

MEMS 기술과 차세대 생물산업

임근배, 윤대성

삼성종합기술원, MEMS Lab.

I. 서론

최근 들어 대량생산과 디바이스의 소형화 등 여러 측면의 이점 때문에 MEMS(Micro-Electro-Mechanical Systems) 기술을 각 산업분야에 적용하려는 움직임이 거세게 일고 있다. 생물/의학분야도 예외는 아니어서 microfluidics 기술을 이용한 다양한 소자와 제품이 연구되고 양산되고 있으며 이 분야를 Bio-MEMS라고 부르기도 한다. 이 분야에서 MEMS 기술을 이용하여 개발된 미세소자 들은 크게 4가지로 분류하여 볼 수 있다. Medical diagnostics(의학진단 분야), drug delivery(약물운반시스템), neural prosthetics, tissue engineering(생체보철공학 및 인공장치)와 minimally invasive surgery(생체 침해를 최소화한 수술)분야로 분류할 수 있다.^[1,2] 이 중 의학진단분야를 대표하는 바이오 칩은 환자의 유전병이나 질병을 직접 진단하거나, 유전자 분석, 동식물의 품종개량 등 광범위한 그 응용성 때문에 가장 주목받는 분야이다.

기존의 생물 및 생명공학 기술이 고가의 macro scale의 장비들을 요구하는 기술이었다면 MEMS 기술을 이용한 바이오 칩은 미소규모의 검색장비라고 할 수 있다. 이런 바이오 칩이 나오게 된 배경은 기존의 DNA assay나 immuno-assay 기술로는 포스트 게놈시대의 쏟아져 나오는 유전정보나 단백질정보에 대처할 수 없어 보다 혁신적인 방법의 모색에서 출발하였다. 궁극적인 바이오 칩은 시료의 분리, 정제, 혼합, labeling, assay, 세척 등이 모두 하나의 칩 안

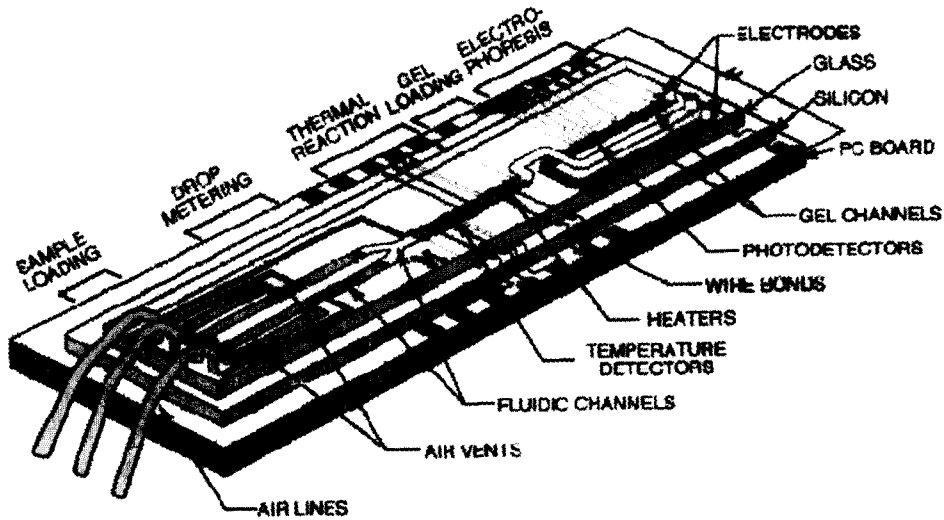
에서 이루어지는 칩 위의 실험실(lab on a chip) 형태가 되어야 한다. 의료용이기 때문에 성격상 한번 쓰고 버릴 수 있도록 집적된 카트리지 형태의 소형키트와 같이 만들어질 필요가 있다.

본 논문에서는 광범위한 생물의학의 실험 및 진단 과정을 하나의 칩상에서 구현하고자 하는 Lab-on-a-chip system의 개발 현황과 문제점, 향후 전망등에 대해서 살펴보고자 한다.

II. lab on a chip

DNA 칩이나 단백질 칩의 응용성은 현재의 실험실수준의 학문적인 연구분야에만 국한되는 것이 아니라 일반인들이 가정에서 간단히 자신의 신체 이상유무를 자가진단할 수 있는 정도로까지 넓은 범위에 이를 것으로 예상된다. 이를 위해서는 <그림 1>와 같은 하나의 칩상에서 시료의 분리와 정제 그리고 증폭 등의 모든 전처리와 그 분석까지도 가능한 Lab on a chip 개념의 유형으로 바뀌어야 한다.^[3] 그러나 아직까지 이러한 공정전체를 하나의 칩에 담은 그러한 소자는 거의 상품화되지 않고 있으며 단지 혼합 부분, 증폭 부분, 센서부분 등과 같은 하나 혹은 두세 가지의 공정을 하나의 칩상에 구현한 칩들은 상당수 상품화되어 있다.

지금부터는 이러한 Lab on a chip을 구성하는 요소들을 샘플전처리공정, microPCR(증폭과정), 전기영동, sensor 부분으로 나누어 살펴보고자 한다.



〈그림 1〉 Lab-on-a-chip system for processing and analysis of sub- μ l DNA

1. 샘플 전처리 공정

유로, 믹서, 펌프 및 밸브와 같은 microfluidic components가 매우 중요하며 최종적인 lab on a chip의 성패가 여기에 달려있다고 할 정도로 샘플 전처리공정은 중요한 요소기술이다.

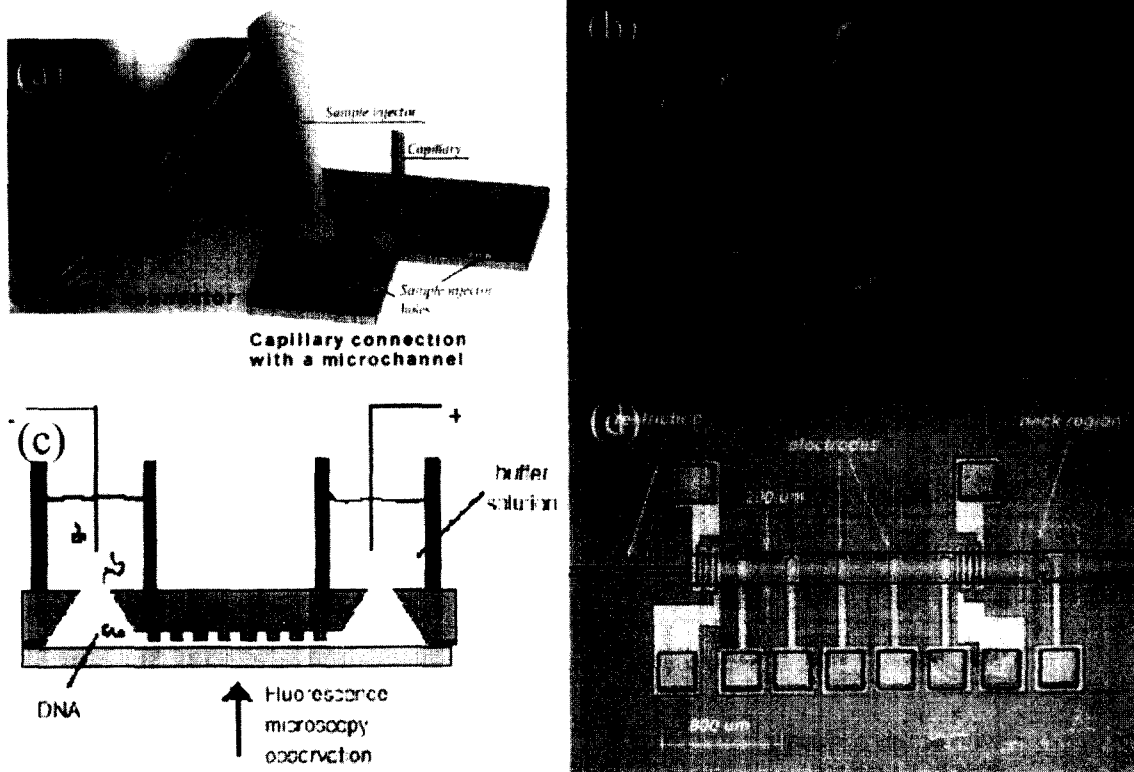
〈그림 2〉는 Lab-on-a-chip의 샘플 전처리공정에 필요한 여러 가지 microfluidic components들을 나타내었다. microfluidic interconnect는 외부의 반응물질 저장고에서 칩으로 유체의 흐름을 연결시켜주는 요소이다. 〈그림 2(a)〉 이곳의 디자인이 전체 유체의 흐름과 소자의 완성도를 좌우할 정도로 중요한 부분이다. 우수한 interconnect가 갖추어야 할 조건으로는 입력강도가 적어야 하며, leakage가 없어야 하며, 낮은 dead volume을 갖어야 하고, 기포가 형성되지 않아야 하며, 제조가 용이하고 생체 친화적이어야 한다.

Mixer는 생물공정에 사용되는 수개의 반응물질이 여러 채널을 통해서 유입이 되는데 이 반응물질들을 골고루 혼합시켜 주는 요소이다. 〈그림 2(b)〉 실제 혼합정도에 따라서 반응효율이 변화하여 반응결과에 지대한 영향을 미치므로 mixer의 디자인 또한 중요한 고려 대상이다. mixer는 단지 유로의 디자인을 통하여 혼합효과

를 얻는 수동형 mixer와 전기장, 자기장 혹은 멀티 압전박막을 이용한 압력파와 같은 다른 외부의 물리적 힘을 이용한 능동형 mixer로 나눌 수 있다.

칩상에서 PCR(polymerase chain reaction)과 같은 화학반응을 일으키거나 세포벽을 깨뜨려서 DNA 및 단백질을 추출하기 위해서 시료를 주어진 온도로 가열을 할 필요가 있다. 이를 위해선 반응챔버 내에 안정적인 온도곡선을 얻기 위한 우수한 박막형 히터와 온도센서를 필요로 한다. 히터의 재료로는 백금, 금, 탄탈륨/알루미늄 등 금속과 폴리실리콘 박막을 사용한다. 온도센서는 대개 백금박막을 이용한다.

분리의 개념은 상당히 포괄적이다. 혈액에서 적혈구와 백혈구를 분리하는 세포간 분리, 세포질내의 다양한 물질들 중에서 DNA, RNA 혹은 단백질을 추출하는 이종물질 간의 분리 및 다양한 길이의 DNA 중에서 특정 DNA를 추출하는 동종물질 간의 분리가 있을 수 있다. 이들을 주로 생체 분자들의 고유의 특성, 예를 들면 크기, 표면전하, binding affinity, pI, 질량 등과 같은 물리화학적 특성의 차이를 이용한다. Han 등은 〈그림 2(c)〉에 보여진 바와 같이 미세유로에 댐과 같은 sub-micron간격의 주기적인 entropic



(a) capillary interconnect and sample injector (Kymata Co.), (b) passive mixer (Kymata Co.), (c) DNA separation device, and (d) stop valve and injection pump

〈그림 2〉 Examples of microfluidic components.

trap을 형성하여 길이가 다른 DNA들을 분리할 수 있었다.^[4]

micropump나 microvalve는 칩상에서의 샘플 공정 시 채널의 유체흐름을 단속하는데 사용한다. 일반적으로 밸브와 펌프는 수동형과 능동형으로 나눈다. 수동형은 유로의 기하학적인 형상을 조절함으로써 유체의 순방향 및 역방향 흐름을 조절하는 방식이다. 능동형 소자의 경우는 전장, 전류 자기장 등 외부의 힘을 이용하여 유체의 흐름을 조절하는 소자이다. Man 등은 다양한 플라스틱 공정을 사용하여 stop valve/injector를 제작하였다. 〈그림 2(d)〉^[5]

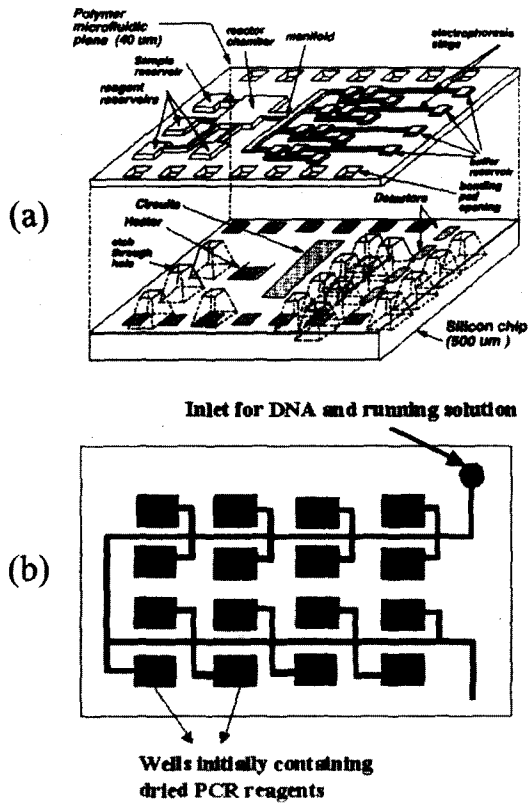
최근 들어 Aclara bioscience, Gamera, Kymata, Caliper, Cepheid사 등은 유리 및 폴리머 재질을 사용하여 다양한 microfluidic

components들을 탑재한 lab chip들을 개발하여 시판하고 있다.

2. micro PCR

PCR은 금세기 분자생물학에 혁신을 가져다 준 혁명적인 발견이다. 주어진 소량의 DNA에 DNA 중합효소, primer, nucleotide의 각 성분들(A, T, G와 C)과 완충액을 넣고 반복적으로 특정 온도구간 사이를 오갈 경우 이론적으로 2^n 배(n : 온도사이클 회수) 만큼 원하는 유전자가 증폭된다. 극소량의 인체세포를 이용할 경우 DNA 칩의 감지 특성을 비약적으로 향상시키기 위해서 PCR 공정은 DNA chip상에서도 필수 불가결한 요소라 하겠다.

〈그림 3〉는 다양한 디자인의 PCR chip의 개



(a) Plastic and silicon hybrid chip for sample mixing, micro PCR and electrophoresis, and (b) multichamber PCR system.

<그림 3> Examples of micro PCR devices.

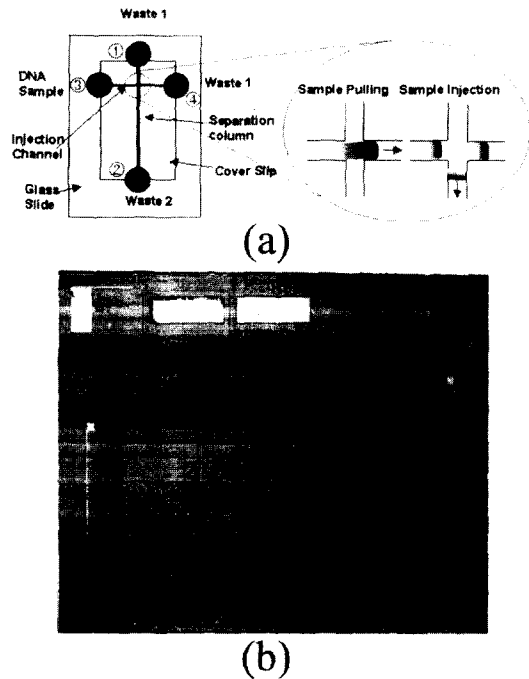
념도이다. Man 등은 실리콘과 폴리머 기판을 사용한 하이브리드형의 PCR 칩을 개발하였다. <그림 3(a)> 특히 칩상에서 샘플전처리, PCR 및 전기영동이 일괄작업으로 이루어지도록 디자인한 점이 돋보인다.^[6] Sanders 등은 칩상에 multichamber를 구현하여 각 chamber내에 각기 다른 primer와 중합효소를 미리 넣은 후 PCR을 하는 시스템을 제안하였다. <그림 3(b)>^[7] Chamber 별로 다른 primer를 고정시킴으로써 DNA의 다른 부분을 동시에 증폭시킬 수 있다. 이외에도 Kopp 등은 연속 PCR 소자를 개발하였다.^[8] 반응액을 microchannel을 통하여 각기 다른 온도의 세 구간을 반복하여 지나가는 과정에서 melting, extension, annealing

과정을 반복하면서 증폭되도록 만들었고, 반응시간을 5배 이상 단축할 수 있었다.

3. 전기영동 (Electrophoresis)

칩 안에서의 반응 후 생성물 예를 들면 PCR 후 혼합생성물 중에서 증폭된 DNA만 분리 정제하여 다음 공정을 수행할 필요가 있다. 이 경우 전기영동법을 이용하여 DNA를 크기 별로 분리할 수 있어 원하는 유전자를 쉽게 얻을 수 있다.

전기영동 칩은 유리나 실리콘에 photolithography나 에칭 등의 기본적인 가공으로 제작한 microchannel에 전기장을 걸어서 DNA나 단백질을 크기 및 전하량 별로 분리한다. <그림 4(a)>는 전기영동 칩의 개략도이다.^[15] (1)에서 (2)의 채널은 분리채널이고, (3)에서 (4)는 injection channel이다. 각 채널의 끝에는 샘플을 넣는 reservoir가 있고, 채널은 polyacryla-



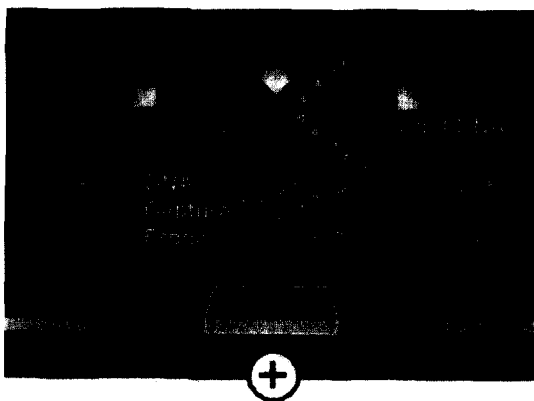
<그림 4> (a) Illustration of principle of capillary electrophoresis in simple cross-channel microchip, and (b) an electrophoresis chip with photodiode arrays for in-situ detection.

mid gel과 같은 완충액으로 채워져 있다. (3)과 (4) 지점에 전압을 걸어 샘플을 교차지점으로 이동시키고, 다시 전압을 (1)과 (2)의 점에 걸어서 샘플이 분리관에서 전하량 및 크기에 따라 분리된다.

일반적으로 전기영동 칩 안에 분리된 DNA의 존재를 검사할 수 있는 센서가 부착되는 경우가 대부분이다. 검사법으로는 주로 confocal 형광 현미경 혹은 CCD 카메라를 이용한 자외선 흡광 분석이나 형광검출법을 이용한다. 최근 Webster 등은 실리콘 기판 안에 photodiode를 집적하여 칩상에서 직접 DNA를 검지할 수 있는 전기영동 칩이 제작하였다. <그림 4(b)>^[9]

4. DNA 센서 및 단백질 센서

진단형 센서인 DNA chip이나 protein chip은 실리콘이나 유리 혹은 전극에 DNA chip의 경우는 염기서열을 알고 있는 DNA 분자를, protein chip의 경우는 항원 혹은 항체를 고밀도로 고정화시킨 것이다. <그림 5>에 나타난 바와 같이 분석하고자 하는 유전자를 DNA chip과 반응시킬 때, 서로간의 염기서열이 맞는 경우 결합(hybridization)하므로 질병의 진단 및 유전자 염기서열을 판별할 수 있다.

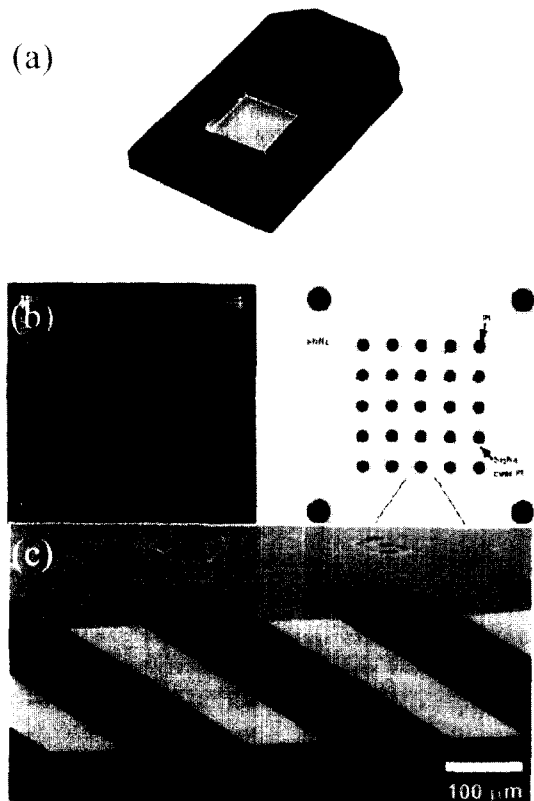


<그림 5> Illustration of principle of DNA detection: Unknown sample DNA is hybridized to its matched sequence DNA probes which are immobilized on solid substrate.

1) Affymetrix Genechip

최근 Affymetrix사는 <그림 6(a)>에 나타난 바와 같이 photolithography 기술을 사용하여 수 만개의 다른 염기들을 하나의 유리 위에서 직접 합성하여 chip을 제작하였다.^[10] 유리의 표면은 각각의 염기들이 합성될 수 있게 linker가 붙어 있는데 이들 linker 끝에는 빛에 의해 제거되는 화학물질이 있다. 이러한 성질을 이용하여 마스크를 놓고 빛을 쬐면 빛을 받은 부분에 있는 화학물질들만이 선택적으로 제거된다. 이렇게 말단의 화학물질이 제거된 linker들은 염기를 만나면 결합한다. 다른 모양으로 설계된 photomask를 이용하여 위의 과정을 반복하여 oligonucleotide array를 제작한다.

Affymetrix는 이 기술을 상용하여 1.28cm²



<그림 6> (a) Affymetrix gene-chip, (b) Nanogen chip and (c) microfabricated silicon cantilever arrays for DNA detection.

안에 600,000 종류의 oligonucleotide가 심긴 칩을 만들 수 있으며, 유전자 발현 검색용 칩뿐만 아니라 암 관련 유전자인 p53과 BRCA1을 가진 칩, 에이즈의 원인인 HIV의 종류도 알 수 있는 칩 그리고 SNP측정용 칩 등을 생산하고 있다.

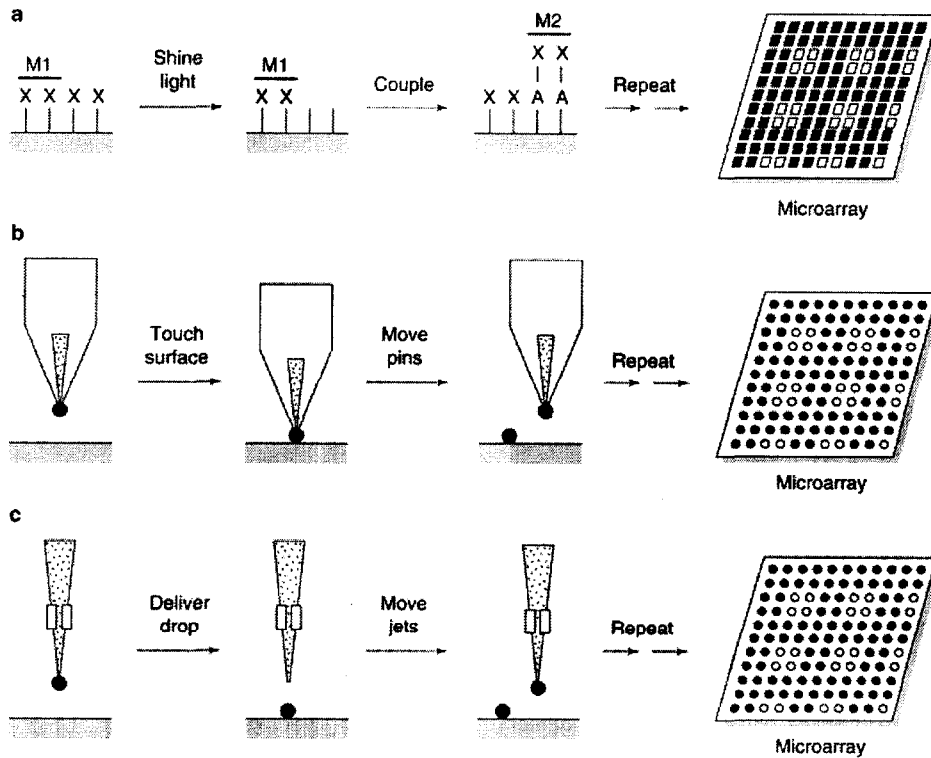
2) cDNA microarray chip

cDNA 칩은 1995년 미국 스텐포드 대학 생화학에서 처음 개발되었으며 약 2~3천 개의 유전자를 1cm² 안에 붙일 수 있다. cDNA는 다음과 같은 과정으로 만들어 진다. 먼저 모든 가능한 유전자들의 위치를 파악한다. 이들 유전자들의 시작과 끝 부분에 PCR을 하기 위해 필요한 염기들인 합성개시물질들을 컴퓨터를 이용하여 찾아낸다. 올리고 합성기를 이용하여 합성된 합성개시물질들을 이용 유전체 DNA로부터 유전자를 증

폭시킨다. 증폭된 유전자들은 <그림 7>와 같이 photolithography, pin spotting 그리고 ink jet 방식 등을 이용하여 칩을 제조한다. 각각의 유리슬라이드는 poly L-lysine으로 처리되어 있기 때문에 유전자들과 결합할 수 있다. 이렇게 개발된 cDNA 칩은 두 가지 다른 환경에서 발현되는 독특한 유전자들을 분석하는데 큰 도움이 된다. 수천 개 이상의 유전자 발현변이를 단 한 번의 실험으로 검색할 수 있는 것이다.

3) 전기장을 이용한 DNA chip

Nanogen이라는 회사는 DNA가 (-) 전하를 띠는 성질을 이용하여 칩의 표면에 있는 특정 위치에 (+) 전기를 넣어서 그 위치에 원하는 유전자를 붙게 만드는 방법을 이용하여 DNA 칩을 개발하였다.^[11] 이 기술의 가장 큰 장점은 전기를



(a) photolithography chip, pin spotting chip, and (c) ink jet spotting chip.

<그림 7> Schematic diagram of DNA chip fabrication methods.

이용하여 샘플 DNA를 원하는 특정 위치에 끌어 당김으로써 결합 시간을 단축할 수 있다는 것이다. 또한 반대 전압을 걸어서 결합력이 약한 nonspecific binding이나 mismatch된 DNA 결합을 떼어냄으로써, 검출의 정확도를 향상시킬 수 있었다.

〈그림 6(b)〉는 Nanogen 칩의 상세도이다. 칩은 25개의 백금 전극으로 구성된 array이며, 각 전극에 거는 전압을 조절하여 종류가 다른 DNA oligomer probe를 합성할 수 있다.

4) 기타 DNA 센서

기존의 DNA 칩은 대부분 샘플 위에 형광색 소를 붙이고 칩 위의 probe와 반응시킨 후에 confocal microscope나 CCD 카메라를 사용하여 형광물질을 광학적으로 검출한다. 그러나, 이러한 광학적인 검출법은 소형화가 어렵고, 디지털화된 출력을 볼 수 없기 때문에 전기적인 신호로 결과를 낼 수 있는 새로운 검출법들이 개발되고 있다. Clinical Micro Sensor를 비롯한 많은 연구기관 들이 산화/환원이 쉬운 금속화합물을 이용하여 DNA hybridization을 전기화학적인 방법으로 검출하는 방법에 관하여 연구하고 있다. 스위스 IBM연구소에서는 〈그림 6(c)〉에 나타난 것과 같이 미세 가공된 cantilever를 이용하여 DNA oligomer probe와 샘플 간의 분자간 결합력을 측정하는 방법으로 하나의 염기 차이까지 분석할 수 있었다.^[12] 그 외에도 quartz crystal microbalance를 이용하여 결합 전후의 질량차이를 측정하는 방법^[13], 그리고 Matrix assisted laser desorption/ionization (MALDI) mass spectrometry를 이용하여 분석하는 방법^[14] 등이 개발되었다.

III. 결 론

지금까지 바이오 칩과 MEMS 기술을 이용한 Lab-on-a-chip의 개발현황에 대해서 알아 보

았다. 현재 시판되고 있는 칩의 경우는 대개 센서, PCR 소자, mixer 등 각각의 공정을 소자화 하거나 2~3가지 공정을 칩상에 구현한 단품이 대부분이다. 그러나 순수한 학계나 연구소가 아닌 일반인들도 손쉽게 유전자이상 유무와 질병을 진단할 수 있기 위해선 혈액이나 체세포같은 시료주입에서부터 검사까지를 한 칩에서 수행할 수 있는 Lab-on-a-chip 형태가 되어야 한다. 현재 해외의 유수 산업체와 연구기관에서는 이러한 Lab-on-a-chip형의 μ -TAS(micro total analysis system)의 개발에 박차를 가하고 있다. 이를 위해선 microfluidic components 사이에 integration이나 패키징 기술이 중요하게 대두된다.

이렇게 소형화되고 시스템화된 칩을 개발하기 위해서는 전자공학, 분자생물학, 표면과학, 미세 유체역학 등 다양한 분야의 기술협력을 통한 시너지 효과가 반드시 필요하다. 또한 축적된 Lab-on-a-chip 제작기술 등은 비단 DNA 뿐만 아니라 RNA, 단백질, 세포 등의 연구에도 응용될 수 있는 중요한 platform을 제공하여 앞으로 포스트게놈 시대의 생명공학 발전에 지대한 공헌을 할 것으로 기대된다.

후 기

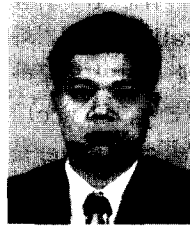
논문편집에 아낌없는 충고와 조언을 주신 오광욱 박사, 조윤경 박사 그리고 김현희 연구원에게 감사드립니다.

참 고 문 헌

- [1] Dario, P.; Carrozza, M. C.; Benvenuto, A.; Menciassi, A. "Micro-systems in biomedical applications" J Micromech. MicroEng. 10, 235-244, 2000
- [2] 임근배; 조윤경 "유전자진단을 위한 칩 위의 실험실" 한국정밀공학회지 17(11), 25-35, 2000

- [3] Figeys, D.; Pinto, D. "Lab-on-a-chip: A revolution in biological and medical science" *Anal. Chem.* 72, 330-335, 2000
- [4] Han, J.; Craighead, H. G. "Separation of long DNA molecules in a micro-fabricated entropic trap array" *Science* 288, 1026-1029, 2000
- [5] Man, P. F.; Mastrangelo, C. H.; Burns, M. A.; Burke, D. T. "Microfabricated capillary-driven stop valve and sample injector" *Int. Conf. Micro Elect. Mech. Sys. (MEMS 98)* 45-50, 1998
- [6] Man, P. F.; Jones, D. K.; Mastrangelo, C. H. "Microfluidic plastic capillaries on silicon substrate" *MEMS 97* 311-316, 1997
- [7] Sanders, G. H.; Manz, A. "Chip-based microsystems for genomic and proteomic analysis" *Trend in Analytical Chemistry* 19, 364-378, 2000
- [8] Kopp, D. U.; Mello, A. J.; Manz, A. "Chemical amplification: continuous-flow PCR on a chip" *Science* 280, 1046-1047, 1998
- [9] Webster, J. R.; Burns, M. A.; Burke, D. T.; Mastrangelo, C. H. "Monolithic capillary electrophoresis device with integrated fluorescence detector" *Accepted in Anal. Chem.* 2001
- [10] <http://www.affymetrix.com>
- [11] Edman, C. F.; Raymond, D. E.; Wu, D. E.; Tu, E. G.; Sosnowski, R. G.; Burtler, W. F.; Nerenberg, M.; Heller, M. J. "Electric field directed nucleic acid hybridization on microchips" *Nucleic Acids Res.* 25, 4907-4914, 1998
- [12] Friz J.; Baller, M. K.; Lang H. P.; Rothuizen, H.; Vettiger, P.; Meyer, E.; Guntherodt, J.; Gerber, C.; Gimzewski, J. K. "Translating biomolecular recognition into nanomechanics" *Science* 288, 316-318, 2000
- [13] Okahata, Y.; Kawase, M.; Niikura, K.; Ohtake, F.; Furusawa, H.; Ebara, Y. "Kinetic measurements of DNA hybridization on an oligonucleotide-immobilized 27 MHz quartz crystal microbalance" *Anal. Chem.* 70, 1288-1296, 1998
- [14] Little, D. P.; Cornish, T. J.; O'Donnell, M. J.; Braun, A.; Cotter, R. J.; Koster, H. "MALDI on a chip" *Anal. Chem.* 69, 4540-4546, 1997

저자 소개



林根培

1965년 3월 23일생, 1990년 2월 영남대학교 전자공학과 (공학사), 1992년 8월 영남대학교 전자공학과 (공학석사), 1996년 3월 동북대학교 정밀공학과 (공학박사), 1996년 4월~현재: 삼성종합기술원 MEMS Lab.(전문연구원) <주관심 분야: Bio-MEMS, 바이오센서, 반도체소자>



尹大成

1968년 11월 11일생, 1991년 2월 연세대학교 세라믹공학과 (공학사), 1996년 8월 한국과학기술원 재료공학과 (공학박사), 1995년 9월~1996년 4월: 삼성전자 메모리사업부, 1999년 6월~2000년 8월: University of Pennsylvania, 재료공학과 (post doctor), 1996년 5월~현재: 삼성종합기술원 MEMS Lab.(전문연구원), <주관심 분야: Bio-MEMS, 바이오센서, 액츄에이터, 강유전체소자 및 물성>