

극미량 유체 제어 기술과 랩온어칩

(Microfluidics and Lab-on-a-chip)

■ 장준근 / 서울대학교 전기컴퓨터공학부 교수, (주) 디지털바이오테크놀로지 대표이사

Lab-on-a-chip이란?

랩온어칩 (Lab-on-a-chip)이란 미세전기기계시스템 (MEMS, Micro Electro Mechanical System)을 생물학, 의학 기반의 바이오 기술과 융합한 것으로, 하나의 생물학 실험실, 혹은 임상 검사실 (lab-)에서 수행하는 모든 과정을 하나의 칩 (-a-chip) 상에서 (-on-) 간단하게 구현함을 의미한다.

일반 생물학 혹은 의학 실험실에서 복잡한 과정을 거쳐 진행되는 임상 실험을 하나의 칩 상에서 진행하기 위해서는 수 나노 리터에서 수십 마이크로 리터의 시료를 정확하게 이송, 분배, 혼합하는 고도로 집적화 된 각 요소들이 유기적으로 결합되어 시스템화되어야 한다. 이는 반도체 공정을 이용한 미세 가공 기술을 통하여 실현가능하며, 최근에는 시스템의 구조가 복잡하고, 극 미세한 형상까지 구현할 수 있게 됨으로써 더욱 연구가 활발하게 진행되고 있다. 특히, 기존의 실리콘 가공 뿐 아니라 유리 혹은 플라스틱 재질을 이용한 가공 방법이 개발되고 응용되면서, 생명 과학 실험에서 반드시 갖추어야 할 생체적합성 (biocompatibility - 시스템에 의한 생체 물질의 영향이 없는 것) 과 대량생산의 용이함을 확보하게 됨으로써 일회용 랩온어칩 시스템을 개발, 상용화 할 수 있는 기틀이 마련되었다고 할 수 있다.

즉, 바이오 기술과 나노 기술을 접목하여 21C 핵심 기술로 떠오르는 랩온어칩 기술은 수 나노 리터에서 수십 마이크로리터의 시료를 정확하게 이송, 분배, 혼합

하는 “극미량 유체제어 기술 (마이크로플루이딕스, Microfluidics)” 과 극소형 일회용 플라스틱 미세 가공물을 대량 생산하는 기술에 근간을 둔다고 할 수 있다.

BioMEMS (Bio Micro Electro-Mechanical System)와 랩온어칩 (Lab-on-a-chip)

반도체 칩 제작 기술에 그 뿌리를 두고 있는 바이오멤즈 기술은 반도체의 메모리 칩 등에 이용되는 실리콘 웨이퍼, 유리 웨이퍼, 플라스틱 등의 재료의 미세 가공을 통해서 우리가 원하는 검사, 치료, 처치 등의 목적을 수행하도록 만들어진 일련의 아주 작은 전기-기계-생물-화학 복합시스템, 그리고 이를 개발하기 위한 제반 기술을 말한다. 제작된 시스템의 크기는 주로 수 마이크로미터(1/100000 미터)에서 수 밀리미터 정도의 크기를 가지며, 제작한 마이크로 시스템이 사람의 몸 안에 이식이나 삽입을 목표로 하는가 혹은 그렇지 않은가를 기준으로 크게 두 가지로 분류된다.

혈관 질환을 진단하는 직경 1 밀리미터 이내의 로봇형 마이크로 내시경, 1/100 밀리 미터 크기의 마이크로 주사 바늘, 약물이나 효소 등의 지속적인 공급을 위한 약물전달용 마이크로 펌프 등은 사람의 몸 안으로 미세 시스템이 삽입이 되는 경우로 생체와의 친화성, 혈액



적합성 등이 매우 중요한 요소가 된다. 이러한 분야를 “의료용 바이오멤즈 (Biomedical MEMS)”라고 하며, 신경 전극 (Neuronal prothesis), 인공 눈, 인공 후각 또한 이 분야의 대표적인 연구 성과물이며 미래의 새로운 의료 환경의 구축에 중요한 핵심 기술로 활발한 연구가 진행되고 있다.

반면, DNA칩 (DNA Chip)으로 널리 알려진 “생명 공학용 바이오멤즈 (Biotechnological MEMS)”는 미세 가공의 장점을 활용하여 보다 효율적이고 빠르고 정확한 생명공학 검사 및 실험을 수행할 수 있는 일련의 기기와 장비의 제작과 응용 기술을 지칭한다.

DNA Chip을 이용하여 유전자의 염기 서열 분석이나 유전 질환의 검사를 보다 빠르고 정확하게 수행하는 것이 대표적인 “생명공학용 바이오멤즈”의 응용이라고 보면 된다. 이런 경우 기존의 검사 방법에 비해 대략 1/10 ~ 1/20 정도의 시간에 진단을 수행할 수 있으며, 필요한 약품이나 혈액 등의 생체 조직의 양도 1/10 ~ 1/100 정도로 줄게 되어서 보다 더 높은 효율성을 가지게 된다.

이러한 DNA 칩과 단백질 칩 등의 마이크로어레이칩은 DNA나 단백질 등을 기판 위에 미세하게 배열하여 고정하고, 분석 대상 검체와 반응시켜 특정 DNA 혹은 단백질의 유무에 따른 반응 양상을 분석함으로써 유전 질환 등의 각종 질병을 진단하는 것으로 국내외의 많은 업체들이 상품화를 완료하였거나, 준비중이다.

그러나, 이러한 마이크로어레이칩을 이용한 유전질환의 임상적 검사를 위해서는 바이오칩의 준비, 유전자 증폭 등의 분석 대상 시료에 대한 복잡한 전처리 과정, 반응의 유도 및 바이오인포매틱스를 이용한 데이터의 분석 등의 복잡한 과정이 필수적이며, 이러한 과정을 수행할 수 있는 숙달되고 잘 훈련된 전문가와 고가의 다양한 부가 장비가 필수적이며, 이러한 제한점이 DNA칩을 환자에 대한 질환 진단용으로 널리 쓰이는데에 큰 장애물이 되고 있다. 실제로, 2000년에 미국에서 나온 한 보고서에는 DNA chip 검사를 수행하기 위해서 필요한 한 세트 장비의 평균 가격이 대략 32만

불 (약 4억원)에 달하고 있는 실정이라고 말하면서 이러한 막대한 장비 비용이 숙련된 실험자의 필요성과 더불어 DNA chip을 이용한 검사의 확대에 큰 장애가 됨을 지적하고 있다.

따라서, 실험자의 숙련도나 고가의 전용 장비의 유무에 관계없이 검사의 신뢰성을 확보하기 위한 방법이 자연스럽게 연구되기 시작했으며, DNA칩 등의 일련의 바이오칩의 실험 과정 자체를 소형의 플라스틱 칩 상에 구현하는 Lab-on-a-Chip (LOC; 랩온어칩, 랩칩 혹은 마이크로플루이딕칩) 기술이 바로 그것이며, 가장 진화된 형태의 바이오칩이라고 할 수 있다.

마이크로플루이딕스 (microfluidics) 와 랩온어칩 (Lab-on-a-chip)

대부분의 생물학적인 미세 시스템은 미세 유동 (microfluidics) 기술을 응용하여 유체의 극소량을 제어하고 분석하는 형태로 개발이 진행되고 있다. 이는 생물학이나 의학에서 다루는 대부분의 시료 및 시약이 액상으로 존재하기 때문으로, 이로 인하여 미세 유체역학에 대한 이해가 필수적이라 하겠다.

Micro라는 말은 앞서 설명한 바와 같이 실험장비의 소형화를 의미하는 말로서, 이러한 소형화는 공간 절약의 의미 외에도, 후대가 간편하고 대량생산이 용이하다는 이점을 가지고 있다. 뿐만 아니라, 이러한 기계의 소형화 및 자동화는 기존의 실험에서 사용되던 많은 양의 생체 시료나 반응 시약의 양을 획기적으로 줄여, 실험을 수행하기 위한 비용을 대폭 줄일 수 있고 피험자의 고통을 덜어 줄 수 있다는 이점이 있다. 즉, 환자의 혈액이나 조직의 채취가 최소화되어 환자의 고통이 줄게 되며, 신생아나 소아와 같이 많은 양의 혈액 채취가 불가능한 환자에게도 보다 양질의 의료 서비스를 제공할 수 있게 된다는 점에서 그 이점을 찾을 수 있다.

Fluidics라는 말은 일반적으로 유체를 의미하는데, 여기서는 미세한 소자 내에서 생체시료나 시약 등의 유체를 이송, 분리, 혼합 등의 조절을 할 수 있는 기술을 의미한다. 이러한 기술이 중요한 이유는, 미세 유체를

다를 경우, 우리가 생활하는 세계에서는 발견하지 못하는 새로운 문제가 나타나게 되기 때문이다. 이에 대한 좋은 예로, 이슬이 나뭇잎에 매달려서 떨어지지 않거나, 애니메이션 '개미'에서 주인공 개미가 이슬에 갇혀 빠져 나오지 못한 장면, 혹은 소금쟁이가 물 위에 떠서 움직이는 등의 현상을 생각해보자. 매우 작은 양의 물을 채취했을 때 일어나는 현상 혹은 물과 아주 작은 물체가 접촉할 경우, 기존의 물 한 컵과는 전혀 다르게 움직이는 것을 알 수 있을 것이다. 마이크로플루이딕 소자에서는 많은 물리적 이론들이 새로 정립되어야 한다. 예를 들어 전기장이나 자기장을 통해서 유체 입자의 진로를 바꿀 수 있고, 미세 유체 시료가 구조물에 들러붙어서 떨어지지 않는 등 전혀 새로운 현상들이 있다. 최근에는 이러한 기술을 이용하여 극미세 유체에서 나타나는 현상들을 조절할 수 있게 됨으로써 이를 이용하여 기존에는 수행하지 못했던 전혀 새로운 기능을 수행할 수 있게 되었다.

이는 초기의 간단한 채널을 이용하여 시료를 이송하고, 분리하던 것으로부터 출발하여 밸브나 측정부, 반응로, 미세검출 시스템, 필터부 등의 미세 요소를 이용한 간단한 시스템의 개발로 이어지면서, 최근에는 전체 실험 과정이 하나로 통합되면서 하나의 칩에 집적화 된 형태로 기술 개발이 진행되고 있다. 이러한 랩온어칩을 구동하고 분석하는 부가 장비의 소형화도 함께 진행되고 있어 곧 실험실을 가방이나 주머니에 넣고 다닐 수 있게 됨을 말하며, 이는 또한 실험 과정에서 시료의 분배 등을 위한 파이펫 등의 스포이드, 각종의 일회용 플라스틱 그릇 (plastic ware) 등을 이용하지 않고 모든 실험과정을 자동적으로 수행함을 말한다.

따라서 실험 및 분석 과정을 작은 플라스틱 칩 상에서 구현할 경우, 현장에서 바로 의학적, 생물학적인 정보를 신속하게 획득하는 것이 가능해지는데, 이는 병원 및 실험실의 현장, 보건소, 학교, 전쟁터, 환경 조사 현장, 산업 현장 등 즉각적인 정보 획득의 수요가 있는 모든 곳에서 이러한 랩온어칩 기술이 광범위하게 활용될 수 있음을 의미한다. 즉, 마이크로플루이딕 기술을 이용한 랩온어칩 기술은 병원의 임상 검사실이나 생명공학 연구실에서 진행되는 일련의 실험 과정을 통합하

여 실제 반응이 일어나는 미세 플라스틱 칩과 들고 다닐 수 있는 소형의 미세 분석 기기로 구현함으로써 개인화, 분산화 되고 있는 미래의 의료 및 생명공학 환경에 가장 적합한 하드웨어 솔루션으로 각광을 받고 있다. 대부분의 경우 수 초에서 수 분 이내에 모든 검사가 완료되어 정량화된 디지털 정보가 우리에게 주어지게 된다.

즉, 마이크로플루이딕스를 이용한 랩온어칩 시스템은 PDA처럼 쉽게 휴대가 가능해서 이동성 및 운반성이 높아지는 장점이 있다. 이 경우 시료(환자의 혈액이나 타액 등)의 획득장소에서 즉각적인 검사 및 결과의 획득이 가능하기 때문에 진료 및 처치의 효율이 향상된다. 또한 설비비 및 생산비용이 감소하고, 시료가 절약되며, 이로 인해 대상물(혹은 환자)로부터의 시료 채취가 감소하여 환자의 고통이나 채취 비용이 감소하게 된다.

게다가 시스템 전체의 동력 소비 및 유지비용이 감소하는 장점이 있는데, 이전의 의료 생물학 분야에서의 분석 시스템들은 시료의 채취 및 보관, 처리, 분석 등의 과정에서 많은 장비들이 개입되기 때문에 전체적인 동력 소비 및 장비 유지비용이 높을 수밖에 없었다. 이에

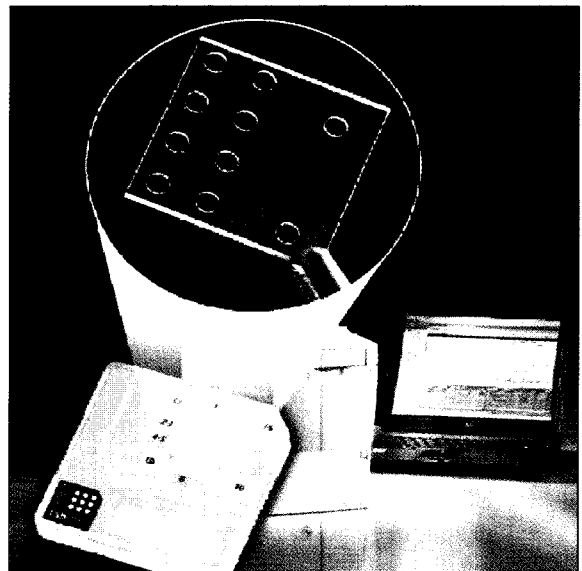


그림 1 Bioanalyzer based on the microchip capillary electrophoresis (Caliper & Agilent Co.)



비하여 최근 개발되고 있는 통합된 랩온어칩 미세 분석 시스템의 낮은 동력 소비 및 유지비용은 매우 중요한 이점이 된다. 이는 병원이나 연구소 등의 경영 개선에도 바람직한 결과를 주며, 신약 개발, 진단 등에 걸리는 시간과 비용을 절대적으로 줄여줌으로서 보다 효율적인 연구 개발을 가능하게 하는 장점 또한 막대하다고 할 수 있다.

또한 검출 부피와 유속이 감소하기 때문에 분석 시 검출 감도가 향상되며, 시료의 양이 지나치게 적을 때에도 분석이 가능하다는 점 역시 중요한 이점 중 하나다. 실제로, 혈액 검사를 하기 위한 채혈량은 지금은 수십 cc로 환자에게 많은 부담을 주지만, 이러한 극미세 분석 기기가 이용되면 수 마이크로 리터 (1 마이크로 리터는 1 cc의 1/1000)의 혈액이면 같은 검사를 수십 초의 시간 안에 수행 할 수 있다.

아울러, 생명공학자들은 대형 공용 장비 없이도 고난이도의 연구, 신약 개발 및 스크리닝 등을 작은 개인용 기기를 가지고 수행 할 수 있게 되어 연구 개발에 필요한 시간과 노력을 최소화 할 수 있게 되어 산업적, 사회적 파급 효과가 막대하다고 할 수 있다.

지난 몇 년 동안 유전자 분석 분야에서 미세 분석 시스템이 매우 활발하게 적용되어 왔는데, 이는 휴먼 지놈 프로젝트 (Human Genome Project)와 같은 대형 프로젝트의 발전이 계기가 되었다. 현재 쓰이는 방법은

많은 비용과 시간, 시료가 요구되므로, 미세 분석 시스템은 이러한 문제점을 해결하기 위한 대안으로 제시되고 있다. DNA chip외에도 DNA 시퀀싱 (Sequencing)에 활용하기 위하여, 미세 채널에 젤을 주입한 전기영동 분석 시스템이 개발되었다.

또한, 유전자 자동 증폭 (PCR: Polymerase chain reaction)과 시료의 세척, DNA 시퀀싱 (sequencing) 등 유전자 분석에 사용되는 일련의 과정들을 자동으로 구현할 수 있는 소자들의 개발도 활발하게 진행되고 있다. 1994년 사진 식각 공정을 이용하여 유리 웨이퍼 상에 구현한 DNA 분석을 위한 첫 번째 미세 소자가 출현하였는데, DNA 이중 나선의 단편을 주입한 후, 젤 전기영동법을 이용하여 분리하고, 레이저 유도 형광을 이용 분석 결과를 검출하는 방식으로 되어 있었다. 이러한 시스템은 최근 다중화의 방향으로 계속적인 연구가 진행되는 상황이다.

DNA chip은 현재 단백질 칩 (protein chip) 이나 세포 칩 (cell chip) 의 형태로 개발이 진행되고 있는데, 이는 DNA 칩이 가지고 있는 한계 때문으로, 실제적인 질환이나 증상과 DNA는 그 상관관계가 단백질이나 단위 세포보다 낫다는 데에 중요한 이유가 있다. 또한 대부분의 biotechnological 미세 시스템은 의료 처치 (in-vitro medical diagnostics) 분야에서 활용되어 환자의 상태 관찰이나, 당뇨 진단기, 임신 진단 시약, 콜레스테

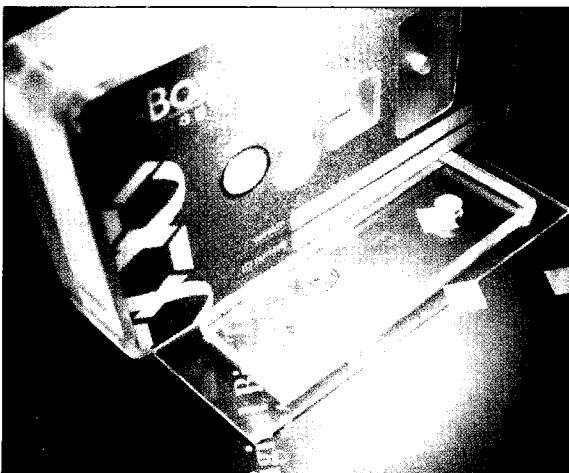




그림 4 RBC hemocytometer LOC

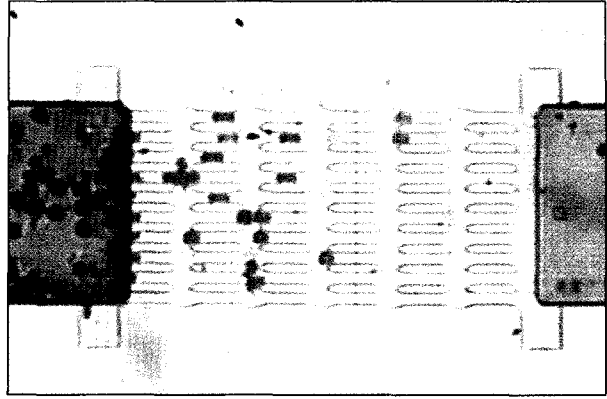


그림 5 적혈구가 micro hemocytometer를 통과하는 모습

를 진단기와 같은 가정용 키트 분석기에 사용하기 위한 소자들이 개발되고 있는데, 이러한 분야에서 시스템의 미세화는 복잡한 전 처리 과정을 단순화시키며, 적은 시료로도 분석을 가능하게 하는 POC (point-of-care) 개념으로 개발이 된다. 화학적 분석 (chemical analysis) 분야에서 기존의 크로마토그래피 (chromatography), 전기 영동 (electrophoresis), 질량 분석기 (mass spectrometry) 등을 대체할 미세 시스템의 개발 역시 활발하게 이루어지고 있다.

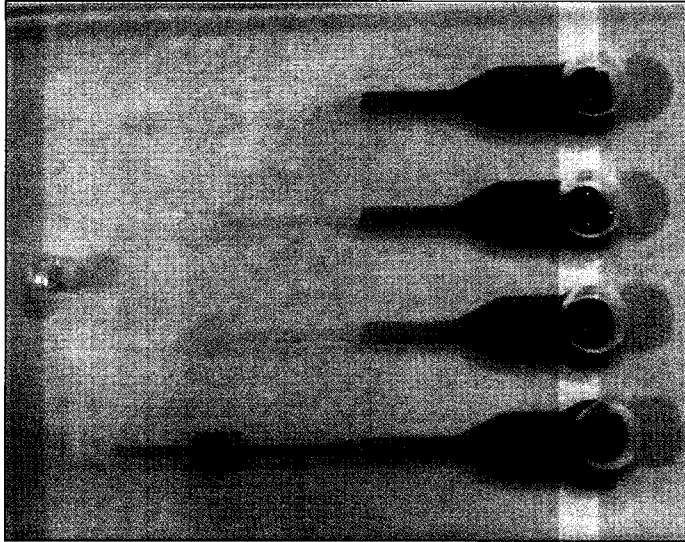
BioMEMS는실제적으로 DNA 칩이나 단백질 칩 보다는 앞서 설명한 랩온어칩 분야에서 더욱 활발한 응용을 보이는데, 이는 세포를 분리하거나, 단일 세포를 조작하거나, 분석하는 작업들이 가지고 있는 유용성 때문이다. 세포를 분리하기 위한 미세 필터, DEP (Dielectrophoresis) 전극, 레이저를 이용한 단일 세포 포획, 전기장을 이용한 포획 등의 각종 기법들이 개발되고 있으며, 전기적이거나 기계적인 분석을 가능하게 하는 칩들이 개발되고 있다. (주) 디지털바이오테크놀로지에서는 PDMS 칩에서 세포의 집중(focusing) 기술을 이용하여 두 종 이상의 세포를 개별적으로 검출하는 시스템을 개발한 바 있으며, 국외에서는 미국의 칼텍에서 형광 물질을 이용하여 특정 세포를 검출한 후, 유동의 흐름을 조절함으로써 그 세포를 분리해내는 세포 분리소자를 개발한 바 있다. 그림 2은 마이크로 칩 기반의 flow cytometer의 사진이며, 그림 3은 칼텍에서 개

발한 세포 분리소자를 보여주고 있다.

또한 혈액 내부에 있는 백혈구 혹은 적혈구의 형태 분석이나 세포의 반응 유도, 체외 수정을 위한 난자의 이송 및 수정 유도 등의 분야에도 미세 시스템은 활발하게 적용되고 있다. Fig. 5는 적혈구의 형태를 분석함으로써 혈액 내 특정 약품의 효과를 검토하거나 질환의 발현 양상을 추측할 수 있는 PDMS 기반의 RBC (적혈구, red blood cell) haemocytometer를 보여주고 있다. (그림 4, 5)

또한 이 외에도 세포 센서를 제작하기 위한 세포 부착 조절 연구, 세포의 미세 조작 연구 및 전기임피던스 분석법 (EC detection), 전기 화학 분석법 (Electrochemical detection) 등의 개발이 활발히 이루어지고 있다.

우리가 실생활에서 많이 사용하는 ABO식 혈액형 분석도 플라스틱마이크로머시닝 기술과 마이크로 플루이드스 기술을 이용하여 하나의 랩온어칩 시스템으로 활용할 수 있다. 이는 각 혈액형에 대한 표식 시약과 시험하고자 하는 미소 혈액을 칩 상에서 혼합하여 혈액의 응고 반응을 유도하고 마이크로 플루이드 채널을 통과 시킴으로써 응고된 혈액과 응고되지 않는 혈액의 이동도 차이에 의해서 가시적으로 혈액형을 판단할 수 있는 시스템이다. 이 시스템에서도 일반 랩온어칩 시스템처럼 시약의 양을 획기적으로 줄일 수 있다는 장점과 미세한 양의 혈액이 필요하기 때문에, 실험자의 고통을 줄일 수 있다는 장점 및 간단하게 혈액형을 판별할 수



이러한 새로운 도구를 통해서 우리는 보다 정확

있다는 장점이 있다. (그림 6)

이 외에도 혈액응고 속도를 실시간으로 측정할 수 있는 칩, 특정 시료를 일정한 비율로 혼합할 수 있는 칩 등 랩온어칩 기술은 많은 분야에서 활용되고 있다.

결론 : 새로운 도구(tool)의 필요성

이렇듯 바이오멤즈 기술, 특히 가장 발전된 형태의 바이오칩 기술인 마이크로 플루이딕스를 이용한 랩온어칩 기술은 기술 수준의 난이성, 기술의 파급 효과와 경제적, 산업적 가치가 매우 높은 신기술로서 21세기의 생명과학 혁명을 가능하게 하는 도구(tool)라고 말할 수 있다. 이러한 새로운 도구를 통해서 우리는 보다 정확

하고 많은 바이오 정보를 보다 빠르고 편리하게 획득하고 활용하게 될 것이다.

이제 모든 의사들이 주머니 속에 임상 검사실을 넣고 다니면서 환자를 진단하고 직접 처방을 내리게 되는 시대가 올 것이다.

[참고 문헌]

박석원, 악성종양환자의 혈액 점도와 적혈구 변형성에 관한 연구, 서울대학교 의과대학 의학석사논문, 2000

McMillan DE, Utterback NG, La Puma J, Reduced erythrocyte deformability in diabetes. Diabetes 27: 895-901, 1978

Braasch D, Red cell deformability and capillary blood flow. Physiol Rev 51: 679-

701

Seok Chung, Jung-Kyung Kim, Junha Park, Yongku Lee, Hyun-woo Bang, Sung-Jin Park, Chanil Chung, Dong-Chul Han, and Jun-Keun Chang, 2001, Development of serial dilution chip for cellular based analysis, Micro Total Analysis Systems 2001, 283-284, Monterey, California, USA, 21-25 Oct. 2001

Fu, Anne Y., Spence, C., Scherer, A., Arnold, F.H., Quake S.R., 1999, "A Microfabricated Fluorescence- activated Cell Sorter," Nature Biotechnology, Vol 17, Nov.