(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0172809
(43) 공개일자 2024년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 27/327 (2006.01) *G01N 27/48* (2006.01)
G01N 33/543 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 27/3275 (2013.01)
G01N 27/48 (2021.01)
(21) 출원번호 10-2023-0071306
(22) 출원일자 2023년06월02일
심사청구일자 2023년06월02일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
한창수
서울특별시 용산구 이촌로 347, 16동 203호(서빙고동, 신동아아파트)
봉기완
서울특별시 동작구 보라매로 70, 102동 701호(신대방동, 보라매e편한세상아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김연권

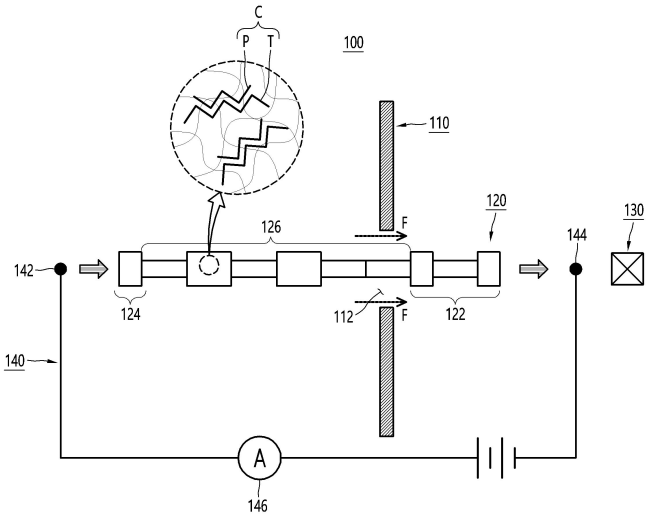
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **생체 분자 검출 장치**

(57) 요 약

본 발명의 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치는, 마이크로 크기의 포어가 관통되게 형성된 마이크로 포어 소자, 상기 포어를 통과하는 제1 방향으로 전도성 유체를 유동시키는 유체 유동부, 상기 전도성 유체를 따라 상기 제1 방향으로 상기 포어를 통과하도록 마련되고 타겟 생체 분자와 상보 결합되는 프로브 분자가 코팅되며 상기 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성된 바코드 칩, 상기 바코드 칩이 상기 전도성 유체를 따라 상기 포어를 통과하는 과정에서 상기 포어에 발생되는 전기신호를 측정하는 전기신호 측정부, 및 상기 전기신호 측정부에 측정된 상기 전기신호를 분석하여 상기 타겟 생체 분자의 검출 여부와 종류 및 농도를 확인하는 전기신호 분석부를 포함할 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
G01N 33/5438 (2013.01)
(72) 발명자
송창우
서울특별시 동대문구 왕산로13가길 18, 101호(용두동)

배수현
서울특별시 동대문구 약령시로 28-5, 302호(제기동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711167889
과제번호	2016R1A5A1010148
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원
연구과제명	나노-생체유체 검사 연구단
기 여 율	1/1
과제수행기관명	고려대학교
연구기간	2022.01.01 ~ 2022.12.31

명 세 서

청구범위

청구항 1

마이크로 크기의 포어가 관통되게 형성된 마이크로 포어 소자;

상기 포어를 통과하는 제1 방향으로 전도성 유체를 유동시키는 유체 유동부;

상기 전도성 유체를 따라 상기 제1 방향으로 상기 포어를 통과하도록 마련되고, 타겟 생체 분자와 상보 결합되는 프로브 분자가 코팅되며, 상기 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성된 바코드 칩;

상기 바코드 칩이 상기 전도성 유체를 따라 상기 포어를 통과하는 과정에서 상기 포어에 발생되는 전기신호를 측정하는 전기신호 측정부; 및

상기 전기신호 측정부에 측정된 상기 전기신호를 분석하여 상기 타겟 생체 분자의 검출 여부와 종류 및 농도를 확인하는 전기신호 분석부;

를 포함하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 전기신호 측정부는 상기 바코드 칩을 상기 포어에 통과시킬 때 상기 포어에서 발생되는 전기신호의 변화를 연속적으로 측정하여 상기 전기신호의 측정 패턴을 도출하고,

상기 전기신호의 측정 패턴은 상기 바코드 칩의 코드 구조 및 상기 프로브 분자에 상보 결합된 상기 타겟 생체 분자의 농도에 따라 결정되며,

상기 전기신호 분석부는 상기 전기신호의 측정 패턴에 대한 형상과 특성 요소를 분석하여 상기 타겟 생체 분자의 검출 여부와 종류 및 농도를 확인하는 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 전기신호의 측정 패턴의 형상은 상기 바코드 칩의 코드 구조에 따라 결정되고, 상기 전기신호의 측정 패턴의 특성 요소는 상기 프로브 분자에 상보 결합되는 상기 타겟 생체 분자의 농도에 따라 결정되며,

상기 전기신호 분석부는, 상기 전기신호의 측정 패턴의 형상을 분석하여 상기 타겟 생체 분자의 종류를 확인하고, 상기 전기신호의 측정 패턴의 특성 요소를 분석하여 상기 프로브 분자와 상보 결합된 상기 타겟 생체 분자의 농도를 확인하는 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 전기신호는 상기 전기신호 측정부에 의해 측정되는 전류신호로 제공되고,

상기 전기신호의 측정 패턴의 특성 요소는 상기 전류신호의 최대피크 크기, 상기 전류신호의 통과시간(translocation time) 및 상기 전류신호의 오버슛(overshoot) 크기 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 전기신호 측정부는, 상기 타겟 생체 분자를 상기 프로브 분자에 상보 결합시키지 않은 상태의 상기 바코드 칩을 이용하여 상기 포어의 통과시 발생되는 상기 전기신호의 기준 측정 패턴을 측정하고, 상기 타겟 생체 분자를 상기 프로브 분자에 상보 결합시킨 상태의 상기 바코드 칩을 이용하여 상기 포어의 통과시 발생되는 상기 전기신호의 실제 측정 패턴을 측정하며,

상기 전기신호 분석부는, 상기 전기신호의 실제 측정 패턴을 상기 전기신호의 기준 측정 패턴에 비교함으로써 상기 타겟 생체 분자의 검출 여부를 판정하는 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 바코드 칩의 코드는,

상기 프로브 분자를 코팅한 부위에 상기 제1 방향을 따라 형성되고,

상기 프로브 분자에 상보 결합되는 상기 타겟 생체 분자의 종류에 따라 서로 다른 구조로 마련된 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 바코드 칩의 코드는,

상기 제1 방향을 따라 상기 바코드 칩의 전방부에 배치되고, 상기 코드의 시작을 표시하는 시작 코드;

상기 제1 방향을 따라 상기 바코드 칩의 후방부에 상기 시작 코드와 다른 형상으로 배치되고, 상기 코드의 끝을 표시하는 끝 코드; 및

상기 시작 코드와 상기 끝 코드 사이에 배치되고, 상기 프로브 분자에 상보 결합되는 상기 타겟 생체 분자의 종류를 식별하는 식별 코드;

를 포함하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩의 단면 크기를 변화시키는 요철 형상으로 마련된 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩의 단면 크기를 증가시키도록 돌출 형상으로 마련된 제1 단위 코드; 및 상기 바코드 칩의 단면 크기를 감소시키도록 함몰 형상으로 마련된 제2 단위 코드;를 포함하고,

상기 제1 단위 코드와 상기 제2 단위 코드는 상기 바코드 칩에 상기 제1 방향을 따라 복수개가 연속적으로 배열되는 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 마이크로 포어 소자의 두께는, 상기 제1 단위 코드 또는 상기 제2 단위 코드의 상기 제1 방향에 따른 길이와 같거나 작게 형성되는 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 11

제7항에 있어서,

상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩에 복수의 미세 기공을 형성한 후 상기 미세 기공들에 전도성 재료를 상기 제1 방향을 따라 일정 패턴으로 충진한 형상으로 마련된 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 12

제7항에 있어서,

상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩에 공극률이 다른 복수의 패턴층을 상기 제1 방향을 따라 연속적으로 배치한 형상으로 마련된 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 13

제7항에 있어서,

상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩의 표면에 일정 패턴의 전도성 재료를 상기 제1 방향을 따라 코팅한 형상으로 마련된 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 바코드 칩은 금속, 세라믹, 폴리머, 실리카(SiO_2) 및 하이드로겔 중 적어도 하나의 소재로 이루어진 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 포어의 직경은 상기 바코드 칩의 단면 직경보다 10% 이상의 크기로 더 크게 형성된 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 유체 유동부는, 상기 포어를 통과하는 방향으로 상기 전도성 유체의 흐름을 제어하는 압력 펌프 또는 유동 제어 전극 중 적어도 하나로 제공되는 것을 특징으로 하는 생체 분자 검출 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 생체 분자 검출 장치에 관한 것으로서, 더 상세하게는 고가의 광학적 검출장치를 사용하지 않더라도 바코드 칩과 마이크로 포어 소자를 이용한 전기적 검출 방식만으로 질병의 전이를 파악할 수 있는 생체 분자를 신속하고 정확하게 검출할 수 있는 생체 분자 검출 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 일반적으로, 암을 포함한 질병의 DNA나 단백질 등의 생체 분자 기반의 변이를 검출하는 방법에는 여러가지 기술이 제안되고 있으며, 이를 이른 시간 내에 체외로 추출하여 여러 질병에 대한 가능성을 진단하는 방법이 최근에 각광을 받고 있다. 이러한 체외 진단법은 빠른 검출 및 진단을 통해 환자에 맞는 조기 진단 및 치료를 가능하게 하는 이점이 있다.

[0004] 기존의 체외 진단법에서는, 중합효소 연쇄 반응을 통한 광학적인 단일 DNA의 검출 방식을 이용하거나, 마이크로 크기의 미세 칩을 특정한 타겟 생체 분자에 맞게 제작한 후 검출하고자 하는 타겟 생체 분자 및 그 타겟 생체 분자의 농도를 알 수 있는 발광 인자를 내부에 포함시켜 광학적인 검출 방식을 이용할 수 있다.

[0005] 상기와 같은 기존의 광학적인 검출 방식은, 사람의 시각을 통해 인지할 수 있는 특정한 코드가 부여된 형태 또는 파장영역에 따른 색을 통해서 코드의 종류를 확인하고, 암시야에서 확인할 수 있는 형광 물질에서 나오는 신호의 세기를 통해서 타겟 생체 분자의 농도를 확인한다.

[0006] 하지만, 이러한 기존의 광학적 검출 방식은, 형광 물질의 신호를 확인하기 위한 고비용의 광학적 검출장치를 사용하고, 시각적인 처리 방법으로 진행하기 때문에 신호 분석의 시간 증대 및 광학적 방법의 한계로 인하여 자동화가 어려워진다. 뿐만 아니라, 기존의 기술은 유세포 분석기(flow cytometry)와 같은 고가의 장비를 사용하여 타겟으로 하는 DNA의 변형(mutation)을 확인하며, 그에 따라 제한적인 개수의 DNA를 분류해 낼 수 있어서 여러 종류의 변이 DNA를 검출하기 위한 처리 시간이 매우 길어지는 문제가 있다.

[0007] 또한, 기존의 시각적인 방법으로 타겟 생체 분자의 농도를 확인하기 위해서는, 타겟 생체 분자에 형광 표지를 결합해야만 하며, 이러한 형광 표지의 결합 공정은 시간과 노력을 크게 투여해야할 뿐만 아니라 공정을 진행하는 과정에서 외부 이물질의 개입이 발생할 가능성이 높은 문제가 있다.

[0008] 관련 선행기술문헌으로는 한국등록특허 제10-2176130호(발명의 명칭: 마이크로 포어를 이용한 생체 분자 검출 장치, 등록일: 2020.11.03)가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제10-2176130호(2020.11.03 등록)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명의 실시예는, 고가의 광학적 검출장치를 사용하지 않고 타겟 생체 분자에 형광 물질을 결합하지 않더라도 바코드 칩과 마이크로 포어 소자를 이용한 전기적 검출 방식만으로 질병의 전이를 파악할 수 있는 타겟 생체 분자의 종류와 농도를 신속하고 정확하게 검출할 수 있는 생체 분자 검출 장치를 제공한다.

[0012] 또한, 본 발명의 실시예는, 타겟 생체 분자와 상보 결합되는 프로브 분자가 코팅된 바코드 칩에 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 코드를 형성함으로써 타겟 생체 분자가 프로브 분자에 상보 결합된 상태에서 바코드 칩을 마이크로 포어 소자의 포어에 통과시킴에 따라 고유의 식별 코드에 대응하는 전기신호를 측정할 수 있고, 이를 분석하여 타겟 생체 분자의 종류 및 농도를 검출하여 특정 질환에 대한 보유 여부를 적은 비용으로 간편하게 확인할 수 있는 생체 분자 검출 장치를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 일실시예에 따르면, 마이크로 크기의 포어가 관통되게 형성된 마이크로 포어 소자, 상기 포어를 통과하는 제1 방향으로 전도성 유체를 유동시키는 유체 유동부, 상기 전도성 유체를 따라 상기 제1 방향으로 상기 포어를 통과하도록 마련되고 타겟 생체 분자와 상보 결합되는 프로브 분자가 코팅되며 상기 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드가 형성된 바코드 칩, 상기 바코드 칩이 상기 전도성 유체를 따라 상기 포어를 통과하는 과정에서 상기 포어에 발생되는 전기신호를 측정하는 전기신호 측정부, 및 상기 전기신호 측정부에 측정된 상기 전기신호를 분석하여 상기 타겟 생체 분자의 검출 여부와 종류 및 농도를 확인하는 전기신호 분석부를 포함하는 생체 분자 검출 장치를 제공한다.

[0015] 바람직하게, 상기 전기신호 측정부는 상기 바코드 칩을 상기 포어에 통과시킬 때 상기 포어에서 발생되는 전기신호의 변화를 연속적으로 측정하여 상기 전기신호의 측정 패턴을 도출할 수 있다. 이때, 상기 전기신호의 측정 패턴은 상기 바코드 칩의 코드 구조 및 상기 프로브 분자에 상보 결합된 상기 타겟 생체 분자의 농도에 따라 결정될 수 있다.

[0016] 상기 전기신호 분석부는 상기 전기신호의 측정 패턴에 대한 형상과 특성 요소를 분석하여 상기 타겟 생체 분자의 검출 여부와 종류 및 농도를 확인할 수 있다.

[0017] 예를 들면, 상기 전기신호의 측정 패턴의 형상은 상기 바코드 칩의 코드 구조에 따라 결정될 수 있고, 상기 전기신호의 측정 패턴의 특성 요소는 상기 프로브 분자에 상보 결합되는 상기 타겟 생체 분자의 농도에 따라 결정될 수 있다. 이때, 상기 전기신호 분석부는, 상기 전기신호의 측정 패턴의 형상을 분석하여 상기 타겟 생체 분자의 종류를 확인할 수 있고, 상기 전기신호의 측정 패턴의 특성 요소를 분석하여 상기 프로브 분자와 상보 결합된 상기 타겟 생체 분자의 농도를 확인할 수 있다.

[0018] 여기서, 상기 전기신호는 상기 전기신호 측정부에 의해 측정되는 전류신호로 제공될 수 있다. 상기 전기신호의 측정 패턴의 특성 요소는 상기 전류신호의 최대피크 크기, 상기 전류신호의 통과시간(translocation time) 및 상기 전류신호의 오버슛(overshoot) 크기 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0019] 바람직하게, 상기 전기신호 측정부는, 상기 타겟 생체 분자를 상기 프로브 분자에 상보 결합시키지 않은 상태의 상기 바코드 칩을 이용하여 상기 포어의 통과시 발생되는 상기 전기신호의 기준 측정 패턴을 측정할 수 있고, 상기 타겟 생체 분자를 상기 프로브 분자에 상보 결합시킨 상태의 상기 바코드 칩을 이용하여 상기 포어의 통과시 발생되는 상기 전기신호의 실제 측정 패턴을 측정할 수 있다.

[0020] 상기 전기신호 분석부는, 상기 전기신호의 실제 측정 패턴을 상기 전기신호의 기준 측정 패턴에 비교함으로써 상기 타겟 생체 분자의 검출 여부를 판정할 수 있다.

[0021] 바람직하게, 상기 바코드 칩의 코드는, 상기 프로브 분자를 코팅한 부위에 상기 제1 방향을 따라 형성될 수 있고, 상기 프로브 분자에 상보 결합되는 상기 타겟 생체 분자의 종류에 따라 서로 다른 구조로 마련될 수 있다.

[0022] 바람직하게, 상기 바코드 칩의 코드는, 상기 제1 방향을 따라 상기 바코드 칩의 전방부에 배치되고 상기 코드의 시작을 표시하는 시작 코드, 상기 제1 방향을 따라 상기 바코드 칩의 후방부에 상기 시작 코드와 다른 형상으로 배치되고 상기 코드의 끝을 표시하는 끝 코드, 및 상기 시작 코드와 상기 끝 코드 사이에 배치되고 상기 프로브 분자에 상보 결합되는 상기 타겟 생체 분자의 종류를 식별하는 식별 코드를 포함할 수 있다.

[0023] 바람직하게, 상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩의 단면 크기를 변화시키는 요철 형상으로 마련될 수 있다.

[0024] 여기서, 상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩의 단면 크기를 증가시키도록 돌출 형상으로 마련된 제1 단위 코드, 및 상기 바코드 칩의 단면 크기를 감소시키도록 함몰 형상으로 마련된 제2 단위 코드를 포함할 수 있다. 상기 제1 단위 코드와 상기 제2 단위 코드는 상기 바코드 칩에 상기 제1 방향을 따라 복수개가 연속적으로 배열될 수 있다.

[0025] 그리고, 상기 마이크로 포어 소자의 두께는, 상기 제1 단위 코드 또는 상기 제2 단위 코드의 상기 제1 방향에 따른 길이와 같거나 작게 형성될 수 있다.

[0026] 상기와 다르게, 상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩에 복수의 미세 기공을 형성한 후 상기 미세 기공들에 전도성 재료를 상기 제1 방향을 따라 일정 패턴으로 충진한 형상으로 마련될 수도 있다.

[0027] 또는, 상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩에 공극률이 다른 복수의 패턴층을 상기 제1 방향을 따라 연속적으로 배치한 형상으로 마련될 수도 있다.

[0028] 또는, 상기 바코드 칩의 코드는, 상기 바코드 칩의 표면에 일정 패턴의 전도성 재료를 상기 제1 방향을 따라 코팅한 형상으로 마련될 수도 있다.

[0029] 바람직하게, 상기 바코드 칩은 금속, 세라믹, 폴리머, 실리카(SiO_2) 및 하이드로겔 중 적어도 하나의 소재로 이루어질 수 있다.

[0030] 바람직하게, 상기 포어의 직경은 상기 바코드 칩의 단면 직경보다 10% 이상의 크기로 더 크게 형성될 수 있다.

[0031] 바람직하게, 상기 유체 유동부는, 상기 포어를 통과하는 방향으로 상기 전도성 유체의 흐름을 제어하는 압력 펌프 또는 유동 제어 전극 중 적어도 하나로 제공될 수 있다.

발명의 효과

[0033] 본 발명의 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치는, 고가의 광학적 검출장치를 사용하지 않을 뿐만 아니라 타겟 생체 분자에 형광 물질을 결합하지 않더라도 바코드 칩과 마이크로 포어 소자를 이용한 전기적 검출 방식만으로 질병의 전이를 파악할 수 있는 타겟 생체 분자의 종류와 농도를 신속하고 정확하게 검출할 수 있다.

[0034] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치는, 타겟 생체 분자와 상보 결합되는 프로브 분자가 코팅된 바코드 칩에 타겟 생체 분자를 식별하기 위한 고유의 코드를 형성함으로써 타겟 생체 분자가 프로브 분자에 상보 결합된 상태에서 바코드 칩을 마이크로 포어 소자의 포어에 통과시킬 때 전기신호 측정부가 고유의 식별 코드에 대응하는 전기신호를 측정할 수 있고, 전기신호 분석부가 전기신호 측정부에 측정된 전기신호를 분석하여 타겟 생체 분자의 검출 여부와 종류 및 농도를 확인함으로써 특정 질환에 대한 보유 여부를 적은 비용으로 간편하게 진단할 수 있다.

[0035] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치는, 시작 코드와 식별 코트 및 끝 코드가 연속적으로 마련된 바코드 칩에 타겟 생체 분자를 상보 결합시킨 후 해당 바코드 칩을 전도성 유체와 함께 마이크로 포어 소자의 포어를 통과시킬 수 있고, 그 과정에서 측정되는 전기신호 측정부의 전기신호를 분석하여 타겟 생체 분자의 종류와 농도를 함께 파악할 수 있다. 상기와 같은 정보를 이용하여 타겟 생체 분자가 바코드 칩의 프로브 분자에 상보 결합되었는지도 간편하게 확인할 수 있으며, 더 나아가 측정하려는 시료에 특정 질환의 존재 여부를 명확하게 확인할 수 있다. 따라서, 본 실시예에서는, 특정 질환을 보유한 타겟 생체 물질이 검출되는 경우, 이를 통해 특정 질병에 대한 진단 근거 자료로 활용할 수 있으므로, 암이나 유전자질환 및 당뇨병 등과 같은 질환을 비침습적인 방법으로 조기에 발견할 수 있고, 해당 질환의 악화를 미연에 예방할 수도 있다.

[0036] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치는, 식별 코드를 타겟 생체 분자의 종류에 따라 서로 다른 형상으로 바코드 칩에 형성함으로써, 생체 시료에 여러 종류의 타겟 생체 분자가 포함된 경우에도 바코드 칩의 식별 코드에 따라 결정되는 전기신호의 측정 패턴을 식별 및 분석함으로써 여러 종류의 타겟 생체 분자를 동시에 검출할 수 있다.

[0037] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치는, 유세포 분석기(flow cytometry)와 같은 고가의 장비를 사용하지 않더라도 바코드 칩의 프로브 분자에 상보 결합된 타겟 생체 분자의 종류를 전기신호의 측정 및 분석을 통해 검출할 수 있고, 그에 따라 제조 비용을 절감하여 경제적으로 경쟁력을 제공할 수 있다.

[0038] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치는, 단수개의 바코드 칩을 이용하여 전기적 측정 방식을 통해 타겟 생체 분자의 종류와 농도를 검출하므로, 타겟 생체 분자의 검출 정확도가 매우 높을 수 있고, 형광 표지를 이용한 시각적 확인 과정을 생략할 수 있으며, 바코드 칩이 마이크로 포어 소자의 포어를 빠르게 통과하는 짧은 시간 내에 타겟 생체 분자의 종류와 농도를 검출할 수 있다.

[0039] 또한, 본 발명의 실시예에 따른 생체 분자 검출 장치는, 광학적인 방식이 아닌 전기적 방식으로 타겟 생체 분자를 검출하기 때문에 타겟 생체 분자의 존재 유무와 농도를 확인하기 위한 형광 표지를 생략할 수 있고, 그에 따라 기존에 형광 표지를 타겟 생체 분자에 결합하기 위한 과정과 시간을 생략하여 생체 분자 검출 장치의 전체 검출 시간을 대폭 감소할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 생체 분자 검출 장치가 개략적으로 도시된 구성도이다.

도 2는 도 1에 도시된 생체 분자 검출 장치의 동작 과정을 개략적으로 나타낸 도면이다.

도 3은 도 1에 도시된 바코드 칩을 나타낸 사시도이다.

도 4는 도 3에 도시된 바코드 칩을 나타낸 평면도이다.

도 5는 도 4에 도시된 바코드 칩이 포어를 통과하는 과정에서 발생되는 전기신호를 나타낸 도면이다.

도 6과 도 7은 도 5에 도시된 전기신호의 측정 패턴을 확대시켜 나타낸 그래프로써, 도 6은 타겟 생체 분자가 상보 결합되지 않은 상태에서 측정된 전기신호의 측정 패턴이고, 도 7은 타겟 생체 분자가 상보 결합된 상태에서 측정된 전기신호의 측정 패턴이다.

도 8은 도 7에 도시된 전류신호의 최대피크 크기와 오버슛 크기에 따른 타겟 생체 분자의 농도 변화를 나타낸 그래프이다.

도 9는 도 7에 도시된 전류신호의 통과시간에 따른 타겟 생체 분자의 농도 변화를 나타낸 그래프이다.

도 10와 도 12 및 도 14는 도 3과 도 4에 도시된 바코드 칩의 변형예를 나타낸 도면이다.

도 11과 도 13 및 도 15는 도 10와 도 12 및 도 14에 도시된 바코드 칩의 변형예에 대하여 타겟 생체 분자가 상보 결합되지 않은 상태에서 측정된 전기신호의 측정 패턴을 각각 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 이하에서, 본 발명에 따른 실시예들을 첨부된 도면을 참조하여 상세하게 설명한다. 그러나, 본 발명이 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 각 도면에 제시된 동일한 참조 부호는 동일한 부재를 나타낸다.

[0044] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 생체 분자 검출 장치(100)가 개략적으로 도시된 구성도이고, 도 2는 도 1에 도시된 생체 분자 검출 장치(100)의 동작 과정을 개략적으로 나타낸 도면이다. 도 3은 도 1에 도시된 바코드 칩(120)을 나타낸 사시도이고, 도 4는 도 2에 도시된 바코드 칩을 나타낸 평면도이다.

[0045] 도 1 내지 도 4를 참조하면, 본 발명의 일실시예에 따른 생체 분자 검출 장치(100)는, 마이크로 포어 소자(110), 바코드 칩(120), 유체 유동부(130), 전기신호 측정부(140), 및 전기신호 분석부(150)를 포함할 수 있다.

[0046] 본 실시예의 생체 분자 검출 장치(100)는, 생체 시료에 포함된 타겟 생체 분자(T)와 상보 결합(complementary bond)되는 프로브 분자(P)를 코팅한 바코드 칩(120)이 마이크로 포어 소자(110)의 포어(112)를 통과할 때 전기신호 측정부(140)가 포어(112)에 발생되는 전기신호(I)를 측정할 수 있고, 전기신호 분석부(150)가 전기신호 측정부(140)에 측정된 전기신호(I)의 측정 패턴을 전기적 방식으로 분석하여 타겟 생체 분자(T)의 검출 여부와 종류 및 농도를 확인할 수 있다.

[0047] 타겟 생체 분자(T)는 DNA, RNA, 단백질, 효소 중 선택된 하나로 형성될 수 있으며, 프로브 분자(P)는 DNA, RNA, 단백질, 효소와 각각 상보 결합되는 물질로 형성될 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 본 실시예에서는 타겟 생체 분자(T)와 프로브 분자(P)가 상보 결합된 분자를 상보 결합 분자(C)로 정의하기로 한다. 참고로, 상보 결합이란 DNA나 RNA가 합성될 때, 특정 염기끼리 결합되는 것을 의미한다. 일례로, DNA가 합성될 때 아데닌은 티민과, 구아닌은 사이토신과만 결합하는 특성을 가지는데, 이러한 특성을 상보 결합이라 할 수 있다.

[0048] 한편, 본 실시예의 생체 분자 검출 장치(100)에서는, 마이크로 포어 소자(110)의 포어(112)를 통과하는 제1 방향으로 유동되는 전도성 유체(F)에 의해서 바코드 칩(120)이 제1 방향으로 이동하여 마이크로 포어 소자(110)의 포어(112)를 통과할 수 있다.

[0049] 여기서, 전도성 유체(F)는 물 또는 전해질 중 적어도 하나로 제공될 수 있지만, 이하에서는 설명의 편의를 위하여 전도성 유체(F)가 전해질인 것으로 설명한다. 또한, 제1 방향은 전도성 유체(F)의 유동 방향 및 바코드 칩(120)의 이동 방향에 대응하는 방향으로써, 도 1를 기준으로 설명하면 바코드 칩(120)이 좌측에서 우측으로 길이 방향을 따라 수평 이동되는 방향으로 정의될 수 있다.

[0050] 도 1를 참조하면, 본 실시예의 마이크로 포어 소자(110)는, 면적 대비 상대적으로 얇은 두께를 갖는 막 형상으로 형성될 수 있다. 상기와 같은 마이크로 포어 소자(110)에는 마이크로 크기의 포어(112)가 관통되게 형성될 수 있다.

[0051] 여기서, 마이크로 포어 소자(110)의 두께는 바코드 칩(120)에 형성된 고유의 코드(122, 124, 126)를 구성하는 후술하는 단위 코드(120a, 120b)의 제1 방향에 따른 길이와 같거나 작게 형성될 수 있다. 그리고, 포어(112)의 직경은 바코드 칩(120)의 단면 직경보다 10% 이상의 크기로 더 크게 형성될 수 있다.

[0052] 구체적으로, 마이크로 포어 소자(110)는 30㎛ 크기 이하의 두께를 갖는 멤브레인을 가공하여 형성될 수 있으며, 포어(112)는 멤브레인의 두께 방향(예컨대, 제1 방향)을 따라 관통하는 형태로 마련될 수 있다. 바람직하게, 본 실시예의 마이크로 포어 소자(110)의 두께는 1~1000um의 크기로 형성될 수 있고, 본 실시예의 포어(112)의 직경은 1~1000㎛의 크기, 보다 바람직하게는 10~200㎛의 크기로 형성될 수 있다.

[0053] 도 1를 참조하면, 본 실시예의 유체 유동부(130)는, 포어(112)를 통과하는 제1 방향을 따라 전도성 유체(F)를 유동시킬 수 있다. 예를 들면, 유체 유동부(130)는, 포어(112)를 통과하는 제1 방향으로 전도성 유체(F)의 흐름을 제어하는 압력 펌프 또는 유동 제어 전극(미도시) 중 적어도 하나로 제공될 수 있다.

[0054] 이하, 본 실시예에서는 설명의 편의를 위하여 유체 유동부(130)가 압력 펌프로 제공되는 것으로 설명한다. 예컨대, 압력 펌프(130)는 외부에 장착된 시린지 펌프(syringe pump)로 제공될 수 있으며, 마이크로 포어 소자(110)의 배출구와 연결되는 유로 상에 배치될 수 있다.

[0055] 상기와 같은 유체 유동부(130)는 포어(112)를 통과하는 제1 방향으로 전도성 유체(F)의 유동을 제어함으로써, 전도성 유체(F)와 함께 이동되는 바코드 칩(120)의 이동도 제어할 수 있다. 구체적으로, 유체 유동부(130)의 압력 펌프를 구동시키거나 유체 유동부(130)의 유동 제어 전극에 전압을 공급하면, 전도성 유체(F)가 제1 방향으로 유동될 수 있고, 전도성 유체(F)에 포함된 바코드 칩(120)도 전도성 유체(F)를 따라 제1 방향으로 이동될 수 있다.

[0056] 도 1, 도 3 및 도 4를 참조하면, 본 실시예의 바코드 칩(120)은, 전도성 유체(F)를 따라 제1 방향으로 포어(112)를 통과하도록 마련될 수 있다. 즉, 바코드 칩(120)은 마이크로 포어 소자(110)의 포어(112)를 통과하는 전도성 유체(F)를 따라 포어(112)를 함께 통과할 수 있다.

[0057] 바코드 칩(120)의 표면 또는 내부에는 타겟 생체 분자(T)와 상보 결합되는 프로브 분자(P)가 코팅될 수 있다. 따라서, 본 실시예에서는 타겟 생체 분자(T)와 상보 결합되는 프로브 분자(P)가 바코드 칩(120)에 결합된 구조이므로, 바코드 칩(120)을 여러 종류의 타겟 생체 분자(T)를 포함하는 생체 시료에 담지하더라도 프로브 분자(P)와 상보 결합되는 하나의 타겟 생체 분자(T)만이 바코드 칩(120)에 결합할 수 있고, 이를 통해서 생체 시료에 포함된 복수개의 타겟 생체 분자(T) 중에서 원하는 타겟 생체 분자(T)만 개별적으로 검출할 수 있다.

[0058] 상기와 같은 바코드 칩(120)은 제1 방향으로 길게 연장된 바 형태로 형성될 수 있다. 여기서, 바코드 칩(120)은 금속, 세라믹, 폴리머, 실리카(SiO_2) 및 하이드로겔 중 적어도 하나의 소재로 이루어질 수 있지만, 바람직하게는 하이드로겔 소재로 이루어질 수 있다.

[0059] 한편, 바코드 칩(120)의 프로브 분자(P)가 코팅된 부위에는, 프로브 분자(P)에 상보 결합되는 타겟 생체 분자(T)를 식별하기 위한 고유의 코드(122, 124, 126)가 형성될 수 있다. 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)는, 프로브 분자(P)의 코팅 부위에 제1 방향을 따라 형성될 수 있되, 프로브 분자(P)에 상보 결합되는 타겟 생체 분자(T)의 종류에 따라 서로 다른 고유의 구조로 마련될 수 있다.

[0060] 도 1과 도 3 및 도 4에 도시된 바와 같이, 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)는, 바코드 칩(120)의 단면 크기를 변화시키는 요철 형상으로 마련될 수 있다. 예를 들면, 본 실시예에서는 바코드칩(120)의 측면에 요철 형상으로 형성된 고유의 식별 코드(122, 124, 126)가 형성될 수 있고, 고유의 식별 코드(122, 124, 126)는 프로브 분자(P)에 상보 결합되는 타겟 생체 분자(T)를 식별하도록 마련될 수 있다.

[0061] 한편, 본 실시예에 따른 고유의 코드(122, 124, 126)가 형성된 바코드 칩(120)에 대한 상세 구성 및 작동은 아래에서 다시 설명하기로 한다.

[0062] 도 1과 도 2를 참조하면, 전기신호 측정부(140)는, 바코드 칩(120)이 전도성 유체(F)를 따라 포어(112)를 통과하는 과정에서 포어(112)에 발생되는 전기신호(I)를 측정할 수 있다. 상기와 같은 전기신호 측정부(140)는 바코드 칩(120)을 포어(112)에 통과시킬 때 포어(112)에서 발생되는 전기신호의 변화를 연속적으로 측정하여 전기신

호(I)의 측정 패턴을 도출할 수 있다. 이때, 전기신호(I)의 측정 패턴은, 바코드 칩(120)에 형성된 고유 코드(122, 124, 126)의 구조 및 프로브 분자(P)에 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)의 농도에 따라 결정될 수 있다.

[0063] 예를 들면, 전기신호(I)의 측정 패턴에 대한 형상은 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)의 구조에 따라 결정될 수 있고, 전기신호(I)의 측정 패턴에 대한 특성 요소는 프로브 분자(P)에 상보 결합되는 타겟 생체 분자(T)의 농도에 따라 결정될 수 있다.

[0064] 여기서, 전기신호 측정부(140)가 측정하는 전기신호(I)는 바코드 칩(120)을 포어(112)에 통과시킬 때 포어(112)에서 발생되는 전류신호로 제공될 수 있다. 이때, 본 실시예에서는 전기신호(I)의 측정 패턴의 특성 요소가 전류신호의 최대피크(I_{peak}) 크기, 전류신호의 통과시간(translocation time)(t_d) 및 전류신호의 오버슛(overshoot)($I_{overshoot}$) 크기 중 적어도 하나를 포함하는 것으로 설명한다. 상기와 같은 전류신호의 최대피크 크기(I_{peak}), 통과시간(t_d) 및 오버슛 크기($I_{overshoot}$)는, 도 7에 도시된 전기신호(I)의 측정 패턴을 나타내는 그래프에 명확하게 도시되어 있다.

[0065] 또한, 전기신호 측정부(140)는, 타겟 생체 분자(T)를 프로브 분자(P)에 상보 결합시키지 않은 상태의 바코드 칩(120)을 이용하여 포어(112)의 통과시 발생되는 전기신호(I)의 기준 측정 패턴을 측정할 수 있고, 타겟 생체 분자(T)를 프로브 분자(P)에 상보 결합시킨 상태의 바코드 칩(120)을 이용하여 포어(112)의 통과시 발생되는 전기신호(I)의 실제 측정 패턴을 측정할 수 있다.

[0066] 즉, 전기신호(I)의 실제 측정 패턴은 타겟 생체 분자(T)와 상보 결합된 바코드 칩(120)을 이용하여 타겟 생체 분자(T)가 실제 검출되는 상태에서 전기신호 측정부(140)에 측정되는 전기신호(I)이다. 반면에, 전기신호(I)의 기준 측정 패턴은 타겟 생체 분자(T)와 상보 결합되지 않은 바코드 칩(120)을 이용하여 타겟 생체 분자(T)가 미검출된 상태에서 전기신호 측정부(140)에 측정되는 전기신호(I)이다. 따라서, 전기신호(I)의 기준 측정 패턴과 실제 측정 패턴을 비교 분석함으로써, 전기신호 분석부(150)가 타겟 생체 분자(T)의 검출 여부를 빠르고 간편하게 판정할 수 있다.

[0067] 도 1에 도시된 바와 같이, 전기신호 측정부(140)는 제1 센싱 전극(142), 제2 센싱 전극(144) 및 신호 측정기(146)를 포함할 수 있다.

[0068] 제1 센싱 전극(142)은 포어(112)의 입구 측에 배치될 수 있다. 즉, 제1 센싱 전극(142)은 마이크로 포어 소자(110)를 중심으로 포어(112)를 통과하지 않은 바코드 칩(120)이 배치되는 쪽에 배치될 수 있다.

[0069] 제2 센싱 전극(144)은 포어(112)의 출구 측에 배치되되, 제1 센싱 전극(142)과 전선으로 연결될 수 있다. 즉, 제2 센싱 전극(144)은 마이크로 포어 소자(110)를 중심으로 포어(112)를 통과한 바코드 칩(120)이 배치되는 쪽에 배치될 수 있다. 이때, 제2 센싱 전극(144)은 마이크로 포어 소자(110)를 중심으로 제1 센싱 전극(142)과 대칭되는 위치에 배치될 수 있다.

[0070] 신호 측정기(146)는 바코드 칩(120)을 포어(112)에 통과시키는 과정에서 포어(112)의 내부에 발생되는 전기신호(I)를 측정하도록 제1 센싱 전극(142)과 제2 센싱 전극(144)을 연결하는 전선에 마련될 수 있다. 구체적으로, 바코드 칩(120)이 포어(112)를 통과하면, 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)에 의해서 포어(112)의 내부에 흐르는 전류가 변화될 수 있고, 해당 전류 변화에 따라 제1 센싱 전극(142)과 제2 센싱 전극(144)에 연결된 전선에도 전류의 변화가 발생될 수 있다. 따라서, 신호 측정기(146)는 제1 센싱 전극(142)과 제2 센싱 전극(144)의 전선에 설치된 전류측정기로써 제1 센싱 전극(142)과 제2 센싱 전극(144)의 전선을 따라 흐르는 전류신호의 변화를 실시간으로 측정할 수 있다.

[0071] 도 1과 도 2를 참조하면, 본 실시예의 전기신호 분석부(150)는, 전기신호 측정부(140)에 측정된 전기신호(I)를 분석하여 타겟 생체 분자(T)의 검출 여부와 종류 및 농도를 확인할 수 있다. 이를 위하여, 전기신호 분석부(150)는, 전기신호 측정부(140)와 전기적으로 신호 전달 가능하게 연결되거나, 또는 전기신호 측정부(140)와 일체형 구조로 연결될 수 있다. 일례로, 전기신호 분석부(150)는 전기신호 측정부(140)의 측정 결과를 분석하기 위한 회로 기판으로 제공될 수 있다.

[0072] 상기와 같은 전기신호 분석부(150)는 전기신호 측정부(140)에서 측정된 전기신호(I)의 측정 패턴에 대한 형상과 특성 요소를 분석하여 타겟 생체 분자(T)의 검출 여부와 종류 및 농도를 확인할 수 있다.

[0073] 이때, 전기신호 분석부(150)는, 전기신호(I)의 측정 패턴의 형상을 분석하여 타겟 생체 분자(T)의 종류를 확인할 수 있고, 전기신호(I)의 측정 패턴의 특성 요소(예컨대, 전류신호의 최대피크, 통과시간 및 오버슛)를 분석

하여 프로브 분자(P)와 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)의 농도를 확인할 수 있다.

[0074] 뿐만 아니라, 전기신호 분석부(150)는, 전기신호(I)의 실제 측정 패턴을 전기신호(I)의 기준 측정 패턴에 비교함으로써 타겟 생체 분자(T)의 검출 여부를 판정할 수 있다. 즉, 전기신호(I)의 실제 측정 패턴이 기준 측정 패턴과 동일 유사하면, 전기신호 분석부(150)는 바코드 칩(120)의 프로브 분자(P)에 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합되지 않은 것으로 추론할 수 있다.

[0076] 상기와 같이 구성된 본 발명의 일실시예에 따른 생체 분자 검출 장치(100)의 전기신호(I)를 분석하는 프로토콜을 살펴보면 다음과 같다.

[0077] 도 2에 도시된 바와 같이, 바코드 칩(120)이 포어(112)를 통과하면, 전기신호 측정부(140)가 포어(112)에서 발생되는 전기신호(I)를 측정하고, 전기신호 분석부(150)는 전기신호 측정부(140)에 측정되는 전기신호(I)의 측정 패턴을 분석하여 타겟 생체 분자(T)의 종류와 농도에 대한 두 가지의 부분을 동시에 확인한다.

[0078] 첫째로, 전기신호 분석부(150)는 전기신호(I)의 측정 패턴에서 전류신호의 형상을 분석한다. 즉, 전기신호 분석부(150)는 전류신호의 형상 분석을 통해서 바코드 칩(120)의 프로브 분자(P)와 상보 결합된 타겟 생체 분자(P)의 종류를 확인할 수 있다.

[0079] 둘째로, 전기신호 분석부(150)는 전기신호(I)의 측정 패턴에서 전류신호를 구성하는 내부의 특성 요소를 분석한다. 즉, 전기신호 분석부(150)는 전류신호의 특성 요소를 분석하여 바코드 칩(120)의 프로브 분자(P)와 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)의 농도를 확인할 수 있다. 이때, 전류신호의 특성 요소로는 전류신호의 오버슛($I_{overshoot}$) 크기, 최대피크(I_{peak}) 크기, 통과시간(t_d)이 있으며, 이를 분석하여 바코드 칩(120)에 결합된 타겟 생체 분자(T)의 농도를 확인한다.

[0080] 만약, 프로브 분자(P)와 타겟 생체 분자(T)의 상보적 결합이 이루어지지 않은 바코드 칩(120)의 경우에는, 전류신호의 특성 요소의 변화가 거의 발생하지 않는다. 따라서, 프로브 분자(P)와 타겟 생체 분자(T)의 상보적 결합이 이루어지지 않은 바코드 칩(120)에 대한 전류신호의 측정 패턴을 기준 측정 패턴으로 미리 저장해 놓은면, 전기신호 분석부(150)가 전기신호 측정부(140)에 측정되는 전기신호(I)의 실제 측정 패턴을 기준 측정 패턴과 비교함으로써 바코드 칩(120)의 프로브 분자(P)에 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합되어 타겟 생체 분자(T)가 검출되는 상태인지의 여부를 확인할 수 있다.

[0081] 한편, 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)를 타겟 생체 분자(T)의 종류에 따라 각각 다르게 형성함으로써, 생체 시료에 여러 종류의 타겟 생체 분자(T)가 포함되어 있더라도 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)를 통하여 여러 종류의 타겟 생체 분자(T)를 동시에 검출하는 것이 가능하다.

[0082] 상기와 같이 본 실시예의 생체 분자 검출 장치(100)에서는, 기존의 유세포 분석기(flow cytometry) 또는 형광물질의 감지를 위한 광학적 검출장치와 같은 고가의 장비 없이도 오직 전기적 측정장치와 분석장치만으로 바코드 칩(120)에 결합된 타겟 생체 분자(T)의 종류와 농도를 검출할 수 있으므로, 경제적인 경쟁력이 매우 높아질 수 있고, 장치의 전체 구조를 매우 단순화시킬 수 있다.

[0083] 아울러, 바코드 칩(120)을 생체 시료에 개별적으로 담지시킨 후 마이크로 포어 소자(110)을 빠르게 통과시키는 과정에서 단일 전기신호(I)의 측정 및 분석을 통해 타겟 생체 분자(T)의 종류와 농도를 동시에 측정할 수 있으므로, 기존의 기술에 비하여 생체 분자의 검출 시간을 대폭 단축시킬 수 있다.

[0085] 이하에서는, 본 발명의 일실시예에 따른 생체 분자 검출 장치(100)에 사용되는 바코드 칩(120)의 상세 구조 및 전기신호(I)의 측정 패턴에 대하여 구체적으로 설명하기로 한다.

[0086] 도 1, 도 3 내지 도 4를 참조하면, 본 실시예의 바코드 칩(120)의 전체 표면에는 프로브 분자(P)가 코팅될 수 있다. 상기와 같이 프로브 분자(P)가 코팅된 바코드 칩(120)의 전제 표면에 타겟 생체 분자(T)를 식별하기 위한 고유 코드(122, 124, 126)가 형성될 수 있다. 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)는 제1 방향에 대응하는 바코드 칩(120)의 길이 방향을 따라 연속적으로 배열되는 구조로 배치될 수 있다.

[0087] 예를 들면, 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)는 시작 코드(122), 끝 코드(124), 및 식별 코드(126)를 포함할 수 있다.

[0088] 시작 코드(122)는 제1 방향을 따라 바코드 칩(120)의 전방부에 배치될 수 있다. 시작 코드(122)는 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)의 시작을 표시하는 기능을 수행한다.

[0089] 끝 코드(124)는 제1 방향을 따라 바코드 칩(120)의 후방부에 배치될 수 있다. 끝 코드(124)는 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)의 시작을 표시하는 기능을 수행한다. 상기와 같은 끝 코드(124)와 시작 코드(122)는 서로 간의 구분이 가능하도록 서로 다른 형상으로 마련될 수 있다.

[0090] 식별 코드(126)는 시작 코드(122)와 끝 코드(124) 사이에 배치될 수 있다. 식별 코드(126)는 프로브 분자(P)에 상보 결합되는 타겟 생체 분자(T)의 종류를 식별하는 기능을 수행한다. 즉, 식별 코드(126)는 타겟 생체 분자(T)의 종류에 따라 서로 다른 형상으로 마련될 수 있다.

[0091] 상기와 같이 본 실시예의 바코드 칩(120)에서는, 바코드 칩(120)의 배치 방향이 뒤집어져서 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)도 뒤집어지는 문제를 해소하기 위하여, 식별 코드(126)의 앞 부분과 뒤 부분에 시작 코드(122)와 끝 코드(124)를 배치한 것이다. 도 1과 도 3 및 도 4에 도시된 바와 같이, 본 실시예의 시작 코드(122)는 요철 형태의 짧은 코드 형상으로 마련될 수 있고, 본 실시예의 끝 코드(124)는 짧은 신호를 내어 시작 코드(122)와 구분되는 형상으로 마련될 수 있다.

[0092] 한편, 바코드 칩(120)의 시작 코드(122)와 끝 코드(124) 및 식별 코드(126)는, 바코드 칩(120)의 단면 크기를 증가시키도록 돌출 형상으로 마련된 적어도 하나의 제1 단위 코드(120a), 및 바코드 칩(120)의 단면 크기를 감소시키도록 함몰 형상으로 마련된 적어도 하나의 제2 단위 코드(120b)를 포함할 수 있다.

[0093] 즉, 바코드 칩(120)의 시작 코드(122)와 끝 코드(124) 및 식별 코드(126)는, 제1 단위 코드(120a)와 제2 단위 코드(120b) 중 적어도 하나를 바코드 칩(120)의 길이 방향(제1 방향)을 따라 연속적으로 배열한 구조로 형성될 수 있다. 이때, 마이크로 포어 소자(110)의 두께는 제1 단위 코드(120a) 또는 제2 단위 코드(120b)의 제1 방향에 따른 길이와 비교하여 같거나 더 작게 형성되는 것이 바람직하다.

[0094] 상기와 같이 시작 코드(122)와 끝 코드(124) 및 식별 코드(126)가 바코드 칩(120)의 길이 방향으로 배열된 제1 단위 코드(120a)와 제2 단위 코드(120b)의 조합으로 구성되므로, 바코드 칩(120)이 마이크로 포어 소자(110)의 포어(112)를 통과하는 과정에서 바코드 칩(120)과 포어(112) 사이의 간극이 시간에 따라 변화될 수 있고, 그로 인하여 바코드 칩(120)과 포어(112) 사이의 간극 변화에 따라 포어(112)에서 발생되는 전기신호(I)의 측정 패턴도 변동될 수 있다.

[0095] 도 1과 도 3 및 도 4에 도시된 바와 같이, 본 실시예의 시작 코드(122)는 두 개의 제1 단위 코드(120a) 사이에 단수개의 제2 단위 코드(120b)를 배치한 형상으로 마련될 수 있고, 본 실시예의 끝 코드(124)는 단수개의 제1 단위 코드(120a)로 마련될 수 있다. 이때, 본 실시예의 시작 코드(122)와 끝 코드(124)에 사용되는 제1 단위 코드(120a)는, 식별 코드(126)에 사용되는 제1 단위 코드(120a)보다 제1 방향으로 더 짧게 형성하여 식별 코드(126)와 구분시킬 수 있다. 다만, 본 실시예의 시작 코드(122)와 끝 코드(124)는 특정 형상으로 한정되지 않고, 필요에 따라 다양한 구조로 재설정하는 것도 가능하다.

[0096] 반면에, 본 실시예의 식별 코드(126)는, 2개의 제1 단위 코드(120a) 사이에 단수개의 제2 단위 코드(120b)를 배치하되, 시작 코드(122)와의 사이에는 2개의 제2 단위 코드(120b)를 배치하고, 끝 코드(124)와의 사이에는 1개의 제1 단위 코드(120a)를 배치한다.

[0097] 한편, 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)는 바코드 칩(120)의 길이 방향으로 배열된 제1 단위 코드(120a)와 제2 단위 코드(120b)의 조합으로만 구성되는 것이 아니며, 아래와 같이 다양한 소재와 형상으로 마련되는 것도 가능하다.

[0098] 예컨대, 바코드 칩(120)의 고유 코드(122, 124, 126)는, 바코드 칩(120)에 복수의 미세 기공을 형성한 후 미세 기공들에 전도성 재료를 제1 방향을 따라 일정 패턴으로 충진한 형상으로 마련되거나, 바코드 칩(120)에 공극률이 다른 복수의 패턴층을 제1 방향을 따라 연속적으로 배치한 형상으로 마련되거나, 또는 바코드 칩(120)의 표면에 일정 패턴의 전도성 재료를 제1 방향을 따라 코팅한 형상으로 마련될 수 있다.

[0099] 상기와 같은 바코드 칩(120)의 코드 형상은, 본 발명의 출원인에 의해 출원된 한국등록특허 제10-2176130호(발명의 명칭: 마이크로 포어를 이용한 생체 분자 검출 장치)에 구체적으로 기재되어 있으므로, 그에 대한 상세한 설명은 생략하지만, 해당 코드 형상에서도 시작 코드(122)와 끝 코드(124) 및 식별 코드(126)를 동시에 형성할 수 있다.

[0101] 도 5는 도 4에 도시된 바코드 칩(120)이 포어를 통과하는 과정에서 발생되는 전기신호(I)를 나타낸 도면이다. 도 6과 도 7은 도 5에 도시된 전기신호(I)의 측정 패턴을 확대시켜 나타낸 그래프로써, 도 6은 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합되지 않은 상태에서 측정된 전기신호(I)의 측정 패턴이고, 도 7은 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합된 상태에서 측정된 전기신호(I)의 측정 패턴이다.

[0102] 도 5를 참조하면, 도 5는 다수의 바코드 칩(120)이 포어(112)를 통과할 때 전기신호 측정부(140)에서 측정된 도면으로써, 베이스 전류(I_{base})에서 다수의 펄스 형태의 블로킹 전류($I_{blocking}$)가 발생하는 현상이 도시되어 있다. 베이스 전류(I_{base})는 바코드 칩(120)이 포어(112)를 통과하지 않았을 때 전기신호 측정부(140)에 측정되는 전류 신호로서, 전류 크기의 뚜렷한 변화가 없이 가로축(시간축)에 대해서 수평 형태를 보여주고 있다.

[0103] 도 6과 도 7를 참조하면, 도 6과 도 7은 도 5에서 바코드 칩(120)이 포어(112)를 통과할 때 발생되는 블로킹 전류($I_{blocking}$)를 시간축에 대해서 확대한 그래프이다. 여기서, 도 6은 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합되지 않은 바코드 칩(120)이 포어(112)를 통과할 때 발생되는 블로킹 전류($I_{blocking}$)가 도시되어 있고, 도 7은 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합된 바코드 칩(120)이 포어(112)를 통과할 때 발생되는 블로킹 전류($I_{blocking}$)가 도시되어 있다.

[0104] 도 7에서는 전기신호 분석부(150)가 확대한 블로킹 전류($I_{blocking}$)를 분석하기 위해서 블로킹 전류($I_{blocking}$)을 3개의 구역으로 구분하여 도시한다.

[0105] 제1 구역(A1)은 바코드 칩(120)이 포어(112)를 통과하기 이전 상태로서, 전류신호의 변화가 시작되기 전에 베이스 전류(I_{base})를 유지하고 있는 상태이다. 참고로, 도 6에서도 도 7의 제1 구역(A1)에 대응하는 구역은 베이스 전류(I_{base})를 유지하고 있다.

[0106] 제2 구역(A2)은 바코드 칩(120)이 포어(112)에 진입하기 시작한 상태로서, 바코드 칩(120)의 시작 코드(122), 식별 코드(126), 끝 코드(124)의 형상에 따라 전기신호(I)의 측정 패턴을 발생한다. 그에 따라서, 전기신호(I)의 측정 패턴은 시작 코드(122)에 대응되는 패턴, 식별 코드(126)에 대응되는 패턴, 및 끝 코드(124)에 대응되는 패턴으로 각각 나타난다. 참고로, 도 6에서도 도 7의 제2 구역(A2)에 대응하는 구역에 시작 코드(122), 식별 코드(126) 및 끝 코드(124)에 대응되는 전기신호(I)의 측정 패턴이 각각 나타나고 있다.

[0107] 제3 구역(A3)는 바코드 칩(120)이 포어(112)를 통과하고 나올 때의 상태로서, 바코드 칩(120)에 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)의 농도에 따라 발생하는 전기신호(I)를 포함한다. 즉, 타겟 생체 분자(T)가 가지는 전하량에 의해서 제3 구역(A3)의 전기신호(I)가 발생하므로, 그 전기신호(I)의 크기는 타겟 생체 분자(T)의 농도에 따라 달라지게 된다. 참고로, 도 6에서는 도 7의 제3 구역(A3)에 대응하는 구역에서 베이스 전류(I_{base})를 유지하고 있으며, 이는 도 6의 바코드 칩(120)에 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)의 농도가 '0'에 수렴하기 때문이다.

[0108] 한편, 제2 구역(A2)에서의 전기신호(I)도 바코드 칩(120)에 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)의 농도에 따라 제3 구역(A3)의 전기신호(I)처럼 전체적인 크기와 길이가 달라질 수 있다. 실제로, 도 6에서는 도 7의 제2 구역(A2)에 대응하는 구역에서 시작 코드(122), 식별 코드(126) 및 끝 코드(124)에 대응되는 전기신호(I)의 측정 패턴이 도 7과 다르게 변형된 모습으로 나타나고 있다.

[0109] 도 6과 도 7에 도시된 전기신호(I)의 측정 패턴에 대한 그래프를 비교하면, 타겟 생체 분자(T)가 바코드 칩(120)의 프로브 분자(P)에 상보 결합된 경우에 시작 코드(122)와 식별 코드(126) 및 끝 코드(124)에 의한 전기신호(I)의 패턴 변화가 이루어진 이후에 끝부분에서 전류가 대폭 상승하는 형태로 변화가 나타나고 있다.

[0110] 왜냐하면, 바코드 칩(120)의 프로브 분자(P)에 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합됨에 따라 타겟 생체 분자(T)의 자체 전하가 바코드 칩(120)에 추가되는 효과가 발생하기 때문으로 판단되며, 바코드 칩(120) 자체의 전하가 상승하는 현상에 따라 전기신호(I)의 측정 패턴이 제3 구역(A3)에서 대폭 상승하는 오버슛($I_{overshoot}$) 현상이 발생한다.

[0111] 뿐만 아니라, 도 7는 타겟 생체 분자(T)의 결합 유무와 결합 농도에 따른 전기신호(I)의 측정 패턴에 대한 특성 요소의 변화를 도시하고 있다. 즉, 바코드 칩(120) 내에 타겟 생체 분자(T)의 농도에 따라서 변화하는 전기신호(I)의 특성 요소는, 도 7의 그래프에 표시된 것과 같이 전류신호의 최대피크(I_{peak}) 크기, 오버슛($I_{overshoot}$) 크기

및 통과시간(translocation time)(t_d)이 있다.

[0112] 여기서, 전류신호의 최대피크(I_{peak})는 베이스 전류(I_{base}) 대비 제2 구역(A2)에서 전류신호 중 가장 아래로 떨어지는 전류신호의 크기이고, 전류신호의 오버슛($I_{overshoot}$)은 베이스 전류(I_{base}) 대비 제3 구역(A3)에서 가장 높게 상승하는 전류신호의 크기를 나타낸다. 그리고, 전류신호의 통과시간(t_d)은 제2 구역(A2)에서 시작 코드(122)에 의한 전류신호의 첫번째 피크 및 끝 코드(124)에 의한 전류신호의 피크 사이에 측정되는 시간을 나타낸다. 상기와 같은 전기신호(I)의 측정 패턴에 대한 3가지의 특성 요소를 이용하여, 바코드 칩(120)에 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)의 농도 및 타겟 생체 분자(T)의 존재 유무를 확인할 수 있다.

[0113] 이상에서 살펴본 바와 같이, 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합된 바코드칩(120)은 도 6과 같이 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합되지 않은 바코드 칩(120)과 다른 전기신호의 측정 패턴을 나타내고 있음을 알 수 있다.

[0115] 도 8은 도 7에 도시된 전류신호의 최대피크(I_{peak}) 크기와 오버슛($I_{overshoot}$) 크기에 따른 타겟 생체 분자(T)의 농도 변화를 나타낸 그래프이고, 도 9는 도 7에 도시된 전류신호의 통과시간(t_d)에 따른 타겟 생체 분자(T)의 농도 변화를 나타낸 그래프이다.

[0116] 도 8과 도 9를 참조하면, 도 8과 도 9는 도 7에 도시된 전기신호(I)의 3가지 특성요소(예컨대, 전류신호의 최대피크 크기, 오버슛 크기 및 통과시간)가 바코드 칩(120)에 상보 결합된 타겟 생체 분자(T)의 농도에 따라 변하는 정도를 표시한 그래프이다. 이때, 도 8과 도 9에서 그래프의 X축에 기재된 "Control"은 바코드 칩(120)의 프로브 분자(P)에 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합되지 않은 상태를 나타내고, X축을 따라 오른쪽으로 갈수록 타겟 생체 분자(T)의 농도가 높아지는 것으로 도시되어 있다.

[0117] 도 8에 도시된 바와 같이, 타겟 생체 분자(T)의 농도가 높아짐에 따라 전류신호의 오버슛($I_{overshoot}$) 크기는 커지고, 전류신호의 최대피크(I_{peak})는 작아지는 것으로 도시되어 있다. 또한, 도 9에 도시된 바와 같이, 타겟 생체 분자(T)의 농도가 높아짐에 따라 전류신호의 통과시간(t_d)도 높아지는 것으로 도시되어 있다.

[0118] 따라서, 전기신호(I)의 측정 패턴에 있는 특성 요소(예컨대, 전류신호의 최대피크 크기, 오버슛 크기 및 통과시간)의 크기 변화를 통해서 타겟 생체 분자(T)의 농도를 산출할 수 있고, 타겟 생체 분자(T)의 농도를 이용하여 실제 질병의 감염 정도를 확인할 수 있다.

[0120] 도 10와 도 12 및 도 14는 도 3과 도 4에 도시된 바코드 칩(120)의 변형예를 나타낸 도면이고, 도 11과 도 13 및 도 15는 도 10와 도 12 및 도 14에 도시된 바코드 칩(320, 420, 520)의 변형예에 대하여 타겟 생체 분자(T)가 상보 결합되지 않은 상태에서 측정된 전기신호의 측정 패턴을 각각 나타낸 그래프이다.

[0121] 도 10와 도 11를 참조하면, 도 10과 도 11에는 본 발명의 실시예에 따른 바코드 칩(320)의 제1 변형예 및 그에 대한 전기신호(I)의 측정 패턴이 각각 도시되어 있다. 도 10에 도시된 바코드 칩(320)의 제1 변형예는, 도 4에 도시된 바코드 칩(120)과 비교하여 식별 코드(326)가 바코드 칩(120)의 길이 방향(제1 방향)을 따라 역배열로 배치된 구조이다.

[0122] 실제로, 바코드 칩(320)의 제1 변형예에 타겟 생체 분자(T)를 상보 결합시키지 않은 상태에서 전기신호 측정부(140)에 측정된 전기신호(I)의 측정 패턴이 도 11의 그래프로 도시되어 있다. 그런데, 도 11에 도시된 식별 코드(326)의 그래프는, 도 4에 도시된 바코드 칩(120)에 타겟 생체 분자(T)를 상보 결합시키지 않았을 때 측정되는 도 6에 도시된 식별 코드(126)의 그래프와 비교하여 좌우 방향(X축 방향)으로 반전된 모습을 나타내고 있다.

[0123] 도 12와 도 13을 참조하면, 도 12와 도 13에는 본 발명의 실시예에 따른 바코드 칩(420)의 제2 변형예 및 그에 대한 전기신호(I)의 측정 패턴이 각각 도시되어 있다. 도 12에 도시된 바코드 칩(420)의 제2 변형예는, 도 4에 도시된 바코드 칩(120)과 비교하여 식별 코드(426)를 구성하는 제1 단위 코드(120a)와 제2 단위 코드(120b)가 바코드 칩(120)의 길이 방향(제1 방향)을 따라 반대로 배치된 구조이다.

[0124] 실제로, 바코드 칩(420)의 제2 변형예에 타겟 생체 분자(T)를 상보 결합시키지 않은 상태에서 전기신호 측정부(140)에 측정된 전기신호(I)의 측정 패턴이 도 13의 그래프로 도시되어 있다. 그런데, 도 13에 도시된 식별 코드(426)의 그래프는, 도 4에 도시된 바코드 칩(120)에 타겟 생체 분자(T)를 상보 결합시키지 않았을 때 측정되

는 도 6에 도시된 식별 코드(126)의 그래프와 비교하여 상하 방향(Y축 방향)으로 반전된 모습을 나타내고 있다.

[0125] 도 14와 도 15를 참조하면, 도 14와 도 15에는 본 발명의 실시예에 따른 바코드 칩(520)의 제3 변형예 및 그에 대한 전기신호(I)의 측정 패턴이 각각 도시되어 있다. 도 12에 도시된 바코드 칩(520)의 제3 변형예는, 도 4에 도시된 바코드 칩(120)과 비교하여 식별 코드(526)가 제2 단위 코드(120b)로만 구성된 구조이다.

[0126] 실제로, 바코드 칩(520)의 제2 변형예에 타겟 생체 분자(T)를 상보 결합시키지 않은 상태에서 전기신호 측정부(140)에 측정된 전기신호(I)의 측정 패턴이 도 15의 그래프로 도시되어 있다. 그런데, 도 15에 도시된 식별 코드(126)의 그래프는, 도 4에 도시된 바코드 칩(120)에 타겟 생체 분자(T)를 상보 결합시키지 않았을 때 측정되는 도 6에 도시된 식별 코드(126)의 그래프와 비교하여 평탄면의 꼭지점을 갖으면서 상측으로 볼록하게 돌출된 모습을 나타내고 있다.

[0127] 전술한 바와 같이, 본 실시예의 바코드 칩(120, 320, 420, 520)의 식별 코드(126, 326, 426, 526)는, 프로브 분자(P)에 상보 결합되는 타겟 생체 분자(T)의 종류에 따라 서로 다른 형상으로 간편하게 제작될 수 있다.

[0128] 특히, 본 실시예에서는, 식별 코드(126, 326, 426, 526)를 구성하는 제1 단위 코드(120a)와 제2 단위 코드(120b)를 바코드 칩(120)의 길이 방향으로 적절하게 배열시킴으로써 다수개의 식별 코드(126, 326, 426, 526)를 타겟 생체 분자(T)의 종류에 따라 간편하게 설정할 수 있다.

[0130] 이상과 같이 본 발명의 실시예에서는 구체적인 구성 요소 등과 같은 특정 사항들과 한정된 실시예 및 도면에 의해 설명되었으나 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상적인 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 따라서, 본 발명의 사상은 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니 되며, 후술하는 청구범위뿐 아니라 이 청구범위와 균등하거나 등가적 변형이 있는 모든 것들은 본 발명 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

부호의 설명

[0132] 100: 생체 분자 검출 장치

110: 마이크로 포어 소자

112: 포어

120, 320, 420, 520: 바코드 칩

122, 322, 422, 522: 시작 코드

124, 324, 424, 524: 끝 코드

126, 326, 426, 526: 식별 코드

130: 유체 유동부

140: 전기신호 측정부

150: 전기신호 분석부

A1, A2, A3: 제1,2,3 구역

F: 전도성 유체(전해질)

T: 타겟 생체 분자

P: 프로브 분자

C:상보 결합 분자

I_{peak}: 전류신호의 최대피크

$I_{overshoot}$: 전류신호의 오버슛

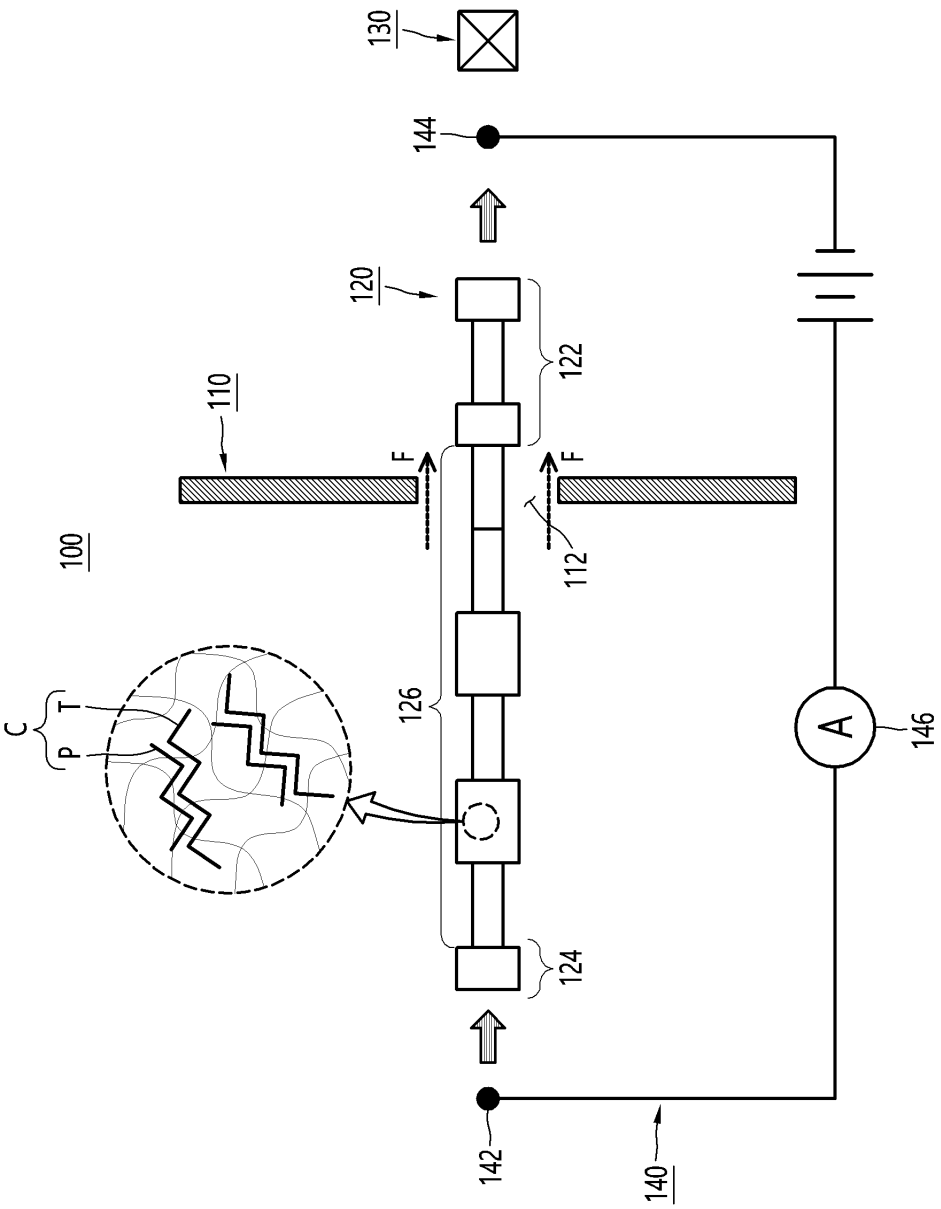
t_d: 전류신호의 통과시간

I_{base}: 베이스 전류

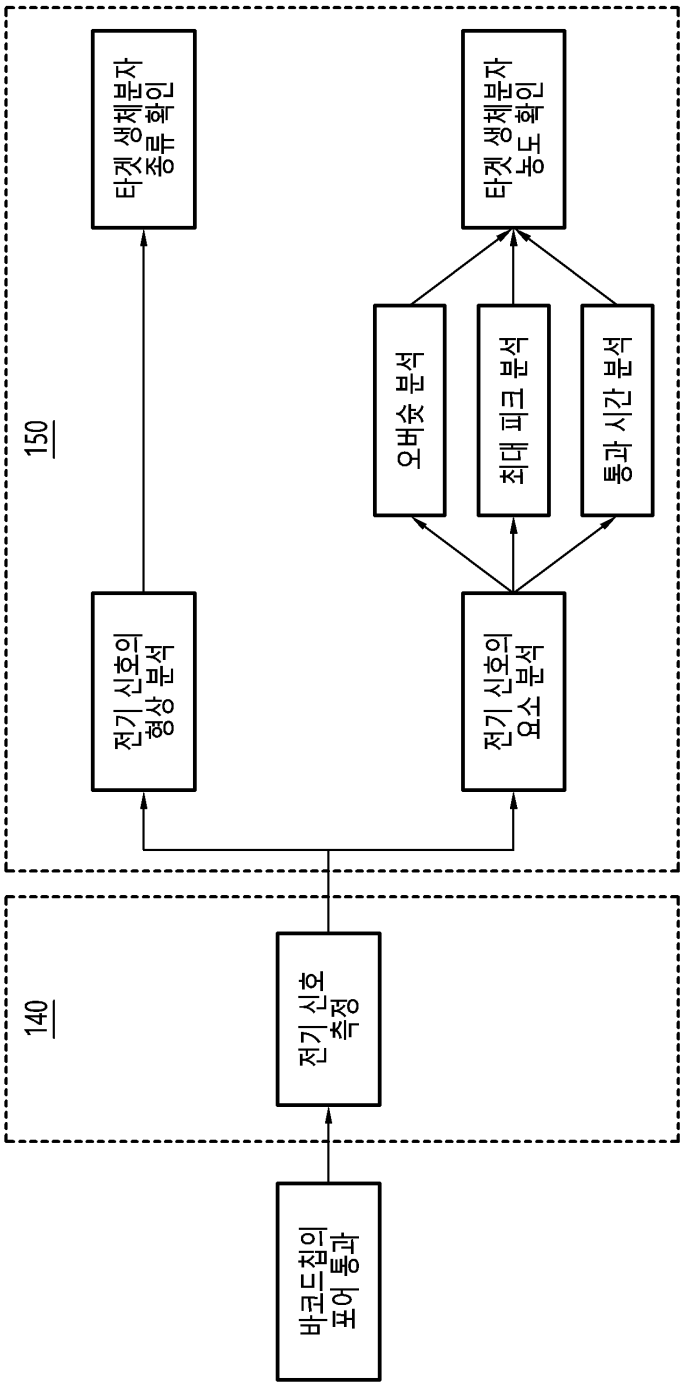
$I_{blocking}$: 블로킹 전류

도면

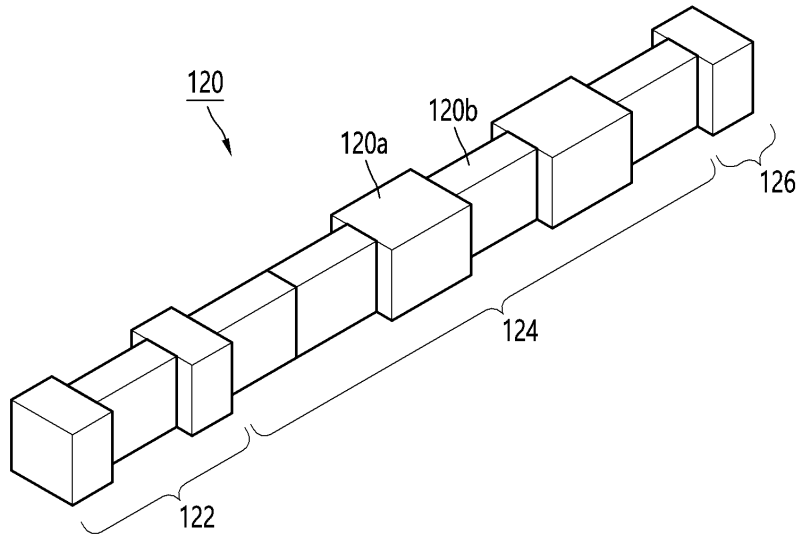
도면1



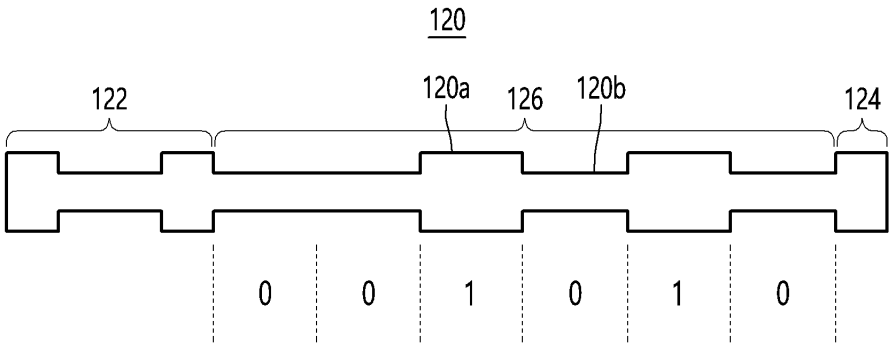
도면2


150
타겟 생체분자 종류확인
타겟 생체분자 농도확인
오버슛 분석
최대 피크 분석
통과 시간 분석
전기 신호의 형상분석
전기 신호의 요소 분석
140
전기 신호 측정
바코드칩의 포어 통과

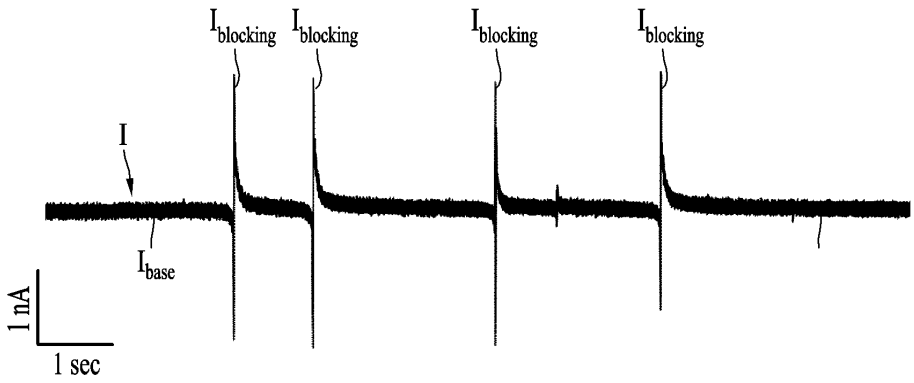
도면3


120
120a
120b
126
124
122

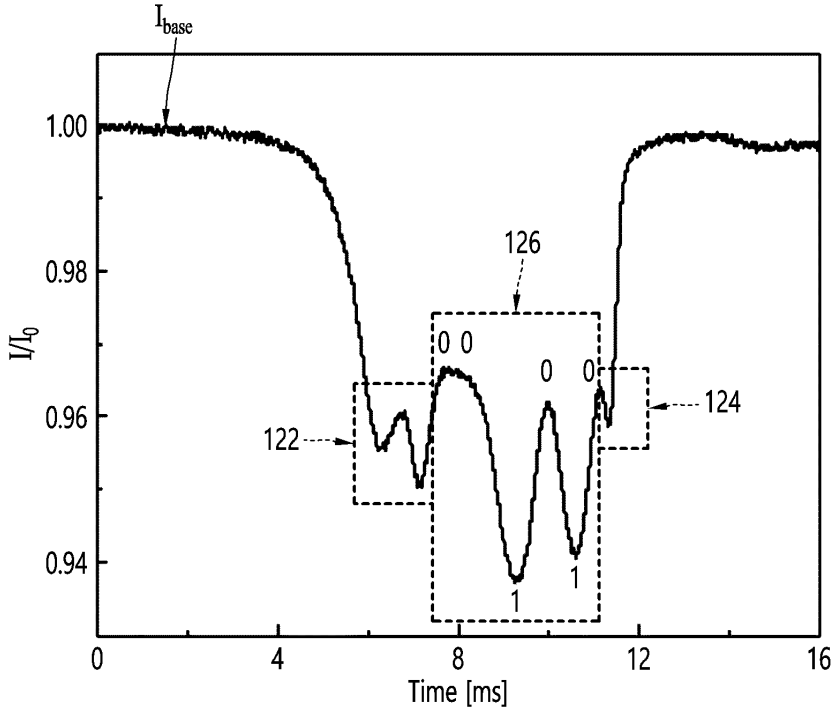
도면4


120
122
120a
126
120b
124
0
0
1
0
1
0

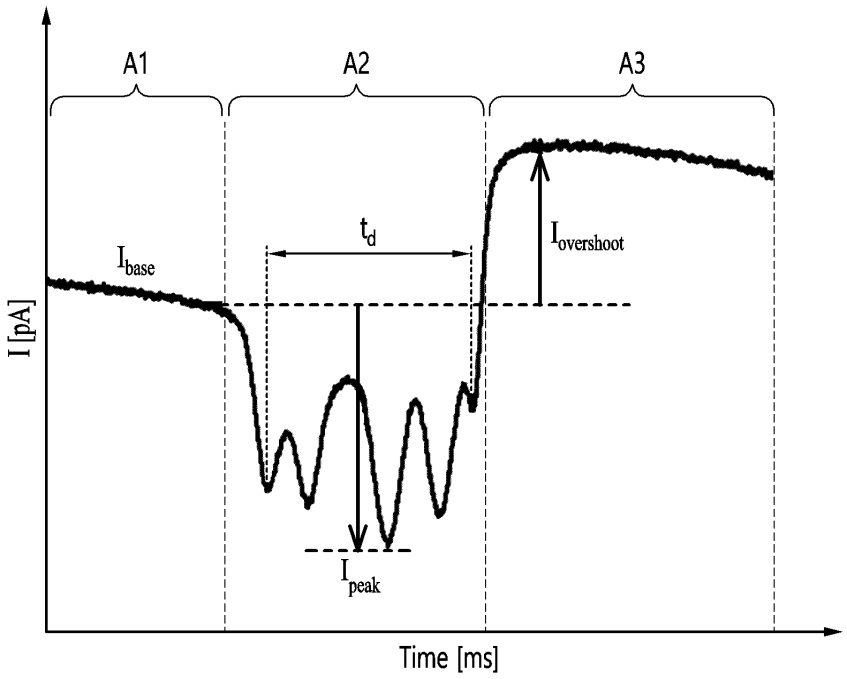
도면5


I blocking
I blocking
I blocking
I blocking
I
I base
1 nA
1 sec

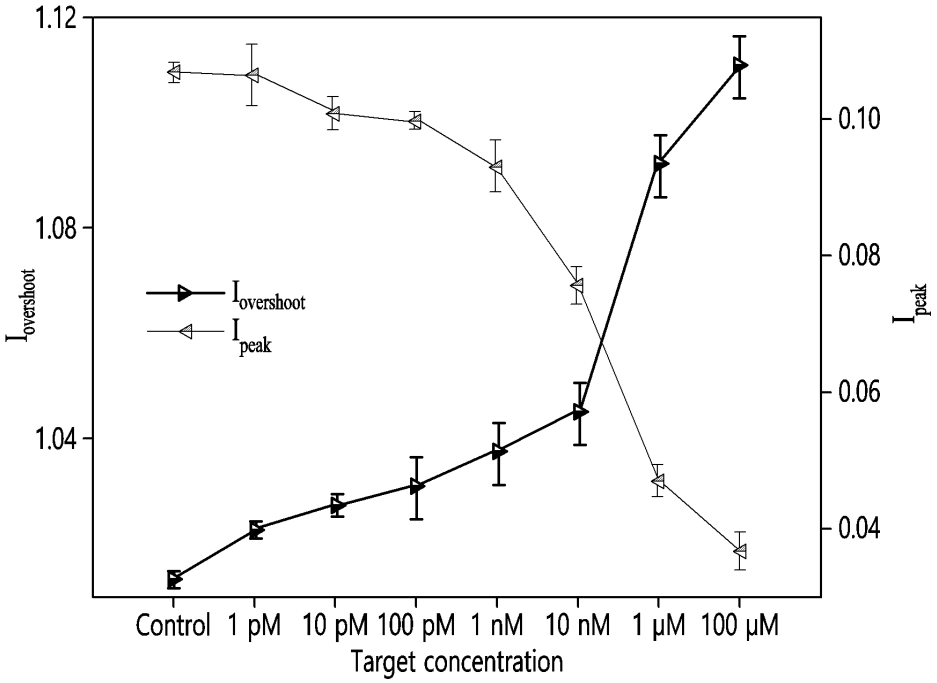
도면6


I_base
1.00
0.98
0.96
0.94
I/I_0
126
0 0
0 0
122
124
1
1
0
4
8
12
16
Time [ms]

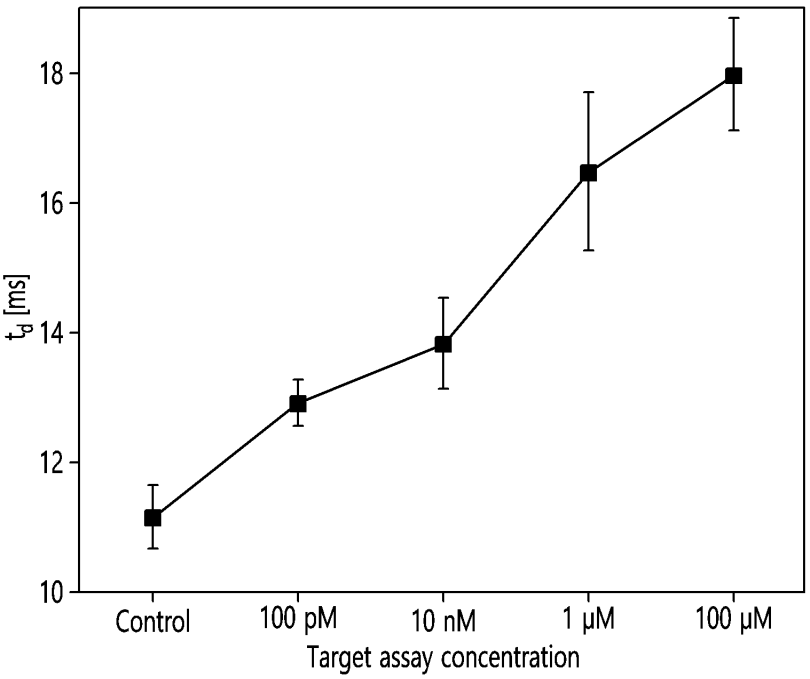
도면7


A1
A2
A3
t_d
I_overshoot
I_base
I [pA]
I_peak
Time [ms]

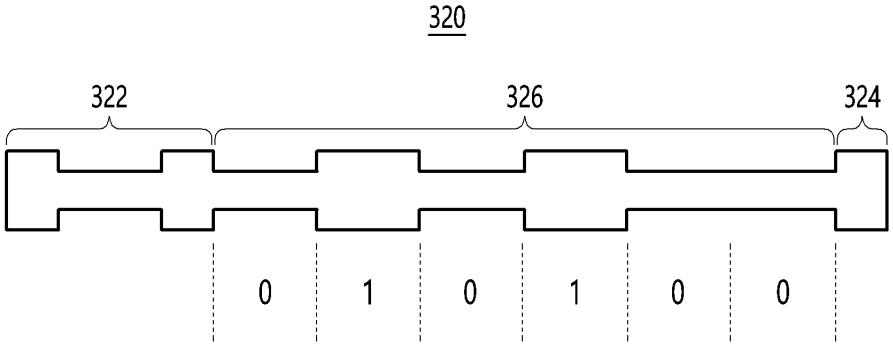
도면8


1.12
1.08
1.04
$I_{overshoot}$
0.10
0.08
0.06
0.04
I_{peak}
$I_{overshoot}$
I_{peak}
Control
1 pM
10 pM
100 pM
1 nM
10 nM
1 μM
100 μM
Target concentration

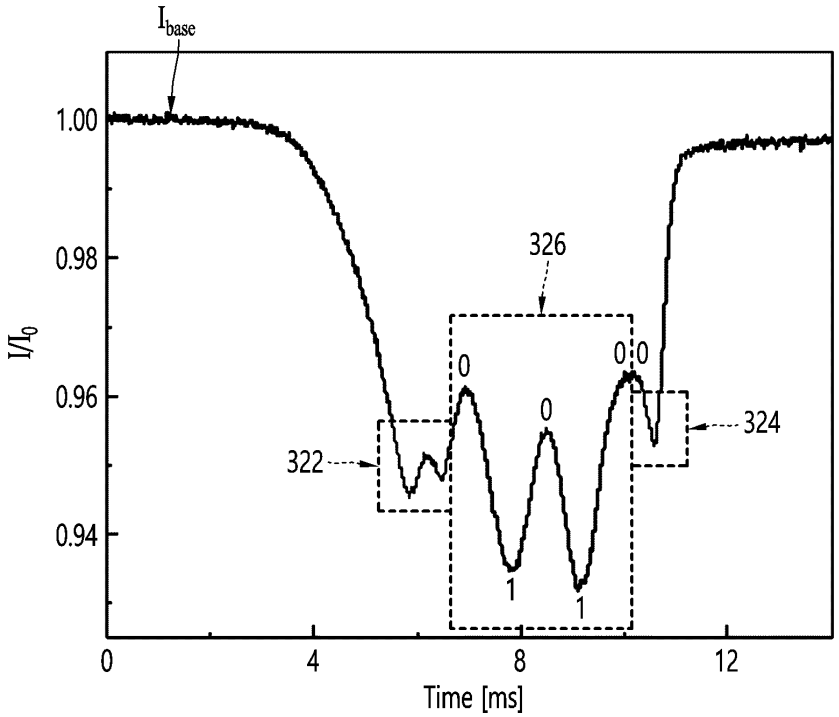
도면9


18
16
14
12
10
t_d [ms]
Control
100 pM
10 nM
1 μM
100 μM
Target assay concentration

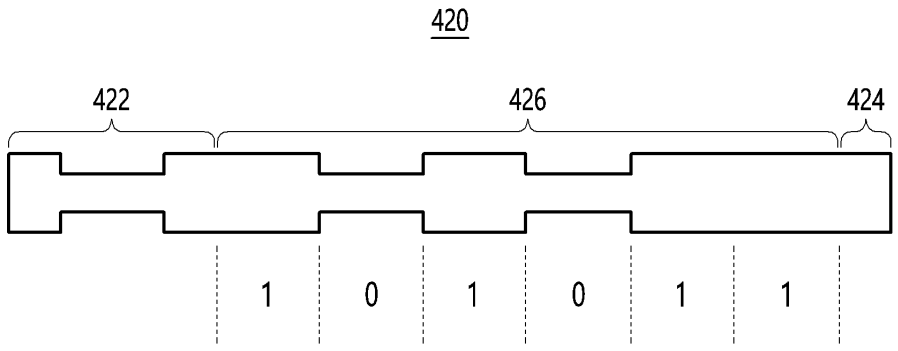
도면10



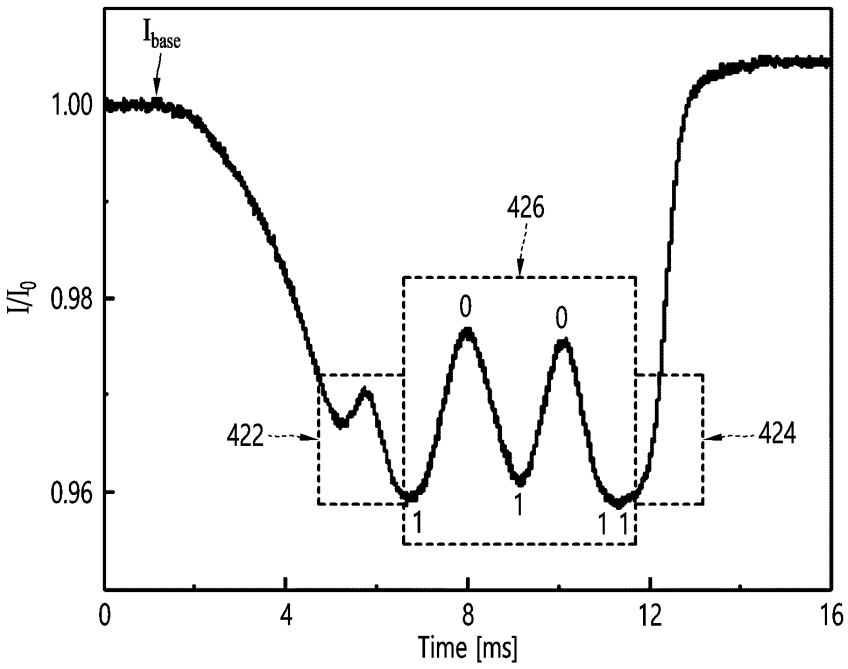
도면11



도면12



도면13


I_base
1.00
0.98
0.96
I/I0
426
422
424
0
0
1
1
1 1
0
4
8
12
16
Time [ms]

도면14


520
522
526
524
0
0
0
0
0
0

도면15

