



# 나노 와이어 및 튜브를 이용한 바이오 센서

■ 박세일, 윤완수 / 한국표준과학연구원 전자소자그룹

## 바이오 센서의 기초

### 바이오 센서란?

바이오 센서는 액체 또는 기체상태의 유기물이나 무기물의 농도를 측정하는 소자로 기본적으로 생물학적 요소, 물리적 요소, 인터페이스 등으로 구성되어 있다. 탐지대상물질(analyte)에 대해 어떤 반응이나 상호작용을 일으키는 생물학적 요소는 다시 촉매와 비촉매 두 그룹으로 나뉜다. 촉매 그룹에는 효소, 미생물, 세포조직 등이 포함되고 비촉매 그룹에는 항체, 수채, 핵산 등이 있다. 물리적 요소 또는 변환기(transducer)는 생화학적 반응이나 상호작용을 수량으로 표시하거나 처리가 가능한 전기신호로 변환해 주는 것으로 pH 미터와 같은 단순한 전기화학적 장치에서부터 열이나 면역성 또는 광 변화에 기반한 복잡한 시스템에 이르기까지 종류가 다양하다. 인터페이스는 생물학적 요소와 변환기를 서로 연결시키는 역할을 한다. 생물학적 요소가 불안정하거나 탐지대상 물질과 관련이 있는 물질에 독성이 있거나 신호의 오류를 유발할 가능성이 있는 경우에는 여기에 바이오 센서를 보호하는 얇

은 막을 사용한다.

바이오 센서에는 일반적으로 압전기반 바이오센서, 광 바이오 센서, 전기화학 바이오센서, 서미스터기반 바이오 센서의 4종류가 있다. 압전기반 바이오 센서는 질량변화에 따른 공명주파수의 변화로써 물질 내부의 미세한 변화까지도 탐지할 수 있다. 현재 대부분의 압전기반 바이오 센서는 흡착된 가스를 측정하지만 액체속에서 항체·항원이 형성되는 것을 탐지할 수 있는 센서가 개발되고 있다. 광 바이오 센서에서는 생물학적 요소가 탐지대상 물질과 상호작용해 빛을 감쇠, 흡수 또는 방출하는 것을 이용하며, 광섬유 자체를 센서로 활용하기도 한다. 전기화학 바이오 센서는 바이오 센서와 탐지대상 물질 사이에서 일어나는

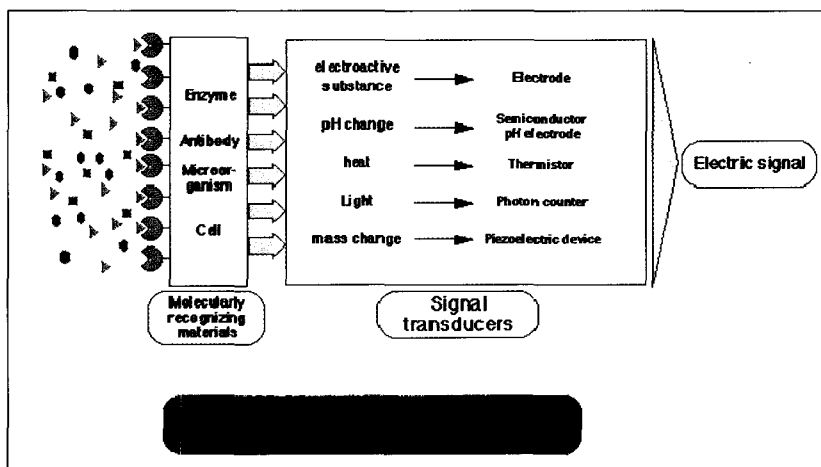
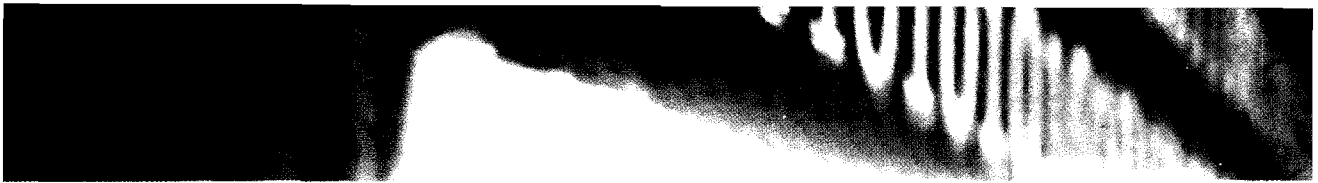


그림 1 바이오 센서의 구성요소 및 작동원리



반응에 의해 신호를 전기적 신호로 직접 변환해 준다. 여기에 적합한 전극은 은/염화은이나 백금 마이크로 전극, 이온감지 FET(Field Effect Transistor) 또는 가스 감지 전극 등이다. 많이 사용되는 전기화학 바이오 센서에는 탐지방식에 따라 암페어측정 센서, 전위차계 센서, 전도율측정 센서 등이 있다. 서미스터기반 바이오 센서는 생체인식 화합물을 온도감지 요소에 고정시키고 탐지대상 물질과의 반응 또는 상호작용시 미세한 온도 변화를 탐지한다.

#### 기술적 문제점 및 연구동향

사용이 간편하고 가격이 저렴하며 수명이 긴 바이오 센서의 개발에 걸림돌이 되고 있는 기술적 문제점으로는 박막의 약한 접착력, 감도의 심한 변화, 일반적인 바이오 구성품의 결여, 잡음 간섭, 애널라이트 탐지의 특이성, 소형화의 어려움 등이 있다.

△ 박막의 약한 접착력 : 변환기나 물리적 구성 요소에 강력하게 접착되면서 생체와 호환이 되는 박막을 개발하는 것은 난제다. 접착력이 약하면 바이오 센서의 신뢰도가 낮아진다.

△ 감도의 심한 변화 : 대부분의 기존 바이오 센서 시제품을 보면 감도의 변화가 심해서 제어가 용이하지 않다.

△ 일반적 바이오 센서 구성품의 결여 : 여러 가지 각기 다른 바이오 센서에서 공통적으로 사용할 수 있는 바이오 센서 구성품을 개발하려고 노력하고 있으나 당분간은 기대하기 어려운 실정이다.

△ 잡음간섭 : 일부 반도체기반 바이오 센서의 경우 전하로 인한 잡음이 문제가 되고 있다. 현재 신호 잡음을 줄일 수 있는 필터나 알고리즘의 개발이 추진되고 있다.

△ 소형화의 어려움 : 생의학을 포함한 일부 응용분야에서는 바이오 센서의 소형화가 매우 중요하다. 소형화에서 가장 어려운 점은 약해지는 감도를 보정하고 특별히 얇은 막을 적용하기가 쉽지 않다는 것이다.

신호변환기에 생체분자를 고정시키는 일은 상용화를 위해서 반드시 극복되어야 할 부분이다. 이를 위하

여 공유 침투, 물리적 흡수, 물리적 함정이나 캡슐에 집어넣기 등 다양한 방법이 시도되었으나 각기 문제가 있다. 가령 현재 가장 많이 사용하고 있는 효소를 폴리머 겔로 가두는 방법을 사용하면 효소의 활동이 계속 떨어지는 결과가 나타난다. 향후 분자와 같은 생체 구성요소를 효과적으로 고정시킬 수 있는 화학작용에 대한 연구가 더 진전되면 바이오 센서의 성능이 상당히 향상될 뿐 아니라 안정되고 생산이 용이해질 것이다. 또한 앞으로 몇 년 안에 생체분자를 고정시키는 모체로 사용하기에 적합한 박막(membrane)을 합성하는 기술이 크게 진전될 것으로 보인다. 이러한 박막은 생물 또는 산업 액체나 가스의 부식효과에 저항하는 특성을 가지며 접착력이 강해야 한다.

단백질 공학은 효소나 항체와 같은 단백질의 구조를 수정하거나 세포를 유전학적으로 변경하거나 또는 화학적 합성을 통해 새로운 단백질을 생성하는 기술로서 작용이 변경되거나 향상된 새로운 형태의 단백질이나 단백질과 유사한 화학물질을 만들어낸다. 현재 몇 가지 효소는 이미 수정된 상태이며, 수정된 효소를 바이오 센서에 채용하면 저장 및 운용시 안정성을 높일 수 있고, 선별력을 높이며, 간섭요소로부터 영향을 적게 받을 수 있다. 이처럼 단백질 공학은 바이오 센서의 성능에 영향을 주는 온도, pH 및 다른 변수의 효과를 줄일 수 있다. 이 분야 기술을 활용하려면 단백질에 관한 구체적인 정보가 있어야 하는데 현재 그런 정보가 없거나 있더라도 불완전한 것 뿐이어서 장기적으로 유전공학, 엑스선 결정학, 컴퓨터 공학 등 단백질 공학에 긴요한 세가지 기술이 발전하면 더 안정되고 신뢰도가 높은 차세대 바이오 센서가 개발될 수 있을 것이다.

센서를 소형화하고 여러 가지 기능을 통합하는 기술이 향상되면 성능이 우수한 소형의 다기능 응용제품을 개발할 수 있을 것이다. 가령 발효 분야의 경우 온도, pH, 용해된 이산화탄소, 산소 등과 같은 핵심변수를 측정할 뿐 아니라 포도당, 인산염, 암모니아, 황산염, 질산염, 나트륨, 칼륨, 염화물 등과 같은 성장변수도 측정할 수 있어야 하며, 인체의 기능을 체내에서



분석하려면 유연성 있고 견고하면서도 다기능 및 소형화가 이루어져야 한다.

이 밖에도 특정 목표물을 인식하고 거기에 달라붙는 단백질인 단클론항체를 바이오 센서에 적용하여 질병을 탐지하려는 연구와 가장 효율적인 센서인 동식물의 세포조직을 활용하여 특정물질의 유무를 판단하는 생체촉매로 활용하는 연구 및 절지동물의 후각 및 미각 수체세포를 바이오 센서에 응용하여 해충관리에 적용하려는 연구가 이루어지고 있다.

### 산업응용 및 시장동향

바이오 센서는 진료, 중환자 직접 감시, 약품투여 시스템, 발효 감시 및 제어, 식품 및 약품 가공, 약품작용 및 오용 탐지, 환경오염 감시, 어류 양식, 가축진료 등의 분야에 응용할 수 있다.

△ **진료**=바이오 센서는 건강관리 부문에서 가장 널리 응용된다. 바이오 센서는 혈액의 가스(산소, 이산화탄소 등) 및 pH, 포도당, 포타슘, 나트륨, 칼슘, 염화물, 중탄산염, 요소, 크리에티닌, 빌리루빈, 콜레스테롤 등의 임상분석에 사용한다. 현재 가장 큰 시장 잠재력을 보이고 있는 것은 포도당 센서로서 주로 체내 침투방식, 최소한 침투방식, 비침투방식의 세가지 방식의 바이오 센서를 개발하고 있다. 침투방식에는 혈관과 같은 인체내에 탐지장치를 장시간 이식하는 방법 등이 포함된다. 전염병을 탐지하는 바이오 센서는 전염병의 신속한 진단과 감염정도의 평가를 수치적으로 나타낼 수 있게 해 준다. 현재 중추신경계통 질환에서의 신경전달 물질의 역할에 대해 연구중인데 신경전달 물질의 기능을 감시하는데 바이오 센서를 응용할 가능성이 있으며, 가정용 콜레스테롤 기초실험 키트, AIDS 바이러스 감염 여부를 10분 내에 알 수 있는 새로운 HIV(인간면역결핍증바이러스) 실험기술이 개발되었다.

△ **중환자 직접 감시**=중환자에게 면역억제제와 같은 특정 약품을 투여하고 있는 동안 환자를 감시하는데 바이오 센서를 사용한다. 또한 환자의 혈중이온을 즉각 탐지하는데도 사용한다. 현재 나와 있는 대부

분의 바이오 센서 시스템은 혈액의 응고 및 가스 분석용 제품이다.

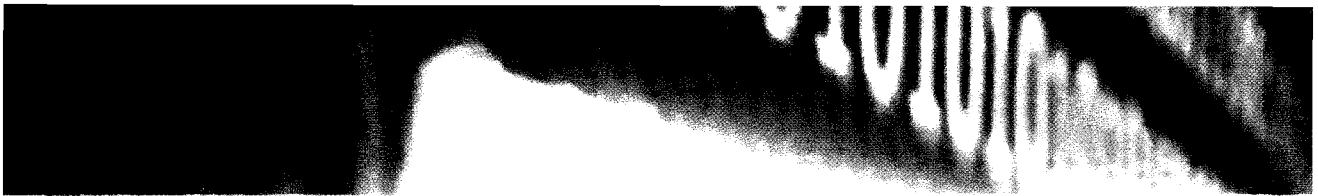
△ **약품투여 시스템**=인체 내에서 약품이 유지해야 할 농도에 따라 약품의 투여량을 제어하는데 바이오 센서를 활용한다. 가령 체내에 이식한 인슐린 펌프에 아주 작은 포도당 센서를 부착하여 환자가 음식을 소화하는 정도에 따라 인슐린 펌프가 적정량을 공급할 수 있게 해준다. 그러나 인체에 이식하는 바이오 센서는 체외에서 사용하는 것 보다 생체 호환성이 있고 더 견고하며 크기가 작고 안정성이 높아야 한다.

△ **발효 감시 및 제어**=발효과정에서 중요한 가스, 이온 및 다른 물질의 내용이나 농도를 온라인으로 분석하기 위한 바이오 센서의 수요가 늘어날 것으로 보인다. 생물반응기에서 성장하는 배양균의 변형상태를 감지하려면 샘플을 여러 번 꺼내어 반응기 밖에서 분석해야 하는 번거로움이 있다. 또 그렇게 하려면 샘플을 무균상태에서 분석해야 하는데 고가의 제품을 다량 배양할 경우에는 문제가 복잡해 진다. 바이오 센서가 이러한 문제를 해결해 줄 수 있다.

△ **식품 및 약품 가공**=식품산업은 매우 다양하고 이윤이 적기 때문에 바이오 센서 시장이 형성되기 어렵지만 미생물, 설탕, 식품 변질 표시기, 잔류물, 오염물질 등 일반적인 부분의 수요가 예상된다. 식품품질에 대한 규제가 강화돼 가는 한편 값싸고 신뢰도가 높으며 사용하기 편한 바이오 센서가 개발됨에 따라 식품산업부문의 화학물을 분석하는데 유용할 것이다. 약품에 오염물질이 미량이라도 들어있으면 면역반작용이나 부작용을 일으킬 수 있는데 이를 방지하기 위한 바이오 센서기반의 품질관리시스템을 개발할 필요가 있다.

△ **약품작용 및 오용 탐지**=인체 내에서 부작용을 일으킬 가능성이 있는 약품에서 생기는 화학화합물을 체내에서 확인할 수 있는 바이오 센서는 제약업체들이 경쟁력을 높이는데 매우 중요하다. 또한 약품오용을 탐지하는 시스템은 분산환경에서 많이 사용될 것으로 보인다.

△ **환경오염 감시**=바이오 센서는 수질이나 대기



를 오염시킬 가능성이 있는 광범위한 유독성 화학물질을 현장에서 신속하게 탐지할 수 있다. 현재 몇가지 형태의 환경감시 바이오 센서가 개발되고 있으며, 여기에는 완전 세포, 효소, 항체, 수체 단백질, 리보솜 등을 비롯한 광범위한 생체 구성요소가 사용된다. 환경분야와 밀접한 관계가 있는 군사 및 대테러 부문에서 생화학전의 매체를 신속하게 감지하는데도 유용하게 쓰일 것이다.

지난 97년 약 4억 5천만달러이던 세계 바이오 센서 시장이 2003년에는 9억 7천만달러에 이를 것으로 전망되고 있다. 앞으로 4년 내에 바이오 센서가 기존의 종이 실험기술을 대체할 것으로 예상된다. 비침투 바이오 센서가 곧 상용화돼 2003년에는 포도당 센서 시장의 4%를 차지할 것으로 전망된다. DNA 탐지 기능이 있는 유전자 칩이 머지않아 진료기기 시장에서 부상할 것이며, DNA 탐지장치의 시장 규모가 오는 2004년 20억달러에 이를 것으로 예상된다. 이 중 전염병부문 시장이 가장크고 그 다음으로 암진료부문 시장과 유전학적 검사부문 시장 순으로 형성될 것이다. 산업생산공정 응용제품용 바이오 센서 시장은 지난 2000년 약 1350만달러에서 2003년에는 1600만달러로 약간 확대될 것으로 보인다. 환경감시 및 군사부문 응용제품용 바이오 센서 시장은 지난 2000년 각각 2400만달러와 800만달러에서 2003년에는 2600만달러와 1000만달러로 증가할 것으로 예상된다.

## 나노 바이오 센서

나노소자는 매우 작은 신호에 극히 민감하게 반응하며 작은 면적에 고집적이 가능하고 전력소모량이 작다는 등의 특징을 소유하는데 이러한 나노소자의 장점을 이용하면 매우 높은 검출감도와 단일 생체분

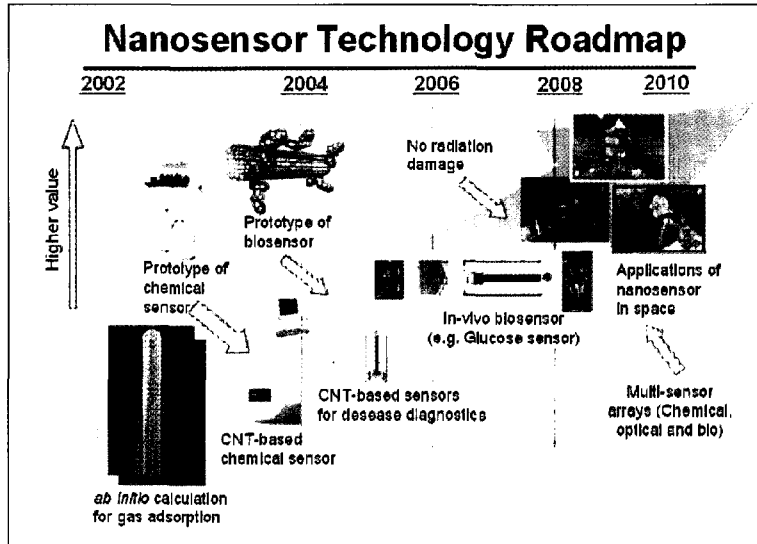


그림 2 미항공우주국(NASA)에서 예측한 나노 바이오 센서 기술 로드맵.

자의 검출한계를 갖는 단일세포 대사(single cell metabolism) 연구용 및 의료진단용 생체분자 검출 기술을 개발할 수 있다. 나노소자를 기반으로 하여, 초고감도를 소유하고 단일분자의 측정한계를 갖는 생체분자 검출기술을 개발하면 단세포대사와 같은 생명현상의 탐구 외에도 의료, 환경, 보건, 위생, 국방 등 다양한 기술 및 산업분야에 폭 넓게 응용될 수 있어 이 기술이 갖는 기술잠재력 및 기술적 파급효과는 실로 막대할 것으로 기대된다. 그림 2는 NASA에서 예측한 나노센서기술 로드맵으로 2004년에 탄소나노튜브(CNT)를 이용한 나노바이오 센서 시제품이 개발되고 2005년에는 CNT기반 질병진단용 센서가 2006년 이후에는 체내삽입 가능한 포도당센서 및 다기능 센서 어레이 등이 개발될 것을 예견하고 있으며, 이중 일부는 이미 개발되었거나 연구중에 있다.

이러한 나노소자 기반 생체분자 검출기술의 개발은 나노소자 기술을 바이오기술에 효과적으로 접목시킬 때 실현 가능하다. 이를 위해 나노소자 표면에 적절한 생체물질을 도입하고 이를 집적함으로써 단일 생체분자의 검출한계를 갖는 초고감도의 생체분자 검출 기술을 개발하여 단일세포의 대사연구 및 질병조기진단에 활용하고자 하는 연구가 시도 되고 있다. 다양한

기능을 갖는 나노소자를 제작하여 이들을 어레이 타입으로 배열하고 세포의 고정 가능성이 가능하도록 화학적으로 변성한 마이크로 유체 채널을 정렬함으로써 세포를 나노소자 어레이 위에 고정하면 세포의 대사연구에 적절한 생체분자 검출기를 제작할 수 있다. 이러한 검출 기술을 확보하면 미세유체관을 통해 세포의 환경을 조절하면서 이에 따른 세포의 반응 양상에 따른 생체물질의 변화를 연구하는 것도 가능하다. 동일한 기술을 의료진단에 적용하면, 미세유체관을 통해 환자에게서 채취한 혈액을 주입함으로써 혈액내의 특정 물질의 농도를 측정하거나 존재 유무를 판별하는데 이용할 수 있을 것이다. 이와 같은 측정/검출 기술을 통해 휴대가 간편한 소형 진단 키트를 제작할 경우 의료진단 분야에 있어서 현장진단(point-of-care)의 실현을 가능하게 할 것으로 기대된다.

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

체분자 검출은 나노소자의 표면에 생체분자가 선택적으로 흡착됨에 따른 전도특성의 변화로부터 가능하다. 2001년도에 Harvard 대학교의 Lieber 교수 그룹에서는 실리콘 나노선에 biotin을 붙이고 여기에 streptavidin이 결합할 때 나노선 양단의 전기전도성의 변화를 확인하여 전기적인 방식으로 생체분자의 검출이 가능함을 보고하였다. 또한 최근에는 전립선 암 인자의 농도에 따른 전도도 변화를 측정하여 생체분자의 정량이 가능함을 보여 주었으며, 그 측정 한계는 약  $10^{15}$  M에 이르는 것으로 발표하였다. 2003년 2월에는 Nanomix의 Alexander Star 등이 탄소나노튜브를 이용하여 biotin-streptavidin 결합을 감지하는 FET 타입의 소자를 통해 생체분자를 감지하였음을 보고하였다. 1999년 5월에는 Delaware 대학교의 Velev 와 Kaler 가 immuno-active 하게 만든 Latex 마이크로 입자를 마이크로미터 수준의 간극을 갖는 전극사이에 고정시킨 후 임뮤노글로불린이 결합하게 하여, 이에 다시 금 입자를 부착하고 은을 금 입자 위에 성장시키는 다단계의 과정을 통해 전기저항의 변화를 감지하는데 성공하였음을 보고하였다. 2002년 2월에는 미국 Northwestern 대학교의 Mirkin 교수 연구 그룹에서 나

노입자와 이의 성장기법을 이용하여 20 m 간극을 갖는 두 전극사이의 저항 변화로부터 DNA를 검출할 수 있음을 보고하였다.

최근에는 나노의 크기의 3차원 기계구조를 감지부로 이용하여 측정환경에 거의 영향을 미치지 않고 고감도 및 고공간분해능의 측정을 수행할 수 있는 나노 바이오 센서에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 특히 3차원 나

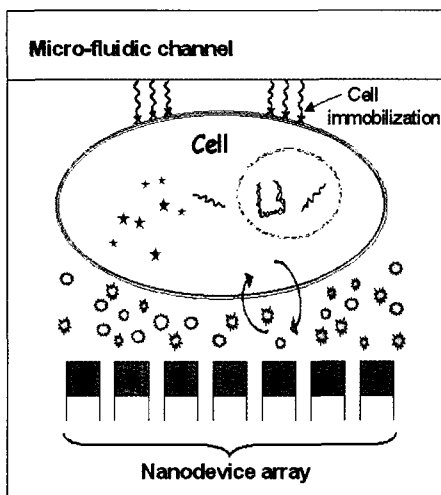


그림 3 나노소자 어레이를 이용한 단일세포 대사 연구 모식도. 미세유체관에 화학적인 방법으로 고정된 세포의 환경을 조절하며 세포의 대사 물질을 나노소자어레이를 통해서 분석한다.

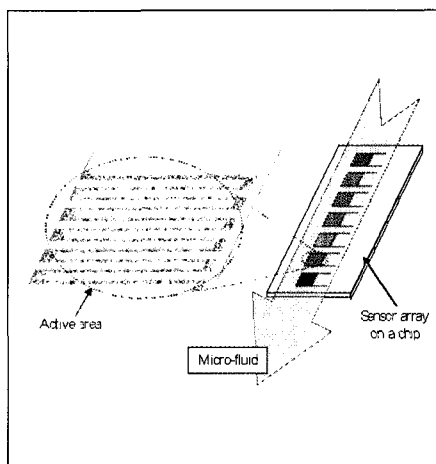


그림 4 나노전자소자 어레이를 이용한 진단용 키트 모식도. 미세유체관을 통해 유입된 혈액이 유효면적을 넓힌 나노소자 어레이와 접촉함으로써 혈액내의 특정성분을 측정하거나 검출한다.

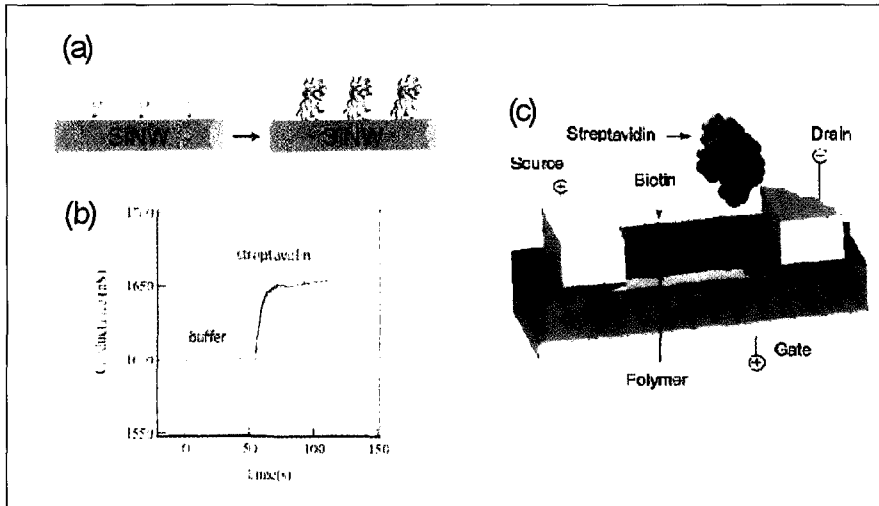
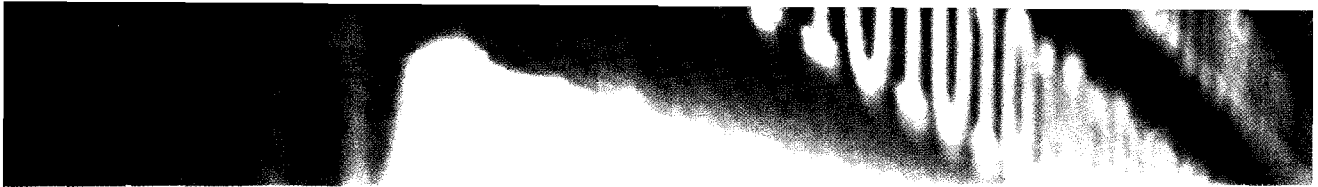


그림 5 나노선 및 나노튜브를 이용한 생체분자 검출. (a) 바이오틴이 결합된 Si 나노선에 streptavidin이 결합하는 모습. (b) 전도특성의 변화. (c) 탄소나노튜브를 이용한 검출.

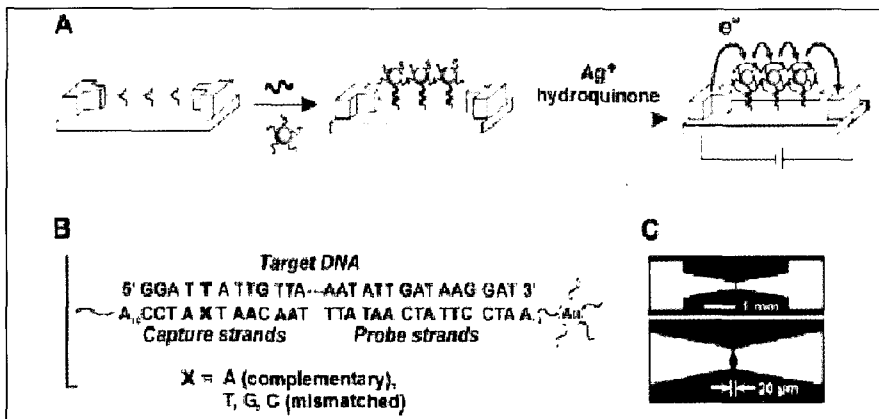


그림 6 두 개의 전극 사이에 부착한 DNA와 금 입자에 부착한 DNA가 상보적 결합을 하여 금 입자가 전극 사이에 고정된다. 다음 단계로 은을 금 입자표면에서 자라게 하여 두 전극이 전기적으로 서로 연결 되게 하는데, 이를 통해서 DNA를 전기적인 방법으로 검출할 수 있다.

노역학 공진구조는 극미세한 질량 및 작용력의 변화를 공진주파수의 변화로 측정이 가능하여 나노화학센서, 나노바이오센서, 나노환경센서 등 다양한 센서분야로의 응용이 가능하다. 이러한 나노크기의 3차원 기계구조를 만드는 방법으로는 top-down 방식으로 실리콘을 가공하여 나노브리지, 나노캔틸레버, 나노선 등의 3차원 나노 구조체를 제작하는 것으로 아직까지는 단순한 구조체의 제작에 머물고 있으나 점차

난이도를 더해가고 있으며, bottom-up 방식의 자기조립을 이용하여 분자 수준의 기계구조 및 나노튜브를 합성하여 센서 및 구동기로 활용하려는 연구가 활발히 진행되고 있다. 나노기계구조의 구동방법으로는 정전(electrostatic), 압전(piezoelectric), 로렌츠 힘(Lorentz 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. 나노질량측정기술을 이용한 바이오 센서응용분야의 기술동향을 살펴보면 Nano/MEMS 기술의 발원지인 미국에서는 코넬대학의 Craighead 그룹에서 다양한 나노역학 공진

구조가 시도되었고 그 응용으로서 질량감도  $10^{-16}$  g의 나노질량센서가 개발되었으며, 최근에는 GIT Heer 그룹에서 탄소나노튜브를 감지구조체로 이용한 감도  $10^{-14}$  g 수준의 나노저울이 제작되었다. EU는 Esprit Nanomass 프로그램을 통해 나노캔틸레버 어레이와 CMOS 신호처리회로가 집적된 감도  $10^{-19}$  g(진공중), 공간분해능 100 nm이하의 질량센서 어레이 개발을 목표로 사업을 수행하고 있으며 환경 및 바이오 센서

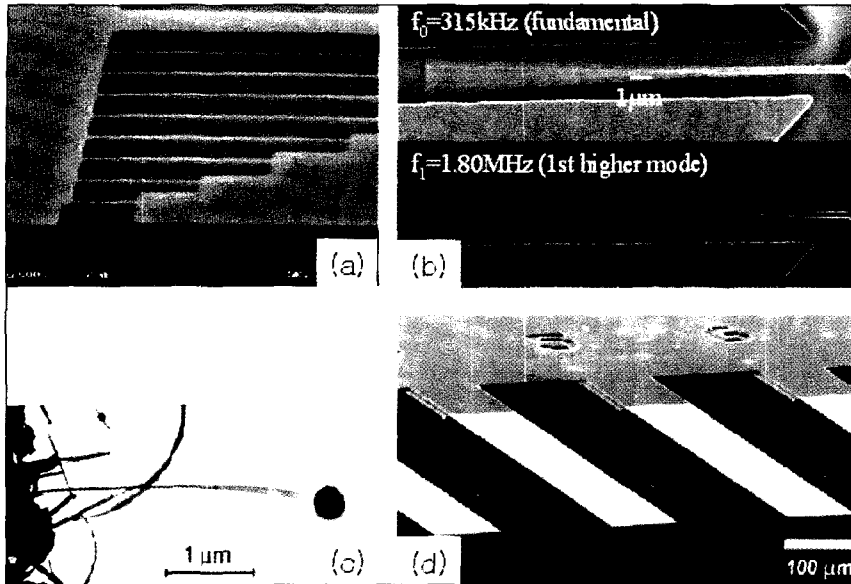


그림 7 나노기계구조를 이용한 나노 바이오 센서 연구동향: (a) 코넬대 Craighead 그룹, (b) EU Esprit Nanomass, (c) GIT Heer 그룹, (d) IBM 주리히

로의 응용을 모색하고 있다. 또한 IBM 주리히에서는 캔틸레버 어레이를 이용한 나노 바이오 센서 및 화학 센서(전자코) 연구가 시도되었다.

### 향후 기술의 발전방향 및 전망

나노소자가 지니는 고집적, 고속, 고감도, 고정밀, 저에너지소모 등의 특징과 반도체 회로기술을 결합한 다기능, 고공간분해능의 지능화된 나노 바이오 센서

가 차세대 생명과학 및 의학 발전을 선도할 유망기술 분야로 떠오르고 있다. 이러한 기술의 발전 배경에는 전자빔 리소그래피 기술과 같은 미세패턴 형성기술의 발달과 자기조립 (self-assembly)을 이용한 나노구조의 자발적 형성기술의 비약적 발전이 그 근간을 이루고 있다. 이 분야의 발전 추세는 Nano/MEMS 기술의 장점인 전자회로의 집적화 및 감지부의 어레이화를 통해 지능화 및 다기능화를 추구하고 있으며, IT, BT, ET 등 신기술과의 융합을 통한

새로운 센서응용분야를 창출하는 방향으로 전개될 것이다. 우리의 경우 나노구조체 제작의 핵심기술인 반도체 제조기술이 세계적으로 우위에 있고 MEMS 기술이 성숙기에 접어드는 한편 정부의 적극적인 투자로 나노 종합팹이 KAIST에 특화팹이 KIST에 유치되어 나노구조 제작 및 응용연구를 위한 인프라구축이 급속히 이루어지고 있어서 5년내에 국제경쟁력확보가 가능할 것으로 전망된다.