



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0051574

(43) 공개일자 2015년05월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 27/26 (2006.01) G01N 27/327 (2006.01)

G01N 27/414 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0133185

(22) 출원일자 2013년11월04일

심사청구일자 2013년11월04일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

김선국

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1730 경희대 전자정보대 516호

이연성

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732

(74) 대리인

특허법인 대아

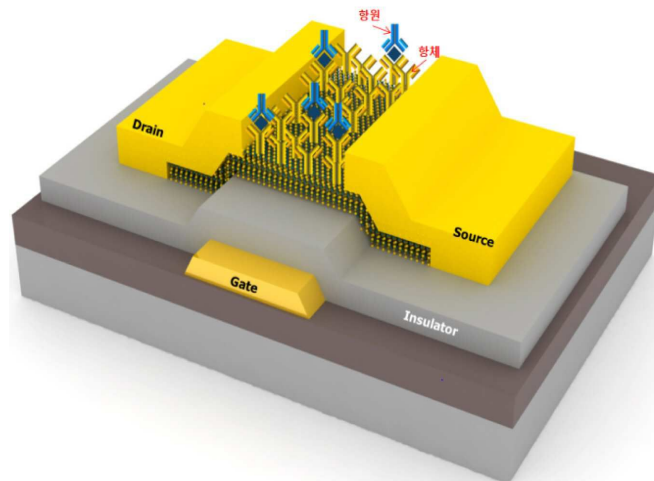
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 바이오 센서

(57) 요약

상기 칼코겐 화합물과 바이오 물질과의 반응에 기인한 전기적 변화를 감지하는 방식에 의해 바이오 물질의 함량을 검출하는 바이오 센서가 제공된다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2013M3C1A3059590

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 경희대학교 산학협력단

연구사업명 원천기술개발사업, 첨단융합기술개발사업, 미래유망 융합기술 파이오니아사업

연구과제명 가변렌즈용 고유연 광전자 나노소자 연구

기 여 율 1/2

주관기관 경희대학교(수원)

연구기간 2013.09.01 ~ 2019.02.28이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012R1A1A1042630

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 경희대학교 산학협력단

연구사업명 이공분야기초연구사업, 일반연구자지원사업, 신진연구지원사업

연구과제명 나노 판상 트랜지스터 회로를 이용한 고효율 저전력 투명 유연 디스플레이 개발

기 여 율 1/2

주관기관 경희대학교(수원)

연구기간 2012.09.01 ~ 2015.08.31

명세서

청구범위

청구항 1

상기 칼코겐 화합물과 바이오 물질과의 반응에 기인한 전기적 변화를 감지하는 방식에 의해 바이오 물질의 함량을 검출하는 바이오 센서.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 전기적 변화를 감지하는 방식은 전기화학적 방식, FET (field effect transistor) 방식 또는 다이오드 방식인

바이오 센서.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 FET (field effect transistor) 방식인 경우 칼코겐 화합물을 포함하는 반도체 채널을 포함하는

바이오 센서.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 칼코겐 화합물은 MX_2 로 표시되고, M은 전이금속 원소 또는 5족 원소이고, X는 칼코겐 원소인

바이오 센서.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 바이오 물질이 극성을 갖는 바이오 물질인

바이오 센서.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 바이오 물질이 극성 또는 전하를 갖는 항원 또는 극성 또는 전하를 갖는 항체인

바이오 센서.

청구항 7

제1항에 있어서,
상기 바이오 물질이 항원, 항체가 직접 전이금속 칼코겐 화합물에 결합하는
바이오 센서.

청구항 8

제1항에 있어서,
상기 바이오 물질이 표지 물질의 결합하여 칼코겐 화합물에 결합하는
바이오 센서.

청구항 9

제4항에 있어서,
상기 전이금속은 Cr, Mo, W, Sn 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나이고, 상기 5족 원소는 As, Sb, Bi 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나인
바이오 센서.

청구항 10

제4항에 있어서,
상기 칼코겐 원소는 각각 S, Se, Te 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나인
바이오 센서.

청구항 11

제1항에 있어서,
상기 칼코겐 화합물은 MoS_2 , MoSe_2 , WSe_2 , MoTe_2 , SnSe_2 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나인
바이오 센서.

청구항 12

제1항에 있어서,
상기 MX_2 로 표시되는 칼코겐 화합물은 MoS_2 이고, 상기 바이오 물질이 전립선 특이 항원 (prostate specific antigen, PSA)인
바이오 센서.

청구항 13

제1항에 있어서,
상기 반도체 채널은 칼코겐 화합물의 단층 또는 다층의 결정막으로 형성된

바이오 센서.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 결정막의 두께가 1nm 내지 50 μ m인

바이오 센서.

청구항 15

제1항에 있어서,

상기 바이오 센서는 상기 반도체 채널을 포함하는 박막 트랜지스터, 다이오드, 저항 또는 광반응 소자를 포함하는

바이오 센서.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 바이오 센서는 게이트 전극, 소스 전극, 드레인 전극을 더 포함하고,

상기 반도체 채널은 상기 소스 전극과 상기 드레인 전극 사이에 형성되는 채널 영역으로서 형성된

바이오 센서.

청구항 17

제16항에 있어서,

백투백-쇼트키 다이오드(back to back - Schottky diode)가 갖는 저항 성분에서 바이오 활성화에 따른 쇼트키 장벽(Schottky Barrier)의 변화를 통해, 정량적으로 항원을 감지하는

바이오 센서.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 칼코겐 화합물을 이용한 바이오 센서에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 항체/항원을 검출하기 위한 바이오 센서로서, 기존의 실리콘 나노 와이어 (Si nanowire)를 이용하는 트랜지스터를 통해 전기적 분석 방법이 사용되고 있지만, 실리콘 항체(antibody)의 비합측성 때문에 반응성에 한계를 가지고 있었다.

[0003] 한편, 전이금속 칼코겐 화합물과 같은 칼코겐 화합물은 공통된 결정구조로 이루어짐과 동시에 전기적, 자기적 및 광학적으로 큰 이방성을 갖고 각종의 특이한 물성을 나타내는 것으로 종래부터 그 물성의 해명과 응용에 대한 관심이 있어 왔다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명의 일 구현예는 항체 및 항원에 대하여 고민감도로 항원을 검출할 수 있는 바이오 센서를 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0005] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 칼코겐 화합물과 바이오 물질과의 반응에 기인한 전기적 변화를 감지하는 방식에 의해 바이오 물질의 함량을 검출하는 바이오 센서를 제공한다.
- [0006] 상기 전기적 변화를 감지하는 방식은 전기화학적 방식, FET (field effect transistor) 방식 또는 다이오드 방식일 수 있다.
- [0007] 상기 FET (field effect transistor) 방식인 경우 칼코겐 화합물을 포함하는 반도체 채널을 포함할 수 있다.
- [0008] 상기 칼코겐 화합물은 MX_2 로 표시되고, M은 전이금속 원소 또는 5족 원소이고, X는 칼코겐 원소일 수 있다.
- [0009] 상기 바이오 물질이 극성을 갖는 바이오 물질 일 수 있다.
- [0010] 상기 바이오 물질이 극성 또는 전하를 갖는 항원 또는 극성 또는 전하를 갖는 항체 일 수 있다.
- [0011] 상기 바이오 물질이 항원, 항체가 직접 전이금속 칼코겐 화합물에 결합할 수 있다.
- [0012] 상기 바이오 물질이 표지 물질의 결합하여 칼코겐 화합물에 결합할 수 있다.
- [0013] 상기 전이금속은 Cr, Mo, W, Sn 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나이고, 상기 5족 원소는 As, Sb, Bi 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나 일 수 있다.
- [0014] 상기 칼코겐 원소는 각각 S, Se, Te 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다.
- [0015] 상기 칼코겐 화합물은 MoS_2 , $MoSe_2$, WSe_2 , $MoTe_2$, $SnSe_2$ 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나 일 수 있다.
- [0016] 일 구현예에서, 상기 MX_2 로 표시되는 칼코겐 화합물은 MoS_2 이고, 상기 바이오 물질이 전립선 특이 항원 (prostate specific antigen, PSA)일 수 있다.
- [0017] 상기 반도체 채널은 칼코겐 화합물의 단층 또는 다층의 결정막으로 형성될 수 있다.
- [0018] 상기 결정막의 두께가 약 1nm 내지 약 50 μ m 일 수 있다.
- [0019] 상기 바이오 센서는 상기 반도체 채널을 포함하는 박막 트랜지스터, 다이오드, 저항 또는 광반응 소자를 포함할 수 있다.
- [0020] 상기 바이오 센서는 게이트 전극, 소스 전극, 드레인 전극을 더 포함하고, 상기 반도체 채널은 상기 소스 전극과 상기 드레인 전극 사이에 형성되는 채널 영역으로서 형성될 수 있다.
- [0021] 상기 바이오 센서는 백투백-쇼트키 다이오드(back to back - Schottky diode)가 갖는 저항 성분에서 바이오 활성화에 따른 쇼트키 장벽(Schottky Barrier)의 변화를 통해, 정량적으로 항원을 감지할 수 있다.

발명의 효과

[0022] 상기 바이오 센서는 항체에 대하여 고민감도로 바이오 물질을 검출할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 일 구현예 따른 상기 바이오 센서의 구조를 개략적으로 나타내는 모식도이다.

도 2는 MX_2 로 표시되는 칼코겐 화합물 (M은 전이금속 원소 또는 5족 원소이고, X는 칼코겐 원소임)의 다층의 결정 구조의 모식도이다.

도 3은 실시예 1의 바이오 센서에서 각기 다른 함량으로 항체를 포함하는 시료에 대하여 측정된 전도성 증가를 측정함으로써 흡착실험의 결과를 나타낸 그래프이다.

도 4는 실시예 1의 바이오 센서에서 항체를 결합하고 다른 함량의 항원을 반응하여 바이오 물질의 결합에 따른 트랜지스터의 전도도 변화를 측정한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 이하, 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.
- [0025] 본 발명의 일 구현예에서, 칼코겐 화합물과 바이오 물질과의 반응에 기인한 전기적 변화를 감지하는 방식에 의해 바이오 물질의 함량을 검출하는 바이오 센서를 제공한다. 바이오 물질로서 예를 들어 항체, 항원은 전기적 극성 (+), (-) 전하를 띄고 있다. 예를 들어, 상기 바이오 센서는 칼코겐 화합물을 포함하는 채널층을 형성할 수 있는데, 이러한 항원 또는 항체 물질이 상기 채널층에 결합하여 외부 전하량에 따라 디바이스의 전도도가 변하는 정도를 측정함으로써 항원 또는 항체 물질의 함량의 검출할 수 있다.
- [0026] 본 발명의 일 구현예에서는 2D MoS_2 박막트랜지스터는 NMOS 특성을 보이지만, (+) 전하를 띄는 항체 물질이 결합하면 저항의 전도도가 높아진다. 이러한 특성은 하기 첨부되는 도 3의 전기 전도도 증가로부터 확인할 수 있고, 도 4의 트랜지스터의 Off 전류가 증가로부터 또한 확인할 수 있다. 그러나, 도 4와 같이 (-) 전하를 띤 항원이 항체와 결합하면 중성이 되어서 원래의 NMOS 특성의 회복됨에 따라 정량적으로 바이오 물질의 반응을 검출할 수 있다.
- [0027] 상기 바이오 센서는 전기적 감지 방식에 의하고, 검출하고자 하는 바이오 물질이 칼코겐 화합물과 특이적으로 결합할 때 유도되는 센서의 전기적 특성 변화를 검출한다.
- [0028] 상기 전기적 변화를 감지하는 방식은 상기 전기적 변화를 감지하는 방식은 전기화학적 방식, FET (field effect transistor) 방식 또는 다이오드 방식일 수 있다.
- [0029] 상기 전기화학적 방식은 칼코겐 화합물과 검출 대상인 바이오 물질이 반응할 때 발생하는 산화/환원 반응에 의해 유도되는 전류 변화를 감지하는 방식일 수 있다. 상기 전기화학적 방식을 이용하는 경우, 표지 물질을 칼코겐 화합물이나 검출 대상인 바이오 물질과 결합시켜 반응시킬 수 있다.
- [0030] 예를 들어, 상기 바이오 물질은 표지 물질과 결합하여 전이금속 칼코겐 화합물에 결합할 수 있다.
- [0031] 상기 FET (field effect transistor) 방식인 경우 칼코겐 화합물을 포함하는 반도체 채널을 포함하여 형성된다. 상기 반도체 채널을 이용한 FET 방식은 칼코겐 화합물에 결합하는 바이오 물질 자체 전하에 의해 유발되는 상기 반도체 채널 내부의 전기 전도도 변화를 검출하는 원리로 작동한다.
- [0032] 상기 바이오 센서는 칼코겐 화합물이 선택적으로 특정 바이오 물질에 대하여 반응을 하며, 바이오 물질의 농도 변화에 따라 칼코겐 화합물이 반응하는 감도가 민감하여 바이오 물질의 검출에 대한 민감도가 매우 높다는 점을 이용한다. 또한 칼코겐 화합물은 매우 낮은 농도에서도 응답성이 우수하기 때문에 이를 이용한 상기 바이오 센서는 펄스그램 또는 피크그램 단위의 극미량의 바이오 물질에 대하여도 검출이 가능하다.
- [0033] 상기 칼코겐 화합물은 MX_2 로 표시되고, M은 전이금속 원소 또는 5족 원소이고, X는 칼코겐 원소이다.
- [0034] 상기 MX_2 로 표시되는 칼코겐 화합물에서, M은 전이금속 원소 또는 5족 원소이고, 상기 전이금속은 Cr, Mo, W, Sn 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나이고, 상기 5족 원소는 As, Sb, Bi 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다.

- [0035] 상기 MX_2 로 표시되는 칼코겐 화합물에서, X는 칼코겐 원소이고, 상기 칼코겐 원소는 각각 S, Se, Te 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다.
- [0036] 구체적으로, 상기 MX_2 로 표시되는 칼코겐 화합물은 MoS_2 , $MoSe_2$, WSe_2 , $MoTe_2$, $SnSe_2$ 및 이들의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다.
- [0037] 상기 바이오 물질은, 칼코겐 화합물과 선택적으로 반응할 수 있는 바이오 물질은 극성을 갖는 바이오 물질일 수 있다. 구체적으로, 상기 바이오 물질은 극성을 갖는 모든 항원 또는 항체, 또는 전하를 띄는 모든 항원 또는 항체일 수 있다.
- [0038] 일 구현예에서, 상기 바이오 물질은 전립선 특이 항원 (prostate specific antigen, PSA)에 대하여 고도의 민감도로 검출이 가능하다.
- [0039] 다른 구현예에서, 상기 바이오 물질이 항원인 경우, 상기 칼코겐 화합물과 바이오 물질과의 반응이 항원-항체 반응일 수 있다.
- [0040] 또 다른 구현예에 따른 상기 바이오 센서에서, 상기 MX_2 로 표시되는 칼코겐 화합물은 MoS_2 이고, 상기 바이오 물질이 전립선 특이 항원 (prostate specific antigen, PSA)이고, 상기 바이오 센서는 매우 고민감도로, 정량적인 PSA의 측정이 가능하다.
- [0041] 상기 반도체 채널에 바이오 물질을 접촉시키면, 항원-항체 반응을 따라 전기적 에너지가 변화되고, 이로부터 발생하는 전기 전도도의 변화를 항원의 함량에 따라 정량적으로 감지하여 항원의 함량을 검출할 수 있다.
- [0042] 전술한 바와 같이, 상기 칼코겐 화합물은 특정한 바이오 물질의 함량 변화에 대하여 매우 고민감도로 반응하고, 매우 작은 양의 바이오 물질에 대하여도 고민감도로 감지 가능하다.
- [0043] 구체적으로 1×10^{-15} g/mol의 소량의 함량도 바이오 물질을 감지할 수 있다. 예를 들어, 상기 바이오 센서는 1×10^{-12} g/mol 내지 1 g/mol의 함량의 바이오 물질을 포함하는 시약에 대하여 바이오 물질의 함량을 감지할 수 있다.
- [0044] 상기 바이오 센서는 상기 반도체 채널을 포함하는 박막 트랜지스터, 다이오드, 저항 또는 광반응 소자를 포함하여 형성될 수 있다.
- [0045] 도 1은 일 구현예에 따른 상기 바이오 센서의 구조를 개략적으로 나타내는 모식도로서, 상기 바이오 센서(100)는 게이트 전극(10), 소스 전극(20), 드레인 전극(30)을 포함하고, 상기 반도체 채널(50)은 상기 소스 전극(20)과 상기 드레인 전극(30) 사이에 형성되는 채널 영역으로서 형성된다. 또한, 상기 게이트 전극(10)은 절연층(40)에 의해 상기 소스 전극(20), 상기 드레인 전극(30) 및 상기 반도체 채널(50)과 절연되어 형성된다.
- [0046] 상기 바이오 센서(100)에서, 소스 전극(20)에서부터 드레인 전극(30)으로 흐르는 전류의 흐름 변화를 측정하여 바이오 물질을 검출할 수 있다.
- [0047] 예를 들어, 상기 바이오 센서(100)는 CMOS (complementary metal oxide semiconductor) 기반으로 구현되어 되어, 저렴하면서도 고감도의 바이오 센서를 대량 생산할 수 있다.
- [0048] 도 1에서, 상기 반도체 채널(50)의 표면에 활성화된 칼코겐 화합물(1)에 항체(2)를 접촉시키면 항원-항체 반응이 일어남을 모식적으로 나타낸다.
- [0049] 상기 반도체 채널은, 일례에서, 칼코겐 화합물의 단층 또는 다층의 결정막으로 형성될 수 있다. 상기 다층의 층상 구조의 결정막의 경우 각 층간은 반데르발스 상호작용으로 결합된다. 상기 MX_2 로 표시되는 칼코겐 화합물의 막의 두께가 1nm 내지 $50\mu m$ 일 수 있다. 상기 칼코겐 화합물의 막이 나노 사이즈의 얇은 두께인 경우, 투명성 및 고유연성을 확보할 수 있고, 이러한 고유연성을 통한 플렉시블한 특성을 부여할 수 있다.
- [0050] 이하 본 발명의 실시예 및 비교예를 기재한다. 그러한 하기한 실시예는 본 발명의 일 실시예일뿐 본 발명이 하기한 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

MoS₂의 채널은 MoS₂의 광석에서 기계적 박리를 통하여 실리콘 기판에 전사를 통하여 채널층을 형성한다. 또는 CVD, Sputter와 같은 박막 진공설비를 통하여 반도체 층을 형성할 수 있다.

Ti/Au 의 전극을 소스 전극-드레인 전극으로 형성, SiO₂ 부도체의 절연층과 Si 게이트 전극의 구조를 갖는 박막 트랜지스터에 상기 MoS₂ 박막을 반도체 채널로서 소스 전극 및 드레인 전극 사이에 개재하여 바이오 센서를 제조하였다.

실험예 1

실시예 1에서 제조된 바이오 센서를 사용하여 하기 표 1에 나타난 바에 따라 함량을 달리하여 Human IgG (항체)를 포함하는 시약과 반응시켜 전압에 따른 전류의 변화를 측정하여 도 3에 나타내었다.

이는 실시예 1에서 제조된 바이오 센서의 채널 물질에 Human IgG (항체)가 흡착됨에 따라 전도도가 향상되는 것을 증명하는 흡착 실험이다.

시약은 하기 표 1에 나타난 함량으로 Human IgG (항체)을 포함한다. Human IgG (항체)는 (+) 전하를 띤다.

표 1

구분	Human IgG 함량
시약 1	1×10^{-12} g/ml
시약 2	1×10^{-11} g/ml
시약 3	1×10^{-10} g/ml
시약 4	1×10^{-9} g/ml
시약 5	1×10^{-8} g/ml

전류-전압 측정 설비로서 반도체 분석기(KEITHLEY 4200-SCS)를 이용하였다.

도 3은 실시예 1의 바이오 센서가 각 시료에 대하여 감지하여 나타낸 전도도 변화이다.

상기 도 3의 결과로부터 항체 함량이 1×10^{-12} g/ml 인 경우에도 실시예 1에서 제작된 바이오 센서에 의해 센싱이 가능함을 알 수 있다.

실험예 2

실시예 1의 바이오 센서에 대하여 하기 표 2에 따른 함량을 달리하는 전립선 특이항원 (PSA)을 포함하는 시약과 반응시켜 트랜지스터의 전압에 따른 전류의 변화를 측정하여 도 4에 나타내었다. 즉, 도 4은 실시예 1의 바이오 센서가 각 시료에 대하여 감지하여 나타낸 전도도 변화를 나타낸 그래프이다.

함량을 달리하는 전립선 특이항원 (PSA)을 포함하는 시약의 함량 변화는 상기 표 2에 나타난 대로 제조하였다. 상기 전립선 특이항원 (PSA)은 (-) 전하를 띤다.

먼저, 하기 표 2의 기준 시약을 사용하여, (+) 전하를 띤 Human IgG (항체)와 반응시키면 도 4에 나타난 바와 같이 전도도가 높아진다. 이 상태에서 다시 (-)전하를 띤 전립선 특이항원 (PSA)을 포함하는 시약을 반응시키면 서로 다른 극성을 갖는 항원이 항체와 결합되어 전체 외부전하의 중성이 됨에 따라, MoS₂ 트랜지스터의 원래의 특성으로 회복된다. 시약의 전립선 특이항원 (PSA) 함량이 높아지면 Human IgG (항체)와 반응 전의 전도도와 더욱 가까워진다. 도 4에서 시약의 함량이 높아지면, 전도도가 Human IgG (항체) 투입 전의 곡선에 가까워짐을 확인할 수 있다.

[0066] 이와 같이, 외부 전하는 항원 항체의 반응과 반비례하므로 정량적인 분석이 가능하다.

표 2

구분	PSA 함량
기준 시약	Human IgG 1×10^{-6} g/ml 함량
시약 1	PSA 1×10^{-10} g/ml 농도
시약 2	PSA 1×10^{-9} g/ml 농도
시약 3	PSA 1×10^{-8} g/ml 농도
시약 4	PSA 1×10^{-7} g/ml 농도

[0068] 전류-전압 측정 설비로서 반도체 분석기(KEITHLEY 4200-SCS)를 이용하였다.

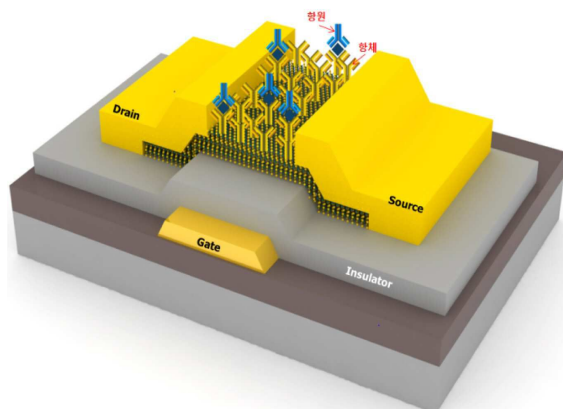
[0069] 상기 도 4의 결과로부터 항원 함량이 1×10^{-10} g인 경우에도 실시예 1에서 제작된 바이오 센서에 의해 센싱이 가능함을 알 수 있다.

부호의 설명

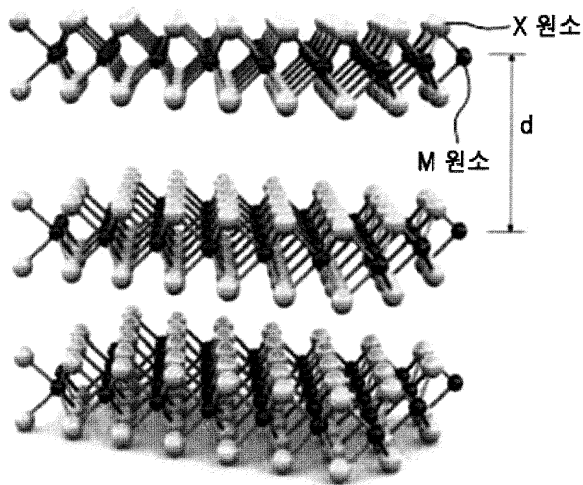
- [0070]
- 1: 칼코겐 화합물
 - 2: 항원
 - 10: 게이트 전극
 - 20: 소스 전극
 - 30: 드레인 전극
 - 40: 절연층
 - 50: 반도체 채널
 - 100: 바이오 센서

도면

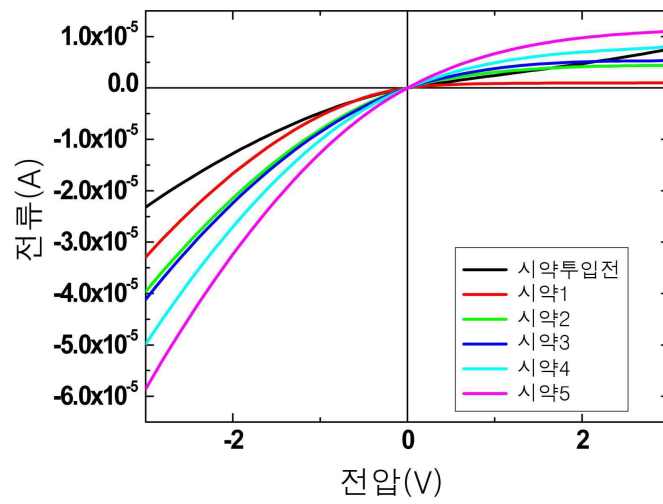
도면1



도면2



도면3



도면4

