



바이오 물질 검출을 위한 고감도 나노바이오 센서

이준희, 이지혜, 허 신, 임현의 | 한국기계연구원

1. 서 론

가스, 화합물, 바이오분자 등의 검출에 사용되는 센서는 오래 전부터 많은 관심과 연구 개발 노력이 이루어져 온 분야로, 화학, 제약, 식품, 농업, 환경관리, 의료 분야 등 광범위한 분야에서 사용되며, 사회가 고도화 될수록 신속성, 선택성, 민감성, 내구성, 저소비전력, 집적화, 어레이화 등의 특성이 요구 된다.

이와 같은 센서 분야에서 나노기술과 생명과학기술의 융합기술인 나노바이오기술(nano-bio technology)을 이용한 나노바이오 센서에 대한 연구가 최근 국내외에서 활발하게 진행되고 있다. 나노바이오 센서는 앞에서 언급한 센서의 조건을 모두 만족시키며 극미량의 시료를 초고속으로 분석하는데 매우 적절한 센서로 화학 및 바이오 물질 검출에 적합한 미래형센서이며, 특히 미세 캔틸레버 센서, 나노 와이어 센서 등의 나노 센서는 사이즈가 작고 응답이 빠르며 감도가 높고 Labeling이 필요 없는 장점이 있으며, 작동 원리 및 설계에 따라 분자단위까지의 미소량 검출이 가능한 장점을 가지고 있다.

과학신문에 실린 2004년 12월 17일 기사에 따르면, 나노기술을 이용한 센서 시장이 2012년경에는 172억달러 규모에 이를 것이라는 관측이 나와 있다. 산업분석 회사인 나노마켓(NanoMarkets, LC)은 새로운 보고서 ‘나노센서스: 시장기회 분석’을 통해 나노기술을 이용해 설계, 조립된 센서가 2008년에 27억달러, 2012년에 전 세계적으로 172억 달러의 수익을 낼 것으로 예측했다. 이 보고서에 따르면 나노센서 시장은 의학, 군사와 국토 방위, 로봇 공학, 네트워크, 통신학 그리고 환경 감시 등 넓은 범위에서 형성될 것으로 예상하고 있다.^[1]

이와 같이 광범위한 분야에서 응용이 가능한 나노바이오 센서에 대해, 본 리뷰 논문에서는 나노바이오 센서의 대표적인 2가지 기술인 MEMS 기술을 이용한 외팔보(cantilever) 기반 나노바이오 센서와 실리콘(silicon), 카본 나노튜브(CNT), 전도성 고분자(conducting polymer) 등의 나노 와이어 기반 바이오 센서에 대한 작동원리와 대표적인 연구 결과를 개괄적으로 설명하고 최근의 연구 개발 동향을 소개하고자 한다.

2. 외팔보(Cantilever) 기반 나노바이오 센서

최근 들어 미세전기기계 시스템 (MEMS) 기술의 진보와 더불어 이를 응용한 여러 미세 기계변환 소자의 개발이 가속화 되고 있다. 특히 외팔보 기반 나노바이오 센서는 MEMS 기술을 바탕으로 소형화, 집적화 및 대량 생산

이 가능하고, 감도(sensitivity)가 매우 뛰어나 극미량의 화학 및 생체 물질의 검출이 가능하다. 또한 화학 및 생체 센서 뿐 만 아니라 온도, 질량, 자기장과 같은 물리적 특성을 측정하는 센서로의 연구가 활발히 진행되고 있다. 2장에서는 이와 같은 외팔보 기반 나노바이오 센서의 측정원리, 측정 방법 및 응용분야 등에 대해 소개하며, 최근 활발한 연구를 진행하고 있는 연구 그룹 및 업체에 대해서도 함께 소개하고자 한다.

2.1 측정 원리

외팔보 센서는 일반적으로 화학적 선택 층으로 덮여 있는 $1\mu\text{m}$ 이하의 두께를 갖는 실리콘(Si) 외팔보로 구성되어 화학적 자극에 반응하여 외팔보가 변형을 일으킬 때, 그 변형을 측정하는 센서이다. 이와 같은 외팔보 센서의 기본적인 측정 원리는 원자간력 현미경(AFM)에서 표면 형상을 측정하기 위하여 그림 1과 같이 끝이 뾰족한 탐침의 위치를 제어하기 위해 사용하는 방법과 같다.

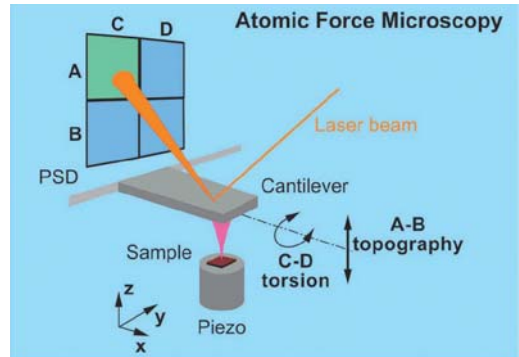
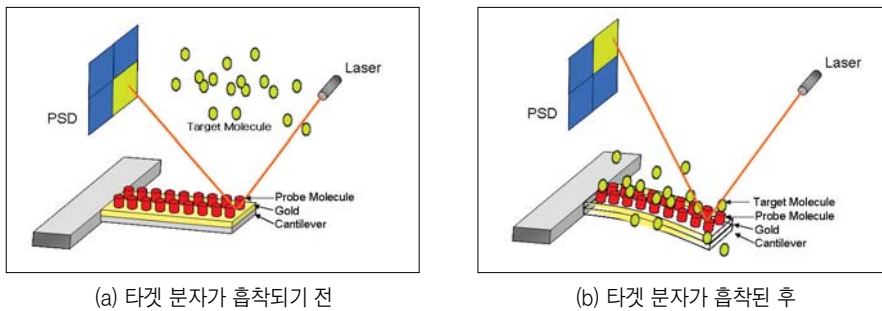


그림 1. AFM 측정 원리^[2]

외팔보 기반 나노바이오 센서는 그림 2와 같이 외팔보의 표면에 수용체(receptor; probe molecule)가 잘 붙을 수 있도록 금으로 얇은 층(수십nm)을 싸고, 그 위에 수용체를 붙여 기능화(functionalization)한다. 이와 같이 특정한 성분으로 기능화된 외팔보를 측정하고자 하는 화학 및 생체 물질의 타겟 분자(target molecule)에 노출 시키면 타겟 분자가 분자인식(molecular recognition)에 의해 선택적으로 흡착되면서 표면 응력(surface stress)이 발생하여 그림 2와 같이 휘어지게 된다. 이때 앞에서 설명한 AFM의 측정 원리와 같은 방법으로 외팔보의 휘어짐을 측정하면 화학 및 생체 물질의 측정이 가능하다.



(a) 타겟 분자가 흡착되기 전

(b) 타겟 분자가 흡착된 후

그림 2. 캔틸레버를 이용한 센서의 원리

이와 같이 외팔보 센서는 화학 및 생체 물질 센서로 뿐만 아니라 물리적 센서로의 사용이 가능하고, 대기, 진공 및 액체 환경에서 작동할 수 있으며, 실시간 및 in-situ 측정이 가능한 장점을 가지고 있다. 그림 3은 다양한 외팔보 센서의 응용 범위를 나타낸다.^[3]

그림 3의 (a)와 같이 AFM의 원리를 이용하여 avidin-biotin, antigen-antibody, DNA 염기서열과 같은 생체 물질 사이의 결합력을 측정하는 센서로 응용이 가능하고, (b)와 같이 실리콘 외팔보 위에 금속 층을 깔아 두 재료 사이의 선형 열팽창 계수 차이를 이용하면 10^{-5}K 의 온도 변화에도 반응하여 측정이 가능한 온도 측정 센서로 응용

이 가능하다. 또한 (c)와 같이 점성이 있는 매질 내에서 외팔보를 진동시키면 외팔보의 고유 진동수가 감소하게 되고 이와 같은 고유진동수의 변화를 측정하여 매질의 점탄성(viscoelasticity) 측정 할 수 있다. (d)의 경우 (c)와 같이 외팔보의 고유 진동수의 변화를 이용하여 외팔보 표면에 분자가 흡착되면 그 질량에 의해 공진 주파수가 낮아지는 것을 측정하여 질량 측정에 응용이 가능하다. 대략적으로 공진주파수가 1Hz 변화면 1pg의 질량 변화를 의미한다. (e)와 같이 응용하는 경우는 외팔보 표면에 분자가 흡착되면 이때 발생하는 표면 응력이 외팔보를 정적으로 휘어지게 한다. 즉, 화학 또는 생체 물질이 외팔보에 흡착될 때 그 대략 수 10^{-3} N/m의 표면 응력이 발생하고 이때 외팔보가 10nm 정도 휘어지게 한다. 이 휘어짐을 측정하면 미소량의 화학 및 생체 물질 검출이 가능하다. 또한 (f)와 같이 자력구(magnetic bead)를 외팔보에 흡착하여 자기장의 측정도 가능하다.

일반적으로 외팔보를 나노바이오 센서로 응용하는 경우는 크게 그림 3(d)와 (e)의 방법을 사용한다. 그림 3(d)를 동적 모드(dynamic mode)라고 하고 (e)를 정적 모드(static mode)라고 한다.

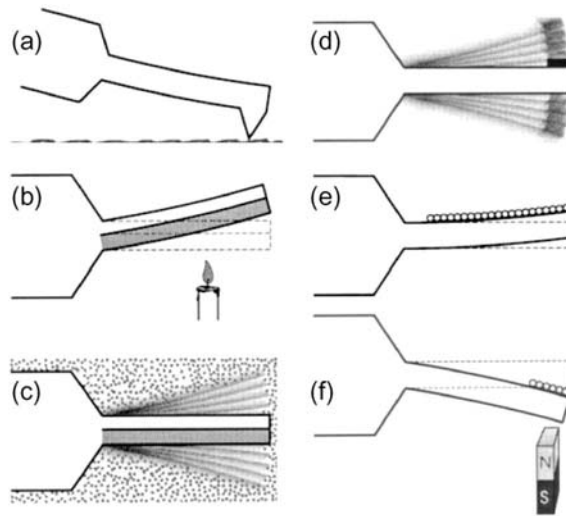


그림 3. 외팔보 센서의 응용 가능 범위 개략도^[3] (a) AFM 응용 힘 센서 (b) 온도 및 열 센서
(c) 매질 점탄성(viscoelasticity) 센서; (d) 질량 센서 (e) 표면 응력 센서 (f) 자력 측정 센서

2.2 외팔보 센서 측정 방법

그림 3과 같이 물리적, 화학적 원인으로 외팔보가 변형을 하거나 고유진동수가 변하게 되면 그 변형을 정밀하게 측정해야 한다. 이와 같은 변형을 정밀하게 측정하는 방법에는 크게 4가지 방법이 있다.

2.2.1 Optical lever method

가장 보편적으로 외팔보의 변형을 측정하는 방법은 그림 4와 같은 Optical lever 측정법^[4]이다. 레이저 다이오드에서 나오는 레이저를 집광시켜 외팔보의 끝단에 초점을 맞추면 외팔보가 거울과 같이 레이저를 반사시켜 2분할 또는 4분할 포토 디텍터에 입사하게 된다. 따라서 외팔보가 휘어지게 되면 반사된 빛은 포토 디텍터 상에서 위 아래로 움직이게 된다. 이때 포토 디텍터 상에서 레이저가 움직이는 거리는 외팔보의 휘어짐 정도에 비례하여 증가

한다. 결국 포토 디텍터에서 나오는 전압의 변화를 측정하면 수십 nm 밖에 휘어지지 않은 외팔보의 휘어짐을 정밀하게 측정할 수 있다. 이와 같은 Optical lever 측정법은 측정 시스템의 구조가 비교적 간단하고 반복성과 분해능이 좋기 때문에 외팔보 센서에 가장 많이 사용되고 있다.

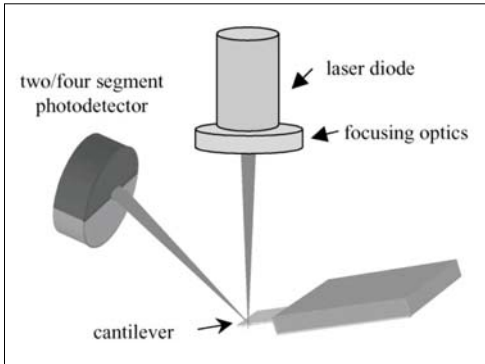


그림 4. Optical lever 측정법^[5]

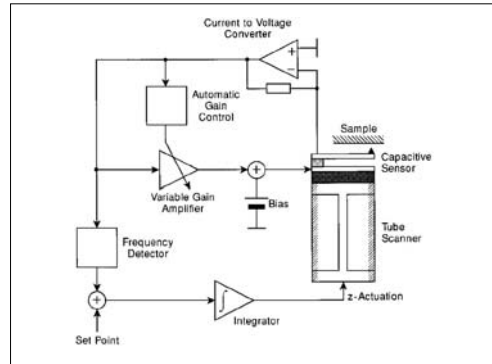


그림 5. 정전용량 측정법^[5]

2.2.2 Capacitance method

광학적인 방법 이외에 외팔보의 휘어짐을 측정하는 방법에는 정전용량(Capacitance) 측정법이^[5] 있다. 그림 5와 같이 외팔보 위의 전도체와 외팔보가 작은 간격으로 분리되어 있을 때, 이 두 물체 사이의 정전용량의 변화를 측정하여 외팔보의 휘어짐을 측정한다. 이와 같은 방법은 민감도가 높고, 정량적으로 휘어짐 정도를 측정할 수 있는 장점을 가지고 있고, CMOS 기술 바탕으로 MEMS 소자로 가공이 가능하여 대량 생산이 가능하다는 장점이 있다. 반면에 측정 영역이 제한되어 있기 때문에 외팔보의 변형이 큰 경우 측정이 불가능하고, 전해질 같은 전기적 전도성이 있는 매질 내에서는 측정이 불가능하여 생체 물질을 측정할 수 없는 단점을 가지고 있다.

2.2.3 Piezoresistive / Piezoelectric method

압저항(Piezoresistive) 측정법은 도핑된 실리콘 외팔보에 응력이 가해지면 전기 저항이 바뀌는 것을 이용한다. 저항의 변화는 그림 6과 같이 Wheatstone bridge 회로를 만들어 전압의 변화로 바뀌어 측정하게 된다. 이와 같은 압저항 측정법은 광학계가 필요 없고, 광측정법에서 사용할 수 없는 불투명한 용액 내에서의 측정이 가능하며, 측정 회로가 매우 간단하고 MEMS 공정으로 대량 생산이 가능한 장점을 가지고 있다. 반면에 전류가 외팔보를 따라 흐르기 때문에 열이 발생하며, 이로 인해 열 손실과 열 드리프트(drift)가 발생하여 측정 신호에 외란으로 작용하므로 정밀한 측정이 힘든 단점을 가지고 있다.

압전(Piezoelectric) 측정법은 그림 7과 같이 ZnO 또는 PZT와 같은 압전박막을 외팔보에 증착하여, 외팔보가 휘 때 압전박막에서 압전현상(piezoelectric effect)으로 발생하는 전하를 이용하여 외팔보의 변형을 측정한다. 이와 같은 방법은 압전 박막의 두께의 제한이 있고, 외팔보가 천천히 휘 경우 신호 판독이 힘든 단점을 가지고 있다. 또한 압저항 측정과 같이 외팔보에 전류가 흐르기 때문에 용액 내에서 사용하는 경우 전류가 흐르는 압전층을 용액으로부터 격리시키기 위해 외팔보의 구조가 복잡해진다.

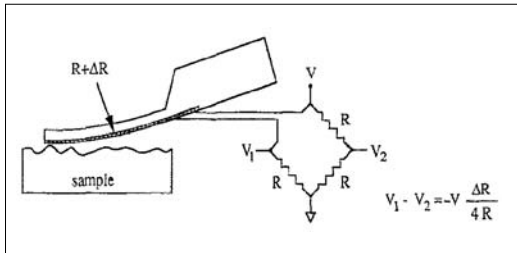


그림 6. 압저항 측정법^[6]

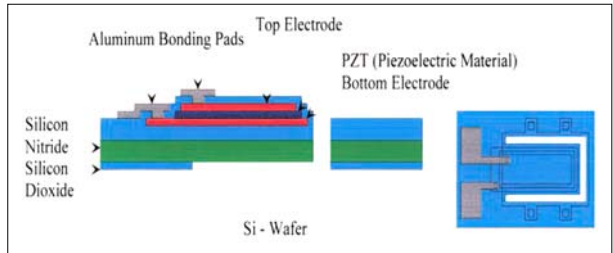


그림 7. 압전 측정법^[7]

2.3 외팔보 나노바이오 센서 응용 분야

2.3.1 화학 센서

외팔보 나노바이오 센서는 그 응용 분야에 따라 크게 화학 물질을 측정하는 화학 센서와 생체 물질을 측정하는 바이오 센서로 나눌 수 있다. 특히 화학 센서인 경우 아래 그림 8과 같이 크게 2가지 방법으로 측정이 가능한데, 그림 8의 A와 같이 기체 상태의 화학 물질을 측정하는 방법(기상센서)과 B와 같이 액상에서 화학 물질을 측정하는 방법(액상센서)이 있다^[2].

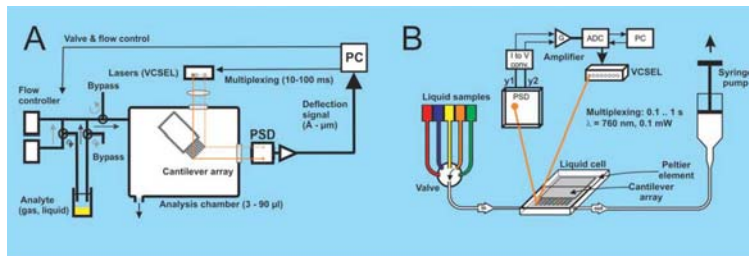


그림 8. A : 기상 외팔보 나노바이오 센서, B : 액상 외팔보 나노바이오 센서^[2]

기상 센서는 특정한 분자에 반응하는 금속 또는 고분자를 외팔보에 기능화(Functionalization)시키면 특정 기체 분자가 확산되어 들어가면서 기능화 된 금속 또는 고분자를 팽창시키고 이로 인해 외팔보가 휘어짐으로 기체에 대한 선택적 검출이 가능하다. 기능화 과정 없이 금이 증착된 외팔보를 이용하여 수은 기체를 검출^[8] 하는 최초의 기상 외팔보 센서가 개발된 이후에, 서로 다른 여러 가지 알코올과 자연향의 차이를 검출할 수 있는 인공코(Artificial Nose) 센서가 개발되었다^[9]. 최근에는 이와 같은 외팔보 센서를 이용한 폭발물 검출 센서의 연구도 활발하게 진행되고 있다^[10].

액상 센서는 기능화 하는 과정은 기상 센서와 유사하나 외팔보가 액체 내의 물질을 측정하는 차이점이 있다. 액상 외팔보 센서를 이용하면 수용액의 pH 농도변화를 2-12 범위까지 측정이 가능하고^[11], $10^{-11} \sim 10^{-7}$ M의 Ca^{2+} 이온 또는 10^{-4} M K^+ 이온과 같이 매우 적은 농도의 이온까지도 측정이 가능하다^[12]. 본 미래기술부에서도 그림 9와 같이 10^{-7} M Ca^{2+} 이온을 선택적으로 측정 할 수 있는 외팔보 센서에 대한 연구를 진행하고 있다.

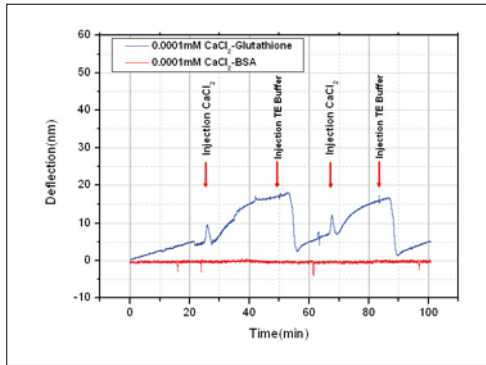


그림 9. Ca²⁺ 이온 측정 실험 결과

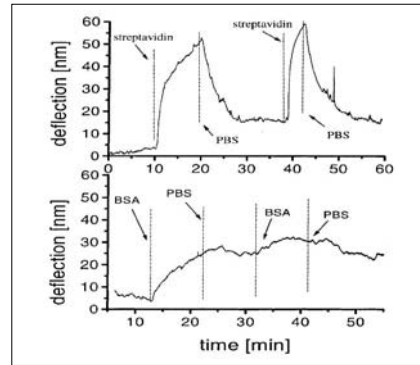


그림 10. Biotin-streptavidin 측정 실험 결과^[3]

2.3.2 바이오 센서

최근 몇 년간 외팔보 센서를 이용하여 바이오 물질을 검출한 연구 결과가 Science, Nature Biotechnol.^[13-14] 와 같은 저널에 발표되는 등 생체 물질을 검출한 결과에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 외팔보 바이오 센서는 외팔보의 표면을 수용체(receptor ; probe molecule)로 기능화(functionalization)함에 있어 형광과 같은 label이 필요 없는 특징을 가지고 있으며, 민감도가 매우 높고, 경제적이고 안정적이다. 그림 10은 Biotin-streptavidin 반응을 이용한 외팔보 바이오 센서의 측정 결과^[3]로, DNA의 상보염기서열 또는 단백질의 항원-항체 반응을 이용한 연구 등이 진행되고 있다. 또한 protein-protein 간의 구별, E-Coli. 검출 등의 다양한 생체물질 측정뿐만 아니라 DDT와 같은 환경오염 물질 측정^[15]에 응용되는 등 그 활용 범위는 무궁무진하다. 표 1에 측정 대상 물질에 따른 외팔보 나노바이오 센서의 다양한 활용범위와 측정 한계를 정리하였다^[15].

표 1. 측정 대상 물질에 따른 외팔보 나노바이오 센서의 측정 결과^[15]

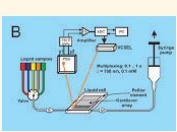
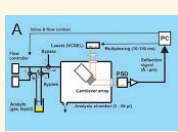
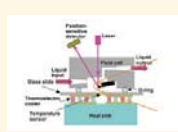
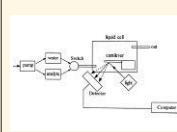

Compound	Detection limits	Technique
Mercaptoethanol	50 ppb	Optical read out
Mercury	10-11M	Optical read out
2, 4-dinitrotoluene (DNT)	300 ppt	Optical read out
Trinitrotoluene (TNT)	70 pg	Piezo-resistive
pH detector	30 nm deflection / pH unit	Optical read out
Cs ²⁺ / K ⁺	10-11 / 10-4 M	Optical read out
DNA hybridization :		
• Mismatch	• 10 nM	• Optical read-out
• 8 cantilevers array	• 75 nM	• Optical read-out
• Nanoparticle labeling	• 0.05 nM	• Piezo-resistive
Protenis and pathogens :		
• Two isoforms (PSA)	• 6 mg/ml (20 nm signal)	• Optical read-out
• C-reactive proteins	• 10 ng/ml	• Piezo-resistive
• Salmonella enterica	• 25 bacteria	• Piezo-resistive
• Vaccinia virus	• 20 mg/ml	• Piezo-resistive
Environmental control field :		
• DDT	• 10 nM	• Optical read-out

2.4 주요 연구 그룹

현재 활발한 연구를 하고 있는 Oak Ridge National Lab. (ORNL)은 미세 외팔보 센서 시스템을 이용하여 Femtogram mass detector (5.5 fg의 극미 질량 측정)에 성공하였고. biological agent, chemical vapor, explosives, 수지오염 등의 다양한 측정 분야에 대한 연구를 수행하고 있다. Purdue 대학에서는 나노 캔틸레버(길이 4 μ m, 폭 1 μ m, 두께 0.03 μ m)를 직접 제작하였으며, laser doppler vibrometer를 사용하여 공진주파수의 변화를 측정하여 9 fg의 우두 바이러스를 검출하는 캔틸레버 센서를 개발하였다. ORNL과 더불어 가장 활발한 연구를 진행하고 있는 IBM Zurich에서는 공기 중에 분자 1000여 개만 있어도 그 물질이 어떤 것인지 확인할 수 있는 정도로 정확성과 신속성을 가지는 multi-cantilever 센서, 즉 ‘인공코’라는 나노 캔틸레버 센서를 개발하고 있다. 국내에서는 KIST에서 압전소자를 사용하여 신호를 측정하는 미세 외팔보 센서를 제작하였으며, 높은 민감도를 나타내고 있다. 각 연구 그룹의 연구 결과들을 간략하게 정리하면 표 2와 같다.





외팔보 바이오나노 센서 platform을 개발하여 상용화에 성공한 업체를 정리하면 아래 표 3과 같다^[15]. Concentris사는 정적, 동적에서 작동이 가능한 외팔보 어레이 - 두께 1 μ m, 길이 500 μ m / 750 μ m, 8개 / array - 와 화학 및 생체 물질 측정이 가능한 platform을 개발하여 가장 먼저 상용화에 성공했다. Cation 사에서도 4개의 외팔보로 구성된 외팔보 어레이와 각각의 외팔보를 기능화 할 수 있는 platform을 개발하였으며, 이 platform은 기체

표 2. 외팔보 나노바이오 센서 국내외 연구동향

장치 구성					
연구 그룹	IBM Zurich, H.P. Lang	Oak Ridge Nat'l Lab, T. Thundat	KIST, T.S. Kim		
응용 분야	Biochemical	Chemical	Biochemical	Chemical	Biochemical
발표 논문	Science, 2000 Proc. Natl. Acad. Sci, 2002 Nanotechnology, 2003	Anal. Chim. Acta, 1999 Ultramicroscopy, 2000 Sensors Actuators B, 2001	Proc. Natl. Acad. Sce, 2001 Nature Biotech, 2001	Sensors Actuators B, 2001, 2003, 2004 Biosens, Bioelectron. 2002, 2003 Anal, Chem, 2003	Lab Chip, 2004 Biosens. Bioelectron., 2004, 2005
측정 물질	DNA, biomarker protein	H ₂ , Alcohols, Flavors	PSA, DNA	Ions, CrO ₄ ²⁻ , pH	PSA, C-reactive protein
측정 환경	Liquid	Gas	Liquid	Liquid	Liquid
운전 방식	Static	Static, Dynamic	Static	Static	Static, Dynamic
신호 변환	Optical beam deflection	Optical beam deflection	Optical beam deflection	Optical beam deflection	Piezoelectric, Piezoresistive
캔틸레버 형태	Array	Array	V-shaped Si ₃ N ₄ cantilever	V-shaped Si ₃ N ₄ cantilever	PZT or Piezoresistive canti
캔틸레버 기능화	Thiolated probe DNA	Polymer coating	Thiolated probe DNA	Self-Assembled monolayer	Self-Assembled monolayer
측정 농도	75 nM (5.3 nm)	-	6 ng/ml	1 nM	10 ng/ml
Fluid Cell Vol.	40~80 μ l	300 μ l	100 μ l	300 μ l	20 μ l
기타	VCSEL사용, 각각의 물질 측정시의 유량변화를 줄이기 위해 Syringe pump를 withdrawal로 사용	Artificial nose, Principal component analysis & Artificial neural network로 데이터 분석	캔틸레버와 Fluid cell은 Digital Instrument사에서 구입해서 실험만 수행	캔틸레버와 Fluid cell은 Digital Instrument사에서 구입해서 실험만 수행	-

와 액체 상태의 물질 모두 측정이 가능한 장점을 가지고 있다. Protiveris사의 항원, 항체, 단백질, DNA를 label-free 로 측정 가능한 platform 을 개발하였고, 64개의 외팔보를 동시에 실시간으로 측정이 가능한 특징을 가지고 있다. 가장 최근에 세워진 Kalinex Inc.는 1000개의 외팔보로 구성된 외팔보 어레이 칩을 개발 하는데 성공했다. 이 칩은 100-200의 서로 다른 물질을 측정할 수 있으나 아직은 시제품 제작 단계이다. 이와 같이 최근에 해외 여러 업체에서 외팔보 기반 나노바이오 센서를 상용화하기 위한 노력이 진행 중이나 아직 국내에는 연구소와 대학교 등에서만 연구가 진행 중이다.

표 3. 외팔보 바이오나노 센서 platform 개발 업체 ^[15]

Country	Company	Products		Patents
		On the market	Year	Patent Number
Basel, Switzerland	 www.concentris.ch	Micromechanical silicon cantilever arrays	2003	EP1342789
Lyngby, Denmark	 www.cantion.com	Canti Chip 4	2004	WO2004059306-A1; AU2003287928-A1
		Canti Lab 4	2004	WO2003104784-A; WO2003104784-A1; AU2003232165-A1; EP1511996-A1
		Canti Spot	2004	WO2004/083802-A2
			2003	US 6,575,020 B1
			2003	WO 03/104784-A1
			2003	US 2003/051771-A1
Mannheim, Germany	 www.veeco.com	Scentris cantilever sensor	-	-
Rockville, USA	 www.protiveris.com	VeriScan 3000 System	2004	US 6,762,056-B1
			2001	US 6,325,904-B1
			2000	US 6,123,819
San Francisco, USA	Kalinex Inc.	BioCOM	-	-

3. 나노와이어 기반 바이오 센서

최근 나노 기술이 발전함에 따라, 나노튜브, 나노와이어, 나노벨트와 같은 1차원 나노구조체에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. 1차원 나노구조체는 구조물의 크기가 작으므로 집적도를 높일 수 있으며 표면적 대 부피비가 높아 민감도가 높은 장점이 있다. 그러나 구조물의 크기가 단순히 작은 것을 넘어 나노 단위 이므로, 작은 외란에 대해서도 구조체의 전기적 성질이 변하게 된다. 이로 인해 외부 자극 물질에 광학적 표지(optical labelling)를 하지 않고도 검출할 수 있는 비표지 검출(label-free detection)이 가능하며, 전기적으로 직접 검출 할 수 있어 실시간 검출이 가능하고 기존 반도체 회로와 직접화하기에도 용이하다^[16].

외부 물질을 검출하기 위해서는 그림 10에 보인 바와 같이 검출하고자 하는 물질을 리간드(ligand)로 수용하는 수용기(receptor)를 1차원 나노구조체에 부착해야 하며 이를 표면 기능화(surface function)라고 한다. 항원

(Antibody), DNA, 단백질(protein) 등의 바이오물질을 리간드 또는 수용기로 부착하게 되면, 리간드-수용기 반응에 의해 1차원 나노구조체 전기적 성질이 변화하게 되며 바이오 센서로 작용하게 된다.

3장에서는 1차원 나노구조체 중 가장 활발히 연구가 진행되고 있는 분야인 나노와이어를 기반으로 하는 바이오 센서 분야를 소개하고자 한다. 실리콘(silicon), 카본나노튜브(CNT), 전도성 고분자(conducting polymer) 등의 나노와이어의 제작 방법과 바이오 센서로서의 응용에 관한 최근 연구를 소개하며 앞으로의 발전 방향을 살펴보고자 한다.

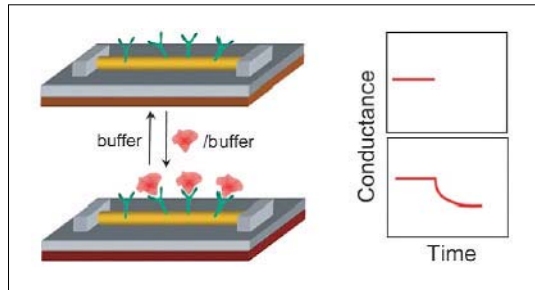


그림 11. 나노와이어 기반 바이오 센서의 개념도^[17]

3.1 실리콘 나노와이어 (SiNWs)

Si 나노와이어는 반도체 나노와이어 중 가장 활발한 연구가 진행되고 있는 분야로써, 열증착법(thermal evaporation), VLS(vapor-liquid-solution)법, 레이저 어블레이션(laser ablation), 화학증착법(chemical vapor deposition), 전자빔 패터닝(e-beam patterning) 등에 의해 제작되며 예를 그림 12에 나타내었다^[16]. 전자빔 패터닝법을 제외하면 대부분 단결정/다결정의 나노와이어가 촉매 물질 등에 의해 bottom-up 방법으로 성장하게 되는 형태이다. 나노와이어의 직경은 수 - 수십 nm 정도, 길이는 수 μm 에서 수백 μm 에 이르며 직경, 길이 등은 촉매의 직경, 분위기 가스의 종류 등에 의해 결정된다.

Si 나노와이어는 주로 그림 12에 보인 바와 같이 FET(field effect transistor)에서 소스와 드레인 사이를 연결하는 형태의 센서로 주로 사용되며 성장시킨 나노 와이어를 직접 조작하는 방법으로 FET 소자에 정렬된다. Si 나노와이어에 단백질과 같은 외부 물질이 결합하게 되면, 전기전도도가 변하게 되며 센서로써 작용하게 된다.

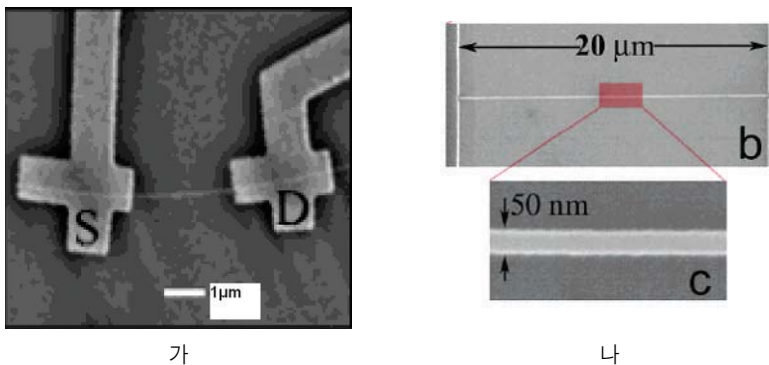


그림 12. 화학증착법(가)과 전자빔패터닝법(나)으로 제작된 실리콘 나노와이어^[16, 19]

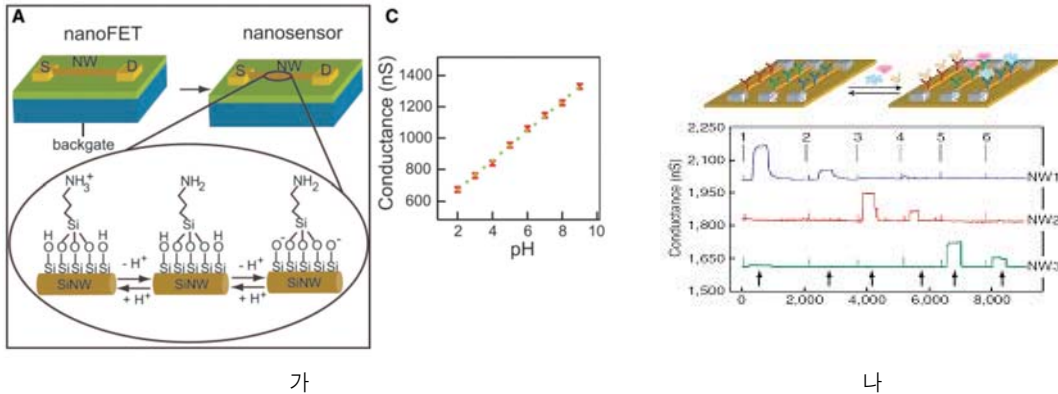


그림 13. Si 나노와이어 바이오 센서 - (가)pH 측정^[17], (나)PSA(NW1), CEA(NW2), Mucin-1(NW3) 동시 검출^[16]

Si 나노와이어 바이오 센서에 관한 연구는 주로 Harvard 대학의 Lieber 그룹에 의해 진행되고 있으며 대표적인 연구결과를 그림 13에 나타내었다. 바이오 물질을 검출하기 위해서는 검출 물질과만 특이적으로 반응하는 수용기를 나노와이어에 부착하여야 한다. pH 측정을 위해 나노와이어 위에 아민기(NH₂)를 공유결합으로 형성하였으며 Si 나노와이어의 전기전도도가 pH에 의해 선형적으로 변화함을 확인하였다. 이외에도 Biotin, DNA 등의 수용기를 공유결합으로 부착하여 Streptavidin, DNA, 바이러스 등을 검출하는데 성공하였다. 최근에는 Si 나노와이어를 어레이로 제작하고 각 어레이를 각각 다르게 기능화하여 PSA, CEA, mucin-1 등의 암표지자를 동시에 검출할 수 있는 센서를 개발하였다^[16,17].

Si 나노와이어는 재료의 강도가 높아 일관성 있는 결과를 나타낼 수 있고, 표면 기능화 방법이 비교적 잘 알려져 있어 바이오 센서로서의 응용이 비교적 쉬운 반면, 제작 공정이 거칠고, 공정 이후 각각의 나노와이어를 디바이스에 정렬/부착해야 하는 어려움이 있다.

3.2 카본 나노 튜브 (CNTs)

카본나노튜브의 제조 방법으로는 아크방전법(arc discharge), 레이저 어블레이션법(laser ablation), gas-phase catalytic growth법, 화학증착법(CVD)이 사용된다^[16]. Gas-phase catalytic growth법과 화학증착법 등의 경우 CNT의 순도가 높아 정제 과정이 간단하고 생산량이 많은 장점이 있다.

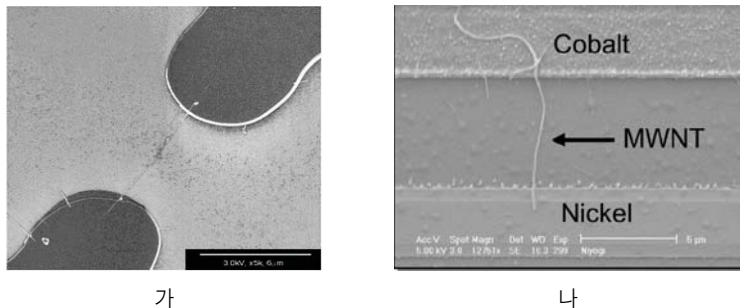


그림 14. 전기장(가)과 자기장(나)에 의해 정렬된 카본 나노 튜브^[16,20]

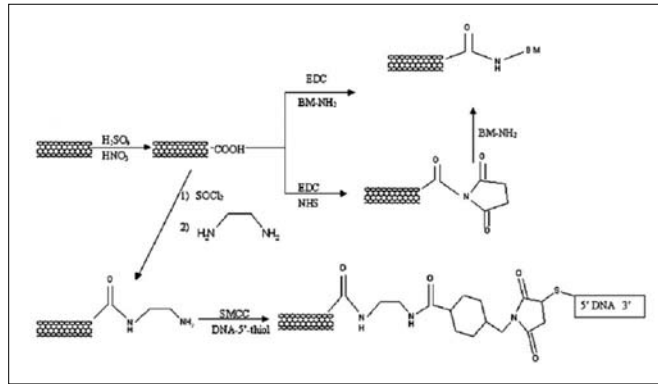


그림 15. 카본 나노 튜브의 표면 기능화 개념도 (BM- Biomolecule)^[16]

CNT를 전기적 성질을 이용한 센서로 사용하기 위해서는, 준비된 전극에 CNT를 정렬하고 부착하는 것이 필요하다. CNT를 정렬하기 위한 구동력으로는 전기장, 자기장 등이 사용되며 결과를 그림 14에 나타내었다. 정렬된 CNT 끝단에는 CNT와 금속간의 접촉이 ohmic contact이 되도록 금속을 패터닝하는 것이 일반적이다.

CNT의 표면기능화는 Si 나노와이어와 마찬가지로 주로 공유결합을 통해 이루어지며 개념도를 그림 15에 나타내었다. CNT 표면에 형성시킨 카르복실기(-COOH) 또는 아민기(NH₂)와, protein, DNA 등의 수용기(receptor) 바이오물질에 결합된 아민기 또는 카르복실기 사이에서 아마이드 결합을 이용으로써 바이오 물질을 부착하는 방법이 주로 사용된다.

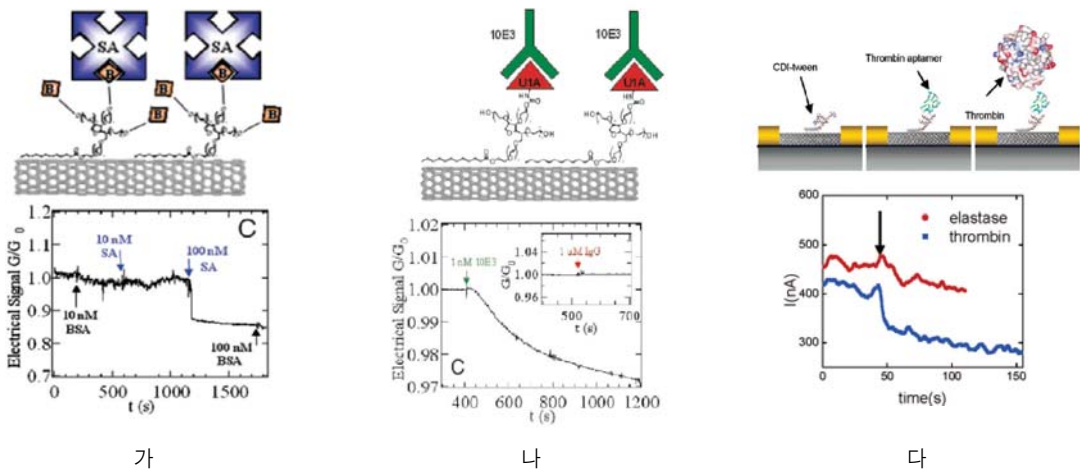


그림 16. CNT 바이오 센서 - (가)Streptavidin 검출, (나)U1A검출, (다)트롬빈 검출^[21, 22]

바이오 센서로 CNT를 사용한 연구결과를 그림 16에 나타내었다. CNT 표면에 biotin, mAbs, GOx, aptamer 등을 공유결합, 비공유결합 등을 이용하여 부착하였으며 각각 streptavidin, 인간 자기항원 U1A, 혈당, 트롬빈 등을 검출하는 데 사용하였다.

CNT는 재료의 강도가 높은 장점이 있지만, 성장 시에 플로렌 등의 부산물과 함께, 반도체성 CNT와 금속성

CNT가 함께 생산되므로, 정제, 분리 및 분리된 CNT를 디바이스에 정렬/부착하는 등 전처리 과정이 복잡한 단점이 있다.

3.3 전도성 고분자 나노와이어 (Conducting Polymer Nanowires: CP NWs)

전도성 고분자는 1977년 개발된 이래로 활발한 연구가 진행되고 있다. 전도성 고분자는 제작 공정이 비교적 쉽고, 불순물(dopant) 첨가량에 따라 전기 전도도를 조절할 수 있는 강점이 있다. 전도성 고분자는 주로 필름 형태로 제작되었으나 나노 기술이 발전함에 따라 최근 전도성 고분자 나노와이어 제작에 대한 연구가 진행되고 있으며 제작된 나노와이어를 그림 17에 나타내었다^[16].

Dip-Pen 리소그래피는 AFM 팁을 이용하는 방법으로써, AFM팁의 폴리머 용액과 기관간의 정전기력에 의해 폴리피롤/폴리아닐린 나노 패턴이 기관 위에 형성된다. 원하는 위치에 나노와이어를 패터닝할 수 있지만, 공정 속도가 느려 대량 생산에는 적합하지 않다. 전기 방사법으로 폴리아닐린 나노 파이버를 방사하는 연구가 진행되었다. 폴리아닐린/PEO 용액을 고전압에서 방사하였으며, 방사 속도가 빠른 나노파이버를 정렬하기 위해 기관을 회전시켰으나, 각각의 나노파이버를 원하는 위치에 정렬하는 데는 용이하지 않다. 나노 기공을 갖는 AAO 주형을 전극으로 나노와이어를 전기 중합(electropolymerization)하는 연구가 진행되었다. 다량의 나노와이어를 동시에 만들 수 있지만, AAO 주형을 화학적으로 제거해야 하며, 제작된 나노와이어를 정제하고 정렬해야 하는 어려움이 있다.

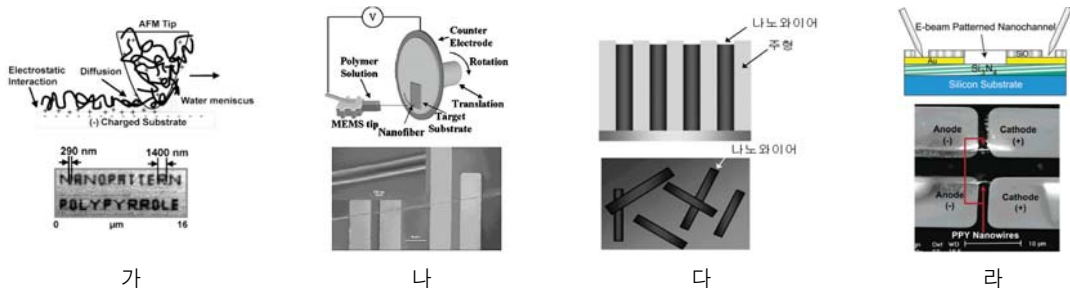


그림 17. 전도성 고분자 나노와이어 - (가)Dip-pen 리소그래피, (나)전기방사, (다)주형, (라)나노채널을 이용한 전기 중합^[23-25]

최근 Ramanathan^[25]은 반도체 공정으로 anode, cathode 전극과 전극간의 나노채널을 형성한 후, 이 나노채널을 이용하여 폴리피롤, 폴리아닐린 나노와이어를 중합하였다. 이 방법은 센서 플랫폼위에 직접 나노와이어를 형성하므로 나노와이어의 정렬이 필요 없으며, 각각 다른 재료의 나노와이어를, 원하는 위치에 동시에 제작/기능화 할 수 있으므로 각각 다른 물질을 동시에 검출 할 수 있는 강점이 있다.

전도성 고분자의 표면 기능화 방법은 수용기가 물리적으로 섞인 고분자를 만드는 방법과 제작된 전도성 고분자에 공유결합으로 수용기를 부착하는 방법으로 나눌 수 있다. 수용기가 물리적으로 섞인 고분자를 만드는 방법은 수용기(receptor)가 첨가된 모노머 용액으로부터 폴리머를 중합하는 것으로써, 용액에 전류 또는 전압이 가해질 때, 전하를 띤 수용기가 중합이 발생하는 전극으로 이동하여 전도성 폴리머에 물리적으로 결합하게 되는 방법이다. 이 방법은 전기 중합과 폴리머 기능화가 한 번에 이루어질 뿐만 아니라, 전하를 띤 어떤 수용기라도 부착을 위한 기능이 없이 폴리머 표면에 부착이 가능한 장점이 있다. 그러나 수용기가 수용체가 결합하는 부분이 밖으로 드러나지 않고 폴리머 안쪽에 위치할 수 있으므로 표면 기능화 효율이 떨어질 수 있다.

제작된 전도성 고분자에 공유결합으로 수용기를 부착하는 방법은 모노머 또는 폴리머의 기능화기와 수용기의 공유 결합을 이용하는 방법으로써 현재까지 많은 연구가 진행되고 있지 않은 분야이다. 이 분야의 연구가 활발히 진행되어 공유결합으로 부착가능한 수용기가 많아지게 될수록 전도성 폴리머의 응용분야는 더욱더 확대될 것으로 기대된다.

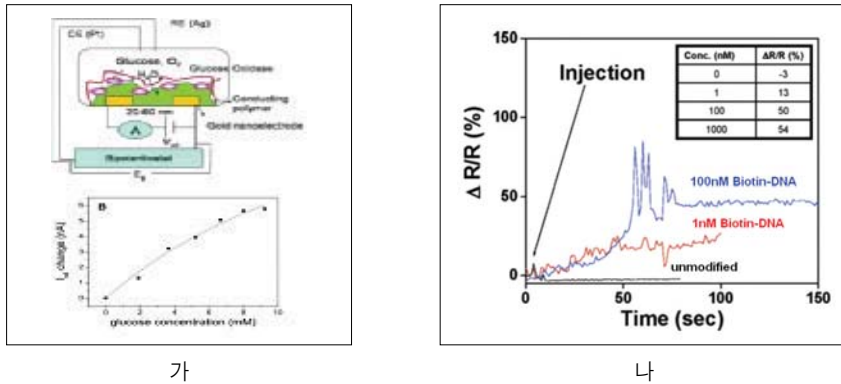


그림 18. 전도성 고분자 나노와이어 바이오센서 - (가)Glucose 검출, (나)Biotin-DNA 검출^[26,27]

바이오센서로 전도성 폴리머 나노와이어를 활용한 연구에서는 주로 전기 중합 중에 수용기가 물리적으로 섞인 나노와이어를 제작하였다. 글루코스 산화제(GOx)가 섞인 폴리아닐린 나노와이어를 제작하여 글루코스와 반응할 때 폴리아닐린 나노와이어의 전기 전도도가 변화하는 것을 확인하였다^[26]. Ramanathan^[27]은 avid인이 결합된 폴리피롤 나노와이어를 중합하고, 그림 18과 같이 20nM의 biotin-DNA가 검출 가능함을 보였다.

나노채널을 이용한 전기중합으로 전도성 폴리머 나노와이어를 제작하는 경우, 제작 공정이 간단하고, 여러 물질을 동시에 검출 할 수 있으며 폴리머 중합과 동시에 표면 기능화가 이루어지는 장점이 있다. 전도성 폴리머를 이용한 바이오센서에 관한 연구는 아직 초기 단계이지만, 이러한 장점으로 인해 앞으로 더 활발한 연구가 진행될 것으로 기대된다.

4. 결 론

외팔보를 이용한 화학 또는 생체 물질 검출 센서는 기존의 생화학적 방법이 아닌 센서 구조물의 기계적인 특성을 이용한 것을 특징으로 하며 나노바이오 센서 가운데 가장 활발한 연구가 진행되고 있다. 최근에는 측정에 대한 재현성, 선택성, 안정성을 개선하기 위한 노력이 이루어지고 있으며, 이를 위해 새로운 측정 방법, 표면 기능화 방법, 측정 데이터 처리 방법 등이 연구되고 있다

나노와이어의 제작과 바이오 센서로서의 응용에 대한 연구는 아직 연구 개발의 초기 단계에 있다. 나노 와이어는 민감도와 직접도가 매우 높고, 외부 자극에 대해 전기적인 성질이 변하므로 비표지 검출이 가능하며, 표면 기능을 통해 바이오 물질과 결합할 수 있으므로 차세대 바이오 센서로서 사용하기에 매우 적합하다. 앞으로 더 많은 연구가 진행되어, 나노와이어 형상의 일관성이 유지되고 대량의 나노와이어를 집적화된 소자에 저렴하고 빠르게 집적하는 문제에 더 많은 진전이 이루어지면 나노와이어를 기반으로 하는 바이오 센서의 응용이 상업적으로도 더

욱 활발해 질 것으로 기대된다.

이와 같이 나노바이오 센서는 의료, 환경, 군사용 등 각종 센서에 응용할 수 있으며 대체 감각기관의 핵심기술로서 부각 받고 있다. 특히 외팔보 센서와 나노와이어 센서는 급격히 증가하고 있는 의료용 진단기기, 미세 바이오 장비, 극미량 생화학 분석장비 등의 차세대 센서 분야의 핵심 기술로 앞으로 인류 건강과 복지 향상에 큰 공헌을 할 수 있을 것이라 생각된다.

❁ 참고 문헌

- [1] 과학신문 2004년 12월 17일 기사 - 유지영 기자
- [2] Lang, H.P., et al., Cantilever array sensors, *Materialstoday* April, pp.30 (2005)
- [3] Raiteri, R., et al., Micromechanical cantilever-based biosensors, *Sens. Actuators B* 79, pp.115 (2001)
- [4] Meyer, G., et al., Optical-beam-deflection atomic force microscopy: The NaCl (001) surface, *Appl. Phys. Lett.* 56, pp.2100 (1990)
- [5] Blanc, N., et al., Scanning force microscopy in the dynamic mode using microfabricated capacitive sensors. *J. Vac. Sci. Technol. B* 14, pp.901 (1996)
- [6] Tortonese, M., et al., Atomic resolution with an atomic force microscope using piezoresistive detection, *Appl. Phys. Lett.* 62, pp.834 (1993)
- [7] Zurn, S., et al., Fabrication and structural characterization of a resonant frequency PZT microcantilever, *Smart Mater. Struct.* 10, pp.252 (2001)
- [8] Thundat, T., et al., Detection of mercury vapor using resonating microcantilevers, *Appl. Phys. Lett.* 66, pp.1695 (1995)
- [9] Lang, H.P., et al., An artificial nose based on a micromechanical cantilever array, *Analytica chimica acta.* v.393 no.1, pp.59 (1999)
- [10] Pinnaduwege, L.A., et al., Detection of trinitrotoluene via deflagration on a microcantilever, *J. Appl. Phys.* 95, pp.5871 (2004)
- [11] Ji, H.-F., et al., Detection of pH variation using modified microcantilever sensors, *Sens. Actuators, B* 72 pp.233 (2001)
- [12] Ji, H.-F., et al., A novel self-assembled monolayer (SAM) coated microcantilever for low level caesium detection, *Chem. Commun. (Cambridge)* (6), pp.457 (2000)
- [13] Fritz, M.K., et al., Translating Biomolecular Recognition into Nanomechanics, *Science* 288 pp.316 (2000)
- [14] Wu, G., et al., Bioassay of prostate-specific antigen (PSA) using microcantilevers, *Nat. Biotechnol.* 19, pp.856 (2001)
- [15] Carrascosa, L.G., et al., Nanomechanical biosensors: a new sensing tool, *Trends in analytical chemistry : TrAC* 25, pp.196 (2006)
- [16] Wanekaya, A., et al., Nanowire-Based Electrochemical Biosensors, *Electroanalysis* 18(6), pp.533 (2006)

- [17] Patolsky, F. and Lieber, C. M., Nanowire Nanosensors, *Materials Today* 8, pp.20 (2005)
- [18] Hahn, J. and Lieber, C., Direct Ultrasensitive Electrical Detection of DNA and DNA Sequence Variations Using Nanowire Nanosensors, *Nano Lett.* 4, pp.51 (2004)
- [19] Li, Z., et al., Sequence-Specific Label-Free DNA Sensors Based on Silicon Nanowires, *Nano Lett.* 4, pp.245 (2004)
- [20] Chung, J., et al., Toward Large Scale Integration of Carbon Nanotube, *Langmuir* 20(8), pp.3011 (2004)
- [21] So, H., et al., Single-Walled Carbon Nanotube Biosensors Using Aptamers as Molecular Recognition Elements, *J. Am. Chem. Soc.* 127, pp.11906 (2005)
- [22] Chen, R. J., et al., Noncovalent functionalization of carbon nanotubes for highly specific electronic biosensors, *PNAS* 100, pp.4984 (2003)
- [23] Lim, J.-H., et al., Electrostatically driven dip-pen nanolithography of conducting polymers, *Adv. Mater.* 14, pp.1474 (2002)
- [24] Liu, H., et al, Polymeric Nanowire Chemical Sensor, *Nano Lett.* 4(4), pp.671 (2004)
- [25] Ramanathan, K., et al., Individually Addressable Conducting Polymer Nanowires Array, *Nano Lett.* 4(7), pp.1237 (2004)
- [26] Forzani, E. S., et al., A Conducting Polymer Nanojunction Sensor for Glucose Detection, *Nano Lett*(4), pp.1785 (2004)
- [27] Ramanathan, K., et al., Bioaffinity Sensing Using Biologically Functionalized Conducting-Polymer Nanowire, *J. Am. Chem. Soc.* 127, pp.496 (2005)



이 준 희

· 한국기계연구원 미래기술연구부 선임연구원
· 관심분야 : 나노바이오 센서, 나노바이오 광촉정 시스템
· E-mail : meek@kimm.re.kr



이 지 혜

· 한국기계연구원 미래기술연구부 선임연구원
· 관심분야 : 나노바이오센서, 미세접합, 전자패키징
· E-mail : jihyelee@kimm.re.kr



허 신

· 한국기계연구원 미래기술연구부 선임연구원
· 관심분야 : 바이오촉정, 나노바이오 센서
· E-mail : shur@kimm.re.kr



임 현 의

· 한국기계연구원 미래기술연구부 선임연구원
· 관심분야 : 나노표면, 나노바이오 센서
· E-mail : helim@kimm.re.kr