

표면 미세 가공기술을 이용한 마이크로 캔틸레버의 제작과 바이오센서로의 응용

論 文

55C-1-3

Fabrication of Microcantilever-based Biosensor Using the Surface Micromachining Technique

兪 炅 我[†] · 鄭 承 龍* · 姜 致 中** · 金 容 商***

(Kyung-Ah Yoo · Seung-Ryong Joung · C. J. Kang · Yong-Sang Kim)

Abstract - We propose an optical and an electrical detection methods for detecting various bio-molecules effectively with microcantilevers. The microcantilevers were fabricated employing surface micromachining technique that has attractive advantages in terms of cost efficiency, simplicity and ability of fabricating in array. The fluid cell system for injection of bio-molecular solution is fabricated using polydimethylsiloxane (PDMS) and a fused silica glass. The microcantilever is deflected with respect to the difference of the surface stress caused by the formation of self-assembled bio-molecules on the gold coated side of the microcantilever. It detected cystamine dihydrochloride and glutaraldehyde molecules and analyzed individual concentrations of the cystamine dihydrochloride solution. We confirm that the deflections of bending-up or bending-down are occurred by the bio-molecule adsorption and microcantilever can be widely used to a μ -TAS and a lab-on-a-chip for a potential detection of various bio-molecules.

Key Words : Microcantilever, Biosensor, Surface Micromachining, Self-assembly

1. 서 론

화학적 분석을 위한 센서는 특정 물질의 감지 혹은 그것의 양을 측정하기 위해 제작된다. 이러한 여러 센서 중 바이오 센서는 다양한 생체 물질의 분석과 임상 진단을 위한 의료용으로 이용되기 위해 수요가 빠르게 증가하고 있으며 이러한 경제적 가치를 인정받아 매년 시장이 성장하고 있다. 바이오 센서는 반도체 미세 가공기술을 이용하여 시료의 반응, 분리, 측정 등의 모든 단계를 하나의 칩 위에서 수행할 수 있는 lab-on-a-chip에 적용됨으로써 유용하게 응용될 수 있다.

본 논문에서는 마이크로 캔틸레버라는 구조체를 제작하여 이를 센서로 응용하였다. 캔틸레버는 상용화된 Atomic Force Microscope (AFM) 측정 장비에서 많이 이용된다. 마이크로 사이즈로 제작된 캔틸레버는 매우 미세한 탐침을 갖고 이것은 샘플 표면을 이미지화 하며 Electrostatic Force Microscope (EFM), Scanning Capacitance Microscope (SCM) 등을 이용한 여러 측정에 이용된다. 대개 이러한 캔틸레버는 bulk 미세 가공기술로 제작되는데 이 제작 방식은 SOI 웨이퍼가 요구되며 공정이 복잡하고 어렵다는 단점이 있다. 이러한 단점을 극복하기 위해 극 미세 전자 기계 시스템 (Micro Electro Mechanical System)에서 널리 이용되는 표면

미세 가공기술을 이용하여 마이크로 캔틸레버를 제작하였다 [1]. 마이크로 캔틸레버 구조물 제작을 위해 실리콘 질화막을 주재료로 사용하였다. 마이크로 캔틸레버 구조물 제작 시 실리콘 질화막의 영률 (Young's modulus)은 캔틸레버의 탄성 계수에 영향을 주며 실리콘 질화막 증착 시 작용하는 스트레스는 박막 특성을 좌우한다. 그러므로 마이크로 캔틸레버 제작 시 물질 자체의 특성 및 제작 과정 등이 모두 세심히 고려되어야 한다 [2].

생물 분자의 가장 큰 특성으로 자기조립 (self assembly) 구조를 형성한다는 것을 들 수 있는데 이는 DNA의 수소 결합, 혹은 항원, 항체 반응 등에서 쉽게 살펴 볼 수 있다. 최근에 이러한 원리를 bio-medical 소자나 메모리 소자 제작에 응용하면서 점차 시장을 확보해 나가고 있는 상황이다. 마이크로 캔틸레버는 캔틸레버 상단에 위에 언급된 생물 분자의 자기조립 구조가 형성되면서 캔틸레버 상, 하단 표면의 스트레스 차이에 의해 발생하는 휘어짐 현상을 관찰함으로써 생물 분자 감지를 위한 센서에 응용하였다. 이러한 휘어진 정도는 광학적 측정 방식과 전기적 측정 방식 두 가지를 이용하여 측정되었다 [3-5].

본 논문에서는 생물 분자 cystamine dihydrochloride와 glutaraldehyde를 마이크로 캔틸레버를 이용하여 분석하였다. 마이크로 캔틸레버 감지 시스템은 분석하고자 하는 시료의 양이 매우 적더라도 감지가 가능하고 이로 인해 분석 시간을 단축할 수 있다는 장점을 가지고 있으며 배열 통한 소자의 휴대 및 소형화가 가능하다. 극미세 전자 기계 시스템에서 마이크로 캔틸레버의 배열구조를 이용한다면 여러 생화학 물질을 쉽게 분석할 수 있다.

[†] 교신저자, 學生會員 : 明知大學 電氣工學科 碩士課程
E-mail : euka0222@mju.ac.kr

* 學生會員 : 明知大學 電氣工學科 碩士課程

** 正會員 : 明知大 物理學科 助教授 · 理博

*** 正會員 : 明知大 電氣工學科 教授 · 工博

接受日字 : 2005年 9月 14日

最終完了 : 2005年 10月 17日

2. 실험

2.1 마이크로 캔틸레버의 제작

그림 1은 여러 생물분자 감지를 위한 마이크로 캔틸레버의 제작 과정을 나타낸다. 우선, 습식 산화 공정을 통해 실리콘 산화막을 0.5 μm 증착시켜준 후 희생층으로 이용될 비정질 실리콘 층을 LPCVD (Low-Pressure Chemical Vapour Deposition)를 이용해 2 μm 증착하였다. 실리콘 질화막을 LPCVD 공정을 이용해 300 nm 증착시킨 후 piezoresistance 물질로 이용될 다결정 실리콘막을 LPCVD 방법으로 0.3 μm 증착시키고 ion implantation으로 BF_2 ion을 주입하였다. 도핑된 다결정 실리콘층을 원하는 회로의 디자인으로 패터닝한 후 ICP-RIE (Inductively Coupled Plasma Reactive Ion Etching)를 이용하여 식각하였다. Piezoresistive 물질의 절연과 캡슐링을 위하여 실리콘 질화막을 다결정 실리콘막 하단의 실리콘 질화막과 같은 방식을 이용하여 0.3 μm 증착시킨다. 다결정 실리콘 박막의 저항 변화를 측정하기 위해 실리콘 질화막에 MERIE (Magnetically Enhanced Reactive Ion Etch)를 이용해 contact-hole을 형성한 뒤 sputtering을 통해 알루미늄을 0.5 μm 증착시킨다. 알루미늄 배선을 통해 다결정 실리콘 막의 저항 변화를 관찰할 수 있도록 한 후 마이크로 캔틸레버 상단에만 30nm 두께의 Au를 sputtering 방법으로 증착하였다. Au 층의 접착력을 향상시키기 위해 Cr을 3nm sputtering을 통해 증착시킨 후 Au를 30nm 증착한다. 마지막으로 마이크로 캔틸레버 release를 위하여 XeF_2 기체를 이용해 희생층으로 사용된 비정질 실리콘 층만을 선택적으로 식각하였다.

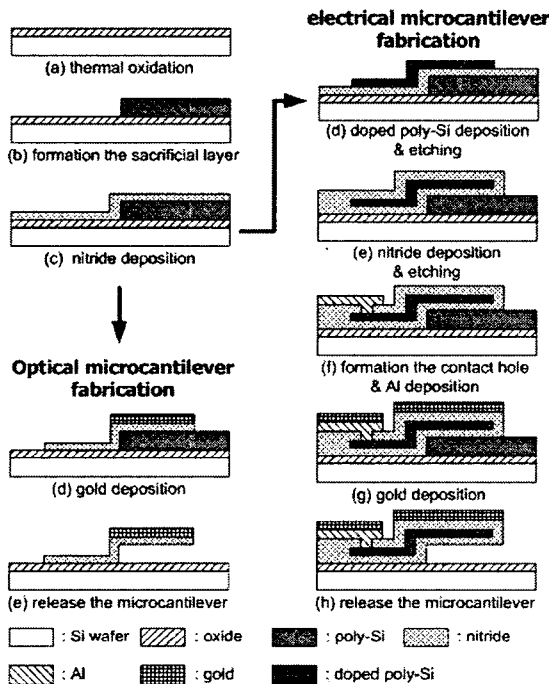


그림 1. 제안된 마이크로 캔틸레버의 제작 공정 개략도
Fig. 1. Fabrication process of the microcantilever for optical and electrical measurements

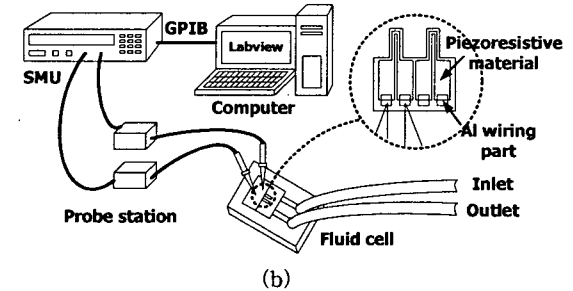
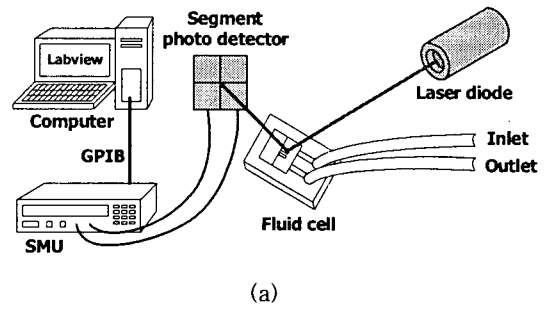


그림 2. 마이크로 캔틸레버를 이용한 광학적 측정방식(a)과 전기적 측정방식(b)의 개략도

Fig. 2. Schematic diagrams of the optical detection method (a) and the electrical detection method (b)

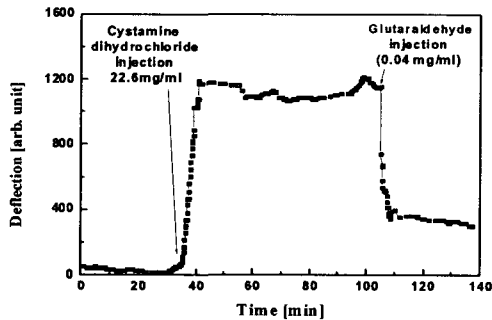
2.2 생물 분자들의 반응 원리

본문에서 제안된 마이크로 캔틸레버의 상단에는 생물 분자들과의 반응성이 좋은 Au 층이 캔틸레버 상단에만 증착되었고 생물분자와의 반응도 상단에서만 일어나게 된다. Au는 cystamine dihydrochloride 분자 내의 alkanethiol기와 공유결합을 이루며 alkanethiol기는 Au와의 반응성이 매우 좋아서 probe molecule로 많이 사용된다. Alkanethiol기를 이용한 immobilization 과정 이후에 주입되는 생물 분자는 glutaraldehyde로써 양단에 aldehyde기를 갖고 있으며, 이는 cystamine dihydrochloride 분자 내의 amine기와 공유결합을 이룬다. 이로써, 마이크로 캔틸레버 상단 Au층에 cystamine dihydrochloride - glutaraldehyde 각 층의 자기조립 구조를 형성한다.

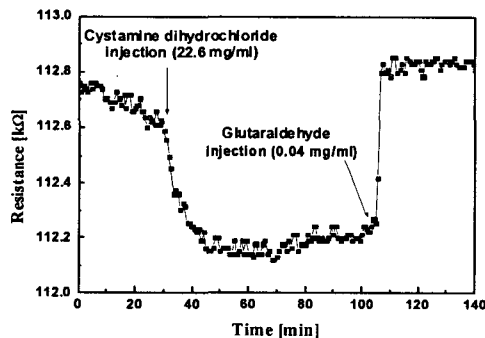
2.2 측정 방법

본 연구에서는 마이크로 캔틸레버를 이용하여 cystamine dihydrochloride와 glutaraldehyde를 검출하였다. 이러한 생물 분자를 포함한 유체를 흘려주기 위한 유체 제어 시스템을 PDMS와 fused silica glass를 접착시켜 제작한 후 마이크로 캔틸레버를 시스템 내에 장착하였다. PDMS와 glass의 접착을 위해 UV-O₃ cleaner를 사용하였다. UV-O₃ 처리를 한 후 PDMS 표면의 메틸기(CH₃)는 O₂와 CO₂로 치환되어 기화하고 glass와 공유 결합을 이룬다. 이러한 원리로 PDMS와 fused silica glass와의 접착이 이루어진다. Cystamine dihydrochloride와 glutaraldehyde는 Sigma-Aldrich 제품을 이용하였으며, 모든 용매로 Milli-Q 순수 시스템을 이용한 3차

증류수를 사용하였다. 마이크로 캔틸레버의 광학적 측정을 위해 CP AFM (Digital Instruments, Santa Barbara CA, USA)의 레이저 시스템을 이용하였다. 전기적 측정시 probe station에서 저항값의 변화는 일정한 입력 전압 하에서 변화하는 전류치를 관찰 함으로써 측정하였으며 측정 장비와 PC 간의 연동을 위해 Labview 소프트웨어를 사용하였다. 그림 2의 (a)와 (b)에서 마이크로캔틸레버의 광학적, 전기적 측정 방식의 개략도를 보여주고 있다. 실험 동안 유체 제어 시스템 내 유체의 유속은 4 ml/hr 정도로 유지되었다.



(a)



(b)

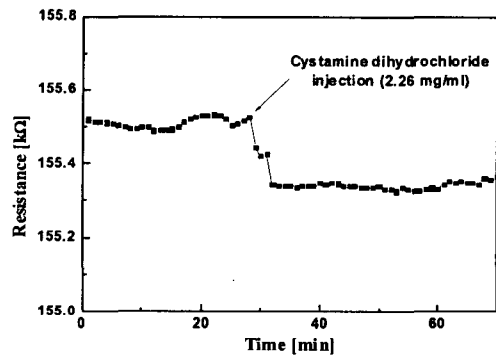
그림 3. 광학적 측정, 과 전기적 측정 시, cystamine dihydrochloride 22.6 mg/ml와 glutaraldehyde 0.04 mg/ml의 용액을 주입하였을 때 마이크로 캔틸레버의 휘어진 정도(a),와 다결정 실리콘 층의 저항 값의 변화(b)

Fig. 3. Deflection of microcantilever in the optical detection method (a) and resistance variation in the electrical detection method (b) after injection of biomolecular solutions.

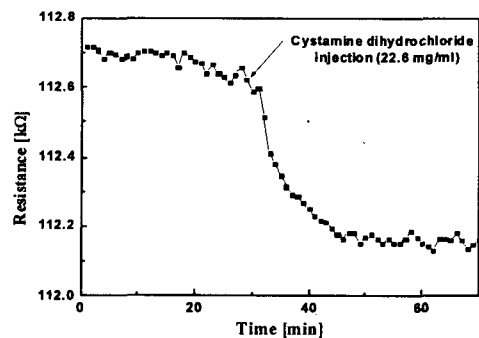
3. 결과 및 토의

안정화 단계를 위해 증류수를 유체 제어 시스템 내로 일정 시간 흘려준 후 생물 분자들을 주입하였다. 광학적 측정 시에는 마이크로 캔틸레버 자체의 휘어짐을 A-B 전압차를 측정함으로써 확인할 수 있었고, 전기적 측정 시에는 마이크로 캔틸레버 내에 삽입되어 있는 다결정 실리콘 층의 저항 변화를 모니터링 함으로써 생물분자의 자기조립 구조 형성을

확인할 수 있었다. 그림 3은 22.6 mg/ml의 cystamine dihydrochloride 용액과 0.04 mg/ml의 glutaraldehyde 용액 내에서 실험한 그래프를 보여준다. 그림 3(a)는 광학적 측정 방식에 의한 마이크로 캔틸레버의 휘어진 정도를 그래프로 나타낸다. 유체 제어 시스템 내에 증류수를 주입하고 안정화 단계를 거친 후 실험을 시작하였다. 이때는 마이크로 캔틸레버의 휘어짐이 관찰되지 않았고 실험 시작 후 약 35 분 정도에 cystamine dihydrochloride, 22.6 mg/ml의 용액을 유체 제어 시스템 내에 주입시키자 마이크로 캔틸레버가 휘어지는 것을 확인할 수 있었다. 그 이후 더 이상 휘어지는 현상이 일어나지 않았고 이는 Au와 cystamine dihydrochloride 사이의 반응이 포화상태에 이르러 더 이상의 반응이 일어나지 않는다는 것을 의미한다. 이어 실험 시작 후 105 분 정도 지났을 때 0.04 mg/ml의 glutaraldehyde 용액을 주입시켜 주었다. 이때는 cystamine dihydrochloride 용액을 주입시켜 주었을 때와 반대 방향으로 마이크로 캔틸레버가 휘어지는 현상이 일어났다.



(a)



(b)

그림 4. 전기적 측정 시, cystamine dihydrochloride 2.26 mg/ml 용액(a)과 22.6 mg/ml 용액(b)의 주입 시 마이크로 캔틸레버의 휘어짐에 따른 다결정실리콘 층의 저항 값의 변화.

Fig. 4. Resistance variation due to the deflection of microcantilever after injection of both 2.26 (a) and 22.6 mg/ml (b) cystamine dihydrochloride solutions.

그림 3(b)는 전기적 측정 방식에 의한 마이크로 캔틸레버 내 piezoresistive 물질의 저항변화를 나타낸다. 약 30분 정도의 안정화 단계를 거친 후 22.6 mg/ml의 cystamine dihydrochloride 용액을 주입시키자 piezoresistive 물질의 저항 값이 약 0.5 kΩ 정도 감소하는 특성을 보였다. 그 후 Au 상단의 alkanethiol기의 immobilization이 포화상태에 이르러 저항 변화가 거의 일어나지 않을 때 두 번째로 0.04 mg/ml의 glutaraldehyde 용액을 주입시켜 주었다. 그러자 저항 값이 다시 0.6 kΩ 정도 증가하는 특성을 보였다. 이러한 A-B 전압차와 piezoresistive 물질의 저항 변화는 마이크로 캔틸레버 상단에 생물분자들이 자기조립 구조를 형성하며 고정되어서 생기는 마이크로 캔틸레버 상, 하단의 표면스트레스 차이에 기인한다.

그림 4에서는 전기적 측정 시, 다결정 실리콘 층의 저항 값 변화를 각기 다른 농도의 cystamine dihydrochloride 용액 상태에서 실험하면서 관찰할 수 있었다. 이때에도 생물 분자가 마이크로 캔틸레버 상단에 고정되면서 생성되는 마이크로 캔틸레버 상, 하단의 표면 스트레스 차이에 의해 마이크로 캔틸레버가 휘어지고 이로 인해 마이크로 캔틸레버 내에 삽입되어 있는 다결정 실리콘 층의 전기전도도가 변화하게 되므로 저항 측정을 통해 휘어짐을 감지할 수 있었다. BF₃로 도핑 된 다결정 실리콘은 piezoresistance 물질로서 물리적 변화에 의해 전기적 특성, 즉 저항 값이 변화하는 특성을 갖는다. 그림 4에서는 각기 다른 농도의 cystamine dihydrochloride 용액을 주입시켰을 때 전기적 측정을 위해 제작 된 마이크로 캔틸레버의 저항 값의 변화를 살펴볼 수 있었다. 그림 4(a)에서는 cystamine dihydrochloride 2.26 mg/ml 용액의 실험 결과를 나타내며 실험 시작 후 30 분 정도에 생물 분자 용액을 주입 하자 저항 값이 약 0.2 kΩ 정도 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 그림 4(b)에서는 cystamine dihydrochloride 22.6 mg/ml 용액의 실험 결과이며 생물 분자 용액을 주입하자 저항 값이 약 0.5 kΩ 정도 감소하는 것을 확인할 수 있었다.

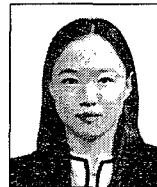
4. 결 론

본 논문에서는 다양한 생물분자 감지를 위한 바이오센서 개발을 위해 표면미세 가공기술을 이용한 마이크로 캔틸레버를 제안하였다. Bulk미세 가공기술에 비해 간단하며 비용이 적게 드는 표면미세 가공기술을 사용하여 제작한 마이크로 캔틸레버의 감지능을 광학적인 측정과 전기적인 측정을 병행한 여러 실험을 통해 입증하였다. Cystamine dihydrochloride와 glutaraldehyde 생물분자를 감지할 수 있었으며 다양한 농도의 cystamine dihydrochloride 용액 내에서 실험함으로써 각기 다른 농도에 따른 마이크로 캔틸레버의 센서로서의 감지능 또한 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

- [1] James M. Bustilo, "Surface micromachining for microelectromechanical systems", Proceedings of the IEEE, v.86 no.8, pp.1552-1574, 1998
- [2] P.J. French, P.M. Sarro, "Optimization of a low-stress silicon nitride process for surface-micromachining applications", Elsevier, v.58 no.2, pp.149-157, 1997
- [3] Roberto Raiteri, Massimo Grattaro, "Micromechanical cantilever-based biosensors", Sensors and actuators, v.79 no.2/3, pp.115-126, 2001
- [4] A. Boisen, J. Thaysen, H. Jensenius, O. Hansen "Environmental sensors based on micromachined cantilevers with integrated read-out" Ultramicroscopy, vol. 82, pp.11-16, 2000
- [5] J. Thaysen, R. Marie, A. Boisen "Cantilever-Based Bio-Chemical Sensor Integrated In a Microliquid Handling System" The 14th IEEE International Conference, MEMS 2001, pp. 401-404, 2001
- [6] Guanghua Wu, Haifeng Ji, "Origin of nanomechanical cantilever motion generated from biomolecular interactions" PNAS, pp. 1560-1564, 2001

저 자 소 개



유 경 아(俞 景 我)

1982년 2월 22일생. 2005년 명지대학교 전기공학과 졸업. 현재 동 대학원 석사과정.
E-mail : euka0222@mju.ac.kr



정 승 룡(鄭 承 龍)

1980년 12월 26일생. 현재 명지대학교 전기공학과 학부 재학중
E-mail : jsryong@mju.ac.kr



강 치 중(姜 致 中)

1967년 4월 17일생. 1990년 서울대 물리학과 졸업. 1998년 서울대 대학원 물리학과 졸업(이박), 1993~1995년 삼성전자 반도체 연구소 연구원, 1998~1999 서울대 반도체 공동연구소 연구원, 1999~2002 하이닉스 반도체 메모리 연구소 연구원, 현재 명지대 물리학과 조교수
Tel : (031) 330-6173
Fax : (031) 335-9533
E-mail : cjkang@mju.ac.kr



김 용 상(金 容 商)

1965년 6월 5일생. 1988년 서울대 전기공학과 졸업. 1994년 서울대 대학원 전기공학과 졸업(공박), 1999년~2001년 UC Berkeley 방문 연구원, 현재 명지대학교 전기공학과 교수
Tel : (031) 330-6365
Fax : (031) 321-0271
E-mail : kys@mju.ac.kr