

## 생체용 나노물질 개발 및 응용



전경아  
연세대  
전기전자공학과 박사과정



김종훈  
연세대  
전기전자공학과 박사과정



이상렬  
연세대  
전기전자공학과 교수

### 1. 서론

나노테크놀로지(Nanotechnology)는 1965년도 노벨물리학상 수상자인 Richard P. Feynman이 1959년에 칼텍(CalTech)에서 했던 강연 "There's Plenty of Room at the bottom"에서 처음으로 예언되었다. 그는 전세계의 모든 정보를 2백분의 1 인치 크기의 정육면체에 기록할 수 있는 날이 올 것이라고 예언하였다.

최근 기술 선진국들은 미래 지식산업시대를 겨냥한 고부가가치 제품개발에 집중하고 있으며, 제품 크기의 극소화를 통해 성능 고도화와 가격경쟁력 향상은 물론 에너지와 자원의 경제적 활용을 추구하고 있다.

1980년대 후반에 개발된 주사터널링 현미경(Scanning Tunneling Microscope)이나 원자현미경(Atomic Force Microscope)은 재래의 광학·전자현미경이 벗겨내지 못했던 표면 원자나 분자의 형상화 및 조작을 가능하게 함으로써 나노틱의 세계를 현실로 열어가고 있다.

나노미터 스케일에 있어서 물질의 성질은 더 큰 스케일에서 보여 지는 성질로 예측할 수 없다. 이런 중요한 특성의 변화는 크기감소로 인한 성질의 변

화에도 이유가 있지만, 더 중요한 이유는 양자역학, 파동성질, 계면현상 등에 의한 것이다.

물질 안에 있는 전자의 파동성질(wave like properties)과 원자 상호간의 반응은 나노미터 스케일에서 물질 변화의 영향을 받는다. 나노입자나 나노층 등의 나노스케일 구조물은 매우 높은 표면적 대 부피의 비율을 갖고 있다. 이런 성질은 복합재료나 화학반응, 투약이나 에너지 저장과 같은 분야에 유용하게 쓰일 수 있다. 또한 양자크기효과는 금속이나 반도체물질의 밴드갭을 확장시켜 흥미로운 광학적 성질을 나타낸다. 나노미터 스케일의 구조를 만든다면, 물질의 기초성질, 즉 용융점, 자기성질, 전하용량, 색깔 등을 물질의 화학성분을 바꾸지 않고서도 제어할 수 있게 된다. 따라서 이런 잠재력을 잘 이용한다면 예전에는 불가능했던 고기능성 제품 개발과 기술이 가능하게 되는 것이다.

나노기술을 100% 활용할 수 있기 위해서는 무엇보다 순수한 나노물질들을 특정 공간 안에 잘 정렬하고 조직화 하는 기술을 터득하여야만 할 것이다. 생명체의 특이한 현상 중의 하나는 바로 나노미터 이하의 분자, 나노크기의 분자 또는 분자 복합체, 심지어 그 이상 크기의 복합물질들이 자기 조립을 정확하게 수행한다는 사실이다. 나노기술과 생명



과학과의 만남은 이러한 면의 상호 연계성을 보여 주는 것이라 하겠다.

본 고에서는 나노기술을 활용하여 생체용으로 사용될 나노스케일의 물질을 합성하는 방법과 나노스케일의 실리콘 와이어 및 금 나노입자, 나노바코드, 자성 나노입자 등을 바이오에 응용한 실례를 서술하고자한다.

## 2. 나노와이어 합성

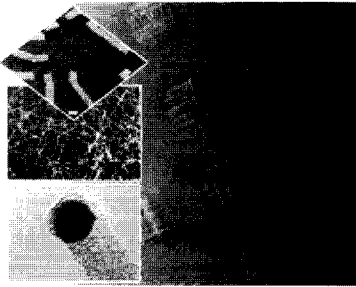


그림 1. 교차된 나노와이어 배열, 컴퓨터 메모리 응용을 위해 실험적으로 제작된 4×4 어레이(상부), 골드 나노입자 같은 금속 촉매위에 쉽게 성장된 나노와이어(중부, 하부).

나노소자는 top-down과 bottom-up 방식으로 개발할 수 있는데 top-down 방식의 경우 반도체 공정과 유사한 나노소자 제작공정을 사용하여 나노갭 및 나노채널 등을 형성하는 것을 말하며, bottom-up방식은 바이오 물질로 표면 처리된 나노선을 합성하고 이를 이용하여 나노소자를 제작하는 것을 일컫는다.

그동안 크게 연구되었던 탄소 나노튜브(nanotube)는 carbon mesh의 정확한 방향에 따라 중요한 전기적 특성이 변하는 성질 때문에 제어에 어려움이 있었다. 지난 몇 년간 연구되어온 몇가지 종류의 나노스케일의 구조체들은 (나노와이어, 나노로드, 나노

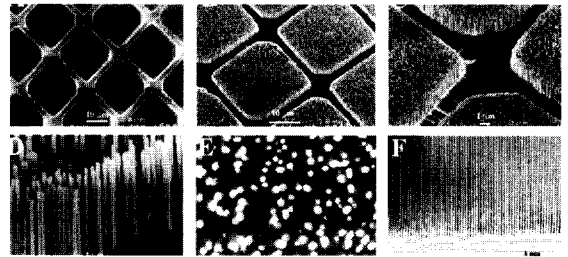


그림 2. 사파이어 기판위의 ZnO 나노와이어 어레이[1]

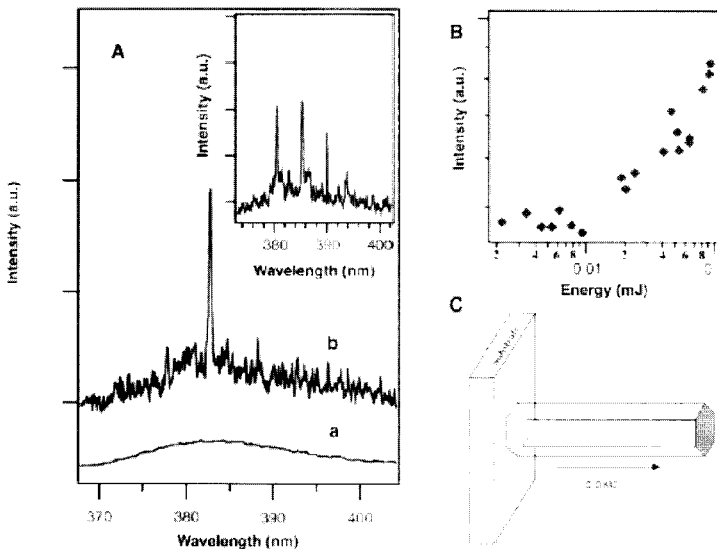


그림 3. resonance cavity로 사용된 나노와이어[1].

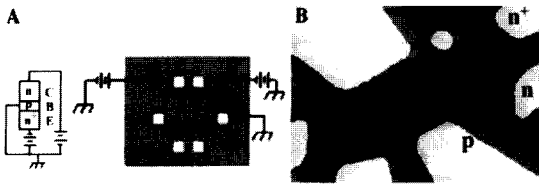


그림 4.  $n^+ - p - n$  Si 나노와이어 바이폴라 트랜지스터[2].

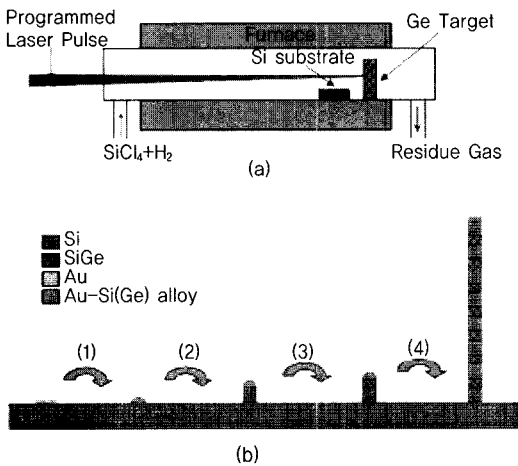


그림 5. (a) 나노와이어증착 시스템  
(b) heterostructure 나노와이어 성장

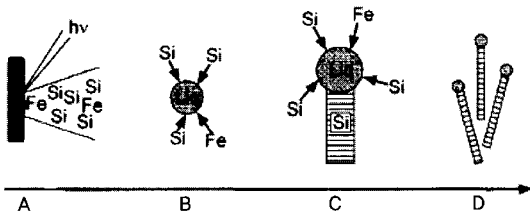


그림 6. 나노와이어 성장 모델  
(A)  $Si_{1-x}Fe_x$  타겟을 레이저 어블레이션으로 고 밀도의 Si, Fe 증기를 형성시킴  
(B) Si, Fe의 뜨거운 증기가 버퍼기체에 충돌을 통해 냉각되면서 작은 클러스터에 응축됨  
(C) 나노와이어의 성장  
(D) cold finger에 모이면서 Si-Fe 나노클러스터가 응고 되면서 성장이 끝남

위스커) 다양한 물질을 마이크로사이즈의 길이로 성장시키는 것이 가능하였고 나노튜브와 달리 화학적인 제어와 크기 조절이 용이하였다(그림 2). 따라서 이를 이용한 트랜지스터, 다이오드는 물론이고 복잡한 구조의 스위치, LED 및 레이저와 바이오 센서 제작이 가능하였다(그림 3, 4).

나노로드 형성에서 가장 일반적인 bottom-up 방법은 1960년대에 제안된 vapour-liquid-solid (VLS) 성장법이다. 이 방법은 1998년에 Harvard 대학의 Lieber 그룹이 레이저 어블레이션법(laser ablation)에 도입하여 나노로드 형성에 직접적으로 이용하고 있다. California 대학의 Peidon Yang 연구팀도 Lieber 그룹과 유사하게 펄스 레이저 어블레이션을 이용해 heterostructure의 나노와이어를 합성하는 것이 가능함을 보였다(그림5). 일례로, 실리콘 나노와이어 제작시, 철이나 금 같은 금속촉매(catalyst)와 함께 실리콘을 증발시키기 위해 레이저를 사용한다. 증기가 냉각됨에 따라 실리콘과 철이 포함된 나노크기의 액체 클러스터가 형성되고 더 많은 실리콘원자가 응축되면서 실리콘 와이어가 천천히 성장된다.

이때 도펀트(dopant) 첨가에 따라 전기적 특성은 변할 수 있고, 도핑된 반도체는 Junction에 효과적으로 응용되어 전자소자 제작에 활용될 수 있다. 또한 텔레비전 스크린 내에 음극선총에 필요한 전자를 날카로운 끝단을 가지는 나노와이어 끝에서 낮은 전계를 걸어 방출 시킬 수 있다. 실제로 삼성

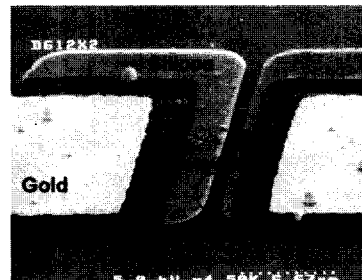


그림 7. top down 방식으로 제작한 나노사이즈 실리콘 센서[3].



전자는 CNT (carbon nanotube)를 이용한 프로토타입의 디스플레이를 만들었다. 뿐만 아니라 많은 분자가 나노와이어 표면에 부착되어 있을 때 전도도가 변화함을 이용하여 새로운 바이오 센서 제작에 사용될 수 있다.

한편, 기존의 반도체 생산 공정을 이용한 top down 방식으로 나노와이어를 합성하려는 시도는 제작가능한 나노구조체의 크기가 너무 커서 실제 소자 제작 및 집적에 문제가 되었다.

그러나 최근 Purdue 대학의 O. H Elibol 등은 CLSEG(confined lateral selective epitaxial

growth) 방법을 통하여, 그림 7과 같이 7 nm의 실리콘 나노판 과 40 nm 의 직경을 가지는 나노와이어를 정확한 위치에 만들어내었다[3]. 그러나 공정의 복잡성과 제작된 소자의 성능을 비교할 때 top-down 방식으로 나노구조체를 합성하기 위해서는 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

### 3. 나노구조의 생체학적 응용

의료분야에서 나노기술은 로봇을 이용한 수술 뿐 아니라 특정 단백질 합성에 필요한 나노입자, 감염 후 항체 형성 과정을 알려줄 바이오센서, 나노탐침을 이용한 암과 심장병 진단, 순환계 질환에 대한 조기경보와 치료체계 구축 등을 단계적으로 실현시켜 줄 것으로 기대되고 있다. 또한 나노기술을 접목함으로써 혈관 두께보다 작은 50nm 이하의 미세한 입자를 응용한 약물을 전달할 수 있을 것으로 보인다.

최근에는 나노크기의 3차원 기계구조를 감지부로 이용하여 측정환경에 거의 영향을 미치지 않고 고감도 및 고공간 분해능의 측정을 수행할 수 있는 나노바이오 센서에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 특히 3차원 나노역학 공진구조는 극미세한

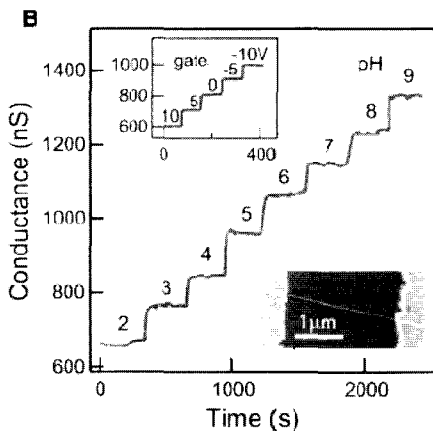
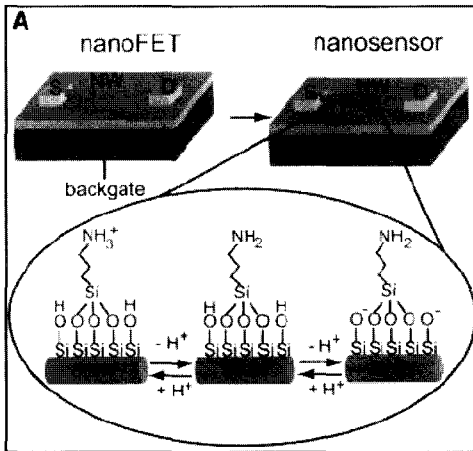


그림 8. pH 검출용 나노센서 detection. (A) NWFET, (B) 실시간 측정 전도도(conductance) [4].

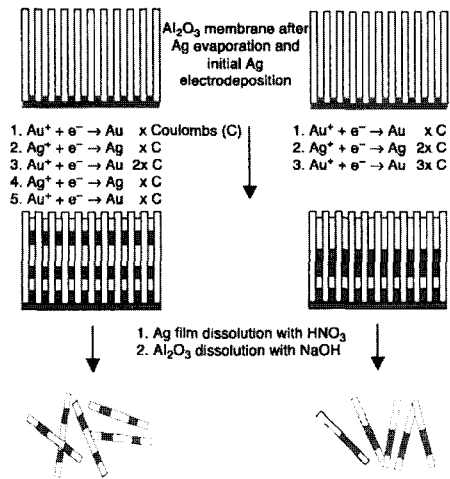


그림 9. Synthesis of barcoded articles[5].

질량 및 작용력의 변화를 공진주파수의 변화로 측정 가능하여 나노화학센서, 나노바이오센서, 나노환경센서 등 다양한 센서 분야로의 응용이 가능하다. 이러한 나노크기의 3차원 기계구조를 만드는 방법으로는 top-down 방식으로 실리콘을 가공하여 나노브리지, 나노캔틸레버, 나노선 등의 3차원 나노구조체를 제작하는 것으로 아직까지는 단순한 구조체의 제작에 머물고 있으나 점차 난이도를 더해가고 있으며, bottom-up 방식의 자기조립을 이용하여 분자 수준의 기계구조 및 나노큐브를 합성하여 센서 및 구동기로 활용하려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 나노구조의 구동방법으로는 정전(electrostatic), 압전(piezoelectric), 로렌쯔힘(Lorenz force) 등이 사용되고 있으며, 신호 감지는 정전용량(capacitance), 기전력(emf), 압저항(piezoresistance), 광학적 방법 등이 이용되고 있고 각 연구그룹마다 적용분야에 적합한 독창적인 나노구조 형태와 구동 및 감지 방법을 활용하고 있다.

대부분의 바이오칩 분석에 있어서 레이저 유발 형광법(laser induced fluorescence)을 이용한 스캐너를 많이 사용하고 있다. DNA 및 단백질 간의 결합반응만으로는 전기적 신호를 얻을 수 없기 때문이다. 이 경우 측정하고자 하는 시료를 미리 형광을 내는 물질과 결합시켜 어레이화 된 생체 물질과 반응시키게 되면 결합된 부위의 형광 유무를 측정함으로써 생화학반응 정도를 판가름 할 수 있게 된다. 그러나 이러한 형광 측정법은 특정 파장의 레이저를 이용하여 형광을 유발시켜야하고, 화학적으로 불안정하며 초미세 어레이 시스템에는 적용하기 어려운 단점이 있다.

반면 나노입자를 형광물질 대신 사용하는 검출방법의 경우 레이저가 없이도 쉽게 여기(excitation) 될 수 있어 측정 장치가 간단해지는 장점이 있고, 고감도의 분석능을 보여주며 나노입자 크기에 따라서 다른 색을 낼 수 있기 때문에 미국의 Northwestern 대학 Mirkin 교수 연구팀은 금 나노입자를 이용한 검출법에 대한 연구를 활발히 진행 중이다. 전극간의 간격이 20 $\mu\text{m}$ 인 실리콘 표면상에 DNA 프로브를 붙여놓고, 시료용액 중의 DNA와

혼성화(hybridization) 시킨다. 이때 금 나노입자를 미리 붙여 놓은 신호 프로브와 silver용액을 이용하여 두 전극간에 전류가 흐를 수 있는 경로를 형성하여 DNA를 검출할 수 있다. 또한, 연구팀은 나노어레이 제작에 생체 분자를 관찰하는데 많이 사용되고 있는 AFM(atomic force microscope)기술을 이용했다. 이 방법을 Dip-Pen nanolithography 라고 한다. 고밀도, 고집적의 나노어레이 제작을 위해서는 기존 로보틱스 형태의 어레이어로는 한계가 있으나 AFM을 이용하면 분자단위의 조작성이 가능해지기 때문에 항체 등의 생체 분자 조작성이 용이해 단백질 나노어레이의 제작이 가능해진다.

유사한 예로 Quantum Dot 사는 크기와 물질에 따라 광학적 성질이 변하는 나노결정을 이용한 laboratory-on-a-bead 기술을 개발하였다. Cadmium selenide 와 같은 수용성의 형광을 발

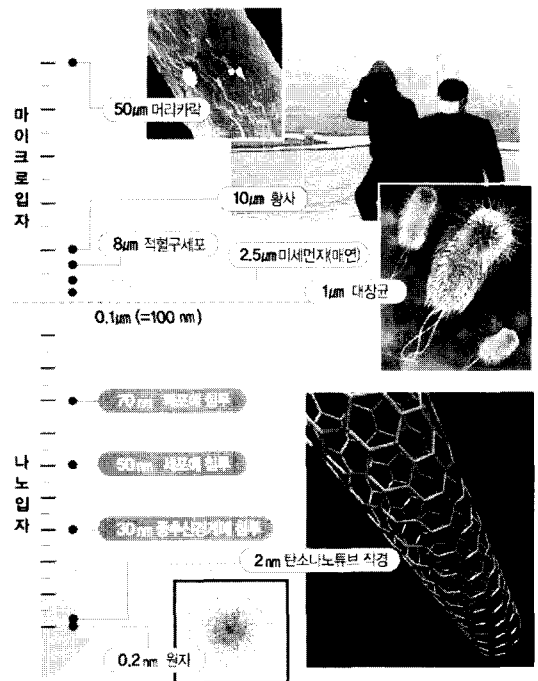


그림 10. 나노 입자의 상대적 크기[6].



하는 semiconductor crystal을 이용하면 5-10 nm 크기의 나노입자를 제조할 수 있고, 이들 나노입자는 넓은 파장대의 자외선을 흡수하여 크기별로 다양한 색을 낸다. 이러한 색의 변화를 측정함으로써 다성분 분석이 가능하여 어레이 구조의 칩을 분석하는 데 매우 유용하게 쓰일 수 있다.

또 다른 전기적 검출법으로서 미국의 하바드 대학 연구팀은 그림 10에서 처럼 직경 10nm 인 실리콘 전선 표면에 질병관련 단백질을 검출할 수 있는 분자를 코팅하여 혈액 중에 존재하는 단백질이 실리콘 전선 상에 붙게 될 경우 실리콘전선의 전도도 변화를 유발해서 전기적 신호로서 단백질을 검출할 수 있는 새로운 연구를 진행하고 있다.

그밖에 single-walled carbon nanotubes (CNT)를 이용하여 CNT표면에서 분자 흡착에 의한 화학반응 결과 CNT의 저항변화를 유발해 낼 수 있는 화학/바이오 센서에 대한 연구도 진행되고 있다. 이러한 전기적 측정법의 가장 큰 장점은 시스템 집적화 및 소형 분석 시스템 구축에 유리한 장점이 있다.

나노입자를 이용하면 위와같은 어레이 개념의 분석대신 "solution array" 형태의 분석도 가능해진다. 이 기술은 나노어레이 제작 어려움의 한계를 극복할 수 있는 대안으로 주목을 받고 있다. 즉, 이차원 평면상에 생체물질을 일일이 어레이화 하는 대신 비드나 나노입자를 제작하여 그 표면에 형광물질이 있는 생체물질을 코팅한다. 이 경우 비드 또는 나노입자의 색을 측정함으로써 어떤 생체 분자가 반응에 관여하는지를 알 수 있고, 입자 표면의 형광을 측정함으로써 생화학반응 여부 및 정도를 알 수 있다. 이러한 실험의 경우는 반응용액에 생체분자가 코팅된 나노입자를 한꺼번에 섞어서 반응시킬 수 있어 대량의 바이오 시료 분석에 용이한 장점이 있다. 예로서 나노바코드(nanobarcodes) 개념을 이용한 측정법을 살펴보자. Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> membrane 상에 형성된 pore에 금속이온을 전기 도금시켜 길이 6 $\mu$ m, 직경 250nm인 나노바코드를 구현하게 되면 위에서 설명한 바와 같이 기존의 DNA 분석, 면역 분석 등에 활용할 수 있다. 즉, 금속이온이 도입된 나노입자의 경우 특정파장에서 서로 다른 광학특성을 보이게 되므로 금속이온 종류의 수만큼 다양한 바

코드(barcode)패턴을 얻을 수 있다.

자성 나노입자는 원하는 부위로의 이동이 가능한 특성(자성특성)을 갖고 있어 생의학적 응용에 많은 장점을 지니고 있다. 자성 나노입자의 표면상태는 생체 환경에서의 지속성과 독성에 영향을 미칠 수 있다. 현재 연구 개발 중인 생의학적 응용 분야는 세포분리(cell separation), 암의 온열치료(cancer hyperthermia), MRI 조영제 (contrast agent), 자성제어에 의한 약물의 국부적 전달체(localized drug carrier)등을 대표적으로 들 수 있다.

조영제는 초상자성 산화철(superparamagnetic iron oxide, SPIO)을 기본으로 하는 콜로이드가 현재 새롭게 연구되고 있다. 산화철 결정은 직경 5 nm 이상의 크기에서 초상자성 특성을 나타낸다. 따라서 이 분류의 조영제에 대한 최소 크기는 10-20 nm 이며, 콜로이드 형태로 물에 용해될 수 있는 표면개질(surface modification)이 필요하다.

또한 자성체를 이용한 약물전달 (Magnetic Drug Targeting)은 자장에 의하여 원하는 부위에 약물을 집중시키기 위하여 자성유체와 항암제를 결합시키는 것이다. 최근에 진행된 약물 전달체 응용 연구는 Au-magnetite 로 이루어진 코어-셸 구조의 나노입자의 개발에 대한 것이다. 금은 인체 내에서 독성이 전혀 없는 물질이므로 안전하며 용도에 따라서 금 표면에 약물이나 항체로 코팅을 하게 된다.

single domain을 갖는 초상자성 입자는 다 multi domain을 갖는 유사한 조성의 페라이트 자성입자에 비해 교류자장에 의한 발열 효과가 1000 배 이상이 된다는 연구 결과가 있다. 초상자성체의 발열 메카니즘은 Brown relaxation(외부 자장에 의한 입자 자체의 회전운동)과 Neel effect(에너지 장벽에 대한 자기 코어 내부의 자화벡터의 재정렬)에 의한 것으로 알려졌다. 암세포 부위에서의 상용 가능온도 및 온도의 균일성은 자성입자의 간격에 좌우되므로 암세포의 생물학적 선택성에 의해 많은 양의 자성 나노입자가 암세포에 흡수되게 되면 이론적으로 가능한 수준으로의 치료 효과를 얻을 수 있다.

### 3. 결론

세계적으로 기술 간의 경계를 초월한 복합, 융합 기술 개발을 목표로 대단위 투자가 진행되고 있다. IT, BT 기술의 발전과 NT 기술의 부각으로 물리학, 생물학, 전자공학, 화학, 재료공학 등의 학제간 기술 융합은 급진전될 전망이다. 이로 인한 나노바이오 기술의 급속한 발전과 함께 공중 보건 향상은 당연한 결과이다.

최근 미국 로체스터대의 한 연구팀은 호흡을 통해 체내로 들어온 나노입자가 뇌까지 이동할 수 있다는 연구결과를 발표하였다. 기술 개발이 예측할 수 없는 역작용을 야기시킬 수 있음을 주지하고, 나노물질에 관련된 환경 및 건강 위험 요소를 알아낼 연구를 함께 진행하는 것이 필요하다.

### 참고 문헌

[1] Michael H. Huang, Samuel Mao, Henning Feick, Haoquan Yan, Yiying Wu, Hannes Kind, Eicke Weber, Richard Russo, and Peidong Yang, Science, Vol. 292, p. 1897, 2001.

[2] Yi Cul and Charles M. Lieber, Science, Vol. 291, p. 851, 2001.

[3] O. H. Elibol, D. Morissette, D. Akin, J. P. Denton, and R. Basir, Appl. Phys. Lett., Vol. 83, p. 4613, 2003.

[4] Yi Cul, Qinqiao Wei, Hongkun Park, and Charles M. Lieber, Science, Vol. 293, p. 1289, 2001.

[5] Sheila R. Nicewarner-Pena, R. Griffith Freeman, Brian D. Reiss, Lin He, David J. Pena, Ian D. Walton, Remy Cromer, Christine D. Keating, Michael J. Natan, Science, Vol. 294, p. 137, 2001.

[6] <http://www.dongascience.com>

· 저 · 자 · 약 · 력 ·

**성명 : 전경아**

◆ 학력

- 2001년 연세대 기계전자공학부 공학사
- 2003년 연세대 대학원 전기전자공학과 공학석사
- 현재 연세대 대학원 전기전자공학과 박사과정

**성명 : 김종훈**

◆ 학력

- 2000년 연세대 기계전자공학부 공학사
- 2002년 연세대 대학원 전기전자공학과 공학석사
- 현재 연세대 대학원 전기전자공학과 박사과정

**성명 : 이상렬**

◆ 학력

- 1986년 연세대 전기공학과 공학사
- 1990년 State Univ. of New York at Buffalo (MS)
- 1992년 State Univ. of New York at Buffalo (Ph. D)

◆ 경력

- 1990년 - 1992년 State Univ. of New York at Buffalo 연구조교
- 1993년 - 1995년 한국전자통신연구소 선임연구원
- 1995년 - 현재 연세대 전기전자공학과 교수
- 2002년 - 2003년 Los Alamos National Lab. 초청 연구원

