



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년09월17일

(11) 등록번호 10-2304028

(24) 등록일자 2021년09월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C12N 15/10 (2017.01) C12Q 1/6869 (2018.01)

(52) CPC특허분류

C12N 15/10 (2013.01)

C12Q 1/6869 (2018.05)

(21) 출원번호 10-2020-0052664

(22) 출원일자 2020년04월29일

심사청구일자 2020년04월29일

(56) 선행기술조사문헌

KR101549301 B1*

KR1020120100629 A*

US20190112650 A1*

WO2010115147 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

서태석

경기도 수원시 영통구 청명북로 33 청명마을삼성아파트 433동 1901호

유태경

서울특별시 마포구 독막로42길 2 마포자이 107동 1202호

이상호

서울특별시 송파구 양재대로 1218 올림픽선수기자촌아파트 218동 308호

(74) 대리인

특허법인지원

전체 청구항 수 : 총 18 항

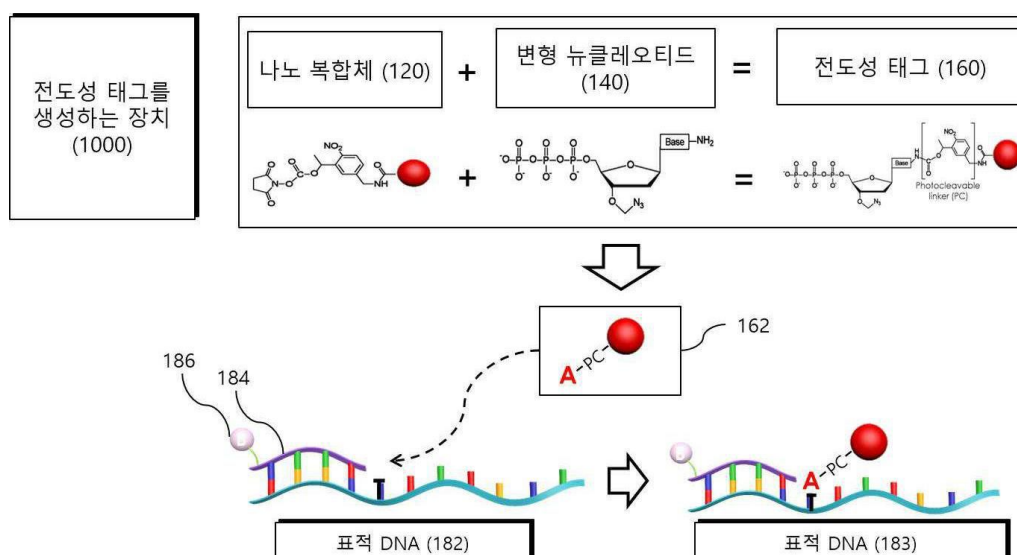
심사관 : 한지혜

(54) 발명의 명칭 DNA 시퀀싱을 위한 전도성 태그를 생성하는 방법 및 장치

(57) 요약

본 개시는 표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 방법 및 장치에 관한 것이다. 일 실시 예에 의하면, 표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 방법은 적어도 하나의 금속 입자를 포함하는 전도성 나노 입자를 생성하는 단계; 상기 생성된 전도성 나노 입자에 링커(linker)를 연결함으로써 나노 복합체를 생성하는 단계; 및 상기 표적 DNA와 다른 뉴클레오타이드의 결합을 방지하기 위한 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오타이드 및 상기 나노 복합체를 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 단계; 를 포함할 수 있다.

대표도



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711091142
과제번호	2014R1A5A1009799
부처명	미래창조과학부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	선도연구센터지원사업
연구과제명	결정 기능화 공정기술 센터
기 여 율	1/1
과제수행기관명	경희대학교 산학협력단
연구기간	2014.05.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 방법에 있어서,

서로 다른 전도성을 나타내는 기 설정된 비율의 2이상의 금속 입자들을 포함하는 전도성 나노 입자를 생성하는 단계;

상기 생성된 전도성 나노 입자에 링커(linker)를 연결함으로써 나노 복합체를 생성하는 단계; 및

상기 표적 DNA와 다른 뉴클레오티드의 결합을 방지하기 위한 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오티드 및 상기 나노 복합체를 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 단계; 를 포함하고,

상기 링커는 상기 전도성 태그가 상기 표적 DNA에 결합된 후 UV광 또는 환원반응에 의해 제거되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 방법은 상기 전도성 나노 입자를 생성하는 단계 이후에, 복수의 전도성 나노 입자들을 생성하는 단계; 를 더 포함하고,

상기 나노 복합체를 생성하는 단계는,

상기 복수의 전도성 나노 입자들, 상기 복수의 전도성 나노 입자들에 연결 가능한 링커들 및 상기 복수의 전도성 나노 입자들에 상기 링커들과 경쟁적으로 결합할 수 있는 리간드를 합성함으로써 복수의 나노 복합체들을 생성하는 단계; 및

상기 생성된 나노 복합체들 중, 하나의 링커가 연결된 나노 복합체를 추출하는 단계; 를 포함하며,

상기 전도성 태그를 생성하는 단계는,

상기 추출된 하나의 링커가 연결된 나노 복합체 및 상기 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오티드를 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 단계; 를 더 포함하는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 하나의 링커가 연결된 나노 복합체를 추출하는 단계는

상기 생성된 나노 복합체들을 액체크로마토그래피에 주입하는 단계; 및

상기 액체크로마토그래피에 주입된 나노 복합체들을 이동상 용액과 함께 이동시키면서, 상기 액체크로마토그래피 내 고정상에 대한 반응성의 차이에 기초하여 상기 복수의 나노 복합체들 중, 상기 하나의 링커가 연결된 나노 복합체를 추출하는 단계; 를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 전도성 태그를 생성하는 단계는

상기 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오티드의 염기(base)에 상기 링커와 연결되기 위한 제2 변형부를 형성하는 단계; 및

상기 형성된 제2 변형부를 상기 나노 복합체의 링커에 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 단계; 를 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 전도성 태그를 생성하는 단계는

뉴클레오티드의 3'-탄소원자에 3' 차단 모이어티를 형성함으로써 상기 제1 변형부를 형성하는 단계; 및

상기 형성된 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오타이드를 상기 나노 복합체와 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 단계; 를 포함하는, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 제2 변형부를 형성하는 단계는

상기 뉴클레오타이드의 염기에 아미노기(NH₂)를 연결하는 단계; 및

상기 아미노기 및 상기 뉴클레오타이드의 염기를 포함하는 영역을 상기 제2 변형부로 형성하는 단계; 를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 전도성 나노 입자는

제1 금속 및 상기 제1 금속과 다른 전도성을 나타내는 제2 금속 입자를 미리 설정된 비율로 포함하고, 상기 미리 설정된 비율에 따라 서로 다른 전도성을 나타내는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 링커는

UV광에 의해, 상기 전도성 나노 입자와 함께 상기 전도성 태그로부터 제거 될 수 있는 광분해성(Photocleavable) 링커 또는 환원 반응에 의해 상기 전도성 나노 입자와 함께 상기 전도성 태그로부터 제거될 수 있는 화학적(chemical) 링커를 포함하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오타이드는 상기 뉴클레오타이드의 타입 별 서로 다른 전도성을 나타내는 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체와 연결되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오타이드는 dATP, dCTP, dGTP, dTTP 로 구성된 뉴클레오타이드 그룹 중 하나인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 11

표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 장치에 있어서,

서로 다른 전도성을 나타내는 기 설정된 비율의 2이상의 금속 입자들을 포함하는 전도성 나노 입자를 생성하는 나노 입자 생성부;

상기 생성된 전도성 나노 입자에 링커(Linker)를 연결함으로써 나노 복합체를 생성하는 나노 복합체 생성부; 및

상기 표적 DNA와 다른 뉴클레오타이드의 결합을 방지하기 위한 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오타이드 및 상기 나노 복합체를 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 태그 생성부; 를 포함하고,

상기 링커는 상기 전도성 태그가 상기 표적 DNA에 결합된 후 UV광 또는 환원반응에 의해 제거되는 것을 특징으로 하는, 장치.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 나노 복합체 생성부는,

복수의 전도성 나노 입자들, 상기 복수의 전도성 나노 입자들에 연결 가능한 링커들 및 상기 복수의 전도성 나노 입자들에 상기 링커들과 경쟁적으로 결합할 수 있는 리간드를 합성함으로써 복수의 나노 복합체들을 생성하는 것을 특징으로 하는, 장치.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 장치는

상기 생성된 나노 복합체들을 이동상 용액과 함께 이동시키면서, 컬럼 내 고정상에 대한 반응성의 차이에 기초하여 상기 나노 복합체들 중, 하나의 링커가 연결된 나노 복합체를 추출하는 액체크로마토그래피 장치;를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 장치.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 태그 생성부는

뉴클레오타이드의 3'-탄소원자에 3' 차단 모이어티를 형성함으로써 형성되는 상기 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오타이드의 염기(base)에 아미노기(NH₂)를 연결함으로써 상기 링커와 연결되기 위한 제2 변형부를 더 형성하고, 상기 제1 변형부 및 상기 제2 변형부가 형성된 뉴클레오타이드에 상기 나노 복합체를 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 것을 특징으로 하는, 장치.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 전도성 나노 입자는

제1 금속 및 상기 제1 금속과 다른 전도성을 나타내는 제2 금속 입자를 미리 설정된 비율로 포함하고, 상기 미리 설정된 비율에 따라 서로 다른 전도성을 나타내는 것을 특징으로 하는, 장치.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 링커는

UV광에 의해, 상기 전도성 나노 입자와 함께 상기 전도성 태그로부터 제거 될 수 있는 광분해성(Photocleavable) 링커 또는 환원 반응에 의해 상기 전도성 나노 입자와 함께 상기 전도성 태그로부터 제거될 수 있는 화학적(chemical) 링커를 포함하는 것을 특징으로 하는, 장치.

청구항 17

제11항에 있어서,

상기 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오타이드는 상기 뉴클레오타이드의 타입 별 서로 다른 전도성을 나타내는 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체와 연결되는 것을 특징으로 하는, 장치.

청구항 18

제11항에 있어서, 상기 제1 변형부를 포함하는 뉴클레오타이드는 dATP, dCTP, dGTP, dTTP 로 구성된 뉴클레오타이드 그룹 중 하나인 것을 특징으로 하는, 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 전도성 태그를 생성하는 방법 및 장치에 관한 것이다. 보다 상세하게는, DNA 시퀀싱을 위한 표지수단으로써 전도성 태그를 생성하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] DNA 발견 이후, 인간 게놈(human genome)을 시퀀싱하기 위한 많은 기술들이 연구되어 왔다. DNA 시퀀싱은 DNA의 뉴클레오타이드 내 염기 서열을 분석하는 기술로써, 이러한 DNA 시퀀싱 정보는 유전학적으로 질병을 진단하고 치료하는데 사용될 수 있다. 그러나, 일반적으로 DNA 시퀀싱 기술은, 검사대상 시료가 많아서 DNA 시퀀싱을 위한 효율 및 정확성에 한계가 있었고, 따라서 시퀀싱을 하는데 필요한 비용 및 시간을 감소시키기 위한 다양한 기술들이 활발하게 연구되고 있다.

[0003] 또한, DNA 시퀀싱 기술이 발달함에 따라 시퀀싱의 품질 및 정확도의 측면에서 기술 개선뿐만 아니라, 보다 더 현장 진단에 적합한 DNA 시퀀싱 기술들이 개발되고 있다. DNA 시퀀싱을 위해서는 검사 대상 DNA에 결합될 수 있는 표지 수단이 필요하다.

[0004] 일반적인 DNA 시퀀싱 기술을 위한 표지수단들은, 형광 보고자(fluorescence reporter)를 갖는 광학적 수단들을 주로 이용하지만, 이러한 방법들은 광학적 수단들을 검출하기 위한 규모가 큰 장치들이 필요하거나, 한정된 장소에서 진행될 수 밖에 없어 많은 비용이 요구되는 한계가 있었다. 따라서, 적은 비용으로도 효율적으로 DNA 시퀀싱을 위한 표지 수단 개발이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제2019-0020133호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 일 실시 예에 따르면, 전도성 태그를 생성하는 장치가 표적 DNA의 염기 서열을 식별하기 위해 사용하는 전도성 태그를 생성하는 방법이 제공될 수 있다.

[0007] 또한, 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치가 변형 뉴클레오타이드를 이용하여 전도성 태그를 생성하는 방법 및 장치가 제공될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0008] 상술한 기술적 과제를 달성하기 위한 본 개시의 일 실시 예에 따라, 표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 방법은, 적어도 하나의 금속 입자를 포함하는 전도성 나노 입자를 생성하는 단계; 상기 생성된 전도성 나노 입자에 링커(linker)를 연결함으로써 나노 복합체를 생성하는 단계; 및 상기 표적 DNA의 다른 뉴클레오타이드의 결합을 방지하기 위한 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오타이드 및 상기 나노 복합체를 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 단계; 를 포함할 수 있다.

[0009] 일 실시 예에 의하면, 상기 방법은 복수의 전도성 나노 입자들, 상기 복수의 전도성 나노 입자들에 연결 가능한 링커들 및 상기 복수의 전도성 나노 입자들에 상기 링커들과 경쟁적으로 결합할 수 있는 리간드를 합성함으로써 복수의 나노 복합체들을 생성하는 단계; 상기 생성된 나노 복합체들 중, 하나의 링커가 연결된 나노 복합체를 추출하는 단계; 및 상기 추출된 하나의 링커가 연결된 나노 복합체 및 상기 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오타이드를 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 단계; 를 더 포함할 수 있다.

[0010] 또한, 상기 기술적 과제를 해결하기 위한 본 개시의 또 다른 실시 예에 따라, 표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 장치는 적어도 하나의 금속 입자를 포함하는 전도성 나노 입자를 생성하는 나노 입자 생성부; 상기 생성된 전도성 나노 입자에 링커(Linker)를 연결함으로써 나노 복합체를 생성하는 나노 복합체 생성부; 및 상기 표적 DNA의 다른 뉴클레오타이드의 결합을 방지하기 위한 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오타이드 및 상기 나노 복합체를 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성하는 태그 생성부; 를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0011] 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치는, 대상 DNA의 염기 서열을 정확하게 식별하기 위한 전도성 태그를 생성할 수 있다.

[0012] 또한, 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치는, 서로 다른 전도성을 나타내는 전도성 태그를 생성할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 전도성 태그를 생성하는 과정 및 상기 생성된 전도성 태그를 사용하는 과정을 개략적으로 설명하기 위한 도면이다.

도 2는 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 전도성 태그를 생성하기 위해 사용하는 전도성 나노 입자를 설명하기 위한 도면이다.

도 3은 일 실시 예에 따른 표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 방법의 흐름도이다.

도 4는 또 다른 실시 예에 따른 표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 방법의 흐름도이다.

도 5는 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 입자 표면이 개질된 전도성 나노 입자를 이용하여 나노 복합체를 생성하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

도 6은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 뉴클레오티드를 변형하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

도 7은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 나노 복합체 및 변형 뉴클레오티드를 이용하여 전도성 태그를 생성하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

도 8은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 이용하는 전도성 태그의 타입을 설명하기 위한 도면이다.

도 9는 일 실시 예에 따른 나노 복합체를 연결하기 위한 뉴클레오티드 내 염기 위치를 설명하기 위한 도면이다.

도 10은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치의 블록도이다.

도 11은 또 다른 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치의 블록도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 명세서에서 사용되는 용어에 대해 간략히 설명하고, 본 개시에 대해 구체적으로 설명하기로 한다.

[0015] 본 개시에서 사용되는 용어는 본 개시에서의 기능을 고려하면서 가능한 현재 널리 사용되는 일반적인 용어들을 선택하였으나, 이는 당 분야에 종사하는 기술자의 의도 또는 판례, 새로운 기술의 출현 등에 따라 달라질 수 있다. 또한, 특정한 경우는 출원인이 임의로 선정한 용어도 있으며, 이 경우 해당되는 발명의 설명 부분에서 상세히 그 의미를 기재할 것이다. 따라서 본 개시에서 사용되는 용어는 단순한 용어의 명칭이 아닌, 그 용어가 가지는 의미와 본 개시의 전반에 걸친 내용을 토대로 정의되어야 한다.

[0016] 명세서 전체에서 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있음을 의미한다. 또한, 명세서에 기재된 "...부", "모듈" 등의 용어는 적어도 하나의 기능이나 동작을 처리하는 단위를 의미하며, 이는 하드웨어 또는 소프트웨어로 구현되거나 하드웨어와 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있다.

[0017] 아래에서는 첨부한 도면을 참고하여 본 개시의 실시예에 대하여 본 개시가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 개시는 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 개시를 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0018] 도 1은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 전도성 태그를 생성하는 과정 및 상기 생성된 전도성 태그를 사용하는 과정을 개략적으로 설명하기 위한 도면이다.

[0019] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 DNA 시퀀싱을 위한 서로 다른 전도성을 나타내는 전도성 태그를 생성할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그는 염기 서열을 분석하고자 하는 표적 DNA에 상보적으로 결합되고, 표적 DNA에 상보적으로 결합된 상태에서 염기 서열 식별을 위한 표지 수단으로써 사용될 수 있다.

[0020] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체(120) 및 뉴클레오티드 내 적어도 일부분이 변형되는 변형 뉴클레오티드(140)를 이용하여 전도성 태그(160)를 생성할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그(160)는 나노 복합체(120)내의 링커(linker)를 통하여 변형 뉴클레오티드(140) 및 나노 복합체(120)를 연결시킬 수 있다.

[0021] 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 생성한 전도성 태그(162)는 소정의 채널을 통하여 비오틴(186)이 레이블링된(labeled) DNA 프라이머(184)가 상보적으로 연결된 표적 DNA(182)로 이동할 수 있다. 전도성 태그(162)는 DNA 프라이머(184)일단에서 DNA 중합 효소를 이용하여 표적 DNA(183)에 결합될 수 있다.

[0022] 도 2는 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 전도성 태그를 생성하기 위해 사용하는 전도성 나노

입자를 설명하기 위한 도면이다.

- [0023] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 적어도 하나의 금속 입자를 포함하는 나노 입자를 이용하여 전도성 태그를 생성할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 서로 다른 전도성을 나타내는 나노 입자들을 링커(linker)와 연결함으로써 나노 복합체를 생성하고, 생성된 나노 복합체를 변형 뉴클레오티드와 연결함으로써 전도성 태그를 생성할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 나노 입자들은, 미리 설정된 비율로 하나 이상의 금속 입자들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 나노 입자들은, 미리 설정된 비율로 제1 금속 입자 및 제2 금속 입자를 포함할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 제1 금속 입자 및 제2 금속 입자의 전도성은 서로 다를 수 있다. 예를 들어, 제1 금속 입자(262)가 금(Au)이고, 제2 금속 입자(264)가 주석(Sn)인 경우, 제1 금속 입자의 전도성은 제2 금속 입자보다 크게 마련될 수 있다. 또한, 전도성 나노 입자 내 제1 금속 입자의 비율이 높을수록, 전도성 태그의 전도성은 증가될 수 있다.
- [0024] 일 실시 예에 의하면, 나노 복합체 내의 링커(linker)는 자외선(UV) 광에 의해 제거 될 수 있는 광분해성 링커(photocleavable linker) 또는 환원 반응에 의해 제거 될 수 있는 화학적 링커(Chemical linker)를 포함할 수 있다.
- [0025] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 전도성 나노 입자를 생성하는 장치(220)로부터 전도성 나노 입자를 획득할 수 있다. 예를 들어, 전도성 나노 입자를 생성하는 장치(220)는 하나 이상의 전구체를 포함하는 제1 유체를, 상기 제1 유체와 다른 연속상(continuous phase)의 제2 유체 내로 주입함으로써, 복수의 나노 크기의 액적들을 생성하고, 생성된 액적들에 포함된 하나 이상의 액적들 내 전구체들을 환원시킴으로써 나노 입자들을 생성할 수 있다.
- [0026] 그러나, 또 다른 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 전도성 나노 입자를 생성하는 장치를 포함할 수 있고, 전도성 태그를 생성하는 장치 내에서 직접 전도성 나노 입자들을 생성할 수도 있다. 일 실시 예에 의하면, 전도성 나노 입자를 생성하는 장치(220)는, 제1 하우징 및 제2 하우징 내 적어도 일부 영역 사이에서, 제1 유체가 상기 제1 유체 내로 주입됨으로써 분상상의 액적들을 형성하도록 하기 위한 하나 이상의 주입홀(injection hole)을 포함하는 기판을 통하여, 다량의 나노 액적들(droplets)을 생성할 수 있고, 생성된 나노 액적들을 UV 광원(224)으로부터 발생된 UV 광에 의해 환원시킴으로써, 복수의 전도성 나노 입자들을 생성할 수 있다.
- [0027] 이하에서는 편의상, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 이용하는 전도성 나노 입자가 제1 금속 입자 및 제2 금속 입자를 포함하는 경우를 가정하여 설명하기로 한다. 예를 들어, 제1 금속 입자는 금(262)이고, 제2 금속 입자는 주석(264)일 수 있다. 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 이용하는 전도성 나노 입자는 나노 입자 내에 포함된 제1 금속 입자 및 제2 금속 입자의 비율에 따라 4가지 타입의 서로 다른 전도성을 나타내는 나노 입자들(242, 244, 246, 248)로 구분될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 더 많은 타입의 전도성을 나타내는 나노 입자로 분류될 수도 있다.
- [0028] 도 3은 일 실시 예에 따른 표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 방법의 흐름도이다.
- [0029] S310에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 적어도 하나의 금속 입자를 포함하는 전도성 나노 입자를 생성할 수 있다. 도 2에서 상술한 바와 같이, 상기 전도성 나노 입자는 제1 금속 및 상기 제1 금속과 다른 전도성을 나타내는 제2 금속 입자를 미리 설정된 비율로 포함하고, 상기 미리 설정된 비율에 따라 서로 다른 전도성을 나타낼 수 있다. 상술한 바와 같이, 상기 제1 금속 및 제2 금속은 서로 다른 전도성을 나타내는 기타 다른 금속 입자로 마련될 수 있다.
- [0030] S320에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 전도성 나노 입자에 링커(linker)를 연결함으로써 나노 복합체를 생성할 수 있다. 보다 상세하게는, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 광분해성 링커 또는 환원 반응에 의해 제거될 수 있는 화학적 링커를 전도성 나노 입자에 연결함으로써 나노 복합체를 생성할 수 있다.
- [0031] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 전도성 나노 입자의 표면에 티올화된 광분해성 링커를 연결함으로써 나노 복합체를 생성할 수도 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 서로 다른 전도성을 나타내는 입자를 포함하는 전도성 나노 입자의 표면에 티올기(-SH)가 연결된 광분해성 링커(linker)를 연결함으로써 나노 크기의 입자가 연결된 나노 복합체(alloy)를 생성할 수 있다.
- [0032] 일 실시 예에 의하면, 나노 복합체에 포함되는 광분해성 링커(photocleavable linker)는 광에 화학 반응함으로써 절단 가능한 기타 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 생성한 나노 복합체는 전도성 태그가 표적 DNA에 결합된 후, UV 광에 의해 노출됨으로써, 변형 뉴클레오티드로부터 절단될

수 있다.

- [0033] 그러나 또 다른 실시 예에 의하면, 나노 복합체에 포함되는 화학적 링커는 환원 반응에 의해 화학 반응함으로써 절단 가능한 기타 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 생성한 나노 복합체는 전도성 태그가 표적 DNA에 결합된 후, 환원 반응에 노출됨으로써 변형 뉴클레오타이드로부터 절단될 수 있다.
- [0034] S330에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 표적 DNA의 다른 뉴클레오타이드의 결합을 방지하기 위한 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오타이드 및 나노 복합체를 연결함으로써 전도성 태그를 생성할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 뉴클레오타이드 내 3'-탄소원자에 3' 차단(Blocking) 모이어티를 형성함으로써 제1 변형부를 형성할 수 있고, 제1 변형부가 형성된 뉴클레오타이드의 3'-탄소원자에 다른 뉴클레오타이드가 결합되지 않도록 방지할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 3' 차단 모이어티는 뉴클레오타이드 내 3' 탄소원자에 연결된 3'-OH기를 3'-O-CH₂-N₃ 또는 3'-O-CH₂-CH-CH₂로 변형함으로써, 제1 변형부 내 형성될 수 있다. 제1 변형부가 형성된 뉴클레오타이드의 3'-탄소원자에는 다른 뉴클레오타이드가 결합되지 않도록 방지될 수 있다. 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 변형부가 형성된 뉴클레오타이드를 나노 복합체의 광분해성 링커 또는 환원 반응에 의해 제거 가능한 화학적 링커를 통하여 나노 복합체와 연결함으로써 전도성 태그를 생성할 수 있다.
- [0035] 도 4는 또 다른 실시 예에 따른 표적 DNA에 상보적으로 연결되는 전도성 태그를 생성하는 방법의 흐름도이다.
- [0036] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 전도성 나노 입자의 표면을 개질하고, 표면이 개질된 전도성 나노 입자를 이용함으로써, 전도성 나노 입자에 단일의 링커가 연결되도록 할 수 있다. 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 광분해성 링커들 또는 화학적 링커들, 리간드들 및 전도성 나노 입자들을 합성함으로써, 복수의 나노 복합체들을 생성할 수 있고, 생성된 복수의 나노 복합체들 중, 단일의 링커가 연결된 나노 복합체를 이용하여 전도성 태그를 생성함으로써, 효율적으로 DNA 시퀀싱이 가능한 전도성 태그를 생성할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 상기 광분해성 링커들은 티올화 될 수 있다.
- [0037] S410에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 복수의 전도성 나노 입자들을 생성할 수 있다. S410은 도 3의 S310에 대응될 수 있으므로 구체적인 설명은 생략하기로 한다.
- [0038] S420에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 복수의 전도성 나노 입자들, 상기 복수의 전도성 나노 입자들에 연결 가능한 링커들 및 상기 복수의 전도성 나노 입자들에 상기 링커들과 경쟁적으로 결합할 수 있는 리간드들을 합성함으로써 복수의 나노 복합체들을 생성할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 광분해성 링커, 리간드(ligand) 및 전도성 나노 입자를 소정의 챔버에서 합성할 수 있다.
- [0039] 일 실시 예에 의하면 상기 리간드는 티올화된 리간드를 포함할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 티올화된 리간드는 티올기를 포함하는 리간드로써, 티올화된 리간드는 티올기가 연결된 기타 탄소 화합물이 나노 입자의 표면에 결합될 수 있는 화합물을 나타낼 수 있다.
- [0040] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 티올화된 광분해성 링커, 티올기를 포함하는 리간드(ligand) 및 전도성 나노 입자를 소정의 챔버에서 반응시킴으로써, 티올화된 광분해성 링커가 적어도 하나 연결된 복수의 나노 복합체들을 획득할 수도 있다.
- [0041] S430에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 생성된 나노 복합체들 중, 하나의 링커가 연결되는 나노 복합체를 추출할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 크로마토그래피 장치를 이용하여 나노 복합체들 중, 단일의 링커가 연결된 나노 복합체를 추출할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 나노 복합체들 중, 하나의 광분해성 링커 또는 하나의 화학적 링커가 연결되는 나노 복합체를 추출할 수도 있다.
- [0042] S440에서, 전도성 태그를 생성하는 장치는, 추출된 하나의 링커가 연결된 나노 복합체 및 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오타이드를 연결함으로써 전도성 태그를 생성할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 생성하는 전도성 태그 내 뉴클레오타이드는 표적 DNA의 다른 뉴클레오타이드의 결합을 방지하기 위해, 3' 탄소원자에 3' 차단 모이어티가 형성될 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 3' 차단 모이어티는 3' 탄소원자의 3'-OH기를 3'-O-CH₂-N₃ 또는 3'-O-CH₂-CH-CH₂로 변환함으로써 형성될 수 있다. 상술한 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 뉴클레오타이드 내 제1 변형부를 형성하는 동작은, 뉴클레오타이드 내 3' 차단 모이어티를 형성하는 동작에 대응될 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 뉴클레오타이드 내 제1 변형부를 생성하는 과정은 뉴클레오타이드 내 3'-OH 하이드록시기를 블로킹하는 동작에 대응될 수 있다. 전도

성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 변형부가 형성된 뉴클레오타이드를 나노 복합체의 광분해성 링크와 연결할 수 있다. 그러나, 또 다른 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 변형부가 형성되지 않고, 3'-OH기를 포함하는 뉴클레오타이드를 나노 복합체의 광분해성 링크와 연결함으로써 전도성 태그를 생성할 수도 있다.

[0043] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오타이드 내 제2 변형부를 더 형성할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 변형부가 형성되어 3'-OH기가 블로킹된 뉴클레오타이드의 염기(Base)에 아미노기(NH₂)를 연결함으로써 제2 변형부를 형성할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 뉴클레오타이드의 염기에 형성된 제2 변형부(예컨대 아미노기)를 통하여 나노 복합체의 광분해성 링커와 연결될 수 있다.

[0044] 도 5는 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 입자 표면이 개질된 전도성 나노 입자를 이용하여 나노 복합체를 생성하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

[0045] S502에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 링커(linker, 502), 전도성 나노 입자(504) 및 리간드(506, ligand)를 합성할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 상기 리간드(506)는 티올화된 리간드로써, 일단에 티올기를 더 포함할 수도 있다. 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 광분해성 링커(502), 전도성 나노 입자(504) 및 티올화된 리간드(508)를 합성함으로써, 적어도 하나의 광분해성 링커가 연결된 나노 복합체들(508, 510, 511)을 생성할 수 있다.

[0046] 예를 들어, 본 개시에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 링커와 경쟁적으로 전도성 나노 입자에 결합할 수 있는 리간드들을 같이 반응시킴으로써, 전도성 나노 입자의 표면에 단일의 링커들이 결합되도록 유도할 수 있다. 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 전도성 태그가 하나의 링커를 포함하도록 유도함으로써, 정확한 DNA 시퀀싱을 위한 표지로 사용되도록 할 수 있다.

[0047] 일 실시 예에 의하면, 링커는 티올화(thiolated)될 수 있다. 일 실시 예에 의하면 링커는 티올화된 광분해성 링커 또는 티올화된 화학적 링커를 포함할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 티올화된 광분해성 링커(502), 전도성 나노 입자(504) 및 티올화된 리간드(506)를 반응시킴으로써, 적어도 하나의 광분해성 링커가 연결된 나노 복합체들을 생성할 수도 있다. 후술하는 바와 같이 상기 전도성 나노 입자에 연결되는 티올화된 광분해성 링커는 소정의 파장을 가지는 UV광에 의해 전도성 나노 입자로부터 제거될 수 있다.

[0048] S504에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 액체크로마토 그래피 장치를 이용하여, 적어도 하나의 링커가 연결된 나노 복합체들 중, 하나의 링커가 연결된 나노 복합체(512)를 추출할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 티올화된 광분해성 링커와 경쟁적으로 전도성 나노 입자에 결합될 수 있는 티올화된 리간드들을 같이 반응시키더라도, 하나 이상의 광분해성 링커를 포함하는 나노 복합체들이 생성될 수 있다.

[0049] 따라서, 본 개시에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 액체크로마토그래피 장치에 나노 복합체들을 주입하고, 액체크로마토그래피 장치에 주입된 나노 복합체들을 이동상 용액과 함께 이동시키면서, 액체크로마토그래피 장치 내 고정상에 대한 반응성의 차이에 기초하여, 복수의 나노 복합체들 중, 하나의 광분해성 링커가 연결된 나노 복합체를 추출할 수 있다.

[0050] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 이용하는 액체크로마토그래피 장치는 고성능 액체 크로마토그래피 장치(High-Performance liquid chromatography, HPLC)일 수 있다. 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 이용하는 액체크로마토그래피 장치는, 주입된 나노 복합체들을 이동상 용액과 함께, 액체크로마토그래피 장치 내의 컬럼상에서 이동시키면서, 나노 복합체들의 고정상에 대한 반응성의 차이에 따라, 나노 복합체들 중, 단일의 광분해성 링커가 연결된 나노 복합체를 추출할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 나노 복합체들의 고정상에 대한 반응성의 차이는, 나노 복합체에 포함된 광분해성 링커의 수에 기초하여 달라질 수 있다.

[0051] 본 개시에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 나노 복합체를 생성함에 있어, 리간드들을 광분해성 링커와 경쟁적으로 반응시킬 뿐만 아니라, 액체크로마토그래피 장치를 이용하여 나노 복합체들 중 일부를 필터링함으로써, 단일의 링커를 포함하는 나노 복합체들을 우선적으로 추출할 수 있다. 도 6은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 뉴클레오타이드를 변형하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.

[0052] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 도 5에서 상술한 방법에 따라 생성된 나노 복합체

와 변형 뉴클레오티드를 연결함으로써 전도성 태그를 생성할 수 있다. 도 6을 참조하여 전도성 태그를 생성하는 장치가 변형 뉴클레오티드를 생성하는 과정을 구체적으로 설명하기로 한다.

- [0053] S602에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 뉴클레오티드(602)와 아세트산(AcOH), 무수아세트산(Ac₂O), 다이메틸설폭사이드(DMSO)를 반응시킬 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 S602에서 추가된 화합물을 이용하여 뉴클레오티드(602)의 3'-OH를 3'-SCH₃로 변환함으로써 뉴클레오티드(604)를 생성할 수 있다.
- [0054] S604에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 뉴클레오티드(604)와 설퍼릴클로라이드(SO₂Cl₂), 아자이드화 나트륨(Na₃N₃), 디메틸포름아마이드(DMF), 플루오린화암모늄(NH₄F), 메탄올(CH₃OH)을 반응시킴으로써, 뉴클레오티드(602)내 3'-OH기를 3'-O-CH₂-N₃ 또는 3'-O-CH₂-CH-CH₂로 변환할 수 있다. S604에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 뉴클레오티드의 3'-탄소원자에 연결된 3'-OH를 3'-O-CH₂-N₃ 또는 3'-O-CH₂-CH-CH₂로 변형함으로써 제1 변형부(612)를 형성할 수 있다.
- [0055] 상술한, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 뉴클레오티드의 3'-탄소원자에 연결된 3'-OH를 3'-O-CH₂-N₃ 또는 3'-O-CH₂-CH-CH₂로 변형하는 동작은, 3' 탄소 원자에 3' 차단(Blocking) 모이어티를 형성하는 동작에 대응될 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 따른 3' 차단 모이어티는 상술한 3'-O-CH₂-N₃ 또는 3'-O-CH₂-CH-CH₂외에 뉴클레오티드의 연결을 블로킹할 수 있는 기타 화합물을 더 포함할 수도 있다.
- [0056] S606에서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 변형부(612)를 포함하는 뉴클레오티드(606)와 염화포스포릴(POCl₃), 트리메틸포스페이트(PO(OMe)₃, (Bu₃NH)₄P₂O₇, Bu₃N, TEAB, NH₃ 수용액을 반응시킬 수 있다. 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 변형부(612)를 포함하는 뉴클레오티드(606)와 상기 상술한 화합물을 반응시킴으로써, 뉴클레오티드 내 염기에 연결된 아미노기(NH₂, 614)를 포함하는 제2 변형부(614)를 형성할 수 있다. 본 개시에 따른 제2 변형부는 아미노기 및 뉴클레오티드 내 염기를 포함할 수 있다.
- [0057] 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 뉴클레오티드(602)에 제1 변형부(612) 및 제2 변형부(614)를 형성함으로써, 변형 뉴클레오티드(604)를 생성할 수 있다. 후술하는 바와 같이, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 변형 뉴클레오티드 내 제2 변형부를 통하여 나노 복합체의 광분해성 링커 또는 화학적 링커를 연결시킴으로써 전도성 태그를 생성할 수 있다.
- [0058] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 생성하는 변형 뉴클레오티드는 제1 변형부(612)를 선택적으로 포함할 수 있다. 따라서, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 생성한 변형 뉴클레오티드가 제1 변형부(612)를 포함하지 않을 경우, 변형 뉴클레오티드는 제2 변형부(614)만을 포함할 수도 있다. 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 변형부가 형성되지 않고, 뉴클레오티드 내 염기에 아미노기를 연결함으로써 형성된 제2 변형부를 포함하는 변형 뉴클레오티드 및 나노 복합체를 연결함으로써 전도성 태그를 생성할 수도 있다.
- [0059] 도 7은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 나노 복합체 및 변형 뉴클레오티드를 이용하여 전도성 태그를 생성하는 과정을 설명하기 위한 도면이다.
- [0060] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 도 5에서 상술한 방법에 따라 생성된 나노 복합체(704) 및 도 6에서 상술한 방법에 따라 생성된 변형 뉴클레오티드(702)를 연결함으로써 전도성 태그(706)를 생성할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 본 개시에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 제1 변형부를 선택적으로 형성시키고, 광분해성 링커 또는 화학적 링커와의 연결을 위한 제2 변형부를 형성시키기 위해 사용하는 뉴클레오티드는, dATP, dCTP, dGTP, dTTP로 구성된 뉴클레오티드 그룹 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0061] 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 나노 복합체(704)의 링커의 일단과 변형 뉴클레오티드(702)내 염기(BASE)의 NH₂ 염기를 연결함으로써, 전도성 태그(706)를 생성할 수 있다. 또 다른 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오티드를, 상기 뉴클레오티드 내 염기의 종류 별 서로 다른 전도성을 나타내는 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체와 연결함으로써, 서로 다른 타입의 전도성 태그를 생성할 수 있다. 상술한 바에 따라 생성된, 전도성 태그들은 표적 DNA에 상보적으로 결합된 후, 표적 DNA 및 전도성 태그의 복합체가 UV 광 또는 화학적 링커를 제거하기 위한 환원 반응에 노출됨으로써, 링커가 절단될 수 있고, 그 결과, 표적 DNA에는 변형 뉴클레오티드의 일부가 상보적으로 결합될 수 있다.

- [0062] 도 8은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치가 이용하는 전도성 태그의 타입을 설명하기 위한 도면이다.
- [0063] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 뉴클레오타이드의 염기 타입 별로 서로 다른 전도성을 나타내는 전도성 태그를 생성할 수 있다. 예를 들어, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 변형 뉴클레오타이드의 타입 별로 서로 다른 전도성을 나타내는 나노 복합체를 연결시킴으로써, 서로 다른 전도성을 나타내는 전도성 태그를 생성할 수 있다. 본 개시에 따른 나노 복합체는 도 5에서 상술한 바와 같이, 광분해성 링커 또는 화학적 링커, 전도성 나노 입자 및 리간드를 포함할 수 있고, 전도성 나노 입자의 전도성에 따라 서로 다른 전도성을 나타낼 수 있다.
- [0064] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 dATP(디옥시 아데노신 삼인산)에 제1 레벨의 전도성을 나타내는 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체를 연결함으로써 제1 타입의 전도성 태그(802)를 생성할 수 있고, dCTP(디옥시사이티딘삼인산)에 제2 레벨의 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체를 연결함으로써 제2 타입의 전도성 태그(804)를 생성할 수 있으며, dGTP(디옥시 구아노신 삼인산)에 제3 레벨의 전도성을 나타내는 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체를 연결함으로써 제3 타입의 전도성 태그를 생성(806)할 수 있고, dCTP(디옥시 티미딘 삼인산)에 제4 레벨의 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체를 연결함으로써 제4 타입의 전도성 태그(808)를 생성할 수도 있다.
- [0065] 그러나, 상술한 실시 예에 한정되는 것은 아니며, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 dNTP의 염기 종류에 따라 임의의 전도성을 나타내는 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체를, 링커를 통해 서로 연결함으로써, 다른 종류의 전도성 태그들을 생성할 수 있음은 물론이다.
- [0066] 도 9는 일 실시 예에 따른 나노 복합체를 연결하기 위한 뉴클레오타이드 내 염기 위치를 설명하기 위한 도면이다.
- [0067] 도 9에 도시된 DNA 중합효소, 표적 DNA 및 프라이머, ddCTP의 3D 구조를 보면, ddCTP의 고리 구조의 3' 위치(824)는 매우 혼잡하나, 5' 염기 위치(822)는 상대적으로 충분한 공간이 존재함을 관측할 수 있다. 따라서, 본 개시에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 dNTP의 염기 위치에 전도성 나노 입자를 포함하는 나노 복합체를 위치시킴으로써, DNA 중합시 본 개시에 따른 전도성 태그를 효과적으로 인식하도록 할 수 있다.
- [0068] 도 10은 일 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치의 블록도이다.
- [0069] 도 11은 또 다른 실시 예에 따른 전도성 태그를 생성하는 장치의 블록도이다.
- [0070] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 나노 입자 생성부(910), 나노 복합체 생성부(920) 및 태그 생성부(930)를 포함할 수 있다. 그러나, 도시된 구성 요소가 모두 필수구성요소인 것은 아니고, 도시된 구성 요소보다 많은 구성 요소에 의해 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 구현될 수도 있고, 그보다 적은 구성 요소에 의해서도 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 구현될 수도 있다.
- [0071] 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 제1 뉴클레오타이드 변형부(1040), 제2 뉴클레오타이드 변형부(1050), 액체 크로마토 그래피 장치(1060), 프로세서(1070), 네트워크 인터페이스(1080), 메모리(1090) 및 출력부(1092)를 더 포함할 수 도 있다.
- [0072] 나노 입자 생성부(910)는 적어도 하나의 금속 입자를 포함하는 전도성 나노 입자를 생성할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 나노 입자 생성부(910)는 도 2 에 도시된 전도성 나노 입자를 생성하는 장치(220)에 대응될 수 있다. 그러나, 또 다른 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)는 전도성 나노 입자를 생성하는 장치(220)를 포함할 수 있고, 전도성 나노 입자를 생성하는 장치를 이용하여 직접 전도성 나노 입자를 생성할 수 있다.
- [0073] 나노 복합체 생성부(920)는 생성된 전도성 나노 입자에 링커(Linker)를 연결함으로써 나노 복합체를 생성할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 나노 복합체 생성부(920)는 전도성 나노 입자에 티올화된 광분해성 링커 또는 티올화된 화학적 링커를 연결함으로써 나노 복합체를 생성할 수도 있다. 예를 들어, 나노 복합체 생성부(920)는 전도성 나노 입자, 링커 및 상기 링커와 경쟁적으로 전도성 나노 입자에 결합할 수 있는 리간드들을 반응시킴으로써, 적어도 하나의 링커를 포함하는 복수의 나노 복합체들을 생성할 수 있다.
- [0074] 일 실시 예에 의하면, 나노 복합체 생성부(920)는 액체 크로마토그래피 장치(1060)에, 적어도 하나의 링커를 포함하는 나노 복합체들을 주입하고, 액체 크로마토그래피 장치로부터, 하나의 링커가 연결된 나노 복합체들을 획득할 수 있다.

- [0075] 태그 생성부(930)는 표적 DNA와 다른 뉴클레오티드의 결합을 방지하기 위한 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오티드 및 상기 나노 복합체를 연결함으로써 상기 전도성 태그를 생성할 수 있다. 태그 생성부(930)가 전도성 태그를 생성하는 과정은 도 7에 상술한 바에 대응될 수 있으므로 구체적인 설명은 생략하기로 한다.
- [0076] 제1 뉴클레오티드 변형부(1040)는 뉴클레오티드의 3'-탄소원자에 3' 차단 모이어티를 형성함으로써, 제1 변형부를 선택적으로 형성할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 제1 뉴클레오티드 변형부(1040)는 뉴클레오티드의 3' 탄소원자에 연결된 3'-OH기를 3'-O-CH₂-N₃ 또는 3'-O-CH₂-CH-CH₂ 로 변형함으로써 상기 제1 변형부를 형성할 수 있다. 예를 들어, 제1 뉴클레오티드 변형부(1040)는 나노 복합체와 연결될 뉴클레오티드 내 3'-OH를 변형하여 블로킹함으로써 표적 DNA와 다른 뉴클레오티드의 결합을 방지할 수 있다.
- [0077] 제2 뉴클레오티드 변형부(1050)는 제1 변형부를 선택적으로 포함하는 뉴클레오티드의 염기(base)에 아미노기(NH₂)를 연결함으로써 상기 링커와 연결되기 위한 제2 변형부를 형성할 수 있다. 또 다른 실시 예에 의하면, 제2 뉴클레오티드 변형부(1050)는 제1 변형부를 포함하지 않는 뉴클레오티드의 염기에 아미노기를 연결함으로써, 링커와 연결되기 위한 제2 변형부를 형성할 수도 있다.
- [0078] 액체 크로마토 그래피 장치(1060)는 나노 복합체 생성부(920)가 생성한 나노 복합체들을 이동상 용액과 함께 이동시키면서, 컬럼 내 고정상에 대한 반응성의 차이에 기초하여 상기 나노 복합체들 중, 하나의 링커가 연결된 나노 복합체를 추출할 수 있다. 일 실시 예에 의하면, 액체 크로마토 그래피 장치(1060)는 HPLC(High Performance Liquid Chromatography)로써, 고압에 의해 나노 복합체들을 연결하는 크로마토그래피 장치일 수 있다.
- [0079] 프로세서(1070)는 통상적으로 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)의 전반적인 동작을 제어한다. 예를 들어, 프로세서(1070)는 메모리(1090)에 저장된 프로그램들을 실행함으로써, 나노 입자 생성부(910), 나노 복합체 생성부(920), 태그 생성부(930), 제1 뉴클레오티드 변형부(1040), 제2 뉴클레오티드 변형부(1050), 액체크로마토 그래피 장치(1060), 네트워크 인터페이스(1080), 출력부(1092)의 동작을 제어할 수 있다. 또한, 프로세서(1070)는 메모리(1090)에 저장된 프로그램들을 실행함으로써, 도 1 내지 도 10에 기재된 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)의 일부 기능을 수행할 수도 있다.
- [0080] 예를 들어, 프로세서(1070)는 링커, 리간드, 및 전도성 나노 입자를 반응 챔버 내에서 반응시킴으로써 생성된, 적어도 하나의 링커를 포함하는 나노 복합체들을 액체크로마토 그래피 장치(1060)에 주입할 수 있다. 또한, 프로세서(1070)는 액체크로마토 그래피 장치(1060)로부터 출력된 하나의 링커가 연결된 나노 복합체들의 농도를 별도의 센서 장치를 이용하여 측정할 수도 있다. 또한, 프로세서(1070)는 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 전도성 태그를 생성하기 위해 수행하는 기능의 적어도 일부의 기능들이, 별도 외부 장치에 의해 수행되도록, 다른 외부 장치를 제어할 수도 있다.
- [0081] 네트워크 인터페이스(1080)는 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 다른 전자 장치(미도시), 외부 디바이스 및 서버 장치와 통신을 하게 하는 하나 이상의 구성요소를 포함할 수 있다. 또한, 네트워크 인터페이스(1080)는 전도성 나노 입자를 생성하는 장치가, 전도성 태그를 생성하는 장치와 별도로 구성되는 경우, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 전도성 나노 입자를 생성하는 장치로부터 전도성 나노 입자를 획득하도록, 전도성 나노 입자를 생성하는 장치를 제어하기 위한 신호들을 송수신할 수도 있다. 일 실시 예에 의하면, 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)가 통o신하는 다른 전자 장치(미도시)는 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)와 통신 가능한 컴퓨팅 장치이거나 센싱 장치일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 네트워크 인터페이스(1080)는, 무선 통신 인터페이스, 유선 통신 인터페이스, 이동 통신부를 포함할 수 있다.
- [0082] 무선 통신 인터페이스는 근거리 통신부(short-range wireless communication unit)(1510)는, 블루투스 통신부, BLE(Bluetooth Low Energy) 통신부, 근거리 무선 통신부(Near Field Communication unit), WLAN(와이파이) 통신부, 지그비(Zigbee) 통신부, 적외선(IrDA, infrared Data Association) 통신부, WFD(Wi-Fi Direct) 통신부, UWB(ultra wideband) 통신부, Ant+ 통신부 등을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 유선 통신 인터페이스는 USB(universal serial bus), HDMI(high definition multimedia interface), RS 232(recommended standard 232), 전력선 통신, 또는 POTS(plain old telephone service) 등 중 적어도 하나를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이동 통신부는, 이동 통신망 상에서 기지국, 외부의 단말, 서버 중 적어도 하나와 무선 신호를 송수신한다. 여기에서, 무선 신호는, 음성 호 신호, 화상 통화 호 신호 또는 문자/멀티미디어 메시지 송수신에 따른 다양한 형태의 데이터를 포함할 수 있다.
- [0083] 메모리(1090)는 프로세서(1070)의 처리 및 제어를 위한 명령들(Instructions)을 저장할 수 있고, 전도성 태그를

생성하는 장치(1000)로 입력되거나, 전도성 태그를 생성하는 장치와 통신 가능한 외부 디바이스로 입력되거나 출력되는 데이터를 저장할 수 있다. 또한, 메모리(1090)에 저장된 응용 프로그램을 위한 명령어는, 모바일 응용 프로그램, 하나 이상의 클라이언트 측 장치를 통해 실행 가능한 응용 프로그램을 위한 명령어들을 포함할 수 있다.

[0084] 메모리(1090)는 플래시 메모리 타입(flash memory type), 하드디스크 타입(hard disk type), 멀티미디어 카드 마이크로 타입(multimedia card micro type), 카드 타입의 메모리(예를 들어 SD 또는 XD 메모리 등), 램(RAM, Random Access Memory) SRAM(Static Random Access Memory), 롬(ROM, Read-Only Memory), EEPROM(Electrically Erasable Programmable Read-Only Memory), PROM(Programmable Read-Only Memory), 자기 메모리, 자기 디스크, 광디스크 중 적어도 하나의 타입의 저장매체를 포함할 수 있다.

[0085] 메모리(1090)에 저장된 프로그램들은 그 기능에 따라 복수 개의 모듈들로 분류할 수 있는데, 예를 들어, UI 모듈, 터치 스크린 모듈, 알림 모듈 등으로 분류될 수 있다. 하지만, 이에 한정되는 것은 아니고, 더 많은 모듈을 포함할 수 도 있다. 예를 들어, 일 실시 예에 따른 메모리(1090)는 UI 모듈, 터치 스크린 모듈 및 알림 모듈외에, 외부 디바이스 운영 체제 시스템 모듈, 애플리케이션 모듈, 설정 모듈을 더 포함할 수도 있다.

[0086] 출력부(1092)는 오디오 신호 또는 비디오 신호 또는 진동 신호를 출력할 수 있으며, 출력부(1092)는 디스플레이 부, 음향 출력부 및 진동 모터를 포함할 수 있다. 디스플레이부는 프로세서(1070)가 분석한 전도성 나노 입자의 획득 결과, 나노 복합체의 생성 결과, 나노 복합체 및 변형 뉴클레오티드가 연결됨으로써 생성되는 전도성 태그의 생성 결과에 대한 그래프들을 출력할 수 있다. 음향 출력부는 네트워크 인터페이스(1080)로부터 수신되거나 메모리(1090)에 저장된 오디오 데이터를 출력한다. 또한, 음향 출력부는 전도성 태그를 생성하는 장치(1000)에서 수행되는 기능(예를 들어, 호신호 수신음, 메시지 수신음, 알림음)별, 소정의 음향 신호들을 출력할 수 있다.

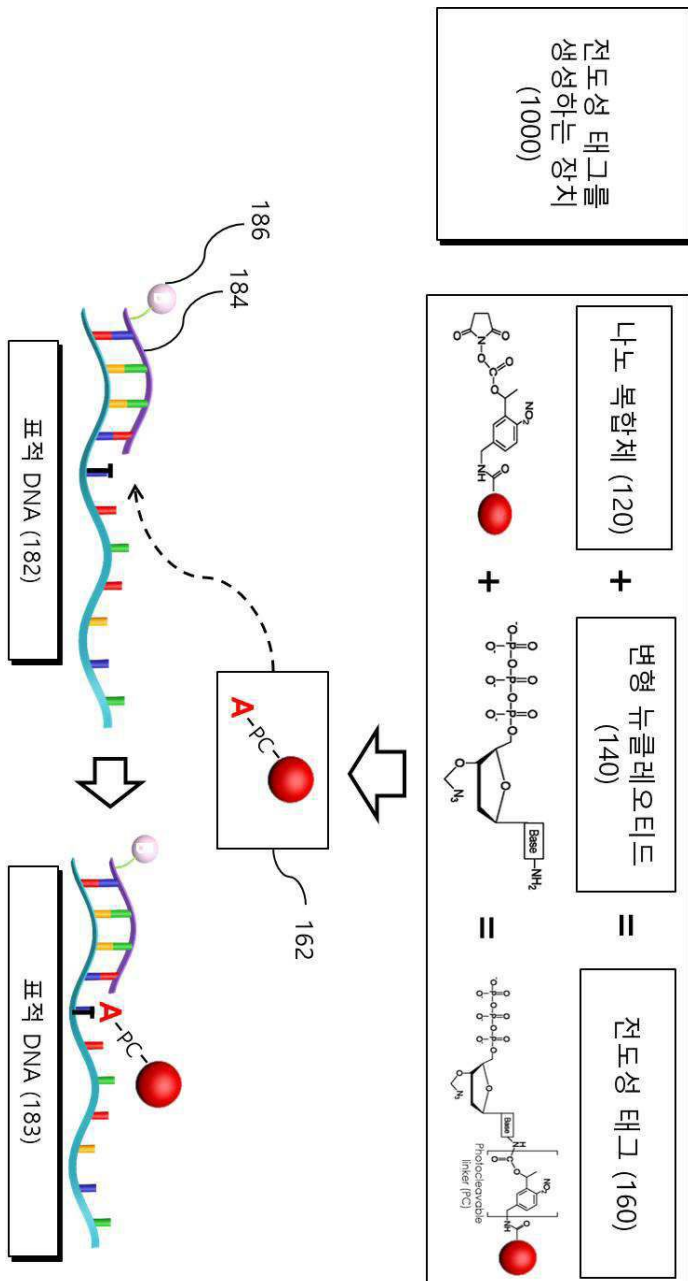
[0087] 일 실시예에 따른 방법은 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 수행될 수 있는 프로그램 명령 형태로 구현되어 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록될 수 있다. 상기 컴퓨터 판독 가능 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 상기 매체에 기록되는 프로그램 명령은 본 개시를 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다.

[0088] 또한, 상기 일 실시 예에 다른 방법을 수행하도록 하는 프로그램이 저장된 기록매체를 포함하는 컴퓨터 프로그램 장치가 제공될 수 있다. 컴퓨터 판독 가능 기록 매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CD-ROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media), 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 같은 자기-광 매체(magneto-optical media), 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다.

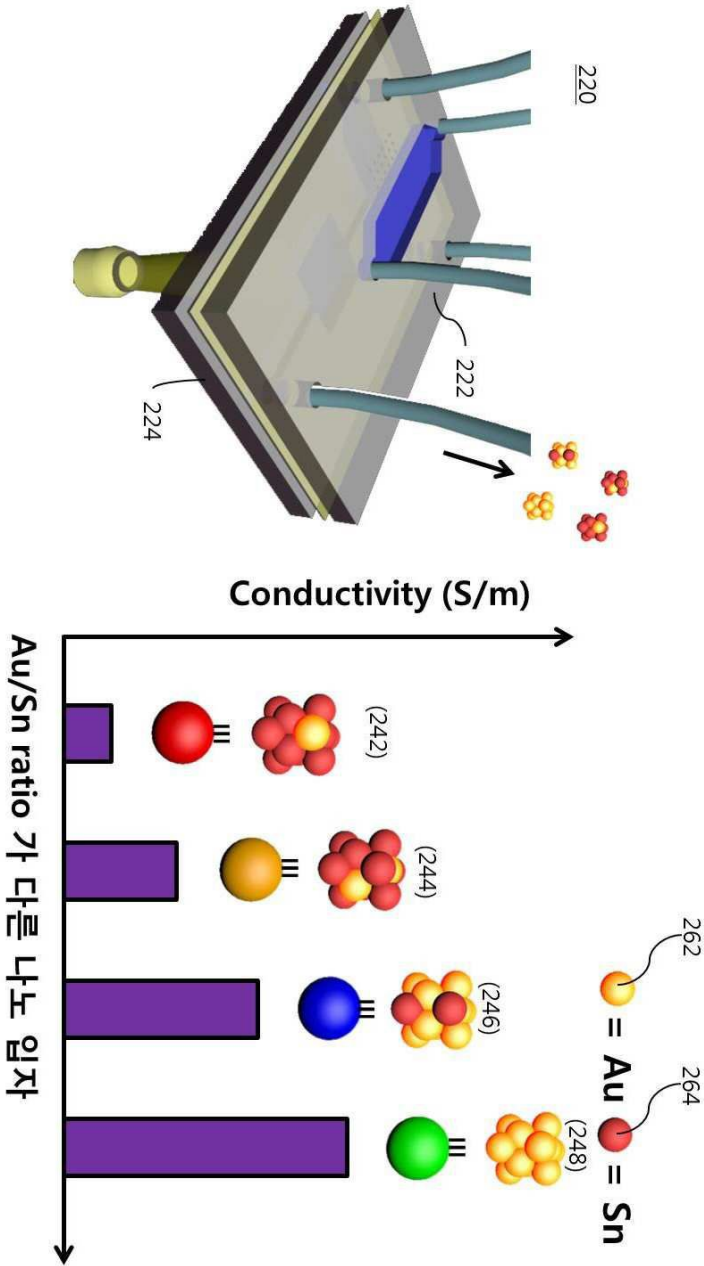
[0089] 이상에서 본 개시의 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 개시의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 개시의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 개시의 권리범위에 속한다.

도면

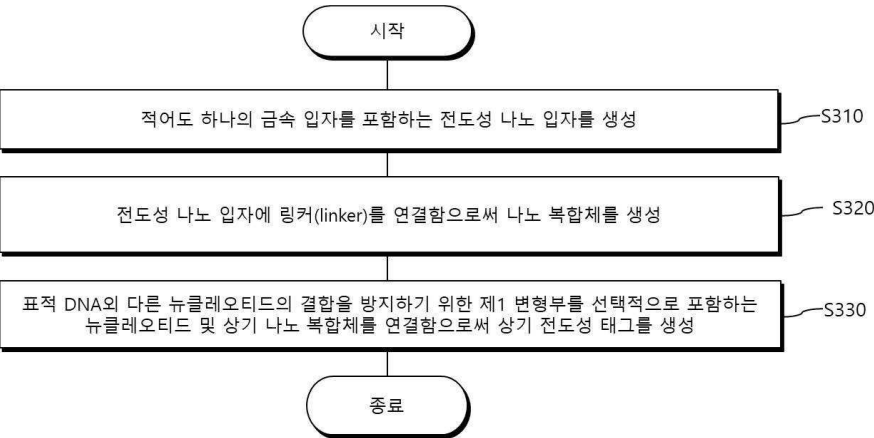
도면1



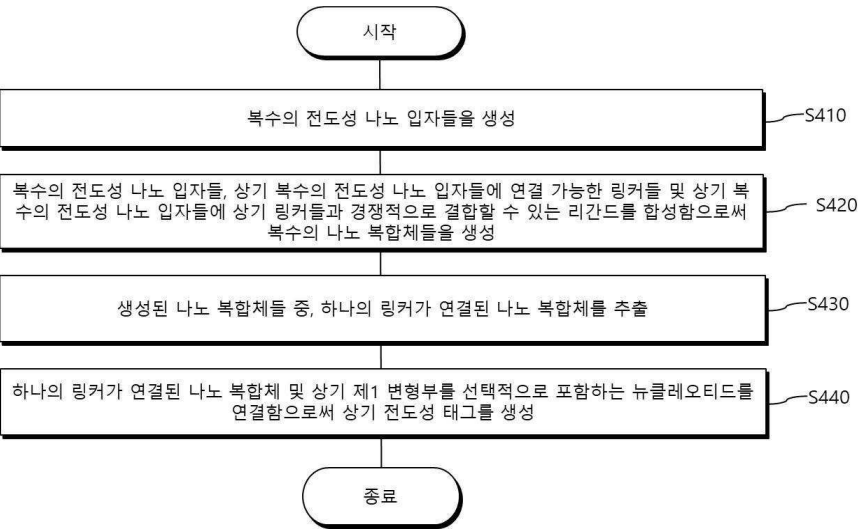
도면2



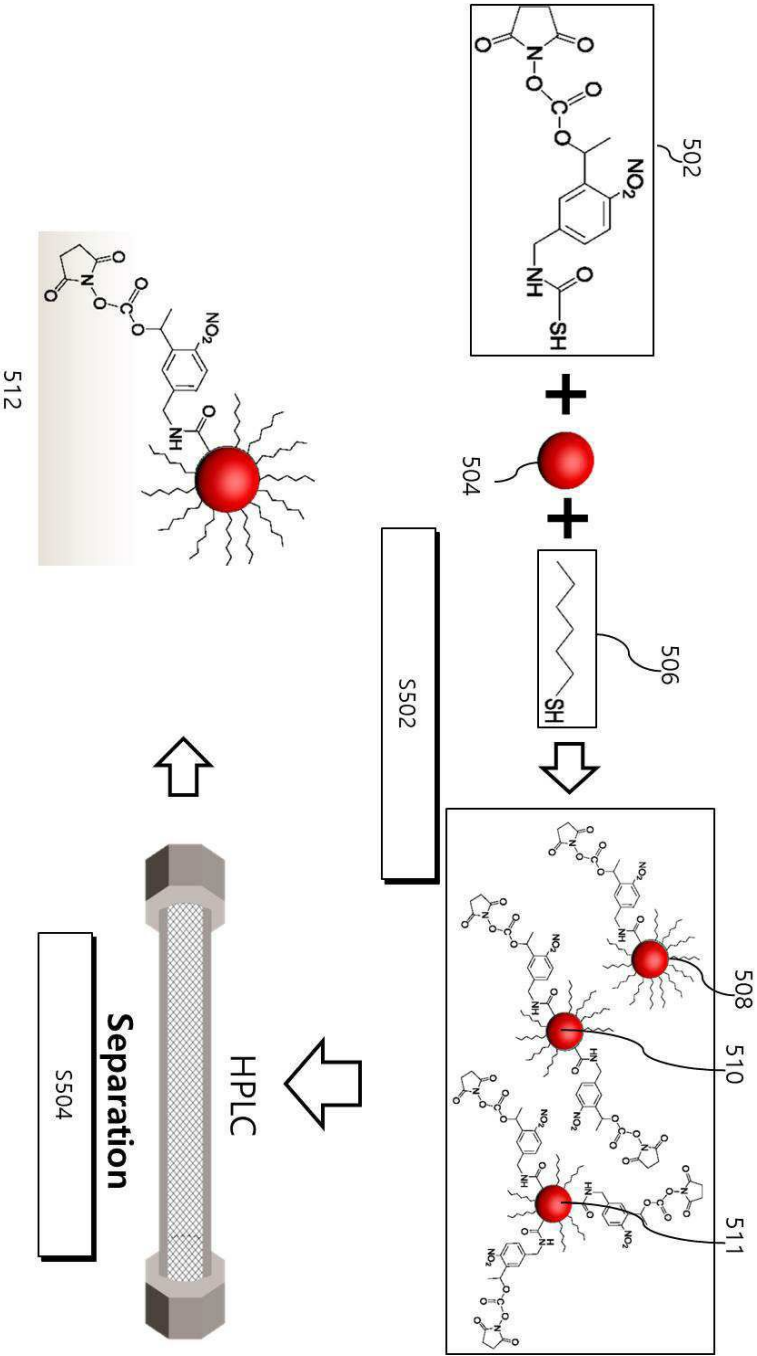
도면3



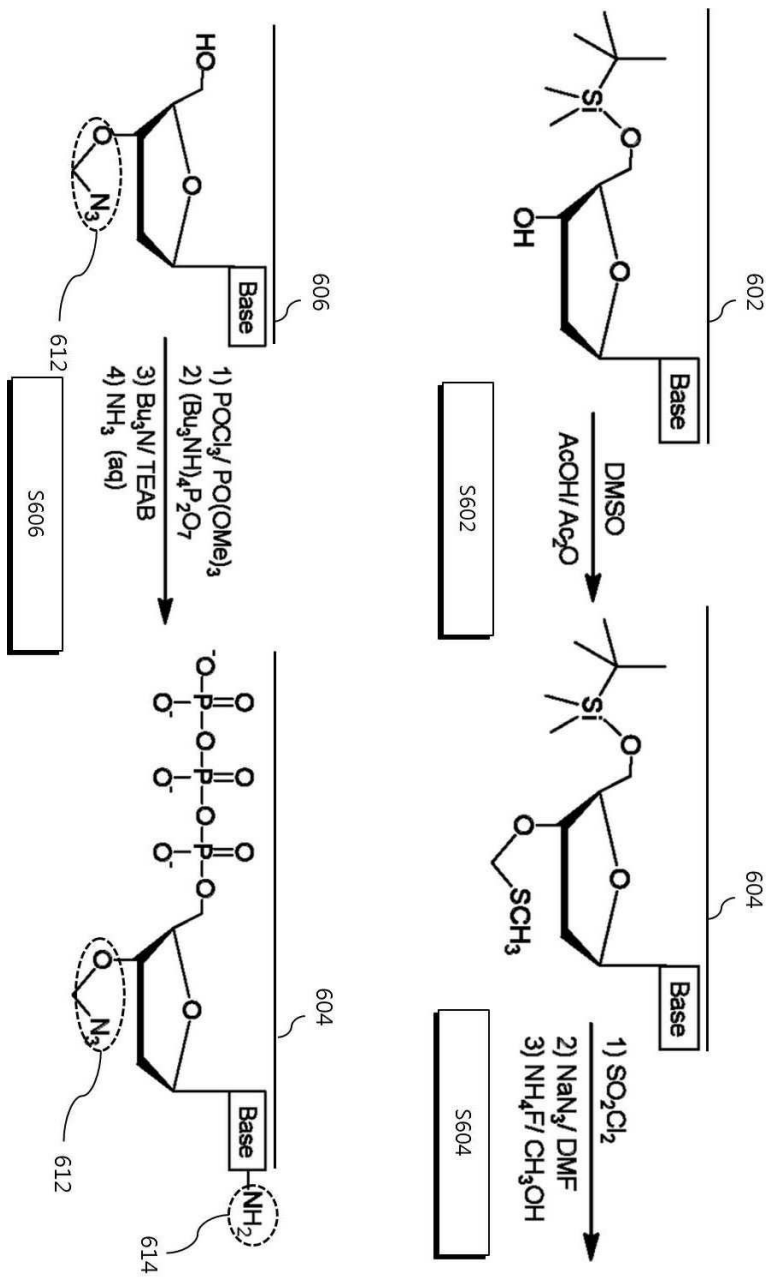
도면4



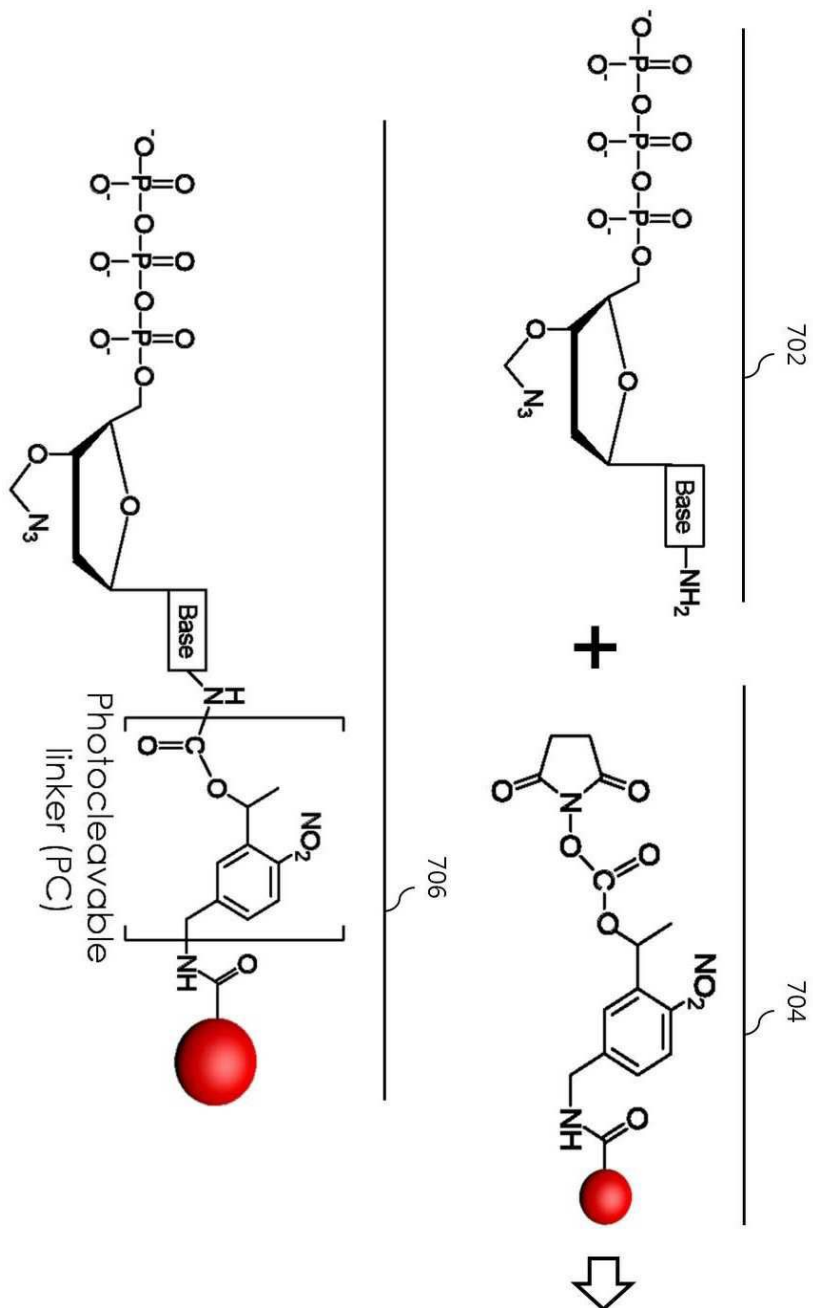
도면5



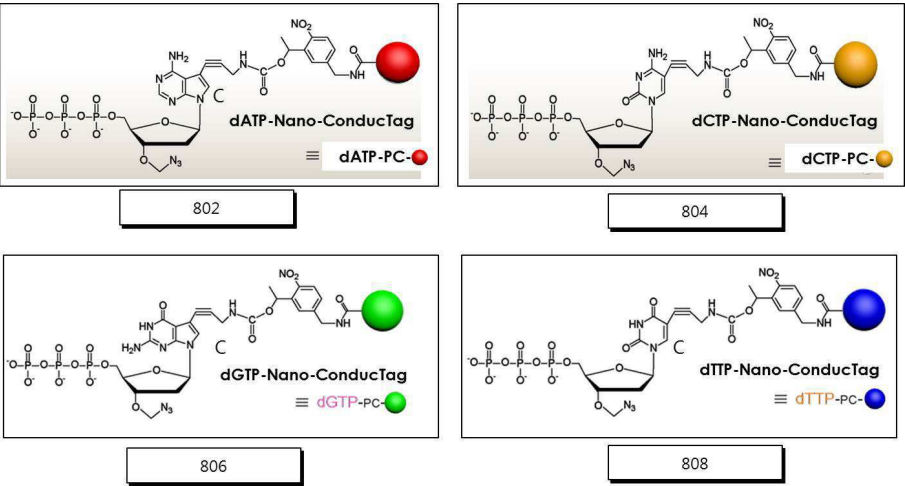
도면6



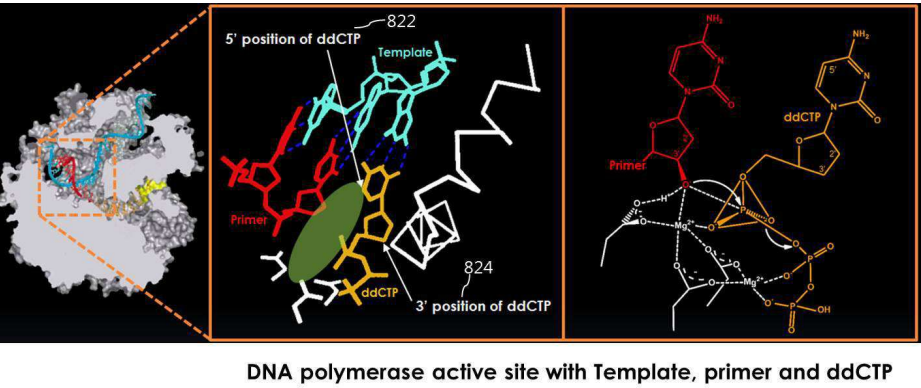
도면7



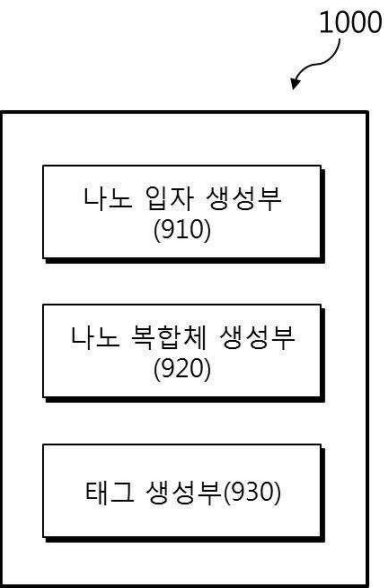
도면8



도면9



도면10



도면11

