

AFM을 이용한 스트렙타비딘-바이오틴 단백질 복합체의 흡착 분석

박지은 · 김동선* · 최호진* · 신장규** · 김판겸** · 임근배**

Absorption analysis of streptavidin-biotin complexes using AFM

Jee-Eun Park, Dong-Sun Kim*, Ho-Jin Choi*, Jang-Kyoo Shin*[†],
Pan Kyeom Kim**, and Geunbae Lim**

Abstract

Atomic force microscope (AFM) has become a common tool for the structural and physical studies of biological macromolecules, mainly because it provides the ability to perform experiments with samples in a buffer solution. In this study, structure of proteins and nucleic acids has been studied in their physiological environment that allows native intermolecular complexes to be formed. Cr and Au were deposited on p-Si (100) substrate by thermal evaporation method in sequence with the thickness of 200 Å and 500 Å, respectively, since Au is adequate for immobilizing biomolecules by forming a self-assembled monolayer (SAM) with semiconductor-based biosensors. The SAM, streptavidin and biotin interacted each other with their specific binding energy and their adsorption was analyzed using the Bio-AFM both in a solution and under air environment. A silicon nitride tip was used as a contact tip of Bio-AFM measurement in a solution and an antimony doped silicon tip as a tapping tip under air environment. Actual morphology could also be obtained by 3-dimensional AFM images. The length and agglomerate size of biomolecules was measured in stages. Furthermore, R_a (average of surface roughness) and R_{ms} (mean square of surface roughness) and surface density for the adsorbed surface were also calculated from the AFM image.

Key Words : AFM, self-assembled monolayer, streptavidin-biotin protein complexes

1. 서 론

최근 인간의 유전정보가 밝혀지면서 “human genomics” 시대가 도래되고, 단백질의 구조 및 수용체로서의 역할이 밝혀지면서 작은 유기 분자들과 단백질 수용체 상호간의 작용이 주목을 받기 시작하였다^[1]. 이와 더불어, 유전정보가 밝혀지면서 생명현상에 있어서 가장 필수적인 유기물인 단백질이 생체 내에서 형태의 유지, 분자의 수송, 완충작용, 물질대사의 조절, 방어 등과 같은 광범위한 역할을 수행하고 있으며 질병과도 직접적인 관련이 있는 것이 보고되고 있다^[2]. 단백질 기능 분

석 및 네트워크 분석으로 얻어진 자료를 바탕으로 고전적인 방법으로 불가능하였던 질병에 대한 치료 및 예방법을 개발하려는 연구는 생명과학, 보건 및 의료 분야 등에서의 주된 과제로 부각되고 있으며, 대부분의 질병이 유전자 수준이 아닌 단백질 수준에서 유발됨으로 인해 특정 단백질이나 리간드(ligand)와 특이적으로 상호 작용하는 생체분자의 기능과 역할을 밝히는 연구가 활발히 진행되고 있다. 결과적으로 단백질은 생명현상을 표현하는 최종 매개체이며 유전자가 가진 정보보다 많은 양의 정보를 표현할 수 있으므로 이에 대한 기능의 분석과 질병 진단을 위한 단백질의 검출이 중요한 연구 분야로 자리매김하고 있다.

단백질 분석 방법은 DNA 염기서열 분석방법과 유사한 규명방법을 가지고 있으며 질량 분석법(mass spectrometry), 광 분석법(optical measurement), 전기 화학적 분석법(electrochemistry measurement) 등이 사용되고 있다^[3-5]. 현재 광 분석법이 주류를 이루고 있으나 이 방법은 형광물질과 고비용의 스캐너 장비를 사

경북대학교 센서 및 디스플레이공학과 (Department of Sensor and Display Engineering, Kyungpook National University)

*경북대학교 전자전기컴퓨터학부 (School of Electrical Engineering and Computer Science, Kyungpook National University)

**포항공과대학교 기계공학과 (Department of Mechanical Engineering, Pohang University of Science and Technology)

[†]Corresponding author: jkshin@ee.knu.ac.kr

(Received : January 31, 2006, Accepted : February 20, 2006)

용해야 하고, 휴대가 어려운 점 등의 문제가 있다. 원자 힘 현미경(atomic force microscope : AFM)은 생체 분자의 시료 분석 및 영상 측정이 가능하고, 시료의 전처리가 거의 필요 없으며 나노미터 크기의 시료까지 측정(25~10,000,000배)이 가능하여 광학현미경과 동시에 사용 시에 광학현미경의 제반 특성을 모두 활용하여 생체분자 분석 기술의 여러 가지 장점을 극대화 할 수 있다^[6]. 단백질을 검출하고 분석하기 위한 여러 가지 방법들 중에서 스트랩타비딘, 바이오틴의 높은 친화력과 자기조립단분자막(self-assembled monolayer : SAM)의 화학적 결합의 튼튼함은 단백질 뿐만 아니라 여러 가지 생체분자의 검출을 위해 다루기 쉽고 유동적인 기반을 제공한다는 점에서 널리 사용되고 있다^[1]. 따라서 이를 이용하면 어떤 바이오틴 위에 붙을 다른 물질들도 표면 위에 고정시킬 수 있으며, 다양한 생체 물질을 붙일 수 있는 장점이 있다. 실제로 바이오틴과 결합된 Anti-HIV p24-ab-biotin을 이용하여 HIV 질병 진단을 하고 있으며, 여러 가지 항원, 항체반응 및 단백질관련 연구에 사용되고 있다. 이러한 장점들을 이용하여 본 연구에서는 바이오센서의 적용을 위해 스트랩타비딘과 바이오틴 단백질 복합체의 결합 반응을 AFM 이미지를 통해 각 흡착 단계별로 표면의 변화를 관찰하고 분석하였다. 그 후 생체분자의 길이, 분자 크기, R_a (교정된 평면에서부터의 높이차 절대치의 산술 평균), R_{ms} (교정된 평면으로부터의 높이차의 평균제곱) 그리고 표면 밀도를 측정하고 값을 확인한 후 비교 분석하였다.

2. 원자 힘 현미경(AFM)의 측정원리

원자 힘 현미경(AFM)에서는 주사 탐침 현미경(scanning tunneling microscope : STM)과는 달리 텅스텐 또는 백금으로 만들어진 탐침 대신 나노기술로 제조된 프로브를 사용하였으며 측정 원리는 그림 1과 같다. 프로브의 모판 끝에 아주 미세한 힘(나노 뉴톤 : nano newton)에서 쉽게 휘어지는 외팔보(캔틸레버 : cantilever) 끝에 원자 몇 개 정도의 크기로 끝이 가공된 탐침(팁 : tip)을 붙였다. 이 프로브 탐침의 끝을 샘플 표면에 근접시키면 끌어당기는 또는 밀어 내는 여러 가지 힘이 샘플표면의 원자와 탐침 끝의 원자 사이에 작용하게 된다. 이 힘에 의해 캔틸레버의 휨이 발생하고 이 힘이 일정하게 유지되도록 하면서 귀환회로에 의해 정밀 제어하면서 각 지점(x, y)에서 스캐너의 수직위치를 저장하여 샘플표면의 삼차원 영상을 얻을 수 있는 방법이다. 본 연구에서는 JPK사의 NanoWizard

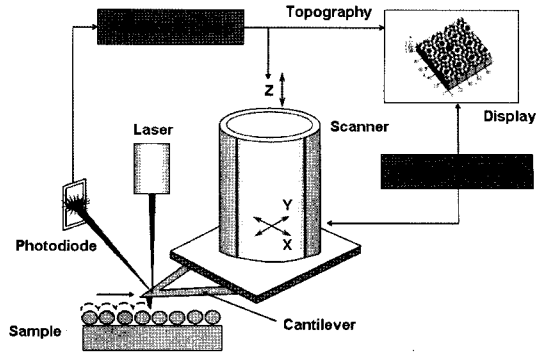


그림 1. AFM 측정 장치의 모식도
Fig. 1. Schematic diagram of AFM measurement system.

NanoScope AFM을 사용하였고, 안티몬(Spring tapping = 0.15 N/m)이 도핑된 실리콘 팁과 금으로 코팅된(Spring constant = 0.01 N/m) 실리콘 질소화물(nitride) 캔틸레버 팁을 D.I사에서 구입하였다.

2.1. 접촉 모드(contact mode)

접촉 모드는 분리된 포토다이오드 검출기로 캔틸레버가 편향되는 변화정도를 모니터링하면서 샘플표면에 대해 캔틸레버 끝에 부착된 팁을 주사하여, 귀환회로가 초기에 설정한 편향 값(초기에 설정한 캔틸레버의 휨)을 유지하도록 하기 위하여 각(x, y) 데이터 지점에서 스캐너를 수직으로 움직이면서 캔틸레버가 시료 표면에 대하여 일정한 편향이 유지되도록 하여, 팁과 샘플 간의 힘이 일정하게 유지하여 항상 팁과 샘플 간의 간격이 쿨롱 힘 대역에서 유지된다. 이때의 힘 F는 후크의 법칙으로부터 $F = -kx$ 가 된다. 여기서 F는 힘, k는 스프링상수, x는 캔틸레버의 편향이다. 각 지점(x, y)에서 스캐너의 수직으로 움직이는 거리를 컴퓨터에 저장하여 샘플표면의 3차원 영상을 얻는 원리인데 이 기술은 도체뿐 아니라 부도체에도 적용된다.

2.2. 탭핑 모드(tapping mode)

탭핑 모드는 보통 20 nm에서 100 nm의 진폭을 가지고 공진주파수(resonance frequency) 근처에서 진동하도록 캔틸레버의 끝에 부착된 팁을 샘플표면에 대하여 주사한다. 이때 팁은 가볍게 샘플표면을 두드리는데 진동의 아래 부분에서 팁은 샘플표면에 접촉 모드와 같이 접촉된다. 샘플의 높이 변화에 따라 진동 진폭이 변하게 되고 이 변화는 팁 반대편에 조사된 레이저 빔이 반사될 때에 변화를 초래하게 된다. 이 레이저 빔의 변화를 포토다이오드 검출기에 의해 검출하여, 검출된 빔의 진폭이 초기에 설정한 R_{ms} 값을 유지하도록 귀환회

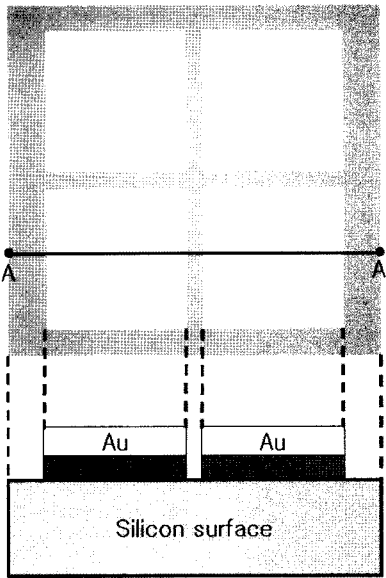


그림 2. Lift-off 기법을 이용한 Cr/Au층 형성
Fig. 2. Cr/Au layer formation by using a lift-off method.

로를 사용하여 제어를 하는데 이때 각 지점(x, y)에서 제어된 스캐너의 수직위치를 컴퓨터에 저장하면 샘플 표면의 3차원 영상을 얻을 수 있는 원리이다. 특징은 연질의 시료에 흡을 주지 않고 동시에 수직 해상도를 최고로 할 수 있는 원자 힘 현미경 모드 중 가장 선명한 영상화가 가능한 모드이다.

3. 실험

3.1. 소자의 제작

반도체를 기반으로 한 바이오센서로의 적용을 위해 열 증착기(thermal evaporator)를 이용하여 (100) 배열의 P형 실리콘 기판 위에 Cr과 Au 층을 형성하였다. 그림 2는 lift-off 기법을 이용하여 Cr과 Au 층을 형성시킨 소자의 단면도와 현미경 사진을 보여주고 있다. 먼저 전극 금속인 Au와 실리콘의 부착력을 증가시키기 위해 Cr을 약 200 Å 증착하고 난 후 전극 금속인 Au를 약 500 Å 증착하였다. 이는 실리콘 기반 물질 위에 Au와 싸이올기(thiol, SH)가 가지는 화학적 결합력을 이용한 자기조립단분자막(SAM)을 형성하기 위한 것으로 단백질을 포함한 생체관련 물질을 부착하는 방법으로 가장 적합한 형태로 알려져 있다.

3.2. 측정

측정을 위한 고정화 방법 및 순서는 다음과 같다. 칼

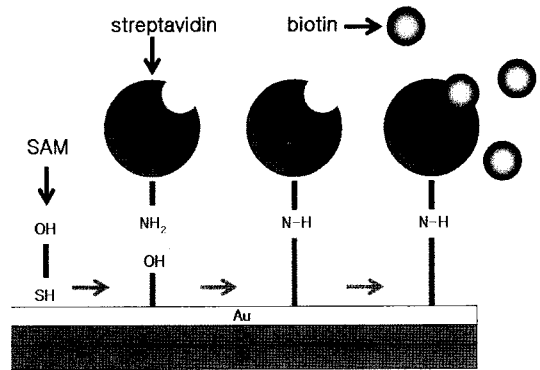


그림 3. 단백질 복합체의 결합에 관한 모식도
Fig. 3. Schematic for binding of protein complexes.

륨 인산 완충 용액 내에 싸이올 용액인 6-mercaptohexanol을 주입하여 자기조립 단분자막을 형성시켰다. 자기조립 단분자층의 한쪽 끝부분이 Au-SH 막에 부착된 후(-SH)기가 가진 음전하의 영향으로 결합이 형성되어진다. 그 후 스트렙타비딘 용액을 주입시키고 자기조립 단분자막의 작용기(-OH)와 양의 전하를 가지고 있는 스트렙타비딘의 말단 아민기와 결합을 통해 스트렙타비딘을 고정시킨다. 동일한 일련의 과정으로 바이오틴 용액을 주입하고 스트렙타비딘과 바이오틴을 결합시킨다. 바이오틴은 비타민 B7으로서 2개의 고리구조가 결합된 화합물이다. 스트렙타비딘과 바이오틴은 매우 높은 친화력($K_a \sim 10^{15} \text{ Mol}^{-1}$)을 가지고 빠른 속도로^[7,8] 강한 공유결합을 이룬다. 그림 3에 단백질 복합체의 결합에 관한 모식도를 나타내었다. 이러한 각 물질들의 성질을 응용하여 측정대상인 감지 물질 위에 SAM, 스트렙타비딘, 바이오틴을 각각 결합시키고 칼륨 인산 완충용액 내에 AFM 장비로 단백질 복합체의 흡착여부를 측정하여, 그것의 존재 및 표면 거칠기와 생체물질의 특성을 통해 생체분자의 흡착을 분석하였다. AFM 이미지는 공기상태에서 탭핑 모드를 사용하였고 용액상태에서 접촉 모드를 사용하여 $500 \times 500 \text{ nm}^2$ 영역에서 관찰하였다.

4. 결과 및 고찰

단백질 복합체의 흡착여부를 확인하기 위해 Au, SAM, 스트렙타비딘, 바이오틴 흡착 표면을 공기상태에서 $500 \times 500 \text{ nm}^2$ 영역의 AFM 이미지로 관찰하여 이를 그림 4에 나타내었다.

단백질 물질의 흡착 단계별 변화를 분석하기 위한 요소들인 길이, 크기, R_{as} , R_{ms} 및 표면밀도를 보다 정확

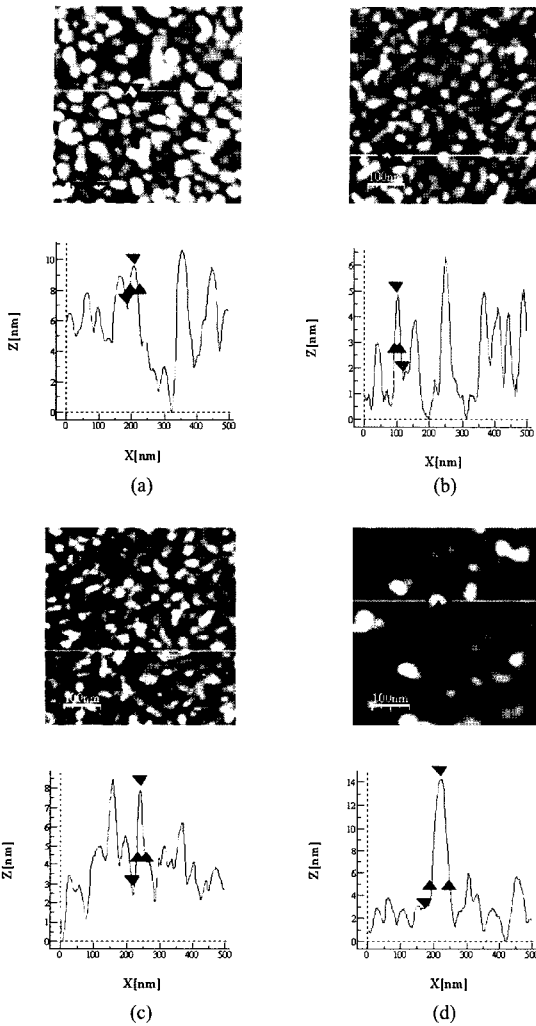


그림 4. 공기 내 500×500 nm² 영역의 AFM 이미지: (a) Au (b) SAM (c) 스트렙타비딘 (d) 바이오틴
 Fig. 4. AFM image of a 500×500 nm² area in a air: (a) Au (b) SAM (c) Streptavidin (d) Biotin.

하게 측정하기 위해서 그림 4(a)와 같이 바탕소자인 Au 표면을 관찰하였을 때 표면적으로 가장 균일한 면을 AFM 이미지 관찰 영역으로 삼았다. 그림 4(b)에 SAM이 형성되어진 후의 표면 상태를 관찰한 이미지를 나타내었다. SAM은 1 nm 크기의 단 분자를 형성하기 때문에 Au 표면에 흡착하였을 때 Au 표면인 그림 4(a)와 비교를 하면 표면적인 상태가 거의 흡사하므로 그림 4(b)의 이미지를 관찰해 보면 Au 표면과 거의 변화가 없는 것을 알 수가 있다. 그림 4(c)는 SAM의 말단 수산기와 스트렙타비딘 말단 아민기의 공유결합으로 형성되어진 스트렙타비딘 표면을 관찰한 이미지

이다. 이를 살펴보면 그림 4(b)와 표면적으로 확연하게 차이는 것을 알 수가 있다. 기존에 알려진 바와 같이 스트렙타비딘은 5 nm 크기와 60 kD의 분자량을^[9] 가지므로 SAM 표면에 흡착되었을 때와는 다른 작은 덩어리들이 AFM 이미지에서 스트렙타비딘으로 확인되어졌다. 그림 4(d)는 스트렙타비딘의 말단 아민기와 바이오틴의 비타민 B7으로서 2개의 탄소고리 구조로 결합된 화합물로 형성되어진 바이오틴 표면을 관찰한 이미지이다. 바이오틴의 경우 단일결합(0.154 nm), 벤젠(0.140 nm), 이중결합(0.134 nm), 삼중결합(0.120 nm)으로 사슬모양의 고리구조를 가지고 있다. 기존에 알려져 있는 계산식(탄소 14개의 사슬구조의 길이=탄소길이×탄소개수)을 바탕으로 우리가 사용한 바이오틴을 대입하여 풀면 14×0.154=2.156 nm이다. 바이오틴은 사슬구조의 고리를 포함하면 길이가 짧아지거나 길어질 수 있으므로 바이오틴의 길이는 1~3 nm로 예상할 수가 있다. 바이오틴은 단 분자를 형성하므로 스트렙타비딘 표면에 흡착하였을 때와 다른 이미지를 관찰할 수 있었고, Au 표면인 그림 4(a)와 바이오틴 상태인 그림(d)를 비교하면 표면적인 상태가 거의 흡사하다. 그러나 공기상태에서 바이오틴을 관찰하였을 때 한 덩어리가 돌출되어서 AFM 이미지로 측정이 된 것으로 보아 바이오틴이 여러 층으로 형성되어 가장 윗부분에 측정된 값이 바이오틴인 것으로 확인하였으며 실험결과 공기상태에서는 결과가 이론과 거의 일치하는 것

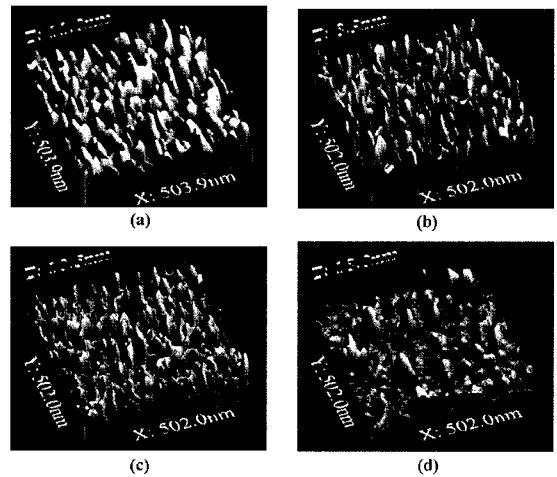


그림 5. 공기 중의 3차원 바이오 AFM 사진: (a) Au 표면 (b) SAM 표면 (c) 스트렙타비딘 표면 (d) 바이오틴 표면
 Fig. 5. The photograph of 3-D Bio-AFM in air: (a) Au surface (b) SAM surface (c) streptavidin surface (d) biotin surface.

로 확인되었다. 각 단계별로 덩어리 크기의 경향성은 비슷하게 나타났음을 확인할 수 있었다.

그림 5는 공기 중의 3차원 바이오 AFM 사진을 나타내었다.

그림 6은 단백질 복합체의 흡착여부를 확인하기 위해 Au, SAM, 스트렙타비딘, 바이오틴 흡착 표면을 용액 상태에서 $500 \times 500 \text{ nm}^2$ 영역의 AFM 이미지로 관찰한 사진을 나타내었다. 단백질 센서 개발에 활용하기 위해서 생체물질인 SAM, 스트렙타비딘 및 바이오틴을 AFM으로 관찰하고 분석하였다. 다소의 오차로 인해 정확한 분석을 하기에 어려움이 있었다. 용액상태에

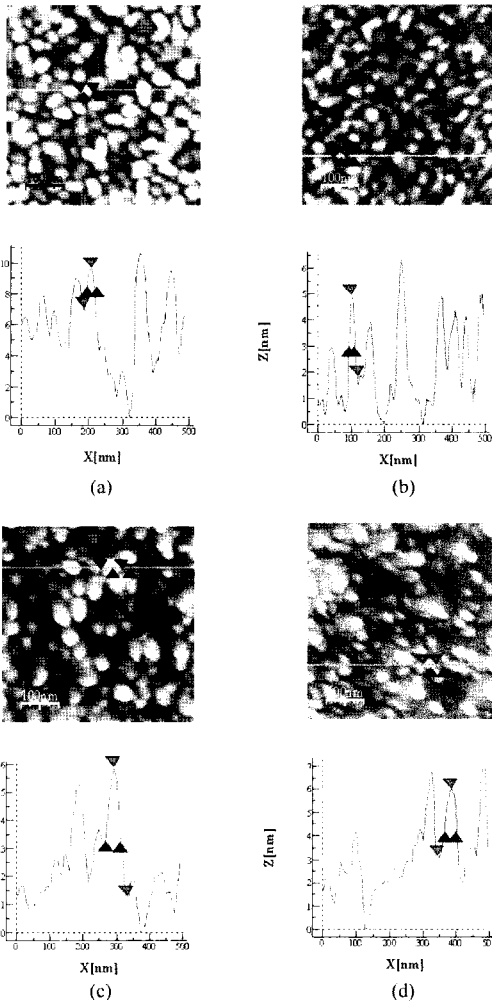


그림 6. 용액 내 $500 \times 500 \text{ nm}^2$ 영역의 AFM 이미지: (a) Au (b) SAM (c) 스트렙타비딘 (d) 바이오틴
Fig. 6. AFM image of a $500 \times 500 \text{ nm}^2$ area in a solution: (a) Au (b) SAM (c) Streptavidin (d) Biotin.

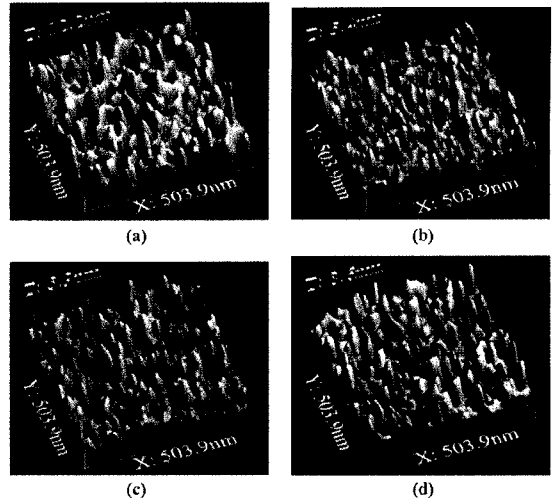


그림 7. 용액 중의 3차원 바이오 AFM 사진: (a) Au 표면 (b) SAM 표면 (c) 스트렙타비딘 표면 (d) 바이오틴 표면
Fig. 7. The photograph of 3-D Bio-AFM in solution: (a) Au surface (b) SAM surface (c) streptavidin surface (d) biotin surface.

서는 결과가 이론과 일치하지 않은 것으로 보아 단백질 물질이 생체물질이므로 버퍼에 존재할 때 자기의 성질을 잃어버리고 길이가 길어지거나 짧아지는 현상을 확인할 수 있었다. 공기 및 용액상태에서 크기 차이는 있었지만 경향성은 비슷하게 나타났음을 확인할 수 있었다. 그림 7은 용액 중의 3차원 바이오 AFM 사진을 나타내었다.

그림 8은 공기 및 용액상태에서 측정된 SAM과 스트렙타비딘-바이오틴 복합체의 길이 및 크기를 비교한 그래프이다. 공기 및 용액상태에서 Au 표면, SAM 표면, 스트렙타비딘 표면에서의 경향성은 비슷하게 나타났다. 공기상태에서 바이오틴을 관찰하였을 때 한 덩어리가 돌출되어서 AFM 이미지로 관찰되었다. 측정된 결과로 보아 바이오틴이 여러 층으로 형성되어 가장 윗부분에 측정된 값이 바이오틴인 것으로 확인되었다. 공기 및 용액상태에서 Au 표면, SAM 표면, 스트렙타비딘 표면에서의 덩어리 크기의 경향성은 비슷하게 나타났다. 전반적으로 공기 및 용액상태에서 Au 표면, SAM 표면, 스트렙타비딘 표면, 바이오틴 표면의 길이가 커짐에 따라 분자 크기가 커짐을 확인하였고, 그 결과 생체분자의 길이와 크기를 추정할 수 있었다.

그림 9는 공기 및 용액상태에서 측정된 SAM과 스트렙타비딘-바이오틴 복합체의 R_a 및 R_{ms} 비교한 그래프이다. 실험에서 나온 결과는 다수의 단백질-단백질간

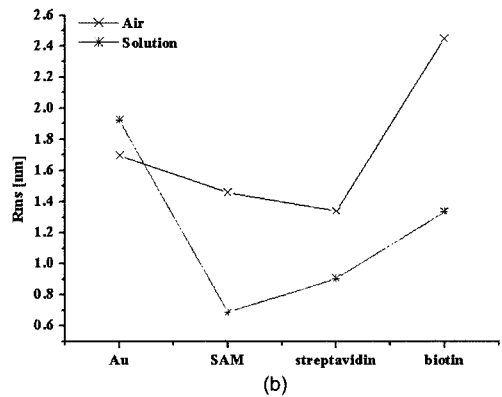
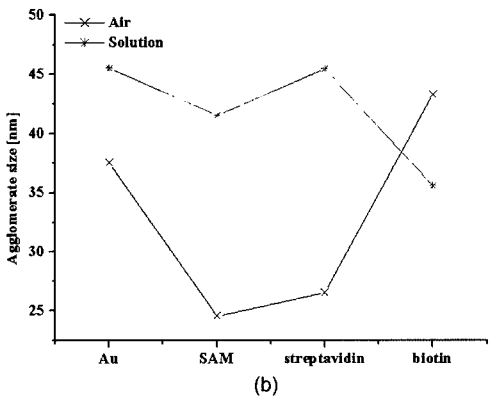
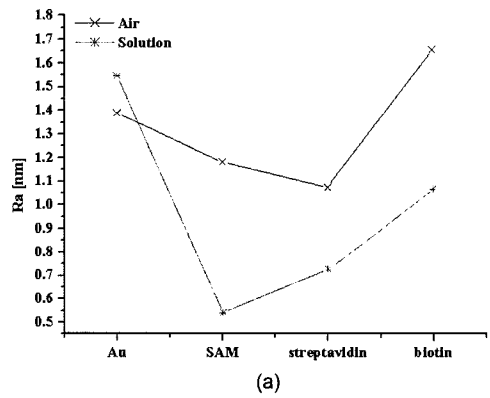
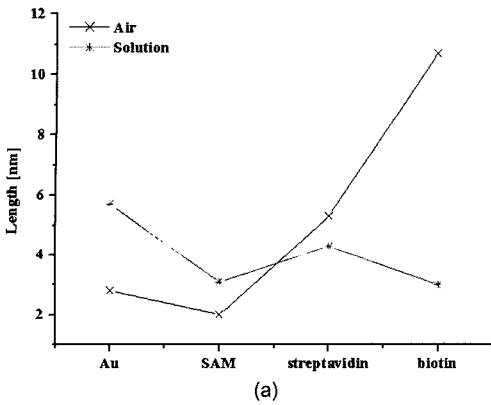


그림 8. 공기 및 용액상태에서 측정된 SAM과 스트렙타비딘-바이오틴 복합체의 길이 및 크기 비교: (a) 길이 비교 (b) 크기 비교

그림 9. 공기 및 용액상태에서 측정된 SAM과 스트렙타비딘-바이오틴 복합체의 R_a 및 R_{ms} 비교: (a) R_a 비교 (b) R_{ms} 비교

Fig. 8. The length and agglomerate size comparison between SAM and streptavidin-biotin complexes measured in both air and solution: (a) length comparison (b) agglomerate size comparison.

Fig. 9. The R_a and R_{ms} comparison between SAM and streptavidin-biotin complexes measured in both air and solution: (a) R_a comparison (b) R_{ms} comparison.

의 결합으로 고리를 형성하여 나타난 값으로 나온 결과로 예상된다. 분석된 통계적 수치 R_a 값과 R_{ms} 값의 차이가 명확한 것으로 보아 Au위에 SAM, 스트렙타비딘, 바이오틴이 적절하게 흡착된 것으로 판단되고, 평면으로부터의 높이차를 알 수 있었다.

그림 10은 공기 및 용액상태에서 측정된 SAM과 스트렙타비딘-바이오틴 복합체의 표면밀도 비교 그래프를 보여주고 있으며, 표면밀도의 흡착이 적절하게 이루어진 것으로 판단된다. 공기 및 용액상태에서 Au 표면, SAM 표면, 스트렙타비딘 표면에서의 표면밀도의 경향성은 비슷하게 나타났다. 측정단계에서 Au, SAM, 스트렙타비딘과 바이오틴의 복합체가 형성되면서 공기 및 용액상태의 R_a , R_{ms} 및 표면밀도의 값이 변하는 것을 확인할 수 있었다.

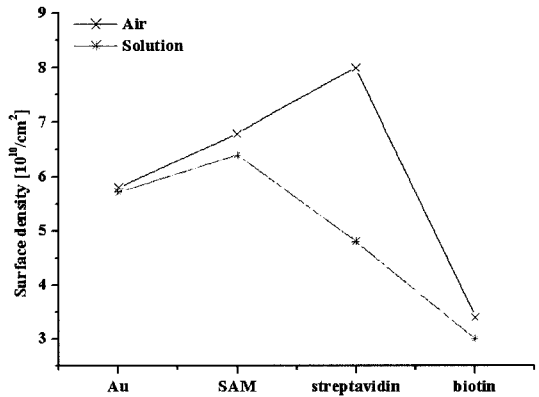


그림 10. 공기 및 용액상태에서 측정된 SAM과 스트렙타비딘-바이오틴 복합체의 표면밀도 비교

Fig. 10. The surface density comparison between SAM and streptavidin-biotin complexes measured in both air and solution.

5. 결 론

마이크로 유체공학, 바이오 MEMS(microelectromechanical systems)기술 및 신호처리 기술 등과의 접목을 통한 스마트 센서 및 Lab-on-a-chip 형태의 단백질 센서 개발에 활용하기 위해 실리콘 기판 위에 Cr과 Au를 저항성 열 증착기를 사용하여 각각 200 Å, 500 Å 두께를 가지고 순서대로 증착하였다. Au 위에 자기조립단분자층을 형성시키고 스트렙타비딘-바이오틴 단백질 복합체를 흡착시켜 AFM을 통해 Au 표면, SAM 표면, 스트렙타비딘 표면, 바이오틴 표면의 상태를 관찰하였다. 공기 및 용액상태에서 생체분자의 길이, 크기 및 R_a , R_{ms} , 표면밀도의 값을 측정하고 그 결과를 분석하였다. 공기 및 용액 상태에서 Au 상태, SAM 상태, 스트렙타비딘 상태, 바이오틴 상태의 길이가 커짐에 따라 분자 크기가 커짐을 확인하였고, 그 결과 생체분자의 길이와 크기를 추정할 수 있었다. 분석된 통계적 수치(R_a , R_{ms} , 표면밀도)의 차이가 명확한 것으로 보아 Au 위에 SAM, 스트렙타비딘, 바이오틴의 흡착이 적절하게 이루어진 것으로 판단되어진다. 관찰되어진 각 흡착 단계별 변화를 바탕으로 단백질 센서 개발을 위한 활성물질 조사에 AFM 이미지를 통한 분석이 적극 활용될 수 있을 것이라 사료된다.

참고 문헌

- [1] H. Y. Lee, H. S. Jung, K. Fujikawa, J. W. Park, J. M. Kim, T. Yukimasa, H. Sugishara, T. Kawai, "New antibody immobilization method via functional liposome layer for specific protein assays", *Biosensors & Bioelectronics*, vol. 7, p. 305, 2005.
- [2] 강빈구, 김관선, 김성곤, 김완중, 김우갑, 등영진, 류재혁, 박원학, 소용영, 유관희, 이영환, 최원철, 한성식, "세포생물학", 정문각, p. 119, 1996.
- [3] 백경화, "위치 선택적으로 고정화된 단백질 칩 제작", 연세대학교 석사학위 논문, p. 1, 2002.
- [4] C. B. Yuan, A. Chen, P. Kolb, and V. T. Moy, "Energy landscape of streptavidin-biotin complexes measured by atomic force microscopy", *Biochemistry*, vol. 39, pp. 10219-10223, 2000.
- [5] D. Piscevic, W. Knoll, and M. J. Tarlov, "Surface plasmon microscopy of biotin-streptavidin binding reactions on UV-photopatterned alkanthiol self-assembled monolayers", *Supramolecular Science*, vol. 2, pp. 99-106, 1995.
- [6] H. Zhu, M. Bilgin, R. Bangham, D. Hall, A. Casamayor, P. Bertone, N. Lan, R. Jansen, S. Bidlingmaier, T. Houfek, T. Mitchell, P. Miller, R. A. Dean, M. Gerstein, and M. Snyder, "Global analysis of protein activities using proteome chip", *Science*, vol. 293, pp. 2101-2105, 2001.
- [7] 박혜정, 김동선, 한대일, 신장규, 최평, "스트렙타비딘-바이오틴 단백질 복합체 검출을 위한 PMOSFET형 바이오센서", 한국센서학회 종합학술대회 논문집, pp. 151-152, 2003.
- [8] 박지은, 김동선, 최호진, 신장규, 김판겸, 임근배, "Bio-AFM 이미지를 이용한 스트렙타비딘-바이오틴 단백질 복합체의 흡착 연구", 한국센서학회 종합학술대회 논문집, pp. 342-343, 2005.
- [9] M. Losche, M. Piepenstock, D. Vaknin, and J. Als-Nielsen, "Molecular recognition processes at functionalized lipid surfaces : A neutron reflectivity study", *Thin Solid Films*, vol. 4, pp. 659-661, 1992.



박 지 은

- 2004년 경일대학교 전자공학과 졸업 (공학사)
- 2004년~현재 경북대학교 대학원 센서 및 디스플레이공학과 석사과정
- 주관심분야 : MOSFET형 반도체 센서, 바이오센서, Bio-MEMS



김 동 선

- 1999년 경북대학교 전자공학과 졸업 (공학사)
- 2001년 경북대학교 대학원 센서 및 디스플레이 공학과 졸업(공학석사)
- 2001년~현재 경북대학교 대학원 전자공학과 박사과정
- 주관심분야 : MOSFET형 반도체 센서, 바이오센서, Bio-MEMS



최 호 진

- 2005년 경일대학교 전자공학과 졸업 (공학사)
- 현재 경북대학교 대학원 전자공학과 석사과정
- 주관심분야 : MOSFET형 반도체 센서, 바이오센서, Bio-MEMS



신 장 규

- 1978년 서울대학교 전자공학과 졸업 (공학사)
- 1980년 한국과학기술원 전기 및 전자공학과 졸업(공학석사)
- 1991년 미국 콜로라도 주립대학교 전기공학과 졸업(공학박사)
- 1995년~1997년 일본 토요하시 기술과학대학교 교환 교수
- 현재 경북대학교 전자전기컴퓨터학부 교수
- 주관심분야 : CMOS Image Sensors, Silicon Retina, DNA Sensor, MOSFET Sensor



김 판 걸

- 2001년 UCLA 기계공학과 졸업(공학사)
- 2003년 포항공과대학교 기계공학과 졸업(공학석사)
- 2003년~현재 포항공과대학교 기계공학과 박사과정
- 주관심분야 : Bio Sensor, Bio positioning, MOSFET 센서, Micro/Nano Fabrication 기술



임 근 배

- 1990년 영남대학교 전자공학과 졸업 (공학사)
- 1992년 영남대학교 전자공학과 졸업 (공학석사)
- 1996년 일본 동북대학교 정밀공학과 졸업 (공학박사)
- 1996년~2004년 삼성종합기술원 프로젝트 매니저
- 현재 포항공과대학교 기계공학과 조교수
- 주관심분야 : Bio Sensor, Micro Reaction 기술, Micro/Nano Fabrication 기술