

극초단레이저의 바이오물질 가공의 사례

최해운*

1. 서론

레이저기술이 처음 제안된 후, 그 기술의 발전과 응용은 이미 우리생활 전반에 없어서는 안 될 중요한 부분을 차지하고 있다. 우리가 매일 사용하고 있는 컴퓨터의 CD-ROM, DVD 플레이어 및 레이저프린터 등의 가전 제품을 비롯하여, 산업용 가공시스템과, 칩단센서 및 군 사무기 까지 그 활용의 범위가 너무나 다양해졌다. 초창기 레이저의 가장 중요한 응용포인트는 단색성과 직진성을 들 수가 있는데, 이는 주변 노이즈로부터 발생신호를 최대한 분별할 수 있어 많은 분야에서 응용되었다.

최근의 레이저 기술의 용도는 주로 기존 기술에서는 구현할 수 없는 응용분야에 많이 사용되고 있는데, 이중 대표적인 부분이 생명과학분야이다. 생명과학분야의 연구는 고도의 신뢰성과 안정성을 보장하는 기술이 기반되어야 하는 부분인데, 이 분야에서의 레이저 사용은 라식 수술, 바이오칩, 바이오센서, 레이저 치료 등에 널리 이용되어 왔으며 새로운 기술들이 계속 개발되고 있다[1].

흔히 레이저는 발진과장의 크기(spatial width)에 따라서 UV(Ultra Violet) 레이저, VIS (Visual range) 레이저, NIR (Near Infra Red) 레이저, IR (Infra Red) 레이저 등으로 구분이 되지만, 극초단 레이저는 펄스의 시간적인 폭(temporal width)에서 기인 된 것이다. 이는 기존 나노초(10^{-9} 초) 레이저와 대비되는 개념으로 불려지는 것으로서, 극초단 레이저는 그 이름에서 말해주듯이 극히 짧은 시간의 영역을 이야기하는 것이며 일반

적으로 펄스 시간폭이 수백 펨토초(10^{-15} 초)대 영역의 펄스를 일컫는다. 이 영역대의 펄스폭은 기존 나노초 레이저와 비교하였을 때, 여러 가지 다양한 장점을 가지게 되는데, 높은 순간정점을 가지는 에너지를 극히 짧은 시간에 물질에 소입함으로서 온도를 비롯한 열적영향최소화의 잇점이 있어서 미세가공에 이용시 주위 물질에 영향을 최소화 할 수 있는 장점이 있다[2][3].

본 글에서는 이러한 극초단레이저의 장점을 이용하여서 생명과학 분야에 응용한 최신 기술동향 사례를 살펴보고 고찰하고자 한다.

2. 본론

2.1 극초단레이저의 장점

극초단 레이저는 미세가공분야 중 특히 생명과학분야의 가공에 새로운 가능성을 열었다. 그동안 이는 극초단 레이저가 가지는 고정밀도, 최소열적영향부 발생, 가공선택성 용이 및 재질의 무한계성에 기인한다고 볼 수가 있다. 극초단 레이저는 일반기계가공에 비해서 레이저가 지니는 장점들(예를 들면 가공 공구의 비접촉성, 자동화의 용이성, 고정밀도)을 지님과 동시에 극초단레이저가 나노초레이저에 비해서 지니는 여러 가지 장점들(예를 들면 최소열적영향부 및 재질에 대한 무한계성)을 겸비하고 있다[4].

* 계명대학교 기계자동차공학부

극초단레이저의 바이오품질 가공의 사례

극초단레이저는 일반적인 기계가공이나 레이저가공으로 가공이 어려운 특수한 물질이나 고정밀 초소형 디바이스 제작 등에 한정적으로 사용되어져 왔으나, 오늘날 생명과학분야에서 요구되는 기술적 한계성에 대한 다양한 솔루션을 제공함으로써 새로운 기술분야로 자리매김하게 되었다.

2.2 티슈엔지니어링(Tissue engineering)의 이용

친바이오성 성질을 띠는 고분자 물질 중 하나로 수술용 봉합실 등에 많이 쓰이는 물질로는 Polycaprolactone(PCL)를 들 수가 있다. 본 물질은 생체이식 등에 많이 사용되고 있는데 사람의 생체조직의 통기성이나 표면적 등에 대응하기 위해서 나노섬유형태로 가공이 된 후 사용된다. 통상 수십 나노미터의 크기에서 수 마이크로 크기의 나노섬유를 만드는 방법으로 대표적인 것이 전기장분사방식 (Electrospining, ES)이 많

이 사용되는데, 이는 고체로 된 나노섬유 고분자 재료를 아세톤 등에 녹인 후, 전기장을 가하여 제트스트림 형태로 나노섬유를 분사하고 이를 타깃에서 적층하는 형태로 만든다 (그림 1) [2][4].

친바이오 나노섬유의 이러한 다양한 장점에도 불구하고 아직 적용에 한계가 있는 것은, ES방식의 적층이 무작위(random)가 되어서, 사용자가 원하는 형태의 패턴을 생성하기가 어려운 데에 한 원인이 있다고 할 수 있을 것이다. 조직세포들은 성장하기 좋은 조건 즉 표면적이 넓은 나노섬유의 외부표면을 통해서 성장을 하는데, 이런 무작위 적층(randomly-deposit)된 나노섬유의 경우에는 조직 세포 성장의 방향을 제어할 수 없기 때문이다 [1][2]. 이러한 환경에 극초단레이저를 사용하여서 미세 가공 하는 방법이 소개되었는데, 이는 기존 나노초레이저와의 가공 결과와 비교했을때 가공의 품질이 미세가공에서 확연이 드러나는데, 그 예가 그림 2에 나타나 있다. 결과와 같이 나노초 레이저를 사용하였을 때에는 가공의 패턴이 불규칙적인데 비하여, 극초단레이저를 사용하였

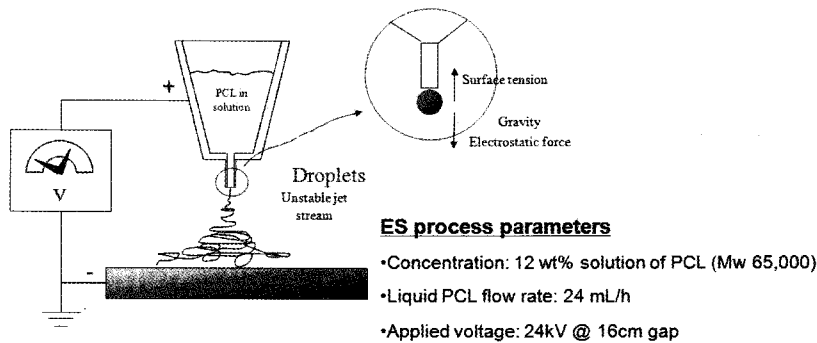


그림1. 나노섬유 적층을 위한 전기장분사 (Electrospining)

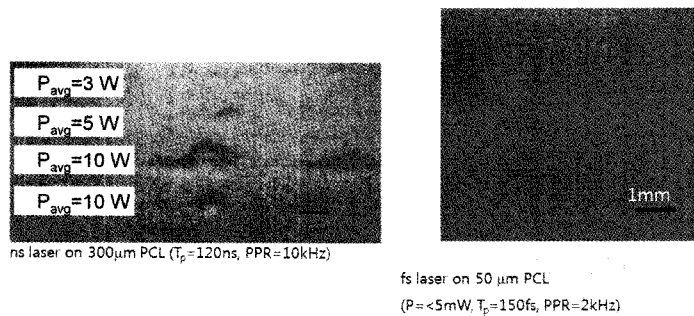
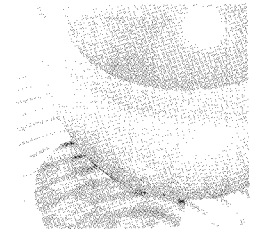


그림2. (좌) 나노초레이저를 이용한 나노섬유, (우) 극초단 레이저를 사용한 나노섬유²⁾



을 때는 가공패턴이 균일하게 나오는 것을 볼 수가 있다.

이러한 형태로 가공된 나노섬유는 생물학적 실험에 사용되는 기존 유리시험관을 대체한 in-vitro 실험에도 사용될 수 있다. 기존의 시험관을 통해서 배양된 증식 세포들은 실제 임상환경의 티슈와는 배양 환경이 달라서 실제 연구단계의 결과와 임상실험의 결과가 다른 패턴을 보이기도 하였다. 이는 시험관의 통기성과 세포성장의 표면적이 임상의 티슈환경과는 많은 차이가 있기 때문이다. 하지만, 나노섬유를 이용하여 실제 임상과 비슷한 환경을 구현할 수 있는 계기가 되었다.

그림 3에서 보여지는 것처럼, 나노섬유를 적층후, 극초단레이저를 사용하여 격자형태로 구분한 다음, 각 격자 내에 200 μ m 정도의 지름과 50 μ m깊이의 마이크로 포켓을 가공한 후, 실험용 쥐의 생식세포인 Mouse embryo stem cell (mES)을 배양한 모습을 보여주고 있다. 그림에서 보여진 바와 같이 mES의 배양이 한정된 영역에서 잘 증식되는 모습이 실험적으로 증명되었다.

2.3 바이오 센서의 이용

◆ 자기장을 이용한 분자분리기

(Magnetic particle separation channel)

생명과학분야의 극초단레이저 응용 중 또 하나의 중요한 응용분야 중의 하나는 바이오센서 제작이다. 일반적으로 바이오 센서를 만드는 가장 일반적인 방법은 반도체기술에 기반한 노광기술 (photolithography)을 들 수 있으나, 가공물질이 실리콘에 기반한 물질로 한정되는 단점과 가공공정의 관리 어려움 등이 있다. 이에 비해서 고분자 화합물인 폴리머는 생체조직에 비교적 친화적 (Biocompatible)이고 부작용도 작아서 많이 사용되고 있다. 특히, 가격이 저렴하면서 가공성이 좋아서 상용화하는데도 많은 장점이 있다.

바이오센서 중 금속 나노입자에 Lipid를 코팅한 후, 항체를 이용하여 암세포를 타겟팅하여 분리 후 자기장

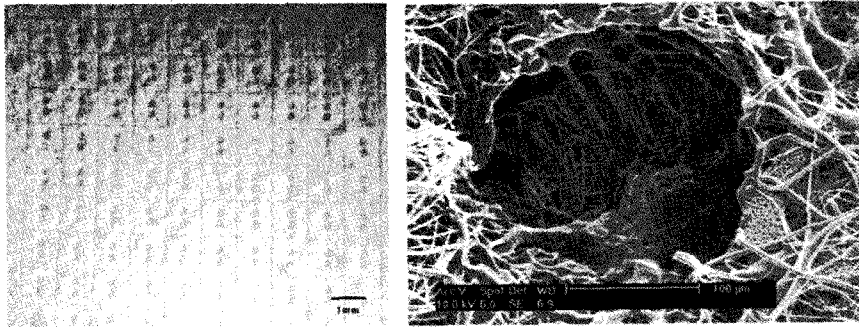


그림3. (좌) 적층된 나노섬유격자, (우) 마이크로포켓에서 증식 중인 mES²⁾

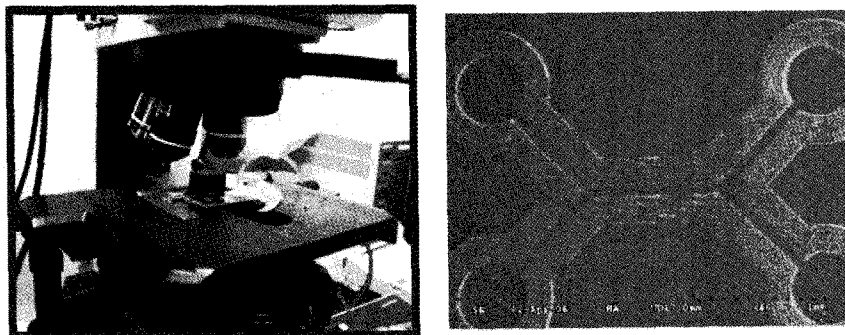


그림4 (좌)자기장을 이용한 분자분리기 (우)분자분리기용 마이크로 채널³⁾

극초단레이저의 바이오펜질 가공의 사례

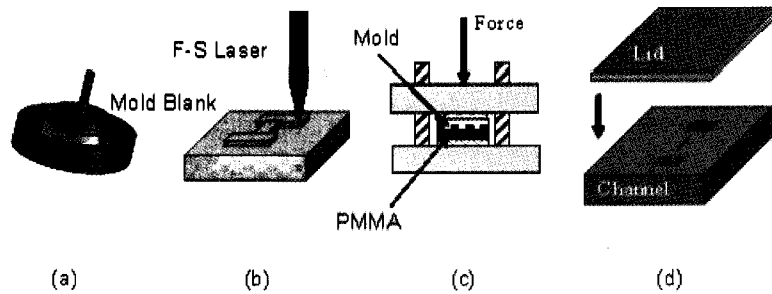


그림 5. 핫엠보싱 (a)몰드연마 (b)몰드가공 (c)핫엠보싱 (d)커버부착

필드를 이용하여 나노입자를 분리해 내는 기술 중의 하나가 '자기장을 이용한 분자분리기 (molecular magnetic separation device)' 기술이다. 분자의 분리는 무질서가 아니라 분자의 크기나, 밀도의 차이나, 전하량, 용해도차이, 분자간의 응집력 등의 차이를 전기장 또는 자기장을 사용하여 정형화된 형태로 분리되는데, 자기장을 이용한 분리법이 최근 많은 관심을 받고 있다. 최근 극초단레이저를 이용한 분자분리기의 마이크로채널 가공법이 소개되었다. 이러한 장치의 예로서 고분자화합물인 PMMA 폴리머에 분자분리기가 가공이 된 모습의 예가 그림 4에 도시되어 있다[3].

통상적으로 이러한 센서는 반도체공정에서 응용한 폴리머 제조기술에서 기반이 되었으나, 공정비용이 비싸서 상용화가 어려워 최근 극초단레이저를 사용하여 급속으로 몰드를 만든 후에 폴리머를 성형하는 기술이 소개 되었다. 극초단레이저를 사용하면 일반기계가공에 비해서 재료의 한계없이 몰드를 더욱 정교하게 만들 수 있는 장점이 있으며, 한번 제작된 몰드는 반영구적으로 동일 제품을 많이 제작하는데 원가를 크게 절감할 수가 있다. 주로 사용하는 기술이 핫 엠보싱 (Hot embossing) 기술을 들 수가 있는데 상세한 공정이 그림 5에 도시되어 있다.

핫 엠보싱 공정은 몰드를 통해서 성형물질에 압력을 가할 수 있는 장치와 성형폴리머를 고온으로 가열할 수 있는 장치가 붙어 있다. 그림 5에서 소개된 공정을 보면, 크기 0.75in x 0.75in x 1/16in 의 PMMA를 초기 온도로 130°C 까지 가열을 한 후, 약 25lb 정도의 가압력으로 몰드를 가압한다. 가압한 후 약 5분 정도 정압을 유지한 후, 약 80°C까지 냉각을 함으로써 성형을 마치는 것으로 공정이 종료된다.

◆ 자기조립단분자막 (SAM - Self Assembled Monolayer) 가공

자기조립단분자막 (SAM-Self Assembled Monolayer)이란 물질표면에 자발적으로 형성되는 단분자막을 일컫는데, 일반적으로 head group과 tail group으로 이루어져 있다. 이러한 SAM그룹의 형성은 제 3의 물질을 표면에 흡착시키기 위해서 중간매개체로 많이 사용되고 있는데, 보통 수 나노미터가 되는 SAM layer를 특별한 형태의 pattern으로 만들어 바이오 센서로 이용하는 예가 소개되었다. 보통의 방법은 주로 원자현미경 (AFM, Atomic Force Microscope)의 침단을 사용하여 특별한 패턴으로 가공하여 사용을 하는 Dip pen lithography가 사용되는 데, 공정이 느리고 패턴제작의 융통성이 떨어지는 경우가 많다[5].

극초단레이저를 통한 선택적 가공 (selective

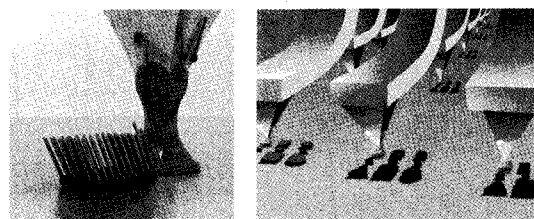


그림 6. Dip pen lithography 공정⁵⁾

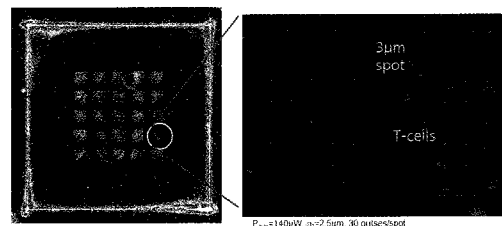


그림 7. SAM layer를 이용한 T-cell trapping 바이오센서

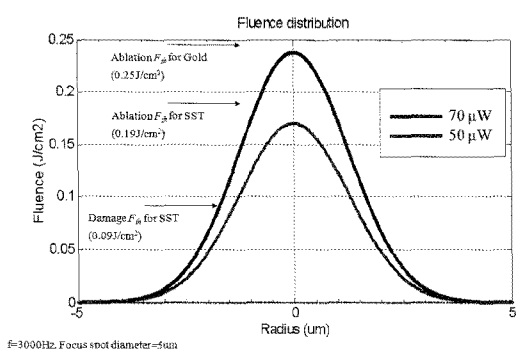
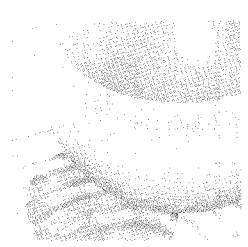


그림8. 가공임계치 차이를 이용한 에너지강도조절의 예

ablation)으로 이러한 SAM layer 가공도 용이해졌다. 그림 7에서 소개된 것은 100nm 두께의 금박 코팅위에 흡착된 SAM layer를 극초단 레이저를 사용하여서 격자 형태로 가공을 한 후 T-cell 를 증착시켜서 바이오센서를 구축한 예를 보여주고 있다.

극초단레이저를 사용하여서 이러한 공정이 가능하게 된 이유는 높은 선택성 때문이다. 그림 8에서 나타난 바와 같이, 극초단레이저를 이용하여 물질의 가공임계치에 맞게 에너지 레벨을 조정함으로써 복합층의 다른 물질들을 영역별로 선택적으로 가공이 가능하다. 일례로, 금박을 가공하기 위해서 필요한 최소에너지강도가 $0.25\text{J}/\text{cm}^2$ 이고, 스테인레스강을 가공하기 위한 최소에너지강도가 $0.19\text{J}/\text{cm}^2$ 라고 할 때, $0.22\text{J}/\text{cm}^2$ 이를 조사함으로써 금박에는 손상을 주지 않고, 스테인레스강만 가공할 수 있는 장점을 확보하게 된다.

◆ 극초단 레이저 포토포레이션 (Femtosecond photoporation) 기술

유전자 (gene delivery) 나 약물 주입술 (drug

delivery) 기술에 극초단레이저 응용 사례도 보고 되었다. DNA와 같은 유전자 정보가 생물 세포 속으로 들어갈 수 있는 마이크로 구멍을 만드는데 레이저를 이용하는 것이 그 예이며, 레이저를 이용하여 세포에 구멍이나 세공을 만드는 방법이다. 이는 레이저 빔의 조사로 인하여 잠시 세포가 천공이 되고 이후 자연적으로 세공이 닫히는 원리를 이용한 것인데, 세포에 세공이 열릴 때 DNA를 주입하고 이후 DNA가 전사되어 단백질 속에 유전 정보가 번역된다면 유전자이입이 가능한 것이다. 이러한 포토포레이션은 단일세포 유전자 이입기술은 표준조건에서 비접촉 방식을 이용해 개별적인 세포들을 다룰 수 있으며, 시술방법이 비교적 간단하기 때문에 많이 사용이 된다. 그림 10에서 포토포레이션 기술을 이용한 유전물질 주입기술이 소개되고 있다(6).

2.3 극초단레이저의 한계성

기술된 것처럼 극초단레이저를 사용하여 생명과학분야에서 응용할 수 있는 많은 장점들이 있지만, 극초단레이저를 이용한 바이오 물질가공이 아직 널리 상용화 되지 못하는 데는 몇 가지 요인을 들어 볼 수가 있다. 그 첫 번째로는 높은 초기 투자비용을 들 수가 있는데, 레이저 빔을 극초단으로 만들기 위하여 다단의 빔 압축장치들에 많은 광학장치와 안정화를 위한 전자장비들이 가격상승의 요인이 되고 있다. 고 신뢰도와 안정적인 출력 구축을 위해서 기계적인 안정 뿐만 아니라 레이저발진시 발생하는 내부의 높은 온도를 효과적으로 낮추기 위한 시스템 설계도 레이저 장비 가격 상승의 요인이 되고 있다. 또한, 레이저 발진 시스템 뿐만 아니라 레이저 빔을 통해서 가공되는 물질을 정밀하게 제어하기 위한 초정밀 모션시스템과 광학장치 등도 현재까지는 많은

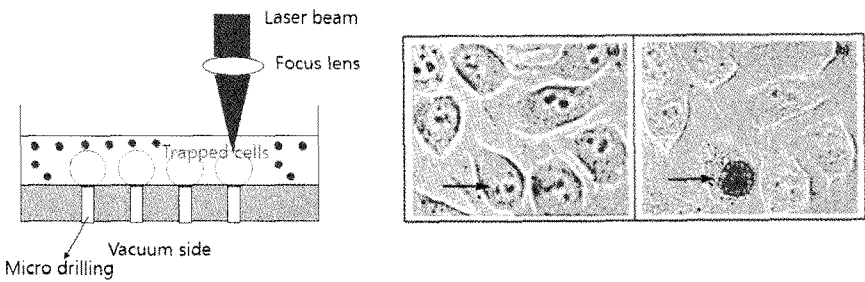


그림10. (좌)극초단레이저를 이용한 포토포레이션 (우)DNA가 소입된 세포

투자 비용이 요구되는 부분이다.

상용화의 어려움의 두 번째 요인으로는 저생산성이라고 볼 수가 있다. 여전히 안정적인 출력펄스를 위해서 펄스 반복률이 수 kHz로 조정되는 것이 일반적이다. 자동화 및 상용화를 위해서는 레이저시스템의 펄스 반복률이 수 MHz 영역에서 안정적으로 구축이 되어야 하며, 현재 이 영역의 펄스반복률을 지니는 제품들이 출시되고 있고 안정화에 대한 시험이 성공적으로 이루어지고 있어서 그 효과가 기대된다.

3. 결론

본 글에서는 극초단레이저를 이용한 생명과학 응용의 예를 살펴보았다. 극초단 레이저는 가공에 대한 선택성이 좋고, 열적영향부의 영역을 최소한으로 할 수가 있어 마이크로 또는 나노스케일의 생명과학 분야에 많이 이용 할 수 있는 가능성을 선행연구들을 살펴봄으로써 알 수가 있었다. 아직 국내의 연구가 초기 단계에 머물러 있고, 생명과학의 특성상 신중한 검증의 과정을 거쳐야 하는 이유로 인해 그 상업화에 대한 연구가 빠르지는 못 하지만, 주변 요소기술 발달과 더불어서 성장할 것으로 전망이 된다. 극초단 레이저가 지니는 일부 펄스 반복률의 향상도 꾸준히 극복이 되어가고 있고, 생명과학에 극초단레이저의 응용에 대한 관심이 고조되어서 학문간의 연계성을 높이고 나아가 여러 가지 불치의 병들이 극복되기를 희망해 본다.

참고문헌

- (1) J. Lannutti, D.R., T. Ma, D. Tomasko, and D. Farson, Electrospinning for tissue engineering scaffolds. *Material science and engineering C*, 2007, 27: pp. 504-509.
- (2) H. Choi, J. Johnson, J. Nam, D. Farson, and J. Lannutti, Structuring electrospun plucaprolactone nanofiber tissue scaffolds by femtosecond laser ablation, *J. of Laser Applications*, 2007, 19(4), pp. 225-231.
- (3) D. Farson, H. Choi, B. Zimmerman, J. Steach, J. Chalmers, S. Olesik and L. Lee, Femtosecond laser micromachining of dielectric materials for biomedical applications, *J. Micromech. Microeng.*, 2008, 18, pp. 035020-035028.
- (4) H. Choi, D. Farson, L. Lee, and H. Lee, Ultrashort pulsed laser machining for biomolecule trapping, *J. of optical society of Korea*, 2009, 13(3), pp. 335-340.
- (5) <http://nanotechweb.org>
- (6) <http://www.st-andrews.ac.uk/~atomtrap/OLD%20research.html>

약 력



최해운 (崔海雲)

• 약 력 :
 2007. Ohio State University 공학박사
 2008. 2 ~ 현재 계명대학교 기계자동차공학부 (교수)
 레이저용접, 레이저미세가공