

From Genomics to DNA Chip

1990년부터 시작된 인간지놈 프로젝트(Human Genome Project, HGP)의 진전에 힘입어 최근 30억개의 염기쌍을 읽어내는 작업인 인간지놈 프로젝트의 초안이 일반인들에게 공개되었다. 또한, 약 20개의 원핵생물 게놈 유전자 배열이 밝혀졌으며, 점점 향상되고 있는 유전자 암호 해독기술의 발달로 이들의 수는 더욱 급속히 늘어 날 것으로 예상되고 있다. 이러한 많은 수의 유전자 정보들이 공개된 후 이들 유전자의 기능을 규명하는 functional genomics 분야의 연구가 가속화되고 있는데, 유전자를 실험재료로 사용하며 연구하는 genomics, 세포내의 총체적인 단백질군을 대상으로 연구하여 유전자기능을 규명하는 proteomics, 그리고 이 두 분야를 공통적으로 지원하는 bioinformatics로 구분되어 진행되고 있는 functional genomics에 의해 이른바 ‘포스트지놈시대(post-genomic era)’가 도래했다.

Genomics는 ‘유전자(gene)’와 ‘염색체(chromosome)’의 분석을 통해 유전 정보를 알아내고 이를 이용하여 유전자의 기능을 밝히는 분야라 할 수 있는데, 개개의 유전자 분석에 국한되던 기존 분자생물학의 한계를 넘어 개체가 지닌 전체적인 유전 정보를 그 대상으로 하고 있다. DNA로부터 RNA가 합성되고, RNA를 이용하여 단백질이 합성되는 일련의 유전 정보 흐름(central dogma)에서 유전자 사이의 상호 연관성 및 기능을 DNA 수준에서 밝히는 것이 바로 genomics이며, 이는 단지 게놈 염기서열만을 알기 위한 구조적 해석을 위해서 시작된 것이 아니라 게놈 염기서열 안에 들어 있는 유전자들의 기능적 해석과 상호연관성을 규명하려는 것에 궁극적인 목적이 있다. 그러나, 지금까지 사용되어진 대부분의 유전공학 방법들은 한 연구자가 동시에 많은 수의 유전자를 가지고 실험을 하는데 한계가 있기 때문에 포스트 지놈시대(post-genomic era)에는 새로운 기술의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다. 즉 하루에도 수백개 이상 밝혀지는 새로운 유전정보들이나 모든 유전 암호가 밝혀진 생물들을 기존의 방법들로 연구한다는 것은 너무나 많은 시간을 요구하기 때문이다. 이와 같은 문제점을 극복하고 짧은 시간에 각종 생명체가 가지고 있는 방대한 양의 유전자 정보를 효율적으로 분석, 처리할 수 있는 가장 강력한 도구로 등장한 것이 바로 DNA chip이다. DNA chip은 또한 지금까지 알지 못했던 유전자들의 상호 연관성을 규명하는 실험적 수단이며, 최근에 개발된 유전정보를 분석할 수

있는 여러 방법 중 가장 주목받고 있는 방법이다. 이는 보건의료, 농업, 식품, 환경, 화학산업 등의 다양한 분야에서 필수적으로 사용될 것이 예측되며, 그 시장규모도 2005년경 50조원에 달할 정도로 막대하여 미국, 유럽, 일본 등에서 벤처기업들과 거대 제약회사들을 중심으로 많은 예산을 투입하여 개발 중에 있다.

1. DNA구조

먼저 여러 생명체가 가지고 있는 방대한 양의 유전정보를 빠른 시간에 효과적으로 분석, 처리할 수 있는 도구인 DNA chip의 실험재료로 사용되는 DNA구조에 관해 논의하고자 한다.

DNA는 구조상 5탄당과 인산으로 이루어진 주쇄(backbone)와 측쇄(side chain)에 염기(Guanine,G; Adenine,A; Cytosine,C; Thymine,T)로 되어 있으며, 자유롭게 구부리고 꺾이고 풀리는 dynamic structure를 가지고 있다.

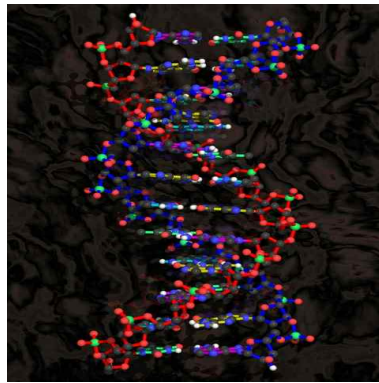


그림 1. DNA 구조

DNA는 그림 1.과 같은 B-form 뿐만이 아니라 A-form, Z-form등이 있다. 이중에서 B-form이 가장 일반적인 형태이고 right-handed double helix이다. DNA의 기본 단위는 5탄당, 인산, 염기로 이루어진 뉴클레오티드(nucleotide)이며, DNA는 뉴클레오티드가 연속적으로 연결된 고분자 화합물이다. DNA의 주쇄는 5탄당의 3' hydroxyl (OH) groups과 새로운 뉴클레오티드의 5' phosphate (PO₄) group사이의 phosphodiester bonds에 의해 연속적으로 연결되어 있으며, 이는 단순한 thermal

energy에 의해서도 끊어지거나 구조가 파괴되지 않을 정도로 안정된 형태를 이루고 있다. 또한 각각의 염기들(A와 T, G와 C)이 hydrogen bond를 이용하여 상보적(complementary)으로 결합함으로써 인하여 이중나선 구조가 이루어진다. 그러나, hydrogen bonds의 결합력은 5탄당-인산 주쇄의 covalent phosphodiester bonds의 1/10정도인 약한 결합이므로 thermal energy 등으로 쉽게 분리 및 결합이 될 수 있으며, DNA chip은 이와 같은 각 염기사이의 상보적(complementary) 결합(A와 T, G와 C)을 이용하여 생명체의 유전정보의 구조 및 기능을 분석, 처리하는 것이다.

2. DNA chip의 정의

DNA chip은 기존의 분자 생물학적 지식과 기계 및 전자공학의 기술이 접목되어 적게는 수백개부터 많게는 수십만개의 염기서열을 알고 있는 DNA 분자들을 아주 작은 공간에 고밀도로 집어 넣을 수 있게 만든 것이다. 즉 DNA chip이란 유전자 검색용으로서 엄청나게 많은 종류의 DNA 분자들을 고밀도로 표면 개질 유리, 실리콘, 폴리프로필렌, 활성화 폴리아크릴 아마이드와 같은 고형체 기판위에 고정화 시킴으로서 동시에 최소한 수백개 이상의 유전자를 빠른 시간 안에 검색할 수 있는 chip을 말한다. 이러한 DNA chip에 부착되어 있는 탐침들과 분석하고자 하는 DNA 단편들은 상보적 결합(hybridization)을 나타내게 되며, 이를 광학적 방법, 방사능 화학적 방법들을 통해 분석, 처리함으로써 목표 DNA분자의 염기서열을 파악하게 된다. DNA chip이 기존에 유전물질을 분석하는데 이용된 southern blot과 같은 방법들과 가장 큰 차이는 한번에 수천, 심지어는 한 유기체의 전체 유전자를 한번에 검색할 수 있다는 데 있다. 일반적으로 DNA chip은 붙이는 유전물질의 크기에 따라 cDNA chip과 oligonucleotide chip으로 나누어 질 수 있으며, 이들 DNA chip의 이름에서도 알 수 있듯이 cDNA chip에는 최소한 500bp 이상의 유전자가 붙여져 있고, oligonucleotide chip에는 약 15 ~ 25개의 염기들로 이루어진 oligonucleotide가 붙여져 있다.

3. DNA chip의 원리

DNA칩의 기본적인 원리는 핵산이 지닌 특성 중 complementary strand 사이

의 상호 선택성을 이용한다는 것이다. 염기서열을 알고있는 유전자를 분리하여 PCR(polymerase chain reaction)에 의해 증폭시키고, 정제된 DNA 분자(cDNA)들을 고체 기판에 고밀도로 고정화시킴으로써 microarray를 제작한다. 개체의 total mRNA로부터 역전사기법을 이용하여 fluorescence probe가 label된 ssDNA(single strand DNA)를 생산하고, 제작된 microarray 상에서 cDNA와 ssDNA를 hybridization시킨 후 scanning confocal laser microscopy를 이용하여 각각의 위치에서의 형광방출량을 측정함으로써 시료 내에 존재하는 유전자의 염기서열을 분석하게 된다.

DNA칩에서 사용되는 전형적인 분석방법은 형광방출량을 이용하는 것이다. 그 이유로는 비록 방사성 동위원소에 의한 분석방법은 비교적 간단하고 민감도가 매우 좋지만 안전 규정이 까다롭고 처분하기 곤란한 폐기물을 필수적으로 만들어 낼 수 밖에 없으며, X-ray 필름로는 검출 시간이 오래 걸리고 소형, 고밀도의 칩을 충분한 해상력으로 판독하기 힘든 근본적인 문제점이 있기 때문이다. 이에 비해 형광은 다른 검출법에 비해 대단히 빠르고, 수명이 긴 편이며, 파장 스펙트럼이 매우 다양하기 때문에 동시에 여러종의 형광 표지 화합물을 검출하는 것이 가능하다. 더욱이 최근들어 유기합성기술이 발달하여 원하는 파장의 입사광과 방사광(emission) 특성을 지닌 형광 염료를 마음대로 고를 수 있게 되었다. hybridization된 DNA microarray를 confocal microscope와 같은 microarray scanner(그림 2.)을 이용하여 scanning 한 후, 형광방출에 따라 나타나는 이미지를 분석하게 된다.

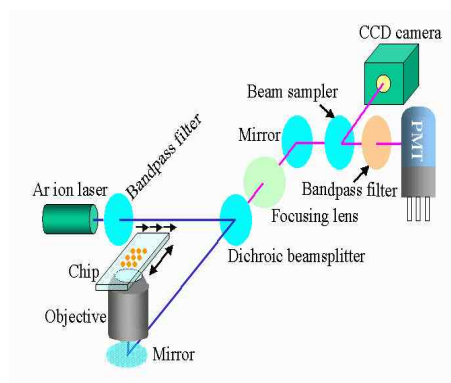


그림 2. Microarray Scanner의 개념도

최종적으로 얻어지는 이미지는 형광방출량의 세기로 표현되는 점으로 나타나는데, 형광 세기는 probe와 대상 DNA 절편과의 hybridization 정도에 비례하기 때문에 시

료상의 대상 DNA를 분석하는 데에 적절한 방법이라 할 수 있다. 그림 3.에 나타난 바와 같이 비교법을 이용한 유전자 발현 실험을 개략적으로 설명하면 다음과 같다. 초기 시료로서 두 종류의 세포(정상 세포와 질병에 감염된 세포)를 준비한다. 궁극적인 목적은 세포핵 내의 mRNA를 측정함으로써 세포 증식에 따른 유전자 발현을 조사하는 것이다. 우선, 세포로부터 mRNA를 분리하고, 보다 안정된 형태의 cDNA를 만들기 위해 역전사과정(reverse transcription)을 거친다. 각 세포로부터 준비된 cDNA는 서로 다른 색을 방출하는 형광 염료로 labelling을 하며, array 상에서 hybridization을 시키고 세척 과정을 거친 후, 위에 나타난 confocal microscopy에 의해 scanning하게 된다. Array 상의 위치에 따라 나타나는 이미지(점의 형광세기 및 색)은 세포에 의한 유전자 발현 정도를 나타내는 data로 사용된다.

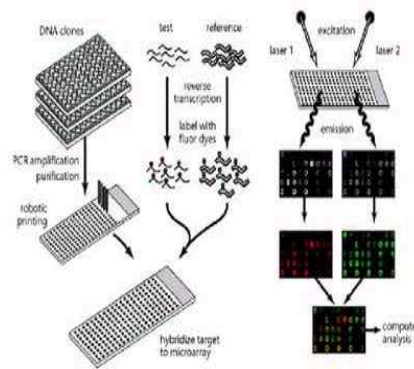


그림 3. DNA chip 생산 및 검색과정

4. DNA chip(array) 제작

4.1 Spotting

뾰족한 핀을 시료 용액에 담근 다음 작업 테이블에 늘어놓은 표면 처리된 슬라이드 글라스 위를 순차적으로 이동하여 미량의 용액을 찍는 방법이다. 매번 spotting 할 때마다 시료를 묻혀야 하므로 그림 4.에 나타난 microarray가 함께 쓰이고 있다. 그림 5.에 나타난 바와 같이 보통은 핀 끝을 wire cutting으로 정밀하게 가공하여 만년필 촉과 같은 형상으로 아주 작은 홈(약 25 μ m)을 만든 것을 사용한다. 이러한 타입의 핀은 모세관 현상에 의해 한번 시료에 담글 때 수 μ L의 용액을 빨

아울리게 되므로 여러 장의 슬라이드 위에 spotting을 할 수 있다. 그러나, 이런 방법의 문제점은 찍히는 용액의 양을 임의대로 조절할 수 없으며, 핀의 이동 속도, 유리판 표면의 wettability, 용액의 점도 등 여러 요인에 따라 달라지게 된다는 것이다.



그림 4. Kaist Microarrayer의 외형

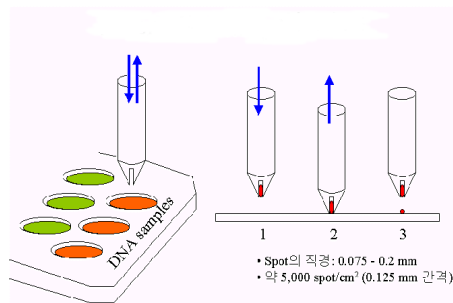


그림 5. Microspotting 원리

실례로, Pin과 microarrayer를 이용한 DNA chip은 1995년 미국 Stanford 대학의 생화학과에서 처음 개발되었으며 약 2 ~ 3천개의 유전자를 약 1 cm² 안에 붙일 수 있다. 먼저 oligonucleotide synthesizer를 이용하여 목적 유전자의 primer들을 제작한 후, PCR을 이용하여 목적 유전자를 증폭시킨다. 이렇게 증폭된 목적 유전자들은 microarrayer에 의해 poly-L-lysine으로 처리된 glass slide에 심어지는 것이다. 여기서 사용된 DNA microarrayer는 크게 세 부분으로 나눌 수 있다. 첫 번째가 수십개의 glass slide들을 놓는 곳이고 두 번째가 PCR 된 유전자를 담고 있는 well plate를 놓는 곳이다. 마지막으로 DNA를 glass slide에 옮겨 주는 역할을 하는 pin이 붙어 있는 robotic print head이다. 이 pin이 DNA를 well plate로부터 담아서 glass slide로 computer가 지정한 똑같은 장소에 심는 것이다.

4.2 Immobilization chemistry

DNA chip(microarray)에는 이미 합성한 oligonucleotide를 고형물위에 고정시키는 cDNA chip과 직접 고형물 위에서 올리고머를 합성하는 oligonucleotide chip이 있다. 흔히 microarray라 하면 전자를 보통 말하며 보통 전자의 경우는 후자와 비교하면 고정되는 DNA의 밀도가 훨씬 낮다. 배열하고자 하는 DNA가 올리고머인지 또는 PCR로 증폭한 이중나선 DNA 단편인지에 따라 고정 방법은 달라진다. 이중나선 DNA 단편인 경우 슬라이드 글라스를 poly-L-lysine 용액으로 코팅한 뒤 DNA를 spotting하여 정전기적 결합이 일어나게 한 다음 UV를 쬐어서 lysine과 DNA간에 cross-link를 이루게 한다. 나머지 부분의 reactive group은 succinic anhydride로 처리한다. UV를 쬐이기 때문에 DNA에 부분적으로 손상이 가는 것은 당연하지만 고정된 DNA의 전체에서 hybridization이 일어나는 것은 아니므로 아직까지는 가장 널리 쓰이는 방법이다. 좀 더 많은 양의 DNA를 손상없이 그리고 안정적으로 고정하는 방법에 대한 지속적인 연구가 필요하다. oligonucleotide의 경우는 5'나 3'에 $-NH_2$ 또는 $-SH$ 와 같은 작용기를 도입하여 올리고머를 합성한 다음 이것과 반응성이 있는 작용기를 도입한 슬라이드 글라스에 spotting하여 고정하는 방법을 많이 사용한다. $-NH_2$ group은 알데히드, thiocyanate 또는 succinimidyl ester와 결합이 가능하고 $-SH$ group은 maleimide와 결합한다. 이 경우는 슬라이드 글라스와 DNA사이에 적절한 길이의 spacer가 필요하다. 그 이유는 oligomer의 경우 분자 전체에서 hybridization이 일어나므로 고정화시킬 DNA가 슬라이드 글라스에 너무 가까이 결합해 있으면 target DNA의 접근이 어려워지기 때문이다.

4.3 Photolithography.

DNA chip을 제작하는 가장 진보적인 기법인 사진 식각술(photolithography)은 원래 반도체 제조 공정의 하나이다. UV에 의해 떨어져 나가는 protecting group을 이용하여 직접 칩 위에서 올리고머를 합성해 나가는 이 방법은 원리적으로 원하는 조합의 올리고머를 고밀도로 만들수 있고 병렬적 합성을 할 수 있다는 것이 가장 큰 장점이다. 그림 6.에 나타낸 바와 같이 우선 UV에 의해 탈락되는 protecting group을 가진 synthetic linker를 유리판 위에 고르게 붙여 놓은 다음 특별한 패턴이 인쇄된

"photomask"를 덮은 상태에서 UV를 쬐인다. 이 마스크에는 합성이 개시되기를 원하는 부분이 군데군데 뚫려 있으므로 이곳을 통과한 UV는 유리판 위에 일정 영역의 linker를 활성화시킨다. 이후의 방법은 solid-phase oligonucleotide synthesis와 유사하다. 첫번째의 hydroxyl-protected nucleotide를 이 표면과 반응시켜 한종류의 베이스를 원하는 위치에 고정시킨다. 유리판 상의 모든 위치에 한 층의 염기를 붙이기 위해서 4장의 photomask가 필요하므로 만일 25-mer 길이의 probe array를 제작하고 싶다면 $4 \times 25 = 100$ 매의 포토마스크가 필요하다.

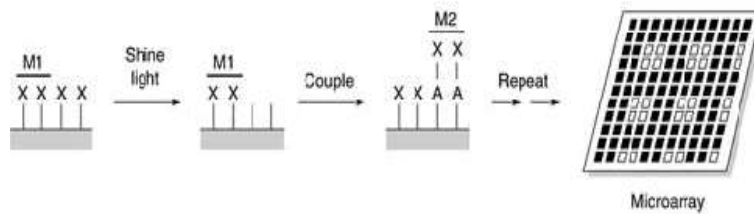


그림 6. Photholithograph chip

실례로, 미국의 silicon valley에 있는 Affymetrix라는 회사는 computer 산업계에서 computer chip을 만들기 위해서 쓰는 photolithography라는 기술을 사용하여 수만개의 다른 염기들을 하나의 유리위에 직접 합성하는데 성공하였다. Affymetrix는 이 기술을 사용하여 초기에 1.28 cm^2 안에 65,000개의 다른 oligonucleotide를 가진 chip을 만들었고 지금은 400,000개의 다른 oligonucleotide를 가진 chip을 만들 수 있게 되었다. 이를 그림 7.에 나타내었다.

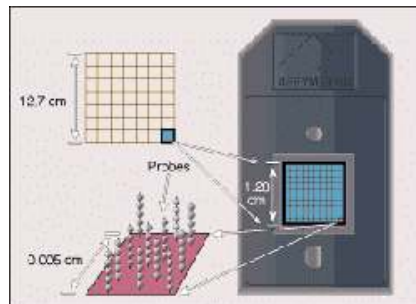


그림 7. Affymetrix사의 DNA chip

각각의 oligonucleotide들은 15 ~ 25개의 염기로 이루어져 있다. Oligonucleotide가 합성되는 유리 표면은 각각의 염기들이 합성할 수 있게 보조체가 붙어 있다. 하지만 이들 보조체는 평소에 빛에 민감한 화학 물질로 덮여 있어 염기들이 합성될 수 없다. 이러한 성질을 이용하여 특별히 설계된 photomask를 위에 놓고 빛을 쏘이면 구멍이 나있는 곳으로 빛이 들어가 그곳에 있는 보조체의 화학물질들을 제거한다. 이렇게 화학물질이 제거된 보조체들을 가진 chip을 한가지 염기가 있는 곳에 놓으면 모든 활성화된 보조체들에 염기가 가서 합성된다. 물론 각각의 염기들도 빛에 민감한 화학물질로 덮여 있어 한 개씩밖에 합성이 안된다. 이러한 chip을 씻은 다음 다시 다르게 설계된 photomask를 이용하여 빛을 쏘여 주면 그곳에 있는 보조체나 염기들이 활성화되어 다음 염기들과 합성할 수 있게 되는 것이다. 이와 같은 반복적인 과정을 통하여 65,000개의 다른 25개의 염기를 가진 oligonucleotide를 약 100 cycle 안에 합성할 수 있다. 앞에서 설명한 cDNA microarray chip과 이 oligonucleotide chip의 다른 점은 chip에 완전한 유전자 (full-length ORF) 대신에 25mer를 심은 것이다. 이와 같은 차이점 때문에 유전자 발현을 검색하는데 쓰이는 oligonucleotide chip을 만들 때 유전자의 어떤 부분을 선택하여 합성하는 지가 아주 중요하다. 평균 20개의 25mer들이 하나의 유전자를 대표하여 선택된다. 또한 각각의 결합 온도 (annealing temperature)가 서로 비슷해야 한다. 가장 중요한 것은 이들 25mer들이 전체 게놈에서 유일해야 한다는 것이다. 만약에 중복되어 있다면 결과를 해석할 수 없게 되기 때문이다. 이와 같은 조건 때문에 전체 게놈의 염기 서열이 밝혀진 생물의 chip을 만드는 것이 가장 수월하다

4.4 Inkjet printing.

Inkjet 원리를 이용하여 DNA chip을 만드는 방법으로 Pin을 이용한 microarray chip과 거의 비슷하다. 다만 pin 대신에 computer inkjet printer에서 쓰이는 것과 같은 원리의 cartridge를 사용한다는 것이 다르다. 이를 그림 8.에 나타내었다. 각각의 cartridge 안에는 유전자가 들어 있어서 전기적인 힘으로서 유전자를 고형체 위에 뿌리게 되는 것이다. 뿌리는 방법에 따라서 thermal, solenoid 그리고 piezoelectric의 3가지 방법이 있다. 이 기술들의 장점은 유전자를 전기적으로 chip 표면에 달지 않고 뿌릴 수 있기 때문에 정량의 유전자가 붙어 있는 많은 수의 chip을

생산할 수 있다는 것이다. 하지만 아직까지는 많은 종류의 다른 유전자를 가진 DNA chip을 생산하기 위해서 필요한 cartridge 안의 유전물질 교환과 같은 기술적인 문제가 조금 있다. 그러나 이들 기술적인 문제들을 해결하는데는 많은 시간이 걸리지 않을 것이다

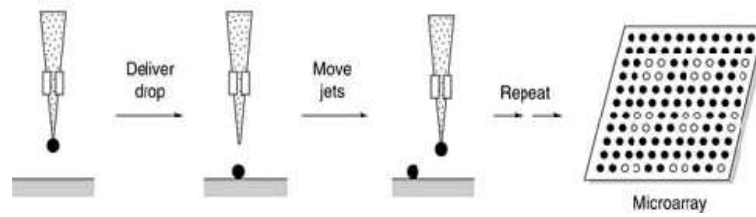


그림 8. Inkjet printing을 이용한 DNA chip

4.5 Electronic Force

DNA가 (-) 전하를 띠는 성질을 이용하여 chip의 표면에 있는 특정 위치에 (+) 전기를 넣어서 그 위치에 원하는 유전자를 붙게 만드는 방법이다. 이와 같은 원리를 이용한 chip이 미국의 Nanogen에서 개발되었고 지금은 10,000개의 DNA를 이러한 방법으로 붙일 수 있는 chip이 개발되어 있다. 이를 그림 9에 나타내었다. 이 기술의 장점은 이와 같은 electronic addressing 뿐만 아니라 전기를 이용하여 target DNA를 원하는 특정 위치에 끌어드림으로서 결합 시간을 단축할 수 있다는 것이다. 또한 전기적인 힘을 이용하여 정상 DNA와 하나의 염기가 다른 DNA를 떨어뜨릴 수 있는 장점이 있다.

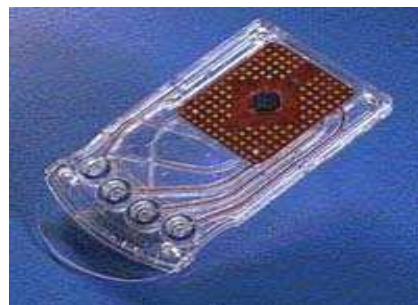


그림 9. Nanogen사의 DNA chip

5. DNA chip 활용분야

인간의 모든 세포는 똑같은 유전정보를 가지고 있지만 발생단계에서 자신의 결정된 역할들에 의하여 특정 유전자들만 발현함으로써 다른 세포들과 구별되어진다. 즉 인간의 몸을 형성하는 각각의 세포군들에게는 그들만의 독특한 유전자들이 발현되는 것이다. 이들은 서로 아주 긴밀한 관계를 유지하고 있으며, 만약 이들 유전자들에 돌연변이가 생기거나 변화가 일어나면 질병이 발생한다. 그러므로 DNA chip을 이용한 게놈 차원에서의 유전자 기능과 변화 및 환경변화에 따른 유전자 발현 모니터링에 대한 연구는 과학 기술적인 측면뿐만 아니라 인류의 건강과 생명의 신비를 해석하는데 아주 중요하다. 그림 10.에 약 2,500개의 효모 유전자를 가진 cDNA microarray chip을 가지고 2% galactose와 glucose에서 각각 따로 자란 효모들의 유전자 발현을 모니터링한 예를 나타내었다.

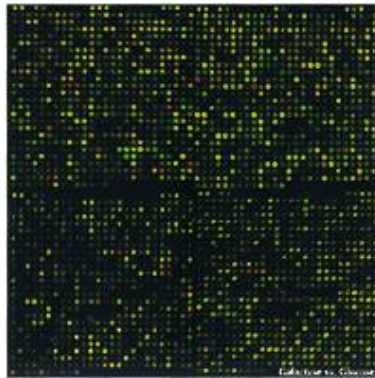


그림 10. cDNA chip 검색결과(Lashkari D. A. etal, Proc Natl Acad Sci, 1997)

이 실험에서는 galactose에서 자란 효모의 유전자들이 녹색으로, glucose에서 자란 효모의 유전자들은 빨간색으로 합성되었다. 이 두가지 색깔을 띤 유전자들을 섞어서 한 chip에 결합시킨 결과 이와 같은 결과를 얻었다. 이 그림에서 각각의 동그란 점들은 서로 다른 유전자를 대표한다. 녹색을 띠는 점들은 이 유전자들이 galactose 가 주어진 환경에서만 발현되는 것임을 보여주고 빨간색을 띠는 점들은 glucose 가 주어진 환경에만 발현되는 유전자를 나타낸다. 그리고 노란색 점들은 녹색과 빨간색의 보색에 의하여 나타난 것으로 이 유전자들은 두 환경에서 서로 비슷한 양이 발현되는 것을 알 수 있다. 이 방법으로 1:50,000의 빈도로 발현하는 유전자까지 검색

할 수 있다. 이렇게 cDNA microarray chip을 사용한 한번의 실험으로 한 환경에만 발현하는 유전자를 찾을 수 있을 뿐만 아니라 발현 정도까지도 알 수 있다. 이러한 지식은 신약 개발이나 유전자 치료 등에도 많은 기여를 할 것이다. 또한 DNA chip은 인간 질병의 원인이 되고 있는 미생물들의 동정을 검색하는 것에도 활용될 수 있다. 이미 많은 질병관련 미생물들의 게놈이 밝혀져 있으며, 앞으로도 계속해서 밝혀질 것이다. 이렇게 밝혀진 염기서열을 바탕으로 DNA chip을 제작하여 미생물의 유전자 검색에 활용하면 현존의 많은 시간과 경비가 소요되는 병원성 세균동정검사의 문제점을 해결한 빠르고 정확한 새로운 검색방법이 개발되리라 사료된다. 이는 임상 의사가 적절한 판단과 치료를 하는데 결정적인 기여를 할 수 있을 것이다. 또한 DNA chip은 산업용 유전자 재조합 동식물 및 미생물 연구, 실험용 동식물 모델 연구, 동식물 검역, 환경변화에 따른 생태학 연구, 식품 안전성 검사, 신약개발, 장기 이식가능 조직 검사, DNA 고고학 등에 활용이 가능하며, 앞에서 언급한 Nanogen chip이 2년 후에는 모든 경찰차에서 용의자 확인에 쓰이기로 결정되었듯이 사람의 ID, 친자확인, 장기 이식 가능 조직의 검사 등에도 DNA chip은 널리 쓰이게 될 것이다.

6. 국내외 연구동향과 발전방향

현재 DNA chip에 관련된 연구의 대부분은 미국에서 이루어지고 있으며, 유럽 일부국가에서 연구가 활발히 진행되고 있다. DNA chip 제작과 응용에 관련된 수많은 벤처 회사들이 생겨났으며, 여기에 기존의 거대기업들이 가세하여 거대 기업화하려는 경향이 보이고 있다. 또한 치열한 DNA chip 개발경쟁에서 생존하기 위하여 DNA chip 제작에 있어서 원천기술을 보유한 회사와 회사간, 또는 관련기술 보유 회사간의 전략적 제휴가 가속화되고 있다.

일세대 DNA chip을 시판하고 있는 Affymetrix사는 DNA chip을 이용한 유전자 발현 모니터링 과정에 필요한 소프트웨어와 이와 관련된 장비의 개발을 완료하여, GeneChip이란 상표명으로 DNA chip을 주문제작하고 있으며, Molecular Dynamics사, Hewlett Packard사, Amersham사 등과 협정을 맺어 기술개발은 물론 판매 및 유통에서도 공조체제를 이루고 있다. 그외에도 Packard와 Motorola, Argonne National Laboratory, 그리고 Engelhardt 분자생물학 연구소의 공동연구 및 Synteni의 Incyte 병

합 등 기업간 생존 전략이 치열하다. 이들은 DNA chip을 이용한 실험결과를 데이터베이스화하여 이를 유료화하고, 특정유전자에 대한 원천특허를 획득하려는 노력을 계속하고 있는데, 이는 DNA chip이 여러 genome project로부터 축적된 방대한 양의 유전정보를 이용하여 시료를 효율적으로 분석할 수 있는 가장 주목받고 있는 방법이며, 짧은 시간 안에 수십만 개의 유전자 검색이 가능하기 때문이다. 실제로 이미 Incyte사는 DNA chip을 이용한 gene expression monitoring 실험에서 얻어진 데이터를 바탕으로 하여, 인간과 미생물 및 식물 유전자에 대한 정보를 데이터베이스화하여 이를 유료화하고 있다.

국내에서는 작년에 이르러서야 비로소 과학기술부가 주도하는 21세기 프론티어사업의 하나로 인간유전체사업단을 본격 발족시켰고, 산업자원부에서 차세대 생물 산업과제로서 DNA chip 개발사업을 시작하였으며, 몇 개의 생명공학 벤처회사가 DNA chip 사업에 참여하는 등 최근에 이르러서야 활발히 연구에 참여하고 있으나, 미국 및 유럽 선진국에 비해 아직은 기술적으로 초기단계라 할 수 있다. 그러나 국내에서도 이미 어느 수준에 도달한 생화학, 반도체 제조, 산업용 로봇제어, MEMS 등의 기술이 있기에, 이들이 효율적으로 투입된다면 단시간 안에 선진국 수준으로 발돋움할 수 있으리라 사료된다.

DNA chip 관련기술은 선진국에서도 이미 수많은 특허를 보유하고 있으며 기술이전을 피하고 있기에 이에 대한 기술개발은 자체개발에 역점을 두어야 하며 이는 국가 차원에서의 연구개발 투자 및 효율적인 연구체계가 절실히 필요하다. 그러나, 현재 국내에서는 이에 대한 투자를 시작하였으며, 매우 우수한 생물공학 관련 인력을 보유하고 있기에 국내 고유의 DNA chip 개발 및 MEMS, microfluidics 등의 요소기술이 동원된 Lab-on-a-chip 개념의 DNA chip 개발 등 신개념의 DNA chip 제작이 가능하다고 본다.