



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0105366  
(43) 공개일자 2022년07월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C12M 1/00 (2006.01) B01D 61/02 (2006.01)  
C12Q 1/6806 (2018.01)

(52) CPC특허분류  
C12M 47/06 (2013.01)  
B01D 61/027 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0007963

(22) 출원일자 2021년01월20일

심사청구일자 2021년01월20일

(71) 출원인  
서울대학교산학협력단  
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)

(72) 발명자  
김기범  
서울특별시 강남구 봉은사로 113길 25, 1101호 (삼성동, 강변삼부아파트)

(74) 대리인  
유중우

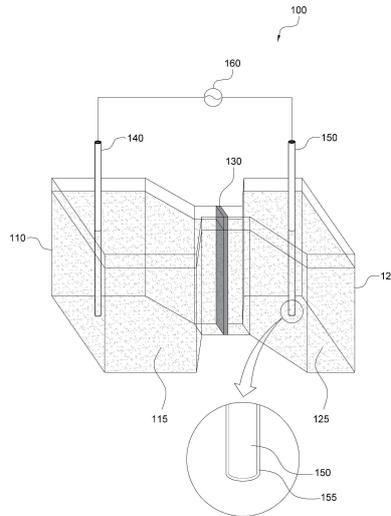
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 나노필터를 이용한 바이오 분자 추출 장치 및 방법

(57) 요약

본 발명은 바이오 분자 추출 장치에 및 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 나노필터를 이용하여 핵산을 추출하는 장치 및 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일 실시예는 추출 대상이 되는 바이오 분자를 포함하는 시료를 포함하는 제1 용액과 추출 후의 바이오 분자를 담지하는 제2 용액 사이에 배치되며, 나노포어(nanopore)가 형성되어 있는 나노필터; 상기 제1 용액 내에 침지되는 제1 전극; 상기 제2 용액 내에 침지되는 제2 전극; 상기 제1 전극과 상기 제2 전극과 전기적으로 연결되는 교류 전원; 및 상기 제2 전극 표면에 형성되어 있는 다공성 산화막;을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류  
*C12N 15/1017* (2013.01)  
*C12Q 1/6806* (2018.05)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711116230
과제번호	2013M3A6B2078943
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	글로벌프론티어지원(R&D)
연구과제명	3D 나노기반 하이브리드 구조체 제작 플랫폼 및 나노IVD 시스템 통합 기술 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	한국기계연구원
연구기간	2020.01.01 ~ 2020.12.31

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

추출 대상이 되는 바이오 분자를 포함하는 시료를 포함하는 제1 용액과 추출 후의 바이오 분자를 담지하는 제2 용액 사이에 배치되며, 나노포어(nanopore)가 형성되어 있는 나노필터;

상기 제1 용액 내에 침지되는 제1 전극;

상기 제2 용액 내에 침지되는 제2 전극;

상기 제1 전극과 상기 제2 전극과 전기적으로 연결되는 교류 전원; 및

상기 제2 전극 표면에 형성되어 있는 다공성 산화막;을 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제2 용액을 교환하는 용액 교환수단;을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 교류 전원은,

상기 교류 전원을 통해 인가되는 전압 중 기설정된 비율 이상의 전압이 상기 제1 용액과 상기 제2 용액에 인가 되도록 하는 주파수의 교류 전류를 인가하는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 교류 전원은,

상기 제1 용액과 상기 제1 전극에 형성된 전하 이동(charge transfer)에 대한 제1 계면저항과 상기 제2 용액과 상기 제2 전극에 형성된 전하 이동에 대한 제2 계면저항이 무시될 수 있는 주파수의 교류 전류를 인가하는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 교류 전원은,

상기 교류 전원을 통해 인가되는 전압 중 상기 제1 용액과 상기 제2 용액에 인가되는 전압이 상기 나노포어에 인가되는 전압, 상기 제1 용액과 상기 제1 전극 사이의 계면에 인가되는 전압 및 상기 제2 용액과 상기 제2 전극 사이의 계면에 인가되는 전압보다 큰 전압이 인가되도록 하는 주파수의 교류 전류를 인가하는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 교류 전원의 주파수는 10 Hz 이상이고  $10^6$  Hz 이하인 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 교류 전원은,

상기 바이오 분자를 포함하는 시료의 농도가 증가함에 따라 더 큰 주파수의 교류 전류를 인가하는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 교류 전원은 오프셋 전압이 더 인가되는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 제1 용액은 핵산 분자를 포함하는 시료이고,

상기 제2 용액은 증류수, 완충액, 또는 PCR(Polymerase Chain Reaction) 반응액인 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 10

제9항에 있어서,

상기 핵산 분자를 포함하는 시료는 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 땀, 눈물, 조직 또는 세포 파쇄액인 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 장치.

#### 청구항 11

나노포어(nanopore)가 형성되어 있는 나노필터에 의해 구분된 두 구획에 각각 추출 대상이 되는 바이오 분자를 포함하는 시료를 포함하는 제1 용액과 추출 후의 바이오 분자를 담지하기 위한 제2 용액을 위치시키는 단계;

상기 제1 용액에 침지되어 있는 제1 전극과 상기 제2 용액에 침지되어 있고 표면에 다공성 산화막이 형성되어 있는 제2 전극에 전기적으로 연결되어 있는 교류 전원을 통해 교류 전류를 인가하여, 상기 제1 용액에 포함되어 있는 바이오 분자를 추출하여 상기 제2 전극 표면에 형성되어 있는 다공성 산화막에 흡착시키는 단계;

상기 제2 용액을 교환하는 단계; 및

상기 제2 전극에 바이어스를 인가하여 상기 다공성 산화막에 흡착되어 있는 바이오 분자를 탈착시키는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 방법.

#### 청구항 12

나노포어(nanopore)가 형성되어 있는 나노필터에 의해 구분된 두 구획에 각각 추출 대상이 되는 바이오 분자를 포함하는 시료를 포함하는 제1 용액과 추출 후의 바이오 분자를 담지하기 위한 제2 용액을 위치시키는 단계;

상기 제1 용액에 침지되어 있는 제1 전극과 상기 제2 용액에 침지되어 있고 표면에 다공성 산화막이 형성되어 있는 제2 전극에 전기적으로 연결되어 있는 교류 전원을 통해 교류 전류를 인가하여, 상기 제1 용액에 포함되어 있는 바이오 분자를 추출하여 상기 제2 전극 표면에 형성되어 있는 다공성 산화막에 흡착시키는 단계;

상기 바이오 분자가 흡착되어 있는 제2 전극을 제3 용액에 침지시키는 단계; 및

상기 제2 전극에 바이어스를 인가하여 상기 다공성 산화막에 흡착되어 있는 바이오 분자를 탈착시키는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 방법.

#### 청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서,

상기 교류 전원은 오프셋 전압이 더 인가되는 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서,

상기 바이어스는 상기 오프셋 전압과 반대되는 극성인 것을 특징으로 하는 바이오 분자 추출 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 바이오 분자 추출 장치에 및 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 나노필터를 이용하여 핵산을 추출하는 장치 및 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 최근 세포, 박테리아 또는 바이러스와 같은 생물학적 시료로부터 핵산을 추출하기 위한 기술에 관하여 많은 연구가 이루어지고 있다.

[0003] 일반적으로, 생물학적 물질에서 핵산을 분리하는 방식은 세 가지로 나눌 수 있는데 마그네틱 비드를 사용하여 자석으로 흡착된 핵산을 분리해내는 방법, 실리카겔이 충전된 컬럼을 이용해서 용액을 용출하는 방법으로 컬럼 내에 DNA가 포함된 용액을 충전한 후 음압을 가하여 용액을 제거한 후 DNA를 실리카겔로부터 떨어뜨리는 방법, 그리고 최근에는 핵산과 특이적으로 결합하는 실리카나 유리섬유를 멤브레인으로 제조한 후, 상기 멤브레인이 하면에 구비된 필터 키트를 전기영동용 튜브에 삽입한 후 원심분리를 이용하여 DNA 분자를 분리하는 방법 등 사용되기도 한다.

[0004] 실리카나 유리섬유는 단백질, 세포 대사 물질들과 결합 비율이 낮으므로 상대적으로 높은 농도의 핵산을 얻을 수 있다. 그러나, 자성입자를 이용하는 대부분의 핵산 추출 장비는 종래의 기술을 단순히 자동화한 것으로, 장비의 부피가 크고, 추출 과정 중 피펫 등에 묻은 용액이 다른 시험용기에 떨어져, 교차오염이 발생할 수 있다는 문제점이 있고, 원심분리방식은 처리할 수 있는 시료의 개수가 제한되어 있으며 유리섬유를 이용하는 방법은 많은 처리 단계를 수행해야 하기 때문에 많은 시간이 소요되는 단점이 있다. 이외에도 현재의 핵산 추출방법은 시료의 종류에 따라 제거 효율이 달라진다가나 추출되는 핵산의 양이 감소한다거나 실험시간의 증가 등의 문제점을 초래할 수 있다.

[0005] 이러한 문제점을 해결하기 위해, 대한민국 공개특허 제10-2018-0073353호에서는 나노포어가 형성되어 있는 나노필터에 의해 구분되는 두 용액에 직류 전류를 인가하여 핵산을 추출하는 장치 및 방법을 개시하고 있다. 이러한 나노필터를 이용한 핵산 추출 방법은 종래의 방법보다 저전력으로 신속히 핵산을 분리할 수 있으나, 핵산 추출 효율이 2~5% 정도로 높지 않은 문제점이 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0006] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 상술한 문제점을 해결하기 위한 것으로, 나노필터를 이용하여 바이오 분자를 추출함에 있어, 바이오 분자 추출 효율을 높이고, 보다 깨끗한 상태의 바이오 분자를 추출하는 장치 및 방법을 제공함에 있다. 그러나 이러한 과제는 예시적인 것으로, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

**과제의 해결 수단**

[0007] 상기의 과제를 해결하기 위한 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일 실시예는 추출 대상이 되는 바이오 분자를 포함하는 시료를 포함하는 제1 용액과 추출 후의 바이오 분자를 담지하는 제2 용액 사이에 배치되며, 나노포어(nanopore)가 형성되어 있는 나노필터; 상기 제1 용액 내에 침지되는 제1 전극; 상기 제2 용액 내에 침지되는 제2 전극; 상기 제1 전극과 상기 제2 전극과 전기적으로 연결되는 교류 전원; 및 상기 제2 전극 표면에 형성되어 있는 다공성 산화막;을 포함한다.

[0008] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 제2 용액을 교환하는 용액 교환수단;을 더 포함할 수 있다.

- [0009] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 교류 전원은, 상기 교류 전원을 통해 인가되는 전압 중 기설정된 비율 이상의 전압이 상기 제1 용액과 상기 제2 용액에 인가되도록 하는 주파수의 교류 전류를 인가할 수 있다.
- [0010] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 교류 전원은, 상기 제1 용액과 상기 제1 전극에 형성된 전하 이동(charge transfer)에 대한 제1 계면저항과 상기 제2 용액과 상기 제2 전극에 형성된 전하 이동에 대한 제2 계면저항이 무시될 수 있는 주파수의 교류 전류를 인가할 수 있다.
- [0011] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 교류 전원은, 상기 교류 전원을 통해 인가되는 전압 중 상기 제1 용액과 상기 제2 용액에 인가되는 전압이 상기 나노포어에 인가되는 전압, 상기 제1 용액과 상기 제1 전극 사이의 계면에 인가되는 전압 및 상기 제2 용액과 상기 제2 전극 사이의 계면에 인가되는 전압보다 큰 전압이 인가되도록 하는 주파수의 교류 전류를 인가할 수 있다.
- [0012] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 교류 전원의 주파수는 10 Hz 이상이고  $10^6$  Hz 이하일 수 있다.
- [0013] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 교류 전원은, 상기 바이오 분자를 포함하는 시료의 농도가 증가함에 따라 더 큰 주파수의 교류 전류를 인가할 수 있다.
- [0014] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 교류 전원은 오프셋 전압이 더 인가될 수 있다.
- [0015] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 제1 용액은 핵산 분자를 포함하는 시료이고, 상기 제2 용액은 증류수, 완충액, 또는 PCR(Polymerase Chain Reaction) 반응액일 수 있다.
- [0016] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 핵산 분자를 포함하는 시료는 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 땀, 눈물, 조직 또는 세포 파쇄액일 수 있다.
- [0017] 상기의 과제를 해결하기 위한 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 방법의 일 실시예는 나노포어(nanopore)가 형성되어 있는 나노필터에 의해 구분된 두 구획에 각각 추출 대상이 되는 바이오 분자를 포함하는 시료를 포함하는 제1 용액과 추출 후의 바이오 분자를 담지하기 위한 제2 용액을 위치시키는 단계; 상기 제1 용액에 침지되어 있는 제1 전극과 상기 제2 용액에 침지되어 있고 표면에 다공성 산화막이 형성되어 있는 제2 전극에 전기적으로 연결되어 있는 교류 전원을 통해 교류 전류를 인가하여, 상기 제1 용액에 포함되어 있는 바이오 분자를 추출하여 상기 제2 전극 표면에 형성되어 있는 다공성 산화막에 흡착시키는 단계; 상기 제2 용액을 교환하는 단계; 및 상기 제2 전극에 바이어스를 인가하여 상기 다공성 산화막에 흡착되어 있는 바이오 분자를 탈착시키는 단계;를 포함한다.
- [0018] 상기의 과제를 해결하기 위한 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 방법의 다른 실시예는 나노포어(nanopore)가 형성되어 있는 나노필터에 의해 구분된 두 구획에 각각 추출 대상이 되는 바이오 분자를 포함하는 시료를 포함하는 제1 용액과 추출 후의 바이오 분자를 담지하기 위한 제2 용액을 위치시키는 단계; 상기 제1 용액에 침지되어 있는 제1 전극과 상기 제2 용액에 침지되어 있고 표면에 다공성 산화막이 형성되어 있는 제2 전극에 전기적으로 연결되어 있는 교류 전원을 통해 교류 전류를 인가하여, 상기 제1 용액에 포함되어 있는 바이오 분자를 추출하여 상기 제2 전극 표면에 형성되어 있는 다공성 산화막에 흡착시키는 단계; 상기 바이오 분자가 흡착되어 있는 제2 전극을 제3 용액에 침지시키는 단계; 및 상기 제2 전극에 바이어스를 인가하여 상기 다공성 산화막에 흡착되어 있는 바이오 분자를 탈착시키는 단계;를 포함한다.
- [0019] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 교류 전원은 오프셋 전압이 더 인가될 수 있다.
- [0020] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일부 실시예들에 있어서, 상기 바이어스는 상기 오프셋 전압과 반대되는 극성일 수 있다.

**발명의 효과**

- [0021] 본 발명에 따르면, 나노필터를 이용하여 바이오 분자를 추출하는 시스템에서, 일정 주파수 이상의 교류 전류와 오프셋 전압을 인가하게 되면 바이오 분자의 추출 효율을 현저히 증가할 수 있게 된다.
- [0022] 또한, 추출된 바이오 분자가 포함된 용액에 침지되어 있는 전극 표면에 다공성 산화막을 형성하여 보다 깨끗한

바이오 분자를 추출할 수 있게 된다.

[0023] 그러나 이러한 효과는 예시적인 것으로, 상기에 기술된 효과에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

**도면의 간단한 설명**

[0024] 도 1은 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 일 실시예를 개략적으로 나타낸 도면이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 바이오 분자 추출 장치에 사용되는 나노필터의 제조공정을 개략적으로 나타낸 도면이다.

도 3은 도 2에 개시된 제조공정으로 제조된 나노필터의 전자주사현미경(SEM)사진을 나타낸 도면이다.

도 4는 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치의 전기화학적 회로(electrochemical circuit)를 개략적으로 나타낸 도면이다.

도 5는 도 4에 도시된 전기화학적 회로를 전기화학적 임피던스 분석법(Electrochemical Impedance Spectroscopy, EIS)을 이용하여 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

도 6은 바이오 분자 포함하는 시료의 농도 변화에 따른 전기화학적 임피던스 분석법을 이용하여 분석한 결과를 나타낸 도면이다.

도 7은 초기 DNA 농도에 따른 추출 효율을 나타낸 도면이다.

도 8은 박테리아 초기 농도에 따른 추출 효율을 나타낸 도면이다.

도 9는 인가되는 교류 전류의 주파수에 따른 추출 효율을 나타낸 도면이다.

도 10은 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 방법의 일 실시예를 나타낸 흐름도이다.

도 11은 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 방법의 다른 실시예를 나타낸 흐름도이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0025] 본 발명의 실시예들은 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위하여 제공되는 것이며, 하기 실시예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 오히려, 이들 실시예는 본 개시를 더욱 충실하고 완전하게 하고, 당업자에게 본 발명의 사상을 완전하게 전달하기 위하여 제공되는 것이다. 또한, 도면에서 각 층의 두께나 크기는 설명의 편의 및 명확성을 위하여 과장된 것이다.

[0026] 명세서 전체에 걸쳐서, 막, 영역 또는 기판과 같은 하나의 구성요소가 다른 구성요소 "상에", "적층되어" 또는 "커플링되어" 위치한다고 언급할 때는, 상기 하나의 구성요소가 직접적으로 다른 구성요소 "상에", "적층되어" 또는 "커플링되어" 접촉하거나, 그 사이에 개재되는 또 다른 구성요소들이 존재할 수 있다고 해석될 수 있다. 반면에, 하나의 구성요소가 다른 구성요소 "직접적으로 상에", "직접 적층되어", 또는 "직접 커플링되어" 위치한다고 언급할 때는, 그 사이에 개재되는 다른 구성요소들이 존재하지 않는다고 해석된다. 균일한 부호는 균일한 요소를 지칭한다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "및/또는"은 해당 열거된 항목 중 어느 하나 및 하나 이상의 모든 조합을 포함한다. 또한, 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자나 부재를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.

[0027] 본 명세서에서 '제1', '제2' 등의 용어가 다양한 부재, 부품, 영역, 층들 및/또는 부분들을 설명하기 위하여 사용되지만, 이들 부재, 부품, 영역, 층들 및/또는 부분들은 이들 용어에 의해 한정되어서는 안됨은 자명하다. 이들 용어는 하나의 부재, 부품, 영역, 층 또는 부분을 다른 영역, 층 또는 부분과 구별하기 위하여만 사용된다. 따라서, 이하 상술할 제1 부재, 부품, 영역, 층 또는 부분은 본 발명의 가르침으로부터 벗어나지 않고서도 제2 부재, 부품, 영역, 층 또는 부분을 지칭할 수 있다.

[0028] 또한, "상의" 또는 "위의" 및 "하의" 또는 "아래의"와 같은 상대적인 용어들은 도면들에서 도해되는 것처럼 다른 요소들에 대한 어떤 요소들의 관계를 기술하기 위해 여기에서 사용될 수 있다. 상대적 용어들은 도면들에서 묘사되는 방향에 무게 추가하여 소자의 다른 방향들을 포함하는 것을 의도한다고 이해될 수 있다. 예를 들어, 도면들에서 소자가 뒤집어 진다면(turned over), 다른 요소들의 상부의 면 상에 존재하는 것으로 묘사되는 요소

들은 상기 다른 요소들의 하부의 면 상에 방향을 가지게 된다. 그러므로, 예로써 든 "상의"라는 용어는, 도면의 특정한 방향에 의존하여 "하의" 및 "상의" 방향 모두를 포함할 수 있다. 소자가 다른 방향으로 향한다면(다른 방향에 대하여 90도 회전), 본 명세서에 사용되는 상대적인 설명들은 이에 따라 해석될 수 있다.

- [0029] 본 명세서에서 사용된 용어는 특정 실시예를 설명하기 위하여 사용되며, 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥상 다른 경우를 분명히 지적하는 것이 아니라면, 복수의 형태를 포함할 수 있다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 경우 "포함한다(comprise)" 및/또는 "포함하는(comprising)"은 언급한 형상들, 숫자, 단계, 동작, 부재, 요소 및/또는 이들 그룹의 존재를 특정하는 것이며, 하나 이상의 다른 형상, 숫자, 동작, 부재, 요소 및/또는 그룹들의 존재 또는 부가를 배제하는 것이 아니다.
- [0030] 이하, 본 발명의 실시예들은 본 발명의 이상적인 실시예들을 개략적으로 도시하는 도면들을 참조하여 설명한다. 도면들에 있어서, 예를 들면, 제조 기술 및/또는 공차(tolerance)에 따라, 도시된 형상의 변형들이 예상될 수 있다. 따라서, 본 발명 사상의 실시예는 본 명세서에 도시된 영역의 특정 형상에 제한된 것으로 해석되어서는 아니 되며, 예를 들면 제조상 초래되는 형상의 변화를 포함하여야 한다.
- [0031] 본 명세서에서 사용되는 "바이오 분자(biomolecule)"는 생물체에 존재하는 분자 및 이온에 대해 넓은 의미로 사용되는 용어로, 세포 분열, 형태형성 또는 발생과 같은 일반적인 생물학적 과정에 필수적인 분자들이다. 생체분자에는 단백질, 탄수화물, 지질, 핵산과 같은 대형 고분자 뿐만 아니라 1차 대사산물, 2차 대사산물, 천연물과 같은 저분자가 포함되며, 예컨대, 핵산(nucleic acid), 엑소좀(exosome) 등이 있을 수 있다.
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 "핵산(nucleic acid)"은 푸린염기 및 피리미딘 염기, 당, 인산으로 이루어진 고분자물질로 발견자 F Miescher는 세포핵에서 발견한 신물질들을 뉴클레인(nuclein)이라 하였고 후에 핵에 다량으로 존재하는 산성물질이라는 뜻으로 핵산이란 명칭이 붙었다. 염기, 펜토오스 및 인산으로 구성된 뉴클레오티드가 인산기에 스테르결합으로 중합되어 긴사슬 모양의 분자를 형성하고 있다. 핵산분자에는 5'→ 3'이라는 방향성(극성; polarity)이 있고 이것은 핵산구조나 기능에 관련된 중요한 특성 중의 하나로 당 부분이 데옥시리보오스인 데옥시리보핵산(DNA), 리보오스인 리보핵산(RNA)으로 대별된다.
- [0033] 본 명세서에서 사용되는 "반도체소자(semiconductor device)"는 반도체를 소재로 하여 만든 회로소자이며 여기에 사용되는 반도체는 실리콘(Si), 게르마늄(Ge), 갈륨아세나이드(GaAs) 등이다. 대부분의 용도에서 열전자소자를 대체해 오고 있다. 이들의 반도체에는 n형/p형/진성(眞性) 등 성질상 구분이 있으며, 그들을 단체(單體)로 또는 몇 개를 서로 접합해서 사용한다. 다이오드나 트랜지스터, 사이리스터 등과 빛이나 방사선을 검출하는 것, 온도를 느끼는 것, 자기장이나 압력에 민감한 것 등 여러 가지 특성의 것이 있는데, 각 방면에서 널리 사용되고 있다.
- [0034] 본 명세서에서 사용되는 "웨이퍼(wafer)"는 반도체 직접 회로를 만드는 재료가 되는 얇은 원판으로 실리콘(Si)이나 갈륨아세나이드(GaAs) 등을 성장시켜 얻은 ingot(단결정 기둥)을 적당한 지름으로 얇게 썬 둥근 판을 말한다.
- [0035] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예를 상세히 설명하기로 한다.
- [0036] 도 1은 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치에 대한 일 실시예를 개략적으로 나타낸 도면이다.
- [0037] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치(100)는 교류 전류를 인가하여 바이오 분자를 추출하는 장치로, 전기장 인가에 의해 나노포어를 통해 이동할 수 있는 바이오 분자를 추출할 때 이용될 수 있으며, 특히 핵산 추출에 이용될 수 있다. 이하에서는 바이오 분자가 핵산인 경우에 대해 설명하나, 본 발명에서 바이오 분자가 핵산으로 한정되는 것은 아니다.
- [0038] 핵산의 추출은 생물학적 연구분야에서 필수적인 단계로 DNA 증폭을 위한 중합 효소 연쇄 반응(PCR)을 위해 다량의 정제된 핵산을 필요로 하는데 종래에는 연구인력의 수작업으로 생물학적 물질 또는 핵산을 분리하였으나 상기 방법은 복잡한 과정으로 인해 많은 시간이 소요됨에 따라 고비용이 발생하고 낮은 생산 수율을 나타내는 등 여러 한계가 존재하였다. 이러한 한계를 극복하기 위해 다양한 생물학적 시료로부터 목적하는 생물학적 물질 또는 핵산을 추출하기 위한 자동화 장치의 제조에 관한 많은 연구가 수행되고 있는데 이러한 점에서 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치(100)는 종래의 복잡한 과정 및 낮은 생산 수율 등 여러 한계점을 극복한 핵산 추출 장치라 할 수 있다.
- [0039] 도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치(100)는 제1 용기(110), 제2 용기(120), 나노 필터(130), 제1 전극(140), 제2 전극(150), 다공성 산화막(155), 교류 전원(160) 및 용액 교환수단(170)을 구

비한다.

- [0040] 제1 용기(110)와 제2 용기(120)는 각각 내부에 수용부가 형성되어 있으며, 제1 용기(110)에는 제1 용액(115)이 담지되며, 제2 용기(120)에는 제2 용액(125)이 담지된다. 제1 용기(110)와 제2 용기(120)는 나노필터(nanofilter, 130)에 의해 구획되며, 나노필터(130)에는 복수의 나노포어(nanopore)가 균일하게 형성되어 있다. 제1 전극(140)은 제1 용기(110)의 수용부에 배치되어 제1 용액(115)에 침지되고, 제2 전극(150)은 제2 용기(120)의 수용부에 배치되어 제2 용액(125)에 침지된다.
- [0041] 제1 용액(115)은 핵산 분자를 포함하는 시료를 포함하고, 제2 용액(125)은 증류수, 완충액, 또는 PCR(Polymerase Chain Reaction) 반응액을 포함한다. 이때, 이때 핵산 분자를 포함하는 시료는 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 땀, 눈물, 조직 또는 세포 파쇄액일 수 있다.
- [0042] 제1 전극(140)과 제2 전극(150)은 알루미늄(Al), 금(Au), 베릴륨(Be), 비스무트(Bi), 코발트(Co), 하프늄(Hf), 인듐(In), 망간(Mn), 몰리브덴(Mo), 니켈(Ni), 납(Pb), 팔라듐(Pd), 백금(Pt), 로듐(Rh), 레늄(Re), 루테튬(Ru), 탄탈륨(Ta), 텔루르(Te), 티타늄(Ti), 텅스텐(W), 아연(Zn), 지르코늄(Zr), 이들의 질화물, 및 이들의 실리사이드 중 어느 하나 또는 그 이상을 포함할 수 있다. 또한, 제1 전극(140)과 제2 전극(150)은 각각 단일층이거나 복합층일 수도 있다.
- [0043] 제2 전극(150)의 표면에는 다공성 산화막(155)이 형성된다. 이와 같이 제2 전극(150)의 표면에 다공성 산화막(155)이 형성되면, 제1 용액(115)에 포함된 바이오 분자가 추출될 때 다공성 산화막(155)에 바이오 분자가 흡착된다. 다공성 산화막(155)에 바이오 분자가 흡착된 형태로 추출이 완료되면, 제2 용액(125)을 깨끗한 용액으로 교환한 이후, 다공성 산화막(155)에 흡착된 바이오 분자를 탈착시키면 보다 깨끗한 상태의 바이오 분자를 추출할 수 있다. 제2 용액(125)을 깨끗한 용액으로 교환하기 위해 용액 교환수단(170)을 구비할 수 있다. 용액 교환수단(170)에 의해 제2 용액(125)을 제거한 이후, 깨끗한 용액을 제2 용기(120)에 공급할 수 있다. 이때, 깨끗한 용액은 제2 용액(125)과 동일한 용액일 수도 있고, 다른 용액일 수도 있다.
- [0044] 다른 실시예로, 다공성 산화막(155)에 바이오 분자가 흡착된 형태로 추출이 완료되면, 제2 전극(150)을 깨끗한 용액이 담긴 별도의 용기로 옮긴 후, 다공성 산화막(155)에 흡착된 바이오 분자를 탈착시키면, 보다 깨끗한 상태의 바이오 분자를 추출할 수 있게 된다.
- [0045] 다공성 산화막(155)에 흡착된 바이오 분자는, 흡착된 바이오 분자와 반대 극성을 갖는 바이어스를 제2 전극(150)에 인가하게 되면 손쉽게 탈착할 수 있다. 예컨대, DNA 또는 RNA를 추출하는 경우, DNA 또는 RNA는 음(-)의 극성을 가지므로, 제2 전극(150)에 양(+)의 바이어스를 인가하면 흡착되어 있는 DNA 또는 RNA를 손쉽게 탈착할 수 있다.
- [0046] 교류 전원(160)은 제1 전극(140) 및 제2 전극(150)과 전기적으로 연결되어, 바이오 분자 추출 장치(100)에 교류 전류를 인가한다. 그리고 교류 전원(160)은 오프셋 전압(offset voltage)을 더 인가할 수 있다. 이때 오프셋 전압은 0.1 내지 5.0 V일 수 있으며, 바람직하게는 2 내지 3 V일 수 있다. 또한 교류 전원(160)은 제2 전극(150)에 바이어스를 인가하여, 제2 전극(150)의 표면에 형성된 다공성 산화막(155)에 흡착되어 있는 바이오 분자를 탈착할 수 있다.
- [0047] 이와 같이, 제1 용기(110)에 핵산 분자를 포함하는 시료가 포함된 제1 용액(115)을 담지하고, 제2 용기(120)에 PCR 반응액이 포함된 제2 용액(125)을 담지한 후, 2개의 전극(140, 150)과 전기적으로 연결된 교류 전원(160)을 통해 교류 전류를 인가하면, 전하를 띠고 있는 핵산 분자가 나노필터(130)에 형성되어 있는 나노포어를 통해 이동하게 되는데, 제1 용액(115)에 포함된 여러 생물학적 물질 중 나노크기(nanosize)를 가진 핵산만이 나노포어를 통해 이동할 수 있어, 고순도의 핵산을 별도의 추출 및 정제 장치나 추출 및 정제 과정 없이 신속하고 효율적으로 추출할 수 있고, 추출된 핵산은 바로 연구에 이용할 수 있다.
- [0048] 복수의 나노포어가 균일하게 형성된 구조를 갖는 나노필터(130)는 다양한 방법으로 제조될 수 있으며, 본 발명에서 나노필터(130)의 물질, 제조방법 등은 특별히 한정되지 않는다. 나노필터(130)의 제조공정의 일 예를 도 2에 나타내었다.
- [0049] 도 2에 도시된 제조공정은 일반적인 반도체소자(semiconductor device) 제조공정에 이용되는 일반적인 제조공정으로, 먼저, 반도체의 재료가 되는 웨이퍼(wafer)의 상, 하부 멤브레인에 LPCVD(Low Pressure Chemical Vapor Deposition) 방법에 의해 질화실리콘(SiN)층을 500nm 정도의 두께로 증착한다. 이후, 상부 질화실리콘층 상에 임프린트 레지스트를 코팅하고, 임프린팅함으로써 패턴을 형성한다. 패턴은 200nm 정도의 간격으로 형성한다. 이때 패턴의 간격이 나노포어의 크기를 결정하게 된다. 그리고 이 패턴을 이용하여 상부 질화실리콘층의 일부를

건식식각(dry etching)한다. 이후, 하부 질화실리콘층에 포토레지스트(photoresist)를 도포하고 포토리소그래피(photolithography) 공정을 통해 하부 질화실리콘층을 노출시킨다. 그리고 하부 질화실리콘층을 건식식각한 이후, 포토레지스트를 제거한다. 이후, 실리콘 웨이퍼를 KOH 수용액을 이용하여 습식식각(wet etching)하여 상부 질화실리콘층의 후면을 노출시킨다. 그리고 상부 질화실리콘층의 후면(backside)을 부분적으로 식각하게 되면 균일한 나노포어를 형성할 수 있게 된다.

[0050] 도 3은 상기의 방법으로 제조된 나노필터의 주사전자현미경 사진이다. 도 3에 도시된 바와 같이, 상기의 방법으로 나노필터를 제조하는 경우, 복수의 나노포어가 균일하게 형성되었음을 알 수 있다. 다만, 상기의 나노필터 제조방법은 복수의 나노포어를 균일하게 형성시키는 일 예에 해당할 뿐, 본 발명을 제한하지 않음은 물론이다. 상기에서 도시하고 설명한 방법 외에 나노포어를 균일하게 형성할 수 있는 다른 방법을 이용하여 나노필터를 제조할 수 있으며, 본 발명은 이에 제한되지 않는다.

[0051] 나노필터(130)의 소재는 반도체, 금속, 금속질화물, 반도체질화물, 금속황화물, 반도체황화물, 금속인화물, 반도체인화물, 금속비소화물, 반도체비소화물, 금속산화물, 또는 반도체산화물일 수 있다, 상기 반도체는 도핑되거나 도핑되지 않은 실리콘(Si), 게르마늄(Ge), 갈륨(Ga)화합물, 실리콘카바이드(SiC), 셀레늄(Se), 질화붕소(BN), 인화붕소(BP), 비소화붕소(BAs)일 수 있다. 상기 금속질화물은 티타늄나이트라이드(TiN), 알루미늄나이트라이드(AlN), 탄탈륨나이트라이드(TaN), 인듐나이트라이드(InN), 갈륨나이트라이드(GaN)일 수 있고, 상기 반도체질화물은 실리콘나이트라이드(SiNx)일 수 있다. 상기 금속인화물은 인화알루미늄(AlP), 인화인듐(InP), 인화갈륨(GaP)일 수 있고, 상기 금속 황화물은 몰리브덴디설파이드(MoS)일 수 있으며, 상기 금속비소화물은 갈륨아세나이드(GaAs), 인듐아세나이드(InAs), 알루미늄아세나이드(AlAs) 또는 카드뮴아세나이드(Cd3As2)일 수 있으며, 상기 금속인화물은 코발트포스파이드(CoP), 인화철(FeP), 니켈포스파이드(NiP), 바나듐포스파이드(VP), 텅스텐포스파이드(WP), 알루미늄포스파이드(AlP), 인듐포스파이드(InP)일 수 있다. 상기 금속산화물은 제1산화구리(Cu2O), 제2산화구리(CuO), 비스무스옥사이드(Bi2O3), 티타늄옥사이드(TiO2), hafnium 옥사이드(HfO2)일 수 있으며, 상기 반도체산화물은 실리콘옥사이드(SiO2) 또는 게르마늄옥사이드(GeO2)일 수 있다.

[0052] 나노필터(130)의 두께는 10 nm 내지 5 μm일 수 있으나, 적절히 조절되어 제작될 수 있고 나노포어의 크기도 3 내지 300 nm의 직경으로 시료의 종류와 연구자의 목적에 따라 적절히 조절될 수 있다.

[0053] 본 발명의 연구자들은 상술한 바이오 분자 추출 장치(100)를 이용하여 바이오 분자를 추출할 때 추출 효율을 높이기 위해 상술한 바이오 분자 추출 장치(100)의 전기화학적 회로(electrochemical circuit) 분석을 실시하였다. 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치(100)의 전기화학적 회로를 도 4에 개략적으로 나타내었다.

[0054] 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치(100)의 전류 흐름을 살펴보면, 교류 전원(160)을 통해 인가된 전류가 제1 전극(140), 제1 용액(115), 나노필터(130)의 나노포어, 제2 용액(125), 제2 전극(150) 순으로 흐르게 된다(역순도 가능하다). 2개의 전극(140, 150)은 도체이므로 큰 저항이 없으나, 2개의 용액(115, 125)과 나노필터(130)에는 각각 저항과 정전용량이 병렬로 연결된 회로를 갖게 된다. 그리고 전극(140, 150)과 용액(115, 125)의 계면에는 전하 이동(charge transfer)에 대한 저항과 전기이중층(electrical double layer)에 의해 형성된 정전용량이 병렬로 연결된 회로를 갖게 된다. 따라서, 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치(100)의 전기화학적 회로는 도 4에 도시된 바와 같이, 병렬로 연결된 저항과 정전용량 5개가 직렬로 연결된 구조를 갖게 된다.

[0055] 도 4에서, 나노필터(130)의 나노포어의 저항과 정전용량은 각각  $R_{pore}$ (포어저항)와  $C_{pore}$ (포어정전용량)로 나타내었고, 제1 용액(115)의 저항과 정전용량은 각각  $R_{s1}$ (제1 용액저항),  $C_{s1}$ (제1 용액정전용량)으로 나타내었으며, 제2 용액(125)의 저항과 정전용량은 각각  $R_{s2}$ (제2 용액저항),  $C_{s2}$ (제2 용액 정전용량)로 나타내었다. 그리고 제1 전극(140)과 제1 용액(115)의 계면에서의 전하 이동에 대한 저항과 전기이중층에 의해 형성된 정전용량은 각각  $R_{ct1}$ (제1 계면저항),  $C_{dl1}$ (제1 계면정전용량)으로 나타내었고, 제2 전극(150)과 제2 용액(125)의 계면에서의 전하 이동에 대한 저항과 전기이중층에 의해 형성된 정전용량은 각각  $R_{ct2}$ (제2 계면저항),  $C_{dl2}$ (제2 계면정전용량)로 나타내었다.

[0056] 바이오 분자 추출 효율을 높이기 위해서는 교류 전원을 통해 인가되는 전압 중 바이오 분자를 포함하는 시료가 포함되어 있는 제1 용액(115) 및/또는 제2 용액(125)에 큰 전압이 인가되어야 하고, 나노포어(130)에 인가되는 전압, 제1 용액(115)과 제1 전극(140) 사이의 계면에 인가되는 전압 및 제2 용액(125)과 제2 전극(150) 사이의 계면에 인가되는 전압은 작은 전압이 인가되어야 한다. 즉, 전체 회로의 임피던스 중 제1 용액(115) 및/또는 제2 용액(125)의 임피던스가 차지하는 비중이 증가할수록 바이오 분자 추출 효율이 증가하게 된다. 그러나 전극

(140, 150)과 용액(115, 125)의 계면에서의 전하 이동에 대한 저항인 계면저항( $R_{ct1}$ ,  $R_{ct2}$ )이 전체 회로의 다른 저항들에 비해 매우 큰 값을 가지므로, 전체 회로에서 제1 용액(115) 및/또는 제2 용액(125)에 인가되는 전압이 크지 않게 된다. 따라서 전체 회로에서 교류 전원이 아니라 직류 전원을 통해 직류 전류가 인가되면, 제1 용액(115) 및/또는 제2 용액(125)에 인가되는 전압이 크지 않아 바이오 분자 추출 효율이 크지 않게 된다.

[0057] 그러나 본 발명에서와 같이 교류 전원(160)을 통해 교류 전류를 인가하는 경우, 전극(140, 150)과 용액(115, 125)의 계면에서의 전기이중층에 의해 형성된 계면정전용량( $C_{dl1}$ ,  $C_{dl2}$ )에 의한 임피던스는 인가되는 교류 전류의 주파수(frequency)가 커질수록 작아지는 특성을 보이므로, 교류 전류의 주파수를 소정의 값 이상으로 증가시키면, 계면저항( $R_{ct1}$ ,  $R_{ct2}$ )을 무시할 수 있을 정도로 계면정전용량( $C_{dl1}$ ,  $C_{dl2}$ )에 의한 임피던스가 작아지게 할 수 있어, 계면저항( $R_{ct1}$ ,  $R_{ct2}$ )의 영향력이 무시된 상태의 회로를 구성할 수 있게 된다. 본 명세서에서 계면저항( $R_{ct1}$ ,  $R_{ct2}$ )의 영향력이 무시된 상태의 의미는 저항과 정전용량이 병렬로 연결되어 있을 때, 정전용량에 의한 임피던스가 저항에 비해 현저히 작아, 전체 임피던스의 값과 정전용량에 의한 임피던스의 값의 차이가 거의 없는 경우를 의미한다.

[0058] 이와 같이 계면저항( $R_{ct1}$ ,  $R_{ct2}$ )의 영향력이 무시될 정도로 하는 주파수의 교류 전류 전류를 인가하는 경우, 전체 회로에서 전극(140, 150)과 용액(115, 125)의 계면에 인가되는 전압보다 용액(115, 125)에 인가되는 전압이 더 크게 되어, 제1 용액(115) 및/또는 제2 용액(125)에 존재하는 바이오 분자가 더 큰 전기장을 받아 이동하게 되며, 이는 곧 바이오 분자 추출 효율이 증가하는 결과를 가져오게 된다. 따라서, 교류 전원(160)은 교류 전원(160)을 통해 인가되는 전압 중 기설정된 비율 이상의 전압이 제1 용액(115)과 제2 용액(125)에 인가되도록 하는 주파수의 교류 전류를 인가하여 바이오 분자 추출 효율을 향상시키는 것이 바람직하다.

[0059] 도 4에 도시된 전기화학적 회로를 전기화학적 임피던스 분석법(Electrochemical Impedance Spectroscopy, EIS)을 이용하여 분석한 결과를 도 5에 나타내었다. 도 5는 바이오 분자를 포함하는 시료의 농도가 100mM인 경우, 인가되는 교류 전류의 주파수 변화에 따른 전체 회로의 임피던스 값을 나타낸 도면이다. 이 경우 오프셋 전압은 0V이었다.

[0060] 도 5에 도시된 바와 같이, 인가되는 교류 전류의 주파수가 증가할수록 전체 회로의 임피던스 값이 감소하는 것을 알 수 있다. 도 5의 A구간에서의 전체 회로의 임피던스 값은 전극(140, 150)과 용액(115, 125)의 계면의 계면저항( $R_{ct1}$ ,  $R_{ct2}$ )과 계면정전용량( $C_{dl1}$ ,  $C_{dl2}$ )에 의해 결정되며, 인가되는 교류 전류의 주파수가 증가할수록 계면정전용량( $C_{dl1}$ ,  $C_{dl2}$ )이 감소하여, 계면저항( $R_{ct1}$ ,  $R_{ct2}$ )의 영향이 감소하게 되는 것을 알 수 있다. 도 5의 B구간은 인가되는 교류 전류의 주파수가 증가하더라도 전체 회로의 임피던스 값은 크게 변화하지 않는 구간으로, B구간에서의 전체 회로의 임피던스 값은 용액(115, 125)의 용액저항( $R_{s1}$ ,  $R_{s2}$ )에 가장 크게 좌우된다. 도 5의 C구간은 다시 인가되는 교류 전류의 주파수가 증가함에 따라 전체 회로의 임피던스 값이 감소하는 구간으로, 용액(115, 125)의 용액정전용량( $C_{s1}$ ,  $C_{s2}$ )에 의한 임피던스 값이 영향을 미치는 구간에 해당한다.

[0061] 따라서, 바이오 분자의 추출 효율을 높이기 위해서는 용액(115, 125)의 용액저항( $R_{s1}$ ,  $R_{s2}$ )이나 용액정전용량( $C_{s1}$ ,  $C_{s2}$ )이 전체 회로의 임피던스에 큰 영향을 미치는 도 5의 B구간이나 C구간에 해당하는 주파수를 갖는 교류 전류를 인가하는 것이 필요하다. 다만, 전력소모를 감소시키기 위해서는 도 5의 B구간에 해당하는 주파수를 갖는 교류 전류를 인가하는 것이 더 바람직하다.

[0062] 도 6은 바이오 분자를 포함하는 시료의 농도 변화에 따른 전기화학적 임피던스 분석법을 이용하여 분석한 결과를 나타낸 도면이다. 이 경우 오프셋 전압은 0V이었다.

[0063] 바이오 분자를 포함하는 시료의 농도 변화는 전체 회로에서 용액(115, 125)의 용액저항( $R_{s1}$ ,  $R_{s2}$ )에만 영향을 미친다. 즉, 시료의 농도가 증가하게 되면, 용액저항( $R_{s1}$ ,  $R_{s2}$ )만 감소하게 되고, 다른 저항이나 정전용량은 변화하지 않는다. 따라서 도 6에 도시된 바와 같이, 인가되는 교류 전류의 주파수가 증가하더라도 전체 회로의 임피던스 값이 크게 변화하지 않는 구간에서의 임피던스 값은 용액저항( $R_{s1}$ ,  $R_{s2}$ )에 가장 큰 영향을 받으므로, 이 구간에서의 용액저항( $R_{s1}$ ,  $R_{s2}$ )은 시료의 농도가 증가할수록 감소하는 것을 알 수 있다. 다만, 도 6에 도시된 바와 같이, 시료의 농도가 증가하여 용액저항( $R_{s1}$ ,  $R_{s2}$ )이 감소하게 되면, 용액(115, 125)에 인가되는 전압을 증가시키기 위해서 보다 큰 주파수를 갖는 교류 전류가 인가해야 됨을 알 수 있다.

- [0064] 즉, 교류 전원(160)은 바이오 분자를 포함하는 시료의 농도가 증가함에 따라 더 큰 주파수의 교류 전류를 인가해야 바이오 분자 추출 효율을 증가시킬 수 있다. 따라서, 바이오 분자를 포함하는 시료의 농도에 따라 변경될 수 있으나, 교류 전원은 10Hz 이상의 주파수를 갖는 교류 전류를 인가하는 것이 바람직하다. 그리고 전력 소모를 감소하기 위해  $10^6$ Hz 이하의 주파수를 갖는 교류 전류를 인가하는 것이 바람직하다.
- [0065] 상술한 바와 같이, 바이오 분자 추출 효율을 증가시키기 위해서는 일정 수준 이상의 주파수를 갖는 교류 전류를 인가하는 것이 바람직하다. 일정 수준 이상의 주파수를 갖는 교류 전류를 인가하면, 바이오 분자가 보다 큰 전기장을 받아 이동을 보다 활발히 하게 되나, 오프셋 전압(offset voltage)을 인가하지 않는다면, 바이오 분자의 이동에 방향성이 부여되지 않아, 바이오 분자가 제1 용액(115)과 제2 용액(125) 사이를 계속 왔다갔다 할 수도 있다. 따라서, 제1 용액(115)과 제2 용액(125)에 보다 큰 전압이 인가되도록 하기 위해서, 일정 수준 이상의 주파수를 갖는 교류 전류를 인가하는 것도 필요하지만, 바이오 분자의 이동에 방향성을 부여하여 바이오 분자 추출 효율을 증가시키기 위해서는 오프셋 전압을 함께 인가하여야 한다. 이때 오프셋 전압은 0.1 내지 5.0V를 인가할 수 있다.
- [0066] 도 7은 오프셋 전압에 따른 추출효율을 나타낸 도면이다. 각 농도별 그래프 중 가장 왼쪽 그래프는 교류 전류와 2V 오프셋 전압을 인가한 경우 추출 효율을 나타낸 것이고, 각 농도별 그래프 중 가운데 그래프는 교류 전류와 1V 오프셋 전압을 인가한 경우 추출 효율을 나타낸 것이며, 각 농도별 그래프 중 가장 오른쪽 그래프는 직류 전류를 인가한 경우 추출 효율을 나타낸 것이다.
- [0067] 도 7을 참조하면, 직류 전류만 인가한 경우에는 추출 효율이 매우 작은 것을 알 수 있다. 이에 비해, 교류 전류와 오프셋 전압을 함께 인가한 경우에는 직류 전류만 인가한 경우에 비해 추출 효율이 현저히 증가하는 것을 알 수 있다. 그리고 오프셋 전압이 1V인 경우보다 2V인 경우가 추출 효율이 유의미하게 더 증가한 것을 알 수 있다. 또한, 오프셋 전압이 2V인 경우에는 초기 DNA 농도에 따른 추출 효율의 차이가 크지 않음에 반해, 오프셋 전압이 1V인 경우에는 초기 DNA 농도에 따른 추출 효율의 편차가 커서, 오프셋 전압이 2V 이상 인가되는 것이 더 바람직하다는 것을 알 수 있다.
- [0068] 도 8은 E.coli 박테리아 초기 농도별 추출 효율을 나타낸 도면이다. 이때 위에 나타낸 그래프는  $10^4$ Hz 주파수를 갖는 교류 전류와 2V 오프셋 전압을 인가한 경우의 추출 효율을 나타낸 것이고, 아래에 나타낸 그래프는 2V 직류 전류를 인가한 경우의 추출 효율을 나타낸 것이다.
- [0069] 도 8을 참조하면, 도 7과 마찬가지로 직류 전류만 인가한 경우에는 추출 효율이 매우 작은 것을 알 수 있다. 이에 비해, 교류 전류와 오프셋 전압을 인가한 경우에는 직류 전류만 인가한 경우에 비해 추출 효율이 현저히 증가한 것을 알 수 있다. 초기 농도가 어느 수준 이상인 경우, 즉  $10^3$ (CFU)이하로 매우 작은 경우를 제외하면, 50% 이상의 추출 효율을 나타내 매우 우수한 추출 효율을 나타낸 것을 알 수 있다.
- [0070] 도 9는 인가되는 교류 전류의 주파수에 따른 E.coli 박테리아 추출 효율을 나타낸 도면이다. 이때 오프셋 전압은 2V를 인가하였다.
- [0071] 도 9를 참조하면, 1Hz 주파수의 교류 전류를 인가한 경우에는 추출 효율이 매우 낮았으나,  $10^2$ Hz 이상의 주파수를 갖는 교류 전류를 인가한 경우에는 추출 효율이 현저히 증가하였으며, 그 이후에는 더 큰 주파수를 인가하여도 추출 효율이 크게 증가하지 않는다는 것을 알 수 있다. 따라서 전력소모를 줄이기 위해  $10^6$ Hz 이상의 주파수를 갖는 교류 전류를 인가할 필요성은 크지 않다.
- [0072] 상술한 바와 같이, 나노필터(130)를 이용하여 교류 전류를 인가하여 바이오 분자를 추출하면, 추출 효율을 현저히 증가시킬 수 있다. 또한, 추출된 바이오 분자가 포함된 용액에 침지되어 있는 제2 전극 표면에 다공성 산화막을 형성하여 바이오 분자를 흡착시킨 후 깨끗한 용액에 탈착시킴으로써 깨끗한 바이오 분자를 추출할 수 있게 된다.
- [0073] 이상에서는 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 장치에 대해 도시하고 설명하였다. 이하에서는 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 방법에 대해 설명한다.
- [0074] 도 10은 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 방법의 일 실시예를 나타낸 흐름도이다.
- [0075] 본 실시예에 따른 바이오 분자 추출 방법은 도 1에 도시된 바이오 분자 추출 장치(100)를 이용하여 설명하나, 이에 한정된 것은 아니며, 나노포어가 형성되어 있는 나노필터에 의해 구획되며, 추출될 용액에 침지되어 있는

전극 표면에 다공성 산화막이 형성되어 있고, 교류 전류를 인가하여 바이오 분자를 추출할 수 있는 장치라면 다른 장치를 이용할 수 있다.

- [0076] 도 10을 참조하면, 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 방법의 일 실시예는 우선, 제1 용기(110)에 바이오 분자를 포함하는 시료를 포함하는 제1 용액(115)을 위치시키고, 제2 용기(120)에 추출 후의 바이오 분자를 담지하기 위한 제2 용액(125)을 위치시킨다(S210). 예컨대, 제1 용액은 핵산 분자를 포함하는 시료이고, 핵산 분자를 포함하는 시료는 혈액, 혈청, 혈장, 소변, 땀, 눈물, 조직 또는 세포 파쇄액이다. 그리고 제2 용액은 증류수, 완충액 또는 PCR 반응액이다. 제1 용기(110)와 제2 용기(120)는 나노포어가 형성되어 있는 나노필터(130)로 구획되며, 나노포어는 3 내지 300nm의 직경을 갖고, 나노필터의 두께는 10nm 내지 5 $\mu$ m일 수 있다. 나노필터(130)의 소재는 반도체, 금속, 금속질화물, 반도체질화물, 금속황화물, 반도체황화물, 금속인화물, 반도체인화물, 금속비소화물, 반도체비소화물, 금속산화물, 또는 반도체산화물일 수 있다. 나노필터(130)의 구체적인 소재는 상술한 것으로 대체하고 여기서는 생략한다.
- [0077] 다음으로, 제1 용액(115)에 침지되어 있는 제1 전극(140)과 제2 용액(125)에 침지되어 있는 제2 전극(150)과 전기적으로 연결되어 있는 교류 전원(160)을 통해 교류 전류를 인가함으로써 바이오 분자를 추출하여 제2 전극(150) 표면에 형성되어 있는 다공성 산화막(155)에 추출된 바이오 분자를 흡착시킨다(S220).
- [0078] 상술한 바와 같이, 바이오 분자의 추출 효율을 높이기 위해, 교류 전원(160)을 통해 인가되는 전압 중 기설정된 비율 이상의 전압이 제1 용액(115)과 제2 용액(125)에 인가되도록 하는 주파수의 교류 전류를 교류 전원(160)을 통해 인가한다. 이를 위해 교류 전류는 상술한 바와 같이, 제1 용액(115)과 제1 전극(140)에 형성된 전하 이동에 대한 제1 계면저항( $R_{ct1}$ )과 제2 용액(125)과 제2 전극(150)에 형성된 전하 이동에 대한 제2 계면저항( $R_{ct2}$ )이 무시될 수 있는 주파수 이상의 주파수를 갖는 것이 바람직하다.
- [0079] 또한, 교류 전원(160)은 바이오 분자의 추출 효율이 기설정된 효율 이상이 되는 주파수의 교류 전류를 인가한다. 이때 기설정된 효율은 20%일 수 있으며, 바람직하게는 40% 이상, 더욱 바람직하게는 추출 효율이 50% 이상이 되도록 하는 주파수의 교류 전류를 인가한다. 이를 위해 교류 전원(160)은 10 ~ 10<sup>6</sup>Hz의 주파수를 갖는 교류 전류를 인가한다.
- [0080] 그리고 상술한 바와 같이, 바이오 분자를 포함하는 시료의 농도가 증가할수록 제1 용액(115)의 제1 용액저항( $R_{s1}$ )이 감소하므로, 더 큰 주파수의 교류 전류를 인가하여야 높은 추출 효율을 획득할 수 있다.
- [0081] 또한, 상술한 바와 같이, 바이오 분자의 이동에 방향성을 부여하기 위해 교류 전원은 오프셋 전압을 인가하는 것이 바람직하며, 이때 오프셋 전압은 0.1 내지 5.0V일 수 있고, 바람직하게는 2 ~ 3V의 오프셋 전압을 인가한다.
- [0082] 다음으로, 용액 교환수단(170)을 이용하여 제2 용액(125)을 제거한 후, 깨끗한 용액으로 교환한다(S230).
- [0083] 다음으로, 제2 전극(150)에 바이어스를 인가하여 다공성 산화막(155)에 흡착되어 있는 바이오 분자를 탈착시킨다(S240). 예컨대, DNA 또는 RNA를 추출하는 경우, DNA 또는 RNA는 음(-)의 극성을 가지므로, 제2 전극(150)에 양(+)의 바이어스를 인가하면 흡착되어 있는 DNA 또는 RNA를 손쉽게 탈착할 수 있다.
- [0084] 이와 같은 방법으로 바이오 분자를 추출하게 되면, 보다 깨끗한 상태의 바이오 분자를 손쉽게 추출할 수 있게 된다.
- [0085] 도 11은 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 방법의 다른 실시예를 나타낸 흐름도이다.
- [0086] 본 실시예에 따른 바이오 분자 추출 방법은 도 1에 도시된 바이오 분자 추출 장치(100)를 이용하여 설명하나, 이에 한정된 것은 아니며, 나노포어가 형성되어 있는 나노필터에 의해 구획되며, 추출될 용액에 침지되어 있는 전극 표면에 다공성 산화막이 형성되어 있고, 교류 전류를 인가하여 바이오 분자를 추출할 수 있는 장치라면 다른 장치를 이용할 수 있다.
- [0087] 도 11을 참조하면, 본 발명에 따른 바이오 분자 추출 방법의 일 실시예는 우선, 제1 용기(110)에 바이오 분자를 포함하는 시료를 포함하는 제1 용액(115)을 위치시키고, 제2 용기(120)에 추출 후의 바이오 분자를 담지하기 위한 제2 용액(125)을 위치시킨다(S310). S310 단계는 S210 단계와 동일하므로 상세한 설명은 S210 단계로 대체하고 생략한다.
- [0088] 다음으로, 제1 용액(115)에 침지되어 있는 제1 전극(140)과 제2 용액(125)에 침지되어 있는 제2 전극(150)과 전

기적으로 연결되어 있는 교류 전원(160)을 통해 교류 전류를 인가함으로써 바이오 분자를 추출하여 제2 전극(150) 표면에 형성되어 있는 다공성 산화막(155)에 추출된 바이오 분자를 흡착시킨다(S320). S320 단계는 S220 단계와 동일하므로 상세한 설명은 S220 단계로 대체하고 생략한다.

[0089] 다음으로, 바이오 분자가 흡착되어 있는 제2 전극(150)을 깨끗한 제3 용액에 침지시킨다(S330). S330 단계는 별도의 깨끗한 제3 용액을 미리 준비하고, S320 단계가 완료되면, 제2 전극(150)을 별도의 깨끗한 제3 용액에 침지시킨다.

[0090] 다음으로, 제2 전극(150)에 바이어를 인가하여 다공성 산화막(155)에 흡착되어 있는 바이오 분자를 탈착시킨다(S340). 예컨대, DNA 또는 RNA를 추출하는 경우, DNA 또는 RNA는 음(-)의 극성을 가지므로, 제2 전극(150)에 양(+)의 바이어를 인가하면 흡착되어 있는 DNA 또는 RNA를 손쉽게 탈착할 수 있다.

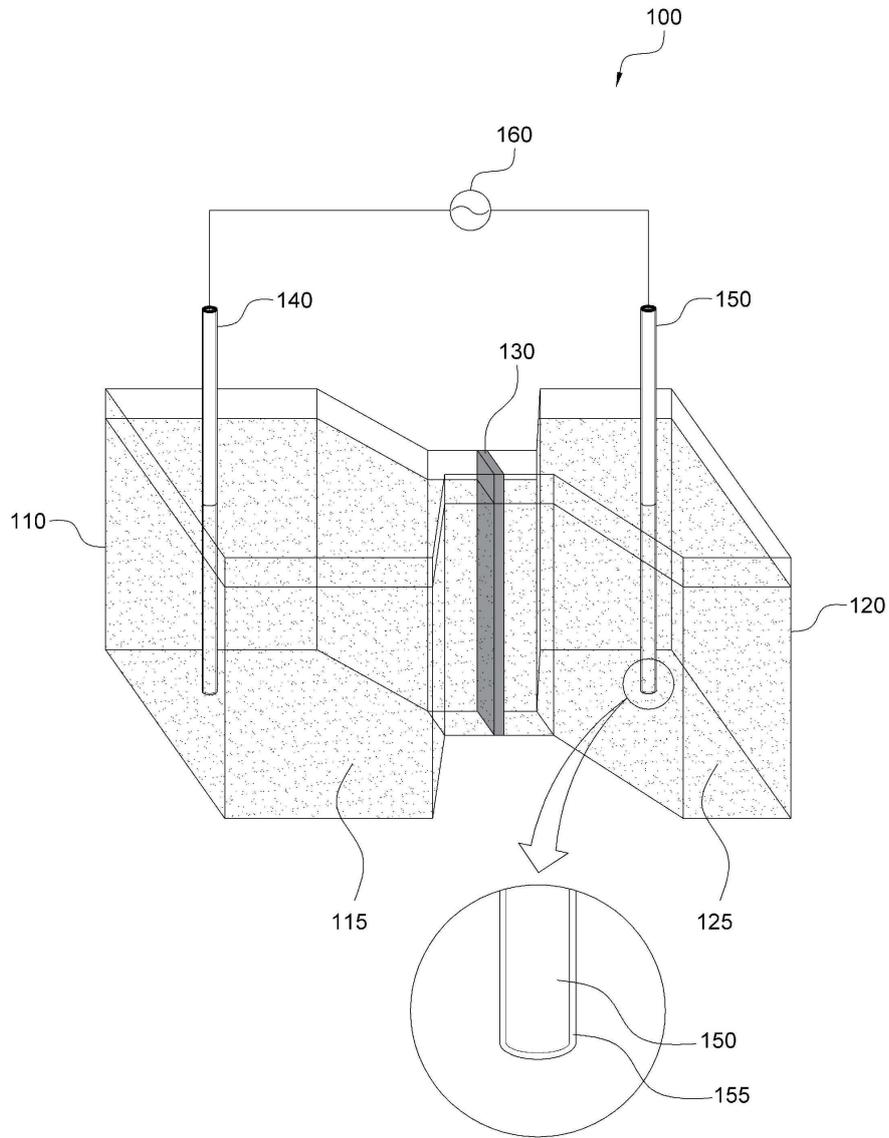
[0091] 이와 같은 방법으로 바이오 분자를 추출하게 되면, 보다 깨끗한 상태의 바이오 분자를 손쉽게 추출할 수 있게 된다.

[0092] 이상에서 본 발명의 실시예에 대해 도시하고 설명하였으나, 본 발명은 상술한 특정의 실시예에 한정되지 아니하며, 청구범위에서 청구하는 본 발명의 요지를 벗어남이 없이 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 누구든지 다양한 변형 실시가 가능한 것은 물론이고, 그와 같은 변경은 청구범위 기재의 범위 내에 있게 된다.

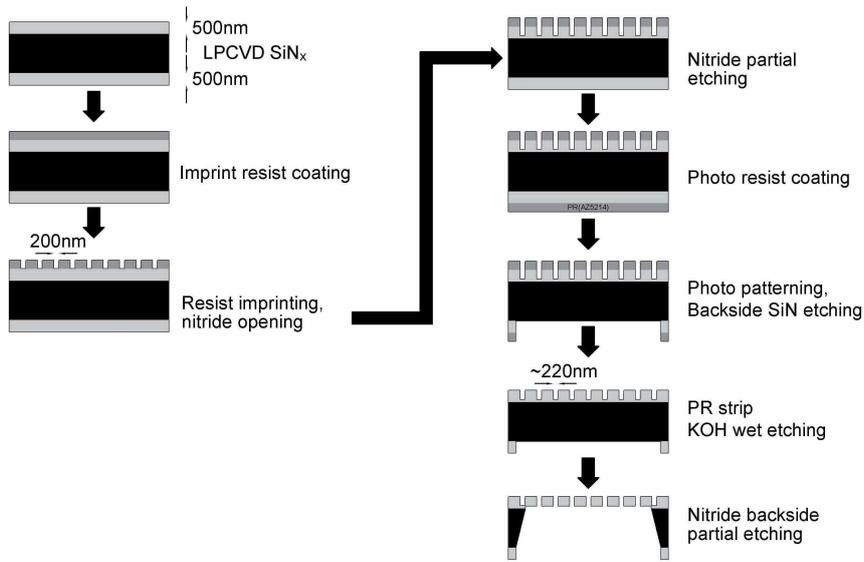
[0093] 또한, 본 발명의 범위는 상기 발명의 설명보다는 후술하는 청구범위에 의하여 나타내어지며, 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

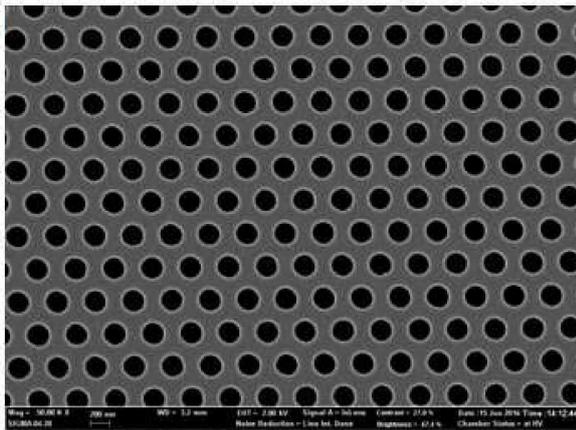
도면1



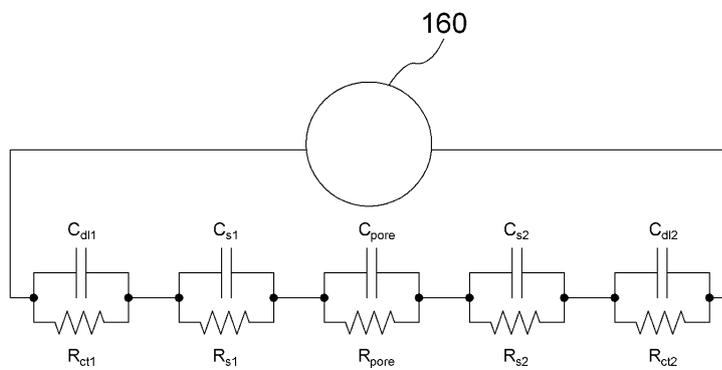
도면2



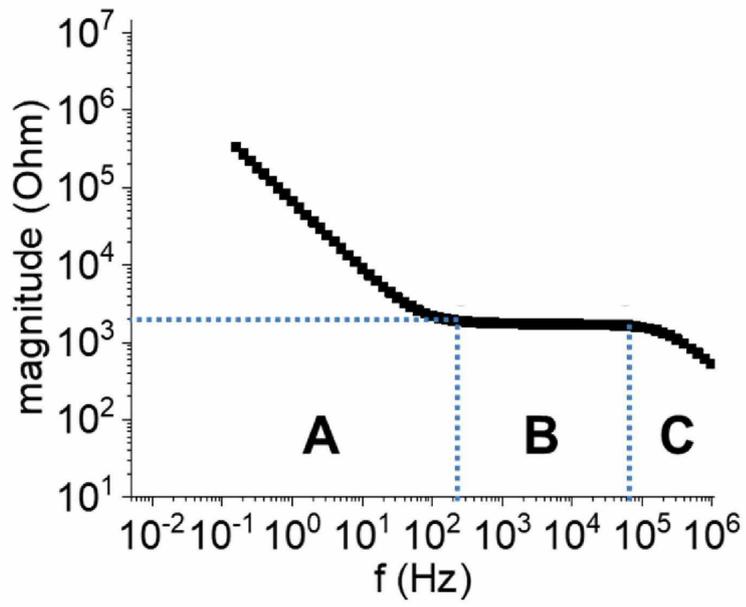
도면3



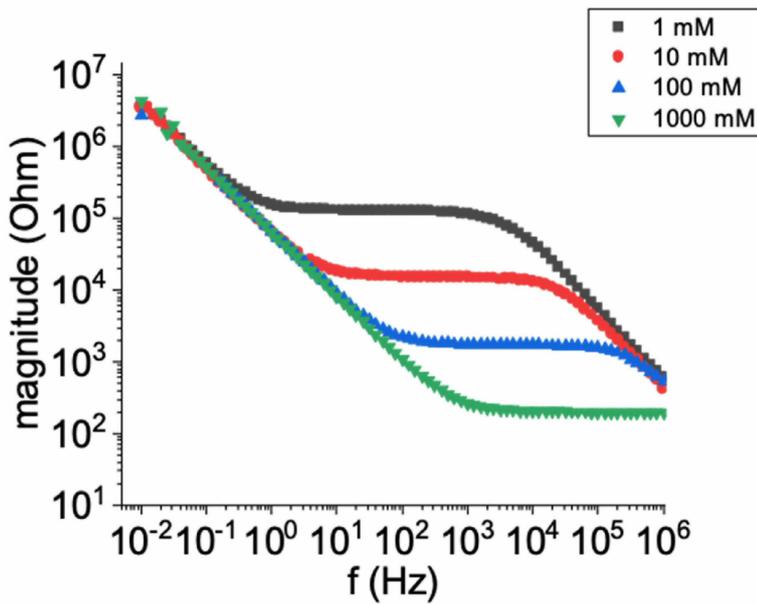
도면4



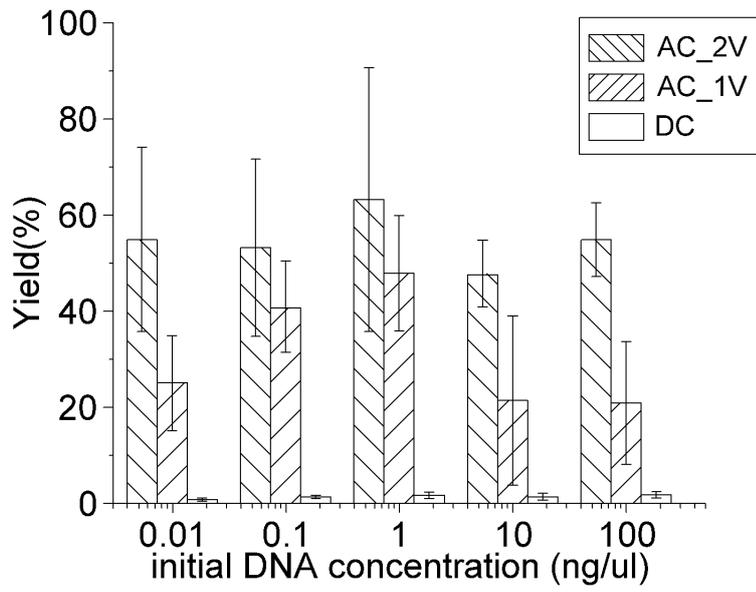
도면5



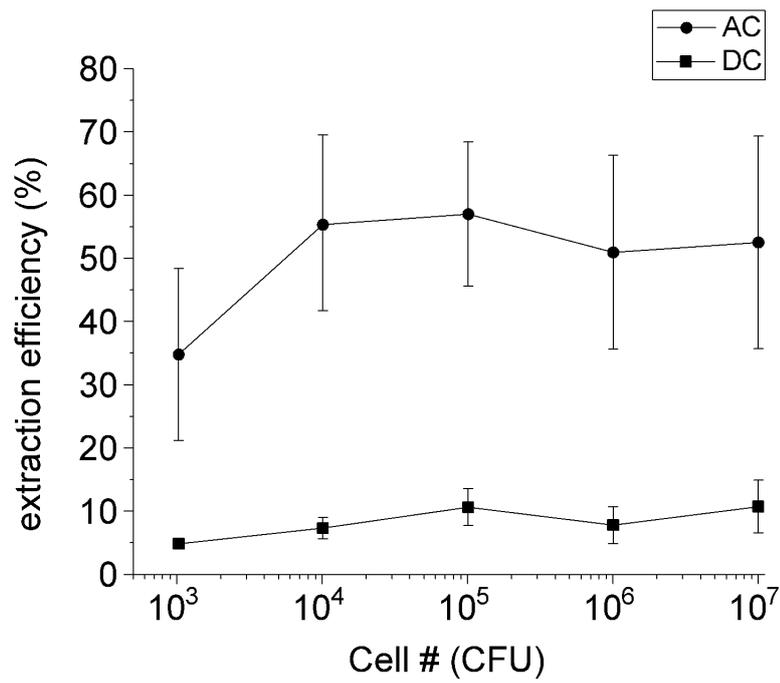
도면6



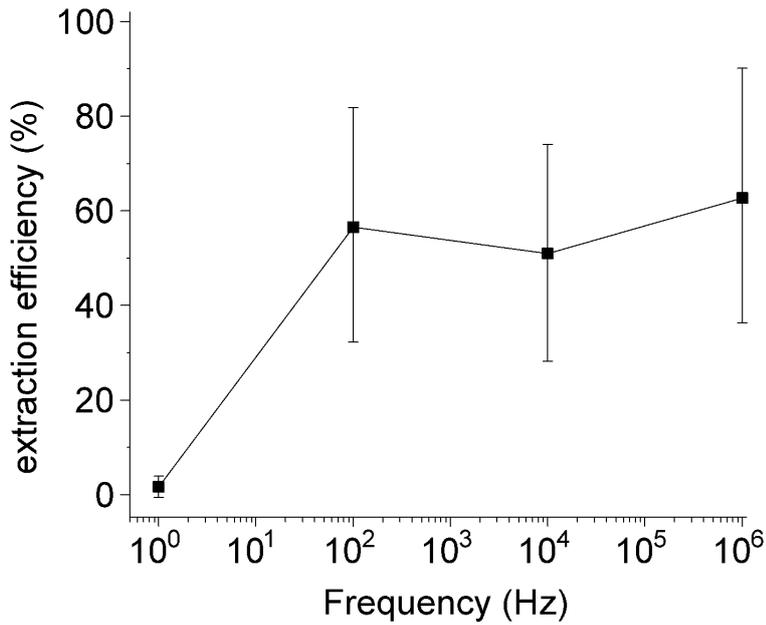
도면7



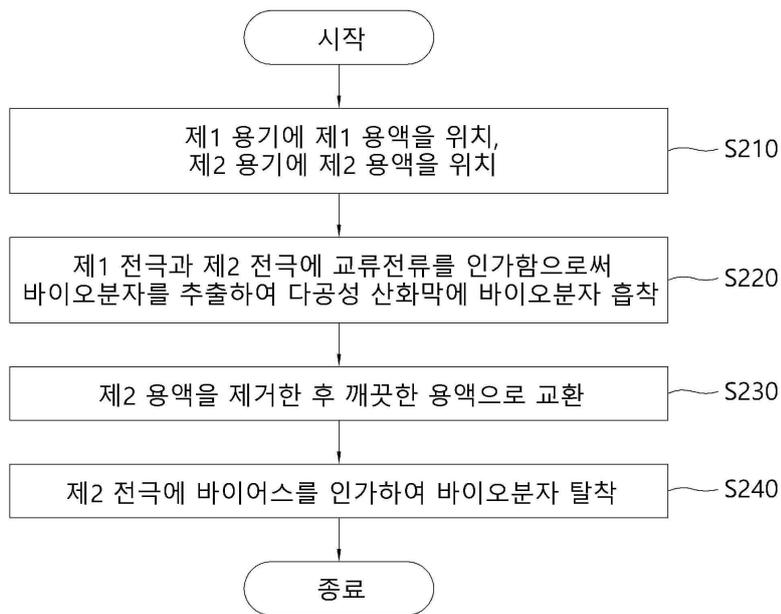
도면8



도면9



도면10



도면11

