

# 마이크로바이오칩의 전기신호검출 시스템에 관한 연구

박정연\*, 박재준\*, 권기환\*, 조남규#, 안유민\*\*, 이성환\*\*, 황승용\*\*\*

## A Study on an Electrical Biosignal Detection System for the Microbiochip

Jeong Yeon Park\*, Jae Jun Park\*, Ki Hwan Kwon\*, Nahm Gyoo Cho #,  
Yoo Min Ahn\*\*, Seoung Hwan Lee\*\*\* and Seung Yong Hwang\*\*\*

### ABSTRACT

In this study, a microchip system fabricated with MEMS technology was developed to detect bioelectrical signals. The developed microchip using the conductivity of gold nanoparticles could detect the biopotential with a high sensitivity. For designing the microchip, simulations were performed to understand the effects of the size and number of nanoparticles, and the sensing width between electrodes on the detection of biosignals. Then, a series of experiment was performed to validate the simulation results and understand the feasibility of the proposed microchip design. Both simulation and experimental results showed that as the sensing width between electrodes increased the conductivity decreased. Also, the conductivity increased as the density of gold nanoparticles increased. In addition, it was found that the conductivity that changes with the nanoparticles density could be approximated by a cumulative normal distribution function. The developed microchip system could effectively apply when a biosignals should be measured with a high sensitivity.

**Key Words** : MEMS technology (초소형 기전시스템기술), Microbiochip (마이크로바이오칩), Electrical biosignal detection (전기적 바이오 신호 검출), Gold particle (금입자), Conductivity (전도성)

### 기호설명

R = Resistance of the nanoparticles  
 $\rho$  = Specific resistivity of the nanoparticles  
 $\sigma$  = Conductivity of the nanoparticles  
l = Length of electrode

A = Cross sectional area of material  
 $\eta$  = Density of the nanoparticles

### 1. 서론

바이오기술(BT: Bio Technology)과 초소형기전시

접수일: 2004년 7월 2일; 게재승인일: 2005년 1월 21일

\* 한양대학교 대학원 정밀기계공학과

# 교신지자: 한양대학교 기계정보경영학부

E-mail ngcho@hanyang.ac.kr Tel. (031) 400-5286

\*\* 한양대학교 기계정보경영학부

\*\*\* 한양대학교 분자생명과학부

스텝(MEMS: Micro Electro Mechanical System)<sup>1,2</sup> 기술의 융합에 의하여 발전된 바이오멤스(BioMEMS) 기술<sup>3,4,5</sup>은 마이크로 세계에서 일어나는 생체 물질 내의 생리 화학적 현상에 수반되는 미세한 생체 신호를 정밀분석할 수 있는 마이크로바이오칩(microbiochip)의 구현을 가능하게 하였다. 이와 같은 마이크로바이오칩의 장점으로는 소량의 시료를 처리하기 때문에 분석에 따르는 시간이 매우 단축될 뿐만 아니라 고가의 시료나 수집이 어려운 시료를 가지고 실험이 가능하므로 시료에 소모되는 비용을 절감할 수 있게 하고, 반도체 공정을 적용하여 제작하기 때문에 소형의 마이크로시스템을 매우 저렴한 비용으로 대량생산이 가능하게 하여 마이크로바이오칩에 의한 진단/분석시스템의 휴대성과 일회성을 만족할 수 있게 한다.

최근에 주로 이용되는 마이크로바이오칩 기반의 진단/분석 시스템<sup>6,7</sup>은 형광물질로 표시를 한 시약을 이용하여 DNA 교배(DNA hybridization) 및 단백질 합성 등의 생체 반응 유무를 CLSM (Confocal Laser Scanning Microscope) 등의 부가적인 광학장비를 장착하여 검출하고 있으나, 이러한 부가적인 광학식 검출 시스템은 크기가 거대하여 마이크로바이오칩의 주요 장점의 하나인 소형화를 저해할 뿐만 아니라, 대부분의 시스템이 고가인 것이 현실이다. 따라서, 전기적인 검출 방법<sup>8</sup>에 의해 이러한 검출 시스템이 소형화 시스템으로 집적화된다면, 휴대성, 경제성, 일회성 등이 모두 만족될 수 있으며, 그 외에도 적은 비용으로 고감도의 시스템을 구축할 수 있다는 장점을 갖게 된다. 그러나, 이러한 전기적 검출 방법의 실용화를 위해서는 채널이나 작은 영역 안에 회로를 집적화하기 위한 설계 및 제작기술, 미세한 전기신호 획득 및 신호처리기술이 필요한 실정이다.

본 연구에서는 이와 같은 필요에 부응하기 위한 방법으로서, 나노입자(nanoparticle)를 이용한 전기적 미세 바이오신호의 검출이 검토되었다.<sup>9,10</sup> 전기적 신호를 검출할 수 있는 마이크로 바이오센서가 설계되었고, MEMS 제작기술을 이용하여 제작되었다. 그리고, 이에 대한 평가를 위해 신호 검출 원리에 대한 시뮬레이션과 실험이 수행되었다. 센서의 두께 및 간격에 따른 전기 신호 검출 상태, 나노입자의 밀도에 따른 저항값과 전도도의 변화가 관찰되었다. 마지막으로 시뮬레이션 결과와 실

험 결과로부터 전기 신호 검출 시스템의 효용성을 검증하였다.

## 2. 전기신호검출을 위한 마이크로바이오센서

### 2.1 전기신호검출 원리

본 논문에서 제안하고 있는 나노입자를 이용한 바이오 물질의 전기신호 검출 방법은 다음과 같다. 먼저, Fig. 1에 보이는 바와 같이 금으로 된 나노입자의 표면에 타겟(target: 검출하고자 하는 바이오물질)을 코팅처리한다. 칩 기판 위의 검출부(detection zone)에는 프로브(probe: 타겟에 반응하여 결합하는 바이오 물질)가 그림에서와 같이 고정된다. 타겟이 코팅되어 있는 나노입자 시료가 검출부로 주입되면, 검출부에서는 나노입자 시료에 고정된 타겟과 칩 기판 위에 고정되어 있는 프로브가 반응하게 된다. 결국, 이들의 결합력으로 인해서 나노입자가 검출부에 고정되게 되고, Fig. 1에서 보이는 바와 같이 반응 유무를 전기적으로 검출할 수 있게 된다. 다시 말하면, 나노입자에 의한 전기 신호는 타겟과 프로브의 바이오 반응 유무를 관찰하기 위한 지표가 된다.

### 2.2 마이크로바이오센서의 설계

전기적 바이오신호의 검출을 위해 유리 기판

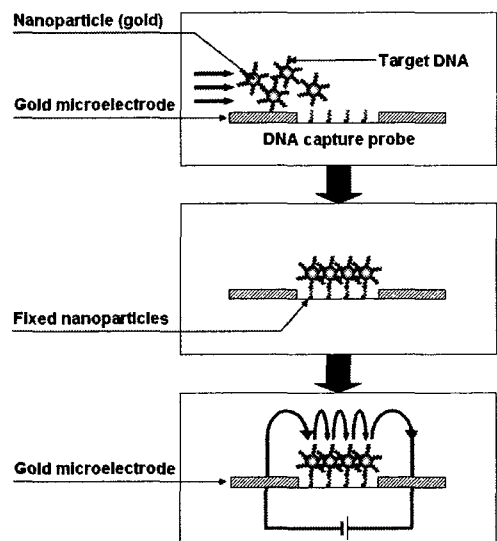


Fig. 1 The concept for detecting electric signal

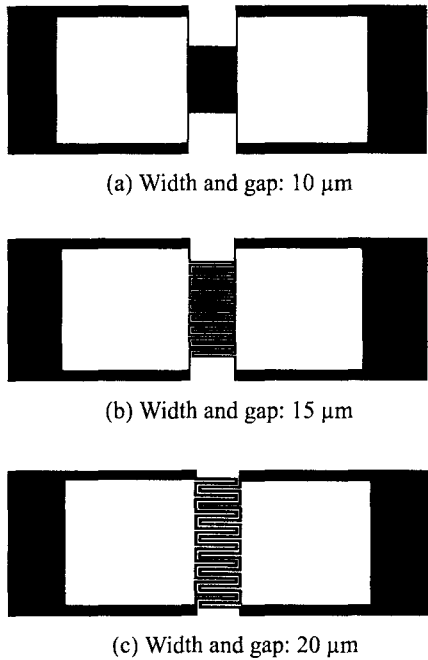


Fig. 2 Design of the biosensor

(Pyrex glass substrate) 위에는 금전극(gold electrode)이 마주하여 스위치의 역할을 할 수 있도록 설계되었고, 가운데 센서부의 형상은 최대한 검출 접촉 영역을 넓히기 위해 Fig.2 와 같이 빗의 형상(comb-type)으로 설계되었다. 센서부 전극의 총 길이는 양단 모두 각각 10 mm, 센서부의 두께 및 간격에 따른 신호변화 검출을 위한 센서부의 전극 두께 및 전극 사이 간격은 10  $\mu\text{m}$ , 15  $\mu\text{m}$ , 20  $\mu\text{m}$ 로 각각 제작되었다.

### 2.3 마이크로바이오센서의 제작

Fig. 3 에 바이오 센서의 제작 과정을 보인다. Fig. 4(a)의 사진은 실험을 위하여 제작된 바이오센서이며, 동일한 유리 기판 위에 센서간격이 각각 10  $\mu\text{m}$ , 15  $\mu\text{m}$ , 20  $\mu\text{m}$ 인 3 개의 바이오 센서 검출부가 형성되어 있는 모습을 볼 수 있다. 양단의 가장 두꺼운 부분이 전극으로, 후에 저항측정을 위한 휘트스톤 브릿지의 회로단자와 연결되는 부분이다. Fig. 4(b)에 바이오 센서부의 전극두께 및 전극 간격이 20  $\mu\text{m}$  가 되도록 제작된 검출부 형상의 현미경 확대 사진을 보인다.

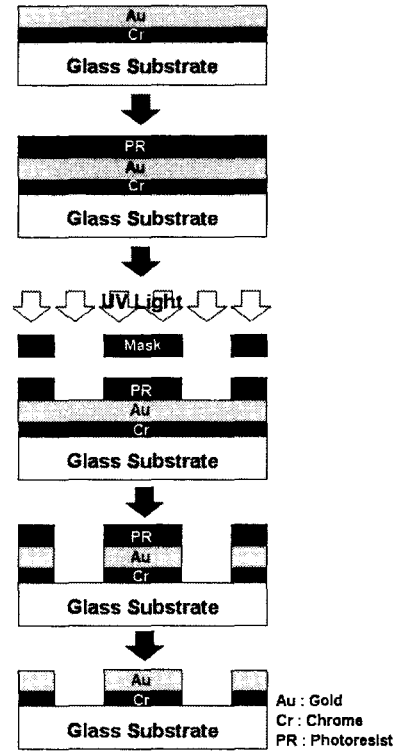
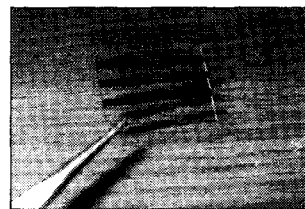
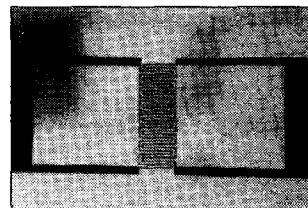


Fig. 3 Fabrication process



(a) Biosensors with 10 $\mu\text{m}$ , 15 $\mu\text{m}$ , 20 $\mu\text{m}$  gaps



(b) Biosensor with 20 $\mu\text{m}$  gap

Fig. 4 Photograph of the biosensors

### 3. 전기신호검출 시뮬레이션

나노입자의 분포에 의한 전기전도도 변화의 검토를 위해 Fig. 5 에 보이는 바와 같이 바이오 센서 위에 나노입자를 랜덤분포시킨 후, 이에 의한 전기 전도도 시뮬레이션을 Fig. 6 과 같이 수행하였다. 그림에서 양쪽 전극과 이어져 전도상태에 있는 나노 입자는 흰색으로 표현되었다.

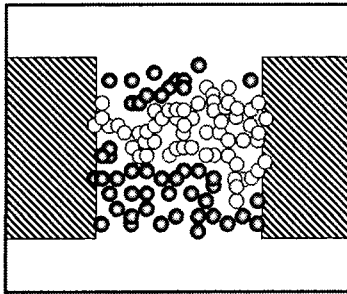


Fig. 5 The concept of the simulation

검출부 내에서의 나노입자 밀도 증가에 따른 입자들의 통전여부 확인을 위해 시행된 시뮬레이션 결과 예를 Fig. 7 에 보인다. 10 μm × 10 μm 크기의 검출부 내에 각각 250 nm 크기의 구형 나노입자가 각각 1500 개(=15 particles/μm<sup>2</sup>), 1700 개(=17 particles/μm<sup>2</sup>), 1900 개(=19 particles/μm<sup>2</sup>), 2100 개(=21 particles/μm<sup>2</sup>), 2300 개(=23 particles/μm<sup>2</sup>), 2500 개(=25 particles/μm<sup>2</sup>)인 경우가 검토되었다. 검출부 내의 입자들의 위치는 균일분포(uniform distribution)를 따

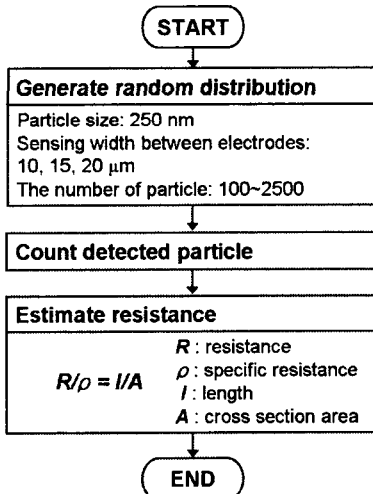


Fig. 6 The simulation process

르는 랜덤함수를 적용하여 분포하도록 하였으며, 나노입자의 밀도가 높아질수록 회색을 띠는 도전 상태의 나노입자 수가 증가하여 전극 사이의 전류의 흐름이 발생할 확률이 증가하고 있음을 알 수 있다.

다양한 물성을 지닌 나노 입자와 버퍼용액의 적용을 고려하여, 나노입자 분포에 따른 도전성의 평가지표로는 저항(R)과 비저항값(ρ)의 비 R/ρ 를 채택하고, 스위치부의 마주보는 전극의 길이가 10mm 이고, 바이오 센서들의 간격이 각각 10 μm, 15 μm, 20 μm 일 때의 입자들에 의해 형성되는 도전 성능이 식(1)을 적용하여 평가되었다. 시뮬레이션에 의해 파악된 도전 상태의 나노 입자들의 배열 형상으로부터 도전부의 단면적과 길이가 산출되었으며, 최종적으로 값들을 나노입자의 밀도 변화와 센서간의 간격의 변화에 따른 R/ρ 값의 변화가 검토되었다.

$$\frac{R}{\rho} = \frac{l}{A} \quad (1)$$

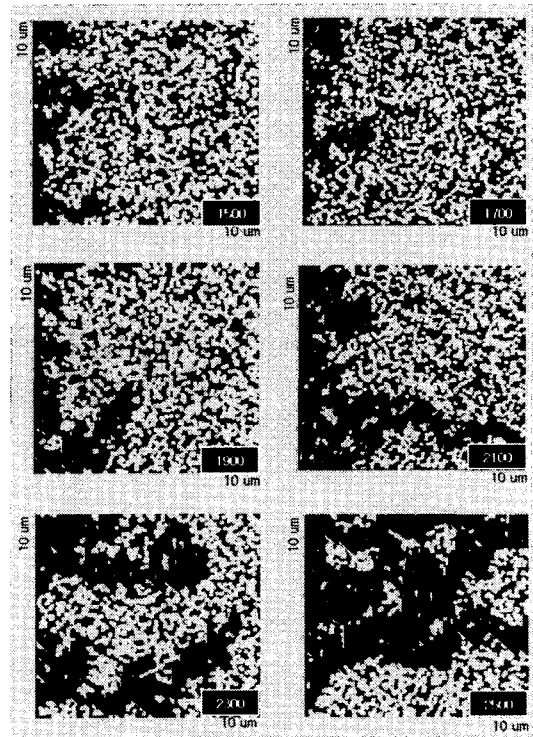
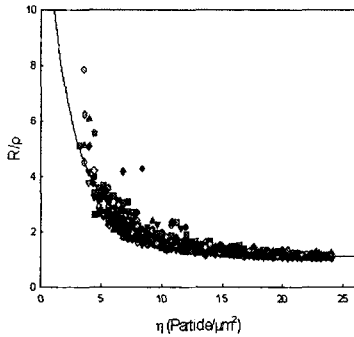


Fig. 7 Electrical charged gold particles on the detection zone (uniform random distribution)

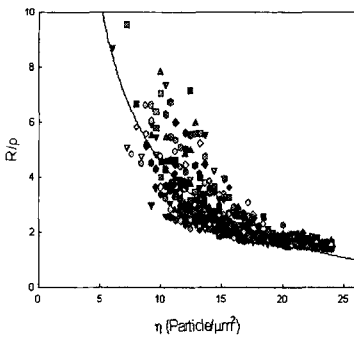
Fig. 8 에 나노입자의 밀도에 따른  $R/\rho$  의 변화를 보인다. 나노입자의 밀도가 높아짐에 따라 저항값이 낮아지는 경향을 확인할 수 있으며, 동일한 밀도를 갖는 나노입자의 경우에는 센서간 간격이 작을수록 저항값은 감소함을 확인할 수 있다.

Fig. 9 는 산출된 저항값을 전도도로 환산한 결과를 보인다. 나노입자의 밀도가 증가에 따른 전도

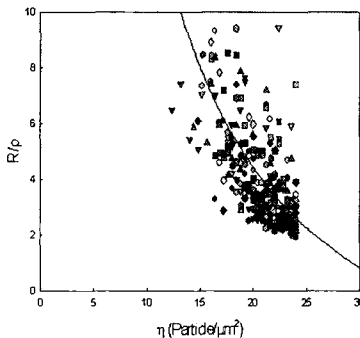
도의 증가는 식(2)와 같이 누적정규분포함수(cumulative distribution function)의 형태로 근사할 수 있음을 알 수 있다. 간격 10  $\mu\text{m}$ , 15  $\mu\text{m}$ , 20  $\mu\text{m}$  의 곡선맞춤(curve fitting)결과는 모두 상관계수의 값이 0.96 이상이고, 부합도 검사결과가 0.05 이하로 산출되었으며, 이는 정규분포를 확신할 수 있는 근거가 된다. 결과적으로 나노입자의 밀도가 클수록, 센서간 간격이 좁을수록 바이오 물질의 검출



(a) Gap between sensing electrodes: 10 $\mu\text{m}$

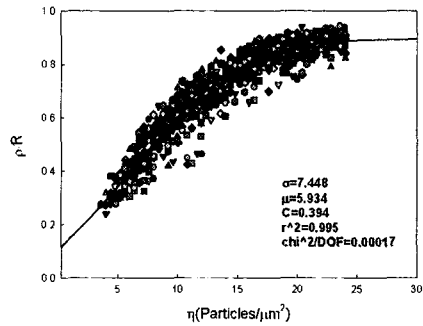


(b) Gap between sensing electrodes: 15 $\mu\text{m}$

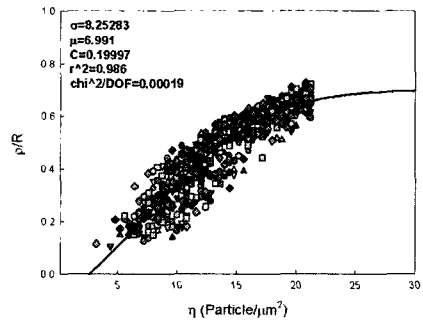


(c) Gap between sensing electrodes: 20 $\mu\text{m}$

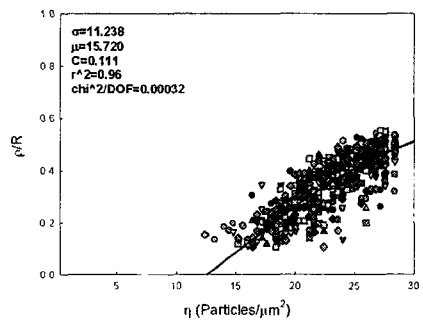
Fig. 8 Resistance of the nanoparticles between sensing electrodes.(Simulated)



(a) Gap between sensing electrodes: 10 $\mu\text{m}$



(b) Gap between sensing electrodes: 15 $\mu\text{m}$



(c) Gap between sensing electrodes: 20 $\mu\text{m}$

Fig. 9 Conductivity of the nanoparticles between sensing electrodes. (Simulated)

에 용이함을 알 수 있다. 식(2)에서  $\eta$ 은 확률변수,  $\sigma$ 는 분산,  $\mu$ 는 평균을 나타낸다.

$$\frac{\rho}{R} = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \int_0^{\eta} e^{-\frac{(\eta-\mu)^2}{2\sigma^2}} d\eta \quad (2)$$

#### 4. 전기신호검출 실험 및 결과

##### 4.1 실험 방법 및 장치

나노입자의 밀도와 센서간 간격에 따른 저항 및 전도도의 신호 검출을 목적으로 실험이 수행되었다. 전기 신호 검출에 사용된 회로와 실험장치 구성을 각각 Fig. 10 과 Fig. 11 에 보인다. 저항의 변화는 Fig.10 과 같이 휘트스톤 브리지 회로로부터 검출되었다. 실험을 위해서 회로기판의 위에 Fig. 4 에 보인 바와 같은 바이오 센서가 Fig. 11 과 같이

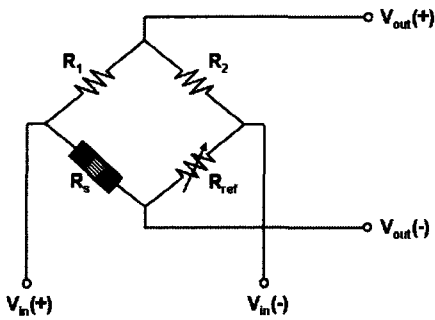


Fig. 10 Electric circuit for signal detection using wheatstone bridge ( $R_s$  : bio sensor,  $R_{ref}$  : variable resistor)

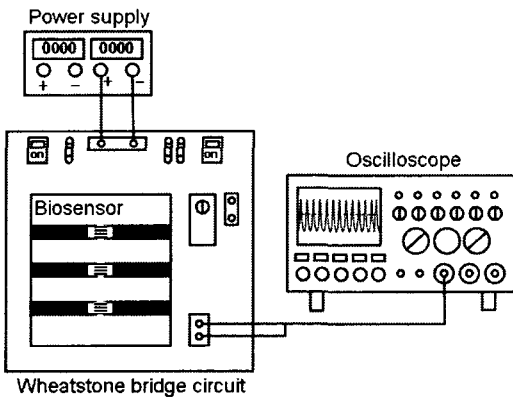
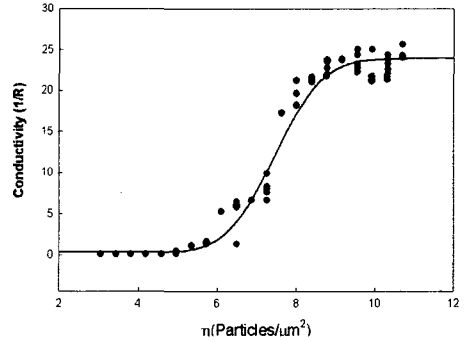
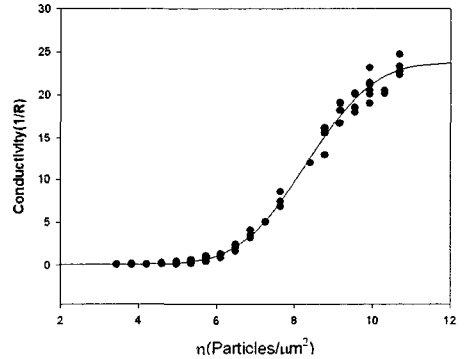


Fig. 11 Experimental setup

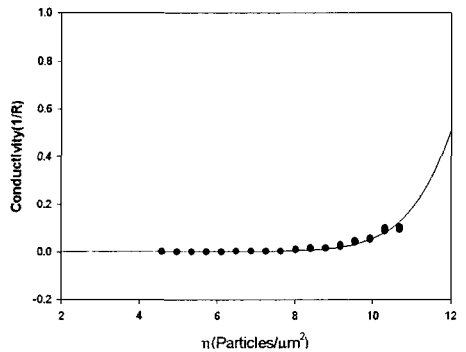
장착되어, 바이오 센서부에 나노입자들이 고정된 상태에서 저항이 측정되었다. 실험에 사용된 도전성 나노입자는 직경 250nm 금입자로, 나노입자의 밀도를 조절하기 위하여 실제 실험에서는 버퍼용액에 담긴 콜로이드 나노입자를 원심분리기로 추출하여 희석하는 방법을 이용하였다. 이러한 과정



(a) Gap between sensing electrodes: 10 $\mu$ m



(b) Gap between sensing electrodes: 15 $\mu$ m



(c) Gap between sensing electrodes: 20 $\mu$ m

Fig. 12 Conductivity of the nanoparticles between sensing electrodes. (Experimented)

을 거쳐, 금 콜로이드 용액을 농도 별로 준비하여, 센서 검출부에 투여한 뒤 버퍼용액을 증발시켜 제거하는 방법으로 센서 검출부에 고정하였다. 출력 신호에 대한 노이즈의 영향은 매우 적은 양을 갖는 경향을 보이므로 무시하였다.

#### 4.2 실험 결과

Fig. 12 에 보이는 바와 같이, 나노입자의 밀도에 따른 전도도의 변화는 앞의 Fig. 9 에 보인 시물레이션 결과와 마찬가지로 식(2)에 의해 근사할 수 있음을 확인하였다. 실제실험결과에서 실험대상은 금입자이므로 비저항값( $\rho$ )은 결과에 포함되어 표현되었다. 센서의 전극 간격이 넓어질수록 안정된 전도도에 이르기 위해 요구되는 나노입자밀도는 증가한다. 따라서, 센서 출력값의 신뢰성을 높이기 위해서는 센서 전극간격은 좁게 하고, 나노입자밀도는 높여야 함을 알 수 있다. 또, 제안된 식(2)에서  $\sigma$  는 그래프상에서 기울기의 형태로 나타나며, 이 값이 큰 경우에는 상대적으로 낮은 입자농도에서도 전기신호의 검출이 가능함을 의미한다.

### 5. 결론

마이크로바이오칩에 적용할 수 있도록 도전성 나노입자를 이용한 전기 신호 검출법을 제안하고, 센서 작동원리에 의한 모델을 설정하여 시물레이션과 실험을 통해 분석을 수행한 본 연구의 주요 결과는 다음과 같다.

- (1) 센서 검출부에 고정된 나노입자의 도전성을 이용하여 전기적 신호 검출이 가능하도록 마이크로바이오칩을 설계하고 제작하였다.
- (2) 나노입자분포에 의한 전도도를 추정하기 위한 모델을 설정하고 그를 이용한 전도도 추정 알고리즘을 개발하였다.
- (3) 시물레이션 및 실험결과로부터, 나노입자밀도에 따른 전도도의 변화가 정규분포 분포함수 형태의 거동을 보임을 확인하였으며, 따라서, 센서간 간격이 좁고 나노입자밀도가 높을수록 전기신호 검출에 유리함을 확인하였다.

### 후 기

본 연구는 2003 년도 한국과학재단 기초과학연구사업 연구과제(R01-2003-000-10614-0)의 연구비

지원에 의한 연구 결과이며, 이에 관계자 여러분께 감사드립니다.

### 참고문헌

1. Jo, B. H., Lerberghe, L. M., "Three-Dimensional Micro-Channel Fabrication in Polydimethylsiloxane (PDMS) Elastomer," Journal of MEMS, Vol. 9, No. 1, 2000.
2. Griffiths, S. K., Nilson, R. H., "Low-Dispersion Turns and Junctions for Microchannel System," Analytical Chemistry, Vol. 73, No. 2, pp.272 - 278, 2001.
3. Schneegaß, I., Brautigam, R., Kohler, J. M., "Miniaturized Flow-Through PCR with Different Template Types in a Silicon Chip Thermocycler," Lab on a chip, Vol. 1, pp. 42 - 49, 2001.
4. Kopp, M. U., Mello, A. J., Manz, A., "Chemical Amplification: Continuous-Flow PCR on a Chip," Science, Vol. 280, 15, 1998.
5. Hatch, A., Kamholz, A. E., "A Rapid Diffusion Immunoassay in T-Sensor," Nature, Vol. 19, pp.461 - 465, 2001.
6. Schwarz, M. A., Hauser, P. C. "Recent Developments in Detection Methods for Microfabricated Analytical Devices," Lab on a Chip, Vol. 1, No. 1, pp. 1 - 9, 2001.
7. Ceriotti, L., Lichtenberg, J., Clement, S., Nussbaum, P., Verpoorte, E., Dandliker, R., Rooij, N. F., "Visible and UV Detection through Square, Deep PDMS Channels," Proceedings of the  $\mu$ TAS 2001 Symposium, pp. 339 - 340, 2001.
8. Park, S., Taton, T. A. and Mirkin, C. A., "Array-Based Electrical Detection of DNA with Nanoparticle Probes," Science, Vol. 295, pp.1503 - 1506, 2002.
9. Gorschlüter, A., Sundermeier, C., Knoll, R. M., "Microparticle Detector for Biosensor Application," Sensors and Actuators B, Vol. 85, pp. 158 - 165, 2002.
10. Saleh, O. A., Sohn, L. L., "A Quantitative Nanoscale Counter Coulter," Proceedings of the  $\mu$ TAS 2001 Symposium, pp. 54 - 56, 2001.