

## 마이크로 바이오칩의 기술 동향

분석 기기의 마이크로 수준으로의 소형화는 21세기에 들어서며 검사영역, 특히 의료용 검사 영역에 있어 괄목할 주목과 영향을 미치고 있다. 그 기술은 매우 복잡한 의료 검사 시에도 실험실에 직접 가지 않아도 실험실 수준의 분석을 가능케 하고 있다.

이러한 새롭게 개발되는 기기들의 가장 큰 장점들로 복잡한 분석의 처리 가능성과 적용의 다양성, 표본과 시약의 극소량 소비, 그리고 휴대의 가능성을 들 수 있다. 소형화와 그에 따른 휴대성, 실험실 밖에서의 검사의 가능성은 복잡한 검사를 다소 미숙한 조작에도 만족할 만한 검사 신뢰도를 가질 수 있게 한다. 실제로 자가 진단을 통한 검사를 실행하고 제어하게 될 일반인들의 손쉽고 효율적인 조작과 관심 그리고 비용적인 면 등 많은 요인들이 실험실 밖에서의 검사에 대한 투자를 결정하게 될 것이다.

마이크로 분석기기의 영역은 microchips, gene chips, bioelectronic chips 등을 포함하고 있고 PCR이나 면역 측정과 같은 중요한 몇 가지의 분석에 적용이 되고 있으며 전기영동법과 같은 새롭고 더 작은 분석기기의 기초를 만들고 있다. 이러한 기술들은 적절한 시기의 투자, 모니터링이 요구되고 함께 사용되는 기기들의 기능 향상 역시 함께 요구하고 있다.

아직까지는 소비자들이 직접 자가진단을 하는 것이 앞으로 마이크로칩은 지금까지 상상할 수 없었던 수준으로 생화학적이거나 유전적인 정보의 자가진단을 가능케 하며 그 발전 속도를 가속시킬 것이다. 다음으로 진행될 소형화는 나노칩이며 이러한 기술 속에서 지금은 상상으로만 그려지는 미래지향적인 기술을 나노 튜브와 분자의 자기조립을 통하여 보게 될 것이다. 이 글에서 개인용 실험실의 개발을 가속화하는 마이크로 기술의 상황에 대해 간략히 기술하기로 한다.

### Microanalytical devices

마이크로 범위의 분석기기에 대해 분류를 해보면 microchips, gene chips, bioelectronic chips 등으로 나누어 볼 수 있다. 이들 실리콘, 유리, 실리콘-유리, 석영이나 플라스틱으로 만들어지는 마이크로 기기들은 마이크로미터 크기의 성분과 마이크로 리터 이하의 시료만을 사용하고 microelectronics 산업이 낳은 기술들을 주로 사용하여 제작된다. 이러한 기기들은 PCR, 면역 측정, 전기영동과 같은 임상적으로 중요한 분석기술로 적용되고 있다. 이 새로운 기기들의 가장 큰 장점은 복잡한 분석 과정을 하나로 통합하고 적용을 다양하게 할 수 있으며 시료와 시약을 극 소량 사용하며 작은 무게와 크기로 휴대가 가능하다는 것이다.

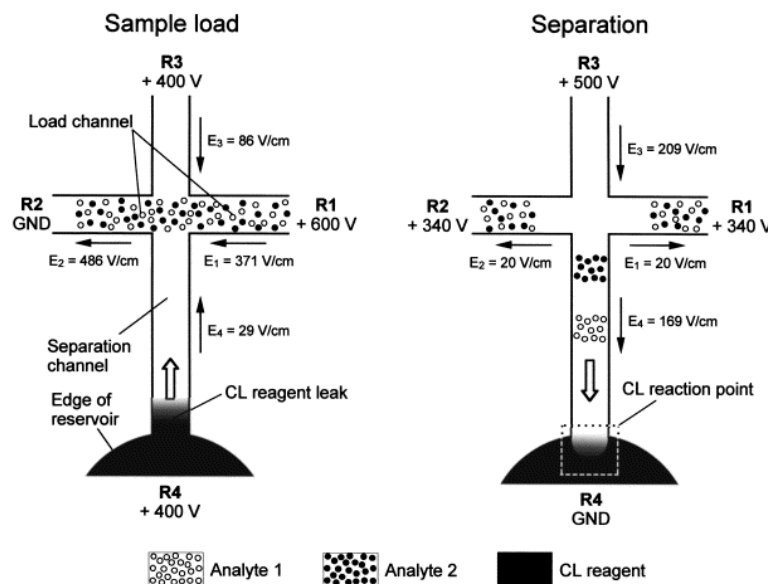
후자에 열거한 특징들은 개인용 실험실이 미래에 성공할 가능성을 열어준다. 이상적

인 상황에 근거해 보면 "개인용 실험실"의 사용자들은 혈액, 소변이나 침과 같은 샘플을 모아야 하지만 한번 시료를 채취하면 분석의 다음 단계는 자동적으로 수행되고 결과는 메모리에 저장되며 바로 표시된다. 실험의 두 가지 데이터는 무선 통신을 통하여 의사에게 전달되면 그들에게 조언을 받을 수 있고 처방을 다시 인터넷으로 받을 수 있게 해줄 수 있다.

다음에는 미래의 개인용 실험실의 핵심적인 구성요소에 대하여 알아보자. 간이화가 더욱 진행된다면 실험실 밖에서의 검사가 지금이라도 그려질 수도 있겠지만 아직 기술의 형태는 발전 단계에 머물러 있다.

### Microchips

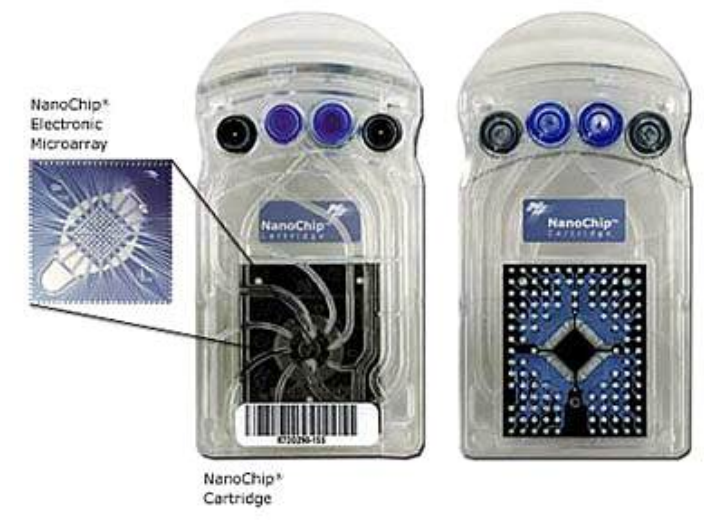
마이크로 칩은 특별한 지정된 분석업무를 위해 제작되는 microchannels나 microchamber와 같은 마이크로 수준의 미량흐름의 구성요소를 포함한다. 이들 안에는 PCR이나 면역 반응을 수행하기 위한 작은 방(chamber)이 있는데 거기에는 세포의 분리와 고립을 위한 기둥과 장애물이 있다. 시료의 적재와 분배는 마이크로 채널 안에서의 전기장이 생성 되게 외부 전극이 사용되어 편리하게 제어될 수 있다. 검출에 있어 주로 형광법이 가장 많이 사용되지만 다양한 검출 방법이 칩 위의 검출에 사용되며 화학 발광법, 전기화학적 검출 방법도 효과적으로 사용되고 있다. 분석 기술은 gas chromatography과 micellar electrokinetic chromatography, isoelectric focussing, isotachopheresis 등을 포함하는 마이크로체제(microformat)에 적용되고 있다. 모세전기영동의 소형화는 현재 마이크로 칩의 응용에서 가장 성공적인 사례 중 하나로 꼽히며 응용된 분석기가 상용화되어 있다 (<http://www.agilent.com>) 다음의 그림은 microchip capillary electrophoresis(모세관 전기영동)의 사용 예다. 모세관 전기영동의 원리는 전위와 전기장인데 아래 그림에서 화살표는 흐름의 방향을 나타낸다.



PCR에 있어 간편한 준비 과정과 분석 등과 같은 PCR의 여러 단계 하나의 마이크로 칩 위에서 이루어지게 하는 간소화는 PCR용 칩 개발에 상당한 영향이 미치고 있다. 또 다른 마이크로 칩은 protein kinase A이나 beta-galactosidase 등과 같은 효소분석, 질량-분광 분석, MALDI-TOF 질량 분광과 결합한 단백질의 microdigestion 등을 가능하게 해주고 있다. 실리콘이나 유리는 마이크로칩을 제작하는데 가장 널리 쓰이는 재료이지만 poly(methylmethacrylate)과 같은 플라스틱의 유연성과 낮은 가격 높은 제조상의 이점 등의 이유로 사용되고 있다.

### Bioelectronic chips

전기적인 성분의 존재는 단순한 microfluidic 칩으로부터 칩의 형태를 구분 지어준다. 전극은 칩에서의 microfluidic 구획 안에서 통합될 수 있고 DNA 교배, 세포분리, 세포 용해, 그리고 reagent positioning과 같이 다양한 분석에 사용된다. 매우 복잡하게 통합된 bioelectronic chip은 전기적인 요소들을 통합하여 제작될 수 있다. 예를 들면 Pharmaseq chip (<http://www.pharmaseq.com>)은 외부가 분자 인식 시료로 코팅된 외부표면을 약한 세기로 미세자동무선(microtransponder) 하는 250  $\mu\text{m}$  250  $\mu\text{m}$  100  $\mu\text{m}$ 의 실리콘이다. Nanogen (<http://www.nanogen.com>)에서는 streptavidin으로 코팅한 80  $\mu\text{m}$  반지름의 플래티늄 전극의 배열을 통합하였다. 다음의 그림은 Nanogen의 NanoChipElectronic Microarray이라는 상품이다. 이 제품에서는 작은 실리콘 칩을 사용하는데 이는 전기를 잘 잡아준다고 한다. DNA나 RNA를 포함하는 분자는 양전하나 음전하를 가지는데 이들이 전기를 가지면 움직이는 것이 가능해진다. 이러한 원리를 이용하여 single nucleotide polymorphisms (SNP), short tandem repeats (STRs), insertions, deletions 그리고 mutation 분석이 가능하다.



전극의 양전하, 음전하 등의 조작은 각 전극으로부터 분자의 조작을 가능케 한다. 이러한 기기들은 형광으로 표지된 물질과 증폭된 DNA 시료를 사용하여 SNP(single nucleotide polymorphism)분석에 사용되고 있다. 비슷한 종류의 bioelectronic 칩에서는 마이크로 칩 안에서 전극의 표면에 고정된 탐침을 사용하여 Factor V DNA를 위해 복합 SDA(strand displacement amplification)에 적용하고 있다.

## Microarrays

항체, 항원, 효소 등의 단백질과 oligodeoxynucleotides, DNA와 cDNA등의 배열은 생물학과 의료분야에 있어 효과적인 분석 도구임이 증명 되고 있다. 마이크로 배열에 적용된 기술의 범위는 동시에 multianalyte immunoassays, mutation analysis, expression assays, tumor cell analysis 그리고 sequencing 등을 포함한다. 배열의 형태는 비교적 간단한 분석 기기를 사용함에도 불구하고 동시에 수백 수천 가지의 검사를 수행할 수 있는 방법을 제공한다.

## Nanochips

마이크로 범위를 벗어나 더욱 작은 범위로 나아간다면 그 다음 단계는 나노칩이다. 이는 개별적 원자와 분자에서 구성되어 마이크로 크기의 차원을 가지는 분석기기의 기능을 만들어내는 분석기기이다. 이는 생물학적인 세포를 모방한 생물분자 기계의 개념이지만 아직까지는 나노칩의 실사용례는 찾아볼 수 없다. 단지 최적을 위한 개념만이 나노튜브나 다른 분자 구조와 같은 자기조립 분자구조를 통한 연구를 통해 밝혀져 있다.

## 결론

새로운 마이크로 기기는 새롭고 작은 분석기의 기본 개념을 만들어왔고 결국 lab-on-a-chip이나 개인용 실험실과 같은 작은 기기들을 가능하게 해줄지도 모른다. 마이크로 칩은 기존의 분석 기술과 달리 광범위하게 통합된 검사방법을 제공하며 이는 분석기기의 발전으로 그저 생각으로 머물러 있던 일들을 가능하게 하여준다. 건강을 위해 자가진단을 하는 것이 제한되어 있긴 하지만 마이크로 칩은 그러한 과정을 가속화시키며 따라서 지금까지는 상상으로만 그쳤던 생화학이나 유전적인 정보의 자가인식의 수준까지 진행시킬 것이다. 다음 단계는 나노 수준의 특징을 가지는 나노칩이며 우리는 미래지향적인 기기에 대한 기술적인 기초를 나노 튜브와 자기 조립 분자 구조에서 발견할 수 있다.

참고문헌 (위의 글은 다음 참고문헌을 기본으로 번역, 요약한 글임)

Larry J. Kricka, **Microchips, microarrays, biochips and nanochips: personal laboratories for the 21st century**, *Clinica Chimica Acta*, Volume 307, Issues 1-2, May 2001, Pages 219-223