

생체모사형 나노포어를 활용한 전기화학 기반 물질전달 조절 시스템

한순규 · 방예린 · 이준화 · 권승용*

경상국립대 화학과

(2023년 11월 8일 접수 : 2023년 11월 9일 채택)

Electrochemical Mass Transport Control in Biomimetic Solid-State Nanopores

Soongyu Han, Yerin Bang, Joon-Hwa Lee, and Seung-Ryong Kwon*

Department of Chemistry and Research Institute of Molecular Alchemy
Gyeongsang National University, Jinju, 52828, South Korea

(Received November 8, 2023 : Accepted November 9, 2023)

초 록

나노포어와 같은 다공성 나노구조물은 물질전달 기초연구뿐만 아니라 수처리, 에너지 변환, 바이오센서 등 다양한 응용 가능성으로 현재 큰 주목을 받고 있다. 초기연구는 수백 나노미터 지름의 포어를 이용한 양/음전하 선택성 물질전달에 주로 집중되었고 현재는 수 나노미터 또는 그 이하의 나노포어를 통한 다기능성 물질전달 시스템이 보고되고 있다. 대표적으로 특정 표적물질(target)과 특이적 결합을 할 수 있는 수용체(receptor)를 포어 내벽에 고정하여 바이러스, 분자, 이온까지 다양한 크기와 성질을 가지는 물질을 선택적으로 수송, 검출할 수 있는 생체모사형 스마트 나노포어 구현 사례가 증가하고 있다. 이와 더불어 생체체널 메커니즘에 기인하여 소수성 나노포어에 전기장, 빛과 같은 외부 자극을 통해 물질전달을 on-off 밸브 형태로 흐름을 능동적으로 제어하는 나노포어도 최근 특히 주목을 받고 있다. 이번 총설에서는 나노포어의 크기(지름, 길이, 구조형태 등), 포어 내벽의 물리화학적 성질을 조절하여 특정 전하, 분자, 이온을 선택적으로 수송 및 제어할 수 있는 나노포어 기반 물질전달 조절 시스템에 관한 동향을 알아본다. 더불어 이를 기반으로 최근 보고된 응용 연구 사례도 함께 소개한다.

Abstract : Mass transport through nanoporous structures such as nanopores or nanochannels has fundamental electrochemical implications and many potential applications as well. These structures can be particularly useful for water treatment, energy conversion, biosensing, and controlled delivery of substances. Earlier research focused on creating nanopores with diameters ranging from tens to hundreds of nanometers that can selectively transport cationic or anionic charged species. However, recent studies have shown that nanopores with diameters of a few nanometers or even less can achieve more complex and versatile transport control. For example, nanopores that mimic biological channels can be functionalized with specific receptors to detect viruses, small molecules, and even ions, or can be made hydrophobic and responsive to external stimuli, such as light and electric field, to act as efficient valves. This review summarizes the latest developments in nanopore-based systems that can control mass transport based on the size

*E-mail: srkwon@gnu.ac.kr

of the nanopores (e.g., length, diameter, and shape) and the physical/chemical properties of their inner surfaces. It also provides some examples of practical applications of these systems.

Keywords : Nanopores, Nanochannels, Ionic current rectification, Hydrophobic gating, Selective transport

1. 서 론

나노 공정 기술의 비약적인 발전으로 다양한 크기의 나노구조물 제작이 가능해짐에 따라, 나노전기화학의 기초연구부터 고밀도 에너지 저장이 가능한 배터리, 촉매의 정교한 구조물을 이용한 수소 생산과 같은 에너지 변환/저장, 초고감도 화학, 바이오 센서 등 다양한 응용 분야도 함께 발전해 왔다.¹⁻⁴⁾ 다양한 형태의 나노 구조물 중에서 특히 나노채널, 나노포어와 같은 선형구조물은 물질전달의 통로 역할과 동시에 조절을 할 수 있으므로, 전기화학적 물질전달 연구, 분광전기화학(spectro-electrochemistry)과 같은 기초연구뿐만 아니라 다양한 응용 기술에도 폭넓게 활용되었다.⁵⁻⁷⁾

나노포어/나노채널에 물질전달 제어 기능을 부여하기 위해 연구 초기에는 단순히 전하를 띠는 분자를 내벽에 고정하여 양, 음이온만 선택적으로 나노포어를 통과하는 전하선택성을 부여하였다.^{1,7,8)} 이러한 전하선택성 기반 물질전달 방식은 전기 이중층(electrical double layer)의 중첩 효과를 이용한 것으로, 채널 내부의 전하밀도가 높을수록 더욱 효과적인 전기이중층 중첩을 유도하여 높은 이온세기 용액에서도 전하선택성이 어느 정도 잘 유지될 수 있다. 하지만 표면 기능화를 통한 채널의 전하선택성 도입법은 채널 지름에 따라 전하선택성의 효율이 크게 달라진다. 전해질이(거의) 존재하지 않는 낮은 이온세기 용액에서는 상대적으로 큰 수십~수백 나노 미터 지름의 나노포어도 특정 전하에 대한 선택성을 유지할 수 있지만, 이온세기가 증가할수록 전하선택성을 쉽게 잃어버리는 경향성을 보인다.⁹⁾ 높은 이온세기에서도 효과적인 전하 선택성을 유지하기 위해서는 최소 10 nm, 또는 그 이하의 지름을 가지는 나노포어 제작이 필요하나 이러한 방법은 현재의 나노공정 기술로도 제작이 쉽지 않을 뿐만 아니라 높은 제작 비용이 요구된다.

이온 세기가 높은 용액에서도 뛰어난 전하 선택성을 유지할 수 있는 또 다른 방법은 포어 내부의 전하 밀도를 매우 높게 만드는 것으로, 전하를 띠는 고분자와 같은 물질을 나노포어 내부에 채우는 방법이 있다. 나노포어에 단량체(monomer), 개시제(initiator), 가교제(crosslinker) 혼합물을 주입하고 열이나 빛을 조사하여 개시제로부터 라디칼을 생성하여 채널 내부에서 고분자의 생성을 유도하는 것이다. 이러한 방법으로

전하 밀도가 매우 높은 유-무기 하이브리드 전하선택성 채널을 제작할 수 있다. 그러나 이러한 방법은 높은 이온세기의 용액에서도 특정 전하에 대한 선택성을 효과적으로 보존할 수 있으나, 기계적인 유연성을 가지지 못하는 단점이 있다.¹⁰⁾ 더불어 양, 음전하에 대한 전하선택성에서 나아가 특정 이온에 대한 선택성을 도입하거나 특정 분자를 인식하여 이송 및 제어하는 분자선택성 스마트 나노포어 제작은 연구자들에게 또 다른 도전적 과제이다.

2000년대부터 나노포어에서 특정 물질을 선택적으로 수송함과 동시에 흐름까지 제어할 수 있는 방법이 새롭게 제시되기 시작하였다. 친수성으로부터 소수성 채널로의 변환, 또는 그 반대의 변환을 가역적으로 조절하는 것으로, 친수성 나노포어는 이온과 함께 용매 물분자가 채널 내부로 유입되는 것을 허용하고, 소수성 나노포어는 내부에 증기 포켓(vapor pocket)을 자발적으로 형성하여 물을 포함한 어떤 물질도 채널을 통과하지 못하는 원리를 이용하는 것이다. 이러한 소수성-친수성 가역적 변환은 완벽한 온-오프(on-off) 스위치 형태로 작동하는 나노 밸브의 제작을 가능하게 함으로써, 향후 이를 기반으로 한 다양한 응용 잠재력으로 점차 많은 주목을 받고 있다. 나노포어의 친수성-소수성 가역적 변환을 이끌어 내는 방법 중 하나는 빛이나 pH에 감응하여 구조가 변환되는 분자를 이용하는 것이다.¹¹⁻¹³⁾ 이러한 방법은 포어가 소수성에서 친수성으로 변환되어 채널 내부가 수용액으로 젖는, 즉 습윤(wetting) 현상은 쉽게 유도 가능하나, 반대로 포어 내 친수성 분자를 다시 소수성으로 변환을 유도하더라도 채널 내부에 유입된 물이 채널 밖으로 다시 빠져나가고 증기 포켓을 형성하는 것은 동역학적으로 불리하고 긴 시간이 소요되기 때문에 on-off 스위치 형태의 물질전달 시스템 구현이 쉽지 않다.

2010년대부터 주목받기 시작한 유체의 흐름 제어는 소수성 개폐(hydrophobic gating) 효과를 이용하는 것이다.^{14,15)} 이러한 원리는 세포막에 배치되어 있는 생체채널(biological channel)의 메커니즘에 기인한 것이다. 특정 이온이나 분자를 세포막 내/외로 수송하기 위해서 생체채널 통로 내부에 1 nm 이하 지름의 소수성 구조를 가지고 있다는 것이 여러 시뮬레이션을 통해 증명, 보고되었다. 채널 내 소수성 영역은 자연적으로 증기 포켓을 포함하고 있기 때문에 기본적으로 물질의

수송이 차단된 off 형태를 유지하고 있지만, 전압(voltage), 이온 농도구배(concentration gradient), 기계적인(mechanosensitive) 외부자극 등에 의해 습윤(wetting) 현상이 유도되어 이온이나 물질 수송이 허락되는 스위치 on 형태로 변환된다. 이러한 소수성 개폐 효과를 이용한 물질전달 조절은 기존 보고된 소수성-친수성 가역 변환 분자를 이용하는 것보다 소수성 채널에서 전기장과 같은 외부 자극에 의한 젖음-마름(wetting-dewetting) 가역적 변환이 더욱 효과적이기 때문에 향후 실제 응용 기술 적용에도 유리할 것으로 전망된다. 본 총설에서는 나노포어 구조를 활용한 물질전달 조절 시스템의 개발의 연구동향을 살펴볼 것이며, 더불어 향후 활용가치가 큰 응용기술의 예시도 함께 소개한다.

2. 단일 또는 어레이(array) 형태의 나노포어 제작

2.1 단일 나노포어/채널 제작

현재까지 나노포어(채널)를 제작하는 다양한 방법들이 보고되었으며 연구 목적에 따라 다양한 제작 기술을 활용하여 제작할 수 있다. 단일 나노포어의 제작에 있어서 포어의 지름과 길이를 포함한 크기를 고려하여 제작방식을 설정해야 한다. 이온이 나노포어를 통과할 때 보여주는 물질전달 특성을 분석하기 위해서 트랙 에칭 기술(track-etching technique)이 나노채널 제작방법으로 널리 사용되어 왔다.¹⁶⁾ 수십~수백 나노미터 지름 수준의 단일 또는 낮은 밀도의 나노포어 어레이 제작에 적합하며 유기, 무기 소재 막 모두 적용될 수 있는 장점을 가진다. 제작된 나노포어는 일반적으로 원뿔형태의 비대칭적인 지름(한쪽의 큰 지름의 포어와 다른 쪽은 상대적으로 작은 포어)을 가지는 포어 형태로 제작되며, 나노포어는 특정 전하나 작용기를 가지는 분자를 이용한 후처리 과정을 통해 포어 내부에 양전하, 음전하, 친수성, 소수성 등의 다양한 물리화학적 성질을 부여할 수 있다.

유기, 무기 기반 막 재료에 나노채널을 제작할 수 있는 다른 방법으로 집속이온빔(focused-ion beam, FIB)이 있다.¹⁷⁻¹⁹⁾ 집속이온의 소스(source)로 일반적으로 갈륨 이온(Ga^+)을 이용하며, 높은 가속전압과 전류를 시료표면의 특정 위치에 조사하면 표면에 손상을 가하여 원하는 지름과 깊이를 가진 나노포어(채널)를 제작할 수 있다. 트랙 에칭 방법과 유사하게 나노포어가 작을수록 원뿔 형태의 비대칭 포어가 만들어진다. FIB 밀링(milling)은 최소 10~20 nm 지름 이상의 나노포어 제작에 적합하게 사용될 수 있으며, 트랙 에칭 방법과 달리 단일 나노포어부터 수 만개 이상의 매우 균일한 나노포어 어레이(nanopore array) 제작이 가능

한 장점을 가진다. 하지만 나노포어의 갯수가 증가함에 따라 제작 소요시간이 길어지는 단점이 있으며, 전도성 표면이 아닌 경우 백금과 같은 전도성 물질의 박막 증착이 전처리로 요구된다.

단일 나노포어를 제작할 수 있는 또 다른 방법은 마이크로피펫 풀러(micropipette puller)를 이용한 방법이다.²⁰⁾ 0.2~1.0 mm 내부 지름을 가지는 유리관에 레이저를 조사하여 열을 주입함과 동시에 유리의 연성을 통해 수십~수백 나노미터 지름을 가지는 나노피펫을 제작하는 방법이다. 위에 언급한 트랙 에칭, FIB 밀링은 막(membrane)과 같은 2차원 평면에 나노포어를 형성하는 방법과 달리 풀러를 이용한 방법은 원뿔형 나노포어를 피펫의 형태로 제작하는데 유용한 방법이며, 제작한 피펫은 프로브(probe)로 사용하여 2차원 표면을 주사(scanning)하여 공간분해능(spatial resolution)이 확보된 이미지를 얻을 수 있기 때문에 촉매가 도포된 불균일 표면이나, 나노채널을 포함하는 막의 표면을 조사하는데 유용하게 활용된다.²¹⁾

트랙 에칭, 집속이온빔 등은 최소 수십 나노미터 지름 이상의 나노포어를 만드는데 매우 유용하지만 그 이하 지름의 나노포어를 만드는 것은 기술적으로 한계에 가깝다. 하지만 생체 이온 채널은 채널을 통과하는 특정 이온, 분자와의 효과적인 상호작용을 위해 수 nm 혹은 1 nm 이하의 매우 작은 지름을 가지고 있다. 수 나노미터 지름 이하의 나노포어를 제작할 수 있는 재현성있는 방법은 현재까지 많지 않으나 2014년 Tabard-Cossa 그룹에서 10~30 nm 두께의 질화규소(silicon nitride, SiN_x) 막에 강한 전기장을 인가하여 절연파괴(dielectric breakdown)를 통해 2 nm 지름의 나노포어를 제작하는 방법을 보고하였다.²²⁾ 이후 Siwy 그룹에서 똑같은 절연파괴법을 이용하여 1 nm 이하 지름의 나노포어를 제작하여 이온 선택적인 인공 채널 구현에 성공하였다.²³⁾

2.2 한 개 이상의 포어를 포함하는 나노포어 어레이(nanopore array) 제작

단일 나노포어/채널은 매우 정교한 실험 조건이 요구될 때 특히 유용하다. 단일 나노포어만을 이용하므로 시뮬레이션을 수행하는데도 실제 실험 조건 반영이 용이하며, 더불어 시뮬레이션 소요시간도 크게 단축할 수 있는 장점을 제공한다. 실험 결과와 시뮬레이션의 비교가 가능하므로 실험 결과만으로는 얻지 못하는 채널 내 물질 이동 거동, 농도 분포, 채널 내 전위 분포 등 다양한 정보 추출이 가능하다.^{24,25)} 이러한 장점으로 인해 단일 나노포어나 단일 나노전극은 물질전달 거동 연구나 전기화학 촉매 메커니즘을 해석하는 연구에 유용한 분석도구로써 사용되었다. 하지만

단일 나노포어는 기초 연구에는 훌륭한 선택이지만, 고감도 센서 개발, 물의 정화 및 분리와 관련한 수처리, 선택적 수송 관련한 에너지 변환 장치 등 한꺼번에 많은 양의 이온이나 분자의 수송 및 흐름제어가 필요한 경우에는 사용하기 어렵다. 따라서 수천~수십만개 이상의 나노포어가 집적되어 있는 나노포어 어레이(nanopore arrays)는 물질의 이송 및 제어가 고속 대량처리(high-throughput)로 가능하므로 다양한 응용 기술 개발 적용에 더욱 적합하다.

한 개 이상의 나노포어(채널)를 포함하는 나노포어 어레이를 제작하기 위해서 앞서 언급한 트랙 에칭이 사용될 수 있다. 하지만 이 방법으로는 고밀도의 나노포어를 균일한 패턴으로 생성하기 어렵기 때문에 고밀도의 균일한 나노포어 어레이 제작에는 적합하지 못하다. FIB 밀링은 단일 나노포어 제작뿐만 아니라 어레이 형태의 나노포어를 제작하는 데도 유용하게 사용된다.^{17,26} 특히 이온빔의 가속 전압, 전류, 체류시간(dwell time) 등 다양한 변수 조절을 통해 제작할 나노포어의 지름, 길이, 구조적 형태도 조절할 수 있는 장점을 제공한다. 더불어 트랙 에칭 기술과 달리 나노포어 형성 위치를 시료기판에 개별 지정 가능하므로 매우 균일하고도 정밀한 나노포어 어레이 제작이 가능하다. 하지만 수십 마이크로미터 제곱(μm^2) 면적 이상에 고밀도의 나노포어 어레이를 제작하는 것은 상대적으로 긴 시간이 소요되는 단점이 있기 때문에 또 다른 방법이 요구된다. 여기에 곁어서 새 문단으로 시작 FIB 밀링을 대체할 수 있는 방법으로 나노스피어 리소그래피(nanosphere lithography)가 있다.^{24,27} 이 방법은 나노포어 어레이를 제작하고자 하는 기판에 폴리스타이렌 입자(polystyrene sphere)를 단층(monolayer)으로 형성시키고 건식 식각(dry etching)을 이용하여 나노포어 어레이를 2차원 평면으로부터 식각하여 제작한다. 나노스피어 리소그래피를 이용한 나노포어 어레이 제작은 균일한 나노포어를 매우 높은 밀도로 수백 마이크로미터 제곱 이상의 넓은 면적에 쉽게 제작할 수 있는 장점을 제공한다.

무기 박막에 제작된 나노포어 어레이는 견고하고 잘 정의된 나노포어를 제작할 수 있으나 기계적 유연성이 떨어지므로 쉽게 부서지고 깨지는 성질을 지니는 반면에 고분자 기반의 나노포어 어레이는 기계적 유연성이 있으므로 상업적 응용가치가 더 높다. 유기 고분자 기반의 나노채널막 제작은 공중합체 고분자를 이용하여 간단하게 제작이 가능하다. 두 개의 고분자 블록의 비율 및 분자량, 용매의 선택에 따라 직선형 채널, 라멜라(lamellar), 자이로이드(gyroid), 구형(sphere) 구조 등 다양한 형태의 고분자 막을 평면 기판에 형성시킬 수 있다.²⁸⁻³⁰ 하나의 예로, polystyrene-*b*-poly-

4-vinylpyridine (PS-*b*-P4VP) 공중합체 고분자는 스핀 코팅(spin-coating) 방법을 통해 평면 기판에 코팅을 하고 고분자 용액의 용매가 증발함과 동시에 자발적인 미세 분리(micro-separation) 과정이 일어나면서 PS 뼈대에 직선형의 P4VP 도메인이 형성되어 고밀도의 나노채널막이 생성된다. 두개의 고분자 블록의 비율에 따라 나노채널의 밀도 및 지름이 조절된 나노채널막이 형성된다. 이러한 고분자 재료 기반의 나노채널막은 대면적으로 쉽게 제작이 가능하나, FIB 밀링, 나노스피어 리소그래피 방법처럼 매우 균일한 나노채널 어레이를 제작하기는 어려운 단점이 있다. 또한 스핀 코팅 후 자발적인 조립과정을 통해 직선형태의 나노채널 어레이가 고분자막에 생성될 때, 공기에 노출된 최상단층의 고분자 막은 아주 높은 정렬도를 보이는 직선형태의 채널이 만들어지나, 평면 기판과 맞닿은 하부 층은 균일성이 떨어지는 그물 형태의 얇혀 있는 구조로 채널이 형성되는 단점을 지니고 있다.

3. 나노포어의 구조와 전하 종류에 따른 물질전달 조절

이온/분자 선택성, 물질전달 조절 등 나노포어에 원하는 성질을 도입하는데 있어서 포어 크기(지름, 길이, 형태 및 구조)도 중요한 변수이며, 그 중에서 특히 지름이 중요하다. 일반적으로 수백 나노미터 이상 지름의 나노포어에 전하 선택적인 성질을 부여하기 위해서는 용액 이온세기를 낮추어야 한다. 이온세기가 큰 용액에서 상대 이온(counter ion)에 의한 전하 가리움 효과(charge screening effect)가 크게 나타나고, 그에 따라 채널 내 전기이중층의 두께가 얇고 양/음이온 선택성이 떨어지기 때문이다. Bohn 그룹에서는 나노포어 내부에 전극 2개가 삽입된 나노포어 전극 어레이(nanopore electrode array)를 제작하여 포어의 지름, 용액 이온세기에 따른 전하선택성 효율을 비교하였다(Fig. 1a,b).⁹ 100 nm 지름의 나노포어 어레이에서 양 전하성 1 mM $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6^{3+}$ 분자에 0.1 M KCl 전해질이 존재할 때보다 존재하지 않을 때 더 큰 전류가 관찰되었다(Fig. 1c). 이 결과를 통해 상대적으로 큰 지름의 나노포어에서는 용액의 이온세기를 낮춤으로써 효과적인 전기이중층 중첩이 가능하고 따라서 높은 전하선택성 부여가 가능하다는 것을 증명하였다. 더불어 이온세기가 똑같은 용액 조건에서 다양한 지름의 나노포어 어레이를 제작하여 실험한 결과, 나노포어가 작을수록 효과적인 전기이중층 중첩에 의해 더 높은 전류가 관찰되었다(Fig. 1d). 이러한 결과들은 나노포어에 특정 물리화학적 성질을 도입하는데 지름이 매우 중요한 변수라는 것을 분명하게 보여준다.

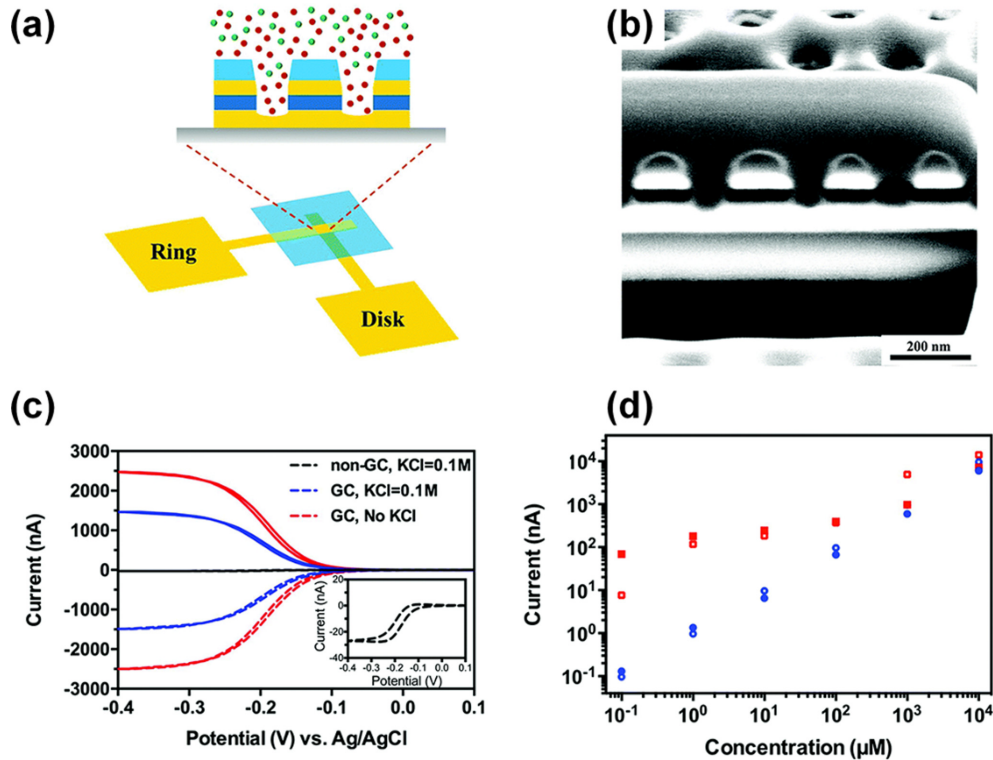


Fig. 1. (a) Schematic illustration of nanopore electrode arrays (NEAs) composed of ring and disk gold electrodes spaced by a 100 nm silicon nitride layer. (b) A cross-sectional scanning electron microscopy image showing detailed nanopore structures. (c) Voltammograms of 1 mM $\text{Ru}(\text{NH}_3)_6^{3+}$ on the NEAs in the presence and absence of 0.1 M KCl. Generator collector (GC) modes were obtained with the top and bottom gold working electrodes in the 4-electrode system with Ag/AgCl reference and Pt counter electrode, and non-GC current was collected only with the bottom gold electrode while the top gold was left at open-circuit potential in the 3-electrode system. (d) Simulated (open) and experimental (solid) limiting currents collected in GC mode as a function of $[\text{Ru}(\text{NH}_3)_6^{3+}]$ with 0.1 M KCl (blue) or with no KCl (red). Reproduced with permission from ref [9].

나노포어 내부 표면 기능화를 통한 전하 선택성 도입은 다양한 방법이 있으며 대표적으로 채널 내부에 양전하를 부여하기 위해서 아민(amine) 그룹을, 음전하를 위해서는 하이드록실기(hydroxyl group), 카복실기(carboxyl group), 또는 실리카 표면 자체의 산소 음전하를 이용할 수 있다. 이러한 작용기들은 중성의 pH에서 pK_a 값에 따라 양전하, 음전하를 띠게 된다. 또한 포어 소재에 따라 표면 기능화 방법은 달리 사용되는데, 금의 경우 gold-thiol 특이 반응을 이용하며, 산화규소(silicon oxide), indium-tin oxide, fluorine-doped tin oxide와 같은 금속산화물 나노포어는 silane을 포함하는 분자를 이용하여 silanization 반응으로 특정 전하를 표면에 도입할 수 있다. 더불어 표면 개질 조건이나 용액 환경을 조절하여 채널 내부의 전하 밀도도 조절할 수 있다.

나노포어에 전하 선택성을 도입하여 양/음이온에 대

한 전하 선택적 수송을 활성화시키는 것뿐만 아니라 포어 구조를 원뿔(conical)형태와 같은 비대칭적 구조로 제작하면 이온 흐름이 한쪽 방향으로만 허락되는, 전자회로의 다이오드와 같은 정류(rectification)현상을 석영 나노 피펫을 이용하여 Bard 그룹에서 1997년 처음 관찰하였다.³¹⁾ 나노포어가 대칭적인 원통형(cylinder) 구조를 가질 때는 정류현상이 나타나지 않고 원뿔형(conical) 구조를 가질 때만 걸어진 전압의 방향에 따라 전류의 크기가 달라지는 다이오드 거동이 나타난다. 이는 나노포어의 형태가 포어 내부의 전하만큼 물질전달 거동에 큰 영향을 끼친다는 것을 의미한다. 비대칭 나노포어에서 보여주는 이온 전류 정류거동은 이온 결핍/축적 모델을 기반으로 2003년 Woermann 연구자에 의해 처음 제시되었으며 현재 올바른 해석으로 널리 받아들여지고 있다.³²⁾ 나노포어를 기준으로 전압이 인가된 방향에 따라 나노 포어 내부

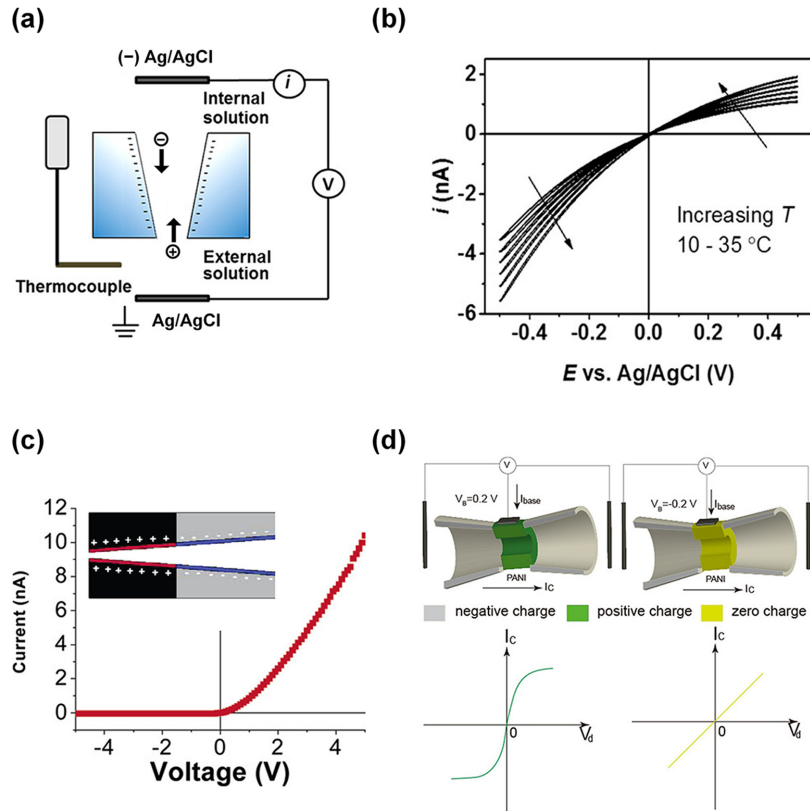


Fig. 2. (a) Schematic illustration showing the experimental design for measuring temperature-dependent ion current rectification through a conical nanopore. (b) Representative i - E curves obtained from 0.1 mM KCl at different temperatures ranging from 10 to 35 °C. Reproduced with permission from ref [33]. (c) I - V curve for a nanopore modified with positively charged amines and negatively charged carboxyls. When an electric field is applied in the direction from the large pore (+) to the smaller pore (-), an increase in current is observed, i.e., forward bias. Reproduced with permission from ref [35]. (d) i - E responses for PNP nanofluidic transistor composed of single polyaniline layer (PANI) sandwiched between two polyethylene terephthalate (PET) pores. When the PANI layer becomes positively charged by applying a positive potential, e.g., +0.2 V, for oxidation, a sigmoidal curve is observed (left). On the other hand, a linear i - V curve is obtained when the PANI base is reduced at -0.2 V, showing no charge (right). Reproduced with permission from ref [38].

에 이온이 축적되거나 결핍되면서 이온 전류가 달라지는 정류 거동이 나타난다.³³⁾ 음전하 표면을 가지고 있는 비대칭 나노포어를 기준으로 위쪽 내부 용액에 있는 Ag/AgCl 기준 전극에 아래쪽 외부 용액의 Ag/AgCl 전극보다 음전위(negative potential)가 인가되어 있을 경우를 고려해보자(Fig. 2a). 내부, 외부 용액 모두 KCl 전해질을 함유할 때 외부용액에 존재하는 양이온 K^+ 는 나노포어 내부의 음전하에 의한 정전기적 인력으로 나노포어 외부에서 내부로 쉽게 유입된다. 그와 동시에 나노포어 내부용액에 존재하는 음이온 Cl^- 는 나노포어 내부에 유입/축적된 K^+ 이온에 의한 표면 음전하의 전하 가리움 효과에 의해 용액의 조건, 나노포어 지름의 크기에 따라 Cl^- 이온이 포어 내부에

서 외부로의 수송이 상황에 따라 허락된다. 따라서 나노 포어 내부의 KCl 이온 농도는 벌크 농도보다 높게 형성되는 이온 축적이 나타나며, 포어를 가로지르는 이온 전류가 증가한다(Fig. 2b). 이와 반대로 내부 용액의 Ag/AgCl 기준전극에 외부 기준전극 대비 양전위(positive potential)가 인가될 경우에는 포어 외부 용액의 Cl^- 이온은 나노포어 음전하에 의한 반발력으로 나노포어 내부로 유입될 수 없다. 따라서 나노포어 내부에는 Cl^- 이온의 결핍이 생기고 이온 전류가 감소하는 결과를 가져온다.

2004년에 Martin 그룹에서는 비대칭 원뿔형 나노포어에 표면 전하 종류, 전하 밀도, 전해질을 구성하는 이온의 종류에 따라 다이오드 거동이 달라지는 것을

체계적인 실험을 통해 증명하였다.³⁴⁾ 금 표면에 Cl⁻ 음이온 특이적 흡착을 이용하여 금 표면에 음전하를 부여하고, 이에 따라 다이오드 거동이 나타나는 것을 보여주었다. 더불어 나노포어에 카복실기를 도입하고 pH 조절을 통해 채널 전하 밀도를 조절하였다. 그 결과 전하 밀도가 높을수록 정류현상이 증가하여 다이오드 거동이 더욱 더 뚜렷하게 나타났다. 나노포어에 양이온성 분자로 표면 개질을 하면 양전하성 포어는 음전하를 띠는 나노포어와 정반대의 다이오드 거동이 나타나는 것을 관찰하였다. Siwy 그룹에서는 비대칭 원뿔형 나노포어 표면에 카복실기와 아민기를 이용, 양, 음 전하를 동시에 공간적으로 분리, 고정하여 p-n 접촉 반도체 다이오드를 모사하는 나노포어를 제작하였다(Fig. 2c).³⁵⁾ 제작한 양극성 나노플루이드 다이오드(bipolar nanofluidic diode)는 -5 V, +5 V 전압 범위에서 수백배의 정류비(rectification ratio)를 보여주었으며 이를 통해 전자회로와 흡사한 기능을 가지면서 수용액에서 작동가능한 이온회로의 응용가능성을 보여주었다. 비대칭 원뿔형 나노포어뿐만 아니라 다른 형태의 나노포어에서도 이온 정류현상이 보고되었다. Jiang 연구 그룹에서는 두개의 원뿔형 나노포어가 맞닿은 마치 모래시계와 같은 형태의 나노채널을 이용하여 이온 정류현상을 보고하였다.³⁶⁾ 모래시계 모양의 poly(ethylene terephthalate) (PET) 나노채널에 금과 백금을 도포하여 서로 다른 금속이 접합한 나노채널을 제작하였다. PET 그대로를 이용하거나 두개의 원뿔형 나노포어 양쪽 모두에 같은 금속(금 또는 백금)만 도포했을 때는 다이오드와 같은 이온 정류현상이 관찰되지 않고, 나노포어 양쪽에 금과 백금이 각각 따로 도포되었을 때 비로소 다이오드 거동이 나타남을 관찰하였다. 각기 다른 재료가 나노포어 표면을 구성할 경우 표면 전하, 습윤성(wettability)과 같은 물리화학적 성질이 금, 백금 나노포어에서 다르기 때문에 이와 같은 정류현상이 나타날 수 있었다. 또 다른 사례로, 같은 모래시계형태의 나노채널 한쪽은 PET표면을, 다른 쪽은 poly(acrylic acid) (PAA)를 고정하여 비대칭적 화학적 개질법을 도입하였다.³⁷⁾ 제작한 나노채널은 pH에 따라 양이온 선택성 투과를 보여주거나, 물질전달이 차단된 닫힌 상태로 변환되어, pH에 감응하는 나노포어 다이오드를 보여준 사례이다. 매우 최근에는 PET 나노포어 두 개가 만나는 중심영역에 polyaniline (PANI) 층을 삽입하여 PET-PANI-PET 재질로 구성된 PNP 나노플루이드 양극성 접촉 트랜지스터(nanofluidic bipolar junction transistor, nBJT)가 보고되었다(Fig. 2d).³⁸⁾ 포어 중심에 배치된 PANI 층을 베이스(base)로 사용하여 인가된 전압과 나노포어 내벽의 전하 분포에 따라 네 가지 다른 구동 모드

(cutoff, active, saturation, breakdown)를 얻을 수 있다. 이 외에도 Kim, Rosnagel 연구 그룹은 비대칭 원뿔형 나노포어에 TiO₂와 같은 유전체(dielectric)를 원자층증착(atomic layer deposition)으로 도포하여 지름 10 nm 이하의 나노포어를 제작하였으며, 이를 게이트(gate) 전극으로 활용하여 이온 장 효과 트랜지스터(ion field effect transistor)를 구현하였다.³⁹⁾

4. 소수성 나노포어를 이용한 물질전달 조절

생체채널이 특정 이온, 분자를 세포막을 가로질러 수송할 때 사용하는 원리 중 하나는 전압에 의해 작동하는 소수성 통문(hydrophobic gating)이다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 생체 채널의 중간 지점에 존재하는 1 nm 지름 이하 소수성 포켓(pocket)은 자연적으로 마른 형태를 유지하며 공극을 가지고 있어서 이온, 분자가 이동하지 못하는 닫힌 상태를 유지하고 있다. 하지만 외부에서 인가되는 전압에 의해 포어 소수성 부분이 젖은 상태로 전환되는 전기습윤(electrowetting) 현상에 의해 특정 물질이 포어를 통해 세포 내외로 수송된다. 이러한 생체채널 메커니즘을 모사하여 전압에 의해 조절되는 소수성 나노포어를 2011년 Smirnov 그룹이 실험적으로 관찰하였다(Fig. 3a).⁴³⁾ 100 nm의 소수성 나노포어는 기본적으로 말라 있는 증기상태를 유지하고 있으며 그에 따라 용매인 물을 포함하여 어떤 물질도 막을 통과할 수 없어 전류가 매우 낮은 상태를 유지하고 있으나, 외부에서 전기장이 나노포어를 가로질러 인가되면 특정 전압 이상에서 소수성 나노포어에 물이 유입되면서 젖은 상태로 변환되고, 그에 따라 상승하는 전류 거동을 보여준다(Fig. 3b). 더불어 소수성 나노포어가 마른 상태에서 젖은 상태로 변환되기 시작하는 문턱전압(threshold voltage)에서는 매우 큰 전류 요동(fluctuation)이 나타나는데, 이는 나노포어 내부에서 물에 의한 젖음과 마름이 동시에 빠르게 가역적으로 변환되면서 나타나는 현상이다. 문턱전압 이상의 강한 전기장이 소수성 나노포어에 인가되면 전류 요동은 감소하고 소수성 포어는 물이 차 있는 젖은 상태가 우세하게 안정적으로 유지된다. 나노포어에 인가된 전기장을 다시 해소시키면 소수성 포어 내벽에 의해 원래의 마른 상태를 회복하고 증기로 채워진 빈 공간이 다시 만들어지면서 매우 낮은 전류상태로 돌아간다. 이 소수성 포어의 개폐 효과를 통해 최대 3000배 on/off 전류 차이를 보여주었다. 이 후 Siwy 그룹에서는 12 μ m 길이에 포어의 한쪽 큰 지름은 500 nm, 다른 쪽 지름은 10~30 nm 정도의 크기를 가지는 단일 소수성 나노포어를 이용하여 전도성이 완벽하게 on/off 상태로 가역적 변환이 가능한 전기장에 의해 물질전달

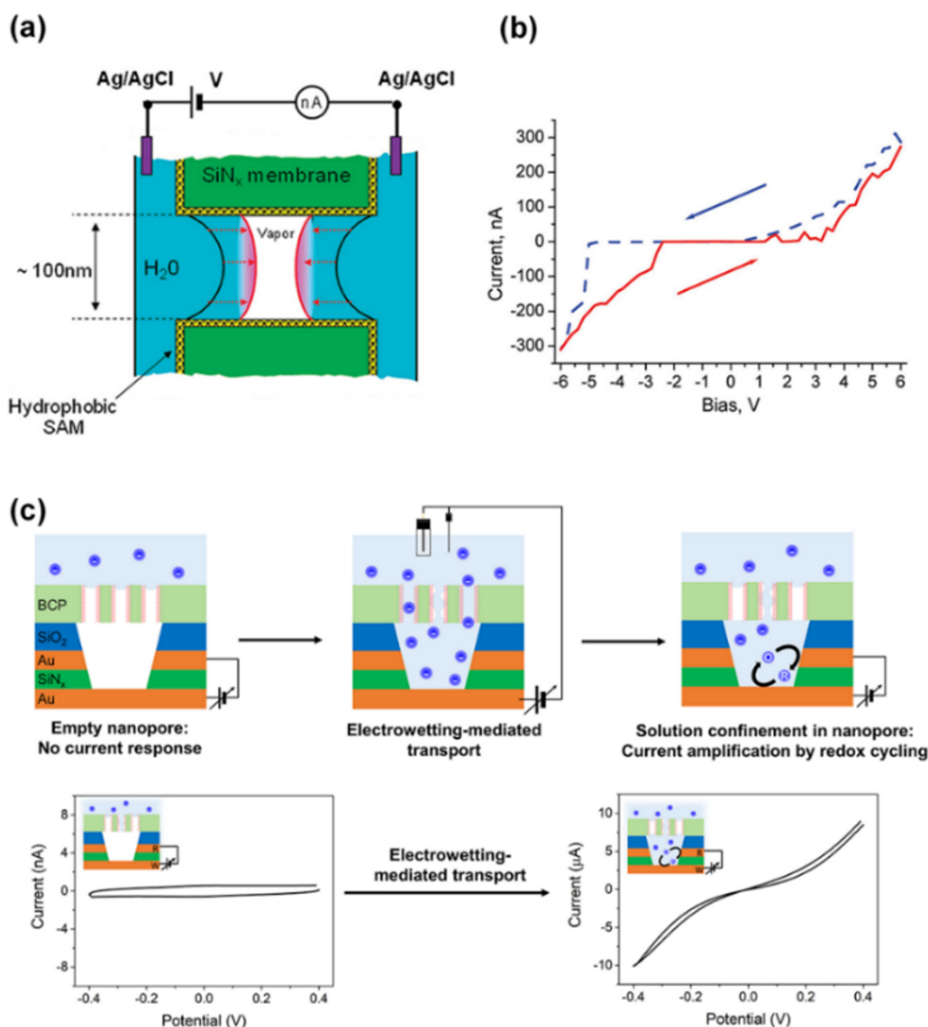


Fig. 3. (a) Illustration of voltage-induced wetting in a hydrophobic nanopore. (b) Representative i - V curve showing voltage-gated reversible wetting and dewetting with 140 nm nanopores modified with SiH₁₆. Reproduced with permission from ref [43]. (c) Illustration of potential-induced wetting through a hydrophobic block copolymer membrane for electrolyte confinement in nanopores apart from the bulk solution (*top from left to right*). Voltammograms of 50 mM Fe(CN)₆^{3/4-} with no supporting electrolyte before potential-induced wetting, *viz.*, empty nanopores (*bottom left*), and after introducing the electrolyte solution enabled by potential-induced wetting (*bottom right*). Reproduced with permission from ref [47].

이 조절되는 나노포어를 보고하였다.⁴⁴⁾ 앞선 Smirnov 그룹과 마찬가지로 마른 상태의 나노포어에서 젖은 상태로 변환이 일어나기 시작하는 문턱전압에서는 매우 큰 전류의 요동이 나타나고, 더욱 강한 전기장이 인가되었을 때는 소수성 나노포어가 젖은 상태로 다소 안정적으로 유지되어 전류의 요동이 감소하는 경향을 나타내었다. 이러한 소수성 나노포어를 이용한 물질전달 조절 시스템은 향후 다양한 곳에 응용될 수 있으며, 특히 매우 정교한 물질전달이 요구되는 약물 전달 시

스템과 같은 곳에서 매우 유용할 것으로 기대된다.

최근에는 하나의 외부자극에 의한 물질전달 제어뿐만 아니라 pH, 빛, 호스트-게스트 화학(host-guest chemistry), 전하밀도 등 다양한 외부 자극에 의해 조절되는 물질전달 시스템이 보고되었다. Jiang 그룹에서는 10 nm 이하 지름, 12 μ m 길이의 나노채널을 이온 트랙 에칭 방법을 통해 제작하였다.⁴⁵⁾ 제작된 나노채널 내벽은 카복실기를 함유하여 pH에 따라 나노채널의 음전하 밀도를 조절할 수 있다. pH 2와 같은

낮은 pH에서는 전하를 띠지 않고 pH 10에서는 카복실기 그룹이 카복실레이트(carboxylate) 음이온으로 전환되면서 채널이 높은 음전하 밀도를 갖게 된다. 상대적으로 낮은 pH 3, 7에서는 채널 내 음전하 밀도가 낮기 때문에 비습윤(dewetting) 현상이 우세하여 전류가 낮게 유지되다가 pH 10 용액에서는 음전하 밀도가 증가하여 채널이 젖은 상태로 전환되어 전류가 상승하는 결과를 보여주었다. 더불어 상대적으로 낮은 전하 밀도를 가지는 pH 7 용액에서 나노채널에 인가되는 전압을 조절하여 채널을 통과하는 물질의 수송이 조절될 수 있음을 함께 보여주었다. 또 다른 예로 호스트-게스트 화학을 이용하여 빛과 전기장에 감응할 수 있는 나노포어도 같은 연구 그룹에서 보고되었다.⁴⁶⁾ 친수성 게스트 물질이 호스트에 결합할 때 나노포어는 친수성으로 물에 차 있는 상태를 유지하다가 빛을 조사하면 게스트 분자인 cyclodextrin이 떨어지면서 소수성 분자인 azobenzene 유도체가 포어 내벽에 드러나면서 마른 상태로 변환된다. 이 소수성 나노포어에서 외부 전기장에 의해 전기습윤(electrowetting), 비습윤(dewetting)을 가역적으로 조절하여 이중 자극에 의한 나노포어의 젖음, 마름 현상을 제어하였다. 더욱 최근에는 Bohn 연구 그룹에서는 pH 감응형 고분자 막을 나노포어 전극 어레이에 코팅하여 다중모드(multi-modal) 물질전달 제어 시스템을 보고하였다(Fig. 3c).⁴⁷⁾ 산성 pH 조건에서는 고분자 나노채널막은 음이온만 선택적으로 통과할 수 있는 음이온교환막과 같은 성질을 보이고 고분자 막의 pK_a 보다 높은 중성 또는 염기성 pH에서는 고분자 나노채널막이 소수성 채널로 변환된다. 이 소수성 나노채널막에 인가되는 전압을 조절하여 전기습윤/비습윤을 유도하고 그에 따라 나노채널막을 통과하는 물질전달을 제어하는 시스템을 보고하였다. 또한, 나노포어 내부 전극에 강한 음전위($E_{app} \leq -2.5$ V)를 가하여 전기습윤현상을 이용하여 소수성 나노채널막을 통과하여 나노포어 내부에 전해질 용액을 채우고 인가된 음전위를 해소하면, 나노포어 내부의 전해질 용액과 외부의 벌크용액이 소수성 나노채널 막에 의해 분리되는 것을 관찰하였다. 이러한 pH 감응형 고분자를 이용한 후속연구로 나노포어 내부에 고정된 tyrosinase 효소가 기질(substrate)인 phenol을 전기화학 활성 물질인 quinone으로 변환하고, 이 quinone은 소수성 고분자 나노채널막에 의해 벌크 용액과 분리되어 있으므로 시간이 지남에 따라 나노포어 내부에 축적되어 감도가 뛰어난 전기화학 바이오센서 개발 전략을 제시하였다.⁴⁸⁾ 이와 같은 소수성 나노채널막에 외부 전기장을 이용한 물질전달 시스템은 향후 다양한 곳에 응용될 수 있는 높은 잠재력으로 더욱 더 활발한 연구가 기대된다.

5. 나노포어 기반 물질전달 조절 시스템의 응용

나노포어 내벽에 특정 전하를 도입하거나 전하 밀도를 조절을 통해 단순히 양/음이온 전하선택성을 조절하는 것을 뛰어넘어 특정 이온, 분자에만 감응할 수 있는 생체모사형 나노포어 구현 사례가 증가하고 있다. Siwy 그룹에서는 비대칭 나노포어 내벽에 γ -D-glutamic acid (γ DPGA)에 특이적 결합을 하는 항체를 고정하고, 타겟 분자인 γ -D-glutamic acid가 항체와 결합하면 나노포어 표면의 전하분포가 달라지게 되고 이에 따라 전류의 정류 거동이 달라지는 나노플루이딕 다이오드를 보고하였다(Fig. 4a,b).⁴⁹⁾ 최근에는 같은 연구 그룹에서 30 nm 질화규소(SiN_x) 막에 절연 파괴법을 통해 1 nm 이하의 나노포어를 제작하고 여기에 K^+ 이온에 선택적으로 결합하는 18-Crown-6 ether를 포어에 고정하여 Na^+ , K^+ , Cl^- 이온 혼합물에서 K^+ 에만 선택적으로 감응할 수 있는 생체모사형 나노채널을 제작하였다.²³⁾ 특정 이온에만 선택적으로 감응하는 나노포어는 어려운 제작 조건을 요구하기 때문에 보고된 사례가 많지 않다. 특정 이온 감응형 나노포어 구현을 위해서는 타겟 이온과 효과적인 결합 및 상호작용을 하기 위해 1 nm 지름 이하 나노포어가 필요한데, 기존에 나노포어 제작에 주로 활용되었던 트랙 에칭, 집속이온빔은 10 nm 이하의 나노포어는 만들기가 어려운 기술적 단점이 있다. 절연파괴법은 나노포어를 생성하는 전압 조건이 일정하지 않고 포어 생성 위치를 정확하게 지정하지 못하는 단점이 있으나, 1 nm 이하의 포어 제작을 가능하게 해준다. 여기에 포어 내벽 또는 입구 주변에 K^+ 이온 선택성 분자를 고정함으로써 이온선택성 나노포어를 성공적으로 구현하였다. 더불어 100 nm 정도 크기의 바이러스를 검출할 수 있는 나노포어 센서도 보고된 바 있다. Liu, Azzaroni, Mariñas, Rong 4개의 합동 연구팀은 SARS-CoV-2에 선택적으로 결합할 수 있는 DNA 앵타머(aptamer)를 나노포어에 고정시켜 바이러스 나노포어 센서를 개발하였다.⁵⁰⁾ 바이러스가 존재하지 않을 때는 비대칭 나노포어 구조와 표면 전하에 의한 뚜렷한 다이오드 거동을 보여주지만, 바이러스가 나노포어 내벽에 결합할수록 정류비가 감소하게 된다. 이를 통해 1 pfu/mL 농도의 바이러스까지 검출할 수 있는 뛰어난 감도의 나노포어 센서를 개발하였다.

외부 자극에 의해 조절되는 소수성 나노포어 개폐(gating) 효과를 이용한 응용 연구도 최근 활발히 진행되고 있다. Bohn 그룹에서는 전극 3개가 삽입된 나노포어를 제작하여 전기습윤(electrowetting)에 의해 조절되는 트랜지스터 거동을 보고하였다.⁵¹⁾ 60 nm 두께의 SiN_x 를 사이에 두고 나노포어 내부에 배치된 전극

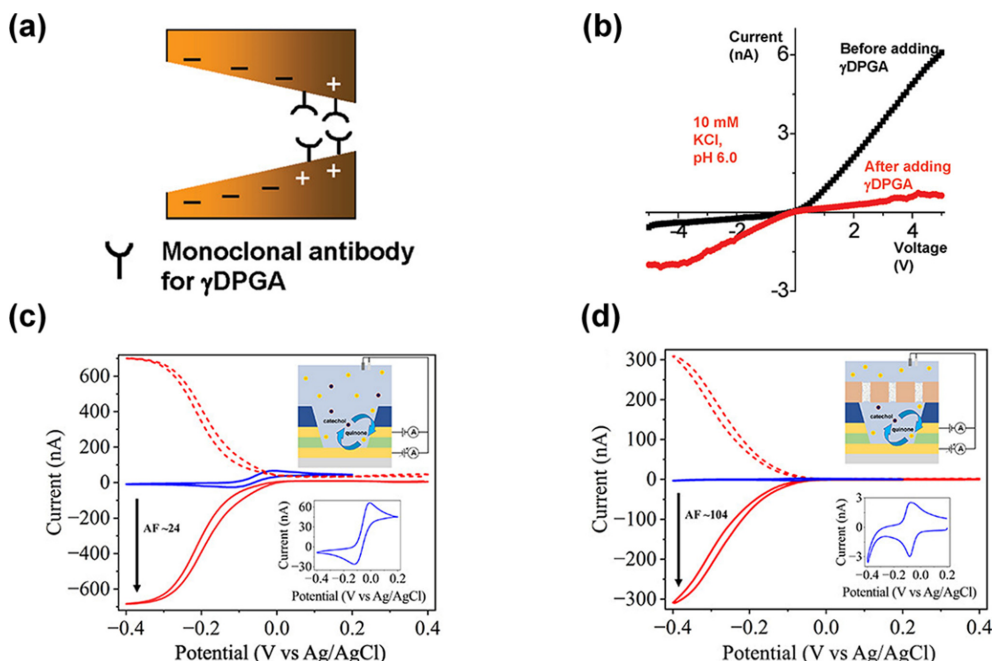


Fig. 4. (a) Sensing γ -D-glutamic acid (γ DPGA) with a nanopore modified with monoclonal antibody. (b) When the binding events occur between the antibody and γ DPGA, local surface charge patterns on the nanopore wall are altered, leading to a change in rectification ratio. Reproduced with permission from ref [49]. Voltammetric responses of quinone produced by tyrosinase enzymatic reaction with 4-ethyl phenol in (c) open nanopores and (d) closed nanopores covered with a hydrophobic block copolymer membrane. The inset voltammetric responses (blue) were obtained in a 3-electrode configuration with the bottom gold working electrode, Ag/AgCl reference, and Pt counter electrode while the voltammetric responses in red were obtained in a 4-electrode configuration by employing both bottom and top gold as working electrodes. Reproduced with permission from ref [48].

두개는 지름 150 nm, 깊이 ~ 400 nm 나노포어의 뼈대를 구성하고, 바닥(bottom) 전극은 나노포어 공간 아래에 묻혀있다. 이 바닥 전극에 강한 전압을 인가하여 절연과괴를 통해 지름 10 nm 이하의 미세 나노채널이 형성되면, 바닥 전극에 강한 전압($E_{\text{appl}} \geq \sim 1.8$ V)이 인가되어 있을 때 전기습윤 현상으로 바닥전극에도 물질전달이 일어나게 된다. 이때 중간(middle) 전극과 상층(top) 전극사이에 흐르는 레독스 순환(redox cycling) 전류는 바닥 전극의 전위에 따라 서로 반대의 정류현상이 나타난다. 소수성/친수성 가역적 변환을 통한 약물 전달 응용 사례도 최근에 발표되었다.⁵²⁾ 산화알루미늄(anodic aluminum oxide) 나노채널에 polypyrrole (PPy) 고분자를 코팅하고 여기에 전압을 인가하여 친수성, 소수성 성질을 가역적으로 조절할 수 있는 나노채널을 제작하였다. Pulsatile 약물은 나노채널이 소수성 상태에서는 나노채널을 통과하지 못하지만 나노채널에 코팅된 PPy가 산화되면, 친수성 성질로 전환되면서 pulsatile 약물이 나노채널을 통과하게 된다. 비대칭 포어를 이용한 삼투압 염분차(salinity gradient)

발전에 적용한 사례도 보고되었다.⁵³⁾ 팁 지름이 400 nm인 비대칭 메조포어(mesopore)에 polylysine을 채우면 농도 편극(concentration polarization)에 의한 이온 전류 정류현상이 나타나는 것을 확인하였다. 이를 바탕으로 염분차 기반 삼투압 전력 생산에 적용한 결과, 염분차가 500배일 때 120 pW까지 전력생산이 가능하였다. 이 결과는 다른 단일 나노스케일 포어에서 얻은 전력생산보다 훨씬 더 큰 수치이다.

6. 결 론

이번 총설에서는 단일 나노포어와 나노포어 어레이를 이용한 물질전달 제어 시스템과 관련 응용 연구 동향을 살펴보았다. 단순히 포어 내부에 특정 전하를 도입하여 양/음이온에 대한 전하선택성만 부여하였던 초기연구에서 발전을 거듭하여 특정 분자, 이온까지 선택적으로 수송할 수 있는 생체모사형 나노포어까지 개발되고 있다. 하지만 특정 분자, 이온에 대한 높은 선택성을 가지면서 매우 빠른 수송을 보여주는 정교

한 물질전달 시스템까지 개발하기 위해서는 기술적으로 반드시 해결이 되어야 하는 부분들이 있다. 특정 분자, 이온과 효과적인 상호작용을 하기 위해 1 nm 이하의 나노포어를 재현성 있게 제작하는 기술이 필요하며, 더불어 막과 같은 평면 기관(substrate)의 원하는 위치에 단일 나노포어부터 수 만개 이상의 나노포어 어레이를 동시에 제작할 수 있는 나노공정 기술이 필요하다. 이러한 나노포어 공정기술이 개발되어야만 물 분리 및 정화, 오일-수용액 분리 기술, 초고감도 바이오센서, 고효율 에너지 변환 소자와 같은 나노포어 기반 다양한 응용 기술 연구가 이어질 수 있다.

또한 2010년부터 보고되고 있는 소수성 개폐 나노포어에 전기장과 같은 외부 자극에 의한 젖음(wetting)/마름(dewetting) 가역적 변환을 통한 물질전달 조절은 이제 연구가 시작되고 있는 새로운 분야이다. 따라서 이와 관련한 이론 수립과 함께 소수성 나노포어의 크기(특히, 지름, 길이, 포어 구조), 용액의 조성, 이온세기, 전해질의 종류 및 구성 등 다양한 조건에 따른 연구가 활발하게 이어질 것으로 기대한다. 이러한 기초 연구 결과를 바탕으로 여러가지 외부 자극에 의한 물질전달 제어 시스템뿐만 아니라 나노포어의 젖음/마름 변환에 의한 단순한 on-off형태의 물질전달에서 진보하여 특정 이온, 분자에 대한 높은 선택성과 빠른 수송이 동시에 가능한 생체모사형 고효율 나노포어 개발로 이어질 것으로 기대한다.

감사의 글

이 논문은 2023년도 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 램프(LAMP) 사업 지원을 받아 수행된 연구임(No. RS-2023-00301974). 이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1C1C100905012, 2022R1A4A102181712).

참고문헌

1. R. E. Gyurcsányi, Chemically-modified nanopores for sensing, *TrAC, Trends Anal. Chem.*, **27**(7), 627 (2008).
2. L. Xue, H. Yamazaki, R. Ren, M. Wanunu, A. P. Ivanov, and J. B. Edel, Solid-state nanopore sensors, *Nat. Rev. Mater.*, **5**(12), 931 (2020).
3. K. Fu, S.-R. Kwon, D. Han, P. W. Bohn, Single entity electrochemistry in nanopore electrode arrays: Ion transport meets electron transfer in confined geometries, *Acc. Chem. Res.*, **53**(4), 719 (2020).
4. J. Wang, Y. Cui, and D. Wang, Design of hollow nanostructures for energy storage, conversion and production, *Adv. Mater.*, **31**(38), 1801993 (2019).
5. W. Guo, Y. Tian, and L. Jiang, Asymmetric ion transport through ion-channel-mimetic solid-state nanopores, *Acc. Chem. Res.*, **46**(12), 2834 (2013).
6. W.-J. Lan, M. A. Edwards, L. Luo, R. T. Perera, X. Wu, C. R. Martin, and H. S. White, Voltage-rectified current and fluid flow in conical nanopores, *Acc. Chem. Res.*, **49**(11), 2605 (2016).
7. Z. Zhu, D. Wang, Y. Tian, and L. Jiang, Ion/molecule transportation in nanopores and nanochannels: From critical principles to diverse functions, *J. Am. Chem. Soc.*, **141**(22), 8658 (2019).
8. Y. A. P. Sirkin, M. Tagliazucchi, and I. Szleifer, Transport in nanopores and nanochannels: some fundamental challenges and nature-inspired solutions, *Mater. Today Adv.*, **5**, 100047 (2020).
9. K. Fu, D. Han, C. Ma, and P. W. Bohn, Ion selective redox cycling in zero-dimensional nanopore electrode arrays at low ionic strength, *Nanoscale*, **9**(16), 5164 (2017).
10. S. H. Kwak, S.-R. Kwon, S. Baek, S.-M. Lim, Y.-C. Joo, and T. D. Chung, Densely charged polyelectrolyte-stuffed nanochannel arrays for power generation from salinity gradient, *Sci. Rep.*, **6**(1), 26416 (2016).
11. S. Baek, S.-R. Kwon, K. Fu, and P. W. Bohn, Ion gating in nanopore electrode arrays with hierarchically organized pH-responsive block copolymer membranes, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **12**(49), 55116 (2020).
12. Z. Zhang, X.-Y. Kong, K. Xiao, Q. Liu, G. Xie, P. Li, J. Ma, Y. Tian, L. Wen, and L. Jiang, Engineered asymmetric heterogeneous membrane: A concentration-gradient-driven energy harvesting device, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**(46), 14765 (2015).
13. I. Vlassiuk, C.-D. Park, S. A. Vail, D. Gust, and S. Smirnov, Control of nanopore wetting by a photochromic spiropyran: A light-controlled valve and electrical switch, *Nano Lett.*, **6**(5), 1013 (2006).
14. X. Zhang, H. Liu, and L. Jiang, Wettability and applications of nanochannels, *Adv. Mater.*, **31**(5), 1804508 (2019).
15. S. Baek, S.-R. Kwon, and P. W. Bohn, Potential-induced wetting and dewetting in hydrophobic nanochannels for mass transport control, *Curr. Opin. Electrochem.*, **34**, 100980 (2022).
16. T. Ma, J.-M. Janot, and S. Balme, Track-etched nanopore/membrane: From fundamental to applications, *Small Methods*, **4**(9), 2000366 (2020).
17. S. Baek, D. Han, S.-R. Kwon, V. Sundaresan, and P. W. Bohn, Electrochemical zero-mode waveguide potential-dependent fluorescence of glutathione reductase at single-molecule occupancy, *Anal. Chem.*, **94**(9), 3970 (2022).
18. D. Han, L. P. Zaino III, K. Fu, and P. W. Bohn, Redox cycling in nanopore-confined recessed dual-ring electrode arrays, *J. Phys. Chem. C*, **120**(37), 20634 (2016).
19. L. P. Zaino III, D. A. Grismer, D. Han, G. M. Crouch,

- and P. W. Bohn, Single occupancy spectroelectrochemistry of freely diffusing flavin mononucleotide in zero-dimensional nanophotonic structures, *Faraday Discuss.*, **184**, 101 (2015).
20. J. Stanley and N. Pourmand, Nanopipettes—The past and the present, *APL Mater.*, **8**(10), 100902 (2020).
 21. C. L. Bentley, Scanning electrochemical cell microscopy for the study of (nano)particle electrochemistry: From the sub-particle to ensemble level, *Electrochem. Sci. Adv.*, **2**(3), e2100081 (2022).
 22. H. Kwok, K. Briggs, and V. Tabard-Cossa, Nanopore fabrication by controlled dielectric breakdown, *PLoS ONE*, **9**(3), e92880 (2014).
 23. E. T. Acar, S. F. Buchsbaum, C. Combs, F. Fornasiero, and Z. S. Siwy, Biomimetic potassium-selective nanopores, *Sci. Adv.*, **5**(2), eaav2568 (2019).
 24. S.-R. Kwon, K. Fu, D. Han, and P. W. Bohn, Redox cycling in individually encapsulated attoliter-volume nanopores, *ACS Nano*, **12**(12), 12923 (2018).
 25. J. Xiong, Q. Chen, M. A. Edwards, and H. S. White, Ion transport within high electric fields in nanogap electrochemical cells, *ACS Nano*, **9**(8), 8520 (2015).
 26. S. Baek, A. R. Cutri, D. Han, S.-R. Kwon, J. Reitemeier, V. Sundaresan, and P. W. Bohn, Multifunctional nanopore electrode array method for characterizing and manipulating single entities in attoliter-volume enclosures, *J. Appl. Phys.*, **132**(17), 174501 (2022).
 27. X. Chen, X. Wei, and K. Jiang, The fabrication of high-aspect-ratio, size-tunable nanopore arrays by modified nanosphere lithography, *Nanotechnology*, **20**(42), 425605 (2009).
 28. R. A. Segalman, Patterning with block copolymer thin films, *Mater. Sci. Eng. R Rep.*, **48**(6), 191 (2005).
 29. N. A. Lynd, A. J. Meuler, and M. A. Hillmyer, Polydispersity and block copolymer self-assembly, *Prog. Polym. Sci.*, **33**(9), 875 (2008).
 30. V. Abetz, Isoporous block copolymer membranes, *Macromol. Rapid Commun.*, **36**(1), 10 (2015).
 31. C. Wei, A. J. Bard, and S. W. Feldberg, Current rectification at quartz nanopipet electrodes, *Anal. Chem.*, **69**(22), 4627 (1997).
 32. D. Woermann, Electrochemical transport properties of a cone-shaped nanopore: high and low electrical conductivity states depending on the sign of an applied electrical potential difference, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **5**(9), 1853 (2003).
 33. R. T. Perera, R. P. Johnson, M. A. Edwards, and H. S. White, Effect of the electric double layer on the activation energy of ion transport in conical nanopores, *J. Phys. Chem. C*, **119**(43), 24299 (2015).
 34. Z. Siwy, E. Heins, C. C. Harrell, P. Kohli, and C. R. Martin, Conical-nanotube ion-current rectifiers: The role of surface charge, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**(35), 10850 (2004).
 35. I. Vlassiuk and Z. S. Siwy, Nanofluidic diode, *Nano Lett.*, **7**(3), 552 (2007).
 36. Y. Tian, X. Hou, and L. Jiang, Biomimetic ionic rectifier systems: Asymmetric modification of single nanochannels by ion sputtering technology, *J. Electroanal. Chem.*, **656**(1–2), 231 (2011).
 37. X. Hou, Y. Liu, H. Dong, F. Yang, L. Li, and L. Jiang, A pH-gating ionic transport nanodevice: Asymmetric chemical modification of single nanochannels, *Adv. Mater.*, **22**(22), 2440 (2010).
 38. Y.-L. Hu, Y. Hua, Z.-Q. Pan, J.-H. Qian, X.-Y. Yu, N. Bao, X.-L. Huo, Z.-Q. Wu, and X.-H. Xia, PNP nanofluidic transistor with actively tunable current response and ionic signal amplification, *Nano Lett.*, **22**(9), 3678 (2022).
 39. S.-W. Nam, M. J. Rooks, K.-B. Kim, and S. M. Rossnagel, Ionic field effect transistors with sub-10 nm multiple nanopores, *Nano Lett.*, **9**(5), 2044 (2009).
 40. C. Neale, N. Chakrabarti, P. Pomorski, E. F. Pai, and R. Pomès, Hydrophobic gating of ion permeation in magnesium channel CorA, *PLoS Comput. Biol.*, **11**(7), e1004303 (2015).
 41. M. Ø. Jensen, D. W. Borhani, K. Lindorff-Larsen, P. Maragakis, V. Jogini, M. P. Eastwood, R. O. Dror, and D. E. Shaw, Principles of conduction and hydrophobic gating in K⁺ channels, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **107**(13), 5833 (2010).
 42. O. Beckstein and M. S. P. Sansom, A hydrophobic gate in an ion channel: the closed state of the nicotinic acetylcholine receptor, *Phys. Biol.*, **3**(2), 147 (2006).
 43. S. N. Smirnov, I. V. Vlassiuk, and N. V. Lavrik, Voltage-gated hydrophobic nanopores, *ACS Nano*, **5**(9), 7453 (2011).
 44. M. R. Powell, L. Cleary, M. Davenport, K. J. Shea, and Z. S. Siwy, Electric-field-induced wetting and dewetting in single hydrophobic nanopores, *Nat. Nanotechnol.*, **6**(12), 798 (2011).
 45. K. Xiao, Y. Zhou, X.-Y. Kong, G. Xie, P. Li, Z. Zhang, L. Wen, and L. Jiang, Electrostatic-charge- and electric-field-induced smart gating for water transportation, *ACS Nano*, **10**(10), 9703 (2016).
 46. G. Xie, P. Li, Z. Zhao, Z. Zhu, X.-Y. Kong, Z. Zhang, K. Xiao, L. Wen, and L. Jiang, Light- and electric-field-controlled wetting behavior in nanochannels for regulating nanoconfined mass transport, *J. Am. Chem. Soc.*, **140**(13), 4552 (2018).
 47. S.-R. Kwon, S. Baek, and P. W. Bohn, Potential-induced wetting and dewetting in pH-responsive block copolymer membranes for mass transport control, *Faraday Discuss.*, **233**, 283 (2022).
 48. J. Reitemeier, S. Baek, and P. W. Bohn, Hydrophobic gating and spatial confinement in hierarchically organized block copolymer-nanopore electrode arrays for electrochemical biosensing of 4-ethyl phenol, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **15**(33), 39707 (2023).
 49. I. Vlassiuk, T. R. Kozel, and Z. S. Siwy, Biosensing with nanofluidic diodes, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**(23), 8211 (2009).

50. A. S. Peinetti, R. J. Lake, W. Cong, L. Cooper, Y. Wu, Y. Ma, G. T. Pawel, M. E. Toimil-Molares, C. Trautmann, L. Rong, B. Mariñas, O. Azzaroni, and Y. Lu, Direct detection of human adenovirus or SARS-CoV-2 with ability to inform infectivity using DNA aptamer-nanopore sensors, *Sci. Adv.*, **7(39)**, eabh2848 (2021).
51. S.-R. Kwon, S. Baek, K. Fu, and P. W. Bohn, Electrowetting-mediated transport to produce electrochemical transistor action in nanopore electrode arrays, *Small*, **16(18)**, 1907249 (2020).
52. Q. Zhang, J. Kang, Z. Xie, X. Diao, Z. Liu, and J. Zhai, Highly efficient gating of electrically actuated nanochannels for pulsatile drug delivery stemming from a reversible wettability switch, *Adv. Mater.*, **30(4)**, 1703323 (2018).
53. C.-Y. Lin, C. Combs, Y.-S. Su, L.-H. Yeh, and Z. S. Siwy, Rectification of concentration polarization in mesopores leads to high conductance ionic diodes and high performance osmotic power, *J. Am. Chem. Soc.*, **141(8)**, 3691 (2019).