

# 자기영동회로를 이용한 디지털 세포제어

임병화<sup>1\*</sup>, 후싱하오<sup>1</sup>, 이시홍<sup>1</sup>, 김철기<sup>1</sup>

<sup>1</sup>대구경북과학기술원

## 1. 서론

개별 세포간 유전정보 차이 및 정보 변화는 아직 밝혀지지 않은 부분이 많은 영역이며 이를 연구하기 위하여 시도되고 있는 세포 제어 기술은 아직 수백 개 이하의 세포만을 제어할 수 있다. 앞으로 개별세포 연구를 위하여 10,000 개 이상의 개별 세포의 제어, 포집 및 성장, 분석이 가능한 3세대 단일 세포 어레이 칩 기술이 필요하다. 본 논문에서는 자기영동회로와 이를 이용한 디지털 세포 제어에 대해서 논하고자 한다.

## 2. 실험방법

본 연구에 사용된 자기영동회로는 NiFe 박막의 미세패턴으로 구성되었으며 미세패턴은 (5 ~ 20  $\mu\text{m}$ ) 포토리소그래피와 마그네트론 스퍼터링 방법을 이용한 lift-off 방식으로 제작하였다. 실리콘 기판위에 포토레지스터 (AZ 5214E)를 도포하여 3500 rpm으로 스핀코팅 한 뒤 120°C에서 1분간 soft baking하고 마스크를 기판 위에 정렬한 뒤 자외선에 노광, 현상액(AZ 500MIF)를 사용하여 포토레지스터 패턴을 형성 하였다. 이후, 마그네트론 스퍼터링 방법을 이용하여 NiFe 박막을 증착하고 striper(Acetone)을 이용하여 PR을 제거하여 패턴을 만들었다. 이 패턴은 형태에 따라 전기회로의 소자와 같이 여러 종류의 소자로 구분을 하였으며 가장기본적인 형태인 도체부터, 다이오드 및 커패시터 등의 수동 소자와 트랜지스터, AND/OR 게이트 등의 능동 소자 구성이 가능하였다.

세포 이송은 x-축 및 y-축으로 각각 코사인 및 사인 파형의 자기장을 인가하여 x-y 평면상에서 회전하는 자기장을 발생시켜 세포가 움직이게 하였다. 이 경우 세포 표면에 부착된 초상자성 나노입자와의 상호 작용에 의해 자기장 회전 방향과 소자의 구성에 따라서 원하는 방향으로 세포를 이송 및 포집할 수 있었다.

실험에 사용된 세포는 쥐의 림프구 세포로 세포 분리에는 negative MACS가 이용되었다. 쥐의 비장을 적출하여 cell strainer에 넣고 강하게 눌러 세포현탁액으로 만든 후 BSA-PBS (0.5% BSA and 0.2 mM EDTA in PBS)에서 두 번 세척하고 항체와 결합한 비오틴과 함께 4 °C에서 10분간 배양한 후 항체와 결합한 자성비드와 함께 4 °C에서 15분간 배양한 후 두 번 세척하였다. 이후 LS MACS column에 midi-MACS magnet을 이용하여 표지된 세포를 잡고 9 ml의 BSA-PBS용액으로 column으로부터 비표지 세포를 씻어낸 후 나노입자를 결합시켰다.

## 3. 실험결과

자기영동회로 소자는 형태가 가지는 비대칭 특성에 의해 방향제어가 가능하였다. 또한 세포와 결합된 초상자성 나노입자와 소자의 상호작용에 의한 구동력은 세포 위치한 곳의 자기장 세기와 구배에 의해 결정되며, 또한 세포의 부피와 부피당 평균 자화율, 자기장 방향에 따른 세포의 상대적 위치에 의해 제어 되었다.

각각의 소자는 수동형 능동형으로 구분된다. 수동형 소자는 자기장의 회전방향에 따라 동작하며 도체, 다이오드, 커패시터로 나눌 수 있다. 도체소자는 자기장의 회전 방향에 따라 세포를 방향을 바꾸며 이송하여 다이오드 소자는 한쪽 방향으로만 세포를 전달하여 자기장 제어에 따라 세포의 분리와 같은 기능을 하였다. 커패시터 소자에 진입한 세포는 자기장 방향과 무관하게 소자외부로 빠져나갈 수 없어 세포를 포집 혹은 배치하는 기능을 하였다.

#### 4. 고찰

도체소자를 통해 이송된 세포는 다이오드 소자를 통해 분리되고 지정된 장소에 설치된 커패시터 소자를 통해서 각 세포를 지정된 장소에 포집할 수 있었다. 반원형의 미세패턴으로 둘러싸인 공간에 들어간 세포는 외부 회전 자기장의 방향에 상관없이 그 곳에서 빠져나오지 못 한다 (세포 커패시터). 따라서 단일 세포를 자성 구조 배열에 따라 배치할 수 있으며, 이 방법을 이용하면 서로 다른 세포를 각각 원하는 방에 저장할 수 있을 뿐만 아니라 필요에 따라 z-축 자기장 또는 미세선 전류를 이용하여 세포를 뺄 수 있다. 즉, 이러한 기술은 도체, 다이오드, 커패시터 및 트랜지스터를 이용하는 전자회로에서와 유사하게 세포를 개별 제어할 수 있다.

#### 5. 결론

전자회로와 같이 도체, 소자 개념을 가지는 자기영동회로 기술을 통하여 대량의 세포를 개별제어 할 수 있는 방법을 개발 하였다.

#### 6. 참고문헌

- [1] Prakash, M. & Gershenfeld, N. Microfluidic bubble logic. *Science* 315, 832-835 (2007).
- [2] Unger, M. A., Chou, H.-P., Thorsen, T., Scherer, A. & Quake, S. R. Monolithic Microfabricated Valves and Pumps by Multilayer Soft Lithography. *Science* 288, 113-116, (2000).
- [3] Love, K. R., Bagh, S., Choi, J. & Love, J. C. Microtools for single-cell analysis in biopharmaceutical development and manufacturing. *Trends Biotechnol* 31, 280-286 (2013).
- [4] Yin, H. B. & Marshall, D. Microfluidics for single cell analysis. *Curr Opin. Biotechnol.*, 110-119 (2012).
- [5] Lindstrom, S. & Andersson-Svahn, H. Overview of single-cell analyses: microdevices and applications. *Lab on a Chip* 10, 3363-3372 (2010).
- [6] Skelley, A. M., Kirak, O., Suh, H. Y., Jaenisch, R. & Voldman, J. Microfluidic control of cell pairing and fusion. *Nature Methods* 6, 147-152 (2009).
- [7] Di Carlo, D., Irimia, D., Tompkins, R. G. & Toner, M. Continuous inertial focusing, ordering, and separation of particles in microchannels. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 18892-18897 (2007).
- [8] Kuntaegowdanahalli, S. S., Bhagat, A. A. S., Kumar, G. & Papautsky, I. Inertial microfluidics for continuous particle separation in spiral microchannels. *Lab on a Chip* 9, 2973-2980 (2009).
- [9] Herzenberg, L. A. et al. The history and future of the fluorescence activated cell sorter and flow cytometry: A view from Stanford. *Clinical Chemistry* 48, 1819-1827 (2002).
- [10] Ashkin, A. Optical trapping and manipulation of neutral particles using lasers. *PNAS* 94, 4853-4860 (1997).