

Thema | 나노전자소자 응용 생체물질 검출

1. 서론

윤 완수 선임연구원
(한국표준과학연구원 전자소자그룹)

나노소자는 나노 기술 연구의 핵심적인 사안이다. 현대 산업기술의 핵심적인 동력원인 전자소자, 역학소자, 광학소자 등의 다양한 소자는 그 크기를 나노미터 수준으로 축소하였을 경우에 그 동작 특성이 기존의 마이크로 단위의 소자에서와는 전혀 다르게 나타날 수 있기 때문에 이러한 크기 영역에서 소자를 시험 제작하고 동작특성을 측정하여 이를 분석하고는 것은 매우 중요한 연구주제라 할 수 있다. 나아가 소자 동작을 예측하고 새로운 동작 방식에 기초하는 새로운 개념의 소자를 제안하는 것도 나노소자 연구의 중요한 부분이 되고 있다. 나노소자 연구는 1991년 Iijima에 의해 독특한 특성을 갖는 1차원 나노재료인 탄소나노튜브가 발견되면서 [1] 급속한 양적, 질적 팽창을 이루게 된다. 그림1에는 이러한 연구의 한 예로 탄소나노튜브를 이용하여 제작된 단전자 트랜지스터를 나타내었다 [2]. 탄소나노튜브는 그 구조에 따라 반도체와 금속의 특성을 소유하여 매우 유망한 나노 소자연구 대상 물질이 되고 있으며 최근에는 이러한 연구가 다양한 저차원 물질로 확장되고 있다. 즉, 나노입자, 나노막대, 나노선 등의 다양한 나노재료가 새롭게 합성되면서 이들이 갖는 물질 특성을 연구하고 이를 이용하여 새로운 기능의 나노소자를 제작하는 연구가 크게 주목받고 있는 것이다.

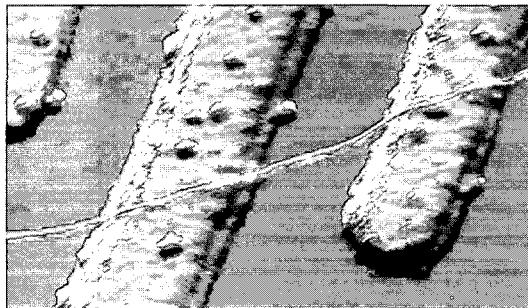


그림 1. 탄소나노튜브를 이용한 단전자 트랜지스터.

나노소자의 대표적인 특징 몇 가지를 들면, 크기가 작아 매우 고밀도로 집적할 수 있다는 점, 소자의 동작에 필요한 에너지 소모량이 매우 작다는 점, 그리고 외부환경에 매우 민감하게 반응한다는 점 등을 들 수 있다. 이러한 고집적, 고효율, 고감도 등의 특성을 소유하는 나노소자는, 전기적, 광학적, 기계적인 특성들을 효과적이고도 효율적으로 활용하는 방법이라는 관점에서 바라볼 수도 있으며, 나노 물질 세계의 특성을 관측하는 매우 민감하고도 효과적인 측정 도구로 바라볼 수도 있다. 후자의 관점에서 볼 때 나노소자는 바이오측정 분야에 매우 적절하고 유용하게 이용될 수 있다. 나노소자는 매우 작은 물리량을 측정 요소로 사용하므로 바이오 측정에서의 검출 감도를 매우 높일 수 있는 기술로 기대할 수 있다. 이러한 민감한 동작특성을 적절히 활용하면 기존의 분석기술로는 감지하기 어려웠던 미량의 생체물질의 존재 여부를 엄밀하게 판정하고 분석하는 것이 가능하게 될 것이다. 또한 측정에 소요되는 시간이 매우 짧아지게 되어 실시간 관측 및 Point-of-care 등의 실현이 가능하며, 무엇보다도 나노소자를 사용하면 다양한 기능을 소유하는 소자를 적은 면적에 집적하여 다양한 기능을 소유하는 휴대형 측정 시스템을 제작하는 것이 가능할 것이다. 이외에도, 나노소자의 크기는 세포의 크기에 비해 매우 작다는 점에 착안하면 살아있는 세포의 대사 연구나 혈관 내에 삽입 가능한 측정 장치의 출현 등을 기대할 수도 있을 것이다.

전술한 바와 같이 나노소자는 외부환경 변화에 민감하기 때문에, 전기장, 자기장 및 온도, 빛, 화학물질 등 다양한 요인의 변화에 따른 동작 특성의 변화를 이용하여 다양한 용도의 센서개발에 적용될 수 있다. 특히, 나노소자에 생리활성을 부여함으로써, 생체물질의 존재유무 및 변화를 민감하게 감지하는 나노 크기의 바이오센서를 제작하는 것이 가능할 것인데 이는 적혈구만한 크기를 가지고도 다양한 생체 물질을 고감도로 검출할 수 있는 장치의 실현 가능성을 의미하는 것이다. 이 장치를 제작할 수 있다면 혈관을 떠돌며 중요한 생체물질을 늘 감시하거나 중요한 질병의 지표물질을 매우 낮은 농도에서 사전 진단하여 질병의 발현 이전에 치료하는 것을 가능하

게 할 수 있을 지도 모른다.

실제로 이러한 나노바이오센서 연구는 최근 들어 과학자들의 관심이 크게 고조되고 있는 분야이다. NASA에서는 탄소나노튜브 등을 이용한 나노센서들의 연구 개발을 통해 수년 후에는 In Vivo 바이오센서가 출현하고 2010년경에는 화학, 광학, 생체센서 등이 조합된 다목적 센서를 우주개발에 이용할 수 있을 것으로 내다보고 있다. NASA의 자료인 만큼 우주 개발을 중요한 목표로 내세우고 있지만 이 자료가 나노바이오센서의 개발에 시사하는 바도 매우 크다. 곧, 이미 과학자들은 그리 멀지 않은 미래에 나노소자를 이용한 나노바이오센서의 출현을 예상하고 있는 것이다.

나노바이오센서는 나노기술과 바이오기술이 적절히 융합되어 기술혁신을 이루는 하나의 훌륭한 예이다. 자명한 것이지만, 나노소자와 같은 나노기술 분야를 바이오측정에 응용하고자 하는 경우 중요한 전제는 바로 나노소자의 적용을 통해 기술적인 개선을 이룰 수 있어야 한다는 것이다. 곧, 나노소자가 갖는 특징을 명확히 이해하고 많은 기술영역 중에서 나노소자 기술의 도입이 바이오측정의 문제 해결에 도움이 되는 방향으로 적절히 사용하여야 한다는 것이다. 실제로 나노소자 기술은 바이오기술의 문제해결과 새로운 영역의 개척에 크게 기여할 것으로 기대되는데 이는 나노소자가 지니는 고감도 고집적 고효율 등의 특징은 바이오센서 분야의 기술적 과제를 해결하는 효과적인 방안이 될 수 있을 것으로 기대하기 때문이다. 실제로, 나노기술을 이용한 바이오센서는 전자, 광, 역학 소자 등의 분야에서 선도적인 연구 예들이 발표되고 있는데, 이 글에서는 최근에 새로이 관심이 대두되고 있는 나노전자소자를 이용한 바이오센서 연구에 국한 하여 이러한 연구의 몇 가지 예를 보이고 이러한 기술들이 갖는 장단점을 비교하여 향후 연구의 방향을 생각해 보고자 한다.

2. 본 론

나노소자 연구는 비교적 분자량이 작은 유기 및 무기 분자를 소자의 핵심 동작부로 채용하고자 하는 분자소자 연구를 포함하는데, 이러한 분자소자는 단

위분자를 측정하는 시스템으로도 해석될 수 있다. 이러한 분자소자기술은 호르몬과 같은 생체내의 소형 분자들을 측정하는 센서로 응용 가능한 것으로 생각할 수 있으나 현재까지 이러한 연구는 보고된 바 없으며, 주로 탄소나노튜브나 다양한 물질의 나노선 및 입자 등을 사용하는 소자를 이용하여 비교적 큰 분자인 DNA나 단백질 등의 생체물질 검출하는 센서를 중심으로 연구가 진행되고 있다. 이러한 나노전자소자에 근간하는 측정 방식은, 형광물질 등을 부착해야 하는 기존의 방식이 갖는 한계를 해결하는 것으로 보인다. 나노전자소자를 이용한 바이오측정은 표시인자를 화학적으로 부착하는 과정 없이 직접적으로 바이오 물질을 측정할 뿐 만 아니라 그 측정의 감도를 매우 높이고 매우 간단한 방식을 동원하여 저비용의 측정 가능하게 하며 고집적율을 통한 Multiplexing의 가능성을 포함하고 있는 매우 유망한 측정 기술이라 할 수 있다. 이 글에서는 전기적 측정방식의 나노바이오센서의 연구 예의 몇 가지를 살펴보기로 하였는데 이제 그 예를 보도록 하자.

반도체 나노선을 이용한 생체물질 측정연구는 미국 하버드대학교 화학과의 Charles M. Lieber 교수 그룹에서 가장 앞서 가고 있다고 할 수 있다. 이들은 실리콘 나노선을 이용하여 전계효과 트랜지스터를 제작하고 이를 이용하여 간단한 단백질을 감지하여 반도체 나노선 바이오센서의 동작을 최초로 보고하였다[3]. 이들은 트랜지스터의 동작에 핵심적인 역할을 담당하는 P-type 실리콘 나노선 표면에 간단한 화학반응을 통해 Biotin을 부착하여 Streptavidin과의 선택적 결합이 가능하도록 하였는데, 이렇게 하면 소자의 전도도는 단백질이 결합하는 순간 증가하게 된다. 이는 Streptavidin이 가지고 있는 표면전하의 영향으로 해석할 수 있으므로, 바로 이러한 전도도의 증가로부터 시료 내의 단백질 존재유무를 판단할 수 있는 것이다. 이 그룹에서는 미세유체관을 이용한 시료수송 방법을 사용하였으며, 유사한 방식의 측정을 통해 전립선암의 지표물질을 10^{-15} M 수준의 희박한 농도에서 검출하는 것이 가능함을 확인하고 이를 발표하기도 하였다(그림2). 최근에는 유사한 개념을 사용하여 한 개의 바이러스를 검출할 수 있는 나노선 소자를 성공적으로 제작하였음을 보고하

였다[4](그림3).

Nanomix의 A. Star 등은 탄소나노튜브를 사용하여 전계효과트랜지스터(Field Effect Transistor)를 제작하고 이를 이용해서 앞의 연구 사례와 같은 Streptavidin과 Biotin 간의 선택적 결합의 감지가 가능한지를 조사하였다[5]. 이들은 Streptavidin 이외의 다른 단백질이 비선택적인 물리흡착(Physisorption)을 통해 측정의 오차를 주는 것을 막기 위해 탄소나노튜브의 표면을 Polyethyleneglycol로 처리하였으며 Biotin과 Streptavidin의 결합을 유도한 후 소자를 건조시켜 게이트전압의 변화에 따른 소자동작특성 변화에 주목하였다. 결과적으로, 단백질의 결합에 따라 게이트 응답특성이 변화하여 단백

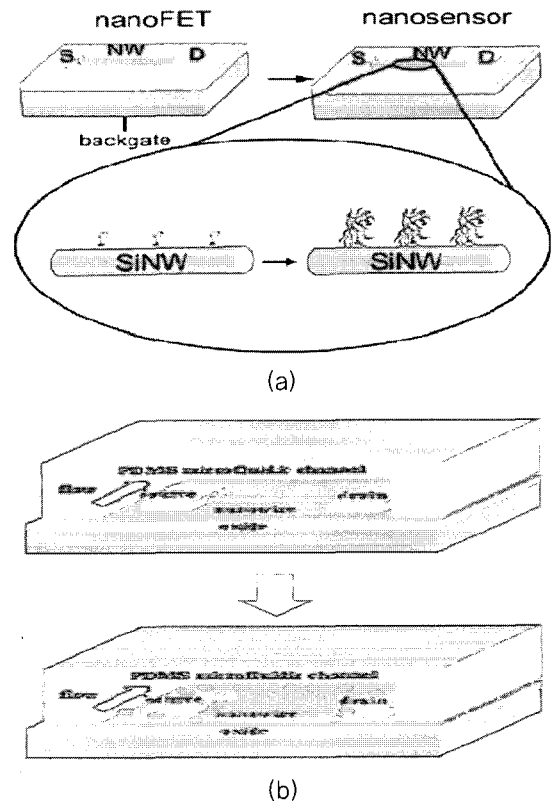


그림 2. 실리콘 나노선을 이용한 바이오센서. (a) Biotin으로 표면 처리된 나노선을 이용한 Streptavidin 검출. (b) 전립선 암 지표물질의 검출.

질을 감지할 수 있었으며 동작특성의 변화를 비교하여 비선택적 흡착과 선택적 흡착의 경우를 분간할 수 있었다(그림4).

네덜란드 Delft 대학교의 C. Dekker 그룹에서는 탄소 나노튜브에 효소를 코팅하여 혈당 측정용 바이오센서를 제작하였다[6](그림5).

탄소나노튜브 중에서 반도체의 특성을 소유하는 나노튜브는 전계효과 트랜지스터를 제작할 수 있는데 이는 게이트의 전압을 조절하여 나노튜브를 통해

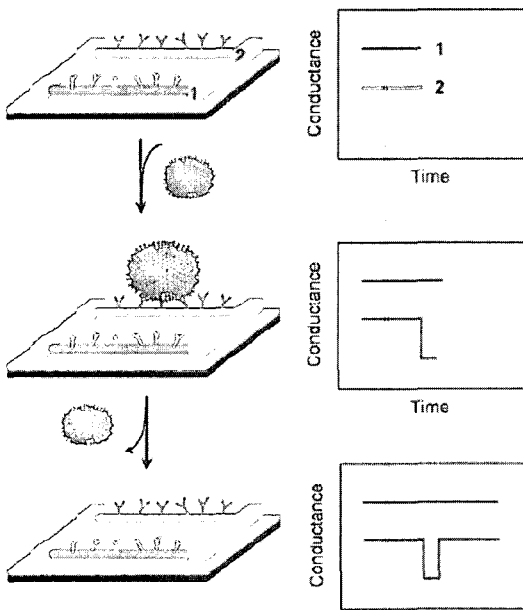


그림 3. 나노선 소자를 이용한 단일 바이러스 검출.

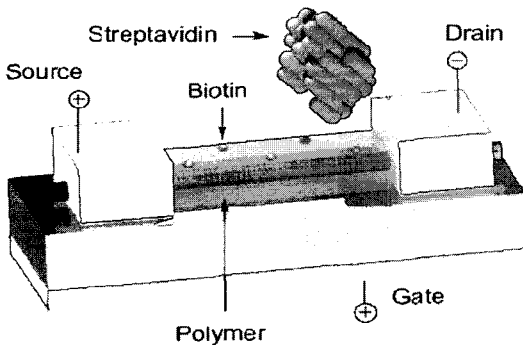
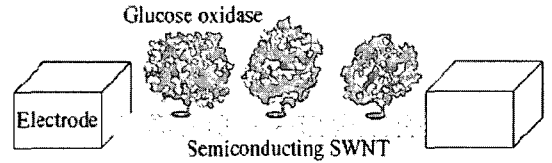
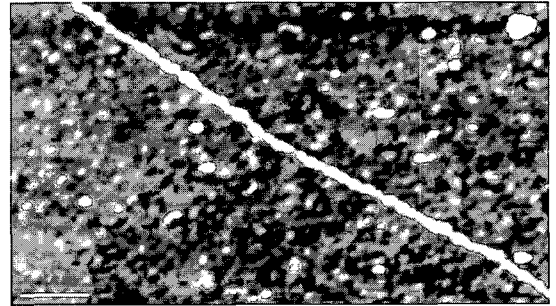


그림 4. 탄소나노튜브를 이용한 단백질 검출 센서.

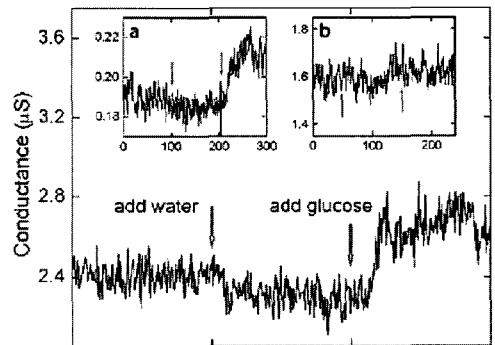
흐르는 전류량을 조절할 수 있음을 의미한다. 이러한 반도체 나노튜브에 Glucose Oxidase를 연결분자를 써서 부착하면 Glucose 센서로 동작하는 바이오센서를 제작할 수 있다. 이 소자는 pH에 의해서도 전류가 변화하여 pH 센서로도 사용이 가능한데 이는 Glucose Oxidase의 표면전하가 pH의 변화에 따



(a)



(b)



(c)

그림 5. (a) 반도체 탄소나노튜브의 표면에 Glucose Oxidase를 붙인 소자의 개략도, (b) 위의 그림에 표시한 소자의 실제 AFM 사진. Scale bar는 200 nm를 나타냄, (c) Glucose를 투입하는 경우 전도도의 변화를 보이는 것을 관측함. Inset a는 다른 소자에서 측정된 결과이며, b는 Glucose Oxidase를 부착하지 않은 소자에 대한 측정결과.

라 게이트 전압에 대한 의존성을 변화시키기 때문으로 해석된다. 이 센서를 Glucose를 포함하는 용액에 넣으면 Glucose Oxidase의 효소 작용에 의해 Glucose를 Glucolactone으로 변화시키는 과정이 일어나게 되는데 이러한 화학적 산화환원 반응의 과정에서 나노튜브로 흐르는 전류량에 변화가 유발된다. 바로 이 전류량의 변화로부터 Glucose의 존재를 판단하게 되는 것이다. 이 실험은 효소의 활성을 나노튜브소자로 관측한 실험으로서 의미를 갖는다. 그러나 Glucose의 농도를 정확히 측정하는 것은 혈당의 농도가 mM 수준 이상으로 높은 편이기 때문에 전기화학적 방법을 이용하는 센서들이 이미 시중에 판매 될 정도로 개발되는 만큼, 혈당 센서로서의 의미는 그리 크지 않은 것으로 판단된다.

나노입자를 이용하면 위의 예에 비해 간단한 방식으로 생체 물질의 전기적 감지가 가능하다. Delaware 대학교의 O. D. Velev와 E. W. Kaler는 광묘화법(Photolithography)으로 유리기판에 제작한 전극사이에 Dielectrophoresis 방법으로 Latex 입자(Microsphere)를 포획한 후, 이 위에 단백질A를 부착하여 인간의 Immunoglobulin을 감지하는데 성공하였다[7]. 단백질A는 Immunoglobulin과 선택적으로 결합하는데 이렇게 결합된 Immunoglobulin에 금 나노입자를 Tagging한 후 은을 다시 그 위에 성장시켜서 전극사이의 저항이 감소하는 것을 확인함으로써 Immunoglobulin을 감지 할 수 있었다. 이는 간단한 소자를 통해 전기적으로 생체물질을 감지하는 예로서, 이러한 전기적 감지기술은 광묘화법을 이용하기 때문에 집적이 용이하고 단백질과 DNA 등을 비롯한 다양한 생체분자를 측정할 수 있는 어레이의 제작이 가능하다는 이점을 갖는다.

이와 비슷한 개념의 소자를 통해 DNA를 매우 높은 감도로 측정하는 것도 가능하다. Northwestern 대학교의 Chad A. Mirkin 교수 그룹에서는 두개의 금속 전극 사이에 Single Stranded DNA를 배치하고 DNA와 금 나노입자의 결합체를 이용하여 시료중의 DNA를 전기적으로 감지하는데 성공하였다[8](그림6). 이들은 측정하고자하는 DNA와 소자표면 및 금 나노입자 표면에 부착된 DNA가 결합함에 따라 금 나노입자가 전극사이에 배치되게 되는 것을

이용하여 전도도의 변화를 관측하는 방법을 이용하였다. 우선 금 나노입자가 전극 사이에 고정되면 금 나노입자 표면에 은을 성장시켜 나노입자 사이의 간격을 줄여 전도도가 좋아지게 하였다. 곧, 이러한 과정을 통해 전도도가 변화할 때 시료 중에는 감지대상 DNA가 존재한다고 할 수 있는데 이러한 방법으로 500 fM 정도의 낮은 농도의 DNA도 검출이 가능하다고 보고하였다.

최근에는 실리콘 나노선을 이용한 나노센서를 이용해서 매우 높은 감도로 DNA를 검출하는 것이 가능함이 보고 되었다[9]. 이 논문은 금 나노입자를 사용하고 은을 성장시키는 방법 등의 번거로운 절차를 배제하고도 DNA를 고감도로 검출하는 데에 성공하였다고 보고하고 있다. 이들은 실리콘 나노선에 Avidin 층을 매개로 하여 PNA를 고정화한 후 두개의 전극을 부착하여 DNA 검출 소자를 제작하였다. 이를 이용하여 정상 DNA와 돌연변이를 일으킨 DNA의 분간이 가능하며, 특히, 수십 fM 정도의 낮은 농도 DNA를 실시간으로 검출하는 것이 가능하다고 주장하고 있다(그림7).

앞에서 보인 몇 가지 나노바이오센서의 연구 예들은, 비교적 간단한 소자의 제작을 통해 전도도를 측정이라는 간단한 방식으로 생체물질을 검출하였다는데 큰 의의가 있다. 이러한 연구결과는 저비용으로 다양한 종류의 물질에 대한 소형 검출 장치를 개발하는 데에 기여할 수 있을 것으로 기대된다. 다만, Northwestern과 Delaware 대학교의 실험에서는 은을 성장시키는 단계가 포함되어 실시간 관찰이 불가능하고 다소 절차가 번거롭다는 단점이 있다. 최근에는 은 성장 과정을 배제할 수 있는 나노갭 센서를 이용하여 Streptavidin을 검출한 예가 보고 되기도 하였지만[10] 나노입자 등을 사용하지 않는다는 측면에서 Harvard 대학교에서 보여준 실리콘 나노선 소자 및 Nanomix와 Delft 대학교의 탄소나노튜브 소자를 이용한 검출 기술은 측정에 번거로움 혹은, 어려움을 줄여 준다. 그러나 Nanomix의 탄소나노튜브 센서는 건조하는 단계가 포함되어 앞의 소자들과 마찬가지로 실시간 검출이 어렵다. 특히, 이 경우는 전계효과트랜지스터의 동작 특성을 평가해서 생체 물질을 검출하기 때문에 측정의 용이성이 크게

떨어진다. 그림2와 3, 5, 7 등에서 보인 센서는 액상의 시료에서 실시간 측정이 가능하며 측정도 비교적 용이하여 다른 소자들에 비해 상대적인 장점을 갖는다. 그러나 이러한 나노선 및 나노튜브 소자는 제작 과정이 상당히 복잡하기 때문에 소자의 제작 단가가 높아지는 단점을 가질 뿐 아니라, 나노선 및 나노튜브를 효과적으로 제어하는 기술이 개발되지 않는다면 다종의 소자를 집적하는 것이 현실적으로 불가능하다. 이 관점에 국한하여 본다면, 그림6에서 보인 광묘화법을 사용하는 소자가 유리하다고도 할 수 있다. 이렇듯, 현재까지 보고된 생체물질 검출을 위한 나노센서 기술은 어떤 것이 다른 것들에 비해 절대적으로 유리하다고 할 수 없다.

그렇다면, 어떠한 소자를 개발하는 것이 가장 유리한가? 높은 검출감도를 갖고 다양한 기능을 집적

하는 것이 가능한 센서는 어떤 것인가? 그러면서도 비용이 적게 들고 사용이 용이하면서 실시간 측정이 가능한 방식은 없을까? 이러한 질문들에 대한 답을 구하기 위해서는 앞에서 언급한 소자들이 가진 장점을 살리고 단점을 극복하는 방법을 모색해야 할 것이다. 곧, 환경변화에 민감한 나노소자를 집적이 용이한 방식으로 제작하고 간단한 검출방식을 채택하여야 할 것이다. 이를 위해서는 Top-down 방식의 생산 공정과 접목이 가능한 나노소자를 제작하고 여기에 생체물질 검출 기능을 부여할 수 있는 방법이 유리할 것으로 생각할 수도 있다. 그러나 어쩌면 이에 앞서, 모든 측정대상 물질에 동일한 개념의 소자를 적용하려는 생각은 버려야 할지도 모른다. 다만, 여러 가지 종류의 물질을 측정하기 위한 패키징을 고려하여 다른 종류의 소자와 집적이 가능한 소자의 개발에 역점을 두는 편이 나올 수도 있을 것이다.

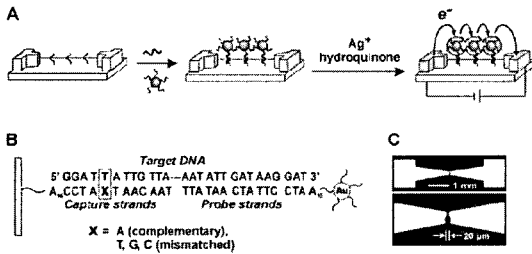


그림 6. (a) DNA의 전기적 감지 개념도, (b) 실험에 사용된 DNA 염기서열, (c) 측정용소자의 광학현미경 사진.

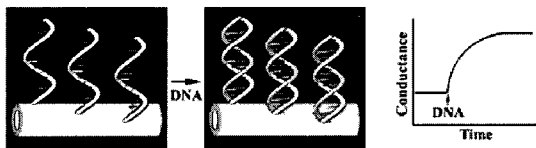


그림 7. 나노선 나노센서를 이용한 DNA의 전기적 검출.

3. 결론

바이오테크놀로지는 그것이 생명현상을 다루는 영역임을 감안할 때 인류의 기본적이고도 궁극적인 탐구의 대상이라 할 수 있다. 바이오테크놀로지의 관련 분야는 의학, 약학, 환경, 보건, 군사, 농업, 식품, 신소재 등의 다양한 분야에서 인류의 삶의 질 향상을 위해 꾸준히 영역을 확장할 것으로 전망되고 있다. 특히, 최근 나노기술과의 접목이 적극적으로 모색되면서 나노바이오테크놀로지라는 융합기술 영역을 새롭게 선보이고 있는데, 이러한 나노바이오테크놀로지의 성공적인 발전을 위해서는 각각의 기술 영역들에 대한 이해를 바탕으로 학문적, 기술적 과제들에 대한 접근이 필요할 것이다. 이 글에서 일부 다른 나노바이오테크놀로지 분야는, 나노기술의 총아인 나노소자의 장점을 잘 살려서 바이오테크놀로지의 학문적, 기술적 과제의 해결에 집중하고 있는 융합기술 개발의 훌륭한 연구예로 평가되고 있다. 곧, 극한의 측정한계를 갖는 고감도의 나노소자 기술은 바이오 측정에서 요구하고 있는 극미량 측정이나, 실시간 측정, In Vivo 측정 등에 효과적으로 활용할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

바이오센서는 “생물학적 요소를 이용하거나 모방하여 생물학적 측정대상의 정보를 색, 형광, 전기

적 신호 등과 같이 인식 가능한 유용한 신호로 변화시키는 장치”로 정의할 수 있다. 따라서 생체물질 감지소자는 전자소자 뿐 만 아니라, 역학 및 광학 소자 등 다양한 소자가 존재한다는 사실을 다시 한 번 밝혀준다. 다만, 이 글에서는 나노소자기술의 특징에 대해 간단히 소개하고 나노전자소자를 이용하여 생체물질을 검출하는 구체적인 예를 보임으로써, 나노바이오센서 연구의 의의와 중요성에 대해서 생각해 보고자 하였다. 이 글을 통해 나노소자 기술을 이용한 나노바이오 융합기술 연구가 재미있고도 유용한 분야라는 생각이 들기를 바랄 뿐이다.

참고 문헌

[1] S. Iijima, Nature Vol. 354, p. 56, 1991.
 [2] S. J. Tans, M. H. Devoret, H. Dai, A. Thess, R. E. Smalley, L. J. Geerligs, and C. Dekker, Nature Vol. 386, p. 474, 1997.
 [3] Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C. M. Lieber, Science Vol. 293, p. 1289, 2001.
 [4] F. Patolsky, G. Zheng, O. Hayden, M. Lakadamyali, X. Zhuang and C. M. Lieber, Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 101, p. 14017, 2004.
 [5] A. Star, J.-C. P. Gabriel, K. Bradley, and G. Gruner Nano Lett. Vol. 3, p. 459, 2003.
 [6] K. Bestman, J.-O. Lee, F. G. M. Wiertz, H. A. Heering, and C. Dekker, Nano Lett. Vol. 3, p. 727, 2003.
 [7] O. D. Velev and E. W. Kaler, Langmuir Vol. 15, p. 3693, 1999.
 [8] S.-J. Park, T. A. Taton, and C. A. Mirkin, Science Vol. 295, p. 1503, 2002.
 [9] J. Hahn and C. M. Lieber, Nano Lett. Vol. 4, p. 51, 2004.
 [10] V. Haguët, D. Martin, L. Marcon, T. Heim, D. Stievenard, C. Olivier, O. El-Mahdi, and O. Melnyk, Appl. Phys. Lett. Vol. 84, p. 1213, 2004.

저자|약력



성명 : 윤 완수

◆ 학력

- 1992년 서울대 화학교육학과 이학사
- 1994년 서울대 대학원 화학과 이학석사
- 2000년 서울대 대학원 화학과 이학박사

◆ 경력

- 2000년 ~ 2001년 Harvard University 화학과 Postdoc
- 2001년 ~ 현재 한국표준과학연구원 선임연구원

