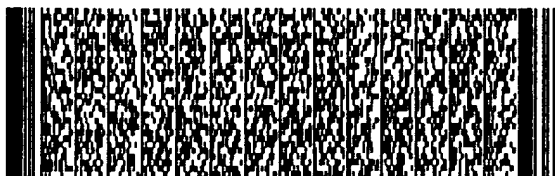


申請日期：92.8.27.	IPC分類
申請案號：12123645	C12Q 1/68

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中文	螢光標記分子生物晶片陣列分析儀
	英文	
二、 發明人 (共5人)	姓名 (中文)	1. 王建華 2. 陳惠如 3. 吳自強
	姓名 (英文)	1. 2. 3.
	國籍 (中英文)	1. 中華民國 TW 2. 中華民國 TW 3. 中華民國 TW
	住居所 (中文)	1. 台北市北投區立農街一段279巷16號5樓 2. 台南縣東山鄉科里村48-7號 3. 苗栗縣苗栗市紫園13號
	住居所 (英文)	1. 2. 3.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓名 (中文)	1. 開物科技股份有限公司
	名稱或 姓名 (英文)	1.
	國籍 (中英文)	1. 中華民國 TW
	住居所 (營業所) (中文)	1. 台南科學工業園區台南縣環東路一段31巷12號5樓 (本地址與前向貴局申請者不同)
	住居所 (營業所) (英文)	1.
	代表人 (中文)	1. 黃伯仲
	代表人 (英文)	1.

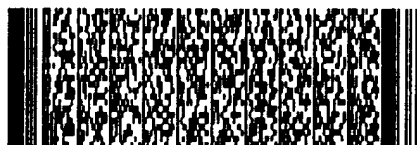


申請日期：	IPC分類
申請案號：	

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、 發明名稱	中 文	
	英 文	
二、 發明人 (共5人)	姓 名 (中文)	4. 莊建和 5. 莊琮凱
	姓 名 (英文)	4. 5.
	國 籍 (中英文)	4. 中華民國 TW 5. 中華民國 TW
	住居所 (中 文)	4. 高雄市新興區南海街201號5樓之一 5. 台南市小東路246號11樓之4
	住居所 (英 文)	4. 5.
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
	國 籍 (中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



一、本案已向

國家(地區)申請專利

申請日期

案號

主張專利法第二十四條第一項優先權

無

二、☐主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

申請案號：

無

日期：

三、主張本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間

日期：

四、☐有關微生物已寄存於國外：

寄存國家：

寄存機構：

無

寄存日期：

寄存號碼：

☐有關微生物已寄存於國內(本局所指定之寄存機構)：

寄存機構：

寄存日期：

無

寄存號碼：

☐熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。



五、發明說明 (1)

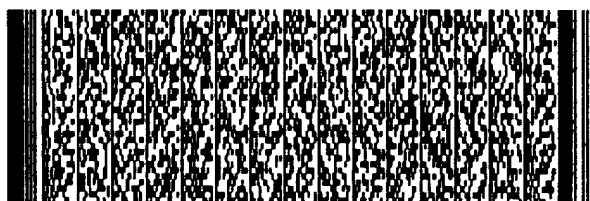
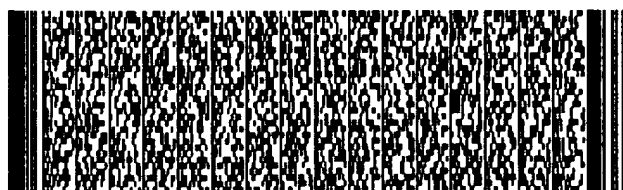
發明所屬之技術領域

本發明係關於一種生物晶片的讀取裝置，特別是一種利用光譜分析法用於偵測生物晶片上所發出的螢光訊號的裝置。

先前技術

人類基因的解碼提供了決定人類各種生理表現的基因草圖，隨之而來更重要的工作是，了解各別基因在生理上所代表的意義，以及這些特定基因的表現機制。使用可以同時分析大量基因的工具，將有助於對這些數量龐大的基因進行研究。生物晶片可以在一小面積的承載物上，同時得到大量樣品的分析結果，因此可用於大量篩檢基因的表現、作為藥物篩選平台或是臨床上的檢測工具等，深具應用潛力。

生物晶片大致上可分為基因晶片 (gene chip)，晶片實驗室 (lab-on-a-chip) 以及蛋白質晶片 (protein chip) 等，因為晶片實驗室以及蛋白質晶片的技術困難度較高，因此目前係以 DNA 晶片為主流。DNA 晶片的偵測方式大致上如第一圖所示，首先在一固體承載物 (如玻片或矽晶片) 的表面放置許多被當作偵測探針的已知 DNA 片段 (2) 而形成 DNA 晶片 (1)，一般這些 DNA 探針 (2) 是以陣列方式排列，因此被稱為 DNA 微陣列。另一方面，在待測的未知 DNA 片段 (3) (Target DNA, 目標 DNA) 上標記上螢光標記分子。接著將 DNA 晶片 (1) 與目標 DNA (3) 進行雜交 (Hybridization)，經過

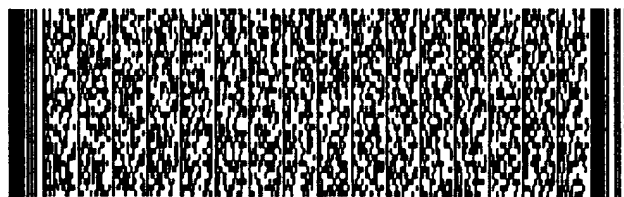
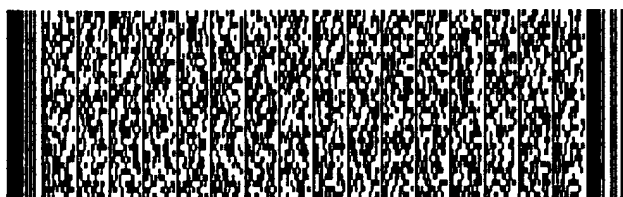


五、發明說明 (2)

清洗步驟，使 DNA 晶片 (1) 上只留有與 DNA 探針結合的 DNA 片段，再經過生物晶片儀的掃描，測定螢光標記分子被激發出的螢光，即可得知分析結果。

習知的生物晶片儀 (4) 的元件構成大致上如第二圖所示，其係由一雷射光源 (40) 發出光束，此雷射光束通過聚焦透鏡 (41)，於分光鏡 (Beam splitter) (42) 上反射，再通過另一聚焦透鏡 (43)，到達待測晶片 (44) 表面，晶片 (44) 上的螢光標記分子受到雷射光的激發而被激發出螢光 (45)，螢光 (45) 通過聚焦透鏡 (43)、分光鏡 (42)、聚焦透鏡 (46)，再通過濾波片 (Filter) (47) 濾除激發光源的光波，而後將光訊號傳入光電倍增管 (Photomultiplier tube, PMT) (48)，光電倍增管 (48) 將光訊號轉為電子訊號並將訊號放大，再將此訊號輸入電腦 (49) 轉換成圖像檔後再行判讀。此種生物晶片陣列分析儀需先將生物晶片上所有樣品點均掃描完成後，再經轉換成圖像檔判讀。

一般常用的螢光標記分子為 Cy3 (cyanine 3, 花青染料 3) 以及 Cy5 (cyanine 5, 花青染料 5)。Cy3 的吸收光譜中心波長為 550nm，因此一般是以 532nm 的雷射光作為激發光源用以激發 Cy3 分子而發出中心波長為 570nm 的螢光。Cy5 的吸收光譜中心波長為 649nm，因此一般是以 632.8nm 或是 635 nm 的雷射光作為激發光源用以激發 Cy5 分子而發出中心波長為 678nm 的螢光。為了去除光源光波的干擾，一般需使用適當的濾波片加以濾除。因為此二種螢光標記分子的激發光源以及被激發出之螢光的波長相當接近，因此在濾除干擾光



五、發明說明 (3)

波時，也可能濾除部分螢光訊號，造成訊號損失。此外，若在同一片生物晶片上有兩種以上的螢光分子，則易產生多色干擾的問題。另外，習知的生物晶片儀需將所有樣品點掃描完成後，並以成像方式，再經轉換成圖像檔判讀，此判讀過程可能因像差或訊號轉換產生誤差。

發明內容

本發明的目的之一為提供一種螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其係以光譜儀取代習知生物晶片儀的光電倍增管 (Photomultiplier tube, PMT)，因此可精確擷取螢光訊號，增加分析的準確度，同時不需設置濾光片。

本發明的另一目的為提供一種螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其可對生物晶片上的樣品點進行同步即時的分析及判讀，毋須等待全部掃描並轉成圖像檔後再行判讀，因此可大幅節省分析的時間。

本發明的再一個目的為提供一種螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其係直接讀取光譜儀的訊號，不須將訊號轉成圖像檔，因此可降低訊號轉換時所造成的誤差。

本發明之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其至少包含：一光源，其係用以發出光束；一光處理單元，其係使光源所發出之光束聚焦於生物晶片上，使生物晶片上之螢光物質被激發出螢光；一聚焦透鏡，其係用以使螢光聚焦於光譜儀；一光譜儀，其係用以偵測光訊號；以及一輸出裝置，其係用以輸出或顯示該光譜儀所偵測之訊號；其



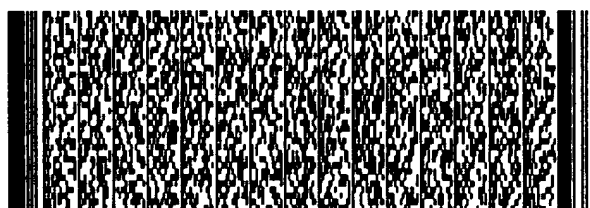
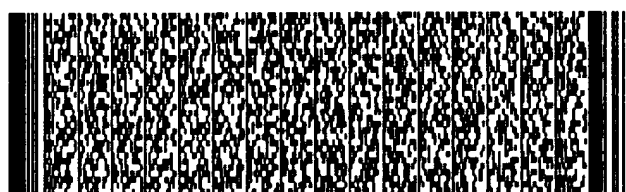
五、發明說明 (4)

中，該輸出裝置所輸出或顯示之訊號，並非為經轉換之影像圖檔所判讀的訊號。上述之光處理單元可以包含：一分光鏡，其係用以反射光束，並使光束通過一聚焦透鏡；以及一聚焦透鏡，使分光鏡反射之光束聚焦於生物晶片上，使生物晶片上之螢光物質被激發出螢光。再者，視使用之光源所發出之光束大小，可於光源與分光鏡之間再設置另一聚焦透鏡，以增強聚焦效果。

此外，本發明可以根據使用者的需求，擷取光譜儀所偵測之訊號產生一圖像檔，以方便對照生物晶片上各樣品點的分析結果，此圖像檔僅供作方便對照樣品點之用，各樣品點的訊號強度值仍係直接來自光譜儀所偵測之訊號，因此不會造成如先前技術將測得訊號轉為圖像檔後再判讀時所產生的誤差。

本發明之生物晶片陣列分析儀係改良習知的生物晶片儀，利用光譜儀判讀樣品點的螢光訊號，並且在進行樣品點掃描時，即時的顯示該樣品點的訊號。因為光譜儀可清楚顯示不同波長的訊號，因此不需加裝濾光片，即可精確判讀樣品點的螢光訊號。此外，對於同一片生物晶片上有兩種以上螢光標記分子的樣品，也可以精確的判讀。

以下將配合圖式進一步說明本發明的實施方式，下述所列舉的實施例係用以闡明本發明，並非用以限定本發明之範圍，任何熟習此技藝者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可做些許更動與潤飾，因此本創作之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

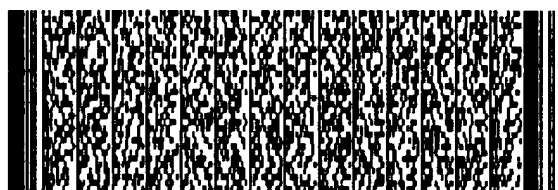
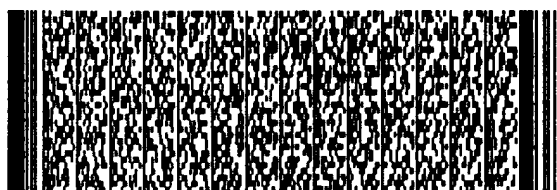


五、發明說明 (5)

實施方式

第三圖為本發明螢光標記分子生物晶片陣列分析儀(5)之一實施例。第三圖所示之生物晶片陣列分析儀(5)包含一光源(50)，其係用以發出光束；一分光鏡(52)，其可反射並使光束通過一聚焦透鏡(53)；一聚焦透鏡(53)，其係使分光鏡(52)反射之光束聚焦於生物晶片(54)上，使生物晶片(54)上之螢光物質被激發出螢光(55)；一聚焦透鏡(56)，其係用以使螢光聚焦於光譜儀；一光譜儀(57)，其係用以偵測光訊號；以及一接受並顯示光譜儀訊號的輸出裝置(58)。視所使用光源(50)之光束大小，可於光源(50)與分光鏡(52)之間另行設置一聚焦透鏡(51)以加強聚焦效果。

利用本發明之生物晶片儀分析生物晶片時，係先將生物晶片置放於一承載平台(59)上，此平台(59)可經由電腦(58)控制，作X、Y軸向移動。進行掃描分析時，雷射光源(50)發出光束，此光束經聚焦透鏡(51)，並由分光鏡(52)反射，再以聚焦透鏡(53)聚焦，使光束到達生物晶片(54)表面，此光束激發生物晶片(54)表面上的螢光物質，使該螢光物質被激發出螢光(55)。此螢光(55)通過分光鏡(52)，並經聚焦透鏡(56)聚焦於光譜儀，之後，由光譜儀(57)偵測此光訊號。此訊號傳輸至一輸出裝置(58)，該光譜儀的訊號可直接由此裝置(58)輸出或顯示。為了使數據的統計分析更方便，此輸出裝置(58)可為一電腦，此電腦



五、發明說明 (6)

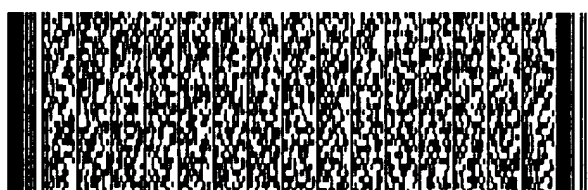
可以同時包含控制生物晶片承載平台(59)的程式，使此生物晶片陣列分析儀(5)更容易操作。

第四圖所示為，使用 Cy5 為螢光標記分子時，本發明之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀所顯示之分析光譜圖。圖中顯示為單一樣品點之訊號，其中可以清楚地區分波長 635nm 之激發光源與中心波長 678nm 之被激發的螢光光譜訊號，如此可以更精確地判讀樣品點的螢光訊號，而且不致因使用濾光片損失部分訊號。

另外，若是樣品點濃度較低而被激發出之螢光較微弱時，可如第五圖所示，將偵測時間延長，使光譜儀上累積較高的螢光訊號再行紀錄，如此可得到較大的訊號。圖五所示係使用 Cy5 作為螢光標記分子，利用本發明之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀於不同訊號累積時間(由 100 秒至 700 秒)進行掃描的分析光譜圖，由圖中可發現隨著訊號累積時間的增加，可以得到較大的訊號值，如此可偵測出螢光訊號較弱的樣品點，增加分析的靈敏度。

另外，可視使用者的需求，使光電倍增管所偵測之訊號產生一如第六圖所示的圖像檔，以方便對照生物晶片上各樣品點的分析結果，此圖像檔僅供作方便對照樣品點之用，各樣品點的訊號強度值仍係直接來自光譜儀所偵測之訊號，因此不會造成如先前技術將測得訊號轉為圖像檔後再判讀時所產生的誤差。

綜上所述，本發明利用光譜儀作為光訊號偵測器，因



五、發明說明 (7)

此母須設置濾光片，並能更精確的判讀樣品點的訊號。再者，本發明母須將訊號轉為圖像檔再行判讀，因此可減少樣品點判讀的誤差。而且進行樣品點掃描時，可同步即時顯示各樣品點的訊號。



圖式簡單說明

第一圖 為習知 DNA晶片測定之示意圖。

第二圖 為習知生物晶片儀之示意圖。

第三圖 為本發明螢光標記分子生物晶片陣列分析儀之示意圖。

第四圖 為本發明螢光標記分子生物晶片陣列分析儀之分析光譜圖。

第五圖 為利用本發明之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀於不同訊號累積時間時進行掃描的分析光譜圖。

第六圖 為本發明螢光標記分子生物晶片陣列分析儀之樣品對照圖像。

元件符號說明

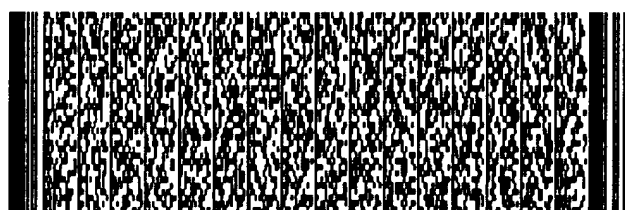
1 DNA晶片	2 DNA探針	3 目標 DNA
4 習知的生物晶片儀		40 雷射光源
41 聚焦透鏡	42 分光鏡	43 聚焦透鏡
44 晶片	45 螢光	46 聚焦透鏡
47 濾波片	48 光電倍增管	
49 電腦	5本發明之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀	
50 光源	51 聚焦透鏡	52 分光鏡
53 聚焦透鏡	54 生物晶片	55 螢光
56 聚焦透鏡	57 光譜儀	58 輸出裝置
59 承載平台		

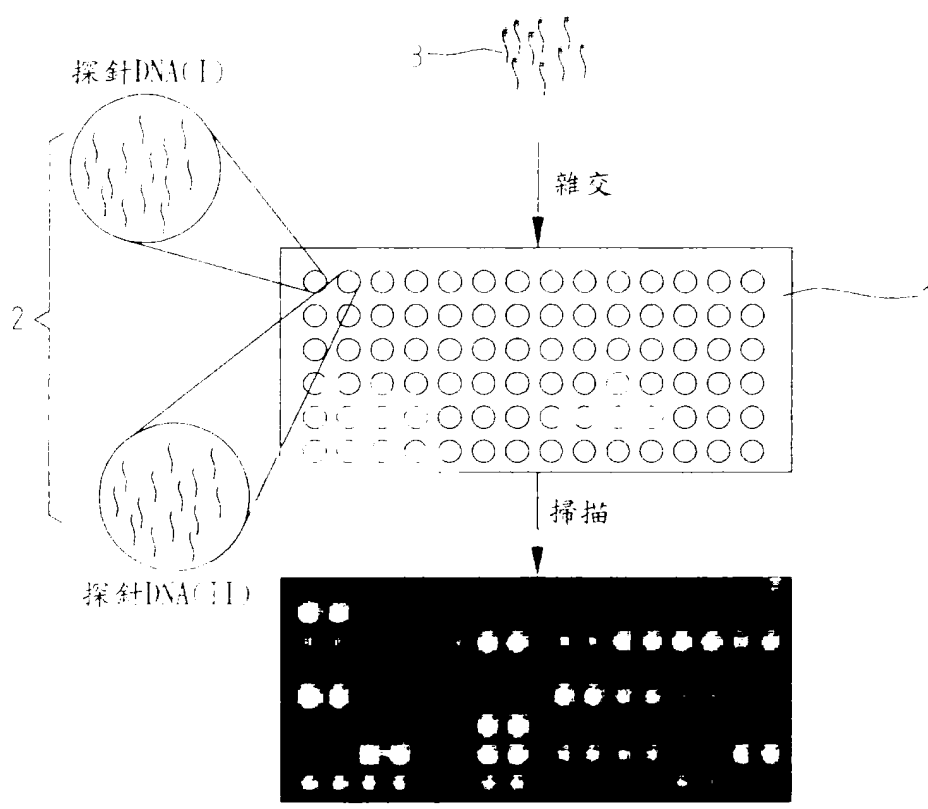


四、中文發明摘要 (發明名稱：螢光標記分子生物晶片陣列分析儀)

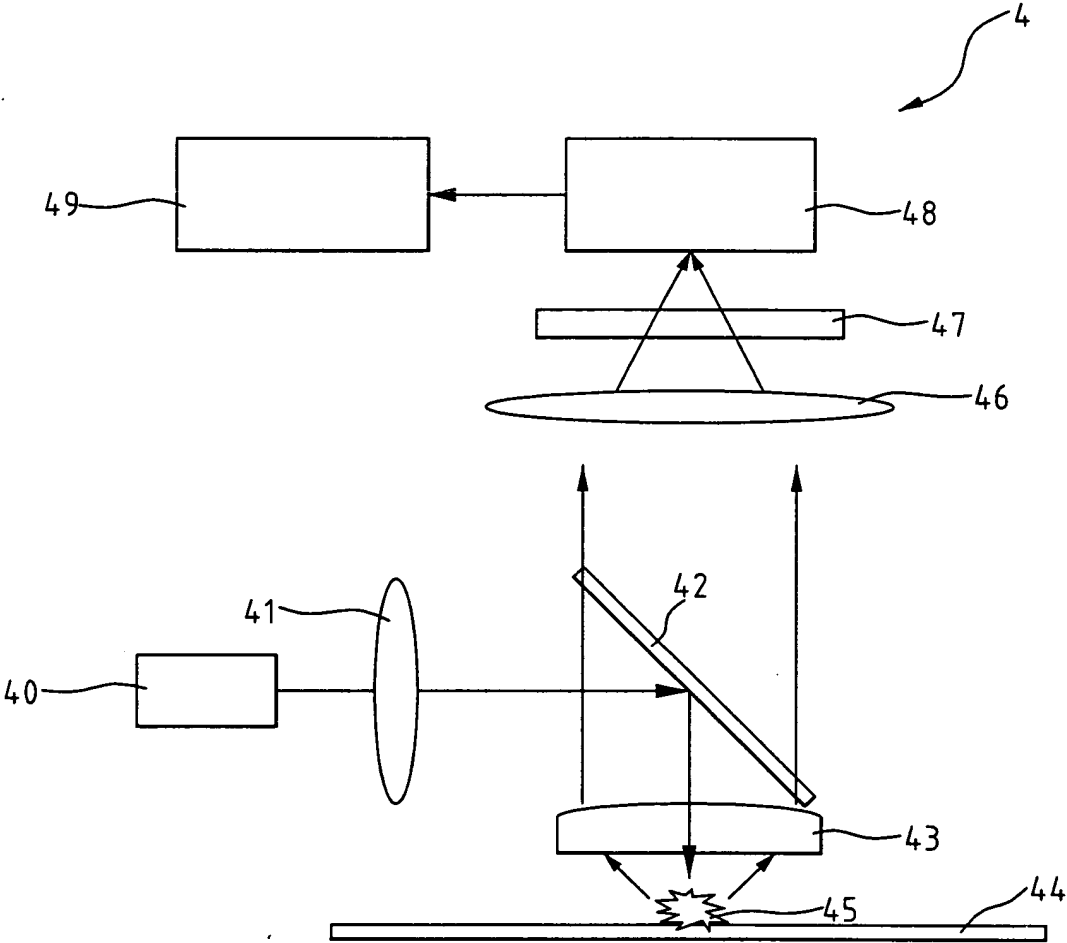
本發明之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀係改良習知的生物晶片儀，其至少包含：一光源，其係用以發出光束；一光處理單元，其係使光源所發出之光束聚焦於生物晶片上，使生物晶片上之螢光物質被激發出螢光；一聚焦透鏡，其係用以使螢光聚焦於光譜儀；一光譜儀，其係用以偵測光訊號；以及一輸出裝置，其係用以輸出或顯示該光譜儀所偵測之訊號，其中，該輸出裝置所輸出或顯示之訊號，並非為經轉換之影像圖檔所判讀的訊號。本發明以光譜儀取代習知生物晶片儀的光電倍增管來偵測光訊號，因此不需設置濾光片，能更精確的判讀樣品點的訊號。且其毋須將訊號轉為圖像檔再行判讀，因此可減少樣品點判讀的誤差。並且於進行樣品點掃描時，可同步即時顯示該樣品點的訊號。

六、英文發明摘要 (發明名稱：)

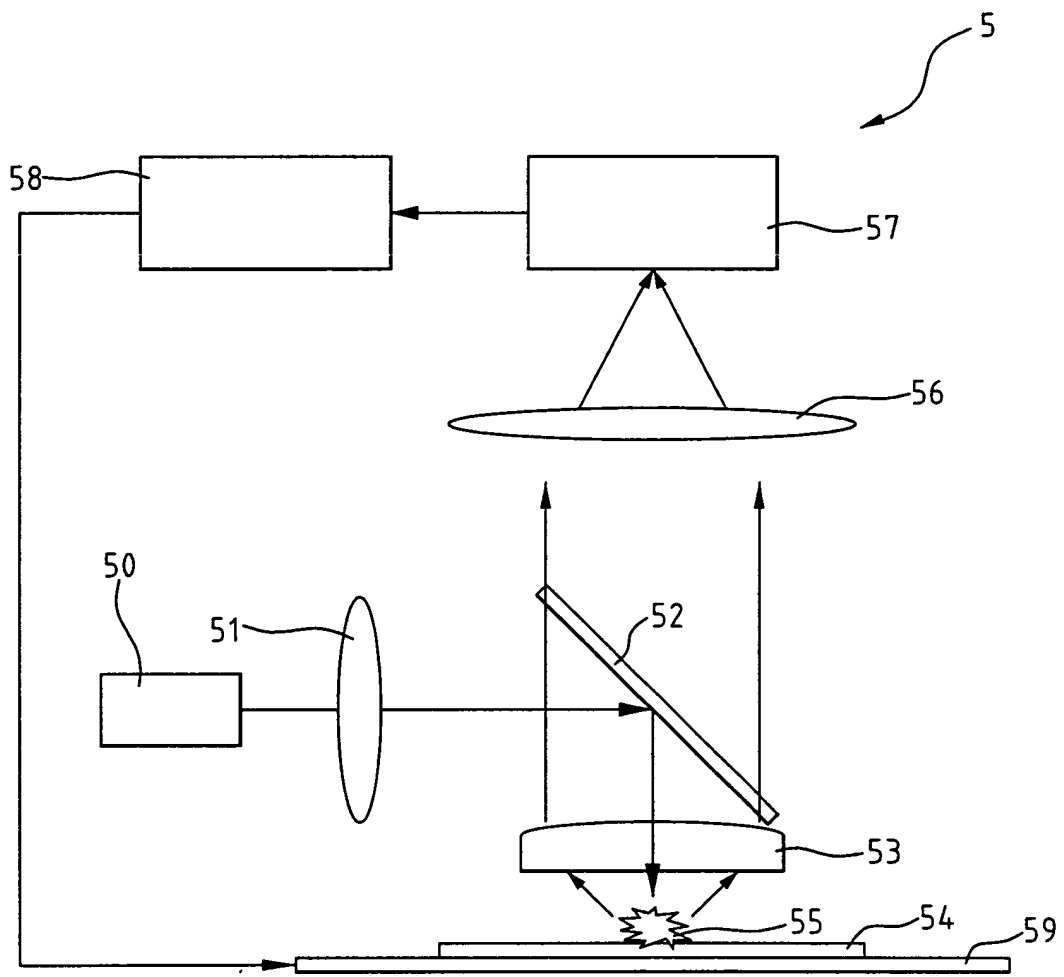




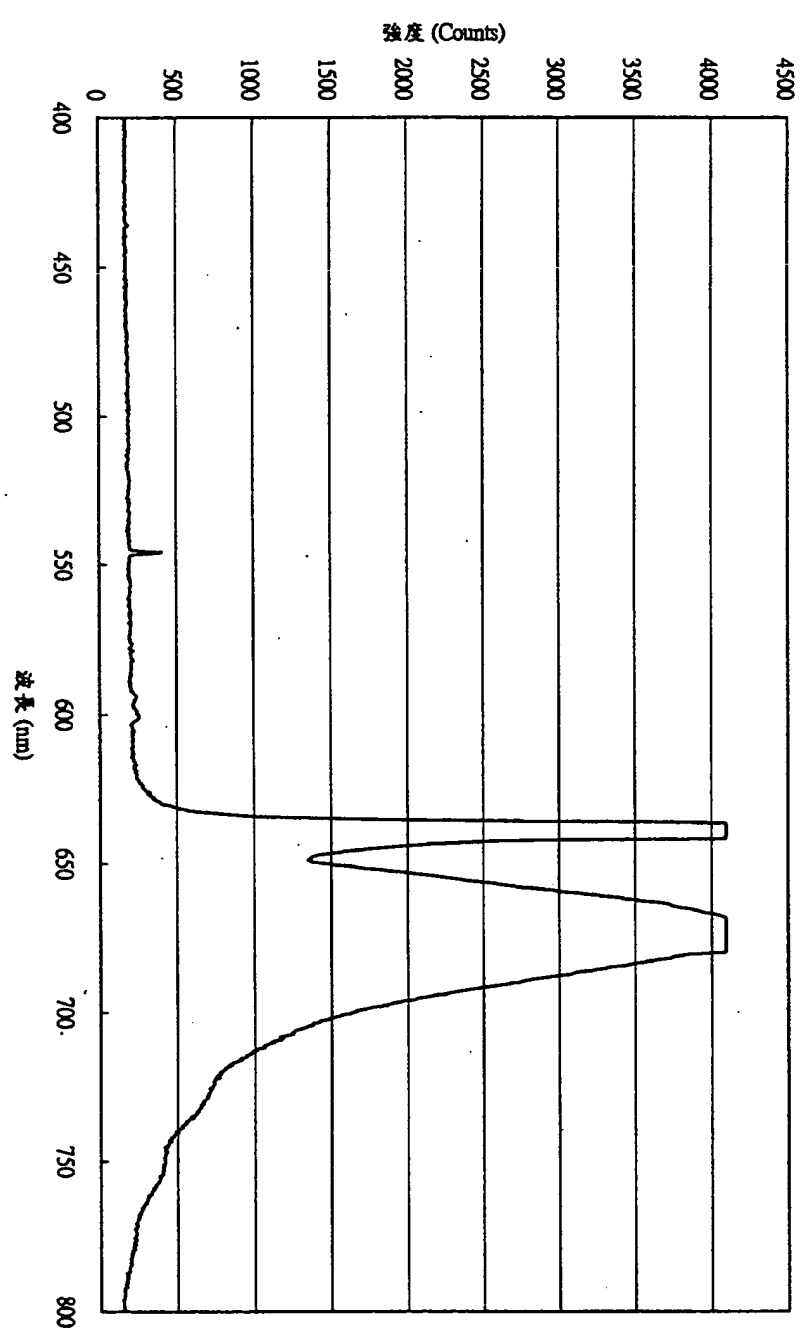
第一圖



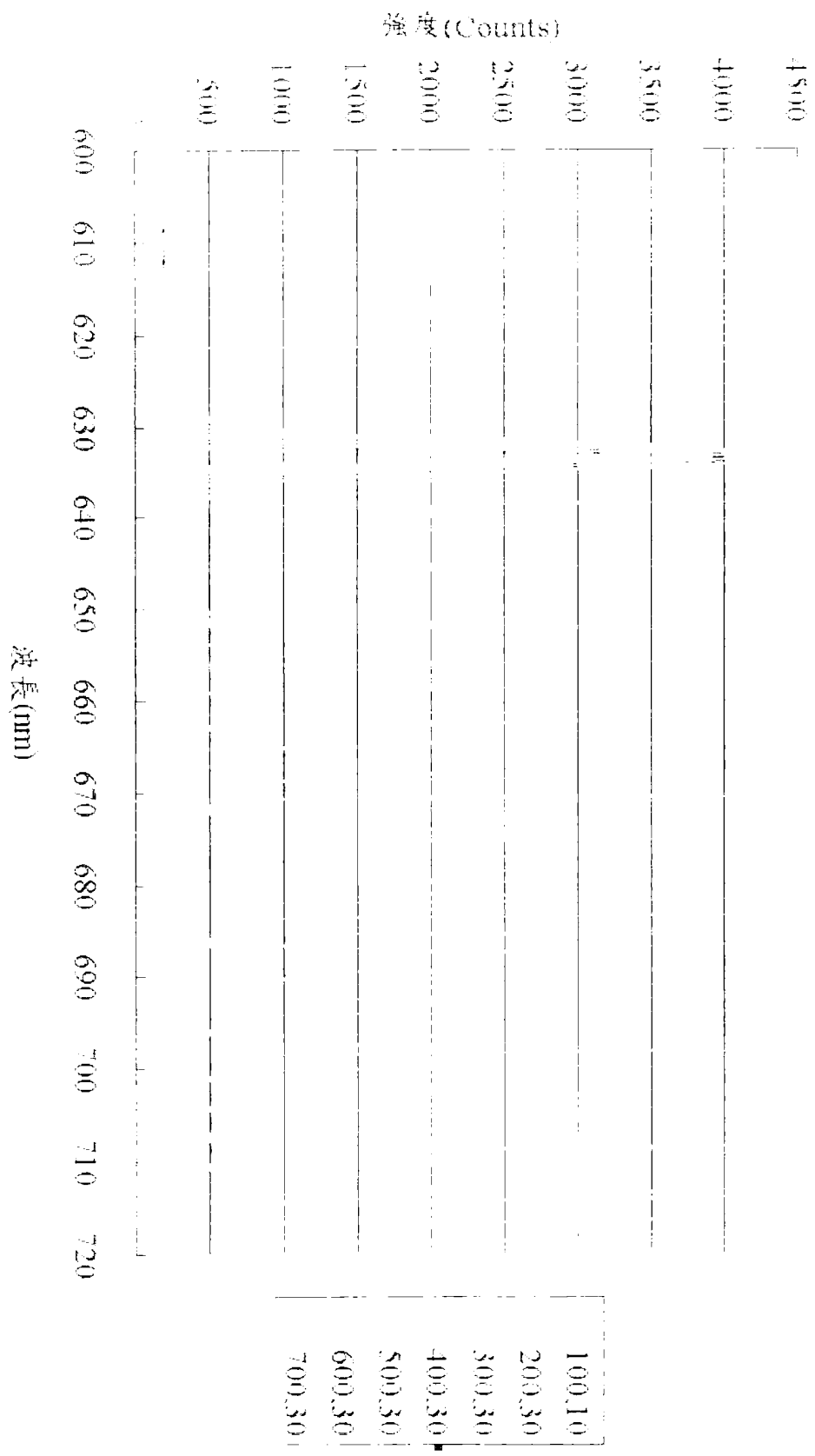
第二圖



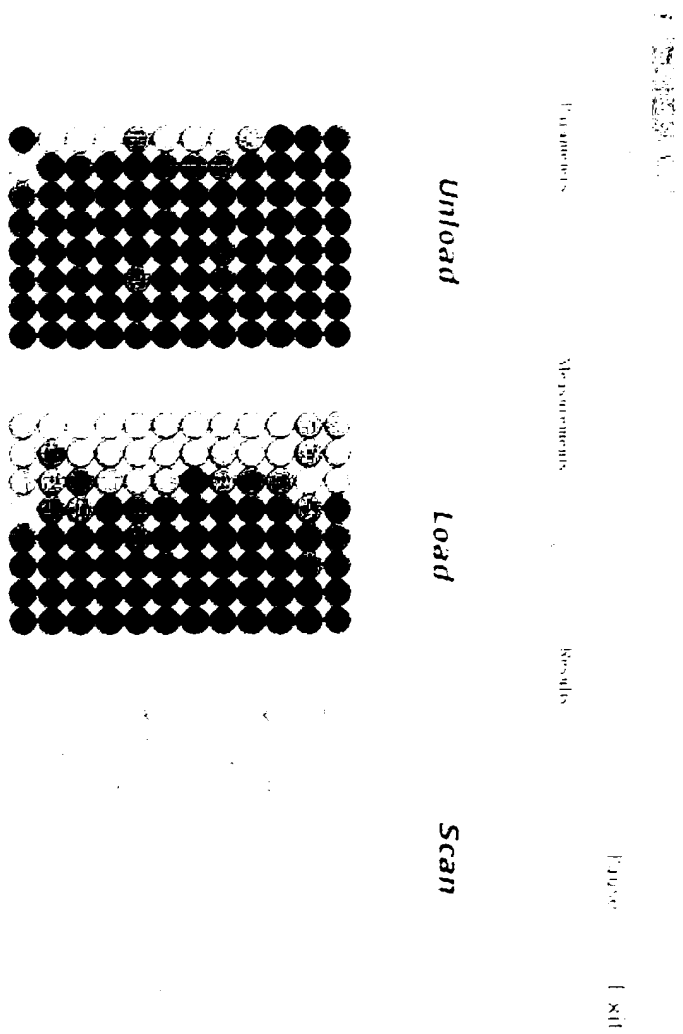
第三圖



第四圖



第五圖



第六圖

四、中文發明摘要 (發明名稱：螢光標記分子生物晶片陣列分析儀)

五、(一)、本案代表圖為：第 三 圖

(二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明：

5 本發明之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀

50 光源

51 第一透鏡

52 分光鏡

53 第二透鏡

54 生物晶片

55 螢光

56 聚焦透鏡

57 光譜儀

58 輸出裝置

59 承載平台

六、英文發明摘要 (發明名稱：)



六、申請專利範圍

1. 一種螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其係由下列元件所組成：

一光源，其係用以發出一光束；

一光處理單元，其係使該光源所發出之該光束聚焦於一生物晶片上，並使該生物晶片上之螢光物質被激發出螢光；

一聚焦透鏡，其係用以使該螢光聚焦於一光譜儀上；

一光譜儀，其係用以偵測該螢光的光訊號；以及

一訊號輸出裝置，其係用以輸出或顯示該光譜儀所偵測到之該光訊號；

其中，該光譜儀係用以將該光訊號中具有不同波長之該光束與被激發的該螢光分離，並能針對被激發的該螢光，偵測其光訊號的強度，並且該輸出裝置係直接輸出或顯示該光訊號以進行判讀，無需將其進一步轉換成影像圖檔後再進行判讀。

2. 如申請專利範圍第1項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其中該光處理單元進一步包含另一聚焦透鏡，其係設置於該光源與該分光鏡之間，以加強聚焦效果。

3. 如申請專利範圍第2項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，該螢光標記分子生物晶片陣列分析儀進一步包含一承載平台，用以承載該生物晶片，該承載平台可



六、申請專利範圍

作X、Y軸向移動。

4. 如申請專利範圍第1項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其中該螢光標記分子生物晶片陣列分析儀進一步包含一電腦，該電腦至少包含一組控制該承載平台移動方向的控制參數。
5. 如申請專利範圍第4項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其中該電腦可作為該訊號輸出裝置，其係至少包含一組用以顯示或輸出該光譜儀所偵測之訊號的參數。
6. 如申請專利範圍第5項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其中該電腦至少包含一組用以使該光譜儀所偵測之訊號產生圖像檔的參數，該圖像檔係為輔助對照該生物晶片樣品分析結果之用。
7. 一種螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其係由下列元件所組成：
 - 一光源，其係用以發出一光束；
 - 一分光鏡，其係用以反射該光束，並使該光束通過一第一聚焦透鏡，該第一聚焦透鏡係使該分光鏡反射之該光束聚焦於一生物晶片上，並使該生物晶片上之螢光物質被激發出螢光；



六、申請專利範圍

一 第二聚焦透鏡，其係用以使該螢光聚焦於一光譜儀上；

一 光譜儀，其係用以偵測該螢光的光訊號；以及

一 訊號輸出裝置，其係用以輸出或顯示該光譜儀所偵測到之該光訊號；

其中，該光譜儀係用以將該光訊號中具有不同波長之該光束與被激發的該螢光分離，並能針對被激發的該螢光，偵測其光訊號的強度，並且該輸出裝置係直接輸出或顯示該光訊號以進行判讀，無需將其進一步轉換成影像圖檔後再進行判讀。

8. 如申請專利範圍第7項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其進一步包含另一聚焦透鏡，其係設置於該光源與該分光鏡之間，以加強聚焦效果。

9. 如申請專利範圍第7項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，該螢光標記分子生物晶片陣列分析儀進一步包含一承載平台，用以承載該生物晶片，該承載平台可作X、Y軸向移動。

10. 如申請專利範圍第7項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，進一步包含一電腦，該電腦至少包含一組控制該承載平台移動方向的控制參數。



六、申請專利範圍

11. 如申請專利範圍第10項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其中該電腦可作為該訊號輸出裝置，其係至少包含一組可用以顯示或輸出該光譜儀所偵測之訊號的參數。
12. 如申請專利範圍第11項所述之螢光標記分子生物晶片陣列分析儀，其中該電腦至少包含一組用以使該光譜儀所偵測之訊號產生圖像檔的參數，該圖像檔係為輔助對照該生物晶片樣品分析結果之用。

