효소기반 바이오센서의 감도를 증가시키기 위한 효소 고정체로써 적합하다고 평가 받는다.^{140,141} 고밀도 망 기반의 다공성 탄소나노튜브는 더 많은 효소분자와 결합

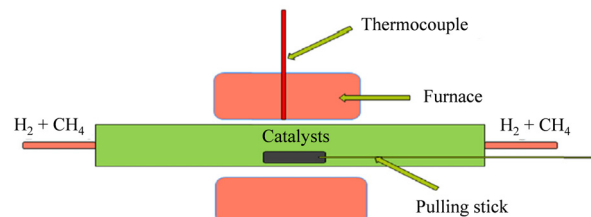


그림 17. 탄소나노튜브 합성을 위한 화학 기상 증착 방법의 개략도.¹²³

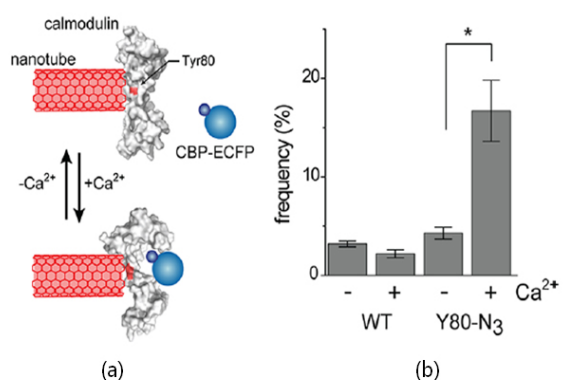


그림 18. 탄소나노튜브를 이용한 칼슘 검출 센서: (a) 탄소나노튜브의 끝단에 부착된 칼모듈린을 나타내는 개략도, (b) 칼모듈린의 칼슘 의존 결합으로 인해 검출된 칼슘.¹³⁹

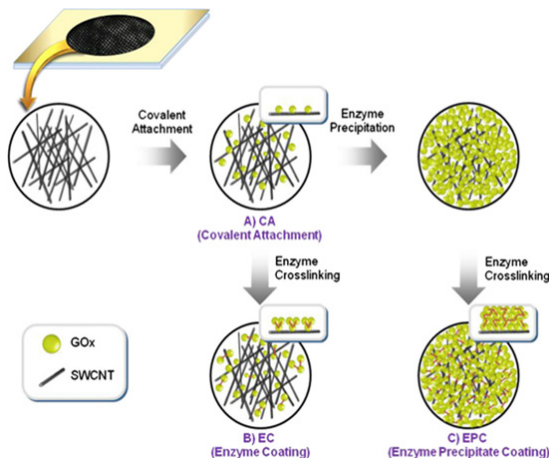


그림 19. 단일벽 탄소나노튜브에 그래핀 산화물 (GOx) 입자를 고정하는 다양한 방법을 나타낸 개략도.¹⁴⁰

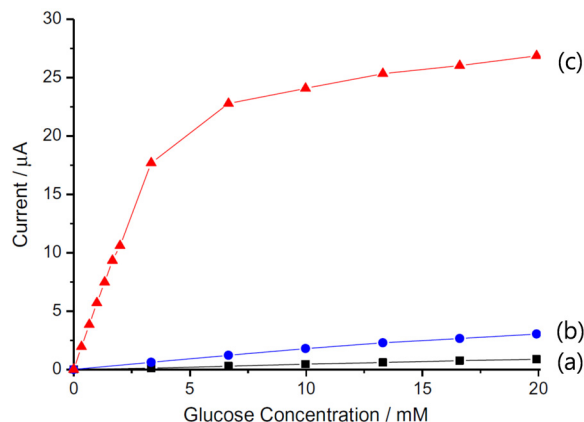


그림 20. 탄소나노튜브에 그래핀 산화물 (GOx) 입자를 결합하는 방법들에 따른 글루코스 검출용 GOx/SWCNT 전극에서 측정된 전류의 그래프.¹⁴⁰ (a) 공유결합, (b) 효소결합, (c) 효소침전결합.

할 수 있는 열린 기공들과 효소수집을 위한 초 대면적을 제공한다.

K.Y. Kwon 등은 그래핀 산화물(GOx) 입자가 결합된 단일벽 탄소나노튜브 필름을 통해 효소가 침전된 고성능 바이오센서를 제작했으며 실험방법은 그림 19와 같다. 각 샘플은 공유결합, 효소결합, 효소침전결합의 3가지 방법을 이용하여 그래핀 산화물 입자가 결합된 단일벽 탄소나노튜브 필름에 효소를 부착하고 글루코스를 검출하는 능력을 평가하였으며 결과는 그림 20과 같다. 그림 20의 그래프 (a), (b), (c)는 각각 공유결합, 효소결합, 효소침전결합으로 그래핀 산화물 입자를 부착한 샘플이다. 효소침전결합이 가장 우수한 특성을 나타내고 있다.

DNA 검출을 위한 바이오센서는 질병진단, 과학수사, 농업, 환경정화 등 다양한 곳에 사용될 수 있다. DNA 바이오센서의 핵심은 외가닥 DNA(ssDNA) 또는 이중가닥 DNA(dsDNA)와 같은 핵산이다. ssDNA는 탄소나노튜브에 강하게 흡착되는 반면, dsDNA는 안정적으로 부착되지 못한다

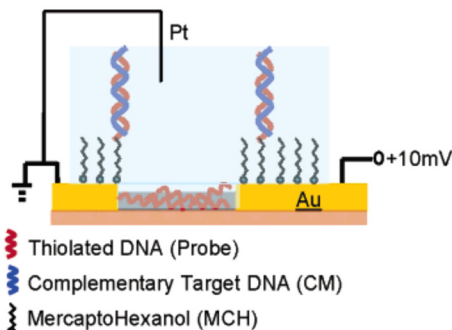


그림 21. ssDNA oligos와 티올처리된 ssDNA의 상보적 혼성화를 검출하기 위한 SWCNT-FET 기반의 전자 DNA 센서의 개략도.¹⁴³

고 알려져 있다.¹⁴²

이 특별한 성질로 인해 다양한 분자를 검출하기 위한 바이오센싱 기술에 탄소나노튜브-DNA 결합의 정교한 설계가 가능하다. X. Tang 등은 고밀도 집적이 가능한 SWCNT-FET 기반의 전자 DNA 센서를 제작했다.¹⁴³ 단일벽 탄소나노튜브는 DNA 혼성화를 변환시키고 증폭시키는 트랜스듀서로 사용되었다. 그림 21은 금 전극 표면에 고정된 티올처리된 ssDNA와 ssDNA oligos와 상보적 혼성화를 검출하기 위한 SWCNT-FET 기반의 DNA 센서의 개략도를 나타내고 있다. 기존의 방법보다 5배 이상 높은 형광출력을 나타냄을 보고하였다.

3. 결론

마이크로 및 나노구조물을 이용한 생체물질 검출플랫폼은 본 총설에서 소개한 기술 이외에도 많은 기술이 있으며, 앞으로 새로운 플랫폼이 연구 개발될 것이다. 생체유체 이송을 위한 미세유로와 극단적 물성을 가진 나노스케일의 구조물은 새로운 플랫폼 개발의 근간이 될 것이다. 다만 혁신적인 연구결과가 클리닉까지 이어지지 못하고 사장되고 있는 것은 마이크로-나노구조물 기반 생체물질 검출 플랫폼이 경이로운 수준의 민감도 향상에는 기여하고 있지만, 클리닉에서 요구하는 수준의 검출결과의 신뢰성과 재현성을 확보하지 못했기 때문일 것이다. 향후 생체물질 검출 플랫폼 연구 개발이 성능향상과 더불어 신뢰성과 재현성 확보에 주력한다면 현재의 의료진단 및 생명과학연구에 큰 기여를 할 것으로 기대한다.

참고문헌

1. A. K. Yetisen, M. S. Akram, and C. R. Lowe, *Lab Chip*, **13**, 2210 (2013).
2. A. W. Martinez, S. T. Phillips, G. M. Whitesides, and E. Carrilho, *Ana. Chem.*, **82**, 3 (2009).
3. P. Yager, T. Edwards, E. Fu, K. Helton, K. Nelson, M. R. Tam,

- and B. H. Weigl, *Nature*, **442**, 412 (2006).
4. H. Shafiee, W. Asghar, F. Inci, M. Yuksekkaya, M. Jahangir, M. H. Zhang, N. G. Durmus, U. A. Gurkan, D. R. Kuritzkes, and U. Demirci, *Sci. Rep.*, **5** (2015).
 5. G. Van Dam, J. Wichers, T. F. Ferreira, D. Ghati, A. Van Amerongen, and A. Deelder, *J. Clin. Microbiol.*, **42**, 5458 (2004).
 6. G.-P. Zhang, J.-Q. Guo, X.-N. Wang, J.-X. Yang, Y.-Y. Yang, Q.-M. Li, X.-W. Li, R.-G. Deng, Z.-J. Xiao, and J.-F. Yang, *Vet. Parasitol.*, **137**, 286 (2006).
 7. M. Lönnberg and J. Carlsson, *Anal. Biochem.*, **293**, 224 (2001).
 8. Y. Oku, K. Kamiya, H. Kamiya, Y. Shibahara, T. Ii, and Y. Uesaka, *J. Immunol. Methods*, **258**, 73 (2001).
 9. Y. Zhu, W. He, Y. Liang, M. Xu, C. Yu, W. Hua, and G. Chao, *J. Immunol. Methods*, **266**, 1 (2002).
 10. S. Jin, Z. Y. Chang, X. Ming, C. L. Min, H. Wei, L. Y. Sheng, and G. X. Hong, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **12**, 198 (2005).
 11. K. F. Buechler, S. Moi, B. Noar, D. McGrath, J. Villela, M. Clancy, A. Shenhav, A. Colleymore, G. Valkirs, and T. Lee, *Clin. Chem.*, **38**, 1678 (1992).
 12. D. P. Kalogianni, S. Goura, A. J. Aletras, T. K. Christopoulos, M. G. Chanos, M. Christofidou, A. Skoutelis, P. C. Ioannou, and E. Panagiotopoulos, *Anal. Biochem.*, **361**, 169 (2007).
 13. K. A. Edwards and A. J. Baeumner, *Anal. Bioanal. Chem.*, **386**, 1335 (2006).
 14. C. Fernández-Sánchez, C. J. McNeil, K. Rawson, O. Nilsson, H. Y. Leung, and V. Gnanapragasam, *J. Immunol. Methods*, **307**, 1 (2005).
 15. G. A. Posthuma-Trumpie, J. Korf, and A. van Amerongen, *Anal. Bioanal. Chem.*, **393**, 569 (2009).
 16. D. Mark, S. Haerberle, G. Roth, F. von Stetten, and R. Zengerle, *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 1153 (2010).
 17. L. Yu and Z. Z. Shi, *Lab Chip*, **15**, 1642 (2015).
 18. C. Puig-Lleixà, C. I. Jiménez, J. Alonso, and J. Bartroli, *Anal. Chim. Acta*, **389**, 179 (1999).
 19. M. Bakker, F. van de Velde, F. van Rantwijk, and R. A. Sheldon, *Biotechnol. Bioeng.*, **70**, 342 (2000).
 20. K. Kailasapathy and J. Chin, *Immunol. Cell Biol.*, **78**, 80 (2000).
 21. G. Aragay, J. Pons, and A. Merkoçi, *Chem. Rev.*, **111**, 3433 (2011).
 22. A. W. Martinez, S. T. Phillips, M. J. Butte, and G. M. Whitesides, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **46**, 1318 (2007).
 23. W.-B. Shim, M. J. Kim, H. Mun, and M.-G. Kim, *Biosens. Bioelectron.*, **62**, 288 (2014).
 24. C. Parolo and A. Merkoçi, *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 450 (2013).
 25. A. R. Rezk, A. Qi, J. R. Friend, W. H. Li, and L. Y. Yeo, *Lab Chip*, **12**, 773 (2012).
 26. W. Dungchai, O. Chailapakul, and C. S. Henry, *Analyst*, **136**, 77 (2011).
 27. R. F. Carvalhal, M. Simão Kfour, M. H. de Oliveira Piazzetta, A. L. Gobbi, and L. T. Kubota, *Anal. Chem.*, **82**, 1162 (2010).
 28. M. M. Dudek, N. J. Kent, P. Gu, Z. H. Fan, and A. J. Killard, *Analyst*, **136**, 1816 (2011).
 29. E. Carrilho, S. T. Phillips, S. J. Vella, A. W. Martinez, and G. M. Whitesides, *Anal. Chem.*, **81**, 5990 (2009).
 30. S. Wang, L. Ge, X. Song, J. Yu, S. Ge, J. Huang, and F. Zeng, *Biosens. Bioelectron.*, **31**, 212 (2012).
 31. C.-G. Shi, X. Shan, Z.-Q. Pan, J.-J. Xu, C. Lu, N. Bao, and H.-Y. Gu, *Anal. Chem.*, **84**, 3033 (2012).
 32. Z. Nie, F. Deiss, X. Liu, O. Akbulut, and G. M. Whitesides, *Lab Chip*, **10**, 3163 (2010).
 33. A. K. Ellerbee, S. T. Phillips, A. C. Siegel, K. A. Mirica, A. W. Martinez, P. Striehl, N. Jain, M. Prentiss, and G. M. Whitesides, *Anal. Chem.*, **81**, 8447 (2009).
 34. X. Liu, M. Mwangi, X. Li, M. O'Brien, and G. M. Whitesides, *Lab Chip*, **11**, 2189 (2011).
 35. Z. Li, Y. Wang, J. Wang, Z. Tang, J. G. Pounds, and Y. Lin, *Anal. Chem.*, **82**, 7008 (2010).
 36. D. H. Choi, S. K. Lee, Y. K. Oh, B. W. Bae, S. D. Lee, S. Kim, Y.-B. Shin, and M.-G. Kim, *Biosens. Bioelectron.*, **25**, 1999 (2010).
 37. Y.-Y. Lin, J. Wang, G. Liu, H. Wu, C. M. Wai, and Y. Lin, *Biosens. Bioelectron.*, **23**, 1659 (2008).
 38. H. Xu, X. Mao, Q. Zeng, S. Wang, A.-N. Kawde, and G. Liu, *Anal. Chem.*, **81**, 669 (2008).
 39. Z. Fang, C. Ge, W. Zhang, P. Lie, and L. Zeng, *Biosens. Bioelectron.*, **27**, 192 (2011).
 40. C.-z. Li, K. Vandenberg, S. Prabhulkar, X. Zhu, L. Schneper, K. Methee, C. J. Rosser, and E. Almeida, *Biosens. Bioelectron.*, **26**, 4342 (2011).
 41. G. Liu, X. Mao, J. A. Phillips, H. Xu, W. Tan, and L. Zeng, *Anal. Chem.*, **81**, 10013 (2009).
 42. P. Preechakasedkit, K. Pinwattana, W. Dungchai, W. Siangproh, W. Chaicumpa, P. Tongtawe, and O. Chailapakul, *Biosens. Bioelectron.*, **31**, 562 (2012).
 43. Z. Dai and H. Ju, *Trends Analyt. Chem.*, **39**, 149 (2012).
 44. A. Li, F. Müller, A. Birner, K. Nielsch, and U. Gösele, *J. Appl. Phys.*, **84**, 6023 (1998).
 45. G. Schmid, *J. Mater. Chem.*, **12**, 1231 (2002).
 46. A. M. M. Jani, D. Losic, and N. H. Voelcker, *Prog. Mater. Sci.*, **58**, 636 (2013).
 47. A. Santos, T. Kumeria, and D. Losic, *Trends Analyt. Chem.*, **44**, 25 (2013).
 48. Y. Ren, Z. Ma, and P. G. Bruce, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 4909 (2012).
 49. X. Fan, I. M. White, S. I. Shopova, H. Zhu, J. D. Suter, and Y. Sun, *Anal. Chim. Acta*, **620**, 8 (2008).
 50. K. Nielsch, J. Choi, K. Schwim, R. B. Wehrspohn, and U. Gösele, *Nano Lett.*, **2**, 677 (2002).
 51. R. Furneaux, W. Rigby, and A. Davidson, *Nature*, **337**, 147 (1989).
 52. W. Lee and J.-C. Kim, *Nanotechnology*, **21**, 485304 (2010).
 53. L. Yi, L. Zhiyuan, C. Shuoshuo, H. Xing, and H. Xinhua, *Chem. Commun.*, **46**, 309 (2010).

54. F. Zhang, X. Liu, C. Pan, and J. Zhu, *Nanotechnology*, **18**, 345302 (2007).
55. K. Lee, Y. Tang, and M. Ouyang, *Nano Lett.*, **8**, 4624 (2008).
56. W. Lee, J. C. Kim, and U. Gösele, *Adv. Funct. Mater.*, **20**, 21 (2010).
57. A. L. Friedman, D. Brittain, and L. Menon, *The J. Chem. Phys.*, **127**, 154717 (2007).
58. S. Chu, K. Wada, S. Inoue, M. Isogai, Y. Katsuta, and A. Yasumori, *J. Electrochem. Soc.*, **153**, B384 (2006).
59. S. Ono, M. Saito, and H. Asoh, *Electrochim. Acta*, **51**, 827 (2005).
60. G. D. Sulka and W. J. Stepniowski, *Electrochim. Acta*, **54**, 3683 (2009).
61. D. Routkevitch, T. Bigioni, M. Moskovits, and J. M. Xu, *The J. Phys. Chem.*, **100**, 14037 (1996).
62. Y. Lin, *Sep. Purif. Technol.*, **25**, 39 (2001).
63. B. Wang, X. P. Zhang, W. J. Song, P. Cui, Y. Zhang, and G. T. Fei, *Opt. Lett.*, **35**, 727 (2010).
64. Y. Kanamori, K. Hane, H. Sai, and H. Yugami, *Appl. Phys. Lett.*, **78**, 142 (2001).
65. S. Stojadinovic, Z. Nedic, I. Belca, R. Vasilic, B. Kasalica, M. Petkovic, and L. Zekovic, *Appl. Surf. Sci.*, **256**, 763 (2009).
66. A. Santos, M. Alba, M. M. Rahman, P. Formentin, J. Ferré-Borrull, J. Pallarès, and L. F. Marsal, *Nanoscale Res. Lett.*, **7**, 1 (2012).
67. A. Santos, G. Macías, J. Ferré-Borrull, J. Pallarès, and L. F. Marsal, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **4**, 3584 (2012).
68. R. Jia, Y. Shen, H. Luo, X. Chen, Z. Hu, and D. Xue, *Solid State Commun.*, **130**, 367 (2004).
69. C. L. Feng, X. Zhong, M. Steinhart, A. M. Caminade, J. P. Majoral, and W. Knoll, *Adv. Mater.*, **19**, 1933 (2007).
70. A. Santos, V. S. Balderrama, M. Alba, P. Formentin, J. Ferré-Borrull, J. Pallarès, and L. F. Marsal, *Adv. Mater.*, **24**, 1050 (2012).
71. R. J. Green, R. A. Frazier, K. M. Shakesheff, M. C. Davies, C. J. Roberts, and S. J. Tendler, *Biomaterials*, **21**, 1823 (2000).
72. A. G. Koutsoubas, N. Spiliopoulos, D. Anastassopoulos, A. A. Vradis, and G. D. Priftis, *J. Appl. Phys.*, **103**, 094521 (2008).
73. H. M. Hiep, H. Yoshikawa, and E. Tamiya, *Analy. Chem.*, **82**, 1221 (2010).
74. K. Hotta, A. Yamaguchi, and N. Teramae, *ACS Nano*, **6**, 1541 (2012).
75. J. N. Anker, W. P. Hall, O. Lyandres, N. C. Shah, J. Zhao, and R. P. Van Duyne, *Nat. Mater.*, **7**, 442 (2008).
76. S.-H. Yeom, O.-G. Kim, B.-H. Kang, K.-J. Kim, H. Yuan, D.-H. Kwon, H.-R. Kim, and S.-W. Kang, *Opt. Express*, **19**, 22882 (2011).
77. D.-K. Kim, K. Kerman, M. Saito, R. R. Sathuluri, T. Endo, S. Yamamura, Y.-S. Kwon, and E. Tamiya, *Anal. Chem.*, **79**, 1855 (2007).
78. X. X. Han, Y. Ozaki, and B. Zhao, *Trends Anal. Chem.*, **38**, 67 (2012).
79. H. Ko and V. V. Tsukruk, *Small*, **4**, 1980 (2008).
80. Z. Lu, W. Ruan, J. Yang, W. Xu, C. Zhao, and B. Zhao, *J. Raman Spectrosc.*, **40**, 112 (2009).
81. S. D. Alvarez, C.-P. Li, C. E. Chiang, I. K. Schuller, and M. J. Sailor, *ACS Nano*, **3**, 3301 (2009).
82. F. Casanova, C. E. Chiang, C.-P. Li, I. V. Roshchin, A. M. Ruminski, M. J. Sailor, and I. K. Schuller, *Nanotechnology*, **19**, 315709 (2008).
83. H. Chik and J. Xu, *Mater. Sci. Eng. R. Rep.*, **43**, 103 (2004).
84. R. E. Sabzi, K. Kant, and D. Losic, *Electrochim. Acta*, **55**, 1829 (2010).
85. Y. Zhang, M. Zhang, Z. Cai, M. Chen, and F. Cheng, *Electrochim. Acta*, **68**, 172 (2012).
86. S. Ansari, Z. Ansari, R. Wahab, Y.-S. Kim, G. Khang, and H.-S. Shin, *Biosens. Bioelectron.*, **23**, 1838 (2008).
87. E. Stura, D. Bruzzese, F. Valerio, V. Grasso, P. Perlo, and C. Nicolini, *Biosens. Bioelectron.*, **23**, 655 (2007).
88. V. Rai, H. C. Hapuarachchi, L. C. Ng, S. H. Soh, Y. S. Leo, and C.-S. Toh, *PloS one*, **7**, e42346 (2012).
89. V. Rai, J. Deng, and C.-S. Toh, *Talanta*, **98**, 112 (2012).
90. A. de la Escosura-Muñiz and A. Merkoçi, *Small*, **7**, 675 (2011).
91. P. Takmakov, I. Vlassiuk, and S. Smirnov, *Analyst*, **131**, 1248 (2006).
92. F. Tan, P. H. Leung, Z.-b. Liu, Y. Zhang, L. Xiao, W. Ye, X. Zhang, L. Yi, and M. Yang, *Sens. Actuators B. Chem.*, **159**, 328 (2011).
93. C. Horn and C. Steinem, *Biophys. J.*, **89**, 1046 (2005).
94. P. S. Waggoner and H. G. Craighead, *Lab Chip*, **7**, 1238 (2007).
95. R. Raiteri, M. Grattarola, H.-J. Butt, and P. Skládal, *Sens. Actuators B. Chem.*, **79**, 115 (2001).
96. K. M. Goeders, J. S. Colton, and L. A. Bottomley, *Chem. Rev.*, **108**, 522 (2008).
97. K. S. Hwang, S.-M. Lee, S. K. Kim, J. H. Lee, and T. S. Kim, *Annu. Rev. Anal. Chem.*, **2**, 77 (2009).
98. G. Wu, R. H. Datar, K. M. Hansen, T. Thundat, R. J. Cote, and A. Majumdar, *Nat. Biotechnol.*, **19**, 856 (2001).
99. R. McKendry, J. Zhang, Y. Arntz, T. Strunz, M. Hegner, H. P. Lang, M. K. Baller, U. Certa, E. Meyer, and H.-J. Güntherodt, *Proce. Nat. Acad. Sci.*, **99**, 9783 (2002).
100. M. Yue, J. C. Stachowiak, H. Lin, R. Datar, R. Cote, and A. Majumdar, *Nano Lett.*, **8**, 520 (2008).
101. R. Marie, H. Jensenius, J. Thaysen, C. B. Christensen, and A. Boisen, *Ultramicroscopy*, **91**, 29 (2002).
102. T. P. Burg, M. Godin, S. M. Knudsen, W. Shen, G. Carlson, J. S. Foster, K. Babcock, and S. R. Manalis, *Nature*, **446**, 1066 (2007).
103. K. S. Hwang, S. K. Kim, and T. S. Kim, *J. Kor. Sensors Soc.*, **18**, 251 (2009).
104. M. Farré, J. Sanchis, and D. Barceló, *Trends Analyt. Chem.*, **30**, 517 (2011).
105. A. Akbarzadeh, M. Samiei, and S. Davaran, *Nanoscale Res. Lett.*, **7**, 1 (2012).

106. C. I. Justino, T. A. Rocha-Santos, and A. C. Duarte, *Trends Analyt. Chem.*, **29**, 1172 (2010).
107. C. I. Justino, T. A. Rocha-Santos, S. Cardoso, and A. C. Duarte, *Trends Analyt. Chem.*, **47**, 27 (2013).
108. J. Li, H. Gao, Z. Chen, X. Wei, and C. F. Yang, *Anal. Chim. Acta*, **665**, 98 (2010).
109. M. L. Yola, T. Eren, and N. Atar, *Electrochim. Acta*, **125**, 38 (2014).
110. J. Wang, D. Song, H. Zhang, J. Zhang, Y. Jin, H. Zhang, H. Zhou, and Y. Sun, *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **102**, 165 (2013).
111. L. Wang, Y. Sun, J. Wang, J. Wang, A. Yu, H. Zhang, and D. Song, *Colloids Surf. B: Biointerfaces*, **84**, 484 (2011).
112. Y. Li, B. Srinivasan, Y. Jing, X. Yao, M. A. Hugger, J.-P. Wang, and C. Xing, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 4388 (2010).
113. T. A. Rocha-Santos, *Trends Analyt. Chem.*, **62**, 28 (2014).
114. A. H. Lu, E. e. L. Salabas, and F. Schüth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 1222 (2007).
115. A. Bee, R. Massart, and S. Neveu, *J. Magn. Magn. Mater.*, **149**, 6 (1995).
116. J. Park, K. An, Y. Hwang, J.-G. Park, H.-J. Noh, J.-Y. Kim, J.-H. Park, N.-M. Hwang, and T. Hyeon, *Nat. Mater.*, **3**, 891 (2004).
117. C. Liu, B. Zou, A. J. Rondinone, and Z. J. Zhang, *J. Phys. Chem. B*, **104**, 1141 (2000).
118. X. Wang, J. Zhuang, Q. Peng, and Y. Li, *Nature*, **437**, 121 (2005).
119. H. Zhou, N. Gan, T. Li, Y. Cao, S. Zeng, L. Zheng, and Z. Guo, *Anal. Chim. Acta*, **746**, 107 (2012).
120. Y. Wang, J. Dostalek, and W. Knoll, *Anal. Chem.*, **83**, 6202 (2011).
121. R. Edelstein, C. Tamanaha, P. Sheehan, M. Miller, D. Baselt, L. Whitman, and R. Colton, *Biosens. Bioelectron.*, **14**, 805 (2000).
122. K. S. Kim and J.-K. Park, *Lab Chip*, **5**, 657 (2005).
123. N. Yang, X. Chen, T. Ren, P. Zhang, and D. Yang, *Sens. Actuators B: Chem.*, **207**, 690 (2015).
124. E. Llobet, *Sens. Actuators B: Chem.*, **179**, 32 (2013).
125. M. E. Roberts, M. C. LeMieux, and Z. Bao, *Acs Nano*, **3**, 3287 (2009).
126. S. Guo and S. Dong, *Trends Analyt. Chem.*, **28**, 96 (2009).
127. X. Zhang, Q. Guo, and D. Cui, *Sensors*, **9**, 1033 (2009).
128. Y. Yun, Z. Dong, V. Shanov, W. R. Heineman, H. B. Halsall, A. Bhattacharya, L. Conforti, R. K. Narayan, W. S. Ball, and M. J. Schulz, *Nano Today*, **2**, 30 (2007).
129. Y. Lin, S. Taylor, H. Li, K. S. Fernando, L. Qu, W. Wang, L. Gu, B. Zhou, and Y.-P. Sun, *J. Mater. Chem.*, **14**, 527 (2004).
130. M. Kalbacova, M. Kalbac, L. Dunsch, H. Kataura, and U. Hempel, *Phys. Status Solidi B*, **243**, 3514 (2006).
131. V. N. Popov, *Mater. Sci. Eng. R: Rep.*, **43**, 61 (2004).
132. S. Peng and K. Cho, *Nano Lett.*, **3**, 513 (2003).
133. A. J. Berkman, S. Ramakrishnan, G. Jain, and P. Haridoss, *Carbon*, **55**, 185 (2013).
134. C. Journet and P. Bernier, *Appl. Phys. A: Mater. Scie. & Process.*, **67**, 1 (1998).
135. C. D. Scott, S. Arepalli, P. Nikolaev, and R. E. Smalley, *Appl. Phys., A*, **72**, 573 (2001).
136. T. Guo, P. Nikolaev, A. Thess, D. Colbert, and R. Smalley, *Chem. Phys. Lett.*, **243**, 49 (1995).
137. N. Popovska, K. Danova, I. Jipa, and U. Zenneck, *Powder Technol.*, **207**, 17 (2011).
138. J. Meng, J. Duan, H. Kong, L. Li, C. Wang, S. Xie, S. Chen, N. Gu, H. Xu, and X. D. Yang, *Small*, **4**, 1364 (2008).
139. S. H. Yoshimura, S. Khan, S. Ohno, T. Yokogawa, K. Nishikawa, T. Hosoya, H. Maruyama, Y. Nakayama, and K. Takeyasu, *Bioconjug. Chem.*, **23**, 1488 (2012).
140. K. Y. Kwon, S. B. Yang, B.-S. Kong, J. Kim, and H.-T. Jung, *Carbon*, **48**, 4504 (2010).
141. B. C. Janegitz, R. Pauliukaite, M. E. Ghica, C. M. Brett, and O. Fatibello-Filho, *Sens. Actuators B: Chem.*, **158**, 411 (2011).
142. S. M. Bachilo, M. S. Strano, C. Kittrell, R. H. Hauge, R. E. Smalley, and R. B. Weisman, *Science*, **298**, 2361 (2002).
143. X. Tang, S. Bansaruntip, N. Nakayama, E. Yenilmez, Y.-I. Chang, and Q. Wang, *Nano Lett.*, **6**, 1632 (2006).