

마이크로/바이오 유동진단 기술을 통한 생명현상 탐구

유 정 열 · 서울대학교 기계항공공학부, 교수
김 중 경 · 국민대학교 기계자동차공학부, 전임강사

_e-mail : jyyoo@snu.ac.kr
_e-mail : jkim@kookmin.ac.kr

이 글에서는 생체유체역학의 새로운 패러다임과 세포 수준에서 나타나는 생명현상 탐구를 위해 적용되고 있는 마이크로/바이오 유동진단 기술을 소개하고자 한다.

21 세기에 들어서면서 인체의 기본설계도라고 볼 수 있는 인간유전자 지도가 완성되고, 생체 시스템의 기능해명이라는 목표를 위해 모든 과학 기술 분야가 생명과학을 중심으로 융합되고 있다. 과학기술 선진국은 학제간 융합연구의 중요성을 인식하고 이를 정책적으로 지원하고 있으며, 각 교육기관과 연구소는 기존 학문영역의 경계를 없앤 통합조직을 만들어 신진인력양성과 새로운 연구분야를 창출하고자 힘쓰고 있다. 미국에서는 2003년에 발표된 NIH (National Institute of Health) Roadmap에서, 오늘날 수행되고 있는 생의학 연구가 다루는

다양한 스케일과 복잡성을 고려하려면 앞으로 범학제적 연구팀이 필요하다고 지적했다. 그동안 미국 과학기술 분야 정부예산 집행기관으로서 지원분야에 관해 성격을 달리했던 NSF(National Science Foundation), NIH, NASA, DOE(Dept. of Energy)는 2004년에 "Interagency Opportunities in Multi-Scale Modeling in Biomedical, Biological, and Behavioral Systems"이란 프로그램을 공동으로 제안했다. 이 프로그램은 생명체를 이루는

유전자/단백질에서부터 세포, 조직, 기관을 넘어 개체군에 이르는 다양한 스케일에서 나타나는 역동적이고 복잡한 생명현상을 통합적 관점에서 수학적으로 모델링하는 연구를 지원하고 있다.(그림 1)

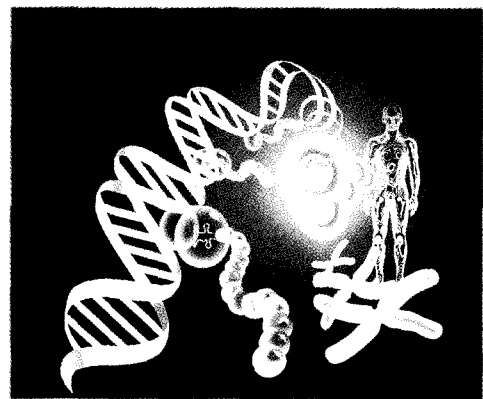


그림 1 생명현상의 계층적 구조

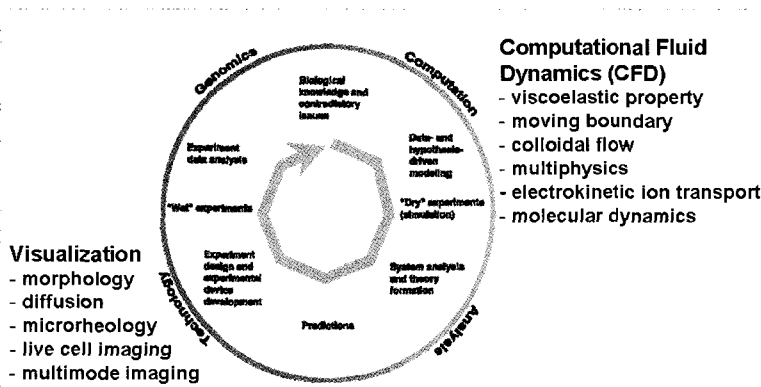


그림 2 Systems biofluid dynamics 연구 방법

생체유체역학의 새로운 패러다임

기계공학을 근간으로 하는 생체유체 분야의 학제적 연구주제로는 생의학 분야에서 중요성을 지니고 임상적으로도 파급효과가 크면서, 생체유체역학을 중심으로 한 기계공학적 접근법이 문제해결에 결정적으로 기여할 수 있는 것이 바람직하다고 생각된다. 생체유체역학의 정의와 적용범위도 과거의 심혈관, 폐 등 순환기계통의 거시적 유동에서 세포 내외부의 물질전달까지 포함시켜야 되며, 기계공학자가 주로 연구해온 convection뿐만 아니라 diffusion, reaction, electrokinetic ion transport 등을 함께 고려하고, 특히 생명체의 다양한 분자적 메커니즘으로 인해 발생하는 각 구성물질의 상(phase), 구조, 강성(stiffness) 등 기계/재료 특성의 시공간적 동적변화를 함께 해석해야 될 것이다. 또한,

시공간적으로 다양하게 변화하는 특성을 분류하고 정량적으로 해석하기 위해 통계학적인 데이터 처리법이 더욱 활발히 적용되어야 할 것으로 보인다. 최근 50~60년 동안 비약적으로 발전한 분자생물학은 다양한 분석도구의 기술적 진보에 힘입어 생명체 고유의 역동성을 분자 수준에서 상당부분 밝혀놓았지만, 앞서 언급한 물리적/기계적 역동성은 함께 고려되지 않은 채 수행된 연구가 대부분이다. 앞으로 생의학 연구가 시스템 수준에서 활발히 이루어져감에 따라, 이러한 물리적인 동적특성과 분자적 메커니즘의 상호연관성을 파악하는 연구는 더욱 중요해질 것으로 예상된다.(필자는 기계저널 2003년 2월호 테마기획에서 'Systems Biology(시스템 생물학)'에 관해 소개한 적이 있다)

이와 같이 시스템 차원의 생의학 연구에 생체유체역학을 적용하기 위해서는 새로운 패러다임

이 필요하다고 생각되며, Systems Biofluid Dynamics라는 접근방법론을 제안한다. 그림 2와 같이 21세기 생명현상 연구의 새로운 패러다임인 Systems Biology가 채택하는 일련의 과정에서, computation에 해당되는 단계는 Computational Fluid Dynamics(CFD)로 대체될 수 있고, technology 단계에서는 visualization이 핵심기술로 사용될 수 있다. CFD는 유체역학 분야에서 이미 널리 활용되고 있는 기법이지만, 생물학 시스템의 물리적/기계적 역동성을 모사하려면 visco-elastic property, moving boundary, colloidal flow, multiphysics modeling, electrokinetic ion transport, molecular dynamics 등을 종합적으로 고려해야 되며, 이를 위해 특정 스케일에서 부분적으로 개발되어 온 각 CFD 기법을 통합할 수 있는 이론 개발이 필요하다. 또한, 살아있는 세포 및 조직에서 발생하는 물질전달과 이에 영향을 미치는 물리적/기계적 성질의 시공간적 변화를 실시간으로 관찰하려면, 이미 개발되어 있는 다양한 정량적 이미징 기법을 적절하게 혼용해야 된다. 이미징을 통해 관찰된 현상과 설명 가능한 다양한 분자적 메커니즘의 연관성을 밝히고 수학적 모델링할 수 있게 된다면, 특정 생물학 시스템의 시공간적 동적특성을 결정하는 수많은 인자와

이 인자들간의 상호관계를 정량적으로 파악할 수 있게 될 것이다.

마이크로/바이오 유동 진단기술

“보는 것이 믿는 것이다”라는 말이 있다. 훌륭한 의사 선생님이 수록 환자의 상태를 직접 보면서 진찰하고 치료하는 것과 마찬가지로, 다양한 스케일의 여러 유동 현상을 가시화시켜 직접 관찰함으로써 유동장을 정확히 진단하고 그 결과를 바탕으로 설계개선 등의 작업을 수행할 수 있다. 유동장을 진단하는 기술은 바닷물 속에 레이저와 카메라 등의 측정장비를 설치하여 해류 형태를 측정하는 매우 거시적인 측정법에서부터 현미경을 이용하여 수십 μm 의 미세채널 내부유동을 측정하는 미시적인 측정법까지, 광범위한 스케일에 적용되고 있다. 생체유체역학의 범주에 포함되는 유동장도 길이가 수 m에 이르는 돌고래 주위 유동에서부터 수 cm의 혈관 내부유동, $10\mu\text{m}$ 정도의 적혈구 주위 유동, 수백 nm 정도의 단일 DNA 분자 주위 유동까지 다양한 스케일을 가지고 있다. 따라서 이미 개발된 유동진단기술이 생체유동 연구에 그대로 적용될 수 있다.

그동안 의공학 분야에서 심장 보조장치 개발 시에 혈액유동패턴을 분석하여 혈전생성에 영향을 미치는 유동정체나 높은 전단

응력 영역을 찾기 위해 정량적인 유동가시화 방법인 PIV 기법을 성공적으로 적용하였다. 기본적인 원리는 측정단면을 레이저 평면광으로 가시화 시킨 뒤에 유동장에 산란입자를 주입해서 짧은 시간 동안의 입자 움직임을 카메라 영상으로 획득하고, 영상처리를 통해 입자의 변위를 계산해서 속도를 측정하는 것이다. 이 기법의 장점은 비교적 넓은 범위의 유동장 순간속도분포를 동시에 측정 가능하다는 점이다. 최근 생의학 분야에서는 이러한 정량적인 마이크로/바이오 유동진단기술을 적극적으로 활용하여 세포 수준에서 발생하는 물질이동현상을 측정하고, 이와 관련된 세포의 생리적 기능을 보다 자세하고 정확하게 규명하고 있다.

세포 내부 유동

세포이동은 상처치료, 기관 발달, 면역반응, 염증반응, 암전이 등의 광범위한 생체 반응 과정에서 나타난다. 세포이동 현상은 기계적인 운동과정으로 볼 수 있으며, 분자 수준에서 나타나는 수많은 조절 네트워크의 시공간적 통합을 통해서 작은 분자들이 역동적으로 기능을 수행하며 이루어진다. 따라서, 이때 발생하는 추진력과 분자적 메커니즘의 상호연관성을 파악하는 것은 임상적으로 매우 중요할 뿐만 아니라, 조직공학, 생체모방공학 등의 공학적 측면에서도 큰 의미를 지닌

다. 그동안 분자생물학의 발달로 세포이동과 관련된 수많은 분자적 구조와 기능이 밝혀졌으므로, 현 시점에서는 보다 전체적이고 통합적인 관점에서 세포와 주변 환경을 하나의 시스템으로 보는 접근방식이 필요하다. 최근에는 세포이동에 필요한 자체추진력 발생 메커니즘을 공학(특히 유체역학)적 이론과 도구를 적용해 규명하려는 연구가 활발히 추진되고 있다. 살아있는 세포의 실시간 이미징을 통하여 세포에 가해지는 힘을 측정하고, 세포를 이동시키는 힘과 이를 발생시키는 분자적 메커니즘의 상호관계를 파악하기 위해 세포 내부에서 역동적으로 조절되는 F-액틴 단백질의 유동을 정량적으로 측정하는 연구 결과가 많은 관심을 받고 있다. 또한, 이러한 세포운동 과정을 보다 자세히 분석하고자 MEMS (Microelectromechanical system) 또는 Micro-fluidics를 이용해 세포 주위 환경을 미세하게 조절하여 외부에서 인위적으로 가하는 기계적 자극에 대한 세포반응을 측정하기도 한다. 세포이동에 필요한 추진력을 직접 정량적으로 측정하고, 힘 발생에 관여하는 분자적 작용기작을 밝힌 후에, 세포운동을 모사할 수 있는 수학적 모델링 기법을 개발하게 된다면, 컴퓨터 시뮬레이션을 통한 가상세포 구현까지도 가능할 것으로 예상된다.

세포운동성에 영향을 주는 분

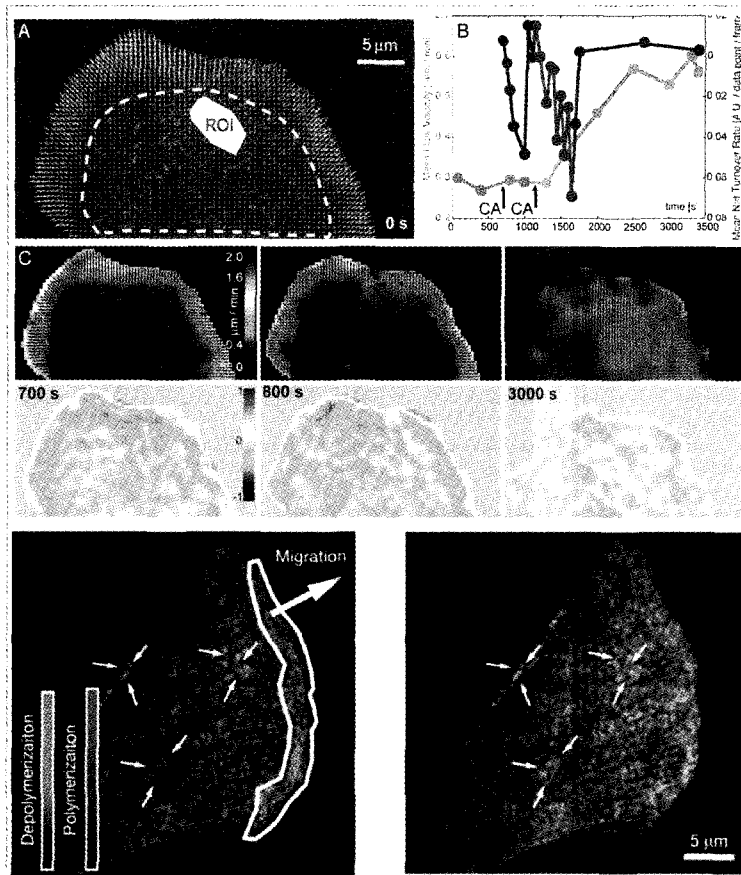


그림 3 Fluorescence speckle microscopy를 이용한 세포 내부 F-액틴 유동 측정

자 수준에서의 작용기작을 파악하게 되면, 새로운 치료제 개발에 활용할 수 있을 뿐만 아니라, 세포 수준에서 관찰되는 세포 내 바이러스 침투현상, 세포소기관 이동현상, 기계적인 자극에 의한 세포반응을 이해하는 데 기초자료가 될 것이다. 세포이동은 매우 복잡하고 동적인 생명현상 중 하나이므로, 어느 한 실험실에서 모든 연구가 이루어질 수 없다. 그동안 서로 다른 전공분야 간의 장벽으로 인해 세포이동현상을 통합적 시각에서 살펴볼 기회가

없었으나, 최근에는 이러한 장벽을 없애려는 조직적인 노력이 진행되고 있으며 미국의 Cell Migration Consortium이 학제간 융합 연구팀의 대표적인 예이다. 이 연구를 통해 다양한 학제간 융합 연구분야가 창출될 것으로 기대된다.(그림 3)

세포 표면 유동

유동성을 특징으로 하는 세포막의 기계적 성질 및 물리적 동역학과 세포 외부 용액과의 상호작용을 고려하여, 막 단백질과 지

질의 동적거동을 유체역학 이론에 기반하여 해석할 수 있다. 세포막을 이루는 지질의 분포 및 구조와 동적거동은 단백질 이동, 신호전달, 세포골격구조 형성, 세포 극성(cell polarity) 등에서 중요한 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다. 1970년대에 제안된 Singer-Nicolson의 fluid mosaic model은 세포막의 거동을 연속적인 2차원 유동으로 해석했다. 그러나 실제로 세포막에서 단백질과 지질의 확산계수는 인공막에서의 확산계수에 비해 매우 낮다는 측정결과가 발표되면서 최근에는 이것을 설명하는 lipid raft model이 대두되었다. Lipid raft의 존재를 실제 환경에서 직접 측정하기 힘들기 때문에 이 모델은 아직 논란의 여지가 많은 가운데, 진보된 단분자 이미징 기술을 통해 막 단백질의 거동을 고속 측정된 결과를 바탕으로 partitioned fluid model이 제안되었다. 이 모델은 그림 4와 같이 세포 근방에 위치한 세포골격 구조와 막횡단 단백질로 인해 세포막이 작은 구획으로 분할되어 있다고 설명하며, 막의 불균일한 물리적 특성과 구조로 인해 막 단백질의 confined diffusion 또는 hop diffusion이 관찰된다고 주장한다.

이러한 세포막의 동적거동을 연구하기 위해서는 다양한 시공간적 스케일에서 변화하는 막의 기계적/물리적 특성과 분자 수준

에서 단백질, 지질 등의 물질이동 현상을 함께 관찰할 수 있는 첨단 이미징 기법과 통합적 해석이론이 필요하다. 유체역학 분야에서 고속유동 측정을 위해 개발된 여러가지 진보된 유동가시화 기술과 통계적인 데이터 처리 기법이 유용할 것으로 생각된다. 특히, 세포막에서 나타나는 단백질의 다양한 거동을 측정할 수 있는 단분자 이미징 장치, 막의 성질과 구조 변화를 측정할 수 있는 다양한 간섭현미경 기법, 막 단백질의 동적거동을 측정하는데 사용되는 형광나노입자와 고속카메라를 활용한 단일입자 추적기법, 다양한 거동 특성을 자동 분류/분석하기 위해 난류연구에 사용되어온 통계적 분석기법 등이 복합적으로 활용될 수 있다. 또한, 다상유동 해석과 유체-고체 상호작용 분석을 위해 이미 개발된 CFD(전산유체역학)와 분자 수준에서 확산현상을 계산할 수 있는 Monte Carlo Simulation을 통해 측정결과를 이론적으로 검증할 수 있다. 이러한 연구를 통해 기존 장치와 방법으로는 도달할 수 없었던 시공간적 스케일에서 세포막과 막 단백질의 거동을 정량적으로 측정할 수 있으며, 관찰된 현상을 이론적으로 설명할 수 있는 유체역학적 해석방법론을 확립할 수 있게 될 것이다.

위에서 새롭게 정의된 생체유체역학의 적용범위 확장을 통해

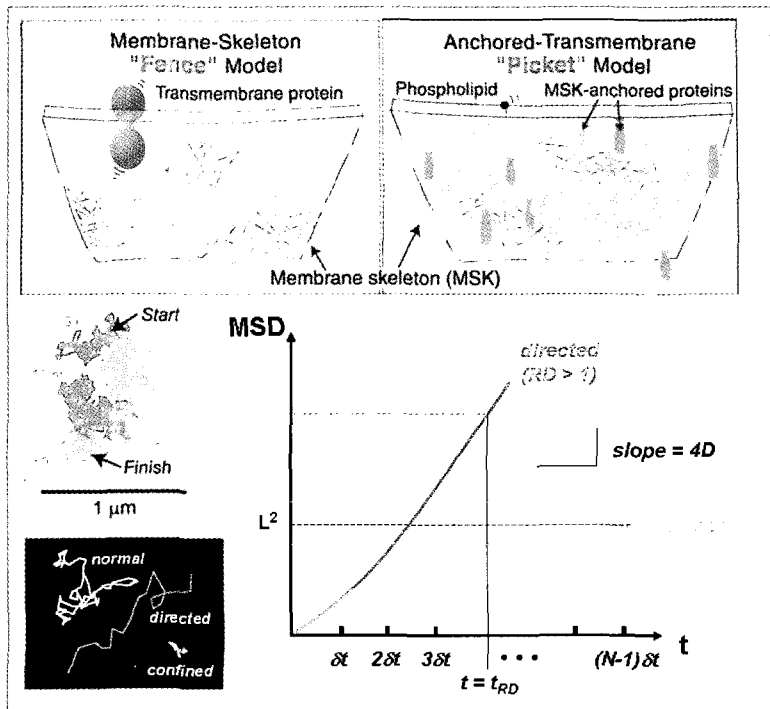


그림 4 Partitioned fluid model과 세포막 단백질의 다양한 거동

서 공학과 생물학의 다양한 학제간 융합 연구분야가 창출될 수 있을 것으로 기대되며, 결과적으로 생명현상의 복잡성과 역동성을 보다 자세하게 규명할 수 있을 뿐만 아니라, 밝혀진 생명체의 고유한 메커니즘을 적용하여 새로운 에너지 변환 시스템, 효율적인 구동기구 개발 등을 통해 기계공학의 지속적인 발전도 함께 이루어질 것으로 기대된다. 교육적 측면에서도 사람, 동물, 식물 등을 포함하는 자연계에 숨어있는 고차원적인 설계이론과 조화롭게 통제되고 있는 각 구성요소의 상호작용을 관찰하고, 이러한 현상을 기계공학적 지식과 연결시켜 해석해보는 기회를 갖는다

면, 학업을 수행하는 학생들에게 매우 강한 동기의식을 심어줄 수 있을 것이다. 특히, 생체유체역학은 인체의 여러 생리적 기능을 이해하는데 상당히 유용하다. 이와 관련된 구체적인 강의 및 학습 주제를 나열해보면 다음과 같다.

- 인체의 심장, 뇌, 폐, 눈, 척수, 장 등의 각 기관에서 나타나는 다양한 스케일의 유동현상과 그 생리학적 기능을 소개하고, 순환기 질환과의 연관성을 고려하며 임상에 적용하기 위한 공학적 연구 방법을 다룬다.
- 다양한 형태의 유동 속에서 발생한 후 생존해나가는 각종

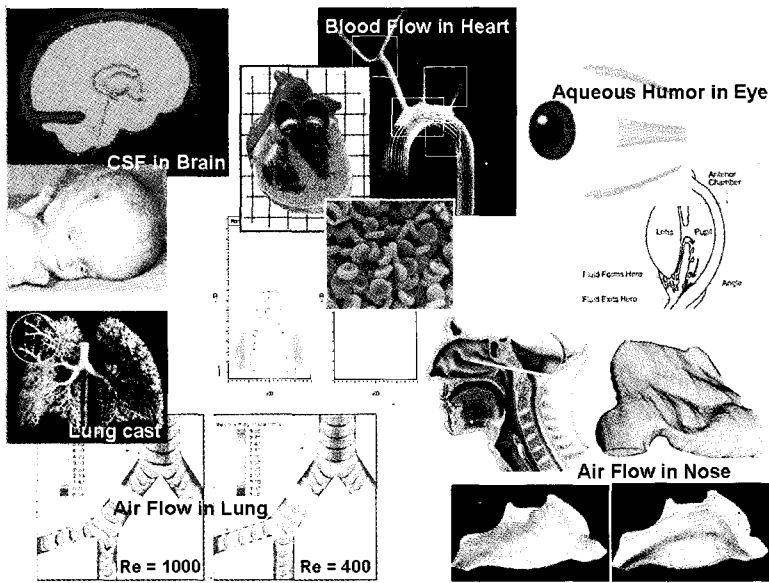


그림 5 인체 각 기관에서의 다양한 생체유동

생명체의 적응 메커니즘을 소개하고, 이를 생체모방공학과 연관시켜본다.

- 생체시스템의 분자세포 수준에서 유동 및 물질전달이 특정 유전자 발현이나 신호전달에 미치는 영향을 소개한다. 유동으로 인한 혈관내피세포의 반응, 세포막에서 단백질의 이동, 생명체 각 기관의 발달 단계에서 흐름의 역할 등이 포함될 수 있다.(그림 5)

기계용어해설

양극처리(Anodizing)

금속의 표면을 연마, 산화 처리할 때, 전해액의 양극에는 해당 금속을, 음극에는 불활성 금속을 각각 놓아 전류를 통하여 처리하는 방법.

산형 밀링 커터(Angular Cutter)

래치의 이, 도브테일의 홈처럼 직각이 아닌 홈 또는 면 등을 절삭하는 데 쓰이는 밀링 커터.

수분유출방지관(Antipriming Pipe)

물방울과 증기의 밀도차를 이용해 증기만 밸브로 송출함으로써, 수분유출을 막는 보일러에 장치된 관.

대전방지제(Antistatic Agent)

성형물 표면에 정전기 발생을 막아 먼지의 부착을 막기 위하여, 성형 재료나 성형물 표면에 도포하는 약품.

아닐린 수지(Aniline Resin)

열 가소성과 열 경화성이 있어 주로 전기절연용으로 쓰이는, 아닐린과 포름알데히드를 섞어 만든 수지.

응용기술위성(Application Technology Satellite)

Ats로 약기. 통신, 기상, 과학용으로 이용하기 위해 발사된 위성.

전기접촉자(Armature)

모터의 전동차, 발전기의 발전자, 부저의 진동 철판 등 자기회로에 있는 가동부분의 총칭.