



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0142832
(43) 공개일자 2023년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/543 (2006.01) *B01L 3/00* (2023.01)
C12N 1/06 (2017.01) *G01N 21/64* (2006.01)
G01N 33/547 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
G01N 33/54386 (2021.08)
B01L 3/502707 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7026969
- (22) 출원일자(국제) 2022년01월07일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년08월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/011720
- (87) 국제공개번호 WO 2022/150659
 국제공개일자 2022년07월14일
- (30) 우선권주장
 63/135,463 2021년01월08일 미국(US)
 63/253,500 2021년10월07일 미국(US)

- (71) 출원인
셀라노메, 인크.
미국 94303 캘리포니아 팔로 알토 엠바카데로 로
드 1810 스위트 200
- (72) 발명자
쿠라나, 타룬 쿠마르
미국 94061 캘리포니아 레드우드 시티 엘 카미노
레알 2875
- 아가, 알리**
미국 94061 캘리포니아 레드우드 시티 엘 카미노
레알 2875
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

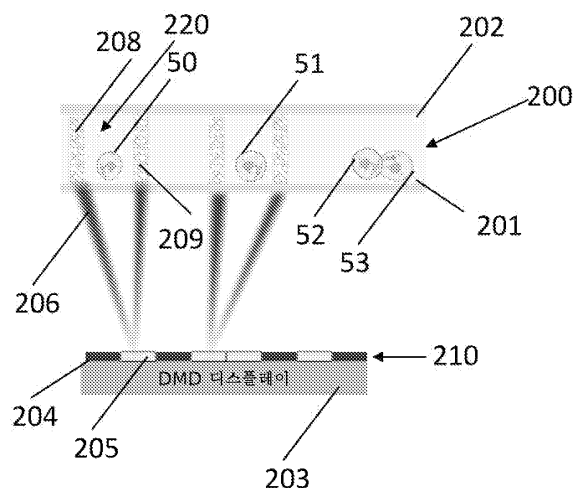
전체 청구항 수 : 총 229 항

(54) 발명의 명칭 생물학적 샘플을 분석하기 위한 디바이스 및 방법

(57) 요약

생물학적 샘플을 분석하기 위한 시스템 및 방법이 본원에 기재된다. 분석물을 프로세싱하는 방법으로서, 분석물 및 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 유체 디바이스를 제공하고; 상기 유체 디바이스 내의 별개의 영역을 선택하고; 유체 디바이스와 광학 소통하는 에너지를 제공하고; 에너지원으로부터 생성된 에너지 단위를 유체 디바이스에 선택적으로 공급하여 유체 디바이스 내에서 중합체 매트릭스를 생성하는 것을 포함하며, 여기서 중합체 매트릭스는 별개의 영역 내에 있거나 또는 별개의 영역에 인접하여 있는 것인 방법이 포함된다.

대표도 - 도2a



(52) CPC특허분류

B01L 3/502715 (2013.01)

B01L 3/502761 (2013.01)

C12N 1/066 (2013.01)

G01N 21/6486 (2013.01)

G01N 33/547 (2019.05)

B01L 2300/0636 (2013.01)

G01N 2570/00 (2013.01)

(72) 발명자

우, 일쑤위안

미국 94061 캘리포니아 레드우드 시티 엘 카미노
레알 2875

야사르, 필리즈 고르페

미국 94061 캘리포니아 레드우드 시티 엘 카미노
레알 2875

명세서

청구범위

청구항 1

분석물을 프로세싱하는 방법으로서,

(a) (i) 상기 분석물 및 (ii) 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 유체 디바이스를 제공하고;

(b) 상기 유체 디바이스 내의 별개의 영역을 식별하고;

(c) 에너지원으로부터 생성된 에너지 단위를 상기 유체 디바이스에 선택적으로 공급하여 상기 유체 디바이스 내에서 상기 하나 이상의 중합체 전구체로부터 중합체 매트릭스를 생성하는 것

을 포함하며,

여기서 상기 중합체 매트릭스는 (b)에서 상기 별개의 영역 내에 있거나 또는 (b)에서 상기 별개의 영역에 인접하여 있는 것인

방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 유동 채널을 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 개방형 구성을 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 유체 디바이스가 하나 이상의 별개의 위치를 함유하며, 여기서 상기 하나 이상의 별개의 위치가 또 다른 별개의 위치와 유체 소통하지 않는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 위치가 하나 이상의 웰 플레이트인 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 위치가 상단에서 개방형인 방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 위치가 상기 분석물을 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 하나 이상의 단량체를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 그에 고정화된 포획 프로브를 갖는 표면을 포함하며, 여기서 상기 포획 프로브가 상기 분석물에 커플링하여 상기 분석물을 상기 표면에 고정화시키는 것인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 분석물에 인접하게 또는 그를 둘러싸고 생성되어 상기 분석물을 고정화시키는 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 히드로겔을 형성하는 것인 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 포획 프로브가 상기 분석물과 상호작용할 수 있는 하나 이상의 관능기를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 하나 이상의 관능기가 DNA 또는 RNA를 표적화하기 위한 상보성 DNA 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 에너지원이 상기 유체 디바이스와 광학 소통하는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 에너지원이 광 생성 디바이스인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 광 생성 디바이스가 350 nm 내지 800 nm에서 광을 생성하는 것인 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 광 생성 디바이스가 350 nm 내지 600 nm에서 광을 생성하는 것인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 광 생성 디바이스가 350 nm 내지 450 nm에서 광을 생성하는 것인 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 상기 광 생성 디바이스가 UV 광을 생성하는 것인 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, (d)가 공간 광 변조기 (SLM)를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 SLM이 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD)인 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 SLM이 검류계를 사용하여 조종되는 레이저 빔인 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, SLM이 액정을 기반으로 하는 것인 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 별개의 영역의 면적이 상기 유체 디바이스의 면적보다 작은 것인 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 별개의 영역이 상기 분석물을 포함하는 것인 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 분석물이 상기 별개의 영역 내에 포획되는 것인 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 상기 별개의 영역의 상기 크기 및 형상이 상기 분석물 크기, 상기 분석물 형상, 또는 상기 분석물의 다른 성질에 따라 조정가능한 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 알고리즘이 사용되어 상기 별개의 영역의 상기 형상 및 크기를 결정하는 것인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 알고리즘이 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘인 방법.

청구항 31

제1항에 있어서, (b)에서의 상기 식별이 광학적으로 수행되는 것인 방법.

청구항 32

제1항에 있어서, (b)에서의 상기 식별이 상기 유체 디바이스 내에서 상기 분석물의 위치를 검출하도록 구성된 검출기를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 유체 디바이스 내에서 상기 분석물의 위치를 검출하도록 구성된 상기 검출기가 상기 유체 디바이스를 영상화하기 위한 현미경 대물렌즈인 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 알고리즘이 사용되어 상기 영상화를 기반으로 하여 상기 분석물이 어디에 위치하는지를 결정하는 것인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 영상화가 명시야 영상화, 위상차 영상화, 또는 형광 영상화, 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 알고리즘이 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘인 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 상기 대물렌즈가 에너지원에 커플링되어 상기 유체 디바이스에서 상기 별개의 영역에 에너지를 방출하는 것인 방법.

청구항 38

제1항에 있어서, 상기 분석물과 반응하는 하나 이상의 시약을 상기 중합체 매트릭스에 도입하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 막을 통해 유동하는 것인 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 막이 반투과성인 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 막이 공극을 포함하는 것인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 공극이 10 μm 미만인 방법.

청구항 43

제38항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 효소, 약물 분자, 올리고뉴클레오타이드, 프라이머, 또는 이들의 임의의 조합물인 방법.

청구항 44

제38항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 용해 시약인 방법.

청구항 45

제38항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 핵산 변성 시약인 방법.

청구항 46

제38항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 상기 중합체 매트릭스를 분해하는 것인 방법.

청구항 47

제1항에 있어서, 상기 분석물이 세포의 성분인 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 분석물이 핵산, 아미노산, 세포내 단백질, 표면 단백질, 분비된 단백질, 엑소솜, 대사물 또는 지질, 또는 이들의 임의의 조합물로 구성된 소분자인 방법.

청구항 49

제10항에 있어서, 상기 포획 프로브가 상기 중합체 매트릭스 내에 위치하는 것인 방법.

청구항 50

제10항에 있어서, 상기 포획 프로브가 상기 중합체 매트릭스의 표면 상에 위치하는 것인 방법.

청구항 51

제47항에 있어서, 상기 분석물이 시약과 상호작용 시 상기 세포로부터 방출되는 것인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 시약이 산화제 또는 환원제인 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 시약이 유기 또는 무기 분자인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 유기 또는 무기 분자가 제약학적 화합물 또는 세제인 방법.

청구항 55

제51항에 있어서, 상기 시약이 단백질인 방법.

청구항 56

제51항에 있어서, 상기 시약이 DNA 압타머인 방법.

청구항 57

제51항에 있어서, 상기 시약이 생체분자를 운반하는 비드인 방법.

청구항 58

제51항에 있어서, 상기 시약이 생물학적 종인 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 생물학적 종이 바이러스 또는 세포인 방법.

청구항 60

제47항에 있어서, 상기 분석물이 에너지원에 노출 시 상기 세포로부터 방출되는 것인 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 에너지원이 세포를 용해시키기 위한 UV 광인 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 상기 에너지원이 세포를 용해시키기 위한 가시광인 방법.

청구항 63

제61항에 있어서, 상기 UV 광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 상기 세포를 용해시키는 것인 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 상기 가시광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 상기 세포를 용해시키는 것인 방법.

청구항 65

제1항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분을 식별하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 분석물이 핵산, 아미노산, 세포내 단백질, 표면 단백질, 분비된 단백질, 엑소솜, 대사물 또는 지질, 또는 이들의 임의의 조합물인 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 상기 분석물이 핵산 분자이고, 상기 식별이 상기 핵산 분자 또는 그의 성분을 시퀀싱하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 68

제1항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분의 품질을 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 품질이 상기 분석물 또는 그의 성분의 형상 또는 크기인 방법.

청구항 70

제1항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분에 대해 하나 이상의 기능 검정을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 하나 이상의 기능 검정이 세포 생존력, 세포 형태학, 세포 분비, 세포 반응, 세포간 상

호작용, 또는 이들의 임의의 조합을 평가하는 것인 방법.

청구항 72

제70항에 있어서, 상기 하나 이상의 기능 검정이 비색 검정 또는 형광 검정인 방법.

청구항 73

제70항에 있어서, 상기 하나 이상의 기능 검정이 상기 분석물의 명시야 위상차 또는 형광 영상화를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 74

제1항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분을 특징규명하고 정량화하기 위해 하나 이상의 오믹스 검정을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 상기 하나 이상의 오믹스 검정이 단백질체, 전사체, 게놈 또는 에피게놈 검정, 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 76

제74항에 있어서, 상기 하나 이상의 오믹스 검정이 멀티오믹스 검정인 방법.

청구항 77

분석물을 프로세싱하는 방법으로서,

(a) (i) 상기 분석물 및 (ii) 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 유체 디바이스를 제공하고;

(b) 에너지원으로부터 생성된 에너지 단위가 상기 유체 디바이스의 별개의 영역으로 향하게 하도록 디지털 마이크로미터 디바이스를 구성하여 상기 유체 디바이스 내에서 상기 하나 이상의 중합체 전구체로부터 중합체 매트릭스를 생성하는 것

을 포함하며, 여기서 상기 중합체 매트릭스는 상기 분석물을 포함하는 것인 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 유동 채널을 포함하는 것인 방법.

청구항 79

제77항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 개방형 구성을 포함하는 것인 방법.

청구항 80

제77항에 있어서, 유체 디바이스가 하나 이상의 별개의 위치를 함유하며, 여기서 상기 하나 이상의 별개의 위치가 또 다른 별개의 위치와 유체 소통하지 않는 것인 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 위치가 하나 이상의 웰 플레이트인 방법.

청구항 82

제80항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 위치가 상단에서 개방형인 방법.

청구항 83

제80항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 위치가 상기 분석물을 포함하는 것인 방법.

청구항 84

제77항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 하나 이상의 단량체를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 85

제77항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 86

제77항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 그에 고정화된 포획 프로브를 갖는 표면을 포함하며, 여기서 상기 포획 프로브가 상기 분석물에 커플링하여 상기 분석물을 상기 표면에 고정화시키는 것인 방법.

청구항 87

제77항에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 분석물에 인접하게 또는 그를 둘러싸고 생성되어 상기 분석물을 고정화시키는 것인 방법.

청구항 88

제77항에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 히드로겔을 형성하는 것인 방법.

청구항 89

제86항에 있어서, 상기 포획 프로브가 상기 분석물과 상호작용할 수 있는 하나 이상의 관능기를 포함하는 것인 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 하나 이상의 관능기가 DNA 또는 RNA를 표적화하기 위한 상보성 DNA 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 91

제77항에 있어서, 상기 별개의 영역이 상기 분석물에 인접하여 있거나 또는 그를 둘러싸고 있는 것인 방법.

청구항 92

제77항에 있어서, 상기 별개의 영역이 상기 분석물 크기, 상기 분석물 형상, 또는 상기 분석물의 다른 성질에 따라 조정가능한 것인 방법.

청구항 93

제77항에 있어서, 상기 별개의 영역이 광학적으로 식별되는 것인 방법.

청구항 94

제77항에 있어서, 검출기가 상기 유체 디바이스 내에서 상기 분석물의 위치를 검출하도록 구성되는 것인 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 유체 디바이스 내에서 상기 분석물의 위치를 검출하도록 구성된 상기 검출기가 상기 유체 디바이스를 영상화하기 위한 현미경 대물렌즈인 방법.

청구항 96

제95항에 있어서, 알고리즘이 사용되어 상기 영상화를 기반으로 하여 상기 분석물이 어디에 위치하는지를 결정하는 것인 방법.

청구항 97

제95항에 있어서, 상기 영상화가 명시야 영상화, 위상차 영상화, 또는 형광 영상화, 또는 이들의 임의의 조합인

방법.

청구항 98

제96항에 있어서, 상기 알고리즘이 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘인 방법.

청구항 99

제95항에 있어서, 상기 대물렌즈가 상기 에너지원에 커플링되어 상기 유체 디바이스와 광학 소통하는 것인 방법.

청구항 100

제95항에 있어서, 상기 대물렌즈가, 상기 에너지 단위가 상기 유체 디바이스를 향하게 하도록 상기 디지털 마이크로미러 디바이스를 지시하는 것인 방법.

청구항 101

제77항에 있어서, 상기 분석물과 반응하는 하나 이상의 시약을 상기 중합체 매트릭스에 도입하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 막을 통해 유동하는 것인 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 막이 반투과성인 방법.

청구항 104

제102항에 있어서, 상기 막이 공극을 포함하는 것인 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 공극이 10 μm 미만인 방법.

청구항 106

제101항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 효소, 올리고뉴클레오타이드, 프라이머, 또는 이들의 임의의 조합물인 방법.

청구항 107

제101항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 용해 시약인 방법.

청구항 108

제101항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 핵산 변성 시약인 방법.

청구항 109

제101항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 상기 중합체 매트릭스를 분해하는 것인 방법.

청구항 110

제77항에 있어서, 상기 분석물이 세포의 성분인 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 분석물이 핵산, 아미노산, 세포내 단백질, 표면 단백질, 분비된 단백질, 엑소솜, 대사물 또는 지질, 또는 이들의 임의의 조합물로 구성된 소분자인 방법.

청구항 112

제86항에 있어서, 상기 포획 프로브가 상기 중합체 매트릭스 내에 위치하는 것인 방법.

청구항 113

제86항에 있어서, 상기 포획 프로브가 상기 중합체 매트릭스의 표면 상에 위치하는 것인 방법.

청구항 114

제110항에 있어서, 상기 분석물이 시약과 상호작용 시 상기 세포로부터 방출되는 것인 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 시약이 산화제 또는 환원제인 방법.

청구항 116

제114항에 있어서, 상기 시약이 유기 또는 무기 분자인 방법.

청구항 117

제116항에 있어서, 상기 유기 또는 무기 분자가 제약학적 화합물 또는 세제인 방법.

청구항 118

제114항에 있어서, 상기 시약이 단백질인 방법.

청구항 119

제114항에 있어서, 상기 시약이 DNA 압타머인 방법.

청구항 120

제114항에 있어서, 상기 시약이 생체분자를 운반하는 비드인 방법.

청구항 121

제114항에 있어서, 상기 시약이 생물학적 종인 방법.

청구항 122

제114항에 있어서, 상기 생물학적 종이 바이러스 또는 세포인 방법.

청구항 123

제110항에 있어서, 상기 분석물이 에너지원에 노출 시 상기 세포로부터 방출되는 것인 방법.

청구항 124

제123항에 있어서, 상기 에너지원이 세포를 용해시키기 위한 UV 광인 방법.

청구항 125

제123항에 있어서, 상기 에너지원이 세포를 용해시키기 위한 가시광인 방법.

청구항 126

제124항에 있어서, 상기 UV 광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 상기 세포를 용해시키는 것인 방법.

청구항 127

제125항에 있어서, 상기 가시광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 상기 세포를 용해시키는 것인 방법.

청구항 128

제77항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분을 식별하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 분석물이 핵산 분자이고, 상기 식별이 상기 핵산 분자 또는 그의 유도체를 시퀀싱하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 130

제77항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분의 품질을 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 131

제130항에 있어서, 상기 품질이 상기 분석물 또는 그의 성분의 형상 또는 크기인 방법.

청구항 132

제77항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분에 대해 하나 이상의 기능 검정을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 하나 이상의 기능 검정이 세포 생존력, 세포 형태학, 세포 분비, 세포 반응, 세포간 상호작용, 또는 이들의 임의의 조합을 평가하는 것인 방법.

청구항 134

제132항에 있어서, 상기 하나 이상의 기능 검정이 비색 검정 또는 형광 검정인 방법.

청구항 135

제132항에 있어서, 상기 하나 이상의 기능 검정이 상기 분석물의 명시야 위상차 또는 형광 영상화를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 136

제77항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분을 특징규명하고 정량화하기 위해 하나 이상의 오믹스 검정을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 137

제136항에 있어서, 상기 하나 이상의 오믹스 검정이 단백질체, 전사체, 게놈 또는 에피게놈 검정, 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 138

제136항에 있어서, 상기 하나 이상의 오믹스 검정이 멀티오믹스 검정인 방법.

청구항 139

분석물을 프로세싱하는 방법으로서,

(a) (i) 상기 분석물 및 (ii) 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 유체 디바이스를 제공하고;

(b) 상기 하나 이상의 중합체 전구체를 사용하여 상기 유체 디바이스 내에서 상기 하나 이상의 중합체 전구체로부터 중합체 매트릭스를 생성하는 것

을 포함하며, 여기서 상기 중합체 매트릭스는 상기 분석물을 포함하고,

여기서 (b)는 물리적 포토마스크의 부재 하에 수행되는 것인

방법.

청구항 140

제139항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 유동 채널을 포함하는 것인 방법.

청구항 141

제139항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 개방형 구성을 포함하는 것인 방법.

청구항 142

제139항에 있어서, 유체 디바이스가 하나 이상의 별개의 위치를 함유하며, 여기서 상기 하나 이상의 별개의 위치가 또 다른 별개의 위치와 유체 소통하지 않는 것인 방법.

청구항 143

제142항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 위치가 하나 이상의 웰 플레이트인 방법.

청구항 144

제142항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 위치가 상단에서 개방형인 방법.

청구항 145

제142항에 있어서, 상기 하나 이상의 별개의 위치가 상기 분석물을 포함하는 것인 방법.

청구항 146

제139항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 하나 이상의 단량체를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 147

제139항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 148

제139항에 있어서, 상기 유체 디바이스가 그에 고정화된 포획 프로브를 갖는 표면을 포함하며, 여기서 상기 포획 프로브가 상기 분석물에 커플링하여 상기 분석물을 상기 표면에 고정화시키는 것인 방법.

청구항 149

제139항에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 분석물에 인접하게 또는 그를 둘러싸고 생성되어 상기 분석물을 고정화시키는 것인 방법.

청구항 150

제139항에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 히드로겔을 형성하는 것인 방법.

청구항 151

제148항에 있어서, 상기 포획 프로브가 상기 분석물과 상호작용할 수 있는 하나 이상의 관능기를 포함하는 것인 방법.

청구항 152

제151항에 있어서, 하나 이상의 관능기가 DNA 또는 RNA를 표적화하기 위한 상보성 DNA 서열을 포함하는 것인 방법.

청구항 153

제139항에 있어서, (b)가 상기 하나 이상의 중합체 전구체를 에너지원에 노출시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 154

제153항에 있어서, 상기 에너지원이 광 생성 디바이스인 방법.

청구항 155

제154항에 있어서, 상기 광 생성 디바이스가 350 nm 내지 800 nm에서 광을 생성하는 것인 방법.

청구항 156

제154항에 있어서, 상기 광 생성 디바이스가 350 nm 내지 600 nm에서 광을 생성하는 것인 방법.

청구항 157

제154항에 있어서, 상기 광 생성 디바이스가 350 nm 내지 450 nm에서 광을 생성하는 것인 방법.

청구항 158

제154항에 있어서, 상기 광 생성 디바이스가 UV 광을 생성하는 것인 방법.

청구항 159

제139항에 있어서, (b)가 공간 광 변조기 (SLM)를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 160

제159항에 있어서, 상기 SLM이 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD)인 방법.

청구항 161

제159항에 있어서, 상기 SLM이 검류계를 사용하여 조종되는 레이저 빔인 방법.

청구항 162

제159항에 있어서, SLM이 액정을 기반으로 하는 것인 방법.

청구항 163

제139항에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 유체 디바이스의 별개의 영역에서 생성되는 것인 방법.

청구항 164

제163항에 있어서, 상기 별개의 영역이 상기 분석물에 인접하여 있거나 또는 그를 둘러싸고 있는 것인 방법.

청구항 165

제163항에 있어서, 상기 별개의 영역의 면적이 상기 유체 디바이스의 면적보다 작은 것인 방법.

청구항 166

제163항에 있어서, 상기 분석물이 상기 별개의 영역 내에 포획되는 것인 방법.

청구항 167

제163항에 있어서, 상기 별개의 영역의 상기 크기 및 형상이 상기 분석물 크기, 상기 분석물 형상, 또는 상기 분석물의 다른 성질에 따라 조정가능한 것인 방법.

청구항 168

제167항에 있어서, 알고리즘이 사용되어 상기 별개의 영역의 상기 형상 및 크기를 결정하는 것인 방법.

청구항 169

제168항에 있어서, 상기 알고리즘이 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘인 방법.

청구항 170

제163항에 있어서, 상기 별개의 영역이 광학적으로 식별되는 것인 방법.

청구항 171

제163항에 있어서, 검출기가 상기 유체 디바이스 내에서 상기 분석물의 위치를 검출하도록 구성되는 것인 방법.

청구항 172

제163항에 있어서, 상기 유체 디바이스 내에서 상기 분석물의 위치를 검출하도록 구성된 상기 검출기가 상기 유체 디바이스를 영상화하기 위한 현미경 대물렌즈인 방법.

청구항 173

제172항에 있어서, 알고리즘이 사용되어 상기 영상화를 기반으로 하여 상기 분석물이 어디에 위치하는지를 결정하는 것인 방법.

청구항 174

제172항에 있어서, 상기 영상화가 명시야 영상화, 위상차 영상화, 또는 형광 영상화, 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 175

제173항에 있어서, 상기 알고리즘이 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘인 방법.

청구항 176

제172항에 있어서, 상기 대물렌즈가 에너지원에 커플링되어 상기 유체 디바이스에서 상기 별개의 영역에 에너지를 방출하는 것인 방법.

청구항 177

제139항에 있어서, 상기 분석물과 반응하는 하나 이상의 시약을 상기 중합체 매트릭스에 도입하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 178

제177항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 막을 통해 유동하는 것인 방법.

청구항 179

제178항에 있어서, 상기 막이 반투과성인 방법.

청구항 180

제178항에 있어서, 상기 막이 공극을 포함하는 것인 방법.

청구항 181

제179항에 있어서, 상기 공극이 10 μm 미만인 방법.

청구항 182

제177항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 효소, 약물 분자, 올리고뉴클레오타이드, 프라이머, 또는 이들의 임의의 조합물인 방법.

청구항 183

제177항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 용해 시약인 방법.

청구항 184

제177항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 핵산 변성 시약인 방법.

청구항 185

제177항에 있어서, 상기 하나 이상의 시약이 상기 중합체 매트릭스를 분해하는 것인 방법.

청구항 186

제139항에 있어서, 상기 분석물이 세포의 성분인 방법.

청구항 187

제186항에 있어서, 상기 분석물이 핵산, 아미노산, 세포내 단백질, 표면 단백질, 분비된 단백질, 엑소솜, 대사물 또는 지질, 또는 이들의 임의의 조합물로 구성된 소분자인 방법.

청구항 188

제148항에 있어서, 상기 포획 프로브가 상기 중합체 매트릭스 내에 위치하는 것인 방법.

청구항 189

제148항에 있어서, 상기 포획 프로브가 상기 중합체 매트릭스의 표면 상에 위치하는 것인 방법.

청구항 190

제186항에 있어서, 상기 분석물이 시약과 상호작용 시 상기 세포로부터 방출되는 것인 방법.

청구항 191

제190항에 있어서, 상기 시약이 산화제 또는 환원제인 방법.

청구항 192

제190항에 있어서, 상기 시약이 유기 또는 무기 분자인 방법.

청구항 193

제192항에 있어서, 상기 유기 또는 무기 분자가 제약학적 화합물 또는 세제인 방법.

청구항 194

제190항에 있어서, 상기 시약이 단백질인 방법.

청구항 195

제190항에 있어서, 상기 시약이 DNA 압타머인 방법.

청구항 196

제190항에 있어서, 상기 시약이 생체분자를 운반하는 비드인 방법.

청구항 197

제190항에 있어서, 상기 시약이 생물학적 종인 방법.

청구항 198

제197항에 있어서, 상기 생물학적 종이 바이러스 또는 세포인 방법.

청구항 199

제186항에 있어서, 상기 분석물이 에너지원에 노출 시 상기 세포로부터 방출되는 것인 방법.

청구항 200

제199항에 있어서, 상기 에너지원이 세포를 용해시키기 위한 UV 광인 방법.

청구항 201

제199항에 있어서, 상기 에너지원이 세포를 용해시키기 위한 가시광인 방법.

청구항 202

제200항에 있어서, 상기 UV 광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 상기 세포를 용해시키는 것인 방법.

청구항 203

제201항에 있어서, 상기 가시광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 상기 세포를 용해시키는 것인 방법.

청구항 204

제139항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분을 식별하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 205

제204항에 있어서, 상기 분석물이 핵산 분자이고, 상기 식별이 상기 핵산 분자 또는 그의 유도체를 시퀀싱하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 206

제139항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분의 품질을 측정하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 207

제206항에 있어서, 상기 품질이 상기 분석물 또는 그의 성분의 형상 또는 크기인 방법.

청구항 208

제139항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분에 대해 하나 이상의 기능 검정을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 209

제208항에 있어서, 상기 하나 이상의 기능 검정이 세포 생존력, 세포 형태학, 세포 분비, 세포 반응, 세포간 상호작용, 또는 이들의 임의의 조합을 평가하는 것인 방법.

청구항 210

제208항에 있어서, 상기 하나 이상의 기능 검정이 비색 검정 또는 형광 검정인 방법.

청구항 211

제208항에 있어서, 상기 하나 이상의 기능 검정이 상기 분석물의 명시야 위상차 또는 형광 영상화를 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 212

제139항에 있어서, 상기 분석물 또는 그의 성분을 특징구명하고 정량화하기 위해 하나 이상의 오믹스 검정을 수행하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 213

제212항에 있어서, 상기 하나 이상의 오믹스 검정이 단백질체, 전사체, 게놈 또는 에피게놈 검정, 또는 이들의 임의의 조합인 방법.

청구항 214

제212항에 있어서, 상기 하나 이상의 오믹스 검정이 멀티오믹스 검정인 방법.

청구항 215

하기 단계를 포함하는, 생물학적 샘플의 하나 이상의 생물학적 성분을 분석하는 방법:

(a) (i) 입구 및 출구를 갖는 채널로서, 제1 표면을 갖는 제1 벽 및 제2 표면을 갖는 제2 벽에 의해 경계를 이루며, 여기서 제1 및 제2 벽은 채널을 가로질러 서로 대향하여 배치되는 것인 채널, (ii) 제1 벽에 인접하게 배치된 공간 에너지 변조 요소로서, 미리 결정된 빔 특징으로 채널을 가로질러 에너지를 투사할 수 있는 공간 에너지 변조 요소를 갖는 유체 디바이스를 제공하는 단계;

(b) 생물학적 샘플 및 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 반응 혼합물을 채널에 로딩하는 단계; 및

(c) 투사된 에너지가 하나 이상의 중합체 전구체를 가교시켜 챔버의 중합체 매트릭스 벽을 형성하도록 채널을 가로질러 에너지를 투사함으로써 채널에서 하나 이상의 생물학적 성분 각각의 주위에 하나 이상의 챔버를 합성하는 단계.

청구항 216

제215항에 있어서, (i) 상기 유체 디바이스가 상기 제2 벽에 인접하게 배치된 검출기를 추가로 포함하며, 검출기가 상기 하나 이상의 생물학적 성분으로부터의 광학 신호를 검출할 수 있고, (ii) 상기 제1 및 제2 벽 각각이 광투과성 물질을 포함하고, (iii) 상기 공간 에너지 변조 요소로부터의 상기 투사된 에너지가 광을 포함하는 것인 방법.

청구항 217

제216항에 있어서, 상기 챔버 합성 단계가 상기 검출기에 의해 검출된 상기 광학 신호를 기반으로 하여 상기 하나 이상의 생물학적 성분을 캡슐화하도록 상기 챔버를 위치시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 218

제217항에 있어서, 상기 미리 결정된 빔 특징이 복수개의 환형 형상을 포함하는 단면을 갖는 빔을 포함하는 것인 방법.

청구항 219

제217항에 있어서, 상기 미리 결정된 빔 특징이 복수개의 상기 챔버를 생성하는 빔을 포함하며, 여기서 상기 챔버의 일부가 복수개 중 하나 이상의 다른 상기 챔버와 상기 중합체 매트릭스 벽을 공유하는 것인 방법.

청구항 220

제217항에 있어서, 상기 챔버의 상기 중합체 매트릭스 벽이 상기 제1 표면에서 상기 제2 표면으로 연장되어 내부를 각각 갖는 하나 이상의 챔버를 형성하는 것인 방법.

청구항 221

제217항에 있어서, 상기 로딩 단계가 상기 생물학적 성분의 응집을 감소시키기 위해 상기 반응 혼합물을 교반하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 222

제217항에 있어서, 상기 제1 또는 제2 표면이 상기 생물학적 샘플의 하나 이상의 미리 결정된 생물학적 성분을 특이적으로 포획하기 위한 하나 이상의 포획 요소를 포함하고, 상기 로딩 단계가 상기 반응 혼합물을 하나 이상의 포획 요소가 하나 이상의 미리 결정된 생물학적 성분을 포획하는 것을 허용하는 조건 하에 인큐베이션하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 223

제217항에 있어서, 상기 합성 단계 후에 상기 반응 혼합물을 제거하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 224

제223항에 있어서, 상기 챔버에서 캡슐화된 상기 생물학적 성분의 하나 이상의 특징을 결정하기 위한 분석용 검정 시약을 상기 채널에 로딩하는 단계를 추가로 포함하며, 여기서 분석용 검정 시약이 상기 중합체 매트릭스 벽을 통해 통과할 수 있고, 하나 이상의 특징을 나타내는 하나 이상의 광학 신호를 생성할 수 있는 것인 방법.

청구항 225

제224항에 있어서, 상기 중합체 매트릭스 벽이 분해제로 처리함으로써 분해될 수 있고, 상기 방법이 하기 단계를 추가로 포함하는 것인 방법:

- (a) 상기 분석용 검정 시약으로부터의 상기 하나 이상의 광학 신호를 기반으로 하여 선택된 특징을 갖는 상기 생물학적 성분을 갖는 상기 챔버 중 하나 이상을 식별하는 단계;
- (b) 제2 중합체 전구체를 포함하는 제2 반응 혼합물을 상기 채널에 로딩하며, 여기서 제2 중합체 전구체는 적어도 하나의 분해제에 의해 분해될 수 없는 제2 중합체 매트릭스 벽을 형성할 수 있는 것인 단계; 및
- (c) 식별된 챔버를 캡슐화하는 제2 챔버를 합성하는 단계.

청구항 226

제225항에 있어서, 상기 챔버를 분해하여, 상기 선택된 특징을 갖는 상기 생물학적 성분을 분리하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 227

하기 단계를 포함하는, 하나 이상의 생물학적 성분을 분석하는 방법:

- (a) (i) 제1 표면을 갖는 제1 벽에 의해 경계를 이루는 채널, (ii) 제1 벽에 인접하게 배치된 공간 에너지 변조 요소로서, 미리 결정된 빔 특징으로 제1 벽을 가로질러 채널에 에너지를 투사할 수 있는 공간 에너지 변조 요소를 갖는 유체 디바이스를 제공하는 단계;
- (b) 생물학적 샘플 및 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 반응 혼합물을 채널에 로딩하는 단계; 및
- (c) 투사된 에너지가 하나 이상의 중합체 전구체를 가교시켜 챔버의 중합체 매트릭스 벽을 형성하도록 채널에 에너지를 투사함으로써 채널에서 하나 이상의 생물학적 성분 각각의 주위에 하나 이상의 챔버를 합성하는 단계.

청구항 228

제227항에 있어서, (i) 상기 유체 디바이스가 상기 공간 에너지 변조 요소로부터 상기 제1 벽에 대향하여 배치된 검출기를 추가로 포함하며, 검출기가 상기 하나 이상의 생물학적 성분으로부터의 광학 신호를 검출할 수 있고, (ii) 상기 제1 벽이 광투과성 물질을 포함하고, (iii) 상기 공간 에너지 변조 요소로부터의 상기 투사된 에너지가 광을 포함하는 것인 방법.

청구항 229

제228항에 있어서, 상기 챔버 합성 단계가 상기 검출기에 의해 검출된 상기 광학 신호를 기반으로 하여 상기 하나 이상의 생물학적 성분을 둘러싸도록 상기 챔버를 위치시키는 것을 포함하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호참조

[0002] 본 출원은 2021년 1월 8일에 출원한 미국 가출원 번호 63/135,463을 우선권으로 주장하며, 그의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 참고문헌의 포함

[0004] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공보, 특허 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참조로 포함되는 것으로 나타난 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 포함된다. 참조로 포함된 공보 및 특허 또는 특허 출원이 명세서에 포함된 개시내용과 모순되는 범위 내에서, 명세서는 이러한 임의의 모순되는 자료를 대체하고/거나 우선하는 것으로 의도된다.

배경 기술

[0005] 세포 생물학 분야에서, 단일-세포 분석은 단일-세포 수준에서 게놈학, 전사체학, 단백질체학, 대사체학, 및 세포-세포 상호작용의 연구를 포함할 수 있다. 진핵생물 및 원핵생물 세포 둘 다에서 볼 수 있는 이질성으로 인해, 단일 세포 분석은 세포의 벌크 집단을 연구할 때 볼 수 없는 메커니즘을 발견할 수 있게 만들 수 있다. 단일-세포 분석에서, 단일 세포의 변화를 유전자, 단백질, 또는 다른 세포 성분 수준에서 추적하거나 또는 관찰할 수 있다. 예를 들어, 세포가 돌연변이를 일으킬 수 있는 암의 경우, 유전자 수준에서 암이 어떻게 변하는지를 보는 것이 흥미로울 수 있다. 이들 체세포 돌연변이 및 카피 수 이상의 패턴은 단일-세포 시퀀싱을 사용하여 관찰될 수 있다.

발명의 내용

[0006] 구획 내에서 개별 성분에 대한 하나 이상의 검정을 수행하기 위해 생물학적 샘플의 성분을 구획화할 필요성이 본원에서 인식된다. 개별 성분의 공간 정보를 유지하면서 개별 성분의 추가 프로세싱에 대한 필요가 있거나 없이 (예를 들어, 뉴클레오타이드 증폭 단계에 대한 필요 없이) 하나 이상의 검정이 수행될 수 있다. 구획은 생물학적 샘플의 표적화된 성분을 국소화시키거나 (즉, 구획에 제한시키거나) 또는 방출하기 위해 요구에 따라 생성되거나 또는 해제될 수 있다.

[0007] 분석물 및 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 유체 디바이스를 제공하고; 유체 디바이스 내의 별개의 영역을 식별하고; 에너지원으로부터 생성된 에너지 단위를 유체 디바이스에 선택적으로 공급하여 유체 디바이스 내에서 상기 하나 이상의 중합체 전구체로부터 중합체 매트릭스를 생성하는 것을 포함하는 방법으로서, 여기서 중합체 매트릭스는 별개의 영역 내에 있거나 또는 별개의 영역에 인접하여 있는 것인 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 유동 채널을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 예를 들어 20의 실시양태에 의해 도시된 바와 같이 개방형 구성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 별개의 위치를 함유하며, 여기서 하나 이상의 별개의 위치는 또 다른 별개의 위치와 유체 소통하지 않는다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 플레이트의 표면 상의 하나 이상의 웰이다. 일부 실시양태에서, 별개의 위치가 표면 내의 또는 상의 웰 또는 공동 또는 용기에 의해 정의되는 경우, 하나 이상의 별개의 위치는 상단에서 개방형이다. 즉, 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 분석물 또는 생물학적 성분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에너지 단위는 채널에서 챔버를 합성하는데 효과적인 에너지, 예컨대 광 에너지의 양이다. 주어진 실시양태에 대한 에너지 단위의 값은 공간 에너지 변조 요소의 성질, 채널의 크기, 원하는 챔버의 크기 및 기하학, 중합체 전구체의 성질 등을 비롯하여 이로 제한되지 않는 인자에 따라 매우 광범위하게 달라질 수 있다.

[0008] 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스가 그에 고정화된 포획 프로브를 갖는 표면을 포함하며, 여기서 포획 프로브는 분석물에 커플링하여 표면에 분석물을 고정화시킨다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 분석물에 인접하게 또는 그를 둘러싸고 생성되어 분석물을 고정화시킨다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 형성한다. 일부 실시양태에서, 포획 프로브는 분석물과 상호작용할 수 있는 하나 이상의 관능기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 관능기는 DNA 또는 RNA를 표적화하기 위한 상보성 DNA 서열을 포함한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 에너지원은 상기 유체 디바이스와 광학 소통한다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 광 생성 디바이스, 예컨대 디지털 마이크로미러 디바이스이다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 350 nm 내지 800 nm에서 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 350 nm 내지 600 nm에서 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 350 nm 내지 450 nm에서 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 UV 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 에너지원으로부터 생성된 에너지 단위를 유체 디바이스에 선택적으로 공급하여 유체 디바이스 내에서 중합체 매트릭스를 생성하는 것은 공간 광 변조기 (SLM)인 공간 에너지 변조 요소를 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, SLM은 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD)이다. 일부 실시양태에서, SLM은 검류계를 사용하여 조종되는 레이저 빔이다. 일부 실시양태에서, SLM은 액정을 기반으로 한다. 공간 광 변조기 또는 공간 에너지 변조 요소로부터의 광 에너지를 사용하여 중합체 전

구체를 광-가교시켜, 채널에 형성된 챔버를 구성하는 중합체 매트릭스 벽을 형성할 수 있다.

- [0010] 일부 실시양태에서, 별개의 영역의 면적은 유체 디바이스의 면적보다 작다. 일부 실시양태에서, 분석물은 별개의 영역 내에 포획된다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역의 크기 및 형상은 분석물 크기, 분석물 형상, 또는 분석물의 다른 성질에 따라 조정가능하다. 일부 실시양태에서, 알고리즘이 사용되어 별개의 영역의 형상 및 크기를 결정한다. 일부 실시양태에서, 알고리즘은 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘이다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역은 광학적으로 식별된다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역은 유체 디바이스로부터 수집된 광으로부터의 영상으로부터 내부 분석물의 위치를 검출하도록 구성된 검출기를 사용하여 식별된다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스 내에서 분석물의 위치를 검출하도록 구성된 검출기는 유체 디바이스를 영상화하기 위한 현미경 대물렌즈이다. 일부 실시양태에서, 알고리즘이 사용되어 영상화를 기반으로 하여 분석물이 어디에 위치하는지를 결정한다. 일부 실시양태에서, 영상화는 명시야 영상화, 위상차 영상화, 또는 형광 영상화, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 알고리즘은 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘이다. 일부 실시양태에서, 대물렌즈는 에너지원에 커플링되어 유체 디바이스에서 별개의 영역에 에너지를 방출한다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물과 반응하는 하나 이상의 시약을 중합체 매트릭스에 도입하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 막을 통해 유동한다. 일부 실시양태에서, 막은 반투과성이다. 일부 실시양태에서, 막은 공극을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공극은 10 μm 미만이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 다음 중 하나 이상을 포함한다: 효소, 약물 분자, 올리고뉴클레오타이드, 프라이머, 또는 이들의 임의의 조합물. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 예를 들어 유체 디바이스의 채널로부터 선택적으로 제거되어야 하는 세포를 용해시키기 위한 용해 시약이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 핵산 변성 시약이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 중합체 매트릭스를 분해한다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 분석물은 세포 성분이다. 일부 실시양태에서, 분석물은 핵산, 아미노산, 세포내 단백질, 표면 단백질, 분비된 단백질, 엑소솜, 대사물 또는 지질, 또는 이들의 임의의 조합물로 구성된 소분자이다. 일부 실시양태에서, 분석물은 중합체 매트릭스 내에서 포획 프로브에 의해 포획된다. 일부 실시양태에서, 분석물은 중합체 매트릭스의 표면 상에서 포획 프로브에 의해 포획된다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 분석물은 시약과 상호작용 시 세포로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 시약은 산화제 또는 환원제이다. 일부 실시양태에서, 시약은 유기 또는 무기 분자이다. 일부 실시양태에서, 유기 또는 무기 분자는 제약학적 화합물 또는 세제이다. 일부 실시양태에서, 시약은 단백질이다. 일부 실시양태에서, 시약은 DNA 압타머이다. 일부 실시양태에서, 시약은 생체분자를 운반하는 비드이다. 일부 실시양태에서, 시약은 생물학적 종이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 종은 바이러스 또는 세포이다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 분석물은 에너지원에 노출 시 세포로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 세포를 용해시키기 위한 UV 광이다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 세포를 용해시키기 위한 가시광이다. 일부 실시양태에서, UV 광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 세포를 용해시킨다. 일부 실시양태에서, 가시광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 세포를 용해시킨다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물 또는 그의 성분을 식별하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석물은 핵산, 아미노산, 세포내 단백질, 표면 단백질, 분비된 단백질, 엑소솜, 대사물 또는 지질, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 분석물은 핵산 분자이고, 식별은 핵산 분자 또는 그의 유도체를 시퀀싱하는 것을 포함한다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물 또는 그의 성분의 품질을 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 품질은 분석물 또는 그의 성분의 형상 또는 크기이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포 또는 그의 성분을 분석하여 세포 생존력, 세포 형태학, 세포 분비, 세포 반응, 세포간 상호작용, 또는 이들의 임의의 조합을 평가하기 위해 하나 이상의 기능 검정을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기능 검정은 비색 검정 또는 형광 검정이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기능 검정은 분석물의 명시야 위상차 또는 형광 영상화를 사용하여 수행된다.
- [0017] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포 또는 그의 성분을 특징구명하고 정량화하기 위해 하나 이상의 오믹스 검정을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 오믹스 검정은 단백질체, 전사체, 게놈 또는 에피게놈 검정, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 오믹스 검정은 멀티오믹스 검정이다.

- [0018] 본 개시내용의 또 다른 측면은 분석물을 프로세싱하는 방법으로서, 분석물 및 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 유체 디바이스를 제공하고; 에너지원으로부터 생성된 에너지 단위가 유체 디바이스의 별개의 영역으로 향하게 하도록 디지털 마이크로미터 디바이스를 구성하여 유체 디바이스 내에서 상기 하나 이상의 중합체 전구체로부터 중합체 매트릭스를 생성하는 것을 포함하며, 여기서 중합체 매트릭스는 분석물을 포함하거나 또는 캡슐화하는 것인 방법을 제공한다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 유동 채널 (때때로 본원에서 "채널"로 지칭됨)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 개방형 구성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 별개의 위치를 함유하며, 여기서 하나 이상의 별개의 위치는 또 다른 별개의 위치와 유체 소통하지 않는다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 하나 이상의 웰 플레이트이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 상단에서 개방형이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 분석물을 포함한다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 별개의 영역은 분석물에 인접하여 있거나 또는 그를 둘러싸고 있다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역은 분석물 크기, 분석물 형상, 또는 분석물의 다른 성질에 따라 조정가능하다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역은 광학적으로 식별된다. 일부 실시양태에서, 검출기는 유체 디바이스 내에서 상기 분석물의 위치를 검출하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 상기 유체 디바이스 내에서 상기 분석물의 위치를 검출하도록 구성된 검출기는 유체 채널의 영상을 통해 유체 디바이스를 영상화하기 위한 현미경 대물렌즈이다. 일부 실시양태에서, 알고리즘이 사용되어 영상화를 기반으로 하여 분석물 또는 생물학적 성분이 어디에 위치하는지를 결정한다. 일부 실시양태에서, 영상화는 명시적 영상화, 위상차 영상화, 또는 형광 영상화, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 알고리즘은 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘이다. 일부 실시양태에서, 대물렌즈는 유체 디바이스와 광학 소통하는 에너지원에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 유체 채널의 영상으로부터 알고리즘에 의해 추출된 정보를 기반으로 하여, 디지털 마이크로미터 디바이스는 에너지 단위를 유체 디바이스로 향하게 한다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물과 반응하는 하나 이상의 시약을 중합체 매트릭스에 도입하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 막을 통해 유동한다. 일부 실시양태에서, 막은 반투과성이다. 일부 실시양태에서, 막은 공극을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공극은 10 μm 미만이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 효소, 올리고뉴클레오타이드, 프라이머, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 용해 시약이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 핵산 변성 시약이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 중합체 매트릭스를 분해한다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 분석물은 세포의 성분이다. 일부 실시양태에서, 세포 성분은 핵산, 아미노산, 세포내 단백질, 표면 단백질, 분비된 단백질, 엑소솜, 대사물 또는 지질, 또는 이들의 임의의 조합물로 구성된 소분자이다. 일부 실시양태에서, 분석물은 중합체 매트릭스 내에서 포획 프로브에 의해 포획된다. 일부 실시양태에서, 분석물은 중합체 매트릭스의 표면 상에서 포획 프로브에 의해 포획된다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 분석물은 시약과 상호작용 시 세포로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 시약은 산화제 또는 환원제이다. 일부 실시양태에서, 시약은 유기 또는 무기 분자이다. 일부 실시양태에서, 유기 또는 무기 분자는 제약학적 화합물 또는 세제이다. 일부 실시양태에서, 시약은 단백질이다. 일부 실시양태에서, 시약은 DNA 압타머이다. 일부 실시양태에서, 시약은 생체분자를 운반하는 비드이다. 일부 실시양태에서, 시약은 생물학적 종이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 종은 바이러스 또는 세포이다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 분석물은 에너지원에 노출 시 세포로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 세포를 용해시키기 위한 UV 광이다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 세포를 용해시키기 위한 가시광이다. 일부 실시양태에서, UV 광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 세포를 용해시킨다. 일부 실시양태에서, 가시광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 세포를 용해시킨다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물 또는 그의 유도체를 식별하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석물은 핵산 분자이고, 식별은 핵산 분자 또는 그의 유도체를 시퀀싱하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물의 품질을 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 품질은 분석물의 형상 또는 크기이다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물을 분석하여 세포 생존력, 세포 형태학, 세포 분비, 세포 반응, 세포간 상호작용, 또는 이들의 임의의 조합을 평가하기 위해 하나 이상의 기능 검정을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기능 검정은 비색 검정 또는 형광 검정이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의

기능 검정은 분석물의 명시야 위상차 또는 형광 영상화를 사용하여 수행된다.

- [0027] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물 또는 그의 성분을 특징규명하고 정량화하기 위해 하나 이상의 오믹스 검정을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 오믹스 검정은 단백질체, 전사체, 게놈 또는 에피게놈 검정, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 오믹스 검정은 멀티오믹스 검정이다.
- [0028] 본 개시내용의 또 다른 측면은 분석물을 프로세싱하는 방법으로서, 분석물 및 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 유체 디바이스를 제공하고; 하나 이상의 중합체 전구체를 사용하여 유체 디바이스 내에서 상기 하나 이상의 중합체 전구체로부터 중합체 매트릭스를 생성하는 것을 포함하며, 여기서 중합체 매트릭스는 분석물을 포함하고, 여기서 중합체 매트릭스의 생성은 물리적 포토마스크의 부재 하에 수행되는 것인 방법을 제공한다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 유동 채널을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 개방형 구성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 별개의 위치를 함유하며, 여기서 하나 이상의 별개의 위치는 또 다른 별개의 위치와 유체 소통하지 않는다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 하나 이상의 웰 플레이트이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 상단에서 개방형이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 분석물을 포함한다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 단량체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 그에 고정화된 포획 프로브를 갖는 표면을 포함하며, 여기서 포획 프로브는 분석물에 커플링하여 분석물을 표면에 고정화시킨다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 분석물에 인접하게 또는 그를 둘러싸고 생성되어 분석물을 고정화시킨다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 형성한다. 일부 실시양태에서, 포획 프로브는 분석물과 상호작용할 수 있는 하나 이상의 관능기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 관능기는 DNA 또는 RNA를 표적화하기 위한 상보성 DNA 서열을 포함한다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 상기 유체 디바이스 내에서 중합체 매트릭스의 생성은 하나 이상의 중합체 전구체를 에너지원에 노출시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 광 생성 디바이스이다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 350 nm 내지 800 nm에서 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 350 nm 내지 600 nm에서 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 350 nm 내지 450 nm에서 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 UV 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 상기 유체 디바이스 내에서 중합체 매트릭스의 생성은 공간 광 변조기 (SLM)를 사용하여 수행된다. 일부 실시양태에서, SLM은 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD)이다. 일부 실시양태에서, SLM은 검류계를 사용하여 조종되는 레이저 빔이다. 일부 실시양태에서, SLM은 액정을 기반으로 한다.
- [0032] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 유체 디바이스의 별개의 영역에서 생성된다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역은 분석물에 인접하여 있거나 또는 그를 둘러싸고 있다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역의 면적은 유체 디바이스의 면적보다 작다. 일부 실시양태에서, 분석물은 별개의 영역 내에서 포획된다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역의 크기 및 형상은 분석물 크기, 분석물 형상, 또는 분석물의 다른 성질에 따라 조정가능하다. 일부 실시양태에서, 알고리즘이 사용되어 별개의 영역의 형상 및 크기를 결정한다. 일부 실시양태에서, 알고리즘은 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘이다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 별개의 영역은 광학적으로 식별된다. 일부 실시양태에서, 검출기는 상기 유체 디바이스 내에서 상기 분석물의 위치를 검출하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스 내에서 분석물의 위치를 검출하도록 구성된 검출기는 유체 디바이스를 영상화하기 위한 현미경 대물렌즈이다. 일부 실시양태에서, 알고리즘이 사용되어 영상화를 기반으로 하여 분석물이 어디에 위치하는지를 결정한다. 일부 실시양태에서, 영상화는 명시야 영상화, 위상차 영상화, 또는 형광 영상화, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 알고리즘은 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘이다. 일부 실시양태에서, 대물렌즈는 에너지원에 커플링되어 유체 디바이스에서 별개의 영역에 에너지를 방출한다.
- [0034] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물과 반응하는 하나 이상의 시약을 중합체 매트릭스에 도입하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 막을 통해 유동한다. 일부 실시양태에서, 막은 반투과성이다. 일부 실시양태에서, 막은 공극을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공극은 10 μm 미만이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 효소, 약물 분자, 올리고뉴클레오타이드, 프라이머, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 용해 시약이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 핵산 변

성 시약이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 중합체 매트릭스를 분해한다.

- [0035] 일부 실시양태에서, 분석물은 세포의 성분이다. 일부 실시양태에서, 분석물은 핵산, 아미노산, 세포내 단백질, 표면 단백질, 분비된 단백질, 엑소솜, 대사물 또는 지질, 또는 이들의 임의의 조합물로 구성된 소분자이다. 일부 실시양태에서, 분석물은 중합체 매트릭스 내에서 포획 프로브에 의해 포획된다. 일부 실시양태에서, 분석물은 중합체 매트릭스의 표면 상에서 포획 프로브에 의해 포획된다.
- [0036] 일부 실시양태에서, 분석물은 시약과 상호작용 시 세포로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 시약은 산화제 또는 환원제이다. 일부 실시양태에서, 시약은 유기 또는 무기 분자이다. 일부 실시양태에서, 유기 또는 무기 분자는 제약학적 화합물 또는 세제이다. 일부 실시양태에서, 시약은 단백질이다. 일부 실시양태에서, 시약은 DNA 압타머이다. 일부 실시양태에서, 시약은 생체분자를 운반하는 비드이다. 일부 실시양태에서, 시약은 생물학적 종이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 종은 바이러스 또는 세포이다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 분석물은 에너지원에 노출 시 세포로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 세포를 용해시키기 위한 UV 광이다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 세포를 용해시키기 위한 가시광이다. 일부 실시양태에서, UV 광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 세포를 용해시킨다. 일부 실시양태에서, 가시광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 세포를 용해시킨다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물 또는 그의 유도체를 식별하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석물은 핵산 분자이고, 식별은 핵산 분자 또는 그의 유도체를 시퀀싱하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물의 품질을 측정하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 품질은 분석물의 형상 또는 크기이다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물을 분석하여 세포 생존력, 세포 형태학, 세포 분비, 세포 반응, 세포간 상호작용, 또는 이들의 임의의 조합을 평가하기 위해 하나 이상의 기능 검정을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기능 검정은 비색 검정 또는 형광 검정이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 기능 검정은 분석물의 명시적 위상차 또는 형광 영상화를 사용하여 수행된다.
- [0040] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 분석물 또는 그의 성분을 특징규명하고 정량화하기 위해 하나 이상의 오믹스 검정을 수행하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 오믹스 검정은 단백질체, 전사체, 케놈 또는 에피게놈 검정, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 오믹스 검정은 멀티오믹스 검정이다.
- [0041] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하나 이상의 생물학적 성분 및 하나 이상의 중합체 전구체를 함유하는 유체 디바이스를 포함하는 시스템을 제공한다. 시스템은 유체 디바이스와 소통하는 적어도 하나의 에너지원을 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 에너지원은 에너지를 유체 디바이스에 공급하여 하나 이상의 중합체 전구체가 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 형성하게 한다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 그를 통해 배치된 채널을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 표면은 채널의 일부를 따라 배치되고, 제2 표면은 제1 표면에 대향하여 배치된다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 그 안에 배치된 챔버를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 표면은 챔버의 일부를 따라 배치되고, 제2 표면은 제1 표면에 대향하여 배치된다. 일부 실시양태에서, 제1 표면은 하부 표면이다. 일부 실시양태에서, 제2 표면은 상부 표면이다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 제1 표면에 인접한 위치에 고정화시켜 고정화된 생물학적 성분을 형성하는 하나 이상의 포획 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 표면은 에너지원에 인접하게 배치된다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 광원이다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 전극의 어레이이다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 전기화학 에너지를 하나 이상의 중합체 전구체에 공급하여 중합체 매트릭스의 어레이를 형성한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 중합체 전구체 중 적어도 2개는 제1 표면에 커플링되어 제1 표면 상에 패턴을 형성한다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 패턴 상에 또는 그에 인접하게 형성된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 제1 표면에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 고정화된 생물학적 성분의 적어도 일부분을 둘러싸도록 제1 표면에서 제2 표면으로 연장된다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 에너지원은 유체 디바이스와 광학 소통, 전기화학 소통, 전자기 소통, 열 소통, 또는 마이크로파 소통 중 적어도 하나로 소통한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 에너지원은 광 생성 디바이스, 열 생성 디바이스, 전기화학 생성 디바이스, 전극, 또는 마이크로파 디바이스를 포함한다. 일부 실

시양태에서, 시스템은 에너지원으로부터의 에너지의 공간 분포를 제어하도록 구성된 포토리소그래피 디바이스 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD)를 추가로 포함한다.

[0045] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 포획 요소는 물리적 트랩, 기하학적 트랩, 웰, 전기화학적 트랩, 화학적 친화도 트랩, 하나 이상의 자성 입자, 전기영동 트랩, 유전영동 트랩, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학적 친화도 트랩은 스트렙타비딘, 항체, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 물리적 트랩은 중합체 매트릭스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 전기화학적 트랩은 금 전극, 백금 전극, 인듐 주석 산화물 (ITO) 전극, 또는 다른 적합한 전기화학적 트랩을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 포획 요소는 제1 표면 상에 패턴으로 배치된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 포획 요소는 웰을 포함한다. 일부 실시양태에서, 웰은 1 μm (마이크로미터) 내지 50 μm 직경이다. 일부 실시양태에서, 웰은 0.1 μm 내지 100 μm 깊이이다.

[0046] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 생물학적 성분은 복수개의 생물학적 성분이다. 일부 실시양태에서, 복수개의 생물학적 성분은 하나 이상의 포획 요소에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 마이크로유체 디바이스 또는 나노유체 디바이스이다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 핵산 시퀀싱을 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 핵산 시퀀싱은 차세대 시퀀싱, 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 광학 리드아웃을 포함한다.

[0047] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 생물학적 성분은 세포, 세포 용해물, 핵산, 마이크로바이옴, 단백질, 세포의 혼합물, 공간적으로 연결된 생물학적 성분, 또는 대사물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포의 혼합물은 제1 세포 유형 및 제2 세포 유형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 세포 유형은 제2 세포 유형과 상이하다. 일부 실시양태에서, 세포는 동물 세포 (예를 들어, 인간 세포), 식물 세포, 진균 세포, 또는 박테리아 세포이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 생물학적 성분은 종양 스페로이드 또는 공간적으로 연결된 생물학적 샘플을 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 핵산은 100 염기 쌍 이상의 DNA 또는 50 염기 이상의 RNA이다. 일부 실시양태에서, 세포 용해물은 50 bp (염기 쌍) 내지 100 Gbp (기가 염기 쌍)의 DNA 또는 50 bp 내지 100 kbp (킬로 염기 쌍)의 RNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 중합체 전구체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 중합체 전구체는 히드로겔 전구체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 고정화된 생물학적 성분의 통과를 억제한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 제1 표면에서 제2 표면으로 연장된 중합체 매트릭스 벽을 형성하여 채널 내에 챔버를 형성한다. 예를 들어, 이러한 챔버는 내부 공간 또는 내부 및 중합체 매트릭스 벽을 포함하는 원통형 셀 또는 다각형 셀을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 챔버는 환형 단면을 갖는다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "환형 단면"은 환형과 위상적으로 등가인 단면을 의미한다. 일부 실시양태에서, 챔버의 내부 공간 또는 내부는 1 μm 내지 500 μm 의 내부 직경, 및 1 피코리터 내지 200 나노리터, 또는 100 피코리터 내지 100 나노리터, 또는 100 피코리터 내지 10 나노리터 범위의 부피를 갖는다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스 벽은 적어도 1 μm (마이크로미터)의 두께를 갖는다. 일부 실시양태에서, 환형 단면을 갖는 중합체 매트릭스 벽은 1 이하의 중횡비 (즉, 높이/너비)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 중횡비 및 중합체 매트릭스 벽 두께는 채널을 통한 시약 유동, 세척 등과 같은 힘에 대한 챔버 안정성을 최대화하기 위해 선택된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스 벽은 히드로겔 벽이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 분해성이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스의 분해는 "요구에 따른" 것이다.

[0049] 일부 실시양태에서, 요구에 따른 분해는 가교 및 분해에 대해 상이한 파장을 사용하여 광-가교 및 광-분해를 허용하는 중합체 전구체를 사용하여 구현될 수 있다. 예를 들어, 예오신 Y는 500 nm 파장을 사용하여 정의된 영역에서 라디칼 중합을 위해 사용될 수 있고, 그 후에 380 nm의 조명을 사용하여 가교제를 절단할 수 있다. 다른 실시양태에서, 광-케이징된 히드로겔 절단 시약은 중합체 매트릭스 벽의 형성에 포함될 수 있다. 예를 들어, 산 불안정성 가교제 (예컨대 에스테르 등)를 사용하여 히드로겔을 생성한 다음, UV 광을 사용하여 국소적인 산성 조건을 생성할 수 있고, 이어서 히드로겔을 분해한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 다음 중 적어도 하나에 의해 분해될 수 있다: (i) 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 절단 시약과 접촉시킴; (ii) 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 적어도 90°C로 가열함; 또는 (iii) 적어도 하나의 중합체 매트릭스의 중합체를 가교시키는 광-절단성 가교제를 절단하는 광의 파장에 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 노출시킴. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 히

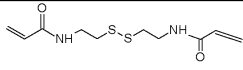
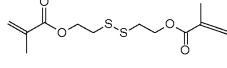
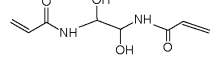
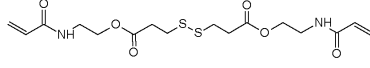
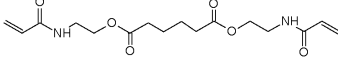
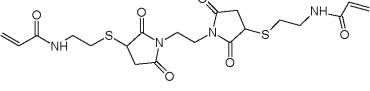
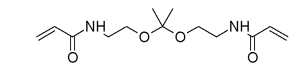
드로젤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 절단 시약은 히드로젤을 분해한다. 일부 실시양태에서, 절단 시약은 환원제, 산화제, 효소, pH 기반 절단 시약, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 절단 시약은 디티오프레이톨 (DTT), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP), 트리스(3-히드록시 프로필)포스핀 (THP), 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 시약의 통과를 허용한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 공극을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공극의 평균 크기는 화학적 시약을 사용하여, 열을 가하여, 전기를 가하여, 빛을 가하여, 또는 이들을 조합하여 조절된다. 일부 실시양태에서, 시약은 효소, 화학물질, 올리고뉴클레오타이드, 또는 50 염기 쌍 미만의 크기를 갖는 프라이머 중 적어도 하나를 포함한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 시약은 리소자임, 프로테이나제 K, 랜덤 육량체, 폴리머라제, 트랜스포사제, 리가제, 촉매 화 효소, 데옥시뉴클레오타이드 트리포스페이트, 완충제, 세포 배양 배지, 또는 2가 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 통한 시약의 확산을 허용하는 크기의 공극이지만 분석을 위한 DNA 또는 RNA가 공극을 횡단하기에는 너무 작은 공극을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유지된 DNA 또는 RNA는 통상적인 합성에 의한 시퀀싱 기술을 사용하여 시퀀싱할 수 있는 길이를 갖는다. 예를 들어, 이러한 DNA 또는 RNA는 적어도 50개 뉴클레오타이드, 또는 일부 실시양태에서, 적어도 100개 뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 중합체 매트릭스는 히드로젤을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드로젤은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)-티올, PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드, N,N'-비스(아크릴로일)시스타민, PEG, 폴리프로필렌 옥사이드 (PPO), 폴리아크릴산, 폴리(히드록시에틸 메타크릴레이트) (PHEMA), 폴리(메틸 메타크릴레이트) (PMMA), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) (PNIPAAm), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리카프로락톤 (PCL), 폴리(비닐술포산) (PVSA), 폴리(L-아스파르트산), 폴리(L-글루탐산), 폴리로신, 한천, 아가로스, 알기네이트, 헤파린, 알기네이트 술페이트, 텍스트란 술페이트, 히알루론산, 펙틴, 카라기난, 젤라틴, 키토산, 셀룰로스, 콜라겐, 비스아크릴아미드, 디아크릴레이트, 디알릴아민, 트리알릴아민, 디비닐 술포, 디에틸렌글리콜 디알릴 에테르, 에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리메틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리메타크릴레이트, 에톡실화 트리메틸올 트리아크릴레이트, 또는 에톡실화 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 또는 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드로젤은 효소 분해성 히드로젤, PEG-티올/PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드/N,N'-비스(아크릴로일)시스타민 (BACy), 또는 PEG/PPO를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하기 전구체 및 가교제를 사용하여 분해성 중합체 매트릭스 (히드로젤) 벽을 갖는 챔버를 형성할 수 있다. 중합체 전구체는 표 1A의 임의의 히드로젤 전구체 및 가교제 (각각 1열 및 3열)를 사용하여 형성될 수 있다. 생성된 중합체 매트릭스는 표 1A에 나타난 분해제 (4열)에 의해 분해될 수 있다.

표 1A			
전구체	히드로젤	가교제	분해제
아크릴아미드	폴리아크릴아미드	비스-아크릴로일 시스타민 (구조 1)	DTT/TCEP/THP
PEG-기반 아크릴로일	PEG	비스(2-메타크릴로일)옥시에틸 디설파이드 (구조 2)	DTT/TCEP/THP
텍스트란-기반 아크릴로일	텍스트란	N,N'-(1,2-디히드록시에틸렌)비스-아크릴아미드 구조 (3)	NaIO4
폴리사카라이드-기반 아크릴로일	폴리사카라이드	구조 4	NaOH, 에탄올아민, DTT/TCEP/THP
젤라틴-기반 아크릴로일	젤라틴	구조 5	NaOH, 에탄올아민, 친핵성 염기
		구조 6	NaOH, 알칼리, 유기 염기
		구조 7	산

[0053]

표 1B	
구조 번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

[0054]

[0055]

일부 실시양태에서, 제1 표면, 제2 표면, 또는 이들 둘 다는 하나 이상의 바코드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 바코드는 하나 이상의 생물학적 성분의 공급원을 식별하기 위한 식별자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 공급원은 하나 이상의 생물학적 성분이 수집되는 시편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공급원은 하나 이상의 생물학적 성분이 수집되는 생리학적 또는 해부학적 공급원을 포함한다. 일부 실시양태에서, 해부학적 공급원은 대상체의 장기이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 바코드는 하나 이상의 생물학적 성분, 또는 하나 이상의 생물학적 성분에 의해 제조된 분자에 결합하도록 구성된다.

[0056]

일부 실시양태에서, 제1 표면, 제2 표면, 또는 이들 둘 다는 하나 이상의 생물학적 성분에 결합하도록 구성된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 표면 또는 제2 표면은 표면 중합체로 관능화된다. 일부 실시양태에서, 표면 중합체는 올리고뉴클레오타이드, 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 압타머, 또는 이들의 임의의 조합물로 관능화된다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스의 표면은 올리고뉴클레오타이드, 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 압타머, 또는 이들의 임의의 조합물로 관능화된다. 일부 실시양태에서, 표면 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 실란 중합체, 피리딘카르복스알데히드 (PCA), 아크릴아미드, 아가로스, 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0057]

일부 실시양태에서, 시스템은 하나 이상의 생물학적 성분, 하나 이상의 바코드, 또는 이들의 조합물을 식별하기 위한 검출기를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출기는 카메라 (형광 카메라)를 포함한다.

[0058]

일부 실시양태에서, 시스템은 유체 디바이스를 유지하는 스테이지를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 시스템은 시퀀싱 데이터를 획득하기 위한 시퀀싱 디바이스를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 시퀀싱 데이터는 차세대 시퀀싱, 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 광학 리드아웃을 사용하여 생성된다.

[0059]

일부 실시양태에서, 시스템은 에너지를 유체 디바이스에 선택적으로 공급하기 위해 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 적어도 하나의 생물학적 성분의 위치를 식별하는

검출기를 사용하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 또는 가상 전극 분포 패턴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 포토리소그래피 마스크 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD) 마스크를 포함한다.

- [0060] 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 성분을 분석하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 하나 이상의 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하고; (b) 하나 이상의 생물학적 성분의 제1 부분을 유체 디바이스의 제1 표면에 인접하게 배치하고; (c) 제1 표면의 제1 부분에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하여 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 제1 부분에 국소화시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 (d) 유체 디바이스 내에서 하나 이상의 생물학적 성분을 교반하고; (e) 하나 이상의 생물학적 성분의 제2 부분을 유체 디바이스의 제1 표면에 인접하게 배치하고; (f) 제1 표면의 제2 부분에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하여 제2 부분의 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 고정화시키는 것을 추가로 포함한다. 이 실시양태 및 다른 실시양태에서 교반 단계는 생물학적 성분, 예컨대 생물학적 세포의 응집을 방지하거나 또는 방해할 수 있다. 교반은 또한 채널 내에서 제1 표면 상에 생물학적 성분의 더욱 균일한 분포를 유도할 수 있다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 적어도 하나의 에너지원이 에너지를 유체 디바이스에 공급하여 식별된 위치 상에 또는 그에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하도록 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나의 위치를 식별하는 것을 추가로 포함한다.
- [0063] 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 성분을 분석하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하고; (b) 유체 디바이스의 제1 표면 또는 제2 표면 상에 배치된 하나 이상의 포획 요소에 생물학적 성분을 커플링시켜 커플링된 생물학적 성분을 산출하고; (c) 커플링된 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 포함할 수 있다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 중합체 전구체를 유체 디바이스에 도입하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스의 형성은 에너지를 유체 디바이스에 공급하여 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 포함한다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 에너지는 유체 디바이스의 하나 이상의 부분에 선택적으로 공급된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 에너지를 유체 디바이스에 선택적으로 공급하기 위해 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 또는 가상 전극 분포 패턴을 포함한다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 포토리소그래피 마스크 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD) 마스크를 포함한다. 일부 실시양태에서, 에너지는 광 에너지원, 열 에너지원, 전기화학 에너지원, 또는 전자기 에너지원을 통해 공급된다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 제1 표면에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 에너지는 커플링된 생물학적 성분의 일부 주위에 중합체 매트릭스를 형성한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분의 적어도 일부분은 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분 전체가 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화된다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 생물학적 성분을 제1 포획 요소에 커플링하여 제1 분석 챔버를 형성하고, 제2 생물학적 성분을 제2 포획 요소에 커플링시켜 제2 분석 챔버를 형성하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분석 챔버는 제2 분석 챔버에 인접하여 있다. 일부 실시양태에서, 제1 분석 챔버는 제2 분석 챔버로부터 5 마이크로미터 (μm) 내지 1,000 μm 떨어져 배치된다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 분석 챔버에서 제1 생물학적 성분을 분석하고, 제2 분석 챔버에서 제2 생물학적 성분을 분석하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 생물학적 성분에서 제1 반응을 작동시키고, 제2 생물학적 성분에서 제2 반응을 작동시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 반응 및 제2 반응은 상이하다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 생물학적 성분에서 제3 반응을 작동시키고, 제2 생물학적 성분에서 제4 반응을 작동시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제3 반응 및 제4 반응은 상이하다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 커플링된 생물학적 성분의 게놈, 전사체, 단백질체, 에피게놈, 메틸وم, 분비체, 또는 대사체를 수득하는 것을 추가로 포함한다.

- [0071] 일부 실시양태에서, 단백질체는 분비된 단백질, 표면 단백질, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 전사체는 실질적으로 전장 전사체이다. 일부 실시양태에서, 전사체는 전장 전사체이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분의 적어도 하나의 핵산을 시퀀싱하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 시퀀싱은 시퀀싱 라이브러리의 증폭을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분으로부터의 핵산 라이브러리는 동일한 챔버 내에서 시퀀싱된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 바코드를 생물학적 성분 또는 생물학적 성분에 의해 생성된 분자에 커플링시키는 것을 추가로 포함한다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분 또는 커플링된 생물학적 성분을 분석물에 노출시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 하나 이상의 미생물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석물은 항미생물제 또는 미생물 성장 촉진제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 항미생물제에 대한 민감성에 대해 하나 이상의 미생물을 스크리닝하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석물은 약제를 포함한다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분에 대한 약제의 효과를 스크리닝하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 표적 분자의 생성에 대해 생물학적 성분을 스크리닝하는 것을 추가로 포함한다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 표적 분자는 항체, 시토키인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 또는 압타머 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분이 중합체 매트릭스에 의해 형성된 구조 내에 배치되도록 생물학적 성분 주위에 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 추가로 포함한다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 분석 챔버 또는 제2 분석 챔버에서 국소 파라미터를 분석하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분석 챔버에서 국소 파라미터의 수준은 제2 분석 챔버에서 국소 파라미터의 수준과 상이하다. 일부 실시양태에서, 국소 파라미터는 pH, 산소 농도, 또는 CO₂ 농도를 포함한다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 포획 요소는 중합체 매트릭스를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함한다.
- [0078] 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 성분의 전사체를 수득하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 분석 챔버를 형성하고; (b) 분석 챔버에서 하나 이상의 반응을 수행하여 생물학적 성분의 전사체를 수득하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 하나 이상의 반응의 수행 동안에 분석 챔버 내에 또는 실질적으로 내에서 유지된다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 유체 디바이스에 배치된 포획 요소에 생물학적 성분을 커플링시켜 커플링된 생물학적 성분을 산출하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 에너지원으로부터의 에너지를 유체 디바이스에 제공하여 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 에너지는 공간 에너지 변조 요소를 사용하여 선택적으로 제공된다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 생물학적 성분의 위치를 기반으로 하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 가상 전극 분포 패턴, 포토리소그래피 마스크, 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD) 마스크를 포함한다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 RNA를 포함한다. 일부 실시양태에서, RNA는 50 염기 내지 100 kb (킬로염기 염기)이다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 중합체 매트릭스를 통한 시약의 확산을 허용하는 크기의 공극이지만 RNA가 공극을 횡단하기에는 너무 작은 공극을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 반응은 RNA 시퀀싱을 포함한다.
- [0081] 본 개시내용의 또 다른 측면은 2개 이상의 생물학적 성분을 분석하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 제1 생물학적 성분 및 제2 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하고; (b) 제1 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 제1 분석 챔버를 형성하고, 제2 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 제2 분석 챔버를 형성하고; (c) 제1 생물학적 성분 및 제2 생물학적 성분의 하나 이상의 특색을 분석하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 분석 챔버는 유체 디바이스에서 제2 분석 챔버에 인접하여 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 특색은 제1 특색 및 제2 특색을 포함한다. 일부 실시양태에서, (c)는 제1 분석 챔버에서 제1 생물학적 성분의 제1 특색 및 제2 특색을 분석하는 것을 포함한다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 제1 생물학적 성분은 제1 특색과 제2 특색 각각의 분석 사이에 제1 분석 챔버에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 특색은 분석물에 대한 반응, 약제에 대한 반응, 항미생물제에 대한

반응, 표적 화합물의 생성, 표적 분자의 생성, 핵산의 생성, 또는 단백질의 생성을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 생물학적 성분은 제2 생물학적 성분과 생물학적으로 소통한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 소통은 제1 생물학적 성분에서 또는 제2 생물학적 성분에서 생물학적 반응을 생성한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 소통은 제1 생물학적 성분에 의해 또는 제2 생물학적 성분에 의해 생성된 단백질, 핵산, 시토카인, 케모카인, 또는 이들의 조합물을 포함하는 분자를 포함한다.

[0083] 본 개시내용의 또 다른 측면은 핵산 분자를 식별하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 핵산 분자를 포함하는 중합체 매트릭스를 제공하고, 핵산 증폭의 부재 하에 핵산 분자를 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[0084] 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 데옥시리보핵산 (DNA) 분자이다.

[0085] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 핵산을 국소화시키는 챔버를 형성한다. 일부 실시양태에서, 챔버는 요구에 따라 형성된다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 요구에 따라 분해된다. 일부 실시양태에서, DNA는 100 염기 쌍 이상이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 리보핵산 분자 (RNA)이다. 일부 실시양태에서, RNA는 50개 뉴클레오타이드 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 챔버 내에서 생물학적 성분으로부터 핵산 라이브러리를 생성하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 핵산 라이브러리는 챔버 내에서 시퀀싱된다.

[0086] 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 성분을 프로세싱하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 핵산 증폭의 부재 하에 게놈 서열, 전사체, 단백질체, 또는 에피게놈을 결정하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 프로세싱은 단일 마이크로유체 디바이스에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 세포는 적어도 부분적으로 중합체 매트릭스 내에 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 요구에 따라 분해된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 세포에서 메틸화를 결정하는 것을 추가로 포함한다.

[0087] 본 개시내용의 또 다른 측면은 복수개의 핵산 분자의 개별 핵산 분자를 바코딩하지 않으면서 복수개의 세포의 복수개의 핵산 분자를 식별하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 복수개의 핵산 분자를 추출하고 식별하는 것은 단일 마이크로유체 디바이스에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 식별은 시퀀싱을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 개별 세포가 서로 분리되도록 복수개의 세포의 개별 세포 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 개별 세포로부터 개별 핵산 분자를 추출하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 시퀀싱은 중합체 매트릭스 내에서 개별 핵산 분자를 시퀀싱하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시퀀싱은 차세대 시퀀싱, 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 광학 리드아웃을 포함한다.

[0088] 본 개시내용의 또 다른 측면은 (a) 복수개의 매트릭스 내에 복수개의 핵산 분자를 제공하고; (b) 복수개의 핵산 분자가 복수개의 매트릭스 내에 있는 동안에 복수개의 핵산 분자를 시퀀싱하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 복수개의 핵산 분자의 개별 핵산 분자는 상이한 세포로부터의 것이다. 일부 실시양태에서, 복수개의 매트릭스는 유체 디바이스에서 배치된다. 일부 실시양태에서, 복수개의 매트릭스는 복수개의 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 복수개의 세포는 복수개의 핵산 분자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시퀀싱은 차세대 시퀀싱, 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 광학 리드아웃을 포함한다.

[0089] 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 성분을 분석하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 하나 이상의 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하고; (b) 하나 이상의 생물학적 성분의 제1 부분을 유체 디바이스의 제1 표면에 인접하게 배치하고; (c) 제1 표면의 제1 부분에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하여 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 제1 부분에 국소화시키는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 (d) 유체 디바이스 내에서 하나 이상의 생물학적 성분을 교반하고; (e) 하나 이상의 생물학적 성분의 제2 부분을 유체 디바이스의 제1 표면에 인접하게 배치하고; (f) 제1 표면의 제2 부분에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하여 제2 부분의 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 고정화시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 적어도 하나의 에너지원이 에너지를 유체 디바이스에 공급하여 식별된 위치 상에 또는 그에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하도록 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나의 위치를 식별하는 것을 추가로 포함한다.

[0090] 본 개시내용의 또 다른 측면은 유체 디바이스를 포함하는 시스템을 제공한다. 유체 디바이스는 유동 채널, 유동 채널에 인접하게 배치된 분석 채널, 유동 채널과 분석 채널 사이에 배치된 층, 및 유체 디바이스와 소통하는 적어도 하나의 에너지원을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 유동 억제 요소는 유동 채널 내에 배치되어 생물학적 성분의 유동을 억제한다. 일부 실시양태에서, 층은 적어도 하나의 유동 억제 요소에 인

접하게 배치된 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처는 생물학적 성분의 통과를 허용하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 에너지원은 분석 채널 내에 중합체 매트릭스를 형성하도록 구성된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 유동 채널의 일부분은 분석 채널의 일부분과 실질적으로 평행하다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처는 밀봉된 상태에서 개방된 상태로 전이되도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처를 통한 생물학적 성분의 통과는 밀봉된 상태에서 억제된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처를 통한 생물학적 성분의 통과는 밀봉된 상태에서 억제된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처가 밀봉된 상태에 있는 경우, 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처는 아가로스 겔, 온도-용해성 중합체, N-이소프로필아크릴아미드 (NIPAAm) 중합체, 왁스 화합물, 또는 알기네이트 중 적어도 하나로 밀봉된다.

[0092] 일부 실시양태에서, 유동 채널은 층의 유동 채널 표면에 대향하여 배치된 표면을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 억제 요소 중 적어도 하나는 유동 채널에서 생물학적 성분의 유동이 적어도 하나의 억제 요소에 의해 억제되도록 표면으로부터 유동 채널 표면을 향해 연장된다. 일부 실시양태에서, 분석 채널은 층의 분석 채널 표면에 대향하여 배치된 표면을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유동 채널은 분석 채널에 제거가능하게 커플링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 분석 채널의 표면은 하나 이상의 바코드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 바코드는 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.

[0093] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 분석 채널의 표면 또는 층의 분석 채널 표면 중 적어도 하나에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 중합체 매트릭스가 생물학적 성분의 적어도 일부분을 둘러싸도록 분석 채널의 표면에서 층의 분석 채널 표면으로 연장된다.

[0094] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 에너지원은 유체 디바이스와 광학 소통, 전기화학 소통, 전자기 소통, 열 소통, 또는 마이크로파 소통 중 적어도 하나로 소통한다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 에너지원은 광 생성 디바이스, 열 생성 디바이스, 전기화학 생성 디바이스, 전극, 또는 마이크로파 디바이스를 포함한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 복수개의 생물학적 성분을 포함한다.

[0096] 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 마이크로유체 디바이스 또는 나노유체 디바이스이다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 시퀀싱 유동 셀을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 핵산 시퀀싱을 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 세포, 핵산, 마이크로바이옴, 단백질, 세포의 조합물, 공간적으로 연결된 생물학적 성분, 또는 대사물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 세포는 동물 세포 (예를 들어, 인간 세포), 식물 세포, 진균 세포, 박테리아 세포, 중앙 스페로이드, 또는 이들의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 핵산은 100 염기 쌍 이상의 DNA 또는 50 염기 이상의 RNA이다.

[0097] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 중합체 전구체를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 중합체 전구체는 히드로겔 전구체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 적어도 1 μm 의 너비를 갖는 중합체 매트릭스 벽을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 생물학적 성분의 통과를 억제한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스 벽은 히드로겔 벽이다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 분해성이다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스의 분해는 "요구에 따른" 것이다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 다음 중 적어도 하나에 의해 분해될 수 있다: (i) 중합체 매트릭스를 절단 시약과 접촉시킴; (ii) 중합체 매트릭스를 적어도 90°C로 가열함; 또는 (iii) 중합체 매트릭스의 중합체를 가교시키는 광-절단성 가교제를 절단하는 광의 파장에 중합체 매트릭스를 노출시킴.

[0098] 일부 실시양태에서, 밀봉가능한 애퍼처는 다음 중 적어도 하나에 의해 개방된 상태로 전이된다: (i) 밀봉가능한 애퍼처를 절단 시약과 접촉시킴; (ii) 밀봉가능한 애퍼처를 적어도 90°C로 가열함; 또는 (iii) 밀봉가능한 애퍼처의 중합체를 가교시키는 광-절단성 가교제를 절단하는 광의 파장에 밀봉가능한 애퍼처를 노출시킴. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 절단 시약은 중합체 매트릭스를 분해하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 절단 시약은 환원제, 산화제, 효소, pH 기반 절단 시약, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 절단 시약은 디티오테레이톨 (DTT), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP), 트리스(3-히드록시 프로필)포스핀 (THP), 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 시약의 통과를 허용한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 공극을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공극의 크기는 하나 이상의 중합체 전구체의 조성, 적어도 하나의 에너지원,

또는 이들의 조합을 변화시킴으로써 제어된다.

- [0100] 일부 실시양태에서, 시약은 효소, 화학물질, 올리고뉴클레오타이드, 또는 50 염기 쌍 미만의 크기를 갖는 프라이머 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시약은 리소자임, 프로테아나제 K, 랜덤 육량체, 폴리머라제, 트랜스포사제, 리가제, 촉매화 효소, 데옥시뉴클레오타이드 트리포스페이트, 완충제, 세포 배양 배지, 또는 2가 양이온을 포함한다.
- [0101] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 매트릭스를 통한 시약의 확산을 허용하는 크기의 공극이지만 DNA 또는 RNA가 공극을 횡단하기에는 너무 작은 공극을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드로겔은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)-티올, PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드, N,N'-비스(아크릴로일)시스타민, PEG, 폴리프로필렌 옥사이드 (PPO), 폴리아크릴산, 폴리(히드록시에틸 메타크릴레이트) (PHEMA), 폴리(메틸 메타크릴레이트) (PMMA), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) (PNIPAAm), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리카프로락톤 (PCL), 폴리(비닐술포산) (PVSA), 폴리(L-아스파르트산), 폴리(L-글루탐산), 폴리리신, 한천, 아가로스, 알기네이트, 헤파린, 알기네이트 술페이트, 텍스트란 술페이트, 히알루로난, 펙틴, 카라기난, 젤라틴, 키토산, 셀룰로스, 콜라겐, 비스아크릴아미드, 디아크릴레이트, 디알릴아민, 트리알릴아민, 디비닐 술포, 디에틸렌글리콜 디알릴 에테르, 에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리메틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리메타크릴레이트, 에톡실화 트리메틸올 트리아크릴레이트, 또는 에톡실화 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 또는 이들의 조합물 또는 혼합물물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드로겔은 효소 분해성 히드로겔, PEG-티올/PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드/N,N'-비스(아크릴로일)시스타민 (BACy), 또는 PEG/PPO를 포함한다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 표면은 하나 이상의 바코드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석 채널의 표면은 생물학적 성분에 결합하도록 구성된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석 채널의 표면은 표면 중합체로 관능화된다. 일부 실시양태에서, 표면 중합체는 올리고뉴클레오타이드, 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 압타머, 또는 이들의 임의의 조합물로 관능화된다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스의 표면은 올리고뉴클레오타이드, 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 압타머, 또는 이들의 임의의 조합물로 관능화된다. 일부 실시양태에서, 표면 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 실란 중합체, 피리딘카르복스알데히드 (PCA), 아크릴아미드, 아가로스, 또는 이들의 조합물을 포함한다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 시스템은 생물학적 성분, 하나 이상의 바코드, 또는 이들의 조합물 중 하나 이상을 식별하기 위한 검출기를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출기는 카메라를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시스템은 유체 디바이스를 유지하는 스테이지를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 시스템은 시퀀싱 데이터를 획득하기 위한 시퀀싱 디바이스를 추가로 포함한다.
- [0104] 일부 실시양태에서, 시스템은 에너지를 유체 디바이스에 선택적으로 공급하기 위해 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 가상 전극 분포 패턴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 포토리소그래피 마스크 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD) 마스크를 포함한다.
- [0105] 본 개시내용의 또 다른 측면은 생물학적 성분을 분석하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 생물학적 성분을 유체 디바이스의 유동 채널에 도입하고; (b) 억제 요소에 인접한 생물학적 성분의 유동을 억제하고; (c) 유동 채널로부터의 생물학적 성분을 유체 디바이스의 분석 채널에 배치하고; (d) 분석 채널에서 생물학적 성분의 배치 전에 또는 후에 분석 채널에서 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 밀봉가능한 애퍼처는 억제 요소에 인접하게 배치된다.
- [0106] 일부 실시양태에서, (c)에서 배치 전에, 밀봉가능한 애퍼처를 다음 중 적어도 하나를 사용하여 분해한다: (i) 밀봉가능한 애퍼처를 절단 시약과 접촉시킴; (ii) 밀봉가능한 애퍼처를 적어도 90℃로 가열함; 또는 (iii) 밀봉가능한 애퍼처의 중합체를 가교시키는 광-절단성 가교제를 절단하는 광의 파장에 밀봉가능한 애퍼처를 노출시킴. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하나 이상의 중합체 전구체를 유체 디바이스에 도입하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스의 형성은 에너지를 유체 디바이스에 공급하여 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 에너지는 유체 디바이스의 하나 이상의 부분에 선택적으로 공급된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 에너지를 유체 디바이스에 선택적으로 공급하기 위해 공간 에너지 변조 요소를 활성화시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 또는 가상 전극 분포 패턴을 포함한다. 일부 실시양태에

서, 공간 에너지 변조 요소는 포토리소그래피 마스크 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD) 마스크를 포함한다. 일부 실시양태에서, 에너지는 광 에너지원, 열 에너지원, 전기화학 에너지원, 또는 전자기 에너지원을 통해 공급된다.

- [0107] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 분석 채널의 표면에 커플링된다. 일부 실시양태에서, 에너지는 커플링된 생물학적 성분의 일부 주위에 중합체 매트릭스를 형성한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분의 적어도 일부 부분은 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분 전체가 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화된다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 생물학적 성분을 캡슐화하여 제1 분석 챔버를 형성하고, 제2 생물학적 성분을 캡슐화하여 제2 분석 챔버를 형성하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분석 챔버는 제2 분석 챔버에 인접하여 있다. 일부 실시양태에서, 제1 분석 챔버는 제2 분석 챔버로부터 5 마이크로미터 (μm) 내지 1,000 μm 떨어져 있다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 분석 챔버에서 제1 생물학적 성분을 분석하고, 제2 분석 챔버에서 제2 생물학적 성분을 분석하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 생물학적 성분에서 제1 반응을 작동시키고, 제2 생물학적 성분에서 제2 반응을 작동시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 반응 및 제2 반응은 상이하다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 생물학적 성분에서 제3 반응을 작동시키고, 제2 생물학적 성분에서 제4 반응을 작동시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제3 반응 및 제4 반응은 상이하다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분의 게놈, 전사체, 단백질체, 에피게놈, 메틸옴, 분비체, 또는 대사체를 수득하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 전사체는 실질적으로 전장 전사체이다. 일부 실시양태에서, 전사체는 전장 전사체이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분을 시퀀싱하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 시퀀싱은 시퀀싱 라이브러리의 증폭을 포함하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분 또는 생물학적 성분에 의해 생성된 분자에 커플링하도록 구성된 바코드를 추가로 포함한다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분 또는 제1 생물학적 성분을 분석물에 노출시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 하나 이상의 미생물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석물은 항미생물제, 미생물 성장 촉진 화학물질, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 항미생물제에 대한 민감성에 대해 하나 이상의 미생물을 스크리닝하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석물은 약제를 포함한다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분에 대한 약제의 효과를 스크리닝하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 표적 분자의 생성에 대해 생물학적 성분을 스크리닝하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적 분자는 항체, 시토키인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 또는 압타머 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 생물학적 성분이 중합체 매트릭스에 의해 형성된 구조 내에 배치되도록 생물학적 성분 주위에 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제1 분석 챔버 또는 제2 분석 챔버에서 국소 파라미터를 분석하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 분석 챔버에서 국소 파라미터의 수준은 제2 분석 챔버에서 국소 파라미터의 수준과 상이하다. 일부 실시양태에서, 국소 파라미터는 pH, 산소 농도, 또는 CO₂ 농도를 포함한다.
- [0114] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하나 이상의 컴퓨터 프로세서에 의해 실행 시 본원에서 상기 또는 다른 곳의 임의의 방법을 구현하는 기계 실행가능한 코드를 포함하는 비일시적 컴퓨터 판독가능한 매체를 제공한다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플의 하나 이상의 생물학적 성분, 예컨대 포유동물 세포를 분석하는 방법으로서, (a) (i) 입구 및 출구를 갖는 채널로서, 제1 표면을 갖는 제1 벽 및 제2 표면을 갖는 제2 벽에 의해 경계를 이루며, 여기서 제1 및 제2 벽은 채널을 가로질러 서로 대향하여 배치되는 것인 채널, (ii) 제1 벽에 인접하게 배치된 공간 에너지 변조 요소로서, 미리 결정된 빔 특징으로 채널을 가로질러 에너지를 투사할 수 있는 공간 에너지 변조 요소를 갖는 유체 디바이스를 제공하는 단계; (b) 생물학적 샘플 및 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 반응 혼합물을 채널에 로딩하는 단계; 및 (c) 투사된 에너지가 하나 이상의 중합체 전구체를 가교시켜 챔버의 중합체 매트릭스 벽을 형성하도록 채널을 가로질러 에너지를 투사함으로써 채널에서 하나 이상의 생물학적 성분 각각의 주위에 하나 이상의 챔버를 합성하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양

태에서, 채널은 그의 높이에 비해 큰 너비 및 폭을 갖는 평면 형상이다. 시약 유동 방향에 수직인 채널의 단면은 전형적으로 직사각형이다. 반응 혼합물 또는 다른 시약, 예를 들어 세척액 등은 입구를 통해 채널에 로딩되고, 출구를 통해 제거된다. 일부 실시양태에서, 이러한 시약 또는 혼합물은 예를 들어 시린지 펌프를 사용하여 입구를 통해 채널에 펌핑될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시약이 입구를 통해 채널에 로딩될 때마다, 출구에서 채널로부터 공기가 빠져 나가기 위한 배출 포트일 수 있으며, 이로써 공기가 방출된다.

[0116] 일부 실시양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플의 하나 이상의 생물학적 성분, 예컨대 포유동물 세포를 분석하는 방법으로서, (a) (i) 제1 표면을 갖는 제1 벽에 의해 경계를 이루는 채널, (ii) 제1 벽에 인접하게 배치된 공간 에너지 변조 요소로서, 미리 결정된 빔 특징으로 제1 벽을 가로질러 채널로 에너지를 투사할 수 있는 공간 에너지 변조 요소를 갖는 유체 디바이스를 제공하는 단계; (b) 생물학적 샘플 및 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하는 반응 혼합물을 채널에 로딩하는 단계; 및 (c) 투사된 에너지가 하나 이상의 중합체 전구체를 가교시켜 챔버의 중합체 매트릭스 벽을 형성하도록 채널에 에너지를 투사함으로써 채널에서 하나 이상의 생물학적 성분 각각의 주위에 하나 이상의 챔버를 합성하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 이 실시양태는 본원에서 때때로 본 발명의 시스템의 "개방형 구성"으로 지칭된다. 일부 개방형 구성 실시양태에서, 챔버는 상부가 개방형인 웰 또는 용기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 웰 또는 용기의 상단은 제1 표면과 대향한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 상기 방법의 유체 디바이스는 개방형 구성 실시양태에서 공간 에너지 변조 요소로부터 제2 벽에 인접하여 또는 제1 벽에 대향하여 배치된 검출기를 추가로 포함한다. 검출기는 챔버에서 제1 표면에 걸쳐 분포된 하나 이상의 생물학적 성분, 예컨대 포유동물 세포로부터의 광학 신호를 검출할 수 있도록 위치한다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 벽 각각은 예를 들어 광투과성 물질을 포함하여, 공간 에너지 변조 요소가 채널의 내부에 광 에너지를 투사할 수 있도록 하고, 검출기가 생물학적 성분으로부터의 광학 신호, 예컨대 형광 방출 또는 반사광을 검출할 수 있도록 한다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소로부터 투사된 에너지는 광선으로부터의 광 에너지이다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소에 의해 투사된 광선은 (다양한 실시양태에서) 복수개의 챔버의 동시 합성을 허용하는 복잡한 단면을 가질 수 있다. 광투과성 물질에는 유리, 석영, 플라스틱 등의 물질이 포함되나 이로 제한되지 않는다.

[0118] 일부 실시양태에서, 챔버를 합성하는 단계는 챔버가 검출기에 의해 검출된 광학 신호를 기반으로 하여 하나 이상의 생물학적 성분을 캡슐화하도록 챔버를 위치시키는 것을 포함한다. 즉, 일부 실시양태에서, 검출기는 검출된 광학 신호가 관심 생물학적 성분의 존재를 나타내는 위치로 하나 이상의 광선을 선택적으로 투사하기 위해 공간 에너지 변조 요소와 작동적으로 연관된다. 이러한 실시양태에서, 검출기 및 공간 에너지 변조 요소는 공간 에너지 변조 요소가 미리 결정된 빔 특징을 갖는 에너지 빔을 생성하도록 구성되도록 작동적으로 연관된다. 예를 들어, 이러한 한 특징은 챔버에 의해 캡슐화되는 관심 생물학적 성분을 생성하는 빔 단면일 수 있다. 이러한 작동적 연관에서, 검출기에 의해 검출된 광학 신호에는 생물학적 성분의 형태학, 예를 들어 세포 형태학; 생물학적 성분, 예컨대 세포의 운동성; 한 세포 유형과 또 다른 세포 유형의 상호작용, 예컨대 한 세포 유형과 또 다른 세포 유형의 결합; 생물학적 성분 상의 표지의 존재, 부재 또는 양 등이 포함될 수 있으나 이로 제한되지 않는다.

[0119] 일부 실시양태에서, 챔버가 형성되거나 또는 합성될 때, 챔버의 중합체 매트릭스 벽은 제1 표면에서 제2 표면으로 연장되어 내부를 각각 갖는 챔버를 형성한다. 다른 실시양태에서, 유체 디바이스는 제2 표면을 갖는 제2 벽을 갖지 않을 수 있으며, 이는 본원에서 "개방형 구성"으로 지칭된다. 이러한 실시양태에서, 챔버는 제1 표면에 개방형 원통 또는 웰 형상을 형성한다. 웰 벽의 높이 및 두께는 부분적으로 공간 에너지 변조 요소에 의한 광-조명의 강도 및 지속시간에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 미리 결정된 빔 특징은 환형 단면을 갖는 빔을 포함한다. 다른 실시양태에서, 미리 결정된 빔 특징은 고립되고 비연속적일 수 있거나 또는 연속적인 환형 형상을 포함할 수 있는 복수개의 환형 형상을 포함하는 단면을 갖는 빔을 포함한다. 다른 실시양태에서, 미리 결정된 빔 특징은 복수개의 챔버를 생성하는 빔을 포함하며, 챔버의 일부는 도 25b에 제시된 바와 같이 복수개의 하나 이상의 다른 챔버와 중합체 매트릭스 벽을 공유한다.

[0120] 일부 실시양태에서, 로딩 단계는 예를 들어 채널을 진동시키거나, 진탕시키거나 또는 교반함으로써 반응 혼합물을 교반하여, 생물학적 성분의 응집을 감소시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 교반은 수분, 예를 들어 1-30분 내지 1시간 또는 그 초과, 예를 들어 1-2시간 동안일 수 있다.

[0121] 일부 실시양태에서, 제1 또는 제2 표면, 일반적으로 제1 표면은 상기 생물학적 샘플의 하나 이상의 미리 결정된 생물학적 성분, 예를 들어 선택된 세포, 예컨대 림프구 등을 특이적으로 포획하기 위한 하나 이상의 포획 요소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 로딩 단계는 이러한 미리 결정된 생물학적 성분을 함유하는 반응 혼합물을

하나 이상의 포획 요소가 하나 이상의 미리 결정된 생물학적 성분을 포획하는 것을 허용하는 조건 하에 인큐베이션하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 인큐베이션은 수분 내지 1시간 또는 그 초과 동안일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 인큐베이션 시간은 1분 내지 10시간, 또는 10분 내지 2시간, 또는 30분 내지 2시간의 범위일 수 있다.

[0122] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 챔버 합성 단계가 완료된 후에 채널로부터 반응 혼합물을 제거하는 것을 포함한다. 이러한 제거는 채널을 완충제 용액으로 세척하는 것을 포함할 수 있다.

[0123] 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법은 챔버가 형성된 후에, 상기 챔버에서 캡슐화된 상기 생물학적 성분의 하나 이상의 특징을 결정하기 위한 분석용 검정 시약을 상기 채널에 로딩하는 단계를 포함하며, 여기서 분석용 검정 시약은 상기 중합체 매트릭스 벽을 통해 통과할 수 있고, 하나 이상의 특징을 나타내는 하나 이상의 광학 신호를 생성할 수 있다. 본원의 다른 곳에서 나타난 바와 같이 RNA 또는 DNA 식별 및/또는 시퀀싱, 단백질 식별 및/또는 정량화, 옴믹스 검정 등을 비롯한 광범위한 분석 검정이 수행될 수 있다.

[0124] 일부 실시양태에서, 챔버의 중합체 매트릭스 벽은 챔버를 분해제로 처리함으로써 분해될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 (a) 분석용 검정 시약의 작동으로부터 생성된 상기 하나 이상의 광학 신호를 기반으로 하여 선택된 특징을 갖는 상기 생물학적 성분을 갖는 상기 챔버 중 하나 이상을 식별하는 단계; (b) 제2 중합체 전구체를 포함하는 제2 반응 혼합물을 채널에 로딩하며, 여기서 제2 중합체 전구체는 적어도 하나의 분해제에 의해 분해될 수 없는 제2 중합체 매트릭스 벽을 형성할 수 있는 것인 단계; 및 (c) 식별된 챔버를 캡슐화하는 제2 챔버를 합성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 일부 실시양태에서, 분해성 중합체 매트릭스 벽을 갖는 원래의 챔버는 제2 챔버를 온전하게 남겨두는 분해제로 처리에 의해 분해될 수 있으며, 이는 관심 생물학적 성분의 단리를 허용한다.

[0125] 본 개시내용의 또 다른 측면은 하나 이상의 컴퓨터 프로세서 및 그에 커플링된 컴퓨터 메모리를 포함하는 시스템을 제공한다. 컴퓨터 메모리는 하나 이상의 컴퓨터 프로세서에 의해 실행 시 본원에서 상기 또는 다른 곳의 임의의 방법을 구현하는 기계 실행가능한 코드를 포함한다.

[0126] 본 개시내용의 추가의 측면 및 이점은 본 개시내용의 단지 예시적인 실시양태가 제시되고 기재된 하기 상세한 설명으로부터 관련 기술분야의 기술자에게 용이하게 자명해질 것이다. 이해되는 바와 같이, 본 개시내용은 다른 및 상이한 실시양태일 수 있고, 그의 몇몇 세부사항은 모두 본 개시내용을 벗어나지 않으면서 다양한 명백한 관점에서 변형될 수 있다. 따라서, 도면 및 설명은 제한적인 것이 아니라 본질적으로 예시적인 것으로 간주된다.

도면의 간단한 설명

[0127] 본 발명의 신규한 특색은 특히 첨부된 청구범위에 제시되어 있다. 본 발명의 원리를 이용하는 예시적인 실시양태에 제시된 하기 상세한 설명, 및 첨부된 도면 (또한 본원에서 "도면" 및 "도")을 참조하여 본 발명의 특색 및 이점이 더 잘 이해될 것이다:

도 1은 일부 실시양태에 따라 유체 디바이스에 배치된 채널의 일부의 개략도를 제시한다.

도 2a는 일부 실시양태에 따라 에너지를 포함하는 본원에 제공된 시스템의 일부를 제시한다.

도 2b는 일부 실시양태에 따라 본원에 제공된 시스템의 일부에서 생물학적 성분 주위에 형성되는 중합체 매트릭스를 제시한다.

도 2c는 일부 실시양태에 따라 본원에 제공된 시스템에서 생물학적 성분 주위에 중합체 매트릭스를 형성하는 방법을 제시한다.

도 3은 중합체 매트릭스를 형성하는 실시양태를 도시하는 순서도이다.

도 4a는 일부 실시양태에 따라 유체 디바이스에서 포획 요소를 포함하는 채널의 일부를 제시한다.

도 4b는 일부 실시양태에 따라 유체 디바이스에서 채널의 일부 표면 상의 포획 요소에 커플링된 생물학적 성분을 제시한다.

도 4c는 일부 실시양태에 따라 유체 디바이스의 채널의 일부에서 생물학적 성분 주위에 배치된 중합체 매트릭스를 제시한다.

- 도 5는 표면에 커플링된 생물학적 성분 주위에 중합체 매트릭스를 형성하는 실시양태를 도시하는 순서도이다.
- 도 6a는 밀봉가능한 애퍼처를 포함하는 유체 디바이스의 또 다른 실시양태의 일부를 제시한다.
- 도 6b는 일부 실시양태에 따라 유체 디바이스의 일부에서 생물학적 성분을 트래핑하는 방법을 제시한다.
- 도 7a는 일부 실시양태에 따라 유체 디바이스의 일부의 개략도의 상면도를 제시한다.
- 도 7b는 일부 실시양태에 따라 중합체 매트릭스를 포함하는 유체 디바이스의 일부의 개략도의 상면도를 제시한다.
- 도 8은 일부 실시양태에 따라 다중 상이한 시약을 포함하는 유체 디바이스의 일부의 개략도의 상면도를 제시한다.
- 도 9a는 일부 실시양태에 따라 공간 에너지 변조 요소 및 원통형 중합체 매트릭스의 일부를 제시한다.
- 도 9b는 일부 실시양태에 따라 공간 에너지 변조 요소 및 중공 원통 형상의 중합체 매트릭스의 일부를 제시한다.
- 도 10은 일부 실시양태에 따라 하나 이상의 생물학적 성분을 캡슐화하는 중합체 매트릭스 구획의 현미경 사진을 제시한다.
- 도 11a는 일부 실시양태에 따라 다단계 중합체 매트릭스 형성 프로세스에서 형성된 개방형 구획을 예시한다.
- 도 11b는 일부 실시양태에 따라 다단계 중합체 매트릭스 형성 프로세스에서 형성된 폐쇄형 구획을 예시한다.
- 도 12a는 일부 실시양태에 따라 반발성 요소로 코팅된 유체 디바이스의 표면의 일부의 개략도이다.
- 도 12b는 일부 실시양태에 따라 반발성 요소를 사용하여 표면 상에 포획된 생물학적 성분의 현미경 사진을 제시한다.
- 도 12c는 일부 실시양태에 따라 반발성 요소를 사용하여 표면 상에 포획된 생물학적 성분의 더 고배율 현미경 사진을 제시한다.
- 도 13a는 외부 시퀀싱에 의한 예시적인 mRNA 3' 유전자 발현 워크플로우의 세포 포획 및 세포 용해 단계의 개략도이다.
- 도 13b는 외부 시퀀싱에 의한 예시적인 mRNA 3' 유전자 발현 워크플로우에서 주형 mRNA로부터 cDNA 라이브러리를 생성하는 개략도이다.
- 도 13c는 외부 시퀀싱에 의한 예시적인 mRNA 3' 유전자 발현 워크플로우에서 서열 라이브러리 제조의 개략도이다.
- 도 14a 및 14b는 제자리 시퀀싱에 의한 예시적인 mRNA 3' 유전자 발현 워크플로우의 개략도를 제시한다.
- 도 15는 본원에 제공된 방법을 구현하도록 프로그래밍되거나 또는 달리 구성된 컴퓨터 시스템을 제시한다.
- 도 16a는 일부 실시양태에 따라 에너지 변조 요소를 사용하여 중합체 매트릭스를 형성하는 예를 예시한다.
- 도 16b는 일부 실시양태에 따라 에너지 변조 요소를 사용하여 형성된 중합체 매트릭스의 예의 상면도를 예시한다.
- 도 17a-17e는 일부 실시양태에 따라 이동가능한 에너지 변조 요소를 사용하여 중합체 매트릭스를 형성하는 예시적인 단계를 예시한다.
- 도 18은 일부 실시양태에 따라 전체-게놈 워크플로우의 개략도를 제시한다.
- 도 19는 일부 실시양태에 따라 멀티오믹스 워크플로우의 개략도를 제시한다.
- 도 20은 일부 실시양태에 따라 웰 플레이트 포맷 내부의 중합체 매트릭스를 제시한다.
- 도 21은 일부 실시양태에 따라 10 mm 크기 웰 내부의 중합체 매트릭스를 제시한다.
- 도 22는 일부 실시양태에 따라 중합체 매트릭스의 상단에 다공성 막을 갖는 유체 디바이스를 제시한다.
- 도 23은 일부 실시양태에 따라 웰 내부에 히드로겔 트랩 및 중합체 매트릭스의 상단에 다공성 막을 갖는 웰 플

레이트를 제시한다.

도 24a는 일부 실시양태에 따라 DMD 및 통합된 UV 조명 LED를 구비한 현미경을 제시한다.

도 24b는 일부 실시양태에 따라 중합체 매트릭스를 생성하기 위해 중합체 전구체로 충전된 유체 채널 상에 가상 마스크 영상을 투사하는 DMD의 개략도를 제시한다.

도 24c는 일부 실시양태에 따라 DMD를 사용하여 투사된 다양한 가상 마스크 영상 및 유체 디바이스 내부에서 생성된 상응하는 중합체 매트릭스를 제시한다.

도 25a는 일부 실시양태에 따라 개별 세포가 원형 히드로겔 매트릭스에 캡슐화된 히드로겔 구조를 제시한다.

도 25b는 일부 실시양태에 따라 4x 현미경 대물렌즈를 사용하는 명시야 영상화를 사용하여 식별된 세포, 세포 위치를 기반으로 하여 계산된 생성된 보로노이(Voronoi) 마스크, 및 보로노이 마스크를 사용하여 생성된 세포를 둘러싸는 히드로겔 구조를 제시한다.

도 26a는 일부 실시양태에 따라 형광 칼세인 AM 염색된 세포 및 비-형광 세포의 혼합물에서의 형광 세포의 선택적인 유지를 예시한다.

도 26b는 일부 실시양태에 따라 관심 세포의 선택적인 유지 및 원치않는 세포의 제거를 예한다.

도 27a는 일부 실시양태에 따라 각각의 챔버 내부에 단일 세포를 갖는 유체 채널 내부의 히드로겔 매트릭스, 또는 셀케이지(CellCage)TM 구조를 제시한다.

도 27b는 일부 실시양태에 따라 Jurkat 세포로부터의 mRNA 분자에 대해 정렬된 서열을 갖는 모든 DNA 클러스터의 위치를 제시하는 공간 플롯이다.

도 27c는 일부 실시양태에 따라 인간 mRNA에 대해 맵핑된 DNA 서열의 더 고배율 영상 및 상응하는 공간 플롯을 사용하여 내부에 세포를 갖는 강조된 히드로겔 매트릭스를 제시한다.

도 27d는 일부 실시양태에 따라 인간 mRNA에 대해 맵핑된 DNA 서열의 더 고배율 영상 및 상응하는 공간 플롯을 사용하여 내부에 세포를 갖는 강조된 히드로겔 매트릭스를 제시한다.

도 28a는 일부 실시양태에 따라 각각의 히드로겔 매트릭스 내의 마우스 및 인간 게놈에 대해 고유하게 맵핑된 관독의 수를 제시하는 산점도이다.

도 28b는 일부 실시양태에 따라 인간 및 마우스 mRNA에 대해 맵핑된 DNA 서열의 공간 플롯을 제시한다.

도 29a는 일부 실시양태에 따라 올리고 서열, 바코드, 및 폴리A 테일에 의해 플랭킹된 항체 표지를 제시한다.

도 29b는 일부 실시양태에 따라 히드로겔 매트릭스 내부의 세포를 용해시킨 후에 포획된 항체 바코드 올리고를 시퀀싱한 후에 검출된 다양한 표면 단백질의 상대적인 발현을 제시한다.

도 29c는 일부 실시양태에 따라 세포 용해 후에 각각의 히드로겔 매트릭스 내부에 다양한 항체의 풍부함을 예시하는, 바코드 서열의 신원에 의해 색상 코딩된 세포 케이스 내부의 대표적인 세포 및 바코드 서열의 공간 플롯을 제시한다.

도 30a는 일부 실시양태에 따라 CHO DP-12 세포로부터 분비된 포획된 IgG 분자를 갖는 스트렙타비딘 비드로부터 방출된 형광 신호를 제시한다.

도 30b는 일부 실시양태에 따라 히드로겔 매트릭스에서 포획된 하나의 CHO DP-12 세포로부터 분비된 포획된 IgG 분자를 갖는 스트렙타비딘 비드로부터 방출된 형광 신호를 제시한다.

도 30c는 일부 실시양태에 따라 도 30b의 히드로겔 매트릭스에서 포획된 CHO DP-12 세포에 대해 맵핑된 RNA 서열의 공간 플롯을 제시한다.

도 31a는 일부 실시양태에 따라 시토키인 포획 비드 및 mRNA 포획 올리고를 함유하는 마이크로유체 디바이스의 개략도를 제시한다.

도 31b는 일부 실시양태에 따라 비-자극된 & 자극된 Jurkat 세포의 유전자 발현 분석을 제시한다.

도 31c는 일부 실시양태에 따라 단일 IL-2 분비 세포를 각각 함유하는 2개의 히드로겔 매트릭스로부터의 형광 신호를 제시한다.

도 32는 일부 실시양태에 따라 0시간, 18시간, 42시간, 및 46시간째에 CHO 세포를 배양하는데 사용된 히드로겔 매트릭스의 영상을 제시한다.

특허 또는 출원 파일은 컬러로 실행된 적어도 하나의 도면을 포함한다. 컬러 도면(들)을 갖는 이 특허 또는 특허 출원 공보의 사본은 요청 및 필요한 수수료 납부 시 특허청에 의해 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

도입

세포의 물리적 성질, 단백질체, 전사체, 게놈, 에피게놈, 메틸염, 분비체, 또는 대사체의 수준에서 생물학적 샘플을 분석하는 것은 단일 세포에 대해 또는 세포 집단에 대해 수행될 수 있다. 예를 들어, 세포로부터의 유전 물질은 다른 세포로부터의 유전 물질과 별도로 또는 조합하여 분석될 수 있다. 샘플의 성분을 개별적으로 분석하면 더 높은 해상도 및 더 낮은 노이즈 또는 교차 오염으로 데이터를 생성할 수 있지만, 이 접근법은 비용 및 시간 소모적일 수 있다. 다른 한편으로, 샘플 또는 복수개의 샘플을 대량으로 분석하면 비용 및 시간 효율적일 수 있지만, (예를 들어, 이종성으로 인해) 바람직하지 않거나 덜 바람직한 산출을 생성할 수 있다. 예를 들어, 샘플에서 공급원에 대한 특정한 데이터를 추적할 수 없다. 샘플 성분의 공간적 연관성 또한 상실될 수 있다. 예를 들어, 샘플의 2가지 성분이 그들의 생물학적으로 관련된 상태로 서로 인접할 수 있지만, 복수개의 샘플 또는 샘플 성분을 풀링한 후에는, 2가지 성분 사이의 공간 정보가 손실될 수 있다.

이종성 샘플의 생성을 피하기 위해, 샘플의 개별 성분을 구획화할 수 있다. 이는 공간 정보를 온전하게 유지하고 프로세싱 단계를 감소시키면서 샘플의 개별 성분이 동시에 또는 실질적으로 동시에 프로세싱될 수 있게 한다. 추가로, 외인성 샘플 프로세싱 동안에 물질의 교차 오염 및 손실을 방지함으로써, 생성된 데이터의 품질을 더 높일 수 있다 (예를 들어, 데이터는 적절한 경우 더 높은 신호 대 노이즈 비를 가질 수 있음). 일부 방법은 샘플에서 개별 구획 또는 구획 그룹을 바코딩함으로써 공간 정보를 보존할 수 있다. 이들 방법은 바코딩된 성분을 조합할 수 있고, 구획 또는 분석 챔버 내에서 동일한 성분에 대해 다중 검정을 수행하지 않을 수 있다. 이들 방법 중 일부는 생성된 데이터에 편향을 도입할 수 있는 뉴클레오티드 증폭 단계를 필요로 할 수 있다.

생물학적 샘플의 개별 성분을 구획화하기 위해, 중합체 매트릭스 (예를 들어, 히드로겔 매트릭스)는 유체 디바이스에서 개별 성분의 적어도 일부에 인접하게 또는 주위에 형성될 수 있다. 시스템이 성분을 검출한 후에 성분을 둘러싸기 위해 히드로겔 매트릭스가 선택적으로 생성될 수 있거나, 또는 유체 디바이스에서 예정된 패턴에 따라 히드로겔 매트릭스가 생성될 수 있다. 히드로겔 매트릭스는 생물학적 샘플의 개별 성분을 제자리에서 유지하면서 시약 및 더 작은 실체가 통과할 수 있게 한다. 하나 이상의 개별 성분이 유체 디바이스 내에 국소화될 수 있고 (예를 들어, 캡슐화될 수 있고), 국소화된 성분이 분석 동안에 및/또는 사이에 하나 이상의 시약 및/또는 세척 용액에 노출될 수 있기 때문에, 다중 검정은 구획 내에서 (예를 들어, 동시에, 실질적으로 동시에, 순차적으로 등) 수행될 수 있다.

예를 들어 상이한 처리 조건의 효과를 시험하기 위해, 유체 디바이스의 상이한 위치에서 상이한 검정을 수행할 수 있다. 추가로, 일반적으로 성분을 혼합하고 조합하지 않기 때문에, (예를 들어, 희석으로 인한) 성분의 낮은 농도가 방지될 수 있다. 예를 들어 게놈 물질을 분석할 때, 각각의 구획에서 유전 물질의 보존으로 인해 증폭 단계를 피할 수 있다. 구획 내에 2개 이상의 성분을 가짐으로써, 성분 사이의 상호작용 또한 연구할 수 있다. 중합체 매트릭스는 "요구에 따라" 분해되어, 제어된 국소화 및 방출 메커니즘을 허용할 수 있다. 본원에 제공된 해결책은 성분의 공간 정보를 유지할 수 있고, 세포, 단백질체, 전사체 또는 게놈 수준에서 데이터를 생성할 수 있다. 공간 정보가 유지되기 때문에, 데이터는 표현형 데이터와 연관 (예를 들어, 연결)될 수 있다. 추가로, 본원에 제공된 해결책은 성분의 공간 정보를 유지할 수 있고, 세포, 단백질체, 전사체 또는 게놈 수준에서 데이터 (예를 들어, 표현형 데이터)를 연결할 수 있다.

본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태가 단지 예시를 위해 제공된다는 것이 관련 기술분야의 기술자에게 명백할 것이다. 관련 기술분야의 기술자에게는 수많은 변동, 변화 및 치환이 본 발명을 벗어나지 않으면서 일어날 수 있다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 이용될 수 있음을 이해해야 한다.

용어 "적어도"가 일련의 2개 이상의 수치 값에서 첫번째 수치 값 앞에 있는 경우, 용어 "적어도"는 일련의 해당 수치 값에서 각각의 수치 값에 적용된다. 예를 들어, 적어도 1, 2 또는 3은 적어도 1, 적어도 2, 또는 적어도

3과 동등한다.

- [0135] 용어 "미만"이 일련의 2개 이상의 수치 값에서 첫번째 수치 값 뒤에 있는 경우, 용어 "미만"은 일련의 해당 수치 값에서 각각의 수치 값에 적용된다. 예를 들어, 3, 2, 또는 1 미만은 3 미만, 2 미만, 또는 1 미만과 동등하다.
- [0136] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "에 커플링된", "에 연결된" 및 "과 소통하는"은 일반적으로 2개 이상의 실체 사이의 임의의 형태의 상호작용, 예컨대 기계적, 전기적, 자기적, 전자기적, 유체적, 생물학적 및 열적 상호작용을 지칭한다. 2가지 성분이 서로 직접적으로 접촉하지 않더라도, 이들은 서로 커플링될 수 있다.
- [0137] 본원에서 상호교환적으로 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리펩티드" 및 "펩티드"는 일반적으로 아미노산이 펩티드 결합에 의해 또 다른 아미노산에 연결될 수 있는 아미노산의 중합체를 지칭한다. 일부 예에서, 폴리펩티드는 단백질이다. 아미노산은 천연 발생 아미노산 또는 비-천연 발생 아미노산 (예를 들어, 아미노산 유사체)일 수 있다. 폴리펩티드는 선형 또는 분지형일 수 있다. 폴리펩티드에는 변형된 아미노산이 포함될 수 있다. 폴리펩티드는 비-아미노산에 의해 중단될 수 있다. 폴리펩티드는 단일 쇠 또는 회합된 쇠로서 발생할 수 있다. 폴리펩티드는 복수개의 아미노산을 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 이차 및 삼차 구조를 가질 수 있다 (예를 들어, 폴리펩티드는 단백질일 수 있음). 일부 예에서, 폴리펩티드는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 1,000, 10,000개 또는 그 초과의 아미노산을 포함할 수 있다. 폴리펩티드는 더 큰 중합체의 단편일 수 있다. 일부 예에서, 폴리펩티드는 더 큰 폴리펩티드의 단편, 예컨대 단백질의 단편일 수 있다.
- [0138] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노산"은 일반적으로 천연 발생 또는 비-천연 발생 아미노산 (예를 들어, 아미노산 유사체)을 지칭한다. 비-천연 발생 아미노산은 조작된 또는 합성된 아미노산일 수 있다.
- [0139] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "샘플"은 일반적으로 생물학적 성분을 함유하는 화학적 또는 생물학적 샘플을 지칭한다. 생물학적 성분은 세포, 핵산, 마이크로바이옴, 단백질, 세포의 조합물, 대사물, 이들의 조합물, 또는 생물학적 샘플의 임의의 다른 적합한 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 샘플은 하나 이상의 세포를 포함하는 생물학적 샘플일 수 있다. 또 다른 예로, 샘플은 하나 이상의 폴리펩티드를 포함하는 생물학적 샘플일 수 있다. 생물학적 샘플은 혈액 (예를 들어, 전혈), 혈장, 혈청, 소변, 타액, 점막 분비물, 객담, 대변, 및 눈물로부터 취득될 수 있거나 (예를 들어, 추출되거나 또는 분리될 수 있거나) 또는 그를 포함할 수 있다. 생물학적 샘플은 유체 또는 조직 샘플 (예를 들어, 피부 샘플)일 수 있다. 일부 예에서, 샘플은 균질화된 조직 샘플 (예를 들어, 뇌 균질물, 간 균질물, 또는 신장 균질물)로부터 유래될 수 있다. 특정 실시양태에서, 샘플은 특정 유형의 세포 (예를 들어, 신경 세포, 근육 세포, 간 세포, 또는 신장 세포)를 포함할 수 있다. 샘플은 질병에 걸린 세포 또는 조직 (예를 들어, 종양 세포 또는 괴사 세포)를 포함하거나 또는 그로부터 획득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 질환-연관된 내포물 (예를 들어, 플라크, 바이오필름, 종양, 또는 비암성 성장)을 포함할 수 있거나 또는 그로부터의 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 샘플은 무세포 체액, 예컨대 전혈, 타액, 또는 소변을 포함할 수 있거나 또는 그로부터 취득될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 샘플은 순환하는 종양 세포를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 샘플은 환경 샘플 (예를 들어, 토양, 폐기물 또는 주위 공기), 산업 샘플 (예를 들어, 임의의 산업 프로세스로부터의 샘플), 또는 식품 샘플 (예를 들어, 유제품, 채소 제품, 또는 육류 제품)일 수 있거나 또는 그를 포함할 수 있다. 샘플은 마이크로유체 디바이스에 로딩되기 전에 프로세싱될 수 있다. 예를 들어, 샘플은 특정 세포 유형 또는 폴리펩티드를 정제하도록 및/또는 시약을 포함하도록 프로세싱될 수 있다.
- [0140] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중합체 매트릭스"는 일반적으로 적어도 하나의 중합체를 포함하는 상 물질 (예를 들어, 연속 상 물질)을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 적어도 하나의 중합체 뿐만 아니라, 중합체에 의해 점유되지 않은 틈새 공간을 지칭한다. 중합체 매트릭스는 하나 이상의 유형의 중합체로 구성될 수 있다. 중합체 매트릭스는 선형, 분지형 및 가교형 중합체 단위를 포함할 수 있다. 중합체 매트릭스는 또한 중합체 쇠에 의해 점유되지 않은 그의 틈새 공간 내에 삽입된 비-중합체성 종을 함유할 수 있다. 삽입된 종은 고체, 액체 또는 기체 종일 수 있다. 예를 들어, 용어 "중합체 매트릭스"는 건조된 히드로겔, 수화된 히드로겔, 및 유리 섬유를 함유하는 히드로겔을 포괄할 수 있다. 중합체 매트릭스는 중합체 전구체를 포함할 수 있으며, 이는 일반적으로 활성화 시 중합체 반응을 촉발시키거나 또는 개시할 수 있는 하나 이상의 분자를 지칭한다. 중합체 전구체는 전기화학 에너지, 광화학 에너지, 광자, 자성 에너지, 또는 임의의 다른 적합한 에너지에 의해 활성화될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "중합체 전구체"는 단량체 (중합되어 중합체 매트릭스를 생성함) 및 가교 화합물을 포함하며, 이는 광개시제, 중합체 매트릭스 생성에 필요한 또는 유용한 다른 화합물 등을 포함할 수 있다.

- [0141] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "물리적 포토마스크"는 일반적으로 광이 투사될 수 있는 복수개의 애퍼처 또는 홀을 갖는 물리적 구조를 지칭한다. 물리적 포토마스크를 사용하여, 중합체 전구체 용액을 중합시키고, 포토마스크 상의 패턴에 상응하는 삼차원 구조를 형성함으로써 본원에 기재된 히드로겔 매트릭스를 생성할 수 있다. 물리적 포토마스크는 특정한 레이아웃 또는 기하학적 패턴으로 패턴화될 수 있다. 물리적 포토마스크는 유동 셀의 상부 표면에 부착될 수 있다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "국소 파라미터"는 중합체 매트릭스 벽에 의해 형성된 챔버 내 또는 바로 인접한 파라미터 (예컨대, pH)의 값을 의미한다.
- [0143] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "요구에 따른"은 작업이 개별적인 별개의 선택된 위치 (예를 들어, 중합체 전구체 용액의 공간 위치; 또는 선택된 중합체 매트릭스 챔버)로 지시될 수 있음을 의미한다. 이러한 선택은 검출기에 의해 수집된 광학 신호 또는 데이터의 수동 관찰을 기반으로 할 수 있거나, 또는 이러한 선택은 검출기에 의해 수집된 광학 신호 또는 데이터에 대해 작동하는 컴퓨터 알고리즘을 기반으로 할 수 있다. 검출기에 의해 수집된 광학 신호 또는 데이터의 수동 관찰은 실시간 검출, 또는 중합체 전구체를 중합시키기 위해 에너지 단위를 조절하거나 또는 챔버를 분해하기 전의 기간에 검출을 포함할 수 있다. 예를 들어, 챔버의 서브세트 (모두 광분해성 중합체 매트릭스 벽으로 형성됨)는 위치 정보, 및 챔버에서 수행된 분석 검정으로부터의 광학 신호 값을 기반으로 하여 그들의 내용물을 방출하고 제거하기 위해 미리 선택될 수 있다. 미리 선택된 챔버는 (예를 들어, 공간 에너지 변조 요소에 의해) 적절한 파장 특징의 광선을 선택적으로 투사하여 사전 선택된 챔버의 중합체 매트릭스 벽을 분해함으로써 광분해될 수 있다. 또 다른 예에서, 복수개의 챔버는 관심 분석물의 검출을 위해 (예를 들어 형광 현미경을 통해) 실시간으로 관찰될 수 있고, 복수개의 챔버의 하나 이상의 챔버는 분해를 위해 관심 분석물의 검출 시 실시간으로 선택된다.
- [0144] 본원에서 사용된 바와 같이, 디바이스와 관련하여 용어 "마이크로유체" 및 "나노유체"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 각각은 샘플 (이는 관심 세포 또는 분자 분석물을 함유하거나 또는 포함할 수 있음), 시약, 희석제, 완충제 등을 비롯한 적은 부피의 유체의 포획, 이동, 혼합, 분배 또는 분석을 위해 통합된 시스템을 의미한다. 일반적으로, "마이크로유체" 및 "나노유체"에 대한 언급은 디바이스의 크기 및 취급되는 유체의 부피에서 상이한 척도를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 마이크로유체 디바이스의 특색은 수백 제곱 마이크로미터 미만의 치수를 갖는 단면을 갖고, 모세관 치수, 예를 들어 약 500 μm 내지 약 0.1 μm 의 최대 단면 치수를 갖는 통로 또는 채널을 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로유체 디바이스는 1 μL 내지 수 nL, 예를 들어 10-100 nL 범위의 부피 용량을 갖는다. 나노유체 디바이스에서 상응하는 특색 또는 구조의 치수는 전형적으로 마이크로유체 디바이스에 대한 것보다 1 내지 3 자릿수만큼 작다. 관련 기술분야의 기술자는 어떤 치수가 적절한 특정한 적용 상황을 알고 있다. 일부 실시양태에서, 마이크로유체 또는 나노유체 디바이스는 단독으로 또는 지원 기능, 예컨대 샘플 도입, 유체 및/또는 시약 구동 수단, 예컨대 양압 또는 음압, 음향 에너지 등, 온도 제어, 검출 시스템, 데이터 수집 및/또는 통합 시스템 등을 제공하는 장치 또는 장비와 협력하여, 상호 연결되고 유체 소통하며, 하나 이상의 분석 반응 또는 프로세스를 수행하도록 설계된 하나 이상의 챔버, 포트 및 채널을 갖는다. 일부 실시양태에서, 마이크로유체 및 나노유체 디바이스는 예를 들어 샘플 성분 또는 반응물의 흡착을 방지하고, 전기 침투에 의한 시약 이동 등을 용이하게 하기 위해 내부 벽 상에 밸브, 펌프, 여과기 및 특수화된 기능성 코팅을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 디바이스는 유리, 플라스틱, 또는 다른 고체 중합체성 물질일 수 있고, 특히 광학 또는 전기화학 방법을 통해 샘플 및 시약 이동의 용이한 검출 및 모니터링을 위한 평면 포맷을 가질 수 있는 고체 기판에서 통합된 디바이스로서 제작될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 디바이스는 단일 사용 후 폐기될 수 있다. 마이크로유체 및 나노유체 디바이스의 제작 및 작동은 참조로 포함된 하기 참고문헌에 의해 예시되는 바와 같이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다: Ramsey의 미국 특허 6,001,229; 5,858,195; 6,010,607; 및 6,033,546; Soane 등의 미국 특허 5,126,022 및 6,054,034; Nelson 등의 미국 특허 6,613,525; Maher 등의 미국 특허 6,399,952; Ricco 등의 국제 특허 공개 WO 02/24322; Bjornson 등의 국제 특허 공개 WO 99/19717; Wilding 등의 미국 특허 5,587,128; 5,498,392; [Sia et al., Electrophoresis, 24: 3563-3576 (2003); Unger et al., Science, 288: 113-116 (2000)]; Enzelberger 등의 미국 특허 6,960,437; [Cao, "Nanostructures & Nanomaterials: Synthesis, Properties & Applications," (Imperial College Press, London, 2004); Haeberle et al., LabChip, 7: 1094-1110 (2007); Cheng et al., Biochip Technology (CRC Press, 2001)] 등.
- [0145] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "분석물"은 일반적으로 본원에 기재된 방법 및 시스템을 사용하여 측정, 검출 및/또는 구별되는 별개의 생물학적 또는 화학적 실체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 분석물은 본원에 기재된 생물학적 성분일 수 있다.

[0146] **생물학적 성분의 분석을 위한 시스템**

[0147] 본 개시내용은 하나 이상의 생물학적 성분을 구획화하거나 또는 분리하기 위한 시스템을 제공한다. 시스템은 하나 이상의 생물학적 성분을 함유하거나 또는 포함하는 유체 디바이스를 포함할 수 있다. 유체 디바이스는 하나 이상의 중합체 전구체를 함유하거나 또는 포함할 수 있다. 일부 경우에, 유체 디바이스는 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 커플링하거나 또는 수용하여 커플링된 생물학적 성분을 형성하도록 구성된 제1 표면을 포함할 수 있다. 시스템은 또한 적어도 하나의 에너지원을 포함할 수 있고, 에너지원은 유체 디바이스와 소통한다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 유체 디바이스와 광학 소통할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 적어도 하나의 에너지원은 하나 이상의 생물학적 성분의 적어도 일부분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성할 수 있다.

[0148] 일부 경우에, 샘플이 시스템에 도입되어 제공될 수 있다. 특정 경우에, 샘플은 하나 이상의 생물학적 성분을 포함할 수 있다. 시스템을 사용하여 하나 이상의 생물학적 성분을 서로 분리할 수 있다. 다양한 경우에, 생물학적 성분은 물리적으로 분리될 수 있다. 일부 경우에, 생물학적 성분은 서로 유체 소통할 수 있다. 특정 경우에, 생물학적 성분은 서로 화학적으로 소통할 수 있다. 시스템은 단일-세포 분석을 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템은 게놈 수준에서 단일-세포 분석을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 시스템은 게놈 시퀀싱을 위해 사용될 수 있다. 또 다른 예로, 시스템은 데옥시리보핵산 (DNA) 시퀀싱을 위해 사용될 수 있다. 시스템은 무세포 DNA의 DNA 시퀀싱, 전체 게놈 시퀀싱, 전체 엑솜 시퀀싱, 표적화된 시퀀싱, 또는 16S 시퀀싱을 위해 사용될 수 있다. 시스템은 관심 생체 분자에 부착된 DNA 태그를 연구하기 위해 사용될 수 있다. 생체분자는 단백질, 대사물 등을 포함할 수 있다. 일부 경우에, DNA는 핵 DNA 또는 미토콘드리아 DNA일 수 있다. 시스템은 전사체 수준에서 단일-세포 또는 벌크 분석을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 시스템은 리보핵산 (RNA) 시퀀싱을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 시스템은 3' 또는 5' 유전자 발현 분석, 세포의 면역 레퍼토리 연구, 또는 전장 mRNA 분석을 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템은 단백질체 수준에서 단일-세포 분석을 위해 사용될 수 있다. 시스템은 생물학적 성분의 기능 검정(들)을 위해 사용될 수 있다. 시스템은 생물학적 성분의 표면 단백질, 분비된 단백질 또는 대사물을 연구하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 시스템은 생물학적 성분의 품질을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 측정된 품질은 생물학적 성분의 크기 또는 형상일 수 있다. 일부 경우에, 시스템은 생물학적 성분에서 에피게놈학, DNA 메틸화, 또는 염색질 접근성을 연구하기 위해 사용될 수 있다. 시스템은 다른 적합한 검정, 실험, 및 프로세스를 위해 사용될 수 있다.

[0149] 특정 실시양태에서, 시스템은 간접적인 세포-세포 상호작용 수준에서 단일-세포 분석을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 제2 세포에 대한 제1 세포로부터의 하나 이상의 분자의 효과는 본원에 제공된 시스템을 사용하여 분석될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 시스템은 직접적인 세포-세포 상호작용을 분석하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 2개 이상의 세포 (예를 들어, 제1 세포 및 제2 세포)는 물리적으로 접촉하고 있을 수 있고, 제2 세포에 대한 제1 세포의 효과 또는 효과들, 또는 그 반대는 본원에 개시된 시스템을 사용하여 분석될 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템은 생물학적 성분에서 약물 반응 분석을 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 시스템은 다양한 생리학적 조건 (예를 들어, 다양한 매질, 온도, 기계적 자극 등)에 대한 생물학적 성분의 반응을 분석하기 위해 사용될 수 있다.

[0150] 일부 경우에, 샘플은 생물학적 샘플을 포함한다. 생물학적 샘플은 생물학적 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 1,000, 10,000, 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{20} 개 또는 그 초과 생물학적 성분을 포함할 수 있다. 생물학적 샘플은 본원에서 언급된 임의의 두 숫자 사이의 임의의 수의 생물학적 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플은 10^{20} 개 초과 생물학적 성분을 포함할 수 있다. 생물학적 성분은 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포는 진핵생물 세포, 원핵생물 세포, 진균 세포, 원생동물, 조류 세포, 식물 세포, 동물 세포 (예를 들어, 인간 세포), 또는 임의의 다른 적합한 세포를 포함할 수 있다. 생물학적 성분은 세포, 바이러스, 박테리움, 핵산 (예를 들어, DNA, 또는 RNA), 단백질, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 조합물은 DNA-단백질 복합체, RNA-단백질 복합체, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산은 DNA를 포함할 수 있다. DNA는 적어도 10 염기 쌍 (bp) 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, DNA는 적어도 10 bp, 20 bp, 30 bp, 40 bp, 50 bp, 60 bp, 70 bp, 80 bp, 90 bp, 100 bp, 200 bp, 300 bp, 400 bp, 500 bp, 600 bp, 700 bp, 800 bp 길이이거나, 또는 800 bp보다 길다.

[0151] 중합체 전구체는 **표 1A**의 임의의 히드로겔 전구체 및 가교제 (각각 1열 및 3열)를 사용하여 형성될 수 있다.

생성된 중합체 매트릭스는 표 1A에 나타난 분해제 (4열)에 의해 분해될 수 있다.

표 1A			
전구체	히드로겔	가교제	분해제
아크릴아미드	폴리아크릴아미드	비스-아크릴로일 시스타민 (구조 1)	DTT/TCEP/THP
PEG-기반 아크릴로일	PEG	비스(2-메타크릴로일)옥시에틸 디설파이드 (구조 2)	DTT/TCEP/THP
덱스트란-기반 아크릴로일	덱스트란	N,N'-(1,2-디히드록시에틸렌)비스- 아크릴아미드 구조 (3)	NaIO ₄
폴리사카라이드- 기반 아크릴로일	폴리사카라이드	구조 4	NaOH, 에탄올아민 DTT/TCEP/THP
젤라틴-기반 아크릴로일	젤라틴	구조 5	NaOH, 에탄올아민, 친핵성 염기
		구조 6	NaOH, 알칼리, 유기 염기
		구조 7	산

[0152]

표 1B	
구조 번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

[0153]

[0154]

특정 실시양태에서, 하나 이상의 중합체 전구체가 생물학적 샘플에 첨가되거나 또는 포함될 수 있다. 하나 이상의 생물학적 샘플 및 하나 이상의 중합체 전구체는 시스템에 (예를 들어, 시스템의 유체 디바이스에) 도입될 수 있다. 하나 이상의 생물학적 샘플 및 하나 이상의 중합체 전구체는 임의의 순서로 (예를 들어, 병렬로, 순차적으로 등) 유체 디바이스에 도입될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 샘플(들)이 중합체 전구체(들) 이전에 도입될 수 있거나, 중합체 전구체(들)이 생물학적 샘플(들) 이전에 도입될 수 있거나, 생물학적 샘플(들) 및 중합체 전구체(들)이 동시에 (또는 실질적으로 동시에) 도입될 수 있거나, 또는 임의의 다른 적합한 방식 또는 순서

로 도입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 전구체는 하나 이상의 히드로겔 전구체를 포함할 수 있다. 하나 이상의 중합체 전구체는 보관되고/거나, 시스템에 별도로 도입될 수 있다. 일부 경우에, 하나 이상의 중합체 전구체는 시스템에 도입되기 전에 하나 이상의 생물학적 성분과 혼합될 수 있다. 다양한 경우에, 하나 이상의 중합체 전구체는 시스템에 도입된 후에 하나 이상의 생물학적 성분과 혼합될 수 있다.

[0155] 시스템은 유체 디바이스를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 중합체 전구체를 포함할 수 있다. 달리 말하면, 하나 이상의 중합체 전구체는 유체 디바이스의 적어도 일부분 내에 (예를 들어, 유체 디바이스의 채널의 적어도 일부분 내에) 배치될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 채널 또는 챔버를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 1,000, 10,000개의 채널 또는 챔버, 또는 본원에 언급된 임의의 두 숫자 사이의 임의의 수의 채널 또는 챔버를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 10,000개 초과 채널 또는 챔버를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같이, 유체 디바이스는 하나 이상의 채널을 포함할 수 있다. 유체 디바이스는 또한 또는 대안적으로 하나 이상의 챔버를 포함할 수 있다. 용어 채널 및 챔버는 달리 나타내지 않는다면 본 개시내용에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 유체 디바이스의 채널 또는 챔버는 제1 표면, 제2 표면, 또는 그 초과 표면들을 포함할 수 있다.

[0156] 유체 디바이스의 채널 또는 챔버 (채널 내의 중합체 매트릭스 벽으로부터 형성된 챔버와는 대조적으로 "유동 챔버" 또는 "반응 챔버"로도 때때로 지칭됨)는 생물학적 샘플을 수용할 수 있거나 또는 수용하도록 구성될 수 있다. 도 1은 본원에 제공된 시스템의 유체 디바이스의 적어도 일부분에 배치될 수 있는 채널 (100)의 일부분의 개략도를 제시한다. 유체 디바이스는 채널 (100)을 포함할 수 있다. 채널 (100)은 제1 표면 (101)을 포함할 수 있다. 추가로, 채널 (100)은 제2 표면 (102)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 표면 (101) 및 제2 표면 (102)은 (예를 들어, 도 1에 도시된 바와 같이) 서로 대향하여 배치되거나, 설치되거나 또는 위치한다. 일부 실시양태에서, 제1 표면 및 제2 표면은 실질적으로 평행하여, 이들 사이의 수직 거리는 예를 들어 챔버가 형성되는 채널 전반에 걸쳐 동일하다. 일부 실시양태에서, 제1 표면과 제2 표면 사이의 수직 거리는 부분적으로 분석될 생물학적 성분의 성질 및 크기에 따라 좌우된다. 포유동물 세포의 분석에 적합한 것들과 같은 일부 실시양태에서, 제1 표면과 제2 표면 사이의 수직 거리는 10 μm 내지 500 μm 의 범위, 또는 50 μm 내지 250 μm 의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 표면과 제2 표면 사이의 수직 거리는 분석될 생물학적 성분의 평균 크기의 2배 내지 분석될 생물학적 성분의 평균 크기의 5배의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 표면과 제2 표면 사이의 수직 거리는 생물학적 샘플에서 가장 큰 생물학적 성분의 평균 크기의 2배 내지 생물학적 샘플에서 가장 큰 생물학적 성분의 평균 크기의 5배의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 표면 (101)은 하부 표면일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 표면 (102)은 상부 표면일 수 있다. 용어 "하부" 및 "상부"는 제한적인 것으로 의도되지 않으며, 도면을 참조할 때 편의를 위해 본원에서 사용된다. 채널 (100)은 하나 이상의 생물학적 성분 (50, 51)을 포함하는 생물학적 샘플을 수용할 수 있다. 채널 (100)은 하나 이상의 중합체 전구체를 수용할 수 있다. 도 1에 예시된 바와 같이, 생물학적 성분 (50, 51)은 세포를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에서 논의되는 바와 같이, 생물학적 성분은 조직, 단백질, 핵산 등을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 표면 (101), 제2 표면 (102), 또는 이들 두 표면은 하나 이상의 생물학적 성분 (50, 51) 중 적어도 하나를 커플링하거나 수용할 수 있거나, 또는 커플링하거나 또는 수용하도록 구성될 수 있다. 일부 경우에, 제1 표면 (101)은 생물학적 성분 (예를 들어, 생물학적 성분 (50, 51))을 커플링하거나 수용할 수 있거나, 또는 커플링하거나 또는 수용하도록 구성될 수 있다. 특정 경우에, 제2 표면 (102)은 생물학적 성분 (예를 들어, 생물학적 성분 (50, 51))을 커플링하거나 수용할 수 있거나, 또는 커플링하거나 또는 수용하도록 구성될 수 있다.

[0157] 특정 경우에, 채널은 직사각형, 원형, 반원형, 타원형 단면, 또는 다른 적합한 형상의 단면을 가질 수 있다. 따라서, 채널은 단일 내부 표면을 가질 수 있다. 일부 경우에, 채널은 삼각형, 정사각형, 직사각형, 다각형, 또는 다른 단면을 가질 수 있다. 따라서, 채널은 3개 이상의 내부 표면을 가질 수 있다. 내부 표면 중 하나 이상은 하나 이상의 생물학적 성분을 커플링하거나 수용할 수 있거나, 또는 커플링하거나 또는 수용하도록 구성될 수 있다.

[0158] 일부 경우에, 제1 표면 (101), 제2 표면 (102), 또는 이들 두 표면 (101, 102)은 예를 들어 코팅 (예를 들어, 표면 코팅)으로 관능화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표면 코팅은 표면 중합체일 수 있다. 표면 코팅의 일부 비제한적인 예에는 포획 시약 (예를 들어, 피리딘카르복살데히드 (PCA)), 하나 이상의 모이어티 (예를 들어, 화학적 모이어티)를 포획하기 위한 관능기, 아크릴아미드, 아가로스, 비오틴, 스트렙타비딘, 스트렙-태그 II, 링커, 알데히드, 포스페이트, 실리케이트, 에스테르, 산, 아미드, 알킨, 아지드, 알데히드 디티올란을 포함하는 관능기, 또는 이들의 조합물이 포함될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 표면 코팅에는 하나 이상의 모이어

티를 포획하기 위한 관능기가 포함될 수 있다. 예를 들어, 아크릴아미드, 아가로스 등이 이러한 관능기에 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 표면 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 티올, 알켄, 알킨, 아지드, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 표면 중합체는 실란 중합체를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 표면 중합체는 올리고뉴클레오타이드, 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 또는 압타머 중 적어도 하나로 관능화될 수 있다.

[0159] 일부 경우에, 제1 표면 (101), 제2 표면 (102), 또는 이들 두 표면 (101, 102)는 하나 이상의 바코드 (예를 들어, 핵산 바코드)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 표면 (101), 제2 표면 (102), 또는 이들 두 표면 (101, 102)는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 1,000, 10,000, 50,000, 100,000, 250,000, 500,000, 1,000,000, 2,000,000, 5,000,000, 10,000,000, 15,000,000개의 바코드, 또는 본원에 언급된 임의의 두 숫자 사이의 임의의 수의 바코드를 포함할 수 있다. 바코드는 약 500 nm^2 내지 약 $500 \mu\text{m}^2$ 의 면적을 커버할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 표면 (101), 제2 표면 (102), 또는 이들 두 표면 (101, 102)는 최대 약 10,000,000개의 총 바코드 수를 포함할 수 있다. 바코드는 서로 상이할 수 있다 (예를 들어, 각각의 바코드는 고유할 수 있음). 특정 실시양태에서, 바코드의 제1 부분 또는 서브세트는 바코드의 제2 부분 또는 서브세트와 상이할 수 있다. 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 1,000, 10,000개의 바코드의 일부 또는 서브세트, 또는 본원에 언급된 임의의 두 숫자 사이의 임의의 수의 바코드의 일부 또는 서브세트가 있을 수 있다. 일부 경우에, 바코드 (또는 바코드의 일부/서브세트)는 표면 상의 바코드 위치 (채널의 표면 상의 위치 좌표 (예를 들어, x-, y-좌표))와 연관될 수 있다. 바코드는 포획된 생물학적 성분에 부착되거나 또는 커플링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 바코드는 다른 생물학적 성분으로부터 생물학적 성분을 구별하는 (예를 들어, 제1 생물학적 성분 대 제2 생물학적 성분을 식별하는) 고유의 식별자일 수 있다. 일부 실시양태에서, 바코드는 생물학적 성분을 포획하거나 또는 증폭에 사용되는 핵산 서열 (예를 들어, 공통 서열)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 바코드는 고유의 핵산 서열 (예를 들어, DNA 서열, RNA 서열 등), 단백질 태그, 항체, 또는 압타머를 포함하는 고유의 식별자를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서 바코드는 형광 분자를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 포획된 생물학적 성분의 위치는 예를 들어 생물학적 성분의 공간 정보를 유지하기 위해 고유의 식별자와 연관될 수 있다.

[0160] 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 유동 셀일 수 있다. 예를 들어, 유체 디바이스는 시퀀싱 (예를 들어, DNA 또는 RNA 시퀀싱)을 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 마이크로유체 디바이스일 수 있다. 특정 실시양태에서, 유체 디바이스는 나노유체 디바이스일 수 있다.

[0161] 본원에 개시된 시스템은 하나 이상의 에너지를 포함할 수 있다. 에너지원은 유체 디바이스와 소통할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 유체 디바이스와 광학 소통할 수 있다. 일부 경우에, 에너지원이 사용되어 유체 디바이스에서 (예를 들어, 유체 디바이스의 채널 또는 챔버의 표면 상에 또는 그에 인접하게) 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 광 생성 디바이스, 열 생성 디바이스, 전기화학 반응 생성 디바이스, 전극, 또는 마이크로파 디바이스를 포함할 수 있다. 중합체 매트릭스는 유체 디바이스의 채널에서 형성될 수 있다. 에너지원은 유체 디바이스에서 미리 결정된 위치로 에너지를 향하게 하거나 또는 전달할 수 있다. 에너지는 하나 이상의 중합체 전구체가 미리 결정된 위치에서 중합체 매트릭스를 형성하도록 (예를 들어, 중합시키도록) 유발하거나 또는 활성화시킬 수 있다.

[0162] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 히드로겔은 중합체 매트릭스를 통한 시약 (예를 들어, 효소, 화학적 화합물, 소분자, 항체 등)의 이동 또는 전달에 충분한 다공성일 수 있거나, 또는 그에 적합한 크기의 공극을 가질 수 있지만, 히드로겔은 중합체 매트릭스를 통한 생물학적 성분 (예를 들어, DNA, RNA, 단백질, 세포 등)의 이동 또는 전달을 허용하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 공극은 5 nm 내지 100 nm의 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 공극은 5 nm 내지 10 nm, 10 nm 내지 20 nm, 20 nm 내지 30 nm, 30 nm 내지 40 nm, 50 nm 내지 60 nm, 60 nm 내지 70 nm, 70 nm 내지 80 nm, 80 nm 내지 90 nm, 90 nm 내지 100 nm의 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 공극은 100 nm보다 큰 직경을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 공극은 5 nm보다 작은 직경을 가질 수 있다. 시약은 효소 또는 50 염기 쌍 (bp) 미만의 크기를 갖는 프라이머를 포함할 수 있다. 프라이머는 단일 가닥 DNA (ssDNA)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 프라이머는 5 bp 내지 50 bp의 크기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 프라이머는 5 bp 내지 10 bp, 10 bp 내지 20 bp, 20 bp 내지 30 bp, 30 bp 내지 40 bp, 또는 40 bp 내지 50 bp의 크기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 프라이머는 50 bp 초과 크기를 가질 수 있다. 특정 경우에, 프라이머 5 bp 미만의 크기를 가질 수 있다. 시약은 리소자임, 프로테아제 K, 육량체 (예를 들어, 랜덤 육량체), 폴리머라제, 트랜스포사제, 리가제, 촉매화 효소, 데옥시리보뉴클레아제, 데옥시리보뉴클레아제 억제제, 리보뉴클레아제, 리

보뉴클레아제 억제제, DNA 올리고, 테옥시뉴클레오타이드 트리포스페이트, 완충제, 세제, 염, 2가 양이온, 또는 임의의 다른 적합한 시약을 포함할 수 있다.

[0163] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 막을 통해 유동한다. 일부 실시양태에서, 막은 반투과성이다. 일부 실시양태에서, 막은 공극을 포함한다. 일부 실시양태에서, 공극은 1 마이크로미터 미만의 너비이다. 일부 실시양태에서, 공극의 너비는 약 0.5 마이크로미터 내지 약 15 마이크로미터이다. 일부 실시양태에서, 공극의 너비는 약 0.5 마이크로미터 내지 약 1 마이크로미터, 약 0.5 마이크로미터 내지 약 5 마이크로미터, 약 0.5 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터, 약 0.5 마이크로미터 내지 약 15 마이크로미터, 약 1 마이크로미터 내지 약 5 마이크로미터, 약 1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터, 약 1 마이크로미터 내지 약 15 마이크로미터, 약 5 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터, 약 5 마이크로미터 내지 약 15 마이크로미터, 또는 약 10 마이크로미터 내지 약 15 마이크로미터이다. 일부 실시양태에서, 공극의 너비는 약 0.5 마이크로미터, 약 1 마이크로미터, 약 5 마이크로미터, 약 10 마이크로미터, 또는 약 15 마이크로미터이다. 일부 실시양태에서, 공극의 너비는 적어도 약 0.5 마이크로미터, 약 1 마이크로미터, 약 5 마이크로미터, 또는 약 10 마이크로미터이다. 일부 실시양태에서, 공극의 너비는 최대 약 1 마이크로미터, 약 5 마이크로미터, 약 10 마이크로미터, 또는 약 15 마이크로미터이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 효소, 약물 분자, 올리고뉴클레오타이드, 프라이머, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 용해 시약이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 핵산 변성 시약이다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 시약은 중합체 매트릭스를 분해한다.

[0164] 도 22는 상단에 다공성 막 (2210)을 갖는 유체 디바이스를 제시한다. 생물학적 성분 (2202)는 중합체 매트릭스 (2204)를 사용하여 유체 디바이스의 표면 (2206) 상에서 캡슐화 및/또는 국소화된다. 막 (2210)의 공극을 통해 통과하는 시약은 중합체 매트릭스에 진입하여 생물학적 성분 (2202)와 반응할 수 있다. 일부 실시양태에서, 도 23에 제시된 바와 같이, 중합체 매트릭스 (2304) 및 생물학적 성분 (2302)는 웰 플레이트 (2306) 상에 시딩되고, 다공성 막 (2310)은 중합체 매트릭스 (2304)의 상단에 위치한다. 막 (2310)의 공극을 통해 통과하는 시약은 중합체 매트릭스에 진입하여 생물학적 성분 (2302)와 반응할 수 있다. 웰의 벽 (2308)로 인해, 상이한 웰 사이에 유체 소통이 있을 수 없고, 이로써 상이한 시약이 각각의 개별 웰에서 사용될 수 있다.

[0165] 도 2a는 에너지원 (203)을 포함하는 본원에 제공된 시스템의 일부를 제시한다. 도 2a의 실시양태는 일부 관점에서 도 1의 성분과 닮은 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 2a의 실시양태는 도 1의 채널 (100)과 닮을 수 있는 채널 (200)을 포함한다. 예시된 실시양태가 유사한 특색을 가질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 유사한 특색은 유사한 참조 번호로 지정되며, 선행 숫자가 "2"로 증가된다. 유사하게 식별된 특색과 관련하여 상기 제시된 관련 개시내용은 이후에 반복되지 않을 수 있다. 더욱이, 본원에 제공된 도 2a에 제시된 시스템 및 관련 성분의 구체적인 특색은 도면에서 참조 번호로 제시되거나 또는 식별되지 않을 수 있거나, 또는 하기 명세서에서 구체적으로 논의되지 않을 수 있다. 그러나, 이러한 특색은 다른 실시양태에서 나타내고/거나 이러한 실시양태와 관련하여 기재된 특색과 명백히 동일하거나 또는 실질적으로 동일할 수 있다. 따라서, 이러한 특색의 관련 설명은 도 2a의 시스템 및 관련 성분의 특색에 동등하게 적용된다. 도 1에 예시된 시스템 및 성분과 관련하여 기재된 특색의 임의의 적합한 조합, 및 그의 변형은 도 2a의 시스템 및 성분과 함께 이용될 수 있고, 그 반대일 수 있다. 이러한 개시 패턴은 후속적인 도면에 도시되고 이후에 기재되는 추가의 실시양태에 동등하게 적용된다.

[0166] 도 2a를 계속 참조하여, 시스템의 채널 (200)은 제1 표면 (201) 및 제2 표면 (202)을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지원 (203)은 하나 이상의 에너지 방출 부분 (예를 들어, 에너지 방출 부분 (205))을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지원 (203)은 하나 이상의 비-방출 부분 (예를 들어, 비-방출 부분 (204))을 포함할 수 있다. 비-방출 부분 (204)는 에너지를 방출하지 않거나 또는 방출하지 않도록 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방출 부분 (205)는 전자기파 (예를 들어, 마이크로파, 광, 열 등) 형태의 에너지를 유체 디바이스의 적어도 일부분에 방출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 방출 부분 (205)는 유체 디바이스에 에너지를 방출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 채널은 이동가능한 스테이지 상에 커플링될 수 있다. 다른 실시양태에서, 광은 유체 채널의 적어도 일부분에 또는 그 위에 투사되어 하나 이상의 중합체 매트릭스를 생성할 수 있다. 광은 유체 채널의 다양한 부분으로 향할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방출 부분 (205)는 대물렌즈 (예를 들어, 현미경 대물렌즈 또는 렌즈)에 커플링될 수 있고, 대물렌즈는 유체 디바이스의 상이한 부분으로 이동될 수 있다. 대물렌즈는 패턴과 유사한 또는 상보적인 중합체 매트릭스를 형성하기 위해 광이 유체 디바이스 상에 패턴을 형성하도록 하는 형상 (예를 들어, 가상 또는 물리적 마스크)을 제공할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 유체 디바이스에 있는 또는 생물학적 샘플과 혼합된 하나 이상의 중합체 전구체는 방출된 에너지 (206)를 흡수

할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방출된 에너지 (206)은 하나 이상의 중합체 전구체로부터 중합체 매트릭스를 형성할 수 있거나 또는 형성하는데 충분할 수 있다. 예를 들어, 유체 디바이스의 채널 (200) 내에서 하나 이상의 중합체 전구체의 일부는 방출된 에너지에 의해 활성화될 수 있고, 중합 반응이 개시되어 중합체 매트릭스를 형성할 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 에너지원은 유체 채널의 더 큰 부분에 또는 유체 채널의 거의 전체 표면에 에너지를 방출할 수 있다. 물리적 마스크가 사용되어 유체 채널의 하나 이상의 부분에 방출된 에너지를 차단할 수 있다. 에너지원 (예를 들어, 광원)은 대물렌즈 (예를 들어, 현미경 대물렌즈 또는 렌즈)를 통해 유체 디바이스에 커플링될 수 있다. 에너지원은 (예를 들어, 이동가능한 대물렌즈를 통해) 유체 채널의 일부로 향할 수 있다. 일부 경우에, 유체 디바이스의 표면의 적어도 일부분 상에 패턴을 생성하기 위해 에너지를 유체 채널로 방출하도록 광원, 대물렌즈 및/또는 유체 채널이 이동할 수 있다. 중합체 매트릭스는 에너지 방출 패턴과 유사하게 또는 상보적으로 형성될 수 있다.

[0168] 중합체 전구체는 유체 디바이스에서 하나 이상의 중합체 전구체의 중합을 개시하기 위해 방출된 에너지 (206)을 흡수할 수 있는 활성화 분자를 포함할 수 있다. 활성화 분자의 비제한적인 예에는 광촉매, 광활성화제, 광산 발생제, 또는 광염기 발생제가 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 중합체 매트릭스 (208) 및/또는 제2 중합체 매트릭스 (209)는 생물학적 성분 (50) 상에 또는 그에 인접하게 형성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 중합체 매트릭스 (208) 및 제2 중합체 매트릭스 (209)는 유체 디바이스에서 생물학적 성분 (50)을 다른 생물학적 성분 (예를 들어, 생물학적 성분 (51, 52, 또는 53))과 분리하는 (예를 들어, 물리적으로 분리하는) 분석 챔버 또는 구획 (220)을 형성할 수 있다. 달리 말하면, 중합체 매트릭스는 채널 (예를 들어, 채널 (200))을 구획화할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 생물학적 성분을 부분적으로 둘러쌀 수 있다. 예를 들어, 생물학적 성분을 둘러싸는 중합체 구조는 폐쇄형 구조 (예를 들어, 중공 원통-형상의 중합체 구조) 또는 부분적으로 개방형인 구조 (예를 들어, 초승달-형상의 중합체 구조)를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개 이상의 중합체 매트릭스가 생물학적 성분에 인접하게 형성되어, 생물학적 성분을 다른 생물학적 성분과 분리하는 구획을 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 벽 (예를 들어, 중합체 매트릭스 벽)을 포함하거나 또는 형성할 수 있다.

[0169] 다양한 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스 벽은 히드로겔 벽일 수 있다. 일부 실시양태에서, 히드로겔 또는 히드로겔 벽은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)-티올, PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드, N,N'-비스(아크릴로일)시스타민 (BAC), PEG, 폴리프로필렌 옥사이드 (PPO), 폴리아크릴산, 폴리(히드록시에틸 메타크릴레이트) (PHEMA), 폴리(메틸 메타크릴레이트) (PMMA), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) (PNIPAAm), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리카프로락톤 (PCL), 폴리(비닐술포산) (PVSA), 폴리(L-아스파르트산), 폴리(L-글루탐산), 폴리리신, 한천, 아가로스, 알기네이트, 헤파린, 알기네이트 술페이트, 텍스트란 술페이트, 텍스트란-아크릴아미드, 히알루론산, 펙틴, 카라기난, 젤라틴, 키토산, 셀룰로스, 콜라겐, 비스아크릴아미드, 디아크릴레이트, 디알릴아민, 트리알릴아민, 디비닐 술포, 디에틸렌 글리콜 디알릴 에테르, 에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 폴리메틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜) 디아크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리메타크릴레이트, 에톡실화 트리메틸올 트리아크릴레이트, 에톡실화 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 또는 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함할 수 있다. 히드로겔 또는 히드로겔 벽은 분해성 가교제 (예를 들어, N,N'-비스(아크릴로일)시스타민, 키토산, 폴리(ϵ -카프로락톤) 디아크릴레이트, 폴리락티드 디아크릴레이트, 폴리락티드 디메타크릴레이트, 폴리(락티드-코-글리콜리드), 폴리카프로락톤 분자, 또는 다른 적합한 분해성 가교제)를 포함할 수 있다.

[0170] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스 또는 히드로겔의 표면은 관능기를 중합체 매트릭스 또는 히드로겔에 커플링시킴으로써 관능화될 수 있다. 관능기의 일부 비제한적인 예에는 포획 시약 (예를 들어, 피리딘카르복스알데히드 (PCA)), 아크릴아미드, 아가로스, 바이오틴, 스트렙타비딘, 스트렙-태그 II, 링커, 알데히드, 포스페이트, 실리케이트, 에스테르, 산, 아미드, 알데히드 디티올란, PEG, 티올, 알켄, 알킨, 아지드를 포함하는 관능기, 또는 이들의 조합물이 포함될 수 있다. 일부 경우에, 관능화된 중합체 매트릭스가 사용되어 생물학적 성분에 인접하게 (예를 들어, 주위에 또는 상에) 형성된 중합체 매트릭스 구획 내부에 생체분자를 포획할 수 있다. 생체분자는 생물학적 성분 (예를 들어, 세포로부터의 분비체)에 의해 생성될 수 있다. 구획 내부의 중합체 매트릭스의 관능화된 표면이 사용되어 구획 외부에서 시약 또는 분자를 포획할 수 있다. 관능화된 표면은 시약, 분자 센서, 또는 임의의 관심 분자 (예를 들어, 항체)에 의해 덮힌 표면적을 증가시킬 수 있다.

[0171] 일부 실시양태에서, 생물학적 성분을 둘러싸는 구획은 다각형 베이스를 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 생물학적 성분을 둘러싸는 구획은 원형 또는 타원형 베이스를 포함할 수 있다 (예를 들어, 도 2c에서 구획

(220) 또는 구획 (222) 참조). 특정 실시양태에서, 구획의 중합체 매트릭스 벽은 1 μm 내지 250 μm 의 두께 (예를 들어, 너비)를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽은 1 μm 내지 250 μm 의 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 구획은 1 μm 내지 5 μm , 1 μm 내지 10 μm , 1 μm 내지 20 μm , 1 μm 내지 30 μm , 1 μm 내지 40 μm , 1 μm 내지 50 μm , 1 μm 내지 100 μm , 1 μm 내지 150 μm , 1 μm 내지 250 μm , 5 μm 내지 10 μm , 5 μm 내지 20 μm , 5 μm 내지 30 μm , 5 μm 내지 40 μm , 5 μm 내지 50 μm , 5 μm 내지 100 μm , 5 μm 내지 150 μm , 5 μm 내지 250 μm , 10 μm 내지 20 μm , 10 μm 내지 30 μm , 10 μm 내지 40 μm , 10 μm 내지 50 μm , 10 μm 내지 100 μm , 10 μm 내지 150 μm , 10 μm 내지 250 μm , 20 μm 내지 30 μm , 20 μm 내지 40 μm , 20 μm 내지 50 μm , 20 μm 내지 100 μm , 20 μm 내지 150 μm , 20 μm 내지 250 μm , 30 μm 내지 40 μm , 30 μm 내지 50 μm , 30 μm 내지 100 μm , 30 μm 내지 150 μm , 30 μm 내지 250 μm , 40 μm 내지 50 μm , 40 μm 내지 100 μm , 40 μm 내지 150 μm , 40 μm 내지 250 μm , 50 μm 내지 100 μm , 50 μm 내지 150 μm , 50 μm 내지 250 μm , 100 μm 내지 150 μm , 100 μm 내지 250 μm , 또는 150 μm 내지 250 μm 의 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 구획은 약 1 μm , 약 5 μm , 약 10 μm , 약 20 μm , 약 30 μm , 약 40 μm , 약 50 μm , 약 100 μm , 약 150 μm , 또는 약 250 μm 의 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 구획은 적어도 1 μm , 5 μm , 10 μm , 20 μm , 30 μm , 40 μm , 50 μm , 100 μm , 150 μm , 250 μm , 또는 그 초과 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 구획은 최대 5 μm , 10 μm , 20 μm , 30 μm , 40 μm , 50 μm , 100 μm , 150 μm , 또는 250 μm 의 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 구획은 1 μm 미만의 두께를 가질 수 있다.

[0172] 도 2a를 계속 참조하면, 중합체 매트릭스 (208, 209), 또는 중합체 매트릭스 (208, 209)의 적어도 일부분은 제1 표면 (201), 제2 표면 (202), 또는 이들 두 표면 (201, 202)에 커플링될 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체 매트릭스, 또는 중합체 매트릭스의 적어도 일부분은 적절한 경우 제3 표면, 제4 표면, 제5 표면 등에 커플링될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 중합체 매트릭스 (208, 209)는 중합체 매트릭스가 생물학적 성분 (50)을 둘러싸거나 또는 실질적으로 둘러싸도록 (예를 들어, 채널 (200)의 내강 또는 챔버의 공동의 적어도 일부분을 통해) 제1 표면 (201)에서 제2 표면 (202)로 연장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 물리적으로 근접하여 있는 2개 이상의 생물학적 성분 (예를 들어, 도 2c의 생물학적 성분 (50, 51))은 (예를 들어, 유체 디바이스를 교반하거나 또는 진탕시킴으로써) 분리될 수 있다. 유체 디바이스는 물리적 이동, 음파 펄스의 사용, 채널에서 유동의 변화, 또는 임의의 다른 적합한 교반 방법에 의해 교반되거나 또는 진탕될 수 있다. 이어서, 분리된 생물학적 성분을 둘러싸는 (또는 부분적으로 둘러싸는) 중합체 매트릭스가 형성될 수 있다. 도 2b는 생물학적 성분 (51)로부터 분리된 후 생물학적 성분 (50)을 둘러싸도록 형성된 중합체 매트릭스 (208, 209)를 제시한다. 도 2c는 다양한 실시양태에 따라 근접하여 있는 2개의 생물학적 성분 (50, 51)을 분리하는 프로세스를 제시한다. 즉, 유체 디바이스를 교반하거나 또는 진탕시킴으로써 생물학적 성분 (50, 51)은 분리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분의 분리는 유체 압력, 유동 맥동, 유전영동, 광온도 유동, 또는 이들의 일부 조합을 통해 달성된다. 일부 경우에, 생물학적 성분의 분리는 음향 진동을 통해 달성된다. 도 2c는 또한 생물학적 성분 (50, 51)의 분리 후 생물학적 성분 (50)을 둘러싸는 구획 (222)를 생성하도록 형성된 중합체 매트릭스를 제시한다.

[0173] 도 2a를 계속 참조하면, 일부 경우에, 에너지원 (203)은 하나 이상의 방출 부분 (205) 및 하나 이상의 비-방출 부분 (204)를 형성하거나 또는 생성할 수 있거나, 또는 그를 위해 구성될 수 있다. 본원에 개시된 시스템은 에너지원으로부터의 에너지가 유체 디바이스의 하나 이상의 표적화된 부분으로 향하게 하도록 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 공간 에너지 변조 요소는 유체 디바이스의 별개의 영역에서 중합체 매트릭스를 형성하기 위해 에너지원으로부터의 에너지를 선택적으로 향하게 하도록 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역은 생물학적 성분의 위치를 기반으로 하여 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역의 면적은 유체 디바이스의 면적보다 작다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 별개의 영역 내에 포획된다. 일부 실시양태에서, 별개의 영역의 크기 및 형상은 생물학적 성분의 크기, 형상, 또는 다른 성질에 따라 조정가능하다. 일부 실시양태에서, 알고리즘이 사용되어 별개의 영역의 형상 및 크기를 결정한다. 일부 실시양태에서, 알고리즘은 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘이다. 공간 에너지 변조 요소는 예를 들어 에너지가 유체 디바이스의 하나 이상의 표적화된 부분 이외의 하나 이상의 부분으로 향하는 것을 억제하거나 또는 방지함으로써 에너지를 선택적으로 향하게 하도록 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 물리적 마스크를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 공간 에너지 변조 요소는 가상 마스크를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 공간 에너지 변조 요소는 공간 광 변조기 (SLM)일 수 있다. 일부 실시양태에서, SLM은 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD)이다. 일부 실시양태에서, SLM은 검류계를 사용하여 조종되는 레이저 빔이다. 일부 실시양태에서, SLM은 액정을 기반으로 한다.

- [0174] 도 24a는 일부 실시양태에 따라 DMD 및 통합된 UV 조명 LED를 구비한 현미경을 제시한다. 도 24b는 일부 실시양태에 따라 중합체 전구체로 충전된 채널 상에 가상 마스크 영상을 투사하여 중합체 매트릭스를 생성하는 DMD 설정을 제시한다. 도 24c는 DMD를 사용하여 투사된 다양한 가상 마스크 영상, 및 유체 디바이스 내부에 생성된 상응하는 히드로겔 구조를 제시한다.
- [0175] 특정 경우에, 공간 에너지 변조 요소는 에너지를 유체 디바이스의 하나 이상의 표적화된 부분으로 선택적으로 제공할 수 있는 하나 이상의 전극을 제어하도록 구성될 수 있다. 전극 개념이 또한 사용되어 공간적으로 조절되는 에너지를 제공하여 히드로겔 구조를 형성할 수 있다. 일부 구현에서, 하나 이상의 전극이 유체 채널에서 미리 결정된 위치에 배열되어 이들 위치에서 히드로겔의 형성을 허용할 수 있다. 대안적인 구현에서, 전극은 어레이의 형태일 수 있다. 어레이의 요소는 히드로겔의 원하는 형상을 형성하기 위해 에너지의 원하는 공간 패턴을 생성하도록 요구에 따라 켜지거나 또는 꺼질 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 전극 (예를 들어, 전극의 어레이)은 유체 디바이스의 하나 이상의 부분 내에 배치될 수 있다. 또 다른 예로, 하나 이상의 전극 (예를 들어, 전극의 어레이)은 유체 디바이스의 하나 이상의 부분과 소통 (예를 들어, 전기적 소통)할 수 있다.
- [0176] 일부 실시양태에서, 에너지원은 광 생성 디바이스이다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 약 350 나노미터 내지 약 800 나노미터의 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 약 350 나노미터 내지 약 400 나노미터, 약 350 나노미터 내지 약 450 나노미터, 약 350 나노미터 내지 약 600 나노미터, 약 350 나노미터 내지 약 800 나노미터, 약 400 나노미터 내지 약 450 나노미터, 약 400 나노미터 내지 약 600 나노미터, 약 400 나노미터 내지 약 800 나노미터, 약 450 나노미터 내지 약 600 나노미터, 약 450 나노미터 내지 약 800 나노미터, 또는 약 600 나노미터 내지 약 800 나노미터의 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 약 350 나노미터, 약 400 나노미터, 약 450 나노미터, 약 600 나노미터, 또는 약 800 나노미터의 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 적어도 약 350 나노미터, 약 400 나노미터, 약 450 나노미터, 또는 약 600 나노미터의 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 최대 약 400 나노미터, 약 450 나노미터, 약 600 나노미터, 또는 약 800 나노미터의 광을 생성한다. 일부 실시양태에서, 광 생성 디바이스는 UV 광을 생성한다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 마스크는 에너지원 (203)의 에너지 방출 표면 (210)의 하나 이상의 부분이 에너지를 방출하는 것을 방지할 수 있거나 또는 방지하도록 구성될 수 있다 (예를 들어, 비-방출 부분 (204)). 일부 실시양태에서, 마스크는 가상 마스크 (예를 들어, 컴퓨터 코드 또는 디지털 시스템)일 수 있다. 특정 실시양태에서, 마스크는 생물학적 성분이 존재하는 위치로 에너지가 방출되는 것을 방지할 수 있다. 이는 생물학적 성분에 인접하게, 그 위에 또는 그를 캡슐화하는 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 가능하게 하거나 또는 허용할 수 있다 (예를 들어, 유체 채널 상의 위치에서 세포, 단백질, DNA 분자, RNA 분자, 또는 다른 표적 분자를 유지하기 위해). 다른 실시양태에서, 마스크는 중합체 매트릭스가 생물학적 성분 상에 있도록 중합을 용이하게 할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 마스크는 물리적 마스크 (예를 들어, 불투명 물질, 열 쉴드, 또는 전자기 쉴드)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 마스크 (예를 들어, 가상 마스크 또는 물리적 마스크)는 생물학적 성분의 위치를 검출하거나 또는 식별하는 검출기를 사용하여 또는 그와 조합되어 생성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 검출기는 카메라를 포함한다. 일부 실시양태에서, 검출기는 광 검출기, 전도도 검출기, 초음파 검출기, 초음파 센서, 압전 센서, 이들의 조합물, 또는 또 다른 적합한 검출 디바이스를 포함한다.
- [0178] 일부 실시양태에서, 제1 표면 (201) 또는 제2 표면 (202)는 유체 디바이스에서 (예를 들어, 채널 (200)에서) 하나 이상의 생물학적 성분의 하나 이상의 위치를 검출하거나 또는 검출하도록 구성된 검출기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 에너지원 (203)은 유체 디바이스에서 생물학적 성분의 위치를 검출하거나 또는 검출하도록 구성된 검출기를 포함하거나, 그에 커플링되거나 또는 그와 소통할 수 있다. 일부 실시양태에서, 검출기는 유체 디바이스를 영상화하기 위한 현미경 대물렌즈일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 마스크는 유체 디바이스의 적어도 일부분으로부터 수득된 영상을 사용하여 생성될 수 있다. 마스크는 하나 이상의 생물학적 성분이 제1 표면 (201) 상에 또는 그에 인접하게 존재하는 하나 이상의 장소 또는 위치 내에 또는 그를 향해 에너지원 (203)이 에너지를 방출하는 것을 가능하게 하거나 또는 허용할 수 있다. 마스크는 하나 이상의 생물학적 성분이 제1 표면 (201) 상에 또는 그에 인접하게 존재하는 하나 이상의 장소 또는 위치 내에 또는 그를 향해 에너지원 (203)이 에너지를 방출하는 것을 억제하거나 또는 방지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 영상은 카메라 (예를 들어, 디지털 카메라, 형광 영상화 카메라 등)로부터 수득될 수 있다. 일부 실시양태에서, 영상화는 명시적 영상화, 위상차 영상화, 또는 형광 영상화, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 카메라는 에너지원 (203)에 커플링되거나, 그에 연결되거나 또는 그와 소통할 수 있다. 예를 들어, 카메라 (제시되지 않음)는 에너지원 (203)과 전기적으로 소통할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지원 (203)은 카메라를 포함할 수

있다. 다양한 실시양태에서, 에너지원 (203)은 현미경 (예를 들어, 형광 현미경, 공초점 현미경, 무렌즈 영상화 시스템, 투과 전자 현미경 (TEM), 주사 전자 현미경 (SEM) 등)을 포함할 수 있다. 현미경을 사용하여 (예를 들어, 검출기와 조합하여) 하나 이상의 생물학적 성분의 하나 이상의 위치를 검출할 수 있다.

[0179] 일부 실시양태에서, 알고리즘이 사용되어 영상화를 기반으로 하여 생물학적 성분 또는 분석물이 어디에 위치하는지를 결정한다. 일부 실시양태에서, 알고리즘은 지도식, 자기-지도식 또는 비지도식 학습 알고리즘이다. 일부 실시양태에서, 대물렌즈는 유체 채널에서 미리 결정된 위치로 에너지를 방출하기 위해 에너지원에 커플링된다.

[0180] 도 9a는 에너지 차단 영역 (910) 및 에너지 투과 영역 (915)를 포함하는 마스크의 예를 제시한다. 에너지원으로부터의 에너지는 에너지가 유체 디바이스의 일부 (예를 들어, 일부 (920))에서 임의의 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 방지하도록 에너지 차단 영역 (910)에 의해 차단될 수 있다. 에너지 투과 영역 (915)는 중합체 매트릭스 (925)를 형성하기 위해 에너지가 유체 디바이스와 소통하게 할 수 있다. 도 9b는 마스크의 또 다른 예를 도시하며, 에너지 투과 영역 (935)가 중공 원통 (예를 들어, 도넛)의 형상을 갖는다. 차단 영역 (930)에 의해 차단되는 에너지는 유체 디바이스의 일부 (예를 들어, 일부 (940))와 에너지 소통하는 것을 방지할 수 있다. 에너지 투과 영역 (935)는 중합체 매트릭스 (945)를 형성하기 위해 에너지를 유체 디바이스에 전달할 수 있다. 중합체 매트릭스 (945)는 중공 원통의 형상을 가질 수 있다.

[0181] 도 10은 중합체 매트릭스를 사용하여 캡슐화 및/또는 국소화된 생물학적 성분 (즉, 백색 스팟으로 표시됨)의 예를 제시한다. 일부 경우에, 생물학적 성분 (1001)은 중합체 매트릭스 구획 (1002)의 중공 영역 내에 국소화될 수 있다. 일부 다른 경우에, 중합체 매트릭스 (1003)은 생물학적 성분 (1004) 상에 형성될 수 있다. 일부 대안적인 경우에, 중합체 매트릭스 (1005)는 1개 초과개의 생물학적 성분을 국소화시킬 수 있다. 생물학적 구획 중합체 매트릭스 (1006)은 하나 이상의 생물학적 성분을 캡슐화할 수 있다.

[0182] 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 별개의 위치를 함유하며, 여기서 하나 이상의 별개의 위치는 또 다른 별개의 위치와 유체 소통하지 않는다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 분석물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 하나 이상의 웰 플레이트이다. 도 20은 중합체 매트릭스 (2004)를 사용하여 웰 플레이트 상에 캡슐화 및/또는 국소화된 생물학적 성분 (2002)의 예를 제시한다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스 (2004) 및 생물학적 성분 (2002)는 웰 플레이트 (2006) 상에 시딩된다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 중합체 전구체와 함께 유체 디바이스에 도입된다. 중합체 매트릭스는 물리적 포토마스크의 부재 하에 UV 광패턴화에 의해 형성될 수 있다. 벽 (2008)은 별도의 개별 웰일 수 있다. 웰 플레이트는 임의의 수의 웰을 가질 수 있다. 예를 들어, 웰 플레이트는 6, 12, 24, 48 또는 96개의 웰을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 웰은 약 1 밀리미터 내지 약 100 밀리미터의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 웰은 약 1 밀리미터 내지 약 2 밀리미터, 약 1 밀리미터 내지 약 5 밀리미터, 약 1 밀리미터 내지 약 10 밀리미터, 약 1 밀리미터 내지 약 20 밀리미터, 약 1 밀리미터 내지 약 50 밀리미터, 약 1 밀리미터 내지 약 100 밀리미터, 약 2 밀리미터 내지 약 5 밀리미터, 약 2 밀리미터 내지 약 10 밀리미터, 약 2 밀리미터 내지 약 20 밀리미터, 약 2 밀리미터 내지 약 50 밀리미터, 약 2 밀리미터 내지 약 100 밀리미터, 약 5 밀리미터 내지 약 10 밀리미터, 약 5 밀리미터 내지 약 20 밀리미터, 약 5 밀리미터 내지 약 50 밀리미터, 약 5 밀리미터 내지 약 100 밀리미터, 약 10 밀리미터 내지 약 20 밀리미터, 약 10 밀리미터 내지 약 50 밀리미터, 약 10 밀리미터 내지 약 100 밀리미터, 약 20 밀리미터 내지 약 50 밀리미터, 약 20 밀리미터 내지 약 100 밀리미터, 또는 약 50 밀리미터 내지 약 100 밀리미터의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 웰은 약 1 밀리미터, 약 2 밀리미터, 약 5 밀리미터, 약 10 밀리미터, 약 20 밀리미터, 약 50 밀리미터, 또는 약 100 밀리미터의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 웰은 적어도 약 1 밀리미터, 약 2 밀리미터, 약 5 밀리미터, 약 10 밀리미터, 약 20 밀리미터, 또는 약 50 밀리미터의 직경을 갖는다. 일부 실시양태에서, 각각의 웰은 최대 약 2 밀리미터, 약 5 밀리미터, 약 10 밀리미터, 약 20 밀리미터, 약 50 밀리미터, 또는 약 100 밀리미터의 직경을 갖는다.

[0183] 하나의 웰은 또 다른 웰과 유체 소통하지 않을 수 있다. 각각의 웰의 벽 (2008)은 유체가 웰 사이를 이동하는 것을 방지할 수 있다. 일부 경우에, 웰에서 생물학적 성분에 대해 하나 이상의 검정이 수행되거나 또는 실행될 수 있다. 상이한 웰에서 상이한 검정이 수행되거나 또는 실행될 수 있다. 예를 들어, 6가지 상이한 검정이 6개 웰 플레이트 상에 시딩된 생물학적 성분에 대해 수행될 수 있다.

[0184] 일부 실시양태에서, 하나 이상의 별개의 위치는 상단에서 개방형이다. 도 21은 10 밀리미터 크기 웰 내부의 젤 마이크로웰 구조를 제시한다. 일부 실시양태에 따라, 구조는 상단에서 개방형이다. 유체 디바이스에 로딩되는

형광 비드 또한 웰에 진입할 수 있으며, 이는 웰이 상단에서 개방형임을 확인시켜 준다.

[0185] **도 3**은 본 개시내용의 일부 실시양태에 따라 하나 이상의 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하는 순서도이다. 프로세스 (300)는 수동으로 또는 자동으로 (예를 들어, 적절하게 프로그래밍된 컴퓨터 시스템에 의해) 수행될 수 있다. 단계 (310)에서, 생물학적 샘플이 유체 디바이스의 적어도 일부분에 배치되거나, 도입되거나 또는 제공될 수 있다. 이어서, 일부 실시양태에서, 생물학적 성분을 향하는 에너지원의 하나 이상의 부분이 방출되지 않도록 마스크가 형성되거나 또는 생성될 수 있다 (단계 (320)). 단계 (330)에서, 에너지원은 유체 디바이스의 적어도 일부분에 에너지를 적용하거나 또는 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 중합체 전구체가 (예를 들어, 에너지원에 의해 제공된 에너지를 통해) 중합체 매트릭스를 형성하도록 중합체 전구체를 활성화하거나 또는 개시할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스의 영상화는 마스크를 생성하기 위해 생물학적 성분의 위치를 결정하거나 또는 식별하도록 단계 (310) 이후에 및 단계 (320) 이전에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 마스크는 가상 마스크이다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 생물학적 성분을 부분적으로 또는 완전히 둘러싸는 구획을 형성할 수 있다.

[0186] 특정 경우에, 중합체 매트릭스가 상이한 단계에서 형성되도록 에너지원이 조작될 수 있다. 예를 들어, 에너지원은 중합체 전구체가 개방형 구획 (예를 들어, 조송달 형상 또는 반원통 중합체 매트릭스)을 형성하도록 복수 개의 중합체 전구체를 개시할 수 있다. 개방형 구획은 생물학적 성분 (예를 들어, 세포) 또는 샘플의 일부를 유체 디바이스의 일부에 포획하고/거나 함유하도록 작동할 수 있다. 에너지원 또는 유체 디바이스의 배향이 조정될 수 있고, 중합체 매트릭스의 추가의 부분이 형성될 수 있다. 이 추가의 부분을 사용하여 미리 형성된 반원통 중합체 매트릭스와 함께 하나 이상의 구획을 형성할 수 있다. 다른 실시양태에서 중합체 매트릭스 구획은 적어도 2, 3, 4, 5개 또는 그 초과인 매트릭스-형성 단계에서 형성될 수 있다.

[0187] **도 11a** 및 **도 11b**는 다단계 중합체 매트릭스 구획 생성의 예를 제시한다. **도 11a**는 다단계 생성의 제1 단계를 제시하며, 생물학적 성분 (예를 들어, 생물학적 성분 (1102))을 포획하고/거나 함유하도록 개방형 구획 (예를 들어, 중합체 매트릭스로부터 제조된 개방형 구획 (1101))이 생성될 수 있다. 생물학적 성분 (1102)를 포함하는 샘플은 유체 디바이스 (예를 들어, 유체 디바이스 (1100)의 일부) 내에서 유동 방향 (1103)을 가질 수 있다. 개방형 구획 (1101)은 본원에 기재된 에너지원 및 에너지 변조 유닛을 사용하여 중합체 매트릭스를 생성함으로써 형성될 수 있다. 개방형 구획은 유체 디바이스에서 샘플의 유동 방향 (1103)의 일부와 교차할 수 있다. 중합체 매트릭스 개방형 구획 (1101)은 유체 디바이스에서 샘플의 유동 방향 (1103)에 대해 비스듬하거나 또는 수직일 수 있다. **도 11b**는 다단계 생성의 제2 단계를 제시하며, 생물학적 성분 (예를 들어, 생물학적 성분 (1112))에 인접하게, 그 주위에 또는 그 위에 중합체 매트릭스를 형성함으로써 개방형 구획 (예를 들어, 개방형 구획 (1101))이 밀봉되거나 또는 폐쇄될 수 있다. 일부 경우에, 제2 단계에서 생물학적 성분은 중합체 매트릭스에 의해 완전히 또는 실질적으로 완전히 캡슐화될 수 있다 (예를 들어, 폐쇄형 구획 (1111)을 형성하기 위해). 일부 경우에, 생물학적 성분에 인접하게, 그 주위에 또는 그 위에 형성될 수 있는 중합체 매트릭스는 생물학적 성분을 유체 디바이스 (1100) 상의 위치에 국소화시킨다. 게놈 및/또는 단백질체 물질은 국소화된 생물학적 성분으로부터 추출될 수 있다. 중합체 매트릭스는 추출된 물질을 추가로 국소화시킬 수 있다. 이어서, 유체 디바이스는 추출된 물질이 시퀀싱될 수 있는 표면을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추출된 물질은 시퀀싱을 위해 용리되고, 또 다른 디바이스 또는 표면에 전달될 수 있다. 다른 실시양태에서, 시퀀싱은 짧은 관독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 현미경을 사용하는 임의의 광학 리드아웃, 또는 임의의 다른 적합한 시퀀싱 방법을 통해 수행될 수 있다.

[0188] 유체 디바이스의 하나 이상의 표면은 광학 (예를 들어, 형광), 기계적, 전기적, 또는 생화학적 센싱 요소 또는 센서를 포함할 수 있다. 센싱 요소는 형광 태그, 효소, 프라이머, 올리고뉴클레오타이드, 또는 센서 분자 (예를 들어, 생화학적 센서 분자)를 포함할 수 있다. 센싱 요소를 사용하여 pH, 산소 농도, CO₂ 농도, 또는 임의의 다른 적합한 변수를 검출하고/거나 측정할 수 있다. 센싱 요소는 파라미터를 국소적으로 검출하고/거나 측정할 수 있다. 예를 들어, 센싱 요소는 생물학적 성분을 둘러싸는 구획 (예를 들어, 중합체 매트릭스 웰 원통) 내의 pH, 산소 농도, 또는 CO₂ 농도를 검출하고/거나 측정할 수 있다.

[0189] 포획 요소를 갖는 시스템

[0190] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 생물학적 성분을 고정화 및/또는 구획화하기 위해 하나 이상의 포획 요소를 포함하는 시스템을 제공한다. 시스템은 유체 디바이스를 포함할 수 있다. 유체 디바이스는 하나 이상의 생물학적 성분을 포함하거나 또는 함유할 수 있다. 추가로, 유체 디바이스는 하나 이상의 중합체 전구체를 포함하거나 또는 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 (예를 들어, 유체 디바이스의 채널 및/또는 챔

버에서) 제1 표면을 포함할 수 있다. 유체 디바이스는 하나 이상의 포획 요소를 포함할 수 있다. 포획 요소는 제1 표면 (또는 임의의 적합한 표면) 상의 또는 그에 인접한 위치에서 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 고정화시킬 수 있거나 또는 고정화시키도록 구성될 수 있다. 포획 요소에 생물학적 성분의 고정화 또는 커플링은 고정화된 생물학적 성분을 형성할 수 있다. 시스템은 유체 디바이스와 소통하는 적어도 하나의 에너지원을 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 에너지원은 유체 디바이스의 적어도 일부분에 에너지를 제공하거나 또는 공급할 수 있거나, 또는 에너지를 제공하거나 또는 공급하도록 구성될 수 있다. 따라서, 에너지원은 고정화된 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 형성하도록 (예를 들어, 유체 디바이스에 배치된) 하나 이상의 중합체 전구체를 활성화시키거나 또는 유도할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 유체 디바이스는 유체 디바이스를 유지하기 위해 플랫폼 또는 스테이지를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템은 또한 시퀀싱 데이터를 획득하도록 시퀀싱 디바이스 (예를 들어, 차세대 시퀀싱 디바이스)를 포함할 수 있다. 유체 디바이스에 형성된 중합체 매트릭스가 사용되어 생물학적 성분을 포획하고 국소화시킬 수 있다. 유체 디바이스가 사용되어 게놈 및/또는 단백질체 물질을 추출할 수 있다. 이어서, 유체 디바이스는 추출된 물질이 시퀀싱될 수 있는 표면을 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추출된 물질은 시퀀싱을 위해 용리되고, 또 다른 디바이스 또는 표면에 전달될 수 있다. 다른 실시양태에서, 시퀀싱은 짧은 관독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 현미경을 사용하는 임의의 광학 리더아웃을 통해 수행될 수 있다.

[0191] 생물학적 성분을 고정화시키기 위해, 유체 디바이스는 하나 이상의 포획 부위를 포함할 수 있다. 포획 부위는 포획 요소를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 포획 요소 또는 부위는 패턴을 포함하거나 또는 패턴으로 배치될 수 있다. 유체 디바이스는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 1,000, 10,000, 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{20} 개의 포획 요소, 또는 본원에 언급된 임의의 두 숫자 사이의 임의의 수의 포획 요소를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 10^{20} 개 초과인 포획 요소를 포함할 수 있다.

[0192] 유체 디바이스는 채널을 포함할 수 있다. 유체 디바이스는 챔버를 포함할 수 있다. 도 4a는 유체 디바이스에서 채널 (400)의 적어도 일부분의 예를 제시한다. 하나 이상의 포획 요소 (411)은 유체 디바이스의 제1 표면 (401) 상에 배치되거나 또는 위치할 수 있다. 일부 경우에, 제2 표면 (402)는 하나 이상의 포획 요소를 포함할 수 있다. 포획 요소는 이들 두 표면 또는 임의의 다른 적합한 표면 상에 배치될 수 있다. 포획 요소는 관능기를 포함하거나 또는 그에 의해 적어도 부분적으로 형성될 수 있다. 관능기의 일부 비제한적인 예에는 포획 시약 (예를 들어, 피리딘카르복스알데히드 (PCA)), 비오틴, 스트렙타비딘, 스트렙-태그 II, 링커, 또는 분자와 반응할 수 있는 관능기 (예를 들어, 알데히드, 포스페이트, 실리케이트, 에스테르, 산, 아마이드, 알킨, 아지드, 또는 알데히드 디티올란)가 포함된다. 관능기는 펩티드의 N-말단 또는 C-말단에 특이적으로 커플링될 수 있다. 관능기는 아미노산 측쇄에 특이적으로 커플링될 수 있다. 관능기는 아미노산의 측쇄 (예를 들어, 글루타메이트 또는 아스파르테이트의 산, 시스테인의 티올, 리신의 아민, 또는 글루타민 또는 아스파라긴의 아마이드)에 커플링될 수 있다. 관능기는 특정한 종 상의 반응기, 예컨대 세포 상의 막-결합 분자 (예를 들어, 진핵생물 세포의 당단백질 또는 원핵생물의 혈장 상의 필루스)에 특이적으로 커플링될 수 있다. 일부 예에서, 포획 요소는 피브로넥틴을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 포획 요소는 RGD 펩티드를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 포획 요소는 항체를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 관능성 모티프는 (예를 들어, 효소를 사용하여) 가역적으로 커플링되고 절단될 수 있다. 도 4b는 포획 요소 (411)과 접촉하거나 또는 그에 커플링된 생물학적 성분 (51)의 예를 예시한다. 일부 경우에, 반발성 표면 코팅 (예를 들어, PEG)이 사용되어 중합체 매트릭스 형태가 생물학적 성분을 덮거나 또는 트래핑하는 것을 방지할 수 있다.

[0193] 다양한 예에서, 포획 요소는 물리적 트랩, 유체역학적 트랩, 기하학적 트랩, 웰, 전기화학적 트랩 (예를 들어, 전하 분자를 트래핑), 스트렙타비딘, 항체, 압타머, 친화도 결합 (예를 들어, 세포의 표면 단백질에 결합할 수 있는 펩티드), 하나 이상의 자성 물질 (예를 들어, 자성 디스크, 자성 어레이, 또는 자성 입자), 유전영동 트랩 (예를 들어, 전극 어레이), 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 트랩은 중합체 매트릭스 또는 히드로겔을 포함할 수 있다. 중합체 매트릭스 또는 히드로겔 트랩은 본원에 언급된 중합체 매트릭스 구획과 유사한 에너지원 및/또는 분해를 사용하여 요구에 따라 구축되거나 또는 해체될 수 있다. 예를 들어, 포획 요소는 웰을 포함할 수 있다. 웰은 1 μm 내지 50 μm 직경일 수 있다. 일부 실시양태에서, 웰은 1 μm 내지 20 μm , 20 μm 내지 30 μm , 30 μm 내지 40 μm , 또는 40 μm 내지 50 μm 직경일 수 있다. 웰은 50 μm 초과인 직경일 수 있다. 웰은 1 μm 미만의 직경일 수 있다. 일부 실시양태에서, 웰은 0.1 μm 내지 100 μm 깊이일 수 있다. 특정 실시양태에서, 웰은 100 μm 초과인 깊이일 수 있다. 웰은 0.1 μm 미만의 깊이일 수 있다. 웰의 깊이는

0.1 μm 내지 0.5 μm , 0.1 μm 내지 1 μm , 0.1 μm 내지 5 μm , 0.1 μm 내지 10 μm , 0.1 μm 내지 20 μm , 0.1 μm 내지 30 μm , 0.1 μm 내지 50 μm , 0.1 μm 내지 100 μm , 0.5 μm 내지 1 μm , 0.5 μm 내지 5 μm , 0.5 μm 내지 10 μm , 0.5 μm 내지 20 μm , 0.5 μm 내지 30 μm , 0.5 μm 내지 50 μm , 0.5 μm 내지 100 μm , 1 μm 내지 5 μm , 1 μm 내지 10 μm , 1 μm 내지 20 μm , 1 μm 내지 30 μm , 1 μm 내지 50 μm , 1 μm 내지 100 μm , 5 μm 내지 10 μm , 5 μm 내지 20 μm , 5 μm 내지 30 μm , 5 μm 내지 50 μm , 5 μm 내지 100 μm , 10 μm 내지 20 μm , 10 μm 내지 30 μm , 10 μm 내지 50 μm , 10 μm 내지 100 μm , 20 μm 내지 30 μm , 20 μm 내지 50 μm , 20 μm 내지 100 μm , 30 μm 내지 50 μm , 30 μm 내지 100 μm , 또는 50 μm 내지 100 μm 일 수 있다. 웰의 깊이는 약 0.1 μm , 약 0.5 μm , 약 1 μm , 약 5 μm , 약 10 μm , 약 20 μm , 약 30 μm , 약 50 μm , 또는 약 100 μm 일 수 있다. 웰의 깊이는 적어도 0.1 μm , 0.5 μm , 1 μm , 5 μm , 10 μm , 20 μm , 30 μm , 또는 50 μm 일 수 있다. 웰의 깊이는 최대 0.5 μm , 1 μm , 5 μm , 10 μm , 20 μm , 30 μm , 50 μm , 또는 100 μm 일 수 있다.

[0194] 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 예정된 위치에서 생물학적 성분의 포획을 방지하기 위해 사용될 수 있는 반발성 표면 코팅을 포함할 수 있다. 도 12a는 유체 디바이스의 표면 (1201)의 일부를 예시하며, 표면 (1201)은 포획 부위 (1202) 및 반발성 부위 (1203)을 포함할 수 있다. 표면 (1201)은 반발성 부위 (1203)을 생성하기 위해 표면 코팅 (예를 들어, PEG)을 사용하여 관능화될 수 있다. 반발성 부위 (1203)은 생물학적 성분이 반발성 부위 (1203)의 위치에서 표면 (1201)에 결합하는 것을 방지하고, 생물학적 성분을 포획 부위 (1202)로 유도할 수 있다. 일부 경우에, 표면 (1201)은 포획 부위없이 반발성 부위만을 포함할 수 있다. 반발성 부위는 초기에 생물학적 성분을 국소화시킬 수 있다. 반발성 부위 사이에 위치할 수 있는 생물학적 성분에 인접하게 구획을 형성하기 위해 에너지를 반발성 부위로 향하게 함으로써 중합체 매트릭스가 형성될 수 있다. 도 12b는 유체 디바이스에서 예정된 위치에 함유된 생물학적 성분의 예를 제시한다. 도 12c는 유체 디바이스에서 예정된 위치에 함유된 생물학적 성분의 더 고배율 예를 제시한다.

[0195] 에너지원이 사용되어 포획된 생물학적 성분의 적어도 일부분 상에, 주위에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 마스크가 사용되어 에너지원이 에너지를 포획된 생물학적 성분의 장소 또는 위치로 향하는 것을 가능하게 하거나 또는 허용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 마스크가 사용되어 에너지원이 에너지를 포획된 생물학적 성분의 장소 또는 위치로 향하게 하는 것을 억제하거나 또는 방지할 수 있다. 마스크는 에너지를 미리 결정된 또는 선택된 위치로 향하게 하도록 구성되어 하나 이상의 생물학적 성분을 둘러싸는 또는 적어도 부분적으로 둘러싸는 중합체 매트릭스를 형성할 수 있다. 마스크는 적어도 부분적으로 포획 부위의 패턴 (예를 들어, 유체 디바이스의 표면 상의 포획 부위/요소의 패턴)을 기반으로 하여 생성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 마스크는 생물학적 성분을 포획하거나 또는 그에 커플링되지 않은 포획 부위 또는 요소를 둘러싸는 위치로 에너지가 향하는 것을 방지하도록 구성될 수 있다. 특정 경우에, 단일 세포를 분석하기 위해, 마스크는 2개 이상의 생물학적 성분을 포획하거나 또는 그에 커플링된 포획 요소의 위치에 인접하게 에너지가 방출되는 것을 방지하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 마스크는 2개 이상의 생물학적 성분을 포획한 포획 요소의 위치에 인접하게 에너지가 방출되는 것을 가능하게 하거나 또는 허용하도록, 예를 들어 세포-세포 상호작용의 분석을 가능하게 하도록 구성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 마스크는 본원에 기재된 바와 같이 포토 리소그래피 마스크 또는 또 다른 적합한 마스크일 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템은 본원에 기재된 바와 같이 예를 들어 생물학적 성분의 위치를 검출하기 위해 검출기를 추가로 포함할 수 있다. 마스크는 적어도 부분적으로 생물학적 성분의 검출된 위치를 기반으로 하여 생성될 수 있다. 추가로, 마스크는 본원에 기재된 바와 같이 에너지원으로부터의 에너지를 유체 디바이스로 선택적으로 향하게 하거나 또는 공급할 수 있다.

[0196] 도 4c는 생물학적 성분에 인접하게 (예를 들어, 둘러싸는) 중합체 매트릭스를 형성하는 방법의 예를 예시한다. 중합체 매트릭스 (408)은 포획 요소 (411)에 인접하게 형성될 수 있다. 중합체 매트릭스 (408)은 제자리에서 또는 분석 챔버 또는 구획 (420) 내에서 생물학적 성분 (51)을 유지하도록 구성될 수 있다. 구획 (420)은 적어도 부분적으로 중합체 매트릭스 (408), 제1 표면 (401), 및 제2 표면 (402)에 의해 형성되어 유체 디바이스 내에 (예를 들어, 생물학적 성분 (51) 주위에) 챔버 또는 적어도 부분적으로 밀봉된 공간을 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스 (408)은 생물학적 성분 (51)을 둘러싸는 구획 (420)을 형성할 수 있다. 구획 (420)은 생물학적 성분 (51)을 제자리에서 유지할 수 있다. 중합체 매트릭스 (408) 및/또는 구획 (420)은 생물학적 성분 (51)과 연관된 화합물이 구획을 떠나는 것을 억제하거나 또는 방지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분과 연관된 화합물은 핵산 (예를 들어, DNA 또는 RNA), 단백질, 대사물, 효소, 항체, 이들의 조합물, 또는 임의의 다른 적합한 화합물 또는 물질을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스 또는 히드로겔의 표면은 관능기를 중합체 매트릭스 또는 히드로겔에 커플링시킴으로써 관능화될 수 있다. 구획 내부의 중합체 매트릭스의 관능화된 표면은 포획 요소 (예를 들어, 항체)에 커플링되어 생물학적 성분에 의해

분비된 분자 (예를 들어, 분비된 단백질)를 포획할 수 있다. 이어서, 포획 요소 또는 포획된 분자는 센싱 분자에 의해 또는 표지화 방법에 의해, 예를 들어 형광 표지화에 의해 판독될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 생물학적 성분과 연관된 하나 이상의 화합물의 통과를 허용하도록 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 시약의 통과를 허용하도록 구성될 수 있다. 시약은 예를 들어 하나 이상의 효소, 화합물, 올리고뉴클레오타이드 (예를 들어, 50 염기 쌍 미만의 크기를 갖는 하나 이상의 프라이머), 리소자임, 프로테아나제 K, 랜덤 육량체, 폴리머라제, 트랜스포사제, 리가제, 촉매화 효소, 데옥시뉴클레오타이드 트리포스페이트, 완충제, 세포 배양 배지, 2가 양이온, 이들의 조합물, 또는 임의의 다른 적합한 시약을 포함할 수 있다.

[0197] 중합체 매트릭스에서 공극 크기는 화학적 시약을 사용하거나, 또는 열, 전기, 광, 또는 또 다른 적합한 자극을 적용함으로써 조절될 수 있다. 달리 말하면, 중합체 매트릭스는 조정가능한 성질 (예를 들어, 공극 크기)을 포함할 수 있고, 일부 경우에, 중합체 매트릭스는 열반응성 또는 온도-반응성 중합체를 포함할 수 있다. 열반응성 중합체 (예를 들어, 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) (NIPAAm))는 가열 시 또는 냉각 시 용액으로부터 상 분리될 수 있다 (예를 들어, 임계 용액 온도 하한 (LCST) 또는 임계 용액 온도 상한 (UCST)을 나타내는 중합체. 중합체 매트릭스는 예를 들어 히드로겔 또는 중합체 매트릭스의 공극 크기를 제어하기 위해 고온에서 붕괴될 수 있는 중합체를 포함할 수 있다. 조정가능한 성질을 갖는 히드로겔/중합체 매트릭스를 형성하기 위해 사용될 수 있는 열반응성 중합체의 비제한적인 예에는 폴리(N-비닐 카프로락탐), 폴리(N-에틸 옥사졸린), 폴리(메틸 비닐 에테르), 폴리(아크릴산-코-아크릴아미드), 또는 이들의 조합물이 포함될 수 있다. 온도 변화는 공극 크기보다 작은 시약, 핵산 분자, 단백질, 또는 임의의 생체분자 또는 분자가 중합체 매트릭스 구획으로부터 방출되도록 중합체 매트릭스에서 공극을 폐쇄시키거나 또는 개방시킬 수 있다. 일부 경우에, 방출된 분자는 관심 분자일 수 있다. 방출된 분자는 분석을 위해 수집될 수 있다. 중합체 매트릭스 내에 생물학적 성분 및 다른 분자를 국소화시키기 위해, 분자(들)이 방출된 후 공극 크기가 감소될 수 있다. 일부 경우에, 남아있는 국소화된 분자는 관심 분자(들)일 수 있다. 예를 들어, 공극 크기는 단백질 태그 (예를 들어, 더 짧은 DNA 올리고머)가 중합체 매트릭스 구획 및 유체 챔버로부터 방출되도록 조정될 수 있다. 이어서, mRNA가 추가의 분석을 위해 중합체 매트릭스 구획 내에 국소화되어 유지되는 동안에, 단백질 태그가 수집될 수 있다.

[0198] 중합체 매트릭스는 약 5 나노미터 (nm) 내지 약 100 nm의 공극 크기를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스는 약 5 nm 내지 약 10 nm, 약 5 nm 내지 약 20 nm, 약 5 nm 내지 약 30 nm, 약 5 nm 내지 약 40 nm, 약 5 nm 내지 약 50 nm, 약 5 nm 내지 약 60 nm, 약 5 nm 내지 약 70 nm, 약 5 nm 내지 약 80 nm, 약 5 nm 내지 약 90 nm, 약 5 nm 내지 약 100 nm, 약 5 nm 내지 약 110 nm, 약 10 nm 내지 약 20 nm, 약 10 nm 내지 약 30 nm, 약 10 nm 내지 약 40 nm, 약 10 nm 내지 약 50 nm, 약 10 nm 내지 약 60 nm, 약 10 nm 내지 약 70 nm, 약 10 nm 내지 약 80 nm, 약 10 nm 내지 약 90 nm, 약 10 nm 내지 약 100 nm, 약 10 nm 내지 약 110 nm, 약 20 nm 내지 약 30 nm, 약 20 nm 내지 약 40 nm, 약 20 nm 내지 약 50 nm, 약 20 nm 내지 약 60 nm, 약 20 nm 내지 약 70 nm, 약 20 nm 내지 약 80 nm, 약 20 nm 내지 약 90 nm, 약 20 nm 내지 약 100 nm, 약 20 nm 내지 약 110 nm, 약 30 nm 내지 약 40 nm, 약 30 nm 내지 약 50 nm, 약 30 nm 내지 약 60 nm, 약 30 nm 내지 약 70 nm, 약 30 nm 내지 약 80 nm, 약 30 nm 내지 약 90 nm, 약 30 nm 내지 약 100 nm, 약 30 nm 내지 약 110 nm, 약 40 nm 내지 약 50 nm, 약 40 nm 내지 약 60 nm, 약 40 nm 내지 약 70 nm, 약 40 nm 내지 약 80 nm, 약 40 nm 내지 약 90 nm, 약 40 nm 내지 약 100 nm, 약 40 nm 내지 약 110 nm, 약 50 nm 내지 약 60 nm, 약 50 nm 내지 약 70 nm, 약 50 nm 내지 약 80 nm, 약 50 nm 내지 약 90 nm, 약 50 nm 내지 약 100 nm, 약 50 nm 내지 약 110 nm, 약 60 nm 내지 약 70 nm, 약 60 nm 내지 약 80 nm, 약 60 nm 내지 약 90 nm, 약 60 nm 내지 약 100 nm, 약 60 nm 내지 약 110 nm, 약 70 nm 내지 약 80 nm, 약 70 nm 내지 약 90 nm, 약 70 nm 내지 약 100 nm, 약 70 nm 내지 약 110 nm, 약 80 nm 내지 약 90 nm, 약 80 nm 내지 약 100 nm, 약 80 nm 내지 약 110 nm, 약 90 nm 내지 약 100 nm, 약 90 nm 내지 약 110 nm, 또는 약 100 nm 내지 약 110 nm의 공극 크기를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 약 5 nm, 약 10 nm, 약 20 nm, 약 30 nm, 약 40 nm, 약 50 nm, 약 60 nm, 약 70 nm, 약 80 nm, 약 90 nm, 약 100 nm, 또는 약 110 nm의 공극 크기를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스는 적어도 약 5 nm, 약 10 nm, 약 20 nm, 약 30 nm, 약 40 nm, 약 50 nm, 약 60 nm, 약 70 nm, 약 80 nm, 약 90 nm, 약 100 nm 또는 그 미만의 공극 크기를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스는 최대 약 10 nm, 약 20 nm, 약 30 nm, 약 40 nm, 약 50 nm, 약 60 nm, 약 70 nm, 약 80 nm, 약 90 nm, 약 100 nm, 약 110 nm 또는 그 초과와 공극 크기를 가질 수 있다.

[0199] 중합체 매트릭스는 분해성일 수 있다. 일부 실시양태에서, 분해성 중합체 매트릭스는 (예를 들어, 중합체 전구체)로 해중합될 수 있다. 분해된 중합체 매트릭스로부터의 중합체 전구체의 적어도 일부분을 다시 사용하여 또 다른 중합체 매트릭스를 형성할 수 있다. 본원에 제공된 에너지를 사용하여 중합체 매트릭스를 해중합시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스를 해중합시킴으로써, 생물학적 성분을 둘러싸는 구획을 해체시킬 수 있다 (예를 들어, 생물학적 성분을 방출하기 위해). 일부 실시양태에서, 생물학적 성분의 방출은 또한

포획된 요소로부터 생물학적 성분을 방출하는 것을 포함할 수 있다. 즉, 생물학적 성분은 포획 요소로부터 분리되거나 또는 탈커플링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 포획 요소, 또는 포획 요소의 일부는 화학적 화합물 (예를 들어, 아가로스, 텍스트라나제, 메탈로프로테이나제, 또는 다른 효소)을 사용함으로써 또는 에너지원을 사용하여 에너지를 포획 부위 또는 포획 요소에 제공함으로써 (예를 들어, 광 매개된 분해) 절단될 수 있다. 일부 경우에, 포획 요소는 가수분해, 에스테르 가수분해, 효소적 가수분해, 가역적인 클릭 반응, 또는 광분해 절단을 사용하여 절단될 수 있다. 일부 경우에, 포획 요소는 물리적 힘을 가함으로써 (예를 들어, 초음파 처리, 유체 디바이스의 교반 등) 표면 또는 생물학적 성분으로부터 탈커플링될 수 있다. 일부 경우에, 포획 요소는 아가로스를 사용하여 분해되거나 또는 절단될 수 있는 아가로스를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 포획 요소는 텍스트라나제를 사용하여 분해되거나 또는 절단될 수 있는 텍스트란을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 포획 요소는 메탈로프로테이나제 (MMP) 분해성 펩티드를 포함할 수 있다. 특정 경우에, 생물학적 성분은 화학적 방법 (예를 들어, 결합을 절단하기 위해 소화 효소의 사용) 또는 물리적 방법 (예를 들어, 열, 마이크로파, 전자기파, 전자기장, 음파 등을 제공하기 위한 에너지원의 사용)을 사용하여 포획 요소로부터 탈커플링될 수 있다.

[0200] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 중합체 매트릭스를 분해하거나 또는 해중합시키는 절단 믹스와 접촉할 수 있다. 일부 실시양태에서, 절단 믹스는 디티오트레이톨 (DTT), β -머캅토에탄올, 글루타티온, 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP), 트리스(3-히드록시 프로필)포스핀 (THP), 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 열을 중합체 매트릭스에 가하여 중합체 매트릭스를 분해하거나 또는 해중합시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 적어도 90°C로 가열될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 80°C 내지 100°C, 90°C 내지 110°C, 110°C 내지 120°C, 120°C 내지 180°C, 또는 180°C 내지 250°C로 가열될 수 있다. 중합체 매트릭스를 가교시키는 광-절단성 가교제를 절단하기에 적절한 광의 파장을 중합체 매트릭스에 가하여 중합체 매트릭스를 분해하거나 또는 해중합시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 광 에너지 (예를 들어, 광 파장)에 노출 시 중합체 매트릭스를 분해하거나 또는 해중합시킬 수 있는 광활성 화합물 (예를 들어, 광산 발생제 또는 광염기 발생제)을 포함할 수 있다.

[0201] 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 벽을 형성할 수 있으며, 중합체 매트릭스 벽은 제1 표면 및/또는 제2 표면에 커플링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 벽은 히드로겔 벽일 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 히드로겔 벽은 1 μ m 내지 250 μ m의 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 히드로겔 벽은 1 μ m 내지 5 μ m, 1 μ m 내지 10 μ m, 1 μ m 내지 20 μ m, 1 μ m 내지 30 μ m, 1 μ m 내지 40 μ m, 1 μ m 내지 50 μ m, 1 μ m 내지 100 μ m, 1 μ m 내지 150 μ m, 1 μ m 내지 250 μ m, 5 μ m 내지 10 μ m, 5 μ m 내지 20 μ m, 5 μ m 내지 30 μ m, 5 μ m 내지 40 μ m, 5 μ m 내지 50 μ m, 5 μ m 내지 100 μ m, 5 μ m 내지 150 μ m, 5 μ m 내지 250 μ m, 10 μ m 내지 20 μ m, 10 μ m 내지 30 μ m, 10 μ m 내지 40 μ m, 10 μ m 내지 50 μ m, 10 μ m 내지 100 μ m, 10 μ m 내지 150 μ m, 10 μ m 내지 250 μ m, 20 μ m 내지 30 μ m, 20 μ m 내지 40 μ m, 20 μ m 내지 50 μ m, 20 μ m 내지 100 μ m, 20 μ m 내지 150 μ m, 20 μ m 내지 250 μ m, 30 μ m 내지 40 μ m, 30 μ m 내지 50 μ m, 30 μ m 내지 100 μ m, 30 μ m 내지 150 μ m, 30 μ m 내지 250 μ m, 40 μ m 내지 50 μ m, 40 μ m 내지 100 μ m, 40 μ m 내지 150 μ m, 40 μ m 내지 250 μ m, 50 μ m 내지 100 μ m, 50 μ m 내지 150 μ m, 50 μ m 내지 250 μ m, 100 μ m 내지 150 μ m, 100 μ m 내지 250 μ m, 또는 150 μ m 내지 250 μ m의 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 히드로겔 벽은 약 1 μ m, 약 5 μ m, 약 10 μ m, 약 20 μ m, 약 30 μ m, 약 40 μ m, 약 50 μ m, 약 100 μ m, 약 150 μ m, 또는 약 250 μ m의 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 히드로겔 벽은 적어도 1 μ m, 5 μ m, 10 μ m, 20 μ m, 30 μ m, 40 μ m, 50 μ m, 100 μ m, 150 μ m, 250 μ m 또는 그 초과 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 히드로겔 벽은 최대 5 μ m, 10 μ m, 20 μ m, 30 μ m, 40 μ m, 50 μ m, 100 μ m, 150 μ m, 또는 250 μ m의 두께를 가질 수 있다. 중합체 매트릭스 벽 또는 히드로겔 벽은 1 μ m 미만의 두께를 가질 수 있다.

[0202] 일부 실시양태에서, 히드로겔은 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)-티올, PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드, N,N'-비스(아크릴로일)시스타민, PEG, 폴리프로필렌 옥사이드 (PPO), 폴리아크릴산, 폴리(히드록시에틸 메타크릴레이트) (PHEMA), 폴리(메틸 메타크릴레이트) (PMMA), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) (PNIPAAm), 폴리(락탄산) (PLA), 폴리(락탄산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리카프로락톤 (PCL), 폴리(비닐술포산) (PVSA), 폴리(L-아스파르트산), 폴리(L-글루탐산), 폴리리신, 한천, 아가로스, 알기네이트, 헤파린, 알기네이트 술페이트, 텍스트란 술페이트, 히알루로난, 펙틴, 카라기난, 젤라틴, 키토산, 셀룰로스, 콜라겐, 비스아크릴아미드, 디아크릴레이트, 디알릴아민, 트리알릴아민, 디비닐 술포, 디에틸렌글리콜 디알릴 에테르, 에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리메틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리메타크릴레이트, 에톡실화 트리메틸올 트리아크릴레이트, 에톡실화 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 또는 이들의 조합물 또는 혼합물

을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 히드로겔은 PEG-티올/PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드/N,N'-비스(아크릴로일)시스타민 (BACy), 또는 PEG/PP0를 포함할 수 있다. 예를 들어, PEG 분자는 1개의 펜타에리트리톨 코어에 연결된 아암의 각각의 말단에 티올 기를 갖는 다중-아암 PEG 유도체를 포함할 수 있다. 반응성 유리 티올, SH, 술폰히드릴, 또는 머캡토 기는 금, 은 등을 포함하는 마이크로유체 표면 (예를 들어, 말레이미드 또는 전이금속 표면)과 선택적으로 반응할 수 있다. PEG-SH는 공기 산화되어 S-S 디설피드 (디설피드) 결합을 형성할 수 있으며, 이는 환원제와 반응하여 가역적인 PEG화 또는 PEG 히드로겔을 형성할 수 있다.

[0203] 논의된 바와 같이, 중합체 매트릭스 (예를 들어, 히드로겔)는 시약 (예를 들어, 효소, 시약, 소분자, 항체)의 통과를 허용하기에 충분히 다공성이지만, 포획된 생물학적 성분 (예를 들어, DNA, RNA, 단백질, 세포 등) 또는 생물학적 성분과 연관된 화합물 (예를 들어, DNA, RNA, 항체, 세포로부터 분비된 화합물 등)의 통과는 방지한다. 일부 실시양태에서, 시약은 효소, 또는 50 염기 쌍 (bp) 미만의 크기를 갖는 프라이머를 포함할 수 있다. 프라이머는 5 pb 내지 50 bp의 크기를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 프라이머는 5pb 내지 10 bp, 10 bp 내지 20 bp, 20 bp 내지 30 bp, 30 bp 내지 40 bp, 또는 40 bp 내지 50 bp의 크기를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 프라이머는 50 bp 초과 크기를 가질 수 있다. 다양한 실시양태에서, 프라이머는 5 bp 미만의 크기를 가질 수 있다.

[0204] 특정 실시양태에서, 유체 디바이스에서 채널의 제1 표면, 제2 표면, 또는 이들 표면 둘 다는 본원에 기재된 바와 같이 관능화될 수 있다. 유체 디바이스의 표면 (예를 들어, 제1 표면, 제2 표면, 제3 표면 등)은 생물학적 성분 (예를 들어, 포획된 생물학적 성분)에 결합하도록 구성된 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스의 표면 (예를 들어, 제1 표면, 제2 표면, 제3 표면 등)은 하나 이상의 바코드를 포함할 수 있다. 하나 이상의 표면은 시퀀싱을 위해 DNA 클러스터로부터의 올리고를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 하나 이상의 표면은 직접적인 DNA 및/또는 RNA 리드아웃을 위해 하나 이상의 나노포어 판독기를 포함할 수 있다. 하나 이상의 표면은 단일 RNA 분자 및/또는 단일 DNA 분자를 포획하기 위해 또는 DNA/RNA 라이브러리를 함유하기 위해 나노웰을 포함할 수 있다. 일부 대안적인 경우에, 하나 이상의 표면은 DNA 나노볼의 선택적인 침착을 위해 패턴화된 소수성/친수성 특색을 포함할 수 있다. 나노볼은 DNA/RNA 분자로부터 DNA 라이브러리의 원형화 및 증폭에 의해 생성될 수 있다.

[0205] 유체 디바이스의 하나 이상의 표면은 광학 (예를 들어, 형광), 기계적, 전기적, 또는 생화학적 센싱 요소 또는 센서를 포함할 수 있다. 센싱 요소는 형광 태그, 효소, 프라이머, 올리고뉴클레오타이드, 또는 센서 분자 (예를 들어, 생화학적 센서 분자)를 포함할 수 있다. 센싱 요소가 사용되어 pH, 산소 농도, CO₂ 농도, 또는 임의의 다른 적합한 변수를 검출하고/거나 측정할 수 있다. 센싱 요소는 파라미터를 국소적으로 검출하고/거나 측정할 수 있다. 예를 들어, 센싱 요소는 생물학적 성분을 둘러싸거나 또는 캡슐화하는 구획 (예를 들어, 중합체 매트릭스 웰 원통) 내에서 pH, 산소 농도, 또는 CO₂ 농도를 검출하고/거나 측정할 수 있다.

[0206] 다중-계층 시스템

[0207] 적어도 유동 채널 (예를 들어, 제1 또는 상부 층) 및 분석 채널 (예를 들어, 제2 또는 하부 층)을 포함하는, 생물학적 성분을 분석하기 위한 시스템 또한 본원에 제공된다. 시스템은 유동 채널, 분석 채널, 및 유동 채널과 분석 채널 사이에 배치된 층 또는 벽을 포함하는 유체 디바이스를 포함할 수 있다. 시스템은 본원에 기재된 바와 같이 유체 디바이스와 소통하는 적어도 하나의 에너지원을 포함할 수 있다. 분석 채널은 유동 채널에 인접하게 배치될 수 있으며, 여기서 적어도 하나의 유동 억제 요소는 유동 채널 내에 배치되어 유동 채널에서 생물학적 성분의 유동을 억제하거나 또는 정지시킬 수 있다. 유동 채널과 분석 채널 사이에 배치된 층은 적어도 하나의 유동 억제 요소에 배치되거나 또는 그에 인접한 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처를 포함할 수 있다. 하나 이상의 생물학적 성분은 밀봉가능한 애퍼처에 인접하여 정지되거나 또는 트래핑될 수 있다. 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처는 하나 이상의 생물학적 성분의 통과를 허용하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 밀봉가능한 애퍼처는 유동 채널에서 분석 채널로 하나 이상의 생물학적 성분의 통과를 허용하도록 구성될 수 있다. 적어도 하나의 에너지원은 분석 채널과 소통할 수 있다. 추가로, 적어도 하나의 에너지원은 분석 채널 내에서 중합체 매트릭스를 형성할 수 있거나 또는 형성하도록 구성될 수 있다.

[0208] 본원에 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 마이크로유체 디바이스 또는 나노유체 디바이스를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 유체 디바이스는 핵산 시퀀싱을 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 유체 디바이스는 핵산 시퀀싱 유동 셀을 포함할 수 있다. 다른 경우에, 시퀀싱은 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 임의의 광학 리드아웃의 수집을 통한 시퀀싱, 또는

임의의 다른 적합한 시퀀싱 방법을 포함할 수 있다.

- [0209] 본원에 기재된 바와 같이, 생물학적 성분은 세포, 세포 용해물, 핵산, 마이크로바이옴, 단백질, 세포의 혼합물, 공간적으로 연결된 생물학적 성분, 대사물, 이들의 조합물, 또는 임의의 다른 적합한 생물학적 성분을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 세포의 혼합물은 2가지 이상의 상이한 세포 유형을 포함할 수 있다. 예를 들어, 세포의 혼합물은 제1 세포 유형 및 제2 세포 유형을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 세포의 혼합물은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10가지 또는 그 초과 세포 유형을 포함할 수 있다. 세포는 포유동물 세포 (예를 들어, 인간 세포), 진균 세포, 박테리아 세포, 종양 스펙로이드, 이들의 조합물, 또는 임의의 다른 적합한 세포일 수 있다. 일부 경우에, 생물학적 성분은 종양 스펙로이드 또는 공간적으로 연결된 생물학적 성분 (또는 샘플)을 포함할 수 있다.
- [0210] 일부 경우에, 핵산은 적어도 100 염기 또는 염기 쌍을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 핵산은 DNA 또는 RNA를 포함할 수 있다. DNA는 적어도 100 bp 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, DNA는 적어도 50 bp, 100 bp, 200 bp, 300 bp, 400 bp, 500 bp, 600 bp, 700 bp, 800 bp, 900 bp, 1,000 bp, 10 킬로 염기 쌍 (kbp), 100 kbp, 1 메가 염기 쌍 (Mbp), 100 Mbp, 1 기가 염기 쌍 (Gbp), 10 Gbp, 100 Gbp, 또는 그 초과 염기 쌍을 포함할 수 있다. 생물학적 성분은 본원에 언급된 숫자 사이의 임의의 수의 염기 쌍을 포함하는 DNA 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, DNA는 50 bp 내지 1,000 bp, 300 bp 내지 10 kbp, 또는 1,000 bp 내지 10 Gbp를 포함할 수 있다. RNA는 dsRNA일 수 있다. dsRNA는 적어도 50 bp, 100 bp, 200 bp, 300 bp, 400 bp, 500 bp, 600 bp, 700 bp, 800 bp, 900 bp, 1,000 bp, 10 kbp, 또는 100 kbp를 포함할 수 있다. 생물학적 성분은 본원에 언급된 숫자 사이의 임의의 수의 염기 쌍을 포함하는 dsRNA 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, dsRNA는 50 bp 내지 1,000 bp, 300 bp 내지 10 kbp, 또는 1,000 bp 내지 100 kbp를 포함할 수 있다. RNA는 ssRNA일 수 있다. ssRNA는 적어도 50 뉴클레오티드 내지 100,000 nt를 포함할 수 있다. ssRNA는 50 nt 내지 100 nt, 50 nt 내지 1,000 nt, 50 nt 내지 10,000 nt, 50 nt 내지 100,000 nt, 100 nt 내지 1,000 nt, 100 nt 내지 10,000 nt, 100 nt 내지 100,000 nt, 1,000 nt 내지 10,000 nt, 1,000 nt 내지 100,000 nt, 또는 10,000 nt 내지 100,000 nt를 포함할 수 있다. 일부 경우에, ssRNA는 50의 뉴클레오티드 길이 미만일 수 있다. ssRNA는 100,000 뉴클레오티드 길이 초과일 수 있다.
- [0211] 일부 실시양태에서, 유동 채널 또는 그의 일부는 분석 채널 또는 그의 적어도 일부분과 평행히거나 또는 실질적으로 평행할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유동 채널은 분석 채널에 제거가능하게 커플링될 수 있다. 예를 들어, 사용자는 분석 채널로부터 유동 채널을 제거할 수 있다. 따라서, 분석 채널을 포함하는 유체 디바이스의 일부가 사용되어 다양한 분석 또는 실험을 수행할 수 있다. 유동 채널을 포함하는 유체 디바이스의 일부가 제거되면, 분석 채널을 포함하는 유체 디바이스의 일부는 예를 들어 검출기, 카메라, 또는 분석 채널 내의 생물학적 성분을 분석하기 위한 다른 디바이스에 더 접근가능할 수 있다.
- [0212] 일부 경우에, 분석 채널은 (예를 들어, 생물학적 성분이 유체 디바이스에 도입되기 전에) 생물학적 성분, 또는 생물학적 성분에 의해 생성된 분자 또는 화합물을 포획하거나 또는 트래핑하기 위한 중합체 매트릭스 구조를 포함할 수 있다. 예를 들어, 사용자는 중합체 매트릭스 구조를 포함하는 분석 채널을 수득할 수 있다. 즉, 사용자는 중합체 매트릭스 구조를 형성하지 않을 수 있다. 다양한 경우에, 분석 채널은 생물학적 성분, 또는 생물학적 성분에 의해 생성되는 분자 또는 화합물을 포획하거나 또는 트래핑하기 위한 중합체 매트릭스 구조를 포함하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 이러한 실시양태에서, 생물학적 성분이 유체 디바이스 및 분석 채널에 도입된 후에, 하나 이상의 중합체 매트릭스 구조는 분석 채널에서 형성될 수 있다. 분석 채널은 스크리닝 프로세스, 라이브러리 제조, 또는 또 다른 적합한 프로세스를 위해 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 스크리닝 프로세스는 약물 스크리닝, 항생제 스크리닝, 배양 조건 스크리닝, 또는 CRISPR 스크리닝을 위한 것일 수 있다. 특정 경우에, 복수개의 샘플을 복수개의 채널에 설치할 수 있다. 다른 신호-함유 채널에서 다양한 조건에 대해 복수개의 샘플을 스크리닝할 수 있다.
- [0213] 밀봉가능한 애퍼처는 밀봉된 상태에서 개방된 상태로 전이하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 밀봉가능한 애퍼처는 예를 들어 열을 받으면 용융될 수 있고, 밀봉가능한 애퍼처가 개방되게 할 수 있는 열 민감성 중합체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 밀봉가능한 애퍼처를 통한 생물학적 성분의 통과는 밀봉된 상태에서 억제될 수 있다. 특정 경우에, 밀봉가능한 애퍼처를 통한 생물학적 성분의 통과는 개방된 상태에서 허용될 수 있다. 일부 경우에, 밀봉가능한 애퍼처는 아가로스 겔, 온도-용해성 중합체, N-이소프로필아크릴아미드 (NIPAAm) 중합체, 왁스 화합물, 알기네이트, 또는 임의의 다른 적합한 화합물 또는 물질로 밀봉될 수 있다.
- [0214] 도 6a 및 6b는 생물학적 성분 (50)을 트래핑하도록 구성된 유체 디바이스의 일부를 제시한다. 유체 디바이스는

유동 채널 또는 챔버 (651), 분석 채널 또는 챔버 (652), 및 유동 채널 (651)과 분석 채널 (652)의 적어도 일부 분 사이에 배치된 층 또는 벽 (653)을 포함할 수 있다. 층 (653)은 하나 이상의 밀봉가능한 애퍼처 또는 개구부 (654)를 포함할 수 있다. 추가로, 하나 이상의 유동 억제 요소 (655)는 생물학적 성분 (50)이 유동 채널 (611)을 따라 유동하는 것을 억제하거나 또는 방지할 수 있거나, 또는 억제하거나 또는 방지하도록 구성될 수 있다. 유동 억제 요소 (655)는 밀봉가능한 애퍼처 (654)에 인접하게 생물학적 성분 (50)을 정지시키거나 또는 트래핑시키도록 구성될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 밀봉가능한 애퍼처 (614)는 밀봉된 상태 (예를 들어, 폐쇄된 상태) 또는 구성에서 개방된 상태 또는 구성으로 전이하도록 구성될 수 있다. 도 6a는 밀봉된 상태에서 밀봉가능한 애퍼처 (614)의 예를 제시한다. 도 6b는 개방된 상태에서 밀봉가능한 애퍼처 (654)의 예를 제시한다. 밀봉된 상태에서 개방된 상태로 전이 시, 밀봉가능한 애퍼처 (654)는 유동 채널 (651)의 적어도 일부분으로부터 분석 채널 (652)의 적어도 일부분으로 생물학적 성분 (50)의 통과를 가능하게 하거나 또는 허용할 수 있다. 특정 예에서, 분석 채널 (652)는 유동 채널 (651) 아래에 설치되거나 또는 설치되도록 구성되어, 제공된 힘에 의해 (예를 들어, 중력을 통해, 유동 채널에서의 유동을 가압시킴으로써 고압 펄스를 통해, 분석 채널에서 음압을 생성하여) 생물학적 성분 (50)이 유동 채널 (651)로부터 분석 채널 (652)에 전달되게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 하나 이상의 생물학적 성분을 유동 채널에서 분석 채널로 배치하도록 회전되거나 또는 원심분리될 수 있다. 시약은 예를 들어 본원에 제공된 분석 또는 실험을 수행하기 위해 분석 채널 (652)의 적어도 일부분을 통해 배치되거나 또는 통과할 수 있다.

[0215] 도 6a에 제시된 바와 같이, 유동 억제 요소 (655)는 유동 채널 (651)에서 생물학적 성분 (예를 들어, 생물학적 성분 (50))의 유동을 억제하거나 또는 방지하기 위해 유동 채널 (651)의 적어도 일부분 내에 배치될 수 있다. 유동 억제 요소 (655)는 유동 채널 (651)의 적어도 일부분에서 생물학적 성분 (50)을 포획하거나 또는 트래핑하도록 구성될 수 있다. 일부 경우에, 유동 억제 요소 (655)는 유동 채널 (651)의 표면 (예를 들어, 표면 (669))으로부터 연장될 수 있다. 일부 경우에, 표면 (669)는 층 (653)에 인접한 유동 채널 표면 (661)에 대향하여 배치될 수 있다.

[0216] 다양한 경우에, 분석 채널 (652)는 층 (653)에 인접한 또는 그의 표면인 분석 채널 표면 (663)에 대향하여 배치된 표면 (659)를 포함할 수 있다. 분석 채널 (652)는 하나 이상의 중합체 매트릭스 (656)을 포함할 수 있다. 분석 채널 (652)는 하나 이상의 중합체 전구체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 중합체 전구체는 분석 채널 (652)의 적어도 일부분에 배치될 수 있다. 하나 이상의 중합체 매트릭스 (656)은 분석 채널 (602)에서 하나 이상의 중합체 전구체에 에너지를 제공하는 에너지원을 사용하여 형성될 수 있다. 에너지원은 유체 디바이스 또는 분석 채널 (652)와 광학 소통, 전기화학 소통, 전자기 소통, 열 소통, 또는 마이크로파 소통할 수 있다. 일부 경우에, 에너지원은 광 생성 디바이스, 열 생성 디바이스, 전기화학 생성 디바이스, 전극, 마이크로파 디바이스, 또는 이들의 조합물일 수 있다. 에너지원은 예정된 위치에서 중합체 매트릭스를 형성하도록 에너지를 선택적으로 분석 채널 (652)에 제공할 수 있다. 공간 에너지 변조 요소를 사용하여 에너지 분석 채널 (652)에 선택적으로 제공할 수 있다.

[0217] 일부 경우에, 공간 에너지 변조 요소는 포토리소그래피 마스크, DMD 시스템, 또는 다른 적합한 마스크를 포함할 수 있다. 하나 이상의 중합체 매트릭스 (656)은 밀봉가능한 애퍼처 (654)가 개방된 상태로 전이되기 전에 형성될 수 있다 (예를 들어, 도 6a에 제시된 바와 같이). 예를 들어, 밀봉가능한 애퍼처 (654)가 개방될 때 억제 요소 (655)에 의해 유지된 생물학적 성분 (650)이 구획 (620)으로 향할 수 있도록 (예를 들어, 중력에 의해 또는 유체 압력에 의해 낙하하도록), 중합체 매트릭스는 밀봉가능한 애퍼처와 함께 형성되고 정렬될 수 있다. 하나 이상의 중합체 매트릭스 (656)은 밀봉가능한 애퍼처 (654)가 개방된 상태로 전이된 후에 형성될 수 있다 (예를 들어, 도 6b에 제시된 바와 같이). 하나 이상의 중합체 매트릭스 (656)은 본원에 기재된 바와 같이 분석 챔버 또는 구획 (620)을 형성할 수 있다.

[0218] 도 7a 및 7b는 유체 디바이스의 상면도를 제시한다. 유동 억제 채널 (675)는 생물학적 성분 (20)이 유동 채널 (651)을 따라 유동하는 것을 억제하도록 구성될 수 있다. 도 7a에 도시된 바와 같이 유동 채널 (651) 및 유동 억제 채널 (675)을 통한 유체 (예를 들어, 생물학적 성분을 포함하는 유체)의 유동은 생물학적 성분 (20)이 유동 억제 채널 (675)의 개구부에 트래핑되거나 정지되게 할 수 있다. 예시된 바와 같이, 유동 억제 채널 (675)의 치수 (예를 들어, 너비)는 유동 억제 채널 (675)을 통한 생물학적 성분 (20)의 통과를 가능하게 하거나 또는 허용하기에는 너무 작거나 또는 좁을 수 있다. 도 7b에 제시된 바와 같이, 중합체 매트릭스 (676)은 생물학적 성분 (20) 상에 또는 그에 인접하게 (예를 들어, 그를 둘러싸고) 형성될 수 있다. 일부 경우에, 중합체 매트릭스는 생물학적 성분의 적어도 일부분을 둘러쌀 수 있다. 도 7a 및 7b의 유체 디바이스는 단일-층 유체 디바이스일 수 있다. 즉, 중합체 매트릭스가 유동 채널 (651)에서 형성될 수 있다. 예시된 바와 같이, 유동 채널

(651)의 통로는 우회적일 수 있다. 예를 들어, 유동 채널 (651)은 하나 이상의 곡면을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유동 채널의 통로는 직선, 실질적으로 직선, 지그재그 패턴, 또는 임의의 다른 적합한 형상일 수 있다.

[0219] 특정 실시양태에서, 도 7a 및 7b의 유체 디바이스는 2개 이상의 층을 포함할 수 있다. 예를 들어, 유체 디바이스는 (도 6a 및 6b에 제시된 시스템과 유사하게) 유동 채널 및 분석 채널을 포함할 수 있다. 추가로, 밀봉가능한 애퍼처가 유동 억제 채널의 일부분에서 또는 그에 인접하게 배치될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 생물학적 성분은 밀봉가능한 애퍼처를 통해 (예를 들어, 유동 채널에 인접하게 또는 아래에 배치된) 분석 채널로 전달될 수 있다. 일부 경우에, 분석 채널은 2개 이상의 생물학적 성분을 수용할 수 있다. 예를 들어, 분석 채널은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과와 생물학적 성분을 포함할 수 있다.

[0220] 도 8은 복수개의 시약 및/또는 분석물 (R1, R2, R3, 및 R4)를 포함하거나 또는 이를 위해 구성된 유체 디바이스의 예를 제시한다. 유체 디바이스는 제1 샘플로부터의 하나 이상의 생물학적 성분을 수용하도록 제1 유동 채널 (851a)를 포함할 수 있다. 제1 유동 채널 (851a)는 제1 샘플로부터의 하나 이상의 생물학적 성분의 유동 또는 통과를 가능하게 하거나 또는 허용할 수 있다. 추가로, 제1 유동 채널 (851a)는 하나 이상의 중합체 전구체의 유동 또는 통과를 가능하게 하거나 또는 허용할 수 있다. 유체 디바이스는 제2 샘플로부터의 하나 이상의 생물학적 성분을 수용하도록 제2 유동 채널 (851b)를 포함할 수 있다. 제2 유동 채널 (851b)는 제2 샘플로부터의 하나 이상의 생물학적 성분의 유동 또는 통과를 가능하게 하거나 또는 허용할 수 있다. 추가로, 제2 유동 채널 (851b)는 제2 샘플로부터의 하나 이상의 생물학적 성분의 유동 또는 통과를 가능하게 하거나 또는 허용할 수 있다.

[0221] 제1 유동 채널 (851a) 및/또는 제2 유동 채널 (851b)는 복수개의 억제 요소 (예를 들어, 억제 요소 (855))를 포함할 수 있다. 생물학적 성분 (예를 들어, 생물학적 성분 (50))은 억제 요소 (855)에 의해 트래핑되거나 또는 국소화될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 제1 유동 채널 (851a) 및/또는 제2 유동 채널 (851b)는 생물학적 성분이 제1 분석 채널 (852a) 또는 제2 분석 채널 (852b)로 이동할 수 있도록 개방될 수 있는 (예를 들어, 밀봉된 상태에서 개방된 상태로 전이될 수 있는) 하나 이상의 억제 요소 (855)에서 또는 그에 인접하게 배치된 하나 이상의 밀봉가능한 애퍼처를 포함할 수 있다. 제1 및 제2 유동 채널 (851a, 851b)는 제1 및 제2 분석 채널 (852a, 852b) 위에 배치될 수 있다 (예를 들어, 도 6a 및 6b에 예시된 유체 디바이스와 유사한 상부 층 및 하부 층으로). 중합체 매트릭스 (856)은 생물학적 성분 (50)을 둘러싸도록 형성될 수 있다. 중합체 매트릭스 (856)은 생물학적 성분 (50)을 부분적으로 둘러싸도록 형성될 수 있다. 중합체 매트릭스 (856)은 분석 채널 (예를 들어, 분석 채널 (851a, 851b))의 적어도 일부분 내에 생물학적 성분 (50)을 국소화시키도록 구획 또는 분석 챔버 (820)을 형성할 수 있다.

[0222] 제1 분석 채널 (852a)는 제2 분석 채널 (852b)의 하나 이상의 시약 및/또는 분석물과 상이한 하나 이상의 시약 및/또는 분석물을 포함할 수 있다. 제1 분석 채널 (852a)는 제2 분석 채널 (852b)의 하나 이상의 시약 및/또는 분석물과 동일한 하나 이상의 시약 및/또는 분석물을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 유체 디바이스는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 25, 50개 또는 그 초과와 유동 채널을 포함할 수 있고, 특정 경우에, 유체 디바이스는 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 25, 50개 또는 그 초과와 분석 채널을 포함할 수 있다. 유체 디바이스는 복수개의 생물학적 성분을 병렬로 분석할 수 있다. 복수개의 생물학적 성분은 본원에 제공된 바와 같이 하나 이상의 상이한 시약 및/또는 분석물에 노출될 수 있다. 이러한 구성은 (예를 들어, 도 8에 제시된 바와 같이) 하나 이상의 샘플에서 복수개의 생물학적 성분이 상이한 시약 및/또는 분석물에 의해 제공된 다양한 조건 하에 분석될 수 있게 한다. 도 8에 제시된 유체 디바이스는 스크리닝 프로세스를 위해 사용될 수 있다. 스크리닝 프로세스는 약물 스크리닝, 항생제 스크리닝, 배양 조건 스크리닝, 또는 CRISPR 스크리닝을 위한 것일 수 있다. 스크리닝 프로세스는 조합 방식으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 복수개의 샘플은 복수개의 분석 채널에서 복수개의 조건에 대해 스크리닝될 수 있는 복수개의 유동 채널에 (예를 들어, 병렬로) 로딩될 수 있다.

[0223] 제1 및/또는 제2 샘플은 동종성 또는 이종성일 수 있다. 예를 들어, 제1 샘플에서 하나 이상의 생물학적 성분은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 제1 샘플은 제2 샘플과 상이할 수 있다. 일부 경우에, 생물학적 성분은 본원에 기재된 바와 같이 중합체 매트릭스를 선택적으로 분해함으로써 구획 또는 분석 챔버 (820)으로부터 방출될 수 있다. 달리 말하면, 중합체 매트릭스는 (예를 들어, 사용자에 의해 또는 컴퓨터의 지시에 따라) "요구에 따라" 분해될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 분해는 국소화된 자극의 사용을 통해 달성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 분해는 열, 광, 전기화학 반응, 또는 이들의 일부 조합의 사용을 통해 달성될 수 있다. 방출된 생

물학적 성분은 출구 채널 (예를 들어, 출구 채널 (881a 또는 881b))을 사용하여 수집될 수 있다.

- [0224] **도 6a** 및 **6b**의 유체 디바이스를 참조하여 기재된 바와 같이, 유동 채널 (851a, 851b)와 분석 채널 (852a, 852b) 사이에 층이 배치될 수 있다. 층에 인접한 분석 채널 표면 (예를 들어, **도 6a**에 제시된 표면 (661)과 유사함), 층에 대향하는 분석 채널 표면 (예를 들어, **도 6a**에 제시된 표면 (659)와 유사함), 또는 이들 둘 다는 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 바코드를 포함할 수 있다.
- [0225] 일부 경우에, 채널 (예를 들어, 채널 100, 200, 400) 및/또는 분석 채널 (예를 들어, 분석 채널 (652), 852a, 852b)은 하나 이상의 바코드 외에 또는 그 대신에 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 채널 및/또는 분석 채널의 임의의 표면은 광학 (예를 들어, 형광), 기계적, 전기적 또는 생화학적 센싱 요소 또는 센서를 포함할 수 있다. 센싱 요소는 형광 태그, 효소, 프라이머, 올리고뉴클레오타이드, 또는 센서 분자 (예를 들어, 생화학적 센서 분자)를 포함할 수 있다. 센싱 요소가 사용되어 pH, 산소 농도, CO₂ 농도, 또는 임의의 다른 적합한 변수를 검출하고/거나 측정할 수 있다. 센싱 요소는 파라미터를 국소적으로 검출하고/거나 측정할 수 있다. 예를 들어, 센싱 요소는 생물학적 성분을 둘러싸는 구획 (예를 들어, 중합체 매트릭스 셸 원통) 내에서 pH, 산소 농도, 또는 CO₂ 농도를 검출하고/거나 측정할 수 있다.
- [0226] **도 16a**는 에너지원 (1610) (예를 들어, 광원) 및 공간 에너지 변조 요소 (예를 들어, 마스크) (1630)을 포함하는 본원에 제공된 임의의 시스템의 일부를 제시한다. 일부 실시양태에서, 에너지원 (1610)은 대물렌즈 (예를 들어, 현미경 대물렌즈 또는 렌즈)에 커플링될 수 있다. 에너지원 (1610)은 에너지를 전자기파 (예를 들어, 마이크로파, 광, 열 등)로서 방출할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방출된 에너지 (1620)은 채널 (1665)의 적어도 일부분 내에 중합체 매트릭스 (1660)을 형성할 수 있거나 또는 형성하는데 충분할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지원 (1610)은 채널 (1665)의 특정한 표적화된 부분을 향해서만 에너지를 방출하도록 구성된다. 일부 실시양태에서, 이는 공간 에너지 변조 요소 또는 마스크 (1630)의 사용을 통해 달성될 수 있다. 예를 들어, 공간 에너지 변조 요소 (1630)의 비-방출 부분 (1650)은 에너지가 채널 (1665) 상의 하나 이상의 위치 (예를 들어, 생물학적 성분의 위치)로 향하는 것을 억제하거나 또는 방지할 수 있다. 방출 부분 (1640)은 에너지원 (1610)에 의해 방출된 에너지 (1620)이 채널 (1665) 상의 표적화된 위치와 접촉할 수 있게 한다. 일부 실시양태에서, 방출 부분 (1640) 및 비-방출 부분 (1650)을 포함하는 마스크 (1630)은 물리적 성분 (예를 들어, 불투명 물질, 열 절드, 전자기 절드 등)을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 마스크 (1630), 방출 부분 (1640), 비-방출 부분 (1650), 또는 이들의 일부 조합은 디지털 성분 (예를 들어, 전극을 작동시키기 위한 컴퓨터 코드 또는 디지털 시스템 등)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 디지털 또는 가상 마스크는 하나 이상의 전극, 또는 전극의 어레이가 공간-변조된 에너지 (예를 들어, 광, 전류 등)를 제공하여, 패턴화된 중합체 매트릭스 (1660)을 형성할 수 있게 한다.
- [0227] **도 16a**를 계속 참조하면, 일부 경우에, 중합체 매트릭스 (1660), 또는 중합체 매트릭스 (1660)의 적어도 일부분은 생물학적 성분 (1670)을 둘러싸거나 또는 실질적으로 둘러쌀 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스 (1660)은 그 자체로 또는 채널 및 다른 표면과 조합하여 생물학적 성분 (1670)을 캡슐화할 수 있다.
- [0228] 일부 실시양태에서, 채널 또는 분석 채널의 임의의 표면은 본원에 기재된 바와 같이 관능기를 운반하도록 구성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 시스템은 본원에 기재된 바와 같이 생물학적 성분, 하나 이상의 바코드, 또는 이들의 조합물을 검출하기 위한 (또는 식별하기 위한) 검출기를 추가로 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 시스템은 유체 디바이스를 유지하도록 구성된 플랫폼 또는 스테이지를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시스템은 시퀀싱 디바이스를 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우에, 시스템은 본원에 기재된 바와 같이 에너지를 유체 디바이스에 선택적으로 공급하기 위해 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함할 수 있다.
- [0229] **도 16b**는 본원에 제공된 채널의 상면도를 제시한다. 에너지원으로부터 방출된 에너지는 본원에 기재된 바와 같이 공간적으로 변조되어 중합체 매트릭스 (1660)을 형성할 수 있다. 일부 예에서, 중합체 매트릭스 (1660)은 생물학적 성분 (1670)을 캡슐화할 수 있다. 특정 예에서, 생물학적 성분은 중합체 매트릭스 (1660)에서 및/또는 그와 함께 채널의 벽에 의해 캡슐화될 수 있다.
- [0230] **도 17a-17e**는 중합체 매트릭스를 형성하기 위해 본원에 기재된 임의의 유체 디바이스에 에너지를 적용하는 예시적인 워크플로우를 예시한다. **도 17a**는 유체 디바이스의 채널 (1730)의 일부, 제1 생물학적 성분 (1720), 제2 생물학적 성분 (1725), 에너지원 (예를 들어, 광원) (1700), 및 에너지 변조 요소 (예를 들어, 마스크 또는 국소화된 마스크) (1710)을 제시한다. 일부 실시양태에서, 에너지원 (1700)은 히드로겔 중합을 촉발시키는데 충분한 에너지가 에너지원 (1700)으로부터 채널 (1730)의 적어도 일부분으로 향하도록 채널 (1730)에 인접하게 또

는 그 근처에 위치할 수 있다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소 (1710)이 사용되어 에너지원 (1700)으로부터의 에너지가 유체 디바이스의 적어도 일부분과 선택적으로 소통하게 할 수 있다. 생물학적 샘플 또는 생물학적 성분 (1720, 1725)는 채널 (1730) 내에 존재할 수 있다. 도 17b는 제1 위치에서 (예를 들어, 제1 생물학적 성분 (1720)에 인접하게) 히드로겔 형성의 제1 단계를 제시한다. 에너지원 (1700)은 제1 생물학적 성분 (1720)에 인접한 채널 (1730) 내에서 중합체 매트릭스 (1760)을 형성하는데 충분한 에너지 (1750)을 방출할 수 있다.

[0231] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 에너지는 공간 에너지 변조 요소 (1710)을 통해 안내되거나 또는 통과될 수 있다. 일부 예에서, 중합체 매트릭스는 공간 에너지 변조 요소 (1710)의 방출 부분에 상응하는 채널의 위치에서 형성될 수 있다. 도 17c는 채널 (1730)에서 히드로겔 형성의 제2 단계를 제시하며, 에너지원 (1700) 및 채널 (1730)의 상대적인 위치가 변화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유체 디바이스는 이동가능한 스테이지 상에 설치될 수 있다. 특정 실시양태에서, 에너지원 (1700)은 이동가능하거나 또는 이동가능한 스테이지에 커플링될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 마스크 (1710)은 이동가능하거나 또는 이동가능한 스테이지에 커플링될 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지원 (1700), 마스크 (1710), 및 유체 디바이스의 일부 조합은 서로에 대해 이동가능하도록 구성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소 (1710)은 가상 공간 에너지 변조 요소일 수 있고, 방출 영역의 위치는 디지털에 의해 변화될 수 있다.

[0232] 도 17d는 제3 단계를 제시하며, 에너지 변조 요소 (또는 마스크) (1710)을 통해 통과한 에너지원 (1700)으로부터의 에너지는 제2 위치에서 (예를 들어, 제2 생물학적 성분 (1765)에 인접하게) 중합체 매트릭스를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지원 (1700), 마스크 (1710), 및 유체 디바이스는 서로에 대해 이동되어, 본원에 기재된 바와 같이 에너지원으로부터의 에너지를 사용하여 채널 (1730) 내에서 복수개의 히드로겔 매트릭스 (예를 들어, 히드로겔 매트릭스 (1765, 1766, 1767, 및 1768))를 포함하는 상이한 히드로겔 패턴을 형성할 수 있다 (도 17e).

[0233] 생물학적 성분의 분석 방법

[0234] 생물학적 성분을 분석하는 방법 또한 본원에 제공된다. 상기 방법은 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하고, 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 유체 디바이스의 표면 (예를 들어, 제1 표면) 상에 배치된 하나 이상의 포획 요소에 생물학적 성분을 커플링시켜 커플링된 생물학적 성분을 산출하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 중합체 매트릭스는 커플링된 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 형성될 수 있다.

[0235] 도 5는 본원에 개시된 바와 같이 유체 디바이스를 포함하는 시스템을 사용하여 생물학적 성분을 분석하는 방법의 예의 순서도이다. 방법 (500)은 생물학적 성분을 포함할 수 있거나 또는 포함하는 것으로 의심될 수 있는 유체 디바이스에 생물학적 샘플 (510)을 제공하고/거나 도입하는 것을 포함할 수 있다. 포획 단계 (520)에서, 유체 디바이스의 포획 요소는, 예를 들어 생물학적 성분이 고정화되도록 생물학적 성분을 포획하고/거나 그에 커플링할 수 있다. 일부 경우에, 생물학적 성분의 고정화는 본원에 기재된 바와 같이 반발성 표면을 갖지 않을 수 있는 표면의 일부 내에 생물학적 성분을 함유하도록 반발성 표면 코팅을 사용하여 수행될 수 있다. 일부 경우에, 포획 단계가 사용되지 않을 수 있고, 단계 (530) 전에 생물학적 성분이 표면에 걸쳐 랜덤하게 분포할 수 있다. 단계 (530)에서, 에너지원으로부터의 에너지를 유체 디바이스에 제공하여 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하도록 공간 에너지 변조 요소 (예를 들어, 마스크)를 선택적으로 적용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 마스크는 생물학적 성분에 인접하게 에너지를 선택적으로 공급하여 생물학적 성분에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하도록 구성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 마스크는 생물학적 성분 상에 에너지를 선택적으로 공급하여 생물학적 성분의 적어도 일부분을 캡슐화하는 중합체 매트릭스를 형성하도록 구성될 수 있다. 마스크는 적어도 부분적으로 생물학적 성분의 위치를 기반으로 하여 적용될 수 있다. 방법 (500)은 단계 (510) 전에 유체 디바이스의 하나 이상의 표면 (예를 들어, 제1 표면, 제2 표면, 제3 표면 등) 상에 포획 부위/요소의 예정된 또는 미리 결정된 패턴을 형성하거나 또는 생성하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우에, 방법 (500) 전에 포획 부위/요소의 예정된 또는 미리 결정된 패턴이 유체 디바이스 상에 생성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같이 각각의 포획 부위는 하나 이상의 포획 요소를 운반하도록 구성될 수 있다.

[0236] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 검출기는 생물학적 성분의 장소 또는 위치를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 이어서, 적어도 부분적으로 생물학적 성분의 검출된 장소 또는 위치를 기반으로 하여 마스크가 생성될 수 있다. 단계 (540)에서, 생성된 마스크는 에너지원과 조합되어 에너지를 유체 디바이스 및/또는 단계 (510)에서 유체 디바이스에 도입된 생물학적 샘플에 선택적으로 적용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 마스크는 포토리소그래피

마스크 또는 또 다른 적합한 마스크일 수 있다. 단계 (550)에서, 중합체 매트릭스는 유체 디바이스 및/또는 (510)에서 유체 디바이스에 도입된 생물학적 샘플에서 중합체 전구체를 중합시키기에 충분한 에너지를 (예를 들어, 에너지원으로부터) 적용함으로써 형성될 수 있다. 에너지는 전기화학 에너지, 전자기 에너지, 열 에너지, 마이크로파 에너지, 또는 임의의 다른 적합한 에너지를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 에너지는 본원에서 논의되는 바와 같이 광 에너지일 수 있다.

[0237] 특정 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 생물학적 성분에 인접하게 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 생물학적 성분 상에 형성될 수 있다 (예를 들어, 생물학적 성분을 캡슐화하기 위해). 중합체 매트릭스는 두 생물학적 성분 사이의 접촉 (예를 들어, 물리적 접촉)을 방지하기 위해 두 생물학적 성분 사이에서 형성될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 생물학적 성분의 적어도 일부분은 중합체 매트릭스에 의해 둘러싸일 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 샘플에서 하나 이상의 생물학적 성분은 두 생물학적 성분이 중합체 매트릭스 (예를 들어, 하나 이상의 중합체 매트릭스 벽)에 의해 서로 분리될 수 있도록 중합체 매트릭스에 의해 둘러싸일 수 있다. 생물학적 성분은 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 히드로겔을 포함할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 중합체 매트릭스는 (예를 들어, 생물학적 성분을 둘러싸므로써) 생물학적 성분 주위에 구획을 형성하여 분석 챔버를 형성할 수 있다.

[0238] 본원의 다른 곳에서 기재된 바와 같이, 분석 챔버에서 생물학적 성분에 대해 하나 이상의 검정이 수행되거나 또는 실행될 수 있다. 생물학적 샘플에서 하나 이상의 생물학적 성분이 포획될 수 있고, 분석 챔버가 각각의 포획된 생물학적 성분에 인접하게 및/또는 그를 둘러싸고 형성될 수 있다. 개시된 실시양태와 관련하여 기재된 방법의 단계 또는 동작의 순서는 다를 수 있다. 따라서, 도면 또는 상세한 설명에서 임의의 순서는 단지 설명의 목적을 위한 것이며, 달리 명시되지 않는다면 요구되는 순서를 의미하는 것으로 의도되지 않는다.

[0239] 일부 실시양태에서, 중합체 매트릭스에서 생물학적 성분에 대해 하나 이상의 기능 검정이 수행되거나 또는 실행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 기능 검정을 사용하여 세포 생존력, 세포 형태학, 세포 분비, 세포 반응, 세포 간 상호작용, 또는 이들의 임의의 조합을 평가할 것이다. 일부 실시양태에서, 비색 검정 또는 형광 검정이 수행되거나 또는 실행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 분석물의 명시야 위상차 또는 형광 영상화를 사용하여 기능 검정이 수행된다. 일부 실시양태에서, 세포를 용해시킬 수 있고, 그의 성분에 대해 기능 검정이 수행될 것이다. 하나 이상의 개별 성분이 유체 디바이스 내에 국소화 (예를 들어, 캡슐화)될 수 있고, 국소화된 성분이 분석 동안에 및/또는 사이에 하나 이상의 시약 및/또는 세척 용액에 노출될 수 있기 때문에, 구획 내에서 (예를 들어, 동시에, 실질적으로 동시에, 순차적으로 등) 다중 검정이 수행될 수 있다. 예를 들어 상이한 처리 조건의 효과를 시험하기 위해 유체 디바이스의 상이한 위치에서 상이한 검정이 수행될 수 있다.

[0240] 일부 실시양태에서, 생물학적 성분 또는 그의 성분을 특징규명하고 정량화하기 위해 하나 이상의 오믹스 검정이 수행될 수 있다. 오믹스 검정은 단백질체, 전사체, 게놈 또는 에피게놈 검정, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 오믹스 검정은 멀티오믹스 검정이다.

[0241] 생물학적 성분의 전사체를 수득하는 방법 또한 본원에 제공된다. 상기 방법은 생물학적 성분을 유체 디바이스에 배치된 포획 요소에 커플링시켜 커플링된 생물학적 성분을 산출하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 커플링된 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 분석 챔버를 형성하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 분석 챔버에서 하나 이상의 반응을 수행하거나 또는 실행하여 생물학적 성분의 전사체를 수득하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 생물학적 성분은 하나 이상의 반응을 수행하는 동안에 분석 챔버에서 유지될 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 유체 디바이스에 배치된 포획 요소에 커플링되지 않을 수 있다. 예를 들어, 생물학적 성분은 생물학적 디바이스를 포획 요소에 커플링시키지 않으면서 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성함으로써 국소화될 수 있다. 전사체는 표면 상에 포획 프로브를 표적화함으로써 포획될 수 있다. 포획 프로브는 생물학적 성분의 위치를 디코딩하고 공급원 생물학적 성분을 구별하는 바코드를 포함할 수 있다. 생물학적 성분의 포획된 전사체에 대해 추가의 생화학적 프로세싱을 수행하여, 그를 DNA로 전환시키고, 시퀀싱 또는 혼성화의 형태를 사용하여 그의 서열을 결정할 수 있다.

[0242] 상기 방법은 에너지원으로부터의 에너지를 유체 디바이스의 적어도 일부분으로 향하게 하여, 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 구획 또는 분석 챔버를 형성하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 에너지를 유체 디바이스에 선택적으로 향하게 하여, 유체 디바이스의 예정된 위치에서 분석 챔버를 형성할 수 있다. 에너지를 선택적으로 향하게 하는 것은 공간 에너지 변조 요소 (예를 들어, 본원에 기재된 마스크)를 사용하여 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 검출기를 사용하여 생물학적 성분을 검출하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 검출된 생물학적 성분으로부터의 정보 (예를 들어, 유체 디바이스에서 생물학적 성분

의 위치)가 사용되어 공간 에너지 변조 요소를 형성하거나 또는 생성할 수 있다. 예를 들어, 공간 에너지 변조 요소는 에너지가 생물학적 성분에 인접한 위치로 향하는 것을 억제하거나 또는 방지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 에너지가 생물학적 성분에 인접한 위치로 선택적으로 향하게 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 공간 에너지 변조 요소는 에너지가 생물학적 성분 상에 선택적으로 향하게 할 수 있다.

[0243] 특정 경우에, 상기 방법은 에너지원으로부터의 에너지를 유체 디바이스의 미리 결정된 부분으로 향하게 하여, 유체 디바이스의 미리 결정된 위치에서 또는 유체 디바이스에서 미리 결정된 패턴으로 중합체 매트릭스 구조를 형성하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, (예를 들어, 하나 이상의 생물학적 성분의 위치를 검출하기 위해) 검출기가 사용될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 검출기가 사용되지 않을 수 있다. 특정 수의 중합체 매트릭스 구조가 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 형성되거나 또는 생성될 수 있다. 달리 말하면, 중합체 매트릭스 구조를 형성하기 전에 생물학적 성분의 위치를 먼저 결정할 필요가 없도록, 유체 디바이스에서 충분한 수의 생물학적 성분이 있을 수 있다.

[0244] 공간 에너지 변조 요소는 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 가상 전극 분포 패턴, 포토리소그래피 마스크, DMD 시스템, 또는 임의의 다른 적합한 마스크를 포함할 수 있다. 물리적 또는 가상 포토마스크는 예를 들어 에너지가 유체 디바이스의 일부로 향하는 것을 방지할 수 있지만, 에너지가 유체 디바이스의 또 다른 부분으로 향하는 것은 가능하게 한다. 전극 분포 패턴은 에너지가 유체 디바이스의 일부로 향하게 하도록 하나 이상의 전극 (예를 들어, 전극의 어레이)을 전기적으로 활성화시키는 것을 포함할 수 있다. 중합체 매트릭스가 형성되지 않을 수 있는 위치에서 전극은 "오프"되거나 또는 에너지를 생성할 수 없게 될 수 있다. 중합체 매트릭스가 형성될 수 있는 위치에서는 전극이 "온"될 수 있다.

[0245] 일부 경우에, 생물학적 성분은 세포 또는 그의 전사체를 포함할 수 있다. 세포는 진핵생물 세포, 원핵생물 세포, 진균 세포, 조류 세포, 원생동물, 식물 세포, 동물 세포 (예를 들어, 인간 세포), 또는 임의의 다른 적합한 세포를 포함할 수 있다. 수행된 하나 이상의 반응은 RNA 시퀀싱을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 수행된 하나 이상의 반응은 (예를 들어, 상이한 또는 다양한 조건 하에) 전사체의 분석을 포함할 수 있다. 예를 들어, 전사체에 대한 온도, 소분자, 독소, 세포-세포 상호작용, 감염 등의 효과 또는 효과들을 분석하기 위해 하나 이상의 반응이 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 전사체의 분석은 세포 또는 세포의 조합물에 대한 유전자 발현 프로파일을 제공할 수 있다. 특정 실시양태에서, 수행된 하나 이상의 반응은 유전자 발현의 혼성화-기반 리드아웃을 포함할 수 있다. 전사체는 메신저 RNA (mRNA), 긴 비코딩 RNA (lncRNA), 미토콘드리아 RNA, 또는 전체 RNA를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 유형의 RNA (예를 들어, 리보솜 RNA (rRNA))를 분석하고 시퀀싱할 수 있다. RNA는 적어도 50 뉴클레오티드 (nt), 100 nt, 200 nt, 300 nt, 400 nt, 500 nt, 600 nt, 700 nt, 800 nt, 900 nt, 1,000 nt, 10,000 nt, 또는 그 초과 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 생물학적 성분은 본원에 언급된 임의의 두 수 사이의 임의의 수의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. RNA는 이중 가닥 RNA (dsRNA) 분자 또는 단일 가닥 RNA (ssRNA) 분자일 수 있다.

[0246] 2개 이상의 생물학적 성분을 분석하는 방법 또한 본원에 제공된다. 상기 방법은 제1 생물학적 성분 및 제2 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 제1 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 제1 분석 챔버를 형성하는 것을 포함할 수 있다. 상기 방법은 제2 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 제2 분석 챔버를 형성하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 제1 분석 챔버는 제2 분석 챔버에 인접할 수 있다. 상기 방법은 제1 생물학적 성분 및/또는 제2 생물학적 성분의 하나 이상의 특색을 분석하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0247] 일부 실시양태에서, 제1 생물학적 성분 및/또는 제2 생물학적 성분의 하나 이상의 특색은 분석물에 대한 반응, 약제에 대한 반응, 항미생물제에 대한 반응, 세포 또는 세포 집단에 의한 표적 화합물의 생성, 표적 분자의 생성, 핵산의 생성, 단백질의 생성, 또는 임의의 다른 적합한 반응을 포함할 수 있다. 하나 이상의 특색은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 25, 50, 100가지 또는 그 초과 제1 생물학적 성분의 특색을 포함할 수 있다. 하나 이상의 특색은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 25, 50, 100가지 또는 그 초과 제2 생물학적 성분의 특색을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 제1 생물학적 성분의 특색은 제2 생물학적 성분의 동일한 특색과 비교될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 25, 50, 100가지 또는 그 초과 제1 생물학적 성분 및/또는 제2 생물학적 성분의 특색을 분석하거나 또는 모니터링할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 생물학적 성분의 특색은 제2 생물학적 성분의 상이한 특색과 비교될 수 있다. 예를 들어, 제1 생물학적 성분에서 제1 특색은 제1 생물학적 성분이 화합물 또는 분자 (예를 들어, 항체, 단백질, 효소 등)를 생성하게 하는 분석물 또는 약제에 대한 반응을 포함할 수 있다. 이어서, 제2 생물학적 성분에서 제2 특

색은 제1 생물학적 성분에 의해 생성된 분자 또는 화합물에 대한 제2 생물학적 성분의 반응을 포함할 수 있다.

- [0248] 일부 경우에, 제1 생물학적 성분 또는 제2 생물학적 성분에서 제1 특색 및 제2 특색이 분석될 수 있다. 예를 들어, 제1 특색 및 제2 특색은 제2 생물학적 성분에 의해 생성된 화합물 또는 분자에 대한 반응으로 제1 생물학적 성분에서 분석될 수 있다. 이를 사용하여 제1 생물학적 성분과 제2 생물학적 성분 사이의 하나 이상의 상호작용을 설명할 수 있다.
- [0249] 상호작용은 제1 및 제2 생물학적 성분 사이의 소통 (예를 들어, 생물학적 소통)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 상호작용은 제1 및 제2 생물학적 성분 사이의 생화학적 소통을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 소통은 단백질, 핵산, 시토키인, 케모카인, 이들의 조합물, 또는 임의의 다른 적합한 분자를 비롯한 분자를 포함할 수 있다. 분자는 제1 생물학적 성분에 의해 또는 제2 생물학적 성분에 의해 생성될 수 있다. 일부 경우에, 3개 이상의 생물학적 성분에서 3가지 이상의 특색을 분석하기 위해, 2개 초과 생물학적 성분은 서로 인접하게 형성된 분석 챔버에서 국소화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이를 사용하여 3개 이상의 생물학적 성분 사이의 상호작용(들)을 조사할 수 있다. 다양한 실시양태에서, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 25, 50, 100개 또는 그 초과 생물학적 성분 사이의 상호작용을 조사할 수 있다.
- [0250] 일부 경우에, 제1 및 제2 생물학적 성분은 상이한 세포 유형 (예를 들어, 제1 세포 유형 및 제2 세포 유형)을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 생물학적 성분 및 제2 생물학적 성분은 유사한 세포 유형, 예를 들어 다양한 유전자형 또는 표현형을 갖는 세포 유형을 포함할 수 있다. 분석물 또는 제약학적 화합물에 대한 반응 (예를 들어, 반응 수준)은 2가지 상이한 세포 유형 사이에서 비교될 수 있다. 일부 경우에, 2가지 상이한 세포 유형 사이에서 표적 화합물의 양 또는 분자 생성량이 분석되고/거나 비교될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 생물학적 성분 및 제2 생물학적 성분은 특색 분석 동안에 각각 제1 분석 챔버 및 제2 분석 챔버 내에 국소화되어 유지될 수 있다. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 25, 50, 100가지 또는 그 초과 생물학적 성분을 (예를 들어, 병렬로) 검정하거나 또는 분석하기 위해 이러한 분석 또는 실험의 규모를 확장시킬 수 있다.
- [0251] 핵산 분자를 식별하는 방법 또한 본원에 제공된다. 이 방법은 생물학적 성분의 포획을 포함할 수 있다. 이어서, 생물학적 성분은 히드로겔에 의해 캡슐화될 수 있으며, 이는 분석 챔버를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자는 추출되어 분석 챔버 내로 방출될 수 있다. 이 핵산은 차세대 시퀀싱에 의해 시퀀싱될 수 있고, 시퀀싱은 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 예를 들어 현미경을 사용하는 임의의 광학 리드아웃에 의해 수행될 수 있다. 다른 적합한 시퀀싱 방법 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 상기 방법은 핵산 증폭의 부재 하에 핵산 분자를 검출하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0252] 일부 실시양태에서, 세포를 포함하는 생물학적 성분이 유체 디바이스에 도입될 수 있다. 이어서, 중합체 매트릭스는 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 형성되어 구획 또는 분석 챔버를 형성할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이 분석 챔버는 에너지원으로부터의 에너지를 유체 디바이스로 선택적으로 향하게 함으로써 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 분석 챔버는 "요구에 따라" 중합체 매트릭스를 분해함으로써 해제될 수 있다. 요구에 따라 중합체 매트릭스를 분해하는 것은 중합체 매트릭스를 소화시키거나 또는 해중합시키는 효소를 사용하여, 또는 중합체 매트릭스를 분해하는 임의의 다른 적합한 방법을 사용하여, 에너지를 분석 챔버로 선택적으로 향하게 하는 것을 포함할 수 있다.
- [0253] 세포를 용해시켜 생물학적 성분 (예를 들어, DNA 또는 RNA)을 방출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 생물학적 성분은 시약과 상호작용 시 세포로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 시약은 유기 또는 무기 분자이다. 일부 실시양태에서, 유기 또는 무기 분자는 제약학적 화합물 또는 세제이다. 일부 실시양태에서, 시약은 단백질이다. 일부 실시양태에서, 시약은 DNA 압타머이다. 일부 실시양태에서, 시약은 생체분자를 운반하는 비드이다. 일부 실시양태에서, 시약은 생물학적 종이다. 일부 실시양태에서, 생물학적 종은 바이러스 또는 세포이다.
- [0254] 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 에너지원에 노출 시 세포로부터 방출된다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 세포를 용해시키기 위한 UV 광이다. 일부 실시양태에서, 에너지원은 세포를 용해시키기 위한 가시광이다. 일부 실시양태에서, UV 광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 세포를 용해시킨다. 일부 실시양태에서, 가시광이 사용되어 광활성화 세제를 활성화시키고 세포를 용해시킨다.
- [0255] 본원에 기재된 바와 같이, 중합체 매트릭스는 핵산 분자가 중합체 매트릭스를 통해 통과하거나 또는 횡단할 수 없는 공극 크기 또는 평균 공극 크기를 가질 수 있다. 일부 경우에, 분석 챔버는 시퀀싱 라이브러리 제조 및/

또는 핵산 시퀀싱을 위해 사용될 수 있다. 시퀀싱은 차세대 시퀀싱일 수 있다. 시퀀싱은 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 예를 들어 현미경을 사용하는 광학 리드아웃일 수 있다. 분석 챔버에서 하나 이상의 핵산 분자는 예를 들어 DNA 시퀀싱 또는 RNA 시퀀싱을 포함하는 핵산 시퀀싱 반응(들)을 겪을 수 있다. 핵산 라이브러리가 구축되거나 또는 생성될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이 중합체 매트릭스는 시약이 통과할 수 있게 한다. 시약은 프라이머, 어댑터, 효소, 및 핵산 시퀀싱 반응을 위해 사용되는 다른 시약을 포함할 수 있다.

[0256] 특정 실시양태에서, 핵산은 DNA 분자 또는 RNA 분자를 포함할 수 있다. DNA는 적어도 100 bp 길이일 수 있다. 일부 실시양태에서, DNA는 적어도 50 bp, 100 bp, 200 bp, 300 bp, 400 bp, 500 bp, 600 bp, 700 bp, 800 bp, 900 bp, 1,000 bp, 10 킬로 염기 쌍 (kbp), 100 kbp, 1 메가 염기 쌍 (Mbp), 100 Mbp, 1 기가 염기 쌍 (Gbp), 10 Gbp, 100 Gbp, 또는 그 초과인 염기 쌍을 포함할 수 있다. 생물학적 성분은 본원에서 언급된 숫자 사이의 임의의 수의 염기 쌍을 포함하는 DNA 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, DNA는 50 bp 내지 1,000 bp, 300 bp 내지 10 kbp, 또는 1,000 bp 내지 10 Gbp를 포함할 수 있다. RNA는 dsRNA일 수 있다. dsRNA는 적어도 50 bp, 100 bp, 200 bp, 300 bp, 400 bp, 500 bp, 600 bp, 700 bp, 800 bp, 900 bp, 1,000 bp, 10 kbp, 또는 100 kbp를 포함할 수 있다. 생물학적 성분은 본원에서 언급된 숫자 사이의 임의의 수의 염기 쌍을 포함하는 dsRNA 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, dsRNA는 50 bp 내지 1,000 bp, 300 bp 내지 10 kbp, 또는 1,000 bp 내지 100 kbp를 포함할 수 있다. RNA는 ssRNA일 수 있다. ssRNA는 50 nt 내지 100,000 nt를 포함할 수 있다. ssRNA는 50 nt 내지 100 nt, 50 nt 내지 1,000 nt, 50 nt 내지 10,000 nt, 50 nt 내지 100,000 nt, 100 nt 내지 1,000 nt, 10 nt 내지 100 nt, 10 nt 내지 1,000 nt, 또는 100 nt 내지 1,000 nt를 포함할 수 있다. 일부 경우에, ssRNA는 50 뉴클레오티드 미만의 길이일 수 있다. ssRNA는 100,000 뉴클레오티드 초과인 길이일 수 있다.

[0257] 일부 실시양태에서, 시퀀싱 라이브러리 구축은 바코딩을 포함할 수 있다. 핵산 분자를 분석 챔버 또는 생물학적 성분 (예를 들어, 세포)에 연관시키기 위해 바코딩은 각각의 분석 챔버에서 고유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)은 시퀀싱 라이브러리 구축을 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 핵산 물질이 분석 챔버 내에서 유지될 수 있고, 희석되지 않거나 또는 소실되지 않을 수 있기 때문에, PCR은 시퀀싱 라이브러리 구축을 위한 것 외에는 사용되지 않을 수 있다. 일부 실시양태에서, 시퀀싱 라이브러리 구축은 어댑터 라이게이션을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 핵산 분자의 시퀀싱을 위해 필요한 모든 단계는 생물학적 성분 및/또는 핵산이 분석 챔버에 국소화되어 있는 동안에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 라이브러리 제조는 핵산 분자의 트랜스포사제-보조된 태그 부착을 포함한다 (예를 들어, 게놈 DNA를 절단하고 표지화하기 위해 트랜스포손을 사용함으로써).

[0258] 세포의 전사체를 결정하기 위해 세포를 프로세싱하는 방법 또한 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 이 방법은 핵산 증폭을 포함하지 않는다. 다른 실시양태에서, 이 방법은 핵산 증폭을 포함할 수 있다. 상기 방법은 세포의 에피게놈을 결정하기 위해 세포를 프로세싱하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포를 포함하는 생물학적 성분은 본원에 제공된 바와 같이 유체 디바이스에 도입될 수 있다. 중합체 매트릭스는 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 형성되어 (예를 들어, 생물학적 성분 주위에 또는 생물학적 성분을 캡슐화하는) 분석 챔버를 형성할 수 있다. 분석 챔버는 세포를 적어도 부분적으로 또는 완전히 둘러싼다. 본원에 기재된 바와 같이 분석 챔버는 에너지원으로부터의 에너지를 유체 디바이스로 선택적으로 향하게 함으로써 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 분석 챔버는 중합체 매트릭스를 분해함으로써 해체되거나 또는 제거될 수 있다. 중합체 매트릭스는 본원에 제공된 바와 같이 "요구에 따라" 분해될 수 있다.

[0259] 생물학적 성분 또는 그의 생성물이 분석 챔버 내에서 분석될 수 있다. 일부 경우에, 생물학적 성분 또는 그의 생성물이 용리되고, 분석을 위해 또 다른 디바이스로 전달될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 성분 (예를 들어, 세포, 박테리아, 바이러스 등)으로부터의 핵산 물질 또는 단백질 생성물이 분석 챔버에서 추출되고/거나 프로세싱될 수 있다 (예를 들어, 태그 부착, 바코딩 등). 이어서, 핵산 물질 또는 단백질 생성물은 본원에 기재된 유체 디바이스의 분석 챔버 내에서 시퀀싱될 수 있다. 일부 경우에, 핵산 물질 또는 단백질 생성물은 용리되고, 또 다른 디바이스 (예를 들어, 시퀀싱 유동 셀)로 전달되어 시퀀싱될 수 있다 (예를 들어, 시퀀싱 디바이스를 사용하여).

[0260] 세포는 포유동물 세포 (예를 들어, 인간 세포), 진균 세포, 박테리아 세포, 조류 세포, 원생동물, 식물 세포, 종양 스페로이드, 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포의 게놈, 전사체, 단백질체, 에피게놈, 메틸롬, 분비체, 또는 대사체는 예를 들어 세포를 용해시킴으로써 추출될 수 있다. 일부 경우에, 세포에 의해 생성되고/거나 방출된 하나 이상의 단백질은 세포를 용해시키지 않으면서 분석될 수 있다. 일부 경

우에, 세포 및/또는 세포의 게놈, 전사체, 단백질체, 에피게놈, 메틸옴, 분비체, 또는 대사체가 분석 챔버 내에서 유지될 수 있거나 또는 분석 챔버 내에서 실질적으로 유지될 수 있는 동안에, 세포의 게놈, 전사체, 단백질체, 에피게놈, 메틸옴, 분비체, 및/또는 대사체가 (적절한 경우) 연구되고, 분석되고/거나, 시퀀싱될 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포에서 핵산은 분석 챔버 내에서 유지될 수 있다. 따라서, 핵산 증폭을 피하거나 또는 제거할 수 있다. 일부 경우에, 하나 이상의 세포가 분석 챔버 내에서 프로세싱되어 하나 이상의 세포에서 게놈, 전사체, 단백질체, 에피게놈, 메틸옴, 분비체, 및/또는 대사체를 식별하고 연구할 수 있다.

[0261] 유체 디바이스의 제1 표면 및/또는 제2 표면 (도 1의 표면 (101, 102)와 유사함)은 검출 요소를 포함할 수 있다. 검출 요소는 하나 이상의 시약 또는 생화학적 센서를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 세포의 게놈, 전사체, 단백질체, 에피게놈, 메틸옴, 분비체, 및/또는 대사체를 연구하기 위한 시약을 유체 디바이스에 도입할 수 있다. 중합체 매트릭스는 시약의 통과를 허용하는 공극을 포함할 수 있지만, 공극은 (예를 들어, 세포의) 핵산 또는 단백질이 중합체 매트릭스를 통과하는 것은 허용하지 않을 수 있다.

[0262] 복수개의 핵산 분자의 개별 핵산 분자를 바코딩하지 않으면서 복수개의 세포의 복수개의 핵산 분자를 식별하는 방법 또한 본원에 제공된다. 상기 방법은 복수개의 핵산 분자를 시퀀싱하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 복수개의 생물학적 성분이 유체 디바이스에 도입될 수 있다. 중합체 매트릭스를 복수개의 생물학적 성분으로부터의 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 형성하여 생물학적 성분을 적어도 부분적으로 또는 완전히 둘러싸거나 또는 캡슐화하는 분석 챔버를 형성할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이 에너지원으로부터의 에너지를 유체 디바이스에 선택적으로 향하게 함으로써 분석 챔버를 형성할 수 있다. 일부 실시양태에서, 분석 챔버는 본원에 기재된 바와 같이 "요구에 따라" 중합체 매트릭스를 분해함으로써 해체될 수 있다. 생물학적 성분 (예를 들어, 세포, 박테리아, 바이러스 등)의 복수개의 핵산 분자는 생물학적 성분을 둘러싸도록 형성된 분석 챔버에서 추출될 수 있다. 이어서, 핵산 분자는 분석 챔버 내에서 시퀀싱될 수 있다. 시퀀싱의 관독은 분석 챔버 내에서 수행될 수 있다. 따라서, 핵산 분자 및 생물학적 성분을 연관시키기 위한 바코딩의 필요성을 피할 수 있다.

[0263] 복수개의 핵산 분자는 복수개의 세포로부터 추출될 수 있다. 일부 경우에, 세포의 핵산 분자는 분석 챔버 (예를 들어, 세포를 둘러싸는 구획 또는 챔버) 내에서 세포를 용해시킴으로써 세포로부터 추출될 수 있다. 분석 챔버는 세포로부터의 핵산을 분석 챔버 내에 함유하고/거나 국소화시킬 수 있다. 따라서, 복수개의 세포로부터의 복수개의 핵산 분자는 개별 및/또는 별도의 분석 챔버에 국소화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 별도의 분석 챔버에서 분리되거나 또는 국소화될 수 있는 복수개의 핵산 분자에 대해 시퀀싱 프로세스 (예를 들어, 핵산 라이브러리 구축, 시퀀싱 등)가 수행될 수 있다. 따라서, 복수개의 핵산 분자에서 핵산 분자를 생성하는 세포를 구별하기 위한 바코딩을 피하거나 또는 제거할 수 있다.

[0264] 컴퓨터 시스템

[0265] 본 개시내용은 본 개시내용의 방법을 구현하도록 프로그래밍된 컴퓨터 시스템을 제공한다. 도 15는 본원에 기재된 방법을 수행하도록 프로그래밍되거나 또는 달리 구성될 수 있는 컴퓨터 시스템 (1501)을 제시한다. 컴퓨터 시스템 (1501)은 예를 들어 생물학적 성분을 식별하거나, 바코딩을 검출하거나, 공간 변조 요소 (예를 들어, 마스크)를 생성하거나, 에너지원으로부터의 에너지를 제공하거나, 또는 센서를 사용하여 국소 파라미터를 검출하거나 또는 측정하는 것과 같은 본 개시내용의 다양한 측면을 조절할 수 있다. 검출기는 카메라 (예를 들어, 형광 카메라), 예컨대 평면 영역에 걸쳐 분포된 복수개의 공급원으로부터 광학 신호 및 위치 정보를 수집할 수 있는 전하 커플링된 디바이스 (CCD) 카메라일 수 있다. 컴퓨터 시스템 (1501)은 사용자의 전자 디바이스, 또는 전자 디바이스에 대해 원격으로 위치할 수 있는 컴퓨터 시스템일 수 있다. 전자 디바이스는 모바일 전자 디바이스일 수 있다.

[0266] 컴퓨터 시스템 (1501)은 단일 코어 또는 다중 코어 프로세서, 또는 병렬 프로세싱을 위한 복수개의 프로세서일 수 있는 중앙 프로세싱 장치 (CPU, 본원에서 또한 "프로세서" 및 "컴퓨터 프로세서") (1505)를 포함한다. 컴퓨터 시스템 (1501)은 또한 메모리 또는 메모리 위치 (1510) (예를 들어, 랜덤-액세스 메모리, 읽기-전용 메모리, 플래시 메모리), 전자 저장 장치 (1515) (예를 들어, 하드 디스크), 하나 이상의 다른 시스템과 통신하기 위한 통신 인터페이스 (1520) (예를 들어, 네트워크 어댑터), 및 주변 디바이스 (1525), 예컨대 캐시, 다른 메모리, 데이터 저장 및/또는 전자 디스플레이 어댑터를 포함한다. 메모리 (1510), 저장 장치 (1515), 인터페이스 (1520) 및 주변 디바이스 (1525)는 통신 버스 (실선), 예컨대 마더보드를 통해 CPU (1505)와 통신한다. 저장 장치 (1515)는 데이터를 저장하기 위한 데이터 저장 장치 (또는 데이터 저장소)일 수 있다. 컴퓨터 시스템 (1501)은 통신 인터페이스 (1520)의 도움으로 컴퓨터 네트워크 ("네트워크") (1530)에 작동가능하게 커플링될

수 있다. 네트워크 (1530)은 인터넷, 인터넷 및/또는 엑스트라넷, 또는 인터넷과 통신할 수 있는 인트라넷 및/또는 엑스트라넷일 수 있다. 네트워크 (1530)은 일부 경우에 전기 통신 및/또는 데이터 네트워크일 수 있다. 네트워크 (1530)은 분산 컴퓨팅, 예컨대 클라우드 컴퓨팅을 가능하게 할 수 있는 하나 이상의 컴퓨터 서버를 포함할 수 있다. 네트워크 (1530)은 일부 경우에 컴퓨터 시스템 (1501)의 도움으로 컴퓨터 시스템 (1501)에 커플링된 디바이스가 클라이언트 또는 서버로 작동할 수 있게 하는 피어-투-피어(peer-to-peer) 네트워크를 구현할 수 있다.

[0267] CPU (1505)는 프로그램 또는 소프트웨어로 구현될 수 있는 일련의 기계-판독가능한 명령을 실행할 수 있다. 명령은 메모리 위치, 예컨대 메모리 (1510)에 저장될 수 있다. 명령은 CPU (1505)로 보내질 수 있고, 후속적으로 CPU (1505)가 본 개시내용의 방법을 구현하도록 프로그래밍되거나 또는 달리 구성될 수 있다. CPU (1505)에 의해 수행되는 작업의 예에는 페치(fetch), 디코딩, 실행 및 라이트백(writeback)이 포함될 수 있다.

[0268] CPU (1505)는 회로, 예컨대 집적 회로의 일부일 수 있다. 시스템 (1501)의 하나 이상의 다른 성분이 회로에 포함될 수 있다. 일부 경우에, 회로는 주문형 집적 회로 (ASIC)일 수 있다.

[0269] 저장 장치 (1515)는 파일, 예컨대 드라이버, 라이브러리, 및 저장 프로그램을 저장할 수 있다. 저장 장치 (1515)는 사용자 데이터, 예를 들어 사용자 선호도 및 사용자 프로그램을 저장할 수 있다. 컴퓨터 시스템 (1501)은 일부 경우에 컴퓨터 시스템 (1501)의 외부에 있는, 예컨대 인트라넷 또는 인터넷을 통해 컴퓨터 시스템 (1501)과 통신할 수 있는 원격 서버에 위치하는 하나 이상의 추가의 데이터 저장 장치를 포함할 수 있다.

[0270] 컴퓨터 시스템 (1501)은 네트워크 (1530)을 통해 하나 이상의 원격 컴퓨터 시스템과 통신할 수 있다. 예를 들어, 컴퓨터 시스템 (1501)은 사용자의 원격 컴퓨터 시스템 (예를 들어, 랩탑, 개인용 컴퓨터, 태블릿, 또는 휴대용 전화)과 통신할 수 있다. 원격 컴퓨터 시스템의 예에는 개인용 컴퓨터 (예를 들어, 휴대용 PC), 슬레이트 또는 태블릿 PC (예를 들어, 애플(Apple)® 아이패드, 삼성(Samsung)® 갤럭시 탭), 전화기, 스마트폰 (예를 들어, 애플® 아이폰, 안드로이드-지원 디바이스, 블랙베리(Blackberry)®), 또는 개인용 디지털 단말기가 포함된다. 사용자는 네트워크 (1530)을 통해 컴퓨터 시스템 (1501)에 접근할 수 있다.

[0271] 본원에 기재된 방법은 컴퓨터 시스템 (1501)의 전자 저장 위치에, 예를 들어 메모리 (1510) 또는 전자 저장 장치 (1515)에 저장된 기계 (예를 들어, 컴퓨터 프로세서) 실행가능한 코드에 의해 구현될 수 있다. 기계 실행가능한 또는 기계 판독가능한 코드는 소프트웨어의 형태로 제공될 수 있다. 사용하는 동안, 코드는 프로세서 (1505)에 의해 실행될 수 있다. 일부 경우에, 코드는 저장 장치 (1515)로부터 검색되어, 프로세서 (1505)에 의한 접근 준비를 위해 메모리 (1510)에 저장될 수 있다. 일부 상황에서, 전자 저장 장치 (1515)는 제외될 수 있고, 기계-실행가능한 명령은 메모리 (1510)에 저장된다.

[0272] 코드는 미리 컴파일되어, 코드를 실행하도록 채택된 프로세서를 갖는 기계에 의해 사용되도록 구성될 수 있거나, 또는 런타임 동안에 컴파일될 수 있다. 코드는 미리 컴파일된 또는 컴파일된 방식으로 실행될 수 있도록 코드가 선택될 수 있는 프로그래밍 언어로 제공될 수 있다.

[0273] 본원에 제공된 시스템 및 방법, 예컨대 컴퓨터 시스템 (1501)의 측면은 프로그래밍으로 구현될 수 있다. 기술의 다양한 측면은 전형적으로 기계 (또는 프로세서) 실행가능한 코드의 형태로 및/또는 기계 판독가능한 매체의 유형으로 수행되거나 또는 구현될 수 있는 연관된 데이터의 형태로 "제품" 또는 "제조 물품"으로 간주될 수 있다. 기계-실행가능한 코드는 전자 저장 장치, 예컨대 메모리 (예를 들어, 읽기-전용 메모리, 랜덤-액세스 메모리, 플래쉬 메모리) 또는 하드 디스크에 저장될 수 있다. "저장" 유형 매체에는 소프트웨어 프로그래밍을 위해 임의의 시점에 비일시적 저장을 제공할 수 있는 컴퓨터, 프로세서 등, 또는 그의 연관된 모듈의 임의의 또는 모든 유형 메모리, 예컨대 다양한 반도체 메모리, 테이프 드라이브, 디스크 드라이브 등이 포함될 수 있다. 소프트웨어의 전부 또는 일부는 때때로 인터넷 또는 다양한 다른 전기 통신 네트워크를 통해 통신할 수 있다. 이러한 통신은 예를 들어 소프트웨어를 1개의 컴퓨터 또는 프로세서로부터 또 다른 것에, 예를 들어 관리 서버 또는 호스트 컴퓨터로부터 응용 서버의 컴퓨터 플랫폼에 로딩하는 것을 가능하게 할 수 있다. 따라서, 소프트웨어 요소를 유지할 수 있는 또 다른 유형의 매체에는 유선 및 광케이블 네트워크를 통해 및 다양한 공중-링크를 거쳐 로컬 디바이스 사이에서 물리적 인터페이스를 통해 사용되는 것과 같은 광파, 전기파 및 전자기파가 포함된다. 이러한 파동을 전달하는 물리적 요소, 예컨대 유선 또는 무선 링크, 광학 링크 등 또한 소프트웨어를 보유하는 매체로서 고려될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 비일시적인 유형 "저장" 매체로 제한되지 않는다면, 컴퓨터 또는 기계 "판독가능한 매체"와 같은 용어는 실행을 위해 프로세서에 명령을 제공하는데 참여하는 임의의 매체를 지칭한다.

- [0274] 따라서, 기계 판독가능한 매체, 예컨대 컴퓨터-실행가능한 코드는 유형 저장 매체, 반송과 매체 또는 물리적 전송 매체를 비롯하여 이로 제한되지 않는 여러 형태를 취할 수 있다. 비휘발성 저장 매체에는 예를 들어 광학 또는 자성 디스크, 예컨대 도면에 제시된 데이터베이스 등을 구현하기 위해 사용될 수 있는 것과 같은 임의의 컴퓨터(들) 등의 임의의 저장 디바이스가 포함된다. 휘발성 저장 매체에는 이러한 컴퓨터 플랫폼의 동적 메모리, 예컨대 메인 메모리가 포함된다. 유형 전송 매체에는 동축 케이블; 구리 와이어 및 광 섬유, 예컨대 컴퓨터 시스템 내에 버스를 포함하는 와이어가 포함된다. 반송과 전송 매체는 전기 또는 전자기 신호, 또는 음향과 또는 광파, 예컨대 무선 주파수 (RF) 및 적외선 (IR) 데이터 통신 동안에 생성되는 것들의 형태를 취할 수 있다. 따라서, 컴퓨터-판독가능한 매체의 일반적인 형태에는 예를 들어 플로피 디스크, 플렉시블 디스크, 하드 디스크, 자기 테이프, 임의의 다른 자기 매체, CD-ROM, DVD 또는 DVD-ROM, 임의의 다른 광학 매체, 펀치 카드 종이 테이프, 홀 패턴을 갖는 임의의 다른 물리적 저장 매체, RAM, ROM, PROM 및 EPROM, 플래쉬-EPROM, 임의의 다른 메모리 칩 또는 카트리지, 반송과 전송 데이터 또는 명령, 이러한 반송과 전송하는 캐시 또는 링크, 또는 컴퓨터가 프로그래밍 코드 및/또는 데이터를 읽을 수 있을 임의의 다른 매체가 포함된다. 이들 여러 형태의 컴퓨터 판독가능한 매체는 실행을 위해 하나 이상의 명령의 하나 이상의 시퀀스를 프로세서에 전달하는 것에 수반될 수 있다.
- [0275] 컴퓨터 시스템 (1501)은 예를 들어 생물학적 성분의 영상, 바코드, 신호 또는 국소 파라미터 측정을 제공하기 위해 사용자 인터페이스 (UI) (1540)을 포함하는 전자 디스플레이 (1535)를 포함하거나 또는 그와 통신할 수 있다. UI의 예에는 비제한적으로 그래픽 사용자 인터페이스 (GUI) 및 웹-기반 사용자 인터페이스가 포함된다.
- [0276] 본 개시내용의 방법 및 시스템은 하나 이상의 알고리즘에 의해 구현될 수 있다. 알고리즘은 중앙 프로세싱 장치 (1505)에 의해 실행 시 소프트웨어에 의해 구현될 수 있다. 알고리즘은 예를 들어 생물학적 성분을 식별하거나, 바코드를 검출하거나, 공간 변조 요소 (예를 들어, 마스크)를 생성하거나, 에너지원으로부터 에너지를 제공하거나, 센서를 사용하여 국소 파라미터를 검출하거나 또는 측정하는 것 등을 할 수 있다.
- [0277] **실시양태**
- [0278] 실시양태 1. 하나 이상의 생물학적 성분 및 하나 이상의 중합체 전구체를 함유하는 유체 디바이스; 및 상기 유체 디바이스와 소통하는 적어도 하나의 에너지원을 포함하는 시스템으로서, 여기서 상기 적어도 하나의 에너지원은 에너지를 상기 유체 디바이스에 공급하여 상기 하나 이상의 중합체 전구체가 상기 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 형성하게 하는 것인 시스템.
- [0279] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 상기 유체 디바이스가 그를 통해 배치된 채널을 포함하며, 여기서 제1 표면이 상기 채널의 일부를 따라 배치되고, 제2 표면이 상기 제1 표면에 대향하여 배치되는 것인 시스템.
- [0280] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 실시양태 2에 있어서, 상기 유체 디바이스가 그 안에 배치된 챔버를 포함하며, 여기서 제1 표면이 상기 챔버의 일부를 따라 배치되고, 제2 표면이 상기 제1 표면에 대향하여 배치되는 것인 시스템.
- [0281] 실시양태 4. 실시양태 2 또는 실시양태 3에 있어서, 상기 제1 표면이 하부 표면이고, 상기 제2 표면이 상부 표면인 시스템.
- [0282] 실시양태 5. 실시양태 1에 있어서, 상기 유체 디바이스가 상기 제1 표면에 인접한 위치에서 상기 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 고정화시켜 고정화된 생물학적 성분을 형성하는 하나 이상의 포획 요소를 추가로 포함하는 것인 시스템.
- [0283] 실시양태 6. 실시양태 1에 있어서, 상기 제1 표면이 상기 에너지원에 인접하게 배치되고, 상기 에너지원이 전극의 어레이인 시스템.
- [0284] 실시양태 7. 실시양태 6에 있어서, 상기 전극의 어레이가 전기화학 에너지를 상기 하나 이상의 중합체 전구체에 공급하여 중합체 매트릭스의 어레이를 형성하는 것인 시스템.
- [0285] 실시양태 8. 실시양태 1에 있어서, 상기 하나 이상의 중합체 전구체 중 적어도 2개가 상기 제1 표면에 커플링되어 상기 제1 표면 상에 패턴을 형성하는 것인 시스템.
- [0286] 실시양태 9. 실시양태 8에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 상기 패턴 상에 또는 그에 인접하게 형성되는 것인 시스템.
- [0287] 실시양태 10. 실시양태 5에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 상기 제1 표면에 커플링된 것인 시스템.

스텝.

- [0288] 실시양태 11. 실시양태 10에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 상기 고정화된 생물학적 성분의 적어도 일부를 둘러싸도록 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 상기 제1 표면에서 상기 제2 표면으로 연장되는 것인 시스템.
- [0289] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 에너지원이 상기 유체 디바이스와 광학 소통, 전기화학 소통, 전자기 소통, 열 소통, 또는 마이크로파 소통 중 적어도 하나로 소통하는 것인 시스템.
- [0290] 실시양태 13. 실시양태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 에너지원이 광 생성 디바이스, 열 생성 디바이스, 전기화학 생성 디바이스, 전극, 또는 마이크로파 디바이스를 포함하는 것인 시스템.
- [0291] 실시양태 14. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 상기 에너지원으로부터의 상기 에너지의 공간 분포를 제어하도록 구성된 포토리소그래피 디바이스 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD)를 추가로 포함하는 시스템.
- [0292] 실시양태 15. 실시양태 5 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 포획 요소가 물리적 트랩, 기하학적 트랩, 웰, 전기화학적 트랩, 화학적 친화도 트랩, 하나 이상의 자성 입자, 전기영동 트랩, 유전영동 트랩, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0293] 실시양태 16. 실시양태 15에 있어서, 상기 화학적 친화도 트랩이 스트렙타비딘, 항체, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0294] 실시양태 17. 실시양태 15에 있어서, 물리적 트랩이 중합체 매트릭스를 포함하는 것인 시스템.
- [0295] 실시양태 18. 실시양태 17에 있어서, 중합체 매트릭스가 히드로겔을 포함하는 것인 시스템.
- [0296] 실시양태 19. 실시양태 15에 있어서, 상기 전기화학적 트랩이 금 전극, 백금 전극, 또는 인듐 주석 산화물 (ITO) 전극을 포함하는 것인 시스템.
- [0297] 실시양태 20. 실시양태 5 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 포획 요소가 상기 제1 표면 또는 상기 제2 표면 상에 패턴으로 배치되는 것인 시스템.
- [0298] 실시양태 21. 실시양태 5 내지 20 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 포획 요소가 웰을 포함하며, 여기서 상기 웰이 1 μm (마이크로미터) 내지 50 μm 직경이고, 여기서 상기 웰이 0.1 μm 내지 100 μm 깊이인 시스템.
- [0299] 실시양태 22. 실시양태 5 내지 21 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 생물학적 성분이 복수개의 생물학적 성분이고, 상기 복수개의 생물학적 성분이 상기 하나 이상의 포획 요소에 커플링된 것인 시스템.
- [0300] 실시양태 23. 실시양태 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 유체 디바이스가 마이크로유체 디바이스 또는 나노유체 디바이스인 시스템.
- [0301] 실시양태 24. 실시양태 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 상기 유체 디바이스가 핵산 시퀀싱을 위해 사용되는 것인 시스템.
- [0302] 실시양태 25. 실시양태 24에 있어서, 상기 핵산 시퀀싱이 차세대 시퀀싱, 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 광학 리드아웃을 포함하는 것인 시스템.
- [0303] 실시양태 26. 실시양태 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 생물학적 성분이 세포, 세포 용해물, 핵산, 마이크로바이옴, 단백질, 세포의 혼합물, 공간적으로 연결된 생물학적 성분, 또는 대사물을 포함하는 것인 시스템.
- [0304] 실시양태 27. 실시양태 26에 있어서, 상기 세포의 혼합물이 제1 세포 유형 및 제2 세포 유형을 포함하며, 여기서 상기 제1 세포 유형이 상기 제2 세포 유형과 상이한 것인 시스템.
- [0305] 실시양태 28. 실시양태 26에 있어서, 상기 세포가 동물 세포, 식물 세포, 진균 세포, 또는 박테리아 세포인 시스템.
- [0306] 실시양태 29. 실시양태 28에 있어서, 상기 동물 세포가 인간 세포인 시스템.

- [0307] 실시양태 30. 실시양태 1 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 생물학적 성분이 중앙 스펜도이드 또는 공간적으로 연결된 생물학적 샘플을 포함하는 것인 시스템.
- [0308] 실시양태 31. 실시양태 26 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 핵산이 100 염기 쌍 이상의 DNA 또는 50 염기 이상의 RNA인 시스템.
- [0309] 실시양태 32. 실시양태 26 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 세포 용해물이 50 bp (염기 쌍) 내지 100 Gbp (기가 염기 쌍)의 DNA 또는 50 bp 내지 100 kbp (킬로 염기 쌍)의 RNA를 포함하는 것인 시스템.
- [0310] 실시양태 33. 실시양태 1 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 히드로겔을 포함하는 것인 시스템.
- [0311] 실시양태 34. 실시양태 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 상기 유체 디바이스가 하나 이상의 중합체 전구체를 추가로 포함하는 것인 시스템.
- [0312] 실시양태 35. 실시양태 33에 있어서, 상기 하나 이상의 중합체 전구체가 히드로겔 전구체를 포함하는 것인 시스템.
- [0313] 실시양태 36. 실시양태 5 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 상기 고정화된 생물학적 성분의 통과를 억제하는 것인 시스템.
- [0314] 실시양태 37. 실시양태 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 내부 공간 및 중합체 매트릭스 벽을 포함하는 원통형 셀 또는 다각형 셀을 형성하는 것인 시스템.
- [0315] 실시양태 38. 실시양태 37에 있어서, 상기 내부 공간이 1 μm 내지 500 μm 의 내부 직경을 갖는 것인 시스템.
- [0316] 실시양태 39. 실시양태 37 또는 실시양태 38에 있어서, 상기 중합체 매트릭스 벽이 적어도 1 μm (마이크로미터)의 두께를 갖는 것인 시스템.
- [0317] 실시양태 40. 실시양태 39에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스 벽이 히드로겔 벽인 시스템.
- [0318] 실시양태 41. 실시양태 1 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 분해성인 시스템.
- [0319] 실시양태 42. 실시양태 41에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스의 상기 분해가 "요구에 따른" 것인 시스템.
- [0320] 실시양태 43. 실시양태 41 또는 실시양태 42에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 다음 중 적어도 하나에 의해 분해될 수 있는 것인 시스템: (i) 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 절단 시약과 접촉시킴; (ii) 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 적어도 90°C로 가열함; 또는 (iii) 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스의 상기 중합체를 가교시키는 광-절단성 가교제를 절단하는 광의 파장에 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 노출시킴.
- [0321] 실시양태 44. 실시양태 43에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 히드로겔을 포함하고, 상기 절단 시약이 상기 히드로겔을 분해하는 것인 시스템.
- [0322] 실시양태 45. 실시양태 43에 있어서, 상기 절단 시약이 환원제, 산화제, 효소, pH 기반 절단 시약, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0323] 실시양태 46. 실시양태 43에 있어서, 상기 절단 시약이 디티오프레이톨 (DTT), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP), 트리스(3-히드록시 프로필)포스핀 (THP), 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0324] 실시양태 47. 실시양태 1 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 시약의 통과를 허용하는 것인 시스템.
- [0325] 실시양태 48. 실시양태 1 내지 47 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 공극을 포함하며, 여기서 상기 공극의 평균 크기가 화학적 시약을 사용하여, 열을 가하여, 전기를 가하여, 빛을 가하여, 또는 이들을 조합하여 조절되는 것인 시스템.
- [0326] 실시양태 49. 실시양태 47 또는 실시양태 48에 있어서, 상기 시약이 효소, 화학물질, 올리고뉴클레오타이드, 또는 50 염기 쌍 미만의 크기를 갖는 프라이머 중 적어도 하나를 포함하는 것인 시스템.

- [0327] 실시양태 50. 실시양태 47 내지 49 중 어느 하나에 있어서, 상기 시약이 리소자임, 프로테이나제 K, 랜덤 육량체, 폴리머라제, 트랜스포사제, 리가제, 촉매화 효소, 데옥시뉴클레오타이드 트리포스페이트, 완충제, 세포 배양 배지, 또는 2가 양이온을 포함하는 것인 시스템.
- [0328] 실시양태 51. 실시양태 1 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스를 통한 시약의 확산을 허용하는 크기의 공극이지만 DNA 또는 RNA가 상기 공극을 횡단하기에는 너무 작은 공극을 포함하는 것인 시스템.
- [0329] 실시양태 52. 실시양태 1 내지 51 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 중합체 매트릭스가 히드로겔을 포함하며, 여기서 상기 히드로겔이 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)-티올, PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드, N,N'-비스(아크릴로일)시스테인, PEG, 폴리프로필렌 옥사이드 (PPO), 폴리아크릴산, 폴리(히드록시에틸 메타크릴레이트) (PHEMA), 폴리(메틸 메타크릴레이트) (PMMA), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) (PNIPAAm), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리카프로락톤 (PCL), 폴리(비닐술포산) (PVSA), 폴리(L-아스파르트산), 폴리(L-글루탐산), 폴리아민, 한천, 아가로스, 알기네이트, 해파린, 알기네이트 술페이트, 텍스트란 술페이트, 히알루로난, 펙틴, 카라기난, 젤라틴, 키토산, 셀룰로스, 콜라겐, 비스아크릴아미드, 디아크릴레이트, 디알릴아민, 트리알릴아민, 디비닐 술포, 디에틸렌글리콜 디알릴 에테르, 에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리메틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리메타크릴레이트, 에톡실화 트리메틸올 트리아크릴레이트, 또는 에톡실화 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 또는 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0330] 실시양태 53. 실시양태 52에 있어서, 상기 히드로겔이 효소 분해성 히드로겔, PEG-티올/PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드/N,N'-비스(아크릴로일)시스테인 (BACy), 또는 PEG/PPO를 포함하는 것인 시스템.
- [0331] 실시양태 54. 실시양태 5 내지 53 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 표면, 상기 제2 표면, 또는 이들 둘 다가 하나 이상의 바코드를 포함하는 것인 시스템.
- [0332] 실시양태 55. 실시양태 54에 있어서, 상기 하나 이상의 바코드가 상기 하나 이상의 생물학적 성분의 공급원을 식별하기 위한 식별자를 포함하는 것인 시스템.
- [0333] 실시양태 56. 실시양태 55에 있어서, 상기 하나 이상의 바코드가 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 것인 시스템.
- [0334] 실시양태 57. 실시양태 55에 있어서, 상기 공급원이 상기 하나 이상의 생물학적 성분이 수집되는 시편을 포함하는 것인 시스템.
- [0335] 실시양태 58. 실시양태 55에 있어서, 상기 공급원이 상기 하나 이상의 생물학적 성분이 수집되는 생리학적 또는 해부학적 공급원을 포함하는 것인 시스템.
- [0336] 실시양태 59. 실시양태 58에 있어서, 상기 해부학적 공급원이 대상체의 장기를 포함하는 것인 시스템.
- [0337] 실시양태 60. 실시양태 59에 있어서, 상기 대상체가 인간인 시스템.
- [0338] 실시양태 61. 실시양태 54 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 바코드가 상기 하나 이상의 생물학적 성분 또는 상기 하나 이상의 생물학적 성분에 의해 제조된 분자에 결합하도록 구성되는 것인 시스템.
- [0339] 실시양태 62. 실시양태 5 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 표면, 상기 제2 표면, 또는 이들 둘 다가 상기 하나 이상의 생물학적 성분에 결합하도록 구성된 하나 이상의 화합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0340] 실시양태 63. 실시양태 5 내지 62 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 표면, 상기 제2 표면, 또는 이들 둘 다가 표면 중합체에 의해 관능화된 것인 시스템.
- [0341] 실시양태 64. 실시양태 63에 있어서, 상기 표면 중합체가 올리고뉴클레오타이드에 의해 관능화된 것인 시스템.
- [0342] 실시양태 65. 실시양태 63에 있어서, 상기 표면 중합체가 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 압타머, 또는 이들의 임의의 조합물에 의해 관능화된 것인 시스템.
- [0343] 실시양태 66. 실시양태 1 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 올리고뉴클레오타이드, 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 압타머, 또는 이들의 임의의 조합물에 의해 관능화된 것인 시스템.
- [0344] 실시양태 67. 실시양태 63에 있어서, 상기 표면 중합체가 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 실란 중합체, 피리딘카르

복스알데히드 (PCA), 아크릴아미드, 아가로스, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 시스템.

- [0345] 실시양태 68. 실시양태 1 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분, 상기 하나 이상의 바코드, 또는 이들의 조합물 중 상기 하나 이상을 식별하기 위한 검출기를 추가로 포함하는 시스템.
- [0346] 실시양태 69. 실시양태 68에 있어서, 상기 검출기가 카메라 (형광 카메라)를 포함하는 것인 시스템.
- [0347] 실시양태 70. 실시양태 1 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 상기 유체 디바이스를 유지하는 스테이지를 추가로 포함하는 시스템.
- [0348] 실시양태 71. 실시양태 1 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 시퀀싱 데이터를 획득하기 위한 시퀀싱 디바이스를 추가로 포함하는 시스템.
- [0349] 실시양태 72. 실시양태 71에 있어서, 상기 시퀀싱 데이터가 차세대 시퀀싱, 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 광학 리드아웃을 사용하여 생성되는 것인 시스템.
- [0350] 실시양태 73. 실시양태 1 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 상기 에너지를 상기 유체 디바이스에 선택적으로 공급하기 위한 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함하는 시스템.
- [0351] 실시양태 74. 실시양태 73에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 상기 적어도 하나의 생물학적 성분의 상기 위치를 식별하는 상기 검출기를 사용하여 생성되는 것인 시스템.
- [0352] 실시양태 75. 실시양태 73 또는 실시양태 74에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 또는 가상 전극 분포 패턴을 포함하는 것인 시스템.
- [0353] 실시양태 76. 실시양태 73 또는 실시양태 74에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 포토리소그래피 마스크 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD) 마스크를 포함하는 것인 시스템.
- [0354] 실시양태 77. 생물학적 성분을 분석하는 방법으로서, (a) 하나 이상의 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하고; (b) 상기 하나 이상의 생물학적 성분의 제1 부분을 상기 유체 디바이스의 제1 표면 또는 제2 표면에 인접하게 배치하고; (c) 상기 제1 표면 또는 상기 제2 표면의 제1 부분에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하여 상기 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 상기 제1 부분에 국소화시키는 것을 포함하는 방법.
- [0355] 실시양태 78. 실시양태 77에 있어서, (a) 상기 유체 디바이스 내의 상기 하나 이상의 생물학적 성분을 교반하고; (b) 상기 하나 이상의 생물학적 성분의 제2 부분을 상기 유체 디바이스의 상기 제1 표면 또는 상기 제2 표면에 인접하게 배치하고; (c) 상기 제1 표면 또는 상기 제2 표면의 제2 부분에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하여 상기 제2 부분의 상기 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 고정화시키는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0356] 실시양태 79. 실시양태 77 또는 실시양태 78에 있어서, 적어도 하나의 에너지원이 에너지를 상기 유체 디바이스에 공급하여 상기 식별된 위치 상에 또는 그에 인접하게 상기 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하도록 상기 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나의 위치를 식별하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0357] 실시양태 80. 생물학적 성분을 분석하는 방법으로서, (a) 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하고; (b) 상기 생물학적 성분을 상기 유체 디바이스의 제1 표면 또는 제2 표면 상에 배치된 하나 이상의 포획 요소에 커플링시켜, 커플링된 생물학적 성분을 산출하고; (c) 상기 커플링된 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 포함하는 방법.
- [0358] 실시양태 81. 실시양태 80에 있어서, 하나 이상의 중합체 전구체를 상기 유체 디바이스에 도입하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0359] 실시양태 82. 실시양태 80 또는 실시양태 81에 있어서, 상기 중합체 매트릭스를 형성하는 것이 에너지를 상기 유체 디바이스에 공급하여 상기 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0360] 실시양태 83. 실시양태 82에 있어서, 상기 에너지가 상기 유체 디바이스의 하나 이상의 부분에 선택적으로 공급되는 것인 방법.
- [0361] 실시양태 84. 실시양태 80 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 상기 에너지를 상기 유체 디바이스에 선택적으로 공급하기 위한 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함하는 방법.

- [0362] 실시양태 85. 실시양태 84에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 또는 가상 전극 분포 패턴을 포함하는 것인 방법.
- [0363] 실시양태 86. 실시양태 84에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 포토리소그래피 마스크 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD) 마스크를 포함하는 것인 방법.
- [0364] 실시양태 87. 실시양태 82 내지 86 중 어느 하나에 있어서, 상기 에너지가 광 에너지원, 열 에너지원, 전기화학 에너지원, 또는 전자기 에너지를 통해 공급되는 것인 방법.
- [0365] 실시양태 88. 실시양태 82 내지 87 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 제1 표면 또는 상기 제2 표면에 커플링된 것인 방법.
- [0366] 실시양태 89. 실시양태 82 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 상기 에너지가 상기 커플링된 생물학적 성분의 일부분 주위에 상기 중합체 매트릭스를 형성하는 것인 방법.
- [0367] 실시양태 90. 실시양태 80 내지 89 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분의 적어도 일부분이 상기 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화된 것인 방법.
- [0368] 실시양태 91. 실시양태 90에 있어서, 상기 생물학적 성분 전체가 상기 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화된 것인 방법.
- [0369] 실시양태 92. 실시양태 80 내지 91 중 어느 하나에 있어서, 제1 생물학적 성분을 제1 포획 요소에 커플링시켜 제1 분석 챔버를 형성하고, 제2 생물학적 성분을 제2 포획 요소에 커플링시켜 제2 분석 챔버를 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0370] 실시양태 93. 실시양태 92에 있어서, 상기 제1 분석 챔버가 상기 제2 분석 챔버에 인접하여 있는 것인 방법.
- [0371] 실시양태 94. 실시양태 92 또는 실시양태 93에 있어서, 상기 제1 분석 챔버가 상기 제2 분석 챔버로부터 5 마이크로미터 (μm) 내지 1,000 μm 떨어져 배치되는 것인 방법.
- [0372] 실시양태 95. 실시양태 92 내지 94 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 분석 챔버에서 상기 제1 생물학적 성분을 분석하고, 상기 제2 분석 챔버에서 상기 제2 생물학적 성분을 분석하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0373] 실시양태 96. 실시양태 92 내지 95 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 생물학적 성분에서 제1 반응을 작동시키고, 상기 제2 생물학적 성분에서 제2 반응을 작동시키는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0374] 실시양태 97. 실시양태 96에 있어서, 상기 제1 반응 및 상기 제2 반응이 상이한 것인 방법.
- [0375] 실시양태 98. 실시양태 92 내지 97 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 생물학적 성분에서 제3 반응을 작동시키고, 상기 제2 생물학적 성분에서 제4 반응을 작동시키는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0376] 실시양태 99. 실시양태 98에 있어서, 상기 제3 반응 및 상기 제4 반응이 상이한 것인 방법.
- [0377] 실시양태 100. 실시양태 80 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 상기 커플링된 생물학적 성분의 게놈, 전사체, 단백질체, 에피게놈, 메틸옴, 분비체, 또는 대사체를 획득하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0378] 실시양태 101. 실시양태 100에 있어서, 단백질체가 분비된 단백질, 표면 단백질, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 방법.
- [0379] 실시양태 102. 실시양태 100에 있어서, 상기 전사체가 실질적으로 전장 전사체인 방법.
- [0380] 실시양태 103. 실시양태 100에 있어서, 상기 전사체가 전장 전사체인 방법.
- [0381] 실시양태 104. 실시양태 80 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분의 적어도 하나의 핵산을 시퀀싱하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0382] 실시양태 105. 실시양태 104에 있어서, 상기 시퀀싱이 시퀀싱 라이브러리의 증폭을 포함하지 않는 것인 방법.
- [0383] 실시양태 106. 실시양태 105에 있어서, 상기 생물학적 성분으로부터의 상기 핵산 라이브러리가 동일한 챔버 내에서 시퀀싱되는 것인 방법.
- [0384] 실시양태 107. 실시양태 80 내지 105 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분 또는 상기 생물학적 성분에 의해 생성된 분자에 바코드를 커플링시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

- [0385] 실시양태 108. 실시양태 80 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분 또는 상기 커플링된 생물학적 성분을 분석물에 노출시키는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0386] 실시양태 109. 실시양태 108에 있어서, 상기 생물학적 성분이 하나 이상의 미생물을 포함하고, 상기 분석물이 항미생물제 또는 미생물 성장 촉진제를 포함하는 것인 방법.
- [0387] 실시양태 110. 실시양태 109에 있어서, 상기 항미생물제에 대한 민감성에 대해 상기 하나 이상의 미생물을 스크리닝하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0388] 실시양태 111. 실시양태 108에 있어서, 상기 분석물이 약제를 포함하는 것인 방법.
- [0389] 실시양태 112. 실시양태 111에 있어서, 상기 생물학적 성분에 대한 상기 약제의 효과를 스크리닝하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0390] 실시양태 113. 실시양태 80 내지 108 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 표적 분자의 생성에 대해 상기 생물학적 성분을 스크리닝하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0391] 실시양태 114. 실시양태 113에 있어서, 상기 표적 분자가 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 또는 압타머 중 적어도 하나를 포함하는 것인 방법.
- [0392] 실시양태 115. 실시양태 80 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분이 상기 중합체 매트릭스에 의해 형성된 구조 내에 배치되도록 상기 생물학적 성분 주위에 상기 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0393] 실시양태 116. 실시양태 80 내지 115 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 분석 챔버 또는 상기 제2 분석 챔버에서 국소 파라미터를 분석하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 상기 제1 분석 챔버에서의 상기 국소 파라미터의 수준이 상기 제2 분석 챔버에서의 상기 국소 파라미터의 수준과 상이한 것인 방법.
- [0394] 실시양태 117. 실시양태 116에 있어서, 상기 국소 파라미터가 pH, 산소 농도, 또는 CO₂ 농도를 포함하는 것인 방법.
- [0395] 실시양태 118. 실시양태 80 내지 117 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 포획 요소가 중합체 매트릭스를 포함하는 것인 방법.
- [0396] 실시양태 119. 실시양태 118에 있어서, 중합체 매트릭스가 히드로겔을 포함하는 것인 방법.
- [0397] 실시양태 120. 생물학적 성분의 전사체를 수득하는 것인 방법으로서, (a) 상기 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 분석 챔버를 형성하고; (b) 상기 분석 챔버에서 하나 이상의 반응을 수행하여 상기 생물학적 성분의 상기 전사체를 수득하는 것을 포함하며, 여기서 상기 생물학적 성분은 상기 하나 이상의 반응을 수행하는 동안에 상기 분석 챔버에서 유지되는 것인 방법.
- [0398] 실시양태 121. 실시양태 120에 있어서, 상기 생물학적 성분을 유체 디바이스에 배치된 포획 요소에 커플링시켜 커플링된 생물학적 성분을 산출하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0399] 실시양태 122. 실시양태 120 또는 실시양태 121에 있어서, 에너지원으로부터의 에너지를 상기 유체 디바이스에 제공하여 상기 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0400] 실시양태 123. 실시양태 122에 있어서, 상기 에너지가 공간 에너지 변조 요소를 사용하여 선택적으로 제공되는 것인 방법.
- [0401] 실시양태 124. 실시양태 123에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 상기 생물학적 성분의 위치를 기반으로 하여 생성되는 것인 방법.
- [0402] 실시양태 125. 실시양태 123 또는 실시양태 124에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 가상 전극 분포 패턴, 포토리스그래피 마스크, 또는 디지털 마이크로미러 디바이스 (DMD) 마스크를 포함하는 것인 방법.
- [0403] 실시양태 126. 실시양태 120 내지 125 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분이 RNA를 포함하는 것인 방법.
- [0404] 실시양태 127. 실시양태 120 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 상기 RNA가 50 염기 내지 100 kb (킬로염기 염

기)인 방법.

- [0405] 실시양태 128. 실시양태 120 내지 127 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 중합체 매트릭스를 통한 시약의 확산을 허용하는 크기의 공극이지만 상기 RNA가 상기 공극을 횡단하기에는 너무 작은 공극을 포함하는 것인 방법.
- [0406] 실시양태 129. 실시양태 120 내지 128 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 반응이 RNA 시퀀싱을 포함하는 것인 방법.
- [0407] 실시양태 130. 2개 이상의 생물학적 성분을 분석하는 방법으로서, (a) 제1 생물학적 성분 및 제2 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하고; (b) 상기 제1 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 제1 분석 챔버를 형성하고, 상기 제2 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하여 제2 분석 챔버를 형성하며, 여기서 상기 제1 분석 챔버는 상기 유체 디바이스에서 상기 제2 분석 챔버에 인접하여 있고; (c) 상기 제1 생물학적 성분 및 상기 제2 생물학적 성분의 하나 이상의 특색을 분석하는 것을 포함하는 방법.
- [0408] 실시양태 131. 실시양태 130에 있어서, 상기 하나 이상의 특색이 제1 특색 및 제2 특색을 포함하고, (c)가 상기 제1 분석 챔버에서 상기 제1 생물학적 성분의 상기 제1 특색 및 상기 제2 특색을 분석하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0409] 실시양태 132. 실시양태 130 또는 실시양태 131에 있어서, 상기 제1 생물학적 성분이 상기 제1 특색 및 상기 제2 특색 각각의 분석 사이에 상기 제1 분석 챔버에서 유지되는 것인 방법.
- [0410] 실시양태 133. 실시양태 130 내지 132 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 특색이 분석물에 대한 반응, 약제에 대한 반응, 항미생물제에 대한 반응, 표적 화합물의 생성, 표적 분자의 생성, 핵산의 생성, 또는 단백질의 생성을 포함하는 것인 방법.
- [0411] 실시양태 134. 실시양태 130 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 생물학적 성분이 상기 제2 생물학적 성분과 생물학적으로 소통하는 것인 방법.
- [0412] 실시양태 135. 실시양태 134에 있어서, 상기 생물학적 소통이 상기 제1 생물학적 성분에서 또는 상기 제2 생물학적 성분에서 생물학적 반응을 생성하는 것인 방법.
- [0413] 실시양태 136. 실시양태 134에 있어서, 상기 생물학적 소통이 상기 제1 생물학적 성분에 의해 또는 상기 제2 생물학적 성분에 의해 생성된 단백질, 핵산, 시토카인, 케모카인, 또는 이들의 조합물을 포함하는 분자를 포함하는 것인 방법.
- [0414] 실시양태 137. 핵산 분자를 식별하는 방법으로서, 핵산 분자를 포함하는 중합체 매트릭스를 제공하고, 핵산 증폭의 부재 하에 상기 핵산 분자를 검출하는 것을 포함하는 방법.
- [0415] 실시양태 138. 실시양태 137에 있어서, 상기 핵산 분자가 데옥시리보핵산 (DNA) 분자인 방법.
- [0416] 실시양태 139. 실시양태 137 또는 실시양태 138에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 핵산을 국소화시키는 챔버를 형성하는 것인 방법.
- [0417] 실시양태 140. 실시양태 137 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 상기 챔버가 요구에 따라 형성되는 것인 방법.
- [0418] 실시양태 141. 실시양태 137 내지 140 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 요구에 따라 분해되는 것인 방법.
- [0419] 실시양태 142. 실시양태 138 내지 141 중 어느 하나에 있어서, 상기 DNA가 100 염기 쌍 이상인 방법.
- [0420] 실시양태 143. 실시양태 137에 있어서, 상기 핵산이 리보핵산 분자 (RNA)인 방법.
- [0421] 실시양태 144. 실시양태 143에 있어서, 상기 RNA가 50 뉴클레오타이드 이상인 방법.
- [0422] 실시양태 145. 실시양태 137 내지 144 중 어느 하나에 있어서, 상기 챔버 내의 상기 생물학적 성분으로부터 핵산 라이브러리를 생성하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0423] 실시양태 146. 실시양태 145에 있어서, 상기 핵산 라이브러리가 상기 챔버 내에서 시퀀싱되는 것인 방법.
- [0424] 실시양태 147. 생물학적 성분을 프로세싱하는 방법으로서, 핵산 증폭의 부재 하에 게놈 서열, 전사체, 단백질

체, 또는 에피게놈을 결정하는 것을 포함하며, 여기서 상기 프로세싱은 단일 마이크로유체 디바이스에서 수행되는 것인 방법.

- [0425] 실시양태 148. 실시양태 147에 있어서, 상기 세포가 중합체 매트릭스 내에 적어도 부분적으로 있는 것인 방법.
- [0426] 실시양태 149. 실시양태 147 또는 실시양태 148에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 요구에 따라 분해되는 것인 방법.
- [0427] 실시양태 150. 실시양태 147 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 상기 세포에서 메틸화를 결정하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0428] 실시양태 151. 복수개의 핵산 분자의 개별 핵산 분자를 바코딩하지 않으면서 복수개의 세포의 복수개의 핵산 분자를 식별하는 방법으로서, 여기서 상기 복수개의 핵산 분자를 추출하고 식별하는 것이 단일 마이크로유체 디바이스에서 수행되는 것인 방법.
- [0429] 실시양태 152. 실시양태 151에 있어서, 상기 식별이 시퀀싱을 포함하는 것인 방법.
- [0430] 실시양태 153. 실시양태 151 또는 152에 있어서, 상기 개별 세포가 서로 분리되도록 상기 복수개의 세포의 개별 세포 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0431] 실시양태 154. 실시양태 153에 있어서, 상기 개별 세포로부터 상기 개별 핵산 분자를 추출하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0432] 실시양태 155. 실시양태 154에 있어서, 상기 시퀀싱이 상기 중합체 매트릭스 내의 상기 개별 핵산 분자를 시퀀싱하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0433] 실시양태 156. 실시양태 152에 있어서, 상기 시퀀싱이 차세대 시퀀싱, 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 광학 리드아웃을 포함하는 것인 방법.
- [0434] 실시양태 157. (a) 복수개의 매트릭스 내에 복수개의 핵산 분자를 제공하며, 여기서 상기 복수개의 핵산 분자의 개별 핵산 분자는 상이한 세포로부터의 것이고; (b) 상기 복수개의 핵산 분자가 상기 복수개의 매트릭스 내에 있는 동안에 상기 복수개의 핵산 분자를 시퀀싱하는 것을 포함하는 방법.
- [0435] 실시양태 158. 실시양태 157에 있어서, 상기 복수개의 매트릭스가 유체 디바이스에 배치되는 것인 방법.
- [0436] 실시양태 159. 실시양태 157 또는 실시양태 158에 있어서, 상기 복수개의 매트릭스가 복수개의 세포를 포함하며, 여기서 상기 복수개의 세포가 상기 복수개의 핵산 분자를 포함하는 것인 방법.
- [0437] 실시양태 160. 실시양태 157에 있어서, 상기 시퀀싱이 차세대 시퀀싱, 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱, 합성에 의한 시퀀싱, 제자리 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 광학 리드아웃을 포함하는 것인 방법.
- [0438] 실시양태 161. 생물학적 성분을 분석하는 방법으로서, (a) 하나 이상의 생물학적 성분을 유체 디바이스에 도입하고; (b) 상기 하나 이상의 생물학적 성분의 제1 부분을 상기 유체 디바이스의 제1 표면 또는 제2 표면에 인접하게 배치하고; (c) 상기 제1 표면의 제1 부분에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하여 상기 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 상기 제1 부분에 국소화시키는 것을 포함하는 방법.
- [0439] 실시양태 162. 실시양태 161에 있어서, (a) 상기 유체 디바이스 내에서 상기 하나 이상의 생물학적 성분을 교반하고; (b) 상기 하나 이상의 생물학적 성분의 제2 부분을 상기 유체 디바이스의 상기 제1 표면에 인접하게 배치하고; (c) 상기 제1 표면의 제2 부분에 인접하게 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하여 상기 제2 부분의 상기 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나를 고정화시키는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0440] 실시양태 163. 실시양태 161 또는 실시양태 162에 있어서, 적어도 하나의 에너지원이 에너지를 상기 유체 디바이스에 공급하여 상기 식별된 위치 상에 또는 그에 인접하게 상기 하나 이상의 중합체 매트릭스를 형성하도록 상기 하나 이상의 생물학적 성분 중 적어도 하나의 위치를 식별하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0441] 실시양태 164. 유동 채널; 상기 유동 채널에 인접하게 배치된 분석 채널; 및 상기 유동 채널과 상기 분석 채널 사이에 배치된 층을 포함하는 유체 디바이스; 및 상기 유체 디바이스와 소통하는 적어도 하나의 에너지원을 포함하는 시스템으로서, 여기서 적어도 하나의 유동 억제 요소는 상기 유동 채널 내에 배치되어 생물학적 성분의 유동을 억제하고, 여기서 상기 층은 상기 적어도 하나의 유동 억제 요소에 인접하게 배치된 적어도 하나의 밀봉 가능한 애퍼처를 포함하며, 여기서 상기 적어도 하나의 밀봉 가능한 애퍼처는 상기 생물학적 성분을 통과시키도록 구성되고, 여기서 상기 적어도 하나의 에너지원은 상기 분석 채널 내에 중합체 매트릭스를 형성하도록 구성

되는 것인 시스템.

- [0442] 실시양태 165. 실시양태 164에 있어서, 상기 유동 채널의 일부가 상기 분석 채널의 일부와 실질적으로 평행한 것인 시스템.
- [0443] 실시양태 166. 실시양태 164 또는 실시양태 165에 있어서, 상기 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처가 밀봉된 상태에서 개방된 상태로 전이하도록 구성되는 것인 시스템.
- [0444] 실시양태 167. 실시양태 166에 있어서, 상기 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처를 통한 상기 생물학적 성분의 통과가 상기 밀봉된 상태에서 억제되고, 상기 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처를 통한 상기 생물학적 성분의 통과가 상기 밀봉된 상태에서 억제되는 것인 시스템.
- [0445] 실시양태 168. 실시양태 166 또는 실시양태 167에 있어서, 상기 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처가 상기 밀봉된 상태에 있고, 상기 적어도 하나의 밀봉가능한 애퍼처가 아가로스 겔, 온도-용해성 중합체, N-이소프로필아크릴아미드 (NIPAAm) 중합체, 왁스 화합물, 또는 알기네이트 중 적어도 하나로 밀봉되는 것인 시스템.
- [0446] 실시양태 169. 실시양태 164 내지 168 중 어느 하나에 있어서, 상기 유동 채널이 상기 층의 유동 채널 표면에 대향하여 배치된 표면을 포함하고, 여기서 상기 유동 채널에서 상기 생물학적 성분의 유동이 상기 적어도 하나의 억제 요소에 의해 억제되도록 상기 적어도 하나의 억제 요소 중 적어도 하나가 상기 표면으로부터 상기 유동 채널 표면을 향해 연장되는 것인 시스템.
- [0447] 실시양태 170. 실시양태 164 내지 169 중 어느 하나에 있어서, 상기 분석 채널이 상기 층의 상기 분석 채널 표면에 대향하여 배치된 표면을 포함하는 것인 시스템.
- [0448] 실시양태 171. 실시양태 164 내지 170 중 어느 하나에 있어서, 상기 유동 채널이 상기 분석 채널에 제거가능하게 커플링될 수 있는 것인 시스템.
- [0449] 실시양태 172. 실시양태 164 내지 171 중 어느 하나에 있어서, 상기 분석 채널의 상기 표면이 하나 이상의 바코드를 포함하는 것인 시스템.
- [0450] 실시양태 173. 실시양태 172에 있어서, 상기 하나 이상의 바코드가 올리고뉴클레오티드를 포함하는 것인 시스템.
- [0451] 실시양태 174. 실시양태 169 내지 173 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 분석 채널의 상기 표면 또는 상기 층의 상기 분석 채널 표면 중 적어도 하나에 커플링된 것인 시스템.
- [0452] 실시양태 175. 실시양태 169 내지 174 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 생물학적 성분의 적어도 일부분을 둘러싸도록 상기 중합체 매트릭스가 상기 분석 채널의 상기 표면에서 상기 층의 상기 분석 채널 표면으로 연장되는 것인 시스템.
- [0453] 실시양태 176. 실시양태 164 내지 175 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 에너지원이 상기 유체 디바이스와 광학 소통, 전기화학 소통, 전자기 소통, 열 소통, 또는 마이크로파 소통 중 적어도 하나로 소통하는 것인 시스템.
- [0454] 실시양태 177. 실시양태 164 내지 176 중 어느 하나에 있어서, 상기 적어도 하나의 에너지원이 광 생성 디바이스, 열 생성 디바이스, 전기화학 생성 디바이스, 전극, 또는 마이크로파 디바이스를 포함하는 것인 시스템.
- [0455] 실시양태 178. 실시양태 164 내지 177 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분이 복수개의 생물학적 성분을 포함하는 것인 시스템.
- [0456] 실시양태 179. 실시양태 164 내지 178 중 어느 하나에 있어서, 상기 유체 디바이스가 마이크로유체 디바이스 또는 나노유체 디바이스인 시스템.
- [0457] 실시양태 180. 실시양태 164 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 상기 유체 디바이스가 시퀀싱 유동 셀을 포함하는 것인 시스템.
- [0458] 실시양태 181. 실시양태 164 내지 180 중 어느 하나에 있어서, 상기 유체 디바이스가 핵산 시퀀싱을 위해 사용되는 것인 시스템.
- [0459] 실시양태 182. 실시양태 164 내지 181 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분이 세포, 핵산, 마이크로바이옴, 단백질, 세포의 조합물, 공간적으로 연결된 생물학적 성분, 또는 대사물을 포함하는 것인 시스템.

- [0460] 실시양태 183. 실시양태 182에 있어서, 상기 세포가 동물 세포, 식물 세포, 진균 세포, 박테리아 세포, 중앙 스페로이드, 또는 이들의 조합물인 시스템.
- [0461] 실시양태 184. 실시양태 183에 있어서, 상기 동물 세포가 인간 세포인 시스템.
- [0462] 실시양태 185. 실시양태 182에 있어서, 상기 핵산이 100 염기 쌍 이상의 DNA 또는 50 염기 이상의 RNA인 시스템.
- [0463] 실시양태 186. 실시양태 164 내지 185 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 히드로겔을 포함하는 것인 시스템.
- [0464] 실시양태 187. 실시양태 164 내지 186 중 어느 하나에 있어서, 상기 유체 디바이스가 하나 이상의 중합체 전구체를 추가로 포함하는 것인 시스템.
- [0465] 실시양태 188. 실시양태 187에 있어서, 상기 하나 이상의 중합체 전구체가 히드로겔 전구체를 포함하는 것인 시스템.
- [0466] 실시양태 189. 실시양태 164 내지 188 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 적어도 1 μm 의 너비를 갖는 중합체 매트릭스 벽을 포함하는 것인 시스템.
- [0467] 실시양태 190. 실시양태 164 내지 189 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 생물학적 성분의 통과를 억제하는 것인 시스템.
- [0468] 실시양태 191. 실시양태 189 또는 실시양태 190에 있어서, 상기 중합체 매트릭스 벽이 히드로겔 벽인 시스템.
- [0469] 실시양태 192. 실시양태 164 내지 191 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 분해성인 시스템.
- [0470] 실시양태 193. 실시양태 192에 있어서, 상기 중합체 매트릭스의 분해가 "요구에 따른" 것인 시스템.
- [0471] 실시양태 194. 실시양태 192 또는 실시양태 193에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 다음 중 적어도 하나에 의해 분해될 수 있는 것인 시스템: (i) 상기 중합체 매트릭스를 절단 시약과 접촉시킴; (ii) 상기 중합체 매트릭스를 적어도 90°C로 가열함; 또는 (iii) 상기 중합체 매트릭스의 상기 중합체를 가교시키는 광-절단성 가교제를 절단하는 광의 파장에 상기 중합체 매트릭스를 노출시킴.
- [0472] 실시양태 195. 실시양태 166 내지 실시양태 194 중 어느 하나에 있어서, 상기 애퍼처가 다음 중 적어도 하나에 의해 상기 개방된 상태로 전이되는 것인 시스템: (i) 상기 밀봉가능한 애퍼처를 절단 시약과 접촉시킴; (ii) 상기 밀봉가능한 애퍼처를 적어도 90°C로 가열함; 또는 (iii) 상기 밀봉가능한 애퍼처의 상기 중합체를 가교시키는 광-절단성 가교제를 절단하는 광의 파장에 상기 밀봉가능한 애퍼처를 노출시킴.
- [0473] 실시양태 196. 실시양태 194에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 히드로겔을 포함하고, 상기 절단 시약이 상기 중합체 매트릭스를 분해하도록 구성되는 것인 시스템.
- [0474] 실시양태 197. 실시양태 196에 있어서, 상기 절단 시약이 환원제, 산화제, 효소, pH 기반 절단 시약, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0475] 실시양태 198. 실시양태 196에 있어서, 상기 절단 시약이 디티오프레이톨 (DTT), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP), 트리스(3-히드록시 프로필)포스핀 (THP), 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0476] 실시양태 199. 실시양태 164 내지 198 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 시약의 통과를 허용하는 것인 시스템.
- [0477] 실시양태 200. 실시양태 164 내지 199 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 공극을 포함하며, 여기서 상기 공극의 크기가 상기 하나 이상의 중합체 전구체의 조성, 상기 적어도 하나의 에너지원, 또는 이들의 조합을 변화시킴으로써 제어되는 것인 시스템.
- [0478] 실시양태 201. 실시양태 199에 있어서, 상기 시약이 효소, 화합물질, 올리고뉴클레오타이드, 또는 50 염기 쌍 미만의 크기를 갖는 프라이머 중 적어도 하나를 포함하는 것인 시스템.
- [0479] 실시양태 202. 실시양태 199 내지 201 중 어느 하나에 있어서, 상기 시약이 리소자임, 프로테아제 K, 랜덤 육량체, 폴리머라제, 트랜스포사제, 리가제, 촉매화 효소, 데옥시뉴클레오타이드 트리포스페이트, 완충제, 세포 배양 배지, 또는 2가 양이온을 포함하는 것인 시스템.

- [0480] 실시양태 203. 실시양태 164 내지 202 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 매트릭스를 통한 시약의 확산을 허용하는 크기의 공극이지만 DNA 또는 RNA가 상기 공극을 횡단하기에는 너무 작은 공극을 포함하는 것인 시스템.
- [0481] 실시양태 204. 실시양태 164 내지 203 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 히드로겔을 포함하며, 여기서 상기 히드로겔이 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)-티올, PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드, N,N'-비스(아크릴로일)시스테인, PEG, 폴리프로필렌 옥사이드 (PPO), 폴리아크릴산, 폴리(히드록시에틸 메타크릴레이트) (PHEMA), 폴리(메틸 메타크릴레이트) (PMMA), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드) (PNIPAAm), 폴리(락트산) (PLA), 폴리(락트산-코-글리콜산) (PLGA), 폴리카프로락톤 (PCL), 폴리(비닐술포산) (PVSA), 폴리(L-아스파르트산), 폴리(L-글루탐산), 폴리리신, 한천, 아가로스, 알기네이트, 헤파린, 알기네이트 술페이트, 텍스트란 술페이트, 히알루로난, 펙틴, 카라기난, 젤라틴, 키토산, 셀룰로스, 콜라겐, 비스아크릴아미드, 디아크릴레이트, 디알릴아민, 트리알릴아민, 디비닐 술포, 디에틸렌글리콜 디알릴 에테르, 에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리메틸렌글리콜 디아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 트리메틸로프로판 트리메타크릴레이트, 에톡실화 트리메틸올 트리아크릴레이트, 또는 에톡실화 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 또는 이들의 조합물 또는 혼합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0482] 실시양태 205. 실시양태 204에 있어서, 상기 히드로겔이 효소 분해성 히드로겔, PEG-티올/PEG-아크릴레이트, 아크릴아미드/N,N'-비스(아크릴로일)시스테인 (BACy), 또는 PEG/PPO를 포함하는 것인 시스템.
- [0483] 실시양태 206. 실시양태 169 내지 205 중 어느 하나에 있어서, 상기 표면이 하나 이상의 바코드를 포함하는 것인 시스템.
- [0484] 실시양태 207. 실시양태 206에 있어서, 상기 하나 이상의 바코드가 올리고뉴클레오티드를 포함하는 것인 시스템.
- [0485] 실시양태 208. 실시양태 169 내지 207 중 어느 하나에 있어서, 상기 분석 채널의 상기 표면이 상기 생물학적 성분에 결합하도록 구성된 하나 이상의 화합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0486] 실시양태 209. 실시양태 169 내지 208 중 어느 하나에 있어서, 상기 분석 채널의 상기 표면이 표면 중합체로 관능화된 것인 시스템.
- [0487] 실시양태 210. 실시양태 209에 있어서, 상기 표면 중합체가 올리고뉴클레오티드로 관능화된 것인 시스템.
- [0488] 실시양태 211. 실시양태 209에 있어서, 상기 표면 중합체가 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 압타머, 또는 이들의 임의의 조합물로 관능화된 것인 시스템.
- [0489] 실시양태 212. 실시양태 169 내지 209 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스의 표면이 올리고뉴클레오티드, 항체, 시토카인, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 압타머, 또는 이들의 임의의 조합물로 관능화된 것인 시스템.
- [0490] 실시양태 213. 실시양태 209에 있어서, 상기 표면 중합체가 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 실란 중합체, 피리딘카르복스알데히드 (PCA), 아크릴아미드, 아가로스, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 시스템.
- [0491] 실시양태 214. 실시양태 206 내지 213 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분, 상기 하나 이상의 바코드, 또는 이들의 조합물 중 상기 하나 이상을 식별하기 위한 검출기를 추가로 포함하는 시스템.
- [0492] 실시양태 215. 실시양태 214에 있어서, 상기 검출기가 카메라를 포함하는 것인 시스템.
- [0493] 실시양태 216. 실시양태 164 내지 215 중 어느 하나에 있어서, 상기 유체 디바이스를 유지하는 스테이지를 추가로 포함하는 시스템.
- [0494] 실시양태 217. 실시양태 164 내지 216 중 어느 하나에 있어서, 시퀀싱 데이터를 획득하기 위한 시퀀싱 디바이스를 추가로 포함하는 시스템.
- [0495] 실시양태 218. 실시양태 164 내지 217 중 어느 하나에 있어서, 상기 에너지를 상기 유체 디바이스에 선택적으로 공급하기 위한 공간 에너지 변조 요소를 추가로 포함하는 시스템.
- [0496] 실시양태 219. 실시양태 218에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 가상 전극 분포 패턴을 포함하는 것인 시스템.

- [0497] 실시양태 220. 실시양태 218에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 포토리소그래피 마스크 또는 디지털 마이크로미러 디바이스(DMD) 마스크를 포함하는 것인 시스템.
- [0498] 실시양태 221. 생물학적 성분을 분석하는 방법으로서, (a) 상기 생물학적 성분을 유체 디바이스의 유동 채널에 도입하고; (b) 억제 요소에 인접한 상기 생물학적 성분의 유동을 억제하며, 여기서 밀봉가능한 애퍼처는 상기 억제 요소에 인접하게 배치되고; (c) 상기 유동 채널로부터의 상기 생물학적 성분을 상기 유체 디바이스의 분석 채널에 배치하고; (d) 상기 분석 채널에서 상기 생물학적 성분 상에 또는 그에 인접하게 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 포함하는 방법.
- [0499] 실시양태 222. 실시양태 221에 있어서, (c)에서 상기 배치 전에, 상기 밀봉가능한 애퍼처가 다음 중 적어도 하나를 사용하여 분해되는 것인 방법: (i) 상기 밀봉가능한 애퍼처를 절단 시약과 접촉시킴; (ii) 상기 밀봉가능한 애퍼처를 적어도 90℃로 가열함; 또는 (iii) 상기 밀봉가능한 애퍼처의 상기 중합체를 가교시키는 광-절단성 가교제를 절단하는 광의 파장에 상기 밀봉가능한 애퍼처를 노출시킴.
- [0500] 실시양태 223. 실시양태 221 또는 실시양태 222에 있어서, 하나 이상의 중합체 전구체를 상기 유체 디바이스에 도입하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0501] 실시양태 224. 실시양태 221 내지 223 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스를 형성하는 것이 에너지를 상기 유체 디바이스에 공급하여 상기 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 포함하는 것인 방법.
- [0502] 실시양태 225. 실시양태 224에 있어서, 상기 에너지가 상기 유체 디바이스의 하나 이상의 부분에 선택적으로 공급되는 것인 방법.
- [0503] 실시양태 226. 실시양태 221 내지 225 중 어느 하나에 있어서, 상기 에너지를 상기 유체 디바이스에 선택적으로 공급하기 위해 공간 에너지 변조 요소를 활성화시키는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0504] 실시양태 227. 실시양태 226에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 물리적 포토마스크, 가상 포토마스크, 물리적 전극 분포 패턴, 또는 가상 전극 분포 패턴을 포함하는 것인 방법.
- [0505] 실시양태 228. 실시양태 226에 있어서, 상기 공간 에너지 변조 요소가 포토리소그래피 마스크 또는 디지털 마이크로미러 디바이스(DMD) 마스크를 포함하는 것인 방법.
- [0506] 실시양태 229. 실시양태 224 내지 228 중 어느 하나에 있어서, 상기 에너지가 광 에너지원, 열 에너지원, 전기 화학 에너지원, 또는 전자기 에너지원을 통해 공급되는 것인 방법.
- [0507] 실시양태 230. 실시양태 224 내지 229 중 어느 하나에 있어서, 상기 중합체 매트릭스가 상기 분석 채널의 표면에 커플링된 것인 방법.
- [0508] 실시양태 231. 실시양태 224 내지 229 중 어느 하나에 있어서, 상기 에너지가 상기 커플링된 생물학적 성분의 일부분 주위에 상기 중합체 매트릭스를 형성하는 것인 방법.
- [0509] 실시양태 232. 실시양태 221 내지 231 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분의 적어도 일부분이 상기 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화된 것인 방법.
- [0510] 실시양태 233. 실시양태 232에 있어서, 상기 생물학적 성분 전체가 상기 중합체 매트릭스에 의해 캡슐화된 것인 방법.
- [0511] 실시양태 234. 실시양태 221 내지 233 중 어느 하나에 있어서, 제1 생물학적 성분을 캡슐화하여 제1 분석 챔버를 형성하고, 제2 생물학적 성분을 캡슐화하여 제2 분석 챔버를 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0512] 실시양태 235. 실시양태 234에 있어서, 상기 제1 분석 챔버가 상기 제2 분석 챔버에 인접하여 있는 것인 방법.
- [0513] 실시양태 236. 실시양태 234 또는 실시양태 235에 있어서, 상기 제1 분석 챔버가 상기 제2 분석 챔버로부터 5 마이크로미터(μm) 내지 1,000 μm 떨어져 배치되는 것인 방법.
- [0514] 실시양태 237. 실시양태 234 내지 236 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 분석 챔버에서 상기 제1 생물학적 성분을 분석하고, 상기 제2 분석 챔버에서 상기 제2 생물학적 성분을 분석하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0515] 실시양태 238. 실시양태 234 내지 237 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 생물학적 성분에서 제1 반응을 작동시키고, 상기 제2 생물학적 성분에서 제2 반응을 작동시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

- [0516] 실시양태 239. 실시양태 238에 있어서, 상기 제1 반응 및 상기 제2 반응이 상이한 것인 방법.
- [0517] 실시양태 240. 실시양태 234 내지 239 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 생물학적 성분에서 제3 반응을 작동시키고, 상기 제2 생물학적 성분에서 제4 반응을 작동시키는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0518] 실시양태 241. 실시양태 240에 있어서, 상기 제3 반응 및 상기 제4 반응이 상이한 것인 방법.
- [0519] 실시양태 242. 실시양태 221 내지 241 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분의 게놈, 전사체, 단백질체, 에피게놈, 메틸옴, 분비체, 또는 대사체를 수득하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0520] 실시양태 243. 실시양태 242에 있어서, 상기 전사체가 실질적으로 전장 전사체인 방법.
- [0521] 실시양태 244. 실시양태 242에 있어서, 상기 전사체가 전장 전사체인 방법.
- [0522] 실시양태 245. 실시양태 221 내지 244 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분을 시퀀싱하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0523] 실시양태 246. 실시양태 245에 있어서, 상기 시퀀싱이 시퀀싱 라이브러리의 증폭을 포함하지 않는 것인 방법.
- [0524] 실시양태 247. 실시양태 221 내지 246 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분 또는 상기 생물학적 성분에서 생성된 분자에 커플링되도록 구성된 바코드를 추가로 포함하는 방법.
- [0525] 실시양태 248. 실시양태 221 내지 247 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분 또는 상기 제1 생물학적 성분을 분석물에 노출시키는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0526] 실시양태 249. 실시양태 248에 있어서, 상기 생물학적 성분이 하나 이상의 미생물을 포함하고, 상기 분석물이 항미생물제, 미생물 성장 촉진 화학물질, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 방법.
- [0527] 실시양태 250. 실시양태 249에 있어서, 상기 항미생물제에 대한 민감성에 대해 상기 하나 이상의 미생물을 스크리닝하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0528] 실시양태 251. 실시양태 248에 있어서, 상기 분석물이 약제를 포함하는 것인 방법.
- [0529] 실시양태 252. 실시양태 251에 있어서, 상기 생물학적 성분에 대한 상기 약제의 효과를 스크리닝하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0530] 실시양태 253. 실시양태 221 내지 248 중 어느 하나에 있어서, 상기 방법이 표적 분자의 생성에 대해 상기 생물학적 성분을 스크리닝하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0531] 실시양태 254. 실시양태 253에 있어서, 상기 표적 분자가 항체, 시토킨, 케모카인, 단백질, 항체 유도체, 항체 단편, 탄수화물, 독소, 또는 압타머 중 적어도 하나를 포함하는 것인 방법.
- [0532] 실시양태 255. 실시양태 221 내지 254 중 어느 하나에 있어서, 상기 생물학적 성분이 상기 중합체 매트릭스에 의해 형성된 구조 내에 배치되도록 상기 생물학적 성분 주위에 상기 중합체 매트릭스를 형성하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0533] 실시양태 256. 실시양태 221 내지 255 중 어느 하나에 있어서, 상기 제1 분석 챔버 또는 상기 제2 분석 챔버에서 국소 파라미터를 분석하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 상기 제1 분석 챔버에서의 상기 국소 파라미터의 수준이 상기 제2 분석 챔버에서의 상기 국소 파라미터의 수준과 상이한 것인 방법.
- [0534] 실시양태 257. 실시양태 256에 있어서, 상기 국소 파라미터가 pH, 산소 농도, 또는 CO₂ 농도를 포함하는 것인 방법.
- [0535] **실시예**
- [0536] 하기 예시적인 실시예는 본원에 기재된 디바이스 및 방법의 실시양태를 대표하며, 어떠한 방식으로든 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0537] **실시예 1: 외부 시퀀싱에 의한 mRNA 3' 유전자 발현 워크플로우**
- [0538] 이 실시예는 본원에 기재된 히드로겔을 포함하는 유체 디바이스를 사용하여 mRNA 3' 유전자 발현 워크플로우를 입증한다. 도 13a-13c는 워크플로우의 다양한 단계를 예시한다. 도 13a는 세포를 로딩하고 세포를 프로세싱하여 mRNA를 추출하는 프로세스를 제시한다. 단계 (1300)은 유체 디바이스에 제공된 세포를 제시한다. 세포

(1302)는 세포 (1302)가 유체 디바이스 (1310)의 채널 (1304)의 표면 (1311) 상의 위치에 함유되거나 또는 고정화되도록 본원에 기재된 바와 같이 포획 요소 또는 트랩 (1303)을 사용하여 트래핑될 수 있다. 트래핑은 표면 (1312) 상에서 수행될 수 있다. 중합체 매트릭스 (1321, 1322)는 세포에 인접하게 생성되어 세포 및 그의 일부 분 및/또는 생성물을 국소화시키기 위한 구획을 형성한다 (1320). 시약은 채널로 및 중합체 매트릭스 구획으로 유동하고, 중합체 매트릭스는 다공성이고, 시약의 전달을 가능하게 한다. 세포로부터 유전 물질을 추출하기 위해 세포를 용해시키기 위한 시약이 제공된다 (단계 (1330)).

[0539] **도 13b**는 본원에 기재된 바와 같이 중합체 매트릭스 내의 세포로부터 추출된 mRNA 분자 (1339)를 제시한다. mRNA (1339)는 다양한 부분을 포함하는 포획 요소를 사용하여 포획된다. 이 비제한적인 예에서, 단계 (1340)에 제시된 포획 요소는 올리고 (1341), 고유의 분자 식별자 (UMI) (1342), 바코드 (BC) (1343), 및 시퀀싱 프라이머 (1344, 1345)를 포함한다. 올리고 (1341)은 mRNA의 폴리-A 꼬리에 결합하기 위해 복수개의 티민 염기 (예를 들어, 30개의 티민 염기)를 포함할 수 있다. UMI (1342)를 사용하여 하류 증폭 단계 동안에 포획된 mRNA의 고유성을 유지할 수 있다. BC (1343)을 사용하여 mRNA를 그가 추출된 세포에 연관시킬 수 있다. 추가로, BC를 사용하여 mRNA 서열의 공급원, 예컨대 세포가 수득된 샘플에 대한 추가의 정보를 연관시킬 수 있다. 시퀀싱 프라이머 (1344, 1345)는 R1 및/또는 P7 프라이머를 포함할 수 있다.

[0540] mRNA 분자를 포획한 후 (단계 (1340)), mRNA를 cDNA로 복제하기 위해 역전사를 수행한 다음, UMI (1342), BC (1343), 및 시퀀싱 프라이머 (1344, 1345)를 cDNA (상보성 DNA) 분자에 통합시켜 (단계 (1350)), 예를 들어 세포 및/또는 그가 추출된 샘플에 대한 정보를 운반하는 바코딩된 cDNA 가닥을 생성할 수 있다. 단계 (1360)에서, 주형 스위치 올리고 (TSO) (1361)은 단계 (1350)에서 역전사 동안에 첨가된 비주형 C 뉴클레오타이드 (1351)에 혼성화한다. 이어서, cDNA를 연장시키고 변성시켜, 단계 (1370)에 제시된 바와 같이 단일 가닥 DNA를 형성한다. 이어서, 라이브러리를 증폭시킨다 (예를 들어, PCR을 통해) (단계 (1375)). 이어서, 단계 (1300 내지 1375)에서 생성된 라이브러리를 용리하고 (단계 (1380)), 유체 디바이스 밖으로 전송하고, (1390)에 제시된 바와 같이 함께 풀링한다. 용리된 cDNA를 단편화 및 어댑터 라이게이션 (예를 들어, 태그 부착을 통해)에 의해 프로세싱하여, 시퀀싱 뿐만 아니라 샘플 인덱싱을 위해 사용되는 시퀀싱 플랫폼과 상호작용하도록 설계된 특이적인 서열을 포함하는 시퀀싱 어댑터에 첨가한다 (단계 (1395)). 단계 (1340, 1350, 1360, 1370, 또는 1375) 후에 중합체 매트릭스는 해체될 수 있다.

[0541] **실시예 2: 내부 시퀀싱에 의한 mRNA 3' 유전자 발현 워크플로우**

[0542] mRNA 유전자 발현 검정은 본원에 기재된 바와 같이 형성된 중합체 매트릭스를 사용함으로써 국소화된 세포로부터 mRNA를 추출하고 포획하기 위해 사용되는 유체 디바이스를 사용하여 수행될 수 있다. **도 14a** 및 **14b**는 유체 디바이스에서 수행되는 시퀀싱을 위한 라이브러리를 제조하는 단계에 대한 예를 예시한다. 세포는 유체 채널에 제공되고, 세포는 트래핑 및/또는 중합체 매트릭스 형성에 의해 국소화되고, mRNA는 실시예 1에서 **도 13a**에 제공된 단계 (1300, 1310, 1320, 1330)과 유사한 세포 용해에 의해 추출된다. 이어서, 세포로부터 추출된 mRNA (1401)은 포획 요소 (1402)를 사용하여 포획된다. 이 비제한적인 예에서, 단계 (1400)에서 도시된 포획 요소 (1402)는 올리고 (1403), 및 시퀀싱 프라이머 (1404, 1405) (예를 들어, R1 또는 P7 프라이머)를 포함한다. 올리고 (1403)은 mRNA의 폴리-A 꼬리 (1401)에 결합하기 위해 복수개의 티민 염기 (1403) (예를 들어, 30개의 티민 염기)를 포함할 수 있다. 이 실시예에서 제시된 바와 같이, 시퀀싱이 외부 시퀀싱 디바이스와는 달리 유체 디바이스에서 수행되기 때문에, UMI 또는 바코드는 필요하지 않다. 공간 정보 (예를 들어, 중합체 매트릭스의 위치 및 포획 부위)는 mRNA를 생성한 세포와 mRNA를 연관시킨다. 이 프로세스에서, 시퀀싱 판독은 동일한 위치를 공유하며, 따라서 mRNA가 추출된 세포와 연관된다. mRNA 분자를 포획한 후 (단계 (1400)), mRNA를 cDNA로 복제하기 위해 역전사를 수행한다 (단계 (1410)). 단계 (1420)에서, 주형 스위치 올리고 (TSO) (1421)은 단계 (1410)에서 역전사 동안에 비주형 C 뉴클레오타이드 (1415)와 혼성화한다. 이어서, 단계 (1430)에 제시된 바와 같이 cDNA를 연장시켜 이중 가닥 DNA를 형성한다.

[0543] **도 14b**는 나머지 프로세스 단계를 예시한다. 이는 단계 (1440)에 제시된 바와 같이 태그 부착 단계 또는 단편화 및 어댑터 라이게이션 단계를 포함한다. 이어서, cDNA의 말단 꼬리는 적절한 표면 프라이머 상에 혼성화한다 (단계 (1450)). 혼성화에 이어서, cDNA 분자를 클러스터화 (표면 증폭)한다 (단계 (1460)). 클러스터화된 cDNA 분자를 선형화하여, 단일 가닥 분자를 생성한다 (단계 (1470)). 이어서, 시퀀싱을 유체 디바이스 내부에서 제자리 수행한다. 선형화된 cDNA 분자를 시퀀싱을 위해 또 다른 디바이스로 보내도록 유체 디바이스의 표면으로 용리하지 않아서, DNA 분자 손실을 감소시키기 때문에, 이 프로세스는 증폭 단계를 필요로 하지 않는다. cDNA 분자와 유체 디바이스의 표면 상에서 세포의 위치의 연관성은 시퀀싱 생성물/판독의 공급원을 추적하기 위한 임의의 바코딩 또는 UMI의 사용을 제거할 수 있다. 이 예에서, 시퀀싱은 짧은 판독 시퀀싱, 나노포어 시퀀

싱, 합성에 의한 시퀀싱, 혼성화에 의한 시퀀싱, 또는 임의의 광학 리드아웃의 수집을 통한 시퀀싱일 수 있다.

[0544] **실시예 3: 전체 게놈 워크플로우**

[0545] **도 18**은 외부 시퀀싱으로 이어지는 전체 게놈 워크플로우를 개략적으로 예시한다. 생물학적 성분 (예를 들어, 세포)은 본원에 기재된 바와 같이 유체 채널로 제공되고, 실시예 1에서 논의된 **도 13a**에 제공된 단계: 1300, 1310, 1320, 및 1330과 유사하게 중합체 매트릭스 구획을 사용하여 생물학적 성분을 포획하고 용해시킴으로써 전체 게놈 물질 (예를 들어, DNA)이 추출된다. DNA는 **도 18**의 단계 (1801)에 제시된 바와 같이 생물학적으로부터 추출될 수 있다. 단계 (1801)에서, 이중 가닥 DNA 라이브러리가 생성될 수 있다. 단계 (1801)은 태그 부착, 및/또는 효소적 단편화 및 어댑터 라이게이션을 포함할 수 있다. 단계 (1801)에서, 생물학적 성분으로부터 추출된 DNA는 예정된 크기의 단편 (1811)로 단편화될 수 있다. 단계 (1801)은 하나 이상의 어댑터 (1803/1804) (예를 들어, 시퀀싱 프라이머 R2)를 DNA 단편의 한 말단 또는 양 말단에 삽입하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 이어서, 하나 이상의 어댑터 서열을 운반하는 변성된 DNA 단편 (1811)은 포획 요소를 사용하여 유체 채널의 표면 (1802) 상에 포획될 수 있다 (단계 (1810)). 포획 요소는 바코딩 영역 (1813), 시퀀싱 프라이머 (1814, 1815) (예를 들어, R1/R2 또는 P5/P7 프라이머), 및 포획 서열 (1812)을 포함할 수 있다. 이어서, 포획된 DNA는 태그 부착되고, 연장되고 (단계 (1820)), (예를 들어, PCR을 통해) 증폭될 수 있다 (단계 (1830)). 포획 요소의 바코드 영역 (1813)은 생물학적 성분의 게놈 물질이 고유하게 태그 부착되고, 이후에 예를 들어 시퀀싱을 사용하여 식별될 수 있음을 보장할 수 있다. 이어서, 단계 (1830)에서 제조된 증폭된 DNA는 단계 (1840)에서 표면으로부터 용리되고, 유체 디바이스 밖으로 전달될 수 있다. 추가의 프라이머 또는 샘플 인덱스를 용리된 분자에 첨가하여 시퀀싱 라이브러리를 제조할 수 있다 (단계 (1850)). 이어서, 용리된 게놈 물질은 본원에 기재된 유체 디바이스와 상이하거나 또는 그와는 별개인 디바이스를 사용하여 시퀀싱될 수 있다. 일부 경우에, 게놈 물질은 본원에 기재된 유체 디바이스에서 및/또는 그를 사용하여 시퀀싱될 수 있고, 게놈 물질 용리 및 바코딩 단계는 제거될 수 있다. 임의의 단계 (1810, 1820, 또는 1830) 후에 히드로겔이 용해될 수 있다.

[0546] **실시예 4: 멀티오믹스 워크플로우**

[0547] **도 19**는 생물학적 성분을 포함하는 샘플의 멀티오믹스 분석을 위한 워크플로우를 예시한다. 일부 경우에, 생물학적 성분은 세포를 포함할 수 있다. 세포는 동물 세포 (예를 들어, 인간 세포), 식물 세포, 진균 세포, 박테리아 세포, 또는 단백질을 생성할 수 있는 임의의 다른 유형의 세포일 수 있다. 단계 (1901)에서, 생물학적 성분이 수집되어, 유체 디바이스에 도입되거나 또는 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 포획 단계 (1902)는 생물학적 성분을 유체 디바이스 내에 배치된 채널의 표면에 포획하고/거나 커플링시키기 위해 본원에 기재된 바와 같이 포획 요소를 사용할 수 있다. 포획 요소는 본원에 기재된 바와 같이 관능기, 피브로넥틴, RGD 펩티드, 항체, 또는 다른 분자를 포함할 수 있다. 포획 요소는 생물학적 성분 또는 의심되는 생물학적 성분을 포획하거나 또는 커플링시킬 수 있다. 캡슐화 단계 (1903)에서, 중합체 매트릭스는 생물학적 성분에 인접하게 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분은 중합체 매트릭스 (예를 들어, 히드로겔) 또는 그의 일부에 의해 완전히 캡슐화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 생물학적 성분은 히드로겔 또는 그의 일부의 패턴, 및 유체 디바이스 또는 채널의 하나 이상의 표면에 의해 캡슐화된다. 중합체 매트릭스 (예를 들어, 히드로겔)는 다공성일 수 있고, 시약의 전달을 가능하게 한다.

[0548] 시약은 세포 인큐베이션 용액을 포함할 수 있다. 시약은 채널에 및 중합체 매트릭스 구획에 제공될 수 있다. 세포 인큐베이션 시약은 생물학적 성분이 성장하고/거나, 분비체를 생성하고 분비하는 것을 촉진시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 생물학적 성분으로부터 생성되고 분비된 항체를 포함하는 분비체는 중합체 매트릭스 내에 국소화될 수 있다 (단계 (1904)). 단계 (1905)에서, 생물학적 성분에 의해 생성되고/거나 그로부터 분비된 단백질은 포획되고 태그 부착될 수 있다. 단백질을 태그 부착하기 위해 분자 바코드 (예를 들어, 형광 표지된 항체)가 사용될 수 있다. 단계 (1906)에서, 생물학적 성분이 용해되어, 예를 들어 용해 완충제를 중합체 매트릭스 구획으로 도입함으로써 생물학적 성분 내로부터 유전 물질 (예를 들어, mRNA)을 방출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체 매트릭스의 평균 공극 크기는 중합체 매트릭스 구획으로 시약의 유동을 허용할 수 있거나, 또는 허용하도록 유도될 수 있다. 단계 (1907)에서, 생물학적 성분으로부터 방출된 유전 물질은 채널의 표면 상의 포획 작용제에 의해 포획될 수 있다. 이어서, 추가의 화학적 프로세싱이 가능하도록 히드로겔을 분해할 수 있다 (단계 (1908)). 예를 들어, 포획된 핵산은 리보핵산 (예를 들어, mRNA)을 포함할 수 있다. 역전사는 상보성 DNA (cDNA)를 생성하기 위해 수행될 수 있고, cDNA는 단계 (1909)에서 연장될 수 있다. 단계 (1910)에서, 주형 스위칭은 추가의 프라이머를 cDNA 분자에 부가하기 위해 수행될 수 있다. 주형 스위칭은 추가의 변성 및 연장 이전에 발생할 수 있다 (단계 (1911)). 생성된 핵산 가닥은 태그 부착될 수 있다 (단계 (1912)). 단백질

태그 및 cDNA 분자는 증폭된 다음 (단계 (1913 및 1914)), 순차적으로 또는 병렬로 (예를 들어, 동시에) 채널의 표면으로부터 용리될 수 있다. 이어서, 게놈 및 단백질을 풀링하고 (단계 (1915)), 추가로 프로세싱할 수 있다. 추가의 프로세싱은 핵산 증폭, 더 많은 프라이머의 첨가, 유전자 시퀀싱, 및/또는 단백질 분석 프로세스를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 라이브러리를 시퀀싱하기 전에, 시퀀싱 프라이머 (예를 들어, P5/P7 프라이머) 및 샘플 인덱스를 포함하는 추가의 프라이머를 본원에 기재된 방법에 의해 생성된 핵산의 라이브러리에 첨가할 수 있다.

[0549] 실시예 5: 별개의 포획 방식을 사용하는 단일 세포 검출

[0550] Jurkat 세포 (불멸화된 인간 T 림프구 세포주)를 먼저 형광 영상화를 위해 칼세인 AM으로 염색할 수 있다. 히드로겔 단량체, 가교제 및 광개시제를 함유하는 히드로겔 전구체 믹스와 세포를 혼합할 수 있다. 설계된 세포 밀도 (예를 들어 ~30개 세포/u1)가 수득될 때까지, 단일-세포 현탁액 및 히드로겔 전구체 믹스의 비가 적정될 수 있다. 단일-세포 히드로겔 전구체 믹스를 마이크로유체 채널에 로딩한 후, 세포는 마이크로유체 채널의 하단 표면에 가라앉을 것이다. 이어서, 현미경을 사용하여 세포를 영상화할 수 있다. 영상에서 모든 세포의 위치를 식별하기 위해 영상을 프로세싱할 수 있다. 각각의 세포가 대략 180 um 외경 및 30 um 벽 너비의 원형 고리 내부에 캡슐화되도록 가상 마스크를 생성할 수 있다. 이어서, DMD 프로젝터 및 10x 배율 현미경 대물렌즈를 사용하여 가상 마스크를 투사할 수 있다. 가상 마스크에 상응하는 UV 광 패턴은 6초 동안 투사될 수 있고, 도 25a에 제시된 히드로겔 구조를 생성할 수 있다. 히드로겔을 패턴화한 후, 과량의 단량체 및 광개시제를 세포-상용성 완충제로 세척할 수 있다.

[0551] 실시예 6: 연속 포획 방식을 사용하는 단일 세포 검출

[0552] 히드로겔 단량체, 가교제 및 광개시제를 함유하는 히드로겔 전구체 믹스와 Jurkat 세포를 혼합한다. 설계된 세포 밀도 (예를 들어 ~30개 세포/u1)가 수득될 때까지, 단일-세포 현탁액 및 히드로겔 전구체 믹스의 비가 적정된다. 단일-세포 히드로겔 전구체 믹스를 마이크로유체 채널에 로딩한 후, 세포는 마이크로유체 채널의 하단 표면에 가라앉을 것이다. 명시야 영상화를 사용하여 세포를 식별한 후, 세포의 중심을 식별하고, 명시된 거리 임계치보다 가까운 2개의 인접한 세포를 분리하는 단일 벽을 가진 비원형 형상의 히드로겔 매트릭스 구조 (예를 들어, 특정한 셀케이지™ 구조)를 생성하는 보로노이 알고리즘을 사용하여 가상 마스크를 생성한다. 도 25b는 4x 현미경 대물렌즈를 사용하는 명시야 영상화를 사용하여 식별된 세포, 세포의 위치를 기반으로 하여 계산된 생성된 보로노이 마스크, 및 보로노이 마스크를 사용하여 생성된 세포를 둘러싸는 히드로겔 구조를 제시한다.

[0553] 실시예 7: 단일 세포 검출 및 유지

[0554] 도 26a는 형광 칼세인 AM 염색된 세포 및 비-형광 세포의 혼합물에서의 형광 세포의 선택적인 유지를 예시한다. 포유동물 세포의 혼합물은 칼세인 AM 염색된 및 비염색된 세포를 포함할 수 있고, 세포 응집을 피하기 위해 세포-상용성 완충제에서 부드럽게 교반될 수 있다. 세포-상용성 완충제 조건 하에 단량체, 절단가능한 가교제 및 광개시제를 함유하는 히드로겔 전구체 믹스에 단일-세포 현탁액을 첨가할 수 있다. 설계된 세포 밀도 (예를 들어 ~30개 세포/u1)가 될 때까지, 단일-세포 현탁액 및 히드로겔 전구체 믹스의 비가 적정된다. 단일-세포 히드로겔 전구체 믹스를 마이크로유체 채널에 로딩한 후, 세포가 하단 표면에 가라앉는다. 명시야 및 형광 방식을 사용하여 세포를 영상화할 수 있고, 영상 프로세싱을 사용하여 그들의 위치를 식별한다. 형광 세포만을 캡슐화하도록 가상 마스크를 생성할 수 있다. 명시된 패턴을 갖는 UV 광을 채널에 적용하여 광로 내에서 히드로겔을 가교시킬 수 있다. 도 26a에 제시된 바와 같이, 고리-형상의 히드로겔이 형광 세포 주위에 형성될 수 있다. 히드로겔을 패턴화한 후, 과량의 단량체, 광개시제 및 포획되지 않은 세포 (비-형광)를 세포-상용성 완충제로 세척할 수 있다. 형광 단일 세포만이 유지되고, 세포는 다양한 검정 및 세포 mRNA/DNA/단백질 함량 분석을 위해 준비될 것이다.

[0555] 도 26b는 관심 세포의 선택적인 유지 및 원치않는 세포의 제거를 예시한다. 다양한 세포 검정의 성능에 따라, 이전에 형성된 절단가능한 히드로겔 매트릭스 주위에 절단 불가능한 겔을 사용하여 동심원 고리 히드로겔 구조를 제조함으로써 캡슐화의 제1 라운드 후에 관심 세포가 유지될 수 있다. 단량체, 절단 불가능한 가교제 및 광개시제를 함유하는 절단 불가능한 히드로겔 전구체 믹스를 히드로겔 매트릭스를 함유하는 마이크로유체 채널에 로딩할 수 있다. UV 광의 특정한 패턴을 적용하여 선택된 히드로겔 매트릭스 상에 절단 불가능한 히드로겔 고리를 형성할 수 있다. 절단 불가능한 히드로겔 전구체 믹스를 세척한 후에, 히드로겔 절단 시약을 마이크로유체 채널에 로딩할 수 있다. 이는 히드로겔 매트릭스를 용융시킬 것이다. 선택되지 않은 세포는 구획화되지 않을 것이고, 대신에 세척될 것이다. 이로써 관심 세포에 대한 세포 유지가 일어날 것이다.

[0556] **실시예 8: 단일-세포 전사체 워크플로우 (Jurkat 세포)**

[0557] 응집을 피하기 위해 Jurkat 세포 (불멸화된 인간 T 림프구 세포주)를 세포-상용성 완충제에서 부드럽게 교반할 수 있다. 이어서, 세포-상용성 완충제 조건 하에 단량체, 절단가능한 가교제 및 광개시제를 함유하는 히드로겔 전구체 믹스에 단일-세포 현탁액을 첨가할 수 있다. 설계된 세포 밀도가 수득될 때까지, 단일-세포 현탁액 및 히드로겔 전구체 믹스의 비가 적정될 수 있다. 단일-세포 히드로겔 전구체 믹스를 마이크로유체 채널에 로딩한 후, 세포는 하단 표면에 가라앉는다. UV 광의 특정한 패턴을 채널에 적용하여 광로 내에서 히드로겔을 가교시킬 수 있다. 도 27a에 제시된 바와 같이, 고리-형상의 히드로겔 매트릭스가 각각의 단일 세포 주위에 형성될 수 있다. 이어서, 히드로겔을 패턴화한 후, 과량의 단량체 및 광개시제를 세포-상용성 완충제로 세척할 수 있다.

[0558] 유동 셀의 상단 및/또는 하단 표면을 폴리-T mRNA 포획 올리고 및 표면 증폭 프라이머로 구성된 올리고 대역으로 코팅할 수 있다. 200mM 트리스 pH7.5, 20mM EDTA, 2% 사르코일, 6% 피콜(Ficoll)로 구성된 세포 용해 완충제를 채널에 도입할 수 있고, 용해 후, mRNA 폴리-A 꼬리 혼성화를 통해 상단 및 하단 표면 둘 다에서 세포로부터 방출된 mRNA 분자를 폴리-T 포획 올리고에 의해 포획할 수 있다. 히드로겔 매트릭스의 히드로겔은 히드로겔 매트릭스 외부로 mRNA가 누출되는 것을 방지하는 공극 크기를 갖도록 설계되어, 모든 mRNA 분자가 폴리-T 포획 올리고에 의해 완전히 포획될 때까지 히드로겔 매트릭스 내부에 머문다. 이어서, 히드로겔 절단 시약을 채널에 로딩하여, 표면에 혼성화된 모든 mRNA 분자를 방해하지 않으면서 히드로겔을 용해시킨다. 포획된 mRNA를 DNA 라이브러리으로 전환한다. 역전사 시약 (1x RT 완충제 중 맥시마(Maxima) H+ 역전사 효소로 구성됨), 주형 스위치 올리고, SUPERase-In RNase 억제제, 및 dNTP를 유동 셀에 로딩하여, 표면 상에 앵커링된 폴리-T 포획 올리고에 의해 포획된 mRNA 분자로부터 상보성 cDNA를 합성할 수 있다. 이어서, 제2 가닥 cDNA를 합성한 후, Tn5 트랜스포사제 효소와의 태그 부착 반응을 통해, cDNA를 단편화하고, 제2 가닥 cDNA 분자의 5'-말단에 증폭 프라이머를 도입한다. 제1 가닥 합성 cDNA에 상응하는 앵커링된 cDNA 단편만이 유지될 것이다. 이 단계에서, 표면 상에 포획된 모든 mRNA 분자가 cDNA 라이브러리으로 전환될 것이다. 그 후에, cDNA 라이브러리 분자에 근접한 표면 상에 존재하는 표면 증폭 프라이머를 사용하여 브릿지 증폭을 수행한다. 이어서, 표면 상의 각각의 cDNA 분자의 생성된 클러스터를 합성에 의한 시퀀싱 방법을 사용하여 시퀀싱하여, 구획 내에서 단일 세포 mRNA 분자의 서열을 디코딩한다.

[0559] 도 27a는 각각의 히드로겔 매트릭스 내부에 단일 세포를 갖는 유체 채널 내부의 히드로겔 매트릭스를 제시한다. 도 27b는 Jurkat 세포로부터의 mRNA 분자에 대해 정렬된 서열을 갖는 DNA 클러스터의 위치를 제시하는 공간 플롯이다. 플롯에서 고밀도의 맵핑된 DNA 클러스터를 갖는 영역은 히드로겔 매트릭스의 위치로 정렬되고, 이러한 각각의 영역 내에서 mRNA 리드아웃은 단일 세포로부터 방출된 mRNA에 상응한다. STAR 정렬기를 사용하여 시퀀싱으로부터의 fastq 파일을 hg38 게놈에 맵핑할 수 있고, 타일 내에서 각각의 정렬된 클러스터의 x,y 위치를 플롯하여 공간 플롯을 생성한다. 그 안에 존재하는 식별 세포에 상응하는 고유의 바코드가 각각의 히드로겔 매트릭스 내의 모든 DNA 클러스터에 배정된다. 도 27c 및 27d의 좌측 패널은 더 고배율 영상을 사용하여 각각의 내부에 세포를 갖는 2개의 강조된 히드로겔 매트릭스를 제시한다. 도 27c 및 27d의 우측 패널은 인간 mRNA에 맵핑된 DNA 서열의 상응하는 공간 플롯을 제시한다.

[0560] **실시예 9: 단일 세포 mRNA (Jurkat 및 마우스) 시퀀싱 및 분석**

[0561] 일부 실시양태에 따라, 도 28a에서 데이터세트는 세포 배양물로부터 새로 수득된 인간 및 마우스 세포의 혼합물을 사용하는 단일 세포 mRNA 시퀀싱에 상응한다. 세포를 1xPBS-0.04%BSA-1%SUPERase-In으로 세척할 수 있다. 각각의 세포 집단에 대해 유사한 세포 카운트를 갖고, 히드로겔 매트릭스당 단일 세포를 갖도록 1xPBS-0.04%BSA-1%SUPERase-In을 사용하여 세포의 농도를 조정할 수 있다. 인간 및 마우스 세포의 동등한 혼합물을 히드로겔 전구체 믹스에 첨가하고, 캡슐화하여, 히드로겔 매트릭스당 1개의 세포를 달성한다. 이어서, 200mM 트리스 pH7.5, 20mM EDTA, 2% 사르코일, 및 6% 피콜로 구성된 세포 용해 완충제를 사용하여 세포를 용해시킬 수 있다. 후속적으로, cDNA 분자의 cDNA 합성 및 태그 부착 후에, 생성된 DNA 라이브러리를 브릿지 증폭을 사용하여 증폭시킬 수 있고, DNA 라이브러리를 시퀀싱할 수 있다.

[0562] 시퀀싱 데이터로부터의 fastq 파일을 조합된 인간 및 마우스 게놈에 대해 맵핑하고, STAR 정렬기를 사용하여 정렬시킬 수 있다. 인간 또는 마우스 게놈에 대해 고유하게 맵핑된 판독을 추출할 수 있고, 타일 내에서 맵핑된 판독의 위치를 플롯하여 판독 위치의 공간 플롯을 수득할 수 있다. 히드로겔 매트릭스에 상응하는 맵핑된 영역의 고밀도 영역에 바코드가 배정된다. 각각의 히드로겔 매트릭스 내의 마우스 및 인간 게놈에 고유하게 맵핑된 판독의 수를 계산하여, 도 28a에 제시된 산점도에 플롯한다. 산점도에서 각각의 점은 히드로겔 매트릭스 바코

드에 상응하고, 인간 또는 마우스 게놈에 고유하게 맵핑된 판독의 수를 제시한다. 대부분의 판독은 주로 인간 또는 마우스 게놈으로부터의 것이며, 이는 각각의 히드로겔 매트릭스 내의 단일 세포 포획을 나타낸다. 도 28b 는 인간 및 마우스 mRNA에 맵핑된 DNA 서열의 상응하는 공간 플롯을 제시한다.

[0563] 실시예 10: 단일 세포 표면 단백질 워크플로우

[0564] 새로 수득될 수 있거나 또는 이전에 고정되었을 수 있는 냉동된 PBMC (말초 혈액 단핵 세포) 세포를 37℃의 수조에서 부드럽게 해동시킬 수 있다. 세포를 RPMI 배지에서 추가로 희석하여, 디메틸 술폰족스드 또는 임의의 다른 용매를 세척할 수 있다. 이어서, PBMC를 세척하고, 적절한 완충제에서 재현탁시킬 수 있다. PBMC를 먼저 차단 용액에서 인큐베이션하여 비특이적인 결합을 제거할 수 있고, 이어서 세포를 튜브에서 적절한 항체 패널로 표지할 수 있다 (도 29a에 제시된 바와 같이, 각각의 항체는 바코드 및 폴리A 테일을 갖는 올리고 서열에 의해 플랭킹됨). 표지화 단계 후, 세포를 잘 세척하여 과량의 항체를 제거하고, 여과하여 응집을 제거할 수 있다. 세포 농도는 케이지 어레이에 대해 조정되고, 따라서 케이지당 1개의 세포가 있다. 세포-상용성 완충제 조건 하에 단량체, 절단가능한 가교제 및 광개시제를 함유하는 히드로겔 전구체 믹스에 표지된 세포를 첨가할 수 있다. 세포를 히드로겔 전구체 믹스와 함께 유동 셀에 로딩하고 캡슐화하여, 히드로겔 매트릭스당 1개의 세포를 달성할 수 있다. 세포를 용해 완충제에 의해 용해시키고, 표지된 세포 표면 단백질을 히드로겔 매트릭스에서 방출한다.

[0565] 히드로겔 매트릭스의 상단 및 하단 표면은 항체-세포 표면 단백질 복합체의 폴리A 테일을 포획하는 폴리-T mRNA 포획 올리고의 조밀한 대역을 가질 수 있다. 히드로겔 매트릭스의 히드로겔은 히드로겔 매트릭스 외부로 항체-표지된 세포 단백질의 누출을 방지하는 공극 크기를 갖도록 설계될 수 있어서, 표지된 모든 세포 표면 단백질이 표면에 의해 완전히 포획될 때까지 히드로겔 매트릭스 내부에 머문다. 이어서, 히드로겔 절단 시약을 채널에 로딩하여, 상단 및 하단 표면으로부터 표지되고 포획된 단백질 분자를 방해하지 않으면서 히드로겔을 용해시킬 수 있다. 이어서, 포획된 올리고 서열을 DNA 폴리머라제 및 dNTP로 구성된 연장 믹스를 사용하여 표면 상에서 복제할 수 있다. 복제 후, 원래의 분자를 0.1N NaOH로 세척하여 표면 결합된 단일 가닥 분자를 유지할 수 있다. 복제된 분자를 둘러싸는 표면 증폭 프라이머를 사용하는 브릿지 증폭 후, 각각의 포획된 올리고의 클러스터가 형성될 수 있고, 표면은 세포 표면 단백질의 함량을 디코딩하기 위해 시퀀싱할 준비가 된다.

[0566] 도 29b는 히드로겔 히드로겔 매트릭스 내부의 세포를 용해시킨 후에 포획된 항체 바코드 올리고를 시퀀싱한 후에 검출된 다양한 표면 단백질의 상대적인 발현을 제시한다. 세포 표면 상에서 이들 항체의 상대적인 발현을 기반으로 하여 세포를 다양한 세포 유형 (CD8+T 세포, 단핵구, CD4+T 세포, NK 세포, DC 세포, 및 B 세포)으로 분류한다.

[0567] 도 29c는 세포 용해 후에 각각의 히드로겔 매트릭스 내부에 다양한 항체의 풍부함을 예시하는, 바코드 서열의 신원에 의해 색상 코딩된 세포 케이지 내부의 대표적인 세포 및 바코드 서열의 공간 플롯을 제시한다.

[0568] 실시예 11: CHO 세포 분비 및 mRNA 워크플로우

[0569] 히드로겔 매트릭스는 각각의 단일 세포에 대한 밀폐된 정적 환경을 제공하기 때문에 단일-세포 분비 단백질 검출을 위해 사용될 수 있다. 각각의 단일 CHO DP-12 세포로부터 생성되고 분비된 IgG 분자를 분석하기 위해, 검출 비드 (IgG 결합을 위해 비오틴화 항체를 운반하는 3um-직경 스트렙타비딘 비드) 및 세포 포획 비드 (피브로넥틴 분자를 운반하는 3um-직경 스트렙타비딘 비드)를 먼저 증폭 및 폴리-T mRNA 포획 올리고에 의해 마이크로유체 디바이스의 표면 상에 고정화시킬 수 있다. 이어서, CHO DP-12 세포를 마이크로유체 디바이스에 로딩하고, 피브로넥틴 코팅된 비드에 의해 고정화시킬 수 있다. 이어서, CHO DP-12 세포에 대해 특이적인 세포 배양 배지를 마이크로유체 디바이스에 로딩한 다음, 37℃에서 약 2-4시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 각각의 CHO DP-12 세포는 IgG 분자를 분비할 것이며, 이는 세포에 인접한 3-um 스트렙타비딘 비드 상의 IgG 항체에 의해 수집될 수 있다. 인큐베이션 후, 형광 염료를 갖는 IgG에 대한 이차 검출 항체를 마이크로유체 채널에 로딩할 수 있다. 도 30a에 제시된 바와 같이 CHO DP-12 세포로부터 분비된 IgG 분자를 포획한 3-um 스트렙타비딘 비드는 형광 방출 영상에서 빛날 것이다. 이어서, 형광 신호를 사용하여 각각의 단일 CHO DP-12 세포에 대한 IgG 분비 수준을 결정할 수 있다.

[0570] IgG 검출 프로세스 후에, 단일 CHO-세포 mRNA를 동일한 히드로겔 매트릭스에서 직접적으로 시퀀싱할 수 있다. 세포 용해 완충제를 채널에 도입할 수 있다. 세포를 용해시킨 후, 세포로부터 방출된 mRNA 분자는 mRNA 폴리-A 꼬리 혼성화를 통해 상단 및 하단 표면 둘 다에서 폴리-T 포획 올리고에 의해 포획될 수 있다. 히드로겔 매트릭스의 히드로겔은 히드로겔 매트릭스의 외부로 mRNA의 누출을 방지하는 공극 크기를 갖도록 설계될 수 있어서,

모든 mRNA 분자는 상단 및 하단 표면 상에서 폴리-T 포획 올리고에 의해 완전히 포획될 때까지 히드로겔 매트릭스 내부에 머문다. 이어서, 히드로겔 절단 시약을 채널에 로딩하여, 표면에 혼성화된 모든 mRNA 분자를 방해하지 않으면서 히드로겔을 용해시킬 수 있다. 포획된 mRNA는 DNA 라이브러리로 전환될 수 있다. 1x 완충제 중 맥시마 H+ 역전사 효소로 구성된 역전사 시약을 유동 셀에 로딩하여, 표면 상에 앵커링된 폴리-T 포획 올리고에 의해 포획된 mRNA 분자로부터 상보성 cDNA를 합성할 수 있다. 이어서, 제2 가닥 cDNA를 합성할 수 있다. 다음으로, Tn-5 태그 부착은 cDNA를 단편화하고, 증폭 프라이머를 제1 가닥 cDNA 분자의 3'-말단에 도입할 수 있다. (원래의 mRNA 분자의 3' 말단에 가까운) 앵커링된 cDNA 단편만이 유지될 것이다. 이 단계에서, 표면 상에 포획된 모든 mRNA 분자는 cDNA 라이브러리로 전환될 것이다. 그 후에, cDNA 라이브러리 분자에 근접한 표면 상에 존재하는 표면 증폭 프라이머를 사용하여 브릿지 증폭을 수행할 수 있다. 이어서, 표면 상의 각각의 cDNA 분자의 생성된 클러스터를 합성에 의한 시퀀싱 방법을 사용하여 시퀀싱하여, 구획 내에서 단일 세포 mRNA 분자의 서열을 디코딩할 수 있다.

[0571] **실시예 12: IL-2 분비 및 mRNA 워크플로우**

[0572] 세포 배양물로부터 수득된 IL2-분비 세포를 카운트한 다음, 세포 배양 배지에서 1mL당 1-2M 세포로 농도를 조절할 수 있다. 바이오레전드(BioLegend)로부터 1mL당 2uL의 세포 활성화 각테일 (브레펠딘 A 없음)을 세포 배양물에 첨가할 수 있고, 세포 배양 플라스크를 37°C 인큐베이터에서 3-4시간 동안 두어, IL-2를 분비하도록 세포를 자극할 수 있다. 이어서, 자극된 세포를 1xPBS-0.04%BSA로 세척할 수 있고, 히드로겔 전구체 믹스와 혼합하여 히드로겔 매트릭스를 형성할 수 있다. 세포 캡슐화 후에, 세포를 세척하고, 세포 활성화 각테일 (1mL의 세포 배양 배지 중 2uL의 각테일)을 갖는 세포 배양 배지에서 추가로 인큐베이션할 수 있다.

[0573] IL-2 비드-기반 ELISA 키트는 바이오레전드 인크와 같은 제공자로부터 수득될 수 있다. IL-2 포획 항체를 함유하는 비드를 PH 6.1 MES 완충제 중에서 마이크로유체 채널에 로딩하여, 표면 정전하를 통해 비드를 고정화시킬 수 있다. 이어서, 마이크로유체 채널을 1x PBS 완충제로 세척할 수 있다. 이어서, 1X PBS 용액 중 APTES (0.25%)를 마이크로유체 채널에 로딩하여, 다음 세포 고정화를 위해 양으로 하전된 표면을 생성할 수 있다. 이어서, Jurkat E6.1 세포에 대한 IL-2 자극 화학물질을 함유하는 특이적인 세포 배양 배지에서 자극된 Jurkat E6.1 세포를 마이크로유체 디바이스에 로딩한 후, 37°C에서 4시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 히드로겔 매트릭스 내부의 각각의 Jurkat E6.1 세포는 IL-2 분자를 분비하기 시작할 것이며, 이는 세포에 인접한 바이오레전드 ELISA 비드 상의 IL-2 포획 항체에 의해 수집될 것이다. 인큐베이션 후에, 비오틴으로 표지된 IL-2에 대한 이차 검출 항체를 마이크로유체 채널에 로딩할 수 있다. Jurkat 세포로부터 분비된 IL-2 분자를 포획한 ELISA 비드는 스트렙타비딘 형광 염료의 인큐베이션 후에 형광 방출 영상에서 빛을 낼 것이다. 형광 신호를 사용하여 각각의 단일 세포에 대한 IL-2 분비 수준을 결정할 수 있다.

[0574] IL-2 검출 프로세스 후에, 단일 Jurkat-세포 mRNA를 동일한 마이크로유체 채널에서 직접적으로 시퀀싱할 수 있다. 세포-상용성 완충제 조건 하에 단량체, 절단가능한 가교제 및 광개시제를 함유하는 히드로겔 전구체 믹스를 마이크로유체 채널에 로딩할 수 있다. UV 광의 특정한 패턴을 채널에 적용하여, 광로 내에서 히드로겔을 가교시킬 수 있다. 고리-형상의 히드로겔이 각각의 단일 세포 주위에 형성될 수 있다. 히드로겔은 히드로겔 매트릭스로서 기능한다. 세포 용해 완충제를 채널에 도입할 수 있고, 용해 후, mRNA 폴리-A 꼬리 혼성화를 통해 상단 및 하단 표면 둘 다에서 세포로부터 방출된 mRNA 분자를 폴리-T 포획 올리고에 의해 포획할 수 있다. 히드로겔 매트릭스의 히드로겔은 히드로겔 매트릭스 외부로 mRNA의 누출을 방지하는 공극 크기를 갖도록 설계될 수 있어서, 모든 mRNA 분자는 표면에 의해 완전히 포획될 때까지 히드로겔 매트릭스 내에서 유지된다. 이어서, 히드로겔 절단 시약을 채널에 로딩하여, 표면에 혼성화된 모든 mRNA 분자를 방해하지 않으면서 히드로겔을 용해시킬 수 있다.

[0575] 포획된 mRNA를 DNA 라이브러리로 전환시킨다. 1x 완충제 중 맥시마 H+ 역전사 효소로 구성된 역전사 시약을 유동 셀에 로딩하여, 표면 상에 앵커링된 폴리-T 포획 올리고에 의해 포획된 mRNA 분자로부터 상보성 cDNA를 합성할 수 있다. 이어서, 제2 가닥 cDNA를 합성할 수 있다. 다음으로, Tn-5 태그 부착은 cDNA를 단편화하고, 제1 가닥 cDNA 분자의 3'-말단에 증폭 프라이머를 도입할 수 있다. (원래의 mRNA 분자의 3' 말단에 가까운) 앵커링된 cDNA 단편만이 유지될 것이다. 이 단계에서, 표면 상에 포획된 모든 mRNA 분자가 cDNA 라이브러리로 전환될 것이다. 그 후에, cDNA 라이브러리 분자에 근접한 표면 상에 존재하는 표면 증폭 프라이머를 사용하여 브릿지 증폭을 수행할 수 있다. 이어서, 표면 상의 각각의 cDNA 분자의 생성된 클러스터를 합성에 의한 시퀀싱 방법을 사용하여 시퀀싱하여, 구획 내에서 단일 세포 mRNA 분자의 서열을 디코딩할 수 있다.

[0576] 도 31b는 비-자극된 & 자극된 Jurkat 세포의 유전자 발현 분석을 제시한다. 자극 시, 몇몇 주요 마커 유전자,

예컨대 CD69, GZMB, NFKB1A, DUSP2는 상향조절되고, 몇몇 유전자, 예컨대 BCL11B, NOTCH3, MYO7B는 하향조절된다. 자극된 세포의 분획은 IL2를 분비한다. 도 31c는 ELISA를 기반으로 하는 분비된 단백질 정량화를 사용하여 IL-2 분비 세포에 상응하는 히드로겔 매트릭스 뿐만 아니라, IL2에 맵핑된 mRNA 리드아웃에 의한 히드로겔 매트릭스를 제시한다.

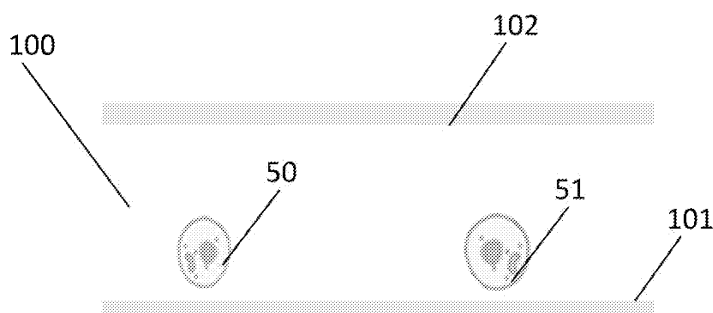
[0577] 실시예 13: 텍스트란 챔버에서 CHO 세포 배양

[0578] 세포-상용성 히드로겔 벽 물질이 적용되고, 세포 부착을 위한 적절한 하단 표면이 있는 경우, 히드로겔 매트릭스가 세포 배양을 위해 사용될 수 있다. 히드로겔 매트릭스에서 CHO 세포를 배양하기 위해, 마이크로유체 채널 구축을 위해 폴리-L-리신 기질을 사용할 수 있다 (폴리-L-리신은 CHO 세포 배양을 위해 널리 사용되는 양으로 하전된 층임). 세포-상용성 완충제 조건 하에 단량체 (텍스트란), 절단가능한 가교제 및 광개시제를 함유하는 히드로겔 전구체 믹스에서 마이크로유체 채널에 CHO 세포를 로딩하였다. 히드로겔 매트릭스를 UV 광으로 패턴화한 후, CHO 세포 배양 배지를 마이크로유체 채널에 로딩할 수 있다. 이어서, 히드로겔 매트릭스 디바이스를 37°C에서 인큐베이션할 수 있다. 도 32는 0시간, 18시간, 42시간, 및 46시간째에 CHO 세포 배양물의 영상 제시한다. 새로운 세포 배양 배지를 24시간마다 다시 로딩하였다.

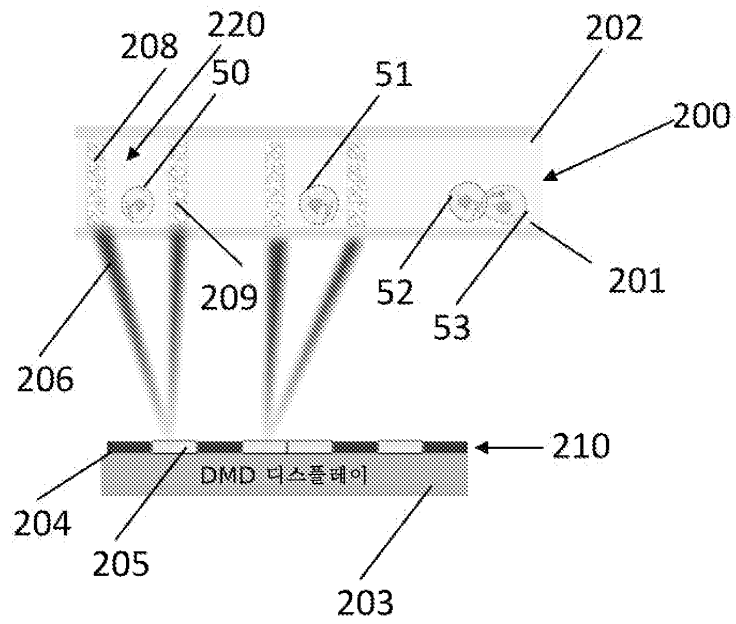
[0579] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태가 단지 예시를 위해 제공된다는 것이 관련 기술분야의 기술자에게 명백할 것이다. 본 발명이 명세서 내에 제공된 구체적인 예로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명이 상기 언급된 명세서와 관련하여 기재되었지만, 본원의 실시양태의 설명 및 예시는 제한적인 것으로 해석되는 것으로 의도되지 않는다. 이제 관련 기술분야의 기술자에게 본 발명을 벗어나지 않으면서 수많은 변동, 변화 및 치환이 발생할 것이다. 추가로, 본 발명의 모든 측면이 다양한 조건 및 변수에 따라 좌우되는 본원에 제시된 구체적인 묘사, 구성 또는 상대적인 비율로 제한되지 않음을 이해해야 한다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명의 실시에서 이용될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 본 발명이 이러한 임의의 대안, 변형, 변동 또는 등가물을 또한 포함하는 것으로 고려된다. 하기 청구범위가 본 발명의 범주를 정의하고, 따라서 이들 청구범위의 범주 내에 있는 방법 및 구조, 및 그들의 등가물이 포함되는 것으로 의도된다.

도면

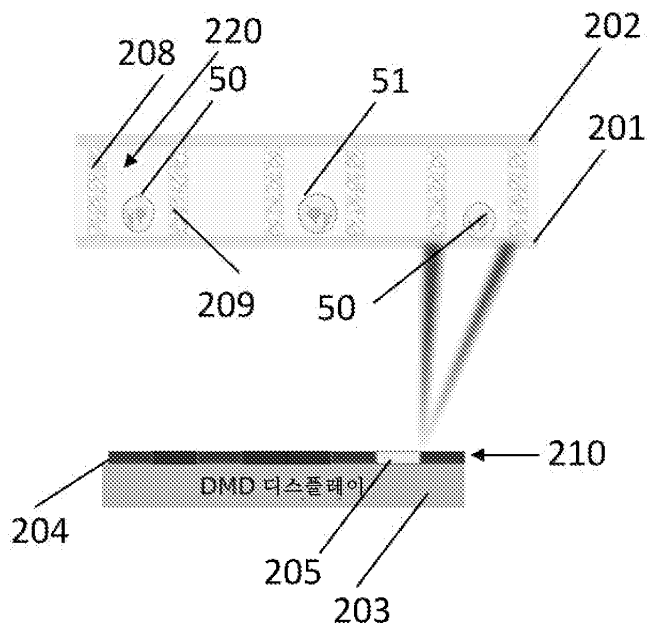
도면1



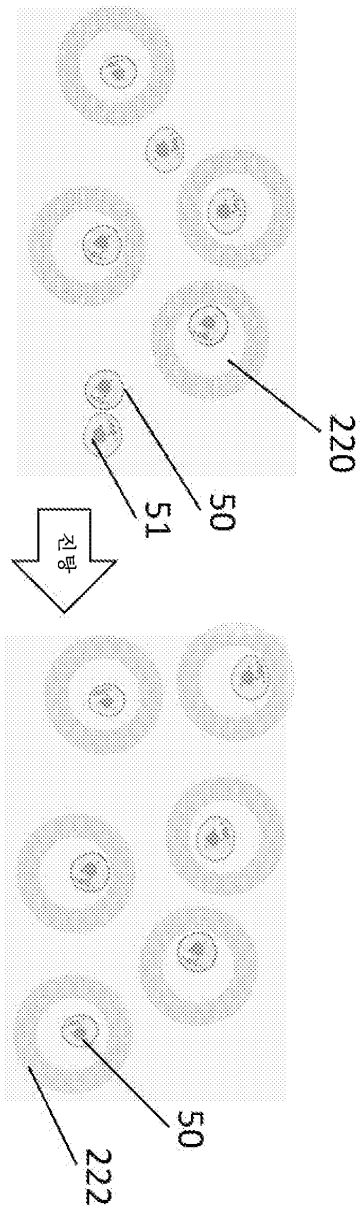
도면2a



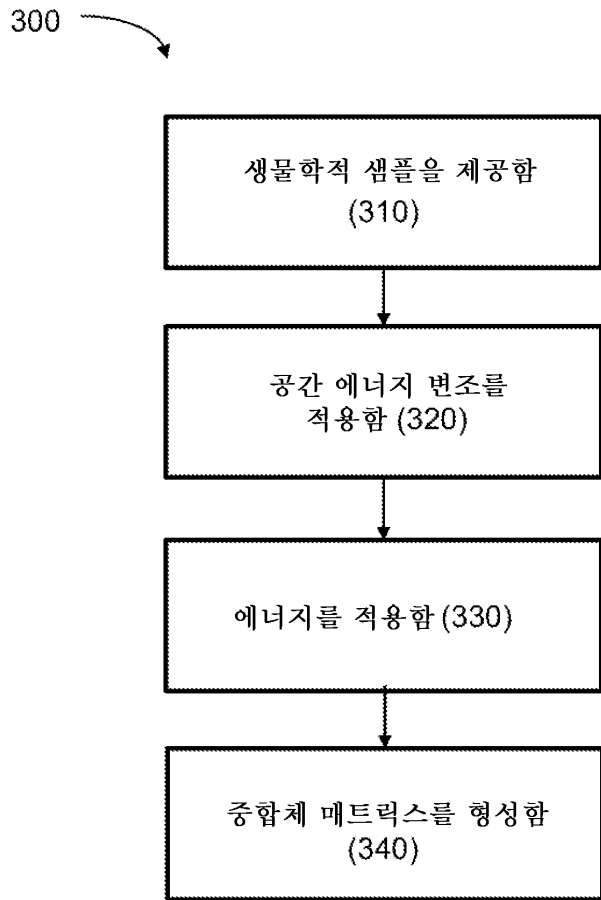
도면2b



도면2c



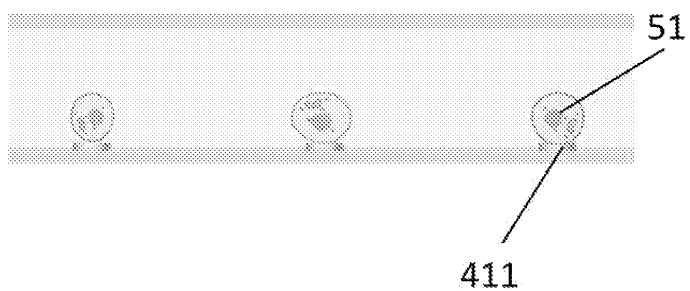
도면3



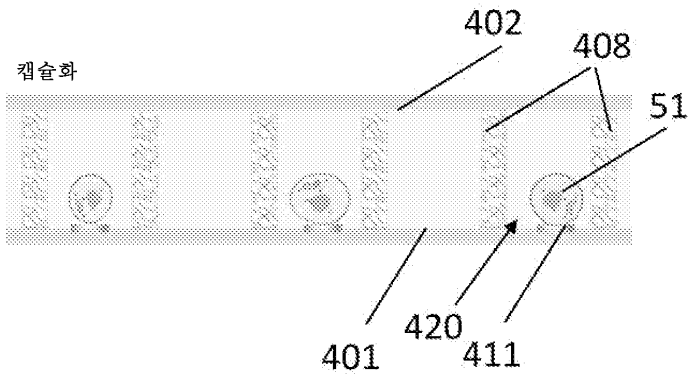
도면4a



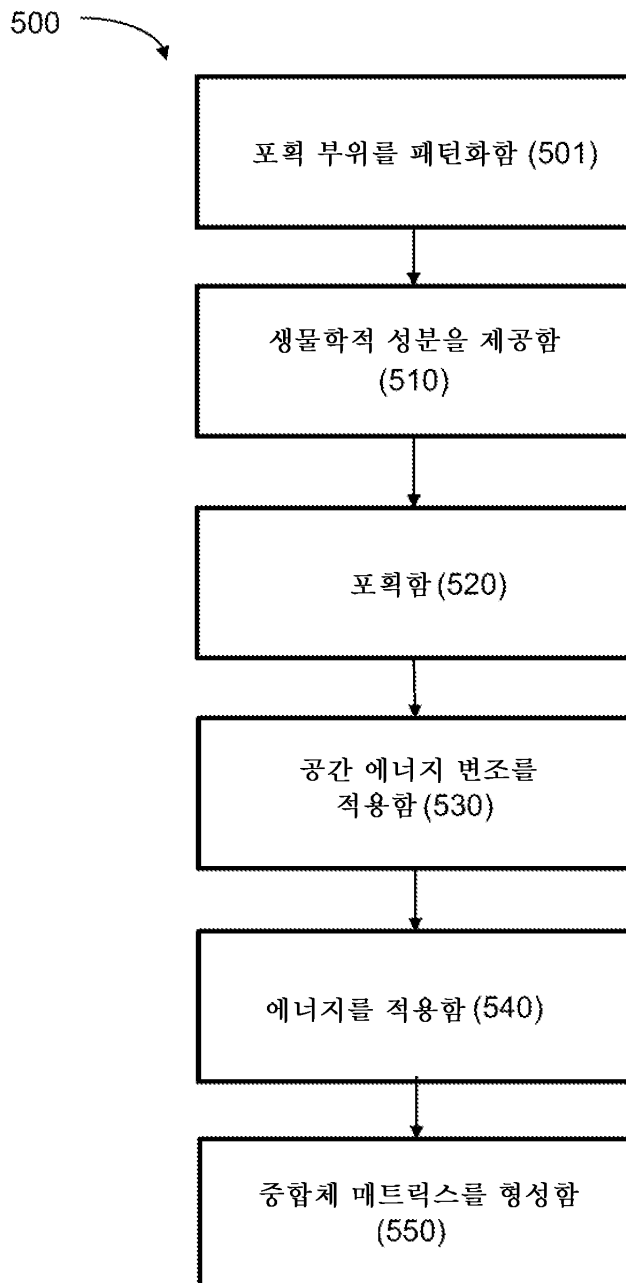
도면4b



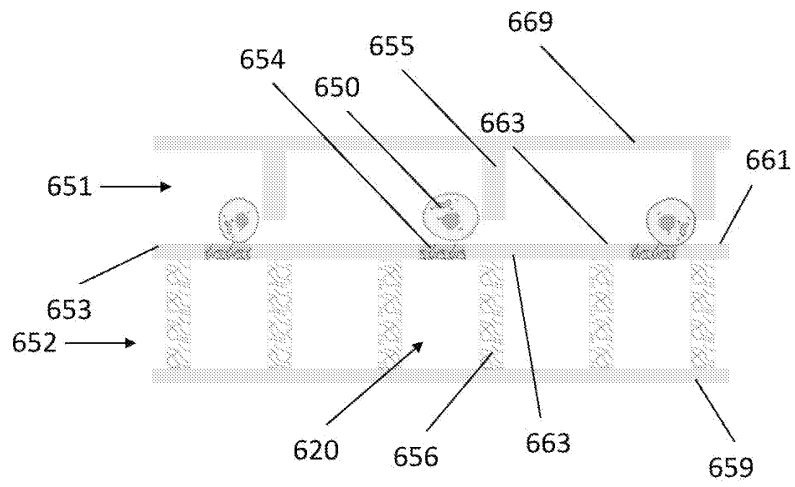
도면4c



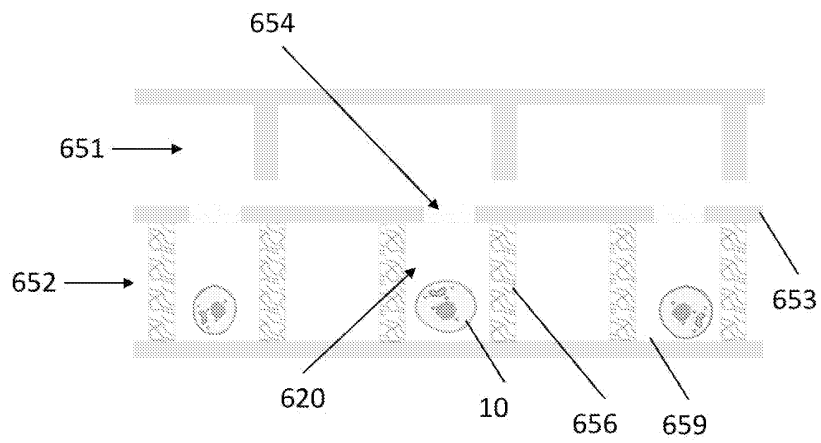
도면5



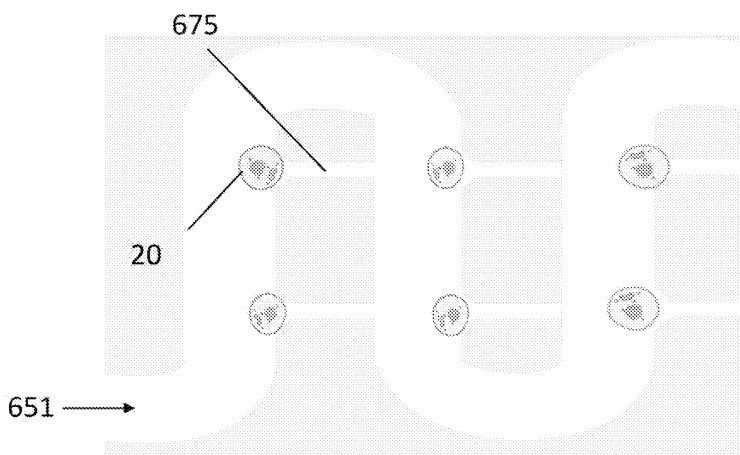
도면6a



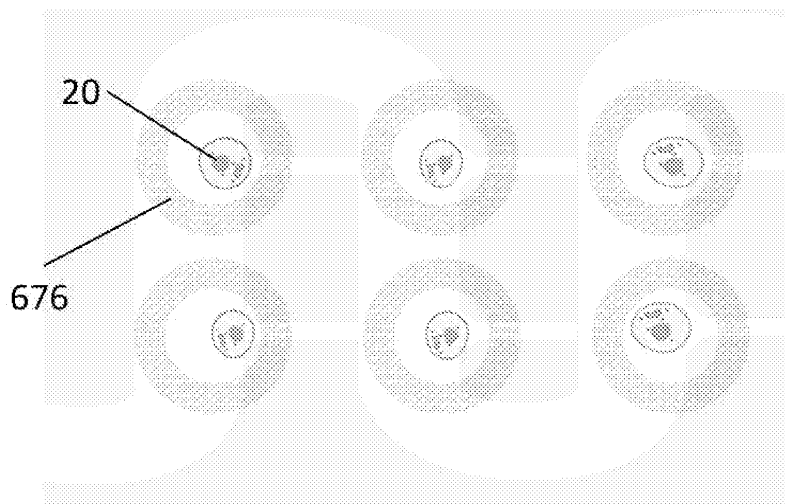
도면6b



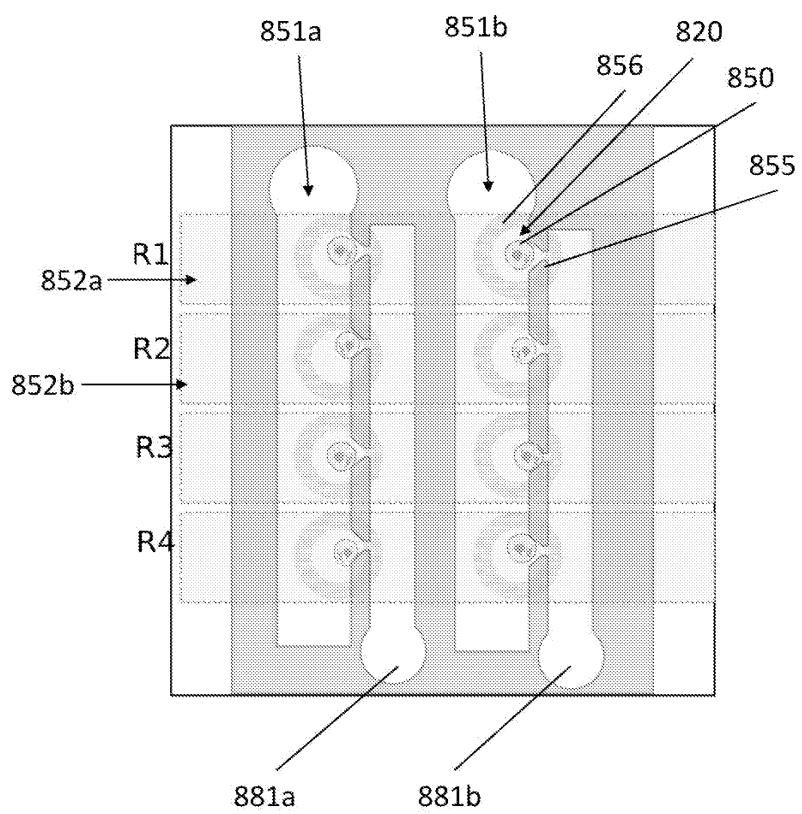
도면7a



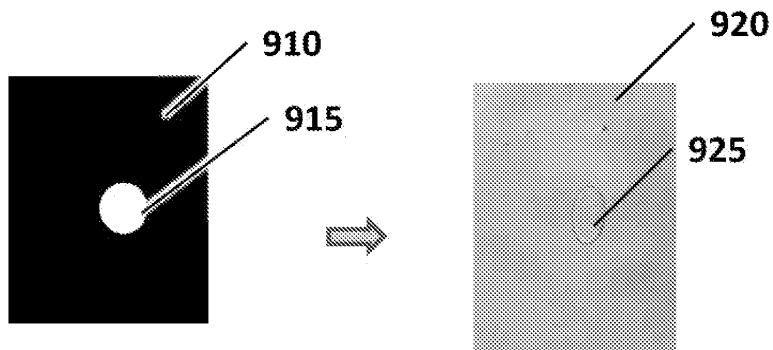
도면7b



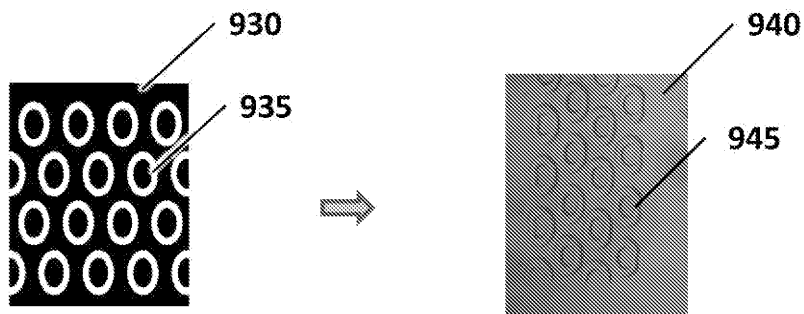
도면8



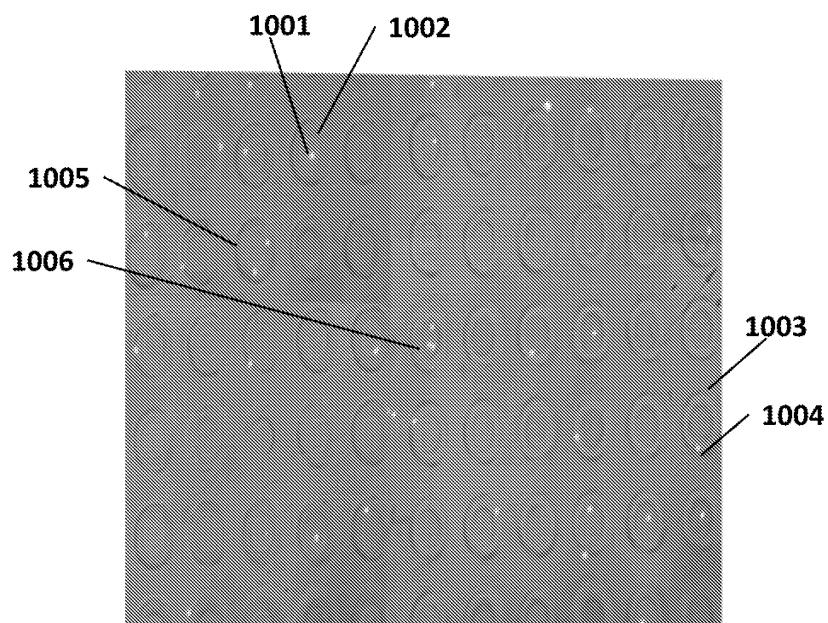
도면9a



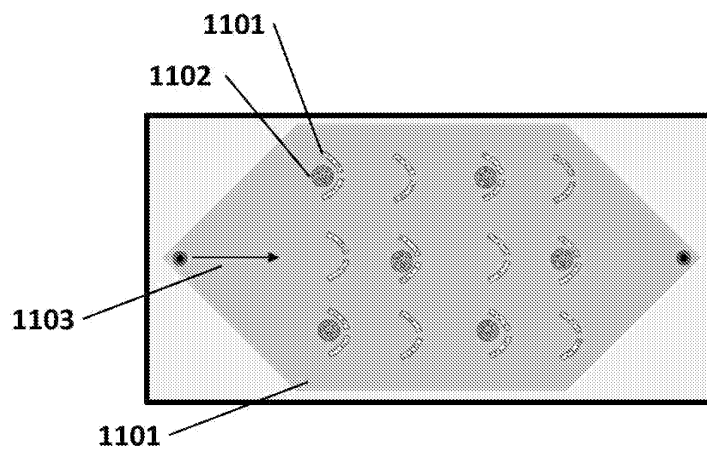
도면9b



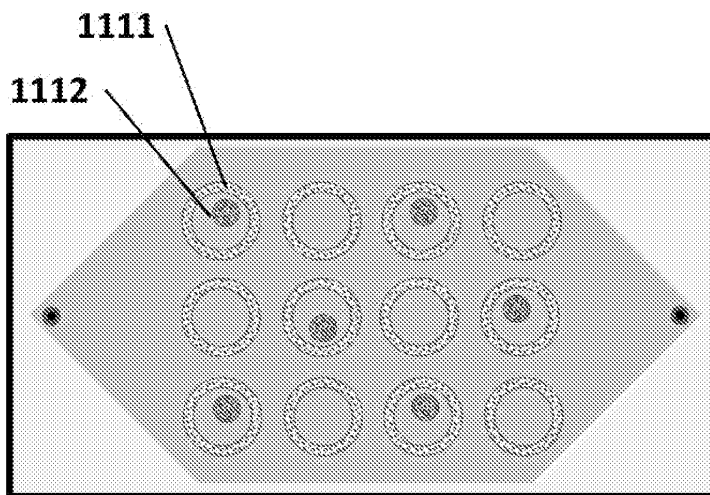
도면10



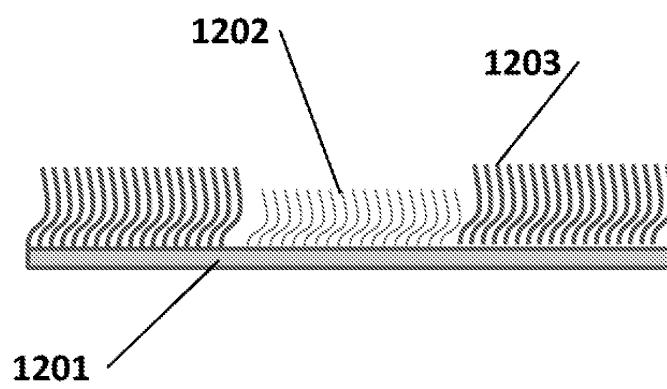
도면11a



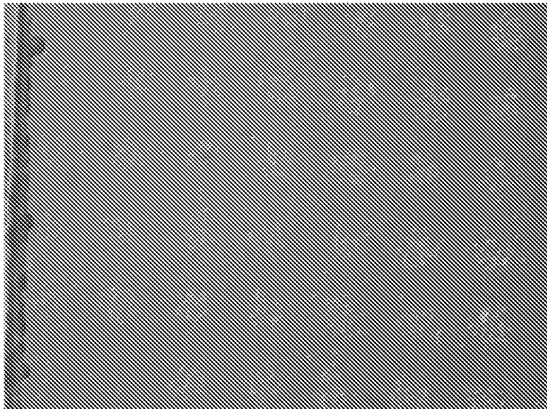
도면11b



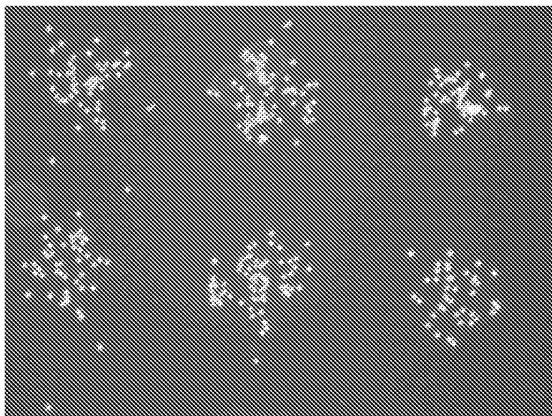
도면12a



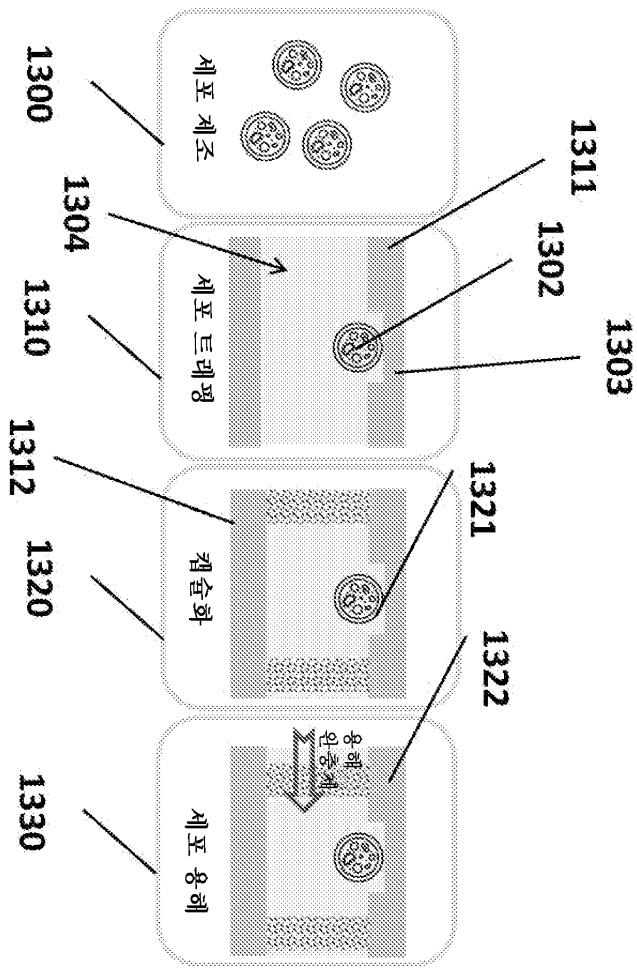
도면12b



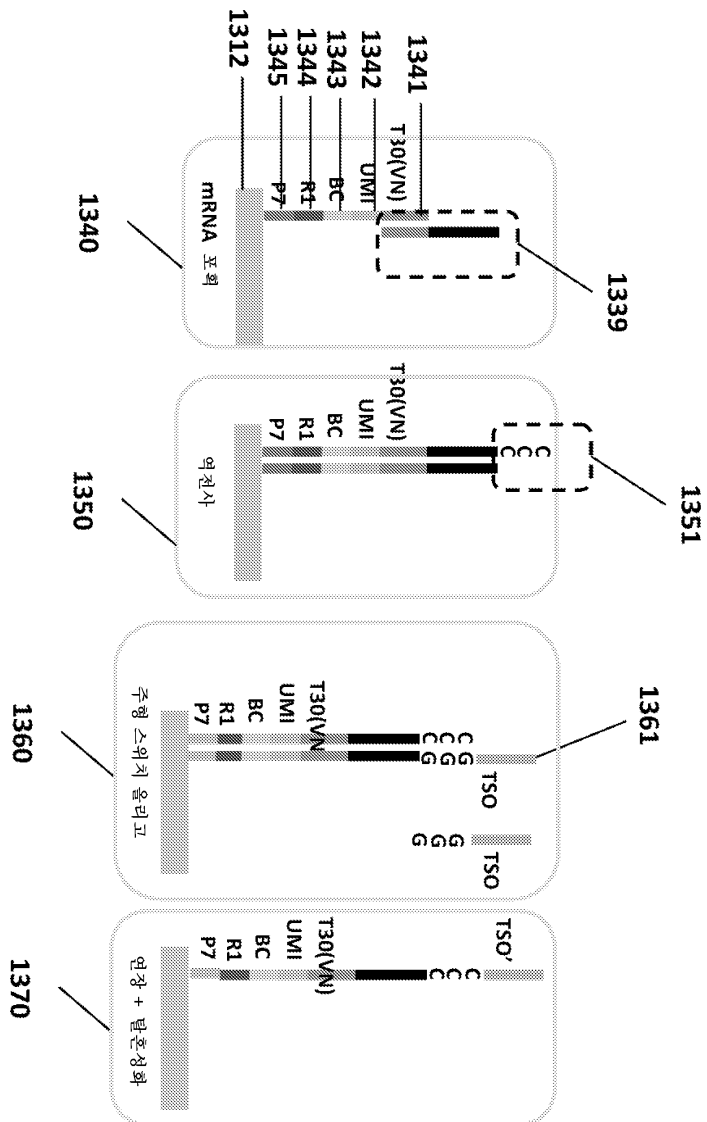
도면12c



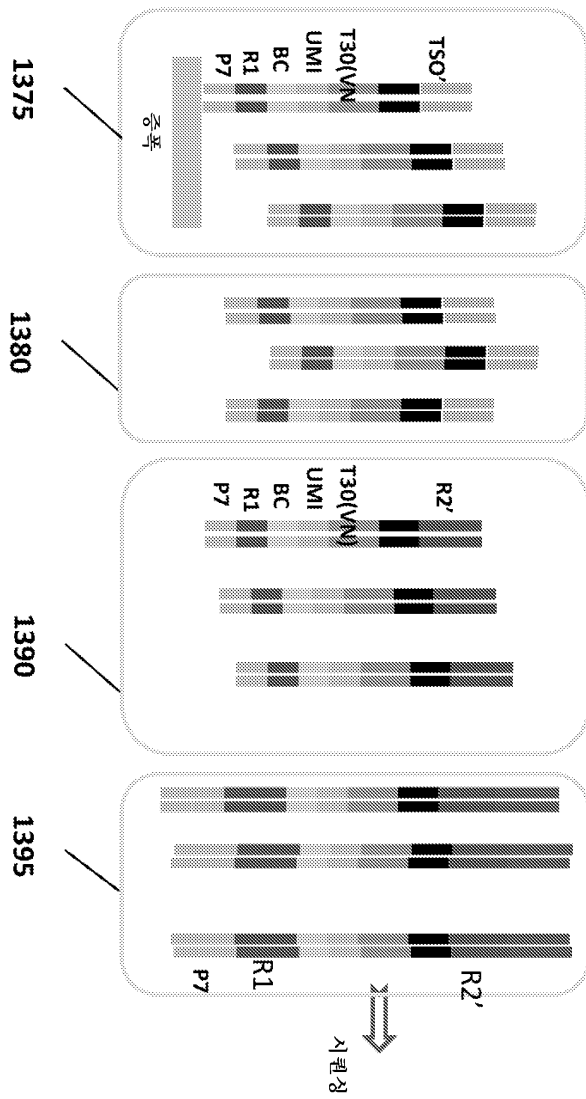
도면13a



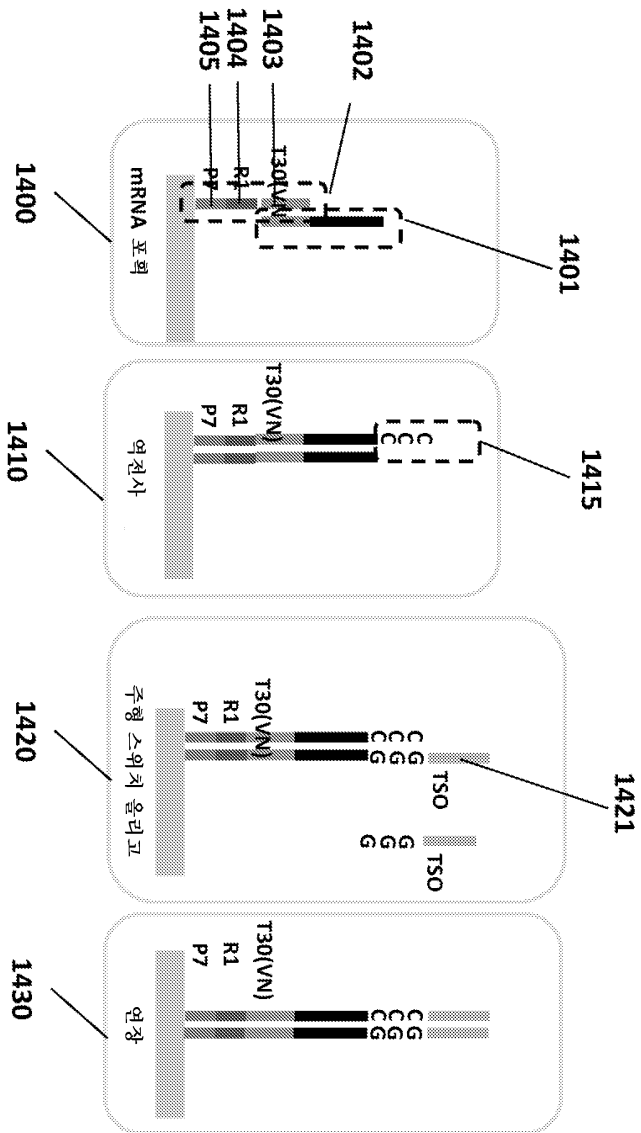
도면13b



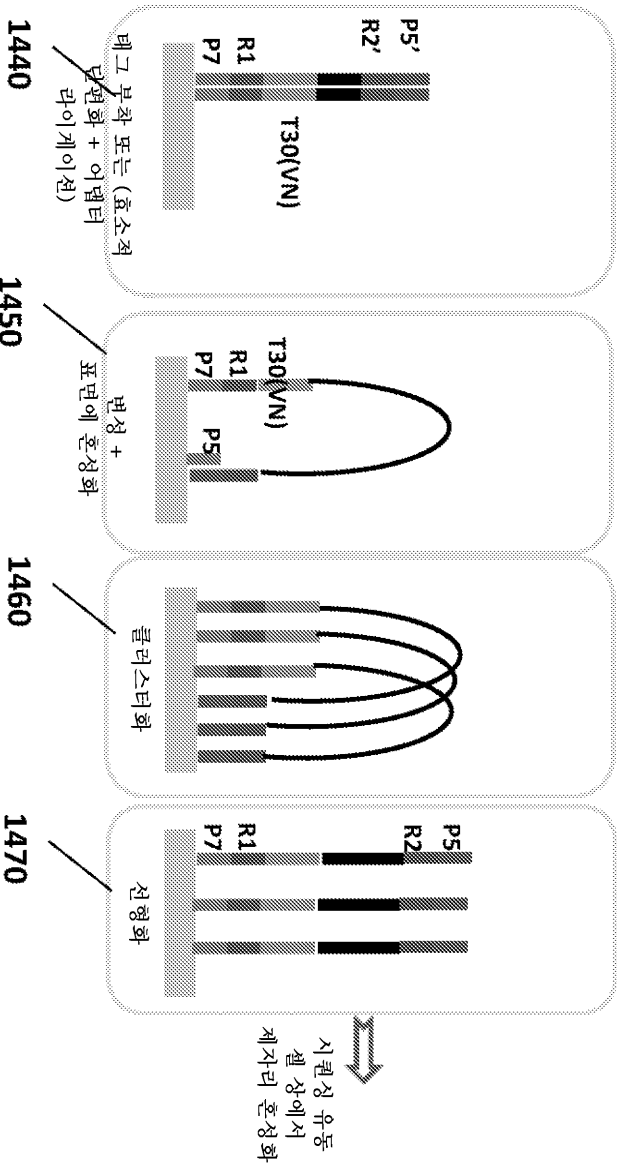
도면13c



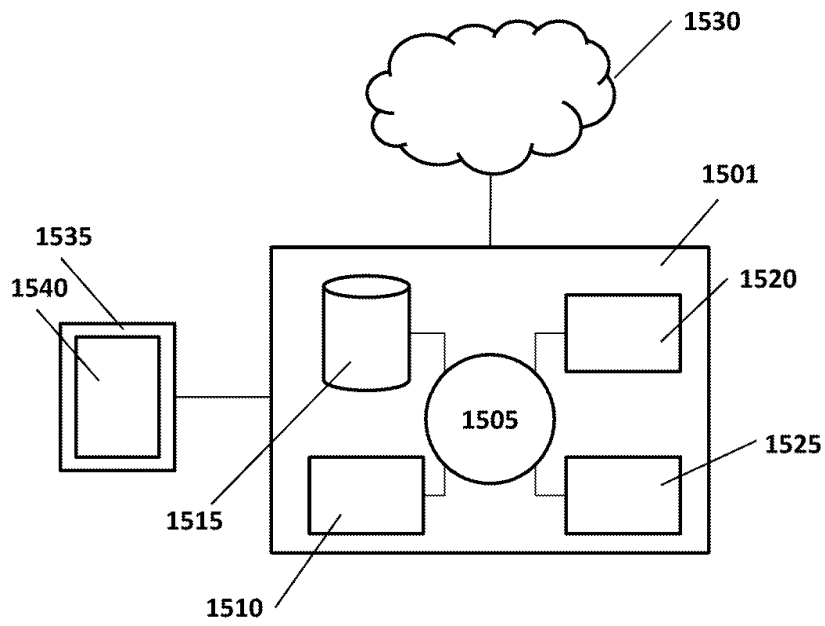
도면14a



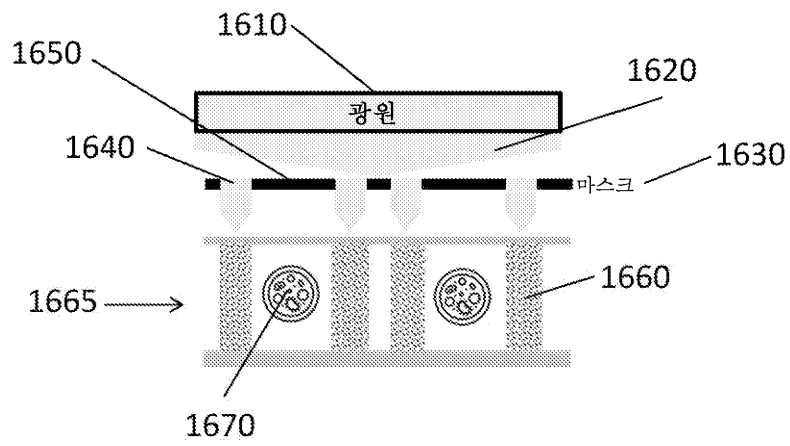
도면14b



도면15

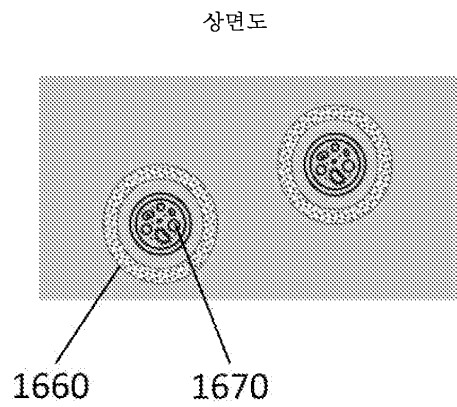


도면16a

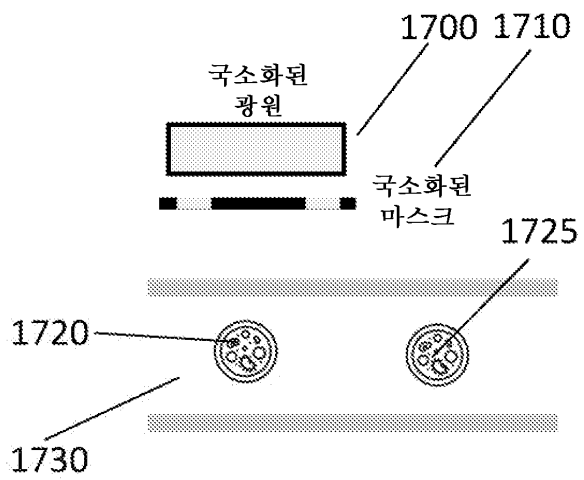


도면16b

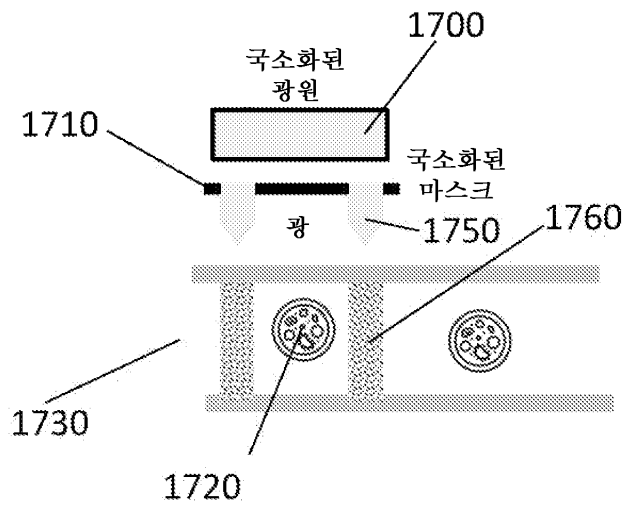
물리적 마스크를 사용하여
히드로겔 생성



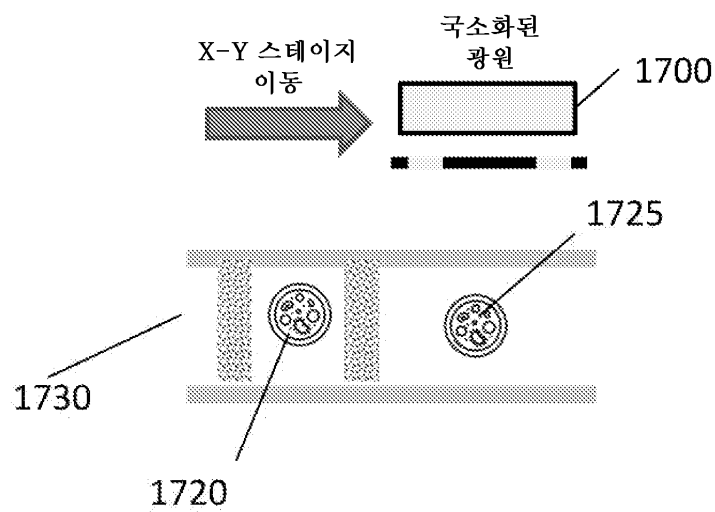
도면17a



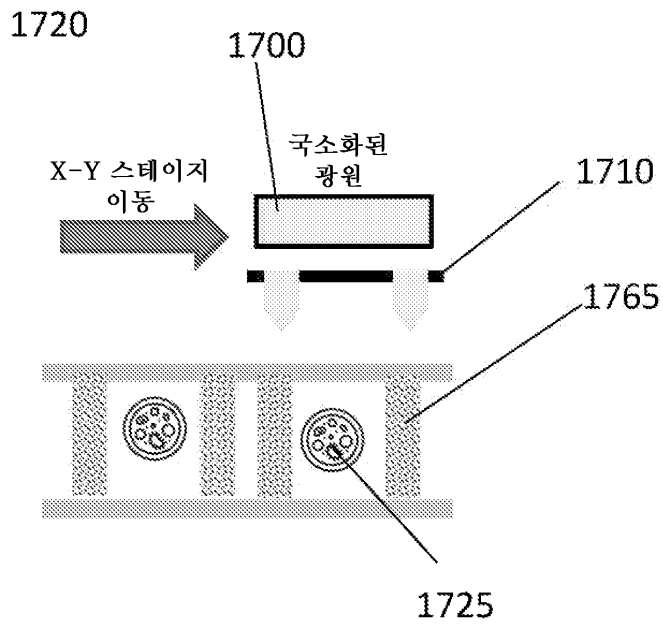
도면17b



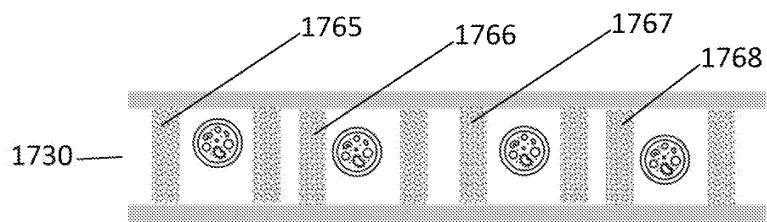
도면17c



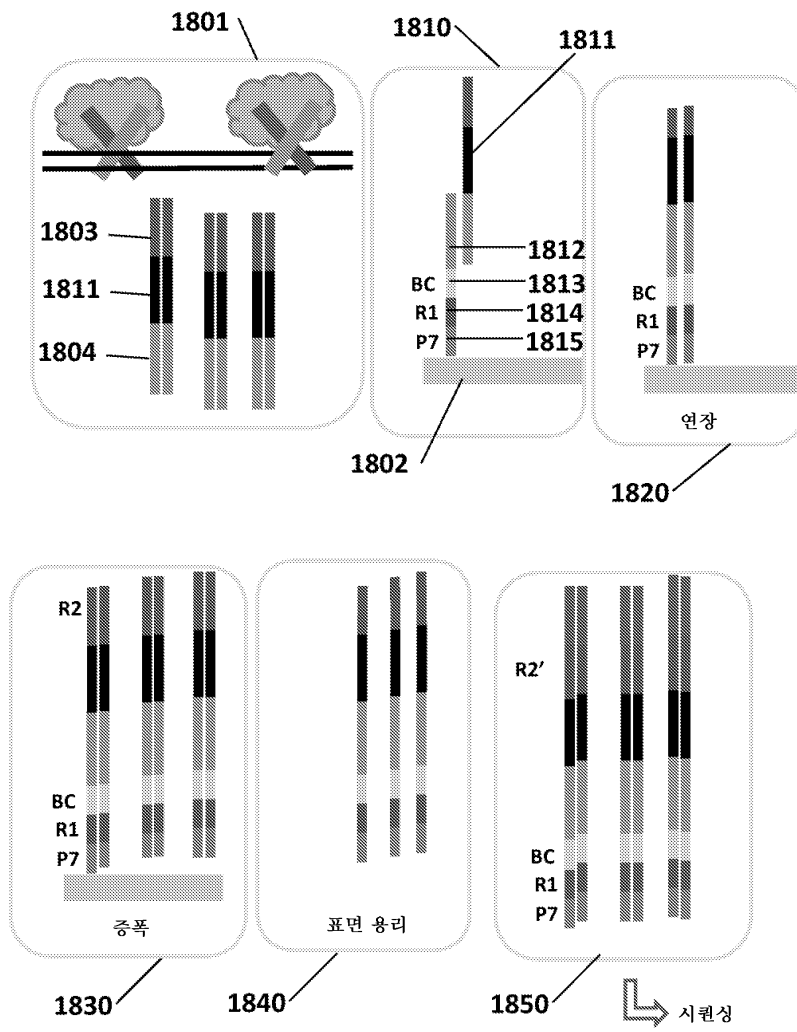
도면17d



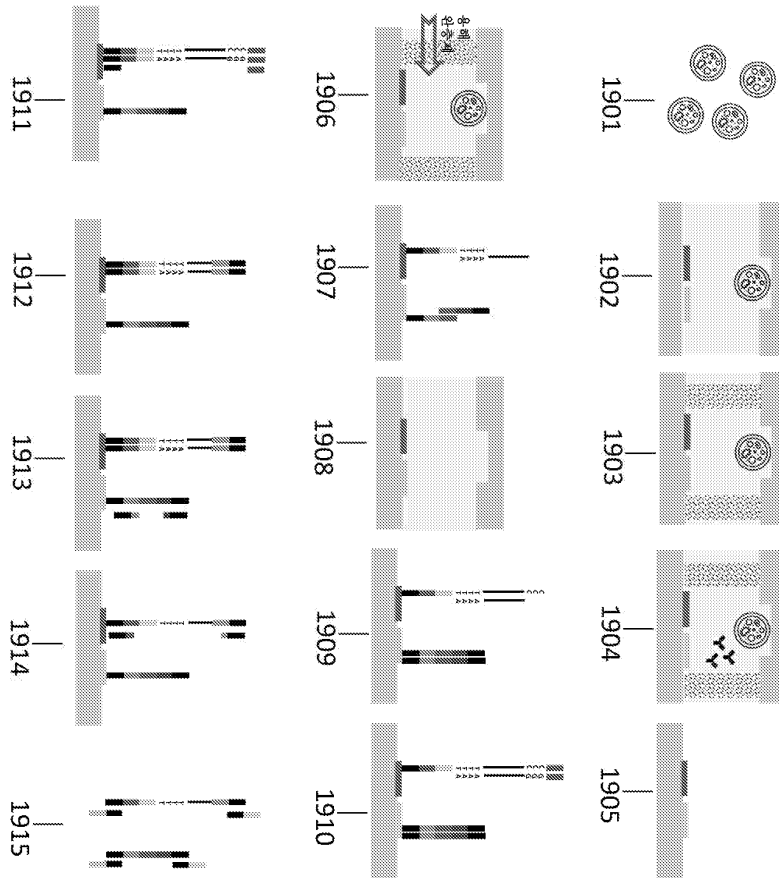
도면17e



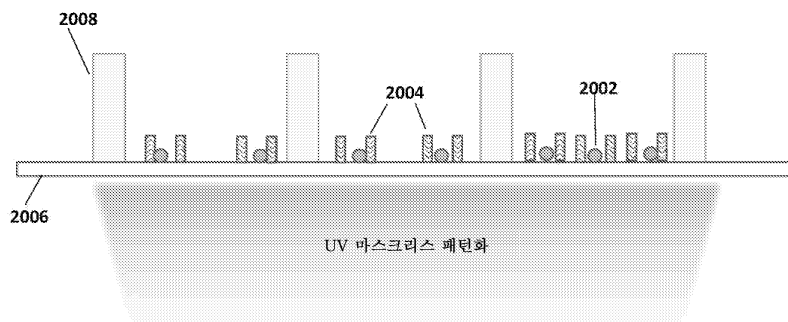
도면18



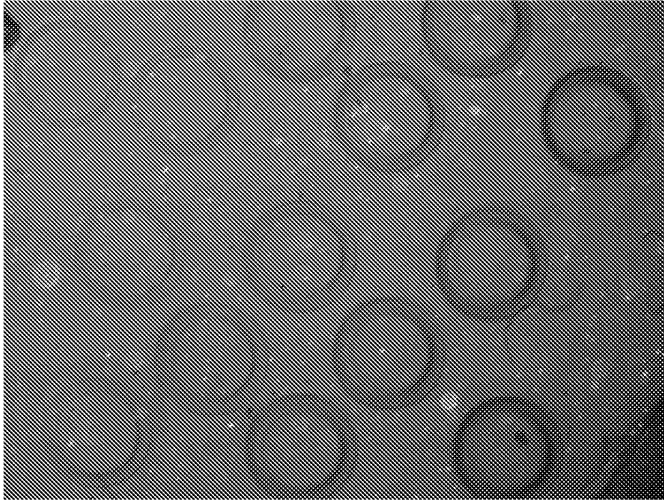
도면19



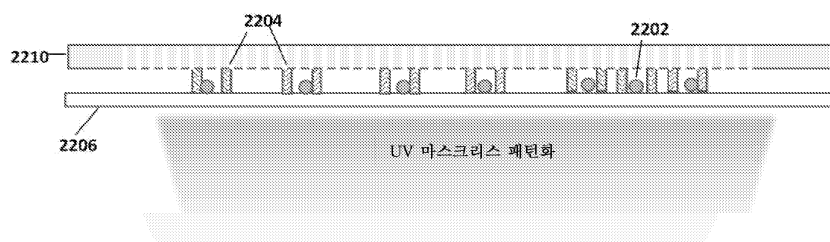
도면20



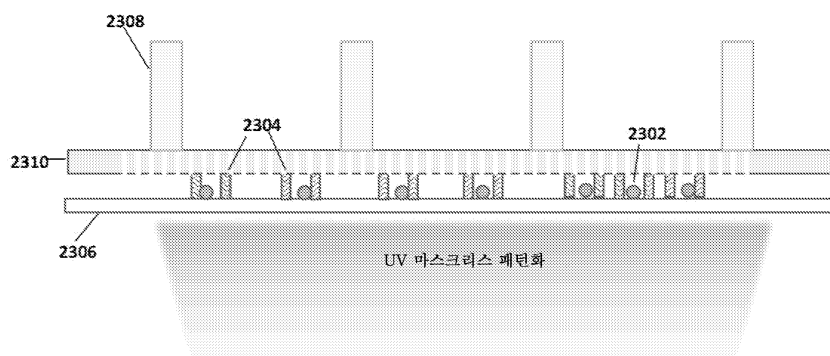
도면21



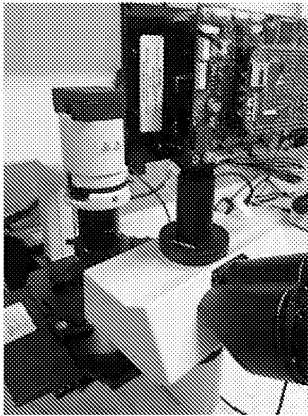
도면22



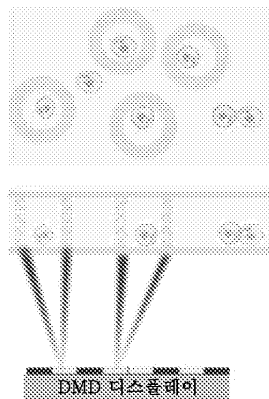
도면23



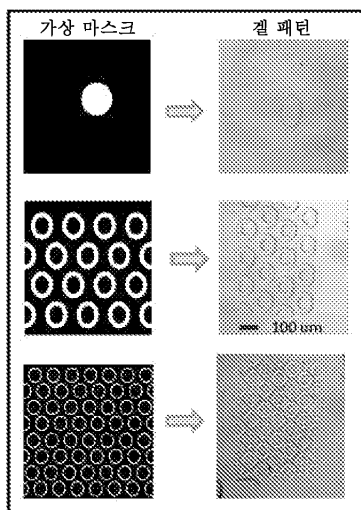
도면24a



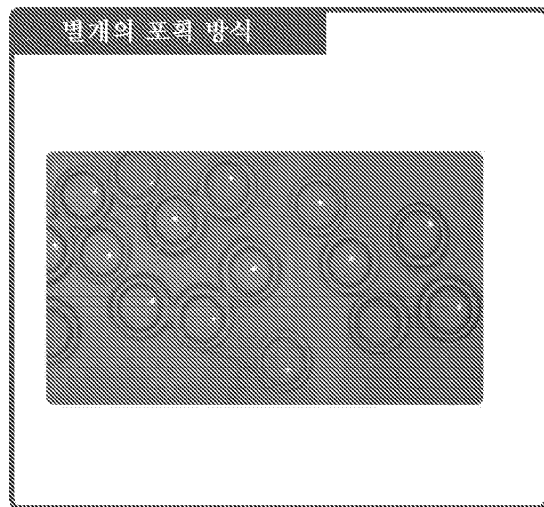
도면24b



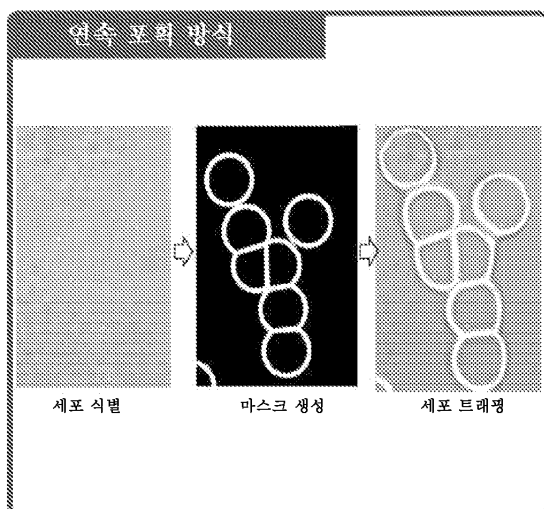
도면24c



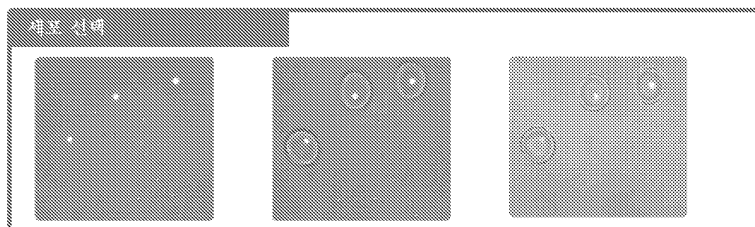
도면25a



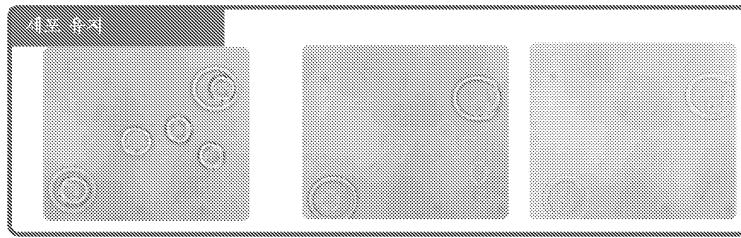
도면25b



도면26a



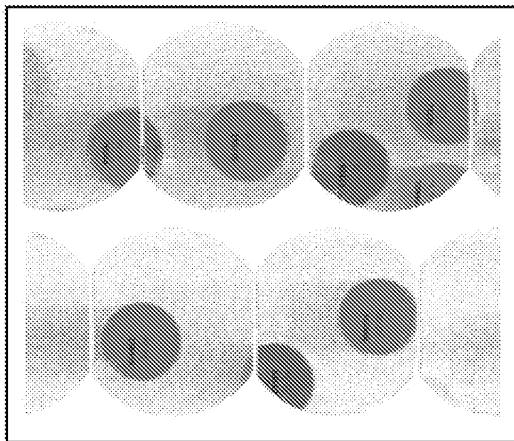
도면26b



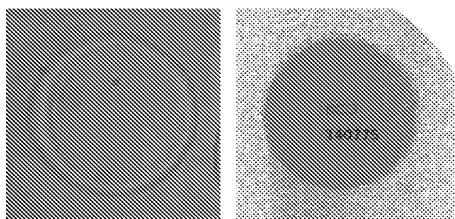
도면27a



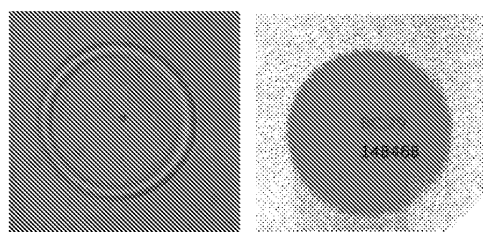
도면27b



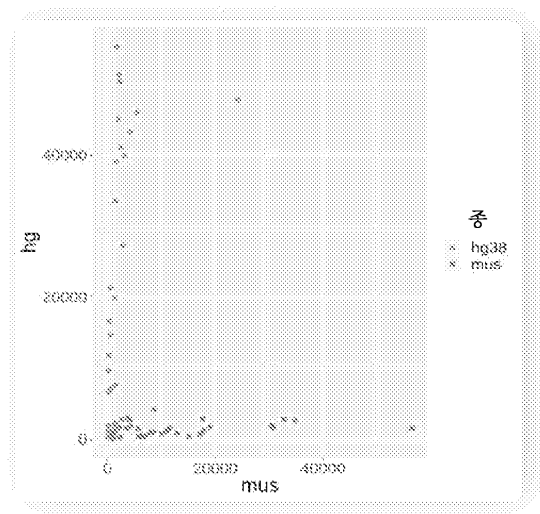
도면27c



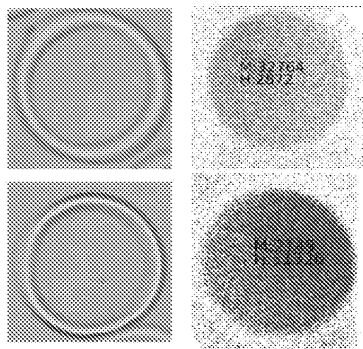
도면27d



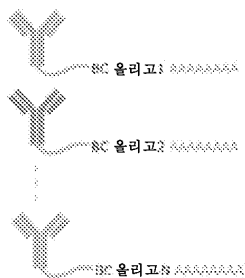
도면28a



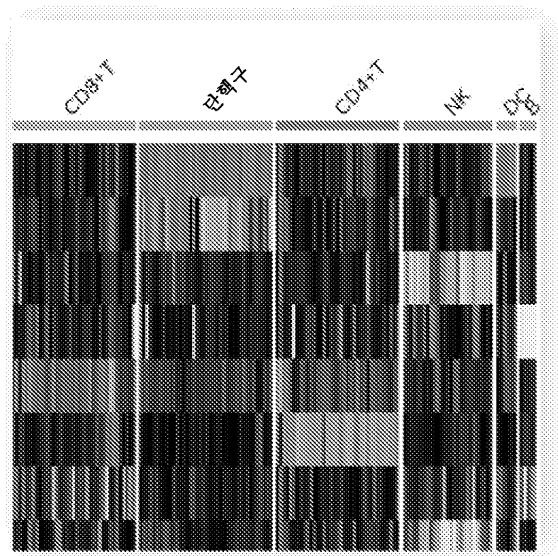
도면28b



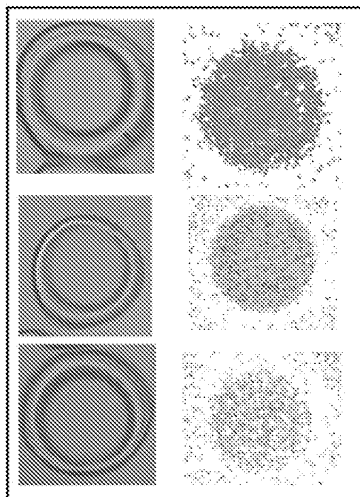
도면29a



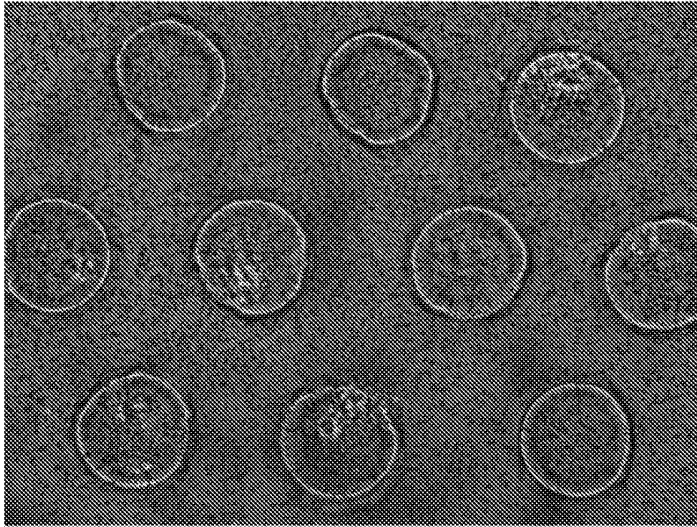
도면29b



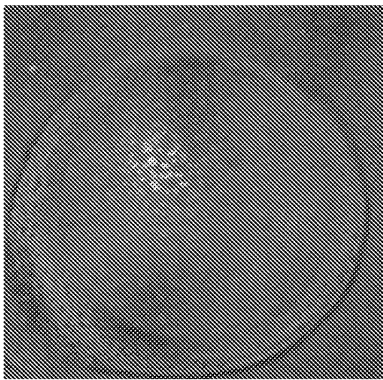
도면29c



도면30a

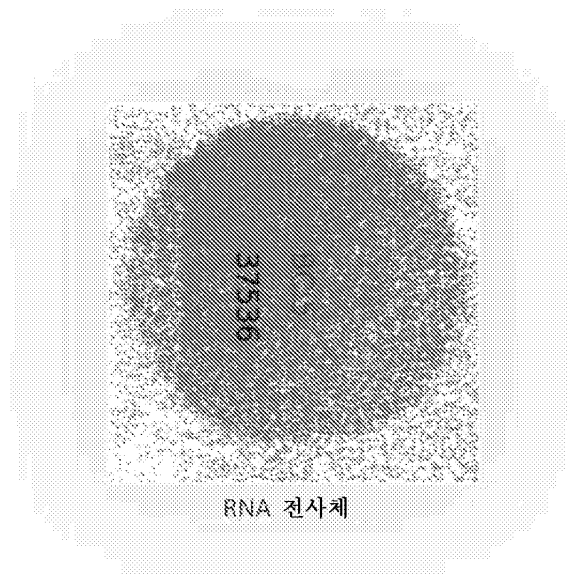


도면30b



표면 단백질

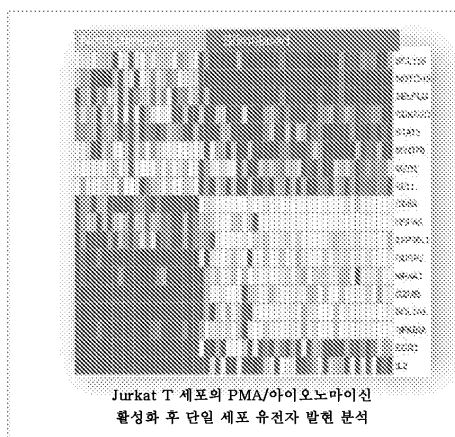
도면30c



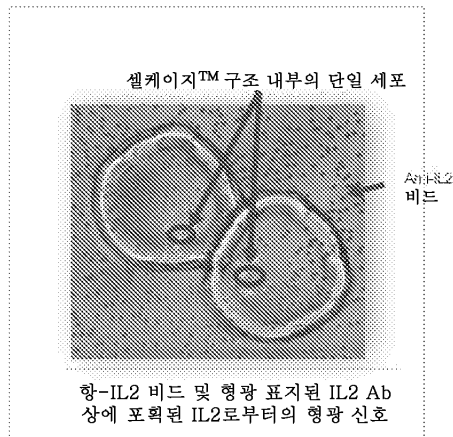
도면31a



도면31b



도면31c



도면32

