



THEME 03

합성생물학 발전을 위한 BioMEMS 기술의 연구 동향

김 태 성 | UNIST 기계신소재공학부 조교수 | e-mail : tskim@unist.ac.kr

이 글에서는 합성생물학에 대한 소개 및 합성생물학 연구의 발전을 위한 바이오멤스 기술의 연구 동향 및 파급효과에 대해서 소개하고자 한다.

20세기의 대표적인 산업기술인 반도체기술은 21세기 초 마이크로스케일의 센서 및 액추에이터 개발로 대표되는 멤스기술을 태동시켰으며, 반도체공정기술을 활용한 멤스기술을 바이오 분야에 응용하여 생명·의료뿐만 아니라, 생물학, 화학, 생화학분야에 사용되는 벤치탑의 고가의 장비를 초소형화시킴으로써 많은 기술적 장점을 발굴하였다고 할 수 있다. 이로써 적은 시약의 사용, 노동력 절감, 대용량처리, 그리고 기존의 장비로는 불가능하게 여겨졌던 바이오 관련 실험을 가능하게 해주는 랩온어칩(lab-on-a-chip), 바이오칩(bio-chip)으로 대표되는 바이오멤스 장치 개발이 가능하게 된 것이다. 바이오멤스 기술은 그 응용분야에 따라 다시 세분화가 가능하며, 그 분야가 너무 넓기 때문에, 이 글에서는 최근 각광받고 있는 합성생물학 분야와 연관된 기술만 소개하기로 하며, 많은 부분이 미세유체기술(microfluidics)을 포함하고 있음을 미리 밝혀둔다.

합성생물학(synthetic biology)이란 여러 유전자를 합성하고 조립하여 새로운 기능을 가지는 생명체를 만들거나, 유용한 대사산물(metabolites)을 생산하는 연구 분야를 일컫는 새로운 학문이라 할 수 있다. 기존의 유전공학이 단일수준의 유전자를 연구하는 학문이었다면, 합성생물학은 단일수준의 유전자를 연결하고 조립하여 새로운 유전자구조 혹은 유전체를 만드는 학문이라는 점에서 큰 차이가 있다. 흔히, 레고블

럭을 쌓아 새로운 시스템을 만드는 과정에 비유된다. 그림 1에서 보여주듯이, 합성생물학은 전자회로와 큰 유사성을 갖는다. 우리가 사용하고 있는 스마트폰의 경우 가장 기본적인 물리적 소자를 이용하여 로직을 만들고, 이러한 로직으로 구성된 전자부품이 전자회로로 연결되어 스마트폰이라는 새로운 하드웨어 즉 시스템을 창출하게 된다. 그리고 시스템을 연결해주는 네트워크라는 신호전달체계를 통하여 사람들이 서로 간 통신수단으로 사용하게 되는 것이다. 이와 유사하게, 합성생물학은 가장 기본적인 생물학적 부품인 유전자를 이용하여, 전자공학과 유사하게 생화학적 반응을 유도하게 되고, 이러한 반응들이 신호 혹은 대사경로를 구축하게 되며, 기존의 모델시스템 내에 투입되거나, 혹은 새로운 생명체로 탄생하게 된다. 이러한 모델시스템이나 새로운 생명체를 이용하여 유용한 대사산물을 생산하는 인공생명체(synthetic bio-system) 제작으로 이어지게 되면, 앞서 설명한 스마트폰과 같은 역할을 한다고 볼 수 있다. 스마트폰을 개발하는 데는 여러 디버깅툴들이 존재한다. 가장 대표적인 툴은 함수생성기(function generator)나, 오실로스코프(oscilloscope), 네트워크 분석기(network analyzer) 등과 같은 장비가 될 것이다. 이와 유사하게 유전자부품이나 유전자회로가 제대로 동작하는가를 분석하기 위해서는 바이오멤스 기술에 근간한 새로운 디버깅툴 개발이 요구된다. 전자회로와는 달리 유전



자회로의 경우는 모델이 되는 생명체(예: 대장균(E. coli), 효모(yeast) 등)로부터 그 동작 여부가 큰 영향을 받기 때문에, 생명체 내에서의(in vivo) 동작 여부를 실시간으로 제어하고 모니터링 할 수 있는 기술이 필요하다. 이를 위한 대안으로는, 바이오멤스 기술이 가장 유력하다고 판단되며 현재까지 여러 다양한 연구가 진행되어 오고 있다.

미세유체기술을 포함한 넓은 의미의 바이오멤스 기술은 마이크로/나노 크기의 세포어레이장치(micro-/nano-cell array devices), 능동적 제어가 가능한 미세유체밸브장치(microvalves), 농도구배 생성기(concentration gradient generator), 마이크로바이오리액터(micro-/bio-reactor), 액적기반의 미세유체장치(droplet based microfluidic devices), 생체의 미세구획장치(in vitro compartmentalization), 마이크로/나노세포패터닝(micro-/nano-cell patterning) 방법 등과 같이 다양한 장치 및 기법을 개발하였다. 이러한 기술은 합성생물학 연구를 가속화시킬 수 있는 병렬식 대용량 반응전처리, 단일세포 수준의 유전자 발현 및 분석, 동적 유전자 발현 제어 및 실시간 분석, 양주화성 연구, 정족수 탐지분석, 독성분석, 장기간 배양을 통한 유전자진화, 환경적응, 제한된 공간 내에서의 세포배양, 효소기반의 대용량 분석처리, 세포간 교신연구, 병렬식 세포콜로니 대용량 분석 등을 가능하게 하고 있다. 이 글에서는 아래와 같이 상대적으로 많은 관심과 노력이 집중되고 있는 세 가지 바이오멤스 기술의 연구동향을 소개하고자 한다.

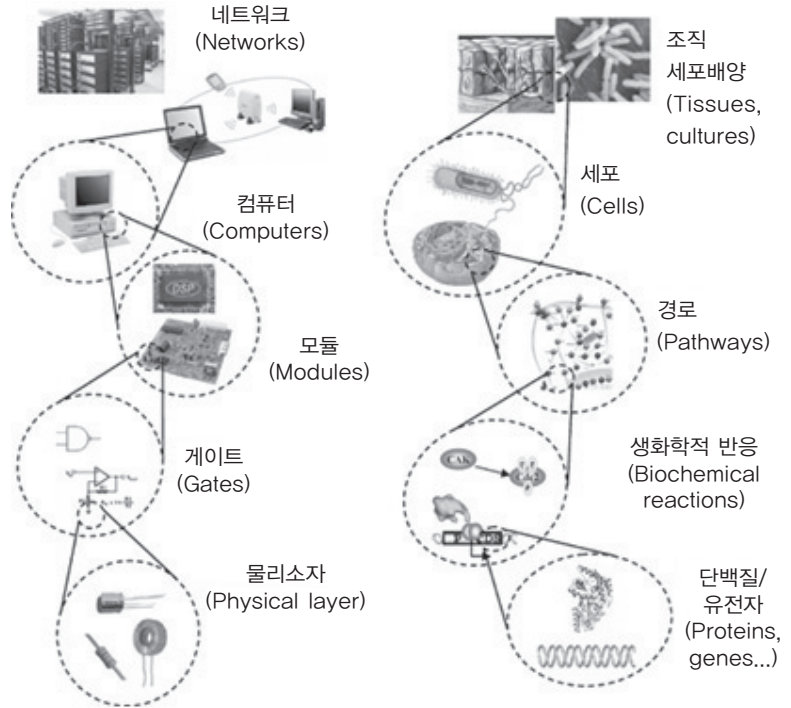


그림 1 합성생물학과 전자공학의 유사성[E. Andrianantoandro et al., Molecular Systems Biology 2006, article #: 2006.0028]

유전자 발현 및 조절 관련 바이오멤스 기술

합성생물학 기술로 제작된 유전자부품 혹은 회로를 세포 내에 전기천공법(electroporation)으로 투입한 후에는 이 유전자 부품이나 회로의 동작여부를 실시간으로 파악하는 것이 가장 우선되는 합성생물학 실험이라 할 수 있다. 현재 가장 널리 쓰이는 기술은 형광 유전단백질(fluorescent reporter gene)을 이용하거나 유세포분석기(flow cytometry)를 이용하는 것이다. 하지만 이 기술은 대략 10⁶개의 세포를 빠른 시간 안에 분석하기에는 한계가 있고 또한 발현 단백질의 양이 충분하지 않은 경우에도 제한된다. 이러한 문제를 해결하기 위해서는 작은 공간에 세포를 가두어 배양함으로써 발현 단백질의 농도를 증폭하여 실시간으로 세포의 반응을 탐지할 수 있는 기술이 대안이 되고 있

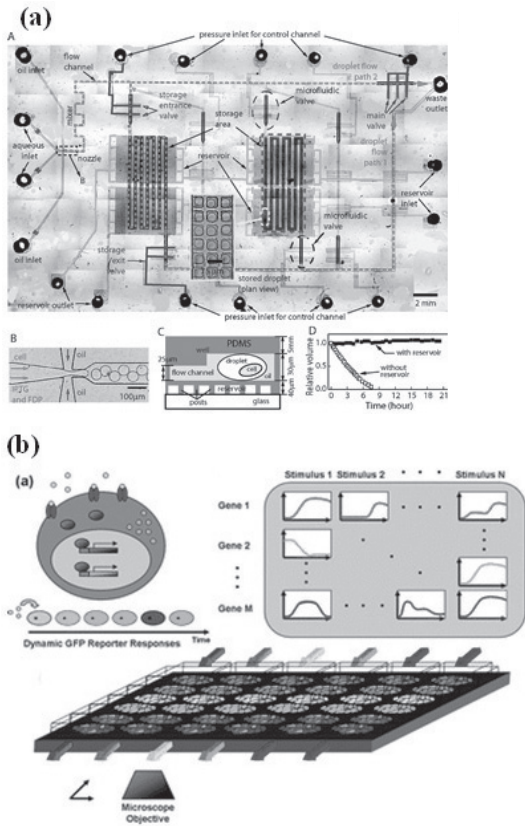


그림 2 (a) 제한된 공간 내에서 세포의 발현과 효소를 탐지하는 장치[J.U. Shim et al., JACS, 2009, 131, 15251-6]
 (b) 대용량 어레이를 이용하여 실시간 유전자발현을 검출하는 장치[K.R. King et al., Lab Chip, 2007, 7, 77-85]

으며, 그림 2에서 보이는 것과 같은 바이오멤스 기술로 제작된 미세유체장치를 이용하여 큰 기술적 한계를 뛰어넘고 있다.

대사산물 분석을 위한 바이오멤스 기술

지노믹스(genomic)나 프로테오믹스(proteomics)와는 달리, 메타볼로믹스(metabolomics)의 경우는 실제로 세포의 거동을 설명할 수 있기 때문에 세포를 이해하는 데 있어 더욱 주목되는 학문이다. 특히 합성생물

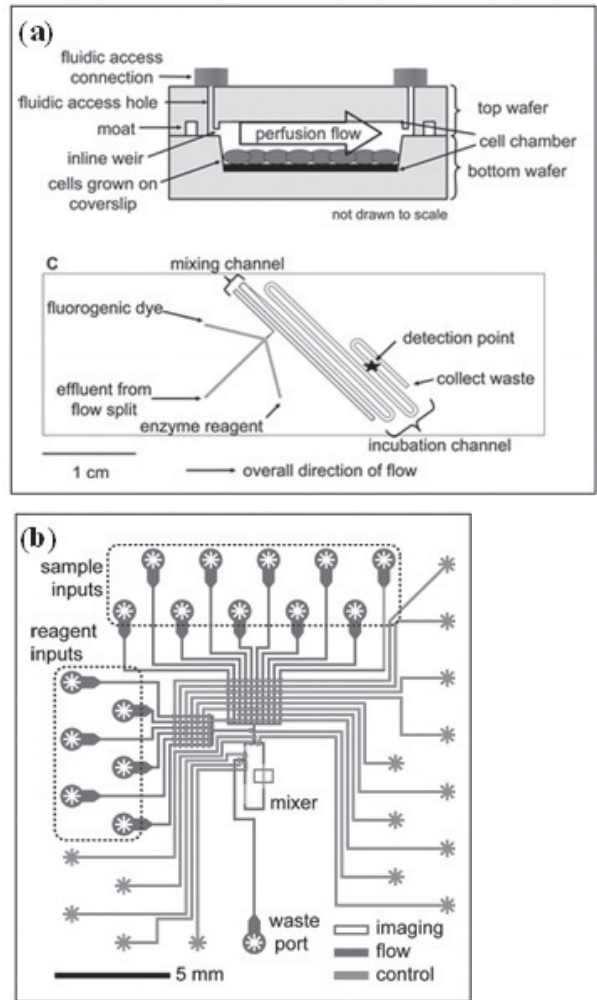


그림 3 (a) 효소를 이용한 대사산물 모니터링장치[A.M. Clark et al. Anal. Chem. 2008, 80, 3890-96]
 (b) 같은 방식의 장치로 샘플준비, 시약과의 혼합, 측정의 일련의 과정이 자동적으로 처리되는 미세유체장치[J.P. Urbanski et al. Anal. Chem. 2008, 80, 6500-6507]

학자의 경우는 대사산물을 분석함으로써 공학적으로 설계된 대사경로의 효율을 분석할 수 있게 된다. 하지만, μM 이하의 농도를 갖는 대사산물을 검출하는 데는 추가의 바이오멤스 기술 개발이 요구되며 여러 다양한 대사산물의 농도분포도 다양하기 때문에, 고선



택적, 고분해능을 갖는 대사산물 탐지기술이 요구된다. 현재는 핵자기공명 분광법 (nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy), 기체착색인쇄기 질량 분광분석법 (gas chromatography coupled to mass spectrometry: GC-MS), 그리고 액체 착색인쇄기 질량

분광분석법 (liquid chromatography coupled to mass spectrometry: LC-MS) 등이 사용되고 있으나, 높은 가격, 유지보수에 필요한 노동력과 비용, 샘플준비에 필요한 시간 등을 고려한다면, 범용의 효율적인 기술이라고 하기는 어렵다. 하지만, 신속한 샘플준비, 분리, 탐지, 분석의 일련의 과정을 한 멤스장치 위에서 처리가 가능하다면, 대사산물 분석을 통한 합성생물학, 시스템생물학, 미생물학의 발전을 가속화시키는 데 큰 힘이 될 것이다. 그림 3은 효소를 이용한 대사산물 고감도 탐지장치의 예로 샘플의 준비, 시약과의 혼합, 탐지의 일련의 과정을 자동화시킨 바이오멤스 기술의 여러 장점을 실현한 대표적인 장치를 보여주고 있다.

Whole-cell 분석을 위한 바이오멤스 기술

앞서 소개한 바이오멤스 기술이 세포 내에서 유전자의 동작유무와 이와 연관된 대사물질 탐지분석에 요구되는 기술이었다면 이제부터 소개하는 기술은 세포집

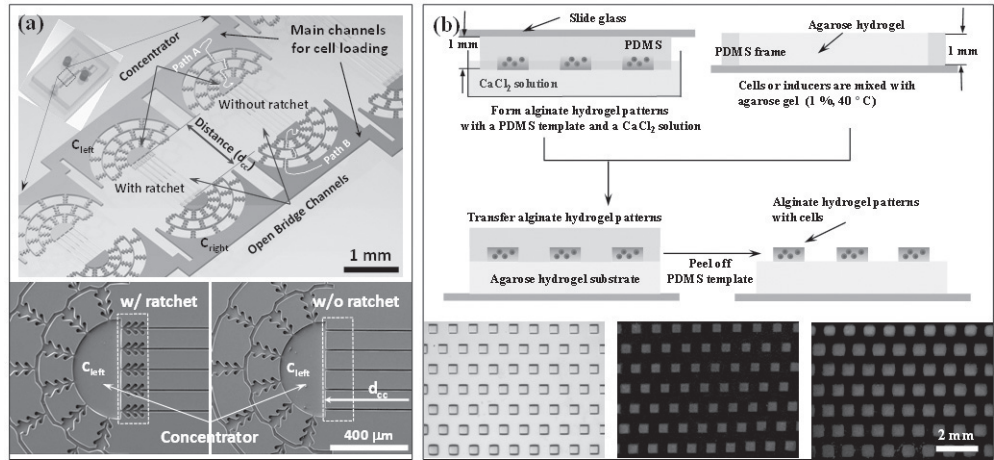


그림 4 (a) 멤스공정으로 제작된 래칫구조를 이용한 세포집적어레이장치로 세포간 교신분석장치 [Lab Chip2012, DOI: 10.1039/C2LC40294G]
 (b) 세포패터닝 및 전달기법을 이용한 세포 내 유전자 발현분석 및 교신연구를 위한 마이크로패터닝방법[Biomaterials 2012, 33, 624-633]

단 간의 공생관계 및 상호교신을 이해하는 데 필요한 바이오멤스 기술이라고 할 수 있다. 합성생물학연구의 결과로 제작된 새로운 생명체를 단일세포 수준에서 이해하는 것도 중요하지만, 세포들은 집단적으로 복잡한 일련의 일들을 훨씬 효율적으로 수행하는 특성이 있다. 예를 들면, 셀룰로즈분해 (cellulose degradation), 메탄생성 (methanogenesis), 질산고정 (nitrogen fixation, 질소를 암모니아로 전산화시키는 과정), 독성물질분해 (toxic compound degradation), 정족수탐지 (quorum sensing) 등과 같이 인공의 세포집단을 제작하고 이를 이해하고 분석하는 기술이 필요하다고 할 수 있다. 그림 4(a)는 본 저자의 연구실에서 개발한 마이크로디바이스로, 래칫구조를 활용하여 활성대장균 세포를 원하는 위치의 챔버에, 원하는 농도로 집적하고, 복수개의 챔버 사이에서 일어나는 세포 간의 교신을 분석가능하게 해주는 장치이다. 그림 4(b)도 마찬가지로 본 저자의 연구실에서 개발한 기술로, 마이크로 크기의 하이드로젤 (hydrogel) 패턴 속에 세포를 캡슐화 (encapsulation) 시킨 후 유전자 발현 유도물질

(inducer) 혹은 세포를 포함하고 있는 다른 하이드로젤 기관에 전달(transfer)시키는 방법을 이용하여, 세포 내의 유전자발현을 제어, 관찰, 분석할 수 있을 뿐만 아니라, 동종균주 혹은 이종균주 간의 교신을 연구할 수 있는 마이크로패터닝 및 전달기법을 소개하고 있다.

합성생물학 발전을 위한 바이오멤스 기술의 향후 동향

합성생물학 발전을 위해서는 세포 내에서 유전자의 동작유무를 완전히 이해해야 한다. 현재까지 많은 바이오멤스 기술이 합성생물뿐만 아니라, 시스템즈생물학, 미생물학의 발전을 위해서 기술적 측면에서 큰 기여를 해오고 있지만, 여전히 단일세포집단의 비동기적 속성(asynchronous nature)에 근거한 생물학적 반응을 측정하거나 자극하는 기술은 가용하지 않은 실정이다. 현재 바이오멤스 기술은 단일세포의 생물학적 반응, 즉 전기적 기계적 화학적 신호를 검출하는 데 큰 잠재력이 있으며, 유일한 대안으로 기대되고 있지

만, 합성생물학자가 실험실에서 널리 사용하는 PCR 장비와 같이 수월하게 사용하게 되기까지는 상당한 기술적 진보가 필요해 보인다. 화학적으로 합성된 유전체로부터 대장균 세포를 창조한 크레이그 벤터(J. Craig Venter, Science 2010,329, 52-56.)의 획기적 업적으로 보아, 합성생물학은 빠른 진보를 해나아가고 있으며, 특히 약제 생물학 산업분야에 엄청난 부가가치를 창출할 수 있는 큰 잠재력과 파급효과가 있음을 증명해주고 있다. 이와 보조를 맞추어 바이오멤스 기술 또한 빠른 시간 안에 수백만 균주를 스크리닝(screening)하여 대상 대사산물 혹은 바이오물질을 가장 효율적으로 생산하는 균주를 분리(isolation)하는 기술이나, 기계적인 장치를 부품수준에서 이해하고 진단하듯이, 세포내 유전자 동작과 관련된 일련의 신호 및 대사경로를 파악할 수 있는 새로운 인터페이스(interface)를 개발하여야 할 것이다.

마지막으로 이 글은 초청리뷰논문으로 실린 내용에 기초하여 작성하였음을 밝힙니다.(Int. J. of Mol. Sci,2011, 12(6), 3576-3593)



기계용어해설

버퍼 가스(Buffer Gas)

컴프레서 등에서 취급하는 기체가 축을 따라 외부로 누설되는 것을 막기 위하여, 무해 가스를 축의 패킹 그라운드부에 공급하는 기체.

조립 크랭크축(Built-up Crank Shaft)

크랭크 암, 크랭크 핀, 크랭크 차축 등을 적당히 분할하여 수축 끼워맞춤 혹은 스플라인 등으로 조립하여 만든 크랭크축.

크로스형 증기터빈(Cross-Compound Steam Turbine)

대형 터빈에서 몇 개로 분할한 터빈 차실을 축이 평행이 되도록 가로로 배치한 터빈.

위험속도(Critical Speed)

회전축 및 축에 고정되어 있는 회전체는 한 몸이 되어 회전하고 있으나, 진폭이 급증해서 위험한 상태일 때의 회전속도.

크로스헤드(Crosshead)

원동기에서 피스톤 봉과 연접봉을 연결시켜, 피스톤 및 피스톤봉의 직선운동을 안내하고 연접봉으로부터의 스트러스트를 지지하는 부품.

크로스형 증기터빈(Cross-Compound Steam Turbine)

대형 터빈에서 몇 개로 분할한 터빈 차실을 축이 평행이 되도록 가로로 배치한 터빈.