

초소형 미세형광측정 스캐닝 시스템

김용운\*, 김호성  
 중앙대학교 전자전기공학부

Miniature Fluorescence Detection System for Protein Chip

Kim Yong Yun\*, Kim Ho Seong  
 School of electrical & electronic engineering, Chung-Ang Univ.

**Abstract** - 미세 형광을 측정하기 위해 초소형 프리즘, 렌즈 및 거울로 구성된 초소형 스캐닝시스템을 설계하고 그 특성을 시뮬레이션 하였다.

1. 서 론

Bio Technology에 대한 관심에 높아짐에 따라 DNA 분석, 단백질 분석에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다. DNA에 관한 연구는 많은 성과를 거두어 왔고, 이미 이를 분석하기 위한 시스템도 개발되어져 있다. 하지만 단백질 칩 분석을 위한 시스템은 현재 주로 Confocal Microscopy 방식을 채택하고 있으며, 이와 같은 장비들은 가격이 비싸고 부피가 크기 때문에 사용하기 불편하며, 분석을 위한 시간도 오래 걸린다. 이러한 문제점들은 현재 개발되어진 MEMS 기술을 이용한 마이크로 미러와 마이크로 프리즘을 사용하여 해결되어질 수 있다.

본 연구에서는 시스템 구현에 앞서, 최적화된 마이크로 스캐닝 미러, 마이크로 프리즘, 마이크로 렌즈로 구성된 광학부를 설계하기 위해 Code V를 사용하여 시뮬레이션 하였다.

2. 본 문

2.1 이론

인간의 질병을 분석하는데 있어서 중요한 요인이 되는 단백질을 분석이 가능하도록 전처리를 하고 데이터처리까지 가능한 고 밀도로 패터닝된 Lab-on-a-chip의 제작이 MEMS나 MOEMS기술의 발달로 인해 가능해 졌다. 이에 따라, 제작된 단백질 칩을 분석하기 위한 시스템의 제작이 필요하게 되었다.

고 밀도로 집적화 된 단백질 칩의 각 패턴의 단백질들은 Excitation beam에 반응하여 발광하는 형광물질을 부착하고 있다. 여기에 Excitation beam을 주사하여, 발광되어 나오는 빛을 검출함으로써 단백질의 종류와 그 양을 알아낼 수 있다.

이러한 시스템의 광학부를 설계하는데 있어서는 다음과 같은 세 가지의 제약조건이 따르게 된다. 첫째로, 단백질 패턴에서의 excitation beam의 크기가, 패턴의 최대 면적을 주사 할 수 있어야 한다. 둘째로, excitation beam은 패턴을 주사한 이후에 형광물질의 발광과 구별

되어 디텍터에 입사되지 않아야 한다. (SNR :  $8 \times 10^{-3}$ ). 셋째로, 단백질에 부착되어 있는 형광물질에

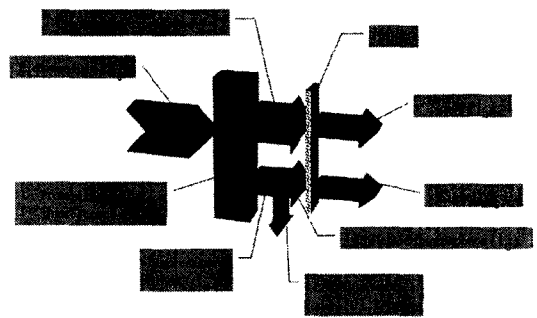


그림 1) Detection principle  
 서 나온 빛은 디텍터에서 최대한 많은 양을 받아들일 수 있어야 한다.

그림 1)은 형광측정이론의 모식도이다. fluorescence dye에 입사된 excitation light의 일부는 그대로 투과되고 일부는 fluorescence light에 기여하게 된다. 여기서 그대로 투과된 excitation light은 noise가 되어 형광검출에 영향을 주게 된다.

Beer-Lambert Law에 의하면, fluorescence dye에 의한 excitation light의 흡수율은 식 1)과 같다.

$$A = \log \frac{I_T}{I_0} = \epsilon lc \quad \dots\dots \text{식 1)}$$

형광의 세기는 흡수되는 excitation light에 비례하게 되므로 식 2)과 같이 된다.

$$I_F = \phi I_0 (1 - 10^{-A}) \quad \dots\dots \text{식 2)}$$

그러므로 흡수되지 않고 그대로 투과되는 빛과 형광의 비는 다음 식 3)와 같다.

$$\frac{I_F}{I_T} = \phi (10^A - 1) \quad \dots\dots \text{식 3)}$$

여기에 quantum yield, 삽입하는 필터의 특성, NA를 고려하여, SNR을 계산하면 식 4)와 같이 된다.

$$\frac{I_S}{I_N} = \dots\dots\dots \text{식 4)}$$

$$\phi(10^A - 1)10^{OD(e) - OD(f)} \frac{1 - (1 - NA^2/n^2)^{1/2}}{2}$$

10nM의 Cy5의 경우 NA가 0.3일 경우, SNR은  $8 \times 10^{-3}$  정도가 되며, 이 값은 너무 작아 형광검출이 어렵다.

이러한 제약조건들을 해결하기 위해, excitation light 이 angular separation을 가지게 하여, fluorescence light 와 구별되게 함으로서, SNR을 높일 수 있는 광학 시스템을 설계하였다.

## 2.2 시스템 설계 및 시물레이션

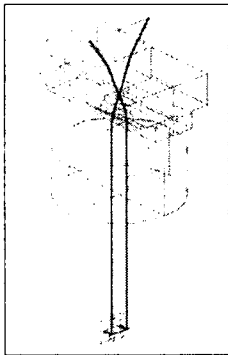


그림 3) 전체 시스템

첫째는 빔을 쏘아주는 Fiber 의 Terminal부분이다. 기존의 Fiber와 Ball lens를 이용한 정렬방식은 제작에 많은 어려움이 따르고, 특히 이 시스템은 약간의 오차에도 결과에 큰 차이가 있을 수 있으므로 다른 방식을 채택하였다.

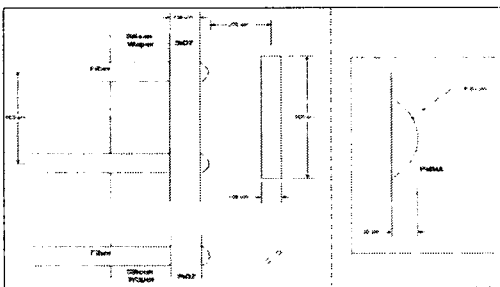


그림 2) Fiber Terminal

그림 3)와 같이 실리콘 웨이퍼에 구멍을 내고 그 위에  $150 \mu\text{m}$ 의 두께로  $\text{SiO}_2$ 의 막을 만든 후에 마이크로 렌즈를 부착한 다음 Fiber를 삽입해서 빔을 집광하는 형식이다. 둘째는, 마이크로 프리즘을 사용해 패턴에 빔을 주사하는 부분이다.

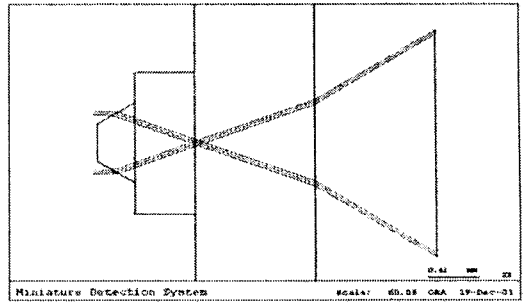


그림 4) Microprism & Pattern

그림 4)에서와 같이 마이크로 프리즘을 통해 입사된 빔은 분석할 패턴이 있는 부분에서 교차하여 형광물질과 반응하고, 양쪽으로 갈라져서 진행하므로 Excitation에 의한 Noise를 최대한 줄일 수 있다. Fiber의 터미널과 마이크로 프리즘의 물질로는 PMMA를 사용하였으며, 굴절률은 1.491이다.

설계된 시스템으로 시물레이션 한 결과, 단백질 패턴에서의 빔의 크기는 직경  $174 \times 108 \mu\text{m}$ 이고, 디텍터가 위치하는 자리에서 두 빔의 중심사이의 간격이  $2.23\text{mm}$  떨어져 있었다.

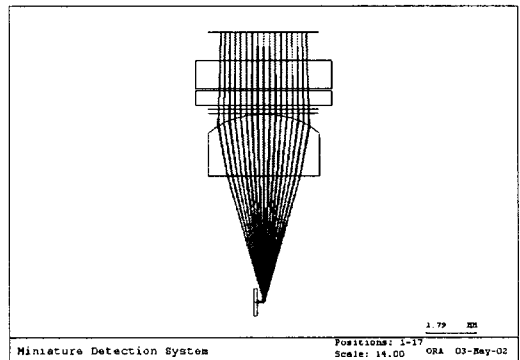


그림 5) Mirror Scanning

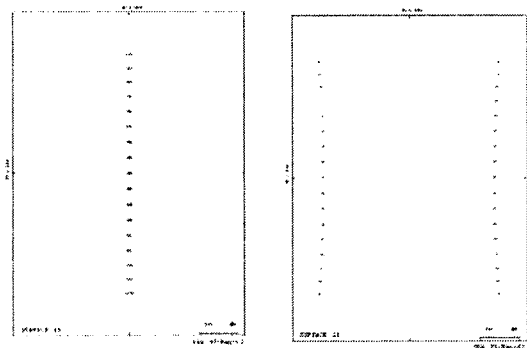


그림 6) 단백질 패턴과 디텍터에서의 foot print

그림 5)는 스캐닝 미러를 -8°에서 +8°까지 스캔했을때를 시뮬레이션 한 것이다. 중심 부분에서는 렌즈를 통과한 후 각 패턴에서 수직이 되지만, 가장자리를 통과하는 경우 각 패턴에서 수직이 되지 않음을 알 수 있다.

그림 6)은 단백질 패턴과 디텍터에서의 foot print를 나타낸 것이다.

### 3. 결 론

Code V를 이용하여 설계된 시스템으로 Gaussian beam propagation을 이용하여 분석한 결과, 기존의 마이크로 렌즈를 이용한 시스템보다 더 낮은 성능을 보였으며, 프리즘으로 제작할 경우 마이크로 렌즈를 제작하는 것보다 수율이 더 좋으므로, 결과적으로 Fluorescence detection system에 더욱 적당한 설계임을 알 수 있었다.

#### Acknowledgment

본 연구는 초미세 생체전자 시스템 연구센터의 과제지원으로 이루어졌습니다.

(과제번호 97K4-0900-00-01-3)

#### [참 고 문 헌]

[1] Jean-Christophe Roulet, Reinhard Volkel, Hans Peter Herzig, Elisabeth Verpoorte, Nico F. de Rooji Rene Dandliker "Microlens system for fluorescence detection in chemical microsystems" *Optical Engineering* May 2001.

[2] J.C Roulet, Hans Peter Herzig, Elisabeth Verpoorte, Nico F. de Rooji Rene Dandliker "Integration of micro-optical systems for fluorescence detection in  $\mu$ TAS application" *Micro Total Analysis System* 2000.