

마이크로 세상을 이용한 생명공학 연구

동일시마즈 분석기팀 / 정찬영

서론

왓슨과 크릭의 DNA 이중나선 구조의 발견 이후 생명공학은 놀라운 속도로 발전해 왔습니다. 또한, 분석화학과 분석기기의 눈부신 발전은 분석속도, 정확성, 자동화 등의 발전으로 이루어 졌습니다. 그 중, 전 세계적으로 생명공학 연구에 필요한 일련의 과정을 손바닥 만한 크기의 작은 칩 상에서 구현하는 Micro Total Analysis System 개발을 위한 많은 연구가 진행되었으며 Human genome project의 완료 이후 Micro Total Analysis System을 이용한 유전자분석법(PCR과정을 수행하는 미세유체 시스템, 전기영동 시스템, 소량의 DNA시료를 검출할 수 있는 신개념 시스템)이 새롭게 등장하고 있습니다.

Biochip 시스템

바이오칩이란 생물에서 유래한 효소, 단백질, 항체, DNA, 미생물, 동식물세포/기관, 신경 세포등과 같은 생체 유기물과 반도체와 같은 무기물을 조합하여 기존의 반도체 칩 형태로 만든 혼성 소자(hybrid device) 중에 하나입니다. 사용 용도나 응용분야에 따라 의미를 달리 정의할 수 있지만 기본적으로는 생체 분자의 고유한 기능을 이용하고, 생체의 기능을 모방한 인위적인 소자라고 표현할 수 있습니다. 바이오칩을 세분화하면 사용되는 생체물질과 용도, 시스템화 정도등으로 구분할 수 있습니다. 특히, 바이오칩에는 MEMS(Micro Electro Mechanical System)기술이 중요하게 작용합니다. MEMS는 입체적인 미세구조와 회로, 센서와 액추레이터를 실리콘 기판 위에 집적화시켜 소형이면서 복잡한 구조를 가지고 있어 고도의 동작을 할 수 있는 마이크로 시스템을 말합니다. 이러한 MEMS 기술을 생명공학 기술에 접목시킨 것을 Bio-MEMS라 합니다.

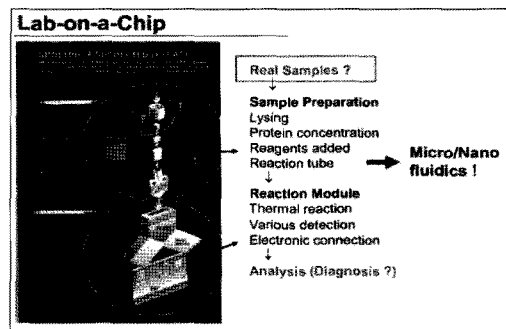
즉, 바이오칩 기술은 생체물질과 기존의 물리, 화학, 광학적 신호변환기(transducer)를 조합한 바이오센서, DNA probe가 내장된 DNA chip, 효소나 항체/항원 등과 같은 단백질이 사용된 Protein chip, 동물/식물세포를 이용한

Cell chip, 신경세포를 직접 사용한 Neuro chip과 생체삽입용 chip, 그리고 시료의 전처리, 생화학반응, 검출, 자료 해석 기능까지 소형 집적화 되어 자동 분석기능을 갖는 Lab on a chip을 포함하여 광범위하게 설명을 할 수 있습니다.

랩 온 어 칩(Lab-On-a-Chip, LOC)이란 말 그대로 생물학, 화학 실험실의 구성 요소를 미세화(scale down)하여 하나의 칩에 구현함으로써 기존의 실험을 하나의 칩에서 수행 할 수 있도록 하는 것을 의미하며 생명공학연구에서 많은 비중을 차지하고 있습니다.

선진 연구기관에서는 기존 바이오칩 제작기술을 바탕으로 MEMS(Micro Electro Mechanical Sytem)나 NEMS(Nano Electro Mechanical Sytem)기술을 이용하여 LOC의 개발을 큰 목적으로 연구하고 있습니다. LOC는 여러 요소기술들이 복합적으로 적용되어야 하는 바이오칩의 집적체로 현재까지 개발되고 있는 배열형태의 바이오칩에 대한 요소기술에 마이크로/나노플루이드스 기술을 기반으로 모세관 전기영동기술, 밸브 및 펌프기술, MEMS/ NEMS 가공기술, 세포여과기술, 미세표면 식각기술, 검출기술과 의료 네트워크기술, 더 나아가 단일분자검출 및 조작기술까지 적용해야 하는 고도화된 융합기술의 결정체로 많은 기술이 요구되는 분야입니다.

LOC는 자동화, 신속성, 정확성, High throughput등의 장점으로 제약산업의 신약탐색뿐만 아닌 의료장비, 생물공정



[그림 1] Lab on a Chip [Stuart F. Brown, Fortune, Oct. 11, 1999]

모니터링, 혈액검사, 기능유전체학, 단백질체학, 질병 진단, 독성시험등 다양한 분야에서 응용될 수 있습니다.

생명공학연구에서 DNA분석은 세포 포획 및 구분, 세포 용해, DNA 정제, DNA 증폭, 전기영동분리, DNA 검지등의 일련의 복잡한 과정들을 포함하고 있습니다.

특히, 생물학적 시료들은 대부분 다양한 불질을 함유하고 있어 별도의 분리 과정을 거친 후 DNA를 정제하여야 합니다. 정제된 DNA의 양은 적기 때문에 PCR을 이용하여 증폭시키며 전기영동법을 이용하여 DNA분자를 분리합니다. Micro Total Analysis System을 이용한 DNA분석에서 On-chip 전기영동방법은 게놈 프로젝트에서 큰 기여를 하였습니다.

1996년 woolley등에 의해 처음 선보인 PCR과 CE가 통합된 chip을 최초로 시도되었으며 그 후, M. Burn등이 시료 주입에서 PCR, 전기영동에 의한 분리, 형광 검지까지 하나의 칩에서 수행되는 통합시스템이 개발되었습니다. Effenhauser에 의해 시작된 chip상에서의 전기영동은 지속적인 연구개발을 통하여 전기영동 어레이 칩이 개발되었으며 98%이상의 정확성을 가지고 있습니다.

MultiNA

저희 동일 시마즈에서는 Microchip을 이용한 전기영동장비 "MultiNA"가 출시 되었습니다. MultiNA는 DNA/RNA 전자동 분석 시스템으로 2007년 일본 과학기술 전문 신문 사인 NIKKAN KOGYO에서 "The Top 10 New Products

Award of the Year 2007"을 수상 하였습니다.

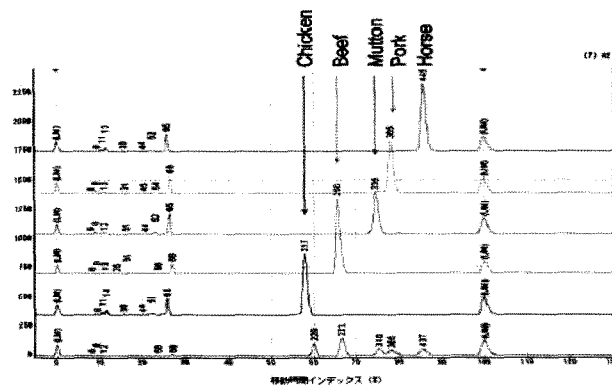
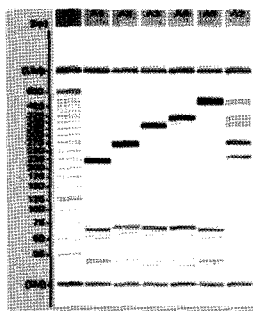
MultiNA는 SHIMADZU에서 생명공학 분야에 야심차게 준비한 "POWER OF SMALL" 시리즈 중 첫 제품입니다. SHIMADZU 특허기술을 적용한 microchip은 특화된 석영 물질을 이용하였으며 내부 micro channel은 특수물질을 코팅하여 3,600번 이상 재사용할 수 있어 경제적인 장점을 가지고 있습니다.

특히, Microchip에는 Bio-MEMS 기술을 적용하여 미세한 분석 channel을 만들었으며 내부의 미세 channel은 pinching 기술을 도입한 새로운 double-T 구조를 가지고 있어 뛰어난 분해능을 나타냅니다.

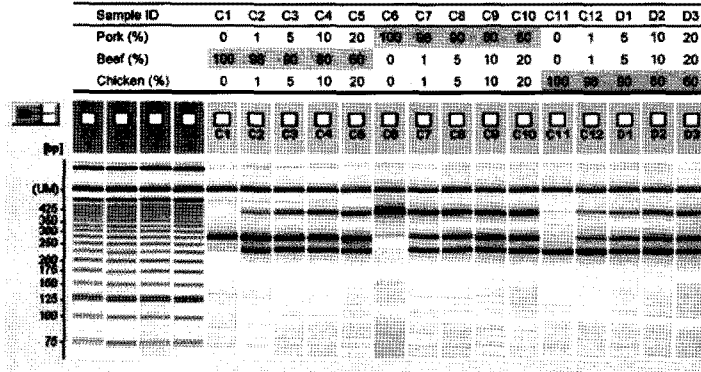
다음은 MultiNA를 이용한 식육종의 감정 사례를 소개합니다.

5종류의 식육 시료(소, 양, 돼지, 말, 닭)를 단독 및 혼합을 하여 Ampdirect시약을 이용하여 PCR을 수행하였습니다. Ampdirect 시약은 DNA를 시료에서 추출할 필요 없이 시료에서 직접 PCR을 수행할 수 있도록 SHIMADZU에서 개발된 시약입니다. 그림 2는 MultiNA를 이용하여 분석한 결과입니다. 닭고기 218bp, 쇠고기 268bp, 양고기 331bp, 돼지고기 359bp, 말고기 430bp의 fragment가 확인되었습니다.

또한 그림 3 에서는 3가지 육종을 혼합한 분석결과를 나타 내었습니다. 1%의 혼합 시료에 대해서도 검출 가능하고, 1회의 분석으로 여러 개의 육종을 신속히 감별 할 수 있는 것을 확인하였습니다.



[그림 2] 5가지 육종의 PCR증폭 결과



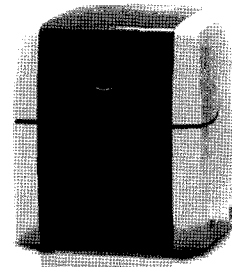
【그림 3】 다양한 비율로 혼합한 시료를 통한 PCR 산물의 결과

결론

바이오칩은 대량의 시료를 빠르고 정확하게 분석할 수 있으며 연구 공간의 최소화 등 생명공학 연구 기법을 발전시키고 있습니다. 인류의 질병예측 및 진단, 신약개발, 뇌 연구, 유전체 연구, 바이오 컴퓨터 등 차세대 전자 소자에 이르기까지 다양한 분야에서 연구가 이루어지고 있으며 실생활에서도 적용되고 있습니다. 하지만, 아직까지 이런 바이오칩의 연구와 개발은 아직 초기단계라고 말할 수 있으며 지속적인 연구개발이 필요할 시점입니다.

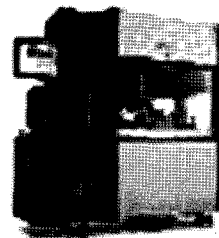
SHIMADZU에서는 Bio-MEMS 기술을 적용한 생명공학 연구기기를 개발하고 있습니다. Microchip을 이용한 DNA/RNA 전기영동 시스템 장비인 MultiNA는 Agarose 전기영동법의 단점인 번거로움, 낮은 정확도 그리고 위험성을 해결한 차세대 전기영동 시스템입니다. Capillary를 이용한 DNA sequencing 장비인 DeNOVA는 하루에 4Mbp의 DNA 염기서열을 분석할 수 있는 시스템으로 genome project 연구수행에 중요한 역할을 하고 있습니다.

이처럼 SHIMADZU에서는 의학, 약학, 농학, 유전공학 등 다양한 생명공학 연구분야에서 질 높은 연구의 효율화를 위해 지속인 연구개발을 하고 있습니다.



MultiNA

Microchip Electrophoresis System for DNA/RNA Analysis



De NOVA-500HT

NEW Generation Sequencer System