

Extended Gate를 이용한 MOSFET형 단백질 센서 제작 및 특성

이상권 · 손영수** · 최시영*†

Fabrication and characteristics of MOSFET type protein sensor using extended gate

Sang-Kwon Lee, Young-Soo Sohn**, and Sie-Young Choi**†

Abstract

In this paper, we have fabricated on extended-gate field effect transistor (EGFET)-type protein sensor for the application to a CRP detection. We used the self-assembled monolayer (SAM) to adhere or entrap biomolecules, namely CRP antibodies. The experimental result shows that the proposed SAM is well immobilized on the gold gate surface. So the drain current was varied by antigen-antibody interactions on the gate surface because of the CRP charge. Experimental results related to the formation of SAM, antibody, antigen were obtained by measuring the electrical characteristics of the EGFET device.

Key Words : EGFET, SAM, CRP, protein sensor

1. 서 론

최근 인간의 유전정보가 밝혀지면서, 단백질의 구조 및 기능 그리고 단백질 측정센서 개발에 대한 연구 방법들이 개발되고 있다. 단백질 센서로는 형광, 화학발광, 질량분석, SPR(surface plasmon resonance) 등의 기술을 이용하는 센서들이 일반적으로 사용되었다. 그러나 이 방법들은 형광물질의 사용으로 인한 복잡한 전처리 과정이 필요할 뿐만 아니라 고가인 측정기기와 주변장치 때문에 전체 시스템을 소형화시키는데 장애가 되어 상용화에는 어려움이 있다.

반면 FET(field effect transistor)형 반도체 센서는 표준 반도체 공정기술을 이용해 제조됨으로 저가격, 소형화, 규격화를 이룰 수 있어 대량생산이 가능할 뿐만 아니라 현장 · 현시적 모니터링에 유리하다. 특히 센서가 집적회로 공정기술을 이용하여 제조되기 때문에 측정회로와 센서를 하나의 칩으로 집적화함으로써 휴대용

센서 개발에도 매우 유리하다. 생체 관련 물질과 FET가 복합된 형태인 단백질 칩은 IT-BT-NT 기술이 모두 활용되는 대표적인 융합기술이라 할 수 있다^[1-3].

그러나 지금까지 연구해 온 MOSFET(metal oxide silicon field effect transistor)형 단백질 센서는 몇 가지 문제점을 가지고 있다. MOSFET형 단백질 센서의 구조는 MOSFET의 게이트 전극에 측정용액을 넣고 기준전극으로 대치시킨 구조이다. 이러한 구조의 측정은 먼저 MOSFET의 게이트에 변화를 줌으로써 MOSFET의 재활용이 어렵다. 소자가 용액 내에 직접 접촉 되므로 소자에 나쁜 영향을 미치게 된다. 즉 게이트가 노출되어 있기 때문에 소자가 빛과 열 그리고 기타 입자 (particle) 등에 의해 영향을 받게 되어 정확한 소자의 특성 값을 측정하기가 어렵게 된다.

이러한 문제점을 가지는 MOSFET형 단백질센서의 문제점을 보완하기 위하여 본 논문에서는 extended gate FET(EGFET)형 단백질센서를 제안하였다. 제안한 extended gate FET형 단백질 센서의 구조는 기존의 연구되어 온 확장된 gate 형태가 아닌 gate가 탈 · 부착이 가능하도록 완전히 뽑아낸 형태이다.

Extended gate 소자를 뽑아냄으로써 MOSFET 소자는 용액에 접촉 되지 않고 측정이 가능하게 되는 구조를 가질 수 있게 된다. 따라서 extended gate FET형 단백질센서는 FET형 바이오센서의 장점을 모두 가지면

경북대학교 센서 및 디스플레이공학과(Department of Sensor and Display Engineering Kyungpook National University)

*경북대학교 전자공학과(Daegu Gyeonbuk Institute of Science & Technology)

**대구경북과학기술연구원(Daegu Gyeonbuk Institute of Science & Technology)

†Corresponding author: sychoi@ee.knu.ac.kr

(Received : December 29, 2006, Accepted : February 12, 2007)

서, 그 문제점을 보완할 수 있는 센서를 제조할 수 있게 된다^[4-6].

2. 실험

본 논문에서는 바탕으로 사용할 MOSFET를 표준 MOS 공정을 이용하여 제조하였다. 먼저 MOSFET의 칩의 크기는 1.5 mm × 3mm이며 게이트의 중형비는 20 μm × 600 μm이다.

다음으로 제안한 extended gate FET형 센서를 제조하기 위하여, 감지막으로 사용할 extended gate를 제조하였다. 본 실험에서는 extended gate 금속으로 SAM의 반응기(thiol)와 흡착 특성이 아주 뛰어난 금(gold, Au)을 선택하였고, 감지 막으로 사용하게 될 extended

gate 면적을 각각 다르게 제작할 수 있게 MASK를 제작하였다.

그림 1은 제안한 extended gate 소자의 공정 모식도를 나타내었다.

(a) 먼저 Si(100)방향의 wafer를 초기세척 하여 준비하였고, 절연막 SiO₂를 1050 °C에서 40분간 습식 산화법을 사용하여 성장하였다.

(b) 다음 공정으로 extended gate 감지막으로 사용하기 위한 금속 NiCr/Au를 열 증착방법을 이용하여 각각 50 Å, 500 Å 증착하였다.

(c) extended gate 패턴을 형성하기 위해서 마스크를 사용하여 패터닝을 하였다.

(d) 그리고 마지막으로 각각에 맞는 etchant를 사용하여 금속을 제거하였고, 센서로 사용하기 위하여 와이어 본딩을 한 후 실리콘 러버(silicon rubber)를 사용하여 절연하였다.

제작된 MOSFET와 extended gate 소자의 사진은 그림 2에서 나타내었다.

본 논문에서 제안한 extended gate FET형 단백질 센서의 구조의 계략도를 그림 3에서 나타내었다. 구조는 MOSFET센서를 완전히 보호하기 위하여 단백질을 측

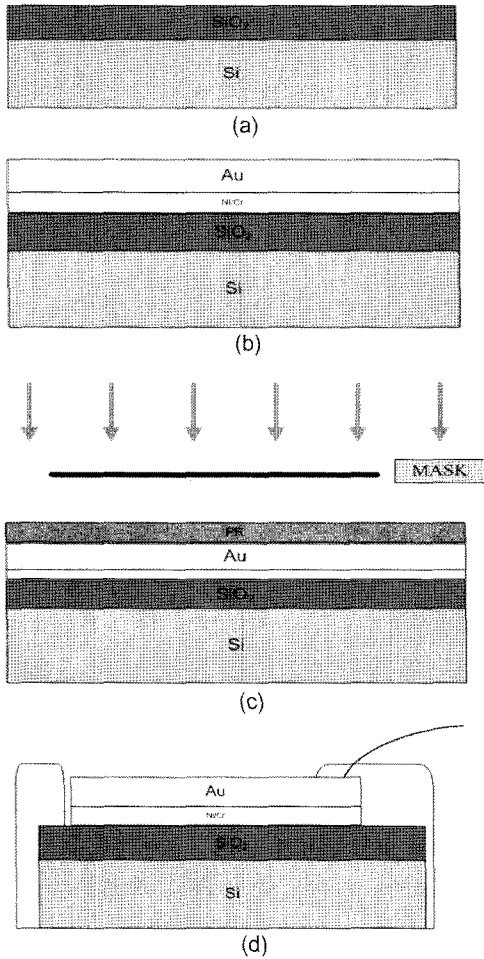


그림 1. Extended gate 제조 공정 모식도
Fig. 1. Schematics of fabrication process of extended gate.

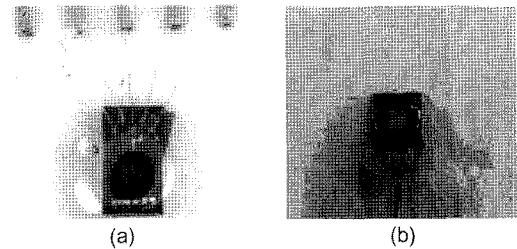


그림 2. 제조된 센서의 사진: (a) MOSFET (b) extended gate
Fig. 2. Photograph of the fabricated sensors: (a) MOSFET and (b) extended gate.

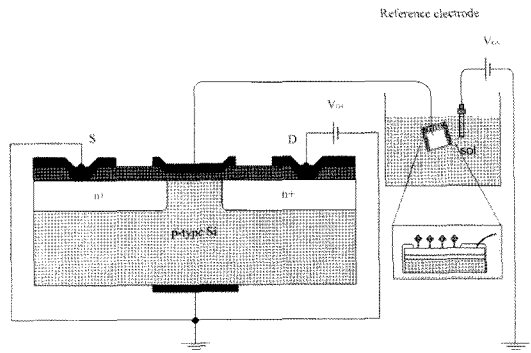


그림 3. EGFET형 단백질센서 구조
Fig. 3. Structure of protein sensor type EGFET.

정하는 gate소자가 하나 더 있는 형태이다. 즉 구조를 다시 언급하면 sensitive membrane소자, 즉 extended gate소자 하나와 MOSFET소자가 합쳐져서 하나의 센서를 이루는 구조이다. Extended gate소자는 용액 내에 직접 dipping(dipping)이 되어서 단백질 흡착여부를 감지하게 되고 그의 따른 전기적 변화를 측정하게 된다. Extended gate소자 표면에서 측정된 전기적 변화는 MOSFET의 게이트에 전달되고 이 변화량이 소자의 전류를 변화 시키게 된다. Extended gate FET형 단백질 센서의 감지원리는 MOSFET형 단백질 센서의 감지원리와 거의 동일한 형태이다.

다음실험으로 extended gate FET형 단백질 센서에 extended gate 전극으로 gold를 형성하였고 그 위에 생체물질을 식별하는 수용체인 자기조립 단분자막을 형성하였다.

자기조립단분자막을 형성하기 위한 조건들은 다음과 같다. 먼저 감지막으로 사용되는 extended gate를 준비하고 반도체 표준 세척을 한다. Extended gate의 표면을 탈이온수로 세척하고, SAM을 형성하기 위해 11-Mercapto undecanoic acid를 포함하고 있는 버퍼용액 속에 24시간 유지시키는 방법이다. 여기서 버퍼용액으로는 ethanol-water-acetic acid (85/10/5)를 사용하였다. 버퍼용액 내에 있는 Au 표면과 싸이올의 강한 공유결합이 발생하게 되고 이 막이 고정화됨으로써 최종적인 SAM이 완성된다^{7,9)}.

생체분자의 감지를 위한 측정 시스템으로서 MOSFET의 전형적인 전기적 특성을 통한 측정 방식이 가능한 영전위(null-balance) 측정방식을 이용하여 표면 전위를 측정하였다. MOSFET의 전기적인 특성을 바탕으로 하는 센서의 출력은 반도체 파라미터 분석기를 사용하여 측정하였으며 영전위 방식은 자체 제작된 측정 회로를 통해 랩뷰 시스템(labview system)에 적용시켜 측정하였다. 측정 시스템의 개략도와 영전위회로를 그림 4에 나타내었다.

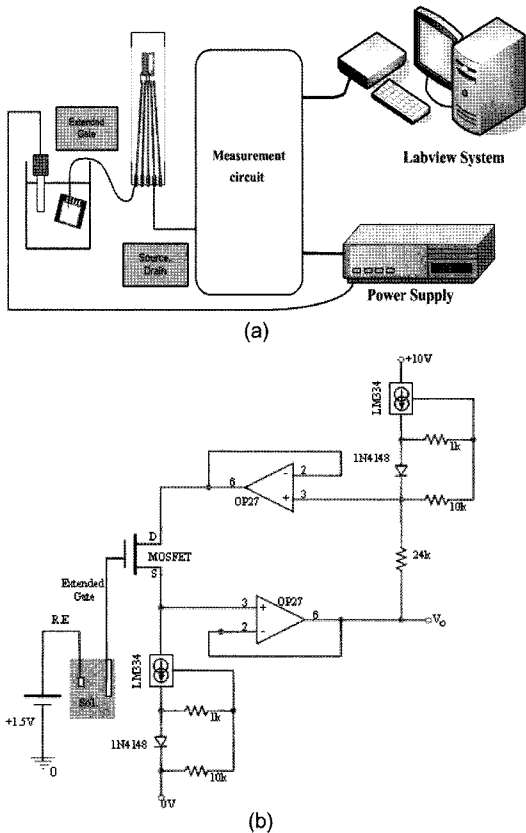


그림 4. 측정 시스템: (a) 측정장치의 개략도, (b) 영전위방식을 이용한 측정회로
Fig. 4. Measurement system: (a) Schematic diagram of measurement system and (b) Measurement circuit employing null-balance method.

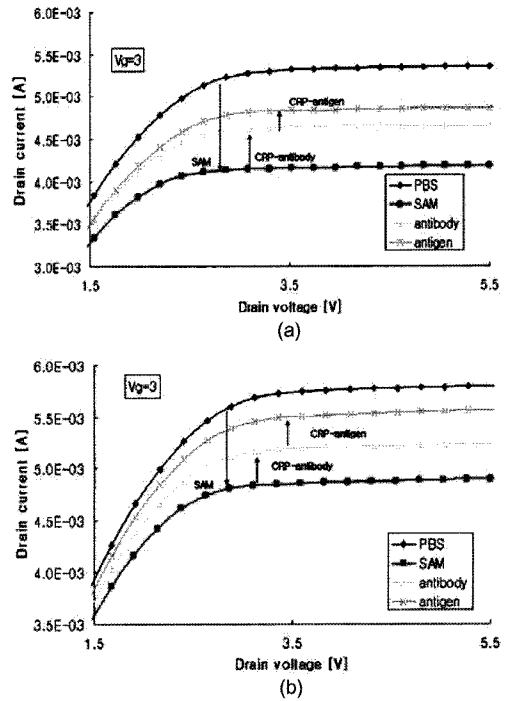


그림 5. 단백질센서 전류특성: (a) MOSFET형 단백질센서, (b) Extended gate FET형 단백질센서
Fig. 5. Drain current characteristics of protein sensor: (a) MOSFET type protein sensor and (b) protein sensor using extended gate.

3. 결과 및 고찰

본 논문에서 제안한 extended gate FET형 단백질 센서의 전류 특성을 측정하기 위하여 기존의 FET형 단백질 센서의 전류 특성을 측정하였고, 그리고 extended gate FET형 단백질 센서의 전류 특성을 측정하여 서로의 특성을 비교하는 실험을 진행하였다.

그림 5은 SAM, CRP 단백질에 대한 MOSFET형 단백질 센서와 extended gate FET형 단백질 센서의 드레인 전류 특성을 각각 나타내었다. 센서를 PBS용액에 담핑하였으며, gate 전압이 3 V인가 되었을 때 전류의 변화량을 각각 확인하였다.

Au 위에 SAM을 흡착시켰을 때는 전류가 감소함을 확인할 수가 있었고, CRP-항체를 흡착시켰을 때는 전류가 증가함을 확인하였고, 마지막으로 CRP-항체와 CRP-항원이 결합 되었을 때 전류가 증가함을 각각 확인하였다. 여기서 CRP-항체가 CRP-항원과 결합되었을 때 전류의 변화는 약 0.2 mA 변화함을 확인하였다. 그리고 extended gate FET형 단백질을 사용하여 측정하였을 때 항체-항원 반응결과 전류는 약 0.35 mA 변화함을 확인하였다. 여기에서 MOSFET형 단백질 센서와 extended gate FET형 단백질 센서와 각각의 전류 변화량을 비교하면 extended gate FET형 단백질 센서

가 변화량이 증가함을 확인할 수가 있었다. 또한 결과로써 각각의 바이오 물질이 가지고 있는 전하에 의해 FET의 전류가 변화되었음을 확인할 수가 있었다.

다음으로 extended gate FET형 단백질센서의 실시간 전압특성에 대한 실험을 진행하였다. 실험은 extended gate면적의 크기가 다른 소자를 준비하였으며, 영전위 회로를 이용하여 측정을 하였다. 이때 사용한 CRP 단백질의 농도는 10 ug/mL에서 측정하였고, MOSFET와 extended gate소자와 연결된 리드선의 길이는 5 cm로 조건을 동일하게 두고 측정을 실시하였다.

실험 방법은 먼저 CRP-항체를 흡착시켰을 때 시간에 따른 extended gate표면의 전위변화를 측정하였다. 그리고 CRP-항원을 반응시켰을 때 생기는 전위변화를 실시간측정으로 하였고, 측정결과는 그림 6에서 나타내었다.

Extended gate 면적의 크기가 $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$ 에서 CRP-항체와 항원이 결합되었을 때 출력전압은 12 mV가 변화되었다. 그리고 $0.6 \times 0.6 \text{ mm}^2$ 에서는 14 mV 변화되었고, $0.7 \times 0.7 \text{ mm}^2$ 에서는 38 mV 변화되었으며, $1 \times 1 \text{ mm}^2$ 에서는 60 mV가 각각 변화되었음을 확인하였다.

그림 7에서는 extended gate 크기에 따라 각각의 출력변화량을 비교하기 위하여 나타내었다. 그래프를 볼 때 extended gate 면적의 크기가 커짐에 따라 gate 표

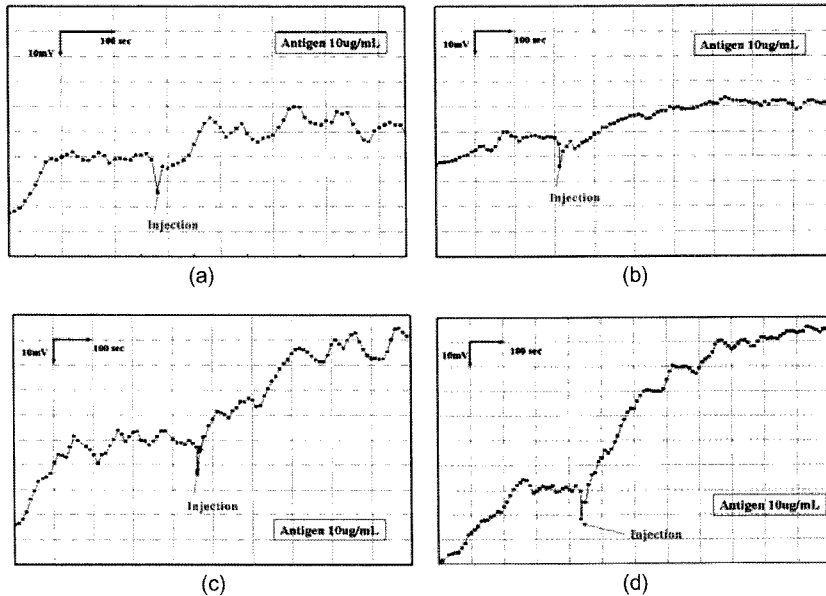


그림 6. Extended gate 크기 변화에 따른 실시간 출력전압 특성: (a) $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$, (b) $0.6 \times 0.6 \text{ mm}^2$, (c) $0.7 \times 0.7 \text{ mm}^2$, (d) $1 \times 1 \text{ mm}^2$

Fig. 6. Variation of output voltage with time for various extended gate areas: (a) $0.5 \times 0.5 \text{ mm}^2$, (b) $0.6 \times 0.6 \text{ mm}^2$, (c) $0.7 \times 0.7 \text{ mm}^2$, and (d) $1 \times 1 \text{ mm}^2$.

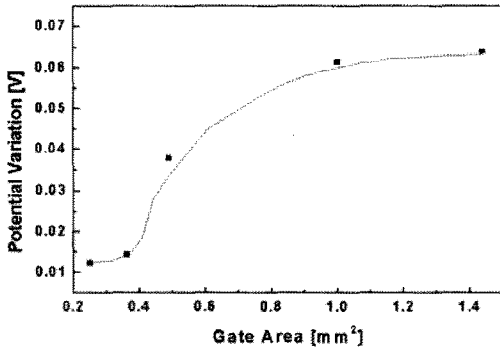


그림 7. CRP-항원이 CRP-항체와 결합되었을 때 extended gate 크기에 따른 전위 변화량
 Fig. 7. Variation of potential with extended gate area when CRP antibody-antigens were binding.

면에 나타나는 전위차도 증가함을 확인할 수가 있었다. 이 결과는 extended gate 크기가 증가함에 따라 표면에 CRP-항체와 CRP-항원이 결합하는 영역이 증가하게 되고 따라서 출력되는 전압값이 커지게 됨을 확인할 수가 있었다. 그러나 extended gate 면적의 크기가 계속적으로 증가하게 되더라도 감지막 표면에 흡착되어 있는 CRP-항체와 반응할 수 있는 CRP-항원의 농도는 한계가 있기 때문에 모든 CRP-항원이 결합하게 되면 출력전압은 일정하게 나타나게 될 것이다.

마지막으로 금속 막에 SAM의 흡착여부와 CRP 항체-항원 반응에 의한 결합에 따라 extended gate FET형 단백질 센서의 실험결과와 타당성을 입증하기 위해 SPR 측정 실험을 수행하였다. SPR 센서의 동작원리는 입사광의 입사각 변화에 따른 공명점의 이동을 관찰하여 미량의 화학적, 생물학적 물질을 감지하는 방법이다. 그림 8은 SPR 측정결과를 나타낸 그래프이다.

측정결과 먼저 Au위에 SAM이 흡착되었을 때 공명 특성을 확인하면, Au 박막에 대한 공명각은 50.6°이지만 Au 박막위에 SAM이 흡착되어 고정화된 상태에서의 공명각은 50.9°로 나타났다. SAM위에 CRP-항체가 고정화 되었을 때 공명각은 51°로 나타났고, CRP-항체와 CRP-항원이 반응 하였을 때 공명각은 51.1°로 나타났다. 각도가 변하는 경향과 굴절률의 값을 통해 SAM, CRP-항체의 흡착여부와 CRP 항체-항원 반응을 확인할 수가 있었다.

4. 결 론

본 논문에서는 MOSFET형 단백질 센서의 단점을 보완하기 위하여 extended gate FET형 단백질센서를

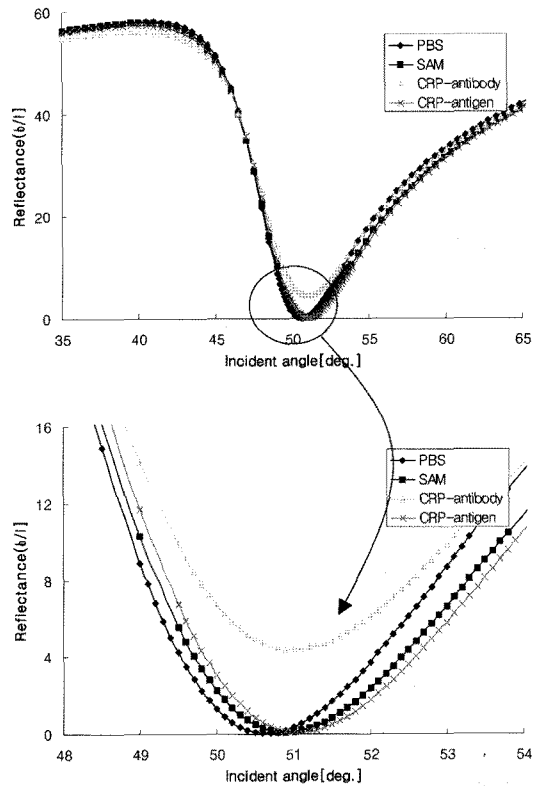


그림 8. SPR 측정
 Fig. 8. SPR Measurement.

제안하였다. 그리고 센서의 제조는 반도체 공정을 이용하여 EGFET형 단백질센서를 제작하였다. 먼저 기존의 MOSFET형 단백질 센서와 제안한 extended gate FET형 단백질 센서의 전류 특성을 비교하였고, CRP-항체와 CRP-항원이 결합되었을 때 전류는 MOSFET 경우 약 0.2 mA 변화함을 확인하였고, extended gate FET형 단백질 센서를 사용하여 측정하였을 때 전류는 약 0.35 mA 변화함을 확인하였다.

Extended gate FET형 단백질 센서의 실시간 전압특성을 확인하였고, 이때 extended gate 소자의 면적을 각각 달리하여 측정한 결과는 extended gate 면적의 크기가 0.5 × 0.5 mm², 0.6 × 0.6 mm², 0.7 × 0.7 mm², 1 × 1 mm²에서 각각 12 mV, 14 mV, 38 mV, 60 mV 변화되었음을 확인하였다. 마지막으로 extended gate FET형 센서에 SAM, 단백질 흡착여부를 확인하기 위하여 SPR을 측정하였고, 공명각 변화로 단백질 흡착여부를 확인할 수가 있었다.

실험결과를 바탕으로 볼 때 새로 제안한 extended gate FET형 단백질 센서가 단백질 감지 센서로 사용하

기에 적합함을 확인할 수가 있었다. 그러나 MOSFET와 extended gate와 연결시키는 리드선, 접촉저항 등에 의해 출력전압의 잡음과 단백질 흡착이 되어 포화되는 시간문제 등 좀 더 연구가 필요한 것으로 생각한다. 앞으로 더 많은 연구를 통해 단백질 센서의 상용화에 많은 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글

본 연구는 대구·경북과학기술연구원의 지원으로 수행된 결과입니다.

참고 문헌

- [1] M. J. Schoning and A. Poghosian, "Recent advances in biologically sensitive field-effect transistors (BioFET)", *The Royal Society of Chemistry 2002*, pp. 1137-1151.
- [2] 전자부품연구원, "Bio chip의 산업동향", 6 pp. 1-8, 2003.
- [3] K. Y. Park, K. M. Park, Y. S. Cho, H. S. Kim, Y. S. Bae, and S. Y. Choi, "Fabrication and characteristics of BioFET albumin sensor using new self-assembled monolayer", *Transducers' 05 Seoul Korea, Digest of Technical Papers*, 2, pp. 1778-1781, 2005.
- [4] J. C. Chen, J. C. Chou, T. P. Sun, and S. K. Hsiung, "Portable urea biosensor based on the extended-gate field effect transistor", *Sensor and Actuators B*, vol. 91, pp. 180-186, 2003.
- [5] L. T. Yin, J. C. Chou, W. Y. Chung, T. P. Sun, and S. K. Hsiung, "Study of indium tin oxide thin film for separative extended gate ISFET", *Materials Chemistry and Physics*, vol. 70, pp. 12-16, 2001.
- [6] D. S. Kim, J. E. Park, J. K. Shin, and P. K. Kim, "An extended gate FET-based biosensor integrated with a Si microfluidic channel for detection of protein complexes", *Sensor and Actuators B*, vol. 117, pp. 488-494, 2006.
- [7] J. N. Barbosa, M. A. Barbosa, and A. P. Aguas, "Inflammatory responses and cell adhesion to self-assembled monolayers of alkanethiolates on gold", *Biomaterials*, vol. 25, pp. 2557-2563, 2004.
- [8] J. Homola, I. Koudela, and S. S. Yee, "Surface plasmon resonance sensors based on diffraction gratings and prism coupler: sensitivity comparison", *Sensors and Actuator B*, vol. 54, pp. 16-24, 2001.
- [9] 한승우, 박근용, 김민석, 김홍석, 배영석, 최시영, "자기조립 단분자막을 이용한 MOSFET형 단백질센서의 제작 및 특성", *센서학회지*, 제13권, 제2호, pp. 90-95, 2004.
- [10] 이승기, "SK 지수를 이용한 플라즈마 공명 바이오센서의 측정방법의 분류", *센서학회지*, 제13권, 제5호, pp. 342-349, 2004.
- [11] K. Ideta and T. Arakawa, "Surface plasmon resonance study for the detection of some chemical species", *Sensors and Actuator B*, vol. 13-14, pp. 384-386, 1993.
- [12] J. Homola, I. Koudela, and S. S. Yee, "Surface plasmon resonance sensors based on diffraction gratings and prism coupler: sensitivity comparison", *Sensors and Actuator B*, vol. 54, pp. 16-24, 2001.



이 상 권

- 1980년 2월 19일생
- 2005년 위덕대학교 반도체공학과 졸업(공학사)
- 현재 경북대학교 대학원 센서 및 디스플레이공학과 석사과정



최 시 영

- 1972년 경북대학교 전자공학과(공학사)
- 1974년 경북대학교 전자공학과(공학석사)
- 1986년 日本 東北大學(공학박사)
- 현재 경북대학교 전자전기컴퓨터학부 교수



손 영 수

- 1994년 경북대학교 물리학과 졸업(이학사)
- 1997년 경북대학교 대학원 물리학과 졸업(이학석사)
- 2001년 The University of Texas at Austin, Department of Electrical and Computer Engineering(공학박사)
- 현재 대구경북과학기술연구소 선임연구원