

논문 95-4-4-06

## 세포 흐름 감지 시스템

권 기진(權 奇珍), 김 민수(金 敏洙), 박 세광(朴 世光)

## Sensor system of flowing cell

Kijin Kwon, Minsoo Kim and Sekwang Park

## 요 약

세포의 흐름을 감지할 수 있는 감지 시스템을 반도체 공정과 EDM(Electro-chemical Discharge drilling Method)을 사용하여 설계 및 제작하였다. 이 감지 장치에서는 세포의 통로관 상하에 광을 투과시켜 감지하는 투과광 방법과 세포 통로관에 평형 전극을 만들어 세포의 흐름에 따른 임피던스의 변화를 측정하는 방법을 사용하였다. 담배잎의 세포를 이용하여 실험한 결과, 광을 이용한 방식에서는 세포의 유무에 따라 출력전압이 0.2V에서 0.7V의 변화를 보였고, 임피던스 방식에서는 0.2V에서 2V의 변화를 감지할 수 있었으나 노이즈의 영향을 받았다.

## Abstract

Sensor system which can detect a flowing cell is designed and fabricated by semiconductor processing and EDM(Electro-chemical Discharge drilling Method). Two methods are used in this paper: 1) optical method which measures the transmitted light through the cell passage between transmitter and receiver, 2) impedance method which measures impedance change between electrodes, when cell flows in the cell passage. Experimental result using tobacco leaves shows that the output value by optical method is 0.2V to 0.7V, and the output by impedance method is 0.2V to 2V, which is bigger, but it includes an avoidable noises.

## 1. 서론

전기적인 방법의 세포 융합 장치는 그림 1에 보여진 바와 같이 크게 세포 융합부, 마이크로 펌프부, 세포 흐름 감지부로 나누어진다. 세포 융합 장치의 메카니즘은 이종의 세포를 각각 마이크로 펌프에서 세포 통로관으로 하나씩 밀어주면 세포 통로관에서 세포 흐름 상태를 감지하고, 이 신호를 다시 융합부와 마이크로 펌프부로 보내어 세포융합을 적절히 행하도록 하는

것이다. 기존의 세포 흐름 감지 장치에서는 두 전극 사이의 임피던스값이 세포가 전극 사이에 있을 때 증가하기 때문에 그 변화를 감지해서 세포의 흐름을 감지하였다<sup>[1-3]</sup>.

본 논문에서는 세포 융합 장치 부분 중 세포 흐름 감지 시스템에서 전기적인 노이즈의 영향을 최소화한 방법으로 광을 이용한 방식과 두 전극 사이에 세포의 존재유무에 따른 임피던스의 변화를 이용한 방식을 연구하였다.

감지 시스템에서는 각각의 세포들이 융합 영역으로 운반될 수 있는 수십 마이크로미터의 세포 통로관(passage)과 세포의 흐름을 감지할 수 있는 광 센서의 배치 및 전극형성<sup>[5]</sup>등을 반도체 공정 기술과 마이크로 머시닝의 기술을 이용하여 제작하였다.

제작된 세포흐름 감지시스템의 실제 작동여부를

경북대학교 전기공학과  
(Department of Electrical Engineering Kyungpook  
National University)

<접수일자 : 1995년 7월 1일>

\* 본 논문은 1994년도 교육부 학술연구조성비(반도체 분야)에 의하여 연구되었음.

위한 실험에서는 담배잎 세포를 사용하여 출력력을 측정하였다. 광을 이용한 방식에서는 약 0.2V에서 0.7V까지의 출력 변화를 보였으며, 임피던스 변화를 이용한 경우에는 약 2V까지의 출력 전압의 변화를 나타내었다.

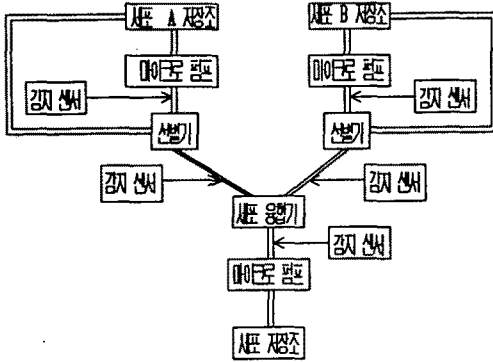


그림 1. 세포 융합 장치의 구성도.  
Fig. 1. Block diagram of cell fusion system.

II. 세포 융합 감지 장치의 설계 및 제작

이 장치는 세포의 흐름을 유도하기 위한 세포 통과관과 세포의 주입을 하기 위한 세포 주입부, 세포의 흐름을 감지하기 위한 광 파이버 및 전극부 등 크게 네부분으로 구성되어있다. 그림 2는 전체적인 세포 감지 시스템의 개략도를 보여 주고 있다. 그림 3은 세포 감지 장치의 제작 공정을 나타낸 것이다. 자세한 제조 공정은 다음과 같다.

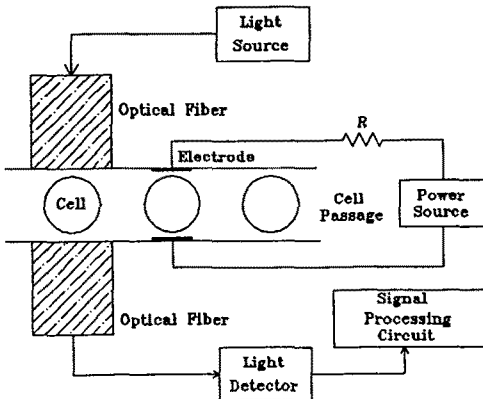


그림 2. 세포 감지 시스템의 개략도.  
Fig. 2. Block diagram of cell detecting system.

- 1) 커버 유리를 기판재료로 사용하여 아세톤과 메탄올에 5분간 초음파 세정을 행한다.
- 2) 세포를 주입하기 위한 구멍의 패턴을 형성한다.
- 3) 그림 4에 나타난 전기-화학 방전 장치를 이용하여 유리의 구멍을 뚫는다. 이 장치의 용기는 NaOH 35 wt% 수용액과 화학적 반응을 최소화하기 위해서 테프론으로 제작하였고, 인가 전원은 교류 60Hz를 정류하여 백금 전극부에 양극과 바늘에 음극을 인가하였다. 바늘에서는 전기 방전 현상이 발생하고 그 에너지에 의해서 국부적으로 온도가 상승하여 유리는 활성화된 화학 반응으로 제거되어져서 바늘이 위치한 부분에 구멍이 형성되는 것이다<sup>16)</sup>.
- 4) 전극용으로 알루미늄을 증착한 다음, 전극부의

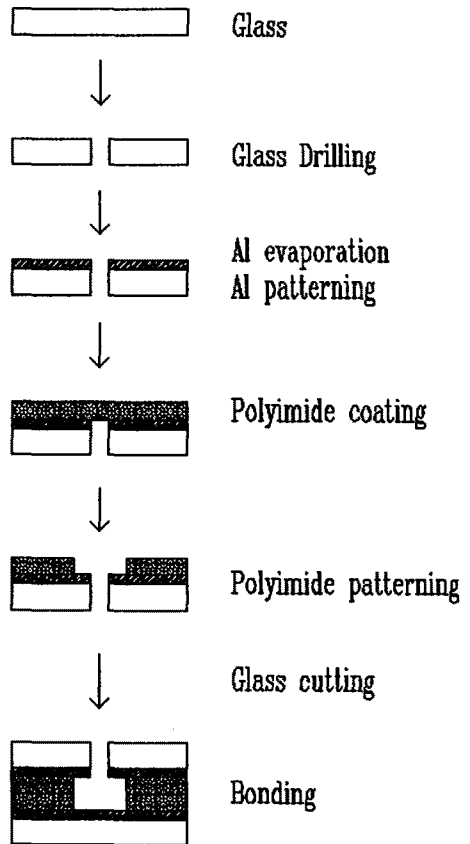


그림 3. 세포 감지 장치의 제작 공정.  
Fig. 3. Fabrication process of cell detecting device.

패턴을 형성한다.

- 5) 전극부의 알루미늄 패턴 위에 감광성 폴리이미드 (PIMEL G7640N)를 사용하여 약 20  $\mu\text{m}$ 의 두께로 여러번 스펀코팅하여 세포 통로관을 형성한다. 20 $\mu\text{m}$  두께로 설계한 이유는 세포의 크기가 수 - 수십  $\mu\text{m}$  정도이며, 특히 식물 세포의 경우 약 20 - 40 $\mu\text{m}$  정도이기 때문이다.
- 6) 유리를 패턴 모양에 따라 절단한다.
- 7) 절단된 유리를 정합시킨 후 400 $^{\circ}\text{C}$ , 질소 분위기에서 180분 동안 가열하여 접합한다.
- 8) 패턴이 된 패드에 와이어를 접합한다.
- 9) 세포를 주입할 수 있는 내경이 500  $\mu\text{m}$ 인 튜브를 구멍에 접합시킨다.
- 10) 직경 650 $\mu\text{m}$ 인 광파이버를 세포 통로관의 상하 부분에 부착시킨다.

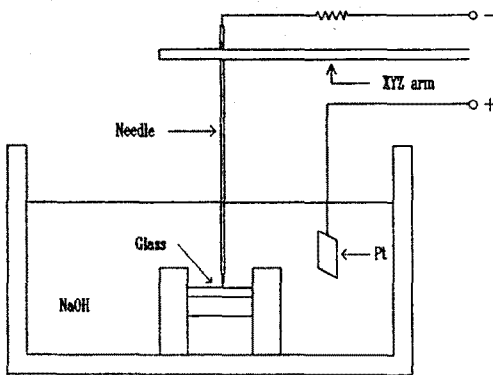


그림 4. 전기-화학적 방전 드릴링 장치.

Fig. 4. Apparatus of the EDM (Electro-chemical Discharge drilling Method).

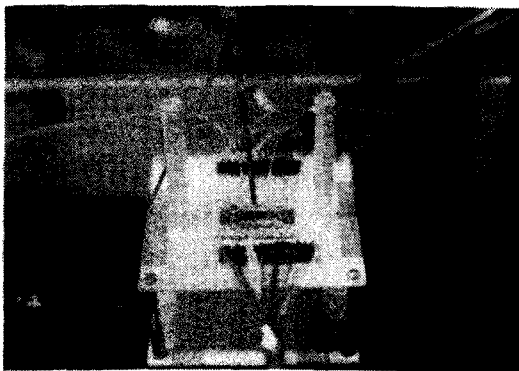


그림 5. 제작된 세포 감지 장치의 사진.

Fig. 5. Photograph of cell detecting device.

그림 5는 제작된 세포 감지 장치의 사진을 나타낸 것이다. 광을 이용한 방식을 적용하기 위하여 광 파이버를 세포 통로관의 상하 부분에 위치시켜 흐르는 세포를 감지한다. 그림 6은 제작된 세포 감지 장치의 전극 패턴과 세포 통로관을 나타낸 것이다.

### III. 실험 방법 및 결과

#### III-1. 실험 방법

제작된 세포 감지 장치에 신호 처리 회로를 연결하여 전체적인 시스템을 구성하였다<sup>[7]</sup>. A/D 변환기 (MAX180; 변환시간 10 $\mu\text{s}$ , 12bit)를 이용하여 데이터를

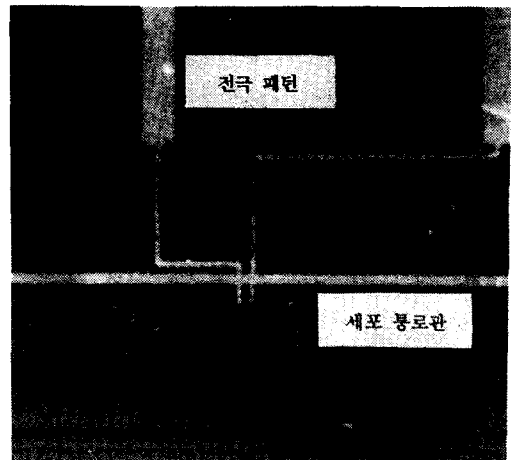


그림 6. 전극 패턴과 세포 통로관의 사진.

Fig. 6. Photograph of electrodes and cell passage.

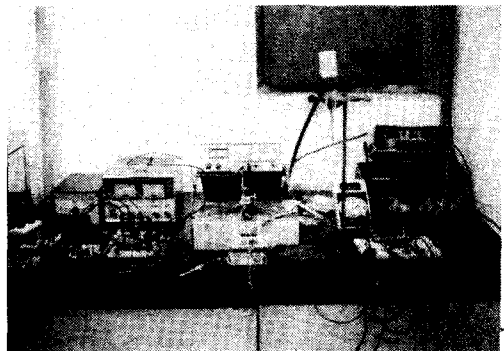


그림 7. 전체 실험 장치 사진.

Fig. 7. Photograph of overall apparatus.

저장하였다. 그림 7은 전체 측정 시스템과 제작한 세포 감지 장치를 나타낸 것이다.

첫번째 실험에 사용한 세포는 배양이 쉬우며 취급이 용이한 대장균을 이용하였다. 그러나 세포의 크기가 수  $\mu\text{m}$ 로 작기때문에  $40\mu\text{m} \times 40\mu\text{m}$ 의 세포통로관에는 적절하지 못했다. 따라서 세포의 크기와 세포 통로관의 크기가 적절한 담배잎 세포를 이용하여 두번째 실험을 하였다. 식물 세포인 담배잎 세포는 세포벽을 제거하고 원형질체(protoplast)의 형태로 만들어 세포 통로관에 주입하였다. 세포를 주입하면서 광을 이용한 방식과 임피던스 변화를 이용한 방법으로 세포 감지를 수행하였다.

### III-2. 광을 이용한 방식의 세포감지 측정결과

광파이버를 투과광 방식으로 사용하기 위해서 두 광파이버의 광축을 조정하여 최대 출력이 나오도록 조절하였다. 세포의 흐름 유무를 감지하기 위한 실험으로 세포를 통로관으로 주입하기 전에 수용액만을 주입한 경우의 출력 전압을 측정후, 수용액과 세포를 함께 주입하면서 센서의 출력 전압을 측정하였다. 수용액만이 주입된 경우는 약 2.3V의 출력이 그림 8에서와 같이 보여지고 있다. 세포를 수용액과 함께 세포 통로관에 주입하여 나오는 광센서의 출력은 그림 9와 같다. 투과된 광이 전부 차단된 경우에는 출력 전압이 0V이며, 수용액만이 주입된 경우에는 약 2.3V이다. 따라서, 세포의 직경을  $40\mu\text{m}$ 로 가정하면  $650\mu\text{m}$ 의 직경을 가진 광파이버를 통하여 세포 하나가 지나가는 데 있어서 광을 차단하여 나타나는 출력 전압은 면적비로 4.83%의 광량에 해당되므로 약 110mV 정도의 전압강하가 생겨 센서의 출력 전압은 2.19V의 출력값을 나타낸다. 그러나, 그림 9에서는 최저 1.6V 까지 출력 전압값이 떨어지고 있다. 이러한 이유는 세포 하나가 지나가는 것이 아니라 여러개의 세포들이 동시에 광파이버가 위치하는 세포 통로관 부분을 지나가고 있기 때문이다. 이것의 개선 방법으로는 세포 하나만을 흐를 수 있는 선별기와 마이크로 펌프 등의 개발이 필요로된다.

### III-3. 임피던스 변화를 이용한 세포 감지 측정결과

그림 10과 같이 세포 용합 감지 장치에 정현파를 인가하여 두 전극 사이의 단자 전압을 측정하였다. 세포 통로관에 수용액만을 유입시킨 경우에는 일정한 정전 용량에 의해 정현파가 출력된다. 그러나 세포 통로관에 세포를 주입한 경우에는 전원 신호의 정현파에서

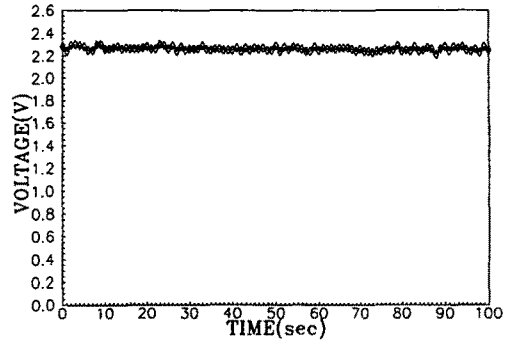


그림 8. 세포 통로관에 수용액만 주입한 경우.

Fig. 8. In case of suspension without flowing cell in cell passage.

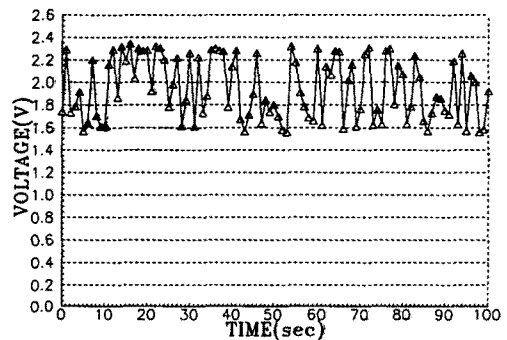


그림 9. 세포 통로관에 수용액과 세포를 함께 주입한 경우.

Fig. 9. In case of suspension with flowing cell in cell passage.

파형이 많이 어긋나는 현상이 그림 11에 보여진다. 이러한 현상은 세포가 두 전극사이를 지나감에 따라 임피던스 변화가 발생하여 정현파가 일그러지기 때문이다<sup>[7]</sup>. 따라서 세포 흐름은 두 전극사이의 임피던스 변화로 측정이 가능하다. 한편, 수용액만을 유입시킨 경우에도 약간의 왜곡된 정현파가 출력되어지고 있다. 이는 출력 전압의 측정시 외부의 전기적인 노이즈로 인한 정현파의 신호가 일그러지기때문이다. 이를 최소화하기 위해서는 측정단의 길이를 줄이고 노이즈 차폐를 하여야하나 완전한 노이즈 제거에는 많은 어려움이 있었다.

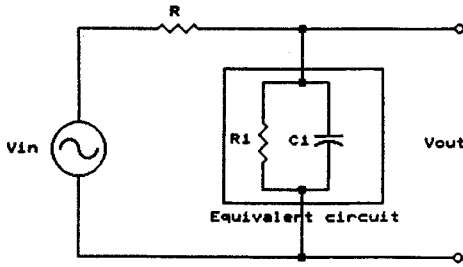


그림 10. 임피던스 방법인 경우의 등가회로.  
Fig. 10. Equivalent circuit of impedance method.

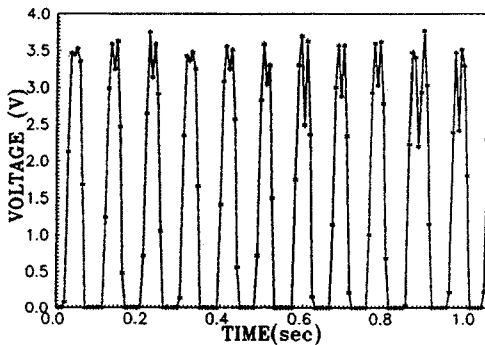


그림 11. 임피던스 방법에 의한 출력파형.  
Fig. 11. Output characteristics by impedance method.

본 실험에서 광을 이용한 감지 방법은 임피던스의 변화를 이용한 감지 방법에 비하여 외부 노이즈의 영향이 적고, 지나는 세포에 어떠한 전기적 자극을 주지 않으므로 감지 시스템에 적용하기에 적합함을 알 수 있었다.

#### IV. 결론

세포 융합 장치에 있어서 이종의 세포 융합을 정확히 수행하기 위해서는 세포 단위의 조작이 가능하여야 한다. 이러한 목적을 달성하기 위해서 반도체 공정 기술과 마이크로머시닝 기술을 이용하여 세포가 흐름을 수 있는 세포 통로관과 EDM 기술을 사용하여 세포를 주입할 수 있는 장치를 개발하였다. 그리고, 세포 통로관에서의 세포 흐름 여부에 대한 감지를 광과 임피던스 변화로 측정하였다. 광을 이용한 경우에는 세포가

세포 통로관을 지나는 순간의 광량 변화를 투과광 방식으로 측정하였으며, 측정 결과 세포의 흐름에 대한 출력 전압의 변화가 0.2 - 0.7V 정도 있었다. 임피던스 변화를 이용하는 경우에는 세포가 두 전극 사이를 통과할 때 임피던스 변화에 따른 출력 전압을 측정하였고, 측정 결과 인가한 정현파의 파형이 세포가 전극을 지나감에 따라 약 2V의 왜곡되는 실험 결과를 얻었으나 다소 외부 노이즈의 영향이 있었다. 한편 임피던스 변화를 이용하는 경우에는 세포에 전기적인 자극으로 세포에 영향을 미칠 수도 있기 때문에 광을 이용한 감지 방법이 보다 유리할 때가 많다고 생각된다.

이러한 실험 결과를 토대로 광을 이용한 감지 방법을 세포 융합 장치에 적용하여 세포의 흐름을 감지한다면 세포 단위의 융합을 실현할 수 있다.

#### V. 참고문헌

- [1] Senichi Masuda, "Novel method of cell fusion in field constriction area in fluid integrated circuit", IEEE Transaction on Industry Application, Vol. 25, No. 4, pp.732 - 737, 1989
- [2] H. Pohl, K. Pollock, and H. Rivera, "The electrofusion of cell", Int. J. Quantum Chem., Quantum Biology Symp. 11, pp.327 - 345, 1984
- [3] 박 세광, "마이크로 센서", 대한 의용 생체 공학 추계학술대회 논문집, pp.7 - 15, 1991.
- [4] 박 세광, 권 기진, 김 민수, "세포 전기 융합 감지 장치에 관한 연구", 94년도 대한 전기 학회 하계 학술대회 논문집, pp.1336 - 1338, 1994
- [5] Joseph J. Carr, *Sensors and Circuits*, Prentice Hall, New Jersey, pp.181 - 191, 1993
- [6] Esaschi, "Photoetching and electrochemical discharge drilling of pyrex glass". Technical Digest of the 9th Sensor Symposium, 1990
- [7] 박 세광, 권 기진, 김 민수, "세포 융합 감지 시스템 개발", 서울대 반도체 공동연구소, 1차년도 최종 보고서, 1994

---

 著 者 紹 介
 

---

## 권 기 진

「센서학회지 제2권 제1호」 논문 93-10, p. 80 참조.  
 현재 경북대학교 전기공학과 박사과정.

## 박 세 광

「센서학회지 제2권 제1호」 논문 93-10, p. 80 참조.  
 현재 경북대학교 전자전기공학부 부교수.



## 김 민 수

1971년 12월 9일생. 1993년 경북대학교 전기공학과 졸업(공학사),  
 1994년~현재까지 동대학원 석사과정. 주관심분야: 유기박막 EL 소자, 마이크로머시닝기술등