

## Development of Microfabricated Biosensor Array for Molecular Diagnoses

홍석인\*, 이치우, 백세환, 진준형, 민남기  
고려대학교

Suk-In Hong\*, Chi-Woo Lee, Se Hwan Paek,  
Joon Hyung Jin and Nam Ki Min  
Korea University

**Abstract** - We report the basic characteristics of porous silicon urea sensor and conductimetric membrane strip immunosensor.

**Key words** - Biosensor, DNA chip, Porous Silicon, immunosensor

### 1. 서 론

분자학적 진단방법은 인간질병을 일으키는 감염성 미생물의 검사, 유전병 및 암세포의 확인, 그리고 인간게놈 염기서열 분석 등 매우 넓은 영역에 응용될 수 있다. 이와 같이 다양한 분야에서 전공지식 배경이 다른 인력들에게 사용하기 간편한 DNA 분석시스템을 제공할 수 있도록, 본 연구에서는 “생물분자인식”과 “sensing” 기능의 통합을 위해 nucleotide 서열인식용 elements (즉, 표면에 고정화된 oligonucleotide probe)와 그에 상응하는 microelectronic sensing elements를 함께 포함하는 microfabricated devices를 개발하고자 한다. 본 biosensor의 기본원리는 이러한 분자인식을 탐지하는 것과 이것을 transducer를 사용하여 전기화학 혹은 광학신호로 변환하는 기능을 포함한다. 상기한 바와 같이 분석대상에 따른 요구사항들을 최대한 충족시키기 위해 다음과 같이 2원화된 연구의 형태로 진행할 예정이다.

첫째로, 한 board 내에 동시에 수행 가능한 접합반응 site의 수는 적지만 측정민감도와 경제성이 고려된 저밀도 센서어레이를 개발하고자 한다 (Fig. 1의 model system A 참조). 둘째로, 어떤 oligodeoxynucleotide의 염기서열 분석시 그리고 들연변이의 탐지에 사용할 수 있도록 한 chip 내에 가능한 많은 수의 접합반응을 수행할 수 있고 동시에 결과의 출력이 가능한 DNA chip의 제조에 필요한 새로운 원리의 개발을 수행할 예정이다

(Fig. 2의 model system B 참조). 이와 같은 두 방향의 연구에 필요한 모델 분석물질로써 비교적 생산이 용이한 *E. coli* O157:H7에 포함된 특이 유전자인 *fimA* gene, *uidA* gene, SLT gene, 그리고 *eaeA* gene을 사용하고자 한다.

#### 1) 모델 시스템 A

모델 시스템 A는 신호증폭이 가능한 효소 반응을 신호 발생원으로 사용하고 반응물 혹은 생성물에 의한 화학환경(농도 등)의 변화를 반도체 전극에 의해 탐지하는 시스템을 구성한다(Fig. 1). 반도체 표면에 패터닝된 전극을 제작하고 그 표면에 전기 중합된 전도성고분자 필름을 형성시킨 후 target DNA를 포획하는 기능을 지닌 oligonucleotide capture probe를 고정화시킨다. 분석물질인 target DNA (*E. coli* 유전자)를 첨가하여 접합을 유도하고, bulk solution으로 연장된 target DNA 분자 중 여분의 핵산에 biotinylated detection probe를 반응시키는데, 이러한 2중 probe를 사용한 DNA의 탐지는 분석 특이도를 향상시킨다. 이와 같이 형성된 접합 결합체에 효소 urease와 streptavidin 간 중합체를 첨가하면 biotin-streptavidin 반응에 의해 urease가 부착됨으로써 신호발생 전 단계인 생물반응이 완료된다. 여기에 사용된 효소의 기질인 urea를 첨가하면 분해반응에 의해 용액의 pH가 상승하고, 이것은 고체표면에 존재하는 전도성고분자의 doping 상태를 변화시켜 그 고분자를 통한 전기전도도를 감소시킨다. 이와 같

은 전도도 변화는 target DNA의 농도에 비례하므로 표준곡선을 이용한 정량분석이 가능할 것으로 예측된다.

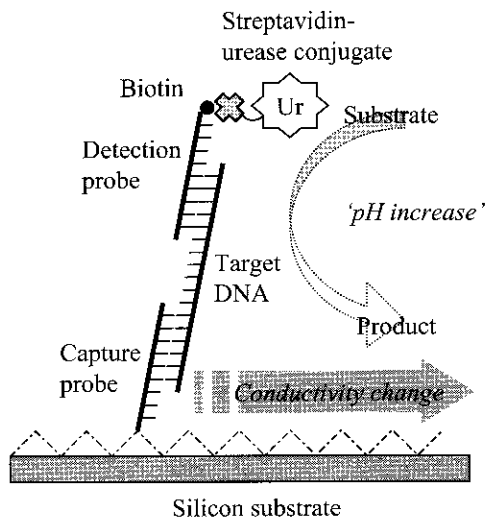


Fig. 1. Model system A

## 2) 모델 시스템 B

소형화와 집적화가 용이하고 구조가 비교적 간단한 phototransistors를 transducer로 한 집적화 유전자 분석시스템을 구성하고자 한다(Fig. 2). DNA probe의 고정화 substrate로 실리콘 반도체를 사용하고 그 하부에 광신호 검출용 phototransistor가 위치되며, 신호발생원으로 전기화학발광체(electrochemiluminescence; ECL)를 이용하여 phototransistor 내에 광전류를 유기하여 출력 신호를 얻는다. 먼저 제작된 phototransistor 위에 형성된 전극 상에 capture probe를 배열하여 고정화시키고, 분석물질인 target DNA를 고정화된 probe와 접합시킨 후, 이와 같이 접합된 2중 DNA 나선구조에 전기 화학발광체를 가하여 intercalation에 의해 결합시킨다. 이때 전극에 적정 전압을 가하면 적절한 반응조건 하에서 화학발광체는 일련의 산화/환원 반응을 통하여 ECL 신호를 발생하고, 이 광 신호는 전극하부의 phototransistor에 전달되어 광전류를 유발한다. 이 전류신호는 분석물질인 target DNA의 양에 비례하므로 신호발생 여부에 따라 결국 접합에 의한 oligonucleotide 간의 상보성을 결정할 수 있다.

## 2. Porous Silicon Biosensors

최근 반도체 기술을 이용한 마이크로 바

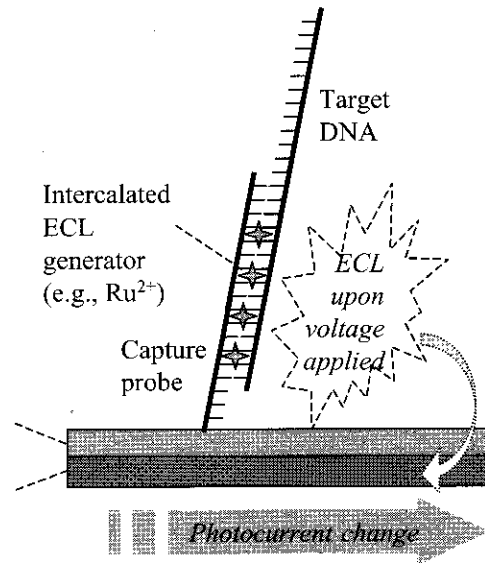


Fig. 2. Model system B

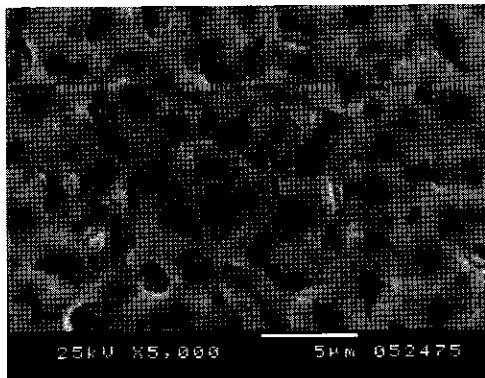
이오 센서 연구가 활발히 진행 중이다. 그러나, 센서의 감지전극의 면적이 마이크로화되는 경우, 감도가 크게 저하될 수 있고 전도성 매질로 사용되는 고분자와 효소의 고정화가 곤란하게 된다. 이러한 문제점을 해결하기 위한 한 방법으로서 최근 표면적이 매우 큰 다공성 실리콘을 이용한 바이오센서 논문이 발표된 바 있다[1-5]. 그러나, 효소를 이용한 다공질 실리콘 바이오 센서의 경우는 단순히 효소 용액을 다공성 실리콘에 캐스팅 하는 수준이어서 효소의 고정화가 견고하지 못할 뿐만 아니라 재현성이 만족스럽지 못하다.

본 논문에서는 반도체를 이용한 마이크로 바이오 센서에 응용하기 위한 기초 실험으로서, 안정적인 효소의 고정화와 재현성을 위해 전도성 고분자를 매질로 하여 다공성 실리콘에 효소를 고정화하였으며 다공성 실리콘을 이용한 요소 센서의 특성을 고찰하였다.

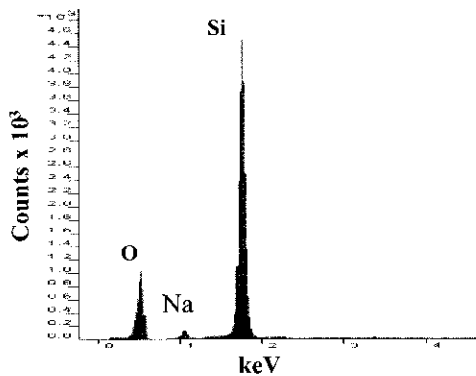
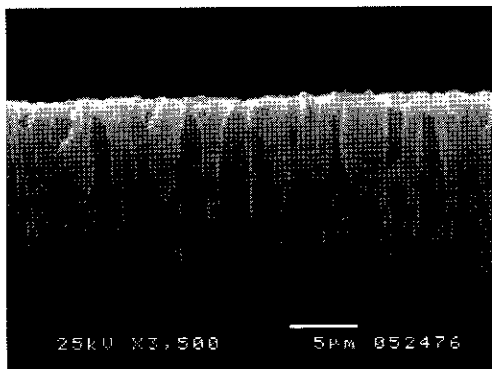
### 2.1 실험 결과 및 검토

작업 전극으로 사용하기 위한 실리콘웨이퍼는 붕소가 불순물로 첨가된 비저항 14~17  $\Omega\text{cm}$ , 100 p-type 실리콘을 사용하였다. 다공질 실리콘 형성을 위해 양극산화법을 이용하였으며, 에칭 조건은 HF:ethanol = 2:1의 용액에 실리콘웨이퍼를 산화 전극으로 하고, 백금전극을 환원전극으로 하여 약 30분간 10mA/cm<sup>2</sup>의 일정 전류를 흘려주었다. 이렇게 만들어진 다공질 실리콘의 표면과 측면에

대한 SEM 이미지를 Fig. 3에 보였다. 기공의 지름은 약  $2\mu\text{m}$ , 깊이는 약  $10\mu\text{m}$ 이며, 기다란 막대 모양의 구조를 갖고 있다.



(a) top view



(b) cross-sectional view

(c) EDX spectrum of PSi surface

Fig. 3. SEM images for PSi surface(a), its cross section(b) and EDX spectrum; current density is  $10\text{mA}/\text{cm}^2$

## 2.2 Urease 고정화 및 Polypyrrole 코팅

Sigma Chemical Co.(St. Louis, USA)로부터 구입한 urease(EC 3.5.1.5, type IV, from Jack Beans)를 물에 녹여  $5\text{mg}/\text{mL}$  농도의

효소 용액을 만든 후 다공질 실리콘의 표면에 떨어뜨려 상온에서 24시간 건조시킨 다음 이것을 작업 전극으로 하고, 백금 전극과 포화 칼로멜 전극을 각각 상대전극, 기준전극으로 하는 3전극 시스템을 구성하여 효소 표면에 산화적 전기중합법(anodical electropolymerization)으로 PPy를 코팅한다. 용액의 조성은 지지 전해질로서  $\text{NaHCO}_3$  0.1M, pyrrole 0.1M이고 용매로서 acetonitrile을 사용하였다. Fig. 4에 산화적 전기중합법에 의해 PPy를 코팅하여 얻은 순환 전압-전류곡선(cyclic voltammogram)을 보였다.

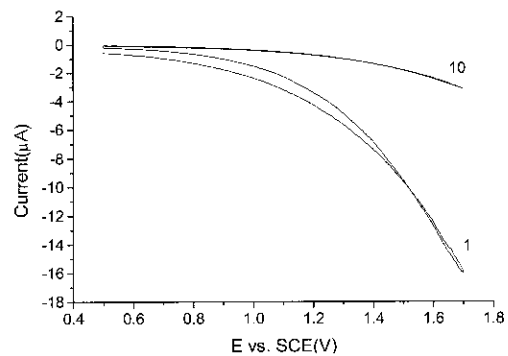
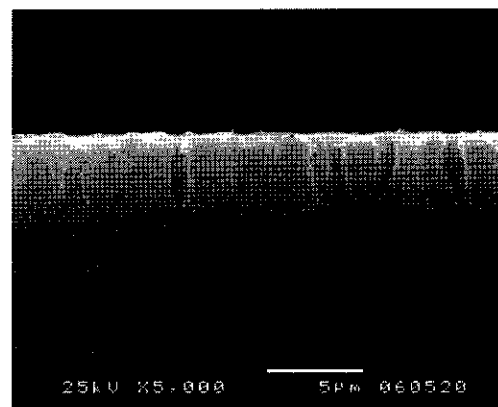


Fig. 4. Cyclic voltammogram for the electro-polymerization of pyrrole. Scan rate is  $10\text{mV}/\text{s}$ .

사이클 횟수가 증가할수록 피크 전류값이 감소하는 것은 전기적으로 비활성인(electro-inactive) 필름이 형성되고 있음을 의미하며, 필름이 비활성인 경우 센서의 감도가 향상되는 것으로 알려져 있다[6].



(a) cross-sectional view

(b) EDX spectrum

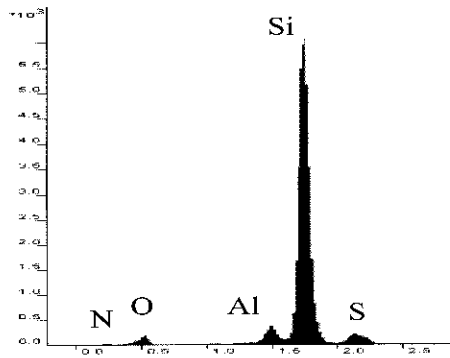


Fig. 5. SEM image(a) and EDX spectrum(b) for the urease and PPy coated PSi cross section

### 2.3 센서 표면 분석

Fig. 5에 요소 센서 전극의 단면에 대한 SEM 이미지와 EDX 스펙트럼을 보였다. Fig. 5(a)를 Fig. 3(b)와 비교하면, urease와 PPy 코팅 후 다공질 실리콘 표면의 기공이 어떤 물질로 메워졌음을 알 수 있고, Fig. 3(c)와 비교하여 Fig. 5(b)를 보면, 이들 물질이 질소와 황 성분을 함유하고 있는 것으로 보아 urease와 PPy가 코팅되었음을 간접적으로 알 수 있다.

Fig. 6는 linear sweep voltammetry(LSV)법을 이용하여 요소 농도 변화에 따른 limiting 전류 변화 곡선을 얻은 것이다.

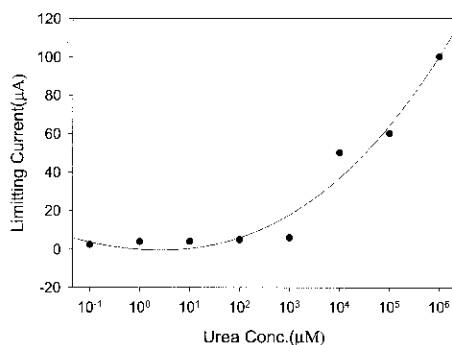


Fig. 6. Limiting current vs. urea concentrations curve obtained by LSV method.

기존의 potentiometry법에 의한 감도 측정 은 Nernst 식을 이용하여 가역적 전극 반응의 경우에만 적용될 수 있는 반면, voltammetry법은 식(1)로 주어지는 Cottrell식을 이용하여 가역적 전극 반응과 비가역적 전극 반응에 모두 적용할 수 있다.

$$i_l(t) = \frac{nFAD_0^{1/2}C_0^*}{\pi^{1/2}t^{1/2}} \quad (1)$$

(1)식에서  $F$ 는 패러데이 상수(96485 C/mol),  $A$ 는 전극 면적,  $D_0$ 는 전극계면에서 산화물의 확산계수이며, limiting 전류가 산화물의 벌크 농도  $C_0^*$ 에 비례함을 알 수 있다. 감도는 요소 농도를 0~1M 까지 10배씩 증가시키면서 측정하였는데, 0~1mM의 영역에서는 거의 감도를 보이지 않았다. 1mM~1M의 영역에서는 약 30 μA /decade의 감도를 보였다. 일반적으로, 체내 요소의 농도는 20~30 μM이므로 저 농도에서 감도 향상에 대한 연구가 요구된다.

### 3. Conductimetric membrane strip immunosensor

인간의 질병 증세 및 진도에 대한 예측을 가능하게 하는 지표물질들은 그 구조가 비교적 복잡하므로 이와 같은 분석물질들은 주로 항원-항체 반응을 이용한 면역분석법에 의해 측정된다. 이와 같은 검사는 전통적으로 특별한 기기가 갖추어진 임상 실험실 등에서 보통 수행되어왔으나, 최근 면역분석의 한 범주로써 의료현장에서의 검사 그리고 가정에서 자가진단의 필요성이 급격히 요구되고 있다[7]. 이를 위해 전문지식이나 복잡한 과정이 요구되지 않고 사용이 간편하며 수행시간이 짧은 면역분석 시스템의 고안이 필요하다. 이러한 진단성능은 일반적으로 세공성 멤브레인을 감응단백질 (예: 항원 혹은 항체)의 고정화모체로 사용하는 면역 크로마토그래피 방법에 의해 성취될 수 있다 (Fig. 7 참조, [8,9,10]). 면역 크로마토그래피 방법은 정성분석 [7] 과 반정량 분석 [10]을 위해 최근에 널리 사용되어지고 있다. 이와 같은 분석방법에서 신호발생을 위한 표지물질로써 콜로이드 gold 입자가 일반적으로 사용되며 이것은 항원-항체 반응에 의해 면역결합체가 형성된 고체표면에 붉은 발색신호를 발생시킨다[11]. 이와 같은 정성분석 형태는 단지 어떤 신체적 증상이나 병원균 감염 유무확인을 위해 수행될 수 있지만, 대부분의 임상시험 대상 지표물질의 경우 각 시료 내 포함된 성분의 농도 결정이 필요하다.

새로운 정량 신호발생방법으로써, gold 콜로이드는 금속입자이므로 면역반응에 의해 멤브레인 표면상에 형성되는 gold 입자들을 따라 전기전도가 발생되고 그 신호는 배열된 금속입자 농도 (즉, 분석물질 농도)에 비례하

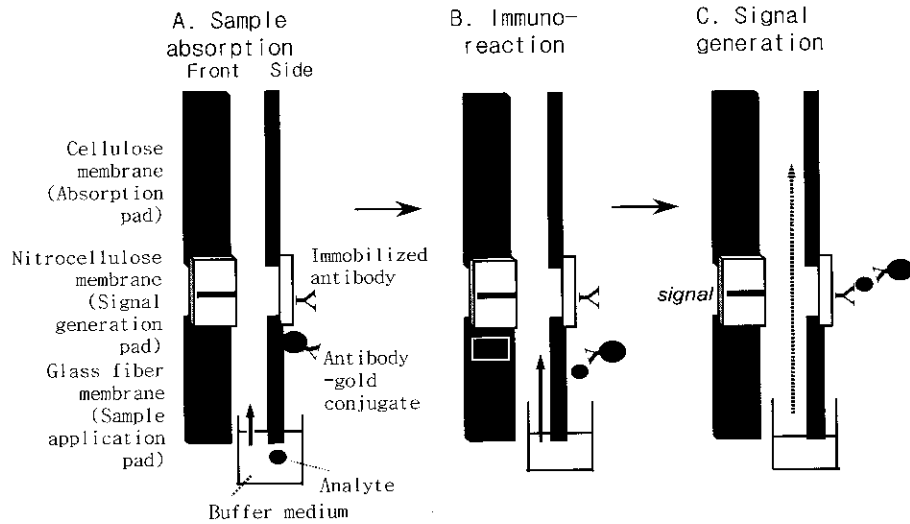


Fig. 7. A membrane strip assay system based on immuno-chromatography and the concept of detection. The system consists of three membrane pads (A): (1) glass fiber membrane for sample application; (2) nitrocellulose(NC) membrane with an immobilized antibody on surface; and (3) cellulose membrane for medium absorption. After loading the labeled antibody with colloidal gold on a site of the glass membrane, a medium containing analyte is introduced into the strip by the capillary action and the binding between the analyte and the labeled antibody takes place(B). This binding complex is transferred by the flow to the NC membrane and then reacted with the immobilized antibody for signal generation(C).

여 증가할 것으로 예측된다. 이러한 개념이 실제로 실현 가능하다면, 제안된 gold 입자를 이용한 전기전도도 측정방법은 위에서 언급된 광학기술에 비해 상대적으로 뛰어난 장점들을 제공한다. 첫째로, 전기전도도 회로 내에서의 항원-항체 반응은 gold 입자를 반복적으로 측정시켜 입자간 평균거리를 점진적으로 단축시키므로 전기전도도는 분석물질 농도에 정비례하여 지수적으로 증가한다[12]. 따라서 이와 같이 발생된 전기신호는 단지 발색에 의존하는 기존의 광학측정법에 의한 신호와 비교하여 증폭이 가능하다[13]. 둘째로, 전기전도도는 일반적인 전도도 미터를 사용하여 측정될 수 있다. 그 장치는 비교적 안정하고 정확하게 전기전도도를 측정할 수 있으며 또한 가격이 상대적으로 저렴하고 운용이 간단할 뿐만 아니라 장치크기의 소형화도 가능하다. 마지막으로, 정량측정 후 gold 표지에 의한 발색은 육안으로 확인할 수 있으므로 그 결과를 추후 자료로써 영구 보존할 수 있다.

### 3.1 방법

#### 3.1.1 항체-gold 콜로이드 중합체 합성:

항체에 대해 발색물질을 표지하기 위해 항체와 gold 입자간 중합을 수행하였다[11]. 항

체용액(0.1 mL)을 gold 용액(8 mL)과 혼합하였고 30분 동안 반응되었다. Gold 입자의 잔여표면은 casein 용액으로 블로킹되었다. 반응액은 원심분리된 후 상층액은 제거하였고, 최종부피는 0.4 mL로 조절되었으며, 합성된 중합체는 사용 시까지 4°C에서 보관되었다. 전기화학적 신호발생원을 제조하기 위해, ammonium persulfate (APS)의 존재 하에서 aniline 단량체를 산화시키는 방법을 이용하여 수용성 전도성고분자인 polyaniline을 합성하였다[14,15]. Gold 콜로이드-항체 중합체의 제조과정과 동일한 조건하에서 gold와 항체를 반응시킨 후 polyaniline 수용액을 첨가하였고 30분 동안 반응시켰다.

#### 3.1.2 항체가 고정화된 후막전극 (thick-film electrode)의 제조

전기화학 센서형 면역스트립을 고안하기 위해 NC 멤브레인을 지지체로 사용하는 후막전극을 제조하였다. 플라스틱으로 뒷면이 코팅된 멤브레인 스트립을 탈이온수로 3번 세척한 후 공기 중에서 건조하였다. 준비된 멤브레인 상에 2전극계 구조로 패턴화된 스크린을 통해 프린팅 방법으로 은 페이스트를 입혀 멤브레인 스트립 전극 (interdigitated 구조의 2 x 3 디지털 패턴, 센서부위 4 x 5 mm)을 제조하였다. NC 멤브레인의 inter-

digitated 전극부위에 HSA에 대해 정제된 항체를 화학적 방법에 의해 고정화하였다. 전극 상의 전기 접촉부분을 마련하기 위해, 은 페이스트를 플라스틱 상에 two-finger 구조로 스크린프린팅 한 후 은 페이스트를 가하여 전기적으로 연결시킴으로써 후막전극을 완성하였다.

HSA에 대해 정제된 항체는 NC 멤브레인 스트립 (5 x 20 mm)의 미리 정해진 지점에 0.5%(v/v) glutaraldehyde를 사용하여 화학적으로 고정화되었다.

### 3.1.3 광학 분석시스템 구성 및 분석

육안 판별이나 색조밀도를 측정하는 광학 측정용 면역 크로마토그래피 분석시스템이 항체-gold 콜로이드 중합체 그리고 항체가 고정화된 멤브레인 스트립을 사용하여 구성되었다. 제조된 면역스트립 시스템을 제조하였다 (Fig. 7, A). 상기한 바와 같이 제조된 면역스트립을 이용한 분석시스템의 HSA 표준용액에 대한 농도응답은 발생된 발색신호의 스캐닝 광학측정방법에 의해 구하였다.

### 3.1.4 전기화학 분석시스템 구성 및 분석

전도성고분자인 polyaniline이 중합되거나 혹은 그 부재 하에서 제조된 면역 gold와 항체가 고정화된 멤브레인 스트립 전극을 결합하여 전기전도도 측정에 기초한 면역 크로마토그래피 분석시스템을 제조하였다 (Fig. 8)

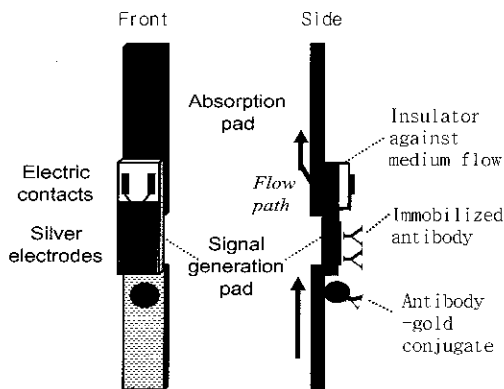


Fig. 8. conductimetric immunosensor design utilizing screen-printed thick film electrodes in an interdigitated structure. The electrodes were printed on the NC membrane through a patterned screen (two-by three interdigit), and the antibody was immobilized on the interdigitated area. This electrode membrane replaced the signal generation pad of the assay system shown in Fig. 7.

전기화학 분석시스템의 인간혈청 알부민 (HSA) 표준농도에 대한 응답을 얻기 위해, 보정된 미터를 이용하여 분석물질 농도에 따른 면역스트립 센서의 응답을 전도도 변화로 측정하였다.

## 3.2 결과 및 토론

### 3.2.1 면역 크로마토그래피 분석을 위한 신호 발생

분석과정은 첫째로, 항체와 신호발생물질 간 중합체를 유리섬유 멤브레인 상의 일정부위에 첨가한 후 운반용액을 면역스트립 하단 끝으로부터 흡수시키면 중합체는 모세관현상에 의해 유발된 유체의 흐름에 따라 스트립의 상부로 이동된다(Fig. 7, B). 운반용액이 항체 (신호발생물질과 중합된 항체와는 다른 항원분자 상의 자리를 인지)가 고정화된 지역에 도달되면 그 중합체는 고정화된 항체와의 면역반응에 의해 포획되고 (Fig. 7, C) 미반응 성분들은 유체의 흐름에 따라 이동되어 분리된다. 멤브레인 상의 일정지역에 포획된 샌드위치 결합체 (분석물질 분자를 중심으로 양편에 두 항체분자가 부착된 결합체)는 표지물질인 신호발생물질을 포함하므로 육안으로 확인 가능한 발색신호를 발생시키고 그 신호는 분석물질의 농도에 비례하게 된다.

측정된 광학밀도를 분석물질의 농도에 대해 도식한 결과로부터 (Fig. 9, Photo.), 후크 효과 (hook effect; [16])를 나타내는 분석물질 고농도 영역을 제외하면 광학밀도는 전반적으로 육안으로 인지된 색조에 비례하였고 분석물질 농도에 대해서도 비례하는 것으로 관찰되었다. 분석시스템의 민감도를 평가하기 위해 측정된 수치로부터 신호/잡음 (분석물질이 없을 때의 수치) 비를 계산하였고 이 비율 역시 분석물질 농도에 비례하여 증가하였으며 10  $\mu\text{g/mL}$  HSA 농도에서 최대치 5.5에 도달하였다.

### 3.2.2 전기화학장치를 이용한 분석과정:

항체가 부착된 gold 입자표면에 전도성고분자인 polyaniline을 도입하였고 (Fig. 10, 상단) 이것을 제조한 전기화학 분석시스템에 이용하였다. 우선적으로 전도성고분자의 최적농도를 결정하고자 그 농도변화에 따른 전기신호를 측정하였다(Fig. 10, 하단). Polyaniline 농도가 증가함에 따라 비교적 낮은 농도범위에서 전도도 신호는 그 농도에 비례하여 증가하였지만 1 mg/mL 혹은 그 이상의 농도에서는 감소하였다.

특히 고농도 영역에서 응집현상이 초래되었다. 결과적으로 잡음 대비 신호 비는 polyaniline 농도 0.1 mg/mL에서 최대값에 도달하였고 이 농도를 최적조건으로 결정하였다.

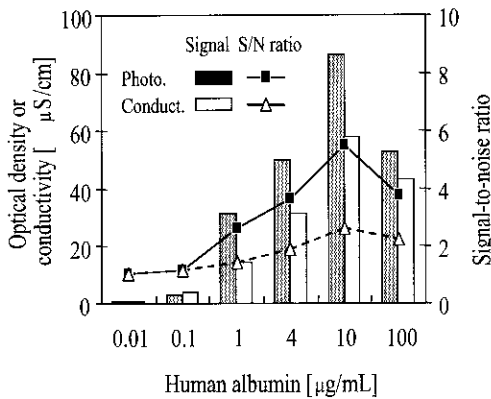


Fig. 9. Comparison of different detection methods of gold signal produced by antigen-antibody reaction in an immuno-chromatographic assay. The color signal was assessed in terms of signal-to-noise (S/N) ratio based on photometry (photo). For contrast, the gold density was also determined by measuring the conductivity (conduct) along the signal line shown line in Fig 7.

### 3.2.3 전기화학 분석성능 평가:

이상에서와 같이 결정된 최적조건 하에서, polyaniline이 결합된 항체-gold 중합체를 멤브레인 스트립 형 면역센서의 전기전도도 신호발생원으로써 평가하였다(Fig. 11, 상단). 이와 같은 두 상이한 신호발생체로부터의 각 신호는 후크효과가 나타나기 전 분석물질 농도범위에서 그 농도에 정비례하여 공히 증가하는 것으로 나타났지만 농도응답곡선의 형태에 있어서 매우 상이하였다. 서로 다른 신호발생체계의 성능을 비교하기 위해, 농도응답 신호들을 잡음 대비 신호 비로 전환하여 분석물질 농도에 대해 도식하였다 (Fig. 11, 하단). 전기전도도 신호를 측정하여 구한 그 수치는 발색에 의해 구한 것과 비교하여 분석물질 농도 전 범위에 걸쳐 높았으며 사용된 실험조건 하에서 최대 2.3배 증가하였다. 이 도식으로부터 전기화학신호 측정 시 지수 형태의 농도응답이 더욱 뚜렷하게 나타났을 뿐만 아니라 신호증폭 효과도 확인되었다. 또한, 선택된 gold 입자에 공동 표지물질로써의 polyaniline의 도입은 gold 입자 자체로부터 전기전도도 신호 발생 시와 비교하여 잡음 대비 신호 비를 약 4.7배 증가시켰다.

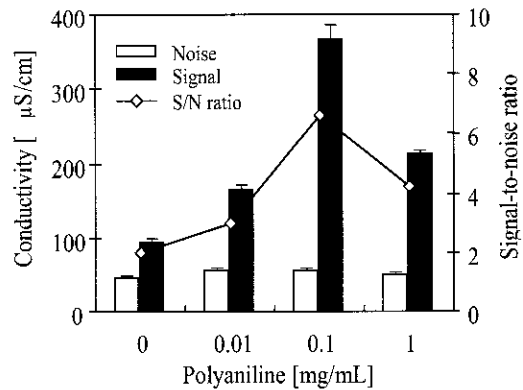
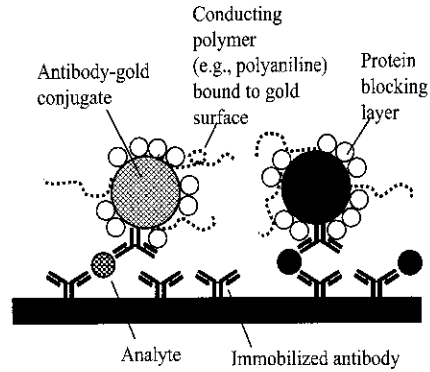


Fig. 10. The concept for enhanced electron transfer with a conducting polymer adsorbed on the surface of gold colloids (the top) and determination of optimal concentration of polyaniline used for the gold may bridge adjacent particles for conduction resulting in a signal enhancement. However an excess amount of polyaniline (e.g. 1 mg/mL) cross-linked the gold particles to precipitate and, thus, caused an adverse effect.

## 4. 결 론

본 논문에서는 일차적으로 시작된 PSi를 이용한 urea 센서와 전도성 멤브레인 스트립 immunosensor의 특성에 대해서 고찰하였다.

다공질 실리콘을 이용한 반도체 요소 센서를 제작하기 위한 기초 실험으로서 다공질 실리콘에 urease 와 PPy를 코팅한 전극을 이용한 전기화학형 요소 센서를 제작하고 그 표면과 감도를 고찰하였다. SEM 이미지와 EDX 스펙트럼 분석 결과로부터 urease와 PPy가 다공질 실리콘 표면에 코팅되었음을 알 수 있었으며, 이것을 센서 전극으로 하여 LSV법으로 감도 측정을 한 결과, 요소 농도 1mM~1M의 영역에서 약 $30 \mu\text{A/decade}$ 의 감

도를 보였다. 센서 전극이 마이크로화 되는 경우, 감도가 크게 저하될 수 있고 전도성 매질로 사용될 고분자와 효소를 고정화함에 있어 어려움이 따를 수 있으므로 본 연구 결과가 이러한 문제점을 해결하는데 도움이 될 수 있다고 생각한다

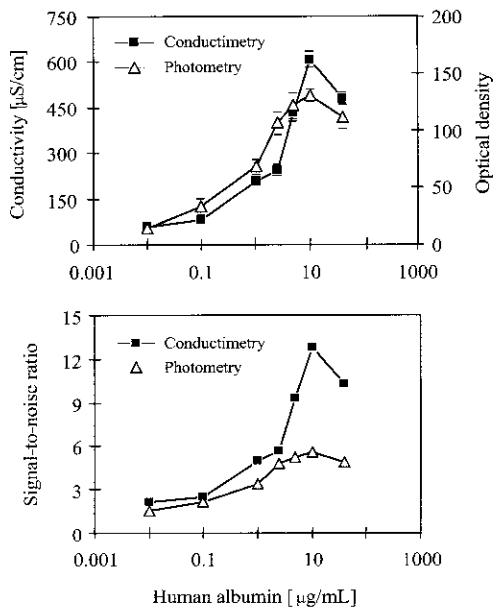


Fig. 11. Dose response curves obtained by utilizing different methods of gold generation, i.e. conductimetry and photometry, from polyaniline-bound gold colloids used as tracer. The same signal generator was employed in the two different detection systems (the top panel) and their performances were compared after transformation of the measurements to signal-to-noise ratios (The bottom). This revealed that the signal generation based on conductimetry resulted in an exponential dose-response pattern and, consequently, signal amplification.

전도성 멤브레인 스트립 immunosensor의 경우는 전통적으로 항체 (혹은 항원)의 표지 물질로 사용되어 오던 gold 콜로이드 입자 상에 전도성고분자를 도입하여 분자전선 (molecular wire)을 형성시키고 고정화된 항체 (혹은 항원)를 포함하는 멤브레인 스트립 전극과 결합시킴으로써 다양한 분석물질 (호르몬, 단백질, 세포 등)의 정량분석에 사용될 수 있는 멤브레인 스트립 형 면역센서를 제조하였다. 이는 측정민감도를 현저히 증가시켰을 뿐만 아니라 그 전기전도도 신호를 측정하기 위해 일반적으로 보급된 저 가격대의

전도도 미터를 사용할 수 있는 장점을 제공한다. 부수적으로, 정량분석 후 발색된 멤브레인 스트립은 임상자료로써 장기간 보관될 수 있다. 이와 같은 바이오센서 제조기술은 항원-항체 반응에 기초한 면역반응시스템 외에 효소반응과 특정 DNA를 탐지하는 핵산 접합반응을 이용한 효소센서 및 유전자 센서의 제작에도 동일하게 적용될 수 있다.

## 참고 문헌

- [1] D. Noort, S. Wwlin-Klimtstrom, H. Arwin, S. Zangoie, I. Lundstrom, C.-F. Mandenius, "Monitoring specific interaction of low molecular weight biomolecules on oxidized porous silicon using ellipsometry", *Biosensors & Bioelectronics*, Vol. 13, No 34, pp439-449, 1998.
- [2] M. Thust, M. J. Schoning, S. Frohnhoff, R. Arens-Fischer, P. Kordos, H. Luth, "Porous silicon as a substrate material for potentiometric biosensors", *Meas. Sci. Technol.*, Vol 7, pp26-29, 1996.
- [3] V. S.-Y. Lin, K. Motesharei, K.-P. S. Dancil, M. J. Sailor, M. R. Ghadiri, "A Porous Silicon-Based Optical Interferometric Biosensor", *Science*, Vol. 278, pp840-843, 1997.
- [4] M. J. Schoning, F. Ronkel, M. Crott, M. Thust, J. W. Schultze, P. Kordos, H. Luth, "Miniaturization of potentiometric sensors using porous silicon microtechnology", *Electrochimica Acta*, Vol. 42, No 20-22, pp3185-3193, 1997.
- [5] R. W. Bogue, "Novel porous silicon biosensor", *Biosensors & Bioelectronics*, Vol. 12, No 1, 1997.
- [6] T. Osaka, S. Komaba, M. Seyama, K. Tanabe, "High-sensitivity urea sensor based on the composite film of electroinactive polypyrrole with polyion complex", *Sensor & Actuators*, Vol. B 35-36, pp463-469, 1996.
- [7] P. Price *et al*, *Principles and Practice of Immunoassay*, 1997, Page 579-603,
- [8] R. Chen *et al*, 1987, *Clin. Chem.* Vol. 33, Page 1521-1525.
- [9] M. P. A. Laitinen, 1996, *Biosens. Bioelectron.*, Vol. 11, 1207-1214.
- [10] S. C. Lou *et al*, 1993, *Clin. Chem.*, Vol. 39, 619-624.
- [11] S. H. Paek *et al*, 1999, *Anal. Lett.*, Vol. 32, 335-360./
- [12] A. Heller, 1990, *Acc. Chem. Res.*, Vol. 23, 128-134.



- [13] T. M. Swager, 1998, *Chem. Res.*, Vol. 31, 201-207.
- [14] T. A. Sergeeva *et al*, 1996, *J. Anal. Chem.*, Vol. 51, 394-396.
- [15] T. A. Sergeeva *et al*, 1996, *Sensor. Actuat. B*, Vol. 34, 283-288.
- [16] S. A. Fernando, 1992, *J. Immunol. Meth.*, Vol. 151, 67-86.