



문의 : 담당자 연락처(02-880-4370)  
연구단장/연구책임자 남좌민 교수(02-888-6815) / 교신저자  
연구단/연구진 김민호 연구원(02-880-4370) / 제1저자

## 세계 최정상 수준 초고감도-고신뢰도 유전자검지 및 세포이미징용 라만 나노프로브 개발

- 세계적인 화학분야 권위誌 ACS Central Science에 First Reactions으로 선정 -

### □ 연구진:

- 본 논문의 책임저자는 서울대학교 화학부 남좌민 교수이며, 제1저자는 서울대 화학부 남좌민 교수 연구실의 김민호 박사이다.

### □ 내용 및 의의:

- 서울대 자연과학대학 화학부 남좌민 교수팀은 탈합금화 반응을 이용하여 강한 라만 신호를 낼 수 있는 2 나노미터 (1 나노미터 = 10억분의 1 미터) 수준의 간극이 금/은 합금 나노입자 내부에 형성된 라만 나노프로브를 정밀한 구조적 정확도를 가지고 고수율로 합성하는 방법을 세계 최초로 개발하였다. 또한, 해당 라만 나노프로브로부터 나오는 강력하고 재현성이 높은 라만 (Raman) 산란 신호를 이용해 표적 유전자를 초고감도 검지를 할 수 있으며, 표적 종양 세포 실시간-고감도 이미징에 유용하게 활용이 가능하다는 것을 발표하였다.
- 금속 나노입자 내부에 1-2 나노미터 수준의 간극(나노갭)이 형성되면 강한 플라즈모닉 커플링 현상에 의해 나노갭 영역에서 전자기장이 크게 증폭되고, 이로 인하여 미세한 세기의 라만 산란 신호가 강하게 증폭되기 때문에 광학 신호 기반의 다양한 응용에 있어 활용도가 아주 높다.

하지만, 미세한 구조 조절과 고수율 합성, 그리고 라만 신호의 재현성, 안정성 및 정량성 등에서의 문제가 여전히 해결되지 않아 세계적으로 실제 상용화로 연결되지는 못하고 있다.

- 기존에는 플라즈모닉 내부 나노갭 입자를 합성하기 위해서 핵산, 고분자 등의 중간층을 필요로 하였기 때문에 합성 방법이 복잡하고 시간과 비용이 많이 필요할 뿐만 아니라 대량 양산에도 한계점이 있어 실질적인 응용에 제한적이었다. 또한, 합성된 나노입자의 구조적인 균일성 및 합성 결과의 재현성도 낮았기 때문에, 이를 해결하기 위한 새로운 합성 방법이 요구되었다.
- 본 연구진은 금/은 합금 구조체에서 선택적으로 은 원자를 제거하는 탈합금화 반응을 통해, 중간층이 없더라도 적은 비용으로 간편하고 빠르게 금속입자 내부 나노갭을 정밀하게 다수의 입자들에 대해 고수율(95% 이상의 수율)로 합성하는데 성공하였다. 정밀하게 조절된 고수율의 나노갭 구조로 인하여 라만 산란 신호를 크게 증폭 시킬 수 있었고 정량적으로 라만 산란 신호를 얻을 수 있었다. 또한, 해당 나노입자의 우수한 구조적인 균일성 및 안정성으로 인해 반복적이고 연속적인 레이저 노출 환경에서도 장시간에 걸쳐 안정적이고 재현성이 우수한 광학 신호를 검출하였다.
- 본 연구진은 우수한 라만 산란 신호 증폭 및 정량적이며 안정적인 라만 산란 신호 재현이 가능한 탈합금화 된 플라즈모닉 내부 나노갭 입자를 이용하여, 라만 산란 신호 기반의 표적 핵산 초고감도 검지 및 표적 세포 이미징에 활용하였다. 핵산으로 표면 처리된 나노입자를 이용하여 비특이적인 결합에 의한 위양성 신호 없이 약 100 aM (아토몰라; 1 aM =  $1 \times 10^{-18}$  M) 농도 이하 수준의 아주 낮은 A형 간염 유전자 DNA까지도 초고감도와 고신뢰도를 가지고 검지할 수 있었다. 또한, 단백질로 표면 처리된 나노프로브를 이용하여 표적 종양 세포를 특이적이면서 고감도로

실시간 이미징 하였다. 특히, 낮은 세기의 레이저에 짧은 시간 동안만 노출되더라도 정확하게 표적 종양 세포를 이미징 함으로써, 세포 조직을 손상시키지 않으면서 장시간 동안 안정적으로 라만 이미징이 가능하였다.

- 이번 연구는, 미세한 신호도 크게 증폭시켜서 초고감도 분석에 용이한 특성에도 불구하고 신호의 재현성, 안정성, 정량성 측면에서의 한계로 인해 상용화 된 적 없는 라만 산란 신호 기반의 실제적 응용에 해결책을 열어주었다는 점에서 큰 의의가 있다. 또한, 라만 산란 신호를 크게 증폭시키고 안정적이고 정량성 있게 라만 산란 신호를 재현하는 나노입자를 적은 비용으로 간편하고 빠르게 고수율/대량 합성하는 방법을 제시함으로써, 초고감도 분석용 나노프로브의 상용화에 방향을 제시했다는 점에서 이번 연구의 의미가 깊다. 본 연구진은 해당 나노입자를 초고감도 바이오검지용 나노프로브로 활용함으로써, 국민 보건을 위협하는 감염성 질환의 초기 검지에 신속하게 대처하여 질병의 확산을 조기에 막고, 극미량의 표적 물질을 초고감도로 정확하게 다중 검지하는 질병 진단 시스템에 접목하여 다양한 감염성 질환 조기 확진에 활용하여 상용화할 예정이고, 세포이미징을 통한 기초연구에 라만을 활용할 수 있는 방법을 제시할 것이다.
- 서울대학교에서 개발한 본 기술은 “Dealloyed Intra-Nanogap Particles with Highly Robust, Quantifiable Surface-Enhanced Raman Scattering Signals for Biosensing and Bioimaging Applications (강하고 정량적인 표면 증강라만산란 신호를 재현하는 탈합금화 된 내부갭 입자를 이용한 바이오센싱 및 바이오이미징)” 라는 제명으로 미국화학회(American Chemical Society)에서 세계 최정상급의 다학제간 연구성과를 다루기 위해 만든 화학분야 세계적 권위지인 ‘ACS 센트럴 사이언스(ACS Central Science)’誌 온라인 판에 주목해야 할 논문(First Reactions)’ 으로 선정되어 1월 18일 (한국시간)에 온라인 게재되었다.

□ 연구비 지원 프로그램

- 본 연구는 과학기술정보통신부 글로벌프론티어연구개발사업의 일환으로 추진 중인 바이오나노 헬스가드 연구단(과제명: 3D 조합 플라즈모닉 나노 다면체 프로브 개발)의 지원과 한국연구재단의 도약 연구사업(과제명: 세포모방 합성 나노인터페이스)의 지원을 받고 있다. 또한, 과학기술정보통신부 선도연구센터지원사업의 혼성계면 화학구조 연구센터의 지원을 받고 있다.

- [붙임] 1. 연구결과      2. 용어설명      3. 그림설명  
4. 연구진 이력사항

## 연구결과

### Dealloyed Intra-Nanogap Particles with Highly Robust, Quantifiable Surface-Enhanced Raman Scattering Signals for Biosensing and Bioimaging Applications

(강하고 정량적인 표면증강라만산란 신호를 재현하는 탈합금화된 내부갭 입자를 이용한 바이오센싱 및 바이오이미징)

Minho Kim, Sung Min Ko, Jae-Myoung Kim, Jiwoong Son, Chungyeon Lee, Won-Kyu Rhim, and Jwa-Min Nam\*

(ACS Central Science, *in press*)

금속 나노구조를 균일하게 제어하고, 강하면서도 안정적인 표면증강라만산란 신호를 정량적으로 재현하는 것은 라만 산란 신호 기반의 바이오검지 및 바이오이미징 응용에 있어서 매우 중요하지만, 현재까지도 완벽하게 해결되지 않은 어려운 문제이다. 강한 라만 산란 신호를 재현하기 위하여 나노입자 내부에 수 나노미터 수준의 간극을 가지는 내부 나노갭 입자를 합성하는 여러 가지 방법들이 보고되었지만, 기존의 합성 방법은 핵산 및 고분자 등의 중간층을 반드시 필요로 하였기 때문에 합성 방법이 복잡하고 시간과 비용이 많이 필요할 뿐만 아니라 대량 양산에도 한계점이 있어서 실질적인 응용에 제한적이었다. 또한, 합성된 나노입자의 구조적인 균일성 및 합성 결과의 재현성도 낮았기 때문에, 이를 해결하기 위한 새로운 합성 방법이 꾸준히 요구되었다. 이에 본 연구에서는, 금-은 합금 구조체에서 선택적으로 은 원자를 제거하는 탈합금화 반응을 통해, 중간층이 없더라도 적은 비용으로 간편하고 빠르게 플라즈모닉 내부 나노갭 입자를 고수율로 정밀하게 합성하는 신개념의 합성 방법을 개발하였다. 정밀하게 조절된 고수율의 나노갭 구조로 인하여 라만 산란 신호를 크게 증폭 시킬 수 있었고, 정량적으로 라만 산란 신호를 얻을 수 있었다. 또한, 해당 나노입자의

우수한 구조적인 균일성 및 안정성으로 인해 반복적이고 연속적인 레이저 노출 환경에서도 장시간에 걸쳐 안정적이고 재현성이 우수한 광학 신호를 검출하였다. 해당 나노입자의 광학 특성을 단일 입자 수준에서 분석함으로써,  $1.1 \times 10^8$  이상의 우수한 라만 산란 신호 증강계수를 확인하였으며, 90% 이상의 나노입자가 10배 이내의 범위에서 라만 산란 신호 증강계수의 균일한 분포를 보임으로써 균일한 라만 산란 신호를 재현할 수 있었다. 본 연구에서 개발한 플라즈모닉 내부 나노갭 입자를 이용하여, 약 100 아토몰라 이하의 낮은 표적 핵산도 초고감도로 정확하게 검지할 수 있었으며, 낮은 세기의 레이저에 짧은 시간 동안만 노출되더라도 정확하게 표적 종양 세포를 장시간 동안 안정적으로 이미징 할 수 있었다. 본 연구의 결과는, 초고감도 분석용 나노 프로브의 상용화에 대안을 제시했다는 점에서 큰 의의가 있으며, 극미량의 표적 물질을 초고감도로 정확하게 다중 검지하는 질병 진단 시스템에 접목하여 다양한 분야에 범용할 예정이다.

# 용 어 설 명

## 1. 탈합금화 반응 (Dealloying reaction)

- 둘 혹은 둘 이상의 서로 다른 금속이 섞여있는 합금 물질에서 선택적으로 특정 금속을 제거하는 반응. 합금을 이루고 있는 금속 물질 간의 서로 다른 화학적 안정성에 의해 상대적으로 화학적 안정성이 낮은 금속을 선택적으로 제거 할 수 있다.

## 2. 나노미터 (Nanometer)

- 10억분의 1 미터.

## 3. 나노입자 (Nanoparticle)

- 주로 1-100 나노미터 사이의 직경을 가진 초미세 입자.

## 4. 나노갭 (Nanogap)

- 나노미터 수준의 크기로 서로 떨어져 있는 간극. 통상적으로, 광학 특성에 유의한 간극의 크기는 수 나노미터 수준이다.

## 5. 라만 산란 (Raman scattering)

- 물질에 일정한 주파수의 빛을 조사(照射)한 경우, 분자 고유 진동이나 회전 에너지 또는 결정의 격자(格子) 진동 에너지만큼 달라진 주파수의 빛이 산란되는 현상. 빛이 어떤 매질을 통과할 때 빛의 일부가 진행 방향에서 이탈해 다른 방향으로 진행되는 현상을 산란(scattering)이라고 하며, 산란된 빛은 원래의 에너지를 그대로 가지고 있기도 하지만 원래 빛의 에너지보다 작거나 많은 에너지를 가진 경우도 있다. 산란된 빛 중 원래의 에너지를 그대로 유지하면서 산란되는 과정을 레일리 산란(Rayleigh scattering), 에너지를 잃거나 얻으면서 산란되는 과정을 라만 산란이라고 한다. 특히, 라만 산란의 경우, 산란광을 통해 물질 고유의 특성을 추론할 수 있기 때문에

분자의 고유진동수로부터 분자의 화학적 정체(identity)나 상태를 알 수 있다.

## 6. 플라즈몬 (Plasmon) / 플라즈모닉스 (Plasmonics)

- 금속 내부의 자유전자들이 집단적인 거동에 의해 동시에 진동함으로써 생기는 유사 입자. 특히, 금속 나노입자의 경우에는 플라즈몬이 입자 표면에 국부적으로 존재하기 때문에 표면 플라즈몬(surface plasmon)이라고 하며, 빛과의 상호작용에 의해 국소적으로 매우 증강된 전기장을 발생시킨다. 표면 플라즈몬의 설계, 제어, 응용 기술 등을 망라하여 플라즈모닉스(plasmonics)라고 한다.

## 7. 플라즈모닉 커플링 (Plasmonic coupling)

- 금속 나노입자 표면에 존재하는 자유 전자들의 집단적 거동에 의해 발생하는 플라즈몬이 특정 간격을 두고 서로 접근함으로써 전자기장을 크게 증폭시키는 현상.

## 8. 전자기장 (Electromagnetic field)

- 전하나 자기의 운동에 의해 야기되는 공간의 상태로, 전기장과 자기장이 서로 연관되어 나타남으로써 이를 총칭하여 전자기장이라고 한다.

## 9. 라만 산란 신호 증강계수 (Raman scattering signal enhancement factor)

- 라만 산란 신호를 발생시키는 라만 물질이 금속 구조체 주변에 존재함으로써, 라만 산란 신호의 세기가 본연의 신호 세기와 대비하여 증강되는 정도.

## 10. 위양성 신호 또는 거짓 양성 신호 (False positive signal)

- 실제로는 음성이지만 결과로는 양성으로 나오는 신호.



### 11. 아토폴라 (Attomolar)

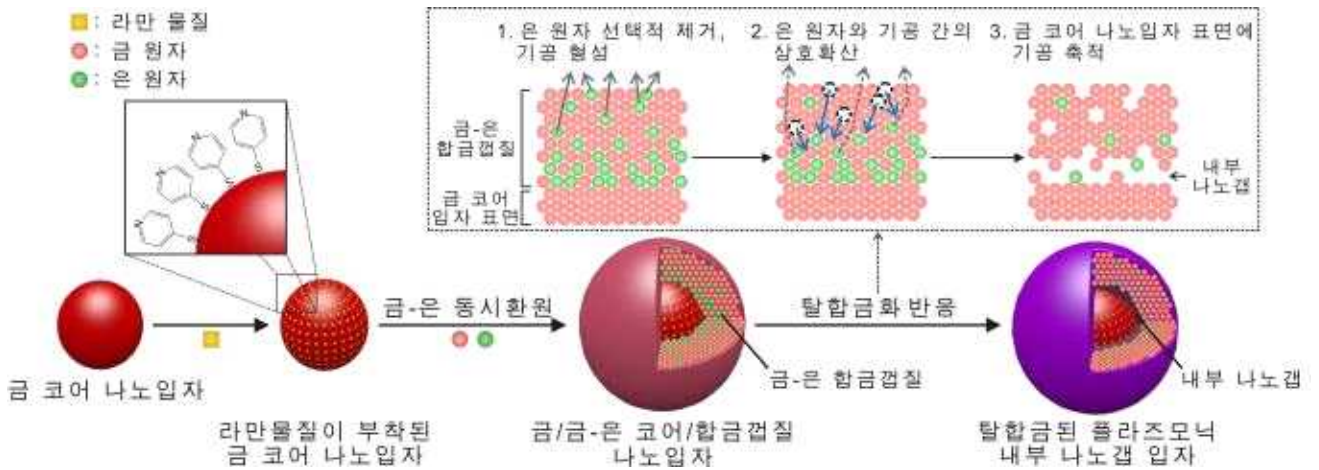
- 1리터의 용매에  $6.02 \times 10^5$ 개 (약 60만 개)의 물질이 존재하는 수준의 농도 단위.

### 12. 나노프로브 (Nanoprobe)

- 주로 1-100 나노미터 사이의 직경을 가진 입자에 검지대상 물질(주로, 생체 분자)을 특이적으로 검지할 수 있도록, 핵산 및 단백질을 입자 표면에 도입한 기능성 입자.

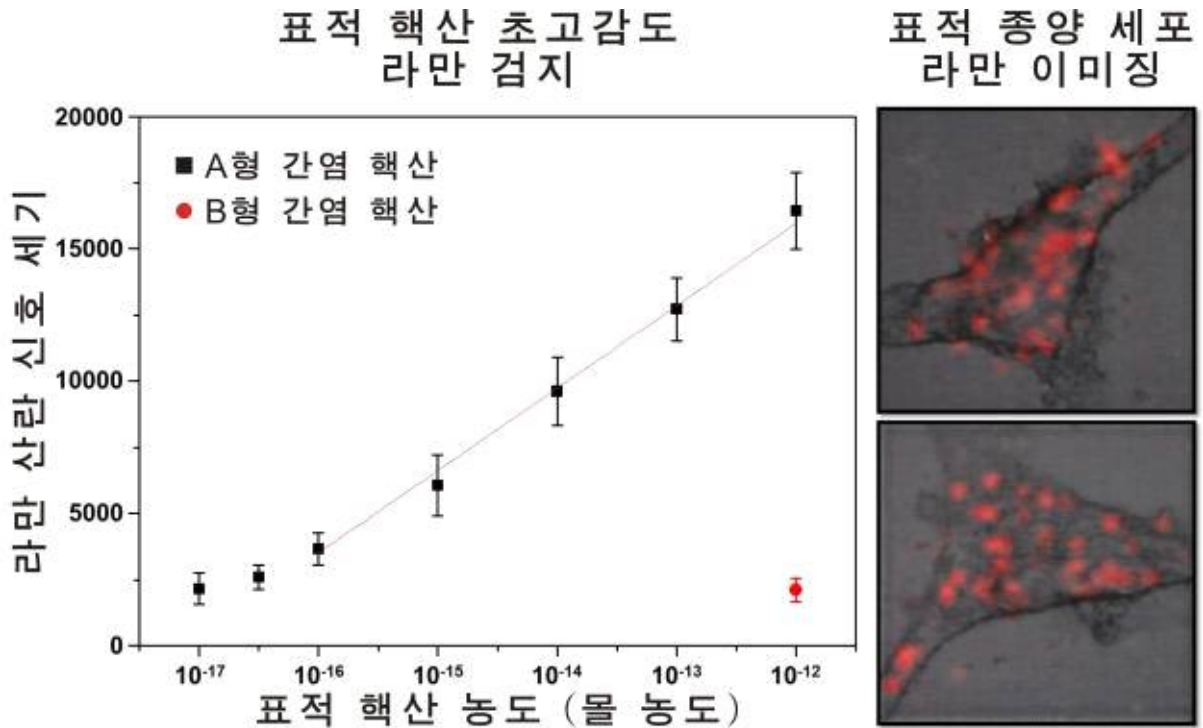
# 그림 설명

## 1. 탈합금화 반응에 의한 플라즈모닉 내부 나노갭 입자 합성 방법



우선, 라만 물질이 표면에 부착된 금 코어 나노입자 주변에 금과 은 전구체를 동시에 환원시킴으로써 합금겍질을 형성시킨다. 형성된 금-은 합금겍질에서 은 원자를 탈합금화 반응을 통해 선택적으로 제거하고, 은 원자가 빠져나가면서 형성되는 기공이 상호 확산 과정에 의해 금 코어 나노입자와 합금겍질 구조 사이에 축적 된다. 이러한 화학 반응 과정을 통해 강한 라만 신호를 낼 수 있는 나노갭 입자를 합성하였다.

## 2. 탈합금화 된 플라즈모닉 내부 나노갭 입자를 이용한 표적 핵산 초고감도 라만 검지 및 표적 종양 세포 라만 이미징



(좌) 핵산으로 표면 처리 된 나노입자를 이용하여 100 아토몰라 농도 이하 수준의 아주 낮은 표적 핵산(A형 간염 핵산)까지도 초고감도로 정확하게 검출하였고, 다른 종류의 핵산(B형 간염 핵산)을 고농도에서도 정확하게 구분하여 검지하였다. (우) 단백질로 표면 처리 된 나노입자를 이용하여, 낮은 세기의 레이저에 짧은 시간 동안만 노출하더라도 표적 종양 세포를 장시간 동안 안정적으로 이미징하였다.

## 연구자 이력사항(남좌민 교수)

### 1. 인적사항

- 소 속 : 서울대학교 화학부 교수
- 전 화/이메일 : 02-880-6815/jmnam@snu.ac.kr



### 2. 학력

- 1992 - 1996 한양대학교 학사
- 1998 - 2000 한양대학교 석사
- 2000 - 2004 미국 Northwestern University 박사

### 3. 경력사항

- 2004 - 2005 미국 UC Berkeley 화학과 (박사후 과정)
- 2006 - 2010 서울대학교 화학부 조교수
- 2010 - 2015 서울대학교 화학부 부교수
- 2015 - 현재 서울대학교 화학부 정교수

### 4. 수상 실적

- 미국 전국 대학 발명대회 대학원 부문 1등 (한국인 최초 미국 발명가 명예의 전당): <http://www.invent.org/challenge/past-winners/> (2004)
- 미국 화학회 Victor K. LaMer Award 수상 (2006)
- 교육과학기술부 연구개발 사업 기초연구 우수성과상 (2010)
- 대한화학회 젊은 무기화학자상 (2012)
- 대통령 젊은 과학자상 (한국과학기술 한림원) (2012)
- 중국과학기술한림원 (Chinese Academy of Sciences) 해외석학 펠로우쉽 (2015)
- 한국차세대과학기술한림원에 창립회원 및 이학부 간사로 선정 (2017)
- 과학기술정보통신부 장관 표창 (기초연구 진흥 및 기초과학 발전) (2017)