

단백질 측정용 SH-SAW 센서 개발

Development of an SH-SAW Sensor for Protein Measurement

권용준*, 김재호**, 고광락***, 노용래****

(Yong-Jun Kwon*, Jae-Ho Kim**, Kwang-Nak Koh***, Yongrae Roh****)

*경북대학교 기계공학과, **아주대학교 생명문자공학부,

*** 부산대학교 약학대학 약학부, **** 경북대학교 기계공학과

(접수일자: 2003년 8월 28일; 채택일자: 2003년 11월 13일)

본 연구에서는 항원-항체 결합반응을 통해 액상의 단백질 분자를 감지할 수 있는 SH형 SAW 센서를 개발하였다. 측정하고자 하는 항원으로는 anti-Human-immuno-globulin (anti-HigG) 단백질을, 이에 대응하는 항체로는 HigG를 채택하였다. 압전 단결정 LiTaO₃를 사용하여 100 MHz로 발진되는 센서를 제작하고, 센서의 지연선 위에 Ti/Au 층을 증착하였다. 증착된 Au 층 위에 SAM (self assembled monolayer)을 형성시켜서 추가되는 항원의 농도에 의한 센서의 주파수 변화를 측정하였다. 개발된 센서의 최소검출단위는 노이즈 레벨 400 Hz 이하 값에 10.8 ng/ml/Hz의 민감도를 가지며, anti-HigG 항원의 질량 하중 효과에 대해 안정적인 반응을 보였다.

핵심용어: SH-SAW, 진동자, 면역 센서, LiTaO₃

투고분야: 초음파 및 탄성파 분야 (4,5)

We developed SH-SAW sensors to detect protein molecules in liquid solutions applying a particular antibody thin film on the delay line of transverse SAW devices. The antibody investigated was human-immuno-globulin G (HigG) to hold the antigens (anti-HigG) in the protein solution. We fabricated the sensor generating 100 MHz with the piezoelectric single crystal LiTaO₃. We measured the frequency change of the sensor by adding the anti-body concentration on SAM (self assembled monolayer) deposited on the Au layer. The sensor showed stable response to the mass loading effects of the anti-HigG molecules with the sensitivity up to 10.8 ng/ml/Hz at noise level 400 Hz below.

Keywords: SH-SAW, Oscillator, Immunosensor, LiTaO₃

ASK subject classification: Ultrasonic and elastic waves (4,5)

I. 서론

기존의 임상 검사실의 면역 분석은 고가의 대형 장비를 이용해 여러 단계를 거쳐 진행되며, 분석이 복잡하고 고도로 훈련된 기술자가 있어야 한다. 이러한 어려움을 극복하기 위하여 최근에는 높은 민감도를 가지는 초소형 센서의 개발이 이루어지고 있고[1,2], 그 일환으로서 음향파를 이용한 바이오 센서에 관심이 증대되고 있다[3]. 음향파를 이용한 면역 센서로는 두께 진동 모드를 이용한 QCM (Quartz Crystal Microbalance)과 표면탄성파를 적용한 SAW (Surface Acoustic Wave) 센서가 있다. QCM 센서의 표면 질량 변화와 주파수 변화의 관계는

Sauerbrey 방정식에 의해 주어지며, 주로 20 MHz 이하의 주파수로 작동한다. SAW 센서의 경우 더욱 복잡한 관계식을 가지며, 통상 100 MHz 이상의 작동 주파수를 가진다[4,5]. 일반적으로 QCM 센서는 간편하고 사용하기 쉽기 때문에 가장 보편적인 압전 기기로 사용되고 있고, 다양한 항원-항체에 대한 실험이 이루어져왔다[6]. N. J. Geddes 등은 QCM을 사용하여 Au 전극 위에 SAM을 제조하여 IgG를 고정화한 후 anti-IgG의 결합에 의한 주파수 이동을 측정하였다[7]. 하지만, 이러한 시스템의 주요한 단점은 작동 주파수가 낮기 때문에 분자 무게에 대한 감도 신뢰성이 떨어진다는 점이다[8]. 따라서 이러한 한계를 극복할 수 있는 고감도의 센서를 개발할 필요가 있다. 그러므로, 본 연구에서는 QCM의 낮은 감도 특성을 해결하고, 우수한 선형성, 연속 측정성, 디지털 출력에 따른 전자시스템과의 접합 용이성을 가지며 반도체

책임저자: 권용준 (nakyun@naver.com)

대구광역시 북구 산격동 1370

경북대학교 기계공학과

(전화: 053-943-8716; 팩스: 053-956-9914)

공정기술을 이용하여 센서의 집적화와 소형화를 이룰 수 있는 단백질 측정용 SAW 센서를 개발하고, 제작된 센서를 사용하여 항원-항체 반응을 실시간으로 측정하였다.

단백질 측정용 SAW 센서는 지연선 위의 항체와 그에 상응하는 항원 사이의 결합 반응에 의한 센서 표면에서의 질량 변화를 측정하기 위한 장치이다. 단백질 센서의 측정대상은 통상의 다량의 수분을 함유하고 있는 생체 용액이기 때문에 측정 환경이 액상이라고 할 수 있고, 단백질 분자를 탐지하기 위해서는 높은 감도 및 신호 안정성을 요구한다. 보편적으로 널리 사용되는 Rayleigh 파로 구현한 SAW 센서는 수중으로의 에너지 손실이 크게 발생하기 때문에 단백질 센서용으로는 적합하지 않다. 반면 표면에서 전단 방향의 변위를 가지며 전파하는 SH (Shear Horizontal)-SAW를 이용하면 액상으로의 SAW 에너지 감쇠가 적고, 신호 대 잡음비와 시스템 안정성에서 우수한 특성을 가진다[9]. 또한 센서의 질량 민감도는 작동 주파수의 제곱에 비례하므로[10], SAW를 사용할 경우 작동 주파수가 통상의 QCM 센서에 비해 높기 때문에 단백질 분자를 정확히 탐지하는데 유리하다.

본 연구에서는 이러한 배경에 의해 36° YX LiTaO₃ 압전 단결정을 사용하여 작동 주파수 100 MHz로 발진되는 SH-SAW 센서를 개발하였다. 제작된 SAW소자의 지연선 위에 측정 대상 항원에 대해서 선택적으로 결합이 가능한 항체를 고정화시켰다. 실험에서 사용된 항체는 사람의 혈청에서 색층분석 (chromatography)으로 분리시켜 정제된 Human-immuno-globulin G (HigG)이며[11], 측정 대상인 항원 (anti-HigG)과 반응하여 결합한다. 인체는 거의 무한 가지수의 항원에 대하여 각각 대응하는 특이 항체를 만들어 낼 수가 있는데, 이러한 현상은 체내에 들어온 이물질, 즉 간염 바이러스, 병원성 세균과 같은 외부 침입자에 대해 면역 체계를 가지고 있기 때문이다. 본 연구에서는 인체의 면역 체계를 구성하고 있는 가장 중요한 인자 중 하나인 HigG를 항체로 사용함으로써, 향후 SAW 센서를 인체 면역 진단 장치에 활용하고자 하였다. 지연선 위에서의 항원-항체 상호 결합에 의한 질량의 증가는 결국 SAW의 속도 변화를 발생시키며, SAW 센서를 피드백 진동자로 구현하였을 때 SAW의 속도 변화는 진동 주파수 변화로 나타낼 수 있다. 이때 SAW 센서의 주파수 변화를 측정하면 측정 대상 항원인 anti-HigG의 특성을 분석할 수 있고, 본 연구에서는 SAW 센서를 이용해 anti-HigG의 농도를 분석하고자 하였다. 최근 DNA, 단백질 셀과 같은 생물학적 물질의 특정 반응을 측정할 수 있는 마이크로, 나노 단위의 센서의 개발이 크게 요구되

고 있다. 본 연구에서 개발된 센서는 이러한 요구에 부합하며 생체 물질의 특이 결합을 이용한 초소형화 기기에 적용될 수 있을 것이다.

II. SAW 소자

본 연구에서는 압전 단결정 36° YX LiTaO₃를 사용하여 측정 채널과 기준 채널의 이중 지연선 채널로 구성된 SAW 센서를 제작하였다. 기판으로는 LiTaO₃ 결정의 36° Y축 절단면과 X축 전파 방향을 이용하여 횡단 방향의 변위 분극을 가지는 SH-SAW를 발진시키도록 하였다. 압전 기판 위에 증착된 IDT (inter-digital transducer)는 100 MHz의 SAW를 발생시키도록 주기가 40.38 μm가 되도록 설계하였고, 반도체 공정을 사용하여 LiTaO₃ 기판 위에 IDT와 신호 연결부로 구성된 소형 평면 구조를 가지는 SAW 소자를 제작하였다. 제작된 소자는 그림 1과 같이 두 개의 개별 SAW 소자가 병렬로 결합된 형태를 가지며, 각각의 SAW 소자는 압전 단결정 기판 위에 설치되는 입력·출력용 IDT로 구성된다. 이중 지연선 형태를 취하여 SAW를 둘러싼 모든 환경에 노출된 디바이스를 기준 채널 (reference channel)이라 하고, 지연선 상에 특정 감지막을 증착시켜서 SAW가 주위 환경과 더불어 특정 측정변수에 더 많이 반응을 할 수 있도록 한 디바이스를 측정 채널 (sensing channel)이라고 한다. 그림 1에서 보듯이 측정 채널에 단백질을 잘 흡착할 수 있는 박막을 증착한 다음, 측정 채널과 기준 채널의 신호 차이를 구하면 그 결과는 단백질에만 반응한 신호가 될 것이다.

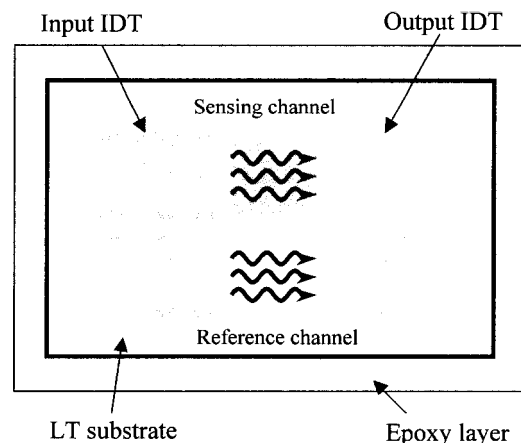


그림 1. 이중 채널의 SAW 소자
Fig. 1. Dual channel SAW device.

센서의 각 지연선은 진동자로 구현된다. 센서의 입력 IDT는 SAW 에너지가 지연선 방향으로 집속되도록 SPUDT (single phase uni-directional transducer) 형태로 설계하였다[12]. 또한 LiTaO₃ 압전 기판의 가장자리에서 원하지 않는 SAW의 반사를 감소시키기 위하여, 폴리머 계열의 에폭시 층을 기판의 뒷면과 바닥에 도포하였다. 또한 SAW 소자가 수중환경에서 작동하기 때문에 IDT와 신호 연결부의 절연처리가 필수적이다. 절연 물질은 SAW 소자와 수용액의 접촉을 차단해야 하며, 도포시 SAW에 최소한의 감소효과를 가져야 한다. 이러한 요구 조건을 만족시키기 위해 IDT와 신호 연결부 전체를 실리콘 고무로 도포하였다[13]. 그림 2는 제작된 SAW 센서의 사진이다.

III. 생체 분자 고정화

3.1. 측정 단백질 분자

단백질 센서 개발에서 가장 중요한 인자는 안정화된 단백질 분자와 그들을 표면에 연결시켜주는 고정화 기술의 개발이다. 단백질 센서가 실제로 사용되기 위해서는 단백질 분자가 센서 표면에 부착되었을 때 생물학적으로 활성화되어 있어야 하며, 단백질 막이 그 구조나 기능을 유지하면서 센서 표면과 강하게 고착되어 있어야 한다. 또한 특정한 생물학적 성분 (항원)과 높은 결합성이 있어야 한다[14].

본 연구에서는 항원-항체의 높은 결합성과 신뢰성을 가지는 Human Immnoglobulin G를 항체로 사용하였다. IgG는 면역 항체의 다섯 가지 계열군 중의 하나로서, 150,000 Da 분자 질량을 가진 Y 형태의 모양을 가지고 있다. 전형적인 항체 분자는 두 개의 동일한 heavy chain

과 light chain으로 구성된다. 그림 3에서 윗 부분의 두 개의 팔은 Fab이며, 아랫부분은 Fc이다. 항원과 특이 결합을 하는 부분은 Fab 부분이며, 아래쪽의 Fc 부분은 Protein A와 체결되는 부분이다. 항체에 대한 항원의 결합은 소수성 결합, 수소 결합, 반데르 발스 힘 그리고 이온 상호 작용을 포함하는 다양하면서도 약한 공유 결합력의 합으로 이루어져있다. 이러한 결합력은 흡착 또는 증착된 막에서 단백질 분자의 방향, 즉 항원 결합 영역이 바깥쪽 방향으로 향했을 때만이 효과적이다. IgG의 배열 구조는 보통 2차원이지만 분자의 방향성은 대체로 pH, 표면 체류 시간등의 외부 인자와 표면 상태에 의해 결정되어진다[15]. 본 연구에서는 면역원으로서 정제된 사람의 항체 (human IgG)를 염소의 혈액에 주입시켜 제조된 면역혈청인 anti-Human IgG를 항원으로 사용하였고, 항체로는 사람의 혈청에서 추출한 HigG를 사용하였다.

3.2. SAM 증착

SAW 센서를 단백질 센서로 활용하기 위해서, 우선 센서의 측정 채널 지연선 표면에 1000 Å의 Ti를 증착한 후 그 위에 항체의 고정화시 단백질 흡착이 용이하도록 2500 Å의 Au막을 증착하였다. Ti층은 흡착층으로 작용하여 이후에 있을 SAM 공정에 대한 Au막의 손실을 감소시키는 역할을 한다. 일반적으로 Au는 단백질 분자들을 잘 흡착시키기 위해 바이오 센서의 감지 영역에 증착시켜서 널리 사용되고있는 재료이다.

SAM 증착은 센서 지연선의 Au 표면 위에 항체를 고정시키기 위해 그림 4와 같은 절차를 거친다. 첫 번째로, 지연선 위의 Au 표면을 아세톤, 메탄올, 탈이온수의 순서로 깨끗하게 세척하였다. 두 번째로, 세척된 센서를 1mM MHDA (16-Mercaptohexadecanoic acid) 에탄올 용액에

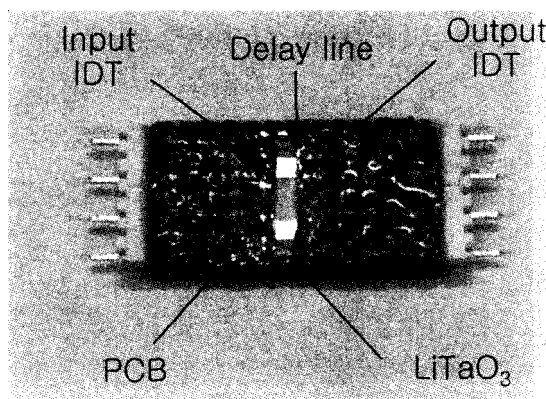


그림 2. 제작된 SAW 센서
Fig. 2. Fabricated SAW device.

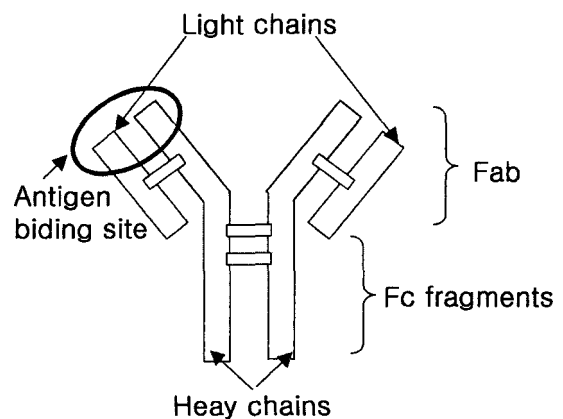


그림 3. IgG 모형
Fig. 3. Schematic drawing of IgG.

서 12시간 동안 반응시켰다. 세 번째 단계로, Protein A를 추가한 후 촉매 역할을 하는 EDC (1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride)와 NHS (N-Hydroxysuccinimide)를 PBS (Phosphate Buffered Saline) 용액에 혼합하여 센서에 3시간 동안 노출시켰다. carbodiimide 반응물인 EDC와 NHS는 MHDA 말단의 카르보실 그룹을 NHS로 치환한 후 Protein A의 아민그룹과 아미드 결합을 형성하였다. Protein A는 항체인 HigG의 Fc 수용체에 대한 자연 친화력을 이용하여 항체를 고정화시키는 단백질로 사용되며, 또한 Protein A는 항체의 Fc 부분에만 결합하기 때문에, 항체의 항원 결합 부위가 방향성을 가지고 노출되므로 항체-항원 결합을 최대화 할 수 있다. 네 번째로, BSA (Bovine serum albumin)을 1시간 동안 반응시켜서 Protein A와 반응하지 않은 MHDA의 말단 카르보실 그룹이 HigG와의 결합을 막음으로써, SAW의 고정화 층 위의 anti-HigG 생체 분자 외에 다른 생체 분자의 결합을 차단하여 비특정 결합 반응을 제거하였다[16, 17]. 마지막으로 센서를 HigG 용액에서 9시간 동안 처리하였다. 그림 5는 지연선 위에 고정화 층이 증착된 SAW 소자의 단면 구조를 보여준다. 그림 6은 SAM 증착 시 각 단계별 SAW 센서의 주파수 스펙트럼을 보여준다. SAM 공정시 추가되는 층에 따라 스펙트럼의 삼입 손실이 미약하게 증가했지만 전체 스펙트럼은 초기 상태를 유지하였다. 스펙트럼의 명확한 main lobe는 센서를 진동자로 구현했을 때 안정적인 작동이 이루어지도록 한다.

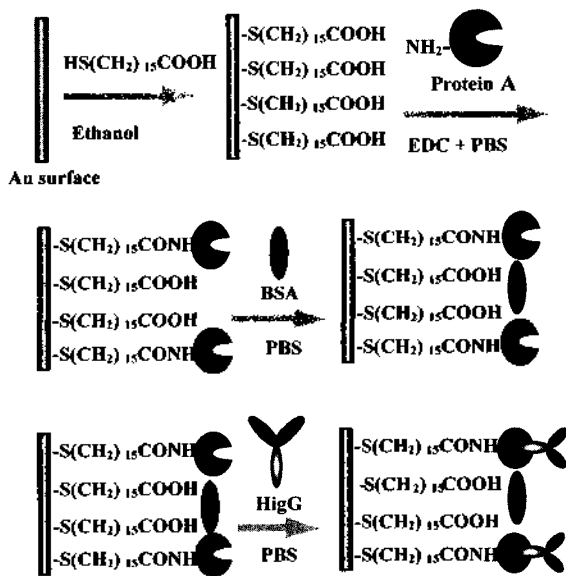


그림 4. 고정화 층 제작 과정
Fig. 4. The process to fabricate the immobilizer layer.

IV. 측정

4.1. SAW 센서 시스템 구성

본 연구에서는 SAW 센서의 동작 및 감지신호 획득을 위하여 그림 7과 같은 형태의 센서 시스템을 구성하고 제작하였다. SAW 센서 시스템은 크게 이중 지연선 구조를 가지는 SAW 소자와 감지대상에 의해 변화된 SAW 소자의 중심주파수 변화를 검출할 수 있는 두 개의 발진기, 각각의 발진된 주파수를 계수하는 디지털 주파수 계수기와 계수된 출력 값을 장시간에 걸쳐 컴퓨터로 실시간 전송하여 연속적인 감시 시스템을 가능케 하는 컴퓨터 인터

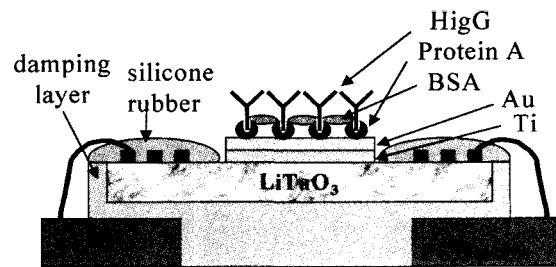


그림 5. 센서의 도식적 구조
Fig. 5. Schematic sensor structure.

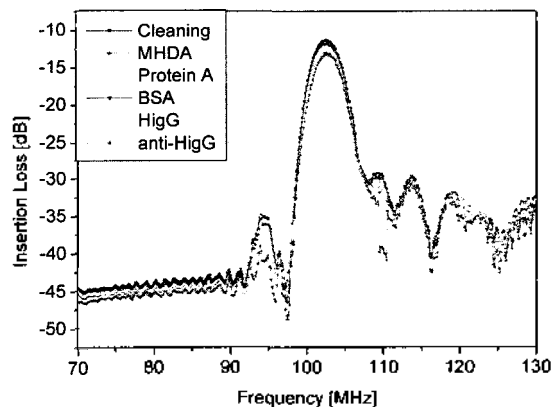


그림 6. SAM 증착 단계별 주파수 스펙트럼
Fig. 6. Frequency spectrum vs. SAM deposition.

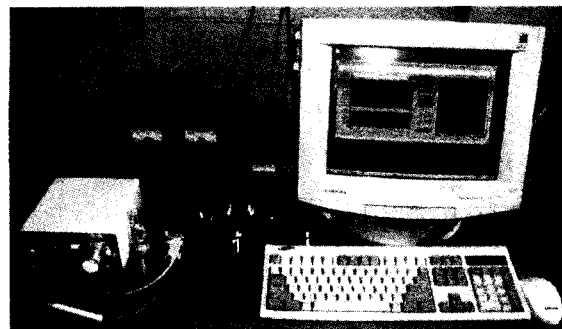


그림 7. SH-SAW 센서 시스템
Fig. 7. SH-SAW sensor system.

페이스 부분으로 구성되어 있다. 발진기는 멀티바이브레이터(multivibrator) 구조를 이용하여, SAW 소자의 중심주파수에 해당하는 신호를 안정적으로 유도할 수 있도록 하였다. 계수기는 기준부와 감지부로부터 발진된 수십 MHz에서 100 MHz의 신호를 계수하기 위하여 고속 동작이 가능한 16진 계수기와 마이크로 프로세서를 사용하였으며, 마이크로 프로세서를 이용하여 읽은 주파수 값을 RS-232C 프로토콜을 이용하여 컴퓨터로 전송할 수 있게 하였고, 전송된 데이터는 컴퓨터에서 실시간으로 모니터링 하였다.

4.2. 측정

실험에서는 측정 대상 항원인 anti-HigG의 농도 변화에 따른 SAW의 속도 변화를 진동 주파수 변화로 나타내었다. 본 논문에서는 SH-SAW의 기본 모드를 사용하여, 고정화된 항체 HigG 위에 농도를 변화시킨 항원 anti-HigG를 추가함에 따라 HigG와 반응하는 anti-HigG의 질량 하중 효과를 기준 채널과 감지 채널의 진동 주파수 차이로 측정하였다.

측정에 앞서, 지연선을 미리 10 μl PBS 버퍼 용액으로 채운 다음 센서의 신호가 안정화 된 후, 10 μl 의 anti-HigG를 표 1과 같이 A, B, C, D의 순서로 추가시켰다.

표 1. 측정 단계별 anti-HigG 농도

Table 1. The anti-HigG concentration at each step of the measurement.

Measurement step	Anti-HigG concentration
A	50.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$
B	66.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$
C	112.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$
D	140.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$

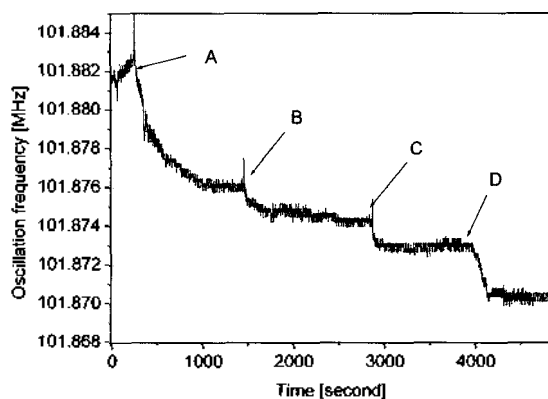


그림 8. anti-HigG 농도에 따른 진동 주파수 변화
Fig. 8. Oscillation frequency vs. anti-HigG concentration.

그림 8은 anti-HigG의 농도에 대해서 측정 채널의 진동 주파수 변화를 보여준다. 고정화된 항체 위에 anti-HigG의 결합에 의해서 지연선 위에 질량은 증가하게 되며, 그 결과 SAW의 속도는 감소하여 진동 주파수의 감소를 나타내었다. 그림 8은 표 1에서 정의된 각각의 농도 값을 시간에 따라서 센서의 지연선 위에 추가시켰을 때 나타나는 반응을 보여준다. 그래프 상의 A점에 농도 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 anti-HigG 10 μl 를 추가시켰을 때 1,400 초 후에 -5.7 kHz의 주파수 변화를 나타내며, B, C, D 과정을 거치면서 4,800 초 후에 총 -11.5 kHz의 변화를 보였다. anti-HigG의 농도가 증가할수록 진동 주파수가 감소함을 알 수 있다. 또한 반응 초기에 가장 큰 폭으로 진동 주파수가 감소하는데 이는 지연선 위의 고정화된 항체의 결합 영역을 가장 많이 가지고 있기 때문인 것으로 판단된다. 그림 9는 anti-HigG의 농도에 따른 진동 주파수 변화의 반복적인 실험 결과를 보여준다. 그림에서 알 수 있듯이, anti-HigG의 농도가 높아질수록 주파수가 큰 경향성을 보였다. 측정된 신호가 다소 변화 폭을 가지는 이유는 실험자의 실험 오차와 항원-항체 결합 외의 균질하지 않은 결합 때문인 것으로 판단된다. 센서는 신호의 안정화 후 400 Hz이하의 노이즈 레벨값을 나타내었고, 평균 감도 10.8 ng/ml/Hz를 가지며 anti-HigG 분자의 질량 하중 효과에 의한 안정된 주파수 변화를 보였다. SAW 소자와 진동자로 구현된 센서는 실시간으로 항원-항체의 결합 반응을 측정할 수 있는 장점을 가지고 있지만, 측정된 결과가 타당성을 가지기 위해서는 이에 대한 검증이 필요하다. 따라서, 고주파 소자의 전달 특성 측정장치인 네트워크 분석기(HP 8752C)를 사용하여, HigG와 anti-HigG가 반응하기 전의 SAW 소자의 전달 특성과 완전히 반응이

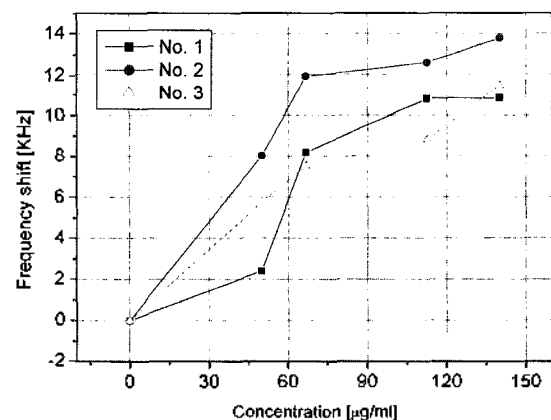


그림 9. anti-HigG의 농도에 따른 센서의 주파수 변화
Fig. 9. Frequency shift of the sensor vs. concentration of anti-HigG.

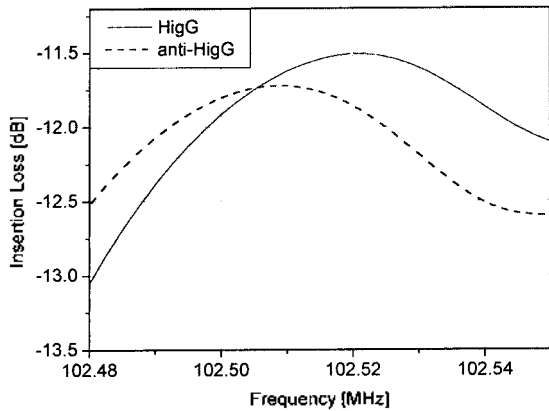


그림 10. anti-HigG 반응 후의 주파수 스펙트럼
Fig. 10. Freq. spectrum after anti-HigG reaction with HigG.

끝난 소자의 전달 특성을 측정하여 비교하여 보았다. 그림 10은 그림 9의 No. 3의 소자를 사용하여 반응 전후의 주파수 스펙트럼을 측정한 결과이다. 그 결과 지연선 위에 항원-항체 결합에 의한 반응 전후의 삽입 손실은 -0.21 dB를 나타내었으며, 이 때의 주파수 차이는 -12.5 kHz를 보였다. 네트워크 분석기를 사용하여 측정한 결과는 삽입 손실이 발생함으로써 지연선 위에 항원이 결합하였음을 보여주며, 진동자로 구현한 센서의 주파수 변화 값과는 다소 차이를 보였다. 이는 진동자를 사용한 측정 환경은 액상이며, 네트워크 분석기를 사용한 측정 환경은 공기 중이기 때문에 이에 의한 측정 환경의 변화와 실험상의 오차 때문인 것으로 판단된다. 그러나, 두 경우 모두 절대값은 다소 차이가 있지만 큰 폭의 주파수 변화를 보임으로써, SAW 진동자 센서에 의한 측정의 타당성을 밝힐 수 있었다.

V. 결론

본 연구에서는 항원-항체 결합에 의한 anti-HigG 분자를 감지할 수 있는 SH-SAW 센서를 개발하였다. 36° YX LiTaO₃ 압전 기판을 사용하여 SAW 소자를 제작하고, SAW 센서 시스템을 구성함으로써, HigG가 고정화된 지연선 위의 anti-HigG 농도 변화에 의한 질량 하중 효과를 진동 주파수 변화로 측정할 수 있었다. 개발된 센서는 진동 주파수와 anti-HigG 농도와의 안정한 관계를 보이며, 10.8 ng/ml/Hz의 감도 특성을 나타내었다. 동일한 용도로 사용되는 대표적 장치인 광학 변환기 SPR (surface plasmon resonance)에 비해[18], SAW 센서의 감도 특성은 낮지만, 장치 및 설비가 간단하고, 저가에 구현 가능하

며, 반도체 기술과 접목한다면 센서의 출력이나 측정 방법 등을 집적화한 초소형 센서로 구현할 수 있는 장점을 가진다. 또한 Sauerbrey 방정식에 따르면 음향 공진 센서의 감도는 공진 주파수의 제곱에 비례하므로, 더 높은 진동 주파수의 SAW 센서를 사용할 경우, 더 높은 감도를 구현할 수 있을 것이다. 본 연구에서 개발된 SH-SAW 센서는 감지층으로 다양한 항체를 사용하여 여러 가지 단백질 분자의 측정에 적용될 수 있을 것이다.

참고 문헌

1. I. Abdel-Hamid, P. Atanasov, A. L. Ghindilis and E. Wilkins, "Development of a flow-through immunoassay system," *Sensors and Actuators B*, **49**, 202-210, 1998.
2. H. Zhu and M. Snyder, "Protein chip technology," *Current Opinion in Chemical Biology*, **7**, 55-63, 2003.
3. B. A. Čavić, G. L. Hayward and M. Thompson, "Acoustic waves and the study of biochemical macromolecules and cells at the sensor-liquid interface," *Analyst*, **124**, 1405-1420, 1999.
4. Y. Cohen, S. Levi, S. Rubin and I. Willner, "Modified monolayer electrodes for electrochemical and piezoelectric analysis of substrate-receptor interactions: novel immunosensor electrodes," *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **417**, 65-75, 1996.
5. E. Gizeli and C. R. Lowe, "Immunosensors," *Current Opinion in Biotechnology*, **7**, 66-71, 1996.
6. Y. Liu, X. Yu, R. Zhao, D. Shangguan, Z. Bo and G. Liu, "Real time kinetic analysis of the interaction between immunoglobulin G and histidine using quartz crystal microbalance biosensor in solution," *Biosensors and Bioelectronics*, **00**, 1-9, 2003.
7. N. J. Geddes, E. M. Paschinger, D. N. Furlong, F. Caruso, C. L. Hoffmann and J. F. Rabolt, "Surface chemical activation of quartz crystal microbalance gold electrodes - analysis by frequency changes, contact angle measurements and grazing angle FTIR," *Thin Solid Films*, **260**, 192-199, 1995.
8. P. B. Lippa, L. J. Sokoll and D. W. Chan, "Immunosensors - principles and applications to clinical chemistry," *Clinica Chimica Acta*, **314**, 1-26, 2001.
9. W. Welsch, C. Klein, M. V. Schickfus and S. Hunklinger, "Development of a surface acoustic wave immunosensor," *Anal. Chem.*, **68**, 2000-2004, 1996.
10. G. H. Kim, A. G. Rand and S. V. Letcher, "Impedance characterization of a piezoelectric immunosensor Part I: antibody coating and buffer solution," *Biosensors & Bioelectronics*, **18**, 83-89, 2003.
11. H. S. Sindi, A. C. Stevenson and C. R. Lowe, "A strategy for chemical sensing based on frequency tunable acoustic devices," *Anal. Chem.*, **73**, 1577-1586, 2001.
12. C. C. W. Ruppel, R. Dill, J. Franz, S. Kurp and W. Ruile, "Design of generalized SPUDT filters," *IEEE Ultrasonics Symp.*, 165-168, 1996.
13. F. Josse, F. Bender and R. W. Cernosek, "Guided shear

horizontal surface acoustic wave sensors for chemical and biochemical detection in liquids," *Anal. Chem.*, **73**, 5937-5944, 2001.

14. E. Gizeli and C. R. Lowe, *Biomolecular Sensors*, (Taylor and Francis, London and York, 2002), Chap. 1-2, 3-32.

15. A. Baszkin, M. M. Boissonnade, A. Kamyshny and S. Magdassi, "Adsorption of native and hydrophobically modified human immunoglobulin G on polyethylene solid films: specific recognition of adsorbed layers," *Journal of Colloid and Interface Science*, **244**, 18-23, 2001.

16. J. Freudenberg, M. V. Schicklus, S. Hunklinger, "A SAW immunosensor for operation in liquid using a SiO₂ protective layer," *Sensors and Actuators B*, **76**, 147-151, 2001.

17. A. Ahluwalia, G. Giusto and D. D. Rossi, "Non-specific adsorption on antibody surfaces for immunosensing," *Materials Science and Engineering*, **C3**, 67-271, 1995.

18. A. F. Collings and F. Caruso, "Biosensors: recent advances," *Rep. Prog. Phys.*, **60**, 1397-1445, 1997.

저자 약력

● 권 용 준 (Yong-Jun Kwon)



2002년 3월: 경북대학교 기계공학과 (공학사)
 2002년 3월~현재: 경북대학교 기계공학과 석사과정
 ※ 주관심분야: SAW 센서, 의료용 초음파

● 김 재 호 (Jae-Ho Kim)



1982년 2월: 아주대학교 공과대학 화학공학과 (공학사)
 1989년 8월: University of Nebraska-Lincoln 화학과 (이학박사)
 1992년 6월~1993년 2월: 파스퇴르유업 연구소 소장
 1993년 2월~1994년 2월: University of Nebraska-Lincoln Biotechnology Center 교환연구원
 1999년 8월~2000년 7월: University of Wisconsin 교원교수
 1994년 3월~현재: 아주대학교 생명분자공학부 교수
 ※ 주관심분야: 기능성 분자박막

● 고 광 락 (Kwang-Nak Koh)



1990년 2월: 부산대학교 화학과 (이학사)
 1992년 2월: 부산대학교 화학과 (이학석사)
 1993년 4월~1995년 9월: Kyushu University 분자시스템공학 (공학박사)
 1996년 3월~2003년 9월: 경북대학교 화학공학과 부교수
 2003년 10월~현재: 부산대학교 약학대학 약학부 부교수
 ※ 주관심분야: 초분자공학

● 노 용 래 (Yongrae Roh)

한국음향학회지 제20권 제3호 참조