(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018 년 4 월 12 일 (12.04.2018)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2018/066975 A1

(51) 국제특허분류:
G06F 19/00 (2011.01) *C12Q 1/68* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/011121

(22) 국제출원일: 2017 년 10 월 10 일 (10.10.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0128414 2016 년 10 월 5 일 (05.10.2016) KR

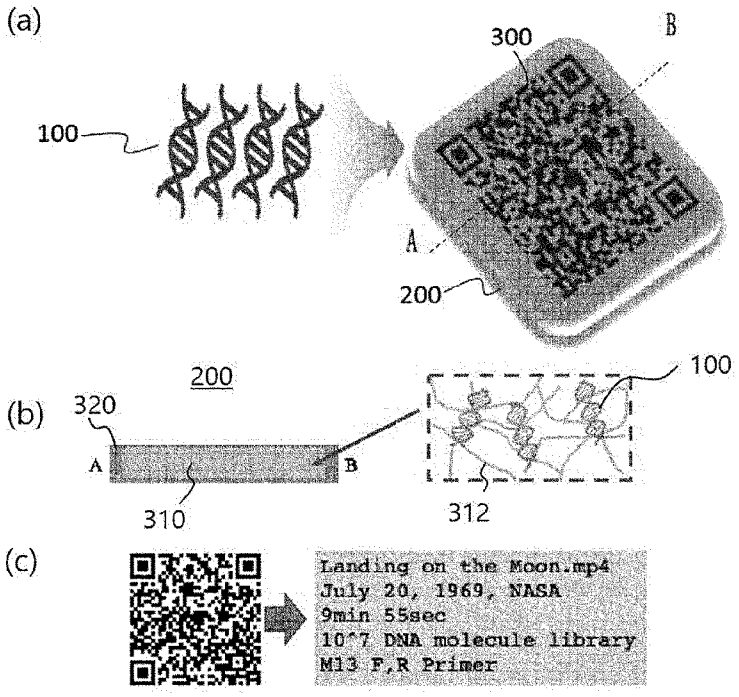
(71) 출원인: **서울대학교산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION)** [KR/KR]; 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR). **경희대학교 산학협력단 (UNIVERSITY-INDUSTRY COOPERATION GROUP OF KYUNG HEE UNIVERSITY)** [KR/KR]; 17104 경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: **권성훈 (KWON, Sung Hoon)**; 06291 서울시 강남구 삼성로 151, 3동 502호, Seoul (KR). **박욱 (PARK, Wook)**; 16806 경기도 용인시 수지구 성복2로 251, 208동 301호, Gyeonggi-do (KR). **최영재 (CHOI, Yeong Jae)**; 06146 서울시 강남구 봉은사로44길 73-3, 301호, Seoul (KR). **배형종 (BAE, Hyung Jong)**; 06092 서울시 강남구 학동로68길 30, 105동 403호, Seoul (KR). **류태훈 (RYU, Tae Hoon)**; 08613 서울시 금천구 시흥대로73길 11, 6동 807호, Seoul (KR). **송석흥 (SONG, Suk Heung)**; 16964 경기도 용인시 기흥구 용구대로2152번길 7, 104동 303호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: **곽현규 (KWAK, Hyun Kyu)**; 06236 서울시 강남구 테헤란로 22길 15 A&C빌딩 4층, Seoul (KR).

(54) **Title:** BIOCHEMICAL CARRIER CAPABLE OF STORAGE, PRESERVATION AND INDEXING AND METHOD FOR MANUFACTURING SAME

(54) **발명의 명칭:** 저장, 보존 및 색인이 가능한 생화학 물질 운반체 및 이의 제조방법



(57) **Abstract:** The present invention provides a biochemical carrier and a method for manufacturing the same, the biochemical carrier comprising: a biochemical molecule having a sequence in which digital data information is encoded; a carrier particle, composed of a polymer matrix, in which the biochemical molecule is connected to the surface or inside of the polymer matrix; and an index code introduced into the carrier particle. According to another aspect of the disclosed technology of the present invention, provided are a method for manufacturing a biochemical carrier, comprising the steps of: encoding digital data into a sequence of biochemical molecules; synthesizing the biochemical molecules according to the encoded sequence; forming a mixture in which the biochemical molecules is mixed with a photocurable material; obtaining carrier particles having a polymer matrix by curing the mixture; and intro-

WO 2018/066975 A1

[다음 쪽 계속]

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

ducing an index code into the carrier particles simultaneously or separately with the curing process. Also, provided is a method for restoring digital data from a biochemical carrier, comprising the steps of: analyzing an index code of a biochemical carrier; re-acquiring biochemical molecules from the biochemical carrier based on the analysis result of the index code; analyzing the sequence of the biochemical molecules; and decoding the sequence result to restore the digital data.

(57) 요약서: 본 발명은 디지털 데이터 정보를 암호화한 서열을 구비하는 생화학 분자; 고분자 매트릭스로 구성되며 생화학 분자가 고분자 매트릭스의 표면 또는 내부에 연결된 운반체 입자; 및 운반체 입자에 도입된 색인 코드를 포함하는 생화학 물질 운반체 및 이의 제조방법이 제공된다. 본 발명에 개시된 기술의 또 다른 측면에 의하면, 디지털 데이터를 생화학 분자의 서열로 인코딩 하는 단계; 인코딩된 서열에 따라 생화학 분자를 합성하는 단계; 생화학 분자를 광경화성 물질과 혼합한 혼합물을 형성하는 단계; 혼합물을 경화하여 고분자 매트릭스를 구비한 운반체 입자를 얻는 단계; 및 경화 과정과 동시에 또는 별도로 운반체 입자에 색인 코드를 도입하는 단계를 포함하는 생화학 물질 운반체의 제조 방법 및 생화학 물질 운반체의 색인 코드를 분석하는 단계; 색인 코드의 분석결과에 의거하여 생화학 물질 운반체로부터 생화학 분자를 재획득하는 단계; 생화학 분자의 서열을 분석하는 단계; 및 서열 결과를 디코딩하여 디지털 데이터를 복원하는 단계를 포함하는 생화학 물질 운반체로부터 디지털 데이터를 복원하는 방법이 제공된다.

명세서

발명의 명칭: 저장, 보존 및 색인이 가능한 생화학 물질 운반체 및 이의 제조방법

기술분야

[1] 본 명세서에 개시된 기술은 생화학 물질 운반체 및 이의 제조 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 생화학 물질의 저장, 보존 및 색인을 용이하게 하는 생화학 물질 운반체 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 핵산이나 단백질 등의 생화학 분자는 백신, 치료제, 진단용 프로브 등 의료, 제약적 목적 뿐만 아니라 최근에는 데이터 저장용 매개체로 재료 공학적 목적으로 사용되고 있다. 이는 0과 1로 대표되는 바이너리 디지털 데이터를 생화학 분자의 서열로 번역 혹은 암호화하여 이를 저장하는 것인데, 기존 저장 방법에 비해 매우 높은 집적도를 가지고 있으며, 전기나 추가 관리 없이 매우 긴 시간 정보를 보존할 수 있다.

[3] 본 디지털 데이터의 생화학 분자로의 저장이 도입되면서, 생화학 분자의 효율적 색인, 보관, 취급법이 요구되어지고 있다. 타 재료들과 비교하였을 때, 생화학 분자의 특징은 매우 적은 양을 일회 사용한다는 것이다. 디지털 데이터 저장용 DNA등은 1회 사용 양이 최대 수 ug이며 이의 실제 부피는 수십 나노미터의 정사면체 정도이다. 또한 건조시켰을 때나 완충액에 섞여있을 경우 개별 생화학 분자 종류가 서로 구분이 되지 않는다. 이러한 이유로 사용자들은 이러한 생화학 분자를 건조시키거나 완충액에 섞어 수 센티미터 크기의 플라스틱 튜브나 유리병에 담아서 보관한다. 또한 이때 생화학 분자의 종류, 취급법, 재획득법 및 서열을 해독하여 디지털 데이터를 얻는 법 등의 색인은 보관체 표면의 표식을 통해 진행될 수 있다. 하지만 이러한 방식은 필요 이상의 공간을 사용하여 공간 사용의 집적도 및 효율성을 저해한다. 따라서, 생화학 분자의 크기를 효율적으로 색인, 보관 및 취급을 할 수 있는 기술이 요구된다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[4] 본 발명의 목적은 생화학 물질의 저장, 보존 및 색인을 용이하게 하는 생화학 물질 운반체 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[5] 본 명세서에 개시된 기술의 일 측면에 의하면, 디지털 데이터 정보를 암호화한 서열을 구비한 생화학 분자; 고분자 매트릭스로 구성되며 상기 생화학 분자가 상기 고분자 매트릭스의 표면 또는 내부에 연결된 운반체 입자; 및 상기 운반체 입자에 도입된 색인 코드를 포함하는 생화학 물질 운반체가 제공된다.

[6] 본 명세서에 개시된 기술의 다른 측면에 의하면, 디지털 데이터를 생화학

분자의 서열로 인코딩하는 단계; 상기 인코딩된 서열에 따라 생화학 분자를 합성하는 단계; 상기 생화학 분자를 광경화성 물질과 혼합한 혼합물을 형성하는 단계; 상기 혼합물을 경화하여 고분자 매트릭스를 구비한 운반체 입자를 얻는 단계; 상기 경화 과정과 동시에 또는 별도로 상기 운반체 입자에 색인 코드를 도입하는 단계; 및 상기 운반체 입자를 둘러싼 보호층을 형성하는 단계를 포함하는 생화학 물질 운반체의 제조방법이 제공된다.

[7] 본 명세서에 개시된 기술의 또 다른 측면에 의하면, 상술한 생화학 물질 운반체의 색인 코드를 분석하는 단계; 상기 색인 코드의 분석결과에 의거하여 상기 생화학 물질 운반체로부터 상기 생화학 분자를 재획득하는 단계; 상기 생화학 분자의 서열을 분석하는 단계; 및 상기 서열 결과를 디코딩하여 디지털 데이터를 복원하는 단계를 포함하는 생화학 물질 운반체로부터 디지털 데이터를 복원하는 방법이 제공된다.

발명의 효과

[8] 본 명세서에 개시된 기술에 따르면, 생화학 분자가 코드화된 다공성 운반체 입자에 연결되어 형성됨으로써, 데이터 정보를 가진 생화학 분자의 보관에 있어 공간 집적도가 높으며, 생화학 분자의 안정성이 높아지는 효과가 있다. 또한, 운반체 입자 자체에 색인 코드가 포함되어 해당 입자 내 생화학 분자의 정보를 제공할 수 있고, 이를 통해 운반체의 분류, 정리 및 처리가 용이하게 수행될 수 있어 운반체 입자의 추가적 분류 및 정리가 필요하지 않는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[9] 도 1은 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 생화학 물질 운반체를 나타낸 도면이다.

[10] 도 2는 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 생화학 물질 운반체의 제조방법을 나타낸 공정흐름도이다.

[11] 도 3은 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 생화학 물질 운반체의 제조방법의 구체적인 과정을 도시한 것이다.

[12] 도 4는 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 디지털 데이터의 복원방법을 나타낸 공정흐름도이다.

[13] 도 5는 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 생화학 물질 운반체로부터 디지털 데이터를 복원하는 방법의 개략도이다.

[14] 도 6은 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 제조방법으로 실제 제조한 생화학 물질 운반체를 나타낸다.

[15] 도 7은 비다공성 하이드로젤(nonporous hydrogel) 소재와 다공성 하이드로젤(porous hydrogel) 소재로 이루어진 각각의 입자 사이의 PCR 증폭률을 비교하기 위한 개념도이다.

[16] 도 8은 3종류의 다공성 부여 물질(porogen)을 이용하여 만든 9개의 샘플의 물성을 대조구(control)로서 PEGDA만으로 만든 1개의 샘플을 함께 비교한

결과를 표로 나타낸 것이다.

[17] 도 9는 PEG 600을 다공성 부여 물질로 사용한 운반체 입자의 단면을 나타낸 주사전자현미경 사진이다.

[18] 도 10은 다공성 하이드로젤 소재를 이용하여 제조한 운반체 입자의 DNA에 대한 PCR 증폭율을 비교한 그래프이다.

[19] 도 11은 ROS(reactive oxygen species)를 이용한 DNA 파괴 시험 결과이다.

[20] 도 12는 NGS 결과가 각각의 디자인된 DNA 라이브러리에 해당되는 수를 확률 히스토그램으로 나타낸 것이다.

[21] 도 13은 DNA 분자가 결합된 운반체 입자의 재사용 횟수에 따른 DNA 분자의 보존성을 확인한 시험결과이다.

[22] 도 14는 생화학 물질 운반체 내에 저장된 3가지 스캔 이미지 데이터 파일을 나타내고, 도 15는 이의 설명본 중 일부를 발췌한 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[23] 이하, 도면을 참조하여 본 명세서에 개시된 기술의 구현예들에 대해 상세히 설명하고자 한다. 다음에 소개되는 구현예들은 당업자에게 개시된 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위한 예로서 제공되어지는 것이다. 따라서 개시된 기술은 이하 설명된 구현예들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 그리고 도면들에 있어서, 구성요소의 폭, 길이, 두께 등은 편의를 위하여 과장되어 표현될 수도 있다. 명세서 전체에 걸쳐서 동일한 참조부호들은 동일한 구성요소들을 나타낸다. 전체적으로 도면 설명시 관찰자 시점에서 설명하였고, 일 구성요소가 다른 구성요소 위에 있다고 할 때, 이는 다른 구성요소 바로 위에 있는 경우 뿐 아니라, 그 중간에 또 다른 구성요소가 있는 경우도 포함한다.

[24] 도 1은 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 생화학 물질 운반체를 나타낸 도면이다. 도 1에서, (a)는 코드화된 생화학 물질 운반체를 나타내고, (b)는 코드화된 생화학 물질 운반체의 A-B선을 따라 절단한 단면도이며, (c)는 운반체 입자 표면 상에 기록된 QR 코드의 내용의 일 구현예이다.

[25] 생화학 물질 운반체는 디지털 데이터 정보를 암호화한 서열로 포함한 생화학 분자(100), 운반체 입자(200), 및 색인 코드(300)를 포함한다. 생화학 분자(100)는 DNA나 RNA와 같은 핵산, 단백질, 항원, 항체, ZNA(zip nucleic acid) 및 PNA(peptide nucleic acid) 등과 같은 서열을 가지는 물질을 포함하며, 이의 혼합물 또는 이에 화학물질이 추가된 형태도 포함한다. 또한 상기 데이터 정보는 0과 1로 대표되는 단순한 디지털 데이터이거나, 책, 문자, 이미지, 영상, 숫자, 기호, 코드 등 다양한 정보일 수 있다. 예를 들어 생화학 분자(100)가 DNA인 경우, 상기 디지털 데이터 정보는 0과 1로 대표되는 2진수를 ATCG를 이용한 4진수로 변환하여 생화학 분자의 각 염기 서열에 대응시킬 수 있다. 또한, 특정 패턴을 형성하고, 특정 패턴이 특정 염기 서열과 대응되는 표를 만들어 생화학 분자의 염기 서열로 번역될 수 있으며, 알고리즘 또는 암호화 공식을 통해 생화학

분자의 염기 서열로 인코딩될 수도 있다. 이렇게 염기 서열로 인코딩된 디지털 데이터는 추후 시퀀싱에 의해 디코딩되어 복원될 수 있다.

[26] 운반체 입자(200)는 고분자 매트릭스(310)로 몸체가 구성되며, 생화학 분자(100)가 고분자 매트릭스(310)의 표면 또는 내부에 연결되어 있다. 이로써, 입자(200)는 생화학 분자(100)의 저장, 보존 또는 운반을 가능하게 한다. 도 1의 (b)를 참조하면, 생화학 분자(100)가 고분자 매트릭스(310)를 구성하는 고분자 사슬(312)과 물리적 또는 화학적으로 연결되어 지지됨을 알 수 있다. 고분자 사슬(312)과의 연결을 위해 생화학 분자(100)나 고분자 사슬(312)은 말단에 화학적 관능기가 부가된 것일 수도 있다. 화학적 관능기의 존재에 의해 에스테르 결합, 에테르 결합, 아마이드 결합 등의 화학 결합이 유도될 수 있다.

[27] 고분자 매트릭스(310)는 광경화성 고분자 물질로 이루어질 수 있으며, 바람직하게는 수상환경에서 용해되지 않고 물을 함유할 수 있어 효소반응, 화학반응에 적합하고 다양한 고분자로부터 만들어 질 수 있기 때문에 여러 가지 화학적 조성과 물성을 가질 수 있다는 점에서 하이드로젤 소재로 이루어질 수 있다. 더욱 바람직하게는 고분자 매트릭스(310)는 다공성 하이드로젤 소재로 이루어진 것일 수 있다. 후술하겠지만 상기 다공성 하이드로젤 소재는 광경화성 물질 및 개시제가 함유된 원료 혼합물의 광경화에 의해 만들어질 수 있으며, 광경화 과정에서 상기 원료 혼합물에 폴리에틸렌글리콜(PEG)과 같은 비광경화성 물질을 추가하는 방식으로 제조될 수 있다. 특히 고분자 매트릭스(310)에 도입되는 생화학 분자(100)의 크기와 양에 따라 고분자 매트릭스(310)의 다공성이 조절된 것일 수 있다. 즉 최소한의 부피의 운반체에 최대한 많은 생화학 분자(100)를 도입할 수 있도록 운반체 입자(200)의 표면적을 넓힘으로써, 추후 생화학 분자(100)의 재획득시 빠른 화학, 생물학적 반응 속도를 유발할 수 있다. 또한 운반체 입자(200)의 고분자 매트릭스(310)로부터 생화학 분자(100)가 용이하게 방출될 수 있도록 고분자 매트릭스(310)은 다공성을 갖는 것이 바람직하다.

[28] 고분자 매트릭스(310)의 다공성은 평균 공극 크기(average pore size)가 10 내지 300nm로, 바람직하게는 10 내지 200nm, 더 바람직하게는 20 내지 100nm로 조절된 것일 수 있다. 또한 다공도(porosity)가 10 내지 70%, 바람직하게는 20 내지 60%일 수 있다. 상기 범위에서 고분자 매트릭스(310) 내부 표면적이 충분히 확보될 수 있다. 다만 운반체 입자(200)의 기계적 물성과 원하는 정보 저장량에 따라 공극 크기와 다공도는 적절히 조절될 수 있다.

[29] 한편, 운반체 입자(200)에는 보호층(320)이 도입될 수 있으며, 보호층(320)은 고분자 매트릭스(310)를 둘러싸는 형태를 갖는다. 보호층(320)은 무기물질로 이루어질 수 있는데 금, 은, 동, 백금, 티타늄, 철 , 알루미늄 등의 금속이나 티타니아, 지르코니아, 알루미나, 실리카 등의 금속산화물로 이루어진 것일 수 있으며, 바람직하게는 코팅 용이성과 내구성을 고려하여 실리카로 이루어질 수 있다. 보호층(320)의 두께는 수십 나노미터 내지 수 마이크로 미터의 규격을 가질

수 있다. 보호층(320)의 존재로 인해 운반체 입자(200) 내의 생화학 분자(100)가 습기, 온도, 화학물질 등의 외부 환경에 노출되지 않고 보존성이 크게 향상될 수 있다.

[30] 고분자 매트릭스(310)를 몸체로 하는 운반체 입자(200)는 유연하고(flexible), 연질이며(soft) 다양한 구조 및 형태를 가질 수 있으며 제작하기 쉽다. 그러나 동시에 기계적, 화학적으로 쉽게 손상이 된다. 또한 작은 외부의 분자들이 고분자 매트릭스(200) 내로 흡수되어 생화학 분자(100)를 손상시키거나 오염시킬 수 있다. 이와는 대조적으로 티타니아나 실리카 같은 무기물질은 일반적으로 고분자 유기물에 비해 훨씬 더 단단하고 내화학성이 뛰어나다. 하지만 이 또한 깨지기 쉬우며 다양한 형태로 성형하는 것이 어려운 문제를 가지고 있다. 따라서 고분자 매트릭스(310) 위에 무기물을 코팅하면 두 물질의 장점이 합쳐져 운반체 입자(200)가 강하고 단단하며 화학적으로 안정하고 내구성이 좋은 동시에 다양한 형태로 성형하기 쉬운 특징을 한꺼번에 가질 수 있다.

[31] 일 구현 예에서, 저장하고자 하는 생화학 분자(100)의 양에 따라 운반체 입자(200)의 크기가 정해질 수 있으며, 운반체 입자(200)의 크기는 특별히 제한되는 것은 아니지만 통상 1um 내지 1mm일 수 있다. 부피 기준으로는 약 10^{-9} 내지 $1mm^3$의 크기를 가질 수 있다. 이에 따라 나노스케일의 입자와는 다르게 핀셋 등의 단순한 기기로 용이하게 운반체 입자(200)를 구분하거나 취급하는 것이 가능하며, 휴대폰 카메라, 현미경 등으로 관찰할 수 있다. 이처럼 운반체 입자(200)에 저장될 생화학 분자의 양에 따라 이에 맞는 적합한 입자의 크기를 갖도록 함으로써 공간효율성 및 편의성을 최대화할 수 있다.

[32] 색인 코드(300)는 운반체 입자(200)의 일 부분에 형성되어 운반체 입자(200)에 연결 형성된 생화학 분자(100)의 정보를 저장하고 사용자에게 제공함으로써, 생화학 분자(100)의 색인이 가능하도록 해준다. 도 1의 (c)를 참조하면, 상기 생화학 물질 운반체의 색인 코드(300)는 예시한 바와 같이 QR 코드로 표현될 수 있다. 그밖에 색인 코드(300)는 단순히 0과 1로 이루어진 바이너리 코드나 도형 형상과 같은 그래피컬 코드로 표현될 수도 있으며, 형광 다이나 블리칭을 이용한 형광, 자성나노입자에 의한 구조색, 희토류 이온 도핑된 상향변환 나노결정(rare earth ion-doped upconversion nanocrystal) 또는 양자점에 의한 광발광 등을 이용한 스펙트럴 코드(spectral code)로 표현되거나, 주름 패턴과 같은 토포그래피컬 코드(topographical code)로 표현될 수 있다.

[33] 색인 코드(300)에는 운반체 입자(200)에 결합된 생화학 분자(100)의 정보나 이를 재획득하고 이를 분석하여 암호화된 디지털 정보를 해독하기 위한 방법을 담고 있거나 상기 해독 방법에 접근할 수 있는 방법 등이 담길 수 있다. 구체적으로, 생화학 분자(100)의 정보는 예를 들어, 물질의 종류, 양, 사용처, 생산 시기, 생산 방법 등을 포함할 수 있다. 이에 따라 추후 색인 코드(300)를 조회하면 운반체 입자(200)에 저장된 생화학 분자(100)의 색인이 가능해진다. 즉 색인

코드(300)가 있으면 사용자는 이를 디코딩하는 과정을 통해 생화학 분자(100)에 담긴 정보를 정확히 알아낼 수 있다.

[34] 일 구현예에서, 색인 코드(300)는 생화학 분자(100)의 재획득 방식에 관한 정보를 포함할 수 있다. 생화학 분자(100)의 재획득을 위해서는 다공성의 고분자 매트릭스(310)와 생화학 분자(100) 사이의 연결을 끊어내는 과정이 필요하다. 이를 위해 다양한 방법을 사용하여 연결을 끊을 수 있으나, 생화학 분자의 종류에 따라서는 잘못된 방식으로 연결을 끊어 생화학 분자를 재획득하려는 경우 생화학 분자의 손상을 가져올 수 있다. 일예로, 생화학 분자(100)가 이중나선 구조인 DNA의 경우, 가열방식으로 단일나선 구조의 DNA를 재획득할 수 있으나, 동일 방법으로 단백질을 재획득하려 하는 경우, 단백질의 손상을 초래할 수 있다. 따라서, 생화학 분자(100)의 종류 및 생화학 분자(100)가 연결된 형태에 적합한 재획득 방식을 색인 코드(300)에 저장해놓음으로써, 생화학 분자(100)를 안전하게 재획득할 수 있다.

[35] 생화학 분자(100)를 재획득하는 방식으로서 예를 들어, 상기 생화학 물질 운반체를 가열하거나 특정 파장 대의 빛을 조사하거나 특정 화학 물질을 처리하는 등의 방식에 의해 생화학 분자(100) 내 화학 연결을 절단하거나, 효소를 이용하여 생화학 분자(100)를 증폭하는 방법 등이 포함될 수 있다.

[36] 일 구현예에서, 색인 코드(300)는 생화학 분자(100)의 재획득 방식에 관한 정보로서 보호층(320)의 제거방법, 예를 들어 실리카나 금속 보호층의 제거법을 포함할 수 있다. 일반적으로 이러한 보호층(320)은 산 계통의 시약 처리를 통해 제거될 수 있으며, 보호층(320)의 두께에 따라 상기 시약의 종류, 산의 세기, 처리 시간 등이 달라진다. 따라서 색인 코드(300)는 필요 이상의 양으로 시약 처리를 하여 운반체 입자(200) 내의 생화학 분자(100)에 손상을 주지 않도록 적절한 처리 조건을 명시할 수 있다.

[37] 한편, 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따르면 생화학 물질 운반체의 제조방법이 제공된다. 도 2는 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 생화학 물질 운반체의 제조방법을 나타낸 공정흐름도이다. 도 2를 참조하면, 단계 S1에서 디지털 데이터를 생화학 분자의 서열로 인코딩한다. 상기 디지털 데이터는 아날로그 데이터로부터 변환된 것일 수 있다. 상기 디지털 데이터는 문자 정보, 숫자 정보, 기호 정보, 이미지 정보, 소리 정보, 동영상 정보 등을 포함할 수 있다.

[38] 상기 디지털 데이터는 생화학 분자의 서열에 대응될 수 있으며, 앞서 설명한 것처럼 생화학 분자가 핵산일 경우, 상기 디지털 데이터를 4진수로 변환하여 생화학 분자의 각 염기 서열에 대응시킬 수 있다. 또한 특정 알고리즘 또는 암호화 공식을 통해 생화학 분자의 서열로 인코딩될 수도 있다.

[39] 단계 S2에서, 상기 인코딩된 서열에 따라 생화학 분자를 합성한다. 이러한 생화학 분자는 다양한 방식으로 합성될 수 있다. 상기 인코딩된 서열은 핵산 서열 또는 아미노산 서열일 수 있다. 상기 생화학 분자의 합성은

포스포아마다이트 화학(Phosphoramidite chemistry)을 이용하여 실리카 컬럼 또는 마이크로어레이 상에서 DNA, RNA를 합성하는 방식이 될 수 있다. 여기서, 상기 마이크로어레이 상에서의 합성방법에는 잉크젯 인쇄법(ink-jet printing) [A. P. Blanchard et al., High-density oligonucleotide arrays, Biosensors & Bioelectronics 11, 687-690(1996)], photolithography [Stephen P. A. Fodor et al., Light-directed, spatially addressable parallel chemical synthesis, Science 251, 767-773(1991)], 전기화학적(electrochemical) 방법 [Donald D. Montgomery, US 6093302, Electrochemical solid phase synthesis]을 통한 합성법 등 여러 가지 in situ 합성법이 있을 수 있다. 또한 상기 마이크로어레이는 기판 위의 개별 장소에 각각 다른 종류의 분자들을 개별적으로 찍는 방법인 스폿팅(spotting) [Mark Schena et al., Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray, Science 270, 467-470(1995)], 대면적 전이(transfer) 혹은 복사 [Haohao Lin et al., Replication 21-9of a DNA microarray, JACS 127, 11210-11211(2005), Haohao Lin et al.,Replication of a DNA microarray from zip code masters, JACS 128, 3268-3272(2006)]의 방법을 통해 제작될 수 있다. 또한 상기 생화학 분자에는 상기 방법을 통해 합성된 DNA나 RNA의 효소 반응 또는 화학 반응을 통해 합성된 단백질, 항원, 항체도 포함될 수 있다.

[40] 단계 S3에서 상기 생화학 분자를 광경화성 물질과 혼합한 혼합물을 형성한다. 상기 광경화성 물질은 에톡시화 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 아크릴아마이드, 알릴아민, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리프로필렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 폴리아크릴레이트 및 이들의 조합일 수 있다. 예를 들어, 광경화성 물질인 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트는 폴리에틸렌글리콜 양 말단에 아크릴레이트 작용기가 있어서 자유라디칼 중합이 일어날 경우 3차원 구조의 하이드로젤로 가교될 수 있다. 기타, 광경화성 물질은 외부 광에 의해 액체에서 고체로 변할 수 있는 어떠한 형태의 물질도 가능하다. 상업적 광경화성 물질로서 SU-8와 같은 포토레지스트나 Norland Optical Adhesive(NOA) 등이 있다.

[41] 상기 생화학 분자와 상기 광경화성 물질의 혼합물은 개시제를 더 포함할 수 있으며 외부의 에너지원에 의해 자유라디칼 중합을 유발할 수 있다. 개시제는 아조계 화합물 또는 과산화물이 될 수 있다. 상기 혼합물은 적당한 가교제를 더 포함할 수 있으며, 예를 들면, N,N'-메틸렌비스아크릴아마이드, 메틸렌비스메타크릴아마이드 및 에틸렌글리콜디메타크릴레이트 등을 들 수 있다.

[42] 추후 상기 광경화성 물질의 경화에 의해 고분자 매트릭스가 형성되는 과정에서 상기 생화학 분자와 상기 고분자 매트릭스와의 화학적 결합을 위해 상기 생화학 분자는 상기 고분자 매트릭스를 구성하는 사슬과 화학적 연결이 가능한 관능기를 구비할 수 있다. 이를 위해 상기 생화학 분자는 그 자체로 화학적

관능기를 포함하거나 화학적 관능기로 개질된 것이 사용될 수 있다. 예를 들어 상기 생화학 분자가 DNA인 경우, 디지털 데이터 정보에 따라 합성된 DNA를 아크릴 아마이드 관능기가 달려있는 프라이머(primer)를 이용하여 PCR(polymerase chain reaction) 증폭을 시킬 수 있다. 한편 상기 생화학 분자가 RNA인 경우, 전사시 아크릴 아마이드 관능기가 붙어있는 뉴클레오티드(nucleotide)를 추가하거나 RNA의 화학합성시 아크릴 아마이드 관능기를 RNA 말단에 달아줄 수 있다. 또한 상기 생화학 분자가 단백질인 경우, 역시 화학합성시 아크릴 아마이드 관능기가 붙어있는 변형된 아미노산을 추가하거나, 이미 합성된 단백질의 -SH 기나 아민기에 화학 반응을 통해 아크릴 아마이드 관능기를 추가하는 방식으로 관능기를 부가할 수 있다.

[43] 일 구현예에서, 상기 혼합물은 다공성 부여 물질을 더 포함할 수 있으며, 상기 다공성 부여 물질은 비광경화성 물질로 광경화성 물질의 경화시 경화반응에 참여하지 않고 매트릭스에 기공을 형성하여 표면적을 넓히는 역할을 한다. 그리하여 이후 경화 과정을 마치고 얻어지는 운반체 입자는 다공성 하이드로젤 형태를 가질 수 있다.

[44] 상기 다공성 부여 물질은 상기 광경화성 물질 100중량부에 대해 40 내지 250 중량부, 바람직하게는 50 내지 200 중량부 사용될 수 있다. 상기 다공성 부여 물질의 양이 상기 범위 미만에서는 다공성이 충분히 확보되지 않고 상기 범위 초과에서는 운반체 입자의 겉보기 비중이 너무 낮아져 저장하고자 하는 생화학 분자의 총량이 충분하지 않을 수 있다. 상기 다공성 부여 물질은 폴리알킬렌글리콜일 수 있으며, 광경화성 물질과의 상용성 및 물성 면에서 바람직한 예로 폴리에틸렌글리콜이나 폴리프로필렌글리콜을 들 수 있다. 상기 다공성 부여 물질에 의해 고분자 매트릭스의 표면적이 넓어지면 작은 부피의 운반체 입자에 최대한의 생화학 분자를 연결시킬 수 있으며, 이후 생화학 분자의 재획득시 빠른 화학적 생물학적 반응속도를 가져올 수 있다.

[45] 단계 S4에서 상기 혼합물을 경화하여 고분자 매트릭스를 구비한 운반체 입자를 얻는다. 상기 경화과정은 상기 혼합물에 패턴화된 에너지를 인가함으로써 이루어질 수 있으며, 상기 패턴화된 에너지로서 자외선, 가시광선, 적외선 및 전자빔 등이 제한 없이 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 패턴화된 에너지의 조사는 자외선을 이용하여 물리적 마스크 또는 디지털 마이크로미러 장치(DMD)에 의해 수행될 수 있다.

[46] 상기 경화과정은 다양한 리소그래피법으로 수행될 수 있는데 여기에는 콘택트 마스크를 이용한 일반적인 포토리소그래피 방식, 디지털 마이크로미러 장치를 이용한 OFML(optofluidic maskless lithography) 방식, 미세유체 채널(microfluidic channel) 안에서 합성하는 스톱-플로우 리소그래피(stop-flow lithography) 방식 등이 포함된다.

[47] 상기 경화 과정을 통해 취급이 용이한 고체상의 운반체 입자를 얻을 수 있다. 또한 경화 후에 상기 생화학 분자가 고분자 매트릭스 내에 고정될 수 있으며,

특히 상기 생화학 분자가 화학적 관능기를 함유할 경우 상기 고분자 매트릭스와 화학적으로 연결되어 외부 환경에 따른 생화학 분자의 유실이 최소화될 수 있다.

[48] 단계 S5에서 상기 경화 과정과 동시에 또는 별도로 코드화 단계를 포함시킴으로써 상기 운반체 입자에 색인 코드가 부여될 수 있다. 상기 코드화는 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 일 구현예에 의하면, 상기 운반체 입자를 코드화하는 방법으로서 광학적 리소그래피로 패터닝하는 방법을 적용할 수 있다. 일 예로서, 한국등록특허 제10-1004769호의 광유체적 리소그래피 방법, 미국등록특허 제7,709,544호의 유체 리소그래피 법 및 중합법을 적용할 수 있으나, 이에 한정되지 않고 공지의 다양한 리소그래피법이 적용될 수 있다. 상기 운반체 입자를 코드화하는 방법은 일 예로서, 상기 광경화성 고분자 상에, 광경화의 정도에 따라 서로 구분되도록 '1' 및 '0'을 의미하는 표지를 각각 패터닝함으로써 상기 입자 상에 코드를 형성할 수 있다. 상술한 광학적 리소그래피 방법은 일 예로서, 마스크를 사용하지 않는 디지털 마이크로미러 장치 등을 이용하는 광유체적 무마스크 리소그래피의 경우, 상기 타겟물질을 포함하는 입자에 대하는 많게는 백만 개 이상의 다양한 종류의 코드를 형성할 수 있는 장점을 가질 수 있다.

[49] 다른 구현예에 의하면, 상기 운반체 입자의 코드화는 서로 구분되는 다양한 색상의 형광물질을 상기 운반체 입자에 포함시킴으로써 달성될 수 있다. 이를 위해 공지된 다양한 기술이 적용될 수 있다.

[50] 또 다른 구현예에 의하면, 상기 운반체 입자를 코드화하는 방법은 자성 잉크를 이용하여 컬러 코드를 형성하는 방법을 적용할 수 있다. 상기 자성 잉크를 이용하는 방법은 일 예로서, 한국특허출원번호 제10-2010-0029613호에 개시된 바는 이하와 같다. 먼저 자성 나노 입자를 포함하는 광경화성 물질을 제공하고 외부 자기장을 인가하여 상기 광경화성 물질 내의 상기 자성 나노 입자를 정렬시킨다. 그리고, 외부로부터 광을 인가하여 상기 광경화성 물질을 경화시킴으로써 수행될 수 있다. 상기 외부 자기장의 세기에 의하여 자성 나노 입자들 간의 배열이 변화하여 서로 다른 색상을 발현할 수 있다. 이러한 기술을 적용하여 광경화성 고분자로 이루어진 운반체 입자 내에 자성 나노 입자들을 서로 차별되도록 배열시킴으로써 상기 운반체 입자를 컬러 코드화할 수 있다. 상기 문헌에 개시된 내용은 본 명세서에 인용됨으로써 병합될 수 있다.

[51] 상기 색인 코드는 혼합 물질의 정보, 이의 재획득법 및 해독법 등을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 상기 색인 코드에는 데이터 정보를 웹 서버에 기록해 놓은 URL이 포함될 수 있으며, 이에 따라 웹 서버를 통해 코드 내에 저장된 생화학 분자의 정보량보다 많은 양의 데이터 정보에 언제든지 접근할 수 있다.

[52] 단계 S6에서 상기 운반체 입자를 둘러싼 보호층을 형성한다. 상기 보호층은 연속적으로 상기 운반체 입자 표면을 둘러싼 형태를 가질 수 있으며, 상기 보호층은 Si-O-Si 결합으로 이루어진 실리카 보호층 또는 금속 보호층일 수 있다. 상기 보호층이 실리카 보호층일 경우, 단계 S4에서 광학적 리소그래피를

이용하여 광경화성 물질 혼합물을 경화할 때 실리카 보호층의 용이한 도입을 위해 링커 물질을 도입할 수 있다. 즉 광경화성 물질 혼합물에 광경화 가능한 작용기(예: 아크릴레이트기) 및 실록산 결합의 형성이 가능한 작용기(예: 알콕시실릴기)를 동시에 구비한 링커 물질을 혼합하여 운반체 입자를 만들 수 있다. 이후 실리카 전구체에 의한 졸겔 반응을 통해 실리카 보호층을 도입하는 방식이다. 상기 링커는 광경화성 물질과 반응하여 공중합체를 형성하면서 운반체 입자의 골격을 이루는 동시에 상기 운반체 입자의 표면에 알콕시실릴기가 존재하도록 한다. 그 결과 상기 운반체 입자의 표면에 그라프트된 상기 알콕시실릴기와 상기 실리카 전구체의 반응에 의해 코어-쉘 계면에 -Si-O-Si- 결합이 형성될 수 있다. 광경화성 물질로만 운반체 입자를 제조할 경우 이후 실리카 코팅을 통한 실리카 쉘의 형성이 용이하지 않을 수 있다. 반면, 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 제조방법과 같이 광경화성 물질과 중합가능한 작용기와 알콕시실릴기를 동시에 구비한 링커를 상기 광경화성 물질과 섞어 혼합물을 만들어 이를 경화시키면 운반체 입자의 표면에 그라프트된 알콕시실릴기를 통해 실리카 쉘을 코팅하는 것이 가능해진다.

[53] 상기 실리카 쉘의 형성은 다양한 공지된 방법에 의해 수행될 수 있으며, 예를 들어 수정된 Stober 방법이 사용될 수 있다. 먼저 알콕시실릴기가 그라프트된 상기 운반체 입자를 증류수, 에탄올 및 NH_4OH의 용액에 투입한다. 다음 실리카 전구체로서 테트라에틸오르토실리케이트(TEOS)를 상기 용액에 주입하고 반응시켜 실리카 쉘을 형성한다. 이 때 상기 운반체 입자 코어의 표면에 그라프트된 상기 알콕시실릴기와 상기 실리카 전구체의 반응에 의해 코어-쉘 계면에 -Si-O-Si- 결합이 형성될 수 있다.

[54] 일 구현예에서, 보호층의 형성은 금속 증착법(deposition)으로도 도입이 가능하다. 금속 증착법은 스퍼터링(sputtering) 기법을 이용하여 수행가능하다. 스퍼터링 기법에는 직류전원을 이용한 DC 스퍼터링과 고주파를 이용한 RF 스퍼터링이 있으며 금속 증착에는 DC 스퍼터링을 사용하는 것이 바람직하다. 스퍼터링 기법은 챔버 내에 공급되는 기체에서 발생하는 전자사이의 충돌로 시작되며, 주입된 비활성 기체 (아르곤, 질소)등을 넣고 음극에 전압을 가할 시에 전자가 방출되어 아르곤 기체원자와 충돌하여 이온화시킨다. 이 때, 기체가 들뜬 상태가 되어 전자를 방출하며 에너지가 방출되고 이온과 전자가 공존하는 보라색 플라즈마를 보이게 되는데, 플라즈마 내의 기체 및 이온은 큰 전위차에 의해서 음극인 금속 타겟으로 가속되어 타겟의 표면과 충돌하고, 중성의 금속 타겟 원자들이 튀어나와서 기판에 박막을 형성한다. 상기 운반체 입자의 금속 보호층 형성과정은 위에 설명된 원리를 이용함으로써 수행될 수 있으며, 이를 통해 운반체 입자 표면에 백금, 금, 은, 구리, 철, 알루미늄 등의 금속으로 이루어진 보호층이 도입될 수 있다.

[55] 상술한 제조방법으로 제조된 생화학 물질 운반체의 크기는 1um보다 크고

1mm보다는 작을 수 있다. 이 경우 나노 스케일의 입자와는 다르게 핀셋 등의 단순한 기기로 쉽게 입자를 구분 및 취급이 가능하며 휴대폰 카메라, 현미경 등으로 관찰할 수 있는 최소 단위가 된다.

[56] 상술한 생화학 물질 운반체의 경우, 입자를 합성할 때 첨가되는 생화학 분자의 양에 따라 입자 하나당 가질 수 있는 디지털 데이터의 양이 정해질 수 있으며, 500um 크기의 하나의 입자에는 수 테라바이트(terabyte) 이상이 저장될 수 있으며 이는 기존 하드디스크나 SSD의 저장 밀도를 넘어서는 양이다. 이때 특정 용량을 가지는 데이터를 저장할 때 최소 크기의 입자를 알 수 있기 때문에 필요에 따라 특정 크기, 모양의 원하는 크기의 입자를 제조할 수 있다.

[57] 상기 생화학 물질 운반체는 개별 입자 꼴로 혹은 다양한 입자가 섞여진 꼴로 건조된 상태로 보존이 가능하며, 필요한 경우 기판 위 자기조립, 혹은 미세 유체 내 조립, 입자 간 조립 등의 방식으로 모아져서 보존이 가능하다. 또한 상기 생화학 물질 운반체는 물, 에탄올 또는 완충액 등의 용매에 분산된 형태로 플라스틱 또는 유리 용기에 담겨져 보존이 가능하다.

[58] 이러한 입자들은 육안으로 혹은 저 사양의 현미경으로 존재 유무와 이의 코드를 확인 할 수 있기 때문에 핀셋, 파이펫 등으로 쉽게 취급할 수 있으며 고속으로 이를 취급하기 위해서는 플로우 사이토메트리(flow cytometry)를 응용한 유체 기반 입자 분리 기법을 이용하거나, 건조된 입자들을 레이져 조사를 통하여 분리하는 기법을 이용할 수 있다.

[59] 도 3은 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 생화학 물질 운반체의 제조방법의 구체적인 과정을 도시한 것이다. 도 3을 참조하면, 0과 1로 이루어진 디지털 데이터를 ATCG의 4가지 핵산염기서열을 이용하여 암호화하는 단계, 이에 대응하는 생화학 분자를 합성하는 단계, 광경화성 고분자 물질이 함유된 혼합물과 생화학 분자를 혼합하고 디지털 마이크로미러 디바이스를 이용하여 광기반 리소그래피를 수행하여 생화학 분자관련 정보로 코드화된 운반체 입자를 형성하는 단계, 운반체 입자에 보호층을 추가하는 단계를 통해 저장, 보존 및 색인이 가능한 생화학 물질 운반체를 효율적으로 제조할 수 있다. 그림에서 생화학 분자 말단의 Ac는 광경화성 고분자와 화학적 결합이 가능한 관능기를 나타낸다.

[60] 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따르면 생화학 물질 운반체로부터 디지털 데이터를 복원하는 방법이 제공된다. 도 4는 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 디지털 데이터의 복원방법을 나타낸 공정흐름도이다. 도 4를 참조하면, 단계 S11에서 생화학 분자가 도입된 운반체 입자의 색인 코드를 분석한다. 상기 색인 코드에는 상기 생화학 분자의 재획득 방법을 포함한 개략적인 정보가 수록될 수 있다. QR 코드 리더기나 기타 이미지 분석 장치를 활용하여 신속하게 상기 운반체 입자의 정보를 얻을 수 있다.

[61] 단계 S12에서 상기 색인 코드의 분석결과에 의거하여 상기 운반체 입자로부터 상기 생화학 분자를 재획득한다. 다공성의 운반체 입자에 연결되어 고정된 상기

생화학 분자는 다양한 방식으로 재획득될 수 있다. 일 예로 상기 생화학 분자가 DNA인 경우 상기 색인 코드를 참조하여 제한효소를 이용하여 상기 운반체 입자로부터 이를 분리시키거나, 상기 색인 코드의 DNA 프라이머 정보를 이용하여 중합효소를 이용하여 증폭하는 방식으로 이를 분리시킬 수 있다. 다른 예로 상기 생화학 분자가 RNA인 경우 상기 색인 코드를 참조하여 역전사 효소를 이용해 DNA 형태로 변형시킨 후 분리해낼 수 있다.

[62] 상술한 바와 같이, 생화학 분자의 원본을 변형하지 않고 획득할 경우, 상기 생화학 분자의 재획득 과정 이후에도 상기 운반체 입자 내의 생화학 분자가 그대로 남아있을 수 있으며 그 양도 거의 감소하지 않을 수 있다. 이러한 생화학 물질 운반체의 저장성 및 보존성으로 반복적인 생화학 분자의 재획득이 가능하다.

[63] 한편, 상기 운반체 입자에 보호층이 있을 경우, 상기 생화학 분자의 재획득 이전에 상기 보호층을 제거하는 단계를 더 포함한다. 상기 보호층은 물리적 또는 화학적 방법으로 제거될 수 있으며, 예를 들어 산성 시약의 처리로 제거될 수 있다. 상기 색인 코드에는 보호층의 제거방법에 관한 정보가 수록될 수 있다.

[64] 단계 S13에서 상기 생화학 분자의 서열을 분석한다. 상기 운반체 입자로부터 증폭되거나 분리된 상기 생화학 분자는 다양한 방법, 예를 들어 차세대 염기서열 분석(NGS), 생거 시퀀싱, 나노 포어 시퀀싱 등을 통한 생화학 분자 분석법을 통해 그 서열이 분석될 수 있다.

[65] 단계 S14에서 상기 서열 결과를 디코딩하여 디지털 데이터를 복원한다. 일 구현예에서, 상기 색인 코드는 디지털 데이터 정보를 재획득하기 위한 생화학 분자 서열의 번역법 역시 포함될 수 있다. 즉 디지털 데이터가 암호화되어 저장된 경우, 상기 색인 코드에는 암호화 방식에 관한 정보(예로, 암호화 알고리즘, 또는 염기 서열에 해당하는 디지털 정보를 설명하는 표 등)가 포함될 수 있다.

[66] 도 5는 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 생화학 물질 운반체로부터 디지털 데이터를 복원하는 방법의 개략도이다. 도 5를 참조하면, 생화학 분자의 서열 형태로 디지털 데이터가 저장된 생화학 물질 운반체에 산 처리를 하여 보호층을 제거하는 과정과 운반체 입자로부터 재획득한 생화학 분자의 서열 분석을 통해 얻은 서열 정보를 디코딩하여 원래의 디지털 데이터를 복원하는 과정을 볼 수 있다.

[67] 상기 생화학 물질 운반체의 원본 보존 성질을 이용하면 하나의 입자 내에 복수 개의 데이터 세트들을 저장한 후, 원하는 데이터 세트를 선별적으로 복구하는 것도 가능하다. 일 구현예에서, 운반체 입자에는 복수 개의 데이터 세트가 포함될 수 있으며, 상기 운반체 입자에 생성된 코드를 바탕으로 복수 개의 데이터 세트 중 어느 하나의 데이터 세트에 대응되는 생화학 분자를 선택하고, 이에 상응하는 생화학 분자의 서열을 분석하여 원하는 데이터 세트를 선별적으로 복원할 수 있다. 이를 위해 복수 개의 데이터 세트들로부터 원하는

데이터 세트를 선별적으로 복원하기 위해 데이터의 헤더 파일이나 요약 파일을 운반체 입자에 저장해 놓을 수 있다. 이때 헤더 파일의 저장은 운반체 입자 위의 색인 코드 형태로 저장하거나, 생화학 분자의 서열로 코드화하여 이를 운반체 입자 내에 저장할 수도 있다. 후자의 경우는 추후에 데이터를 복구할 때, 이러한 헤더 파일을 먼저 디코딩 한 후 데이터를 복구해야하는 불편함이 있으나 입자 위의 색인 코드의 저장 한계를 넘어가는 파일 용량일 경우 사용될 수 있다.

[68] 상술한 바와 같이 본 명세서에 개시된 기술에 따르면, 생화학 분자가 코드화된 다공성 운반체 입자에 연결되어 형성됨으로써, 데이터 정보를 가진 생화학 분자의 보관에 있어 공간 집적도가 높으며, 생화학 분자의 안정성이 높아지는 효과가 있다. 또한, 운반체 입자 자체에 색인 코드가 포함되어 해당 입자 내 생화학 분자의 정보를 제공할 수 있고, 이를 통해 운반체의 분류, 정리 및 처리가 용이하게 수행될 수 있어 운반체 입자의 추가적 분류 및 정리가 필요하지 않는 장점이 있다.

[69] 또한 본 명세서에 개시된 기술에 따르면, 생화학 분자는 운반체 입자에 연결되어 있으므로 후에 이를 분석하는 과정에서 유실되지 않는다. 이러한 특성은 복잡도가 높은 생화학 물질의 원본 유지 개념에 있어 장점으로 사용될 수 있다. 일 예로, DNA를 이용한 디지털 데이터 저장의 경우 디지털 데이터를 적게는 수천, 많게는 수십만 개의 DNA 핵산 조각에 저장을 한다. 이러한 DNA는 일반적으로 복사나 분석을 위하여 중합 효소를 이용한 증폭을 거치는데, 이 과정에서 각각의 핵산 조각의 증폭 효율 차이로 인해 데이터 구성요소 간의 불균형이 발생할 수 있다. 이러한 불균형은 증폭을 거듭하면 할수록 정도가 심각해질 수 있다. 즉, 종래의 DNA를 이용한 디지털 데이터 저장방식의 경우 1회 분석 후에는 더 이상 원본의 데이터 구성을 가지고 있지 못하며, 원본의 복사 역시 불가능하다. 이는 WORO (Write once read once) 시스템에 해당된다고 볼 수 있다.

[70] 반면 본 명세서에서 개시된 기술에 따르면, 원본 역할을 하는 생화학 물질이 입자에 연결되어 고정되어 있기 때문에, 중합 효소를 이용한 증폭 이후에도 원본이 계속 유지될 수 있다. 한편, 생화학 물질이 입자에 붙어 있다고 하여도 증폭에 직접 관여하지 않는 물질의 끝 부분이 운반체 입자에 연결되어 있기 때문에 정보 저장을 하는 생화학 물질의 기능에는 영향을 주지 않는다.

[71] 또한 본 명세서에 개시된 기술에 따르면, 생화학 물질 운반체를 수십 차례 재사용해도 원래의 생화학 분자의 양이 그대로 보존될 수 있다. 그 결과 생화학 물질에 데이터 저장을 하는 방법론 중 최초로 ROWM(Read Once Write Many) 시스템의 구현이 가능하다.

발명의 실시를 위한 형태

[72] [실시예]

[73] 1. 생화학 물질 운반체의 제조

[74] 이하의 방법으로 생화학 물질 운반체를 제조하였으며, 도 6은 본 명세서에 개시된 기술의 일 구현예에 따른 제조방법으로 실제 제조한 생화학 물질 운반체를 나타낸다. 도 6에서 (a)는 저장에 사용된 훈민정음 해례본 스캔 사진이고, (b)는 합성된 운반체 입자를 확대한 이미지이다. 우측 하단의 스케일바는 200um 크기이다. (c)는 합성된 운반체 입자의 QR 코드를 인식한 후 파악된 정보 및 나타난 URL 주소에 접근하였을 때의 결과의 예시이고, (d)는 합성된 운반체 입자를 핀셋으로 취급하는 모습을 나타낸다.

[75] 본 실험에서 저장할 대상 디지털 데이터 정보로서 훈민정음 해례본의 첫 장의 스캔본을 준비하였다(도 6의 (a) 참조). 상기 스캔본의 정보를 R. N. Grass, R. Heckel, M. Puddu, D. Paunescu, W. J. Stark, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2015, 54, 25525에서 제안된 알고리즘을 이용하여 약 5000개의 150nt 길이의 DNA 핵산 조각으로 디자인하였으며 마이크로어레이 올리고 풀로 합성하였다.

[76] 다음 상기 합성된 DNA를 아크릴 아마이드 화학기가 달려있는 프라이머를 이용하여 PCR 증폭을 하였고, 이를 광경화성 물질인 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트(PEGDA) 및 광경화 개시제 등과 함께 혼합하였다. 이후 OFML(optofluidic maskless lithography) 기법으로 혼합물을 광경화시켜 QR 코드가 표면에 새겨진 약 500um 크기의 운반체 입자를 만들었다(도 6의 (b) 참조).

[77] 한편 운반체 입자 표면에 새겨진 QR 코드에는 운반체 입자로부터 저장된 DNA를 재획득하기 위한 프라이머 정보 및 암호화 기법을 수록하였다. 또한 여기에는 운반체 입자의 정보와 관련된 URL 정보를 포함하고 있어 QR 코드의 정보 저장율을 넘어서는 데이터의 정보를 웹 서버에 기록해놓고 이 웹 서버에 접근할 수 있도록 하였다(도 6의 (c) 참조). 만들어진 입자는 맨 육안으로 확인할 수 있으며 핀셋을 이용해 쉽게 취급될 수 있었다(도 6의 (d) 참조).

[78] 또한 운반체 입자를 합성할 때 첨가되는 DNA의 양에 따라 입자 하나당 가질 수 있는 디지털 데이터의 양이 바뀜을 입자 합성 후에 qPCR 기법을 이용해 확인할 수 있었다. 제조된 운반체 입자 하나에는 수 테라바이트(terabyte)가 저장될 수 있음을 확인하였다.

[79]

[80] 2. 운반체 입자로서의 다공성 하이드로젤 소재 최적화 시험

[81] 생화학 물질 운반체의 몸체를 이루는 고분자 매트릭스로서 광경화성 물질인 PEGDA를 이용한 하이드로젤 소재를 사용하게 되는데, 이때 광경화성 물질을 함유한 혼합물에 다공성 부여 물질(porogen)로서 폴리에틸렌글리콜을 사용하여 다공성 하이드로젤(porous hydrogel) 소재로 이루어진 운반체 입자를 제조하였다.

[82] 제조된 운반체 입자의 다공도 및 평균 공극 크기를 측정하였고 운반체 입자에 존재하는 DNA를 PCR 증폭하여 다공성 하이드로젤 소재로 된 운반체 입자와 그렇지 않은 입자의 증폭률을 비교하였다.

[83] 도 7은 비다공성 하이드로젤(nonporous hydrogel) 소재와 다공성

하이드로젤(porous hydrogel) 소재로 이루어진 각각의 입자 사이의 PCR 증폭률을 비교하기 위한 개념도이다. 도 7을 참조하면, 다공성 하이드로젤 소재로 이루어진 운반체 입자의 경우 표면적의 증가로 인해 입자 내부에 존재하는 DNA까지 PCR 증폭이 가능하게 되어 결과적으로 PCR 효율이 증가하게 된다. 또한 동일부피에 상대적으로 소량의 DNA만으로도 PCR 증폭이 가능해지므로 DNA 용량(DNA capacity)이 증가한다.

[84] 도 8은 3종류의 다공성 부여 물질(porogen)을 이용하여 만든 9개의 샘플의 물성을 대조구(control)로서 PEGDA만으로 만든 1개의 샘플을 함께 비교한 결과를 표로 나타낸 것이다. 표에서 원료의 % 단위는 중량백분율을 의미한다. 운반체 입자를 만들기 위해 사용한 광경화성 물질은 PEGDA 700이었고, 다공성 부여 물질로 PEG 600, PEG 1000 및 PEG 1500을 사용하였다. 평균 공극 크기(pore size)와 공극도(porosity)는 수은 흡착법으로 측정하였다.

[85] 도 8을 참조하면, PEG 함유량이 많을수록 공극(pore)의 크기가 커졌으며, PEG 1500을 사용한 소재는 평균 170nm 공극크기 및 40%의 공극도, PEG 1000을 사용한 소재는 평균 120nm 및 32%의 공극도, PEG 600을 사용한 소재는 평균 60nm의 공극 크기 및 19%의 공극도를 가져 사용한 PEG의 중합도가 커질수록 공극 크기와 공극도가 증가하였다. 한편 다공성 부여 물질을 사용하지 않은 대조구의 경우, 운반체 입자의 공극은 22nm, 공극도는 9%였다. 이는 운반체 입자의 원하는 공극 크기와 공극도를 다공성 부여 물질의 종류와 양으로 제어가능함을 의미한다.

[86] 도 9는 PEG 600을 다공성 부여 물질로 사용한 운반체 입자의 단면을 나타낸 주사전자현미경 사진이다. 도 9에서 a는 대조구로서 PEGDA 700만을 사용하여 합성된 운반체 입자이고, b, c, d는 각각 PEG 600/PEGDA 700 = 20/40, 30/30, 40/20의 비율로 사용하여 합성된 운반체 입자를 나타낸다.

[87] 도 10은 다공성 하이드로젤 소재를 이용하여 제조한 운반체 입자의 DNA에 대한 PCR 증폭율을 비교한 그래프이다. (a)는 PCR의 Ct 값(PCR 증폭 산물이 일정량 증폭되었을 때의 사이클 수)을 측정한 결과로서, PEGDA 700만으로 제조한 대조구(control)와 다공성 부여 물질로서 폴리에틸렌글리콜을 추가한 3가지 경우(각각 PEGDA 700 : PEG 1500 = 20 : 40, PEGDA 700 : PEG 1000 = 20 : 40, PEGDA 700 : PEG 600 = 40 : 20 중량비로 사용)를 비교한 것이다. (b)는 대조구 대비 다공성 입자의 DNA 증폭율을 상대적으로 비교한 결과이다.

[88] 도 10의 그래프로부터 다공성 하이드로젤 소재를 이용한 운반체 입자가 일반 하이드로젤 소재를 이용한 운반체 입자에 비해 반응에 기여한 DNA 분자 수가 많아 효과적으로 증폭됨을 알 수 있다. 특히 PEG 600을 첨가하여 제조된 운반체 입자가 증폭률이 가장 우수하였다.

[89]

[90] 3. 생화학 물질 운반체의 보호층 유무에 따른 보존성 시험

[91] 생화학 물질 운반체에 실리카 보호층이 존재할 경우와 그렇지 않은 경우의

샘플에 대하여 각각 외부 화학 자극에 대한 생화학 분자의 보존성 시험을 하였다. 비교를 위해 DNA 분자가 도입된 마이크로 입자 형태의 3가지 샘플을 준비하였으며, 이중 하나는 대조구로서 미처리 시편(샘플 1)이고 나머지 2개에 대해서 ROS(reactive oxygen species)를 이용하여 DNA 파괴시험을 수행하였다. 샘플 2는 실리카 보호층이 없는 시편이고 샘플 3은 실리카 보호층이 있는 시편이었다. 샘플 3의 경우 실리카 보호층은 다음의 방법으로 도입하였다. 광경화를 통해 운반체 입자 합성시에 광경화성 물질 및 관련 첨가제가 함유된 혼합물에 실록산 결합 형성이 가능한 작용기를 구비한 링커 물질을 혼합하여 실록산 결합 형성가능 작용기가 그라프트된 운반체 입자를 만들고, 이후 실리카 전구체에 의한 졸겔 반응을 통해 실리카 보호층을 입자 위에 만들었다.

[92] 도 11은 ROS(reactive oxygen species)를 이용한 DNA 파괴 시험 결과이다. 도 11에서, 가로축은 샘플 종류이고 세로축은 운반체 입자 위에 존재하는 DNA 입자 수를 나타낸다. 도 11을 참조하면, qPCR로 확인한 결과 실리카 보호층이 있는 입자(샘플 3)의 경우에는 반응성 산소종에 노출 이후에도 운반체 입자 위의 DNA의 개수가 그대로 유지되는 반면 실리카 보호층이 없는 입자(샘플 2)의 경우에는 운반체 입자 위의 DNA 개수가 95% 이상이 파괴됨을 알 수 있었다.

[93]

[94] 4. 생화학 물질 운반체로부터 원본 데이터 복구

[95] 운반체 입자의 실리카 보호층을 400배 희석한 BOE(Buffered Oxide Etch)와 섞어 상온에 20여분 가량 배양하여 식각하였다. 이때 BOE나 불산 등 보호층을 식각해 줄 수 있는 물질은 범용적으로 사용이 가능하나 희석을 많이 하여 운반체 입자의 DNA에 영향을 주지 않도록 하였다. 이후 입자를 Tris-EDTA (pH 7.2)에 수차례 씻어 주어 pH를 정상화하고 여액의 BOE를 씻어 주었다. 씻은 후 획득한 운반체 입자를 색인 코드에 적힌 방식으로 획득한 서열로 이루어진 프라이머들과 DNA 중합 효소로 이루어진 PCR 용액으로 이동시키고, PCR을 수행해 입자 내의 DNA를 증폭시켰다.

[96] 증폭된 DNA를 차세대 유전체 분석법 (NGS)를 이용하여, 200만개의 paired end read를 획득하였다. 이는 약 5000개의 디자인을 각각 200번 읽을 수 있는 양이며, 200번 읽는 이유는 디자인 구성 요소간 불균형성이 존재해 유실되는 요소들을 최소화하기 위해서이다.

[97] 위에서 기술된 페어드 엔드 리드(paired end read)를 조립(assemble)한 후, 길이가 150bp인 read를 다시 획득하여 최초 데이터의 70%를 획득할 수 있었다. 획득된 데이터를 앞단의 디자인 구성 주소로 분배를 하여 구성 요소 간 획득된 read 수의 확률 히스토그램을 얻을 수 있었다.

[98] 도 12는 NGS 결과가 각각의 디자인된 DNA 라이브러리에 해당되는 수를 확률 히스토그램으로 나타낸 것이다. 도 12를 참조하면, 가로 축은 DNA 라이브러리 디자인 당 해당되는 NGS 결과(read) 의수를 나타내며, 세로축은 해당되는 결과의 확률을 나타낸다. 이 때 가로축의 0에 해당되는 0.5%(25개)는 라이브러리 디자인

25개에 해당되는 NGS 결과가 없다는 것을 뜻한다. 하지만 이러한 경우를 위해 만들어 놓은 에러 보정용 반복 데이터 소유 디자인들로 복구가 가능하였다.

[99] 각 주소에 해당하는 NGS 결과들을 클러스터링(clustering)하여 이의 대표 결과를 획득하고, 이들을 다른 주소에 있는 각각의 반복 데이터들과 비교하여 약 1% 정도의 정보 에러 및 약 0.5%의 유실 정보를 보정한 후 기존 데이터를 복구하였다.

[100]

[101] 5. 생화학 물질 운반체의 재사용에 따른 보존성 시험

[102] 이하의 방법으로 생화학 물질 운반체의 재사용에 따른 보존성 시험을 수행하였다. 도 13은 DNA 분자가 결합된 운반체 입자의 재사용 횟수에 따른 DNA 분자의 보존성을 확인한 시험결과이다.

[103] 앞서 제조한 DNA가 연결된 운반체 입자(샘플 3)에 대해 DNA 중합 효소를 이용하여 PCR 증폭을 한 후, 운반체 입자를 수번 씻어내었다. 그리고 이를 다시 증폭을 하는 과정을 20번 반복하였다(도 13의 (a)).

[104] 도 13의 (b)에 나타난 시험 결과에서 알 수 있듯이, 운반체 입자 위의 DNA 양을 qPCR로 확인하였을 때 DNA 양에 변화가 없었다. 즉, 수십 차례의 재사용에도 원본 DNA의 양이 보존되었다.

[105] 한편 증폭된 DNA들을 차세대 유전체 분석 (NGS)를 통하여 확인을 하였으며, 구성 요소 간 불균형성 (perfect calls per million reads [pcpm])의 그래프를 그려 본 결과 과산포(overdispersion) 값이 변하지 않는 것을 확인할 수 있었다. 이는 20번 반복된 재증폭에서 과산포(overdispersion) 변화가 있음을 확인한 타 연구결과와 대조적이었다.

[106]

[107] 6. 복수 개의 데이터 세트의 저장 및 선별적 복구

[108] 운반체 입자의 원본 보존성질을 이용하면 하나의 입자 내에 복수 개의 다양한 데이터 세트를 저장하고 이를 선별적으로 복구하는 것이 가능해진다. 예를 들어 PCR 증폭을 통해 선별적 복구를 할 경우 서로 다른 프라이머 세트를 이용하는 방식이 있으며, 이와 같이 서로 다른 복구 방법이 적용될 수 있는 서로 다른 세트의 생화학 분자들을 입자 내에 저장하고, 특정 복구 방법을 적용할 경우 원하는 생화학 분자를 복구할 수 있다.

[109] 또한 색인 코드 뿐만 아니라 입자 내 생화학 분자의 서열에도 데이터의 헤더 파일, 혹은 요약 파일을 저장하여 데이터의 원본 파일을 번역하기에 앞서 데이터의 헤더 파일 혹은 요약 파일을 먼저 확인하는 것을 가능하게 할 수 있다. 이를 통해 코드에 저장되어 접근 가능하던 웹 페이지가 유실되어도, 입자 자체가 데이터의 요약을 모두 가지고 있는 데이터 센터의 기능을 할 수 있다.

[110] 도 14는 생화학 물질 운반체 내에 저장된 3가지 스캔 이미지 데이터 파일을 나타내고, 도 15는 이의 설명본 중 일부를 발췌한 것이다. 도 14 및 15를 참조하면, 세 종류의 이미지 데이터 파일로서 훈민정음, 직지심경, 대동여지도의

스캔본(각각 Hunmin.jpeg, Jikji.jpeg, Daedongyeo.jpeg)을 각각 약 5000종류의 150nt 길이의 DNA 서열로 인코딩하고 이의 데이터 설명본을 입자에 저장하였다. 이 입자의 경우 QR 코드를 이용하여 데이터 설명본을 획득할 수 있으며, 상기 코드에 기술되어 있는 DNA 증폭 방법 및 획득법(도 15 참조)을 이용해 세 종류의 이미지 데이터 파일을 필요에 따라 개별적으로 획득할 수 있었다.

[111] 예를 들어 도 14의 Jikji.jpeg (직지심경)을 획득하고 싶다면, 도 15의 description.txt 파일을 통해 복원법을 확인한 후 이를 다른 이미지 파일 관련 DNA에 해당하는 프라이머 세트와는 다르며 직지심경 관련 DNA에 해당하는 프라이머 세트로서 ATTTAGGTGACACTATAG / TGTGACCTGATCCGC를 합성한 다음 이를 이용하여 DNA를 증폭한 후 NGS 과정을 통해 복원할 수 있다. 또한 유실되거나 에러가 난 데이터를 보정하기 위한 알고리즘이 RS (Reed-solomon, 리드 솔로몬)인 것을 확인하여 이 알고리즘을 데이터 오류를 보정하는 데 사용할 수 있다.

산업상 이용가능성

[112] 본 명세서에서 개시된 기술에 따르면, 원본 역할을 하는 생화학 물질이 입자에 연결되어 고정되어 있기 때문에, 중합 효소를 이용한 증폭 이후에도 원본이 계속 유지될 수 있다. 한편, 생화학 물질이 입자에 붙어 있다고 하여도 증폭에 직접 관여하지 않는 물질의 끝 부분이 운반체 입자에 연결되어 있기 때문에 정보 저장을 하는 생화학 물질의 기능에는 영향을 주지 않는다. 또한 본 명세서에 개시된 기술에 따르면, 생화학 물질 운반체를 수십 차례 재사용해도 원래의 생화학 분자의 양이 그대로 보존될 수 있다. 그 결과 생화학 물질에 데이터 저장을 하는 방법론 중 최초로 ROWM(Read Once Write Many) 시스템의 구현이 가능하다.

[113] 이상에서 본 명세서에 개시된 기술의 구현예들에 대해 상세히 기술하였지만, 해당 기술 분야에 있어서 통상의 지식을 가진 사람이라면, 본 명세서에 개시된 기술의 정신 및 범위를 벗어나지 않으면서 본 명세서에 개시된 기술을 여러 가지로 변형하여 실시할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

청구범위

[청구항 1] 디지털 데이터 정보를 암호화한 서열을 구비한 생화학 분자;
고분자 매트릭스로 구성되며 상기 생화학 분자가 상기 고분자 매트릭스의 표면 또는 내부에 연결된 운반체 입자; 및
상기 운반체 입자에 도입된 색인 코드를 포함하는 생화학 물질 운반체.

[청구항 2] 제1 항에 있어서,
상기 고분자 매트릭스는 광경화성 고분자 물질로 이루어진 것인 생화학 물질 운반체.

[청구항 3] 제1 항에 있어서,
상기 고분자 매트릭스는 다공성을 갖는 것인 생화학 물질 운반체.

[청구항 4] 제1 항에 있어서,
상기 생화학 분자는 상기 고분자 매트릭스를 구성하는 사슬과 화학적 연결이 가능한 관능기를 구비한 것인 생화학 물질 운반체.

[청구항 5] 제1 항에 있어서,
상기 운반체 입자는 표면을 연속적으로 둘러싼 보호층을 더 구비한 것인 생화학 물질 운반체.

[청구항 6] 제5 항에 있어서,
상기 보호층은 금속 또는 금속산화물로 이루어진 것인 생화학 물질 운반체.

[청구항 7] 제5 항에 있어서,
상기 보호층이 실리카 쉘이고 상기 실리카 쉘이 상기 운반체 입자 표면과 -Si-O-Si- 결합으로 연결된 것인 생화학 물질 운반체.

[청구항 8] 제1 항에 있어서,
부피가 10^{-9} 내지 $1mm^3$의 크기를 갖는 생화학 물질 운반체.

[청구항 9] 제1 항에 있어서,
상기 색인 코드는 상기 운반체 입자에 연결 형성된 상기 생화학 분자의 정보 또는 상기 생화학 분자를 재획득하고 이를 분석하여 암호화된 디지털 정보를 해독하기 위한 방법을 담고 있거나 상기 해독 방법에 접근할 수 있는 방법을 담고 있는 것인 생화학 물질 운반체.

[청구항 10] 제1 항에 있어서,
상기 색인 코드는 QR 코드, 바이너리 코드, 그래피컬 코드, 스펙트럴 코드 및 토포그래피컬 코드로 이루어진 군 중에서 선택되는 1종 이상인 생화학 물질 운반체.

[청구항 11] 디지털 데이터를 생화학 분자의 서열로 인코딩하는 단계;
상기 인코딩된 서열에 따라 생화학 분자를 합성하는 단계;
상기 생화학 분자를 광경화성 물질과 혼합한 혼합물을 형성하는 단계;
상기 혼합물을 경화하여 고분자 매트릭스를 구비한 운반체 입자를 얻는

단계; 및

상기 경화 과정과 동시에 또는 별도로 상기 운반체 입자에 색인 코드를 도입하는 단계를 포함하는 생화학 물질 운반체의 제조방법.

[청구항 12] 제11 항에 있어서,

상기 운반체 입자를 둘러싼 보호층을 형성하는 단계를 더 포함하는 생화학 물질 운반체의 제조방법.

[청구항 13] 제11 항에 있어서,

상기 생화학 분자는 상기 고분자 매트릭스를 구성하는 사슬과 화학적 연결이 가능한 관능기를 구비한 것인 생화학 물질 운반체의 제조방법.

[청구항 14] 제11 항에 있어서,

상기 혼합물에 다공성 부여 물질이 더 포함된 것인 생화학 물질 운반체의 제조방법.

[청구항 15] 제14 항에 있어서,

상기 다공성 부여 물질은 폴리알킬렌글리콜인 것인 생화학 물질 운반체의 제조방법.

[청구항 16] 제11 항에 있어서,

상기 운반체 입자를 얻는 단계는 광유체적 무마스크 리소그래피에 의해 수행되는 것인 생화학 물질 운반체의 제조방법.

[청구항 17] 제1 항 내지 제10 항 중 어느 한 항에 따른 생화학 물질 운반체의 색인 코드를 분석하는 단계;

상기 색인 코드의 분석결과에 의거하여 상기 생화학 물질 운반체로부터 상기 생화학 분자를 재획득하는 단계;

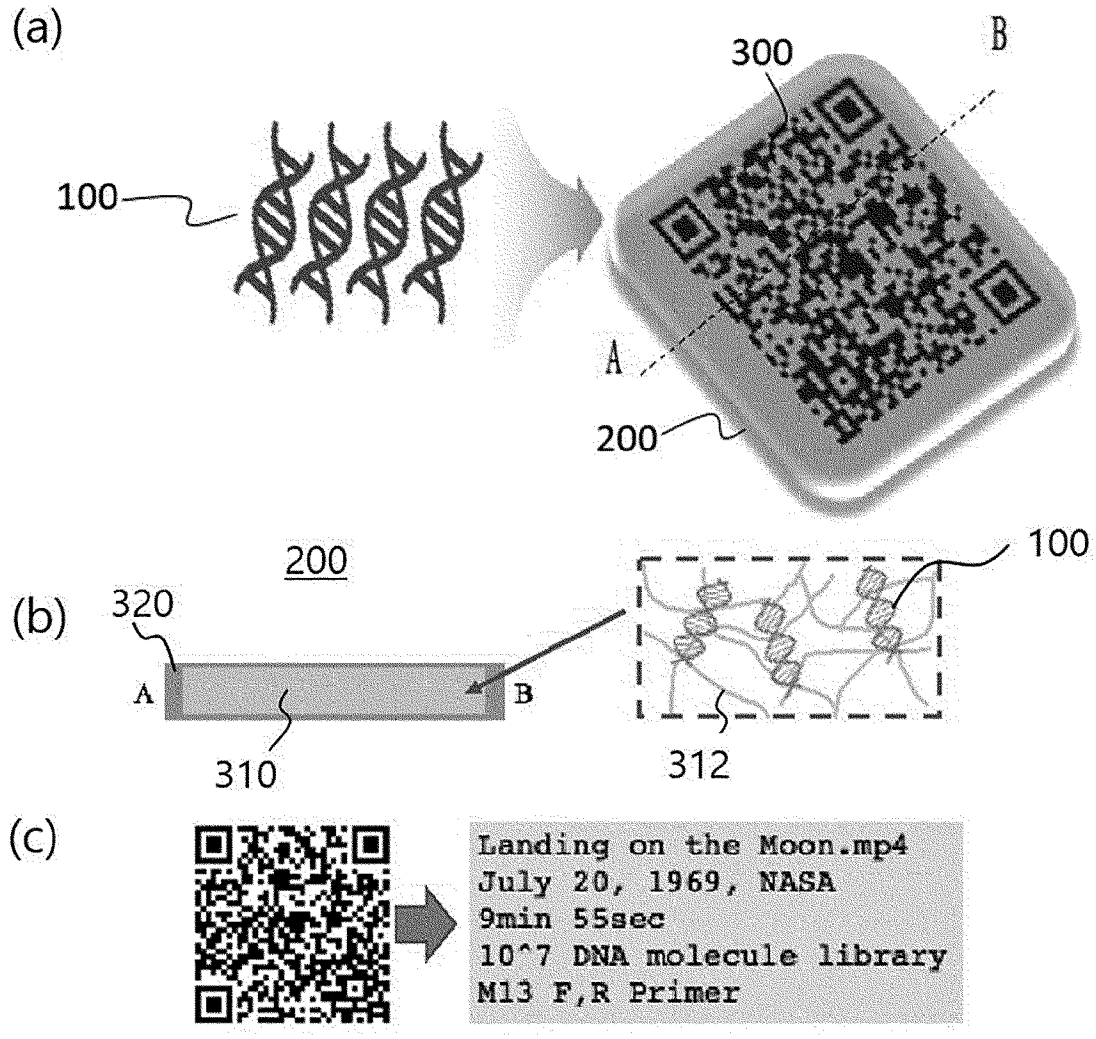
상기 생화학 분자의 서열을 분석하는 단계; 및

상기 서열 결과를 디코딩하여 디지털 데이터를 복원하는 단계를 포함하는 생화학 물질 운반체로부터 디지털 데이터를 복원하는 방법.

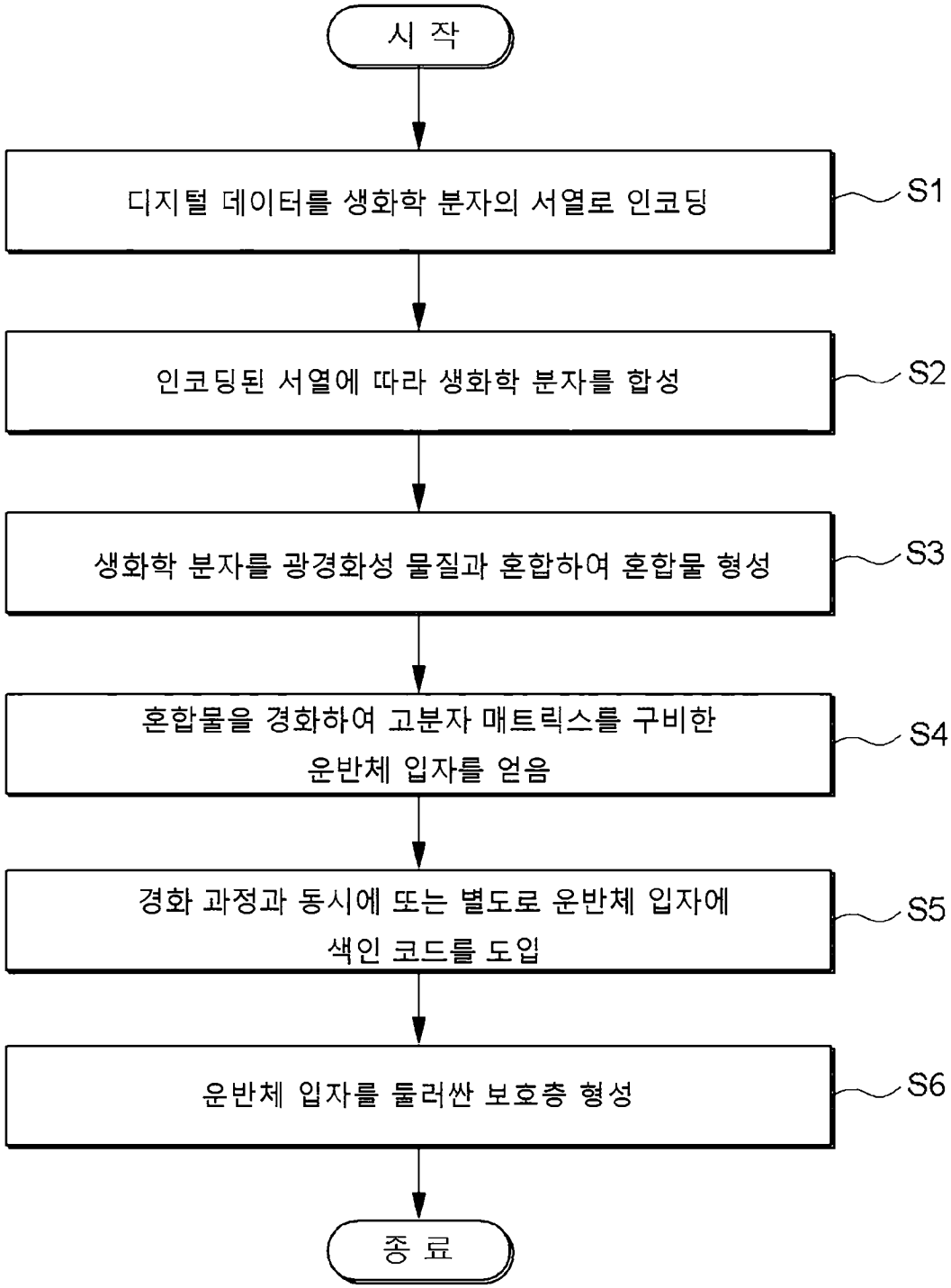
[청구항 18] 제17 항에 있어서,

상기 운반체 입자는 복수의 데이터 세트들을 저장하고 있으며, 상기 디지털 데이터의 복원 단계는 상기 복수의 데이터 세트들로부터 원하는 디지털 데이터 세트를 선별적으로 복원하는 단계를 포함하는 생화학 물질 운반체로부터 디지털 데이터를 복원하는 방법.

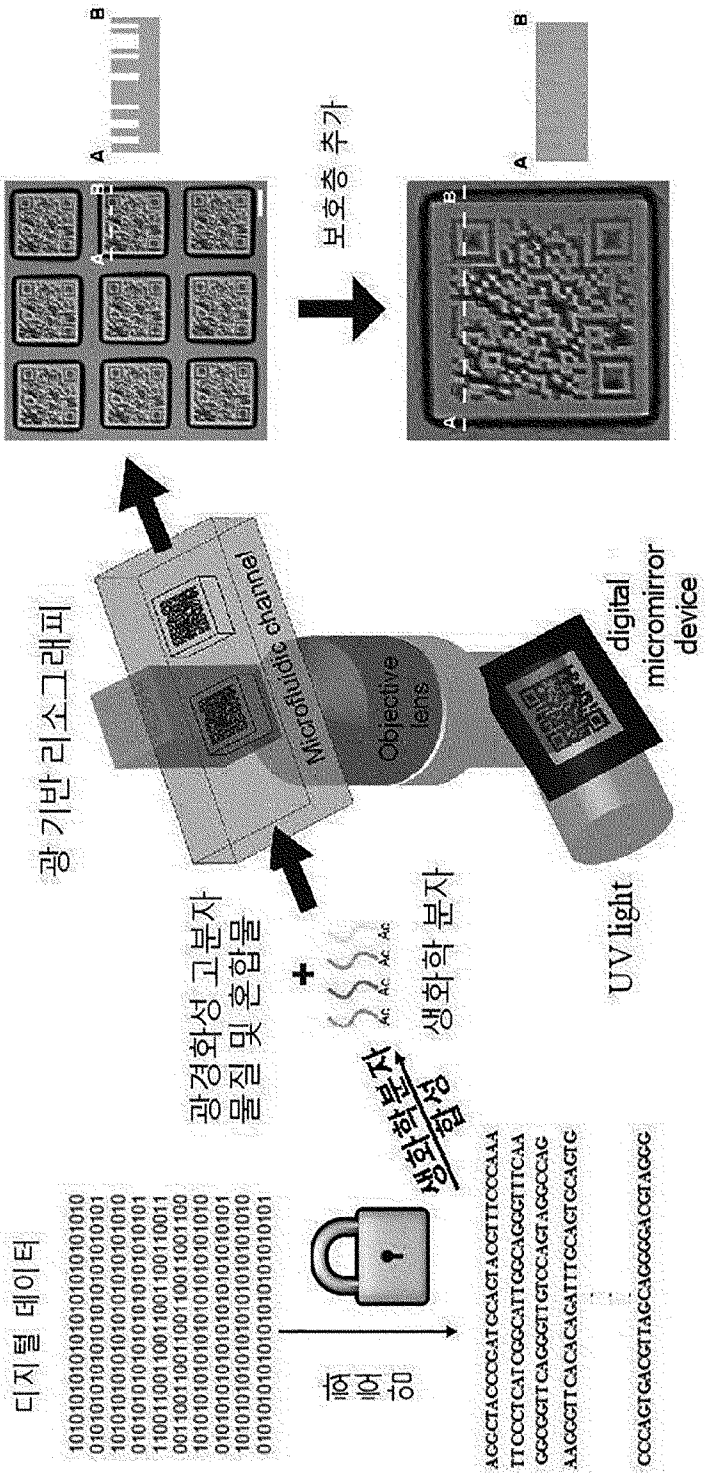
[도1]


(a)
100
300
B
A
200
(b)
200
320
A
B
310
312
100
(c)
Landing on the Moon.mp4
July 20, 1969, NASA
9min 55sec
10^7 DNA molecule library
M13 F,R Primer

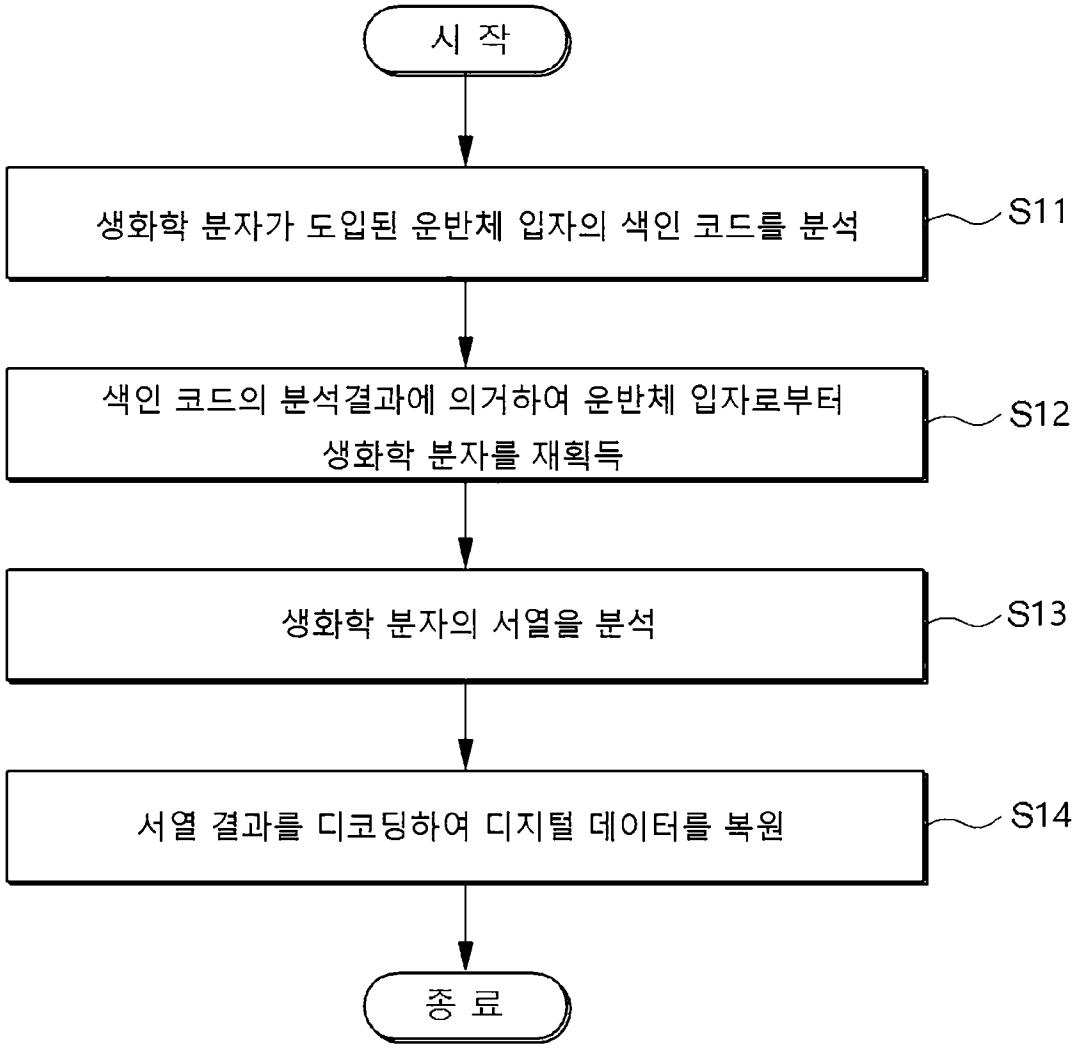
[도2]


시 작
디지털 데이터를 생화학 분자의 서열로 인코딩
S1
인코딩된 서열에 따라 생화학 분자를 합성
S2
생화학 분자를 광경화성 물질과 혼합하여 혼합물 형성
S3
혼합물을 경화하여 고분자 매트릭스를 구비한 운반체 입자를 얻음
S4
경화 과정과 동시에 또는 별도로 운반체 입자에 색인 코드를 도입
S5
운반체 입자를 둘러싼 보호층 형성
S6
종 료

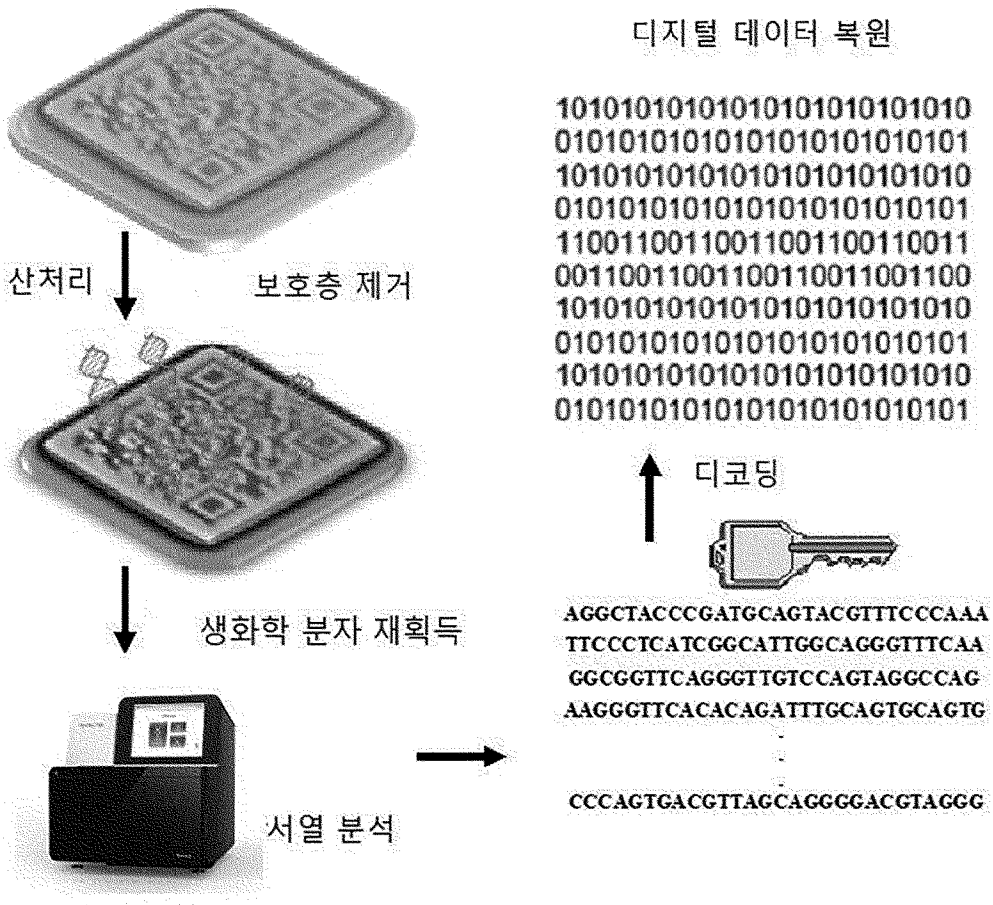
[도3]


디지털 데이터
광 기반 리소그래피
Microfluidic channel
Objective lens
digital micromirror device
UV light
광경화성 고분자 물질 및 혼합물
생화학 분자
생화학분자 합성
보호층 추가
A
B

[도4]

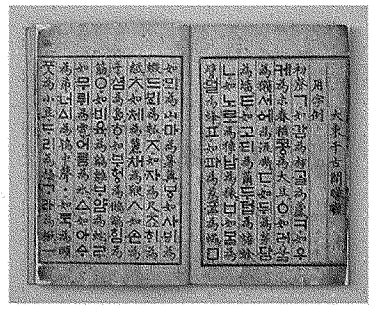

시 작
생화학 분자가 도입된 운반체 입자의 색인 코드를 분석
S11
색인 코드의 분석결과에 의거하여 운반체 입자로부터 생화학 분자를 재획득
S12
생화학 분자의 서열을 분석
S13
서열 결과를 디코딩하여 디지털 데이터를 복원
S14
종 료

[도5]

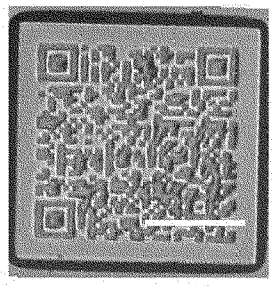


[도6]

(a)



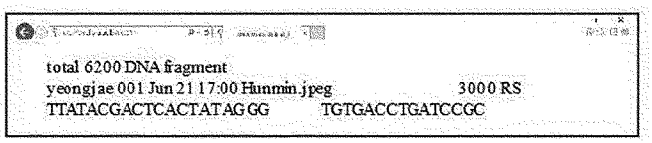
(b)



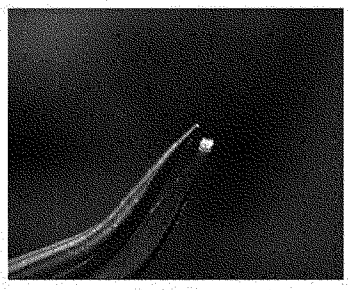
(c)

SNU-KHU-DNAMICRODISK-No.01

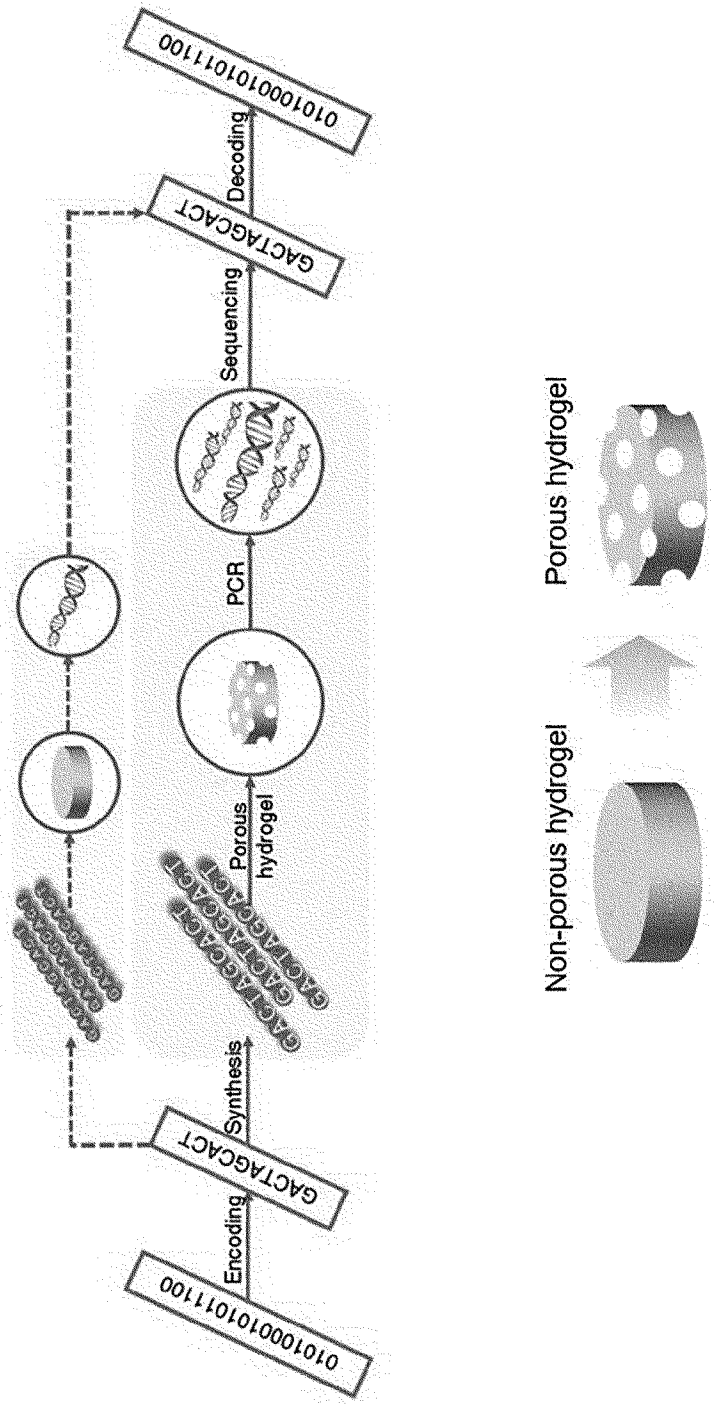
http://binel.snu.ac.kr/dec01
RS
TTATACGACTCACTATAGGG
TGTGACCTGATCCGC



(d)



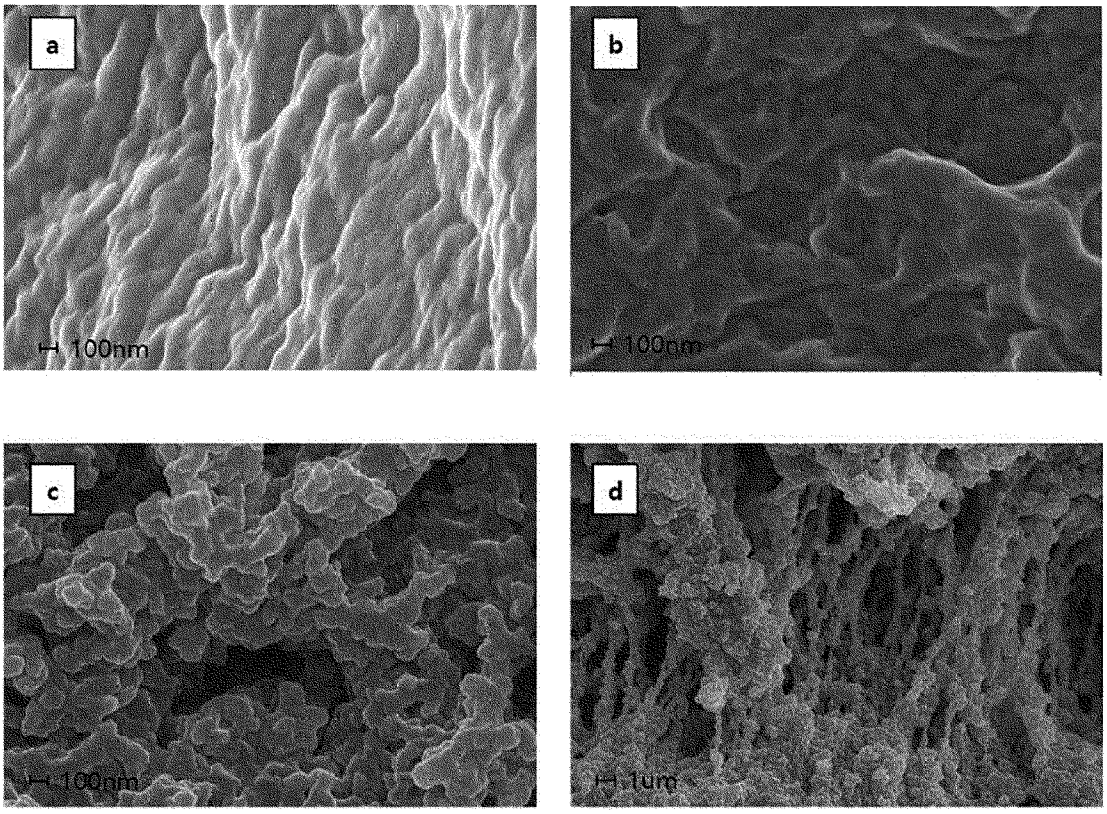
[도7]


0101000101011100
Decoding
GACTAGCACT
Sequencing
PCR
Porous hydrogel
Synthesis
GACTAGCACT
Encoding
0101000101011100
Porous hydrogel
Non-porous hydrogel

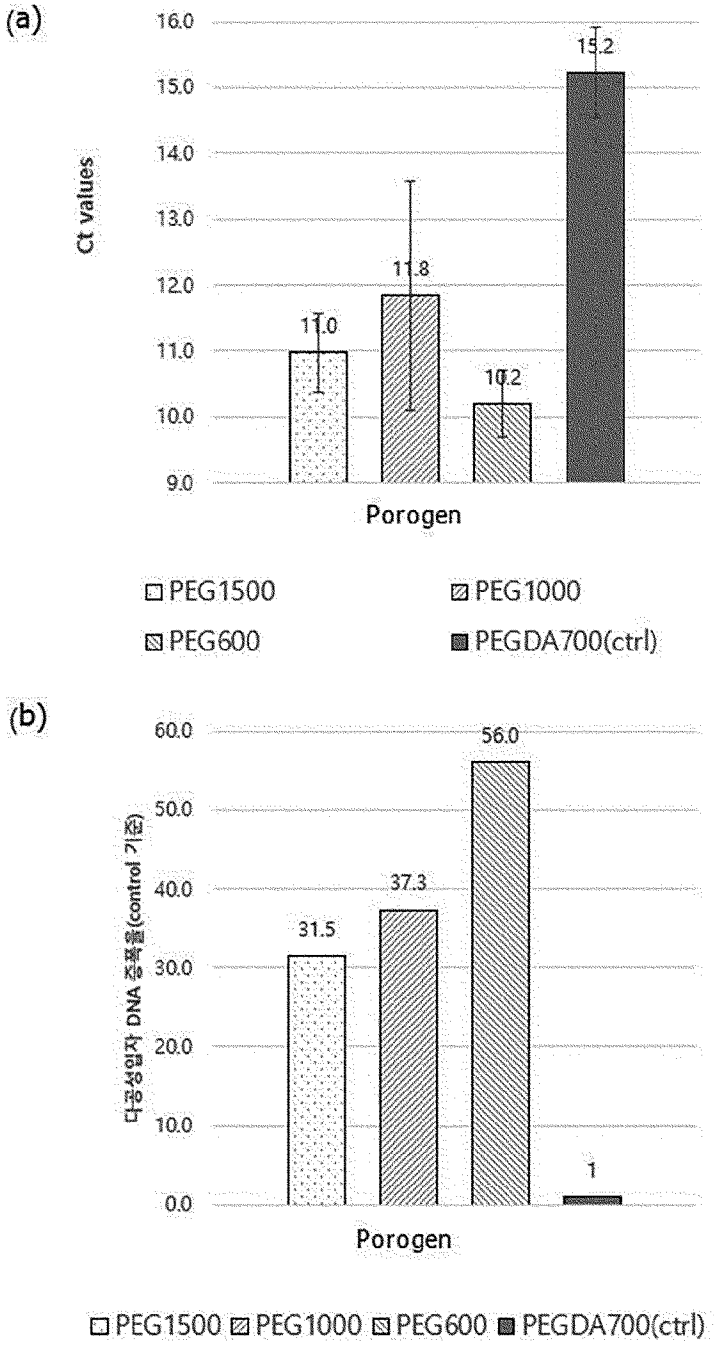
[도8]

샘플 No.	Porogen		PEGDA700	Pore size (nm)	Porosity (%)	Bulk density (g/cm^3)	remark
1	PEG1500	40%	20%	279	54.3	0.52	Note) • 개시제 5% 와 탈이온수 35%를 공통적으로 포함 • bulk density: 기공을 포함한 시료의 밀도(기준 = 물) • ρ_{bulk} water =1 (g/cm^3)
2		30%	30%	140	37.1	0.73	
3		20%	40%	88	28.0	0.83	
4	PEG1000	40%	20%	235	49.8	0.57	
5		30%	30%	81	27.1	0.83	
6		20%	40%	51	17.6	0.99	
7	PEG600	40%	20%	87	25.2	0.85	
8		30%	30%	56	20.7	0.96	
9		20%	40%	29	10.9	1.05	
10	control	0%	95%	22	8.9	1.11	개시제 5%

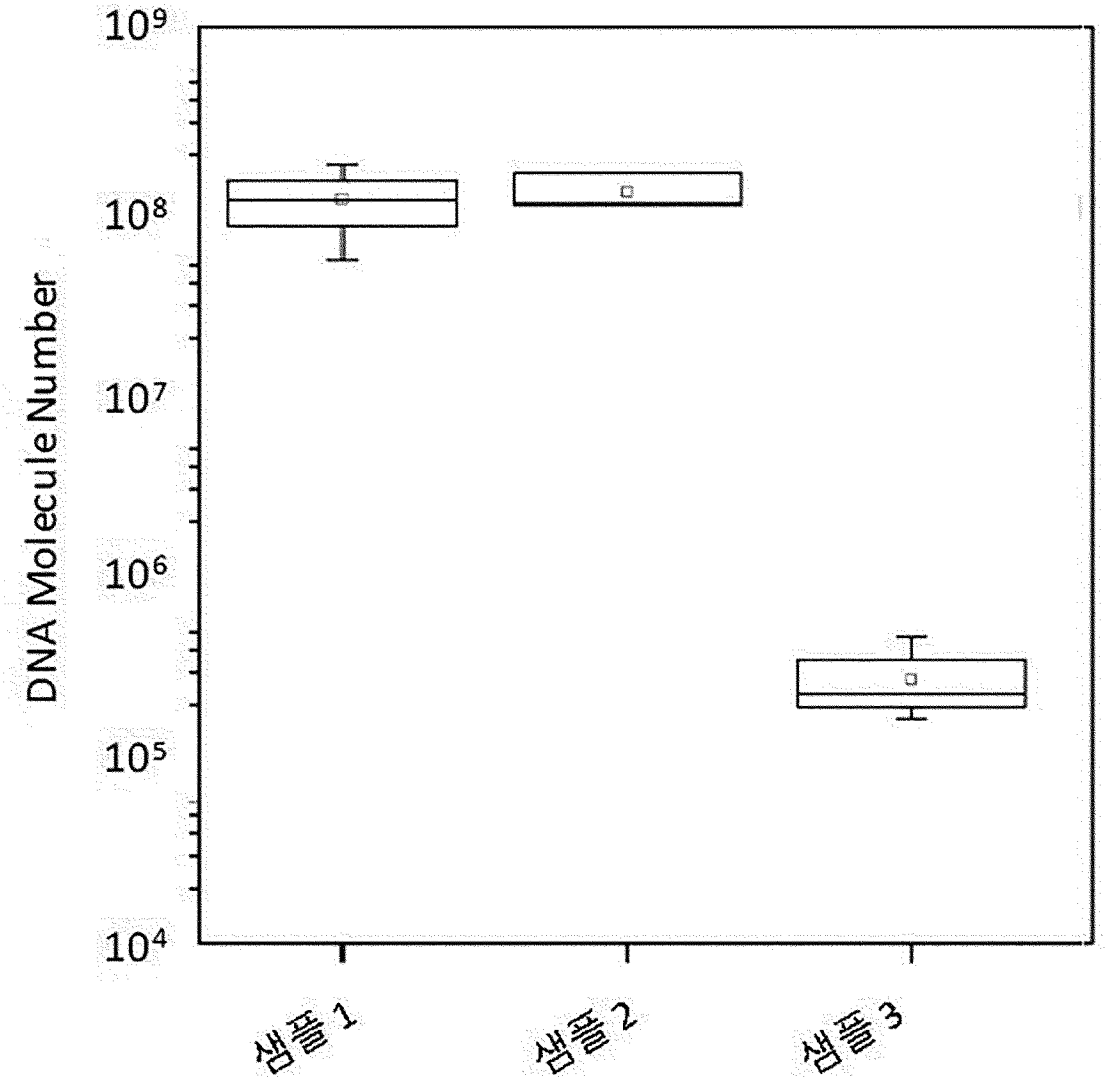
[도9]



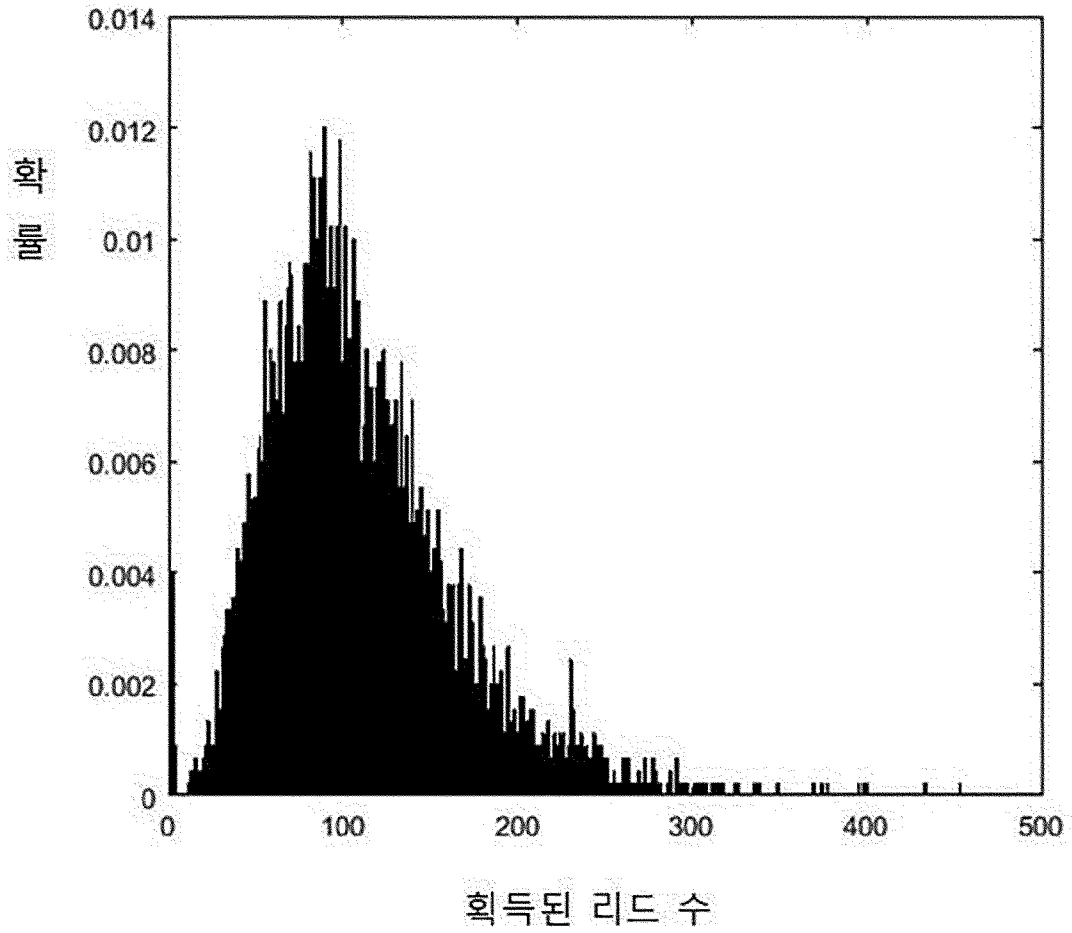
[도10]


(a)
16.0
15.0
14.0
13.0
12.0
11.0
10.0
9.0
Ct values
11.0
11.8
10.2
15.2
Porogen
PEG1500
PEG1000
PEG600
PEGDA700(ctrl)
(b)
60.0
50.0
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
다중성입자 DNA 증폭율(control 기준)
31.5
37.3
56.0
1
Porogen
PEG1500 PEG1000 PEG600 PEGDA700(ctrl)

[도11]

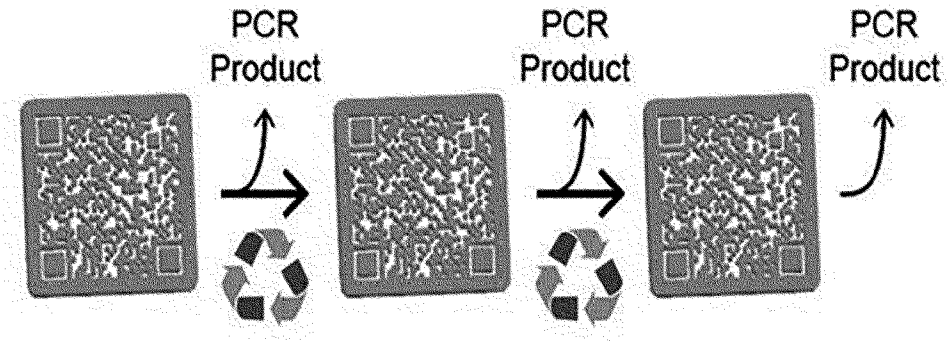


[도12]

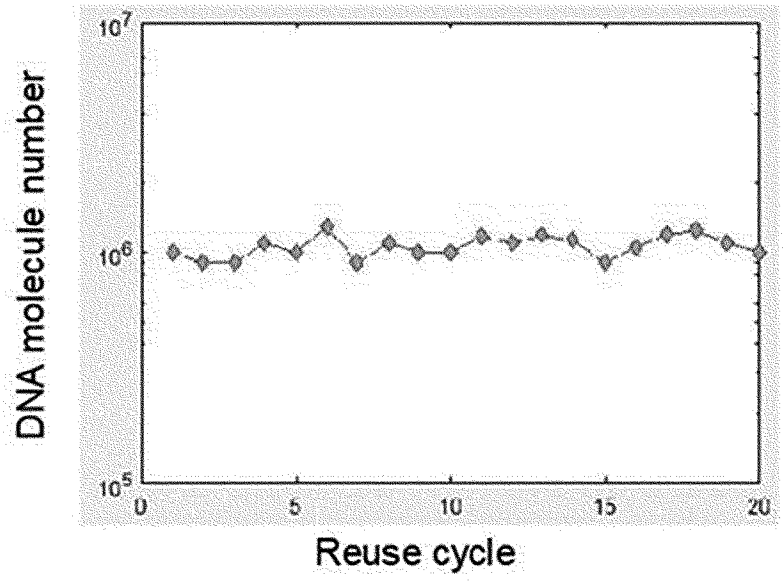

0.014
0.012
0.01
0.008
0.006
0.004
0.002
0
확률
0
100
200
300
400
500
획득된 리드 수

[도13]

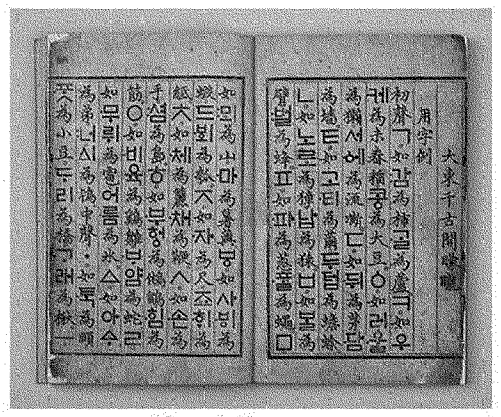
(a)


PCR
Product
PCR
Product
PCR
Product

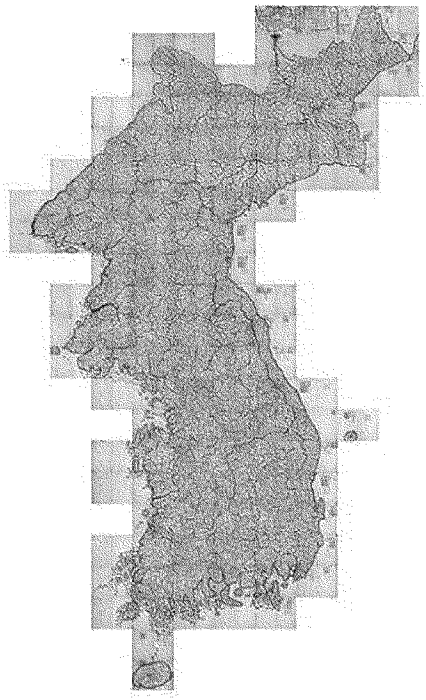
(b)


DNA molecule number
10^7
10^6
10^5
0
5
10
15
20
Reuse cycle

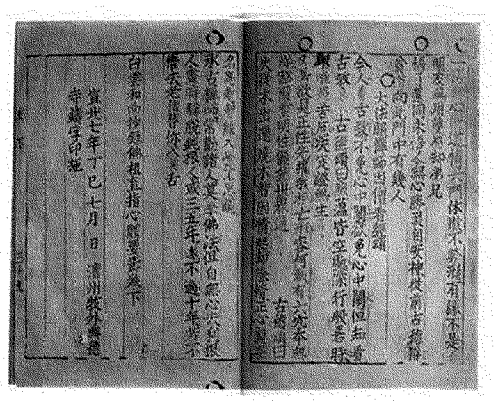
[도14]



Hunmin.jpeg



Daedonyeo.jpeg



Jikji.jpeg

[도15]

description.txt

```
----------
Total 6200 DNA fragment
----------
ENCODEDDATE     FILENAM NUMBEROFDNAFRAGMENTS    ERRORCORRECTION FORWARDPRIME    REVERSEPRIMER
Jun 21 17:00    Daedonyeo.jpeg  7208    RS      TAATACGACTCACTATAGGG    TGTGACCTGATCCGC
Jun 21 17:00    jikji.jpeg      7217    RS      ATTTAGGTGACACTATAG      TGTGACCTGATCCGC
Jun 21 17:00    Hunmin.jpeg     6874    RS      GCTAGTTATTGCTCAGCGG     TGTGACCTGATCCGC
---------
Daedongyeojido
Daedongyeojido (also Daedong yeojido, Korean: 대동여지도, 大東輿地圖, lit. "The Great Map of the East
Land") is a large scale map of Korea produced by Joseon dynasty cartographer and geologist Kim
Jeong-ho in 1861. A second edition was printed in 1864. One source describes it as the "oldest
map in Korea". Daedongyeojido is considered very advanced for its time, and marks the zenith of
pre-modern Korean cartography.
Jikji
Jikji is the abbreviated title of a Korean Buddhist document, whose title can be translated
"Anthology of Great Buddhist Priests' Zen Teachings". Printed during the Goryeo Dynasty in 1377,
it is the world's oldest extant book printed with movable metal type. UNESCO confirmed Jikji as
the world's oldest metalloid type in September 2001 and includes it in the Memory of the World
Programme.
Jikji was published in Heungdeok Temple in 1377, 78 years prior to Johannes Gutenberg's
acclaimed "42-Line Bible" printed during the years 1452-1455. The greater part of the Jikji is
now lost, and today only the last volume survives, and is kept at the Manuscrits Orientaux
division of the National Library of France.
Hunmin
Hunminjeongeum is a document describing an entirely new and native script for the Korean
language. The script was initially named after the publication, but later came to be known as
hangul. It was created so that the common people illiterate in hanja could accurately and easily
read and write the Korean language. It was announced in Volume 102 of the Annals of King Sejong,
and its formal supposed publication date, October 9, 1446, is now Hangul Day in South Korea. The
Annals place its invention to the 25th year of Sejong's reign, corresponding to 1443-1444.
```

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/011121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G06F 19/00(2011.01)i, C12Q 1/68(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G06F 19/00; G06K 7/10; B81B 1/00; C08J 3/12; A61K 9/50; C08J 7/06; A61K 48/00; G01N 33/53; C12Q 1/68; G06K 9/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: sequence, biochemical molecule, polymer matrix, carrier particle, index code, photocurable polymer, porous, protective layer, encoding, decoding, digital data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2013-0115581 A (EWHA UNIVERSITY-INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) 22 October 2013 See paragraphs [0010], [0027]-[0058], [0066]-[0068]; claims 1-3; and figure 1.	1,4,9-10,17-18
Y		2-3,5-8,11-16
Y	KR 10-2015-0141165 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 17 December 2015 See paragraphs [0008]-[0012]; claims 1-2, 8-9; and figure 1.	2,5-8,11-16
Y	KR 10-2016-0100049 A (KNU-INDUSTRY COOPERATION FOUNDATION) 23 August 2016 See paragraphs [0007], [0063]; and claims 1, 6-8.	3,14-15
A	KR 10-2015-0048541 A (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) 07 May 2015 See paragraphs [0011]-[0027], [0031]; claims 1-5; and figures 1-2, 4.	1-18
A	KR 10-0966683 B1 (BIOARRAY SOLUTIONS, LTD.) 29 June 2010 See paragraphs [0051]-[0062], [0077]-[0080], [0099]-[0102]; and figure 2.	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 JANUARY 2018 (17.01.2018)	**17 JANUARY 2018 (17.01.2018)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2017/011121

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2013-0115581 A	22/10/2013	KR 10-1336908 B1	04/12/2013
		WO 2013-154346 A1	17/10/2013
KR 10-2015-0141165 A	17/12/2015	CN 104781321 A	15/07/2015
		EP 2905304 A1	12/08/2015
		EP 2905304 B1	13/09/2017
		JP 2016-501286 A	18/01/2016
		JP 685035 B2	22/02/2017
		KR 10-1582384 B1	05/01/2016
		KR 10-2014-0063480 A	27/05/2014
		US 2014-0228252 A1	14/08/2014
		WO 2014-077645 A1	22/05/2014
KR 10-2016-0100049 A	23/08/2016	KR 10-1744385 B1	08/06/2017
KR 10-2015-0048541 A	07/05/2015	KR 10-1540518 B1	31/07/2015
KR 10-0966683 B1	29/06/2010	AU 2002-364034 A1	24/07/2003
		AU 2002-364034 B2	19/03/2009
		CA 2471693 A1	17/07/2003
		CA 2471693 C	03/05/2011
		CN 1299117 C	07/02/2007
		CN 1656380 A	17/08/2005
		EP 1488236 A2	22/12/2004
		EP 1488236 B1	31/10/2012
		EP 2319617 A1	11/05/2011
		EP 2565648 A1	06/03/2013
		EP 2565648 B1	19/07/2017
		ES 2398194 T3	14/03/2013
		HK 1074881 A1	29/06/2007
		IL 162737 A	17/05/2010
		IL 162737 B	17/05/2010
		IL 162737 D0	20/11/2005
		JP 2005-535868 A	24/11/2005
		JP 2009-175163 A	06/08/2009
		NZ 533752 A	29/09/2006
		PT 1488236 E	22/01/2013
		US 2003-0082587 A1	01/05/2003
		US 2008-0123089 A1	29/05/2008
		US 2011-0098201 A1	28/04/2011
		US 2012-0220495 A1	30/08/2012
		US 2015-0126407 A1	07/05/2015
		US 2017-0260577 A1	14/09/2017
		US 7335153 B2	26/02/2008
		US 7842649 B2	30/11/2010
		US 9611507 B2	04/04/2017
		WO 03-058199 A2	17/07/2003
		WO 2003-058199 A3	17/06/2004

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2017/011121

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G06F 19/00(2011.01)i, C12Q 1/68(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
G06F 19/00; G06K 7/10; B81B 1/00; C08J 3/12; A61K 9/50; C08J 7/06; A61K 48/00; G01N 33/53; C12Q 1/68; G06K 9/18

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 서열, 생화학 분자, 고분자 매트릭스, 운반체 입자, 색인 코드, 광경화성 고분자, 다공성, 보호층, 인코딩, 디코딩, 디지털 데이터

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2013-0115581 A (이화여자대학교 산학협력단) 2013.10.22 단락 [0010], [0027]-[0058], [0066]-[0068]; 청구항 1-3; 및 도면 1 참조.	1,4,9-10,17-18
Y		2-3,5-8,11-16
Y	KR 10-2015-0141165 A (서울대학교산학협력단) 2015.12.17 단락 [0008]-[0012]; 청구항 1-2, 8-9; 및 도면 1 참조.	2,5-8,11-16
Y	KR 10-2016-0100049 A (강원대학교산학협력단) 2016.08.23 단락 [0007], [0063]; 및 청구항 1, 6-8 참조.	3,14-15
A	KR 10-2015-0048541 A (서울대학교산학협력단) 2015.05.07 단락 [0011]-[0027], [0031]; 청구항 1-5; 및 도면 1-2, 4 참조.	1-18
A	KR 10-0966683 B1 (바이오어레이 솔루션스 리미티드) 2010.06.29 단락 [0051]-[0062], [0077]-[0080], [0099]-[0102]; 및 도면 2 참조.	1-18

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2018년 01월 17일 (17.01.2018)	2018년 01월 17일 (17.01.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
진상범
전화번호 +82-42-481-8398

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/011121

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2013-0115581 A	2013/10/22	KR 10-1336908 B1	2013/12/04
		WO 2013-154346 A1	2013/10/17
KR 10-2015-0141165 A	2015/12/17	CN 104781321 A	2015/07/15
		EP 2905304 A1	2015/08/12
		EP 2905304 B1	2017/09/13
		JP 2016-501286 A	2016/01/18
		JP 685035 B2	2017/02/22
		KR 10-1582384 B1	2016/01/05
		KR 10-2014-0063480 A	2014/05/27
		US 2014-0228252 A1	2014/08/14
		WO 2014-077645 A1	2014/05/22
KR 10-2016-0100049 A	2016/08/23	KR 10-1744385 B1	2017/06/08
KR 10-2015-0048541 A	2015/05/07	KR 10-1540518 B1	2015/07/31
KR 10-0966683 B1	2010/06/29	AU 2002-364034 A1	2003/07/24
		AU 2002-364034 B2	2009/03/19
		CA 2471693 A1	2003/07/17
		CA 2471693 C	2011/05/03
		CN 1299117 C	2007/02/07
		CN 1656380 A	2005/08/17
		EP 1488236 A2	2004/12/22
		EP 1488236 B1	2012/10/31
		EP 2319617 A1	2011/05/11
		EP 2565648 A1	2013/03/06
		EP 2565648 B1	2017/07/19
		ES 2398194 T3	2013/03/14
		HK 1074881 A1	2007/06/29
		IL 162737 A	2010/05/17
		IL 162737 B	2010/05/17
		IL 162737 D0	2005/11/20
		JP 2005-535868 A	2005/11/24
		JP 2009-175163 A	2009/08/06
		NZ 533752 A	2006/09/29
		PT 1488236 E	2013/01/22
		US 2003-0082587 A1	2003/05/01
		US 2008-0123089 A1	2008/05/29
		US 2011-0098201 A1	2011/04/28
		US 2012-0220495 A1	2012/08/30
		US 2015-0126407 A1	2015/05/07
		US 2017-0260577 A1	2017/09/14
		US 7335153 B2	2008/02/26
		US 7842649 B2	2010/11/30
		US 9611507 B2	2017/04/04
		WO 03-058199 A2	2003/07/17
		WO 2003-058199 A3	2004/06/17