

생태계 및 환경(오염, 공정) 모니터링용 DNA chip

조재창
(한국외대 환경학과)

1. DNA chip(microarray)의 정의 및 생태계/환경분석에의 응용

가. 정의

DNA microarray는 많은 종류의 DNA sequence들을 고형 기저(microscope slide 또는 wafer)상에 규칙적으로 고정화(immobilization)하여 배열시킨 것으로서, DNA probe들의 현미경적 크기의 정렬(array)이라고 할 수 있다. 기본적으로 Southern hybridization의 원리를 이용하며, 시료 내에 probe들에 상응하는 DNA/RNA sequence들이 있는지를 감지하게 된다. 크게 cDNA microarray와 oligonucleotide microarray로 두 종류가 있다. cDNA array는 partial (expressed sequence tag; EST) 또는 full-length complementary DNA(cDNA) sequence들로 구성되며 probe들은 대개 PCR법으로 제작된다. Oligonucleotide array의 probe는 15-40 mer 정도로 구성되며 특정한 coding region에 hybridization되도록 설계된다. Oligonucleotide array의 경우에는 한 유전자당 10-20개의 probe가 사용되거나 mismatch probe들이 함께 이용될 경우도 있다. Probe들을 고밀도로 배열할 수 있기 때문에 수 만개 이상의 hybridization을 한번의 실험으로 가능하게 하고 multiple-color fluorescence dye를 이용한 hybridization이 가능하기 때문에 독립적인 실험 결과들을 함께 비교할 수 있다는 장점을 갖는다. 이외에도 hybridization solution의 양을 줄이고 시료의 농도를 높임으로서 reaction kinetics를 증진시킬 수 있고 대상 genome이 sequencing 되어 있는 경우, genome에 대한 global information 이나 global gene expression pattern이 분석될 수 있다는 장점이 있다. 또한 자동화된 설비를 이용함으로써 대량 생산이 가능하며 data 수집 software나 system도 함께 개발 가능하다.

나. 생태계/환경분석에의 응용

이제 microarray hybridization은 PCR이나 DNA sequencing이 생물학에 기여했

던 만큼이나 큰 역할을 하고 있다. 개발 초기 단계에서는 유전자의 기능을 밝히기 위해 사용되었으며, *Saccharomyces cerevisiae*의 full sequence를 사용한 연구가 완성된 적이 있다(DeRisi *et al.*, 1997; Wodicka *et al.*, 1997). 그 후 특정한 유전자의 mutation(Hacia *et al.*, 1996), 유전질환의 원인 유전자 탐색(Heller *et al.*, 1997), 바이러스 유전자의 발현이나 변이 등을 연구하는데도 이용되었었다(Chambers *et al.*, 1999). Oligonucleotide array를 이용한 DNA sequencing이나 genotyping등도 보고되었다(Gingeras, 1998). Affymetrix(Santa Clara, California)가 photolithography 방법으로 제작한 oligonucleotide array인 GeneChips를 microarray hybridization을 이용한 sequencing용 chip으로 상업화하였고, 현재 인간이나 yeast의 open reading frame(ORF)들을 연구하기 위한 GeneChip을 판매하고 있으며, 이들을 이용하여 gene expression, polymorphism, genotyping들의 연구가 가능하다. Prokaryote의 genome연구를 위한 microarray는 아직 초기 단계이며, 미생물학, 환경미생물학 그리고 미생물생태학 분야에서는 새로운 항생제나 mutation의 metabolic effect, 특정 유전자 검색, 환경시료에서 DNA sequence나 genome의 탐색 및 검출, pathogenicity에 관련된 gene regulation 연구, bioremediation이나 biogeochemical process에 관련된 대사경로나 regulatory network의 연구, evolutionary divergence 연구를 위한 natural population의 screening, community structure 분석 등에 응용될 수 있을 것으로 사료된다.

생태계 분석용 DNA chip은 생태계 및 환경 모니터링 목적은 물론 형광현미경에서 그 존재만이 확인되던 수많은 미생물 자원에 접근할 수 있는 유용한 수단임에 틀림이 없으며, 다양한 생태학적 위치를 갖는 미생물 자원의 다양성과 미생물 자원 확보에 관한 새로운 수준의 정보를 제공할 것으로 예상된다. 미생물을 이용한 거의 대부분의 응용분야에서는 대상이 되는 미생물의 상태를 정확히 모니터링하는 것이 해당 계(system)를 분석하는 출발점이다. 현미경 관찰이나 배양법을 통해서 미생물 군집의 조성이나 구조 또는 정확한 수/생물량의 파악은 어렵는데, 생태계 및 환경 분석용 DNA chip은 빠른 시간(1일 이내) 내에 DNA chip 상에서 제공되는 유전정보의 범위내에서는 배양이 불가능한 미생물까지도 검출, 분석할 수 있다. DNA chip이 포함할 수 있는 유전정보 즉, 균주의 범위는 전적으로 제조자가 결정하나 만약 10,000가지의 유전정보를 DNA probe로 사용하면 10,000 가지의 미생물을 분석할 수 있다. 100가지의 probe만 사용한다 할지라도 100종의 미생물을 분석하게 되므로 미생물의 분포가 고르다면 1% 우점종을 구분할 수 있게 되므로 매우 의미 있는 정보가 될 수 있다. 예를 들어 폐수 처리장의 질산화균, 탈질세균, 인제거 세균 등은 종이 다르더라도 기능상의 공통점을 이용하여 하나의 probe로 해당하는 세균군-예를 들면 난분해성 유기물질의 분해 또는 중금속 환원에 관여하는 유전자-모두를 검출할 수 있으므로 이러한 DNA chip의 분석능은 더욱 확대된다.

2. 국내외 시장 및 기술동향

가. 시장 동향

국내외 모두 환경분석용 DNA chip은 현재 시장에 존재하지 않는다. 국내를 비롯한 선진국들의 경우 환경공정의 대부분이 생물학적 공정이고 생태계나 환경오염의 모니터링등에 미생물 분석이 큰 비중을 차지하고 있기에 환경 분석용 DNA microarray의 용도 및 잠재수요는 매우 클 것으로 판단되나 환경용 DNA chip의 개발이 아직까지도 이루어지지 않았다. 그러나 인간 유전체 연구 등에서 그 상품성을 인정받은 DNA chip은 2005년에는 전세계적으로 1조 2,000억원의 시장을 형성할 것으로 예측되며, 국내 시장도 480억원에 이를 것으로 추산된다(LG 경제연구원, 2001; Front Strategic Mgt Consulting). 이에 따라 DNA chip의 시장은 인간 유전체 연구에서뿐만 아니라 미생물, 식물 등 모든 분야의 생명공학에 응용될 것이 확실시되며 환경미생물 분석용 DNA chip 역시 이의 개발성공은 시간 문제일 뿐인 것으로 판단된다. 따라서 현재 시장 크기가 얼마이냐가 중요하다기 보다는 제품 개발의 신속성이 중요하다. 모든 기술 및 제품이 그러하듯이 환경 모니터링용 DNA chip도 먼저 시장에 진출하여 새로운 수요를 만들고 이를 독점했을 때 경쟁에서 유리한 위치를 점할 수 있기 때문이다. 또한 단순히 세계환경시장 (현재 약 8조원)에 대한 국내 환경시장의 비율을 약 1.0% 정도로 본다면 연간 3,900억원 가량이며 이 시장의 일정부분을 차지할 수 있다면 연간 상당한 정도의 수출효과를 예상할 수 있다.

나. 기술동향

DNA microarray란 glass chip등의 매체 상에 유전자 절편을 정렬 부착시킨 축소판으로서 DNA chip, gene chip, 또는 biochip이라고 불리기도 한다. 이러한 chip은 microarray 상의 염기서열과 형광 염료로 표지된 시료와의 hybridization 후, 형광의 정도를 정량함으로써 연구대상 유전자의 동정, 활성화도, 분포 등을 조사할 수 있는 매우 강력한 방법론을 제공해 주는 기술이라 할 수 있다. 이 chip 상에 한 생물체의 whole genome으로부터 유래한 많은 종류의 유전자 절편을 부착시킬 경우 한 생물체의 전 유전체에 대한 자료를 한번의 실험으로 얻을 수 있는 장점이 있다. 마찬가지로 원리로서 한 생태계를 이루는 수천, 수만 가지 종류의 생물체를 대표하는 유전자를 함유한 chip의 경우에도, 단 한번의 hybridization 결과로 그 생태계를 이루는 매우 다양하고 복잡한 군집구조의 변화를 탐지할 수 있다.

미국을 위시한 선진국들이 DNA chip 기술 및 제조기, 분석기 등을 거의 독점하고 있고 특허까지 다수 출원해 놓은 상태이다. DNA chip 과 관련해서는 Hyseq, Affymetrix, Incyte Genomics 등이 대표적인 기업들이며, 이들은 각기 다른 형태의 칩 제조 기술을 개발하고 있다. 그리고 Lab-on-a-Chip 관련 기업들로는 Caliper

Technologies, Orchid Biocomputers 등이 두드러진다. 또한 Motorola, Agilent, Corning, Mitsubishi Rayon 등도 바이오칩 분야에 새로이 뛰어들고 있어 바이오칩 시장의 경쟁 양상이 더욱 복잡해 지고 있다. 최근 Affymetrix 와 Molecular Dynamics 가 주축이 되어 기술개발과 표준화를 위한 컨소시엄(Genetic Analysis Technology Consortium, GATC)을 만들었고, Motorola 는 계열사들과 연계하여 자체적인 기술 개발을 하고 있는 점등을 고려할 때 향후 DNA chip 관련 기술 및 기술표준 경쟁이 본격화 될 전망이다.

현재까지 DNA microarray 기술은 주로 인간 유전체 연구에 사용되어 왔다. 즉, 통상적인 진단이 가능할 정도로 질병이 진행되기 전 초기 단계에서도 암 관련 유전자나 성인병 관련 유전자의 발현이 일어날 때, DNA chip을 이용하여 이를 알아 보는 방법이 다양한 수준에서 연구되어 왔다. 이와 같이 인간, 특히 보건/의료와 관련한 연구분야에서 DNA chip 의 이용이 폭발적으로 증가하면서 DNA chip의 제조 및 판매도 성장 가능한 상업 품목화하고 있다. 우리나라의 경우에서도, DNA chip 장비를 수입에 의존하지만, 인간의 질환관련 연구용 칩을 제작하고 자체 질환의 진단 등에 사용할 수 있는 chip content를 개발하고 있는 상황이다.

3. 향후 시장의 방향성

DNA chip을 둘러싼 전세계적인 개발 경쟁은 2001년도 5월말에 미국 플로리다 주에서 개최되었던 미국미생물학회(ASM) 연례 학술대회에서도 알 수 있었던 바, 앞으로의 향후 20년간 미생물학 방향을 Genomics 및 Proteomics 로 설정하면서 그 방법론으로서의 Microarray technology를 제시 하였다. 이러한 취지 하에서, 환경미생물학 분야에 있어서도 DNA chip 의 응용성, 장점, 그리고 그 전망에 대한 엄청난 양의 연구 결과물을 쏟아낸 바 있다. 예를 들면, isolation 및 detection 이외에도 다양한 환경미생물 또는 미생물생태학적인 연구가 보고되었다. 이에 따라 DNA chip의 시장은 인간유전체 연구에서 뿐만 아니라 미생물, 식물 등 모든 분야의 생명공학에 응용될 것이 확실시 되며 환경분석용 DNA chip 역시 이의 개발 성공은 시간문제일 것으로 판단된다.

그러나 환경분야에서는 DNA array의 개발완료 소식은 아직 없으며, 다만 환경분야에서도 보건과 관련한 DNA chip의 개발은 세계적으로 시도중인 것으로 보인다. 예를 들어 프랑스의 Lyonnaise des Eaux 사와 bioMerieux 사는 공동으로 1999-2004년 사이에 8억 5천만 유로를 투자하여 먹는물 검사용 DNA chip (병원성 세균, 바이러스 검출용)을 개발하기로 발표한 바 있다 (www.clo2.com/reading/waternews/MicrotechNews_Mar99.html). 이에 따르면 먹는 물 검사용 DNA chip 이 완성되면 검사시간이 기존의 평균 48시간에서 4시간으로 단축되고 표준미생물 검사법에 비하여 비용은 1/10로 감소될 것으로 기대된다. 또한 bioMerieux 사는 DNA chip 연구개발 선두주자의 하나인 미국의 Affymetrix 사와

공동으로 세균의 동정, 항생제 내성검사, 식품 및 화장품 검사용 유전자 chip을 개발하기로 협약하였다.

현재의 주 시장은 인간 질병 및 유전체 분석에 이용되는 DNA chip이 대부분을 차지하고 있지만 bioMerieux사 및 Affymetrix사의 연구/개발 현황에서 알 수 있듯이 1~2년 내에 병원성 미생물의 검출이나 분석을 위한 DNA chip들의 비중이 커질 것으로 예상되며 이와 함께 조만간 생태계 및 환경 분석용 DNA chip의 수요와 함께 그 시장도 급속한 성장을 보일 것으로 사료된다.

4. 기술전망

Microbial genomics 연구의 필수적인 도구인 DNA microarray는 앞서 언급한 바와 같이 주로 gene expression pattern의 분석, 새로운 metabolic pathway나 regulatory network들을 탐색하는 microbial functional genomics 연구에 주로 사용되어지고 있으나 생태계나 오염환경 모니터링용 등의 목적으로 환경미생물학과 미생물생태학 분야에서 응용될 수도 있다(Cho, 2001; Tiedje *et al.*, 2001). 다양한 종류의 microarray들이 환경미생물학과 미생물 생태학 분야에 응용될 수 있을 것으로 전망되는데 가능한 분야들은 크게 다섯 가지로 정리될 수 있으며 그림 1은 세가지 핵심이 되는 방법들을 이용한 환경공정의 모니터링 및 미생물군집 구조와 기능의 파악에 대한 모식도이다.

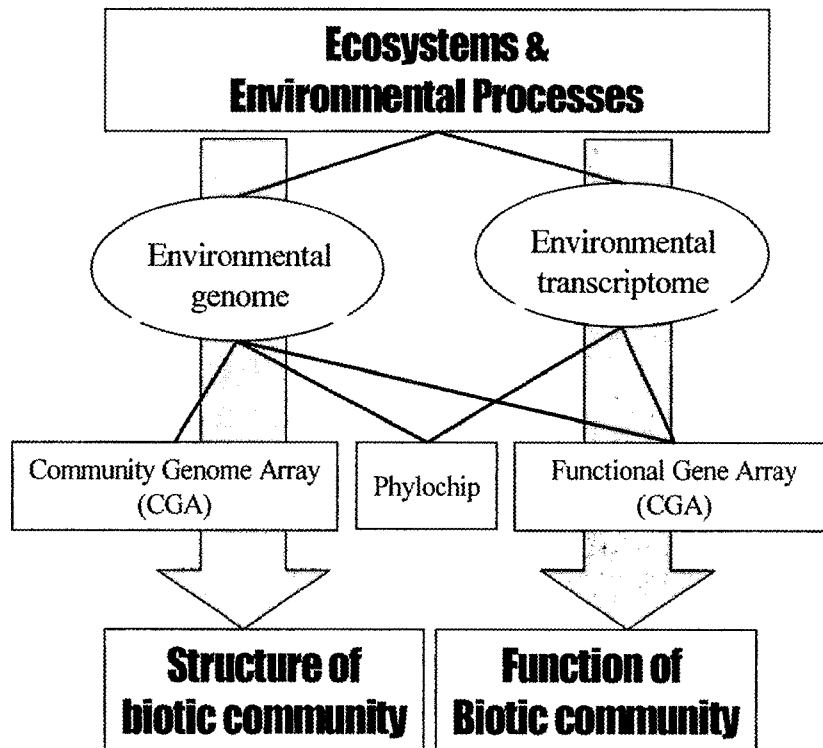


그림 1. DNA chip을 이용한 환경공정 모니터링 및 미생물군집 구조와 기능의 파악.

첫째, type strain들이나 environmental isolate들의 genome들로 구성된 community genome array(CGA)가 가능할 것이다. 이는 토양, sediment, water, bioreactor 등의 미생물 군집 composition이나 dynamics를 연구하는데 이용 가능할 것으로 사료된다. 각 probe는 whole genome DNA-DNA hybridization을 수행하며 reverse sample genome probing (RSGP)(Greene *et al.*, 2000)의 microarray version이라고 할 수 있겠다. Microarray상에 genome들을 probe로 사용한 예는 아직 보고된바 없지만, ORF array와 hybridization kinetics만 크게 다르지 않다면 가능할 것으로 사료된다. 또한 유용성 여부는 대상 환경의 microbial diversity와 biomass의 양에 달려있으며, 단점으로는 배양 가능한 세균만이 연구될 수 있다는 것이다. 자연계에 존재하는 대부분 (약 >90%)의 세균들이 아직 배양 불가능하나, 앞으로 배양 기술들이 발전하게 되면 이 문제는 쉽게 해소 될 것으로 기대된다. 현 시점에서 community genome array는 RSGP의 대용으로 biomass양이 크고 diversity가 낮은 환경에는 적용 가능할 것으로 생각되며, 특히 bioreactor등에 적용할 경우 biodegrader들의 composition과 dynamics를 연구하는데 유용할 것으로 사료된다. 약간 다른 접근 방법이지만, genome fragment microarray를 이용하여 bacterial species 동정법과 genome similarity에 관한 연구가 가능한데(Cho & Tiedje, 2001), 유사한 접근 방법을 이용한다면 RSGP에서 제기되었던 cross-hybridization 등에 의한 문제점들을 해결할 수 있을 것이며 specificity를 향상시킬 수 있을 것이다.

둘째, 미생물 군집구조 분석을 위한 SSU rDNA array 가 가능할 것이다. 약 12,000개 이상의 prokaryotic sequence가 수록되어 있는 RDP database (<http://rdp.msu.edu/RDP>) 등으로부터 얻은 sequence정보를 바탕으로 oligonucleotide array를 제작할 수 있으며, Affymetrix등에서 제공하는 GeneChip기법 등이 사용될 수 있다. 우선 ribosomal DNA sequence들의 phylogenetic framework가 선행되어야 할 것이다. Sequence conservation정도에 따라 highly conserved sequence들은 넓은 범위의 taxonomic group들을, 그리고 hypervariable sequence 들은 genus나 species수준의 taxonomic group들을 대상으로 하는 oligonucleotide probe들로 이용될 수 있을 것이다. 장점으로는 community genome array와는 달리 대상 생태계로부터 균주들을 분리하지 않아도 된다는 점이고, 한번의 설계와 제작으로 만들어진 array를 다른 종류의 생태계와 환경에도 이용할 수 있다는 점이다. 단점으로는 rDNA를 이용한 방법의 resolution 문제이다. 많은 연구자들이 16S rDNA나 기타 다른 gene들의 sequence 정보를 미생물 동정 등에 이용하고 있지만, 대부분의 경우 그 resolution이 community genome array에서 사용하는 whole genome DNA-DNA hybridization에 미치지 못하고 있다. 예를 들어 *Pseudomonas* (sensu stricto)의 경우 모든 species들의 16S rDNA 유사도는 >93%이며, 몇 종의 species들은 99% 이상의 유사도를 보이며(Cho & Tiedje, 2000), 16S rDNA sequence similarity와 DNA homology와의 관계는 log-function이라고 보고

되었다(Keswani *et al.*, 2001; Devereux *et al.*, 1990). 오염물질 분해, 병원성, 생리 활성물질과 항생제 생산 등과 같은 미생물들의 많은 중요한 특성들이 subspecies 이하의 수준에서 결정된다는 것을 고려하면, single gene sequence의 phylogeny를 바탕으로 미생물의 기능을 유추하기 위해선 많은 주의가 필요하다. SSU rDNA array 역시 이러한 문제점들을 모두 가지게 될 것으로 생각되며, 그 유용성과 versatility에 반해 community genome array 보다는 낮은 resolution을 보일 것으로 사료된다.

세 번째로는 environmental functional gene array가 가능하다. 이 경우 두 가지 방식의 array가 가능할 것으로 생각된다. 먼저 gene expression 분석을 위한 oligonucleotide array이다. Bioremediation이나 biogeochemical cycling에 관여하는 enzyme를 coding하고 있는 유전자들에 complementary한 oligonucleotide probe들을 사용하는 것이다. Array의 제작은 oligonucleotide probe 제작에 필요한 sequence information에 달려있다. 최근에 시작한 BSD (<http://bsd.cme.edu>)와 같은 biodegradative strain들의 database와 분해 유전자들의 gene sequence 정보가 그 예가 될 것이다. SSU rDNA database와는 달리 functional gene들의 database는 많이 뒤떨어져 있는 실정이다. 연구자들은 GeneBank와 같은 database나 여러 실험실들로부터 연구대상이 되는 유전자들의 정보를 수집해야 할 것이다. 환경으로부터 추출된 DNA를 위와 같은 functional gene oligonucleotide array의 target DNA로 사용한다면 대상 유전자들의 검출이나 sequence variation 측정에 사용될 수 있을 것이며, mRNA population이 사용된다면 expression pattern을 분석하는데 이용될 수 있을 것이다. 다른 방식으로는 ORF array와 같이 대상 유전자들의 PCR product들을 probe로 사용하는 것이 가능할 것이다. 분리된 균주들을 이용하여 PCR product를 얻을수도 있고, 대상 환경으로부터 연구에 필요한 유전자들의 library를 community DNA의 PCR을 이용하여 직접 얻는 방법도 가능할 것이다. 이 경우 gene expression profile과 함께 대상 유전자들의 diversity 역시 동시에 분석 가능하다는 장점이 있을 것으로 사료된다. ORF를 이용한 environmental functional gene array의 또 다른 예로서 예를 들면 bioremediation시의 분해균주로 사용되는 미생물의 ORF들로 구성된 array를 이용하여 bioremediation이나 bioreactor 가동중의 expression profile을 monitoring 한다면 오염물질의 분해를 최적화 하거나 접종 균주의 생존을 증진시킬 수 있는 환경조건을 파악하는데 유용할 것이라고 사료된다. 이 경우 대상 균주의 genome이 sequencing되어 있지 않더라도 앞서 언급한 random genome fragment를 이용하여 array를 제작한 다음 expression profile이나 유전자 검출을 수행하여, 결과 수집 후에 선별된 genome fragment들을 sequencing 함으로써 identity를 알아내는 접근 방법을 사용할 수도 있을 것이다. Environmental functional gene array의 적용에는 하나의 풀어야 할 과제가 있다. Microarray hybridization을 위해선 비교적 많은 양의 RNA가 필요한데 효과적인 추출방법의 개발이나 hybridization signal detection 분야의 발전이 필요하다. 또 다

른 고려 사항은 환경 시료마다 biomass의 양이 다르고 total RNA 및 mRNA의 비율도 다르기 때문에, 이들을 함께 분석하기 위한 data normalization과 같은 통계학적인 기법의 개발도 필요할 것으로 사료된다.

네 번째로는, 특정 population의 genetic polymorphism이나 genetic diversity연구를 위한 population biology array가 가능할 것이다. Oligonucleotide probe들을 이용한 DNA sequencing이나 ORF array의 competitive hybridization을 이용한 접근 방법이 가능하며, 유사한 연구가 *M. tuberculosis*(Gingeras *et al.*, 1998)와 *S. cerevisiae*(Ferea *et al.*, 1999), human cytomegalovirus(Chambers *et al.*, 1999)을 대상으로 수행된 적이 있다.

다섯 번째로는, 환경에서의 특정 유전자 검출/검색용 array가 가능할 것이다. 예를 들어 병원성 세균들의 signature sequence를 array로 만들게 되면, 음용수나 식품 등에서 병원성 미생물들을 검출하는 방법으로 사용될 수 있을 것이다. Biodegradation에서 주요 기능을 담당하고 있는 유전자들로 제작할 경우에는, 위에 언급한 environmental functional gene array로서의 기능뿐만 아니라, 실제 bioremediation을 수행하기에 앞서서 처리 방법들의 선택에 관한 판단에 큰 도움을 줄 수 있을 것이다. 예를 들면 대상 환경이 분해자 또는 분해 유전자를 포함하고 있는지 여부를 알 수 있으며, 이는 biostimulation 이나 bioaugmentation과 같은 bioremediation시의 큰 두 가지 방향을 선택할 때 유용한 정보로서 사용될 수 있을 것이다. Microarray를 위와 같은 목적으로 사용하는 이유는 방대한 양의 정보를 동시에 알아 낼 수 있다는 장점 때문이다. Microarray는 수 천 또는 수 만개 이상의 probe들로 구성될 수 있고, 모든 반응이 한번의 실험으로 완성되기 때문에 중요한 병원성 미생물들의 모든 signature sequence들의 array를 사용할 경우, public health 분야에도 큰 기여를 할 것으로 사료된다.

5. 기술적 장애요인

생태계 및 환경분석용 DNA chip의 개발을 위해서는 우선 정량적 microarray hybridization 기술이 확립 되어야하는데 이는 최근의 연구 성과들을 볼 때 조만간 진전이 있을 것으로 판단된다. 단 microarray 가 갖는 검출 한계(detection limit)는 현 기술 수준으로는 극복하기 어려우며(Cho & Tiedje, 2002) hybridization에서부터 microarray scanning에 이르는 모든 단계에서 민감도(sensitivity)를 증진시키기 위한 기술개발이 필요하다. 또한 생태계 및 환경 분석용 DNA chip에 사용될 probe 설계 및 제작시 방대한 양의 작업이 요구된다. 자연 생태계의 미생물 상은 극도로 다양하며 그 유전 정보를 완전히 파악하는 일은 세계 어디서도 단일 연구 그룹이 수행하기는 어렵다. 또한 probe의 설계가 가능하다 하더라도 DNA chip을 제조/분석하는 장비 및 know-how가 요구되는바, 전문 업체 또는 전문가와의 협력을 요한다. 하지만 위와 같은 장애요인들은 국가적 차원의 장기적인 연구가 수행될 때 다

양한 분야의 연구자들과 협력 연구를 함으로써 해소될 수 있을 것으로 판단된다.

참고문헌

- Chambers, J., A. Angulo, D. Amaratunga, H. Guo, Y. Jiang, J. S. Wan, A. Bittner, K. Frueh, M. R. Jackson, P. A. Peterson, M. G. Erlander, P. Ghazal. 1999. DNA microarrays of the complex human cytomegalovirus genome: profiling kinetic class with drug sensitivity of viral gene expression. *J. Virology*. 73: 5757-5756.
- Cho, J. -C., and J. M. Tiedje. 2000. DNA relatedness of world-wide collection of fluorescent *Pseudomonas* genotypes. 100th General Meeting of the American Society for Microbiology. May 21-25. Los Angeles, California.
- Cho, J.-C. 2001. Environmental genomics: application of DNA microarray technology to environmental microbiology. *생물산업*. 14:24-30.
- Cho, J.-C., and J. M. Tiedje. 2001. Bacterial species determination from DNA-DNA hybridization using genome fragments and DNA microarrays. *Appl Environ Microbiol*. 67:3677-3682.
- Cho, J.-C., and J. M. Tiedje. 2001. Bacterial species determination from DNA-DNA hybridization using genome fragments and DNA microarrays. *Appl Environ Microbiol*. 67:3677-3682.
- Cho, J.-C., and J. M. Tiedje. 2002. Quantitative detection of microbial genes by using DNA microarrays. *Appl Environ Microbiol*. 68:1425-1430.
- DeRisi, J. L., V. R. Lyer, and P. O. Brown. 1997. Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. *Science* 278: 680-686.
- Devereux, R., S. H. He., C. L. Doyle, S. Orkland, D. A. Stahl, J. LeGall, and W. B. Whitman. 1990. Diversity and origin of *Desulfovibrio* species: phylogenetic definition of a family. *J. Bacteriol*. 172: 3609-3619.
- Ferea, T. L., D. Botshein, P. O. Brown, and R. F. Rosenzweig. 1999. Systematic changes in gene expression patterns following adaptive evolution in yeast. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 9721-9726.
- Gingeras, T. R. 1998. Simultaneous genotyping and species identification using hybridization pattern recognition analysis of generic *Mycobacterium* DNA arrays. *Genome Research*. 8: 435-448.
- Greene, E. A., J. G. Kay, K. Jaber, L. G. Stehmeier, G. Voordouw. 2000. Composition of soil microbial communities enriched on a mixture of aromatic hydrocarbons. *Appl. Environ. Microbiol*. 66: 5282-5289.
- Greene, E. A., J. G. Kay, K. Jaber, L. G. Stehmeier, G. Voordouw. 2000. Composition of soil microbial communities enriched on a mixture of aromatic

- hydrocarbons. *Appl. Environ. Microbiol.* 66: 5282-5289.
- Hacia, J. C. 1996. Detection of heterozygous mutations in BRCA1 using high density oligonucleotide arrays and two-colour fluorescence analysis. *Nature Genetics.* 14: 441-449.
- Harrington, C. A., C. Rosenow, and J. Retief. 2000. Monitoring gene expression using DNA microarrays. *Curr Opin Microbiol.* 3:285-291.
- Heller, R. A., M. Schena, A. Chai, D. Shalon, T. Bedilion, J. Gilmore, D. E. Woolley, and R. W. Davis. 1997. Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 94: 2150-2155.
- Keswani, J., and B. Whitman. 2001. Relationship of 16S rRNA sequence similarity to DNA hybridization in prokaryotes. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51: 667-678.
- Tiedje, J. M., J. -C. Cho, A. Murray, D. Treves, B. Xia, and J. Zhou. 2001. Soil teeming with life: New frontiers for soil science. pp 393-412. R. M. Rees, B. C. Ball, C. D. Campbell, and C. A. Watson (eds) *Sustainable Management of Soil Organic Matter.* CABI publishing.
- Wei, Y., J. M. Lee, C. Richmond, F. R. Blattner, J. A. Rafalski, and R. A. LaRossa. 2001. High-density microarray-mediated gene expression profiling of *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 183:545-556.
- Wodicka, L., H. Dong, M. Mittmann, M. Ho, and D. J. Lockhart. 1997. Genome-wide expression monitoring in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature Biotechnol.* 15: 1359-1367.
- Ye, R. W., W. Tao, L. Bedzyk, T. Young, M. Chen, and L. Li. 2000. Global gene expression profiles of *Bacillus subtilis* grown under anaerobic conditions. *J Bacteriol.* 182:4458-4465.