

DNA Chip in Medical Diagnosis

김철민

부산대학교 의과대학 생화학교실

인간의 탄생, 성장과 사망 그리고 질병의 발생에 관련된 생명 정보는 인간의 유전자에 저장되어 있으며 이들 유전자의 전달에 의해 인류는 종족을 보존하고 진화해 왔으며, 이들 유전자의 발현과 환경과의 상호 작용에 의해 모든 생물학적 및 사회적인 활동을 유지하고 있다. 1953년 DNA 이중나선의 구조가 최초로 밝혀진 이래로 발전되어온 분자생물학에 의하여 현재 약 30 종의 생명체의 유전체(genome)전체의 염기서열이 밝혀져 있으며, 수 일 내로 인간의 유전체의 약 90% 염기서열이 공개되고 2년 내로 나머지까지 밝혀질 것으로 알려지고 있다. 따라서 지금까지의 생물학 그리고 의학 연구가 특정 유전자나 일정한 분류 내에 포함되는 유전자 및 그 산물을 대상으로 행해지던 범위를 벗어나 전체 유전자를 동시에 바라보고 그들이 만들어낸 단백질들의 기능을 입체적으로 이해하려고 하는 'Post-genome'시대에 접어들고 있다.

이러한 생물학적 발전의 역사적 배경과 20세기 후반을 지배해온 전자공학 및 컴퓨터공학이 만나서 탄생시킨 작품이 바로 DNA chip이다. DNA chip의 기술 개발이 구체화되기 시작한 것은 1980년대 후반이며 1990년대 초에 산업화를 위한 기반 기술들이 개발되었으며 1998년에는 드디어 산업화에 성공한 제품이 탄생하게 되었고 올해에는 최초로 임상적용되는 제품이 나올 예정이다. DNA chip의 기본 원리는 역교잡법(Reverse hybridization)에 그 기초를 두고 있다. 즉, oligonucleotide 나 cDNA로 'probe'를 제작하여 유리판이나 반도체 등의 고형판에 고밀도로 부착시켜두고 시료 속의 'target'(RNA나 DNA 또는 PCR로 증폭된 DNA)에 형광물질을 부착시켜 교잡(hybridization)반응에 의해 상보적인 서열을 가진 probe에만 결합하게 하여 그 결합 양상을 정성적 및 정량적으로 분석하는 방법이다. 물론 엄격한 의미는 조금씩 다르지만 DNA chip에는 probe가 고밀도로 배열되므로 이 기술을 '미세배열(Microarray)'이라고 하기도 하고, 생명물질이 반도체등의 고형체에 결합되었다고 하여 '생물칩('Biochip)'이라고 부르기도 한다.

현재 photolithography법을 이용하면 1 cm² 정도의 좁은 면적에 각각 20 μm²의 자리를 차지하는 oligonucleotide 40만개를 집적시켜 배열할 수 있으며('oligonucleotide chip'), micropipetting이나 pin 방식의 spotter를 이용하면 약 1만개의 cDNA를 부착할 수 있다('cDNA chip').

이를 이용하여 현재 염기서열이 모두 밝혀진 효모와 결핵균의 모든 유전자가 배열되어 있는 DNA chip이 제작되어 이들 생물체의 증식과 약제에 대한 반응에 관여하는 유전자가 연구된 결과가 발표되고 있으며, 사람 유전자의 경우에도 발현되는 염기서열을 알고있는 유전자(EST, Expressed Sequence Tag) 약 1만종을 배열하여 연구에 이용하여 기존의 연구와는 전혀 다른 새로운 사실들을 밝혀낸 보고도 있다. 이와 같이 DNA chip은 한 개체의 모든 유전자의 발현을 한꺼번에 측정할 수 있을 뿐만 아니라, 감별이 필요한 종이나 개체간의 유전형 분석(genotyping)을 할 수 있으며, 각 개인이나 특정 인구 집단에서의 질병 발생에 원인이 되는 유전자 변이나 질병 감수성 유전자의 분석을 보다 효율적으로 실시할 수 있다.

DNA chip이 진단적으로 이용되는 부분은 질병 연구에 관련된 기초 연구분야와 치료제 개발의 분야 및 진단 kit 개발 분야로 나눌 수 있겠다. 우선 기초 연구 분야로는 발현분석용 DNA chip을 이용하여 조직 및 분화특이적 유전자 발현을 통해 암특이적 발현 유전자를 찾고자 하는 암연구 분야가 대표적이며, 조직 특이적 발현 유전자를 이용한 stem cell 연구 또한 유용한 분야이며, 알려진 SNP(Single Nucleotide Polymorphism)과 특정 질병과의 연관성을 찾는 연구 등에 이용되고 있다.

다음으로 치료제의 개발에 있어서는 DNA chip의 응용은 매우 다양하다. 우선 DNA chip을 이용한 조직·세포 특이적 유전자 발현 연구 결과는 조직·세포 특이적 치료약물의 작용 부위가 될 수 있어 약물 개발의 단서를 제공하며 특정 세포에서의 약물에 대한 반응으로서의 유전자 발현의 패턴은 그 약물의 효능과 부작용의 가능성을 예측하게 한다. 또한 약물 개발의 초기 단계에서 모델 세포 또는 동물에서의 유전자 발현에 대한 약물의 영향은 사람세포에서의 작용을 예측하게 하여 약물 개발 단계를 단축시키고, 치료제로서 성공 가능성이 보다 높은 약제가 계속되는 과정에 진입하게 한다. 감염병의 경우 병원성 미생물의 유전자

발현의 연구는 시험관이나 배지 위에서가 아닌 인체 감염 상태에서의 미생물의 유전자 발현에 대한 정보를 제공하여 유용한 항생제 개발에 대한 단서를 제공하며, 기존의 항생제에 대한 내성 기전을 명확히 밝혀 병용요법에 의한 미생물의 사멸이 가능한 치료 처방의 개발이 가능하게 한다.

DNA chip 자체가 곧 임상 진단에 도입될 것으로 보이며 그 분야는 oligonucleotide chip을 이용한 SNP 보유 패턴 조사에 의한 개인의 질병 감수성의 예측이 가장 기대되는 분야이다. 이는 유전성 질환과 종양 및 개인의 행동과 지적 능력에 관계되는 분야까지 확대될 것으로 예상된다. 또한 약물대사에 관련된 SNP 보유 패턴 조사는 개인의 치료약물의 대사 속도를 예측하게 하여 질병에 대한 치료제의 종류와 용량까지 이에 맞춰 처방하는 '맞춤의학'의 시대가 도래할 것을 예측하게 하고 있다. 현재 cystic fibrosis 진단을 위한 CFTR 유전자의 SNP, 암발생을 예측케 하는 p53 유전자 및 BRCA1 유전자, 그리고 치매의 발병 가능성을 예측케 하는 ApoE 등의 SNP 가 실용화 단계에 있으며 미국의 SNP consortium 등에 의해 질병과 관련된 SNP의 연구 결과가 활발하여 이 결과가 곧바로 진단용 oligonucleotide chip 개발에 이어질 것으로 보인다. 또한 병원성 세균과 바이러스의 검출과 감별진단 및 분자 역학적 진단에도 종특이적 염기서열이나 strain 별 다형성을 가지는 유전자 염기서열에 기초한 oligonucleotide chip이 이용될 수 있다.

위에서 언급한 분야 외에도 DNA chip은 기존의 analogue 형 생물학 자료를 digital 자료로 전환하는 interface 역할을 하여 향후 생물학과 의학을 잇는 Biomedical Informatics를 위한 중요한 수단으로 자리 잡게 될 것으로 믿는다.