

논문 94-3-2-03

오염수 내의 유기인 화합물의 측정을 위한 광섬유 바이오센서 (제 2 부 : 신호분석 및 수치모사)

최정우*, 민준홍*, 이원홍**

Fiber-optic biosensor for the detection of organophosphorus compounds in a contaminated water

(Part II : The signal analysis and simulation)

Jeong-Woo Choi*, Jun-Hong Min*, Won-Hong Lee**

요 약

오염수에서 유기인 화합물을 측정하기 위해 개발된 광섬유 바이오센서의 신호의 분석과 최적설계를 위하여 센서에 사용되어진 AChE효소(acetylcholinesterase)의 반응, 반응기 내의 유체거동 및 물질전달 현상의 해석이 필요하다. 사용되어진 센서의 반응기부분을 해석하고 재설계하기 위하여 효소 반응을 연구하고, 이동현상학적으로 유체 및 물질확산 현상을 해석하여 반응기 모델을 성립하였다. 사용되어진 유기인 화합물에 의해 저해되는 AChE효소의 측정범위인 0-2 ppm 사이에서 저해반응을 실험하였으며, 비가역 저해 효소 반응식을 제안하였다. 반응기를 두상 즉 벌크상과 효소층으로 나누어 유체거동을 해석하였으며, 고정화젤 내의 확산의 영향을 조사하였다. 반응식, 유체거동식 및 확산식을 연계하여 세워진 반응기 전체모델을 제시하였고, 이를 이용하여 신호를 해석하였다. 제시된 모델을 이용하여 효소량, 효소층의 두께의 증가에 따른 센서 신호량의 민감도를 전산모사하였다.

Abstract

Developed fiber-optic biosensor for the detection of organophosphorus compounds in a contaminated water needs the analysis of an enzyme kinetics and the transport phenomena in the reaction part to analyze the sensor signal and to design the sensor. The enzyme inhibition kinetics was investigated and the reactor model was proposed to design the reaction part in the proposed sensor. Since the acetylcholinesterase was inhibited by the organophosphorus compounds, experiments for enzyme inhibition reaction were performed from 0 to 2 ppm to be detected by the developed sensor, and irreversible enzyme inhibition kinetics was proposed. The reactor parts were divided into the two phases, i.e. bulk phase and immobilized enzyme layer, to analyze the flow and diffusion. Sensor signal was able to be analyzed based on the total reactor model established by linking the enzyme reaction kinetics. Based on the proposed model, the effects of loading enzyme amount and enzyme layer thickness on the magnitude of readout signal were simulated.

서 론

*정회원 : 서강대학교 화학공학과
(Dept. of Chemical Eng. Sogang Univ.)

**서강대학교 화학공학과
(Dept. of Chemical Eng. Sogang Univ.)
<접수일자 : 1994년 5월 3일>

유기인 화합물은 의학용이나 산업용으로 쓰여지고 있으며, 군사용 화학무기나 특히 농약이나 살충제로도 널리 사용되고 있다.^[1] 이 화합물은 식물을 고사시켜

버리는 독성을 포함하고 있으며, 동물이나 인간에게 신경세포를 마비시키는 작용을 하기 때문에 이 화합물을 오염수에서 검출하는 것은 중요하다. 그러므로 세계적으로 이 유해물질들을 검출하기 위한 많은 연구가 진행 중이며, 효소를 이용한 여러 방법들이 많이 개발되어 있다.^[2,3] 본 연구진에 의해 개발된 광섬유 바이오 센서에서는 동물이나 사람의 신경세포속에 있는 효소인 acetylcholinesterase 효소가 유기인 화합물에 직접적으로 저해된다는 특성과 광 산-염기 지시약을 이용하여 효소반응 생성물의 양을 측정함으로써 유기인 화합물을 검출할 수 있었다.^[4]

효소 반응을 이용한 바이오센서들의 성능을 최적화시키고 설계하기 위해서는 센서의 반응기부분의 해석이 필요하다. 그러나 지금까지 연구되어진 유기인 화합물의 측정을 위한 광섬유 바이오센서 뿐만 아니라 효소 또는 항체를 이용하는 바이오센서들은 반응기부분의 해석이 정확하게 되어 있지 않다.^[5,6,7] 바이오센서들은 생체물질이 반응하는 반응기를 가지고 있으며, 이를 제작할 때 고려되어지는 제작조건과 조작조건에 따라 여러 특성들-측정시간과 측정범위-이 달라지곤 한다. 따라서 효소를 이용한 바이오센서 뿐만 아니라 생체물질을 이용한 센서들은 그 반응기 내에서 사용되어질 생체물질의 양과 측정하기 위해 쓰여지는 여러 사용물질의 농도 등의 설계조건 및 유량속도 등의 운전조건을 조정함으로써 보다 나은 바이오센서를 제작할 수 있다.

본 연구에서는 광섬유 바이오센서의 설계자료와 최적 운전조건을 얻기 위해서 반응기 내의 유체 거동 및 확산 현상과 효소의 반응식을 결합한 반응기 모델을 제안했다. 광섬유 바이오센서의 반응기 시스템은 원통형이며, 그 내벽에 고정화된 효소층이 존재한다. 반응물과 시료 속의 유해물질들은 낮은 속도에 의해 plug type의 형태로 유체이동을 하고 있으며, 이와 동시에 고정화된 효소층으로 확산되어 들어간다. 효소반응은 이 효소층에서만 일어나게 되며, 그 생성물은 확산에 의해 방출된다. 이때 효소층에서 유기인 화합물에 의해 일어나는 저해현상을 규명하고자 효소 반응 실험을 수행하고 효소 저해 반응식을 제시하고자 한다. 제안되어진 반응기 모델을 이용하여 수치모사를 수행함으로써 여러 제작조건과 조작조건에 대한 센서신호의 영향을 연구하고자 한다.

실 험 방 법

시약 및 장치

본 연구에서 사용되는 1000 U/mg의 활성을 가진 acetyl cholinesterase 효소(EC 3.1.1.7 : V-s, from electric eel)와 효소의 반응물로 쓰이는 acetylthiocholine iodide는 미국의 Sigma chemical company로부터 구입하였다. 산-염기 지시약으로 쓰이는 m-nitrophenol은 BDH Laboratory(England)에서 구입하였다. 본 연구에서 측정하는 유기인 화합물의 하나인 paraoxon(diethyl-p-nitrophenylphosphate, E600, liquid, 95%purity)은 Sigma chemical company에서 구입하였다. 효소 반응측정을 위해 190nm에서 900nm의 측정범위를 갖는 UV-Spectrophotometer (Shimazu, Japan)를 사용하였다.

반응속도 실험

본 실험에서는 AChE 효소의 반응과 유기인 화합물의 저해에 대한 AChE 효소의 전반적인 특성을 분석하였다. AChE 효소는 반응물 acetylthiocholin iodide를 thiocholin과 acetic acid로 분해시키고 생성물인 acetic acid는 산-염기 지시약인 m-nitrophenol의 색깔변화를 유발시키게 된다. 이러한 색깔의 변화는 UV - spectrophotometer를 사용하여 400 nm - 440 nm의 파장에서 측정되어진 효소활성에 비례한다. 유기인 화합물의 저해 효과를 얻기 위하여 설계된 바이오센서의 측정범위에서 저해물질의 농도에 대한 실험을 수행하였다.

수학적 모델

본 연구에서 고려되어진 반응기는 효소 고정화층을 포함하고 있는 tube형 반응기로서 그 내벽에 효소층을 두고 있다. 먼저 반응물과 산-염기 지시약이 peristaltic pump에 의해 섞여져 도입되게 되고, 반응기 내에서 plug type으로 진행하게 된다. 반응은 효소층내에서만 일어나게 되며, 생성물은 확산에 의해 흐름의 중심부로 빠져나오게 되며 미반응물과 함께 반응기를 떠난다. 일정 반응시간이 지난 후, 시료가 도입되게 되면 시료 내의 저해물질이 효소층내로 확산되

어 효소가 저해된다. 따라서 효소층 내의 효소의 활성이 떨어지게 되고 생성물의 양이 줄어들게 된다.

효소 반응 모델

제시되는 AChE효소의 반응은 다음과 같은 특성을 내포하고 있다.

- 1) 유기인 화합물은 AChE효소를 비가역적으로 저해한다.
- 2) 이 비가역반응은 반응물의 분해속도보다 상대적으로 빠르다.
- 3) 저해가 끝난 후 활성을 잃은 효소의 양은 저해에 사용된 저해물질의 양과 같다.

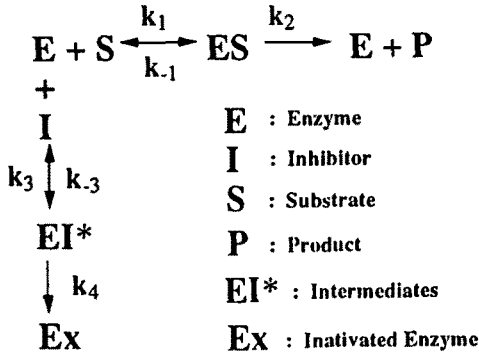


그림 1. : The enzyme inhibition scheme of paraoxon
 Fig. 1. : Paraoxon의 효소저해 모식도

전통적인 포화 경쟁 효소 반응속도론(saturation competitive enzyme kinetics)^[8]을 수정 하여 그림1에 표현된 저해메카니즘을 표현할 수 있는 새로운 반응속도식을 얻을 수 있다. 반응-저해 메카니즘은 효소-기질 복합체에서 효소와 생성물이 되는 비가역반응을 가지고 있고, 효소-저해물질의 중간복합체를 포함하고 있다. 중간복합체는 다시 효소와 저해물질과 가역반응을 하고 있으며, 효소가 비활성단계를 지나가게 되면 다시 활성을 갖지 못하는 비가역반응을 나타낸다. 이런 메카니즘을 거쳐 물질수지식을 형성한 다음, 유사 정상상태가정을 도입하여 아래에 제시되어 있는 것처럼 새로운 효소의 반응속도식을 성립하였다.

$$V_p = \frac{V'_{max} [S]}{K'_m + [S]} \quad (1)$$

$$\begin{aligned}
 \text{여기서 } V_{max} &= k_2 E_0 \\
 V'_{max} &= V_{max} - k_2 I \\
 K'_m &= K_m (1 + [I]/k_I) \\
 K_m &= (k_{-1} + k_2)/k_1 \\
 k_I &= (k_{-3} + k_4)/k_3
 \end{aligned}$$

유체 거동 모델

개발된 광섬유 바이오 센서에서 사용되어진 반응기는 튜브형이나 두개의 평행한 평판으로 가정하였다. 이는 길이에 비해 반응기의 지름이 상대적으로 작기 때문에 이러한 가정이 성립된다. 그리고 다음과 같은 여러 적절한 가정들을 도입하여 수식을 간소화하였다.

- 1) 반응기 내는 벌크상과 효소층으로 구분할 수 있으며, 벌크상에서는 측방향의 plug type의 흐름이 존재하고 지름방향으로 확산만이 존재한다. 또한 효소층에서만 반응이 일어나며, 확산만이 존재한다.
- 2) 효소층 내 모든 지점에서의 효소의 농도는 일정하다.

위와 같은 가정들을 도입하면 다음과 같은 식을 구성할 수 있다.

벌크상

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = -V \frac{\partial C_i}{\partial x} + D_{bi} \frac{\partial^2 C_i}{\partial y^2} \quad (2)$$

효소층

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = D_{ei} \frac{\partial^2 C_i}{\partial y^2} + Rxn_i \quad (3)$$

여기서 (i = 1 : 반응물, i = 2 : 생성물, i = 3 : 저해물질)

위 식에서 C_i 는 각 물질의 농도를 나타내며 각 지점과 시간에 의존하는 값이며 D 는 지름방향의 확산계수이다. 또한 반응항 Rxn_i 은 다음과 같은 식으로 표현할 수 있다.

$$\begin{aligned}
 Rxn_1 &= -\frac{V'_{max} [C_1]}{K'_m + [C_1]} \\
 Rxn_2 &= -Rxn_1 \\
 Rxn_3 &= K_H Rxn_1 \frac{[C_3]}{[C_1]}
 \end{aligned} \quad (4)$$

위의 두상의 편미분 방정식에 대한 초기조건과 경계조건은 일반적으로 다음과 같다.

$$\text{초기조건} \quad C_i = 0 \quad i = 1, 2, 3 \quad (5)$$

경계조건

$$\text{벌크상} \quad \left| \frac{\partial C_i}{\partial y} \right|_{y=0} = 0 \quad (6)$$

$$C_i = C_{io} \quad \text{for } x = 0 \quad (7)$$

$$\text{효소층} \quad \left| \frac{\partial C_i}{\partial y} \right|_{y=y_2} = 0 \quad (8)$$

효소층과 벌크상의 경계(y_1)

$$D_{bi} \left| \frac{\partial C_i}{\partial y} \right|_{y=y_1} = D_{ei} \left| \frac{\partial C_i}{\partial y} \right|_{y=y_1} \quad (9)$$

여기서 모델을 일반화하기 위해 다음과 같은 무차원군을 정의한다.

$$\theta = \frac{t}{t} \quad C_i^* = \frac{C_i}{C_{\max}} \quad (10)$$

$$r = \frac{y}{R_{\text{wall}}} \quad \xi = \frac{x}{L} \quad (11)$$

이러한 무차원군을 이용하여 식 (2)-(3)은 다음과 같이 단순화될 수 있다.

$$\frac{\partial C_i^*}{\partial \theta} = \alpha \frac{\partial C_i^*}{\partial \xi} + \beta_i \frac{\partial^2 C_i^*}{\partial r^2} \quad (12)$$

$$\frac{\partial C_i^*}{\partial \theta} = \gamma_i \frac{\partial^2 C_i^*}{\partial r^2} + R_{Xn_i}^* \quad (13)$$

그러면, 위 식의 항 $R_{Xn_i}^*$ 는 다음과 같이 정의된다.

$$R_{Xn_i}^* = -\frac{V'_{\max} [C_i^*]}{K_m + [C_i^*]} \quad (14)$$

$$R_{Xn_2}^* = -R_{Xn_1}^* \quad (15)$$

$$R_{Xn_3}^* = K_H R_{Xn_1}^* \frac{[C_3^*]}{[C_1^*]} \quad (16)$$

초기조건과 경계조건은 다음과 같이 변환된다.

$$\text{초기조건} \quad C_i^*(\theta = 0, t, \xi) = 0 \quad (17)$$

경계조건

$$\text{벌크상} \quad \left| \frac{\partial C_i^*}{\partial r} \right|_{r=0} = 0 \quad (18)$$

$$C_i^* = C_{io}^* \quad \text{for } \xi = 0 \quad (19)$$

$$\text{효소층} \quad \left| \frac{\partial C_i^*}{\partial r} \right|_{r=1} = 0 \quad (20)$$

효소층과 벌크상의 경계(y_1/y_2)

$$D_{B,i} \left| \frac{\partial C_i^*}{\partial r} \right|_{r=y_1/y_2} = D_{E,i} \left| \frac{\partial C_i^*}{\partial r} \right|_{r=y_1/y_2} \quad (21)$$

위 식에서 매개변수는 다음과 같이 특별한 항으로 정의된다.

$$\alpha = \frac{y \bar{t}}{L}, \quad \beta_i = D_{B,i} \frac{\bar{t}}{R_2^2}, \quad \gamma_i = \frac{D_{E,i} \bar{t}}{R_2^2} \quad (22)$$

다음과 같이 구성된 편미분 방정식들을 상미분 방정식으로 변환하기 위하여 orthogonal collocation method를 이용한다.^[9] 위의 식(12)-(16)과 조건들은 orthogonal collocation method를 이용하면 다음과 같이 구성될 수 있다.

벌크상의 i 성분의 농도에 대하여

$$\frac{\partial C_i^*(j,k)}{\partial \xi} = \sum_{l=1}^{NZ} X_{k,l} C_i^*(j,l) \quad (23)$$

$$\frac{\partial^2 C_i^*(j,k)}{\partial r^2} = \sum_{l=1}^{NB} B_{k,l} C_i^*(l,k) \quad (24)$$

효소층에서 i 성분 농도에 대하여

$$\frac{\partial^2 C_i^*(j,k)}{\partial r^2} = \sum_{l=1}^{NE} E_{j,l} C_i^*(l,k) \quad (25)$$

효소층에서는 축방향의 속도가 존재하지 않기 때문에 축방향의 농도변화는 일어나지 않는다. 그러나 효소층과 벌크상과의 경계층에서 물질전달이 일어나기 때문에 이 두상을 함께 규명해야 한다. 이 두상을 위의 collocation method를 이용하여 구성하면 다음과 같다.

벌크상

$$\frac{dC_i^*(j,k)}{d\theta} = -\alpha \sum_{l=1}^{NZ} X_{k,l} C_i^*(j,l) + \beta_i \sum_{l=1}^{NB} B_{j,l} C_i^*(l,k) \quad (26)$$

효소층

$$\frac{dC_i^*(j,k)}{d\theta} = \gamma_i \sum_{l=1}^{NE} E_{j,l} C_i^*(l,k) + R_{xn}^* \quad (27)$$

위의 식들은 nonlinear parameter estimation program package^[10]을 이용하여 식 (26)-(27)에 포함되어 있는 각 매개변수를 추산하였으며 Runge-Kutta 기법을 이용한^[11] DHPCG program package을 이용하여 수치모사를 수행하였다.

결과 및 고찰

내벽에 효소층이 있는 튜브형 반응기를 사용한 센서에 대한 실험결과^[4]와 그 특성을 분석하기 위하여, 사용되어진 AChE효소의 저해반응을 표현하여 반응식을 성립하였으며, 그것을 실험결과와 비교하였다. 광섬유 바이오센서의 유체이동 및 확산현상모델에 효소반응식을 포함시킴으로써 얻은 반응기 모델을 실험과 비교하였다. 그리고 센서의 성능을 최적화하기 위해 여러 제작조건에 대하여 제시된 반응기 모델을 이용하여 수치모사를 수행하였다.

저해 반응식

본 연구에서 제안한 저해반응식과 저해물질의 농도에 따른 효소저해 실험결과와의 비교는 그림 2와 같다. 이 그림은 제안된 저해반응식이 저해물질의 농도에 따른 실험결과를 잘 표현하고 있음을 보여준다. 이 그림에서 보여지듯이 본 연구에서 제안한 저해반응식은 두개의 매개변수 즉, K_m (apparent saturation constant)와 V_{max} (maximum velocity)를 포함하고 있는데, 이 매개변수들이 모두 저해물질의 농도에 따라 변화하고 있기 때문에 전통적인 포화 경쟁 효소 반응 속도식으로는 표현할 수 없었던 실험결과를 제안된 비가역 저해반응식을 사용하여 잘 나타낼 수 있었다. 그러므로 제안된 저해반응식을 반응기모델에 적용하였다.

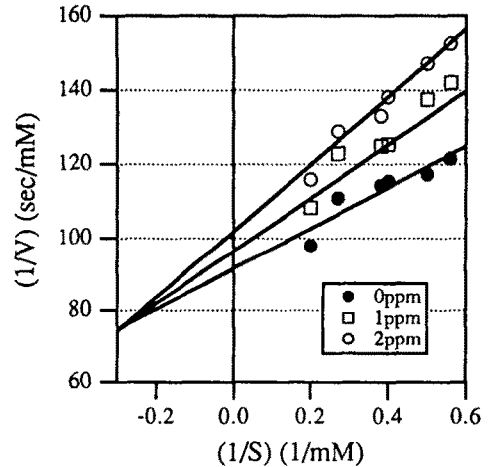


그림 2. : The double reciprocal plot of kinetics with experimental data

Fig. 2. : 제안된 반응식과 실험결과와의 비교

센서 모델

그림 3은 제안된 모델이 교안된 광섬유 바이오센서에서 얻어진 실험결과를 잘 표현하고 있음을 보여주고 있다. 따라서 제시된 모델은 센서의 반응기 내에서 발생하는 효소 반응, 유체거동 및 확산 현상을 정확히 표현함을 알 수 있다. 그림 3에서 보여지듯이 저해물질이 1.2 ppm정도 되면 신호가 포화됨을 알 수 있으며, 이 신호의 포화는 저해물질에 의해 고정화된

효소가 모든 활성을 잃는 것에 기인한다. 그러므로 측정범위를 증가시키기 위해서는 고정화하는 세포의 양을 증가시켜야 하리라 사료된다. 만약 고정화된 효소의 양을 증가시키지 않고 효소가 비활성되는 양을 감소시켜 사용하고자 한다면 저해시간, 즉 측정시간을 감소시키면 되며, 그에 따라 측정범위가 증가할 수 있으나 신호의 크기가 줄어들어 센서의 정확도에 영향을 주리라 예측된다.

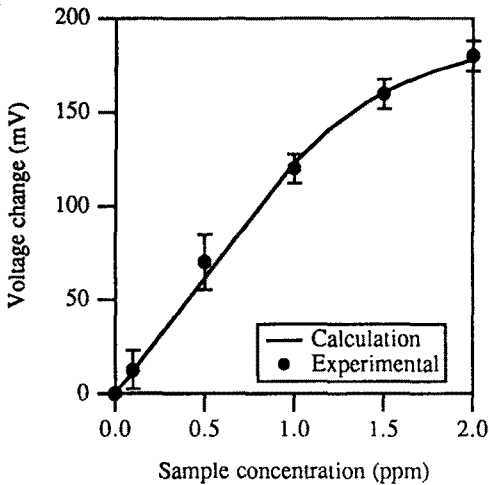


그림 3. : The comparison of the theoretical data with experimental data

Fig. 3. : 실험결과와 이론결과의 비교

그림 4는 저해물질이 도입된 후, 고정화된 효소가 시간과 반응기내의 위치에 따라 활성을 잃는 정도가 다름을 보여준다. 시료내에 저해물질 2 ppm이 포함되었을 경우, 시료가 반응기를 지나가면서 고정화된 효소를 저해하여 활성을 잃게 하나, 반응기의 각 위치에 따라 접촉시간의 차이로 인해 비활성정도가 다르게 된다. 즉 반응기 입구에 고정화된 효소는 약 200초 후에 모든 활성을 잃었으나, 반응기 출구에 고정화된 효소는 약 400초까지 활성을 잃지 않고 있었다. 그리고 그림4의 농도와 시간의 기울기에서 보여지듯이 반응기 입구에서는 저해물질의 농도가 높기 때문에 효소가 비활성되는 속도가 빠르나, 출구와 가까워질수록 비활성 속도가 줄어들게 된다. 이는 효소저해물질이 효소를 저해하며 진행함에 따라 그 농도가 줄어들기 때문이다. 이것은 반응기의 길이에 따른 센서신호의 영향이 있음을 나타낸다.

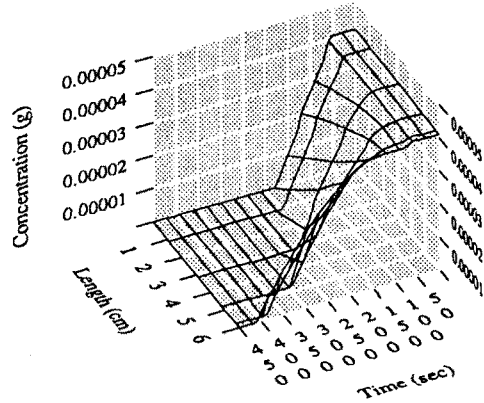


그림 4 : The result of simulation of enzyme concentration in the reactor

Fig. 4. : 반응기내 효소양 모사결과

그림 5는 고정화되는 효소의 농도에 따른 분석신호의 변화량의 영향을 보여주는 것이다. 실험에서 사용되었던 효소의 양은 40 U이었다. 그림 5에서 보여지듯이 40 U을 사용하게 되면 1.5 ppm에서 신호가 포화되었으나, 두배인 80 U을 고정화시키면 측정범위가 2 ppm까지 증가하는 것을 볼 수 있다. 그러나 신호의 크기가 증가하지는 않는 것으로 보아 더 큰 신호를 얻기 위해서는 반응기의 길이를 증가시키는 등의 다른 설계 조건의 조치가 필요하다. 효소를 많이 사용할수록 측정범위는 증가하나, 우리 나라 배출기준이 0-2 ppm이므로 적당한 효소량을 선택하는 것이 필요하다고 판단된다.

효소층의 두께에 대한 신호의 영향은 그림 6에서 보여진다. 효소층의 두께는 고정화되는 효소의 양과 함께 중요한 제작조건에 속한다. 효소층의 두께가 두꺼워지게 되면, 효소층 내의 확산의 영향이 커지게 되어 반응정상상태에 도달하는 시간이 길어지게 된다. 그러나 그림6에서 보여지듯이 효소층이 두꺼워질수록 신호의 크기가 증가하게 된다. 그 이유는 반응기 내로 들어오는 반응물이 반응기의 평균체류시간을 거친 후 생성물과 함께 빠져나오게 되나, 효소층이 두꺼워지면 그에 따른 확산저항이 커져 효소층내에 반응시간이 길어지게 되어 실제 체류시간이 길어지기 때문이다. 그렇기 때문에 효소층의 두께를 줄이기 위해서는 고정화 효소의 양을 상대적으로 증가시켜야 할 것이다.

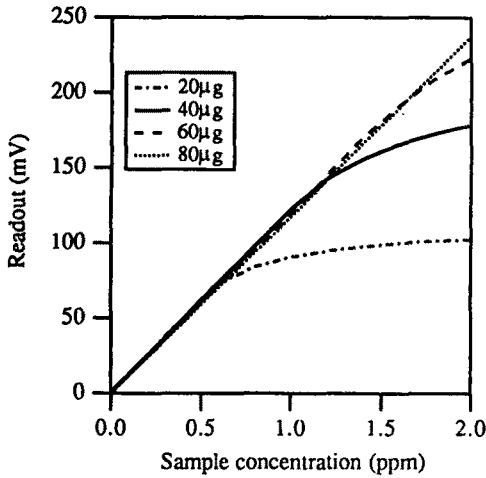


그림 5. : The effect of enzyme concentration on the readout signal

Fig. 5. : 효소양 변화에 따른 신호변화 모사결과

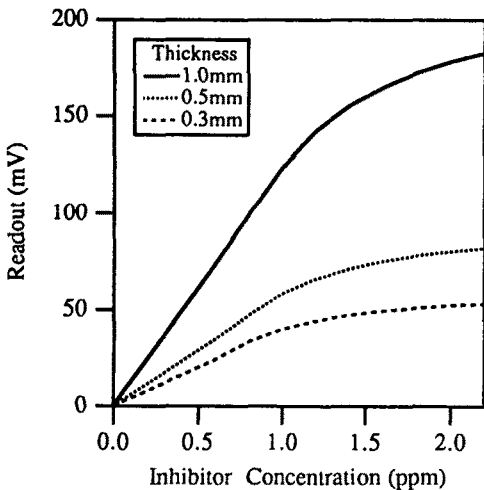


그림 6. : The effect of enzyme layer thickness on the readout signal

Fig. 6. : 고정화 효소층 두께변화에 따른 신호변화 모사결과

결 론

유기인 화합물에 저해되는 AChE효소의 저해 반응은 제안된 비가역 효소 저해 반응식으로 잘 표현될 수 있었다. 유기인 화합물의 측정을 위한 광섬유 바이오센서의 신호는 효소반응, 유체이동 및 확산현상을 결합하여 제안된 반응기모델에 의하여 정확히 분석되

어질 수 있었다. 제안된 센서모델을 이용한 전산모사의 결과에서 신호가 포화되는 주된 이유로는 고정화된 효소층내의 효소양의 부족이었으며 정확도를 유지하면서 0-2 ppm까지 센서의 측정 범위를 증가시킬 수 있는 최적 효소양은 80 µg이었다. 그리고 효소층의 두께가 증가할수록 확산의 영향이 커져 측정시간은 길어지나, 효소와의 반응시간이 길어지게 되므로 신호의 크기는 증가되었다.

참 고 문 헌

- [1] K. Alfthan, H. Kenttamaa and T. Zukale, "Characterization and semiquantitative estimation of organophosphorus compounds based on inhibition of cholinesterases," *Analytica Chimica Acta*, vol. 217, pp. 43-51, 1989.
- [2] C. Dumschat, H. Muller, K. Stein and G. Schwedt, "Pesticide-sensitive ISFET based on enzyme inhibition," *Analytica Chimica Acta*, vol. 252, pp7-9,1991.
- [3] Petr Skladal, "Determination of organophosphate and carbamate pesticides using a cobalt phthalocyanine modified carbon paste electrode and a cholinesterase enzyme membrane," *Analytica Chimica Acta*, vol. 252, pp. 11-15, 1991.
- [4] 최 정우, 민 준홍, 이 원홍, "오염수내의 유기인화합물의 측정을 위한 광섬유 바이오센서 (제 1 부 : 장치 설계 및 개발)," *센서학회지*, 1994, 제출
- [5] R. P. Buck, W. E. Hatfield, M. Umana and E. F. Bowaden, *Biosensor Technology*, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 71-285, 1990.
- [6] E. F. Carome, G. A. Coghlan, C. N. Sukenik and J. E. Zull, "Fiberoptic evanescent wave sensing of antigen-antibody binding," *Sensor and Actuator B*, Vol. 13-14, pp. 732-733, 1993.
- [7] Otto. S. Wolfbeis, *Fiber Optic Chemical Sensors and Biosensors, Volume I*, CRC Press, Boca Raton, pp. 61-192, 1991.
- [8] J. E. Bailey and D. F. Ollis, *Biochemical Engineering Fundamentals*, McGraw Hill,

- Singapore, pp. 86-152, 1986.
- [9] J. Villadsen and M. L. Michelsen, *Solution of Differential Equation Models by Polynomial Approximation*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs pp. 143-197, 1978.
- [10] C. M. Metzler, G. L. Elfring and A. J. McEwen, "A Package of Computer Programs for Pharmacokinetic Modeling," *Biometrics*, Vol. 30, pp. 562-563, 1974.
- [11] Maron J., *Numerical Analysis : A Practical Approach*, Macmillian Publishing Co., New York, pp. 342-352, 1982.

著 者 紹 介

최정우

「센서학회지 제3권 제2호」 논문 94-3-2-07 참조. 현재 서강대 화공과 조교수

민준홍

「센서학회지 제3권 제2호」 논문 94-3-2-07 참조. 현재 서강대 화공과 박사과정.

이원홍

「센서학회지 제3권 제2호」 논문 94-3-2-07 참조. 현재 서강대 화공과 교수