

무작위 조립법을 이용한 바이오칩의 제작

최 용성, 문 종대, 이 경섭
동신대학교 전기공학과

Fabrication of Biochip by Hydrophobic Interaction

Yong-Sung Choi, Jong-Dae Moon, and Kyung-Sup Lee
Department of Electrical Engineering, DongShin University

Abstract : Microarray-based DNA chips provide an architecture for multi-analyte sensing. In this paper, we report a new approach for DNA chip microarray fabrication. Multifunctional DNA chip microarray was made by immobilizing many kinds of biomaterials on transducers (particles). DNA chip microarray was prepared by randomly distributing a mixture of the particles on a chip pattern containing thousands of m-scale sites. The particles occupied a different sites from site to site. The particles were arranged on the chip pattern by the random fluidic self-assembly (RFSA) method, using a hydrophobic interaction for assembly.

Key Words : DNA Chip Microarray, Microfabrication technology, Hydrophobic interaction, Random fluidic Self-Assembly, Particle, Chip pattern

1. 서 론

최근, DNA칩을 비롯한 다종류의 생체재료를 마이크로 머신 기술 (Micro Electro Mechanical System, MEMS)을 이용하여 하나의 칩에 집적화한 디바이스가 주목받고 있다. 단순히 많은 분석을 동시에 할 수 있을 뿐만 아니라, 미소화에 의한 시약이나 시료의 소비량을 억제하고, 단일 종 또는 수종류의 인식재료로부터는 알 수 없는 복합적인 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대되고 있다.

DNA칩의 제작 방법은 크게 나누어 리스그래픽을 이용한 방법과 스텝프를 이용한 방법의 2종류로 나눌 수 있다 [1-3]. 전자는 고상합성에서 신장말단 (伸張末端)의 탈보호기 반응을 광반응으로 행하는 것으로, 조사 (照射) 위치를 결정하는 마스크패턴의 조합에 의하여 임의의 배열을 미소한 spot으로서 형성할 수 있다 [4]. 그러나, 고상합성의 제한으로서 신장가능한 길이가 20~30mer 정도로 짧고, 큰 분자의 구축에는 적합하지 않다. 후자는 미리 준비한 다종류의 재료를 단순한 자동화된 장치에 의해 칩 끝에 붙여 칩상에 옮기는 것이다. 이 방법은 재료의 제약이 없으나, 옮기는 전량이 고정화되지 않거나 인접 사이트와의 contamination 등의 문제가 있다.

따라서, 본 논문에서는 다항목측정 및 고정적어레이형 DNA칩의 개발을 위하여 생체재료의 새로운 고정화 방법을 제안하였다. 즉, 생체재료를 칩상에 직접 고정화하는 것이 아니고 미소담체 (particles)에 고정화한 후, 담체를

칩상에 고정화하는 2단계고정화이다. 제2단계고정화법으로는 번잡함을 경감하는 방법으로서 미소화된 담체군 (群)의 무작위액중자기조직화법 (random fluidic self-assembly method)에 의한 소수성상호작용 (hydrophobic interaction)을 이용하였다.

2. 시료 및 실험방법

패턴칩에 미소담체를 소수성상호작용에 의한 무작위액중자기조직화법으로 고정화하기 위하여 사례에 패턴칩을 놓고, 현탁액 (suspension, 에탄올 90%+순수 10%)중에 넣는다. 그리고, 현탁액에 1500~4000개 정도의 미소담체를 넣고 흔들면 그림 5의 확대도와 같이 중력에 의하여 담체가 가라앉으며, 소수성 상호작용에 의하여 패턴칩과 비오틴화 DNA가 수식된 담체의 소수성부분끼리가 무작위로 수많은 사이트에서 결합되어 담체가 고정화되었다.

3. 결과 및 고찰

3.1 cover glass의 미소가공 및 패턴칩의 제작

그림 1은 180배로 확대한 제작된 담체의 SEM (S-3500, HITACHI) 이미지로서, 다이싱머신으로 400 μ m의 크기로 잘라서 제작하였으며, 1,300~4,000개 정도를 제작할 수 있었다.

한편, 포토리소그래픽 및 산소플라즈마 처리하여 예정한 후의 500 μ m의 크기의 패턴칩을 그림 4에 나타내었다. 그림 2에서 검정 부분은 금/CPFP로서, 산소플라즈마 처리

에 의하여 친수성 처리되어 있다. 또한, 투명하게 보이는 부분은 CPFPP만의 부분으로서 소수성이며, 2,600~67,000 개 정도의 친·소수성 부분이 격자상 모양으로 되어 있다. 이 패턴칩은 담체군의 무작위액중자기조직화법을 이용한 소수성상호작용의 응용이 가능할 것으로 생각된다.

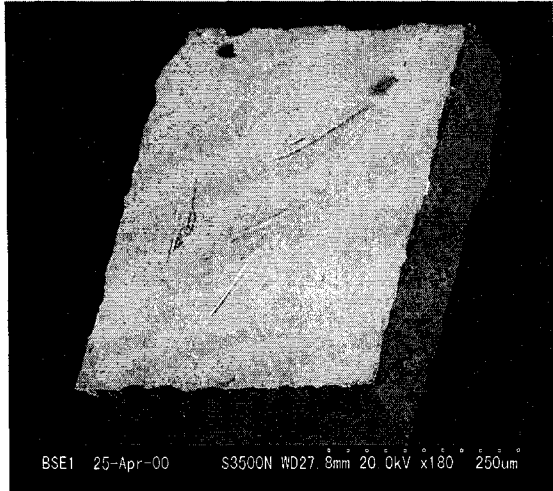


그림 1. 다이싱테이프에 붙이고 다이싱머신으로 400 μ m의 크기로 자른 UV조사후의 담체.

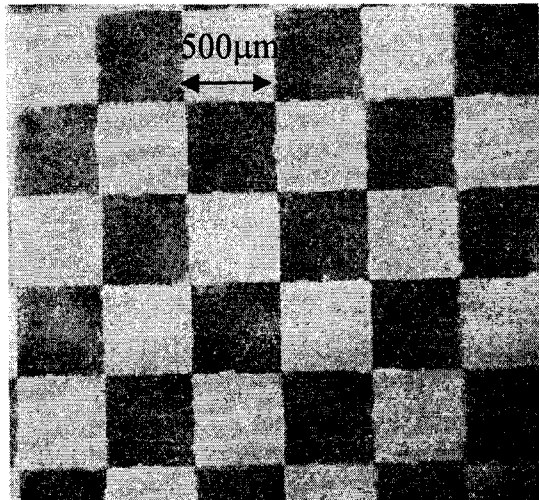


그림 2. 포토리소그래픽 및 산소플라즈마 처리로 예칭한 후의 패턴칩.

3.2 무작위액중자기조직화법을 이용한 소수성상호작용에 의한 패턴칩에 담체의 고정

무작위액중자기조직화법을 이용한 소수성상호작용에 의하여 패턴칩 (500 μ m) 상에 미소담체 (400 μ m)를 고정하기 위하여, 샤페에 패턴칩을 고정하고 에탄올 90%, 순수 10%의 현탄액을 넣었다. 여기에 1,500~4,000개 정도의 담체를 넣고 흔들면, 수면에 떠있던 담체군이 중력 및 소수성상호작용에 의하여 그림 3과 같이 패턴칩의 소수성 부분에 고정된다. 그림 3에서 대부분의 담체는 패턴칩과 소수성 부분끼리 접하고 있다.

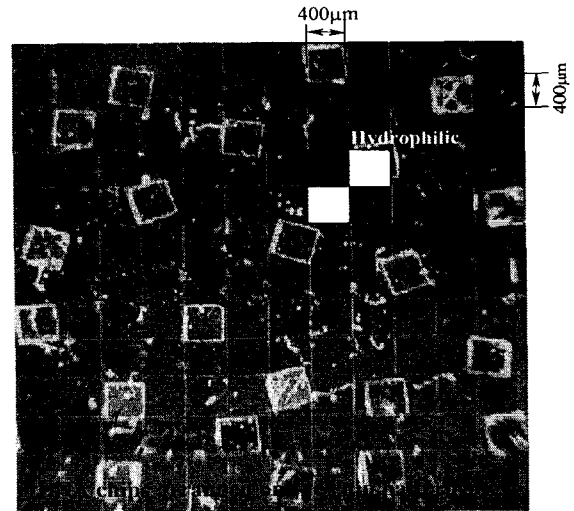


그림 3. 소수성상호작용에 의하여 패턴칩에 고정된 담체.

4. 결론

본 논문에서는 후막용 CPFPP를 이용하여 제작한 소수성막을 갖는 패턴칩에, 다이싱에 의하여 얻은 미소담체를 제작하고, 현탄액중에서 무작위액중자기조직화법을 이용하여 소수성상호작용에 의하여 임의의 위치에 배치할 수 있었다. 다항목측정용의 고정적형 마이크로어레이형 DNA칩으로서 응용 가능한 기술임을 알았다.

감사의 글

“본 연구는 한국과학재단 목적기초연구 (R08-2003-000-10312-0) 지원으로 수행되었음.”

참고 문헌

- [1] M. Schena, D. Shalon, R. W. Davis, P. O. Brown, *Science*, **270**, 467, 1995.
- [2] S. P. A. Fodor, R. P. Rava, X. C. Huang, A. C. Pease, C. P. Holmes, C. L. Adams, *Nature*, **364**, 555, 1993.
- [3] E. T. Zellers, S. A. Batterman, M. Han, S. J. Patrash, *Anal. Chem.*, **67**, 1092, 1995.
- [4] A. E. Bruno, S. Barnard, M. Rouilly, A. Waldner, J. Berger, M. Ehrat, *Anal. Chem.*, **69**, 507, 1997.