

Lab-on-a-chip에서 유체의 가시화

김혜림* · 한중훈*

The Need for Visualizing Microflows in Lab-on-a-Chip

Hye Lim Kim · Jong Hoon Hahn

과학은 항상 멀리 있기보다는 우리 생활의 일부였다. 그 옛날 달의 움직임을 이용하여 농사를 지었던 시대부터 휴대폰이나 PDA를 이용하여 언제 어디서나 편리하게 일을 처리하는 현재까지 과학이라는 거시적인 의미는 항상 우리의 삶을 차지하고 있다. 현재의 과학을 이끌어온 인간의 호기심은 여기서 그치지 않는다. 사람들은 더 많은 지적 호기심을 가지고 사물에 접근해 간다. 단지 화학 에너지를 전기 에너지로 바꾸면서 그 현상에 감탄하고 응용하여 생활에 적용하는 기술에 만족하지 않는다. 각 단계를 거치면서 “왜” 또는 “어떻게” 라는 의문을 가지면서 각각의 메커니즘에 접근해가고 더욱 자세히 보이지 않는 것을 알고자 한다. 결국 끊임없는 인간의 지적 호기심과 구체적 접근방법은 모든 과학현상을 직접 보고 확인하고자 하는 욕구를 가지게 한다. 우리는 현미경을 이용해서 우리의 표피 세포를 볼 수 있고 혈관 내의 혈액의 움직임을 관찰할 수 있다. 더 나아가 생명체

를 이루는 유전자를 발견하고 구조를 구체화하기도 한다. 대기의 흐름도 볼 수 있으며 전류의 흐름도 관측할 수 있다. 이제는 과학을 생활에서 느끼는 것을 넘어서 관찰하고 확인하는 과정이 일반화 되어가고 있다.

일반적으로 액체가 흐른다는 사실도 단순히 “흐른다” 라고 인식하기보다는 액체의 흐름을 과학적으로 접근하려 한다. 해양의 큰 대류를 보는 것처럼 소량의 액체의 움직임도 시각화하고 조절하려고 한다. 현재 가장 각광 받고 있는 Lab-on-a-chip 에 이용되는 기술들은 microfluidic flow를 관찰하고 제어하는 기술을 기반으로 하고 있다. Lab-on-a-chip 기술은 반도체 제작에 사용되는 식각(lithography) 기술을 이용하여 유리, 실리콘, 또는 플라스틱에 필요한 분석 장치들을 초소형으로 제작하여 원하는 물질을 고속, 고감도로 분석하는 기술로 그림 1에서 보여주듯이 시료의 전처리, 반응, 분리, 검출 등의 과정을 하나의 chip 위에서 연속적으로 수행 가능도록 한 화학 마이크로 프로세서이다. 따라서 수분 내지 수초의 분석시간에 모든 과정을 연속적으로 수행하기 때문에 사용되는 시료의 양 역시 수십 pL 정도로 매우 적다. 그러므로 눈으로 관찰할 수 없는 소량의 유체의 흐름을 파악하는 것은 lab on a chip 에서 중요한 과정이다. 따라서 현미경이나 CCD 또는 형광물질을 이용하여 유체를 쉽게 관찰할 수 있고 이를 바탕으로 flow성질에 따라 제어할 수 있는 기술을 발전시키고 응용할 수 있다.

움직이는 용액을 관찰하기 위해서 무엇보다도 움직임의 특성을 파악하는 것이 중요하다.

Laminar flow는 chip 내부에서 쉽게 관찰할 수 있는 미량유체의 흐름 중 하나로서 유체에 외부의 힘을 가하지 않았을 경우 접촉면의 다른 유체와 섞이지 않고 흐르는 것을 의미한다. 그림 2는 유체에 잉크를 넣

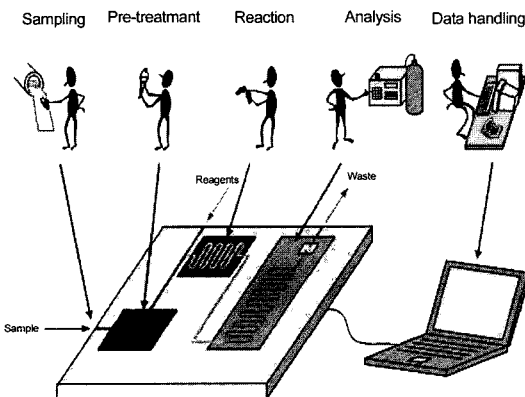


Fig. 1. The concept of lab-on-a-chip.

*포항공과대학교 화학과
E-mail : hahn@portich.ac.kr

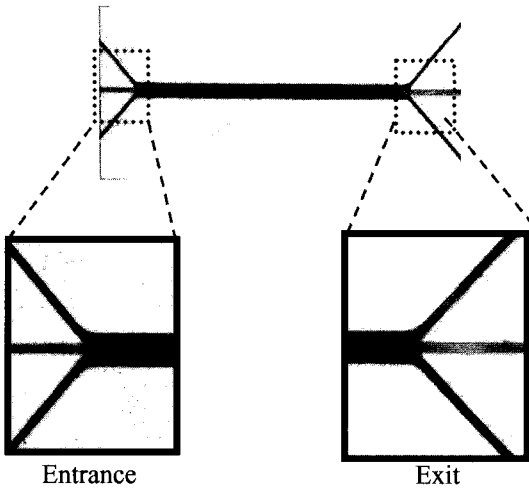


Fig. 2. Laminar flows.

어 laminar flow를 관찰한 것을 보여준다. 미세 채널에 물과 각각 다른 색을 띠는 잉크를 섞어 흐름의 상태를 관측하면 선형속도가 빠르기 때문에 액체의 흐름이 직선으로 되고, 액체의 각 부분이 채널 벽에 평행으로 움직이며 서로 섞이지 않음을 알 수 있다. 그림 3은 질량 분석을 위한 단백질 시료를 정제하기 위한 chip으로 전처리 방법으로 laminar flow사이에서의 물질의 확산에 기초한 추출 방법이다.

전처리하고자하는 단백질을 왼쪽 가운데 용기에 넣고 바깥쪽 용기들에는 추출 용매를 넣은 후 세 용액을 동시에 가운데 채널로 흘리면 가운데 채널에서 laminar flow가 형성되고 이때 분자량이 작은 salt와 같은 물질은 확산에 의해 바깥쪽 채널로 빠져나간다. 그러나 고분자량인 단백질 시료는 확산 속도가 느리므로 가운데 채널로 그대로 들어가게 되어 결과적으로 저분자량의 염류가 제거된 정제된 단백질 시료를 얻게 된다(그림 3).

Chip에 이용되는 또 다른 용액의 흐름은 모세관전기삼투(Electroosmotic flow : EOF) 현상이다. EOF

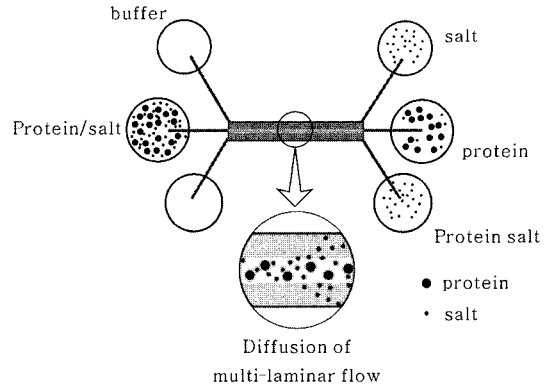


Fig. 3. Clean-up chip.

는 용액이 채워진 미세한 채널 양단에 전압을 걸어 용액을 흐르게 하는 방법으로 별도의 펌프나 밸브없이 용액의 흐름을 제어할 수 있다(그림 4). 따라서 모세관전기영동을 이용하여 분리분석을 할 수있고 쉽게 lab-on-a-chip 제작에 응용할 수있다.

EOF를 이용한 용액의 흐름과 압력에 의해 이동하는 용액의 흐름의 모습은 아래 그림 5와 같다. profile에서 볼 수 있듯이 외부의 압력으로 유체를 이동시켰을 경우 채널단면과 중심의 흐름속도의 차이로 넓은 유선모양을 형성한다. 반면 EOF의 경우 미세 채널 내에서 위치에 관계없이 용액의 흐름 속도가 일정하기 때문에 다양한 시료를 주입했을 때 시료의 검출 효율이 우수하여 분해능을 높일 수 있다.

실제로 그림6의 chip에서 EOF에 의해서 biogenic amine이 분리되는 것을 형광검출법으로 확인하였다..

Chip에서 EOF를 이용하여 biogenic물질과 형광물질을 혼합하기 위해서는 최적 채널 구조를 찾아야 한다. 그림 7은 서로 다른 3개의 채널 구조에서 형광물질과 buffer용액을 혼합하여 최적의 혼합 효율을 가지는 구조를 찾기 위하여 용액의 흐름을 관찰한 것이다.

혼합세포 중 특정 세포를 prep하기 위해 Treavlling Wave Dielectrophoresis(TWD) force를 이용한다.

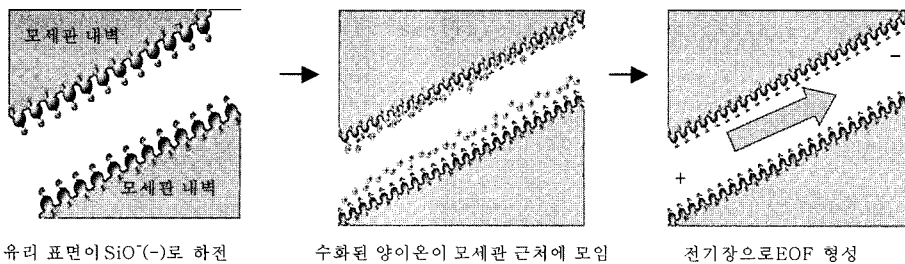


Fig. 4. Development of the electroosmotic flow.

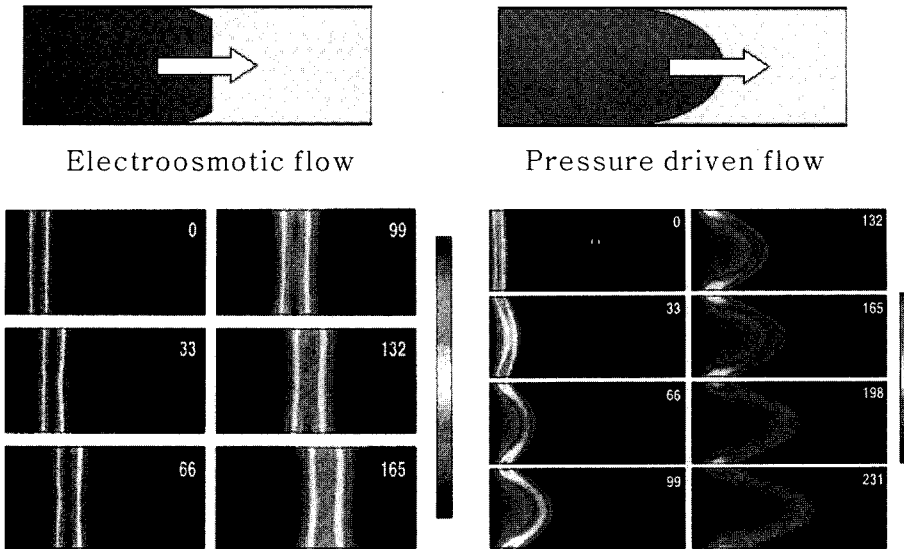


Fig. 5. EOF and Pressure-driven flow.

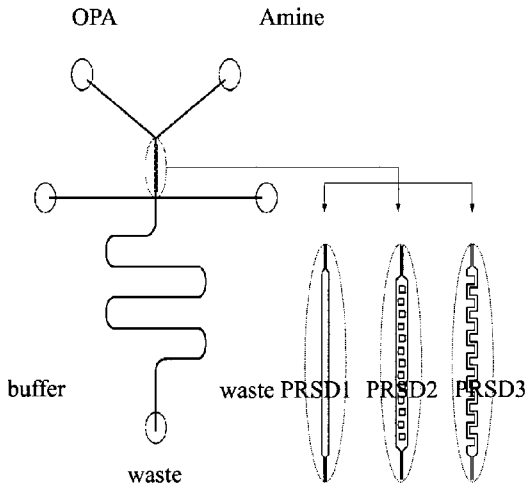


Fig. 6. Chip schematic for amine separation.

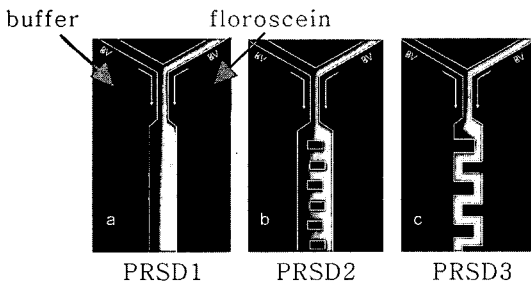


Fig. 7. Mixing efficiency in different channel structures.

TWD는 입자와 medium의 유전율의 차이에 의한 전기장 사이에서 입자의 움직임을 말한다.

Microchip에서 TWD에 의해 중성세포를 prep하기 위한 chip의 구조는 아래 그림 8a와 같다. 전체적인 cell은 hydrodynamic flow에 의해 이동하지만 target cell은 TWD에 의해 hydrodynamic flow와 반대 방향으로 이동시킬 수 있다. 그림 8b는 유전율이 다른 2가지의 중성 bead를 사용하여 서로 다른 방향으로 이동하는 bead의 움직임을 관찰한 것이다.

위에서 살펴본 유체의 움직임을 관찰하는 것과 더불어 정확히 이송하는 방법은 lab-on-a-chip에서 중요한 기술이다. 유체의 다양한 이송방법 중 여기서는 고분자 물질인 PDMS를 이용하여 제작한 chip에서 회전자를 이용하는 방법이 있다. 그림 9에 나타난 것과 같이 회전자의 날에 의해 미세 채널의 한 부분을 누른 후, 회전자의 날을 회전시켜 미세 채널 내의 눌러지는 부분을 이동시킴으로써, 미세 채널 내부에 있는 유체가 눌린 미세 채널의 내벽에 의해 밀리거나 당겨져 이송된다. 회전자가 회전할 때 회전자의 회전축은 미세 채널의 길이 방향으로 이동하지 않고 회전에 의해 톱니바퀴가 주기적으로 chip 위에 접촉하면서 접촉 점이 이동하여 회전방향을 따라 미세 채널 내의 유체가 이송된다. 유체를 계속적으로 공급하기 위하여 chip 내부에 유체를 저장하는 부분을 포함시키거나, 또는 필요한 유체의 양이 내부의 저장 한계를 넘을 경우 미세 채널과 외부의 별도 저장 용기를 관을 통하여 연결하여 사용할 수 있다. 이는 기존의 방법으로 이송이 어려웠던 pL수준의 극비량의 유체를 효

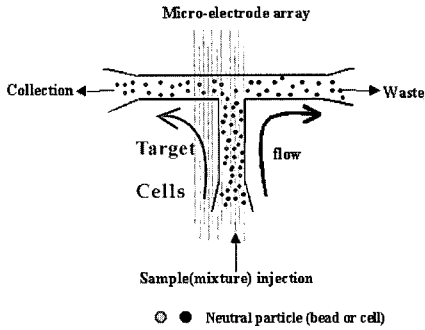
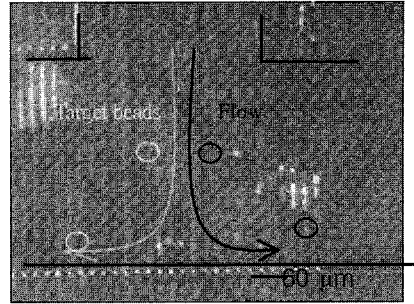


Fig. 8. (a) cell sorting chip.



(b) flow of bead containing cell.

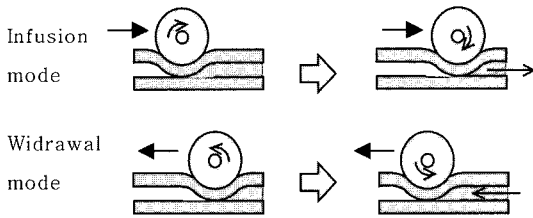


Fig. 9. The principle of Squeezing pump.

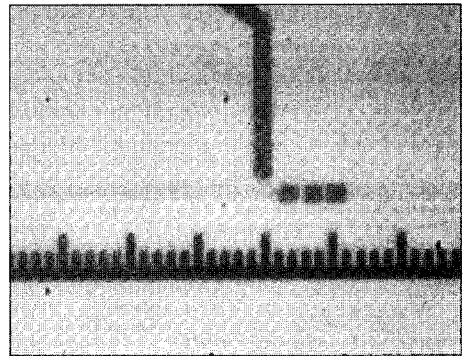


Fig. 10. microfluidic flow using Squeezing pump.

과적으로 이동시킬 수 있다 그림 10은 유체의 이동 모습을 관찰한 것이다.

Chip의 미세 채널에서 유체의 흐름을 관찰하고 조절하는 기술은 단순히 유체를 정량하고 검출하는데 의미가 있는것은 아니다. 또한 정지해 있는 고체나 용액이 아닌 흐르는 용액의 움직임을 관찰하고 이론화일이 쉬운 과정은 아니다. 그러나 유체의 움직임을 이해하고 실제 chip에서 응용하는 것은 lab-on-a-chip 기술에 중요한 부분을 차지한다 보이지 않은 용액의 흐름을 눈으로 확인함으로써 흐름의 원리를 이해할

수있다면 이를 바탕으로 다양한 실험을 효과적으로 수행할 수 있을 것이다. 또한 적절한 미량 유체의 다양한 이송 방법을 개발하여 lab-on-a-chip을 신약탐색 및 생명과학 관련연구 또는 환경분석 관련 연구에 응용할 수 있다.