

Microelectrode Array기술의 현황과 전망



이화여자대학교 전자공학과
전상범
E-mail : juns@ewha.ac.kr

서론

Microelectrode array (MEA)의 사전적 의미는, 마이크로 수준의 크기를 갖는 전극들이 어레이 형태로 제작된 전극을 의미한다. MEA는 마이크로 이하의 패턴이 제작 가능한 반도체미세공정 기술을 이용하여 제작되는데, 수십 마이크로미터 정도의 크기를 갖는 신경세포 (neuron)들로부터 발생된 활동전위 (action potential)를 비롯한 전기적 특성의 변화를 기록하고 자극 할 뿐만 아니라 세포 성장 컨트롤과 인공 신경회로망 구성 등 다양한 신경과학 연구분야에서 사용되고 있다. MEA는 크게 목적에 따라 크게 두 가지로 나뉘는데, 그림 1(A)와 같이 체외 환경 (in vitro)에서 배양된 신경세포나 뇌 절편으로부터 신경신호를 측정하기 위한 평판형 (planar) MEA와 그림 1(B)와 같은 체내 환경 (in vivo), 즉 뇌 안에 삽입하여 신경세포의 신호를 측정하기 위한 탐침형 (depth-type) MEA로 구분된다. 그러나 현재 MEA라는 용어는 관습적으로 평판형 MEA를 의미한다. 본 글에서는 평판형 MEA의 제작과 활용 등에 대해 살펴보고자 한다.

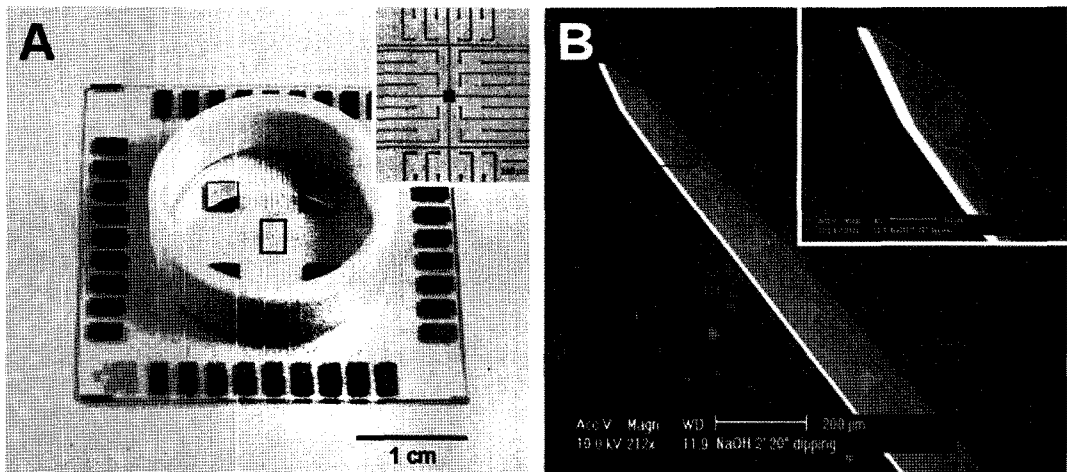


그림 1. Microelectrode array (A) 평판형 MEA와 전극부분 확대사진! (B) 탐침형 MEA.

MEA를 사용한 최초의 시도는 1972년 미국 하버드 대학의 C.A. Thomas, Jr.가 배양된 근육세포 (myocyte)에서 전기신호를 측정하는 것이라고 알려져 있다. 그 후, 1980년대 초반에 Univ. of North Texas의 G. Gross는 쥐의 척추에서 추출한 신경세포로부터 자발적인 활동전위를 측정하는데 성공하였다. 또한 Univ. Illinois at Urbana-Champaign의 B. C. Wheeler와 California Institute of Technology의 J. Pine 등과 같은 선구자적인 연구자들은 평판형 MEA 위에 신경세포를 배양하여 신경회로망 연구에 사용하는데 크게 기여하였다. 특히 B. C. Wheeler는 MEA위에 'microcontact printing'이라는 방법을 이용하여 MEA 표면의 특성을 바꿔줌으로써 신경세포를 원하는 패턴에 따라 배양할 수 있는 기술을 개발하였으며, J. Pine은 신경세포를 전극 바로 위에 고정할 수 있는 'neurocage'의 미세구조를 개발하여 신경회로망의 분석을 용이하게 하였다. 그 이후, 공학과 신경과학 분야의 눈부신 발전과 더불어 MEA를 이용한 연구가 활성화되어 왔으며, 신경생리학뿐만 아니라 인공적인 신경회로망을 개발하여 활용하려는 공학적인 연구까지 다양한 분야의 연구에 활용되고 있다.

MEA의 구조 및 동작원리

MEA는 일반적으로 투명한 유리기판 위에 반도체공정을 이용하여 제작된다. 다수의 전극이 어레이 형태로 배치되어 있으며, 그림 2에서와 같이 전도성 금속 도선은 그 말단에서 신경세포와 인터페이스를 이루는 전극면적(주로 지름이 10~30 μ m인 원형이나 사각형 형태)을 제외하고 절연막으로 덮여 있기 때문에, 전극 주위에 위치한 세포에서 발생된 전기신호만을 선택적으로 측정하게 된다. 전극부분은 매우 작은 크기로 인해 임피던스가 높기 때문에 세포로부터 전기신호를 효과적으로 측정하기 위해 백금도금을 통해 임피던스를 수십~수백 배로 낮추는 기술을 적용하는 것이 일반적이다. 또한 배양된 세포의 모습을 보다 잘 관찰하기 위해 불투명한 금속선 대신 투명하면서 전도 특성이 좋은 ITO (indium-tin oxide)를 도선으로 사용하기도 한다.

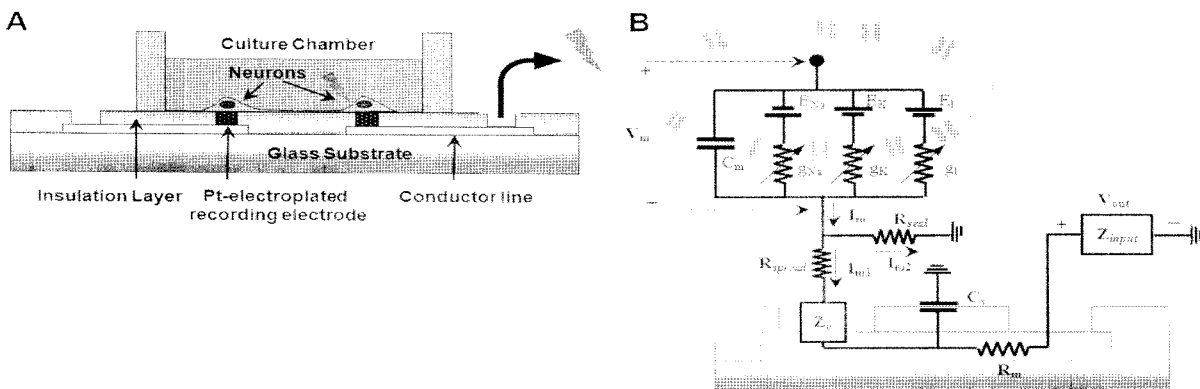


그림 2. MEA의 구조 및 동작원리 (A) MEA의 구조 (B) MEA를 이용해 신경세포의 활동전위가 기록되는 원리를 표현한 등가회로.

MEA for neural interface

앞에서 설명한 바와 같이 MEA는 주로 신경세포로부터 발생하는 전기신호, 즉 활동전위를 측정하기 위해 사용된다. 신경세포를 전극 위에 수주에서 몇 달 동안 배양하여 네트워크를 형성한 후에, 신경세포에서 발생하는 활동전위를 측정할 수도 있으며 실험동물의 뇌 절편을 직접 전극 위에 위치시켜서 하부에 위치한 전극에서 신호를 측정할 수 있다. 신경세포의 전기적인 활동을 측정하는 대표적인 방법인 패치클램핑 (patch-clamping) 방법과 비교해 볼 때, MEA를 이용하여 배양된 신경세포로부터 신경신호를 측정할 때는 장기간 세포를 손상시키지 않고 측정하는 것이 가능하기 때문에, 신경세포가 성장해 감에 따라 변화하는 신경신호의 패턴을 측정하는 것이 가능하다. 또한 몇 주 이상 성장 후에는 신경세포는 크게 이동하거나 분화하지 않으므로 같은 세포로부터 반복

적인 측정이 필요한 실험에 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 뇌 절편을 MEA 위에 위치시켜 실험할 경우에는 많은 신경세포들의 뇌 안에서의 연결이 유지되기 때문에, 실제 뇌에 존재하는 신경회로를 연구하는데 도움이 된다. 그러나 이 경우에는 뇌조직의 활동전위를 기록할 수 있는 시간이 비교적 짧으므로 단기간의 실험에는 문제가 없지만, 장기간 조직을 유지하는 것이 힘들다는 단점이 있다.

MEA는 수십 마이크로미터의 크기를 갖는 미세전극을 통해 개별 신경세포로부터 신호를 측정할 정도로 높은 spatial resolution을 가진다. 그러나 이론적·실험적으로 전극과 신경세포와의 거리가 멀어짐에 따라 측정되는 신호의 크기가 매우 급격히 감소하므로, 전극 가까이 신경세포를 위치시켜 거리상의 문제점을 보완하기 위한 연구가 시도되어 왔다. 그림3(A)에서와 같이 신경세포를 전극 위에서 움직이지 못하도록 고정할 수 있는 마이크로 구조물을 전극 주위에 형성하는 방법이 개발되기도 하였으며, 전극 표면에 신경세포의 접착 및 성장을 촉진시키는 물질을 전극 주위에 패터닝하여 신경세포가 그 위에서만 자라도록 하는 방법도 다양하게 연구되어왔다. 그림3(B)에서 보인 결과는 microcontact printing 기술을 이용하여 신경세포가 전극을 통과하여 자라도록 한 결과를 보여준다. 또한, 그림 4에서는 전극 하나 당 신경세포 1~2개로 이루어진 저밀도의 신경회로망에서도 신경 신호가 네트워크를 따라 전달되는 것을 MEA를 사용하여 보였다.

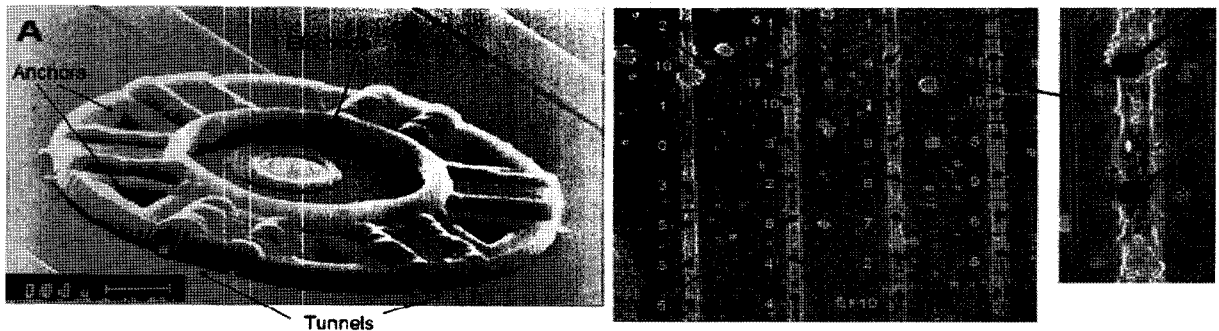


그림 3. 전극 주위에 세포를 위치시키기 위한 방법 (A) 신경세포를 고정하기 위한 'neurocage' 구조물²(B) MEA표면처리를 통해 전극을 따라 신경세포가 자라난 모습³.

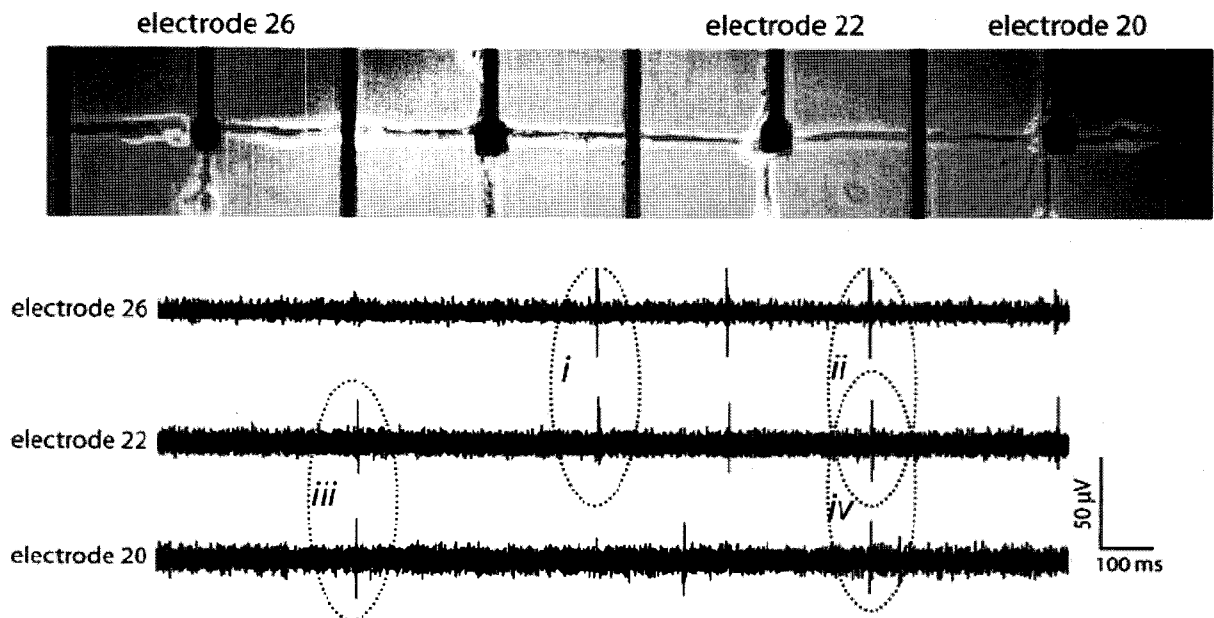


그림 4. 전극 위에 패터닝된 저밀도 신경회로망과 MEA를 통해 측정된 신경세포의 활동전위⁴.

MEA for biosensors

MEA의 여러 가지 특징 중에 다채널의 신호를 동시에 기록 가능하다는 점은 MEA를 cell-based biosensor로 활용하는데 있어 큰 장점이 된다. 외부로부터의 자극이나 환경변화에 대한 세포의 반응을 전극의 수만큼 많은 세포들로부터 동시에 측정할 수 있기 때문에, 예전에는 수십, 수백 번에 걸쳐 반복했어야 하는 측정이 MEA를 이용하여 간편하게 이루어질 수 있다. 기본적으로 MEA는 전기적인 신호를 측정하기 때문에, 측정대상이 되는 세포는 신경세포, 심장세포, 근육세포 등과 같이 전기신호를 발생시키는 세포 (electrogenic cell)이어야 한다. MEA를 cell-based biosensor로 활용하는 대표적인 방법은 신경세포를 배양하여 drug screening에 사용하는 것을 들 수 있다. 서론에서 언급했던 Dr. Guenter Gross 연구팀은 수십 년 간 다양한 약물들이 신경계에 미치는 영향을 MEA 시스템을 이용하여 연구해왔다. 또한 망막에서 추출한 세포를 이용하여 빛에 대한 반응을 연구하는 도구로도 널리 사용되고 있다. 앞에서 나열한 세포뿐만 아니라, 목적에 따라 세포 막에 특정 자극에 반응하여 이온들의 이동을 야기할 수 있는 이온채널을 삽입하여 그 이온들의 흐름을 측정할 수도 있다. 그 예 중의 하나로서 그림 5에서와 같이 특정 냄새 분자에 반응하여 발생하는 Ca^{2+} 이온들의 흐름을 MEA를 이용하여 측정하는 것이 가능하다.

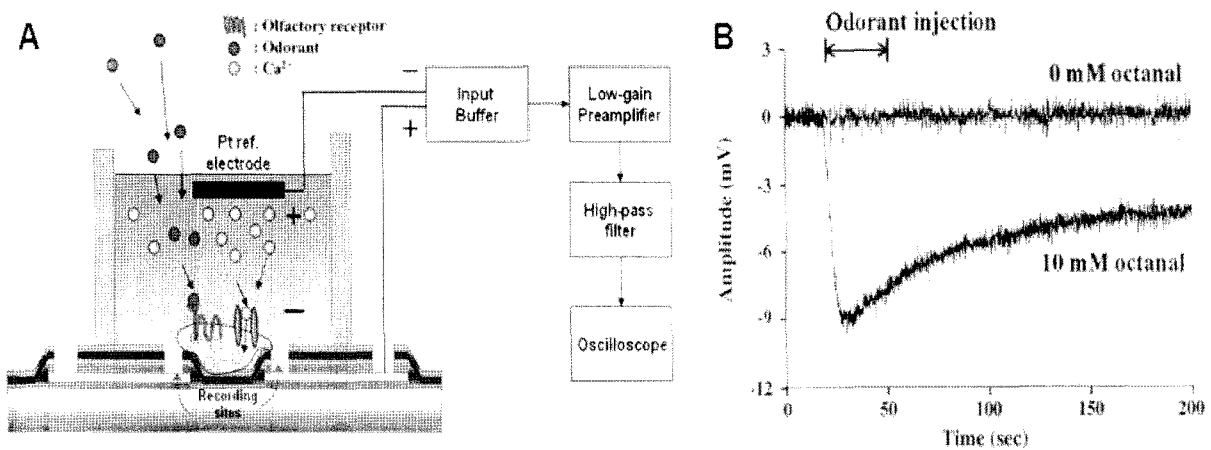


그림 5. 냄새분자를 검출하기 위한 MEA 시스템 (A) 시스템 모식도 (B) 냄새분자(odorant)를 가했을 때, receptor와의 결합반응이 MEA를 통해 전기적으로 측정되었다.⁵

결론 및 향후 전망

다수의 신경세포로부터 신경신호를 측정하기 위해 MEA가 개발된 이후, 지난 30여년간 다양한 기술들이 개발되고 MEA 시스템에 적용되어 많은 연구 성과를 만들어 내었다. 특히 주목할 점은 MEA 연구는 생물학, 신경과학, 전자공학, 재료공학 등 수많은 학문 분야의 지식이 총집합된 연구분야이기 때문에 항상 새로운 적용 가능한 기술들이 있다고 해도 과언이 아니다. 점점 더 정교해지는 반도체미세공정기술의 도움으로 MEA는 보다 높은 밀도, 많은 수의 전극이 집적된 시스템이 개발되고 있으며 현재 1000개 이상의 전극이 집적된 MEA가 소개된 바 있다. 뿐만 아니라, 기록되는 신경신호의 양이 점차 기하급수적으로 많아지면서, 이와 같은 생체신호를 처리할 수 있는 신호처리기술과 IC의 개발 등도 함께 요구되고 있다. 점차 MEA 기술이 보편화되면서, 신경과학이나 신경공학을 연구하는 그룹을 중심으로 그 시스템에 대한 수요가 증가하였고, 현재 여러 회사들이 electronics를 포함하는 전체 MEA 시스템을 판매 중에 있다. 또한 생물학적인 관점에서도 연구자들이 보다 손쉽게 MEA 시스템을 연구에 활용할 수 있도록 하기 위해, 세포를 동면시켜 시스템과 함께 판매하는 방법도 머지 않아 개발될 것

으로 보인다. 마지막으로, MEA를 이용한 연구의 또 다른 장점은 다양한 어플리케이션에 있다. 각기 다른 목적을 가지고 다양한 세포를 이용하여 연구를 수행하는 연구그룹들이 MEA를 이용하고자 할 경우, 반도체공정기술의 눈부신 발전으로 현재 큰 어려움 없이, 원하는 목적에 맞도록 전극의 배치 및 크기, 물질 등을 customize하여 제작할 수 있다. 뿐만 아니라, MEA는 단순히 세포가 발생시킨 전기적 신호를 측정하는 용도뿐만 아니라, 다양한 형태와 레벨의 전기자극, 전기장을 이용한 DNA transfection, 혹은 dielectrophoresis (DEP) 방법을 이용한 세포 이동 등 다양한 용도로 활용될 수 있다.

참고문헌

1. Jun, S.B. et al. Modulation of cultured neural networks using neurotrophin release from hydrogel-coated microelectrode arrays. *J Neural Eng* **5**, 203-13 (2008).
2. Erickson, J., Tooker, A., Tai, Y. C. & Pine, J. Caged neuron MEA: a system for long-term investigation of cultured neural network connectivity. *J Neurosci Methods* **175**, 1-16 (2008).
3. Nam, Y., Chang, J., Khatami, D., Brewer, G.J. & Wheeler, B.C. Patterning to enhance activity of cultured neuronal networks. *IEE Proc Nanobiotechnol* **151**, 109-15 (2004).
4. Jun, S.B. et al. Low-density neuronal networks cultured using patterned poly-l-lysine on microelectrode arrays. *J Neurosci Methods* **160**, 317-26 (2007).
5. Lee, S.H., Jun, S.B., Ko, H.J., Kim, S.J. & Park, T.H. Cell-based olfactory biosensor using microfabricated planar electrode. *Biosens Bioelectron* **24**, 2659-64 (2009).