

마이크로유체 기기의 새로운 물결 A New Wave of Microfluidic Devices

서용권

동아대학교 기계공학부

(이 글은 미국 물리학회에서 발간하는 The Industrial Physicist의 2003년 제9권 제4호에 게재된 Jennifer Ouellette의 표제 하의 글을 번역한 것이다.)

유연성과 다양한 응용성

지난 수십년간 마이크로유체 기기의 응용은 특히 잉크젯 프린터나 랩온어칩(lab-on-a-chip)의 분야에서 큰 성공을 거두었다. 더구나 최근의 이 분야 기술의 혁신과 진보에 따라 그 응용은 앞으로 더욱 넓어질 전망이다. 앞으로 기대되는 응용분야로서는 제약, 생체 기술, 생명과학, 국방, 공중위생(public health), 농업 등이며, 각 분야는 나름대로의 필요성이 있을 것이다. 따라서, 앞으로 상용화가 기대되는 차세대 마이크로유체 기기에 대해서는 이같은 다양한 분야에의 응용을 염두에 둔 유연성과 유용성이 강조되고 있다.

마이크로유체란 극소량(나노리터 혹은 피코리터의 정도)의 액체나 기체를 극히 소형화시킨 장치 내에서 그 흐름을 제어하는 일련의 기술을 일컫는 말이다. 하바드 대학의 화학 및 화학생물학과와 Mallinckrodt 교수는 “트랜지스터를 소형화시키는 것이 핵심인 마이크로전자공학에 비해, 마이크로유체 기기는 채널의 구조도 복잡하게 만들고 또 유체의 거동을 핸들링하는 것도 보다 복잡하게 하는 데 초점을 맞추고 있다”고 말하고 있다. 마이크로유체 기기를 구성하는 부품은 펌프, 밸브, 믹서, 필터, 분리기(separator) 등과 같으며 이들은 매크로유체 기기를 구성하는 것들과 기본적으로 다를 바 없다. 그러나, 마이크로유체 기기는 그 작은 크기로 인해 유동 자체의 특징이 다르게 나타난다. 따라서, 마이크로 스케일의 요소를 구성하기 위해서는 새로운 제조(fabrication)방법이 필요한 것이다.

1990년대에 처음 출현한 마이크로유체 기기는 초기에는 실리콘과 유리를 사용하여 사진평판(photo-lithography) 기술 혹은 부식(etching) 기술 등 마이크로전자공학 분야 산업에서 개발된 기술들을 응용하여 만들었다. 그러나 이 방법은 정확하기는 하지만 제조 가격이 비싸며 또한 유연성이 떨어진다. 최근에는 인쇄나 유기물질의 몰딩(molding)시에 사용되는 평판 인쇄(lithography) 기술을 이용하는 방향으로 나아가고 있다. 이 기술을 이용하면 채널과 기기요소들 사이를 연결하는 3차원 네트워크의 구성이 가능하고 채널 표면의 분자구조까지도 제어할 수 있게 된다. Whitesides의 표현처럼 “이들 기술을 사용하면 클린 룸으로부터 복잡한 마이크로유체 기기들을 제작할 수 있다”.

마이크로유체 기기가 각광을 받는 이유 중의 하나는 마이크로칩에 필요한 샘플이나 시약의 양이 기껏해야 수 십 혹은 수 백 나노리터 정도밖에 안된다는 것이다. 기존의 매크로 장치에 들어가는 양인 100 ml와 비교하면 이는 상당히 작은 양이다. 마이크로 스케일에서는 유체 체적이 작아짐에 따른 특성으로 인하여 반응도 빨리 일어난다. 그리고 마이크로유체 기술은 반복적인 분석이나 샘플 조제(sample preparation) 같은 일을 표준 칩에서 자동화시키는 일이 쉽다. 이러한 칩들은 단일 칩에서 여러 가지 기능들, 이를테면 정제(purification), 레이블링(labeling), 반응, 그리고 검출 등을 수행할 수 있다.

응용

현재 마이크로유체 기술의 가장 성숙된 응용분야는 잉크젯 인쇄이다. 이것은 직경이 100 μm 보다 더 작은 오리피스를 사용하여 잉크 방울을 만든다. 오늘날에는, 사무실에서의 단순한 인쇄에서 벗어나, 미세한

크기의 반응기로 시약을 보내거나 DNA를 바이오 칩 표면에 층상구조로 용착시키는 데에도 그 응용이 시도되고 있다.

바이오 칩은 지난 몇 년 동안 여러 형태로 시장에 진출해 왔다. 현재 진행 중인 마이크로유체 기술개발들이 성공리에 수행된다면, 이는 특히 나노기술이 다양한 분야로 응용이 되는 것과 발맞추어 차세대 분석(assays)에 혁명적인 영향을 미칠 것이라 생각된다. Whitesides의 말에 의하면, “전자공학에서 ‘작을수록 더 좋다’라는 목표가 성공하여 큰 파장을 일으킨 것처럼 마이크로유체 기기에서도 ‘작을수록 더 좋다’라는 목표가 성공한다면 이는 필시 큰 파장을 일으킬 것이다.”

현재 대부분의 마이크로유체 기기들은 동전기적(electrokinetic) 방법 혹은 압력을 사용하여 마이크로 칩 내 소량의 유체를 구동하고 있다. 부분적으로 이 방법들이 유용하기는 하지만 그러나 범용적으로 적용하기에는 그 유연성이 떨어진다. 이것은 자본 투자를 줄일 수 있는 방법을 모색하는 과학자들에게는 핵심적이다. Fluidigm Corp.(미국 캘리포니아의 샌프란시스코 소재)는 다층 평판 인쇄 기술이 그 해결책이라고 믿고 있다. 1990년대 Caltech의 생물물리학자(biophysicist)인 Stephen Quake에 의해 개발된 이 기술은 부드러운 탄성중합체(soft elastomer)의 다층으로부터 각 층을 인쇄한 뒤 그것들을 다시 결합하는 방법으로서, 펌프, 밸브 및 채널 같은 3차원 구조를 제작할 수 있게 한다. 이로부터 단일 칩에 의해 여러 가지 기능들 즉 샘플조제, 살아있는 세포의 조작, 시약의 관류(perfusion) 그리고 분석검출(analyte detection)을 수행할 수 있게 된다. 이러한 유연성은 앞으로의 마이크로유체 기기 시장에서 가장 중요한 기술로 손꼽힐 것이다.

유연성은 또한 Caliper Technologies Corp.(캘리포니아의 Mountain View 소재)가 내놓은 3개의 주력 제품에서 가장 핵심적이다. 이 회사의 화학공학기술자인 Andrea Chow는 그 제품을 현대의 비디오 게임에 비유한다. “비디오 게임에서는 같은 상자에 게임 카트리지를 갈아 끼우는 데 비해, 여기서는 같은 상자에 랩칩(LabChip)과 소프트웨어를 갈아 끼운다.” 또한 그녀는, “소프트웨어만으로는 새로운 것을 개발할 수 없지만 우리가 제안하는 것은 몇 가지 계측기 까지도 교체할 수 있게 된다.”고 말하고 있다. Caliper와 Agilent Technologies(캘리포니아의 Palo Alto 소

재)의 합작인 Bioanalyzer 2100은 개인 연구자로 하여금 미량의 DNA, RNA, 단백질 및 세포들을 다룰 수 있도록 하는 데에 초점을 두고 있다. Caliper의 AMS-90 제품은 DNA 선별(sorting)의 품질검사와 같은 보다 고차적인 응용을 염두에 둔 것이다. Caliper 250은 많은 종류의 화합물을 걸러내어 원하는 성질을 얻는 약품개발 분야에 타겟을 두고 있다. 마지막 두 제품은 반자동이며, 로봇을 이용하여 하루에도 수백 내지 수천 가지 실험을 할 수 있도록 하고 있다.

혁신

마이크로유체 기기들이 현재 시장에 진출하고 있지만 극히 단순한 구성품도 산업표준화 되어 있지 않고 있는 실정이다. Whitesides는 “이 분야에서는 여러 가지 해결할 일이 많으며, 중합체의 몰딩에 기초한 급속조형기술(rapid prototyping)과 같이 값싸고 단순하며 제조시간을 단축시킬 수 있는 제조방법을 개발하는 것이 한 예이다.”라고 말하고 있다. 마이크로유체 기기의 잠재력은 대학과 기업에 많은 새로운 혁신과 연구붐을 자극하고 있다. 대부분의 유명 연구기관은 이 분야의 연구그룹을 갖고 있으며, 현재 급속 DNA 염기서열검정(sequencing), 화학 분석 시스템, 그리고 세포 조작 등의 분야에서 이 기술을 상용화시킨 기업도 있다.

Sandia 국립연구소(캘리포니아의 Livermore 소재)는 휴대형 화학분석 시스템인 ChemLab을 개발하고 있는데, 이는 국가안보, 국방, 환경 및 의학적 응용을 염두에 둔 것이다. 현재 ChemLab의 시제품은 화학전(chemical warfare)용 약품이나 단백질 그리고 리신(ricin)이나 포도상구균 엔테로톡신 B(staphylococcal enterotoxin B), 보툴리누스 독소(botulinum toxin)와 같은 생체독소들을 검출할 수 있다. 또한 단백질 지문으로 바이러스나 박테리아같은 것들도 탐지할 수 있다. Sandia는 이들을 2년 이내에 상용화할 수 있을 것으로 기대하고 있다.

시카고 대학의 물리학자 David Grier는 홀로그래픽 광학 족집개(holographic optical tweezer)라 불리는 새로운 테크닉을 개발하였다. 이 방법은, 레이저 빔을 홀로그래프에 쏘아 무수히 많은 서브 빔(subbeam)으로 만든 뒤 이것으로 미소 입자들의 부유, 수송 및 혼합을 제어하는 기술이다. 이 방법을 사용하면, 구형의 마이크로 입자들을 어떠한 패턴 형태로 움직이게 할 수도 있고 회전하게 할 수도 있다.

이 기술을 생물분자의 유체 샘플에 적용하면, 홀로그래프의 다중화 특성에 의해 Grier가 말한 소위 “광학적 분화(optical fractionation)”를 가능하게 한다. 이는 생물기술 산업에서 일말(workhorse)로 통하는 광학형태의 겔전기영동(gel electrophoresis)이라 말할 수 있다. 이기술에서는 전기장에 의해 매크로분자(macro molecule)들을 미소하게 구동시키고 분리시킬 수 있다. 더구나, Grier의 방법은 겔전기영동보다는 더 유연한 특성을 지니고 있는데, 그 이유는 이 방법에서는 점성이 큰 겔을 필요로 하지 않기 때문이다. 또한 간단히 컴퓨터에 의한 홀로그래프와 레이저 파장의 제어로서 사용하는 10-nm에서부터 100- μ m 스케일까지의 입자들을 분류시킬 수가 있다.

광학적 분화의 또다른 이점은, 배치 형태의 작업이 아닌 연속작업이 가능하다는 것이다. 이를 위해서는 레이저 파우어나 레이저 파장, 혹은 트랩 어레이(trap array)의 모양을 바꾸기만 하면 되는 것이다. 따라서 동일한 기기로 샘플의 크기, 표면 전하, 유전율(dielectric constant), 자기 침투율(magnetic permeability) 및 모양에 따라 샘플을 분류시킬 수가 있다. Grier의 표현을 빌리면, 이 기술은 “크기에 따른 광학적 분화의 지수적 민감성을 제공”하며, “다른 방법에서는 선형, 2차 혹은 약간 더 나은 선택도(selectivity)를 제공하지만 이 방법에서는 선택범위가 질적으로 더 크다.”

세포 분류(cell sorting)

Grier의 혁신적 기술은 Arryx, Inc.(일리노이즈의 시카고 소재)의 핵심 기술의 근간이 되었다. 이 회사는 홀로그래픽 광학 축집기에 기초한 모든 기술에서 특허권을 갖고 있다. 2002년 3월에 출시된 Arryx's BioRyx 2000는 3차원 공간 상에서 수 백개의 미세한 입자들을 서로 독립적으로 그리고 동시에 조작할 수 있게 한다. 현재 개발 중인 신제품 MatRyx는 최초에는 가축의 번식과정에서 X와 Y 정자의 분류를 목적으로 출발하였다.

4월에는 Micronics Inc.(와싱턴주의 Redmond 소재)가 면역측정(immunoassay)을 위한 신용카드 크기의 마이크로유체 기기에 대한 특허를 내었는데, 이것은 분자 결합반응과 마이크로 채널 내의 확산율의 차이를 이용하고 있다. 마이크로 분석(microassay)은 치료약, 분자 생물학적 표지자(molecular biological marker), 그리고 환경 오염 등 광범위한 분야에서 적용될 수 있다. University of Michigan의 분만학 및 부인과학

(obstetrics and gynecology)학과의 Gary Smith가 이끄는 연구팀은 정자를 급속히 그리고 자동적으로 분류하고 가장 활발한 것을 고립화 시켜 난자에 투입할 수 있는 마이크로유체 기기 시제품을 개발하였다. 그들의 궁극적인 목적은 남성이 가정에서 불임 테스트를 할 수 있으며 또한 정관절제술이나 혹은 그 반대의 시술이 성공적으로 되었는지를 테스트 할 수 있는 기기를 만드는 데 있다. 정자를 분류하는 기본은 각 정자의 속도차이에 근거하고 있다.

Surface Logix(마사추세츠주 캠브리지 소재)은 신약 개발을 위한 첨단화된 세포 분석을 목표로 하는 마이크로유체 기기를 계획하고 있다. 이것은 세포의 위치, 배양액 조건 및 시약 투여 등을 정확히 제어할 수 있는 세포-기준의 복합 분석장치이다. 이것으로 할 수 있는 것들은 세포의 고립화, 조작, 추적 등이다. 그리고 실시간으로 생리학적 변화를 분석할 수 있으며, 표준 분석 형태나 검침기와 호환성이 있다.

Quake가 개발 중인 마이크로유체 기기는 시약의 양을 정밀하게 제어할 수 있으며, 이에 따라 pH농도, 점도, 표면장력 혹은 용매 등의 다양한 조건하에서 단백질의 결정화를 기할 수 있다. 이 기기는 144개의 시약을 동시에 공급할 수 있으며 그럼에도 불구하고 이를 위해 필요한 단백질 샘플의 양은 10-nl에 지나지 않는다. 이 기기는 단백질을 결정화 하는데 몇 일 단위가 아닌 불과 몇 시간의 단위로 가능하며, 이어서 X-레이 충격으로 분자의 구조를 결정한다. Carl Hansen에 의해 주도되는 다른 Caltech 연구팀은 수천 개의 마이크로기계 밸브와 수 백개의 챔버를 사용한 복잡한 마이크로유체 기기를 고안하였다. 동시에 Hansen의 기기는 고적점화되었다. 한 개의 칩에 1000 개의 250-pi 짜리 챔버가 들어 있고 유체 유동과 그 혼합을 제어할 수 있는 밸브들이 들어 있다. 이 장치는 대형의 배치형 단백질 결정성장과 다른 생물분자 연구에 유용하다.

독일의 University fo Leipzig에서는 광학적 신장장치(optical stretcher)를 고안하였는데, 이 장치에서는 세포들을 압착하는 방법으로 세포를 선별하고 있다. 유체에 둘러싸인 세포들이 레이저 빔에 노출되면 그 탄성에 따라 늘어나며 이를 측정함으로써 압을 검출해 낼 수 있다고 팀장 Jochen Guck가 말하고 있다. 이것이 가능한 이유는 암세포는 건강한 세포에 비해 더 부드럽기 때문이다. 광학적 신장장치는 기존의 방법에 비해 훨씬 신속한 처리가 가능하다 - 기존의 방

법이 하루에 기껏 10개의 세포 정도인데 비해 이 방법으로는 시간당 수백 개를 처리할 수 있다. 마이크로유체 기기가 유용하게 적용될 수 있는 또 다른 분야로서 구조유전학(structure genomics)이 있다. 이 분야의 시장규모는 연간 32%의 성장을 보인 뒤 5년 후에는 약 14억불의 규모를 보일 것이라고 Front Line Strategic Consulting, Inc.(캘리포니아 San Mateo 소재)의 2002년의 조사결과에서 보고되고 있다. Chow는 현재 Caliper사가 게놈분석을 위해 단일 뉴클레오티드(single nucleotide) 다형성(polymorphism) 분석에 초기 초점을 맞춘 마이크로유체 기기의 시제품을 개발 중이라고 보고하였는데, 이는 단백질에서 하나의 아미노산이 다른 아미노산으로 대체되는 것을 탐지할 수 있는 것이다. “게놈 DNA 샘플이 있는 채널에 정확한 양의 시약을 투여하고, 어떠한 유전자 조각을 선택적으로 증폭시킴으로써 우리가 관심을 갖는 그 유전자 조각의 특징을 선택적으로 연구할 수 있다”라고 그는 말한다. 이 분야에 대해 계속하여 연구를 하고 있는 다른 회사로는 Nanogen(캘리포니아 San Diego 소재)과 Orchid Bioscience(뉴저지의 프린스턴 소재) 등이 있다.

화학

Agilent에서 마이크로유체 및 센서의 프로젝트 매니저로 있는 Kevin Killeen은 마이크로유체 분야가 이제 겨우 화학분야에 발을 들여놓기 시작하였다고 말한다. “지금은 배치 모드(batch mode)에서 현재 진행중인 과정을 겨우 따라가고 있는 정도이지만, 그러나 마이크로유체 기술을 통해 우리는 실험실의 벤치에서 화학자들이 하던 종래의 방법과는 다른 방법으로 화학적 분리(separation)와 탐지(detection)를 위한 샘플제조를 수행할 수 있음이 분명하다”라고 말하고 있다(2003 Industrial Physics Forum, 30쪽, “Polymer microfluidics for chemical analysis” 참조).

Kileen은 또한 마이크로유체 기술과 전자산업의 접근을 예견하고 있는데, 특히 광학적 및 전자공학적 병렬 탐지 시스템에서 그러하다. “궁극적으로 바로 칩 상에서 탐지를 할 수 있는 그래서 그것이 칩의 한 부분이 될 수 있는 그러한 것을 우리는 원하고 있으며, 이를 위해서는 추가적인 소형화와 더불어 대량의 병렬적 화학 탐지 능력(massively parallel chemical detection capability)을 구현할 필요가 있다”고 그는 말한다.

나노기술의 혁명적 발전은 마이크로유체 기술의 혁신을 더욱 부추길 것이다. 예를 들면, Caliper의 Chow는 나노기술에 근거하여 제작된 센서에 마이크로유체 공정을 접목시키면 마크로 세계에서는 전혀 경험할 수 없는 새로운 기능을 가진 분석이 가능할 것이라고 예측한다. 그녀는, “소형화를 위한 두 가지 방법을 생각할 수 있는데, 그 중 하나가 기존의 기술을 사용하여 단순히 그것을 보다 작게 만드는 방법이다. 그러나 두 번째 방법으로서, 소형화된 세계에서만 가능한 그러한 것을 만들어 내는 것이 더욱 강력하며 이것이 진정으로 능력있는 기술이 될 수 있다”고 말한다.

마이크로유체의 미래에 대해 Kileen은 이렇게 말하고 있다; “직접회로(IC)의 산업에서 일어난 것과 똑같은 일들이 마이크로유체 분야에서도 일어난다고 말할 수는 없지만, IC 산업이 전자공학 분야에서 영향을 미친 것과 유사한 형태로 화학 분야에 영향을 미칠 것으로 생각한다. 마이크로유체 기술은 공정을 보다 높은 효율로 작동하게 할 것이며, 화학실험의 규모를 보다 작게 만들고, 지금까지 불안정하여서 혹은 약품이 너무 비싸서 불가능하였던 화학반응의 실험을 가능하게 할 것이다. 앞으로 어떠한 일이 일어날지 모르지만, 확실한 것은 그것이 우리 일상 생활에 지대한 영향을 미칠 것이라는 점이다.”