



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0060964
(43) 공개일자 2021년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/483 (2006.01)

(52) CPC특허분류
G01N 33/4833 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0148612

(22) 출원일자 2019년11월19일

심사청구일자 2019년11월19일

(71) 출원인

울산과학기술원

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(뒷면에 계속)

(72) 발명자

김건호

울산광역시 울주군

김대성

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리엔특특허법인

전체 청구항 수 : 총 20 항

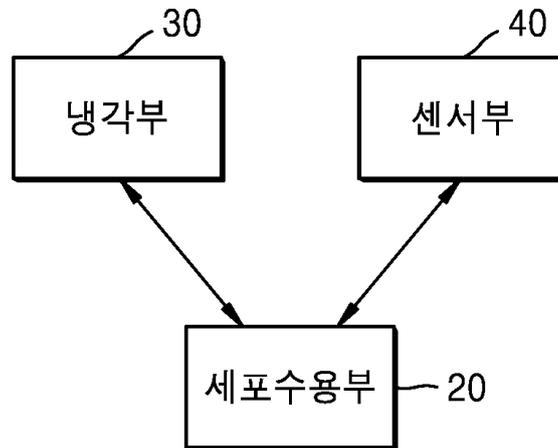
(54) 발명의 명칭 급속 정밀 냉각과 연계하여 세포의 신호를 측정할 수 있는 세포 실험 방법, 장치, 및 시스템

(57) 요약

본 발명은, 세포들을 수용하는 세포수용부; 상기 세포수용부에 적어도 하나의 온도 변화도(gradient)를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 냉각부; 및 상기 세포들 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 센서부;를 포함하는 세포 실험 시스템을 제공한다.

대표도 - 도1

10



(71) 출원인

한국과학기술원

대전광역시 유성구 대학로 291(구성동)

서강대학교산학협력단

서울특별시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교)

(72) 발명자

노소연

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

박정열

서울특별시 성동구 왕십리로 241, 101동 3504호(행당동, 서울숲 더샵)

이정철

서울특별시 강남구 삼성로64길 5, 107동 803호(대

치동, 대치현대아파트)

김재현

서울특별시 마포구 독막로38길 17, 501호(대흥동, 대흥 모두가)

조승우

서울특별시 서초구 서초대로65길 13-10, 106동 2304호(서초동, 서초래미안아파트)

이중승

서울특별시 은평구 가좌로7가길 13-1, 401호(응암동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711087805
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원(R&D)
연구과제명	급속 정밀 냉각 기반 신경 신호전달 모델링 및 제어 기초연구실
기 여 율	1/1
과제수행기관명	울산과학기술원
연구기간	2019.03.01 ~ 2020.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

세포들을 수용하는 세포수용부;

상기 세포수용부에 적어도 하나의 온도 변화도(gradient)를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 냉각부; 및
상기 세포들 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 센서부;를 포함하는,
세포 실험 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 냉각부는, 상기 세포수용부 내부에 면적을 가지고 안착된 상기 세포들의 상기 면적 내 일부분을 국소적으로 냉각함으로써 상기 온도 변화도를 발생시키는,

세포 실험 시스템.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 냉각부는 프로브(probe)를 포함하고,

상기 냉각부는, 상기 세포들이 이루는 면적 내에서 제1 지점의 상부에 상기 프로브를 위치시켜서 상기 온도 변화도를 발생시키는,

세포 실험 시스템.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 냉각부는, 상기 프로브를 냉각함으로써, 상기 세포수용부에 수용된 세포들 중에서 상기 제1 지점에 대응하는 세포를 타겟으로 냉각을 수행하는,

세포 실험 시스템.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 세포수용부 상에서 상기 프로브의 위치를 상하좌우로 조종하는 조종부;를 더 포함하는,

세포 실험 시스템.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 조종부는, 상기 세포수용부에 안착된 상기 세포들과 상기 프로브 하단 사이의 수직 거리가 지정된 거리보다 더 가까워지도록 상기 프로브를 조종하는,

세포 실험 시스템.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 냉각부의 온도를 제어하는 제어부;를 더 포함하고,

상기 제어부는 상기 냉각부의 온도를 -50°C/s 내지 -0.1°C/s , 또는 -30°C/s 내지 -1°C/s , 또는 -20°C/s 내지 -10°C/s 의 속도로 냉각하는,

세포 실험 시스템.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 센서부는, 상기 세포수용부 내부에 면적을 가지고 안착된 상기 세포들 중에서 일 지점에 대응하는 세포에서 발생하는 신호를 측정하는,

세포 실험 시스템.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 센서부는, 상기 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 전기신호, 광학신호, 또는 화학신호 중 적어도 하나를 측정하는,

세포 실험 시스템.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 센서부는, 상기 세포수용부 내부에 수용된 상기 세포들 중에서 일 세포에서 발생하는 신호를 측정하기 위한 탐침 형태의 전극을 포함하는,

세포 실험 시스템.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 센서부는, 상기 세포수용부의 바닥면에 형성된 마이크로 전극 배열을 포함하는,

세포 실험 시스템.

청구항 12

냉각부가, 세포들을 수용하는 세포수용부에 적어도 하나의 온도 변화도(gradient)를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 동작과,

센서부가, 상기 세포들 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 동작을 포함하는,

세포 실험 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 온도 변화도를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 동작은,

상기 세포수용부 내부에 면적을 가지고 안착된 상기 세포들의 상기 면적 내에서 제1 지점의 상부에, 상기 냉각부에 포함된 프로브(probe)를 위치시킴으로써 상기 온도 변화도를 발생시키는 동작을 포함하는,

세포 실험 방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 온도 변화도를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 동작은,

상기 냉각부에 포함된 프로브를 냉각함으로써, 상기 세포수용부에 수용된 세포들 중에서 상기 프로브가 위치한 지점에 대응하는 세포를 타겟으로 냉각을 수행하는 동작을 포함하는,

세포 실험 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 온도 변화도를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 동작 이전에,

상기 프로브의 위치를 조종하는 조종부에 의해, 상기 세포수용부에 수용된 세포들 중에서 냉각의 타겟이 되는 세포의 위치로 상기 프로브를 조종하는 동작을 더 포함하는,

세포 실험 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

냉각의 타겟이 되는 세포의 위치로 상기 프로브를 조종하는 동작 이후 및 상기 세포들을 냉각하는 동작 이전에,

상기 조종부에 의해, 상기 타겟이 되는 세포와 상기 프로브의 하단 사이의 수직 거리가 지정된 거리보다 더 가까워지도록 상기 프로브를 조종하는 동작을 더 포함하는,

세포 실험 방법.

청구항 17

제12항에 있어서,

상기 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 동작은,

상기 세포수용부 내부에 면적을 가지고 안착된 상기 세포들 중에서 일 지점에 위치한 세포에서 발생하는 신호를 측정하는 동작을 포함하는,

세포 실험 방법.

청구항 18

제12항에 있어서,

상기 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 동작은,

상기 센서부에 포함된 탐침 형태의 전극을 이용하여 상기 세포수용부 내부에 수용된 상기 세포들 중에서 일 세포에서 발생하는 신호를 측정하는 동작을 포함하는,

세포 실험 방법.

청구항 19

제12항에 있어서,

상기 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 동작은,

상기 센서부에 포함되며 상기 세포수용부의 바닥면에 형성된 마이크로 전극 배열을 이용하여 상기 세포들 중에서 일 세포에서 발생하는 신호를 측정하는 동작을 포함하는,

세포 실험 방법.

청구항 20

제17항에 있어서,

상기 세포를 냉각하는 단계 동작 이전에,

상기 세포수용부의 바닥면에서 안착된 상기 세포들 중에서, 정상 체온에 상응하는 온도에서 상기 센서부를 통해 신호가 감지되는 세포를 식별하는 동작을 더 포함하는,

세포 실험 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명의 실시예들은, 세포 실험 방법, 장치, 및 시스템에 관한 것으로, 특히 급속 정밀 냉각과 연계하여 세포의 신호를 측정할 수 있는 세포 실험 방법, 장치, 및 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 수술 등의 경우에, 인체의 다양한 조직을 마취하기 위해서 일반적으로 화학적 마취제(chemical anesthetics)가 사용된다. 그러나 화학적 마취(chemical anesthesia)는, 짧고 간단한 수술의 경우에도 오랜 시간이 소요되는 단점이 있다. 뿐만 아니라 화학적 마취는, 환자의 상태에 따라 심장 박동수나 호흡에 악영향을 미치거나, 알레르기 반응을 일으키는 등 부작용을 야기할 수 있다. 이러한 화학적 마취의 단점을 극복하기 위하여 최근에는, 물리적인(physical) 기작을 따르는 냉동 마취(cryoanesthesia)에 대한 관심이 높아지고 있다.

[0003] 최근 냉동 마취에 대한 연구 및 개발이 증가하고 있는 것에 비하여, 현재로서는 급속 냉각 또는 정밀 냉각 상황에서 뉴런의 신호를 획득하는 데에 한계가 있는 실정이다. 구체적으로, 저온에서 뉴런 네트워크 또는 신경망에서의 뉴런의 신호 전달 특성이나, 급속한 온도 변화에 따른 뉴런의 신호 전달 특성을 얻는 데에는 한계가 있다.

[0004] 따라서, 냉각으로 인한 세포 수준에서의 메커니즘을 이해하기 위해서는, 세포의 급속 정밀 냉각을 가능하게 하는 실험 방법 및 실험 장치의 발명이 요구된다. 또한 그러한 실험 장치를 이용하여, 급속 정밀 냉각 상황에 관련하여 세포의 신호를 측정하는 방법 및 시스템에 관한 발명이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은, 상기와 같은 문제점을 개선하기 위해 안출된 것으로, 급속 정밀 냉각과 연계하여 세포의 신호를 측정할 수 있는 세포 실험 방법, 장치, 및 시스템을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0006] 그러나 이러한 과제는 예시적인 것으로, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템은, 세포들을 수용하는 세포수용부; 상기 세포수용부에 적어도 하나의 온도 변화도(gradient)를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 냉각부; 및 상기 세포들 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 센서부;를 포함할 수 있다.

[0008] 일 실시예에 따르면, 상기 냉각부는, 상기 세포수용부 내부에 면적을 가지고 안착된 상기 세포들의 상기 면적 내 일부분을 국소적으로 냉각함으로써 상기 온도 변화도를 발생시킬 수 있다.

[0009] 일 실시예에 따르면, 상기 냉각부는 프로브(probe)를 포함하고, 상기 냉각부는, 상기 세포들이 이루는 면적 내에서 제1 지점의 상부에 상기 프로브를 위치시켜서 상기 온도 변화도를 발생시킬 수 있다.

[0010] 일 실시예에 따르면, 상기 냉각부는, 상기 프로브를 냉각함으로써, 상기 세포수용부에 수용된 세포들 중에서 상기 제1 지점에 대응하는 세포를 타겟으로 냉각을 수행할 수 있다.

[0011] 일 실시예에 따르면, 상기 세포 실험 시스템은, 상기 세포수용부 상에서 상기 프로브의 위치를 상하좌우로 조종하는 조종부;를 더 포함할 수 있다.

[0012] 일 실시예에 따르면, 상기 조종부는, 상기 세포수용부에 안착된 상기 세포들과 상기 프로브 하단 사이의 수직 거리가 지정된 거리보다 더 가까워지도록 상기 프로브를 조종할 수 있다.

[0013] 일 실시예에 따르면, 상기 세포 실험 시스템은, 상기 냉각부의 온도를 제어하는 제어부;를 더 포함하고, 상기

제어부는 상기 냉각부의 온도를 -50°C/s 내지 -0.1°C/s , 또는 -30°C/s 내지 -1°C/s , 또는 -20°C/s 내지 -10°C/s 의 속도로 냉각할 수 있다.

- [0014] 일 실시예에 따르면, 상기 센서부는, 상기 세포수용부 내부에 면적을 가지고 안착된 상기 세포들 중에서 일 지점에 대응하는 세포에서 발생하는 신호를 측정할 수 있다.
- [0015] 일 실시예에 따르면, 상기 센서부는, 상기 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 전기신호, 광학신호, 또는 화학신호 중 적어도 하나를 측정할 수 있다.
- [0016] 일 실시예에 따르면, 상기 센서부는, 상기 세포수용부 내부에 수용된 상기 세포들 중에서 일 세포에서 발생하는 신호를 측정하기 위한 탐침 형태의 전극을 포함할 수 있다.
- [0017] 일 실시예에 따르면, 상기 센서부는, 상기 세포수용부의 바닥면에 형성된 마이크로 전극 배열을 포함할 수 있다.
- [0018] 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법은, 냉각부가, 세포들을 수용하는 세포수용부에 적어도 하나의 온도 변화도(gradient)를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 동작과, 센서부가, 상기 세포들 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 동작을 포함할 수 있다.
- [0019] 일 실시예에 따르면, 상기 온도 변화도를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 동작은, 상기 세포수용부 내부에 면적을 가지고 안착된 상기 세포들의 상기 면적 내에서 제1 지점의 상부에, 상기 냉각부에 포함된 프로브(probe)를 위치시킴으로써 상기 온도 변화도를 발생시키는 동작을 포함할 수 있다.
- [0020] 일 실시예에 따르면, 상기 온도 변화도를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 동작은, 상기 냉각부에 포함된 프로브를 냉각함으로써, 상기 세포수용부에 수용된 세포들 중에서 상기 프로브가 위치한 지점에 대응하는 세포를 타겟으로 냉각을 수행하는 동작을 포함할 수 있다.
- [0021] 일 실시예에 따르면, 상기 세포 실험 방법은, 상기 온도 변화도를 발생시키며 상기 세포들을 냉각하는 동작 이전에, 상기 프로브의 위치를 조종하는 조종부에 의해, 상기 세포수용부에 수용된 세포들 중에서 냉각의 타겟이 되는 세포의 위치로 상기 프로브를 조종하는 동작을 더 포함할 수 있다.
- [0022] 일 실시예에 따르면, 상기 세포 실험 방법은, 냉각의 타겟이 되는 세포의 위치로 상기 프로브를 조종하는 동작 이후 및 상기 세포들을 냉각하는 동작 이전에, 상기 조종부에 의해, 상기 타겟이 되는 세포와 상기 프로브의 하단 사이의 수직 거리가 지정된 거리보다 더 가까워지도록 상기 프로브를 조종하는 동작을 더 포함할 수 있다.
- [0023] 일 실시예에 따르면, 상기 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 동작은, 상기 세포수용부 내부에 면적을 가지고 안착된 상기 세포들 중에서 일 지점에 위치한 세포에서 발생하는 신호를 측정하는 동작을 포함할 수 있다.
- [0024] 일 실시예에 따르면, 상기 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 동작은, 상기 센서부에 포함된 탐침 형태의 전극을 이용하여 상기 세포수용부 내부에 수용된 상기 세포들 중에서 일 세포에서 발생하는 신호를 측정하는 동작을 포함할 수 있다.
- [0025] 일 실시예에 따르면, 상기 세포로부터 발생하는 신호를 측정하는 동작은, 상기 센서부에 포함되며 상기 세포수용부의 바닥면에 형성된 마이크로 전극 배열을 이용하여 상기 세포들 중에서 일 세포에서 발생하는 신호를 측정하는 동작을 포함할 수 있다.
- [0026] 일 실시예에 따르면, 상기 세포 실험 방법은, 상기 세포를 냉각하는 단계 동작 이전에, 상기 세포수용부의 바닥면에서 안착된 상기 세포들 중에서, 정상 체온에 상응하는 온도에서 상기 센서부를 통해 신호가 감지되는 세포를 식별하는 동작을 더 포함할 수 있다.
- [0027] 전술한 것 외의 다른 측면, 특징, 이점이 이하의 도면, 특허청구범위 및 발명의 상세한 설명으로부터 명확해질 것이다.

발명의 효과

- [0028] 상술한 바와 같이 이루어진 본 발명의 일 실시예에 따르면, 세포를 급속 정밀 냉각할 수 있고, 급속 정밀 냉각 상황과 관련하여 세포의 신호를 측정할 수 있다.
- [0029] 또한 이를 통해 급속 정밀 냉각 환경에서 세포 수준의 메커니즘을 이해할 수 있으며, 본 발명의 일 실시예에 따

른 세포 실험 장치를 이용하여, 급속 정밀 냉각 환경에서 세포의 메커니즘을 이해하기 위한 다양한 실험을 구성할 수 있다.

[0030] 물론 이러한 효과들에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

- [0031] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10)의 기능적 구성의 예를 도시한다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10)의 일 예시로서 세포 실험 시스템(10a)을 개략적으로 도시한다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10a)의 일부를 개략적으로 도시한 사시도이다.
- 도 4 내지 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법의 예를 도시한다.
- 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법에서 획득될 수 있는 세포 신호의 그래프를 나타낸다.
- 도 9 내지 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템을 이용한 실험 결과를 나타낸다.
- 도 12는 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 세포 실험 방법의 예를 도시한다.
- 도 13은 도 12의 세포 실험 방법을 개략적으로 설명하기 위한 도면이다.
- 도 14는 도 12의 세포 실험 방법에 따른 실험 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0032] 본 발명은 다양한 변환을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 상세하게 설명하고자 한다. 본 발명의 효과 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 다양한 형태로 구현될 수 있다.
- [0033] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 상세히 설명하기로 하며, 도면을 참조하여 설명할 때 동일하거나 대응하는 구성 요소는 동일한 도면부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다.
- [0034] 이하의 실시예에서, 제1, 제2 등의 용어는 한정적인 의미가 아니라 하나의 구성 요소를 다른 구성 요소와 구별하는 목적으로 사용되었다.
- [0035] 이하의 실시예에서, 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다.
- [0036] 이하의 실시예에서, 포함하다 또는 가지다 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 또는 구성요소가 존재함을 의미하는 것이고, 하나 이상의 다른 특징들 또는 구성요소가 부가될 가능성을 미리 배제하는 것은 아니다.
- [0037] 도면에서는 설명의 편의를 위하여 구성 요소들이 그 크기가 과장 또는 축소될 수 있다. 예컨대, 도면에서 나타난 각 구성의 크기 및 두께는 설명의 편의를 위해 임의로 나타내었으므로, 본 발명이 반드시 도시된 바에 한정되지 않는다.
- [0038] 이하의 실시예에서, 영역, 구성 요소, 부, 블록, 모듈 등의 부분이 다른 부분 위에 또는 상에 있다고 할 때, 다른 부분의 바로 위에 있는 경우뿐만 아니라, 그 중간에 다른 영역, 구성 요소, 부, 블록, 모듈 등이 개재되어 있는 경우도 포함한다.
- [0039] 이하의 실시예에서, 영역, 구성 요소, 부, 블록, 모듈 등이 연결되었다고 할 때, 영역, 구성 요소, 부, 블록, 모듈들이 직접적으로 연결된 경우뿐만 아니라 영역, 구성요소, 부, 블록, 모듈들 중간에 다른 영역, 구성 요소, 부, 블록, 모듈들이 개재되어 간접적으로 연결된 경우도 포함한다.
- [0040] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10)의 기능적 구성의 예를 도시한다.
- [0041] 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10)은, 복수의 세포들 중에서 일 지점에 위치한 세포를 타겟으로 정밀한 냉각을 수행할 수 있으며, 급속도로 냉각할 수 있다. 세포 실험 시스템(10)은 이러한 급속 정밀 냉각 환경 속에서, 복수의 세포들 중 적어도 하나의 세포의 신호를 측정할 수 있다. 따라서 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10)은, 급속한 온도변화 또는 위치에 따른 온도 변화도(gradient)가 있을 때 세포 수준에서의 신호 특성을 알기 위해 이용될 수 있다.

- [0042] 본 문서에서 세포는 신경세포를 포함할 수 있으며, 신경세포는 뉴런(neuron)을 포함할 수 있다. 또한 본 문서에서 세포의 신호는, 세포로부터 발생하는 전기신호, 광학신호, 또는 화학신호 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 다만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0043] 도 1을 참조하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10)은, 세포수용부(20), 냉각부(30), 센서부(40)를 포함한다.
- [0044] 하지만 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10)의 구성요소는 이에 한정되지 않으며, 구성요소가 더 추가될 수 있다. 예를 들면, 냉각부(30)의 온도를 제어하는 제어부나, 센서부(40)의 측정 결과를 출력하는 출력부 등을 더 포함할 수도 있을 것이다. 세포 실험 시스템(10)에 추가될 수 있는 구성요소에 대한 상세한 설명은 도 2에서 후술된다.
- [0045] 세포수용부(20)는 복수의 세포들을 수용할 수 있다. 일 실시예에 따르면, 복수의 세포들이 세포수용부(20)의 바닥면에 안착될 수 있다. 일 실시예에 따르면, 상기 복수의 세포들은 세포수용부(20) 내에서 배양될 수 있다.
- [0046] 냉각부(30)는 세포수용부(20)에 적어도 하나의 온도 변화도(gradient)를 발생시키며 세포수용부(20)에 수용된 세포들을 냉각할 수 있다. 상기 온도 변화도는, 위치에 따른 온도변화를 지칭할 수 있다. 냉각부(30)의 냉각에 의해, 세포수용부(20) 내부 공간에 온도 변화도가 발생할 수 있으며, 따라서 세포수용부(20)에 수용된 복수의 세포들도 온도 변화도를 가지며 냉각될 수 있다.
- [0047] 일 실시예에 따르면, 냉각부(30)는 세포수용부(20)의 면적 내 일부 타겟으로 국소적인 냉각을 수행함으로써, 상기 온도 변화도를 발생시킬 수 있다. 하지만 본 발명에서 냉각부(30)가 세포수용부(20)에 온도 변화도를 발생시키는 방법은 이에 한정되지 않는다.
- [0048] 센서부(40)는 세포수용부(20)에 수용된 복수의 세포들 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정할 수 있다. 센서부(40)는 상기 복수의 세포들 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 전기신호, 광학신호, 또는 화학신호 중 적어도 하나를 측정할 수 있다.
- [0049] 일 실시예에 따르면, 센서부(40)는 탐침(probe) 형태의 전극을 포함할 수 있고, 상기 탐침 형태의 전극을 이용하여 세포수용부(20) 내부에 수용된 복수의 세포들 중에서 일 세포에서 발생하는 신호를 측정할 수 있다.
- [0050] 다른 일 실시예에 따르면, 센서부(40)는 세포수용부(20)의 바닥면에 마이크로 전극 배열(microelectrode array)으로써 형성될 수 있다. 이 경우 예를 들면 센서부(40)는 세포수용부(20)의 바닥면에서 배양된 복수의 세포들과 접촉될 수 있다. 센서부(40)는 상기 마이크로 전극 배열을 이용하여 복수의 세포들 중에서 일 세포에서 발생하는 신호를 측정할 수 있다.
- [0051] 하지만 본 발명의 센서부(40)가 상술한 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0052] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10)의 일 예시으로써 세포 실험 시스템(10a)을 개략적으로 도시한다. 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10a)의 일부를 개략적으로 도시한 사시도이다.
- [0053] 도 2를 참조하면, 세포 실험 시스템(10)의 일 예시인 세포 실험 시스템(10a)은, 세포수용부(20a), 프로브(probe, P)의 형태로 구현된 냉각부(30a), 냉각부(30a)의 온도를 제어하는 제어부(31), 상기 프로브(P)의 위치를 조종하는 조종부(32), 세포수용부(20a)의 바닥면에 마이크로 전극 배열의 형태로 구현된 센서부(40a), 센서부(40a)의 측정 결과를 출력하는 출력부(41), 세포수용부(20a) 내 일부 영역의 확대 이미지를 제공하기 위한 확대부(50)를 포함할 수 있다.
- [0054] 도 2에 도시된 세포수용부(20a), 냉각부(30a), 센서부(40a)는 세포 실험 시스템(10)을 통해 설명한 세포수용부(20), 냉각부(30), 센서부(40)의 일 예시이며, 각각 세포수용부(20), 냉각부(30), 센서부(40)에서 설명한 내용이 동일하게 적용될 수 있다.
- [0055] 일 실시예에 따르면 세포수용부(20a)는 측벽(W)이 형성되어, 세포배양액을 수용할 수 있다. 예를 들면 세포수용부(20a)는 복수의 세포들(C)을 배양하는 동안, 복수의 세포들을 커버하도록 세포배양액을 수용할 수 있다. 예를 들면 세포수용부(20a)는 복수의 세포들(C)을 배양한 후에, 냉각부를 이용한 급속 정밀 냉각 및 센서부를 이용한 세포 신호 측정을 수행하는 동안에도 세포들(C)을 감싸도록 상기 세포배양액의 적어도 일부를 수용할 수 있다.
- [0056] 일 실시예에 따르면 복수의 세포들(C)은 세포수용부(20a)의 바닥면에 면적을 가지고 안착될 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법에서 복수의 세포들(C)은 세포수용부(20a)의 바닥면 상에서 단위 제곱밀리미터

당 4000 개의 밀도($4,000 \text{ cells/mm}^2$)로 배양될 수 있다.

- [0057] 일 실시예에 따르면, 센서부(40a)는 세포수용부(20a)의 바닥면에 형성된 마이크로 전극 배열(microelectrode array)을 포함할 수 있다. 도 3을 참조하면, 세포수용부(20a)의 바닥면에 복수 개의 전극들(E)이 수십 내지 수백 마이크로미터(예: $200 \mu\text{m}$)의 간격을 가지고 배치되어, 센서부(40a)를 형성할 수 있다. 그 위에 복수의 세포들(C)이 안착될 수 있다. 따라서 복수의 세포들(C)의 적어도 일부가, 마이크로 전극들(E)의 적어도 일부와 접촉될 수 있다.
- [0058] 일 실시예에 따르면, 출력부(41)는 센서부(40a)와 연결되어, 센서부(40a)의 측정 결과를 출력할 수 있다. 예를 들면 출력부(41)는 센서부(40a)에서 측정된 전기신호, 광학신호, 또는 화학신호 중 적어도 하나를 전기신호로 변환하여, 변환된 전기신호에 대응하는 데이터를 출력할 수 있다. 출력부(41)는 예를 들면 디스플레이를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0059] 출력부(41)는 센서부(40a)에 포함된 복수의 마이크로 전극들(E)에서 각각 측정된 신호를 각각 출력할 수 있다. 예를 들면, 출력부(41)는 복수의 마이크로 전극들(E) 중, 특정한 전극에서 측정된 신호를 선택적으로 또는 개별적으로 출력할 수 있다.
- [0060] 일 실시예에 따르면 냉각부(30a)는 프로브(P)를 포함할 수 있다. 예를 들면 냉각부(30a)는 프로브(P)를 냉각함으로써, 프로브(P)가 위치한 지점을 중심으로 온도 변화도(gradient)를 발생시킬 수 있다. 구체적으로, 프로브(P)가 위치한 지점이 온도의 최소값을 가지도록 세포수용부(20a) 내부에 온도 변화도를 발생시킬 수 있다. 프로브(P)의 형상은 한정되지 않으며, 국소적으로 냉각할 수 있는, 즉, 상기 온도 변화도를 생성시킬 수 있는 모든 형상이 가능하고, 예를 들어, 원기둥, 원뿔, 다각 기둥, 또는 탐침의 형태를 가질 수 있다. 프로브(P)를 냉각하는 방법은 한정되지 않으며, 예를 들면 열전소자를 이용하거나 냉각수를 이용할 수 있다.
- [0061] 프로브(P)는, 열 전도도가 지정된 값 이상을 만족하면서, 강도가 지정된 값 이상을 만족하는 금속으로 구성될 수 있다. 예를 들면 프로브(P)의 소재는 텅스텐을 포함할 수 있다.
- [0062] 제어부(31)는 냉각부(30a)(예를 들면 프로브(P))의 온도를 제어할 수 있다. 일 예를 들면 제어부(31)는 열전소자에 흐르는 전류를 제어하거나, 프로브(P)에 공급되는 냉각수를 제어함으로써 프로브(P)의 온도를 제어할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템에서 제어부(31)는 최대 -50°C/s 내지 -20°C/s 의 속도로 프로브(P)를 냉각할 수 있다. 예를 들면 제어부(31)는 -50°C/s 내지 -0.1°C/s , 또는 -30°C/s 내지 -1°C/s , 또는 -20°C/s 내지 -10°C/s 의 속도로 프로브(P)의 냉각 속도를 제어할 수 있다.
- [0063] 조종부(32)는 냉각부(30a)(예를 들면 프로브(P))의 위치를 정밀하게 조종할 수 있다. 조종부(32)는 예를 들면 매니퓰레이터(manipulator)를 포함할 수 있으며, 매니퓰레이터의 팔(A)이 냉각부(30a)에 결합될 수 있다.
- [0064] 조종부(32)는 냉각부(30a) 또는 세포수용부(20)의 위치를 상하좌우로 이동시킬 수 있으며, 이를 통해 상기 온도 변화도가 생성되는 위치를 조정할 수 있다. 일 실시예에 따르면, 조종부(32)는 복수의 세포들(C) 중에서 냉각의 타겟이 되는 세포의 상부로 프로브(P)를 수평이동시킬 수 있고, 상기 타겟 세포와의 수직 거리가 지정된 거리 이하로 되도록 상기 프로브(P)를 수직이동시킬 수 있다. 상기 수직 거리는 수십 μm 이하로 지정될 수 있다. 일 실시예에 따르면 조종부(32)는, 프로브(P)의 하단과 타겟 세포의 수직 거리가 $50 \mu\text{m}$ 이하로 되도록 프로브(P)를 제어할 수 있다. 프로브(P)의 하단과 타겟 세포의 수직 거리가 상기 지정된 거리 이하로 설정될 경우, 프로브(P)의 온도에 상응하는(즉, 프로브(P)의 온도와 거의 동일한) 온도로 타겟 세포를 냉각시킬 수 있다.
- [0065] 확대부(50)는 예를 들면 CCD 카메라가 결합된 현미경(microscope)을 포함할 수 있다. 확대부(50)는 세포수용부(20a) 내 일부 영역의 확대 이미지를 제공할 수 있다. 구체적으로 확대부(50)는 프로브(P)의 위치 및 복수의 마이크로 전극들(E) 중 특정한 전극의 위치를 모니터링하기 위해 구비될 수 있다. 예를 들면 복수의 마이크로 전극들(E) 중 특정한 전극에 대응하는 위치에 프로브(P)를 위치시키기 위하여 확대부(50)가 이용될 수 있다.
- [0066] 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법에서, 먼저 냉각의 타겟이 되는 세포를 식별 또는 선별할 수 있다. 냉각의 타겟이 되는 세포를 식별하는 것은, 상기 세포의 위치를 식별하는 것 또는 복수의 마이크로 전극들(E) 중 상기 세포의 위치에 대응하는 전극을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 냉각의 타겟이 되는 세포를 식별하는 것은, 센서부(40a)에 의해 신호 측정이 가능한 세포를 선별하는 의미일 수 있다.
- [0067] 이러한 타겟 세포를 식별 또는 선별하는 방법의 일 예시는 다음과 같을 수 있다. 도 3을 참조하면, 복수의 세포들(C)을 배양한 후 정상 체온에 상응하는 제1 온도에서, 복수의 마이크로 전극들(E) 중 세포의 신호가 감지되는 전극(E1)을 식별할 수 있다. 예를 들어 출력부(41)는 복수의 마이크로 전극들(E)에 의해 센싱된 신호를 개별적

으로 출력할 수 있으므로, 출력부(41)를 통해 상기 전극(E1)을 식별할 수 있다. 세포의 신호가 감지되는 전극(E1)은 하나 이상일 수 있다.

- [0068] 이 때, 상기 신호가 감지되는 전극(E1)의 위치에 대응하는 세포(C1)가 냉각의 타겟이 될 수 있다. 이와 같이 냉각의 타겟이 되는 세포(C1)를 식별 또는 선별하면, 조종부(32)는, 타겟 세포(C1)의 위치 또는 그 위치에 대응하는 전극(E1)의 상부에 프로브(P)를 위치시킬 수 있다. 프로브(P)의 위치가 상기 전극(E1)의 위치에 대응하는지 여부를 모니터링하기 위해 확대부(50)가 전극(E1) 주변의 확대 이미지를 제공할 수 있다.
- [0069] 조종부(32)에 의해 프로브(P)를 타겟 세포(C1)의 위치로 이동시킨 다음, 냉각부(30a)에 의해 상기 세포(C1)를 타겟으로 냉각을 수행할 수 있다. 이 때 타겟 세포(C1)는 프로브(P)의 온도에 상응하는(즉, 프로브(P)의 온도와 거의 동일한) 온도로 냉각될 수 있다. 이로 인해 복수의 세포들(C)에는, 타겟 세포(C1)의 온도를 최소값으로 하는 온도 변화도가 형성될 수 있다.
- [0070] 구체적으로, 냉각부(30a)는 프로브(P) 및 그에 대응하는 세포(C1)를, 정상 체온에 상응하는 제1 온도에서 제2 온도로 냉각시킬 수 있다. 제2 온도는, 세포의 신호가 감지되지 않는 온도일 수 있으며, 예를 들면 본 발명에 따른 세포 실험 방법에 의해 설정될 수 있다. 제2 온도는, 실험에 따라 다르게 설정될 수도 있을 것이다. 제1 온도 및 제2 온도는 실험을 위한 조건으로써, 사전에 정해진 온도일 수 있다.
- [0071] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 제1 온도는 37° C 이고 제2 온도는 -10° C일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 제어부(31)는 지정된 속도로 프로브(P)를 냉각할 수 있다. 상기 지정된 속도는 예를 들면 -50°C/s 내지 -0.1°C/s, 또는 -30°C/s 내지 -1°C/s, 또는 -20° C/s 내지 -10°C/s의 속도 중 하나로 지정될 수 있다.
- [0072] 센서부(40a)는 복수의 세포들(C) 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정할 수 있다.
- [0073] 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법에 따르면, 센서부(40a)는, 냉각 이전, 냉각을 유지하는 동안, 및 냉각 이후(즉, 다시 정상 체온에 상응하는 제1 온도로 회복된 경우)에, 복수의 세포들(C) 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정할 수 있다. 이러한 실시예에 따른 세포 실험 방법을 통해, 세포 손상 없이 신호의 차단(block) 및 회복을 유발하는 온도 조건(예: 냉각 온도 및 냉각 지속 시간)을 탐색할 수 있다.
- [0074] 또한 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법에 따르면, 센서부(40a)는 복수의 세포들(C) 중에서 타겟 세포(C1)의 신호를 측정할 수도 있고, 타겟 세포(C1)와는 다른 세포의 신호를 측정할 수도 있다. 다시 말하면, 타겟 세포(C1)를 냉각시키면서, 타겟 세포(C1)와는 다른 세포의 신호를 측정할 수 있다.
- [0075] 예를 들면, 센서부(40a)는, 냉각 이전부터 냉각 이후까지, 타겟 세포(C1) 및/또는 타겟 세포(C1)로부터 떨어진 다른 세포의 신호를 측정할 수 있다. 센서부(40a)는, 복수의 마이크로 전극들(E) 중에서 타겟 세포(C1)의 위치 대응하는 제1 전극(E1)을 통해 타겟 세포(C1)의 신호를 측정할 수 있고, 타겟 세포(C1)로부터 떨어진 다른 세포의 위치에 대응하는 제2 전극(미도시)을 통해 상기 다른 세포의 신호를 측정할 수 있다. 이러한 실시예에 따른 세포 실험 방법을 통해, 위치에 따른 온도 변화도(gradient) 하에서 세포 수준에서의 신호 특성을 알 수 있다.
- [0076] 이하의 도면에서 도시된 동작들은 세포 실험 시스템(10)(예: 세포 실험 시스템(10a))에 의해 수행될 수 있다. 이하에서 세포수용부(20), 냉각부(30), 센서부(40)는 각각 세포수용부(20a), 냉각부(30a), 센서부(40a)를 포함하는 용어로 사용될 수 있다.
- [0077] 도 4 내지 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법의 예를 도시한다.
- [0078] 도 4를 참조하면, S101에서 냉각부(30)는, 세포들을 수용하는 세포수용부(20)에 적어도 하나의 온도 변화도(gradient)를 발생시키며 세포들을 냉각할 수 있다. 세포수용부(20)에 상기 온도 변화도를 발생시키기 위해, 냉각부(30)는 세포수용부(20)에 수용된 복수의 세포들 중 일 타겟 세포를 타겟으로 냉각을 수행할 수 있다. 예를 들면, 냉각부(30)는 세포수용부(20) 내부의 일 지점을 타겟으로 냉각을 수행할 수 있다. 다른 예를 들면, 냉각부(30)는 세포수용부(20)의 바닥면에 형성된 복수의 마이크로 전극 어레이 중 일 전극을 타겟으로 냉각을 수행할 수 있다. 이 경우, 상기 온도 변화도는 상기 타겟 세포가 온도의 최소값을 가지도록 형성된다.
- [0079] S102에서 센서부(40)는, 세포수용부(20)에 수용된 세포들 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정할 수 있다. 센서부(40)는, 상기 타겟 세포의 신호를 측정할 수도 있고, 상기 타겟 세포로부터 이격된 다른 세포의 신호를 측정할 수도 있다.
- [0080] S101 및 S102의 동작의 순서는 이에 구속되지 않으며, 동시에 또는 병렬적으로 수행될 수 있다. 예를 들면, 냉각부(30)를 통해 세포들을 냉각하기 이전부터, 냉각을 유지하는 동안, 및 냉각 이후까지, 센서부(40)를 통해 복

수의 세포들 중 적어도 하나의 세포로부터 발생하는 신호를 측정할 수 있다.

- [0081] 이를 통해, 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법은, 복수의 세포들의 온도 변화도 하에서, 냉각 온도, 냉각 시간, 또는 상기 온도 변화도에 따라 복수의 세포들의 세포 신호 특성이 어떻게 달라지는지에 관한 데이터를 제공할 수 있다.
- [0082] 도 5를 참조하면, S101의 냉각 동작을 수행하기 이전에, 냉각의 타겟이 되는 타겟 세포를 선별(또는 결정)하기 위한 동작의 예가 도시된다.
- [0083] S201에서 세포수용부(20)에 복수의 세포들을 배양할 수 있다. 복수의 세포들은 면적을 가지고 세포수용부(20)의 바닥면에 안착될 수 있다.
- [0084] S202에서, 배양된 세포들 중 냉각의 타겟 세포를 결정하기 위해, 센서부(40)를 통해 신호가 감지되는 세포를 식별할 수 있다. 즉, 냉각 동작 이전에 먼저, 정상 체온에 상응하는 제1 온도(예: 37° C)에서 상기 복수의 세포들 중 신호가 감지되는 세포를 식별할 수 있다.
- [0085] 일 실시예에 따르면, 센서부(40)는, 세포수용부(20)의 바닥면에 마이크로 전극 배열로 형성될 수 있고, 상기 복수의 마이크로 전극들 각각에서 출력되는 신호를 확인하여, 세포 신호가 감지되는 전극을 식별할 수 있다. 상기 세포 신호가 감지되는 전극 중 하나를, 타겟 세포에 대응하는 전극으로 선별할 수 있다.
- [0086] 예를 들면, 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 방법에서 획득될 수 있는 세포 신호의 그래프를 나타낸다. 도 8을 참조하면, 정상 체온에 상응하는 제1 온도(T1)에서 타겟 세포의 신호가 그래프 G1과 같이 출력될 수 있다. 제1 온도에서 세포의 신호는, 진동수(frequency) 및 진폭(amplitude)을 가지는 스파이크(spike, S)로 나타날 수 있다.
- [0087] S203에서 신호가 감지되는 세포를 타겟으로 냉각을 수행하기 위해 냉각부(30)를 셋팅(setting)할 수 있다.
- [0088] 이후 S101에 따른 냉각 동작을 수행할 수 있으며, 이 경우, 상기 타겟 세포가 온도의 최소값을 가지도록 온도 변화도가 형성될 수 있다.
- [0089] 도 6을 참조하면, S203에 따른 냉각부(30) 셋팅 동작의 상세한 동작의 예가 도시된다.
- [0090] 먼저 S202에 따라 신호가 감지되는 세포를 식별하여 냉각의 타겟 세포로 결정하면, S301에서, 상기 타겟 세포의 위치인 제1 지점의 상부로 냉각부의 프로브를 수평이동할 수 있다. 상기 제1 지점은, 타겟 세포의 신호가 감지된 제1 전극의 위치일 수 있다.
- [0091] 일 실시예에 따르면, 냉각부는 조종부(32)의 팔(A)을 통해 조종부(32)에 결합될 수 있고, 조종부(32)를 이용하여 냉각부를 수평이동할 수 있다. 일 실시예에 따르면, 확대부(50)를 통해 상기 제1 지점 또는 제1 전극의 주변의 확대 이미지를 제공할 수 있고, 이를 통해 냉각부의 프로브가 상기 제1 전극의 상부에 위치하였는지 여부를 확인할 수 있다.
- [0092] 냉각부의 프로브가 상기 타겟 세포의 위치인 제1 지점의 상부로 수평이동하면, S302에서, 타겟 세포와의 수직 거리가 지정된 거리보다 더 가까워지도록, 조종부(32)를 통해 프로브를 수직이동할 수 있다. 상기 수직 거리는 수십 μm 이하로 지정될 수 있다. 프로브의 하단과 타겟 세포의 수직 거리가 상기 지정된 거리 이하로 될 경우, 프로브(P)의 온도에 상응하는 온도로 타겟 세포를 냉각시킬 수 있다.
- [0093] 도 7을 참조하면, S101 및 S102에 따른 냉각 및 센싱(세포 신호 측정) 동작의 상세한 예가, 도 8을 함께 참조하여 도시된다.
- [0094] 먼저 S301, S302에 따라 제1 지점의 타겟 세포를 타겟으로 냉각하기 위하여 냉각부(30)의 프로브의 위치를 제1 지점으로 셋팅하고 나면, S401에서, 센서부(40)는 제1 온도에서 제1 지점의 타겟 세포의 신호를 측정할 수 있다. 제1 온도는 정상 체온에 상응하는 온도일 수 있으며, 예를 들면 37° C일 수 있다.
- [0095] 도 8을 참조하면, 그래프 G2의 제1 구간(81)은, 냉각 전에 제1 온도(T1)에서 측정된 타겟 세포의 신호를 나타낸다. 제1 구간(81)에서 세포의 신호는 진동수(frequency)와 진폭(amplitude)을 가질 수 있으며, 스파이크로 나타난다.
- [0096] 이후 S402에서 냉각부(30)를 제1 온도(T1)에서 제2 온도(T2)로 냉각시킬 수 있다. 예를 들면, 냉각부(30)에 연결된 제어부(31)가 열전소자에 흐르는 전류를 제어하거나, 프로브(P)에 공급되는 냉각수를 제어함으로써 냉각부(30)의 프로브(P)의 온도를 제어할 수 있다. 제2 온도(T2)는 세포의 신호가 차단되는 온도일 수 있으며, 예를

들면 -10°C 일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면 제어부(31)는 제1 온도(T1)에서 제2 온도(T2)까지, 최대 -50°C/s 내지 -20°C/s 의 속도로 프로브(P)를 냉각할 수 있다. 즉, 프로브(P)의 온도를 낮추는 데 매우 짧은 시간이 소모되며, 따라서 프로브(P)의 위치(즉, 제1 지점)에 대응하는 타겟 세포도 급속으로 냉각될 수 있다. 이 때 세포수용부(20)에는, 타겟 세포가 온도의 최소값을 갖도록, 온도 변화도가 형성될 수 있다.

- [0097] 이후 S403에서, 센서부(40)는 제2 온도(T2)에서 지정된 시간 동안 냉각 상태를 유지하며 제1 지점의 타겟 세포의 신호를 측정할 수 있다. 제어부(31)는 지정된 시간 동안 제2 온도(T2)를 유지하도록 프로브(P)를 제어할 수 있다. 상기 지정된 시간은 실시예에 따라 달라질 수 있다. 예를 들면, 냉각 지속 시간에 따른 세포 신호 특성을 실험하기 위해, 냉각 지속 시간을 1분, 2분, 3분, 4분 등으로 다르게 지정할 수 있다.
- [0098] 도 8을 참조하면, 그래프 G2의 제2 구간(82)은, 지정된 시간(예: 수 분) 동안 제2 온도(T2)를 유지한 채 측정된 타겟 세포의 신호를 나타낸다. 정상 체온에 상응하는 제1 온도(T1)에서 냉각 온도인 제2 온도(T2)로 급속 냉각되었기 때문에, 제2 구간(82)에서는 세포 신호의 진폭이 줄어든 것을 확인할 수 있다. 다시 말하면 제2 구간(82)에서는 세포의 신호가 차단(block)될 수 있다.
- [0099] 이후 S404에서 제어부(31)는 냉각부(30)를 다시 제1 온도(T1)로 제어할 수 있다. 예를 들면 제어부(31)가 냉각부(30)에 제공하던 열전효과나 냉각수를 차단함으로써, 세포수용부(20)의 온도는 다시 정상 체온에 상응하는 제1 온도(T1)로 회복될 수 있다. 이를 위하여, 예를 들면 냉각부(30)(예: 프로브(P))를 제외한 세포수용부(20)의 온도는 제1 온도로 유지할 수 있다.
- [0100] S405에서 센서부(40)는 제1 온도(T1)에서 제1 지점의 타겟 세포의 신호를 측정할 수 있다. 이를 통해, 제1 온도(T1)로 회복된 타겟 세포의 신호가 어떤 특성을 보이는지 실험할 수 있다.
- [0101] 도 8을 참조하면, 그래프 G2의 제3 구간(83)은, 냉각 후에 제1 온도(T1)로 회복된 타겟 세포의 신호를 측정된 결과이다. 제3 구간(83)에서 세포 신호의 진폭과 주파수는 초기 상태, 즉 제1 구간(81)에 상응하는 상태로 복원된 것을 볼 수 있다.
- [0102] 이와 같이 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템(10)을 통해, 급속 정밀 냉각 환경에서의 세포의 신호 전달 특성을 다양하게 실험할 수 있다.
- [0103] 도 9 내지 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 세포 실험 시스템을 이용한 실험 결과를 나타낸다.
- [0104] 도 9를 참조하면 그래프 G3, G4, G5, G6은 냉각 지속 시간을 다르게 하면서 센서부(40)를 이용하여 타겟 세포의 신호를 측정한 결과를 나타낸다. 냉각 지속 시간이란 프로브(P) 및 타겟 세포의 온도를 제2 온도(T2)로 유지한 시간을 나타낸다. 그래프 G3은 1분 동안 냉각을 지속한 뒤 제1 온도(T1)로 회복한 경우, 냉각 전부터 후까지 타겟 세포의 신호를 측정된 결과이다. 그래프 G4, G5, G6은 각각 냉각 지속 시간을 2분, 3분, 4분으로 설정하고 냉각 전부터 후까지 타겟 세포의 신호를 측정된 결과이다.
- [0105] 그래프 G3 내지 G6에 표시된 별 표시는, 냉각 이후에 제1 온도(T1)로 온도가 변경된 뒤, 타겟 세포의 신호가 완전히 복원(또는 회복)된 지점을 나타낸다. 예를 들면 별 표시는, 냉각 이후에 제1 온도(T1)에서의 타겟 세포의 신호가 냉각 이전의 제1 온도(T1)에서의 진폭에 상응하는 진폭으로 회복된 지점을 나타낼 수 있다. 그래프 G3 내지 G6을 참조하면, 냉각 지속 시간이 길수록, 제1 온도(T1)로 온도가 변경된 이후에 세포의 신호가 회복되는 데 걸리는 시간이 길 수 있다.
- [0106] 이러한 냉각 지속 시간에 따른 신호 회복 시간을 나타낸 그래프가 도 10에 도시된다. 도 10을 참조하면, 냉각 지속 시간(cooling time)을 1분, 2분, 3분, 4분으로 달리 함에 따라, 신호 회복 시간(restoration signal response time)도 점점 길어짐을 알 수 있다. 상기 신호 회복 시간은, 타겟 세포의 온도가 제2 온도(T2)에서 제1 온도(T1)로 변경된 시점부터 타겟 세포의 신호 세기가 원래의 세기(즉, 냉각 이전의 신호 세기)만큼 완전히 회복되는 데 걸리는 시간(초)을 나타낼 수 있다.
- [0107] 다시 도 9를 참조하면, 그래프 G3 내지 G6에 표시된 네모 표시는, 냉각 이후에 제1 온도(T1)로 온도가 변경된 뒤, 타겟 세포의 첫 번째 신호 응답 지점을 나타낸다. 구체적으로 그래프 G3 내지 G6을 참조하면, 냉각 이후에 제2 온도(T2)에서 제1 온도(T1)로 온도를 변경하더라도 세포 신호가 즉시 발생하는 것이 아니며, 소정의 시간이 지난 뒤에 세포 신호가 발생하기 시작한다. 그래프 G3 내지 G6의 네모 표시를 참조하면, 냉각 지속 시간이 길수록, 제1 온도(T1)로 온도가 변경된 이후에 세포의 첫 번째 신호가 응답하는 데 걸리는 시간이 길 수 있다.
- [0108] 이러한 냉각 지속 시간에 따른 첫 번째 신호 응답 시간을 나타낸 그래프가 도 11에 도시된다. 도 11의 우측 세로축이 나타내는 네모 표시를 참조하면, 냉각 지속 시간(cooling time)을 1분, 2분, 3분, 4분으로 달리 함에 따

라, 첫 번째 신호 응답 시간(first signal response time)도 점점 길어짐을 알 수 있다. 상기 신호 회복 시간은, 타겟 세포의 온도가 제2 온도(T2)에서 제1 온도(T1)로 변경된 시점부터 타겟 세포의 신호가 처음으로 응답하는 데 걸리는 시간(초)을 나타낼 수 있다.

- [0109] 또한 도 11의 좌측 세로축이 나타내는 막대그래프는, 상기 첫 번째 신호 응답의 신호 세기를 나타낼 수 있다. 막대그래프를 참조하면, 냉각 지속 시간(cooling time)을 1분, 2분, 3분, 4분으로 달리 함에 따라, 첫 번째 신호 응답의 신호 세기인 포텐셜(potential)이 점점 감소함을 알 수 있다.
- [0110] 도 12는 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 세포 실험 방법의 예를 도시한다. 도 13은 도 12의 세포 실험 방법을 개략적으로 설명하기 위한 도면이다. 도 13은 센서부(40)가 세포수용부(20)의 바닥면에 마이크로 전극 어레이로 형성된 경우, 상기 마이크로 전극 어레이의 상면도를 나타낸다. 격자무늬의 네모 한 칸이 하나의 마이크로 전극에 대응할 수 있다.
- [0111] 도 12를 참조하면, S501에서 조종부(32)를 이용하여 프로브(P)를 제1 지점에 위치시킬 수 있다. 제1 지점은 냉각의 타겟이 되는 타겟 세포가 위치한 지점을 나타낸다. 상기 제1 지점을 선별하고 제1 지점에 프로브를 위치시키는 동작은, 도 5 및 도 6에 상응할 수 있다.
- [0112] 예를 들어 도 13을 참조하면, 채널55(CH55)의 위치가, 냉각의 타겟이 되는 제1 지점을 나타낼 수 있다. 채널55에 위치한 세포를 타겟으로 냉각을 수행하기 위해, 프로브를 채널55의 상부에 위치시킬 수 있다.
- [0113] S502에서, 센서부(40)는 제1 온도에서 제1 지점의 타겟 세포의 신호를 측정할 수 있다. 즉, 세포수용부(20)의 온도는 제1 온도로 유지될 수 있으며, 이 때 냉각부의 프로브의 온도도 제1 온도일 수 있다. 제1 온도는 정상 체온에 상응하는 온도일 수 있으며, 예를 들면 37° C일 수 있다.
- [0114] S503에서 냉각부(30)의 프로브를 제1 온도(T1)에서 제2 온도(T2)로 냉각시킬 수 있다. 이로 인하여, 세포수용부(20)에는 제1 지점이 최소 온도가 되도록, 온도 변화도(gradient)가 형성된다.
- [0115] 도 13을 참조하면, 프로브가 위치한 채널55에 대응하는 지점(즉, 제1 지점)이 온도의 최소값을 가지고, 그 주변은 상기 최소값보다 높은 온도를 갖도록, 온도 변화도가 형성될 수 있다.
- [0116] S504에서 센서부(40)는 상기 냉각 상태를 유지하며, 제1 지점, 및 상기 제1 지점과는 다른 제2 지점의 세포의 신호를 측정할 수 있다.
- [0117] 일 실시예에 따르면, 센서부(40)가 마이크로 전극 어레이로 형성된 경우, 제1 지점에 대응하는 전극 및 제2 지점에 대응하는 전극에서 감지되는 신호를 각각 개별적으로 측정할 수 있다.
- [0118] 도 13을 참조하면, 제1 지점에 대응하는 전극인 채널55, 및 그와 떨어진 제2 지점에 대응하는 전극인 채널84(CH84)에서 각각 세포의 신호를 측정할 수 있다. 채널55에서 측정된 신호는, 제1 지점에 위치한 세포의 신호를 나타내고, 채널84에서 측정된 신호는, 제2 지점에 위치한 세포의 신호를 나타낸다.
- [0119] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 제2 지점은 복수 개로 지정될 수 있다. 예를 들면, 제1 지점으로부터 거리를 달리하는 복수 개의 제2 지점을 설정할 수 있다.
- [0120] 도 13을 참조하면, 채널84에 대응하는 지점 및 채널71에 대응하는 지점을 제2 지점으로 설정할 수 있다. 이 경우, 채널55, 채널84, 채널71 각각을 통해 세포 신호를 측정함으로써, 위치에 따른 온도 변화도 하에서의 세포 신호 특성을 측정할 수 있다. 이를 통해 급속 정밀 냉각 환경에서 뉴런 네트워크 또는 신경망에서의 뉴런의 신호 전달 특성을 실험할 수 있다.
- [0121] S505에서 제어부(31)는 프로브를 다시 제1 온도(T1)로 제어할 수 있다. 이로 인해 상기 온도 변화도가 없어지고, 세포수용부(20)의 온도는 다시 정상 체온에 상응하는 제1 온도(T1)로 회복될 수 있다.
- [0122] S506에서, 센서부(40)는 제1 온도(T1)에서 제1 지점 및 제2 지점의 세포의 신호를 측정할 수 있다. 즉, 제1 지점에 대응하는 전극인 채널55, 및 그와 떨어진 제2 지점에 대응하는 전극인 채널84 또는 채널71 각각을 통해 각 세포의 신호를 측정할 수 있다. 채널55, 채널84, 채널71을 통해 각 세포 신호를 측정함으로써, 위치에 따른 온도 변화도 하에서의 세포 신호 특성을 알 수 있다.
- [0123] 도 14는 도 12의 세포 실험 방법에 따른 실험 결과를 나타낸다.
- [0124] 도 14를 참조하면, 채널55, 채널84, 채널71을 통해 측정된 세포 신호 그래프가 도시된다. 냉각의 타겟이 되는 지점(채널55 전극)에서 멀어질수록 냉각 효과가 저하됨을 볼 수 있다(채널71 전극).

[0125] 상술한 바와 같은 세포 실험 시스템 및 세포 실험 방법을 통해, 급속 정밀 냉각 환경을 구현할 수 있고, 급속 정밀 냉각 상황에서 세포 신호 전달 특성을 알 수 있는 세포 실험 시스템을 구현할 수 있다.

[0126] 본 발명은 도면에 도시된 일 실시예를 참고로 하여 설명하였으나, 이는 예시적인 것에 불과하며 당해 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 실시예의 변형이 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

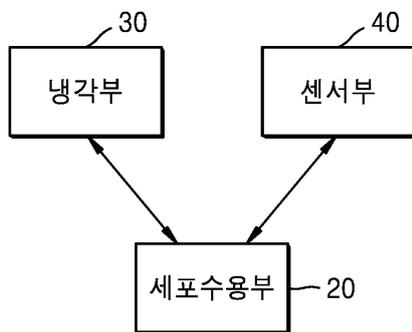
부호의 설명

- [0127] 10, 10a: 세포 실험 시스템
- 20, 20a: 세포수용부
- 30, 30a: 냉각부
- 31: 제어부
- 32: 조종부
- 40, 40a: 센서부
- 41: 출력부
- 50: 확대부

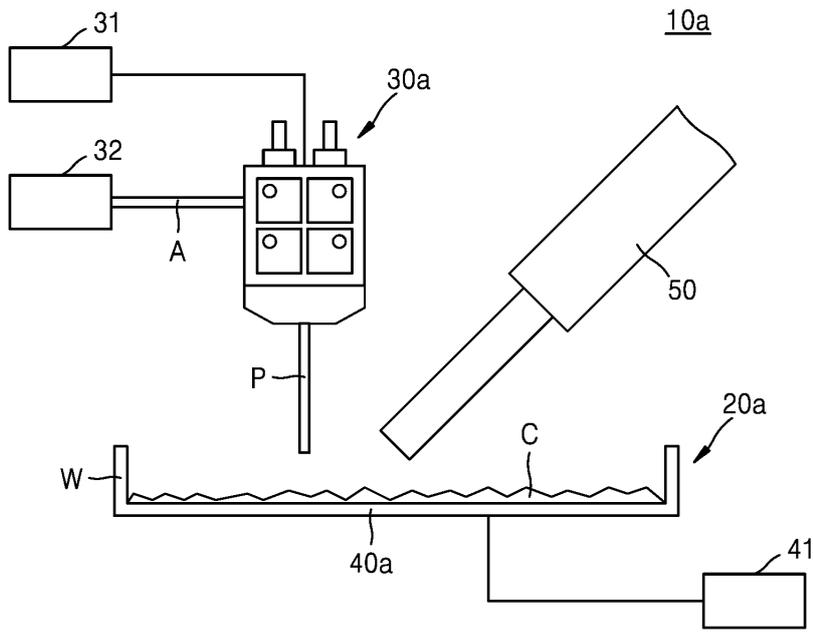
도면

도면1

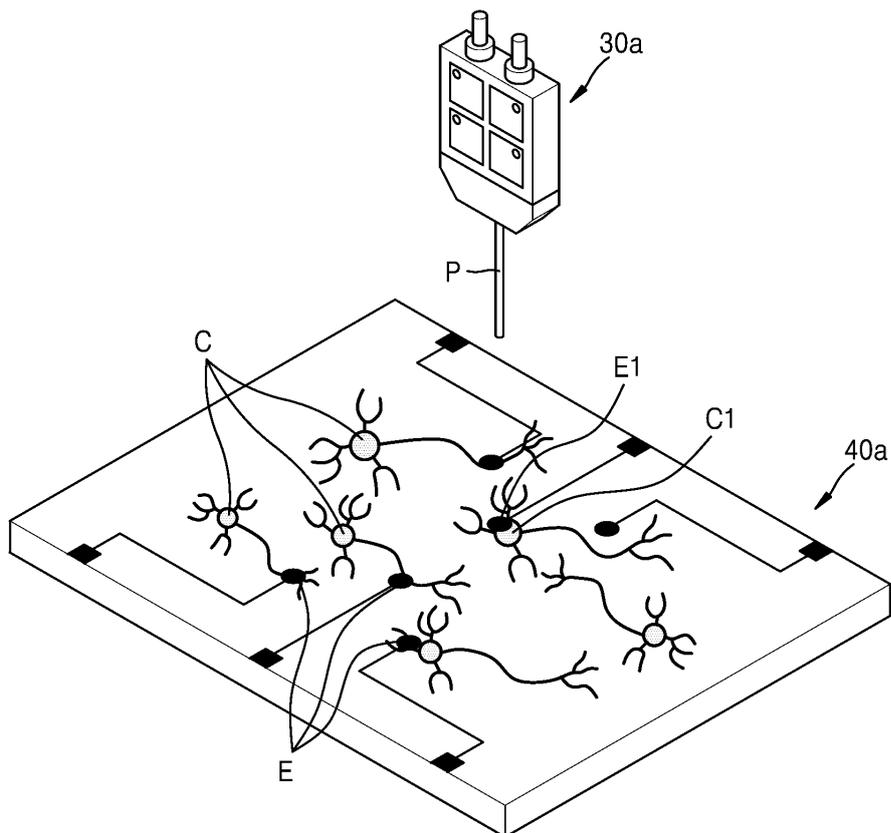
10



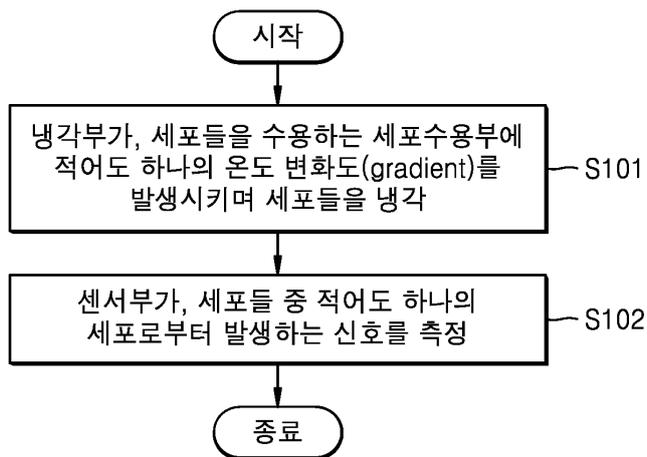
도면2



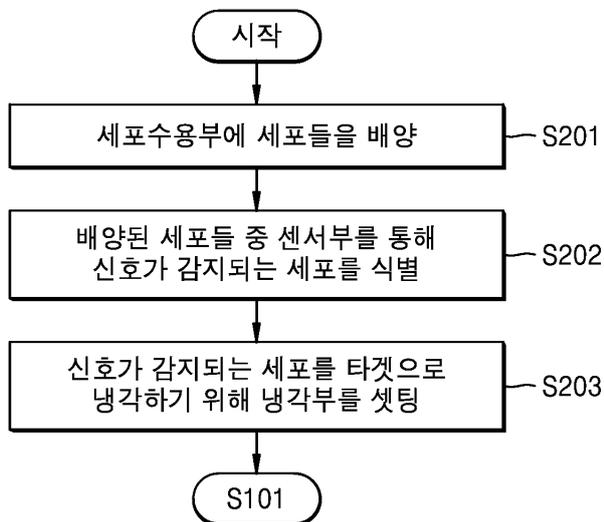
도면3



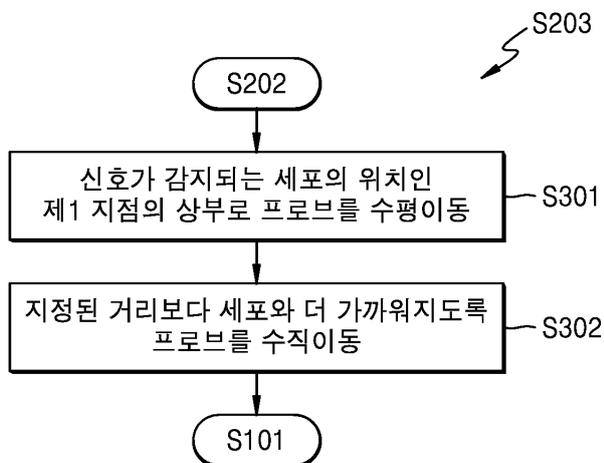
도면4



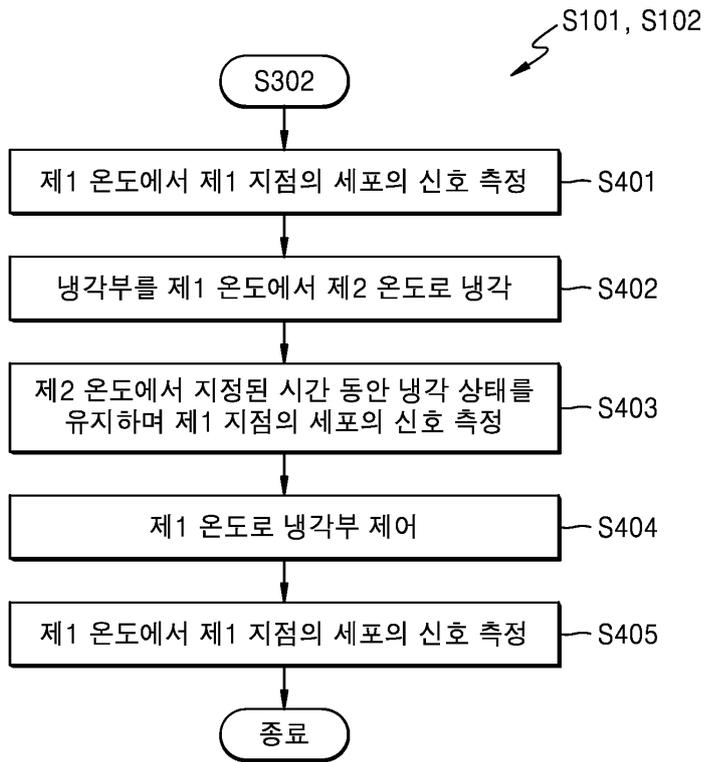
도면5



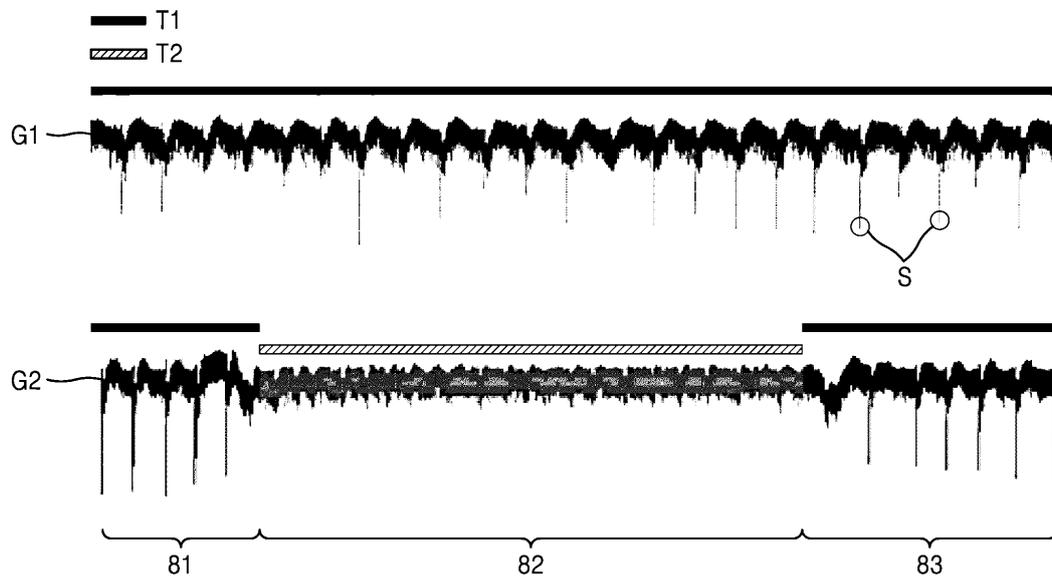
도면6



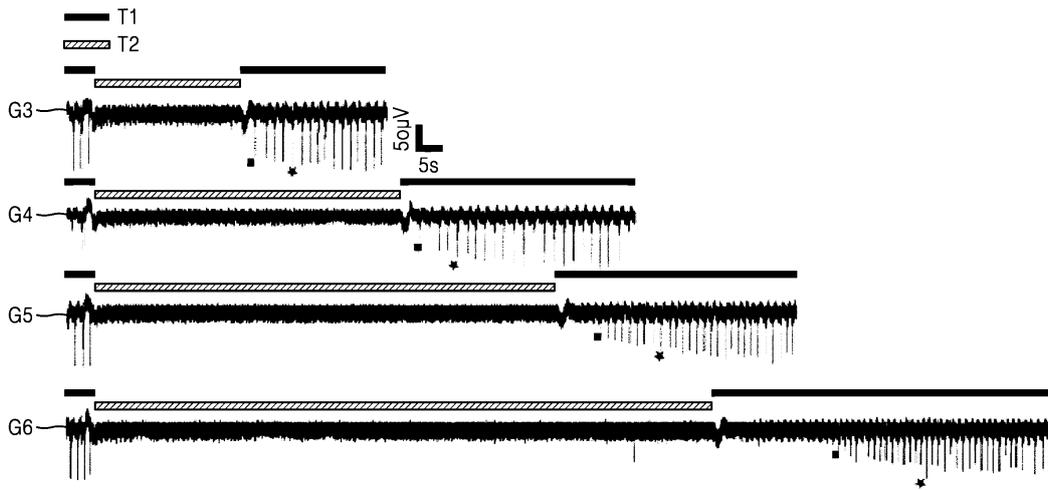
도면7



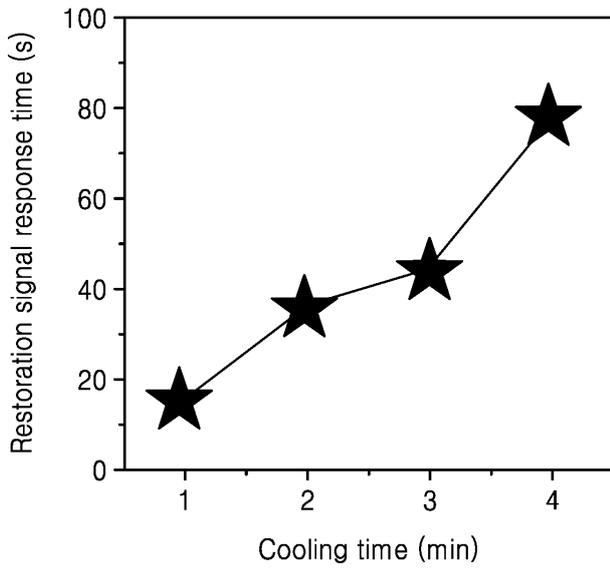
도면8



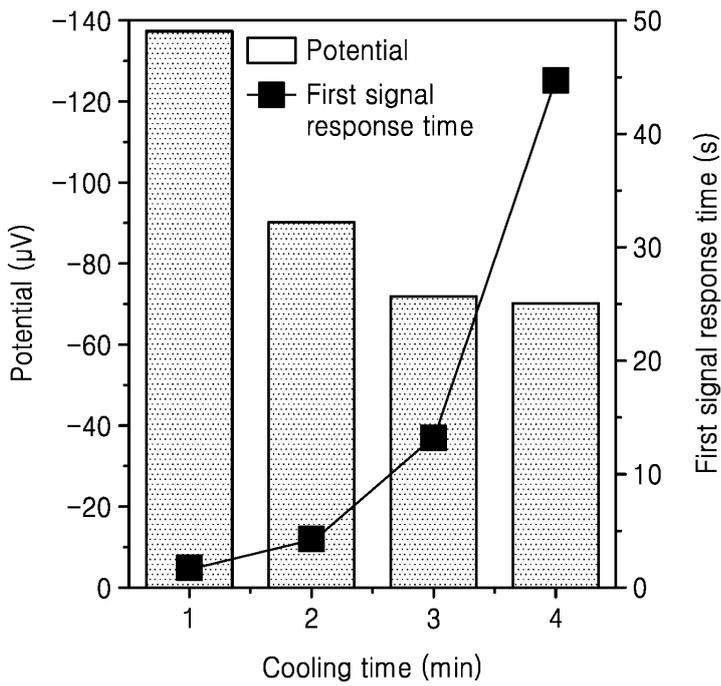
도면9



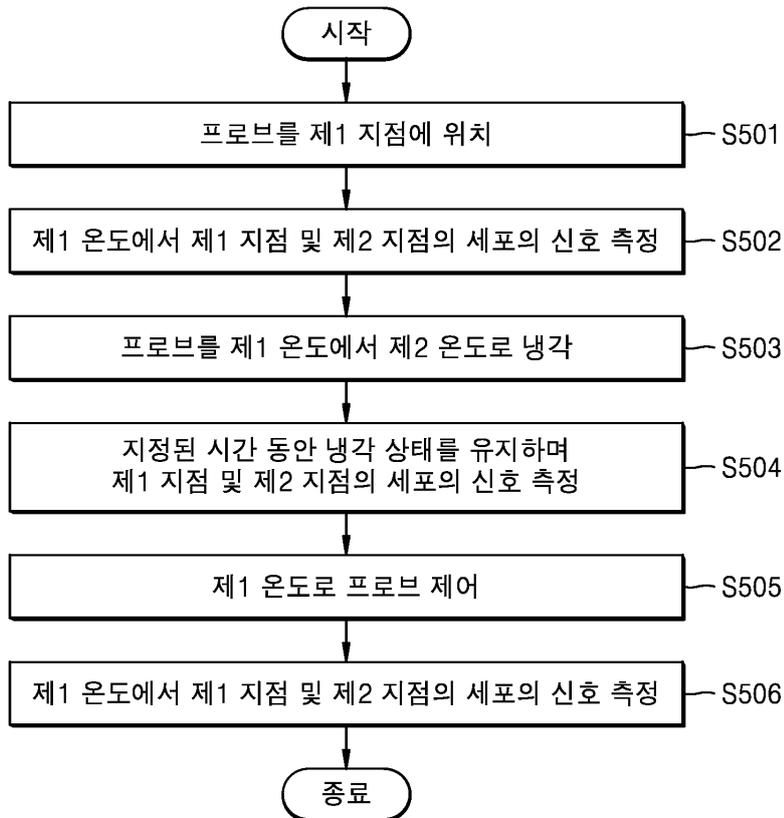
도면10



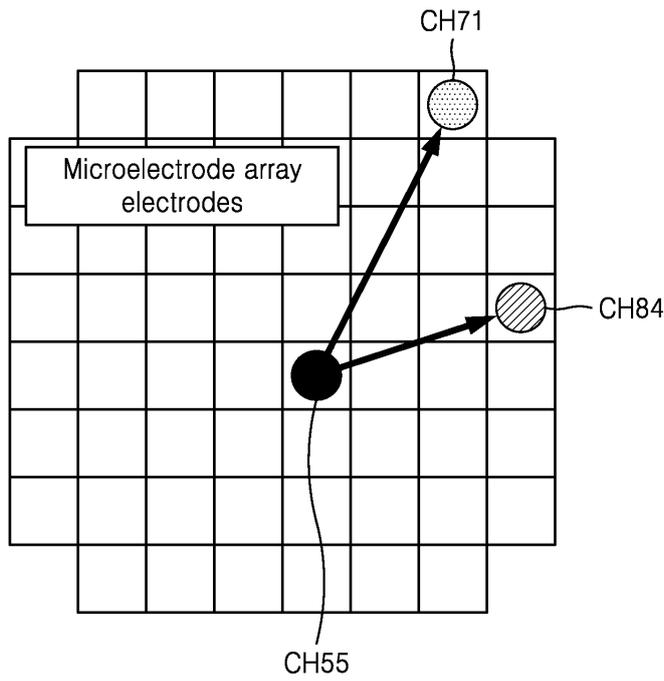
도면11



도면12



도면13



도면14

