



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0128796
(43) 공개일자 2010년12월08일

(51) Int. Cl.

G01N 33/50 (2006.01) G01N 33/553 (2006.01)

B82B 3/00 (2006.01) G01N 21/65 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-0047414

(22) 출원일자 2009년05월29일

심사청구일자 2009년05월29일

(71) 출원인

서강대학교산학협력단

서울 마포구 신수동 1-1 서강대학교

(72) 발명자

강태욱

서울특별시 마포구 창전동 마포태영아파트
110-604

루우크 피. 리

미국 캘리포니아 94720, 버클리, 스탠리 홀 442,
캘리포니아 대학교, 버클리

박영근

인천광역시 남동구 만수4동 주공아파트 217-1004

(74) 대리인

백남훈

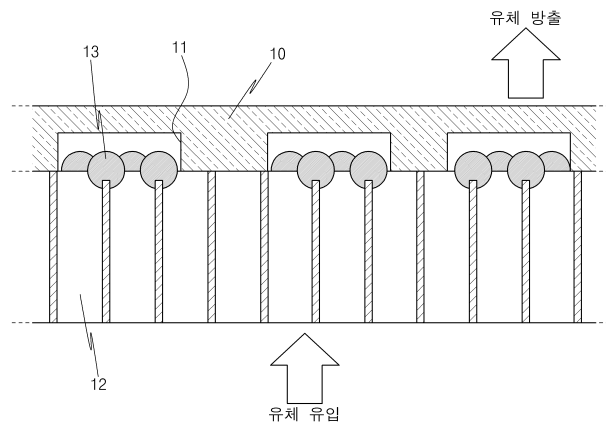
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 바이오 검출칩 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 플라즈모닉스 나노기공이 탑재된 바이오 검출칩 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 나노기공에 셀, DNA, 및 단백질 혼합물을 주입하여 금나노입자에 셀, DNA, 및 단백질 분자들을 흡착시킨 후 SERS의 증폭된 시그널을 측정함으로써, DNA 혼합물의 10^{-12} M 이하 농도를 측정할 수 있고, 본 발명의 고감도 SERS 기술은 랩칩 내의 DNA와 단백질과 같은 바이오 시료의 고감도 측정에 널리 이용될 수 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 M108K0010023-08K1501-02300

부처명 교육과학기술부(지급기관: 한국과학기술연구원)

연구관리전문기관

연구사업명 21C프론티어연구개발사업(사업명: 나노소재기술개발사업)

연구과제명 바이오의학용을 위한 스마트 플라즈몬 나노구조의 설계, 제작 및 응용플랫폼개발

기여율

주관기관 서강대학교 산학협력단

연구기간 2008년 04월 01일~2012년 12월 31일

특허청구의 범위

청구항 1

검출대상 물질이 이동가능한 나노기공(12)이 형성된 나노구조물(14);

상기 나노기공(12)의 사이 벽에 배열된 나노입자;

상기 나노입자를 커버하기 위해 나노구조물(14)의 상단에 장착된 상부캡(10)을 포함하고, 상기 나노기공(12)을 통해 검출대상 물질을 주입하여 나노입자에 흡착시킨 후, 검출대상 물질의 라만 신호를 측정하는 바이오 검출칩.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 나노입자는 금 또는 은 나노입자인 것을 특징으로 하는 바이오 검출칩.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 나노기공(12)은 수직 또는 수평으로 배열된 것을 특징으로 하는 바이오 검출칩.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 나노기공(12)은 5~20nm의 직경을 갖는 것을 특징으로 하는 바이오 검출칩.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 상부캡(10)은 내부에 복수의 채널(11)을 갖는 것을 특징으로 하는 바이오 검출칩.

청구항 6

나노기공(12)이 형성된 나노구조물(14)을 제작하는 단계;

상기 나노구조물(14) 위에 나노입자를 증착하는 단계;

상기 나노입자를 열처리를 통해 나노기공(12) 사이 벽에 배열하는 단계;

상기 나노입자 위에 멀티 채널(11)을 갖는 상부캡(10)을 형성하는 단계를 포함하는 바이오 검출칩의 제조방법.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 나노구조물(14)을 제작하는 단계는 나노기공(12)을 수직으로 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오 검출칩의 제조방법.

청구항 8

청구항 6에 있어서,

상기 나노구조물(14)을 제작하는 단계는 나노기공(12)을 수평으로 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오 검출칩의 제조방법.

청구항 9

나노구조물(14)에 배열된 다수의 나노기공(12)에 검출대상물질을 주입하는 단계;

상기 나노기공(12) 사이 벽에 형성된 나노입자에 검출대상물질을 흡착시키는 단계; 및

상기 나노입자 주위에 있는 검출대상물질의 라만신호를 측정하여 검출대상물질의 농도를 검출하는 단계를 포함하는 바이오 검출방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 극소농도의 셀(cell), DNA, 및 단백질을 분석하는 나노 바이오 칩에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 바이오칩은 크게 마이크로플루이드칩과 바이오어레이칩으로 분류할 수 있다. 바이오어레이칩은 DNA칩, 단백질칩, 저분자칩, 세포칩 등으로 분류된다.

[0003] 나노-바이오칩이란 나노기술을 접목하여 기존 바이오칩을 소형화 하거나 감도를 향상 시키거나, 기존 기술로 불가능하였던 스마트 기능을 수행할 수 있는 시스템이라 할 수 있다.

[0004] 특히, 자기조립 방법을 이용한 나노기공물질 제조, 금나노 입자제조, 극소농도의 분자를 검출하기 위한 광학기술이 요구되는 분야이다.

[0005] 그러나, 이 분야의 종래기술은 금나노 입자의 분산성 및 규칙성의 한계, 나노기공 배열의 한계 등에 의하여 10^{-12} M 이하의 농도를 측정하는데 제한이 있었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

[0006] 본 발명은 상기와 같은 점을 감안하여 안출한 것으로서, 플라즈모닉스 나노기공을 도입하여 금/은 나노입자를 나노기공 주변에 일정하게 배열하고 나노기공에서 발생한 광학적 공명과 결합하여 셀, DNA, 및 단백질의 검출 감도를 향상시킬 수 있는 바이오 검출칩 및 이의 제조방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

과제 해결수단

[0007] 상기한 목적은 검출대상 물질이 이동가능한 나노기공이 형성된 나노구조물; 상기 나노기공의 사이 벽에 배열된 나노입자; 상기 나노입자를 커버하기 위해 나노구조물의 상단에 장착된 상부캡을 포함하고, 상기 나노기공을 통해 검출대상 물질을 주입하여 나노입자에 흡착시킨 후, 검출대상 물질의 라만 신호를 측정하는 바이오 검출칩에 의해 달성된다.

[0008] 본 발명의 다른 측면은 나노기공이 형성된 나노구조물을 제작하는 단계; 상기 나노구조물 위에 나노입자를 증착하는 단계; 상기 나노입자를 열처리를 통해 나노기공 사이 벽에 배열하는 단계; 상기 나노입자 위에 멀티 채널

을 갖는 상부캡을 형성하는 단계를 포함하는 바이오 검출칩의 제조방법에 의해 달성된다.

[0009] 본 발명의 또 다른 측면은 나노구조물에 배열된 다수의 나노기공에 검출대상물질을 주입하는 단계; 상기 나노기공 사이 벽에 형성된 나노입자에 검출대상물질을 흡착시키는 단계; 및 상기 나노입자 주위에 있는 검출대상물질의 라만신호를 측정하여 검출대상물질의 농도를 검출하는 단계를 포함하는 바이오 검출방법에 의해 달성된다.

효 과

[0010] 이에 따라 본 발명에 따른 바이오 검출칩 및 이의 제조방법에 의하면, 나노기공에 셀, DNA, 및 단백질 혼합물을 주입하여 금나노입자에 셀, DNA, 및 단백질 분자들을 흡착시킨 후 SERS 의 증폭된 시그널을 측정함으로써, DNA 혼합물의 10^{-12} M 이하 농도를 측정할 수 있고, 본 발명의 고감도 SERS 기술은 랩칩 내의 DNA와 단백질과 같은 바이오 시료의 고감도 측정에 널리 이용될 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0011] 이하, 본 발명의 바람직한 실시예를 첨부도면을 참조로 상세하게 설명한다.

[0012] 첨부한 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 바이오 검출칩을 나타내는 구성도이다,

[0013] 본 발명은 플라즈모닉스 나노기공(12)이 탑재된 바이오 검출장치 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 나노기공(12)에 세포, DNA, 및 단백질 혼합물을 주입하여 금 나노 입자에 단백질 등 혼합물을 흡착시킨 후 SERS(Surface-enhanced Raman scattering)의 증폭된 시그널을 측정함으로써, 극소농도(10^{-12} M)의 분자를 검출할 수 있는 바이오 검출장치 및 방법에 관한 것이다.

[0014] 본 발명의 바이오 검출장치는 수직 또는 수평으로 배열된 플라즈모닉스(Plasmonics) 나노기공(12)이 형성된 나노구조물(14)과, 상기 나노기공(12) 주변에 일정하게 배열된 나노입자와, 상기 나노기공(12)의 상부를 커버하는 랩온어칩(Lab on a chip)을 포함한다.

[0015] 플라즈모닉스 나노기공(12)은 이미 형성된 나노기공에 플라즈몬 현상을 구현할 수 있는 탐침제가 탑재된 것이다. 상기 나노기공의 입/출구 주변에 금/은 층을 증착하여 형성하고, 여기에 고온열처리를 통하여 비젯음 현상을 유도하면 금/은 나노입자(13)는 구형에 접근하는 형태로 나노기공(12)의 입/출구 주변에 형성된다.

[0016] 이렇게 형성된 나노입자(13)는 균일한 입자크기와 거리간격을 유지하게 된다. 따라서 자유이온의 수집증폭이 발생하게 되고, 이러한 현상을 응용하면 극소농도의 물질의 검출이 가능하다.

[0017] 한편, 나노기공(12)은 자기조립방법을 응용하여 합성하는데, 여기서 자기조립방법은 고분자 또는 분자들 간의 상호인력에 의하여 비결정성의 물질이 자체적으로 결정성을 갖게 만드는 방법이다.

[0018] 이러한 방법을 이용하여 결정을 가지는 고분자 구조체를 만들고, 단단한 구조를 형성할 수 있는 무기물로 표면에 반응을 유도하면 나노구조물(14)을 형성할 수 있다.

[0019] 나노기공(12)은 고분자구조체를 형성할 때 기공구조의 주형을 형성하고, 무기물을 표면에 반응시키면 형성할 수 있다. 이때, 완벽한 기공형태를 형성하기 위하여 내부 고분자는 연소 등의 방법을 통하여 제거된다.

[0020] 상기 나노구조물(14)은 나노기공(12)이 수직 또는 수평으로 배열된 나노기공(12)성 물질이고, 나노기공(12)은 내부에 검출 및 분석 대상인 유체의 흐름을 형성하는 역할을 하고, 또한, 상기 나노기공(12)은 분석물질의 필터 역할 및 나노입자의 구조를 제어하는 역할을 겸한다. 이때, 나노기공(12)의 하단부로 상기 유체가 유입되고, 나노기공(12) 사이의 벽 상단부에 나노입자가 증착된다.

[0021] 여기서, 상기 나노기공(12)은 5 ~ 20nm의 직경을 갖는 것이 바람직하다. 나노기공(12)의 직경과 금나노층의 비가 10:1 인 경우에 최적의 입자크기가 형성되는데, 나노기공(12)이 5 nm 미만이면 금나노 층의 두께를 0.5 nm 로 증착해야 하나, 이것은 작업범위와 오차범위가 겹치는 영역으로 불균일한 금 나노입자(13)가 형성될 수 있다.

[0022] 그리고, 기공의 크기가 20 nm를 초과하게 되면 DNA 및 단백질을 선택적으로 분리, 검출 할 수있는 영역을 초과

하기 때문에 적절한 직경이 될 수 없다.

- [0023] 상기 나노입자(13)는 은이나 금 나노입자인 것이 바람직하다. 왜냐하면, 구리, 니켈, 팔라듐 등과 같은 금속도 사용가능하지만, 후술할 라만(Raman) 신호의 증가율이 작기 때문이다.
- [0024] 상기 나노구조물(14)의 상단에는 멀티채널(11)을 갖는 상부캡(10)이 장착되고, 상기 멀티채널(11)의 내부에 나노입자가 위치한다. 상기 상부캡(10)은 PDMS(Poly-dimethylsiloxane)의 고분자물질로 제작될 수 있다. 또한, 상기 상부캡(10)에는 대상 유체를 배출시킬 수 있는 배출구가 형성된다.
- [0025] 본 발명에 따른 바이오 검출장치의 제조방법은 자기조립 방법을 이용하여 나노기공(12)물질을 실리콘 위에 증착한 다음, 금나노입자(13)를 증착하고 열처리 후 나노기공(12) 주변에 금/은 나노입자를 패터닝 한다. 그다음, PDMS 고분자 물질을 반도체 공정을 이용하여 실리콘기판위에 패터닝한 다음, 멀티 채널(11)을 갖는 상부캡(10)을 장착하여 랩온어 칩을 제작한다.
- [0026] 상기와 같이 제작된 랩칩의 나노기공(12)에 셀(cell), DNA, 및 단백질 혼합물을 주입하여 금 나노입자에 셀, DNA, 및 단백질 분자들을 흡착시킨 후 SERS의 증폭시킨 시그널을 측정한다. 이때, 측정된 DNA 혼합물의 측정 한계는 10^{-12} M 정도로서, 저농도를 관측하는 것이 가능하다.
- [0027] 본 발명의 고감도 광산란 증폭 기술은 랩칩 내의 DNA와 단백질과 같은 바이오 시료의 고감도 측정에 널리 이용할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 일실시예에 따른 바이오 검출칩은 수직으로 배열된 나노기공성 구조물을 사용한다. 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 바이오 검출칩의 제조방법을 나타내는 공정도이다.
- [0029] 먼저, 플라즈모닉스 나노기공(12)이 수직으로 배열된 나노구조물(14)을 제작한다.
- [0030] 자기조립 방법을 이용하여 수직구조의 결정을 가지는 고분자 구조체를 만든다. HCl, H₂O, 플루로닉(Pluronic) F127 을 1: 1 ~ 1000:1~1000의 몰비로 혼합하여 용액을 제조한다.
- [0031] 여기에 Si, Al, Ti 용액을 투입하여 혼합시킨 후 2시간 이상 상온 보관한다. 상기 제조된 용액을 유리 및 웨이퍼 위에 스핀코팅을 통하여 증착한다. 이때 적용되는 코팅속도는 10^{-5} m/sec ~ 10^2 m/sec 이다. 완성된 필름의 구조를 형성하기 위하여 하루이상 상온에서 보관한다. 이후 내부의 고분자 구조체를 제거하기 위하여 300 ~ 500도 이상에서 연소한다.
- [0032] 그 다음, 나노구조물(14)의 상단부에 수평으로 레지스트(15)를 증착한 후, 금 나노입자를 증착하기 위해 마스크(16)를 이용하여 패터닝한다. 이때, 마스크(16)에 의해 가려진 부분을 제외한 나머지 부분의 레지스트(15)는 자외선에 의해 노출되어 식각된다.
- [0033] 계속해서, 상기 마스크(16)를 제거하고 잔류 레지스트(15)와, 레지스트(15)가 식각된 나노구조물(14) 위에 금나노입자(13)를 증착한 다음, 잔류 레지스트(15)를 제거한다.
- [0034] 그다음, 증착된 잔류 금나노입자(13)를 열처리하여 나노기공(12) 사이 벽에 일정하게 패터닝한다. 그리고, 나노기공(12) 주변에 배열된 금나노입자(13)를 커버하기 위해 멀티 채널(11)을 갖는 상부캡(10)을 반도체 공정을 이용하여 나노구조물(14) 위에 고정한다. 이때, 상기 상부캡(10)은 PDMS 고분자 물질을 이용하여 반도체 공정에 의해 실리콘 기판 위에 패터닝되어 제작된다.
- [0035] 본 발명의 다른 실시예에 따른 바이오 검출칩의 제조방법은 수평으로 배열된 나노기공성 물질을 사용한다. 도 3은 본 발명의 다른 실시예에 따른 바이오 검출칩의 제조방법을 나타내는 공정도이다.
- [0036] 먼저, 실리콘기판(26) 위에 플라즈모닉스 나노기공(12)이 수평으로 배열된 나노구조물(24)을 제작한다.
- [0037] 자기조립 방법을 이용하여 수평구조의 결정을 가지는 고분자 구조체를 만든다. HCl, H₂O, Pluronic F127을 1: 1 ~ 1000:1~1000의 몰비로 혼합하여 용액을 제조한다.
- [0038] 여기에 Si, Al, Ti 용액을 투입하여 혼합시킨 후 2시간 이상 상온 보관한다. 상기 제조된 용액을 유리 및 웨이퍼 위에 딥코팅을 하여 증착한다. 이때 적용되는 코팅속도는 500 ~ 5000 rpm이고, 시간은 1분에서 10분 사이이다.
- [0039] 완성된 필름의 구조를 형성하기 위하여 하루 이상 상온에서 보관한다. 이후 내부의 고분자 구조체를 제거하기

위하여 300 ~ 500도 이상에서 연소한다.

[0040] 그 다음, 수평으로 배열된 나노구조물(24) 위에 레지스트(15)를 증착한 후, 자외선 노광(UV exposure)을 실시하여 패터닝한다. 계속해서 패터닝된 부분을 일정각도로 경사지게 이온밀링을 한다.

[0041] 그 다음, 상기 이온밀링된 면 중 수평선을 기준으로 예를 들어 120도를 이루는 면에 금나노입자(13)를 증착한 후, 레지스트(15)를 제거한다.

[0042] 그 다음, 증착된 금나노입자(13)를 열처리(Anealing)하여 나노기공(12) 사이의 주변 벽에 일정하게 패터닝한 후, PDMS 고분자 물질을 이용하여 상부캡(20)을 커버한다.

[0043] 상기와 같은 방법에 의해 제조된 바이오 검출칩의 검출 및 분석방법을 설명하면 다음과 같다.

[0044] 제조된 바이오 검출칩의 입구로 분석대상 DNA 및 바이오 고분자가 삼투압 및 펌프 등을 통하여 유입되고, 기공 내부에서 상기 물질(DNA 및 바이오 고분자)이 선형화 될 수 있다.

[0045] 이러한 흐름이 나노크기로 균일하게 배열된 금/은 사이의 에너지 증폭을 유도하는 나노플라스몬 현상에 의하여 각 물질의 라만시그널이 증폭된다. 이 증폭된 SERS 시그널을 통하여 극소농도 분석 및 DNA등의 배열분석이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 바이오 검출칩을 나타내는 구성도

[0047] 도 2는 본 발명의 일실시예에 따른 바이오 검출칩의 제조방법을 나타내는 공정도

[0048] 도 3은 본 발명의 다른 실시예에 따른 바이오 검출칩의 제조방법을 나타내는 공정도

[0049] <도면의 주요부분에 대한 부호의 설명>

[0050] 10,20 : 상부캡 11 : 채널

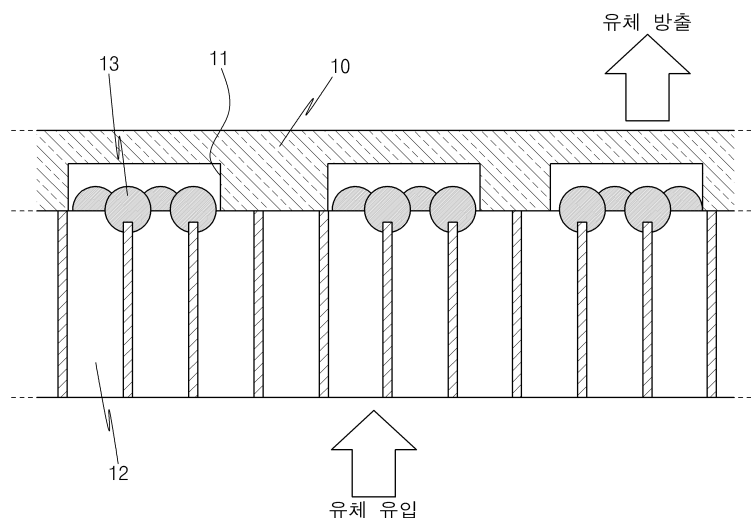
[0051] 12 : 나노기공 13 : 나노입자

[0052] 14,24 : 나노구조물 15 : 레지스트

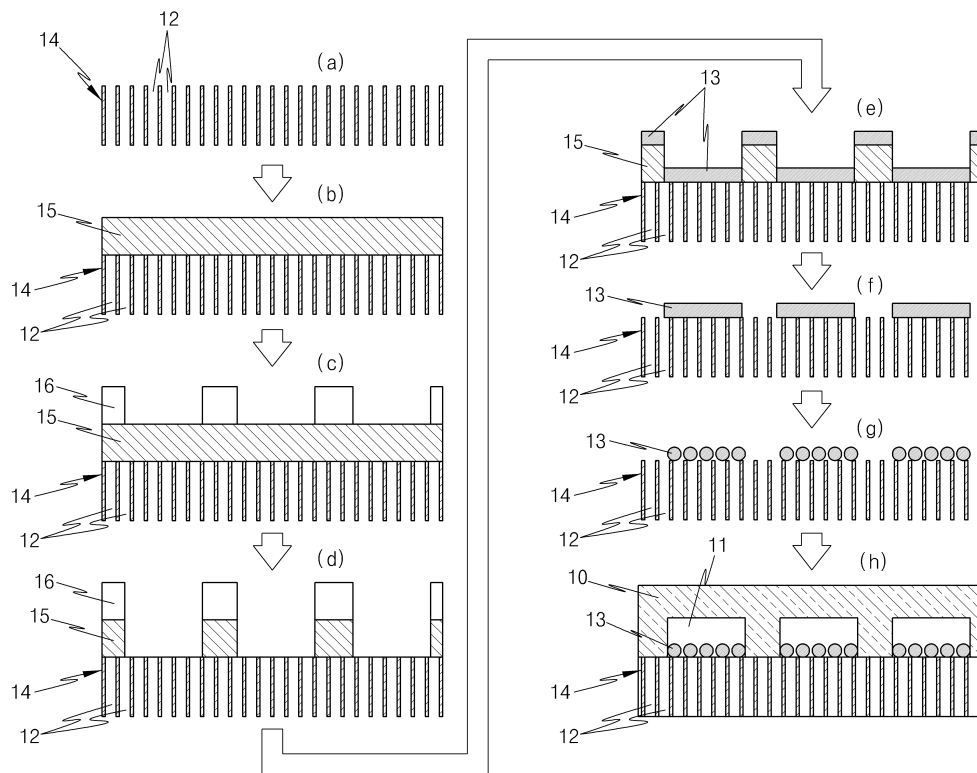
[0053] 16 : 마스크 26 : 기관

도면

도면1



도면2



도면3

