

▲ 유전자분석칩을 만드는데 인텔사가 마이크로프로세서를 만들 때 사용하는 판지같은 마스크를 사용한다.

첨단과학기술 현장

바이오칩이 몰고오는 의료혁명

21세기 초, 기침환자를 맞은 의사는 먼저 환자의 목구멍에 면봉(綿棒)을 넣은 다음 면봉에 묻은 무수한 미생물의 유전자를 바이오칩으로 점검한다. 5~6분 뒤 바이오칩은 기침의 '범인'을 밝히고 이 미생물이 특정한 항생제에 저항하는 유전자를 갖고 있는가의 여부도 가려낸다. 그래서 의사는 환자 개개인에게 정확하게 들어맞는 약을 처방할 수 있다.

玄 源 福 (과학저널리스트/본지 편집위원)

분자족집게

반도체칩을 몹시 닳은 바이오칩이 등장하여 종래의 치료방법은 물론 삶의 질을 바꾸기 시작했다. 'DNA 배열'이라는 공식명칭을 가진 이 칩에는 트랜지스터 대신 DNA를 잡는 '분자족집게'로 딱 들어차 있다. 이 바이오칩만 가지면 수천개의 유전자를 한꺼번에 분석하고 '생명을 기록한 글'을 후다닥 그 자리에서 해독할 수 있다. 칩의 표시판은 데이터를 나타내는 온갖 화려한 색깔표시를 일목요연하게 보여 주는데 그것은 마치 세계에서 가장 큰 교회의 화려한 색채유리창을 보는 듯 황홀하다.

미국 캘리포니아주 산타클라라 소재 어피메트릭스사가 처음으로 선을 보인 바이오칩은 암의 원인을 비롯하여 에이즈바이러스에게 약에 대한 저항력을 제공하는 유전자변이에 이르기까지 무엇이든지 연구할 수 있는 길을 열어주고 있다. 오늘날의 유전자혁명의 닳을 올린 것은 1990년에 착수한 '인간게놈사업'이라고 한다면 바이오칩은 실리콘칩이 전자공업혁명에서 앞장을 섰던 것처럼 유전자혁명에서 '개성화'의 길을 열어 제2의 유전자혁명을 약속하고 있다. 예컨대 어피메트릭스사와 매릴랜드주 게이더버그 소재 온코드메드사는 사람의 모든 암의 60%와 관련이 있는 'p53' 유전자가 제구실을 못하거나 결함이 있는 것을 탐지하는 바이오칩을 공동으로 개발하고 있다.

그런데 최신 연구에 따르면 유방

종양을 앓는 여성은 변이된 'p53' 유전자 세포를 가지는 경우 이런 유전자를 갖지 않는 유방암환자들보다 전이와 사망의 위험이 훨씬 크다는 것이 드러났다. 그래서 의사들은 이 새로운 진단용 칩을 사용하여 환자에게 가장 적절한 치료방법을 신속하게 결정할 수 있게 된다.

전문가들은 10년 내에 유전자칩 스캐너(走査器)에 몇개의 사람세포를 올려 놓고 유전적으로 걸리기 쉬운 수십종의 병을 금방 분석할 수 있게 될 것으로 기대하고 있다. 유전자칩 스캐너는 심장병이나 알츠하이머병에 걸리기 쉬운 유전자의 패턴을 판별해 주는가 하면 개인의 정신적인 성향에 관해서도 심령전문가들보다 더 많은 것을 가려낼 수 있다.

따라서 유전자칩의 등장은 종래의 의료관행에 중대한 영향을 미칠 것으로 예견된다. 그중에서도 가장 큰 충격을 받을 분야는 연간 천8백억 달러 규모의 세계 제약업계가 될 것으로 보고 있다. 바이오칩을 이용하면 환자 개개인에게 가장 잘 듣는 새로운 세대의 의약품을 맞춤형 생산할 수 있어 질병을 치료할 뿐 아니라 질병예방도 할 수 있기 때문이다.

'무어의 법칙'

바이오칩은 초기의 반도체칩 생산 과정을 그대로 본따서 만든다. 예컨대 바이오칩을 처음 만든 어피메트릭스사의 경우 마이크로프로세서를 생산하는 것과 같은 기술인 사진식각술을 이용하는데 그 생산시설도 내셔널반도체사 생산공장을 임대하

여 사용하고 있다.

제작순서는 먼저 유리 웨이퍼에다 뉴클레오티드[핵산의 구성성분 : 아데닌(A), 시토신(C), 구아닌(G) 그리고 티민(T) 등 4개의 분자로 구성됨]가 달라붙는 것을 막는 역할을 하는, 빛에 민감한 화학물질을 코팅한다. 다음은 강렬한 빛을 스텐슬(型紙)같은 마스크를 통해 칩 속에 비추주면 정해진 패턴으로 화학물질을 벗겨낸다.

이 칩을 예컨대 시토신(C)과 같은 일종의 뉴클레오티드 속에 적시면 시토신이 화학물질을 제거한 곳에 달라붙는다. 이런 과정을 되풀이하면서 티민(T)같은 뉴클레오티드층도 형성하고 아데닌(A)이나 구아닌(G)층의 패턴도 형성한다.

이렇게 서로 다른 마스크를 사용하여 이 공정을 되풀이 해 나가면 결국 메이커가 원하는 배열의 뉴클레오티드의 '탐침(探針)'을 만들 수 있다. 실제로 이런 공정을 40회를 되풀이하면 백만가지의 다른 패턴을 만들 수 있다.

어피메트릭스사는 이렇게 해서 백만개 이상의 '눈'을 수용한 바이오칩을 만들었다. 하나하나의 탐침은 특정한 유전자와 짝을 맺는 'DNA 탐침'을 갖고 있다. 그래서 사람세포의 유전자가 들어있는 액체를 이 칩에 부으면 분자들은 화학적으로 정확하게 들어맞는 곳에만 달라 붙는다. 레이저 밑에서 이 '눈'은 빛을 발산하는데 빛을 내는 위치에 따라 어떤 유전자가 있다는 것을 알 수 있다. 유전자마다 A, T, G 또는 C 등 20여개의 DNA조각의 사슬로

구성되어 있어 탐침과 서로 어울리는 배열을 가진 유전자는 쪼개진 접시조각을 맞추듯 짝을 맺는다. 분자들이 잘 맞지 않아 결합이 느슨한 경우에는 레이저를 받아도 빛의 밝기가 덜하다.

바이오칩은 또 유전자의 활동을 측정하여 예컨대 어떤 사람이 알츠하이머병에 걸렸는가 밝힐 수 있는

단서를 제공한다. 그러나 유전자마다 모두 활동하고 있는 것은 아니다. 소화효소를 만드는 유전자는 위세포 속에서는 활동하지만 신경세포 속에서는 동면한다. 유전자가 활동할 때는 DNA배열이 메신저 RNA로 알려진 중간분자로 복제되어 바이오칩에 쉽게 저장, 측정할 수 있다.

한편 유전자칩도 반도체칩과 마찬가지로 '무어의 법칙'에 따라 진화한다. 1970년대 중반경 인텔사의 창업자의 한사람인 고든 무어가 제정한 이 법칙은 컴퓨터칩의 기능이 매 18개월마다 2배로 늘어난다고 규정하고 있다.

선발 메이커인 어피메트릭스사가 3년 전에 만든 반도체칩의 시작품은 엄지손톱 크기에 2만개의 DNA탐침을 수용하고 있었으나 최신제품인 '휴먼 6000'형 칩은 6만5천개의 탐침을 갖고 있고 휴렛-패커드사와 공동 개발하여 최근 선을 보인 칩은 40만개의 탐침을 갖고 있어 이런 칩이 10개면 한사람의 모든 게놈을 검사하여 제구실을 못하는 유전자를 찾아낼 수 있다.

질병의 수수께끼

오늘날 과학자들은 여러 사람들의 유전자의 활동을 연구함으로써 인간의 질병과 특성에 관한 수수께끼를 풀 수 있다. 그 실마리는 유전자칩의 무지개색깔을 한 디스플레이 속에서 찾을 수 있다. 개개인의 유전자패턴은 각자의 지문처럼 독특한데 지문보다는 훨씬 복잡하다. 더욱이 이 패턴은 때때로 변한다. 과학자들은 유전자가 어떻게 작동하는가 알기 위해서는 서로 다른 환경에서 사는 여러 사람들의 유전자를 비교해야 한다.

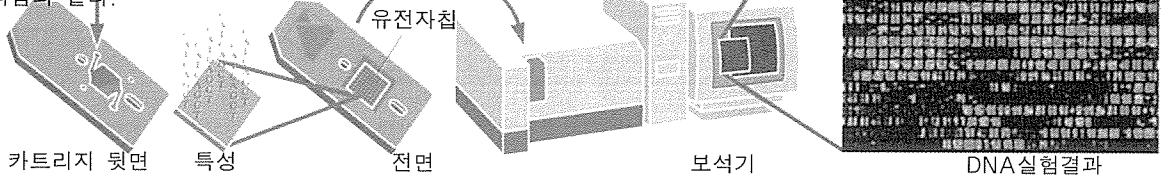
이를테면 '미니 사람게놈사업'만큼이나 방대한 작업을 거쳐 수천개의 유전자를 비교한다는 것은 오늘날 널리 사용되는 유전자분석기술을 가지고서는 실행할 수 없는 일이다.



▲ 유전자칩이 작동할 때 현란한 빛을 발산한다.

DNA는 어떻게 점검할까?

어피메트릭스의 유전자칩 시스템은 장차 개인의 독특한 유전부호를 밝혀준다. 이 칩은 신속하고 싼 비용으로 유전자가 어떤 형태를 취하는가 밝혀낼 수 있다. 먼 장래에는 유전자칩이 빨간 고기를 안전하게 먹을 수 있다거나 또는 두부만 먹어야 한다거나 하는 유전자를 밝혀낼 수 있을지 모른다. 유전자칩이 작동하는 순서는 다음과 같다.



1. DNA를 혈액이나 세포샘플에서 추출하여 분리한 뒤 형광염료로 처리하여 유전자칩에 올려 놓는다.

2. 유전자칩은 각각 수백만 개의 동일한 DNA 조각을 수용한 6만4천개의 탐침을 갖고 있다. 탐침마다 서로 다른 DNA 조각을 갖는다.

3. 카트리지를 분석장치 속에 삽입한다. 레이저가 유전자칩을 주사(走査)하여 DNA가 짝을 이루는 곳마다 검푸른 바탕에서 울긋불긋한 형광빛이 발생한다.

4. 만약에 샘플 DNA가 칩 속에 넣은 중앙역제유전자변이 조각과 부합하면 환자는 앞에 걸릴 위험성이 더 높다는 것을 의미할 수 있다.

그래서 많은 기업들이 더 빠른 방법을 개발하는 경쟁에 뛰어들었으나 현재로서는 바이오칩이 선두를 달리고 있는 것 같다. 이 칩은 이미 종래의 기술보다 10배에서 백배나 빨리 유전자를 해독할 수 있는데 '무어의 법칙'에 따라 이보다 더 빨라지는 것은 시간문제다.

일단 유전자의 정상패턴을 설정한 뒤 질병과 관련된 비규칙성 패턴을 발견하기 시작하면서 우리는 비로소 바이오칩에서 획기적인 성과를 기대할 수 있게 된다. 전부는 아니라도 대부분의 질병은 유전자세트의 활성화화를 통해 설명할 수 있다.

예컨대 암연구에서는 세포가 재빨리 증식하기 시작할 때 유전자의 배열변화를 추적할 수 있다. 예컨대 유전자가 과속으로 작동한다거나 또는 작동을 멈추어 종양성장의 원인이 되었는가 알 수 있다.

따라서 과학자들은 종양을 일으키는 유전자나 유전자가 만든 단백질이 작용할 수 없게 약품을 설계하여

암을 확실하게 저지할 수 있다. 머크사는 이런 '꿈'을 실현하기 위해 신테니사와 어피메트릭스사와 공동으로 개발연구에 들어갔다.

뜨거운 반응

선진국의 투자자들은 벌써부터 DNA칩 기술에 비상한 관심을 보이고 있다. 바이오칩을 통해 '생의학계의 인텔'이 되겠다는 큰 야망을 품고 탄생한 기업들은 어피메트릭스사 외에 미국 캘리포니아주의 씨니베일 소재의 사이세크사, 팔로알토 소재의 신테니사 그리고 샌디에이고 소재의 나노젠사를 포함하여 6~7개사에 이르고 있다.

그러나 바이오칩은 1970년대 초의 마이크로프로세서처럼 수년 내에 대형제품으로 도약할 기미는 당분간 보이지 않는다. 그런데도 1996년 6월 어피메트릭스사는 기업을 공개하여 9천2백만달러의 자금을 모았고 그동안 주가가 2배로 뛴 것으로 미루어 바이오칩에 거는 기대가 얼마

나 크다는 것을 짐작할 수 있다.

의약계도 바이오칩이 유전자와 관련된 약품개발에서 '터보차저(과급기)역할'을 한다는 기대에서 뜨거운 관심을 보이기 시작했다.

예컨대 1년 전만 해도 스탠퍼드대 학원생인 창업자 다리 샤론과 1대의 기계밖에 갖고 있지 않았던 신테니사는 1년 남짓하여 머크, 스미스클라인 비참 그리고 호프만-라로슈와 같은 세계 의약계의 '거인들'을 포함한 여러 제약회사들과 20건의 연구계약을 맺었다.

컴퓨터혁명과 마찬가지로 유전자칩의 오늘이 있기까지는 오랜 세월이 걸렸다. 1900년대 초 이래 과학자들은 눈의 색깔에서 콜레스테롤의 대사에 이르기까지 몸의 모든 부분을 구체화하는 유전부호를 찾아내려는 꿈을 쫓고 있었다.

그러나 고속의 '유전자배열' 기술이 개발된 1990년대 초에 이르러서야 비로소 과학자들은 오랜 숙원을 해결하는 길을 찾게 되었다. 이 기

술은 또 '인간계놈사업'의 사업기간을 여러해 단축하는 길을 열기도 했다.

그러나 우리가 외국어를 배울 때 말의 뜻이 무엇인가를 알기 위해 씨름하기 전에 낱말부터 알아야 하는 것처럼 계놈을 분해하는 것은 이 작업에서 첫번째 단계에 지나지 않는다. 유전자혁명의 잠재력을 알려면 먼저 유전자가 우리의 뇌에 기억을 어떻게 접착시키고 유전자의 기능부전이 건강한 성인을 어떻게 암에 걸려 죽음에 이르게 하는가 하는 것을 이해할 필요가 있다. 이것은 바로 유전자혁명의 두번째 단계가 된다.

그러나 유전자칩이 나올 때까지는 이런 통찰은 상상할 수는 있어도 실질적으로 가능한 것은 아니었다. 우리의 세포는 저마다 약 만~4만개의 유전자가 마치 마천루의 감박이는 등불처럼 규칙적으로 켜졌다 꺼졌다하면서 '켜질 때'는 유전자가 호르몬이나 효소와 같은 특정한 단백질을 쏘아낸다.

우리의 생리과정은 유전자의 활동이 서로 협조하는 패턴과 관련이 있기 때문에 오래 전부터 과학자들은 유전자의 이런 '깜빡임' 속에는 어떤 질서와 의미가 스며있다는 것을 알고 있었다.

그러나 이들은 아래에서 위를 올려다 보는 시각에서 이런 광경을 보려고 시도했기 때문에 한번에 5~10개의 유전자를 보는데 그치고 말았다. 이제 새로운 칩의 유전자주사기능을 이용하여 마치 헬리콥터에서 내려다 보듯 전체의 장관을 볼 수 있게 되었다.

계약연구에 새 지평

그러나 과학자들은 바이오칩이 유전자와 대사작용간의 얽히고 설킨 상호작용을 완전히 밝혀주리라는 기대는 하지 않는다. 에컨대 마음대로 쥐의 유전자를 끄집어내서 그 기능을 알아 볼 수 있게 되자면 아직도 몇십년은 더 기다려야 할 것 같다. 그러나 DNA칩이 적어도 전통적인 의약연구방법을 대체할 수 있는 날은 멀지 않았다고 보고 있다. 제약회사들은 이미 병든 세포와 정상세포중에서 1천개 이상의 유전자의 활동수준을 한번에 비교할 수 있는 칩을 갖고 있다. 그런데 지금까지 생물공학은 하나의 유전자를 비교하는데 초점을 맞추었었다. 이것은 마치 가로등 밑에서 열쇠를 찾는 것과 다를 것이 없다. 바이오칩은 정교한 줌렌즈처럼 계놈의 포괄적인 모습이나 좁고 상세한 모습을 제공할 수 있다. 오늘날 적절한 비용을 들여 한번에 2천명의 전립선암 환자들의 유전자를 검사하여 가장 많은 관련성을 가진 15개의 유전자를 찾아내는 칩도 설계할 수 있다.

1995년 바이오칩을 이용하여 유전자 BRCA1에서 유방암과 연관된 결함을 찾아내는 연구에 착수한 사람계놈사업의 미국 책임자인 프란시스 콜린스박사는 최근 유전자 BRCA1에서 15종의 변이종을 찾기 위해 환자의 세포를 검사하는데 맞춤형을 사용한 결과 놀랍게도 15종중에서 14종을 발견했다. 이런 뛰어난 능력 때문에 바이오칩은 종래의 다른 기술과의 경쟁에서 단연 앞

서 갈 것 같다.

에컨대 유방암과 다른 진단검사를 개척한 미리어드 제네틱스사같은 기업들은 유전자의 결함을 탐지할 수 있어도 유전자 1개당 비용은 천달러가 넘는다. 심장병이나 또는 직장암을 포함하여 대부분의 질병은 많은 유전자의 결함과 관련이 있다고 알려져 있어 재래식방법으로 검사하자면 막대한 비용이 든다. 콜린스박사는 머지 않아 우리들이 모든 질병 유전자를 분석할 바이오칩을 만들 수도 있을 것이라고 내다 보고있다.

그러나 일부에서는 바이오칩시장이 앞으로 5~6년 내에 큰 성장을 기대하기 어렵다고 내다 보고 있다. 그 이유는 먼저 질병을 일으키는 유전자의 결함들을 확인한 뒤 매우 정밀하게 이것을 탐지할 칩을 맞춤생산하자면 상당한 시일이 필요하다. 한편 유전자칩을 통한 새로운 치료법이 뿌리를 내리자면 국가의 정책당국자는 유전적으로 병에 걸리기 쉽다고 밝혀진 사람들이 차별대우를 받지 않는다는 것을 보장하는 조치를 취해야 한다. 또 의사들은 환자에게 바이오칩이 예방요법을 유도하고 생활스타일의 변화가 필요하다는 것을 알려 주어야 하고 환자들은 의약품으로 조기에 치료를 할 수 있다는 것을 확신해야 한다. 일부의 기업들은 HIV(에이즈를 일으키는 바이러스)와 그밖의 질병을 진단하는 바이오칩을 출시할 계획을 하고 있으나 아직도 대부분의 기업들은 먼저 연구에 주력하여 응용의 폭을 넓히는 것이 더 중요하다는 인식을 갖고 있다.

진단계의 혁명

이미 시판되고 있는 최초의 유전자칩은 벌써 진단계의 혁명을 예고하고 있다. 1996년 어피메트릭스사가 출시한 바이오칩은 HIV가 에이즈약에 저항력을 갖게 만드는 변이종을 탐지한다.

현재 45달러의 이 칩은 시험적으로 세계 약 20개의 의료원에서 사용되고 있다. 어피메트릭스사는 또 바이오칩의 주사를 통해 해석하는 12만달러의 시스템을 팔고 있는데 이 시스템은 의사들이 비능률적인 처방쓰기에서 손을 떼는 길을 열어 놓고 있다.

맞춤요법용 바이오칩은 종래의 진단검사보다 비용은 더 많이 들지만 대신 치료비용을 줄일 뿐 아니라 생

명까지 구할 수도 있는 것이다.

예컨대 전립선확대 진단이 나왔다고 할 때 의사들은 유전자칩으로 생체조직의 절편검사를 통해 암이 있는가의 여부를 금방 알아내고 만약 그렇다면 어떤 유전결함이 암을 일으키게 했는가를 가려낼 수 있다.

의사들은 수십개의 다른 유전자들을 점검하여 가장 효과적인 치료방법을 선택할 수 있다. 이에 비하면 종래의 종양학은 장님이 코끼리룰 어루 만지는 것과 크게 다를 것이 없다.

그런데 유전자 진단법은 의약품을 실험하고 시판하는 종래의 방법에 큰 변화를 가져 올 것이다. 신약이 임상실험에서 실패할 때 실제로는 소집단이기는 하지만 제약회사가 바라던 반응을 보이는 환자들도 있

다. 종래에는 신약이 광범위한 효능을 보이지 않을 때는 생산을 보류하게 된다. 그러나 이제 바이오칩으로 좋은 반응을 보이는 환자들이 확인되는 경우 그런 환자만을 위해 시판승인을 받을 수 있을 것이다. 다만 라벨에는 이런 약품이 효능을 발휘하는 환자의 유전자형을 명시하게 된다.

유전자 진단법은 또 질병을 일으키는 유전자의 돌연변이를 시정함으로써 유전자요법의 길을 열 뿐 아니라 의약품을 병의 예방용으로 사용하게 된다. 예컨대 의약품으로 콜레스테롤의 수준을 낮추면 파국적인 결과를 늦추어 줄 수 있다. 이런 방법은 조울증, 정신분열증, 당뇨병을 포함한 그밖의 질병에도 적용할 수 있을 것으로 기대하고 있다. ⑤7

오염감시용 바이오칩

유전공학기법으로 손을 본 미생물들은 이른바 '생물개선법'이라고 불리는 공정을 통해 유독한 폐기물을 게걸스레 먹어 치운다. 그렇다면 미생물들이 이런 작업을 하고 있다는 것을 어떻게 알 수 있을까?

한가지 방법은 다른 미생물을 통해 알아 보는 것이라고 미국 오리지국립연구소 연구엔지니어인 마이클 심프슨은 생각하고 있다. 심프슨과 테네시대학 환경생물공학센터 소장인 개리 세일러는 최근 살아있는 박테리아를 실리콘칩

속에 고정시키고 이것을 오염센서로 사용하는 기술을 개발했다.

심프슨팀은 제트연료의 구성분인 나프탈린이 희미한 흔적에 노출될 때 푸른 빛을 발산하게 유전공학기법으로 손을 본 미생물을 이용했다. 먼저 이 미생물을 광탐지장치를 내장한 칩표면의 폴리머 매트릭스 속에 넣었다. 표적이 되는 화학물질이 있는 경우에는 미생물들이 빛나기 시작하고 칩은 전기알람을 울린다.

심프슨팀은 이 '생물칩'을 퍼스널컴퓨터와 연결된 회로판과 함께

묶었다. 그러나 앞으로는 무선칩위에서 광전관과 미생물을 통합할 계획이다. 소형의 보청장치용 배터리와 함께 포장된 이런 바이오칩은 오염지역 전역에 걸쳐 수십 개씩 분산·배치할 수 있다.

각기 다른 오염물질을 탐지할 수 있게 손을 본 미생물을 이용하면 '생물칩'을 통해 오늘날 오염지역을 모니터하기 위해 배치된 광섬유 센서와 덩치 큰 전자컨버터의 몇십분의 1의 비용으로 환경오염의 진행상황보고를 무선으로 송신할 수 있게 된다.