

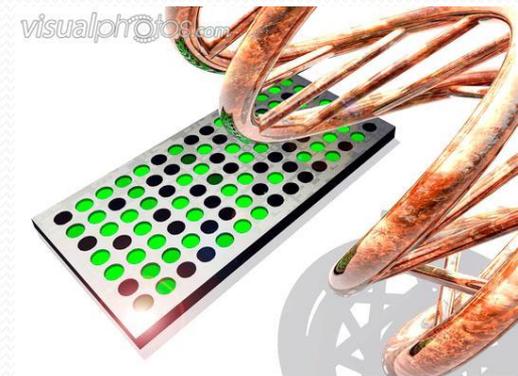
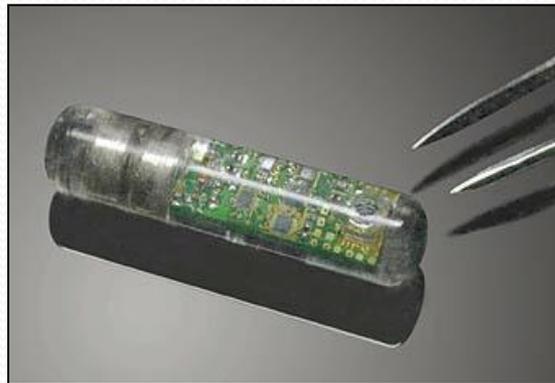
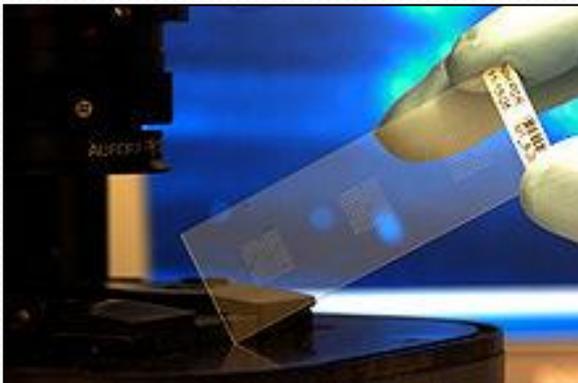


생명공학의 응용

바이오칩 (Biochip)

바이오칩이란?

- 바이오칩은 생명공학(BT), 정보기술(IT), 나노기술(NT)의 융합으로 개발된 제품으로 제한된 면적 위에 고밀도의 DNA, 단백질, 탄수화물 같은 생체고분자(biomacromolecule)를 집적한 것.



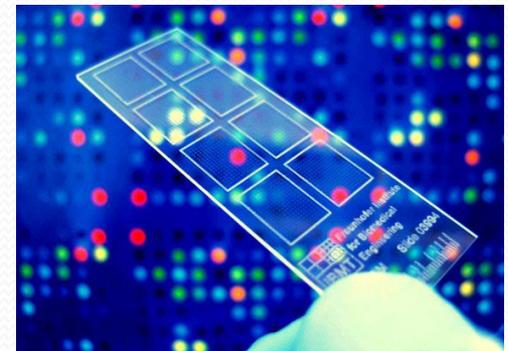
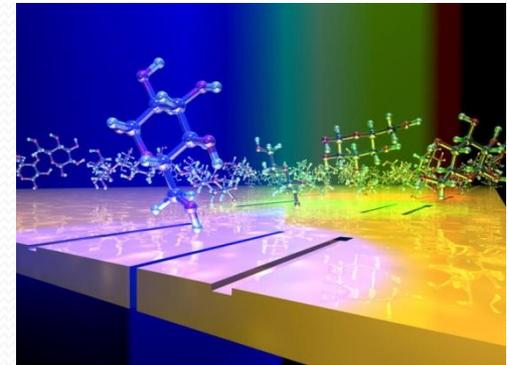
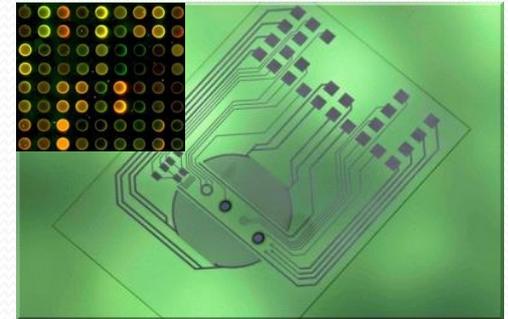
G2101121 [RM] © www.visualphotos.com

표 1. Biochip 기술의 산업응용 분야

산업분야	응용범례
보건의료	혈액검사, 유전자분석, Functional Genomics, Proteomics 자가진단 (혈당, HIV 등), 임상용 진단시약/kit/센서, Animal 센서 실험동물 대체용 독성시험, Prosthetic Vision, 의료기기, 뇌연구
환경	BOD 센서, 수질 및 해양오염 감시, 오염물질 검출 및 분석 중금속/독성폐기물 검출, 위험물/생화학무기 검출 μ -TAS (Total Analysis System), Bioremediation
정밀화학	생리활성 의약품 개발 (항생제/항암제/호르몬제/백신류/진단제) 화장품 제조 및 테스트, 효소 및 생화학 시약류, 농약 제조 및 분석 Combinatorial Chemistry, High Throughput Screening (HTS) 시스템
식품 및 생물공학	식품/안전성 검사, 동식물 질병 진단 육류/농산물의 품질관리 생물공학 계측 및 제어, 생물생산 시스템
정보 / 전자	가전 응용, 개인식별/보안시스템, 가상현실 시스템, Video Game Olfactory Interfaces, Home Telemetry, Artificial Neural Networks Neuromorphic Vision Chip, 생물전자소자, 바이오컴퓨터

바이오칩의 종류

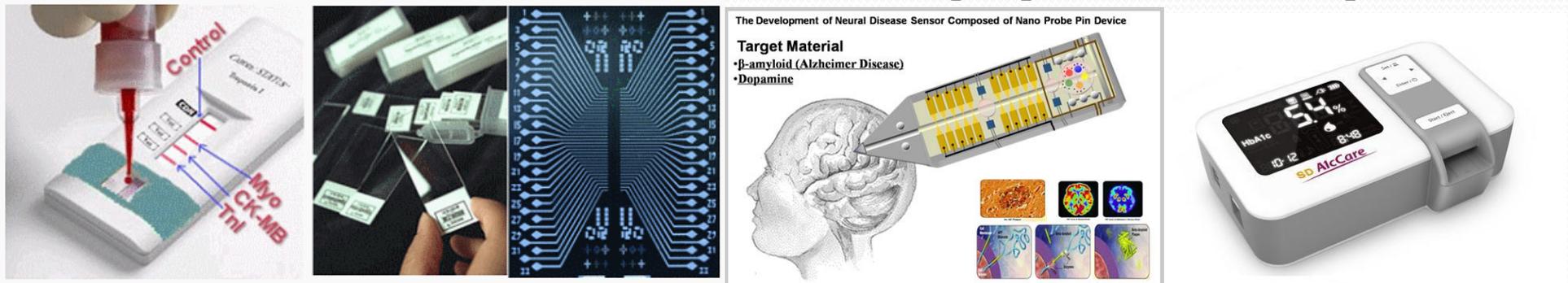
1. 바이오 센서
2. DNA chip
3. Protein chip
4. Cell chip
5. Neuron chip



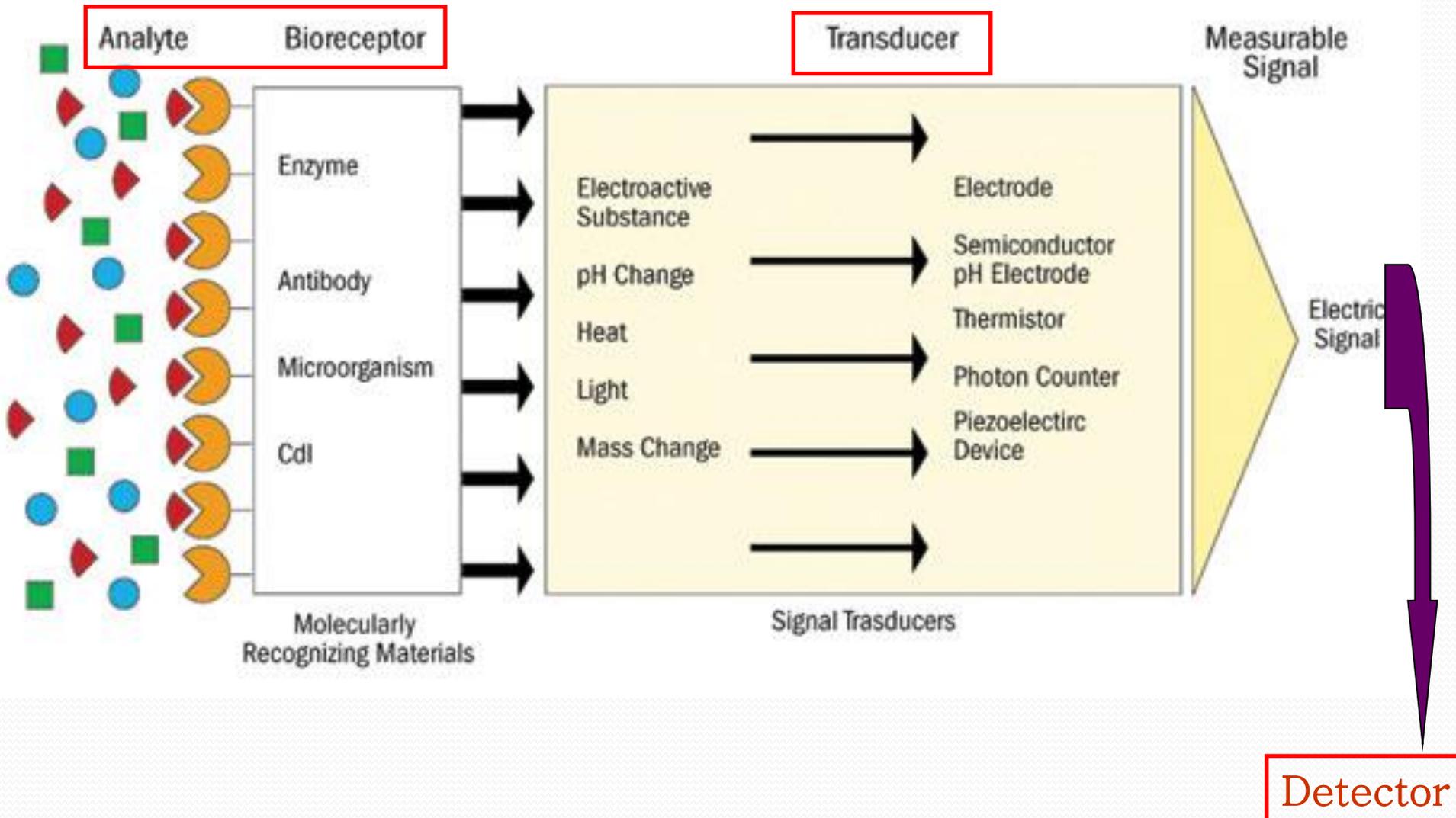
1. 바이오센서 (Biosensor)

- 생체물질만이 갖는 분자간의 선택적인 반응성을 이용하여 다양한 생리활성 물질의 농도를 신속하게 정량 할 수 있는 센서.
- 생체물질과 기존의 물리, 화학, 광학적 신호변환기를 조합한 형태로 Biochip 기술에 가장 먼저 응용된 분야

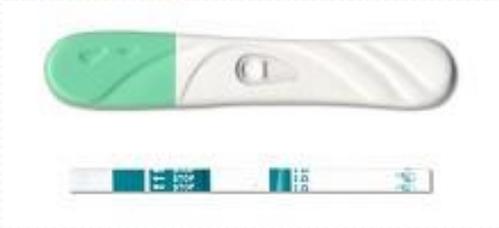
http://epnc.co.kr/atl/view.asp?a_id=9038



Components of a Biosensor



Biosensor의 예



임신테스트기

Detects the hCG protein in urine.



혈당측정기 (당뇨환자용)
Monitors the glucose level in the blood.



혈액측정기
혈액 내 감염질환분석기



Biacore Biosensor platform
연구용 바이오센서

바이오센서 활용분야

- 최초 바이오센서는 **1962년 Clark 교수에 의해 개발된 산소센서**로서 당산화 효소를 고정시켜 산소의 감소량으로부터 **포도당의 양을 측정**하는데 활용
- 이후 다양한 분야에서 바이오센서 활용에 대한 연구가 진행되었으며, 현재 의료, 제약, 환경, 식품, 군사 분야 등에서 활용 중.
- 바이오센서 활용 및 연구개발이 가장 활발한 분야는 의료부문으로 **임상진단 · 검사용 의료기기 수요가 대부분을 차지**, 질병진단 및 신속한 진료를 가능하게 하여 향후 U-헬스케어 시장 성장의 견인차 역할 수행 예상

바이오센서 활용분야

구분	활용 사례
의료	혈당, 임신 호르몬, 암세포, 콜레스테롤, 젖산, 요소 등과 같은 생체물질을 분석하는 활용
환경	환경호르몬, 폐수의 BOD, 중금속, 농약 등과 같은 환경 관련 물질 검출에 활용
식품	식품에 포함되어 있는 잔류농약, 항생제, 병원균, 중금속과 같은 유해물질 검출에 사용
군사	사린, 탄저균 등과 같이 대량 살상용 무기로 사용될 수 있는 생물학적 무기를 감지하는데 활용
산업	생물발효공정, 화학공장, 정유공장, 제약회사 등 각 공정에서 나오는 특정 화학물질에 대한 분석에 사용

2. DNA Chip

- 반도체 소자 안에 DNA를 일정 간격으로 고밀도로 배열해 놓은 칩으로 질병진단이나 유전자 질환에 대한 연구를 수행하는데 이용
- 자동화가 용이하고 대량선별과 수많은 유전정보의 해석을 단시간 내에 수행가능.
- 대장암이나 위암, 자궁경부암 진단이 가능한 DNA칩이 개발되었으며, 최근 일부는 제품 상용화에 돌입, U-헬스케어와의 연계 가능성 모색 필요
- 동식물검사, 식품안전성검사, 항생제내성검사, 병리학, 약물감수성검사, 독성학, 법의학 분야 등에 응용

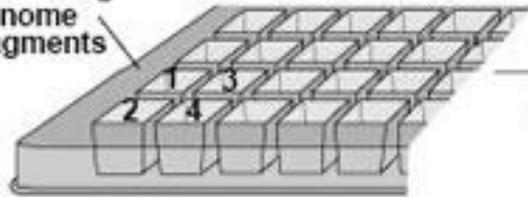
DNA chip의 종류

→ 붙이는 유전물질의 크기에 따라 cDNA chip (~500bp)과 Oligonucleotide chip (15~25 peptide)으로 구분.

DNA chip 제작 기술

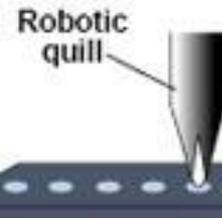
제작기술	특징	DNA Chip	관련회사
Pin microarray	Pin을 이용한 micro spotting	cDNA, Oligonucleotide	Incyte Genomics Molecular Dynamics Microsystems Genomic solution
Inkjet	Inkjet 원리를 이용한 micro dropping	cDNA, Oligonucleotide	Cartesian Incyte Genomics Packard Instruments
Photolithography	Photolithography를 이용한 올리고뉴클레오티드를 직접 합성하면서 제작	Oligonucleotide	Affymetrix
Electronic array	전기를 이용하여 제작	Oligonucleotide	Nanogen Motorola Life Science

Plate containing genome fragments



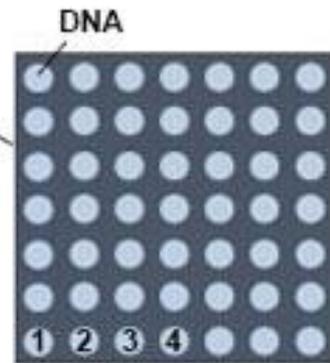
A. Unique, PCR amplified *Arabidopsis* genome fragments (1, 2, 3, 4....) are contained in each well of a plate.

Microscope slide



DNA microarray

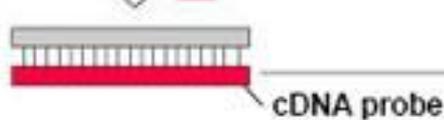
B. DNA is printed onto a microscope slide.



Flower-specific mRNA (sample 1)

Reverse transcriptase

Fluorescent nucleotide

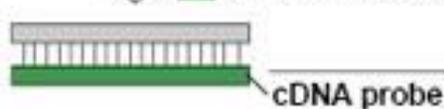


cDNA probe

Leaf-specific mRNA (sample 2)

Reverse transcriptase

Different fluorescent nucleotide



cDNA probe

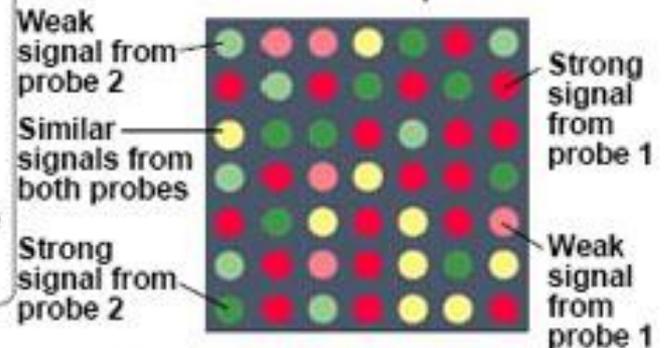
Probe 1



Probe 2



Mix Hybridize



C. Samples of mRNA are obtained, for instance from two different tissues. Probes for each sample are prepared using a different fluorescent nucleotide for each sample.

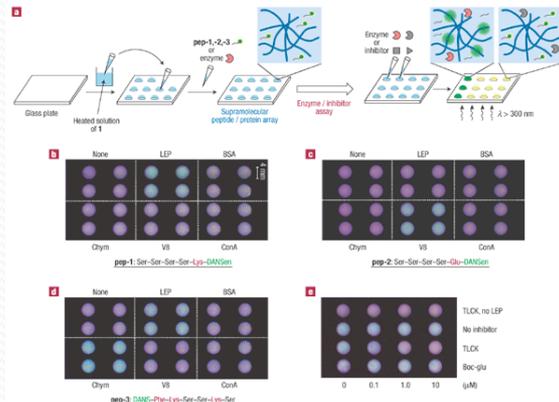
D. The two probes are mixed and hybridized with the microarray. Fluorescent signals on the microarray are analyzed.

DNA칩 국내외 기술개발 현황

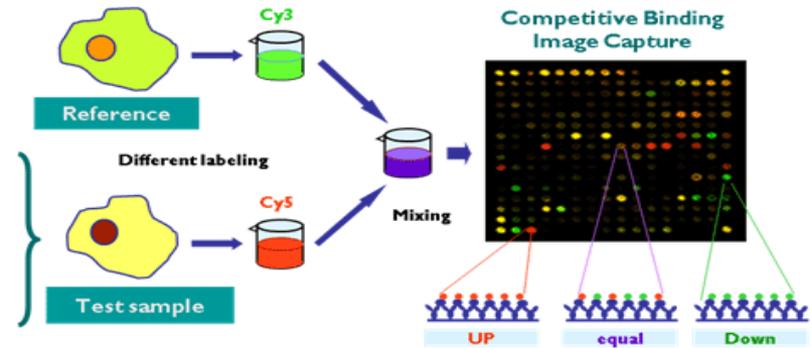
구분	주요 기술개발 현황
해외	<ul style="list-style-type: none"> • [Affymetrix] 생물체 유전자정보 판독을 위한 DNA칩 세계 최초개발(1994) • [Nanogen] DNA의 전하성질을 이용한 DNA칩인 'NanoChip 400' 개발
국내	<ul style="list-style-type: none"> • [바이오메드랩] 자궁경부암 원인균인 HPV 진단용 DNA칩 개발(2008) • [바이오코아] 인체백혈구 항원(HLA) 유전자형 진단칩을 국내 최초 개발(2007), 인유두종 바이러스 및 암과 관련한 22개 핵심 바이러스 유전형 진단 가능 • [디지털지노믹스] 급성 백혈병 조기 감별 및 진단용 DNA칩 시제품 개발

3. Protein Chip

- 효소나 항원, 항체와 같은 단백질을 고체 표면에 미세하게 배열해 특정단백질과 반응할 수 있도록 만든 칩으로 질병진단, 신약개발 연구 등에 이용
- 단백질칩은 단백질이 갖는 고도의 선택성과 칩이라는 관점에서 대량 스크리닝 기능이 있기 때문에 프로테오믹스 분야와 진단용 바이오센서 분야에도 활용가능
- 분석기술은 형광, 전기화학, 화학발광, 질량분석, 흡광측정 등 기존검출 방법을 가용하는 측정기술과 이런 기술을 프로테오믹스 연구, 고속신약스크리닝 등에 활용하는 응용기술로 나눌 수 있음.



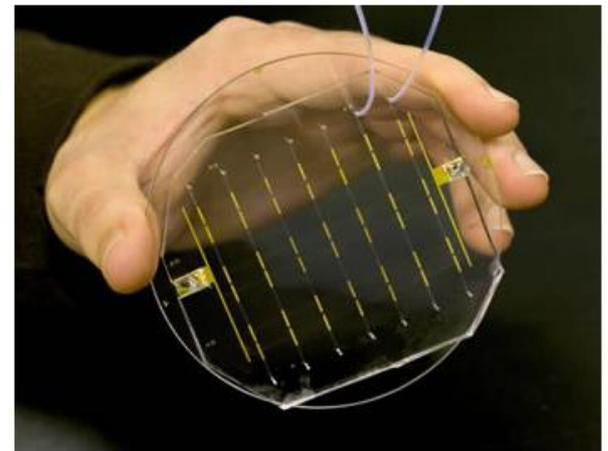
- external factor
 - * drugs
 - * toxicant
 - * environment
- disease
- internal factor
 - * Genetic
 - * Aging



<2중 형광 표지를 이용한 항체 칩 제작 및 단백질 발현 분석 >

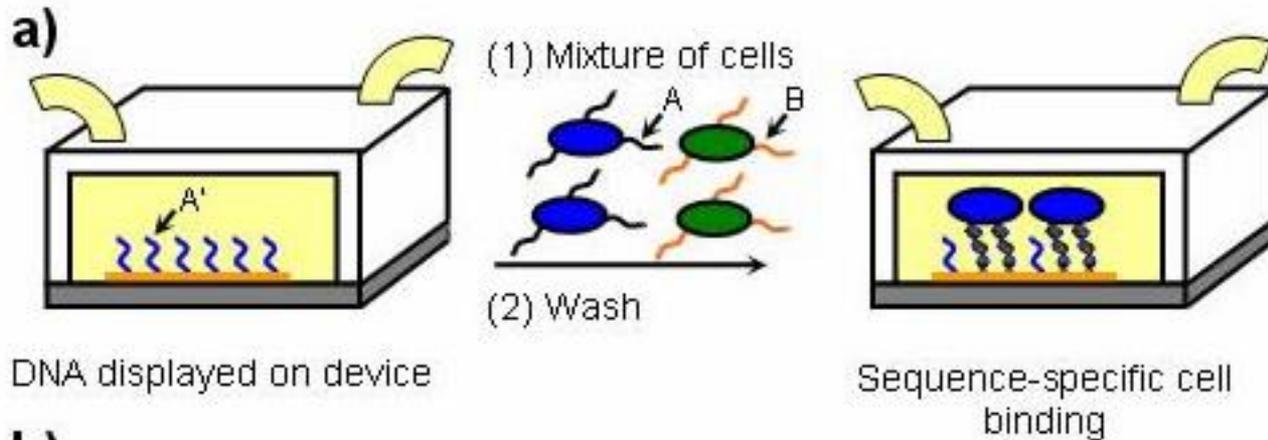
4. Cell chip

- 살아있는 세포의 실시간 반응을 통해 기존의 방법으로 측정하지 못하는 세포에 의한 복합적인 생리신호를 검출 할 수 있는 장점이 있음.
세포수준의 생리활성물질 스크리닝이 가능.
- High throughput screening 개념이 도입된 Cell chip이 개발 중이며 동물실험 대체용 바이오센서로 활용되거나 세포실험시 *in vitro* 측정법에 활용될 예정

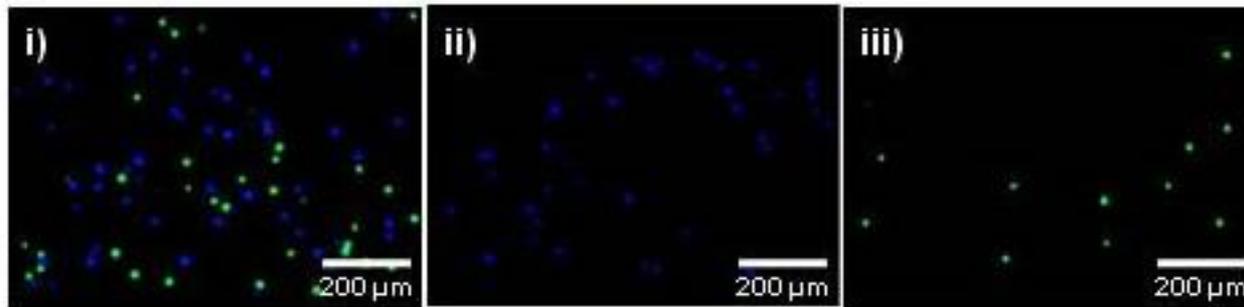


Using a DNA-based cell adhesion system, researchers can create cell chips, analogous to DNA chips, that could be used as biosensors for detecting the presence of pathogens, or for screening potential new therapeutic drugs.

Cell chip 원리



b)



Cell mixture

Blue only (A' pads)

Green only (B' pads)

Figure A: To test their cell adhesion system, researchers anchored single-stranded DNA to gold pads inside microfluidic chips. When the pads were washed with a mixture of DNA-coated cells, only those cells with complementary DNA adhered to the pads. Figure B: With a cell adhesion system based on matching DNA sequences, different cell types can be selectively attached to a chip surface in precise patterns.

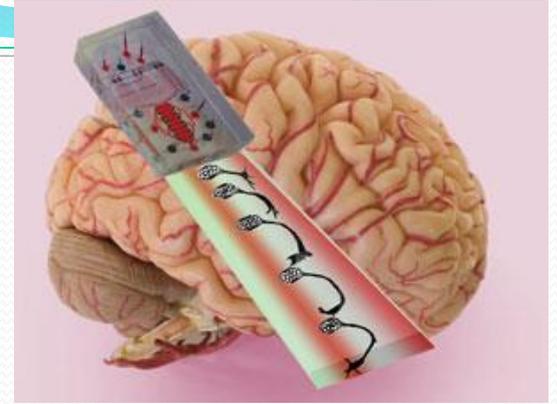
Cell chip 이용

- Cell 혹은 tissue의 선택이 중요 (신경세포가 유리)
- Cell 제공자로부터 추출 및 in vitro 배양이 가능, 전기적 자극에 의한 흥분에 따라 활동전위가 변하는 전기생화학적 특성을 가지고 있기 때문
- 신호의 측정은 광학적 혹은 전기적 방법을 이용함.

광학적방법의 경우는 GFP를 표지인자로 주로 사용하여 화학적, 생물학적 이물질에 대한 생물학적 활성의 변화, 반응기전을 confocal 현미경으로 분석.

전기적 방법은 마이크로 전극을 이용, 대상 cell, 혹은 tissue의 전기 생리학적 특징을 감지.

5. Neuron Chip

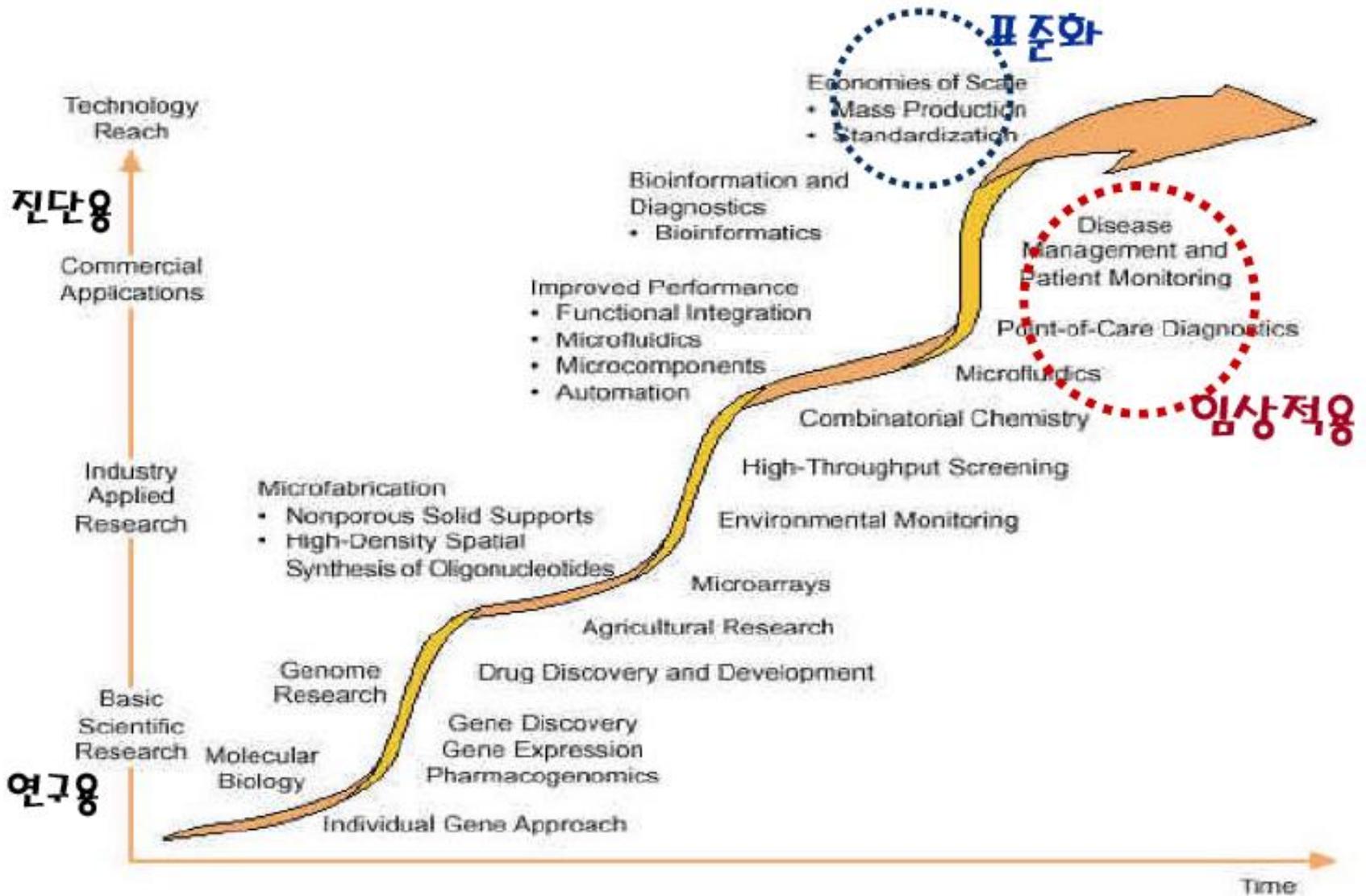


- 살아있는 신경세포의 신경망구조를 이차원 기판에 형성시킨 후 전극 위에 재현한 chip
- 시냅스간의 상호작용에 따른 동특성과 신경 세포간 상호정보교환을 이해하여 생체 내 정보처리와 뇌의 기능을 연구하기 위한 수단이 됨.
- 뇌신경계와의 인터페이스 개발 혹은 신경전자소자 등 인공적인 정보처리 소자의 개발을 촉진하고 인공 뇌 연구의 기반이 되어 의료산업 및 정보전자산업에 큰 영향을 줄 전망



바이오칩의 기술 특허 및 현황

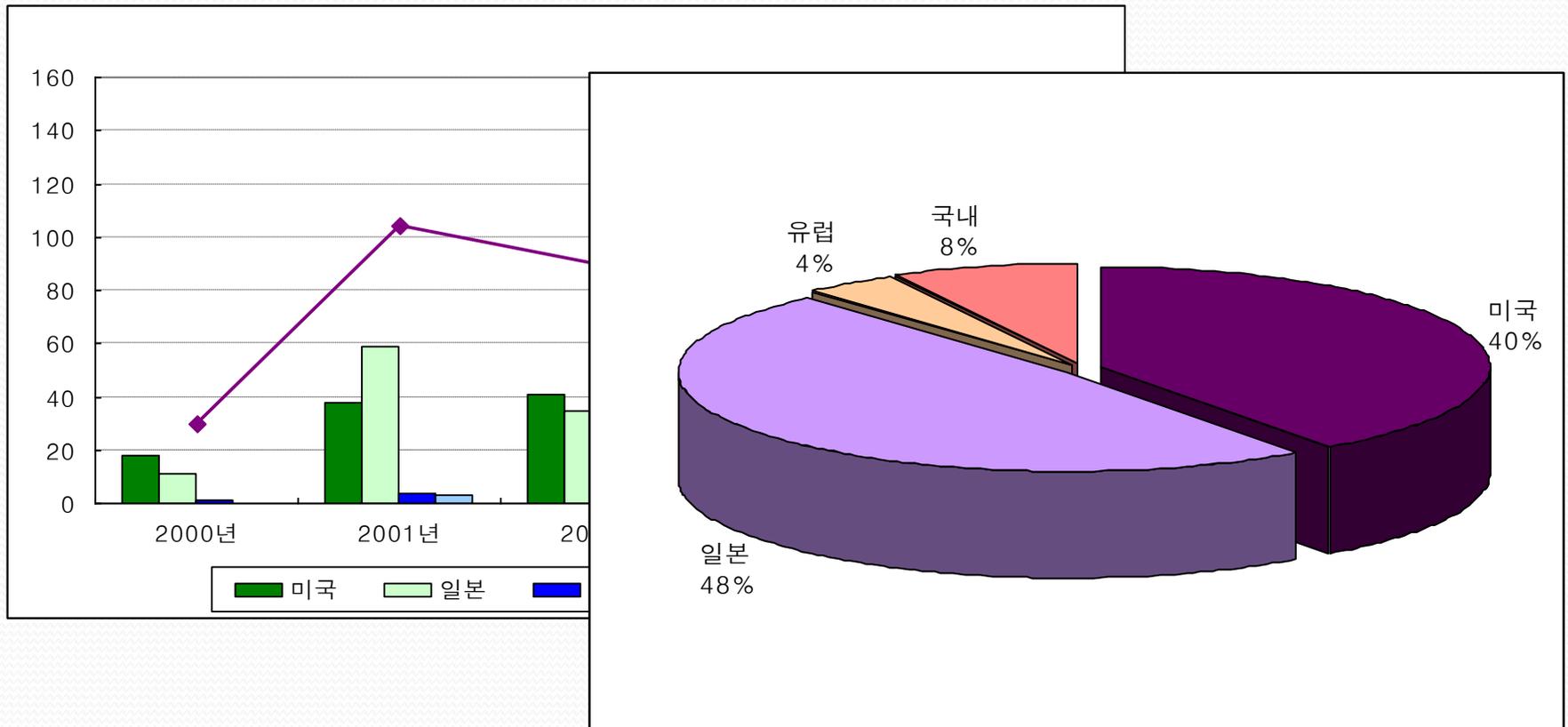
바이오칩 로드맵



국가별 특허동향

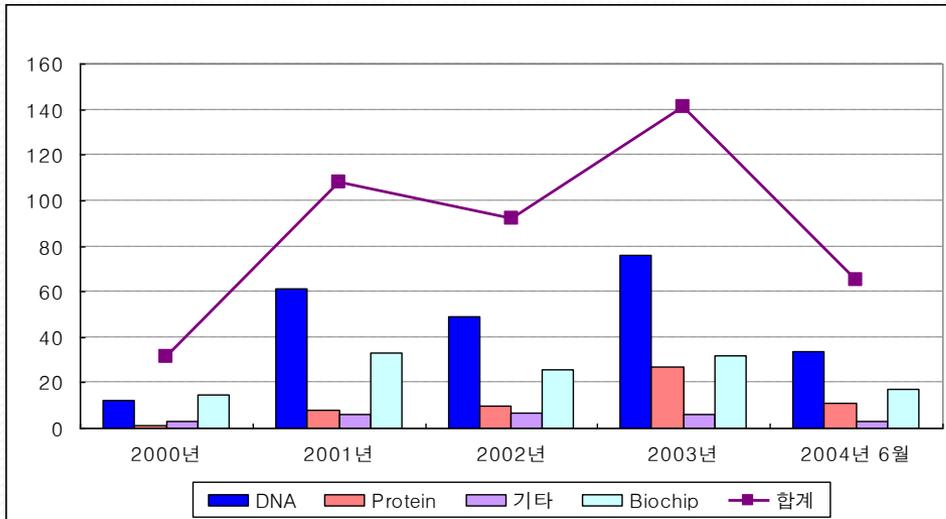
- 2000년 - 2004년 6월 바이오칩 관련 등록특허 : 387건
- 2001년 일본의 바이오칩 특허 건수는 59건으로 미국의 38건 보다 크게 앞서기 시작했으며 2002년 41건으로 하락세를 보였으나 2003년 70건의 특허 등록을 보임
- 우리나라의 바이오칩 관련 연구의 약진이 두드러짐

바이오칩 국가별 연도별 특허등록 현황 및 특허등록 점유율

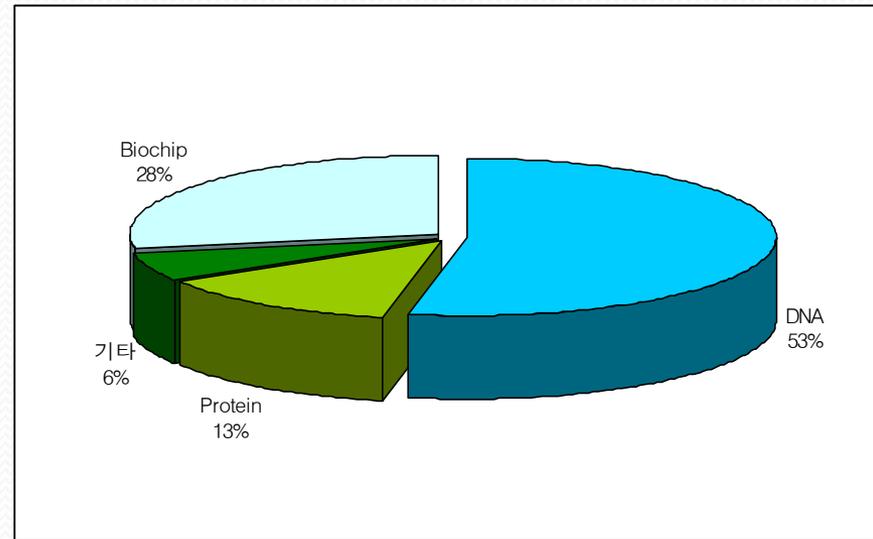


바이오칩 특허등록 현황

연도별 특허등록 현황



기술별 특허등록 현황



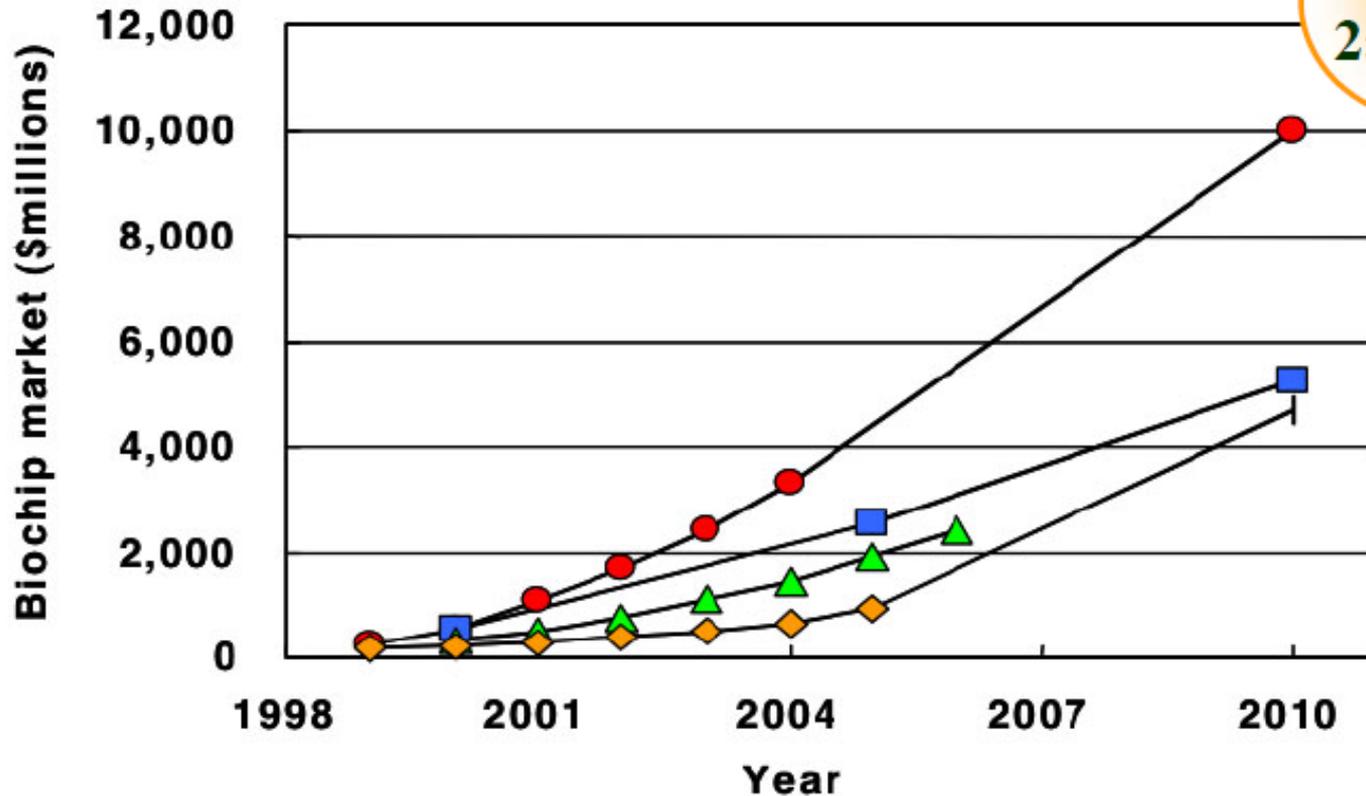
투자현황

	한 국	일본	미국
총 R&D 투자비 (억불)	81 (1)	1220 (15)	2112 (26)
바이오 투자비 (억불)	2 (1)	30 (15)	200 (100)
바이오 칩 투자비 (억불)	0.4(1)	3 (7.5)	20 (50)
바이오 칩 특허 출원 (건수)	29 (1)	250 (8.6)	1120(38.6)

(자료 : 한국 과학기술 연구소 강상규 박사)

바이오칩 시장 예측

2013년
250억 원

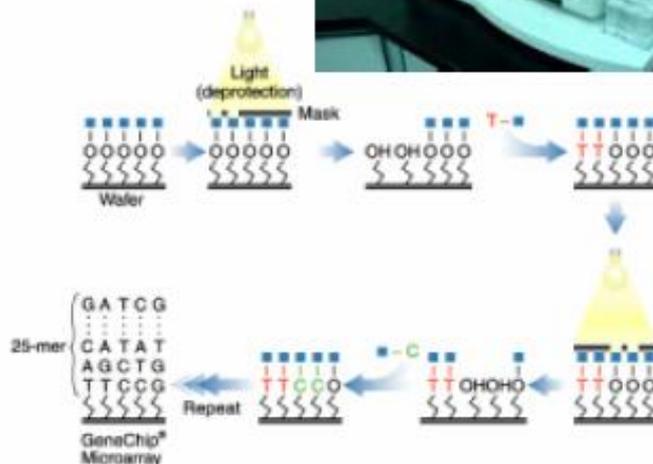
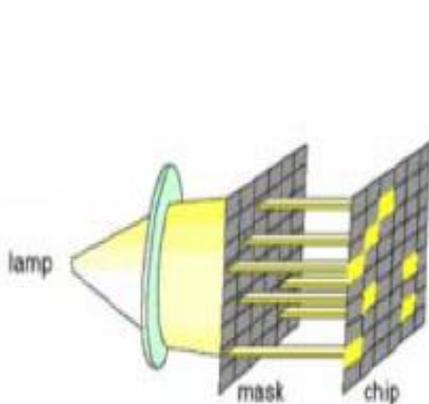
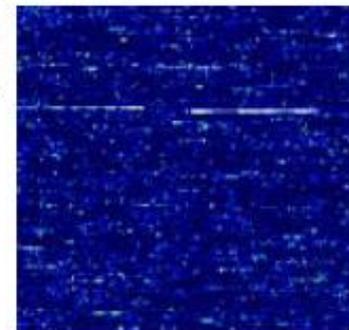
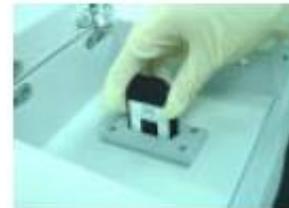


- **Frost & Sullivan ('99)** : Microfluidics, Microarray
- **Informa Pharmaceuticals ('01)** : Biochip (diagnostics & drug discovery)
- ▲— **D&MD Reports ('01)** : Microfluidics, Microarray
- ◆— **BioInsights ('99)** : DNA chip, Lab chip, Protein chip

해외 DNA칩 업체 1 :



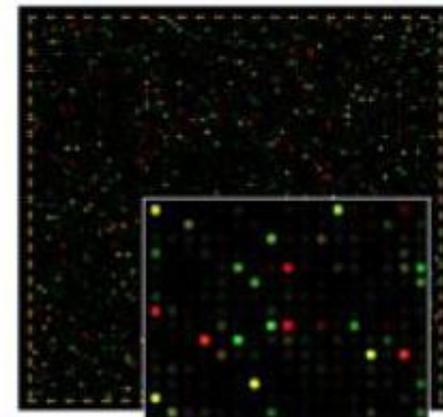
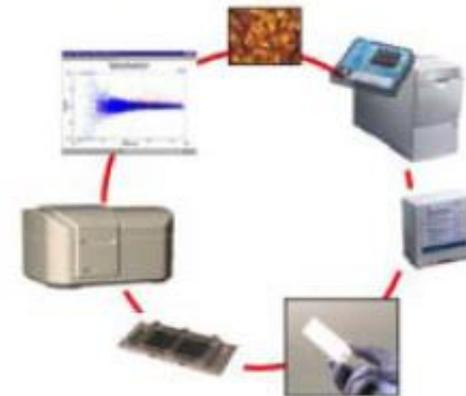
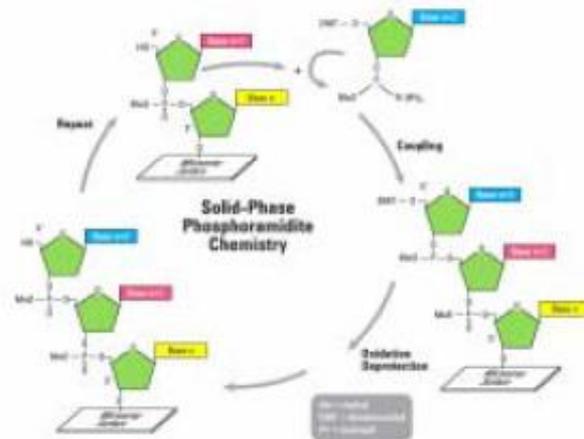
- Genechip과 GeneChip 실험 분석 시스템 등 스캐너 및 기타 장비, 유전 정보를 분석하고 관리하는 소프트웨어를 포함하여, 1996년 부터 판매
- 시장 점유율 세계 1위
- single-dye fluorescence detection



해외 DNA칩 업체 2 : Agilent Technologies

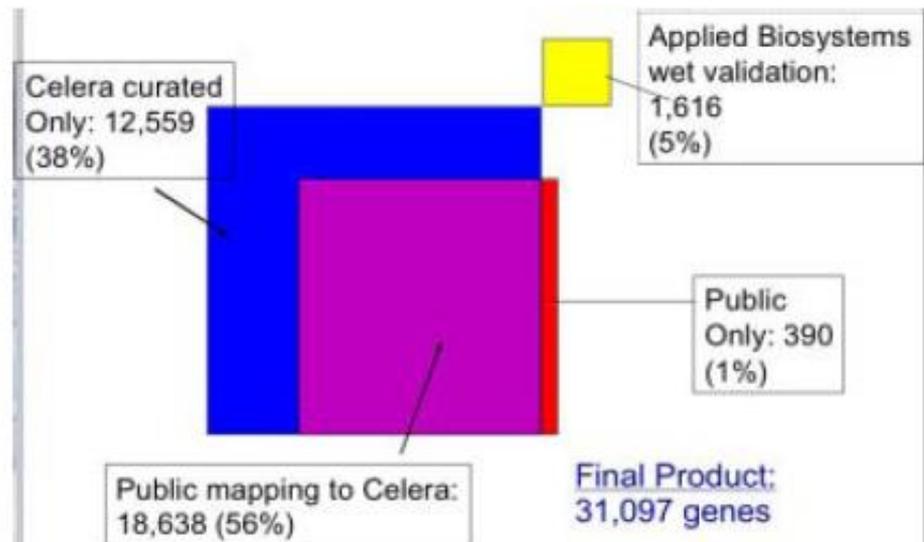


- Ink-jet printing을 응용한 **in situ** 합성을 통한 design flexibility
- Glass slide, 2-dye fluorescence detection



해외 DNA칩 업체 3 :

- Celera의 서열정보를 활용하여, 예측 유전자를 실험으로 규명
- 31K이상의 **whole genome profiling**
- 상대적으로 낮은 제품출시, 칩 시장 확장
- nylon membrane-based, single-dye chemiluminescence detection



국내 DNA칩 기술 동향

제조 및 분석 수준은 국제적인 수준에 도달

NATURE | VOL 428 | 22 APRIL 2004 | www.nature.com/nature

Birth of parthenogenetic mice that can develop to adulthood

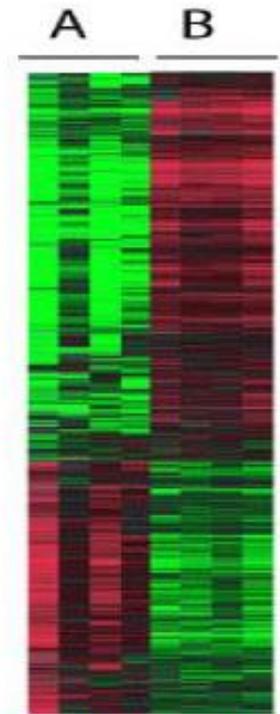
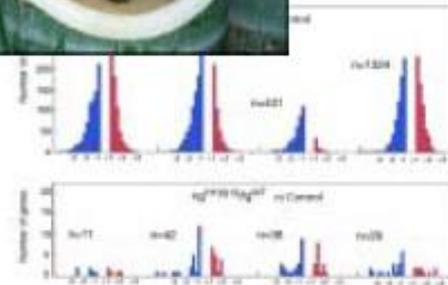
Tomohiro Kono^{1,3}, Yayoi Obata^{1,3}, Quilong Wu^{1,3}, Katsutoshi Niwa^{1,3}, Yukiko Ono¹, Yuji Yamamoto^{2,3}, Eun Sung Park⁴, Jeong-Sun Seo^{4,5} & Hidehiko Ogawa^{1,3}

¹Department of BioScience, and ²Department of Applied Science, Tokyo University of Agriculture, Setagaya-ku, Tokyo 156-8502, Japan

³Bio-oriental Technology Research Advancement Institution (BRAIN), Minami-ku, Tokyo 105-0001, Japan

⁴MacroGen Inc, Chongno-Ku, Seoul 110-061, Korea

⁵Department of Biochemistry, Seoul National University College of Medicine, Chongno-Ku, Seoul 110-799, Korea



Mouse Oligo 11K

콘텐츠 및 기반 요소기술 개발

국가 연구개발 과제 및 칩 전문기업의 연구개발 등을 통하여 경쟁력 확보

국내 바이오 칩 산업

업 체	제 품
마크로젠	지놈 칩, 올리고 칩
디지털 지노믹스	cDNA 칩, 올리고 칩
삼성종합기술원	유전성 당뇨 진단 칩
지노믹트리	올리고 칩, HPV, SARS 진단용 칩
바이오 메드랩	HPV, 결핵 진단용 칩
마이진	HPV 진단용 칩
굿젠	암 진단 칩

국내 바이오칩 산업의 발전가능성

• 바이오칩 관련 연구 기반의 확보

- 대규모 과제 지원으로 산학연에 대부분의 요소 기술 확보
- 국강 산업인 IT관련 분야의 활용으로 국제경쟁력의 조기 구축
- 국제 기술 격차가 작아 조기 사업화가 가능

• 비용 대비 높은 임상 연구 능력

- 서구화된 의료기술로 무장한 8만 의료전문인력
- 높은 의료정보화 수준

