

Optical Biosensors

강 신 원

경북대학교 전자전기공학부

전화 (053) 940-6829, FAX (053) 950-6827, E-mail : swkang@knu.ac.kr

Abstract

Biosensors consist principally of two basic components, receptor and transducer. The transducer part of the sensor serves the signal transfer from the output domain of the recognition system. Optical method of transducer have many benefits, based on phenomena like emission and absorption. This paper will review the method of optical transduction in brief and out some new development.

I. 서 론

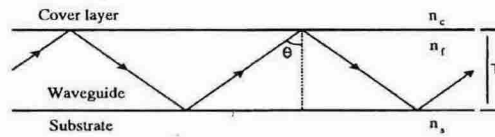
일반적으로 바이오센서는 생물체가 가지고 있는 물질과 반응하여 식별하는 수용체(receptor) 부분과 반응결과를 신호로 바꾸어 주는 변환기(transducer)로 구성되어 있다. 바이오센서의 식별 생물 소자는 분석하고자 하는 샘플 속의 분석대상물을 선택적으로 인식하고 그 생화학적 정보를 transducer에서 연관된 물리적 특성으로 변환시켜 측정 가능하게 한다. 현재 바이오 센서에 관련된 연구는 특정 생화학적 물질을 선택적으로 인지 할 수 있는 감응 소자 제조 분야와 특정 분석 대상 물질을 인지한 후 발생하는 미세 신호를 증폭, 변조시킬 수 있는 고감도, 고정도의 검출 기술개발에 관한 연구로 나눌 수 있다. 특히, 감응 소자의 개발은 특정 물질을 인지 할 수 있는 우수한 선택성, 실제 센서로서 사용되기까지 장시간 동안의 생화학적 활성을 유지 할 수 있는 안정성, 분석 결과의 재현성, 센서의 소형화 및 경량화, 여러 종류의 물질을 동시에 분석할 수 있는 multi-functional 센서 그리고 경제성을 고려하여 재사용이 가능한 소자 개발 등의 연구에 주력하고 있다. 본 논문에서는 여러 가지 바이오센서 중에서 광학형 바이오센서의 기본원리, 종류·용도 및 응용분야 등에 대해 설명하고 아울러 이들 센서의 개발현황과 활용방안을 살펴보고 향후 바이오 센서 개발에 따른 발전방향을 제안하고자 한다.

II. 광학형 바이오센서의 원리

(1) 광의 전송원리

광의 전파에 대한 기본원리는 다음과 같다. 한 매질에서 다른 매질로 전파하는 광은 속도와 방향이 모두 바뀐다. 이러한 변화는 두 매질의 굴절률에 의해서 정량화 될 수 있다. 굴절률이란 진공에서의 광의 속도를 매질에서의 광의 속도로 나눈 값을 말한다. 빛이 다른 매질로 입사할 때 매질에서의 광의 각은 스넬의 법칙(Snell's Law)을 따른다. 가령 n_1 의 굴절률을 가지는 매질에서 n_2 굴절률을 가지는 매질로 광이 입사될 때 스넬의 법칙에 의하면 $n_1 \sin \theta_1 = n_2 \sin \theta_2$ 의 성질을 가진다. 여기서 θ_1 은 입사각이고 θ_2 는 입사된 매질에서의 굴절각이다. 이 때 입사된 광의 일부는 다른 매질로 굴절되어 투과되고 나머지 일부는 이 각과 같은 크

기의 반사각을 갖고 반사된다. 그림 1과 같이 평면도파로가 형성되었을 때에도 경계면에서 위와 같은 스넬의 법칙이 성립되며 입사각이 임계각 이상으로 커지면 광은 투과되지 못하고 전부 반사되는 현상이 나타난다. 이러한 현상을 내부 전반사라고 하며 박막 양면에 광의 전반사 현상을 이용하면 박막 도파로가 된다. 따라서 광전송을 위해서는 일정 두께 이상의 도파로를 가지고 있어야 하며 이러한 도파로의 굴절률은 주위의 굴절률보다 높아야 한다. 또한 효과적인 광전송을 위해서는 두 경계면에서 전반사가 있기 위한 임계각을 만족해야 한다. 이러한 조건에서 광이 도파로의 내부전반사를 통하여 전송되지만 실제로는 전반사가 일어나는 매질의 경계면 반대쪽에 소멸되는 정재파가 존재하는데 이를 소산파(Evanescent wave)라고 하며 박막도파로의 경우 소산장(Evanescent field)을 형성한다. 대부분의 경우 이러한 소산파는 무시되지만 광학 소자의 센서 적용시에는 매우 중요한 원리가 된다.



- 광전송을 위한 조건 : $n_f > n_s > n_c$
 - 내부전반사를 위한 조건 : $\theta_c > \theta > \theta_s$
- $$\theta_c = \sin^{-1}(n_c/n_f), \quad \theta_s = \sin^{-1}(n_s/n_f)$$
- 그림 1. 평면 도파로의 구조

(2) 광학형 바이오센서의 원리

광학형 바이오센서는 어떤 종류의 물질이, 어느 정도, 어떠한 구조로, 어떠한 환경에서 존재하고 있는가 등의 정보를 출력하는 디바이스로 정의된다. 따라서 광학형 바이오센서는 기본적으로 광과 물질의 상호작용을 이용하는 센서로서 분광학이 중심적 역할을 하고 있다. 광파물질의 상호작용으로는 발광, 흡광, 반사, 형·인광, 산란, 시광 등이며 대상과장 범위는 원적외선에서 자외선 영역이다. 시료물질로부터의 출력광에 실려들어 오는 정보로는 파장과 농도의 함수로서 진폭, 강도, 위상, 편광면의 변화 등이 있으나 실용분석에 대해서는 광강도를 이용하는 것이 대부분이다. 이 광강도 스펙트럼에 광정보량을 부가하기 위해 시간에 대한 강도변화를 검출하는 방법도 효과가 있다. 또한 물질정보의 선택성 향상을 위해 시료부에 시약을 첨가하여 광, 전기, 열에너지를 주입한 후 스펙트럼의 시간변화를 관측하는 과도적 현상을 이용하는 방법도 있다.

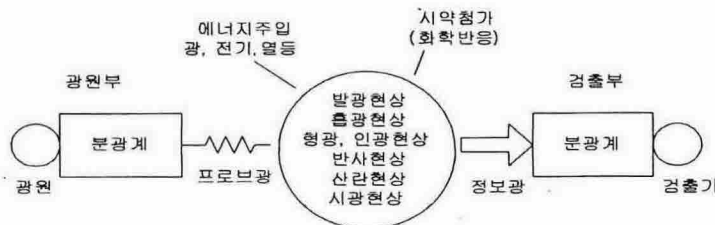
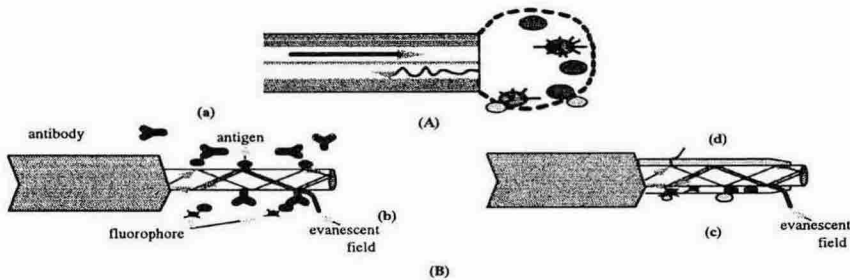


그림 2. 광에 의한 물질검출 시스템.

III. 광학형 바이오센서의 분류

(1) 비기능형/기능형 optode

일반적인 화학/바이오 측정에 사용되는 광섬유센서는 광섬유를 전송로만으로 이용하는 비기능형 광섬유센서와 광섬유자체의 광학적 성질이 측정대상으로부터 변화하는 것을 이용하는 기능형광섬유센서로 구별된다. 그림 3은 기능형, 비기능형 광섬유센서의 예를 나타내었다. 비기능형 광섬유센서는 다시 직접형과 간접형으로 나눈다. 간접형 센서는 광섬유 끝에 시약을 고정화한 것으로 optic과 electrode의 합성어인 optode 또는 optrode로 불리우는 광섬유화학센서로서 현재 대단히 주목받고 있는 센서이다. 반면 직접형 센서는 시약고정상을 갖고 있지 않고 단지 시료의부로부터 에너지와 시약을 주입한 경우에 발생하는 시료로부터의 발광스펙트럼을 관측하는 것이거나 또는 자연 시료 또는 에너지와 시약 도입후의 시료의 흡수, 방사 및 산란 등의 스펙트럼을 이용하는 방식이다. 이때 외부로부터 주입에너지는 주로 광, 전기, 열등으로서 광에너지의 주입의 경우에는 주로 광섬유에 에너지를 실어보낸다. 기능형 광섬유화학센서는 주로 광섬유의 전달손실의 변화를 이용하는 것이 주류를 이루고 있으며 그 검출방식은 ① 소산파로 불리는 계면파효과를 이용하는 방식, ② 중공 광섬유를 이용한 셀 방식, ③ 광섬유의 분산특성을 이용하는 방법이 있다.



(A) 비기능형 (color 또는 fluorescence 변화 측정)
 (B) 기능형 ((a)굴절유변화, (b) TIRF(Total Internal Reflection Fluorescence) arrangement, (c) Evanescent absorption, (d) Metal coated SPR sensor)

그림 3. 비기능/기능형 광섬유 바이오센서

(2) 평면도파로형 바이오센서

광섬유를 이용한 바이오센서는 전기화학적 센서와 비교해서 전기적 안정성 및 참조전극이 필요없는 특징을 가지므로 생체측정 등을 중심으로 많은 관심을 끌며 빠르게 진행되고 있다. 그러나 이러한 광섬유형센서는 실제적인 응용에 있어서 주위환경의 영향이 크며, 미량의 물질을 감지 할 경우 감응면적이 작으므로 낮은 감도를 가진다. 반면 평면도파로형 센서는 도파로 위에 감응막을 두거나, 감응막 자체를 도파로로 이용하므로 고감도, 빠른 응답속도를 가진다. 그림 4는 소산파 흡수를 이용한 평면도파로형 바이오센서의 기본구조이다. 유리기판 위에 박막광도파로를 형성하고 박막층내로 광을 도파시키면, 도파광은 분석 시료 내에 소산파의 형성으로 그 에너지가 흡수·감쇠되어 도파로내에 전파된다. 분석시료의 농도변화에 따라 소산파의 에너지의 흡수변화로 출사되는 광의 흡광변화를 얻는다. 감응성 물질만을 그 필요성에 따라 교환함으로써 다른 바이오물질의 정밀측정이 가능하다.

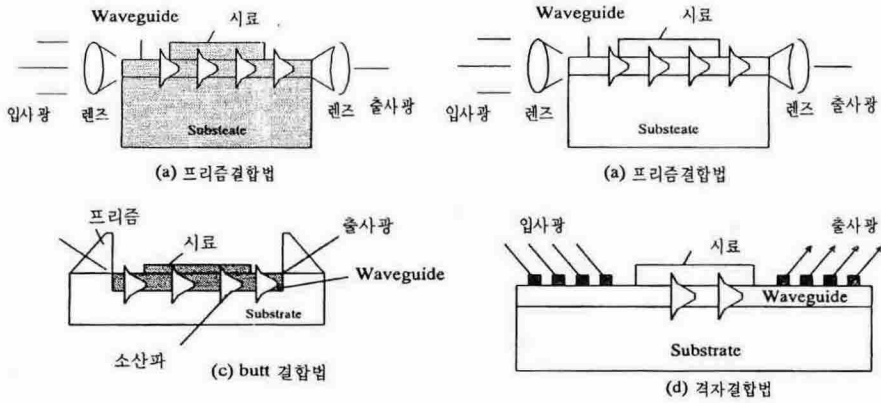


그림 4. 소산장결합을 이용한 평판광도파로형 바이오센서의 기본형태

(3) 간섭계형 바이오센서

간섭계를 이용한 바이오센서는 그림 5에서와 같이 Differential 간섭계형과 Mach-Zehnder 간섭계형으로 나눌 수 있다. Differential 간섭계를 사용한 방법은 그림 5(a)에서와 같이 평판광도파로에 TE, TM이 편광된 빛을 도파시키면, 분석물질이 표면에 흡수되므로 접촉면의 굴절율이 변화한다. 분석물의 농도에 따른 도파로 표면의 광의 흡수는 TE, TM 사이의 위상변화에 비례한다. Mach-Zehnder 간섭계를 이용한 바이오센서는 그림 5(b)에서와 같이 두 개의 도파로에 하나는 기준두고, 나머지는 도파로 위에 분석물을 감지할 수 있는 감지막을 두어 분석물의 농도에 따른 두 도파로로 사이로 도파된 빛의 간섭 무늬 또는 위상변화를 측정한다. 간섭계형 센서는 집적광학기술을 이용한 소형화를 통해 고감도, 고정도의 특성을 갖는 바이오센서의 개발 및 응용이 기대된다.

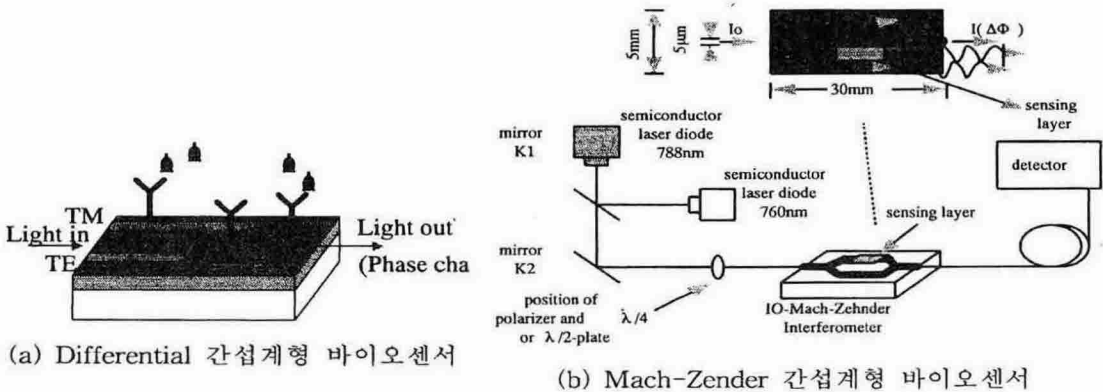


그림 5. 집적광학기술을 이용한 간섭계형 바이오센서

(4) SPR형 바이오센서

SPR형 센서는 입사된 레이저광에 의해 여기된 플라즈몬파와 소산파(Evanescent wave)가 임이의 각에서 공명되어 반사도가 급격히 감소되는 현상(공명각)을 이용하므로 감지부에서 발생하는 생체물질간의 결합 및 분리 과정을 실시간에 직접 관측할 수 있는 특징을 가진

다.(그림 6참고) 또 이 공명각은 센서칩 표면의 질량 변화 등에 따른 유전을 변화에만 기인하므로, pM (picomol)수준의 저농도 시료까지도 감지 할 수 있는 높은 감도를 가지고 있다. 최근의 집적광학기술의 눈부신 발전에 힘입어 단일한 센서 칩에 여러개의 채널을 동시에 만들고 동시에 광을 입사시켜 다종의 생체관련 물질측정이 가능한 SPR센서도 연구되고 있다.

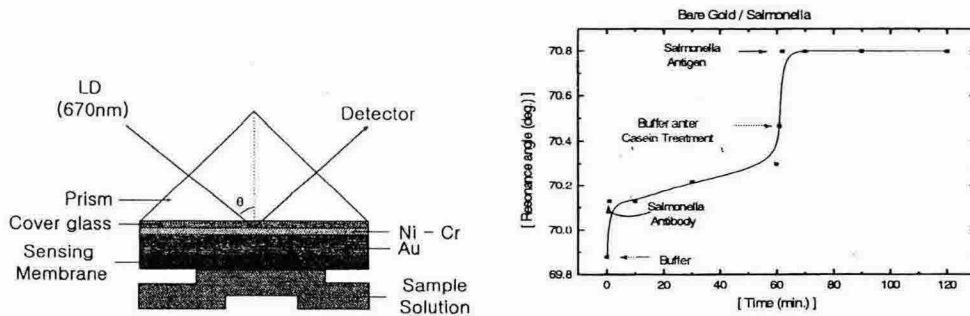


그림 6. 프리즘을 이용한 SPR 센서의 구조 및 생화학반응에 의한 공명각의 변화

IV. 결론

바이오센서는 생물소재에 대한 충분한 이해와 신호 변환 장치인 변환기의 이용에 관한 지식이 서로 접목되어야 한다는 점에서 생물공학뿐만 아니라 생명과학, 화학, 물리학, 의학 및 전자공학 등에서 전문성과 긴밀한 상호 협조가 요구되는 분야이다. 나노테크놀로지를 선도하고 있는 미국에서는 생명과학 및 생물공학 분야의 전문가들의 응용분야 개발 및 연구방향 제시에 따라 전자공학, 재료공학 분야의 연구자들이 구체적인 하드웨어와 소프트웨어를 개발, 제공하는 형태의 노력이 최근 10년동안 활발히 이루어져 왔다. 그러나 국내에서는 극히 제한된 숫자의 생명공학분야의 연구자들에 의해 산발적인 노력이 최근에 시작되었으나 타분야와의 긴밀한 협조를 통한 복합적인 연구 노력은 미비하다. 아직은 미국에서도 계속 개발·제시되고 있는 아이디어와 요소기술의 다양성에 비해 이들이 구체적인 응용 예를 찾아 실용화된 경우는 몇가지 되지 않는다. 따라서, 축적되어 있는 각종 요소 기술을 활용할 수 있는 응용분야 개발 및 실용화 연구 방향 제시에 있어서 생명공학자 및 센서관련 연구자들의 주도적인 역할이 기대된다. 또한 광학형 바이오 센서는 실용센서로서의 개발할 여지가 많으며 광 집적회로 등 미소광학기술과의 접목 또는 이용으로 보다 소형, 경량, 대량생산화 되어 가까운 장래 실용화 될 것으로 예상된다. 또한 비선형광학 물질과 동시에 각종 chromism을 이용한 광집적화 바이오센서의 개발 및 응용이 기대된다.

참고문헌

1. W. Gopel, J. Hesse, J. N. Zemel, "Sensors" vol 2, 1991.
2. Julian W. Gardner, "Microsensors Principles and Application", 1994.
3. J. H. Gehrich et al. "Proc. of OSF'84 Stuttgart, 105, 1984.
4. Y. Ikariyama et al, "J. Appl. Biochem., 2, 190, 1980.
5. Graham Ramsay, "Commercial Biosensors", John Whley & Sons, Inc., 1998.
6. Peter Hauptmann, "Sensors Principles and Applications", Prentice Hall, 1991.
7. Gilbert Boisdé, Alan Harmer, "Chemical and Biochemical Sensing With Optical Fibers and Waveguides" Artech House, 1996.
8. Brian M. Paddle "Biosensor for chemical and biological agents of defence interest", Biosensor and Bioelectronics, Vol. 11. No. 11, pp. 1079-1113, 1996.
9. 엄년식, 고광락, 함성호, 김재호, 이승하, 강신원, "살모넬라와 면역글로블린(hIgG)의 항원-항체반응 감지를 위한 표면 플라즈몬 공명형 센서시스템의 특성", 센서학회지, 7권, 4호, 263~270, 1998.
10. H. Baltes, W. Gopel, J. Hesse, "Sensor Update", vol. 1, Weinheim. New York Basel. Cambridge. Tokyo, 1996.
11. Graham Ramsay, "Commercial Biosensors - Applications to Clinical, Bioprocess, and Enviromental Samples", vol. 148, John Wiley & Sons, Inc., 1998.