



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0006337
(43) 공개일자 2021년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 7/00 (2006.01) B01L 3/00 (2006.01)
C12Q 1/686 (2018.01)
(52) CPC특허분류
B01L 7/52 (2013.01)
B01L 3/502715 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7029260
(22) 출원일자(국제) 2019년03월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년10월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/022331
(87) 국제공개번호 WO 2019/178396
국제공개일자 2019년09월19일
(30) 우선권주장
62/643,494 2018년03월15일 미국(US)
62/652,861 2018년04월04일 미국(US)

(71) 출원인
크립토스 바이오테크놀로지스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94545 헤이워드 스위트 6호 인베스트먼트 블러바드 3423
(72) 발명자
손준호
미국 캘리포니아 94706 올버니 아파트먼트 210 케인즈 애버뉴 820
한세운
미국 캘리포니아 94706 올버니 아파트먼트 204 케인즈 애버뉴 820
이진용
미국 캘리포니아 94608 애머리빌 아파트먼트 724 크리스티 애버뉴 6363
(74) 대리인
오병석, 함수옥

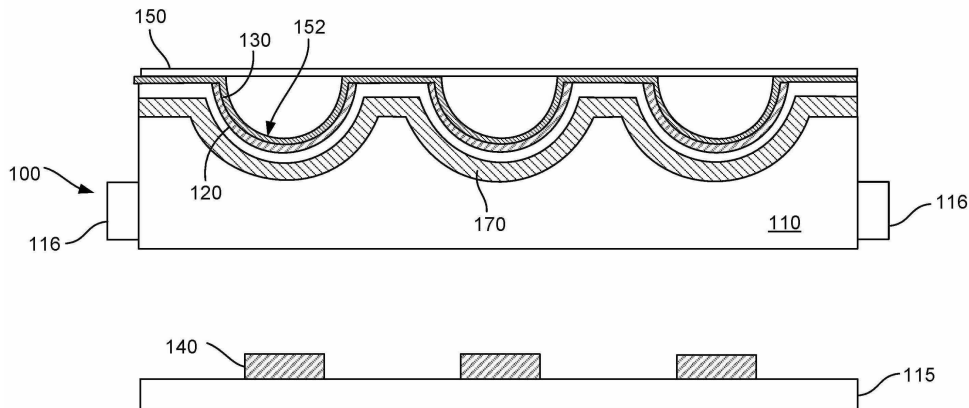
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 열 보조 생화학 반응을 수행하기 위한 방법 및 시스템

(57) 요약

중합효소 연쇄 반응의 신속한 열 순환을 통한 핵산의 변형을 위해 광 흡수 소스의 광 기반 가열을 위한 시스템 및 방법이 설명되어 있다.

대표도



(52) CPC특허분류

C12Q 1/686 (2018.05)

B01L 2200/0663 (2013.01)

B01L 2200/0689 (2013.01)

B01L 2200/10 (2013.01)

B01L 2300/044 (2013.01)

B01L 2300/0663 (2013.01)

B01L 2300/0681 (2013.01)

B01L 2300/0829 (2013.01)

B01L 2300/168 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

시스템에 있어서,

하나 이상의 침입부를 포함하는 투명 블록;

상기 투명 블록의 하나 이상의 침입부 내에 배치된 광 흡수 재료;

상기 투명 블록의 침입부 상에 제거 가능하게 위치된 반응 용기;

상기 반응 용기 상에 배치된 밀봉 필름; 및

광원

을 포함하며;

상기 광원은 상기 투명 블록의 침입부로 지향되도록 구성되고, 그에 따라 상기 광원으로부터의 광은 상기 광 흡수 재료 내에 열을 생성하고 상기 반응 용기를 가열하는,

시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 투명 블록은 유체 순환 채널을 포함하는,

시스템.

청구항 3

제2항에 있어서,

공기, 물 또는 액체 중 적어도 하나는 상기 유체 순환 채널을 통해 유동하는,

시스템.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 밀봉 필름은 광 흡수 층을 더 포함하는,

시스템.

청구항 5

제1항에 있어서,

여기 LED로부터의 광의 내부 반사를 위해 상기 투명 블록 외부에 배치된 고굴절률 재료를 더 포함하는,

시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,

형광 염료의 방출을 위한 제1 필터 및 상기 광원으로부터의 광의 제거를 위한 제2 필터를 더 포함하는,

시스템.

청구항 7

제1항에 있어서,
상기 밀봉 필름은 밀봉 플레이트를 포함하며, 상기 밀봉 플레이트의 표면 상에는 광 흡수 재료가 있는,
시스템.

청구항 8

제1항에 있어서,
상기 광원은 펄스 광원인,
시스템.

청구항 9

제8항에 있어서,
상기 펄스 광원의 오프 사이클 동안 핵산 변형을 나타내는 신호를 검출하도록 작동 가능한 검출기를 더 포함하
는,
시스템.

청구항 10

시스템에 있어서,
하나 이상의 웰을 포함하는 중합체 반응 용기;
상기 중합체 반응 용기의 하나 이상의 웰 내에 배치된 광 흡수 재료;
상기 중합체 반응 용기를 유지하기 위한 침입부를 갖는 투명 블록;
상기 투명 블록의 침입부로 지향되도록 구성된 광원 - 그에 따라 상기 광원으로부터의 광은 상기 광 흡수 재료
내에 열을 생성하고 상기 반응 용기를 가열함 -; 및
상기 중합체 반응 용기 상에 배치된 밀봉 필름
을 포함하는,
시스템.

청구항 11

제10항에 있어서,
상기 침입부 주위에 추가 채널이 배치되는,
시스템.

청구항 12

제10항에 있어서,
상기 웰에 있는 하나 이상의 침입부는 필러 어레이, 1D 또는 2D 격자, 광자 결정 또는 반구체의 형태인 2D 또는
3D 미세구조체 또는 나노구조체를 포함하는,
시스템.

청구항 13

제10항에 있어서,
상기 투명 블록은 유체 순환 채널을 포함하는,

시스템.

청구항 14

제13항에 있어서,

공기, 물 또는 액체 중 적어도 하나는 상기 순환 채널을 통해 유동하는,

시스템.

청구항 15

제10항에 있어서,

상기 광원의 방출 파장은 핵산의 실시간 검출에 사용되는 형광 염료의 여기 파장과 중첩되지 않는,

시스템.

청구항 16

제10항에 있어서,

상기 밀봉 필름은 광 흡수 층을 더 포함하는,

시스템.

청구항 17

제10항에 있어서,

상기 투명 블록 외부에 배치된 고굴절률 재료를 더 포함하며, 상기 고굴절률 재료는 여기 LED로부터의 광을 반사하도록 작동 가능한,

시스템.

청구항 18

제10항에 있어서,

형광 염료의 방출을 위한 제1 필터 및 상기 광원으로부터의 광의 제거를 위한 제2 필터를 더 포함하는,

시스템.

청구항 19

제10항에 있어서,

상기 밀봉 필름은 밀봉 플레이트를 포함하고, 상기 밀봉 플레이트의 표면 상에는 광 흡수 재료가 있는,

시스템.

청구항 20

제10항에 있어서,

상기 광원은 필스 광원을 포함하는,

시스템.

청구항 21

시스템에 있어서,

하나 이상의 반응 웰을 포함하는 중합체 유체 디바이스;

반응 웰을 한정하기 위해 제1 지지체 상에 배치된 제1 광 흡수 재료;

상기 반응 웰에 결합된 제1 및 제2 포트 - 상기 제1 및 제2 포트는 상기 반응 웰 내로의 유체 샘플의 입력을 허용하도록 구성됨 -;

상기 반응 웰 상에 사전 로딩된 동결 건조된 시약; 및

상기 제1 광 흡수 재료를 조명하도록 구성된 광원

을 포함하며;

상기 제1 광 흡수 재료 상에 조명된 광의 제1 부분은 상기 제1 광 흡수 재료 내로 흡수되고;

상기 제1 광 흡수 재료 내로 흡수된 광의 제1 부분은 상기 제1 광 흡수 재료의 온도를 상승시켜서 상기 반응 웰 내의 유체 샘플을 가열하도록 구성되는,

시스템.

청구항 22

제21항에 있어서,

제2 광 흡수 재료가 상기 제1 지지체와 반대측의 제2 지지체 상에 배치되고;

상기 제1 광 흡수 재료 상에 조명된 광의 제2 부분은 상기 제1 광 흡수 재료를 통해 투과되고 상기 제2 광 흡수 재료를 조명하고;

상기 제2 광 흡수 재료 상에 조명된 투과 광의 적어도 일부는 상기 제2 광 흡수 재료 내로 흡수되고;

상기 제2 광 흡수 재료 내로 흡수된 광은 상기 제2 광 흡수 재료의 온도를 상승시켜서 상기 반응 웰 내의 유체 샘플을 추가로 가열하도록 구성되는,

시스템.

청구항 23

제21항에 있어서,

형광 염료의 방출을 위한 제1 필터 및 상기 광원으로부터의 광의 제거를 위한 제2 필터를 더 포함하는,

시스템.

청구항 24

제21항에 있어서,

상기 동결 건조된 시약은 파라핀 왁스 또는 하이드로겔을 포함하는 안정화 시약을 더 포함하는,

시스템.

청구항 25

제21항에 있어서,

상기 웰 사이에 유체 밸브를 더 포함하는,

시스템.

청구항 26

제21항에 있어서,

상기 중합체 유체 디바이스는 유체 순환 채널을 포함하는,

시스템.

청구항 27

제21항에 있어서,

공기, 물 또는 액체 중 적어도 하나는 상기 유체 순환 채널을 통해 유동하는, 시스템.

청구항 28

제21항에 있어서,
상기 광원은 펄스 광원을 포함하는,
시스템.

청구항 29

제28항에 있어서,
상기 펄스 광원의 오프 사이클 동안 핵산 변형을 나타내는 신호를 검출하도록 작동 가능한 검출기를 더 포함하는,
시스템.

청구항 30

제21항에 있어서,
상기 제1 광 흡수 재료는 하나 또는 다수의 개방 영역을 포함하는,
시스템.

청구항 31

시스템에 있어서,
다수의 격실 및 카트리지를 포함하는 샘플 준비 모듈; 및
광자 PCR 웰을 포함하는 미세유체 PCR 디바이스
를 포함하는,
시스템.

청구항 32

제31항에 있어서,
상기 샘플 준비 모듈은 격실에 하나 이상의 필터를 포함하는,
시스템.

청구항 33

제32항에 있어서,
상기 하나 이상의 필터는 제1 필터 및 제2 필터를 포함하며, 상기 제1 필터 및 상기 제2 필터는 상이한 기공 크기를 갖는,
시스템.

청구항 34

제33항에 있어서,
상기 제1 필터는 샘플로부터 큰 잔해, 결정 및/또는 큰 세포를 제거하도록 구성되고;
상기 제2 필터는 세포의 크기에 기초하여 관심 세포를 포획하도록 구성되는,
시스템.

청구항 35

제33항에 있어서,
상기 제2 필터는 광 흡수 재료 층을 포함하는,
시스템.

청구항 36

제35항에 있어서,
상기 광 흡수 재료 층은 상기 제2 필터 아래의 격실에 배치되는,
시스템.

청구항 37

제31항에 있어서,
상기 격실은 전압을 인가함으로써 상기 격실 내에 배치된 용액의 pH를 변경하기 위해 상기 격실 주위에 배치된 전극을 포함하는,
시스템.

청구항 38

제31항에 있어서,
유체의 역류를 방지하기 위해 흡수성의 다공성 종이, 직물 또는 스펀지 중 적어도 하나를 포함하는 폐기물 격실을 더 포함하는,
시스템.

청구항 39

제31항에 있어서,
상기 미세유체 PCR 디바이스는 하나 이상의 표적 핵산을 검출하기 위한 프라이머 및 프로브 세트를 포함하는,
시스템.

청구항 40

제31항에 있어서,
상기 시스템은 하나 이상의 개방 영역을 포함하는 광 흡수 재료를 포함하는,
시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 2018년 3월 15일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/643,494호와, 2018년 4월 4일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/652,861호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 문헌 모두의 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 원용된다.

[0003]

본 개시는 핵산 변형 및 검출을 위한 방법 및 시스템에 관한 것이다. 상기 시스템 및 방법은 다중 표적 핵산 샘플 및 서열을 검출하는 데 사용될 수 있다. 상기 방법 및 시스템은, 다른 용도 중에서, 감염성 질환, 유전적 이상(genetic abnormalities)의 검출을 위한 현장 진료 테스트 디바이스로서 사용될 수 있다.

배경 기술

[0004] 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction; PCR)은 임상 검사, 환경 과학, 법의학 및 농업 과학의 분야에서 중요한 기술이다. 핵산의 신속하고 정확한 진단에 대한 필요성이 존재한다. 고속/초고속 PCR은, 다른 응용 중에서, 시간에 민감한 질병 진단, 유전 질환, 실험실 실험과 같은 응용에 바람직하다. 따라서, 초고속 PCR 시스템은 강인하고 간단하고 사용하기 용이하며 저전력 소비를 특징으로 하는 현장 진료 테스트 및 실험실 테스트에 바람직할 것이다.

발명의 내용

[0005] 일부 양태에서, 시스템이 제공된다. 시스템은 핵산 변형에 이용될 수 있다. 시스템은 하나 이상의 침입부를 포함할 수 있는 투명 블록을 포함할 수 있다. 시스템은 투명 블록의 하나 이상의 침입부 내에 배치된 광 흡수 재료를 포함할 수 있다. 추가적으로, 시스템은 투명 블록의 침입부 상에 제거 가능하게 위치된 반응 용기를 포함할 수 있다. 시스템은 광원을 포함할 수 있다. 광원은 투명 블록의 침입부로 지향되도록 구성될 수 있으며, 그에 따라 광원으로부터의 광은 광 흡수 재료 내에 열을 생성하고 반응 용기를 후속 가열할 수 있다.

[0006] 일부 양태에서, 시스템이 제공된다. 시스템은 핵산 변형에 사용될 수 있으며, 하나 이상의 웰을 포함하는 중합체 반응 용기를 포함할 수 있다. 시스템은 반응 용기의 하나 이상의 웰 내에 배치된 광 흡수 재료를 포함할 수 있다. 시스템은 반응 용기를 유지하기 위한 침입부를 갖는 투명 블록을 포함할 수 있다. 시스템은 또한 광원을 포함할 수 있다. 광원은 투명 블록의 웰로 지향되도록 구성될 수 있으며, 그에 따라 광원으로부터의 광은 광 흡수 재료 내에 열을 생성하고 반응 용기를 가열할 수 있다. 시스템은 또한 반응 용기 상에 배치된 밀봉 필름을 포함할 수 있다.

[0007] 일부 양태에서, 시스템이 제공된다. 시스템은 핵산 변형에 사용될 수 있으며, 하나 이상의 반응 웰을 포함하는 중합체 유체 디바이스를 포함할 수 있다. 시스템은 반응 웰을 한정하기 위해 제1 지지체 상에 배치된 제1 광 흡수 재료, 및 제1 지지체와 반대측의 제2 지지체 상에 배치된 제2 광 흡수 재료를 포함할 수 있다. 제1 및 제2 포트가 반응 웰에 결합될 수 있으며; 제1 및 제2 포트는 반응 웰 내로의 유체 샘플의 입력을 허용하도록 구성될 수 있다. 동결 건조된 시약은 반응 웰 상에 사전 로딩될 수 있다. 시스템은 제1 광 흡수 재료를 조명하도록 구성된 광원을 더 포함할 수 있으며; 제1 광 흡수 재료 상에 조명된 광의 제1 부분은 제1 광 흡수 재료 내로 흡수될 수 있고, 제1 광 흡수 재료 상에 조명된 광의 제2 부분은 제1 광 흡수 재료를 통해 투과될 수 있다. 제1 광 흡수 재료를 통해 투과된 광은 제2 광 흡수 재료를 조명할 수 있으며; 제2 광 흡수 재료 상에 조명된 투과 광의 적어도 일부는 제2 광 흡수 재료 내로 흡수될 수 있다. 제1 광 흡수 재료 및 제2 광 흡수 재료 내로 흡수된 광은 제1 광 흡수 재료 및 제2 광 흡수 재료의 온도를 균일하게 상승시키도록 구성될 수 있으며, 이는 반응 웰 내의 유체 샘플의 가열로 이어질 수 있다.

[0008] 일부 실시예에서, 시스템은 반응 용기 상에 배치된 밀봉 필름을 더 포함할 수 있다.

[0009] 일부 실시예에서, 투명 블록 재료는 투명 중합체, 폴리디메틸실록산(PDMS), 유리, 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA), 고리형 올레핀 공중합체(COC) 및/또는 석영을 포함할 수 있다.

[0010] 일부 실시예에서, 투명 블록의 침입부의 형상은 원추형, 반구형, 피라미드형, 직사각형, 원통형, 절두형 또는 돛형일 수 있다. 일부 실시예에서, 추가 채널이 하나 이상의 침입부 주위에 배치된다.

[0011] 일부 실시예에서, 투명 블록은 유체 순환 채널을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 공기/물/액체가 순환 채널을 통해 유동한다.

[0012] 일부 실시예에서, 광 흡수 재료는 금속 박막, 비금속 박막, 흑연, 그래핀, 탄소 나노튜브 및/또는 페인트를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 금속 박막은 단일 또는 다층 금속 구조체를 포함할 수 있고; 하나 이상의 금속을 포함하는 금속 구조체는 금(Au), 은(Ag), 니켈(Ni), 티타늄(Ti), 크롬(Cr), 게르마늄(Ge), 팔라듐(Pd), 루테튬(Ru), 텅스텐(W), 이리듐(Ir) 또는 백금(Pt)으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0013] 일부 실시예에서, 반응 용기는 웰을 포함할 수 있다. 반응 용기의 웰의 형상은 투명 블록의 침입부의 형상과 동일할 수 있다.

[0014] 일부 실시예에서, 반응 용기의 두께는 1 mm 미만일 수 있다.

[0015] 일부 실시예에서, 광원은 발광 다이오드(LED), 레이저 다이오드(LD), 텅스텐 램프, 형광 램프, 할로겐 램프, 수

은 램프, 크세논 램프, 메탈할라이드 램프 또는 이들의 조합일 수 있다.

- [0016] 일부 실시예에서, 반응 용기는 PCR 튜브, PCR 플레이트 또는 PCR 스트립일 수 있다.
- [0017] 일부 실시예에서, 시스템은 하나 이상의 광원을 더 포함할 수 있다. 광원의 수는 투명 블록의 침입부의 수와 동일할 수 있다.
- [0018] 일부 실시예에서, 광원의 방출 파장은 핵산의 실시간 검출에 사용되는 형광 염료의 여기 파장과 중첩되지 않을 수 있다.
- [0019] 일부 실시예에서, 밀봉 필름은 광 흡수 층을 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 밀봉 필름은 착색될 수 있다.
- [0020] 일부 실시예에서, 시스템은 온도를 모니터링하도록 구성된 하나 이상의 온도 센서를 더 포함할 수 있다.
- [0021] 일부 실시예에서, 시스템은 형광 염료를 여기시키도록 구성된 하나 이상의 여기 LED를 더 포함할 수 있다.
- [0022] 일부 실시예에서, 시스템은 여기 LED를 위한 하나 이상의 광학 필터를 더 포함할 수 있다.
- [0023] 일부 실시예에서, 시스템은 2 개 이상의 여기 LED를 더 포함할 수 있다. 여기 LED 각각은 2 개 이상의 형광 염료를 여기시키기 위해 상이한 파장을 가질 수 있다.
- [0024] 일부 실시예에서, 고굴절률 재료가 여기 LED로부터의 광의 내부 반사를 위해 투명 열 블록 외부에 배치될 수 있다.
- [0025] 일부 실시예에서, 시스템은 CMOS 센서, CCD 센서, 포토다이오드 또는 분광 광도계를 더 포함할 수 있다.
- [0026] 일부 실시예에서, 시스템은 형광 염료의 방출을 위한 제1 필터 및 광원으로부터의 광의 제거를 위한 제2 필터를 더 포함할 수 있다.
- [0027] 일부 실시예에서, 제2 필터는 광원의 방출 파장에 걸쳐 높은 반사율을 갖는 분산 브래그 반사기(DBR)일 수 있다.
- [0028] 일부 실시예에서, 시스템은 형광 염료로부터의 방출 광을 포커싱하기 위한 내장형 렌즈를 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 시스템은 광원과 투명 블록 사이에 배치된 렌즈를 더 포함할 수 있다. 렌즈는 광원으로부터의 방출 광을 포커싱하도록 구성될 수 있다. 대안적으로, 렌즈는 형광 염료로부터의 방출 광을 포커싱하도록 구성될 수 있다.
- [0029] 일부 실시예에서, 포토다이오드는 IR 감도 억제 유형일 수 있다.
- [0030] 일부 실시예에서, 동결 건조된 PCR 시약은 반응 용기에 사전 로딩될 수 있다.
- [0031] 일부 실시예에서, 밀봉 필름은 밀봉 플레이트를 포함할 수 있으며, 플레이트의 표면 상에는 광 흡수 재료가 있거나 없다.
- [0032] 일부 실시예에서, 시스템은 프로세서를 더 포함할 수 있으며, 프로세서는 광원에 결합될 수 있고, 광원으로 반응 용기를 가열하기 위한 명령으로 구성될 수 있다.
- [0033] 일부 실시예에서 시스템은 프로세서를 더 포함할 수 있다. 프로세서는 순환 채널에 결합될 수 있다. 프로세서는 반응 용기를 냉각하기 위한 명령으로 구성될 수 있다.
- [0034] 일부 실시예에서, 광원은 광 흡수 재료의 광열 가열을 위해 필상될 수 있다.
- [0035] 일부 실시예에서, 펄스 작동의 듀티 사이클(duty cycle)은 1% 내지 100%일 수 있다.
- [0036] 일부 실시예에서, 광원 및 여기원(excitation source)은 교대로 필상될 수 있다.
- [0037] 일부 실시예에서, 핵산 변형의 검출을 위한 신호는 광원의 펄스 작동의 오프 사이클 동안 검출될 수 있다.
- [0038] 일부 실시예에서, 광 흡수 재료는 열 순환 챔버 내에서의 PCR 반응 억제를 방지하기 위한 패시베이션 층을 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 패시베이션 층은 산화물 막막 또는 얇은 중합체 층을 포함할 수 있다.
- [0039] 일부 실시예에서, 웰에 있는 하나 이상의 침입부는 필터 어레이, 1D 또는 2D 격자, 광자 결정 또는 반구체의 형태인 2D 또는 3D 미세구조체 또는 나노구조체를 포함할 수 있다.

- [0040] 일부 실시예에서, 시약은 동결 건조될 수 있다. 동결 건조된 시약은 PCR용 프라이머 세트를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 동결 건조된 시약은 PCR 시약 및 프라이머 세트를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 동결 건조된 시약은 안정화 시약을 더 포함할 수 있다.
- [0041] 일부 실시예에서, 안정화 시약은 파라핀 왁스 또는 하이드로겔을 포함할 수 있다.
- [0042] 일부 실시예에서, 시스템은 웰들 사이에 유체 밸브를 더 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 유체 밸브는 외부 컨트롤러에 의해 작동될 수 있다. 시스템은 광원과 중합체 유체 디바이스 사이에 배치된 렌즈를 더 포함할 수 있다.
- [0043] 일부 실시예에서, 중합체 유체 디바이스는 유체 순환 채널을 포함한다. 예로서, 공기, 물 및/또는 액체가 순환 채널을 통해 유동할 수 있다.
- [0044] 일부 실시예에서, 시스템은 샘플 준비 모듈을 포함할 수 있다. 샘플 준비 모듈은 다수의 격실 및 카트리지와, 미세유체 PCR 디바이스를 포함할 수 있다. 미세유체 PCR 디바이스는 광자 PCR 웰을 포함할 수 있다.
- [0045] 일부 실시예에서, 샘플 준비 모듈은 세포의 광열 용해를 위한 용해 시스템을 더 포함할 수 있다.
- [0046] 일부 실시예에서, 샘플 준비 모듈은 챔버에 하나 이상의 필터를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 샘플 준비 모듈은 제1 필터 및 제2 필터를 포함할 수 있으며, 제1 및 제2 필터는 상이한 기공 크기를 갖는다. 일부 실시예에서, 제1 필터는 샘플로부터 큰 잔해, 결정 및/또는 큰 세포를 제거하는 데 사용될 수 있다.
- [0047] 일부 실시예에서, 제2 필터는 세포의 크기에 기초하여 관심 세포를 포획할 수 있다. 일부 실시예에서, 핵산은 제2 필터 상에 포획된 세포로부터 추출될 수 있다. 일부 실시예에서, 제2 필터는 광 흡수 재료 층을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 제2 필터 아래의 챔버는 광 흡수 재료 층을 포함할 수 있다.
- [0048] 일부 실시예에서, 샘플 준비 모듈은 격실을 포함할 수 있으며, 격실은 전압을 인가함으로써 용액의 pH를 변경시키기 위해 격실 주위에 배치된 전극을 더 포함한다.
- [0049] 일부 실시예에서, 샘플 준비 모듈은 폐기물 챔버를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 폐기물 챔버는 유체의 역류를 방지하기 위해 흡수성의 다공성 종이, 직물 또는 스폰지를 포함할 수 있다.
- [0050] 일부 실시예에서, 샘플 준비 모듈은 웰을 갖는 카트리지를 포함하는 미세유체 디바이스를 더 포함할 수 있다.
- [0051] 일부 실시예에서, 카트리지의 웰에는 표적 핵산의 검출을 위한 프라이머 및 프로브 세트가 사전 로딩될 수 있다.
- [0052] 일부 실시예에서, 카트리지의 웰은 하나의 표적 핵산을 검출하기 위한 프라이머 및 프로브 세트를 포함할 수 있다.
- [0053] 일부 실시예에서, 카트리지의 웰은 다수의 표적 핵산을 검출하기 위한 프라이머 및 프로브 세트를 포함할 수 있다.
- [0054] 일부 실시예에서, 시스템은 광 흡수 재료를 포함할 수 있으며, 광 흡수 재료는 하나 이상의 개방 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 개방 영역은 광 흡수 재료의 1% 내지 90%를 형성할 수 있다.
- [0055] 본 개시의 추가 양태 및 이점은 본 개시의 예시적인 실시예만이 도시 및 설명되는 하기의 상세한 설명으로부터 당업자에게 쉽게 명백해질 것이다. 알 수 있는 바와 같이, 본 개시는 다른 및 상이한 실시예를 가능하게 하고, 그것의 몇몇 세부사항은 모두가 본 개시로부터 벗어남이 없이, 다양한 명백한 관점에서의 변형을 가능하게 한다. 따라서, 도면 및 설명은 제한적인 것이 아니라 사실상 예시적인 것으로 간주되어야 한다.
- [0056] 참조에 의한 인용
- [0057] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공보, 특허 또는 특허 출원이 참조로 인용되는 것으로 구체적이고 개별적으로 나타난 것과 동일한 정도로 본원에 참조로 인용된다. 참조로 인용된 공보 및 특허 또는 특허 출원이 본 명세서에 포함된 개시내용과 모순되는 한, 본 명세서는 임의의 그러한 모순되는 자료에 대해 대체 및/또는 우선하도록 의도된다.

도면의 간단한 설명

- [0058] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에 자세하게 기재되어 있다. 본 발명의 특징 및 이점의 보다 나은 이

해는 본 발명의 원리가 활용되는 예시적인 실시예를 기재하는 하기의 상세한 설명과, 첨부 도면(또한 본원에서는 "도시" 및 "도")을 참조하여 얻어질 것이다:

도 1은 일부 실시예에 따른 예시적인 시스템을 도시하는 개략도이다.

도 2a는 일부 실시예에 따른, 핵산의 변형에 사용될 수 있는 시스템의 개략도이다.

도 2b는 일부 실시예에 따른 시스템 내의 웰 또는 침입부의 형상의 도시이다.

도 2c 및 도 2d는 일부 실시예에 따른 시스템과 함께 사용될 밀봉 필름의 개략도이다.

도 2e는 일부 실시예에 따른, 반응 용기 위의 내장형 렌즈의 배치의 개략도이다.

도 3은 일부 실시예에 따른, 입구 채널 및 출구를 갖는 시스템의 도시이다.

도 4는 일부 실시예에 따른, 유체 채널을 갖는 시스템의 개략도이다.

도 5는 일부 실시예에 따른, 광 신호 측정 장치의 상세도를 갖는 시스템의 개략도이다.

도 6은 일부 실시예에 따른 시스템의 개략도의 분해도이다.

도 7은 일부 실시예에 따른 반응 용기 시스템의 개략도 및 치수이다.

도 8은 일부 실시예에 따른 시스템을 로딩하기 위한 메커니즘의 개략도이다.

도 9a 내지 도 9c는 일부 실시예에 따른, 상이한 형태의 광 흡수 재료의 개략도이다.

도 10은 일부 실시예에 따른 광원의 연속 및 펄스 작동의 개략도이다.

도 11a는 일부 실시예에 따른, 신호 측정과 관련한 광원 및 여기원의 펄스 작동의 개략도이다.

도 11b는 일부 실시예에 따른, 신호 측정과 관련한 광원의 펄스 작동 및 여기원의 연속 작동의 개략도이다.

도 12는 일부 실시예에 따른, PCR 반응 웰을 갖는 샘플 준비 모듈의 분해도이다.

도 13a 내지 도 13e는 일부 실시예에 따른 사용 시의 샘플 준비 모듈의 개략도이다.

도 14는 일부 실시예에 따른, PCR 반응 웰을 갖는 샘플 준비 모듈의 개략도이다.

도 15는 디지털 처리 디바이스; 본 경우에는, 하나 이상의 CPU, 메모리, 통신 인터페이스 및 디스플레이를 갖는 디바이스의 비제한적인 예를 도시한다.

도 16은 일부 실시예에 따른, 핵산을 변형하고 표적 핵산을 결정하기 위한 방법의 흐름도를 도시한다.

도 17은 표적 세포의 검출을 위한 방법 및 시스템을 사용하는 일 예를 나타내는 개략도를 도시한다.

도 18a 내지 도 18c는 다양한 유전자 서열의 검출을 위한 대표적인 종점 데이터를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 하기의 설명에서는, 본 발명의 다양한 양태가 설명될 것이다. 설명 목적으로, 본 발명의 철저한 이해를 제공하기 위해 특정의 세부사항이 기재된다. 본 발명의 본질적인 성질에 영향을 미치지 않으면서 세부사항이 상이한 본 발명의 다른 실시예가 존재한다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 따라서, 본 발명은 도면에 도시되고 본 명세서에 설명된 것에 의해 제한되지 않고, 첨부된 청구범위에 나타난 것으로만 제한되며, 청구범위의 가장 넓은 해석에 의해서만 적절한 범위가 결정된다.

[0060] 본 개시의 특징 및 이점의 보다 나은 이해는 본 개시의 실시예의 원리가 활용되는 예시적인 실시예를 기재하는 하기의 상세한 설명과, 첨부 도면을 참조하여 얻어질 것이다

[0061] 본 발명의 다양한 실시예가 본원에 도시 및 설명되어 있지만, 그러한 실시예는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 본 발명으로부터 벗어남이 없이, 당업자에게 다양한 변형, 변경 및 대체가 일어날 수 있다. 본원에 설명된 본 발명의 실시예에 대한 다양한 대안이 이용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0062] 달리 규정되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "일"("a", "an" 및 "the")은 문맥상 달리 명확하게 지시되지 않는 한, 복수의 언급 대상을 포함한다. 본원에서

"또는"에 대한 모든 언급은 달리 기술되지 않는 한, "및/또는"을 포함하는 것으로 의도된다.

- [0063] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "샘플(sample)"은 일반적으로 피험자의 생물학적 샘플을 지칭할 수 있다. 샘플은 생검 샘플, 코어 생검 샘플, 바늘 흡인 샘플 또는 미세 바늘 흡인 샘플과 같은 조직 샘플일 수 있다. 샘플은 혈액 샘플, 소변 샘플 또는 타액 샘플과 같은 유체 샘플일 수 있다. 샘플은 피부 샘플, 입안 점막 면봉 채취 샘플(cheek swab)일 수 있다. 샘플은 혈장 또는 혈청 샘플일 수 있다.
- [0064] 핵산은 하나 이상의 샘플로부터 분리될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "핵산(nucleic acid)"은 일반적으로 데옥시리보뉴클레오타이드(dNTP) 또는 리보뉴클레오타이드(rNTP) 또는 이의 유사체와 같은 임의의 길이의 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 지칭한다. 핵산의 비제한적 예는 DNA, RNA, 유전자 또는 유전자 단편의 코딩 또는 비코딩 영역, 연관 분석으로부터 규정된 유전자좌들(유전자좌(locus)), 엑손(exon), 인트론(intron), 메신저 RNA(mRNA), 트랜스퍼 RNA, 리보솜 RNA, 짧은 간섭 RNA(siRNA), 짧은 헤어핀 RNA(shRNA), 마이크로 RNA(miRNA), 리보자임(ribozyme), cDNA, 재조합 핵산, 분지형 핵산, 플라스미드(plasmid), 벡터(vector), 임의의 서열의 분리된 DNA, 임의의 서열의 분리된 RNA, 핵산 프로브(nucleic acid probe) 및 프라이머(primer)를 포함한다. 핵산은 메틸화 뉴클레오타이드 및 뉴클레오타이드 유사체와 같은 하나 이상의 변형된 뉴클레오타이드를 포함할 수 있다.
- [0065] 용어 "핵산 변형(nucleic acid modification)"은 일반적으로 하나 이상의 핵산에 대해 이루어진 변형을 지칭할 수 있다. 변형은 증폭, 변성, 연장, 프라이머 신장 반응, 뉴클레오타이드 유사체 첨가 등을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시약(reagent)"은 일반적으로 핵산 변형(예를 들어, DNA 증폭, RNA 증폭)을 완료하는 데 필요한 반응 혼합물을 포함하는 조성물을 지칭하며, 그러한 시약의 비제한적인 예는 표적 RNA 또는 표적 DNA에 대한 특이성을 갖는 프라이머 세트, RNA의 역전사로부터 생성된 DNA, DNA 중합효소, (예를 들어, RNA의 역전사를 위한) 역전사 효소, 적합한 완충제(buffer)(양성이온성 완충제(zwitterionic buffer)를 포함함), 보조 인자(co-factor)(예를 들어, 2가 및 1가 양이온), dNTP 및 다른 효소(예를 들어, 우라실-DNA 글리코실라제(UNG)) 등을 포함한다. 시약은 또한 증폭된 생성물에 혼입하기 위한 리포터 작용제(reporter agent) 또는 형광 염료를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 시약은 또한 하나 이상의 리포터 작용제를 포함할 수 있다. 시약은 동결 건조되거나, 안정화되거나, 용액 상태일 수 있다. 시약의 안정화는 하이드로겔(hydrogel) 또는 파라핀 왁스(paraffin wax)를 사용하여 수행될 수 있다. 당업자에게 알려진, 그러한 시약을 안정화시키고 동결 건조시키는 다른 방법이 사용될 수 있다.
- [0067] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "중합효소(ploymerase)"는 일반적으로 중합 반응을 촉매할 수 있는 임의의 효소를 지칭한다. 중합효소는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체의 혼입과 함께 프라이머를 신장시키는 데 사용될 수 있다. 중합효소의 예는 핵산 중합효소를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 중합효소는 자연적으로 발생하거나 합성될 수 있다. 일부 경우에, 중합효소는 비교적 높은 진행도(processivity)를 갖는다. 예시적인 중합효소는 Φ 29 중합효소 또는 이의 유도체이다. 중합효소의 예는 DNA 중합효소, RNA 중합효소, 열 안정 중합효소, 야생형 중합효소, 변형 중합효소, E. 콜리 DNA 중합효소 I, T7 DNA 중합효소, 박테리오파지(bacteriophage) T4 DNA 중합효소, Φ 29(phi29) DNA 중합효소, Taq 중합효소, Tth 중합효소, Tli 중합효소, Pfu 중합효소, Pwo 중합효소, VENT 중합효소, DEEPVENT 중합효소, EX-Taq 중합효소, LA-Taq 중합효소, Sso 중합효소, Poc 중합효소, Pab 중합효소, Mth 중합효소, ES4 중합효소, Tru 중합효소, Tac 중합효소, Tne 중합효소, Tma 중합효소, Tea 중합효소, Tih 중합효소, Tfi 중합효소, Platinum Taq 중합효소, Tbr 중합효소, Tfl 중합효소, Pfutubo 중합효소, Pyrobest 중합효소, Pwo 중합효소, KOD 중합효소, Bst 중합효소, Sac 중합효소, Klenow 단편, 3' 내지 5' 엑소뉴클레아제(exonuclease) 활성을 갖는 중합효소, 및 이의 변이체, 변형된 생성물 및 유도체를 포함한다.
- [0068] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "증폭하는(amplifying)" 및 "증폭(amplification)"은 상호 교환적으로 사용되고, 일반적으로 핵산의 하나 이상의 카피(copy) 또는 "증폭된 생성물"을 생성하는 것을 지칭한다. 핵산 증폭 방법의 비제한적인 예는 역전사, 프라이머 신장, 중합효소 연쇄 반응, 리가아제 연쇄 반응(ligase chain reaction), 헬리카제-의존 증폭(helicase-dependent amplification), 비대칭 증폭, 회전환 증폭(rolling circle amplification) 및 다중 전위 증폭(multiple displacement amplification; MDA)을 포함한다. DNA가 증폭되는 경우에, 다양한 DNA 증폭 방법이 이용될 수 있다. DNA 증폭 방법의 비제한적인 예는 중합효소 연쇄 반응(PCR), PCR의 변형예(예를 들어, 실시간 PCR, 대립 유전자 특이적 PCR, 어셈블리 PCR, 비대칭 PCR, 디지털 PCR, 에멀전 PCR, 다이얼-아웃 PCR(dial-out PCR), 헬리카제-의존 PCR, 중첩 PCR(nested PCR), 핫 스타트 PCR(hot start PCR), 역 PCR, 메틸화-특이적 PCR, 미니프라이머 PCR, 다중 PCR, 중첩 PCR, 중첩-신장 PCR, 열

비대칭 인터레이스 PCR(thermal asymmetric interlaced PCR), 터치다운 PCR(touchdown PCR)) 및 리가아제 연쇄 반응(LCR)을 포함한다. 증폭은 핵산의 성장 사슬 내에 뉴클레오티드 및/또는 뉴클레오티드 유사체를 혼입시키는 데 사용될 수 있다. PCR은 열 순환 또는 등온(즉, 등온 PCR)과 함께 이용될 수 있다. 형광 염료와 같은 리포터 작용제는 표적 핵산을 식별하는 데 사용될 수 있다.

[0069]

리포터 작용제는 공유 또는 비공유 수단에 의해, 증폭된 생성물을 포함하는 핵산과 링크 연결될 수 있다. 비공유 수단의 비제한적인 예는 이온 상호작용, 반 데르 발스 힘, 소수성 상호작용, 수소 결합 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시예에서, 리포터 작용제는 초기 반응물에 결합할 수 있고, 리포터 작용제 레벨의 변화가 증폭된 생성물을 검출하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 리포터 작용제는 핵산 증폭이 진행될 때에만 검출 가능(또는 검출 불가능)할 수 있다. 일부 실시예에서, 광학-활성 염료(예를 들어, 형광 염료)가 리포터 작용제로서 사용될 수 있다. 염료의 비제한적인 예는 SYBR 그린(green), EvaGreen, LCGreen, SYBR 블루(blue), DAPI, 프로피디움 요오드(propidium iodine), SYBR 골드(gold), 에티뮴 브롬화물(ethidium bromide), 아크리딘(acridine), 프로플라빈(proflavine), 아크리딘 오렌지(acridine orange), 아크리플라빈(acriflavine), 플루오르쿠마닌(floucoumanin), 엘립티신(ellipticine), 다우노마이신(daunomycin), 클로로퀸(chloroquine), 디스타마이신 D(distamycin D), 크로모마이신(chromomycin), 호미뮴(homidium), 미트라마이신(mithramycin), 루테늄 폴리피리딜(ruthenium polypyridyl), 안트라마이신(anthracycline), 페난트리딘(phenanthridine) 및 아크리딘, 에티뮴 브롬화물, 프로피디움 요오드화물(propidium iodide), 헥시뮴 요오드화물(hexidium iodide), 디하이드로 에티뮴(dihydroethidium), 에티뮴 호모다이어머-1 및 -2(ethidium homodimer-1 and -2), 에티뮴 모노아지드(ethidium monoazide) 및 ACMA, Hoechst 33258, Hoechst 33342, Hoechst 34580, DAPI, 아크리딘 오렌지, 7-AAD, 악티노마이신 D, LDS751, 하이드록시스티람비딘(hydroxystilbamidine), SYTOX Blue, SYTOX Green, SYTOX Orange, POPO-1, POPO-3, YOYO-1, YOYO-3, TOTO-1, TOTO-3, JOJO-1, LOLO-1, BOBO-1, BOBO-3, PO-PRO-1, PO-PRO-3, BO-PRO-1, BO-PRO-3, TO-PRO-1, TO-PRO-3, TO-PRO-5, JO-PRO-1, LO-PRO-1, YO-PRO-1, YO-PRO-3, PicoGreen, OliGreen, RiboGreen, SYBR Gold, SYBR Green I, SYBR Green II, SYBR DX, SYTO-40, -41, -42, -43, -44, -45(blue), SYTO-13, -16, -24, -21, -23, -12, -11, -20, -22, -15, -14, -25(green), SYTO-81, -80, -82, -83, -84, -85(orange), SYTO-64, -17, -59, -61, -62, -60, -63(red), 플루오레세인(fluorescein), 플루오레세인 이소티오시아네이트(fluorescein isothiocyanate; FITC), 테트라메틸 로다민 이소티오시아네이트(tetramethyl rhodamine isothiocyanate; TRITC), 로다민, 테트라메틸 로다민, R-피코에리트린(R-phycoerythrin), Cy-2, Cy-3, Cy-3.5, Cy-5, Cy5.5, Cy-7, Texas Red, Phar-Red, 알로피코시아닌(allophycocyanin; APC), Sybr Green I, Sybr Green II, Sybr Gold, CellTracker Green, 7-AAD, 에티뮴 호모다이어머 I, 에티뮴 호모다이어머 II, 에티뮴 호모다이어머 III, 에티뮴 브롬화물, 움벨리페론(umbelliferone), 에오신(eosin), 녹색 형광 단백질(green fluorescent protein), 에리트로신(erythrosin), 쿠마린(coumarin), 메틸 쿠마린(methyl coumarin), 피렌(pyrene), 말라카이트 그린(malachite green), 스틸벤(stilbene), 루시퍼 옐로우(lucifer yellow), 캐스케이드 블루(cascade blue), 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인(dichlorotriazinylamine fluorescein), 댄실 염화물(dansyl chloride), 유로퓸(europium) 및 테르븀(terbium)을 포함하는 것과 같은 형광 란탄족 착물(fluorescent lanthanide complex), 카르복시 테트라클로로 플루오레세인(carboxy tetrachloro fluorescein), 5 및/또는 6-카르복시 플루오레세인(FAM), 5-(또는 6-) 요오도아세트아미도플루오레세인(5-(or 6-) iodoacetamidofluorescein), 5-[[2(및 3)-5-(아세틸메르캅토)-숙시닐]아미도]플루오레세인(SAMSA-fluorescein), 리사민 로다민 B 술폰일 염화물(lissamine rhodamine B sulfonyl chloride), 5 및/또는 6-카르복실 로다민(ROX), 7-아미노-메틸-쿠마린(7-amino-methyl-coumarin), 7-아미노-4-메틸쿠마린-3-아세트산(AMCA), BODIPY 형광단(fluorophore), 8-메톡시피렌-1,3,6-트리스ulfon산 트리나트륨 염(8-methoxypyrene-1,3,6-trisulfonic acid trisodium salt), 3,6-디술포네이트-4-아미노-나프탈이미드(3,6-Disulfonate-4-amino-naphthalimide), 피코빌린 단백질(phycobiliproteins), AlexaFluor 350, 405, 430, 488, 532, 546, 555, 568, 594, 610, 633, 635, 647, 660, 680, 700, 750 및 790 염료, DyLight 350, 405, 488, 550, 594, 633, 650, 680, 755 및 800 염료, 또는 다른 형광단을 포함한다.

[0070]

본 개시는 핵산 변형 및 검출을 위한 방법 및 시스템에 관한 것이다. 상기 시스템 및 방법은 다중 표적 핵산 샘플 및 서열을 검출하는 데 사용될 수 있다. 상기 방법 및 시스템은, 다른 용도 중에서, 감염성 질환, 유전적 이상(genetic abnormalities)의 검출을 위한 현장 진료 테스트 디바이스로서 사용될 수 있다.

[0071]

본원에 기재된 방법에 따라 표적 핵산을 증폭시키기 위한 예시적인 시스템이 도 1에 도시되어 있다. 상기 시스템은 입력 및 출력 모듈 모두의 일부로서 역할을 할 수 있는 컴퓨터(105)(프로세서로도 지칭됨)를 포함한다. 사용자는 핵산 변형을 위해 준비된 반응 혼합물을 포함하는 샘플/반응 용기(103)를 열순환기 시스템(thermocycler system)(101) 내로 진입시킨다. 일부 경우에, 샘플/반응 용기(103)는 샘플을 준비하고 샘플을

반응 용기 내로 로딩하는 샘플 준비 모듈일 수 있다. 열순환기 시스템(101)은 광 신호 측정 장치(102)에 부착될 수 있다. 입력 및 출력 모듈(109)은 반응 혼합물 내의 표적 핵산을 증폭시키기 위한 사용자의 요구를 수신할 수 있는 프로세서(105) 및 관련 입력 디바이스(106)(예를 들어, 태블릿, 키보드, 마우스 등)를 포함한다. 프로세서(105)는 전자 디스플레이(107)를 사용하여 표적 샘플 준비의 변형을 위한 요구를 송신할 수 있다. 입력 및 출력 모듈(109)은 사용자의 요구를 샘플 모듈(100)에 전달하고, 핵산 변형이 열순환기 시스템(101)에서 시작된다. 변형이 진행됨에 따라, 샘플 모듈의 광 신호 측정 장치(102)는 증폭된 생성물을 검출한다. 증폭된 생성물에 관한 정보(예를 들어, 검출기에 의해 획득된 원시 데이터)는 광 신호 측정 장치(102)로부터 다시 프로세서(105)로 전송되며, 프로세서(105)는 또한 입력 및 출력 모듈(109)의 구성요소로서 역할을 한다. 프로세서(105)는 샘플 모듈(104)로부터 정보를 수신하고, 정보에 대한 임의의 추가 조작을 수행한 후에, 처리된 정보를 포함하는 결과를 생성한다. 이 결과는 보고서 형태일 수 있다. 결과가 생성되면, 프로세서(105)는 다양한 형태로, 컴퓨터 네트워크 인터페이스(108)를 통해 컴퓨터 네트워크(예를 들어, 인트라넷, 인터넷)를 거쳐서 최종 수신자에게 보고서를 전송한다.

[0072] 도 2a는 샘플 모듈(100)의 일 예를 도시한다. 일부 실시예에서, 시스템 또는 샘플 모듈은 투명 블록(110)을 포함할 수 있다. 투명 블록은 통상적인 PCR 블록일 수 있다. 투명 블록은 투명 중합체, 폴리디메틸실록산(PDMS), 유리, 폴리메틸메타크릴레이트(PMMA), 고리형 올레핀 공중합체(COC) 및/또는 석영을 포함할 수 있다. 투명 블록(110)은 도 4에 도시된 반응 용기(130)를 제거 가능하게 배치하기 위해 하나 이상의 침입부(intrusion) 또는 웰(well)(112)을 가질 수 있다. 투명 블록의 침입부(112)는 원추형, 반구형, 피라미드형, 직사각형, 원통형, 절두형 또는 돔형일 수 있다. 투명 블록의 침입부의 형상에 대한 일부 예가 도 2b에 도시되어 있다. 침입부는 통상적인 PCR 튜브(tube), 스트립(strip) 또는 플레이트(plate)의 형상일 수 있다. 투명 블록의 침입부의 수는 8 개, 12 개, 14 개, 24 개, 36 개, 48 개, 96 개, 100 개 또는 384 개 이상의 웰일 수 있다. 각 침입부 사이의 거리는 통상적인 PCR 튜브 또는 플레이트의 웰 사이의 거리와 동일할 수 있다.

[0073] 도 4에 도시된 바와 같은 반응 용기(130)는 통상적인 PCR 튜브, 스트립 또는 플레이트를 포함할 수 있다. 반응 용기는 원추형, 반구형, 피라미드형, 직사각형, 원통형, 절두형 또는 돔형일 수 있다. 반응 용기의 웰의 형상에 대한 일부 예가 도 2b에 도시되어 있다. 반응 용기는 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리(메틸메타크릴레이트), 고리형 올레핀 공중합체, 폴리카보네이트 및/또는 이들의 유도체를 포함하는 열가소성 중합체를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 반응 용기의 두께는 0.01 mm 내지 4 mm일 수 있다. 일부 경우에, 반응 용기의 두께는 0.01 mm 이상일 수 있다. 일부 경우에, 반응 용기의 두께는 4 mm 이하일 수 있다. 일부 경우에, 반응 용기의 두께는 4 mm 내지 3 mm, 4 mm 내지 2 mm, 4 mm 내지 1 mm, 4 mm 내지 0.5 mm, 4 mm 내지 0.1 mm, 4 mm 내지 0.05 mm, 4 mm 내지 0.01 mm, 3 mm 내지 2 mm, 3 mm 내지 1 mm, 3 mm 내지 0.5 mm, 3 mm 내지 0.1 mm, 3 mm 내지 0.05 mm, 3 mm 내지 0.01 mm, 2 mm 내지 1 mm, 2 mm 내지 0.5 mm, 2 mm 내지 0.1 mm, 2 mm 내지 0.05 mm, 2 mm 내지 0.01 mm, 1 mm 내지 0.5 mm, 1 mm 내지 0.1 mm, 1 mm 내지 0.05 mm, 1 mm 내지 0.01 mm, 0.5 mm 내지 0.1 mm, 0.5 mm 내지 0.05 mm, 0.5 mm 내지 0.01 mm, 0.1 mm 내지 0.05 mm, 0.1 mm 내지 0.01 mm, 또는 0.05 mm 내지 0.01 mm일 수 있다. 일부 경우에, 반응 용기의 두께는 4 mm, 3 mm, 2 mm, 1 mm, 0.5 mm, 0.1 mm, 0.05 mm 또는 0.01 mm 미만일 수 있다.

[0074] 일부 경우에, 투명 블록(110)은 도 3에 도시된 바와 같이 반응 용기로서 사용될 수 있다. 투명 블록(110)은 반응 웰(131, 132, 133 등)로서 사용될 수 있는 침입부를 포함할 수 있다. 그러한 경우에, 시스템은 샘플 입력 및 출력이 포트를 사용하여 수행될 수 있는 미세유체 시스템의 일부일 수 있다. 투명 블록(110)은 도 3에 도시된 바와 같이 샘플 및 시약의 로딩을 위한 하나 이상의 입구 포트(310)를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 투명 블록은 하나 이상의 출구 포트(312)를 포함할 수 있다.

[0075] 도 2a에 도시된 바와 같이, 반응 용기는 하나 이상의 광 흡수 층(120)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 반응 웰을 갖는 투명 블록(도 3에 도시된 바와 같음)은 광 흡수 층(120)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료(120)는 시약(180)과 직접 접촉할 수 있다. 일부 실시예에서, 광 흡수 재료는 시약과 직접 접촉하지 않을 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료는 효소의 억제를 방지하기 위한 패시베이션 층(passivation layer)(여기서는 도시되지 않음)을 가질 수 있다. 일부 경우에, 반응 용기의 하나 이상의 웰은 하나 이상의 필터 어레이(pillar array), 1D 또는 2D 격자 구조체, 광자 결정 또는 반구체의 형태인 2D 또는 3D 미세구조체 또는 나노구조체를 포함할 수 있다.

[0076] 광 흡수 층(120)은 반응 용기의 형상일 수 있다. 일부 경우에, 반응 용기는 광 흡수 층에 의해 덮일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 층은 웰의 표면 상에 증착될 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 층의 두께는 1 nm 내지 1 mm일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 층의 두께는 적어도 1 nm일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 층의 두께는

최대 1 mm일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 층의 두께는 1 nm 내지 50 nm, 1 nm 내지 100 nm, 1 nm 내지 500 nm, 1 nm 내지 1,000 nm, 1 nm 내지 0.01 mm, 1 nm 내지 0.05 mm, 1 nm 내지 0.1 mm, 1 nm 내지 0.5 mm, 1 nm 내지 1 mm, 50 nm 내지 100 nm, 50 nm 내지 500 nm, 50 nm 내지 1,000 nm, 50 nm 내지 0.01 mm, 50 nm 내지 0.05 mm, 50 nm 내지 0.1 mm, 50 nm 내지 0.5 mm, 50 nm 내지 1 mm, 100 nm 내지 500 nm, 100 nm 내지 1,000 nm, 100 nm 내지 0.01 mm, 100 nm 내지 0.05 mm, 100 nm 내지 0.1 mm, 100 nm 내지 0.5 mm, 100 nm 내지 1 mm, 500 nm 내지 1,000 nm, 500 nm 내지 0.01 mm, 500 nm 내지 0.05 mm, 500 nm 내지 0.1 mm, 500 nm 내지 0.5 mm, 500 nm 내지 1 mm, 1,000 nm 내지 0.01 mm, 1,000 nm 내지 0.05 mm, 1,000 nm 내지 0.1 mm, 1,000 nm 내지 0.5 mm, 1,000 nm 내지 1 mm, 0.01 mm 내지 0.05 mm, 0.01 mm 내지 0.1 mm, 0.01 mm 내지 0.5 mm, 0.01 mm 내지 1 mm, 0.05 mm 내지 0.1 mm, 0.05 mm 내지 0.5 mm, 0.05 mm 내지 1 mm, 0.1 mm 내지 0.5 mm, 0.1 mm 내지 1 mm 또는 0.5 mm 내지 1 mm일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 층의 두께는 1 nm, 50 nm, 100 nm, 500 nm, 1,000 nm, 0.01 mm, 0.05 mm, 0.1 mm, 0.5 mm 또는 1 mm일 수 있다. 반응 용기는 하측 광 흡수 층(120) 및 상측 광 흡수 층(121)을 포함할 수 있다. 상측 광 흡수 층은 밀봉 필름의 일부일 수 있다.

[0077] 광 흡수 층(120)은 금속의 층을 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 금속의 비제한적인 예는 금(Au), 은(Ag), 니켈(Ni), 티타늄(Ti), 크롬(Cr), 게르마늄(Ge), 팔라듐(Pd), 루테튬(Ru), 텅스텐(W), 이리듐(Ir) 또는 백금(Pt)이다. 일부 경우에, 광 흡수 층은 합금이다. 광 흡수 재료는 탄소 베이스일 수 있으며, 그 비제한적인 예는 탄소 나노튜브, 흑연, 그래핀(graphene) 및/또는 그래핀 산화물을 포함한다. 광 흡수 층은 아크릴 페인트와 같은 페인트로 구성될 수 있다. 광 흡수 층은 금속, 금속 합금, 탄소 베이스 또는 페인트의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료의 하나 초과층의 층이 사용될 수 있다. 하나의 광 흡수 층은 광원으로부터 광을 흡수하고, 제1 광 흡수 층에서 흡수되지 않은 광을 제2 광 흡수 층으로 투과시켜서 열을 발생시킬 수 있다. 사용되는 광 흡수 재료는 높은 가열 및 냉각 속도를 유지하기 위해 얇을 수 있다.

[0078] 반응 용기는 도 4와 관련하여 보다 충분히 논의되는 바와 같이 밀봉 필름(150)으로 밀봉될 수 있다. 밀봉 필름은 접착제를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 밀봉 필름은 광 흡수 층(152)을 포함할 수 있다. 밀봉 필름의 광 흡수 층은 반응 용기의 균일한 온도를 유지하는 것을 도울 수 있다. 밀봉 필름은 알루미늄, 폴리올레핀, 폴리프로필렌, 폴리에스터, 폴리카보네이트, 폴리스티렌 및 다른 상업적으로 사용되는 밀봉 필름 재료를 포함할 수 있다. 밀봉 필름은 통상적인 PCR 플레이트 밀봉 필름일 수 있다. 일부 경우에, 밀봉 필름은 광을 흡수하도록 착색될 수 있다. 밀봉 필름은 도 2c 및 도 2d에 도시된 바와 같이 다중 층을 포함할 수 있다. 밀봉 필름은 접착 재료(151)의 층을 가질 수 있다. 접착 재료(151)에 부가하여, 밀봉 필름은 도 2c에 도시된 바와 같이 광 흡수 재료 층 및/또는 착색된 필름(152)을 가질 수 있다. 일부 경우에, 접착 재료에 부가하여, 밀봉 필름은 도 2d에 도시된 바와 같이 광 흡수 재료 층(152) 및 통상적으로 사용되는 투명한 PCR 필름 층(153)을 포함할 수 있다. 밀봉 필름의 두께는 약 50 μm 내지 약 255 μm 범위일 수 있다.

[0079] 도 2a에 도시된 바와 같이, 시스템은 하나 이상의 광원(140)을 가질 수 있다. 시스템의 광원은 반응 용기의 일차 열원일 수 있다. 시스템은 시스템 당 하나의 광원을 포함할 수 있다. 대안적으로, 시스템은 하나 초과층의 광원을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 시스템의 광원의 수는 투명 블록의 침입부의 수와 동일하다. 투명 블록의 각 침입부는 하나 이상의 광원과 접촉할 수 있다. 일부 경우에, 투명 블록의 각 침입부는 단일 광원과 열적으로 연통할 수 있다. 일부 경우에, 상이한 웰/침입부는 광원에 따라 상이한 열 프로파일을 유지하는 것을 가능하게 할 수 있다. 예를 들어, 반응 용기의 웰은 65 $^{\circ}\text{C}$ 로 유지되고 다른 웰은 광원에 따라 60 $^{\circ}\text{C}$ 로 유지될 수 있다. 광원의 방출 영역 또는 침 크기는 투명 블록의 침입 크기를 덮을 수 있다. 광원은 발광 다이오드(LED), 레이저 다이오드(LD), 텅스텐 램프, 형광 램프, 할로젠 램프, 수은 램프, 크세논 램프, 메탈할라이드 램프 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0080] 일부 실시예에서, 광원의 파장은 형광 염료의 파장과 일치하지 않는 범위에 있을 수 있다. 광원의 파장의 비제한적인 예는 400 nm, 405 nm, 440 nm, 445 nm, 460 nm, 650 nm, 720 nm, 850 nm 및 950 nm를 포함한다.

[0081] 일부 경우에, 광 흡수 재료의 가열 속도는 광원에 따라 달라질 수 있다. 광원의 예로서 3W LED를 사용하면, 광원에 의한 광 흡수 재료의 가열 속도는 2 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 20 $^{\circ}\text{C}$ /초일 수 있다. 일부 경우에, 가열 속도는 약 2 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 20 $^{\circ}\text{C}$ /초일 수 있다. 일부 경우에, 가열 속도는 약 5 $^{\circ}\text{C}$ /초 이상일 수 있다. 일부 경우에, 가열 속도는 약 20 $^{\circ}\text{C}$ /초 이하일 수 있다. 일부 경우에, 가열 속도는 약 2 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 3 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 5 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 7 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 5 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 10 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 5 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 13 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 5 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 15 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 5 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 18 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 5 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 20 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 7 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 10 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 7 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 13 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 7 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 15 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 7 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 18 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 7 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 20 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 10 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 13 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 10 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 15 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 10 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 18 $^{\circ}\text{C}$ /초, 약 10 $^{\circ}\text{C}$ /초 내지 약 20 $^{\circ}\text{C}$ /초일 수 있다.

℃/초, 약 13 ℃/초 내지 약 15 ℃/초, 약 13 ℃/초 내지 약 18 ℃/초, 약 13 ℃/초 내지 약 20 ℃/초, 약 15 ℃/초 내지 약 18 ℃/초, 약 15 ℃/초 내지 약 20 ℃/초, 또는 약 18 ℃/초 내지 약 20 ℃/초일 수 있다. 일부 경우에, 가열 속도는 약 5 ℃/초, 약 7 ℃/초, 약 10 ℃/초, 약 13 ℃/초, 약 15 ℃/초, 약 18 ℃/초, 또는 약 20 ℃/초일 수 있다. 가열 속도는 보다 높거나 보다 낮은 파워의 광원에서 상이할 수 있다.

[0082] 일부 경우에, 광-열 변환 효율은 광원의 파장 및 광 출력 파워, 광 흡수 재료의 두께, 및 광원과 광 흡수 재료 사이의 거리에 따라 달라질 수 있다. 일부 경우에, 광-열 효율은 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상이다.

[0083] 시스템은 광 신호 측정 장치(OSM)(160)를 포함할 수 있다. OSM 장치는 하나 이상의 여기원(excitation source)(161)을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 장치는 하나의 여기원을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 장치는 하나 초과여기원을 포함할 수 있다. 여기원은 투명 블록 위에 또는 투명 블록의 측면 상에 배치될 수 있다. 일부 경우에, 여기원은 LED일 수 있다. LED는 실시간 PCR 동안에 핵산 생성물을 검출하는 데 사용되는 라벨, 열 용융 분석 동안의 해리 거동(dissociation behavior) 및/또는 핵산 관련 분석을 여기시키기 위해 원하는 파장의 광을 생성하는 데 사용될 수 있는 여기원이다. 여기원은 반응 용기 내의 하나 이상의 형광 염료를 여기시키는 데 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 형광 염료의 예는 본원에 설명되고 당업자에게 알려진 임의의 형광 염료일 수 있다. 여기원의 파장의 비제한적인 예는 460 nm, 440 nm, 470 nm, 500 nm, 600 nm, 650 nm, 700 nm를 포함한다.

[0084] 광학 측정 장치는 하나 이상의 광학 필터(162)를 더 포함할 수 있다. 광학 필터는 선택된 파장만이 장치의 반응 용기 및 웰 내의 형광 염료에 도달할 수 있게 하는 데 사용될 수 있다. 광학 필터는 임의의 원치 않는 광(예를 들어, 중앙 파장 피크 이외의, LED에 의해 방출되는 광)을 억제하기 위해 LED/레이저 또는 둘 모두의 출력부에 사용될 수 있다. OSM은, 그 중에서도, 여기원 파장을 허용할 수 있는 필터, 방출원 파장을 허용하는 필터, 가열에 사용되는 광원으로부터의 광을 감소 또는 제거하는 필터와 같은 다중 필터를 포함할 수 있다. 필터는 400 내지 560 nm의 파장에 대한 롱 패스 필터(long pass filter), 예를 들어 530 nm의 롱 패스 필터, 또는 800 내지 900 nm의 파장에 대한 쇼트 패스 필터(short pass filter), 예를 들어 840 nm의 쇼트 패스 필터를 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다.

[0085] OSM은 반응 용기로부터의 신호를 검출하기 위한 하나 이상의 센서 또는 검출기(165)를 더 포함할 수 있다. 센서는 CMOS 센서, CCD 센서, 포토다이오드(photodiode) 또는 분광 광도계(spectrophotometer)일 수 있다. 장치는 반응 용기의 웰 당 하나 이상의 포토다이오드를 포함할 수 있다. 센서는 하나 이상의 핵산 표적의 변형을 검출하는 데 사용될 수 있다.

[0086] 시스템은 반응 용기로부터의 광을 포커싱하고 그것을 센서(165)를 향해 지향시키기 위한 하나 이상의 내장형 렌즈(embedded lens)(190)를 더 포함할 수 있다. 도 2e는 반응 용기(130) 위의 내장형 렌즈(190)의 일 예를 도시한다. 내장형 렌즈(190)는 본원에 설명된 바와 같은 광학 시스템의 다른 요소와 통합될 수 있다. 반응 용기 당 하나의 센서가 있을 수 있다. 일부 경우에, 반응 용기 당 하나 초과의 렌즈가 있을 수 있다. 대안적으로, 반응 용기의 각 웰마다 렌즈가 있을 수 있다. 내장형 렌즈는 광원과 투명 블록 사이에 배치될 수 있다. 대안적으로, 내장형 렌즈는 OSM의 검출기 영역과 반응 용기 사이에 배치될 수 있다.

[0087] 시스템은 또한 하나 이상의 온도 센서(도시되지 않음)를 포함할 수 있다. 하나 이상의 온도 센서는 반응 용기의 내부에, 반응 용기의 표면 상에 배치되거나, 반응 용기의 벽에 내장되거나, 광 흡수 층의 표면 상에 배치될 수 있다. 시스템은 반응 용기 당 하나의 온도 센서를 포함할 수 있거나, 온도 센서의 수는 반응 용기의 웰의 수와 동일할 수 있다. 온도 센서는 열전쌍(thermocouple), IR 온도 센서, 저항 온도 검출기, 서미스터 센서(thermistor sensor), 및 당업자에게 알려진 다른 센서를 포함할 수 있다.

[0088] 도 2a에 도시된 바와 같이, 시약(180)은 반응 용기의 하나 이상의 웰에 추가될 수 있다. 시약은 동결 건조될 수 있다. 동결 건조된 시약은 하이드로겔 또는 파라핀 왁스로 코팅될 수 있다. 샘플 및 시약은 밸브 또는 포트(도 3에 도시됨)를 사용하여 반응 용기의 웰에 추가될 수 있다. 시약은 개별적으로 또는 채널을 통해 웰 상에 배치될 수 있다. 시스템은 하나 이상의 채널 네트워크로 구성될 수 있다. 하나 이상의 채널 네트워크는 미세유체 채널 네트워크일 수 있다. 샘플 또는 시약은 개별 웰에 또는 도 3에 도시된 바와 같은 채널(330)을 통해 추가될 수 있다. 커버 플레이트(cover plate) 또는 뚜껑(lid)(157)이 도 3에 도시된 미세유체 채널 네트워크와 함께 이용될 수 있다.

[0089] 도 3의 시스템 및 다른 실시예에서 설명된 시스템은 하나 이상의 밸브를 포함할 수 있다. 반응 용기의 웰에는

열 순환이 시작되기 전에 상이한 시약이 사전 로딩될 수 있다. 하나 이상의 밸브는 반응 용기의 웰들 사이에서의 시약 용액의 혼합을 방지할 수 있다. 사용될 수 있는 밸브의 비제한적인 예는 솔레노이드 밸브, 스크류 밸브, 공압 밸브 등을 포함한다. 일부 경우에, 반응 용기의 각 웰은 하나 이상의 밸브에 대한 액세스(access)를 가질 수 있다. 밸브는 각 반응 웰 사이, 입구와 최초 웰 사이, 및/또는 반응 용기의 최종 웰과 출구 사이에 배치될 수 있다.

[0090] 시스템의 다른 실시예가 도 4에 도시되어 있다. 투명 블록(110)은 베이스(115) 위에 배치될 수 있다. 투명 블록은 측면 지지체(116)에 결합될 수 있고, 측면 지지체를 사용하여 배치될 수 있다. 측면 지지체는 광원과 투명 블록 사이의 특정 거리를 유지하는 것을 도울 수 있다. 시스템(100)은 유체 순환 채널(170)을 갖는 투명 블록(110)을 포함할 수 있다. 채널(170)을 갖는 투명 블록의 단면이 도 4에 도시되어 있다. 유체 채널은 열 순환 동안에 임의의 유체를 순환시키는 데 사용될 수 있다. 유체는 물, 공기, 냉각액 및 다른 유체를 포함할 수 있다. 유체 순환 채널을 통해 유동하는 유체는 광원(140)으로부터의 광 방출과 간섭하지 않도록 투명할 수 있다. 유체 순환 채널은 투명 블록 및 반응 용기의 침입부의 형상과 유사한 형상을 갖도록 설계될 수 있다. 열 순환 동안에, 상이한 유체가 순환 채널에서 순환될 수 있다. 예를 들어, 냉각 단계에서, 물 또는 냉각액이 순환되어 반응 용기를 냉각시킬 수 있다. 일부 경우에, 열 순환 동안에 공기가 순환될 수 있다. 유체는 본 분야에 알려진 통상적인 펌프를 사용하여 순환될 수 있다.

[0091] 유체는 유체 순환 채널을 통해 1 초 이상 내지 60 초 이하 동안 순환될 수 있다. 일부 경우에, 유체는 채널에서 약 1 초 내지 약 60 초 동안 순환된다. 일부 경우에, 유체는 채널에서 약 1 초 이상 동안 순환된다. 일부 경우에, 유체는 채널에서 약 60 초 이하 동안 순환된다. 일부 경우에, 유체는 채널에서 약 1 초 내지 약 5 초, 약 1 초 내지 약 10 초, 약 1 초 내지 약 20 초, 약 1 초 내지 약 30 초, 약 1 초 내지 약 40 초, 약 1 초 내지 약 50 초, 약 1 초 내지 약 60 초, 약 5 초 내지 약 10 초, 약 5 초 내지 약 20 초, 약 5 초 내지 약 30 초, 약 5 초 내지 약 40 초, 약 5 초 내지 약 50 초, 약 5 초 내지 약 60 초, 약 10 초 내지 약 20 초, 약 10 초 내지 약 30 초, 약 10 초 내지 약 40 초, 약 10 초 내지 약 50 초, 약 10 초 내지 약 60 초, 약 20 초 내지 약 30 초, 약 20 초 내지 약 40 초, 약 20 초 내지 약 50 초, 약 20 초 내지 약 60 초, 약 30 초 내지 약 40 초, 약 30 초 내지 약 50 초, 약 30 초 내지 약 60 초, 약 40 초 내지 약 50 초, 약 40 초 내지 약 60 초, 또는 약 50 초 내지 약 60 초 동안 순환된다. 일부 경우에, 유체는 채널에서 약 1 초, 약 5 초, 약 10 초, 약 20 초, 약 30 초, 약 40 초, 약 50 초, 또는 약 60 초 동안 순환된다.

[0092] 본 예에서, 광 흡수 재료(120)는 반응 용기(130) 내부 대신에 투명 블록(110)의 침입부 상에 배치된다. 그러한 경우에, 임의의 통상적인 PCR 플레이트는 통상적인 밀봉 필름 또는 본원에 설명된 밀봉 필름과 조합된 반응 용기로서 사용될 수 있다. 다른 예에서, 광 흡수 층(120)은 반응 용기에 배치될 수 있다. 도 2c와 관련하여 논의된 바와 같이, 광 흡수 재료 층(152)은 밀봉 필름(150)으로 도 4에 도시된 밀봉 필름의 요소로서 합체될 수 있다.

[0093] 시스템의 다른 실시예가 도 5에 도시되어 있다. 침입부에 배치된 광 흡수 층을 갖는 투명 블록(110)은 밀봉 필름(150)으로 밀봉된 반응 용기를 가질 수 있다. 또한, 투명 블록의 외부 상에는 고굴절률 필름(111)이 덮일 수 있다. 광원 또는 여기원으로부터의 광이 고굴절률을 갖는 필름으로 덮인 투명 블록에 진입하는 경우, 굴절 각도는 입사 각도보다 작을 수 있으며, 광은 반응 용기의 웰 내로의 균일한 광 투과를 위해 표면의 법선을 향해 굴절될 수 있다.

[0094] 또한 도 5에는 OSM 장치(160)의 일 실시예가 도시되어 있다. OSM 장치는 하나 이상의 여기원(161)을 포함할 수 있다. 하나 이상의 여기원은 핵산 변형 분석에 사용되는 하나 이상의 형광 염료를 여기시키도록 구성될 수 있다. 형광 염료 및 그에 대응하는 여기원은 당업자에게 알려진 바와 같은 임의의 통상 사용되는 것일 수 있다. 하나 이상의 유형의 여기원이 하나 이상의 OSM 장치에 사용될 수 있다. 예를 들어, OSM 장치는 LC Green과 같은 염료를 여기시키기 위한 440 nm 파장의 여기원에 부가하여, FAM, SYBR 그린 등과 같은 염료를 여기시키기 위한 460 nm 파장의 여기원을 포함할 수 있다.

[0095] OSM 장치는 또한 하나 이상의 광학 필터를 포함할 수 있다. 본 예에서, 광학 필터(162)는 여기원의 전방에 배치될 수 있다. 이러한 광원은 여기 광 파장만을 허용하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 460 nm 파장의 여기원에 대해, 광학 필터(162)는 480 nm의 쇼트 패스 필터일 수 있다. 당업계에 알려진 다른 광학 필터가 또한 사용될 수 있다. 광학 필터(162)에 부가하여, OSM 장치는 또한 제1 필터(164) 및 제2 필터(163)를 포함할 수 있다. 반응 용기 위에 배치된 제2 필터(163)는 광원(140)으로부터의 광을 제거하기 위한 제거 필터(elimination filter)로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 제2 필터(163)는 800 내지 850 nm 파장의 제거에 특정된 필터일 수

있다. 제2 필터는 광원의 방출 파장에 걸쳐 높은 반사율을 갖는 분산 브래그 반사기(Distributed Bragg reflector; DBR)일 수 있다. 제1 필터는 방출 필터로서 사용될 수 있다. 방출 필터는 반응 용기 내의 형광 염료의 여기의 결과로서 반응 용기로부터 방출되는 광만을 허용할 수 있다. 예를 들어, 제1 필터 또는 방출 필터는 470 내지 530 nm의 파장을 갖는 광을 허용하도록 특정된 롱 패스 필터일 수 있다. 당업자에게 알려진 임의의 통상적인 필터가 사용될 수 있다. OSM 장치는 또한 본원에서 이전에 설명된 센서(165)를 포함할 수 있다.

[0096] 시스템의 다른 실시예가 도 6 내지 도 8에 도시되어 있다. 도 6은 단면도에서 시스템의 분해도이다. 투명 블록(110)은 이전에 설명된 바와 같이 침입부(여기서는 도시되지 않음) 및 유체 순환 채널(170)을 포함할 수 있다. 시스템의 구성요소는 도 6에 도시된 단면에 도시되지 않은 지지체에 결합될 수 있다. 반응 용기(130)는, 이전에 설명된 바와 같이, 투명 블록(110) 상에 제거 가능하게 배치될 수 있다. 일부 실시예에서, 광 흡수 재료(120)는 반응 용기(130) 상에 제거 가능하게 배치될 수 있다. 샘플은 광 흡수 층과 직접 접촉하여 반응 용기에 배치될 수 있다. 밀봉 플레이트(610)는 반응 용기(130) 상에 제거 가능하게 배치될 수 있다.

[0097] 밀봉 플레이트(610)는 반응 용기와 동일한 재료로 제조될 수 있다. 밀봉 플레이트는 도 6에 도시된 바와 같이 반응 용기의 웰과 유사한 형상인 침입부(612)를 가질 수 있다. 밀봉 플레이트의 하부면의 일부 또는 전부는 광 흡수 재료(121)로 덮일 수 있다. 밀봉 플레이트는 또한 스페이서(spacer)(155)를 포함할 수 있다.

[0098] 도 7은 시스템과 함께 밀봉 플레이트(610)를 사용하는 메커니즘을 도시한다. 광 흡수 층(120)으로 덮인 웰들을 갖는 반응 웰(130)을 가지는 투명 블록은 투명 블록 상에 배치될 수 있다. 시약 및 샘플은 반응 웰(130)의 웰들에 배치될 수 있다. 반응 용기의 웰의 형상인 침입부를 갖는 밀봉 플레이트(610)는 반응 용기의 상부 상에 배치될 수 있다. 밀봉 플레이트(610)의 하부 층은 광 흡수 재료 층(121)을 포함할 수 있다. 밀봉 플레이트의 코너는 반응 용기와 밀봉 플레이트를 밀봉하기 위해, 도 8에 도시된 바와 같이 접촉 층(151)을 포함할 수 있다. 밀봉 플레이트는 또한 도 8에 도시된 바와 같이 스페이서(155)를 포함할 수 있다. 스페이서는 밀봉 플레이트와 반응 용기 사이의 공간을 유지하는 데 사용될 수 있다.

[0099] 밀봉 시에, 샘플 및 시약(180)은 광 흡수 층(120 및 121)으로 양 측면이 덮인 반응 용기에 균일하게 분포될 수 있다. 반응 용기는 하측 광 흡수 층 및 상측 광 흡수 층을 포함할 수 있으며, 반응 용기는 2 개의 광 흡수 층 사이에 있도록 한정될 수 있다. 반응 용기 및 밀봉 플레이트는 광 흡수 층을 위한 지지체로서 사용될 수 있으며, 제1 지지체 상에는 반응 웰을 한정하기 위해 제1 광 흡수 재료가 배치되고, 제1 지지체와 반대측의 제2 지지체 상에는 밀봉 플레이트의 일부로서 제2 광 흡수 재료가 배치된다.

[0100] 그러한 시스템에 사용되는 샘플 및 시약의 체적은 샘플과 밀봉 플레이트의 코너 사이에 공기 갭(air gap)을 남기도록 구성될 수 있다. 시스템은 반응 용기의 균일한 냉각을 위한 유체 순환 채널(여기서는 도시되지 않음)을 가질 수 있다.

[0101] 도 8은 보다 큰 깊이의 도 7의 실시예를 도시한다. 하부 플레이트는 광 흡수 재료 층(120)으로 덮인 반응 웰(예를 들어, 131)을 포함할 수 있다. 광 흡수 층(120)의 두께는 1 nm 내지 1 mm일 수 있다. 본 예에서, 반응 웰(131)의 두께는 250 μm 이다. 반응 웰의 웰들은 1 mm 내지 10 mm의 범위인 직경을 가질 수 있다. 본 예에서, 도시된 반응 웰의 직경은 4 mm이다. 반응 웰은 1 μL 내지 20 μL 의 샘플 체적을 수용하는 데 사용될 수 있다.

[0102] 밀봉 플레이트(610)는 도 6에 도시된 바와 같이 하나 이상의 침입부(612)를 포함할 수 있다. 밀봉 플레이트의 침입부의 직경은 샘플 및 시약을 위한 공간을 남겨두기 위해 반응 웰의 웰들의 직경보다 작을 수 있다. 밀봉 플레이트의 침입부의 직경은 0.5 mm 내지 8 mm일 수 있다. 본 예에서, 밀봉 플레이트의 직경은 3 mm이다. 광 흡수 재료 층(121)을 포함하는 밀봉 플레이트(150)는 반응 웰의 상부 상에 배치될 수 있다. 광 흡수 층의 두께는 층(120)과 동일할 수 있다. 일부 실시예에서, 광 흡수 층의 두께는 층(120)의 두께보다 작거나 클 수 있다. 일부 경우에, 층(120 및 121)은 동일한 재료로 제조될 수 있다. 예를 들어, 일 예에서, 층(120 및 121) 모두는 금 또는 크롬과 같은 금속으로 제조된다. 일부 대안적인 실시예에서, 층(120 및 121)은 상이한 재료로 제조될 수 있다. 예를 들어, 층(120)은 금과 같은 금속으로 제조될 수 있고, 층(121)은 탄소계 재료로 제조될 수 있다.

[0103] 핵산의 변형은 샘플로부터 표적 핵산을 식별하는 것을 포함할 수 있다. 본원에서 논의된 시스템을 사용하는 PCR 반응은 그러한 변형을 위해 수행될 수 있다. 핵산을 함유하는 샘플이 완충 용액의 존재하에서 시약(동결 건조된 시약, 안정화된 시약 또는 용액 상태의 시약)에 추가될 수 있다. 다음에, 혼합물은 증폭 프로세스를 완료하기 위해 소정 범위의 온도를 통한 열 순환을 겪을 수 있다. 열 순환은 변성 사이클, 어닐링 사이클, 연장

사이클 및/또는 배양 사이클과 같은 다수의 사이클을 포함할 수 있다.

- [0104] 일부 실시예에서, 시약(180)은 본원에서 논의된 시스템의 반응 웰(130)의 웰들에 배치될 수 있다. 시약은 동결 건조된 비드(bead) 또는 펠릿(pellet)의 형태일 수 있다. 시약의 안정화는 하이드로겔 또는 파라핀 왁스를 사용하여 수행할 수 있다. 하이드로겔 또는 파라핀은 실온보다 높은 용융 온도를 가질 수 있다. 시약 및 샘플은 본원에 설명되거나 당업자에게 알려진 바와 같이 채널, 펌프 및 밸브를 사용하여 반응 웰의 웰들 상에 로딩될 수 있다.
- [0105] 로딩 및 밀봉 시에, 시스템은 열 순환을 통해 증폭된 생성물을 생성할 수 있다. 열 순환은 변성 기간 동안에 변성 온도에서 반응 혼합물을 배양한 후에, 어닐링 기간 동안에 어닐링 온도에서 혼합물을 배양한 후에, 또한 연장 기간 동안에 연장 온도에서 혼합물을 배양하는 하나 이상의 사이클을 포함할 수 있다. 시스템은 이전에 설명된 바와 같이 하나 이상의 광원(140)(도시되지 않음)을 사용하여 반응 웰(130)(도시되지 않음)의 웰들을 가열할 수 있다. 하나 이상의 광원과 반응 웰 사이의 렌즈에 의한 포커싱된 광이 또한 사용될 수 있다. 내장형 렌즈는 반응 용기/웰에 통합된 형광 염료로부터의 방출을 포커싱하는 데 사용될 수 있다. 샘플 및 시약의 냉각을 위해, 하나 이상의 광원이 냉각 기간 동안 오프될 수 있다. 일부 경우에, 유체 순환 채널(170)은 이전에 설명된 바와 같이 반응 웰의 웰들에 있는 시약 및 샘플의 냉각을 위해 사용될 수 있다.
- [0106] 이전에 설명된 시스템을 사용하여 변성 사이클, 어닐링 사이클 및 연장 사이클을 포함하는 하나 이상의 열 사이클을 수행함으로써 샘플의 증폭이 수행될 수 있다. 증폭 반응이 증폭된 생성물의 형태로 검출 가능한 결과를 산출할 수 있는 시간은 표적 핵산, 샘플, 사용된 시약 및 PCR를 위한 프로토콜(protocol)에 따라 달라질 수 있다. 일부 경우에, 증폭 프로세스는 1 분 미만 수행될 수 있다. 일부 경우에, 증폭 프로세스는 약 1 분 내지 약 40 분에 수행될 수 있다. 일부 경우에, 증폭 프로세스는 약 1 분 이상 수행될 수 있다. 일부 경우에, 증폭 프로세스는 약 40 분 이하 수행될 수 있다. 일부 경우에, 증폭 프로세스는 약 1 분 내지 약 5 분, 약 1 분 내지 약 10 분, 약 1 분 내지 약 15 분, 약 1 분 내지 약 20 분, 약 1 분 내지 약 25 분, 약 1 분 내지 약 30 분, 약 1 분 내지 약 35 분, 약 1 분 내지 약 40 분, 약 5 분 내지 약 10 분, 약 5 분 내지 약 15 분, 약 5 분 내지 약 20 분, 약 5 분 내지 약 25 분, 약 5 분 내지 약 30 분, 약 5 분 내지 약 35 분, 약 5 분 내지 약 40 분, 약 10 분 내지 약 15 분, 약 10 분 내지 약 20 분, 약 10 분 내지 약 25 분, 약 10 분 내지 약 30 분, 약 10 분 내지 약 35 분, 약 10 분 내지 약 40 분, 약 15 분 내지 약 20 분, 약 15 분 내지 약 25 분, 약 15 분 내지 약 30 분, 약 15 분 내지 약 35 분, 약 15 분 내지 약 40 분, 약 20 분 내지 약 25 분, 약 20 분 내지 약 30 분, 약 20 분 내지 약 35 분, 약 20 분 내지 약 40 분, 약 25 분 내지 약 30 분, 약 25 분 내지 약 35 분, 약 25 분 내지 약 40 분, 약 30 분 내지 약 35 분, 약 30 분 내지 약 40 분, 또는 약 35 분 내지 약 40 분에 수행될 수 있다. 일부 경우에, 증폭 프로세스는 약 1 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분 또는 약 40 분에 수행될 수 있다.
- [0107] 일부 경우에, 열 사이클을 5 내지 40 회 반복함으로써 샘플의 증폭이 수행될 수 있다. 일부 경우에, 열 사이클은 5 회 이상 반복될 수 있다. 일부 경우에, 열 사이클은 60 회 이하 반복될 수 있다. 일부 경우에, 열 사이클은 5 회, 10 회, 15 회, 20 회, 25 회, 30 회, 35 회, 40 회, 45 회, 50 회, 55 회 또는 60 회 반복될 수 있다.
- [0108] 열 사이클은 열 사이클 기간에 완료될 수 있다. 일부 경우에, 열 사이클 기간은 사이클 당 2 초 내지 60 초 범위일 수 있다. 일부 경우에, 열 사이클은 약 2 초 내지 약 60 초에 완료될 수 있다. 일부 경우에, 열 사이클은 약 2 초 이상에 완료될 수 있다. 일부 경우에, 열 사이클은 약 60 초 이하에 완료될 수 있다. 일부 경우에, 열 사이클은 약 2 초 내지 약 5 초, 약 2 초 내지 약 10 초, 약 2 초 내지 약 20 초, 약 2 초 내지 약 40 초, 약 2 초 내지 약 60 초, 약 5 초 내지 약 10 초, 약 5 초 내지 약 20 초, 약 5 초 내지 약 40 초, 약 5 초 내지 약 60 초, 약 10 초 내지 약 20 초, 약 10 초 내지 약 40 초, 약 10 초 내지 약 60 초, 약 20 초 내지 약 40 초, 약 20 초 내지 약 60 초, 또는 약 40 초 내지 약 60 초에 완료될 수 있다. 일부 경우에, 열 사이클은 약 2 초, 약 5 초, 약 10 초, 약 20 초, 약 40 초, 또는 약 60 초에 완료될 수 있다.
- [0109] 변성 사이클의 온도 및 기간은 식별될 샘플의 특성, 사용되는 시약 및 증폭 프로토콜에 따라 달라질 수 있다. 변성 사이클은 약 80 °C 내지 약 110 °C 범위의 온도에서 수행될 수 있다. 변성 사이클은 약 80 °C 이상의 온도에서 수행될 수 있다. 변성 사이클은 약 110 °C 이하의 온도에서 수행될 수 있다. 변성 사이클은 약 80 °C 내지 약 85 °C, 약 80 °C 내지 약 90 °C, 약 80 °C 내지 약 95 °C, 약 80 °C 내지 약 100 °C, 약 80 °C 내지 약 105 °C, 약 80 °C 내지 약 110 °C, 약 85 °C 내지 약 90 °C, 약 85 °C 내지 약 95 °C, 약 85 °C 내지 약 100 °C, 약 85 °C 내지 약 105 °C, 약 85 °C 내지 약 110 °C, 약 90 °C 내지 약 95 °C, 약 90 °C 내지 약 100

℃, 약 90 ℃ 내지 약 105 ℃, 약 90 ℃ 내지 약 110 ℃, 약 95 ℃ 내지 약 100 ℃, 약 95 ℃ 내지 약 105 ℃, 약 95 ℃ 내지 약 110 ℃, 약 100 ℃ 내지 약 105 ℃, 약 100 ℃ 내지 약 110 ℃, 또는 약 105 ℃ 내지 약 110 ℃의 온도에서 수행될 수 있다. 변성 사이클은 약 80 ℃, 약 85 ℃, 약 90 ℃, 약 95 ℃, 약 100 ℃, 약 105 ℃, 또는 약 110 ℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0110] 일부 경우에, 변성 사이클의 기간은 약 1 초 미만일 수 있다. 일부 경우에, 변성 사이클의 기간은 약 100 초 이하일 수 있다. 일부 경우에, 변성 사이클의 기간은 약 0 초 내지 1 초, 약 1 초 내지 약 5 초, 약 1 초 내지 약 10 초, 약 1 초 내지 약 20 초, 약 1 초 내지 약 40 초, 약 1 초 내지 약 60 초, 약 1 초 내지 약 100 초, 약 5 초 내지 약 10 초, 약 5 초 내지 약 20 초, 약 5 초 내지 약 40 초, 약 5 초 내지 약 60 초, 약 5 초 내지 약 100 초, 약 10 초 내지 약 20 초, 약 10 초 내지 약 40 초, 약 10 초 내지 약 60 초, 약 10 초 내지 약 100 초, 약 20 초 내지 약 40 초, 약 20 초 내지 약 60 초, 약 20 초 내지 약 100 초, 약 40 초 내지 약 60 초, 약 40 초 내지 약 100 초, 또는 약 60 초 내지 약 100 초일 수 있다. 일부 경우에, 변성 사이클의 기간은 약 1 초, 약 5 초, 약 10 초, 약 20 초, 약 40 초, 약 60 초 또는 약 100 초 미만일 수 있다.

[0111] 어닐링 및 연장 사이클의 온도 및 기간은 식별될 샘플의 특성, 사용되는 시약 및 증폭 프로토콜에 따라 달라질 수 있다. 어닐링 및/또는 연장 사이클은 약 40 ℃ 내지 약 70 ℃의 온도에서 수행될 수 있다. 어닐링 및/또는 연장 사이클은 적어도 약 40 ℃ 이상의 온도에서 수행될 수 있다. 어닐링 및/또는 연장 사이클은 약 70 ℃ 이하의 온도에서 수행될 수 있다. 어닐링 및/또는 연장 사이클은 약 40 ℃ 내지 약 45 ℃, 약 40 ℃ 내지 약 50 ℃, 약 40 ℃ 내지 약 55 ℃, 약 40 ℃ 내지 약 60 ℃, 약 40 ℃ 내지 약 65 ℃, 약 40 ℃ 내지 약 70 ℃, 약 45 ℃ 내지 약 50 ℃, 약 45 ℃ 내지 약 55 ℃, 약 45 ℃ 내지 약 60 ℃, 약 45 ℃ 내지 약 65 ℃, 약 45 ℃ 내지 약 70 ℃, 약 50 ℃ 내지 약 55 ℃, 약 50 ℃ 내지 약 60 ℃, 약 50 ℃ 내지 약 65 ℃, 약 50 ℃ 내지 약 70 ℃, 약 55 ℃ 내지 약 60 ℃, 약 55 ℃ 내지 약 65 ℃, 약 55 ℃ 내지 약 70 ℃, 약 60 ℃ 내지 약 65 ℃, 약 60 ℃ 내지 약 70 ℃, 또는 약 65 ℃ 내지 약 70 ℃의 온도에서 수행될 수 있다. 어닐링 및/또는 연장 사이클은 약 40 ℃, 약 45 ℃, 약 50 ℃, 약 55 ℃, 약 60 ℃, 약 65 ℃, 또는 약 70 ℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0112] 일부 경우에, 어닐링 및/또는 연장 사이클의 기간은 약 1 초 미만일 수 있다. 일부 경우에, 어닐링 및/또는 연장 사이클의 기간은 약 60 초 이하일 수 있다. 일부 경우에, 어닐링 및/또는 연장 사이클의 기간은 약 0 초 내지 1 초, 약 1 초 내지 약 5 초, 약 1 초 내지 약 10 초, 약 1 초 내지 약 20 초, 약 1 초 내지 약 40 초, 약 1 초 내지 약 60 초, 약 5 초 내지 약 10 초, 약 5 초 내지 약 20 초, 약 5 초 내지 약 40 초, 약 5 초 내지 약 60 초, 약 10 초 내지 약 20 초, 약 10 초 내지 약 40 초, 약 10 초 내지 약 60 초, 약 20 초 내지 약 40 초, 약 20 초 내지 약 60 초, 또는 약 40 초 내지 약 60 초일 수 있다. 일부 경우에, 어닐링 및/또는 연장 사이클의 기간은 약 1 초, 약 5 초, 약 10 초, 약 20 초, 약 40 초, 또는 약 60 초 미만일 수 있다.

[0113] 일부 경우에, 변성 사이클과 어닐링 및/또는 연장 사이클 사이에 냉각 사이클이 수행될 수 있다. 일부 경우에, 냉각 사이클은 약 1 초 내지 약 60 초 동안 수행될 수 있다. 일부 경우에, 냉각 사이클은 약 1 초 이상 동안 수행될 수 있다. 일부 경우에, 냉각 사이클은 약 60 초 이하 동안 수행될 수 있다. 일부 경우에, 냉각 사이클은 약 1 초 내지 약 5 초, 약 1 초 내지 약 10 초, 약 1 초 내지 약 20 초, 약 1 초 내지 약 30 초, 약 1 초 내지 약 40 초, 약 1 초 내지 약 50 초, 약 1 초 내지 약 60 초, 약 5 초 내지 약 10 초, 약 5 초 내지 약 20 초, 약 5 초 내지 약 30 초, 약 5 초 내지 약 40 초, 약 5 초 내지 약 50 초, 약 5 초 내지 약 60 초, 약 10 초 내지 약 20 초, 약 10 초 내지 약 30 초, 약 10 초 내지 약 40 초, 약 10 초 내지 약 50 초, 약 10 초 내지 약 60 초, 약 20 초 내지 약 30 초, 약 20 초 내지 약 40 초, 약 20 초 내지 약 50 초, 약 20 초 내지 약 60 초, 약 30 초 내지 약 40 초, 약 30 초 내지 약 50 초, 약 30 초 내지 약 60 초, 약 40 초 내지 약 50 초, 약 40 초 내지 약 60 초, 또는 약 50 초 내지 약 60 초 동안 수행될 수 있다. 일부 경우에, 냉각 사이클은 약 1 초, 약 5 초, 약 10 초, 약 20 초, 약 30 초, 약 40 초, 약 50 초 또는 약 60 초 동안 수행될 수 있다.

[0114] 전술한 바와 같이 OSM(160)을 사용하는 증폭된 생성물의 검출은 증폭 프로세스의 다양한 단계에서 수행될 수 있다. 일부 경우에, 증폭된 생성물의 검출은 증폭 프로세스의 종료 시에 수행될 수 있다. 일부 경우에, 증폭된 생성물의 검출이 열 사이클 동안에 수행될 수 있다. 대안적으로, 일부 경우에, 검출은 각 열 사이클의 종료 시에 수행될 수 있다. 본원에 설명된 검출 방법에 부가하여, 증폭된 생성물의 검출은 겔 전기영동법(gel electrophoresis), 모세관 전기영동법(capillary electrophoresis), 시퀀싱(sequencing), 단편 일렬 반복 분석(short tandem repeat analysis), 및 당업자에게 알려진 바와 같은 다른 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0115] 본원의 임의의 실시예에서 설명된 바와 같이, 핵산의 변형을 위한 시스템에 배치된 광 흡수 재료는 도 9a에 도

시된 바와 같은 증실 형상의 형태일 수 있다. 도 9a는 원으로서 광 흡수 재료를 도시하지만, 투명 블록의 반응 웰 또는 침입부의 형상과 같이 상이한 형상일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료는 하나 이상의 개방 영역을 가질 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료는 도 9b에 도시된 바와 같이 중앙에 하나의 개방 영역(910)을 가질 수 있다. 도 2a에 도시된 바와 같은 광 흡수 재료(120) 또는 광 흡수 재료(121), 또는 둘 모두를 나타낼 수 있는 광 흡수 재료의 중앙에 있는 개방 영역(910)은 반응 혼합물에서 형광을 검출하기 위해 여기원로부터 광을 지향시키는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료는 도 9c에 도시된 바와 같이 하나 초과 개방 영역을 가질 수 있다. 다수의 개방 영역(912)은 반응 혼합물의 형광 재료에 상이한 여기원을 지향시키는 데 사용될 수 있거나, 동일한 여기원 광은 광 흡수 재료의 다수의 개방 영역을 사용하여 지향될 수 있다. 광 흡수 재료의 개방 영역은 반응 용기의 광 흡수 재료에만 있을 수 있다. 일부 경우에, 밀봉 필름 또는 밀봉 플레이트 내의 광 흡수 재료는 또한 하나 이상의 개방 영역을 가질 수 있다. 일부 경우에, 반응 웰 및 밀봉 필름/플레이트 모두에 있는 광 흡수 재료는 개방 영역을 가질 수 있다.

[0116] 일부 경우에, 광 흡수 재료에서의 개방 영역의 백분율은 약 1% 내지 약 90%일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료에서의 개방 영역의 백분율은 약 1% 이상일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료에서의 개방 영역의 백분율은 약 90% 이하일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료에서의 개방 영역의 백분율은 약 1% 내지 약 10%, 약 1% 내지 약 20%, 약 1% 내지 약 50%, 약 1% 내지 약 70%, 약 1% 내지 약 90%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 70%, 약 10% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 50%, 약 20% 내지 약 70%, 약 20% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 90%, 또는 약 70% 내지 약 90%일 수 있다. 일부 경우에, 광 흡수 재료에서의 개방 영역의 백분율은 약 1%, 약 10%, 약 20%, 약 50%, 약 70%, 또는 약 90%일 수 있다.

[0117] 광원의 작동은 연속적으로 또는 펄스 방식으로 수행될 수 있다. 일부 경우에, 광원의 작동은 예를 들어 도 10에 도시된 바와 같이 연속적이다. 일부 경우에, 변성, 어닐링 및 신장 사이클을 포함하는 가열 사이클마다, 광원은 변성을 위한 온도를 상승시키도록 작동될 수 있다. 이것은 광원에 특정 주입 전류를 인가함으로써 수행될 수 있다. 어닐링/신장을 위한 온도를 유지하기 위해, 광원의 주입 전류는 광원을 오프하지 않고서 조정될 수 있다. 광원은 냉각 사이클 동안에 오프될 수 있다.

[0118] 일부 경우에, 광원은 도 10에 도시된 바와 같이, 펄스 방식으로 작동될 수 있다. 가열 사이클마다, 광원은 짧은 간격으로 반복적으로 온 및 오프될 수 있다. 일부 경우에, 각 사이클에 대한 간격은 변경될 수 있으며, 예를 들어 변성 사이클은 보다 낮은 어닐링 온도에 비하여 보다 짧은 펄스 간격을 가질 수 있다. 일부 경우에, 광원에 대한 주입 전류는 펄스 사이클 동안 변경될 수 있다. 광원은 냉각 사이클 동안 오프될 수 있다.

[0119] 일부 실시예에서, 여기원의 작동은 펄싱될 수 있다. 일부 경우에, 여기원의 펄스 작동은 도 11a에 도시된 바와 같이 광원의 펄싱에 비하여 교대로 수행될 수 있다. 광원이 오프(off) 사이클로 펄싱될 때, 여기 광원은 온(on) 될 수 있다. 광원이 온 사이클로 펄싱될 때, 여기원은 오프될 수 있다. 일부 실시예에서, 신호의 검출은 여기원의 펄싱과 병행하여 수행될 수 있다. 반응 웰로부터의 형광 신호를 검출하는 센서는 도 11a에 도시된 바와 같이 여기원과 병행하는 펄싱 방식으로 데이터를 수집할 수 있다. 이것은 광원과 여기원 사이의 광학적 간섭 또는 핵산 변형의 결과일 수 있는 광원과 반응 웰 내의 형광 사이의 간섭을 감소시키거나 회피하도록 수행될 수 있다.

[0120] 다른 실시예에서, 여기원의 작동은 도 11b에 도시되고 도 10과 관련하여 논의된 바와 같이 연속적일 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 광원의 펄스 작동은 여기 광원의 작동이 연속적인 동안에 교대로 수행될 수 있다. 일부 실시예에서, 신호의 검출은 여기원의 펄싱과 병행하여 수행될 수 있다. 반응 웰로부터의 형광 신호를 검출하는 센서는 도 11b에 도시된 바와 같이 광원과 병행하는 펄스 방식으로 데이터를 수집할 수 있다. 이것은 광원과 여기원 사이의 광학적 간섭 또는 핵산 변형의 결과일 수 있는 광원과 반응 웰 내의 형광 사이의 간섭을 감소시키거나 회피하도록 수행될 수 있다.

[0121] 샘플 준비

[0122] 핵산 변형을 위한 시스템은 일부 경우에 샘플 준비를 위한 시스템 또는 모듈을 포함할 수 있다. 샘플 준비 시스템은 관심 세포의 농축에 사용될 수 있다. 관심 세포는 임의의 특정 표적 세포일 수 있다. 예를 들어, 관심 세포는, 다른 세포 유형 중에서, 적혈구, 혈소판, 백혈구, 병원균과 같은 감염성 세포일 수 있다. 샘플 준비 세포 유형은 또한 표적 세포로부터 핵산을 추출 및 정제하는 데 사용될 수 있다. 표적 세포 유형의 농축에 사용되는 샘플은 본원에 설명된 임의의 샘플 유형일 수 있다.

[0123] 일부 경우에, 샘플 준비 시스템은 생물학적 샘플로부터 관심 세포 유형을 농축하고, 샘플로부터 핵산을 15 분

미만에 추출 및 정제 가능할 수 있다. 일부 경우에, 샘플 준비 시스템은 생물학적 샘플로부터 핵산을 15 분 미만, 12 분 미만, 10 분 미만, 8 분 미만, 5 분 미만, 2 분 미만, 또는 1 분 미만에 추출 및 정제 가능할 수 있다.

[0124] 도 12를 참조하면, 샘플 준비를 위한 시스템이 도시되어 있다. 샘플 준비 시스템(1200)은 생물학적 샘플을 수집하기 위한 샘플 격실(sample compartment)(1210), 하나 이상의 세척 완충제 격실(wash buffer compartment)(1220 및 1230), 폐기물 격실(waste compartment)(1240) 및 용리 완충제 격실(elution buffer compartment)(1250)과 같은 다수의 유체 격실을 가질 수 있다. 샘플 준비 시스템의 하나 이상의 격실은 다양한 미세유체 채널, 저장소 및 관통 구멍을 통해 커버(1260)를 갖는 수집 영역(1261)에 연결될 수 있다. 미세유체 시스템은 샘플 준비 시스템에 있어서의 교체 가능한 카트리지의 형태일 수 있다.

[0125] 샘플 격실은 샘플 입구(1215)를 포함할 수 있다. 샘플 입구(1215)는 세포와 잔해(debris)와 결정을 크기별로 여과하기 위한 프리필터(pre-filter)를 포함할 수 있다. 프리필터는 샘플 입구(1215) 대신에 관통 구멍(1211) 위에 있을 수 있다. 일부 경우에, 프리필터는 3 μm , 4 μm , 5 μm , 6 μm , 7 μm , 8 μm , 9 μm 또는 10 μm 의 기공 크기를 가질 수 있다. 프리필터는 소변 샘플과 같은 생물학적 샘플로부터의 침전물 및 보다 큰 세포와 같은 비-표적 재료를 제거 가능할 수 있다.

[0126] 각각의 격실은 공기 입구를 가질 수 있다. 액체 컨테이너의 각 공기 입구는 마이크로-솔레노이드 밸브에 그리고 나서 펌프에 직렬로 연결될 수 있다. 도 12에 도시된 바와 같이, 각각의 유체 격실은 특정 공기 입구를 가질 수 있다. 샘플 격실의 경우, 샘플 입구(1215)는 또한 공기 입구로서 작용할 수도 있다. 일부 경우에, 샘플 격실은 별도의 공기 입구를 가질 수 있다. 또한 도 12에는, 세척 완충제 격실(1224 및 1234)을 위한 공기 입구, 폐기물 격실을 위한 공기 입구(1243), 및 용리 완충제 격실을 위한 공기 입구(1234)가 도시되어 있다. 액체 출구는 각각의 격실에 연결되는 지정된 마이크로채널에 직접 연결될 수 있다. 미세유체 채널은 PDMS, PMMA, COC, 다른 통상적인 중합체 및/또는 SU-8 실리콘 웨이퍼로 제조될 수 있다.

[0127] 미세유체 채널은 모두 단일 층에 있을 수 있거나, 채널 및 수집 영역, 저장소 또는 관통 구멍의 다수의 층에 걸쳐 분할될 수 있다. 예를 들어, 도 12에는 미세유체 채널의 2 개의 층, 즉 제1 층 및 제2 층이 도시되어 있다. 샘플 준비 시스템의 다수의 격실은 미세유체 시스템의 다수의 층에 걸쳐있을 수 있다. 도 12에 도시된 바와 같이, 샘플 격실은 제1 층에 있는 관통 구멍(1211)에 연결될 수 있고, 관통 구멍(1211)은 미세유체 채널(1213)을 갖는 제2 층에 있는 저장소(1212)에 연결될 수 있으며, 미세유체 채널(1213)은 커버(1260)를 갖는 수집 영역(1261)에 샘플 격실을 연결하는 데 사용될 수 있다. 미세유체 시스템의 관통 구멍 및 저장소는 동일한 형상 및 크기를 가질 수 있다. 대안적으로, 저장소는 일부 경우에 관통 구멍보다 클 수 있다. 관통 구멍 및 그에 대응하는 저장소는 서로 정렬될 수 있다.

[0128] 유사하게 다른 격실도 또한 연결될 수 있다. 도 12에서, 세척 격실(1220 및 1230)은 제1 층에 있는 관통 구멍(1221 또는 1231)에 각각 연결될 수 있다. 관통 구멍(1221 및 1231)은 각각 제2 층에 있는 저장소(1222 또는 1232)에 연결될 수 있고, 채널(1223 및 1233)을 통해 수집 영역(1261)에 연결된다. 폐기물 격실은 또한 관통 구멍 및 채널을 사용하여 미세유체 시스템에 연결될 수 있다. 도 12에 도시된 바와 같이, 폐기물 격실(1240)은 관통 구멍(1241)에 연결될 수 있고, 또한 채널(1242)을 통해 수집 영역(1261)에 연결된다. 또한 도 12에는, 제1 층에 있는 관통 구멍(1251), 제2 층에 있는 저장소(1252), 및 용리 완충제 격실을 수집 영역(1261)에 연결하는 채널(1253)에 의해 미세유체 시스템에 연결된 용리 완충제 격실(1250)이 도시되어 있다. 도 12는 하나의 수집 영역과, 각각의 격실로부터 수집 영역으로 이어지는 하나의 채널을 갖는 시스템을 나타내지만, 샘플 준비 시스템은 각각의 격실에 대한 다수의 채널에 연결된 다수의 수집 영역을 포함할 수 있다.

[0129] 수집 영역(1261)은 도 12에 도시된 바와 같이 웰의 형상이고 커버(1260)로 덮일 수 있다. 수집 영역(1261)은 하나 이상의 표적 세포의 포획 및 처리를 위해 커버(1260)와 수집 영역(1261) 사이에 필터(1270)를 포함할 수 있다. 샘플 준비 시스템은 하나 초과 필터를 포함할 수 있다. 표적 세포 유형은 하나 이상의 필터 상에서의 핵산 추출 및 정제를 위해 포획 및 처리될 수 있다.

[0130] 수집 영역(1261)은 또한 표적 세포의 광열 용해(photothermal lysis)를 위해 광 흡수 재료(1280)로 덮일 수 있다. 일부 경우에, 수집 영역(1261)은 광 흡수 재료(1280) 및 필터(1270)로 덮여 있다. 필터(1270)는 광 흡수 재료(1280)의 상부 상에 배치될 수 있다. 대안적으로, 광 흡수 재료(1280)는 수집 영역(1261) 아래에 있을 수 있다. 그러한 경우에, 필터(1270)는 수집 영역 상에 있을 수 있다. 표적 세포의 광열 용해는 열로의 광의 변환을 위해 광원을 사용함으로써 수행될 수 있다. 광원은 본원의 다른 곳에서 설명된 임의의 광원일 수 있으며, 미세유체 시스템 아래에 배치될 수 있다. 일부 경우에, 하나 이상의 표적 세포를 포획하는 필터(1270)가 광원

및 광 흡수 재료(1280) 위에 또는 그 근처에 배치될 수 있다. 광 흡수 재료는 본원의 다른 곳에서 설명된 임의의 광 흡수 재료일 수 있다. 도 12에서, 미세유체 네트워크는 채널(1291)에 의해 PCR 격실(1290)에 직접 연결되는 것으로 도시되어 있다. 다른 예에서, 미세유체 네트워크는 도 12에 도시된 것과 동일한 카트리지에 있지 않을 수 있다. 그러한 예에서, 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같이 샘플 핵산을 반응 웰로 이동시키기 위해 상이한 공기 입구 및 펌프가 사용될 수 있다.

[0131] 샘플 준비 시스템은 하나 이상의 공기 입구를 가질 수 있다. 샘플 준비 시스템은 하나 이상의 공압 제어 밸브를 가질 수 있다. 공압 제어 밸브는 샘플 유체 작동을 위한 공압 제어 시스템의 일부일 수 있다. 가압 공기 및 제어 밸브가 하나의 저장소로부터 다른 저장소로 유체를 이동시키는 데 사용될 수 있다. 밸브 및 공기 입구를 사용하는 샘플 처리의 개략도가 도 13에 도시되어 있다.

[0132] 도 12 및 도 13a를 참조하면, 샘플 격실에 샘플 용액을 추가한 후에, 샘플 격실의 공기 입구 및 저장소(1211, 1212) 및 폐기물 격실의 공기 입구 및 저장소(1241)에 연결된 솔레노이드 밸브가 개방될 수 있고, 가압 공기가 샘플 격실의 공기 입구(1215) 및 관통 구멍(1211)을 통해 유입될 수 있으며, 그에 따라 압력이 샘플 격실에만 인가된다. 샘플 용액이 미세유체 채널(1213 및 1242)만을 통과하도록, 모든 다른 공기 입구는 폐쇄될 수 있다. 이들 채널은 2 개의 미세유체 층, 즉 상부 및 하부 층으로 구성될 수 있다. 샘플 격실에 연결된 채널(1213)은 제2 미세유체 층(도 12에 도시된 제2 층)에 위치될 수 있고, 폐기물측의 채널(1242)은 상부 층(도 12에 도시된 제1 층)에 위치된다. 이들 채널 사이의 중첩부는 표적 세포를 선택적으로 분리하기 위한 필터(1270)를 포함하는 수집 영역(1261)일 수 있다. 필터(1270)는 표적 세포에 특정한 기공 크기를 가질 수 있다. 그 후에, 샘플 및 폐기물 격실과, 그에 대응하는 공기 입구는 다음 단계를 위해 솔레노이드 밸브에 의해 폐쇄될 수 있다. 샘플 격실은 상이한 전압을 인가함으로써 용액의 pH를 변경하기 위해 격실 주위에 배치된 하나 이상의 전극을 가질 수 있다.

[0133] 도 13b를 참조하면, 세척 단계가 도시되어 있다. 세척 완충제 A 격실(1220) 및 폐기물 격실(1240)은 세척 완충제 A 격실의 공기 입구 또는 저장소(1224, 1222) 및 폐기물 격실의 공기 입구 또는 저장소(1243)에 연결된 솔레노이드 밸브에 의해 개방될 수 있다. 세척 완충제 A 용액이 미세유체 채널(1223 및 1242)만을 통과하도록, 모든 다른 공기 입구는 대응하는 밸브에 의해 폐쇄될 수 있다. 유동을 개시하기 위해, 가압 공기가 공기 입구(1224)를 통해 세척 완충제 A 격실에 인가될 수 있다. 이들 채널은 도 13a에 도시된 동일한 미세유체 층에 위치될 수 있다. 도 13b에서 세척 완충제 A 격실에 연결된 저장소(1222)는 제1 층에 위치될 수 있고, 폐기물측의 채널(1242)은 제2 층에 위치될 수 있다. 이들 채널 사이의 중첩부는 도 12 및 도 13a에 도시된 바와 같이 수집 영역(1261) 및 필터(1270)이어서, 표적 세포 분리 단계 동안 필터에 포획된 원치 않는 재료를 세척할 수 있다. 그 후에, 세척 완충제 A 격실(1220) 및 폐기물 격실(1240)과, 그에 대응하는 공기 입구는 다음 단계를 위해 솔레노이드 밸브에 의해 폐쇄될 수 있다.

[0134] 도 12 및 도 13c를 참조하면, 제2 세척 단계가 도시되어 있다. 세척 완충제 B 격실(1230) 및 폐기물 격실(1240)은 세척 완충제 B 격실의 공기 입구(1234) 및 폐기물 격실의 공기 입구(1243)에 연결된 솔레노이드 밸브에 의해 개방될 수 있다. 세척 완충제 B 용액이 미세유체 채널(1233 및 1242)만을 통과하도록, 모든 다른 공기 입구는 대응하는 밸브에 의해 폐쇄될 수 있다. 유동을 시작하기 위해, 가압 공기가 공기 입구(1234)를 통해 세척 완충제 B 격실에 인가될 수 있다. 이들 미세유체 채널은 이전에 나타낸 것과 동일한 층에 위치될 수 있다. 세척 완충제 B 격실(1230)에 연결된 채널(1233)은 제1 층에 위치될 수 있고, 폐기물측의 채널(1242)은 제2 층에 위치될 수 있다. 이들 채널 사이의 중첩부는 수집 영역(1261) 및 동일한 필터(1270)이어서, 필터 유닛에서 불필요한 재료를 세척할 수 있다. 그 후에, 세척 완충제 B 격실 및 폐기물 격실은 다음 단계를 위해 솔레노이드 밸브에 의해 폐쇄될 수 있다. 폐기물 격실은 유체의 역류를 방지하기 위해 흡수성의 다공성 종이, 직물 또는 스펀지를 포함할 수 있다.

[0135] 도 13d를 참조하면, 표적 세포의 광열 용해로서의 다음 단계가 도시되어 있다. 이러한 프로세스 동안에, 모든 밸브가 폐쇄될 수 있다. 필터에 포획된 표적 세포는 수집 영역 상에 위치된 광 흡수 필름 또는 수집 영역 아래에 위치된 광 흡수 재료를 가열하는 광원을 사용하여 열 용해될 수 있다. 수집 영역은 하나 이상의 광원에 열적으로 연결될 수 있다.

[0136] 도 12 및 도 13e를 참조하면, 핵산 용리 단계가 도시되어 있다. 용해된 샘플은 광자 PCR 격실로 이송될 수 있다. 용리 단계는 용리 완충제 격실(1250)의 관통 구멍(1251) 및 저장소(1252)를 개방하고 공기 입구(1254)를 사용하여 동일한 격실에 가압 공기를 인가함으로써 시작될 수 있다. 용리된 샘플이 채널(1253(용리 완충제 채널) 및 1291(PCR 격실))만을 통과하도록, 모든 다른 공기 입구는 폐쇄될 수 있다. 용리 완충제 격실(1250)에

연결된 채널(1253)은 제1 층에 위치될 수 있고, PCR 격실(1290) 상의 채널(1291)은 제2 층에 위치될 수 있다. 이들 채널 사이의 중첩부는 필터 유닛에 있어서의 동일한 필터(1270)일 수 있다. 그 후에, 모든 공기 입구는 PCR 프로세스를 위해 솔레노이드 밸브에 의해 폐쇄될 수 있다. 용리 격실은 상이한 전압을 인가함으로써 용액의 pH를 변경하기 위해 격실 주위에 배치된 하나 이상의 전극을 가질 수 있다. 도 13a 내지 도 13e에서, PCR 유닛(1290)은 4 개의 반응 웰을 갖는 것으로 도시되어 있지만, 일부 경우에, PCR 유닛은 도 14에 도시된 바와 같이, 본원의 다른 곳에서 설명된 바와 같이 보다 많은 웰을 가질 수 있다. 도 14에 도시된 PCR 반응 웰을 갖는 샘플 준비 모듈은 도 12에 도시된 PCR 반응 웰을 갖는 샘플 준비 모듈과 공통 요소를 공유하며, 도 12와 관련하여 제공된 설명은 적절하게 도 14에 적용 가능하다. 도 14에서, PCR 반응 웰의 수는 도 12 및 도 13e에 도시된 4 개의 PCR 웰보다 많다.

[0137] 본원에 설명된 시스템 및 방법은 생물학적 샘플 내의 표적 세포를 검출하는 데 사용될 수 있다. 본원에 설명된 방법 및 시스템을 사용하는 분석에 대한 검출 한계는 DNA의 2 카피만큼 낮을 수 있다. 검출 한계는 생물학적 샘플에서 DNA의 2 카피, DNA의 5 카피, DNA의 10 카피 또는 DNA의 20 카피일 수 있다.

[0138] 일부 경우에, 본원의 시스템 및 방법은 생물학적 샘플 내의 표적 세포를 검출하는 데 사용될 수 있다. 본원에 설명된 방법 및 시스템을 사용하는 분석에 대한 검출 한계는 생물학적 샘플에서 2 CFET/ml만큼 낮을 수 있다. 일부 경우에, 검출 속도는 생물학적 샘플에서 2 CFU/ml, 5 CFU/ml, 7 CFU/ml, 10 CFU/ml, 12 CFU/ml, 15 CFU/ml, 20 CFU/ml 또는 25 CFU/ml만큼 낮다.

[0139] 디지털 처리 디바이스

[0140] 일부 실시예에서, 본원에 설명된 플랫폼, 시스템, 매체 및 방법은 디지털 처리 디바이스, 또는 그 사용을 포함한다. 다른 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 디바이스의 기능을 수행하는 하나 이상의 하드웨어 중앙 처리 유닛(CPU) 또는 범용 그래픽 처리 유닛(GPGPU)을 포함한다. 또 다른 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 실행 가능한 명령을 수행하도록 구성된 운영 체제를 더 포함한다. 일부 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 선택적으로 컴퓨터 네트워크에 연결된다. 다른 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 선택적으로 인터넷에 연결되어 World Wide Web에 액세스한다. 또 다른 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 선택적으로 클라우드 컴퓨팅 인프라에 연결된다. 다른 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 선택적으로 인트라넷에 연결된다. 다른 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 선택적으로 데이터 저장 디바이스에 연결된다.

[0141] 본원의 설명에 따르면, 적합한 디지털 처리 디바이스는 비제한적인 예로서, 서버 컴퓨터, 데스크톱 컴퓨터, 랩톱 컴퓨터, 노트북 컴퓨터, 서버-노트북 컴퓨터, 넷북 컴퓨터, 넷패드 컴퓨터, 셋톱 컴퓨터, 미디어 스트리밍 디바이스, 핸드헬드형 컴퓨터, 인터넷 기기, 모바일 스마트폰, 태블릿 컴퓨터, 개인용 정보 단말기(personal digital assistant), 비디오 게임 콘솔, 및 차량을 포함한다. 당업자는 많은 스마트폰이 본원에 설명된 시스템에서 사용하기에 적합하다는 것을 인식할 것이다. 당업자는 또한 선택적인 컴퓨터 네트워크 접속성을 갖는 선택 텔레비전, 비디오 플레이어 및 디지털 뮤직 플레이어가 본원에 설명된 시스템에서 사용하기에 적합하다는 것을 인식할 것이다. 적합한 태블릿 컴퓨터는 당업자에게 알려진 소책자(booklet), 슬레이트(slate) 및 전환 가능한 구성(convertible configuration)을 갖는 것을 포함한다.

[0142] 일부 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 실행 가능한 명령을 수행하도록 구성된 운영 체제를 포함한다. 예를 들어, 운영 체제는 디바이스의 하드웨어를 관리하고 애플리케이션의 실행을 위한 서비스를 제공하고 프로그램 및 데이터를 포함하는 소프트웨어이다. 당업자는 적합한 서버 운영 체제가 비제한적인 예로서, FreeBSD, OpenBSD, NetBSD®, Linux, Apple® Mac OS X Server®, Oracle® Solaris®, Windows Server® 및 Novell® NetWare®를 포함한다는 것을 인식할 것이다. 당업자는 적합한 개인용 컴퓨터 운영 체제가 비제한적인 예로서, Microsoft® Windows®, Apple® Mac OS X®, UNIX® 및 GNU/Linux®와 같은 UNIX-유사 운영 체제를 포함한다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시예에서, 운영 체제는 클라우드 컴퓨팅에 의해 제공된다. 당업자는 또한, 적합한 모바일 스마트폰 운영 체제가 비제한적인 예로서, Nokia® Symbian® OS, Apple® iOS®, Research In Motion® BlackBerry OS®, Google® Android®, Microsoft® Windows Phone® OS, Microsoft® Windows Mobile® OS, Linux® 및 Palm® WebOS®를 포함한다는 것을 인식할 것이다. 당업자는 또한, 적합한 미디어 스트리밍 디바이스 운영 체제가 비제한적인 예로서, Apple TV®, Roku®, Boxee®, Google TV®, Google Chromecast®, Amazon Fire® 및 Samsung® HomeSync®를 포함한다는 것을 인식할 것이다. 당업자는 또한, 적합한 비디오 게임 콘솔 운영 체제가 비제한적인 예로서, Sony® PS3®, Sony® PS4®, Microsoft® Xbox 360®, Microsoft Xbox One, Nintendo® Wii®, Nintendo® Wii U® 및 Ouya®를 포함한다는 것을 인식할 것이다.

- [0143] 일부 실시예에서, 디바이스는 저장 및/또는 메모리 디바이스를 포함한다. 저장 및/또는 메모리 디바이스는 데이터 또는 프로그램을 일시적 또는 영구적으로 저장하는 데 사용되는 하나 이상의 물리적 장치이다. 일부 실시예에서, 디바이스는 휘발성 메모리이고, 저장된 정보를 유지하기 위해 전력을 필요로 한다. 일부 실시예에서, 디바이스는 비휘발성 메모리이고, 디지털 처리 디바이스에 전원이 공급되지 않는 경우에 저장된 정보를 보유한다. 다른 실시예에서, 비휘발성 메모리는 플래시 메모리를 포함한다. 일부 실시예에서, 비휘발성 메모리는 동적 랜덤 액세스 메모리(DRAM)를 포함한다. 일부 실시예에서, 비휘발성 메모리는 강유전성 랜덤 액세스 메모리(FRAM)를 포함한다. 일부 실시예에서, 비휘발성 메모리는 상변화 랜덤 액세스 메모리(PRAM)를 포함한다. 다른 실시예에서, 디바이스는 비제한적인 예로서, CD-ROM, DVD, 플래시 메모리 디바이스, 자기 디스크 드라이브, 자기 테이프 드라이브, 광 디스크 드라이브 및 클라우드 컴퓨팅 기반 스토리지(cloud computing based storage)를 포함하는 저장 디바이스이다. 다른 실시예에서, 저장 및/또는 메모리 디바이스는 본원에 개시된 것과 같은 디바이스의 조합이다.
- [0144] 일부 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 시각적 정보를 사용자에게 송신하기 위한 디스플레이를 포함한다. 일부 실시예에서, 디스플레이는 음극선관(CRT)이다. 일부 실시예에서, 디스플레이는 액정 디스플레이(LCD)이다. 다른 실시예에서, 디스플레이는 박막 트랜지스터 액정 디스플레이(TFT-LCD)이다. 일부 실시예에서, 디스플레이는 유기 발광 다이오드(OLED) 디스플레이이다. 다양한 다른 실시예에서, OLED 디스플레이는 수동-매트릭스 OLED(PMOLED) 또는 능동-매트릭스 OLED(AMOLED) 디스플레이이다. 일부 실시예에서, 디스플레이는 플라즈마 디스플레이이다. 다른 실시예에서, 디스플레이는 비디오 프로젝터이다. 또 다른 실시예에서, 디스플레이는 본원에 개시된 것과 같은 디바이스의 조합이다.
- [0145] 일부 실시예에서, 디지털 처리 디바이스는 사용자로부터 정보를 수신하기 위한 입력 디바이스를 포함한다. 일부 실시예에서, 입력 디바이스는 키보드이다. 일부 실시예에서, 입력 디바이스는 비제한적인 예로서, 마우스, 트랙볼(trackball), 트랙 패드(track pad), 조이스틱(joystick), 게임 컨트롤러 또는 스타일러스(stylus)를 포함하는 포인팅 디바이스(pointing device)이다. 일부 실시예에서, 입력 디바이스는 터치 스크린 또는 멀티-터치 스크린이다. 다른 실시예에서, 입력 디바이스는 음성 또는 다른 사운드 입력을 캡처하기 위한 마이크로폰이다. 다른 실시예에서, 입력 디바이스는 모션 또는 시각적 입력을 캡처하기 위한 비디오 카메라 또는 다른 센서이다. 다른 실시예에서, 입력 디바이스는 Kinect, Leap Motion 등이다. 또 다른 실시예에서, 입력 디바이스는 본원에 개시된 것과 같은 디바이스의 조합이다.
- [0146] 도 15를 참조하면, 일부 실시예에서, 예시적인 디지털 처리 디바이스(1501)는 샘플 및 시약을 로딩하고, 반응 용기 내의 온도를 제어하고, 반응 용기를 냉각시키고, 반응 용기로부터의 신호를 분석하도록 프로그래밍되거나 다른 방식으로 구성된다. 디바이스(1501)는, 예를 들어 광원(들) 및 냉각 채널을 사용하여 반응 용기의 온도를 상승 및 하강시키는 것과 같이, 본 개시의 다양한 양태를 조절할 수 있다. 본 실시예에서, 디지털 처리 디바이스(1501)는 단일 코어 또는 다중 코어 프로세서, 또는 병렬 처리를 위한 복수의 프로세서일 수 있는 중앙 처리 유닛(CPU, 본원에서는 또한 "프로세서" 및 "컴퓨터 프로세서")(1505)을 포함한다. 디지털 처리 디바이스(1501)는 또한, 메모리 또는 메모리 위치(memory location)(1510)(예를 들어, 랜덤 액세스 메모리, 관독 전용 메모리, 플래시 메모리), 전자 저장 유닛(1515)(예를 들어, 하드 디스크), 하나 이상의 다른 시스템과 통신하기 위한 통신 인터페이스(1520)(예를 들어, 네트워크 어댑터), 및 캐시, 다른 메모리, 데이터 스토리지 및/또는 전자 디스플레이 어댑터와 같은 주변 디바이스(1525)를 포함한다. 메모리(1510), 저장 유닛(1515), 인터페이스(1520) 및 주변 디바이스(1525)는 마더 보드와 같은 통신 버스(실선)를 통해 CPU(1505)와 통신한다. 저장 유닛(1515)은 데이터를 저장하기 위한 데이터 저장 유닛(또는 데이터 리포지토리(data repository))일 수 있다. 디지털 처리 디바이스(1501)는 통신 인터페이스(1520)의 도움으로 컴퓨터 네트워크("네트워크")(1530)에 작동 가능하게 결합될 수 있다. 네트워크(1530)는 인터넷, 인터넷 및/또는 엑스트라넷, 또는 인터넷과 통신하는 인트라넷 및/또는 엑스트라넷일 수 있다. 네트워크(1530)는 일부 경우에, 전기통신 및/또는 데이터 네트워크이다. 네트워크(1530)는 클라우드 컴퓨팅과 같은 분산 컴퓨팅을 가능하게 할 수 있는 하나 이상의 컴퓨터 서버를 포함할 수 있다. 네트워크(1530)는 일부 경우에, 디바이스(1501)의 도움으로, 디바이스(1501)에 결합된 디바이스들이 클라이언트 또는 서버로서 거동할 수 있게 할 수 있는 피어-투-피어 네트워크(peer-to-peer network)를 구현할 수 있다.
- [0147] 계속해서 도 15를 참조하면, CPU(1505)는 프로그램 또는 소프트웨어로 구현될 수 있는 일련의 기계 판독가능 명령을 실행할 수 있다. 명령은 메모리(1510)와 같은 메모리 위치에 저장될 수 있다. 명령은 CPU(1505)로 지향될 수 있으며, 이어서 본 개시의 방법을 구현하도록 CPU(1505)를 프로그래밍하거나 다른 방식으로 구성할 수 있다. CPU(1505)에 의해 수행되는 작동의 예는 페치(fetch), 디코드(decode), 실행 및 후기록(write back)을 포

함할 수 있다. CPU(1505)는 집적 회로와 같은 회로의 일부일 수 있다. 디바이스(1501)의 하나 이상의 다른 구성요소가 회로에 포함될 수 있다. 일부 경우에, 회로는 주문형 집적 회로(application specific integrated circuit; ASIC) 또는 필드 프로그래머블 게이트 어레이(field programmable gate array; FPGA)이다.

[0148] 계속해서 도 15를 참조하면, 저장 유닛(1515)은 드라이버, 라이브러리 및 저장된 프로그램과 같은 파일을 저장할 수 있다. 저장 유닛(1515)은 사용자 데이터, 예를 들어 사용자 환경설정(user preference) 및 사용자 프로그램을 저장할 수 있다. 디지털 처리 디바이스(1501)는 일부 경우에, 인트라넷 또는 인터넷을 통해 통신하는 원격 서버에 위치되는 것과 같이 외부에 있는 하나 이상의 추가적인 데이터 저장 유닛을 포함할 수 있다.

[0149] 계속해서 도 15를 참조하면, 디지털 처리 디바이스(1501)는 네트워크(1530)를 통해 하나 이상의 원격 컴퓨터 시스템과 통신할 수 있다. 예를 들어, 디바이스(1501)는 사용자의 원격 컴퓨터 시스템과 통신할 수 있다. 원격 컴퓨터 시스템의 예는 개인용 컴퓨터(예를 들어, 휴대용 PC), 슬레이트 또는 태블릿 PC(예를 들어, Apple® iPad, Samsung® Galaxy Tab), 전화기, 스마트폰(예를 들어, Apple® iPhone, Android-지원 디바이스, BlackBerry®), 또는 개인용 정보 단말기를 포함한다.

[0150] 본원에 설명된 바와 같은 방법은 예를 들어 메모리(1510) 또는 전자 저장 유닛(1515)과 같은 디지털 처리 디바이스(1501)의 전자 저장 위치에 저장된 기계(예를 들어, 컴퓨터 프로세서) 실행가능 코드에 의해 구현될 수 있다. 기계 실행가능 코드 또는 기계 판독가능 코드는 소프트웨어 형태로 제공될 수 있다. 사용 동안에, 코드는 프로세서(1505)에 의해 실행될 수 있다. 일부 경우에, 코드는 저장 유닛(1515)으로부터 검색되고, 프로세서(1505)에 의한 준비된 액세스를 위해 메모리(1510)에 저장될 수 있다. 일부 상황에서, 전자 저장 유닛(1515)은 배제될 수 있고, 기계 실행가능 명령이 메모리(1510)에 저장된다.

[0151] 비일시적 컴퓨터 판독가능 저장 매체

[0152] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 플랫폼, 시스템, 매체 및 방법은 선택적으로 네트워크화된 디지털 처리 디바이스의 운영 체제에 의해 실행 가능한 명령을 포함하는 프로그램으로 인코딩된 하나 이상의 비일시적 컴퓨터 판독가능 저장 매체를 포함한다. 다른 실시예에서, 컴퓨터 판독가능 저장 매체는 디지털 처리 디바이스로부터 선택적으로 제거 가능하다. 일부 실시예에서, 컴퓨터 판독가능 저장 매체는 비제한적인 예로서, CD-ROM, DVD, 플래시 메모리 디바이스, 솔리드 스테이트 메모리(solid state memory), 자기 디스크 드라이브, 자기 테이프 드라이브, 광 디스크 드라이브, 클라우드 컴퓨팅 시스템 및 서비스 등을 포함한다. 일부 경우에, 프로그램과 명령은 매체 상에 영구적으로, 실질적으로 영구적으로, 반영구적으로, 또는 비일시적으로 인코딩된다.

[0153] 컴퓨터 프로그램

[0154] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 플랫폼, 시스템, 매체 및 방법은 적어도 하나의 컴퓨터 프로그램, 또는 그 사용을 포함한다. 컴퓨터 프로그램은 지정된 작업을 수행하도록 작성되고 디지털 처리 디바이스의 CPU에서 실행 가능한 일련의 명령을 포함한다. 컴퓨터 판독가능 명령은 특정 작업을 수행하거나 특정 추상 데이터 유형을 구현하는 함수(function), 오브젝트(object), 응용 프로그래밍 인터페이스(Application Programming Interface; API), 데이터 구조 등과 같은 프로그램 모듈로서 구현될 수 있다. 본원에 제공된 개시에 비추어, 당업자는 컴퓨터 프로그램이 다양한 언어의 다양한 버전으로 작성될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0155] 컴퓨터 판독가능 명령의 기능은 다양한 환경에서 원하는 대로 조합되거나 분산될 수 있다. 일부 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 하나의 명령 시퀀스를 포함한다. 일부 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 복수의 명령 시퀀스를 포함한다. 일부 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 하나의 위치로부터 제공된다. 다른 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 복수의 위치로부터 제공된다. 다양한 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 하나 이상의 소프트웨어 모듈을 포함한다. 다양한 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 부분적으로 또는 전체적으로, 하나 이상의 웹 애플리케이션, 하나 이상의 모바일 애플리케이션, 하나 이상의 독립형 애플리케이션, 하나 이상의 웹 브라우저 플러그인, 확장, 애드인(add-in) 또는 애드온(add-on), 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0156] 웹 애플리케이션

[0157] 일부 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 웹 애플리케이션을 포함한다. 본원에 제공된 개시에 비추어, 당업자는 다양한 실시예에서 웹 애플리케이션이 하나 이상의 소프트웨어 프레임워크 및 하나 이상의 데이터베이스 시스템을 이용한다는 것을 인식할 것이다. 일부 실시예에서, 웹 애플리케이션은 Microsoft® .NET 또는 Ruby on Rails(RoR)와 같은 소프트웨어 프레임워크에서 생성된다. 일부 실시예에서, 웹 애플리케이션은 비제한적인 예로서, 관계형, 비관계형, 객체 지향형, 연상형(associative) 및 XML 데이터베이스 시스템을 포함하는 하나 이상

의 데이터베이스 시스템을 이용한다. 다른 실시예에서, 적합한 관계형 데이터베이스 시스템은 비제한적인 예로서, Microsoft® SQL Server, mySQL™ 및 Oracle®을 포함한다. 당업자는 또한 다양한 실시예에서 웹 애플리케이션이 하나 이상의 언어의 하나 이상의 버전으로 작성된다는 것을 인식할 것이다. 웹 애플리케이션은 하나 이상의 마크업 언어(markup language), 표현 정의 언어(presentation definition language), 클라이언트측 스크립팅 언어(client-side scripting language), 서버측 코딩 언어(server-side coding language), 데이터베이스 질의 언어(database query language) 또는 이들의 조합으로 작성될 수 있다. 일부 실시예에서, 웹 애플리케이션은 HTML(Hypertext Markup Language), XHTML(Extensible Hypertext Markup Language) 또는 XML(eXtensible Markup Language)과 같은 마크업 언어로 어느 정도 작성된다. 일부 실시예에서, 웹 애플리케이션은 CSS(Cascading Style Sheets)와 같은 표현 정의 언어로 어느 정도 작성된다. 일부 실시예에서, 웹 애플리케이션은 AJAX(Asynchronous Javascript and XML), Flash® Actionscript, Javascript 또는 Silverlight®와 같은 클라이언트측 스크립팅 언어로 어느 정도 작성된다. 일부 실시예에서, 웹 애플리케이션은 ASP(Active Server Pages), ColdFusion®, Perl, Java™, JSP(JavaServer Pages), PHP(Hypertext Preprocessor), Python™, Ruby, Tcl, Smalltalk, WebDNA® 또는 Groovy와 같은 서버측 코딩 언어로 어느 정도 작성된다. 일부 실시예에서, 웹 애플리케이션은 SQL(Structured Query Language)과 같은 데이터베이스 질의 언어로 어느 정도 작성된다. 일부 실시예에서, 웹 애플리케이션은 IBM® Lotus Domino®와 같은 엔터프라이즈 서버 제품(enterprise server product)을 통합한다. 일부 실시예에서, 웹 애플리케이션은 미디어 플레이어 요소를 포함한다. 다양한 다른 실시예에서, 미디어 플레이어 요소는 비제한적인 예로서, Adobe® Flash®, HTML 5, Apple® QuickTime®, Microsoft® Silverlight®, Java™ 및 Unity®를 포함하는 많은 적합한 멀티미디어 기술 중 하나 이상을 이용한다.

[0158] 모바일 애플리케이션

[0159] 일부 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 모바일 디지털 처리 디바이스에 제공되는 모바일 애플리케이션을 포함한다. 일부 실시예에서, 모바일 애플리케이션은 그것이 제조될 때 모바일 디지털 처리 디바이스에 제공된다. 다른 실시예에서, 모바일 애플리케이션은 본원에 설명된 컴퓨터 네트워크를 통해 모바일 디지털 처리 디바이스에 제공된다.

[0160] 본원에 제공된 개시를 고려하여, 모바일 애플리케이션은 당업계에 알려진 하드웨어, 언어 및 개발 환경을 사용하여 당업자에게 알려진 기술에 의해 생성된다. 당업자는 모바일 애플리케이션이 여러 언어로 작성된다는 것을 인식할 것이다. 적합한 프로그래밍 언어는 비제한적인 예로서, C, C++, C#, Objective-C, Java™, Javascript, Pascal, Object Pascal, Python™, Ruby, VB.NET, WML, 및 CSS를 갖거나 갖지 않는 XHTML/HTML, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0161] 적합한 모바일 애플리케이션 개발 환경은 여러 소스로부터 이용 가능하다. 상업적으로 이용 가능한 개발 환경은 비제한적인 예로서, AirplaySDK, alcheMo, Appcelerator®, Celsius, Bedrock, Flash Lite, .NET Compact Framework, Rhomobile 및 WorkLight Mobile Platform을 포함한다. 비제한적인 예로서 Lazarus, MobiFlex, MoSync 및 Phonegap을 포함하는 다른 개발 환경이 무료로 이용 가능하다. 또한, 모바일 디바이스 제조업체는 비제한적인 예로서, iPhone 및 iPad(iOS) SDK, Android™ SDK, BlackBerry® SDK, BREW SDK, Palm® OS SDK, Symbian SDK, webOS SDK 및 Windows® Mobile SDK를 포함하는 소프트웨어 개발자 키트를 배포한다.

[0162] 당업자는 여러 상업적 포럼이 비제한적인 예로서, Apple® App Store, Google® Play, Chrome WebStore, BlackBerry® App World, Palm 디바이스용 App Store, webOS용 App Catalog, Mobile용 Windows® Marketplace, Nokia® 디바이스용 Ovi Store, Samsung® Apps 및 Nintendo® DSi Shop을 포함하는 모바일 애플리케이션의 배포에 이용 가능하다는 것을 인식할 것이다.

[0163] 독립형 애플리케이션

[0164] 일부 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 기존 프로세스에 대한 애드온이 아닌, 예를 들어 플러그인이 아닌 독립 컴퓨터 프로세스로서 동작되는 프로그램인 독립형 애플리케이션을 포함한다. 당업자는 독립형 애플리케이션이 종종 컴파일된다는 것을 인식할 것이다. 컴파일러는 프로그래밍 언어로 작성된 소스 코드를 어셈블리 언어 또는 기계 코드와 같은 이진 목적 코드(binary object code)로 변환하는 컴퓨터 프로그램(들)이다. 적합한 컴파일된 프로그래밍 언어는 비제한적인 예로서, C, C++, Objective-C, COBOL, Delphi, Eiffel, Java™, Lisp, Python™, Visual Basic 및 VB .NET 또는 이들의 조합을 포함한다. 실행 가능한 프로그램을 생성하기 위해 컴파일러가 종종 적어도 부분적으로 수행된다. 일부 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 하나 이상의 실행 가능한 컴파일된 애플리케이션을 포함한다.

[0165] 웹 브라우저 플러그인

[0166] 일부 실시예에서, 컴퓨터 프로그램은 웹 브라우저 플러그인(예를 들어, 확장 등)을 포함한다. 플러그인은 보다 큰 소프트웨어 애플리케이션에 특정 기능을 추가하는 하나 이상의 소프트웨어 구성요소이다. 소프트웨어 애플리케이션 메이커는 플러그인을 지원하여 제삼자 개발자가 애플리케이션을 확장하는 능력을 창출할 수 있게 하고, 새로운 특징을 용이하게 추가하는 것을 지원하며 애플리케이션의 크기를 감소시킨다. 지원되는 경우, 플러그인은 소프트웨어 애플리케이션의 기능의 맞춤화를 가능하게 한다. 예를 들어, 플러그인은 통상 웹 브라우저에서 비디오를 재생하고, 상호작용성(interactivity)을 생성하고, 바이러스를 스캔하고, 특정 파일 유형을 디스플레이하는 데 사용된다. 당업자는 Adobe® Flash® Player, Microsoft® Silverlight® 및 Apple® QuickTime®을 포함하는 여러 웹 브라우저 플러그인과 친숙할 것이다. 일부 실시예에서, 툴바는 하나 이상의 웹 브라우저 확장, 애드인 또는 애드온을 포함한다. 일부 실시예에서, 툴바는 하나 이상의 익스플로러 바(explorer bar), 툴 밴드(tool band), 또는 데스크 밴드(desk band)를 포함한다.

[0167] 본원에 제공된 개시를 고려하여, 당업자는, 비제한적인 예로서, C++, Delphi, Java™, PHP, Python™ 및 VB.NET 또는 이들의 조합을 포함하는 다양한 프로그래밍 언어로 플러그인의 개발을 가능하게 하는 여러 플러그인 프레임워크가 이용 가능하다는 것을 인식할 것이다.

[0168] 웹 브라우저(인터넷 브라우저로도 불림)는 World Wide Web 상의 정보 리소스를 검색, 표시 및 탐색하기 위해 네트워크-연결된 디지털 처리 디바이스와 함께 사용하도록 설계된 소프트웨어 애플리케이션이다. 적합한 웹 브라우저는 비제한적인 예로서, Microsoft® Internet Explorer®, Mozilla® Firefox®, Google® Chrome, Apple® Safari®, Opera Software® Opera® 및 KDE Konqueror를 포함한다. 일부 실시예에서, 웹 브라우저는 모바일 웹 브라우저이다. 모바일 웹 브라우저(마이크로브라우저, 미니브라우저 및 무선 브라우저로도 불림)는 비제한적인 예로서, 핸드헬드형 컴퓨터, 태블릿 컴퓨터, 넷북 컴퓨터, 서브노트북 컴퓨터, 스마트폰, 뮤직 플레이어, 개인용 정보 단말기(PDA) 및 핸드헬드형 비디오 게임 시스템을 포함하는 모바일 디지털 처리 디바이스에서 사용하도록 설계된다. 적합한 모바일 웹 브라우저는 비제한적인 예로서, Google® Android® browser, RIM BlackBerry® Browser, Apple® Safari®, Palm® Blazer, Palm® WebOS® Browser, 모바일용 Mozilla® Firefox®, Microsoft® Internet Explorer® Mobile, Amazon® Kindle® Basic Web, Nokia® Browser, Opera Software® Opera® Mobile 및 Sony® PSP™ browser를 포함한다.

[0169] 소프트웨어 모듈

[0170] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 플랫폼, 시스템, 매체 및 방법은 소프트웨어, 서버 및/또는 데이터베이스 모듈, 또는 그 사용을 포함한다. 본원에 제공된 개시를 고려하여, 소프트웨어 모듈은 당업계에 알려진 기계, 소프트웨어 및 언어를 사용하여 당업자에게 알려진 기술에 의해 생성된다. 본원에 개시된 소프트웨어 모듈은 다수의 방식으로 구현된다. 다양한 실시예에서, 소프트웨어 모듈은 파일, 코드 섹션, 프로그래밍 객체, 프로그래밍 구조 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 다양한 실시예에서, 소프트웨어 모듈은 복수의 파일, 복수의 코드 섹션, 복수의 프로그래밍 객체, 복수의 프로그래밍 구조 또는 이들의 조합을 포함한다. 다양한 실시예에서, 하나 이상의 소프트웨어 모듈은 비제한적인 예로서, 웹 애플리케이션, 모바일 애플리케이션 및 독립형 애플리케이션을 포함한다. 일부 실시예에서, 소프트웨어 모듈은 하나의 컴퓨터 프로그램 또는 애플리케이션에 있다. 다른 실시예에서, 소프트웨어 모듈은 하나 초과 컴퓨터 프로그램 또는 애플리케이션에 있다. 일부 실시예에서, 소프트웨어 모듈은 하나의 기계 상에 호스팅된다. 다른 실시예에서, 소프트웨어 모듈은 하나 초과 기계 상에 호스팅된다. 다른 실시예에서, 소프트웨어 모듈은 클라우드 컴퓨팅 플랫폼 상에 호스팅된다. 일부 실시예에서, 소프트웨어 모듈은 하나의 위치에 있는 하나 이상의 기계 상에 호스팅된다. 다른 실시예에서, 소프트웨어 모듈은 하나 초과 위치에 있는 하나 이상의 기계 상에 호스팅된다.

[0171] 데이터베이스

[0172] 일부 실시예에서, 본원에 개시된 플랫폼, 시스템, 매체 및 방법은 하나 이상의 데이터베이스, 또는 그 사용을 포함한다. 본원에 제공된 개시를 고려하여, 당업자는 많은 데이터베이스가 프로토콜, 사이클 시간, 온도 범위, 결과, 검색 결과 및 보고와 같은 정보의 저장 및 검색에 적합하다는 것을 인식할 것이다. 다양한 실시예에서, 적합한 데이터베이스는 비제한적인 예로서, 관계형 데이터베이스, 비관계형 데이터베이스, 객체 지향형 데이터베이스, 객체 데이터베이스, 엔티티-관계 모델 데이터베이스, 연상형 데이터베이스 및 XML 데이터베이스를 포함한다. 다른 비제한적인 예는 SQL, PostgreSQL, MySQL, Oracle, DB2 및 Sybase를 포함한다. 일부 실시예에서, 데이터베이스는 인터넷 기반이다. 다른 실시예에서, 데이터베이스는 웹 기반이다. 또 다른 실시예에서, 데이터베이스는 클라우드 컴퓨팅 기반이다. 다른 실시예에서, 데이터베이스는 하나 이상의 로컬 컴퓨터 저장 디바

이스를 기반으로 한다.

[0173] 도 16을 참조하면, 표적 핵산 변형을 결정하기 위한 방법(1600)이 도시되어 있다. 방법(1600)은 본원에 설명된 시스템 중 하나 이상을 사용할 수 있다. 제1 단계(1610)에서, 핵산 변형에 필요한 샘플 및/또는 시약이 반응 용기 또는 반응 웰 상에 로딩될 수 있다. 일부 경우에, 시약은 반응 용기의 웰 상에 사전 로딩될 수 있다. 제2 단계(1620)에서, 반응 용기는 투명 블록 상에 배치될 수 있다. 일부 경우에, 반응 용기는 추가 투명 블록의 사용 없이 광 지지체를 갖는 베이스 위에 배치될 수 있다. 반응 용기는 본원에 설명된 밀봉 필름 또는 밀봉 플레이트를 사용하여 밀봉될 수 있다. 제3 단계(1630)에서, 반응 용기는 광원을 사용하여 가열될 수 있다. 광원은 본원에 설명된 바와 같이 연속적으로 또는 펄스 방식으로 작동될 수 있다. 제4 단계(1640)에서, 투명 블록의 유체 순환 채널을 사용하여 반응 용기가 냉각될 수 있다. 제5 단계(1650)에서, 핵산 변형 프로세스 동안에 통합된 형광 염료를 여기시키기 위해 여기원이 사용될 수 있다. 이러한 단계는 핵산 변형 사이클 동안에, 또는 핵산 변형 사이클 후에 수행될 수 있다. 제6 단계(1660)에서, 웰로부터의 굴절된 광을 검출하기 위해 센서가 사용될 수 있다. 제7 단계(1670)에서, 복수의 반응 웰로부터의 신호가 출력으로서 보고될 수 있다.

[0174] 일부 경우에, 프로세서가 제공될 수 있다. 프로세서는 도 16에 도시된 일련의 단계 및 본원에 설명된 바와 같은 다른 것을 수행하기 위한 명령으로 구성될 수 있다. 일부 예에서, 프로세서는 핵산의 변형 및 표적 핵산의 검출을 위한 명령을 제공할 수 있다. 프로세서는 광원 또는 여기원을 펄싱하기 위해 핵산 변형을 위한 일부 프로토콜을 수행하는 데 사용될 수 있다. 프로세서는 또한 상이한 시간 간격으로 반응 용기를 냉각하는 데 사용될 수 있다.

[0175] 전술한 단계는 핵산의 변형 및 표적 핵산의 검출 방법을 나타내고 있지만, 당업자는 본원에 설명된 교시에 기초하는 많은 변형예를 인식할 것이다. 단계는 상이한 순서로 완료될 수 있다. 단계가 추가되거나 삭제될 수 있다. 단계 중 일부는 하위-단계를 포함할 수 있다. 원하는 핵산을 검출하는 데 필요할 때마다 많은 단계가 반복될 수 있다. 일부 실시예에서, 프로세서는 본원에 설명된 바와 같은 방법의 하나 이상의 단계를 수행하도록 구성된다.

[0176] 본 발명의 바람직한 실시예가 본원에 도시 및 설명되었지만, 그러한 실시예는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게는 명백할 것이다. 본 발명이 본 명세서 내에 제공된 특정 예에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명이 전술한 명세서를 참조하여 설명되었지만, 본원의 실시예의 설명 및 도시는 제한적인 의미로 해석되는 것으로 간주되지 않는다. 이제, 본 발명으로부터 벗어남이 없이 다양한 변형, 변경 및 대체가 당업자에게 이루어질 것이다. 또한, 본 발명의 모든 양태는 다양한 조건 및 변수에 의존하는, 본원에 기재된 특정 묘사, 구성 또는 상대적 비율에 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 본원에 설명된 본 발명의 실시예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 이용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 본 발명은 또한 임의의 그러한 대안, 변경, 변형 또는 등가물을 커버하는 것으로 고려된다. 하기의 청구범위는 본 발명의 범위를 규정하고, 이러한 청구범위의 범위 내의 방법 및 구조와, 그 등가물이 이에 의해 커버되는 것으로 의도된다.

[0177] 예

[0178] 예 1: 현장 진료 디바이스로서의 사용

[0179] 클라미디아 트라코마티스균(*Chlamydia trachomatis*; CT) 및 임균(*Neisseria gonorrhea*; NG)의 높은 동시 감염률과, 다양한 임균성 항균제 내성(AMR) 균주로 돌연변이를 일으키는 NG의 능력으로 인해, 대용량 검출은 CT/NG 및 NG AMR을 진단하는 데 유익하다. 따라서, 대용량 다중 PCR 기반 현장 진료 테스트가 유익할 것이다. 도 17에는, 15 분 내에 CT/NG를 검출하고 추가 15 분 내에 양성 테스트 결과에 대해 NG에 대한 AMR 테스트를 후속 실행하는 체계적인 진단 솔루션이 제시되어, 단일 테스트 내에서 완전히 신뢰성있는 진단 결정을 산출한다. 이러한 체계적인 접근법은, 1) 카트리지 기반 샘플 준비 모듈; 2) 공압 구동식 액체 핸들링 플랫폼; 3) 광자 PCR 열순환기; 및 4) CT/NG 및 임균 AMR의 대용량 DNA 증폭을 위한 본원에 이전에 설명된 바와 같은 미세유체 어레이 디바이스를 포함할 수 있다. 이러한 테스트의 양성 결과는 효과적인 치료 계획을 세우는 데 도움을 줄 수 있다.

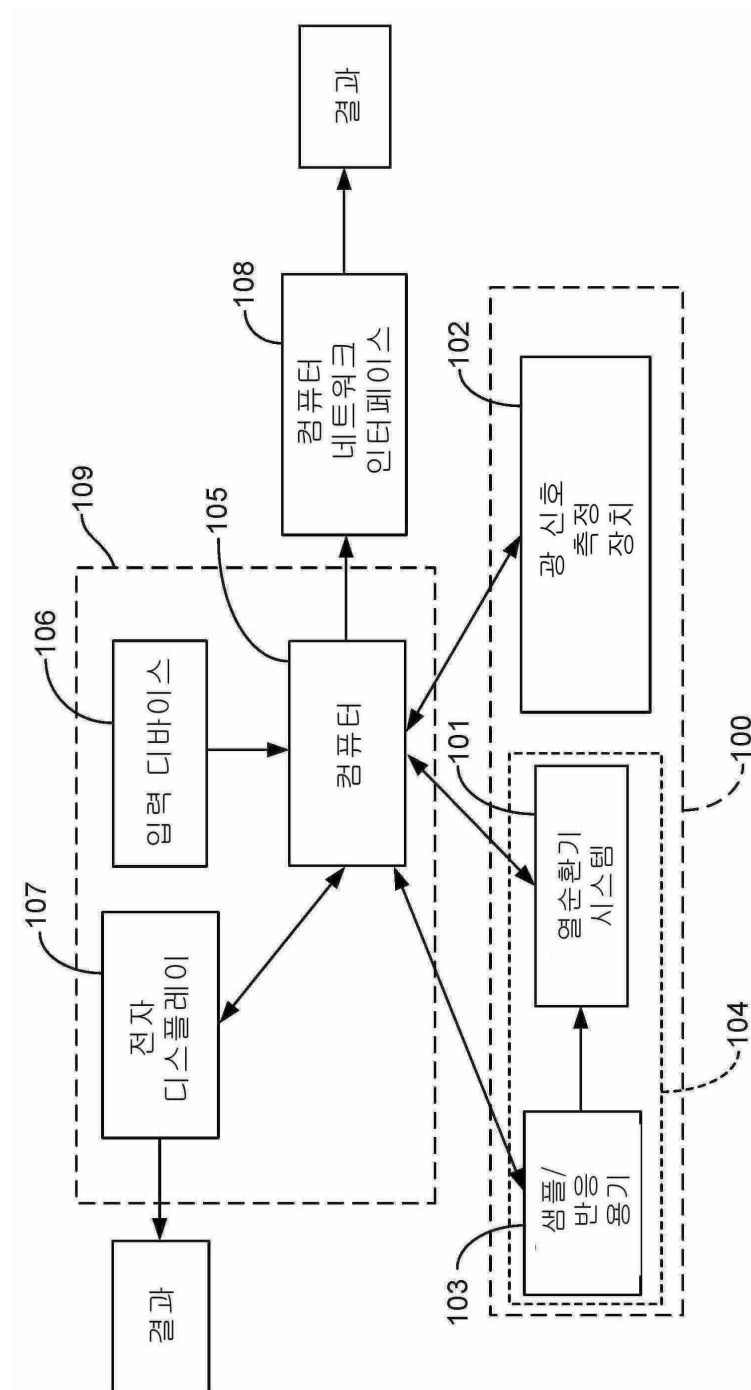
[0180] 예 2: 다양한 유전자 서열에 대한 대표적인 중점 광자 PCR 데이터

[0181] 도 18a 내지 도 18c는 DENV-1 cDNA(땀기열), crtA(수막염균의 경우), hpd(헤모필루스 인플루엔자의 경우) 및 mecA(메티실린 내성 황색 포도상 구균의 경우)를 포함하는 다양한 증폭을 위한 중점 광자 PCR의 실증을 보여준다. 정제된 핵산(cDNA로 변환된 땀기열의 RNA, 및 crtA, hpd 및 mecA의 DNA)이 검출에 사용되었다. 98 °C로부터 68 °C까지의 2 단계 PCR 열 순환이 40 사이클의 증폭과 함께 이용되었다. PCR의 반응 체적은 10 μL이었

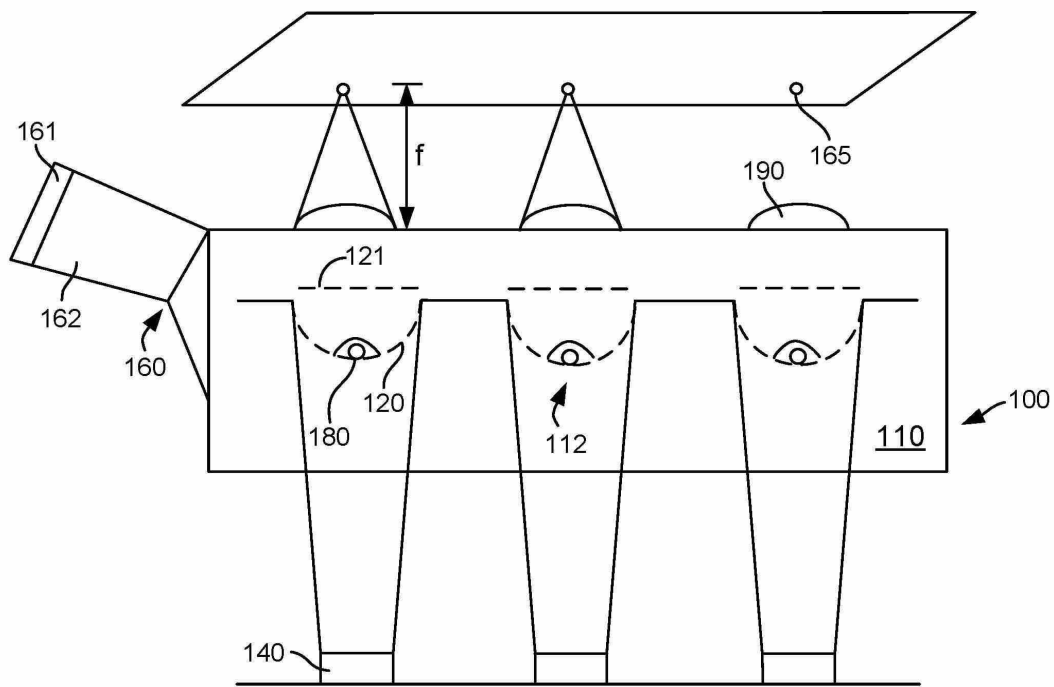
다. 다음에, 증폭된 생성물은 겔로 되고, 양성 대조군으로서 사용된 통상적인 PCR의 결과와 비교되었다. 겔 밴드 강도는 주형 DNA 농도의 함수로서 명확한 경향을 보여준다(도 18a 및 도 18c). 다중 광자 PCR은 또한 crtA 및 hpd 다중 반응을 사용하여 입증된다(도 18b). 5 카피 정도의 mecA 유전자 및 ml 당 10^3 개의 바이러스 입자(vp/ml)가 광자 PCR 증폭 후에 겔 전기영동법에 의해 성공적으로 증폭되고 확인되었다는 것(도 18a 및 도 18c)이 주목된다.

도면

도면1



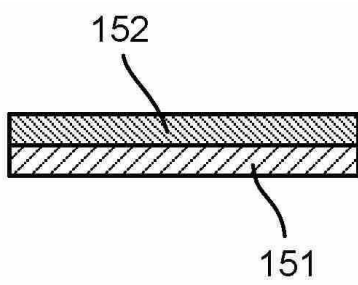
도면2a



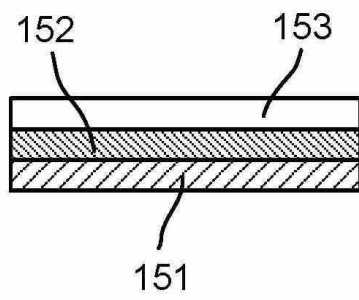
도면2b



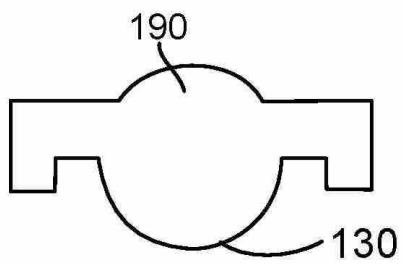
도면2c



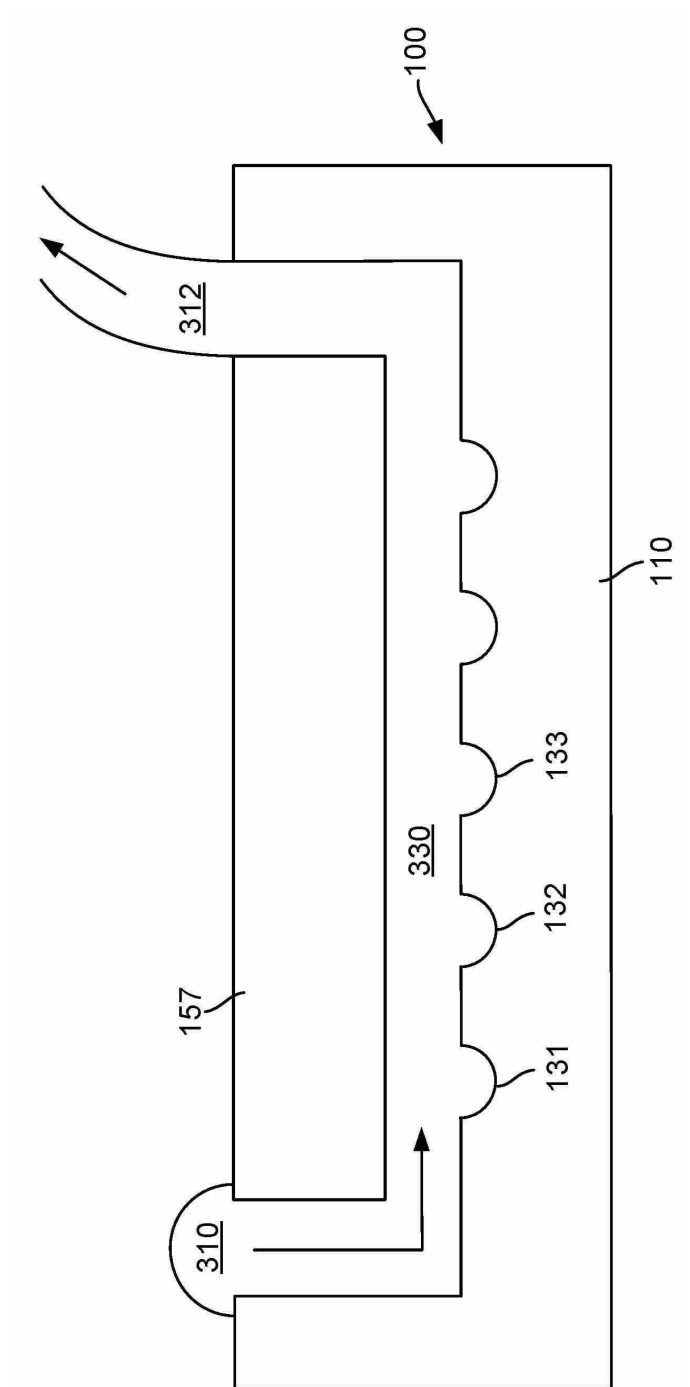
도면2d



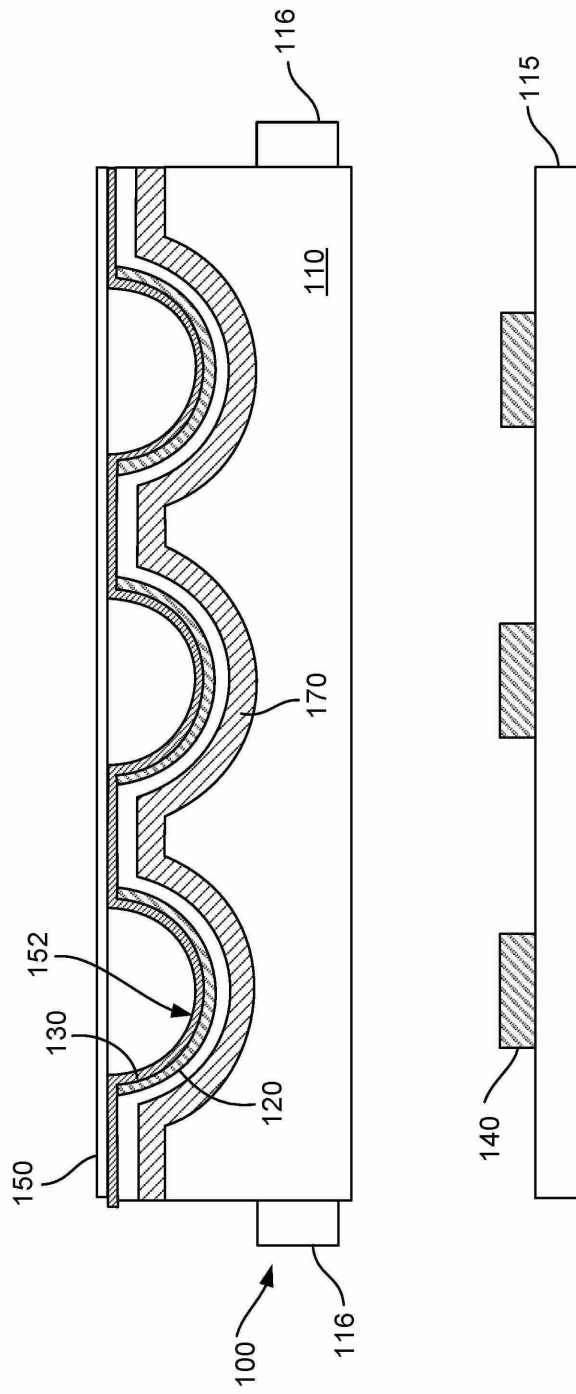
도면2e



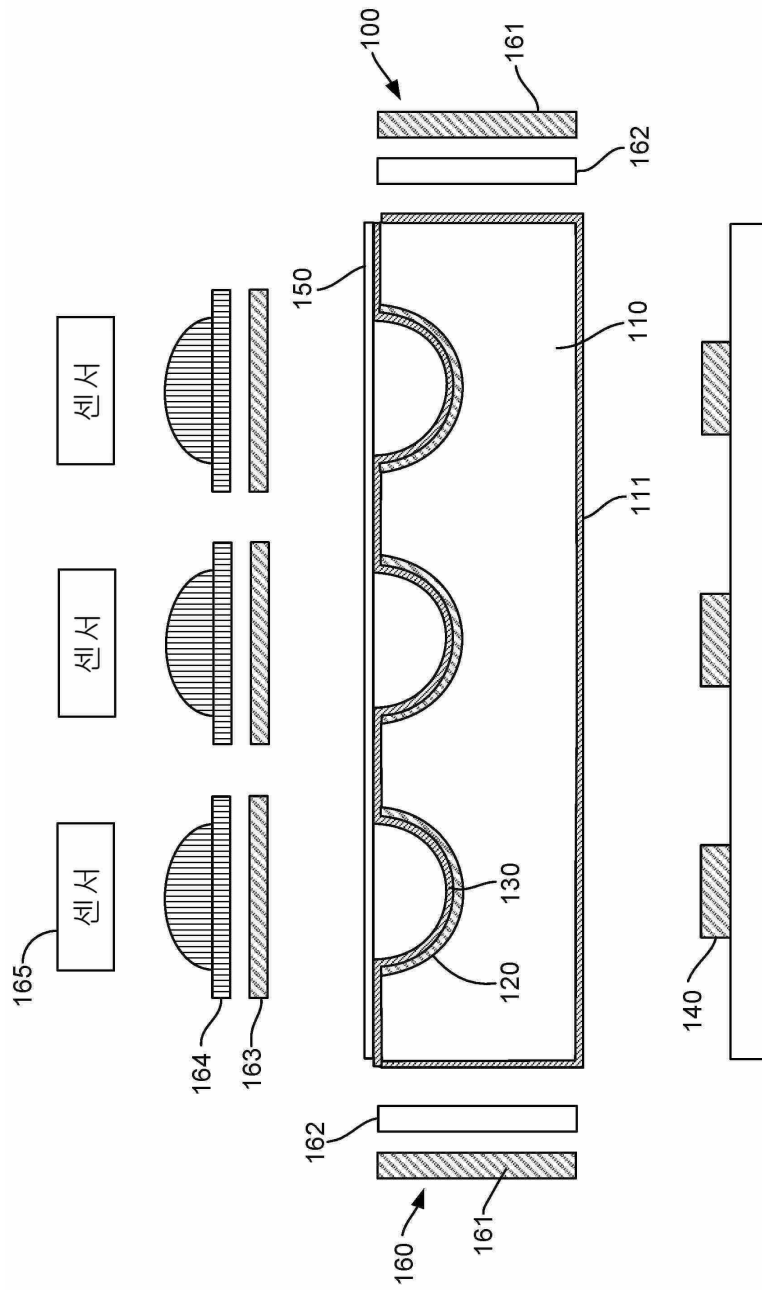
도면3



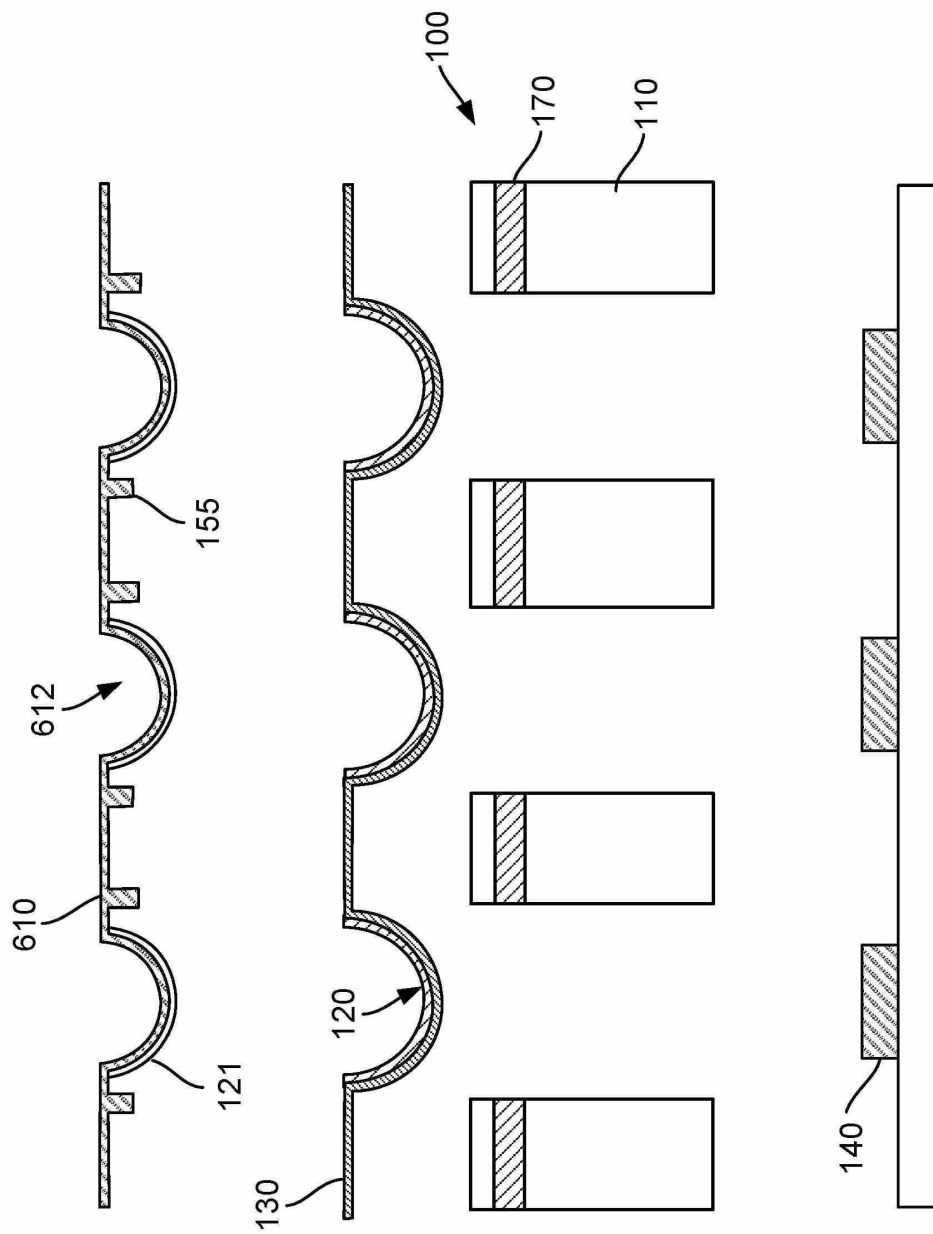
도면4



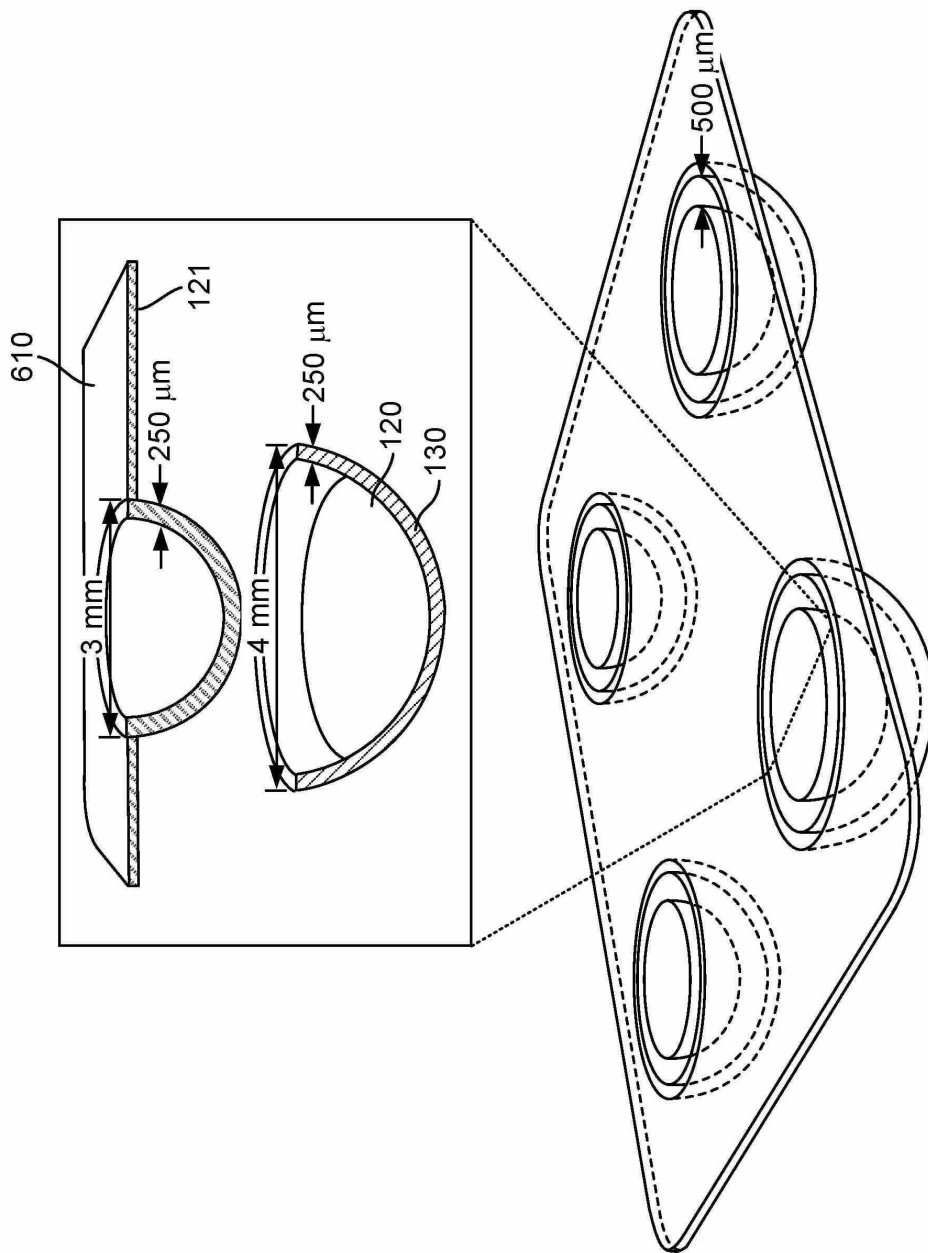
도면5



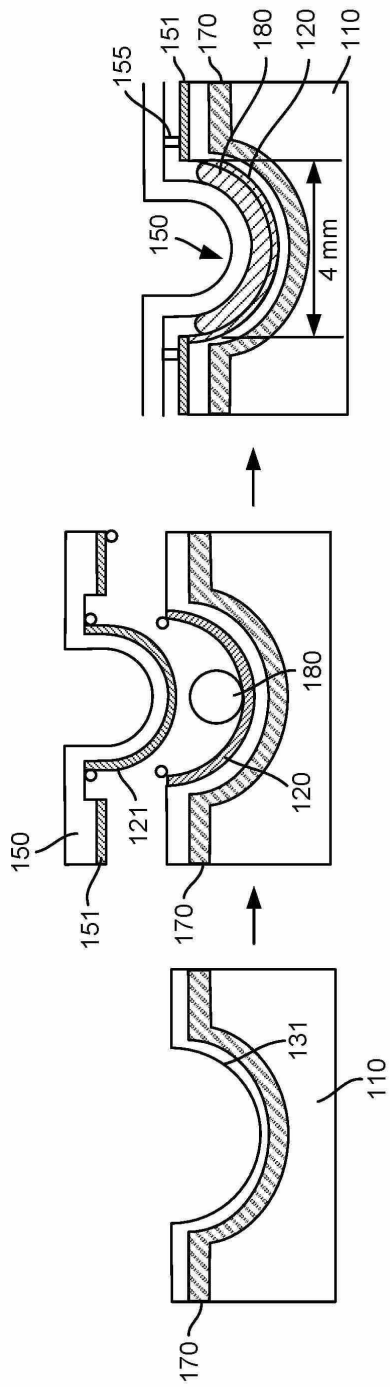
도면6



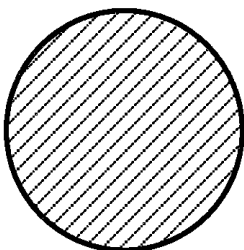
도면7



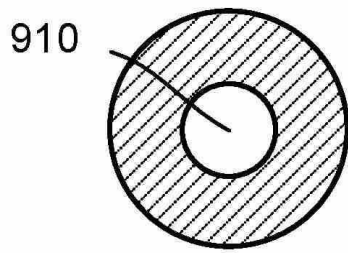
도면8



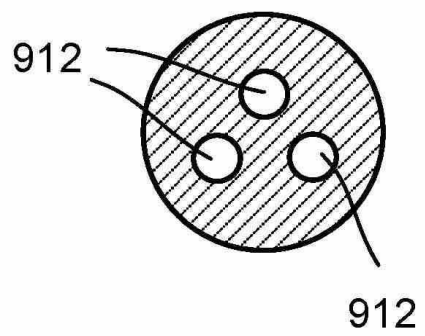
도면9a



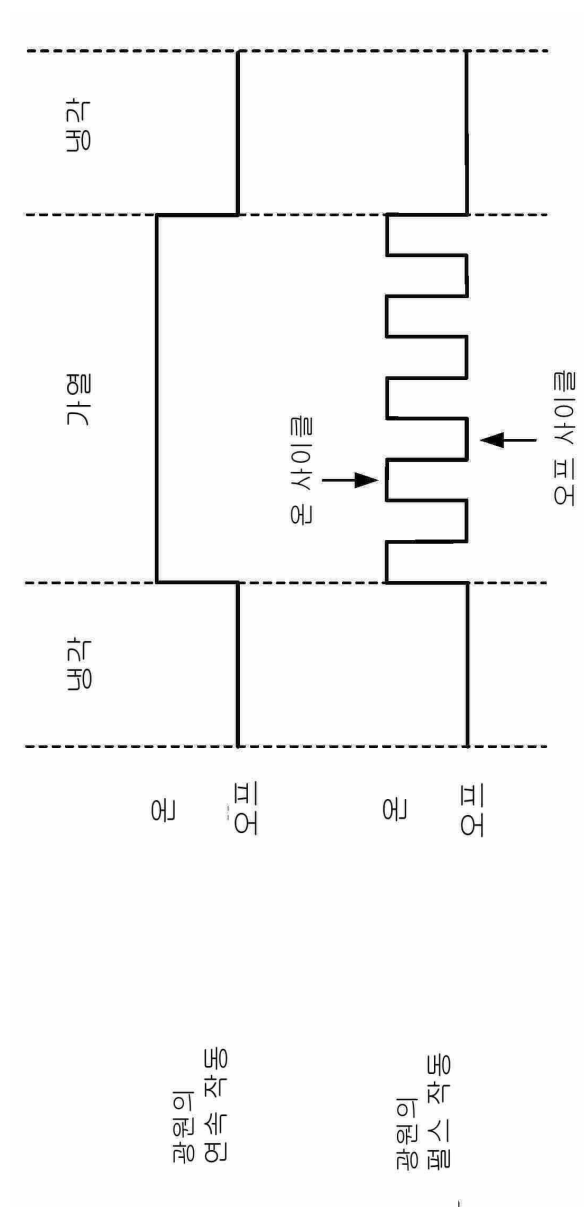
도면9b



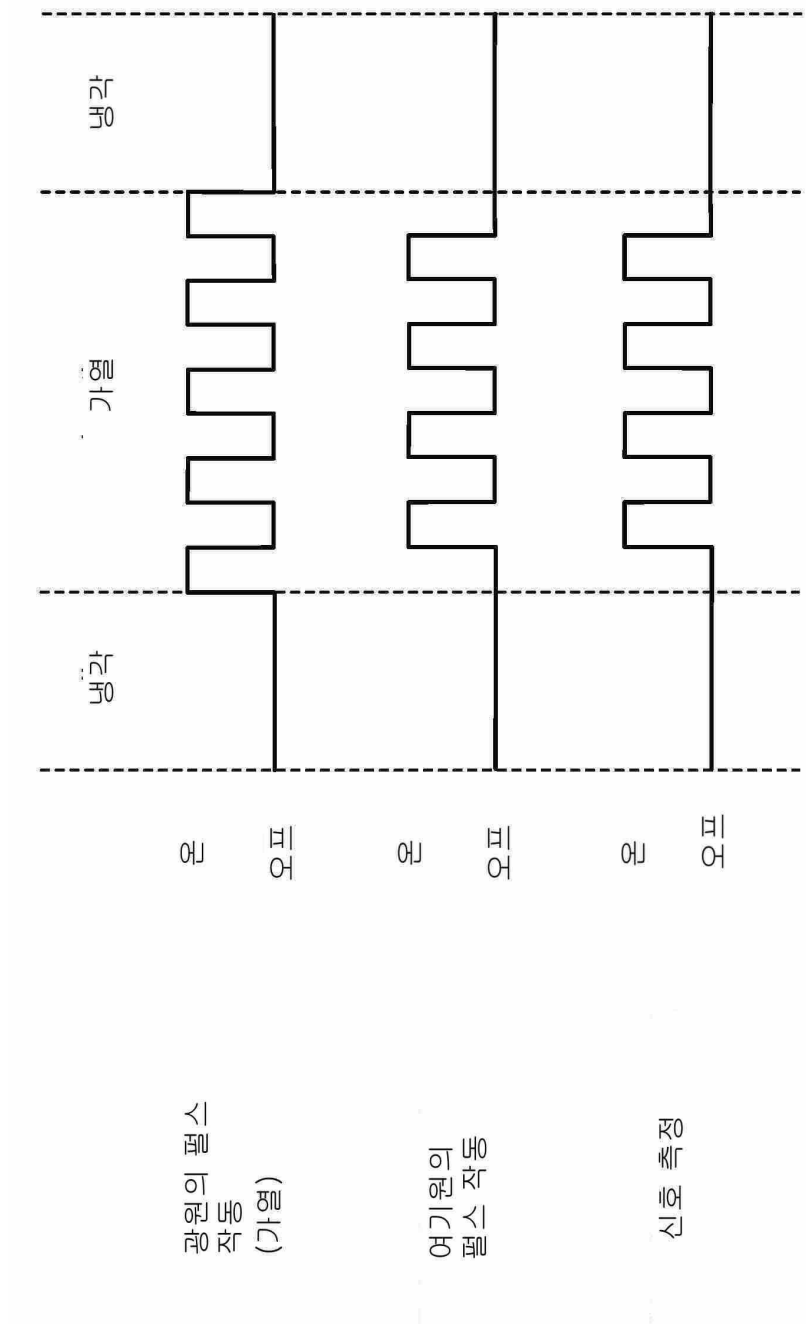
도면9c



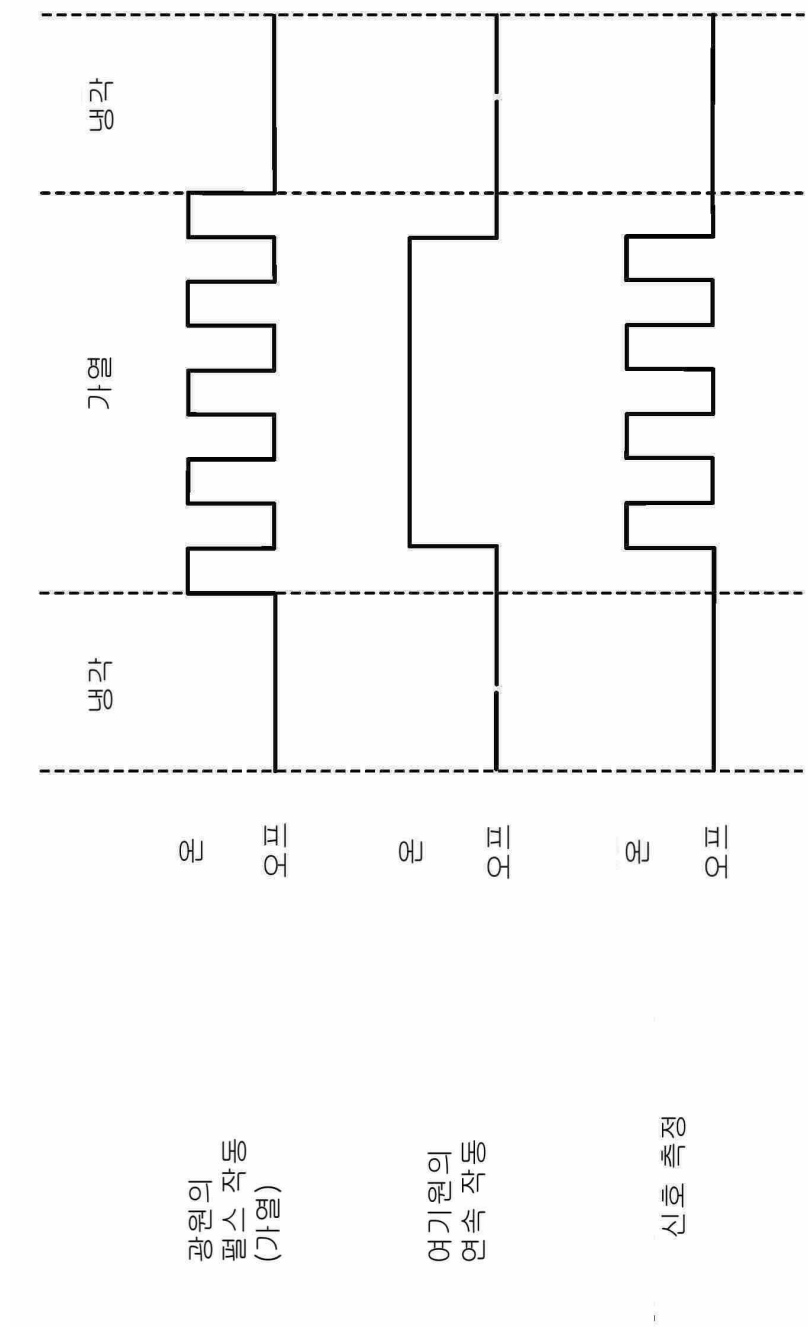
도면 10



도면11a

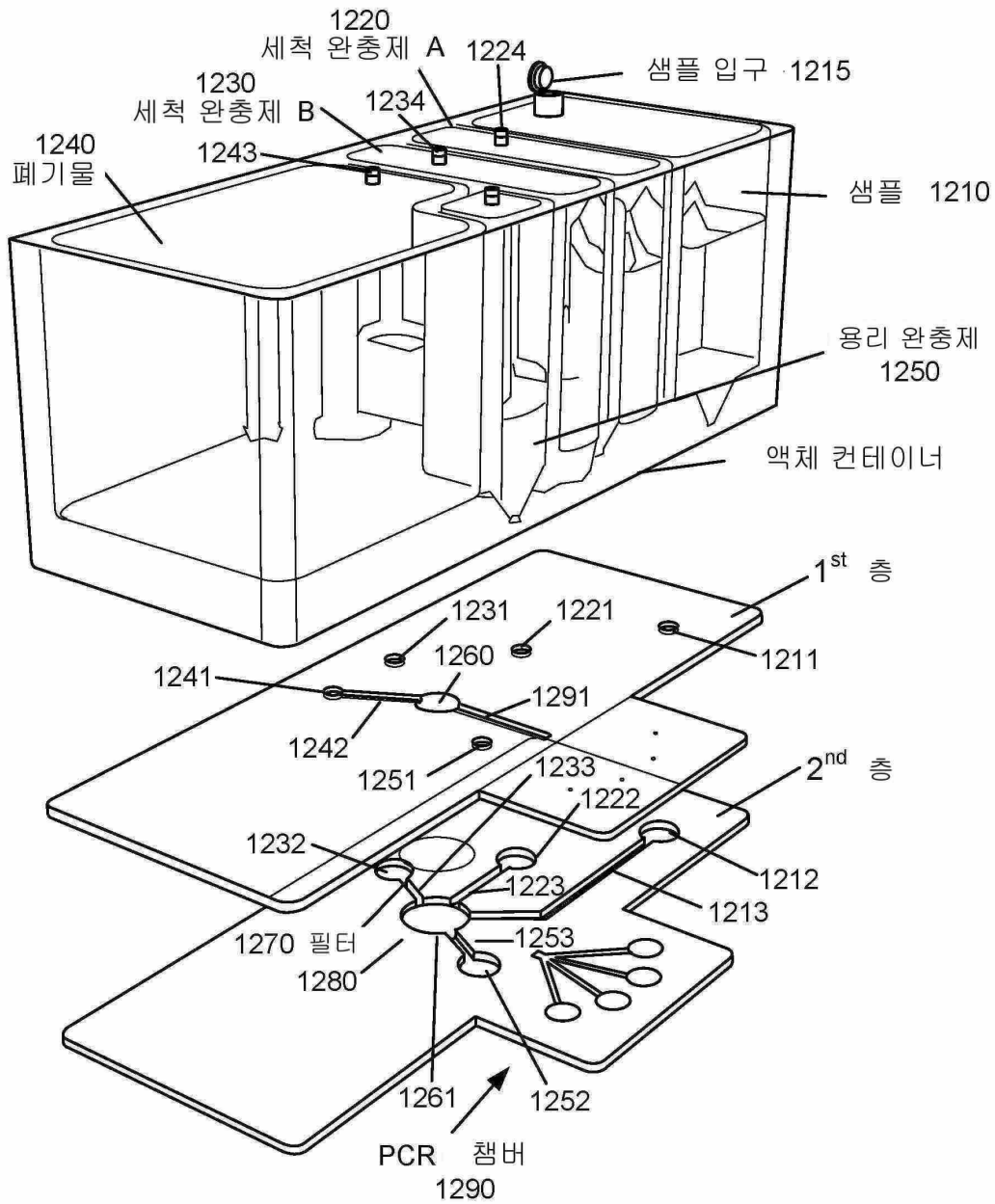


도면11b

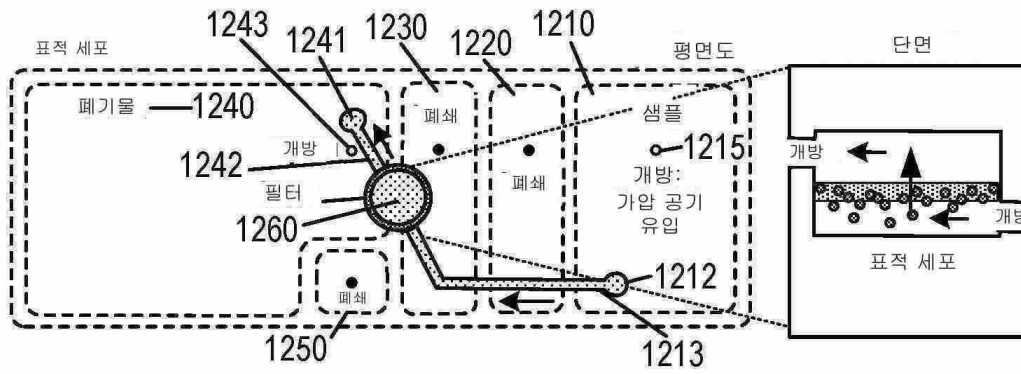


도면12

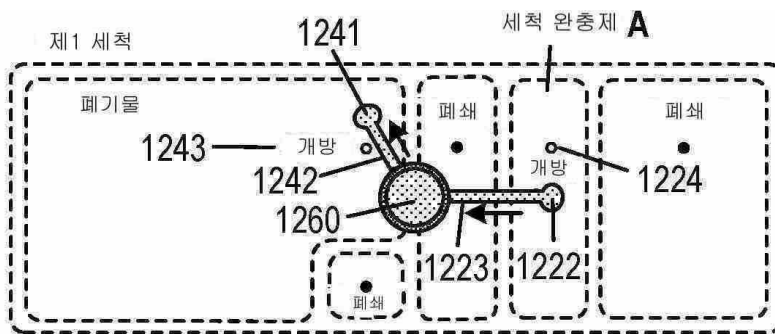
1200



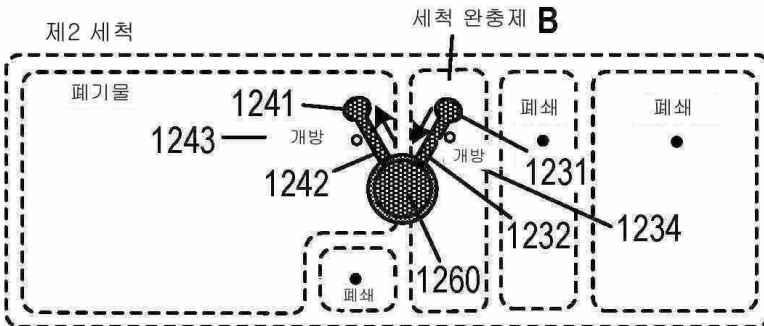
도면13a



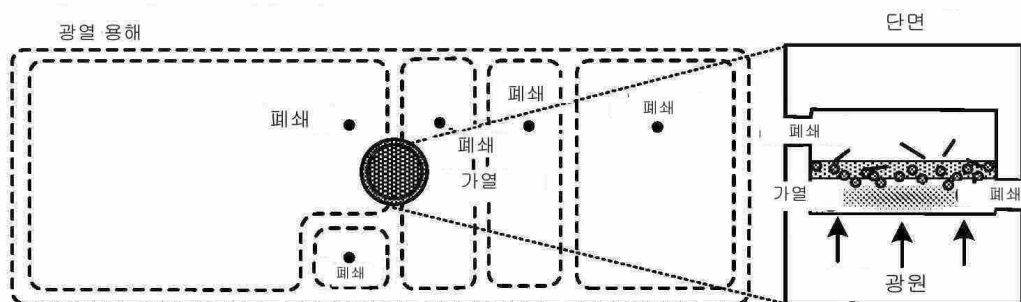
도면13b



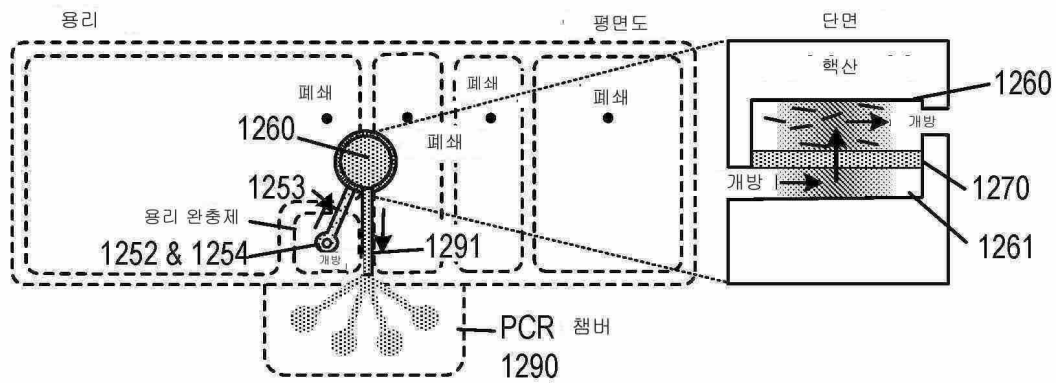
도면13c



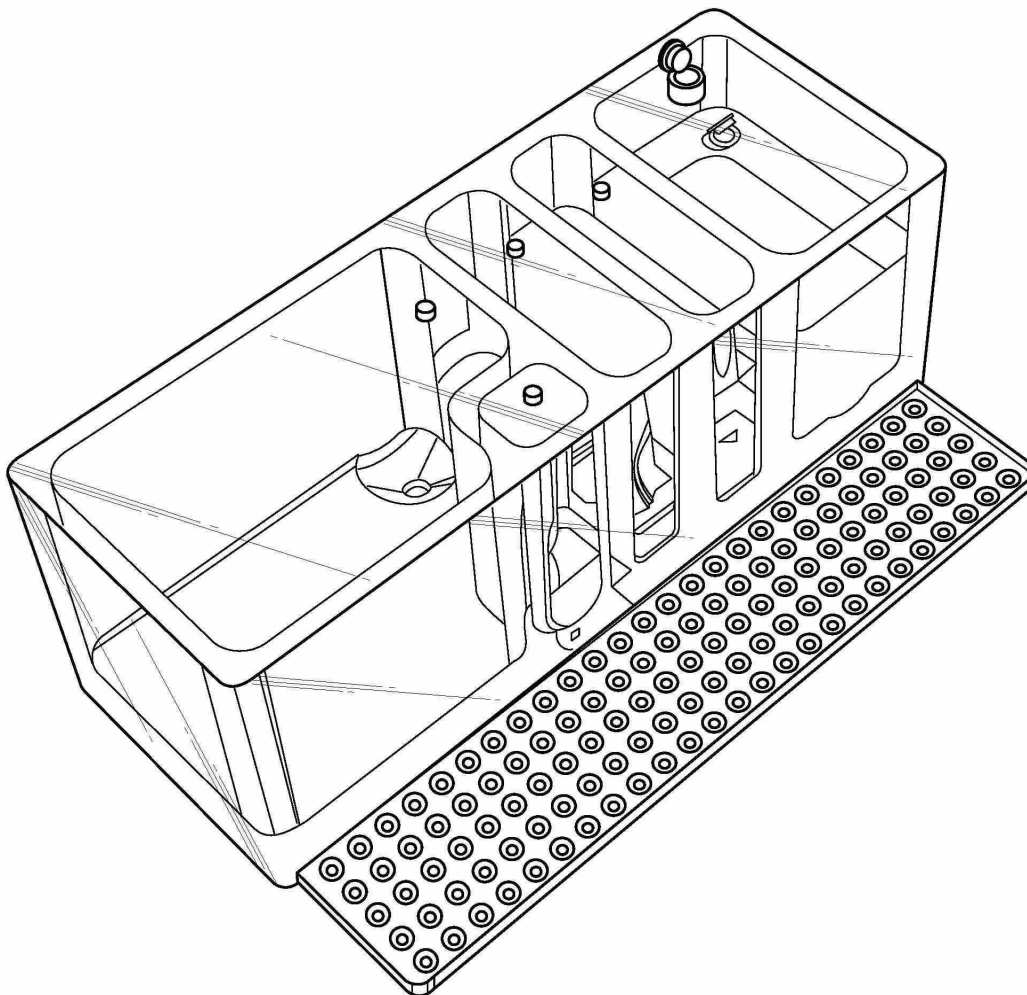
도면13d



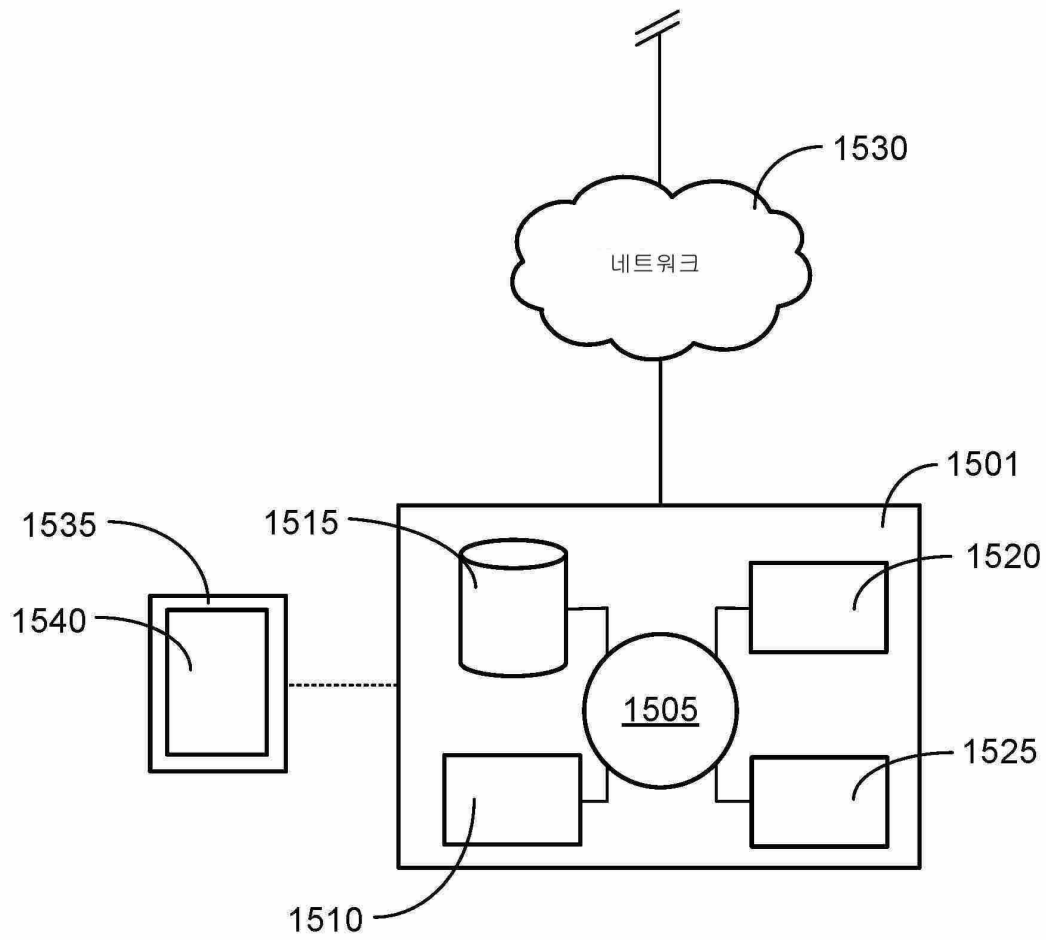
도면13e



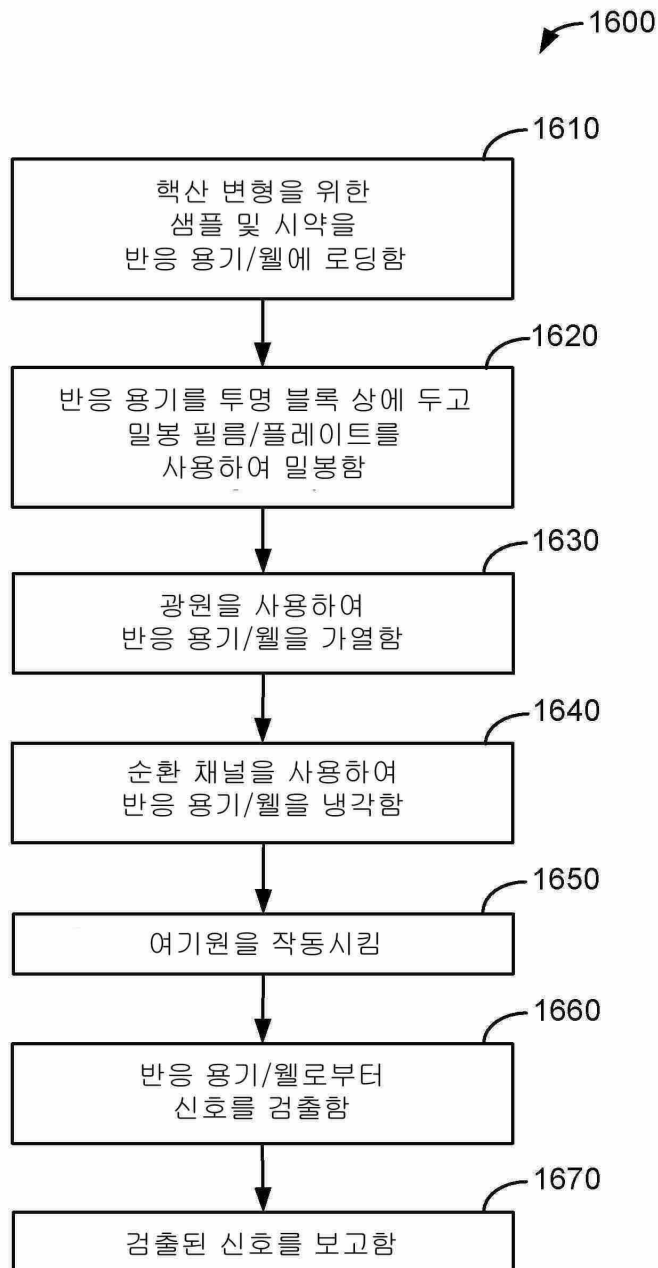
도면14



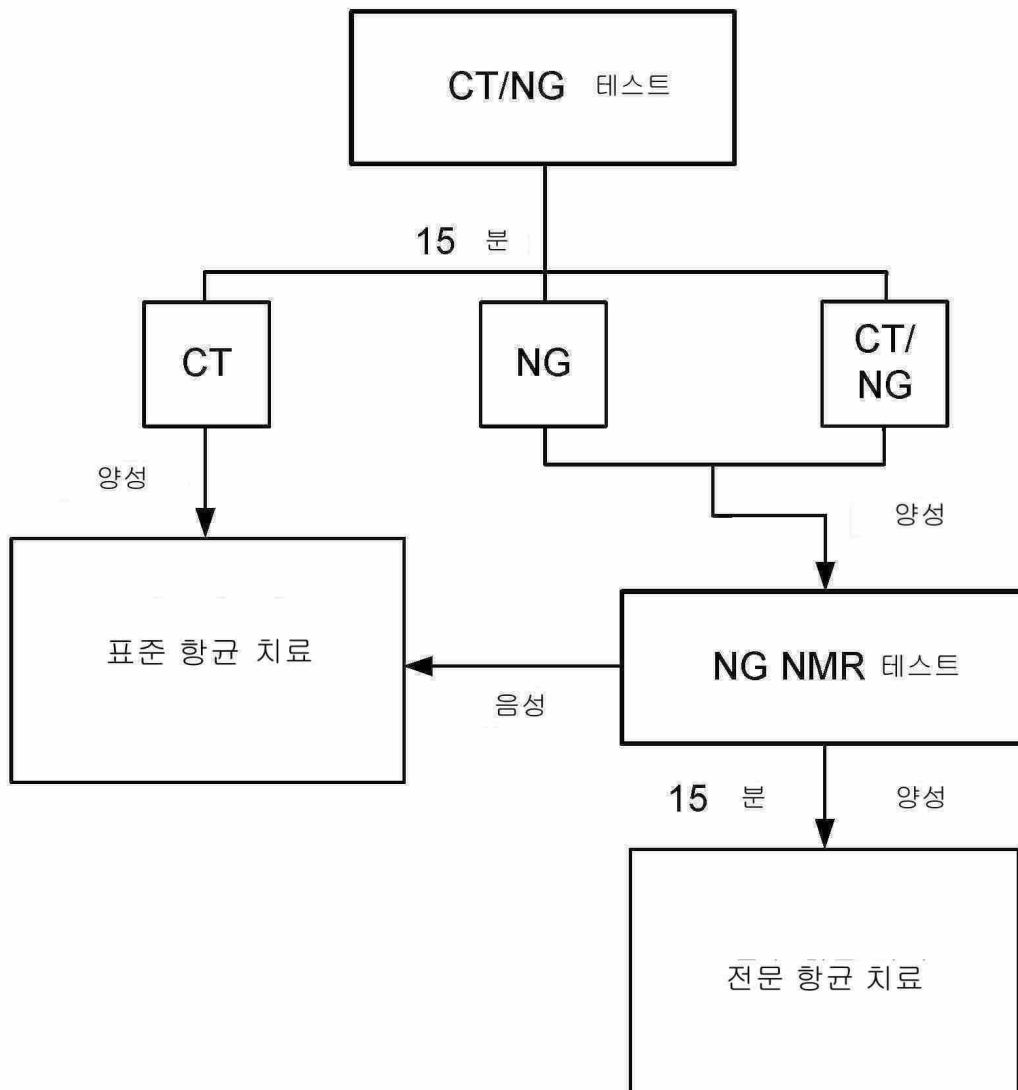
도면15



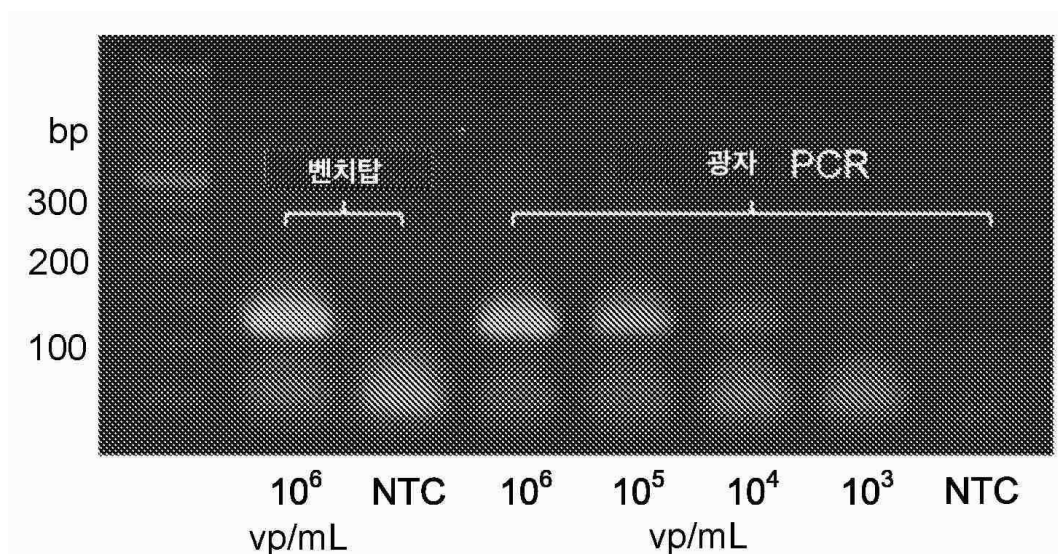
도면16



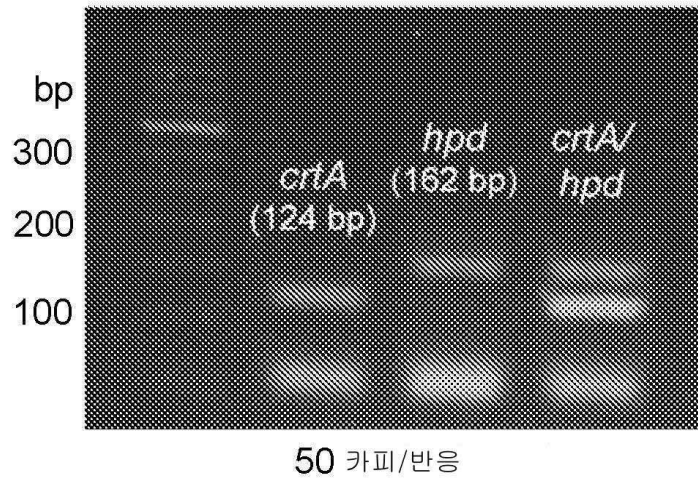
도면17



도면18a



도면18b



도면18c

