

공액고분자전해질-바이오분자 기반의 고감도, 고선택도 화학/바이오 센서

Highly Sensitive and Selective Chemo- and Biosensors based on
Conjugated Polyelectrolytes and Biomolecules

정지은 · 우한영 | Ji-Eun Jeong · Han Young Woo

¹Department of Cogno-Mechatronics Engineering, Pusan National University, Miryang 627-706, Korea
E-mail: hywoo@pusan.ac.kr

1. 서론

인류 건강 증진에 대한 관심이 증가함에 따라 질병과 관련된 다양한 생체 분자의 존재 유무를 확인하고 이동 경로를 실시간으로 모니터링하는 기술의 중요성이 학문적, 의료적으로 크게 부각되고 있다. 특히 형광을 이용한 검출 기술은 높은 민감도와 빠른 응답성 및 비교적 쉬운 측정법과 같은 장점으로 인해 실시간 검출, 진단, 이미징 등의 효율적인 도구로서 활용되고 있다.

공액고분자는 분자 골격을 따라 비편재화된 π 오비탈로 인해 반도체적 특성을 보인다. 또한 공액 구조 내 HOMO(highest occupied molecular orbital)인 π 오비탈과 LUMO(lowest unoccupied molecular orbital)인 π^* 오비탈의 밴드갭은 보통 1~3 eV 정도이므로 가시광선 영역의 빛을 흡수하고 방출하는 광학 특성을 가진다. 이러한 공액고분자의 전기적 및 광학적 특성은 유기 발광 다이오드(organic light emitting diode, OLED), 유기 태양전지(organic photovoltaic cell, OPVC)의 활성층(active layer) 및 형광 화학/바이오센서의 광학 플랫폼으로 응용을 가능하게 하였다.¹⁻⁴ 미국 메사추세츠 공대 Swager 그룹은 전하 운반체(charge carrier) 또는 엑시톤(exciton)이 공액고분자 골격을 따라 이동하고 낮은 에너지 준위로 집적되어 보다 우수한 형광 신호 및 민감도를 가지는 분자선 효과(molecular wire effect)에 대해 보고하였다.⁵ 특히 공액고분자전해질(conjugated polyelectrolyte, CPE)은 공액 구조의 고분자 주쇄에 양이온 혹은 음이온 그룹을 갖는 결사슬을 포함함으로써 수용성 및 생체 친화 특성을 보이며 핵산, 단백질, 금속이온 및 박테리아와 같은 다양한 표적 물질을 감지하는 센서 플랫폼으로의 활용이 보고되었다.⁶⁻¹²

공액고분자전해질 기반의 형광 센서는 분자선 효과에 기인한 신호 증대 및 고감도 검출 특성을 보이지만 특정 표적 물질에 특이적으로 결합하는 선택도에는 한계를 가진다. 따라서 세포 내에서도 선택적으로 표적 물질을 검출하기 위해 생체 친화적이고 세포 독성이 적으면서 표적 물질에 선택적으로 결합하는 표적 인지 분자(recognition moiety)를 고분자에 화학적으로 결합하려는 연구들이 시도되고 있다. 특히 공액고분자전해질을 광학적 플랫폼으로, 표적 물질에 특이적으로 결합 가능한 생체 분자를 표적 인지 그룹으로 활용한 검출 시스템이 보고되고 있다. 미국 캘리포니아 주립대학교 Bazan 교수 그룹은 polyfluorene 기반의 양이온성 공액고분자와 fluorescein (FI)이 레이블된 PNA(peptide nucleic acid) 기반의 실시간 DNA 검출 방법에 대해 보고하였다.^{13,14}

Author



정지은

2012 부산대학교 나노소재공학과 (학사)
2014 부산대학교 인지메카트로닉스 공학과 (석사)
2014-현재 부산대학교 인지메카트로닉스 공학과 (박사 과정)



우한영

1994 서강대학교 화학과 (학사)
1996 서강대학교 화학과 (석사)
1999 한국과학기술원 화학과 (박사)
1999-2003 효성 R&D 센터 책임연구원
2003-2006 Center for Polymers and Organic Solids (CPOS), UCSB, USA (Post-Doc.)
2006-현재 부산대학교 나노과학기술대학 나노융합공학과 교수

표적 DNA가 존재할 경우 상보적인 염기 서열을 갖는 프로브 PNA-FI와 DNA/PNA-FI 이중 나선 구조를 형성하고 DNA 체인의 음전하로 인해 이중 나선 구조는 전체적으로 음전하를 띠게 된다. 양이온성 CPE 첨가 시 정전기적 인력으로 인해 CPE/DNA/PNA-FI의 정전기 착체가 형성된다. 이때 형광 에너지 공여체인 CPE와 수용체 FI의 분자간 거리가 가까워지며 고분자에서 PNA에 레이블된 형광체 FI로 효율적인 형광 공명 에너지 전달(fluorescence resonance energy transfer, FRET)에 의해 FI의 형광 신호가 증대되게 된다.^{13,14} 표적 DNA가 존재하지 않을 경우 형광체가 레이블된 중성의 PNA가 CPE/DNA 간 정전기 착체에 결합하지 못하므로 FRET에 의한 FI 신호를 검출할 수 없게 된다. π -공액 구조를 갖는 CPE의 집광 특성으로 인해 보다 높은 검출 감도를 기대할 수 있다.

최근 실제 생물학적 환경 내에서 DNA 검출에 국한되지 않고 단백질, 펩타이드 등 세포 내 다양한 생체 분자를 검출하고 CPE 기반의 센서가 가지는 선택도 문제를 해결하기 위해 앵타머, 항원-항체 및 단백질 등 생체 분자를 표적 인지 그룹으로 CPE 구조에 화학 결합을 통해 도입하고자 하는 연구들이 시도되고 있다. 앵타머는 올리고 핵산염 또는 펩타이드 기반의 프로브로 염기서열 등 앵타머 구조에 따라 특정 표적 물질에 특이적으로 강한 결합력을 가진다. 1990년 SELEX(systematic evolution of ligands by exponential enrichment)라 불리는 *in vitro* 선택 및 증폭 방법을 통해 무작위로 나열된 염기 서열 풀(pool)에서 표적 물질에 결합하는 특정 DNA 및 RNA를 분리해내는 방법이 보고되었으며 펩타이드, 단백질, 아미노산, 금속 이온, 세포, 조직 및 기관 등 특이적으로 결합하는 다양한 앵타머 구조가 개발되고 있다.¹⁵⁻¹⁷ 표적 물질에 대한 특이적인 결합력으로 인해 앵타머는 소위 “화학적 항체”라고 불리며 현재까지 사용되었던 단백질 및 항체 등을 뛰어넘는 많은 장점을 가진다.^{18,19} 앵타머는 명확하고 재현성 높은 합성 방법을 통해 합성 가능하며 생물학적 매체 내에서 응집되지 않고 pH나 온도와 같은 외부 자극에 대해 비교적 안정적인 특성을 가진다. 치료상의 관점에서 앵타머는 항원에 의한 간섭을 피할 수 있으며 낮은 독성 및 면역원성(immunogenicity)으로 체내에서 안정적으로 존재할 수 있다. 또한 화학 반응을 통해 구조 및 염기 서열 등을 바꾸거

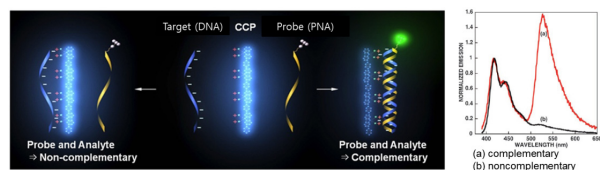


그림 1. 공액고분자전해질 기반의 DNA 검출 메커니즘과 표적 DNA 존재 유무에 따른 FRET 형광 스펙트럼.^{13,14} Reproduced with permission of *Proc. Natl. Sci. U.S.A.* Copyright (2002) United States National Academy of Sciences.

나 유기 분자 및 생체 분자에 화학 결합을 통해 비교적 쉽게 레이블할 수 있다.²⁰ 특히 구아닌(guanine, G)을 다수 포함하는 일부 앵타머 염기 서열은 표적 물질과 결합 시 3차원 사중 구조체인 G-quadruplex를 형성함이 보고되었다.²¹⁻²⁵

본 특집에서는 합성 고분자를 광학적 플랫폼으로, 앵타머를 특정 표적 물질에 결합하는 표적 인지 그룹으로 활용함으로써 공액고분자의 광학적 신호 증대 효과와 앵타머의 표적 물질 특이성 및 높은 결합력을 가지는 고감도, 고선택도 센서 시스템에 대해 소개하고자 한다.

2. 공액고분자전해질/앵타머 기반의 형광 센서

2.1 칼륨 이온 및 상보적 DNA 존재 유무에 따른 앵타머 프로브의 구조 변화

Bazan 그룹은 상보적 DNA 및 칼륨 이온을 검출하기 위해 칼륨 특이적 앵타머가 표적 물질 존재 시 G-quadruplex 구조 또는 이중 나선 구조로 변화되는 현상을 실시간으로 관찰하였다(그림 2).²⁶ 앵타머의 구조 변화를 모니터링하기 위해 이중 나선 DNA에 삽입될 경우 단일 가닥 DNA와 결합할 때보다 강한 형광을 내는 것으로 알려져 있는 ethidium bromide(EB), SYBR green(SG), picogreen(PG)와 같은 intercalating 형광체를 도입하였다. 단일 단계 및 이단계 FRET을 이용한 형광 신호를 확인하기 위해 칼륨 이온에 특이적으로 결합하는 K^+ -앵타머 말단에 FI 형광체를 레이블하였다. K^+ 이온 존재 시 앵타머는 K^+ 과 결합하여 G-quadruplex를 형성하고 양이온성 CPE PFP- NMe_3^+ 와 정전기적 인력에 의해 가까워지며 CPE에서 FI로 효과적인 FRET이 발생한다. K^+ -앵타머와 상보적인 단일 가닥 DNA가 존재 시 G-quadruplex 구조는 이중 나선 구조로 변화되며 EB가 이중 나선 내로 삽입, 고분자에서 FI, FI에서 이중 나선 내 EB로 이단계 FRET을 기대할 수 있다. 따라서 단일 단계 및 이단계 FRET에 의한 EB의 형광 신호를 확인함으로써 간단히

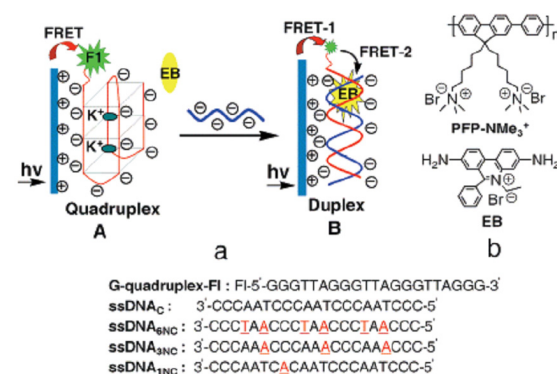


그림 2. K^+ 특이적 앵타머의 G-quadruplex 및 이중 나선 구조 형성.²⁶ Reproduced with permission of *J. Am. Chem. Soc.* Copyright (2006) American Chemical Society.

G-quadruplex와 이중 나선 사이의 구조 변화를 확인하였다. 또한 K^+ -애타머와 상보적인 단일 가닥 DNA에 비상보적인 (mismatching) 염기 서열 쌍의 수를 바꿈으로써 G-quadruplex로부터 이중 나선으로의 구조 변화를 제어 가능함을 제시하였다.

2.2 애타머 구조에 따른 애타머/CPE 간 결합력 차이를 이용한 트롬빈 및 코카인 검출 센서

미국 캘리포니아 주립대학교 Heeger 교수 및 Plaxco 교수팀은 표적 물질 존재 유무에 따라 애타머/CPE 간 결합력이 다른 점을 이용하여 트롬빈 및 코카인 검출 메커니즘을 고안하였다. 코카인 특이적 애타머는 두 가지의 단일 가닥 DNA로 이루어져 있으며 한 부분에 Cy3 형광체를 레이블하였다(그림 3).^{27,28} 코카인이 존재하지 않을 경우 양이온성 CPE와 음전하를 띠는 애타머는 정전기적 인력에 의해 정전기 착체를 형성하며 청색 발광 CPE에서 Cy3으로 효율적인 FRET을 확인할 수 있다. 하지만 코카인 존재 시 두 가지의 애타머 사슬은 코카인과 결합하며 3중 접합 구조를 형성하므로 CPE 첨가 시 단일 가닥 애타머/CPE 간 결합력보다 상대적으로 약한 3중 접합 구조/CPE 결합력으로 인해 FRET 유도 형광 신호가 감소하는 것을 관찰하였다.

마찬가지로 공액고분자전해질의 결합력 차이를 이용하여 금 나노 입자 기반의 트롬빈 및 코카인 검출 메커니즘이 보고되었다(그림 4).²⁹ 금 나노 입자는 응집 시 푸른색, 분산 시 붉은색으로 시료의 색이 변화하는 특성을 보이므로 colorimetric 분석의 플랫폼으로 사용될 수 있다. 용액 내 분산된 금 나노 입자는 애타머에 의해 안정화되며 surface

plasmon resonance(SPR) 흡수 및 산란에 의해 붉은색을 띤다. 양이온성 CPE 첨가 시 애타머는 CPE와 정전기 착체를 형성하므로 불안정해진 금 나노 입자가 서로 응집되며 시료의 색이 푸른색으로 변하게 된다. 트롬빈 또는 코카인과 같은 애타머의 표적 물질이 존재할 경우, 결합에 의해 특정 구조를 형성한 애타머는 표적 물질과 결합 전 단일 가닥 구조일 때보다 CPE와의 결합력이 감소한다. 따라서 CPE와 정전기 착체를 형성하지 않고 금 나노 입자를 안정화시키므로 분산된 금 나노 입자의 색인 붉은색을 띠게 되고 시료의 색깔로부터 표적 물질의 존재 유무를 판단할 수 있다.

애타머가 레이블된 금 나노 입자의 응집 현상을 이용한 colorimetric 분석 방법은 특정 장비 없이도 수분 내에 측정이 가능하며 nM- μ M 농도의 표적 물질도 육안으로 검출 가능할 만큼 우수한 민감도를 가진다.

2.3 애타머가 레이블된 실리카 나노 입자의 음이온성 CPE 염색을 이용한 label-free 라이소자임 검출 센서

효과적인 형광 센서를 제작하기 위해 싱가포르 국립대학 Bin Liu 교수팀은 표면에 애타머를 도입한 실리카 나노 입자와 CPE를 기반으로 한 라이소자임(lysozyme) 검출 메커니즘을 제안하였다(그림 5).³⁰ 실리카 나노 입자를 검출 플랫폼으로 활용하기 위해 표면에 라이소자임 특이적 애타머를 레이블하고 불필요한 부반응을 막기 위해 에탄올아민을 이용하여 애타머가 레이블되지 않은 작용기를 처리하였다. 라이소자임 존재 시 라이소자임 특이적 애타머와 결합체를 형성하며 양이온성 라이소자임에 의해 나노 입자의 표면 전하는 양전하를 띠게 된다. 이후 음이온성 CPE PFVSO₃(poly(fluorene-alt-

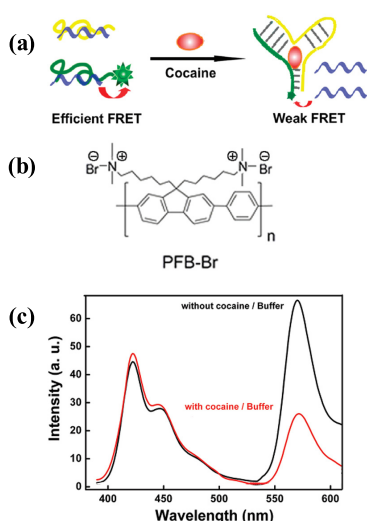


그림 3. (a) 공액고분자전해질/애타머 결합력 차이를 이용한 코카인 검출 scheme, (b) 양이온성 공액고분자전해질의 화학 구조, (c) 코카인 존재 유무에 따른 형광 스펙트럼.^{27,28} Reproduced with permission of *J. Am. Chem. Soc.*, Copyright (2010) American Chemical Society.

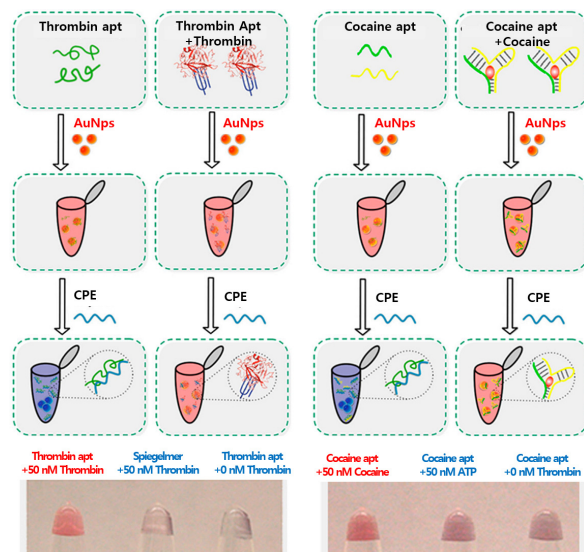


그림 4. 금 나노 입자 기반의 트롬빈 및 코카인 검출 scheme.²⁹ Reproduced with permission of *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, Copyright (2010) United States National Academy of Sciences.

vinylene)) 첨가 시 PFVSO₃/라이소자임/애포타머-실리카 나노 입자의 정전기 착체를 형성하며 라이소자임의 존재 여부를 청록색의 형광 신호로부터 확인 가능하다. 라이소자임이 검출 시로 내 존재하지 않을 경우 애포타머/실리카 나노 입자는 표면에 레이블된 애포타머에 의해 음전하를 띠며 음이온성 PFVSO₃와 정전기 착체 형성이 불가능하므로 세척 과정에서 PFVSO₃가 제거되어 약한 형광 신호를 보인다. 음이온성 CPE인 PFVSO₃를 사용함으로써 형광체 레이블이 필요 없는 라이소자임 검출 시스템을 구현하였으며 공액고분자의 신호 증대 효과를 통해 ~0.36 µg/µl의 우수한 검출 한계를 보고하였다.

2.4 단일 단계 및 이단계 FRET 현상을 이용한 K⁺ 이온 검출 메커니즘

부산대 우한영 교수팀은 K⁺과 특이적으로 결합하는 애포타머 염기 서열에 FRET 효율을 조절하기 위해 spacer 염기 서열을 도입하여 세 종류의 K⁺ 검출 애포타머 프로브를 디자인하였다(그림 6).³¹ 각 애포타머 프로브 말단에 초록색 형광을 내는 6-FAM(6-carboxyfluorescein)과 빨간색 형광을 내는 TAMRA(carboxytetramethylrhodamine)를 레이블하였다. K⁺ 이온 존재 시 애포타머는 G-quadruplex 구조를 형성하며 6-FAM과 TAMRA 간 거리가 감소하므로 490 nm 의 빛을 조사 시

여기 된 6-FAM에서 TAMRA로 단일 단계 FRET 현상이 발생한다. 반면 K⁺ 이온이 존재하지 않을 시 두 형광체는 상대적으로 먼 거리를 유지하므로 6-FAM와 TAMRA 간 에너지 전달이 상대적으로 비효율적이며, TAMRA의 형광 신호 또한 감소하게 된다. FRET 현상의 효율은 에너지 주개와 받개 간 거리에 영향을 받으며 애포타머 프로브 내 spacer의 길이가 길어질수록 두 형광체 간 거리가 멀어지므로 FRET 유도 형광 세기는 감소한다.

양이온성 CPE(P1)을 첨가하여 이단계의 FRET 현상에 의한 형광 신호 증대를 관찰하였다. K⁺ 이온이 존재할 경우 여기 된 청색 발광 CPE에서 G-quadruplex 구조를 형성한 애포

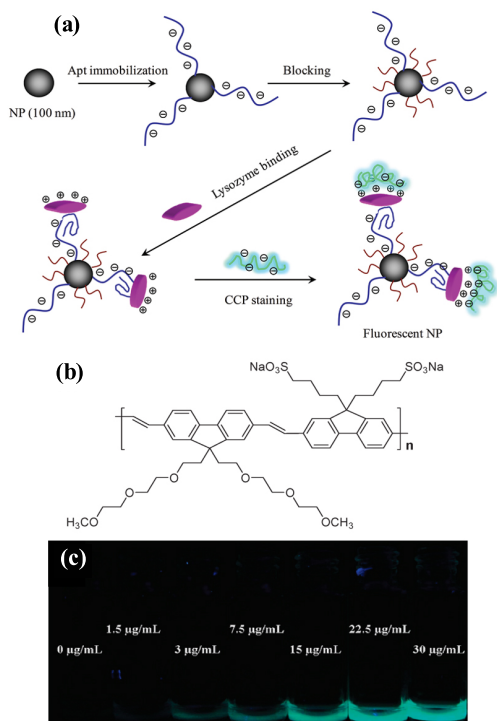


그림 5. (a) 애포타머-실리카 나노 입자와 음이온성 공액고분자전해질 기반의 라이소자임 검출 메커니즘, (b) 공액고분자전해질의 화학 구조, (c) 365 nm UV 영역의 빛을 조사한 샘플. Reproduced with permission of *Langmuir*, Copyright (2010) American Chemical Society.

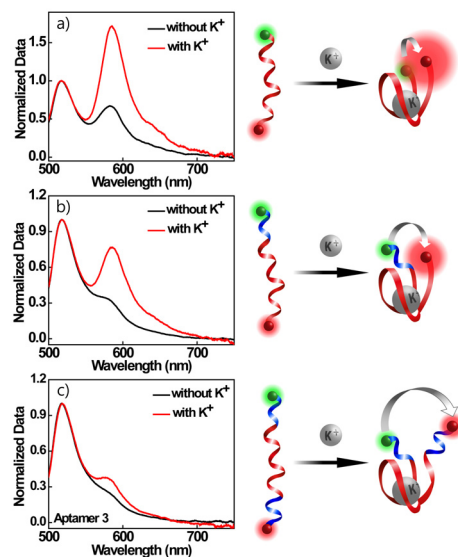


그림 6. 서로 다른 spacer를 가지는 애포타머 프로브의 K⁺ 존재 유무에 따른 단일 단계 FRET 형광 스펙트럼. Reproduced with permission of *Adv. Funct. Mater.*, Copyright (2014) John Wiley & Sons.

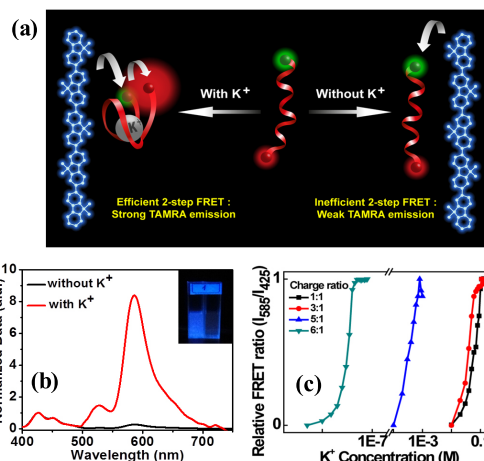


그림 7. (a) 이단계 FRET을 이용한 K⁺ 이온 검출 스킴 및 (b) K⁺ 존재 유무에 따른 형광 스펙트럼 비교, (c) CPE/애포타머 프로브 전하비에 따른 검출 범위 제어. Reproduced with permission of *Adv. Funct. Mater.*, Copyright (2014) John Wiley & Sons.

타머의 6-FAM으로, 앵타머의 6-FAM에서 TAMRA로 효과적인 이단계 FRET이 일어나며 FRET에 의해 유도된 TAMRA의 형광 신호가 크게 증폭되었다. K^+ 이온이 존재하지 않을 경우, 앵타머는 G-quadruplex 구조를 형성하지 못하고 이단계 FRET 현상 또한 일어나지 않는다. 따라서 P1로부터 6-FAM으로 단일 단계 에너지 전달 현상만이 일어나며 매우 약한 TAMRA의 형광 신호를 관찰하였다.

또한 정전기 착체 형성 시 양이온성 CPE와 음전하를 띠는 앵타머 프로브의 전하 비율을 조절함으로써 K^+ 검출 센서의 검출 범위를 미세 제어할 수 있음을 보고하였다(그림 7). P1의 비율이 증가하여 양전하의 전하비가 증가할수록 검출 한계가 mM에서 nM로 이동하였다. K^+ 이온 센서의 선택도를 알아보기 위하여 다른 종류의 양이온 존재 시 앵타머의 FRET 유도 형광 신호를 비교하였다. K^+ 외에 다른 금속 이온 존재 시에는 형광 신호의 증대를 확인할 수 없었으며 K^+ 이온에 대하여 높은 선택도를 갖는 것을 확인하였다.

2.5 CPE/분자 비컨 앵타머 기반 FRET 형광 센서

분자 비컨(molecular beacon)은 양 말단에 각각 형광체와 형광 억제제가 레이블 된 고리 구조(loop + stem)의 단일 가닥 DNA 프로브이다. Loop 부분과 상보적인 단일 가닥 DNA 존재 시 stem의 이중 나선 구조가 풀어지고 상보적인 DNA와 선형의 이중 나선 구조를 형성하면서 형광이 회복되는 특징을 가진다. 특히 분자 비컨은 양이온성 CPE와 정전기 착체를 형성하며 상보적 DNA 없이도 선형 구조로 구조 변화가 유도되는 특성을 가지므로 형광 신호가 회복될 뿐만 아니라 공액고분자의 안테나 효과에 의해 레이블된 형광체의 형광 신호를 증폭시킬 수 있다.

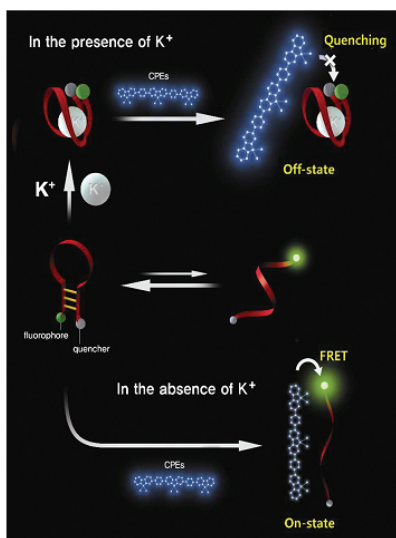


그림 8. K^+ 이온 검출 scheme.³² Reproduced with permission of *J. Am. Chem. Soc.* Copyright (2012) American Chemical Society.

본 연구에서는 K^+ 이온 및 ATP에 특이적으로 결합하는 앵타머 염기 서열을 분자 비컨의 loop 부분에 도입하였다(그림 8).³² K^+ 이온이 존재하지 않을 시 분자 비컨과 CPE 간의 상호 작용에 의해 분자 비컨이 고리 형태에서 선형 형태로 변화되고 이에 따라 형광체와 형광억제제의 분자 간 거리가 증가하여 형광 신호가 증대되었다. 특히, 이 경우 고분자에서 형광체로의 FRET 현상에 의해 형광체의 형광 신호가 증폭됨을 확인하였다(on-state). 하지만 K^+ 이온 존재 시 분자 비컨은 K^+ 이온과 G-quadruplex 구조를 형성하고 형광체와 형광억제제가 강한 접촉 상태를 유지한다. 또한 CPE를 첨가하여도 앵타머와 K^+ 이온 간 강한 결합력에 의해 고분자에 의한 구조 변화가 유도되지 않으므로 형광체의 형광이 억제되었다(off-state). CPE 구조의 광학적 안테나 기능에 의한 형광 신호 증대 및 앵타머의 선택적인 K^+ 결합에 의해 높은 선택성 및 검출 감도(~ 1 nM)를 구현하였다.

ATP 검출 분자 비컨 앵타머의 경우 K^+ 앵타머와 비교하여 상대적으로 약한 ATP와 앵타머 간 결합력에 의해 양이온 CPE 존재 시에도 분자 비컨의 구조 변화가 유도되고 $\sim$ mM 범위의 ATP 농도 변화만을 검출 가능하였다. 따라서 약한 ATP-앵타머 간 결합력을 보완하기 위해 stem 부분에 G-C (cytosine) 결합 수를 달리하여 서로 다른 stem 안정성을 가지는 다섯 가지의 분자 비컨 앵타머를 디자인하였다(그림 9).³³ G-C 결합 수를 늘려 stem 안정성이 높은 분자 비컨 앵타머의 경우 CPE에 의한 ATP/분자 비컨(G-quadruplex)

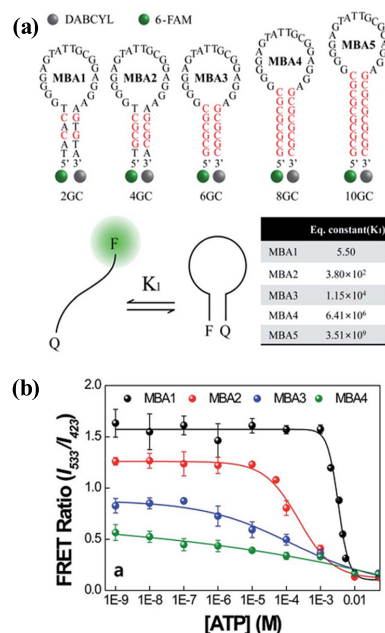


그림 9. (a) 서로 다른 stem 안정성을 가지는 분자 비컨 앵타머의 분자 구조, (b) CPE/분자 비컨 앵타머 기반 ATP 검출 센서의 검출 범위 제어.³³ Reproduced with permission of *Chem. Sci.* Copyright (2015) The Royal Society of Chemistry.

결합체의 구조 변화가 억제되며 미량의 ATP 존재 시에도 신호 변화를 감지할 수 있고 검출 범위를 mM에서 nM까지 제어 가능함을 시현하였다.

3. 결론

지금까지 공액고분자전해질/애타머 기반의 형광 센서의 검출 메커니즘, 감도와 선택도를 향상시키기 위한 다양한 시도에 대해 살펴보았다. 공액고분자전해질의 신호 증대 효과, 합성의 유연성, 고분자 구조 변경에 의한 광학적 특성 제어, 그리고 애타머의 표적 물질 특이성, 생체친화성을 결합함으로써 고감도와 고선택도를 가지는 생체친화성 검출 플랫폼을 디자인할 수 있다. 또한 애타머와 complex 구조를 형성하는 다양한 표적 물질에 있어 제한 없이 적용할 수 있는 가능성을 가진다.

또한, 최근 CPE/생체 분자 복합체를 이용한 바이오 이미징 기술들이 보고되고 있으며 생체 친화적인 CPE를 합성하기 위해 바이오컨쥬게이션 반응을 통해 생체친화성과 표적 물질 특이성 특성을 제어할 필요가 있다. CPE와 CPE 기반의 나노 구조체들은 체내 약물 전달 및 치료 플랫폼으로 활용될 수 있으며 특히 근적외선(near infrared) 영역의 빛을 발광하는 CPE 경우 *in vivo* 이미징을 위한 스마트 프로브로 적용할 수 있다. 따라서 우수한 민감도, 선택도, 생체친화성 및 낮은 세포 독성을 기반으로 실시간 진단, *in vivo* 이미징을 통한 표적 물질 추적 나아가 치료 기능을 부여한 다기능성 스마트 프로브 개발이 기대된다.

참고문헌

1. D. T. McQuade, A. E. Pullen, and T. M. Swager, *Chem. Rev.*, **100**, 2537 (2000).
2. S. W. Thomas III, G. D. Joly, and T. M. Swager, *Chem. Rev.*, **107**, 1339 (2007).
3. B. H. Lee, I. H. Jung, H. Y. Woo, H.-K. Shim, G. Kim, and K. Lee, *Adv. Funct. Mater.*, **24**, 1100 (2013).
4. W. Lee, J. H. Seo, and H. Y. Woo, *Polymer*, **54**, 5104 (2013).
5. Q. Zhou and T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7017 (1995).
6. Y. C. Shin, J. H. Lee, J.-E. Jeong, B. Kim, E. J. Lee, O. S. Jin, T. G. Jung, J. J. Lee, H. Y. Woo, and D.-W. Han, *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **60**, 580 (2013).
7. A. Duarte, K.-Y. Pu, B. Liu, and G. C. Bazan, *Chem. Mater.*, **23**, 501 (2011).
8. L. Chen, D. W. McBranch, H.-L. Wang, R. Helgeson, F. Wudl, and D. G. Whitten, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **96**, 12287 (1999).
9. K. Lee, L. K. Povlich, and J. Kim, *Adv. Funct. Mater.*, **17**, 2580 (2007).
10. V. S. Le, B. Kim, W. Lee, J.-E. Jeong, R. Yang, and H. Y. Woo, *Macromol. Rapid Commun.*, **34**, 772 (2013).
11. J.-E. Jeong, S.-J. Woo, V. S. Le, H. Choi, and H. Y. Woo, *Macromol. Res.*, **22**, 461 (2014).
12. J. You, J. Kim, T. Park, B. Kim, and E. Kim, *Adv. Funct. Mater.*, **22**, 1417 (2012).
13. B. S. Gaylord, A. J. Heeger, and G. C. Bazan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 10954 (2002).
14. B. S. Gaylord, M. R. Massie, S. C. Feinstein, and G. C. Bazan, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 34 (2005).
15. A. D. Ellington and J. W. Szostak, *Nature*, **346**, 818 (1990).
16. T. Hermann and D. J. Patel, *Science*, **287**, 820 (2000).
17. N. Hamaguchi, A. Ellington, and M. Stanton, *Anal. Biochem.*, **294**, 126 (2001).
18. S. D. Jayasena, *Clin. Chem.*, **45**, 1628 (1999).
19. R. Stoltenburg, C. Reinemann, and B. Strehlitz, *Biomol. Eng.*, **24**, 381 (2007).
20. I. Burbulis, K. Yamaguchi, R. Yu, O. Resnekov, and R. Brent, *Nat. Methods*, **4**, 1011 (2007).
21. J. R. Williamson, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **3**, 357 (1993).
22. S. Neidle and G. Parkinson, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **1**, 383 (2002).
23. H. Arthanari and P. H. Bolton, *Chem. Biol.*, **8**, 221 (2001).
24. D. E. Gilbert and J. Feigon, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **9**, 305 (1999).
25. A. Siddiqui-Jain, C. L. Grand, D. J. Bearss, and L. H. Hurley, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 11593 (2002).
26. F. He, Y. Tang, M. Yu, F. Feng, L. An, H. Sun, S. Wang, Y. Li, D. Zhu, and G. C. Bazan, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6764 (2006).
27. F. Xia, X. Zuo, R. Yang, Y. Xiao, D. Kang, A. Vallee-elisle, X. Gong, A. J. Heeger, and K. W. Plaxco, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 1252 (2010).
28. M. N. Stojanovic, P. de Prada, and D. W. Landry, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4928 (2001).
29. F. Xia, X. Zuo, R. Yang, Y. Xiao, D. Kang, A. Vallee-Belisle, X. Gong, J. D. Yuen, B. B. Y. Hsu, A. J. Heeger, and K. W. Plaxco, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **107**, 10837 (2010).
30. Y. Y. Wang, K. Y. Pu, and B. Liu, *Langmuir*, **26**, 10025 (2010).
31. B. L. Nguyen, J.-E. Jeong, I. H. Jung, B. Kim, V. S. Le, I. Kim, K. Kyhm, and H. Y. Woo, *Adv. Funct. Mater.*, **24**, 1748 (2013).
32. B. Kim, I. H. Jung, M. Kang, H.-K. Shim, and H. Y. Woo, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 3133 (2012).
33. J.-E. Jeong, B. Kim, S. Woo, S. Hwang, G. C. Bazan, and H. Y. Woo, *Chem. Sci.*, **6**, 1887 (2015).