(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0136245
(43) 공개일자 2024년09월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 21/64 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 21/6408 (2013.01)
G01N 21/6402 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-0030955
(22) 출원일자 2024년03월04일
심사청구일자 2024년03월04일
(30) 우선권주장
1020230029542 2023년03월06일 대한민국(KR)

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
안동준
서울특별시 서초구 서초대로65길 13-10, 102동 2704호 (서초동, 서초래미안아파트)
김석호
서울특별시 도봉구 덕릉로59차길 30-5, 102동 301호 (창동, 창동3차 가현월디움)
조용호
서울특별시 성북구 안암로9가길 55, 305호 (안암동5가)
(74) 대리인
특허법인리채

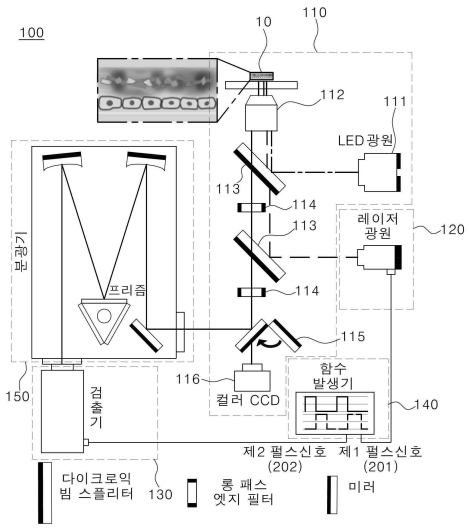
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **시간 게이트를 기반으로 광발광 신호를 분석하는 시스템 및 그의 동작 방법**

(57) 요 약

본 발명은 시간 게이트(time-gated)를 기반으로 광발광 신호(photoluminescence signal)를 분석하는 시스템 및 그의 동작 방법에 관한 것이다. 상기 시스템은 광을 이용하여 샘플 시료를 확대하여 관찰하는 광학 현미경; 상기 광학 현미경의 몸체의 일측에 결합되고, 분석할 샘플 시료에 펄스 레이저를 조사(irradiate)하는 레이저 광원; 상기 펄스 레이저가 조사된 샘플 시료의 광발광 신호를 검출하는 검출기; 및 상기 레이저 광원 및 상기 검출기와 연결되며, 상기 레이저 광원에 제1 펄스 신호를 제공하고, 상기 검출기에 상기 제1 펄스 신호보다 지정된 지연 시간만큼 지연되는 제2 펄스 신호를 제공하는 함수 발생기를 포함할 수 있다. 본 발명은 샘플 시료의 광발광 신호로부터 타겟 신호(예: 인광 신호)만을 검출할 수 있다. 또한, 본 발명은 검출된 신호를 누적하여 검출 신호의 신호 강도를 증가시킬 수 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 21/6428 (2013.01)
G01N 21/6456 (2013.01)
G01N 21/6486 (2013.01)
G01N 2021/641 (2013.01)
G01N 2021/6413 (2013.01)
G01N 2021/6417 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 1711186267
과제번호 2021R1A2C3009955
부처명 과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명 한국연구재단
연구사업명 개인기초연구(과기정통부)
연구과제명 인광 유기반도체-바이오 이종(異種)계면 설계에 의한 비접촉 신호누적형 나노바이오 융합 검지소재 연구
과제수행기관명 고려대학교
연구기간 2021.03.01 ~ 2025.02.27

명 세 서

청구범위

청구항 1

시간 게이트(time-gated)를 기반으로 광발광 신호(photoluminescence signal)를 분석하는 시스템에 있어서,

광을 이용하여 샘플 시료를 확대하여 관찰하는 광학 현미경;

상기 광학 현미경의 몸체의 일측에 결합되고, 분석할 샘플 시료에 펄스 레이저를 조사(irradiate)하는 레이저 광원;

상기 펄스 레이저가 조사된 샘플 시료의 광발광 신호를 검출하는 검출기; 및

상기 레이저 광원 및 상기 검출기와 연결되며, 상기 레이저 광원에 제1 펄스 신호를 제공하고, 상기 검출기에 상기 제1 펄스 신호보다 지정된 지연 시간만큼 지연되는 제2 펄스 신호를 제공하는 함수 발생기를 포함하는 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 광발광 신호를 파장별로 분리하고, 분리된 파장별 신호의 스펙트럼을 기록하는 분광기(spectrometer)를 더 포함하는 시스템.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 광발광 신호는

상기 샘플 시료의 자가 형광 신호, 형광 신호, 및 인광 신호를 포함하는 시스템.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 검출기는

상기 제2 펄스 신호의 한 주기동안 획득되는 인광 신호를 기초로 시간 게이트 이미지를 생성하는 시스템.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 검출기는

상기 제2 펄스 신호의 각 주기마다 생성되는 시간 게이트 이미지를 누적하여 누적된 시간 게이트 이미지를 생성하는 시스템.

청구항 6

제 3 항에 있어서,

상기 검출기는

상기 제2 펄스 신호의 각 주기마다 획득되는 인광 신호를 누적하고, 상기 누적된 인광 신호들을 기초로 누적된 시간 게이트 이미지를 생성하는 시스템.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 샘플 시료는

인광 발광체와 생체 재료를 융합한 융합 소재를 포함하는 시스템.

청구항 8

제 3 항에 있어서,

상기 지연 시간은

상기 자가 형광 신호, 상기 형광 신호, 및 상기 인광 신호의 수명에 기초하여 가변되는 시스템.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 지연 시간은

상기 제1 펄스 신호의 펄스 폭에 상기 형광 신호 및 상기 자가 형광 신호의 수명 중 큰 값을 더한 값보다 크고, 상기 제1 펄스 신호의 펄스 폭에 상기 인광 신호의 수명(lifetime)을 더한 값 이하의 크기를 가지는 시스템.

청구항 10

시간 게이트 분석(time-gated analysis) 시스템의 동작 방법에 있어서,

샘플 시료에 제1 펄스 신호를 기반으로 펄스 레이저를 조사하는 단계;

상기 제1 펄스 신호보다 지정된 지연 시간만큼 지연되는 제2 펄스 신호를 기반으로 상기 펄스 레이저가 조사된 샘플 시료의 광발광 신호(photoluminescence signal)를 검출하는 단계; 및

상기 제2 펄스 신호의 한 주기동안 검출되는 광발광 신호를 기초로 시간 게이트 이미지(time-gated image)를 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 광발광 신호는

상기 샘플 시료의 자가 형광 신호, 형광 신호, 및 인광 신호를 포함하는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 시간 게이트 이미지를 생성하는 단계는

상기 제2 펄스 신호의 각 주기마다 획득되는 시간 게이트 이미지를 누적하여 누적된 시간 게이트 이미지를 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 13

제 10 항에 있어서,

상기 시간 게이트 이미지를 생성하는 단계는

상기 제2 펄스 신호의 각 주기마다 획득되는 인광 신호를 누적하고, 상기 누적된 인광 신호들을 기초로 누적된 시간 게이트 이미지를 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 14

제 11 항에 있어서,

상기 지연 시간은

상기 자가 형광 신호, 상기 형광 신호, 및 상기 인광 신호의 수명에 기초하여 가변되는 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

상기 지연 시간은

상기 제1 펄스 신호의 펄스 폭에 상기 형광 신호 및 상기 자가 형광 신호의 수명 중 큰 값을 더한 값보다 크고, 상기 제1 펄스 신호의 펄스 폭에 상기 인광 신호의 수명(lifetime)을 더한 값 이하의 크기를 가지는 방법.

청구항 16

제 10 항에 있어서,

상기 광발광 신호에 대한 스펙트럼 정보를 생성하는 단계를 더 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 시간 게이트(time-gated)를 기반으로 광발광 신호(photoluminescence signal)를 분석하는 시스템 및 그의 동작 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 광학 현미경은 육안으로 확인할 수 없는 대상들을 관찰하기 위해 고안된 기기이다. 예를 들어, 사용자(예: 연구자)는 광학 현미경을 이용하여 광물의 결정 형태, 구조 등을 관찰할 수 있다. 또한, 광학 현미경은 살아있는 유기체(living organism)(예: 세포(cell) 또는 조직(tissue))의 광학적 성질을 분석할 수 있다. 예를 들어, 광학 현미경은 관찰할 대상(예: 유기체)에 광을 조사하고, 광이 조사된 대상으로부터 방출되는 광발광 신호들(photoluminescence signals)을 검출하고, 검출된 광발광 신호들 기초로 대상의 광학적 성질을 분석할 수 있다.

[0003] 한편, 유기체는 자가 형광 신호(autofluorescence signal)를 방출할 수 있다. 상기 자가 형광 신호는, 광학 현미경을 이용하여 유기체를 관찰할 때, 광발광 신호들(photoluminescence signals)과 간섭될 수 있다. 예를 들어, 색상(또는 파장 대역)이 동일(또는 유사)한 경우 유기체의 자가 형광 신호와 관찰자가 의도적으로 검출하

고자 하는 인광 신호의 구별이 어려울 수 있다. 또한, 대상의 광학적 특성을 분석할 때, 상기 자가 형광 신호는 노이즈로 작용될 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 시간 게이트 기법을 이용하여 광발광 신호들로부터 타겟 신호(예: 인광 신호)만을 검출하고, 검출된 타겟 신호를 기초로 이미지 정보 및/또는 스펙트럼 정보를 획득할 수 있는 시간 게이트를 기반으로 광발광 신호를 분석하는 시스템 및 그의 동작 방법을 제공할 수 있다.

[0005] 또한, 본 발명은 검출된 타겟 신호를 누적하여 타겟 신호의 신호 강도를 증가할 수 있는 시간 게이트를 기반으로 광발광 신호를 분석하는 시스템 및 그의 동작 방법을 제공할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명의 일 실시 예에 따른 시간 게이트(time-gated)를 기반으로 광발광 신호(photoluminescence signal)를 분석하는 시스템은 광을 이용하여 샘플 시료를 확대하여 관찰하는 광학 현미경; 상기 광학 현미경의 몸체의 일 측에 결합되고, 분석할 샘플 시료에 펄스 레이저를 조사(irradiate)하는 레이저 광원; 상기 펄스 레이저가 조사된 샘플 시료의 광발광 신호를 검출하는 검출기; 및 상기 레이저 광원 및 상기 검출기와 연결되며, 상기 레이저 광원에 제1 펄스 신호를 제공하고, 상기 검출기에 상기 제1 펄스 신호보다 지정된 지연 시간만큼 지연되는 제2 펄스 신호를 제공하는 함수 발생기를 포함할 수 있다.

[0007] 일 실시 예에 따르면, 상기 시스템은 상기 광발광 신호를 파장별로 분리하고, 분리된 파장별 신호의 스펙트럼을 기록하는 분광기(spectrometer)를 더 포함할 수 있다.

[0008] 일 실시 예에 따르면, 상기 광발광 신호는 상기 샘플 시료의 자가 형광 신호, 형광 신호, 및 인광 신호를 포함할 수 있다.

[0009] 일 실시 예에 따르면, 상기 검출기는 상기 제2 펄스 신호의 한 주기동안 획득되는 인광 신호를 기초로 시간 게이트 이미지를 생성할 수 있다.

[0010] 일 실시 예에 따르면, 상기 검출기는 상기 제2 펄스 신호의 각 주기마다 생성되는 시간 게이트 이미지를 누적하여 누적된 시간 게이트 이미지를 생성할 수 있다.

[0011] 일 실시 예에 따르면, 상기 검출기는 상기 제2 펄스 신호의 각 주기마다 획득되는 인광 신호를 누적하고, 상기 누적된 인광 신호들을 기초로 누적된 시간 게이트 이미지를 생성할 수 있다.

[0012] 일 실시 예에 따르면, 상기 샘플 시료는 인광 발광체와 생체 재료를 융합한 융합 소재를 포함할 수 있다.

[0013] 일 실시 예에 따르면, 상기 지연 시간은 상기 자가 형광 신호, 상기 형광 신호, 및 상기 인광 신호의 수명에 기초하여 가변될 수 있다.

[0014] 일 실시 예에 따르면, 상기 지연 시간은 상기 제1 펄스 신호의 펄스 폭에 상기 형광 신호 및 상기 자가 형광 신호의 수명 중 큰 값을 더한 값보다 크고, 상기 제1 펄스 신호의 펄스 폭에 상기 인광 신호의 수명(lifetime)을 더한 값 이하의 크기를 가질 수 있다.

[0015] 본 발명의 일 실시 예에 따른 시간 게이트 분석(time-gated analysis) 시스템의 동작 방법은 샘플 시료에 제1 펄스 신호를 기반으로 펄스 레이저를 조사하는 단계; 상기 제1 펄스 신호보다 지정된 지연 시간만큼 지연되는 제2 펄스 신호를 기반으로 상기 펄스 레이저가 조사된 샘플 시료의 광발광 신호(photoluminescence signal)를 검출하는 단계; 및 상기 제2 펄스 신호의 한 주기동안 검출되는 광발광 신호를 기초로 시간 게이트 이미지(time-gated image)를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0016] 일 실시 예에 따르면, 상기 광발광 신호는 상기 샘플 시료의 자가 형광 신호, 형광 신호, 및 인광 신호를 포함할 수 있다.

[0017] 일 실시 예에 따르면, 상기 시간 게이트 이미지를 생성하는 단계는 상기 제2 펄스 신호의 각 주기마다 획득되는 시간 게이트 이미지를 누적하여 누적된 시간 게이트 이미지를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0018] 일 실시 예에 따르면, 상기 시간 게이트 이미지를 생성하는 단계는 상기 제2 펄스 신호의 각 주기마다 획득되는

인광 신호를 누적하고, 상기 누적된 인광 신호들을 기초로 누적된 시간 게이트 이미지를 생성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0019] 일 실시 예에 따르면, 상기 지연 시간은 상기 자가 형광 신호, 상기 형광 신호, 및 상기 인광 신호의 수명에 기초하여 가변될 수 있다.

[0020] 일 실시 예에 따르면, 상기 지연 시간은 상기 제1 펄스 신호의 펄스 폭에 상기 형광 신호 및 상기 자가 형광 신호의 수명 중 큰 값을 더한 값보다 크고, 상기 제1 펄스 신호의 펄스 폭에 상기 인광 신호의 수명(lifetime)을 더한 값 이하의 크기를 가질 수 있다.

[0021] 일 실시 예에 따르면, 상기 방법은 상기 광발광 신호에 대한 스펙트럼 정보를 생성하는 단계를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0022] 본 발명의 다양한 실시 예들은 시간 게이트 기법을 통해 광발광 신호(예: 형광 신호, 자가 형광 신호, 및/또는 인광 신호)로부터 타겟 신호(예: 인광 신호)만을 검출할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 시간 게이트 기법을 이용하여 발광 신호로부터 상대적으로 수명이 짧은 형광 신호 및/또는 자가 형광 신호를 제외하고, 상대적으로 수명이 긴 인광 신호만을 검출할 수 있다. 이를 통해, 본 발명은 생체물질을 인광 기반의 유기체에 적용한 융합 소재를 이용하여 생체 인식 기능(예: 특정 질병의 진단)을 수행할 수 있다.

[0023] 또한, 본 발명은 검출된 타겟 신호(예: 인광 신호)를 누적하여 타겟 신호의 강도를 증가(또는 증강 효율(augmentation efficiency)을 향상)할 수 있다. 다시 말해, 본 발명은 시간 게이트 이미지에 대한 SBR(Signal-to-Background Ratio)을 개선(예: 감소)하며, 스펙트럼에 대한 SNR(Signal-to-Noise Ratio)을 개선(예: 감소)할 수 있다. 이를 통해, 본 발명은 선명한 이미지(예: 육안으로 구분 가능한 수준의 이미지) 및 정확한 스펙트럼 정보를 획득할 수 있다.

[0024] 또한, 본 발명은 분광기를 통해 획득되는 스펙트럼 정보를 통해 정량적 스펙트럼 분석을 수행할 수 있다. 이를 통해, 본 발명은 스펙트럼 정보를 획득하지 못했던 종래의 제한(또는 문제점)을 극복할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 본 발명의 일 실시 예에 따른 시간 게이트를 기반으로 광발광 신호를 분석하는 시스템을 개략적으로 도시한 도면이다.

도 2a는 도 1의 시스템의 제어 신호들을 도시한 도면이다.

도 2b는 도 1의 시스템의 검출 신호를 누적하는 예를 도시한 도면이다.

도 3은 본 발명의 일 실시 예에 따른 시간 게이트를 기반으로 광발광 신호를 분석하는 시스템의 동작 방법을 설명하는 흐름도이다.

도 4는 본 발명의 일 실시 예에 따른 다양한 인광 물질 및 자가 형광 물질의 발광 신호에 대한 지연 시간에 따른 시간 게이트 이미지를 도시한 도면이다.

도 5는 본 발명의 일 실시 예에 따른 지연 시간에 따른 시간 게이트 이미지들 및 스펙트럼을 도시한 도면이다.

도 6은 본 발명의 일 실시 예에 따른 인광 물질과 자가 형광 물질이 혼합(또는 융합)된 혼합물의 광학 이미지, 넌-시간 게이트 이미지 및 시간 게이트 이미지를 도시한 도면이다.

도 7은 본 발명의 일 실시 예에 따른 인광 물질이 결합된 자가 형광 세포에 대한 광학 이미지, 넌-시간 게이트 이미지, 시간 게이트 이미지, 및 스펙트럼을 도시한 도면이다.

도 8a는 본 발명의 일 실시 예에 따른 프레임 누적에 따른 시간 게이트 이미지의 변화를 도시한 도면이다.

도 8b는 본 발명의 일 실시 예에 따른 프레임 누적에 따른 인광 신호의 강도 변화를 도시한 도면이다.

도 8c는 본 발명의 일 실시 예에 따른 프레임 누적에 따른 증강 효율(augmentation efficiency)의 변화를 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 실시 예를 상세히 설명한다. 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시 예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시 예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시 예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다. 이하에서 동일한 참조 부호는 동일 구성 요소를 지칭한다.

[0027] 비록 제1, 제2 등이 다양한 소자, 구성요소 및/또는 섹션들을 서술하기 위해서 사용되나, 이들 소자, 구성요소 및/또는 섹션들은 이들 용어에 의해 제한되지 않음은 물론이다. 이들 용어들은 단지 하나의 소자, 구성요소 또는 섹션들을 다른 소자, 구성요소 또는 섹션들과 구별하기 위하여 사용하는 것이다. 따라서, 이하에서 언급되는 제1 소자, 제1 구성요소 또는 제1 섹션은 본 발명의 기술적 사상 내에서 제2 소자, 제2 구성요소 또는 제2 섹션일 수도 있음은 물론이다.

[0028] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시 예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서에서, 단수형은 문구에서 특별히 언급하지 않는 한 복수형도 포함한다. 명세서에서 사용되는 "포함한다(comprises)" 및/또는 "이루어지다(made of)"는 언급된 구성요소, 단계, 동작 및/또는 소자는 하나 이상의 다른 구성요소, 단계, 동작 및/또는 소자의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다.

[0029] 다른 정의가 없다면, 본 명세서에서 사용되는 모든 용어(기술 및 과학적 용어를 포함)는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공통적으로 이해될 수 있는 의미로 사용될 수 있을 것이다. 또한, 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 용어들은 명백하게 특별히 정의되어 있지 않는 한 이상적으로 또는 과도하게 해석되지 않는다.

[0030] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 구성에 대하여 상세히 설명한다.

[0031] 도 1은 본 발명의 일 실시 예에 따른 시간 게이트를 기반으로 광발광 신호를 분석하는 시스템을 개략적으로 도시한 도면이고, 도 2a는 도 1의 시스템의 제어 신호들을 도시한 도면이고, 도 2b는 도 1의 시스템의 검출 신호를 누적하는 예를 도시한 도면이다.

[0032] 도 1 내지 도 2b를 참조하면, 본 발명의 일 실시 예에 따른 시간 게이트를 기반으로 광발광 신호를 분석하는 시스템(이하, 시스템)(100)은 광학 현미경(110), 레이저 광원(120), 검출기(130), 함수 발생기(140) 및/또는 분광기(150)를 포함할 수 있다.

[0033] 광학 현미경(110)은 광을 이용하여 샘플 시료(10)를 확대할 수 있다. 상기 샘플 시료(10)는 인광 발광체와 생체 재료를 결합(또는 융합)한 소재일 수 있다. 상기 인광 발광체와 생체 재료는 계면 설계를 통해 결합(또는 융합)될 수 있다. 상기 인광 발광체(예: 상온 인광(Room-Temperature Phosphorescence: RTP) 물질)는, 이에 한정되지는 않지만, 금속 원자(예: PtOEP, PdOEP, ZnOEP, $Ir(ppy)_3$, $Ir(pmb)_3$, $Ir(fppy)_3$)를 포함하는 인광 물질, 할로겐 원자를 포함하는 인광 물질(예: Bromo Benzaldehyde, Fluorophenyl Morpholine (MPh-F), Chlorophenyl Morpholine (MPh-Cl), Iodophenyl Morpholine (MPh-I)), 유기물로 구성된 인광 물질(예: IPA(Isophthalic acid), benzophenone) 등을 포함할 수 있다. 한편, 생체 재료는, 이에 한정되지는 않지만, DNA(Deoxyribo Nucleic Acid) 기반 소재(예: 단일 사슬 DNA, RNA(RiboNucleic Acid), DNA 압타머(aptamer) 등), 펩타이드(Peptide) 기반 소재(예: 단일 사슬 PNA(Peptide Nucleic Acid), PNA 압타머 등), 상기 생체재료와 결합하여 특이 인식(센서)이 가능한 물질(예: 특정 질병의 DNA 서열, 종양 혹은 질병의 지표로 삼을 수 있는 마커(protein) 등) 등을 포함할 수 있다.

[0034] 광학 현미경(110)은, 이에 한정되지는 않지만, LED(Light Emitting Diode) 광원(111), 렌즈(112), 다수의 다이크로익 빔스플리터(Dichroic beamspliter)(113), 다수의 롱 패스 엣지 필터(long pass edge filter)(114), 플립 미러(flip mirror)(115), 컬러 CCD(Charge-Coupled Device)(116) 등을 포함할 수 있다. 광학 현미경(110)은 일반적으로 알려진 기기인 바, 상세한 설명을 생략하기로 한다.

[0035] 레이저 광원(120)은 광학 현미경(110)의 몸체(미도시)의 일측에 결합될 수 있다. 레이저 광원(120)은 펄스 레이저를 샘플 시료(10)에 조사(irradiate)할 수 있다. 예를 들어, 레이저 광원(120)은 함수 발생기(140)로부터 수신되는 제1 펄스 신호(201)에 대응하여 펄스 레이저를 샘플 시료(10)에 조사할 수 있다. 상기 펄스 레이저는 지정된 파장(wavelength)(예: 375 nm)을 가질 수 있다. 상기 제1 펄스 신호(201)는, 이에 한정되지 않지만, 300 ms의 주기(period), 100 ms의 펄스 폭(pulse width)을 가지는 PWM(pulse width modulation) 신호일 수 있다.

[0036] 검출기(130)는 펄스 레이저가 조사된 샘플 시료(10)로부터 방출되는 광발광 신호(photoluminescence signal)를 검출할 수 있다. 검출기(130)는, 이에 한정되지는 않지만, EMCCD(Electron Multiplying Charge-Coupled Device) 검출기일 수 있다. 일 실시 예에 따르면, 검출기(130)는 함수 발생기(140)로부터 수신되는 제2 펄스 신호(202)에 대응하여 광발광 신호를 검출할 수 있다. 상기 광발광 신호는 형광 신호(fluorescence signal)(및/또는 자가 형광 신호(autofluorescence signal))(21) 및 인광 신호(phosphorescence signal)(22)를 포함할 수 있다. 상기 제2 펄스 신호(202)는 상기 제1 펄스 신호(201)와 독립된 것으로 지정된 시간(이하, 지연 시간(delay time))(예: 100.5 ms)만큼 지연한 신호일 수 있다. 한편, 지연 시간(예: 100.5 ms)과 제1 펄스 신호(201)의 펄스 폭(예: 100 ms)의 차(예: 0.5 ms = 100.5 ms - 100 ms)는 시간 게이트 지연(TG delay)(23)으로 명명될 수 있다.

[0037] 상기 지연 시간 및/또는 시간 게이트 지연으로 인하여, 검출기(130)에 의해 검출되는 검출 신호(203)는, 도 2a에 도시된 바와 같이, 시간 게이트(time-gated) 형태를 가질 수 있다. 즉, 검출기(130)는 광발광 신호 중 인광 신호(22)만을 검출할 수 있다. 검출기(130)는 한 주기동안 획득되는 인광 신호를 기초로 시간 게이트 이미지를 생성할 수 있다. 또한, 검출기(130)는, 도 2b에 도시된 바와 같이, 각 주기마다 획득되는 인광 신호를 누적하고, 누적된 인광 신호를 기초로 누적된(또는 증대된(augmented)) 시간 게이트 이미지를 생성할 수 있다. 또는, 검출기(130)는 프레임(예: 각 주기마다 생성되는 시간 게이트 이미지)들을 누적하여 누적 시간 게이트 이미지를 생성할 수 있다.

[0038] 함수 발생기(140)는 펄스 신호를 생성할 수 있다. 펄스 신호는 PWM(pulse width modulation) 신호일 수 있다. 예를 들어, 함수 발생기(140)는 제1 펄스 신호(201)를 생성하여 레이저 광원(120)으로 제공(전송)하고, 제2 펄스 신호(202)를 생성하여 검출기(130)로 제공(전송)할 수 있다. 제2 펄스 신호(202)는 제1 펄스 신호(201)가 지정된 지연 시간만큼 지연된 신호일 수 있다. 상기 시간 게이트 지연 (23)은 인광 신호(22) 및 배제하고자 하는 노이즈 신호(21)의 수명(lifetime)에 따라 가변될 수 있다.

[0039] 분광기(spectrometer)(150)는 검출기(130)와 결합될 수 있다. 분광기(150)는 광발광 신호를 파장 별로 분리하고, 분리된 파장 별 신호의 스펙트럼을 기록(또는 측정)할 수 있다. 예를 들어, 분광기(150)는 광발광 신호를 형광 신호(또는 자가 형광 신호)(21) 및 인광 신호(22)로 분리하고, 형광 신호(21) 및 인광 신호(22)의 스펙트럼을 기록(또는 측정)할 수 있다. 분광기(150)는 발광 신호의 진행 방향을 변경하기 위한 다수의 미러 및 광발광 신호를 분광하는 프리즘을 포함할 수 있다. 한편, 스펙트럼 정보를 생성하지 않는 경우 분광기(150)는 시스템(100)에 포함되지 않을 수 있다.

[0040] 도 3은 본 발명의 일 실시 예에 따른 시간 게이트를 기반으로 광발광 신호를 분석하는 시스템의 동작 방법을 설명하는 흐름도이다.

[0041] 도 3을 참조하면, 본 발명의 일 실시 예에 따른 시간 게이트를 기반으로 광발광 신호를 분석하는 시스템의 동작 방법(이하, 방법)은 제1 펄스 신호를 기초로 펄스 레이저를 샘플 시료에 조사하는 단계(S310)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 1의 시스템(100)의 레이저 광원(120)은 함수 발생기(140)로부터 수신되는 제1 펄스 신호(201)를 기초로 펄스 레이저를 샘플 시료(10)에 조사할 수 있다.

[0042] 상기 방법은 제1 펄스 신호보다 지정된 지연 시간만큼 지연된 제2 펄스 신호를 기초로 샘플 시료의 광발광 신호를 검출하는 단계(S320)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 1의 시스템(100)의 검출기(130)는 제2 펄스 신호가 온 상태인 동안 샘플 시료(10)의 광발광 신호 중 일부(예: 상대적으로 수명이 긴 신호(예: 인광 신호))를 검출할 수 있다. 한편, 상기 지연 시간은 형광 신호(또는 자가 형광 신호)가 검출되지 않고, 인광 신호만이 검출되도록 결정될 수 있다. 다시 말해, 상기 지연 시간은 형광 신호(또는 자가 형광 신호) 및 인광 신호의 수명을 기초로 설정될 수 있다. 이에 대한 상세한 설명은 도 4 및 도 5를 참조하여 후술하기로 한다.

[0043] 상기 방법은 검출된 검출 신호를 기초로 시간 게이트 이미지 및/또는 스펙트럼 정보를 생성하는 단계(S330)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 1의 시스템(100)의 검출기(130)는 한 주기동안 검출된 검출 신호를 기반으로 시간 게이트 이미지를 생성할 수 있다. 또한, 검출기(130)는 분광기(150)에 의해 분리되어 파장별로 기록(측정)되는 광발광 신호의 스펙트럼을 기반으로 스펙트럼 정보를 생성할 수 있다. 이에 대한 상세한 설명은 도 6 및 도 7을 참조하여 후술하기로 한다.

[0044] 일 실시 예에 따르면, 검출기(130)는 각 주기마다 검출되는 검출 신호를 누적하고, 누적된 신호를 기반으로 누적된 시간 게이트 이미지를 생성할 수 있다. 또한, 검출기(130)는 누적된 신호를 기초로 스펙트럼 정보를 생성할 수 있다. 또는, 검출기(130)는 각 주기마다 분광기(150)에 의해 기록(측정)되는 광발광 신호의 스펙트럼 정

보를 누적하여 누적된 스펙트럼 정보를 생성할 수 있다. 이에 대한 상세한 설명은 도 8을 참조하여 후술하기로 한다.

[0045] 도 4는 본 발명의 일 실시 예에 따른 다양한 인광 물질 및 자가 형광 물질의 발광 신호에 대한 지연 시간에 따른 시간 게이트 이미지를 도시한 도면이고, 도 5는 본 발명의 일 실시 예에 따른 지연 시간에 따른 시간 게이트 이미지들 및 스펙트럼을 도시한 도면이다.

[0046] 도 4 및 도 5를 참조하면, 본 발명의 일 실시 예에 따른 시스템의 검출기(130)는 인광물질 A(예: DBP), 인광물질 B(예: pDBP), 및 인광물질 C(예: Phe-DITFB)의 인광 신호를 검출할 수 있지만, 자가 형광 물질 A(예: Trp) 및 자가 형광 물질 B(예: Rf)의 자가 형광 신호를 검출하지 못함을 알 수 있다. 또한, 상기 시스템(100)의 검출기(130)는 인광물질 A 및 인광물질 B의 인광 신호는 50ms의 시간 게이트 지연(23)까지 검출되고, 인광 물질 C의 인광 신호는 10 ms의 시간 게이트 지연(23)까지 검출됨을 알 수 있다. 이를 통해, 인광 물질 C의 인광 신호의 수명이 인광물질 A 및 인광물질 B의 인광 신호의 수명보다 짧음을 알 수 있다.

[0047] 도2a의 제2 펄스 신호의(202) 지연 시간은 타겟 신호(예: 인광 신호) 및 제외할 신호(예: 형광 신호 및/또는 자가 형광 신호)의 수명에 따라 설정될 수 있다. 제1 펄스 신호(201), 지연 시간, 제2 펄스 신호(202)로 구성되는 한 주기의 측정을 예로 들면, 상기 지연 시간의 최대값은 제1 펄스 신호(201)의 펄스 폭에 타겟 신호(예: 인광 신호)의 수명을 더한 값 이하로 결정될 수 있다. 이는 타겟 신호의 수명이 경과하면, 타겟 신호가 검출되지 않기 때문이다. 한편, 지연 시간의 최소값은 제1 펄스 신호(201)의 펄스 폭에 제외할 신호(예: 형광 신호 및/또는 자가 형광 신호)의 수명을 더한 값보다 크게 결정될 수 있다. 예를 들어, 상기 제1 펄스 신호의 펄스 폭이 100 ms이고, 상기 제외할 신호의 수명이 0.4 ms이고, 상기 타겟 신호의 수명이 50 ms인 경우 상기 지연 시간은 최소값인 "100.4 ms(= 100 ms + 0.4 ms)"보다 크고, 최대 값인 "150 ms(= 100 ms + 50 ms)"이하의 크기를 가질 수 있다.

[0048] 일 실시 예에 따르면, 지연 시간의 최소값은, 도 5의 식별 부호 510의 도면들에 도시된 바와 같이, 다수의 시간 게이트 지연들 중 제외할 신호가 검출되지 않기 시작하는 시간 게이트 지연(예: 0.5 ms)에 제1 펄스 신호의 펄스 폭을 더한 값으로 결정될 수 있다. 또는, 지연 시간의 최소값은 도 5의 식별 부호 520의 지연 시간의 변화에 따른 발광 신호의 강도 변화를 도시한 그래프들 중 제외할 신호의 파장 대역의 신호의 강도가 지정된 값(예: "0"과 유사한 값) 이하가 되기 시작하는 그래프(501)에 해당하는 시간 게이트 지연(예: 0.5 ms)에 제1 펄스 신호의 펄스 폭을 더한 값으로 결정될 수 있다.

[0049] 도 6은 본 발명의 일 실시 예에 따른 인광 물질과 자가 형광 물질이 혼합(또는 융합)된 혼합물의 광학 이미지, 넌-시간 게이트 이미지 및 시간 게이트 이미지를 도시한 도면이고, 도 7은 본 발명의 일 실시 예에 따른 인광 물질이 결합된 자가 형광 세포에 대한 광학 이미지, 넌-시간 게이트 이미지, 시간 게이트 이미지, 및 스펙트럼을 도시한 도면이다.

[0050] 도 6 및 도 7을 참조하면, 블루 인광 물질(예: IPA(Isophthalic acid))과 그린 자가 형광 물질(예: Riboflavins)이 혼합(또는 융합)된 혼합물의 광발광 신호를 광학 현미경을 통해 관찰하는 경우 광학 현미경(110)의 컬러 CCD(116)는, 도 6의 식별 부호 610의 도면에 도시된 바와 같이, 자가 형광 신호와 인광 신호를 포함하는 광학 이미지를 생성할 수 있다. 이때, 사용자는 색상을 통해 자가 형광 신호와 인광 신호를 구별할 수 있다. 한편, 시간 게이트가 미적용된 종래의 검출기를 통해 상기 혼합물의 광발광 신호를 관찰하는 경우 종래의 검출기는, 도 6의 식별 부호 620 도면의 넌-시간 게이트 이미지와 같이, 자가 형광 신호와 인광 신호를 함께 검출할 수 있다. 이때, 자가 형광 신호는 타겟 신호인 인광 신호의 측면에서 노이즈로 작용할 수 있다. 이에 반하여, 본 발명에 따른 시간 게이트 기반의 검출기(130)는, 도 6의 식별 부호 630의 시간 게이트 이미지와 같이, 자가 형광 신호를 제외하고, 인광 신호만을 검출할 수 있다.

[0051] 다른 예로, 블루 인광 물질(예: IPA(Isophthalic acid))과 블루 자가 형광 물질(예: Tryptophan)이 혼합된 혼합물의 광발광 신호를 광학 현미경을 통해 관찰하는 경우 광학 현미경(110)의 컬러 CCD(116)는, 도 6의 식별 부호 640의 도면에 도시된 바와 같이, 자가 형광 신호와 인광 신호를 포함하는 광학 이미지를 생성할 수 있다. 이때, 자가 형광 신호와 인광 신호의 파장대역이 유사하여 사용자는 광학 이미지로부터 자가 형광 신호와 인광 신호를 구별하기 어려울 수 있다. 한편, 상기 종래의 검출기는, 도 6의 식별 부호 650 도면의 넌-시간 게이트 이미지와 같이, 자가 형광 신호와 인광 신호를 함께 검출할 수 있다. 이때, 자가 형광 신호는 타겟 신호인 인광 신호의 측면에서 노이즈로 작용할 수 있다. 이에 반하여, 본 발명에 따른 시간 게이트 기반의 검출기(130)는, 도 6의 식별 부호 660의 시간 게이트 이미지와 같이, 자가 형광 신호를 제외하고 인광 신호만을 검출할 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 발광 파장대가 동일(또는 유사)하여 육안(광학 현미경) 또는 종래의 검출기를 통해

구분이 어려운 경우에도 타겟 신호(예: 인광 신호)만을 검출할 수 있다.

[0052] 또 다른 예로, 인광 물질이 결합된 자가 형광 세포를 광학 현미경을 통해 관찰하는 경우 광학 현미경(110)의 컬러 CCD(116)는, 도 7의 식별 부호 710의 도면에 도시된 바와 같이, 자가 형광 세포의 자가 형광 신호와 인광 물질의 인광 신호를 포함하는 광학 이미지를 생성할 수 있다. 한편, 종래의 검출기는, 도 7의 식별 부호 720 도면의 넌-시간 게이트 이미지 및 식별 부호 725의 스펙트럼에 도시된 바와 같이, 자가 형광 신호와 인광 신호를 함께 검출할 수 있다. 이때, 상기 자가 형광 신호는 타겟 신호인 인광 신호의 측면에서 노이즈로 작용할 수 있다. 반면에, 본 발명에 따른 시간 게이트 기반의 검출기(130)는, 도 7의 식별 부호 730 도면의 시간 게이트 이미지 및 식별 부호 735의 스펙트럼에 도시된 바와 같이, 자가 형광 신호를 제외하고, 인광 신호만을 검출할 수 있다.

[0053] 도 8a는 본 발명의 일 실시 예에 따른 프레임 누적에 따른 시간 게이트 이미지의 변화를 도시한 도면이고, 도 8b는 본 발명의 일 실시 예에 따른 프레임 누적에 따른 인광 신호의 강도 변화를 도시한 도면이고, 도 8c는 본 발명의 일 실시 예에 따른 프레임 누적에 따른 증강 효율(augmentation efficiency)의 변화를 도시한 도면이다.

[0054] 도 8a 내지 도 8c를 참조하면, 본 발명의 일 실시 예에 따른 시스템(100)은 각 주기마다 획득되는 프레임(예: 각 주기마다 측정된 시간 게이트 이미지)를 누적할 수 있다. 이때, 도 8a의 식별 부호 810의 도면 및 도 8b의 식별 부호 820의 도면에 도시된 바와 같이, 상기 누적되는 프레임의 수가 증가할수록 인광 신호의 강도(intensity)가 증가하여, 인광 신호의 식별이 용이해짐을 알 수 있다. 또한, 도 8c의 식별 부호 830의 도면에 도시된 바와 같이, 상기 누적되는 프레임의 수가 증가할수록 인광 신호의 증강 효율(augmentation efficiency)이 상승됨을 알 수 있다.

[0055] 상술한 본 발명은 시간 게이트 기법을 통해 발광 신호로부터 상대적으로 수명이 짧은 형광 신호 및/또는 자가 형광 신호를 제외하고, 상대적으로 수명이 긴 인광 신호만을 검출할 수 있다. 이를 통해, 본 발명은 인광 기반의 유기체를 생체에 적용한 융합 소재를 이용하여 생체 인식 기능(예: 특정 질병의 진단)을 수행할 수 있다. 또한, 본 발명은 검출된 타겟 신호(예: 인광 신호)를 누적하여 타겟 신호의 강도를 증가(또는 증강 효율(augmentation efficiency)을 향상)할 수 있다. 다시 말해, 본 발명은 시간 게이트 이미지에 대한 SBR(Signal-to-Background Ratio)을 개선(예: 감소)하며, 스펙트럼에 대한 SNR(Signal-to-Noise Ratio)을 개선(예: 감소)할 수 있다. 이를 통해, 본 발명은 선명한 이미지(예: 고해상도 이미지)(예: 육안으로 구분 가능한 수준의 이미지) 및 정확한 스펙트럼 정보를 획득할 수 있다. 또한, 본 발명은 분광기를 통해 획득되는 스펙트럼 정보를 통해 정량적 스펙트럼 분석을 수행할 수 있다. 이를 통해, 본 발명은 스펙트럼 정보를 획득하지 못했던 종래의 제한(또는 문제점)을 극복할 수 있다.

[0056] 이상과 같이 본 발명의 도시된 실시 예를 참고하여 설명하고 있으나, 이는 예시적인 것들에 불과하며, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 요지 및 범위에 벗어나지 않으면서도 다양한 변형, 변경 및 균등한 다양한 타 실시 예들이 가능하다는 것을 명백하게 알 수 있을 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 청구범위의 기술적인 사상에 의해 정해져야 할 것이다.

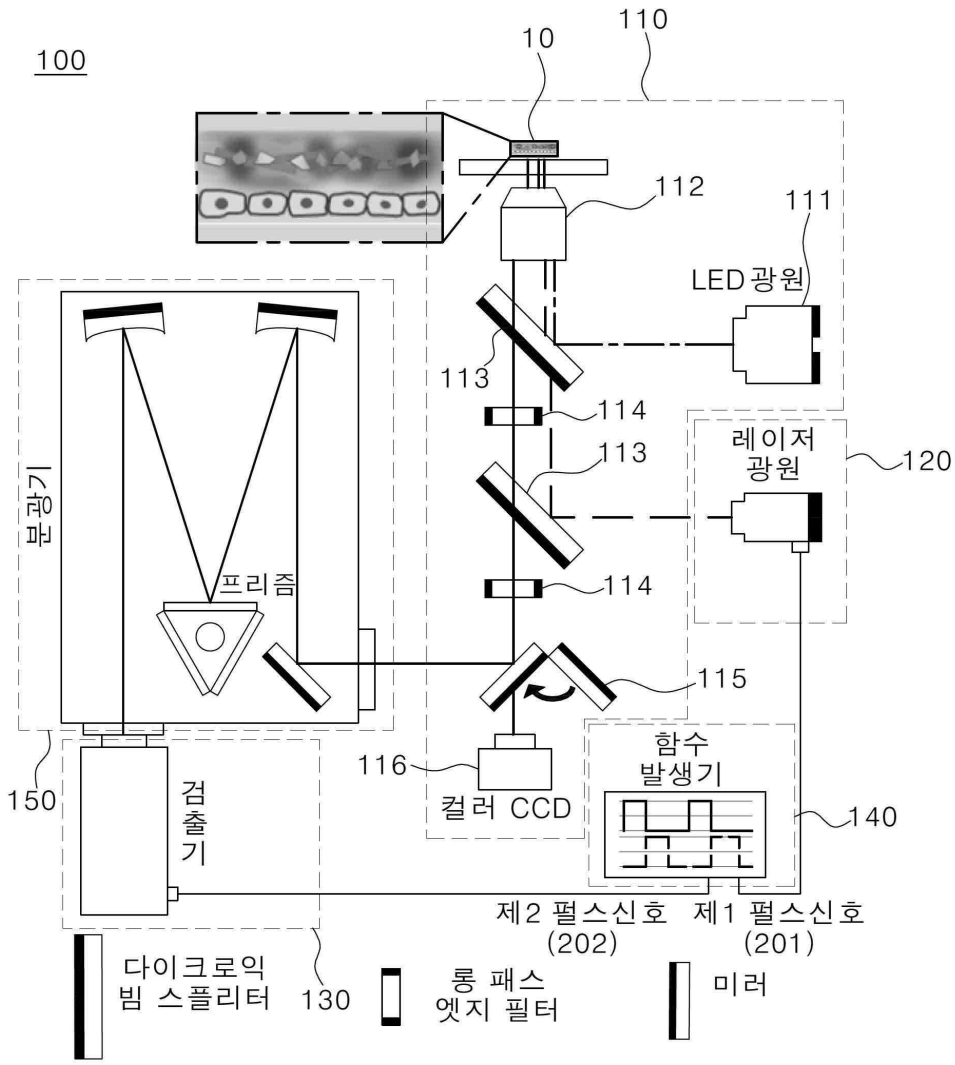
부호의 설명

[0057] 100: 시스템

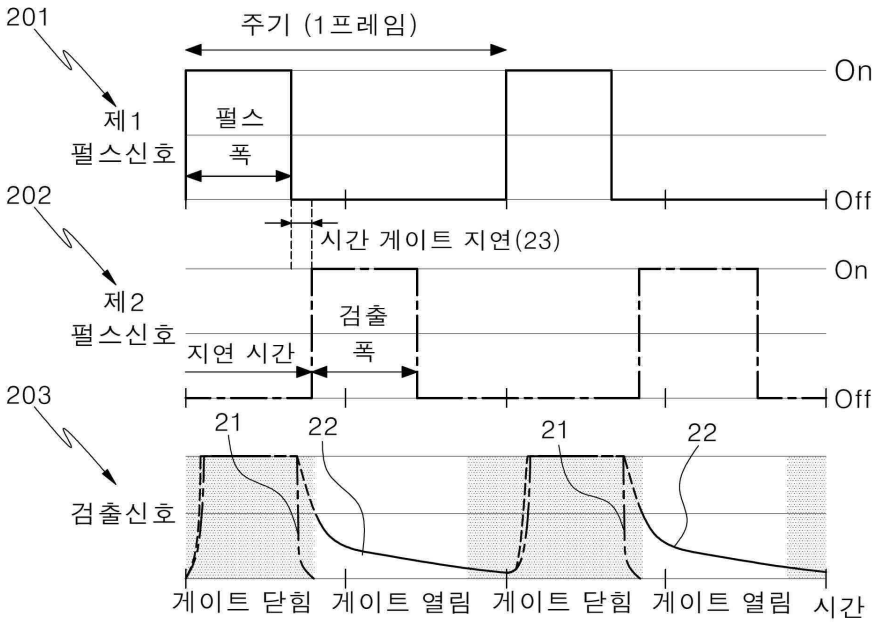
110: 광학 현미경
111: LED 광원
112: 렌즈
113: 다이크로익 빔스플리터
114: 롱 패스 엣지 필터
115: 플립 미러
116: 컬러 CCD
10: 샘플 시료
120: 레이저 광원
130: 검출기
140: 함수 발생기
150: 분광기

도면

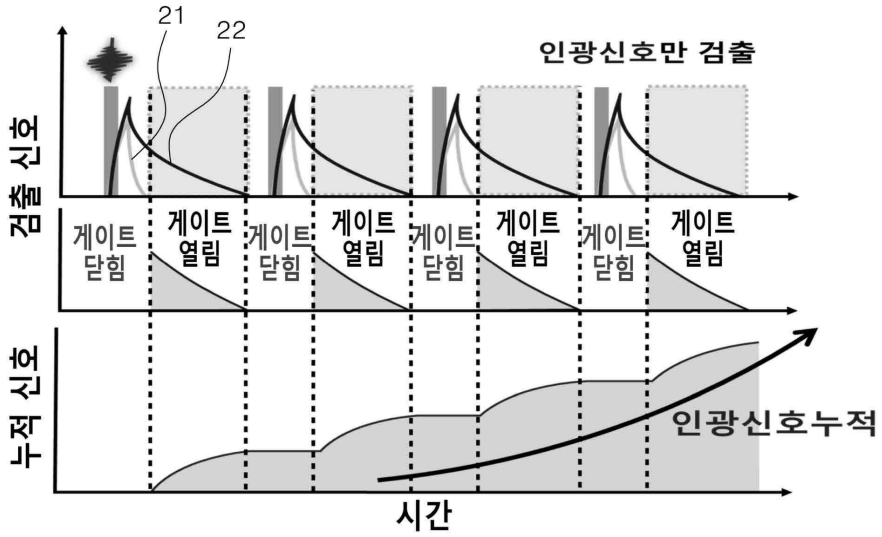
도면1


100
10
110
112
111
LED광원
113
114
113
레이저
광원
120
114
프리즘
115
116
컬러 CCD
함수
발생기
140
150
검
출
기
제2 펄스신호
(202)
제1 펄스신호
(201)
다이크로익
빔 스플리터
130
롱 패스
엣지 필터
미러

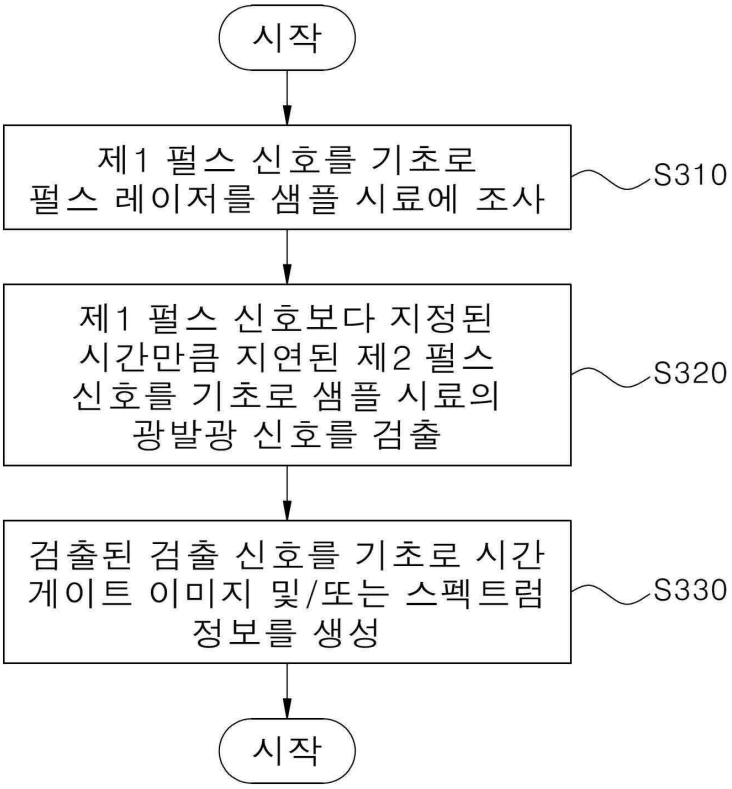
도면2a


201
주기 (1프레임)
On
제1
펄스신호
펄스
폭
202
Off
시간 게이트 지연(23)
On
제2
펄스신호
검출
폭
지연 시간
203
Off
21
22
21
22
검출신호
게이트 닫힘
게이트 열림
게이트 닫힘
게이트 열림
시간

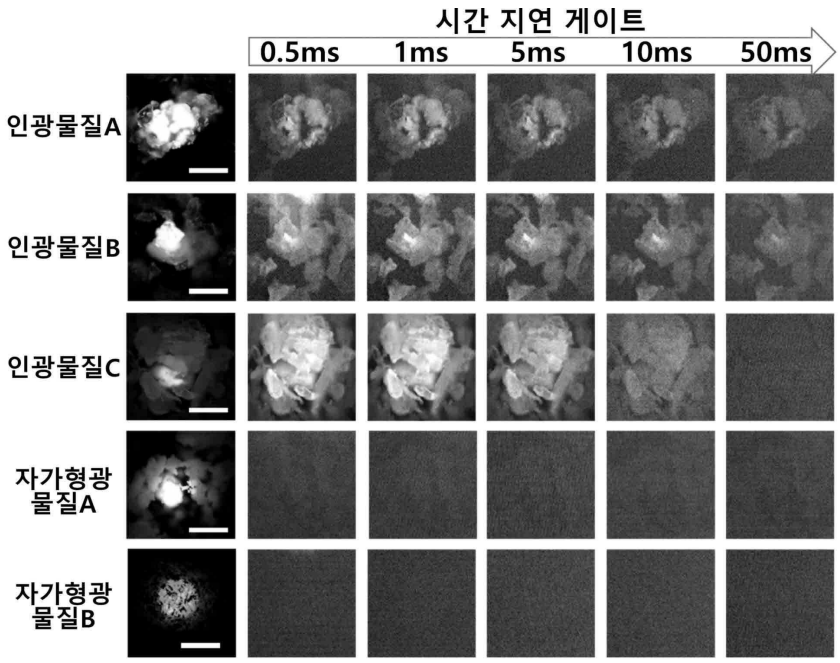
도면2b


21
22
인광신호만 검출
검출 신호
게이트 닫힘
게이트 열림
게이트 닫힘
게이트 열림
게이트 닫힘
게이트 열림
게이트 닫힘
게이트 열림
누적 신호
인광신호누적
시간

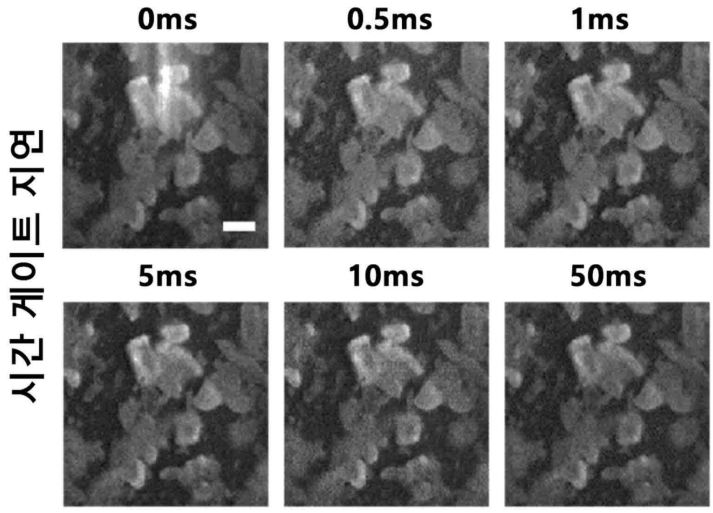
도면3


시작
제1 펄스 신호를 기초로 펄스 레이저를 샘플 시료에 조사
S310
제1 펄스 신호보다 지정된 시간만큼 지연된 제2 펄스 신호를 기초로 샘플 시료의 광발광 신호를 검출
S320
검출된 검출 신호를 기초로 시간 게이트 이미지 및/또는 스펙트럼 정보를 생성
S330
시작

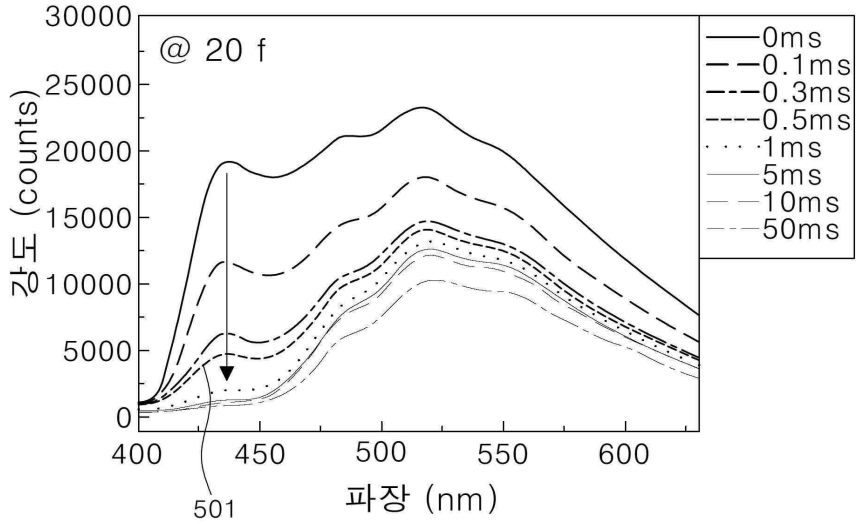
도면4


시간 지연 게이트
0.5ms
1ms
5ms
10ms
50ms
인광물질A
인광물질B
인광물질C
자가형광 물질A
자가형광 물질B

도면5

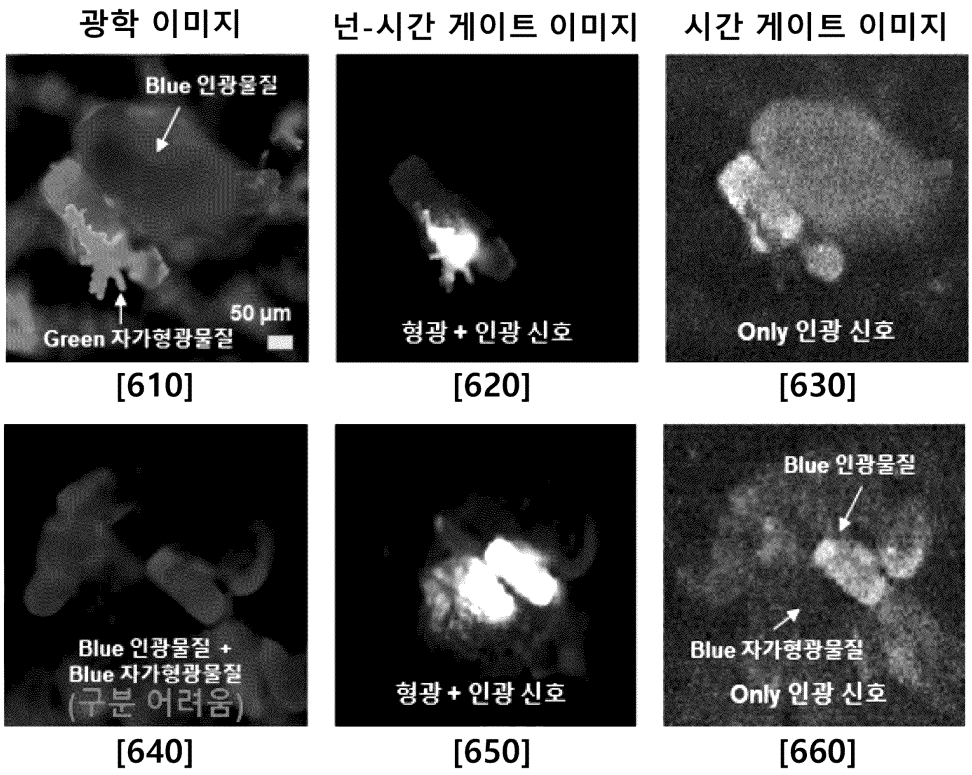

0ms
0.5ms
1ms
5ms
10ms
50ms
시간 게이트 지연

[510]

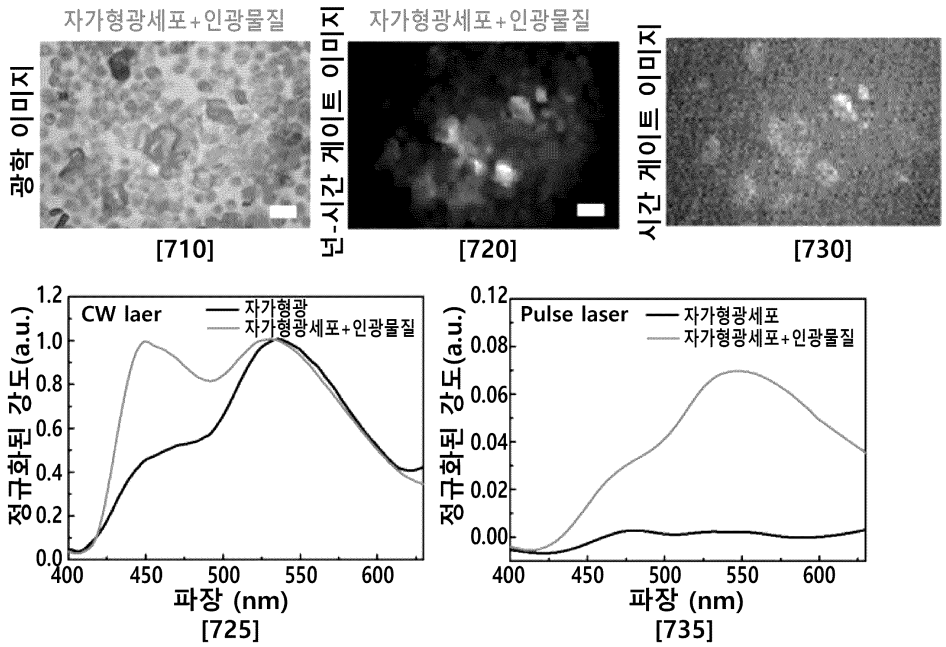

@ 20 f
0ms
0.1ms
0.3ms
0.5ms
1ms
5ms
10ms
50ms
강도 (counts)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
400
450
500
550
600
파장 (nm)
501

[520]

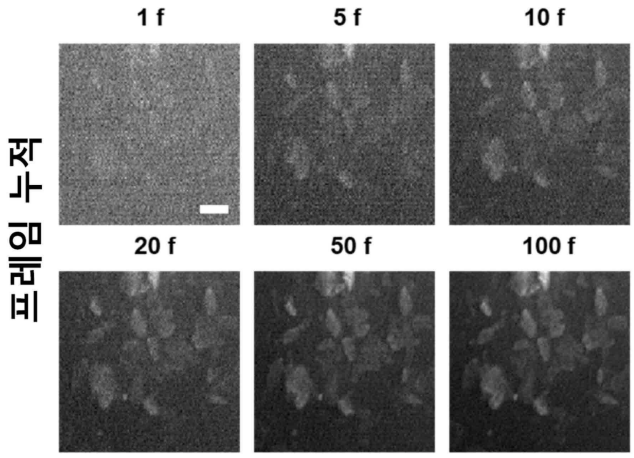
도면6


광학 이미지
넌-시간 게이트 이미지
시간 게이트 이미지
Blue 인광물질
Green 자가형광물질
50 μm
형광 + 인광 신호
Only 인광 신호
[610]
[620]
[630]
Blue 인광물질 +
Blue 자가형광물질
(구분 어려움)
형광 + 인광 신호
Blue 인광물질
Blue 자가형광물질
Only 인광 신호
[640]
[650]
[660]

도면7

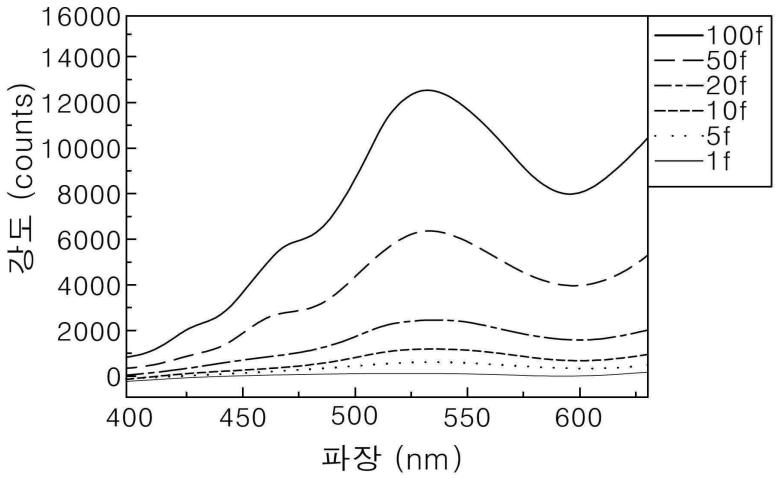

자가형광세포+인광물질
광학 이미지
넌-시간 게이트 이미지
시간 게이트 이미지
[710]
[720]
[730]
CW laer
자가형광
자가형광세포+인광물질
정규화된 강도(a.u.)
파장 (nm)
[725]
Pulse laser
자가형광세포
자가형광세포+인광물질
정규화된 강도(a.u.)
파장 (nm)
[735]

도면8a



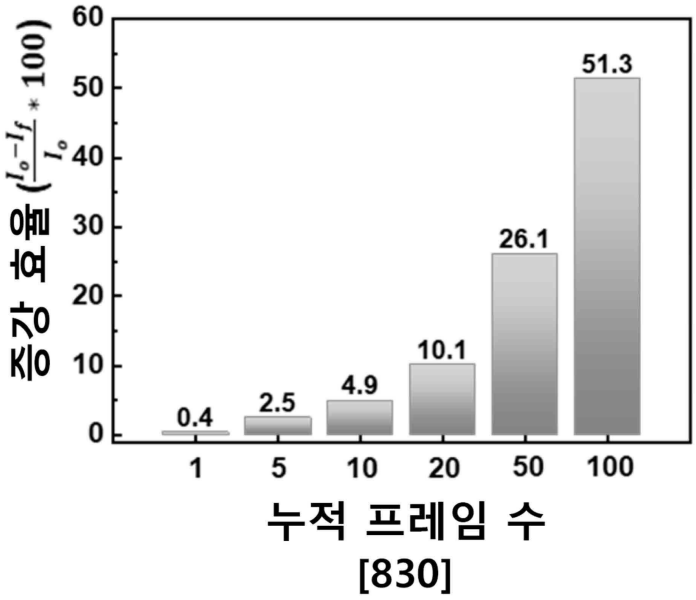
[810]

도면8b



[820]

도면8c


60
50
40
30
20
10
0
$(\frac{I_o - I_f}{I_o} * 100)$
증강 효율
0.4
2.5
4.9
10.1
26.1
51.3
1
5
10
20
50
100
누적 프레임 수

[830]