



THEME 02

나노기계적 바이오-화학 센싱 기술

임시형 | 국민대학교 기계시스템공학부 교수 | e-mail : shlim@kookmin.ac.kr

이 글에서는 나노/마이크로 캔틸레버 구조물을 이용한 나노 기계적 바이오-화학센서의 구조/작동원리, 신호 측정 방법 및 다양한 응용분야에 대해 소개하고자 한다.

나노/마이크로 캔틸레버는 질병의 검진, 점 돌연변이(Point Mutation), 혈당 모니터링 등과 같은 의학적 응용과 중금속, 유해가스, 폭발물 등과 같은 환경/안전과 관련된 화학물질의 검출에 널리 응용되고 있다. 이런 센서들은 기존의 분석기술을 넘어서 높은 민감도, 낮은 가격, 간단한 절차, 낮은 분석대상물 요구량 (<~mL), 무해한 과정과 빠른 응답 등 많은 장점들을 갖는다. 더욱이, 지난 몇 년간 나노스케일의 기계구조물 제작공정기술의 발달로 민감도의 한계를 넓혔고, 분자들의 카운팅(counting)을 시각화할 수 있게 되었다. 분석 대상물들의 높은 분석처리 능력과 극도로 민감한 검출능력으로 인해 나노/마이크로 캔틸레버 기술은 차세대 소형화, 초고감도 센서 및 생화학적 분석 장비로 그 전망이 매우 밝다고 할 수 있다.

나노/마이크로 캔틸레버 센서의 구조 및 작동원리

나노/마이크로 캔틸레버는 실리콘, 실리콘 질화물, 실리콘 산화물, 폴리머 등 다양한 재료를 기반으로 수십 나노미터~수백 마이크로미터의 크기를 가지며 마이크로 벌크마이크로머시닝 및 나노공정 기술을 통해 제작된다. 작동방식은 바이오-화학물질의 표면 흡착 시 질량변화에 의한 동적 모드 및 표면 응력 변화에 의한 정적 모드로 분류된다.(그림 1)

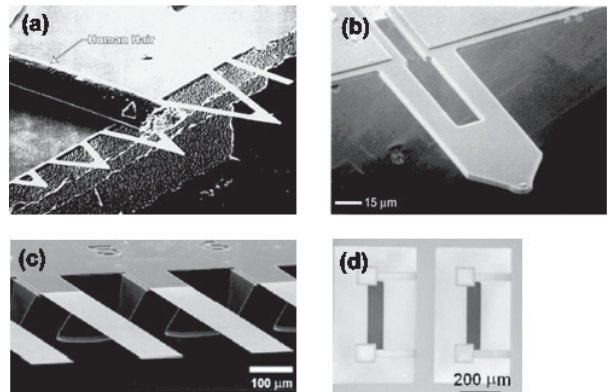


그림 1 다양한 나노/마이크로 캔틸레버의 전자주사현미경(SEM) 사진

마이크로/나노 캔틸레버 기계구조물은 대개 바이메탈의 캔틸레버를 사용한다. 분자인식물질의 구조물 표면 결합을 위해 구조물의 상부층은 금과 같은 금속으로 코팅된다. 캔틸레버 위에 흡착된 분자들은 공진 주파수의 변화와 캔틸레버 굽힘의 원인이 된다. 분자인식물질과 검출 대상물질의 결합에 의한 미소 질량 증가는 기계구조물의 공진 주파수의 변화를 야기한다. 흡착된 분자를 검출하는 또 다른 방법은 캔틸레버의 한쪽 면에서만 흡착 응력 때문에 생기는 변위를 측정함으로써 가능하다. 분자의 화학적인 결합의 특징으로 인해 변위는 위 또는 아래로 발생할 수 있다. 공진점 변화 및 굽힘량은 분석대상물의 농도에 비례하며, 암과 같은 질병의 검진이나 환경/안전 관련 화학물질의 고감도 검출에 사용될 수 있다.(그림 2)



캔틸레버 센서의 기계적 응답 측정 방법

캔틸레버 센서의 공진점 변화 및 굽힘량의 기계적 응답 신호는 주로 광학적 신호, 전기저항, 정전용량 변화 등의 측정방법으로 검출된다.

첫째, 광학적인 방법은 마이크로캔틸레버의 표면 위에 코팅된 생체분자들과 위치민감검출기(PSD: Position Sensitive Detector)에 영향을 주지 않을 정도의 매우 낮은 파워의 레이저빔이 사용된다. 레이저빔이 캔틸레버에 주사되고 반사된 빔은 PSD 위에 떨어진다. 캔틸레버가 구부러지지 않으면, 즉, 다시 말해 어떤 분자도 캔틸레버에 흡착되지 않으면, 레이저빔은 PSD 위의 하나의 지점에 주사될 것이다. 캔틸레버가 구부러지고 빔의 위치가 변하면 적절한 전자적인 방법을 이용하여 그 변형량을 계산할 수 있다. 한편, 간섭계, 회절격자 등을 마이크로/나노 기계구조물에 임베딩하여 신호 측정의 정밀도 향상을 꾀하고자 하는 측정방법이 있고, CCD를 통하여 수 백 개의 캔틸레버 센서의 응답신호를 동시 측정하는 방법도 있다(버클리 대학, 국민대학교). 이러한 광학적 측정 시스템의 장점은 수 피코그램(\sim pg) 수준의 질량변화 및 수 나노미터(\sim nm) 이하의 변형에 대한 측정이 가능하다는 것이다. 하지만, 이 방법 또한 특유의 단점들이 있다. 기체상 작동 시와는 달리 액체상 작동 시 캔틸레버에 조사되는 레이저 빔은 액체의 온도를 변화시키는 등의 영향을 주며, 이에 신호에 악영향을 주는 요소로 작용하게 된다. 따라서, 액체 내 측정시스템에서의 정밀한 온도제어가 요구된다. 뿐만 아니라, 광학시스템에서의 복잡한 정밀도의 요구는 경제적으로 시스템의 가격을 상승시킴으로써

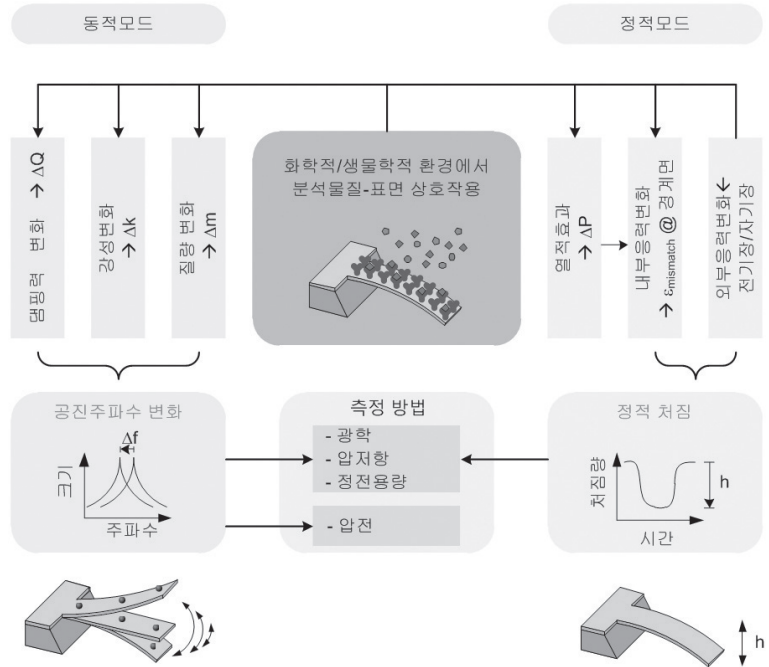


그림 2 캔틸레버 센서의 작동 원리

휴대성 측면에서의 어려움이 존재하게 된다.

둘째, 전기적 저항 변화, 정전용량의 변화 등 전기적 측정방법도 사용되고 있다. 먼저, 피에조저항 변위 검출 방법은 캔틸레버의 표면에서 발생하는 응력의 변화를 기록하는 피에조저항 재료를 캔틸레버의 표면 위쪽 가까이에 임베딩하는 과정이 포함된다. 바이오/화학물질의 구조물 표면 흡착 시 캔틸레버의 표면 응력 변화는 구조물의 굽힘을 발생하기 때문에, 응력의 변화가 생기면 그것은 피에조저항체에 변형률을 가하여 저항의 변화 요인이 되며, 그로 인해 발생하는 전기적인 변화가 휘스톤 브리지회로 등으로 전압 변화의 신호로 측정될 수 있다. 피에조저항 방법의 장점은 측정시스템이 칩 상에 통합될 수 있는 것이다. 그에 반해 단점으로는 광학적인 검출 방법에 의한 분해능이 \sim Å인데 반해 분해능이 \sim nm 수준이라는 것이다. 또한, 피에조 저항이 캔틸레버에 임베딩 되어야 한다는 것이다. 그로 인해 캔틸레버의 제작공정이 다소 복잡하

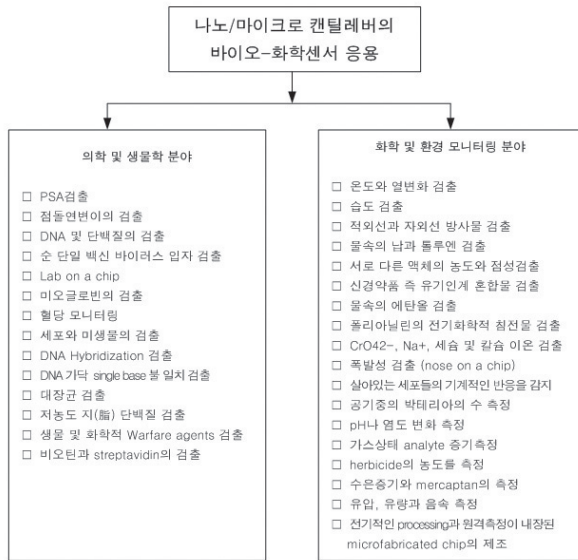


그림 3 나노/마이크로 캔틸레버의 바이오-화학센서 응용 분야

게 된다. 한편, 정전용량을 이용한 방법은 캔틸레버가 분석 대상물의 흡착 때문에 변형이 일어날 때 평면 캐피시터의 캐피턴스가 변하는 것을 기본 원리로 한다. 여기에서 캔틸레버는 두 개의 캐피시터 중 하나이다. 이 구부러짐 기술은 매우 민감하며 절대적인 변위를 제공한다. 그러나 이 기술은 큰 변위를 측정하기에 적절하지 않다. 게다가 이것은 캐피시티브 플레이트 간의 유도전류 흐름 때문에 전해질 용액에서는 작동하지 않는 한계가 있다.

캔틸레버를 이용한 다양한 센서 응용 분야

캔틸레버 구조물은 의학 및 생물학 분야, 화학 및 안전/환경 모니터링 분야에 다양하게 사용될 수 있으며(그림 3), 대표적인 응용 예를 간단히 소개하면 다음과 같다.

전립선암 진단

버클리 대학의 아룬마쭈다와 그의 공동연구자들은

암 진단을 위해 캔틸레버 센서를 사용하였다. 전립선 특이항원(PSA: Prostate Specific Antigen)을 위한 특수 항체로 표면이 코팅된 마이크로 캔틸레버는 전립선암을 가진 환자의 혈액 속의 전립선암과 관련된 물질을 찾아낸다. 전립선암을 가진 환자의 혈액 샘플과 항체로 코팅된 마이크로 캔틸레버가 반응을 할 때, 캔틸레버 표면의 응력 변화에 의해 캔틸레버의 나노기계적 굽힘이 일어난다. 캔틸레버의 나노미터 스케일 굽힘은 저동력 레이저 빔에 의해서 광학적으로 검출된다. 마이크로 캔틸레버에 기초한 검출방법은 임상적 한계값보다 더 낮은 수준의 항원을 검출할 수 있으므로 PSA의 검출을 위한 기존 생화학분석장비보다 더 민감하다. 기존 분석장비와 비교할 때, 형광성 물질 부착 과정을 필요로 하지 않으므로 분석당 비용 및 시간 또한 획기적으로 줄어들 수 있다.(그림 4)

싱글 뉴클레오타이드 다형성 검출

알려진 유전자 시퀀스와 게놈 내에서 싱글 뉴클레오타이드 다형성(SNPs: Single Nucleotide Polymorphisms)은 게놈 연구의 주된 관심사이다. 점 돌연변이들은 지중해빈혈(Thalassemia), 테이삭스 병(Tay Sachs), 알츠하이머(Alzheimer) 병 등과 같은 여러 질병을 발생시킨다. 그래서 SNP 검출은 이 질병들의 초기 진단에 도움이 되고, 병을 가진 환자의 치료에 도움이 될 것이다. 단일 염기쌍 불일치를 검출하기 위해, 시험 DNA 시퀀스와 목표 DNA 시퀀스 사이의 선택적 바이오분자 인식작용에 극도로 민감한 캔틸레버를 사용하여 fg/mL~pg/mL 수준의 농도 측정이 가능하다.

폭발물 검출

폭발물 검지에 개들의 놀라운 냄새 맡는 능력이 사용되고 있다. 개들은 ppb(part per billion)만큼 낮은 농도를 나타내는 증발된 유기화합물의 냄새에 의해서 쉽게 폭발물을 검지한다. 많은 회사들은 개의 코와 유



사한 냄새 맡는 능력을 가진 ‘노즈온어칩(Nose-on-a-Chip)’ 장치를 만들기 위해 활발한 연구를 하고 있다. 이 ‘노즈온어칩’ 장치에서 마이크로캔틸레버 배열은 각 캔틸레버에 서로 다른 특별한 유기 혼합물을 선택적으로 코팅하여 사용된다. 미국 오크리지 국립연구소의 연구자들은 마이크로캔틸레버 센싱 기술을 이용하여 공항 수화물과 지뢰에서 폭발물을 탐지하는 성냥갑 크기의 장치를 개발하였고, ppt(part per trillion) 수준의 기체상 화학물질의 농도를 검출 가능함을 보였다. 또한, 버클리 대학, 한국과학기술연구원, 국민대학교 연구진은 다종의 폭발물질을 선택적으로 감지해내기 위한 바이오 인식물질의 개발 및 휴대형 센싱시스템에 대한 연구를 활발히 진행하고 있다.(그림 5)

이상과 같이 캔틸레버 기계구조물은 물리적, 화학적 센싱에서 생물학적 질병 진단에 이르기까지 과학의 모든 영역에 걸쳐 적용할 수 있는 잠재력을 지니고 있다. 캔틸레버 사용의 주된 장점들은 전통적인 센서들을 뛰어넘는 센싱 메커니즘으로서 높은 민감도와 낮은 가격, 낮은 분석 대상물 요구량, 보다 간단한 단계와 함께 무해한 처리 과정, 빠른 응답 속도와 낮은 전력 요구량 등을 포함한다. 더욱이 캔틸레버의 어레이가 하나의 질병이 가지는 다양한 질병 바이오 마커들의 분석에 필요한 많은 분석 대상물의 진단을 위해 사용될 수 있다는 것이다. 그 기술이 매우 민감한 센서의 다음 세대로 가는 열쇠를 쥐고 있다. 나노 캔틸레버 기술의 발전과 함께, 센서들은 최근까지 연구자들의 꿈이었던 아토그램의 감도를 달성할 수 있었고, 감도에서의 더 큰 향상은 연구자들이 분자들의 수를 세는 능력조차 가능하게 할 것이다.

최근 국내외에서는 캔틸레버 센싱 기술의 실험실

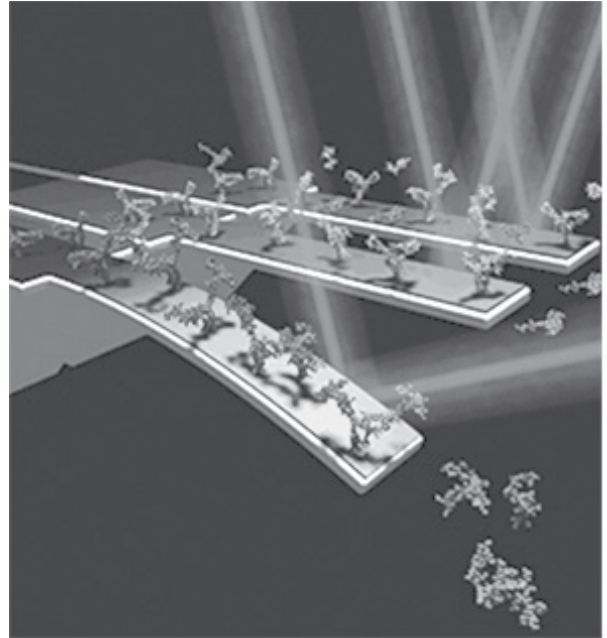
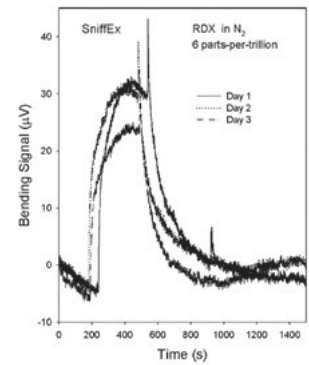


그림 4 캔틸레버를 이용한 전립선암 진단(버클리 대학)



(a)



(b)

그림 5 폭발물 검출 장치(오크리지국립연구소)

수준에서의 연구뿐 아니라, 이를 이용한 바이오-화학 센서 및 시스템에 대한 상품화가 시도되고 있다. 바이오 및 안전/환경 화학물질 검출에 대한 사회적인 관심의 고조와 더불어 저가의 고성능 시스템에 대한 요구의 증가로 캔틸레버를 이용한 바이오-화학 센서 시스템 관련 시장이 크게 증가하리라 생각된다.