



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년10월15일

(11) 등록번호 10-2166527

(24) 등록일자 2020년10월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 21/45 (2006.01) G02B 27/28 (2020.01)

G02B 27/30 (2006.01)

(52) CPC특허분류

G01N 21/45 (2013.01)

G02B 27/286 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0172974

(22) 출원일자 2018년12월28일

심사청구일자 2018년12월28일

(65) 공개번호 10-2020-0082399

(43) 공개일자 2020년07월08일

(56) 선행기술조사문헌

JP2006528780 A*

KR1020170092803 A*

KR1020170031642 A

KR101937893 B1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

전북대학교산학협력단

전라북도 전주시 덕진구 백제대로 567 (덕진동1가)

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

강신일

서울특별시 동작구 여의대방로36길 29, 104동 804호 (대방동, 대림아파트)

김대석

전라북도 전주시 덕진구 백제대로 567(금암동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

윤병국, 이영규

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 장일석

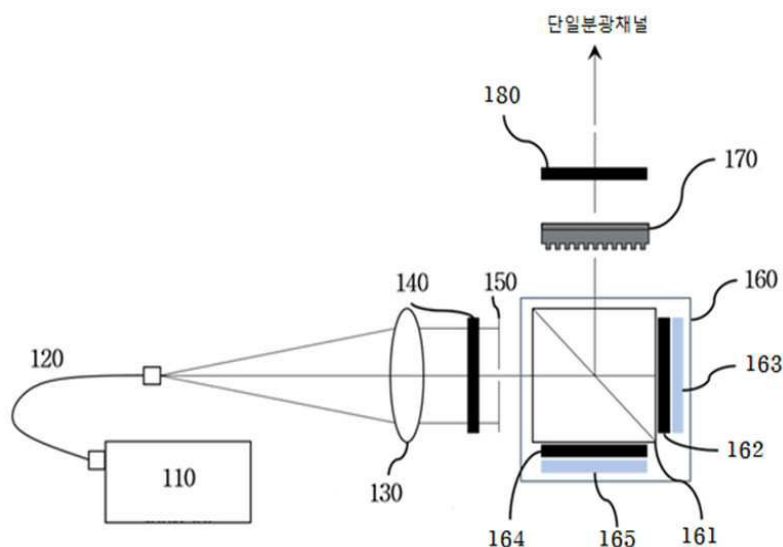
(54) 발명의 명칭 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치 및 센싱 방법

(57) 요약

본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치 및 센싱 방법은 스냅샷 분광편광계를 바이오센서에 적용한 기술이다. 기존 스냅샷 분광 편광계의 PMM(160)은 편광상태의 변조와 고주파 간섭신호를 생성하기 위한 목적으로 고안되었으며, 분광편광위상정보(Δ_k) 추출하는 바이오센서 장치의 핵심인자이다. 이는 시편 정렬 및 다양한 환경조

(뒷면에 계속)

대표도 - 도3



건들에 의해 미소 위상변화를 유발할 수 있다. 바이오센서장치의 중요한 요소 정확도를 향상시킬 수 있는 방안은 GMR 단백질 칩(170)의 정렬 위치를 PMM(160)과 제2 선형편광자(180) 사이로 하여 오브젝트를 측정함으로써, 검출에 발생하는 다양한 오차들을 소거할 수 있다. 제안된 바이오센서장치는 기존 PWV 이동 감지가 지닌 분광기 분해능 검출 한계를 분광편광위상정보(Δ_k)를 측정함으로써, 높은 민감도 확보가 가능하며, 또한 스냅샷 분광편광계의 최대 이점인, 기계적인 회전부 또는 전기적 신호 변조 소자 없이 모든 기구부가 고정된 상태로 측정함으로써, 다과장에 대하여 분광편광위상정보를 약 20Hz 이상의 수준으로 제공한다. 이러한 바이오센서장치의 고속측정 능력은 동일시간 대비 시간함수에 따라 발생하는 생체반응 정보를 다량 취득함으로써, 생체 분자의 결합 또는 분리과정을 면밀히 감지할 수 있고, 미소 시간 변화에 따른 반응의 특이성을 감지함은 물론 검출 판독 오류 문제를 개선할 수 있는 기술이다. 제안된 시스템의 향상된 정확도와 민감도, 고속측정능력은 향후 연구개발되는 신속한 반응성을 지닌 특정 생체 분자 반응에 대한 측정 솔루션을 제공할 수 있는 바이오센서 장치 및 센싱 방법으로서, 바이오 시장에서의 요구와 가치가 크게 증대될 것으로 전망된다.

(52) CPC특허분류

G02B 27/30 (2013.01)

G01N 2021/458 (2013.01)

G01N 2021/4792 (2013.01)

최인호

전라북도 전주시 덕진구 백제대로 567(금암동)

(72) 발명자

김태경

서울특별시 서대문구 성산로 398, 113호(창천동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2015R1A5A1037668
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	선도연구센터지원사업
연구과제명	초정밀 광 기계기술 연구센터
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2018.03.01 ~ 2019.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

일체형 편광변조모듈(160)을 포함하는 스냅샷 분광편광계와 GMR 단백질 칩(170)을 결합시켜 특정 생체분자 반응에 따라 발생하는 분광편광위상정보(Δ_k)를 검출하며, 상기 GMR 단백질 칩은 광 경로상 상기 일체형 편광변조모듈(160)의 후방에 배치된 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치.

청구항 2

삭제

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 GMR 단백질 칩(170)은 상기 스냅샷 분광편광계의 제2 선형편광자(180) 전방에 배치된 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 일체형 편광변조모듈(160)은 편광 상태를 변조하고 고주파 분광간섭 신호를 획득할 수 있도록 비편광 빔 스플리터(161)를 포함하되, 비편광 빔 스플리터의 빔 투과 경로상에 놓인 측면에 PMM 제1 선형편광자(162)와 PMM 제1 미러(163)를 배치시키고, 상기 측면과 직각을 이루는 빔 반사 경로상에 놓인 측면에는 PMM 제2 선형편광자(164)와 PMM 제2 미러(165)를 배치시켜, 두 경로의 광 경로 길이차이가 발생되도록 상기 비편광 빔 스플리터(161), 상기 PMM 제1 선형편광자(162), 상기 PMM 제1 미러(163), 상기 PMM 제2 선형편광자(164) 및 상기 PMM 제2 미러(165)를 일체형으로 부착 고정시킨 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 일체형 편광변조모듈(160)의 상기 비편광 빔 스플리터(161)와 상기 PMM 제1 미러(163) 사이의 간격, 상기 비편광 빔 스플리터(161)와 상기 PMM 제2 미러(165) 사이의 간격은 20~60 μ m로 유지시키는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치.

청구항 6

청구항 4에 있어서,

상기 일체형 편광변조모듈(160)의 비편광 빔 스플리터(161)는 입사된 복합파를 분리하여, 두 경로 상에 배치된 상기 PMM 제1 선형편광자(162)와 상기 PMM 제2 선형편광자(164)에 의해 각각 S편광, P편광으로 변조되는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

상기 스냅샷 분광편광계는 광원(110)에서 조사된 광을 광 파이버(120)로 전달하여 콜리메이팅 렌즈(130)에서 평행광으로 변환시키고, 이 평행광은 제1 선형편광자(140)에서 45° 방향으로 선형 편광되며, 조리개(150)를 통과하여 선형 편광의 빔 크기가 조절된 상태에서 상기 일체형 편광변조모듈(160)로 입사되는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치.

청구항 8

청구항 7에 있어서,

상기 스냅샷 분광편광계는 상기 일체형 편광변조모듈(160)를 통과하여 편광 상태가 변조된 빔이 GMR 단백질 칩의 광학적 특성으로 인해 phase curve를 발생시키고, 45° 방향으로 선형 편광시키는 제2 선형편광자(180)를 통과하여 편광 상태의 상이성이 조정됨으로써 고주파 간섭 신호가 발생하는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치.

청구항 9

일체형 편광변조모듈(160)을 포함하는 스냅샷 분광편광계와 GMR 단백질 칩(170)을 결합시켜 특정 생체분자 반응에 따라 발생하는 분광편광위상정보(Δ_k)를 검출하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서의 센싱 방법에 있어서,

- (a) 광원에 의해 제공된 광이 평행광으로 변환되고, 이어서 선형 편광되어 선형 편광된 빔이 되는 단계;
- (b) 상기 선형 편광된 빔이 비편광 스플리터에 의해 투과된 변조경로의 빔과 반사된 변조경로의 빔으로 나뉘는 단계;
- (c) 상기 투과된 변조경로의 빔이 선형 편광되고 반사되어 비편광 스플리터로 재입사되는 단계;
- (d) 상기 반사된 변조경로의 빔이 선형 편광되고 반사되어 비편광 스플리터로 재입사되는 단계;
- (e) 상기 재입사된 2개의 빔이 일체형 편광변조모듈을 통과하여 GMR 단백질 칩으로 입사되는 단계;
- (f) 상기 GMR 단백질 칩을 지나온 빔을 선형 편광시키는 단계;
- (g) 상기 선형 편광을 통해 발생된 간섭 신호를 싱글 스펙트럼 채널로 전달시키는 단계를 포함하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서의 센싱 방법

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 (a) 단계는 선형 편광된 빔의 크기를 조절하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서의 센싱 방법

청구항 11

제9항에 있어서,

(h) 상기 (g) 단계에 이어

상기 단일 분광 채널로 전달된 간섭신호를 단일 분광 센싱 모듈로 입사시켜 신호로 획득한 후 분광편광위상정보를 산출해 내는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서의 센싱 방법

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 (h) 단계는

(i) 상기 단일 분광 센싱 모듈에서 획득된 간섭신호를 푸리에 변환하는 단계;

(j) 주파수 도메인에서 DC성분을 제거하는 단계

(k) 주파수 도메인에서 공액복소수인 AC성분만을 필터링하여 역푸리에 변환하는 단계

(l) 복소함수 데이터를 크기와 위상으로 분리하는 단계;

(m) 위상 데이터로부터 분광편광위상정보를 산출하는 단계;

(n) 분광편광위상정보와 파수 그래프 상에서 Phase Curve를 검출하는 단계;

(o) Phase Curve의 분광편광위상정보 최저값과 최대값의 중간 위치를 GMR 단백질 칩의 특정 굴절률에 대한 공진점으로 특정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서의 센싱 방법

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 GMR(Guided Mode Resonance) 바이오센서의 광학적 특성을 이용하여 특정 생체 분자 반응에서 발생되는 변화를 실시간으로 민감하게 감지할 수 있도록 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치 및 센싱 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 광학, 전기 또는 기계적 원리를 기반으로 나노 구조로 구성되어 각종 측정량을 감지하는 나노 센서는 지난 10여 년간 괄목할만한 발전이 이루어져 왔다. 나노 센서로는 측정량에 따라 물리량(무게, 압력 등) 센서, 광학 센서, 온도 센서, 가스 센서, 바이오 센서 등이 개발되어 왔으며, 이중 바이오 센서는 단백질, DNA, 호르몬, 효소 등과 같은 바이오 물질을 인식할 수 있는 생체물질들을 이용하는 것으로서, 의학, 생화학, 제약 분야 등에서 활용도가 갈수록 증대하고 있다.

[0003] 기존의 바이오센서 기술은 특정 생체 분자 반응에서 발생하는 신호를 민감하게 감지하기 위하여 형광 또는 흡수 라벨을 사용해왔으나, 보다 최근에는 이러한 측정방법이 갖는 단점, 비용 및 편리성에 대한 문제를 개선하기 위하여 라벨링을 필요로 하지 않는 고민감도 비표지 방식 센서 기술에 대한 관심이 집중되고 있다.

[0004] 이러한 고민감도 바이오 센서 기술로서 대표적인 것으로는 GMR(Guided Mode Resonance) 현상을 이용하는 광 바이오 센서가 있으며, 이는 고굴절률을 갖는 도파로 역할을 하는 회절격자에 의해 생성되는 반사 스펙트럼의 피크를 이용하는 방식으로, 회절격자에 의해 회절된 광이 고굴절률의 도파로를 통해 도파되는 모드와 커플링되면서 나타나는 반사 스펙트럼의 선평이 좁아 고감도의 바이오 센서를 구현할 수 있다.

[0005] 이와 같은 GMR 현상을 이용하는 광 바이오센서는 공진 반사가 일어나는 파장보다 작은 주기를 갖는 나노 그레이팅 구조를 가지며 나노 그레이팅 표면에서 생체 물질 간의 결합이 이루어지도록 구성된 GMR 단백질 칩(Protein chip)으로 구성된다.

[0006] 선행특허인 한국등록특허 제899811호는 GMR 특성을 갖는 공진 반사광 필터(Guided mode resonance filter)를 사용하는 광바이오 센서에 관한 기술로서, 공진 반사광 필터는 고굴절률을 가지는 유기물로 구성되는 유기층 또는 고굴절률을 가지는 복수의 무기물 나노점이 분산되어 있는 유기박막으로 구성되는 유기층을 회절격자의 상면에 노출시켜 광 바이오 센서에서 필요로 하는 바이오 물질이 높은 친화력을 갖고 유기층에 흡착 또는 결합되도록 구성되어 있다.

[0007] 상기 선행특허의 구성을 도1에 나타낸 바와 같은 개략도에 따라 작동 과정을 설명하면 다음과 같다. 먼저, 공진 반사광 필터(510)의 회절격자(420) 위에 형성된 고굴절 박막(430) 위에 항체(502)가 흡착 또는 결합되어 있는 상태에서 검사용 시료를 상기 공진 반사광 필터(510)에 인가한다. 상기 항체(502)에 특이적으로 결합 가능한 항

원(600)이 상기 검사용 시료 내에 존재하는 경우, 상기 항원(600)이 상기 항체(502)에 특이적으로 결합된다. 이와 같이 항체(502)과 항원(600)이 결합함으로써 상기 공진 반사광 필터(510)에서 광학적인 굴절률이 변화된다. 이와 같은 굴절률 변화에 따른 상기 공진 반사광 필터(510)에서의 공진 파장 변화를 검출하기 위하여, 빛이 상기 공진 반사광 필터(510)를 투과하는 방식, 또는 빛이 상기 공진 반사광 필터(510)로부터 반사되는 방식으로 상기 투과광 검출기(516) 또는 반사광 검출기(514)를 이용한다. 즉, 고정부(700) 위에 고정되어 있는 광원(512)에서 방출된 빛은 마이크로렌즈(518)를 통해 공진 반사광 필터(510)를 투과하거나 상기 공진 반사광 필터(510)에서 반사된다. 이와 같이 투과 또는 반사되는 빛이 상기 투과광 검출기(516) 또는 반사광 검출기(514)에서 검출된다. 상기 투과광 검출기(516) 및 반사광 검출기(514)는 광검출기(Photodetector), 또는 스펙트럼을 측정하는 스펙트로미터(Spectrometer)로 구성될 수 있다. 상기와 같은 구성을 가지는 광 바이오센서(500)는 상기 공진 반사광 필터(510)의 유기층, 예를 들면 회절격자(420)상에 형성된 고굴절 박막(430) 위에 단백질, DNA, 호르몬, 효소 등과 같은 바이오 물질을 흡착 또는 결합시킴으로써 광학적 굴절률이 변화되고, 굴절률의 변화에 따른 공진 파장 변화를 검출해냄으로써 바이오센서로서의 기능이 수행된다.

[0008] 상기 구성에 있어서 공진 반사광 필터(510)의 회절격자(420) 위에 형성된 고굴절 박막(430) 위에 항체(502)가 흡착 또는 결합되어 있는 상태를 GMR 단백질 칩(Protein chip)이라 칭한다.

[0009] 한편 일반적인 GMR 단백질 칩은 투명성 고 굴절률 매질과 저 굴절률 매질로 구성된 나노 격자 구조로써, 이를 적용하여 민감도가 높은 비표지 방식의 바이오센서장치 제작이 가능하게 되는 것인데, 빛이 나노 격자 구조를 투과 또는 반사할 시, 나노 격자의 광학적 특성에 의해 편광상태(P편광, S편광)에 따라 특정파장에서 공진에 의한 예리한 피크, 즉 PWV(Peak Wavelength Value)가 발생되는 것이다. PWV의 변화는 굴절률과 상관성을 지니며, 항원과 항체가 결합됨으로써 굴절률이 변화하는 특성의 요인이 유발되면 GMR의 광학적 특성에 의해 PWV의 이동(shift) 현상이 발생된다.

[0010] 종래에 이러한 GMR의 광학적 특성을 이용하여 특정 생체 분자 반응에서 발생하는 항원의 존재, 생물층의 두께 등을 민감하게 감지하는 방법의 연구들이 계속적으로 이루어져왔다.

[0011] GMR 바이오센서의 중요한 측정요소는 RIU(Refractive index unit) 값인데, 이는 굴절률 변화에 따른 PWV의 이동 및 위상 변화량을 전환하여 사용할 수 있으며, 센서의 민감도를 나타내는 핵심 지표이다.

[0012] 이를 감지하는 방법에는 파장 스캐닝 방법(Wavelength scanning method) 또는 각도 스캐닝 검출 방법(Angle scanning detection method)이 대표적이다. 그러나 이는 스캐닝을 위한 기계적 구동부 및 분광계가 갖는 파장 분해능의 제한으로 검출 감도에 한계성을 지닌다.

[0013] 따라서 파장 또는 각도 분해 스캔을 이용한 검출 방법보다는 위상 검출에 기반한 센서가 민감도와 검출 한계면에서 보다 향상된 성능을 발휘할 수 있다.

[0014] 위상 검출 방법으로는 RCWA(Rigorous Coupled Wave Analysis) 이론을 이용하여 반사 스펙트럼 각 파장의 위상을 시뮬레이션을 통해 도출하는 Phase detection method, 헤테로 다인 간섭계 구성을 통해 생성된 위상 기준 신호에 대한 GMR 신호의 위상 변화를 측정하는 방법 등이 최근 소개되고 있다. 그러나 이와 같은 방법들은 위상 이동 알고리즘 기반으로 액정 리타더 컨트롤러를 사용하여 P편광 성분과 S편광 성분 상이의 위상차를 변화시켜가며 연산하는 과정을 반드시 필요로 하기 때문에, 여전히 기계 구동부의 작동이 필수 요소이며, 이로 인해 측정속도를 빠르게 하기 어렵다는 문제가 있으며, 또한 위상 검출방법이 복잡하다는 문제를 지닌다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 도출된 것으로써, 기존 위상 검출 방법에는 다양한 측정방법들이 존재하지만 기계적인 메커니즘을 통해 P파와 S파의 위상차를 변화시키거나, 편광상태를 측정하기 위해 검광자 및 위상자를 회전시키는 등, 구동부와 복잡한 위상 검출 방법으로 인하여 실시간 측정을 필요로 하는 바이오센서에는 적용이 어렵다는 단점을 갖는다.

[0016] 본 발명에서 제안된 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치는 스냅샷 분광편광계에 기반한 측정 기술로서, 분광기의 분해능이 갖는 검출 한계를 분광편광위상정보(Δ_k)를 측정함으로써, PWV(Peak Wavelength Value)를 관측하는 기존의 장치나 방법보다 높은 민감도를 구현해 낼 수 있다. 또한 위상차를 변화시키기 위한 추가적인 기계적 구동부 없이 최적화된 알고리즘을 통해 특정 생체 분자 반응에 따라 발생하는 미소 위상변화, 즉 분광편광위상

정보(Δ_k)를 20Hz 이상의 수준으로 실시간 모니터링 할 수 있는 능력을 제공한다.

[0017] 또한 이로 인해 시간함수에 따른 생체 분자의 결합 또는 분리 과정에 의해 발생하는 위상 검출 결과를 다량으로 확보 가능하다. 즉, 측정 결과를 50ms 보다 작은 시간 간격으로 모니터링이 가능하여 생체분자의 반응성을 정밀하게 관측하는 분석이 가능해진다.

과제의 해결 수단

[0018] 상기 목적을 달성하기 위한 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치 및 센싱 방법은, 스냅샷 분광편광계 기술을 바이오센서장치에 적용되, GMR 바이오센서에서 요구되는 높은 정밀도와 실시간 측정이 가능하도록 시스템을 구성하고 분광편광위상정보를 기준으로 GMR 바이오센서의 센싱이 가능하도록 안출된 것이다.

[0019] 특히, 본 발명은 스냅샷 분광편광계 기술을 바이오센서 장치에 적용하기 위하여 GMR 바이오칩의 정렬 위치를 광경로상 편광변조모듈(Polarization Modulation Module, 이하 PMM이라 칭합니다)의 후단부에 정렬함으로써, 시스템으로부터 발생될 수 있는 다양한 측정 오차들을 제거하여 높은 정밀도를 구현하고, PWV 대신 분광편광위상정보로 굴절률의 변화를 검출해냄으로써 실시간으로 정밀도 높은 바이오센서 장치를 제공할 수 있다.

발명의 효과

[0020] 이상 설명한 바와 같이, 본 발명의 실시 예들에 따르면 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치는 스냅샷 분광편광계에 기초한 시스템으로써, 스냅샷 분광편광계를 바이오센서 장치에 적용하여 특정 생체 분자 반응에서 발생하는 생물층의 두께, 굴절률 변화에 따른 P파와 S파의 위상 차, 즉 분광편광위상정보(Δ_k)를 20Hz 이상의 빠른 속도로 제공할 수 있다.

[0021] 본 발명에서 제안된 장치는 PWV의 이동을 감지하는 기존의 기술에 대비하여 분광편광위상정보를 검출하는 방법이 적용됨으로써 높은 민감도와 향상된 정확도가 제공된다.

[0022] 또한 PWV의 이동을 감지하는 기존 기술과 비교하여 동일시간 대비 많은 정량적 데이터의 확보가 가능함으로 매우 짧은 시간에 발생하는 생체 분자 반응성 및 특이성 등 다양한 분석과 검출에 유용한 수단으로 활용될 수 있다. 따라서 향후 연구 개발되는 신속한 반응성을 지닌 특정 생체 분자 반응에 대한 솔루션을 제공할 수 있는 바이오센서 장치로서, 바이오 시장에서의 그 요구와 가치가 크게 증대될 것으로 전망된다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 종래의 공진 반사광 필터를 구비한 광 바이오 센서의 구성을 도시한 구성도이다.

도 2는 본 발명의 발명자 중 1인에 의해 출원된 일체형 편광간섭계를 이용한 스냅샷 분광편광계를 도시한 구성도이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따른 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치의 구성을 나타낸 구성도이다.

도 4는 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치의 편광변조모듈 후단에 배치되는 GMR(Guided mode resonance) 단백질 칩의 일 실시예를 도시한 사시도와 평면사진 그리고 단면사진이다.

도 5는 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치를 이용하여 분광 센싱 모듈에서 측정되는 간섭 스펙트럼 데이터와 일반적인 측정방법인 P파(90°)를 GMR 단백질 칩에 직접 입사하였을 시 단일 분광기로부터 획득되는 PWV 측정결과이다.

도 6은 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치를 이용하여 획득된 분광간섭 신호와 이를 위상 측정 알고리즘을 통해 추출한 분광편광위상정보(Δ_k)이다.

도 7은 본 발명의 실시예에 따른 특정 굴절률 변경에 따른 분광간섭신호 및 분광편광위상의 변화를 나타내는 도면이다.

도8은 본 발명의 실시예에 따른 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 센싱 방법을 설명하기 위한 전체 흐름도이다.

도9는 본 발명의 실시예에 따른 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 센싱 방법 중 단일 분광모듈의 간섭신호로부터 분광편광위상정보를 산출해 내는 방법을 설명하기 위한 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0024] 이하에서는 도면을 참조하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [0025] 본 발명의 바이오센서 기술은 스냅샷 분광편광계를 바이오센서에 적용한 센싱 기술이다.
- [0026] 광학적 측정 기술로서 분광편광 측정 시스템은 수 나노 수준의 크기 변화를 감지할 수 있을 만한 높은 민감도를 제공하므로 반도체 공정에서와 같이 Si-wafer 상단에 증착된 수 나노 박막의 두께 또는 주기적 나노 패턴의 검사 및 측정이 요구되는 경우에 이용될 수 있는 가장 정확한 솔루션 중 하나이다.
- [0027] 그러나 종래의 분광편광 측정 시스템은 스톱스 벡터(Stokes Vector)를 도출하기 위한 타원분광 파라미터를 추출하기 위해 기계적인 회전기구나 전기적인 변조소자를 이용함으로써 초단위 이상의 측정 시간이 소요된다는 문제점이 있었고, 이를 해결하기 위해 스냅샷 기반의 분광편광 측정 기술이 제안되었으나, 기존의 스냅샷 기술은 전통적인 간섭계의 원리에 기반하고 있기 때문에 외부 진동 등에 의한 외란에 취약하다는 근본적인 한계가 있다.
- [0028] 이에 본 발명의 발명자 중 1인은 이러한 종래 기술의 문제점을 극복하기 위한 기술로서 외부 진동 등에 의한 외란에 강인한 일체형 편광간섭계 및 이를 적용한 스냅샷 분광편광계를 출원하여 특허 제1812608호로 등록을 받은 바 있다.
- [0029] 도 2는 상기 특허 제1812608호의 일체형 편광간섭계 및 이를 적용한 스냅샷 분광편광계의 구성을 나타낸 도면이다.
- [0030] 도 2의 스냅샷 분광편광계는 광원(11), 광파이버(12), 콜리메이팅 렌즈(13), 제1 선형편광자(LP, 14), 아이리스(15), BS(Beam Splitter, 17), PMM(Polarization Modulation Module, 18) 및 제2 선형편광자(LP, 19)로 구성되어 있다.
- [0031] 도 2의 스냅샷 분광편광계는 광원(11)에서 조사된 광이 광파이버(12)를 거쳐 콜리메이팅 렌즈(13)에서 평행광으로 변환된 후, 제1 선형편광자(14)에서 45° 방향으로 선형 편광되고, 측정 대상이 되는 투과형 오브젝트(16)를 통과한 후, BS(17)를 투과하여 PMM(18)으로 입사된다. 여기서 PMM(18)은 오브젝트를 통과한 파동을 편광 변조하는 일체형 편광간섭계로서, 도면에 도시된 바와 같이 PBS(Polarizing Beam Splitter, 81)와 미러들(83, 85)을 포함하고 있으며, PBS는 오브젝트를 통과하여 입사된 복합파를 분리하여 P 편광은 투과시켜 미러(83)로 입사시키고, S편광은 반사하여 미러(85)로 입사시킨다.
- [0032] 그리고 PMM에 의해 편광 변조된 두 파동은 BS(17)에서 반사된 후, 제2 선형편광자에서 45° 방향으로 선형 편광됨으로써 간섭이 발생된다. 발생된 간섭파는 단일 분광 채널(Single spectrum channel)을 통해 단일 분광 센싱 모듈(미도시)로 입사되고, 단일 분광 센싱 모듈에서는 투과형 오브젝트의 분광편광 정보를 나타내는 스톱스 벡터가 측정된다.
- [0033] 그리고 이러한 스냅샷 분광편광계는 오브젝트가 없는 경우와 오브젝트가 있는 경우를 측정하여 각각으로부터 발생된 분광편광위상정보(Δ_k)를 차감함으로써, 시스템으로부터 발생하는 위상변화를 소거하고 시편에 의해서 변화된 위상변화 정보만을 추출하는 측정 알고리즘을 지닌다.
- [0034] 그러나, 본 발명의 발명자 중 1인에 의해 상기 선행특허에서 제안된 분광편광계는 PMM 앞 단에서 기준시료 또는 오브젝트가 없는 경우에 대한 측정(Reference)과 오브젝트가 있는 경우의 측정이 수행되어야 하므로, 각 시료의 정렬에 오차가 발생하면 물질의 고유특성 굴절률에 의해 매질 안에서 빛의 입사각에 대한 굴절이 발생되고, 매질의 굴절률이 높을수록 빛의 굴절은 비례적으로 증가하여, Reference 데이터와 오브젝트 데이터에서 PMM의 광경로 길이차(OPD, Optical Path Difference)에 미소한 변화를 유발하고 이는 측정 알고리즘을 통해 제거할 수 없는 측정오차로 작용되는 문제점을 안고 있다.
- [0035] 즉, PMM 내부에서 빛의 굴절에 따른 광경로차 변화는 분광편광위상정보(Δ_k)의 오차로 작용되는데, 이러한 시료의 정렬 오차는 분광편광위상 측정 시, 수 수준의 오차를 유발할 수 있다.
- [0036] 따라서, 본 발명에서는 이와 같은 시료 정렬의 오차가 PMM 내부에서의 광학적 오차를 유발시키는 것을 제거할 수 있도록 오브젝트(시료)의 정렬위치를 PMM 후단으로 변경하고 BS(17)를 제거하여 광 경로를 재설계함으로써, 광 파이버를 통해 평행광부에 입사된 빔이 PMM까지 동일한 광축을 통과하도록 하여, Reference와 오브젝트를 측정 시, PMM에서 발생하는 오차 요인들을 모두 소거할 수 있도록 구성하였으며, 오브젝트에 GMR 특성을 유발시키는 구조를 갖는 단백질 칩을 배치하여 바이오센서를 구현한 것을 특징으로 한다.

- [0037] 본 발명의 실시예 위상감지 GMR 바이오센서 장치에 의하면 GMR(Guided mode resonance) 특성이 유도되는 격자구조를 갖는 단백질 칩(protein chip), 즉 GMR 단백질 칩을 투과한 빔은 편광 상태에 따라 2개의 누출모드에 의해 TM(Transverse Magnetic), TE(Transverse Electric) mode에서 공명(resonance) 현상에 의한 예리한 피크가 발생한다.
- [0038] 그리고, 본 발명에서 제안된 바이오센서 장치와 알고리즘을 이용하여 분광편광위상정보(Δ_k)를 획득하면, 파수와 분광편광위상정보를 좌표로 하여 표현된 그래프 상에서 PWV(Peak Wavelength value)가 발생하는 위치에 대응되는 위치에서 급격한 phase curve가 관측되는 것을 확인할 수 있다.
- [0039] 즉, 본 발명에 따르면 특정 생체 분자 반응이 발생되면 생물층의 두께 및 굴절률의 변화로 인해 분광편광위상의 변화가 발생되는데, 이를 제안된 시스템을 이용하여 분광편광위상정보(Δ_k)를 실시간 검출 및 모니터링하기 위한 바이오센서 장치이다.
- [0040] 본 발명의 실시예에 따른 실시예 위상감지 GMR 바이오센서장치는 기계적 회전부나 전기적인 변조 소자를 이용하지 않으며, 오직 하나의 간섭분광 데이터만을 통해 다과장에 대한 정보를 갖는 분광편광위상정보(Δ_k)를 실시간으로 측정할 수 있다.
- [0041] 도 3에 도시된 바와 같이 본 발명의 실시예에 따른 실시예 위상감지 GMR 바이오센서장치는 일체형 편광변조모듈(160)을 포함하는 스냅샷 분광편광계와 GMR 단백질 칩(170)을 결합시켜 특정 생체분자 반응에 따라 발생하는 분광편광위상정보(Δ_k)를 검출하는 것이다.
- [0042] 보다 구체적으로 상기 GMR 단백질 칩(170)은 광 경로상 상기 일체형 편광변조모듈(160, PMM)의 후방에 배치되는 것이 바람직하며, 상기 GMR 단백질 칩(170)의 광 경로상 후방에는 제2 선형편광자(180)가 배치된다.
- [0043] 또한 본 발명의 스냅샷 분광편광계는 광원(110)에서 조사된 광을 광 파이버(120)로 전달하여 콜리메이팅 렌즈(130, Collimating lens)에서 평행광으로 변환시키고, 이 평행광은 제1 선형편광자(140, 1st Linear Polarizer)에서 45° 방향으로 선형 편광되며, 조리개(150, Iris)를 통과하여 선형 편광의 빔 크기가 조절된 상태에서 상기 일체형 편광변조모듈(160)로 입사되도록 구성된다.
- [0044] 상기 광원(110)은 기본적으로 백색 광원(white light source)을 사용하며, GMR 바이오 칩의 광학적 특성에 의한 PWV가 감지되는 다른 광원을 선택적으로 사용하는 것도 가능하다.
- [0045] 도면상에 도시된 바와 같이 상기 일체형 편광변조모듈(160, PMM, Polarization Modulation Module)은 편광 상태를 변조하고 고주파 분광간섭 신호를 획득할 수 있도록 비편광 빔 스플리터(161, Non-Polarizing Beam Splitter)를 포함하되, 비편광 빔 스플리터의 빔 투과 경로상에 놓인 측면에 PMM 제1 선형편광자(162, PMM 1st Linear Polarizer)와 PMM 제1 미러(163, PMM 1st Mirror)를 배치시키고, 상기 측면과 직각을 이루는 빔 반사 경로상에 놓인 측면에는 PMM 제2 선형편광자(164, PMM 2nd Linear Polarizer)와 PMM 제2 미러(165, PMM 2nd Mirror)를 배치시켜, 두 경로의 광 경로 길이차이가 발생되도록 상기 광학소자들을 일체형으로 부착 고정시킨 것이다.
- [0046] 마이켈슨 간섭계에 기초한 상기 일체형 편광변조모듈(160)은, 두 경로의 광경로 길이 차이를 발생시킴으로써 고주파 간섭신호를 생성하는 구성요소로서 바람직하게는 상기 일체형 편광변조모듈(160)의 상기 비편광 빔 스플리터(161)와 상기 PMM 제1 미러(163) 사이의 간격이나, 상기 비편광 빔 스플리터(161)와 상기 PMM 제2 미러(165) 사이의 간격은 20~60um로 유지시킨다.
- [0047] 또한 상기 일체형 편광변조모듈(160)의 비편광 빔 스플리터(161)는 입사된 복합광을 분리하여, 두 경로 상에 배치된 상기 PMM 제1 선형편광자(162)와 상기 PMM 제2 선형편광자(164)에 의해 각각 S편광, P편광으로 변조된다.
- [0048] 이와 같이 편광 상태가 변조된 두 빔은 각 경로에 고정된 상기 PMM 제1 미러(163)와 상기 PMM 제2 미러(165)에 의해 비편광 빔 스플리터(161)중앙부로 다시 반사된다.
- [0049] 다음으로 일체형 편광변조모듈(160)을 통과하여 편광 상태가 변조된 빔은 GMR 단백질 칩의 광학적 특성으로 인해 TM(Transverse Magnetic), TE(Transverse Electric) 모드의 PWV 주변부에서 공진에 의한 급격한 phase curve를 발생시키고, GMR 바이오 칩에 의해 변화된 P파와 S파의 위상 정보는 spectral carrier frequency에 인가되며, 45° 방향으로 선형 편광시키는 제2 선형편광자(180)를 통과하여 편광 상태의 상이성이 조정됨으로써 고주파 간섭 신호가 발생된다.

[0050] 본 발명에서 GMR 단백질 칩 후방에 적용되는 제2 선형편광자(2nd Linear Polarizer)(180)는 편광 상태를 조정하여 간섭을 발생시키기 위한 목적도 있지만, 간섭신호의 콘트라스트(Contrast)를 향상시키기 위한 중요한 요소로 사용된다.

[0051] 본 발명의 스냅샷 분광편광계를 구성하는 모든 광학계를 지난 편광간섭과는 단일 분광 채널(Single Spectrum Channel)을 통해 단일 분광 센싱 모듈(Single Spectrum Sensing Module)(미도시)로 입사된다. 이때 단일 분광 센싱 모듈은 센서어레이 타입의 분광기일 수 있다.

[0052] 도 4는 본 발명에서 적용되는 GMR 단백질 칩의 일 실시예로서 (a)는 GMR 단백질 칩의 구성을 사시도로 나타낸 것이며, (b)는 GMR 단백질 칩을 평면에서 촬영하여 일방향으로 형성된 격자 구조를 보여주는 것이고, (c)는 GMR 단백질 칩의 단면을 촬영하여 격자 구조의 단면을 보여주는 것이다.

[0053] 도 4 (a) 나타난 바와 같이 본 발명에 적용된 GMR 단백질 칩의 일 실시예는 격자 형상을 갖는 기판을 중심으로 하면에 유리가, 격자의 볼록면에는 고굴절율의 박막이 형성되어 항체가 부착될 수 있도록 구성된 것이나, GMR 단백질 칩의 구성은 앞서 소개한 바 있는 한국등록특허 제899811호에서 제시된 바와 같은 여러 형태나 재질의 GMR 단백질 칩이 적용될 수 있다.

[0054] 이하에서는 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치가 GMR 단백질 칩의 광학적 특성에 의해 발생하는 phase curve에 대한 정보, 즉 분광편광위상정보(Δ_k)를 측정해내는 과정을 수학적 수식으로 표현하고자 한다.

[0055] PMM(160)에서 편광이 변조된 빔이 분광기로 입사할 때, 획득되는 간섭신호는 아래의 수학적 식(1)로 표현될 수 있다.

$$I(k) = (E_p(k) + E_s(k)) + (E_p(k) + E_s(k))^* \quad (1)$$

$$= |E_p(k)|^2 + |E_s(k)|^2 + 2\gamma |E_p(k)| |E_s(k)| \cos[\Phi(k)] \quad (2)$$

[0058] 여기서, k는 파수(wavenumber)로 $2\pi/\lambda$ 이고, I(k)는 간섭계로부터 획득되는 간섭신호의 빛의 세기를 의미하며, λ 는 파장이다. $E_p(k)$ 는 BS(161)를 투과하고 미러(162)에서 반사되어 진행하는 P편광 빔을, $E_s(k)$ 는 BS(161)와 미러(163)에서 반사되어 진행하는 S편광 빔을 의미한다. 는 간섭광의 가시도 함수로써, 를 로 나누어줌으로써, 계산된다. PMM(160), 즉 일체형 편광 간섭계를 통해 단일 분광기로부터 획득된 파동의 위상정보만을 고려하면, 다음 식(3)으로 표현할 수 있다.

$$\Phi(k) = 2kz_0 + [\xi(k) - \eta(k)] \quad (3)$$

[0060] 위의 식(3)은 본 발명의 GMR 단백질 칩(170)과 같은 측정 오브젝트가 없이 기준시료로 공기를 측정했을 때, 분광기로부터 측정되는 분광간섭 신호의 위상정보이다. Z_0 은 $Z_p - Z_s$ 로써, 일체형 편광간섭계 내에서 P편광 된 빔과 S편광 된 빔의 광 경로 길이 차이를 나타낸다. 와 는 각각 P파와 S파의 광파 위상을 의미한다.

[0061] 본 발명에서 제안된 시스템은 스냅샷 측정방식으로써, 기준(reference) 측정치를 필요로 하는데, GMR 단백질 칩에 기관으로 부착된 기본 glass 표면을 측정하고, GMR 단백질 칩을 순차적으로 측정하여 차감함으로써, GMR에 의해서만 발생하는 분광편광위상정보(Δ_k)를 실시간으로 측정해낼 수 있다. 기관으로 부착된 기본 glass 표면(reference)을 측정한 분광간섭 신호의 위상 정보는 다음의 수학적 식 (4)으로 표현된다.

$$I(k)^{ref} = |E_p(k)|^2 + |E_s(k)|^2 + 2\gamma |E_p(k)| |E_s(k)| \cos[\Phi^{ref}(k)]$$

$$\text{여기서, } \Phi^{ref}(k) = 2kz_0 + [\xi(k) - \eta(k)] + [\delta_{p:g} - \delta_{s:g}] \quad (4)$$

[0063] 스펙트럼 위상 함수 $\Phi^{ref}(k)$ 는 스펙트럼 도메인에 적용되는 푸리에 변환 기법이나 다이렉트 위상 계산법을 이용하여 도출 가능하다.

[0064] 본 발명의 일체형 편광변조모듈의 후방에 놓인 오브젝트, 즉 GMR 단백질 칩(170)에 의해 변화된 분광간섭 신호는 다음의 수학적 식 (5)로 표현된다.

$$I(k)^{obj} = |E_p(k)|^2 + |E_s(k)|^2 + 2 \gamma |E_p(k)| |E_s(k)| \cos[\Phi^{obj}(k)]$$

$$\text{여기서, } \Phi^{obj}(k) = 2kz_0 + [\xi(k) - \eta(k)] + [\delta_{p:gmr} - \delta_{s:gmr}] \quad (5)$$

오브젝트인 GMR 단백질 칩(170)에 의해 발생하는 P파와 S파의 위상 차, $\Delta_{gmr}(k)$ 는 다음의 수학적 식 (6)과 같이, $\Phi^{obj}(k)$ 에서 $\Phi^{ref}(k)$ 를 차감하여 계산해 낼 수 있다.

$$\Delta_{gmr}(k) = [\delta_{p:gmr}(k) - \delta_{s:gmr}(k)] - [\delta_{p:g}(k) - \delta_{s:g}(k)] = \Phi^{obj}(k) - \Phi^{ref}(k) \quad (6)$$

스펙트럼 위상 함수 $\Phi^{ref}(k)$, $\Phi^{obj}(k)$ 는 전술한 푸리에 변환 기법 등으로 도출할 수 있고, 결과적으로 이를 계산하여 $\Delta_{gmr}(k)$ 를 추출하는 과정이 수행된다.

도 5 내지 도 7에 보인 실험 결과는 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치 및 센싱 방법의 적용 결과를 보여주는 것으로서, 앞서 도 4로 소개한 GMR 바이오 칩을 오브젝트로 하여 실험한 결과이다. 도 4에 나타난 바와 같이 기판의 굴절률은 1.53, 기판 하부 유리의 굴절률은 1.5, 기판 격자 볼록면의 고굴절률 박막은 굴절률은 2.05인 경우에 대하여 실험하였으며, 격자의 크기는 도면에 나타난 바와 같다.

도 5는 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치를 이용하여 분광 센싱 모듈에서 측정되는 간섭 스펙트럼 데이터와 일반적인 측정방법인 P파(90°)를 GMR 단백질 칩에 직접 입사하였을 시 단일 분광 모듈로부터 획득되는 PWV 측정결과이다.

도 5의 파란 실선과, 주황 실선은 각각 유리판을 대상으로 한 reference와 오브젝트인 GMR 단백질 칩(170)의 표면을 측정했을 경우, 단일 분광 센싱 모듈에서 측정되는 간섭 스펙트럼 데이터이고, 검은 점선은 일반적인 GMR 측정방법으로써, 로 편광된 빔을 GMR에 수직입사 했을 시, 발생하는 PWV에 대한 정보이다. 검은 점선으로 나타낸 PWV 곡선을 살펴보면 파장 671nm 위치에서 최저점이 나타나고 파장 678nm 위치 근방에서 다음 최저점이 나타나는 것을 확인할 수 있으며, 파장 671nm 위치의 커브는 TE(Transverse Electric) 모드의 공진에 의한 것이고, 파장 678nm 위치의 파형은 TM(Transverse Magnetic) 모드의 공진에 의한 것임을 알 수 있다. 그리고 FWHM(Full Width at Half Maximum) 기준으로 공진점을 특정하기에는 이 경우 TM(Transverse Magnetic) 모드에 의한 파장 678nm 위치의 커브가 적합함을 알 수 있다.

즉, 측정 결과를 통해 종래의 PWV 감지 기술에 의하면 678nm에서 TM mode에 의한 FWHM(Full Width at Half Maximum) 2.5nm 수준의 공진 피크가 검출됨을 확인할 수 있다. 그러나, 2.5nm 수준의 공진 피크는 그 폭이 너무 좁고, 해당 파장에 대응되는 빔 세기의 변화 폭도 작아, PWV 곡선의 데이터로부터 PWV 공진값을 특정하는 것이 어렵다는 문제가 있으며, 특히 분광 모듈이나 분광기의 고분해능을 요구한다는 단점이 있다. 예를 들어 1nm 이하 수준의 공진 피크를 갖는 경우에 분광기의 분해능이 1nm 이상이라면 PWV가 감지되지 않는 문제가 발생된다.

한편 편광간섭파가 오브젝트인 단백질 칩(170)에 수직입사 될 때, 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치로 측정된 주황 실선을 통해서도 동일파장에서 공진에 의한 간섭신호 세기의 저하 현상이 관측됨을 알 수 있다.

다음으로 도 6은 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치를 이용하여 획득된 분광간섭 신호와 이를 위상 측정 알고리즘을 통해 추출한 분광편광위상정보(Δ_k)를 나타낸 것이다.

도 6 (a)의 파란 실선과 붉은 점선은 각각 reference와 오브젝트인 GMR 단백질 칩(170)을 측정하여 획득된 분광 간섭신호이고, 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 장치의 위상 측정 알고리즘을 이용하여 분광편광위상 정보를 획득시 (b)에서 확인되는 바와 같이 PWV가 발생하는 주변부에 P파와 S파의 위상차, 즉 peak를 나타내는 phase curve가 관측됨을 알 수 있다.

도 6은 앞서 보인 도 5와는 달리 x축을 파장이 아닌 파수(wavenumber)로 나타낸 것이므로, 앞서 도 5의 TM 모드에 의한 공진 커브가 TE 모드에 의한 공진 커브보다 먼저 나타나며, 분광편광위상정보와 파수 그래프 상에서 2개의 Peak 형태를 갖는 Phase Curve가 검출됨을 알 수 있다.

그리고 Phase Curve의 분광편광위상정보 최저값과 최대값의 중간 위치(파수 9.257은 파장 678.74nm에 대응됨)로 특정하여 일정 굴절률을 갖는 GMR 단백질 칩을 오브젝트로 놓는 경우의 공진 특성을 특정할 수 있다.

상기 실시예에서는 바람직한 실시예로서 Phase Curve의 분광편광위상정보 최저값과 최대값의 중간 위치의 파수

(과장)로 특징하는 경우를 설명하였으나, Phase Curve의 어느 점이든 굴절률의 변화에 따른 분광편광위상정보의 변화가 크게 나타나는 점이라면 선택이 가능하고, 이 점을 기준으로 GMR 단백질 칩의 항체와 항원이 결합되어 굴절률이 변경되는 경우의 분광편광위상정보의 이동(Shift)을 검출함으로써 바이오 센서로서 작동하게 된다.

- [0079] 도 6의 (b) 그래프에서 알 수 있듯이, Phase Curve상 최고점인 파수 9.279일 때의 분광편광위상정보 값이 2.711, Phase Curve상 최고점인 파수 9.239일 때의 분광편광위상정보 값이 -15.82로서 최고점과 최저점 사이의 분광편광위상정보 값의 차이는 18.5° 에 달한다.
- [0080] 따라서, 앞서 도 5에서 보인 협범위의 PWV 공진피크에 비해 그래프 상에서 공진을 나타내는 분광편광위상정보 값을 특정하기가 매우 용이해진다는 것을 알 수 있다.
- [0081] 도 7은 본 발명의 실시예에 따른 특정 굴절률 변경에 따른 분광간섭신호 및 분광편광위상의 변화를 나타내는 도면이다. 보다 구체적으로 도 7은 오브젝트인 GMR 단백질 칩을 냉장시켜 격자 볼록면에 놓인 고굴절률 박막의 굴절률을 변화시켜 가면서 측정한 Phase Curve이다.
- [0082] 도면에서 알 수 있듯이 굴절률의 변화에 따른 PWV 변화 폭 대비, 분광편광위상 값의 변화 정도가 현격하여, 본 발명에서와 같이 분광편광위상값으로 GMR 단백질 칩의 굴절률 변화를 감지하는 방법이 측정 정밀도를 현격히 높일 수 있다는 점을 확인할 수 있다.
- [0083] 또한 도 6에서와 마찬가지로 TM 모드의 Phase Curve와 TE 모드의 Phase Curve가 모두 나타나지만, 도 7의 경우에는 분광편광위상정보의 최저점과 최고점은 TE 모드에서 나타나므로 TE 모드 Phase Curve 상의 일점을 기준으로 하여 센싱이 수행될 수도 있다.
- [0084] 다음으로 도 8은 본 발명의 실시예에 따른 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 센싱 방법을 설명하기 위한 전체 흐름도이다.
- [0085] 도 8을 참조하면, 본 발명의 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 센싱 방법은 광원에 의해 제공된 광이 평행광으로 변환되고, 이어서 선형 편광되어 선형 편광된 빔이 되는 과정으로부터 시작된다.(S210)
- [0086] 이때 광원은 백색 광원(white light source)일 수 있으며, GMR 단백질 칩의 광학적 특성에 의한 PWV가 감지되는 다른 광원이 선택적으로 적용 가능하며, 상기 선형 편광된 빔의 크기는 조절될 수 있다.
- [0087] 이어 상기 선형 편광된 빔이 비편광 스플리터에 의해 투과된 변조경로의 빔과 반사된 변조경로의 빔으로 나뉜다.(S220)
- [0088] 상기 투과된 변조경로의 빔은 선형 편광되고 반사되어 비편광 스플리터로 재입사되며(S230), 상기 반사된 변조경로의 빔은 선형 편광되고 반사되어 비편광 스플리터로 재입사된다.(S240)
- [0089] 상기 재입사된 2개의 빔은 일체형 편광변조모듈로부터 출사되어 GMR 단백질 칩으로 입사된다.(S250)
- [0090] 다음으로 상기 GMR 단백질 칩을 지나는 빔은 선형 편광되고(S260), 상기 선형 편광을 통해 발생한 간섭 신호는 싱글 스펙트럼 채널로 전달된다.(S270)
- [0091] 마지막으로 상기 단일 분광 채널로 전달된 간섭신호를 단일 분광 센싱 모듈로 입사시켜 신호로 획득한 후 분광 편광위상정보를 산출해 낸다. (S280)
- [0092] 그리고 상기 분광편광위상정보를 산출해 내는 단계는 도9의 본 발명의 실시예에 따른 실시간 위상감지 GMR 바이오센서 센싱 방법 중 단일 분광모듈의 간섭신호로부터 분광편광위상정보를 산출해 내는 방법을 설명하기 위한 흐름도를 통해 보다 구체화된다.
- [0093] 즉 상기 단일 분광 센싱 모듈에서 획득된 간섭신호를 푸리에 변환하고(S281), 다음으로 주파수 도메인에서 DC성분을 제거하고(S282), 공액복소수인 AC성분만을 필터링하여 역푸리에 변환하며(S283), 다음으로 복소함수 데이터를 크기와 위상으로 분리한 후(S284), 위상 데이터로부터 분광편광위상정보를 산출(S285)하는 과정을 포함한다.
- [0094] 그리고 산출된 분광편광위상정보와 파수 그래프 상에서 Phase Curve를 검출하며(S286), Phase Curve의 분광편광 위상정보 최저값과 최대값의 중간 위치를 GMR 단백질 칩의 특정 굴절률에 대한 공진점으로 특징하는 단계(S287)를 포함한다.
- [0095] 상기 실시예에서는 Phase Curve의 분광편광위상정보 최저값과 최대값의 중간 위치를 특정하여 센싱을 수행하는 경우를 기재하였으나, 이는 바람직한 실시예의 일 예일뿐, Phase Curve 상의 어느 점이든 센싱을 수행하는 기준

점으로 채택이 될 수 있음은 물론이다.

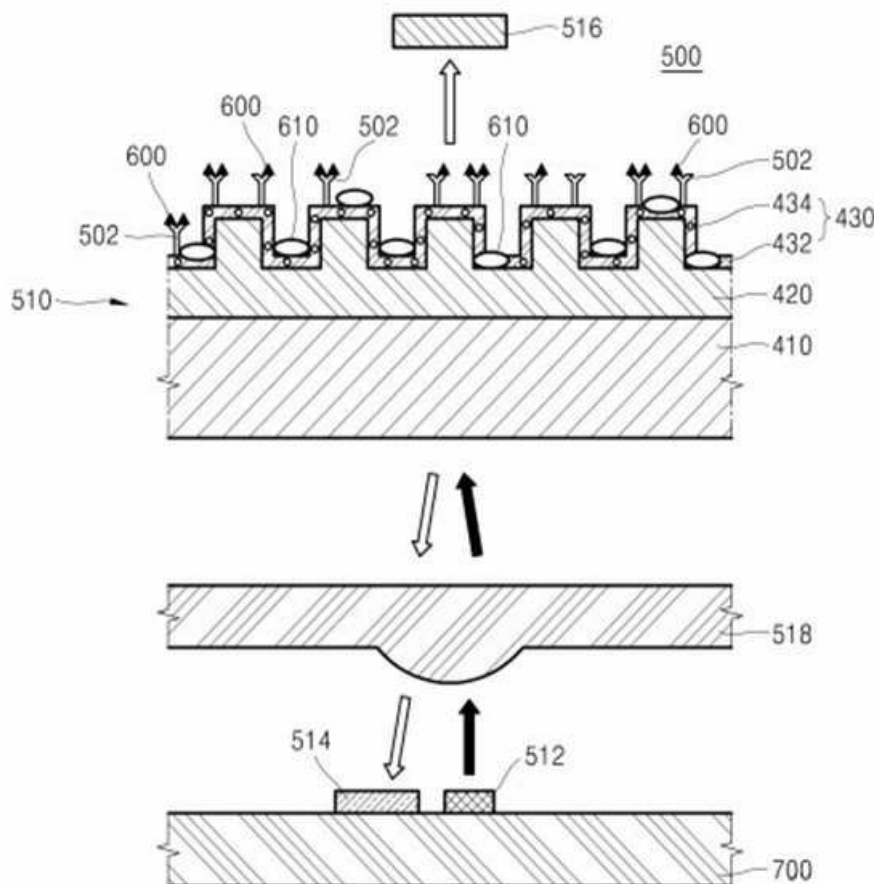
[0096] 이상에서는 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 도시하고 설명하였지만, 본 발명은 상술한 특정의 실시예에 한정되지 아니하며, 청구범위에서 청구하는 본 발명의 요지를 벗어남이 없이 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진자에 의해 다양한 변형실시가 가능한 것은 물론이고, 이러한 변형 실시예들은 본 발명의 기술적 사상이나 전망으로부터 개별적으로 이해되어져서는 안될 것이다.

부호의 설명

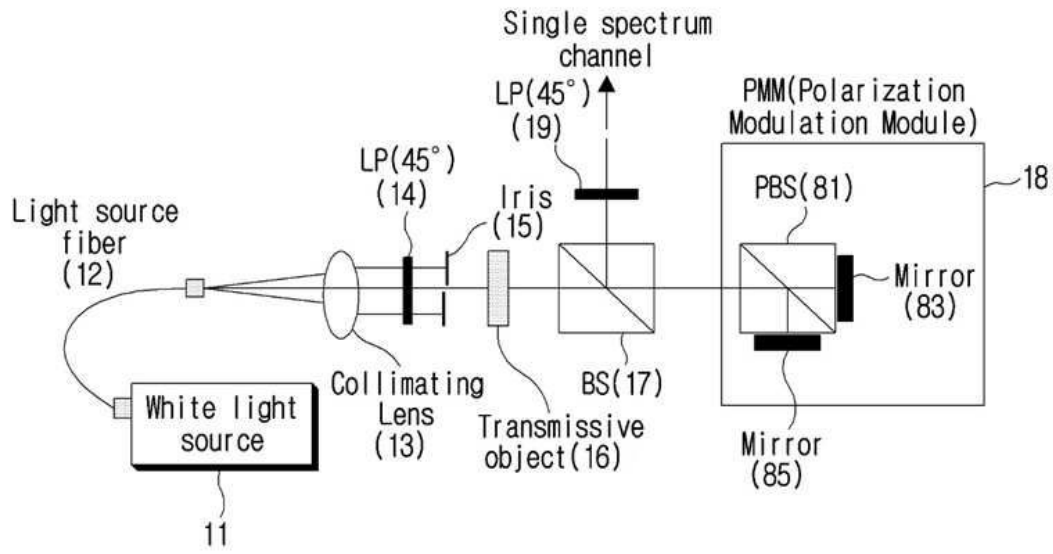
[0097]	110 : 광원	120 : 광 파이버
	130 : 콜리메이팅 렌즈	140 : 제1 선형편광자
	150 : 조리개	160 : 편광변조모듈(BMM)
	161 : 비편광 빔 스플리터	162 : BMM 제1 선형편광자
	163 : BMM 제1 거울	164 : BMM 제2 선형편광자
	165 : BMM 제2 거울	170 : GMR 단백질 칩
	180 : 제2 선형편광자	

도면

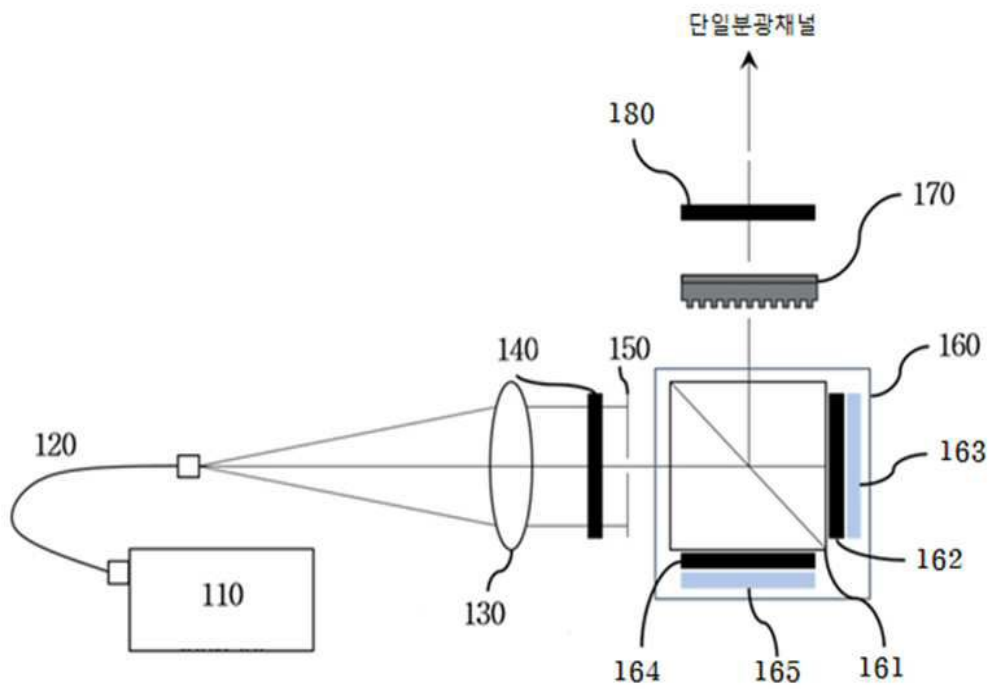
도면1



도면2

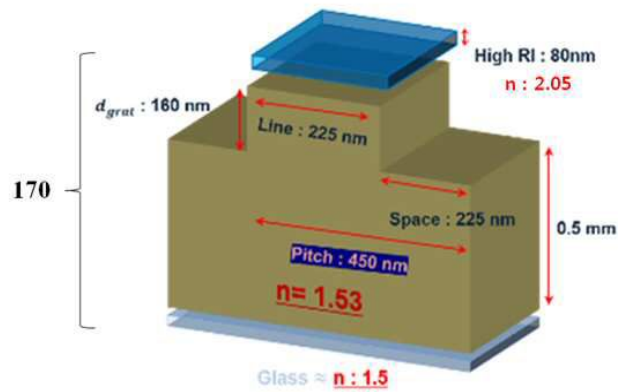


도면3

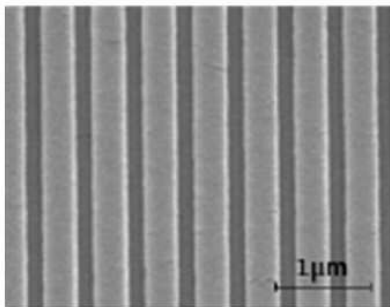


도면4

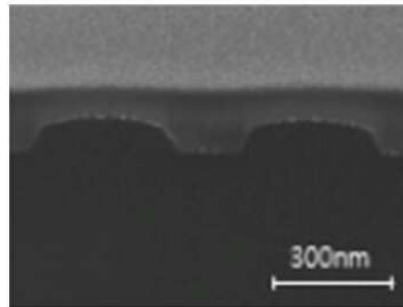
(a)



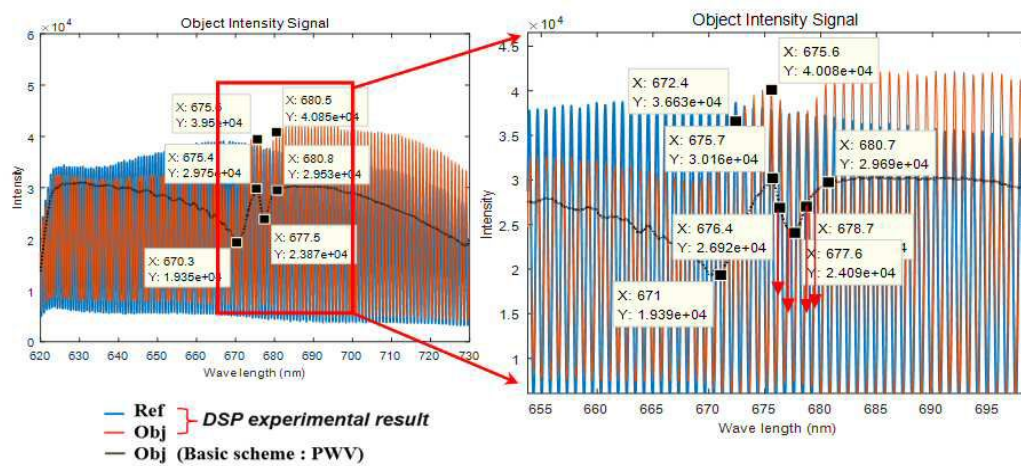
(b)



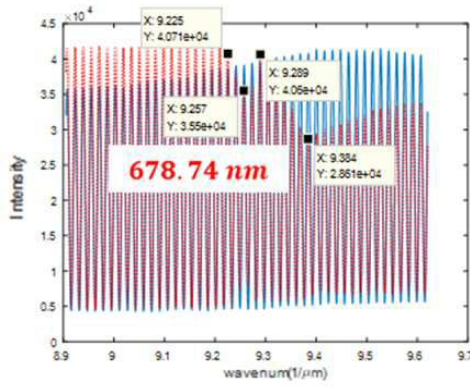
(c)



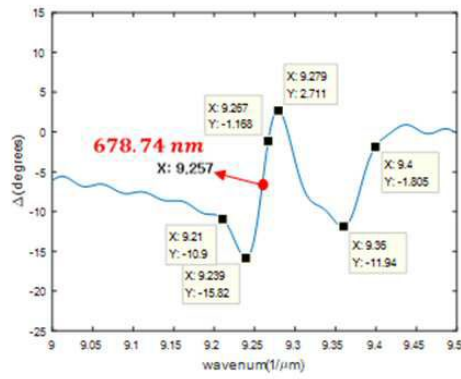
도면5



도면6

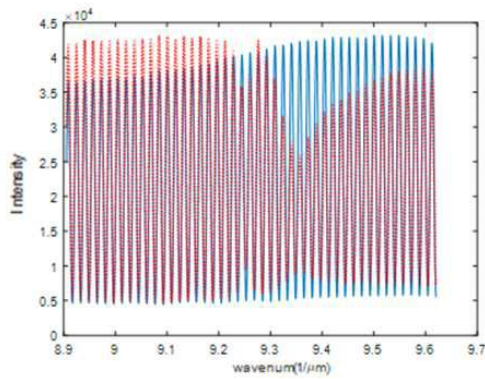


(a) Raw Interference signal

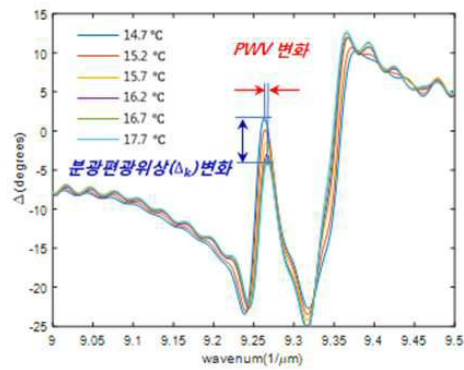


(b) PWV에서 측정된 분광편광위상정보(Δk)

도면7

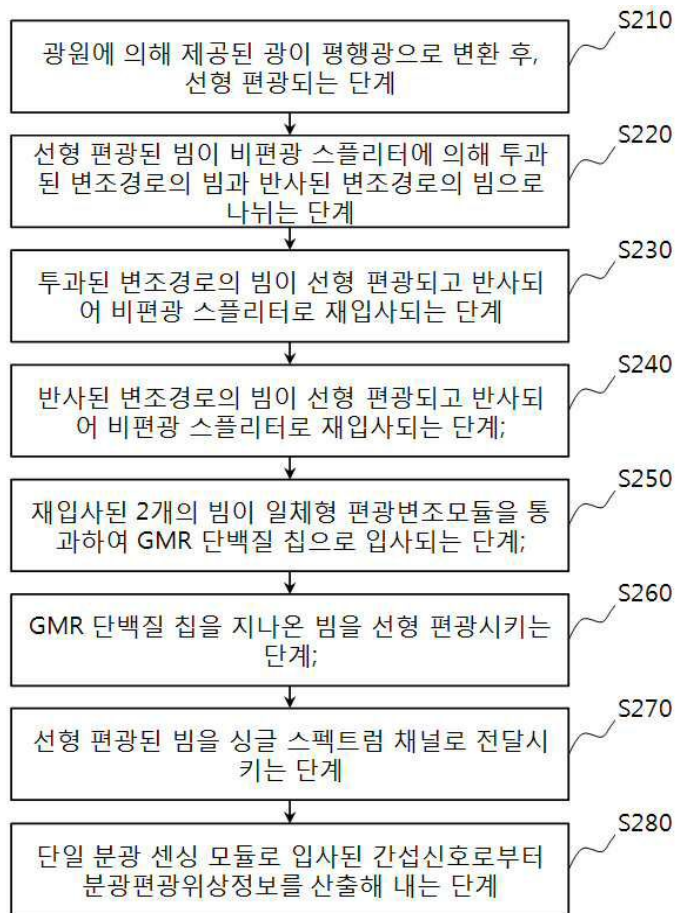


(a) Raw Interference signal

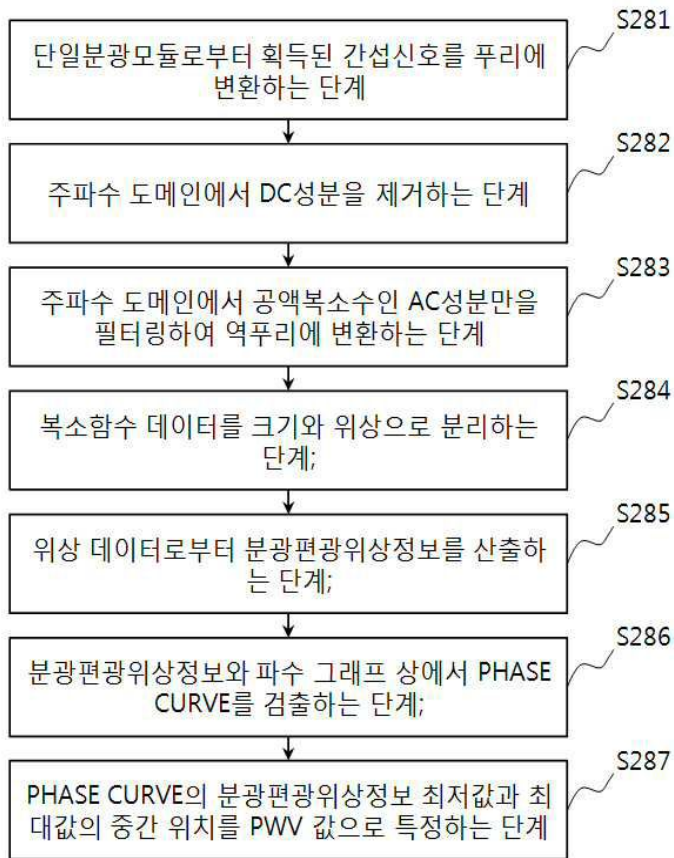


(b) 굴절률 변화에 따른 분광편광위상 변화

도면8



도면9



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 11

【변경전】

제1항에 있어서,

상기 (g) 단계에 이어

상기 단일 분광 채널로 전달된 간섭신호를 단일 분광 센싱 모듈로 입사시켜 신호로 획득한 후 분광편광위상정보를 산출해 내는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서의 센싱 방법

【변경후】

제9항에 있어서,

(h) 상기 (g) 단계에 이어

상기 단일 분광 채널로 전달된 간섭신호를 단일 분광 센싱 모듈로 입사시켜 신호로 획득한 후 분광편광위상정보를 산출해 내는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서의 센싱 방법

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 10

【변경전】

제1항에 있어서,

상기 (a) 단계는 선형 편광된 빔의 크기를 조절하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서의 센싱 방법

【변경후】

제9항에 있어서,

상기 (a) 단계는 선형 편광된 빔의 크기를 조절하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 실시간 위상감지 GMR 바이오센서의 센싱 방법