

논문 2015-52-3-23

다이아몬드 FETs에서 전기적 바이어스 방법을 이용한 단일염기 다형성(SNPs) 검출

(Detection of SNPs using electrical biased method on diamond FETs)

송 광 섭*

(Kwang Soup Song[©])

요 약

돌연변이 및 유전병의 원인이 되고 있는 유전자 단일염기 다형성(single nucleotide polymorphisms; SNPs) 검출은 조기진단, 치료 및 제약등 바이오관련 분야에서 매우 중요하다. SNPs 검출을 위한 방법은 다양하게 제시되고 있으나 상보적 DNA와 SNPs의 에너지 차이가 미세하여 SNPs 검출에는 많은 어려움이 존재한다. 본 논문에서는 SNPs를 검출하기 위하여 전하 검출형 전계효과 트랜지스터(field-effect transistors; FETs)를 이용하여 DNA가 가지고 있는 음전하 측정 방법으로 SNPs를 검출하였다. 상보적 DNA와 SNPs의 미세한 에너지 차이를 구분하기 위하여 타겟 DNA hybridization공정에서 드레인-소스 전극에 -0.3 V의 음전압을 인가하였다. 음전압 인가에 따라 DNA 자체 음전하와 센서 표면의 음전압의 전기적 반발력에 의해 센서에 검출되는 타겟 DNA hybridization 신호 크기는 감소하였으나 상보적 DNA와 SNPs의 신호 차는 1.7 mV에서 8.7 mV로 5 배 이상 증가하여 검출되었다.

Abstract

The detection of single nucleotide polymorphisms (SNPs) caused of mutant or genetic diseases is important to diagnosis and medicine. There are many methods have been proposed to detect SNPs. However the detection of SNPs is difficulty, because the difference of energy between complementary DNA (cDNA) and SNPs is very small. In this work, we detect the SNPs using field-effect transistors (FETs) which based on the detection of negative charge of DNA. We bias -0.3 V on the drain-source electrode at the target DNA hybridization process. The efficiency of hybridization and the amplitude of signal decrease by repulsive force between negative charge of DNA and negative bias on the electrode. However, the sensitivity of SNPs increases about 5 times from 1.7 mV to 8.7 mV.

Keywords : 다이아몬드 필름, 전계효과 트랜지스터(FETs), 전하검출형, DNA, SNPs

I. 서 론

유전자 변형에 있어 단일염기 다형성(single

nucleotide polymorphisms; SNPs)에 의한 변형은 가장 일반적인 형태이며 다양한 질병을 유발시키는 원인으로 작용한다^[1~2].

유전자 변형에 의한 여러 질병들을 조기에 진단하기 위해 SNPs 검출을 통한 진단 방법은 매우 효율적이며 빠른 진단이 가능하다. 따라서 SNPs를 정확하게 검출하기 위한 많은 방법들이 제시되어 왔으며 현재에도 이와 관련된 많은 연구가 진행되고 있다^[3~5].

다이아몬드 필름은 전위창이 넓고(-3.0 V) 물리적-화학적 안정성이 우수하여 바이오센서 분야에 다양한

* 정회원, 금오공과대학교 메디컬IT융합공학과
(Medical IT Convergence Engineering, Kumoh
National Institute of Technology)

© Corresponding Author(E-mail: kssong10@kumoh.ac.kr)

※ 본 연구는 금오공과대학교 학술연구비에 의하여 연구된 논문임.

Received ; January 13, 2015 Revised ; February 7, 2015

Accepted ; March 4, 2015

가능성을 가지고 있다^[6-7]. 이러한 가능성의 한 예로 다이아몬드 필름 위에 이온 용액속에서 동작하는 전해질 전계효과 트랜지스터(solution-gate field-effect transistors; SGFETs)를 제작하고 이를 이용한 바이오센서 개발은 많은 관심을 받고 있다^[8-11]. 전계효과 트랜지스터를 이용한 바이오센서는 트랜지스터가 가지고 있는 장점들인 소형화, 높은 입력임피던스 및 낮은 출력임피던스를 활용할 수 있어 미세 고감도 바이오센서를 제작할 수 있다. 또한, 다이아몬드 필름 위에 제작한 SGFETs는 전해질 용액에서 동작 안정성이 뛰어나 전해질 용액으로부터 트랜지스터 게이트 채널을 보호하기 위한 보호막이 필요 없는 구조로써 트랜지스터 게이트 채널이 전해질 용액에 직접적으로 노출되어 있어 실리콘을 이용한 이온 검출형 전계효과 트랜지스터 (ion sensitive field-effect transistors; ISFETs) 대비 높은 신뢰성의 고감도 바이오센서를 제작할 수 있다^[12]. 이러한 장점들을 활용하여 기존 연구에서는 다이아몬드 SGFETs 전하 검출형 DNA 센서와 관련된 연구 결과들이 발표되어 왔으며 신뢰성 또한 높게 평가되고 있다^[6, 12]. DNA는 자체 인산염 구조(phosphate backbone)에 의해 용액내에서 음전하를 가지고 있으며 이를 이용한 전하 검출형 DNA센서 제작이 가능하다.

본 연구에서는 바이오센서 제작에 우수한 장점을 가지고 있는 다이아몬드 필름 위에 전하 검출형 SGFETs를 제작하고 고감도 SNPs 검출 방법을 제시하였다. SNPs를 고감도로 검출하기 위하여 타겟 DNA hybridization 공정에서 다이아몬드 SGFETs 전극에 음전압을 인가하였으며 이로 인해 음전압을 인가하지 않은 경우 대비 상대적으로 높은 감도로 SNPs를 검출하였다.

II. 실험

1. 다이아몬드 SGFETs 제작 및 표면 기능화

다결정 다이아몬드 필름은 p형 실리콘(100) 기판위에 MPCVD(microwave plasma chemical vapor deposition) 방법을 이용하여 증착하였다. 증착을 위하여 수소 가스(99.999%, 396 s.c.c.m)와 메탄 가스(99.999%, 4 s.c.c.m)를 사용하였으며 압력은 45 torr, 파워는 1.2 kW, 기판 온도는 840°C 조건하에서 12시간 동안 증착하였다. 증착된 다결정 다이아몬드 필름의 두께

는 8 μm 이다. 증착된 다결정 다이아몬드 필름은 표면 수소 처리를 진행하기 위해 수소 가스(99.999%, 396 s.c.c.m)를 챔버 안에 주입 후 플라즈마 처리를 통해 표면 수소 처리를 진행하였다. 표면이 수소 처리된 다이아몬드 표면은 별도의 불순물 주입 없이 p형 표면 전도성(10-20 $\text{k}\Omega/\text{sq}$)을 나타낸다^[6].

다이아몬드 필름위 SGFETs는 다이아몬드 표면의 p형 전도성을 이용하기 위하여 표면 수소 처리된 다이아몬드 필름 위에 제작하였다. 다이아몬드 SGFETs의 드레인 전극 및 소스 전극의 와이어 본딩 시 ohmic 접촉을 위하여 각 드레인 전극 및 소스 전극에 금을 증착하였다. 금이 증착된 각 전극의 와이어 본딩은 실버 페이스트를 이용하였으며 와이어 본딩된 드레인 전극과 소스 전극은 에폭시 처리를 통해 전해질 용액으로부터 보호하였다. 실험을 위해 제작한 다이아몬드 SGFETs의 게이트 채널 길이는 500 μm , 채널 폭은 8 mm이다.

다이아몬드 SGFETs 게이트 채널위에 프로브(probe) DNA를 고정하기 위한 표면처리는 암모니아 가스(99.99%) 분위기에 UV 조사(파장 253.7 nm)를 통해 이루어 졌다. UV 챔버내 불순물 가스를 제거하기 위하여 질소 가스(N₂)를 이용 배기를 5회 반복 하였으며 이 후 암모니아 가스를 5분 동안 주입하고 UV를 조사하였다. 4시간 동안 암모니아 가스 분위기에서 UV 처리한 다이아몬드 SGFETs 게이트 채널 표면의 아민기(-NH₂) 비율은 X-ray photoelectron spectroscopy (XPS)를 이용하여 분석한 결과 16%이었다. 수소 처리된 다이아몬드 기판을 부분적으로 아민기 처리한 다이아몬드 기판은 p형 전도성을 나타내며 표면저항 값은 전면이 수소 처리된 다이아몬드 기판 대비 아민기 비율과 비례하여 증가한다^[12]. 전해질 용액내에서 기준 전극으로는 Ag/AgCl 전극을 사용하였다.

2. 다이아몬드 SGFETs 게이트 표면에 DNA 고정

본 실험에 사용한 DNA는 Sigma Genosys에서 구입한 21-mer 올리고뉴클레오타이드(oligonucleotide)를 사용하였으며 각 DNA 스캔스는 다음과 같다.

Probe DNA:



상보적(complementary) target DNA (cDNA):



3'-GGTGCCTGATGAAGTTTTGAT-5'-Cy5
 1-mer mismatched target DNA (IMM-DNA):
 3'-GGTGCCTGATCAAGTTTTGAT-5'

프로브 DNA를 다이아몬드 SGFETs의 게이트 채널 위에 고정하기 위하여 기능성 링커(glutaraldehyde, 1%)를 1시간 동안 처리 후 순수한 물을 이용하여 3번 세정하였다. 3× SSC용액에 보관한 프로브 DNA를 고정하기 위하여 20 μM 농도의 프로브 DNA 50 μl 용액을 다이아몬드 SGFETs 게이트 표면에 드롭한 후 38°C의 항습 챔버 안에서 2시간 동안 인큐베이션 하였다. 2시간 후 게이트 채널위에 물리적으로 흡착한 프로브 DNA를 제거하기 위하여 워싱 버퍼용액(PBS, 0.1% Tween-20)으로 1번, PBS용액으로 1번, 순수한 물을 이용하여 1번 세정하였다.

3. DNA hybridization

프로브 DNA가 고정된 다이아몬드 SGFETs 게이트 채널위에서 상보적(cDNA) 및 1-염기 차 (1-mer mismatched; IMM-DNA) 타겟(target) DNA hybridization은 2× SSC(0.2% SDS포함) 용액에 보관한 100 nM 농도의 타겟 DNA 1 ml 용액을 드롭한 후 실온(25°C) 에서 40분 동안 인큐베이션 하였다. 40분 후 물리적 흡착된 타겟 DNA를 세정하기 위하여 2× SSC(0.2% SDS포함) 용액, 2× SSC 용액 및 0.2× SSC 용액에서 각각 5분 동안 세정하였다. 상기 과정을 통해 다이아몬드 채널 표면위 프로브 DNA 고정 및 타겟 DNA hybridization 여부는 타겟 cDNA의 5' 말단에 Cy 5 형광물질을 부착하고 마이크로 형광 패턴닝을 이용 확인하였다.

III. 결과 및 논의

그림 1은 수소 처리된 다이아몬드 기판에 암모니아 가스 분위기에서 UV조사를 통한 아민기 조성, glutaraldehyde 처리, 프로브 DNA 고정 및 타겟 DNA의 hybridization 공정을 나타내고 있다.

형광 검출 방법으로 프로브 DNA 고정 및 타겟 DNA hybridization 여부를 확인하기 위한 마이크로 형광 패턴의 패턴 크기는 직경 15 μm이며 패턴 간격은 15 μm이다. 마이크로 패턴 내부는 프로브 DNA를 고정하기

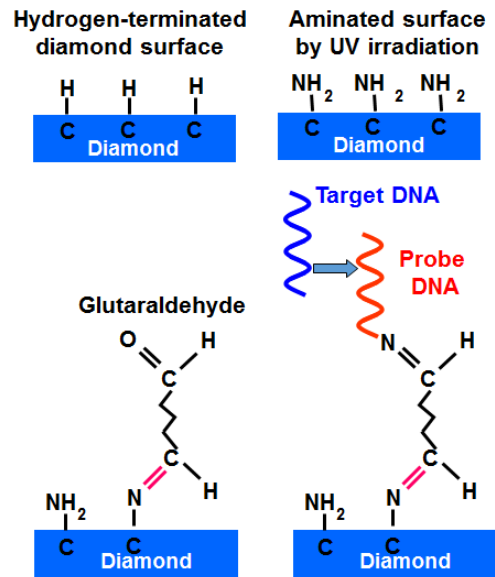


그림 1. 다이아몬드 게이트 채널 표면에서의 DNA hybridization 공정
 Fig. 1. The process of DNA hybridization on the diamond gate channel surface.

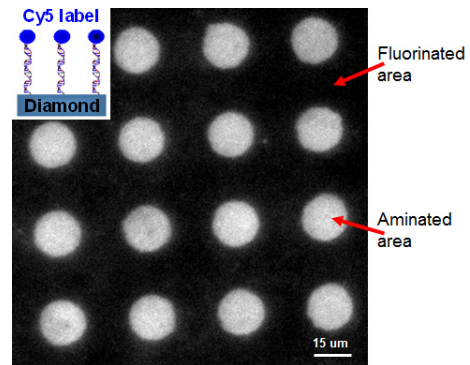


그림 2. 마이크로 패턴 처리된 다결정 다이아몬드 기판 위에서 Cy 5 형광 라벨이 부착된 타겟 cDNA와 프로브 DNA의 hybridization에 따른 형광 이미지(패턴 사이즈 15 μm, 패턴 간격 15 μm)
 Fig. 2. Fluorescence image of a Cy 5-labeled cDNA hybridized with probe DNA on the micro-patterned polycrystalline diamond film surface (15 μm size with 15 μm spacing).

위하여 암모니아 가스 분위기에서 UV 조사를 통해 아민기(-NH2)를 형성하였으며, 패턴 외부는 DNA의 물리적 흡착을 최소화하기 위하여 불소 가스(C3F8) 분위기에서 플라즈마 처리(-F)를 하였다^[12].

그림 2에서 보는 것과 같이 아민기 처리된 패턴 내에서는 프로브 DNA 고정 및 타겟 cDNA의 hybridization이 진행되어 형광현미경을 통해 형광 패턴

을 관측할 수 있었으며 불소 처리된 패턴 외부에서는 형광을 관측할 수 없었다. 이를 통해 본 연구에서 사용하는 DNA 고정 및 hybridization 방법이 다결정 다이아몬드 기판에서 문제가 없음을 확인하였다. 이와 동일한 공정으로 다이아몬드 SGFETs의 게이트 채널 표면에 프로브 DNA 고정 및 타겟 DNA hybridization을 진행하였다.

그러나 본 연구에서 새롭게 제안하는 고감도 SNPs 검출을 위한 전기적 바이어스를 인가하는 방법에서는 타겟 DNA hybridization 공정 시 다이아몬드 SGFETs의 드레인 전극에 기준전극 대비 -0.3 V 를 인가하는 조건에서 DNA hybridization을 진행하였다. 그 외 프로브 DNA 고정 및 세정 공정은 형광 검출에서와 동일한 공정으로 진행하였다.

전하 검출방식의 다이아몬드 SGFETs를 이용한 cDNA 및 1MM-DNA 검출은 PBS 버퍼용액(NaCl 농도 10 mM)에서 FETs의 전기적 신호 측정 방법을 이용하였으며 PBS버퍼 용액의 Debye length는 3 nm 이다^[7]. 본 논문에 사용한 DNA는 21-mer를 사용하였으며 DNA의 길이는 6 nm 이다. 따라서 각 DNA의 11-mer 음전하가 용액속 양이온에 중화되지 않고 다이아몬드 게이트 채널에 영향을 준다^[12]. SGFETs 측정 조건으로는 드레인-소스 전압(VDS)를 -0.1 V 로 고정하고 $-5\text{ }\mu\text{A}$ 크기의 드레인-소스 전류(IDS)가 흐르기 위한 게이트-소스(VGS) 전압 크기를 측정하여 타겟 DNA hybridization 여부를 검출하였다.

그림 3은 프로브 DNA가 고정되어 있는 게이트 채널에서 타겟 cDNA 및 1MM-DNA hybridization 결과를 나타내고 있다. 수소 처리한 다이아몬드 기판에 부분적으로 16% 아민기 처리된 다이아몬드 기판위 프로브 DNA 고정 밀도는 Graham 방정식에 따라 $2.1 \times 10^{12}\text{ cm}^{-2}$ 이며 이때 표면 전하 밀도는 $2.56 \times 10^{12}\text{ C/cm}^2$ 이다^[12]. 그림 3(a)에서 보는 것과 같이 게이트 채널위 프로브 DNA만 고정 되어 있을 경우 I_{DS} 가 $-5\text{ }\mu\text{A}$ 유지하기 위한 V_{GS} 크기는 약 -0.5 V 이며 타겟 DNA와 hybridization 후 V_{GS} 절대값 크기는 감소한다. 이는 전하 검출 방식인 다이아몬드 SGFETs의 게이트 채널 표면에 고정되어 있는 프로브 DNA와 타겟 DNA의 hybridization에 의해 DNA의 음 전하(negative charge)가 증가하고 p형 전도성을 갖고 있는 게이트 채널에 상대적으로 홀이 증가하여 I_{DS} 를 $-5\text{ }\mu\text{A}$ 유지하기 위한

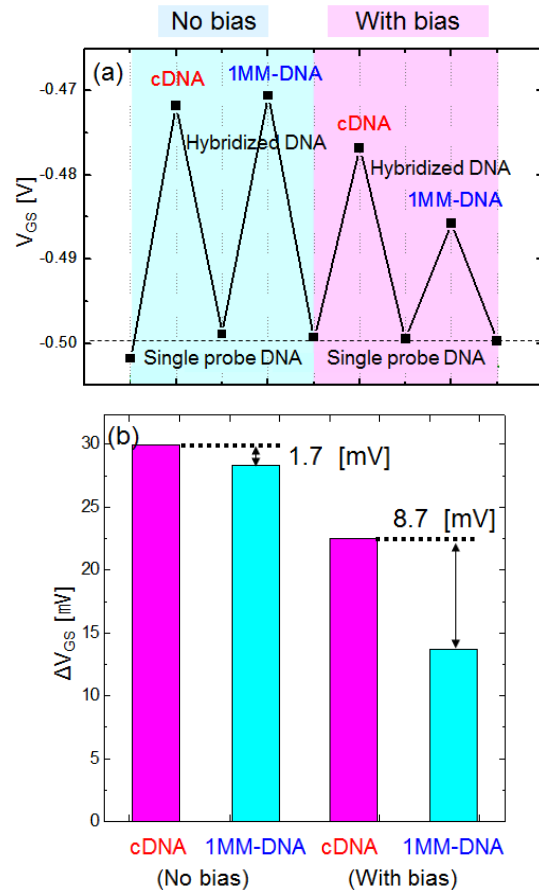


그림 3. 전하 검출형 다이아몬드 SGFETs DNA센서를 이용한 SNPs 검출 감도 (a) 타겟 DNA hybridization 공정에서 음 전압(-0.3 V) 인가 여부에 따른 hybridization 후 cDNA 및 1MM-DNA의 게이트-소스(V_{GS}) 전압 및 (b) V_{GS} 크기 변화 (ΔV_{GS})

Fig. 3. The sensitivity of SNPs using diamond SGFETs DNA sensor (a) The gate-source voltage (V_{GS}) depending on the negative bias (-0.3 V) at the target DNA hybridization process and (b) shifted gate-source voltage (ΔV_{GS}),

V_{GS} 크기가 감소하는 것이다^[12]. 그러나 타겟 cDNA와 1MM-DNA의 hybridization에 따른 V_{GS} 크기 변화 (ΔV_{GS}) 차이는 그림 3(b)에서와 같이 1.7 mV 로 그 차이가 미세하였다. 이는 타겟 cDNA와 1MM-DNA의 에너지 차이가 미세하여 1MM-DNA가 cDNA와 유사하게 다이아몬드 SGFETs의 게이트 채널위 프로브 DNA와 hybridization이 진행되기 때문이다. 따라서 SNPs를 검출하기 위해 형광 및 전하 검출형 DNA 센서에서 사용하는 일반적인 hybridization 공정으로는 cDNA와 1MM-DNA구분이 어렵다는 것을 알 수 있다.

전하 검출형 다이아몬드 SGFETs DNA 센서를 이용 cDNA와 IMM-DNA의 검출 감도를 높이기 위하여 타겟 DNA hybridization 공정 과정에서 음 전압(-0.3 V)을 인가하였다. 그림 3(a)에서 보는 것과 같이 음 전압을 인가한 경우에서도 음 전압을 인가하지 않은 경우와 유사하게 cDNA 및 IMM-DNA의 hybridization 후 게이트 채널위 타겟 DNA에 의한 음 전하가 증가하여 프로브 DNA 대비 V_{GS} 전압은 감소하였다. 타겟 DNA hybridization 검출 감도인 ΔV_{GS} 는 음 전압을 인가함으로써 cDNA 경우 29.6 mV에서 22.5 mV로 감소하였고, IMM-DNA는 27.9 mV에서 13.8 mV로 감소하였다. 이는 hybridization 공정 시 기관에 음 전압을 인가함으로써 음 전하를 가지고 있는 타겟 DNA와의 반발력으로 인해 타겟 DNA가 게이트 채널 표면에 접근하는 횟수가 상대적으로 감소하여 hybridization 효율이 감소하기 때문이다.

음 전압 인가에 따른 타겟 cDNA와 IMM-DNA의 ΔV_{GS} 차는 그림 3(b)에서와 같이 음 전압을 인가했을 때 8.7 mV로 음 전압을 인가하지 않았을 경우(1.7 mV) 대비 약 5배 증가하였으며 전기적 바이어스를 인가하는 방법이 인가하지 않은 방법과 비교하여 IMM-DNA를 고감도로 검출하였다. 타겟 DNA hybridization 공정에서 드레인 전극에 음 전압을 인가함으로써 전기적 반발력 영향이 상대적으로 cDNA대비 IMM-DNA에서 증가하고 그에 따라 IMM-DNA의 hybridization이 감소하여 cDNA와의 ΔV_{GS} 차가 증가하는 것으로 사료된다.

타겟 cDNA와 IMM-DNA를 고감도로 검출하기 위한 음 전압은 타겟 DNA hybridization 공정 시 $2\times$ SSC(0.2% SDS포함) 버퍼 용액에서 다이아몬드 SGFETs에 가해진다. $2\times$ SSC(0.2% SDS포함) 버퍼 용액은 용액내 많은 이온들을 포함하고 있다. 음 전압 인가 시 이온 용액에 직접 노출된 다이아몬드 게이트 채널 표면은 버퍼 용액내 특정 이온들과 산화/환원 반응을 일으킬 수 있으며 게이트 채널 부위에서 특정 이온과의 산화/환원 반응은 게이트 채널의 표면 상태를 변화시켜 V_{GS} 크기 변화를 발생시킬 수 있다. 따라서 버퍼 용액속에서 음 전압 인가에 따른 다이아몬드 SGFETs의 게이트 채널 표면의 신뢰성 및 타겟 cDNA와 IMM-DNA의 감도차 증가를 확인하였다.

평가 방법으로는 타겟 DNA가 없는 $2\times$ SSC(0.2%

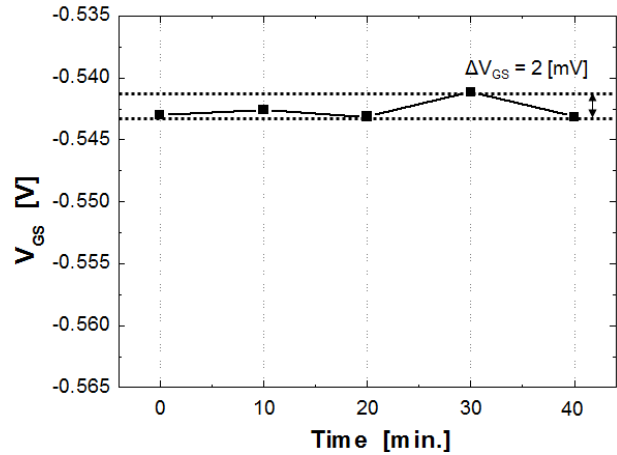


그림 4. 버퍼 용액내 다이아몬드 게이트 채널 표면 신뢰성 평가

Fig. 4. Stability of diamond gate channel surface in the buffer solution.

SDS포함) 버퍼 용액에서 DNA hybridization 검출 방법과 동일하게 다이아몬드 SGFETs의 드레인 전극에 음 전압(-0.3 V)을 인가하고 임의의 시간에 트랜지스터를 버퍼 용액에서 꺼내 세정 후 PBS 버퍼용액(NaCl 농도 10 mM)에서 타겟 DNA 검출과 동일한 조건($V_{DS} = -0.1$ V, $I_{DS} = -5$ μ A로 고정)하에서 10분, 20분, 30분, 40분에 각각 V_{GS} 를 측정하였다. 그림 4에서 보는 것과 같이 40분 동안 $2\times$ SSC(0.2% SDS포함) 버퍼 용액에서 다이아몬드 SGFETs의 ΔV_{GS} 는 2 mV이다. 이는 음 전압 인가 조건하에서 타겟 cDNA와 IMM-DNA hybridization의 ΔV_{GS} (8.7 mV) 대비 작기 때문에 그림 3의 ΔV_{GS} 차이가 음 전압 인가에 따라 1.7 mV에서 8.7 mV로 증가 하는 것은 다이아몬드 SGFETs의 게이트 채널 표면에서 버퍼 용액과 산화/환원반응에 의한 것이 아님을 확인할 수 있다.

IV. 결론

DNA의 단일염기 다형성(SNPs)을 검출하는 방법은 다양한 방법으로 시도되어 왔으며 현재에도 많은 연구가 진행되고 있다. 본 연구에서는 전하 검출형 다이아몬드 SGFETs를 이용하여 SNPs를 검출하는 방법으로 전기적 바이어스 방법을 제시하였다. 다이아몬드 SGFETs의 게이트 채널 표면에 고정된 특정 염기 배열의 프로브 DNA와 타겟 DNA의 hybridization 공정에서 다이아몬드 SGFETs의 드레인 전극에 음 전압(-0.3

V)을 인가함으로써 상보적 타겟 DNA(cDNA) 및 1-염기 차 (1MM-DNA) 타겟 DNA의 hybridization 효율성 제어를 통해 타겟 cDNA와 1MM-DNA를 기존 검출 방식 대비 고감도로 검출하였다. 본 방법은 전해질 용액에서 넓은 전위창을 갖고 있으며 물리적-화학적 안정성이 우수한 다이아몬드 기판에서 가능하며 이러한 전기적 바이어스를 이용한 방법은 정성적 및 정량적 제어가 가능하여 효율적으로 다양한 SNPs 검출에 활용될 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- [1] L. B. Barreiro, R. Henriques and M. M. Mhlanga, "High-throughput SNP genotyping: combining tag SNPs and molecular beacons," *Methods Mol. Biol.*, Vol. 578, pp. 255-276, Jun. 2009.
- [2] L. Beaudet, J. Bedard, B. Breton, R. J. Mercuri and M. L. Budarf, "Homogeneous Assays for Single-Nucleotide Polymorphism Typing Using AlphaScreen," *Genome Res.*, Vol. 11, no. 4, pp. 600-608, Mar. 2001.
- [3] W. Shen, H. Deng, Y. Ren and Z. Gao, "An electronic sensor array for label-free detection of single-nucleotide polymorphisms," *Biosen. & Bioele.*, Vol. 42, pp. 165-172, Jan. 2013.
- [4] M. L. Ermini, S. Mariani, S. Scarano and M. Minunni, "Bioanalytical approaches for the detection of single nucleotide polymorphisms by surface plasmon resonance biosensors," *Biosen. & Bioele.*, Vol. 61, pp. 28-37, May 2014.
- [5] K. Chang, S. Deng and M. Chen, "Novel biosensing methodologies for improving the detection of single nucleotide polymorphism," *Biosen. & Bioele.*, Vol. 66, pp. 297-307, Jan. 2015.
- [6] K. S. Song, T. Hiraki, H. Umezawa and H. Kawarada, "Miniaturized diamond field-effect transistors for application in biosensors in electrolyte solution," *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 90, no. 6, pp. 063901-063903, Feb. 2007.
- [7] K. S. Song, "Sensitivity of a charge-detecting label-free DNA sensor using field-effect transistors (FETs) depending on the Debye length," *IEIE*, Vol. 48 SC, no. 2, pp. 86-90, Mar. 2011.
- [8] H. I. Seo, B. K. Sohn "A signal process circuit for ISFET biosensor and a design for their one-chip integration " *IEIE*, Vol. 28 A, no. 1, pp. 46-51, Jan. 1991.
- [9] F. Uslu, S. Ingebrandt, D. Mayer, S. Bocker-Meffert, M. Odenthal and A. Offenhausser, "Label-free fully electronic nucleic acid detection system based on a field-effect transistor device," *Biosen. & Bioele.*, Vol. 19, no. 12, pp. 1723-1731, Jul. 2004.
- [10] A. Poghossian, A. Cherstvy, S. Ingebrandt, A. Offenhausser and M. J. Schoning, "Possibilities and limitations of label-free detection of DNA hybridization with field-effect-based devices," *Sens. Actuators B*, Vol. 111-112, no. 11, pp. 470-480, Nov. 2005.
- [11] S. I. Lim, "Design technology of biomedical device" *IEIE*, Vol. 37, no. 10, pp. 48-62, Oct. 2010
- [12] K. S. Song, G. J. Zhang, Y. Nakamura, K. Furukawa, T. Hiraki, J. H. Yang, T. Funatsu, I. Ohodomari and H. Kawarada, "Label-free DNA sensors using ultrasensitive diamond field-effect transistors in solution," *Phys. Rev. E*, Vol. 74, no. 4, pp. 041919-041925, Oct. 2006.

————— 저 자 소 개 —————

송 광 섭(정회원)

대한전자공학회 논문지

제 48권 SC편 제 2호 참조