



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0037247
(43) 공개일자 2025년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01J 19/00 (2018.01) B01J 19/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01J 19/0046 (2013.01)
B01J 19/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0119860
(22) 출원일자 2023년09월08일
심사청구일자 2023년09월08일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암
동5가)
(72) 발명자
천홍구
서울특별시 송파구 올림픽로 435 (신천동, 파크리
오) 206동 2101호
(74) 대리인
특허법인다나

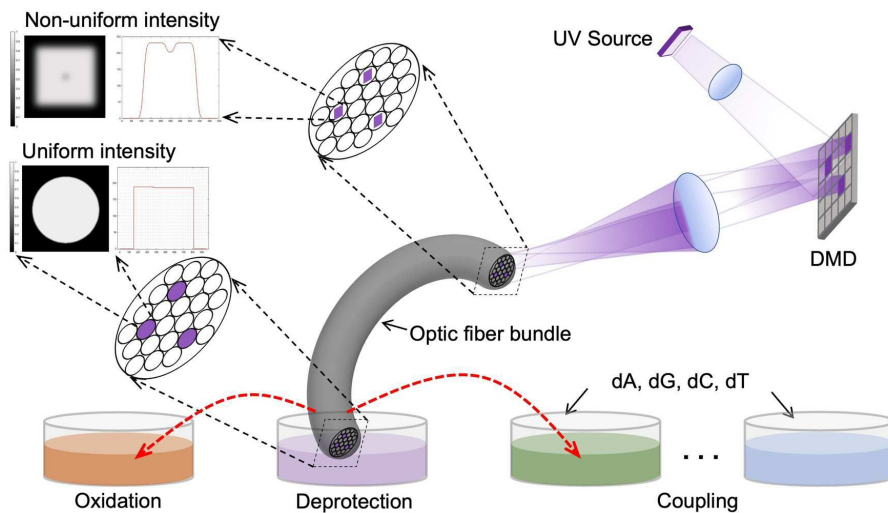
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 광섬유 다발을 이용한 고효율 병렬 DNA 합성 장치

(57) 요약

본 발명은 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 DNA를 합성하고자 하는 영역에 빛을 고르게 조사할 수 있고, 병렬 DNA 합성이 가능한 광섬유 기반 DNA 합성 장치에 관한 것으로 광섬유 가닥을 빛 균질기 및 DNA 합성 기관으로 사용하는 것이 특징이다.

대표도 - 도6



(52) CPC특허분류

B01J 2219/00711 (2013.01)

B01J 2219/00722 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

광원;

광섬유 다발로 이루어지고, 상기 광섬유의 일 말단은 빛 입력부, 다른 말단은 빛 출력부로 기능하는 빛 균질기;

상기 빛 균질기의 입력부에 광원이 조사되는 패턴을 제어하는 빛-공간 변조기;를 포함하고,

상기 빛 균질기의 출력부는 DNA 합성 기관으로 기능하는, DNA 합성 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 광섬유는 직경이 0.1 μm 내지 1 mm인, DNA 합성 장치.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 빛 균질기는 구부러질 수 있는, DNA 합성 장치.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 빛-공간 변조기는 포토마스크(photomask), DMD (digital micromirror device) 또는 마이크로LED (micro light emitting diode)인, DNA 합성 장치.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 DNA 합성 장치는 광원 및 빛-공간 변조기가 마이크로LED로 통합된 것인, DNA 합성 장치.

청구항 6

제1항의 DNA 합성 장치를 이용하고, 하기 단계를 포함하는 DNA 합성 방법:

- (a) 빛 균질기의 입력부에 빛을 조사하는 단계;
- (b) 빛 균질기의 출력부를 DNA 탈보호 용액과 접촉시키는 단계; 및
- (c) 빛 균질기의 출력부를 커플링 용액과 접촉시키는 단계.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 방법은 (d) 빛 균질기의 출력부를 산화 용액과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는, DNA 합성 방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 (b) 단계는

(b-1) 빛 균질기의 출력부를 이동시켜 DNA 탈보호 용액과 접촉시키는 단계; 또는

(b-2) 빛 균질기의 출력부는 고정시킨 상태에서 DNA 탈보호 용액을 접촉시키는 단계;인, DNA 합성 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 (c) 단계는

(c-1) 빛 균질기의 출력부를 이동시켜 커플링 용액과 접촉시키는 단계; 또는

(c-2) 빛 균질기의 출력부는 고정시킨 상태에서 커플링 용액을 접촉시키는 단계;인, DNA 합성 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 DNA를 합성하고자 하는 영역에 빛을 고르게 조사할 수 있고, 병렬 DNA 합성이 가능한 광섬유 기반 DNA 합성 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 이미지와 동영상을 주로 하는 개인 소셜 네트워크 서비스 (social network service, SNS) 매체의 증가로 데이터 생성량이 매우 빠르게 증가하고 있다. 향후 AR (augmented reality), VR (virtual reality), MR (mixed reality) 기기, 그리고 홀로그램 등 3D 미디어가 보편화되면 데이터 양은 더욱 급증할 것으로 예상된다. 구체적으로 2040년 전세계적으로 저장된 데이터 양은 10^{24} 비트에서 10^{29} 비트에 달할 것으로 예상된다 (비특허문헌 1).

[0004] 현재 컴퓨터, 스마트폰 등 주요 기기의 데이터 저장 매체는 플래시 메모리 (flash memory)로 플래시 메모리는 1 pg 당 1 비트 (bit) 정도의 데이터 밀도 (data density)를 갖는다. 상기 2040년에 필요한 데이터 양에 해당하는 플래시 메모리를 공급하기 위해서는 10^{14} kg의 실리콘 웨이퍼가 필요하나, 2040년의 실리콘 웨이퍼 공급량은 10^8 kg 정도로 예상되어 수요에 크게 못 미친다. 또한 기존의 데이터 저장 매체는 데이터 보존 기간이 10년 내 외라는 한계가 있다.

[0005] 이에 새로운 데이터 저장 매체를 개발하기 위한 시도가 계속해서 이루어지고 있으며 이중 하나가 DNA 저장 장치이다. DNA를 저장 매체로 이용하면 기존의 저장매체의 단점인 데이터 저장 밀도를 뛰어 넘을 수 있고, 물리적인 충격에도 안정적으로 정보를 저장할 수 있다. 또한, DNA는 1 kg의 합성으로 플래시 메모리 10^9 kg에 해당하는 2×10^{24} 비트를 저장할 수 있어 대용량 데이터 저장에 적합하며, 특히 저장된 데이터의 보관기간이 매우 긴 장점이 있다. 그러나 DNA 합성 시 발생하는 오류는 데이터의 저장 밀도 저하 및 정보 손실을 일으켜 DNA 저장 장치의 상용화에 걸림돌로 작용하고 있다.

[0006] 특히, 광화학 DNA 합성 방법은 빛을 비추어 DNA 말단의 보호기를 탈보호 시키므로 빛의 회절 (diffraction), 산란 (scattering), 반사에 의해 원치 않는 영역에 빛이 도달하게 된다. 또한, DNA를 합성하고자 하는 부위에는 빛이 불충분하게 도달하는 영역이 존재하는 문제점이 있다. 이러한 문제점으로 인해 목적하지 않았던 DNA에서 탈보호가 일어나고, 목적하는 부위에서는 DNA의 탈보호가 일어나지 않게 되며, 결과적으로 DNA 합성 오류가 발생한다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0008] (비특허문헌 0001) 1. Summary report, Technology Working Group Meeting on future DNA synthesis technologies (September 14, 2017, Arlington, VA)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 상기와 같은 상황에서 본 발명자는 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 DNA를 합성하고자 하는 영역에 빛을 고르게 조사할 수 있는 방법을 연구하였고, 광섬유 다발을 빛 균질기(light homogenizer) 및 DNA 합성 기관으로 사용하는 방법을 고안하였다.

[0010] 따라서, 본 발명의 목적은 상기 방법을 구현할 수 있는 DNA 합성 장치 및 해당 장치를 이용한 DNA 합성 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명의 일 양상은

[0013] 광원;

[0014] 광섬유 다발로 이루어지고, 상기 광섬유의 일 말단은 빛 입력부, 다른 말단은 빛 출력부로 기능하는 빛 균질기; 및

[0015] 상기 빛 균질기의 입력부에 광원이 조사되는 패턴을 제어하는 빛-공간 변조기;를 포함하고,

[0016] 상기 빛 균질기의 출력부는 DNA 합성 기관으로 기능하는, DNA 합성 장치를 제공한다.

[0017] 상기 광원은 DNA를 합성할 때 DNA 합성 기관에 빛을 조사하는 구성으로 마이크로LED(micro light emitting diode)가 사용될 수 있다.

[0018] 본 발명에서, 상기 광섬유는 직경이 0.1 μm 내지 1 mm일 수 있다.

[0019] 또한, 광섬유 다발로 이루어진 빛 균질기는 자유롭게 구부러질 수 있는 것이 특징이다.

[0020] 본 발명에서, 상기 빛-공간 변조기는 DNA를 합성할 때 DNA 합성 기관에 조사되는 빛의 패턴을 조절하는 구성으로 포토마스크(photomask), DMD(digital micromirror device) 또는 마이크로LED(micro light emitting diode)가 사용될 수 있다.

[0021] 본 발명에서, 광원 및 빛-공간 변조기로 마이크로LED가 사용되면 광원 및 빛-공간 변조기는 DNA 합성 장치 내에서 통합될 수 있다.

[0022] 본 발명의 다른 목적은 상기 DNA 합성 장치를 이용하고, 하기 단계를 포함하는 DNA 합성 방법을 제공한다:

[0023] (a) 빛 균질기의 입력부에 빛을 조사하는 단계;

[0024] (b) 빛 균질기의 출력부를 DNA 탈보호 용액과 접촉시키는 단계; 및

[0025] (c) 빛 균질기의 출력부를 커플링 용액과 접촉시키는 단계.

[0026] 상기 방법은 (d) 빛 균질기의 출력부를 산화 용액과 접촉시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0027] 상기 (b) 단계는 (b-1) 빛 균질기의 출력부를 이동시켜 DNA 탈보호 용액과 접촉시키는 단계; 또는 (b-2) 빛 균질기의 출력부는 고정시킨 상태에서 DNA 탈보호 용액을 접촉시키는 단계일 수 있다.

[0028] 상기 (c) 단계는 (c-1) 빛 균질기의 출력부를 이동시켜 커플링 용액과 접촉시키는 단계; 또는 (c-2) 빛 균질기의 출력부는 고정시킨 상태에서 커플링 용액을 접촉시키는 단계일 수 있다.

발명의 효과

[0030] 본 발명의 일 예에 따른 DNA 합성 장치를 사용하면 DNA 합성 영역에 균일한 빛을 조사할 수 있어 DNA 합성 오류를 줄일 수 있으며, DNA 합성에 소모되는 시료 또한 줄일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 합성 오류가 나타나는 원인을 개략적으로 보여준다.
- 도 2는 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 합성 부위에 조사된 광량을 측정한 결과이다.
- 도 3은 광화학 기반 DNA 합성 방법에서 DNA 말단이 탈보호되고 새로운 뉴클레오티드가 첨가되는 과정의 일 예를 보여준다.
- 도 4는 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 탈보호 분자 제공 물질에 의해 DNA 말단이 탈보호되고 새로운 뉴클레오티드가 첨가되는 과정의 일 예를 보여준다.
- 도 5는 CMOS 반도체 공정에서 포토레지스트 (photoresist)로 덮인 기판에 DMD (digital micromirror device)로 패터닝 (patterning)을 할 때 DMD 구조상 거울 가운데의 포스트 (post) 부분에 맹점이 존재한다는 것을 보여준다.
- 도 6은 광섬유 다발을 DNA 합성 기판으로 이용하여 균일한 빛을 조사하고, 시료 소모를 낮추어 DNA를 합성하는 일 예를 보여준다.
- 도 7은 광섬유 다발을 고정시키고 미세접촉 프린팅 (microcontact printing) 방식으로 DNA를 합성하는 일 예를 보여준다.
- 도 8은 UV LED 어레이와 광섬유 다발을 이용해 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 균일한 빛을 조사하는 일 예를 보여준다.
- 도 9는 UV LED 어레이의 각 UV LED 소자와 1:1로 대응하는 웨이브가이드 플레이트 (waveguide plate)를 이용해 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 DNA 합성 기판에 균일한 빛을 조사하는 일 예를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 본 발명을 용이하게 실시할 수 있도록 바람직한 실시예를 상세히 설명한다. 다만, 본 발명의 바람직한 실시예를 상세하게 설명함에 있어, 관련된 공지 기능 또는 구성에 대한 구체적인 설명이 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우에는 그 상세한 설명을 생략한다. 또한, 유사한 기능 및 작용을 하는 부분에 대해서는 도면 전체에 걸쳐 동일한 부호를 사용한다. 한편, 어떤 구성요소를 '포함'한다는 것은, 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0035] 도 1은 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 합성 오류가 나타나는 원인을 개략적으로 보여준다.
- [0036] 포토마스크 (photomask) 또는 DMD (digital micromirror device)를 이용하는 DNA 합성 기판 (substrate)의 합성 영역에 선택적으로 탈보호를 위한 빛 (UV 또는 100 내지 500 nm 파장)을 조사하면 해당 빛이 DNA 합성 기판에서 반사, 분산되거나, 또는 회절에 의해 퍼져 빛이 불필요한 영역에 도달할 수 있다.
- [0037] 도 1을 보면 DNA 합성 기판에서 회절된 빛이 DNA 합성 영역이 아닌 곳에 위치한 DNA를 탈보호시키는 것을 알 수 있다. 또한, DNA 합성 기판에서 합성 영역의 테두리에는 빛이 불충분하게 도달하는데 이 테두리에서는 보호기의 확률적 탈보호 (stochastic deprotection)가 일어날 수 있다.
- [0038] 빛이 불충분하게 도달하는 영역은 도 1에서 오류 발생 용이 영역 (error prone zone)으로 표시되어 있다. 오류 발생 용이 영역에 도달하는 빛은 보호기의 탈보호에 필요한 수준 (threshold)에 미치지 못하기 때문에 일부 보호기는 탈보호가 되나, 일부 보호기는 제거되지 않고 그대로 남아 있게 된다.
- [0039] DNA 합성 기판의 목적 위치에 빛이 불충분하게 도달하는 영역이 존재하는 것은 도 2를 통해서도 확인할 수 있다.

- [0041] 도 2는 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 DNA 합성 기관의 목적 위치 (DNA 합성 영역)에 조사된 광량을 측정한 결과이다.
- [0042] 도 2에서 왼쪽 그림은 DNA 합성 부위에 빛이 조사되는 것을 탑 뷰 (top view)로 본 것으로 각 지점에서의 빛의 강도 (intensity)를 색으로 표현하였다. 오른쪽 그림은 빛의 강도를 x-축 (파란색), y-축 (초록색)에서 그린 것으로 DNA 합성 부위에 빛을 비출 때 가운데 영역은 일정한 광량이 유지되지만, 테두리 부분에 도달하는 광량은 구배 (gradient)를 갖고 감소하는 것을 알 수 있다. 즉, 기관에 비춰지는 빛 패턴의 명암비가 완벽하지 않다.
- [0043] 도 1에 대한 설명에 기재하였듯이 테두리 부분 (도 1에서 오류 발생 용이 영역에 해당함)은 빛의 강도가 점차 감소하므로 탈보호를 위한 충분한 광량을 제공할 수 없고, 이로 인하여 특정 위치에서는 탈보호가 일어나나, 다른 위치에서는 일어나지 않을 수도 있다. 이러한 확률적 탈보호는 매우 무작위이기 때문에 매 사이클의 DNA 합성에 있어, (n-1)번째 DNA 합성에서는 탈보호가 안된 DNA 가닥 (strand)이더라도 n번째 DNA 합성에서는 탈보호가 발생하고, 새로운 뉴클레오티드가 첨가되면 (커플링, coupling) (n-1) 번째 서열에 대해 결실 오류 (deletion error)가 발생할 수 있다.
- [0044] 즉, n번째 DNA 합성에서 탈보호되는지 여부는 이전 (n-1)번째 DNA 합성에서의 탈보호 여부와 독립적이다. 이와 같은 테두리 (오류 발생 용이 영역)에서의 결실 오류 (deletion error) 때문에 매 합성 사이클에서 추가 합성이 일어나지 않도록 합성 중인 DNA 또는 핵산의 말단을 차단하는 캡핑 (capping)이 필요하며, 합성이 종료된 이후에는 목표했던 DNA 길이보다 짧은 것들은 제거하는 공정이 필요하다. 이러한 테두리에서의 예러는 길이 대 표면 비율 (length to surface ratio)이 높아질수록, 즉, 빛이 조사되는 영역의 크기가 작아질수록, 그 영향이 커지는데, 이는 마이크로어레이 (microarray) DNA 합성의 동시합성 가능 가지수를 높이기 위하여 한 스팟 (spot)의 크기를 줄이는 것을 어렵게 만든다.
- [0046] 도 3 및 도 4는 DNA 합성 과정에서 탈보호 및 커플링 기작을 설명한다.
- [0047] 도 3은 광화학 기반 DNA 합성 방법에서 DNA 말단이 탈보호되고 새로운 뉴클레오티드가 첨가되는 과정의 일 예를 보여준다.
- [0048] 빛에 의해 DNA 말단의 탈보호기가 떨어져 나가면서 DNA의 5' 말단에 -OH기가 노출되므로 새로운 뉴클레오티드가 합성 중인 DNA 가닥의 말단에 결합할 수 있다. 합성에 공급되는 뉴클레오티드는 일 말단에 보호기가 결합되어 있으므로 별도의 탈보호 과정이 없으면 DNA 추가 합성이 발생하지 않는다.
- [0049] 빛과 직접 반응하여 떨어져 나가는 보호기에는 BzNPOC, NPOC, SPh-NOOPC 등이 있다.
- [0050] 도 4는 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 탈보호 분자 제공 물질 (deprotecting molecule supplier)에 의해 DNA 말단이 탈보호되고 새로운 뉴클레오티드가 첨가되는 과정의 일 예를 보여준다.
- [0051] 빛이 조사되면 탈보호 분자 제공 물질이 빛을 받아 활성 탈보호 분자 (active deprotecting molecule)를 내놓고, 이 활성 탈보호 분자가 보호기를 공격하여 떼어낸다. 결과적으로 DNA의 5' 말단에 -OH기가 노출되므로 새로운 뉴클레오티드가 합성 중인 DNA 가닥의 말단에 결합할 수 있다.
- [0052] 상기 탈보호 분자 제공 물질로는 하이드로퀴논, 활성 탈보호 분자로는 수소 이온 (H^+)이 사용될 수 있으며, 보호기로는 DMT가 사용될 수 있다.
- [0054] 도 5는 CMOS 반도체 공정에서 포토레지스트 (photoresist)로 덮인 기관에 DMD (digital micromirror device)로 패터닝 (patterning)을 할 때 DMD 구조상 거울 가운데의 포스트 (post) 부분에 맹점이 존재한다는 것을 보여준다.
- [0055] 도 1에서 설명한 테두리 부분에 빛이 불충분하게 도달하는 문제 이외에도 DMD는 구조상 거울 가운데의 포스트 부분에 맹점이 존재하므로 균일한 UV 노출 (exposure)을 달성하기가 불가능하다. 즉, DMD로 DNA 합성 기관 표면에 빛을 패터닝하면, 포스트가 위치한 가운데 부분의 빛 강도 (intensity)가 주변부에 비해 상대적으로 낮다 (오른쪽의 intensity profile 참고). 따라서, DNA 탈보호에 필요한 충분한 광량이 보충되지 않아 결실 오류

(deletion error)가 초래될 수 있다.

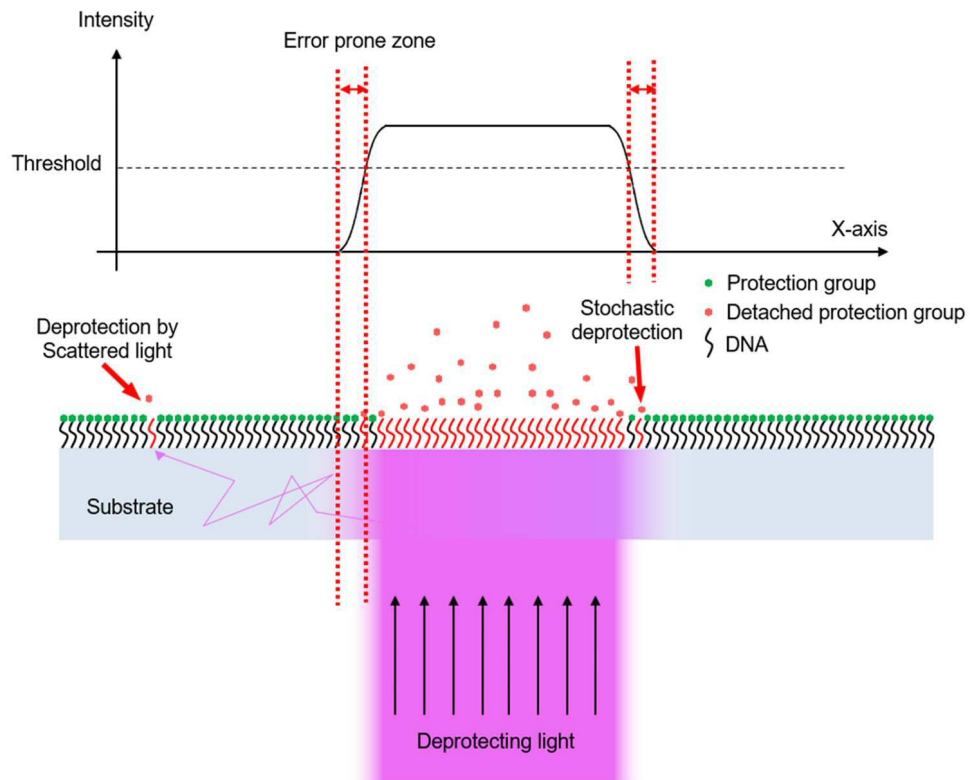
- [0057] 도 6은 본 발명의 일 예에 따른 DNA 합성 장치, 구체적으로는 광섬유 다발을 DNA 합성 기관으로 이용하여 균일한 빛을 조사하고, 시료 소모를 낮추어 DNA를 합성하는 방법의 일 예를 보여준다.
- [0058] 도 6에서 "UV source"는 본 발명의 DNA 합성 장치에서 광원에 해당하고, "DMD"는 빛-공간 변조기에 해당하며, "optic fiber bundle"이 빛 균질기에 해당한다.
- [0059] 상기 "빛 균질기"는 빛-공간 변조기로부터 조사된 빛을 균일하게 DNA 합성 기관까지 전달하는 구성을 말하며, 도 6에 제시된 바와 같이 광섬유 다발로 이루어져 있다. 상기 광섬유 다발에서 일 말단은 빛 입력부이고, 다른 말단은 빛 출력부로 도 6 내의 삽도에서 볼 수 있듯이 빛 입력부에 빛이 균일하지 않게 들어오더라도 광섬유 내부에서 빛이 전반사되므로 빛 출력부에서는 빛이 균일하게 출력된다. 따라서, 빛 균질기에서 빛 입력부 및 빛 출력부는 광섬유의 개수만큼 존재할 수 있다. 이러한 구성을 통해 DMD를 이용하는 maskless array synthesis의 한계였던 DMD 픽셀 테두리 부분의 결실 오류 (도 5)를 억제할 수 있다.
- [0060] 한편, 상기 빛 균질기 (광섬유)의 출력부는 DNA가 합성되는 기관으로도 기능한다. 따라서, 광섬유 말단을 그대로 출력부로 이용하거나 또는 광섬유 말단을 DNA 부착이 용이한 재질로 코팅하여 출력부로 이용할 수도 있다.
- [0061] 본 발명의 DNA 합성 장치는 빛-공간 변조기로 각각의 광섬유 다발에 조사되는 빛 패턴을 조절할 수 있으므로 광섬유의 가닥 수만큼 DNA를 병렬적으로 합성할 수 있다.
- [0062] 본 발명에서, 상기 광섬유는 직경이 $0.1\ \mu\text{m}$ 내지 $1\ \text{mm}$ 일 수 있으며, 광섬유 가닥의 길이는 $0.1\ \mu\text{m}$ 내지 $1\ \text{m}$ 일 수 있다. 또한, 광섬유 가닥의 수는 10^2 내지 10^{10} 범위일 수 있다.
- [0063] 상기 광섬유는 유리 소재로 이루어진 것일 수 있으나, 광섬유로 만들어질 수 있는 소재이면 제한없이 사용될 수 있다.
- [0064] 도 6을 참고하면, 본 발명의 DNA 합성 장치를 이용한 DNA 합성 과정은 다음 단계를 포함하여 이루어진다:
- [0065] (a) 빛 균질기의 입력부에 빛을 조사하는 단계;
- [0066] (b) 빛 균질기의 출력부를 DNA 탈보호 용액과 접촉시키는 단계; 및
- [0067] (c) 빛 균질기의 출력부를 커플링 용액과 접촉시키는 단계.
- [0068] 상기 방법은 (d) 빛 균질기의 출력부를 산화 용액과 접촉시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0069] 보다 구체적으로 상기 (a) 빛 균질기의 입력부에 빛을 조사하는 단계는 광원으로부터 빛-공간 변조기에 빛을 조사한 후 이루어질 수 있으며, 빛-공간 변조기를 통해 빛 균질기를 이루는 광섬유 다발 중에서 특정 광섬유에만 빛을 조사할 수 있다.
- [0070] 상기 (b) 단계는 새로운 모노머가 결합될 수 있도록 DNA 말단에서 DMT, BzNPPC 등의 보호기를 탈보호시키는 단계이며,
- [0071] (b-1) 빛 균질기의 출력부를 이동시켜 DNA 탈보호 용액과 접촉시키는 단계; 또는
- [0072] (b-2) 빛 균질기의 출력부는 고정시킨 상태에서 DNA 탈보호 용액을 접촉시키는 단계;일 수 있다.
- [0073] 상기 DNA 탈보호 용액은 DNA 합성 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 용액이 사용될 수 있다.
- [0074] 또한, 상기 (c) 단계는 탈보호된 DNA 말단에 새로운 모노머를 결합시키는 단계이며,
- [0075] (c-1) 빛 균질기의 출력부를 이동시켜 커플링 용액과 접촉시키는 단계; 또는
- [0076] (c-2) 빛 균질기의 출력부는 고정시킨 상태에서 커플링 용액을 접촉시키는 단계;일 수 있다.
- [0077] 상기 DNA 커플링 용액은 DNA 합성 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 dA, dG, dC, dT 용액이 사용될 수 있다.
- [0078] 상기 (b) 단계 및 (c) 단계에 대한 설명에서 알 수 있듯이 탈보호 단계나 커플링 단계를 진행할 때 광섬유 다발을 직선 형태가 아닌, 구부러진 형태로 구성하는 것도 가능하다. 이와 같이 구부러진 형태로 구성하면, 상기 광섬유 다발의 입력부에 빛을 조사할 때 코어(core)가 아닌 피복(cladding) 부분에 조사된 빛이 출력부에 도달하는 것을 억제할 수 있다. 일 예로, 광섬유다발의 입력부에서 출력부로 연결부위는 30도 이상 구부러질

수 있다.

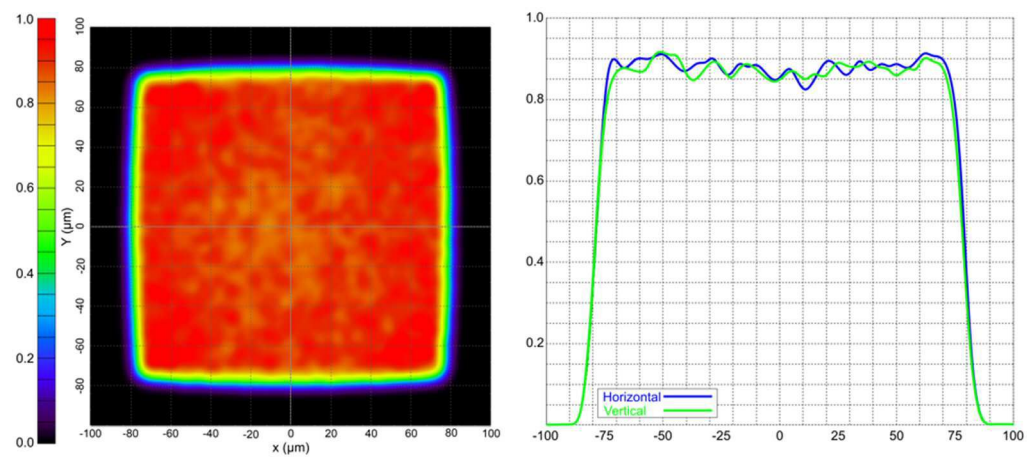
- [0079] 본 발명의 DNA 합성 장치를 사용하면, 광섬유 다발의 출력부를 플로우 셀 (flow cell)의 합성 표면과 접촉시킴으로써 기존 방식과 동일하게 DNA를 합성할 수 있지만, 플로우 셀을 구성하지 않고 유연한 광섬유 다발의 출력부를 움직여 (도 6에서 빨간 점선 화살표) 벌크 (bulk) 합성 용액에 순차적으로 접촉시켜 DNA를 합성할 수도 있다. 이렇게 광섬유 다발의 출력부를 움직여 출력부의 표면에 DNA를 합성하면 용액을 반복적으로 사용할 수 있어 용액 소모를 최소화할 수 있다.
- [0080] 예를 들어, DMD를 이용하여 특정 광섬유에 선택적으로 빛을 조사한 후 광섬유 다발을 움직여 커플링 용액과 접촉시킴으로써 모노머를 커플링시킨다. 이후 광섬유 다발을 다시 움직여 산화 용액과 접촉시켜 DNA 말단 구조를 안정화시키는 사이클을 반복하면서 DNA를 합성할 수 있다.
- [0081] 한편, 본 발명의 DNA 합성 방법은 (a) 내지 (d) 단계를 반복할 때마다 출력부를 세척하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0083] 도 7은 광섬유 다발을 고정시키고 미세접촉 프린팅 (microcontact printing) 방식으로 DNA를 합성하는 일 예를 보여준다.
- [0084] 도 7에 따라 DNA를 합성하면 합성에 필요한 각 용액의 소모를 줄일 수 있으며, 광섬유의 출력부는 DNA 합성 기판으로 표현되어 있다. 미세접촉 프린팅 방식에서 마이크로스탬프 (microstamp)의 재질로는 PDMS(poly dimethyl siloxane), 하이드로겔 (hydrogel) 등이 사용될 수 있다.
- [0085] 이와 같은 방법은 기존 플로우 셀을 이용한 광학 기반 합성과 비교하여 결실 오류를 억제할 뿐 아니라 DNA 합성에 필요한 비용을 감소시키고, 유기용매의 사용을 줄여 환경 오염을 최소화할 수 있다.
- [0087] 도 8은 UV LED 어레이와 광섬유 다발을 이용해 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 균일한 빛 (UV)을 조사하는 일 예를 보여준다.
- [0088] 광원으로 사용되는 UV LED는 마이크로LED (microLED) 형태로 구현하면 회로를 통해 각각의 LED를 조절하는 것이 용이하고, UV 레이저, UV HE 램프를 사용하는 것에 비해 비용 소모가 낮은 장점을 갖는다.
- [0089] 그러나 DMD 픽셀의 크기에 비해 각각의 UV LED 소자가 갖는 크기가 크므로, 이를 광섬유 다발을 이용하여 마이크로 규모로 집적화시킬 수 있다. 즉, 도 7에서는 광원과 빛-공간 변조기가 마이크로LED로 통합되어 있으며, 각 광섬유의 다발의 입력부는 각각의 UV LED 소자에 연결하고, 출력부는 플로우 셀에 대응시키면 DNA 합성이 가능하다.
- [0090] 광섬유 다발의 빛 입력부에 정확하게 UV LED가 대응되지 않아도 광섬유가 빛 파이프 (light pipe), 즉 균질기 (homogenizer) 역할을 수행하므로 (도 7에서 오른쪽 하단 그림) 빛 출력부에서는 일정한 빛이 출력되므로 고효율 병렬 DNA 합성이 가능하다.
- [0092] 도 9는 UV LED 어레이의 각 UV LED 소자와 1:1로 대응하는 웨이브가이드 플레이트 (waveguide plate)를 이용해 광화학 기반 DNA 합성 과정에서 DNA 합성 기판에 균일한 빛을 조사하는 일 예를 보여준다.
- [0093] 도 8은 광섬유를 하나하나 UV LED에 연결시켜 균일하게 빛을 조사하였으나, 도 9는 UV LED 어레이 위에 직접 올려놓으면 별도의 정렬 없이 바로 광섬유에 해당하는 부분이 각 UV LED 소자 위에 위치할 수 있도록 구성된 웨이브가이드 플레이트를 사용하였다.
- [0094] 도 9에서는 UV LED와 웨이브가이드 플레이트가 서로 간격을 두고 표현되어 있으나 실제 응용에서는 UV LED와 웨이브가이드 플레이트를 밀착시켜 사용한다.

도면

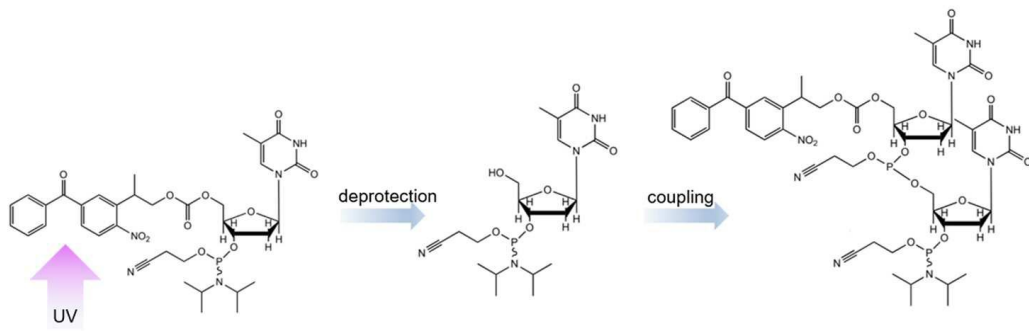
도면1



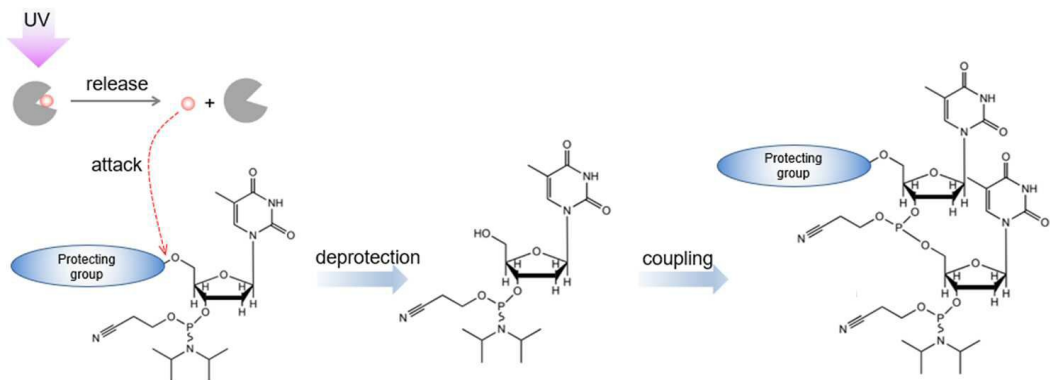
도면2



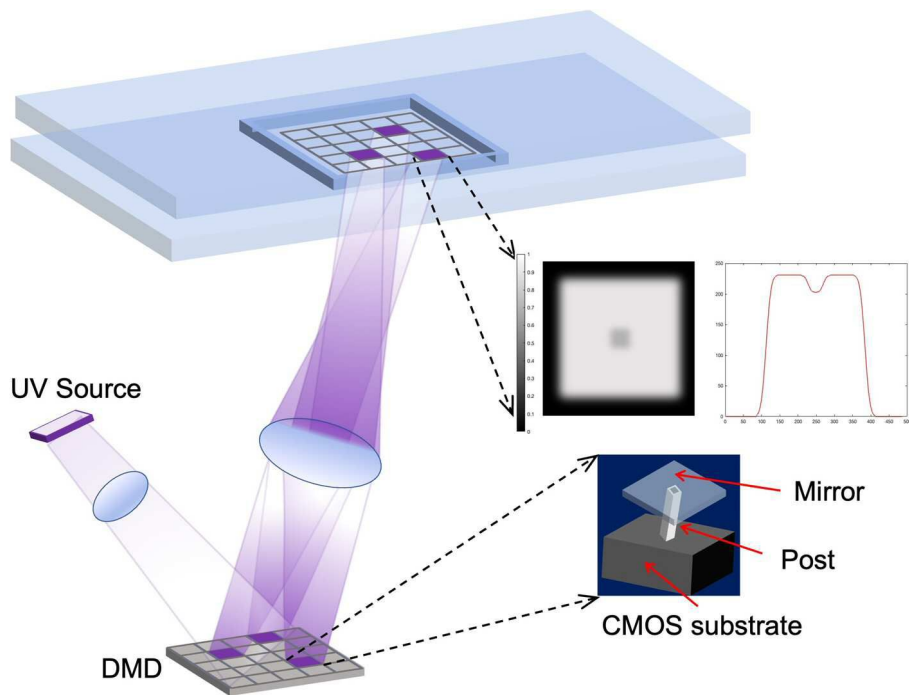
도면3



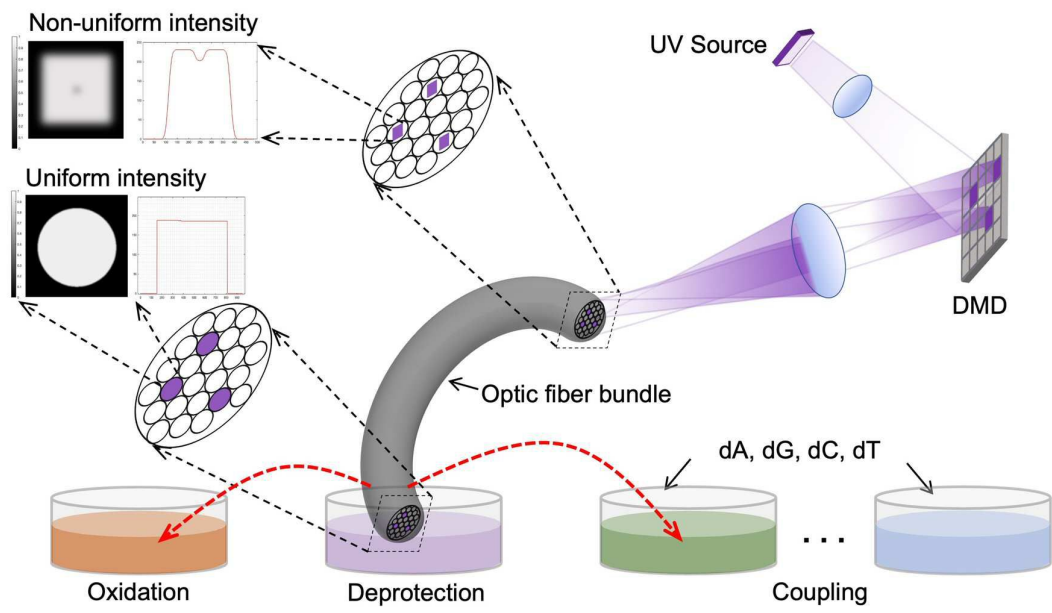
도면4



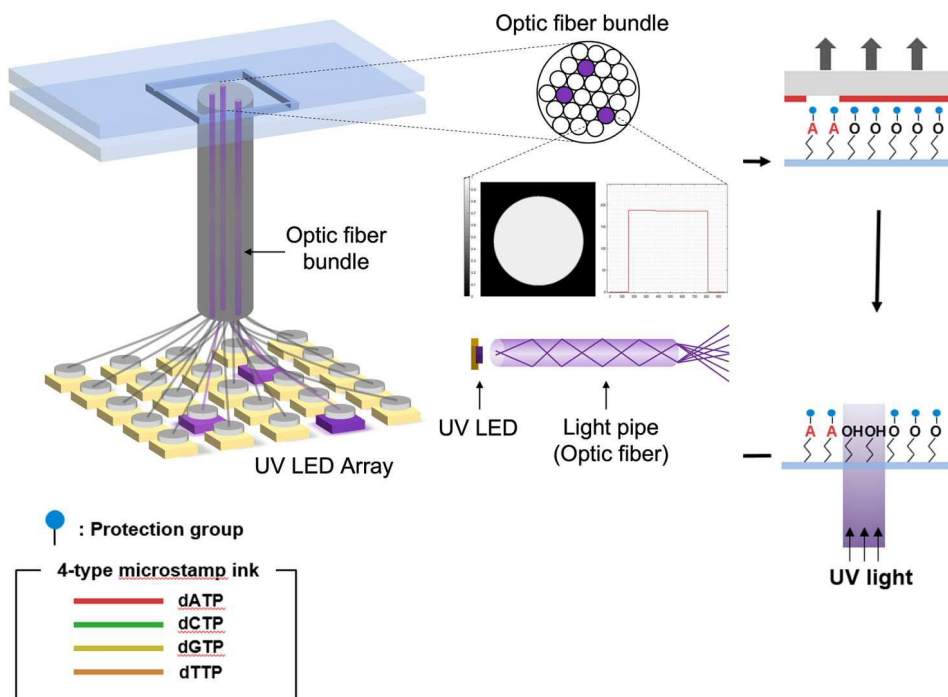
도면5



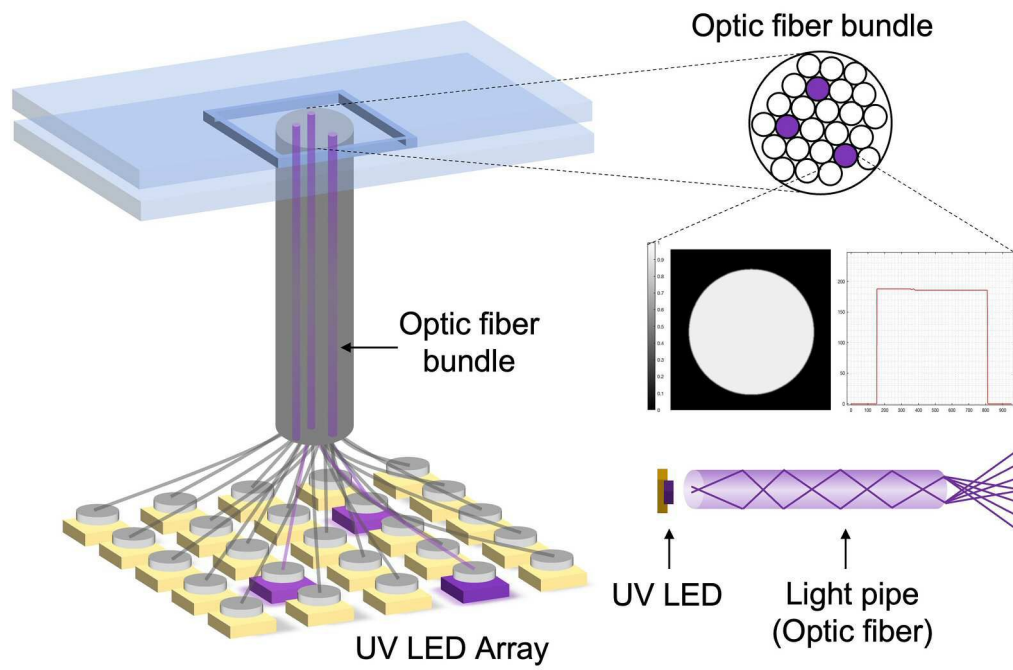
도면6



도면7



도면8



도면9

