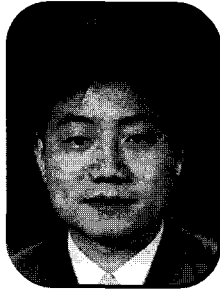


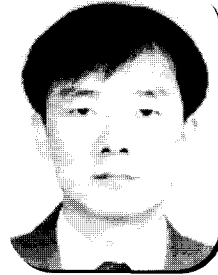


## 나노바이오 센서 / 칩의 연구동향



강지윤  
KIST

마이크로시스템연구센터 선임연구원



김태순  
KIST

마이크로시스템연구센터 센터장

### 1. 서론

나노기술은 분자나 원자 단위에서 물성을 규명하고 조작하여 기존 재료의 물성개선은 물론 신재료 및 신소자를 개발할 수 있는 기술로서 활용도가 넓고 잠재가능성이 커서 선진국에서는 기술선점을 위해 정부차원에서 대규모 투자를 하고 있다. 특히 나노기술과 바이오기술의 접목인 나노바이오기술은 생명현상이 주로 나노스케일에서 일어나기 때문에 두 기술의 융합이 용이하기 때문에 많은 응용분야에 대한 연구가 이루어지고 있다. 그리고 생명공학의 특성상 고부가가치성을 지니기 때문에 나노기술을 이용하여 지금까지 알려지지 않은 생명현상을 분자단위에서 규명할 수 있는 기술이 개발된다면 학문적 측면에서 뿐만 아니라 많은 부가가치를 창출할 수 있을 것이다. 신약개발, 진단기기, 의료기기 등의 혁신적인 성능향상이 이루어질 경우 상품성이 매우 높아서 의료분야와 함께 식품, 환경, 군사 등 매우 다양한 분야에서 그 파급효과가 클 것으로 예상된다.

나노바이오기술로서 바이오센서와 바이오칩은 생물, 재료, 화학, 전자, 기계, 의료 등 다양한 분야에서 연구되어 그 동안 많은 발전이 있어 왔다. 바

이오센서는 생리활성 물질 및 화학물질을 원하는 곳 어디서나 실시간으로 측정이 가능하게 하기 때문에 더욱 중요해지고 있으며, 마이크로/나노 가공 기술로 소형화, 고감도화, 고선택성을 가진 센서가 가능하게 되고 있다. 최근 들어서는 나노소재를 이용한 나노바이오센서에 대한 연구가 활발히 진행되고 있어 비침습적이고 고집적화된 나노바이오센서가 등장할 것으로 예측되고 있어 분자단위의 측정이 용이해질 것이다. 바이오센서는 대부분의 경우 생체시료나 화학물질을 실제 외부에서의 시료를 채취하고 이를 센서막에 적합하게 전처리와 분리 등을 수행하는 것이 필요한데 이러한 도구로서 바이오칩이 개발되고 있다. 최근 10여 년간 급속히 발달된 미세가공 및 미세유체제어기술을 이용한 바이오칩은 극미량의 혈액이나 노, 타액 등과 같은 실질적인 생체시료로부터 유전자, 단백질, 세포 및 대사물질과 같은 생체물질을 다양한 센서와 전처리 기능으로 직접 감지한다. 이러한 시료의 희석, 혼합, 반응, 분리, 정량 등 모든 단계를 하나의 칩상에서 수행하도록 하는 랩온어칩(lab on a chip: LOC)을 궁극적인 목표로 연구가 되고 있는데 이것은 보다 빠르고 정확한 질병진단을 가능케 함으로써 질병의 조기진단을 통해 건강한 삶의 질적향상에 혁신적으

로 기여할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 여기에 미소유체제어소자 및 제어 기술, 기능성 나노분자 혹은 자기 조립 기술, 나노감지막의 나노패터닝, 나노레벨 감지기술, 나노소자나 나노입자와 같은 나노소재기술을 이용하여 원자나 분자수준에서 생체 시료를 분석할 수 있는 단분자검출 (single molecule detection), 단일세포분석 (singel cell analysis) 등이 가능해지고 있다. 이 기술은 그동안 실험실에서 해 오던 복잡하고 노동집약적인 생체물질분석방법을 매우 효율적이고 고속으로 처리할 수 있게 해 주어 인체에 해로운 화학물질에 대한 방어 목적의 독성학 연구, 대량 유전자 검사, 질병의 조기경보마커 개발, 세포 생태학적 조직공학과 재생치료 약물 개발 등의 유용한 도구로 사용된다. 또한 일반인들이 쉽게 자기 자신의 건강을 고감도로 실시간 검진할 수 진단기를 만드는 것도 가능해져서 응급시나 정기적인 자가진단이 가능해질 것이다. 그리고 초미량분석을 가능하게 하는 나노바이오 분석기술 개발을 통해 유전체학, 단백질체학, 대사체학 연구를 가속시켜 지적재산권 확보를 통한 막대한 경제적인 효과가 예상된다. 나아가 생체 물질뿐 아니라 공기 중 다이옥신과 같은 환경물질이나 혹은 수질오염원 등의 감지 분야로 확대가 가능하며, 식품진단 (식중독균 등), 환경진단 (식수 내 농약, 환경호르몬 등), 그리고 국방분야 (생물학 작용제 검출 등) 등에도 널리 파급되고 있다.

이 외에도 나노바이오기술로서 생체물질들의 자기조립성을 이용한 바이오전자소자, 나노파터클이

나 나노미세공을 이용한 약물전달, 분자레벨에서의 작동기인 분자모터, DNA 구조물을 이용한 생체모방조립 등에 대한 연구가 있는데 모두 잠재가능성이 매우 크다고 할 수 있다. 본 논문에서는 나노바이오칩, 나노바이오센서의 최신 연구동향을 소개하고 이에 대한 발전방향을 전망하고자 한다.

## 2. 나노바이오기술의 연구동향

### 2.1 나노바이오센서

바이오센서에서는 측정하고자 하는 바이오물질이 바이오센서에 유입되게 되면 박막 등의 전처리 부분에 도달하게 되고 이것은 물리화학적 변화를 발생해 변환기에 의해 전기적 신호로 변환된다. 그림 3에서 보듯이 바이오센서는 다양한 감지물질과 신호변환방법을 통해 전기신호를 얻고 있다. 바이오센서에서 생체감지막은 감지대상물질과 선택적으로 반응하여야 하고 물리화학적성질의 변화를 신호변환기에 쉽게 전달할 수 있어야 한다. 바이오센서는 생체감지막에 따라 효소센서, 면역센서, DNA센서 등으로 분류되고 측정방식에 따라서는 전기화학적방법, 광학적방법, 기계적방법, 열, 초음파등을 이용한 바이오센서로 분류할 수 있다. 생체감지막 물질은 바이오센서에서 매우 중요한 부분을 차지하나 여기서는 마이크로/나노가공기술과 신호처리시스템의 발전으로 인해 소형화, 고감도화 되고 있는 신호변환방법을 중심으로 연구동향을 기술한다.

#### 2.1.1 전기화학적 방법

전기화학적 방법을 이용한 센서는 특정물질과 반응하는 물질층을 표면에 고정화시키고 검출대상물질과의 반응으로 인한 센싱물질의 물리, 화학적 변화를 검출하는 방식이다. 주로 산화-환원 반응을 이용한 amperometric, potentiometric, conductometric, capacitive 방식으로 검출하는 방법이 이용되어 왔으며 이를 반도체공정을 이용하여 마이크로 크기로 소형, 고감도의 센서를 제조하는 연구가 되어왔다. 이 센서에서 중요한 기술은 생물학적 요소를 변환기에 고정하는 기술이며 반응시간, 감도, 안정성 등의 센서특성에 영향을 미치게

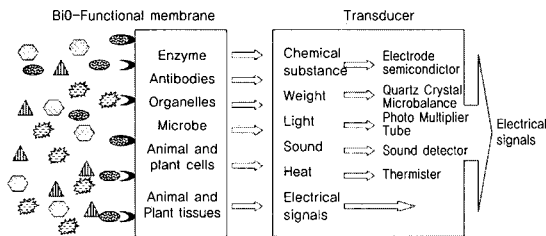


그림 1. 바이오센서의 원리(Anal. Bioanal. Chem. 2003, 446-468).



된다. 상업화된 대표적인 효소센서는 글루코스센서가 있고 항체[1], DNA 중합 등을 이용한 센서도 많이 연구된 바가 있다[2].

최근에는 나노기술을 이용한 탄소나노튜브(Carbon nano tube; CNT)를 사용하는 방법도 연구되었다. 단일벽 CNT는 직경이 수 나노미터이고 길이가 100um이하이기 때문에 나노와이어를 형성할 수 있으며 반지름과 chirality에 따라 반도체적인 성질을 가질 수 있는 것이 밝혀졌다. CNT는 크기에 비해 큰 면적을 가지기 때문에 감도가 높고 반응이 빠르며 전도성이 좋은 장점이 있으며 단백질을 고정화 하는 것이 용이하다. 이러한 성질을 이용하여 Stanford university의 Kong이 화학적 센서를 제안하였으며[3] CNT벽면에 가스분자가 존재할 때 전도성이 바뀌게 되는 성질을 이용하여 외부의 화학물질을 검출하였다. 직접 바이오센서로 응용한 예로 CNT를 수직으로 성장시킨 후 다중벽 나노튜브로 DNA중합을 전도성변화로 센싱하여 감도가 10배 이상 증가시킨 연구가 있었다(그림

4)[4]. 그리고 DNA와 단백질을 이용하여 바이오센서로 적용하였을 때 센서의 전기적 성질을 규명하고 포도당을 단일벽나노튜브에서 검출하는 것을 Dekker가 보인바 있다.(그림 5)[5].

그러나 고가격, pH 등의 외부환경에 민감한 점 등의 단점이 극복되어야 하고 아직 센서특성에 대한 연구가 미진하여 실용화에는 아직 어려움이 있으며 지금까지는 주로 센서로서의 가능성을 보이는 연구가 주로 보고되고 있다. 그리고 하버드 대학의 Lieber는 실리콘 나노와이어를 이용한 나노FET(field effect transistor)를 제작하여 이를 바이오센서로 이용한 바 있다[6]. 이 센서를 이용하여 pH 측정, biotin-streptavidin 결합, Ca 이온 측정 등을 통하여 바이오센서로서의 가능성을 보였으며 10 pM의 Streptavidin의 결합을 측정할 수 있어 기존의 단분자 분석 감도인 nM보다 더 좋은 것으로 보고하였다. 그러나 나노와이어 역시 나노튜브와 마찬가지로 상용화를 위해서는 저가격의 제조방법에 대한 연구가 더 필요하고 선택성의 문제 등 바이오센서로서의 모습을 갖추기 위해서는 많은 연구가 필요한 상황이다.

GeneOhm 사에서는 Au 박막표면에 DNA probe를 고정화하고 target이 hybridization이 시킨 후 여기에 intercalator를 각 염기들 사이에

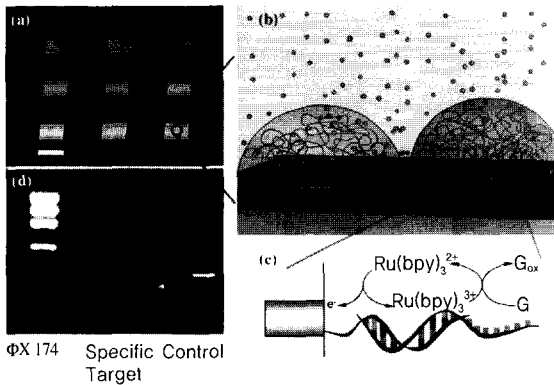


그림 2. 나노튜브를 이용한 바이오센서.

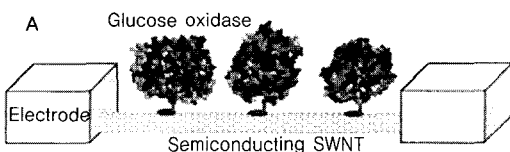


그림 3. 다중벽나노튜브를 이용한 DNA 센서.

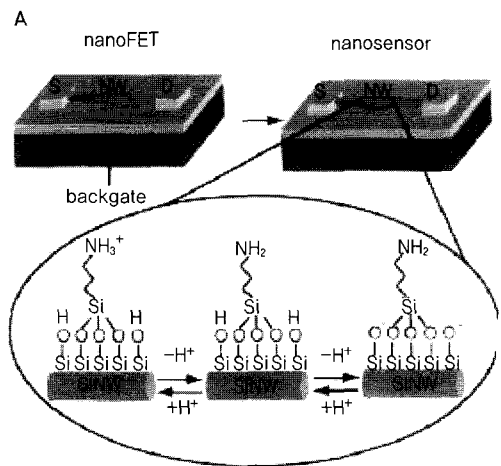


그림 4. Nanowire sensor for pH detection.

끼어 들어가도록 하였다. 이 intercalator는 염기서열을 따라서 전자의 이동을 원활히 하는 역할을 한다. 이 경우 한 염기쌍이 끈어진 경우 이러한 전기전도 경로가 차단되므로 전기화학적 신호에 변화가 발생한다. 이런 원리를 이용하여 이 회사에서는 DNA서열의 SNP 수준의 mutation를 검지할 수 있는 나노바이오센서를 개발하였다.

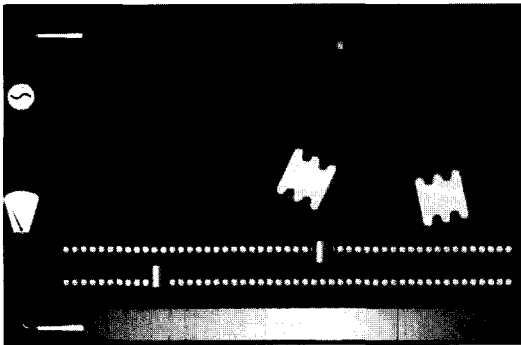


그림 5. Ion channel sensor.

전립선암에 대한 센서를 개발하여 기존의 센서보다 높은 감도를 가짐을 확인하였다.[8,9]

### 2.1.3 광학센서

나노기술을 이용한 광학적인 검출방법은 단일분자검출과 단일세포분석에서의 연구가 많이 진행되고 있다.

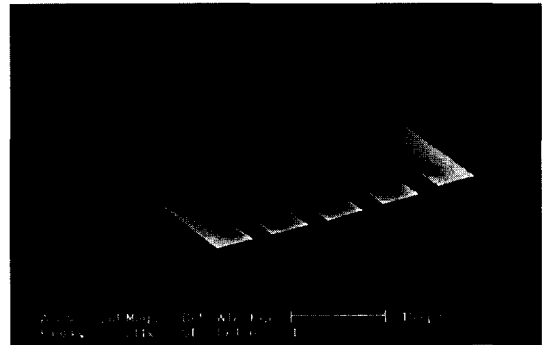


그림 6. 마이크로 캔틸레버.

다른 주목할 만한 센서는 1997년 Nature에 발표된 이온채널센서[7]로서 기존 센서보다 감도가 100배 정도 높은 것으로 발표되었으며 현재 AMBRI라는 회사가 설립되어 상업화 되고 있다.

### 2.1.2 기계적인 구조를 이용한 센서

기계적인 성질의 변화를 측정하는 대표적인 센서로는 QCM이 있으나 이와 비슷한 원리로 마이크로 캔틸레버를 이용해 생체물질의 감지를 하는 연구가 수행되었다. 나노역학을 이용한 이 센서는 센싱막의 결합력과 무게변화로 인해 캔틸레버가 처지는 정도를 광학으로 측정하거나 공진주파수의 변화를 측정하여 센싱막에서 분자간의 상호작용을 감지한다. Oak Ridge National Lab.에서 다양한 화학 및 바이오센서에 대한 연구결과가 보고된 바 있으며 oligonucleotide, 항체막, 폴리머 등 다양한 감지막을 이용하여 DNA의 차이감지나 질병진단, 가스감지 등의 센서로 연구되었다. 본 연구소에서도

단일분자검출기술에 대한 방법은 Scanning Electrochemical Microscopy (SECM), Scanning Tunnelling Microscopy (STM), Fluorescence Correlation Spectroscopy (FCS), Evanescent . Wave Induced Fluorescence Spectroscopy (EWIFS), Scanning Near-Field Optical Microscopy (SNOM), Surface Enhanced Raman (SERS), Surface Enhanced Resonant Raman (SERRS), Surface Plasmon Resonance (SPR) 등 많은 검출방법이 개발 되어 있으며 SPR장비 (BIAcore)와 같이 상업화 된 장비도 많이 개발되어 있다. 단일 세포 분석을 위한 도구로는 미국 Oak Ridge national lab에서는 단일세포 분석용 항체 나노센서를 개발하였다. 이 나노스케일의 광섬유 바이오센서는 극미량물질의 선택적인 도구가 될 수 있는데 BPT(Benzo pyrene tetrol)을 항체 나노센서를 이용하여 분석하였다.

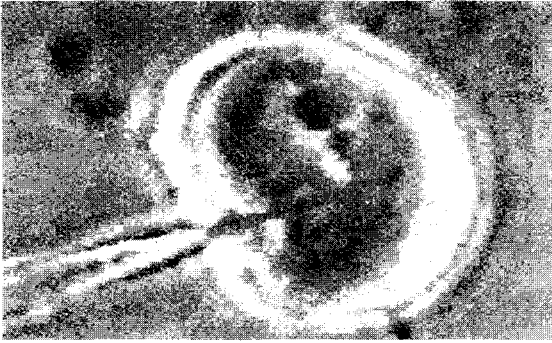


그림 7. 나노광섬유가 동물세포에 침투하여 분석하는 장면.

미국 미시간대학교에서는 생물학적 손상을 최소화할 수 있는 PEBBLE (Probes Encapsulated By Biologically Localized Embedding) 센서를 개발하였다[10]. PEBBLE 센서는 화학작용을 일으키지 않는 담체에 바이오센서분자를 함유한 나노크기의 구형소자로서 단일세포나 인체내에서 원하지 않은 결합을 방지하고 독성을 유발하지 않으면서 특정한 물질을 감지한다. 근접장 광학현미경용 광섬유를 이용해서 세포내에서 생세포내의 칼슘, 칼륨, 질소산화물, 산소, 염소, 포도당을 측정된 결과를 발표하였다.

Zeptosens 사에서는 planar waveguide 기술을 적용하여 immuno-assay에 적용하는 기술을 개발하였다.  $TiO_2$ 와  $Ta_2O_5$  박막을 유리기판위에 형

성하여 광도파물질로 이용하였다. 두께는 대략 150-300 nm를 갖는다. 칩화된 형태를 가지므로 극소량의 샘플을 필요로 하며 실시간 관찰이 가능하므로 assay 뿐만아니라 kinetics 연구에도 적합하였다.

Matrigenix 사는 유리기판위에 수 마이크로 수준의 thru-hole array를 가공하여 0.5 million/cm<sup>2</sup>의 집적도를 구현하였다. 여기에 생체분자 probe를 spot 형태로 고정화하고 타킷으로 assay를 수행하였다. 기존의 microarray에 비해서 매우 향상된 sensitivity를 가지고 있다. 여기서는 chemiluminiscene를 이용하여 나노바이오센서를 구현하였다.

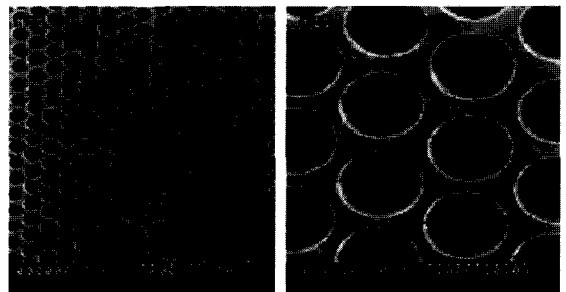


그림 9. Matrigenix사의 thru-hole array.

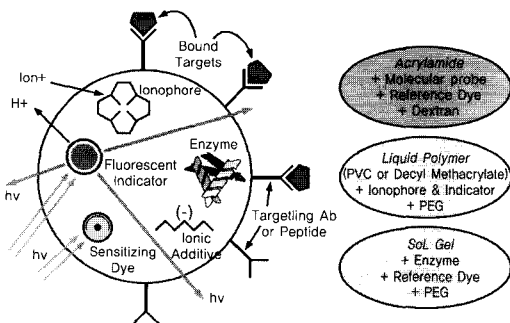


그림 8. 세포내 분석용 PEBBLE 센서.

### 2.2 마이크로/나노 바이오칩 기술

극미세분석시스템에 대한 연구는 1979년에 스탠포드 대학에서 실리콘웨이퍼에 gas chromatography (GC)를 제작함으로써 시작되었으나 주목받지 못했다. 그 이후 1990년대 들어서야 Manz가 모세관전기영동 (Capillary Electrophoresis; CE) 방법을 이용한 LOC를 개발하면서 학문적관점과 실용성이 인정을 받게 되어 연구가 본격적으로 수행되었다. 랩온어칩은 반도체공정방법을 이용하여 유리, 석영, 실리콘, 플라스틱 등의 다양한 소재에 미세채널을 가공하여 시료의 전처리, 혼합, 반

응, 분리, 검출 등의 과정을 일괄적으로 수행한다. 이 기술은 가공방법, 표면처리 등의 기술과 유체의 이송 및 제어를 하는 마이크로밸브 및 펌프설계 등의 기초 요소기술 등을 이용하여 샘플의 전처리, 인젝션, 반응기와 혼합기, 분리, 검출기에 이르기까지 종합적인 과정을 수행하는 기술로서 응용분야로는 면역분석, 단백질분석, DNA 분리 및 분석, PCR (polymerase chain reaction), 진단, 세포배양 및 조작 등에 이르기까지 실로 다양하다[11, 12].

### 2.2.1 가공기술

랩온어칩의 가공기술은 기본적인 반도체 제조공법인 광학식각 (photolithography), 화학식각, 물질고정(material deposition), 마이크로머시닝 (micromachining) 등의 기법을 그대로 이용한다. 90년대 초기에 PDMS (polydimethylsiloxane)

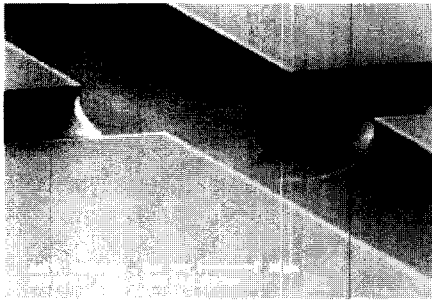


그림 10. 유리 에칭.

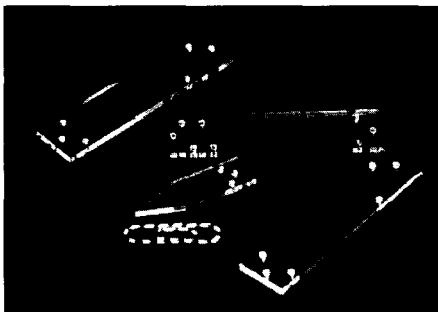


그림 11. 플라스틱 칩.

와 같은 elastomer를 사용한 몰딩기법이 개발되었고 이를 발전시켜 Microcontact printing을 사용하여 마이크로미터 이하의 자기조립막 패턴을 형성하였다. 또 다른 기법으로는 Micro imprinting방법이 있는데 PMMA를 눌러서 패턴을 만들고 이를 마스크로 사용하여 실리콘을 에칭하여 채널을 만드는 방법이다. 그 외에 SU-8 photoresist를 이용하여 고형상비를 가지는 구조물에 대한 연구도 있었다. 90년대 중반에는 LOC가 주로 유리나 실리콘을 이용하여 제작되었으나 90년대 말에 이르러 저가이면서 일회용인 플라스틱칩 제작에 대한 관심이 높아지면서 이에 대한 연구가 많이 되어 오고 있다. PDMS를 레이저로 가공한다거나 3차원 형상의 복잡한 마이크로구조물 가공방법에 대한 연구가 보고되었고 산소플라즈마를 이용한 본딩기술과 전기삼투압구동을 위한 표면처리 등에 대한 연구가 본격적으로 진행되었다. 그리고 실리콘으로부터 니켈몰드를 만들어서 아크릴 계열의 플라스틱을 인젝션 몰딩(Injection molding) 하는 기술이 개발되었으며 핫엠보싱 (hot embossing) 을 이용하여 PMMA, polycarbonate, COC (Cyclo olefin copolymer) 등의 폴리머재료 등의 미세가공이 가능해졌다. 그 이외에도 parylene-C를 polycarbonate 판위에 가공한 플라스틱 CE 칩도 제작되었으며 광폴리머화를 이용한 마이크로플루이드 시스템도 제작되었다. 유리나 실리콘에 대한 가공방법도 새로이 개발되었는데 ICPRIE (Inductively coupled plasma reactive ion etching)를 이용하여 고형상비의 석영채널을 제작한다거나 SiNx을 표면미세가공하여 390nm의 채널을 가공한 바도 보고되었다. 다른 기법으로는 파우더 블래스팅 (powder blasting)을 이용하여 가공하거나 PCB (printed circuit board)위에 채널을 가공한 연구도 있었으며 Microstereo-lithography를 이용하여 3차원 구조물을 만들어 보이는 기법도 소개된 바 있다.

### 2.2.2 유체 이송 및 제어기술

마이크로펌프는 압력이나 전기장, 표면장력 등의 방법이 주로 쓰인다. 기계적인 방법으로는 압전소자를 이용한 펌프가 주종을 이루고 있으며 펌프에



불가결한 단일방향 밸브를 형성설계나 능동소자로 제어하는 연구가 많이 수행되었다. 그 외 비기계적인 방법으로는 Lorentz 힘을 이용한 Magneto-hydrodynamic 방법이 개발되었으며 기포를 성장, 제거 반복하여 유체를 이송하기도 한다. 그 외에는 자성유체를 외팔보에서 이동시켜 구동하는 방법, 공기플러그를 채널 내에 넣고 가열하는 방법, 유체의 증발과 모세관힘을 이용하는 방법 등 매우 많은 연구가 각기 다른 방식으로 유체를 이송시킨 연구가 보고되었다. 특히 원심력을 이용하는 방법

은 상당한 주목을 받았으며 Gyros라는 회사에서 Lab CD라는 제품으로 상업화가 진행 중이다[13]. 가장 작은 펌프로는 3um 크기의 비드를 레이저 트랩저를 이용하여 유체를 이송시킨 연구결과가 발표되었다[14]. 그러나 아직은 단위 소자로만 연구가 되고 있고 LOC에 통합이 가능한 펌프는 개발이 되지 않아 이에 대한 연구가 필요하다.

마이크로밸브는 MEMS에서 사용하는 거의 모든

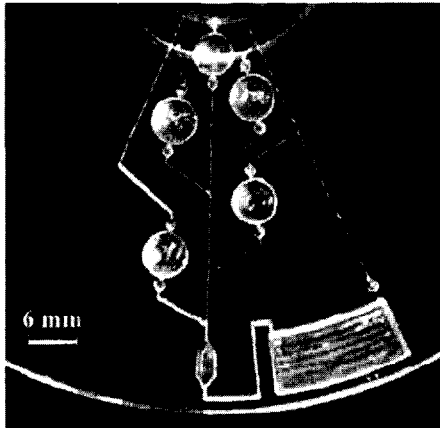


그림 12. 원심력을 이용한 분석칩.

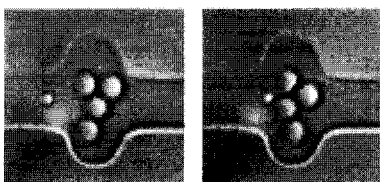
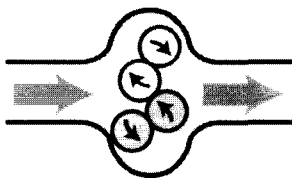


그림 13. 3um 비드를 이용한 펌프.

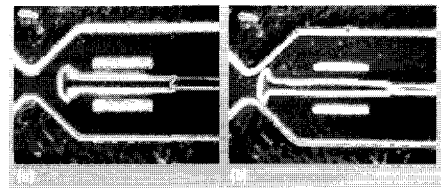


그림 14. pH에 반응하는 Hydrogel 밸브.

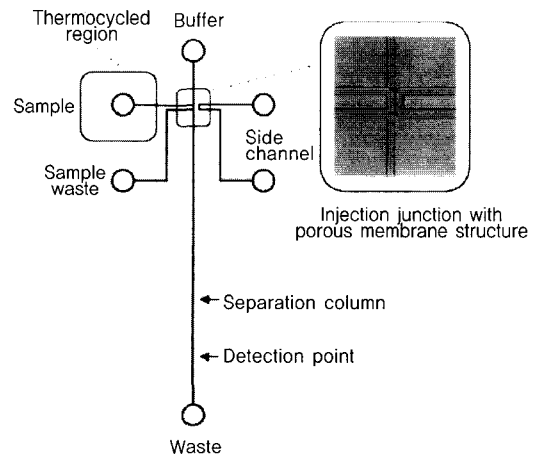


그림 15. 다공성 멤브레인을 이용한 DNA 농축 chip[14].

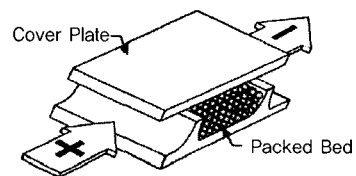


그림 16. SPME를 위한 bead packing 소자.

종류의 액츄에이터에 의해 연구가 진행되고 있다. PDMS, parylene, silicon membrane 등을 이용하여 밸브를 제작한 연구가 있었고, pH에 반응하는 가역성의 hydrogel을 이용하는 연구[15] 및 친수성과 소수성의 차이를 이용해 밸브를 만든 것들이 특이한 결과이다. 그러나 아직도 응용분야에 따라 제어하는 유체의 특성이 다르고 플라스틱 칩과의 호환성문제로 인해 많은 연구가 진행되고 있는 추세이다.

### 2.2.3 단위응용소자

샘플전처리하는 샘플을 검출이 가능하게끔 처리해주는 부분으로서 정화 (purification), 농축 (concentration), 용해 (lysis) 등의 과정에 대한 연구이다. 칩상에 구현된 정화의 예로 마이크로투석기가 있으며 멤브레인 (폴리머 혹은 PVDF : polyvinylidene fluoride)을 두 채널사이에 넣는 방법으로 구현된 바 있다. 농축방법으로는 다공성 멤브레인을 이용하여 DNA를 농축시킨 방법이 cql에서 구현된 바 있고[16], SPME (solid-phase micro extraction)방법을 칩상에서 다공성 폴리머

나 실리카비드를 사용하여 제작하였다. 농축의 기법으로 잘 알려진 FAS (field amplified stacking), IEF (isoelectric focusing), ITP (isotachopheresis) 등이 바이오칩 상에서 구현되어 수십 배 혹은 수백 개의 농축성능을 보였다[17]. 샘플전처리 과정은 단시간내에 생체시료를 처리하여 바이오센서나 분리과정에 제공을 할 수 있고 적은 양의 단백질이나 DNA등의 검출을 위해서 매우 중요한 요소로서 많은 연구가 되고 있으며 앞으로 바이오칩이 POC (point of care)에 적용하기 위해서는 필수적인 요소이다.

마이크로채널에서는 층류가 형성되기 때문에 혼합이 잘 되지 않으므로 미세유체 칩에서 반응을 시킬 때는 이종의 유체가 혼합이 잘 되도록 하여야 한다. 혼합은 주로 확산에 의해 이루어지는데 혼합을 잘 시켜 주기 위해서는 유체들이 형성하는 계면의 크기를 크게 해주어 확산거리를 짧게 유동을 만들어 주어야 한다. 수동형 혼합으로서 3차원 사형채널, 코안다(Coanda) 효과, Herring-bone chaotic 혼합기[18] 등이 연구되었다. 능동적인 방법으로는 초음파를 이용하는 방법, 전기운동 (electrokinetic), 마이크로펌프, 마이크로 stirrer, 화학반응 등을 이용하는 연구 등이 보고되었다. 가장 좋은 방법은 다른 동력원이 없는 수동적인 방법이 가장 좋지만 시스템의 구성에 따라 빠른 혼합이 필요한 경우에는 능동적인 방법을 쓰는 것이 유리하므로 시스템의 구성에 따라 적절한 방법을 이용하여야 한다.

분리는 생체물질들을 분석하는데 매우 중요한 방법으로 칩상에서 구현한 연구는 매우 많다. 미세유체 유로에서는 표면적 대 체적비가 크므로 고전압이 걸려도 주울열이 잘 발산되므로 모세관 영동에서 큰 강점을 가지고 있다. 그래서 이에 대한 연구는 상당히 오랜 역사를 가지고 많이 연구가 되어 왔다. 사용되는 고전압으로 인한 주울열, dispersion 방지, 효율적인 sample injection 등이 주 연구 분야이다. 구현된 크로마토그래피 방법을 열거하면 CEC, RPEC, 2차 원 분리 (OCEC+CE, MEKC+OECE, IEF+SDS GE), membrane chromatography, ion chromatography 등

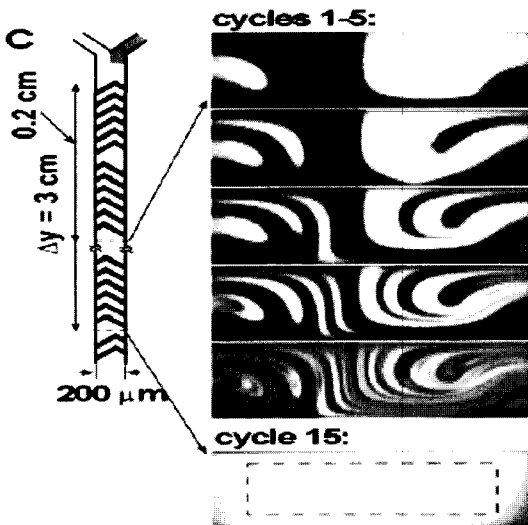


그림 17. Herringbone를 이용한 3차원 혼합기.





이 있다. CE 역시 매우 다양한 방법으로 칩상에서 제작되었으며 단백질분석을 위해 질량분석기와 결합하는 연구도 있었다. 그 외에도 ITP, cIEF (capillary IEF), FFF (field flow fractionation) 등의 구현이 칩상에 가능함을 보인바 있다. 이러한 분리방법들은 DNA, 단백질, 펩타이드 등 다양한 생체분자의 검출에 응용되었으며 그 해상도를 높이기 위해 많은 연구가 수행중이다.

칩에서의 검출기술은 형광검출, chemiluminescence, 전기화학, 질량분석기(mass spectrometry : MS) 등으로 나눌 수 있다. 형광검출은 주로 형광 현미경을 이용하지만 칩에 통합된 형광분석 장치, 다채널형광감지, two-photonic excitation 형광 검출 등에 대한 연구가 있었다. 전기화학적 방법은 DNA나 핵산 등의 분리에 적용되었으나 아직은 형광방법에 비해 검출한계가 크고 재현성이 부족한 실정이다. 질량분석기를 이용한 검출은 CE와 electrospray ion MS를 결합하여 단백질을 분석하고 있으며 프로테오믹스 연구에 많은 기여를 할 것으로 기대되고 있다.

나노유체소자로는 DNA분리를 위한 나노유체체

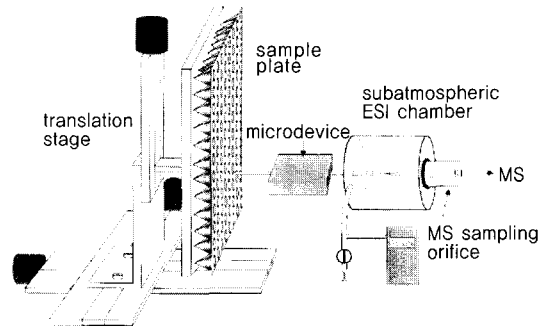


그림 19. HTS를 위한 CE-MS연결 바이오칩.

널과 나노니공을 이용한 바이오칩[20]이 연구되었고 그 이외에는 기초적인 성질의 규명과 가공방법에 대한 연구들이 많이 보고된 바 있으나 아직 연구 초기단계이다.

### 3. 결론

본 논문에서는 나노바이오센서의 연구동향과 나노바이오칩의 연구동향에 대해서 살펴보았다. 최근 까지 나노바이오칩은 화학분석칩, 면역분석칩, 세포조작칩, 효소분석칩 등의 응용분야가 있으나 대부분의 경우 단위조작 단위의 연구들이 많이 수행되었다. 향후에는 일괄작업들, 즉 샘플전처리부터 검출에 이르는 전 공정이 한 칩상에서 이루어지는 문자 그대로의 랩온어칩이 되기 위한 기술이 발전되어 갈 것이다. 즉, 가장 노동이 많이 들어가는 샘플전처리 기술과 각각의 요소분야들이 통합되는 기술이 발전될 것이다. 그리고 나노기술과 바이오기술과의 결합의 연구는 아직 초기단계이지만 나노바이오센서가 점차 고감도, 초소형 나노감지 소자로 발전되어 저가, 고집적, 다기능을 가진 바이오센서의 출현이 예상된다. 나노바이오칩에서는 생체분자 수준의 유체를 핸들링하기 위한 나노플루이드 기술과 나노가공기술의 발달이 요구될 것이며 나아가서 단분자검출 및 단일세포분석이 가능한 나노바이오칩이 등장하게 될 것이다. 따라서 랩온어칩의 기술

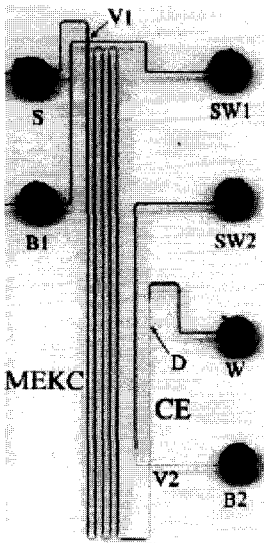


그림 18. 2D 분리칩 (MEKC+CE)[19].

이 완성됨에 따라 고속신약개발을 위한 자동화된 나노바이오칩의 개발과 POCT (point of care testing)의 개념을 갖춘 마이크로 진단칩 시스템이 실현될 것이다. 이러한 기술들은 선진국에 비해 연구가 다소 뒤떨어진 상태이긴 하나 아직 초기 기술 개발 단계이기 때문에 연구자들의 부단한 노력과 이에 대한 정부와 산업계의 대규모 투자가 따라준다면 반도체 제조 기술에 강점을 가지고 있는 우리나라의 현실에 비추어 볼 때 신개념의 원천기술 개발로 막대한 부가가치 창출이 가능할 것으로 예상된다.

### 참고 문헌

- [1] P.B. Lippa, L. Sokoll, and D. Chan, "Immunosensors", *Clinica Chemica Acta*, Vol. 314, p. 1, 2001.
- [2] Mi. Fojta, "Electrochemical sensors for DNA Interactions and damage", *Electroanalysis*, Vol. 14, p. 1449, 2002.
- [3] J. Kong, N. R. Franklin, C. Zhou, M. G. Chapline, S. Peng, K. Cho, and Hongjie Dai, "Nanotube molecular wires as chemical sensors", *Science*, Vol. 287, p. 622, 2000.
- [4] J. Koehne, H. Chen, J. Li, A. Cassell, Q. Ye, J. Han, and M. Meyappan, "Ultrasensitive label-free DNA analysis using an electronic chip based on carbon nanotube nanoelectrode arrays", *Nanotechnology*, Vol. 14, p. 1239, 2003.
- [5] K. Besteman, J. Lee, F. G. Wiertz, H. A. Heering, and C. Dekker, "Enzyme coated carbon nanotubes as single molecule biosensors", *Nano Letters*, Vol. 3, p. 727, 2003.
- [6] Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C. M. Lieber, "Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species", *Science*, Vol. 293, p. 1289, 2001.
- [7] Cornell B, Braach-Maksvytis V, King L, Osman P, Raguse B, Wieczorek L, and Pace R. "A biosensor that uses ion-channel switches", *Nature*, Vol. 387, p. 580, 1997.
- [8] Jeong Hoon Lee, Ki Hyung Yoon, and Tae Song Kim, "Effect of mass and stress on resonance frequency shift of functionalized PZT thin film microcantilever for the detection of C reactive protein", *Appl. Phys. Letter*, in printing, 2004.
- [9] Jeong Hoon Lee, Ki Hyun Yoon, Kyo Seon Hwang, Jaebum Park, Sae Young Ahn, and Tae Song Kim, "Label free novel electrical detection using micromachined PZT monolithic thin film cantilever for the detection of c-reactive protein", *Biosensor and Bioelectronic*, in printing, 2004.
- [10] Heather A. Clark, Marion Hoyer, Martin A. Philbert, and Raoul Kopelman, "Optical nanosensors for chemical analysis inside single living cells. 1. Fabrication, Characterization, and Methods for Intracellular Delivery of PEBBLE Sensors", *Analytical Chemistry*. Vol. 71, p. 4831, 1999.
- [11] D. Reyes, D. Iossifidis, P. Aurox, and A. Manz, "Micro total analysis systems 1. Introduction, theory, and technology", *Analytical Chemistry*, Vol. 74, p. 2623, 2002.
- [12] P. Aurox, D. Reyes, D. Iossifidis, and A. Manz, "Micro total analysis systems 2. Analytical standard operations and applications", *Anal. Chem.*, Vol. 74, p. 2637, 2002.
- [13] R. Johnson, I. badr, G. Barrett, S. Lai, Y. Lu, M. madou, and L. Bachas, "Development of fully integrated analysis system for ions based on ion-selective optodes and centrifugal microfluidics", *Analytical Chemistry*, Vol. 73, p. 3940, 2001.
- [14] A. Terray, J. Oakey, and D. Marr, "Microfluidic control using colloidal



devices”, Science, Vol. 296, p. 1841, 2002.

- [15] M. Felton, “The new generation of microvalve”, Analytical chemistry, 429A, 2003.
- [16] J. Khanduribna, S. Jacobson, L. Waters, R. Foote, and J. Ramsey, “Microfabricated porous membrane structure for sample concentration and electrophoretic analysis,” Analytical chemistry, Vol. 71, p. 1815, 1999.
- [17] J. Lichtenberg, N. Rooij, and E. Verpoorte, “Sample pretreatment on microfabricated devices”, Talanta, Vol. 56, p. 233, 2003.
- [18] A. Stroock, S. Dertinger, A. Ajdari, I. Mezic, H. Stone, and G. Whitesides, “Chaotic mixer for microchannels”, Science, Vol. 295, p. 647, 2002.
- [19] J. Ramsey, S. Jacobson, C. Culbertson, and J. Ramsey, “High efficiency, 2D separations of protein digest on microfluidic devices”, Analytical chemistry, Vol. 75, p. 3758, 2003.
- [20] J. Han and H. Craighead, “Separation of long DNA molecules in a microfabricated entropic trap array,” Science, Vol. 288, p. 1026, 2000.

**성명 : 김태송**

◆ 학력

- 1982년 연세대 세라믹공학과 공학사
- 1984년 한국과학기술원 재료공학과 공학석사
- 1993년 한국과학기술원 재료공학과 공학박사

◆ 경력

- 1984년 - 1989년 대우통신 광통신 사업부 대리
- 1994년 - 2000년 한국과학기술연구원 선임연구원
- 2000년 - 현재 한국과학기술연구원 책임연구원
- 2000년 - 현재 한국과학기술연구원  
마이크로시스템연구센터 센터장
- 1997년 - 1998년 미국 미네소타대 전기공학과 방문연구

· 저 · 자 · 약 · 력 ·

**성명 : 강지윤**

◆ 학력

- 1990년 서울대 기계설계학과 공학사
- 1992년 서울대 대학원 기계설계학과 공학석사
- 1997년 서울대 대학원 기계설계학과 공학박사

◆ 경력

- 1997년 - 2001년 삼성종합기술연구원
- 2001년 - 현재 한국과학기술연구원  
마이크로시스템센터 선임연구원
- 2002년 - 2002년 미국 신시내티대  
전자공학과 방문 연구

