



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월05일
(11) 등록번호 10-2584549
(24) 등록일자 2023년09월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 21/64 (2006.01) G01N 15/10 (2006.01)
G01N 15/14 (2006.01) G01N 33/542 (2006.01)
G01N 33/58 (2006.01)

(52) CPC특허분류
G01N 21/6428 (2013.01)
G01N 15/1459 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7000996

(22) 출원일자(국제) 2018년06월12일

심사청구일자 2021년06월10일

(85) 번역문제출일자 2020년01월13일

(65) 공개번호 10-2020-0016376

(43) 공개일자 2020년02월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/037076

(87) 국제공개번호 WO 2018/231805

국제공개일자 2018년12월20일

(30) 우선권주장

62/551,616 2017년08월29일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US05532129 A*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 47 항

(73) 특허권자

듀크 유니버시티

미국, 노스캐롤라이나 27705, 더럼, 스위트 406, 2812 에르윈 로드

(72) 발명자

레벡, 알빈 알.

미국, 노스캐롤라이나 27705, 더럼, 슈트 306, 에르윈 로드 2812, 씨/오 듀크 유니버시티

드와이어, 크리스

미국, 노스캐롤라이나 27705, 더럼, 슈트 306, 에르윈 로드 2812, 씨/오 듀크 유니버시티

라보다, 크레이그

미국, 노스캐롤라이나 27705, 더럼, 슈트 306, 에르윈 로드 2812, 씨/오 듀크 유니버시티

(74) 대리인

파도특허법인유한회사

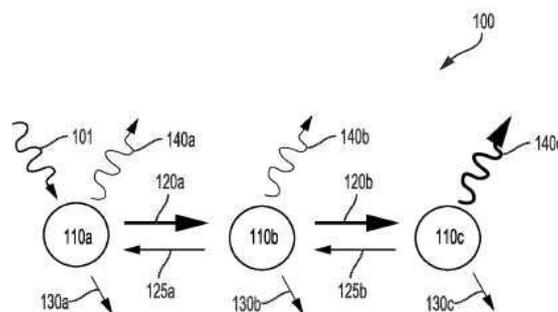
심사관 : 권준형

(54) 발명의 명칭 개선된 라벨 검출, 계산, 분석물 감지, 및 조정 가능한 난수 생성을 위한 공진기 네트워크

(57) 요약

본 개시는 다양한 응용에 적합한 공진기 네트워크를 제공한다. 네트워크는 백본(예를 들어, DNA로 구성된 백본)에 의해 서로에 대해 위치가 유지되는 형광단, 양자점, 염료, 플라즈몬 나노로드, 또는 다른 광학 공진기들을 포함한다. 네트워크는, 예를 들어, 이미징 또는 유세포 분석을 위한 시간-다중화 라벨을 제공하기 위해, 특정 시간 감쇠 프로파일에 따라 광 흡수 및 재방출을 나타낼 수 있다. 네트워크는 어두운 상태를 나타내는 공진기들을 포함할 수 있어서, 하나 이상의 공진기에서 어두운 상태를 유도함으로써 네트워크의 거동이 수정될 수 있다. 그러한 네트워크는, 예를 들어, 단일 네트워크에 의한 분석물의 다중화 검출을 제공하거나, (예를 들어, 네트워크를 제어 가능한 난수 생성기로서 사용하기 위해) 네트워크의 시간 감쇠 프로파일이 조정될 수 있게 하거나, 다른 이점을 제공하기 위해, 논리 게이트 또는 다른 논리 요소로서 구성될 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

G01N 21/6408 (2013.01)
G01N 33/542 (2013.01)
G01N 33/582 (2013.01)
G01N 2015/1006 (2013.01)
G01N 2021/6432 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020050055717 A
JP2016014033 A
JP07502992 A
US20150293022 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장

62/521,192 2017년06월16일 미국(US)
62/527,451 2017년06월30일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하는 라벨(label):

2개 이상의 입력 공진기로서, 상기 입력 공진기는 형광단, 양자점, 또는 염료 중 적어도 하나를 포함하고, 모든 상기 입력 공진기는 단일 파장에서 여기된 동일한 형광단, 양자점, 또는 염료를 포함하고;

출력 공진기로서, 상기 출력 공진기는 형광단, 양자점 또는 염료 중 적어도 하나를 포함하고,

수용체로서, 상기 수용체는 항체, 앵타머, 또는 단백질; 및

유기 백본(backbone)으로서,

상기 수용체는 샘플 내 관심 분석물의 존재, 양 또는 위치의 검출을 허용하기 위해 관심있는 분석물과 선택적으로 상호 작용하고,

상기 2개 이상의 입력 공진기, 상기 출력 공진기 및 상기 수용체는 상기 백본에 연결되고, 상기 백본은, 상기 입력 공진기 각각으로부터 상기 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 입력 공진기와 상기 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 유기 백본.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 2개 이상의 입력 공진기는 제1 입력 공진기와 제2 입력 공진기를 포함하고, 상기 백본은, 상기 제1 입력 공진기를 통해 상기 제2 입력 공진기로부터 상기 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 입력 공진기와 상기 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 라벨.

청구항 3

제2항에 있어서, 에너지가 상기 제1 입력 공진기로부터 상기 제2 입력 공진기로 전달될 수 있는, 라벨.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 입력 공진기 모두는 동일한 형광단을 포함하는, 라벨.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 입력 공진기 각각은 각각의 링커를 통해 상기 백본에 연결되고,

상기 링커는 특징적인 링커 길이를 갖고,

상기 입력 공진기는 피르스터(Foerster) 반경을 특징으로 하고, 상기 링커는 각각의 연결 위치에서 상기 백본에 연결되며,

상기 연결 위치들은 피르스터 반경 미만만큼 그리고 상기 입력 공진기의 켄칭(quenching)을 위한 특징적인 거리의 2배 초과만큼 서로 떨어져 있는, 라벨.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 2개 이상의 입력 공진기는 4개 초과 입력 공진기를 포함하는, 라벨.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 2개 이상의 입력 공진기는 30개 초과 입력 공진기를 포함하는, 라벨.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 출력 공진기는 제1 출력 공진기이고,

상기 라벨은 다음을 더 포함하며:

제2 출력 공진기; 및

2개 이상의 추가의 입력 공진기로서,

상기 2개 이상의 추가의 입력 공진기 및 상기 제2 출력 공진기는 상기 백본에 연결되고, 및

상기 백본은, 상기 추가의 입력 공진기 각각으로부터 상기 제2 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 추가의 입력 공진기와 상기 제2 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 추가의 입력 공진기를 추가로 포함하는, 라벨.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 백본은, 상기 추가의 입력 공진기 중 적어도 하나로부터 상기 제1 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 추가의 입력 공진기와 상기 제1 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 라벨.

청구항 10

제1항에 있어서,

하나 이상의 중개 공진기를 추가로 포함하고,

상기 하나 이상의 중개 공진기는 백본과 결합되고, 상기 백본은 적어도 하나 이상의 중개 공진기 및 적어도 하나 이상의 중개 공진기로부터 에너지를 받을 수 있도록 하는 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하며, 및

상기 입력 공진기 각각으로부터 상기 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 입력 공진기와 상기 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는 상기 백본은, 상기 하나 이상의 중개 공진기를 통해 상기 입력 공진기 각각으로부터 상기 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 입력 공진기, 상기 출력 공진기, 및 상기 하나 이상의 중개 공진기의 상대적 위치를 유지하는 백본을 포함하는, 라벨.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 입력 공진기는 여기 파장에서 광을 흡수하고, 상기 출력 공진기는 방출 파장에서 광을 방출하고, 상기 방출 파장은 상기 여기 파장과 상이하고, 상기 하나 이상의 중개 공진기는 각각의 방출 파장을 특징으로 하고, 상기 하나 이상의 중개 공진기의 방출 파장은 상기 입력 공진기의 여기 파장과 상기 출력 공진기의 방출 파장의 중간에 있는, 라벨.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 하나 이상의 중개 공진기는 상기 입력 공진기와 상기 출력 공진기 사이에 공진기 와이어로서 상기 라벨 내에 배치되는, 라벨.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 중개 공진기 모두는 동일한 형광단을 포함하는, 라벨.

청구항 14

제10항에 있어서,

상기 백본에 연결된 촉진 공진기를 추가로 포함하고,

상기 백본은, 어두운 상태에 있는 상기 촉진 공진기가 상기 하나 이상의 중개 공진기를 통한 상기 입력 공진기로부터 상기 출력 공진기로의 에너지 전송을 촉진하도록 상기 입력 공진기, 상기 출력 공진기, 상기 하나 이상의 중개 공진기, 및 상기 촉진 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 라벨.

청구항 15

제10항에 있어서,

상기 백본에 연결된 억제 공진기를 추가로 포함하고,

상기 백본은, 어두운 상태에 있는 상기 억제 공진기가 상기 하나 이상의 중개 공진기를 통한 상기 입력 공진기로부터 상기 출력 공진기로의 에너지 전송을 억제하도록 상기 입력 공진기, 상기 출력 공진기, 상기 하나 이상의 중개 공진기, 및 상기 억제 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 라벨.

청구항 16

제1항에 있어서,

상기 관심있는 분석물은 표면 단백질, 단백질 에피토프, 호르몬, 세포, 세포 표면 수용체 또는 다른 세포 표면 요소로 이루어진 그룹에서 선택되는, 라벨.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 백본은 적어도 부분적으로 상보적인 2개의 DNA 가닥을 포함하는, 라벨.

청구항 18

다음을 포함하는 라벨:

입력 공진기로서, 상기 입력 공진기는 단일 파장에서 여기된 형광단, 양자점, 또는 염료 중 적어도 하나를 포함하고;

하나 이상의 중개 공진기로서, 상기 하나 이상의 중개 공진기 중 제1 중개 공진기는, 상기 하나 이상의 제1 중개 공진기가 입력 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있도록 상기 입력 공진기에 근접하여 배치되는, 중개 공진기;

출력 공진기로서, 상기 하나 이상의 중개 공진기 중 적어도 하나는, 상기 출력 공진기가 상기 하나 이상의 중개 공진기 중 상기 적어도 하나로부터 에너지를 수신할 수 있도록 상기 출력 공진기에 근접하여 상기 라벨 내에 배치되는, 출력 공진기;

수용체로서, 상기 수용체는 항체, 앵타머, 또는 단백질이고; 및 상기 수용체는 샘플 내 관심 분석물의 존재, 양 또는 위치의 검출을 허용하기 위해 관심있는 분석물과 선택적으로 상호 작용하고; 및

백본으로서, 상기 입력 공진기, 상기 출력 공진기, 상기 수용체 및 상기 하나 이상의 중개 공진기는 상기 백본에 연결되고, 상기 백본은, 상기 하나 이상의 중개 공진기를 통해 상기 입력 공진기로부터 상기 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 입력 공진기, 상기 출력 공진기, 및 상기 하나 이상의 중개 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 백본.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 백본은 적어도 부분적으로 상보적인 2개의 DNA 가닥을 포함하는, 라벨.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 중개 공진기, 상기 입력 공진기, 또는 상기 출력 공진기 중 적어도 하나는 형광단을 포함하는, 라벨.

청구항 21

제18항에 있어서,

상기 하나 이상의 중개 공진기는 상기 입력 공진기와 상기 출력 공진기 사이에 공진기 와이어로서 상기 라벨 내에 배치되는, 라벨.

청구항 22

제18항에 있어서,
상기 증개 공진기 모두는 동일한 형광단을 포함하는, 라벨.

청구항 23

제18항에 있어서,
상기 입력 공진기는 제1 입력 공진기이고, 상기 라벨은 제2 입력 공진기를 추가로 포함하고, 상기 하나 이상의 증개 공진기 중 적어도 하나는, 상기 하나 이상의 증개 공진기 중 상기 적어도 하나가 상기 제2 입력 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있도록 상기 제2 입력 공진기에 근접하여 배치되는, 라벨.

청구항 24

제23항에 있어서,
상기 제1 입력 공진기는 제1 여기 파장을 특징으로 하고, 상기 제2 입력 공진기는 상기 제1 여기 파장과 상이한 제2 여기 파장을 특징으로 하는, 라벨.

청구항 25

제18항에 있어서,
상기 출력 공진기는 제1 출력 공진기이고, 상기 라벨은 제2 출력 공진기를 추가로 포함하고, 상기 하나 이상의 증개 공진기 중 적어도 하나는, 상기 제2 출력 공진기가 상기 하나 이상의 증개 공진기 중 상기 적어도 하나로부터 에너지를 수신할 수 있도록 상기 제2 출력 공진기에 근접하여 상기 라벨 내에 배치되는, 라벨.

청구항 26

제25항에 있어서,
상기 제2 출력 공진기는 상기 제1 출력 공진기의 방출 파장과 상이한 제2 방출 파장을 특징으로 하는, 라벨.

청구항 27

제18항에 있어서,
상기 입력 공진기는 여기 파장에서 광을 흡수하고, 상기 출력 공진기는 방출 파장에서 광을 방출하고, 상기 방출 파장은 상기 여기 파장과 상이한, 라벨.

청구항 28

제27항에 있어서,
상기 하나 이상의 증개 공진기는 각각의 방출 파장을 특징으로 하고,
상기 하나 이상의 증개 공진기의 방출 파장은 상기 입력 공진기의 여기 파장과 상기 출력 공진기의 방출 파장의 중간에 있는, 라벨.

청구항 29

제18항에 있어서,
상기 백본에 연결된 촉진 공진기를 추가로 포함하고,
상기 백본은, 어두운 상태에 있는 상기 촉진 공진기가 상기 하나 이상의 증개 공진기를 통한 상기 입력 공진기로부터 상기 출력 공진기로의 에너지 전송을 촉진하도록 상기 입력 공진기, 상기 출력 공진기, 상기 하나 이상의 증개 공진기, 및 상기 촉진 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 라벨.

청구항 30

제18항에 있어서,

상기 백본에 연결된 억제 공진기를 추가로 포함하고,

상기 백본은, 어두운 상태에 있는 상기 억제 공진기가 상기 하나 이상의 중개 공진기를 통한 상기 입력 공진기로부터 상기 출력 공진기로의 에너지 전송을 억제하도록 상기 입력 공진기, 상기 출력 공진기, 상기 하나 이상의 중개 공진기, 및 상기 억제 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 라벨.

청구항 31

제18항에 있어서,

상기 관심있는 분석물은 표면 단백질, 단백질 에피토프, 호르몬, 세포, 세포 표면 수용체 또는 다른 세포 표면 요소로 이루어진 그룹에서 선택되는, 라벨.

청구항 32

다음을 포함하는 라벨:

복수의 입력 공진기로서, 상기 입력 공진기는 형광단, 양자점, 또는 염료 중 적어도 하나를 포함하고, 모든 상기 입력 공진기는 단일 파장에서 여기된 동일한 형광단, 양자점, 또는 염료를 포함하고 상기 복수의 입력 공진기의 입력 공진기는 서로 간에 에너지를 전송할 수 있도록 서로 근접한 라벨 내에 배치되고;

수용체로서, 상기 수용체는 항체, 앵타머, 또는 단백질이고, 상기 수용체는 샘플 내 관심 분석물의 존재, 양 또는 위치의 검출을 허용하기 위해 관심있는 분석물과 선택적으로 상호 작용하고; 및

백본으로서, 상기 입력 공진기 및 수용체는 상기 백본과 결합되고, 상기 백본은 상기 입력 공진기의 상대적 위치를 유지하여 에너지가 입력 공진기 사이에 전송될 수 있도록 하는, 라벨.

청구항 33

제32항에 있어서,

상기 백본은 적어도 부분적으로 상보적인 2개의 DNA 가닥을 포함하는, 라벨.

청구항 34

제32항에 있어서,

상기 복수의 입력 공진기의 모든 입력 공진기는 동일한 형광단을 포함하는, 라벨.

청구항 35

제32항에 있어서,

복수의 출력 공진기를 더 포함하고,

상기 복수의 출력 공진기의 출력 공진기는 백본에 연결되고,

상기 백본은 복수의 입력 공진기의 각각의 입력 공진기로부터 출력 공진기의 각각의 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록, 입력 공진기 및 출력 공진기의 상대적인 위치를 유지하는, 라벨.

청구항 36

제35항에 있어서,

상기 입력 공진기는 여기 파장에서 광을 흡수하고, 상기 출력 공진기는 방출 파장에서 광을 방출하고, 상기 방출 파장은 상기 여기 파장과 상이한, 라벨.

청구항 37

제32항에 있어서,

상기 관심있는 분석물은 표면 단백질, 단백질 에피토프, 호르몬, 세포, 세포 표면 수용체 또는 다른 세포 표면

요소로 이루어진 그룹에서 선택되는, 라벨.

청구항 38

제32항에 있어서,

상기 복수의 입력 공진기는 4개 이상의 입력 공진기를 포함하는, 라벨.

청구항 39

제32항에 있어서,

상기 복수의 입력 공진기는 30개 이상의 입력 공진기를 포함하는, 라벨.

청구항 40

다음을 포함하는 시스템:

샘플 용기;

광원;

광 검출기; 및

제어기를 포함하는 시스템으로서,

상기 제어기는, 다음의 동작을 수행하도록 프로그램되고:

상기 광원을 사용하여 상기 샘플 용기를 조명하는 단계;

상기 광 검출기를 사용하여, 샘플 용기에서 복수의 광자의 방출 파장 또는 세기 중 적어도 하나를 검출하는 단계; 및

상기 복수의 광자의 검출된 방출 파장 또는 세기에 기초하여, 라벨의 아이덴티티(identity)를 결정하고, 상기 라벨의 아이덴티티를 결정하는 것은 일련의 알려진 라벨로부터 상기 라벨의 아이덴티티를 선택하고,

상기 일련의 알려진 라벨 세트는 제1 라벨 및 제2 라벨을 포함하고,

다음을 포함하는 제1 라벨:

제1 수용체로서, 상기 제1 수용체는 관심있는 제1 분석물과 선택적으로 상호 작용하고 상기 제1 수용체는 항체, 앵타머 또는 단백질인, 제1 수용체;

적어도 2개의 제1 입력 공진기;

적어도 하나의 제1 출력 공진기로서, 상기 제1 라벨 내의 제1 입력 공진기의 수와 상기 제1 라벨 내의 제1 출력 공진기의 수 사이의 비가 제1 값을 갖는, 제1 출력 공진기; 및

제1 백본으로서, 상기 제1 수용체, 상기 적어도 2개의 제1 입력 공진기, 및 상기 적어도 하나의 제1 출력 공진기는 상기 제1 백본에 연결되고, 상기 제1 백본은, 상기 제1 입력 공진기 각각으로부터 적어도 하나의 제1 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 적어도 2개의 제1 입력 공진기와 상기 적어도 하나의 제1 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 제1 백본을 포함하고,

다음을 포함하는 제2 라벨:

제2 수용체로서, 상기 제2 수용체는 관심있는 제2 분석물과 선택적으로 상호 작용하고 상기 제2 수용체는 항체, 앵타머 또는 단백질인, 제2 수용체;

적어도 2개의 제2 입력 공진기;

적어도 하나의 제2 출력 공진기로서, 상기 제2 라벨 내의 제2 입력 공진기의 수와 상기 제2 라벨 내의 제2 출력 공진기의 수 사이의 비가 제2 값을 갖는, 제2 출력 공진기; 및

제2 백본으로서, 상기 제2 수용체, 상기 적어도 2개의 제2 입력 공진기, 및 상기 적어도 하나의 제2 출력 공진기는 상기 제2 백본에 연결되고, 상기 제2 백본은, 상기 제2 입력 공진기 각각으로부터 적어도 하나의 제2 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 적어도 2개의 제2 입력 공진기와 상기 적어도 하나의 제2 출력 공진

기의 상대적 위치를 유지하는, 제2 백본을 포함하는, 시스템.

청구항 41

제40항에 있어서,

상기 제1 값과 상기 제2 값은 상이한, 시스템.

청구항 42

제40항에 있어서,

상기 동작은

상기 라벨의 결정된 아이덴티티에 기초하여 상기 샘플 용기의 내용물을 하나 이상의 위치로 분류하는 단계를 추가로 포함하는, 시스템.

청구항 43

다음을 포함하는 조영제:

다음을 포함하는 제1 라벨:

제1 수용체로서, 상기 제1 수용체는 관심있는 제1 분석물과 선택적으로 상호 작용하고 상기 제1 수용체는 항체, 앵타머 또는 단백질인, 제1 수용체;

적어도 2개의 제1 입력 공진기;

적어도 하나의 제1 출력 공진기로서, 상기 제1 라벨 내의 제1 입력 공진기의 수와 상기 제1 라벨 내의 제1 출력 공진기의 수 사이의 비가 제1 값을 갖는, 제1 출력 공진기; 및

제1 백본으로서, 상기 제1 수용체, 상기 적어도 2개의 제1 입력 공진기, 및 상기 적어도 하나의 제1 출력 공진기는 상기 제1 백본에 연결되고, 상기 제1 백본은, 상기 제1 입력 공진기 각각으로부터 적어도 하나의 제1 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 적어도 2개의 제1 입력 공진기와 상기 적어도 하나의 제1 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 제1 백본을 포함하고,

다음을 포함하는 제2 라벨:

제2 수용체로서, 상기 제2 수용체는 관심있는 제2 분석물과 선택적으로 상호 작용하고 상기 제2 수용체는 항체, 앵타머 또는 단백질인, 제2 수용체;

적어도 2개의 제2 입력 공진기;

적어도 하나의 제2 출력 공진기로서, 상기 제2 라벨 내의 제2 입력 공진기의 수와 상기 제2 라벨 내의 제2 출력 공진기의 수 사이의 비가 제2 값을 갖는, 제2 출력 공진기; 및

제2 백본으로서, 상기 제2 수용체, 상기 적어도 2개의 제2 입력 공진기, 및 상기 적어도 하나의 제2 출력 공진기는 상기 제2 백본에 연결되고, 상기 제2 백본은, 상기 제2 입력 공진기 각각으로부터 적어도 하나의 제2 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 적어도 2개의 제2 입력 공진기와 상기 적어도 하나의 제2 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 제2 백본을 포함하는, 조영제.

청구항 44

제43항에 있어서,

상기 제1 값과 상기 제2 값은 서로 다른, 조영제.

청구항 45

제43항에 있어서,

상기 제1 입력 공진기와 상기 제2 입력 공진기는 흡수 과정에 관하여 상이한, 조영제.

청구항 46

제43항에 있어서,

상기 제1 출력 공진기와 상기 제2 출력 공진기는 방출 파장에 관하여 상이한, 조영제.

청구항 47

제43항에 있어서,

상기 제1 라벨은, 하나 이상의 중개 공진기를 추가로 포함하고,

상기 하나 이상의 중개 공진기 중 제1 중개 공진기는, 상기 적어도 2개의 제1 중개 공진기가 상기 적어도 2개의 제1 입력 공진기 각각으로부터 에너지를 수신할 수 있도록 상기 적어도 2개의 제1 입력 공진기에 근접하여 상기 제1 라벨 내에 배치되고, 상기 하나 이상의 중개 공진기 중 적어도 하나는, 상기 적어도 하나의 제1 출력 공진기가 상기 하나 이상의 중개 공진기 중 상기 적어도 하나로부터 에너지를 수신할 수 있도록 적어도 하나의 제1 출력 공진기에 근접하여 상기 제1 라벨 내에 배치되고,

상기 제1 입력 공진기 각각으로부터 적어도 하나의 제1 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 적어도 2개의 제1 입력 공진기와 상기 적어도 하나의 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는 상기 제1 백본은, 상기 하나 이상의 중개 공진기를 통해 상기 제1 입력 공진기 각각으로부터 상기 적어도 하나의 제1 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 상기 제1 입력 공진기, 상기 적어도 하나의 제1 출력 공진기, 및 상기 하나 이상의 중개 공진기의 상대적 위치를 유지하는 백본을 포함하는, 조영제.

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 6월 16일에 출원된 미국 가출원 제62/521,192호, 2017년 6월 30일에 출원된 미국 가출원 제 62/527,451호, 및 2017년 8월 29일에 출원된 미국 가출원 제62/551,616호에 대해 우선권을 주장하며, 이들 가출원은 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 다양한 형광단, 양자점, 라만 염료, 및 다른 광학 활성 물질이 라벨에 혼입될 수 있다. 그러한 라벨은, 라벨 및 /또는 샘플 내의 분석물로서 이에 결합하도록 라벨이 구성된 분석물의 존재, 위치, 양, 또는 다른 특성을 결정하는 데 사용될 수 있다. 이는 하나 이상의 광학 파장에서 샘플을 조명하는 단계 및 라벨에 의해 응답 반사되거나, 라벨에 의해 흡수되어 형광 재방출되거나, 라벨로부터 달리 방출된 광을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 샘플의 조명에 응답하여 샘플로부터 검출된 광의 타이밍, 스펙트럼 함량, 강도, 편광도, 또는 일부 다른 특성이 샘플 내의 라벨의 아이덴티티(identity)를 검출하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 샘플 내의 복수의 분석물 각각의 존재, 위치, 또는 다른 특성을 검출하기 위해, 여기 스펙트럼, 방출 스펙트럼, 광표백에 대한 감수성, 또는 일부 다른 광학 특성에 관하여 다양한 라벨의 라이브러리가 샘플에 적용될 수 있다.

[0004] 일부 예에서, 라벨은, 에너지가 라벨의 흡수 도너(donor) 형광단으로부터 라벨의 방출 억셉터(acceptor) 형광단으로 이동할 수 있을 정도로 충분히 근접한 다수의 형광단을 포함할 수 있다. 그러한 예에서, 그러한 라벨의 표적 분석물에 대한 결합 상태 또는 일부 다른 상태는 도너와 억셉터 사이의 거리와 관련될 수 있다. 즉, 분석물의 인스턴스(instance)에 결합하는 라벨은, 에너지가 도너로부터 억셉터로 전달될 가능성이 낮아질(또는 높아질) 정도로 도너와 억셉터 사이의 거리가 증가(또는 감소)하도록 라벨의 형태 변화를 일으킬 수 있다. 그러한 예에서, 라벨의 전체 형광도 또는 라벨의 일부 다른 광학 특성이 검출되어 샘플 내의 분석물의 존재, 위치, 양, 아이소형, 또는 일부 다른 특성을 결정하는 데 사용될 수 있다.

발명의 내용

[0005] 본 개시의 일 양태는, (i) 형광단, 양자점, 또는 염료 중 적어도 하나를 각각 포함하는 2개 이상의 입력 공진기; (ii) 형광단 또는 양자점 중 적어도 하나를 포함하는 출력 공진기; 및 (iii) 유기 백본(backbone)을 포함하는, 라벨을 제공한다. 2개 이상의 입력 공진기 및 출력 공진기가 백본에 연결되고, 백본은, 각 입력 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 입력 공진기와 출력 공진기의 상대적 위치를 유지한다.

[0006] 본 개시의 또 다른 양태는, (i) 입력 공진기; (ii) 하나 이상의 중개 공진기로서, 하나 이상의 중개 공진기 중 제1 중개 공진기는, 제1 중개 공진기가 입력 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있도록 입력 공진기에 근접하여 배치된, 중개 공진기; (iii) 출력 공진기로서, 하나 이상의 중개 공진기 중 적어도 하나는, 출력 공진기가 하나 이상의 중개 공진기 중 적어도 하나로부터 에너지를 수신할 수 있도록 출력 공진기에 근접하여 라벨 내에 배치된, 출력 공진기; 및 (iv) 백본을 포함하는, 라벨을 제공한다. 입력 공진기, 출력 공진기, 및 하나 이상의 중개 공진기는 백본에 연결되고, 백본은, 하나 이상의 중개 공진기를 통해 입력 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 입력 공진기, 출력 공진기, 및 하나 이상의 중개 공진기의 상대적 위치를 유지한다.

[0007] 본 개시의 또 다른 양태는, (i) 샘플 용기; (ii) 광원; (iii) 광 검출기; 및 (iv) 제어기를 포함하는, 시스템을 제공한다. 제어기는, (a) 광원을 사용하여 샘플 용기를 조명하는 단계; (b) 광 검출기를 사용하여, 샘플 용기의 조명에 대한, 검출 파장 범위 내에서의 샘플 용기로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계; 및 (c) 복수의 광자의 검출된 방출 타이밍에 기초하여, 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계를 포함하는 동작을 수행하도록 프로그래밍된다. 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계는 일련의 알려진 라벨로부터 라벨의 아이덴티티를 선택하는 단계를 포함한다. 라벨은, (1) 입력 공진기; (2) 출력 공진기로서, 출력 공진기는 방출 파장을 특징으로 하고, 검출 파장 범위는 출력 공진기의 방출 파장을 포함하는, 출력 공진기; 및 (3) 하나 이상의 중개 공진기의 네트워크로서, 라벨 내에서의 입력 공진기, 출력 공진기, 및 하나 이상의 중개 공진기의 상대적 위치는, 입력 공진기가 조명에 의해 여기되는 것에 응답하여 하나 이상의 중개 공진기를 통해 입력 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 설정되는, 네트워크를 포함한다.

[0008] 본 개시의 또 다른 양태는, (i) 라벨을 함유하는 샘플을 조명하는 단계; (ii) 샘플의 조명에 대한, 검출 파장 범위 내에서의 샘플로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계로서, 검출 파장 범위는 라벨의 출력 공진기의 방출 파장을 포함하는, 단계; 및 (iii) 복수의 광자의 검출된 방출 타이밍에 기초하여, 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계를 포함하는, 기능을 수행하도록 적어도 하나의 프로세서에 의해 실행 가능한 명령들이 저장된 비일시적 컴퓨터-관독 가능 매체를 제공한다. 라벨은, (a) 입력 공진기; (b) 출력 공진기로서, 출력 공진기는 방출 파장을 특징으로 하는, 출력 공진기; 및 (c) 하나 이상의 중개 공진기의 네트워크로서, 라벨 내에서의 입력 공진기, 출력 공진기, 및 하나 이상의 중개 공진기의 상대적 위치는, 입력 공진기가 조명에 의해 여기되는 것에 응답하여 하나 이상의 중개 공진기의 네트워크를 통해 입력 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 설정되는, 네트워크를 포함한다. 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계는 일련의 알려진 라벨로부

터 라벨의 아이덴티티를 선택하는 단계를 포함한다.

[0009] 본 개시의 또 다른 양태는, (i) 제1 라벨; 및 (ii) 제2 라벨을 포함하는, 조영체를 제공한다. 제1 라벨은, (a) 관심있는 제1 분석물과 선택적으로 상호 작용하는 제1 수용체; (b) 적어도 2개의 제1 입력 공진기; (c) 적어도 하나의 제1 출력 공진기로서, 제1 라벨 내의 제1 입력 공진기의 수와 제1 라벨 내의 제1 출력 공진기의 수 사이의 비가 제1 값을 갖는, 제1 출력 공진기; 및 (d) 제1 백본으로서, 제1 수용체, 적어도 2개의 제1 입력 공진기, 및 적어도 하나의 제1 출력 공진기는 제1 백본에 연결되고, 제1 백본은, 제1 입력 공진기 각각으로부터 적어도 하나의 제1 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 적어도 2개의 제1 입력 공진기와 적어도 하나의 제1 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 제1 백본을 포함한다. 제2 라벨은, (a) 관심있는 제2 분석물과 선택적으로 상호 작용하는 제2 수용체; (b) 적어도 2개의 제2 입력 공진기; (c) 적어도 하나의 제2 출력 공진기로서, 제2 라벨 내의 제2 입력 공진기의 수와 제2 라벨 내의 제2 출력 공진기의 수 사이의 비가 제2 값을 갖는, 제2 출력 공진기; 및 (d) 제2 백본으로서, 제2 수용체, 적어도 2개의 제2 입력 공진기, 및 적어도 하나의 제2 출력 공진기는 제2 백본에 연결되고, 제2 백본은, 제2 입력 공진기 각각으로부터 적어도 하나의 제2 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 적어도 2개의 제2 입력 공진기와 적어도 하나의 제2 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 제2 백본을 포함한다. 또한, 제1 값과 제2 값은 상이하다.

[0010] 본 개시의 또 다른 양태는, (i) 라벨을 함유하는 샘플을 조명하는 단계; (ii) 샘플의 조명에 대한, 검출 파장 범위 내에서의 샘플로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계로서, 검출 파장 범위는 라벨의 출력 공진기의 방출 파장을 포함하는, 단계; 및 (iii) 복수의 광자의 검출된 방출 타이밍에 기초하여, 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 라벨은, (a) 입력 공진기; (b) 방출 파장을 특징으로 하는 출력 공진기; 및 (c) 하나 이상의 중개 공진기의 네트워크로서, 라벨 내에서의 입력 공진기, 출력 공진기, 및 하나 이상의 중개 공진기의 상대적 위치는, 입력 공진기가 조명에 의해 여기되는 것에 응답하여 하나 이상의 중개 공진기의 네트워크를 통해 입력 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 설정되는, 네트워크를 포함한다. 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계는 일련의 알려진 라벨로부터 라벨의 아이덴티티를 선택하는 단계를 포함한다.

[0011] 본 개시의 또 다른 양태는, (i) 샘플 용기; (ii) 광원; (iii) 광 검출기; 및 (iv) 제어기를 포함하는, 시스템을 제공한다. 제어기는, (a) 광원을 사용하여 샘플 용기를 조명하는 단계; (b) 광 검출기를 사용하여, 샘플 용기의 조명에 대한, 검출 파장 범위 내에서의 샘플 용기로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계; 및 (c) 복수의 광자의 검출된 방출 타이밍에 기초하여, 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계를 포함하는 동작을 수행하도록 프로그래밍된다. 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계는 일련의 알려진 라벨로부터 라벨의 아이덴티티를 선택하는 단계를 포함한다. 라벨은, 방출 파장을 특징으로 하는 입력 공진기로서, 검출 파장 범위는 입력 공진기의 방출 파장을 포함하는, 입력 공진기; 및 (b) 변조 공진기로서, 라벨 내에서의 입력 공진기와 변조 공진기의 상대적 위치는, 입력 공진기가 조명에 의해 여기되는 것에 응답하여 입력 공진기와 변조 공진기 사이에 에너지가 전송될 수 있도록 설정되는, 변조 공진기를 포함한다.

[0012] 본 개시의 또 다른 양태는, (i) 어두운 상태를 갖는 제1 입력 공진기로서, 제1 입력 공진기는 제1 입력 여기 파장의 조명을 수신하는 것에 응답하여 어두운 상태로 진입할 수 있는, 제1 입력 공진기; (ii) 판독 파장의 조명으로부터 에너지를 수신할 수 있는 판독 공진기; (iii) 출력 공진기; 및 (iv) 백본을 포함하는, 공진기 네트워크를 제공한다. 제1 입력 공진기, 판독 공진기, 및 출력 공진기는 백본에 연결되고, 백본은, 판독 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 그리고, 추가로, 판독 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 확률이 제1 입력 공진기가 어두운 상태에 있는지 여부와 관련되도록, 제1 입력 공진기, 판독 공진기, 및 출력 공진기의 상대적 위치를 유지한다.

[0013] 본 개시의 또 다른 양태는, (i) 제1 기간 동안, 제1 입력 파장의 광으로 공진기 네트워크를 조명하는 단계; (ii) 제1 기간 동안, 판독 파장의 광으로 공진기 네트워크를 조명하는 단계; 및 (iii) 제1 기간 동안, 공진기 네트워크의 출력 공진기로부터 방출된 광의 강도를 검출하는 단계를 포함하는, 분석물을 검출하는 방법을 제공한다. 공진기 네트워크는, (a) 어두운 상태를 갖는 제1 입력 공진기로서, 제1 입력 공진기는 제1 입력 여기 파장의 조명을 수신하는 것에 응답하여 어두운 상태로 진입할 수 있는, 제1 입력 공진기; (b) 판독 파장에서 조명으로부터 에너지를 수신할 수 있는 판독 공진기; (c) 중개 공진기; (d) 출력 공진기; 및 (e) 분석물에 우선적으로 결합하는 수용체를 포함하는 센서; 및 (f) 백본을 포함한다. 제1 입력 공진기, 판독 공진기, 센서, 및 출력 공진기는 백본에 연결되고, 백본은, 중개 공진기를 통해 판독 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 그리고, 추가로, 제1 입력 공진기가 어두운 상태에 있을 때, 판독 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 확률이 수용체가 분석물의 인스턴스에 결합되는지 여부와 관련되도록, 제1 입력 공진기, 판독 공진기,

중개 공진기, 센서, 및 출력 공진기의 상대적 위치를 유지한다.

[0014] 본 개시의 또 다른 양태는, (i) 제1 기간 동안, 제1 입력 파장의 광으로 복수의 공진기 네트워크를 조명하는 단계; (ii) 제1 기간 동안, 관독 파장의 광으로 복수의 공진기 네트워크를 조명하는 단계; 및 (iii) 공진기 네트워크의 조명에 대한, 복수의 공진기 네트워크의 출력 공진기로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 복수의 공진기 네트워크 중 각각의 공진기 네트워크는, (a) 어두운 상태를 가지며 제1 입력 여기 파장의 조명을 수신하는 것에 응답하여 어두운 상태로 진입할 수 있는 제1 입력 공진기; (b) 관독 파장의 조명으로부터 에너지를 수신할 수 있는 관독 공진기; (c) 2개 이상의 중개 공진기; (d) 출력 공진기; 및 (e) 백본을 포함한다. 제1 입력 공진기, 관독 공진기, 2개 이상의 중개 공진기, 및 출력 공진기는 백본에 연결되고, 백본은, 중개 공진기를 통해 관독 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 그리고, 추가로, 시간-의존적 확률 밀도 함수에 따라, 관독 공진기가 관독 파장의 조명을 수신하는 것에 응답하여, 공진기 네트워크가 출력 공진기로부터 광자를 방출하도록, 제1 입력 공진기, 관독 공진기, 2개 이상의 중개 공진기, 및 출력 공진기의 상대적 위치를 유지한다. 시간-의존적 확률 밀도 함수의 검출 가능 특성은 제1 입력 공진기가 어두운 상태에 있는지 여부와 관련된다.

[0015] 이들 양태뿐만 아니라 다른 양태, 이점, 및 대안은, 적절한 경우 첨부 도면을 참조하여, 하기 상세한 설명을 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1a는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 1b는 도 1a에 개략적으로 예시된 라벨의 상태 천이도를 도시한다.
 도 2a는 라벨의 다양한 종료 상태가 발생한, 시간에 따른 누적 확률을 도시한다.
 도 2b는 라벨이 라벨의 여기 후 시간의 함수로서 광자를 방출할 확률을 도시한다.
 도 3a는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 3b는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 3c는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 3d는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 3e는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 3f는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 4a는 여러 상이한 라벨이 라벨의 여기 후 시간의 함수로서 광자를 방출할 확률을 도시한다.
 도 4b는, 2개의 상이한 라벨의 샘플로부터, 라벨의 여기 후 시간의 함수로서 수신된 광자의 카운트를 도시한다.
 도 5는 예시적인 라벨의 개략도를 도시한다.
 도 6a는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 6b는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 6c는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 6d는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 6e는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 6f는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 6g는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 6h는 라벨 내의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 7a는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
 도 7b는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.

- 도 7c는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 7d는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 8a는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 8b는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 8c는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 8d는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 8e는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 8f는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 9a는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 9b는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 10a는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 10b는 네트워크에서의 공진기들의 개략도를 도시한다.
- 도 11은 예시적인 방법의 흐름도를 도시한다.
- 도 12는 예시적인 방법의 흐름도를 도시한다.
- 도 13은 예시적인 방법의 흐름도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 하기 상세한 설명에서, 그의 일부를 형성하는 첨부 도면을 참조한다. 도면에서, 문맥이 달리 지시하지 않는 한, 유사한 기호는 전형적으로 유사한 성분을 나타낸다. 상세한 설명, 도면, 및 청구범위에 설명된 예시적인 구현예들은 제한적인 것으로 의도되지 않는다. 본원에 제시된 대상의 범위를 벗어남이 없이 다른 구현예들이 이용될 수 있고, 다른 변경이 이루어질 수 있다. 본원에 개괄적으로 설명되고 도면에 예시된 바와 같은 본 개시의 양태들은, 모두가 본원에서 명시적으로 고려되는 매우 다양한 구성으로 배열, 치환, 조합, 분리, 및 설계될 수 있음이 쉽게 이해될 것이다.

[0018] **I. 개요**

[0019] DNA 자기-조립 및 다른 새로운 나노-스케일 제조 기법은 나노-스케일에서의 특정 구조의 많은 인스턴스의 정밀한 제작을 가능하게 한다. 그러한 정밀성은, 다양한 광학 공진기 네트워크를 생성하기 위해, 형광단, 양자점, 염료 분자, 플라즈몬 나노로드(plasmonic nanorod), 또는 다른 광학 공진기들이 서로에 대해 정밀한 위치에 및/또는 배향으로 위치될 수 있게 한다. 그러한 공진기 네트워크는 여러 상이한 응용을 촉진하도록 특정될 수 있다. 일부 예에서, 공진기 네트워크들은 이들이 (예를 들어, 조명 펄스에 의한) 광 여기와 재방출 사이에 미리 특정된 시간적 관계를 나타내도록 설계될 수 있고; 이는 단일 여기 파장 및 단일 검출 파장을 사용하여 검출될 수 있는 시간-다중화(temporally-multiplexed) 라벨 및 타간트(taggant)를 가능하게 할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 이러한 공진기 네트워크에 의한, 여기에 대한, 광 재방출 타이밍의 확률적 특성은 랜덤 변수(random variable)의 샘플을 생성하기 위해 레버리징(leveraging)될 수 있다. 이러한 공진기 네트워크는 어두운 상태를 나타내는 하나 이상의 "입력 공진기"를 포함할 수 있고; 그러한 입력 공진기를 포함하는 공진기 네트워크는, 공진기 네트워크를 통한 엑시톤(exciton) 또는 다른 에너지의 흐름을 제어하기 위해 논리 게이트 또는 다른 구조를 구현하도록 구성될 수 있다. 이어서, 그러한 구조는, 예를 들어, 단일 공진기 네트워크에 의한 여러 상이한 분석물의 검출을 가능하게 하거나, 공진기 네트워크를 사용하여 생성된 랜덤 변수의 분포를 제어하거나, 생물학적 샘플을 이미지화하는 데 사용된 일련의 라벨을 추가로 다중화하거나, 일부 다른 응용을 촉진하는 데 사용될 수 있다.

[0020] 이러한 공진기 네트워크는 형광단, 양자점, 염료, 라만 염료, 전도성 나노로드, 발색단, 또는 다른 광학 공진기 구조의 네트워크를 포함한다. 네트워크는, 항체, 앵타머(aptamer), 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 가닥, 또는 관심있는 분석물(예를 들어, 표면 단백질, 분자 에피토프, 특징적인 뉴클레오티드 서열, 또는 관심있는 분석물의 다른 특징적인 피처(feature))에 대한 선택적 결합을 가능하게 하도록 구성된 다른 수용체를 추가

적으로 포함할 수 있다. 라벨은, 샘플을 관찰하거나, 샘플의 내용물을 확인하거나(예를 들어, 샘플 내의 세포, 단백질, 또는 다른 입자 또는 물질을 확인하거나), 확인에 기초하여 그러한 내용물을 분류하거나(예를 들어, 확인된 세포 유형 또는 다른 특성에 따라 유세포 분석기 내에서 세포를 분류하거나), 일부 다른 응용을 촉진하는데 사용될 수 있다.

[0021] 예시적인 응용에서, 그러한 공진기 네트워크는 (예를 들어, 공진기 네트워크를 항체, 앵타머, 또는 다른 분석물-특이적 수용체에 연결함으로써) 생물학적 물질 또는 샘플 또는 관심있는 다른 환경에서 다수의 상이한 라벨들의 존재를 검출하거나, 그러한 라벨들을 구별하거나, 달리 관찰하기 위해 적용될 수 있다. 그러한 라벨은 샘플 내에서의(예를 들어, 유세포 분석 장치의 채널 내에서의) 하나 이상의 관심있는 분석물의 존재, 양, 또는 위치의 검출을 가능하게 할 수 있다. 구별 가능한 라벨들의 큰 라이브러리에 접근하는 것은 다수의 상이한 분석물의 동시 검출을 가능하게 할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 구별 가능한 라벨들의 큰 라이브러리의 접근은, 동일한 분석물과 결합하는, 예를 들어, 상이한 에피토프, 표면 단백질, 또는 분석물의 다른 피처에 결합하는, 다수의 라벨을 사용함으로써 특정 분석물(예를 들어, 관심있는 세포 유형 또는 아형)의 더 정확한 검출을 가능하게 할 수 있다. 또한, 라벨들의 그러한 큰 라이브러리로의 접근은, 예를 들어, 샘플 내의 다양한 농도를 갖는 분석물에 상응하는 다양한 라벨의 유효 밝기가 그러한 샘플을 광학적으로 조사할 때와 거의 동일함을 보장하기 위해, 상응하는 관심있는 분석물의 확률 밀도 또는 수에 따른 라벨의 선택을 가능하게 할 수 있다.

[0022] 그러한 라벨은, 여기 스펙트럼, 방출 스펙트럼, 형광 수명, 형광 강도, 광표백에 대한 감수성, 분석물로의 결합 또는 일부 다른 환경 인자에 대한 형광 의존성, 재방출된 광의 편광, 또는 일부 다른 광학 특성에 관한 차이로 인해 구별 가능할 수 있다. 그러나, 이용 가능한 형광단 또는 다른 광학적으로 구별 가능한 물질에 대한 제한 및 관심있는 공통 샘플 물질의 과장 투명성(transparency)/적합성(compatibility)에 대한 제한으로 인해, 방출 또는 여기 스펙트럼에 관한 차이에 의존할 때, 구별 가능한 라벨들의 큰 라이브러리를 생성하는 것이 어려울 수 있다.

[0023] 본 개시는 시간 감쇠 프로파일 및/또는 여기 및 방출 스펙트럼과 관련하여 상이한 광학 라벨들을 특정, 제작, 검출, 및 확인하기 위한 방법을 제공한다. 추가적으로 또는 대안적으로, 제공된 라벨은 기존 라벨(예를 들어, 형광단-기반 라벨)에 비해 향상된 밝기를 가질 수 있고, 패널 설계를 촉진하거나 다양한 라벨의 상대적 밝기를 가능하게 하여 일부 다른 고려 사항을 촉진하도록 구성 가능한 밝기를 가질 수 있다. 그러한 라벨은, (예를 들어, 초고속 레이저 펄스에 의한) 라벨의 여기에 후속하는 라벨에 의한 광의 재방출의 시간-의존적 확률에 관하여 상이할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 그러한 라벨은, (예를 들어, 입력 공진기와 출력 공진기 사이에 다수의 중개 공진기를 개재시켜서, 직접적인 에너지 전달이 바람직하지 않은, 입력 공진기와 출력 공진기 사이에서 엑시톤이 전송될 수 있게 함으로써) 라벨의 여기 과장과 라벨의 방출 과장 사이의 차이를 증가시키도록 공진기들의 네트워크를 포함할 수 있다. 또한, 그러한 라벨은, 라벨을 검출하고 확인할 때 추가의 다중화를 가능하게 하기 위해 논리 게이트 또는 다른 광학적으로 제어 가능한 구조를 포함할 수 있다.

[0024] 그러한 라벨은 시간 감쇠 프로파일에 관하여 상이할 수 있기 때문에, 단일 과장의 조명으로 샘플을 조명하고/조명하거나 좁은 과장 대역 내에서 샘플로부터 응답 방출된 광을 검출함으로써 샘플에서 검출 및 확인될 수 있다. 그러한 검출 패러다임은 그러한 라벨을 함유하는 샘플을 조사하는 데 사용되는 장치를 단순화할 수 있고/있거나 (예를 들어, 유의한 자동-형광을 나타내고, 광표백 또는 다른 유해한 광학 효과에 대해 특히 민감하고, 좁은 투명성 대역을 갖는 것과 같은) 엄격한 광학 요건을 갖는 샘플 매체의 고-라벨-카운트(high-label-count) 조사를 촉진할 수 있다.

[0025] 각각의 라벨(또는 본원에 설명된 바와 같은 다른 공진기 네트워크)은, 네트워크를 여기시키기 위한 광 에너지(예를 들어, 조사 레이저 펄스로부터의 에너지)를 수신할 수 있는 적어도 하나의 입력 공진기 및 입력 공진기로부터 (예를 들어, FRET(Foerster resonance energy transfer) 및/또는 일부 다른 메커니즘을 통해 전송된 엑시톤으로서의) 에너지를, 공진기 네트워크를 통해, 수신하는 것에 응답하여 광자를 방출할 수 있는 적어도 하나의 출력 공진기를 포함한다. 입력 공진기(들), 출력 공진기(들), 및 하나 이상의 추가의 중개 공진기의 상대적 위치는 엑시톤, 전기장, 표면 플라즈몬, 또는 다른 에너지의 공진기에서 공진기로의 전달을 가능하게 하여, 네트워크의 특정 공진기(예를 들어, 입력 공진기)가 여기될 때 그 여기 에너지를 하나 이상의 다른 공진기(예를 들어, 출력 공진기)로 전달할 기회를 갖게 한다. 그러한 라벨의 각 인스턴스에 존재하는 공진기의 수 및 배열(예를 들어, 라벨의 각 인스턴스의 입력 공진기의 수)은 (예를 들어, 샘플에 존재하는 분석물에 결합했을 수 있는 다양한 라벨들에 의해 샘플로부터 방출되는 광의 강도를 정규화하기 위해) 라벨의 밝기를 설정하도록 특정될 수 있다.

- [0026] 따라서, 특정 라벨의 시간 감쇠 프로파일은 공진기 네트워크의 특성, 예를 들어, 공진기들의 아이덴티티 및 특성(예를 들어, 비복사(nonradiative) 감쇠 확률, 또 다른 공진기로의 공명 에너지 전달 확률, 또는 복사 방출 확률) 및 네트워크 내의 공진기들의 상대적 위치 및 배향과 관련될 수 있다. 예를 들어, 다수의 중개 공진기가 입력 공진기와 출력 공진기 사이에 순차적으로 배열되어 공진기 와이어를 형성할 수 있다. 그러한 공진기 네트워크의 시간 감쇠 프로파일은 와이어의 길이와 관련될 수 있으며, 예를 들어, 더 긴 와이어는 더 넓은 피크가 나중에 위치하는 감쇠 프로파일을 나타낼 수 있다. 구별 가능한 라벨들의 라이브러리는, 라벨들의 상응하는 감쇠 프로파일이 구별 가능하도록 각각의 라벨에 대한 공명 네트워크의 특성을 변화시킴으로써 생성될 수 있다. 따라서, 샘플 내의 그러한 라벨의 존재, 아이덴티티, 또는 다른 특성은, 샘플을 조명하고, 조명에 대한, 샘플로부터의 광자 방출 타이밍을 검출함으로써 검출될 수 있다.
- [0027] 추가적으로 또는 대안적으로, 그러한 공진기 네트워크로부터의 광의 여기와 재방출 사이의 시간 차이의 확률 특성은 랜덤 변수의 샘플을 생성하기 위해 레버리징될 수 있다. 그러한 공진기 네트워크의 시간 감쇠 프로파일은 정적일 수 있으며(즉, 네트워크의 구조에 의해 설정되어 쉽게 수정되거나 제어되지 않음); 그러한 예에서, 그러한 네트워크(또는 그러한 네트워크들의 집단)로부터의 광자 재방출 타이밍은 네트워크의 정적 시간 감쇠 프로파일과 관련된 단일 랜덤 변수의 샘플을 생성하는 데 사용될 수 있다. 대안적으로, 그러한 네트워크는, 적절히 광학적으로 자극될 때 어두운 상태를 나타내는(즉, 네트워크 내의 다른 공진기로 에너지를 전송하고/전송하거나 그로부터 에너지를 수신하는 능력에 관하여 비활성화될 수 있는) 하나 이상의 입력 공진기를 포함할 수 있다. 그러한 입력 공진기는, 시간에 따른 네트워크의 시간 감쇠 프로파일을 조정하기 위해, 예를 들어, 각각의 상이한 광학적으로 제어 가능한 네트워크의 시간 감쇠 프로파일과 관련된 여러 상이한 랜덤 변수의 샘플을 생성하도록 공진기 네트워크의 사용을 가능하게 하기 위해 사용될 수 있다.
- [0028] 그러한 어두운 상태를 나타내는 공진기는, 어두운 상태에 있는 공진기가 네트워크의 상이한 부분들 사이(예를 들어, 입력과 출력 사이)의 에너지 전송을 억제 및/또는 촉진하도록 네트워크에 통합될 수 있다. 예를 들어, 그러한 입력 공진기는, 입력 공진기가 어두운 상태에 있을 때, 입력 공진기를 통한 2개의 다른 공진기 사이의 에너지 전달이 방해되도록 2개의 다른 공진기 사이에 위치될 수 있다. 또 다른 예에서, 입력 공진기는, 입력 공진기가 어두운 상태에 있지 않을 때, 입력 공진기가 네트워크 내의 하나 이상의 다른 공진기로부터 에너지를 우선적으로 수신하도록 네트워크 내에 배치될 수 있다. 따라서, 입력 공진기를 어두운 상태로 두는 것은 입력 공진기가 네트워크로부터의 에너지를 "싱킹(sinking)"하지 못하게 하는 작용을 할 수 있다.
- [0029] 따라서, 그러한 어두운 상태를 나타내는 공진기는 네트워크 내에서 논리 기능을 제공하기 위해 공진기 네트워크에 통합될 수 있다. 예를 들어, 그러한 공진기 네트워크는 논리 계산을 실행하도록 구성될 수 있으며, 어두운 상태로 진입하도록 관련 입력 공진기를 유도함으로써(예를 들어, 입력 공진기(들)의 여기 파장의 조명으로 입력 공진기들을 조명함으로써) 입력이 네트워크로 "프로그래밍"된다. 이어서, 논리 계산은, 네트워크의 추가의 공진기("판독 공진기")를 광학적으로 여기시키고 네트워크의 출력 공진기로부터 응답 방출된 광자를 검출함으로써 "판독"될 수 있다.
- [0030] 그러한 공진기 네트워크는, 샘플 또는 관심있는 또 다른 환경의 특성을 감지하기 위해, 예를 들어, 생물학적 샘플 내의 하나 이상의 관심있는 분석물의 존재 또는 양을 검출하기 위해 또한 사용될 수 있다. 네트워크의 하나 이상의 공진기는 관심있는 변수에 본질적으로 민감할 수 있다(예를 들어, 공진기는 환경 pH가 특정 범위 내에 있을 때 켜칭(quenching)될 수 있음). 추가적으로 또는 대안적으로, 네트워크는, 공진기 네트워크의 하나 이상의 검출 가능한 특성(예를 들어, 여기에 응답하는 재방출 확률, 여기 및 재방출의 시간 감쇠 프로파일)을 변경하도록 구성된 센서를 포함할 수 있다. 예를 들어, 네트워크는, 분석물에 결합될 때 네트워크의 공진기를 켜칭시키거나, 분석물에 결합되지 않을 때 네트워크의 공진기를 켜칭시키거나, 분석물에 결합될 때 네트워크의 하나 이상의 공진기의 상대적 위치를 수정하거나, 분석물의 인스턴스에 결합되는지 여부에 따라 공진기 네트워크의 구성 및/또는 거동을 달리 수정하는, 수용체(예를 들어, 항체, 앵타머, 상보적 DNA 또는 RNA 가닥)를 포함할 수 있다. 그러한 공진기 네트워크는, (예를 들어, 네트워크의 여러 상이한 수용체들 중 특정한 하나를 "어드레싱(addressing)"하도록 어두운 상태의 입력 공진기를 제어함으로써) 다수의 상이한 분석물이 단일 공진기 네트워크를 사용하여 검출될 수 있도록 논리 요소(예를 들어, 하나 이상의 어두운 상태를 나타내는 공진기)를 포함할 수 있다.
- [0031] 그러한 라벨의 공진기 네트워크는 다양한 기법을 통해 생성될 수 있다. 일부 예에서, 라벨 내의 공진기들의 상대적 위치가 요망되는 시간 감쇠 프로파일에 따라 특정된 위치에 상응함을 보장하도록 DNA 자기-조립이 사용될 수 있다. 예를 들어, 네트워크의 각각의 공진기는 각각의 특정 DNA 가닥에 연결될 수 있다. 각각의 DNA 가닥은, 특정된 상대적 위치에 공진기들을 유지하는 나노 구조로 하나 이상의 다른 DNA 가닥이 자기-조립되도록 하나 이

상의 DNA 가닥의 부분을 보완하는 하나 이상의 부분을 포함할 수 있다.

[0032] II. 시간 다중화를 위해 특정 공진기 네트워크를 사용하는 라벨

[0033] 조명에 응답하는 시간 감쇠 프로파일에 관하여 구별 가능하게 상이한 본원에 설명된 바와 같은 라벨이 생성될 수 있다. 이는 라벨의 공진기 네트워크의 아이덴티티, 수, 상대적 위치 및/또는 배향, 토폴로지, 또는 다른 특성을 특정함으로써 달성될 수 있다. 공진기의 이러한 특성은, 결과적인 시간 감쇠 프로파일이 요망되는 시간 감쇠 프로파일에 상응하도록 특정될 수 있다. 예를 들어, 라벨의 시간 감쇠 프로파일이 각각의 특정된 폭, 정규화된 진폭, 평균 지연 시간, 또는 다른 특성 또는 특징을 갖는 하나 이상의 피크를 포함함으로써 라벨의 시간 감쇠 프로파일이 하나 이상의 다른 라벨 및/또는 관심있는 샘플 또는 환경에 존재하는 백그라운드 물질(예를 들어, 세포 또는 다른 생물학적 샘플의 형광 단백질)과 구별 가능하게 되도록, 라벨의 공진기 네트워크가 특정될 수 있다.

[0034] 일반적으로, 그러한 라벨의 공진기 네트워크는 적어도 하나의 입력 공진기, 하나 이상의 중개 공진기, 및 적어도 하나의 출력 공진기를 포함한다. 공진기는 형광단, 라만 염료, 양자점, 염료, 안료, 전도성 나노로드 또는 다른 나노구조, 발색단, 또는 엑시톤, 전기장, 표면 플라즈몬의 형태, 또는 하나의 공진기로부터 또 다른 공진기로 단일 방식으로 전달될 수 있는 일부 다른 형태의 에너지로 네트워크 내의 하나 이상의 다른 공진기로부터 에너지를 수신하고/수신하거나 그로 에너지를 전송할 수 있는 다른 물질일 수 있다.

[0035] 네트워크의 적어도 하나의 입력 공진기는 라벨이 조명된 결과로서(예를 들어, 입력 공진기의 여기 파장에 상응하는 파장을 갖는 레이저 펄스에 의해) 네트워크 내로 에너지를 수신할 수 있다. 네트워크의 적어도 하나의 출력 공진기는 광자의 형태로 네트워크로부터 에너지를 전송할 수 있으며, 라벨의 조명에 대한 광자의 방출 타이밍은, 샘플로부터(예를 들어, 샘플 내의 라벨의 추가의 인스턴스로부터, 또는 샘플의 반복 조명의 결과로서 라벨의 특정 인스턴스로부터) 검출된 복수의 추가의 광자와 함께, 라벨을 확인하기 위해 검출되어 사용될 수 있다. 입력 공진기, 출력 공진기, 및 하나 이상의 중개 공진기는, 입력 공진기(들)를 통해 네트워크 내로 수신된 에너지(예를 들어, 엑시톤)가 네트워크를 통해 출력 공진기(들)로 전송될 수 있게 하는 공진기 네트워크를 형성하도록 배열된다.

[0036] "입력", "중개", 또는 "출력"으로서의 네트워크에서의 임의의 특정 공진기의 라벨링은 제한하고자 하는 것이 아님을 유의한다. 네트워크의 특정 공진기는 하나 이상의 다른 공진기에 대한 중개 공진기로서 작용할 수 있고, 네트워크에 대한 입력 공진기 및/또는 출력 공진기로서 또한 작용할 수 있다. 또한, 본원에 설명된 바와 같은 라벨은 단지 2개의 공진기(예를 들어, "입력" 공진기 및 "변조" 공진기)를 포함할 수 있으며, 적어도 입력 공진기를 여기서킬 수 있는 조명에 라벨을 노출시키고, 조명에 대한, 입력 공진기 또는 변조 공진기 중 적어도 하나로부터 응답 방출되는 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출함으로써 본원에 설명된 바와 같이 조사될 수 있다. 입력 공진기(예를 들어, 형광단, 전도성 나노로드 또는 다른 나노입자, 양자점)는 에너지(예를 들어, 엑시톤, 전기장)가 입력 공진기로부터 변조 공진기(예를 들어, 형광단, 전도성 나노로드 또는 다른 나노입자, 양자점, 비형광 광학 흡수 분자 또는 물질)로 및/또는 변조 공진기로부터 다시 입력 공진기로 전달될 수 있도록 라벨 내에 배치될 수 있다.

[0037] 이어서, 그러한 2-공진기 라벨, 또는 라벨이 조명으로부터 에너지를 수신할 수 있게 하는 동일한 공진기로부터 광을 방출할 수 있는 본원에 설명된 바와 같은 일부 다른 라벨의 아이덴티티는 복수의 광자의 검출된 상대적 방출 타이밍에 기초하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 라벨은 검출된 타이밍을 일련의 알려진 시간 감쇠 프로파일과 비교함으로써 확인될 수 있으며, 여기서 라벨은 일련의 알려진 시간 감쇠 프로파일내의 시간 감쇠 프로파일들 중 하나에 상응한다. 그러한 예에서, 라벨의 시간 감쇠 프로파일은, 공진기의 아이덴티티를 특정하고 (예를 들어, DNA 자기-조립을 사용하여) 공진기들의 상대적 위치 및/또는 배향을 정밀하게 제어함으로써 조정될 수 있다.

[0038] 공진기들 및 공진기 네트워크의 특정 구성은 전체로서, 라벨의 조명에 대한, 출력 공진기(또는 입력 공진기, 중개 공진기, 변조 공진기, 또는 라벨의 일부 다른 공진기)로부터의 광자의 방출 타이밍을 생성시켜서, 특징적인 시간 지연 프로파일을 나타낸다. 따라서, (하나 이상의 조명 기간 동안) 샘플의 조명에 대한 샘플로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍은, 샘플 내의 라벨(들)의 특징적인 시간 감쇠 프로파일(들)에 기초하여, 샘플 내의 라벨을 확인하거나 샘플 내의 하나 이상의 추가의 라벨을 확인하기 위해 검출되어 사용될 수 있다.

[0039] 도 1a는 본원에 설명된 바와 같은 예시적인 라벨(100)의 공진기들, 및 이들 공진기로서의 그리고 이들 공진기로부터의 잠재적 에너지 전달의 개략도를 예시한다. 예시적인 라벨(100)은 입력 공진기(110a), 중개 공진기(110b),

및 출력 공진기(110c)를 포함한다. 입력 공진기(110a)는 라벨(100)의 환경으로부터 조명(101)을 수신함으로써 여기될 수 있다. 여기되면, 입력 공진기(110a)는, 광자(140a)를 복사 방출하거나, 에너지가 (예를 들어, 열로서) 환경으로 소실되도록 비복사 감쇠(130a)되거나, (예를 들어, 피르스터(Foerster) 공명 에너지 전달 과정을 통해) 에너지(120a)를 중개 공진기(110b)로 전달할 수 있다. 여기되는 것에 응답하여, 중개 공진기(110b)는 광자(140b)를 복사 방출하거나, 비복사 감쇠(130b)되거나, 에너지(120b)를 출력 공진기(110c)로 전달하거나, 에너지(125a)를 입력 공진기(110a)로 전달할 수 있다. 출력 공진기(110c)는, 여기되는 것에 응답하여, 광자(140c)를 복사 방출하거나, 비복사 감쇠(130c)되거나, 에너지(125b)를 중개 공진기(110b)로 전달할 수 있다.

[0040] 예로서, 다양한 에너지 천이/전달의 상대 확률이 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 1a에 표시되어 있다. 따라서, 예시적인 라벨(100)의 경우, 입력 공진기(110a)는 에너지를 중개 공진기(110b)로 전달하고, 중개 공진기(110b)는 에너지를 출력 공진기(110c)로 전달하고, 출력 공진기(110c)는 광자(140c)를 복사 방출할 가능성이 가장 높다.

[0041] 특정 공진기로부터의 각각의 천이의 시간-의존성은 시간에 따른 특정 분포를 갖는 랜덤 변수에 의해 표현될 수 있다. 예를 들어, 에너지(예를 들어, 엑시톤)를 출력 공진기(110c)로 전달하는 중개 공진기(110b)는 시간 도메인에서 지수 분포된 랜덤 변수에 따라 존재할 수 있다. 라벨(100)의 공진기 네트워크의 구조 및 다른 특성과 함께, 이러한 랜덤 변수는, 예를 들어, 연속 시간 마르코프 체인(continuous time Markov chain)을 사용하여, 라벨(100)의 거동을 모델링하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 그러한 모델은, 조명(101)에 의한 입력 공진기(110a)의 여기로부터 출력 공진기(110c)에 의한 광자(140c)의 방출까지의 라벨(100)의 전체 시간 감쇠 프로파일을 예측하는 데 사용될 수 있다.

[0042] 도 1b는 공진기의 여기 상태에 따른 라벨(100)의 잠재적 상태를 모델링하는 데 사용될 수 있는 상태도를 예시한다. 이 모델은, 단일의 에너지 단위(예를 들어, 단일 엑시톤)만이 입력 공진기(110a)를 통해 조명(101)으로부터 수신되기 때문에, 라벨(100)의 공진기들 중 하나만이 여기될 수 있다고 가정한다. 이어서, 이 에너지 단위는 공진기들 사이에서 전달될 수 있고/있거나 (예를 들어, 광자의 방출을 통해 또는 비복사 감쇠 과정에 의해) 공진기 네트워크를 빠져 나갈 수 있다. 모델은 입력 공진기(110a)("입력 여기(Input Excited)"), 중개 공진기(110b)("중개 여기(Mediator Excited)"), 및 출력 공진기(110c)("출력 여기(Output Excited)")의 여기에 대한 상태를 포함한다. 모델은 각각의 공진기로부터의 비복사 감쇠("입력 감쇠(Input Decayed),"중개 감쇠(Mediator Decayed)," 및 "출력 감쇠(Output Decayed)") 및 각각의 공진기로부터의 복사 광자 방출("입력 방출(Input Emitted)," "중개 방출(Mediator Emitted)," 및 "출력 방출(Output Emitted)")에 대한 흡수 상태를 또한 포함한다.

[0043] 각각의 천이에 대한 천이 확률이 또한 표시된다. 이러한 천이 확률은 공진기들의 아이덴티티(예를 들어, 그들의 고유 형광 수명, 피르스터 반경), 그들의 상대적 위치, 거리, 및/또는 배향(예를 들어, 한 쌍의 공진기의 피르스터 반경에 대한 거리), 또는 라벨(100)의 일부 다른 특성과 관련될 수 있다. 따라서, 공진기 네트워크 내의 공진기들의 상대적 위치 및 아이덴티티는 모델의 천이 확률 및 토폴로지를 제어하고, 그에 따라 라벨(100)의 예측된 시간 감쇠 프로파일을 제어하도록 특정될 수 있다.

[0044] 일 예에서, 라벨은 입력 공진기로서 Alexa Fluor 448 염료를 그리고 출력 공진기로서 Alexa Fluor 594 염료를 포함하며, 입력 공진기와 출력 공진기는 서로 근접하게 위치되어, 입력 공진기가 조명(예를 들어, 초단파 레이저 펄스)에 의해 여기되는 것에 응답하여 입력 공진기가 엑시톤으로서의 에너지를 출력 공진기에 전달할 수 있게 한다. 도 2a는 입력 공진기("AF448 형광")가 광자를 방출했고, 입력 공진기가 감쇠("AF448 비복사 감쇠")되었고, 출력 공진기("AF594 형광")가 광자를 방출했고, 출력 공진기가 감쇠("AF594 비복사 감쇠")되었을 시간에 따른 확률을 예시한다. 도 2a는 이들 과정 중 적어도 하나가 발생했을("엑시톤 완화(Exciton relaxation)") 시간에 따른 확률을 또한 예시한다.

[0045] 이러한 확률로부터, 라벨의 시간 감쇠 프로파일을 결정할 수 있다. 이는 "AF594 형광"으로서 도 2b에 예시되어 있다. 따라서, 라벨의 복수의 인스턴스가 샘플에 존재하고/존재하거나 라벨의 단일 인스턴스를 함유하는 샘플이 복수 회 조명된 경우, (예를 들어, Alexa Fluor 594 염료의 방출 파장에서의) 출력 공진기로부터의 광자의 방출 타이밍은, 예시된 시간 감쇠 프로파일에 상응하는, 샘플의 조명에 대한, 시간에 따른 분포를 나타낼 것이다. 반대로, (예를 들어, Alexa Fluor 488 염료의 방출 파장에서의) 입력 공진기로부터의 광자의 방출 타이밍은, 도 2b에 예시된 다른 시간 감쇠 프로파일("AF488 형광")에 상응하는, 샘플의 조명에 대한, 시간에 따른 분포를 나타낼 것이다.

[0046] 특정 파장(예를 들어, 라벨의 출력 공진기의 방출 파장)에서의 특정 라벨의 시간 감쇠 프로파일은 라벨의 공진

기 네트워크의 토폴로지, 구조, 공진기 유형, 또는 다른 특성을 특정함으로써 제어될 수 있다. 따라서, 상이한 구별 가능한 라벨들의 라이브러리는 그들의 시간 감쇠 프로파일이 (예를 들어, 그러한 라벨을 함유하는 샘플로부터의 광자 검출을 위한 특정 시간 해상도를 갖는 특정 검출 장치에 의해) 서로 및/또는 샘플 또는 관심있는 다른 환경 내의 백그라운드 프로세스(예를 들어, 형광)와 구별 가능하도록 그들 각각의 공진기 네트워크를 특정함으로써 생성될 수 있다. 이는 시간 감쇠 프로파일들 사이의 통계적 발산(예를 들어, 쿨백-라이블러(Kullback-Leibler) 발산, 쟈슨-샤논(Jensen-Shannon) 발산, 브레그만(Bregman) 발산, 또는 피셔 정보 메트릭(Fisher information metric))의 측정치를 최대화하거나 증가시키기 위해 시간 감쇠 프로파일을 특정하는 것을 포함할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 시간 감쇠 프로파일들은 시간 감쇠 프로파일들에 존재하는 하나 이상의 피크의 타이밍, 폭, 형상, 수, 또는 다른 특성에 관하여 차이가 나도록 특정될 수 있다.

[0047] 공진기 네트워크는 다양한 방법을 사용하여 요망되는 시간 감쇠 프로파일을 제공하도록 결정될 수 있다. 예를 들어, 휴리스틱(heuristic) 방법이, 시간 감쇠 프로파일에서의 피크의 수, 폭, 또는 지연, 시간 감쇠 프로파일의 평균 지연, 또는 시간 감쇠 프로파일의 다른 특성의 관련 변화를 제공하기 위해, 네트워크의 공진기 와이어 내의 공진기들의 수, 네트워크의 입력과 출력 사이의 네트워크 내의 평행 공진기 와이어들의 수, 네트워크의 (예를 들어, 공진기들의 여기 및/또는 방출 스펙트럼에 대한) 공진기들의 아이덴티티, 또는 네트워크의 다른 특성을 변화시키는 데 사용될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 유전자 알고리즘, 머신 러닝, 또는 다른 기법과 같은 자동화된 방법이, 시간 감쇠 프로파일이 구별 가능해지도록 하나 이상의 공진기 네트워크의 구성을 특정하거나 일부 다른 이점을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 이어서, 그러한 라벨의 시간 감쇠 프로파일은 실험적으로 검증될 수 있고, 실험적으로 결정된 시간 감쇠 프로파일은 샘플 또는 관심있는 다른 환경에 존재하는 라벨을 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0048] 도 3a는 본원에 설명된 바와 같은 예시적인 라벨(300a)의 공진기들, 및 그러한 공진기들로 그리고 그러한 공진기들로부터의 잠재적 에너지 전달의 개략도를 도시한다. 예시적인 라벨(300a)은 입력 공진기("IN"), 2개의 중개 공진기("M1" 및 "M2"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 입력 공진기는 라벨(300a)의 환경으로부터 조명(예를 들어, 입력 공진기의 여기 파장의 조명)을 수신함으로써 여기될 수 있다. 2개의 중개 공진기는 입력 공진기와 출력 공진기 사이에 공진기 와이어로서 배열된다. 즉, 2개의 중개 공진기는 와이어 내의 각각의 공진기가 2개의 이웃하는 공진기로부터 에너지를 수신하고/수신하거나 그로 에너지를 전송할 수 있도록 배열된다. 그러한 공진기 와이어 내의 공진기의 수는 라벨(300a)의 시간 감쇠 프로파일을 조정하기 위해, 예를 들어, 감쇠 프로파일에서의 피크의 지연 또는 폭을 조정하거나, 감쇠 프로파일의 평균 감쇠를 증가시키거나, 시간 감쇠 프로파일 일부 다른 특성을 조정하기 위해 특정될 수 있다.

[0049] 예로서, 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 3a에 표시되어 있다. 따라서, 예시적인 라벨(300a)의 경우, 입력 공진기가 에너지를 제1 중개 공진기(M1)로 전달할 가능성이 그 반대의 경우보다 더 높다. 또한, 제2 중개 공진기(M2)가 에너지를 출력 공진기로 전달할 가능성이 그 반대의 경우보다 더 높다. 제1 중개 공진기가 에너지를 제2 중개 공진기로 전달할 가능성과 제2 중개 공진기가 에너지를 제1 중개 공진기로 전달할 가능성은 거의 동일하다. 따라서, 에너지는 대체로 입력 공진기로부터 중개 공진기로 그리고 중개 공진기로부터 출력 공진기로 단방향으로 이동한다. 반대로, 에너지는, 출력 공진기(또는 중개 공진기들 중 하나)로부터 광자로서 방출되거나 비복사 과정을 통해 소실되기 전에, 중개 공진기들 사이에서 양방향으로 이동할 수 있다.

[0050] 도 3a의 라벨(300a)은 2-요소 공진기 와이어를 통합한 라벨을 예시하며, 여기서 와이어 내의 인접한 공진기들 사이에서 에너지가 양방향으로 전달될 수 있다. 그러한 양방향 에너지 전달은, 제1 중개 공진기의 방출 스펙트럼이 제2 중개 공진기의 여기 스펙트럼과 유의하게 중첩하고 그 반대의 경우도 발생하도록 와이어 내의 공진기들을 선택함으로써 달성될 수 있다. 이는 와이어 내의 중개 공진기 둘 모두에 대해 동일한 형광단(예를 들어, Alexa Fluor 594)을 선택함으로써 달성될 수 있다.

[0051] 대안적으로, 공진기 네트워크 내의 중개 공진기들(예를 들어, 공진기 와이어 내의 인접한 공진기들)의 하나 이상의 쌍은 에너지가 대체로 그러한 공진기 쌍 사이에서 단방향으로 이동하도록 특정될 수 있다. 도 3b는 그러한 공진기 쌍을 포함하는 예시적인 라벨(300b)의 개략도를 예시한다. 예시적인 라벨(300b)은 입력 공진기("IN"), 2개의 중개 공진기("M1" 및 "M2"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 3b에 표시되어 있다. 따라서, 예시적인 라벨(300b)의 경우, 입력 공진기가 에너지를 제1 중개 공진기(M1)로 전달할 가능성이 그 반대의 경우보다 더 높다. 또한, 제1 중개 공진기(M1)가 에너지를 제2 중개 공진기(M2)로 전달할 가능성이 그 반대의 경우보다 더 높고, 제2 중개 공진기(M2)가 에너지를 출력 공진기에 전달할 가능성이 그 반대의 경우보다 더 높다. 따라서,

에너지는 대체로 입력 공진기로부터 중개 공진기를 통해 출력 공진기로 단방향으로 이동한다. 그러한 라벨(300b)의 시간 감쇠 프로파일은 더 좁고/좁거나 지연이 적은 피크를 나타낼 수 있고/있거나 제1의 예시적인 라벨(300a)의 시간 감쇠 프로파일에 비해 전체적으로 감소된 평균 지연을 나타낼 수 있다.

[0052] 본원에 설명된 바와 같은 라벨은 임의의 길이 및/또는 조성을 갖는 다수의 공진기 와이어(예를 들어, 공통의 입력 및 출력 공진기 사이에 연결된 유사하거나 상이한 조성의 다수의 공진기 와이어)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 3c는 임의의 길이의 공진기 와이어를 포함하는(즉, "n개"의 공진기를 포함하는) 예시적인 라벨(300c)의 개략도를 예시한다. 예시적인 라벨(300c)은 입력 공진기("IN"), "n개"의 중개 공진기("M1," "M2," "M3," "M4, ..." 및 "Mn"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 3c에 표시된 바와 같이, 공진기 와이어 내의 인접한 중개 공진기들 사이의 에너지 전달은 양방향이다. 그러나, 그러한 공진기 와이어의 공진기 쌍 사이의 하나 이상의 천이는 단방향일 수 있다.

[0053] 본원에 설명된 바와 같은 라벨의 공진기 네트워크는 다양한 토폴로지, 예를 들어 분지형(branched) 토폴로지를 나타낼 수 있다. 그러한 분지형 토폴로지는, 말단이 입력 공진기, 출력 공진기, 중개 공진기(예를 들어, 하나 이상의 다른 공진기 와이어의 말단 공진기)에 연결되거나 다른 방식으로 연결되어 요망되는 시간 감쇠 프로파일을 나타내는 라벨을 제공하는, 다수의 상이한 공진기 와이어를 포함할 수 있다.

[0054] 도 3d는, 에너지가 공진기 네트워크를 통해 이동하여 출력 공진기에 의해 방출될 수 있게 하는 2개의 경로를 포함하는 예시적인 라벨(300d)의 개략도를 예시한다. 예시적인 라벨(300d)은 입력 공진기("IN"), 입력 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있고 출력 공진기로 에너지를 전송할 수 있는 제1 중개 공진기("M1"), 및 입력 공진기로부터 출력 공진기로 에너지를 전송할 수 있는 공진기 와이어로 배열된 3개의 추가의 공진기("M2", "M3", 및 "M4")를 포함한다. 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 표시된 바와 같이, 공진기 와이어 내의 인접한 중개 공진기들 사이의 에너지 전달은 양방향이다. 그러한 공진기 네트워크는, 다른 시간 감쇠 프로파일들의 혼합체, 예를 들어, 입력, 출력, 및 제1 공진기만을 포함하는 라벨의 제1 시간 감쇠 프로파일과 입력, 출력 및 공진기 와이어(즉, 중개 공진기 "M2", "M3", 및 "M4")만을 포함하는 라벨의 제2 시간 감쇠 프로파일의 혼합체인 시간 감쇠 프로파일을 나타낼 수 있다. 공진기 네트워크는 중개 공진기, 입력 공진기, 및/또는 출력 공진기의 2차원 또는 3차원 필드를 포함할 수 있다. 그러한 임의의 공진기 네트워크는, 요망되는 시간 감쇠 프로파일을 제공하거나 일부 다른 기준을 만족시키기 위해 유전자 알고리즘 또는 다른 자동화된 프로세스를 통해 결정될 수 있다.

[0055] 본원에 설명된 바와 같은 라벨의 공진기 네트워크는 다수의 입력 공진기 및/또는 다수의 출력 공진기를 포함할 수 있다. 그러한 다수의 입력 및/또는 출력 공진기는, 다양한 이점을 제공하기 위해, 예를 들어, 라벨의 유효 시간 감쇠 프로파일을 조정하고/조정하거나, 조명에 응답하여 라벨이 여기될 확률을 증가시키고/증가시키거나 라벨의 유효 밝기를 증가시키거나, (예를 들어, 다수의 스펙트럼적으로 구별되는 입력 공진기 중 어느 것이 여기되는지에 따라 라벨이 상이한 시간 감쇠 프로파일을 나타내도록 함으로써) 라벨의 여기 및/또는 검출에 대해 파장-의존적 다중화를 제공하거나, 일부 다른 이점을 제공하기 위해 제공될 수 있다. 다수의 입력 공진기는 동일할 수 있거나(즉, 각각 동일한 형광단, 양자점, 또는 다른 광학 요소를 포함할 수 있음) 상이할 수 있다(예를 들어, 상이한 형광단으로서 상이한 입력 형광단들이 각각의 상이한 광 파장에 의해 여기되게 할 수 있음). 다수의 출력 공진기는 동일하거나(즉, 각각 동일한 형광단, 양자점, 또는 다른 광학 요소를 포함할 수 있음) 상이할 수 있다(예를 들어, 상이한 형광단으로서 상이한 출력 형광단들이 각각의 상이한 파장에서 광을 방출하게 할 수 있음). 추가적으로 또는 대안적으로, 라벨의 단일 인스턴스는, 라벨의 유효 밝기를 증가 및/또는 제어하거나, 라벨을 확인하는 데 필요한 광 펄스의 시간 및/또는 수를 감소시키거나, 일부 다른 이점을 제공하기 위해, 다수의 구별되거나 상호 연결된 공진기 네트워크(예를 들어, 동일한 공진기 네트워크의 다수의 카피)를 포함할 수 있다.

[0056] 도 3e는 입력 공진기("IN"), 2개의 중개 공진기("M1" 및 "M2"), 및 제1 출력 공진기("OUT1")를 포함하는 예시적인 라벨(300e)의 개략도를 예시한다. 라벨은 추가로 제2("OUT2") 및 제3("OUT3") 출력 공진기를 선택적으로 포함한다. 추가의 출력 공진기들은 라벨(300e)의 시간 감쇠 프로파일을 조정하기 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, 제2 출력 공진기는 제1 출력 공진기와 동일할 수 있으며(예를 들어, 동일한 방출 스펙트럼을 가질 수 있음), (예를 들어, 제2 중개 공진기로부터의 에너지가 제1 또는 제2 출력 공진기 중 하나로 전달되어 출력 공진기들 중 하나가 수신된 에너지를 광자로서 이어서 방출할 수 있게 할 확률을 배가시킴으로써) 제2 중개 공진기가 여기되는 것에 후속하여 라벨(300e)이 에너지를 방출할 확률을 증가시키기 위해 라벨(300e)에 추가될 수 있다.

[0057] 추가적으로 또는 대안적으로, 추가의 출력 공진기들은 방출 파장 또는 방출 스펙트럼에 관하여 상이할 수 있으며, 다양한 출력 공진기에 상응하는 다양한 파장에서 시간 감쇠 프로파일의 스펙트럼 다중화 검출을 촉진하도록 제공될 수 있다. 예를 들어, 제3 출력 공진기는 제1 출력 공진기와 상이할 수 있으며(예를 들어, 상이한 방출 스펙트럼을 가질 수 있음), 라벨(300e)이 출력 공진기들 중 하나 또는 다른 하나로부터 광자를 방출할 수 있도록 라벨(300e)에 추가될 수 있다. 파장에 관하여 상이한 그러한 광자들은 개별적으로 검출되어 라벨(300e)에 대한(또는 라벨을 함유하는 샘플로부터의) 2개의 상이한 시간 감쇠 프로파일을 결정하는 데 사용될 수 있고, 그러한 다수의 검출된 시간 감쇠 프로파일은 라벨(300e)을 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0058] 도 3f는 제1 입력 공진기("IN1"), 2개의 중개 공진기("M1" 및 "M2"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함하는 예시적인 라벨(300f)의 개략도를 예시한다. 라벨은 추가로 제2("IN2") 및 제3("IN3") 입력 공진기를 선택적으로 포함한다. 추가의 입력 공진기들은, 라벨(300f)의 시간 감쇠 프로파일을 조정하거나 라벨(300f)이 조명에 대한 노출에 의해 여기될 확률을 증가시키기 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, 제2 입력 공진기는 제1 입력 공진기와 동일할 수 있으며(예를 들어, 동일한 여기 스펙트럼을 가질 수 있음), (예를 들어, 조명의 광자가 제1 출력 공진기 또는 제2 출력 공진기 중 적어도 하나에 의해 흡수될 확률을 배가시킴으로써) 조명에 응답하여 라벨(300f)이 에너지를 수신할 확률을 증가시키기 위해 라벨(300f)에 추가될 수 있다.

[0059] 추가적으로 또는 대안적으로, 추가의 입력 공진기들은 여기 파장 또는 여기 스펙트럼에 관하여 상이할 수 있으며, 라벨(300f)의 스펙트럼 다중화 여기를 촉진하고 그에 따라 다양한 입력 공진기에 상응하는 다양한 파장에서 시간 감쇠 프로파일의 스펙트럼 다중화 검출을 촉진하도록 제공될 수 있다. 예를 들어, 제3 입력 공진기는 제1 입력 공진기와 상이할 수 있으며(예를 들어, 상이한 여기 스펙트럼을 가질 수 있음), 제1 기간 및 제2 기간 동안, 각각 파장에 관하여 상이하며 제1 기간 및 제2 기간 동안 제공되는 제1 조명 및 제2 조명에 의해 라벨(300f)이 여기될 수 있도록 라벨(300f)에 추가될 수 있다. 라벨(300f)이 여기되게 하는 입력 공진기에 관하여 상이한 라벨(300f)의 그러한 여기들은, 각각의 상이한 시간 감쇠 프로파일에 의해 특징지어 지고, 그에 따라 별개의 기간 동안 검출되어 라벨(300f)에 대한(또는 라벨을 함유하는 샘플로부터의) 2개의 상이한 시간 감쇠 프로파일을 결정하는 데 사용될 수 있고, 그러한 다수의 검출된 시간 감쇠 프로파일은 라벨(300f)을 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0060] 본원에 설명된 라벨의 공진기 네트워크는 또한 랜덤 변수의 샘플을 생성하기 위해 사용될 수 있음을 유의한다. 랜덤 변수의 샘플은 공진기 네트워크/라벨의 여기와 공진기 네트워크/라벨로부터 응답 방출되는 하나 이상의 광자의 검출 타이밍 사이의 시간 차이에 기초하여 생성될 수 있다. 랜덤 변수의 특정 분포는 공진기 네트워크/라벨의 시간 감쇠 프로파일과 관련될 수 있다. 예를 들어, 생성된 샘플의 값은 공진기 네트워크(들)의 조명 타이밍과 공진기 네트워크(들)로부터 응답 방출되는 하나 이상의 광자의 검출 타이밍 사이의 검출된 시간 차이의 함수일 수 있다. 생성된 랜덤 변수의 분포는 공진기 네트워크(들)의 시간 감쇠 프로파일 및 검출된 시간 차이로부터 랜덤 변수의 샘플을 생성하기 위해 적용되는 함수와 관련될 수 있다. 공진기 네트워크(들)의 구조는(예를 들어, 특정 시간 감쇠 프로파일 또는 다른 시간-의존적 확률 밀도 함수를 나타내도록) 특정되어, 검출된 시간 차이로부터 샘플을 생성하기 위한 함수가 계산적으로 다루기 쉽고/쉽거나 계산하기에 효율적이 되게 한다.

[0061] **III. 샘플에서 라벨을 확인하기 위한 예시적인 시스템 및 방법**

[0062] 샘플(예를 들어, 생물학적 샘플, 또는 유세포 분석기 내의 세포 스트림(stream)) 또는 관심있는 다른 환경에 존재할 수 있는 본원에 설명된 바와 같은 라벨의 존재, 아이덴티티, 절대량 또는 상대량, 또는 다른 특성을 검출하기 위해 그러한 샘플 또는 관심있는 다른 환경을 조사하는 것이 다양한 응용에서 유리할 수 있다. 이러한 조사는, 예를 들어, 샘플 내에 존재하는 하나 이상의 분석물로서 하나 이상의 다양한 라벨이 이에 결합하도록 구성된 분석물에 관한 위치, 농도, 또는 다른 정보를 결정하기 위해, 샘플의 이미징을 촉진할 수 있다. 그러한 조사는 샘플 내의 세포, 단백질, RNA 가닥, 또는 다른 내용물의 확인을 촉진하여 그러한 내용물을 분류하거나 일부 다른 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 유세포 분석 장치는 세포(또는 관심있는 다른 입자)가 흐르는 흐름 채널을 포함할 수 있다. 그러한 흐름 채널은, 채널에서 하나 이상의 라벨을 확인하고/확인하거나 세포의 유형 또는 아형을 확인하거나, 세포의 특성을 결정하거나, 확인된 라벨에 기초하여 일부 다른 정보를 결정하기 위해 본원에 설명된 바와 같이 조사될 수 있다. 이어서, 그러한 정보는, 예를 들어, 세포 유형에 따라, 세포를 분류하기 위해 사용될 수 있다.

[0063] 관심있는 환경에서 라벨을 검출 및/또는 확인하기 위한 그러한 방법은 관심있는 환경에 조명(예를 들어, 하나 이상의 초단파 펄스 형태의 조명)을 제공하는 단계 및 조명에 응답하여 환경으로부터 방출된 광자의 하나 이상의 특성(예를 들어, 그러한 광자의 파장 또는 스펙트럼, 조명 타이밍, 예를 들어, 조명의 하나 이상의 펄스 타

이밍에 대한 그러한 광자의 방출 타이밍)을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 이는 단일 조명 펄스를 제공하고 환경에서 하나 이상의 라벨의 복수의 인스턴스로부터 응답 방출된 광자를 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 하나 이상의 라벨의 하나 이상의 인스턴스는 복수의 조명 펄스에 의해 복수 회 조명될 수 있고, 조명 펄스에 대한, 응답 방출된 광자의 타이밍이 검출될 수 있다. 이어서, 응답 방출된 광자의 타이밍에 관한 정보는 환경에 존재하는 하나 이상의 라벨을 확인하거나, 그러한 라벨의 결합 상태 또는 다른 특성을 결정하거나, 환경 내의 라벨(들)의 절대량 또는 상대량을 결정하거나, 환경에 존재하는 본원에 설명된 바와 같은 하나 이상의 라벨과 관련된 다른 정보를 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0064] 조명은 하나 이상의 조명 펄스로서 환경에 제공될 수 있다. 제공된 조명은 특정 파장, 예를 들어 하나 이상의 라벨의 입력 공진기의 여기 파장을 가질 수 있다. 그러한 여기 파장은, 예를 들어, 동일한 형광단, 양자점, 염료, 또는 다른 광학 물질 또는 구조를 입력 공진기(들)로서 포함하는 라벨의 일부 또는 전부로 인해, 관심있는 환경에 존재하는 라벨의 일부 또는 전부에 걸쳐 공통될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 다수의 상이한 파장의 광이, 예를 들어, 다수의 상이한 라벨의, 다수의 상이한 입력 공진기를 여기시키기 위해 제공될 수 있다. 일부 예에서, 다수의 상이한 라벨 및/또는 다수의 상이한 라벨 세트의 스펙트럼 다중화 검출을 촉진하기 위해, 그러한 상이한 파장의 광이 (예를 들어, 상이한 조명 펄스들의 일부로서) 상이한 시점에서 제공될 수 있다. 일부 예에서, 단일 라벨은 다수의 상이한 입력 공진기를 포함할 수 있고, 상이한 입력 공진기들은, 예를 들어, 각각의 상이한 조명 펄스의 일부로서, 각각의 상이한 파장에서 광에 의해 여기될 수 있다.

[0065] 환경에서 라벨의 확인을 개선하기 위해, 환경을 조사하는 데 사용되는 조명 펄스는 초단파 펄스(예를 들어, 대략 아토초(attosecond) 내지 나노초의 지속 시간을 갖는 펄스)일 수 있다. 그러한 초단파 펄스는 모드-고정(mode-locked) 발진기로부터 방출된 광대역 펄스로서 제공될 수 있다. 라벨이 긴 수명 상태를 갖는 공진기(예를 들어, 란탄족 원자 또는 다른 란탄족 화합물 또는 착물)를 포함하는 예에서, 조명 펄스는, 예를 들어, 대략 마이크로초의, 더 긴 지속 시간을 가질 수 있다.

[0066] 그러한 조명 펄스에 대한, 조명 펄스에 응답하는 환경으로부터의 광자의 방출 타이밍은 다양한 방식으로 검출될 수 있다. 일부 예에서, 개별 광자의 타이밍은, 예를 들어, 하나 이상의 단일-광자 애벌랜치(avalanche) 다이오드, 광전자 증배관, 또는 다른 단일-광자 검출기를 사용하여 검출될 수 있다. 그러한 검출기의 출력은, 조명 펄스가 환경에 제공된 후 시간의 함수로서 결정되는 광자의 카운트를 결정하기 위해, 시간-상관 단일 광자 카운터의 일부로서 사용될 수 있다. 그러한 광자의 검출된 타이밍은 샘플의 조명에 응답하는 샘플로부터의 광자의 방출 타이밍에 대한 확률 밀도 함수를 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0067] 추가적으로 또는 대안적으로, 환경으로부터 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계는 (예를 들어, 알려진 시간 감쇠 프로파일의 상응하는 피크의 지연과 일치할 수 있는 광자 방출 속도의 피크의 지연 타이밍을 결정하기 위해) 방출된 광자의 속도 또는 강도에서 하나 이상의 피크의 타이밍을 검출하는 단계, 또는 방출 중인 광자의 타이밍의 일부 다른 집계(aggregate) 특성을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 그러한 검출은 피크 검출기, 미분기, 정합 필터, 또는 일부 다른 아날로그 또는 디지털 신호 처리 기법을 단일 광자 애벌랜치 다이오드 또는 관심있는 환경으로부터 방출된 광자를 수신하도록 구성된 다른 광검출기 요소의 출력에 적용하는 단계를 포함할 수 있다.

[0068] 하나 이상의 알려진 라벨이 관심있는 환경에 존재할 수 있고, 그러한 라벨의 아이덴티티를 결정하고/결정하거나 환경 내의 라벨에 관한 일부 다른 정보를 결정하는 것이 유리할 수 있다. 전술한 바와 같이, 그러한 라벨들은 그들의 시간 감쇠 프로파일에 따라 구별될 수 있는데, 즉, 각각의 알려진 라벨은 각각의 상이한 시간 감쇠 프로파일에 의해 특징지어질 수 있다. 따라서, 환경에 존재하는 하나 이상의 라벨의 아이덴티티는 환경으로부터의 광자의 검출된 방출 타이밍을 시간 감쇠 프로파일의 사전(dictionary)과 비교함으로써 결정될 수 있으며, 여기서 사전 내의 각각의 시간 감쇠 프로파일은 환경에 존재할 수 있는 각각의 알려진 라벨에 상응한다.

[0069] 도 4a는 6개의 알려진 라벨 중 하나에 각각 상응하는 6개의 상이한 시간 감쇠 프로파일을 도시한다. 알려진 라벨들 각각은 하나 이상의 동일한 중개 공진기(예를 들어, Alexa Fluor 594)와 함께 공진기 와이어를 형성하는 동일한 입력 공진기(예를 들어, Alexa Fluor 430) 및 출력 공진기(예를 들어, Alexa Fluor 750)를 갖는다. 알려진 라벨들은 중개 공진기의 수에 관하여 상이하다. 환경으로부터 수신된 광자의 타이밍에 관한 정보는 시간 감쇠 프로파일과 비교되어, 존재하는 경우, 알려진 라벨들 중 어느 것이 환경에 존재하는지를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이는 환경으로부터의 광자의 피크 방출 속도의 지연을 알려진 시간 감쇠 프로파일들 각각에서의 피크의 지연과 비교하는 단계를 포함할 수 있다.

[0070] 추가적으로 또는 대안적으로, 광자의 검출된 방출 타이밍은 샘플의 조명에 응답하는 샘플로부터의 광자의 방출

타이밍에 대한 확률 밀도 함수를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 그러한 결정된 확률 밀도 함수는 알려진 라벨의 시간 감쇠 프로파일과 비교되어, 환경에 존재하는 하나 이상의 라벨을 확인하는 데 사용될 수 있다. 도 4b는 (시간 0에서의) 샘플의 조명에 대한 다수의 이산 시간 범위 내에서의 시간에 따른 2개의 상이한 샘플로부터 검출된 광자의 카운트를 예시한다. 제1 카운트(흑색 사각형으로 예시됨)는 도 4a로부터의 알려진 라벨 "6"을 함유하는 제1 샘플로부터 수신되었고, 제2 카운트(백색 사각형으로 예시됨)는 도 4a로부터의 알려진 라벨 "1"을 함유하는 제2 샘플로부터 수신되었다. 카운트는 제1 샘플 및 제2 샘플에 대한 각각의 제1 확률 밀도 함수 및 제2 확률 밀도 함수를 결정하는 데 사용될 수 있고, 제1 확률 밀도 함수 및 제2 확률 밀도 함수는, 알려진 라벨들 중 어느 것이 각 샘플에 존재하는지를 확인하기 위해 6개의 알려진 시간 감쇠 프로파일과 비교될 수 있다. 그러한 비교는 결정된 확률 밀도 함수와 각각의 알려진 시간 감쇠 프로파일 사이의 통계적 발산(예를 들어, 쿨백-라이블러 발산, 젠슨-샤논 발산, 브레그만 발산 또는 피셔 정보 메트릭)의 측정치를 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 이어서, 샘플에 존재하는 라벨은, 예를 들어, 통계적 발산의 결정된 최소 측정치에 상응하는 알려진 라벨을 선택함으로써 결정될 수 있다.

[0071] 다수의 라벨이 샘플에 존재하는지 여부를 결정하고, 존재하는 경우, 그러한 다수의 라벨을 확인하기 위해 유사하거나 상이한 방법이 사용될 수 있다. 일부 예에서, 환경(예를 들어, 유세포 분석 장치의 흐름 채널)의 세포 또는 다른 내용물의 아이덴티티는 이어서 환경 내의 라벨의 아이덴티티에 기초하여, 예를 들어, 알려진 라벨들의 모든 하위 세트가 흐름 채널 또는 관심있는 다른 환경에 동시에 존재한다는 결정에 기초하여 결정될 수 있다.

[0072] 얼마나 많은 일련의 알려진 라벨이 환경에 존재하는지 결정하고 그렇게 존재하는 라벨을 확인하기 위해, 다양한 방법이 사용될 수 있다. 예를 들어, 환경의 조명에 응답하는 환경으로부터의 광자의 방출 타이밍에 대한 결정된 확률 밀도 함수에 기초하여 환경에 존재하는 가장 가능성이 높은 라벨을 결정하기 위해, 기대 최대화 알고리즘이 통계적 혼합 모델과 협력하여 사용될 수 있다. 그러한 혼합 모델은 일련의 알려진 라벨에 상응하는 일련의 시간 감쇠 함수에 기초할 수 있다. 그러한 기대 최대화 알고리즘 및 혼합 모델은 샘플 내의 그러한 다수의 라벨의 상대량을 결정하는 데 또한 사용될 수 있다.

[0073] 환경을 조사하는 단계는 다수의 상이한 파장 범위 내에서의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 이는 라벨의 2개의 상이한 출력 공진기로부터의 광자의 방출 타이밍을 검출하기 위해 수행될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 이는 라벨의 출력 공진기, 하나 이상의 중개 공진기, 및/또는 입력 공진기로부터의 광자의 방출 타이밍을 검출하기 위해 수행될 수 있다.

[0074] 또한, 환경에 존재하는 하나 이상의 라벨은 어두운 상태를 나타내는 공진기들을 포함하여, 라벨의 시간 감쇠 프로파일이 어두운 상태를 나타내는 공진기들이 그들의 각각의 어두운 상태에 있는지 여부에 좌우되도록 할 수 있다. 예를 들어, 라벨은 제1의 어두운 상태를 나타내는 공진기를 포함할 수 있으며, 제1의 어두운 상태를 나타내는 공진기가 그의 어두운 상태에 있을 때 제1 시간 감쇠 프로파일을 나타낼 수 있고, 라벨은, 제1의 어두운 상태를 나타내는 공진기가 그의 어두운 상태에 있지 않을 때 제2 시간 감쇠 프로파일을 나타낼 수 있다. 그러한 예에서, 라벨의 검출 및/또는 확인은 어두운 상태를 나타내는 공진기(들)이 그의 어두운 상태에 있지 않을 때 일정 기간 동안 광 여기 및 재방출 타이밍을 검출하는 단계, 다른 기간 동안, (예를 들어, 어두운 상태를 나타내는 공진기(들)의 여기 파장의 조명을 제공함으로써) 어두운 상태를 나타내는 공진기(들)가 어두운 상태로 진입하도록 유도하는 단계, 및 라벨의 광 여기 및 재방출 타이밍을 다시 검출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0075] **IV. 예시적인 공진기 네트워크**

[0076] 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크(예를 들어, 라벨의 일부로서 포함된 공진기 네트워크)는, 하나 이상의 입력 및/또는 관독 공진기, 출력 공진기, 어두운 상태를 나타내는 "논리 입력" 공진기, 및/또는 중개 공진기가 특정 공진기 네트워크에 따라 배열되도록 그리고, 추가로, 네트워크의 시간 감쇠 프로파일, 네트워크의 밝기, 네트워크의 여기 스펙트럼, 방출 스펙트럼, 스토크스 이동(Stokes shift), 또는 일부 다른 광학 특성, 또는 네트워크의 관심있는 일부 다른 검출 가능한 특성(예를 들어, 관심있는 분석물에 대한 결합 상태)이 그의 사양(예를 들어, 특정 시간 감쇠 프로파일, 조명에 응답하는 방출 확률)에 상응하도록 다양한 방식으로 제작될 수 있다. 그러한 배열은 공진기들 사이(예를 들어, 공진기 쌍들 사이)의 상대적 위치, 거리, 배향, 또는 다른 관계가 공진기들 사이의 특정 위치, 거리, 배향, 또는 다른 관계에 상응함을 보장하는 단계를 포함할 수 있다.

[0077] 이는 하나 이상의 공진기 네트워크의 복수의 인스턴스를 제작하기 위해 DNA 자기-조립을 사용하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 다수의 상이한 DNA 가닥이 (예를 들어, N-하이드록시숙신이미드(NHS) 에스테르-개질 염료 분자를 부착하기 위한 티미딘 상의 1차 아미노 개질기를 통해) 공진기 네트워크의 각각의 공진기(예를 들어,

입력 공진기, 출력 공진기, 및/또는 중개 공진기)에 연결될 수 있다. DNA 가닥의 쌓은 적어도 부분적으로 상보적인 부분을 가져서, DNA 가닥이 혼합되어 특정 조건(예를 들어, 특정 pH 또는 특정 온도 프로파일)에 노출될 때, DNA 가닥의 상보적인 부분이 정렬되고 함께 결합하여 공진기 네트워크의 공진기들의 상대적 위치 및/또는 배향을 유지하는 반-강성 나노구조를 형성하게 할 수 있다.

[0078] 도 5는 그러한 공진기 네트워크의 개략도를 도시한다. 입력 공진기("소스(SOURCE) ATTO 488"), 출력 공진기("이미터(EMITTER) ATTO 610) 및 2개의 중개 공진기("미디어이터(MEDIATOR) 1 ATTO 565 " 및 "미디어이터 2 ATTO 565")가 각각의 DNA 가닥에 연결된다. 이어서, 연결된 DNA 가닥은, 추가의 DNA 가닥과 함께, 예시된 나노구조로 자기-조립되어, 입력 공진기, 중개 공진기, 및 출력 공진기가 공진기 와이어를 형성하게 한다. 일부 예에서, 그러한 방법들 또는 다른 기법들을 통해, (예를 들어, 공진기 네트워크의 밝기를 증가시키기 위해) 공진기 네트워크의 단일 인스턴스의 일부로서 복수의 개별적인 동일하거나 상이한 네트워크가 형성될 수 있다.

[0079] 그러한 공진기 네트워크의 공진기들 사이의 거리는, 공진기 네트워크가 하나 이상의 요망되는 거동을 나타내도록(예를 들어, 특정 여기 파장의 광에 의해 여기되고 특정 시간 감쇠 프로파일에 따라 방출 파장의 광을 응답 재방출하도록) 특정될 수 있다. 이는 이웃하는 공진기들 사이의 거리를 특정하여 그들이 서로 간에 (예를 들어, 양방향으로 또는 단방향으로) 에너지를 전송할 수 있게 하도록 그리고, 추가로, 공진기들이 서로를 켜지거나 서로의 광학 특성을 달리 방해하지 않게 하도록 하는 단계를 포함할 수 있다. 공진기가 링커를 통해 백본에(예를 들어, N-하이드록시숙신이미드(NHS) 에스테르 분자에 의해 생성된) 아미드 결합 또는 다른 연결 구조를 통해 DNA 백본에) 결합되는 예에서, 링커는 이러한 고려 사항뿐만 아니라 링커의 길이(들)을 염두에 두고 특정된 백그라운드 상의 위치에 연결될 수 있다. 예를 들어, 연결 위치들은, (예를 들어, 공진기들이 서로 접촉하고, 그에 따라 서로 켜지거나 서로의 광학 특성을 달리 방해하지 못하도록) 링커 길이의 2배 초과인 거리만큼 떨어져 있을 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 연결 위치는, 공진기들이 서로 간에 에너지를 전송할 수 있는 최대 거리보다 짧은 거리만큼 떨어져 있을 수 있다. 예를 들어, 공진기는 형광단 또는 피르스터 공명 에너지 전달을 통해 에너지를 전송할 때 피르스터 반경을 특징으로 하는 일부 다른 광학 공진기일 수 있고, 연결 위치들은 피르스터 반경 미만인 거리만큼 떨어져 있을 수 있다.

[0080] **V. 개선된 밝기 및/또는 스펙트럼 다중화를 위해 특정 공진기 네트워크를 사용하는 라벨**

[0081] (예를 들어, 패널 설계 프로세스를 통해) 유세포 분석, 분자 이미징, 광학 계산, 바이오센싱, 분석물 검정, 광학 난수 생성, 또는 일부 다른 응용을 위한 일련의 공진기 네트워크 및/또는 라벨을 설계 또는 특정할 때, 하나 이상의 공진기 네트워크의 여기 스펙트럼/파장, 방출 스펙트럼/파장, 소광 계수, 밝기, 또는 다른 광학 특성을 임의로 선택할 수 있는 것이 유리할 수 있다. 이어서, 그러한 공진기-네트워크-함유 라벨의 조합물(예를 들어, 2개 이상의 그러한 라벨을 포함하는 조영제)은, (예를 들어, 다중-라벨 조영제를 샘플과 혼합하거나 샘플에 달리 적용함으로써) 샘플 내의 관심있는 각각의 분석물을 검출, 확인, 이미지화, 또는 달리 관찰하기 위해 샘플에 적용될 수 있다. 샘플 내의 그러한 라벨을 검출, 구별, 또는 달리 관찰하는 능력은 샘플에 적용되는 다양한 라벨의 각각의 여기 파장, 방출 파장, 밝기, 소광 계수, 흡수 단면, 또는 다른 광학 특성을 선택함으로써 개선될 수 있다. 그러한 라벨들은 여기에 설명된 바와 같이, 그들의 여기 스펙트럼, 방출 스펙트럼, 밝기, 또는 다른 광학 특성에 관하여 차이가 나도록 본원에 설명된 바와 같이 생성될 수 있다. 이는 라벨의 공진기 네트워크의 아이덴티티, 수, 상대적 위치 및/또는 배향, 토폴로지, 또는 다른 특성을 특정함으로써 달성될 수 있다.

[0082] 예를 들어, 그러한 라벨의 확인을 촉진하기 위해 여기 파장, 방출 파장, 스토크스 이동, 또는 다른 스펙트럼 특성에 관하여 차이가 나도록 다양한 라벨을 선택 및/또는 구성하는 것이 유리할 수 있다. 그러한 확인은 그로부터 방출된 광의 검출된 파장 및/또는 라벨을 여기시키기 위해 사용된 광의 파장의 함수로서의 라벨로부터의 광 방출의 검출되거나 결정된 밝기에 기초할 수 있다. 그러나, 단일-공진기 라벨(예를 들어, 단일-형광단 라벨)을 사용할 때, 그러한 광학 특성의 선택은 상업적으로 또는 달리 이용 가능한 공진기의 제한된 라이브러리에 의해 제약받을 수 있다. 2-공진기 라벨(예를 들어, 하나의 형광단이 도너로서 작용하고 다른 하나는 피르스터 공명 에너지 전달을 위한 억셉터로서 작용하도록 구성된 2-형광단 라벨)을 사용하는 것은 잠재적인 라벨의 공간 및/또는 그의 가능한 광학 특성의 범위를 증가시킬 수 있다. 그러나, 그러한 라벨들은 (예를 들어, 충분히 중첩하는 방출 및 여기 스펙트럼을 가짐으로 인해) 서로 간의 에너지 전달에 또한 관여할 수 있는 요망되는 광학 특성을 갖는 공진기들의 이용 가능성에 의해 (예를 들어, 라벨의 유효 스토크스 이동의 크기 또는 다른 특성에 관하여) 여전히 제한될 수 있다.

[0083] 라벨 및/또는 공진기 네트워크의 그러한 광학 특성을 특정하기 위한 더 많은 자유를 제공하기 위해, 공진기 네트워크는 에너지가 하나 이상의 중개 공진기를 통해 입력 공진기로부터 출력 공진기로 전달될 수 있도록 구성된

하나 이상의 중개 공진기를 포함할 수 있다. 그러한 공진기 네트워크에서, 입력 공진기 및 출력 공진기는, 출력 공진기가 입력 공진기로부터 직접(예를 들어, 공명 에너지 전달을 통해) 에너지를 수신할 수 있어야 한다는 요건없이 (예를 들어, 여기 스펙트럼/파장, 방출 스펙트럼/파장, 밝기, 환경 조건과의 호환성, 광표백 경향에 따라) 선택될 수 있다. 이어서, 하나 이상의 중개 공진기는, 입력 및 출력 공진기에 대해, 공진기 네트워크 내에서 선택되고 위치될 수 있어서, 공진기 네트워크가 조명되는 결과로서 네트워크로 수신된 에너지가 중개 공진기(들)을 통해 출력 공진기로 전송될 수 있게 한다.

[0084] 도 6a는 본원에 설명된 바와 같은 예시적인 공진기 네트워크(600a)의 개략도를 예시한다. 예시적인 공진기 네트워크(600a)는 입력 공진기("IN"), 중개 공진기("M1"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 입력 공진기는 공진기 네트워크(600a)의 환경으로부터의 조명(예를 들어, 입력 공진기의 여기 파장의 조명)을 수신함으로써 여기될 수 있다. 입력 공진기, 출력 공진기, 및 중개 공진기는, 중개 공진기가 입력 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있고 출력 공진기가 중개 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있도록 배열된다. 중개 공진기는, 입력 공진기로부터 에너지를 수신하고 에너지를 출력 공진기에 제공할 수 있도록, (예를 들어, 일련의 상업적으로 이용 가능한 형광단으로부터) 선택될 수 있다. 이는, 입력 공진기의 방출 스펙트럼이 중개 공진기의 여기 스펙트럼과 중첩되도록 및/또는 중개 공진기의 방출 스펙트럼이 출력 공진기의 여기 스펙트럼과 중첩되도록 중개 공진기를 선택하는 단계를 포함할 수 있다.

[0085] 그러한 공진기 네트워크의 입력 공진기의 여기 스펙트럼/파장과 출력 공진기의 방출 스펙트럼/파장 사이의 더 큰 차이를 가능하게 하기 위해, 공진기 네트워크는 (예를 들어, 라벨 내에 공진기 와이어로서 배치되는) 추가의 중개 공진기를 포함할 수 있다. 도 6b는 본원에 설명된 바와 같은 예시적인 공진기 네트워크(600b)의 개략도를 예시한다. 예시적인 공진기 네트워크(600b)는 입력 공진기("IN"), n개의 중개 공진기("M1" 내지 "Mn") 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 입력 공진기는 공진기 네트워크(600b)의 환경으로부터의 조명(예를 들어, 입력 공진기의 여기 파장의 조명)을 수신함으로써 여기될 수 있다. 중개 공진기들은 입력 공진기와 출력 공진기 사이에 공진기 와이어 또는 임의의 길이로 배열된다. 즉, n개의 중개 공진기는, 와이어 내의 각각의 공진기가 하나의 이웃하는 공진기로부터 에너지를 수신하고 에너지를 또 다른 이웃하는 공진기에 전달할 수 있도록 배열된다. 그러한 공진기 와이어 내의 공진기의 수 및 아이덴티티는, 입력 공진기의 여기 스펙트럼과 출력 공진기의 방출 스펙트럼 사이의 차이를 조정하기 위해, 예를 들어, 입력 공진기의 여기 파장과 출력 공진기의 방출 파장 사이의 차이를 조정하기 위해 특정될 수 있다. 그러한 예에서, 입력 공진기와 출력 공진기 사이에 배치된 각각의 중개 공진기는, 예를 들어, 각각의 중개 공진기로의 및/또는 그로부터의 에너지 전달이 입력 공진기로부터 출력 공진기로의 에너지의 엑시톤(또는 다른 양자)의 파장 및/또는 크기의 제어된 감소를 가능하게 하도록, 입력 공진기의 여기 파장과 출력 공진기의 방출 파장의 중간인 방출 파장을 가질 수 있다.

[0086] 또한, 그러한 공진기 네트워크의 검출 또는 확인을 촉진하기 위해 본원에 설명된 바와 같은 라벨 및/또는 공진기 네트워크의 밝기를 증가시키거나 달리 특정하는 것이 유리할 수 있다. 예를 들어, 샘플 내의 관심있는 다양한 분석물은 다양한 농도 또는 양으로 샘플에 존재할 수 있다. 그러한 예에서, 샘플(예를 들어, 유세포 분석 장치에 의해 검출, 확인, 및/또는 분류될 수 있는 세포를 함유하는 샘플)에 존재하는 단백질, 수용체, 소분자, RNA의 세그먼트, DNA의 세그먼트, 또는 관심있는 다른 분석물의 수 또는 농도는 크게(예를 들어, 10의 몇승만큼) 다를 수 있다. 그러한 예에서, 대략 동일한 밝기를 갖는 2개의 라벨을 포함하는 조영제를 샘플에 적용하면, 더 미세한 분석물에 결합하도록 구성된 라벨들 중 첫 번째 라벨의 밝기가, 덜 미세한 분석물로서, 그에 따라 더 낮은 농도로 샘플에 존재하는 분석물에 결합하도록 구성된 제2 라벨의 밝기보다 훨씬 높게 되도록 할 수 있다. 제1 라벨의 샘플 내의 더 높은 밝기는 샘플 내에서의 제2 라벨의 검출을 방지하거나 저하시킬 수 있다. 그러한 예에서, 제1 라벨보다 더 높은 밝기를 갖도록 제2 라벨 구성하는 것이 유리할 수 있다. 그러나, 그러한 라벨의 밝기에 대한 제어는 상업적으로 또는 달리 이용 가능한 공진기들(예를 들어, 형광단들)의 제한된 라이브러리에 의해 제약받을 수 있다.

[0087] 추가적으로, 희귀 분석물의 검출을 촉진하거나, (예를 들어, 라벨의 광표백을 감소시키고/감소시키거나 그러한 조명으로 인한 샘플에 대한 손상을 방지하도록) 그러한 검출에 필요한 조명의 강도를 감소시키거나, 공진기 네트워크의 일부 다른 응용(예를 들어, 광학 논리 기능의 수행, 랜덤 변수의 샘플의 생성)에 필요한 조명의 강도를 감소시키기 위해 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크의 밝기를 증가시키는 것이 대체로 유리할 수 있다.

[0088] (예를 들어, 조영제에 존재하는 다른 라벨에 비해) 그러한 공진기 네트워크의 밝기를 증가시키거나 달리 특정하기 위해, 공진기 네트워크는 본원에 설명된 바와 같은 다수의 입력 공진기, 출력 공진기, 및/또는 공진기 네트워크를 갖도록 구성될 수 있다. 그러한 공진기 네트워크 또는 다수의 상이한 공진기 네트워크(예를 들어, 유세포

포 분석, 분자 이미징, 또는 일부 다른 응용에 사용되는 조영제에 존재하는 2개 이상의 라벨의 각각의 상이한 공진기 네트워크)의 밝기를 제어하는 능력은 (예를 들어, 더 미세한 분석물에 상응하는 라벨에 비해 샘플 내의 존재비가 더 낮은 분석물에 상응하는 라벨의 더 큰 밝기의 특징을 가능하게 함으로써) 유세포 분석 또는 다른 응용에 대한 패널 선택을 촉진할 수 있다.

[0089] 공진기 네트워크의 밝기를 제어하기 위해, DNA 자기-조립 또는 다른 기법이 단일 공진기 또는 다수의 공진기의 많은 인스턴스를 갖는 공진기 네트워크를 제공하는 데 사용될 수 있어서, 공진기 네트워크의 전체 밝기가 공진기의 인스턴스 수와 관련된 양만큼 증가하게 한다. 이는, 그러한 라벨의 유효 밝기를 증가시키거나, 그로부터 검출된 광자의 수 및/또는 그러한 라벨을 확인하는 데 필요한 시간(예를 들어, 조명 펄스의 수)를 감소시키거나, 일부 다른 이점을 제공하기 위해 본원에 설명된 바와 같은 많은 카피의 공진기 네트워크(예를 들어, 100, 300a 내지 300f, 600a 내지 600b)을 제공하는 단계를 포함할 수 있다. 그러한 다수의 공진기 및/또는 다수의 공진기 네트워크는, 공진기들 및/또는 공진기 네트워크들 사이에서 에너지 전달(예를 들어, 공명 에너지 전달)이 실질적으로 발생하지 않도록 라벨 내에서 충분히 멀리 떨어져 위치할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 공진기 및/또는 공진기 네트워크는 (예를 들어, 에너지 풀링(pooling) 또는 일부 다른 메커니즘을 통해 공진기 네트워크 밝기의 증가를 제공하거나, 일부 다른 이점을 제공하기 위해) 에너지 전달에 관여할 수 있다.

[0090] 추가적으로 또는 대안적으로, 공진기 네트워크의 전체 밝기를 제어하기 위해 라벨 및/또는 라벨의 공진기 네트워크의 입력 형광단 및/또는 출력 형광단의 절대 수 또는 상대 수가 특정될 수 있다. 이는 하나의 출력 공진기가 복수의 입력 공진기로부터 에너지(예를 들어, 엑시톤)를 수신할 수 있도록 및/또는 단일 입력 공진기가 복수의 입력 공진기에 에너지(예를 들어, 엑시톤)를 제공할 수 있도록 공진기 네트워크를 특정하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 6c는 6개의 입력 공진기("IN1" 내지 "IN6") 및 출력 공진기("OUT")를 포함하는 예시적인 공진기 네트워크(600c)의 개략도를 예시한다. 대표적인 화살표로 표시된 바와 같이, 에너지 전달은 각각의 입력 공진기로부터 직접 출력 공진기로 이루어질 수 있다. 그러한 공진기 네트워크는, 조명에 의해 또는 일부 다른 메커니즘 또는 프로세스를 통해 여기될 수 있는 추가의 부위를 제공함으로써, 공진기 네트워크의 흡수 단면을 증가시킴으로써 증가된 밝기를 제공할 수 있다.

[0091] 또 다른 예에서, 도 6d는 6개의 출력 공진기("OUT1" 내지 "OUT6") 및 입력 공진기("IN")를 포함하는 예시적인 공진기 네트워크(600d)의 개략도를 예시한다. 대표적인 화살표로 표시된 바와 같이, 에너지 전달은 입력 공진기로부터 직접 각각의 출력 공진기로 이루어질 수 있다. 그러한 공진기 네트워크는, 입력 공진기로부터 출력 공진기로의 에너지 전달이 불가능한 예에서 출력 공진기에 의한 광 방출까지 시간(예를 들어, 형광 수명)이 긴 경우, 또는 일부 다른 메커니즘 또는 프로세스를 통해 증가된 밝기를 제공할 수 있다.

[0092] 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크는 다수의 출력 공진기에 에너지를 제공할 수 있는 입력 공진기 및 다수의 입력 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있는 출력 공진기 모두를 포함할 수 있음을 유의한다. 예를 들어, 도 6e는 10개의 입력 공진기("IN1" 내지 "IN10") 및 2개의 출력 공진기("OUT1" 및 "OUT2")를 포함하는 예시적인 공진기 네트워크(600e)의 개략도를 예시한다. 대표적인 화살표로 표시된 바와 같이, 에너지 전달은 "IN1" 및 "IN2"로부터 직접 출력 공진기들 중 어느 하나로 이루어질 수 있다. 에너지 전달은 또한 "IN3" 내지 "IN6"로부터 "OUT1"로 그리고 "IN7" 내지 "IN10"으로부터 "OUT2"로 직접 이루어질 수 있다.

[0093] 일부 예에서, 공진기 네트워크는, (예를 들어, 입력 공진기의 여기 파장과 출력 공진기의 방출 파장 사이의 차이를 증가시키기 위해, 공진기 네트워크의 시간 감쇠 프로파일을 조정하기 위해) 다수의 입력 공진기로부터 출력 공진기로 에너지를 전달하기 위해 및/또는 입력 공진기로부터 다수의 출력 공진기로 에너지를 전달하기 위해 하나 이상의 중개 공진기를 포함할 수 있다. 도 6f는 본원에 설명된 바와 같은 예시적인 공진기 네트워크(600f)의 개략도를 예시한다. 예시적인 공진기 네트워크(600f)는 5개의 입력 공진기("IN1" 내지 "IN5"), 2개의 중개 공진기("M1" 및 "M2"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 입력 공진기는 공진기 네트워크(600f)의 환경으로부터의 조명(예를 들어, 입력 공진기의 여기 파장의 조명)을 수신함으로써 여기될 수 있다.

[0094] 2개의 중개 공진기는 입력 공진기와 출력 공진기 사이에 공진기 와이어로서 배열된다. 즉, 2개의 중개 공진기는, 제1 중개 공진기가 각각의 입력 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있고, 제2 중개 공진기가 제1 중개 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있고, 출력 공진기가 제2 중개 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있도록 배열된다. 그러한 공진기 와이어 내의 공진기들의 수는, 공진기 네트워크(600f)의 시간 감쇠 프로파일을 조정하거나 (예를 들어, 감쇠 프로파일에서 피크의 지연 또는 폭을 조정하거나, 감쇠 프로파일의 평균 감쇠를 증가시키거나, 시간 감쇠 프로파일의 일부 다른 특성을 조정하기 위해), 입력 공진기의 여기 파장과 출력 공진기의 방출 파장 사이의 차이를 증가시키거나, 일부 다른 이점을 제공하기 위해 특정될 수 있다.

[0095] 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크는 다양한 토폴로지, 예를 들어, 분지형 토폴로지를 나타낼 수 있다. 그러한 분지형 토폴로지는, 말단이 입력 공진기, 출력 공진기, 중개 공진기(예를 들어, 하나 이상의 다른 공진기 와이어의 말단 공진기)에 연결되거나, 일부 다른 방식으로 연결되어 요망되는 시간 감쇠 프로파일을 나타내는 공진기 네트워크를 제공하는, 다수의 상이한 공진기 와이어를 포함할 수 있다.

[0096] 일부 예에서, 라벨 및/또는 공진기 네트워크는, 본원에 설명된 이점 중 일부 또는 전부를 제공하도록 어떤 식으로든 상호 연결된 복수의 입력 공진기, 중개 공진기, 및/또는 출력 공진기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 6g는 출력 공진기들("OUT")과 입력 공진기들("IN")의 필드를 포함하는 예시적인 공진기 네트워크(600g)의 개략도를 예시한다. 대표적인 화살표로 표시된 바와 같이, 에너지 전달은 다수의 입력 공진기로부터 직접 각각의 출력 공진기로 그리고 각각의 입력 공진기로부터 하나 이상의 출력 공진기로 이루어질 수 있다.

[0097] 그러한 공진기 네트워크, 또는 본 명세서에 기술된 다른 공진기 네트워크(예를 들어, 600c, 600d, 600e, 600f)의 밝기는 네트워크 내의 입력 공진기의 수와 네트워크 내의 출력 공진기의 수 사이의 비를 제어함으로써 조정될 수 있다. 예를 들어, 일정한 입력 공진기, 출력 공진기, 및 환경 조건의 경우, 공진기 네트워크의 밝기는 입력 공진기의 수와 출력 공진기의 수 사이의 비를 증가시킴으로써(즉, 출력 공진기의 수에 비해 입력 공진기의 수를 증가시킴으로써) 증가될 수 있다. 따라서, 조영제(예를 들어, 유세포 분석을 위해 세포 샘플을 염색하는데 사용되는 조영제)를 구성하는 2개의 라벨의 상대적 밝기는 (예를 들어, 제1 라벨의 입력 공진기와 출력 공진기 사이의 제1 비가 제2 라벨의 입력 공진기와 출력 공진기 사이의 제2 비와 특정된 양만큼 달라지도록) 2개의 라벨의 입력 및 출력 공진기 사이의 비를 조정함으로써 조정될 수 있다.

[0098] 라벨 및/또는 공진기 네트워크의 밝기는, 네트워크의 입력 공진기에 의해 (예를 들어, 환경 조명으로부터) 수신된 에너지가 하나 이상의 추가의 입력 공진기를 통해 네트워크의 출력 공진기로 전달되는, 입력 공진기들의 네트워크를 제공함으로써 또한 증가될 수 있다. 그러한 입력 공진기들의 필드는, 입력 공진기들의 필드에 의해 정의된 평면 형상 및/또는 3차원 부피와 교차하는 상당한 분율의 광자를 효과적으로 흡수함으로써 공진기 네트워크의 흡수 단면을 증가시키는 작용할 수 있다. 또한, 입력 공진기는 양방향 에너지 전달을 나타낼 수 있어서(예를 들어, 이웃하는 입력 공진기 쌍들이 그들 사이에서 어느 방향으로든 에너지를 전달할 수 있음), 공진기들의 필드가 흡수된 에너지의 풀링을 나타낼 수 있게 한다. 그러한 풀링은 필드를 교차하는 광자가 흡수될 확률을 증가시키고/증가시키거나 필드에 의해 흡수된 에너지가 전체 공진기 네트워크를 통해 출력 공진기로 성공적으로 전달될 확률을 증가시킬 수 있다. 그러한 공진기 네트워크는 출력 공진기 당 많은 입력 공진기, 예를 들어, 출력 공진기 당 4개 초과 입력 공진기, 또는 출력 공진기 당 30개 초과 입력 공진기를 포함할 수 있다. 그러한 입력 공진기들의 필드의 입력 공진기들은 모두 동일한 유형의 입력 공진기(예를 들어, 형광단의 다양한 인스턴스가 서로 간에 에너지를 전송할 수 있도록 중첩되는 여기 및 방출 스펙트럼을 갖는, 동일한 유형의 형광단)이거나 (예를 들어, 다수의 상이한 여기 파장에서의 광자의 흡수를 가능하게 하거나 일부 다른 이점을 제공하도록) 상이한 유형의 공진기일 수 있다.

[0099] 예를 들어, 도 6h는 출력 공진기("OUT") 및 입력 공진기들("IN")의 필드를 포함하는 예시적인 공진기 네트워크(600h)의 개략도를 예시한다. 대표적인 화살표로 표시된 바와 같이, 에너지 전달은 이웃하는 입력 공진기들 사이에서 양방향으로 이루어질 수 있다. 추가적으로, 에너지 전달은 다수의 이웃하는 입력 공진기로부터 직접 출력 공진기로 이루어질 수 있다. 따라서, 출력 공진기는 중간의 입력 공진기들을 통한 에너지 전송을 통해 비-이웃 입력 공진기들로부터 간접적으로 에너지를 수신할 수 있다.

[0100] **VI. 예시적인 논리 공진기 네트워크**

[0101] (예를 들어, 라벨의 일부이고, 난수 생성기를 생성하는 데 사용되는) 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크는 광학적으로 변조 가능하거나 달리 제어 가능한 거동을 나타내도록 구성될 수 있다. 일부 예에서, 네트워크 거동은 광학적으로 제어 가능하며, 네트워크가 논리 동작을 수행하게 하거나 일부 다른 이점을 제공하게 할 수 있다. 그러한 광학 제어는 광학적으로 유도 가능한 "어두운 상태"를 갖는 네트워크의 하나 이상의 공진기에 의해 제공될 수 있으며, 공진기는 어두운 상태에 있을 때 에너지(예를 들어, 엑시톤)를 전송 및/또는 수신할 수 없거나 그렇게 할 가능성이 적다. 추가적으로 또는 대안적으로, 공진기 네트워크의 거동은 네트워크 환경의 특성(예를 들어, pH 수준, 관심있는 분석물의 네트워크로의 결합)과 관련되어, 공진기 네트워크가 네트워크 환경의 특성을 광학적으로 검출하는 데 사용될 수 있게 한다. 일부 예에서, 단일 공진기 네트워크는 센서 거동 및 광학적으로 제어 가능한 거동을 모두 포함할 수 있어서, 단일 공진기 네트워크가, (예를 들어, 관심있는 감지된 특정 변수를 "어드레싱"하기 위한 네트워크의 광학 논리 요소를 동작시킴으로써) 다수의 상이한 분석물 또는 다른 환경 변수를 검출하도록 광학적으로 제어될 수 있게 한다.

- [0102] 공진기 네트워크 거동의 광학 제어는 다양한 방법을 통해 제공될 수 있다. 일부 예에서, 개별 공진기들의 상태는 광학적으로 조정될 수 있다. 이는, 예를 들어, 임계 레벨을 초과하는 강도로 공진기(들)의 여기 파장의 조명으로 공진기들을 조명함으로써 하나 이상의 공진기를 광포백함으로써 비가역적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 개별 공진기들의 상태는, 예를 들어, "어두운 상태"로 진입하도록 공진기(들)를 광학적으로 유도함으로써 가역적으로 조정될 수 있다.
- [0103] "어두운 상태"는, 공진기(예를 들어, 형광단, 양자점, 또는 본원에 설명된 바와 같은 일부 다른 광학 활성 분자 또는 원자)가, 공진기의 환경으로 및/또는 그러한 환경으로부터(예를 들어, 공진기 네트워크의 다른 공진기로부터) 에너지(예를 들어, 광자, 엑시톤)를 전송 및/또는 수신할 수 없거나 그렇게 할 가능성이 적게 되는 상태이다. 공진기는 특정 파장의 광에 의한 조명에 의해 광학적으로 어두운 상태에 놓일 수 있다. 그러한 조명은, 예를 들어, 전자로 하여금 공진기가 추가의 에너지를 흡수하지 못하게 하는 또 다른 에너지 상태로 천이하게 하거나, 공진기가 전하를 얻거나 잃게 하거나(예를 들어, 환경으로부터/환경으로 전자를 수신 및/또는 공여하게 하거나), 공진기가 일부 다른 프로세스를 겪게 함으로써, 공진기가 어두운 상태로 진입하게 할 수 있다. 따라서, 하나 이상의 그러한 공진기(즉, 어두운 상태로 진입하도록 광학적으로 제어될 수 있는 공진기)를 포함하는 공진기 네트워크는 시간 감쇠 프로파일, 조명에 따른 광자 재방출 확률, 또는 공진기(들)가 어두운 상태로 진입하게 하기에 충분한 조명을 제공함으로써 광학적으로 제어 가능한 일부 다른 특성을 가질 수 있다.
- [0104] 그러한 어두운 상태 공진기는 네트워크를 통한 에너지(예를 들어, 엑시톤) 흐름의 광학적 제어를 가능하게 위해 공진기 네트워크의 일부로서 제공될 수 있다. 그러한 공진기 네트워크는, 어두운 상태 공진기가 어두운 상태에 있을 때 (예를 들어, 네트워크의 한 부분에서 또 다른 부분으로, 및/또는 네트워크의 입력으로부터 네트워크의 출력으로의) 공진기 네트워크를 통한 에너지 흐름을 촉진하는 작용을 하도록 구성될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 공진기 네트워크는, 어두운 상태 공진기가 어두운 상태에 있을 때 (예를 들어, 네트워크의 한 부분에서 또 다른 부분으로, 및/또는 네트워크의 입력으로부터 네트워크의 출력으로의) 공진기 네트워크를 통한 에너지 흐름을 억제하는 작용을 하도록 구성될 수 있다. 그러한 광학적으로 제어 가능한 억제 및/또는 여기는 논리 게이트, 공진기 네트워크 내에서의 에너지 흐름 제어, 또는 다양한 다른 거동 및/또는 응용을 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0105] 그러한 광학적으로 유도 가능한 어두운 상태를 나타내는 공진기는, 어두운 상태에 있을 때 공진기 네트워크를 통한 에너지 흐름을 억제하기 위해 공진기 네트워크 내에서 다양한 방식으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 그러한 억제 공진기는 공진기 네트워크 내에서 에너지 흐름을 위한 경로의 일부로서 제공될 수 있다. 따라서, (예를 들어, 적절한 파장의 광으로 공진기 네트워크를 조명함으로써 인해) 억제 공진기가 어두운 상태에 있을 때, 경로를 따른 에너지 흐름이 완전히 또는 부분적으로 방지되며, 그에 따라 경로를 따른 에너지 흐름을 완전히 또는 부분적으로 억제할 것이다.
- [0106] 이는 도 7a 및 도 7b에 예로서 예시되어 있으며, 이들 도면은 각각의 다른 시점에서 예시적인 공진기 네트워크(700a)를 예시한다. 공진기 네트워크(700a)는 관독 공진기("CLK"), 입력 공진기("IN"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 입력 공진기가 어두운 상태에 있지 않을 때(도 7a에 예시됨), (예를 들어, 관독 공진기가 관독 공진기의 여기 파장의 광(710a)에 의해 조명되는 것에 응답하여) 에너지(예를 들어, 엑시톤)가 관독 공진기로부터 입력 공진기로, 그리고 입력 공진기로부터 출력 공진기로 전송될 수 있다. 따라서, 입력 공진기가 어두운 상태에 있지 않을 때, 공진기 네트워크에 의해(관독 공진기에 의해) 흡수된 조명(710a)은 공진기 네트워크(700a)를 통해 출력 공진기로 전송되고, 이어서 출력 공진기로부터 광자(720a)로서 방출될 수 있다.
- [0107] 반대로, 입력 공진기가 어두운 상태에 있을 때("IN" 공진기가 점선으로 그려짐으로써 도 7b에 예시됨), 에너지(예를 들어, 엑시톤)는 관독 공진기로부터 입력 공진기로, 그리고 입력 공진기로부터 출력 공진기로 전송될 수 없다. 따라서, 입력 공진기가 어두운 상태에 있을 때, 공진기 네트워크에 의해(관독 공진기에 의해) 흡수된 조명(710a)은 공진기 네트워크(700a)를 통해 출력 공진기로 전송되지 않으며, 그에 따라 광자를 응답 방출하지 않는다.
- [0108] 추가적으로 또는 대안적으로, 그러한 광학적으로 유도 가능한 어두운 상태를 나타내는 공진기는, 어두운 상태에 있을 때 공진기 네트워크를 통한 에너지 흐름을 촉진하기 위해 공진기 네트워크 내에서 다양한 방식으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 그러한 촉진 공진기는 공진기 네트워크 내에서 에너지 흐름을 위한 대안적, 소산적 및/또는 비복사성 경로의 일부로서 제공될 수 있다. 어두운 상태에 있지 않은 그러한 촉진 공진기는 에너지(예를 들어, 엑시톤)를 싱킹하거나 달리 우선적으로 수신하는 작용을 하여, 에너지가 출력 공진기 또는 공진기 네트워크의 다른 부분으로 이동하지 못하게 할 수 있다. 따라서, (예를 들어, 적절한 파장의 광으로 공진기 네트워크를

조명함으로 인해) 촉진 공진기가 어두운 상태에 있을 때, 에너지는 촉진 공진기로 흐르지 않을 것이며, 그에 따라 네트워크를 통해 다른 경로를 따라 (예를 들어, 출력 공진기로) 흐를 수 있다.

[0109] 이는 도 7c 및 도 7d에 예로서 예시되어 있으며, 이들 도면은 각각의 다른 시점에서 예시적인 공진기 네트워크(700b)를 예시한다. 공진기 네트워크(700b)는 관독 공진기("CLK"), 입력 공진기("IN"), 중개 공진기("M"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 입력 공진기가 어두운 상태에 있지 않을 때(도 7c에 예시됨), (예를 들어, 관독 공진기가 관독 공진기의 여기 파장의 광(710a)에 의해 조명되는 것에 응답하여) 에너지(예를 들어, 엑시톤)가 관독 공진기로부터 중개 공진기로, 그리고 중개 공진기로부터 입력 공진기 또는 출력 공진기 중 어느 하나로 전송될 수 있다. 입력 공진기로 전송된 경우, 에너지는 소산될(예를 들어, 네트워크로부터 열로 소실되거나, 입력 공진기의 방출 파장에서 광자로서 방출될) 가능성이 있는 반면, 출력 공진기로 전송된 경우, 에너지는 출력 공진기로부터 출력 공진기의 방출 파장에서 광자로서 방출될 가능성이 있다.

[0110] 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 7c 및 도 7d에 표시되어 있다. 따라서, 예시적인 네트워크(700b)의 경우, 입력 공진기가 어두운 상태에 있지 않을 때, 중개 공진기가 에너지를 출력 공진기보다는 입력 공진기로 전달할 가능성이 더 높다. 따라서, 입력 공진기가 어두운 상태에 있지 않을 때, 공진기 네트워크에 의해(관독 공진기에 의해) 흡수된 조명(710b)은, 출력 공진기에 의해 수신되어 네트워크(700b)로부터 광자로서 전송되기보다는 입력 공진기에 의해 흡수된 후 소산될 가능성이 더 높다.

[0111] 반대로, 입력 공진기가 어두운 상태에 있을 때("IN" 공진기가 점선으로 그려짐으로써 도 7d에 예시됨), 에너지(예를 들어, 엑시톤)는 중개 공진기로부터 입력 공진기로 전송될 수 없으며, 그에 따라 출력 공진기로 전송된다. 따라서, 입력 공진기가 어두운 상태에 있을 때, 공진기 네트워크에 의해(관독 공진기에 의해) 흡수된 조명(710b)은 공진기 네트워크(700b)를 통해 출력 공진기로 전송된 후 출력 공진기로부터 광자(720b)로서 방출될 수 있다.

[0112] 그러한 거동은 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크에서 논리 게이트 또는 다른 계산 또는 게이팅 기능을 구현하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 도 7a 및 7b에 예시된 공진기 네트워크(700a)는 NOT 게이트로서 사용될 수 있으며, 게이트의 "평가"는 관독 공진기의 여기에 의해 촉발된다. 게이트 출력의 검출은, 출력 공진기가 "평가"에 응답하여 광자를 방출했는지 여부를 검출함으로써 달성될 수 있다. 게이트 입력은, 입력 공진기가 어두운 상태로 진입하도록 입력 파장의 조명을 제공함(또는 제공하지 않음)으로써 적용된다. 따라서, "높은" 입력(입력 공진기가 어두운 상태로 진입하게 하기에 충분한 조명)은 "낮은" 출력을 가져올 것이다(네트워크는 관독 공진기의 여기에 응답하여 출력 공진기로부터 광자를 방출하지 않음). 반대로, "낮은" 입력은 "높은" 출력을 가져와서, NOT 게이트의 거동을 제공할 것이다.

[0113] 공진기 구조는 임의의 논리 게이트 기능 또는 다른 계산 또는 게이팅 기능을 제공하도록 설계될 수 있다. 이는 다수의 "입력" 공진기를 제공하는 것을 포함할 수 있으며, 이러한 입력 공진기는 적절한 파장에서 입력 공진기에 조명을 제공함으로써 어두운 상태로 진입하게 될 수 있다. 이러한 추가의 입력 공진기들은 어두운 상태를 유도하는 데 필요한 광의 파장에 관하여 상이할 수 있다. 이러한 추가의 공진기들은 네트워크를 통한 에너지의 흐름을 촉진하는지 또는 네트워크를 통한 에너지의 흐름을 억제하는지에 관하여 또한 상이할 수 있다. 따라서, 이러한 상이한 파장들에서 제공되는(또는 제공되지 않는) 광은 공진기 네트워크에 대해 각각의 상이한 논리 입력을 나타낼 수 있다. 파장들은, 각각의 상이한 논리 입력을 따른 신뢰성 있고 독립적인 시그널링을 가능하게 하기 위해 특정량 초과(예를 들어, 10 나노미터 초과, 또는 50 나노미터 초과)만큼 상이할 수 있다.

[0114] 논리 AND 게이트로서 구성된 그러한 공진기 네트워크의 예가 도 8a에 도시되어 있다. 공진기 네트워크(800a)는 관독 공진기("CLK"), 2개의 중개 공진기("M1" 및 "M2"), 2개의 입력 공진기("IN1" 및 "IN2"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 8a에 표시되어 있다. 따라서, 에너지가 관독 공진기로부터 출력 공진기로 높은 확률로 전송되기 위해서는, 입력 공진기 둘 모두가 (예를 들어, 그들 각각의 입력 파장에서 조명이 제공되는 것에 응답하여) 어두운 상태에 있어야 한다.

[0115] 논리 OR 게이트로서 구성된 그러한 공진기 네트워크의 또 다른 예가 도 8b에 도시되어 있다. 공진기 네트워크(800b)는 관독 공진기("CLK"), 2개의 중개 공진기("M1" 및 "M2"), 2개의 입력 공진기("IN1" 및 "IN2"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 8b에 표시되어 있다. 따라서, 에너지가 관독 공진기로부터 출력 공진기로 높은 확률로 전송되기 위해서는, 입력 공진기들 중 적어도 하나가 (예를 들어, 그들 각각의 입력 파장 중 하나 또는 둘

모두에서 조명이 제공되는 것에 응답하여) 그의 어두운 상태에 있어야 한다.

- [0116] 논리 NAND 게이트로서 구성된 그러한 공진기 네트워크의 또 다른 예가 도 8c에 도시되어 있다. 공진기 네트워크(800c)는 판독 공진기("CLK"), 2개의 입력 공진기("IN1" 및 "IN2"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 8c에 표시되어 있다. 따라서, 에너지가 판독 공진기로부터 출력 공진기로 높은 확률로 전송되기 위해서는, 입력 공진기들 중 하나만이 (예를 들어, 그들 각각의 입력 파장 중 하나 또는 둘 모두에서 조명이 제공되는 것, 또는 어느 것에서도 조명이 제공되지 않는 것에 응답하여) 그의 어두운 상태에 있을 수 있다.
- [0117] 논리 NOR 게이트로서 구성된 그러한 공진기 네트워크의 또 다른 예가 도 8d에 도시되어 있다. 공진기 네트워크(800d)는 판독 공진기("CLK"), 2개의 입력 공진기("IN1" 및 "IN2"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 8d에 표시되어 있다. 따라서, 에너지가 판독 공진기로부터 출력 공진기로 높은 확률로 전송되기 위해서는, 입력 공진기들 중 어느 것도 (예를 들어, 그들 각각의 입력 파장 중 어느 것에서도 조명이 제공되지 않는 것에 응답하여) 그들의 어두운 상태에 있지 않을 수 있다.
- [0118] 동일한 파장의 조명을 수신하는 것에 응답하여 어두운 상태로 진입하는 다수의 입력 공진기는, 특정 논리 기능 또는 거동을 달성하기 위해 단일 공진기 네트워크에 제공될 수 있다. 논리 XOR 게이트로서 구성된 그러한 공진기 네트워크의 예가 도 8e에 도시되어 있다. 공진기 네트워크(800e)는 판독 공진기("CLK"), 2개의 중개 공진기("M1" 및 "M2"), 4개의 입력 공진기("IN1a", "IN1b", "IN2a", 및 "IN2b"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 8e에 표시되어 있다. 따라서, 에너지가 판독 공진기로부터 출력 공진기로 높은 확률로 에너지가 전송되기 위해서는, 입력 공진기들 중 오직 하나만이 (예를 들어, 그들 각각의 입력 파장 중 배타적으로 하나 또는 다른 하나에서 조명이 제공되는 것에 응답하여) 그의 어두운 상태에 있어야 한다.
- [0119] 논리 XNOR 게이트로서 구성된 그러한 공진기 네트워크의 또 다른 예가 도 8f에 도시되어 있다. 공진기 네트워크(800f)는 판독 공진기("CLK"), 2개의 중개 공진기("M1" 및 "M2"), 4개의 입력 공진기("IN1a", "IN1b", "IN2a", 및 "IN2b"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 8f에 표시되어 있다. 따라서, 에너지가 판독 공진기로부터 출력 공진기로 높은 확률로 에너지가 전송되기 위해서는, 입력 공진기들 둘 모두가 (예를 들어, 그들 각각의 입력 파장 둘 모두에서 조명이 제공되는 것 또는 그들 각각의 입력 파장 중 어느 것에서도 조명이 제공되지 않는 것에 응답하여) 그들의 어두운 상태에 있거나 이들 중 어느 것도 그들의 어두운 상태에 있지 않아야 한다.
- [0120] 공진기 네트워크는, 공진기 네트워크를 통한(예를 들어, 공진기 네트워크의 상이한 부분들 사이의) 에너지 흐름을 제어하기 위해 본원에 설명된 바와 같은 입력 공진기들(예를 들어, 어두운 상태가 광학적으로 유도되고/유도되거나 달리 광학적으로 제어될 수 있는 어두운 상태를 나타내는 공진기들)을 포함할 수 있다. 그러한 입력은 공진기 네트워크의 부분들을 선택적으로 활성화 또는 비활성화하기 위해 제어될 수 있다. 이는 도 9a에 예로서 예시되어 있으며, 이러한 도면은 판독 공진기("CLK"), 3개의 입력 공진기("IN1", "IN2", 및 "IN3"), 및 3개의 출력 공진기("OUT1", "OUT2", 및 "OUT3")를 포함하는 공진기 네트워크(900a)를 도시한다. 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 9a에 표시되어 있다. 따라서, 에너지가 판독 공진기로부터 출력 공진기 중 특정의 공진기로 전송되기 위해서는, 상응하는 입력 공진기가 그의 어두운 상태에 있지 않아야 한다. 따라서, 판독 공진기의 여기에 응답하여 광자를 방출할 수 있는 출력 공진기(들)는 입력 공진기들의 각각의 입력 파장에서 조명을 제공함(또는 제공하지 않음)으로써 선택될 수 있다. 예를 들어, "OUT1" 출력 공진기를 선택하기 위해, 광은 제2("IN2") 및 제3("IN3") 입력 공진기에 대한 어두운 상태 유도 파장에서 제공될 수 있다.
- [0121] (예를 들어, 네트워크의 하나 이상의 공진기에서 어두운 상태를 광학적으로 유도함으로써) 광학적으로 제어 가능한 공진기 네트워크는 다양한 이점을 제공하기 위해 적용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크-함유 라벨은 라벨 검출 및 확인을 위한 추가의 다중화를 제공하기 위해 그러한 어두운 상태 공진기를 포함할 수 있다. 이는, 라벨의 입력 공진기가 어두운 상태에 있을 때 조명에 응답하는 광자 방출의 상대 타이밍에 대하여 제1 시간 감쇠 프로파일 또는 다른 시간-의존적 확률 밀도 함수를 나타내는 라벨을 포함할 수 있다. 이어서, 라벨은 입력 공진기가 어두운 상태에 있지 않을 때 제2 시간 감쇠 프로파일 또는 다른 시간-의존적 확률 밀도 함수를 나타낼 수 있다. 따라서, 라벨은 제1 기간 및 제2 기간 동안 광학적으로 조사될 수 있고, (예를 들어, 입력 공진기의 여기 파장의 조명으로 인해) 입력 공진기는 제1 기간 동안 어두운 상태에 있지 않고

제2 기간 동안 어두운 상태에 있다. 제1 기간 및 제2 기간 동안, 조명에 응답하는, 라벨로부터의 광 방출의 검출된 상대 타이밍은 라벨을 확인하기 위해 함께 사용될 수 있다.

[0122] 또 다른 예에서, 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크는, 조명에 응답하는 공진기 네트워크(들)로부터의 광자의 방출 타이밍에 대하여 제어 가능한 시간-의존적 확률 밀도 함수를 제공하기 위해 그러한 어두운 상태 공진기를 포함할 수 있다. 검출된 상대 타이밍은 랜덤 변수의 샘플을 생성하는 데 사용될 수 있으며, 랜덤 변수의 확률 분포는 공진기 네트워크(들)에 의해 나타나는 시간-의존적 확률 밀도 함수와 관련된다. 어두운 상태에 있는 그러한 공진기 네트워크의 하나 이상의 입력 공진기는 공진기 네트워크(들)에 의해 나타나는 시간-의존적 확률 밀도 함수를 수정할 수 있다. 따라서, 그로부터 생성된 랜덤 변수 샘플의 확률 분포는 그러한 입력 공진기(들)가 어두운 상태에 있는지를 제어함으로써 제어될 수 있다.

[0123] 일부 예에서, 이는 공진기 네트워크 내에서 어두운 상태 입력 공진기를 적용하여 공진기 네트워크의 섹션들이 네트워크의 관독 공진기로부터 네트워크의 출력 공진기로 에너지를 전달하는 데 이용 가능한지를 제어하는 단계를 포함할 수 있다. 입력 공진기(들)의 어두운 상태에 의해 "활성화된" 네트워크 부분들만을 포함하는 네트워크의 각각의 그러한 구성은 각각의 상이한 시간-의존적 확률 밀도 함수에 상응할 수 있고, 그에 따라 각각의 상이한 랜덤 변수의 샘플을 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0124] 이는 도 9b에 예로서 예시되어 있으며, 이 도면은 관독 공진기("CLK"), 3개의 입력 공진기("IN1", "IN2", 및 "IN3"), 12개의 중개 공진기("M1" 내지 "M12"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함하는 공진기 네트워크(900b)를 도시한다. 공진기들 사이의 다양한 에너지 전달의 상대 확률은 그들의 대표적인 화살표의 상대적 선 가중치에 의해 도 9b에 표시되어 있다. 따라서, 에너지가 관독 공진기로부터 출력 공진기로 전송되기 위해서는, 입력 공진기들 중 적어도 하나가 그의 어두운 상태에 있지 않아야 한다. 관독 공진기의 여기에 응답하는 출력 공진기로부터의 광자의 방출 타이밍에 대하여 공진기 네트워크(900b)에 의해 나타나는 전체 시간-의존적 확률 밀도 함수는 각각의 입력 공진기가 어두운 상태에 있는지 또는 어두운 상태에 있지 않은지와 관련된다. 따라서, 예를 들어, "IN2" 및 "IN3" 입력 공진기가 그들의 어두운 상태에 있고 "IN1"이 그의 어두운 상태에 있지 않은 경우, 공진기 네트워크(900b)는 "IN1", "M1", "M2", "M3", 및 "M4"로 이루어진 공진기 와이어와 관련된 시간-의존적 확률 밀도 함수를 나타낼 것이다. 또 다른 예에서, "IN3" 입력 공진기가 그의 어두운 상태에 있고 "IN1" 및 "IN2" 공진기가 그들의 어두운 상태에 있지 않은 경우, 공진기 네트워크(900b)는 "IN1", "M1", "M2", "M3", 및 "M4"로 이루어진 공진기 와이어와 관련된 시간-의존적 확률 밀도 함수와 "IN2" "M5", 및 "M6"으로 이루어진 공진기 와이어의 시간-의존적 확률 밀도 함수의 조합과 관련된 시간-의존적 확률 밀도 함수를 나타낼 것이다.

[0125] 또 다른 예에서, 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크는 공진기 네트워크 환경의 특성, 예를 들어, 공진기 네트워크가 노출되는 용액의 pH, 또는 공진기 네트워크의 수용체에 결합된 분석물의 존재 또는 양을 검출하기 위한 센서를 포함할 수 있다. 그러한 공진기 네트워크는, 네트워크 환경의 특성을 공진기 네트워크에서의 광학적으로 검출 가능한 변화(예를 들어, 조명에 응답하는 광 방출의 전체 강도 또는 확률의 변화, 조명에 응답하는 네트워크로부터의 광 방출의 시간 감쇠 함수 및/또는 시간-의존적 확률 밀도 함수의 변화)로 변환할 수 있는 다양한 센서 요소 또는 다른 구성 요소(예를 들어, 네트워크 자체의 공진기)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 공진기 네트워크의 하나 이상의 공진기는, 공진기가 노출되는 용액의 pH 또는 다른 특성, 공진기가 관심있는 분석물에 결합되었는지 여부, 또는 공진기 네트워크 환경 내의 관심있는 일부 다른 특성과 관련된 광학 특성(예를 들어, 켈칭되거나 어두운 상태로 진입하는 특성)을 가질 수 있다.

[0126] 또 다른 예에서, 그러한 센서는 관심있는 분석물(예를 들어, 단백질, 호르몬, 세포, 세포 표면 수용체 또는 다른 세포 표면 요소, 상보적 DNA 또는 RNA 가닥, 소분자, 금속 이온)에 우선적으로 결합하는 수용체(예를 들어, 항체, 앵타머, 하나 이상의 단백질, DNA 또는 RNA 가닥)를 포함할 수 있다. 이어서, 관심있는 분석물에 대한 그러한 수용체의 결합 상태가 다양한 방식으로 공진기 네트워크의 하나 이상의 검출 가능한 광학 특성과 관련될 수 있다. 예를 들어, 수용체로의 분석물의 결합은 공진기 네트워크 내의 하나 이상의 공진기의 상대적 위치의 변화를 가져올 수 있고, 그에 따라 공진기 네트워크의 광학적으로 검출 가능한 특성(예를 들어, 조명에 응답하는 광 방출의 전체 강도 또는 확률, 조명에 응답하는 네트워크로부터의 광 방출의 시간 감쇠 함수 및/또는 시간-의존적 확률 밀도 함수의 변화)을 변화시킬 수 있다. 그러한 변화는 수용체의 형태 변화, 공진기 네트워크의 백분의 하나 이상의 요소의 형태 변화, 또는 수용체에 연결되는 공진기 또는 백분 요소의 위치 변화로 인한 것일 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 수용체는, 분석물의 인스턴스에 결합되지 않은 수용체가 공진기를 켈칭되게 하거나 달리 광학적으로 비활성화되게 하도록 네트워크의 공진기에 연결되고/연결되거나 그의 일부(예를 들어, 형광 모이어티를 포함하는 단백질의 일부)일 수 있다. 대안적으로, 분석물의 인스턴스에 결합된 수용체는

공진기를 켜지게 하거나 달리 광학적으로 비활성화되게 할 수 있다.

[0127] 이는 도 10a 및 도 10b에 예로서 예시되어 있으며, 이들 도면은 예시적인 공진기 네트워크(1000)를 예시한다. 공진기 네트워크(1000)는 판독 공진기("CLK"), 관심있는 분석물(735)에 우선적으로 결합하는 수용체(730), 분석물(735)의 인스턴스가 수용체(730)에 결합될 때 켜지는 중개 공진기("IN"), 및 출력 공진기("OUT")를 포함한다. 따라서, 수용체(730)가 분석물의 인스턴스에 결합되지 않을 때, 공진기 네트워크(1000)는 판독 공진기의 여기 파장의 광(710a)을 수신하는 것에 응답하여 광(720a)을 방출할 수 있다(도 10a에 예시됨). 반대로, 수용체(730)가 분석물(735)의 인스턴스에 결합될 때, 공진기 네트워크(1000)는 판독 공진기의 여기 파장에서 광(710a)을 수신하는 것에 응답하여 광을 방출할 수 없는데, 이는 중개 공진기가 켜지고 그에 따라 판독 공진기로부터 수신된 에너지를 출력 공진기로 전송하는 것이 불가능하기 때문이다(도 10b에 예시됨).

[0128] 공진기 네트워크 환경의 하나 이상의 특성을 광학적으로 감지하기 위해 전술한 바와 같이 구성된 공진기 네트워크는 하나 이상의 어두운 상태 나타내는 입력 공진기를 포함할 수 있다. 그러한 입력 공진기는, 네트워크를 사용하여 다수의 상이한 환경 특성을 검출하기 위해 공진기 네트워크의 다중화를 가능하게 할 수 있다. 예를 들어, 공진기는, 각각의 상이한 분석물과 선택적으로 상호 작용하고, 각각의 분석물의 인스턴스에 결합될 때, 네트워크의 각각의 공진기를 켜지거나 공진기 네트워크의 각각의 부분의 광학 특성의 변화를 달리 유도하는 다수의 상이한 수용체를 포함할 수 있다. 공진기 네트워크를 사용하여 분석물 검출의 광학-제어 다중화를 가능하게 하기 위해, 하나 이상의 입력 공진기가 그러한 공진기 네트워크에 제공될 수 있다. 이는, 판독 공진기가 여기되는 것에 대한 공진기 네트워크 응답(예를 들어, 공진기 네트워크의 출력 공진기로부터의 광의 강도 또는 방출 타이밍)이 수용체들 중 광학적으로 선택된 하나의 수용체가 상응하는 분석물의 인스턴스에 결합되는지 여부와 관련되도록, 입력 공진기를 사용하여 센서를 어드레싱하기 위한 논리 게이트 또는 다른 수단을 구현하는 단계를 포함할 수 있다. 그러한 광학-제어 다중화는, 이미징 파장보다 짧은 거리만큼 서로 떨어져 있는 공진기 네트워크의 상이한 부분들의 광학 제어 및/또는 선택을 가능하게 함으로써 하위-파장 이미징 및/또는 분석물 검정을 또한 가능하게 할 수 있다.

[0129] **VII. 예시적인 방법**

[0130] 도 11은 샘플 내에 포함될 수 있는 본원에 설명된 바와 같은 하나 이상의 라벨을 검출 및 확인하기 위해 샘플을 조사하는 방법(1100)의 흐름도이다. 예시의 목적으로, 방법(1100)에서 확인되는 라벨은, (i) 입력 공진기; (ii) 방출 파장을 특징으로 하는 출력 공진기; 및 (iii) 하나 이상의 중개 공진기의 네트워크를 포함한다. 라벨 내에서의 입력 공진기, 출력 공진기, 및 하나 이상의 중개 공진기의 상대적 위치는, 입력 공진기가 조명에 의해(예를 들어, 입력 공진기의 여기 파장의 레이저 광의 펄스에 의해) 여기되는 것에 응답하여 하나 이상의 중개 공진기의 네트워크를 통해 입력 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 설정된다.

[0131] 방법(1100)은 라벨(1110)을 함유하는 샘플을 조명하는 단계를 포함한다. 이는 하나 이상의 조명 펄스로 샘플을 조명하는 단계를 포함할 수 있다. 그러한 조명 펄스는 아토초와 나노초 사이의 펄스 폭을 갖는 초단파 펄스일 수 있다. 조명 펄스는 상이한 스펙트럼을 가질 수 있고/있거나 상이한 파장의 광을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 조명 펄스는 라벨의 입력 공진기의 여기 파장의 광을 포함할 수 있고, 제2 조명 펄스는 상이한 라벨의 입력 공진기의 여기 파장의 광을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 제1 조명 펄스는 라벨의 입력 공진기의 여기 파장의 광을 포함할 수 있고, 제2 조명 펄스는 라벨의 추가의 입력 공진기의 여기 파장의 광을 포함할 수 있다.

[0132] 방법(1100)은, 샘플의 조명에 대한, 검출 파장 범위 내에서의 샘플로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계(1120)를 또한 포함한다. 검출 파장 범위는 라벨의 출력 공진기의 방출 파장을 포함한다. 샘플로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계는, 예를 들어, 단일 광자 애벌랜치 다이오드, 광전자 증배관, 또는 일부 다른 검출기 요소(들)를 사용하여, 개별 광자의 수신 타이밍을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 샘플로부터 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계는, 샘플로부터 방출된 광자의 강도, 속도, 또는 다른 특성의 시간에 따른 변화의 피크 또는 다른 특징의 타이밍을 검출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0133] 방법(1100)은, 복수의 광자의 검출된 방출 타이밍에 기초하여, 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계(1130)를 추가로 포함한다. 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계는 일련의 알려진 라벨로부터 라벨의 아이덴티티를 선택하는 단계를 포함한다. 라벨의 아이덴티티를 결정하는 단계는 복수의 광자의 검출된 방출 타이밍을 알려진 라벨에 상응하는 일련의 시간 감쇠 프로파일과 비교하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 복수의 광자의 검출된 방출 타이밍은 샘플의 조명에 응답하는 샘플로부터의 광자의 방출 타이밍에 대한 확률 밀도 함수를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 그렇게 결정된 확률 밀도 함수는 알려진 시간 감쇠 프로파일 각각과 비교될 수 있다. 그러

한 비교는 확률 밀도 함수와 알려진 시간 감쇠 프로파일 사이의 통계적 발산, 예를 들어, 쿨백-라이블러 발산, 젠슨-샤논 발산, 브레그만 발산, 또는 피셔 정보 메트릭의 측정치를 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

[0134] 방법(1100)은 본원의 다른 곳에 설명된 바와 같은 추가적인 또는 대안적인 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 방법(1100)은 샘플 내의 하나 이상의 라벨의 결정된 아이덴티티에 기초하여 샘플의 세포 또는 다른 내용물을 확인하는 단계를 포함할 수 있다. 방법(1100)은, 라벨의 결정된 아이덴티티에 기초하여, 샘플 내의 세포 또는 다른 미립자를 분류하는 단계를 포함할 수 있다(예를 들어, 샘플은 유세포 분석 장치의 흐름 채널 내에 포함될 수 있고, 흐름 챔버 내의 세포는 흐름 채널 내의 하나 이상의 라벨의 결정된 아이덴티티에 따라 분류될 수 있음). 방법(1100)은, 라벨의 시간 감쇠 프로파일 또는 다른 광학적으로 검출 가능한 특성이 조정되도록 공진기 파장의 어두운 상태를 나타내는 공진기의 여기 파장에서 광을 방출하는 단계를 포함할 수 있고, 라벨을 확인하는 단계는 검출된 타이밍이 광학적으로 검출 가능한 특성의 조정된 상태에 상응한다고 결정하는 단계를 포함한다. 도 11에 예시된 예시적인 방법(1100)은 예시적이고 비제한적인 예로서 의도된다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 방법의 추가적인 또는 대안적인 요소들이 예상된다.

[0135] 도 12는 분석물을 검출하기 위해 본원에 설명된 바와 같은 공진기 네트워크를 조사하는 방법(1200)의 흐름도이다. 예시의 목적으로, 방법(1200)의 공진기 네트워크는, (i) 어두운 상태를 가지며 제1 입력 여기 파장의 조명을 수신하는 것에 응답하여 어두운 상태로 진입할 수 있는 제1 입력 공진기; (ii) 판독 파장의 조명으로부터 에너지를 수신할 수 있는 판독 공진기; (iii) 중개 공진기; (iv) 출력 공진기; (v) 분석물에 우선적으로 결합하는 수용체를 포함하는 센서; 및 (vi) 백본을 포함한다. 제1 입력 공진기, 판독 공진기, 센서, 및 출력 공진기는 백본에 연결된다. 백본은, 중개 공진기를 통해 판독 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 그리고, 추가로, 제1 입력 공진기가 어두운 상태에 있을 때, 판독 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전달될 확률이 수용체가 분석물의 인스턴스에 결합되는지 여부와 관련되도록, 제1 입력 공진기, 판독 공진기, 중개 공진기, 센서, 및 출력 공진기의 상대적 위치를 유지한다.

[0136] 방법(1200)은, 제1 기간 동안, 제1 입력 파장의 광으로 공진기 네트워크를 조명하는 단계(1210)를 포함한다. 이는 하나 이상의 조명 펄스로 샘플을 조명하는 단계를 포함할 수 있다. 그러한 조명 펄스의 지속 시간 및/또는 수는 제1 입력 공진기가 어두운 상태에 진입할 가능성이 있음을 보장하도록 특정될 수 있으며, 예를 들어, 제1 입력 파장에서 제공된 광은 임계 지속 시간보다 긴 시간 동안 제공될 수 있다.

[0137] 방법(1200)은, 제1 기간 동안, 판독 파장의 광으로 공진기 네트워크를 조명하는 단계(1220)를 포함한다. 이는 하나 이상의 조명 펄스로 샘플을 조명하는 단계를 포함할 수 있다. 그러한 조명 펄스는 아토초와 나노초 사이의 펄스 폭을 갖는 초단파 펄스일 수 있다. 조명 펄스는 상이한 스펙트럼을 가질 수 있고/있거나 상이한 파장의 광을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제1 조명 펄스는 라벨의 입력 공진기의 여기 파장의 광을 포함할 수 있고, 제2 조명 펄스는 상이한 라벨의 입력 공진기의 여기 파장의 광을 포함할 수 있다. 또 다른 예에서, 제1 조명 펄스는 라벨의 입력 공진기의 여기 파장의 광을 포함할 수 있고, 제2 조명 펄스는 라벨의 추가의 입력 공진기의 여기 파장의 광을 포함할 수 있다. 판독 파장의 광은 제1 입력 파장의 광을 제공한 후에 제공될 수 있다.

[0138] 방법(1200)은, 제1 기간 동안, 공진기 네트워크의 출력 공진기로부터 방출된 광의 강도를 검출하는 단계(1230)를 또한 포함한다. 이는 판독 파장에서 제공된 하나 이상의 광 펄스의 타이밍에 대한 그러한 광의 방출 타이밍을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 공진기 네트워크로부터 방출된 광의 강도를 검출하는 단계는 공진기 네트워크의 집단으로부터 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계, 예를 들어, 단일 광자 애벌랜치 다이오드, 광전자 증배관, 또는 일부 다른 검출기 요소(들)를 사용하여 개별 광자의 수신 타이밍을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 샘플로부터 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계는, 샘플로부터 방출된 광자의 강도, 속도, 또는 다른 특성의 시간에 따른 변화의 피크 또는 다른 특징의 타이밍을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 공진기 네트워크로부터 방출된 광의 강도를 검출하는 단계는, 예를 들어, 검출된 광의 강도와 관련된 신호를 적분함으로써, 출력 공진기로부터 방출된 광의 총량을 검출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0139] 방법(1200)은 본원의 다른 곳에 설명된 바와 같은 추가적인 또는 대안적인 단계를 포함할 수 있다. 방법(1200)은, 방출된 광의 검출된 강도에 기초하여, 분석물의 존재, 양, 카운트, 또는 다른 특성을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 예에서, 공진기 네트워크는, 예를 들어, 공진기 네트워크의 다수의 상이한 센서를 광학적으로 다중화 및/또는 어드레싱하는 프로세스에 의해, 다수의 분석물의 검출을 가능하게 하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 공진기 네트워크는 제2 분석물에 민감한 제2 센서 및 공진기 네트워크의 나머지와 함께 연결된 제2 입력 공진기를 포함하여, 제2 입력 공진기가 어두운 상태에 있고 제1 입력 공진기가 어두운 상태에 있지 않을 때, 판독 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 확률이 제2 수용체가 제2 분석물의 인스턴스에 결합되는지 여

부와 관련되도록 한다. 그러한 예에서, 방법(1200)은, 제2 기간 동안, 제2 입력 공진기의 여기 파장의 광으로 공진기 네트워크를 조명하는 단계; 판독 파장의 광으로 공진기 네트워크를 조명하는 단계; 및 제2 기간 동안 공진기 네트워크로부터 방출된 광의 강도를 검출하는 단계를 포함한다. 이어서, 제2 기간 동안 검출된 강도는 제2 분석물에 대한 농도, 존재, 카운트, 또는 다른 정보를 결정하는 데 사용될 수 있다. 도 12에 예시된 예시적인 방법(1200)은 예시적이고 비제한적인 예로서 의도된다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 방법의 추가적인 또는 대안적인 요소들이 예상된다.

[0140] 도 13은 랜덤 변수의 샘플을 생성하기 위해 본원에 설명된 바와 같은 복수의 공진기 네트워크를 사용하는 방법(1300)의 흐름도이다. 예시의 목적으로, 방법(1300)에서 확인되는 공진기 네트워크는, (i) 어두운 상태를 가지며 제1 입력 파장의 조명을 수신하는 것에 응답하여 어두운 상태로 진입할 수 있는 제1 입력 공진기; (ii) 판독 파장의 조명으로부터 에너지를 수신할 수 있는 판독 공진기; (iii) 2개 이상의 중개 공진기; (iv) 출력 공진기; 및 (v) 백본을 포함한다. 제1 입력 공진기, 판독 공진기, 2개 이상의 중개 공진기, 및 출력 공진기는 백본에 연결된다. 백본은, 중개 공진기를 통해 판독 공진기로부터 출력 공진기로 에너지가 전송될 수 있도록 그리고, 추가로, 공진기 네트워크가, 시간-의존적 확률 밀도 함수에 따라, 판독 공진기가 판독 파장의 조명을 수신하는 것에 응답하여, 출력 공진기로부터 광자를 방출하도록, 제1 입력 공진기, 판독 공진기, 2개 이상의 중개 공진기, 및 출력 공진기의 상대적 위치를 유지하고, 시간-의존적 확률 밀도 함수의 검출 가능한 특성은 제1 입력 공진기가 어두운 상태에 있는지 여부와 관련된다.

[0141] 방법(1300)은, 제1 기간 동안, 제1 입력 파장의 광으로 복수의 공진기 네트워크를 조명하는 단계(1310)를 포함한다. 이는 하나 이상의 조명 펄스로 샘플을 조명하는 단계를 포함할 수 있다. 그러한 조명 펄스의 지속 시간 및/또는 수는 각각의 공진기 네트워크 및/또는 공진기 네트워크의 특정 부분의 제1 입력 공진기가 어두운 상태로 진입할 가능성이 있음을 보장하도록 특정될 수 있으며, 예를 들어, 제1 입력 파장에서 제공된 광은 임계 지속 시간보다 긴 시간 동안 제공될 수 있다.

[0142] 방법(1300)은, 제1 기간 동안, 판독 파장의 광으로 복수의 공진기 네트워크를 조명하는 단계(1320)를 포함한다. 이는 하나 이상의 조명 펄스로 샘플을 조명하는 단계를 포함할 수 있다. 그러한 조명 펄스는 아토초와 나노초 사이의 펄스 폭을 갖는 초단파 펄스일 수 있다.

[0143] 방법(1300)은, 공진기 네트워크의 조명에 대한, 복수의 공진기 네트워크의 출력 공진기로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계(1330)를 또한 포함한다. 공진기 네트워크로부터의 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계는, 예를 들어, 단일 광자 애벌랜치 다이오드, 광전자 증배관, 또는 일부 다른 검출기 요소(들)를 사용하여, 개별 광자의 수신 타이밍을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 샘플로부터 복수의 광자의 방출 타이밍을 검출하는 단계는, 샘플로부터 방출된 광자의 강도, 속도, 또는 다른 특성의 시간에 따른 변화의 피크 또는 다른 특징의 타이밍을 검출하는 단계를 포함할 수 있다.

[0144] 방법(1300)은 본 명세서의 다른 곳에 설명된 바와 같은 추가적인 또는 대안적인 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 방법(1300)은, 예를 들어, 검출된 타이밍에 함수를 적용함으로써, 검출된 타이밍에 기초하여 랜덤 변수의 샘플을 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 방법(1300)은 공진기 네트워크를 조명하고 공진기 네트워크로부터 응답 방출된 광자(들)의 방출 타이밍을 검출함으로써 랜덤 변수의 추가의 샘플을 생성하는 단계를 포함할 수 있다. 공진기 네트워크는 하나 이상의 추가의 입력 공진기를 포함할 수 있고, 방법(1300)은, 추가의 기간 동안, 공진기 네트워크의 입력 공진기를 광학적으로 제어함으로써 추가의 랜덤 변수의 샘플을 생성하여, 공진기 네트워크가 추가의 랜덤 변수에 상응하는 시간-의존적 확률 밀도 함수를 나타내도록 하는 단계를 포함할 수 있다. 랜덤 변수의 샘플은 조명에 응답하는 공진기 네트워크로부터의 광의 방출 타이밍을 검출함으로써 생성될 수 있다. 도 13에 예시된 예시적인 방법(1300)은 예시적이고 비제한적인 예로서 의도된다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 방법의 추가적인 또는 대안적인 요소들이 예상된다.

[0145] **VIII. 결론**

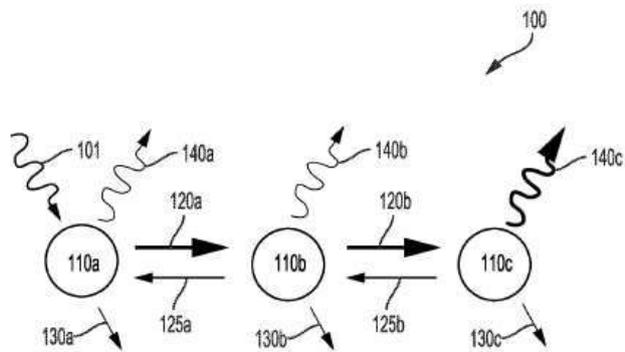
[0146] 문헌["Fluorescent taggants with temporally coded signatures"(Wang, S., Vyas, R., Dwyer, C, "Fluorescent taggants with temporally coded signatures", Optics Express, Vol. 24, No. 14, 11 July 2016)]이 본원에 참고로 포함된다. 본원에 인용된 모든 참고 문헌은 참고로 포함된다. 또한, 본 발명은 본 발명의 개시된 구현예들로 제한되도록 의도되지 않는다. 전술한 개시는 본 발명의 일정한 특정 구현예들을 강조하는 것이고 그와 균등한 모든 변형 또는 대안은 첨부된 청구범위에 기재된 바와 같은 본 발명의 사상 및 범위에 속한다는 것을 이해해야 한다.

[0147] 도면에 도시된 특정 배열은 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다. 다른 구현예들은 주어진 도면에 도시된 각각의 요소를 더 많이 또는 더 적게 포함할 수 있음을 이해해야 한다. 또한, 예시된 요소들 중 일부는 조합되거나 생략될 수 있다. 또한, 예시적인 구현예에는 도면에 예시되지 않은 요소를 포함할 수 있다.

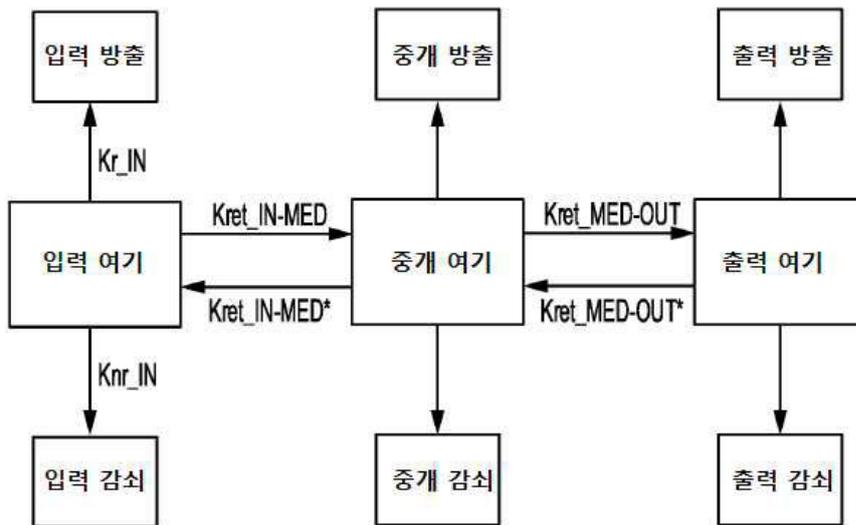
[0148] 추가적으로, 다양한 양태들 및 구현예들이 본원에 개시되었지만, 다른 양태들 및 구현예들이 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서에 개시된 다양한 양태들 및 구현예들은 예시를 위한 것이고 제한하고자 하는 것이 아니며, 진정한 범위는 하기 청구범위에 의해 나타난다. 본원에 제시된 대상의 사상 또는 범위를 벗어남이 없이 다른 구현예들이 이용될 수 있고 다른 변경이 이루어질 수 있다. 본원에 전반으로 설명되고 도면에 예시된 바와 같은 본 개시의 양태들은 매우 다양한 구성으로 배열, 치환, 조합, 분리, 및 설계될 수 있음이 쉽게 이해될 것이며, 그러한 구성 모두가 본원에서 고려된다.

도면

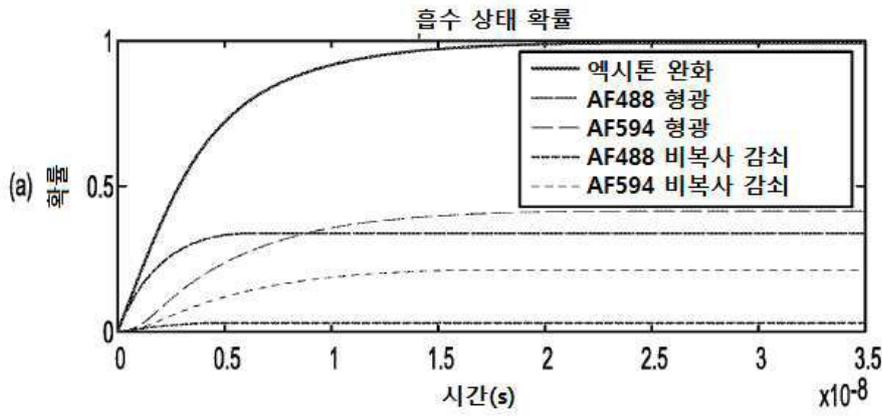
도면1a



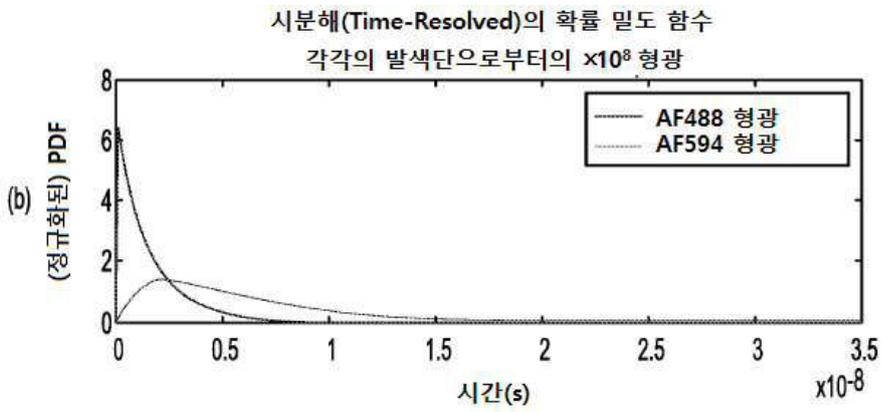
도면1b



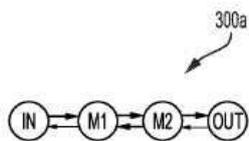
도면2a



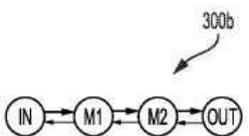
도면2b



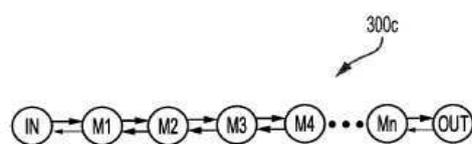
도면3a



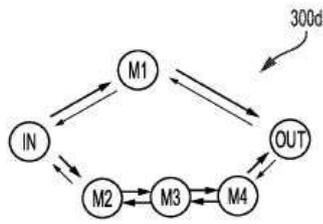
도면3b



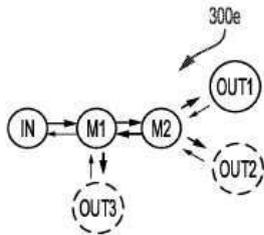
도면3c



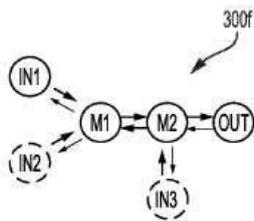
도면3d



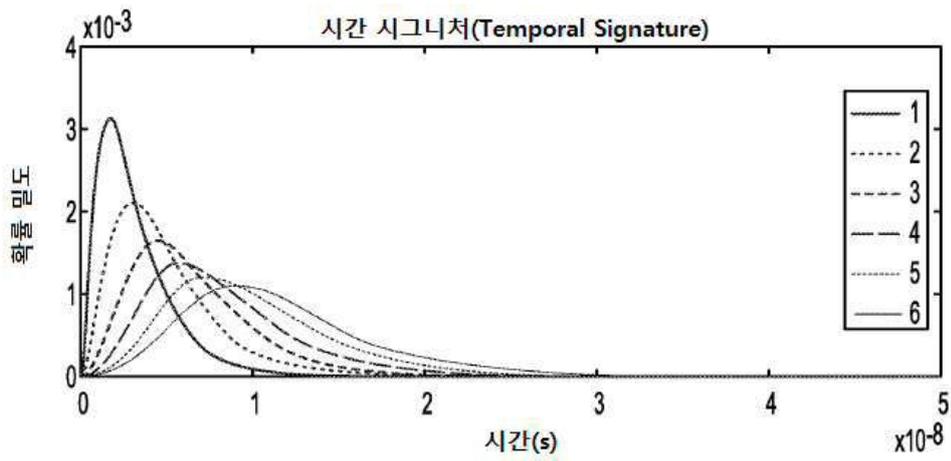
도면3e



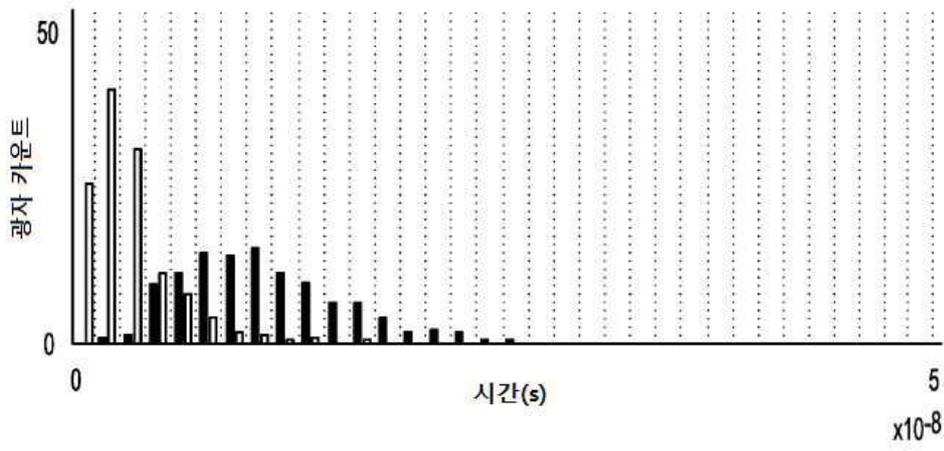
도면3f



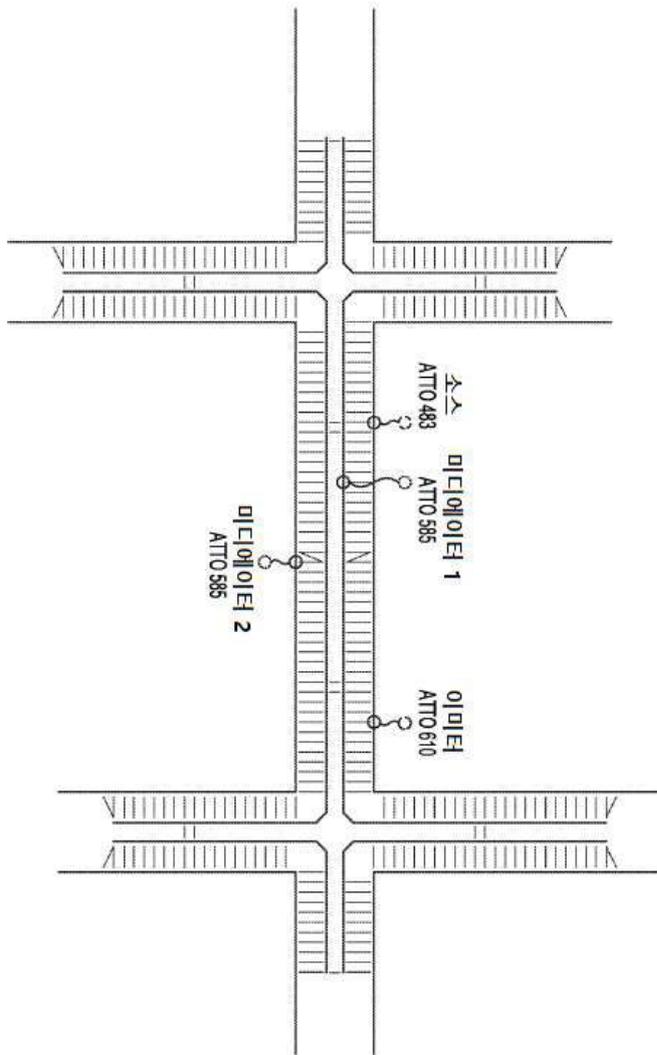
도면4a



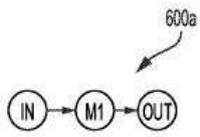
도면4b



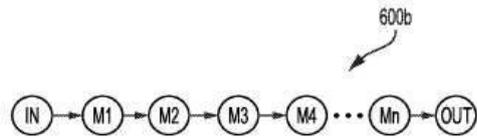
도면5



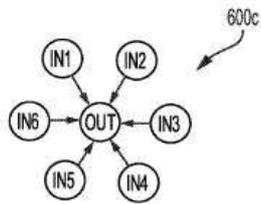
도면6a



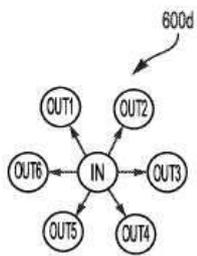
도면6b



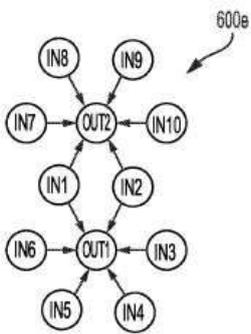
도면6c



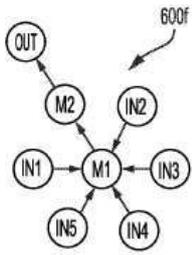
도면6d



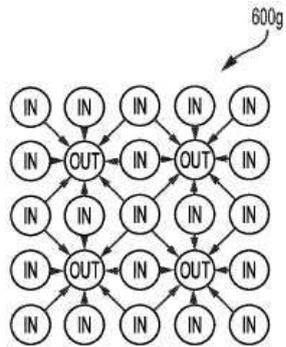
도면6e



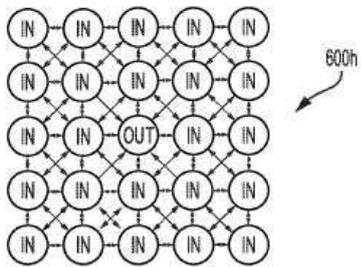
도면6f



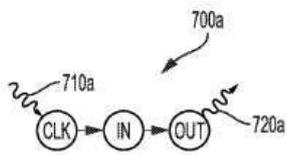
도면6g



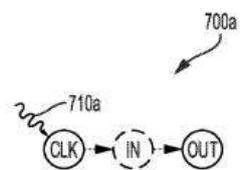
도면6h



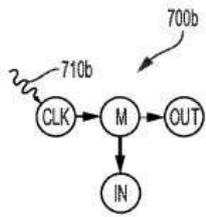
도면7a



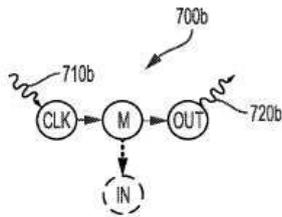
도면7b



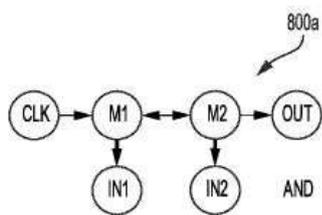
도면7c



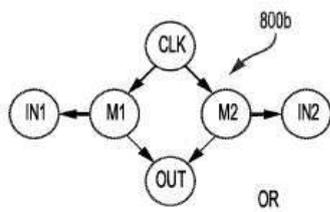
도면7d



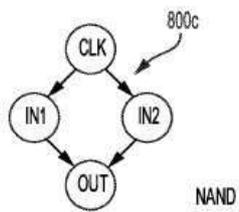
도면8a



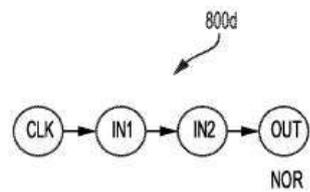
도면8b



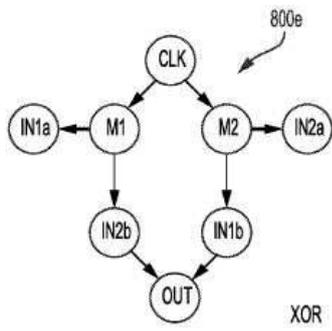
도면8c



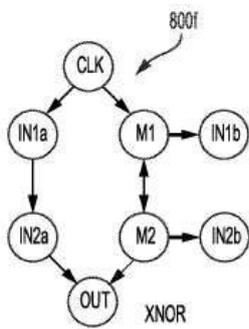
도면8d



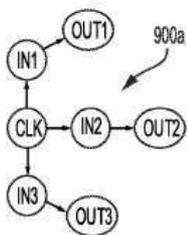
도면8e



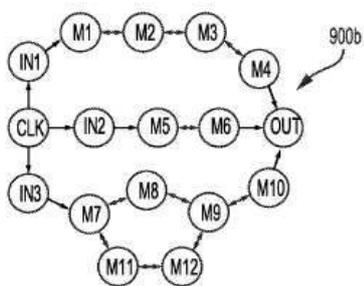
도면8f



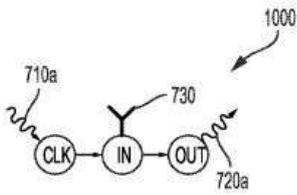
도면9a



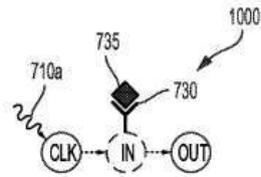
도면9b



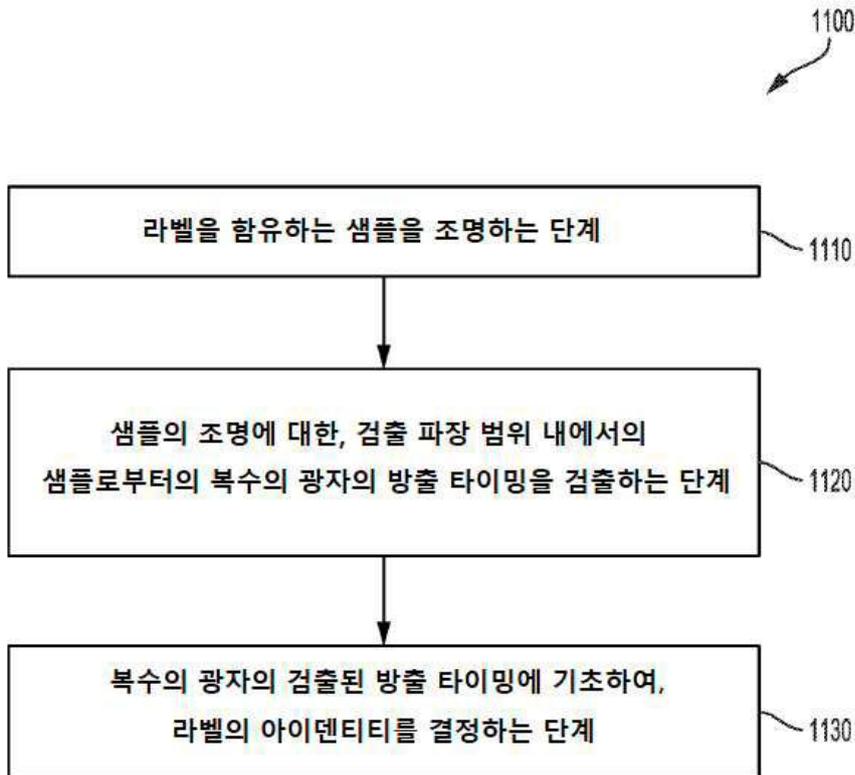
도면10a



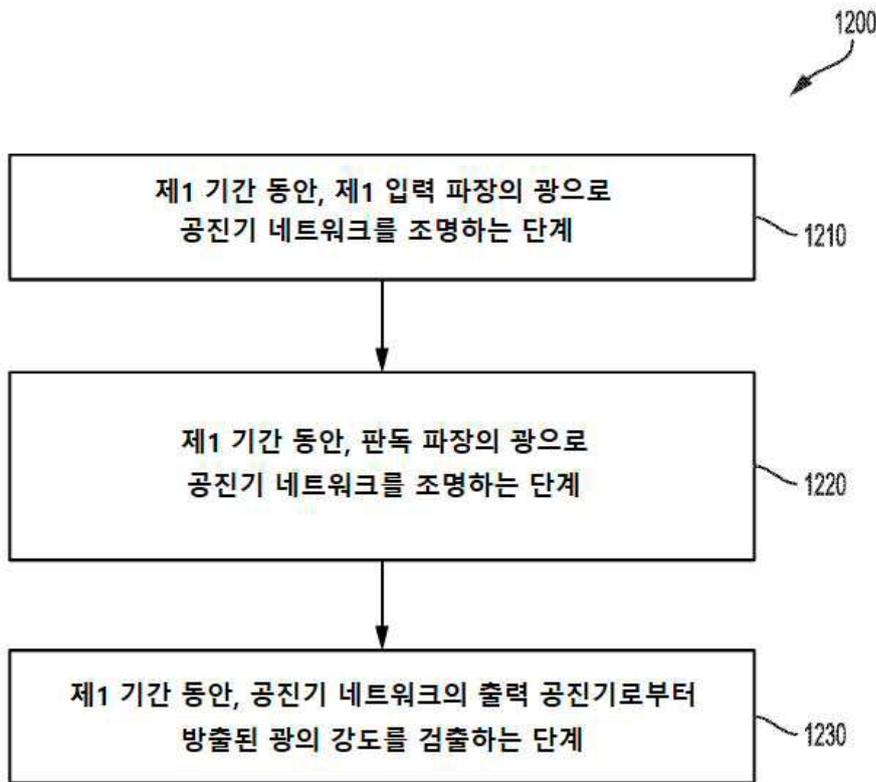
도면10b



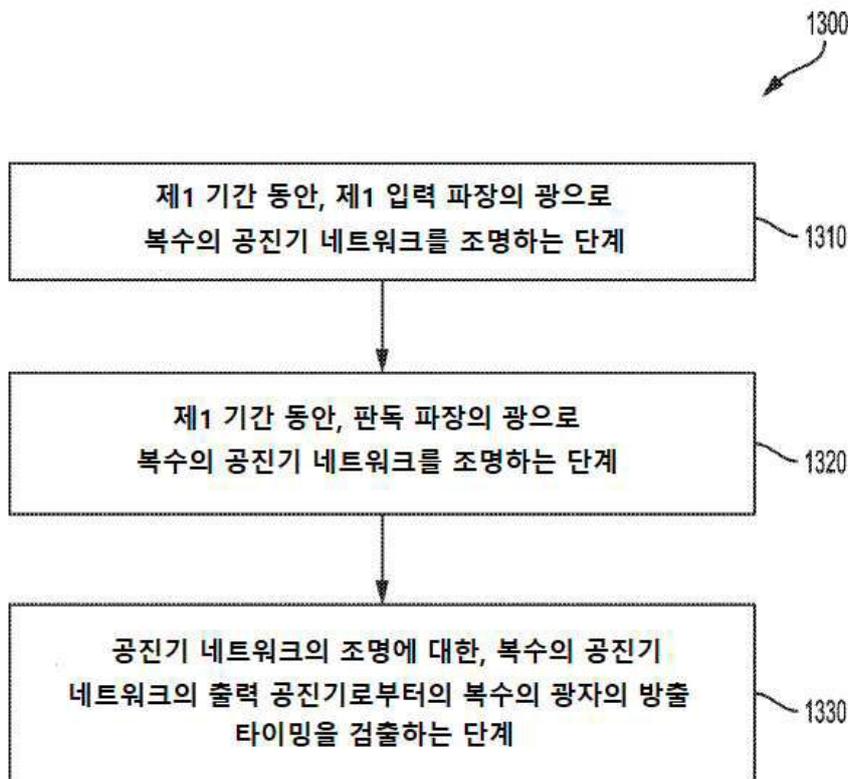
도면11



도면12



도면13



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 14

【변경전】

제10항에 있어서,

상기 백본에 연결된 축진 공진기를 추가로 포함하고,

상기 백본은, 어두운 상태에 있는 상기 축진 공진기가 상기 하나 이상의 중개 공진기를 통한 상기 입력 공진기로부터 상기 출력 공진기로의 에너지 전송을 촉진하도록 상기 입력 공진기, 상기 출력 공진기, 상기 하나 이상의 중개 공진기, 및 상기 축진기 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 라벨.

【변경후】

제10항에 있어서,

상기 백본에 연결된 축진 공진기를 추가로 포함하고,

상기 백본은, 어두운 상태에 있는 상기 축진 공진기가 상기 하나 이상의 중개 공진기를 통한 상기 입력 공진기로부터 상기 출력 공진기로의 에너지 전송을 촉진하도록 상기 입력 공진기, 상기 출력 공진기, 상기 하나 이상의 중개 공진기, 및 상기 축진 공진기의 상대적 위치를 유지하는, 라벨.

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 23

【변경전】

제18항에 있어서,

상기 입력 공진기는 제1 입력 공진기이고, 상기 라벨은 제2 입력 공진기를 추가로 포함하고, 상기 하나 이상의 중개 공진기 중 적어도 하나는, 상기 하나 이상의 중개 공진기 중 상기 적어도 하나가 상기 제2 입력 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있도록 상기 제2 공진기에 근접하여 배치되는, 라벨.

【변경후】

제18항에 있어서,

상기 입력 공진기는 제1 입력 공진기이고, 상기 라벨은 제2 입력 공진기를 추가로 포함하고, 상기 하나 이상의 중개 공진기 중 적어도 하나는, 상기 하나 이상의 중개 공진기 중 상기 적어도 하나가 상기 제2 입력 공진기로부터 에너지를 수신할 수 있도록 상기 제2 입력 공진기에 근접하여 배치되는, 라벨.