

The 21st Korean MEMS Conference

제21회 한국 MEMS 학술대회

2019.4.4(목) ~ 4.6(토), 제주 KAL호텔

| 논문원고접수 |
2018년 12월 3일(월) ~ 12월 31일(월)

| 논문심사결과 통보일 |
2019년 2월 11일(월)까지 홈페이지 (http://www.micronanos.org)에 공지 및 책임저자에게 이메일로 통보

| 초록 및 논문접수처 |
http://www.micronanos.org

| 논문범위 |
1. Materials, Fabrication, and Packaging Technologies
2. Fundamentals in MEMS/NEMS
3. Micro/Nanofluidics and Lab-on-a-Chip
4. Bio/Medical Micro/Nano Devices
5. Micro/Nano Sensors and Actuators
6. RF/Optical Micro/Nano Devices
7. Micro/Nano Energy Devices
8. Flexible and Printed Devices
9. MEMS/NEMS Applications and Commercialization

주최 : (사)마이크로나노시스템학회 (E-mail : master@micronanos.org, 전화 : 02-749-6482)

센서가 집적화된 폴리머 캔틸레버 어레이 기반의 고효율 약물심장독성 스크리닝 플랫폼

[1] 김동수, [1, 2] 이동원*
[1] 전남대학교 기계공학과, [2] 차세대 센서 연구 개발 센터
E-mail: mems@jnu.ac.kr

High-throughput drug-induced cardiac toxicity screening platform based on sensor-integrated polymer cantilever arrays

[1]Dong-Su Kim, [1, 2]Dong-Weon Lee*
[1]MEMS and Nanotechnology Laboratory, Graduate School of Mechanical Engineering, Chonnam National University
[2] Center for Next Generation Sensor Research and Development, Chonnam National University

Abstract

Herein, we introduce our great effort for the development of a novel high-throughput bio-sensing device for the cardiac drug screening application. The device consists of 16 functional well plates, 64 polymer cantilevers integrated with strain sensors, PC based GUI for real-time monitoring of cultured cardiomyocytes and external electrical circuits for signal processing. Each well plates contain four polymer cantilevers and collectively provide an average value of the change in the contractile force of cardiomyocytes, thus improving the repeatability of the measurement results. Further, the reliability of the strain sensors is significantly improved by plasma bonding with a metal patterned glass substrate. The longitudinally patterned is optimized to maximize the contractile force of cardiomyocytes, which helps the maturation of cardiomyocytes. The proposed new screening platform can rapidly and adequately characterize the side effects of cardiac drugs in real-time.

Keywords: *High-throughput screening (고효율 스크리닝), Functional well-plate (기능성 배양 용기), Polymer cantilever arrays (폴리머 캔틸레버 어레이), Cardiomyocytes (심근세포)*

1. 서론

치료 목적으로 사용되는 약물의 부작용으로 인하여 비정상적인 심장 박동이 발생한다. 따라서 약물에 따른 심장 또는 심근세포의 생리학적 거동을 정확하게 측정하는 것이 신약 개발에 매우 중요하다. 약물에 대한 심근세포의 거동을 확인하기 위한 다양한 방법이 제안되었다. 그 중에서도 Patch-clamp 는 전기 생리학적 분석 방법 중 “Gold standard” 로 사용되고 있으며, 세포 내 활동 전위(action potential) 의 기록을 통하여 세포의 거동 및 약물에 대한 독성을 분석한다. 그러나 기존의 전기 생리학적 측정 방법의 한계로 인하여 심근세포의 기계적 수축력 측정에 기반한 새로운 아이디어가 제시되고 있다. 심근세포의 직접적인 운동 능력을 평가하여 세포의 생리 현상에 대한 이해를 높이고 약물이 심근세포에 미치는 영향을 이해하기 위하여 수축력을 직접 관찰할 수 있는 연구들이 진행 중이다[1]. 본 연구에서는 심근세포의 수축력을 실시간 및 정량적으로 측정하고, 이를 약물심장독성에 활용하기 위한 기능성 well-plate 기반 약물심장독성 스크리닝 플랫폼을 제안하고자 한다(그림 1).

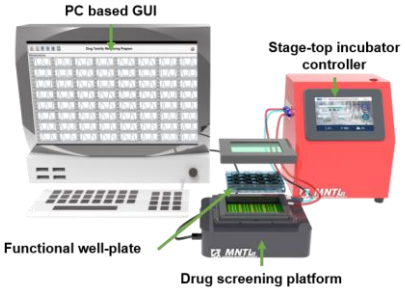


그림. 1 고효율 약물심장독성 스크리닝 플랫폼의 개략도

2. 본론

2.1 기능성 well-plate 의 설계 및 제작

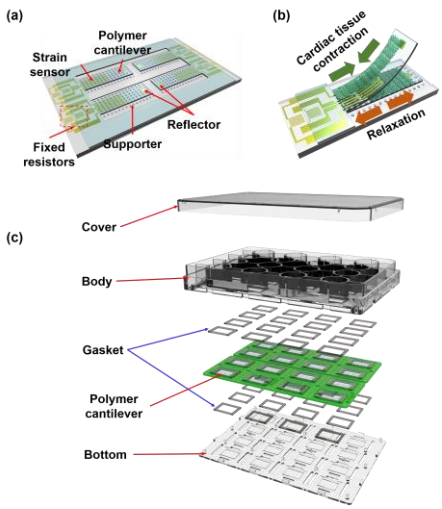


그림. 2 기능성 well-plate 의 설계 (a) 스트레인 센서와 휘스톤-브릿지 회로가 구성된 4-폴리머 캔틸레버, (b) 캔틸레버의 작동 원리, (c) 기능성 multi well-plate 의 조립도

그림 2-(a) 는 스트레인 센서와 휘스톤-브릿지 회로가 구성된 폴리머 캔틸레버 어레이를 나타낸다. 폴리머 캔틸레버는 센서 구동을 위한 폴리머 파트와 신호 출력 및 electro-pad 를 포함하는 유리 파트로 구성된다. 그림 2-(b) 는 심근세포의 수축력 측정 원리를 나타낸다. 캔틸레버 상부 표면에 배양된 심근세포의 수축력에 의하여 캔틸레버의 변위가 발생하고 휘스톤-브릿지 출력 전압의 변화를 나타낸다. 상부 표면에 패터닝된 nano groove 는 심근세포를 캔틸레버의 길이방향으로 정렬하고 성숙도를 향상 시킨다.

64 채널 폴리머 캔틸레버 어레이는 MEMS process 를 이용하여 제작된다. 폴리머 파트는 금속 스트레인 센서와 전극을 포함하고 있으며, 유리 파트는 휘스톤-브릿지 형성을 위한 고정 저항과 electro-pad 를 포함한다. 폴리머 파트와 유리 파트는 산소 기반의 대기압 플라즈마 처리 (CUTE-1MPR, Femto Science Inc.) 하여 화학적으로 접착하였다. 제작된 캔틸레버는 PCB 와 접착 후 multi well 구조체와 결합하였다(그림 2-c).

2.2 약물 독성 스크리닝 플랫폼의 특성평가

제작된 폴리머 캔틸레버 어레이에 심근세포의 수축/이완과 유사한 거동을 재현하기 위하여 motorized stage 를 사용하였으며 stage 상부에 고정된 홀더를 이용하여 캔틸레버 자유단에 집중 하중을 인가하였다. 약물 독성 스크리닝 플랫폼에 내장된 noise filter 와 Op-Amp 를 이용하여 휘스톤-브릿지 회로의 출력 전압은 캔틸레버의 변위가 최소 1 μm 변경될 때부터 구별 가능하였으며 10 μm 간격으로 총 100 μm 의 변위를 인가 하였을 때 전압 변화는 8 mV/μm 이다 (그림 3).

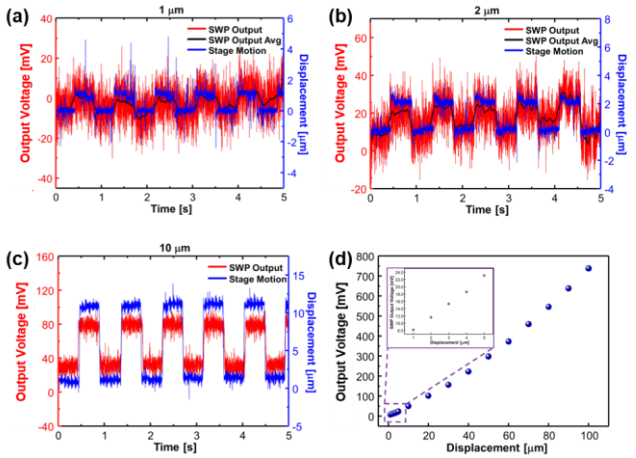


그림. 3 캔틸레버에 인가된 변위에 따른 스크리닝 플랫폼의 출력 신호 (a) 1 μm, (b) 2 μm, (c) 10 μm, (d) 인가된 변위에 따른 출력 신호의 선형성 ($R^2 > 0.99$)

2.3 심근세포 배양 및 수축력 측정

NRVM 기반의 심근세포를 제작된 64 채널 기능성 멀티 well-plate 에 배양 하였다. 그림. 4-(a) 는 64 채널 GUI 를 나타내며 심근세포의 수축/이완에 의한 캔틸레버의 변위를 전기 신호로 실시간 측정이 가능하다. 또한 측정된 심근세포의 수축력은 심장 박동수, 수축/이완 주기의 분석이 용이하다(그림. 4-b).

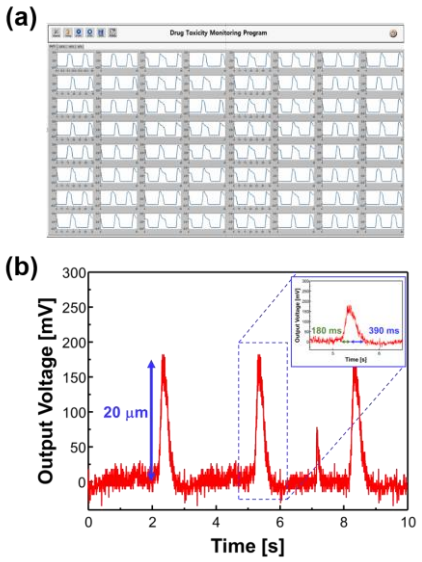


그림. 4 (a) 64 채널 스크리닝 GUI, (b) 심근세포의 수축력, 심장 박동수 및 수축/이완 주기

3. 결론

본 연구에서는 기존의 낮은 처리량의 스크리닝 기법을 개선하기 위하여 금속 스트레인 센서가 집적화된 폴리머 캔틸레버 및 기능성 well-plate 를 설계 및 제작하였다. 유연성과 생체 적합성을 갖는 PDMS 를 이용하여 제작된 캔틸레버는 스트레인 센서와 휘스톤-브릿지 회로가 집적화 되었다. 기능성 well-plate 는 멀티 well 구조체, 64-폴리머 캔틸레버 어레이, PCB 로 구성되었다. 금속 스트레인 센서가 집적화된 폴리머 캔틸레버는 미소 변위 측정 시스템을 이용한 특성평가 결과 8 mV/μm 의 감도를 나타낸다. 기능성 well-plate 및 약물 독성 스크리닝 플랫폼을 이용하여 다중 고속 약물 스크리닝 및 심근세포의 기계적 수축력 분석 플랫폼으로 활용을 기대한다.

감사의 글

This study was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.2017R1E1A1A01074550)

참고문헌

1. Dong-Su Kim et al., Piezoresistive sensor-integrated PDMS cantilever: A new class of device for measuring the drug-induced changes in the mechanical activity of cardiomyocytes, *Sensors and Actuators b: Chemical,* ***240,*** 566-572, (Mar. 2017)