



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0026932  
(43) 공개일자 2010년03월10일

(51) Int. Cl.

G01N 21/64 (2006.01) G01N 21/63 (2006.01)  
G01N 21/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0123962

(22) 출원일자 2008년12월08일

심사청구일자 2008년12월08일

(30) 우선권주장

12/202,028 2008년08월29일 미국(US)

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울 성북구 안암동5가1 고려대학교 내

(72) 발명자

이광렬

경기도 남양주시 퇴계원면 강남 아파트 103-603

(74) 대리인

한양특허법인

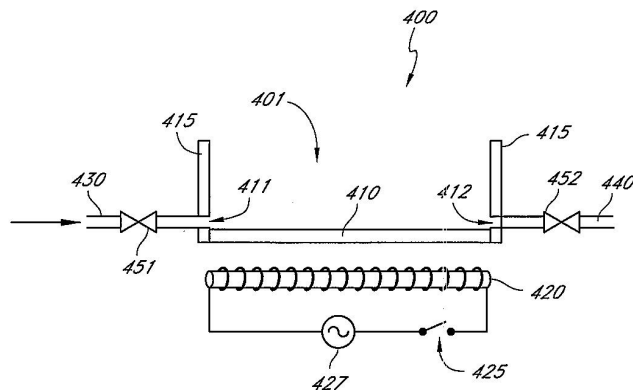
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 분자 검출을 위한 방법 및 장치

(57) 요약

샘플에서 표적 분자를 검출하기 위한 방법 및 장치가 개시된다. 이 방법은 금속성 표면과, 표적 분자에 결합하도록 구성되어진 수용체를 포함하고, 하나 이상의 금속성 나노입자들의 존재 시에 표적 분자에 결합하도록 구성되어진 수용체들을 또한 선택적으로 포함하는 기판과 샘플을 접촉시키는 것을 선택적으로 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 이 방법은 기판 위에 염료를 분산시키고; 기판에 자기장을 인가하는 것을 선택적으로 더 포함한다.

대표도 - 도4



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

표적 분자를 검출하는 방법으로,

샘플을 제1 금속성 물질로 형성된 표면을 포함하는 기관과 접촉시키며, 상기 표적 분자에 결합하도록 구성되어진 하나 이상의 제1 수용체들이 상기 표면에 결합되고;

상기 기관 위에 하나 이상의 나노입자들을 도입하며, 상기 나노입자들의 각각은, 코어, 상기 코어의 적어도 일부분을 덮는 코팅, 및 하나 이상의 제2 수용체들을 포함하고, 상기 코어는 자성 물질을 포함하고, 상기 코팅은 제2 금속성 물질로 형성되며, 상기 제2 수용체들은 상기 나노입자에 커플링되고 상기 표적 분자에 결합하도록 구성되어지고;

상기 기관의 표면에 연결되지 않은 나노입자들이 제거되며, 상기 표적 분자가 존재한다면, 상기 제1 수용체를 통해 상기 기관의 상기 표면에 결합된 상태로 남아 있도록, 상기 기관으로부터 상기 샘플을 제거하고;

상기 기관의 상기 표면 위에 염료를 분산시키고;

상기 염료, 상기 하나 이상의 결합된 나노입자 및 상기 기관을 회합시키기 위해서 상기 기관에 자기장을 인가하며, 상기 염료의 존재 시에 상기 나노입자들 및 상기 기관의 회합은 상기 표적 분자의 존재를 나타내도록 상기 자기장을 인가하는 것을 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 금속성 물질은 상기 제2 금속성 물질과 동일한, 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 제1 또는 제2 금속성 물질의 적어도 하나는 귀금속인, 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 귀금속은 금(Au) 및 은(Ag)으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나인, 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 표적 분자는 DNA 분자, RNA 분자, 올리고뉴클레오타이드, 및 단백질로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나를 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 수용체들은 상기 제2 수용체들과 동일한, 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 및 제2 수용체들은 항체, 리간드, 항원, 및 핵산으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 제2 수용체들은 상기 나노입자의 상기 코어 및/또는 상기 코팅에 결합하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자성 물질은 상자성(paramagnetic) 물질 또는 강자성(ferromagnetic) 물질을 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 자성 물질은 유전체인, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 자성 물질은 금속 산화물을 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 금속 산화물은 산화철(iron oxide), 마그헤마이트(maghemite), 코발트 페라이트(cobalt ferrite), 마그네슘 페라이트(magnesium ferrite), 및 망간 페라이트(manganese ferrite)로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나를 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 자기장을 인가하는 것은 자석 및/또는 전자석을 사용하는 것을 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 샘플과 상기 나노입자들의 혼합물을 준비하고,  
상기 기관과 상기 혼합물을 접촉시키는 것을 더 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 상기 혼합물을 준비하는 것은 상기 혼합물을 교반하는 것을 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 16

제14항에 있어서, 상기 자기장을 인가하는 것은 상기 기관과 상기 혼합물을 접촉시키는 동안에 상기 자기장을 인가하는 것을 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 17

제1항에 있어서, 상기 자기장을 인가하는 것은 상기 기관 위에 상기 나노입자를 도입하는 동안에 상기 자기장을 인가하는 것을 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 18

제1항에 있어서, 상기 샘플을 제거하는 것은 상기 기관에 상기 자기장을 인가하는 것을 포함하지 않는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 19

제1항에 있어서, 상기 염료는 형광 물질이고, 상기 방법은 상기 자기장을 인가하는 동안에 상기 염료의 형광을 검출하는 것을 더 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 20

제1항에 있어서, 상기 염료는 라만 활성 분자를 포함하고, 상기 방법은 상기 자기장을 인가하는 동안에 상기 라만 활성 분자의 라만 산란을 검출하는 것을 더 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

#### 청구항 21

제1항에 있어서, 상기 염료는 에티디움 브로마이드(ethidium bromide), SYBR 그린, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 다이라이트 플로우어(DyLight Fluors), 그린 형광 단백질(GFP), TRIT (테트라메틸 로다민 이소티올), NBD (7-니트로벤즈-2-옥사-1, 3-디아졸), 텍사스 레드 염료, 프탈산(phthalic acid), 테레프탈산

(terephthalic acid), 이소프탈산(isophthalic acid), 크레실 패스트 바이올렛(cresyl fast violet), 크레실 블루 바이올렛(cresyl blue violet), 브릴리언트 크레실 블루(brilliant cresyl blue), 파라아미노벤조산(para-aminobenzoic acid), 에리쓰로신(erythrosine), 비오틴(biotin), 디옥시제닌(digoxigenin), 5-카복시-4', 5'-디클로로-2', 7'-디메톡시 플루오레세인, TET (6-카복시-2', 4, 7, 7'-테트라클로로플루오레세인), HEX (6-카복시-2', 4, 4', 5', 7, 7'-헥사클로로플루오레세인), Joe (6-카복시-4', 5'-디클로로-2', 7'-디메톡시플루오레세인) 5-카복시-2', 4', 5', 7'-테트라클로로플루오레세인, 5-카복시플루오레세인, 5-카복시 로다민, 탐라(테트라메틸로다민), 6-카복시로다민, 록스(카복시-X-로다민), R6G (로다민 6G), 프탈로시아닌, 아조메틴, 시아닌(즉, Cy3, Cy3.5, Cy5), 크산틴(xanthines), 석시닐플루오레세인, N, N-디에틸-4- (5'-아조벤조트라이아졸일)-페닐아민 및 아미노아크리딘으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

## 청구항 22

분자 검출 장치로,

금속성 표면을 포함하는 기관;

상기 금속성 표면에 부착되고, 표적 분자를 결합하도록 구성되어진 하나 이상의 수용체들; 및

상기 기관에 자기장을 제어 가능하게 인가하도록 구성되어진 자석

을 포함하는 분자 검출 장치.

## 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 기관과 함께 컨테이너를 형성하는 측벽을 더 포함하는 분자 검출 장치.

## 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 측벽은 상기 기관을 통해 그곳에 유체를 제공하도록 구성되어진 적어도 하나의 입구와, 상기 기관으로부터 상기 유체를 제거하도록 구성되어진 적어도 하나의 출구를 포함하는, 분자 검출 장치.

## 청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 금속성 표면은 귀금속으로 형성되는, 분자 검출 장치.

## 청구항 26

제25항에 있어서, 상기 귀금속은 금(Au) 및 은(Ag)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 분자 검출 장치.

## 청구항 27

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 표적 분자는 DNA 분자, RNA 분자, 올리고뉴클레오타이드, 및 단백질로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나를 포함하는, 분자 검출 장치.

## 청구항 28

제22항 또는 제23항에 있어서, 형광 또는 라만 산란을 검출하도록 구성되어진 분광계(spectrometer)를 더 포함하는, 분자 검출 장치.

## 청구항 29

제22항 또는 제23항에 있어서, 하나 이상의 수용체들은 항체, 리간드, 항원, 및 핵산으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 분자 검출 장치.

## 청구항 30

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 자석은 전자석인, 분자 검출 장치.

## 청구항 31

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 자석은, 상기 표면으로부터 거리를 뒀으로서, 켜고 또는 끄고로서, 또는 차

단시킴으로서, 상기 자기장을 제어 가능하게 인가하는, 분자 검출 장치.

### 청구항 32

키트로,

제22항의 장치; 및

하나 이상의 나노입자를 포함하고, 상기 하나 이상의 나노입자는,

자성 물질을 포함하는 코어와,

상기 코어의 적어도 일부분을 덮는, 금속성 물질로 형성된 코팅과,

상기 나노입자들에 커플링되고, 표적 분자에 결합하도록 구성되어진 하나 이상의 수용체를 포함하는, 키트.

### 청구항 33

제32항에 있어서, 염료를 더 포함하는 키트.

### 청구항 34

제33항에 있어서, 상기 염료는 에티디움 브로마이드(ethidium bromide), SYBR 그린, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 다이라이트 플로우어(DyLight Fluors), 그린 형광 단백질(GFP), TRIT (테트라메틸 로다민 이소티올), NBD (7-니트로벤즈-2-옥사-1, 3-디아졸), 텍사스 레드 염료, 프탈산(phthalic acid), 테레프탈산(terephthalic acid), 이소프탈산(isophthalic acid), 크레실 패스트 바이올렛(cresyl fast violet), 크레실 블루 바이올렛(cresyl blue violet), 브릴리언트 크레실 블루(brilliant cresyl blue), 파라아미노벤조산(para-aminobenzoic acid), 에리쓰로신(erythrosine), 비오틴(biotin), 디옥시제닌(digoxigenin), 5-카복시-4', 5'-디클로로-2', 7'-디메톡시 플루오레세인, TET (6-카복시-2', 4, 7, 7'-테트라클로로플루오레세인), HEX (6-카복시-2', 4, 4', 5', 7, 7'-헥사클로로플루오레세인), Joe (6-카복시-4', 5'-디클로로-2', 7'-디메톡시플루오레세인) 5-카복시-2', 4', 5', 7'-테트라클로로플루오레세인, 5-카복시플루오레세인, 5-카복시 로다민, 탐라(테트라메틸로다민), 6-카복시로다민, 록스(카복시-X-로다민), R6G (로다민 6G), 프탈로시아닌, 아조메틴, 시아닌(즉, Cy3, Cy3.5, Cy5), 크산틴(xanthines), 석시닐플루오레세인, N, N-디에틸-4- (5'-아조벤조트라이아졸일)-페닐아민 및 아미노아크리딘으로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는, 키트

### 청구항 35

샘플에 있는 표적 분자를 검출하는 방법으로,

하나 이상의 나노입자들과 상기 샘플을 접촉시키며, 상기 하나 이상의 나노입자들의 각각은, 자성 물질을 포함하는 코어, 상기 코어의 적어도 일부분을 덮는 코팅, 및 상기 하나 이상의 나노입자들에 결합하는 하나 이상의 제1 수용체들을 포함하고, 상기 수용체들은 상기 표적 분자에 결합하도록 구성되어지고;

기관에 상기 하나 이상의 나노입자들과 접촉된 상기 샘플을 제공하며, 상기 기관은 제1 금속성 물질로 형성된 표면을 포함하고, 하나 이상의 제2 수용체들이 상기 표적 분자에 결합하도록 구성되어 상기 표면에 결합되고;

상기 기관에 연결되지 않은 나노입자들을 제거하고;

상기 기관의 상기 표면에 염료를 제공하고;

상기 염료, 상기 나노입자 및 상기 기관을 모으기 위해서 상기 기관에 자기장을 인가하며, 상기 염료의 검출은 상기 표적 분자의 존재를 나타내도록 상기 자기장을 인가하는, 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 36

제35항에 있어서, 광 특성을 검출하는 것을 더 포함하는 표적 분자를 검출하는 방법.

### 청구항 37

제36항에 있어서, 상기 광 특성은 상기 염료를 상기 나노입자와 상기 기관의 상기 금속성 표면의 사이에 두는 것으로 인한 커플링 효과(coupling effect)인, 표적 분자를 검출하는 방법.

## 명세서

### 발명의 상세한 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 개시는 분자 검출을 위한 방법 및 장치에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 분자의 존재 또는 농도를 검출하기 위한 다양한 방법들이 개발되고 있다. 예를 들어, 생명 공학에서, DNA, RNA, 또는 단백질 분자를 검출하기 위한 다양한 방법들이 널리 사용된다. 특정한 검출 방법에서는, 마커(예를 들어, 형광 염료)들이 표적 분자들에 부착된다. 그 다음, 표적 분자들의 존재 또는 농도를 간접적으로 결정하기 위해 표적 분자들에 부착된 마커들이 검출된다. 이러한 방법의 예들로는, 유세포분류기(flow cytometry), 핵산 혼성화, DNA 서열분석, 핵산 증폭, 면역분석법(immunoassays), 조직 화학법(histochemistry), 및 살아있는 세포의 형광 분광법(living cells fluorescence spectroscopy) 및 라만 분광법(Raman spectroscopy)을 수반하는 기능 검사(functional assay)를 포함한다.

[0003] 몇몇 경우에는, 샘플에서 표적 분자의 농도가 낮을 수 있다. 이러한 경우에는, 전술한 방법들이 샘플에서 표적 분자의 존재를 검출하는데 적합하지 않을 수 있다. 게다가, 표적 분자에 마커를 부착하는 것은 시간 소모적일 수 있다.

#### 발명의 내용

[0004] 여기서 기술된 시스템, 방법 및 장치 각각은 여러 양태를 가지며, 이들 중 어느 하나의 양태가 바람직한 속성을 전적으로 나타내는 것은 아니다.

[0005] 비제한적 예로서의 하나의 양태는 샘플에서 표적 분자를 검출하는 방법을 포함한다. 이 방법은 샘플을 제1 금속성 물질로 형성된 표면을 포함하는 기관(substrate)과 접촉시키는 것을 포함하고, 샘플에 있는 표적 분자에 결합하도록 구성되어진 하나 이상의 제1 수용체들이 표면에 결합된다. 이 방법은 또한 기관 위에 하나 이상의 나노입자(nanoparticle)들을 도입하는 것을 포함한다. 나노입자들의 각각은, 코어, 이 코어의 적어도 일부분을 덮는 코팅, 및 하나 이상의 제2 수용체들을 포함하고, 여기서 코어는 자성 물질을 포함하고, 코팅은 제2 금속성 물질로 형성되며, 제2 수용체들의 각각은 나노입자에 결합되어 표적 분자에 결합하도록 구성된다. 몇몇 실시예에서, 이 방법은 기관의 표면에 연결되지 않은 나노입자들이 제거되고, 표적 분자(존재한다면)가 제1 수용체를 통해 기관의 표면에 결합된 상태로 남아 있도록, 기관으로부터 샘플을 제거하는 것을 더 포함한다. 이 방법은 또한 기관의 표면 위에 염료를 분산시키고, 염료, 나노입자 및 기관을 모으기 위해서 기관에 자기장을 인가하는 것을 포함하고, 여기서 염료의 검출은 표적 분자의 존재를 나타낸다.

[0006] 비제한적 예로서의 또 다른 양태는 분자 검출 장치를 포함한다. 이 장치는 금속성 표면을 포함하는 기관과, 이 금속성 표면에 부착된 하나 이상의 수용체들(여기서, 하나 이상의 수용체들의 각각은 표적 분자를 결합하도록 구성됨)과, 기관에 자기장을 제어 가능하게 인가하도록 구성되어진 자석을 포함한다.

[0007] 비제한적 예로서의 역시 또 다른 양태는 나노입자를 포함한다. 나노입자는 코어를 포함하고, 여기서, 코어는 자성 물질을 포함한다. 나노입자는 또한 코어의 적어도 일부분을 덮는 코팅을 포함하고, 여기서, 코팅은 금속성 물질로 형성된다. 나노입자는, 이 나노입자에 결합된 하나 이상의 수용체들을 더 포함하고, 여기서, 하나 이상의 수용체들은 표적 분자들에 결합하도록 구성된다. 자성 물질은 상자성(paramagnetic) 또는 강자성(ferromagnetic) 물질을 포함할 수 있다. 자성 물질은 유전체일 수 있다. 자성 물질은 금속 산화물을 포함할 수 있다. 금속 산화물은 산화철(iron oxide), 마그헤마이트(maghemite), 코발트 페라이트(cobalt ferrite), 마그네슘 페라이트(magnesium ferrite), 및 망간 페라이트(manganese ferrite)로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다. 금속성 물질은 귀금속일 수 있다. 귀금속은 금(Au) 및 은(Ag)으로 구성된 그룹으로부터 선택된 적어도 하나일 수 있다. 하나 이상의 수용체들은 항체, 리간드, 항원, 및 핵산으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0008] 비제한적 예로서의 역시 또 다른 양태는 샘플에서 표적 분자를 검출하는 방법을 포함한다. 이 방법은 샘플을 하나 이상의 나노입자들과 접촉시키는 것을 포함한다. 하나 이상의 나노입자들의 각각은 자성 물질을 포함하는 코어, 이 코어의 적어도 일부분을 덮는 코팅, 및 하나 이상의 나노입자들에 결합된 하나 이상의 제1 수용체들을

포함하고, 여기서 수용체들은 표적 분자에 결합하도록 구성되어진다. 이 방법은 또한 샘플/나노입자들을 기관과 접촉시키는 것을 포함한다. 기관은 제1 금속성 물질로 형성된 표면을 포함하고, 여기서 하나 이상의 제2 수용체들이 표적 분자에 결합하도록 구성되어 표면에 결합된다. 이 방법은 기관에 연결되지 않은 나노입자들을 제거하고, 염료를 기관의 표면에 접촉시키고, 염료, 나노입자 및 기관을 모으기 위해서 기관에 자기장을 인가하는 것을 더 포함하고, 여기서 염료의 검출은 표적 분자의 존재를 나타낸다.

[0009] 상술한 내용은 본 개시의 요약이기 때문에, 필요에 따라, 상세설명의 단순화, 일반화 및 생략을 포함하며, 결과적으로, 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 지닌 자는 이 요약이 단지 예시적인 것이며, 어떠한 제한을 두는 방식으로 의도된 것이 아님을 이해할 것이다. 본 개시에 설명된 장치들 및/또는 공정들 및/또는 대상들의 다른 양태, 특징 및 이점들은 본 개시의 교시로부터 명백해질 것이다. 이러한 요약은 아래의 상세한 설명에서 보다 자세히 설명되는 선택된 개념들을 간략화 된 방식으로 소개하기 위해 제공된다. 이러한 요약은 청구대상의 주요 특징들 또는 필수 특징들을 식별하는 것으로 의도된 것이 아니며, 또한 청구대상의 범위를 결정하는데 이용되는 것으로 의도되지 않는다.

### 발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0010] 본 개시의 상술한 특징 및 다른 특징들은 첨부된 도면과 함께 제공된 아래의 설명 및 첨부된 청구항으로부터 보다 명백해질 것이다. 도면이 본 개시의 따른 몇몇의 실시예들만을 나타내며, 본 개시의 범위를 제한하는 것으로 간주되지 않는다는 이해 하에서, 첨부된 도면을 이용하여 부가적인 세부사항 및 세부설명으로 본 개시를 설명한다.

[0011] 아래의 상세한 설명에서, 본 개시의 일부를 구성하는 첨부 도면이 참조된다. 첨부 도면에서, 문맥에서 다르게 기술하지 않는 한, 유사한 부호는 대체적으로 유사한 요소를 나타낸다. 아래의 상세한 설명, 도면, 및 청구항에 설명된 예시적인 실시형태들은 한정하기 위한 것이 아니다. 본 개시에 제시된 대상의 사상이나 범위를 벗어남이 없이 다른 실시예들이 구현될 수도 있고, 다른 변경들이 이루어질 수도 있다. 여기에 일반적으로 설명되고 첨부 도면에 도시된 바와 같이, 본 개시의 양태는, 명백하게 본 개시의 일부를 구성하고 형성하는 것들인, 다양한 다른 구성들로 배치되고, 대체되며, 결합되고, 설계될 수 있음을 쉽게 이해할 수 있을 것이다.

[0012] 이하의 상세한 설명은 특정한 구체 실시예에 관한 것이다. 그러나, 이 실시예들은 다수의 상이한 방법으로 변경될 수 있다. 이하의 설명으로부터 명백하게 이해되는 바와 같이, 이 실시예들은 다양한 장치들 및 방법들로 구현 또는 관련될 수 있다.

[0013] 실시예들은 표적 물질을 검출하기 위해 사용될 수 있는 방법 및 물질에 관한 것이다. 특히, 이 방법 및 물질은, 다른 기술들을 사용하는 경우에는 방사되는 낮은 신호로 인해 검출할 수 없었을, 매우 적은 양의 표적 물질을 검출하는데 사용될 수 있다. 이 방법 및 물질은 금속 기관과 금속 나노입자 사이에서의 염료 분자의 방사(emission)의 증대로 인하여, 적은 양의 표적 물질을 검출할 수 있다.

[0014] 한 양태에서, 샘플에서 표적 분자를 검출하는 방법이 제공된다. 이 방법은 샘플을 제1 금속성 물질로 형성된 표면을 포함하는 기관과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 샘플에 있는 표적 분자에 결합하도록 구성되어진 하나 이상의 제1 수용체들이 표면에 결합된다. 제1 수용체의 예는 항체, 항원, 리간드, 및 핵산을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0015] 이 방법은 또한 샘플에 하나 이상의 나노입자들을 도입하는 것을 포함할 수 있다. 나노입자들의 각각은, 코어, 이 코어의 적어도 일부분을 덮는 코팅, 및 하나 이상의 제2 수용체들을 포함한다. 코어는 자성 물질을 포함한다. 코팅은 제2 금속성 물질로 형성된다. 제2 수용체들의 각각은 나노입자에 결합되어 표적 분자에 결합하도록 구성되어진다. 제2 수용체의 예는 항체, 항원, 리간드, 및 핵산을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 제1 및 제2 수용체들은 동일할 수도 있고, 상이할 수도 있다.

[0016] 이 방법은 기관의 표면에 연결되지 않은 나노입자들이 제거되고, 표적 분자가 존재한다면 그 표적 분자가 제1 수용체를 통해 기관의 표면에 결합된 상태로 남아 있도록, 기관으로부터 샘플을 제거하는 것을 더 포함할 수 있다. 이 방법은 또한 기관의 표면 상에 염료를 분산시키는 것과 염료, 나노입자 및 기관을 모으기 위해서, 기관에 자기장을 인가하는 것을 포함할 수 있다. 염료의 검출은 표적 분자의 존재를 나타낸다.

[0017] 분자 검출 방법

[0018] 도 1a 내지 도 1f를 참조하여, 일 실시예에 따라 분자를 검출하는 방법이 이하에 기술될 것이다. 먼저, 도 1a에 도시된 바와 같이, 기관(110)이 제공된다. 일 실시예에서, 기관은 형광 염료의 형광성을 향상시킬 수 있는 물질

로 형성될 수 있다. 본 문서의 내용에서, 이와 같은 물질은 "형광성 향상 물질(fluorescence enhancing material)"로서 언급될 수 있다. 형광성 향상 물질의 예는, 금(Au) 또는 은(Ag)과 같은, 귀금속을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0019] 형광 염료가 형광성 향상 물질의 2개의 부분 사이에 끼어있는 경우, 염료의 형광성은 소위 "커플링 효과(coupling effect)"에 의해서 상당히 향상될 수 있다. 형광성 향상 물질의 2개의 관련된 부분에 의해 생성된 영역은 핫 스팟으로 칭할 수 있다. 형광성 향상 물질 및 핫 스팟의 상세설명은 예를 들어 (1) Bek 등의 "Fluorescence Enhancement in Hot Spots of AFM-Designed Gold Nanoparticles Sandwiches," 나노 레터 2008, Vol. 8, No. 2, 485-490 (2008년 1월 4일); (2) Zhang 등의 "Metal-Enhanced Single-Molecule Fluorescence on Silver Particle Monomer and Dimer: Coupling Effect between Metal Particles," 나노 레터 2007, Vol. 7, No. 7, 2101-2107 (2007년 6월 20일); 및 Nam 등의 "Nanoparticle-Based Bio-Bar Codes for the Ultrasensitive Detection of Proteins," 사이언스지, Vol. 301, 1884-1886 (2003년 7월 18일)에 기술되어 있다. 이 논문들의 개시 사항은 사용될 수 있는 금속 및 염료에 관련된 이 논문들의 개시 사항 및 향상된 형광성을 발생시키는 이 논문들의 방법을 제한 없이 포함하며, 인용에 의해 그 전체가 본 개시에 포함된다.

[0020] 또 다른 실시예에서, 기관(110)은 실리콘 또는 폴리디메틸실록산(PDMS)과 같은 비형광성 향상 물질로 형성된 판(plate)을 포함할 수 있다. 비형광성 향상 물질은 이하에 기술되는 바와 같이, 분자를 검출하는 동안에 사용되는 샘플과 반응하지 않는 임의의 적합한 고체 물질일 수 있다. 또 다른 실시예에서, 기관(110)은 샘플에 있는 분자들과의 비특정 결합(non-specific binding)을 방지하는 코팅을 포함할 수 있다. 이와 같은 실시예들에서, 기관(110)은 기관의 표면 상에 형광성 향상 물질로 형성된 층 또는 필름을 더 포함할 수 있다.

[0021] 기관(110)은 또한 도 1a에 도시된 바와 같이, 기관(110)의 표면(111)에 고정된 복수의 수용체들(120)을 포함할 수 있다. 기관(110)이 형광성 향상 물질의 판 및 층을 포함하는 실시예에서, 수용체들(120)은 형광성 향상 물질의 층에 고정될 수 있다. 수용체들(120)은 기관(110)의 표면(111)에 고정된 제1 단(120a)과, 하나 이상의 표적 분자들에 결합하도록 구성되어진 제2 단(120b)을 가질 수 있다. 수용체들(120) 각각의 제1 단(120a)은 기관(110)의 표면(111)에 부착될 수 있다. 수용체(120)가 티올기를 포함하는 실시예에서, 수용체는 티올기(-SH)를 사용하여 표면(111)에 직접 부착될 수 있다. 수용체(120)가 티올기가 아닌 아미노기(-NH<sub>2</sub>) 또는 카르복실기(-COOH)로 나타내어지는 기(group)를 포함하는 실시예에서, 티올기 및 카르복실기(-COOH) 또는 아미노기(-NH<sub>2</sub>)로 나타내어지는 기를 포함하는 연결기는, 표면(111)에 수용체를 부착하는데 사용될 수 있다.

[0022] 수용체(120)의 예는 항체, 리간드, 항원, 및 핵산을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 표적 분자의 실례는 생체 분자, 세포, 핵산, 항원, 항체, 압타머(aptamer), 단백질(protein), 효소(enzyme), 수용체, 생약(natural drug) 또는 합성 약물(synthetic drug), 합성 폴리머(synthetic polymer), 호르몬, 림포카인(lymphokine), 사이토카인(cytokine), 독소(toxin), 리간드, 합텐(hapten), 탄수화물(carbohydrate), 설탕, 올리고 펩티드(oligopeptide), 폴리 펩티드(polypeptide), 핵염기(nucleobase), 핵산 분자, 리포솜(liposome) 등을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 다른 실시예들에서, 표적 분자는 수용체에 의해 인식될 수 있는 임의의 유기 분자 또는 무기 분자 또는 폴리머를 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 수용체(120)의 밀도는 약  $2.5 \times 10^{13}/\text{m}^2$  내지 약  $2.5 \times 10^{15}/\text{m}^2$ , 또는 선택적으로 약  $10^{14}/\text{m}^2$  내지 약  $10^{15}/\text{m}^2$  일 수 있다. 특정 실시예에서, 수용체(120)의 밀도는 예를 들어, 약  $4 \times 10^{14}/\text{m}^2$  (즉, 50 nm x 50 nm 당 약 하나의 수용체), 또는 약  $10^{15}/\text{m}^2$  일 수 있다.

[0023] 샘플(130)이 도 1b에 도시된 바와 같이, 기관(110) 위에 및/또는 기관(110)에 제공된다. 샘플(130)은 물, 염수(saline), 완충액 등을 포함할 수 있다. 샘플(130)은 표적 분자를 포함할 수도 있고 포함하지 않을 수도 있다. 샘플(130)이 도 1b에 도시된 바와 같이 표적 분자들(140)을 함유하는 경우, 샘플(130)에서 표적 분자들(140)의 적어도 일부는 수용체(120)에 결합할 수 있다. 이 단계는 수용체(120)가 표적 분자들(140)에 결합하도록 하기에 충분한 기간 동안 지속될 수 있다. 이 기간은 약 30 초 내지 약 8분, 또는 선택적으로 약 1분 내지 약 7분일 수 있다. 이 기간은 예를 들어 약 3분 또는 약 5분일 수 있다.

[0024] 몇몇 실시예에서, 완충액에 있는 나노입자들(150)이 도 1c에 도시된 바와 같이 기관(110) 위의 샘플(130) 내로 제공된다. 완충액의 구성 및 pH는, 표적 분자들 및 이 표적 분자들의 결합 특성에 따라서, 폭넓게 변할 수 있다. 나노입자(150)는 약 10 nm 내지 약 300nm, 또는 선택적으로 약 20 nm 내지 약 200 nm 사이의 직경을 가질 수 있다. 직경은, 예를 들어 약 50 nm 또는 약 100 nm일 수 있다. 특정 실시예에서, 이 단계는 나노입자들(150)이 기관(110)의 표면(111) 가까이로 당겨지도록 기관(110)에 자기장을 인가하는 동안에 수행될 수 있다.

- [0025] 예시적인 실시예에서, 나노입자들(150)은 코어(151)와, 이 코어(151)의 적어도 일부분을 덮는 코팅(152)을 포함한다. 몇몇 실시예에서, 코어(151) 표면의 약 90% 내지 약 100%가 코팅(152)으로 덮여진다. 예를 들어, 코어(151)의 약 95% 또는 약 100%가 코팅(152)으로 덮여질 수 있다. 코어(151)는 자성(예컨대, 상자성 또는 강자성) 물질로 형성될 수 있다. 특정 실시예에서, 자성 물질은 또한 유전체일 수 있다. 이와 같은 자성 물질의 예는, 산화철[예를 들어, 자철광( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) 또는 마그네타이트( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ )], 코발트 페라이트( $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ ), 마그네슘 페라이트( $\text{MgFe}_2\text{O}_4$ ), 또는 망간 페라이트( $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ )와 같은 금속 산화물을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 코팅(152)은 금 또는 은과 같은 형광성 향상 물질로 형성될 수 있다. 일 실시예에서, 코팅(152)은 기관(110)의 물질과 동일한 물질로 형성될 수 있다. 다른 실시예에서, 코팅(152)은 기관(110)의 물질과 상이한 물질로 형성될 수 있다. 코팅(152)은 약 1 nm 내지 약 100 nm의 두께, 선택적으로는 약 5 nm 내지 약 50 nm의 두께를 가질 수 있다. 코팅(152)의 두께는 예를 들어 약 10 nm 또는 약 50 nm 일 수 있다. 나노입자들을 만드는 예시적인 방법들이, Xu 등의 "Magnetic Core/Shell  $\text{Fe}_{304}/\text{Au}$  and  $\text{Fe}_{304}/\text{Au}/\text{Ag}$  Nanoparticles with Tunable Plasmonic Properties." J.A.M. CHEM. SOC, 2007, 129, 8698-8699에 기술되어 있으며, 이 논문의 개시 사항은 인용에 의해 그 전체가 본 개시에 포함된다.
- [0026] 나노입자들(150)의 각각은 또한 적어도 하나의 수용체(155)를 포함할 수 있다. 수용체(155)는 코팅(152) 및/또는 코어(151)에 고정된 제1 단(155a)과, 하나 이상의 표적 분자들(140)에 결합하도록 구성되어진 제2 단을 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 수용체(155)의 제1 단(155a)은 수용체들(120)에 관하여 전술한 방식으로 코팅(152)에 부착될 수 있다. 임의의 실체(entity) 또는 물질이 표적 물질을 획득, 결합, 보호하거나 그렇지 않으면 인식 및 수용하기 위해서 수용체로서 사용될 수 있다. 수용체(155)의 예는, 항체, 리간드, 항원, 및 핵산을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 수용체는 특정한 항원에 결합하는 항체(또는, 그 반대), 탄수화물에 결합할 수 있는 렉틴(lectin)(또는 그 반대), 핵산-핵산, 아비딘(avidin)에 결합하는 비오틴(biotin)(또는 그 반대) 등 일 수 있다. 나노입자들(150)의 각각의 수용체(155)는 기관(110)에 고정된 수용체(120)의 물질과 동일하거나 상이할 수 있다. "수용체"로서 사용될 수 있는 물질의 실체 또는 카테고리의 다른 예들은, 단백질, 펩티드(peptide), 폴리펩티드, 펩 단편(Fab fragment), 약물, 소형 분자 화학 물질, 세포, 대사산물(metabolite), 효소, 분석 대상물(analyte), 안티리간드, 및 마커를 포함한다. 또한, 일부 양태들에서 수용체는 단일의 결합 상태에 제한될 필요가 없으며, 다수의 결합 상대들의 상호작용을 포함할 수 있다. 앞서 나열한 수용체의 카테고리 및 실체는 반드시 상호 배타적인 것이 아님을 이해해야 한다. 사실, 일부의 경우에, 특정 실체들은 몇몇 개별 카테고리 범위에 들 수 있고, 몇몇 카테고리들은 중첩될 수 있다.
- [0027] 일반적으로, "리간드"는 그 리간드의 몇몇 부분을 인식함으로써 특정하게 또는 비특정하게 상기 리간드에 결합하는 다른 분자(즉, 안티리간드)가 존재하는 임의의 분자로서 정의될 수 있다. "안티리간드"는 특정하게 또는 비특정하게 다른 분자(리간드)에 결합하는 임의의 분자로서 정의될 수 있다. 예를 들어, 안티리간드는 항체일 수 있고, 리간드는 특정하게 항체에 결합한 항원과 같은 분자일 수 있다. 또한, 리간드는 세포, 세포막, 세포기관 및 이들의 합성유사체로 구성될 수 있다. 여기서 사용되는 바와 같이, "핵산"이라는 용어는 단일 나선 형태 또는 이중 나선 형태 중 어느 하나의 형태를 갖는 디옥시리보뉴클레오타이드(deoxyribonucleotide) 또는 리보뉴클레오타이드 폴리머(ribonucleotide polymer)를 말하고, 자연적으로 발생하는 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 기능할 수 있는 천연 뉴클레오타이드의 유사체를 포함한다.
- [0028] 핵산은 예를 들어 상보적 서열 또는 대량 상보적 서열을 갖는 동일한 타입 또는 상이한 타입의 다른 핵산(즉, 디옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 또는 천연 뉴클레오타이드의 유사체)에 결합함으로써 수용체로서 작용할 수 있다. 또한, 핵산은 리보솜(ribosomes), 폴리메라아제(polymerase), 히스톤(histone), 자이라제(gyrase), 엑소뉴클리아제(exonuclease) 등과 같은, DNA 또는 RNA 결합단백질에 결합함으로써 수용체로서 작용할 수 있다.
- [0029] 여기서 사용되는 바와 같이, "폴리펩티드", "펩티드", 및 "단백질"이라는 용어들은 아미노산 잔기(amino acid residue)의 폴리머를 칭하기 위해서 호환성이 있게 사용될 수 있다. 또한, 이 용어들은 자연적으로 발생하는 아미노산 폴리머는 물론, 하나 이상의 아미노산 잔기가 변형되는 아미노산 폴리머 및/또는 자연적으로 발생하는 대응 아미노산의 인공 화학 유사체에 적용할 수 있다. 폴리펩티드 및 단백질은 예를 들어, 수용체, 항체, 항체 단편, 리간드, 신호전달 분자, 효소, 기관, 항원 및 에피토프(epitope)를 포함할 수 있다. 폴리펩티드, 펩티드 및 단백질은 친화력을 가진 결합 상대와 함께 특정하게 또는 비특정하게 결합함으로써 수용체로서 작용할 수 있다.
- [0030] 여기서 사용되는 바와 같이, "항체"라는 용어는 특정한 항원에 특정하게 결합할 수 있는 능력을 갖는 면역글로

불린 분자 또는 면역글로불린 분자의 단편을 의미할 수 있다. "항체"라는 용어는 전체 길이의 항체 분자뿐만 아니라, 항원 결합 능력을 보유하는 항체 분자들의 단편들도 의미할 수 있다. 특히, 여기서 사용되는 바와 같이, "항체"라는 용어는 전체 길이의 면역글로불린 분자뿐만 아니라, 활성 단편[F(ab')<sub>2</sub>, Fab, Fv, 및 Fd]과 같은 항원 결합 활성 단편들도 포함한다. 항체는 항원에 결합함으로써 수용체로서 작용할 수 있고, 또한 항원이 수용체로서 작용하는 경우 표적이 될 수도 있다.

[0031] "항원"이라는 용어는, 항원이 존재하는 경우에 세포성 항원-특이적 면역 반응 또는 체액성 항체 반응을 행하도록 호스트의 면역 시스템을 자극할 수 있는 하나 이상의 에피토프를 함유하는 분자를 포함할 수 있다. 항원은 스스로 또는 다른 분자와의 조합물로 존재하는 경우에 세포성 및/또는 체액성 반응을 유도할 수 있다. "에피토프"는 그 면역 특이성(immunological specificity)을 결정하는 항원 분자 또는 항원 복합체의 일부분이다. 에피토프는 항원의 본 정의의 범위 내에 있다. 항원은 예를 들어 항체에 또는 항체 단편에 결합함으로써 수용체로서 동작할 수 있다.

[0032] 여기서 사용되는 바와 같이, "효소"라는 용어는 다른 화합물 또는 "기관"에서 화학 반응의 활성 에너지를 줄이기 위해서 촉매제(catalyst)로서 작용하는 단백질을 칭할 수 있으나, 반응에서의 최종 생성물은 아니다. 예를 들어, 효소는 그 기관에 결합함으로써 수용체로서 작용할 수 있거나, 또는 기관이 효소에 결합함으로써 수용체로서 작용할 수 있다.

[0033] 여기서 사용되는 바와 같이, "분석물"은 존재, 구조, 결합 능력 등이 검출되거나 분석되는 분자 실체를 칭할 수 있다. 수용체로서 사용하기 위한 적합한 분석 대상물은, 항체, 항원, 핵산(예컨대, 천연 또는 합성 DNA, RNA, gDNA, cDNA, mRNA, tRNA), 렉틴, 설탕, 당단백질(glycoprotein), 수용체 및 이들의 동종 리간드(예컨대, 성장 인자와 이들의 관련 수용체들, 사이토카인과 이들의 관련 수용체들, 신호전달 분자와 이들의 수용체들), (조합 라이브러리(combinational libraries)에서 개발되고 저장된 합성 유사체 또는 천연 생성물 중 어느 하나로부터) 현존하는 제약 및 약(drug) 후보물질과 같은 소형 분자들, 대사 산물, 남용 약물(drugs of abuse), 이들의 신진 대사의 부산물, 비타민 및 다른 천연 발생 화합물 및 합성 화합물과 같은 보인자(co-factor), 산소, 및 생리적인 체액에서 발견되는 다른 가스들, 세포, 파아지(phage), 바이러스, 세포 구성물(cellular constituents), 세포막 및 관련된 구조, 식물성 및 동물성 유래의 다른 천연 생성물, 및 다른 부분적 또는 완전한 합성 생성물을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 분석 대상물은 수용체의 표적일 수 있고, 몇몇 경우에는 수용체로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 소형 분자, 약물, 대사산물, 설탕 등과 같은 분석 대상물들이 예를 들어 수용체, 송로(channel), 리간드를 결합할 수 있다.

[0034] 샘플(130)이 표적 분자들(140)을 포함하는 경우, 나노입자들(150)의 수용체들(155)은 표적 분자들(140)에 결합할 수 있다. 나노입자들(150)의 수용체들(155)의 적어도 일부는 도 1c에 도시된 바와 같이, 기관(110)에 고정된 수용체들(120)에 결합되어 있는 표적 분자들(140)에 결합할 수 있다. 이와 같이, 특정 나노입자들(150)은 표적 분자들(140)을 경유하여 기관(110)에 연결될 수 있다. 이 단계는 수용체들(155)이 표적 분자들(140)에 결합하도록 하기에 충분한 기간 동안 지속될 수 있다. 이 기간은 약 30 초 내지 약 8분이거나, 선택적으로는 약 1분 내지 약 7분일 수 있다. 이 기간은 예를 들어 약 5분일 수 있다.

[0035] 샘플(130)은 기관(110)위로부터 제거된다. 일 실시예에서, 기관(110)의 상부 표면은 연결되지 않은 나노입자들을 제거하고 연결된 나노입자들은 기관(110) 위에 보유하기 위해서 더욱 세척된다. 일 실시예에서, 기관(110)의 상부 표면은 약 5 내지 9의 pH를 갖는 완충액을 이용하여 반복적으로 세척될 수 있다. 그 결과, 도 1d에 도시된 바와 같이, 연결된 나노입자들(150)만이 기관(110) 위에 남는다.

[0036] 몇몇 실시예에서, 염료를 함유하는 용액이 기관(110)의 표면(111) 상에 적용되거나 제공되고(예컨대, 확산 또는 분사 또는 접촉), 건조되기 위해서, 예를 들어 도 1e에 도시된 바와 같이 염료 부분(160)을 분산시킨다. 염료는 건조되거나, 또는 건조되지 않고 사용될 수 있다. 특정한 실시예에서, 염료 부분(160)의 적어도 하나는 단일 염료 분자에 의해서 형성될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 이 단계는 기관(110)과의 접촉으로부터 샘플(130)을 제거하기 전의 시점에서 수행될 수 있다.

[0037] 일 실시예에서, 염료는 형광 분광법에 사용될 수 있는 형광 염료일 수 있다. 형광 염료의 예로는, 에티디움 브로마이드(ethidium bromide), SYBR 그린, 플루오레세인 이소티오시아네이트(fluorescein isothiocyanate, FITC), (썬모피셔 사이언티픽사, 월샘사, MA사로부터 이용 가능한) 다이라이트 플로우어(DyLight Fluors), 그린 형광 단백질(GFP) 등을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 당업자는 임의의 다른 적합한 형광 염료가 또한 이 실시예에 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 용액은, 염료 부분(160)에 의해 방사되는 형광이 맨눈에 의해 검출할 수 없을 정도로, 비교적 낮은 염료 농도를 가질 수 있다. 일 실시예에서, 염료 부분(160)의 밀도는, 염

료 분자가 약 1 nm의 크기를 가질 경우 약  $10^{16}$  분자/ $m^2$  내지 약  $5 \times 10^{18}$  분자/ $m^2$  일 수 있다. 다른 실시예에서, 염료 부분(160)의 밀도는, 약  $10^{16}$  분자/ $m^2$  내지 약  $10^{18}$  분자/ $cm^2$ , 선택적으로는 예를 들어 약  $5 \times 10^{17}$  분자/ $m^2$  일 수 있다.

[0038] 몇몇 실시예에서, 자기장(170)이 자석(180)에 의하여 기관(110)에 인가된다. 자기장(170)은 도 1f에 도시된 바와 같이 기관(110)의 표면(111)으로 나노입자들(150)을 당기는 역할을 한다. 자기장은 약 0.001 T 내지 약 100 T의 크기를 가질 수 있고, 선택적으로는 약 0.01 T 내지 약 10 T, 또는 선택적으로는 예를 들어 약 5 T의 크기를 가질 수 있다. 다른 실시예에서, 자기장(170)은 전자석에 의해 발생될 수 있다.

[0039] 도 1f에 도시된 바와 같이, 기관(110)에 나노입자(150)를 연결하는 표적 분자(140)가 존재하는 경우, 핫 스팟은 기관(110) 가까이로 나노입자(150)를 당김으로서 생성될 수 있다. 따라서, 나노입자(150)와 기관(110)에 의해 끼어있는 염료 부분(160)의 형광성은, 예를 들어 약 1.1 내지 100배 만큼 향상될 수 있다. 일 실시예에서, 염료 부분(160)의 형광성은 자기장의 인가가 없는 경우 직접적인 시각화에 의해 검출될 수 없지만, 향상된 형광성은 직접적인 시각화(예를 들어, 맨눈에 의한 관찰)에 의해 검출될 수 있다. 다른 실시예에서, 향상된 형광성이 맨눈에 의해 검출될 수 없더라도, 형광 검출기가 향상된 형광성을 감지하는데 사용될 수 있다.

[0040] 도 2a 내지 도 2f를 참조하여, 다른 실시예에 따른 분자 검출 방법이 이하에 기술될 것이다. 먼저, 기관(110)이 도 2a에 도시된 바와 같이 제공된다. 기관(110)은 표면(111)과 이 표면(111)에 부착된 복수의 수용체들(120)을 포함한다. 수용체들(120)은 기관(110)의 표면(111)에 고정된 제1 단(120a)과, 하나 이상의 표적 분자들에 결합하도록 구성되어진 제2 단(120b)을 가질 수 있다. 기관(110)의 다른 세부사항은 도 1a와 관련하여 기술한 바와 같을 수 있다.

[0041] 샘플(130)은 도 2b에 도시된 바와 같이 나노입자들(150)과 혼합된다. 샘플(130)은 물, 염수, 완충액 등을 함유할 수 있다. 나노입자들(150)은 약 10 nm 내지 약 50 nm의 직경을 가질 수 있다. 예시적인 실시예에서, 나노입자들(150)의 각각은 코어(151)와, 이 코어(151)의 적어도 일부분을 덮는 코팅(152)을 포함한다. 나노입자들(150)의 상세설명은 도 1c와 관련하여 기술한 바와 같을 수 있다.

[0042] 나노입자들(150)의 각각은 또한 적어도 하나의 수용체(155)를 포함할 수 있다. 수용체(155)는 코팅(152) 및/또는 코어(151)의 표면에 고정된 제1 단(155a)과, 하나 이상의 표적 분자(140)에 결합하도록 구성되어진 제2 단을 포함할 수 있다. 나노입자(150)의 각각의 수용체(155)는 기관(110)에 고정된 수용체(120)의 재료와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0043] 샘플(130)은 표적 분자를 함유하거나 함유하지 않을 수도 있다. 샘플(130)이 도 2b에 도시된 바와 같이 표적 분자(140)를 함유하면, 샘플(130)에서 적어도 일부의 표적 분자들(140)이 나노입자들(150)의 수용체들(155)에 결합할 수 있다. 이 단계는 표적 분자들(140)이 수용체들(155)에 결합하도록 하기에 충분한 기간 동안 교반(stirring or agitation)이 있거나 없이 수행될 수 있다. 일 실시예에서, 이 기간은 약 30초 내지 약 10분이거나, 예를 들어 선택적으로는 약 30초 내지 5분일 수 있다. 이 기간은 예를 들어 약 3분 또는 약 5분일 수 있다. 이 단계는 약 5℃ 내지 약 70℃의 온도에서 수행되고, 선택적으로는 약 5℃ 내지 약 40℃에서 수행될 수 있다. 예를 들어, 온도는 5℃ 또는 약 25℃ 일 수 있다.

[0044] 도 2b에 도시된 단계로부터 형성된 혼합물이, 도 2c에 도시된 바와 같이 기관(110)에 제공된다. 몇몇 실시예에서, 기술한 혼합은 기관의 존재 하에서 수행될 수 있다. 예시적인 실시예에서, 샘플(130)에서 나노입자들(150)이 기관(110)의 표면(111)을 향하여 끌려가도록, 자석(180)에 의해 자기장(170)이 인가된다. 이는 기관(110)의 수용체(120)가 나노입자(150)에 결합되어 있는 표적 분자들에 결합하는 것을 용이하게 한다.

[0045] 샘플(130)이 표적 분자(140)를 포함하면, 기관(110)의 수용체들(120)은 표적 분자(140)에 결합할 수 있다. 기관(110)의 수용체들(120)의 적어도 일부는 도 2c에 도시된 바와 같이 나노입자들(150)의 수용체들(155)에 결합되어 있는 표적 분자들(140)에 결합할 수 있다. 이와 같이, 특정 나노입자들(150)은 표적 분자들(140)을 경유하여 기관(110)에 연결될 수 있다. 이 단계는 수용체들(120)이 표적 분자들(140)에 결합하도록 하기에 충분한 기간 동안 지속될 수 있다. 이 기간은 약 2분 내지 약 8분, 또는 약 3분 내지 약 6분일 수 있다. 예를 들어, 이 기간은 선택적으로 약 5분일 수 있다.

[0046] 자기장이 없으면 샘플(130)은 기관(110)으로부터 제거된다. 일 실시예에서, 기관(110)의 표면은, 연결된 나노입자들이 기관위에 존재하도록 하면서, 연결되지 않은 나노입자들을 제거하기 위해서 더욱 세척된다. 그 결과, 도 2d에 도시된 바와 같이, 연결된 나노입자들(150)만이 기관(110) 위에 남는다.

- [0047] 염료를 포함하는 용액이 기관(110)의 표면(111) 상에 적용되고, 확산되며 선택적으로는 건조되어서, 도 2e에 도시된 바와 같이 염료 부분(160)들이 드문드문하게 분포되도록 한다. 특정한 실시예에서, 염료 부분들(160)중 적어도 하나는 단일 염료 분자에 의해서 형성될 수 있다. 다른 실시예에서, 이 단계는 기관(110)위로부터 샘플(130)을 제거하기 전에 수행될 수 있다. 이 단계의 상세설명은 도 1e와 관련하여 전술한 바와 같을 수 있다.
- [0048] 자기장(170)은 자석(180)에 의하여 기관(110)에 선택적으로 다시 인가된다. 자기장(170)은 도 2f에 도시된 바와 같이 기관(110)의 표면(111)으로 나노입자들(150)을 당기는 역할을 한다. 다른 실시예들에서, 자기장(170)은 전 자석에 의해 발생될 수 있다.
- [0049] 도 1f에 도시된 바와 같이, 기관(110)에 나노입자(150)를 연결하는 표적 분자(140)가 존재하는 경우, 핫 스팟은 기관(110) 가까이로 나노입자(150)를 당김으로서 생성될 수 있다. 이와 같은 핫 스팟은 금속성 표면이 예를 들어 약 5 nm 이하의 거리로 서로 가까이 위치하는 경우에 생성될 수 있다. 핫 스팟의 상세설명은 예를 들어 (1) Bek 등의 "Fluorescence Enhancement in Hot Spots of AFM-Designed Gold Nanoparticles Sandwiches," 나노 레터 2008, Vol. 8, No. 2, 485-490 (2008년 1월 4일)에 기술되어 있다. 따라서, 나노입자(150)와 기관(110)에 의해 끼어있는 염료 부분(160)의 형광성은 향상될 수 있다. 일 실시예에서, 염료 부분(160)의 형광성은 자기장의 인가가 없는 경우 맨눈에 의해 검출될 수 없으나, 향상된 형광성은 맨눈에 의해 검출될 수 있다. 다른 실시예들에서, 향상된 형광성이 맨눈에 의해 검출될 수 없더라도, 형광 검출기가 향상된 형광성을 감지하는데 사용될 수 있다.
- [0050] 다른 실시예에서, 전술한 실시예들은 라만 분광법에 적용될 수 있다. 예를 들면, 이 실시예는 표면 증강 라만 분광법(SERS)에 적용될 수 있다. SERS의 상세설명은 Talley 등의 "Surface-Enhanced Raman Scattering from Individual Au Nanoparticles and Nanoparticle Dimer Substrates," 나노 레터 2005, Vol. 5, No. 8, 1569-1574 (2005년 6월 28일)에 기술되어 있고, 이 논문의 개시 사항은 인용에 의해 그 전체가 본 개시에 포함된다.
- [0051] 일 실시예에서, 기관은 도 1a와 관련하여 전술한 바와 같이 제공된다. 샘플은 도 1b와 관련하여 전술한 바와 같이 기관 위에 제공된다. 나노입자들은 도 1c와 관련하여 전술한 바와 같이 기관 위의 샘플에 제공된다. 결합되지 않은 샘플은 기관 위로부터 제거된다.
- [0052] 라만 활성 분자들을 포함하는 용액이 기관의 표면 상에 확산되고 건조되어서, 도 1e와 관련하여 전술한 바와 같이, 라만 활성 분자들이 드문드문하게 분포된 방식으로 남겨진다. 라만 활성 분자의 예는, TRIT (테트라메틸 로다민 이소티올), NBD (7-니트로벤즈-2-옥사-1, 3-디아졸), 텍사스 레드 염료, 프탈산(phthalic acid), 테레프탈산(terephthalic acid), 이소프탈산(isophthalic acid), 크레실 패스트 바이올렛(cresyl fast violet), 크레실 블루 바이올렛(cresyl blue violet), 브릴리언트 크레실 블루(brilliant cresyl blue), 파라아미노벤조산(para-aminobenzoic acid), 에리쓰로신(erythrosine), 비오틴(biotin), 디옥시제닌(digoxigenin), 5-카복시-4', 5'-디클로로-2', 7'-디메톡시 플루오레세인, TET (6-카복시-2', 4, 7, 7'-테트라클로로플루오레세인), HEX (6-카복시-2', 4, 4', 5', 7, 7'-헥사클로로플루오레세인), Joe (6-카복시-4', 5'-디클로로-2', 7'-디메톡시플루오레세인) 5-카복시-2', 4', 5', 7'-테트라클로로플루오레세인, 5-카복시플루오레세인, 5-카복시 로다민, 탐라(테트라메틸로다민), 6-카복시로다민, 록스(카복시-X-로다민), R6G (로다민 6G), 프탈로시아닌, 아조메틴, 시아닌(즉, Cy3, Cy3.5, Cy5), 크산틴(xanthines), 석시닐플루오레세인, N, N-디에틸-4- (5'-아조벤조트라이아졸 일)-페닐아민 및 아미노아크리딘을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 이들 및 다른 라만 활성 분자들은 상업적 소스(예컨대, Molecular Probes사, Eugen사, OR사)로부터 얻어질 수 있다.
- [0053] 자기장이 도 1f와 관련하여 전술한 바와 같이, 기관에 제공된다. 도 1f에 도시된 바와 같이, 기관에 나노입자를 연결하는 표적 분자가 존재하는 경우, 핫 스팟은 기관 가까이로 나노입자를 당김으로서 생성될 수 있다. 그러면, 라만 산란을 위한 레이저가 기관 상으로 조사된다. 나노입자와 기관에 의해 끼어있는 염료 부분은, 강화된 라만 산란을 제공할 수 있다.
- [0054] 라만 분광법에 대한 또 다른 실시예에서, 기관은 도 2a와 관련하여 전술한 바와 같이 제공된다. 샘플은 도 2b와 관련하여 전술한 바와 같이 나노입자들과 혼합된다. 샘플은 도 2c와 관련하여 전술한 바와 같이 기관 위에 제공된다. 샘플은 도 2d와 관련하여 전술한 바와 같이 기관 위로부터 제거된다.
- [0055] 라만 활성 분자들을 포함하는 용액이 기관의 표면 상에 확산되고 건조되어서, 도 2e와 관련하여 전술한 바와 같이, 라만 활성 분자들이 드문드문하게 분포된 방식으로 남겨진다. 자기장이 도 2f와 관련하여 전술한 바와 같이, 기관에 제공된다. 도 2f에 도시된 바와 같이, 기관에 나노입자를 연결하는 표적 분자가 존재하는 경우, 핫 스팟은 기관 가까이로 나노입자를 당김으로서 생성될 수 있다. 그러면, 레이저가 기관 상으로 조사된다. 나

노입자와 기관에 의해 끼어있는 라만 활성 분자들은 강화된 라만 산란을 제공할 수 있다.

[0056] 분자 검출을 위한 시스템 및 장치

[0057] 도 3을 참조하여, 분자 검출 시스템에 관한 일 실시예가 이하에 기술될 것이다. 도시된 시스템(300)은 분자 검출기(310), 저장기(320), 제1 도관(330), 및 제2 도관(340)을 포함한다. 또한, 분자 검출기(310)는 "분자 센서"로 칭해질 수 있다. 분자 검출기(310)는 제1 도관(330)을 경유하여 저장기(320)와 유체연동된다. 분자 검출기(310)는 제2 도관(340)을 통하여 유체를 처분할 수 있다. 도관들(330, 340)은 (도시되지 않은) 밸브를 갖출 수 있다. 밸브의 제어는 예컨대, 수동으로, 자동으로, 또는 원격으로 제어되는 것을 포함할 수 있다.

[0058] 저장기(320)는 샘플을 포함할 수 있고, 제1 도관(330)을 통하여 검출기(310)에 샘플을 제공할 수 있다. 검출기(310)는 도 1a 내지 도 1f 또는 도 2a 내지 도 2f와 관련하여 전술한 방법에 따라 표적 분자들을 검출하도록 구성될 수 있다. 도시된 실시예에서, 검출기(310)는 형광 검출기이다. 다른 실시예들에서, 검출기(310)는 또한 라만 분광법용으로 적용될 수 있다. 샘플이 검출기(310)에 의해서 관독된 이후에, 샘플은 제2 도관(340)을 통해 처분될 수 있다.

[0059] 도 4를 참조하여, 분자 검출 장치의 일 실시예가 이하에 기술될 것이다. 이 장치는 도 3의 시스템(300)에서 검출기(310)의 역할을 할 수 있다. 도시된 장치(400)는 기관(410), 측벽(415), 전자석(420), 제1 도관(430), 제2 도관(440), 제1 밸브(451), 및 제2 밸브(452)를 포함한다. 기관(410) 및 측벽(415)은 분자를 검출하는 동안에 샘플을 위한 컨테이너(401)를 형성할 수 있다. 기관(410)의 상세설명은 도 1a와 관련하여 전술한 바와 같을 수 있다.

[0060] 측벽(410)은 입구(411)와 출구(412)를 포함한다. 입구(411)는 제1 도관(430)과 유체연동된다. 출구(412)는 제2 도관(440)과 유체 연동된다. 제1 도관(430)은 제1 밸브(451)를 갖추고, 그 제1 밸브(451)를 통하는 유체 흐름을 개폐하거나 제어한다. 제2 도관(440)은 제2 밸브(452)를 갖추고, 그 제2 밸브(452)를 통하는 유체 흐름을 개폐하거나 제어한다.

[0061] 전자석(420)은 도 1f와 관련하여 전술한 방식으로 나노입자들이 기관(410)에 부착될 수 있도록 실질적으로 기관(410) 전역에 자기장을 인가하도록 위치되고, 방향지어지며, 구성되어진다. 전자석(420)은 전원(427)에 전자석(420)을 선택적으로 접속할 수 있도록 하는 스위치(425)를 갖출 수 있다.

[0062] 일 실시예에서, 동작 중에, 샘플이 도 1b와 관련하여 전술한 바와 같이, 제1 도관(430)과 입구(411)을 통하여 기관(410) 위에 제공된다. 이어서, 나노입자들이 도 1c와 관련하여 전술한 바와 같이 기관(410) 위의 샘플 내로 제공된다. 나노입자는 (도시되지 않은) 다른 도관을 통해서 제공될 수 있다. 샘플은 출구(412)와 제2 도관(440)을 통해서 기관(410) 위로부터 제거된다.

[0063] 다음으로, 염료를 포함하는 용액이 컨테이너(401)의 상부를 통해 제공되고, 기관(410)의 표면 상에서 확산 및 건조되어, 도 1e와 관련하여 전술한 바와 같이, 염료 부분을 드문드문하게 분포되는 방식으로 남겨둔다. 이 실시예에서, 염료는 형광 염료일 수 있다. 다른 실시예들에서, 라만 활성 분자들이 염료 대신에 사용될 수 있다.

[0064] 이어서, 도 1f 및 도 2f와 관련하여 전술한 바와 같이, 전자석(420)에 의해 자기장이 기관에 제공된다. 도 1f 및 도 2f에 도시된 바와 같이, 기관(410)에 나노입자를 연결하는 표적 분자가 존재하는 경우, 기관(410) 가까이로 나노입자를 당김으로서 핫 스팟이 생성될 수 있다. 따라서, 나노입자와 기관에 의해 끼어있는 염료 부분은, 강화된 형광성 또는 라만 산란을 제공할 수 있다. 형광성 또는 라만 산란은 분광계에 의해 검출될 수 있다. 당업자는 분광계가 형광 또는 라만 산란을 검출하기 위해 적합한 위치에 위치될 수 있음을 이해할 것이다. 도시된 실시예에서, 전술한 단계들은 컴퓨터 또는 마이크로프로세서의 제어에 의해 자동적으로 수행될 수 있다. 다른 실시예에서, 장치가 도 2a 내지 도 2f와 관련하여 전술한 방법에 따라서 동작할 수 있다. 당업자는 장치의 구성 및 동작이 응용예에 따라서 폭넓게 변할 수 있음을 이해할 것이다.

[0065] 또 다른 실시예에서, 분자의 검출을 위한 키트가 제공될 수 있다. 키트는 분자 검출 장치를 포함할 수 있다. 장치는 금속성 표면, 이 금속성 표면에 부착된 하나 이상의 수용체들, 및 기관에 자기장을 제어 가능하게 인가하도록 구성되어진 자석을 포함하는 기관을 포함한다. 하나 이상의 수용체들의 각각은 표적 분자에 결합하도록 구성되어진다. 기관의 상세설명은 도 1a에 관하여 전술한 바와 같을 수 있다. 하나 이상의 수용체들의 상세설명은 도 1a의 수용체(120)에 관하여 전술한 바와 같을 수 있다. 자석의 상세설명은 도 1f의 자석(180)에 관하여 전술한 바와 같을 수 있다.

[0066] 또한, 키트는 코어; 이 코어의 적어도 일부분을 덮는 코팅; 나노입자에 결합된 하나 이상의 수용체들을 포함하

는 하나 이상의 나노입자들을 포함할 수 있다. 코어는 자성 물질을 포함한다. 코팅은 금속성 물질로 형성된다. 하나 이상의 수용체들은 표적 분자에 결합하도록 구성되어진다. 나노입자의 상세설명은 도 1c의 나노입자(150)에 관하여 전술한 바와 같을 수 있다. 일 실시예에서, 키트는 또한 염료(예를 들어, 형광 염료) 또는 라만 활성 분자를 포함할 수 있다.

[0067] 전술한 실시예들은 형광 또는 라만 산란에 의한 분자 검출의 내용부분에 기술되어 있다. 그러나, 당업자는 실시예들이 핫 스팟에서 커플링 효과에 의해 향상될 수 있는 방식을 이용하는 임의의 타입의 분광법[예를 들면, 형광 공명 에너지 전달(FRET) 또는 양자점을 방사하는 형광을 사용하는 분광법들]에 적용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0068] 전술한 방법 및 장치들은 다양한 응용예에서 비교적 낮은 농도의 분자의 검출에 적용될 수 있다. 예를 들어, 이 방법은 화학적, 생물학적, 또는 약학적인 조사, 또는 질병 진단에서 바이오센서로서 사용될 수 있다.

[0069] 전술한 실시예 중 적어도 일부에서, 실시예에 사용되는 임의의 요소는, 상호간의 교체가 실행 불가능한 것이 아닌 한, 다른 실시예에 상호 교환하여 사용될 수 있다. 전술한 방법의 단계들은 결합되거나, 분리되거나, 또는 생략될 수 있고, 또는 추가의 단계들이 추가될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 당업자라면 본 실시예들의 범위로부터 벗어나지 않고서 전술한 방법 및 구조에 다양한 기타 생략, 추가 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0070] 본 개시를 위해, 실시예들의 특정 양태, 이점 및 신규 특징이 본 명세서에 기술된다. 이러한 모든 이점이 임의의 특정 실시예에 따라 반드시 달성될 수 있는 것은 아님을 이해하여야 한다. 따라서, 예를 들어 당업자라면, 일부 실시예는, 본 명세서에서 교시되거나 제안되었을 수 있는 다른 이점을 반드시 달성해야 할 필요 없이, 본 명세서에 교시된 하나의 이점 또는 이점 그룹을 달성하는 방식으로 구현되거나 수행될 수 있음을 알 것이다.

[0071] 여기에 기술된 청구 대상은 때때로 상이한 요소들 내에 포함되거나 결합되는 상이한 요소들을 나타낸다. 이렇게 묘사된 구조는 단지 예시적인 것이며, 실제로는 동일한 기능을 달성하는 많은 다른 구조가 구현될 수 있음을 이해할 것이다. 개념적으로, 동일한 기능을 달성하기 위한 요소들의 임의의 배열이 원하는 기능을 달성하기 위해서 효과적으로 "연관/회합된다(associated)". 따라서, 여기에서 특정 기능을 달성하기 위해 조합된 임의의 두 개의 요소들이, 원하는 기능을 달성하기 위해서, 구조들이나 매개하는 요소들과 상관없이, 서로 "연관/회합된다고(associated with)" 볼 수 있다. 유사하게, 이렇게 연관된 임의의 두 개의 요소들은 또한 원하는 기능을 달성하기 위해, 서로 "작동 가능하게 연결되거나(operably connected)", "작동 가능하게 결합(operably coupled)"된 것으로 볼 수 있으며, 이렇게 연관될 수 있는 임의의 두 개의 요소들은 원하는 기능을 달성하기 위해 서로 "작동 가능하게 결합 가능한(operably couplable)" 것으로 볼 수 있다. 작동 가능하게 결합 가능한 것들의 특정 예들은 물리적으로 대응 가능한 요소들 및/또는 물리적으로 상호작용하는 요소들 및/또는 무선으로 상호작용 가능한 요소들 및/또는 무선으로 상호작용하는 요소들 및/또는 논리적으로 상호작용하는 요소들 및/또는 논리적으로 상호작용 가능한 요소들을 포함하되, 이에 한정되지 않는다.

[0072] 본 개시에서 실질상 임의의 복수 및/또는 단일 용어의 사용에 대해서는, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 지닌 자라면 문맥 및/또는 응용예에 적절하도록, 복수를 단수로 및/또는 단수를 복수로 해석할 수 있다. 다양한 단수/복수의 변경은 명료화를 위하여 본 개시에서 명시적으로 기술될 수도 있다.

[0073] 일반적으로 본 개시, 특히 첨부된 청구항들 (예를 들어, 첨부된 청구범위의 본체부)에 사용된 용어는 일반적으로 "개방형" 용어로서 의도된 것임을 해당 기술분야에서 통상의 지식을 지닌 자는 이해할 것이다 (예를 들어, 용어 "포함하는(including)"은 "포함하지만 이로 한정되는 것은 아닌"으로 해석되어야 하며, 용어 "갖는(having)"은 "적어도 가지는"것으로 해석되어야 하며, 용어 "포함한다(includes)"는 "포함하지만 이에 한정되는 것은 아닌" 등으로 해석되어야 함). 도입된 청구항 기재에 대해 특정한 개수가 의도되는 경우에 그러한 의도는 청구항에 명시적으로 기재될 것이며, 그러한 기재가 없는 경우는 그러한 의도가 존재하지 않음을 해당 기술분야에서 통상의 지식을 지닌 자라면 또한 이해할 것이다. 예를 들어, 이해를 돕기 위해, 다음에 첨부된 청구항은 청구항 기재를 도입하기 위해, 도입 어구 "적어도 하나(at least one)"와 "하나 이상(one or more)"를 사용할 수 있다. 그러나, 이러한 어구의 사용은, 동일한 청구항이 도입 어구 "하나 이상" 또는 "적어도 하나" 및 특정 숫자를 언급하지 않는 경우에도, 이러한 도입된 청구항 기재를 포함하는 임의의 특정 청구항이 이러한 기재 하나만을 포함하는 실시예들로 한정되는 것을 의미하는 것으로 해석되어서는 안되며(예를 들어, 특정 숫자가 언급되지 않은 경우, 통상적으로 "적어도 하나" 또는 "하나 이상"을 의미하는 것으로 해석되어야 함); 청구항 기재를 도입하는데 사용되는 정관사의 이용에 대해서도 동일하게 해석되어야 한다. 부가적으로, 특정한 개수로 도입된 청구항 기재가 명시적으로 언급되는 경우에도 해당 기술분야에서 통상의 지식을 지닌 자는 이러한 기재가 일

반적으로 적어도 기재된 개수를 의미하는 것으로 해석하여야 함을 인식할 것이다 (예를 들어, 다른 수식어구 없이 "두 개의 기재 (two recitations)"의 있는 그대로의 기재는 일반적으로 적어도 두 개의(at least two) 기재들 또는 둘 이상(two or more)의 기재들"을 의미함). 또한, "A, B 및 C 등 중 적어도 하나"와 유사한 약속이 사용되는 예들에서, 일반적으로 이러한 구성은 해당 기술분야에서 통상의 지식을 지닌 자가 이러한 약속을 이해하는 방식으로 의도된다(예, "A, B 및 C 중 적어도 하나를 가진 시스템"은 A만을 가지거나, B만을 가지거나, C만을 가지거나, A와 B 모두를 가지거나, A와 C 모두를 가지거나, B와 C 모두를 가지거나, A, B 및 C 모두를 가지는 시스템들을 포함하되, 이에 한정되지는 않는다.). "A, B 또는 C 등 중 적어도 하나"와 유사한 약속이 사용되는 예들에서, 일반적으로 이러한 구성은 이러한 약속이 해당 기술분야에서 통상의 지식을 지닌 자가 이해하는 방식으로 의도된다 (예, "A, B 또는 C 중 적어도 하나를 가진 시스템"은 A만 가지거나, B만 가지거나, C만 가지거나, A와 B 모두를 가지거나, A와 C 모두를 가지거나, B와 C 모두를 가지거나 및/또는 A, B, C 모두 등을 갖는 시스템들을 포함하되, 이에 한정되지 않음). 또한, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 지닌 자는, 둘 또는 그 이상의 택일적 용어들을 제시하는 사실상 임의의 이접적 접속(disjunctive) 단어 및/또는 어구가, 상세한 설명, 청구항 또는 도면에서, 그러한 용어들 중 하나, 그러한 용어들 중 어느 하나, 또는 그러한 용어 둘 모두를 포함하여 구성될 수 있는 것으로 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 어구 "A 또는 B"는 "A" 또는 "B" 또는 "A" 및 "B"의 가능성들을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0074] 다양한 양태들과 실시예들이 개시되었지만, 다른 양태들 및 실시예들 또한 해당 기술분야에서 통상의 지식을 지닌 자에게 명백할 것이다. 본 개시의 다양한 양태들과 실시예들은 단지 예시하기 위한 것이고 한정을 의도하지는 않으며, 진정한 범위와 사상은 이하의 청구항에 의해 표시된다.

### 도면의 간단한 설명

[0075] 도 1a 내지 도 1f는 분자 검출 방법의 예시적인 실시예이다.

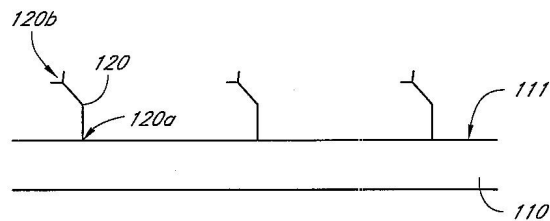
[0076] 도 2a 내지 도 2f는 분자 검출 방법의 다른 예시적인 실시예이다.

[0077] 도 3은 분자 검출 시스템의 예시적인 실시예의 개략도이다.

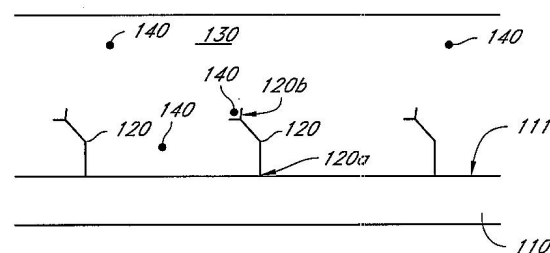
[0078] 도 4는 분자 검출 장치의 예시적인 실시예의 개략도이다.

### 도면

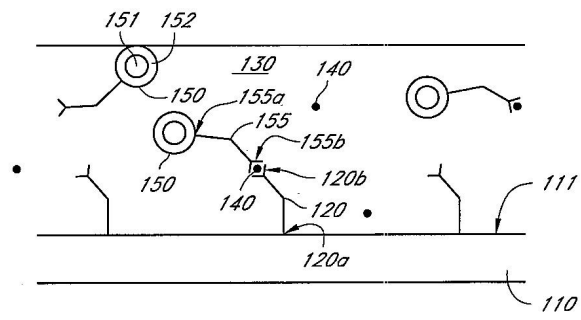
#### 도면1a



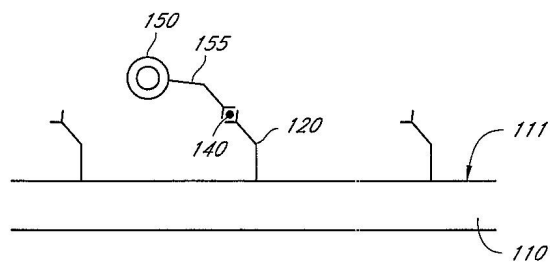
#### 도면1b



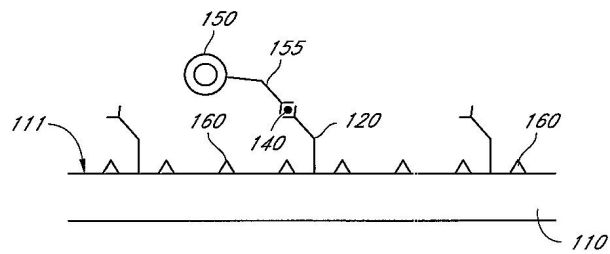
도면1c



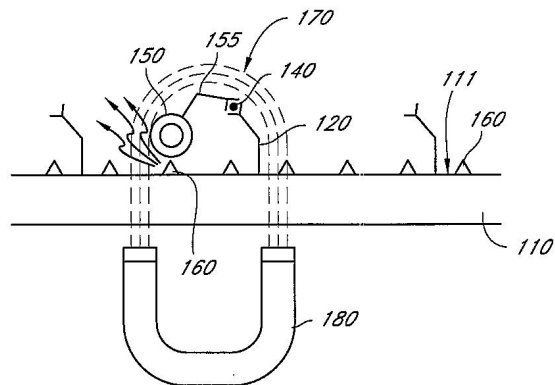
도면1d



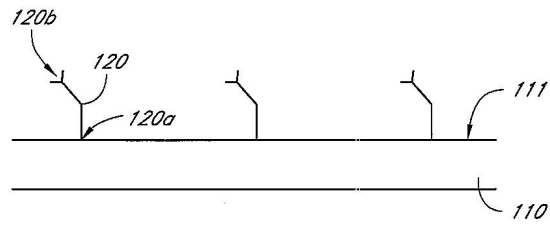
도면1e



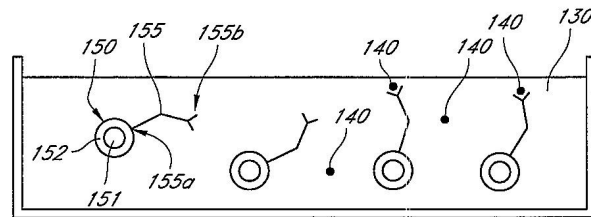
도면1f



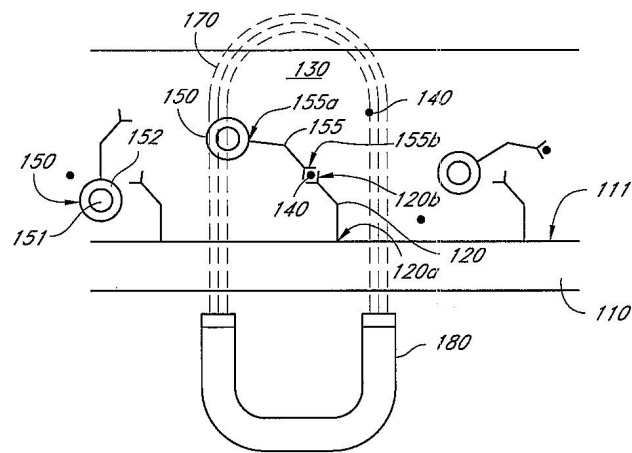
도면2a



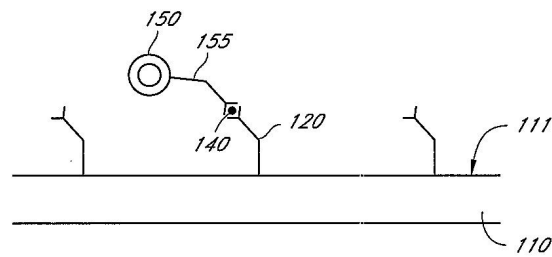
도면2b



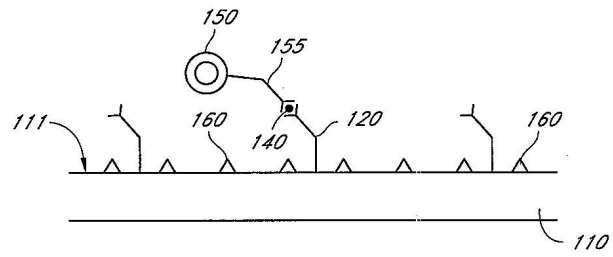
도면2c



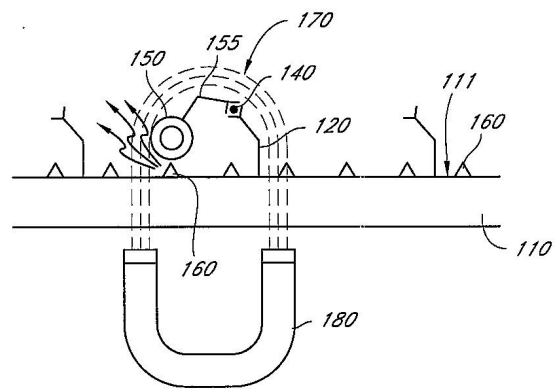
도면2d



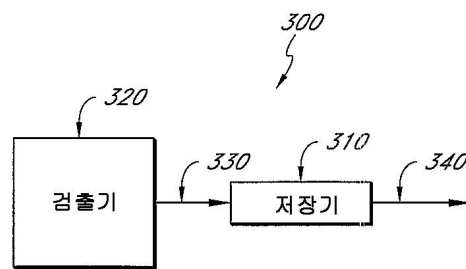
도면2e



도면2f



도면3



도면4

