

# 마이크로 기술을 이용한 심장세포칩

이 글에서는 마이크로 기술, 특히 Microelectromechanical System(MEMS) 기술을 활용하여 심장 세포의 기계적/물리적 특성 분석을 위한 심장세포용 바이오센서 및 심장세포의 기계적 힘을 이용한 심장세포 기반의 바이오 하이브리드(biohybrid) 디바이스에 대하여 소개하고자 한다.

박정열 서강대학교 기계공학과, 조교수

e-mail : sortpark@sogang.ac.kr

살아 있는 세포는 생리학적 환경의 동적 변화에 적응하고, 적절한 생물학적 기능을 유지하기 위한 물리적/화학적 모듈을 갖고 있다. 예를 들어 세포는 자가분비(autocrine) 및 주변분비(paracrine), 세포간의 신호(cell-cell signaling) 및 주위 세포외기질(ECM: extracellular matrix)에 대한 생화학적 신호에 의해 반응하게 되며, 세포외기질의 형상 또는 강도의 변화, 유체의 전단응력 및 압력의 변화에 의한 혈장막

(plasma membrane)의 변형과 같은 여러 가지 기계적 힘에 대해서도 반응하게 된다. 세포들은 기계적 힘을 인지하고, 이를 역학적 전이(mechanotransduction) 메커니즘을 통해 생체신호로 바꾸게 된다. 이러한 세포 생체신호의 이상(impairment)은 각종 질병 및 병리학적인 현상을 일으키게 된다. 기존의 많은 연구들이 성장요인(growth factor), 사이토카인(cytokines), 호르몬(hormone)과 같은 각종 생화학적 요인들에 의한

세포의 반응에 대해 진행되어 왔으나, 외부 또는 세포 내부에서 발생하는 기계적 힘에 의한 영향에 대해서는 상대적으로 연구가 많이 이루어지지 않은 편이다. 기계적인 힘은 세포와 주변 matrix 또는 세포와 세포 사이의 접점에서 세포 인장력, 전단력, 바닥의 강도 및 형상 등 외부에서 인가된 힘에 대해 세포의 신호 및 기능의 제어에 있어서 결정적인 역할

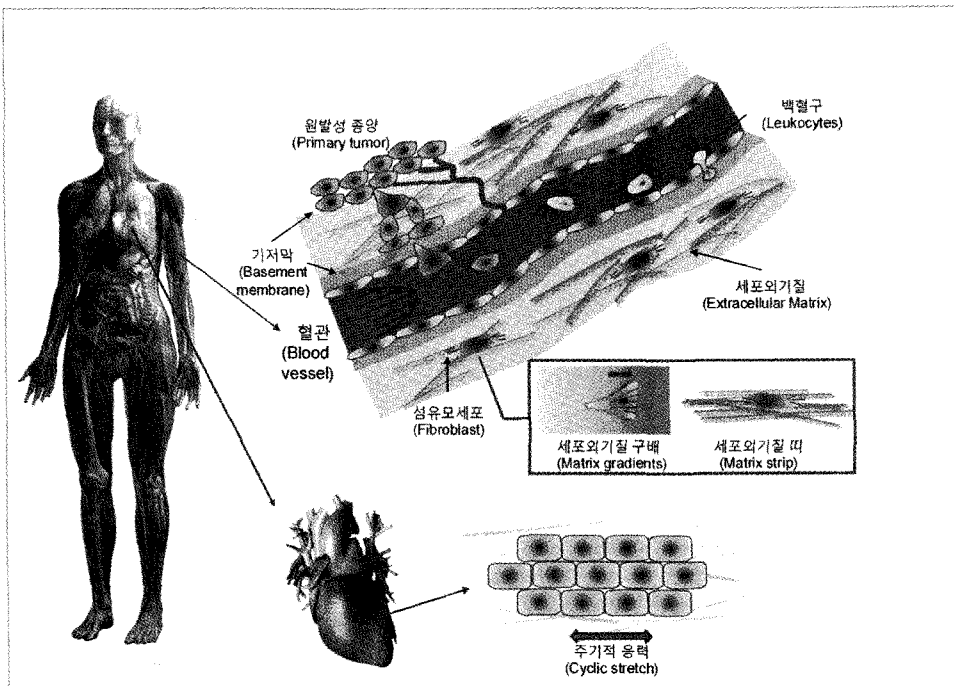


그림 1 인체 내에서 세포와 조직은 생체역학적인 환경(biomechanical environment)에 존재하게 된다.

을 하게 되며, 세포 수준에서 기계적 힘은 유전자 발현 (gene expression)의 변화 및 줄기세포의 분화(cell differentiation) 제어에 기여하고 있다는 사실이 밝혀졌다. 예를 들면, 부드러운 세포외기질에서는 mesenchymal stem cell이 신경계 관련 세포로 분화되며, 중간 정도 강도의 세포외기질에서는 근육세포, 단단한 세포외기질에서는 뼈세포로 분화가 선호됨이 밝혀짐으로써, 기계적 힘이 예상 밖으로 세포기능에 결정적 역할을 하고 있음을 제시하였다.

특히 심장세포는 허파세포와 더불어 주기적인 기계적 스트레스(cyclic stretch)를 받기 때문에 심장 세포의 기계적 특성 연구는 심장병 연구에 있어서 중요한 부분을 차지하고 있다. 미국의 경우 심장병은 가장 심각하면서 광범위한 질환으로서 60%에 이르는 죽음의 원인이 심장질환 관련으로 알려져 있기 때문에 심장병에 관한 연구가 집중적으로 이루어지고 있다. 초기단계의 심장병의 경우, 심장세포단위의 수축 및 이완 능력에 이상이 있을 수 있고, 이는 정상 심장과의 수축력에 있어서 심각한 차이를 유발시켜 심부전(heart failure)과 같은 질병에 이를 수 있다. 따라서, 심장세포의 수축력을 정량적으로 측정하는 것은 심부전의 명확한 메커니즘을 이해하는 데 도움이 될 뿐만 아니라, 심장질환을 앓는 세포의 분자적 변화(molecular alterations)에 대한 연구에도 큰 도움이 된다.

### 심장세포 수축력 측정을 위한 MEMS 기반의 센서

MEMS 기술을 활용하여 심장세포의 수축력을 측정 한 기술은 2000년 UCLA에서 surface micromachining 기법으로 제작된 양팔을 갖는 flexible polysilicon 빔(beam)에 외부에서 채취된 심장세포 조직을 직접 집은 후, 그 변형량을 영상으로 확인한 예가 최초이다(그림 2(A)). 이 기술은 후에 strain gauge가 한쪽 빔에 strain gauge 센서가 부착되어 변형량을 전기적 신호로 변환하여 정량적으로 측정할 수 있는 시스템으로 발전되었으나, 근본적으로 마이크로 캔틸레버를 활용하여 심장세포의 기계적 힘을 측정하는 원리가 활용되었다. 마이크로 캔틸레버(micro

cantilever)는 공기 또는 미디엄(solution)상에서 표면 압력(surface stress) 또는 집중 하중에 의한 캔틸레버의 변형을 통해 분자의 탈부착 또는 세포의 힘을 감지할 수 있는 매우 빠르고 감도 높은 센서이다. Label-free이면서, 작은 크기로 구현이 가능하기 때문에 질병 감지 및 genomics와 proteomics, 세포 연구에도 응용될 수 있으며, DNA, prostate specific antigen 및 glucose 및 세포의 힘 또는 거동 등을 정량적으로 측정할 수 있었다. 따라서, 마이크로 캔틸레버는 AFM(Atomic Force Microscopy)을 비롯하여, MEMS 기반의 바이오센서에서 널리 적용되고 있다. 특히 AFM의 경우는 세포를 부분적으로 변형시켜서, 캔틸레버의 변형된 정도에 따라 세포의 부분적인 경직도(local stiffness)를 측정하여 세포 표면을 따라 세포의 경직도의 변화를 나타낼 수 있다. 더 나아가, VEGFR2 또는 integrin  $\alpha 2\beta 1$ 과 같은 개별 리간드와 리셉터 간의 시공간적 동적 변화 또한 측정될 수 있다.

AFM 이외에도 세포의 힘을 측정하는 데 널리 활용되는 시스템이 PDMS(polydimethylsiloxane)의 낮은 탄성력을 활용한 마이크로 포스트 어레이(micropost array)이다(그림 2(B)). 마이크로 포스트 어레이는 단일 세포가 내는 힘을 측정할 수 있으며, 이러한 힘들은 마이크로 포스트의 변형을 시각적으로 측정하고, 포스트의 영률(Young's modulus)과 적절한 모델링을 통해 계산 된다. 마이크로 포스트의 변형은 세포가 내는 힘의 위치, 방향, 크기를 나타내게 되며, 이미지 프로세싱 기술이 마이크로 포스트 힘 측정 기술의 속도 및 정확성 향상에 기여하였다. 마이크로 포스트 어레이 센서를 이용하여 세포의 traction force와 세포의 spread surface간의 관계가 심장세포를 비롯하여 섬유아세포, endothelial cell, epithelial cell, smooth muscle cell을 대상으로 연구되었다. 그 후 세포의 외부 힘에 대한 반응을 연구하기 위하여, 마이크로 포스트 안에 마그네틱 나노와이어를 집어넣은 새로운 마이크로 포스트 시스템이 개발되어, 자력에 의해 인가된 외부 힘에 의한 포스터의 처짐(bending motion)에 의해 세포의 focal adhesion force가 증가됨을 측정할 수 있었다.

PDMS 기반의 마이크로 포스트의 경우는 세포

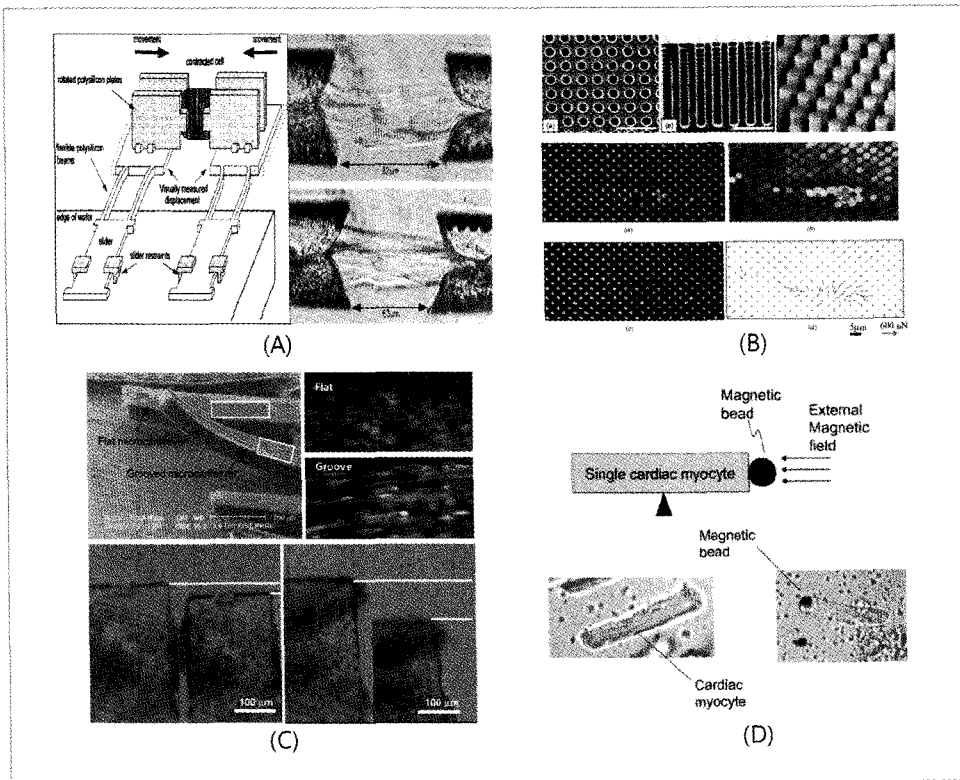


그림 2 나노 및 MEMS 기술을 활용한 심장세포 수축력 측정

의 형상 및 patterning 제어가 힘든 단점이 있기 때문에 본 저자 등(2005년)이 이를 극복 할 수 있는 PDMS 기반의 마이크로 캔틸레버도 제안하였다(그림 2(C)). 마이크로 캔틸레버의 경우는 PDMS의 낮은 영률로 인해, 별다른 레이저 측정장치나, 복잡한 이미징 프로세싱 기술이 없어도 일반 현미경을 통해 심장세포의 수축력을 측정할 수 있다. 이 기술과 마이크로 포스트 어레이의 큰 차이는 세포의 표면 형상제어에 따른 힘의 변화를 측정할 수 있다는 점이다. 3차원 PDMS 캔틸레버를 이용하게 되면 고른 표면(flat surface)과 groove 표면과 같이 세포 부착면의 형상 차이에 따른 세포의 수축력 차이도 비교할 수 있다. Groove 표면을 활용하게 되면 실제 심장세포의 형상을 모사할 수 있게 되어 보다 실제와 가까운 상태의 심장세포의 힘을 측정할 수 있다. 또한 투명한 PDMS의 장점을 활용하여, 형광 기법을 활용하여 세포 및 핵의 형상의 변화를 분석하고 이와 심장세포 수축력과의 관계를 밝힐 수 있다.

마이크로 캔틸레버 기술 외에도 마그네틱 마이크로 비드를 활용하여 단일 심장세포의 힘을 정량적으로 측정하는 기술이 개발되었다(그림 2(D)). 이 기술은

단일 세포의 수축력을 정량적으로 실시간으로 측정할 수 있는 장점이 있으나, 심장세포를 한쪽에 고정시켜야 하고 마그네틱 비드를 심장세포에 부착시키는 데 번거로움이 있는 것이 단점이다.

### 심장세포 기반의 바이오 하이브리드 디바이스

심장세포의 특징은 미디엄 내의 에너지원인 포도당(glucose)을 활용하여 화학적 변화를 통해

ATP에서 화학적인 에너지를 기계적인 에너지로 변환할 수 있다는 점이다. 즉 심장세포에 적절한 미디엄을 공급하게 되면 심장세포는 지속적인 기계적인 힘 및 일정 변형량을 주기적으로 출력하는 액츄에이터(actuator)로서 활용할 수 있다. UCLA의 Montemagno 그룹에서는 silicon 뼈대를 MEMS 기술을 활용하여 제작하고 여기에 심장세포를 배양하여 최초로 musclebot의 개념을 제안하였다(그림 3(A)). 이후 본 저자 등(2007년)은 MEMS 기술을 활용하여 이러한 심장세포 기반의 바이오 하이브리드 디바이스의 일환으로 심장세포를 둠모양의 PDMS sheet에 직접 배양하여 마이크로 펌프를 선보였다(그림 3(B)). 기존의 MEMS 기반의 마이크로 펌프들은 채널 등의 사이즈는 매우 정밀하고 그 크기 자체도 수mm에 이르게 할 수 있었으나, 결국 외부의 동력원을 사용하게 된다는 점에서 stand alone으로 활용될 수 없었지만, 제안된 마이크로 펌프는 기타 외부의 동력원 없이도 작동이 가능하였다.

앞에서 밝힌 바와 같이 본 저자 등은 PDMS를 기반으로 마이크로 캔틸레버를 제작한 바가 있다. 널리

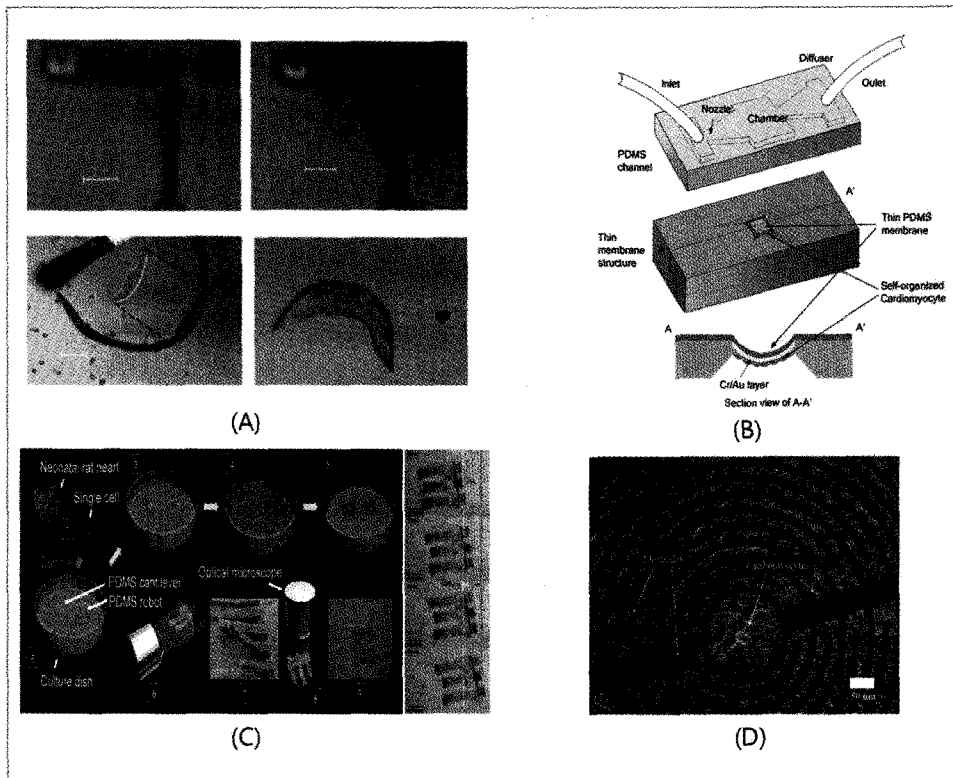


그림 3 심장세포 기반의 바이오하이브리드 디바이스의 예들

알려진 바와 같이 마이크로 캔틸레버는 바이오 센서로서도 활용될 수 있지만, 가장 간단한 액튜에이터의 형태로서도 활용될 수 있다. 본 저자 등(2007년)은 이러한 PDMS 캔틸레버를 활용하여 심장세포의 수축력을 이용한 hybrid cell robot을 선보였다(그림 3(C)). 흥미로운 점은 3차원 groove 표면을 활용하게 되면 심장세포의 수축력이 약 40% 이상 증가함을 측정할 수 있었는데, 이는 hybrid cell robot에도 그대로 적용되어, groove 표면의 다리를 갖는 hybrid cell robot의 운동성이 고른 표면의 다리를 경우에 비해 운동성이 큼을 확인할 수 있었다.

본 저자 등(2010년)은 최근 이러한 심장세포의 수축력을 활용한 하이브리드 디바이스로서 초소형 에너지 발생장치(micro energy harvesting system)를 개발 하였다(그림 3(D)). Piezoelectric material은 잘 알려진 바와 같이 기계적인 힘을 전기적 에너지로 변환할 수 있는 재료이다. 에너지 변환 효율이 높은

piezoelectric 재료인 PMN-PT를 활용하여 마이크로 멤브레인을 공정한 후에 세포 배양시스템을 일체화시켜 제작하고, 여기에 심장세포를 직접 배양하여 심장세포의 기계적 수축력을 전기적 에너지로 성공적으로 변환하였다. 그동안, 진동, 바람, 기타 외부의 물리적 힘을 전기에너지로 변환하는 예는 있었으나 세포의 힘을 전기적인 에너지로 변환한 경우는 그 예가 없었다. 특히 이 시스템은 단순

히 세포의 힘을 전기적으로 전환시키는 데 그치는 것이 아니고 심장세포의 힘을 정량적인 전기신호로 바꾸어 측정할 수 있다는 점에서 바이오 센서로서도 활용될 수 있다.

비단 심장 세포뿐만 아니라 여러 가지 세포의 물리적 특성을 측정하고, 더 나아가 이를 정량적으로 자극하고 분석이 가능한 마이크로 기술은 세포의 기능을 평가하는 데 있어서 중요한 역할을 하고 있다. 마이크로 기술을 이용하게 되면 동시에 여러 가지 변수들의 변화를 통해 대량의 정량적인 정보들을 얻을 수 있으며 이는 기존의 방법들로는 불가능한 것들이었다. 특히 세포와 사이즈 매칭되는 MEMS 기반의 플랫폼들을 활용한 세포연구는 아직도 초기단계로서 앞으로 개선되어야 할 여지가 많이 있으며, 종래에는 화학적/물리적인 통합적 자극과 대량의 정량적 데이터의 확보가 가능한 마이크로 플랫폼의 형태가 궁극적인 목표가 될 것이다.