

## 미세유체 바이오칩을 이용한 DNA 마이크로어레이 Hybridization 향상

† 이 현 호 · <sup>1</sup>김 용 상

† 명지대학교 공과대학 화학공학과, <sup>1</sup>명지대학교 공과대학 나노공학과

(접수 : 2007. 10. 31., 게재승인 : 2007. 12. 14.)

### Enhancement of DNA Microarray Hybridization using Microfluidic Biochip

H. H. Lee† and Y. -S. Kim<sup>1</sup>

† Department of Chemical Engineering, Myongji University, Gyeonggi 449-728, Korea

<sup>1</sup>Department of Nano Science and Engineering, Myongji University, Gyeonggi 449-728, Korea

(Received : 2007. 10. 31., Accepted : 2007. 12. 14.)

Recently, microfluidic biochips for DNA microarray are providing a number of advantages such as, reduction in reagent volume, high-throughput parallel sample screening, automation of processing, and reduction in hybridization time. Particularly, the enhancement of target:probe hybridization by decrease of hybridization time is an important aspect highlighting the advantage of microfluidic DNA microarray platform. Fundamental issues to overcome extremely slow diffusion-limited hybridization are based on physical, electrical or fluidic dynamical mixing technology. So far, there have been some reports on the enhancement of the hybridization with the microfluidic platforms. In this review, their principle, performance, and outreaching of the technology are overviewed and discussed for the implementation into many bio-applications.

**Key Words** : Microfluidic, biochip, DNA microarray, hybridization, chaotic mixer

#### 서 론

바이오칩 (biochip)에 대한 연구는 최근 비약적인 발전을 이루어 임상 분석, DNA 분석, Proteomics 분석, 독성의 검출, 법의학에 응용과 같은 생물 및 생화학 영역의 응용을 목적으로 미세 종합 분석 시스템 (micro total analysis system) 혹은 랩온어칩 (Lab On a Chip: LOC) 개발로 진화되어가고 있다. 특히 Bio-Medical 분야에서는 MEMS (Micro-Electric-Mechanical System) 기술을 이용하여 LOC 구현을 위한 미세유체 (microfluidic)시스템을 개발하려는 연구가 활발히 진행되고 있다(1, 2). 또한, 최근 인간 게놈 (Genome) 프로젝트의 성공과 더불어 생명공학의 잠재적인 가능성과 함께 미세유체 바이오칩의 개발은 매우 큰 상업적인 성공을 기대할 수 있다.

현재 미세유체 바이오칩은 다학제간 연구가 복합한 형태로 발전하고 있는 중이다. 이러한 시스템은 차후 병을 가진 환자를 병원에서가 아닌 현장, 즉 환자의 집에서 혈

액 등을 직접 진단하고 분석하는 POC (Point-Of-Care) 시스템을 구축하는데 필수적인 역할을 할 것으로 예상된다. 즉, 바이오칩은 매우 소형화되어 휴대성이 증대되어 현장에서 즉각적인 활용이 가능하며, 적은 양의 시료 분석이 가능하여 비용이 절감될 수 있고, 온도 제어가 가능할 경우 빠른 응답 속도를 기대할 수 있을 뿐만 아니라, 소자가 집적될 경우 신뢰성 향상을 기대할 수 있는 장점이 있다. 또한, 마이크로 크기로 제작하여 일괄적인 제작 공정에 기반한 저 비용, 인접 혹은 동일 기판상의 다수의 마이크로 소자를 집적함으로써 신뢰성을 강화하는 등 분석정확도와 감도 (resolution, sensitivity)를 강화할 수 있다(1-3).

DNA 마이크로어레이 (DNA microarray)는 많은 종류의 유전물질을 정확하고 빠르게 감지 각종 정보를 제공해 줄수 있는 방법으로 최근의 바이오테크놀로지 연구에 필수적인 요소로 자리잡아 가고 있다. 마이크로어레이는 수백 심지어는 수만 종의 다양한 프루브 (probe) 유전자를 고정화함으로써 구성하는데, 최근에는 DNA 뿐만 아니라 수많은 단백질을 고정화하여 소위 단백질 칩 (protein chip) 형태로 발전하고 있는 중이다. DNA 마이크로어레이의 발전은 예전부터 존재해오던 southern blotting hybridization기술의 발전의 연장선상에서 생각할 수 있다. 즉, DNA 마이크로어레이는 왓슨-크릭 결합을 하는 유전자 (nucleic acid)들의 상보적 결합

† Corresponding Author : Department of Chemical Engineering, Myongji University, Gyeonggi 449-728, Korea

Tel : +82-31-330-6392, Fax: +82-31-337-1920

E-mail : hyunho@mju.ac.kr

(hybridization)을 원리로 하는데, 이들 상보적 결합은 DNA:DNA 혹은 DNA:RNA 결합의 형태로 강한 결합력을 가지며, 또한 상당한 유전정보 특이성 (sequence specificity)을 가지고 있다(2). 하지만, DNA 마이크로어레이에 의한 분석에 있어서 몇가지 문제점이 발생하기도 하는데, 첫번째로 비특이적 결합 (non-complementary hybridization)에 의하여 측정목표로 하는 타깃 유전자 (target nucleotide)의 정확한 동정 (screening) 및 정량분석이 어려운 상황이 생기는 것이며, 두번째로는 버퍼 수용액 상에서 극히 낮은 타깃 유전자의 확산 계수 (diffusion coefficient)이다. 비특이적 혹은 비상보적 결합은 현재 온도의 조절, 버퍼용액의 최적화 등으로 상당부분 문제를 해결할 수 있는 단계에 와 있으며, 계속 그 해결방법이 발전하고 있는 상태이다. 두번째 문제점인 낮은 타깃 유전자 확산은 여러가지 해결책이 동원되고 있으며 특히 미세유체 시스템의 도입으로 비약적인 개선을 이루고 있다(2, 7, 8, 10).

본 총설에서는 미세유체 바이오칩이 적용된 DNA 마이크로어레이에 관련된 그동안의 연구들에 대한 기초분석 자료로서 미세유체 시스템의 유용성 및 문제점 등에 관하여 그간의 연구결과를 분석, 정리하였다. 또한 앞으로 DNA 마이크로어레이 효율향상에 적용이 가능한 최근의 미세유체 시스템에 대한 가능성을 모색하고자 하였다.

## 본 론

미세유체 믹싱에 의한 DNA 마이크로어레이 효율 향상 현재까지 DNA 마이크로어레이의 효율 향상, 혹은 hybridization 증가를 도모한 연구는 많이 진행되어 왔다(1, 2). 특히 1990년대 후반 전기장을 이용하여 전하를 띤 타깃 유전자의 국소적 농도를 증가시키는 방법 등이 제시된 이후 많은 발전을 이뤄왔다(3). 최근에는 미세유체 시스템을 적용하여 마이크로 바이오칩을 응용하는 사례들이 많은데, 이들 중에는 원심력을 응용한 hybridization 법(4), 유체에 물리적 응력을 가하여 미세유체 유동을 발생하는 방법(5, 6), 마이크로 크기의 공기부레를 팽창, 수축을 반복하여 믹싱하는 방법(9), 자성 회전축을 교반하여 믹싱하는 방법(10), 공기방울을 전후로 oscillation 유체 움직임을 유도하는 방법(11, 12), 전기적으로 음파영역의 파동자체를 이용하는 방법(13), 소형 주사기를 이용한 미세유체의 압축을 이용하는 방법(15), 수동형 난류생성 믹서 (chaotic mixer)를 이용하는 방법(16), 마이크로 펌프를 이용한 미세유체 유동법(19) 등이 존재한다. 이러한 앞서 열거된 모든 방법들은 그 작동 원리, 바이오칩의 크기와 복잡도, DNA 마이크로어레이 한 점 (spot)의 크기와 모양, 실험에 쓰인 타깃 유전자의 길이와 농도 등이 매우 상이하여 단순한 분류법으로 이해하기에는 한계가 있다. 따라서, 본 총설에서는 미세유체 형성 방법과 그에 따른 특징을 중심으로 몇 가지의 유형으로 분류하여 현재까지의 최근 기술을 논의하고자 한다. 또한 이러한 미세유체 시스템을 공학적인 모델링으로 해석할 수 있는 가능성과 방법에 대하여 논의하고자 한다.

### 물리적 응력을 이용한 바이오칩

미세유체 바이오칩의 가장 큰 특징은 마이크로채널 (microchannel)과 기타 소자의 형성의 유무와 관계없이 DNA 마이크로어레이를 포함하는 칩 자체의 두께가 수십  $\mu\text{m}$ 로 얇은 것이다. 즉, 이러한 낮은 높이의 미세유체 칩을 제작함으로써 hybridization에 쓰이게 되는 실체는 낮은 점도의 샘플용액이 물리적 효과를 통하여 상대적으로 높은 점도를 가진 유체처럼 거동하게 된다. 이러한 원리는 유체의 전단응력을 이용할 경우 유용하다. 또한 낮은 회전속도의 교반기가 불가피할 경우 hybridization 효율을 향상할 수 있다. 유체를 통한 전단응력을 이용한 효율향상은 원심력을 이용하거나, 회전 디스크를 이용하거나, 마이크로 크기의 공기풍선을 사용하는 방법들이 보고되었다. 원심력을 이용한 DNA 마이크로어레이 효율향상은 마이크로어레이를 밀폐된 마이크로칩 안에 구성하고 hybridization에 필요한 샘플용액 등을 함께 넣어 외부의 원심분리기와 유사한 기기 (two-axial centrifuge)를 사용하여 효율을 향상시키는 방법이다. Fig. 1(a)는 이러한 바이오칩을 두 축이 회전력을 가진 특수한 외부 원심분리 장치에 의하여 hybridization 향상을 이루는 과정을 보여준다. 이러한 방법은 미국의 Agilent 사에서 개발되었고 이들은 기존의 확산에만 의존하는 hybridization에 비하여 약 10배의 효율 향상을 이루었다(4). 기본적으로 이 원심력 응용법은 효율향상을 위한 mixing 기구나 mixing을 위한 나노입자 등이 불필요하므로 기타 불순물의 움직임에 따른 마이크로어레이 손상 및 파괴 등을 막을 수 있는 잇점이 있다. 실제 two-axial centrifuge를 사용한 실험에서는 약 50  $\mu\text{m}$  밖에 안되는 높이의 미세유체 칩이 사용되었고, 믹싱을 저해하는 바이오칩 내부의 표면장력이나 점도 등을 넘어서는 원활한 믹싱을 보여서 높은 효율향상을 보였다. 하지만, 이 시스템의 경우 커다란 크기의 외부 two-axial centrifuge가 필수적인 면이 단점이 될 수 있다.

벨기에의 한 그룹에서는 Fig. 1(b)에서 보듯이 외부 원심력 장치가 필요 없도록 회전 디스크를 미세유체 시스템에 접목한 바이오칩을 개발하였다(5, 6). 이 칩의 경우 자연확산에 의지하는 방법보다 약 5배의 효율향상을 달성하였다. 이러한 회전 디스크를 이용한 바이오칩은 전단응력 (shear stress)를 이용한 방법이라 할 수 있으며, 특히 타깃 유전자의 길이가 긴 경우 더 큰 장점이 있다고 할 수 있다. 즉, 회전 디스크에 의하여 생긴 유체속도 구배에 따른 전단응력을 이용하여 흔히 헤어핀, 루프, 코일을 구성할 수 있는 매우 긴, 수백~수천 basepair 이상의 타깃 유전자를 길이 방향으로 펴주는 역할 (stretching)을 하여 효율을 향상시킨다는 것이다. 이러한 원리를 기반으로 Chung 등은 extensional strain을 사용하여 1.4 kb나 되는 ssDNA를 정상적인 hybridization보다 약 6배 가량 효율을 높인 hybridization을 이루어냈다(7, 8). 이 바이오칩은 PMMA (Poly Methyl Metha Acrylate) 위에 구간에 따라 급격한 채널 폭을 변화시키는 마이크로채널을 구성하여, 긴 유전자의 경우 코일형태로 수축되어 있는 상태의 유전자를 길이 방향으로 길게 풀어주는 역할을 한다. Chung 등이 알아낸 바에 의하면 효율증대는 유체의 속도에 더 영향을 받기보

다는 extensional strain rate에 더 영향을 받는 것으로 알려졌다(8).

DNA 마이크로어레이 효율향상을 위해서는 상하 압축팽창이 가능한 공기부레나 마그네틱 회전막대를 이용한 믹싱 방법도 보고되었다(9, 10). Fig. 1(c)은 25  $\mu\text{m}$  밖에 되지 않는 높이의 바이오칩을 제작하여 매우 얇은 두세장의 유연성이 좋은 필름으로 공기부레를 만들어서 이 공기부레의 상하 팽창과 수축을 반복하여 그 바로 아래 존재하는 hybridization 버퍼를 물리적으로 믹싱하는 방법을 보여주는 것이다. 이러한 방법으로 DNA 확산에만 의존하는 바이오칩보다 약 3배의 효율향상을 보고하였다(9). 공기부레에 의한 방법은 거듭된 압축과 팽창에 의하여 피로된 유연한 필름이 DNA 마이크로어레이에 직접 접촉하여 손상을 가할 수 있다는 단점이 존재한다.

Fig. 1(d)는 미국 코닝사에서 개발한 것으로 바이오칩 중간에 긴 회전축을 가진 막대자석을 회전시켜서 물리적인 혼합을 유도하는 방법을 나타낸 것이다. 이러한 막대자석 교반 방법은 약 2~5배의 효율향상을 보일 수 있었다(10). 하지만 미세유체 칩 내부에 장착된 교반기로 인하여 실제 마이크로어레이 측정에 장애를 줄 수도 있다.

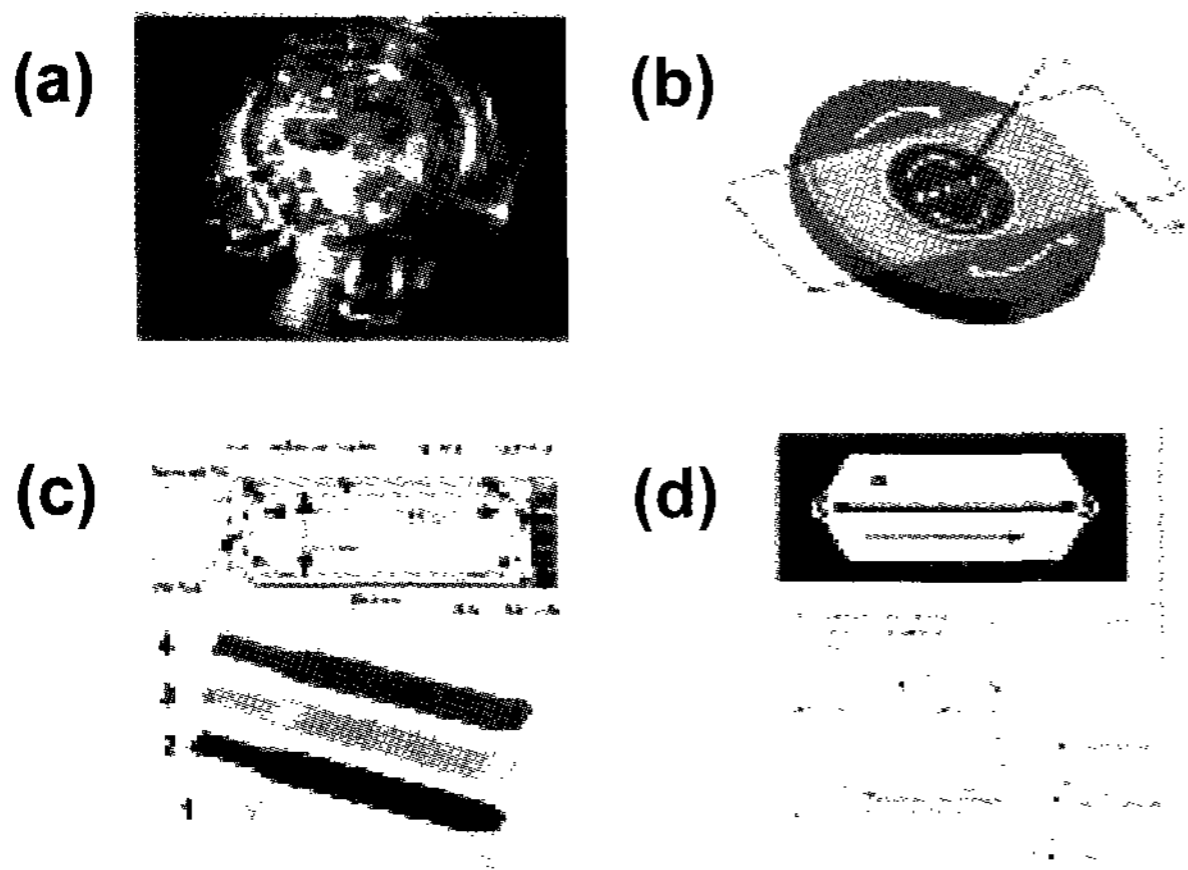


Figure 1. 미세유체의 물리적 응력을 이용한 믹싱 바이오칩 ((a) 원심력을 이용한 바이오칩, (b) 회전 디스크를 이용한 바이오칩, (c) 공기부레를 이용한 바이오칩, (d) 회전자석 교반기를 응용한 바이오칩)( 4, 5, 9, 10).

마이크로채널 공기 유동을 이용한 바이오칩

공기유동을 이용한 유체 oscillation 믹싱법은 미국의 모토롤라사에 의하여 처음 고안되었다(11). 미국 모토롤라사의 Lenigk 등에 의하여 발표된 미세유체 시스템을 이용한 DNA hybridization 향상은 마이크로채널을 따라 전후로 유동하는 유체를 이용하여 효율을 향상했으며 CO<sub>2</sub> 레이저를 사용한 고분자 재료로서 간단하게 미세유체 시스템을 구성하였다. Fig. 2(a)는 이러한 시스템을 이용하여 긴 채널의 형태로 되어있는 바이오칩 안에 존재하는 마이크로어레이들을 보여준다. 여기에 사용된 타깃 유전자는 PCR로 증폭된 DNA이며 공기를 폴리카보네이트 (Poly Carbonate) 기판 위에 스퍼터 (sputter)된 플래티늄 (Pt) 와이어로 가열하여 팽창된 공기가 반응액을 밀고 다시 금속와이어를 실온으

로 냉각시켜서 반응액이 당겨져 들어와 반복적으로 oscillation 하는 유체흐름을 만드는 방식으로 개발되었다(11). 실제 유체흐름이 없는 static hybridization경우에 비하여 2시간 동안 약 3배 이상의 효율 향상의 차이를 보였다.

Fig. 2(b)는 DNA 마이크로어레이가 밀폐된 마이크로채널 안에 형성되고 채널 양 끝단은 공기가 압축과 팽창을 교대로 일어날 수 있도록 작은 주사기와 Air chamber가 존재하는 공기유동을 이용한 바이오칩의 보고를 나타낸 것이다(12). 이 마이크로채널을 이용한 압축기 형태의 바이오칩은 매우 작은 샘플, 즉 1  $\mu\text{l}$ 만으로도 500초 안에 hybridization을 끝낼 수 있다고 보고되었다(12). 하지만 Fig. 2(a)와 (b)같이 보고된 바이오칩은 모두 마이크로어레이 구조가 아닌 마이크로채널의 형태에서 probe들이 배열된 형태이므로 많은 프루브 유전자가 필요한 경우에는 부적합할 수 있다.

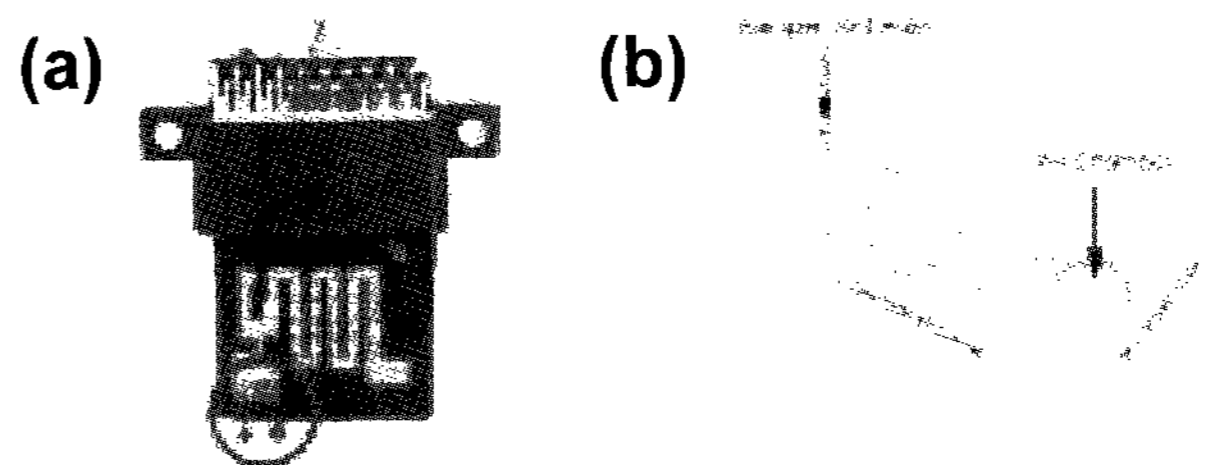


Figure 2. 공기압 oscillation을 이용한 바이오칩 ((a) 공기펌프에 의한 oscillation을 이용한 바이오칩, (b) Syringe 공기압에 의한 oscillation을 이용한 바이오칩)(11, 12).

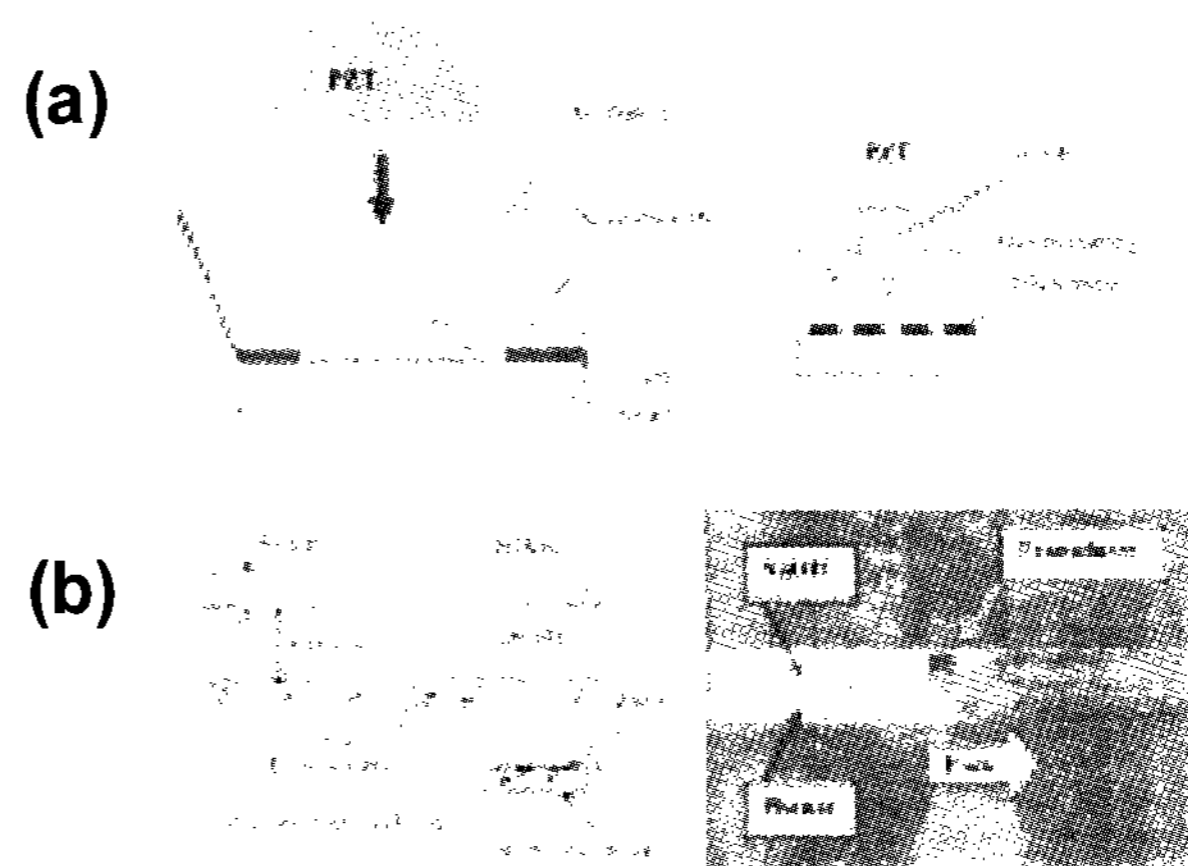


Figure 3. 전기적 마이크로 진동소자를 이용한 바이오칩 ((a) 고정된 공기방울의 진동에 의한 바이오칩, (b) 마이크로 진동소자 어레이를 이용한 바이오칩)(13, 14).

전기적 능동소자가 적용된 바이오칩

Fig. 3(a)와 (b)는 전기적 능동소자 (transducer)를 이용하여 유체를 높은 주파수에서 진동시켜서 믹싱을 하는 방법을 보고한 바이오칩들이다. Fig. 3(a)에서 보여지듯이 모토롤라사는 안정적인 공기방울을 인위적으로 형성하고 포집하여 그 공기방울 표면에 진동을 가하여 hybridization 효율을 향상하였다(13). 공기방울은 실제로 대기압보다 낮은 진공 상태이거나 보통의 대기압 상태의 공기방울로 이루어져 있으며 실제 파동을 형성하는 진동은 전기적 transducer,

즉 piezo 물질을 사용하여 형성한다. 생성되는 진동파는 음파영역으로서 이러한 실험결과는 확산에만 의한 믹싱에 비하여 약 5배의 효율증대 결과를 보여주었다(13).

Fig. 3(b)는 미국 스탠포드 대학에서 보고한 초음파 영역 (450 MHz)을 이용한 믹서를 나타낸 것이다. 앞선 Fig. 3(a)와 마찬가지로 piezo판에 의하여 생긴 유체 안에 미세흐름을 이용하는 방법으로 진동소자는 패턴을 가진 형태로 구성되었다. DNA 마이크로어레이에는 아직 적용되지는 않았으나 높은 믹싱 효율로 그 적용 가능성이 매우 높다고 할 수 있다(14).

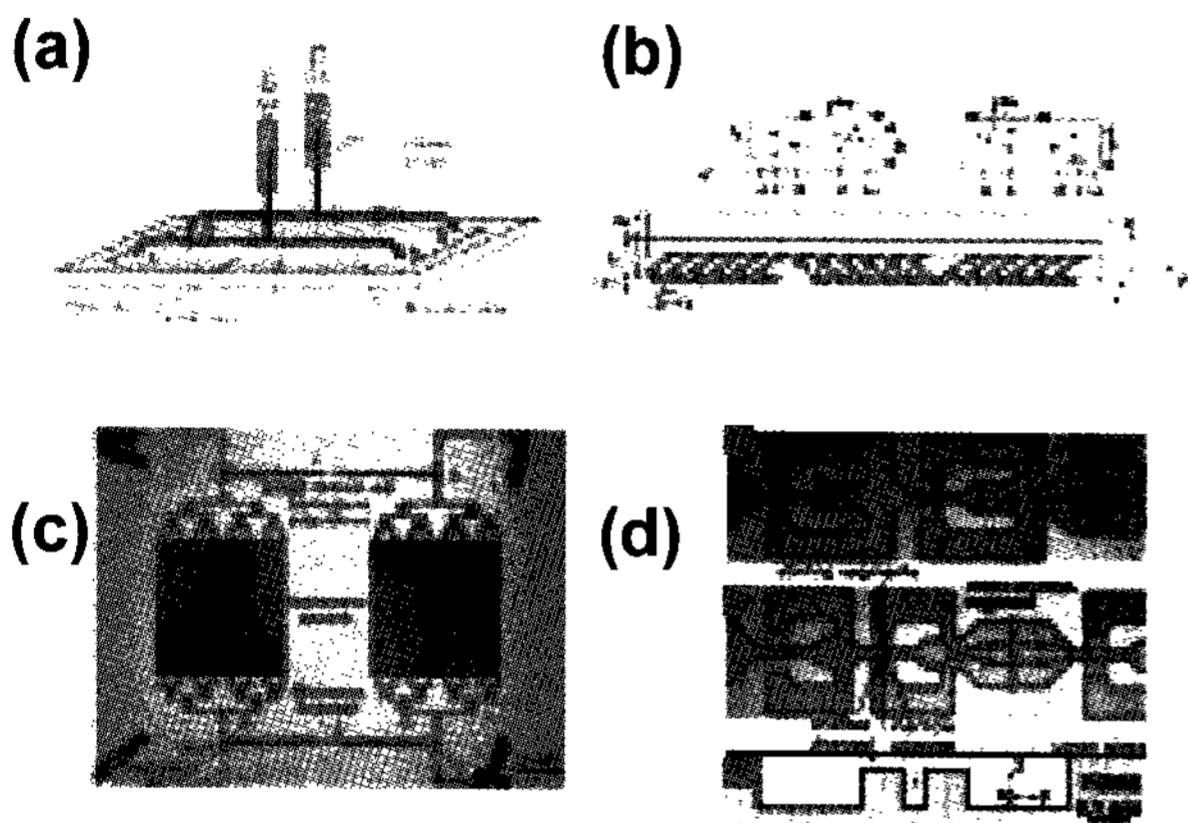


Figure 4. 미세유체 chaotic mixer를 이용한 바이오칩 ((a) syringe를 이용한 chaotic mixer DNA 마이크로어레이 칩, (b) PDMS 마이크로채널 chaotic mixer, (c) PDMS 마이크로채널 chaotic mixer를 사용한 DNA 마이크로어레이 칩, (d) PDMS chaotic mixer for stretching and folding)(15, 17, 16, 18).

수동형 chaotic mixer가 적용된 바이오칩

Fig. 4(a)는 미국 Vanderbilt 대학의 McQuain 등이 syringe를 이용한 chaotic mixer를 제작하여 DNA hybridization 효율을 높이는 실험을 수행한 것을 보여준다(15). 이러한 구조는 비교적 간단하게 구성할 수 있으며, 실험에는 65-mer의 프루브 유전자가 사용되었고, 725 bp의 타깃 유전자가 사용되었다. 실험결과에서는 특히 측정값과 노이즈의 비율이 증대하는 효과와 spot 위치에 영향을 받지않는 균일한 hybridization 결과를 보여주었다. 이러한 바이오칩에 적용된 chaotic mixer는 믹싱을 위하여 별도의 동력원이 필요없이 샘플용액을 낮은 유속으로 흘려줘도 믹싱이 잘 일어나는 원리를 이용한 것이다.

별도의 동력원이 없는, 즉 수동형 (passive) 믹서는 미국 하버드 대학의 Whitesides 그룹에 의하여 발전되었는데 Fig. 4(b)는 대표적인 passive chaotic mixer 예를 보여주고 있다(16). 이러한 수동형 믹서는 PDMS (Poly DiMethyl Siloxane)이라는 광학적으로 투명한 고분자를 근간으로 제작하는데 soft lithography방법에 의하여 비교적 손쉽게 구성될 수 있다.

미국 스탠포드 대학의 Quake 그룹은 하버드 대학 Whitesides 그룹에서 제안한 PDMS passive mixer와 PDMS로 만들 수 있는 밸브와 펌프를 동시에 구현하여 DNA hybridization 효율을 높이는 실험을 수행하였다(17). 이 마

이크로 펌프 내장형 미세유체 시스템은 3~8배 정도의 효율 향상을 보고하였다. Fig. 4(c)는 이러한 바이오칩의 믹싱 효율을 시각적 효과로 나타내는 사진이다.

Fig. 4(d)는 미국 UCSD 대학 Simonnet 등이 제안하여 보고한 새로운 형태의 수동형 chaotic mixer를 보여준다(18). 이 새로운 믹서는 미세유체의 확대, 수축과 꺾임 등을 이용하여 완전한 믹싱을 이루는 장점이 있다. 차후 DNA hybridization 효율 향상에 적용될 수 있을 것으로 판단된다.

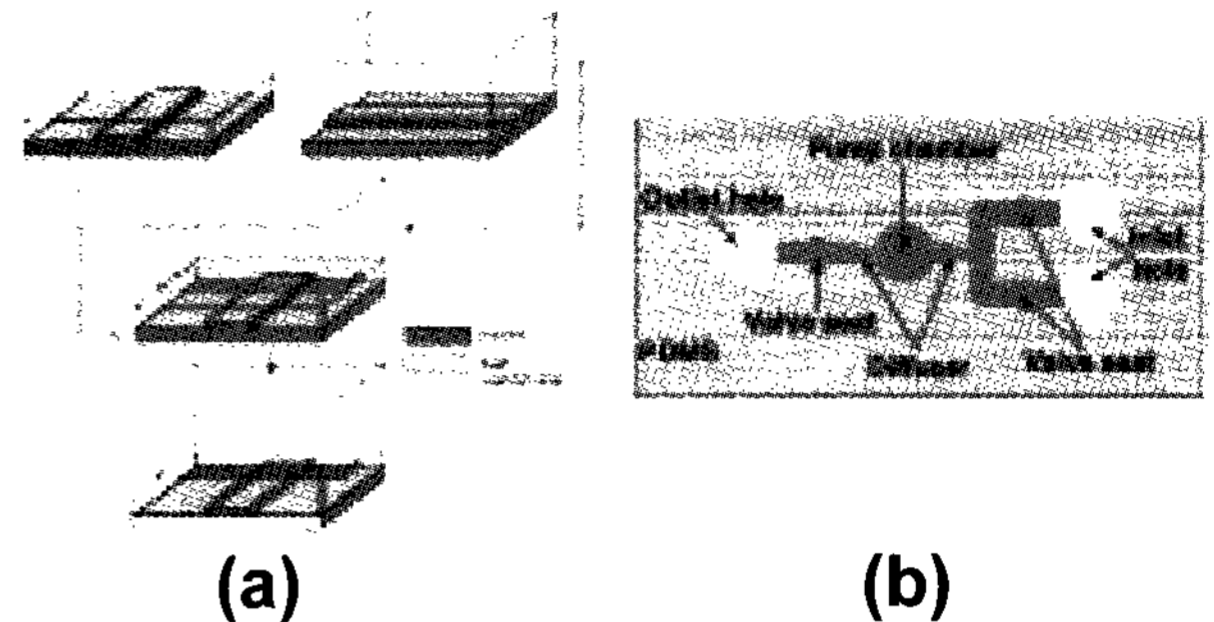


Figure 5. 마이크로 밸브 및 펌프 미세유체 칩 ((a) PDMS로 구성된 마이크로 밸브, (b) PDMS로 제작된 마이크로 펌프)(19, 20).

마이크로 펌프가 적용된 바이오칩

Fig. 5(a)는 PDMS를 이용하여 미세유체의 흐름을 제어할 수 있는 MEMS 칩의 예를 보여주고 있다. 이러한 칩은 마이크로 크기의 밸브, 펌프 등이 모두 하나의 칩 위에 집적될 수 있음을 의미한다(19). 실제로 Fig. 5(b)는 PDMS를 이용 마이크로 펌프와 마이크로 확산소자 (diffuser)를 제작한 예를 보여주고 있다(20). 이러한 마이크로 펌프와 밸브 등은 유체를 비교적 정확히 제어할 수 있으며, 고효율의 유체 믹싱을 달성할 수 있다고 보고되었다. 따라서 이러한 미세유체 칩이 재연성 있게 구현되면 DNA 마이크로어레이의 효율성 향상에 크게 영향을 미칠 것이다.

미세유체 DNA 마이크로어레이 모델링

여기까지 마이크로어레이의 가장 큰 난점인 느린 mass transport에 의한 긴 반응 혹은 hybridization 시간을 해결하기 위한 마이크로플루이드 혹은 미세유체 바이오칩의 실제 적용 예와 가능성을 알아보았다. 이러한 미세유체 소자를 사용할 경우 유전자의 hybridization은 유체역학 및 반응공화적인 접근으로 그 모델링이 가능하다. 즉, 미세유체에 적용되는 유체에 공기방울이 없고 homogeneous하다면, 우선 다음 식 (1)과 (2)와 같이 농도와 유체의 유속에 관련된 식을 적용할 수 있다(21).

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \nabla \cdot (-D\nabla C + Cu) = 0 \tag{1}$$

$$\rho \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot \eta (\nabla u + (\nabla u)^T) + \rho (u \cdot \nabla) u + \nabla p = 0 \tag{2}$$

여기서 C는 미세유체안의 타깃 유전자의 농도, D는 타깃

유전자의 확산계수,  $u$  미세유체의 속도벡터,  $\mu$  미세유체의 밀도,  $\eta$ 는 미세유체의 점성도, 그리고  $p$  미세유체 안의 압력이다. 한편 프루브 유전자를 가지고 있는 spot에서의 hybridization은 다음 식 (3)과 같이 나타낼 수 있다.



여기서  $\theta$ 는 hybridization할 수 있는 표면 (spot) 공간의 수,  $C_s$  흡착 혹은 hybridization한 타깃 유전자의 표면농도,  $k_{ads}$ 는 흡착 혹은 hybridization 속도 계수, and  $k_{des}$ 는 탈착 혹은 dissociation 속도계수이다. 즉, 시뮬레이션에서 각각의 spot은 제각기 다른 값의  $k_{ads}$ 값과  $k_{des}$ 값을 갖는다. Hybridization된 표면에서의 농도수지 식은 다음 식 (4)와 같이 나타낼 수 있다.

$$\frac{\partial C_s}{\partial t} + \nabla \cdot (-D_s \nabla C_s) = -k_{ads} C(\theta_0 - C_s) - k_{des} C_s \quad (4)$$

여기서  $\theta_0$ 는 hybridization할 수 있는 표면 (spot) 초기 혹은 총공간의 수이고,  $D_s$ 는 표면에서의 타깃 유전자의 확산 계수이다. 이러한 흡탈착 모델은 그 적용성이 일반적이며 리간드와 리셉터 결합과 같은 형태로 유사하게 이해 및 해석하여 모델링이 가능하다(22, 23). 한편, 완벽하지 못한 비특이적 결합 (mis-match hybridization)에 의한 cross-hybridization을 실제 시스템에 근사치로 시뮬레이션하려면 식(4)를 좀 더 알맞은 모델식으로 전환하여 hybridization 해석이 가능하다. 하지만, chaotic mixer나 공기 유동에 의한 oscillation 등이 적용된 경우, 시뮬레이션은 상당히 복잡한 모델식의 적용이 필수적일 것이다.

## 요 약

DNA 마이크로어레이는 바이오칩의 발전에서 가장 주목 받으며 발전하고 있는 분야로서 이에 대한 연구가 점차 확장하고 있다. DNA나 RNA 등 유전자의 매우 느린 확산 속도를 극복하기 위하여 마이크로플루딕 바이오칩이 DNA 마이크로어레이에 적용되는 최근의 학술적인 사례들을 연구, 비교 하였다. DNA 마이크로어레이에 적용된 미세유체 바이오칩은 상당수가 효율적인 hybridization을 달성하기 위한 믹싱 시스템이 많이 보고되었으며, 이 총설에서는 그에 대한 분석을 수행하여 유전자 hybridization 강화를 이룬 시스템에 대한 최근 동향을 가늠할 수 있게 하였다. 특별히 PDMS를 이용한 마이크로 펌프의 적용 등, 앞으로의 미세 유체 DNA 마이크로어레이 발전가능성과 모델링의 한계점 등을 정리 분석해 보았다.

## REFERENCES

- Schwarz, M. A. and P. C. Hauser (2001), Recent developments in detection methods for microfabricated analytical devices, *Lab Chip* 1, 1-6.

- Situma C., M. Hashimoto, and S. A. Soper (2006), Merging microfluidics with microarray-based bioassays, *Biomol. Eng.* 23, 213-231.
- Edman, C. F., D. E. Raymond, D. J. Wu, E. Tu, R. G. Sosnowski, W. F. Butler, M. Nerenberg, and M. Heller (1997), Electric field directed nucleic acid hybridization on microchips, *Nucleic Acids Res.* 25(24), 4907-4914.
- Bynum, M. A. and G. B. Gordon (2004), Hybridization enhancement using microfluidic planetary centrifugal mixing, *Anal. Chem.* 76(23), 7039-7044.
- Vanderhoeven, J, K. Pappaert, B. Dutta, P. V. Hummelen, and G. Desmet (2005), DNA Microarray Enhancement Using a Continuously and Discontinuously Rotating Microchamber, *Anal. Chem.* 77(14), 4474-4480.
- Vanderhoeven, J, K. Pappaert, B. Dutta, P. V. Hummelen, and G. Desmet (2005), Comparison of a pump-around, a diffusion-driven and a shear-driven system for the hybridization of mouse lung and testis total RNA on microarrays, *Electrophoresis* 26, 3773-3779.
- Chung, Y.-C., Lin, Y.-C., Shiu, M.-Z., Chang, W.-N. T. (2003), Microfluidic chip for fast nucleic acid hybridization, *Lab Chip* 3 (4), 228-233.
- Chung, Y.-C., Y.-C. Lin, Y.-L. Hsu, W.-N. T. Chang, and M.-Z. Shiu (2004), The effect of velocity and extensional strain rate on enhancing DNA hybridization, *J. Micromech. Microeng.* 14(10), 1376-1383.
- Adey, N. B., M. Lei, M. T. Howard, J. D. Jensen, D. A. Mayo, D. L. Butel, S. C. Coffin, T. C. Moyer, D. E. Slade, M. K. Spute, A. M. Hancock, G. T. Eisenhoffer, B. K. Dalley, and M. R. McNeely (2002), Gains in Sensitivity with a Device that Mixes Microarray Hybridization Solution in a 25- $\mu$ m-Thick Chamber, *Anal. Chem.* 74, 6413-6417.
- Yuen, P. K., G. Li, Y. Bao, and U. R. Muller (2003), Microfluidic devices for fluidic circulation and mixing improve hybridization signal intensity on DNA arrays, *Lab Chip* 3, 46-50.
- Lenigk, R., R. H. Liu, M. Athavale, Z. Chen, D. Ganser, J. Yang, C. Rauch, Y. Liu, B. Chan, H. Yu, M. Ray, R. Marrero, and P. Grodzinski (2002), Plastic biochannel hybridization devices: a new concept for microfluidic DNA arrays, *Anal. Biochem.* 311(1), 40-49.
- Wei, C. -W., J. -Y. Cheng, C. -T. Huang, M. -H. Yen, and T. -H. Young (2005), Using a microfluidic device for 1 (1 DNA microarray hybridization in 500s, *Nucleic Acids Res.* 33(8), e78.
- Liu, R. H., R. Lenigk, R. L. Druyor-Sanchez, J. Yang, and P. Grodzinski (2003), Hybridization Enhancement Using Cavitation Microstreaming, *Anal. Chem.* 75(8), 1911-1917.
- Yaralioglu, G. G., I. O. Wygant, T. C. Marentis, and B. T. Khuri-Yakub (2004), Ultrasonic mixing in microfluidic channels using integrated transducers, *Anal. Chem.* 76(13), 3694-3698.
- McQuain, M. K., K. Seale, J. Peek, T. S. Fisher, S. Levy, M. A. Stremler, and F. R. Haselton (2004), Chaotic mixer improves microarray hybridization, *Anal. Biochem.* 325, 215-226.
- Stroock, A. D., S. K. W. Dertinger, A. Ajdari, I. Mezi, H. A. Stone, and G. M. Whitesides (2002), Chaotic Mixer for Microchannels, *Science* 295, 647-651.
- Liu, J., B. A. Williams, R. M. Gwartz, B. J. Wold, and S. Quake (2006), Enhanced Signals and Fast Nucleic Acid Hybridization By Microfluidic Chaotic Mixing, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 3618-3623.
- Simonnet C. and A. Groisman (2005), Chaotic Mixing in a Steady Flow in a Microchannel, *Phys. Rev. Lett.* 94(13), 134501.
- Unger, M. A., H. -P. Chou, T. Thorsen, A. Scherer, and S. R. Quake (2000), Monolithic Microfabricated Valves and Pumps by Multilayer Soft Lithography, *Science* 288, 113-116.
- Yoo, J. -C., M. -C. Moon, Y. J. Choi, C. J. Kang, and Y. -S. Kim (2006), A high performance microfluidic system integrated with the micropump and microvalve on the same substrate,

- Microelec. Eng.* **83**, 1684-1687.
21. Lee, H. H., J. Smoot, Z. McMurray, D. A. Stahl, and P. Yager (2006), Recirculating Flow Accelerates DNA Microarray Hybridization in A Microfluidic Device, *Lab Chip* **6**, 1163-1170.
  22. Erickson, D., D. Li, and U. J. Krull (2003), Modeling of DNA hybridization kinetics for spatially resolved biochips, *Anal. Biochem.* **317**, 186-200.
  23. Dai, H., M. Meyer, S. Stepaniants, M. Ziman, and R. Stoughton (2002), Use of hybridization kinetics for differentiating specific from non-specific binding to oligonucleotide microarrays, *Nucleic Acids Res.* **30**(16), e86.