

# 의료용 Biosensor



한국과학기술연구원 부설 유전공학센터 민 홍 기

## 1. 서 언

최근 급속도로 증가하는 의료수요에 대처하기 위한 한 가지 방법으로 각급 병원에서는 최신의 의료용 전자기기가 진단·치료 분야에 도입되고 있다. 또한 급속히 발달하는 의료기술과 병행하여 생체계측에 관한 요구도 고도화하여 계측데이터는 객관적이고 정량적이며 환자에게는 고통을 주지않는 무침습계측이 강력히 요구되고 있다.

이러한 생체계측이 고도화되기 위해서는 당연히 계측자료의 정보처리와 함께 생체현상계측용 센서 개발이 매우 중요하다. 현재 개발되어 사용되고 있는 의료용 센서는 생체계측용, 검체계측용, 생체구조용 및 생체기능보조용 센서로 구별되는데 본 보고에서는 검체계측용 센서 중 의료에서 사용되는 바이오센서에 대하여 서술한다. 이 바이오센서 중 초기에 의료용으로 실용화된 것은 한 가지 물질만을 선택적으로 검출할 수 있는 단기능의 효소센서와 면역센서이다.

## 2. 효소센서

효소는 특정한 화학물질을 식별하며 또한 반응작용을 일으킨다. 이 성질을 이용하면 특정한 화학물질의 측정이 가능하다. 그러나 효소를 바로 이용하는 분석법은 복잡한 조작과 시간을 요하는 문제가 수반되기 때문에 효소를 분자식별 소자로 이용한 센서 즉, 효소센서의 원리가 제안되었다.

Urdike와 Hicks는 glucose를 산화하는 효소인 glucose oxidase를 polyacrylamide gel막에 포화고정화하고 이것을 효소전극상에 장착한 효소전극을 최초로 만들었다. 이것을 이용한 효소

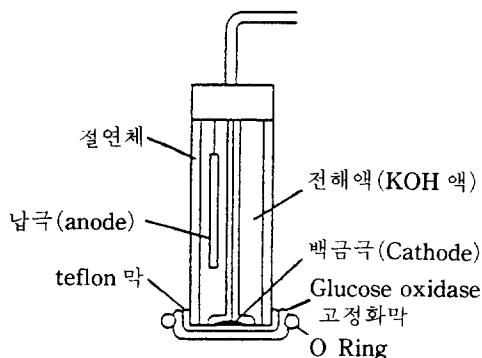


그림 1. Glucose 센서의 전극부.

전극은 용존酸素計의 전극으로 시판되고 있다. 이것은 anode로 鉛, cathode로 白金, 전해액으로 알카리액이 사용되며 백금 cathode는 酸素透過膜 (teflon 막)으로 덮혀져 있다. 효소전극은 용존 산소농도가 산소분압에 비례하는 것에 착안하여 만들어 졌으며 이것을 용액 중에 삽입하면 용액 중의 용존산소가 teflon 막을 투과하여 백금 cathode에 도착하고 이 때 환원작용으로 전류를 얻는다. 이 전류치는 용존산소농도에 비례한다.

실제 사용되는 glucose 센서의 전극부가 그림 1에 나타나 있다. 이러한 효소센서 중 의료용으로 이용되는 것을 몇 가지 나열하여 설명한다.

### (1) 효소센서의 종류

#### (a) 糖센서

당센서는 glucose oxidase 반응에서 소비되는 산소량을 지표로 하여 glucose를 계측하는 원리에 근거를 두고 있지만 이 반응에서는 과산화수소도 생성되기 때문에 과산화수소를 계측하여 glucose를 계측할 수 있다. 그 외에 quinone을 효소에 반응하는 電子受容體로 사용하고 생성되는 hydroquinone을 백금전극에 반응시켜서 흐르는

전류값으로써 glucose 를 측정하는 시스템, glucose oxidase 와 요소이온전극을 결합한 시스템, glucose oxidase 반응에서 생성되는 gluconolactone 이 가수분해하여 생기는 gluconic acid 를 pH 전극으로 측정하는 시스템, 고정화 glucose oxidase-catalase- 백금전극을 사용한 potentiationmetry 에 의한 glucose 측정시스템 등이 보고되고 있다.

이 외에도 당류를 측정할 수 있는 센서의 종류 및 원리는 다수 보고되었지만 특히 의료 및 식품공업 등에서 매우 중요하며 현재 glucose, sucrose, lactose 등을 측정할 수 있는 센서가 실용화되어 시판되고 있다.

#### (b) 脂質센서

脂肪의 cholesterol, 중성지질, phospholipid 를 측정하는 센서가 보고되었다. 즉 총 cholesterol 을 측정하는 센서는 고정화 cholesterol oxidase 와 cholesterol esterase 를 사용한다.

Cholesterol ester 는 cholesterol esterase 의 작용으로 자유로운 cholesterol 로 가수분해된다. 자유로운 cholesterol 은 cholesterol oxidase 와의 작용으로 산화되고 이 반응에서 산소가 소비되며 또한 과산화수소도 발생된다. 따라서 전극에서 산소 혹은 과산화수소를 측정하면 총 cholesterol 의 측정이 가능하다. 실제로 고정화 cholesterol esterase 와 cholesterol oxidase 를 충전한 bio-reactor 와 과산화수소 전극을 조합한 총 cholesterol 센서가 보고되었다.

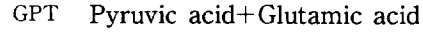
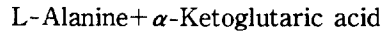
#### (c) 尿素센서

체액에 존재하는 요소의 측정은 임상검사 분야에서 매우 중요하기 때문에 요소센서에 관한 연구 결과는 다수 발표되었다.

요소는 urease 의 작용으로 가수분해되어 암모니움이온과 탄산이온을 생성한다. 따라서 요소센서는 고정화 urease 와 암모니아 혹은 탄산의 ion 이나 gas 를 측정할 수 있는 전극으로 구성된다. 이 경우 암모니움이온 혹은 암모니아가스전극은 pH 전극과 이온투과성막이나 가스투과성막을 조합하여 만든 것이기 때문에 이온이나 휘발성 화합물 등의 방해물을 받는 문제도 존재한다.

#### (d) 효소 활성 측정용 센서

혈청 중의 Glutamic pyruvic transaminase (GPT) 레벨은 간염의 진단에 중요한 정보를 제공하기 때문에 GPT 의 활성을 측정하는 것은 매우 중요하다. 이 효소는 다음과 같은 반응을 촉매한다.



따라서 이 반응에서 생성되는 pyruvic acid 의 양을 측정하면 GPT 활성을 측정할 수 있다.

또한 pH 전극과 acetylene choline 산을 조합한 시스템에 의한 혈청 중의 choline esterase 의 활성측정, 요소센서시스템에 의한 alginase 의 활성측정, 요소용액층을 장착한 암모니아전극을 사용한 urease 활성측정, choline oxidase 고정화 막과 산소전극을 조합한 choline 센서에 의한 choline esterase 활성측정에 관한 연구결과도 발표되었다.

### (2) 효소센서의 응용에

#### (a) Analyzer

Glucose 측정용 효소전극을 갖춘 glucose analyzer 가 개발되어서 혈당측정, 식품 중의 당도측정, 생의학연구에서 당의 측정 등에 사용되고 있다. 현재 시판되는 대부분의 glucose analyzer 는 시료를 microsyringe 로 주입하여 측정치를 얻으며 다음 시료의 주입까지는 다소 시간이 걸리는 batch system 이다.

Glucose 이외의 물질을 측정할 수 있는 analyzer 도 개발되고 있다. 요소, 요산, cholesterol 등의 analyzer 가 그 예이다. 또한 단일 항목을 측정대상으로 하는 analyzer 와는 별도로 여러 종류의 항목을 동시에 측정할 수 있는 analyzer 도 개발되었다.

#### (b) Autoanalyzer

Glucose 방식의 autoanalyzer 는 혈청 성분의 임상화학분석에서 필수이지만 최근 효소센서를 autoanalyzer 에 사용하는 연구가 진행되고 있다. 즉 현재까지의 autoanalyzer 는 빛의 흡수량 혹은 반사량을 측정하여 시료를 분석하는 광센서방식이 주종을 이루고 있지만 최근 효소센서를 이용하는 방식의 연구가 매우 활발하다. 이러한 효소센서로의 변환은 다음과 같은 몇 가지 장점을 갖고 있다.

즉 효소는 여러번 재사용이 가능하고, 여러 종류의 發色시약이 불필요하여 clean system 이 가능하다. 또한 흡광도측정에서 영향을 주는 혼탁시료의 정밀한 측정도 가능하다.

(c) 人工臟器

인공장기의 많은 부분은 센서와 밀접한 관계를 갖고 있다. 예를 들면 人工胰臟의 β 세포는 glucose 센서, insulin pump, computer 및 전원을 기본 구성요소로 하고 있다. 즉 glucose 센서가 당농도를 검지하고 이 정보에 따라서 computer 가 insulin 방출량을 지시한다.

3. 免疫센서

항체는 항원이 침입하면 lymphoid cell 에 의해 생산되는 단백질로써 항원을 선택적으로 결합하는 분자공간을 갖으며 이 분자공간에서는 항원인식의 특이성이 매우 높다.

항체의 항원인식기능을 이용한 면역측정이 최초 사용된 것은 Berson 과 Yalow 등에 의해 개발된 Radioimmunoassay (RIA) 이다.

그러나 RIA 는 우수한 면역측정법이지만 방사성 물질을 취급하며 또한 조작자의 복잡한 과정과 많은 시간을 요한다. 따라서 간편하고 단시간에 측정결과를 얻을 수 있는 비방사성면역측정법이 제안되었다. 이러한 요구에 부응하는 센서의 원리와 측정예를 몇 가지 소개한다.

(1) 면역센서의 기본원리

면역센서 (Immuno sensor) 는 항체의 항원식별 기능과 항원결합기능을 이용한 센서로써 면역측정법의 기본원리를 이용하여 표식제를 사용하는 방식과 사용하지 않는 방식으로 크게 나뉘어 진다.

비표식형의 면역센서는 receptor 표면에서 항원과 항체를 반응시킨 후 분자복합체 형성 때문에 생긴 물리적 변화를 직접 전기신호로 변화하는 방식으로 막전위측정방식과 전극전위측정방식이 있다.

표식형의 면역센서는 측정대상물질의 양을 증가시키는 물질을 항원 (혹은 항체) 의 표식제로 사용한다. 이 방식은 표식제로 종래의 방사선 대신 효소, 적혈구, liposome 이 사용되며 증가하는 화학 물질에 응답하는 transducer 를 사용하여 최종 전

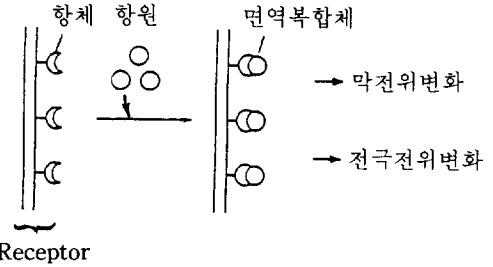


그림 2. 비표식 면역센서의 원리.

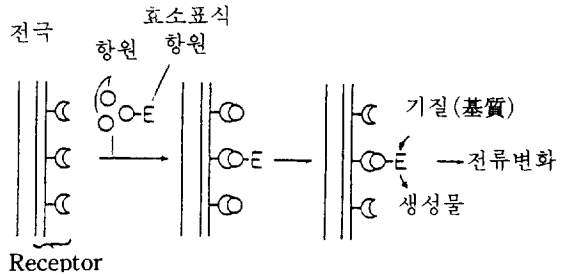


그림 3. 표식면역센서의 원리 (경쟁결합방식).

기신호로 변환된다.

표식방식과 비표식방식 면역센서의 기본원리를 그림 2와 그림 3에 각각 나타냈다.

(2) 면역센서의 예

(a) 혈액형 센서

혈액형 센서는 적혈구 응집반응의 원리를 이용한다. 즉 A, B, O 형으로 표현되는 혈액형 물질을 적혈구에서 채취하여 고분자막에 고정시켜서 항원막을 만든다. 이 항원막을 사용하여 막전위 측정방식의 면역센서를 만들 수 있다. 항원막의 막전위는 항체가 막표면에서 결합하면 약간 변동된다. 이 원리를 이용하여 2개의 센서 즉, A형 막센서와 B형 막센서를 만들어서 혈액측정에 사용한다.

(b) 梅毒센서

매독항원체가 침입하면 매독항체가 혈청 중에 생산된다. 면역센서의 receptor 는 병원성이 없는 세균 및 유사항원을 고정화하여 제조한다. Cardiolipin 을 주성분으로 한 지질항원막을 양성의 혈청과 반응시키고 세척한 후 막전위를 측정하면 막전위가 변화한다. 즉 면역복합체가 막표면에 형성되는 것에 의하여 막전위가 변화한다. 이 막을 사용하여 매독혈청진단용의 면역센서를 만들 수 있다.

## (c) hCG 측정센서

금속 혹은 금속산화물의 표면에 항원 혹은 항체를 결합하여 측정용액 중에서 면역반응을 시키면 전극전위가 변화한다. 이 때 항체전극에 hCG를 작용시키면 전극전위는 증가하며 역으로 항원전극에 항체(항 hCG 항체)를 작용시키면 전극전위가 감소한다. 이러한 증감은 전극표면에서의 전하(電荷)의 이동에 기인한 것이며 전극전위와 항원량과의 상관관계로부터 hCG를 측정할 수 있다.

## (d) 발광촉매면역센서

Peroxidase의 luminol·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>계에서 과산화수소 농도가 높으면 발광촉매의 활성은 낮아지지만 hemin(protoheme)의 농도는 현저히 증가한다. 또한 heme의 촉매활성은 단백질에 결합한 상태로 보존되면서 과산화수소 농도의존성도 갖고 있다.

또한 고농도 과산화수소 상태에서는 peroxidase를 상회하는 촉매활성을 나타낼 수 있다. 이것은 hemin 분자를 식별제로 사용하면立體장해가 거의 없는 고감도 계측이 가능함을 나타낸다.

현재 IgG, Albumin, β<sub>2</sub>-MG를 측정대상으로 한 발광촉매면역센서에 관한 연구가 발표되었다.

## (e) Bioaffinity 센서

기본원리는 항원·항체간의 bioaffinity를 이용한 센서이다. 예를 들면 insulin의 구조가 동물에 따라 다른 것을 이용하여 소의 insulin을 센서표면에 결합하여 항인체 인슈린항체와의 복합체를 만든다. 이 때 인체 인슈린을 포함하고 있는 용액이 센서와 접촉하면 항인체 인슈린항체는 센서표면에서 이탈하여 용액 중에서 항원항체 복합체를 형성한다. 즉 센서표면의 소의 인슈린과 항인체

인슈린항체간의 결합력은 그다지 강하지 않기 때문에 용액 중에 본래의 항원이 존재하면 항체는 센서표면에서 이탈한다.

이러한 생체분자의 친화성 차이를 이용하는 bioaffinity 센서는 현재 갑상선 hormone thyroxine, vitamin H 등의 측정에 이용되고 있다.

## 4. 맺음말

이상에서 의료용 특히 의료계측용에 사용되는 바이오센서의 원리 및 응용예를 간략히 소개하였지만, 바이오센서에 관한 연구는 매우 광범위하게 진행되고 있으며 소형화, 안정성 등의 몇 가지 문제점이 해결되면 차세대의 고부가가치 창출산업으로의 기대가 매우 크다.

또한 현재는 생물과 전자공학이 결합한 bioelectronics의 시대에 돌입되었기 때문에 앞으로의 발전은 무한하리라 생각된다.

## 참고문헌

1. E. Yamaka, Biotechnology. Sensor, 共立出版, 1986.
2. S. Kataoka, etc., Sensor Handbook, 培風館, 1985.
3. G. Matsumoto, Bioelectronics, Maruzen, 1989.
4. C. Seiyama, 化學 Sensor 實用便覽, Fusitec system, 1986.
5. H. Mashima, 生理學, 文光堂, 1980.