

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
G01N 27/26

(11) 공개번호 특2001-0032068
(43) 공개일자 2001년04월16일

(21) 출원번호 10-2000-7005190
(22) 출원일자 2000년05월12일
 번역문제출일자 2000년05월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US 98/23547 (87) 국제공개번호 W0 99/24823
(86) 국제출원출원일자 1998년11월04일 (87) 국제공개일자 1999년05월20일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고
국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 리히텐슈타인 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르

(30) 우선권주장 60/065,373 1997년11월12일 미국(US)
9/044,350 1998년03월19일 미국(US)
(71) 출원인 프로티베리스, 인코포레이티드 존 피. 피터즈
(72) 발명자 미국, 메릴랜드 20814, 베데스다, 할링 레인 4607
피터, 존, 피.
(74) 대리인 미국, 메릴랜드 20814, 베데스다, 하링레인 4607
박경재

심사청구 : 없음

(54) 미소전극 배열

요약

원자 또는 나노규모에서 전극들(26a, 26b, 26c)의 배열(미소전극)은 칩(22)상에 제조된다. 미소전극의 공간 분포, 높이, 폭 및 전기-화학적 구성은 단백질-특정 전자 수용체가 특정 결합력 또는 결합 분자의 사용없이 미소전극을 갖는 상기 칩에 직접 형성된다. 그들 사이즈 때문에, 대부분의 상이한 수용체는 단일 칩상에 배열로 형성된다. 상기 칩은 각각의 단백질, 복합 단백질 혼합물, DNA 또는 다른 분자들과 같은 용해에서 단일 분자를 검출하고, 특성지우며 정량하는데 사용될 수 있다.

대표도

도2

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 용해에서 하나의 생물학적 분자를 검출 및 특성화 하는 방법 및 장치에 관한 것으로, 더 상세하게는 칩(chip)상에서 개개의 단백질, 단백질 혼합물, DNA 또는 다른 분자들을 검출 및 특성화 하는 방법 및 장치에 관한 것이다.

배경기술

개개의 단백질 또는 복합 생물학적 분자들의 특성 및 정량은 의학, 토론학 및 군대분야와 같이 거리가 있는 분야에서 매우 중요하다. 예를 들어 의학분야에서 일정한 단백질의 존재 및 농도는 질병 또는 사전 질병 진단방법들을 위해 사용될 수 있다. 군대분야에서 일정한 단백질은 예를 들어 잠재의 세균전 상황과 같은 매우 중요한 환경에서 일정한 병원균의 존재 또는 부존재를 알리는데 사용될 수 있다.

생물학적 시료에서 개개의 단백질 또는 분자의 검출은 일반적으로 복잡하다 그리고 정교하며 부피가 큰 장비를 필요로 한다.

최근에는 일정한 생물학적 분자를 특성 지우는 몇몇 기술이 발표되었다. 특히 성공은 PCT 국제 공고번호 제 WO 90/15070호에 최초 기술한 Affymetrix에 의해 제조된 고밀도 DNA 칩에 의해서 달성된다.

"BIOSENSOR AND INTERFACE MEMBRANE" 로 표제된 미국 특허 제 5,624,537호는 단백질-수신 매트릭스 및 신호 전극을 기술한다.

"SURFACE PLASMON RESONANCE DETECTOR HAVING COLLECTOR FOR ELUTED LIGATE" 로 표제된 미국 특허 제 5,395,587호는 플라즈몬(plasmon) 공진 검출기를 사용하여 고정된 리간드(ligands)를 측정하는 시스템을 기술한다.

"PROTAMINE-RESPONSIVE POLYMERIC MEMBRANE ELECTRODE" 로 표제된 미국 특허 제 5,607,567호는 박막 전극을 기술한다.

"THIN MEMBRANE SENSOR WITH BIOCHEMICAL SWITCH" 로 표제된 미국 특허 제 5,328,847호는 특정 인식 유생분자를 지닌 바이오센서(biosensor)를 기술한다.

"BIOSENSOR" 로 표제된 미국 특허 제 4,777,019호는 생물학적 단량체(monomers)용 바이오센서를 기술한다.

"MULTI-SITE DETECTION APPARATUS" 로 표제된 미국 특허 제 5,532,128호는 일정한 생물학적 분자를 검출하도록 전극과 결합된 테스트 웰스(test wells)를 기술한다.

"ENZYMES IMMOBILIZED ON LATEX POLYMER PARTICLES FOR USE WITH AN AMINO ACID ELECTROSENSOR" 로 표제된 미국 특허 제 4,983,510호는 유액 중합체 트랩(trap)을 지닌 전기센서를 기술한다.

"BIOSENSOR WITH A DATA MEMORY" 로 표제된 미국 특허 제 5,384,028호는 기억 모듈을 지닌 박막 바이오센서를 기술한다.

"ANTIBODY COVALENTLY BOUND FILM IMMUNOBIO-SENSOR" 로 표제된 미국 특허 제 5,567,301호는 항체 바이오센서를 기술한다.

"BIOSENSOR WITH A MEMBRANE CONTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE MATERIAL" 로 표제된 미국 특허 제 5,310,469호는 박막 바이오센서를 기술한다.

"MEANS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF ANALYTE IN LIQUIDS" 로 표제된 미국 특허 제 5,019,238호는 유체의 이온 농도를 연속하여 테스트하는 수단을 기술한다.

"ELECTRODE UNIT AND PACKAGE FOR A BLOOD ANALYZER" 로 표제된 미국 특허 제 4,981,572호는 혈액을 분석하는 전극 및 장치를 기술한다.

"APPARATUS FOR MEASURING CLINICAL EMERGENCY CHECK ITEMS OF BLOOD" 로 표제된 미국 특허 제 4,452,682호는 혈액에서 복합 요소를 측정하는 장치를 기술한다.

"CHEMICAL SUBSTANCE MEASURING APPARATUS" 로 표제된 미국 특허 제 4,568,444호는 용해에서 화학 물질의 양을 측정하는 전극을 기술한다.

"IMMUNOASSAY DEVICE FOR CONTINUOUS MONITORING" 로 표제된 미국 특허 제 5,281,539호는 두단계 면역시험 장치를 기술한다.

"RECEPTOR-BASED BIOSENSORS" 로 표제된 미국 특허 제 5,192,507호는 아편제를 검출하는 중합 필름에 기반한 바이오센서를 기술한다.

"BIOSENSORS EMPLOYING ELECTRICAL, OPTICAL AND MECHANICAL SIGNALS" 로 표제된 미국 특허 제 5,156,810호는 박막층 바이오센서를 기술한다.

"ELECTROCHEMICAL IMMUNOSENSOR SYSTEM AND METHODS" 로 표제된 미국 특허 제 5,494,831호는 면역논리 바이오센서를 기술한다.

"BIOSENSOR AND METHOD OF QUANTITATIVE ANALYSIS USING THE SAME" 로 표제된 미국 특허 제 5,332,479호는 생물학적 능동 수용체를 지닌 전극 기반 센서를 기술한다.

"BIOSENSOR, AND A METHOD AND A DEVICE FOR QUANTIFYING A SUBSTRATE IN A SAMPLE LIQUID USING THE SAME" 로 표제된 미국 특허 제 5,582,697호는 기관과 산화환원효소사이에서 환원의 측정에 기반한 바이오센서를 기술한다.

"SILICON SEMICONDUCTOR WAFER FOR ANALYZING MICRONIC BIOLOGICAL SAMPLES" 로 표제된 미국 특허 제 4,908,112호는 검출기 특성을 지닌 마이크로 모세관 분리 장치를 기술한다.

"METHOD FOR MEASURING CONCENTRATIONS OF SUBSTRATES IN A SAMPLE LIQUID BY USING A BIOSENSOR" 로

표제된 미국 특허 제 5,409,583호는 두단계 바이오센서를 기술한다.

“BIOSENSORS FROM MEMBRANE PROTEINS RECONSTITUTED IN POLYMERIZED LIPID BILAYERS” 로 표제된 미국 법정 발명 H201은 바이오센서에서 세포 박막 단백질을 혼합 및 사용하는 방법을 기술한다.

상술된 기술들은 분자의 단일 형태 또는 많은 상이한 형태의 검출을 위해 일반적으로 사용된다. 특히 이들 기술들중 어느 것도 단백질, 단백질 변형 또는 다른 생물학적 분자의 많은 상이한 형태가 단일 칩상에서 동시에 검출되고 정량 되도록 변형되지 않는다. 게다가, 선행기술의 어느 것도 생물학적 결합력, 합성 프루브(probes) 또는 테스트 웰(test wells)과 같은 복합 마이크로-구조체의 사용 없이 칩상에 단백질-특정 전자 수용체를 직접 형성하는 바람직한 기술을 제공하는 것은 아니다.

우리는 칩상에서 개개의 단백질들 또는 다른 복합 분자들을 검출하고, 특성 지우며 정량하는 신규하며, 더 작으며, 더 빠르고 더 경제적인 기술을 본문에 설명하고 있다. 본문에 기술된 상기 기술은 DNA 시퀀싱에 대한 새로운 방법으로서 역할을 한다.

발명의 상세한 설명

한가지 관점에서 본 발명은 혼합물에서 상이한 분자 구조체를 구별할 수 있는 센서를 제공하는 것이다. 상기 장치는 복합 전극 클러스터의 형태에서 나노규모 결합 사이트가 조립된 기판을 포함한다. 각 결합 사이트는 기판의 표면보다 위에 확장하는 나노미터 규모 점들을 포함한다. 이들 점들은 화학적 결합 사이트를 닮은 3-차원 전기-화학적 결합 프로파일(profile)을 제공하도록 공간적으로 구성된 바람직한 미소전극들이다. 그러므로, 결합 사이트는 타겟(target) 분자 상에서 보완적인 결합 사이트 또는 타겟 분자 자체에 대한 선택적 친화력을 구비한다.

한가지 관점에서, 결합 사이트는 상기 기판상에 배열로 정렬된다. 한가지 관점에서, 상기 배열 각 사이트의 공간 및 전기-화학적 프로파일은 동일하며 단일 타겟 분자에 대한 어세이(assay)을 제공한다. 또 다른 관점에서, 미소전극 배열의 영역은 몇몇의 분자종의 동시 검출 및 정량에 대해 전자적으로 그리고/또는 공간적으로 별개인 결합 사이트의 분류된 배열을 전달한다.

게다가 또 다른 관점에서, 전극 및 주변의 표면에 대하여 사용된 자재들은 바람직한 고유의 전기적 화학적 특성에 의거하여 선택된다.

미소전극 배열은 유체를 보유할 수 있는 챔버에 포함될 수 있다. 몇몇 배열은 단일 챔버에 사용되며 몇몇의 상이한 챔버는 단일 칩에 사용될 수 있다.

게다가 또 다른 관점에서, 미소전극 배열 및 챔버는 분석된 단백질 또는 다른 분자의 크기 및 전기적 특성에 따라 전달 및 분리하는 마이크로-모세관과 같은 적어도 단일 마이크로-유체 전달 및 분리 시스템에 부착된다.

또 다른 관점에서, 마이크로컨트롤러 또는 마이크로프로세서는 미소전극으로부터의 신호를 분석하며 그리고/또는 분자 또는 단백질의 유체공학 분리의 시간을 정하고 제어하도록 제공된다.

또 다른 관점에서, 미소전극 배열을 지닌 상기 칩은 분자의 유체 동역학 및 분리뿐만 아니라 일정한 미소전극을 갖는 분자의 결합 동역학 또는 전기-화학적 친화력을 변형하도록 더미스터(thermistor)를 구비하는 열전기 장치와 같은 전자 온도 제어 시스템과 관련 지워져 있다.

또 다른 관점에서, 상기 미소전극은 DNA를 배열하도록 선형 마이크로튜브에 내부적으로 간격 지워져 있다.

따라서, 본 발명의 목적은 단백질과 같은 용해에서 작은 생물학적 분자를 분석하며 매우 높은 패킹(packings) 밀도를 갖는 반도체 칩 기술을 사용하여 DNA를 배열하는 신규하며 빠른 방법을 제공하기 위한 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 상기 전체 칩이 단백질, DNA 또는 다른 분자의 자동화된 분석의 장치로 쉽게 집적될 수 있는 것을 보장하기 위한 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 상이한 미소전극 클러스터를 도시하는 미소전극 배열의 투시 개략도.

도 2는 단백질-특정 전자 수용체 및 그것과 조화된 단백질의 정면 개략도.

도 2A는 단백질-특정 전자 수용체 및 그것과 조화된 단백질의 정면 횡단면도.

도 3은 마이크로-유체 튜브와 조화하는 미소전극 수용체 상에서 특정 단백질의 트래핑(trapping)을 도시하는 마이크로-유체 튜브의 내부 미소전극 배열의 정면 횡단면도.

도 4는 DNA를 검출하도록 선형 미소전극 배열을 갖춘 마이크로튜브의 개략 정면 횡단면도.

도 5는 미소전극 배열, 마이크로-유체 전달 시스템 및 관련된 전자공학 장치를 갖춘 집적된 칩의 횡단면도.

도 6은 상기 수용체에서 특정 분자의 결합에 따라 약해지거나 수정되는 전계를 도시하는 미소전극 수용체의 정면 횡단면도.

도 7은 몇몇의 동일한 미소전극 클러스터를 갖는 캔틸레버된 나노플레이트의 도면.

실시예

본 발명은 최근 진보한 주사 터널링 현미경(STM)의 사용과 같은 기술이 하나 또는 다수 원자층의 극히 작은 구조체가 실리콘과 같은 반도체 표면에 형성될 수 있다는 것을 설명하는 사실에 기반한 일부분이다. 이들 구조체들의 크기 때문에, 구조체들은 일반적으로 나노구조체(1 나노미터 또는 $nm = 10^{-9} m$, 1 옴스트롬 또는 $\text{Å} = 10^{-10} m$)로 하는 것이 바람직하다. 이들 구조체들은 작은 단백질(대략 25-35 Å)의 스톡스 반경(Stokes radius) 이하의 직경에서 다수의 옴스트롬 만큼 작을 수 있다. 이들 구조체들은 상이한 화학적 요소들을 사용하여 형성될 수 있다(또는 상기 구조체에 적용된 전압이 선택적으로 변경될 수 있다) 그리고 상기 구조체의 공간 분포, 높이, 폭 및 형상은 또한 변경될 수 있으므로, 이들 구조체들은 "분자 전극"의 전기-화학적 특성 및 공간 분포가 분자, 바람직한 생화학적 및 가장 바람직한 단백질의 외부 3차원 형상 및 전기-화학적 특성에 정확하게 부합하여 만들어 질 수 있도록 클러스터(cluster)에 형성될 수 있다. 그러므로 각각의 이들 클러스터들은 개개의 전자 단백질 "수용체" (또는 검출기)로 역할할 수 있다. 상당히 많은 이들 분자 전극들은 단일 칩상에 배열될 수 있으므로, 여기서 "미소전극 배열"로 명명된 결과적인 배열은 단일 칩상에서 많은 상이한 단백질들을 검출하며, 특성지우고 정량하는데 사용될 수 있다. 기술의 변화에 따라, 상기 칩은 DNA를 배열하는데 또한 사용될 수 있다.

도면들중 도 1을 참조하면, 마이크로전자 분자 센서(20)는 결합 사이트(binding sites) 또는 클러스터(24)의 배열이 형성된 기판(22)을 구비하는 것으로 도시되어 있다. 상기 기판(22)은 실리콘, 게르마늄, 갈륨 아세나이드, 또는 다른 반도체와 같은 다수의 자재를 포함할 수 있다. 도면들중 도 2를 참조하면, 단일 결합 사이트(24)는 패턴(pattern)을 형성하도록 공간적으로 분포된 복합 전극(26a, 26b, 26c)을 구비하는 것으로 상세히 도시되어 있다. 따라서, 이 특정 실시예에서 각 전극(26a, 26b, 26c)은 인접 전극으로부터 측면으로 간격 지워지며 기판(22)의 주요 표면(28)에 상이한 높이로 상승되어 있다.

분자 모델링 및 실험상의 데이터를 통하여 결합 사이트 및 전기적 전하의 위상(topology)은 타깃 분자의 보완적인 지역을 선택적으로 인식하고 결합하도록 바람직한 전기적 및 지형상(topographic) 특성을 제공하도록 만들어지는 것으로 평가된다. 도 2에 도시된 바와 같이, 정해진 특정 형상을 구비하는 단백질(30)은 세계의 미소전극(26a, 26b, 26c)으로 구성된 일정한 미소전극 클러스터에 부착한다. 더 상세히 설명하면, 상이한 전하 그리고/또는 화학적 구성 때문에, 각 미소전극은 약간 상이한 전기-화학적 특성을 구비한다. 이들 개개의 전기-화학적 특성은 상기 단백질의 그루브(groove) 상에 존재하는 아미노산 또는 원자의 전기-화학적 친화력과 조화하며 그루브 그자체의 형상을 보완한다. 그러므로, 고유의 보완적인 프로파일(profile)을 구비하는 분자는 전극사이의 갭(gaps)을 교락하는 "수용체" (24)에 결합할 때, 타깃 분자의 존재에 대한 지시를 제공하도록 알맞은 회로를 경유하여 모니터링될 수 있도록 전기적 전위에서 변화가 발생한다.

본 발명의 가장 바람직한 실시예에서 결합 사이트(24)는 나노규모 기하학을 구비한다. 도 2에 예시된 바와 같이, 주요 표면(28)으로부터 전극(26b)의 상측까지의 거리는 1.9nm이며, 전극(26b)의 폭은 0.7nm이고 전극(26b, 26c) 사이의 거리는 1nm이다. 일반적으로, 각 전극은 일반적으로 높이에서 약 0.2 내지 3nm이며 폭에서 약 0.2에서 2nm이다. 본문에 사용된 "미소전극"은 나노규모 구조체일 뿐만 아니라 원자규모, 예를들어 2Å에서 5nm이다. 약 2 내지 8의 개별 전극은 일반적으로 각 클러스터(24)에 또한 있을 것이다. 전극(26a, 26b, 26c)은 진성 또는 금, 백금, 구리 및 다른 전기금속(electrometal)으로 도핑된 많은 자재로 형성될 수 있다. 특히 금이 바람직하다. 또한 한가지 자재로 전극을 형성하고 상이한 자재, 예를 들면 아연 산화물로 코팅된 금 또는 티올족으로 코팅된 금으로 외부를 코팅하는 것이 바람직하다.

전극들은 금으로 형성되는 작은 전도성 영역 또는 와이어(wire)에 의해 동력원에 개별적으로 접속될 수 있다. 도 2A에서, 각각의 전도층(34a, 34b, 34c)은 각각의 전극(26a, 26b, 26c)에 전기적으로 접속되어 있다. 유전체층(36)은 각각의 전도층을 전기적으로 격리시키며 유전체 외장(38)은 각각의 전극을 전기적으로 격리시킨다. 상이한 전위는 다양한 각각의 전극에 적용될 수 있고 상이한 클러스터로부터 전극은 단일층, 예를들어 층(34a)에 전기적으로 링크될 수 있다고 인식되고 있다. 다양한 층들은 관례적으로 CVD, 열성장 및 이온 주입과 같은 박막-필름 제조 기술을 사용하여 형성될 수 있다고 인식되고 있다.

전기적 "와이어"는 단일 원자(예컨데 참조로 본문에 통합된 전체 설명, 1997년 3월 28일 Science, Vol. 275 페이지 1896-1897에 "Single-Molecule Transistors" 로 레오 쿠웬호벤(Leo Kouwenhoven)에 의해 고찰)로 형성될 수 있다고 최근에 제시되었다. 와이어는 미소전극의 증착에 앞서 마이크로칩 제조 공정의 부분으로 많은 상이한 방법으로 증착될 수 있다. 미소전극은 주사 터널링 현미경(참조로 본문에 통합된 전체 설명, 1997년 2월 21일 Science, Vol. 275 페이지 1097-1099에 콜브 에트 알(Kolb et al)에 기술된)에 의해 칩상에 직접 증착될 수 있다. 많은 다른 칩 제조 방법은 상이한 석판 인쇄 기술 등 과 같은 것에 의해 가능하다.

다른 측면에서 미소전극은 전기적 와이어 또는 전도층에 접속되지 않는다. 이 경우에 단백질 또는 다른 분자의 결합은 단순히 각각의 미소전극 클러스터의 형상 및 화학적 특성에 좌우된다. 따라서 일정한 클러스터에 일정한 분자의 부착에 대한 검출은 전기적, 예를들어 DNA 칩 기술로 사용된 것과 유사한 매우 정확한 x-y 위치 형광성 판독기(reader) 또는 공진에 의한 것 보다 다른 수단에 의해 달성될 수 있다.

미소전극이 와이어에 접속되지 않으면(예를 들면 "전기가 통하는" 전극이 아니면), 몇몇 적용에서 미소전극은 일정한 클러스터에 서로 연결된다. 이 경우에 상기 클러스터는 서로 연결된 피크(peaks)와 그루브를 포함하고 이것들은 더 큰 구조체(예를 들면 1에서부터 10nm 이상)를 형성한다. 이 구조체는 정확하게 타깃 분자의 실제상 생물학적 수용체와 조화를 이루거나 또는 전체 분자가 적어도 분자의 제 3의 총체적 3-D 형상과 조화를 이루는 3-차원 "수용체"에 조화를 이루도록 적합하게 만들어질 수 있다. 몇몇 예와 분자의 총체적 형상에 따라, 형성되는 수용체는 타깃 분자의 실제상 생물학적 수용체에 따라 사이트를 필연적으로 포함하는 것은 아니다.

미소전극의 화학적 구성, 전압 및 측정된 화학품성에 좌우되어, 미소전극 수용체에 여러 유형의 결합 또는 분자의 흡착이 가능하다. 결합력은 공유 결합, 정전기 결합, 수소 결합 및 판 데르 바알스 결합을 포함한다.

바람직한 검출의 유형에 따라, 미소전극의 공간 분포와 높이는 변경될 수 있으며 이들 두 변수는 일정한 적용에서 특정 분자 검출에 충분하므로 각 클러스터의 각 미소전극은 상이한 전기금속으로 구성될 필요는 없다. 몇몇 적용에서, 미소전극의 전기-물리적 특성이 변경되므로 각 미소전극은 일정한 클러스터에 선택적으로 충전될 수 있다.

전체 센서는 컴퓨터 제어 기능을 사용하여 형성될 수 있으며, 미소전극의 공간, 높이, 폭 및 구성은 3차원 형상에 정확하게 일치하며 선택된 분자의 전기-화학적 특성에 조화를 이루도록 만들어 질 수 있다. 게다가, 일정한 분자에 대하여 일정한 수용체에 대응하는 미소전극 클러스터의 위치는 제조 공정중에 결정되므로, 이 위치 정보는 부착 또는 결합을 검출하는데 사용될 수 있다. 예를들어, 커다란 미소전극 배열은 많은 상이한 클러스터와 함께 형성될 수 있으며, 용해에서 결합은 가능하므로, 상기 배열은 DNA 칩과 유사한 매우 정확한 x-y 판독기를 사용하여 판독될 수 있다. 미소전극의 컴퓨터 제어 제조는 또한 상기 칩의 동일 사본이 제조되도록 한다.

상기 칩의 표면에 형성되는 기하학은 x-선 회절 연구로부터 취해진 결정화된 단백질 표면의 매칭(matching) 이미지에 정확하게 일치하도록 형성될 수 있다. 그러므로, 미소전극 배열 클러스터는 결정학적 데이터를 사용하여 직접 형성될 수 있으며 상기 칩상의 결과적인 표면은 일정한 배열에 단백질-특정 결정체를 선호하게 된다.

또 다른 측면에서, 복합으로 동일한 수용체들은 동일 칩상에 형성될 수 있으며, 이 기술은 일정한 분자를 검출할 뿐만 아니라 동일한 클러스터에서 결합율을 측정할 시료에서 이들 분자의 양을 정확하게 측정하도록 사용될 수 있다.

도 3을 참조하면, 두부분의 미소전극 배열은 서로 대면하며 마이크로-채널(micro-channel) 또는 나노튜브(nanotube)(60)를 형성하는 것으로 도시되어 있으며, 그것은 그것을 경유하는 단백질(70)과 같은 작은 분자의 유동을 허용한다. 단백질(70)이 전극(74,78,82)으로 구성된 수용체의 형상과 일치하면, 상기 단백질의 물리적 결합은 모든 상기 미소전극에서 동시에 측정될 수 있는 전기적 신호에 일시적인 변화를 유발할 수 있다. 예를들어 전기적 신호의 세기는 연구를 필요가 있는 분자에 대하여 캐리어(carrier) 용액에 전도성을 첨가하여 변경될 수 있다. 미소전극 자체는 작은 전류로 충전될 수 있으며, 그것은 일정한 분자의 부착에 따라 변할 수 있다. 미소전극 및 애널라이트, 온도 및 유동율의 전기-화학적 특성에 따라, 상기 결합은 순간 또는 오래 지속한다. 본래 시간의 보유는 시료에서 분자의 유형을 검출하고 정량하는데 사용될 수 있는 다른 중요한 변수이다.

몇몇 적용에서, 마이크로-채널(60)은 상이하며 특이한 크기의 채널인 네트워크의 일부를 형성하며, 상기 단백질의 크기를 측정하는데 어울린다. 각각의 이들 채널은 분자 체(sieve)를 갖추며, 일정 크기의 단백질 또는 분자를 통과시킨다. 채널 자체는 또한 분자를 분리시키며 일정한 분자 중량의 단백질 또는 분자 중 일정 계층을 측정하도록 제조된 미소전극 배열을 갖춘 검출 챔버(chamber)로 분자를 전달하는 역할을 한다. 이 경우에, 각각의 배열들은 측정하기 위한 상기 단백질의 크기에 상응하는 크기를 지닌 미소전극을 구비한다. 채널들의 이 네트워크의 일부로서, 특정의 챔버들은 세포들을 라이스(lyse)하는 챔버와 같은 특정의 기능들로 추가하게 될 수 있다. 다른 챔버들은 필요로 사용되는 특정 반응물로 채워질 수 있다.

또 다른 적용에서, 각각의 마이크로-채널은 하나 또는 다수의 미소전극 클러스터를 갖추며 상기 단백질 혼합물은 각각의 채널을 경유하여 유동된다. 각 마이크로-채널에서 유동율을 제어하는 마이크로컨트롤러(microcontroller) 또는 마이크로프로세서(microprocessor)의 원조로, 각각의 미소전극 클러스터로부터의 신호는 검출을 위해 후술되는 변수를 제공하여 측정된다: 단백질 분해율(단백질의 크기 및 전하에 기반함) 및 각각의 일정한 클러스터에서 보유시간(분자의 형상 및 전기-화학적 특성에 기반함). 실제로, 일정한 분자가 일정한 수용체와 일치할수록, 그것은 더 오래 결합한다. (시료 유동율, 온도 등 과 같은 모든 다른 변수의 제어뿐만 아니라) 각 미소전극에서 전기적 신호의 정교한 제어 및 측정의 마이크로컨트롤러 또는 마이크로프로세서의 원조로 행해질 수 있다.

도 4를 참조하면, 전극(90)의 나노배열(nanoarray)은 선형 DNA 또는 RNA(110)의 일정한 베이스쌍 사이에서 정확하게 거리에 따라 배열된 미소전극의 간격 및 전기-화학적 구성을 갖춘 선형 마이크로튜브(100)상에 형성된다. 이 경우에, 미소전극들은 단지 두개의 변수를 사용하여 형성된다: 정확한 간격 및 미소전극과 일치하도록 DNA 또는 RNA의 특정 베이스쌍의 위치-특정 결합과 일치하는 전기-화학적 구성(높이는 아님). 여기에 적용된 원리는 DNA가 마이크로튜브로 유동될 때 선형 분자로 작용하는 것으로 공지되어 있으며 이 유동율은 정확하게 제어되고 측정된다는 것이다. 게다가, 10개의 DNA 베이스쌍의 거리는 정확하게 34Å이므로, 도면부호 120에 도시된 바와 같이 미소전극은 병렬로 3.4Å으로 간격지워진다. 미소전극의 간격과 전하 그리고/또는 구성을 변경하고 컨덕턴스(conductance)가 연속하여 간격지워진 미소전극에서 규정된 시간 이외에서 변경하는 것을 측정하는 것에 의하여, 위치-특정 미소전극의 신호시간에 기반한 전체 시퀀스(sequence)가 생성된다. 전체 DNA(또는 RNA) 시퀀스는 마이크로튜브에서 유동율을 제어하는 마이크로컨트롤러(또는 마이크로프로세서)의 원조로 재구성된다.

단백질 변형의 분석

DNA에서 변종 또는 다른 변형들은 단백질에서 DNA가 아미노산 치환으로 되게한다. 이들 치환은 차례로 배좌 형상은 단백질에서 변하게 하며 비기능적이거나 상이한 특성을 구비하는 단백질이 되게 한다. 단백질의 3차원(3-D) 구조체는 x-선 결정학 또는 핵자기 공명(NMR)의 기초에서 정확하게 추론될 수 있으므로, 단백질 변형의 3-D 형상은 또한 동일한 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 따라서 단백질의 일정한 계층에 대한 단백질 변형의 전체 스펙트럼은 상술된 나노기술을 사용하여 측정되고 정량되어 질 수 있다. 이것은 각 단백질 변형의 배좌 변형이 미소전극의 형상, 분포 및 전기-화학적 특성에서 변형하는 일

정한 미소전극 클러스터에 의해 표현될 수 있기 때문이다. 사실, 배열의 형성은 컴퓨터-제어로 될 수 있으며 상기 칩상에서 모든 매칭(matching) 수용체의 마이크로 제조에 관한 단백질의 추정되는 3-D 구조체와 일치하는 정보를 연결할 수 있다. 상술된 바와 같이 이들 변형을 측정하고 정량하는 것에 의하여, 표현되는 일정한 유전자의 모든 가능한 변형 생산은 칩상에서 직접 측정될 수 있으므로 이 접근은 DNA 시퀀싱(sequencing)을 가리키는 유력한 대체방법을 나타낸다. 또 다른 이점은 상기 칩은 완전히 재사용될 수 있다는 것이다. 게다가, 공지된 미소전극 배열의 매우 높은 밀도는 단일 칩상에서 형성될 수 있으므로, 많은 유전자에 대한 단백질 변형의 전체 스펙트럼은 동일한 칩상에서 동시에 측정될 수 있다. 기술의 진보에 따라, 모든 존재하는 인간의 모든 단백질과 그것들의 변형은 이론상으로 1cm²의 단일 칩상에서 측정될 수 있으며 그러한 칩상에 형성된 수용체의 수는 현행 기술을 능가하는 1000배의 개량인 10억을 이론상으로 초과할 수 있다.

단백질 분리

상기된 바와 같이, 분자의 분리는 매우 작은 튜브(마이크로-모세관, 마이크로-채널, 나노튜브)에서 상기 분자를 유동시킴으로써 달성되며 더 작은 분자는 상기 튜브 표면과의 마찰 및 약한 결합 작용에 의하여 유지되는 더 큰 분자보다 빠르게 이동한다. 달성되는 상기 결과는 전기이동(electrophoresis)에 상당하거나 마이크로-모세관의 속도, 비용 및 재사용성의 이점을 갖추고 있다.

도 5를 참조하면, 마이크로-채널(130)은 시료 입력 포트(132)와 임의의 반응물 마이크로-챔버(134)로 유동하는 긴 루프를 지닌 것으로 도시되어 있으며, 마이크로 챔버는 임의의 입력 포트(136)에 연결되어 있다. 마이크로-채널(130)은 크기와 전하에 따라 생물학적 분자를 분리하며 마이크로-챔버(134)는 외부 반응물 또는 용해의 선택 입력을 허용한다. 유동 및 각 마이크로-채널 접합부에서 온(on)/오프(off) 위치는 외부 마이크로-펌프(도시되지 않음), 열모세관 작용 또는 전기 전위의 변화에 의해 전기적으로 제어될 수 있다. 마이크로-챔버(134)로 유입된 후, 애널라이트는 마이크로-챔버(138a, 138b, 138c, 138d)로 유동하며, 각각은 변화하는 크기 및 밀도의 미소전극 클러스터를 갖춘 상이한 미소전극 배열을 보유한다. 이 특정 도면에서, 상기 미소전극 배열은 마이크로-전자공학 멀티플렉싱(multiplexing) 또는 제어부 영역(140)에 직접 인접하여 제조되며, 그것은 인터페이스(interface)(142)에 접속된다. 연속하는 마이크로-챔버에서 연속하는 미소전극 배열과 반응한 후, 상기 시료는 포트(146)를 경유하여 존재한다. 상기 마이크로-채널 및 마이크로-챔버는 실리콘 표면에 에칭되거나 유리, 다이아몬드, 플라스틱 또는 그와 같은 자재의 표면에 개별적으로 제조될 수 있으며, 그것은 실리콘 표면에 부착된다.

이 도면은 많은 상이한 방법으로 변형될 수 있으며 도 5는 칩상에 제조될 수 있는 마이크로-채널, 미소전극 배열 및 마이크로 전자공학의 가능한 조립체중 하나를 예시한 것이다. 상기된 바와 같이, 세포 또는 바이러스의 라이징(lysing)이 분해되게하는 챔버가 상기 칩상에 포함될 수 있다. 또한, 상기 마이크로-채널에서 지향성 유동은 역으로 될 수 있으며 마이크로-채널에 연결하는 각각은 전기적으로 선택적으로 개방 또는 폐쇄될 수 있음이 지시되어야 한다. 따라서, 테스트가 완료된 후 전체 시스템은 단백질 디나추레이션(denaturation)을 하도록 가열될 수 있으며(그리고/또는 미소전극에서 전위는 역으로 될 수 있다), 그 후 상기 시스템은 미소전극 배열을 세척하며 상기 칩을 재사용하도록 용해로 세척될 수 있다.

따라서, 완전하며 집적된 단백질 분리 및 검출 시스템은 단일 칩상에 형성될 수 있다. 미소전극 배열, 마이크로-채널 및 마이크로컨트롤러(또는 마이크로프로세서)를 결합시키는 중요한 관점은 일정한 미소전극 수용체 상에서 분리 시간(최초 검출 시간에 포트(132)로의 시료 주입으로부터) 및 보유 기간은 각각의 단백질 또는 단백질 변형을 특성지우는 중요한 변수이다. 예를들어, 상기 시스템은 테스트될 상기 시료를 주입하기 전에 공지된 단백질, 단백질 혼합물을 주입하여 지름을 측정할 수 있다. 일정한 미소전극 수용체에 도달하는 시간 및 상이한 전자 수용체 상에서의 결합 기간은 특정 단백질(또는 단백질 변형)에 특정한 것이며 각 단백질에 대한 신호-특정 프로파일은 메모리에 저장되며 테스트될 시료의 프로파일과 비교될 수 있다.

도 5는 집적된 도면을 도시하는 것이며, 상기 단백질 분리 구성요소 및 전자 구성요소는 또한 외부에 위치될 수 있으며 상기 칩은 인터페이스를 지닌 단일 챔버에 밀접한 단일 미소전극 배열을 구비하도록 단순해 질 수 있다. 상기 칩(사용 후 버려질 수 있음)은 상기 구성요소를 갖춘 더 커다란 모듈에 삽입될 수 있다. 또한 후술되는 다른 검출 방법이 사용될 수 있으며 따라서 상기 칩의 도면이 변경될 것이다.

검출

상기 미소전극 배열 상에서 애널라이트의 결합 또는 흡착을 검출하는데는 많은 방법이 있다. 도 6을 참조하면, 상기 미소전극 배열 상에서 흡착에 따라 신호를 검출하는 한가지 방법은 전기적 신호에 의한다. 이 경우에, 일정한 배열의 각 클러스터에서 상기 전극의 적어도 하나는 "소스(source)" (16)로서 사용되며 나머지 클러스터(165)는 "싱크(sink)" 로 사용된다. 도 6에 도시된 바와 같이 단백질과 같은 애널라이트가 흡착될 때 그것은 전류(pico ampere)의 유동을 변경시킨다. 상기 전극은 산화층(170)에 의해 격리된다. 전기 전류의 불필요한 결과는 AC 어프로치(approach)를 사용하여 방지될 수 있다.

도 7를 참조하면, 결합 검출용 제 2 어프로치는 공진 어프로치를 사용한다. 이러한 방법으로, 나노구조체가 구성된다. 예를들어, 1 마이크로(micron)보다 적은 치수의 나노플레이트(180)가 형성된다. 이 구조체는 자유 직립(free standing) 이거나 캔틸레버로 될 수 있다. 미소전극 수용체(24)의 동일한 세트는 상기 표면에 제조되는 것이다. 상기 구조체는 Ghz대역을 낮추어 Mhz에서 공진주파수를 갖도록 설계된다. 애널라이트는 이들 구조를 경유하여 유동함에 따라, 그것들이 미소전극 구조체에 보충적인 구조체를 구비한다면 그것들은 캔틸레버에서 더 오랜 시간을 소비한다. 즉, 애널라이트 분자들은 나노플레이트와 충돌을 한다. 애널라이트와 기관사이에 부가적인(complimentary) 성질이 존재한다면, 애널라이트는 충돌중에 상기 기관상에서 더 많은 시간을 소비할 것이다. 이것은 레이저 다이오드를 상기 구조체에 조사하고 위치 민감성 포토다이오드를 사용하여 반사신호를 검출하는 것에 의해 광학적으로 검출될 수 있다. 상기 포토다이오드에서 AC 신호는 상기 구조의 공진 응답을 나타낸다. 신호가 클 수록 결합된 생물학적 분자의 농도가 더 크다. 예를 들어, 용해에서 상기 분자의 농도가 더 크다. 전기 용량, 압저항, 압전기, 전

자 터널링 등과 같은 다른 검출 기술은 또한 사용될 수 있다.

상기 구조체는 압전기 요소를 사용하는 기계적 수단에 의하여 공진 응답으로 여자될 수 있다. 이 기술에서, 나노플레이트 구조체는 AC 신호를 사용하여 진동될 수 있는 압전기 자재에 부착된다. 공진에서 상기 구조체는 최대 크기로 진동한다. 그것은 또한 방형파(square wave) 전력 펄스를 사용하는 레이저 다이오드를 변조하여 공진으로 여자될 수 있다. 방형파는 모든 푸리에(Furier) 구성요소를 포함하므로, 상기 구조체의 공진 주파수에 상응하는 구성요소이다.

이들 미소전극은 극히 작은 열량(thermal mass)을 갖는 기하학적 구조체 상에서 축조되므로(예를 들어, 나노플레이트는 많은 피코그램 또는 보다 적은 것 순으로 열량을 구비한다), 그것들은 극히 적은 시간 프레임(frame)에서 마이크로로 가열 및 냉각될 수 있다. 이 사실은 주기적으로 애널라이트를 흡착하고 탈착하는데 사용될 수 있다. 그러나, 표면과 애널라이트 사이에서 부가적인(complimentary) 구조체가 있을 때 상기 탈착 시간 규모는 상이하게 된다.

외부 검출기의 사용

또 다른 검출 적용에서, 시료와 반응하게 되는 전체 칩은 상기 DNA 칩과 유사한 방식으로 x-y 레이저 판독기에 위치하게 된다. 이러한 경우에, 상기 칩은 각 클러스터의 위치 판독을 정확하게 하도록 매우 정밀한 홀더(holder)에 통합된다. 예를 들어 형광성 분자 또는 분류된 항체들을 갖춘 클러스터에서 결합된 시료의 작용 후, 탐지는 형광성에 의해 이루어 질 수 있다.

검출은 레이저-탈착-이온화 질량 분광기와 같은 다른 수단에 의해서 이루어 질 수 있다.

미소전극 구성

미소전극 배열은 주사형 프루브(probe)를 사용하는 나노석판인쇄에 의해 도핑된 반도체 기판상에 구성될 수 있다. 이 어프로치에서, 금속 클러스터는 용해로부터 또는 STM/AFM 팁(tip)로부터 필드 증발에 의해 증착된다. 상기 팁과 기판 사이의 전계(electric field)는 매우 높으므로(10^9 V/m), 많은 금속은 필드가 증발되어 이루어질 수 있다. 용해에서 많은 금속은 표면에 전기화학적으로 증착될 수 있다. 반도체의 표면은 절연체가 되도록 산화될 수 있다.

나노미터 규모 트렌치(trenches)와 라인(lines)은 트렌치를 생성하는 산화 에칭 용해에서 STM 팁을 사용하여 반도체 표면에 제조될 수 있다. 트렌치의 깊이는 그 위치에서의 팁과 상기 팁에서의 전압에 의해 소비된 시간에 따라 좌우된다. 따라서, 미소전극은 증착에 의해서 형성될 뿐만 아니라, 에칭에 의해서도 형성될 수 있다. 상기 트렌치는 또한 상술된 바와 같은 단백질은 분리하도록 채널을 만드는데 사용될 수 있다.

나노트랜지스터는 검출을 용이하게 하고 검출기의 밀도를 증가하도록 상기 칩에 직접 형성될 수 있다. 상기 나노트랜지스터는 전체 칩 제조 공정에서 서브-층(sub-layer)으로서 미소전극의 증착이전에 형성되거나 상기 칩의 인접된 부분에 위치될 수 있다.

상술된 원리는 미소전극 배열의 마이크로 제조 및 적용에서 가능한 적용의 넓은 변형을 예시하고 있다. 예를 들어, 시료 입력에서부터 모니터와 같은 외부 장치로 보내진 출력 신호를 갖는 검출까지 전체 시스템은 마이크로-채널(시료 분리와 전달에 대해), 소형 이온 펌프, 시료 검출, 불박이 마이크로컨트롤러, 온도 제어 방법 등을 사용하여 단일 칩상에 형성될 수 있다. 예를 들어 내과의사 사무실 또는 필드 검출 내에서 사용하도록, 상기 칩은 측정장치에 삽입될 수 있다. 매우 큰 나노센서 배열이 사용되면, 상술된 기능을 제어하도록 마이크로프로세서 또는 몇몇의 마이크로컨트롤러를 사용하는 것이 바람직하다. 몇몇 적용에서 큰 배열은 외부 레이저 판독기가 사용될 수 있다. 이 경우에, 상기 배열은 전체 칩이 전체 시료와 반응하며, 세척된 후 외부 판독기에 삽입는 DNA 칩과 유사한 방식으로 사용될 수 있다. 이러한 어프로치를 사용하면 상기 칩은 편리한 핸들링 카세트에 형성될 수 있다.

본 발명은 완전하고 명백한 설명에 대한 특정 실시예에 관하여 묘사되어 있지만, 첨부된 청구항은 제한되지 아니하며 본문에 진술된 기본 기술내에 있는 당업자가 행하는 모든 수정 및 변형 구조체를 포함하는 것으로 해석된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

생물학적 분자를 검출하는 센서에 있어서,

기판;

기선택된 생물학적 분자를 결합시키는 정전용량을 구비하며, 높이와 폭에서 약 10^{-9} 및 10^{-10} m사이인 전극;

을 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 전극은 복수의 전극들인 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 각각의 상기 전극들은 동일한 화학적 조성을 갖는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 적어도 하나의 상기 전극은 다른 전극들과 상이한 화학적 조성을 갖는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 전극은 외부 코팅을 구비하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 각각의 상기 전극들은 화학적 코팅을 구비하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 각각의 상기 코팅들은 동일한 화학적 조성을 갖는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 적어도 하나의 상기 코팅은 다른 코팅들과 상이한 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 9

제 2 항에 있어서, 상기 전극들중 적어도 하나의 높이는 다른 전극들의 높이와 상이한 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 10

제 2 항에 있어서, 상기 전극들중 적어도 하나의 폭은 다른 전극들의 폭과 상이한 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 11

제 2 항에 있어서, 상기 전극들은 상기 기판에서 서로로부터 평행하게 간격지워진 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 12

제 2 항에 있어서, 상기 전극들은 상기 기판상에서 클러스터에 정렬되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 13

제 2 항에 있어서, 상기 전극들의 전기-화학적 특성, 폭 및 간격은 상기 생물학적 분자에서 사이트를 보완 및 결합하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 전극은 적어도 하나의 전기적 전도성 나노와이어(nanowires)에 결합되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 15

제 2 항에 있어서, 상기 전극들은 나노와이어에 결합되는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 상기 센서를 제어 시스템에 접속시키는 인터페이스를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 17

제 12 항에 있어서, 상기 클러스터는 배열을 형성하도록 간격지워진 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 18

제 1 항에 있어서, 상기 생물학적 분자는 단백질인 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 19

단백질을 검출하는 센서에 있어서,
마이크로-모세관 튜브;

상기 튜브에 배치되며, 기선택된 단백질을 결합하도록 정전용량을 구비하며, 높이와 폭에서 약 10^{-9} 와 10^{-10} m인 복수의 전극들을 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 20

제 19 항에 있어서, 마이크로컨트롤러를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 상기 센서의 온도를 조절하도록 시스템을 더 구비하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 22

생물학적 분자를 검출하는 센서에 있어서,

기판;

상기 기판상에 마이크로 캔틸레버;

상기 마이크로 캔틸레버중 적어도 하나위에 배치된 적어도 하나의 전극

을 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 상기 전극에 결합된 생물학적 분자의 농도를 결정하는 레이저를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 24

제 23 항에 있어서, 상기 전극에 결합된 생물학적 분자의 농도를 검출하는 압전기 검출기를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 센서.

청구항 25

핵산을 서열화 하는 방법에 있어서,

높이와 폭에서 약 10^{-9} 와 10^{-10} m인 복수의 전극이 배치된 기판을 구비하는 센서를 제공하는 단계;

상기 전극을 핵산 함유 용액과 접촉하는 단계;

상기 전극들이 상기 핵산중 적어도 몇개를 결합하도록 정전용량을 구비하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 핵산은 DNA이며 상기 전극들은 선형 DNA 분자의 DNA 염기쌍에 보완 및 결합하도록 서로로부터 간격지워지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제 25 항에 있어서, 상기 센서는 상기 전극들이 배치된 마이크로튜브를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 유동 제어 시스템 및 레이저 검출기를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

제 25 항에 있어서, 마이크로컨트롤러 및 디스플레이를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

제 25 항에 있어서, 상기 핵산은 RNA인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31

제 2 항에 있어서, 상기 기판에 대하여 x-y 형광성 레이저 판독기에서 수신되도록 조화되는 지지 구조체를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

각각의 단백질을 검출하는 실리콘 칩에 있어서,

센서의 표면은 일정한 단백질의 3차원 형상을 정확하게 보충하는 옹스트롬 수준 정밀도로 제조된 적어도 하나의 센서를 포함하는 특징으로 하는 실리콘 칩.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 상기 센서는 단일 금속으로 제조되는 것을 특징으로 하는 실리콘 칩.

청구항 34

제 32 항에 있어서, 상기 센서는 상이한 금속으로 제조되는 것을 특징으로 하는 실리콘 칩.

청구항 35

제 32 항에 있어서, 상기 센서는 단백질-특정 수용체를 형성하는 것을 특징으로 하는 실리콘 칩.

청구항 36

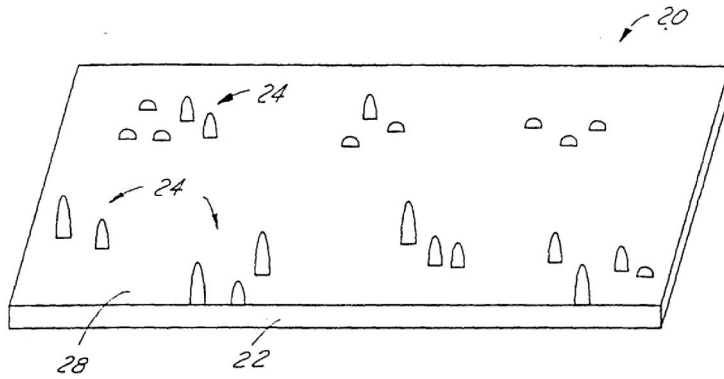
제 32 항에 있어서, 상기 센서는 x-선 회절 연구로부터 유도된 정보로부터 제조되는 것을 특징으로 하는 실리콘 칩.

청구항 37

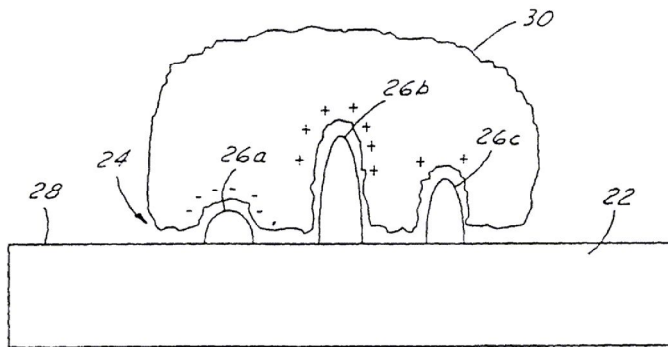
제 32 항에 있어서, 상기 센서는 핵 자기 공명으로부터 유도된 정보로 제조되는 것을 특징으로 하는 실리콘 칩.

도면

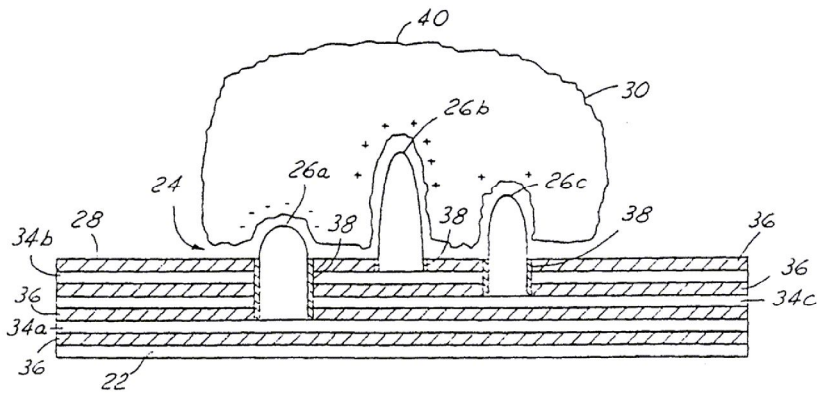
도면1



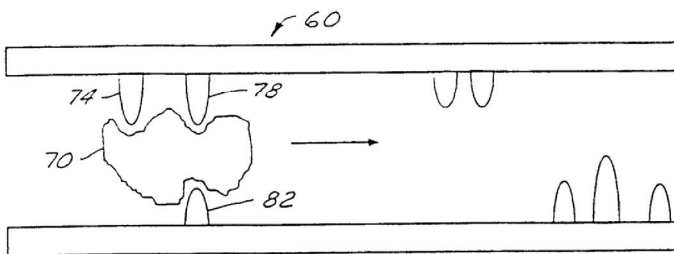
도면2



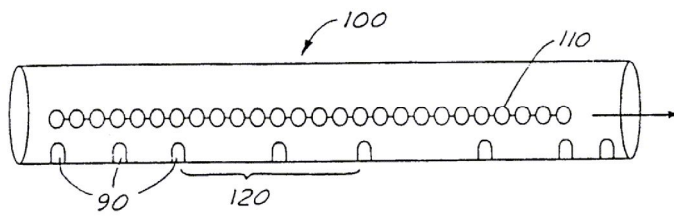
도면2a



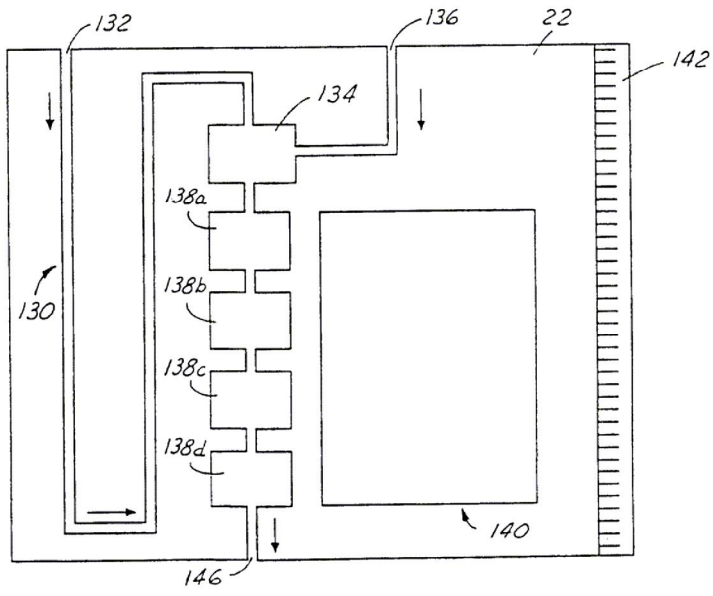
도면3



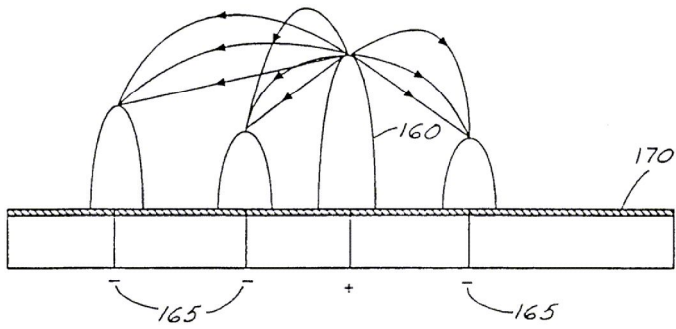
도면4



도면5



도면6



도면7

