

## DNA chip technology

이상엽, 윤성호, 최종길, 임근배

한국과학기술원 화학공학과 및 생물공정 연구센터, 삼성종합기술원 마이크로시스템 Lab\*  
전화 (042) 869-3930, FAX (042) 896-8800

### Abstract

Biological science is being revolutionized by the availability of much sequence information from many genome project. With the advanced technology at hand, main trend in biological research is rapidly changing from a structural DNA analysis to understanding cellular function of the DNA sequences. Combined with mechanics, computer, bioinformatics and other advanced technologies, DNA chip technology provides numerous applications because of its robustness, accuracy, and automation. DNA chip is expected to become an indispensable tool in fields of biology, biotechnology, drug discovery, and other application areas. DNA chip can be used for mutation and polymorphism detection, gene expression monitoring and phenotypic analysis as well. If DNA chip is used for the development of pharmaceutical products, it can considerably reduce the cost and time for the entire process of drug discovery and development, and can also contribute in developing personal drugs.

### 서론

DNA chip (또는 DNA microarray)은 각종 생명체가 가지고 있는 방대한 양의 유전정보를 빠른 시간에 대량으로 분석, 처리할 수 있는 신기술이자 현재의 genomics 열풍을 가능하게 하는 강력한 무기라 할 수 있다.<sup>1)</sup> DNA chip은 또한 지금까지 알지 못했던 유전자들의 상호 연관성을 규명하는 실험적 수단으로 최근에 개발된 유전정보를 분석할 수 있는 여러 방법 중 가장 주목받고 있는 방법이다. 이는 DNA chip이 짧은 시간에 많은 양의 정보를 나타낼 수 있으며 자동화가 용이하기 때문이다.

### 본론

DNA chip이란 염기서열을 알고 있는 DNA 분자들을 작은 면적의 solid support에 고밀도로 고정화시킨 것을 말한다. Southern blot과 같은 기존의 방법이 몇몇 개의 유전자만을 대상으로 하는 반면, DNA chip은 수천, 심지어는 한 유기체의 전체 유전자를 한번에 검색할 수 있다. 이는 DNA chip제조기술의 발전으로 50여 만개의

oligonucleotide를  $1\text{cm}^2$  면적 안에 고정화시킬 정도로 고밀도의 DNA chip 제작이 가능해졌고, confocal laser를 이용한 검색기술의 발전으로 수많은 유전자의 동시 검색이 가능해졌기 때문이다. DNA chip은 chip화되는 대상에 따라 cDNA chip과 oligonucleotide chip으로 나뉠 수 있다. cDNA chip은 500 bp이상의 유전자(full-length open reading frame 또는 EST)들을 PCR에 의해 합성하여 spotting이나 ink jet방식으로 고정화시킨다. Oligonucleotide chip은 solid support 위에 25 mer 정도의 oligomer를 직접 합성하는 방법으로 photolithography (광학식각법)에 의해 주로 제작된다. cDNA chip은 유전자 제조 및 부착방법이 상대적으로 간단하기 때문에 실험실에서 연구용으로 주로 이용되며, oligonucleotide chip은 대량생산이 가능하여 상업적으로 이용될 수 있다.

DNA chip은 재조합 유전자기술과 PCR에 비견될 만큼 다양한 응용분야와 기존기술을 능가하는 장점을 가지고 있다. 현재 DNA chip의 주 응용분야는 gene expression monitoring으로서, 이는 여러 genome project로부터 밝혀진 DNA 염기서열을 바탕으로 하여 chip을 제작, 이용하여 cell 내의 metabolism과 physiology, 그리고 각 유전자간의 상호연관성을 규명할 수 있으며, 또한 유전자 연구에서의 복잡성을 크게 감소시킬 수 있다. 예를 들어, human genome project로부터 얻어진 방대한 양의 DNA sequence 중 3% 정도만이 coding DNA로 알려져 있는데, DNA chip을 이용하여 검색할 경우 이들을 단시간 내에 쉽게 확인할 수 있다. DNA chip의 이용분야는 크게 gene expression monitoring과 resequencing 분야로 나뉠 수 있다. 다양한 성장 조건하에서의 세포 내 유전자들의 발현형태를 비교함으로써 유전자 간 상호연관성을 규명하려는 gene expression monitoring은 생명 현상 규명이라는 학문적 중요성과 함께 요즈음 그 중요성이 부각되고 있는 초고속 drug discovery에 이용될 수 있다. 유전자 내 변형을 알아내기 위해 high-throughput sequencing 용도(resequencing)로서의 DNA chip은 유전병 진단(mutation detection), SNP 검색과 연결된다. DNA chip의 응용분야는 매우 다양하며 나날이 확대되어 나가고 있다. 또한, 여러 genome project가 완료되어감에 따라 유전 정보의 분석 및 해석장치로서의 중요성은 더욱 더 증가하고 있다. DNA chip은 연구용으로는 주로 신약개발을 주로 하는 대형제약회사에서 대량으로 사용되고 있다. 각 세포에서의 유전자 발현상태를 조사함으로써 의약후보단백질을 탐색하고 약물의 효능평가에도 사용되고 있다. 그러므로 모든 세계의 대형제약회사들이 이 기술의 중요성을 인식하여 DNA chip 관련 회사에 막대한 연구비를 투입하고 있다. DNA chip의 일반수요자 용도는 각 개체의 유전자의 차이분석을 이용한 개개인의 질병예측, 약물감수성 등의 체질진단에서 큰 시장을 형성할 것이고, 질병진단, 모든 병균들의 진단과 분석, 각종미생물의 동정, 식물, 동물의 품종구별 등에서 새로운 상품군을 형성하기 시작하였다.

SNP란 사람에게서 나타나는 각 개인만의 특이적인 염기서열의 변화를 말한다. 일반적으로 사람의 경우 98%이상의 염기서열 유사성을 가지고 있지만, SNP와 같은 작은 차이로 인해 개개인의 다양성이 나타나게 되는 것이다. 이러한 SNP는 최근, 사람 개개인의 특이적 유전정보를 포함하고 있어 미래에 나타날 질병의 예측에 이용될 수 있다는 점으로 그 중요성이 부각되었다. Affymetrix의 경우 2,000여 개의 SNP를 하나의 chip으로 동시에 검색할 수 있는 system을 확립, 제공하고 있다. 이처럼 30만개 이상의 서로 다른 oligomer probe는 이전 생물학에서 이용되던 방법과는 비교가 되지 않을 정도로 다량의 SNP를 빠른 시간 내에 검색할 수 있고, 앞으로의 SNP 연구에 큰 기여를 할 것이다. SNP 검색은 각 개인간의 유전적 차이에 의한 개인간 특성을 바탕으로 하여 individual drug (pharmacogenetics, 유전병리학)을 개발할 수 있다는 점에서 상업적 관심이 가장 큰 연구분야라 할 수 있다.

유전질환이라 함은 특정 질병이 유전자의 변이에 의해서 나타나는 경우를 의미한다. 현재까지 인간의 유전자는 10여만 개 정도로 예측되고 있고, Genome project가 끝이 나면 그 가지적인 모양이 나타나게 될 것이다. 특정 질병에 관여하는 유전자를 규명하게 되면 이에 나타나는 돌연변이를 DNA chip을 이용 동시에 검색할 수 있다.<sup>2)</sup> 최근 유방암의 원인이 되는 BRCA1에 대한 돌연변이 연구를 비롯 CFTR(Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator)에 대한 연구가 이루어져 있고, 원인이 되는 돌연변이를 환자와 정상인에 대해 비교함으로써 보다 정확히 규명할 수 있을 것이다. 또한 다량의 돌연변이를 동시에 검색함으로써 유전질환 진단의 획기적 방법으로 적용될 수 있을 것이다. 본 실험실에서도 oligomer를 고정화한 DNA chip을 개발하여 유전질환인 윌슨씨 병을 성공적으로 진단할 수 있었다. DNA chip 실험에서 나올 수 있는 정보량은 생물분야는 물론 타 분야에서도 경험한 적 없을 정도로 방대한 양이기 때문에 이들을 처리하고 연관시켜서 유용정보를 도출하기에는 많은 어려움이 따른다. DNA chip 실험과정은 크게 실험데이터를 확보하는 LIMS (laboratory information management system), 얻어진 scan에 의해 얻어진 image 처리, 그리고 생물학적으로 의미있는 데이터를 가려내기 위한 data analysis과정으로 나눌 수 있다. 현재까지 DNA chip 해석의 주류는 통계적 방법에 기초한 hierarchical clustering으로 가장 가까운 연관성이 있는 유전자끼리 결합하여 hierarchical tree를 구성하는 방법이다. 보다 정확한 방법으로는 neural network에 기초한 self organizing map (SOM)이 제시되어 있으며<sup>3)</sup>, 다차원 통계 분석방법이 연구되고 있다. 지금까지의 DNA chip 데이터 해석방법은 생물학적 방법이 가미된 새로운 방법이라기보다는 기존의 통계적, 전산학적 방법의 응용에 불과하다 할 수 있다. 그러나 SNP와 같은 개인차를 밝히기 위해서는 실타래같이 얽힌 유전자간 상호연관성을 규명해야 하며, 이를 위해 chaos, 다변수 통계 분석 등 매우 어려운 수학적 연구가 병행되어야 한다. 또한 DNA chip을 분석하기 위해서는 대량 데이터

처리를 위한 데이터베이스 구축은 필수적이며, 해석 알고리즘 및 프로그램 개발 등의 전산학적 지식을 갖추어야 한다. 생물학적 지식도 반드시 갖추어야 하는 데 이는 실험 유기체에 대한 전문 지식 없이는 실험 데이터에서 유용한 정보를 얻어내기 힘들기 때문이다.

## 결론

DNA chip 기술은 생물-화학-전자-기계-전산적 시스템이 복합적으로 작용하는 종합 시스템으로써, 이미 미국에서는 과거에는 상이한 분야에서 다른 상업적 시장을 겨냥했던 기업들이 공동연구를 하는 기술융합화 경향이 나타나고 있다. 미국 Affymetrix 사의 경우 수십개의 연구팀과 함께 공동 연구를 위해 Genetic Analysis Technology Consortium (GATC), Molecular Dynamics 사 등과 기술 개발 콘소시움을 형성하고 있다. DNA chip 기술은 현재는 복잡하고 섬세한 실험 기술을 요구하나, 가까운 장래에는 일반인도 쉽게 이용할 수 있는 형태로 발전할 것으로 보인다. DNA chip은 microfluidics, nanotechnology 등의 첨단기술을 발전으로 시료에서의 mRNA의 분리와 hybridization, scanning의 실험 전과정이 chip상에서 이루어지는 laboratory on a chip (lab on a chip)의 형태로 만들어질 것이다. 최근에는 photolithography에서 문제가 되었던 값비싼 photomask 대신 거울을 이용한 lithography 방법이 개발되었다. Computer로 조절되는 micro 거울에 의해서 선택적으로 빛을 쬐어주는 이 방법은 photomask가 전혀 요구되지 않아, 원하는 염기서열을 가진 다양한 oligomer probe의 합성이 가능하게 되었다. 이처럼 이전에 제시되었던 문제점들을 해결할 수 있는 기술들이 하나둘 개발되고 있으며, 이는 사용의 간편성 뿐만 아니라, 연구자의 실험상 오류를 최대한 제거함으로써, 얻어진 결과에 대해 신뢰성을 부여함으로써 DNA chip사용을 보편화시킬 수 있게 될 것이다.

## 감사의 글

This work was supported by the Ministry of Commerce, Industry and Energy through the Korea Institute of Industrial Technology Evaluation and Planning.

## 참고문헌

1. Brown, P.O. and D. Botstein. "Exploring the new world of the genome with DNA microarrays" (1999), *Nat. Gen.* 21(1) 33-37.
2. Hacia, J.G., "Resequencing and mutational analysis using oligonucleotide microarrays" (1999), *Nat. Gen.* 21(1), 42-47.
3. Pablo Tamayo, et al., "Interpreting patterns of gene expression with self-organizing maps: Methods and application to hematopoietic differentiation." (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci.* 96, 2907-2902.