

## Gold-Black 게이트를 이용한 MOSFET형 단백질 센서의 제조 및 특성

김민석 · 박근용 · 김기수\* · 김홍석\* · 배영석\*\* · 최시영†

### Fabrication and characteristics of MOSFET protein sensor using gold-black gate

Min-Suk Kim, Keun-Yong Park, Ki-Soo Kim\*, Hong-Seok Kim\*,  
Young-Seuk Bae\*\*, and Sie-Young Choi†

#### Abstract

Research in the field of biosensor has enormously increased over the recent years. The metal-oxide semiconductor field effect transistor (MOSFET) type protein sensor offers a lot of potential advantages such as small size and weight, the possibility of automatic packaging at wafer level, on-chip integration of biosensor arrays, and the label-free molecular detection. We fabricated MOSFET protein sensor and proposed the gold-black electrode as the gate metal to improve the response. The experimental results showed that the output voltage of MOSFET protein sensor was varied by concentration of albumin proteins and the gold-black gate increased the response up to maximum 13 % because it has the larger surface area than that of planar-gold gate. It means that the expanded gate allows a larger number of ligands on same area, and makes the more albumin proteins adsorbed on gate receptor.

**Key Words :** biosensor, gold-black, MOSFET, protein sensor, SAM

#### 1. 서 론

단백질은 생명현상을 유지하는데 있어서 가장 필수적인 유기물 중 하나이다<sup>[1]</sup>. 이러한 단백질은 질병을 일으키는 원인과 질병 치료에 필요한 정보를 제공해주기 때문에 중요한 연구대상물이다<sup>[2]</sup>. 최근에는 생명의 단위체인 생체분자들과 세포들을 효율적이고 간편하게 분석하는 방법으로 바이오칩(biochip)과 같은 기술이 급속히 확산되고 있다. 특히 질병의 진단과 치료를 담당하는 단백질 칩이 크게 주목받고 있는데 그 이유는 질병의 발현이 유전자 수준이 아닌 단백질 수준에서 구명되기 때문이다<sup>[3]</sup>.

기존의 단백질 분석방법 중 가장 대표적인 것이 광분석법(optical measurement)이다. 이 방법은 형광물질의 사용으로 인한 공정의 복잡성과 상대적으로 고가인 측정기기, 그리고 휴대가 어려운 점 등의 단점이 있다<sup>[4,5]</sup>.

이러한 문제점을 극복하기 위해 본 연구에서는 MOSFET형 단백질 센서 개발을 시도하였다. MOSFET형 단백질 센서는 반도체 공정 기술을 이용하여 제조되므로 소형화, 규격화 및 양산화가 가능할 뿐만 아니라 측정회로와 센서를 집적할 수 있어서 휴대용 센서 개발에 유리하다<sup>[6-8]</sup>. 본 연구에서는 요 속에 포함되어 있는 알부민(albumin) 단백질을 감지함으로써 신장의 이상 유무를 판단 할 수 있는 MOSFET형 단백질 센서를 제조하였다. 신장에 이상이 생기면 요 속에 알부민 단백질이 함유되는데 이를 빠르고 간편하게 감지 할 수 있는 센서가 개발된다면 신장염과 관련된 질병을 진단하고 치료하는데 크게 기여할 수 있을 것으로 판단된다. 또한, 제안한 MOSFET형 단백질 센서의 응답을 개선하기 위해 감지막으로 표면이 울퉁불퉁하여 표면적

경북대학교 전자공학과(Department of Electronics, Kyungpook National University)

\*경북대학교 응용화학과(Department of Applied chemistry, Kyungpook National University)

\*\*경북대학교 생화학과(Department of Biochemistry, Kyungpook National University)

†Corresponding author: sychoi@ee.knu.ac.kr

(Received : January 3, 2005, Accepted : February 1, 2005)

이 넓은 gold-black<sup>[9]</sup> 게이트 전극을 도입하였다. 감지막의 표면적이 넓게 되면 더 많은 수용체(receptor)를 형성할 수 있고 그에 따라 더 많은 알부민-항체를 흡착할 수 있으며 결과적으로 더 많은 알부민-항원과 결합할 수 있기 때문에 더 높은 센서의 응답신호를 얻을 수 있다.

## 2. 실험

본 실험에서는 MOSFET의 게이트 금속으로 금(gold, Au)을 이용하였다. 금은 수용체로 사용되는 자기조립 단분자막(self-assembled monolayer, SAM)의 반응기(thiol)와 매우 높은 공유결합을 하는 특성이 있다. 또한, 감지 막으로 사용하게 될 게이트 막의 면적을 증가시키기 위해 gold-black을 형성하였다. Gold-black이란 금속 박막의 표면이 평평한 것이 아니라 일정 부분 굴곡이 있어 울퉁불퉁한 면을 이루고 있는 것을 말한다. 이렇게 금 표면을 거친 막으로 만들게 되면 더 많은 SAM이 금 표면에 형성될 수 있다<sup>[10-12]</sup>.

Gold-black 형성은 자체 제작한 열 증착기를 이용하였으며 불활성 기체인 아르곤을 이용하여 진공도를  $1 \times 10^{-2}$  Torr로 유지하고 증착하였다. 그림 1의 (a)는 gold-black 형성 후 열처리 전의 SPM(scanning probe microscope) 사진이고 (b)는 250 °C, 15 분 열처리 한 경우 SPM 사진이다. Gold-black을 열처리 하는 이유는 막이 형성될 때 발생하는 기공을 없애주고 점착력

을 개선하여 물리적 안정성을 확보하기 위한 것이다. 그림 (a)의 열처리 전 RMS(root mean square) roughness 값은 6.657 nm이고 그림 (b)의 열처리 후 RMS roughness 값은 5.034 nm로 나타나 열처리 전보다 RMS roughness가 1.623 nm 감소함을 확인 할 수 있다. 즉, 열처리를 통해서 표면의 거친 정도가 보다 완만해 짐을 알 수 있다. 이는 막의 물리적 안정성을 확보함과 동시에 울퉁불퉁한 표면을 유지함으로써 전체적으로는 표면적 증가를 기대할 수 있다.

본 실험에는 알부민-항체를 흡착시키기 위해 자체 개발한 새로운 형태의 SAM을 이용하였다. 이 막은 thiazole benzo crown ether ethylamine(TBCEA)-thioctic acid로 합성된 단분자막이며, 구조는 그림 2에 나타내었다. SAM의 반응기에서는 gold 막과 강하게 공유 결합할 수 있는 티올(SH)기가 있으며 작용기에는 알부민-항체를 흡착시킬 수 있도록 설계되었다.

단백질 센서로 응용하기 위한 MOSFET은 표준 CMOS 공정을 이용하여 제조되었으며 그림 3의 (a)에 소자의 현미경 사진을 나타내었다. 전체 칩의 크기는 1.5 mm × 3 mm이며 게이트의 종횡비는 20 μm × 600 μm이다. 제조된 단백질 센서의 측정은 인산완충용액(PBS: phosphate buffered saline, pH 7.4) 속에서 이루어지기 때문에 게이트 전극 외에 다른 부분을 절연하지 않으면 전기적으로 단락(short) 되게 된다. 따라서 특수 제작된 알루미늄 기판 위에 센서를 고정시키고 와이어 본딩(wire bonding)을 한 후 실리콘 고무(silicon rubber)를 이용하여 그림 3의 (b)와 같이 소자를 절연하였다.

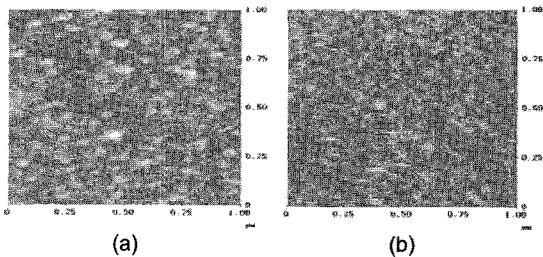


그림 1. 제조된 gold-black 막의 SPM 사진: (a) 열처리 전, (b) 열처리 후  
Fig. 1. SPM photograph of fabricated gold-black films: (a) before and (b) after annealing.

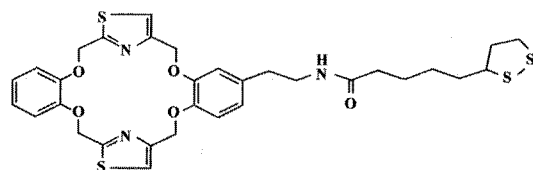


그림 2. TBCEA-thioctic 산  
Fig. 2. TBCEA-thioctic acid.

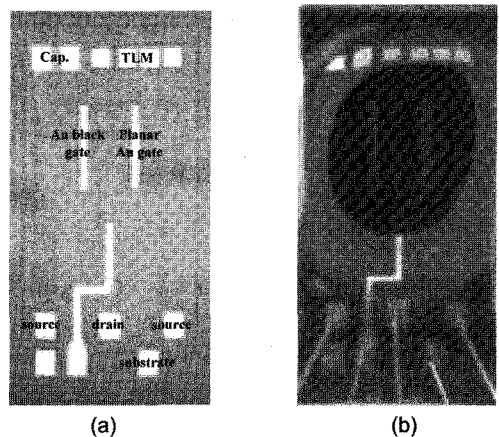


그림 3. 제조된 MOSFET 단백질 센서: (a) 칩 현미경 사진, (b) MOSFET 센서 사진  
Fig. 3. Fabricated MOSFET protein sensor: (a) microscopic photograph of MOSFET and (b) photograph of MOSFET protein sensor.

게이트 금속 위 SAM의 형성은 TBCEA(thiazole benzo crown ether ethylamine)-thioctic acid를 포함하는 완충 용액 속에 게이트를 딥핑(dipping) 하여 약 24 시간 인큐베이션(incubation)함으로써 이루어진다. 이때 사용되는 완충용액은 에탄올(ethanol)과 아세토니트릴(acetonitrile)이 각각 6대 4로 혼합된 용액이다. SAM 형성 후 알부민-항체를 포함하고 있는 PBS용액 속에 소자를 딥핑(dipping) 하면 SAM의 수산기(OH)와 알부민-항체의 아민기(NH<sup>2+</sup>)가 서로 결합하여 알부민-항체막이 형성된다. 따라서 제조된 MOSFET 단백질 센서는 게이트 표면의 최 말단에 알부민-항체가 형성되어 있는 구조가 된다. 이 알부민-항체는 용액 내에 알부민 단백질이 있을 경우에만 이들 사이에 항원-항체 결합으로 서로 결합을 하게 된다. 알부민 단백질은 음의 전하를 가지고 있으므로 항원-항체 결합에 의해 발생하는 알부민의 음의 전하는 MOSFET의 드레인 전

류를 변화시킬 수 있다.

그림 4에는 센서의 전압-전류 특성을 측정하기 위한 측정시스템의 개략도를 나타내었다. 그림 5는 드레인 전류를 일정하게 유지하면서 게이트에서의 전위 변화를 출력으로 나타내는 영전위 회로를 나타내었다. MOSFET 센서의 가장 큰 특징은 전계효과를 이용해 센서의 신호를 얻는 것이다. 이 회로를 이용하게 되면 식 (1)의 드레인 전류는 포화영역에서 일정하게 되고, 우변의 게이트 표면에 흡착된 전하에 의한 전위( $\phi_{dl}$ )가 변하면 양변이 같아지기 위해서 기준전극과 MOSFET의 소스(source) 사이에 전압( $V_{RS}$ )이 변해야 한다. 이 전위 변화를 센서의 출력신호로 이용할 수 있다.

$$I_D(sat.) = \frac{1}{2} \mu_n C_{OX} \frac{W}{L} (V_{RS} - V_T \pm \phi_{dl})^2 \quad (1)$$

여기서  $\mu_n$ 는 채널에서의 캐리어 이동도,  $C_{OX}$ 는 게이트 절연층의 단위면적당 정전용량,  $L$ 은 채널의 길이,

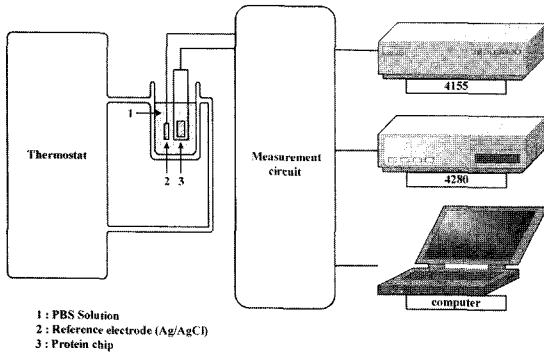


그림 4. 측정 장치의 개략도  
Fig. 4. Schematic diagram of measurement system.

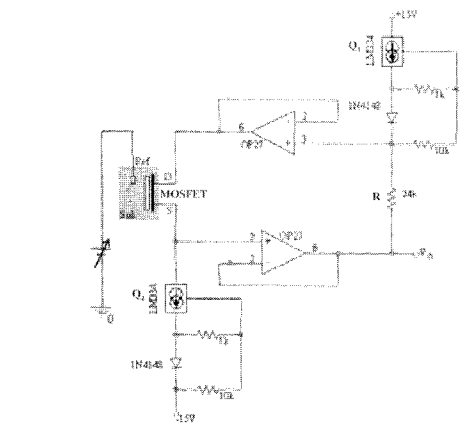
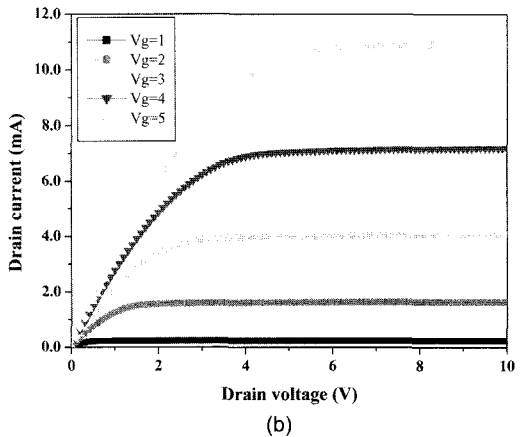
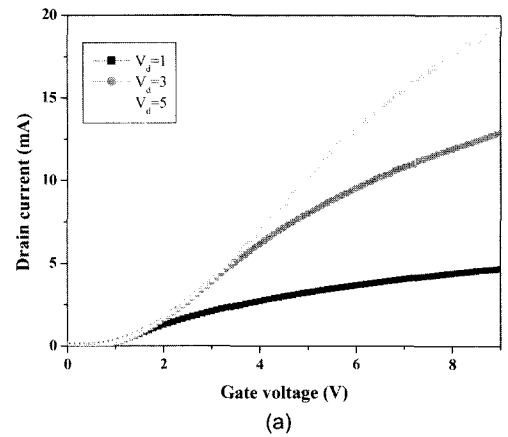


그림 5. 영전위법을 이용한 표면전위 측정회로  
Fig. 5. Measurement circuit employing nullbalance method.

그림 6. MOSFET의 특성: (a)  $I_D$ - $V_G$  특성, (b)  $I_D$ - $V_D$  특성  
Fig. 6. Characteristics of MOSFET: (a)  $I_D$ - $V_G$  and (b)  $I_D$ - $V_D$ .

$W$ 는 채널의 폭,  $\phi_{gs}$ 은 MOSFET의 게이트 전극에 전하를 가진 단백질이 흡착되어 있을 때 나타낼 수 있는 표면전위이다.

SAM의 형성뿐만 아니라 알부민 단백질의 항원-항체 결합을 확인하기 위해 QCM(quartz crystal microbalance)<sup>[11]</sup> 장비를 이용해 측정하였으며, 제안한 센서의 출력특성과 비교하였다. QCM 측정 장비는 gold 위에 생체관련 물질이 흡착됨에 따라 변하게 되는 미소한 질량 변화를 실시간 공진주파수 변화로 나타낸다. 따라서 QCM의 공진주파수 변화로부터 gold 위 분자막의 형성 유무를 알 수 있다.

### 3. 결과 및 고찰

그림 6은 본 실험에서 사용한 MOSFET의 전류-전압 특성곡선을 나타내고 있다. 측정결과 전형적인 MOS-

FET의 전류-전압 특성을 나타내었으며, 문턱전압  $V_{th}$ 는 0.8 V로 조사되었다.

Planar-gold 전극의 경우와 gold-black 전극의 경우 각각의 SAM 형성을 확인하기 위해 QCM을 이용한 공진주파수 변화를 측정하였으며 측정결과를 그림 7에 나타내었다. 그림 7의 (a)는 planar-gold의 경우이며, (b)는 gold-black의 경우이다. Planar-gold의 경우 공진주파수 변화는 14 Hz이고 gold-black은 18 Hz로 나타났다. 즉, SAM의 형성으로 발생하는 공진주파수 변화가 planar-gold인 경우 보다 gold-black인 경우 약 4 Hz 더 큰 것을 의미한다. 그러므로 planar-gold에 비해 gold-black 전극위에 더 많은 SAM이 형성된 것으로 판단할 수 있다. 또한 SAM 형성시간 역시 gold-black인 경우 약 140초로 planar-gold의 210초보다 70초 짧게 소요되었다. 이 실험 결과는 gold-black 위에 SAM

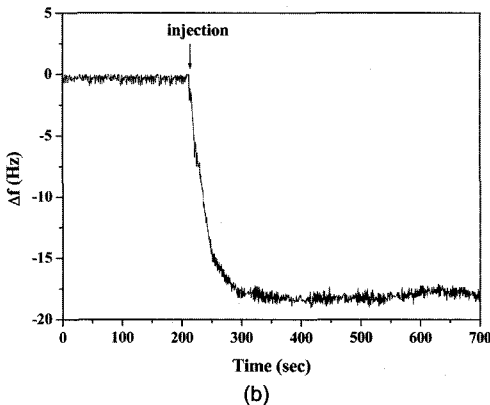
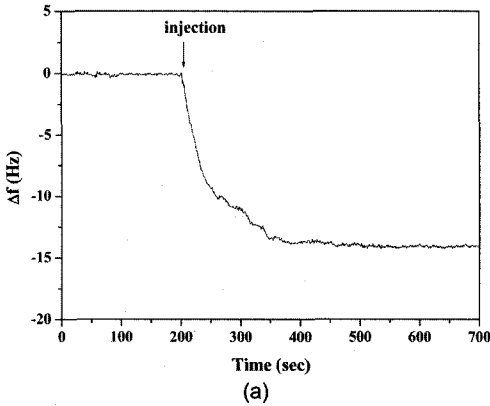


그림 7. SAM 형성에 대한 QCM 측정결과: (a) planar-gold, (b) gold-black

Fig. 7. Measurement results of QCM about formation of SAM: (a) planar-gold and (b) gold-black.

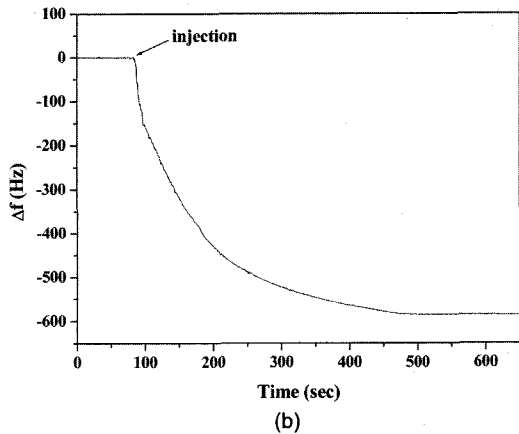
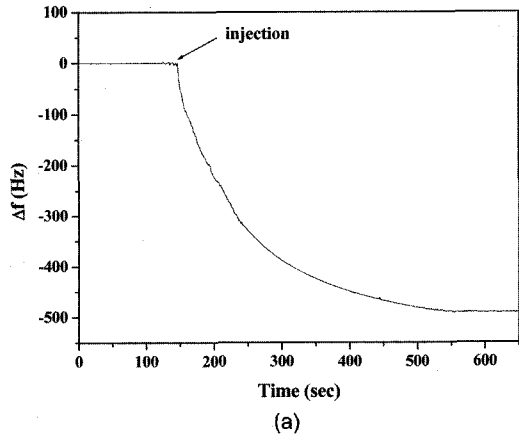


그림 8. 알부민 흡착에 대한 QCM 측정결과: (a) planar gold, (b) gold-black

Fig. 8. Measurement result of QCM about albumin adsorption: (a) planar gold and (b) gold-black.

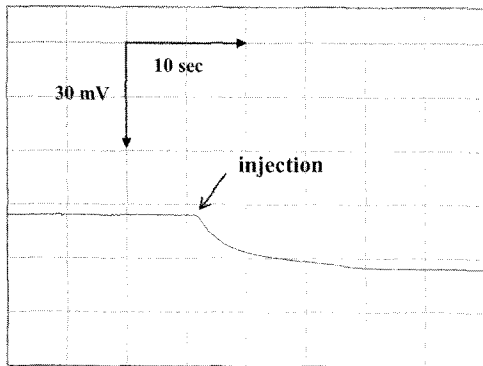
이 형성 될 경우 planar-gold 보다 더 높은 밀도로 형성 될 수 있음을 보여준다. 이것은 표면적이 증가함에 따른 더 많은 SAM이 형성될 수 있다는 것을 의미한다.

그림 8은 알부민의 항원-항체 결합에 의해 나타나는 QCM의 공진주파수 변화이다. 이 실험은 SAM 위에 먼저 알부민-항체를 흡착시킨 후 공진주파수가 안정되면 알부민을 주입함으로써 알부민의 항원-항체 결합에 의한 공진주파수 변화를 관찰한 것이다. 알부민 농도 100 mg/L에서 측정된 결과 gold-black 박막을 사용한 경우 공진주파수변화는 580 Hz로 나타나 planar-gold 박막의 490 Hz과 비교해 90 Hz 증가된 공진주파수 변화가 관찰되었다. 증가된 비율을 보면 약 18% 증가하였다. 즉, 공진주파수 변화의 증가는 넓어진 표면적에 더 많은 수용기들이 형성되고 그로 인해 더 많은 바이오 물질이 결합된 것을 의미한다.

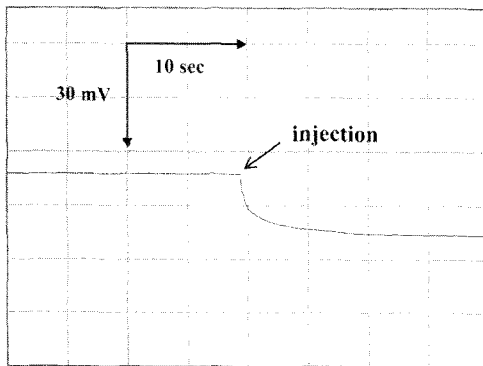
본 실험에서는 그림 5의 영전위 회로를 이용하여 게

이트 표면에 결합된 알부민 단백질에 의한 표면 전위 변화를 측정하였다. 영전위 회로를 이용한 표면전위 측정 방법은 식 (1)을 이용해 설명할 수 있다. 식 (1)의 포화영역에서 드레인 전류를 일정하게 유지할 경우 게이트 표면에 결합된 알부민 단백질에 의해 이 변한다 면 식 (1)의 우변과 좌변의 등식을 만족시키기 위해 변수가 변해야 한다. 영전위 회로에서는 식 (1)에서의 의미를 의미하므로 알부민 단백질의 결합에 대한 표면전위 변화를 직접적으로 측정할 수 있음을 알 수 있다.

그림 9에는 planar-gold 게이트와 gold-black 게이트에 대한 MOSFET의 응답 특성을 나타내었다. 이때 사용된 알부민의 농도는 10 mg/L이며, 그림 10은 알부민 농도가 100 mg/L일 때 측정결과이다. 10 mg/L 알부민 농도에서 planar-gold 게이트의 경우 출력전압 변화는 15 mV이며 gold-black 게이트의 경우 출력전압은 17 mV로 나타났다. 100 mg/L 알부민 농도에서는 planar-gold



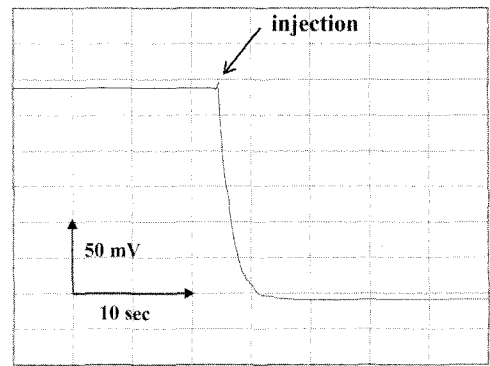
(a)



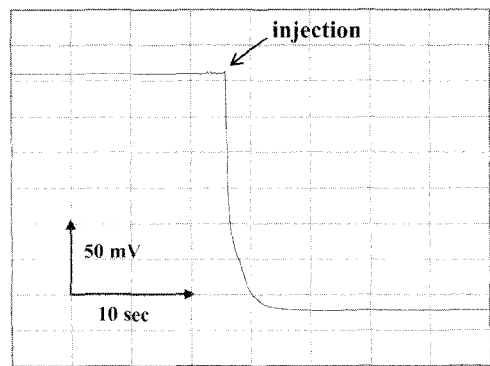
(b)

그림 9. 알부민 농도 10 mg/L에서 MOSFET의 시간 응답 특성: (a) planar gold, (b) gold-black

Fig. 9. Time response of MOSFET on albumin concentration of 10 mg/L: (a) planar gold and (b) gold-black.



(a)



(b)

그림 10. 알부민 농도 100 mg/L에서 MOSFET의 시간 응답 특성: (a) planar gold, (b) gold-black

Fig. 10. Time response of MOSFET on albumin concentration of 100 mg/L: (a) planar gold and (b) gold-black.

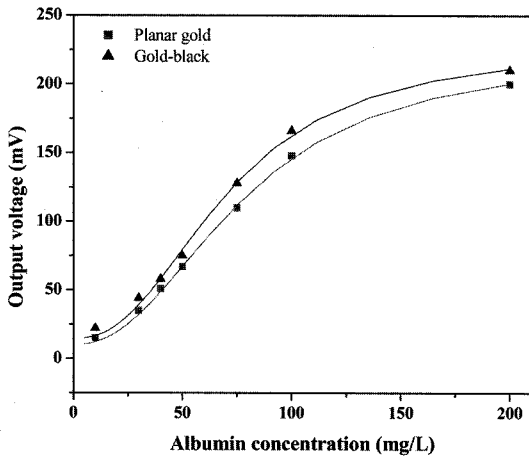


그림 11. MOSFET형 알부민 센서의 응답 특성  
Fig. 11. Response characteristics of MOSFET albumin sensor.

게이트의 경우 148 mV의 출력전압 변화가 나타났으며 gold-black 게이트의 경우 166 mV 변화하였다. Gold-black 게이트 도입으로 인해 출력전압 증가는 저농도인 10 mg/L에서 약 13%, 고농도인 100 mg/L에서 약 12% 정도의 출력전압 증가를 확인할 수 있었다.

그림 11은 planar-gold와 gold-black을 각각 MOSFET의 게이트 감지막으로 도입했을 때 알부민 농도에 대한 출력특성을 나타내고 있다. 측정결과에서 알 수 있듯이 gold-black의 도입으로 인한 출력의 증가는 최대 13%에서 최저 10%로 나타났다. 또한 약 30 mg/L에서 100 mg/L의 농도 구간에서는 센서의 출력특성이 선형에 가깝게 나타났다. 이러한 결과는 요속 알부민 농도 측정을 위한 센서로 적극 활용될 수 있을 것이다. 건강한 정상인의 요속에는 일반적으로 알부민이 거의 존재하지 않지만 신장에 이상이 발생하게 되면 환자마다 정도의 차이는 있지만 보통 30 mg/L 이상이다. 따라서 제안한 센서를 요속 알부민 감지용 센서로 이용한다면 신장의 이상 유무를 빠르고 간단히 판단하는데 활용될 수 있을 것이다.

#### 4. 결 론

본 연구에서는 신장질환과 관련된 알부민 단백질을 선택적으로 감지할 수 있는 MOSFET형 단백질 센서를 제조하고 그 특성을 평가하였다. 또한 MOSFET의 gold 게이트 박막위에 더 많은 수용체를 형성하기 위해 평평한, planar-gold 박막 대신 표면적이 넓은 gold-black 게이트를 도입하여 센서의 응답 특성 개선을 시

도하였다.

Gold 박막 위 SAM의 형성 유무와 알부민 단백질의 항원-항체 결합은 기존에 사용되고 있는 QCM 측정 장비를 사용하여 확인하였다. 제안한 MOSFET형 알부민 센서는 30 mg/L~100 mg/L 농도 범위 내에서는 그 응답특성이 선형적으로 나타났으며, gold-black을 게이트 전극으로 도입할 경우 응답특성이 최대 13% 이상 향상 되었다.

이러한 결과로부터 MOSFET형 단백질 센서는 알부민 검지를 위한 새로운 센서로 사용될 수 있을 것으로 기대된다. 또한 다른 여러 종류의 단백질을 감지하기 위한 어레이 형태의 Lab-on-a-chip 단백질 센서 개발에 활용될 수 있을 것으로 판단된다.

#### 감사의 글

본 연구는 산업자원부 지정 계명대학교 FTB사업단의 지원에 의한 것입니다.

#### 참고 문헌

- [1] Thomas A. Hemphill, "Preemptive patenting, human genomics, and the US biotechnology sector: balancing intellectual property rights with societal welfare", *Technology in Society*, vol. 25, issue 3, pp. 337-349 August 2003.
- [2] Jing Cheng and Larry J. Kricka, "Biochip Technology", *Harwood Academic Publishers*, pp. 1-10, 2001.
- [3] Klaus Hahn and Alexei Touthkine, "Live-cell fluorescent biosensors for activated signaling proteins", *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 14, pp. 167-172, 2002.
- [4] V. Espina, E. C. Woodhouse, J. Wulfskuhel, H. D. Asmussen, E. F. Petricion, and L. A. Liotta, "Protein microarray detection strategies: focus on direct detection technologies", *Journal of Immunological Methods*, vol. 290, pp. 121-133, 2004.
- [5] S. F. Kingsmore and D. D. Patel, "Multiplexed protein profiling on antibody-based microarrays by rolling circle amplification", *Current Opinion in Biotechnology*, vol. 14, pp. 74-81, 2003.
- [6] S. W. Han, K. Y. Park, M. S. Kim, H. S. Kim, Y. S. Bae, and S. Y. Choi, "Fabrication and characteristics of MOSFET protein sensor using nano SAMs", *Journal of The Korean Sensors Society*, vol. 13, no. 2, pp. 90-95, 2004.
- [7] M. S. Kim, K. Y. Park, K. M. Park, H. S. Kim, Y. S. Bae, and S. Y. Choi, "Fabrication and character-

istics of MOSFET protein sensor using gold-black gate”, *Proceeding of the International Sensors Conference 2004*, vol. 15, pp. 150-151, 2004.

- [8] K. Y. Park, S. W. Han, M. S. Kim, and S. Y. Choi, “Development and characteristics of MOSFET protein chip using nano SAMs”, *IEE*, vol. 40, 2004.
- [9] T. John and H. H. Harry, “Low angle X-ray diffraction of colloidal gold and carbon black”, *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 72, pp. 1-7, 1951.
- [10] I. Munenori, H. Tetsuya, K. Eiry, I. Yoshihito, and

A. Masuo, “Self-assembly of mediator-modified enzyme in porous gold-black electrode for biosensing”, *Sensors and Actuators B*, vol. 24, pp. 113-116, 1995.

- [11] G. Sauerbery, *Phys.*, vol. 155, p. 206, 1959.
- [12] I. Munenori, H. Tetsuya, K. Eiry, I. Yoshihito, and A. Masuo, “Self-assembly of mediator-modified enzyme in porous gold-black electrode for biosensing”, *Sensors and Actuators B*, vol. 24, pp. 113-116, 1995.



**김민석**

- 1976년 5월 23일생
- 2003년 제주대학교 전자공학과 졸업 (공학사)
- 현 경북대학교 대학원 전자공학과 석사과정

**박근용**

- [센서학회지] 제9권 제3호 p.207 참조

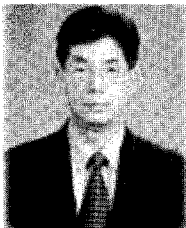
**김기수**

- 현 경북대학교 응용화학과 박사과정



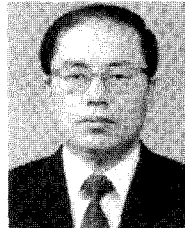
**김흥석**

- 서울대학교 화학교육과(이학사)
- 한국과학기술원 화학과(이학석사)
- University of California, San Diego (이학박사)
- 현 경북대학교 응용화학과 교수



**배영석**

- 일본 동경대학(이학박사)
- 현 경북대학교 생화학과 교수



**최시영**

- 1972년 경북대학교 전자공학과(공학사)
- 1974년 경북대학교 전자공학과(공학석사)
- 1986년 日本 東北大學(공학박사)
- 현 경북대학교 전자 전기 공학부 교수