

Biochip 기술 및 응용분야

박재균

(LG종합기술원 소재재료연구소 책임연구원)

1. 서론

미국의 과학주간지 Science는 지난 1998년 과학계의 10대 연구 성과 항목의 하나로서 Biochip 기술분야를 선정해 왔다. 여기서 Biochip 기술은 최근 국내에서도 널리 알려지게 된 유전자 분석의 첨단기술로서 인정되고 있는 DNA chip 기술을 의미한다. Biochip 개념의 태동은 70년대 이후 생물 또는 생체분자가 갖는 기억기능이나 조직체 형성 기능 혹은 병렬처리기능 등을 응용하여 점점 물리적 한계가 보이는 반도체소자를 극복하거나, 지식정보처리 지향의 컴퓨터 개발에 응용하고자 하는 시도에서 출발하였다[1,2]. 생물에서 배우고, 생물을 모방하고, 생물을 이용하여 생물이 갖고있는 특징적인 기능, 기구 혹은 구조를 보이는 소자 또는 시스템화의 실현을 목표로 생물공학과 전자공학 간의 경계에서 전개되는 생물전자공학(bioelectronics)의 연구 산물로서 정의될 수 있는 것이다. 지금까지 Biochip 기초연구는 대부분 전자공학의 관점에서 출발한 top-down 방식의 접근 방식이 주를 이루었다. 분자 다이오드, 분자 트랜지스터, 단백질 메모리 소자 등을 만들고자 한 시도 등이 그 예이다. 궁극적으로는 컴퓨터칩에 내장시킬 수 있는 Biochip과 바이오컴퓨터의 실현을 연구목표로 하고 있다. 그러나, 현실점에서 본다면 Biochip 기술의 발전은 당분간 바이오 관점에서 출발하는 bottom-up 연구방식이 주를 이루게 될 전망이다. 즉, 바이오의 한 응용분야로서 Biochip이 그 자리를 다져가고 있다. 생물학, 화학, 의학, 전자, 물리, 컴퓨터, 기계공학 등 최첨단 학문의 관련 기술이 융합되면서 바이오 분야의 발전을 촉진시키고 있는 것이다[3-5].

Biochip은 생물에서 유래된 효소, 단백질, 항체, DNA, 미생물, 동식물 세포/기관, 신경세포 등과 같은 생체 유기물과 반도체와 같은 무기물을 조합하여 기존의 반도체칩 형태로 만든 혼성 소자(hybrid device)이다. 사용 용도나 응용 분야에 따라 의미를 달리 정의할 수 있지만 기본적으로는 생체

분자의 고유한 기능을 이용하고, 생체의 기능을 모방한 인위적인 소자라는 점이다. 따라서 전기적 신호처리가 가능한 또는 전기적 신호를 유발 할 수 있는 장치의 개념이 내포해 있다. 우리가 즐기고 있는 감자칩(potato chip)이나 음식물 쓰레기 발효처리기에 사용되는 미생물 중간체 등과는 기본적으로 다른 개념이다. 최근 우리나라 증시에서 정보통신, 인터넷 관련 주 등과 함께 “바이오칩”이 새로운 테마주로 부상되고 있다고 한다. 증시에서 “바이오칩”이란 “생명공학, 유전자공학, 신약 및 신물질개발 관련 주”를 의미한다. 기존의 생명공학회사를 필두로 제약회사, 바이오 벤처기업 등이 이에 해당되는 것이다. 본 논문에서는 약간은 혼란스러운 Biochip 기술 분야에 대한 개념과 응용분야를 총괄적으로 정리하고, 현재까지의 연구 개발동향 자료를 토대로 Biochip 제작에 필요시 되는 요소기술과 응용분야에 대해 기술하고자 한다.

본 논문에서는 Biochip 기술에 대한 이해를 돕기 위해 다음과 같이 사용되는 생체물질과 용도, 시스템화 정도 등을 고려하여 바이오센서, DNA chip, Protein chip, Cell chip, Neuron chip, 생체삽입용 chip, Lab chip으로 구분하여 설명하기로 한다. 즉, Biochip 기술은 생체물질과 기존의 물리, 화학, 광학적 신호변환기(transducer)를 조합한 바이오센서, DNA probe가 내장된 DNA chip, 효소나 항체/항원 등과 같은 단백질이 사용된 Protein chip, 동물/식물세포를 이용한 Cell chip, 신경세포를 직접 사용한 Neuron chip과 생체삽입용 chip, 그리고 시료의 전처리, 생화학반응, 검출, 자료해석 기능까지 소형 집적화 되어 자동 분석기능을 갖는 Lab chip을 포함하여 광범위하게 정의될 수 있다.

2. Biochip 기술의 응용분야 및 전망

21세기의 사회와 문화는 고도로 발전된 생명공학과 정보통신 기술이 서로 어우러지는 복지사회가 될 것으로 예측



표 1. Biochip 기술의 산업응용 분야

| | |
|------------------|---|
| 보건의료 | 혈액검사, 유전자분석, Functional Genomics, Proteomics 자가진단 (혈당, HIV 등), 임상용 진단시약/kit/센서, Animal 센서 실험동물 대체용 독성시험, Prosthetic Vision, 의료기기, 뇌연구 |
| 환경 | BOD 센서, 수질 및 해양오염 감시, 오염물질 검출 및 분석 중금속/독성폐기물 검출, 위험물/생화학부기 검출 μ -TAS (Total Analysis System), Bioremediation |
| 정밀화학 | 생리활성 의약품료 개발 (항생제/항암제/호르몬제/백신류/진단제) 화장품 제조 및 테스트, 효소 및 생화학 시약류, 농약 제조 및 분석 Combinatorial Chemistry, High Throughput Screening (HTS) 시스템 |
| 식품 및 생물공학 | 식품/안전성 검사, 동식물 질병 진단 육류/농산물의 품질관리 생물공학 계측 및 제어, 생물생산 시스템 |
| 정보 / 전자 | 가상 응용, 개인식별/보안시스템, 가상현실 시스템, Video Game Olfactory Interfaces, Home Telemetry, Artificial Neural Networks Neuromorphic Vision Chip, 생물전자소자, 바이오컴퓨터 |

되고 있다. Biochip 기술은 인류의 질병예측 및 진단, 신약 개발, 뇌 연구, 유전체 연구 분야에서부터 바이오컴퓨터 등 차세대 전자소자 개발에 이르기까지 새로운 부가가치를 지닌 국가 기반산업의 창출 및 산업구조 재편에 큰 영향을 끼칠 전망이다.

표 1에서와 같이 Biochip 기술은 이미 의료용 바이오센서, DNA 검사, 혈액검사, 유전병 검사, 유전자 발현 분석 등 보건의료, 환경, 정밀화학, 식품 및 생물공학 산업분야 등에 활용되고 있다. 특히, DNA chip 및 Protein chip, Cell chip 관련 연구는 생물정보학(bioinformatics), functional genomics, proteomics, 유전자 치료, 질병진단, 예방의학, 신약개발의 기반을 제공함으로써 국민건강 증진에 기여할 뿐만 아니라 의학 및 생물전자공학 등 관련 학문의 발전 및 다른 산업으로의 파급효과가 기대된다. 한편 Neuron chip에 대한 연구는 말초신경부위와 인공수축간의 조절기능을 수행할 수 있는 생체이식용 chip, 망막세포 교정, 인공시신경계 개발에서 인공장기를 제어하는 등 재활공학의 발전을 가져올 수 있다. 더우기 인류의 마지막 연구 분야로 주목받고 있는 뇌의 신비를 풀기 위한 뇌과학 연구에 많은 공헌을 하게 될 것이다.

3. Biochip 기술의 분류

3.1 바이오센서

바이오센서는 생체물질만이 갖는 분자간의 선택적인 반응성을 이용하여 다양한 생리활성 물질의 농도를 신속하게 정량 할 수 있는 센서이며, 생체물질과 기존의 물리, 화학, 광학적 신호변환기를 조합한 형태로서 각종 생화학반응으로부터 전기적신호를 유발하기 위해 Biochip 기술이 가장

먼저 응용된 분야이다. 이미 혈당측정기, 혈액이온성분 분석기, 생체시료 연구용기기 등과 같이 의료 및 환경산업 분야에 사용될 수 있는 휴대용 측정기와 연구 목적의 자동화 분석기기 형태로 관련 시장이 급속히 확장되고 있으며, 점차 임상 및 의료용 진단과 식품 위생, 농업, 환경산업 분야 등에 걸쳐 광범위한 응용이 기대되고 있다.

지금까지 바이오센서 개발연구는 특정 생리활성 물질의 농도를 정량 하거나 분석하는 도구로서 다양한 연구개발 노력이 진행되어 왔다. 그러나, 최근의 바이오센서 개발 연구 동향은 새로운 원리 탐구보다는 실용화에 필요한 요소기술을 집목시키면서 소형화, 시스템화되어 가고 있는 추세이며, 특히 단일분자 검출과 관련된 새로운 분석도구 기능으로서와 high throughput screening의 기능이 강조되고 있다. 분자 수준의 결합도를 측정하거나 세포 수준에

서 독성물질에 대한 반응정도를 검출하는 기술, 동물실험 대체용 *in vitro* 스크리닝 기술 개발이 그 예이다. DNA chip 또한 진단용으로서 활용되기 위해서는 센서화 해야 한다. 바이오센서로서 기능을 다하기 위해서는 기존의 분석도구와는 분명한 차별성을 갖는 제품의 소형화, 편의성, 정확성, 신뢰성 등이 뒷받침 되어야 하기 때문이다.

바이오센서 시장의 대부분이 의료용에 국한된 실정이므로 현재로서는 유전자 분석, 혈액성분 분석, 기타 병원균, 마약성분 등을 고감도로 신속하게 정량 할 수 있는 분야에 연구개발 노력이 집중되고 있다. 바이오센서 연구의 당면과제는 바이오센서 고유의 장점(기존 고가의 장비를 이용하지 않고 손쉽게 측정가능)을 최대한 살리면서, 센서로서의 고신뢰성, 사용자 편의성 등을 개선해 나가는 데 있다. 결국 기술적으로 센서시스템의 소형화 및 집적화, 생체물질의 패턴닝에 의한 bioelectronic interface 구현, 감도, 안전성, 선택성의 증진, 제조단가의 절감, 기존제품과의 차별화를 해결해야 상용화에 성공을 거둘 수 있는 것이다. 따라서 신호처리기능을 보완하기 위한 neural-network의 도입이나 신호변환기 및 계측부위의 소형 집적화에 대한 연구가 진행되고 있으며, 다른 한편으로는 생체물질의 기본적인 특성향상과 결부된 새로운 분자인식 기능을 갖는 smart material을 이용하려는 시도 또한 진행되고 있다[6-10]. 그러나, 무엇보다 중요한 것은 생체물질의 고유한 기능을 최대한 활용할 수 있도록 electronics(transducer)를 얼마나 잘 이용할 수 있는가와 적절한 응용분야 및 niche market을 창출할 수 있는지에 달려있다. 최근 미국 Oak Ridge 국립연구소에서 개발한 "Nose on a Chip"은 수은·천연가스·일산화탄소와 화학물질의 냄새를 맡을 수 있다. 또한 Texas 대학은 MEMS (microelectromechanical system) 기술을 이용해 액체의 맛과 화학 성분을 가릴 수 있는 전자혀(electronic

tongue)를 개발했다고 보고한 바 있다[11]. 이 칩은 고분자 비드(bead)를 Ce^{3+} , Ca^{2+} , pH 등에 반응하도록 화학적으로 수식시킨 다음, 마이크로머시닝에 의해 제작된 실리콘 well에 고정화시켜 실제 미뢰(taste bud)의 기능을 모방할 수 있도록 제작되었다(그림 1). 각 성분부에 따라 반응하는 색의 강도 및 패턴은 CCD를 이용 분석하게 된다.

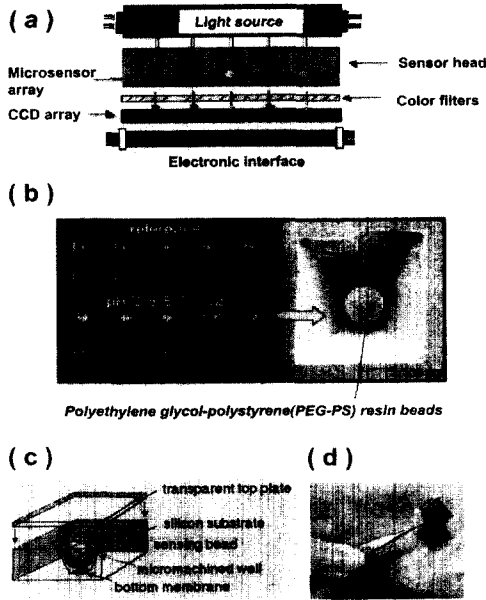


그림 1. 전자혀의 측정원리. (a):전자혀의 구성도, (b):미뢰에 해당하는 비드와 CCD 검출패턴 예, (c):센서부위의 모식도, (d):시제품 사진

3.2 DNA chip

DNA chip은 Human Genome Project 연구의 달성 및 유전정보와 그 기능을 규명하는 functional genomics에 필수적인 기술로 인식되고 있다. 자동화가 용이하고 대량선별과 수많은 유전정보의 해석을 단시간 내에 수행할 수 있다는 장점 때문에 DNA 염기서열 분석, 유전자 지도작성, 유전자 발견과 같은 유전학 연구와 감염성 질병진단 분야에서 기존의 생물학적 또는 임상용 분석기술을 대체할 신기술로서의 의료진단, 예방의학, 신약 개발, 유전자 치료법 개발 등에 기여할 수 있다[12-14]. 이밖에 동식물 검사, 식품 안전성 검사, 항생제 내성검사, 병리학, 개인의 약물감수성 검사, 독성학, DNA 고고학, 법의학 분야 등에 응용이 기대되고 있다.

이러한 DNA chip에 대한 연구는 Affymetrix, Gene Logic, Hyseq, Nanogen, ProtoGene 등 미국내 벤처기업을 중심으로 유전체연구와 함께 감염성 질병 진단 및 암 진단용으로 개발하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있으며 관련시장이 급속히 증가하고 있다. DNA 시료준비와 관련된 mRNA 추출, cDNA 합성, 어떤 DNA probe를 이용할 것인가에 관한 chip 설계, photolithography, ink jet printing,

spotting 등과 같은 제조방법의 개선, hybridization을 고강도, 고신뢰성으로 검출해 내는 새로운 분석법 및 측정법 개발, 그리고 DNA chip으로부터 얻어진 막대한 양의 데이터를 처리해 주는 소프트웨어 개발 등에 있어 이미 100여 개의 수 많은 관련 기업이 치열한 경쟁을 하고 있다.

현재의 DNA chip 제작기술은 고밀도의 DNA array를 값싸게 제작하는 방법, hybridization 반응의 최적화와 검출방법, 패턴 비교 방법 등에 있어서 아직 개선해야 할 문제점이 많이 있다. 예로서, DNA chip 제조 및 양산시 micropipetting 및 cDNA의 spotting 방식과 같은 고전적인 방법은 두 방법 모두 고밀도로 DNA chip을 제조할 수 없고, 대량생산에 제약이 되는 단점이 있어 연구용 목적으로만 활용되고 있는 실정이다. 반면 photolithography 방식은 washing, mask aligning 단계 등의 복잡한 공정과 주문에서 생산까지 소요되는 시간과 경비 문제로 인해 다품종 소량생산에 대응할 수 없어 상용화에 큰 제약이 되고 있다. 따라서, 최근 Wisconsin 대학 연구팀에 의해 개발된 digital micromirror array에 의한 virtual masks를 이용한 oligomer chip 합성 방법(그림 2)은 저가의 주문형 DNA chip 제작에 새로운 전기를 보여 준 예라 할 수 있다[15]. 현재 이들은 NimbleGen System 이라는 벤처회사를 설립하고 상용화 연구에 박차를 가하고 있다.

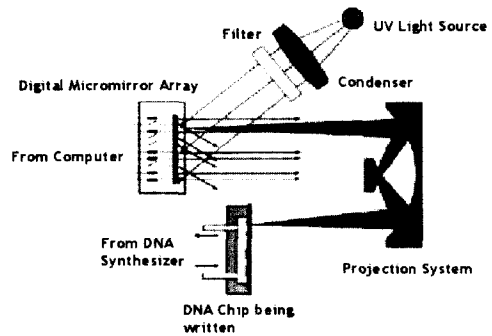


그림 2. DMD (Digital Micromirror Device)를 이용한 DNA chip 제작

3.3 Protein chip

Protein chip은 특정 단백질과 반응할 수 있는 항체, 리셉터, 리간드, 핵산, 탄수화물 등의 관련 생화학 물질을 단일 chip 상에 고밀도로 고정화시킨 형태로서, 단백질의 분리, 확인, 정량 및 기능 해석에 이르는 일련의 단백질 분석작업을 chip 상에서 수행할 수 있다. 고도의 선택성과 대량 스크리닝의 장점이 있기 때문에 기존의 생명공학산업 뿐만 아니라 질병의 원인규명을 유전자 수준에서 단백질 수준까지 확대 규명하는 proteomics 연구분야에 널리 활용될 것으로 보인다.

Genomics가 특정 유전자와 병과의 관계를 규명할 수 있는 반면, 모든 병은 유전자 수준에서 뿐만 아니라 단백질 수준에서 규명될 필요가 있다. 즉, 특정 단백질 생성에 특



정 유전자가 관여하게 되지만, 발현된 유전정보만 가지고는 단백질의 구조 및 기능 해석이 불가능하기 때문이다. 따라서 Protein chip은 proteomics와 genomics 간의 gap을 해소할 유일한 수단으로서 간주되고 있으며, 단백질 성분 분석, target and marker 단백질 발견, 분리 모니터링, immunoglobulin capture, 단백질 수식, 펩타이드 mapping, sequencing 등 응용 분야 또한 점차 확대될 전망이다. 현재 기존의 proteomics 기술을 바탕으로 독물 스크리닝, 경로/기전 연구, 약물 독성과 효능 스크리닝 등에 Protein chip을 적용하기 위한 연구가 확산되고 있다.

미국 CIPHERGEN Biosystems사의 경우 천연상태의 단백질을 femtomole 수준에서 분석할 수 있는 "ProteinChip Arrays"를 개발하였다[16]. 그림 3에서와 같이 이 칩은 직경 1 mm의 마이크로칩 상부 특정위치에 단백질과 반응할 수 있는 수십 억 개의 분자를 결합시킨 형태로 생체 시료와 반응시켜 원하는 단백질을 비교, 분석, 정량 할 수 있다. 단백질 분석기술은 1980년대 이미 개발된 SELDI (surface-enhanced laser desorption/ionization) 과정을 이용하고 있다. DNA chip 기술과 달리 형광물질이나 방사선물질의 표식 없이 Protein chip 상에서 직접 정보를 분석할 수 있는 장점이 있어 생체 단백질의 분리, 확인, 분석에 수반되는 proteomics에 유용한 도구가 될 전망이다.

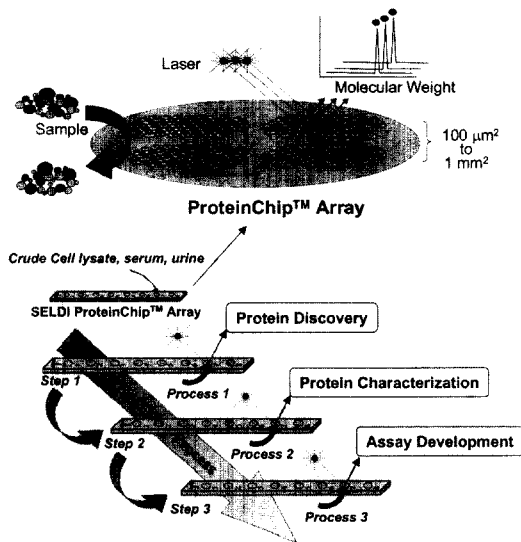


그림 3. SELDI 방식에 의한 Protein chip의 측정원리

3.4 Cell chip

DNA chip과 Protein chip이 각각 genomics와 proteomics를 위한 기본적인 도구라 한다면 Cell chip은 살아있는 세포의 실시간 반응을 통해 기존의 방법으로는 측정 못하는 세포에 의한 복합적인 생리신호를 검출할 수 있는 장점이

있다. 즉, 세포수준에서 생리활성물질을 스크리닝 할 수 있게 해 준다. LAPS (light-addressable potentiometric sensor)를 이용한 Microphysiometer 시스템[17]과 임피던스계측방식의 ECIS 시스템[18] 등이 상용화된 예이다. 아직은 high throughput screening 개념이 도입된 Cell chip이 개발중이나 머지않아 동물실험 대체용 바이오센서로 활용되거나, 세포를 이용한 in vitro 측정법에 있어서 널리 활용될 전망이다. 최근 Cellomics 라는 미국내 벤처회사 또한 이같은 목표를 실현시키기 위한 제품 개발에 치중하고 있다[19].

한편 Tennessee 대학과 Oak Ridge 국립연구소 연구팀이 원유의 성분인 나프탈렌을 감지하면 푸른빛을 발하도록 유전공학적으로 처리된 박테리아 Pseudomonas fluorescens HK44를 이용한 "Critters on a Chip" 이라는 실리콘 chip을 개발한 바 있다[20]. 현재 유기공해물질과 중금속 등의 화학물질을 탐지할 수 있는 박테리아를 만들어 내는 연구와 더불어 광학적 센서를 개선하고 청녹색의 발광세기를 증가시켜 chip의 감도를 높이는 연구가 진행중이다. 이 chip은 최종적으로 무선 발신장치를 광학적 탐지기에 달아서, 빛의 세기와 오염도, 위치, 정확가능 여부 등을 파악할 수 있어 환경 오염 측정뿐만 아니라 군사용으로도 활용될 수 있다.

3.5 Neuron chip

Neuron chip은 살아있는 신경세포의 신경망구조(neuronal network)를 이차원 기관에 형성시킨 전극 위에 재현한 chip이다. 시냅스간의 상호 작용에 따른 동특성과 신경 세포간의 상호 정보 교환을 이해하여 생체내의 정보 처리와 뇌의 기능을 연구하기 위한 수단이 될 수 있으며, 궁극적으로는 기술이 확장되어 "뇌신경계와의 인터페이스 개발", "신경전자소자(neuroelectric devices)" 등 인공적인 정보 처리 소자의 개발을 촉진하고, "인공뇌" 연구의 기반이 되기 때문에 의료산업 및 정보전자산업에 큰 영향을 줄 전망이다(그림 4).

미국 DARPA의 "UltraScale Computing" 프로젝트의 하나로써 신경세포를 전극 상에 배양하고, 배양된 신경세포 네트워크를 분석하고, 신경세포와 전자회로간의 인터페이스를 개발함으로써 새로운 계산능력을 갖춘 신경전자소자를 개발하기 위한 연구가 시작되었다. 뉴런 기능을 발휘하는 미래의 Biochip 개발을 목표로 여러가지 신경 회로망 모델 혹은 합성 재료를 응용하려는 개척이 전개되고 있지만, 현재는 독일 Max-Planck 연구소, 일본 NTT연구소, 미국 North Texas 대학, Illinois 대학, Caltech 등에서와 같이 유리나 반도체 기판 상에서 신경 세포를 배양하면서 인위적으로 신경돌기의 성장 방향을 유도하는 방법이 연구의 중심이 되고 있다[21-24]. 다른 동물 세포와 달리 신경 세포는 분열하지 않고 돌기를 신장시켜 분화해 인접하는 뉴런과 시냅스를 형성할 수 있기 때문에 인위적으로 조절 성장된 신경망 구조를 이용하여 기억이나 학습 등 뇌의 기능 해석이 가능해 진다. 현재 기술로는 실리콘 칩에 주입된 뇌 세포에 영양분이 공급되어야 하고, 신경세포를 장기간 배양하는데 해결해야 할 문제점이 많이 있지만 이러한 Neuron

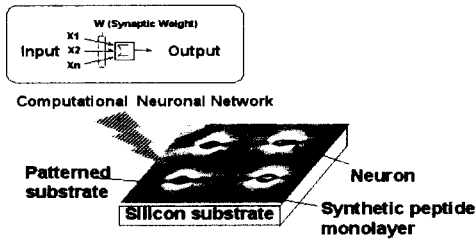


그림 4. Neuron chip의 개념도

chip에 대한 연구는 두뇌의 정보처리 및 저장 원리를 규명하는데도 큰 기여를 할 것으로 기대되고 있다.

상용화 연구는 현재까지 전기생리학 연구기기로 활용할 수 있는 제품에 국한되고 있다. Brain slice 실험시 extracellular recording을 대체할 새로운 전기생리학적 장치로서 평가되고 있는 "Physiocard" 시스템의 경우, 신용카드 크기로 다수의 전극부위와 perfusion chamber를 내장하고 있다. 전기적 자극과 EvFP (evoked filed potential) 와 SFP (spontaneous filed potential) 등의 전기생리학적 신호를 측정할 수 있으며 microdialysis 기능을 이용한 시료채취가 가능해 capillary electrophoresis 방법에 의한 glutamate 측정도 가능하다 [25]. 이것은 *in vivo* 실험에 대응되는 약물 스크리닝 실험 등 신경생리학적 연구에 활용될 수 있다. 한편, 1997년 일본의 Matsushita 전기산업도 뇌세포 네트워크의 활동상황이나 실시간 변화를 측정할 수 있는 멀티채널 신경회로망 정보측정 시스템 "MED"를 개발한 바 있다.

3.6 생체삽입용 chip

전자공학과 의료기술의 결합으로 인간의 눈, 귀 및 동물의 뇌에 chip을 이식하는 연구가 많이 진행되어 왔다. 이미 인공 귀가 17,000개나 성공적으로 사람들에게 이식되어 근본적으로 귀머거리였던 사람들이 들을 수 있게 되었다. MIT에서는 토끼에 전자실리콘을 이식시킨 뒤에 토끼가 무엇인가를 보게 한 경우도 있었다. 인간의 뇌내 이식 연구는 미국보건연구소에서 지난 수 십년간 계속되고 있는데 유럽에서도 INTER (intelligent neural interface) 프로젝트라 하여 이태리, 스페인, 스위스, 독일 등이 참여하여 재생가능한 뉴로센서 (regeneration-type neurosensor) 개발을 목표로 하는 국제 프로젝트가 진행되고 있다. 한편 이식된 ID chip을 애완동물과 가족관리에 이용하거나, telemedicine, 전자상거래 등에 이용될 chip 이식 연구 또한 활발히 진행되고 있지만, 이러한 신체내 이식이 가능한 chip에 대한 연구는 인공장기를 제어하는 등 재활공학의 발전이라는 궁극적인 면과 함께 생명현상에 대한 윤리적인 문제점도 점점 대두되고 있다.

Stanford 대학에서는 말초신경부위와 인공수축간의 조절 기능을 수행할 수 있는 생체이식용 chip인 "Nerve chip"을 개발 중이다. 현재 3x3 mm 크기의 소자 한 가운데 여러개의 구멍이 뚫린 형태이지만 꿰어진 신경세포의 축색돌기가

이 구멍을 통해 서로 연결, 재생되면서 신경계의 원래 기능을 수행할 수 있다.

한편, 일본 나고야대학과 RIKEN의 공동 연구팀은 생체 세포와 반도체를 조합시킨 인공망막(hybrid artificial retina)을 개발 중이다. 인간의 경우, 망막은 약 80만개의 수광소자를 가지고 있어 병렬 신호처리가 가능하지만, 실험에서는 64개의 수광소자로부터 나온 전기신호로 망막세포를 자극할 수 있다는 것을 확인했다. 그밖에 retinal readout array 제작, 인공 시신경계 개발, 인공시각(prosthetic vision) 개발 등을 목표로 MIT, Harvard, Stanford, Duke, North Carolina, Johns Hopkins 대학 등에서도 연구가 활발히 전개되고 있다[26-27]. 그림 5는 생체삽입 가능한 신경 자극기능이 있는 인공망막에 대한 개념도를 보여주고 있다. 재활공학 측면에서도 매우 큰 의미가 있는 이러한 neural interface 연구는 생체 적합성(biocompatibility) 문제와 내구성 등이 해결되어야 할 과제로 남아 있다.

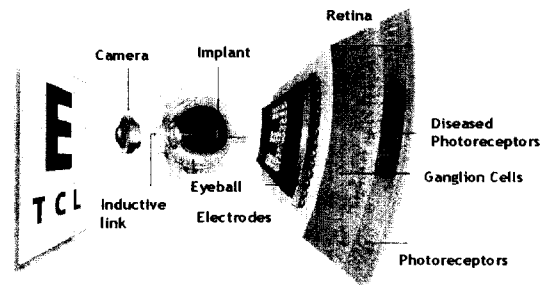


그림 5. 인공망막용 신경자극장치의 개념도

3.7 Lab chip

Microfluidics와 관련된 MEMS 기술을 장점으로 수 nanoliter에 해당하는 적은 양의 액체시료를 단위 chip 상에서 다룰 수 있도록 시료분석에 필요한 모든 구성요소를 miniaturization과 integration 기술을 사용하여 on-chip화시키려는 연구가 최근 ACLARA BioSciences, Caliper Technologies, Orchid Biocomputers 등을 중심으로 활발히 전개되고 있다. Lab chip은 (생)화학물질의 분석시 사용되는 자동분석 장치의 시료 전처리 과정에 필수적인 펌프, 밸브, 액체양 측정기, 반응기, 추출기, 분리시스템의 기능과 센서기술을 같은 chip상에 집적시킨 형태인데 기존의 μ -TAS(total analysis system) 개념을 chip 상으로 구현한 것이다[28]. 여기에는 액체시료를 1 nanoliter/second의 속도로서 electro-osmotically pumping 할 수 있는 dispensing 기술, channel 내부의 소수성(hydrophobicity) 조절 기술 등이 중요하다. 최근 완전 통합된 자동, 소형 연구 실험실에 대한 강한 요구와 함께 연구용 분석기기, 신약 탐색, 유전자 분석, 임상분석 등에 Lab chip을 적용하려는 연구가 진행되고 있다. Lab chip은 무엇보다 저가로 소형화할 수 있는 장점 때문에 기존의 실험실에서 행하던 분석작업을 현장에서



직접 수행할 수 있으며, 군사용이나 환경계측용 등으로도 수요가 늘 전망이다.

미국의 Caliper Technologies 회사는 기존의 분석장치에서 많이 도입된 FIA (flow injection analysis) 기술을 시스템화 하는데 필수적인 시료의 전처리와 관련된 모든 부분을 동일한 chip 상에 구현한 바 있으며, 최근 DNA size 분석용 Lab chip을 Hewlett-Packard와 공동 개발하여 상품화하였다[29]. 이 기술의 특징은 시료량이 10 picoliter 정도로 극미량 존재해도 분석이 가능하고, chip 상의 모든 분석관련 물질(indicator, buffer 등)을 집적화시킨 일회용 모듈 형태라는 점이다. Sandia 국립연구소에서도 최근 혈액 속에 함유된 세포에 대한 정보를 수분이내에 정량적으로 분석할 수 있는 VCSEL (vertical-cavity-surface-emitting laser) "Lab-on-a-chip"의 시제품을 개발하였다. 수 백만개의 작은 레이저빔을 유발하게 만든 부위에 혈액이 직접 스며들게 하고, 혈액내 존재하는 세포에 의해 발생하는 레이저빔이 바뀌도록 고안된 것인데 이를 이용하여 혈액분석 뿐만 아니라 세포구조, 세포자살 (apoptosis) 연구 등 제약산업에도 응용될 전망이다.

또한, Michigan 대학에서는 DNA 분석에 수반되는 시료 주입, 혼합, 반응, 분리, 검출 기능을 수행할 수 있는 "Lab on a chip"을 개발하였다[30]. 그림 6에서와 같이 크기 약 3 cm 정도인 이 칩은 photolithography 기술을 이용하여 제작되었는데 nanoliter 수준의 시료 양을 손쉽게 처리할 수 있고, 소형, 저가, 휴대성의 장점이 있어 의료진단, 범죄수사, 원격측정의 잠재적 가능성을 보여주었다. 이같은 Lab chip

기술에서 간과될 수 없는 부분은 바로 실제 시료와 Lab chip간의 interfacing 즉, sampling 문제이다. 아무리 작게 잘 만들어도 sampling과정이 어렵다면 Lab chip의 활용범위는 그만큼 축소될 것이기 때문이다.

4. 결 론

Biochip 관련 기술의 발전은 21세기 인간 유전체 (genome) 해석, 유전자 치료기술과 뇌과학/뇌공학 연구의 기반을 제공할 전망이다. 신약 후보물질 탐색과 관련된 제약산업의 확대와 함께 Biochip 기술을 이용한 대량검색 분야 및 바이오센서를 포함한 질병 진단기술 분야 등에 걸쳐 새로운 기술이 발전될 전망이다. 특히, 2005년까지는 DNA chip, 바이오센서, BioMEMS 기술이 융합되면서 소형, 저가의 high-throughput 기능이 겸비된 시스템 개발과 관련 시장의 비약적인 발전이 예측된다. 기타, 정보산업기술과 생명공학기술의 기술융합에 의한 신 기능을 갖는 Biochip에 대한 연구 또한 지속적으로 이루어질 것이다. Protein chip, Cell chip, Neuron chip에 대한 연구는 세계적으로 태동기이다. 특히, 항체를 기관 표면위에 패터닝하고 집적화 시켜 multi-sensor로 활용한다거나, 실리콘 microphysiometer 등의 Cell chip을 이용한 HTS 기술 등은 개발 초기 단계이다. Neuron chip을 포함한 생물전자소자를 제작하기 위해서는 생물 분자의 박막화에 대한 제한 요소, 주변 환경 조건에 따른 생체 분자의 비활성화, 제조된 소자의 기계적/전기적 물성의 불안정성, 짧은 내구성 등의 다양한 문제점을 해결해야 한다. 그밖에 신호처리용 소자를 구현하기 위한 여러 가지 시도는 분자생물학, 뇌과학, 생물공학, 전자공학, 의과학 등 보다 총체적이고 다양한 기술의 접목에 의한 기초 연구가 절실하다.

Biochip 기술은 당분간 보건의료산업에 지대한 영향력을 끼칠 전망이다. 관련 산업 및 시장이 확대되면서 궁극적으로는 기술이 확장되어, 정보처리 기능을 수행하는 새로운 형태의 생물전자소자 개발로 이어질 것이다. 상기에서 설명한 Biochip 기술은 현시점에서 예측 가능한 형태의 Biochip의 한 예에 불과하다. 따라서, Biochip 기술은 DNA chip 및 의료용 바이오센서 등과 같이 Biochip 자체의 상품성과 함께 기존 전자기술의 한계를 분자수준에서 극복할 수 있는 새로운 형태의 Biochip 및 생물전자소자의 개발을 가속화할 전망이다.

최근 미국 대학 내 연구비의 대부분이 Biochip과 같은 미래 첨단기술 분야에 집중되면서 실리콘밸리의 연구 추세가 바이오산업으로 전환되고 있다. 각기 자사의 고유 기술을 내세워 치열한 경쟁이 일어나고 있는 것이다. 생명공학에 관련된 산업에 있어서는 모방이 불가능하기 때문에 기존 산업과는 그 접근 방향을 다르게 해야만 한다. 즉, 기존의 기술들은 어느 정도까지는 모방이 가능하고, 기술료를 지불함으로써 손쉽게 첨단 기술을 이용할 수 있었다. 그러나, Biochip 기술의 경우 자신만의 고유 기술이 있어야만, 미래 첨단 기술 산업의 경쟁에서 생존할 수 있을 것이다.

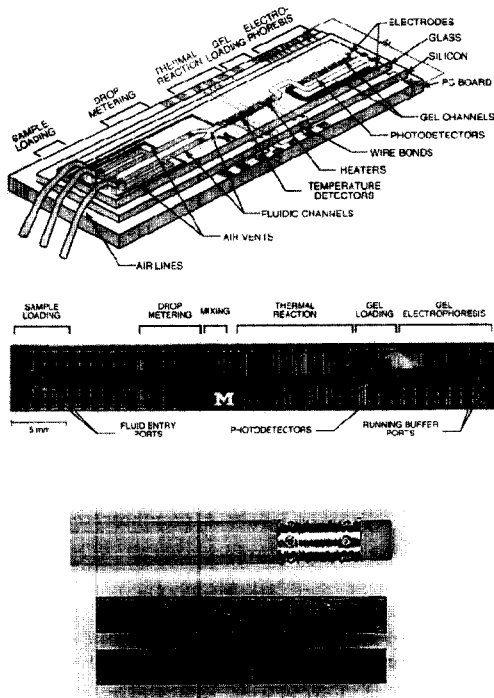


그림 6. DNA 분석용 Lab chip의 구성

참고문헌

- [1] Nicolini, C. 1995. From neural chip and engineering biomolecules to bioelectronic devices: an overview, *Biosensors & Bioelectronics* 10(1-2): 105-127.
- [2] Hong, F.X. (ed.). 1989. *Molecular Electronics: Biosensors and Biocomputers*, Plenum Press, New York.
- [3] Broderick, A. 1999. Biochips: Miniaturization and integration for microanalysis. SRI Consulting Report D99-2226.
- [4] Frost & Sullivan. 1997. Strategic assessment of the developing DNA microchip market, Frost & Sullivan Report #5660-55.
- [5] Stipp, D. 1997. Gene chip breakthrough, *Fortune*, March 31, 44-53.
- [6] Byfield, M. P. and Abuknesha, R. A. 1994. Biochemical aspects of biosensors. *Biosensors & Bioelectronics* 9: 373-400.
- [7] Sethi, R. S. 1994. Transducer aspects of biosensors. *Biosensors & Bioelectronics* 9: 243-264.
- [8] Lin V.S.Y., Motesharei K., et al. 1997. A porous silicon-based optical interferometric biosensor. *Science* 278(5339): 840-843.
- [9] Connolly, P. 1994. Bioelectronic interfacing: Micro- and nanofabrication techniques for generating predetermined molecular arrays, *Trends in Biotechnology* 12: 123-127.
- [10] Kress-Rogers, E. (ed.), 1997. *Handbook of Biosensors and Electronic Noses: Medicine, Food, and the Environment*, CRC Press, New York.
- [11] Lavigne, J.J., Savoy, S., et al. 1998. Solution-based analysis of multiple analytes by a sensor array: toward the development of an "electronic tongue." *J. Am. Chem. Soc.* 120: 6429-6430.
- [12] Wang D.G., Fan J.B., et al. 1998. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science* 280(5366): 1077-1082.
- [13] McGall, G., Labadie J., et al. 1996. Light-directed synthesis of high-density oligonucleotide arrays using semiconductor photoresists. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(24): 13555-13560.
- [14] Schena, M., Heller, R.A., et al. 1999. Microarrays: biotechnology's discovery platform for functional genomics, *Trends in Biotechnology* 16: 301-306.
- [15] Singh-Gasson, S., Green, R.D., et al. 1999. Maskless fabrication of light-directed oligonucleotide microarrays using a digital micromirror array. *Nature Biotechnol.* 17: 974-978.
- [16] Rich, W.E. 1999. Application of the Proteinchip™ technology platform to phenomics-based disease research. Chips to Hits '99 IBC's 6th Annual Biochip Technologies Conference, Berkeley, November 2-5, USA.
- [17] McConnell, H.M., Qwicki, J.C., et al. 1992. The Cytosensor™ Microphysiometer: biological applications of silicon technology. *Science* 257: 1906-1912.
- [18] Giaever, I. and Keese, C.R. 1993. A morphological biosensor for mammalian cells. *Nature*, 366: 591-592.
- [19] Kapur, R. 1999. Cellchip™ system for high-throughput and high content screening. Chips to Hits '99 IBC's 6th Annual Biochip Technologies Conference, Berkeley, November 2-5, USA.
- [20] Simpson, M.L., Sayler, G.S., et al. 1998. Bioluminescent-bioreporter integrated circuits form novel whole-cell biosensors. *Trends in Biotechnology* 16: 332-338.
- [21] Fromherz, P. and Stett, A., 1995. Silicon-neuron junction-capacitive stimulation of an individual neuron on a silicon chip. *Physical Review Letters* 75(8): 1670-1673.
- [22] Gross, G.W., Harsch, A., et al. 1997. Odor, drug and toxin analysis with neural networks in vitro: extracellular array recording of network responses. *Biosensors & Bioelectronics* 12(5): 373-383.
- [23] Corey, J.M., Wheeler, B.C., et al. 1996. Micrometer resolution silane-based micropatterning of hippocampal neurons: a comparison of photoresist and laser ablation methods for fabricating substrates. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 43: 944-955.
- [24] Maher, M.P., Pine, J., et al. 1999. The neurochip: a new multielectrode device for stimulating and recording from cultured neurons. *J. of Neuroscience Methods* 87:45-56.
- [25] Robert, F. 1997. Combined electrophysiology and microdialysis on hippocampal slice cultures using the physiocard system. *Current Separations* 16(1): 3-10.
- [26] Wyatt, J. and Rizzo, J. 1996. Ocular implants for the blind. *IEEE Spectrum* 1996 May: 47-53.
- [27] Clements, M., Vichienchom, K., et al. 1999. An implantable neuro-stimulator device for a retina prosthesis. *IEEE International Solid-State Circuits Conference*, San Francisco, February 15-17th.
- [28] van der Berg, A. and Lammerink, T.S.J. 1998. Micro total analysis systems: microfluidic aspects, integration concepts and applications. In "Microsystem Technology in Chemistry and Life Sciences (Becker, J. and Manz, A. eds.)," Springer-Verlag New York, pp. 21-49.
- [29] Brown, S.F. 1999. Good-bye, Test Tubes. Hello, Labs-on-a-chip. *Fortune*, October 11, 282[C]-282[T].
- [30] Burns, M. A., Johnson, B.N., et al. 1998. An integrated nanoliter DNA analysis device. *Science* 282(5388): 484-487.

저자 소개



박재균(朴濟均)

1963년 4월25일생. 1986년 서울대학교 식품공학과 학사. 1988년 서울대학교 식품공학과 석사. 1992년 한국과학기술원 생물공학과 박사. 1992년-1995년 LG전자기술원 선임연구원. 1996년-1997년 Johns

Hopkins University, Dept. of Biomedical Engineering, Postdoctoral Research Fellow. 1996년-현재, LG종합기술원 소재재료연구소 책임연구원.