

## 02 종이를 사용한 바이오센서



“ 종이 바이오센서는 사용자 편의성 증진시키는 실용성이 강점 ”

최근 개인 건강관리에 대한 관심이 높아지고 정보기술(IT) 및 사물인터넷(IoT) 기술이 발전하면서 다양한 첨단융합기기가 소개되고 있다. 우리나라 고령화 사회에 들어서면서 개인의 건강증진 및 복지향상을 위한 예산이 많이 투자되고 있는 실정이며, 이미 스마트폰 등 개인통신기기에 활동량 및 수면패턴 등 개인의 건강정보가 기록되는 시대에 살고 있다. 미래에는 4차 산업혁명에 기반을 둔 모바일 헬스케어 실현을 위한 다양한 지능형 융합제품들이 출현할 것으로 기대된다.

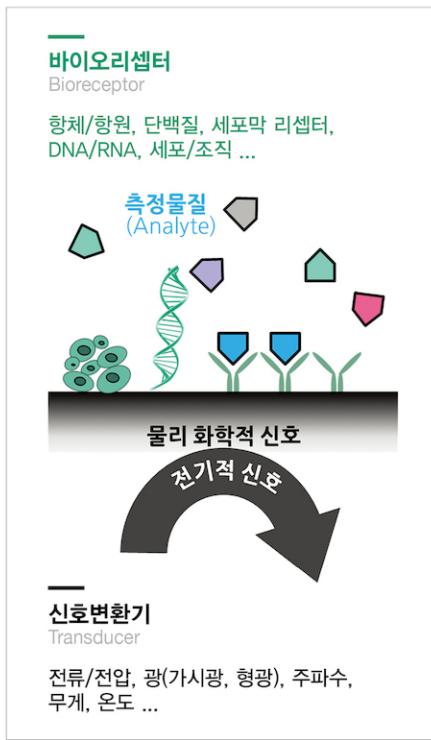


글\_박재균 | KAIST 바이오및뇌공학과 교수 jekyun@kaist.ac.kr

서울대학교 식품공학과 졸업 후 동대학원에서 석사, KAIST 생물공학과에서 박사학위를 받았다. 마이크로타스2015 국제학술대회 대회장 및 한국바이오침학회 회장을 역임하였다.

## 다양한 생체물질을 기반으로 하는 바이오센서

바이오센서(Biosensor)는 여타 물리 및 화학 센서와 달리 생체물질을 기반으로 한다. 다시 말해 생명체를 이루는 DNA, RNA, 단백질 등의 생화학물질부터 장기 및 조직을 이루는 세포에 이르기까지 다양한 물질의 생체 내 반응과 물질 간의 상호 신호 전달 방식을 활용한다(그림 1 참고).



▲〈그림 1〉 바이오센서의 개념 및 기본 원리

또한 개인의 혈당수치 및 유전자 프로파일 등과 같은 의료용 진단 정보뿐만 아니라 수질 및 식중독 검사, 약물 스크리닝에 이르기까지 다양한 응용분야에 사용된다. 대표적인 예가 포도당 산화효소 반응을 이용한

혈당 측정기와 임신이 되면 분비되는 HCG(Human Chorionic Gonadotropin, 인간 용모성 생식선 자극호르몬) 생체호르몬에 특이적으로 결합하는 항체반응을 이용한 임신진단 키트이다. 여기서 각 측정물질에 정량적인 신호를 얻기 위해서는 전기적 또는 광학적 측정방법을 사용한다. 백금, 카본 및 그래핀과 같이 전도성이 높은 금속물질로 전극을 만들고 전압을 인가하게 되면 전극활성물질이 전극 상부에서 산화환원 반응을 일으키게 된다. 따라서 전극 상부에서 생화학 반응 결과 형성된 부산물에 의한 전기화학반응은 생체물질의 농도에 비례하여 전류신호가 변화하므로 이를 측정해 생체물질의 양을 판별하는 방식이다.

마찬가지로 광학적 측정방법은 관여하는 물질의 양을 형광신호 또는 종이 스트립의 색깔변화와 같이 광신호를 읽어 측정한다. 전기적 신호를 디스플레이하기 위해서는 전극, 포토다이오드, CCD(Charge Coupled Device, 전하결합소자) 등과 같이 다양한 트랜스듀서(신호변환기)가 사용된다.

## 나노기술의 결합으로 더욱 지능적으로 진화

지난 30여 년 동안 수많은 바이오센서가 연구되고 개발되었으며 상용화에 성공하였다. 단순한 효소반응에 의존한 혈당센서부터 실시간으로 면역반응을 무표지로 검출할 수 있는 SPR(Surface Plasmon Resonance, 표면 플라스몬 공명) 기기, 반도체 기술이 접목된 DNA 칩에 이르기까지 그 형태도 매우 다양하다. 또한 나노기술의 발전으로 금 나노입자, MEMS(Micro Electro Mechanical Systems, 극미세기계전자시스템), 마이크로플루이딕스(Microfluidics, 미세 유체 공학) 등 다양한 기술이 접목된 형태로 바이오센서는 지능적으로 진화하고 있다.

최근 각광받고 있는 분야인 랩온어칩(Lab-on-a-Chip)이 그 예라고 할 수 있는데, 바이오센서와 시료 전처리 기술까지 결합된 형태로 실제 수요자에게 좀 더 가까이 다가가고 있다. 랩온어칩의 사례는 기술의 발전과 함께 실용적인 연구가 중요한 이유를 설명해준다. 다른 소자와 마찬가지로 실험실 수준에서는 잘 작

동하던 바이오센서 및 소자의 경우에도 실제 현장에서는 전혀 동작을 하지 못하는 경우가 종종 있다. 제품이 사용될 현장의 목소리가 반영되지 않은 경우, 즉 고객의 니즈를 반영하지 못했을 경우에는 아무리 기술적으로 뛰어난 제품이라도 실제 응용 가능성이 줄어드는 우려를 범하게 된다.

### 용도와 니즈에 맞는 바이오센서 개발요구 증대

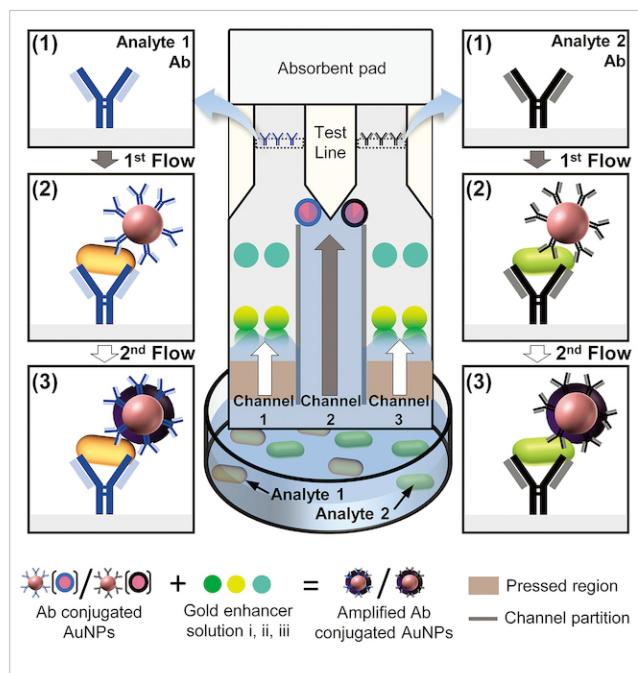
바이오센서는 개인 휴대용에서부터 실험실용 또는 병원용에 이르기까지 다양한 형태로 개발될 수 있는데, 각각의 용도와 니즈에 따라 제품의 특성이 달라져야 한다. 상용화를 위해서는 센서의 성능 뿐만 아니라 가격 및 양산 가능성도 중요한 성공 지표가 된다.

현장에서 바로 검사할 수 있는 POCT(Point-Of-Care Testing) 분야의 제1세대 기술이라 할 수 있는 종이를 활용한 면역크로마토그래피 방법은 비색반응을 이용하여 손쉽게 임신진단 여부 및 바이러스 검사 등에 활용되어 왔다. 임상자료의 DB화, 측정 결과 치의 비교 및 추적관리 등을 위해서는 측정 결과를 기록할 수 있어야 하므로 정량분석에 대한 니즈가 점차 증대되면서 면역스트립 리더 장치의 수요도 늘고 있는 실정이다.

DNA 분자 진단 시장이 확장됨에 따라 PCR(Polymerase Chain Reaction, 중합효소연쇄반응)을 포함해서 시료 전처리를 위한 마이크로플루이딕스 기술이 채용된 카트리지 형태의 진보된 램온어침 기기도 출현했다. 또한 급성심근경색

질환을 진단할 수 있는 단백질칩이 상용화되고 임상 실험 결과 그 효용성을 인정받은 바 있다. 시료 중에 함유된 단일물질보다는 다수의 타겟 바이오마커를 분석할 수 있는 보다 복잡한 형태의 진단 및 측정기술이 점차적으로 요구되고 있기에 다양한 형태의 나노바이오센서를 채용한 다중분석기술이 개발되고 있으며, 그 밖에도 통신기능이 포함된 웨어러블 형태의 지능형 센싱기술도 소개되고 있다.

그럼에도 아직 성능은 우수하지만 단순한 조작만으로 동작시킬 수 있는, 간단하면서도 진화된 POCT 형태의 바이오센서 및 기기 개발에 대한 요구는 매우 절실한 상황이다.



▲ (그림 2) 식중독균 2종 동시 검출용 종이 바이오센서. 나이트로셀룰로스 종이의 일정표면에 압력을 가하면 종이의 두께 및 다풍성이 변해서 종이 표면에서의 유체 흐름을 조절할 수 있게 된다. 결과적으로 식중독균과 결합하는 항체가 고정된 테스트라인(1)에서는 종이처제2를 통과한 '식중독균-나노입자' 결합물이 테스트라인에서 형체와 먼저 결합되고(2), 뛰어어 풍이체널 1과 3을 통과한 시료에 의해 금 나노입자에 의한 신호증폭반응(3)이 테스트라인에서 일어나게 된다. (출처 : Analytical Chemistry, 2016(vol. 88))

## 종이 바이오센서의 출현

바이오센서의 검출기능은 향상시키고, 복잡한 조작 기능은 단순화시킨다는 측면에서 최근 종이를 활용한 바이오센서 기술이 주목을 받고 있다. 검출방법도 스마트폰을 활용하면 별도의 검출기기 없이 정량화하기도 쉬워지고, 스마트폰 애플리케이션으로 개인의 건강 정보를 포함, 다양한 형태로 가공된 정보를 활용해 건강관리도 가능해진다.

이런 흐름에서 2000년대 후반부터 제1세대 POCT 기술이었던 종이 스트립에 부가적으로 마이크로플루 이딕스 기술을 접목시킨, 종이 기반의 바이오센서 기술이 급속히 발전되고 있다. 광리소그래피(Optical Lithography) 또는 왁스 프린터를 사용하여 나이트로셀룰로스 종이 표면에 폴리머 또는 왁스 패턴을 형성시키면 종이 표면의 흡습성을 선택적으로 조절할 수 있게 된다. 또한 금 나노입자 등과 같은 나노물질이 종이 위에 응집이 되면 발색되어 육안으로도 쉽게 판별이 가능하다. 최근에는 종이 위에 코팅한 카본전극을 구현시킨 종이 기반의 전기화학 센서도 보고된 바 있다. 개발도상국의 경우 에이즈, 간염 등과 같이 바이러스성 질환 환자가 증가하고 있지만, 현재 수준의 진단 기술은 대부분 고가의 의료시설과 대형 분석기기에 의존하고 있는 상황이다. 이런 의미에서도 종이를 이용한 바이오센서는 현장에서 간단히 감염 여부를 판단하는데 도움이 될 수 있고 가격도 저렴해서 상용화에 유리한 장점이 있다.

## 압축된 종이채널 활용한 로터리방식의 바이오센서

최근 필자의 연구실에서는 종이의 특정 부분에만 압력을 인가해서 종이의 다공성과 투과성을 국부적으로 조절시킨, 종이로 이루어진 ‘미세유체채널(Microfluidic Channel)’을 보고한 바 있다. 기존 방법과 달리 종이 스트립 상에서 검출에 필요한 물질 간의 순차적 반응을 실현시킨 새로운 형태의 종이 바이오센서를 개발하고, 면역반응에 기초한 다종의 식중독균 동시검출에도 성공한 바 있다(그림 2 참고).

종이 소재는 형체의 고정화에 유리하기 때문에 다양한 면역검출 원리를 그대로 적용할 수 있다. 또한 시료 중에 함유된 불순물을 제거하는 필터 기능도 같이 활용할 수 있다는 장점이 있다. 이와 같은 방법은 기존 단일 성분 검출을 위한 종이 크로마토그래피 기술을 확장시켜 복잡한 시료의 분리, 농축, 검출이 가능한 종이로 된 바이오센서 개발로 이어질 수 있다. 그리고 로터리 방식의 종이 바이오센서 모듈을 채용하거나, 종이접기 방식으로 시료의 반응을 순차적 또는 병렬적으로 조절하기 용이하다.

무엇보다 종이 바이오센서는 사용자의 사용 편의성을 증진시킨다는 점에서 매우 실용적인 방법을 제공한다. 바이러스 검사, 식중독 검출, 환경오염물질 측정 등 다양한 응용분야의 창출이 가능하고, 상용화에 필요한 장비 및 초기 시설투자가 필요하지 않기 때문에 아이디어를 실현시키고 성능을 검증하기에 유리한 기술로 많은 응용이 기대되고 있다. ◉



▲ (그림 3) 로터리 방식의 종이 바이오센서의 동작 예. 시료가 주입되는 패드와 형체가 결합되어 있는 나이트로셀룰로스 종이 그리고 흡수패드가 서로 맞물려 연결되는 구조로 되어 있어 시료의 주입만으로 순차적으로 3가지 서로 다른 반응이 연속적으로 수행되도록 설계되었다. (출처 : Analytical Chemistry, 2016(vol. 88))