

폴리디아세틸렌 바이오센서

김 종 만 · 안 동 준

1. 개 요

단위 분자들의 집합체 또는 분자의 상호작용에 의해 형성되는 초분자(supramolecule)는 단위 분자가 가질 수 없는 특이한 물리, 화학적 특성을 나타낸다. 이러한 관점에서 디아세틸렌 단량체의 분자조립에 의한 초분자의 형성 및 광증합에 의해 얻어지는 고분자를 이용한 바이오센서의 개발이 최근 활발히 진행되고 있다.¹⁻⁶ 디아세틸렌 초분자 센서의 가장 큰 특징은 표적물질은 인식할 때 청색에서 적색으로의 색의 변화를 수반하며 이 변화를 시각 및 UV-visible 스펙트럼으로 쉽게 관측할 수 있는데 있다. 따라서 기존의 형광 표식인자 또는 비환경친화적인 동위원소를 이용한 센서를 대체 또는 보완할 수 있는 장점을 가진다. 분자인식에 의한 색전이 폴리디아세틸렌은 의료용 센서, 환경오염물질 검출, 신약 후보물질 분석, 식중독균의 검출 등 다양한 응용 가능성을 지닌다. 그림 1에 나타나 바와 같이 디아세틸렌 단량체를 분자간 거리가 충분히 가까운 상태로 분자를 배열시키고 254 nm 자외선 노광을 하면 주쇄에 이중결합과 삼중결합이 교대로 존재하는 폴리디아세틸렌(polydiacetylene, PDA)이 얻어진다. 조직적으로 배열된 디아세틸렌이 자외선 노광에 의해 중합이 이루어지기 위해서는 디아세틸렌 단량체 사이의 수평거리가 약 0.5 nm 그리고 디아세틸렌이 그림에서 보이는 바와 같이 수평축을 기준으로 약 45도의 각을 이룰 때 최적 중합이 이루어진다. 얻어진 디아세

틸렌 공액 고분자는 대부분 640 nm 부근에서 최대 흡수파장을 가지며 청색을 띄게 된다. 청색의 디아세틸렌 고분자는 pH,^{7,8} 온도,⁹⁻¹² 용매,^{13,14} 물리적 자극,^{15,16} 분자인식과¹⁻⁶ 같은 외부 환경의 변화에 의해 약 550 nm에서 최대흡수파장을 지니는 적색의 고분자로 전이가 일어난다. 적색으로 전이가 일어나는 자세한 메카니즘은 아직 밝혀지지 않고 있지만 공액 고분자 주쇄의 π -conjugation이 부분적으로 비틀어



김종만

1987 한양대학교 공업화학과(B.S)
1991 University of Maryland 화학과(M.S)
1994 University of Maryland 화학과(Ph.D)
1994~ UC-Berkeley 화학과(Postdoc)
1996 KIST 분자공학연구원
1996~ 선임연구원
현재
1998 독일 뒤셀도르프 대학 방문연구원



안동준

1986 서울대학교 화학공학과(B.S)
1988 서울대학교 화학공학과(M.S)
1993 퍼듀대 화공과(Ph.D)
1994~ Lawrence Berkeley Laboratory(방문연구원)
1995 고려대 화공과 부교수
현재

Polydiacetylene Biosensor

한국과학기술연구원 생체재료연구센터(Jong-Man Kim, Biomaterials Research Center, KIST, P. O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130-650, Korea)

고려대학교 화학공학과(Dong June Ahn, Department of Chemical Engineering, Korea University, Anamdong, Sungbuk-gu, Seoul 136-701, Korea)

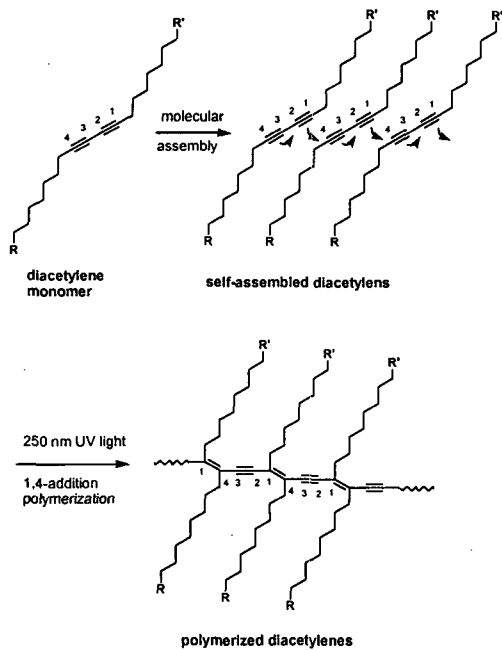


그림 1. Self-assembled and polymerized diacetylenes (PDAs).

지기 때문에 일어나는 것으로 추정된다. 분자인식에 의해 색전이가 일어나는 디아세틸렌 센서에 관한 연구는 아직도 초기단계에 있으며 발표된 논문도 그리 많지가 않다. 따라서 본고에서는 지금까지 발표된 내용을 본 연구팀의 최근 결과를 중심으로 살펴보고자 한다.

2. 바이오 센서 응용

청색의 폴리디아세틸렌이 외부환경의 변화에 의해 적색으로 색의 전이가 일어나는 것은 이전부터 알려져 있었으나 리간드-리셉터의 분자인식 개념에 바탕을 둔 폴리디아세틸렌 바이오 센서는 1993년 미국 Lawrence Berkeley Laboratory의 Charych 연구실이 처음 발표하면서 본격적으로 연구가 시작되었다.² Charych 연구실이 Science지에 발표한 내용에 의하면 **그림 2**에서 보는 바와 같이 말단에 인플루엔자 바이러스(influenza virus)를 인식할 수 있는 기능을 지니는 폴리디아세틸렌 Langmuir-Blodgett (LB) 필름을 바이러스가 들어있는 용액에 담근 결과 LB 필름의 색이 청색에서 적색으로 전이됨을 관찰하였다. 이는 **그림 2**의 오른쪽 가시광선 스펙트럼

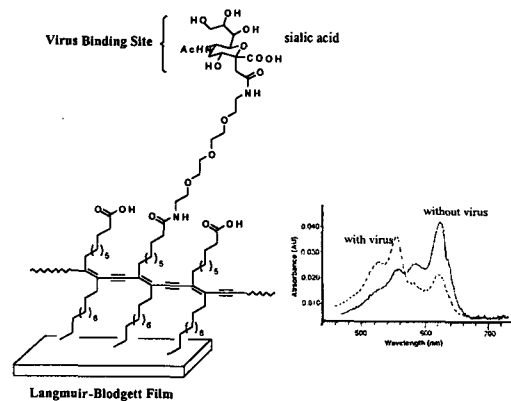


그림 2. PDA sensor for the detection of influenza virus and spectral changes upon virus binding.

에서도 잘 나타나 있는데 약 630 nm에서의 흡수가 줄어들고 550 nm의 적색에서의 흡수가 증가함을 보여준다. 인플루엔자 바이러스가 우리 몸을 침투하여 다른 세포를 감염시킬 때에는 바이러스가 가지고 있는 헤마글루티닌(hemagglutinin, HA)을 이용하여 우리 몸 세포 표면의 당단백질(glycoprotein) 또는 당지질(glycolipid)의 끝에 있는 sialic acid를 인식함으로써 시작된다. 따라서 sialic acid가 말단에 있는 PDA 필름은 바이러스를 잘 인식하게 된다.

바이러스가 없을 때 PDA 센서의 분자구조는 이중결합과 삼중결합이 p-orbital로 연결되어 있는 공액구조를 지닌다. 따라서 장파장(640 nm)에서 흡수가 일어나게 된다. 그러나 PDA 센서가 덩치가 큰 바이러스를 인식하게 되면 **그림 3**에서 보이는 바와 같이 바이러스-바이러스간의 입체방해(steric hindrance)가 생기게 되고 또한 바이러스-센서분자간의 기계적 응력이 가해져서 연결된 p-orbital이 부분적으로 끊어지게 되어 단파장으로의 전이가 일어나게 된다.

바이러스가 세포를 인식할 때에는 바이러스 표면의 작용기와 세포표면의 리셉터 사이의 다중인식(multiple recognition)으로 이루어진다. 본 연구팀은 이러한 다중인식 작용의 모델로서 말단에 카르복실기가 있는 디아세틸렌 단량체를 사용하여 PDA 리포솜 및 필름을 만들어 덴드리머(dendrimer)와의 반응을 조사하였다.¹⁷ **그림 4**에는 연구에 사용된 디아세틸렌 단량체 및 PDA 센서-덴드리머 사이의 상호작용이 나타나 있다. 덴드리머는 표면에 아민기가 있는 starburst polyamidoamine(PAMAM) 덴드리머를 사용하였다. PDA 표면의 카르복실기와

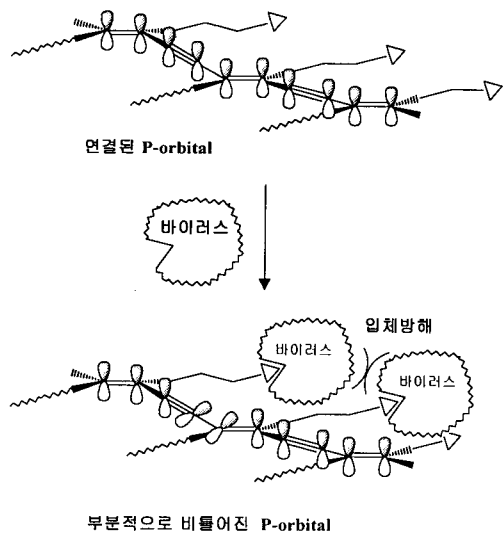


그림 3. Color transition mechanism of virus-induced PDA sensor.

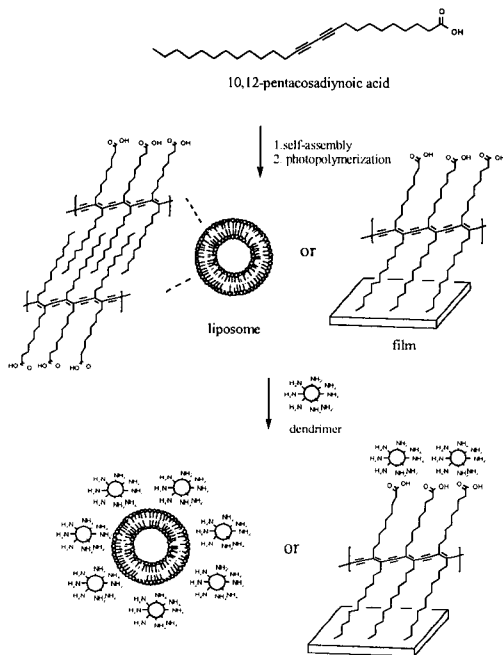


그림 4. Schematic representations of the structures of PDAs and the dendrimer-PDA interaction.

덴드리머의 아민기는 산-염기 반응에 의해 이온결합을 형성할 것으로 예상되며 따라서 덴드리머에 의한 PDA 센서의 색 변환이 가능하리라 예측되었다. 또한 덴드리머는 세대(generation)별로 분자의 크기와 표면의 아민기 수가 다르기 때문에 크기 및 아민

기 수가 센서의 색 변환에 미치는 영향을 조사하는데 좋은 모델이 된다.

예측된 대로 덴드리머는 표면에 카르복실기가 있는 리포솜 및 LB 필름과 반응하여 PDA 센서의 색의 변환을 가져다 주었다. 예를 들면 표면에 아민기가 64개가 존재하는 제 4세대의 PAMAM 덴드리머는 리포솜 입자와 반응하여 덴드리머의 농도에 비례하여 리포솜 입자가 청색에서 적색으로 변환을 보여주었다(그림 5). 이러한 색의 변화는 UV 스펙트럼(그림 5(a)) 및 시각(그림 5(b))으로 쉽게 확인되었다. 또한 덴드리머는 리포솜 및 필름 센서에 세대 별로 다른 영향을 끼침을 확인하였다. 리포솜의 경우는 덴드리머의 표면에 존재하는 아민기 수를 고정하였을 때 낮은 세대에서 색의 변환이 많은데 비하여 필름의 경우는 세대가 높은데서 훨씬 더 많은 색의 변환을 보여주었다. 이는 리포솜과 필름의 구조적인 차이에 의하여 생겨난 것이라 사료되며 또한 덴드리머와 리포솜의 반응은 3차원적인데 비하여 덴드리머와 필름의 경우는 2차원적인 것인데서 비롯된 것으로 여겨진다.

Charych 실험실에서 바이러스 인식용 PDA 센서를 개발한 후 현재까지는 주로 PDA 센서를 이용하여 덩치가 큰 분자나 세포를 인식하는데 많이 사용되어 왔는데 최근에는 분자량이 작은 화합물이나 금속이온을 선택적으로 인식하는 센서의 개발에 관한 연구가 보고되고 있다. 예를 들면 Jelinek 실험실에서는 특정 이온에 선택성을 지니고 이온이 결합하면 분자의 구조가 크게 변하는 ionophore를 사용하여 특정이온이 결합할 때 색이 변하는 PDA 센서를 개발하였다.¹⁸ 그림 6에 나타난 valinomycin이라는 ionophore는 루비듐 및 칼륨 이온에 선택성을 지니며 루비듐 또는 칼륨 이온이 결합하면 분자구조가 변하게 된다. 또한 valinomycin은 친지질성을 지니고 있기 때문에 소수성인 세포막에 잘 들어가는 특성을 지니고 있다. Jelinek 실험실에서는 PDA 리포솜을 만든 후 valinomycin을 PDA 리포솜과 반응시켜 valinomycin을 리포솜 속에 들어가도록 한 다음 여러 가지 이온을 가지고 리포솜의 색 변환에 관하여 조사하였다. 그림 6의 아래에서 보이는 바와 같이 valinomycin을 사용할 때에는 루비듐에서 가장 붉은 색을 나타내고 있으며 그 다음으로 칼륨이온일 때 보라색을 나타낸다(그림 6(a)). 다른 이온일 때에는 거의 색의 변화가 나타나지 않음을 보여준다. 또한 monensin이라는 나트륨 이온에 선택성

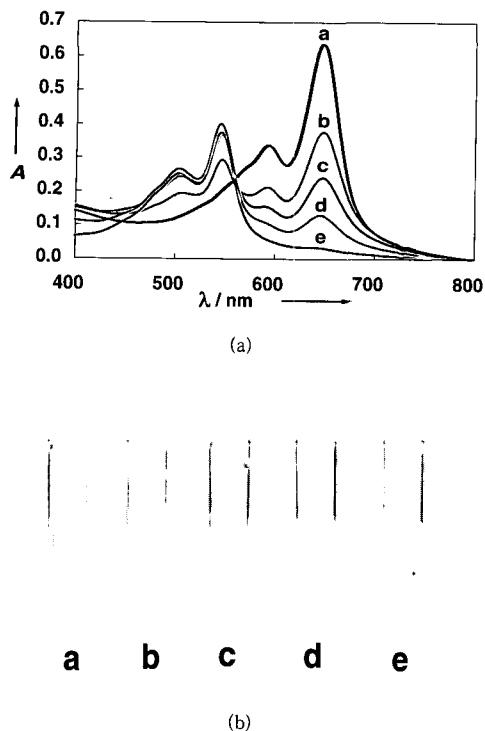


그림 5. (a) : Visible spectra of HEPES solutions (pH=8) containing PDA vesicles (0.1 mM) and various concentrations of the starburst PAMAM dendrimer (generation 4). Final concentrations of the dendrimer are a. 0, b. 0.34, c. 0.52, d. 0.86, and e. 1.36 mM, respectively. Samples are analyzed 3 h after mixing PDA vesicles and dendrimer at 25 °C. (b) : Photograph of solutions containing the PDA vesicles and the dendrimer used in (a).

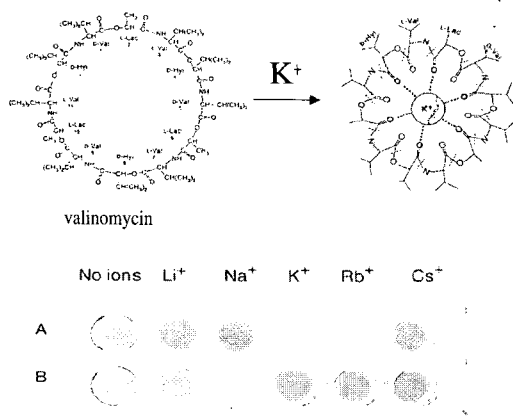


그림 6. Color transition of PDA sensor in various metal ions.

을 가지는 ionophore를 사용하였을 때에는 **그림 6 (b)**에 보이듯이 나트륨 이온을 사용하였을 때에만 리포솜의 색이 변함을 보여 준다. 이들 valinomycin 및 monensin은 특정 이온이 결합하면서 구조상의 변화를 가져오기 때문에 가까이 있는 PDA 리포솜 분자를 밀어내는 결과를 가져오게 되고 리포솜 색의 변화를 가져온다.

본 연구팀은 최근 사이클로덱스트린(cyclodextrin, CD)이 특정 분자를 선택적으로 인식하여 내포 착화합물을 만든다는 사실에 근거하여 사이클로덱스트린에 선택적으로 반응하여 색의 변화를 가져오는 PDA 필름 센서를 개발하였다.¹⁹ 사이클로덱스트린은 알파, 베타 그리고 감마 세 종류가 있으며 사이클로덱스트린의 종류에 따라 내포 착화합물을 잘 이루는 분자도 달라진다. 일반적으로 벤젠고리가 하나인 화합물은 알파 사이클로덱스트린과 착화합물을 잘 이룬다. 본 연구에서는 **그림 7**에 나타나 있듯이 말단에 벤젠기가 하나인 페닐아미도기를 가지는 디아세틸렌 단량체를 분자조립하여 PDA 필름을 만들고 알파 사이클로덱스트린에 선택성을 지니는지에 관하여 조사하였다.

PDA 센서의 선택성을 조사하기 위하여 사이클로덱스트린 뿐만 아니라 글루코즈와 말토트리오제와 같은 다른 종류의 당도 함께 조사하였다. **그림 8**에는 PDA 필름의 색전이 정도를 나타내는 CR(colorimetric response) 값을 당의 종류에 따라 나타내었다. CR 값이 100일 때에는 필름이 완전히 적색으로 변함을 나타내고 0일 때에는 색의 변화가 없는 완전 청색을 의미한다. 따라서 CR 값이 높을수록 분자인식에 의한 PDA 센서의 분자구조가 큰 영향을 받아서 색전이가 크게 일어남을 나타낸다. **그림 8**에도 보이듯이 PDA 센서는 알파 사이클로덱스트린일 때 농도 증가에 따른 CR 값의 증가를 나타내며 베타와 감마에서는 거의 CR 값이 5% 이하로 변화가 없음을 보여준다. PDA 센서가 알파 사이클로덱스트린과의 내포 착화합물에 의해 색이 변한다는 것을 증명하기 위하여 먼저 알파 사이클로덱스트린을 알파 사이클로덱스트린과 착화합물을 잘 이루는 4-니트로페놀(4-NP)과 충분히 반응시켜 먼저 착화합물을 만들고 이 용액에 PDA 필름을 담근 결과 PDA 센서의 색전이가 거의 일어나지 않음을 보여 주었다. 또한 비특정 결합에 의한 PDA 센서의 색전이를 제거하기 위하여 글루코즈와 말토트리오제와 같은 선형 카보하이드레이트와도 반응시킨 결과

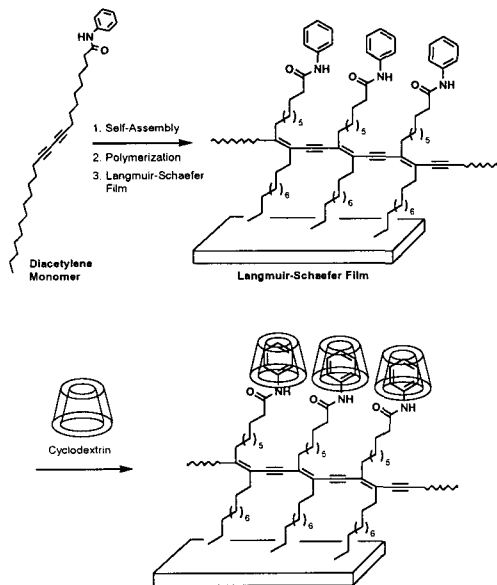


그림 7. Schematic representation of interaction between cyclodextrin and PDA film sensor.

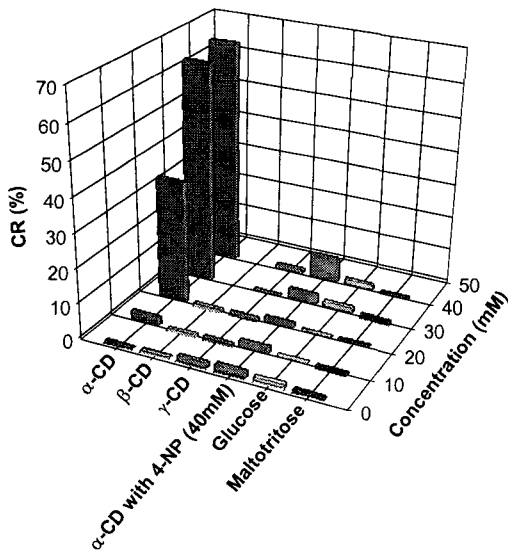


그림 8. The colorimetric response (CR) of the PDA film sensors after incubation in various concentrations of carbohydrates.

아무런 색의 변화가 없음을 관찰하였다. 따라서 PDA 센서는 알파 사이클로덱스트린에 특이적으로 인식하여 색의 변화를 가져옴을 확인하였다. 작은 사이즈의 분자를 인식하는 PDA 센서는 환경 호르몬의 검출, 중금속 검출, 혈액속 글루코즈의 검출,

A

B

A : before adding TNF- α

B : after adding TNF- α (100 nM)

그림 9. TNF- α -induced color transition of PDA liposome sensors functionalized with antibodies specific to the TNF- α .

신약개발에 필요한 스크리닝 시스템에도 적용가능하기 때문에 위에서 보여준 사이클로덱스트린 및 이온 특이성을 지니는 센서의 개발은 매우 중요하다 하겠다.

PDA 센서를 이용한 또 하나의 유용한 예는 항체-항원 인식에 의한 것으로서, 본 연구팀이 최근 암과 관련된 tumor necrosis factor인 TNF- α 라는 단백질을 검출할 수 있는 색전이 센서를 만들기 위해서 TNF- α 를 인식할 수 있는 항체를 붙인 PDA 리포솜을 만들어 TNF- α 와 반응시킨 결과 그림 9에 나타난 바와 같이 TNF- α 가 있을 때에는 PDA 센서의 색이 적색으로 바뀌는 것을 쉽게 확인할 수 있었다.²⁰

3. 폴리디아세틸렌 센서의 공정 최적화

지금까지는 PDA 센서를 이용한 바이러스, 이온, 사이클로덱스트린과 같은 탄수화물, 덴드리머, 그리고 항원-항체를 이용한 바이오 센서의 개발에 관하여 살펴보았다. 실제로 PDA 센서를 만드는데 있어서 제조공정이 디아세틸렌 단량체의 중합도 및 안정성에 큰 영향을 미친다. 따라서 지금부터는 PDA 필름보다 더 실용적으로 사용될 수 있는 PDA 리포솜을 가지고 본 연구팀이 사용한 제조공정에 따른 센서의 중합도 및 안정성에 관하여 살펴보하고자 한다. 일반적인 폴리디아세틸렌 리포솜 제조 단계는 다음과 같다.

① 디아세틸렌 단분자를 적절한 용매에 용해시킨 후 시험관 내벽에 캐스팅하고 용매를 건조시켜 디아세틸렌막을 형성한다.

② 증류수 또는 완충용액을 투입한 후 가열하여 80 °C로 승온시킨다.

③ 탐침(probe-tip) 초음파분쇄기로 디아세틸렌 단분자를 분산시킨다.

④ 미분산 입자나 탐침으로부터 떨어져 나온 금속 입자를 제거하기 위해 0.8 μm 기공크기를 갖는 필터로 거른다.

⑤ 분산용액을 4 °C에서 적당한 시간(예, 12 hr) 동안 냉각한다.

⑥ 분산용액을 적당한 온도(예, 25 °C)로 승온시킨 후 254 nm 파장의 자외선을 1 mW/cm²의 세기로 적당한 시간(예, 15 min)동안 노광하여 폴리디아세틸렌 리포솜을 제조한다.

위와 같은 제조공정 단계 중에서 본고에서는 ⑤와 ⑥단계의 공정조건들 즉, 냉각저장시간, 반응시간, 그리고 반응온도의 영향에 대해 살펴보도록 한다. 디아세틸렌 단분자로 구성된 리포솜은 대개의 경우 초음파 분산 후 냉각의 과정을 거쳐야 고분자반응이 진행된다. 이는 초음파 분산의 과정을 통해 생성된 리포솜의 경우 구성 분자들간의 거리가 떨어져 있어 자외선에 의한 위상중합이 불가능함을 의미한다. 냉각처리는 분자들간의 거리를 좁혀 중합반응을 가능하게 한다. 중합반응의 진행 정도는 가시광선의 흡수 스펙트럼에서 λ_{blue} 의 세기로부터 상대적으로 파악할 수 있다. 그림 10에 냉각시간에 따른 상대적인 중합반응 정도를 도시하였다. 그 경향은 지수함수로 묘사될 수 있으며 중합반응 전에 리포솜을 최소한 6시간 이상 냉각하여야 중합반응의 정도가 높음을 알 수 있다. 또한 중합반응 정도가 높은 경우 λ_{blue} 의 위치가 640 nm에서 630 nm로 감소되는 것으로부터 고분자 켈레길이가 다소 감소함을 알 수 있다. 냉각을 하지 않은 경우 반응온도(25 °C)를 동일하게 유지하여도 중합이 진행되지 않으므로 디아세틸렌 리포솜의 분자구조가 온도변화에 따라 히스테리시스를 보임을 알 수 있다. 이 실험결과로부터 냉각처리 시간이 12시간 이상일 때 최적 중합도를 보여줌을 알 수 있다.

냉각을 거친 후 다음 단계에서 단분자 리포솜을 일정한 온도(25 °C)로 유지한 상태에서 자외선 노광시간을 40분까지 증가시키며 중합정도를 분석하였다. 노광시간이 증가함에 따라 중합정도는 지수함수적으로 증가함을 알 수 있다(그림 11(a)). 노광시간을 달리하여 제조한 폴리디아세틸렌 리포솜이 외부의 열적 자극에 대해 보이는 색전이 경향을 비교하

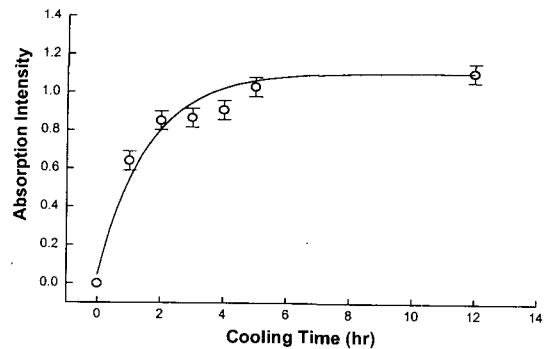
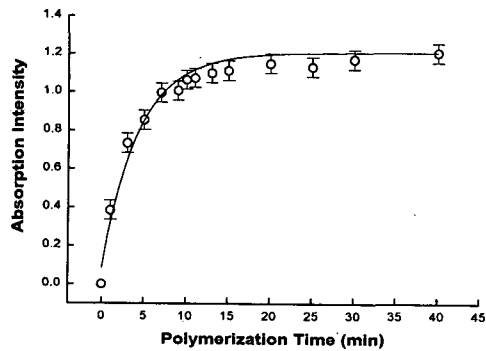


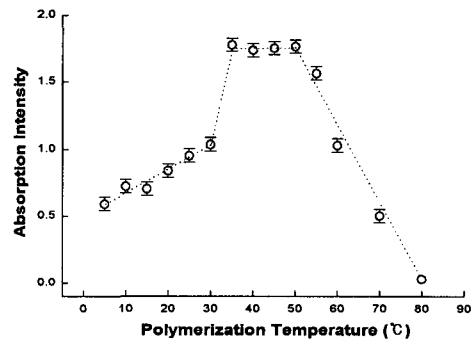
그림 10. Absorption intensity at λ_{blue} for increasing pre-cooling time. Polymerization was done at 25 °C for 15 min. Solid line is drawn by fitting with an exponential decay function.

였다. 그림 11(b)에 제시되었듯이 중합반응 시간이 짧을수록 낮은 온도의 열적 자극에도 더욱 민감하게 색전이가 유발됨을 알 수 있다. 즉, 미처 중합되지 못한 디아세틸렌 단분자의 양이 많을수록 열에 대한 구조적 불안정성이 증가하여 중합된 분자사슬의 켈레길이를 쉽게 감소시킬 수 있음을 의미한다.

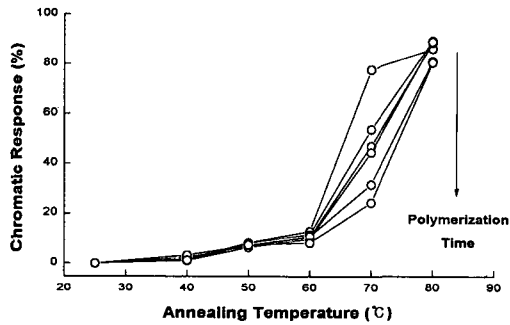
다음으로 중합반응 온도의 영향을 살펴보았다. 이 경우 냉각저장 시간은 12시간으로 그리고 반응시간은 15분으로 고정하였다. 반응온도를 5~80 °C 범위에서 변화시키며 제조한 각 폴리디아세틸렌 리포솜에 대한 가시광선 흡수 스펙트럼으로부터 λ_{blue} 에서의 세기를 그림 12(a)에 도시하였다. 30 °C까지는 중합반응이 점차적으로 증가하는 반면, 35 °C에서 중합정도가 약 170%로 증가하였으며 55 °C까지 그대로 유지되었다. 이는 30 °C를 전후하여 리포솜 내부 디아세틸렌 단분자간의 거리가 상이하여 발생되며, 각 영역에서의 분자배열구조가 서로 다름을 의미한다. 한편, 60 °C 이상에서는 중합반응이 급격히 감소한다. 이는 디아세틸렌 단분자의 유동성이 활발하여 위상중합이 수행될 수 있는 분자간 거리를 유지하지 못하기 때문이다. 중합반응 온도를 다르게 하여 제조한 폴리디아세틸렌 리포솜이 열적 자극에 대해 보이는 색전이 경향을 비교하여 그림 12(b)에 제시하였다. 전반적으로 반응온도가 증가함에 따라 색전이 안정성이 향상됨을 알 수 있다. 즉, 반응온도가 증가할수록 미반응 디아세틸렌 단분자의 양이 감소함을 간접적으로 알 수 있다. 또한, 중합반응 정도(그림 12(a))에서도 나타난 바와같이 30 °C를 전후하여 색전이 안정성이 대별된다. 이 두 반응온도 영역을 대표하는 25 °C와 50 °C에서 중합된 폴리디아



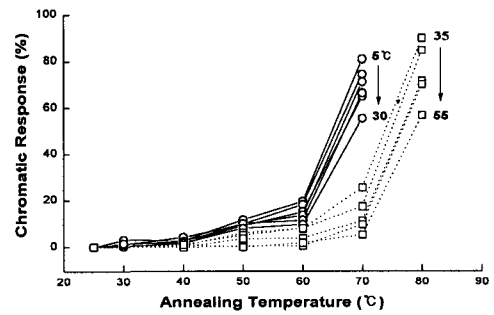
(a)



(a)



(b)

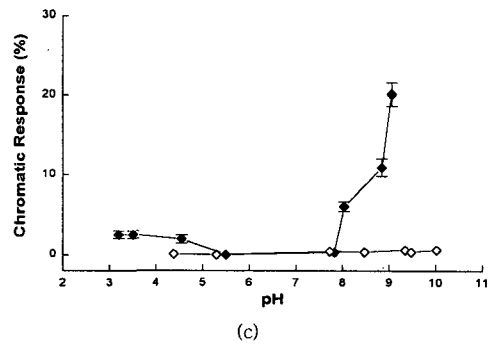


(b)

그림 11. (a) Absorption intensity at λ_{blue} for increasing polymerization time with polymerization temperature fixed at 25 °C. Solid line is drawn by fitting with an exponential decay function. (b) Chromatic response upon heat treatment. Data are shown for increasing polymerization time of 5, 10, 15, 20, 30, and 40 min, respectively, in the direction of an arrow.

세틸렌 리포솜이 용액의 pH에 대해 보이는 색전이 경향을 **그림 12(c)**에서 비교하였다. 50 °C에서 제조한 리포솜이 pH=4~10 정도의 영역에서 파란색을 그대로 유지하는 매우 향상된 안정성을 보인다. 폴리디아세틸렌 리포솜을 생체입자를 탐색하는 색전이 센서로 사용하는 경우 용액 자체의 pH 변화에도 색전이가 어느 정도 유발되어 신호가 간섭되는 경우가 많다. 그러나 중합조건을 조절함으로써 손쉽게 리포솜 센서의 안정성을 확보할 수 있다.²¹

폴리디아세틸렌 리포솜의 색전이 민감도, 안정성, 그리고 세기를 조절하기 위해 단분자의 구조 내에서 디아세틸렌기의 위치를 변화시키며 새로운 분자를 합성하는 것이 일반적인 경향이다. 그러나 **그림 11** 및 **12**의 결과를 살펴볼 때, 분자구조의 변화 외에도, 중합공정 조건의 조절을 통하여 폴리디아세틸렌



(c)

그림 12. (a) Absorption intensity at λ_{blue} at increasing polymerization temperature with polymerization time fixed at 15 min. (b) Chromatic response upon heat treatment. Data are shown for increasing polymerization time from 5 to 55 °C with an increment of 5 °C, along the direction of arrows. (c) Chromatic response of the PDA liposomes polymerized at 25 °C (◆) and 50 °C (◇) upon pH treatment with 1 N HCl and NaOH.

리포솜의 색전이 특성을 제어할 수 있다는 사실이 새롭게 추가되었으므로, 상용화 과정에서 보다 다양한 기술적 융통성이 확보되었다고 판단된다.

4. 결 론

디아세틸렌 단량체를 분자조립후 자외선 노광으로 얻어지는 청색의 폴리디아세틸렌은 외부환경의 변화에 의하여 적색으로 색의 전이가 일어난다. 여러 가지 외부환경의 변화 중에서 분자인식에 의한 색 변환은 PDA 센서를 의료용 센서, 환경오염물질 검출용 센서, 환경호르몬 검출용 센서, 생리활성물질 검출용 센서, 바이오-칩 등으로 다양하게 사용될 수 있게 만든다. 또한 시각적으로 색의 변화를 쉽게 관찰할 수 있기 때문에 고가의 장비가 드는 형광표식 인자 또는 동위원소를 사용하는 다른 검출 방법을 대체 또는 보완할 수가 있다. 분자인식 PDA 센서는 고분자, 생화학, 그리고 공정에 대한 전반적인 지식이 요구되는 분야이며 선진국에서도 초기 연구 수준이기 때문에 독창적인 아이디어와 다학제간의 공동 연구로 효율적인 바이오 센서를 만들 수 있으며 앞으로 성장 가능성이 큰 연구 분야이다.

참 고 문 헌

1. S. Okada, S. Peng, W. Spevak, and D. H. Charych, *Acc. Chem. Res.*, **31**, 229 (1998).
2. D. H. Charych, J. O. Nagy, W. Spevak, and M. D. Bednarski, *Science*, **261**, 585 (1993).
3. D. H. Charych, Q. Cheng, A. Reichert, G. Kuziemko, M. Stroh, J. O. Nagy, W. Spevak, and R. C. Stevens, *Chem. Biol.*, **3**, 113 (1996).
4. Q. Cheng and R. C. Stevens, *Adv. Mater.*, **9**, 481 (1997).
5. A. Berman, D. J. Ahn, A. Lio, M. Salmeron, A. Reichert, and D. Charych, *Science*, **269**, 515 (1995).
6. U. Jonas, K. Shah, S. Norvez, and D. H. Charych, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4580 (1999); Z. Ma, J. Li, M. Liu, J. Cao, Z. Zou, J. Tu, and L. Jiang, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12678 (1998).
7. Q. Cheng and R. C. Stevens, *Langmuir*, **14**, 1974 (1998).
8. N. Mino, H. Tamura, and K. Ogawa, *Langmuir*, **8**, 594 (1992).
9. M. Shibata, F. Kaneko, M. Aketagawa, and S. Kobayashi, *Thin Solid Films*, **179**, 433 (1989).
10. R. R. Chance, G. N. Patel, and J. D. Witt, *J. Chem. Phys.*, **71**, 206 (1979).
11. G. J. Exarhos, W. M. Risen, and R. H. Baughman, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 481 (1976).
12. T. Kim, K. C. Chan, and R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 189 (1997).
13. R. R. Chance, *Macromolecules*, **13**, 396 (1980).
14. B. Chu and R. Xu, *Acc. Chem. Res.*, **24**, 384 (1991).
15. K. tashiro, H. Nishimura, and M. Kobayashi, *Macromolecules*, **29**, 8188 (1996).
16. R. A. Nallicheri and M. F. Rubner, *Macromolecules*, **24**, 517 (1991).
17. J.-M. Kim, J.-T. Cho, K.-D. Ahn, and D. J. Ahn, *Macromolecules*, submitted.
18. S. Kulusheva, T. Shahal, and R. Jelinek, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 776 (2000).
19. J.-M. Kim, J.-T. Cho, K.-D. Ahn, and D. J. Ahn, *J. Am. Chem. Soc.*, submitted.
20. D. J. Ahn, S.-M. Woo, and J.-M. Kim *et al.*, unpublished results.
21. S. M. Woo, K. J. Yang, and D. J. Ahn, submitted.