(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0055493
(43) 공개일자 2020년05월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 27/26 (2006.01) *G01N 21/64* (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 27/26 (2020.05)
G01N 21/6428 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0139200
(22) 출원일자 2018년11월13일
심사청구일자 2018년11월13일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
한창수
서울특별시 강동구 고덕로 131, 105동 1701호(암사동, 강동 롯데캐슬퍼스트아파트)
봉기완
서울특별시 마포구 백범로37길 12, 111동 1304호 (신공덕동, 신공덕1차삼성래미안아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김연권

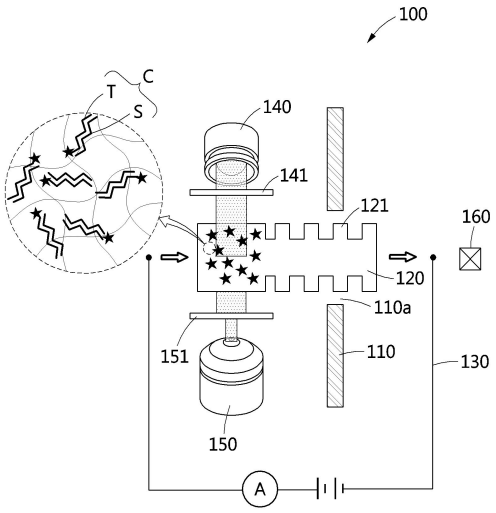
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **마이크로 포어를 이용한 생체 분자 검출 장치**

(57) 요 약

질환과 관련된 다중의 생체 분자를 간편하고, 빠르게 검출하여 특정 질환에 대한 보유 여부를 진단 할 수 있는 생체 분자검출장치에 관련 것이다. 생체 분자 검출 장치는 마이크로 포어 소자와, 마이크로칩, 및 센싱 전극을 포함한다. 마이크로 포어 소자는 내부에 마이크로 크기의 포어가 형성된다. 마이크로칩은 마이크로 포어 소자 내부로 공급되는 전도성 액체를 따라 포어를 통과하며, 타겟 생체 분자와 상보 결합되는 센싱 분자가 표면에 코팅되고, 상보 결합된 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성된다. 센싱 전극은 마이크로칩이 포어를 통과할 때 포어 내부로 흐르는 전류 변화 값을 측정하여 코드를 센싱한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 33/5438 (2013.01)
G01N 2021/6439 (2013.01)
(72) 발명자
신세현
인천광역시 부평구 부평문화로153번길 10-9, 바-406(부개동, 신삼호아파트)
류지헌
서울특별시 성북구 지봉로23길 13-15, 501호(보문동2가)
김현웅
서울특별시 성북구 안암로9가길 55, 501호(안암동5가)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2018003676
부처명 과학기술정보통신부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 선도연구센터지원사업
연구과제명 ERC 나노-생체유체 검사 연구단
기 여 율 1/1
주관기관 고려대학교 산학협력단
연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

내부에 마이크로 크기의 포어가 형성된 마이크로 포어 소자;

상기 마이크로 포어 소자 내부로 공급되는 전도성 액체를 따라 상기 포어를 통과하며, 타겟 생체 분자와 상보 결합되는 센싱 분자가 표면에 코팅되고, 상기 상보 결합된 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성된 마이크로칩; 및

상기 마이크로칩이 상기 포어를 통과할 때 상기 포어 내부로 흐르는 전류 변화 값을 측정하여 상기 코드를 센싱하는 센싱 전극;

을 포함하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 마이크로칩은,

상기 센싱 분자가 표면에 코팅되는 프로브 영역과, 상기 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성된 코딩 영역으로 구획되는 생체 분자 검출 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 마이크로칩의 전체 표면에는 상기 센싱 분자가 코팅되어 프로브 영역을 형성하고, 상기 프로브 영역의 일부에 상기 코드가 마련된 생체 분자 검출 장치.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 코드는 상기 마이크로칩의 양 측면 일부를 일정 패턴으로 절개한 요철 형상으로 마련되는 생체 분자 검출 장치.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 코드는 상기 마이크로칩에 복수의 미세 기공을 형성하고, 상기 미세 기공에 전도성 재료를 일정 패턴으로 충진하여 마련되는 생체 분자 검출 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 코드는 상기 마이크로칩의 일측에 공극률이 다른 복수의 패턴층을 형성하여 마련되는 생체 분자 검출

장치.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 코드는 상기 마이크로칩의 일측 표면에 일정 패턴의 전도성 재료를 코팅하여 마련되는 생체 분자 검출 장치.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 포어 내부로 흐르는 상기 전도성 액체의 흐름을 제어하는 압력 펌프 또는 유동 제어 전극을 포함하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 마이크로칩은,

금속, 세라믹, 폴리머, SiO_2, 하이드로겔 중 선택된 하나 또는 둘 이상을 포함하여 형성되는 생체 분자 검출 장치.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 마이크로칩의 내부에는 10 ~ 90%의 공극률을 갖는 복수의 기공이 형성되는 생체 분자 검출 장치.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 마이크로 포어 소자의 두께는 상기 마이크로칩의 코드가 형성된 부위의 길이와 같거나 작게 형성되는 생체 분자 검출 장치.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 포어의 직경은 1 ~ 1000㎛의 크기로 형성되는 생체 분자 검출 장치.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 타겟 생체 분자의 표면에는 형광 물질이 결합되고,

상기 타겟 생체 분자에서 발생하는 형광 신호를 검출하는 형광 신호 검출부를 더 포함하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 형광 신호 검출부는,

상기 센싱 분자와 상보 결합된 상기 타겟 생체 분자에 광을 출력하는 광원부와,

상기 타겟 생체 분자로부터 발생하는 형광 신호를 수신하여, 상기 타겟 생체 분자의 형광 영상을 획득하는 렌즈 모듈을 포함하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 렌즈 모듈은 광학 현미경 또는 CCD 카메라로 형성되는 생체 분자 검출 장치.

청구항 16

내부에 마이크로 크기의 포어가 형성된 마이크로 포어 소자;

상기 마이크로 포어 소자 내부로 공급되는 전도성 액체를 따라 상기 포어를 통과하며, 타겟 생체 분자와 상보 결합되고 표면에 형광 물질이 결합된 센싱 분자가 구비되고, 상기 상보 결합된 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성된 마이크로칩;

상기 센싱 분자와 상보 결합된 상기 타겟 생체 분자에 광을 출력하는 광원부;

상기 타겟 생체 분자로부터 발생하는 형광 신호를 수신하여, 상기 타겟 생체 분자의 형광 영상을 획득하는 렌즈 모듈; 및

상기 마이크로칩이 상기 포어를 통과할 때 상기 포어 내부로 흐르는 전류 변화 값을 측정하여 상기 코드를 센싱하는 센싱 전극;

을 포함하는 생체 분자 검출 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 고가의 검출 장비 없이도 질환의 전이에 중요한 역할을 하거나 바이오 마커로 사용할 수 있는 생체 분자를 검출하기 위한 마이크로 포어를 이용한 생체 분자 검출 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암과 같은 질병을 진단하기 위해서 DNA의 Mutation을 검출하는 다양한 방법이 연구되고 있으며, 최근에는 인체의 혈액에 돌아다니는 cfDNA(cell free DNA)로부터 Mutation이 있는 DNA를 검출함으로써 비침습적방법으로 질병을 진단하는 기술이 관심을 받고 있다.

[0003] 이러한 기술은 다양한 질병 가능성이 있는 경우를 동시에 측정하는 것이 매우 중요하다. 따라서, 최근 들어 생체 분자수준에서 비침습적으로 측정하는 방법들이 개발되고 있는데, 이때 주요 생체 분자로는 DNA, RNA, 단백질, 효소와 같은 물질들이 사용되고 있다.

[0004] 한편, 종래의 생체 분자 검출 장치는 타겟 생체 물질과 상보적으로 결합하는 센싱 생체 물질이 구비된 마이크로칩을 이용하여 타겟 생체 물질을 검출한다. 구체적으로, 마이크로칩의 프로브 영역에 구비된 센싱 생체 물질에 타겟 생체 물질이 상보적으로 결합된 경우에만 선택적으로 발광인자를 결합시키면, 타겟 생체 물질이 결합된 마이크로칩은 결합된 타겟 생체 물질의 농도에 비례하여 발광하게 되고, 이때 발광하는 마이크로칩의 코딩정보를

통해 어떠한 종류의 타겟 생체 물질이 검출 되었는지를 확인할 수 있게 된다.

[0005] 그리고, 상기 마이크로칩의 경우, 마이크로칩을 식별할 수 있는 코드 영역 또한 형광 물질의 파장(색), 모양에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 형광 물질의 파장을 이용하여 코딩하는 경우 구별할 수 있는 형광 색의 한계에 의해 부호화할 수 있는 코드의 개수가 제한적이고, 코드 영역을 식별하기 위한 형광 물질이 타겟 생체 물질에 대한 검출 형광 신호 분석에 영향을 주어 센싱 민감도 및 특이도에 영향을 주는 문제가 있다.

[0006] 이러한 문제를 해결하기 위하여 마이크로칩의 코드 영역에 대한 형광과 프로브 영역의 형광을 동시에 식별할 수 있는 유세포분석기(flow cytometry)가 사용될 수 있는데, 상기 장비는 매우 고가여서 실질적으로 사용되기에는 한계가 있다.

[0007] 또한, 코드 영역을 식별하기 위한 제한 요소를 해결하기 위해 기하학적 모양을 이용하여 마이크로칩을 코드화하기도 하지만, 움직이는 코드 영역을 인식하기 위해서는 추가적으로 고속 카메라가 필요하고, 암시야에서 코드와 프로브 영역을 동시에 식별하기 위해 코드 영역에 넣어준 형광 물질은 센싱 민감도와 특이도에 영향을 줄 수 있다.

[0008] 또한, 정지 촬영기법은 프로브의 형광을 암시야에서 확인하고, 코드 영역의을 모양을 명시야에서 확인하는 방법을 통해서 확인이 가능하지만, 2번 이상의 이미지 촬영과 각 이미지의 합성 등이 필요로 하므로 많은 시간과 노력이 따르고, 자동화가 어려워 측정 시간이 매우 느려지는 문제가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 과제는 형광 물질이 결합된 타겟 생체 분자와 상보 결합되는 마이크로칩의 일측에 DNA를 코팅하고 타측에 고유의 식별 코드를 형성함으로써, 마이크로칩에 타겟 생체 분자가 결합되었을 때 마이크로칩의 고유 코드에서 발생하는 형광 신호의 크기를 측정하여 타겟 생체 분자의 종류를 검출하고, 특정 질환에 대한 보유 여부를 확인할 수 있는 마이크로 포어를 이용한 생체 분자 검출 장치를 제공함에 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기의 과제를 달성하기 위한 본 발명에 따른 생체 분자 검출 장치는 마이크로 포어 소자와, 마이크로칩, 및 센싱 전극을 포함한다. 마이크로 포어 소자는 내부에 마이크로 크기의 포어가 형성된다. 마이크로칩은 마이크로 포어 소자 내부로 공급되는 전도성 액체를 따라 포어를 통과하며, 타겟 생체 분자와 상보 결합되는 센싱 분자가 표면에 코팅되고, 상보 결합된 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성된다. 센싱 전극은 마이크로칩이 포어를 통과할 때 포어 내부로 흐르는 전류 변화 값을 측정하여 코드를 센싱한다.

[0011] 일 실시예에 따르면, 마이크로칩은 센싱 분자가 표면에 코팅된 프로브 영역과, 타겟 생체 분자를 식별하기 위해 고유의 코드가 형성된 코딩 영역으로 구획된다.

[0012] 일 실시예에 따르면, 마이크로칩의 전체 표면에는 센싱 분자가 코팅되어 프로브 영역을 형성하고, 프로브 영역의 일부에 코드가 마련된다.

[0013] 일 실시예에 따르면, 코드는 마이크로칩의 양 측면 일부를 일정 패턴으로 절개한 요철 형상으로 마련된다.

[0014] 일 실시예에 따르면, 코드는 마이크로칩에 복수의 미세 기공을 형성하고, 미세 기공에 전도성 재료를 일정 패턴으로 충진하여 마련된다.

[0015] 일 실시예에 따르면, 코드는 마이크로칩의 일측에 공극률이 다른 복수의 패턴층을 형성하여 마련된다.

[0016] 일 실시예에 따르면, 코드는 마이크로칩의 일측 표면에 일정 패턴의 전도성 재료를 코팅하여 마련된다.

[0017] 일 실시예에 따르면, 포어 내부로 흐르는 전도성 액체의 흐름을 제어하는 압력 펌프 또는 유동 제어 전극을 포함한다.

[0018] 일 실시예에 따르면, 마이크로칩은 금속, 세라믹, 폴리머, SiO_2, 하이드로겔 중 선택된 하나 또는 둘 이상을 포함하여 형성된다.

[0019] 일 실시예에 따르면, 마이크로칩의 내부에는 10 ~ 90%의 공극률을 갖는 복수의 기공이 형성된다.

[0020] 일 실시예에 따르면, 마이크로 포어 소자의 두께는 마이크로칩의 코드가 형성된 부위의 길이와 같거나 작게 형성된다.

[0021] 일 실시예에 따르면, 포어의 직경은 1 ~ 1000㎛의 크기로 형성된다.

[0022] 일 실시예에 따르면, 타겟 생체 분자의 표면에는 형광 물질이 결합되고, 타겟 생체 분자에서 발생하는 형광 신호를 검출하는 형광 신호 검출부를 더 포함한다.

[0023] 일 실시예에 따르면, 형광 신호 검출부는 센싱 분자와 상보 결합된 타겟 생체 분자에 광을 출력하는 광원부와, 타겟 생체 분자로부터 발생하는 형광 신호를 수신하여, 타겟 생체 분자의 형광 영상을 획득하는 렌즈 모듈을 포함한다.

[0024] 일 실시예에 따르면, 렌즈 모듈은 광학 현미경 또는 CCD 카메라로 형성된다.

[0025] 본 발명에 따른 생체 분자 검출 장치는 마이크로 포어 소자와, 마이크로칩과, 광원부와, 렌즈 모듈, 및 센싱 전극을 포함한다. 마이크로 포어 소자는 내부에 마이크로 크기의 포어가 형성된다. 마이크로칩은 마이크로 포어 소자 내부로 공급되는 전도성 액체를 따라 포어를 통과하며, 타겟 생체 분자와 상보 결합되고 표면에 형광 물질이 결합된 센싱 분자가 구비되고, 상보 결합된 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성된다. 광원부는 센싱 분자와 상보 결합된 타겟 생체 분자에 광을 출력한다. 렌즈 모듈은 타겟 생체 분자로부터 발생하는 형광 신호를 수신하여, 타겟 생체 분자의 형광 영상을 획득한다. 센싱 전극은 마이크로칩이 포어를 통과할 때 포어 내부로 흐르는 전류 변화 값을 측정하여 코드를 센싱한다.

발명의 효과

[0026] 본 발명에 따르면, 마이크로칩에 형광 물질이 결합된 타겟 생체 분자를 상보 결합시킨 후 전해질과 함께 포어를 통과시키면, 렌즈 모듈을 통해 마이크로칩에 상보 결합된 타겟 생체 분자의 형광 영상을 획득할 수 있게 된다. 이렇게 획득한 형광 영상을 통해 타겟 생체 분자가 마이크로칩에 상보 결합된 것을 확인할 수 있으므로, 측정하려는 시료에 특정 질환이 있는지의 여부를 확인할 수 있게 된다.

[0027] 또한, 마이크로칩에는 상보 결합된 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성되어 있으므로, 형광 영상을 획득한 이후에 코드를 센싱하면 마이크로칩의 디코딩 정보로부터 타겟 생체 분자가 어떠한 질환을 가진 생체 물질을 포함하는지를 확인할 수 있게 된다.

[0028] 또한, 특정 질환을 보유한 생체 물질이 검출되는 경우, 이를 통해 특정 질병에 대한 진단 근거 자료로 활용할 수 있으므로, 비침습적으로 암이나 유전자질환 및 당뇨병 등과 같은 질환을 조기에 발견하여 악화되는 것을 예방할 수 있게 된다.

[0029] 또한, 생체 시료에 여러 종류의 타겟 생체 분자가 포함되더라도 마이크로칩의 코드를 타겟 생체 분자의 종류에 따라 각각 다르게 형성하면, 마이크로칩의 코드를 식별함으로써 여러 종류의 타겟 생체 분자를 동시에 검출할 수 있게 된다.

[0030] 또한, 유세포분석기(flow cytometry)와 같은 고가의 장비 없이도 마이크로칩에 결합된 타겟 생체 분자의 종류를 검출할 수 있으므로, 경제적으로 우수한 효과가 있다.

[0031] 아울러, 마이크로칩을 개별적으로 측정하고, 형광 이미지는 온/오프(on/off) 수준으로 단순하게 측정함으로써 측정의 정확도가 매우 높을 뿐 아니라, 마이크로 포어 소자를 통해 마이크로칩이 빠르게 통과하므로 종래 기술에 비하여 측정 시간이 단축되는 이점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치에 대한 구성도.

도 2는 도 1에 도시된 마이크로칩이 포어를 통과할 때, 포어 내부로 흐르는 전류의 변화 값을 도시한 그래프.

도 3은 도 1에 도시된 마이크로칩의 사시도.

도 4 및 도 5는 도 3에 도시된 마이크로칩의 프로브 영역과 코딩 영역을 도시한 도면.

도 5 내지 도 8은 도 1에 있어서, 다른 실시예에 따른 마이크로칩을 도시한 도면.

도 9 내지 도 13은 도 1에 있어서, 다른 형상의 코딩 영역을 구비한 마이크로칩이 포어를 통과할 때의 그래프를

나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 이하 첨부된 도면을 참조하여, 바람직한 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치에 대해 상세히 설명하면 다음과 같다. 여기서, 동일한 구성에 대해서는 동일부호를 사용하며, 반복되는 설명, 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 상세한 설명은 생략한다. 발명의 실시형태는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해서 제공되는 것이다. 따라서, 도면에서의 요소들의 형상 및 크기 등은 보다 명확한 설명을 위해 과장될 수 있다.

[0034] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치에 대한 구성도이고, 도 2는 도 1에 도시된 마이크로칩이 포어를 통과할 때, 포어 내부로 흐르는 전류의 변화 값을 도시한 그래프이다. 그리고, 도 3은 도 1에 도시된 마이크로칩의 사시도이다.

[0035] 도 1 내지 도 3에 도시된 바와 같이, 생체 분자 검출 장치(100)는 마이크로 포어 소자(110)와, 마이크로칩(120), 및 센싱 전극(130)을 포함한다. 이때, 마이크로칩(120)의 마이크로 포어 소자(110)를 통한 이동은 물, 전해질과 같은 전도성 액체환경에서 이루어질 수 있다.

[0036] 마이크로 포어 소자(110)는 내부에 마이크로(㎛) 크기의 포어(110a)가 형성될 수 있다. 마이크로 포어 소자(110)의 두께는 후술되는 마이크로칩(120)의 코드(121)가 형성된 부위의 길이와 같거나 작게 형성될 수 있다. 구체적으로, 마이크로 포어 소자(110)는 20㎛ 크기 이하의 두께를 갖는 멤브레인을 가공하여 형성될 수 있으며, 포어(110a)는 멤브레인의 두께 방향을 관통하는 형태로 형성될 수 있다. 그리고 포어(110a)의 직경은 1 ~ 1000㎛의 크기, 보다 바람직하게는 10 ~ 200㎛의 크기로 형성되는 것이 바람직하다.

[0037] 본 실시 예에서는 포어(110a)가 일자 형태로 형성되는 것으로 도시하였으나, 일방향으로 폭이 넓어지거나 좁아지는 테이퍼(taper) 형상으로 형성될 수도 있다. 그리고, 도시하지는 않았지만 마이크로 포어 소자(110)에는 전도성 액체가 저장되는 저장 공간이 별도로 마련될 수 있다. 여기서, 저장 공간에 마련되는 전도성 액체는 내부에 이온이 존재하는 전해질(electrolyte)로 형성될 수 있다.

[0038] 마이크로칩(120)은 마이크로 포어 소자(110)를 외력, 일례로 압력, 전기장 등에 의해 흐르는 전도성 액체를 따라 포어(110a)를 통과할 수 있다. 그리고, 마이크로칩(120)은 타겟 생체 분자(T)와 상보 결합(complementary bond)되는 센싱 분자(S)가 표면에 코팅될 수 있다. 여기서, 상보 결합이란 DNA나 RNA가 합성될 때, 특정 염기끼리 결합하는 것을 의미한다. 일례로, DNA가 합성될 때 아데닌은 티민과, 구아닌은 사이토신과만 결합하는 특성을 가지는데, 이러한 특성을 상보 결합이라 할 수 있다.

[0039] 본 발명에서의 타겟 생체 분자(T)는 DNA, RNA, 단백질, 효소 중 선택된 하나로 형성될 수 있으며, 센싱 분자(S)는 DNA, RNA, 단백질, 효소와 각각 상보 결합되는 물질로 형성될 수 있다. 그리고, 타겟 생체 분자(T)와 센싱 분자(S)가 상보 결합된 상태는 도면 상에서 (C)로 나타내었으며, 이하 상보 결합 분자(C)라 한다.

[0040] 이러한 상보 결합 분자(C)의 검출 여부는 후술되는 형광 신호 검출부(140, 150)를 통해 확인할 수 있는데, 자세한 설명은 후술하기로 한다.

[0041] 이처럼 마이크로칩(120)에 타겟 생체 분자(T)와 상보 결합되는 센싱 분자(S)가 표면에 결합됨에 따라, 마이크로칩(120)을 여러 종류의 타겟 생체 분자(T)를 포함하는 시료에 담지하더라도 마이크로칩(120)에는 센싱 분자(S)와 상보 결합되는 하나의 타겟 생체 분자(T)만 결합되므로, 원하는 타겟 생체 분자(T)만 따로 분류할 수 있게 된다.

[0042] 마이크로칩(120)은 전해질 내에서 변형되지 않는 소재인 금속, 세라믹, 폴리머, SiO_2, 하이드로겔 중 선택된 하나 또는 둘 이상을 포함하여 형성될 수 있다. 특히, 마이크로칩(120)이 SiO_2 또는 하이드로겔 소재로 형성하는 경우, 소재의 특성상 마이크로칩(120) 내부에 기공이 형성되므로 전체적인 무게를 감소시킬 수 있으며, 다른 물질을 내부에 담지하는 것이 가능하다.

[0043] 마이크로칩(120)의 내부에는 10 ~ 90%의 공극률을 갖는 복수의 기공이 형성될 수 있다. 이러한 기공은 마이크로칩(120)을 인위적으로 가공하여 획득할 수 있으나, 상술한 바와 같이 마이크로칩(120)을 SiO_2 또는 하이드로겔 소재로 형성함으로써 획득할 수도 있다.

[0044] 마이크로칩(120)의 일측에는 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)를 식별하기 위한 고유의 코드(121)가 형성될 수 있

다. 일례로 코드(121)는 도 3에 도시된 바와 같이, 마이크로칩(120)의 양 측면 일부를 일정 패턴으로 절개한 요철 형상으로 마련될 수 있다.

[0045] 한편, 도 4 및 도 5는 도 3에 도시된 마이크로칩(120)의 프로브 영역(A1)과 코딩 영역(A2)을 도시한 도면이다. 도 4에 도시된 바와 같이 마이크로칩(120)은 센싱 분자(S)가 표면에 결합되는 프로브 영역(A1)과, 타겟 생체 분자(T)를 식별하기 위한 고유의 코드(121)가 마련된 코딩 영역(A2)으로 구획될 수 있다. 즉, 프로브 영역(A1)에만 센싱 분자(S)가 표면에 결합되어 타겟 생체 분자(T)가 결합되고, 코딩 영역(A2)에는 타겟 생체 분자(T)가 결합되지 않는 것이다.

[0046] 그리고, 도 5에 도시된 바와 같이 마이크로칩(120)의 전체 표면에는 센싱 분자(S)가 결합되어 프로브 영역(A1)을 형성하고, 프로브 영역(A1)의 일부에 타겟 생체 분자(T)를 식별하기 위한 고유의 코드(121)가 마련된 코딩 영역(A2)이 형성될 수도 있다. 즉, 마이크로칩(120) 전체가 프로브 영역(A1)이 되어 타겟 생체 분자(T)가 결합될 수 있으며, 타겟 생체 분자(T)가 결합된 프로브 영역(A1)의 일부에 요철 형상을 형성하여 코딩 영역(A2)을 형성하는 것이다. 이러한 프로브 영역(A1)과 코딩 영역(A2)의 구분은 예시된 바에 한정되지 않으며, 다양하게 구현 가능하다.

[0047] 마이크로칩(120)은 일방향으로 이동이 제어될 수 있다. 이때, 마이크로 포어 소자(110)에는 포어(110a) 내부로 흐르는 전도성 액체, 보다 구체적으로 전해질의 흐름을 제어하는 압력 펌프(160) 또는 유동 제어 전극(미도시)이 구비될 수 있다. 이에 따라, 압력 펌프(160)를 구동시키거나 유동 제어 전극에 전류를 공급하면 전해질은 일방향으로 흐르게 되고, 전해질에 포함된 마이크로칩(120)은 전해질을 따라 일방향으로 이동할 수 있게 된다. 여기서, 압력 펌프(160)는 시린지 펌프(syringe pump)로 형성될 수 있으며, 마이크로 포어 소자(110)의 배출구와 연결되는 유로 상에 배치될 수 있다.

[0048] 마이크로칩(120)은 일방향으로 길이가 긴 직사각 형태로 형성될 수 있다. 이는 칩이 통과하는 포어(110a)의 직경에 비해 마이크로칩(120)의 길이가 길게 형성되는 경우, 마이크로칩(120)이 전해질과 함께 포어(110a)를 통과할 때 전해질의 흐름방향으로 정렬되어 보다 정확하게 신호를 측정할 수 있기 때문이다.

[0049] 센싱 전극(130)은 마이크로칩(120)이 포어(110a)를 통과할 때 포어(110a) 내부로 흐르는 전류 변화 값을 측정하여 코드(121)를 센싱할 수 있다. 센싱 전극(130)은 포어(110a)의 유입구 및 배출구에 각각 배치될 수 있으며, 센싱 전극(130) 사이를 이동하는 마이크로칩(120)에 의한 블로킹 전류(blocking current)를 측정할 수 있다.

[0050] 즉, 전해질만이 통과하고 있던 포어(110a) 내부로 마이크로칩(120)이 전도성 액체와 함께 포어(110a) 내부를 통과하게 되면, 마이크로칩(120)이 이온의 이동에 의한 전류의 흐름을 블로킹하여 유입구와 배출구 사이에는 전위차의 변화가 발생하게 되는데, 센싱 전극(130)은 이러한 전위차를 측정하는 것이다. 이때, 마이크로칩(120)에는 요철 형상의 코딩 영역(A2)이 마련되므로, 마이크로칩(120)이 포어(110a)를 통과할 때 전위차는 증감을 반복하게 되고, 센싱 전극(130)은 이러한 전위차의 변화 값을 측정함으로써 마이크로칩(120)의 크기 및 형상을 검출할 수 있게 된다.

[0051] 일례로, 도 1에 도시된 마이크로칩(120)의 전위차는 도 2에 도시된 그래프와 같이 나타날 수 있다. 즉, 마이크로칩(120)의 코딩 영역(A2)에 형성된 요철의 개수에 따라 그래프의 피크 값(peak value)에 대한 개수가 결정되고, 이러한 피크 값의 개수 및 형상을 통해 마이크로칩(120)의 크기 및 형상을 검출할 수 있게 되는 것이다. 이렇게 센싱 전극(130)을 통해 측정된 그래프를 통해 마이크로칩(120)의 형상을 검출함으로써, 마이크로칩(120)에 결합된 타겟 생체 분자(T)의 종류를 검출할 수 있게 된다.

[0052] 한편, 타겟 생체 분자(T)의 표면에는 형광 물질이 결합되고, 생체 분자 검출 장치(100)는 타겟 생체 분자(T)에서 발생하는 형광 신호를 검출하기 위한 형광 신호 검출부(140, 150)를 더 포함할 수 있다. 이러한 형광 물질은 도면 상에서 별 모양(★)으로 나타내기로 한다.

[0053] 형광 신호 검출부는 포어(110a)의 유입구 또는 배출구 측에 배치될 수 있으며, 광원부(140)와 렌즈 모듈(150)을 포함할 수 있다.

[0054] 광원부(140)는 마이크로칩(120)으로부터 일정 간격으로 이격 배치될 수 있으며, 센싱 분자(S)와 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)에 광을 출력한다. 이에 따라, 타겟 생체 분자(T)에 결합된 형광 물질(★)은 형광 신호를 출력할 수 있게 된다. 이러한 광원부(140)는 머큐리 램프, 레이저 다이오드(LD), 레이저 발광 다이오드(LED) 중 선택된 하나로 구성될 수 있다. 이때, 광원부(140)와 마이크로칩(120) 사이에는 타겟 생체 분자(T)의 표면에 결합된 형광 물질(★)에서 발생하는 파장만이 통과하도록 필터링하는 여기 여과 필터(141)가 배치될 수 있다.

[0055] 렌즈 모듈(150)은 마이크로칩(120)을 중심으로 광원부(140)의 반대측에 배치될 수 있으며, 타겟 생체 분자(T)에 결합된 형광 물질(★)에서 발생하는 형광 신호를 수신하여 타겟 생체 분자(T)의 형광 영상을 획득한다. 이러한 렌즈 모듈(150)은 광학 현미경 또는 CCD 카메라로 형성될 수 있다, 이때, 렌즈 모듈(150)과 마이크로칩(120) 사이에는 여기광 성분은 필터링하고 형광 신호에 해당하는 파장만 통과시키는 방출 여과 필터(151)가 배치될 수 있다.

[0056] 이처럼 렌즈 모듈(150)을 통해 마이크로칩(120) 상의 타겟 생체 분자(T)에서 발생하는 형광 신호의 세기를 측정하면, 각 형광의 세기로부터 마이크로칩(120) 상의 타겟 생체 분자(T)의 농도를 확인할 수 있으므로, 정량 분석을 수행할 수 있게 된다. 일례로, 렌즈 모듈(150)을 통해 측정된 타겟 생체 분자(T)의 농도가 일정 범위를 초과하는 경우, 특정 질병의 감염 여부를 진단하는 근거 자료로 사용할 수 있다.

[0057] 만약, 센싱 분자(S)와 타겟 생체 분자(T)의 상보적 결합이 이루어지지 않은 마이크로칩(120)의 경우에는 형광 신호가 거의 발생하지 않기 때문에, 이를 통하여 마이크로칩(120) 상에 타겟 생체 분자(T)가 결합된 상태인지의 여부를 확인할 수 있다.

[0058] 구체적으로, 렌즈 모듈(150)은 마이크로칩(120)에 결합된 상보 결합 분자(C) 중 타겟 생체 분자(T)에 결합된 형광 물질의 발광 강도(intensity)를 측정함으로써 특정 질병의 감염 여부를 검출할 수 있으며, 발광 강도가 일정 크기 이상이면 감염된 것으로 판단하고 일정 크기 미만이면 감염되지 않는 것으로 판단할 수 있다. 이러한 감염 여부는 별도의 디스플레이 모듈을 마련하여 "O" 또는 "X"로 부호화하여 나타낼 수 있다.

[0059] 전술한 바와 같이, 생체 분자 검출 장치(100)는 마이크로칩(120)에 형광 물질이 결합된 타겟 생체 분자(T)를 상보 결합시킨 후 전해질과 함께 포어(110a)를 통과시키면, 렌즈 모듈(150)을 통해 마이크로칩(120)에 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)의 형광 영상을 획득할 수 있게 된다. 이렇게 획득한 형광 영상을 통해 타겟 생체 분자(T)가 마이크로칩(120)에 상보 결합된 것을 확인할 수 있으므로, 측정하려는 시료에 특정 질환이 있는지의 여부를 확인할 수 있게 된다.

[0060] 또한, 마이크로칩(120)에는 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)를 식별하기 위한 고유의 코드(121)가 형성되어 있으므로, 형광 영상을 획득한 이후에 코드(121)를 센싱하면 마이크로칩(120)의 디코딩 정보로부터 타겟 생체 분자(T)가 어떠한 질환을 가진 생체 물질을 포함하는지를 확인할 수 있게 된다.

[0061] 또한, 특정 질환을 보유한 생체 물질이 검출되는 경우, 이를 통해 특정 질병에 대한 진단 근거 자료로 활용할 수 있으므로, 비침습적으로 암이나 유전자질환, 당뇨병 등과 같은 질환을 조기에 발견하여 악화되는 것을 예방할 수 있게 된다.

[0062] 또한, 생체 시료에 여러 종류의 타겟 생체 분자(T)가 포함되더라도 마이크로칩(120)의 코드(121)를 타겟 생체 분자(T)의 종류에 따라 각각 다르게 형성하면, 마이크로칩(120)의 코드(121)를 식별함으로써 여러 종류의 타겟 생체 분자(T)를 동시에 검출할 수 있게 된다.

[0063] 또한, 유세포분석기(flow cytometry)와 같은 고가의 장비 없이도 마이크로칩에 결합된 타겟 생체 분자의 종류를 검출할 수 있으므로, 경제적으로 우수한 효과가 있다.

[0064] 아울러, 마이크로칩(120)을 개별적으로 측정하고, 형광 이미지는 온/오프(on/off) 수준으로 단순하게 측정함으로써 측정의 정확도가 매우 높을 뿐 아니라, 마이크로 포어 소자(110)를 통해 마이크로칩(120)이 빠르게 통과하므로 종래 기술에 비하여 측정 시간이 단축되는 이점이 있다.

[0065] 도 6 내지 도 8은 도 1에 있어서, 다른 실시예에 따른 마이크로칩을 도시한 도면이다.

[0066] 도 6에 도시된 바와 같이, 마이크로칩(220)에 형성된 코드(221)는 마이크로칩(220)에 복수의 미세 기공을 형성하고, 이 미세 기공에 전도성 재료를 일정 패턴으로 충진하여 마련될 수 있다. 여기서, 미세 기공은 마이크로칩(220)을 가공하여 형성할 수도 있으나, 마이크로칩(220)의 재료를 SiO_2 또는 하이드로겔로 하여 마이크로칩(220)의 제조시 재료의 특성에 의해 자연적으로 형성되도록 할 수도 있다. 그리고, 전도성 재료는 금(Ag), 은(Au) 등으로 형성될 수 있다.

[0067] 이렇게 형성된 기공에 전도성 재료를 일정 패턴으로 충진하면, 전도성 재료가 충진된 부위의 전류 세기가 강해져 센싱 전극(130)을 통해 측정되는 전류 값이 패턴의 형상에 따라 증감을 반복하게 되므로, 이러한 전류 변화 값을 통해 마이크로칩(220)에 형성된 코드(221)를 구별할 수 있게 된다.

[0068] 도 7에 도시된 바와 같이, 마이크로칩(320)에 형성된 코드(321)는 마이크로칩(320)의 일측에 공극률이 다른 복

수의 패턴층을 형성하여 마련될 수 있다. 이처럼 마이크로칩(320)에 공극률이 다른 복수의 패턴층을 형성하게 되면, 공극에 전해질이 충진되어 센싱 전극(130)을 통해 측정되는 전류 값이 패턴층의 형상에 따라 증감을 반복하게 되므로, 이러한 전류 변화 값을 통해 마이크로칩(320)에 형성된 코드(321)를 구별할 수 있게 된다.

[0069] 도 8에 도시된 바와 같이, 마이크로칩(420)에 형성된 코드(421)는 마이크로칩(420)의 일측 표면에 일정 패턴의 전도성 재료를 코팅하여 마련될 수 있다. 이처럼 마이크로칩(420)에 전도성 재료를 코팅하게 되면, 코팅된 부위의 전류의 세기가 강해져 센싱 전극(130)을 통해 측정되는 전류 값이 패턴의 형상에 따라 증감을 반복하게 되므로, 이러한 전류 변화 값을 통해 마이크로칩(420)에 형성된 코드(421)를 구별할 수 있게 된다.

[0070] 도 9 내지 도 13은 도 1에 있어서, 다른 형상의 코딩 영역을 구비한 마이크로칩이 포어를 통과할 때의 그래프를 나타낸 도면이다. 도 9 내지 도 13을 참조하여 생체 분자 검출 방법을 설명하면 다음과 같다.

[0071] 먼저, 도 9(a)는 마이크로칩에 대한 개략도이고, 도 9(b)는 실제 마이크로칩을 확대하여 촬영한 도면이며, 도 9(c)는 도 9(b)에 도시된 마이크로칩이 포어를 통과할 때의 그래프 변화를 도시한 도면이다.

[0072] 도 9(a) 내지 도 9(c)에 도시된 바와 같이, 마이크로칩(120A)은 코딩 영역(A2)에 1개의 홈부를 형성하여 총 2개의 돌출부를 갖는 코드(121A)를 형성할 수 있다. 이때, 마이크로칩(120A)은 직사각형의 바디를 마련한 후, 바디의 중앙 양측면 일부를 절개하여 요철 형상의 코드(121A)를 형성할 수 있다.

[0073] 이러한 과정을 통해 마이크로칩(120A)이 마련되면, 마이크로칩(120A)의 일부 또는 전체 면에 특정 타겟 생체 분자(T)와 상보 결합하는 센싱 분자(S)를 코팅시키고, 이를 생체 시료에 침지한다. 따라서, 생체 시료에 타겟 생체 분자(T)가 존재하는 경우, 마이크로칩(120A)에는 타겟 생체 분자(T)가 결합하게 된다.

[0074] 이렇게 타겟 생체 분자(T)가 결합된 마이크로칩(120A)은 전도성 액체와 함께 폴리이미드(polyimide) 소재로 형성된 마이크로 포어 소자(110)로 공급될 수 있다. 여기서, 전도성 액체는 DI water와 PEG 600이 6:4로 섞인 용액에 1M KCl 을 적정량 섞어서 1mM KCl로 제조될 수 있다. 그리고, 마이크로 포어 소자(110) 내부에 형성된 포어(110a)는 67㎛의 직경과, 55㎛의 두께를 가지며, 전도성 액체는 시린지 펌프에서 가해지는 음압에 의해 마이크로칩(120A)과 함께 포어(110a)를 500nl/s의 유량률로 통과할 수 있다.

[0075] 이때, 타겟 생체 분자(T)에는 형광 물질이 결합되어 있어, 마이크로칩(120A)이 포어(110a)를 통과할 때 렌즈 모듈(150)을 이용하여 타겟 생체 분자(T)에 대한 형광 영상을 촬영하면, 타겟 생체 분자(T)에 결합된 형광 물질로부터 발생하는 강도(intensity)를 통해 타겟 생체 분자(T)의 결합 여부를 확인할 수 있게 된다.

[0076] 타겟 생체 분자(T)의 결합이 확인되면, 센싱 전극(130)에는 50mV의 전압이 가해져 포어(110a) 내부를 이동할 때의 블로킹 전류(blocking current)를 측정할 수 있다. 이렇게 측정되는 전류는 도 9(c)에 도시된 그래프와 같다. 즉, 마이크로칩(120A)의 코딩 영역(A2)에 형성된 돌출부의 개수에 따라 피크 값의 개수가 결정되고, 이 피크 값의 개수 및 형상을 통해 마이크로칩(120A)에 대한 형상을 구분할 수 있으므로, 특정 형상의 마이크로칩(120A)에 결합된 타겟 생체 분자(T)의 종류를 검출할 수 있게 된다.

[0077] 다시 말하면, 형광 신호 검출부(140, 150)를 통해 마이크로칩(120)에 결합된 타겟 생체 분자(T)로부터 발생하는 발광 강도(intensity)를 통해 특정 질병에 대한 감염이 검출되면, 센싱 전극(130)으로부터 측정된 전류 변화 값을 통해 마이크로칩(120)에 결합된 타겟 생체 분자(T)의 종류를 결정할 수 있게 되는 것이다.

[0078] 일례로, 마이크로칩(120)에 코팅된 타겟 생체 분자(T)가 특정한 암과 관련된 Mutation인 것을 확인하게 되면 암을 보유하고 있는 것으로 판단할 수 있다. 반대로, 형광 신호 검출부(140, 150)를 통해 형관 신호가 검출되지 않는다면, 마이크로칩(120)에 타겟 생체 분자(T)가 결합되지 않은 것으로 결정하여 질병 인자를 보유하지 않은 것으로 판단할 수 있다.

[0079] 마찬가지로, 도 10에 도시된 바와 같이 마이크로칩(120B)의 코딩 영역(A2)의 코드(121B)에 2개의 홈부가 형성된 경우에는 총 3개의 돌출부가 형성되고, 이러한 마이크로칩(120B)이 포어(110a) 내부를 이동할 때의 블로킹 전류(blocking current)는 도 10(c)에 도시된 그래프와 같이 나타날 수 있다.

[0080] 또한, 도 11에 도시된 바와 같이 마이크로칩(120C)의 코딩 영역(A2)의 코드 코드(121C)에 3개의 홈부가 형성된 경우에는 총 4개의 돌출부가 형성되고, 이러한 마이크로칩(120C)이 포어(110a) 내부를 이동할 때의 블로킹 전류(blocking current)는 도 10(c)에 도시된 그래프와 같이 나타날 수 있다.

[0081] 이와 같이, 마이크로칩의 코딩 영역의 형상에 따라 각각 다른 형상의 그래프를 출력하므로, 이러한 그래프의 형상을 통해 마이크로칩에 결합된 타겟 생체 분자의 종류를 검출할 수 있게 된다.

[0082] 이 밖에도 도 12에 도시된 바와 같이, 마이크로칩(120D)의 코딩 영역(A2)의 코드(121D)에 구비된 돌기의 위치를 가변시킴으로써 마이크로칩(120D)에 대한 형상을 구분할 수도 있다.

[0083] 본 발명은 첨부된 도면에 도시된 일 실시예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 타 실시예가 가능하다는 점을 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명의 진정한 보호 범위는 첨부된 청구 범위에 의해서만 정해져야 할 것이다.

부호의 설명

[0084] 110.. 마이크로 포어 소자

110a.. 포어

120.. 마이크로칩

121.. 코드

130.. 센싱 전극

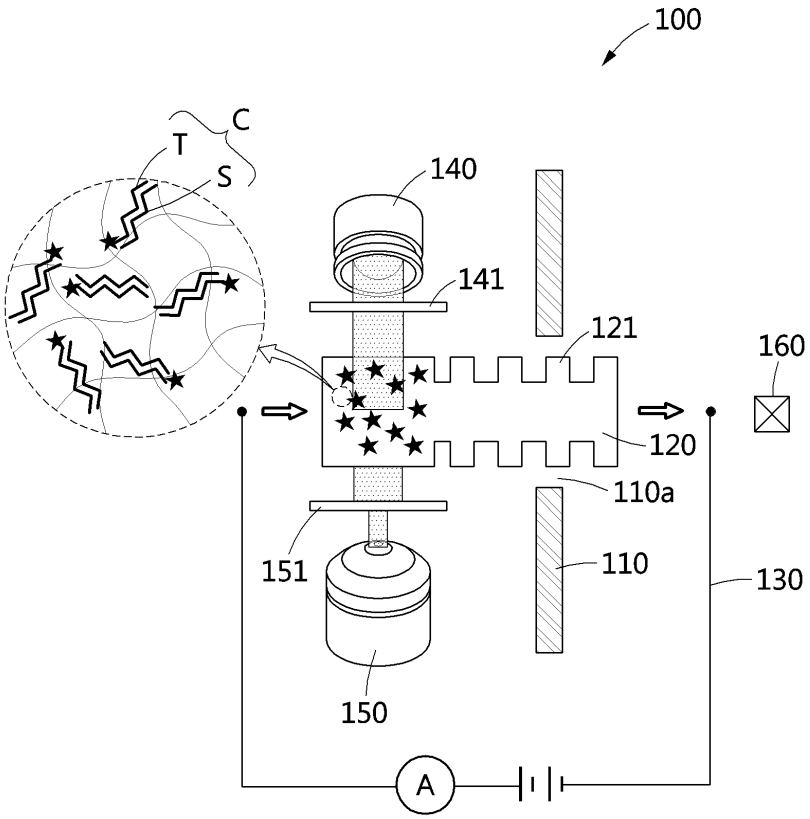
140.. 광원부

150.. 렌즈 모듈

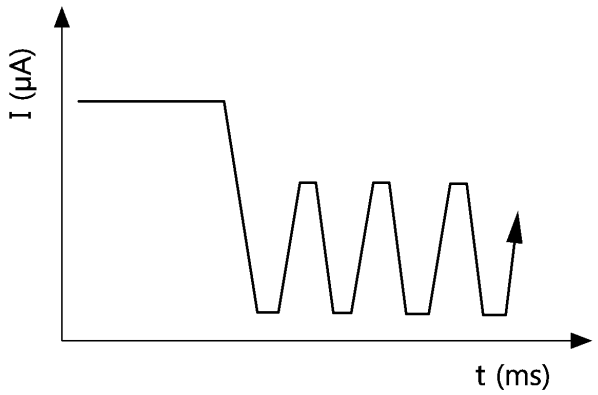
160.. 압력 펌프

도면

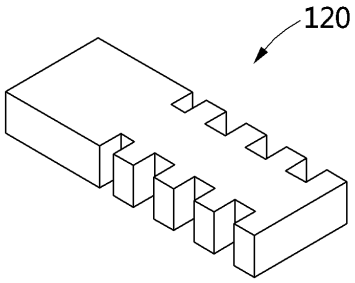
도면1



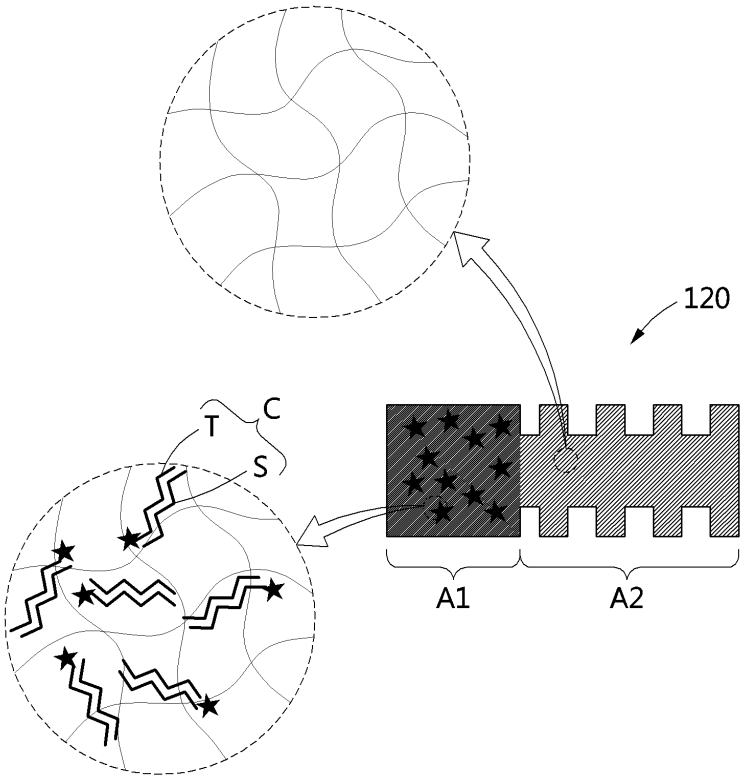
도면2



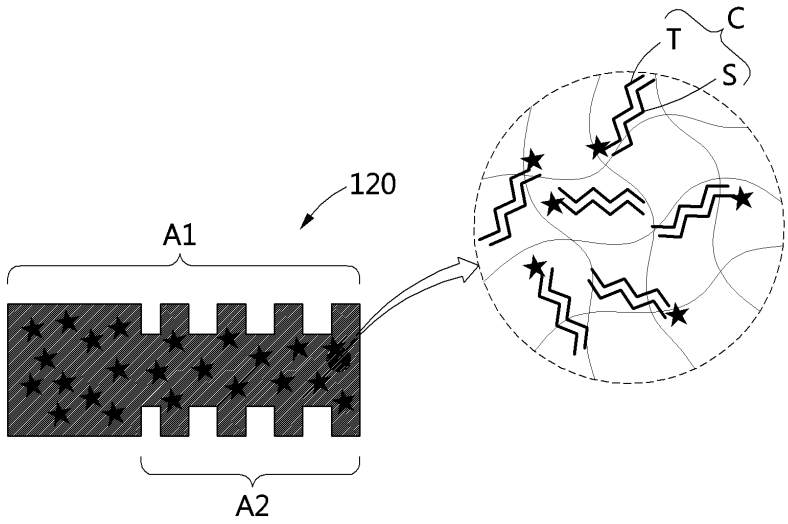
도면3



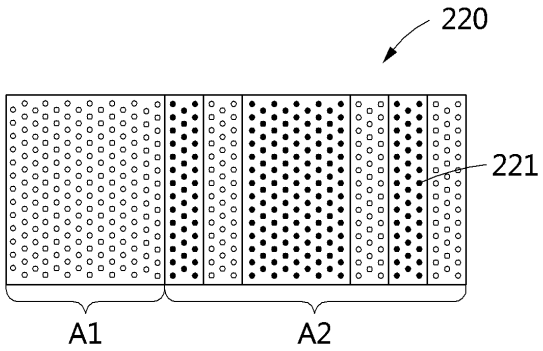
도면4



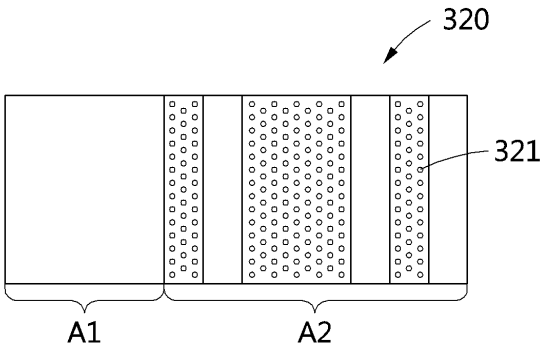
도면5



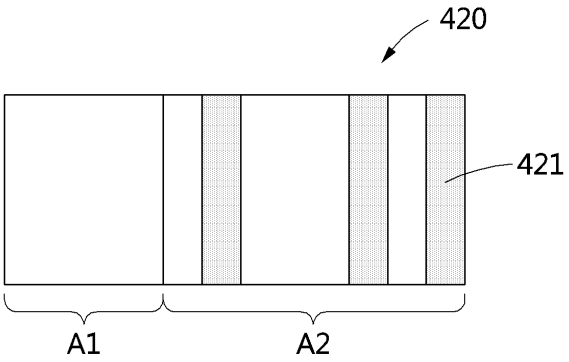
도면6



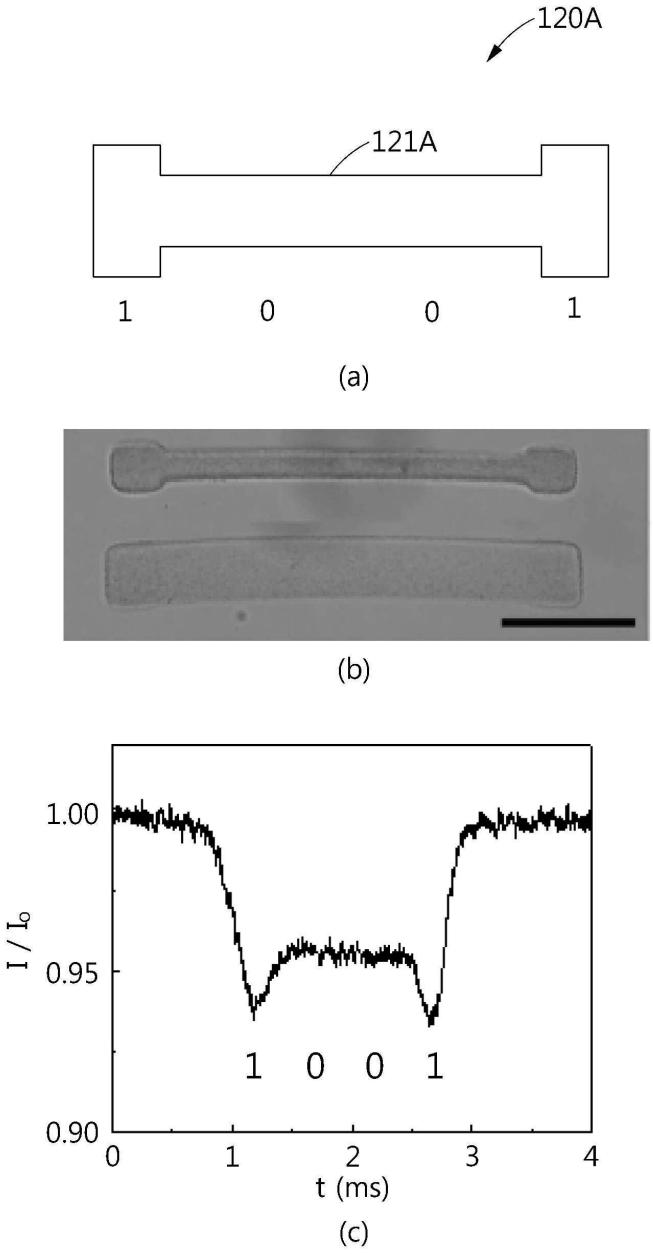
도면7



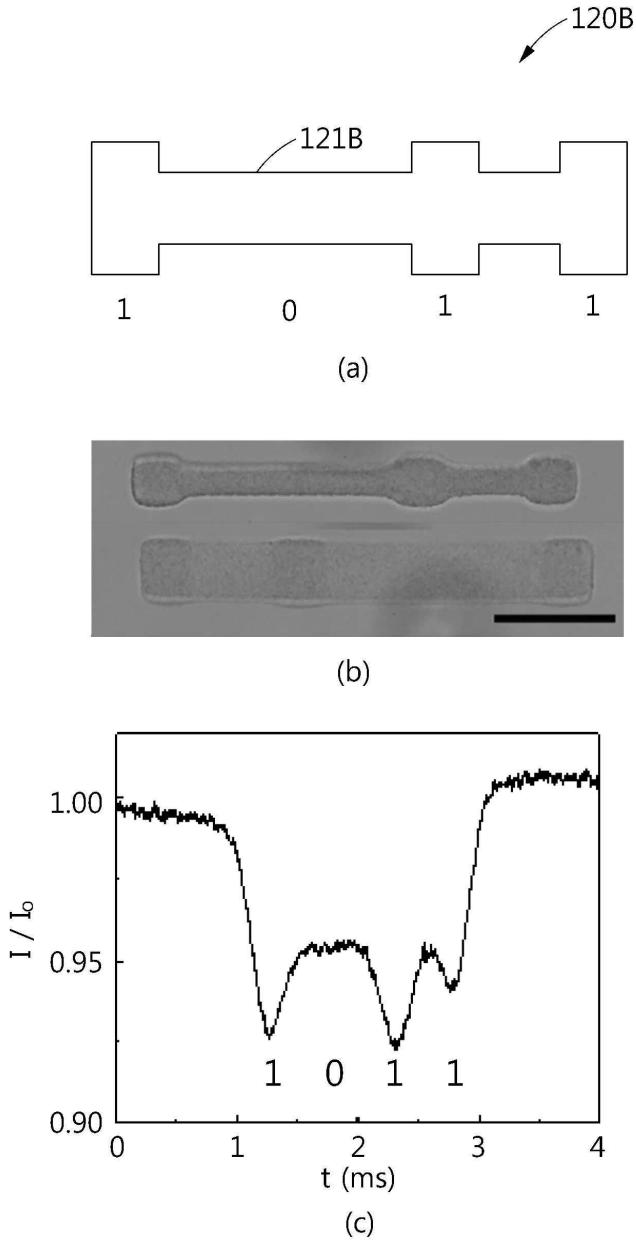
도면8



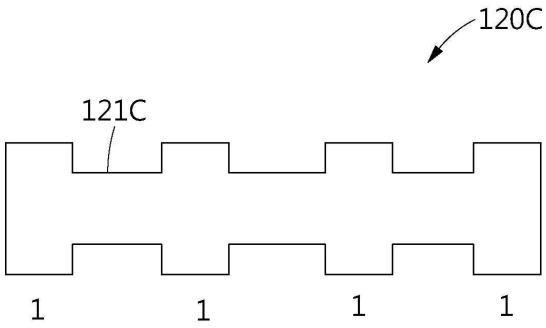
도면9



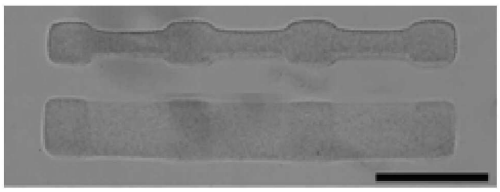
도면10



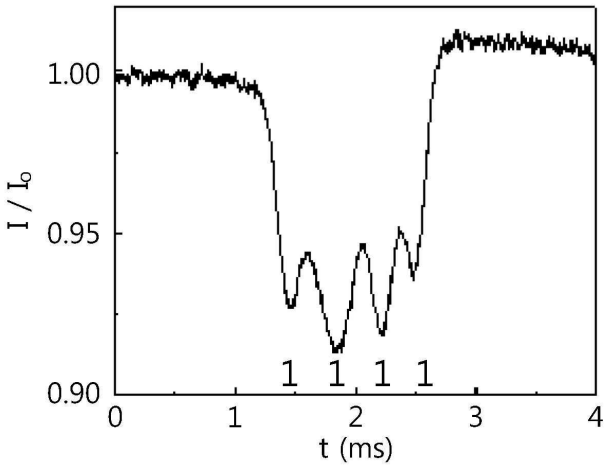
도면11

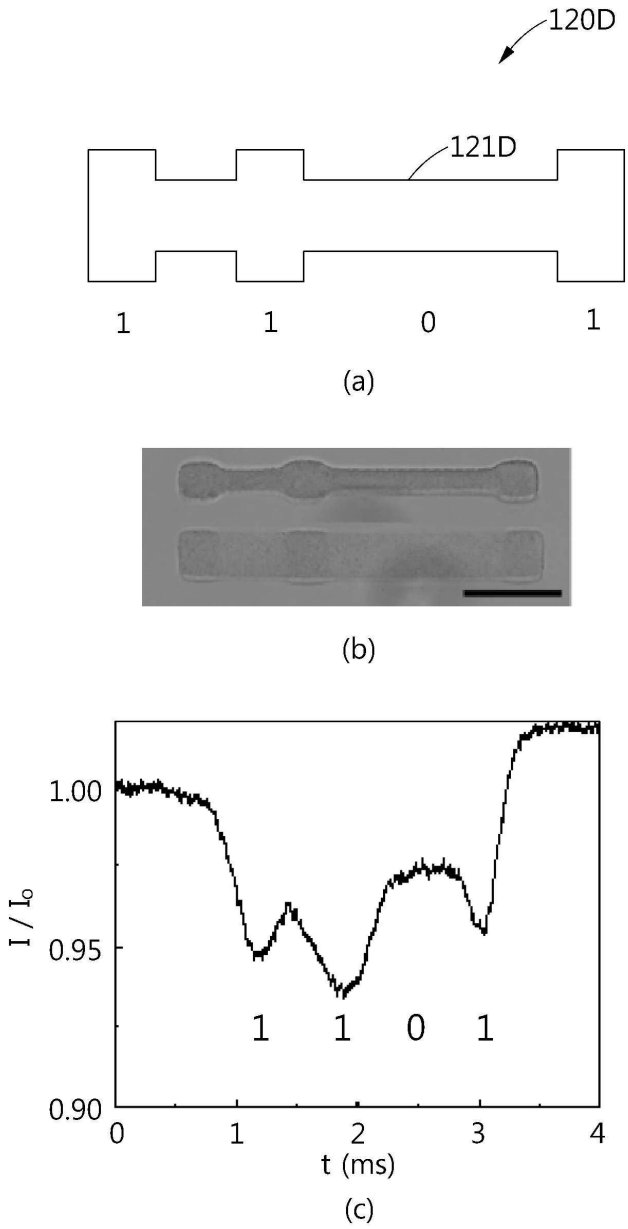


(a)



(b)



(c)

도면12