



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0076996
(43) 공개일자 2020년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/34 (2006.01) G01N 27/02 (2006.01)
G06F 17/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12M 41/46 (2013.01)
C12M 41/48 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0166068
(22) 출원일자 2018년12월20일
심사청구일자 2018년12월20일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
김종대
강원도 춘천시 퇴계로 128, 201동 906호(퇴계동,
휴먼시아 남춘천2단지아파트)
이미소
강원도 춘천시 한림대학길 1, 공학관 1163-4호
Bio-It 융합연구소(옥천동)
(74) 대리인
유민규

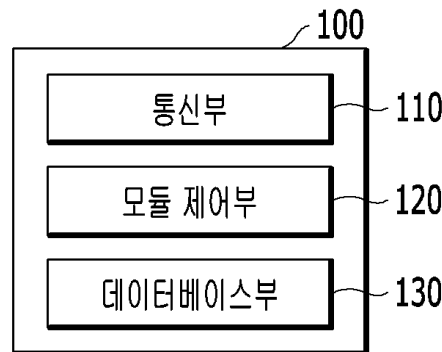
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치 및 방법

(57) 요약

본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치는, 사용자 단말로부터 전극 모듈 및 측정 모듈을 제어하는 제어 신호를 수신하는 통신부, 복수의 세포 배양 챔버 각각에 전기적 자극을 가하는 상기 전극 모듈 및 전기적 자극에 따른 임피던스를 복수의 세포 배양 챔버 각각에 대하여 측정하는 상기 측정 모듈을 제어하는 모듈 제어부 및 상기 측정 모듈로부터 측정된 상기 세포 배양 챔버의 임피던스 데이터를 기록하는 데이터베이스부를 포함하되, 상기 제어 신호는 상기 데이터베이스부를 통해 상기 모듈 제어부로 전달되고, 상기 모듈 제어부는, 상기 제어 신호에 기초하여 상기 전극 모듈의 상기 전기적 자극을 변화시키고, 전기적 자극에 따른 세포 성장에 의한 상기 전극의 임피던스의 변화를 상기 측정 모듈을 통해 측정할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 27/02 (2013.01)

G06F 17/10 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016H1D5A1909654

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 지역신산업선도인력양성사업

연구과제명 클라우드 연결형 바이오장비의 플랫폼

기 여 율 1/1

주관기관 한림대학교

연구기간 2018.04.01 ~ 2019.01.31

명세서

청구범위

청구항 1

ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치에 있어서,

사용자 단말로부터 전극 모듈 및 측정 모듈을 제어하는 제어 신호를 수신하는 통신부;

복수의 세포 배양 챔버 각각에 전기적 자극을 가하는 상기 전극 모듈 및 전기적 자극에 따른 임피던스를 복수의 세포 배양 챔버 각각에 대하여 측정하는 상기 측정 모듈을 제어하는 모듈 제어부; 및

상기 측정 모듈로부터 측정된 상기 세포 배양 챔버의 임피던스 데이터를 기록하는 데이터베이스부를 포함하되,

상기 제어 신호는 상기 데이터베이스부를 통해 상기 모듈 제어부로 전달되고,

상기 모듈 제어부는,

상기 제어 신호에 기초하여 상기 전극 모듈의 상기 전기적 자극을 변화시키고, 전기적 자극에 따른 세포 성장에 의한 상기 전극의 임피던스의 변화를 상기 측정 모듈을 통해 측정하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 모듈 제어부는,

AFE(analog front end) 및 SBC(single board computer)를 포함하고,

상기 통신부는 SBC와 연결되고, 상기 전극 모듈 및 상기 측정 모듈은 상기 AFE에 연결되는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 측정 모듈은 USB 오실로스코프를 포함하되,

상기 모듈 제어부는,

상기 USB 오실로스코프의 함수 발생기에 기초하여 사인파를 생성하고,

상기 전극 모듈은 미리 설정된 크기의 저항을 통해 상기 복수의 세포 배양 챔버에 전기적 자극을 가하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 측정 모듈은,

상기 미리 설정된 크기의 저항에 따라 상기 복수의 세포 배양 챔버에 흐르는 전류에 의한 임피던스를 비침습적으로 측정하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제어 신호는

주파수, 채널, 측정 간격, 실험 기간, 실험 명 중 적어도 어느 하나를 포함하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔

버 제어 장치.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 모듈 제어부는,

수학식 1에 기초하여 상기 임피던스를 측정하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치.

[수학식 1]

$$z = \frac{r(t)}{s(t)} = g \frac{r + \frac{1}{j\omega c}}{R + r + \frac{1}{j\omega c}}$$

여기서, s(t)는 자극 신호이고, r(t)는 수신 신호이고, z는 복소 이득이고, g는 증폭기 이득이고, j는 허수 단위이고, ω 는 각 주파수이다.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 복소 이득은 수학식 2에 기초하여 산출되는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치.

[수학식 2]

$$\text{Re}(z) = \int_0^T s(t)r(t)dt, \text{Im}(z) = \int_0^T s(t - \frac{T}{4})r(t)dt, \text{Im}(z) = \int_0^T s(t - \frac{T}{4})r(t)dt,$$

여기서, Re(.)는 상기 복소 이득 z의 실수부이고, Im(.)은 상기 복소 이득의 허수부이고, $T=2\pi/\omega$ 이다.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 모듈 제어부는,

수학식 3을 최소화하는 상기 자극 신호의 진폭 및 위상을 추정하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치.

[수학식 3]

$$e = \int_0^T \left\{ s(t) - A \cos(\omega t + \phi) \right\}^2 dt$$

여기서, e는 피팅 오차이고, A는 추정 진폭이고, ϕ 는 추정 위상이다.

청구항 9

ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법에 있어서,

(a) 사용자 단말로부터 전극 모듈 및 측정 모듈을 제어하는 제어 신호를 수신하는 단계;

(b) 복수의 세포 배양 챔버 각각에 전기적 자극을 가하는 상기 전극 모듈 및 전기적 자극에 따른 임피던스를 복수의 세포 배양 챔버 각각에 대하여 측정하는 상기 측정 모듈을 제어하는 단계; 및

(c) 상기 측정 모듈로부터 측정된 상기 세포 배양 챔버의 임피던스 데이터를 기록하는 단계를 포함하되,

상기 (b) 단계는,

상기 제어 신호에 기초하여 상기 전극 모듈의 상기 전기적 자극을 변화시키고, 전기적 자극에 따른 세포 성장에 의한 상기 전극의 임피던스의 변화를 상기 측정 모듈을 통해 측정하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 측정 모듈은 USB 오실로스코프를 포함하되,

상기 (b) 단계는,

상기 USB 오실로스코프의 함수 발생기에 기초하여 사인파를 생성하고,

상기 전극 모듈은 미리 설정된 크기의 저항을 통해 상기 복수의 세포 배양 챔버에 전기적 자극을 가하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 측정 모듈은,

상기 미리 설정된 크기의 저항에 따라 상기 복수의 세포 배양 챔버에 흐르는 전류에 의한 임피던스를 비침습적으로 측정하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법.

청구항 12

제9항에 있어서,

상기 제어 신호는

주파수, 채널, 측정 간격, 실험 기간, 실험 명 중 적어도 어느 하나를 포함하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법.

청구항 13

제9항에 있어서,

상기 (b) 단계는,

수학식 4에 기초하여 상기 임피던스를 측정하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법.

[수학식 4]

$$z = \frac{r(t)}{s(t)} = g \frac{r + \frac{1}{j\omega c}}{R + r + \frac{1}{j\omega c}}$$

여기서, s(t)는 자극 신호이고, r(t)는 수신 신호이고, z는 복소 이득이고, g는 증폭기 이득이고, j는 허수 단위이고, ω 는 각 주파수이다.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 복소 이득은 수학식 5에 기초하여 산출되는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법.

[수학식 5]

$$\text{Re}(z) = \int_0^T s(t)r(t)dt, \quad \text{Im}(z) = \int_0^T s(t - \frac{T}{4})r(t)dt, \quad \text{Im}(z) = \int_0^T s(t - \frac{T}{4})r(t)dt,$$

여기서, Re(.)는 상기 복소 이득 z의 실수부이고, Im(.)은 상기 복소 이득의 허수부이고, $T = 2\pi / \omega$ 이다.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 (b) 단계는,

수학식 6을 최소화하는 상기 자극 신호의 진폭 및 위상을 추정하는 것인, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법.

[수학식 6]

$$e = \int_0^T \left\{ s(t) - A \cos(\omega t + \phi) \right\}^2 dt$$

여기서, e는 피팅 오차이고, A는 추정 진폭이고, ϕ 는 추정 위상이다.

청구항 16

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항의 방법을 컴퓨터에서 실행하기 위한 프로그램을 기록한 컴퓨터에서 판독 가능한 기록매체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] Electric cell-substrate impedance spectroscopy (ECIS)는 세포 이동성이 증가함에 따라 전극 사이의 증가된 임피던스 현상을 이용하는 일종의 전기 임피던스 분광법 중 하나이다. 세포가 부착되어 전극에 퍼지면 전류가 물리적으로 방해 받고 임피던스가 증가한다. 임피던스의 증가는 세포 상태, 세포 수 및 세포 생존력과 같은 세포 매개 변수가 결정될 수 있기 때문에 세포 행동, 약물에 대한 반응 및 암 세포 또는 줄기 세포의 장벽 기능을 평가하는 데 사용될 수 있다.

[0003] 임피던스를 측정함에 있어서, 디지털 방식으로 신호를 수집하고 DSP (Digital Signal Processing)를 사용하여 임피던스를 계산하는 방식이 종래의 방식 중 하나이다. 그러나 종래의 계산 방식은 상당한 계산 시간을 요구할 뿐만 아니라, 디지털 장치를 활용하므로 집적도가 떨어져 많은 공간을 차지하는 문제점이 존재한다.

[0004] 본원의 배경이 되는 기술은 한국등록특허공보 제10-1023251호에 개시되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본원은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 것으로서, IOT 방식으로 구현하여 집적도를 최소화하고, 임피던스 계산에 효율성을 향상시킨 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치 및 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0006] 다만, 본원의 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 상기된 바와 같은 기술적 과제들도 한정되지 않으며, 또 다른 기술적 과제들이 존재할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치는, 사용자 단말로부터 전극 모듈 및 측정 모듈을 제어하는 제어 신호를 수신하는 통신부, 복수의 세포 배양 챔버 각각에 전기적 자극을 가하는 상기 전극 모듈 및 전기적 자극에 따른 임피던스를 복수의 세포 배양 챔버 각각에 대하여 측정하는 상기 측정 모듈을 제어하는 모듈 제어부 및 상기 측정 모듈로부터 측정된 상기 세포 배양 챔버의 임피던스 데이터를 기록하는 데이터베이스부를 포함하되, 상기 제어 신호는 상기 데이터베이스부를 통해 상기 모듈 제어부로 전달되고, 상기 모듈 제어부는, 상기 제어 신호에 기초하여 상기 전극 모듈의 상기 전기적 자극을 변화시키고, 전기적 자극에 따른 세포 성장에 의한 상기 전극의 임피던스의 변화를 상기 측정 모듈을 통해 측정할 수 있다.

- [0008] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 모듈 제어부는, AFE(analog front end) 및 SBC(single board computer)를 포함하고, 상기 통신부는 SBC와 연결되고, 상기 전극 모듈 및 상기 측정 모듈은 상기 AFE에 연결될 수 있다.
- [0009] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 측정 모듈은 USB 오실로스코프를 포함하되, 상기 모듈 제어부는, 상기 USB 오실로스코프의 함수 발생기에 기초하여 사인파를 생성하고, 상기 전극 모듈은 미리 설정된 크기의 저항을 통해 상기 복수의 세포 배양 챔버에 전기적 자극을 가할 수 있다.
- [0010] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 측정 모듈은, 상기 미리 설정된 크기의 저항에 따라 상기 복수의 세포 배양 챔버에 흐르는 전류에 의한 임피던스를 비침습적으로 측정할 수 있다.
- [0011] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 제어 신호는 주파수, 채널, 측정 간격, 실험 기간, 실험 명 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.
- [0012] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 모듈 제어부는, 수학식 1에 기초하여 상기 임피던스를 측정할 수 있다.
- [0013] 본원의 일 실시예에 따르면, 복소 이득은 수학식 2에 기초하여 산출될 수 있다.
- [0014] 본원의 일 실시예에 따르면, 모듈 제어부는, 수학식 3을 최소화하는 상기 자극 신호의 진폭 및 위상을 추정할 수 있다.
- [0015] 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법은, (a) 사용자 단말로부터 전극 모듈 및 측정 모듈을 제어하는 제어 신호를 수신하는 단계, (b) 복수의 세포 배양 챔버 각각에 전기적 자극을 가하는 상기 전극 모듈 및 전기적 자극에 따른 임피던스를 복수의 세포 배양 챔버 각각에 대하여 측정하는 상기 측정 모듈을 제어하는 단계 및 (c) 상기 측정 모듈로부터 측정된 상기 세포 배양 챔버의 임피던스 데이터를 기록하는 단계를 포함하되, 상기 (b) 단계는, 상기 제어 신호에 기초하여 상기 전극 모듈의 상기 전기적 자극을 변화시키고, 전기적 자극에 따른 세포 성장에 의한 상기 전극의 임피던스의 변화를 상기 측정 모듈을 통해 측정할 수 있다.
- [0016] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 측정 모듈은 USB 오실로스코프를 포함하되, 상기 (b) 단계는, 상기 USB 오실로스코프의 함수 발생기에 기초하여 사인파를 생성하고, 상기 전극 모듈은 미리 설정된 크기의 저항을 통해 상기 복수의 세포 배양 챔버에 전기적 자극을 가할 수 있다.
- [0017] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 측정 모듈은, 상기 미리 설정된 크기의 저항에 따라 상기 복수의 세포 배양 챔버에 흐르는 전류에 의한 임피던스를 비침습적으로 측정할 수 있다.
- [0018] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 제어 신호는 주파수, 채널, 측정 간격, 실험 기간, 실험 명 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.
- [0019] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 (b) 단계는, 수학식 4에 기초하여 상기 임피던스를 측정할 수 있다.
- [0020] 본원의 일 실시예에 따르면, 복소 이득은 수학식 5에 기초하여 산출될 수 있다.
- [0021] 본원의 일 실시예에 따르면, 상기 (b) 단계는, 수학식 6을 최소화하는 상기 자극 신호의 진폭 및 위상을 추정할 수 있다.
- [0022] 상술한 과제 해결 수단은 단지 예시적인 것으로서, 본원을 제한하려는 의도로 해석되지 않아야 한다. 상술한 예시적인 실시예 외에도, 도면 및 발명의 상세한 설명에 추가적인 실시예가 존재할 수 있다.

발명의 효과

- [0023] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, IOT 방식으로 구현하여 집적도를 최소화하고, 임피던스 계산에 효율성을 향상시킨 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치 및 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0024] 도 1은 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 구성을 도시한 도면이다.
- 도 2는 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 IOT 구현예를 도시한 도면이다.
- 도 3은 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 저항과 커패시터가 직렬로 *dusurfehl*고, 챔버의 임피던스를 에플레이션하는 회로의 예를 도시한 도면이다.
- 도 4는 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 세포 배양 챔버와 연결된 멀티플렉서의

예를 도시한 도면이다.

도 5는 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 임피던스 계산 방식을 설명하기 위하여 연결된 배양 챔버의 블록도를 도시한 도면이다.

도 6은 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법의 흐름을 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0026] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [0027] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에", "상부에", "상단에", "하에", "하부에", "하단에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0028] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0029] 도 1은 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 구성을 도시한 도면이다.
- [0030] 도 1을 참조하면, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)는 통신부(110), 모듈 제어부(120) 및 데이터베이스부(130)를 포함할 수 있다. 통신부(110)는 사용자 단말로부터 전극 모듈 및 측정 모듈을 제어하는 제어 신호를 수신할 수 있다. 예시적으로, 통신부(110)는 네트워크를 통해 사용자 단말로부터 제어 신호를 수신할 수 있다. 상기 네트워크는 단말 및 서버와 같은 각각의 노드 상호 간에 정보 교환이 가능한 유, 무선의 연결 구조를 의미하는 것으로, 이러한 네트워크의 일 예에는 3GPP(3rd Generation Partnership Project) 네트워크, LTE(Long Term Evolution) 네트워크, 5G 네트워크, WIMAX(World Interoperability for Microwave Access) 네트워크, 인터넷(Internet), LAN(Local Area Network), Wireless LAN(Wireless Local Area Network), WAN(Wide Area Network), PAN(Personal Area Network), 블루투스(Bluetooth) 네트워크, 위성 방송 네트워크, 아날로그 방송 네트워크, DMB(Digital Multimedia Broadcasting) 네트워크 등이 포함되나 이에 한정되지는 않는다.
- [0031] 또한, 사용자 단말은 예를 들면, 스마트폰(Smartphone), 스마트패드(SmartPad), 태블릿 PC 등과 PCS(Personal Communication System), GSM(Global System for Mobile communication), PDC(Personal Digital Cellular), PHS(Personal Handyphone System), PDA(Personal Digital Assistant), IMT(International Mobile Telecommunication)-2000, CDMA(Code Division Multiple Access)-2000, W-CDMA(W-Code Division Multiple Access), Wibro(Wireless Broadband Internet) 단말기 같은 모든 종류의 무선 통신 장치일 수 있다.
- [0032] 한편, Electric cell-substrate impedance spectroscopy (ECIS)는 세포 이동성이 증가함에 따라 전극 사이의 증가된 임피던스 현상을 이용하는 일종의 전기 임피던스 분광법 중 하나이다. 세포가 부착되어 전극에 퍼지면 전류가 물리적으로 방해 받고 임피던스가 증가하게 된다. 임피던스의 증가는 세포 상태, 세포 수 및 세포 생존력과 같은 세포 매개 변수가 결정될 수 있기 때문에 세포 행동, 약물에 대한 반응 및 암 세포 또는 줄기 세포의 장벽 기능을 평가하는 데 사용될 수 있다. ECIS를 사용하는 이러한 세포 연구는 궁극적으로 삶의 질을 향상시키는 것을 목표로 하고 있다. 예를 들어, 세포 독성 연구는 독성 물질을 취급하는 근로자의 건강 영향을 조사할 수 있다. ECIS는 오작동으로 인해 전신 혈관 누출로 이어지는 부종 및 기관 기능의 상실로 이어지는 내피 투과성의 조절을 조사하는 데 사용될 수 있다. 한편 암 진행에 관한 연구 및 중간엽 줄기 세포 요법에서의 간엽 줄기 세포와 산소 장력 사이의 관계에도 적용된 바 있으며, 심혈관 질환, 신경 퇴행성 질환 및 골관절염을 포함하여 인간의 병리학에 대한 큰 가능성을 가지고 있다.
- [0033] ECIS에서 임피던스는 셀 챔버의 전극을 수 μA 의 정현파 전류로 자극하여 얻은 전압을 측정하여 계산될 수 있다. 또한, 복소 임피던스는 자극 신호로 동 위상 및 직교 위상 인 수신 신호의 성분을 계산함으로써 얻어질 수 있다. 상기 복소 임피던스는 통상적인 아날로그 lock-in 앰프가 사용되거나 두 신호가 디지털 방식으로 수집된 다음 DSP (Digital Signal Processing)를 사용하여 계산될 수 있다. 한편, 고정형 증폭기 및 주파수 또는 네트

워크 분석기와 같은 일반적인 다용도 임피던스 측정 계기는 많은 공간을 필요로 하며 제어하기 쉽지 않은 문제점이 있다. 이에, 본원의 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)는 고성능 USB 오실로스코프를 차용하여 공간 문제를 해결할 수 있다.

[0034] 모듈 제어부(120)는 복수의 세포 배양 챔버 각각에 전기적 자극을 가하는 상기 전극 모듈 및 전기적 자극에 따른 임피던스를 복수의 세포 배양 챔버 각각에 대하여 측정하는 상기 측정 모듈을 제어할 수 있다. 구체적으로, 모듈 제어부(120)는 제어 신호에 기초하여 전극 모듈의 전기적 자극을 변화시키고, 전기적 자극에 따른 세포 성장에 의한 상기 전극의 임피던스의 변화를 측정 모듈을 통해 측정할 수 있다. 또한, 모듈 제어부(120)는 AFE(analog front end) 및 SBC(single board computer)를 포함할 수 있다. 이 때, 상기 통신부(110)는 SBC와 연결되고, 상기 전극 모듈 및 상기 측정 모듈은 상기 AFE에 연결될 수 있다. ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)는 IoT 형식으로 구현될 수 있다. ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)가 IOT 형식으로 구현됨에 따라, 웹 기반 사용자 인터페이스를 통해 모니터 또는 키보드/마우스와 같은 표준 입력/출력 장치 없이 시스템을 제어하고 모니터링 할 수 있다. 또한, 입출력 기기의 스페이스가 작아질 뿐만 아니라, 입출력 기기에서의 액세스 용이성에 기인하는 부주의 한 입력을 방지 할 수 있다. 또한 몇 분 간격으로 며칠 동안 지속되는 장기간의 실험을 필요로 하는 ECIS 시스템의 경우, 본원의 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)가 IOT 형식으로 구현됨으로써 보다 유용하게 활용될 수 있다.

[0035] 도 2는 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 IOT 구현예를 도시한 도면이다.

[0036] 상기 측정 모듈은 USB 오실로스코프를 포함할 수 있다. 도 2를 참조하면, 상기 USB 오실로스코프는 AFE에 연결될 수 있고, AFE는 USB 인터페이스를 통해 SBC에 연결될 수 있다. 또한, 통신부(110)가 SBC에 연결됨에 따라, SBC는 통신부(110)를 통해 네트워크에 연결될 수 있다.

[0037] 모듈 제어부(120)는 상기 USB 오실로스코프의 함수 발생기에 기초하여 사인파를 생성할 수 있다. 예시적으로, 사인파는 1Vpp 사인파일 수 있다. 또한, 전극 모듈은 미리 설정된 크기의 저항을 통해 복수의 세포 배양 챔버에 전기적 자극을 가할 수 있다. 또한, 측정 모듈은, 미리 설정된 크기의 저항에 따라 복수의 세포 배양 챔버에 흐르는 전류에 의한 임피던스를 비침습적으로 측정할 수 있다. 상기 미리 설정된 크기의 저항은 예시적으로 1M Ω 일 수 있다. 전극 모듈에 의해 복수의 세포 배양 챔버 중 어느 하나에 전기적 자극을 가하면, 챔버에 흐르는 전류는 1 μ A 미만이므로, 상기 측정 모듈의 비침습성 감지가 가능해질 수 있다.

[0038] 도 3은 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 저항과 커패시터가 직렬로 *dusurfehl*고, 챔버의 임피던스를 에뮬레이션하는 회로의 예를 도시한 도면이고, 도 4는 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 세포 배양 챔버와 연결된 멀티플렉서의 예를 도시한 도면이다.

[0039] 모듈 제어부(120)는 증폭기 유형, 주기 당 샘플 수 및 임피던스 계산 방법의 파라미터를 결정할 수 있다. 예시적으로, 주기 당 샘플 수는 오실로스코프를 선택하는데 중요하게 작용할 수 있다. 상기 주기 당 샘플 수를 결정하기 위해 저항과 커패시터로 배양 챔버의 임피던스를 에뮬레이션하는 에뮬레이터를 통해 시뮬레이션이 수행될 수 있다. 시뮬레이션에 따르면, 도 3에 도시된 바와 같이 배양 챔버의 임피던스는 1k ~ 8k Ω 의 저항과 10 nF의 커패시터를 직렬로 연결될 수 있다. 도 4는 1k Ω 저항과 10nF 커패시터가 직렬로 연결되고 챔버의 임피던스를 에뮬레이션하는 회로가 도 3의 멀티플렉서(즉, AFE)에 연결되는 예를 도시한다. 종래의 연구에 따르면, 대부분의 연구에서 자극 전류의 주파수는 약 100kHz 였고 배양 세포 저항은 약 50k Ω 이내로 설정된 바 있다. 따라서, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)는 종래의 연구를 참고하여 최대 임피던스의 챔버를 측정할 때 증폭기가 포화되지 않도록 이득을 100으로 설정할 수 있다. 또한, 최대 주파수와 선택된 이득을 기반으로 10MHz 이상의 이득 대역폭을 가진 증폭기를 선택하여 활용할 수 있고, 자극 전류가 1 μ A 미만이므로 입력 오프셋 전류 및 전압이 낮은 애플을 선택하여 활용할 수 있다.

[0040] 한편, 사이클 당 샘플 수가 너무 적으면 노이즈로 인한 측정 오류가 증가하므로 노이즈 양이 주기 당 샘플 수를 결정하는 가장 중요한 요소라고 할 수 있다. ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)는 챔버 에뮬레이터 중 가장 낮은 임피던스를 갖는 것이 가장 나쁜 신호 대 잡음비를 가지므로, 이로부터 수신된 전압을 측정하여 잡음의 양을 결정할 수 있다.

[0041] 도 5는 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치의 임피던스 계산 방식을 설명하기 위하여 연결된 배양 챔버의 블록도를 도시한 도면이다.

[0042] 종래에는 임피던스 계산에 주로 lock-in 탐지가 사용되었으나, DNA 농도나 신경세포 주변의 임피던스 측정에 사인 피팅 (sine fitting) 방법을 사용한 예 또한 보고되고 있다. 본원의 일 실시예에 따르면, 모듈 제어부(120)

는 사인 피팅 방법을 통해 임피던스를 측정할 수 있다. 구체적으로, 모듈 제어부(120)는 수학식 1에 기초하여 임피던스를 측정할 수 있다.

[수학식 1]

$$z = \frac{r(t)}{s(t)} = g \frac{r + \frac{1}{j\omega c}}{R + r + \frac{1}{j\omega c}}$$

여기서, s(t)는 자극 신호이고, r(t)는 수신 신호이고, z는 복소 이득이고, g는 증폭기 이득이고, j는 허수 단위이고, ω 는 각 주파수를 나타낸다.

상기 복소 이득은 수학식 2에 기초하여 산출될 수 있다.

[수학식 2]

$$\text{Re}(z) = \int_0^T s(t)r(t)dt, \text{Im}(z) = \int_0^T s(t - T/4)r(t)dt \quad \text{Im}(z) = \int_0^T s(t - T/4)r(t)dt,$$

여기서, Re(.)는 상기 복소 이득 z의 실수부이고, Im(.)은 상기 복소 이득의 허수부이고, $T=2\pi/\omega$ 를 나타낸다.

모듈 제어부(120)는 사인 함수 s(t)와 r(t)에 모두 사인 피팅 방법을 적용하여 복소 이득을 산출할 수 있다. 구체적으로, 모듈 제어부(120)는 비선형 최소 자승법을 사용하여 수학식 3을 최소화하는 진폭 및 위상을 산출할 수 있다.

[수학식 3]

$$e = \int_0^T \left\{ s(t) - A \cos(\omega t + \phi) \right\}^2 dt$$

여기서, e는 피팅 오차이고, A는 추정 진폭이고, ϕ 는 추정 위상이다.

복소 이득의 진폭 및 위상은 하기의 수학식 4와 같이 수학식 3을 통해 산출된 진폭의 비율과 위상의 차이를 취함으로써 산출될 수 있다.

[수학식 4]

$$Z = \frac{A_s}{A_r} \angle (\phi_s - \phi_r)$$

여기서 A_s , A_r , ϕ_s , ϕ_r 는 각각 s(t)와 r(t) 추정 진폭과 위상을 나타낸다.

신호의 주파수가 알려진 경우에도 피팅 방법은 잠금 감지 방법보다 훨씬 더 많은 계산이 필요하다. 그러나, 본원의 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)의 계산주기는 수분(min)이며, IoT 기반으로 구현된 장치는 임피던스 추정과 같은 기본적인 기능들이 요구되므로, 계산 시간에 대한 제한은 상대적으로 적다. 따라서, 잠음에 차이가 있다면, 계산에 필요한 것과 관계없이 피팅 방법은 잠금 감지 방법 중 더 나은 방법을 선택하는 것이 유리할 것이다.

ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)는 사용자 요청에 따라 임피던스를 측정하고 기록할 수 있다. 또한, 기록된 임피던스 값 또는 임피던스 변화의 추세를 사용자에게 제공할 수 있다.

데이터베이스부(130)는 측정 모듈로부터 측정된 상기 세포 배양 챔버의 임피던스 데이터를 기록할 수 있다. 또한, 제어 신호는 데이터베이스부(130)를 통해 기 모듈 제어부(120)로 전달될 수 있다. 다시 말해 데이터베이스부(130)는 클라우드의 역할을 수행할 수 있다. ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)가 IOT 형태로 구현됨에 따라, 사용자 단말과 모듈 제어부(120)가 직접적으로 연결되지 않고 데이터베이스부(130)를 통해 제어 신호를 주고받을 수 있다. 이는 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)의 집적도를 향상시키고, 모듈 제어부(120)가 임피던스 측정에 집중하도록 하기 위함이다. 모듈 제어부(120)는 제어 신호의 발생 여부를 지속적으로 모니터링하고, 사용자 단말로부터 제어 신호가 수신되거나 제어 신호의 변화가 있을 경우, 최근 수신된 제어 신호에 기초하여 임피던스를 측정할 수 있다. 예시적으로, 제어 신호는 주파수, 채널, 측정 간격, 실험 기간, 실험

험 명 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0061] 통신부(110)는 제어 신호 외에도 다양한 신호를 사용자 단말로부터 수신할 수 있다. 예시적으로, 통신부(110)는 시작 신호 및 정지 신호를 수신할 수 있다. 모듈 제어부(120)는 통신부(110)가 시작 신호 또는 정지 신호를 수신하지 않은 경우에는 계속해서 임피던스의 측정을 수행할 수 있다. 예시적으로, 모듈 제어부(120)는 시작 신호가 수신된 경우, 시작 신호와 함께 수신된 제어 신호에 포함된 측정 간격마다 임피던스를 측정할 수 있고, 데이터베이스부(130)는 측정된 임피던스를 저장할 수 있다. 데이터베이스부(130)는 측정된 임피던스와 세포 배양 챔버의 식별자 및 측정 시간을 연계하여 저장할 수 있다.

[0062] 본원의 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)에 따르면, AFE를 포함하고, 클라우드 기능을 수행하는 데이터베이스부(130)를 통해 제작 비용을 줄이고 집적도를 향상시킬 수 있다. 즉, 입 출력장치를 생략하여 복잡한 실험실 공간을 절약할 수 있고, 실험 장비 앞에 위치하지 않아도 스마트 디바이스를 통해 실험을 제어하거나 모니터링 할 수 있다. 또한, 데이터베이스부(130)가 네트워크에 연결될 수 있으므로, 실험 구성원들과 용이하게 정보를 공유할 수 있다.

[0063] 도 6은 본원의 일 실시예에 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법의 흐름을 도시한 도면이다.

[0064] 도 6에 도시된 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법은 앞선 도 1 내지 도 5를 통해 설명된 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치에 의하여 수행될 수 있다. 따라서, 이하 생략된 내용이라고 하더라도 도 1 내지 도 5를 통해 따른 ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치에 대하여 설명된 내용은 도 6에도 동일하게 적용될 수 있다.

[0065] 도 6을 참조하면 단계 S610에서 통신부(110)는 사용자 단말로부터 전극 모듈 및 측정 모듈을 제어하는 제어 신호를 수신할 수 있다. 예시적으로, 제어 신호는 주파수, 채널, 측정 간격, 실험 기간, 실험 명 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0066] 단계 S620에서 모듈 제어부(120)는 복수의 세포 배양 챔버 각각에 전기적 자극을 가하는 상기 전극 모듈 및 전기적 자극에 따른 임피던스를 복수의 세포 배양 챔버 각각에 대하여 측정하는 상기 측정 모듈을 제어할 수 있다. 구체적으로, 모듈 제어부(120)는 제어 신호에 기초하여 전극 모듈의 전기적 자극을 변화시키고, 전기적 자극에 따른 세포 성장에 의한 상기 전극의 임피던스의 변화를 측정 모듈을 통해 측정할 수 있다. 또한, 모듈 제어부(120)는 AFE(analog front end) 및 SBC(single board computer)를 포함할 수 있다. 이 때, 상기 통신부(110)는 SBC와 연결되고, 상기 전극 모듈 및 상기 측정 모듈은 상기 AFE에 연결될 수 있다.

[0067] 상기 측정 모듈은 USB 오실로스코프를 포함할 수 있다. 도 2를 참조하면, 상기 USB 오실로스코프는 AFE에 연결될 수 있고, AFE는 USB 인터페이스를 통해 SBC에 연결될 수 있다. 또한, 통신부(110)가 SBC에 연결됨에 따라, SBC는 통신부(110)를 통해 네트워크에 연결될 수 있다.

[0068] 모듈 제어부(120)는 상기 USB 오실로스코프의 함수 발생기에 기초하여 사인파를 생성할 수 있다. 예시적으로, 사인파는 $1V_{pp}$ 사인파일 수 있다. 또한, 전극 모듈은 미리 설정된 크기의 저항을 통해 복수의 세포 배양 챔버에 전기적 자극을 가할 수 있다. 또한, 측정 모듈은, 미리 설정된 크기의 저항에 따라 복수의 세포 배양 챔버에 흐르는 전류에 의한 임피던스를 비침습적으로 측정할 수 있다. 상기 미리 설정된 크기의 저항은 예시적으로 $1M\Omega$ 일 수 있다. 전극 모듈에 의해 복수의 세포 배양 챔버 중 어느 하나에 전기적 자극을 가하면, 챔버에 흐르는 전류는 $1\mu A$ 미만이므로, 상기 측정 모듈의 비침습성 감지가 가능해질 수 있다.

[0069] 또한, 모듈 제어부(120)는 증폭기 유형, 주기 당 샘플 수 및 임피던스 계산 방법의 파라미터를 결정할 수 있다. 본원의 일 실시예에 따르면, 모듈 제어부(120)는 사인 피팅 방법을 통해 임피던스를 측정할 수 있다. 구체적으로, 모듈 제어부(120)는 수학적 식 5에 기초하여 임피던스를 측정할 수 있다.

[0070] [수학적 식 5]

$$z = \frac{r(t)}{s(t)} = g \frac{r + \frac{1}{j\omega c}}{R + r + \frac{1}{j\omega c}}$$

[0071]

[0072] 여기서, $s(t)$ 는 자극 신호이고, $r(t)$ 는 수신 신호이고, z 는 복소 이득이고, g 는 증폭기 이득이고, j 는 허수 단위이고, ω 는 각 주파수를 나타낸다.

[0073] 상기 복소 이득은 수학적 식 6에 기초하여 산출될 수 있다.

[0074] [수학식 6]

$$\operatorname{Re}(z)=\int_0^T s(t)r(t)dt, \operatorname{Im}(z)=\int_0^T s(t-T/4)r(t)dt \quad \operatorname{Im}(z)=\int_0^T s(t-T/4)r(t)dt,$$

[0075]

[0076] 여기서, $\operatorname{Re}(\cdot)$ 는 상기 복소 이득 z 의 실수부이고, $\operatorname{Im}(\cdot)$ 은 상기 복소 이득의 허수부이고, $T=2\pi/\omega$ 를 나타낸다.

[0077] 모듈 제어부(120)는 사인 함수 $s(t)$ 와 $r(t)$ 에 모두 사인 피팅 방법을 적용하여 복소 이득을 산출할 수 있다. 구체적으로, 모듈 제어부(120)는 비선형 최소 자승법을 사용하여 수학식 7을 최소화하는 진폭 및 위상을 산출할 수 있다.

[0078] [수학식 7]

$$e=\int_0^T\left\{s(t)-A\cos(\omega t+\phi)\right\}^2dt$$

[0079]

[0080] 여기서, e 는 피팅 오차이고, A 는 추정 진폭이고, ϕ 는 추정 위상이다.

[0081] 복소 이득의 진폭 및 위상은 하기의 수학식 8과 같이 수학식 7을 통해 산출된 진폭의 비율과 위상의 차이를 취함으로써 산출될 수 있다.

[0082] [수학식 8]

$$Z=\frac{A_s}{A_r}\angle(\phi_s-\phi_r)$$

[0083]

[0084] 여기서 A_s , A_r , ϕ_s , ϕ_r 는 각각 $s(t)$ 와 $r(t)$ 추정 진폭과 위상을 나타낸다.

[0085] 단계 S630에서 데이터베이스부(130)는 측정 모듈로부터 측정된 상기 세포 배양 챔버의 임피던스 데이터를 기록할 수 있다. 또한, 제어 신호는 데이터베이스부(130)를 통해 기 모듈 제어부(120)로 전달될 수 있다. 다시 말해 데이터베이스부(130)는 클라우드의 역할을 수행할 수 있다. ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치(100)가 IOT 형태로 구현됨에 따라, 사용자 단말과 모듈 제어부(120)가 직접적으로 연결되지 않고 데이터베이스부(130)를 통해 제어 신호를 주고받을 수 있다. 또한, 데이터베이스부(130)는 측정된 임피던스와 세포 배양 챔버의 식별자 및 측정 시간을 연계하여 저장할 수 있다.

[0086] 본원의 일 실시 예에 따른, ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 방법은, 다양한 컴퓨터 수단을 통하여 수행될 수 있는 프로그램 명령 형태로 구현되어 컴퓨터 판독 가능 매체에 기록될 수 있다. 상기 컴퓨터 판독 가능 매체는 프로그램 명령, 데이터 파일, 데이터 구조 등을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다. 상기 매체에 기록되는 프로그램 명령은 본 발명을 위하여 특별히 설계되고 구성된 것들이거나 컴퓨터 소프트웨어 당업자에게 공지되어 사용 가능한 것일 수도 있다. 컴퓨터 판독 가능 기록 매체의 예에는 하드 디스크, 플로피 디스크 및 자기 테이프와 같은 자기 매체(magnetic media), CD-ROM, DVD와 같은 광기록 매체(optical media), 플롭티컬 디스크(floptical disk)와 같은 자기-광 매체(magneto-optical media), 및 롬(ROM), 램(RAM), 플래시 메모리 등과 같은 프로그램 명령을 저장하고 수행하도록 특별히 구성된 하드웨어 장치가 포함된다. 프로그램 명령의 예에는 컴파일러에 의해 만들어지는 것과 같은 기계어 코드뿐만 아니라 인터프리터 등을 사용해서 컴퓨터에 의해서 실행될 수 있는 고급 언어 코드를 포함한다. 상기된 하드웨어 장치는 본 발명의 동작을 수행하기 위해 하나 이상의 소프트웨어 모듈로서 작동하도록 구성될 수 있으며, 그 역도 마찬가지이다.

[0087] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 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.

[0088] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

부호의 설명

[0089]

100: ECIS 기반 세포 배양 챔버 제어 장치

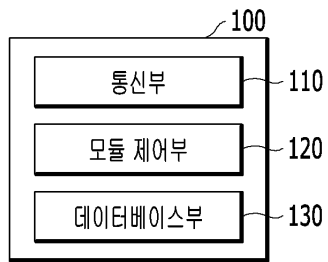
110: 통신부

120: 모듈 제어부

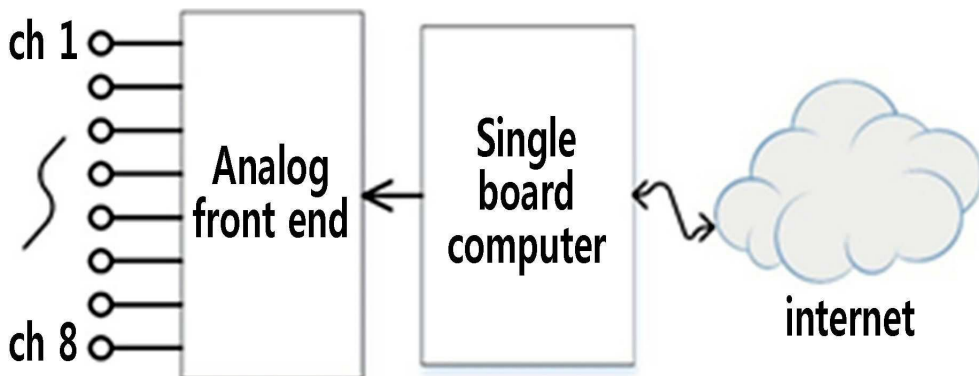
130: 데이터베이스부

도면

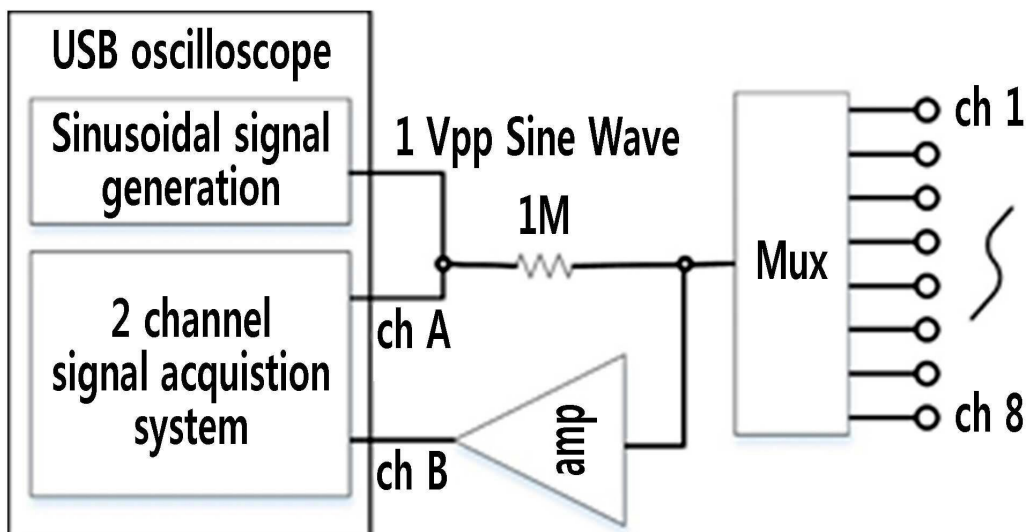
도면1



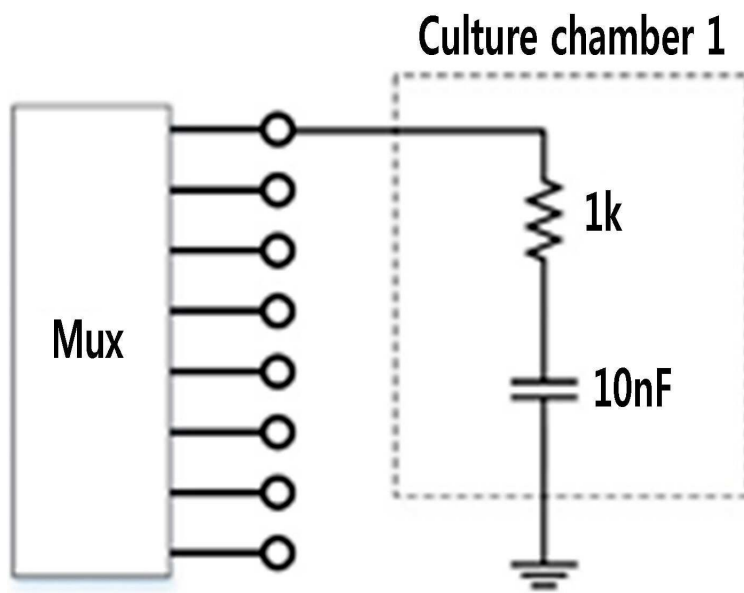
도면2



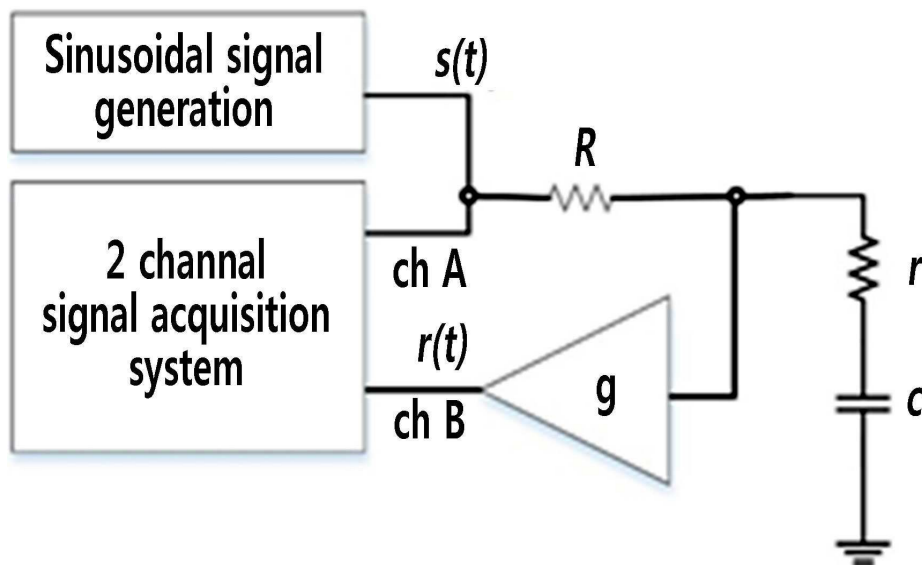
도면3



도면4



도면5



도면6

