



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0010770  
(43) 공개일자 2020년01월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 23/223 (2018.01) G01N 33/68 (2006.01)  
H01S 3/11 (2006.01) H01S 3/16 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
G01N 23/223 (2013.01)  
G01N 33/68 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0085250  
(22) 출원일자 2018년07월23일  
심사청구일자 2018년07월23일

(71) 출원인  
광주과학기술원  
광주광역시 북구 첨단과기로 123 (오룡동)

(72) 발명자  
고도경  
광주광역시 북구 첨단과기로 123 (오룡동) 광주과  
학기술원 물리광과학과

노도영  
광주광역시 북구 첨단과기로 123 (오룡동) 광주과  
학기술원 물리광과학과

손준곤  
광주광역시 북구 첨단과기로 123 (오룡동) 광주과  
학기술원 물리광과학과

(74) 대리인  
한상수

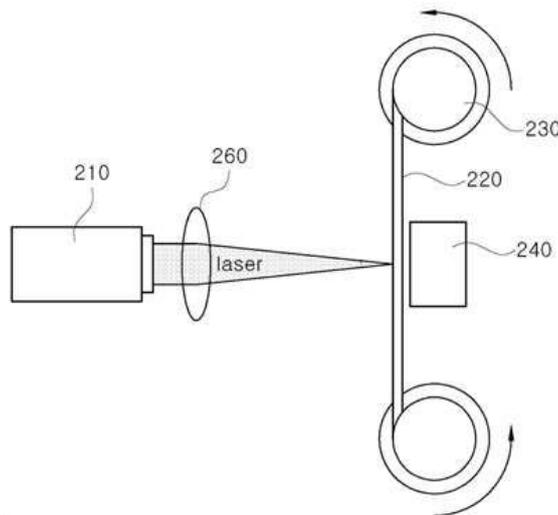
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치

(57) 요약

본 발명의 일 실시예는 레이저 광원; 상기 레이저 광원으로부터 레이저가 입사되는 시료 테이프; 상기 시료 테이프를 연속적으로 공급하는 공급장치; 및 상기 시료 테이프를 사이에 두고 상기 레이저 광원과 대향하여 배치되는 측정장치를 포함하고, 상기 시료 테이프는, 상기 레이저 광원으로부터 레이저가 입사되면 엑스선을 방출하는 테이프 형태의 레이저 타겟층; 및 상기 레이저 타겟층의 상기 레이저 입사면의 이면에 도포된 표적 단백질 층을 포함하며, 상기 측정장치는 상기 레이저 타겟층이 방출하는 엑스선이 상기 표적 단백질 층에 입사됨으로써 상기 표적 단백질 층이 방출하는 엑스선을 측정하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치를 제공하여 표적 단백질 분석에 있어서 측정 효율을 높이고, 펄스 형태의 엑스선 광원을 이용하여 시료 단백질의 시간 분해를 관찰하는 것이 가능한 효과가 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

*H01S 3/11* (2013.01)

*H01S 3/1643* (2013.01)

*G01N 2223/076* (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711058939(NN19350)

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 방사선기기핵심기술개발

연구과제명 극초단 복합방사선원 실용화 응용기술개발: 신약 후보물질 스크리닝 기술

기여율 70/100

주관기관 광주과학기술원

연구기간 2017.08.01 ~ 2018.07.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711059875(GF01930)

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 한-중 산학연 대형공동연구

연구과제명 레이저 유도 X-선 분광기법 및 바이오 영상 기초기술 개발

기여율 15/100

주관기관 광주과학기술원

연구기간 2017.10.01 ~ 2018.09.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711065992(NN20280)

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 이공학분야

연구과제명 극미세 초고속 X-선 과학 연구센터

기여율 15/100

주관기관 광주과학기술원

연구기간 2018.03.01 ~ 2019.02.28

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

레이저 광원;

상기 레이저 광원으로부터 레이저가 입사되는 시료 테이프;

상기 시료 테이프를 연속적으로 공급하는 공급장치; 및

상기 시료 테이프를 사이에 두고 상기 레이저 광원과 대향하여 배치되는 측정장치를 포함하고,

상기 시료 테이프는,

상기 레이저 광원으로부터 레이저가 입사되면 엑스선을 방출하는 테이프 형태의 레이저 타겟층; 및

상기 레이저 타겟층의 상기 레이저 입사면의 이면에 도포된 표적 단백질 층을 포함하며,

상기 측정장치는 상기 레이저 타겟층이 방출하는 엑스선이 상기 표적 단백질 층에 입사됨으로써 상기 표적 단백질 층이 방출하는 엑스선을 측정하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 레이저 광원은 갈륨-비소 반도체 레이저, YAG 레이저 및 티타늄 사파이어 레이저중 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

#### 청구항 3

제1항에 있어서,

상기 레이저 펄스 에너지는  $10^{14}$  내지  $10^{15}$  W/cm<sup>2</sup>의 값을 갖는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 레이저 타겟층은 구리, 철, 알루미늄, 스테인리스 스틸 및 이들의 화합물 중에서 선택된 어느 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

#### 청구항 5

제1항에 있어서,

상기 레이저 타겟층은 5 내지 30 $\mu$ m의 두께를 가지는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 표적 단백질 층은 셀레노 펩타이드를 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

#### 청구항 7

제1항에 있어서,

상기 공급장치는 롤투롤(roll-to-roll) 또는 컨베이어를 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

상기 시료 테이프는 상기 레이저 타겟층과 상기 표적 단백질 층 사이에 점착층을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

**청구항 9**

제1항에 있어서,

상기 레이저 광원과 상기 시료 테이프 사이에 2차 엑스선 발생 소자를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

**청구항 10**

제9항에 있어서,

상기 2차 엑스선 발생 소자는 타원 또는 구면의 형태에 상기 레이저가 입사되는 구멍을 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

**청구항 11**

제9항에 있어서,

상기 2차 엑스선 발생 소자는 크리스탈 구조의 TLAP(Thalium Acid Pthalate) 또는 SiO<sub>2</sub>를 포함하고, 상기 레이저 타겟층에서 방출되는 엑스선 중 상기 레이저 광원 방향으로 방출되는 엑스선을 반사시켜 다시 상기 시료 테이프 방향으로 보내는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

**청구항 12**

제9항에 있어서,

상기 2차 엑스선 발생 소자는 상기 레이저 타겟층과 동일한 소재의 금속을 포함하고, 상기 레이저 타겟층에서 방출되는 엑스선 중 상기 레이저 광원 방향으로 방출되는 엑스선을 받아 다시 상기 시료 테이프 방향으로 엑스선을 방출하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

**청구항 13**

제1항에 있어서,

상기 측정장치는 상기 표적 단백질 층과 밀착되어 배치되는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

**청구항 14**

제1항에 있어서,

상기 레이저 타겟층에서 방출되는 엑스선 광원으로부터 상기 측정장치까지의 거리는 1mm이하인 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치.

**청구항 15**

레이저가 입사되면 엑스선을 방출하는 테이프 형태의 박막에 표적 단백질을 코팅하여 시료 테이프를 제작하는 단계;

상기 시료 테이프를 롤투롤(roll-to-roll)방식의 공급장치로 연속적으로 공급하는 단계;

상기 연속적으로 공급되는 시료 테이프에 레이저를 조사하여 상기 박막을 통해 엑스선을 방출하는 단계; 및

상기 방출된 엑스선이 상기 표적 단백질에 입사됨으로써 상기 표적 단백질이 방출하는 엑스선을 검출하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치에 관한 것으로, 보다 상세하게는 레이저 타겟 후면에 표적 단백질을 도포함으로써 광원과 시료, 측정장치간 거리를 짧게 하여 측정효율을 높일 수 있는 표적 단백질 추적 장치에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 사람의 몸을 구성하는 피부, 근육, 인체의 조직, 머리카락 등 많은 부분은 단백질로 이뤄져 있다. 이러한 단백질을 구성하는 작은 단위를 아미노산이라고 하며, 아미노산이 2~50개 정도 연결되어 단백질 기능을 가진 최소단위 역할을 하는 중합체를 이루는 것을 펩타이드(Peptide)라 한다.

[0003] 최근의 신약 개발은 펩타이드 형태로 이뤄지며, 단백질 중에서 뛰어난 생리활성을 가진 최소 단위를 선별하여 신약 후보 물질을 개발한다. 이전의 펩타이드 의약품은 체내에서 표적에 도달해 약물 효과를 내기 전에 분해되어 생리효과 발현에 한계를 가졌으나, 최근 이를 해결하는 기술의 등장과 함께 다시 펩타이드 신약이 활발하게 개발되고 있다.

[0004] 이러한 펩타이드 의약품은 비만, 당뇨와 같은 대사질환에서 글로벌 제약사들이 사활을 걸고 기술 확보를 진행하고 있으며, 특정 펩타이드가 '바이오 소재'로 적용이 가능하여 물질 자체가 플랫폼 기술의 의미가 있다. 또한, 펩타이드를 이루는 아미노산은 화학적 제조, 변형이 쉬워 산업화에 다양한 응용이 가능하다.

[0005] 미토콘드리아의 칼슘 농도는 세포의 생존에 필수적인 에너지 합성, 신호전달, 미토콘드리아의 분열, 융합 등의 반응을 조절하는데, 최근의 신약 개발은 유전적 혹은 대사 질환을 위해 미토콘드리아를 타겟으로 하는 펩타이드 분자들이 개발되고 있다. 미토콘드리아 내부에서 칼슘의 유입 통로 역할을 하는 칼슘유니포터(calcium uniporter)의 N-말단 혹은 C-말단에 표적 단백질인 셀레늄-펩타이드(Se-Peptide)를 결합하여, 칼슘 농도에 변화를 주며, 금속 셀레늄의 추적을 통하여 그 작용기전을 파악할 수 있다.

[0006] 다양한 구성 물질을 갖는 생체 조직과 단백질에 결합되어 미량 존재하는 특성으로 인해, 이러한 표적 단백질의 검출은 일반적인 과장대역의 광원으로는 검출하기 힘들며, 특정한 에너지를 가진 엑스선을 이용하여 나오는 형광을 관찰하여 확인할 수 있다.

[0007] 종래기술에서 시료에 엑스선을 조사하고 발생하는 엑스선을 다시 검출하려면 엑스선 발생기와 검출기가 필요하였고, 엑스선 광원에 대하여 시준기 및 필터가 추가로 필요하였다.

[0008] 도 1은 종래기술에 따른 엑스선을 이용한 시료 분석 방법을 나타낸 것이다. 시료에 조사하는 엑스선은 엑스선 발생 장치(110)로부터 필터(120), 시준기(130)를 거쳐 시료(140)에 도달하고, 시료(140)에서 방출되는 엑스선은 엑스선 검출 장치(150)에 의해 검출된다. 시료(140)에 조사하는 엑스선과 시료에서 방출되는 엑스선을 구분할 필요가 있기 때문에 엑스선 발생 장치(110)와 엑스선 검출 장치(150)는 비스듬하게 배치되어 있고, 시료(140)와 엑스선 발생 장치(110), 시료(140)와 엑스선 검출 장치(150) 각각은 일정 거리를 확보해야 한다. 그 거리는 1cm 내외로 검출 장치의 측정 효율을 떨어뜨리는 문제가 있다.

[0009] 또한 종래기술의 엑스선 발생 장치(110)는 긴 펄스폭과 낮은 반복률을 가지고 있어, 시간적인 변화 분석에 어려움이 있다.

[0010] 그 외에 방사선 가속기의 경우 펄스 형태의 엑스선 광원을 공급하나 설비의 복잡성과 편의성에 제한적인 문제가 있어 현장 중심적인 산업 생산 개발에 적합하지 않다는 단점이 있다.

[0011] 따라서 엑스선을 이용하여 표적 단백질을 분석함에 있어서 간단한 설비를 이용하면서도 측정 효율이 높은 장치 및 측정 방법의 개발이 필요한 실정이다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

- [0012] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 상기한 문제점을 해결하기 위한 것으로, 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치를 제공하는 것이다.
- [0013] 또한 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 상기 장치를 이용한 표적 단백질 추적 방법을 제공하는 것이다.
- [0014] 더 상세하게는 고반복률을 가진 펄스형태의 광원을 이용하여, 표적 단백질을 대상으로 미세 시간 간격의 관찰이 가능하게 하는 높은 시간 분해능을 가진 개선된 분석 방법을 제공하고자 하는 것이다.
- [0015] 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 기술적 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 기술적 과제들은 아래의 기재로부터 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0016] 상기 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명의 일 실시예는 레이저 광원; 상기 레이저 광원으로부터 레이저가 입사되는 시료 테이프; 상기 시료 테이프를 연속적으로 공급하는 공급장치; 및 상기 시료 테이프를 사이에 두고 상기 레이저 광원과 대향하여 배치되는 측정장치를 포함하고, 상기 시료 테이프는, 상기 레이저 광원으로부터 레이저가 입사되면 엑스선을 방출하는 테이프 형태의 레이저 타겟층; 및 상기 레이저 타겟층의 상기 레이저 입사면의 이면에 도포된 표적 단백질 층을 포함하며, 상기 측정장치는 상기 레이저 타겟층이 방출하는 엑스선이 상기 표적 단백질 층에 입사됨으로써 상기 표적 단백질 층이 방출하는 엑스선을 측정하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치를 제공한다.
- [0017] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 레이저 광원은 갈륨-비소 반도체 레이저, YAG 레이저 및 티타늄 사파이어 레이저 중 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0018] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 레이저 펄스 에너지는  $10^{14}$  내지  $10^{15}$  W/cm<sup>2</sup>의 값을 갖는 것일 수 있다.
- [0019] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 레이저 타겟층은 구리, 철, 알루미늄, 스테인리스 스틸 및 이들의 화합물 중에서 선택된 어느 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다.
- [0020] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 레이저 타겟층은 5 내지 30 $\mu$ m의 두께를 가지는 것일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 표적 단백질 층은 셀레노 펩타이드를 포함하는 것일 수 있다.
- [0022] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 공급장치는 롤투롤(roll-to-roll) 또는 컨베이어를 포함하는 것일 수 있다.
- [0023] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 시료 테이프는 상기 레이저 타겟층과 상기 표적 단백질 층 사이에 점착층을 추가로 포함하는 것일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 레이저 광원과 상기 시료 테이프 사이에 2차 엑스선 발생 소자를 추가로 포함할 수 있다.
- [0025] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 2차 엑스선 발생 소자는 타원 또는 구면의 형태에 상기 레이저가 입사되는 구멍을 포함하는 것일 수 있다.
- [0026] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 2차 엑스선 발생 소자는 크리스탈 구조의 TLAP(Thalium Acid Pthalate) 또는 SiO<sub>2</sub>를 포함하고, 상기 레이저 타겟층에서 방출되는 엑스선 중 상기 레이저 광원 방향으로 방출되는 엑스선을 반사시켜 다시 상기 시료 테이프 방향으로 보내는 것일 수 있다.
- [0027] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 2차 엑스선 발생 소자는 상기 레이저 타겟층과 동일한 소재의 금속을 포함하고, 상기 레이저 타겟층에서 방출되는 엑스선 중 상기 레이저 광원 방향으로 방출되는 엑스선을 받아 다시 상기 시료 테이프 방향으로 엑스선을 방출하는 것일 수 있다.
- [0028] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 측정장치는 상기 표적 단백질 층과 밀착되어 배치되는 것일 수 있다.
- [0029] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 레이저 타겟층에서 방출되는 엑스선 광원으로부터 상기 측정장치까지의 거리는 1mm이하인 것일 수 있다.
- [0030] 상기 기술적 과제를 달성하기 위하여, 본 발명의 다른 실시예는 레이저가 입사되면 엑스선을 방출하는 테이프 형태의 박막에 표적 단백질을 코팅하여 시료 테이프를 제작하는 단계; 상기 시료 테이프를 롤투롤(roll-to-

roll)방식의 공급장치로 연속적으로 공급하는 단계; 상기 연속적으로 공급되는 시료 테이프에 레이저를 조사하여 상기 박막을 통해 엑스선을 방출하는 단계; 및 상기 방출된 엑스선이 상기 표적 단백질에 입사됨으로써 상기 표적 단백질이 방출하는 엑스선을 검출하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 방법을 제공한다.

**발명의 효과**

- [0031] 본 발명의 실시예에 따르면, 높은 측정 효율을 갖는 표적 단백질 추적 장치 및 방법을 제공할 수 있다.
- [0032] 또한 본 발명의 실시예에 따르면, 펄스 형태의 엑스선 광원을 이용하여 시료 단백질의 시간 분해를 관찰하는 것이 가능하다.
- [0033] 본 발명의 효과는 상기한 효과로 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 상세한 설명 또는 특허청구범위에 기재된 발명의 구성으로부터 추론 가능한 모든 효과를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

**도면의 간단한 설명**

- [0034] 도 1은 종래기술에 따른 엑스선을 이용한 시료 분석 방법을 나타낸 모식도이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치의 모식도이다.
- 도 3은 본 발명의 다른 실시예에 따른 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치의 모식도이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 시료 테이프의 단면도이다.
- 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 레이저 타겟층 표면의 SEM 사진이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0035] 이하에서는 첨부한 도면을 참조하여 본 발명을 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 따라서 여기에서 설명하는 실시예로 한정되는 것은 아니다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0036] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결(접속, 접촉, 결합)"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 부재를 사이에 두고 "간접적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다. 또한 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 구비할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0037] 본 명세서에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0038] 이하 첨부된 도면을 참고하여 본 발명의 실시예를 상세히 설명하기로 한다.
- [0039] 이하, 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치에 대하여 설명한다.
- [0040] 도 2 및 도 4를 참고하면, 본 발명의 일 실시예는 레이저 광원(210); 상기 레이저 광원(210)으로부터 레이저가 입사되는 시료 테이프(220); 상기 시료 테이프(220)를 연속적으로 공급하는 공급장치(230); 및 상기 시료 테이프(220)를 사이에 두고 상기 레이저 광원(210)과 대향하여 배치되는 측정장치(240)를 포함하고, 상기 시료 테이프(220)는, 상기 레이저 광원(210)으로부터 레이저가 입사되면 엑스선을 방출하는 테이프 형태의 레이저 타겟층(221); 및 상기 레이저 타겟층(221)의 상기 레이저 입사면의 이면에 도포된 표적 단백질 층(222)을 포함하며, 상기 측정장치(240)는 상기 레이저 타겟층(221)이 방출하는 엑스선이 상기 표적 단백질 층(222)에 입사됨으로써 상기 표적 단백질 층(222)이 방출하는 엑스선을 측정하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치를 제공한다.
- [0041] 상기 레이저 광원(210)으로부터 나온 레이저는 필요에 따라 광원 집속 광학 소자(260)을 거쳐 좁은 범위로 모아져 시료 테이프(220)에 도달할 수 있다. 시료 테이프(220)에 도달한 레이저는 시료 테이프(220)의 레이저 타겟

층(221)에서 먼저 엑스선을 유도한다. 레이저가 입사되면 레이저 타겟층(221)은 엑스선을 방출한다. 방출된 엑스선은 레이저 타겟층(221)에서 레이저 입사면의 이면에 도포된 표적 단백질 층(222)에 도달하게 되고, 표적 단백질 층(222)에서는 입사된 엑스선에 의해 궤도전자가 여기되면서 전자를 방출하게 된다. 이 전자의 방출로 생기는 궤도상의 빈 자리를 주변의 전자가 천이하면서 채울 때 측정 대상이 될 원소 고유의 엑스선이 방출된다. 측정장치(240)는 이 엑스선을 측정하게 된다.

- [0042] 즉 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 장치는 레이저 광원(210)으로부터 나온 레이저가 시료 테이블(220)의 레이저 타겟층(221)에 입사하여 레이저에 의해 유도된 엑스선을 방출하고, 이 방출된 엑스선이 다시 표적 단백질 층(222)에 입사하여 측정 대상이 될 엑스선이 방출되는 과정을 거쳐 측정장치(240)에서 측정을 하게 된다. 레이저에서 엑스선을 유도하고, 그 엑스선이 다시 표적 단백질이 엑스선을 방출하게 하는 과정이 종래 기술보다 복잡해 보일 수 있으나, 레이저 타겟층에서 방출되는 엑스선 광원에서부터 측정장치(240)에 이르는 거리가 종래 기술보다 훨씬 짧고, 따라서 측정 효율을 비약적으로 향상시킬 수 있게 된다.
- [0043] 상기 레이저 광원(210)은 갈륨-비소 반도체 레이저, YAG 레이저 및 티타늄 사파이어 레이저 중 선택된 어느 하나일 수 있다.
- [0044] 반도체 레이저는 반도체의 가전자대와 전도대 사이에 캐리어의 반전 분포를 발생시켜 전자와 정공의 재결합 발광을 이용하여 레이저를 발생시키는 것을 말한다. 여기는 pn접합의 캐리어 주입이나 전자선, 빛 등의 조사에 의한다. 반도체 레이저는 고효율 레이저로서 단일파의 안정된 발진을 유도할 수 있다. 갈륨-비소 반도체 레이저는 GaAs와 Ga<sub>1-x</sub>Al<sub>x</sub>As의 pn 헤테로 접합을 만들고, 이들의 굴절률의 차이를 이용하여 중앙의 GaAs층에 빛을 가두어 넣도록 한 레이저이다.
- [0045] YAG 레이저는 이트륨(Yttrium) 및 알루미늄(Aluminum)을 구성성분으로 하고 결정구조가 가넷(Garnet)과 비슷한 구조를 이루는 단결정(Y<sub>3</sub>Al<sub>5</sub>O<sub>12</sub>)을 레이저 매질로 이용하는 고휒력 레이저이다. 가넷은 석류석 광물로 한가지 성분이나 구조의 광물을 말하는게 아니고 비슷한 결정구조를 공유하는 규소, 알루미늄, 철, 바나듐, 게르마늄 등 다양한 원소성분을 가진 화합물의 그룹으로 아름다운 색의 결정은 보석으로 사용된다. YAG 결정도 인공 합성 보석으로 쓰이기도 한다. 이 YAG 결정에 네오디뮴(Nd)이나 어븀(Er), 이터븀(Yb) 등 다양한 희유원소를 첨가하여 강력한 고체 레이저를 만들 수 있다. YAG레이저는 두꺼운 철판을 자르거나 용접할 정도로 효율이 좋고 강력한 출력을 얻을 수 있기 때문에 고체 레이저로서 용접기나 레이저 가공 등 산업용 레이저, 레이저쇼 등 공연, 레이저 치료, 레이저 무기 등 다방면에 이용되고 있다.
- [0046] 티타늄 사파이어 레이저는 티타늄 이온으로 도핑된 사파이어의 결정체인 레이저 매체를 의미한다. 가변 파장 레이저이고 초단파 생성 능력 때문에 연구에 많이 사용된다. 800nm 근처의 파장에서 가장 효율적으로 작동한다.
- [0047] 상기 레이저 펄스 에너지는 10<sup>14</sup> 내지 10<sup>15</sup>W/cm<sup>2</sup>의 값을 갖는 것일 수 있다.
- [0048] 레이저 광원(210)의 예에는 보조 수단인 광원 집속 광학 소자(260)를 활용하여 10<sup>14</sup>W/cm<sup>2</sup>의 출력에 도달할 수 있는 펄스 레이저 혹은 펄스 형태로 스위칭이 되는 CW레이저 등이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.
- [0049] 상기 광원 집속 광학 소자(260)는 투과 형태의 렌즈이거나 반사형태의 거울 혹은 회절 형태의 Zone-plate 일 수 있다.
- [0050] 상기 레이저 타겟층(221)은 구리, 철, 알루미늄, 스테인리스 스틸 및 이들의 화합물 중에서 선택된 어느 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다. 상기 물질을 박막의 긴 띠 형태로 하여 롤러에 감아서 연속적으로 공급할 수 있으며, 금속 종류에 따라 엑스선 발생에 차이가 있을 수 있다. 특히 알루미늄을 타겟으로 이용하여 엑스선을 발생시키면 셀레늄의 고유 방출 에너지(1,379 eV)를 상회하는 엑스선을 방출할 수 있어 선택적으로 셀레늄을 검출할 수 있고, 다른 신호(noise)와의 검출 비율을 80:1 이하로 개선할 수 있다.
- [0051] 상기 레이저 타겟층(221)은 5 내지 30 $\mu$ m의 두께를 가지는 것일 수 있다. 두께가 얇을수록 레이저 타겟에서 발생된 엑스선이 표적 단백질 층(222)에 도달하기 쉬워지나, 두께가 너무 얇아지는 경우 레이저에 의해 레이저 타겟층(221)이 손상될 수 있고, 표적 단백질 층(222)까지 손상될 수 있으므로 바람직하지 않다. 5 $\mu$ m 미만의 경우 레이저에 의한 손상을 막기에 충분하지 않고, 30 $\mu$ m 초과인 경우 표적 단백질 층(222)까지의 거리가 멀어져 엑스선이 충분히 도달할 수 없으므로 바람직하지 않다.
- [0052] 상기 표적 단백질 층(222)은 셀레노 펩타이드를 포함하는 것일 수 있다. 20가지 아미노산은 중합체를 이루어 펩타이드 또는 단백질을 형성한다. 보통 소수의 아미노산이 연결된 형태를 펩타이드라 부르고 다수의 아미노산이

연결되면 단백질로 부른다. 이러한 펩타이드 및 단백질 구조에서 아미노산 간의 연결은 아미노 결합 또는 펩타이드 결합으로 이루어져 있다. 펩타이드 결합은 카르복실기와 아미노기 사이에 물이 빠져나가고 -CO-NH-형태를 이루면서 결합되는 것을 말한다.

- [0053] 셀레노 펩타이드는 셀레노시스테인 또는 셀레노메티오닌이 다른 아미노산과 펩타이드 결합을 이루면서 생성될 수 있다. 셀레노시스테인 또는 셀레노메티오닌은 황(S) 자리가 셀레늄(Se)으로 치환된 것이다. 황(S)과 셀레늄(Se)은 같은 16족 원소에 속한다.
- [0054] 셀레노시스테인 또는 셀레노메티오닌은 다른 아미노산에 비하여 드물게 존재하기 때문에 단백질을 엑스선으로 분석할 때 유용하다. 표적으로 하는 단백질에 셀레노시스테인 또는 셀레노메티오닌을 포함하는 셀레노 펩타이드를 도입하여 셀레늄(Se)을 표적삼아 정성 분석에 이용할 수 있고, 기전작용을 분석하는데도 유용하다. 또한 셀레늄(Se)은 황(S)보다 주기율표상 높은 주기를 갖고, 따라서 엑스선을 조사하였을 때 전자가 여기 또는 방출되기 쉽다.
- [0055] 셀레늄은 L-edge에서 1,379 eV의 고유 방출 에너지를 가지고 있는데, 레이저 타겟층(221)을 알루미늄(Aluminum)으로 구성하면 Al K-edge에서 방출되는 1,487 eV의 엑스선을 효과적으로 이용하여 셀레늄 펩타이드에 있는 셀레늄을 추적할 수 있으며, 단백질에서의 분포와 표적 단백질과의 결합 상태 등에 대한 정보를 확인할 수 있다.
- [0056] 상기 공급장치(230)는 롤투롤(roll-to-roll) 또는 컨베이어를 포함하는 것일 수 있다. 롤투롤(roll-to-roll)은 한 쪽 롤에서는 테이프가 감기고 다른 쪽 롤에서는 테이프가 풀려나오는 구조이며, 컨베이어는 한 쌍의 롤러에 의해 벨트가 순환하는 방식이다. 시료 테이프(220)가 측정이 끝난 후 감는 롤러에 의해 감겨도 손상이 적다거나, 손상되어도 상관이 없는 경우라면 롤투롤(roll-to-roll) 방식이 바람직할 것이다. 롤러 이외에는 별다른 장치를 필요로 하지 않기 때문이다. 그러나 측정이 끝난 시료 테이프(220)를 손상 없이 보관할 필요가 있다면 롤러에 테이프가 감기지 않는 컨베이어 방식이 필요하다. 도 2의 경우 공급장치(230)로서 롤투롤(roll-to-roll)을 도시하였다.
- [0057] 상기 공급장치(230)는 별도의 가이드 휠(미도시)을 추가로 포함할 수 있다. 가이드 휠은 공급장치(230)의 일측에서 풀려나온 시료 테이프(220)를 팽팽하게 잡아주어 레이저가 집광되는 거리를 정확하게 해주는 역할을 한다.
- [0058] 상기 시료 테이프(220)는 상기 레이저 타겟층(221)과 상기 표적 단백질 층(222) 사이에 점착층(223)을 추가로 포함하는 것일 수 있다. 도 4에 도시된 것과 같이 레이저 타겟층(221)과 표적 단백질 층(222) 사이에 점착층(223)이 위치하며, 표적 단백질 층(222)을 도포하는 것만으로 레이저 타겟층(221)에 점착하는 것이 불충분할 경우 별도의 점착제를 사용하여 점착층(223)을 형성할 수 있다. 또한 점착층(223)과 표적 단백질 층(222)이 별도로 존재하지 않고, 점착물질과 표적 단백질이 혼합되어 하나의 층을 형성하는 것도 가능하다.
- [0059] 도 3을 참고하면, 상기 레이저 광원(210)과 상기 시료 테이프(220) 사이에 2차 엑스선 발생 소자(250)를 추가로 포함할 수 있다. 레이저 타겟층(221)에서 방출되는 엑스선은 지향성이 없으므로 레이저 타겟층(221)을 중심으로  $4\pi$  rad 방향으로 방출될 수 있다. 따라서 실제 발생하는 엑스선의 절반만 표적 단백질 층(222)에 도달하게 되고 이는 측정효율 감소의 원인이 된다. 따라서 2차 엑스선 발생 소자(250)를 배치하여 레이저 광원(210) 방향으로 방출되는 엑스선을 반사시키거나 또는 상기 엑스선을 받아서 새로운 엑스선을 다시 시료 테이프(220) 방향으로 방출하게 함으로써 측정효율을 높일 수 있다.
- [0060] 상기 2차 엑스선 발생 소자(250)는 크리스탈 구조의 TLAP(Thalium Acid Pthalate) 또는 SiO<sub>2</sub>를 포함하고, 상기 레이저 타겟층(221)에서 방출되는 엑스선 중 상기 레이저 광원(210) 방향으로 방출되는 엑스선을 반사시켜 다시 상기 시료 테이프(220) 방향으로 보내는 것일 수 있다. 크리스탈 구조의 TLAP(Thalium Acid Pthalate) 또는 SiO<sub>2</sub>는 엑스선을 반사시킬 수 있는 소재이고, 따라서 레이저 타겟층(221)에서 방출되는 엑스선 중 레이저 광원(210) 방향으로 방출되는 엑스선을 반사시켜 다시 시료 테이프(220) 방향으로 보냄으로써 시료 테이프(220)의 표적 단백질 층(222)에 도달되는 엑스선이 많아지게 하는 것이다.
- [0061] 상기 2차 엑스선 발생 소자(250)는 효과적으로는 상기 레이저 타겟층(221)과 동일한 소재의 금속을 포함하고, 상기 레이저 타겟층(221)에서 방출되는 엑스선 중 상기 레이저 광원(210) 방향으로 방출되는 엑스선을 받아 다시 상기 시료 테이프(220) 방향으로 엑스선을 방출하는 것일 수 있다. 상기 크리스탈 구조의 TLAP(Thalium Acid Pthalate) 또는 SiO<sub>2</sub>가 엑스선을 반사시키는 것과는 다르게, 상기 레이저 타겟층(221)과 동일한 소재의 금속을 배치함으로써 엑스선을 받아 새로운 엑스선을 방출하게 하여 표적 단백질 층(222)에 도달되는 엑스선이 많아지게 하는 것이다.

- [0062] 상기 2차 엑스선 발생 소자(250)는 타원 또는 구면의 형태에 상기 레이저가 입사되는 구멍을 포함하는 것일 수 있다. 레이저 광원(210)으로부터 나온 레이저는 상기 구멍을 통해 직접 시료 테이프(220)의 레이저 타겟층(221)에 도달하고, 나머지 타원 또는 구면의 형태 구조물은 방출되는 엑스선 중 레이저 광원(210) 방향을 향하는 엑스선을 반사시키거나 엑스선을 받아서 새로운 엑스선을 방출시키는 역할을 한다. 상기 타원 또는 구면의 형태는 초점이 표적 단백질 층(222)에 맞도록 그 장축, 단축 또는 반지름의 길이가 조절될 수 있다.
- [0063] 상기 측정장치(240)는 상기 표적 단백질 층(222)과 밀착되어 배치되는 것일 수 있다. 또한 상기 레이저 타겟층(221)에서 방출되는 엑스선 광원으로부터 상기 측정장치(240)까지의 거리는 1mm이하인 것일 수 있다. 전체 측정 거리가 1mm이하이고, 특히 측정장치(240)와 표적 단백질 층(222)이 밀착됨으로써 표적 단백질 층(222)에서 방출된 엑스선이 측정장치(240)로 바로 입사되도록 하여 소실되는 엑스선을 줄이고 측정효율을 극대화 시킬 수 있는 것이다. 상기 범위를 초과하는 거리는 측정효율의 감소로 이어져 바람직하지 않다.
- [0064] 본 발명은 상기한 장치를 통하여 표적 단백질 추적에 있어서 측정효율을 높일 수 있는 효과가 있고, 또한 펄스 형태의 엑스선을 통하여 시료 단백질의 시간 분해를 관찰하는 것이 가능한 효과가 있다.
- [0065] 본 발명의 다른 실시예는 레이저가 입사되면 엑스선을 방출하는 테이프 형태의 박막에 표적 단백질을 코팅하여 시료 테이프를 제작하는 단계; 상기 시료 테이프를 롤투롤(roll-to-roll)방식의 공급장치로 연속적으로 공급하는 단계; 상기 연속적으로 공급되는 시료 테이프에 레이저를 조사하여 상기 박막을 통해 엑스선을 방출하는 단계; 및 상기 방출된 엑스선이 상기 표적 단백질에 입사됨으로써 상기 표적 단백질이 방출하는 엑스선을 검출하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 레이저 유도 엑스선을 이용한 표적 단백질 추적 방법을 제공한다.
- [0066] 도 5를 참고하면 시료 테이프를 초당 100mm의 속도로 통과시키면서 0.1mm간격으로 레이저를 조사하면 초당 1,000개의 시료에 대하여 측정이 가능하다. 엑스선 발생을 위한 박막 타겟에 손상이 적고, 표적 단백질이 후면에 배치되어 시료 단백질의 손상 역시 없다.
- [0067] 진술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [0068] 본 발명의 범위는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

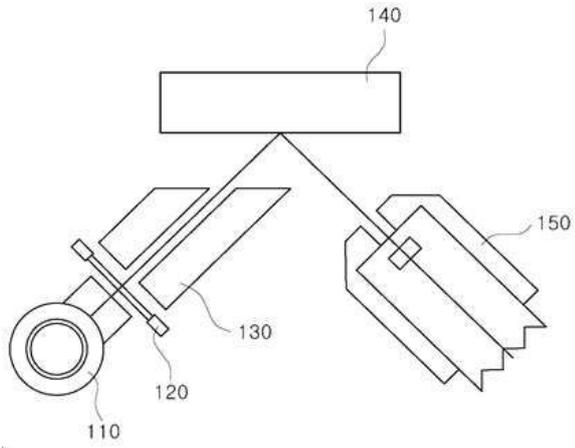
**부호의 설명**

- [0069] 110 : 엑스선 발생 장치
- 120 : 필터
- 130 : 시준기
- 140 : 시료
- 150 : 엑스선 검출 장치
- 210 : 레이저 광원
- 220 : 시료 테이프
- 221 : 레이저 타겟층
- 222 : 표적 단백질 층
- 223 : 점착제
- 230 : 공급장치
- 240 : 측정장치
- 250 : 2차 엑스선 발생 소자

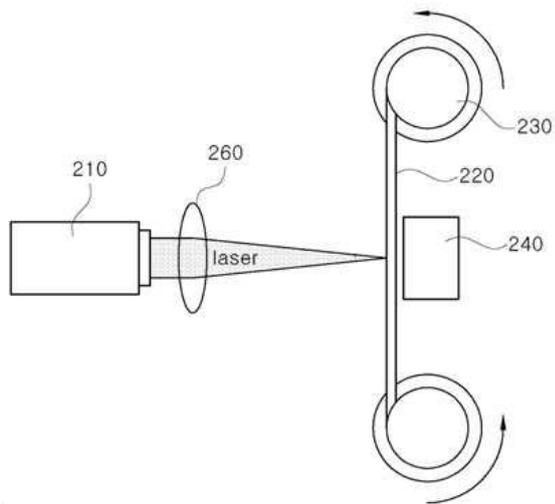
260 : 광원 집속 광학 소자

도면

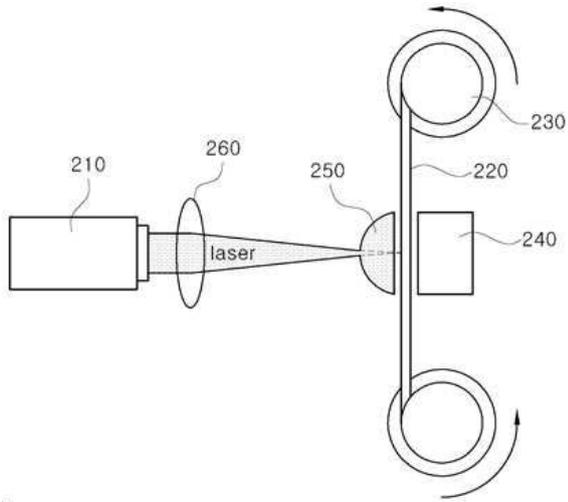
도면1



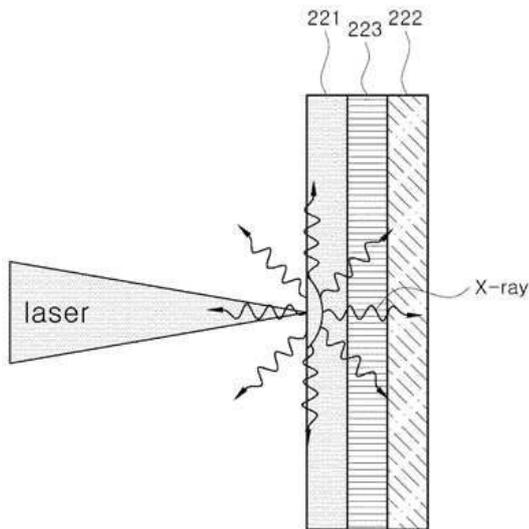
도면2



도면3



도면4



도면5

