

Thema | 나노바이오센서의 기술 분석 및 연구개발 동향

최정우 교수
(서강대 화공생명공학과)

오병근 교수
(서강대 화공생명공학과)

오수민 교수
(서강대 산업기술연구소)

21세기 정보사회에 이르러 통신매체의 발달과 다양한 바이오센서가 개발되면서 NT, BT, IT 기술 융합을 통해 언제, 어느 곳에서도 개인질병을 조기에 진단하고, 지능형 치료를 할 수 있는 유비쿼터스(Ubiquitous) 의료 시스템구축 필요성이 크게 대두되고 있다. 고품질 의료서비스를 제공할 수 있는 나노바이오센서는 측정이 간편하고, 실시간으로 측정할 수 있다는 강점이 있고, 의료용 진단분야, 식품 안정성 분석 분야, 환경 계측분야 등 다양한 분야에서 유용하게 쓰일 수 있어 센서를 개발하고자 하는 연구 분야는 전 세계적으로 주목받고 있다.

바이오센서란 유전자, 암세포, 환경호르몬 등 특정물질의 존재 여부를 확인하기 위하여, 특정 물질과 선택적으로 반응 및 결합할 수 있는 생체감지 물질(Bioreceptor)과 신호변환기(Signal Transducer)로 구성되어 있는 장치이다. 나노바이오센서란 나노기술을 이용하여 바이오센서의 기능을 개선하거나 나노 구조체를 바이오센서에 응용하여 분자수준에서 물질을 검출하는 센서를 말한다. 이는 나노기술을 이용해 기존 바이오센서의 한계를 극복하고자 개발된 것으로, 단일세포 검출(Single-molecule Detection : SMD), 최소 침습진단, 현장진단(Point of Care), 질병 조기진단이 가능한 초고감도, 초소형 센서로 사용될 수 있다. 고안정화, 신속성, 고감도성, 고선택성 등의 동작 특성이 향상된 극소형 나노바이오센서를 개발하고자 하는 연구는 국내외 선진연구 그룹을 중심으로 매우 활발히 진행되고 있다.

본 고에서는 현재까지 개발된 나노바이오센서 기술 중 차세대 성장주도 기술로 주목받고 있는 기술을 다음과 같이 4가지 종류로 분류하여 국내·외 기술동향을 분석하였다. 나노바이오센서로서 응용가능성이 예상되는 대표적인 센서인, 광섬유 나노바이오센서, 나노입자 바이오센서, 캔티레버 나노바이오센서, 나노와이어/탄소나노튜브 나노바이오센서, 전자코/전자혀 나노바이오센서로 분류하고, 센서 종류별로 각각의 기술을 분석하고, 최근 연구개발 동향을 소개한 후, 그 응용방향을 제시하고자 한다.

2. 센서 종류별 기술 분석 및 연구개발 동향

2.1 광섬유 나노바이오센서(Fiber-Optic Nanobiosensors)

광섬유 나노바이오센서는 생물학적, 화학적 감도층으로 구성된 나노미터 스케일($nm = 10^{-9}$) 측정 소자로 정의할 수 있다. 나노 스케일 크기 측정이 가능한 광섬유 기반 나노바이오센서는 나노기술, 광섬유 기술, 레이저기술, 고정화기술이 결합되어 극미량 물질을 선택적으로 분석할 수 있는 초소형의 크기로 되어있고, 물리학적 또는 생물학적 과정에서 세포 상호간 감지를 할 수 있는 센서이다.

나노스케일 광섬유 나노바이오센서는 살아있는 단일세포 내 특정위치에 있는 물질 분석 및 개별적인 생체분자의 움직임과 기능을 실시간으로 모니터링 할 수 있다는 중요한 특징이 있다. 광섬유 나노바이오센서 분야는 1987년 처음으로 미국 Oak Ridge National Lab의 Vo-Dinh 그룹이 개발한 이후로, 생명공학 연구의 패러다임을 바꿀 수 있는 획기적인 연구 분야로서 등장하였다.

광섬유 나노바이오센서의 팁 제작방법 중 대표적인 방법은 "가열 및 당김(Heat and Pull)", 즉 섬유에 열을 가하여 원하는 두께로 만드는 것이다. 이 방법으로 팁을 만들기 위해서는 먼저 직경이 큰($600 \mu m$)

의 실리카 광섬유를 이산화탄소 레이저로 열을 가하여 원하는 나노스케일 팁을 만들고, 팁에 100~200 nm 두께로 알루미늄, 은 혹은 금을 증착한 후, 생체 인식 분자를 고정화할 수 있도록 화학처리를 하는 3 단계 방법으로 제작된다. 그림 1은 가열 및 당김 방법 모식도이고, 그림 2는 가열 및 당김 방법으로 제작한 나노스케일 광섬유의 팁이다.

광학변환기 역할을 하는 광섬유의 생체물질 부착은 공유결합 가능한 고정 수용체, 항체, 핵산(DNA)과 같은 생물 또는 화학적 감도층을 이용해서 진행하며, 제작된 센서는 나노수준의 측정 장치가 된다.

한편, 제작된 단일세포 분석용 광섬유 나노바이오센서는 극미량 물질을 선택적으로 분석할 수 있다는 특징을 가지고 있다. Vo-Dinh 그룹은 개발된 광섬유를 이용한 나노바이오센서를 이용하여 크기 $10 \mu m$ 인 단일 동물세포(MCF-7)를 분석하였다. Vo-Dinh 그룹은 그림 1의 '가열 및 당김' 방법을 이용하여 그림 2에서 보여준 것 같은 모습으로 팁 직경이 50 nm인 나노스케일 광섬유 나노바이오센서를 제작한 후, 이 센서를 동물세포에 침투시켜 분석하였다.

광섬유 나노바이오센서를 산업 분야 응용 측면에서 보면, 광섬유 나노바이오센서는 광섬유 센서가 나노스케일의 초소형 사이즈로 제조되기 때문에 살아있는 세포의 각 부위별로 물리학적, 생물학적 상

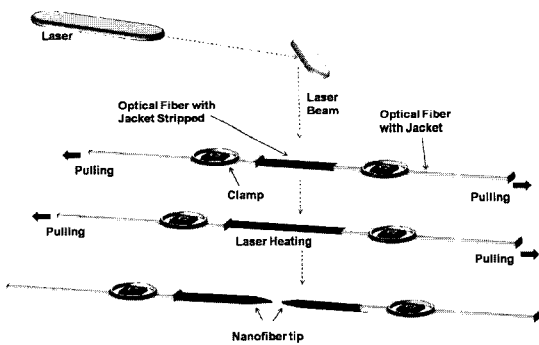


그림 1. '가열 및 당김' 방법을 이용한 나노 광섬유 제조 모식도.

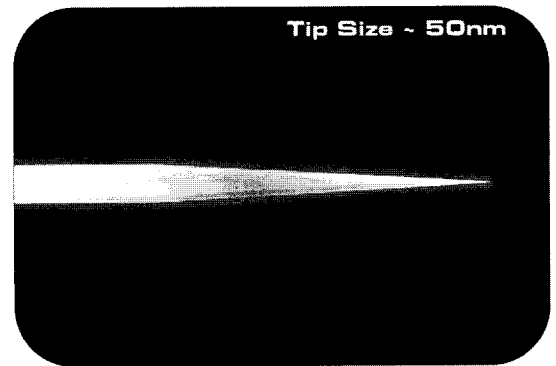


그림 2. '가열 및 당김 방법'으로 제작된 나노스케일 광섬유 팁(팁 직경 50 nm)의 모형.

호감지를 할 수 있다는 장점이 있다. 특히, 빛을 이용하는 센서이므로 빛의 경로가 수십 나노미터만 변화해도 신호를 발생시키는 민감성을 가지므로 초고감도 센서로 활용할 수 있어 그 활용성이 매우 높으리라 예상된다. 또한, 벤조피렌 테트라(BPT), 벤조피렌(BaP), 단일세포 내에서 생화학적 표적물질을 검출할 수 있고, 세포자살(Apotosis)의 초기 바이오마커로 사용되는 단일 세포내 프로테아제 활성화도를 측정하는 데 이용할 수 있으며, 싸이토크롬 c와 같이 세포 상호간 에너지 생산과정에서 중요한 역할을 하는 단백질을 모니터링할 수 있다.

2.2 나노입자 나노바이오센서(Nanoparticle Based Nanobiosensors)

나노기술이 급속도로 발달함에 따라 전 세계적으로 다양한 기능을 가진 나노입자를 화학적으로 합성하는 연구를 활발하게 수행하고 있다. 나노입자 나노바이오센서란 나노입자가 크기, 모양, 조성에 따라 다른 빛깔을 보이는 특성을 이용하여 DNA 혼성화(Hybridization)를 검출하는 센서를 말한다. 즉, 금, 은 같은 금속 나노입자가 입자의 크기, 재질, 모양, 주변 환경에 따라 색깔이 달라지고, 이에 따라 나노입자의 표면 플라즈몬 밴드(Surface Plasmon Band)가 변화하는 성질을 이용하여 센서에 활용할 것이다. 극소형 나노입자의 경우 나노입자에 분자가 흡착되면 굴절률이 변하기 때문에 금속 나노입자에

흡착된 분자의 스펙트럼 변화를 측정하여 흡착분자를 검출할 수 있다. 그림 3은 다기능 고분자 나노입자의 제조 모식도이다.

나노입자를 이용한 나노바이오센서를 연구하는 선진 연구 그룹 중, 미국 Northwestern 대학의 Mirkin 그룹 연구진에서 나노입자를 바이오센서에 제일 처음으로 응용하였다. Mirkin 그룹 연구진은 DNA와 단백질 검출 과정에서 기존에 주로 사용하던 형광이나 전기화학적 방법이 아닌 나노입자를 바이오센서에 응용하는 새로운 기술을 선보였다. 개발한 기술은 전극 위에 금 나노입자를 도입하고, 다시 은입자로 증강시켜 전류를 흐르게 한 후, 혼성화 유무에 따라 달라지게 되는 양 전극 사이의 저항값을 측정하여 염기 한 개 차이로 타겟 올리고(Oligonucleotide)를 분리, 검출하는 것이다. 그림 4는 Nam 등이 개발한 금 나노입자 도입 및 은 증강(Enhancement) 방법을 이용하여 바이러스 DNA를 전기적 검출하는 과정을 보여준다.

또한, 이 연구팀은 DNA 바코드(Barcodes)를 갖는 약 30 nm 나노입자를 개발하여 네 개의 돌연변이를 동시에 탐지할 수 있는 혁신적인 DNA 서열 탐지 기술을 개발하였다. 이 기술은 향후 복합 시스템(Multicomplexed System)으로 응용할 수 있는 차세대 핵심기술이며, 이 방법을 사용하면 DNA는 수백 zM(Zetmole, 10^{-21})까지, 단백질은 aM(Attomole,

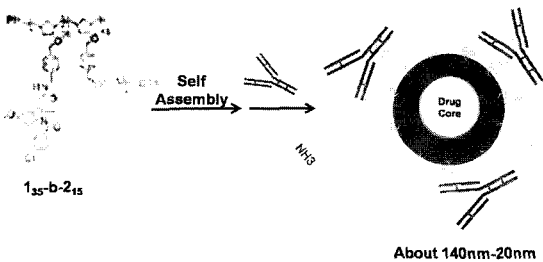


그림 3. 다기능 고분자 나노입자의 제조 모식도.

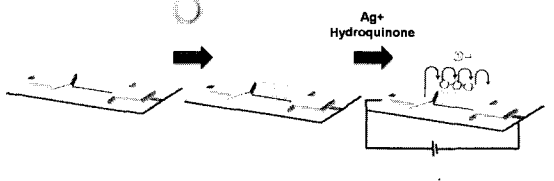


그림 4. 금 나노입자 도입과 은 증강(Enhancement) 방법을 이용한 바이러스 DNA의 전기적 검출.

10⁻¹⁸)까지 검출할 수 있다. 그림 4는 DNA-바이오바코드 증폭 분석을 위하여 나노입자와 자성마이크로입자 탐침 준비하는 과정 및 나노입자 PCR-less DNA 증폭 개략도이다.

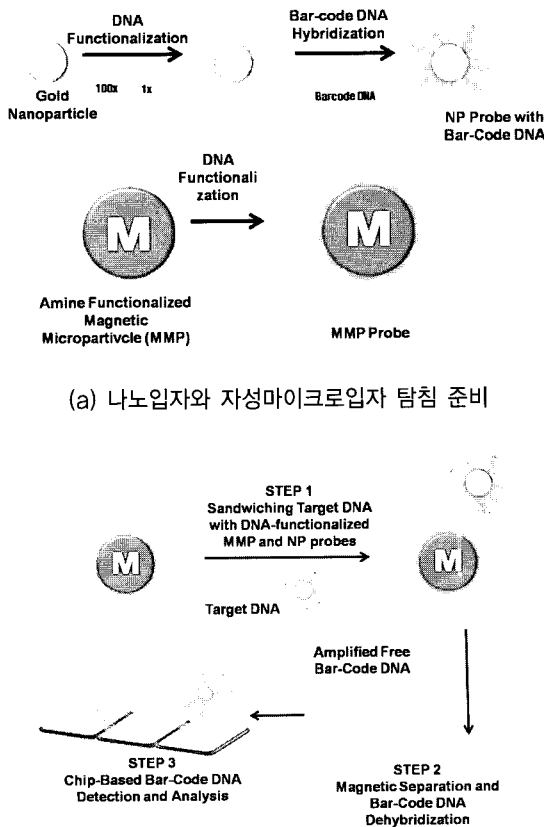
단일 나노입자 이용 센서 연구로, Raschke 연구팀은 바이오틴으로 개질한 40 nm의 금나노입자를 이용하여 50개 정도까지의 스트렙타비딘 (Streptavidin)을 검출할 수 있는 단일 나노입자 광학 센서를 개발하였다. 이 센서는 향후 물속에 있는 바이러스, 박테리아 또는 다른 미생물 등의 검출과 같은 환경 분야에 응용될 것으로 기대되고 있다. 한편, Liu 연구팀은 나노입자 결합 여부에 영향을 미치는 Pb이온으로 금 나노입자 표면을 개질하여 색도

(Colorimetric) 나노센서를 제조하였다. 이 결과는 나노입자가 서로 가까워져서 클러스터를 형성하면 색깔이 붉은 색에서 푸른색으로 변화한다는 성질을 이용한 것이다.

나노입자를 연구하는 다른 연구진 중, 미국의 노스웨스턴 대학의 Duyne 그룹은 헥사데칸사이올 (Hexadecanithio) 분자를 제토몰 민감도로 검출할 수 있는 단일 입자 기반 국소 표면 플라즈몬 공명 (Localized Surface Plasmon Resonance, LSPR) 나노바이오센서를 개발하였다. Cao 연구팀은 금 나노입자를 이용한 표면 증강 라만 산란(Surface Enhancement Raman Scattering, SERS) 나노바이오센서를 이용하여 DNA 및 RNA를 검출하였다. 또한, 미국 미시간대학의 Kopelman 그룹은 나노크기의 구형소자로서 검출대상물에 의해 형광이 사라지는 염료를 포함하고 있는 PEBBLEs(Probe Encapsulated by Biologically Localized Embedding) 나노바이오센서를 개발하였다.

미국 라이스대학의 Halas 교수 연구진들은 세계에서 최초로 특정 화학적 정보를 얻는 용도로 나노바이오센서를 설계, 제작했다고 발표하였다. 개발된 센서는 나노입자 형태를 가진 센서로서 수십 나노미터 직경을 가진 금속 나노 껍질(Nanoshell)의 광학적 특성을 이용한 것이다. 이 기술은 나노셸의 전기적 광학적 특성을 정밀하게 제어하여 분석할 수 있는 것으로, 향후 바이오센서 분야에서 폭넓게 응용될 수 있고, 암 검진 등에도 중요하게 이용될 것으로 예상된다.

나노입자 기반 나노바이오센서 선진 연구진들의 연구동향을 살펴본 바와 같이 나노입자 나노바이오센서는 생체 분자간 상호작용을 분석할 수 있으므로, 새로운 치료약 개발과 바이오 연구분야 발전에 크게 공헌하고 있다. 특히, 자성 나노입자를 이용한 나노바이오센서는 바이러스의 농도가 매우 낮거나 탁한 용액 속에서도 감지할 수 있으며 바이러스의 정제나 분리과정이 필요 없다는 장점이 있어 간편하고 신속하게 검출할 수 있다는 장점이 있다. 이러한 기술이 상용화되면 인체 내 HIV(인체면역결핍바이러스) 바이러스의 숫자를 스캐닝을 통해서 간편하게 검출할 수 있고, 유전자 치료의 한 방법으로 체내에



(a) 나노입자와 자성마이크로입자 탐침 준비

(b) 나노입자 기반 PCR-less DNA 증폭 개략도

그림 5. DNA-바이오바코드 증폭 분석.

투여하는 DNA 운반 바이러스 숫자를 측정할 수 있을 것으로 기대된다. 이 기술이 기존 기술한계를 극복할 수 있는 핵심적인 신기술로 주목받고 있는 이유는 이차원 평면상에 생체물질을 어레이하는 기존의 복잡한 나노어레이 분석방법 대신 나노입자를 제작하고 표면에 형광물질이 붙어있는 생체물질을 코팅하는 용액 어레이(Solution Array)형태로 분석하는 방법이기 때문이다. 용액 어레이 방식에서는 간단히 나노입자의 색을 측정함으로써 어떤 생체분자가 관여하는지와 생화학반응여부를 신속하게 검출할 수 있고, 생체분자의 결합을 실시간으로 측정할 수 있다는 장점이 있어 소형장치 구성 가능성이 매우 높다고 예측된다.

2.3 캔틸레버 나노바이오센서(Cantilever Nanobiosensors)

캔틸레버 나노바이오센서란 분자 사이의 작은 힘에 의해서도 변형이 발생하는 캔틸레버를 이용하여 생체분자의 화학적 또는 물리적 현상을 읽을 수 있는 신호로 바꾸어주는 초고감도 기계적 센서이다. 캔틸레버는 수영장의 도약판과 같이 한 쪽 끝은 고정되고 다른 끝은 받쳐지지 않은 상태로 되어 있는 구조물을 지칭하는 데 외팔보라고도 한다. 생체분자를 고감도로 검출할 수 있는 기능을 가진 캔틸레버 나노바이오센서는 용액이나 가스에 포함되어 있는 생체분자 간의 결합력을 측정할 수 있으며, 특정한 분자나 세포를 검출하기 위하여 이와 상호 반응하여 결합하는 분자 및 소재로 코팅되어 있다.

나노 캔틸레버는 최첨단 미세 가공 기술 중의 하나인 반도체 가공 기술로 실리콘을 가공하여 제작, 특정 생체 분자를 캔틸레버 위에 코팅되어 있는 상보적인 생체분자와 결합시킨 후, 발생하게 되는 공진 주파수 또는 표면 응력의 변화를 측정하는 것이다. 나노캔틸레버는 특정 주파수로 진동하는 공진체이며, 공진체의 진동 주파수는 캔틸레버의 형태, 소재의 물리적 성질에 따라 달라진다. 즉, 캔틸레버의 길이를 다르게 만들거나 캔틸레버 위에 이물질들을 올려놓으면 캔틸레버의 질량이 달라져 공진주파수가 변하게 된다. 캔틸레버를 이용한 나노 표면의 형상이나 특성을 측정하는 연구는 나노 크기의 가공, 생

화학현상 분석, 정보 저장 등의 다양한 응용분야가 확대됨에 따라 선진 연구진을 중심으로 매우 활발하게 진행되고 있다.

캔틸레버 나노바이오센서를 최초로 연구한 연구진은 스위스 바젤대학 Arntz 연구팀과 IBM 쥘리히 연구소의 연구진인데, 이들은 혈액 내 단백질을 검출하기 위하여 만든 밀리미터 미만 크기의 단백질 항체로 코팅된 캔틸레버 어레이를 최초로 만들어 생분자 구성체나 역할 연구 및 바이오센서로 응용할 수 있는 연구결과를 발표하였다. 그림 6은 캔틸레버 어레이를 이용한 바이오센서의 모식도이다.

즉, 캔틸레버는 원자력현미경(Atomic Force Microscope) 등에서 나노 표면의 3차원 형상을 얻기 위해 탐침과 표면 분자 사이의 반데르발스 힘(Van Der Waals Force)을 이용한다. DNA, 단백질 등의 생체분자들은 일반적으로 음의 전기특성을 갖기 때문에 캔틸레버 위에 고정된 상보적인 생체분자와 결합되어 서로 인접하게 되면 생체분자들 사이에 척력이 발생하게 되고 이 척력이 표면응력을 발생시켜 이 표면 응력의 변화를 측정하는 것이다. 그림 7은 실리콘 캔틸레버를 이용하여 생체물질을 검출하는 모습을 단계적으로 보여주는 것이다.

이스라엘 Willner 연구진은 캔틸레버를 이용한 자기-기계적(Magnetomechanical)방법을 이용하여 DNA 사슬을 분해하는 효소인 엔도뉴클레아제(Endonucleases)를 민감하게 감지하는 기술을 개발

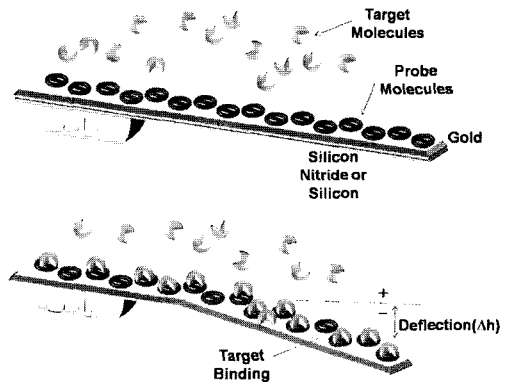


그림 6. 캔틸레버 어레이를 이용한 바이오센서의 모식도.

하였다.

미국 퍼듀 대학 연구진은 초극미량 병원체를 감지하기 위하여 표면에 항체를 도포, 설계한 초고감도 나노캔틸레버 바이오센서 제조기술을 개발하였다. 연구진은 캔틸레버를 특정 항체를 함유하는 용액에 넣었다 빼는 간단한 방법으로 표면에 항체가 도포된 캔틸레버 나노바이오센서를 만들고, 나노캔틸레버 말단으로 갈수록 항체의 밀도가 높게 나타난다는 결과를 보고 하였다. 이러한 나노 캔틸레버의 거동 성질을 이용하면 바이러스처럼 질량이 작은 물질을 아토그램(0.018분의 1그램) 수준 이하까지 매우 민감하게 측정할 수 있다. 이 연구결과는 특정 바이러스나 박테리아에 강한 친화력을 나타내는 항체를 나노캔틸레버에 도입하는 신개념 '초극소형 병원체 검출 센서 설계 기법'을 제시했다는 점에서 큰 의의가 있다.

캔틸레버 나노바이오센서는 크기가 작아 모니터링이 필요한 장소에서 바로 사용할 수 있는 소형 장치를 만들 수 있고, 시료를 채취해서 실험실로 운반하는 과정을 생략할 수 있으므로 현장진단이 가능하고 휴대가 가능하여 신속하게 위해물질을 모니터링할 수 있어 매우 유용하다. 이러한 캔틸레버 센서는 향후 암세포와 같이 검출하고자 하는 특정한 생체분자와 상보성이 같은 생체분자를 캔틸레버에 코팅하고, 혈액 등의 샘플과 반응하여 특정한 세포의 유무 검출 혹은 농도 등을 검출하여 병의 상태나 진행되

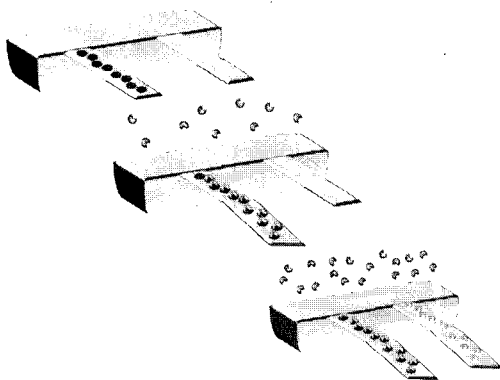


그림 7. 실리콘 캔틸레버를 이용한 생체물질 검출도.

는 정도를 진단하는 것이 가능하므로 암 질병 진단 분야 등의 분야에서 새로운 장을 열 것으로 기대되고 있다.

응용 가능한 산업분야를 살펴보면, 캔틸레버를 이용한 물질 모니터링 방식은 병원의 위생환경 모니터링, 군사 및 테러예방 목적의 생화학 무기 감시, 질병 진단 등의 목적으로 활용할 수 있을 것으로 기대된다. 또한, DNA 복제, 단백질 합성, 신약 개발 등의 분야에서도 크게 활용될 수 있으며, 화학적 반응도 측정을 통해서 품질공정제어 분야에 응용하여 경쟁력 있는 고품질 제품을 생산하는 것도 가능하다. 특히, 캔틸레버 나노바이오센서를 이용하면 칩 하나를 가지고 다양한 유해 물질을 동시에 모니터링하는 시스템을 개발할 수 있으므로 초소형 고감도 센서로서 그 활용가능성은 매우 높다고 판단된다.

2.4 나노와이어/탄소나노튜브 나노바이오센서 (Nanowire/CNT Nanobiosensors)

나노와이어를 기반으로 하는 나노바이오센서는 특정 바이러스와 특이적인 결합을 하는 항체 분자를 실리콘 나노와이어 또는 탄소나노튜브에 붙여서 목적물질을 감지하는 센서로서, 목적물질과 수용물질과의 반응에 따른 전기전도도 변화의 측정을 기본으로 한다. 이는 재현성이 우수하고 집적된 센서소자 구현이 가능하므로 생물학연구, 유전자 스크리닝 분야에서 고속, 고감도 DNA 검출 등을 위해 중요한 기

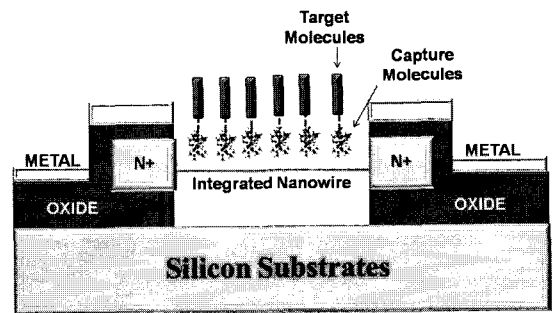


그림 8. 집적 나노와이어 센서의 개략도.

술로 이용되고 있다. 그림 8은 집적 나노와이어 센서의 개략도를 나타낸다.

나노와이어를 기반으로 하는 나노바이오센서에서 항체는 특정 표적물질하고만 선택적으로 결합하는 1차 트랜스듀스의 역할을 하고, 항원과 항체가 결합하면 전류의 크기를 변화시켜 인지 가능한 신호로 바꾸어주는 나노와이어는 2차 트랜스듀스의 역할을 한다.

나노와이어는 합성과정에서 전자특성을 쉽게 제어할 수 있고, 표지자가 필요 없고, 실시간으로 측정할 수 있으며, 직경이 나노스케일인 나노와이어에서는 표면에 물질이 흡착할 때의 운반자 농도 변화가 내부에서 일어나므로, 단일분자를 감지할 수 있는 초민감성 센서를 제작할 수 있다는 우수한 특성을 지고 있다.

탄소나노튜브를 값싸게 대량 생산하는 것이 가능해짐에 따라 탄소나노튜브를 이용한 나노바이오센서의 상업화 가능성이 높아져 전 세계적으로 탄소나노튜브를 기반으로 한 나노바이오센서를 개발하기 위한 연구가 매우 활발히 진행되고 있다. 전기화학적 측정방법의 도입에 따라 센서 상업화 가능성이 커지고, 탄소나노튜브를 전기화학적 측정법을 위한 전극으로 활용할 수 있다는 연구내용이 1999년 최초로 발표된 이후로 전 세계적으로 카본나노튜브를 전극으로 사용한 나노바이오센서를 개발하기 위하여 다양한 연구를 수행하고 있다. 탄소나노튜브는 지름이 1nm 정도 되고, 튜브 속이 비어있어 있는 길쭉한 분자로서, 구조와 상황에 따라 전도체 특성과 반도체 특성을 동시에 갖고 있고, 이러한 전기적 성질은 인위적으로 조절하는 것이 가능하다는 특성이 있다. 또한, 탄소나노튜브 기반 나노바이오센서는 합성과정에서 나노와이어에 비해 전자특성을 쉽게 제어할 수 있다는 장점이 있고, 탄소나노튜브에 DNA를 붙이는 과정에서 나노와이어 보다 신호 증폭하기 용이하고, 재현성이 높고, 제조공정이 쉽다는 장점이 있다.

탄소나노튜브 기반 나노바이오센서로서 연구 개발하고 있는 종류로는 단일분자측정용 효소코팅 탄소나노튜브, 바이오 전기화학적 단일벽 탄소나노튜브, 초고감도 DNA 검출용 탄소나노튜브 나노전극

어레이, 단일탄소나노튜브를 이용한 전기화학측정, 나노미터 직경을 가지는 탄소나노튜브 다공체 등이 있다.

나노와이어를 이용한 나노바이오센서는 미국 하버드 대학의 Lieber 연구그룹에서 처음 발표하였고, 현재 이 분야에서 최고 수준의 기술을 보유하고 있다. 이 연구그룹에서는 Si 나노와이어 바이오센서를 이용하여 나노미터까지 측정할 수 있는 센서를 만들었는데, 이 센서는 부피 대 표면적이 크기 때문에 선택성이 매우 우수하다. Lieber 연구그룹은 전립선암을 진단하는 데에도 활용하는 연구도 수행하였다. 그림 9는 Lieber 그룹에서 나노와이어를 이용한 생체물질의 검출 모식도이다.

이 연구진은 실리콘 나노와이어에 전립선특이항원 등 전립선암에 특이적으로 나타나는 암표지 분자들에 대한 항체를 결합시키고, 항체에 항원이 결합할 때 나노와이어의 전기전도도가 일시적으로 변하는 것을 실시간으로 검출하는 센서 개발에 성공하였다. 연구결과, 10^{-15} M 수준의 민감도를 측정할 수 있고, 향후 혈액검사의 전립선특이항원(Prostate-specific Antigen, PSA)의 검출을 통해 전립선암을 조기에 진단할 수 있다고 보고하였다. 또한 이 기술은 여러 가지 암에 특이적인 반응을 하는 마커를 검출하여 암의 형태와 상태까지 정확하게 진단하는 센서의 개발 가능성을 보여주었다.

미국 아리조나 주립대학교 Tau 교수 연구그룹에

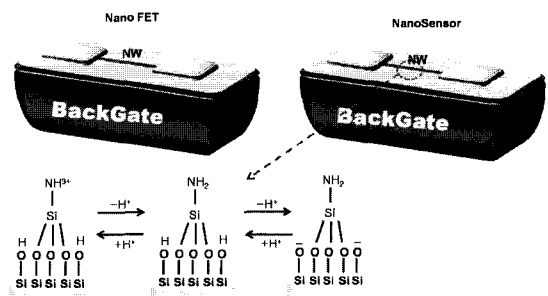


그림 9. 나노 와이어를 이용한 생체물질 검출 모식도.

서는 디바이스와 센서 네트워크에 나노센서 집적을 통하여 매우 낮은 온도로 존재하는 생물 혹은 화학 시약 탐지가 가능한 탄소나노튜브 나노바이오센서를 개발하였다. 이 센서는 뛰어난 감도와 선택성을 갖고 있는 펩티드와 우수한 전자적 성질을 가지고 있는 탄소나노튜브를 조합하여 제작하였고, 향후 다양한 화학종의 인지 및 탐지를 가능하게 만들었다. 제작된 탄소나노튜브 나노바이오센서는 복잡한 전자회로를 설치할 필요 없이 간단한 장치를 이용해 극한 농도의 검출물을 탐지할 수 있으므로 향후 잠재성은 매우 크다고 기대된다.

미항공우주국(NASA)의 연구팀은 플라즈마 증강 화학증착법(PECVD)을 이용하여 패턴이 형성된 마이클 전극상에 다중벽 탄소나노튜브의 수직 어레이를 성장시켜 낮은 온도의 DNA를 초고감도로 검출할 수 있는 탄소나노튜브 바이오센서를 개발하였다. 이 기술은 효소를 기반으로 하는 바이오센서와 생체 분자들에 적절한 작용기를 부여하여 항체-항원을 기본으로 하는 면역센서(Immunosensor)에 도입을 통해서 임상 분자진단(Clinical Molecular Dignostics), 병리학, 약물 전달에 이르는 다양한 분야에 응용될 수 있다. 이러한 DNA 검출 기술은 초기 암 진단, 현장진료 등 즉각적인 결과를 요구하는 분자검진용 장비로 개발될 것으로 기대하고 있다.

나노와이어/탄소나노튜브 나노바이오센서는 바이오 및 화학물질을 초고감도로 직접적으로 감지할 수 있는 전기적 센서로서 그 활용가치가 매우 높은 핵심기술로서, 재현성이 우수하고 집적된 센서 구현이 가능하므로 생물학연구, 유전자 스크리닝 분야에서 고속, 고감도 DNA 검출 등을 위해 중요한 기술로 이용되고 있다.

나노와이어를 기반으로 하는 나노바이오센서는 용액 내에서 바이오 및 화학물질을 감지하는 성능이 탁월하여 한 개의 인플루엔자 바이러스의 결합 또는 해리될 때의 전기전도도의 변화를 뚜렷하게 나타낼 수 있으므로 극미량 분석에 매우 유용하다. 또한, 나노와이어를 이용하면 어레이 형태로 집적화하는 것이 가능하므로, 의료 분야 및 생물테러 분야에서 단일 바이러스 수준의 민감도를 가지고 표지자 없이 바이오 또는 화학물질을 선택적으로 다중 감지하는

핵심 도구로 응용할 수 있다. 한편, 나노와이어 기반 나노바이오센서는 최소량의 단백질 수용체를 사용하여 고감도로 신속하게 감지할 수 있으므로 신약개발을 위한 새로운 나노기술 플랫폼으로써 사용할 수 있어 더욱 주목을 받고 있다.

탄소나노튜브 기반 나노바이오센서는 극소량의 생체시료를 이용하여 유전자를 분석할 수 있고, 단일세포 또는 국소부위에서 세포의 생화학적 신호전달, 신진대사 등에 대하여 실시간 모니터링하는 것이 가능하므로 임상 분자 검진(Clinical Molecular Diagnostics)용 장비개발, 병리학, 약물전달, 신약개발 등의 분야에 대한 활용성이 매우 높아 산업화되면 응용산업 분야에 파급효과가 매우 클 것으로 기대된다.

2.5 전자코/전자혀 나노바이오센서(Electronic Noses/Tongues Nanobiosensors)

전자코란 나노구조를 갖는 물질을 이용하여 인간의 후각기능을 모방한 전자적 장치로서, 준-선택적(Semi-selective)이며 가역적인 가스 어레이 센서 어레이이다. 이러한 센서 어레이의 신호를 패턴 인식기법으로 분석하는 전자 후각 개념이 소개되면서 휴대할 수 있고, 현장에서 직접 측정할 수 있는 전자코 기술에 관한 연구는 활발하게 진행되고 있다.

가스 분석 시스템인 전자코가 인간의 후각을 구현한 것과 달리, 액체 분석 시스템인 전자혀는 인간의 미각에 해당하는 물리량을 감지 및 분석할 수 있는 전자적 장치로서, 감지물질이 액상의 환경에서 사용되는 장치이다.

1990년대 후반부터 전자혀에 대한 개념도 연구 및 상용화 시도를 활발하게 진행했는데, 센서 응용적인 측면에서 보면 가스 상태에서 보다 액체 상태에서 측정할 수 있는 것이 유리하다는 측면이 있어 전자혀에 대한 관심도 크게 증가하고 있다. 먼저, 전자코의 원리를 살펴보면, 전자코는 전류가 흐르는 센서에 특정 냄새분자가 닿을 때 전기저항이 변화하는 성질을 이용하거나, 냄새 분자와 결합하면 색이 변하는 특정 물질을 센서로 이용하는 방식 등을 사용한다. 전자코 구성은 크게 감지물질, 소자, 그리고 지능형 신호처리부로 나누어지는데, 감지물질로는 반

도체 금속산화물, 고분자(전도성 또는 복합체), 염료가 주로 사용되고 있다. 그림 9는 나노와이어를 이용한 전자코의 모식도이다.

한편, 전자혀에서는 전기화학적 기술 중 전압측정형(Potentiometric), 전압전류계(Voltammetry), 전도계(Conductometry) 측정원리를 이용할 수 있는데, 이 중에서 주로 전압측정형과 전압전류계 시스템을 이용하여 시스템을 구성한다. 전압측정형 방식은 전류가 흐르지 않는 이온-선택성 막을 가로 지르는 전극들의 전위를 측정하는 것이고, 전압전류계 방식은 전자 수송 반응을 조절하기 위하여 전극전위를 이용해서 전류를 측정하는 것이다.

현재 해외 선진 연구진에서는 전자코를 이용하여 폐질환 병원균 감염이나 환자의 요로 감염 감지 등 의료 분야에 응용하는 연구를 수행하는 등 전자코를 의료분야용 센서로 응용하는 연구를 다양하게 수행하고 있다. 특히, 나노기술이 발달하면서 개발된 신물질들을 도입하여 더 빠르고, 선택성이 우수하며, 대상 질병 관련 가스에 높은 감도를 갖는 감지 시스템이 개발되고 있다.

1982년 Persaud와 Dodd가 처음 화학센서와 패턴 인지형태로 전자코를 처음 보고한 이후로, 많은 연구자들이 인간의 코 또는 혀를 흉내 내기 위해 세포의 병합에 의해 발생하는 전자 Charge에 따른 신호를 한 연구를 수행하고 있다.

잉글랜드 사우샘프턴 대학의 Morgan과 Roach 연

구그룹은 기존에 이용되고 있던 전자 코보다 천 배 이상의 감도를 가지고 있는 장치를 개발했다. 개발한 이 장치는 호르몬을 측정하거나 질병을 진단할 수 있고, 폭발물의 존재도 파악할 수 있는 기술을 선보였다.

미국 스탠포드 대학교의 Dai 연구그룹은 농도가 낮은 기체를 감지할 수 있는 단일점 탄소나노튜브로 이루어진 감지기를 개발하였다. 개발된 감지기는 특정 기체에 대한 감도가 선택적으로 향상되었고, 기체 혼합물에서 10-50 ppm 농도 정도의 이산화질소를 검출할 수 있었다. Dai 교수는 개발한 기술이 주거환경이나 산업 환경을 감시할 수 있고, 화학, 의학, 군사 또는 국가 보안에 사용될 차세대 초고감도의 선택적 나노감지기를 만드는 데 큰 역할을 할 것으로 전망하였다.

미국 Argonne National Laboratory의 Stetter 연구그룹은 ppm 농도로 유독성 가스를 검출, 분류, 모니터링하기 위하여 휴대용 소자를 개발하였다. 이 프로토타입(Proto) 타입의 소자는 4개의 서로 다른 모드로 작동되는 4개의 전류 감지센서를 사용하였다. 개발된 센서는 실제로 16개 센서 효과를 나타내는 것으로서, 22개의 유해가스를 감지할 수 있고, 이 시스템은 향후 곡물의 품질 분류에 응용될 수 있다.

Zhou 등은 CO₂ 가스 감지를 위하여 전극직경이 30 μm인 고체전해질 마이크로 전류감지센서를 개발하였는데, 이 시스템의 포텐셜 측정 센서로 고체전해질을 사용한 박막 가스 센서를 사용하였다. 이 기술로 개발된 센서의 크기가 줄어들면 향후 전자코 시스템의 응용가능성이 더 커질 것이다.

전자코/전자혀 나노바이오센서의 용도 및 응용면을 예측할 때, 전자코의 용도는 청과류 유통환경, 생선 유통과정에서 신선도를 유지하기 위한 식품관리, 동물의 생태환경 파악 또는 지역 온도변화 측정 등의 환경모니터링 등이다. 향후 상용화 될 전자코의 크기는 매우 작아 손목시계 내에 삽입되어 사용하게 될 것이며, 신체가 알레르기나 오염물에 노출되었을 때 즉시 경고를 함으로써 위험으로부터 신체를 보호해줄 수 있을 것이다. 또한 소형화된 전자혀는 초소형 액티브 센서로서 식품 유통과정 상의 온도변화를 실시간으로 측정·관리하는 용도로 사용

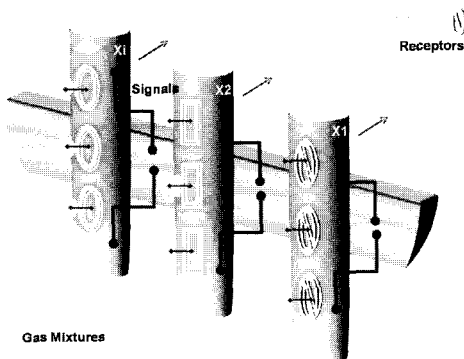


그림 10. 나노와이어를 이용한 전자코의 모식도.

할 수 있다. 이는 질병의 조기 진단, 병원균 감지와 같은 의료용 분야에서 사용될 것으로 기대된다.

휘발성 유기 화합물을 분석 및 자료 분석하는 데 모두 20시간 정도 소요되는 기존 분석방법에 비해, 전자코나 혀는 신뢰성이 높고, 신속하게 측정 가능하다는 장점이 있으므로 그 응용분야는 매우 다양할 것으로 예상된다.

화학적 선택성을 갖는 폴리머, 바이오나노복합체, 나노와이어, 탄소나노튜브 등과 같은 신물질 개발은 바이오 화학적 감지 능력을 혁신적으로 향상시킬 것으로 기대된다. 바이오 감지능력이 혁신적으로 향상된 전자코/전자혀 기술은 향후 다양한 응용분야에서 일반인이 대중적으로 사용할 수 있는 센서로 개발될 것으로 예상되어 건강모니터링용으로서의 활용가능성이 무한한 것으로 예상된다.

3. 결론

본 고에서는 광섬유 나노바이오센서, 나노입자 나노바이오센서, 캔틸레버 나노바이오센서, 나노와이어/탄소나노튜브 나노바이오센서, 전자 코/전자혀 나노바이오센서에 대하여 특성, 기술별 분석, 대표적인 연구개발 동향 및 향후 응용분야에 대하여 살펴보았다.

21세기는 유전자, 질병검사를 통해 질병예방, 예후관리, 재택 및 원격 진료시스템 구축하여 초고감도, 실시간으로 환자의 건강상태를 모니터링하고, 진단, 처방할 수 있는 IT/BT/NT를 결합한 유비쿼터스 의료시스템이 대두할 것으로 기대되고 있다.

또한, 의료용 나노바이오센서 뿐만 아니라 생활학 무기 탐지(탄저균 등)를 비롯해 환경오염 감시(환경호르몬 및 농약 등의 검출), 식품가공(식품 품질 분야) 등의 분야에서도 나노바이오센서 활용이 급속히 확대되고 있다.

이에 국내외에서 나노기술을 접목하여 다양한 바이오센서 기술개발에 성공하고 있고, 관련 분야 특허가 급증하고 있는 추세이다. 그러나 아직 초소형, 고감도성을 가진 나노바이오센서 개발 분야는 아직 연구개발 초기단계에 있으므로 상업화 가능성을 예측하기는 어렵다.

그러나, 나노바이오센서 분야는 전 세계적으로 많은 연구자들이 큰 관심을 가지고 지속적으로 연구하고 있는 분야이므로, 가까운 미래에 광범위하게 활용될 나노바이오센서가 개발되어 상용화될 가능성은 매우 높다고 생각한다.

감사의 글

"본 연구는 과학기술부의 바이오전자사업(과제번호: 2006-00955), 뇌과학 원천기술연구개발사업(과제번호:2006-05374), 서울시 산학연 협력사업(과제번호:10816) 지원에 의하여 이루어진 것임"

참고 문헌

- [1] Arntz, Y., Seeling, J. D., Lang H. P., Zhang, P Hunziker, Ramseyer, J. P., Meyer, E, Hegner, M, Gerber, Ch, "Label-free protein assay based on a nanomechanical cantilever array", 2003, Nanotechnology, 14, 86.
- [2] Bertin, P. A., Gibbs, J. M., Shen, C. K-F., Thaxton, C. S., Russin, W. A., Mirkin, C. A., Nguyen, S. T., "Multifunctional polymeric nanoparticles from diverse bioactive agents", J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 4168.
- [3] Cullum, Brian M., Griffin, Guy D., Miller Gordon H., and Vo-Dinh, Tuan., " Intracellular Measurement in Mammary Carcinoma Cells Using Fiber-Optic Nanosensors" , Analytical Biochemistry, 2000, 277, 25-32.
- [4] Fritz, J., Baller, M. K., Lang, H. P., Rothuizen, H., Vettiger, P., Meyer, E., Guntherodt, H., Gerber, C., Gimzewski, J. K., "Translating Biomolecular Recognition into Nanomechanics", Science, 2000, 288, 316-318.
- [5] Gupta, A., Akin, D., Bashir, R., "Single virus particle mass detection using microresonators with nanoscale thickness", Appl. Phys. Lett., 2004, 84(11), 1976-1978.
- [6] Hahn, Jong-in., and Lieber, Charles M., "Direct Ultrasensitive Electrical Detection of DNA and DNA Sequence Variations Using Nanowire Nanosensors", Nano Lett., 2004, 4, 51-54.
- [7] Kolmakov, Andrei., and Moskovits, Martin.,

"Chemical Sensing and Catalysis by One-Dimensional Metal-Oxide Nanostructure", Annu. Rev. Mater. Res., 2004, 34, 151-180.

- [8] Liu, Juewen., and Lu, Yi., "Colorimetric Biosensors Based on DNzyme-Assembled Gold Nanoparticles", Journal of Fluorescence, 2004, 14, 353-354.
- [9] Nam, J.-M., Stoeva, S. I., and Mirkin C. A., "Bio-Bar-Code DNA Detection with PCR-like Sensitivity", J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5932.
- [10], J. R., Findlay, Jr. M. W., Schroeder, K. M., Yue, C., and Penrose, W. R., "Quality classification of grain using a sensor array and pattern recognition", Analytica Chimica Acta, 1993, 284, 1-11.
- [11] Stoeva, Savka I., Lee, Jae-Seung., Shad Thaxton, C., and Mirkin Chad A., "Multiplexed DNA Detection with Biobarcode Nanoparticle Probes", Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 3303-3306.
- [12] Vo-Dinh, Tuan., "Nanobiosensors: Probing the Sanctuary of Individual Living Cells", Journal of Cellular Biochemistry Supplement, 2002, 39, 154-161.
- [13] Vo-Dinh, Tuan., Kasili, Paul., "Fiber-optic nanosensors for single-cell monitoring", Anal. Bioanal. Chem., 2005, 382, 918-925.

저자|약력



성명 : 최정우

- ◆ 학력
 - 1982년 서강대 화학공학과 공학사
 - 1984년 서강대 대학원 화학공학과 공학 석사
 - 1990년 Rutgers Univ. 공학박사
 - 2003년 Tokyo Institute of Technology, Japan 공학박사

- ◆ 경력
 - 1993년 - 1994년 IBM Almaden Research Center 객원연구원
 - 1997년 - 1997년 Tokyo Institute of Technology, Japan 객원교수
 - 1998년 - 1998년 일본 The University of Tokyo 객원교수
 - 1990년 - 현재 서강대 화공생명공학과 정교수



성명 : 오병근

- ◆ 학력
 - 1995년 서강대 화학공학과 공학사
 - 1997년 서강대 대학원 화학공학과 공학 석사
 - 2003년 서강대 대학원 화학공학과 공학박사

- ◆ 경력
 - 1997년 - 1998년 현대엔지니어링 연구원
 - 2003년 - 2006년 Northwestern University, USA 박사 후 연구원
 - 2006년 - 현재 서강대 화공생명공학과 조교수



성명 : 오수민

- ◆ 학력
 - 1991년 숙명여대 의류학과 이학학사
 - 1993년 숙명여대 대학원 의류학과 이학 석사
 - 1999년 숙명여대 대학원 의류학과 이학 박사

- ◆ 경력
 - 2000년 - 2000년 Eindhoven Univ. Technology 네덜란드 연구원
 - 2004년 - 2005년 한국화학연구원 Post-doc.
 - 2005년 - 현재 서강대 산업기술연구소 연구교수

