



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0070014
 (43) 공개일자 2013년06월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/53 (2006.01) *G01N 33/543* (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01) *C12Q 1/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-0137121
 (22) 출원일자 2011년12월19일
 심사청구일자 2011년12월19일

(71) 출원인
한국기계연구원
 대전광역시 유성구 가정북로 156 (장동)
 (72) 발명자
임현의
 대전광역시 서구 둔산동 크로바아파트 106-206
지승묵
 대전광역시 서구 월평동 월평주공2단지 202동 314호
 (74) 대리인
김동진

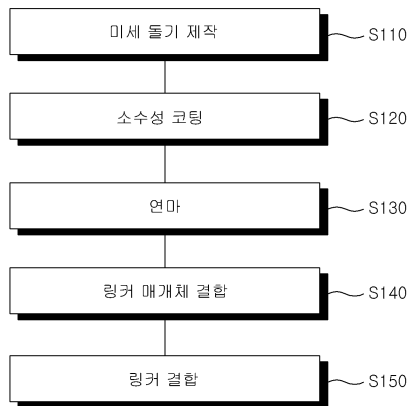
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **바이오 칩 및 그의 제조 방법**

(57) 요약

링커를 가지는 바이오 칩 및 그의 제조 방법이 개시된다. 기판의 표면에 복수의 미세 돌기들을 형성시키고, 복수의 미세 돌기들의 각각의 외면과 기판에 소수성 코팅층을 형성시키고, 미세 돌기들의 외면에 형성된 소수성 코팅층의 적어도 일부를 제거하고, 소수성 코팅층이 제거된 미세 돌기들의 외면 부분에, 링커와의 결합을 위한 적어도 하나의 링커 매개체를 결합시킨다. 이로써, 바이오 칩을 이용하여 분석할 때 신뢰성 있는 정량 분석이 가능해진다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NK165H

부처명 지식경제부

연구사업명 주요사업-기관고유

연구과제명 마이크로/나노 기반 에너지/환경 원천기술 탐색 연구 (2/2)

주관기관 기계연구원

연구기간 2011.01.01 ~ 2011.12.31

특허청구의 범위

청구항 1

기판의 표면에 복수의 미세 돌기들을 형성시키는 단계;

상기 복수의 미세 돌기들의 각각의 외면과 상기 기판에 소수성 코팅층을 형성시키는 단계;

상기 미세 돌기들의 외면에 형성된 소수성 코팅층의 적어도 일부를 제거하는 단계; 및

상기 소수성 코팅층이 제거된 미세 돌기들의 외면 부분에, 타겟 물질과의 선택적 결합을 위한 링커 또는 이러한 링커와의 결합을 위한 적어도 하나의 링커 매개체를 결합시키는 단계;를 포함하는 바이오 칩 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 소수성 코팅층의 적어도 일부를 제거하는 단계는,

소수성 코팅층의 적어도 일부를 기계적으로 연마시키는 단계인 것을 특징으로 하는 바이오 칩 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 복수의 미세 돌기들을 형성시키는 단계는,

상기 미세 돌기들간의 이격 거리가 일정한 것을 특징으로 하는 바이오 칩 제조 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 복수의 미세 돌기들을 형성시키는 단계는,

상기 기판과 상기 미세 돌기들을 친수성 재질로 형성시키는 것을 특징으로 하는 바이오 칩 제조 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 기판과 상기 미세 돌기들의 표면에 친수성 코팅층을 형성시키는 단계;를 더 포함하며,

상기 친수성 코팅층을 형성시키는 단계는, 상기 미세 돌기들의 외면과 상기 기판에 소수성 코팅층을 형성시키는 단계를 수행하기 이전에, 수행되는 것을 특징으로 하는 바이오 칩 제조 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 기판의 표면에 형성된 돌기들은,

제1 복수의 미세 돌기들로 이루어진 제1 그룹과, 제2 복수의 미세 돌기들로 이루어진 제2 그룹을 포함하며, 상기 제1 그룹과 상기 제2 그룹간에는 제1 거리만큼 이격된 것을 특징으로 하는 바이오 칩 제조 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 제1 그룹에 속한 제1 복수의 미세 돌기들간에는 제2 거리만큼 이격 되어 있고, 상기 제2 그룹에 속한 제2 복수의 미세 돌기들간에는 제3 거리만큼 이격 되어 있는 것을 특징으로 하는 바이오 칩 제조 방법.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 제1 이격거리는, 상기 제2 이격거리 또는 제3 이격거리보다 큰 것을 특징으로 하는 바이오 칩 제조 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 소수성 코팅층의 적어도 일부를 제거하는 단계는,

상기 미세 돌기들의 외면에 형성된 소수성 코팅층 상에 고분자 물질로 코팅하는 단계;

플라즈마를 이용하여, 상기 소수성 코팅층이 노출될 때까지, 상기 고분자 물질을 식각시키는 단계; 및

상기 기판에 남아 있는 고분자 물질을 제거하는 단계;를 포함하는 단계인 것을 특징으로 하는 바이오 칩 제조 방법.

청구항 10

기판; 및

상기 기판의 표면에 형성된 미세 돌기; 및

상기 미세 돌기에 결합된 링커;를 포함하며,

상기 미세 돌기의 외면의 일부는 친수성을 가지며, 상기 링커는 상기 미세 돌기의 친수성 부분에 결합된 것을 특징으로 하는 바이오 칩.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 링커는 링커 매개체에 의해 연결된 것을 특징으로 하는 바이오 칩.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 기판의 표면 및 상기 나노 돌기의 외면의 다른 부분은 소수성 코팅된 것을 특징으로 하는 바이오 칩.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 미세 돌기는 상기 기판의 표면에는 복수 개 형성되어 있고,

상기 복수 개의 미세 돌기는, 제1 복수의 미세 돌기들로 이루어진 제1 그룹과, 제2 복수의 미세 돌기들로 이루어진 제2 그룹을 포함하며,

상기 제1 그룹과 상기 제2 그룹간에는 제1 거리만큼 이격된 것을 특징으로 하는 바이오 칩.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 제1 그룹에 속한 제1 복수의 미세돌기들간에는 제2 거리만큼 이격 되어 있고, 상기 제2 그룹에 속한 제2 복수의 미세돌기들간에는 제3 거리만큼 이격 되어 있는 것을 특징으로 하는 바이오 칩.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 바이오 칩 및 그의 제조 방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 신뢰성 있는 정량적 분석이 가능하도록 하는 바이오 칩 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 바이오칩(Bio-Chip)은 DNA, 단백질 등 생물의 몸 안에 있는 다양한 성분을 이용해 칩을 만든 것으로, 반도체칩이 실리콘 기판 위에 미세한 전자회로를 집적한 것처럼 바이오칩은 유리나 플라스틱 기판에 수많은 바이오 물질을 집적시켰기 때문에 '칩'이란 용어를 사용한다. 최근에는, 바이오칩을 이용하여 핵산(DNA, RNA 등), 단백질, 효소, 항원, 항체, 미생물, 세포 등과 같은 바이오물질들의 활성을 밝히려는 노력이 확산되고 있다. 일반적으로, 바이오칩은 기판 상에 바이오물질이 고정된 구조를 갖는다.
- [0003] 바이오칩은 각종 유전자에 대한 정보를 빠른 시간 내에 얻을 수 있으며, 유전자의 분석을 가능케 한다. 또한, 바이오칩은 검사 대상자의 체내 성분과의 반응을 통해 각종 질병진단에도 이용되고 있다. 예를 들어, 바이오칩(DNA 칩) 상에 암(cancer) 유발 DNA를 집적해 검사 대상자의 시료(DNA)를 반응시켜 보면 검사 대상자가 암 관련 DNA를 지니고 있는지의 여부를 알 수 있다.
- [0004] 이러한 바이오칩을 제조하는 과정 중 기판 상에 바이오물질을 고정하는 단계는 주요 과정에 속한다. 기판 상에 바이오물질을 고정화하기 위한 일 예로서, 링커를 이용하여 고정화하는 방법이 널리 적용되고 있다.
- [0005] 한편, 상기와 같이 링커를 이용한 바이오칩을 제조함에 있어서, 신뢰성 있는 정량적 분석을 위해서는, 링커가 3차원적으로 균일하게 배치되어 있어야 하는데, 종래 알려진 바이오칩 제조 방법들에서는 링커를 3차원적으로 균일하게 배치시키기가 쉽지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명은 신뢰성 있는 정량적 분석이 가능하도록 하는 바이오 칩 및 그의 제조 방법을 제공함을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0007] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따르면, 기판의 표면에 복수의 미세 돌기들을 형성시키는 단계; 상기 복수의 미세 돌기들의 각각의 외면과 상기 기판에 소수성 코팅층을 형성시키는 단계; 상기 미세 돌기들의 외면에 형성된 소수성 코팅층의 적어도 일부를 제거하는 단계; 및 상기 소수성 코팅층이 제거된 미세 돌기들의 외면 부분에, 타겟 물질과의 선택적 결합을 위한 링커 또는 이러한 링커와의 결합을 위한 적어도 하나의 링커 매개체를 결합시키는 단계;를 포함하는 바이오 칩 제조 방법이 제공된다.
- [0008] 상기 소수성 코팅층의 적어도 일부를 제거하는 단계는, 소수성 코팅층의 적어도 일부를 기계적으로 연마시키는 단계일 수 있다.
- [0009] 상기 소수성 코팅층의 적어도 일부를 제거하는 단계는, 상기 미세 돌기들의 외면에 형성된 소수성 코팅층 상에 고분자 물질로 코팅하는 단계; 플라즈마를 이용하여, 상기 소수성 코팅층이 노출될 때까지, 상기 고분자 물질을 식각시키는 단계; 및 상기 기판에 남아 있는 고분자 물질을 제거하는 단계;를 포함하는 단계인 것일 수 있다.
- [0010] 상기 복수의 미세 돌기들을 형성시키는 단계는, 상기 미세 돌기들간의 이격 거리가 일정한 것일 수 있다.
- [0011] 상기 복수의 미세 돌기들을 형성시키는 단계는, 상기 기판과 상기 미세 돌기들을 친수성 재질로 형성시키는 것일 수 있다.
- [0012] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 바이오 칩 제조 방법은, 상기 기판과 상기 미세 돌기들의 표면에 친수성 코팅층을 형성시키는 단계;를 더 포함하며, 상기 친수성 코팅층을 형성시키는 단계는, 상기 미세 돌기들의 외면과 상기 기판에 소수성 코팅층을 형성시키는 단계를 수행하기 이전에, 수행되는 것일 수 있다.
- [0013] 상기 기판의 표면에 형성된 돌기들은, 제1 복수의 미세 돌기들로 이루어진 제1 그룹과, 제2 복수의 미세 돌기들로 이루어진 제2 그룹을 포함하며, 상기 제1 그룹과 상기 제2 그룹간에는 제1 거리만큼 이격 된 것일 수 있다.
- [0014] 상기 제1 그룹에 속한 제1 복수의 미세 돌기들간에는 제2 거리만큼 이격 되어 있고, 상기 제2 그룹에 속한 제2 복수의 미세 돌기들간에는 제3 거리만큼 이격 되어 있는 것일 수 있다.
- [0015] 상기 제1 이격거리는, 상기 제2 이격거리 또는 제3 이격거리보다 큰 것일 수 있다.
- [0016] 본 발명적 개념의 다른 예시적 실시예에 따르면, 기판; 및 상기 기판의 표면에 형성된 미세 돌기; 및 상기 미

세 돌기에 결합된 링커;를 포함하며, 상기 미세 돌기의 외면의 일부는 친수성을 가지며, 상기 링커는 상기 미세 돌기의 친수성 부분에 결합된 것인, 바이오 칩이 제공된다.

[0017] 상기 링커는 링커 매개체에 의해 연결된 것일 수 있다.

[0018] 상기 기관의 표면 및 상기 나노 돌기의 외면의 다른 부분은 소수성 코팅된 것일 수 있다.

[0019] 상기 미세 돌기는 상기 기관의 표면에는 복수 개 형성되어 있고, 상기 복수 개의 미세 돌기는, 제1 복수의 미세 돌기들로 이루어진 제1 그룹과, 제2 복수의 미세 돌기들로 이루어진 제2 그룹을 포함하며, 상기 제1 그룹과 상기 제2 그룹간에는 제1 거리만큼 이격된 것일 수 있다.

[0020] 상기 제1 그룹에 속한 제1 복수의 미세돌기들간에는 제2 거리만큼 이격 되어 있고, 상기 제2 그룹에 속한 제2 복수의 미세돌기들간에는 제3 거리만큼 이격 되어 있는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0021] 본 발명적 개념의 하나 이상의 예시적 실시예에 따른 바이오 칩 제조 방법에 따라서 제조된 바이오 칩은 신뢰성 있는 정량적 분석이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본 발명적 개념의 예시적 실시예인 제1 실시예에 따른 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위한 흐름도,

도 2는 도 1의 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위해서 제공되는 도면,

도 3은 본 발명적 개념의 예시적 실시예인 제2 실시예에 따른 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위한 흐름도,

도 4는 도 3의 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위해서 제공되는 도면이고,

도 5는 본 발명적 개념의 예시적 실시예인 제3 실시예에 따른 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위한 흐름도, 그리고

도 6은 도 5의 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위해서 제공되는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 이상의 본 발명의 목적들, 다른 목적들, 특징들 및 이점들은 첨부된 도면과 관련된 이하의 바람직한 실시예들을 통해서 쉽게 이해될 것이다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예들에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 실시예들은 개시된 내용이 철저하고 완전해질 수 있도록 그리고 당업자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다.

[0024] 본 명세서에서, 어떤 구성요소가 다른 구성요소 상에 있다고 언급되는 경우에 그것은 다른 구성요소 상에 직접 형성될 수 있거나 또는 그들 사이에 제 3의 구성요소가 개재될 수도 있다는 것을 의미한다. 또한 도면들에 있어서, 구성요소들의 두께는 기술적 내용의 효과적인 설명을 위해 과장된 것이다.

[0025] 본 명세서에서 기술하는 실시예들은 본 발명의 이상적인 예시도인 단면도 및/또는 평면도들을 참고하여 설명될 것이다. 도면들에 있어서, 막 및 영역들의 두께는 기술적 내용의 효과적인 설명을 위해 과장된 것이다. 따라서 제조 기술 및/또는 허용 오차 등에 의해 예시도의 형태가 변형될 수 있다. 따라서 본 발명의 실시예들은 도시된 특정 형태로 제한되는 것이 아니라 제조 공정에 따라 생성되는 형태의 변화도 포함하는 것이다. 예를 들면, 직각으로 도시된 식각 영역은 라운드지거나 소경 곡률을 가지는 형태일 수 있다. 따라서 도면에서 예시된 영역들은 속성을 가지며, 도면에서 예시된 영역들의 모양은 소자의 영역의 특정 형태를 예시하기 위한 것이며 발명의 범주를 제한하기 위한 것이 아니다. 본 명세서의 다양한 실시예들에서 제1, 제2 등의 용어가 다양한 구성요소들을 기술하기 위해서 사용되었지만, 이들 구성요소들이 이 같은 용어들에 의해서 한정되어서는 안 된다. 이들 용어들은 단지 어느 구성요소를 다른 구성요소와 구별시키기 위해서 사용되었을 뿐이다. 여기에 설명되고 예시되는 실시예들은 그것의 상보적인 실시예들도 포함한다.

[0026] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서에서, 단수형은 문구에서 특별히 언급하지 않는 한 복수형도 포함한다. 명세서에서 사용되는 '포함한다 (comprises)' 및/또는 '포함하는(comprising)'은 언급된 구성요소는 하나 이상의 다른 구성요소의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다.

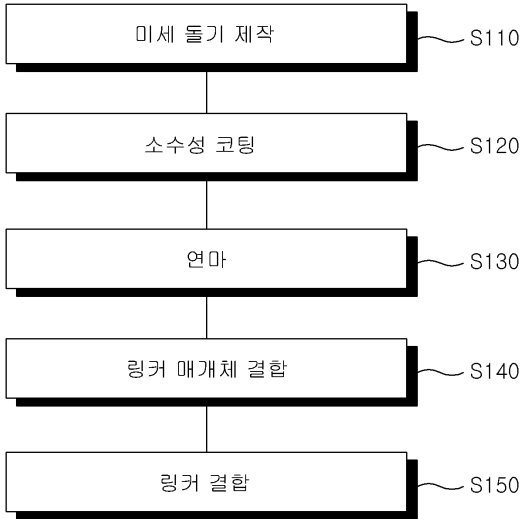
- [0027] 이하, 도면을 참조하여 본 발명을 상세히 설명하도록 한다. 아래의 특정 실시예들을 기술하는데 있어서, 여러 가지의 특징적인 내용들은 발명을 더 구체적으로 설명하고 이해를 돕기 위해 작성되었다. 하지만 본 발명을 이해할 수 있을 정도로 이 분야의 지식을 갖고 있는 독자는 이러한 여러 가지의 특징적인 내용들이 없어도 사용될 수 있다는 것을 인지할 수 있다. 어떤 경우에는, 발명을 기술하는 데 있어서 흔히 알려졌으면서 발명과 크게 관련 없는 부분들은 본 발명을 설명하는데 있어 별 이유 없이 혼돈이 오는 것을 막기 위해 기술하지 않음을 미리 언급해 둔다.
- [0028] 용어의 정의
- [0029] 본 발명적 개념을 설명하기 위한 목적으로 본원 명세서에서 사용되는 용어들을 아래와 같이 정의한다.
- [0030] 본원 명세서에서 사용되는 용어 “미세 돌기”는 나노 사이즈의 돌기(이하, ‘나노 돌기’라고 함); 마이크로 사이즈의 돌기(이하, ‘마이크로 돌기’); 및 나노 및 마이크로 사이즈의 돌기 중 어느 하나를 의미하는 것으로 사용된다.
- [0031] 또한, 본원 명세서에서 사용되는 용어 “발수성” 또는 “소수성”은 물에 젖기 어려운 성질을 의미하며, “친수성(hydrophilicity)”은 물과 상호 작용하기 쉬운 성질을 의미한다. 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따르면, 고체 표면상에서 이루어지는 물방울의 접촉각이 발수성의 지표가 되는데, 접촉각이 90° 이상인 경우를 발수성(또는 소수성)이고, 110° 내지 150° 이면 고발수성(또는 고소수성), 150° 이상이면 초발수성(또는 초소수성)을 의미한다. 다만, 본원 명세서에서는 특별히 구별의 실익이 없는 한, “발수성(또는 소수성)”이라고 함은 발수성(또는 소수성), 고발수성(또는 고소수성), 초발수성(또는 초소수성)을 모두 포함하는 의미로 사용하기로 한다.
- [0032] 도 1은 본 발명적 개념을 예시적으로 도시한 제1실시예에 따른 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위한 흐름도이고, 도 2는 도 1의 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위한 도면이다.
- [0033] 도 1 및 도 2를 참조하면, 제1실시예에 따른 바이오 칩(200) 제조 방법은, 미세 돌기 제작 단계(S110)와, 소수성 코팅 단계(S120)와, 상면 연마 단계(S130)와, 링커 매개체 형성 단계(S140)와, 링커 결합 단계(S150)를 포함할 수 있다.
- [0034] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 미세 돌기 제작 단계(S110)는, 기판(210)의 표면에 다수의 미세 돌기(220)를 제작하는 단계이다. 기판(210)은 바이오 칩(200)이 형성되는 제품의 본체일 수 있다. 미세 돌기(220)들을 제작하는 기술은 종래 알려진 기술들이나 또는 향후 개발될 기술들 어떠한 것이라도 채용 가능하다. 예를 들면, 한국특허등록공보 10-854486호(초발수 표면 제조방법)에 개시된 미세 돌기를 제조하는 기술을 이용하여, 미세 돌기 제작 단계(S110)를 수행할 수 있다. 한국특허등록공보 10-854486호에 기재된 내용은 본 발명적 개념과 상충되지 않는 한도에서 본원 명세서의 일부로서 결합된다.
- [0035] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 기판(210)은 유리, Si, 세라믹 과 같이 친수성 재질로 형성된 것 또는 바이오칩에서 많이 사용되고 있는 고분자재질인 폴리스티렌(polystyrene), 폴리메틸아크릴레이트(polymethymetacrylate), 폴리카보네이트(polycarbonate), PDMS(polydimethylsiloxane) 등 위에 친수성 처리된 것으로 선택될 수 있다
- [0036] 기판(210)에 형성된 미세 돌기의 재질은, 예를 들면, 유리와 같은 재질로 형성될 수 있다. 이상 설명한 바와 같은 기판(210)과 미세 돌기의 재질은 예시적인 것으로서 본 발명적 개념이 이러한 재질들에만 한정되는 것은 아니다. 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따르면, 기판(210)의 표면에 미세 돌기(220)들을 형성시키기 위한 기술로서, 콜로이달 리소그래피를 이용하여 미세 돌기(220)을 형성하는 기술, 나노임프린트나 전자빔리소그래피, interference 리소그래피를 이용하는 기술을 채용 가능하다. 뿐만 아니라, 본 발명적 개념의 예시적 실시예의 바이오 칩(200)이 예컨대, 과학 기술 연구 및 신약 개발 프로세스, 임상 진단 등의 분야는 물론, 농업, 식품, 산업, 환경 모니터링 분야에서도 사용될 수 있다는 점을 감안할 때, 미세 돌기(220)들은 투명 또는 반투명한 재질로 제작될 수 있다. 물론 본 발명적 개념이 이들 재질에만 한정되는 것이 아니다.
- [0037] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 소수성 코팅 단계(S120)는 미세 돌기(220)들의 외면; 또는 기판(210)의 표면 및 미세 돌기(220)들의 외면을 소수성, 고소수성, 또는 초소수성 코팅하는 단계이다. 본 발명의 예시적 실시예에 따르면, 소수성 코팅 단계(S120)는 소수성 화합물을 이용하여 습식 또는 건식 코팅 방법에 의해 수행될 수 있다.

- [0038] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 상면 연마 단계(S130)는 복수의 미세 돌기(220)들의 외면의 적어도 일부(예를 들면 상면)를 연마 처리하여 미세 돌기(220)의 외면의 적어도 일부가 친수성 성질을 가지도록 하는 단계이다. 후술하겠지만, 이처럼, 친수성 성질을 가지는 외면 부분에 링커 매개체 또는 링커가 결합될 수 있다. 한편, 복수의 미세 돌기(220)들의 상면이 연마 처리되면, 미세 돌기(220)들의 상면은 친수성 특성을 갖게 되고, 미세 돌기(220)들의 외면 중 연마 처리되지 않은 부분은 소수성 특성을 유지하게 된다.
- [0039] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 링커 매개체 형성 단계(S140)는 미세 돌기(220)들의 외면 중 친수성 성질을 가진 부분(예를 들면 미세 돌기(220)의 상면)에 링커 매개체(250)들을 결합시키는 단계이다. 링커 매개체(250)는 링커(260)와 미세 돌기(220)를 연결시키는 역할을 한다. 링커 매개체(250)의 일단은 미세 돌기(220)의 친수층(240) 외면에 연결되고, 타단은 링커(260)에 연결된다. 링커 매개체 형성 단계(S140)는 예를 들어, 아민 작용기(amine functional group)를 가지고 있는 실란 화합물이나 아미노실란 올리고머를 이용하여 링커 매개체(250)들을 형성할 수 있다. 본 실시예에서 링커 매개체를 사용하였지만, 이와 다르게 링커 매개체 없이 바로 미세 돌기에 결합될 수 있는 링커를 사용하는 경우라면, 링커 매개체 없이 링커가 미세 돌기(220)의 친수층(240) 외면에 연결될 수 있다.
- [0040] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 링커 결합 단계(S150)는 생물 분자를 고정시키기 위한 링커(260)들을 링커 매개체(250)들 각각에 결합시키는 단계이다. 링커(260)는 병원체, 바이오물질 등의 타겟 물질과 선택적으로 반응하여 타겟 물질을 고정화하는데 사용된다. 한편, 본 실시예에서, 링커는 생물 분자를 고정시키는 것으로 설명하였지만, 이는 예시적인 것으로서 링커가 반드시 생물 분자를 고정시키는 것에 한정되는 것은 아니며, 생물 분자가 아닌 화합물을 고정시키는 것도 가능하다.
- [0041] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따르면, 링커매개체(250)는 유리, Si, 세라믹 및 고분자가 바이오물질과 결합이 가능하도록 자기조립(self-assembly)되는 유기화합물이 고정될 수 있다. 예를 들면, 미국특허 제4,964,972호 및 제6,127,127호에는 금속에 황화수소기(-SH) 또는 황이중결합(disulfide, -S-S-)을 가지는 유기화합물을 이용하여 고정하는 기술이 제시되어 있다. 다른 예를 들면, 한국등록특허 10-0720155에는 다양한 길이의 알칸티올(alkane thiol) 등과 같이 황화수소기(sulfhydryl group, -SH) 또는 황이중결합(disulfide, -S-S-)을 가지는 유기화합물을 유용하게 사용하는 기술이 기재되어 있다. 위 특허들에 개시된 기술들은 어디까지나 예시적인 것들로서, 링커를 링커 매개체에 결합하는 기술은 종래 널리 알려진 다른 기술 또는 향후 개발될 기술 어떤 것이라도 본 발명적 개념에 사용 가능할 것이다. 미국특허 제4,964,972호, 제6,127,127호, 및 한국등록특허 10-0720155에 기재된 내용들은 본 발명적 개념과 상충되지 않는 한도에서 본원 명세서의 일부로서 결합된다.
- [0042] 이하, 도 2를 참조하여 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 바이오 칩(200)을 제조하는 방법에 대해 설명한다.
- [0043] 본 발명적 개념을 예시적으로 도시한 도 2의 (a)처럼 기관(210)의 표면에 미세 돌기(220)들을 형성시킨다. 여기서, 미세 돌기의 직경은 예를 들면 수 nm에서 400 nm로 투명성을 유지하는 크기를 가질 수 있으나 이러한 크기에만 본 발명적 개념이 한정되는 것은 아니다.
- [0044] 기관(210)은 유리, Si, 세라믹 과 같이 친수성 재질로 형성된 것이나 바이오칩에서 많이 사용되고 있는 고분자 재질인 폴리스티렌(polystyrene), PDMS(polydimethylsiloxane), 폴리카보네이트(polycarbonate), PDMS(polydimethylsiloxane) 등 위에 친수성 처리된 것으로 선택될 수 있다.
- [0045] 기관(210)에 형성된 미세 돌기의 재질은, 예를 들면, 유리와 같은 재질로 형성될 수 있다. 한편, 기관(210)과 미세 돌기의 재질은 예시적인 것으로서 본 발명적 개념이 이러한 재질들에만 한정되는 것은 아니다.
- [0046] 이후, 본 발명적 개념을 예시적으로 도시한 도 2의 (b)처럼 미세 돌기(220)들이 위치되는 기관(210)의 표면과 미세 돌기(220)들의 외면이 소수성 특성을 가지도록 처리한다.
- [0047] 예를 들면, 기관(210)의 표면과 미세 돌기(220)들의 외면을 소수성 코팅을 할 수 있는 화합물로 습식 또는 건식 코팅을 진행함으로써 소수성 화합물 코팅층(230)을 형성시킨다. 이로써, 기관(210)의 표면과 미세 돌기(220)들의 외면은 소수성 특성을 갖게 된다. 소수성 코팅의 일 예로 DLC(Diamond-Like Carbon) 코팅 방식이 있을 수 있다.
- [0048] 코팅층(230)이 형성되면, 본 발명적 개념을 예시적으로 도시한 도 2의 (c)처럼 복수의 미세 돌기(220)들의 적어도 일부의 외면(예를 들면, 미세 돌기의 상면)을 기계적으로 연마시킨다. 이로써, 다수의 미세 돌기(220)들의 상면에 코팅된 소수층이 제거되고 미세 돌기의 친수성 표면이 노출된다.

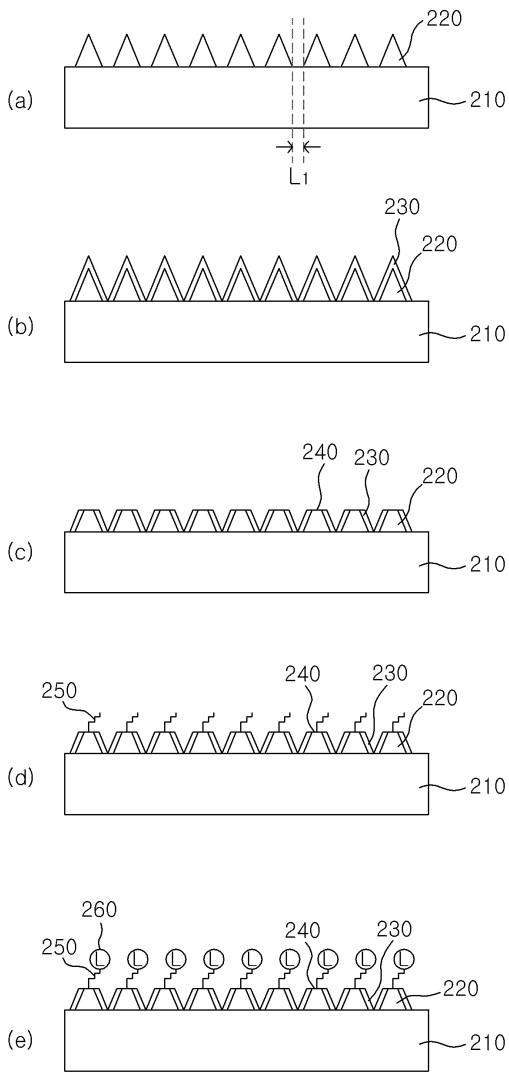
- [0049] 미세 돌기의 친수성 표면을 노출시키기 위한 방법으로 기계적으로 연마시키는 방법을 설명하였지만, 이러한 기계적 연마 방법은 본 발명적 개념의 예시적인 실시예의 하나로서, 미세 돌기의 친수성 표면을 노출시키기 위한 다른 방법들도 사용 가능함은 물론이다.
- [0050] 코팅층(230)이 연마되어 친수성 표면(240)이 노출되면, 도 2의 (d)처럼 친수성 표면(240)에 링커(260)들을 결합시키기 위한 링커 매개체(250)가 결합된다. 예를 들면, 링커 매개체(250)는 아미노실란 올리고머를 이용하여 형성될 수 있다.
- [0051] 링커 매개체(250)가 친수성 표면에 결합되면, DNA, 단백질과 같은 생물 분자를 고정시키기 위한 링커(260)들을 링커 매개체(250)에 결합시킨다.
- [0052] 도 2를 계속 참조하면, 미세 돌기들간의 이격 간격(L1)은 일정하다. 다만, 미세 돌기들간의 이격 간격(L1)은 예시적인 것으로서 미세 돌기들간의 간격이 서로 다르게 설정될 수 있음은 물론이다. 이에 대하여는 도 4를 참조하여 다시 후술하기로 한다.
- [0053] 상술한 바와 같이 본 발명적 개념에 따른 예시적 방법들에 의해 미세 돌기(220)들에 링커(260)들을 결합시킴으로써, 링커가 3차원적이고 일정하게 배열이 되고, 이로써 링커에 고정되는 분자들에 대하여 신뢰성 있는 정량적 분석이 가능하게 된다.
- [0054] 도 3은 본 발명적 개념에 따른 예시적 실시예인 제2실시예에 따른 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위한 흐름도이고, 도 4는 도 3의 바이오 칩 제조 방법을 설명하기 위해서 제공되는 도면이다.
- [0055] 도 3 및 도 4를 참조하면, 제2실시예의 바이오 칩(400)은, 패턴 형태의 미세 돌기 제작 단계(S310)와, 초소수성 코팅 단계(S320)와, 상면 연마 단계(S330)와, 링커 매개체 형성 단계(S340)와, 링커 결합 단계(S350)를 포함할 수 있다.
- [0056] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 패턴 형태의 미세 돌기 제작 단계(S310)는, 기관(410)의 표면에 다수의 나노(nano) 돌기(420)들이 일정한 패턴을 갖도록 제작하는 단계이다. 도 3은 다수의 미세 돌기(420)들로 이루어진 그룹들이 서로 이격되어 형성되는 패턴을 보여준다.
- [0057] 도 3을 참조하면, 제1 그룹과 제2 그룹은 이격 거리 L2 만큼 이격되어 있고, 제2 그룹과 제3 그룹은 이격 거리 L3 만큼 이격되어 있다. 여기서, 이격거리 L2와 L3는 서로 거리가 같거나 또는 다를 수도 있다. 또한, 이격거리 L2와 L3는 전술한 도 1의 실시예에서의 이격 거리 L1과 같거나 또는 다를 수도 있다.
- [0058] 도3을 계속 참조하면, 제1그룹과 제2 그룹은 이격거리 L2 만큼 이격되어 있고, 여기서 제1그룹은 적어도 하나 이상의 돌기들로 구성되고, 제2 그룹은 적어도 하나 이상의 돌기들로 구성되고, 그리고 제3 그룹도 적어도 하나 이상의 돌기들로 구성될 수 있다.
- [0059] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 패턴 형태의 미세 돌기(420)들을 제작하는 방법은 종래 널리 알려진 기술들이나 또는 향후 개발될 기술들을 사용할 수 있다. 예를 들면, 한국특허공개공보 10-2011-0070530호 (2011. 06. 24)에는 나노 구조물 패터닝 방법이 개시되어 있으며, 본 한국특허공개공보에 개시된 기술을 사용하여 패턴 형태의 미세 돌기들을 제작할 수 있다. 한국특허공개공보 10-2011-0070530에 기재된 내용은 본 발명적 개념과 상충되지 않는 한도에서 본원 명세서의 일부로서 결합된다.
- [0060] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 소수성 코팅 단계(S320)는, 기관에 형성된 미세 돌기(420)들의 외면과 기관(410)의 표면을 소수성 특성을 가지도록 코팅하는 단계이다. 소수성 코팅 단계(S320)는 예를 들면 소수성 화합물을 이용하여 습식 또는 건식 코팅을 함으로써 수행될 수 있다. 일 예로, 소수성 코팅은 DLC(Diamond-Like Carbon) 코팅 방식에 의해 수행될 수 있다.
- [0061] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 연마 단계(S330)는 복수의 미세 돌기(420)들 각각의 외면의 일부(예를 들면, 상면)를 기계적으로 연마 처리함으로써 미세 돌기의 친수성 표면을 노출시키는 단계이다. 복수의 미세 돌기(420)들의 상면이 연마 처리되면서, 미세 돌기(420)들의 연마 처리 된 상면은 친수성 특성을 갖게 되고, 미세 돌기(420)들의 외면 중 연마 처리되지 않은 부분은 초수성 코팅층을 여전히 유지하여 소수성 특성을 갖는다.
- [0062] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 링커 매개체 형성 단계(S340)는 친수성 표면(440)들, 예를 들면 미세 돌기(420)들의 상면에 링커 매개체(450)들을 결합하는 단계이다. 링커 매개체(450) 도 2의 링커 매개체(240)와 동일 또는 유사한 기능을 하며, 도 1과 도 2를 참조하여 설명한 바가 있으므로 여기서는 생략하기로 한다.
- [0063] 본 발명적 개념의 예시적 실시예에 따른 링커 결합 단계(S350)는 생물 분자와 같은 물질을 고정시키기 위한 링

도면

도면1



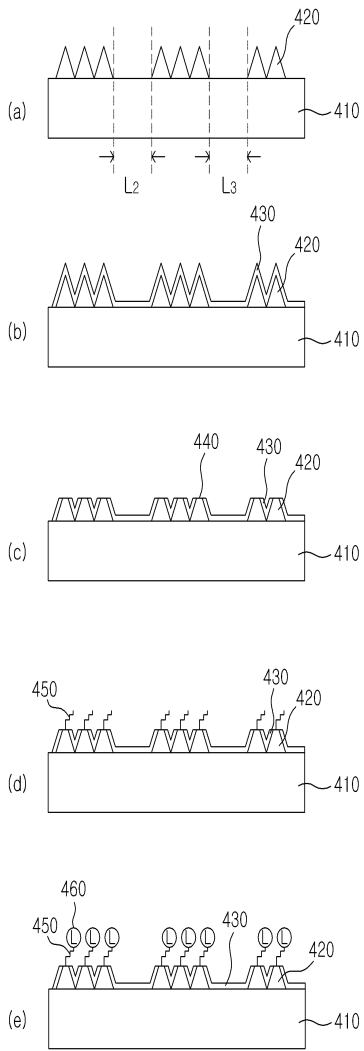
도면2



도면3



도면4



도면5



도면6

