(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월17일
(11) 등록번호 10-1799192
(24) 등록일자 2017년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2006.01) *G01N 33/543* (2006.01)
G01N 33/569 (2017.01) *G01N 35/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01L 3/5027 (2013.01)
B01L 3/50273 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0035182
(22) 출원일자 2016년03월24일
심사청구일자 2016년03월24일
(65) 공개번호 10-2017-0110864
(43) 공개일자 2017년10월12일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020130066293 A*
Advanced Materials, Vol. 27(23), pp. 3513-3517 (2015.06.17.)*
KR1020090033899 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
신세현
서울시 서초구 방배로 270, 바동406호 (방배동, 신삼호아파트)
(74) 대리인
특허법인남촌

전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 조영균

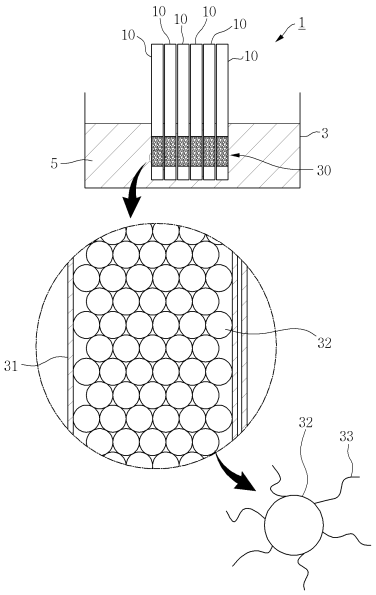
(54) 발명의 명칭 **표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치**

(57) 요 약

본 발명은 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치에 관한 것으로, 시료 용액이 수용된 시료 컨테이너에 일측이 담겨져 모세관 현상에 의해 상기 시료 용액의 유동하는 복수의 모세관 유동관과, 각각의 상기 모세관 유동관 일측 내부에 상기 시료 용액의 유동 경로 상에 배치되는 미세구슬 패킹부를 포함하고; 각각의 상기 미세구슬 패킹

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



부는 상기 시료 용액의 유동 경로의 일부를 형성하도록 상기 마이크로 채널 상에 배치되는 패킹 도관과, 상호 간의 사이에 공극이 형성되도록 상기 패킹 도관 내에 상호 밀착되도록 수용되는 복수의 미세구슬과, 각각의 상기 미세구슬의 표면에 형성되는 프로브 링커를 포함하며; 상기 프로브 링커는 상기 시료 용액 내의 표적 유전자와의 상보적 결합을 통해 증폭되어 상기 표적 유전자를 검출하는 것을 특징으로 한다. 이에 따라, 유전자 검출을 통한 다양한 병원균을 검출하는데 있어, 표적 유전자를 증폭시켜 미세구슬에 의해 형성된 공극의 막힘이나 공극 사이즈가 줄어드는 현상을 이용하여 표적 유전자를 검출함으로써, 검출 시간을 현저히 줄일 수 있다.

(52) CPC특허분류
G01N 33/54306 (2013.01)
G01N 33/569 (2013.01)
G01N 35/08 (2013.01)
B01L 2200/0647 (2013.01)
B01L 2300/0861 (2013.01)
B01L 2400/0406 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치에 있어서,

시료 용액이 수용된 시료 컨테이너에 일측이 담겨져 모세관 현상에 의해 상기 시료 용액이 유동하는 복수의 모세관 유동관과,

각각의 상기 모세관 유동관 일측 내부에 상기 시료 용액의 유동 경로 상에 배치되는 미세구슬 패킹부를 포함하고;

각각의 상기 미세구슬 패킹부는

상기 시료 용액의 유동 경로의 일부를 형성하도록 상기 모세관 유동관 상에 배치되는 패킹 도관과,

상호 간의 사이에 공극이 형성되도록 상기 패킹 도관 내에 상호 밀착되도록 수용되는 복수의 미세구슬과,

각각의 상기 미세구슬의 표면에 형성되는 프로브 링커를 포함하며;

상기 프로브 링커는 상기 시료 용액 내의 표적 유전자와의 상보적 결합을 통해 증폭되어 상기 표적 유전자를 검출하며;

상기 표적 유전자가 상기 프로브 링커와 상보적 결합을 통해 증폭되어 상기 공극이 막히거나 상기 공극의 사이즈가 감소되어 상기 표적 유전자의 검출 여부가 확인 가능한 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 시료 컨테이너에 수용되는 상기 시료 용액의 초기 용량은 모세관 현상에 의해 상기 시료 용액이 상기 모세관 유동관을 통해 상기 미세구슬 패킹부까지 도달할 수 있는 양으로 설정되고;

상기 미세구슬 패킹부까지 도달한 상기 시료 용액 내의 상기 표적 유전자와 상기 프로브 링커 간의 상보적 결합을 통한 증폭에 의해 상기 공극이 막히거나 상기 공극의 사이즈가 감소되며;

상기 시료 컨테이너에 시료 용액을 추가적으로 투입할 때, 상기 시료 용액이 상기 미세구슬 패킹부의 반대측으로 유동하는지 여부와 상기 시료 용액의 최종 도달 거리 중 적어도 하나에 의해 상기 표적 유전자를 검출하는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

각각의 상기 미세구슬 패킹부의 상기 프로브 링커는 상호 상이한 표적 유전자를 검출하도록 마련되는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 4

표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치에 있어서,

시료 용액이 저장되는 샘플 챔버와,

상기 샘플 챔버와 연통되어 상기 시료 용액이 유동하는 마이크로 채널과,

상기 마이크로 채널의 상기 시료 용액의 유동 경로 상에 배치되는 미세구슬 패킹부를 포함하고;

상기 미세구슬 패킹부는

상기 시료 용액의 유동 경로의 일부를 형성하도록 상기 마이크로 채널 상에 배치되는 패킹 도관과,

상호 간의 사이에 공극이 형성되도록 상기 패킹 도관 내에 상호 밀착되도록 수용되는 복수의 미세구슬과,

각각의 상기 미세구슬의 표면에 형성되는 프로브 링커를 포함하며;

상기 프로브 링커는 상기 시료 용액 내의 표적 유전자와의 상보적 결합을 통해 증폭되어 상기 표적 유전자를 검출하며;

상기 표적 유전자가 상기 프로브 링커와 상보적 결합을 통해 증폭되어 상기 공극이 막히거나 상기 공극의 사이즈가 감소되어 상기 표적 유전자의 검출 여부가 확인 가능한 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 프로브 링커와 상기 표적 유전자 간의 상보적 결합을 통한 증폭에 의해 상기 공극이 막히거나 상기 공극의 사이즈가 감소되어 상기 시료 용액의 최종 도달 거리, 상기 최종 도달 거리까지의 도달 시간, 상기 시료 용액의 유동 속도가 가변되고, 상기 최종 도달 거리, 상기 도달 시간 및 상기 유동 속도 중 적어도 하나에 의해 상기 표적 유전자를 검출하는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 마이크로 채널과 연통되도록 상기 샘플 챔버의 반대측에 형성되어, 상기 마이크로 채널을 통해 상기 시료 용액이 유동하도록 외부로부터의 음압이 인가되는 음압 챔버를 더 포함하며;

상기 프로브 링커와 상기 표적 유전자 간의 상보적 결합을 통한 증폭에 의해 상기 공극이 막히거나 상기 공극의 사이즈가 감소되어 상기 음압 챔버를 통해 인가되는 음압의 변화에 따라 상기 표적 유전자를 검출하는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 샘플 챔버, 상기 마이크로 채널 및 상기 미세구슬 패킹부는 복수개가 병렬로 형성되며;

상기 미세구슬 패킹부 중 하나에 수용된 상기 미세구슬에는 상기 프로브 링커가 마련되지 않는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 8

제4항에 있어서,

상기 샘플 챔버, 상기 마이크로 채널 및 상기 미세구슬 패킹부는 복수개가 병렬로 형성되며;

각각의 상기 미세구슬 패킹부의 상기 프로브 링커는 상호 상이한 표적 유전자를 검출하도록 마련되는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 9

제4항에 있어서,

상기 마이크로 채널은

상기 샘플 챔버와 연결되는 제1 유동 채널과,

상기 제1 유동 채널로부터 분기되는 복수의 제2 유동 채널을 포함하고;

상기 미세구슬 패킹부는 복수개로 마련되어 각각의 상기 제2 유동 채널에 배치되며;

각각의 상기 미세구슬 패킹부에 수용되는 상기 미세구슬은 상호 상이한 직경을 갖도록 마련되는 것을 특징으로

하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 10

제1항 또는 제4항에 있어서,

상기 미세구슬의 직경은 0.1㎛ 내지 100㎛ 범위 내에서 상기 표적 유전자의 종류에 따라 상기 표적 유전자가 상기 공극을 통과 가능한 사이즈로 설정되는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 11

제1항 또는 제4항에 있어서,

상기 미세구슬 패킹부는

상기 패킹 도관의 양측에 각각 설치되어 상기 미세구슬의 유실을 방지하는 메쉬를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 12

제1항 또는 제4항에 있어서,

상기 프로브 링커는

상기 미세구슬의 표면에 코팅되는 코팅부와,

상기 코팅부에 결합되는 프라이머와,

상기 프라이머와 상보적으로 결합하는 템플레이트를 포함하며;

상기 템플레이트는

상기 표적 유전자와 상보적으로 결합하는 제1 결합 부위와,

상기 프라이머와 상보적으로 결합하는 제2 결합 부위와,

덤벨 형태를 형성하기 위한 템플레이트 내 상보적인 제3 결합 부위를 포함하며;

상기 제1 결합 부위는 상기 템플레이트의 양 말단에 분리되어 형성되고, 상기 제2 결합 부위는 분리되어 형성된 상기 제3 결합 부위 사이에 형성되는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 코팅부는 5-히드록시도파민 염산, 노르에피네프린, 에피네프린, 파이로갈롤아민, DOPA(3,4-Dihydroxyphenylalanine), 카테킨, 탄닌류, 파이로갈롤, 파이로카테콜, 헤파린-카테콜, 키토산-카테콜, 폴리에틸렌글리콜-카테콜, 폴리에틸렌이민-카테콜, 폴리메틸메타크릴레이트-카테콜, 히알루론산-카테콜, 폴리라이신-카테콜 (polylysine-catechol), 및 폴리라이신 (polylysine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 프라이머는 티올(thiol), 아민(amine), 하이드록실(hydroxyl), 카복실(carboxyl), 이소티오시아네이트(isothiocyanate), NHS 에스테르, 알데히드(aldehyde), 에폭시드(epoxide), 카보네이트(Carbonate), HOBt 에스테르, 글루타르알데히드(Glutaraldehyde), 카바메이트(carbamate), 이미다졸 카바메이트(imidazole carbamate), 말레이미드(maleimide), 아지리딘(aziridine), 설폰(sulfone), 비닐설폰(vinylsulfone), 하이드라진(hydrazine), 페닐 아자이드(phenyl azide), 벤조페논(benzophenone), 안트라퀴논 (anthraquinone), 및 디엔(Diene) 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상으로 말단이 변형된 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 유전자 검출을 통한 다양한 병원균을 검출하는데 있어, 표적 유전자를 증폭시켜 미세구슬에 의해 형성된 공극의 막힘이나 공극 사이즈가 줄어드는 현상을 이용하여 표적 유전자를 검출할 수 있는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 표적 핵산의 효율적인 증폭은 핵산의 검출 뿐만 아니라, DNA 시퀀싱, 클로닝 등에 있어서도 매우 중요한 요소이다. 핵산을 증폭하기 위한 여러 가지 방법이 제안되고 있으며, 그 예로는, PCR(polymerase chain reaction), LCR(ligase chain reaction), SSR(self-sustained sequence replication), NASBA(nucleic acid sequence based amplification), 및 SDA(strand displacement amplification) 등이 있다.

[0003] 이러한 방법들 중 다수는 정량적인 측정에 있어서 정확도가 다소 떨어졌으며, 고가의 장비를 요구하며, 특히 동시에 한 가지 이상의 타겟을 분석하고자 하는 경우에는 그 정도가 더 심하였다.

[0004] 이러한 단점들을 보완하고자 개발된 것이 등온 핵산 증폭반응(isothermal amplifcation) 이며, 특히 등온 반응 중, RCA (rolling circle amplification) 방법이 많은 관심을 받고 있다. 즉, 종래, 원형 DNA를 증폭하기 위하여 PCR과 같은 몇몇 기술들이 채용되었으나, 이러한 방법들은 다소 시간이 오래 걸리고 효율이 떨어지며, 고가의 비용과 인력이 소모된다는 단점이 있었다.

[0005] PCR 방법은, 프라이머 쌍, 주형, 중합효소, 및 dNTP를 포함하는 반응 용액 중에서, 온도를 고온으로 높여서 DNA를 단일 가닥으로 분리하는 변성 과정, 온도를 낮추어서 상기 분리된 각 DNA 단일사슬에 상보적인 프라이머를 주형에 결합시키는 어닐링 과정, 다시 온도를 높여서 중합효소에 의한 중합반응에 의해 새로운 가닥을 중합하는 과정으로 이루어지며, 이 증폭을 통하여 DNA 사슬은 지수함수적으로 증가한다. 그러나, PCR 과정은 상기와 같은 단계를 거치기 때문에 온도의 변화를 필연적으로 수반하고, 따라서, PCR을 위한 장치에는 온도 컨트롤러 및 히팅 수단을 구비해야 한다. 그러나 랩온어칩 (lab-on-a-chip, LOC) 등에서 표적 핵산의 증폭을 위해 PCR을 이용하는 경우, LOC를 위한 검출 장치 등의 장치 외에 PCR 반응을 위한 온도 콘트롤러 및 히터를 별도로 요구하기 때문에, 장비가 복잡해지고, 장비 단가가 높아진다는 단점이 있다.

[0006] 이러한 단점을 개선할 수 있는 방법으로서, 여러 가지 등온 증폭법이 제안되었다. LAMP(loop-mediated isothermal amplification)법은 이러한 등온 증폭방법 중 하나로서, 6개의 증폭 프라이머를 이용하여 가지가 달린 다중 루프의 생성물을 생성시킨다. 이러한 LAMP법은 조기진단과 바이오센서로서 사용하기에 다소 제한점이 있는데 이는 타겟 RNA를 검출하기위해 초기의 reverse transcriptase (RT)를 사용하기 때문이다.

[0007] 또 다른 등온증폭 법 중 하나로서 RCA 방법이 제안되었다. RCA 방법은 상기한 바와 같이 PCR 증폭에서 요구되는 온도변화를 요구하지 않음으로써, 등온 상태에서 표적 핵산의 증폭이 가능하다는 장점을 갖는다. 따라서, 증폭이 요구되는 공정에서 별도의 온도 조절 장치의 요구 없이 증폭이 가능하고, 장치의 복잡성과 비용을 줄일 수 있다.

[0008] LRCA(linear rolling circle amplification) 방법은, 표적 DNA 서열과 개방 원형 프로브를 하이브리다이징(Hybridizing)시켜 복합체를 형성한 후, 라이게이션(Ligation)하여 증폭 표적 서클을 만든 후, 프라이머 서열과 DNA 중합효소를 넣어준다. 그리고 나서 증폭 표적 서클은 새로운 DNA가 형성된 주형을 형성하고, 프라이머로부터 신장시켜서 증폭 표적 서클에 상보적인 반복 서열의 계속된 서열로 연장함으로써, 한 시간에 수천 카피의 핵산을 만들어낸다.

[0009] 이것을 더욱 개선한 방법이, ERCA(exponential RCA) 방법이다. ERCA는, 증폭 표적 서클에 상보적인 복제된 서열에 결합하는 추가적인 프라이머 서열을 이용하여 새로운 증폭 중심을 제공하고, 그로 인하여 기하 급수적으로 증가하는 증폭을 제공한다. ERCA 방법은 가닥 이동(strand displacment) 방법이 연속되는 형태를 이용하지만, 부가적인 RCA 없이 상기생성물에 부착되는 개별적인 단일 가닥의 선형 프라이머를 이용하여 초기의 단일 가닥 RCA 생성물을 또 다른 DNA 합성의 주형으로 이용하는 것에 한정된다.

[0010] 또 다른 방법으로는, molecular padlock probe(MPP) and rolling circle amplification (RCA)를 이용한 방법이다(C. Larsson et al,, Nat. Methods 2004, 1, 227). 이 방법은 여러 가지 장점을 갖고 있는데, 높은

specificity 와 타겟 핵산 시퀀스를 구별하는 과정을 거쳐 환형 MPP에서 상보적인 핵산이 증폭되는 특성을 지니고 있다. 특별히, RCA 생성물의 직접적인 커플링으로 인해 별도의 정제과정 없이 향상된 센싱 감도를 제공하게 된다. 간단한 화학적 표면처리를 통해 금이나 석영과 같은 물질의 표면에 타겟 핵산 probes를 고정화 함으로 RCA 반응을 표면에서 시작시킬 수 있다.

[0011] 한편, 2015년에 공개된 Ho Yeon Lee 등의 논문 'DhITACT: DNA Hydrogel Formation by Isothermal Amplification of Complementary Target in Fluidic Channels (June 17, 2015, Advanced Materials, Volume 27, Issue 23, Pages 3513??3517)에서는 미세채널 바닥면에 RCA 반응면을 준비하고 시료 용액와의 반응 시간을 두 시간 정도 기다려 단일 가닥의 DNA를 길게 생성시키면서 다중의 덤벨 모양으로 자기 조립되는 특성을 이용하여 DNA가 하이드로젤(hydrogel)처럼 형성되는 특성을 이용하여 해당 채널로는 유동이 배제되는 현상을 이용한 기술을 공시하였다.

[0012] 그러나, Ho Yeon Lee의 논문에 개시된 기술의 경우, 미세 채널의 바닥면에 RCA 반응면을 형성하고 RAC 반응면으로부터의 증폭에 의해 전체 미세 채널이 막힐 때까지 반응을 기대려야 하므로 검사시간이 2시간 이상 정도 소요되는 문제점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 이에, 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해소하기 위해 안출된 것으로서, 유전자 검출을 통한 다양한 병원균을 검출하는데 있어, 표적 유전자를 증폭시켜 미세구슬에 의해 형성된 공극의 막힘이나 공극 사이즈가 줄어드는 현상을 이용하여 표적 유전자를 검출함으로써, 검출 시간을 현저히 줄일 수 있는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치를 제공하는데 그 목적이 있다.

[0014] 또한, 다양한 방법으로의 검출을 통해 표적 유전자의 정량적인 분석이 가능한 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치를 제공하는데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적은 본 발명에 따라, 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치에 있어서, 시료 용액이 수용된 시료 컨테이너에 일측이 담겨져 모세관 현상에 의해 상기 시료 용액이 유동하는 복수의 모세관 유동관과, 각각의 상기 모세관 유동관 일측 내부에 상기 시료 용액의 유동 경로 상에 배치되는 미세구슬 패킹부를 포함하고; 각각의 상기 미세구슬 패킹부는 상기 시료 용액의 유동 경로의 일부를 형성하도록 상기 마이크로 채널 상에 배치되는 패킹 도관과, 상호 간의 사이에 공극이 형성되도록 상기 패킹 도관 내에 상호 밀착되도록 수용되는 복수의 미세구슬과, 각각의 상기 미세구슬의 표면에 형성되는 프로브 링커를 포함하며; 상기 프로브 링커는 상기 시료 용액 내의 표적 유전자와의 상보적 결합을 통해 증폭되어 상기 표적 유전자를 검출하는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치에 의해서 달성된다.

[0016] 여기서, 상기 시료 컨테이너에 수용되는 상기 시료 용액의 초기 용량은 모세관 현상에 의해 상기 시료 용액이 상기 모세관 유동관을 통해 상기 미세구슬 패킹부까지 도달할 수 있는 양으로 설정되고; 상기 미세구슬 패킹부까지 도달한 상기 시료 용액 내의 상기 표적 유전자와 상기 프로브 링커 간의 상보적 결합을 통한 증폭에 의해 상기 공극이 막히거나 상기 공극의 사이즈가 감소되며;상기 시료 컨테이너에 시료 용액을 추가적으로 투입할 때, 상기 시료 용액이 상기 미세구슬 패킹부의 반대측으로 유동하는지 여부와 상기 시료 용액의 최종 도달 거리 중 적어도 하나에 의해 상기 표적 유전자를 검출할 수 있다.

[0017] 그리고, 각각의 상기 미세구슬 패킹부의 상기 프로브 링커는 상호 상이한 표적 유전자를 검출하도록 마련될 수 있다.

[0018] 한편, 상기 목적은 본 발명의 다른 실시 형태에 따라, 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치에 있어서, 시료 용액이 저장되는 샘플 챔버와, 상기 샘플 챔버와 연통되어 상기 시료 용액이 유동하는 마이크로 채널과, 상기 마이크로 채널의 상기 시료 용액의 유동 경로 상에 배치되는 미세구슬 패킹부를 포함하고; 상기 미세구슬 패킹부는 상기 시료 용액의 유동 경로의 일부를 형성하도록 상기 마이크로 채널 상에 배치되는 패킹 도관과, 상호 간의 사이에 공극이 형성되도록 상기 패킹 도관 내에 상호 밀착되도록 수용되는 복수의 미세구슬과, 각각의 상기 미세구슬의 표면에 형성되는 프로브 링커를 포함하며; 상기 프로브 링커는 상기 시료 용액 내의 표적 유전자와의 상보적 결합을 통해 증폭되어 상기 표적 유전자를 검출하는 것을 특징으로 하는 표적 유전자 검출을 위한

미세 유동 장치에 의해서 달성된다.

[0019] 여기서, 상기 프로브 링커와 상기 표적 유전자 간의 상보적 결합을 통한 증폭에 의해 상기 공극이 막히거나 상기 공극의 사이즈가 감소되어 상기 시료 용액의 최종 도달 거리, 상기 최종 도달 거리까지의 도달 시간, 상기 시료 용액의 유동 속도가 가변되고, 상기 최종 도달 거리, 상기 도달 시간 및 상기 유동 속도 중 적어도 하나에 의해 상기 표적 유전자를 검출할 수 있다.

[0020] 또한, 상기 마이크로 채널과 연통되도록 상기 샘플 챔버의 반대측에 형성되어, 상기 마이크로 채널을 통해 상기 시료 용액이 유동하도록 외부로부터의 음압이 인가되는 음압 챔버를 더 포함하며; 상기 프로브 링커와 상기 표적 유전자 간의 상보적 결합을 통한 증폭에 의해 상기 공극이 막히거나 상기 공극의 사이즈가 감소되어 상기 음압 챔버를 통해 인가되는 음압의 변화에 따라 상기 표적 유전자를 검출할 수 있다.

[0021] 그리고, 상기 미세구슬의 직경은 0.1㎛ 내지 100㎛ 범위 내에서 상기 표적 유전자의 종류에 따라 상기 표적 유전자가 상기 공극을 통과 가능한 사이즈로 설정될 수 있다.

[0022] 또한, 상기 미세구슬 패킹부는 상기 패킹 도관의 양측에 각각 설치되어 상기 미세구슬의 유실을 방지하는 메쉬를 더 포함할 수 있다.

[0023] 또한, 상기 샘플 챔버, 상기 마이크로 채널 및 상기 미세구슬 패킹부는 복수개가 병렬로 형성되며; 상기 미세구슬 패킹부 중 하나에 수용된 상기 미세구슬에는 상기 프로브 링커가 마련되지 않을 수 있다.

[0024] 그리고, 상기 샘플 챔버, 상기 마이크로 채널 및 상기 미세구슬 패킹부는 복수개가 병렬로 형성되며; 각각의 상기 미세구슬 패킹부의 상기 프로브 링커는 상호 상이한 표적 유전자를 검출하도록 마련될 수 있다.

[0025] 또한, 상기 마이크로 채널은 상기 샘플 챔버와 연결되는 제1 유동 채널과, 상기 제1 유동 채널로부터 분기되는 복수의 제2 유동 채널을 포함하고; 상기 미세구슬 패킹부는 복수개로 마련되어 각각의 상기 제2 유동 채널에 배치되며; 각각의 상기 미세구슬 패킹부에 수용되는 상기 미세구슬은 상호 상이한 직경을 갖도록 마련될 수 있다.

[0026] 그리고, 상기 프로브 링커는 상기 미세구슬의 표면에 코팅되는 코팅부와, 상기 코팅부에 결합되는 프라이머와, 상기 프라이머와 상보적으로 결합하는 템플레이트를 포함하며; 상기 템플레이트는 상기 표적 유전자와 상보적으로 결합하는 제1 결합 부위와, 상기 프라이머와 상보적으로 결합하는 제2 결합 부위와, 덤벨 형태를 형성하기 위한 템플레이트 내 상보적인 제3 결합 부위를 포함하며; 상기 제1 결합 부위는 상기 템플레이트의 양 말단에 분리되어 형성되고, 상기 제2 결합 부위는 분리되어 형성된 상기 제3 결합 부위 사이에 형성될 수 있다.

[0027] 그리고, 상기 코팅부는 5-히드록시도파민 염산, 노르에피네프린, 에피네프린, 파이로갈롤아민, DOPA(3,4-Dihydroxyphenylalanine), 카테킨, 탄닌류, 파이로갈롤, 파이로카테콜, 헤파린-카테콜, 키토산-카테콜, 폴리에틸렌글리콜-카테콜, 폴리에틸렌이민-카테콜, 폴리메틸메타크릴레이트-카테콜, 히알루론산-카테콜, 폴리라이신-카테콜 (polylysine-catechol), 및 폴리라이신 (polylysine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상을 포함할 수 있다.

[0028] 그리고, 상기 프라이머는 티올(thiol), 아민(amine), 하이드록실(hydroxyl), 카복실(carboxyl), 이소티오시아네이트 (isothiocyanate), NHS 에스테르, 알데히드(aldehyde), 에폭시드(epoxide), 카보네이트(Carbonate), HOBt 에스테르, 글루타르알데히드(Glutaraldehyde), 카바메이트(carbamate), 이미다졸 카바메이트(imidazole carbamate), 말레이미드(maleimide), 아지리딘(aziridine), 설폰(sulfone), 비닐설폰(vinylsulfone), 하이드라진(hydrazine), 페닐 아자이드(phenyl azide), 벤조페논(benzophenone), 안트라퀴논 (anthraquinone), 및 디엔(Diene) 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상으로 말단이 변형될 수 있다.

발명의 효과

[0029] 상기와 같은 구성에 따라, 본 발명에 따르면, 유전자 검출을 통한 다양한 병원균을 검출하는데 있어, 표적 유전자를 증폭시켜 미세구슬에 의해 형성된 공극의 막힘이나 공극 사이즈가 줄어드는 현상을 이용하여 표적 유전자를 검출함으로써, 검출 시간을 현저히 줄일 수 있는 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치가 제공된다.

[0030] 또한, 다양한 방법으로의 검출을 통해 표적 유전자의 정량적인 분석이 가능하게 된다.

도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치를 설명하기 위한 도면이고,

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치를 이용한 표적 유전자 검출 방법을 설명하기 위한 도면이고,

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치를 나타낸 도면이고,

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치의 미세구슬 패킹부를 설명하기 위한 도면이고,

도 5 내지 도 7은 본 발명의 다른 실시예들에 따른 표전 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치를 설명하기 위한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 이하에서는 첨부된 도면을 참조하여 본 발명에 따른 실시예들을 상세히 설명한다.

[0033] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치(1)를 설명하기 위한 도면이다. 도 1을 참조하여 설명하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치(1)는 복수의 모세관 유동관(10) 및 미세구슬 패킹부(30)를 포함한다.

[0034] 복수의 모세관 유동관(10)은 각각의 내부로 시료 용액(5)이 모세관 현상을 통해 유동 가능한 사이즈로 마련된다. 본 발명에서는 도 1에 도시된 바와 같이, 6개의 모세관 유동관(10)이 인접하게 배치되는 것을 예로 하고 있으나, 그 배치 형태가 이에 국한되지 않음은 물론이다.

[0035] 복수의 모세관 유동관(10)은 시료 용액(5)이 수용된 시료 컨테이너(3)에 일측 부분, 즉 도 1에서 하부 부분이 담겨져, 하부측 입구를 통해 시료 용액(5)이 모세관 현상에 의해 유입되어 내부를 타고 상부로 유동하게 된다.

[0036] 미세구슬 패킹부(30)는 각각의 모세관 유동관(10) 일측 내부에 시료 용액(5)의 유동 경로 상에 배치된다. 여기서, 미세구슬 패킹부(30)는 미세 유동 장치(1)와는 별도로 제작되어 미세 유동 장치(1)의 제작시 모세관 유동관(10) 내부에 삽입될 수 있다.

[0037] 한편, 본 발명이 실시예에 따른 미세구슬 패킹부(30)는, 도 1에 도시된 바와 같이, 패킹 도관(31), 복수의 미세구슬(32) 및 프로브 링커(33)를 포함할 수 있다.

[0038] 패킹 도관(31)은 시료 용액(5)의 유동 경로, 즉 각각의 모세관 유동관(10)에 배치되어, 시료 용액(5)의 유동 경로의 일부를 형성한다. 그리고, 복수의 미세구슬(32)은 패킹 도관(31) 내에 상호 밀착되도록 수용되는데, 상호 간에 밀착된 복수의 미세구슬(32) 사이에는 공극이 형성된다.

[0039] 여기서, 미세구슬(32)의 직경은 표적 유전자의 종류에 따라 다양한 형태로 마련되는데, 표적 유전자의 직경에 따라 공극의 사이즈는 달라지게 된다. 이 때, 공극의 사이즈는 표적 유전자가 공극을 통과 가능한 사이즈로 설정되는데, 이는 미세구슬(32)의 사이즈를 조절함으로써, 조절이 가능하게 된다. 본 발명에서는 미세구슬(32)의 직경이 0.1㎛ 내지 100㎛ 범위 내에서 상기 표적 유전자의 종류에 따라 결정되는 것을 예로 한다.

[0040] 또한, 본 발명에 따른 미세구슬 패킹부(30)는 패킹 도관(31)의 양측에 각각 설치되어 미세구슬(32)의 유실을 방지하는 메쉬(142, 도 4에 도시된 실시예 참조)를 포함할 수 있다. 메쉬(142)의 내경 사이즈는 미세구슬(32)이 유출되는 것을 차단할 수 있고 시료 용액(5)의 유동이 방해되지 않는 사이즈로 설정되는 것이 바람직하다.

[0041] 한편, 프로브 링커(33)는 각각의 미세구슬(32)의 표면에 형성된다. 그리고, 프로브 링커(33)는 시료 용액(5) 내의 표적 유전자와의 상보적 결합을 통해 증폭되어 표적 유전자를 검출하게 된다.

[0042] 본 발명에서는 프로브 링커(33)가 2015년에 공개된 Ho Yeon Lee 등의 논문 'DhITACT: DNA Hydrogel Formation by Isothermal Amplification of Complementary Target in Fluidic Channels (June 17, 2015, Advanced Materials, Volume 27, Issue 23, Pages 3513??3517)에 개시된 구성을 포함하는 것을 예로 한다. 즉, 프로브 링커(33)는 코팅부, 프라이머 및 템플레이트를 포함하는 것을 예로 한다.

[0043] 코팅부는 미세구슬(32)의 표면에 코팅되는데, 프라이머가 부착되어 고정될 수 있는 재질로 마련된다. 상기 논문에 개시된 바와 같이, 코팅부는 5-히드록시도파민 염산, 노르에피네프린, 에피네프린, 파이로갈롤아민, DOPA(3,4-Dihydroxyphenylalanine), 카테킨, 탄닌류, 파이로갈롤, 파이로카테콜, 헤파린-카테콜, 키토산-카테콜, 폴리에틸렌글리콜-카테콜, 폴리에틸렌이민-카테콜, 폴리메틸메타크릴레이트-카테콜, 히알루론산-카테콜, 폴리라이신-카테콜 (polylysine-catechol), 및 폴리라이신 (polylysine)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상

을 포함하는 것을 예로 한다.

[0044] 프라이머는 코팅부에 고정되며, 템플레이트는 프라이머와 상보적으로 결합한다. 여기서, 템플레이트는 표적 유전자와 상보적으로 결합하는 제1 결합 부위와, 프라이머와 상보적으로 결합하는 제2 결합 부위, 그리고 템벨 형태를 형성하기 위한 템플레이트 내 상보적인 제3 결합 부위를 포함하게 된다. 그리고, 제1 결합 부위는 템플레이트의 양 말단에 분리되어 형성되고, 제2 결합 부위는 분리되어 형성된 제3 결합 부위 사이에 형성된다.

[0045] 여기서, 프라이머는 티올(thiol), 아민(amine), 하이드록실(hydroxyl), 키복실(carboxyl), 이소티오시아네이트(isothiocyanate), NHS 에스테르, 알데히드(aldehyde), 에폭시드(epoxide), 카보네이트(Carbonate), HOBt 에스테르, 글루타르알데히드(Glutaraldehyde), 카바메이트(carbamate), 이미다졸 카바메이트(imidazole carbamate), 말레이미드(maleimide), 아지리딘(aziridine), 설폰(sulfone), 비닐설폰(vinylsulfone), 하이드라진(hydrazine), 페닐 아자이드(phenyl azide), 벤조페논(benzophenone), 안트라퀴논 (anthraquinone), 및 디엔(Diene) 기로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상으로 발단이 변형된 것을 예로 한다.

[0046] 여기서, 상기와 같은 구성을 통해, 본 발명에 따른 프로브 링커(33)에 표적 유전자가 결합되어 증폭되고, 증폭되는 표적 유전자가 엉기어 큰 사이즈의 하이드로겔을 형성하게 되는데, 이에 대한 상세한 설명은 상기 논문에 개시되어 있는 바, 본 발명에서에는 구체적인 설명은 생략한다.

[0047] 이와 같이, 각각의 미세구슬(32)의 표면에 형성된 프로브 링커(33)와 표적 유전자 간의 상보적 결합을 통한 증폭에 의해 형성되는 하이드로겔이 미세구슬(32) 간의 공극을 막거나 또는 공극의 사이즈가 감소되는데, 이는 모세관 현상에 의한 시료 용액(5)이 상승을 막거나 그 속도를 감소시키는 등이 저항으로 작용하게 되고, 이를 통해 표적 유전자의 검출이 가능하게 된다.

[0048] 상기와 같은 구성에 따라 본 발명에 따른 미세 유동 장치(1)를 이용하여 표적 유전자를 검출하는 방법을, 도 2를 참조하여 설명한다.

[0049] 먼저, 도 4의 (a)에 도시된 바와 같이, 시료 컨테이너(3)에 시료 용액(5)을 주입한다. 여기서, 시료 컨테이너(3)에 주입되는 시료 용액(5)의 초기 용량(WL1)은 모세관 현상에 의해 시료 용액(5)이 모세관 유동관(10)을 통해 미세구슬 패킹부(30)까지 도달(CL1)할 수 있는 양으로 설정될 수 있다.

[0050] 이 때, 미세구슬 패킹부(30)를 통과하는 시료 용액(5) 내부의 표적 유전자는 미세구슬 패킹부(30)의 프로브 링커(33)와 상보적 결합을 통해 증폭되어 하이드로겔 형태를 갖게 되고, 이를 통해 미세구슬(32) 사이의 공극을 막거나 공극의 사이즈를 감소시키게 된다.

[0051] 여기서, 각각의 미세구슬 패킹부(30)의 프로브 링커(33)는 상호 상이한 표적 유전자를 검출하도록 마련하는 경우, 시료 용액(5)에 해당 표적 유전자가 존재하는 미세구슬 패킹부(30)의 공극만이 막히거나 사이즈가 감소하게 된다.

[0052] 그런 다음, 도 2에 도시된 바와 같이, 시료 컨테이너(3)에 시료 용액(5)을 추가적으로 투입하게 되면(WL2 참조), 모세관 현상에 의해 시료 용액(5)이 모세관 유동관(10)을 따라 상부로 유동하게 되는데, 표적 유전자의 증폭에 의해 공극이 미세구슬 패킹부(30)의 반대측으로는 시료 용액(5)이 유동할 수 없어 해당 표적 유전자의 존재를 확인할 수 있게 된다.

[0053] 도 2의 (b)를 참조하여 설명하면, 좌측으로부터 2개의 모세관 유동관(10)에서는 시료 용액(5)이 미세구슬 패킹부(30)를 통과하여 상승(CL2a)한 것을 확인할 수 있어, 해당 미세구슬 패킹부(30)의 프로브 링커(33)와 결합하는 표적 유전자는 시료 용액(5)에 존재하지 않음을 확인할 수 있다.

[0054] 반면, 우측 2개의 모세관 유동관(10)에서는 미세구슬 패킹부(30)가 막혀 시료 용액(5)이 미세구슬 패킹부(30)를 통과하지 못한 것을 확인할 수 있어, 해당 미세구슬 패킹부(30)의 프로브 링커(33)와 결합하는 표적 유전자가 시료 용액(5)에 존재하고 있음을 확인할 수 있다. 그리고, 중앙의 모세관 유동관(10)의 경우, 공극이 완전히 막히지 않거나 상대적으로 막히는 시간이 오래 걸려 시료 용액(5) 내에 해당 표적 유전자의 양이 상대적으로 적음을 확인할 수 있다.

[0055] 상기 실시예에서는 시료 용액의 추가로 막히는지 여부를 확인하는 것을 예로 하였으나, 모세관 유동관(10)을 시료 용액에 담근 후 일정 시간, 예를 들어 표적 유전자가 충분히 증폭될 수 있는 시간이 경과한 후, 모세관 유동관(10)을 시료 용액 내부로 좀 더 깊이 담그게 되면, 시료 용액(5)이 모세관 유동관(10)을 따라 상부로 유동하게 되어, 표적 유전자의 증폭에 의해 공극이 미세구슬 패킹부(30)의 반대측으로는 시료 용액(5)이 유동할 수 없

어 해당 표적 유전자의 존재를 확인할 수 있게 된다.

[0056] 이 때, 시료 용액이 모세관 유동관(10)의 상부로 이동했는지 여부를 시각적으로 보다 용이하게 확인 가능하게 시료 용액의 색상을 조절할 수 있으며, 모세관 유동관(10) 내의 미세구슬 패킹부(30)의 상부 측에 시료 용액이 젖어 색상이 확인 가능한 종이를 배치시킬 수 있다. 이를 통해, 시료 용액에 의해 젖어 색상이 변한 종이가 내장된 모세관 유동관(10)에는 표적 유전자가 존재하지 않는다는 점을 확인할 수 있게 된다.

[0057] 이하에서는, 도 3 및 도 4를 참조하여 본 발명의 다른 실시예에 따른 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치(100)에 대해 상세히 설명한다.

[0058] 도 3 및 도 4를 참조하여 설명하면, 본 발명의 일 실시예에 따른 표적 유전자 검출을 위한 미세 유동 장치(100)(이하, '미세 유동 장치(100)'이라 함)은 샘플 챔버(110), 마이크로 채널(130) 및 미세구슬 패킹부(140)를 포함한다. 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 미세 유동 장치(100)은 음압 챔버(120)를 포함할 수 있다.

[0059] 샘플 챔버(110)는 미세 유동 장치(100)의 일측에 형성되어 시료 용액이 저장된다. 마이크로 채널(130)은 샘플 챔버(110)와 연통되는데, 샘플 챔버(110)에 수용되는 시료 용액은 마이크로 채널(130)을 따라 유동하게 된다.

[0060] 미세구슬 패킹부(140)는 마이크로 채널(130)의 시료 용액의 유동 경로 상에 배치된다. 여기서, 미세 구슬 패킹부는 미세 유동 장치(100)과는 별도로 제작되어 미세 유동 장치(100)의 제작시 마이크로 채널(130) 내에 배치될 수 있다. 일 예로, 미세 유동 장치(100)을 제작하기 위해 투명 재질의 베이스 기판과, 샘플 챔버(110) 및 마이크로 채널(130), 그리고 유압 챔버가 형성된 상부 기판을 상하 방향으로 부착할 때, 상부 기판의 마이크로 채널(130) 내에 미세구슬 패킹부(140)를 삽입한 상태로 베이스 기판과 상부 기판을 부착하여 미세 유동 장치(100)을 제작할 수 있다.

[0061] 한편, 본 발명이 실시예에 따른 미세구슬 패킹부(140)는, 도 4에 도시된 바와 같이, 패킹 도관(145), 복수의 미세구슬(141) 및 프로브 링커(143)를 포함할 수 있다. 여기서, 미세구슬 패킹부(140)의 구성은 도 1에 도시된 실시예의 구성에 대응하는 바, 그 상세한 설명은 생략한다. 여기서, 본 발명에 따른 미세구슬 패킹부(140)는, 도 4에 도시된 바와 같이, 패킹 도관(145)의 양측에 각각 설치되어 미세구슬(141)의 유실을 방지하는 메쉬(142)를 포함할 수 있고, 메쉬(142)의 내경 사이즈는 미세구슬(141)이 유출되는 것을 차단할 수 있고 시료 용액의 유동이 방해되지 않는 사이즈로 설정되는 것이 바람직하다.

[0062] 여기서, 각각의 미세구슬(141)의 표면에 형성된 프로브 링커(143)와 표적 유전자 간의 상보적 결합을 통한 증폭에 의해 형성되는 하이드로겔이 미세구슬(141) 간의 공극(144)을 막거나 또는 공극(144)의 사이즈가 감소되는데, 이는 시료 용액이 마이크로 채널(130)을 통해 유동하여 도달하는 최종 도달 거리, 최종 도달 거리까지의 도달 시간, 그리고 시료의 유동 속도의 변화를 야기하게 된다. 그리고, 최종 도달 거리, 도달 시간 및 유동 속도 중 적어도 하나를 이용하게 되면 표적 유전자의 검출이 가능하게 된다.

[0063] 다시 도 3을 참조하여 설명하면, 음압 챔버(120)는 마이크로 채널(130)과 연통되도록 샘플 챔버(110)의 반대측에 형성된다. 그리고, 마이크로 채널(130)을 통해 시료 용액이 유동하도록 외부로부터의 음압이 음압 챔버(120)를 통해 인가된다.

[0064] 여기서, 프로브 링커(143)와 표적 유전자 간의 상보적 결합을 통한 증폭에 의해 공극(144)이 막히거나 공극(144) 사이즈가 감소되면, 음압 챔버(120)를 통해 일정하게 인가되던 압력이 변하게 되는데, 이를 통해 표적 유전자의 존재 여부를 확인할 수 있게 된다.

[0065] 상기와 같은 구성에 따라, 다수의 미세구슬(141)이 미세구슬 패킹부(140)를 구성하고, 미세구슬(141)에 프로브 링커(143)를 형성하여 표적 유전자와 결합하여 증폭하도록 마련하고, 증폭 과정에서 형성되는 하이드로겔이 공극(144)을 막거나 공극(144)의 사이즈를 줄이는 현상에 의해 야기되는 최종 도달 거리, 도달 시간, 유동 속도 및/또는 압력의 변화를 검출하여 표적 유전자의 존재 여부를 확인 가능하게 된다.

[0066] 또한, 상기 논문에서와 같이 마이크로 채널(130) 전체를 막히는 것보다 미세구슬(141)에 의해 형성된 공극(144)이 막히는 것으로 검사가 가능하여 검사 시간을 현저히 줄일 수 있고, 이에 더하여, 각각의 미세구슬(141)의 표면에 프로브 링커(143)를 형성하여 상기 논문에서와 같이 바닥면에만 반응영역을 형성하는 방식에 비해 반응 면적을 넓혀 검사 시간을 현저히 감소시킬 수 있게 된다.

[0067] 또한, 단순히 막힘 현성에 의해 표적 유전자의 존재 여부를 검출하는 것 뿐만 아니라, 최종 도달 거리, 도달 시간, 유동 속도 또는 압력의 변화 등을 이용하여 표적 유전자의 정량적인 평가가 가능하게 된다. 일 예로, 표적 유전자의 량이 많은 경우 반응 확률이 높아져 보다 빨리 공극(144)이 막히게 되어 최종 도달 거리가 짧아지게

되는데, 이를 통계적인 방법을 통해 정량화함으로써 표적 유전자의 정량적인 평가가 가능하게 된다.

[0068] 도 5는 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세 유동 장치(100a)의 구성을 나타낸 도면이다. 도 5에 도시된 바와 같이, 본 발명의 다른 실시예에 따른 미세 유동 장치(100a)은 복수의 샘플 챔버(110), 복수의 마이크로 채널(130) 및 복수의 미세구슬 패킹부(140)를 포함한다. 여기서, 하나씩의 샘플 챔버(110)와 마이크로 채널(130)이 상호 연결되어 시료 용액의 유동 경로를 형성하고, 복수의 유동 경로가 병렬로 형성된다. 도 5에서는 2개의 샘플 챔버(110) 및 마이크로 채널(130)이 병렬로 2개의 유동 경로를 형성하는 것을 예로 하고 있다. 그리고, 미세구슬 패킹부(140)는 각각의 마이크로 채널(130) 내에 배치된다.

[0069] 여기서, 미세구슬 패킹부(140) 중 하나에 수용되는 미세구슬(141)에는 프로브 링커(143)가 마련되지 않도록 구성한다. 도 5에 도시된 예를 참조하여 설명하면, 하나의 미세구슬 패킹부(140)의 미세구슬(141)에는 상술한 바와 같이, 프로브 링커(143)가 형성되고, 다른 하나의 미세구슬 패킹부(140)의 미세구슬(141)에는 프로브 링커(143)를 형성하지 않는다.

[0070] 그리고, 동일한 시료 용액을 각각의 샘플 챔버(110)에 수용시킨 상태에서, 시료 용액을 유동시키게 되면, 프로브 링커(143)가 형성된 미세구슬 패킹부(140)에는 상술한 바와 같은 표적 유전자의 결합 및 증폭에 의해 미세구슬 패킹부(140)가 막히거나 공극(144)의 사이즈가 작아져 시료 용액의 유동이 제한을 받게 된다. 반면, 프로브 링커(143)가 형성되지 않은 미세구슬 패킹부(140)를 통과하는 시료 용액은 유동의 제한을 받지 않고 유동하게 된다.

[0071] 그리고, 프로브 링커(143)가 형성된 미세구슬 패킹부(140)를 통과한 시료 용액이 미세구슬 패킹부(140)의 막힘에 의해 멈출 때 까지의 최종 이동 거리와, 도달 시간 등을 프로브 링커(143)가 형성되지 않은 미세구슬 패킹부(140)와의 비교를 통해 표적 유전자의 초기 농도를 정량화할 수 있게 된다.

[0072] 여기서, 도 5에 도시된 실시예에서는 각각의 유동 경로에 각각의 음압 챔버(120)가 형성되는 것을 예로 하고 있다. 이외에도, 각각의 마이크로 채널(130)의 말단이 하나의 음압 챔버(120)와 연결되고 하나의 음압 챔버(120)를 통해 시료 용액의 유동을 위한 음압이 제공되도록 마련될 수 있음은 물론이다.

[0073] 또한, 도 5에 도시된 실시예에서 각각의 미세구슬 패킹부(140)의 미세구슬(141)에는 상호 상이한 표적 유전자와의 결합을 위한 상호 상이한 프로브 링커(143)가 형성될 수 있다. 즉, 각각의 프로브 링커(143)가 서로 다른 표적 유전자와 결합 및 증폭함으로써, 하나의 미세 유동 장치(100)으로 다수의 표적 유전자를 동시에 검사할 수 있게 된다.

[0074] 도 6은 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 미세 유동 장치(100b)의 구성을 나타낸 도면이다. 도 6에 도시된 실시예는 도 5에 도시된 실시예의 변형 예로서, 각각의 샘플 챔버(110)에 교반기(151)가 마련되는 것을 예로 하고 있다.

[0075] 여기서, 교반기(151)는 미세 유동 장치(100)의 외부에 설치된 자석(152)의 회전에 의해 회전하도록 마련될 수 있으며, 이를 통해, 샘플 챔버(110)에 수용된 시료 용액이 교반되어 시료 용액 내부의 표적 유전자가 넓게 분포됨으로써, 미세구슬 패킹부(140)에서의 결합 및 증폭이 보다 원활하게 이루어지도록 마련될 수 있다.

[0076] 도 7은 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 미세 유동 장치(100c)의 구성을 나타낸 도면이다. 도 7을 참조하여 설명하면, 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 미세 유동 장치(100c)의 마이크로 채널(130)은 샘플 챔버(110)와 연결되는 제1 유동 채널(131)과, 제1 유동 채널(131)로부터 분기되는 복수의 제2 유동 채널(132a,132b,132c,132d,132e)을 포함할 수 있다. 그리고, 미세구슬 패킹부(140a,140b,140c,140d,140e)는 각각의 제2 유동 채널(132a,132b,132c,132d,132e)에 배치된다.

[0077] 이 때, 각각의 미세구슬 패킹부(140a,140b,140c,140d,140e)에 수용되는 미세구슬(141)은 상호 상이한 직경을 갖도록 마련될 수 있다. 그리고, 각각의 미세구슬(141)에 형성되는 프로브 링커(143)는 동일한 표적 유전자와 결합 가능한 형태로 마련될 수 있다.

[0078] 이를 통해, 미세구슬(141)의 직경이 작은 미세구슬 패킹부(140a,140b,140c,140d,140e)는 시료 용액 내의 표적 유전자의 농도가 낮더라도 막힘 현상이 나타날 수 있으며, 시료 용액 내의 표적 유전자의 농도에 따라 막힘이 발생하는 미세구슬 패킹부(140a,140b,140c,140d,140e)가 미세구슬(141)의 직경 순서대로 발생하게 되어, 최종적으로 막힘이 발생하는 미세구슬(141)의 직경에 따라 시료 용액 내의 표적 유전자의 정량적인 평가가 가능하게 된다.

[0079] 여기서, 도 7에 도시된 실시예에서는 복수의 제2 유동 채널(132a,132b,132c,132d,132e)이 각각 개별적으로 음압

챔버(120a,120b,120c,120d,120e)와 연결되는 것을 예로 하고 있으나, 제2 유동 채널(132a,132b,132c,132d,132e)의 말단이 다시 병합되어 하나의 음압 챔버와 연결되도록 마련될 수 있음은 물론이다.

[0080] 비록 본 발명의 몇몇 실시예들이 도시되고 설명되었지만, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 당업자라면 본 발명의 원칙이나 정신에서 벗어나지 않으면서 본 실시예를 변형할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 발명의 범위는 첨부된 청구항과 그 균등물에 의해 정해질 것이다.

부호의 설명

[0081] 1,100,100a,100b,100c : 미세 유동 장치

10 : 모세관 유동관 110 : 샘플 챔버

120,120a,120b,120c,120d,120e : 음압 챔버

130 : 마이크로 채널 131 : 제1 유동 채널

132a,132b,132c,132d,132e : 제2 유동 채널

30,140,140a,140b,140c,140d,140e : 미세구슬 패킹부

32,141 : 미세구슬 142 : 메쉬

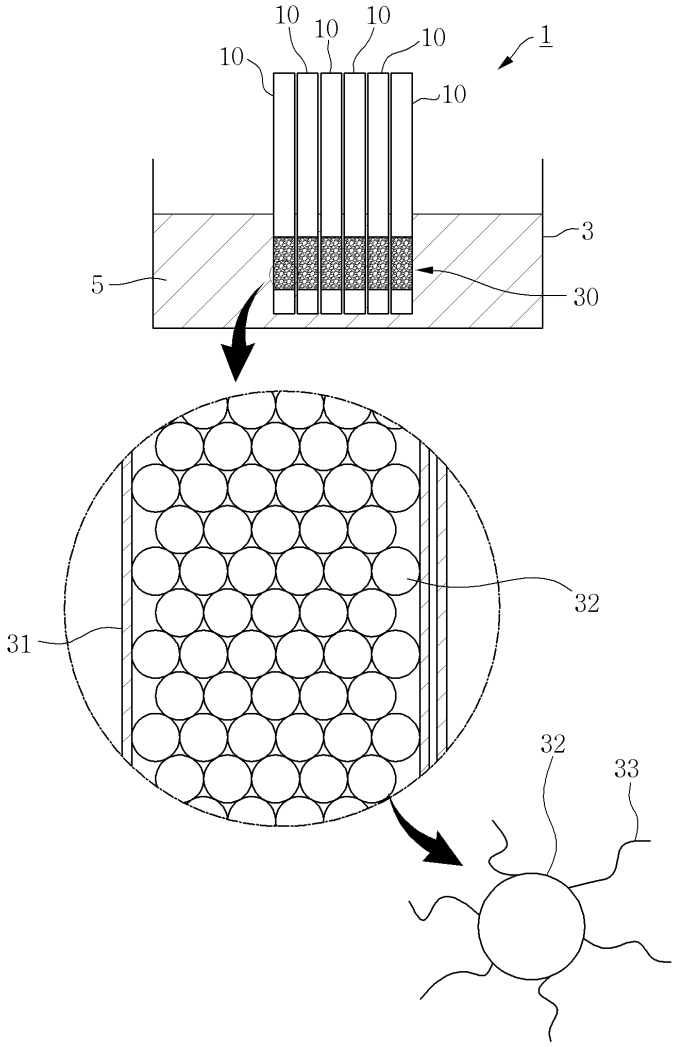
33,143 : 프로브 링커 144 : 공극

31,145 : 패킹 도관 151 : 교반기

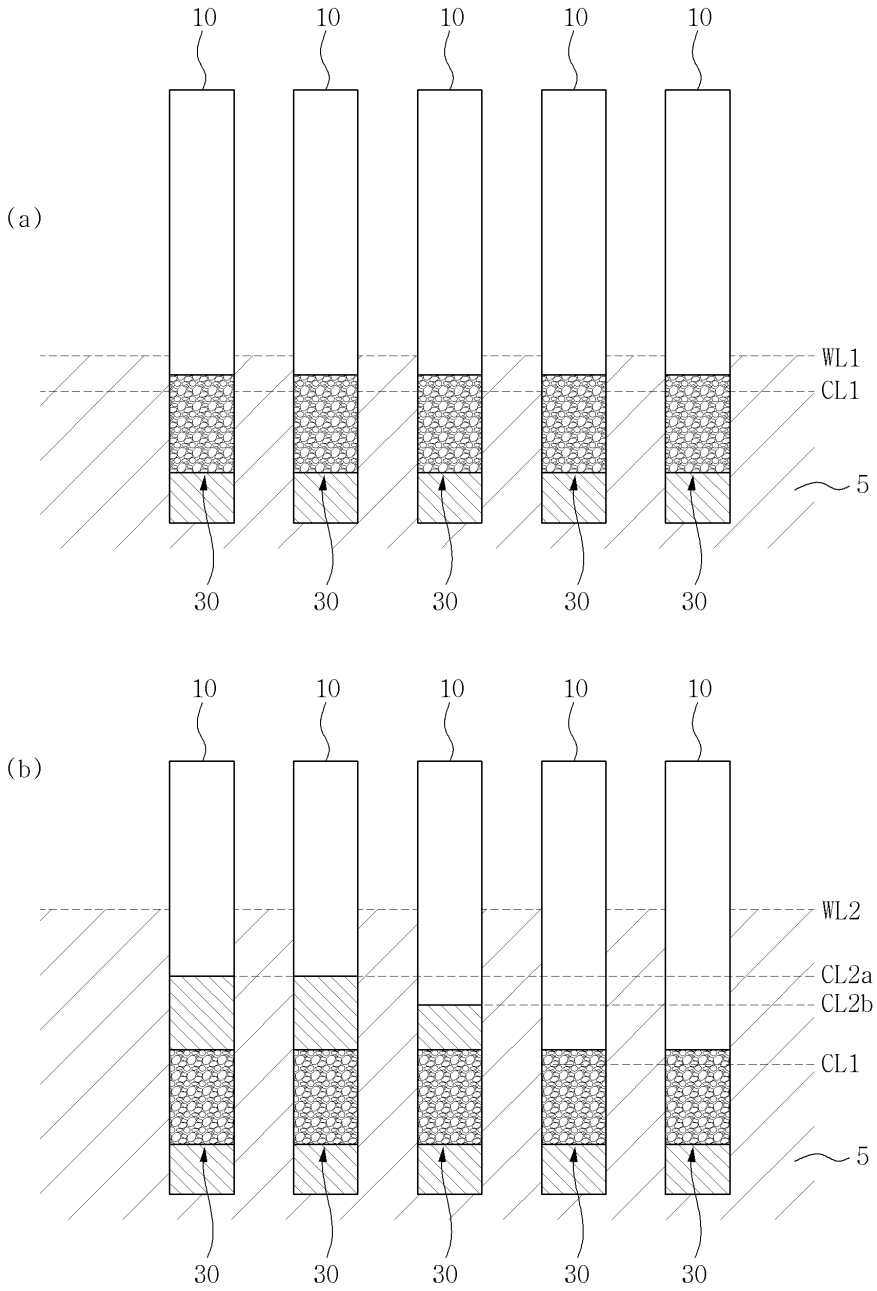
152 : 자석

도면

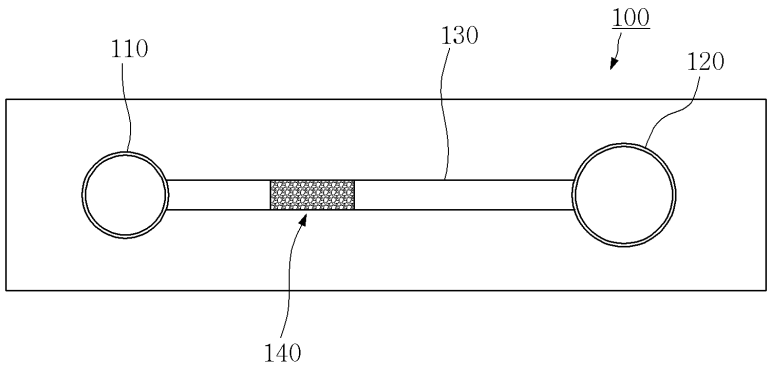
도면1



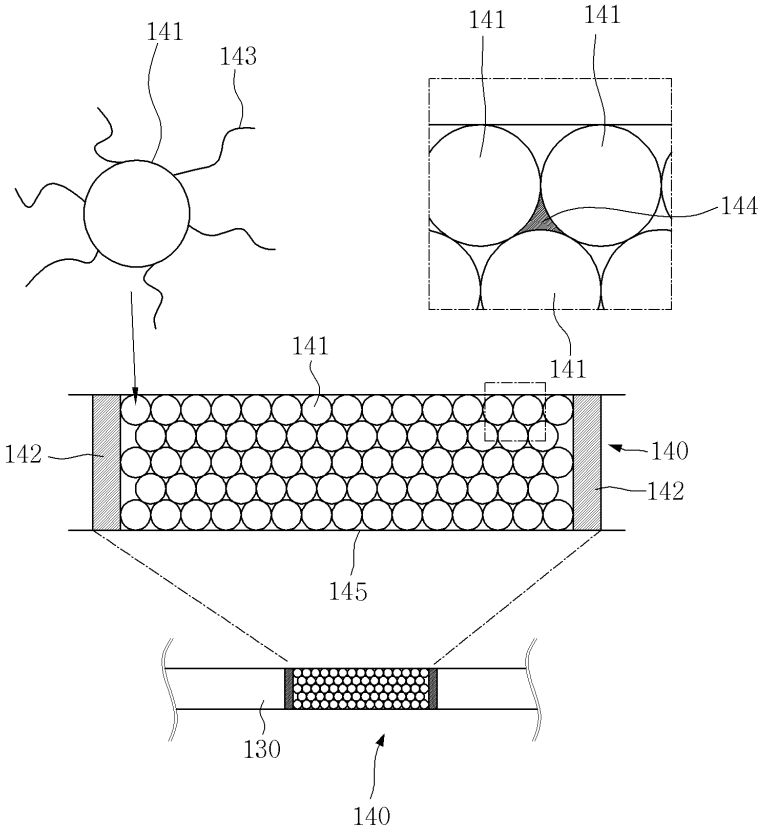
도면2


(a)
10
10
10
10
10
WL1
CL1
5
30
30
30
30
30
(b)
10
10
10
10
10
WL2
CL2a
CL2b
CL1
5
30
30
30
30
30

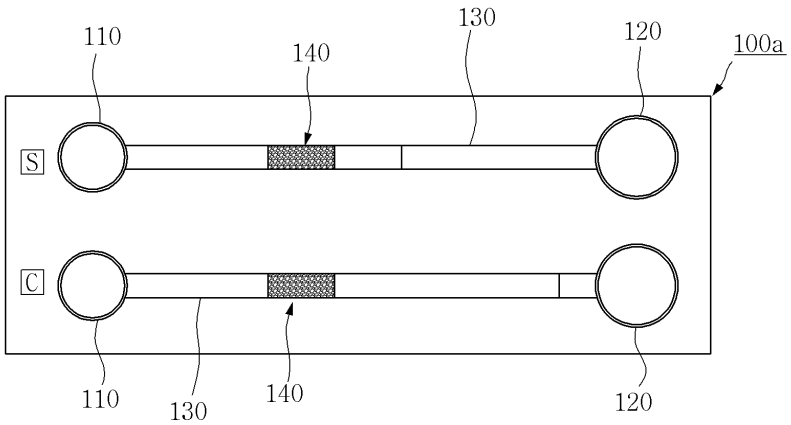
도면3


100
110
130
120
140

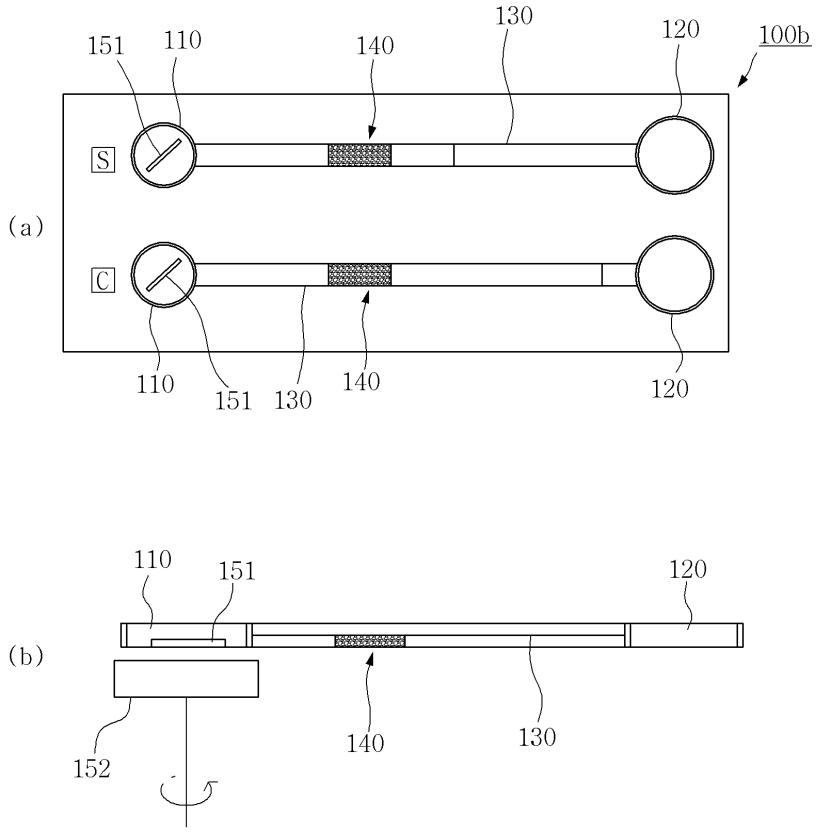
도면4


141
143
141
141
144
141
141
142
140
142
145
130
140

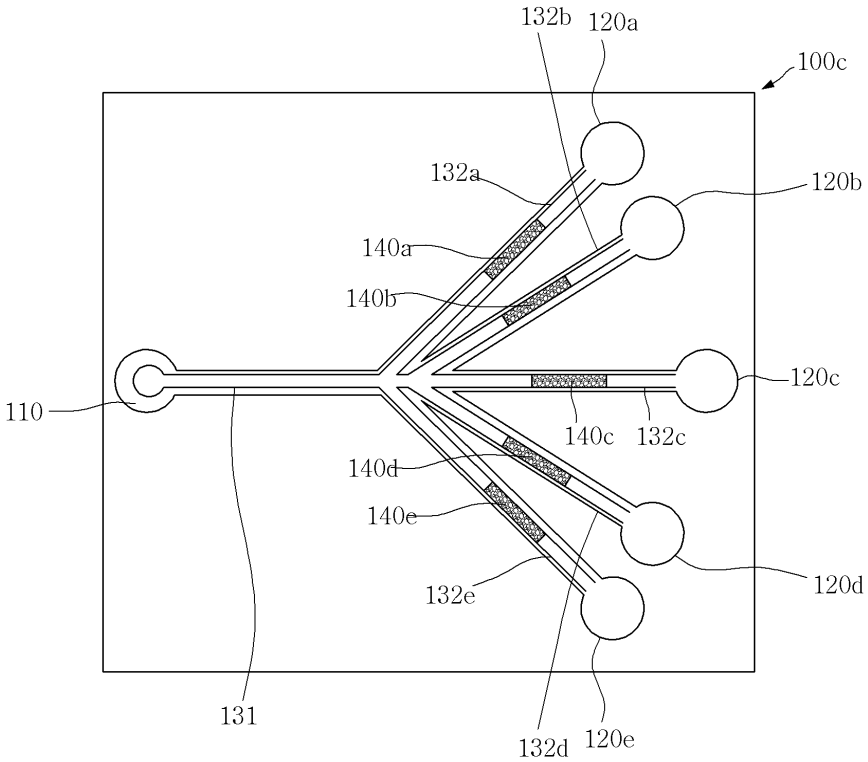
도면5


110
140
130
120
100a
S
C
110
130
140
120

도면6


(a)
151
110
140
130
120
100b
S
C
110
151
130
140
120
(b)
110
151
120
140
130
152

도면7


132b
120a
100c
132a
120b
140a
140b
110
120c
140c
132c
140d
140e
120d
132e
131
132d
120e