

바이오센서의 연구동향

박 제 군

LG 전자기술원, Bio Electronics 그룹

I. 서 론

바이오센서(biosensor)는 각종 생리활성 물질 및 화학물질을 분석, 측정, 진단, 검색해 낼 수 있어 점점 그 중요성을 더해가고 있다. 분자간의 선택적 반응을 이용하므로 다른 물질에 의한 간섭을 줄이고, 측정대상 물질을 고 감도로 구별해 낼 수 있다. 가격을 낮추어 대량생산도 가능하고, 감응속도를 빠르게 할 수 있어 원하는 곳 어디에서나 실시간으로 그 측정대상 물질을 모니터링 할 수 있는 장점이 있다. 가장 큰 단점은 바이오센서를 재사용 하거나 여타 센서처럼 연속적으로 사용하는 데는 많은 제한이 있다는 점이다. 이는 바이오센서에 이용된 생체물질이 원래의 기능을 발현하는 자연계의 환경과 다르게 처해있기 때문이다. 그러나, 이러한 센서의 재사용 문제는 바이오센서를 진단용으로 사용하려는 관점에서는 오히려 장점이 될 수 있다. 혈액을 다루고 측정하는 데는 일회용센서가 위생적이고, 바이오센서 제조사 입장에서도 상업적으로 이득이다.

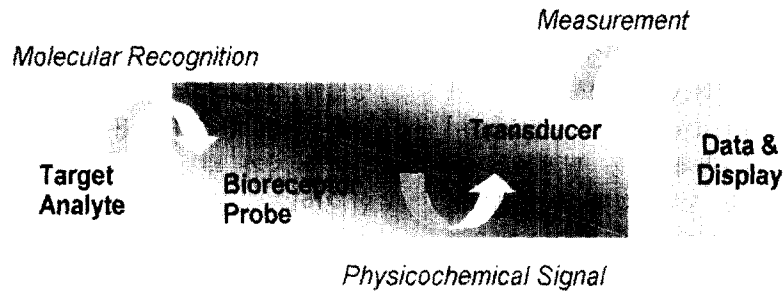
지금까지 바이오센서 개발연구는 특정 생리활성 물질의 농도를 정량하거나 분석하는 도구로서 다양한 연구개발 노력이 진행되어 왔다^[1]. 이미 혈당측정기, 혈액이온성분 분석기, 생체시료 연구용 기기 등과 같이 의료 및 환경산업 분야에 사용될 수 있는 휴대용 측정기와 연구 목적의 자동화 분석기기 형태로 관련 시장이 형성되어 있고, 임상 및 의료용 진단과 식품 위생, 농업, 정밀화학 분야 등에 걸쳐 광범위한 응용이 기대되고 있다. 최근에는 인간의 유전정보 규명, 질병진단,

예방의학, 그리고 신약 후보물질의 대량 검색 수단으로서 DNA칩, 단백질 칩 등과 같은 바이오칩 기술이 급속히 발전되고 있기 때문에 바이오센서의 기능 또한 단순한 분석 수단을 뛰어넘어 진단과 대량검색의 기능이 강조되고 있다. 바이오센서 연구의 당면과제는 바이오센서 고유의 장점을 최대한 살리면서, 기존의 분석도구와는 분명한 차별성을 갖는 제품의 소형화, 편의성, 정확성, 신뢰성 등을 개선해 나가는 데 있다. 따라서, 최근의 연구동향은 생물학, 화학, 의학, 전자, 물리, 컴퓨터, 기계공학 등 최첨단 학문의 관련 기술이 복합적으로 융합되면서 실용화에 필요한 요소기술이 접목되고 점점 소형화, 시스템화되어 가고 있는 추세이다. 예로서, 플라스틱 MEMS(microelectromechanical system) 기술, μ -TAS(total analysis system) 기술, 소량의 유체를 다루기 위한 microfluidics 기술 등이 결합되고 있고, 나노기술(nanotechnology)을 이용한 바이오센서도 개발되고 있다.

본 논문에서는 바이오센서의 개념과 응용분야를 개괄적으로 논하고, 대표적인 바이오센서의 예를 중심으로 생체 진단과 대량검색 수단으로서 바이오센서의 발전 방향을 전망하기로 한다.

II. 바이오센서의 개념과 응용분야

생명체내에는 수 많은 유기분자들이 상호 유기적으로 작용하면서 다양한 생화학적 반응에 의해 에너지와 정보의 전달 및 변환이 이루어지고 있



〈그림 1〉 바이오센서의 기본 구성도

다. 생체 내에서 일어나는 현상을 이해하고, 활용하기 위해서는 생체 반응을 정성적 또는 정량적으로 측정해야 하는데 이러한 경우 바이오센서를 이용하면 된다. 생체물질과 전극간의 조합에 의해 생화학적으로 중요한 물질을 측정할 수 있다는 생각은 1962년 Clark과 Lyons에 의해 처음으로 제안되었고, 1967년 Updike와 Hicks에 의해 “효소전극(enzyme electrode)” 개념이 대두되었다. 그 뒤 비슷한 원리의 많은 연구가 이루어지면서 1980년대 이후 “바이오센서”란 용어가 정식으로 통용되기 시작했다. 바이오센서란 생체물질만이 갖는 분자간의 선택적인 반응성을 이용하여 다양한 생리활성 물질의 농도를 신속하게 정량할 수 있는 센서이다. 다른 센서와 달리 전기적 신호변환기에 생체물질로 이루어진 생체 분자 인식부위가 결합되어 있다(그림 1).

바이오센서는 사용된 생체물질에 따라 효소센서, 면역센서, DNA 센서, 세포센서 등으로 분류되고, 그 측정방식에 따라서는 전기화학(electrochemical), 광학(optical), 열(thermal) 그리고 압전(piezoelectric) 방식 등으로 분류될 수 있다. 생체분자만으로는 전기적 신호를 유발할 수 없기 때문에 바이오센서를 만들기 위해서는 반드시 적절한 신호변환기인 트랜스듀서(transducer)를 조합하는 것이 중요하고, 생체물질의 고유한 기능을 최대한 활용할 수 있도록 bioelectronic interfacing을 구현해야 한다.

최근 바이오칩 연구의 활성화로 바이오칩과 바이오센서의 의미가 다소 혼용되고 있다. 좀 더 정확하게 표현한다면 바이오센서보다는 바이오칩이

보다 광범위한 의미를 갖는다. 바이오칩은 생체물질에 따라 DNA 칩, 단백질 칩, 세포 칩 등으로 구분되며, 쓰임새에 따라 바이오센서, 실험실 칩, 생체삽입용 칩, 생물전자소자 등으로 분류할 수 있다^[2]. 바이오칩은 유리기판 상 제한된 영역에 DNA 조각 수 백가지 이상이 바둑판 형태로 배열된 구조에서부터, 사람의 시신경과 반도체 집적회로 칩을 결합시켜 망막이 손상된 환자의 시각보조기능을 수행하는 구조까지 그 종류도 다양하다. 바이오칩 기술이 90년대 이후 급속히 발전하게 된 것은 최근 밝혀진 인간 유전자에 대한 연구노력 때문이라 해도 틀리지 않는다. 인간의 유전자는 다소 논란은 있지만 약 3-4만개로 추정되고 있으며, 현재 약 30억 염기쌍에 달하는 인간 유전자 정보의 서열을 밝혀내고, 그 유전자 상호간의 기능을 밝혀내려는 연구가 한창이다. 이러한 연구를 통하여 각종 질병의 진단 및 신약 개발에 필요한 유용한 정보를 얻을 수 있다. 생물정보학(bioinformatics) 연구가 각광을 받는 분야로 대두된 이유이기도 하다. 바이오칩의 응용분야는 보건의료와 정밀화학 산업에 활용되는 진단과 스크리닝 즉, 대량검색분야가 현재의 주류를 이루고 있다. DNA칩 및 단백질 칩 등이 진단목적으로 활용될 때 어레이 형태의 구조로 다수의 물질을 분석할 수 있는 바이오센서로 설명된다.

바이오센서는 사용의 편의성이 중요하기 때문에 시료전처리의 문제가 센서의 보급 및 상용화에 제한이 되고 있는 실정이다. 예로서, 생체시료 중에 DNA는 그 양이 적기 때문에 특정 DNA

를 검출하기 위해서는 DNA를 생체로부터 분리하여 정제하고 증폭하는 과정을 거쳐야만 한다. 대부분 실험실에서는 DNA를 분석하고자 할 때 반드시 PCR(polymerase chain reaction)이라는 효소를 사용한 연쇄 반응 단계를 거쳐 DNA의 양을 증폭한다. 또한, 항원 및 항체간의 면역반응을 이용하는 면역센서의 경우는 반응에 참여하지 않은 물질을 제거해주는 단계가 필요할 때가 많다. 이러한 경우 반응 및 세척 등 일련의 분석단계가 센서의 감도를 높이기 위해 필요하다. 따라서, 바이오센서가 일반인들이 손쉽게 활용되기 위해서는 시료전처리 과정 등이 자동화되고 간편화될 필요가 있다. 그래서 대두된 것이 μ -TAS(total analysis system) 개념이며, 이를 칩(chip)상에 구현하고자 하는 것이 실험실 칩, 바로 “lab-on-a-chip” 개념이다. 현재의 바이오센서 기술은 실험실 칩을 구현하기 위해 MEMS, microfluidics 기술 등이 접목되어 발전되면서 소형화, 집적화되고 있다.

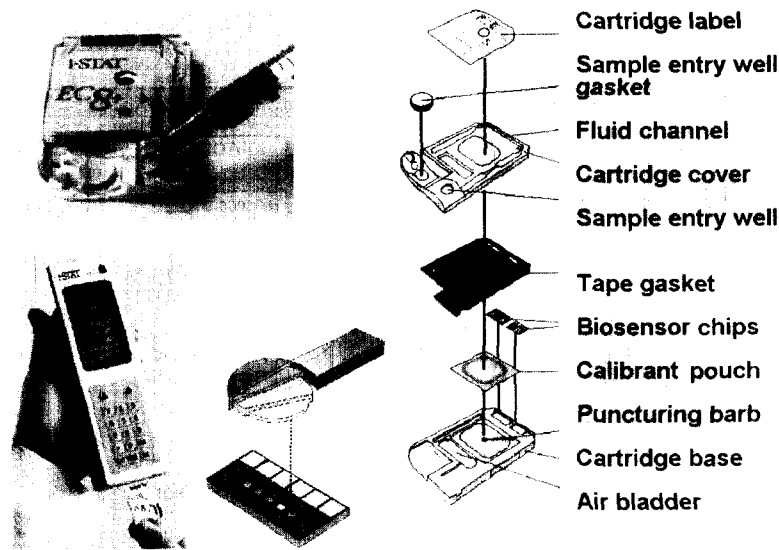
전 세계 진단 시장 규모는 2000년 210억 달러 규모로 당분간 바이오센서의 주요 응용분야가 될 것으로 예측된다. 현재는 혈당측정기, BIAcore와 같은 단백질 분석시스템 등이 기존 바이오센서 시장의 90% 이상을 차지하고 있지만, 점차 유전자 분석, 혈액성분 분석, 기타 병원균, 마약 성분 등을 고감도로 신속하게 정량 할 수 있는 분야에 시장이 확대될 전망이다. 기타 환경, 식품 및 생물공학 산업분야 등에 활용되고 있지만, 아직은 시장 규모가 작은 것이 단점이다.

III. 바이오센서의 연구 개발 현황

1. 효소 센서

바이오센서 응용 제품의 개발 동향은 크게 두 가지로 생각할 수 있다. 첫번째가 휴대용 측정기 형태이다. 두 번째 연구 목적의 자동화 분석기기는 다음절에 면역센서에서 소개하기로 한다. 포도당(glucose), 콜레스테롤(cholesterol) 등

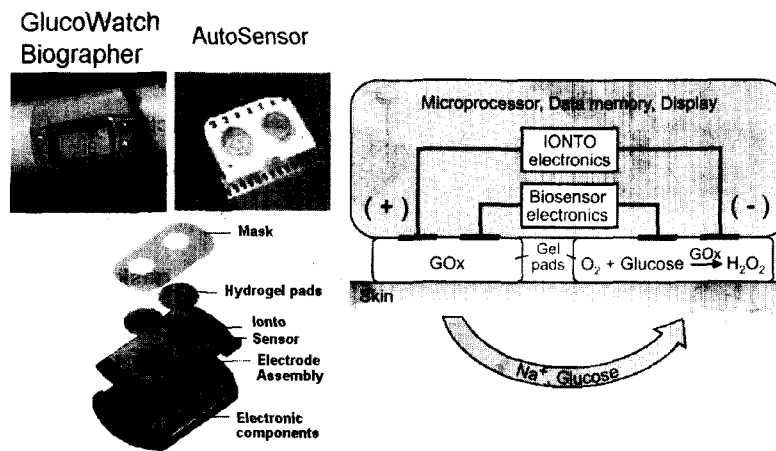
임상학적으로 중요한 물질의 측정을 위해 이들 물질에 특이적으로 반응하는 효소를 이용한다. 병원에 가지 않고 가정에서도 손쉽게 자신의 건강을 측정, 관리하는 용도로 사용되기 위해서는 간단한 자가 측정기형태가 되어야 한다. 대표적인 것이 당뇨병자에게 널리 알려진 혈당측정기이다. 포도당산화효소(glucose oxidase)는 포도당만을 선택적으로 식별해 반응하는 능력이 있는데 이 효소를 고분자와 함께 생체막으로 만들어 주면 생체막은 포도당을 흡수하면서 포도당산화효소의 산화환원 반응이 일어난다. 이때 생체막 내 산소가 소비되면서 과산화수소를 형성하게 되는데, 생체막을 적절한 전극과 결합시키게 되면 산소의 소비나 과산화수소의 생성유무를 측정할 수 있고 결과적으로 포도당 농도에 비례한 전기적 신호를 얻을 수 있다. 이러한 효소반응과 전기화학적 후막소자 기술을 이용한 스트립 형태의 포도당 바이오센서는 이미 상용화되어 있다. 신용카드 크기의 전기화학측정기를 바이오센서와 함께 공급하는 많은 회사들이 혈당측정기 시장선점을 위해 노력하고 있다. 일단 측정기를 공급하면 일회용 소모품에 해당하는 바이오센서는 지속적인 매출을 기대할 수 있는 시장의 매력이 있다. 최근 동향은 자본력과 마케팅 능력을 보유한 Johnson & Johnson(FastTake™ system), Abbott Laboratories(ExacTech™, Precision QID™) 등의 대기업이 바이오센서를 이용한 혈당측정기를 공급하고 있고, 그 밖에 독일 BAYER(Glucometer™), 스위스의 ROCHE Diagnostics(AccuCheck Advantage™) 등이 관련제품을 판매하고 있다. 혈당측정기를 제외한 다른 센서는 시장규모가 작아 상업적으로는 큰 성공을 얻지 못하였지만, 혈액성분 분석용으로 병원에서 널리 사용되는 i-STAT 휴대형 임상분석기는 현재 미국 내 2000여 병상에서 사용되고 있다. i-STAT사가 개발한 POC(point-of-care) 진단용으로 개발한 시스템은 임상분석에 필요한 혈중가스(pH, pCO₂, pO₂), sodium, potassium, chloride, glucose, lactate, creatinine, urea nitrogen (BUN), ionized



〈그림 2〉 i-STAT사의 microfluidic 바이오센서 카트리지 및 휴대형 임상분석기

calcium, hematocrit 등을 분석할 수 있는 박막형 센서 카트리지를 채용하고 있다. 분석항목 중 glucose, lactate, creatinine, urea 등은 효소를 이용한 전기화학적 측정원리를 채용하고 있다. 주목할 만한 사실은 micromachining에 의해 제작된 전극의 전기화학적 측정과 혈액 시료의 주입 과정, 그리고 센서보정 과정이 용이하도록 〈그림 2〉에서와 같이 일회용 센서 카트리지 형태로 설계 제작된 점이다. 혈액 시료가 바이오센서 상부로 주입될 수 있도록 채널이 설계되어 있고, 센서의 보정을 위한 표준용액까지 센서 카트리지에 함께 내장되어 있다^[3]. 즉, 센서 카트리지가 측정기에 장착됨과 동시에 센서의 초기화를 수행할 수 있게 되어 센서의 보정을 자동으로 수행할 수 있는 장점이 있다. 이와 같은 개념은 바이오센서 제품의 소형화, 편의성, 정확성, 신뢰성 향상에 도움이 되는 매우 중요한 사항이다. 일회용 바이오센서의 상용화를 위해서는 센서의 packaging 문제해결과 시료의 전처리 기능 수행여부가 매우 중요하기 때문이다. i-STAT은 최근 Abbott와 제휴하여 제품 판매를 확장하고 있으며, Agilent Technologies사도 i-STAT을 채용한 혈액분석모듈을 공동 개발하고 있다.

2001년 3월 미국 식품의약안전청(U.S. Food and Drug Administration, FDA)은 미국 Cygnus사의 GlucoWatch Biographer라는 손목시계형 혈당측정기제품을 허가하였다. 스트립 형태의 바이오센서는 채혈침과 채혈기를 이용하여 혈액을 직접 채취해야 하는 번거로움과 고통이 수반되었지만, 이 제품은 혈액채취를 위한 노력이 불필요하다. 한번만 보정해 주면 12시간 까지 20분 간격으로 혈중 당농도를 자동으로 측정해준다. 포도당 채취기술은 “reverse iontophoresis”라는 원리로 설명되는데 Auto-Sensor상의 두 hydrogel pad에 놓여진 전극간에 약한 전압을 걸면 피부를 통해 포도당과 Na^+ 등의 저분자는 음극에서 추출되고, ascorbate와 urate 등의 음이온은 양극으로 이동된다. 이때 음극부위의 pad상에 고정화된 포도당산화효소에 의해 포도당은 산화되어 H_2O_2 를 생성하며 전극상에서 H_2O_2 가 산화되는 전류를 측정함으로써 포도당 농도를 측정할 수 있게 된다〈그림 3〉^[4]. 전기삼투방식으로 추출된 포도당농도는 혈중 포도당농도와 상관관계가 있다. 이러한 기술은 혈당 측정시 가장 문제시되었던 시료채취의 단점을 보완한 비침습식(non-invasive) 연속 측정에



〈그림 3〉 GlucoWatch Biographer의 개략도 및 AutoSensor의 작동원리

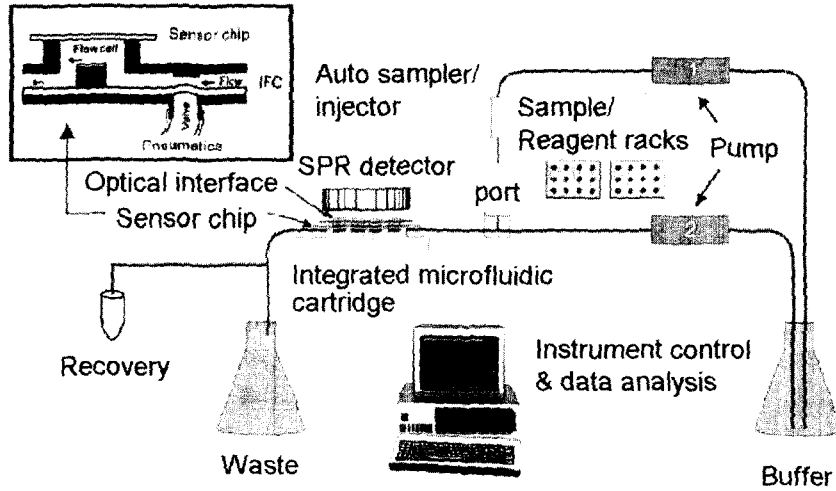
대한 신기원을 이룬 것으로 평가되고 있다.

2. 면역 센서

항체(antibody)란 항원(antigen)이라 불리는 외부 물질이 생체에 유입되었을 때 동물의 생체 내에서 합성되는 단백질로서 항원에 대해 특이적인 결합특성(specific affinity)을 갖고 있다. 면역분석법은 이러한 항원-항체간의 매우 특이성 있는 반응에 기초하여 용액 상에 존재하는 시료의 농도를 측정하는 기술로 임신 진단, 스테로이드 등 약물 복용의 검사, 감염을 비롯한 질병이나 세균 감염 유무 등의 진단 분야와, 유해 환경 물질들의 분석 등에 많이 사용되어 왔다. 항원-항체 결합 반응은 일반적으로 광학적 방법을 이용하여 많이 측정한다. 한 예로 항체와 항원을 결합시킬 때 미리 항원에 형광물질을 표식시켜 놓으면 레이저 광원을 조사시 항체와 결합된 항원의 양에 비례하는 형광신호를 얻을 수 있다. 이러한 면역분석법은 크게 균일계(homogeneous) 면역분석법과 비균일계(heterogeneous) 면역분석법의 두 가지로 분류가 될 수 있다. 균일계 면역분석법은 항원-항체의 특이적인 결합 반응 후 항체에 결합된 항원과 결합되지 못한 항원을 분리하는 과정이 필요하지 않다. 반면에 비균일계 분석법은 분리과정을 포함하고 있어 시료 내에 존재하는 다른 물질에 의한 간섭 현상을 줄일

수 있을 뿐만 아니라 감도가 좋다. 이와 같은 항원-항체 반응을 이용하는 면역센서는 감지반응이 고도의 특이성과 강한 결합력으로 이루어지므로 매우 낮은 농도로 존재하는 생리활성 물질을 분석하는데 있어 여타의 센서들보다 훨씬 우수한 특성을 보인다. 지금까지 개발된 면역센서로는 광섬유 끝에 고정된 항체와 측정대상물질인 항원과의 상호작용 결과에 따라 변화되는 빛의 강도를 측정하는 방법, 압전소자 위에 항체를 고정하고 이것이 대상물질(항원)과 결합될 때 유발되는 질량변화를 전기적 신호로 바꾸는 방법, 그리고 금속과 액체 계면에서 발생하는 표면 플라즈마 공명(surface plasmon resonance, SPR)현상이 금속 위에 고정된 항체와 분석대상 물질(항원)의 결합에 의해 변화되는 것을 감지하는 방법 등이 그 대표적인 예라 할 수 있다.

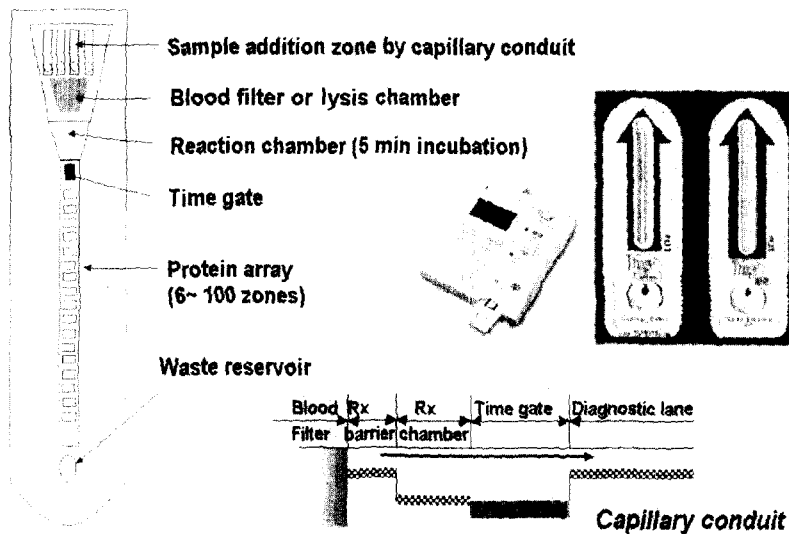
90년대 초 스웨덴의 Biacore AB사에서 개발된 BIAcore 시스템은 SPR의 원리를 이용하여 금(gold) 전극상에 수식된 생체물질과 다른 생체물질간의 상호작용을 실시간으로 측정할 수 있다(그림 4). 예로서, 금 박막 위에 항체를 고정화 시켜 놓으면 시료용액 중에 존재하는 항원과의 결합반응도를 분석할 수 있게 된다. BIAcore 시스템은 소모품인 바이오센서와 SPR 측정시스템으로 구성되어 있는데 전체시스템의 가격이 3억 원이 넘는 고가의 연구장비이다. 최근 생명과학



〈그림 4〉 SPR 바이오센서를 채용한 BIAcore 2000 시스템의 개략도

분야에서 주목받는 단백질체학(proteomics) 연구 즉, 단백질의 기능을 분석하는 데 이러한 SPR 시스템은 매우 유용하다. 1 ng/mm^2 의 질량변화까지 검출할 수 있어 $\text{pM}(10^{-12}\text{M})$ 수준까지 측정 가능한데 분자량으로는 180 Da의 저분자에서부터 세포수준 까지 측정할 수 있다^[6]. 신약개발에 필수적인 저분자의 검색과 새로운 단백질 발견, 면역센서에 사용되는 분석방법 개발,

세포내 물질들간의 조절기작 연구 등 다양한 생화학적 연구를 수행할 수 있다. 가장 큰 장점은 기존의 분석법이 형광물질이나 방사선물질의 표시가 필요한 반면 이 방법은 이러한 과정을 생략할 수 있어 label-free 면역분석이 가능하다는 데 있다. 이런 장점 때문에 최근에는 어레이화된 단백질 칩 상에서도 SPR image 신호를 검출하려는 시도가 이루어지고 있다.



〈그림 5〉 Biosite Diagnostics사가 개발한 단백질 칩의 구성도 및 POC 시스템

2001년 4월 미국 San Diego에 있는 Biosite Diagnostics사는 Triage Cardiac이라는 심근 경색 모니터링용 POC 개념의 microfluidic 단백질 칩을 개발하였다. 급성심근경색과 관련된 단백질인 Myoglobin, CK-MB, Troponin I에 대해 특이적으로 결합하는 마커물질을 어레이화시켜 혈액시료로부터 이들 물질에 대한 분석을 15분내 동시에 수행할 수 있다. 특히 <그림 5>에 서와 같이 microcapillary 구조를 갖는 다단계 반응부위를 센서부위에 형성시켜 혈액시료가 자동으로 전처리 된 후, 어레이화된 마커 물질과 자동적으로 반응되도록 설계되었다. 단백질의 검출은 670nm 레이저 다이오드 파장으로 여기 시킨 형광물질이 FRET (fluorescence resonance energy transfer)되는 것을 760nm 실리콘 포토다이오드를 이용하여 측정한다⁶⁾.

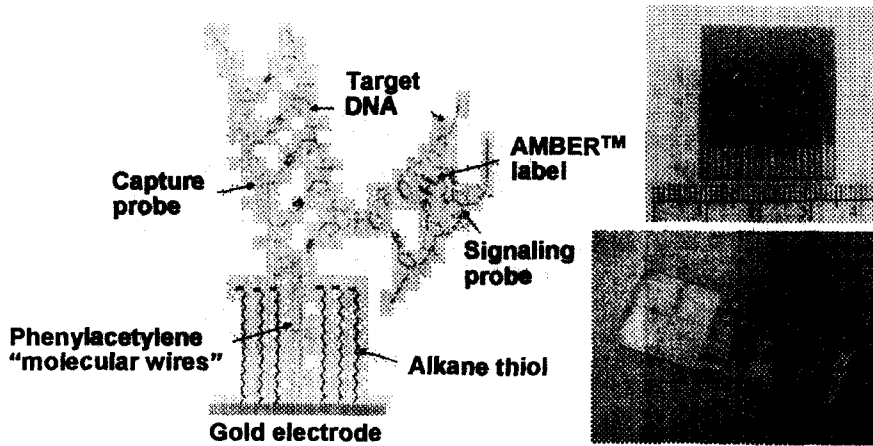
3. DNA 센서

현재 전세계적으로 유전자 정보의 서열을 밝혀내고, 그 유전자 상호간의 기능을 밝혀내려는 연구가 한창이다. 이러한 연구를 통하여 각종 질병의 진단 및 신약 개발에 필요한 유용한 정보를 얻을 수 있다. 향후 DNA 센서는 기능유전체학 (functional genomics)과 DNA칩 기술의 발전으로 유용한 DNA contents가 개발되면서 더 널리 활용될 수 있게 될 전망이다. DNA 분자는 디옥시리보오스라는 당과 인산과 염기로 이루어진 뉴클레오티드라고 하는 단위가 길게 연결된 이중 나선구조를 하고 있다. DNA를 구성하는 염기는 아데닌(A), 타이민(T), 구아닌(G), 사이토신(C)이라 불리는 4종류로 되어 있는데, 2개의 사슬은 동일 염기 배열을 가지는 것이 아니라 아데닌(A)은 타이민(T)과, 구아닌(G)은 사이토신(C)과 결합하는 성질이 있다. 따라서 "TACGAAGC"라는 DNA 조각을 유리나 실리콘 등의 기판에 붙여 놓게 되면 혈액 등 시료 중에 짝을 이룰 수 있는 나머지 조각 즉, "ATGCTTCG"의 배열로 이루어진 DNA 조각만이 결합하게 된다. 이것을 상보적 결합 (hybridization)이라 한다. DNA 센서의 측정

원리는 이와 같이 염기서열을 알고 있는 DNA 조각을 기판이나 전극상에 미리 부착시켜 놓고, 시료 중에 함유된 DNA와 위와 같은 상보적 결합이 일어나는가를 보는 것이다. 가장 많이 사용되는 방법은 형광 측정법이다. 같은 원리가 DNA probe를 고밀도로 배열시킨 DNA칩에도 적용된다.

DNA칩은 어떤 유전자가 특정 질병에 관련이 있는지, 개인마다 꼭 필요한 약을 어떻게 처방해야 하는지 등의 중요한 정보를 알려줄 수 있다. 이 같은 결과를 토대로 위암조직 시료에 특이적으로 반응하는 DNA를 찾아 DNA칩으로 만들게 되면 이것이 바로 위암을 진단할 수 있는 DNA칩이 되고, 진단용 DNA 바이오센서로 사용될 수 있다. 이러한 DNA칩에 대한 연구는 Affymetrix, Gene Logic, Hyseq, Nanogen, ProtoGene 등 미국내 벤처기업을 중심으로 유전체연구와 함께 감염성 질병 진단 및 암 진단용으로 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있으며 관련시장이 급속히 증가하고 있다. DNA 시료준비와 관련된 mRNA 추출, cDNA 합성, 어떤 DNA probe를 이용할 것인가에 관한 칩 설계, photolithography, ink jet printing, spotting 등과 같은 제조방법의 개선, 새로운 분석법 및 측정법 개발, 그리고 DNA칩으로부터 얻어진 막대한 양의 데이터를 처리해 주는 소프트웨어 개발 등에 있어 이미 100여 개의 수 많은 관련 기업이 치열한 경쟁을 하고 있다.

특정 DNA를 검출하기 위해서 DNA를 생체로부터 분리하여 정제하고 증폭하는 일련의 과정들은 매우 복잡하여 사용하기가 번거롭고, 진단용 제품의 보급에도 장애가 되고 있다. 수 많은 연구 그룹이 현재 DNA의 양을 증폭시킬 수 있는 PCR을 칩상에서 수행하려는 시도와 함께 microfluidics기능이 부여되어 시료전처리 기능을 할 수 있는 POC형 DNA 센서를 개발하고 있다. 형광 측정법도 POC 개념의 진단용 DNA 센서로 활용하기에는 불리하다. 따라서 전기화학 측정법을 DNA 센서에 적용하고자 하는 노력이 최근 활발히 진행되고 있다⁷⁾. 이것은 DNA 염



〈그림 6〉 Motorola CMS사에서 개발한 PCB 기판을 이용한 DNA 분석용 eSensor™

기중의 하나인 구아닌(G)이 1 volt 미만의 전원을 인가시킨 전극 상에서 산화될 수 있기 때문이다. 이같은 원리로 ruthenium 2,2'-bipyridine ($\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$) 전이금속착물이 전자전달체 기능을 하여 DNA의 산화반응을 촉진시켜 dsDNA와 ssDNA를 구별할 수 있는 DNA 센서도 Xanthon사에서 개발되었다. Clinical Micro Sensors(CMS)사는 ferrocene이라는 전자전달체가 함유된 신호 probe를 시료 DNA와 결합시켜 DNA를 전기화학적으로 측정할 수 있는 제품을 개발하였다^[8]. CMS사는 최근 Motorola가 인수하였는데 개발된 DNA 센서는 〈그림 6〉에서와 같이 PCB 기판 상에 금 전극을 형성시킨 후, probe DNA를 금표면에 SAM(self assembled monolayer)이라는 화학적 방법에 의해 고정화시킨 구조를 갖고 있다.

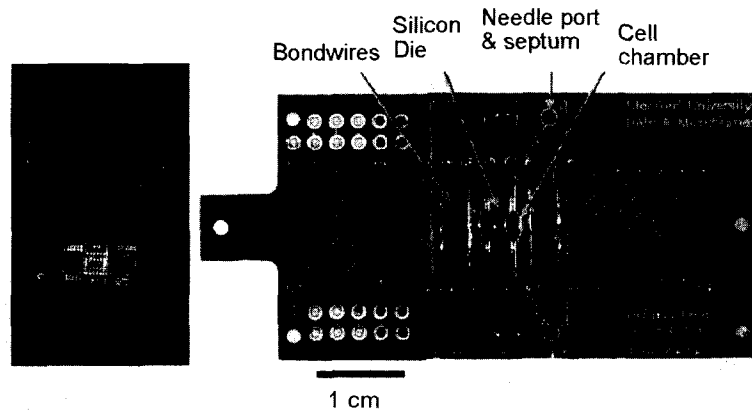
4. 세포 센서

포토다이오드와 통신모듈이 내장된 반도체 칩 위에 미생물을 배양시키면 빛의 세기와 오염도, 위치, 정확가능 여부 등을 파악할 수 있어 환경 오염 측정뿐만 아니라 군사용으로도 활용될 수 있는 오염도 측정 센서가 된다. 이때 사용되는 미생물은 오염물질을 대사하면서 청록색의 빛을 내거나 감소시키는 특징이 있다. 이는 반딧불이가 빛을 내는 것과 같이 미생물 내에 빛을 내는 유

전자가 존재하기 때문이다. Tennessee 대학과 Oak Ridge 국립연구소 연구팀이 원유의 성분인 나프탈렌을 감지하면 푸른빛을 발하도록 유전공학적으로 처리된 박테리아 *Pseudomonas fluorescens* HK44를 이용한 "Critters on a Chip"이라는 실리콘 칩을 개발한 바 있다. 또한, Cellomics 라는 미국회사는 살아있는 세포의 실시간 반응을 통해 기존의 방법으로는 측정 못하는 세포에 의한 복합적인 생리신호를 대량으로 검출할 수 있는 "cell chip"을 개발하여 상용화하였다. 이 기술의 장점은 세포수준에서 생리활성물질을 검색할 수 있게 해준다. 그밖에 LAPS(light-addressable potentiometric sensor)를 이용한 Microphysiometer 시스템 등이 동물실험 대체용 바이오센서로 활용될 수 있다. 최근 Stanford 대학 전기공학과에서는 〈그림 7〉에서와 같이 세포의 활동전위(action potential)를 모니터링 할 수 있는 CMOS 실리콘 칩과 온도조절이 가능한 세포 배양기, 전자회로 등이 집적화된 CMOS 카트리지형 세포 센서 시스템을 개발하여 휴대형 세포 센서 시스템의 상용화에 전기를 마련하였다^[9].

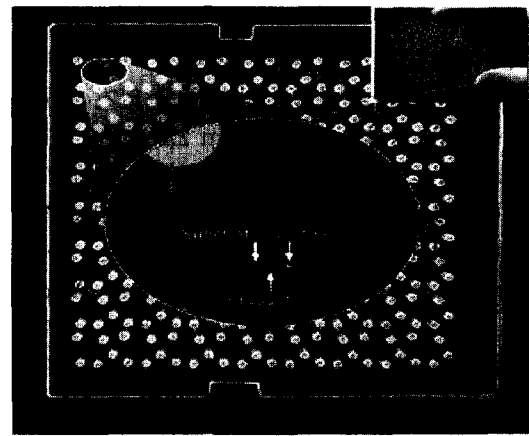
5. 실험실 칩

미국의 Caliper Technologies 회사는 기존의 분석장치에서 많이 도입된 FIA(flow injec-



〈그림 7〉 휴대형 CMOS 카드리지형태의 세포 센서 시스템

tion analysis) 기술을 시스템화하는데 필수적인 시료의 전처리와 관련된 모든 부분을 동일한 칩 상에 구현한 바 있으며, 최근 Agilent Technologies사와 공동으로 DNA 조각을 크기별로 분리할 수 있는 DNA Lab chip과 Agilent 2100 Bioanalyzer를 시판하였다. 전기영동 (electrophoresis) 및 전기삼투압 (electroosmosis)의 원리를 이용한 유체의 흐름 제어는 유체의 방향으로 수백 V/cm의 전기장을 걸어줄 때 유체와 마이크로채널 간의 인터페이스에서 전하분리가 일어나는 것을 이용한다. 중성 pH하에서 유리관이나 실리콘 채널 내벽은 H^+ 이온을 방출하고 음전하를 띤 silanol 그룹이 형성되는데, 전기장을 걸어주게 되면 이것이 유체를 움직이는 원동력으로 작용하는 것이다. 이 같은 시료의 주입 및 전처리 기술은 microfluidics와 관련된 MEMS 기술의 발달로 수 nanoliter에 해당하는 적은 양의 액체시료를 단일 칩상에서 다룰 수 있는 실험실 칩 개념으로 발전하고 있다. 실험실 칩은 생화학물질의 분석시 사용되는 자동분석 장치의 시료 전처리 과정에 필수적인 펌프, 밸브, 액체양 측정기, 반응기, 추출기, 분리시스템의 기능과 센서기술을 단일 칩 상에 집적화 시킨 것이다. 〈그림 8〉은 ACLARA BioSciences가 개발한 단백질 활성 분석용 microfluidic array이다. 플라스틱을 재질로 embossing 공정에 의해 대량생산이 가능하다^[10]. 실험실 칩은 생체시



〈그림 8〉 ACLARA BioSciences사가 개발한 64 채널로 이루어진 LabCard

료와 시약의 양을 줄이고, 많은 시료를 한번에 처리해서 전체적인 분석비용을 낮출 수 있는 장점이 있어, 진단용 센서 및 신약개발을 위한 생리활성 물질 대량 검색용으로 많이 사용될 전망이다.

IV. 결 론

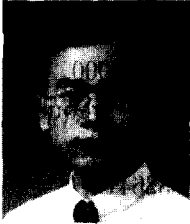
바이오센서 기술은 21세기 바이오칩과 함께 생체 진단 및 대량검색 분야에 있어 급속히 발전될 전망이다. 본 고에서는 바이오센서의 개념과 응용분야에 대해 몇 가지 상용화 제품을 위주로 설

명하였다. 대략적인 제품의 적용 예로 볼 때 바이오 응용 분야에 있어서 제품의 소형화 및 기능의 집적화는 큰 흐름으로 인식되고 있다. 최근 바이오센서의 개발 동향은 submicroliter 이하의 생체시료를 분석하기 위해서 기존의 미세가공 기술을 집적화 시키려는 μ -TAS 개념과 소량의 유체를 다루기 위한 microfluidics 기술이 결합되고 있다. IT, BT 기술의 발전과 NT 기술의 부각으로 이러한 기술 융합은 급진전될 전망이다. 기존의 생명공학산업도 신약개발과 전통적 생물공학제품 생산 외에 새로운 부가가치를 창출할 수 있는 새로운 시장이 열리고 있다. 이에 전 세계적으로 기술간의 경계를 초월한 복합, 융합 기술 개발을 목표로 대단위 투자가 진행되고 있고, 세계적 전자/소재 기업 또한 이러한 기술 융합 적인 바이오산업 분야의 진출이 활발히 진행중이다. 더 많은 바이오센서 관련 제품이 상용화에 성공하기 위해서는 무엇보다 차별화 되고 독보적인 기술개발이 절실하다. 기존방법과는 분명히 차별화 된 고유의 응용분야를 모델로 사용의 편의성, 고감도, 응답성 등을 개선해 나가는 노력과 학문 분야간 벽을 허물고 공동으로 개발이 이루어져야 한다. 바이오센서 기술의 특성상 여러 요소기술의 개발뿐만 아니라 관련 분야의 기술 융합에 의한 새로운 시너지가 중요하기 때문이다.

참 고 문 헌

- [1] Turner, A.P.F. 2000. Biosensors-sense and sensitivity. Science 290 : 1315-1317.
- [2] 박제균. 2000. Biochip 기술 및 응용분야. 전기학회지 49(2) : 17-23.
- [3] Lauks, I.R. 1998. Microfabricated biosensors and microanalytical systems for blood analysis. Acc. Chem. Res. 31 : 317-324.
- [4] Tierney, M.J., Tamada, J.A., Potts, R. O., Eastman, R.C., Pitzer, K., Ackerman, N.R., and Fermi, S.J. 2000. The GlucoWatch biographer : a frequent, automatic and noninvasive glucose monitor. Ann Med 32 : 632641.
- [5] Nice, E. C. and Catimel. B. 1999. Instrumental biosensors : new perspectives for the analysis of biomolecular interactions. BioEssays 21 : 339-352.
- [6] Valkirs, G.E. and Buechler, K. F. 2001. High throughput antibody development and protein arrays. The world's First Meeting on Protein Microarray Technology. March 21-23. San Diego. USA.
- [7] Palecek E. and Fojta, M. 2001. Detecting DNA hybridization and damage. Analytical Chemistry 73 : 74 A-83A.
- [8] Kayyem, J. F. 2000. eSensor electronic DNA detection technology-a tool for enabling mass applied genomics. IBC USA's 7th Annual Biochip Event : Chips to Hits 2000. Philadelphia, USA.
- [9] DeBusschere, B.D. and Kovacs, G.T. A. 2001. Portable cell-based biosensor system using integrated CMOS cell-cartridges. Biosensors & Bioelectronics 16 : 543-556.
- [10] Gibbons, I. 2000. Microfluidic arrays for high-throughput submicroliter assays using capillary electrophoresis. Drug Discovery Today : HTS supplement. 1(1) : 33-37.

저자 소개



朴濟均

1963년 4월 25일생, 1986년 2월 서울대학교 식품공학과 학사, 1988년 2월 서울대학교 식품공학과 석사, 1992년 2월 한국과학기술원 생물공학과 박사, 1992년 2월~1995년 12월 : 금성중앙연구소 선임연구원, 1996년 9월~1997년 8월 : Johns Hopkins University, post-doc, 1996년 1월~2000년 4월 LG 종합기술원 책임연구원, 2000년 4월~현재 : LG 전자기술원 Bio Electronics 그룹장, <주관심 분야 : Biosensor, Biochip, BioMEMS, Nanobiotechnology>