

나노바이오센서 연구 동향

글 _ 최철중
전북대학교 BIN융합공학과

1. 서론

생활 환경 개선과 의학 기술의 눈부신 발달로 인간의 평균 수명이 지속적으로 연장됨에 따라 나타나는 고령화 사회로의 전환은 사회 전반에 걸친 심각한 문제점으로 크게 대두되고 있다. 우리나라의 경우 2000년도 통계청 자료에 따르면 65세 이상 인구가 전체 인구의 약 7.2%를 차지하여 고령화 사회에 진입하였으며, 2020년경에는 이 비율이 14% 이상으로 급격히 증가하여 고령화 속도가 서방 선진국 보다 빠르게 진행될 것으로 전망되고 있다. 이러한 고령화 사회가 급격히 도래함에 따라, 인간의 삶은 단순히 수명연장이 아닌 삶의 질 향상을 위한 사회적 요구가 증대되고 있고, 그에 따른 건강에 관한 관심도가 점차 높아지고 있는 추세다. 실제로 건강 관리 및 검진을 위한 병원 이용자 수는 매년 기하급수적으로 증가하고

있지만, 다양한 기능 검사를 위해 필요한 혈액 검사는 체혈에서부터 검사 결과를 받기까지 비교적 긴 시간과 더불어 많은 불편함을 감수해야 한다는 문제점을 드러내고 있다. 최근 이러한 문제점을 해소하기 위해 건강관리 및 질병의 조기진단이 가능한 바이오센서를 개발하려는 많은 연구가 진행되고 있다.

바이오센서란 특정한 물질에 대한 인식기능을 갖는 생물학적 수용체가 전기 또는 광학적 변환기(transducer)와 결합되어 생물학적 상호작용 및 인식반응을 전기적 또는 광학적 신호로 변환함으로써 분석하고자 하는 극미량의 생화학 물질을 선택적으로 감지할 수 있는 소자를 말한다. 일반적으로 바이오센서는 표적 물질을 선택적으로 인식할 수 있는 생체 감지물질(bioreceptor) 또는 생체모방 감지물질(biomimetic receptor)로 이루어진 센서 매트릭스(sensor matrix)와 반응 시에 발생하는 신호를 전달

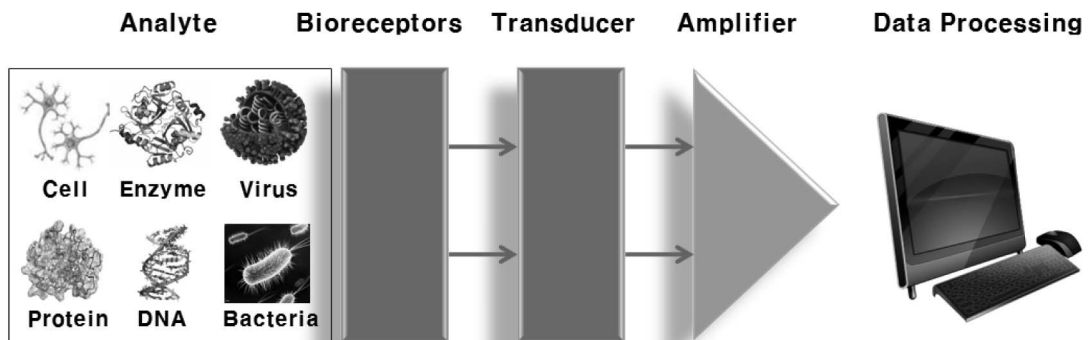


Fig. 1. 바이오센서의 기본원리.

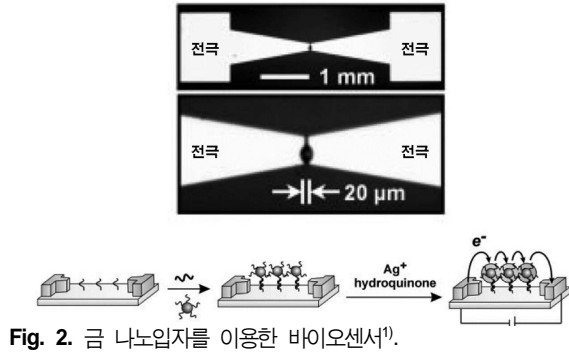


Fig. 2. 금 나노입자를 이용한 바이오센서¹⁾.

하는 변환기(transducer)로 구성되어 있다. 센서 매트릭스로는 효소(enzyme), 항체(antibody), 항원(antigen), 멤브레인(membrane), 수용체(receptor), 세포(cell), 조직(tissue) 및 DNA 등이 사용되고 있으며, 신호 변환 방법으로는 전류, 산화-환원, 발색, 광학, 형광, 압전 등이 이용되고 있다.

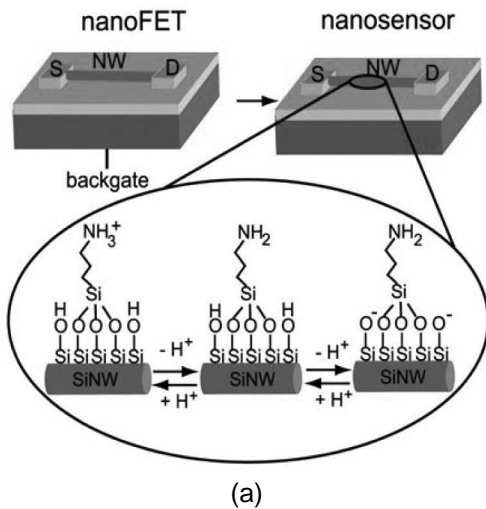
바이오센서는 반도체, 전자공학, 화학공학, 분자생물학, 유전공학, 재료공학 등 과학 전반에 걸친 기술의 집약체인 미래형 융합기술이며, 각종 질병의 진단과 예측 등의 의료분야와 신약개발 분야, 식품가공분야 더 나아가 군사 분야까지 적용 및 응용이 광범위하고 무궁무진한 잠재력을 가지고 있다. 따라서, 우리나라가 기술 선진국으로 도약하기 위해 반드시 연구해야 할 최첨단 핵심

기술이다.

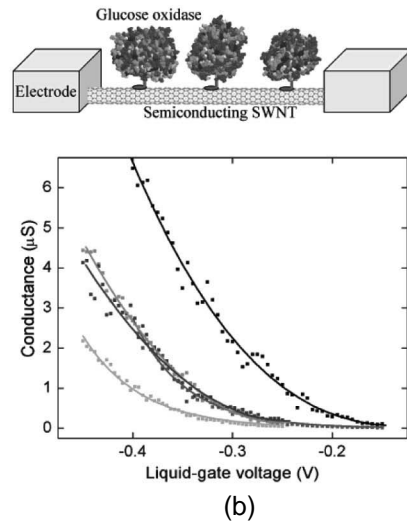
2. 국내의 기술 동향

최근 바이오센서 기술 개발 추세는 동시에 여러 가지 성분을 검출할 수 있는 마이크로 어레이 형태로 개발되고 있다. 그러나, 검출을 위한 전기적 광학적 장치 등의 결합으로 인하여 전체 시스템이 가격 상승과 얇은 막의 접착력, 감도의 심한 변화, 구성품의 결여, 잠음간섭, 분석하고자 하는 물질 또는 화학성분 탐지의 특이성 등 여러 가지 문제점이 남아있다. 이러한 문제점을 해결하기 위하여 소형, 저가격 대중화, 안정성 및 신뢰성 확보, 휴대성 등 대중화를 이루기 위한 연구들이 많이 이루어지고 있으며, 특히 나노입자, 나노선, 탄소나노튜브, 그래핀 등 나노 물질을 이용한 바이오 센서들에 대한 연구가 활발히 이루어 지고 있다.

미국 Northwestern 대학 Mirkin 그룹에서는 금 나노입자 형성 기술을 이용한 DNA 어레이 검출용 바이오센서를 개발하였다¹⁾. 금 나노입자 표면에 결합된 생체 분자가 두 개의 금속 전극 사이에 형성된 갭에 안착할 경우 급격한 전류의 증가 현상이 나타나는 현상을 이용한 것으로 극미량의 DNA (~0.5 fM)에 의해서 발생하는 전류의 차이를 구분 할 수 있을 만큼 검출력이 우수하여 단분



(a)



(b)

Fig. 3. Bottom-up (a) 실리콘 나노선,²⁾ (b) 탄소나노튜브 FET 바이오센서⁸⁾.

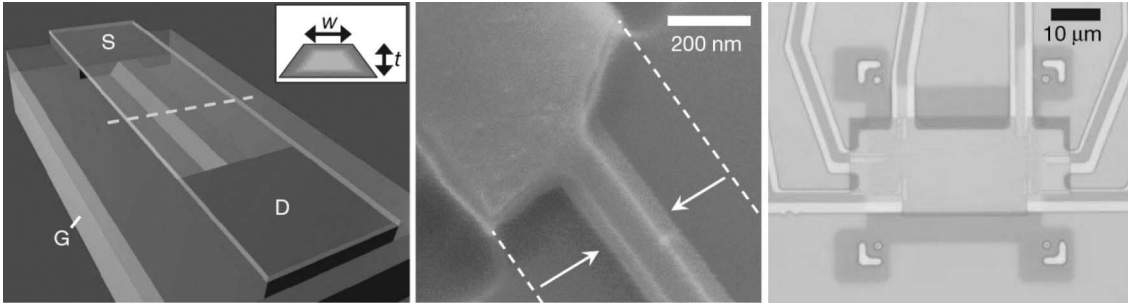


Fig. 4. Top-down 실리콘 나노와이어 FET 바이오센서¹¹⁾.

자 수준의 생체 분자의 검출이 가능함을 보고하였다.

나노선 구조를 이용한 Field Effect Transistor (FET) 기반의 바이오 센서 기술은 미국 하버드 대학의 Lieber 교수 연구팀에서 활발하게 연구되고 있다. Bottom-up 방식으로 성장된 실리콘 나노선 채널 표면에 고정화된 감지물질과 검출 대상의 바이오 분자의 결합에 의해 발생하는 미세한 표면 전하에 의해 실리콘 나노선의 전도도가 변화하는 정도를 측정하여 바이오 물질의 존재 여부와 농도를 측정하였다²⁾. 특히, 실리콘 나노선 에러이 FET 바이오센서를 이용하여 전립선 특이 항원인 Prostate Specific Antigen (PSA) 분자들을 0.9 pg/ml의 극미량까지 검출하는데 성공하였다³⁾. 이와 비슷한 원리로 실리콘 나노선 대신에 탄소나노튜브를 채널물질로 이용한 FET 바이오센서를 이용하여 IgE 단백질,⁴⁾ streptavidin,⁵⁾ DNA,^{6,7)} 포도당,⁸⁾ PSA⁹⁾ 등 다양한 바이오 물질을 검출한

연구결과가 보고되고 있다. 국내의 경우에도 탄소나노튜브 이용하여 암진단, 단분자 검출, 유해 가스 검출 등이 가능한 고성능의 FET 바이오 센서를 개발한 연구 결과를 보고한 바 있다¹⁰⁾.

Bottom-up 방식의 나노선 및 탄소나노튜브 FET 바이오센서는 우수한 특성에도 불구하고 소자의 재현성 확보 및 신뢰성 향상 및 대면적 나노 구조물의 선택적 배열 기술이 어려움으로 인해 양산 기술에 적용하기에는 아직은 많은 어려움이 따른다. 이러한 문제점을 극복할 수 있는 기술로 Top-down 방식의 나노 FET 바이오 센서에 대한 많은 연구 결과가 보고 되고 있다. Top-down은 기존의 CMOS 실리콘 반도체 기술에서 널리 사용되는 공정 기술을 이용하여 나노급 FET를 제작하여 바이오센서에 적용하기 때문에 대량 생산을 통한 실용화가 가능하다는 크나큰 장점을 가지고 있다. 미국 Yale 대학 Reed 교수

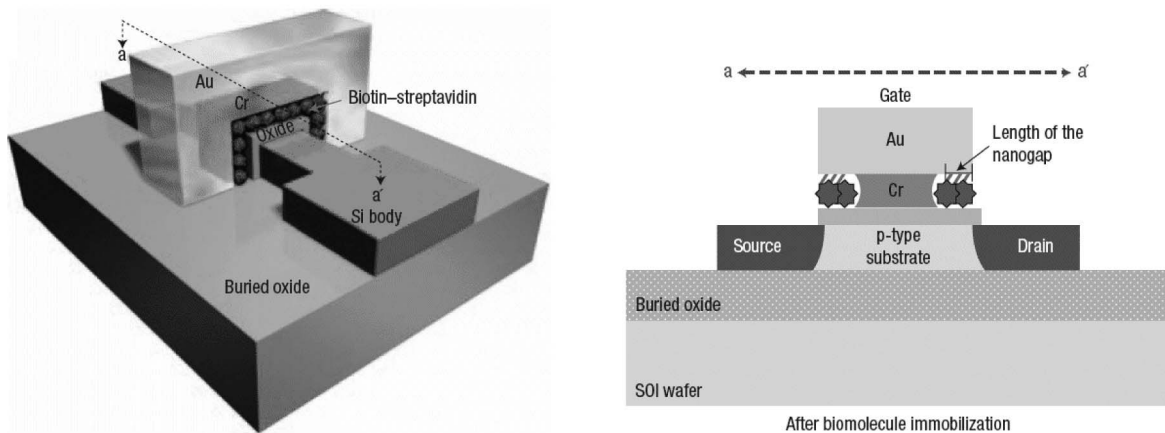


Fig. 5. CMOS 반도체 공정과 나노갭 형성 기술을 이용하여 제작된 바이오센서¹⁴⁾.

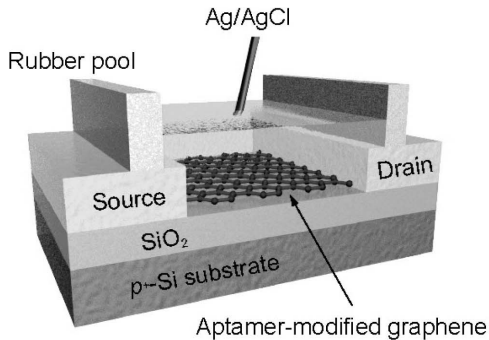
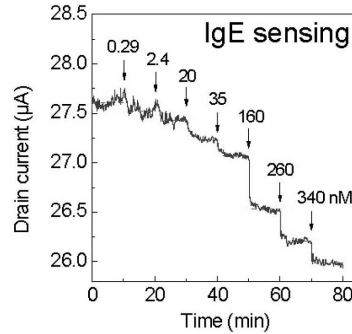


Fig. 6. IgE 단백질 검출을 위한 그래핀 FET 바이오센서¹⁶⁾.

연구팀에서는 Silicon-on-Insulator (SOI) 기판을 기반으로 포토리소그래피와 식각 공정으로 형성된 실리콘 나노 채널을 이용한 FET 바이오센서를 제작하고 다양한 CMOS 공정 변수 별 T-cell, streptavidin 등의 여러 종류의 단백질에 대한 바이오센서의 성능을 평가하였으며, 실시간으로 100fM의 극미량의 분석이 가능함을 보고하였다¹¹⁾. 또한, 전자빔 리소그래피, 나노선 패터닝 전사 방법 등 다양한 공정을 이용하여 실리콘 나노선 채널을 형성하고 이를 이용한 FET 바이오 센서를 제작하여 pg 수준의 DNA를 연구 결과가 보고 되고 있다^{12,13)}. 국내의 경우, KAIST 최양규 교수 연구팀에서 일반적인 반도체 트랜지스터 구조에 나노미터 크기의 나노갭을 형성하고 그 사이에 측정 대상물의 생체분자를 고정시킨 후 내부의 유전을 변화에 의해 소스에서부터 드레인으로 전류의 흐름 변화를 측정하여 생체 분자를 검출하는 방식의 CMOS 기반 바이오센서를 개발하였다¹⁴⁾. 이 방법은 기존의 반도체 트랜지스터 구조를 그대로 이용하여기 때문에 저렴한 비용으로 고감도의 바이오센서를 대량 생산이 가능하다. 또한, 한국전자통신연구원에서는 8인치 CMOS 공정 기술을 통해 33개의 채널을 갖는 나노선 FET 바이오센서를 개발하여 1fg/ml의 농도를 갖는 PSA를 검출한 연구 결과를 보고하였다¹⁵⁾.

최근 그래핀에 대한 물성 연구와 공정 및 제조 분야의 연구가 활발해짐에 따라 이를 이용한 FET 기반의 바이오센서 또한 많은 연구가 진행 중에 있다. 오사카 대학의 Ohno 교수 연구팀에서는 그래핀 FET를 제작하고 IgE-aptamer를 그래핀 표면에 고정화하여 다양하나 농도를



갖는 IgE 단백질을 실시간으로 검출한 연구 결과를 보고 하였다¹⁶⁾. 또한, 대면적 소자 적용을 위해 화학적 기상 증착법 (CVD, Chemical Vapor Deposition)으로 그래핀을 형성하여 FET 소자를 제작하고 그래핀 표면에서 산화 효소에 의해 산화 될 때 그래핀 채널에 전도도가 변화하는 현상을 이용하여 Glucose 혹은 Glutamate 분자를 검출한 연구도 보고되었다¹⁷⁾.

3. 바이오센서 업체 및 시장동향

바이오센서 시장은 새로운 기술의 지속적인 개발로 인해 매년 꾸준한 성장을 거듭하고 있다. 바이오센서의 세계 시장 규모는 연평균 약 10%씩 성장하여 2011년도에는 약 44억 달러에 이를 것으로 전망되고 있다¹⁸⁾. 특히 의료용 바이오센서는 전체 시장의 90% 이상을 차지할 만큼 전체 바이오센서 수요에 큰 비중을 차지하고 있다. 현재 전 세계 바이오센서 시장의 약 80% 이상을 존스 앤

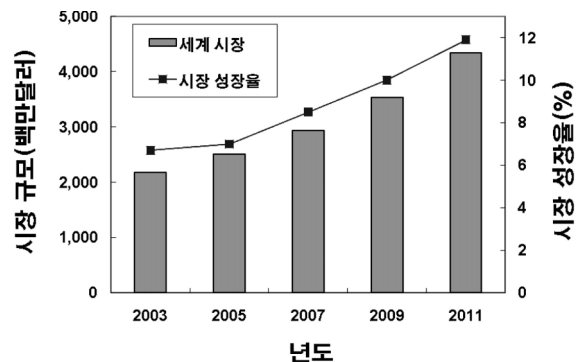


Fig. 7. 전세계 바이오센서 시장 규모 전망.

존슨, 바이엘, 로슈, 메디트로닉스 등 몇몇의 다국적 기업들에 의해서 선점하고 있어, 후발 개발 업체들이 막강한 자금력과 마케팅 능력을 보유하지 않고서는 경쟁력 있는 바이오센서를 개발하여 출시하는 것은 매우 어려운 현실이다. 그러나, 현재 전 세계적으로 바이오센서 시장은 매우 빠르게 형성과 동시에 팽창하고 있으며, 거의 대부분의 기술들에 대해서 선진국에서조차 기술의 태동기에 있으므로 진입장벽이 비교적 낮고, 기존 기술의 모방 과정을 거치지 않는 새로운 접근방식이 가능하므로 초기 과감한 투자에 의해서 기술적 우위를 선점할 수 있다.

4. 맺음말

가까운 미래에 바이오센서를 이용하여 유전자, 질병검사를 통해 질병예방 및 관리하여 실시간으로 신체 건강 상태를 모니터링하고 진단 및 처방을 할 수 있는 시대가 도래할 것은 자명한 일로 인식되고 있다. 또한 현재 전체 바이오센서의 절대 다수를 차지하고 있는 의료용 바이오센서뿐만 아니라 생화학 무기 탐지, 환경(수질/대기/토양) 감시, 동식물 품질 검사 등의 분야에서 바이오센서의 활용이 급속도로 확대될 것으로 예상되고 있다. 이에 따라 바이오센서 기술의 발전도 BT-IT-NT 융합 기술을 활용하여 현재의 한계 기술을 뛰어넘은 고품질 다기능의 바이오센서가 개발될 것으로 예측된다. 비록 바이오센서에 대한 핵심 기술들에 대한 지적 재산이 일부 선진국에서 독점하고 있어 우리나라가 바이오센서 시장에 후발 업체로 진입하여 입지를 갖추는데 상당 부분 많은 어려움이 있을 것으로 파악된다. 그러나 우리나라의 세계 최고 수준의 반도체 공정 기술과 IT 산업의 연구 역량과 인프라를 적극적으로 활용한다면 바이오센서에 대한 원천 기술을 확보할 가능성이 매우 크고, 동시에 빠른 시간 내에 선진국의 기술 수준에 도달하여 바이오센서 세계 시장 선점이 가능 할 것으로 예상된다.

참고문헌

1. S.-J. Park, T. A. Taton, and C. A. Mirkin, "Array-Based Electrical Detection of DNA with Nanoparticle

Probes," *Science*, **295** 1503-6 (2002).

2. Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C. M. Lieber, "Nanowire Nanosensors for Highly Sensitive and Selective Detection of Biological and Chemical Species," *Science*, **293** 1289-92 (2001).

3. G. Zheng, F. Patolsky, Y. Cui, W. U. Wang, and C. M. Lieber, "Multiplexed Electrical Detection of Cancer Markers with Nanowire Sensor Arrays," *Nature Biotech.*, **23** 1294-301 (2005).

4. K. Maehashi, K. Matsumoto, Y. Takamura, and E. Tamiya, "Aptamer-Based Label-Free Immunosensors Using Carbon Nanotube Field-Effect Transistors," *Electroanalysis*, **21** [11] 1285-90 (2009).

5. Alexander Star, Jean-Christophe P. Gabriel, Keith Bradley, and George Grüner, "Electronic Detection of Specific Protein Binding Using Nanotube FET Devices," *Nano Lett.*, **3** [4] 459-63 (2003).

6. K. Maehashi, K. Matsumoto, K. Kerman, Y. Takamura, and E. Tamiya, "Ultrasensitive Detection of DNA Hybridization Using Carbon Nanotube Field-Effect Transistors," *Jpn. J. Appl. Phys.*, **43** [12A] L1558-60 (2004).

7. K. Kerman, Y. Morita, Y. Takamura, E. Tamiya, K. Maehashi, and K. Matsumoto, "Peptide Nucleic Acid-Modified Carbon Nanotube Field-Effect Transistor for Ultra-Sensitive Real-Time Detection of DNA Hybridization," *Nanobiotechnol.*, **1** [1] 65-70 (2005).

8. K. Besteman, J. Lee, F. Wiertz, H. Heering, and C. Dekker, "Enzyme-Coated Carbon Nanotubes as Single-Molecule Biosensors," *Nano Lett.*, **3** [6] 727-30 (2003).

9. C. Li, M. Curreli, H. Lin, B. Lei, F. Ishikawa, R. Datar, R. Cote, M. Thompson, and C. Zhou, "Complementary Detection of Prostate-Specific Antigen Using In₂O₃ Nanowires and Carbon Nanotubes," *J. Am. Chem. Soc.*, **127** [36] 12484-5 (2005).

10. J.-O Lee, H.-M. So, E.-K. Jeon, H. Chang, K. Won, and Y. H. Kim, "Aptamers as Molecular Recognition Elements for Electrical Nanobiosensors," *Anal. Bioanal. Chem.*, **390** [4] 1023-32 (2008).

11. E. Stern, J. F. Klemic, D. A. Routenberg, P. N. Wyrembak, D. B. Turner-Evans, A. D. Hamilton, D. A. LaVan, T. M. Fahmy, and Mark A. Reed, "Label-free Immunodetection with CMOS-compatible Semiconducting Nanowires," *Nature*, **445** 519-22 (2007).

12. Z. Li, Y. Chen, X. Li, T. I. Kamins, K. Nauka, and R. S. Williams, "Sequence-Specific Label-Free DNA



- Sensors Based on Silicon Nanowires,” *Nano. Lett.*, **4** [2] 245-7 (2004).
13. Y. L. Bunimovich, Y. S. Shin, W.-S. Yeo, M. Amori, G. Kwong, and J. R. Heath, “Quantitative Real-Time Measurements of DNA Hybridization with Alkylated Nonoxidized Silicon Nanowires in Electrolyte Solution,” *J. Am. Chem. Soc.*, **128** [50] 16323-31 (2006).
 14. H. Im, X.-J. Huang, B. Gu, and Y.-K. Choi, “A Dielectric-Modulated Field-Effect Transistor for Biosensing,” *Nature Biotech.*, **2** 430-4 (2007).
 15. A. Kim, C. S. Ah, H. Y. Yu, J.-H. Yang, I.-B. Baek, C.-G. Ahn, C. W. Park, M. S. Jun, and S. Lee, “Ultrasensitive, Label-Free, and Real-Time Immunodetection Using Silicon Field-Effect Transistors,” *Appl. Phys. Lett.*, **91** [10] 103901 (2007).
 16. Y. Ohno, K. Maehashi, and K. Matsumoto, “Label-Free Biosensors Based on Aptamer-Modified Graphene Field-Effect Transistors,” *J. Am. Chem. Soc.*, **132** [51] 18012-3 (2010).
 17. Y. Huang, X. Dong, Y. Shi, C. M. Li, L.-J. Li, and P. Chen, “Nanoelectronic Biosensors Based on CVD Grown Grapheme,” *Nanoscale*, **2** 1485-8 (2010).
 18. Frost & Sullivan “World Biosensor Market,” (2005).

●● 최철종



- 1997년 한양대학교 무기재료 공학과 공학사
- 1999년 광주과학기술원 신소재공학과 공학석사
- 2003년-2005년 삼성종합기술원 전문연구원
- 2005년-2008년 한국전자통신연구원 선임연구원
- 2008년-현재 전북대학교 반도체과학기술학과 조교수
- 2010년-현재 전북대학교 BIN융합공학과 조교수
- 2010년-현재 전북대학교 BIN융합공학과 조교수
- 2011년-현재 전북대학교 반도체물성연구소 부소장