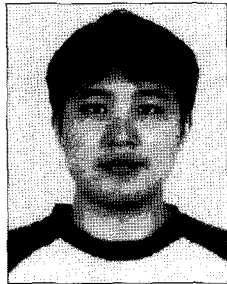


# 줄기세포칩



서강대학교  
화공생명공학과  
최정우



서강대학교  
화공생명공학과  
안철헌

## 1. 서론

줄기세포는 인체의 각종 세포로 분화할 수 있는 능력을 가진 세포로, 21세기 들어 많이 연구되고 있는 연구분야이다. 줄기세포는 스스로 증식할 수 있고, 다른 세포로 분화할 수 있다는 독특한 장점을 지닌 세포인데, 분화할 수 있는 세포종의 범위에 따라 전능세포 (Totipotent stem cell)와 만능세포 (Pluripotent stem cell), 그리고 다능세포 (Multipotent stem cell)로 나뉜다. 전능세포는 인체의 모든 세포로 분화할 수 있는 세포로 수정란에 가까운 상태의 세포가 여기에 해당한다. 만능세포는 수정란에서 좀더 진행된 상태의 세포인데, 수정란 세포 외의 거의 모든 인체의 세포로 분화할 수 있는 세포이다. 배아줄기세포 (Embryonic stem cell)가 만능세포에 해당한다. 다능세포는 만능세포보다 좀 더 진행된 상태의 세포이며, 이 세포는 이미 분화의 운명이 어느정도 정해진 세포이다. 대부분의 성체줄기세포가 다능세포에 해당한다. 이미 다능세포의 경우 임상치료에 사용하여 세포치료에 적용하고 있고, 만능세포 역시 많은 연구가 이루어져 임상 단계에 접어들고 있다.

이에 따라 줄기세포칩에 대한 관심이 높아지고 있는데, 줄기세포칩은 과학적인 접근방법을 통하여 밝혀진 줄기세포에 대한 지식을 바탕으로, 줄기세포의 실질적인 응용을 공학적인 방법에서 접근한 칩 기반 기술이다. 줄기세포칩의 목적은 칩 상에서 줄기세포를 배양하면서, 다양한 분석도구를 이용하여 줄기세포의 상태를 감지하고, 직, 간접적으로 줄기세포의 세포치료에의 적용을 도와주는 것이다. 따라서 줄기세포칩을 제작하기 위해서는 칩 기반 줄기세포 배양 기술 및 칩 기반 줄기세포 감지 기술 등 다양한 기술들이 필요로 된다. 본 원고에서는 줄

기세포칩과 관련해서 칩 기반 줄기세포 배양 기술 및 칩 기반 줄기세포 감지 기술에 대하여 소개하고자 한다.

## 2. 줄기세포칩 - 배양기술

칩 기반의 세포, 줄기세포 배양은 칩 기반이라는 조건이기 때문에 일반적인 배양법과 사뭇 다르다. 줄기세포는 부양상태에서 자라 sphere 형태를 구성하는 경우가 많지만, 세포의 분화를 위해서는 칩 상에 붙어 자라는 부착세포 (Adherent cell)의 성질을 띠게 되기 때문에, 세포가 자라기 좋은 환경을 갖춘 표면을 갖추는 것이 중요하다. 하지만 세포가 잘 자라도록 처리된 일반적인 in vitro 배양 접시와 달리 일반적으로 세포가 붙어 자라기에 그리 좋지 않은 실리콘, 금, ITO 등 전기 특성을 지닌 기판을 사용하기 때문에 세포 배양에 있어 어려움을 겪게 되는 경우가 많다. 특히 줄기세포는 다른 세포로 분화하게 되는데, 이 때 기판의 상태에도 영향을 받아 분화 조건이 틀려질 수 있기 때문에 줄기세포의 배양에 긍정적인 영향을 줄 수 있도록 표면 개질시키는 일은 중요하다. 다음의 두가지 방법을 통하여 줄기세포 배양을 위한 표면 개질 방법을 소개하고자 한다.

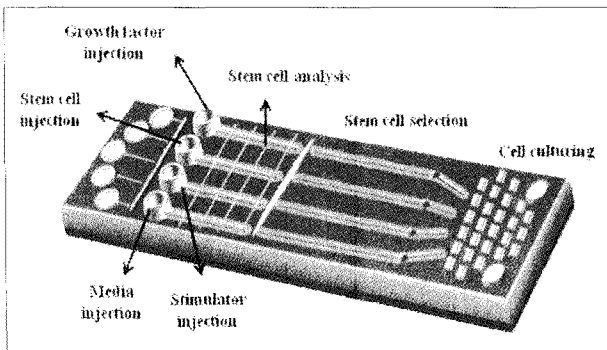


그림 1. 줄기세포칩 모식도 [1].

### 2.1. 단백질을 이용한 표면개질

인간배아줄기세포와 같은 줄기세포는 배아 섬유아 세포 (Embryonic fibroblast cell) 등의 피더세포 (Feeder cell)를 이용하는 경우가 많은데, 줄기세포칩 제작 시에 피더세포의 사용은 피더세포가 기판 표면의 전기적인 특성을 심각하게 방해하는 요소로 작용할 수 있다는 면에서 칩의 효용성을 떨어뜨리기 때문에 반드시

피더프리 (Feeder free) 배양 시스템을 구축해야 한다. 하지만 아직 줄기세포에 대한 연구가 충분이 이루어져 있지 않기 때문에 줄기세포칩 제작 시, 일반 생물학 실험실에서 구축한 피더프리 세포 배양 시스템을 그대로 사용하는 경우가 많다. 피더프리 줄기세포 배양시 가장 대표적으로 사용하는 물질로는 콜라겐, 젤라틴, matrigel 등이 있다.[1-6] 해당 단백질을 기판 상에 스펀코팅 하거나, 잠시 혼합용액에 기판을 담가두었다 꺼내는 방식으로 코팅하여 사용하는 경우가 많다.

세포막 단백질을 표면에 코팅하여 사용하는 방법은 생물학 실험실에서 많이 적용하여 사용해 보았기 때문에 줄기세포 배양에 있어서 충분히 검증된 줄기세포 배양법이라는 장점이 있지만, 단백질의 사용이라는 점에서 두가지 단점을 가진다. 첫째, 단백질은 조직으로부터 분리되어 정제되어지므로 면역반응을 야기할 수 있고, 감염위험을 배제할 수 없다. 장시간의 적용에 있어서 단백질은 불가능하다는 뜻이다. 심지어 염증과 감염은 단백질의 분해를 가속화시킨다는 보고가 있다.[7] 둘째, 두터운 혼합 단백질 코팅층으로 인하여 사실상 칩과 줄기세포가 분리되는 효과를 받게 되어 칩 상의 전기 기반 분석시스템이 장애를 받을 수 있다.

### 2.2. 펩타이드를 이용한 표면개질

단백질을 사용함으로써 얻어지는 대부분의 문제점은 세포인식 부분을 나노수준에서 고정화한 펩타이드를 도입함으로써 해결할 수 있다. 펩타이드는 열처리, pH변화, 저장 등과 같은 살균상태에서 높은 안정성을 가지고 있고, 구조적인 변화 뿐만 아니라 더 쉬운 특성화 및 비용절감 효과까지 지니고 있다.[7,8] 펩타이드는 나노수준의 분자이기 때문에, 표면에 고농도로 집적할 수 있다. 이를 통하여 낮은 세포 부착 능력을 만회할 수 있다.[9] 게다가 ECM단백질은 보통 다양한 세포 인식 부분을 포함하고 있는 반면, 펩타이드들은 오직 하나의 세포 인식 부분만을 가진다. 그러므로 펩타이드는 선택적으로 오직 하나의 세포 부착 수용체에만 반응할 수 있다. 또한, 펩타이드는 효소분해에 있어 대체로 안정하고, 따라서 장시간 안정성을 유지할 수 있고, 나노수준의 표면개질을 통하여 세포 분석시스템으로

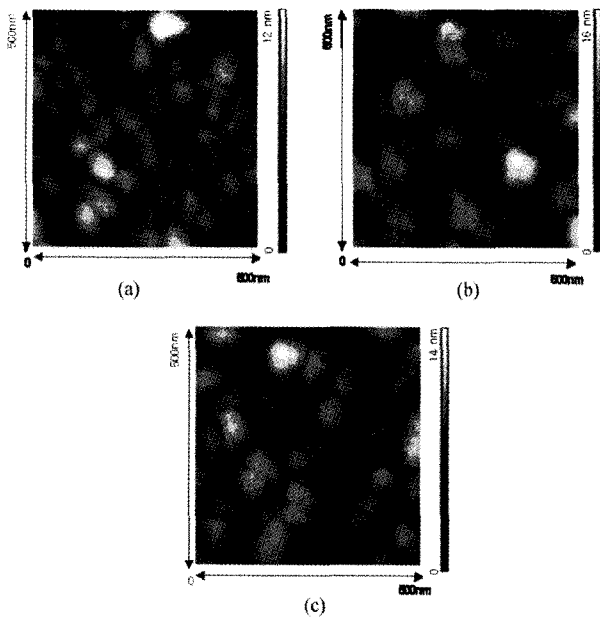


그림 2. 줄기세포칩용 펩타이드 개질 기판의 원자힘현미경 영상, (a) 금기판, (b) CRGD-MAP 펩타이드 처리 기판, (c) RGD-MAP-C 펩타이드 처리 기판 [10].

의 간섭을 최소화 시킬 수 있을 뿐만 아니라 나노수준으로 공정된 나노플랫폼 상에도 표면 개질 기법이 적용 가능하다는 장점을 지닌다. 펩타이드를 이용한 표면개질이 그림 2에 보여지고 있다. 그림 2는 일반적인 세포 인식 부분으로 알려진 RGD (Arg-Gly-Asp)를 RGD-MAP-C, CRGD-MAP 등 다양한 형태로 개조시킨 펩

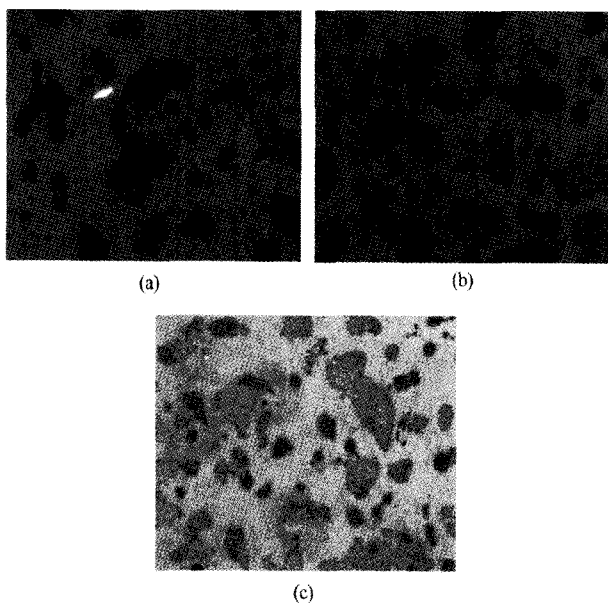


그림 3. 줄기세포칩용 펩타이드 개질 기판상에서 배양된 mouse embryonic stem cell의 배양 양상, (a) 금기판, (b) CRGD-MAP 펩타이드 처리 기판, (c) RGD-MAP-C [10].

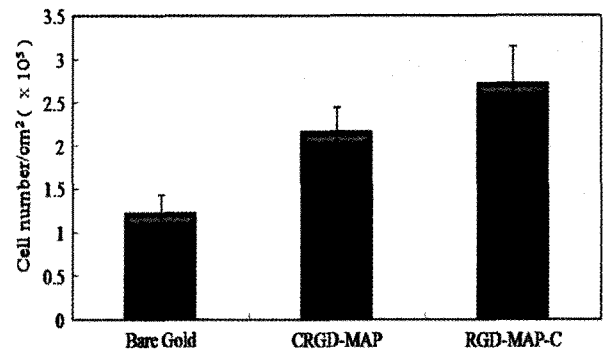


그림 4. 펩타이드 개질된 각 기판에서 배아줄기세포의 증식 비교 [10].

타이드를 금 기판 상에 고정화 시킬 것을 원자힘현미경 (AFM)을 이용하여 관찰한 것이다. MAP 구조물은 펩타이드의 일종인 Lysine을 이용하여 4개의 RGD 펩타이드를 하나로 묶는 구조체이다. 그림 2를 통해 펩타이드 구조에 따라서 표면 형태가 달라지는 것을 확인 할 수 있다. 그림 3은 각 기판 상에 쥐의 배아줄기세포를 배양했을 때, 줄기세포의 양상을 광학현미경을 이용하여 확인한 것이고, 그림 4는 각 기판에서 줄기세포의 증식을 배양 이틀 후에 확인한 것이다. 일반적인 세포인식 부분으로 알려진 RGD 펩타이드가 쥐의 배아줄기세포에도 적용가능함을 보여준다. 펩타이드는 줄기세포의 배양에 있어서 다양한 장점들을 가지고 있지만, 줄기세포에 적용가능한 펩타이드에 관한 연구가 아직 미흡한 수준이라는 한계를 지니고 있다.

### 3. 줄기세포칩 - 감지기술

칩 기반 줄기세포 감지기술은 줄기세포 및 분화세포

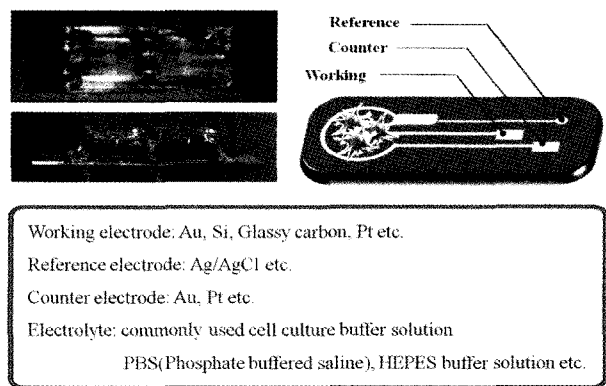


그림 5. 전극 기반 줄기세포칩.

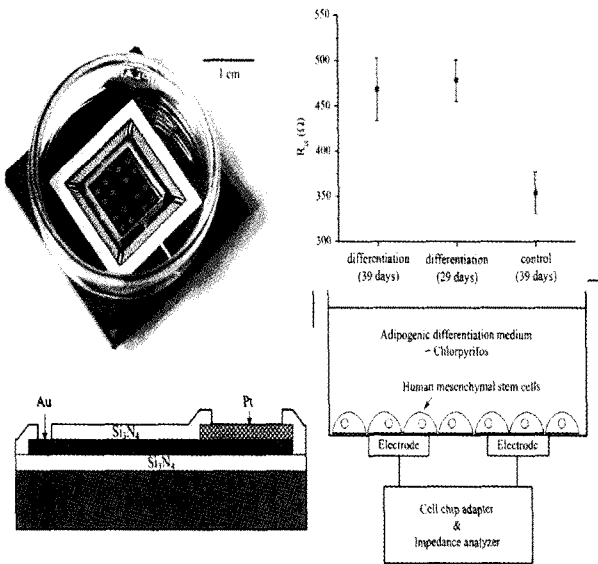


그림 6. 저항 기반 미소전극 줄기세포칩 [12].

의 특성을 검출하기 위하여 제작되어진다. 줄기세포는 넓은 범위의 생화학 자극에 대하여 민감성을 제공하는 많은 진화된 생화학 경로 뿐만 아니라 다른 세포로의 분화하는 특성을 가지고 있기 때문에 복잡한 세포신호체계를 구축하고 있다. 칩 기반 줄기세포 감지기술은 생리학적인 기능을 직접적으로 측정하기 때문에, 이전에 검출되지 않았던 미지의 물질에 대하여 검출 가능성을 제공한다. 이러한 특성은 줄기세포기반 바이오센서가 항체 고정, DNA hybridization, 효소 반응 등과 같은 분자 이벤트성 검출에 의존하는 분자 바이오센서들과 차이를 가지는 점이다. 이러한 센서들은 높은 민감성을 제공하는 반면에, 특정한 알려진 물질들의 검출에 제한된다.

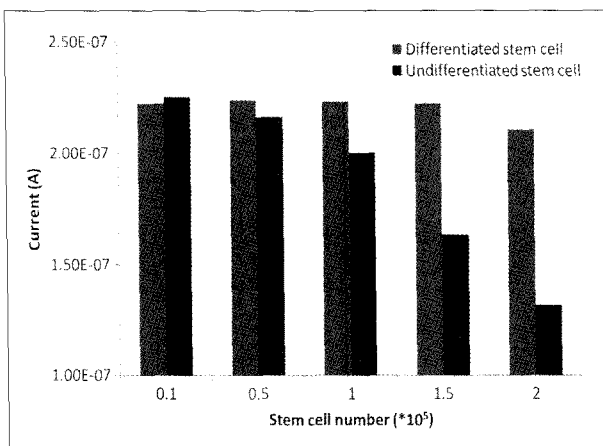


그림 7. AP (Alkaline phosphatase)를 이용한 분화 감지 줄기세포 칩 기술 [18].

칩 기반 줄기세포 감지기술은 세포 반응을 감시하기 위한 방법에 따라 매우 넓게 분류될 수 있는데, 전극을 이용한 다양한 형태의 줄기세포 감지기술에 대하여 소개하고자 한다. 대표적인 전극기반 형태의 줄기세포칩을 그림 5에 나타내었다.

### 3.1. 전극 저항 측정에 기반을 둔 감지기술

전극 저항측정 기반 감지기술은 바닥에 부착하는 세포들의 세포막의 특성으로 전극 저항이 변하는 것을 이용한다. 세포들을 평행 전극에서 배양함으로써 세포 부착, 퍼짐, 운동성에 관한 저항을 측정할 수 있다. 통칭 EIS (Electrical impedance spectroscopy) 시스템으로 알려져 있는데, 통상의 세포에서는 이미 많이 적용되어져 세포의 증식 여부를 측정하는데 이용되어져 왔다. 최근 같은 방법을 줄기세포에 적용하여 줄기세포의 증식여부 및 분화여부를 감지하는데 성공했다는 보고가 있었다. [11,12] 백금 마이크로 전극 기반 세포칩을 제작하여 hMSC (Human mesenchymal stem cell)를 칩상에서 배양하며, EIS 시스템을 이용하여 줄기세포에 대한 전극 저항을 측정하였다. 그 결과, 세포 수에 따라서 변화 되는 저항값을 측정할 수 있었고, 이에 따라 줄기세포의 증식여부를 측정할 수 있었다. 또한, hMSC를 adipogenic cell로 분화시키면서 분화된 세포와 미분화된 세포의 전극 저항 차이를 밝혀내었다. 전극 저항 측정에 기반을 둔 이러한 형태의 감지기술은 비표지 방식으로, 간단하게 줄기세포의 상태를 감시할 수 있다는 장점을 가지고 있지만, 세포의 움직임과 용기 때문에 변하는 저항측정치와 실제 막 저항의 변화치를 구분하기 어렵다는 단점을 지니고 있다.[13]

### 3.2. 대사 측정에 기반을 둔 감지기술

세포 배양시 세포 대사로 인하여 세포 외 환경에 수많은 변화가 생긴다. 세포 대사가 배양액의 산성화와 관련이 있기 때문에, 세포 밖의 pH를 지켜보는 것은 흔하게 사용되는 대사 감지기술의 하나이다.[14-16] 세포 배양시 분비되는 물질 가운데 암모니아가 있다. 암모니아는 세포 배양액에 축적될 경우 줄기세포의 성장에 장애가 되기 때문에, 배양액 내의 암모니아 검출 및

이온 선택적 전극 제작을 통하여 암모니아의 선택적 제거가 가능한 기술이 최근 보고 되었다. [17] 줄기세포의 분화 여부를 검출하기 위한 접근으로 배아줄기세포의 AP (Alkaline phosphatase)를 이용한 접근법이 있다. 배아줄기세포의 표지자 가운데 대표적으로 AP가 존재한다.[18] AP는 화합물에서 phosphate 그룹을 이탈시키는 역할을 하는 효소의 일종인데, 미분화 상태를 유지하고 있는 배아줄기세포에서 특히 발현되는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 AP의 특성을 이용하여 phosphate 그룹을 포함하고 있는 특정 기질을 사용함으로써 분화여부를 정량적으로 밝혔다. 이러한 형태의 감지기법의 단점은 input에 큰 영향을 받기 때문에 결과적으로 도출되는 신호에 대하여 신호해석이 어려울 수 있으며, 줄기세포가 지니는 전기, 화학 신호는 매우 다양하기 때문에 신호를 선별하는데 어려움을 가질 수 있다는 한계를 가지고 있다.

### 3.3. 전기적 포텐셜 측정에 기반을 둔 감지기술

활동 전위는 일반적인 세포에서 측정가능한 지표의 하나이다. 활동 전위의 측정은 마이크로피펫 전극을 세

포막에 있는 pierce 혹은 패치클램프로 적용하는 섬세한 조작이 필요로 되는데, 이 과정이 수고로우며 세포 침투적인 과정이기 때문에 센서를 개발하는데 있어 단점으로 작용한다. 그래서 마이크로 전극을 이용하여 세포 밖에서 활동 전위를 측정하는데 연구의 초점이 맞추어졌다. 줄기세포로부터 유도된 cardiac myocytes와 신경세포로부터 활동전위 측정에 성공하였으며, 많은 연구 결과로부터 줄기세포의 전위 모니터링을 통한 화학 물질 센싱의 개념을 증명 할 수 있었다.[19,20] 최근에 보고된 또 하나의 감지기술은 전기화학적인 기법을 이용하여 세포의 전기화학적인 특성을 감지하는 기술이다.[21-24] 세포는 특정 포텐셜에서 전기화학적인 특성의 변화에 의하여 전류 신호가 변화하는 특성을 지닌다. 해당 신호의 변화를 감지하여 세포의 증식을 측정할 수 있다. [그림 8] 사용된 기법은 CV (Cyclic voltammetry)로써, 일정 범위의 포텐셜을 순환하면서 순차적으로 가해주면서 물질의 산화, 환원되는 전류값을 기록하는 것이다. 산화, 환원되는 물질이 존재하지 않는다면 피크 값이 나타나지 않는 직선의 형태가 나타나게 되지만, 세포가 전극에 올려져 있을 때, 그림 8(a)과 같이 산화, 환원되는 전류 값이 나타난다. 스캔 속도에 따라서 일정하게 신호가 증가하고, 세포 수의 증가에 따라서 신호가 일정하게 증가되는 것으로부터 세포로부터 직접 얻어진 신호임을 확인할 수 있다. 전극으

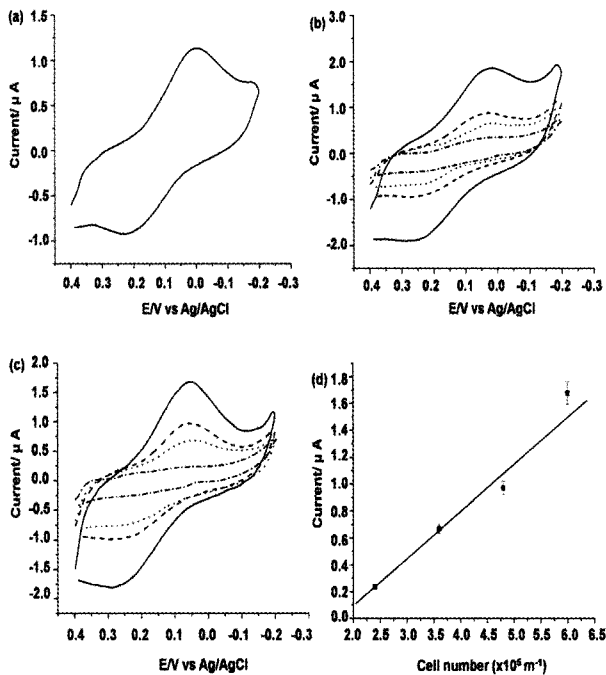


그림 8. 순환전압전류법 (Cyclic voltammetry)을 이용한 세포 감지 기술 (a) 세포의 CV, (b) 증가하는 scan rate에 따른 신호의 변화, (c) 증가하는 세포 수에 따른 신호의 변화, (d) 세포 수에 따른 신호값의 선형성 [21].

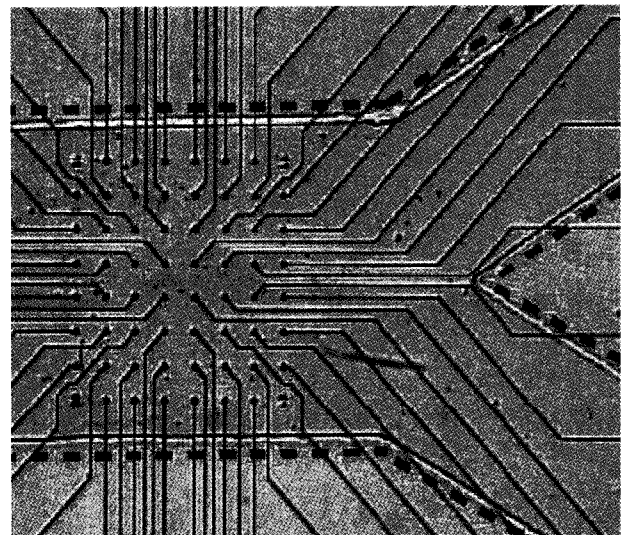


그림 9. MEMS와 미세유체기술이 결합된 랩온어칩 형태의 줄기세포칩 [25].

로부터 얻는 다른 방법과 비교하여 가장 직접적으로 세포의 신호를 얻는다는 장점이 있으나, 얻어진 세포 신호의 유래가 불명확한 기법이라는 단점을 가지고 있다. 위에서 소개된 전기적 포텐셜 측정에 기반을 둔 감지기술들은 많은 경우 재현성 부족의 한계에 부딪혀 있는 경우가 많아, 실질적인 줄기세포칩으로의 개발과 관련해서는 의문이 제기 되고 있다.

#### 4. MEMS (micro electro mechanical system) 와 접목된 랩온어칩 형태의 줄기세포칩

MEMS 기술과 상술된 줄기세포칩 기술과의 접목을 통하여 MEMS 기반 줄기세포칩을 구현할 수 있다. 그림 9에 나타내어진 것은 MEA (Microelectrode array) 와 마이크로 채널이 결합되어진 랩온어칩 형태의 줄기세포칩 이다.[25] 랩온어칩은 수mm<sup>2</sup>~cm<sup>2</sup> 크기의 칩 위에 분석에 필요한 여러가지 장치들을 마이크로머시닝 기술을 이용하여 집적시킨 것으로 MEMS기술에 미세유체역학 (Microfluidics) 기술이 접목된 것이다. 랩온어칩 형태의 줄기세포칩은 줄기세포의 이동, 배양액의 혼합, 물질의 반응, 줄기세포의 분석 등이 연속적으로 하나의 칩 위에서 수행되어짐으로써, 줄기세포 분석의 간편성, 분석시간 단축, 분석결과의 정확성 및 효율성 증대, 나아가 휴대가능한 줄기세포칩의 구현 등으로 발전될 것으로 기대하고 있다.

#### 5. 결론

지금까지 줄기세포칩과 줄기세포칩을 제작하기 위한 칩 기반 줄기세포 배양기술, 그리고 칩 기반 줄기세포 감지기술에 대하여 알아보았다. 칩 기반 줄기세포 배양 시스템에 관해서는 지금도 많은 연구가 이루어지고 있으며, 줄기세포 연구의 발전과 더불어 더욱 개량된 표면개질 기술을 통한 줄기세포 배양시스템이 개발될 것이다. 또한 칩 기반 줄기세포 감지기술은 현재 기존에 사용되어온 세포기반 바이오센서 기술을 기반으로 해당 기술을 줄기세포에 접목하여 줄기세포의 신호를 분석하는데 그치고 있지만, 앞으로 더 나아가 줄기세포와

줄기세포로부터 유도된 분화세포들, 그리고 그들 간의 신호의 상관관계를 밝히는 방향으로 연구가 진행될 것이다. 개발된 줄기세포 배양시스템과 줄기세포 감지기술은 MEMS (Micro electro mechanical system)와 접목되어 랩온어칩 형태의 줄기세포칩으로 제작되어, 의학적으로 적용가능한 휴대용 POC (Point of care) 장치로 발전될 것이다.

#### 5. Reference

- [1] Bhatia, S. N., Balis, U. J., Yarmush, M. L., Toner, M. Effect of cell-cell interactions in preservation of cellular phenotype: cocultivation of hepatocytes and nonparenchymal cells. *FASEB J.* 13, 1883-1900 (1999).
- [2] Papanikolaou, T., Lennington, J. B., Betz, A., Figueiredo, C., Salamone, J. D., & Conover, J. C. In vitro generation of dopaminergic neurons from adult subventricular zone neural progenitor cells. *Stem cells and development.* 17, 157-172 (2008).
- [3] Miyata, T., Conte, M. S., Trudell, L. A., Mason, D., Whittemore, A. D. & Birinyi, L. K. Delayed exposure to pulsatile shear stress improves retention of human saphenous vein endothelial cells on seeded ePTFE grafts. *J. Surg. Res.* 50, 485-493 (1991).
- [4] Vohra, R., Thomson, G. J., Carr, H. M., Sharma, H., Walker, M. G. Comparison of different vascular prostheses and matrices in relation to endothelial seeding. *Br. J. Surg.* 78, 417-420 (1991)
- [5] Thomson, G. J., Vohra, R. K., Carr, M. H., Walker, M. G. Adult human endothelial cell seeding using expanded polytetrafluoroethylene vascular grafts: a comparison of four substrates. *Surgery* 109, 20-27 (1991).
- [6] Kaehler, J., Zilla, P., Fasol, R., Deutsch, M., Kadletz M. Precoating substrate and surface configuration determine adherence

- and spreading of seeded endothelial cells on polytetrafluoroethylene grafts. *J. VascSurg.* 9, 535-541 (1989).
- [7] Wei, N., Klee, D., Hocker, H. Konzept zur bioaktiven Ausrüstung von Metallimplantatoberflächen. *Biomaterialien* 2, 81-86 (2001).
- [8] Neff, J. A., Caldwell, K. D., Tresco, P. A. A novel method for surface modification to promote cell attachment to hydrophobic substrates. *J. Biomed. Mater. Res.* 40, 511-519 (1998).
- [9] Ruoslahti E. RGD and other recognition sequences for integrins. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 12, 697-75 (1996).
- [10] Yea, C. H., Kim, H., Kim, J., Kim, S. U., Choi, J. W. Fabrication of mouse embryonic stem cell chip using self-assembled layer of cysteine-modified RGD oligopeptide. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 492, 184-191 (2008).
- [11] Cho, S., Thielecke, H. Electrical characterization of human mesenchymal stem cell growth on microelectrode. *Microelectro. Eng.* 85, 1272-1274 (2008).
- [12] Cho, S., Gorjup, E., Thielecke, H. Chip-based time-continuous monitoring of toxic effects on stem cell differentiation. *Ann. Anat.* 191, 145-152 (2009).
- [13] Borkholder, D. A. Cell based biosensors using microelectrodes. Doctoral Dissertation, Electrical Engineering, Stanford University, Stanford, CA (1998).
- [14] Hafner, F. Cytosensor Microphysiometer: technology and recent applications. *Biosens. & Bioelec.* 15, 149-158 (2000).
- [15] Owicki, J. C., Parce, J. W. Biosensors based on the energy metabolism of living cells: the physical chemistry and cell biology of extracellular acidification. *Biosens. & Bioelec.* 7, 255-272 (1992).
- [16] Owicki, J. C., Bousee, L. J., Hafeman, D. G., Kirk, G. L., Olson, J. D., Wada, G., Parce, J. W. The light-addressable potentiometric sensor: principles and biological applications. *Annu. Rev. Biophysics and Biomolecular Structure* 23, 87-113 (1994).
- [17] Radomska, A., Singhal, S., Ye, H., Lim, M., Mantalaris, A., Yue, X., Drakakis, E. M., Toumazou, C., Cass, A. E. G. Biocompatible ion selective electrode for monitoring metabolic activity during the growth and cultivation of human cells. *Biosens. & Bioelec.* 24, 435-441 (2008).
- [18] Yea, C. H., An, J. H., Kim, J. H., Choi, J. W. Cell-based Sensor for the Electrochemical Detection of Embryonic Stem Cell Differentiation. *Biosens. & Bioelec.* Submitted.
- [19] Banach, K., Halbach, M. D., Hu, P., Hescheler, J., Egert, U. Development of electrical activity in cardiac myocyte aggregates derived from mouse embryonic stem cells. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 284, H2114-2123 (2003).
- [20] Mistry, S. K., Keefer, E. W., Cunningham, B. A., Edelman, G. M., Crossin, K. L. Cultured rat hippocampal neural progenitors generate spontaneously active neural networks. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 1621-1626 (2002).
- [21] El-Said, W. A., Yea, C. H., Kim, H., Oh, B. K., Choi, J. W. Cell-based chip for the detection of anticancer effect on HeLa cells using cyclic voltammetry. *Biosens. & Bioelec.* 24, 1259-1265 (2009).
- [22] El-Said, W. A., Yea, C. H., Kim, H., Choi, J. W. Fabrication of self-assembled RGD layer for cell chip to detect anticancer drug effect on HepG2 cells. *Curr. Appl. Phys.* 9, e76-e80 (2009).
- [23] El-Said, W. A., Yea, C. H., Choi, J. W. Ultrathin

polyaniline film coated on an indium-tin oxide cell-based chip for study of anticancer effect. *Thin Solid Films* 518, 661-667 (2009).

- [24] El-Said, W. A., Yea, C. H., Kwon, I. K., Choi, J. W. Fabrication of electrical cell chip for the detection of anticancer drugs and environmental toxicants

effect. *Thin Solid Films* 3, 105-112 (2009).

- [25] Pearce, T. M., Wilson, J. A., Oakes, S. G., Chiu, S. Y., Williams, J. C. Integrated microelectrode array and microfluidics for temperature clamp of sensory neurons in culture. *Lab Chip* 5, 97-101 (2005).