

초소형 평면 전극 구조에서 세포에 작용하는 DIELECTROPHORETIC FORCE의 해석 및 실험

최정훈*, 이상욱, 김용권
서울대학교 전기공학과

ANALYSIS AND EXPERIMENT OF DIELECTROPHORETIC FORCE ON A CELL IN A PLANAR ELECTRODE STRUCTURE

Jung-Hoon Choi, Sang-Wook Lee, Yong-Kweon Kim

Dept. of Electrical Engineering, Seoul National University

ABSTRACT

We have analyzed the dielectrophoretic(DEP) force on a cell in a micro planar electrode structure. We fabricate a micro planar electrode structure using micro machining technology and measure the motion of a cell that is accelerated by DEP force. DEP force on a cell is calculated by curve fitting the motion of a cell. Radish and yeast are used for the experiment. In case of radish, DEP force is increased as the voltage and the frequency is increased, and in case of yeast, DEP force is increased only as the voltage is increased. DEP force on a yeast does not vary when the frequency varies from 1 MHz to 3 MHz. The result will be helpful to the manipulation of cells using DEP force.

1. 서론

근래에 들어서서 마이크로머시닝 기술이 발달함에 따라 여러 가지 분야로의 응용이 시도되고 있는데, 그 중 하나가 생명공학(biotechnology) 분야로의 응용이며, 마이크로머시닝 기술이 생명공학 분야에 응용된 예의 하나가 초소형 세포조작기구이다.

Dielectrophoretic force(DEP force)는 이러한 초소형 세포조작기구에서 세포의 조작을 위하여 가장 많이 이용되는 힘으로서[1]-[3], 균일하지 않은 전계 내에 놓여 있는 유전체에 작용하는 힘을 말하며 그 표현식은 식 (1)과 같다.

$$F_{DEP} = \frac{1}{3} \pi r^2 \epsilon_1 \text{Re}[\chi_{eff}] |\nabla E|^2 \quad (1)$$

r : 세포 반지름, ϵ_1 : suspension 유전상수, χ_{eff} : 세포 실효분극율

DEP force를 이용하여 세포의 이동, 분별, 융합 등의 세포 조작을 행하는 경우, 세포에 작용하는 DEP force의 크기가 어느 정도인가를 아는 것은 중요하다. 세포에 작용하는 DEP force를 알기 위해서는 식 (1)에서 보는 바와 같이 세포의 반지름과 suspension의 유전상수, 세포의 실효분극율, $|\nabla E|^2$ 의 값을 알아야 하는데, 이 값들은 쉽게 얻을 수 있는 값이 아니며 특히 $|\nabla E|^2$ 의 값은 대부분의 경우 수치해석의 방법을 통해서만 얻을 수 있는 값이어서 식 (1)을 이용하여 DEP force의 값을 구하는 것은 매우 어렵다.

본 논문에서는 실험적으로 측정된 값으로부터 세포에 작용하는 DEP force를 구하는 방법에 관하여 논한다. 이 방법의 경우 suspension의 유전상수, 세포의 실효분극율, $|\nabla E|^2$ 의 값을 알지 못하더라도 유체 내에서 DEP force를 받아 움직이는 세포의 운동방정식

으로부터 DEP force의 크기를 구할 수 있다.

2. 원리

유체 내에서 DEP force를 받아 움직이는 세포의 운동방정식은 식 (2)와 같다. 즉, 세포에 작용하는 총힘(F_{tot})은 불균일한 전계에 의해 세포에 작용하는 DEP force(F_{DEP})와 세포가 움직일 경우 그 움직임의 반대 방향으로 작용하는 점성력(F_{visc})의 합으로 볼 수 있다. 이 때, 세포에 작용하는 총 힘과 점성력을 알 수 있다면 역으로 DEP force를 산출할 수 있다.

$$\begin{aligned} F_{tot} &= F_{DEP} - F_{visc} \\ F_{DEP} &= F_{tot} + F_{visc} = ma + 6\pi\eta ru \\ &= \frac{4}{3} \pi r^2 \rho a + 6\pi\eta ru \end{aligned} \quad (2)$$

r : 세포 반지름, ρ : 세포 질량밀도, η : suspension 점성계수, u : 세포의 속도, a : 세포의 가속도

식 (2)에서 세포의 반지름과 세포의 질량밀도, suspension의 점성계수는 측정을 통하여 알 수 있는 값이므로, 세포에 작용하는 DEP force를 알기 위해서는 세포의 이동 속도와 가속도를 구해야 한다. 본 논문에서는 실험적인 데이터로부터 세포의 이동 속도와 가속도를 구하는 방법을 이용하며, 그 순서는 다음과 같다.

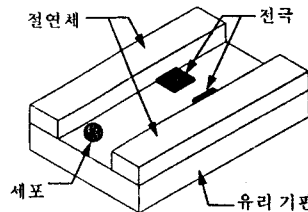


그림 1. 실험에 사용한 초소형 전극 구조물의 개략도

그림 1과 같이 장치된 초소형 전극 구조물에서 마주보는 전극 간에 positive DEP force를 발생시키는 주파수의 교류를 걸어 주면 세포가 전극 쪽으로 끌려 오게 된다. 이러한 세포의 움직임을 현미경에 연결된 CCD를 통하여 녹화한 후, 녹화한 화면을 보면서 측정시각지점으로부터의 경과시간에 대한 세포의 위치를 측정한다. 측정값 들은 세포가 전극의 끝 단(그림 2의 $x=0$)에 올 때까지 취한다. 그림 2는

무우세포가 전극에 유인되는 모습의 사진이다.

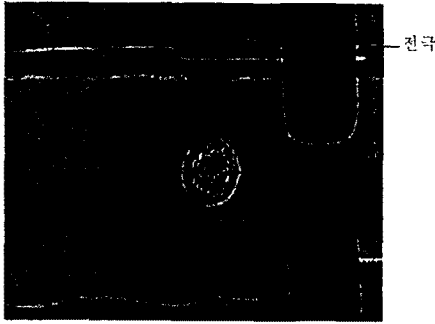


그림 2. 세포(무우세포)가 전극에 유인되는 모습

그림 3의 작은 원으로 표시된 점은 경과시간에 대한 세포 중심의 위치의 측정값을 나타내며, 이 측정값 들은 적절한 형태의 함수로 근사화 된다. 본 실험에서 사용된 함수의 형태는 식 3과 같으며, 근사화 방법은 Nelder-Mead simplex algorithm 을 사용하였다. 근사화 된 함수의 그래프가 그림 3에 직선으로 표시되어 있다.

$$x(t) = a_1 e^{-b_1 t} + a_2 e^{-b_2 t} + a_3 e^{-b_3 t} + a_4 e^{-b_4 t} \quad (3)$$

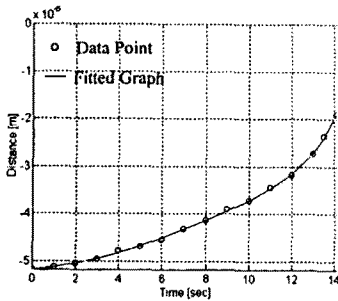


그림 3. Data point 와 근사화 된 함수의 그래프

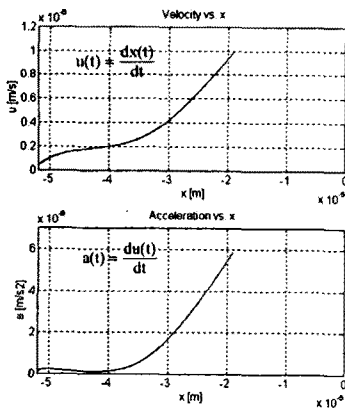


그림 4. 속도와 가속도의 그래프

위에서 얻어진 함수 $x(t)$ 를 이용하여 그림 4와 같이 세포의 속도와 가속도를 나타내는 함수 $u(t)$ 와 $a(t)$ 를 얻게 되며, 이관식 (2)에 대입하여 세포에 작용하는 DEP force 를 구하게 된다. 그림 5는 이와 같은 방법을 통하여 얻어진 DEP force 를 나타낸다.

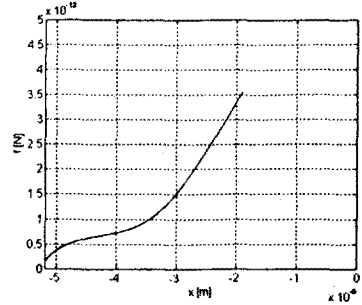


그림 5. 세포에 작용하는 DEP force

3. 전극 구조물의 제작 공정

실험에 사용된 초소형 전극 구조물의 제작 공정이 그림 6에 나타나 있다. 기판으로는 Pyrex glass를 사용하였고, 그 위에 약 1 μ m의 알루미늄을 증착하고 습식식각의 방법으로 패터닝하여 전극을 형성하였으며, 절연성이 있는 폴리이미드를 사진식각공정의 방법으로 패터닝하여 세포를 포함한 유체가 흐를 수 있는 통로를 형성하였다.

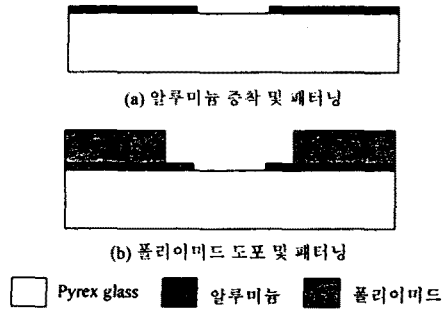
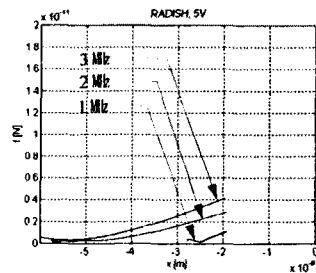


그림 6. 전극 구조물의 제작 공정

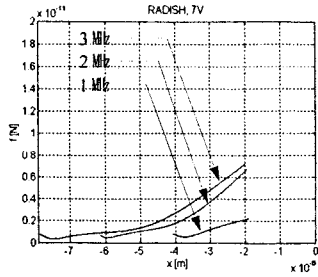
4. 결과 및 토의

본 논문에서는 무우(radish)세포와 이스트(yeast)를 사용하여 실험하였다. 먼저 무우세포를 사용한 실험에서 얻어진 DEP force 의 값이 그림 7에 나타나 있다.

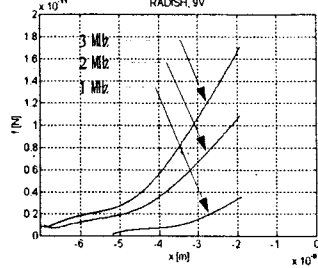
각 graph 에는 진원 주파수가 각각 1, 2, 3 MHz 일 때의 DEP force 가 나타나 있다. 마주보는 두 전극 간의 간격은 약 47 μ m이며, 실험에 사용된 세포의 반지름은 약 19 μ m이고, 세포의 질량밀도는 1055kg/m³, suspension 의 점성계수는 1*10⁻³kg/(m . s)로 대입하였다.



(a) 인가 전압이 5V 인 경우



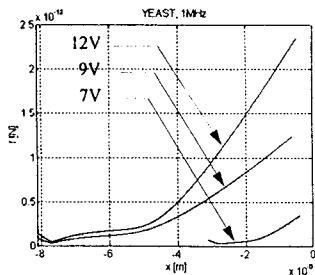
(b) 인가 전압이 7V 인 경우



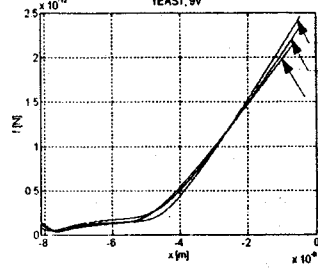
(c) 인가 전압이 9V 인 경우

그림 7. 무우세포를 사용한 실험 결과

무우세포를 이용한 실험 결과를 보면 실험 전압, 주파수 범위 내에서 전압과 주파수가 증가할수록 세포에 작용하는 DEP force의 크기가 커지는 것을 볼 수 있는데, 우선 전압의 증가에 따라 DEP force가 증가하는 것은 DEP force의 표현식인 식 (1)에서 볼 수 있듯이 DEP force의 크기가 $V|E|^2$ 에 비례하기 때문이다. 그리고 같은 전압 하에서 진원전압의 주파수가 1 MHz에서 2 MHz, 3 MHz로 증가할 경우 DEP force의 크기가 증가하는 것은 1~3 MHz의 주파수 범위에서 무우세포의 실효분극율($Re[\chi_{eff}]$)의 값이 커지기 때문인 것으로 추정된다.



(a) 전압 9V를 인가한 경우



(a) 전압 12V를 인가한 경우

그림 9. 이스트를 사용한 실험 결과(동일 전압)

5. 결론

본 논문에서는 초소형 평면 전극 구조에서 세포에 작용하는 DEP force에 관한 실험을 위해 초소형 평면 전극 구조물을 제작하고, 유체 내에서 DEP force를 받아 움직이는 세포의 운동방정식으로부터 세포에 작용하는 DEP force의 크기를 구하는 방법에 관하여 논하였다. 이 방법의 경우 세포의 실효분극율이나 $V|E|^2$ 의 값을 모르더라도 세포에 작용하는 DEP force의 크기를 구할 수 있다. 이 방법을 이용하여 실험한 결과 무우세포의 경우 실험 전압, 주파수 범위 내에서 전압과 주파수가 증가할수록 세포에 작용하는 DEP force가 커지는 경향을 보였으며, 이스트의 경우에는 전압이 증가할 때에는 DEP force가 커지지만, 주파수가 1 MHz에서 3 MHz로 변하는 경우에는 DEP force 크기의 변화가 거의 없었다. 이는 실험한 주파수 범위 내에서 이스트의 실효분극율이 거의 변화하지 않는다는 것을 의미하며, 계산된 이스트의 실효분극율의 결과와 일치한다.

참고문헌

- [1] Masao Washizu, "Manipulation of Biological Objects in Micromachined Structures", Proc. IEEE Micro Electro Mechanical Systems Workshop, 1992, pp. 196-201
- [2] Gascoyne P R C, Huang Y, Hughes M P H, Wang X-B, Pethig R and Becker F F, "Manipulation of Erythroleukemia Cells Using Traveling Electric Fields", Proc. of the 16th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 1994, pp. 772-773
- [3] Peter R. C. Gascoyne, Jamileh Noshihari, Frederick F. Becker and Ronald Pethig, "Use of Dielectrophoretic Collection Spectra for Characterizing Differences between Normal and Cancerous Cells", IEEE Transaction on Industrial Applications, Vol. 30, July/August, 1994, pp. 829-834
- [4] Herbert A. Pohl, Dielectrophoresis, Cambridge University Press, 1978, pp. 264-267
- [5] Koji Asami, Tetsuya Hanai and Naokazu Koizumi, "Dielectric Properties of Yeast Cells", J. of Membrane Biol., 28, 1976, pp. 169-180

그림 8. 이스트를 사용한 실험 결과(주파수 1 MHz)

그림 8과 그림 9는 이스트를 사용한 실험에서 얻어진 DEP force의 값을 나타낸다. 실험에 사용된 이스트의 반지름은 약 3.8 μm이며, 나머지 조건은 무우세포의 경우와 동일하다. 그림 8은 같은 주파수 하에서 전압이 증가할수록 DEP force의 크기가 증가하는 것을 보여 준다. 이는 무우세포의 경우와 같이 DEP force의 크기가 $V|E|^2$ 에 비례하는 것으로 설명할 수 있다. 그림 9는 동일한 전압 하에서 주파수가 1 MHz, 2 MHz, 3 MHz로 변화할 때의 DEP force의 값을 나타낸다. 그림에서 보듯이 이스트의 경우에는 주파수가 변화하여도 DEP force의 값이 거의 변하지 않음을 알 수 있다. 이것은 실험한 주파수 범위 내에서는 이스트의 실효분극율이 변하지 않는다는 것을 말하며, 이는 이스트의 전기적 성질에 관한 상수값들을 이용하여 계산한 이스트의 실효분극율이 1~3 MHz 범위 내에서 일정하다는 결과와 일치한다[4]-[5].