

모세관 리소그래피를 이용한 바이오 고분자 패터닝

1. 서론

지금까지는 포토리소그래피와 더불어 고분자를 패터닝할 수 있는 다양한 방법들에 대해서 살펴보았다. 임프린트 리소그래피는 강한 기계적인 압력을 가하여 고분자 박막을 성형하는 방법이었고 반대로 모세관 리소그래피는 자연적인 힘을 이용하여 고분자를 몰드의 빈 공간으로 끌어올려 패턴을 형성하는 방법이다. 또한 모세관 현상을 최초로 도입하였던 MIMIC 방법에 대해서도 고찰한 바 있다. 이러한 비전통적인 고분자 패터닝 방법들은 전자, 광학, 디스플레이 소자 등에 폭 넓게 사용될 수 있으리라 기대된다.

최근 친수성 생고분자를 이용한 약물전달, 조직공학, 계측 및 분석 소자 등에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 여기서 생고분자라 함은 우리 몸 속에 존재하는 당류(saccharides), 셀룰로오즈, 단백질 등은 물론이고 인위적으로 합성이 가능한 poly(ethylene glycol) (PEG), poly(lactic acid) (PLA), poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) 등의 인공 고분자까지 포함한다. PLA, PLGA 등의 고분자는 생체에서 자연 분해가 가능한 에스테르기를 포함한 고분자로서 여러 가지 생체 공학적인 응용이 다양하며, 특히 히알루산과 PEG 는 상업적으로 쉽게 구입할 수 있는 생고분자로서 사용할 수 있는 범위가 가장 넓은 대표적인 생체 고분자 및 인공 생고분자일 것이다. 또한 PEG 는 생체에서 분해되지 않는으나 생체적합성(biocompatibility)가 뛰어나 미국 식약청(FDA)에서 승인을 받은 물질로써 현재 이 물질을 이용한 연구가 매우 활발히 진행중이다.

단백질이나 세포 등을 표면에 고착시키고 여러 가지 생화학적인 테스트를 하기 위해 이러한 생고분자를 이용한 소자 제작에 있어서, 규칙적으로 나열된 고분자 구조를 만드는 것이 매우 중요한데 이를 위해 지금까지는 반도체 소자 공정에서 널리 사용되는 포토 리소그래피가 이용되었다 [1-3].

하지만 노광공정은 공정 단가가 꽤 높은 편이며 기본적으로 높은 에너지의 UV 를 사용하기 때문에 바이오 공정에 직접 적용하기에 한계가 있다. 이러한 문제점을 극복하고자 최근 생고분자를 고분자 엘라스토머로 직접 몰딩하여 패터닝하는 기술이 소개되었으며 [4] 이를 이용하면 노광공정을 통하지 않고도 규칙적으로 나열된 구조를 제작할 수 있게 된다. 친수성 고분자를 몰딩하는 공정은 크게 중력에 의한 몰드 압착, 점성이 큰 유체의 흐름, 모세관 오름 및 내림, 물의 증발 등의 여러 물리적 과정이 관여된다. 이중 모세관 오름 및 내림 현상(capillary rise or depression)은 우리 주위에서 흔히 관찰되는 자연 현상으로 특별한 외력이 작용하지 않아도 유체가 모세관력에 의해 스스로 유동하는 장점이 있다. 이를 이용한다면 특별한 화학적 반응이나 에너지의 소모 없이도 원하는 형상을 얻을 수

있다. 또한 노광공정에서와 같이 형상 구현을 위해 용제를 이용한 유기세정 과정이 필요 없기 때문에 바이오 및 유기소자의 패터닝에도 적합하며, 3 차원의 미세구조 형상도 모세관력 리소그래피 기술을 통해 단 한번의 공정으로 구현할 수 있다는 것 등의 장점을 가진다.

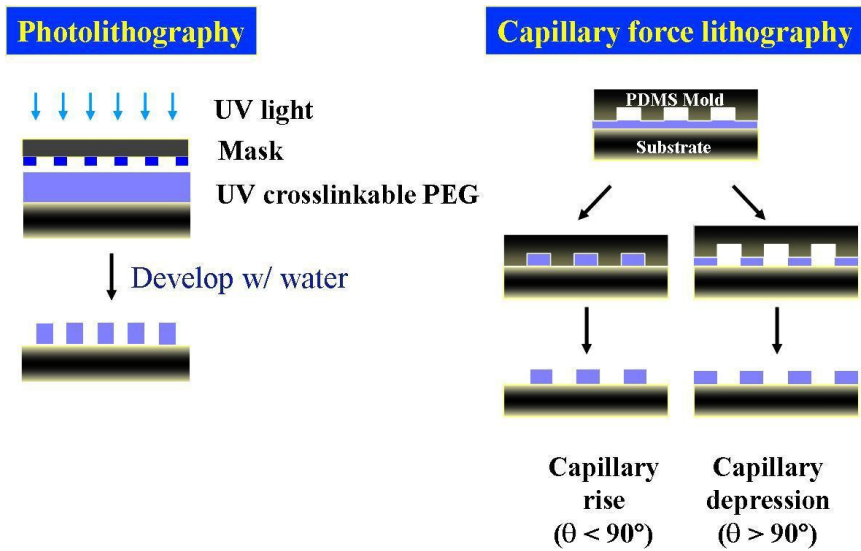


그림 1. 노광공정과 모세관력 리소그래피 공정 비교

2. 본론

여기서는 바이오 고분자 중에서 가장 널리 사용되고 있는 PEG 고분자의 패터닝에 대해서 살펴보고자 한다. PEG 는 단백질 및 세포가 붙지 않는 표면을 형성한다고 알려져 있고 따라서 이러한 고분자 패턴을 유리나 실리콘 위에 형성하여 단백질 및 세포의 어레이를 제작할 수 있다. 이전에 소개한 방법인 모세관 리소그래피를 이용하여 패턴을 형성하는 방법이 그림 2 에 나와 있다.

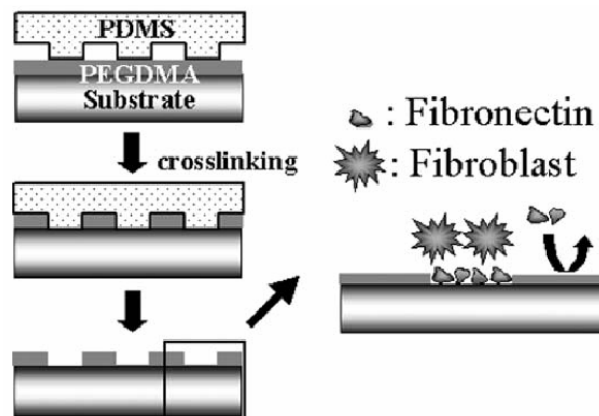


그림 2. 모세관 리소그래피를 이용한 PEG 패터닝 공정 개략도

패턴을 형성하기 위해서 PDMS 몰드를 제작하였으며 PEG dimethacrylate (PEGDMA)을 이용하여 패턴을 하였다. 이 고분자를 사용한 이유는 아크릴레이트 그룹이 UV 에 쉽게 경화되어 패턴 형성후 표면에 고착될 수 있기 때문이다. 몰드가 고분자 표면에 접촉하게 되면 친수성을 띤 고분자는 몰드와의 접촉을 최소화하기 위해서 자연적으로 모세관 효과를 따라 이동하며 궁극적으로 기판이 노출될 수 있게 된다. 이는 이전의 다른 소수성 고분자인 polystyrene (PS)나 poly(methyl methacrylate) (PMMA)와는 현저한 차이를 보이는 현상이다.

패턴 형성후 기판이 노출된 것을 확인하기 위해서 보통 AFM 방법이 적용된다. 대표적인 결과가 그림 3 에 나와있다.

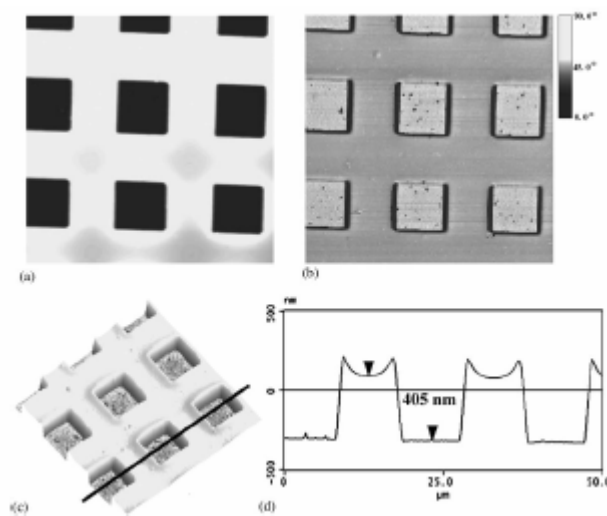


그림 3. 모세관 리소그래피 후 PEG 고분자의 패턴 결과: (a) Height image, (b) Phase image, (c) Three-dimensional image, and (d) Cross-sectional profile

위 그림에서 보듯이 패턴은 몰드와 거의 동일한 수준으로 깨끗하게 얻어졌으며 몰드의 높이가 500 나노미터인 것을 고려하면 (d)에서 보듯이 약 4/5 정도의 높이까지 올라간 것을 알 수 있다. 중요한 것은 (b)의 phase image 로서 고분자 부분과 기판이 노출된 부분이 다른 위상 이미지를 보여주는 것을 알 수 있는데 이는 기판이 직접 노출되었음을 의미한다. 이는 바이오 적용에 있어서 매우 중요한 부분으로서 바이오 적용의 특징상 기판이 반드시 노출되어야만 선택적인 흡착 및 어레이를 제작할 수 있다.

이제 이렇게 제작된 고분자 패턴위에 단백질 및 세포를 올려 놓았을 때의 결과가 그림 4 및 5 에 나와 있다. 여기서 사용한 단백질은 FITC 가 레이블 된 Bovine Serum Albumin (BSA) 및 Fibronectin 이었고 세포는 NIH-3T3 Fibroblast 였다.

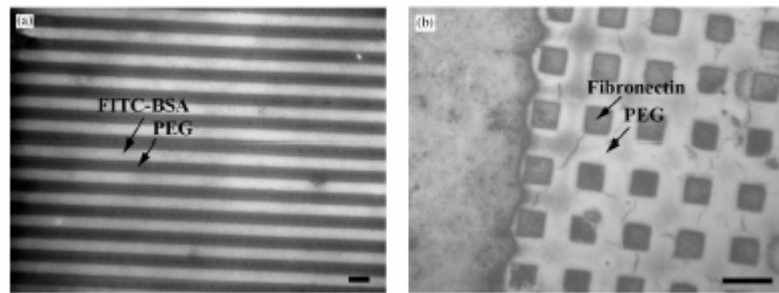


그림 4. 단백질 세포의 패터닝 결과

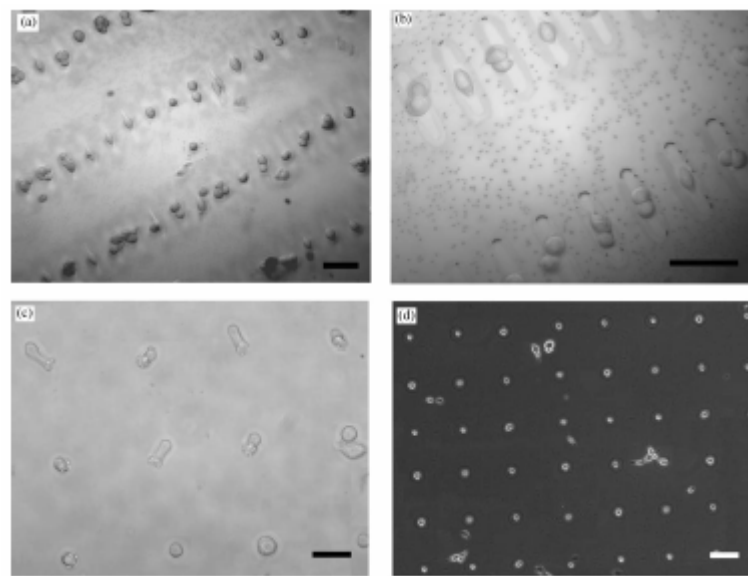


그림 5. 세포 패터닝 결과

그림에서 보듯이 다양한 패턴 형상에 대해서 단백질 및 세포의 규칙적인 어레이를 얻을 수 있었다. 이는 PEG 고분자가 가지고 있는 비특이적 결합을 억제하는 능력에 기인하며 특히 세포 패턴의 경우 패턴의 크기에 따라 단일 세포 (~10 μm) 패턴 및 aggregate 패턴이 가능하였다.

이러한 방법은 매우 쉽고 간편하여 다양한 바이오 분야에 적용이 가능할 것으로 기대된다. 하지만 패턴된 고분자가 기관과 강한 인력으로 결합되어 있지 않기 때문에 점차 시간이 지남에 따라 기관에서 박리되는 현상이 발견된다. 이는 장시간에 걸친 바이오 적용에는 한계를 가지고 있음을 보여준다. 따라서 이러한 문제점을 극복할 수 있도록 PEG 고분자에 새로운 기능기를 도입하여 기관에 강한 접착력을 가지고 붙어 있도록 만드는 방법이 또한 소개되었으며 관심 있는 독자는 이 논문을 읽어보면 도움을 얻을 수 있을 것이다 [5].

3. 결론

모세관 리소그래피를 이용하여 바이오 고분자의 패터닝 및 단백질/세포의 어레이 방법에 대해 살펴보았다. 바이오 적용에 있어서는 모든 고분자가 대상이 될 수는 없으며 고분자가 생체적합성 및 비특이적 결합에 대한 저항을 가지고 있어야 한다. 대표적인 고분자인 PEG를 이용하여 패터닝하는 과정을 간략하게 설명하였고 이 방법에서 PEG 템플레이트는 단백질 및 세포가 붙지 못하도록 방해함은 물론 이미 접착된 세포가 움직이지 못하도록 가두는 역할도 할 수 있다. 모세관 리소그래피 방법은 포토 리소그래피 방법에 대해 간편하고 쉽게 적용이 가능하기 때문에 단백질 및 세포 패터닝에 효과적인 수단으로 사용될 것으로 전망한다.

4. 참고문헌

- [1] M. J. Lesho and N. F. Sheppard, "Adhesion of polymer films to oxidized silicon and its effect on performance of a conductometric pH sensor," *Sensors Actuators B-Chem*, 37, 61 (1996).
- [2] D. J. Beebe, J. S. Moore, J. M. Bauer, Q. Yu, R. H. Liu, and B. H. Jo, "Functional hydrogel structures for autonomous flow control inside microfluidic channels," *Nature*, 404, 588 (2000).
- [3] A. Revzin, R. J. Russell, V. K. Yadavalli, W. G. Koh, C. Deister, D. D. Hile, M. B. Mellott, and M. V. Pishko, "Fabrication of poly(ethylene glycol) hydrogel microstructures using photolithography," *Langmuir*, 17, 5440 (2001).
- [4] K. Y. Suh, J. Seong, A. Khademhosseini, P. E. Laibinis, and R. Langer, "A simple soft lithographic route to fabrication of poly(ethylene glycol) microstructures for protein and cell patterning," *Biomaterials*, 25, 557 (2004).
- [5] A. Khademhosseini, S. Y. Jon, K. Y. Suh, T. T. Tran, G. Eng, J. Yeh, J. Seong, and R. Langer, "Direct patterning of protein and cell resistant polymeric monolayers and microstructures," *Advanced Materials*, 15, 1995 (2003).