



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0026669
(43) 공개일자 2015년03월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 15/10 (2006.01) G01N 35/08 (2006.01)
G01N 33/48 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0107561
(22) 출원일자 2013년09월06일
심사청구일자 2013년09월06일
(30) 우선권주장
14/013,751 2013년08월29일 미국(US)

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
김철기
대전 유성구 노은로 416, 509동 203호 (하기동, 송림마을5단지아파트)
임병화
대전 유성구 대학로 99, (궁동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이원희

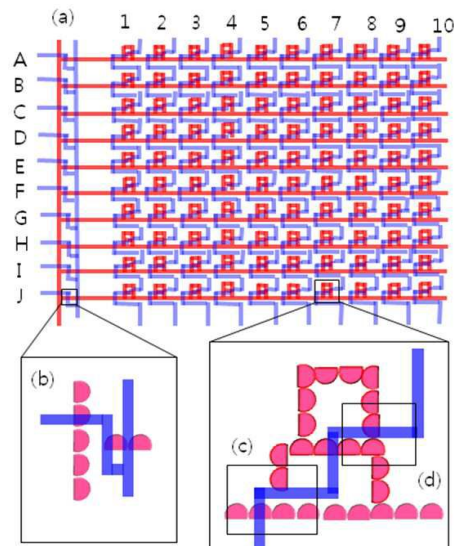
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 미세자기영동 채널회로 및 자성구조체를 이용한 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치

(57) 요약

본 발명은 자성구조체를 이용하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치 및 이를 이용한 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 방법에 관한 것으로서, 자기력 발생장치, 연자성 미세 구조체 및 자성구조체를 포함하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치와 상기 장치에 포함되는 직선형, 사각형 스토리지, 아파르트먼트형, 방사형 연자성 미세 구조체에서의 이동 및 방향을 제어하는 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치 및 이를 이용한 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 방법은 자기력을 이용하여 보다 정밀하고 용이하게 자성구조체의 랩온어칩 상의 움직임을 제어할 수 있으므로, 자기저항센서 분야, 단일 세포 또는 생체분자의 분류영역 등에서 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도9



(72) 발명자

베뉴 레디

대전 유성구 대학로 99, (궁동)

싱하오 후

대전 유성구 대학로 99, (궁동)

김건우

대전 유성구 대학로 99, (궁동)

벤자민 엘렌

미국, 노스캐롤라이나 주 27708, 더럼

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0931

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 WCU 사업단(특허출원료), 고기능성 자성재료연구센터

연구과제명 나노 소재 기반 바이오-의료 진단 기술, 고기능성 자성재료연구센터

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교 산학협력단

연구기간 2009.04.01 ~ 2013.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

자기력 인가부;

복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 이송부 및, 사각형 형상의 디스크 패턴의 내측 벽을 따라 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 저장부로 구성되는 연자성 미세 구조체; 및

상기 연자성 미세 구조체의 자성구조체 이송부 및 자성구조체 저장부의 반원 형상의 디스크 패턴 및 자성 세그먼트 패턴의 외주를 따라 이동하는 자성구조체;

를 포함하여 구성되되, 상기 자성구조체는 단일 바이오물질과 결합되는 것을 특징으로 하는 자성구조체를 이용 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 자기력 인가부는 연자성 미세 구조체 및 자성구조체를 자화시키거나 또는 인가된 자기력에 의해 형성된 자기장의 세기 또는 방향을 제어 할 수 있는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 자성구조체 이송부와 자성구조체 저장부는 서로 일체형으로 연결되도록 패터닝된 구조인 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 자성구조체 이송부와 자성구조체 저장부는 자성구조체 이송부 일측 말단과 자성구조체 저장부의 일측 말단이 연결되어 완전한 하나의 반원형상을 형성하도록 패터닝되는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 연자성 미세 구조체는 NiFe, CoFe, NiCo, Fe, Ni, Co 및 이들을 포함하는 합금 중 어느 하나를 포함하는 연자성 박막을 패터닝하여 형성되는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 반원 형상의 디스크의 직경과 자성 세그먼트의 길이의 비율이 1 - 10 : 1인 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 자성구조체는 자성비드 또는 자성나노입자인 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 바이오물질은 DNA, 단백질 및 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 생체분자; 박테리아; 및 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 자성구조체는 단일 바이오물질과 결합가능한 관능기 또는 항원-항체 반응에 의해 결합가능한 항체를 갖도록 자성 구조체 표면이 개질된 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 자성구조체와 단일 바이오물질 간 결합은 아마이드 결합 또는 에스테르 결합인 것을 특징으로 하는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 자성구조체는 바이오물질과 결합하여, 자성비드-DNA 결합체, 자성비드-단백질 결합체, 자성비드-바이러스 결합체, 자성비드-세포 결합체, 자성비드-박테리아 결합체, 자성나노입자-세포 결합체 및 자성나노입자-박테리아 결합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종의 결합체를 이루는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 12

제1항에 있어서, 인가된 자기력에 의해 형성된 자기장의 적용을 받는 자성구조체는 자성구조체 이송부에서 반원형 디스크 패턴의 외주를 따라 이동한 후, 자성구조체 저장부와 연결되는 부분에서 상기 저장부 내부로 진행 방향을 그대로 유지하면서 이송되는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 13

제12항에 있어서, 자성구조체 저장부 내부로 이송된 자성구조체는 저장부의 내측 벽을 따라 패턴닝되어 있는 반원형 형상의 디스크 패턴 및 자성 세그먼트 패턴 상에서 자기장의 세기 및 방향이 유지되는 동안에는 자성구조체 저장부를 이탈하지 않고, 트래핑되는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 14

제12항에 있어서, 자성구조체 저장부 내부로 이송된 자성구조체는 저장부의 내측 벽을 따라 패턴닝되어 있는 반원형 형상의 디스크 패턴 및 자성 세그먼트 패턴 상에서 자기장의 세기를 유지하되, 자기장의 방향을 변경시킴에 따라 자성구조체의 진행 방향도 변경되는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 진행 방향이 변경된 자성비구형체는 자성구조체 이송부 및 자성구조체 저장부의 연결부위에 위치할 때 자기장의 방향을 수평면 이외의 방향으로 변경시킴으로써 자성구조체 저장부를 탈출하는 것을

특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 자성구조체는 자성구조체 이송부 및 연결부위에 전류를 인가하여 자기장을 제어함으로써, 자성구조체를 인접 이송부로 스위칭하여 자성구조체를 개별제어하는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 진행방향이 변경된 자성구조체는 자성구조체 이송부 및 자성구조체 저장부의 연결부위에 위치 시, 자기장의 방향을 수평면 이외의 방향으로 변경시킴으로써 자성구조체 저장부로부터 탈출되는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 자성구조체는 자성구조체 이송부 및 자성구조체 저장부의 연결부위에 위치 시, 전류를 인가하여 자기장을 변경시킴으로써 자성구조체 저장부로부터 탈출되는 것을 특징으로 하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치.

청구항 19

복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 이송부 및 사각형 형상의 디스크 패턴의 내측 벽을 따라 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 저장부로 구성되는 연자성 미세 구조체.

청구항 20

복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성되는 독립적인 자성구조체 이송부에, 제16항의 연자성 미세 구조체가 일정간격을 두고 2 이상 연결되는 구조물이 아파트먼트 형상으로 패턴닝된 아파트먼트형 연자성 미세 구조체.

청구항 21

복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되는 구조를 갖는 복수의 자성구조체 이송부가 방사상으로 배열되고, 상기 자성비드 이송부 상의 임의의 반원형상의 디스크 패턴에 1 이상의 자성구조체 이송부가 연결되도록 패턴닝된 방사형 연자성 미세 구조체.

청구항 22

표면개질된 자성구조체와 바이오물질을 반응시켜 결합체를 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된 결합체에 자기장을 인가하여 자성구조체 이송부를 따라 이송시키는 단계(단계 2); 및

인가된 자기장의 세기 및 방향을 유지하면서, 상기 단계 2에서 이송된 결합체를 자성구조체 저장소 내부로 트래핑시키는 단계(단계 3);

를 포함하는 제1항의 장치를 이용한 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 미세자기영동 채널회로 및 자성구조체를 이용한 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치, 및 이를 이용한 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 인간 유전체 프로젝트(human genome project)가 완료되고 포스트 게놈(post
- [0003] genome)시대가 도래함에 따라 쏟아져 나오는 많은 양의 바이오 정보는 기존의 실험실 분석 시스템으로는 그 신속한 처리가 어려운 실정이다. 이러한 추세에 따라 생명현상의 규명과 신약 개발 및 진단을 위한 생물학적 검출 시스템은 미세 유체공학(microfluidics)의 기반 위에서, 보다 적은 양으로 빠른 시간에 정확하고 편리하게 시료를 분석하기 위한 미세 종합 분석 시스템(μ -TAS: micro-Total Analysis System)과 랩온어칩(lab-on-a-chip)의 형태로 발전하고 있다.
- [0004] 분석의 대상이 되는 대부분의 생화학적 시료는 용액 상태로 존재하기 때문에 액체 시료를 전달하는 기술이 무엇보다도 중요한 요소라고 할 수 있다. 미세 유체공학은 바로 이러한 미세 유체의 흐름을 조절하는 연구분야로서, 미세 종합 분석시스템과 랩온어칩의 상용화에 기초가 되는 핵심 기술을 연구 개발하는 분야이다.
- [0005] 미세 종합 분석 시스템은 다수의 실험 단계들과 반응을 거치는 화학 및 생물학 실험과 분석을, 하나의 실험대 위에 존재하는 하나의 유닛(unit) 상에서 종합적으로 구현하는 시스템이다. 이러한 미세 종합 분석 시스템은 시료 채취 영역, 미세 유체 회로, 검출기, 및 이들을 제어하는 제어기로 구성된다.
- [0006] 또한, 랩온어칩이란 칩 속의 실험실 또는 칩 위의 실험실을 의미하는데, 이는 보통 플라스틱, 유리, 실리콘 등의 소재를 이용하여 나노리터 이하의 미세 채널을 만들고, 이를 통해 수 나노리터에 불과한 적은 양의 액체 시료를 이동시켜 기존의 실험이나 연구 과정을 신속하게 수행할 수 있도록 한 것이다.
- [0007] 급증하는 바이오 정보에 대한 분석을 신속하게 수행할 수 있는 미세 종합 분석 시스템 또는 랩온어칩의 구현은 적절한 생체분석 방법들과의 결합에 의해 효과적으로 이루어질 수 있다.
- [0008] 생체분자들의 결합 과정은 직접 관측할 수 없기 때문에 측정 가능한 신호를 발생시킬 수 있는 표지 물질을 사용하게 된다. 일반적으로 형광 물질, 방사성 물질, 효소, 또는 자기 입자 등을 표지 물질로 사용한다. 이러한 측정 방법에서는 고감도의 신호를 발생시켜 극미량의 검출 분자를 인식할 수 있도록 하는 것이 중요하다.
- [0009] 특히, 최근에는 합성 화학과 생명 과학의 발전으로 신약 개발 및 진단 등의 분야에 있어 분석될 표적 물질이 다양화되었으며, 또한 이러한 표적 물질들은 비용이 매우 고가로 쉽게 구할 수 없으므로, 극미량 분석을 통한 비용 절감의 필요성이 증대되고 있는데 기인한다.
- [0010] 고감도의 신호발생을 보장하기 위한 검출 방법 가운데 하나로서, 자기 입자들을 이용하는 여러 가지 방법들이 보고되었다.
- [0011] 특허문헌 1에서는 표적 분자(target molecule)를 선택적으로 고정한 인식 물질(recognition agents)이 자화 가능한 입자들과 결합되고, 이렇게 결합된 입자들의 자기장 센서에 대한 자기 저항 혹은 일그러짐 응답을 관찰하여 입자들을 검출하는 방법이 소개되고 있다.
- [0012] 거대자기저항(GMR: Giant Magnetoresistive) 소자에 DNA를 고정하고 표지물질로서 자기 입자를 이용하여 자기 입자의 자속을 저항의 변화 값으로 측정하여 원하는 DNA를 검출하는 방법이 개발되었다. 또한, 자기 입자들이 생물학적 인식과정에 의해 고정되었는지 여부를 알기 위해 초전도 양자 간섭소자(SQUID)를 이용하여 산화철

(Fe_3O_4)의 자성 입자로부터 잔류자기 및 자화율 등을 측정함으로써 검출분자를 인식하는 방법이 있다. 상기의 방법들은 생체 분자의 검출에 있어서 고감도의 검출 능력을 보여준다.

[0013] 이러한 방법들은 평면 기판 위에 수용체 분자를 고정하여 분석을 하는 평면 어레이(array) 방식으로, 이때 시료는 외부에서 준비되어 공급된다. 뿐만 아니라 이렇게 얻어진 바이오분자는 수천 내지 수만의 세포로부터 추출되어 공급되는 것으로, 전체 세포에서 얻어진 평균값을 측정하는 것에 해당하므로, 개별 세포의 특성을 알 수가 없다.

[0014] 또한, 나노입자 및 마이크로 비드에 기반한 생체 분자들을 분리하기 위한 장치들이 존재하지만, 5 mm 이상의 영구 자석이나 전자석으로 만들어지기 때문에 복잡한 조작을 수행하는데 어려움이 있다. 나아가, 현재 생체 분자 이송을 위한 기술은 나노 스케일에서 제어하기에 용이하지 않을 뿐만 아니라, 이를 이용한 일반적인 생물검정 시스템들은 제작하기가 어렵고, 고가이므로 비경제적이라는 문제가 있다. 아울러, 제작된 시스템들은 생물학적 개체들을 죽일 수도 있는 열을 발생시키므로, 시료인 생물학적 개체의 손상을 발생시킬 수 있다. 또한, 이러한 시스템을 사용한 각각의 운반체의 움직임은 본 발명의 연자성 미세 구조물을 이용한 분자 이송 시스템보다 매끄럽지 않다.

[0015] 상술된 시스템들 외에, 종래의 마그네틱 족집게와 마이크로 바늘은 하나의 정점을 가지고 있으므로, 오직 하나의 자기 매개체만을 옮길 수 있으나, 근접하게 위치하는 그룹의 매개체들을 옮길 수는 없다는 단점이 있다.

[0016] 한편, 전기적 회로 및 버블 미세유체의 개념과 비교하여, 패턴화된 회로를 따라서 단일세포 및/또는 단백질 코팅된 콜로이드 입자들과 같은 물질의 작은 패킷의 디지털 흐름을 안내할 수 있는 회로 개념들은 아직까지 도입되어 있지 않다.

[0017] 이와 관련하여, 종래 미세유동 시스템 내에서 생체분자의 분리 및 정제를 위한 자성 비드 추출 장치 및 이를 포함하는 미세유동 시스템을 개시하고 있다(특허문헌 2). 상기 미세유동 시스템에 의하면, 샘플 용액 채널의 유로를 따라 흐르는 샘플 용액 중에서 자성 비드만을 선택적으로 유인하여 상기 버퍼액 챔버에 포집하고, 나머지는 샘플 용액 출구를 통해 배출함으로써 별도의 세정과정 없이 정제된 자성비드를 얻을 수 있다.

[0018] 여기서, 본 발명자들은 정확히 자성비드 및 자성나노입자를 포함하는 자성구조체의 흐름 및 자기적으로 표시된 단일 바이오물질들을 자기적으로 패턴화된 회로를 따라서 제어하도록 요구되는 기본적인 자기영동회로를 설계하였다.

[0019] 자성구조체들은 생체 재료들의 이동 및 분류를 위해 매우 유연한 시스템을 보여주었고, 최근 수년 동안에는 마이크로 단위에서의 자성구조체들의 움직임을 제어하는 시스템이 현저하게 진보되어왔다. 그러나, 현재까지 전기적 회로들과 유사한 방식으로 유체 안에서 입자들의 흐름을 제어할 수 있는 자기영동 회로에 대해서 보고된 바 없다.

[0020] 본 발명자들은 시스템 내의 추진(driving) 진동수가 전기적 시스템에서 전압과 유사한 역할을 하여, 석판 인쇄적으로 패턴화된 자성트랙 위에서, 움의 법칙과 동등한 형태를 따르는 물질 흐름을 알아내었다. 본 발명자들은 또한, 오직 선호되는 방향을 따라서 이동시키는 물질 정류자와 같은 더 복잡한 회로 구성요소를 장착하였으며, 이 회로 기본적 구성요소들을 조합하여 자기저항 센서, 스토리지 캐퍼시터에 자성구조체들을 포커싱하고, 요구에 따라 국지화된 아파트먼트들 안에서 단일 바이오물질들을 배출시킬 수 있음을 알아내었다.

[0021] 콜로이드 입자들의 자기적 마이크로 패턴에 의한 이동은 거대한 병렬구조에서 자성구조체들의 움직임을 정확히 제어하기 위해서 비선형 동적 현상을 이용한다.

[0022] 상기 마이크로 패턴의 주기적인 포텐셜 에너지의 모양은, 최소 포텐셜 에너지 값들의 구역들을 바꾸고, 프로그래밍할 수 있는 경로를 따라 자성구조체들을 이동시키기 위해, 시간에 따른 외부 자기장의 변화에 의해서 조절된다.

[0023] 본 발명자들은 이와 같은 자기장 변화를 이용한 자성구조체의 움직임 제어 가능성과 이의 활용가능성을 인지하고, 연자성 미세 구조체를 기반으로 하는 미세자기영동 회로 및 자성구조체를 이용하여 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출을 제어할 수 있는 장치를 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0024] (특허문헌 0001) 미국등록특허 제5981297호;
(특허문헌 0002) 대한민국공개특허 제2008-0009825호.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0025] 본 발명의 목적은 기관 위의 자성구조체를 미세 자기영동 회로로 이송, 트래핑 및 탈출할 수 있는 장치를 제공하는 데 있다.

[0026] 본 발명의 다른 목적은 상기 장치를 구성하는 다양한 형태의 연자성 미세 구조체를 제공하는 데 있다.

[0027] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 장치를 이용하여 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 방법을 제공하는 데 있다.

[0028] 본 발명의 다른 목적은 상기 장치를 이용하여 개별세포의 분화, 암세포 진화, 세포노화 및 세포이질성 연구에 유용하게 사용되는 개별 세포의 이송, 트래핑 및 탈출 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0029] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은,

[0030] 자기력 인가부;

[0031] 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 이송부 및, 사각형 형상의 디스크 패턴의 내측 벽을 따라 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 저장부로 구성되는 연자성 미세 구조체; 및

[0032] 상기 연자성 미세 구조체의 자성구조체 이송부 및 자성구조체 저장부의 반원 형상의 디스크 패턴 및 자성 세그먼트 패턴의 외주를 따라 이동하는 자성구조체;

[0033] 를 포함하여 구성되되, 상기 자성구조체는 단일 바이오물질과 결합되는 것을 특징으로 하는 자성구조체를 이용하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치를 제공한다.

[0034] 또한, 본 발명은 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 이송부 및, 사각형 형상의 디스크 패턴의 내측 벽을 따라 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 저장부로 구성되는 연자성 미세 구조체를 제공한다.

[0035] 나아가, 본 발명은 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성되는 독립적인 자성구조체 이송부에 연자성 미세 구조체가 일정간격을 두고 2 이상 연결되는 구조물이 아파트먼트 형상으로 패턴링된 아파트먼트형 연자성 미세 구조체를 제공한다.

[0036] 또한, 본 발명은 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되는 구조를 갖는 복수의 자성구조체 이송부가 방사상으로 배열되고, 상기 자성구조체 이송부 상의 임의의 반원형상의 디스크 패턴에 1 이상의 자성구조체 이송부가 연결되도록 패턴닝된 방사형 연자성 미세 구조체를 제공한다.

[0037] 나아가, 상기 본 발명에 따른 자기장 인가부로 자기장을 인가하여 자성구조체를 자성구조체 이송부를 따라 이송시키는 단계(단계 1); 및

[0038] 인가된 자기장의 세기 및 방향을 유지하면서, 상기 단계 1에서 이송된 자성구조체를 자성구조체 저장소 내부로 트래핑시키는 단계(단계 2);를 포함하는 자성구조체의 이송, 트래핑 및 탈출 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0039] 본 발명에 따른 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치는 기관 상에 존재하는 자성비드, 자성나노입자 등의 자성구조체의 이동 및 방향을 용이하게 제어할 수 있을 뿐만 아니라, 이를 이용하여 DNA, 단백질, 바이러스 등의 생체분자, 박테리아, 단일 세포 등의 단일 바이오물질을 선택적으로 분리할 수 있으므로, 단일 바이오물질이 사용되는 개별세포의 분화, 암세포 진화, 세포의 노화, 세포이질성 연구 등에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 자기력 인가부; 연자성 미세 구조체; 및 자성구조체를 포함하는 자성구조체 이송, 트래핑 및 탈출 장치의 개략도이고,

도 2는 회전 자기장을 얻기 위하여, 도 1에서 두 쌍의 자기장 발생장치에서 발생시킨 자기장의 시간 변화를 나타낸 것이고,

도 3의 (a)는 100 nm 두께의 NiFe 일반적인 박막의 자기이력곡선이고, (b)는 디스크 패턴형식의 100 nm 두께의 NiFe 박막의 자기이력곡선이고,

도 4는 외부자기장의 각도함수에 의해 인가된 7.96 kA/m의 자기장 하에서, 반원형상의 연자성 미세 구조체 디스크 상에서의 초상자성 구조체의 회전력을 나타낸 그래프이고,

도 5의 (a-d)는 7.96 kA/m인 시계 방향의 자기장 각도 변화(180° , 120° , 60° 및 0°)에 따른 반원 형상의 디스크 트랙(10 마이크로미터 직경, 100 nm의 두께 NiFe 박막)상의 2.8 마이크로미터 직경을 갖는 자성구조체(부피당 자화율 = 0.65)에 대한 포텐셜 에너지를 시뮬레이션으로 나타낸 그래프이고(파랑은 최소, 빨강은 최대값), (e-h)는 실제 실험상의 이미지이고, (i)는 7.96 kA/m, 9.95 kA/m, 11.94 kA/m 의 회전하는 자기장에서의 자성구조체 움직임의 자성구조체 속도 대 진동수 간의 상관관계를 나타낸 자성구조체의 직선운동에 대한 그래프이고,

도 6의 (a-d)는 7.96 kA/m인 시계 방향의 자기장 각도 변화(180° , 105° , 45° 및 0°)에 따른 반원 형상의 디스크 트랙(10 마이크로미터 직경, 100 nm의 두께 NiFe 박막)상의 2.8 마이크로미터 직경을 갖는 자성구조체(부피당 자화율 = 0.65)에 대한 포텐셜 에너지를 시뮬레이션으로 나타낸 그래프이고(청색은 최소, 적색은 최대값), (e-h)는 실제 실험상의 이미지이고, (i-l)은 자기장의 각도가 0° , 75° , 135° 및 180° 에서의 역방향 조건에서의 포텐셜 에너지 그래프이고, (m-p)는 이의 실제 실험상의 이미지이고, q는 자성구조체 움직임의 자성구조체 속도 대 진동수 간의 상관관계를 나타낸 자성구조체의 크로스오버 운동에 대한 그래프이고,

도 7은 미세전류를 이용하여 자기구조체 및 바이오물질을 포함하는 결합체의 이송을 디지털 개념으로 스위칭 제어하는 과정을 나타낸 것이고, (a)는 스위칭 이전 경로를 따라 이송, (b)는 다른 경로로 스위칭 직전, (c)는 스위칭 후 경로를 따라 이송하는 것이며,

도 8는 10-100 mA 전류를 이용하여 트랩된 자성구조체를 탈출시키는 것이고, (a)는 탈출선으로 접근하고 있는 자성구조체, (b)는 탈출선에서의 자성구조체, (c)는 탈출 직후의 자성구조체, (d)는 탈출 후 이동하고 있는 자

성구조체를 나타낸 것이며,

도 9는 2차원 스위칭 제어를 통하여 10×10 의 아파트먼트 형태 어레이에 (예로서, 100 개) 바이오물질을 포획하는 연자성 미세 구조체 형태로서, (a)는 전체 개략도, (b)는 A-J로 표기된 행으로 제어하는 스위치를 상기 소자 (도 7), (c)는 1-10으로 표기된 열 방향으로 제어하는 소자를 나타낸 것이고, (d)는 상기 아파트먼트에서 개별 세포를 탈출시키는 소자 (도 8)를 나타낸 것이며,

도 10의 (a)는 아파트먼트 형태의 연자성 미세 구조체를 나타낸 사진이고, (b)는 아파트먼트 형태의 연자성 미세 구조체 저장부 내에 존재하는 형광물질로 표지된 세포의 촬영사진이고, (c)는 아파트먼트 형태의 연자성 미세 구조체 스토리지 내에 지정되고 트래핑된 T 립과구의 형광사진(i) 및 이의 밝은 장 이미지(ii)이고, (d)는 아파트먼트 형태의 연자성 미세 구조체 스토리지 내에 지정되고 트래핑된 B 립과구의 형광사진(i) 및 이의 밝은 장 이미지(ii)이고, 단일 아파트먼트의 고화질 이미지 (iii) 이고, (e)는 B 립과구 두 개가 단일 아파트먼트 내에 지정되고 트래핑된 형광이미지(i)이고, 이의 밝은장 이미지(ii)이며, (f)는 하나의 T 립과구 및 하나의 B 립과구가 단일 아파트먼트에 지정 및 트래핑된 것의 형광 이미지(i)이고, 이의 밝은장 이미지(ii)이고,

도 11의 (a)는 자성구조체 저장부 내부에 트래핑 되어 반시계 방향으로 회전하는 자기장 하에서 반시계 방향으로 순환하는 자성구조체의 동영상을 캡처한 사진이고, (b)는 내부순환하는 자성구조체가 이송부와의 접합점에 도달하는 순간, 기관이 존재하는 평면과 수직 방향의 자기장을 일시적으로 인가하여 자성구조체가 사각형 저장부를 탈출하는 순간을 캡처한 사진이고, (c)는 저장부를 탈출한 자성구조체가 이송부의 반원형상의 디스크 패턴의 외주를 따라 이동하는 것을 캡처한 사진이며,

도 12는 검출을 위해 물질을 포커싱 하기 위한 렌즈 서킷((a): 통합적 자기저항 센서 및 물질 포커싱 서킷을 위한 그림, (b): 시계 방향의 회전 자기장 하에서 렌즈의 중앙으로 모여진 입자들, (c): 반시계 방향의 회전 자기장 하에서 중앙 마디로 분산된 입자들, (d): 포커싱과 디포커싱 경로들에 대한 자기저항 신호의 시간반응))을 나타낸 것이고,

도 13의 (a)는 외부자기장에 반대되는 그것의 주변의 주변자기장을 만들어내는 자기저항 센서의 표면상의 자성 구조체이고, (b)는 전압 대 장 간의 관계의 변화로서 감지되어지는 국지적 장의 변화이고, (c)는 시계 방향의 자기장 회전(0, 2, 4 및 6 사이클) 후에, (각각 검정, 빨강, 파랑 및 분홍으로 표시) 묘사된, 포커싱 단계 동안에 측정된 자기저항 신호이고, (d)는 반시계 방향의 자기장 회전(0, 2 및 4 사이클) 후에, 묘사된 디포커싱 단계 동안에 측정된 자기저항 신호이고,

도 14는 자성구조체와 미생물을 결합시키기 위해 사용되어지는 EDC-NHS의 커플링 화학의 나타낸 그림이고,

도 15는 본 발명의 실시예 3에 따른 음성 자기-활성 세포 분리법(MACS)을 통해 쥐로부터 임과구의 분리과정을 나타낸 그림이고,

도 16은 본 발명의 실시예 3에 따른 항체-항원 상호작용이 사용된 임과구에 자성 나노입자들을 싣는 과정을 나타낸 그림이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 본 명세서에서 사용되는 용어에 있어서, 자성구조체의 이동 방향에 대한 용어는 좌표 평면상의 수평한 직선 X축과 상기 X축과 직교하는 Y축 상에서, "양의 X축 방향"은 좌표 오른쪽을 향하는 방향을, "음의 X축 방향"은 "양의 X축 방향"과 동일 선상에서 방향만 반대인 방향을 의미한다. 또한, "양의 Y축 방향"은 상기 직교좌표 상의 Y축 상부를 향하는 방향을 의미하고, "음의 Y축 방향"은 상기 "양의 Y축 방향"과 동일선 상에서 방향만 반대인 방향을 의미한다.

[0042] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.

[0043] 본 발명은,

[0044] 자기력 인가부;

[0045] 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 이송부 및, 사각형 형상의 디스크 패턴의 내측 벽을 따라 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패

턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 저장부로 구성되는 연자성 미세 구조체; 및

[0046] 상기 연자성 미세 구조체의 자성구조체 이송부 및 자성구조체 저장부의 반원 형상의 디스크 패턴 및 자성 세그먼트 패턴의 외주를 따라 이동하는 자성구조체;

[0047] 를 포함하여 구성되되, 상기 자성구조체는 단일 바이오물질과 결합되는 것을 특징으로 하는 자성구조체를 이용하는 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치를 제공한다.

[0048] 도 1(100)을 참조하면, 상기 자성구조체 이송, 트래핑 및 탈출 장치는 솔레노이드 코일을 이용한 자기력 인가부(105)가 연자성 미세 구조체(103) 및 자성구조체(104)를 포함하는 기관(102) 주위에 배치되고, 전류 제어 장치(107)를 통하여 자기력의 인가 여부 및 자기장의 회전을 제어하며, 인가된 자기력의 영향을 받아 연자성 미세 구조체의 이송부 또는 저장부의 복수의 반원 형상의 디스크 패턴(도 5의 a' 참조)과 자성 세그먼트 패턴(도 5의 a" 참조)이 반복적으로 연결되어 형성된 구조상을 이동하는 자성구조체를 포함하여 구성될 수 있다.

[0049] 또한, 상기 자성구조체의 움직임은 상기 기관 상부에 카메라를 배치하여 관찰할 수 있다.

[0050] 본 발명에 따른 상기 자기력 인가부는 연자성 미세 구조체 및 자성구조체를 자화시키거나 또는 인가된 자기력에 의해 형성된 자기장의 세기 또는 방향을 제어할 수 있다.

[0051] 이때, 상기 자기력 인가부에 의한 자기력 발생은 1개 이상의 솔레노이드 코일을 포함하는 장치를 상기 연자성 미세 구조체를 포함하는 기관 주위에 배치한 후, 솔레노이드 코일의 전류흐름을 제어하는 장치를 사용하여 인가하거나 회전하는 자기장을 생성할 수 있다.

[0052] 본 발명에 따른 상기 자성구조체 이송부와 자성구조체 저장부는 서로 일체형으로 연결되도록 패터닝된 구조일 수 있다.

[0053] 본 발명에 따른 상기 자성구조체 이송부와 자성구조체 저장부는 자성구조체 이송부 일측 말단과 자성구조체 저장부의 일측 말단이 연결되어 완전한 하나의 반원형상을 형성하도록 패터닝 되는 구조일 수 있다.

[0054] 상기 두 패턴의 결합부위가 하나의 완전한 반원형을 형성할 경우, 자성입자가 이송부에서 저장부로 용이하게 이동할 수 있다.

[0055] 본 발명에 따른 상기 연자성 미세 구조체는 NiFe, CoFe, NiCo, Fe, Ni, Co, 이들을 포함하는 합금 등을 포함하는 연자성 박막 패터닝에 의해 형성될 수 있다.

[0056] 보다 구체적으로, 상기 연자성 미세 구조체는 유리 또는 실리콘 기관 위에 스퍼터링과 같은 통상적으로 금속박층을 증착시키기 위한 방법을 사용하여 증착시킬 수 있으며, 이때, NiFe, CoFe, NiCo, Fe, Ni, Co 및 이들을 포함하는 합금과 같은 재료들은 외부 자기장이 인가되었을 때에 한하여 자성을 유지하는 연자성을 띄므로, 보다 효과적인 자성구조체의 움직임 제어가 가능하다.

[0057] 상기 디스크 패턴의 연자성 미세 구조체에 외부 자기장을 가하게 되면, 이에 의한 유도 자기장이 디스크 패턴의 연자성 미세 구조체로부터 발생하게 되는데, 도 2를 참조하면, 박막의 자화곡선에 비하여 원형패턴의 자화곡선은 인가하는 자기장에 따라 비교적 선형으로 자기장과 비례하므로 패턴의 자화를 제어하여 발생하는 힘의 크기를 비교적 정확하게 제어할 수 있다.

[0058] 본 발명에 따른 상기 반원 형상의 디스크의 직경과 자성 세그먼트의 길이의 비율이 1 - 10 : 1인 것이 바람직하다.

[0059] 상기 반원 형상의 디스크의 직경과 자성 세그먼트의 길이의 비율이 1 미만 : 1인 경우, 자성구조체의 이동 시

덜 안정적이며 움직임을 제어하는데 어려움이 있는 문제점이 있으며, 상기 비율이 10 초과 : 1인 경우, 자성구조체를 이동시키는데 요구되는 자기장의 세기가 지나치게 높아서 에너지적으로 비효율적인 문제점이 있다.

[0060] 반원형상의 디스크 및 자성 세그먼트의 연속된 구조는 자성구조체의 움직임을 일정단위의 거리별로 포텐셜 우물을 형성시키므로, 보다 정확한 제어를 가능하게 한다.

[0061] 또한, 외부자기장의 인가로 인하여 연자성 미세 구조체 및 자성구조체가 자화되고 외부자기장의 회전 각도에 따라 자성구조체의 연자성 미세 구조체의 반원형상의 디스크 패턴 외주 상을 회전하는 회전력이 생기는데, 자기장의 회전각도 변화에 대한 자성구조체의 회전력을 도 3에 나타내었다.

[0062] 본 발명에 따른 상기 자성구조체는 자기장의 인가에 의해 자화 가능한 초상자성을 가지는 물질을 사용할 수 있다.

[0063] 이때, 본 발명에 따른 상기 자성구조체로서 예를 들면, 자성비드, 자성나노입자 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0064] 또한, 본 발명에 따른 상기 바이오물질은 생명체 내에 존재하거나 또는 발생하는 물질을 사용할 수 있으며, 보다 구체적으로는 예를 들면, DNA, 단백질 및 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 생체 분자; 박테리아; 세포 등을 사용할 수 있다.

[0065] 본 발명에 따른 상기 자성구조체는 DNA, 단백질 및 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 생체 분자, 또는 단일 박테리아, 단일 세포와 같은 단일 바이오물질과 결합가능한 관능기 또는 항원-항체 반응에 의해 결합가능한 항체를 갖도록 자성구조체 표면이 개질된 것을 사용할 수 있으며, 이에 따라 본 발명에 따른 장치는 DNA, 단백질 및 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 생체 분자, 또는 단일 박테리아, 생체 세포와 같은 단일 바이오물질의 분리를 위한 목적으로 사용가능하다.

[0066] 이 경우, 자기장을 통한 분리 단계에 앞서 자성구조체의 표면을 아미노기 또는 카복실기와 같은 관능기를 부착하는 개질한 뒤, 단일 세포, 생체분자 등의 바이오물질을 결합시킬 수 있어, 결과적으로 자성구조체와의 선택적 결합 및 움직임 제어를 통해 간접적으로 바이오물질의 움직임 제어가 가능하게 된다.

[0067] 본 발명에 따른 상기 자성구조체와 바이오물질 간 결합은 아마이드 결합 또는 에스테르 결합일 수 있다.

[0068] 상기 자성구조체의 표면을 아미노기 또는 카복실기와 같은 관능기로 개질시킴으로써, 상기 관능기가 분자 또는 세포 내의 관능기와 반응하여 아마이드 또는 에스테르 결합을 통하여 결합할 수 있다.

[0069] 이러한 결합을 통하여, 분리하고자 하는 바이오물질과의 항원-항체반응을 통해 선택적 결합을 유도할 수 있고, 자기장을 가하여 원하는 생체물질을 분리할 수 있다.

[0070] 본 발명에 따른 상기 자성구조체는 상기 바이오물질과 결합하여 결합체를 형성한다. 이때, 형성된 상기 결합체들은 예를 들면, 자성비드-DNA 결합체, 자성비드-단백질 결합체, 자성비드-바이러스 결합체, 자성비드-세포 결합체, 자성비드-박테리아 결합체, 자성나노입자-세포 결합체 및 자성나노입자-박테리아 결합체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0071] 본 발명에 따른 인가된 자기력에 의해 형성된 자기장의 적용을 받는 자성구조체는 자성구조체 이송부에서 반원형 디스크 패턴의 외주를 따라 이동한 후, 자성구조체 저장부와 연결되는 부분에서 상기 저장부 내부로 진행 방향을 그대로 유지하면서 이송될 수 있다.

[0072] 도 5를 참조하면, 장(field) 각도인 ψ 의 함수로서 자성구조체의 궤적을 보여주는데, 증가하는 각도들은 시계

방향으로 회전하는 장에 대응한다. 실험적 경로(도 5의 e-h 참조)와 비교하여 포텐셜 에너지 분포의 시뮬레이션(도 5 a-d참조)은 자성구조체의 위치가 포텐셜 에너지의 최소값(파랑)들의 바뀌는 영역들에 대하여 상호관계가 있다는 것을 보여준다.

[0073] 상기 자성구조체들은 연자성 미세 구조체의 외주 상의 트랙의 위쪽 섹션을 따라 움직이는데, 이는 그것이 가장 깊은 포텐셜 에너지 최소값들을 가지기 때문이다. 인접한 반원형상의 디스크들을 연결하는 자성 세그먼트들은 자성트랙의 한쪽 면에 국지적 에너지 최소값을 속박하는 에너지 벽을 제공한다.

[0074] 상기 자성구조체들은 각 장의 회전 사이클당 정확히 두 반원 형태의 디스크거리를 움직인다. 따라서, 진동수와 자성 구성체 흐름($I_b = \omega/R_b$) 간의 선형적 관계는 도 5의 (i)에서 보여지는 것처럼 ($I_e = V/R_e$), 전자 흐름의 움직임의 법칙과 유사하게 행동한다.

[0075] 초임계 진동수에서, 자성구조체들은 상-슬리핑(phase-slipping) 영역에 있게 되는데, 이는 상기 자성구조체들을 주기적으로 진동하게 하고 그들의 시간 평균속도를 감소시킨다.

[0076] 시계 방향 장 회전은 자성구조체를 양의 X축 방향으로 움직이게 하고, 반시계 방향 회전은 음의 X축 방향으로 움직이게 한다. 연자성 미세 구조체 디자인은 순수(net) 자성구조체 흐름을 얻기 위해 필수적으로 비대칭이어야 한다. 만일 트랙이 반원형상 대신에 원의 형태를 가진다면, 순수(net) 흐름을 무효화함으로써, 트랙의 더 낮은 부분에 구축된 자성구조체들은 더 높은 부분에 자성구조체들의 반대 방향으로 움직이게 된다.

[0077] 시계 방향의 회전하는 자기장 하에서, 자성구조체가 이송부의 연자성 미세 구조체의 외주를 따라 양의 X축 방향으로 진행하다가 저장부의 일면과 접하는 부분에 다다르면, 직선 진행 방향을 유지하면서 저장부 내부로 연자성 미세 구조체의 높이를 뛰어넘어 들어가는 크로스오버 운동을 하게 된다.

[0078] 보다 구체적으로, 이동하는 자성구조체가 이송부와 저장부의 연결지점에 도달하게 되면, 자성구조체는 이송부와 저장부의 연결지점에서 두 가지 경로의 선택이 가능한데, 한 가지는 수직 방향으로 저장부의 외부 경계면을 따라 이동하는 것이며, 다른 한 가지는 크로스오버(crossover)를 통해 진행 방향을 유지하며 기관으로부터 돌출된 연자성 미세 구조체를 넘어 저장부 내부로 도입되는 경로이다.

[0079] 이때, 상기 이송부와 저장부의 연결지점에서의 크로스오버하는 경로의 포텐셜 에너지가 상대적으로 낮게 되어, 자기장의 방향 및 세기의 변화 없이, 자성구조체는 저장부 내부로 도입되게 된다(도 5 참조).

[0080] 본 발명에 따른 자성구조체 저장부 내부로 이송된 자성구조체는 저장부의 내측 벽을 따라 패터닝되어 있는 반원형상의 디스크 패턴 및 자성 세그먼트 패턴 상에서 자기장의 세기 및 방향이 유지되는 동안에는 자성구조체 저장부를 이탈하지 않고, 트래핑될 수 있다.

[0081] 도 6을 참조하면, 도 6(a-h)은 시계 방향 추진(driving) 장에서 순방향 모드에서 크로스오버운동을 통해 자성구조체 저장부 내부에 트래핑 되는 모습을 나타낸다. 자성구조체는 초기에 양의 X축 방향으로 수평적 트랙을 왼쪽에서 오른쪽으로 움직인다. 그것이 이송부와 저장부의 연결지점에 이르렀을 때, 자성구조체는 수직한 연자성 미세 구조체를 건너뛰어서 수평적 트랙의 곡선 면을 따라 이동을 계속한다.

[0082] 상기 수직한 연자성 미세 구조체가 약간 그것의 포텐셜 에너지를 높일지라도, 상기 자성구조체는 여전히 이 벽을 뛰어넘음으로써 그것의 에너지를 최소화한다.

[0083] 상기 연결지점 주위의 에너지 최소값을 따른 움직임은 도 6(b,c)에서 나타내고 있다. 연자성 미세 구조체의 디자인은 자성구조체 흐름의 초기 위치에 관계없이, 자성구조체가 결과적으로 양의 X축 방향을 따라서 흐를 수 있게 한다.

[0084] 본 발명에 따른 상기 자성구조체 저장부 내부로 이송된 자성구조체는 저장부의 내측 벽을 따라 패터닝되어 있는 반원형상의 디스크 패턴 및 자성 세그먼트 패턴 상에서 자기장의 세기를 유지하되, 자기장의 방향을 변경시킴에 따라 자성구조체의 진행 방향도 변경되어질 수 있다.

[0085] 상기 시계 방향의 회전하는 자기장 하에서 자성구조체 저장부 내부에 트래핑되어 내부순환하는 경우, 자기장의 회전 방향이 반시계 방향으로 변경되면, 자성구조체의 내부순환 방향도 역으로 전환된다.

[0086] 반시계 방향의 추진 장에서는 반대현상이 일어난다. 자성구조체들은 초기에 수평한 연자성 미세 구조체의 외주

를 따라 오른쪽에서 왼쪽으로 음의 X축 방향으로 움직인다. 자성구조체가 상기 연결지점에 도달했을 때, 수직 한 연자성 미세 구조체에 의해 부과되는 에너지 벽은 자성구조체가 음의 X축 방향으로 진행되는 것을 막는다.

[0087] 대신에, 자성구조체들은 오른쪽으로 방향을 바꿔서 더 낮은 에너지의 경로인 양의 Y축 방향으로 움직인다.

[0088] 본 발명에 따른 상기 진행 방향이 변경된 자성구조체는 자성구조체 이송부 및 연결부위에 전류를 인가하여 자기장을 변경시킴으로써 자성구조체를 인접 이송부로 스위칭하여 자성구조체를 개별 제어할 수 있다.

[0089] 상기 연자성 미세 구조체의 연결부위 간격을 크게 하는 경우, 자성구조체가 이웃 연자성 구조체로 이송되지 않는다. 이 간격 사이에 전류선을 제작하고 자성구조체가 연결부위에 도착하는 순간 전류를 인가하면, 평면으로 자기장이 발생되고 전체 자기장을 일시적으로 변화시키면, 선별적으로 자성구조체를 스위칭 이송시킬 수 있다.

[0090] 본 발명에 따른 상기 진행 방향이 변경된 자성구조체는 자성구조체 이송부 및 자성구조체 저장부의 연결부위에 위치할 때 자기장의 방향을 수평면 이외의 방향으로 변경시킴으로써 자성구조체 저장부를 탈출할 수 있다.

[0091] 상기 연자성 미세 구조체의 저장부 내부에 트래핑된 자성구조체는 상기 반시계 방향의 회전하는 자기장 하에서 반시계 방향의 저장부 내부에서 반시계 방향의 내부 순환운동을 하게 되는데, 이때 이송부와 저장부의 연결지점에 도착하는 순간 자기장의 방향을 기판이 존재하는 평면과 수평면 이외의 방향 즉, 수직 방향으로 일시적으로 변화시키면, 저장부 내부의 자성구조체를 이송부의 연자성 미세 구조체 외주 상으로 탈출하게 할 수 있다.

[0092] 본 발명에 따른 상기 진행 방향이 변경된 자성구조체는 자성구조체 이송부 및 자성구조체 저장부의 연결부위에 위치할 때 전류를 인가하여 자기장을 변경시킴으로써 자성구조체 저장부로부터 탈출할 수 있다.

[0093] 상기 연자성 미세 구조체의 저장부 내부에 트래핑된 자성구조체는 상기 반시계 방향의 회전하는 자기장 하에서 반시계 방향의 저장부 내부에서 반시계 방향의 내부 순환운동을 하게 되는데, 이때, 이송부와 저장부의 연결지점에 도착하는 순간 전류를 인가하면 평면으로 자기장이 발생되고, 전체 자기장을 일시적으로 변화시키면, 저장부 내부의 자성구조체를 이송부의 연자성 미세 구조체 외주 상으로 탈출하게 할 수 있다.

[0094] 또한, 본 발명은 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 이송부 및, 사각형 형상의 디스크 패턴의 내측 벽을 따라 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성된 구조를 갖는 자성구조체 저장부로 구성되는 연자성 미세 구조체를 제공한다.

[0095] 나아가, 본 발명은 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되어 형성되는 독립적인 자성구조체 이송부에, 상기 연자성 미세 구조체가 일정간격을 두고 2 이상 연결되는 구조물이 아파트먼트 형상으로 패터닝된 아파트먼트형 연자성 미세 구조체를 제공한다.

[0096] 도 10을 참조하면, 도 10a는 아파트먼트들의 사각형 연자성 미세 구조체 트랙을 보여준다. 반시계 방향의 회전하는 장은 그들의 초기 위치에 의존하여, 수직 트랙을 따라서 양의 Y축 방향 및 수평한 트랙을 따라서 음의 X축 방향으로 자성구조체들을 움직이게 한다. 시계 방향의 추진 장에서, 궤적의 방향은 역이 된다.

[0097] 자성구조체들이 아파트먼트에 도달했을 때, 그들은 내부로 이동하고, 이어서 닫힌 공간 내에 갇히게 된다.

[0098] 그러나, 수직 장을 활용하게 되면, 자성구조체가 반시계 방향의 회전하는 자기장에서 이송부와 저장부의 연결지점에 접근할 때 그것들의 아파트먼트로부터 자성구조체를 빠져나오게 할 수 있다.

[0099] 도 10b는 아파트먼트의 사각형 연자성 미세 구조체 내에서 미생물을 지정 및 가두는 것을 보여준다. 포유동물 세포-T(도 10c참조) 및 B(도 10d 참조) 림프구들은 정해진 아파트먼트에서 지정된다. 이러한 방법을 통하여, 도 10e(2 개의 B 림프구)에서 보여지는 아파트먼트들의 같은 세포들 또는 도 10f에서 보여지는 다른 세포들(B 및 T 림프구)의 원하는 숫자를 지정할 수 있는 효과를 갖는다. 또한, 아파트먼트로부터 상기 세포들을 탈출시킬 수 있는데, 세포가 반시계 방향에서 이송부와 저장부의 연결지점에 도달했을 때 수직 방향 장을 인가함으로써, 상

기 세포들을 아파트먼트로부터 탈출시킬 수 있다.

- [0100] 또한, 본 발명은 복수의 반원 형상의 디스크 패턴과 자성 세그먼트 패턴이 반복적으로 연결되는 구조를 갖는 복수의 자성구조체 이송부가 방사상으로 배열되고, 상기 자성구조체 이송부 상의 임의의 반원형상의 디스크 패턴에 1 이상의 자성구조체 이송부가 연결되도록 패턴링된 방사형 연자성 미세 구조체를 제공한다.
- [0101] 구체적으로, 방사형태의 연자성 미세 구조체는 본 발명에 따른 회전하는 자기장을 인가하였을 때, 자성구조체의 포커싱(focusing) 또는 디포커싱(defocusing)하는 움직임을 유도할 수 있다.
- [0102] 상기 능력은 감지영역에서 생체 시료의 느린 분산에 의해 자주 방해되는 바이오센서를 강화시킬 수 있는데, 특히 라벨 또는 표적 세포를 위한 플랫폼이 서브-마이크론 또는 더 큰 경우에 더욱 그렇다. 도 12에서는 한 점(예> 싱크)으로 물질을 집중하고, 그 후에 그 한 점으로부터 다시 분산시키기 위한 렌즈를 보여주고 있고, 이것은 센서 영역 부분의 바이오분자들의 샘플링의 높은 효율을 제공할 수 있다.
- [0103] 그 렌즈들은 거미줄을 닮은(도 12 참조) 방사형 네트워크 서킷과 통합된 복수개의 가지 형태의 연자성 미세 구조체의 트랙으로 구성되어진다. 자기장의 시계 방향회전은 그 렌즈의 중앙(도 12b 참조)으로 자성구조체들을 모이게 하고, 반시계 방향이 회전은 자성구조체들은 멀리 발산하게 한다(도 12c 참조). 1 Hz의 회전 장에서, 물질렌즈의 범위 내의 거의 모든 자성구조체들이 1분 안에 중앙 마디에 집중되어질 수 있다.
- [0104] 그러나, 집중시키기 위한 시간은 1 Hz 보다 더 높은 회전 진동수가 사용되면 빨라질 수 있다.
- [0105] 물질렌즈들은 큰 표면적을 커버할 수 있고 임의의 초기 위치에서 공간의 작은 영역으로 비정형적으로 물질을 이동시킬 수 있다. 이와 대조적으로, 일반적인 자기적 분리 기술들은 자성구조체의 초기 위치에 매우 민감하다(r^{-7} 로서의 자기적 힘 단위).
- [0106] 통합적 물질센서 서킷은 자기저항 센서를 거미줄 모양의 중앙 마디에 위치시킴으로써 적용되어질 수 있다. 이로 인해 시간의 함수에 따라 입자 농도를 모니터 할 수 있다(도 12d 및 도 13 참조). 포커싱과 디포커싱 경로들을 위한 센서 신호의 시간의존성에서의 비대칭은 초기 자성구조체 분산의 상태를 반영한다. 그러나, 현상학적으로 유사한 행동을 보여줄 수 있는 자성 트랙을 설계하는 것은 가능하다.
- [0107] 본 발명에 따른 자기력 발생장치 및 상기 방사형 연자성 미세 구조체를 이용하여 자성구조체의 포커싱 또는 디포커싱의 움직임을 유도할 수 있는데, 이의 활용가능 영역으로서, 예를 들어, 자기저항센서의 중앙 센서부를 방사형의 연자성 미세 구조체의 중앙에 배치시켜 자기적 특성 등의 측정을 용이하게 할 수 있다.
- [0108] 도 12는 센서로서 활용을 위하여, 상기 방사형 미세 구조체를 포함하는 렌즈 서킷이 시계 방향 또는 반시계 방향의 회전 자기장의 인가 하에서, 자성구조체를 포커싱 및 디포커싱하는 모습을 나타내고 있다.
- [0109] 도 13은 상기 방사형 미세 구조체를 포함하는 자기저항센서의 상부 표면에 위치하는 자화된 자성구조체가 외부 자기장에 반대되는 주변의 유도자기장을 만들어 내는 것을 도시화한 그림이다.
- [0110] 나아가 본 발명은 표면개질된 자성구조체와 바이오물질을 반응시켜 결합체를 제조하는 단계(단계 1);
- [0111] 상기 단계 1에서 제조된 결합체에 자기장을 인가하여 자성구조체 이송부를 따라 이송시키는 단계(단계 2); 및
- [0112] 인가된 자기장의 세기 및 방향을 유지하면서, 상기 단계 2에서 이송된 결합체를 자성구조체 저장소 내부로 트래핑시키는 단계(단계 3);
- [0113] 를 포함하는 상기 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치를 이용한 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 방법을 제공한다.
- [0114] 이하, 본 발명을 각 단계별로 상세히 설명한다.

- [0115] 먼저, 본 발명에 따른 상기 단계 1은 표면개질된 자성구조체와 바이오물질을 반응시켜 결합체를 제조하는 단계이다. 보다 구체적으로, 아미노기 또는 카복실기와 같은 관능기로 표면이 개질된 자성구조체를 DNA, 단백질 및 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 생체 분자; 박테리아; 세포 등의 바이오물질과 아마이드 결합 또는 에스테르 결합을 이루어 결합체를 형성하는 단계이다.
- [0116] 이때, 상기 결합은 분리하고자 하는 바이오물질과의 항원-항체반응을 통해 선택적 결합을 유도할 수 있으며, 이러한 자성구조체와 바이오물질의 선택적 결합 및 움직임 제어를 통하여 간접적으로 바이오물질의 움직임 제어를 가능하게 한다.
- [0117] 다음으로, 상기 단계 2는 본 발명에 따른 단일 바이오물질의 이송, 트래핑 및 탈출 장치를 이용하는 단계로서, 장치에 자기장을 인가하고, 기관 위의 자성구조체 및 연자성 미세 구조체를 자화시켜서, 자기장의 변화를 통해 자성구조체를 기관 위의 연자성 미세 구조체의 외주를 따라 직선방향으로 이송시키는 단계이다.
- [0118] 도 5를 참조하면, 장(field) 각도인 ψ 의 함수로서 자성구조체의 궤적을 보여주는데, 증가하는 각도들은 시계 방향으로 회전하는 장에 대응한다. 실험적 경로(도 5의 e-h)와 비교하여 포텐셜 에너지 분포의 시뮬레이션(도 5의 a-d)은 자성구조체 위치가 포텐셜 에너지의 최소값(파랑)들의 바뀌는 영역들에 상호관계가 있다는 것을 보여준다.
- [0119] 상기 자성구조체들은 트랙의 위쪽 섹션을 따라 움직이는데, 이는 그것이 가장 깊은 포텐셜 에너지 최소값들을 가지기 때문이다. 인접한 반원형상의 디스크들을 연결하는 자성 세그먼트들은 자성트랙의 한쪽 면에 국지적 에너지 최소값을 속박하는 에너지 벽을 제공한다.
- [0120] 상기 자성구조체들은 각 장의 회전 사이클당 정확히 두 반원 형태의 디스크거리를 움직인다. 따라서, 진동수와 자성구조체 흐름($I_b = \omega/R_b$) 간의 선형적 관계는 도 5의 (i)에서 나타난 것처럼 ($I_e = V/R_e$), 전자 흐름의 움직임과 유사하게 행동한다.
- [0121] 초임계 진동수에서, 자성구조체들은 상-슬리핑(phase-slipping) 영역에 있게 되는데, 이는 상기 자성구조체들을 주기적으로 진동하게 하고 그들의 시간평균 속도를 감소시킨다.
- [0122] 시계 방향 장 회전은 양의 X축 방향을 따라서 움직이게 하고, 반시계 방향 회전은 음의 X축 방향을 따라서 움직이게 한다. 연자성 미세 구조체 디자인은 순수(net) 자성구조체 흐름을 얻기 위해 필수적으로 비대칭이어야 한다. 만일 트랙이 반원형상 대신에 원의 형태를 가진다면, 순수(net) 흐름을 무효화함으로써, 트랙의 더 낮은 부분에 구속된 자성구조체들은 더 높은 부분에 자성구조체들의 반대 방향으로 움직이게 된다.
- [0123] 다음으로, 상기 단계 3은 상기 단계 2에서 이송부를 따라 이동한 자성구조체를 외부윤곽선이 사각형을 이루는 자성구조체 저장부에 트래핑 하기 위한 단계로서, 이때, 자성구조체는 이송부와 저장부의 연결지점에서 두 가지 경로의 선택이 가능하다. 상기 두 가지 경로 중 한 가지는 수직 방향으로 저장부의 외부 경계면을 따라 이동하는 것이며, 다른 한 가지는 크로스오버(crossover)를 통해 진행 방향을 유지하며 기관으로부터 돌출된 연자성 미세 구조체를 넘어 저장부 내부로 도입되는 경로이다.
- [0124] 그러나, 상기 이송부와 저장부의 연결지점에서의 크로스오버하는 경로의 포텐셜 에너지가 상대적으로 낮게 되어 저장부 내부로 유도하여 트래핑할 수가 있다.
- [0125] 도 6을 참조하면, 도 6(a-h)은 시계 방향 추진(driving) 장의 순방향 모드에서의 자성구조체의 움직임을 나타낸다. 자성구조체는 초기에 양의 X축 방향으로 수평적 트랙을 왼쪽에서 오른쪽으로 움직인다. 그것이 이송부와 저장부의 연결지점에 이르렀을 때, 자성구조체는 수직한 연자성 미세 구조체를 건너뛰어서 수평적 트랙의 곡선면을 따라 이동을 계속한다. 상기 수직한 연자성 미세 구조체가 약간 그것의 포텐셜 에너지를 높일지라도, 상기 자성구조체는 이 벽을 뛰어넘음으로써 그것의 에너지를 최소화한다. 상기 연결지점 주위의 에너지 최소값은 도 5(b,c)에서 푸른색으로 나타내고 있다. 연자성 미세 구조체 디자인은 자성구조체 흐름의 초기 위치에 관계없이, 물질이 결과적으로 양의 X축 방향을 따라서 흐를 수 있게 한다.
- [0126] 반시계 방향의 추진 장에서 반대현상이 일어난다. 자성구조체들은 초기에 수평한 연자성 미세 구조체의 외주를 따라 오른쪽에서 왼쪽으로 음의 X축 방향으로 움직인다. 자성구조체가 상기 연결지점에 도달했을 때, 수직한 연자성 미세 구조체에 의해 부과되는 에너지 벽은 자성구조체가 음의 X축 방향으로 진행하는 것을 막는다.

[0127] 따라서, 저장부 내부에 트래핑된 자성구조체들은 다시 사각형 연자성 미세 구조체 외부인 이송부로 탈출하지 않고, 오른쪽 방향으로 방향을 바꿔서 더 낮은 에너지 경로인 양의 Y축 방향으로 움직인다.

[0128] 이하, 하기의 실시예 등에 의하여 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0129] 단, 하기의 실시예 등은 본 발명을 예시하는 것 일뿐, 이에 의해 본 발명이 제한받지 않는다.

[0130] <실시예 1> 자성구조체의 이송, 트래핑 장치의 제작

[0131] 본 실험을 위하여 자성 구조체로서 자성비드를 사용하였으며, 상기 자성비드는 2.8 마이크로미터의 직경을 갖는 인비트로젠사(Invitrogen)로부터 구입한 것(Dynabeads M-280)을 사용하였다.

[0132] 기판은 200 nm의 산화규소로 코팅된 실리콘 웨이퍼가 웨이퍼마트(Wafermart) 사로부터 구입한 것을 사용하였고, 포토레지스트(AZ 5214-E)와 디벨로퍼는 AZ일렉트로닉머테리얼사(AZ electronic materials)로부터 구입한 것을 사용하였다.

[0133] 연자성 미세 구조체의 디자인에 있어서, 연자성 미세 구조체($\text{Ni}_{82.6}\text{Fe}_{17.4}$) 패턴들을 일반적인 포토리소그래픽 리프트-오프 방법을 상하여 실리콘 기판 위에 제조하였다. 연자성 미세 구조체의 자성 패턴들은 NiFe 박막형태의 5 마이크로미터의 반지름과, 2 마이크로미터 길이의 자성 세그먼트로 연결된 반원 형태의 디스크 패턴 트랙으로 구성하였다. 상기 연자성 미세 구조체는 자성구조체 이송부와 저장부를 포함한다.

[0134] 회전하는 외부 자기장은 램뷰(National instruments사)에 의해 페라이트 코어들로 솔레노이드 코일의 쌍을 통해서 흐르는 전류에 의해 만들어졌다. 그리고, 장 회전의 감도를 0 내지 15.9 kA/m 범위의 장 크기 및 직교하는 코일들 사이의 $\delta = \pm 90^\circ$ 의 상차이를 적용하여 조절하였다. 자성구조체들의 탈출을 위한 수직장은 사각형 타입의 전류와 작은 전자석을 사용하였다.

[0135] 상기 기판 하부에 램뷰(National instruments사)에 의해 페라이트 코어들로 솔레노이드 코일의 쌍을 위치시키고, 기판 표면에 상기 자성구조체를 위치시켜 자성구조체의 이송, 트래핑 장치를 제작하였다. 이의 개략도를 도 1에 나타내었다.

[0136] <실시예 2> 자성구조체의 이송, 트래핑 및 탈출

[0137] 실시예 1에서 제작한 장치를 이용하여 7.96 kA/m 외부자기장을 인가하여 기판 위에 증착된 연자성 미세 구조체 및 자성비드(Dynabeads M-280, 인비트로젠사(Invitrogen))를 자화시켰다. 그 후, 시계 방향으로 회전하는 자기장을 생성시켜 자성비드가 이송부에 이송되는 과정 및 저장부에 트래핑되는 과정을 IMC-1040FT 비디오 카메라를 포함하는 비디오 현미경을 사용하여 관찰하였다. 동영상의 일부를 캡처한 사진을 도 6의 e-h 및 도 6의 e-h에 나타내었다.

[0138] 상기 자성비드는 회전하는 자기장에 의해 이송부의 연자성 미세 구조체의 반원 형태 디스크 패턴의 외주를 따라 이동하다가, 이송부 및 저장부의 연결지점의 T형 접합부에서는 크로스오버를 통해 저장부 내부로 트래핑되는 것을 관찰하였다. 이때, 자성비드의 진행 방향은 외부자기장의 변화가 없어 그대로 유지되었다.

[0139] 이후, 트래핑된 저장부 내부의 자성비드를 이송부로 다시 탈출시키기 위하여, 자기장의 방향을 180° 변환시키면 자성비드의 저장부 내부에서의 자성비드의 이동방향도 180° 변환됨을 관찰하였다. 이후, 자성비드가 저장부의 이송부와 연결지점에 도달한 순간, 자기장의 방향을 수직 방향으로 일시적으로 변환시키면 자성비드가 이송부의 반원 형태의 디스크 패턴 상으로 탈출함을 확인하였다(도 11 참조).

[0140] <실시예 3> 쥐의 비장 내의 양, 음성 스플리노사이트 세포의 분리

[0141] 실시예 1에서 제작된 자성구조체 이송, 트래핑 및 탈출 장치를 이용하여 단일세포 분리 여부를 확인하기 위하여, 쥐의 비장내 양성/음성 스플리노사이트 세포를 분리하는 하기의 실험을 수행하였다.

[0142] 각각 CD90.2(Thy1,2; T임파구) 및 CD45R(B220; B임파구)와 결합된 50 nm 직경의 자성 나노입자는 밀테니바이오

텍사(Miltenyi Biotec Inc., Auburn, CA, USA)로부터 구입하였다.

[0143] 실시예 1의 장치에 인가된 자기장은 회전하는 외부 자기장은 랩뷰(National instruments)에 의해 펄라이트 코어들로 솔레노이드 코일의 쌍을 통해서 흐르는 전류에 의해 만들어졌다. 또한, 장 회전의 감도를 0 내지 15.9 kA/m 범위의 장 크기 및 직교하는 코일들 사이의 $\delta = \pm 90^\circ$ 의 상차이를 적용하여 조절하였다.

[0144] 그 결과, 도 15에 나타낸 것과 같이 비장 내 양성/음성 스플리노사이트 세포 표면에, 도 16에 나타낸 것과 같이 자성나노입자를 결합하여 도 10에서와 같이 양성/음성 스플리노사이트 세포가 이송, 트랩하는 것과 함께, 도 11을 통하여 양성/음성 스플리노사이트 세포가 탈출하는 것을 확인하였다.

부호의 설명

[0145] 100 : 자성구조체 이동 및 트래핑 장치 시스템

101 : 카메라

102 : 기관

103 : 연자성 미세 구조체

104 : 자성구조체

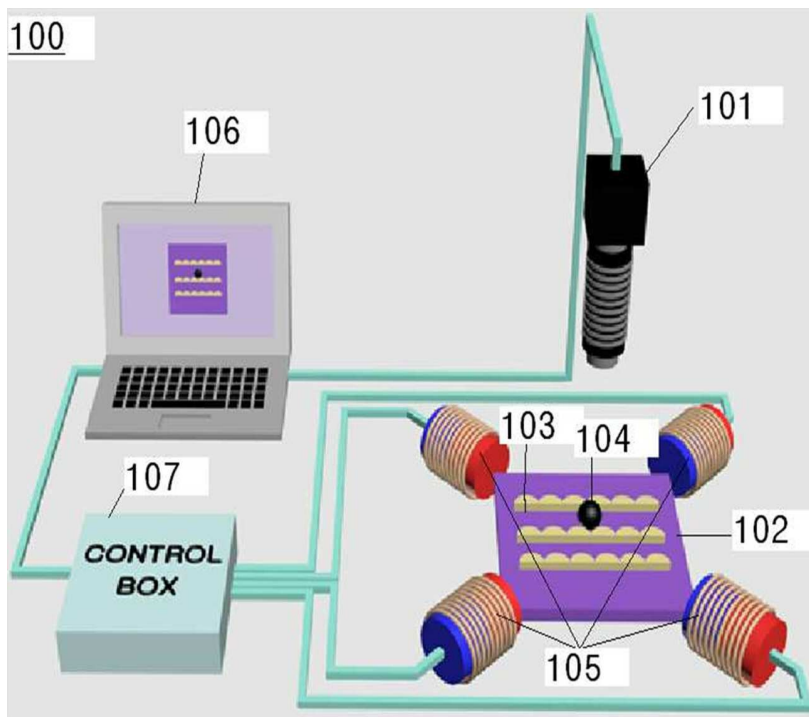
105 : 자기력 인가부

106 : 컴퓨터

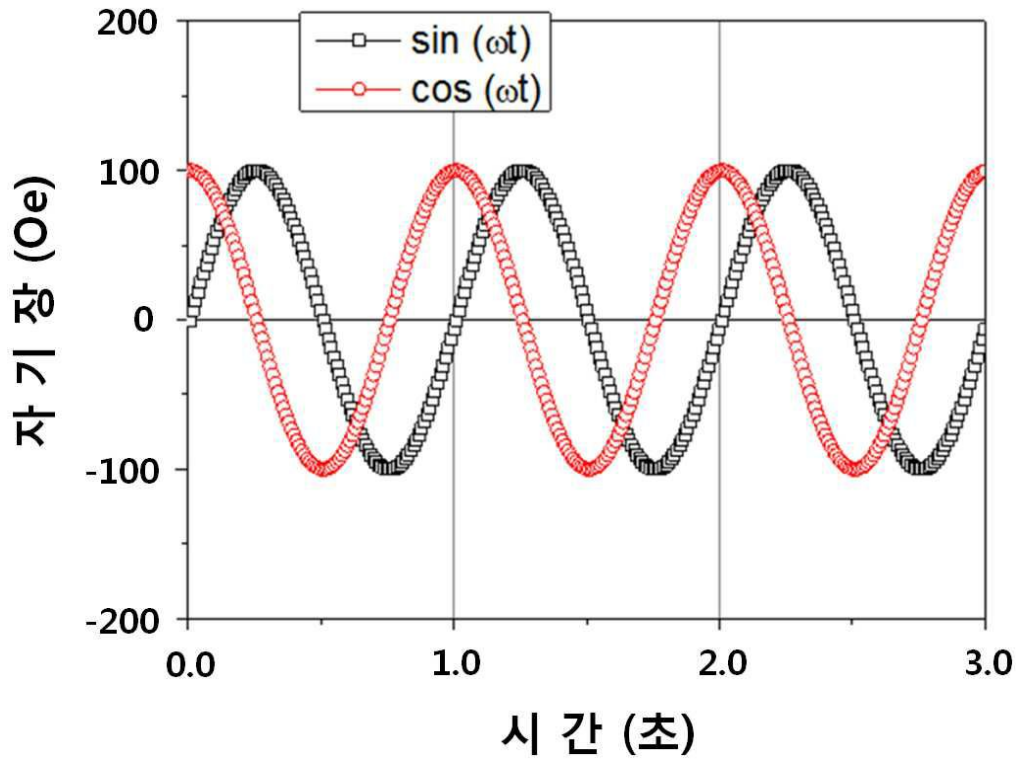
107 : 전류 제어 장치

도면

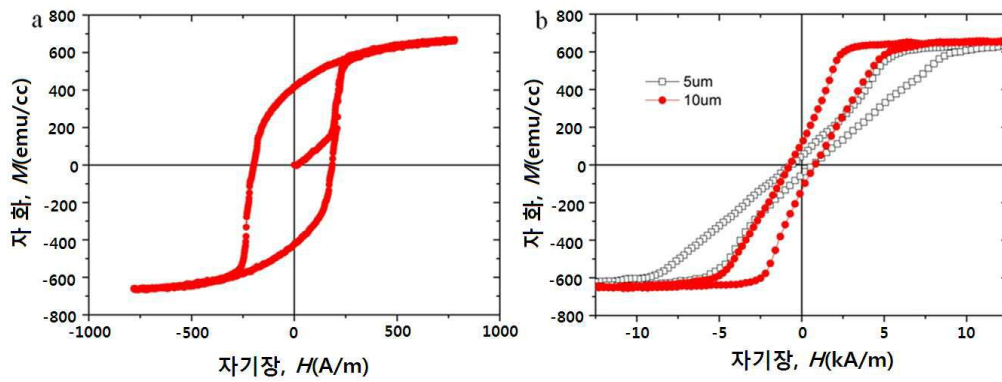
도면1



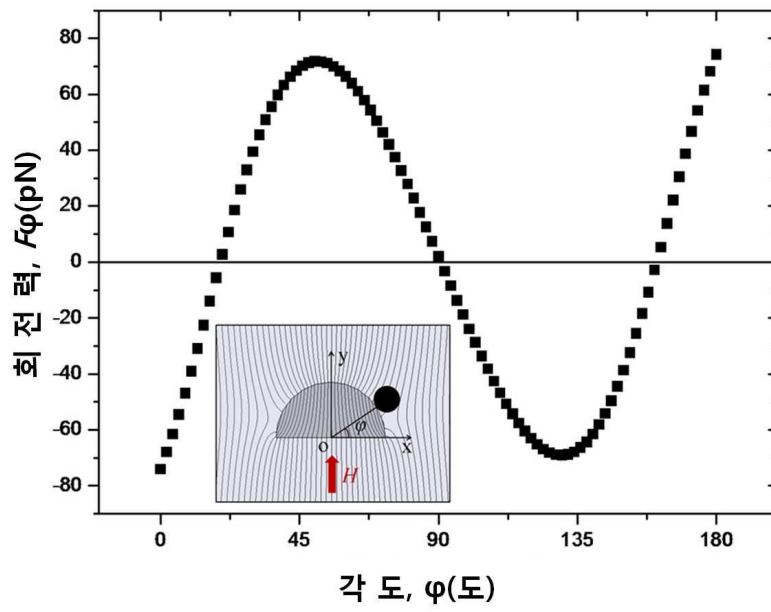
도면2



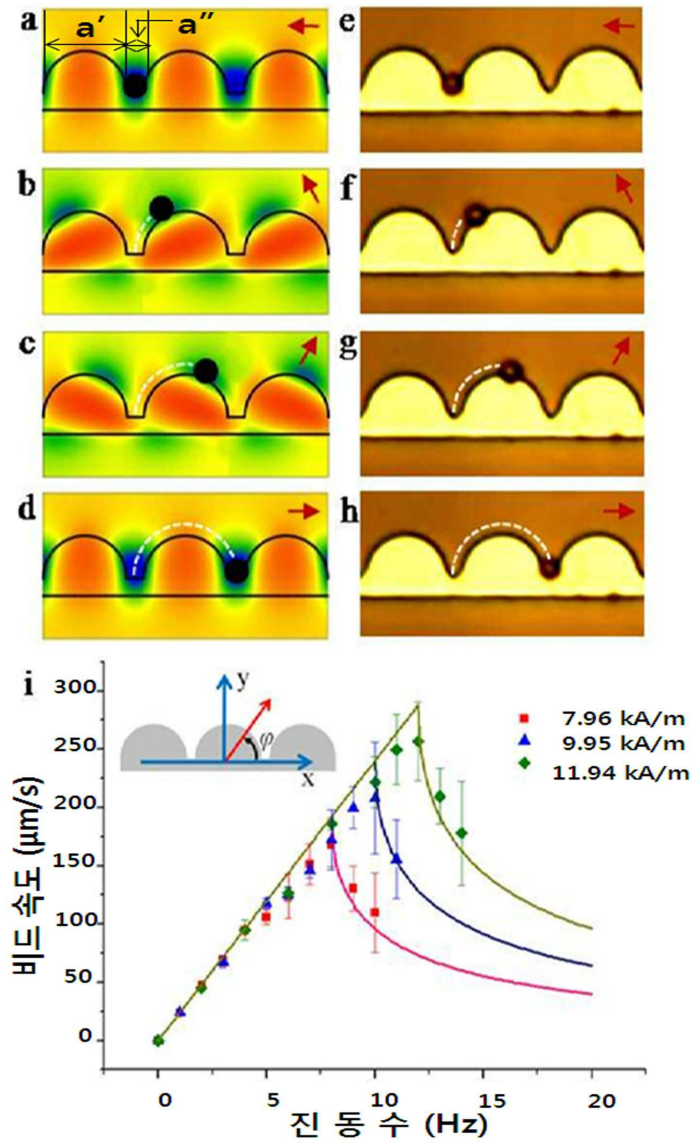
도면3



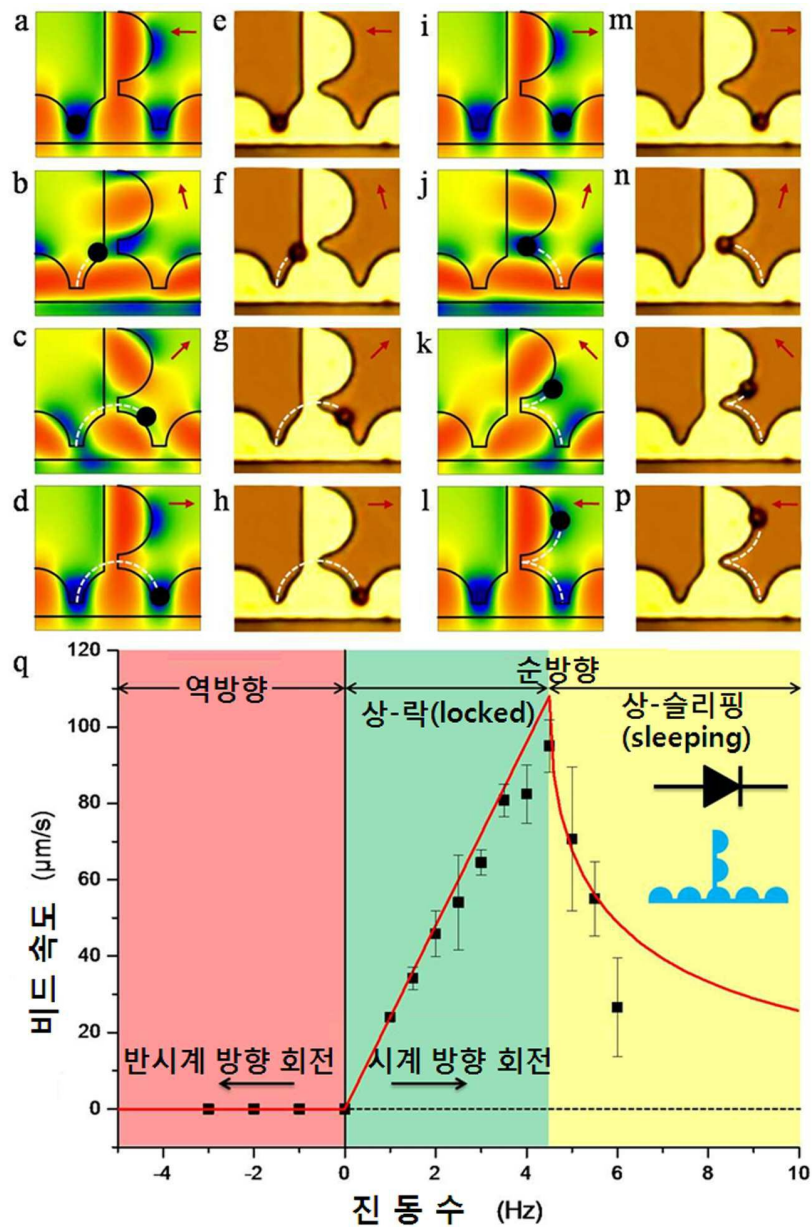
도면4



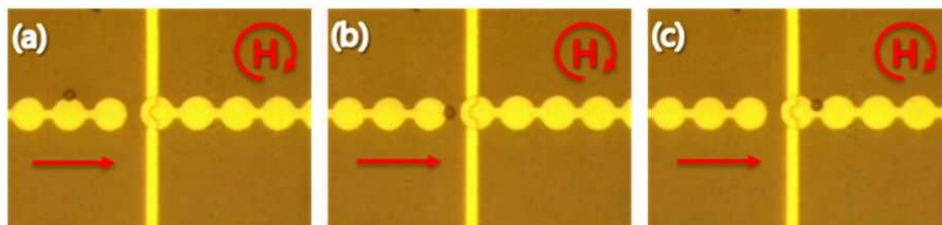
도면5



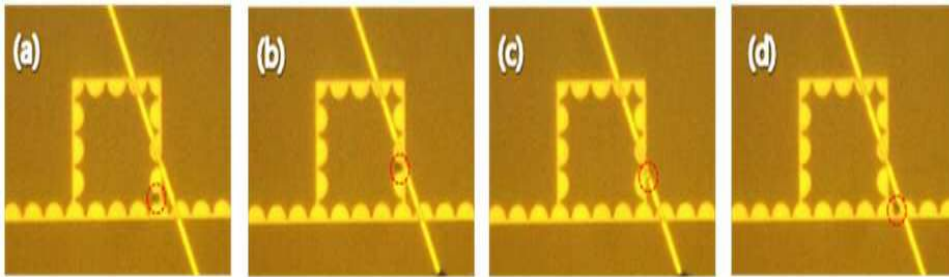
도면6



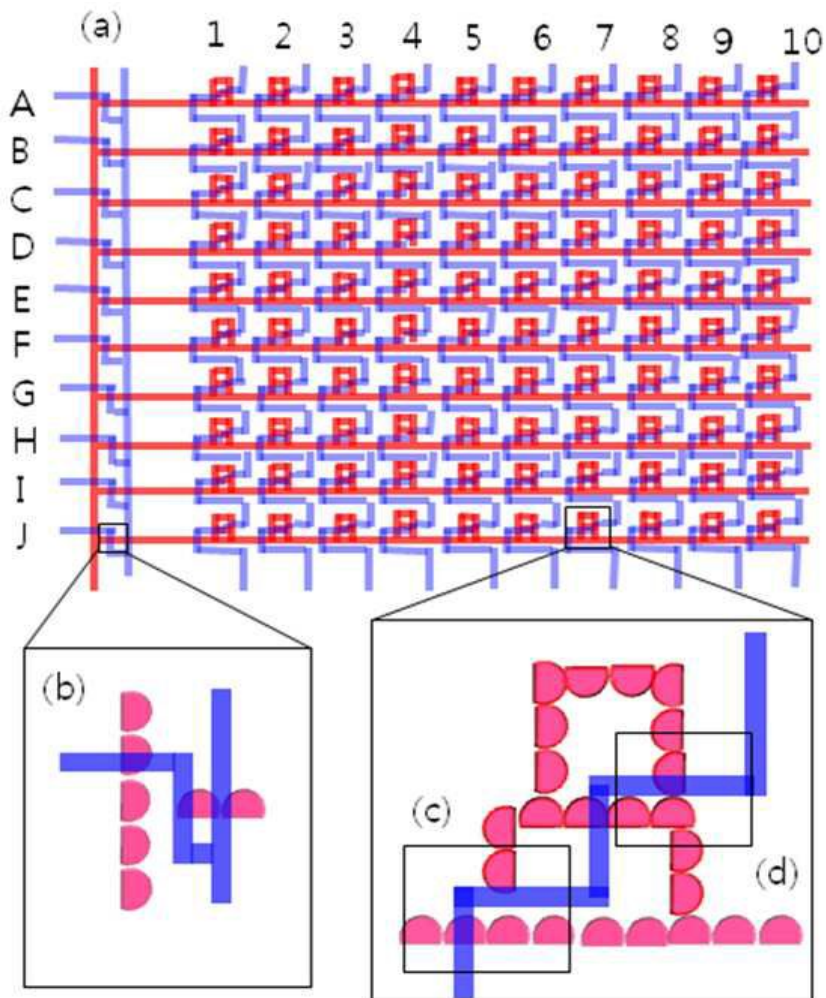
도면7



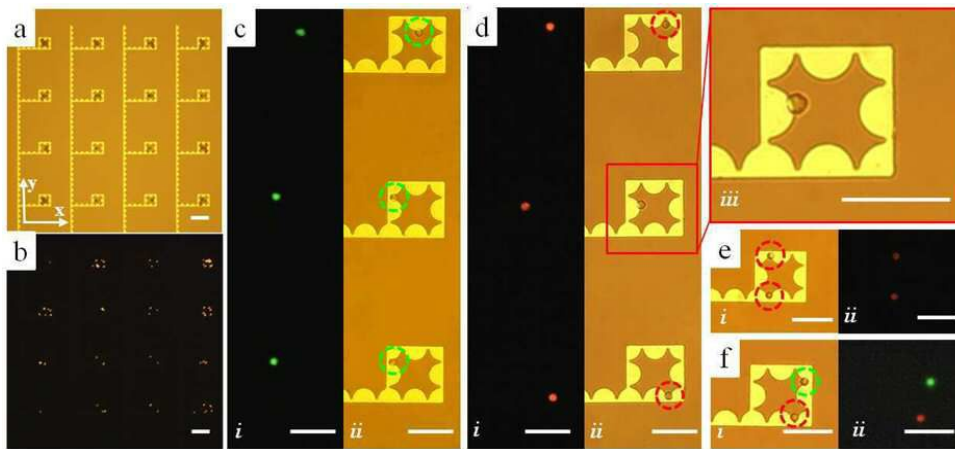
도면8



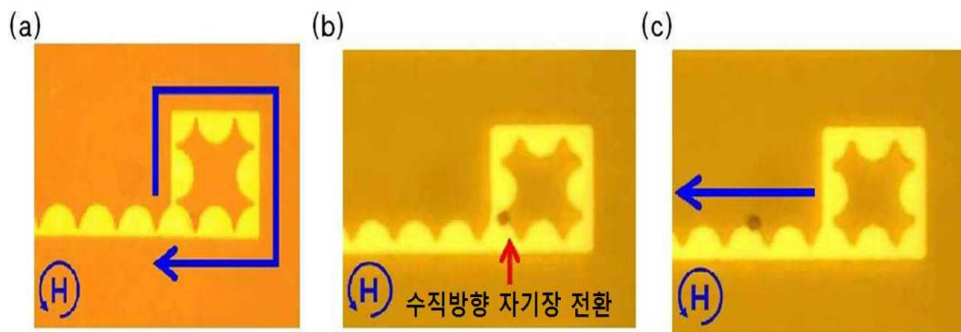
도면9



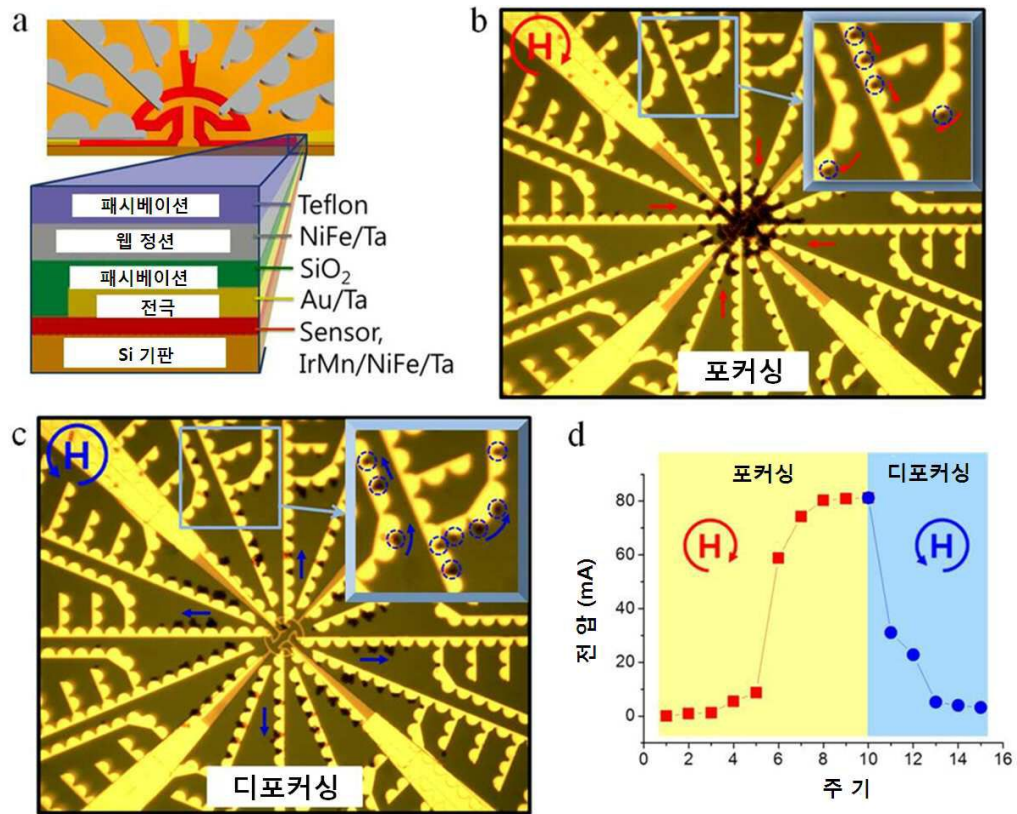
도면10



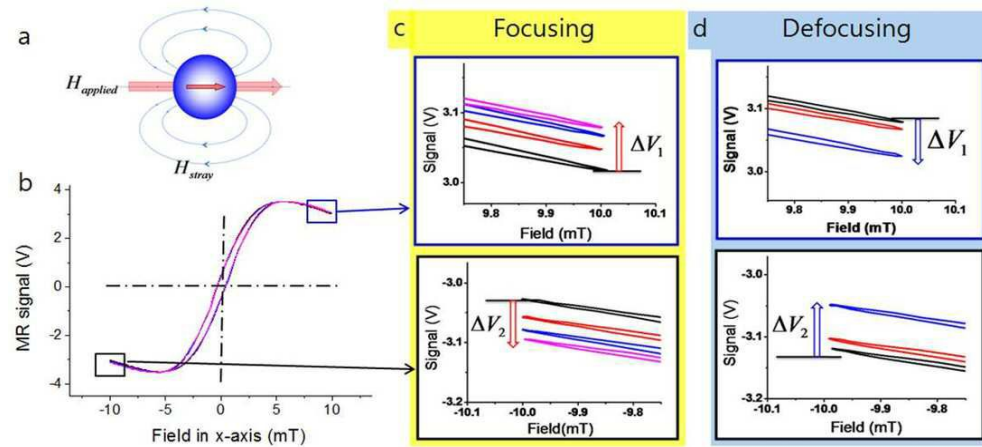
도면11



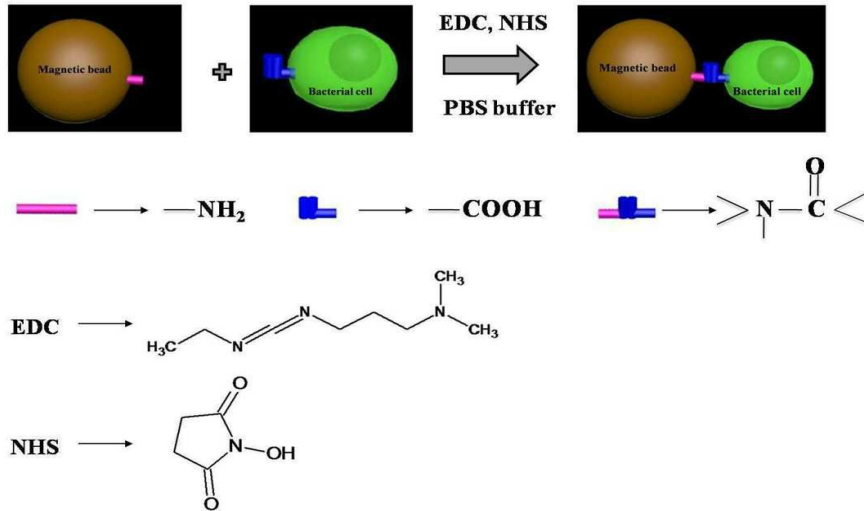
도면12



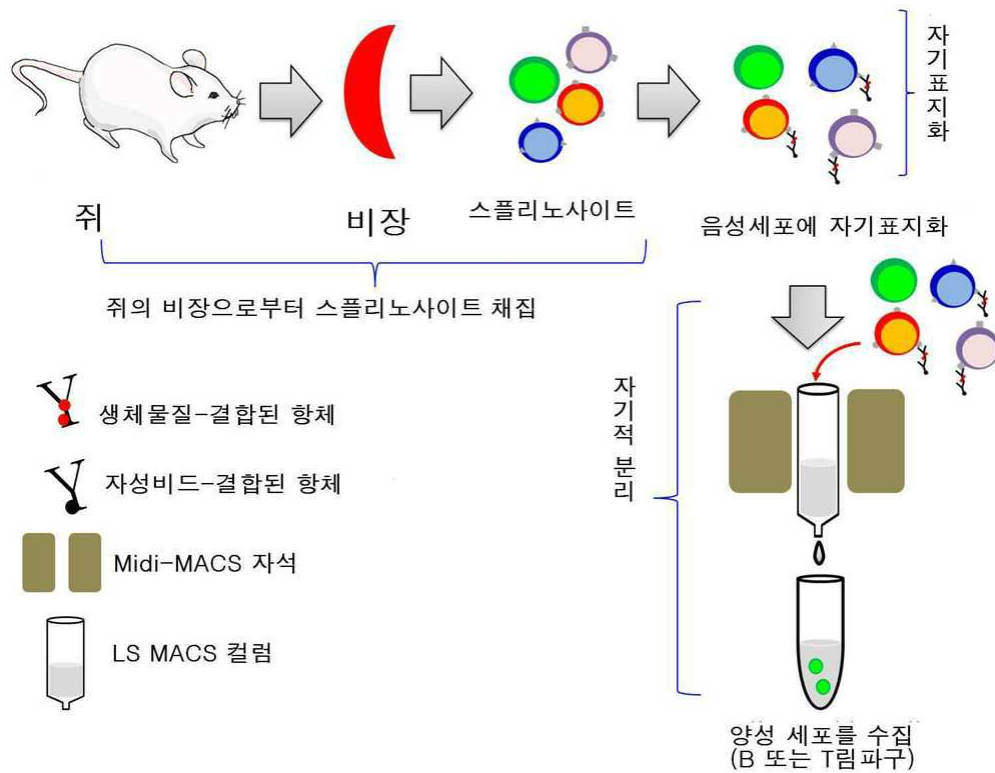
도면13



도면14



도면15



도면16

