



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102792149 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 20

(21) 申请号 201180012931. 8

代理人 李洋 杨林森

(22) 申请日 2011. 02. 10

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

G01N 21/27(2006. 01)

2010-055328 2010. 03. 12 JP

G01N 33/483(2006. 01)

2010-055325 2010. 03. 12 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2012. 09. 07

US 2009/0079976 A1, 2009. 03. 26, 说明书第 153-157 段.

(86) PCT国际申请的申请数据

US 2003/0203502 A1, 2003. 10. 30, 全文.

PCT/JP2011/052838 2011. 02. 10

CN 101297197 A, 2008. 10. 29, 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 翟千里

W02011/111466 JA 2011. 09. 15

(73) 专利权人 柯尼卡美能达先进多层薄膜株式会社
地址 日本东京都

(72) 发明人 柏崎治 新勇一 泉谷直干

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

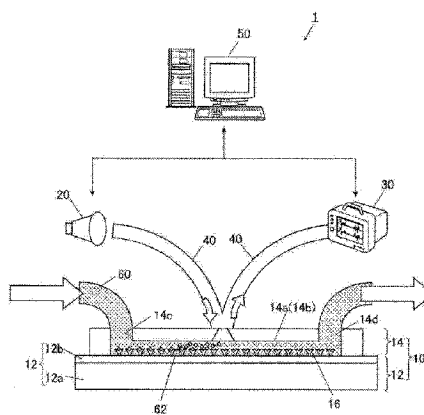
权利要求书2页 说明书7页 附图9页

(54) 发明名称

分子间相互作用的检测方法及其检测装置

(57) 摘要

容易地且在短时间内计算、确定谷峰波长。分子间相互作用的检测装置(1)具备:具有配位体的检测器(10);向检测器(10)照射白色光的白色光源(20);检测来自检测器(10)的反射光的分光器(30);以及控制装置(50),其控制白色光源(20)与分光器(30),该控制装置(50)以一定的波长间隔计算反射率来求出反射光谱,将所述反射光谱近似为高阶函数,从所述高阶函数中选择包含最小的反射率的波长区间,在所述波长区间中将所述高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数,用波长对所述二次函数进行微分,求出微分值为0的解。



1. 一种分子间相互作用的检测方法,包括:
向配位体照射光的步骤;
通过分光器检测被所述配位体反射的光的步骤;以及
通过控制装置,根据所反射的光,以一定的波长间隔计算反射率来求出反射光谱的步骤,

所述分子间相互作用的检测方法的特征在于,包括:
通过所述控制装置,将所述反射光谱近似为高阶函数的步骤;
通过所述控制装置,从所述高阶函数中选择包含最小的反射率的波长区间的步骤;
通过所述控制装置,在所述波长区间中,将所述高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数的步骤;
通过所述控制装置,用波长对所述二次函数进行微分,求出微分值为 0 的解的步骤;以及
通过所述控制装置,根据所述解,计算、确定谷峰波长的步骤。

2. 一种分子间相互作用的检测方法,包括:
向配位体照射光的步骤;
通过分光器检测被所述配位体反射的光的步骤;以及
通过控制装置,根据所反射的光,以一定的波长间隔计算反射率来求出反射光谱的步骤,

所述分子间相互作用的检测方法的特征在于,包括:
通过所述控制装置,对所述反射光谱进行滤波的步骤;
通过所述控制装置,从滤波后的所述反射光谱中选择包含最小的反射率且以拐点为边界的第 1 波长区间的步骤;

通过所述控制装置,在所述第 1 波长区间中,将滤波后的所述反射光谱近似为高阶函数的步骤;

通过所述控制装置,从所述高阶函数中选择包含最小的反射率的第 2 波长区间的步骤;

通过所述控制装置,在所述第 2 波长区间中,将所述高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数的步骤;

通过所述控制装置,用波长对所述二次函数进行微分,求出微分值为 0 的解的步骤;

通过所述控制装置,根据所述解,计算、确定谷峰波长的步骤。

3. 一种分子间相互作用的检测装置,具备:

检测器,其具有配位体;

白色光源,其向所述检测器照射白色光;

分光器,其检测来自所述检测器的反射光;以及

控制装置,其被配置为以一定的波长间隔计算反射率来求出反射光谱,

所述分子间相互作用的检测装置的特征在于,

所述控制装置,其被配置为:

控制所述白色光源与所述分光器;

将所述反射光谱近似为高阶函数;

从所述高阶函数中选择包含最小反射率的波长区间；
在所述波长区间中将所述高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数；
用波长对所述二次函数进行微分，求出微分值为 0 的解；以及
根据所述解，计算、确定谷峰波长。

4. 一种分子间相互作用的检测装置，具备：
检测器，其具有配位体；
白色光源，其向所述检测器照射白色光；
分光器，其检测来自所述检测器的反射光；以及
控制装置，其被配置为以一定的波长间隔计算反射率来求出反射光谱，
所述分子间相互作用的检测装置的特征在于，
控制装置，其被配置为：
控制所述白色光源与所述分光器；
对所述反射光谱进行滤波；
从滤波后的所述反射光谱中选择包含最小的反射率且以拐点为边界的第 1 波长区间；
在所述第 1 波长区间中，将滤波后的所述反射光谱近似为高阶函数；
从所述高阶函数中选择包含最小反射率的第 2 波长区间；
在所述第 2 波长区间中，将所述高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数；
用波长对所述二次函数进行微分，求出微分值为 0 的解；以及
根据所述解，计算、确定谷峰波长。

分子间相互作用的检测方法及其检测装置

技术领域

[0001] 本发明涉及分子间相互作用的检测方法及其检测装置,尤其涉及用于检测生物体分子、有机高分子等的分子间相互作用的检测方法及其检测装置。

背景技术

[0002] 以往,抗原抗体反应等生物体分子彼此的分子间相互作用、有机高分子彼此的分子间相互作用等的结合的测量,一般通过使用放射性物质、荧光体等标识来进行。该标识花费时间,尤其是对蛋白质的标识存在方法烦杂的情况、由于标识而使蛋白质的性质变化的情况。近些年,作为不使用标识,简便地直接检测生物体分子、有机高分子间的结合的方法,公知有利用了光学薄膜的干涉色变化的 RIFs 方式(Reflectometric interference spectroscopy:反射型干涉分光法)。其基本原理在专利文献 1、非专利文献 1 等中被提及。

[0003] 对 RIFs 方式简单地进行说明,在该方式中,使用图 6 所示的检测器 100。如图 6 (a) 所示,检测器 100 具有基板 102,在基板 102 上设置有光学薄膜 104。在向该状态的检测器 100 照射白色光的情况下,如图 9 所示,白色光本身的分光强度用实线 106 表示,其反射光的分光强度用实线 108 表示。若根据照射的白色光与其反射光的各分光强度求出反射率,则如图 10 所示,可得到用实线表示的反射光谱 110。

[0004] 在检测分子间相互作用时,如图 6 (b) 所示,在光学薄膜 104 上设置配位体 120。若在光学薄膜 104 上设置配位体 120,则光学的厚度 112 发生变化,光程长度发生变化,干涉波长也发生变化。即,反射光的分光强度分布的峰值位置漂移,其结果如图 10 所示,反射光谱 110 向反射光谱 122 (参照虚线部分) 漂移。在该状态下,若向检测器 100 上灌入样本溶液,则如图 6 (c) 所示,检测器 100 的配位体 120 与样本溶液中的分析物 130 结合。若配位体 120 与分析物 130 结合,则光学的厚度 112 进一步变化,如图 10 所示,反射光谱 122 向反射光谱 132 (参照点划线部分) 漂移。而且,通过检测反射光谱 122 的峰值波长(谷峰波长)与反射光谱 132 的谷峰波长的变化量,能够检测分子间相互作用。

[0005] 若随时间变化地观测谷峰波长的变化趋势,则如图 11 所示,在时刻 140,能够确认因配位体 120 引起的谷峰波长的变化,在时刻 142,能够确认因配位体 120 与分析物 130 的结合引起的谷峰波长的变化。

[0006] 专利文献 1:日本专利第 3786073 号公报

[0007] 非专利文献 1:Sandstrom et al, APPL. OPT., 24, 472, 1985

[0008] 然而,在观测谷峰波长的变化趋势的上述 RIFs 方式中,在实际上检测出的反射光的波长间多存在真的反射率谷峰波长,因此需要以比实际上检测出的反射光的波长间隔小(窄)的波长间隔来追踪谷峰波长的变化。与此相对,通常执行如下处理:利用高阶多项式来近似反射率的波长分布,根据该高阶多项式求出其解(最小值),并将其作为谷峰波长。

[0009] 但是,利用高阶多项式的近似虽然从相匹配的观点来看是有用的,但是由于是高阶,所以从该多项式求出解要花费时间,难以容易地且在短时间内计算、确定谷峰波长。

[0010] 另外,在观测谷峰波长的变化趋势的上述 RIFs 方式中,也可以处理多个种类的分

子,即使堆叠多个种类的分子,向样本溶液中混入多个种类的分析物 130,也能够检测分子间相互作用。例如,如图 12 所示,能够检测复杂的抗原、抗体反应这样的蛋白质的分子间相互作用。根据图 12 的例子,将光学薄膜 104 的表面氨基化(参照(a)),经由 NHS-PEG4 结合生物素 150(参照(b))后,结合抗生物素蛋白 152(参照(c)),用 BSA154 封闭(blocking)来结合抗体 156(参照(d)),从而检测抗原 158(参照(e))。若随时间变化观测谷峰波长的变化趋势,则如图 13 所示,能够分别在区间 160 检测生物素 150、抗生物素蛋白 152 的结合,在区间 162 检测 BSA154 的封闭,在区间 164 检测抗体 156 的结合,在区间 166 检测与浓度相应的抗原 158 的结合。

[0011] 实际上欲检测多个种类的分子的相互作用的情况下,当计算、确定谷峰波长时,例如,得到如图 14(a)、(b)所示那样的反射光谱 170,并用高阶函数对其进行近似,来计算、确定谷峰波长。

[0012] 但是,该情况下,因为要处理多个种类的分子,所以反射光谱 170 中存在极小点 172,若近似反射光谱 170,则可得到受到了极小点 172 的影响的反射光谱 174,与此相伴,谷峰波长偏移。因此,有时不能计算、确定反射光谱 170 中的正确的谷峰波长。

发明内容

[0013] 因此,本发明的主要的目的在于提供无论反射光谱的极小点的有无与否,都能够容易地且在短时间内计算、确定谷峰波长的分子间相互作用的检测方法及其检测装置。

[0014] 根据本发明的一方式,提供一种分子间相互作用的检测方法,其特征在于,包括:以一定的波长间隔计算反射率来求出反射光谱的步骤;将所述反射光谱近似为高阶函数的步骤;从所述高阶函数中选择包含最小的反射率的波长区间的步骤;在所述波长区间中,将所述高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数的步骤;以及用波长对所述二次函数进行微分,求出微分值为 0 的解的步骤。

[0015] 根据本发明的另一方式,提供一种分子间相互作用的检测方法,其特征在于,包括:以一定的波长间隔计算反射率来求出反射光谱的步骤;对所述反射光谱进行滤波的步骤;从滤波后的所述反射光谱中选择包含最小的反射率且以拐点为边界的第 1 波长区间的步骤;在所述第 1 波长区间中,将滤波后的所述反射光谱近似为高阶函数的步骤;从所述高阶函数中选择包含最小的反射率的第 2 波长区间的步骤;在所述第 2 波长区间中,将所述高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数的步骤;以及用波长对所述二次函数进行微分,求出微分值为 0 的解的步骤。

[0016] 根据本发明的另一方式,提供一种分子间相互作用的检测装置,其特征在于,具备:检测器,其具有配位体;白色光源,其向所述检测器照射白色光;分光器,其检测来自所述检测器的反射光;以及控制装置,其控制所述白色光源与所述分光器,所述控制装置以一定的波长间隔计算反射率来求出反射光谱,将所述反射光谱近似为高阶函数,从所述高阶函数中选择包含最小反射率的波长区间,在所述波长区间中将所述高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数,用波长对所述二次函数进行微分,求出微分值为 0 的解。

[0017] 根据本发明的另一方式,提供一种分子间相互作用的检测装置,其特征在于,具备:检测器,其具有配位体;白色光源,其向所述检测器照射白色光;分光器,其检测来自所述检测器的反射光;以及控制装置,其控制所述白色光源与所述分光器,所述控制装置以一

定的波长间隔计算反射率来求出反射光谱,对所述反射光谱进行滤波,从滤波后的所述反射光谱中选择包含最小的反射率且以拐点为边界的第 1 波长区间,在所述第 1 波长区间中,将滤波后的所述反射光谱近似为高阶函数,从所述高阶函数中选择包含最小的反射率的第 2 波长区间,在所述第 2 波长区间中,将所述高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数,用波长对所述二次函数进行微分,求出微分值为 0 的解。

[0018] 根据本发明,在用高阶函数近似反射率的波长分布(反射光谱)后,选择波长区间,在该波长区间中用二次函数再次近似反射光谱,然后,对该二次函数微分,并求出微分值为 0 的解,通过这样的简单处理来求出谷峰波长,从而能够无论反射光谱的极小点的有无与否,都容易地且在短时间内计算、确定谷峰波长。

附图说明

- [0019] 图 1 是表示分子间相互作用的检测装置的概略构成的图。
[0020] 图 2 是表示检测器的概略构成的图。
[0021] 图 3 是示意地表示配位体与分析物的结合的样子图。
[0022] 图 4 是概略地表示分子间相互作用的检测方法的处理步骤的流程图。
[0023] 图 5 是用于概略地说明图 4 的处理步骤中的波形处理的图。
[0024] 图 6 是用于说明 RIfS 方式的概略的图。
[0025] 图 7 是概略地表示分子间相互作用的检测方法的处理步骤的流程图。
[0026] 图 8 是用于概略地说明图 7 的处理步骤中的波形处理的图。
[0027] 图 9 是表示波长与分光强度的概略的关系的光谱例。
[0028] 图 10 是表示波长与反射率的概略的关系的光谱例。
[0029] 图 11 是表示谷峰波长的变化的概略的趋势的曲线图。
[0030] 图 12 是用于说明抗原 - 抗体反应的一个例子的图。
[0031] 图 13 是表示图 12 的例子中的谷峰波长的变化的概略的趋势的曲线图。
[0032] 图 14 是用于说明根据反射光谱计算、确定谷峰波长时的问题点的图。

具体实施方式

- [0033] (第 1 实施方式)
[0034] 以下,参照附图,对本发明的优选的第 1 实施方式进行说明。
[0035] 如图 1 所示,检测装置 1 主要由检测器 10、白色光源 20、分光器 30、光纤 40、控制装置 50 等构成。
[0036] 检测器 10 基本上由传感器芯片 12、流路池 14 构成。
[0037] 如图 2 所示,传感器芯片 12 具有呈矩形形状的硅基板 12a。在硅基板 12a 上蒸镀有 SiN 膜 12b (氮化硅)。SiN 膜 12b 是光学薄膜的一个例子。
[0038] 流路池 14 是硅橡胶制的透明部件。流路池 14 中形成有槽 14a。若使流路池 14 与传感器芯片 12 紧贴,则形成密闭流路 14b (参照图 1)。槽 14a 的两端部从流路池 14 的表面露出,按照一端部作为样本溶液的流入口 14c,另一端部作为其流出口 14d 的方式分别发挥作用。在槽 14 的底部上结合有配位体 16 (参照图 1)。
[0039] 在检测器 10 中,可以使流路池 14 重新粘贴于传感器芯片 12,流路池 14 可以一次

性(用完扔掉)使用。在传感器芯片 12 的表面上,也可以用硅烷耦合剂等进行表面修饰,该情况下,流路池 14 的重新粘贴会变得容易。

[0040] 如图 1 所示,在流路池 14 的密闭流路 14b 的上方设置有光纤 40。光纤 40 的一端部与白色光源 20 连接。作为白色光源 20,例如可使用卤素光源。光纤 40 的另一端部与分光器 30 连接。若白色光源 20 点亮,则其光经由光纤 40 向密闭流路 14b 照射,其反射光再次经由光纤 40,被分光器 30 检测出。白色光源 20、分光器 30 与控制装置 50 连接,控制装置 50 控制这些部件的动作。尤其是在检测装置 1 中,可以通过控制装置 50,根据分光器 30 的检测结果分析其分光特性、反射特性等。

[0041] 接下来,对使用了检测装置 1 的分子间相互作用的检测方法进行说明。

[0042] 如图 1 所示,使包含分析物 62 的样本溶液 60 从流入口 14c 经由密闭流路 14b 向流出口 14d 流通。分析物 62 是指与配位体 16 异常结合的物质,是以欲检测为目的的分子。作为分析物 62,可使用例如蛋白质、核酸、脂质、糖等生物体分子、或药剂物质、内分泌紊乱化学物质等与生物体分子结合的外来物质等。

[0043] 在样本溶液 60 在密闭流路 14b 中流通的期间,使白色光源 20 点亮。白色光透过流路池 14 向传感器芯片 12 照射,其反射光被分光器 30 检测。通过分光器 30 检测到的反射光的检测强度被发送至控制装置 50。

[0044] 该情况下,如图 3 所示,若样本溶液 60 中的分析物 62 与配位体 16 结合,则光学的厚度 70 发生变化,干涉色(分光器 30 所检测的检测强度为最小的波长)发生变化。控制装置 50 接收分光器 30 的检测结果,来计算、确定分析物 62 与配位体 16 的结合前后反射光谱的各谷峰波长 λ_{bottom} 。

[0045] 谷峰波长 λ_{bottom} 的计算、确定方法主要由图 4 的(S1)~(S4)的步骤构成,(S1)~(S4)的步骤的处理在控制装置 50 中执行。

[0046] (S1) 求出反射光谱,使其近似为高阶函数。

[0047] (S2) 从高阶函数中选择任意的波长区间。

[0048] (S3) 在选择出的波长区间中,将高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数。

[0049] (S4) 根据二次函数求出谷峰波长 λ_{bottom} 。

[0050] 其中,谷峰波长 λ_{bottom} 的计算、确定方法在分析物 62 与配位体 16 的结合前后相同。

[0051] 在 S1 的步骤中,根据分光器 30 的检测结果,以一定的波长间隔(例如 0.35nm 间隔)计算波长的反射率,如图 5 (a) 所示,求出测量波长范围(例如 400 ~ 800nm)中的波长与反射率的关系(反射光谱 72)。在该阶段中,反射光谱 72 的波形呈反复微小的凹凸那样的不规则的形状,成为计算、确定谷峰波长 λ_{bottom} 很困难的状态。

[0052] 之后,用 20 阶左右的高阶函数近似反射光谱 72,如图 5 (b) 所示那样,使反射光谱 72 的波形平滑。该近似可以用公知的任意的方法实现,例如能够用线性函数与伪 voigt 函数之和来实现。

[0053] 在 S2 的步骤中,如图 5 (b) 所示,在近似后的反射光谱 72 (高阶函数)中,将反射率取最小值的波长作为“基准波长 λ_0 ”,并任意地选择、决定波长区间 74。

[0054] 即,在 S1 的步骤中,在高阶函数中也计算与测量波长对应的反射率,因此从这些

反射率之中,确定取最小值的波长,并将其作为基准波长 λ_0 (参照图 5(c))。之后,以基准波长 λ_0 为中心,在其前后选择数点的波长,将其选择出的区间作为波长区间 74。波长区间 74 的选择是任意的,至少选择包含基准波长 λ_0 的 3 点即可。

[0055] 在 S3 的步骤中,在波长区间 74 中,用二次函数来对近似后的反射光谱 72(高阶函数)进行近似。该近似可以用公知的任意的方法实现,例如能够用最小二乘法实现。

[0056] 该情况下,将波长设为 x ,将反射率设为 y ,用式(1)表示波长区间 74 中的波长的反射率。

$$[0057] \quad y = ax^2 + bx + c \quad \cdots (1)$$

[0058] 式(1)中, a 、 b 、 c 是任意的常数。

[0059] 在 S4 的步骤中,根据式(1)的二次函数,求出谷峰波长 λ_{bottom} 。式(1)的二次函数是描绘向下凸的抛物线的二次函数,只要在某波长处的斜率为 0(零),该波长就是可取最小的反射率的波长,相当于谷峰波长 λ_{bottom} 。因此,在 S4 的步骤中,用波长(x)对式(1)的二次函数进行微分,导出使其微分后的值为 0 的方程式,求出其解。使微分后的值为 0 的方程式用式(2)表示,其解用式(3)表示。

$$[0060] \quad 2ax + b = 0 \cdots (2)$$

$$[0061] \quad x = -b/2a \quad \cdots (3)$$

[0062] 根据这样的处理,能够将谷峰波长 λ_{bottom} 计算、确定为“ $-b/2a$ ”。

[0063] 根据以上的第 1 实施方式,在 S1 的步骤中,根据分光器 30 的检测结果,用高阶函数对反射光谱 72 进行近似后,在 S2、S3 的步骤中,决定波长区间 74,用二次函数再次对反射光谱 72 进行近似,然后,在 S4 的步骤中,对该二次函数进行微分,求出微分值为 0 的解,通过执行以上这样简单的处理,可以计算、确定谷峰波长 λ_{bottom} ,并能够容易地且在短时间内计算、确定谷峰波长 λ_{bottom} 。

[0064] (第 2 实施方式)

[0065] 以下,参照附图,对本发明的优选的第 2 实施方式进行说明。

[0066] 第 2 实施方式中的检测装置的构成与第 1 实施方式的检测装置 1 相同。

[0067] 第 2 实施方式与第 1 实施方式不同的是谷峰波长 λ_{bottom} 的计算、确定方法。以下,对第 2 实施方式中的谷峰波长 λ_{bottom} 的计算、确定方法进行说明。

[0068] 谷峰波长 λ_{bottom} 的计算、确定方法主要由图 7 的(S11)~(S16)的步骤构成,(S11)~(S16)的步骤的处理在控制装置 50 中执行。

[0069] (S11) 求出反射光谱,对其进行滤波。

[0070] (S12) 从滤波后的反射光谱中选择任意的波长区间。

[0071] (S13) 在选择出的波长区间中,将滤波后的反射光谱近似为高阶函数。

[0072] (S14) 从高阶函数中选择任意的波长区间。

[0073] (S15) 在选择出的波长区间中,将高阶函数近似为阶次比该高阶函数低的二次函数。

[0074] (S16) 根据二次函数求出谷峰波长 λ_{bottom} 。

[0075] 其中,谷峰波长 λ_{bottom} 的计算、确定方法在分析物 62 与配位体 16 的结合前后是同样的。

[0076] 在 S11 的步骤中,根据分光器 30 的检测结果,以一定的波长间隔(例如 0.35nm 间

隔) 计算波长的反射率,如图 8 (a) 所示,求出测量波长范围(例如 400 ~ 800nm) 中的波长与反射率的关系(反射光谱 72)。该阶段中,反射光谱 72 的波形呈反复微小的凹凸那样的不规则的形状,成为计算、确定谷峰波长 λ_{bottom} 很困难的状态。

[0077] 之后,对反射光谱 72 进行滤波(平滑化处理),如图 8 (b) 所示,使反射光谱 72 的波形平滑化。在该滤波中,以一定的波长间隔对各波长中的反射率进行平均化。

[0078] 在 S12 的步骤中,如图 8 (b) 所示,在滤波后的反射光谱 72 中,将反射率取最小值的波长作为“基准波长 λ_0 ”,并任意地选择、决定波长区间 76。

[0079] 即,在 S11 的步骤中,计算以一定的波长间隔平均化后的反射率,从这些反射率之中,确定取最小值的波长,将其作为基准波长 λ_0 。之后,以基准波长 λ_0 为中心,在其前后选择波长,将其选择出的区间作为波长区间 76。当基准波长 λ_0 的短波长侧、长波长侧存在拐点 78 时,将拐点 78 作为波长区间 76 的边界。也可以将从拐点 78 起靠近基准波长 λ_0 侧数点(2 ~ 3 点) 的量的波长的地点作为波长区间 76 的边界。

[0080] 在 S13 的步骤中,在波长区间 76 中,用 20 阶左右的高阶函数对滤波后的反射光谱 72 进行近似,如图 8 (c) 所示,使反射光谱 72 的波形更平滑。该近似可以用公知的任意的方法来实现,例如能够用线性的函数与伪 voigt 函数之和来实现。

[0081] 在 S14 的步骤中,如图 8 (c)、图 8 (d) 所示,在近似后的反射光谱 72 (高阶函数) 中,将反射率取最小值的波长作为“基准波长 λ_1 ”,来任意地选择、决定波长区间 74。

[0082] 即,在 S13 的步骤中,由于在高阶函数中也计算与测量波长对应的反射率,因此从这些反射率之中,确定取最小值的波长来将其作为基准波长 λ_1 (参照图 8 (d))。之后,以基准波长 λ_1 为中心,在其前后选择数点的波长,将其选择出的区间作为波长区间 74。波长区间 74 的选择是任意的,至少选择包含基准波长 λ_1 的 3 点即可。

[0083] 在 S15 的步骤中,在波长区间 74 中,用二次函数对近似后的反射光谱 72 (高阶函数) 进行近似。该近似可以用公知的任意方法来实现,例如能够用最小二乘法实现。

[0084] 该情况下,将波长设为 x ,将反射率设为 y ,用前述的式(1) 表示波长区间 74 中的波长的反射率。

[0085] 在 S16 的步骤中,根据式(1) 的二次函数,求出谷峰波长 λ_{bottom} 。式(1) 的二次函数是描绘向下凸的抛物线的二次函数,只要某波长处的斜率为 0 (零),该波长就是可取最小的反射率的波长,相当于谷峰波长 λ_{bottom} 。因此,在 S16 的步骤中,用波长(x) 对式(1) 的二次函数进行微分,导出使其微分后的值为 0 的方程式,求出其解。使微分后的值为 0 的方程式用前述的式(2) 表示,其解用前述的式(3) 表示。

[0086] 根据这样的处理,能够将谷峰波长 λ_{bottom} 计算、确定为“ $-b/2a$ ”。

[0087] 根据以上的第 2 实施方式,在 S11 的步骤中,根据分光器 30 的检测结果,求出反射光谱 72,并进行滤波后,在 S12 的步骤中,选择、决定以拐点 78 作为边界的波长区间 76,因此当反射光谱 72 中存在多个极小点时,也能够回避了该极小点的范围(除去的范围) 内求出谷峰波长 λ_{bottom} ,能够正确地计算、确定谷峰波长 λ_{bottom} 。

[0088] 进而,根据第 2 实施方式,在 S13 的步骤中,用高阶函数近似了滤波后的反射光谱 72 后,在 S14、S15 的步骤中,决定波长区间 74,用二次函数再次近似反射光谱 72,之后,在 S16 的步骤中,对该二次函数进行微分,求出微分值为 0 的解,通过执行以上这样简单的处理,能够计算、确定谷峰波长 λ_{bottom} ,能够容易地且在短时间内计算、确定谷峰波长 λ_{bottom} 。

[0089] 附图标记的说明

[0090] 1 检测装置 ;10 检测器 ;12 传感器芯片 ;12a 硅基板 ;12b SiN 膜 ;14 流路池 ;14a 槽 ;14b 密闭流路 ;14c 流入口 ;14d 流出口 ;16 配位体 ;20 白色光源 ;30 分光器 ;40 光纤 ;50 控制装置 ;60 样本溶液 ;62 分析物 ;70 光学的厚度 ;72 反射光谱 ;74 波长区间 ;100 检测器 ;102 基板 ;104 光学薄膜 ;106、108 实线 ;110 反射光谱 ;112 光学的厚度 ;120 配位体 ;122 反射光谱 ;130 分析物 ;132 反射光谱 ;140、142 时刻 ;150 生物素 ;152 抗生物素蛋白 ;154 BSA ;156 抗体 ;158 抗原 ;160、162、164、166 区间 ;170 反射光谱 ;172 极小点 ;174 反射光谱

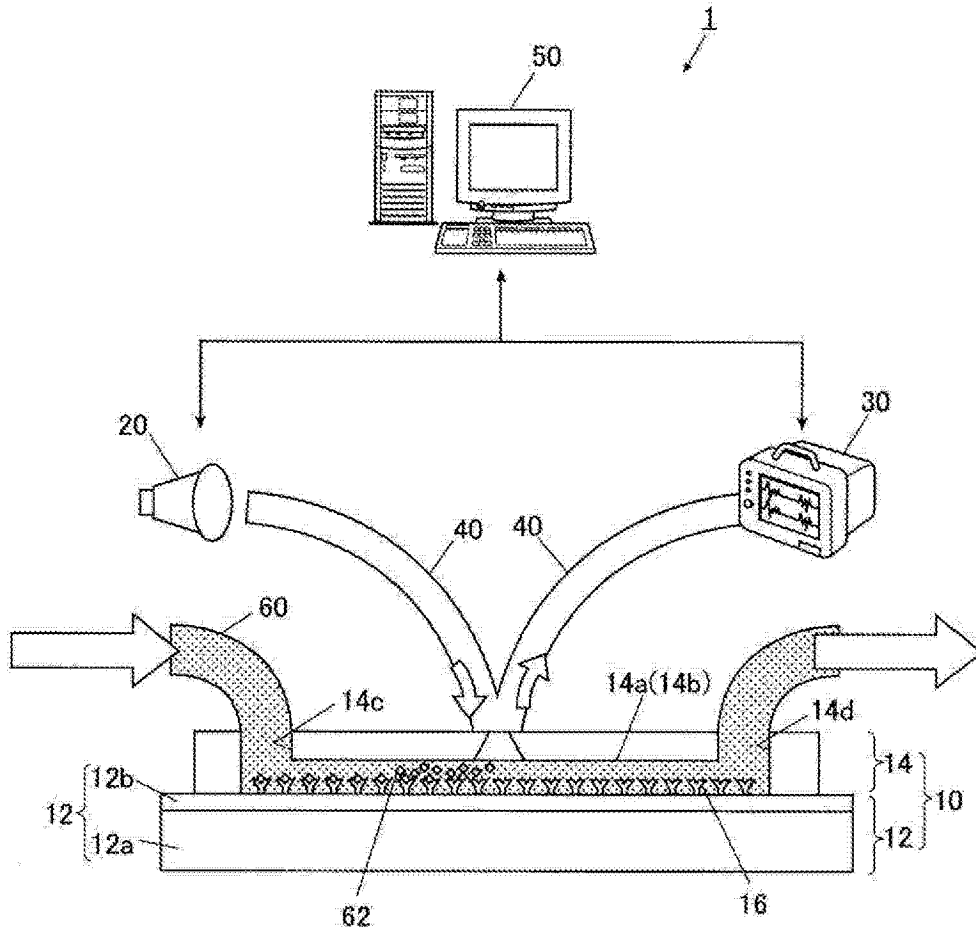


图 1

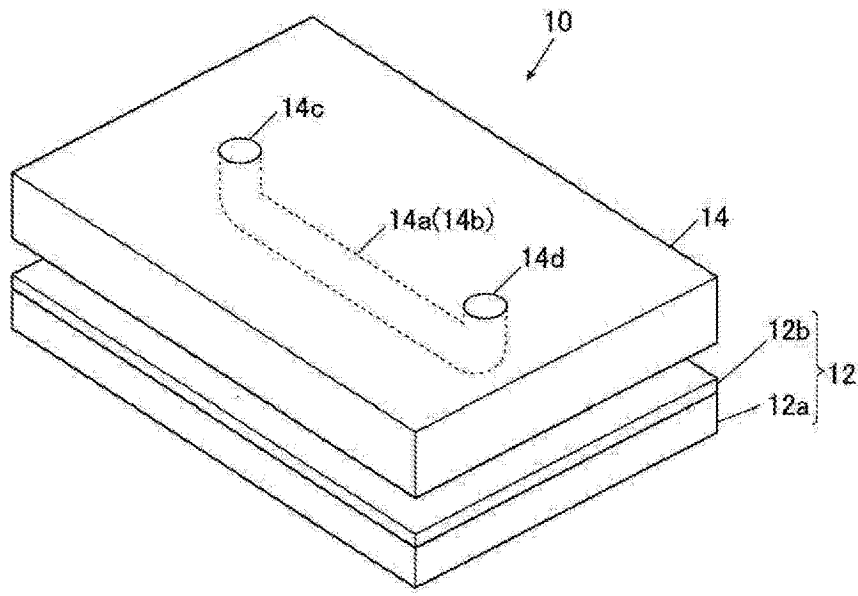


图 2

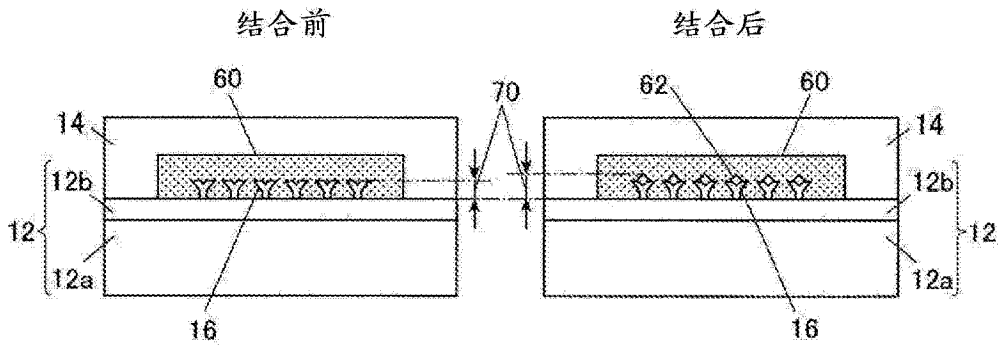


图 3

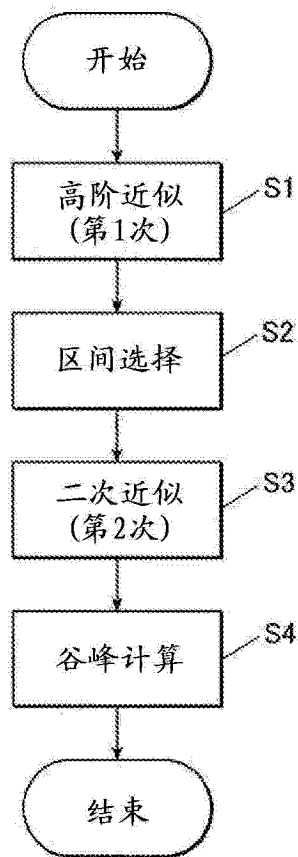


图 4

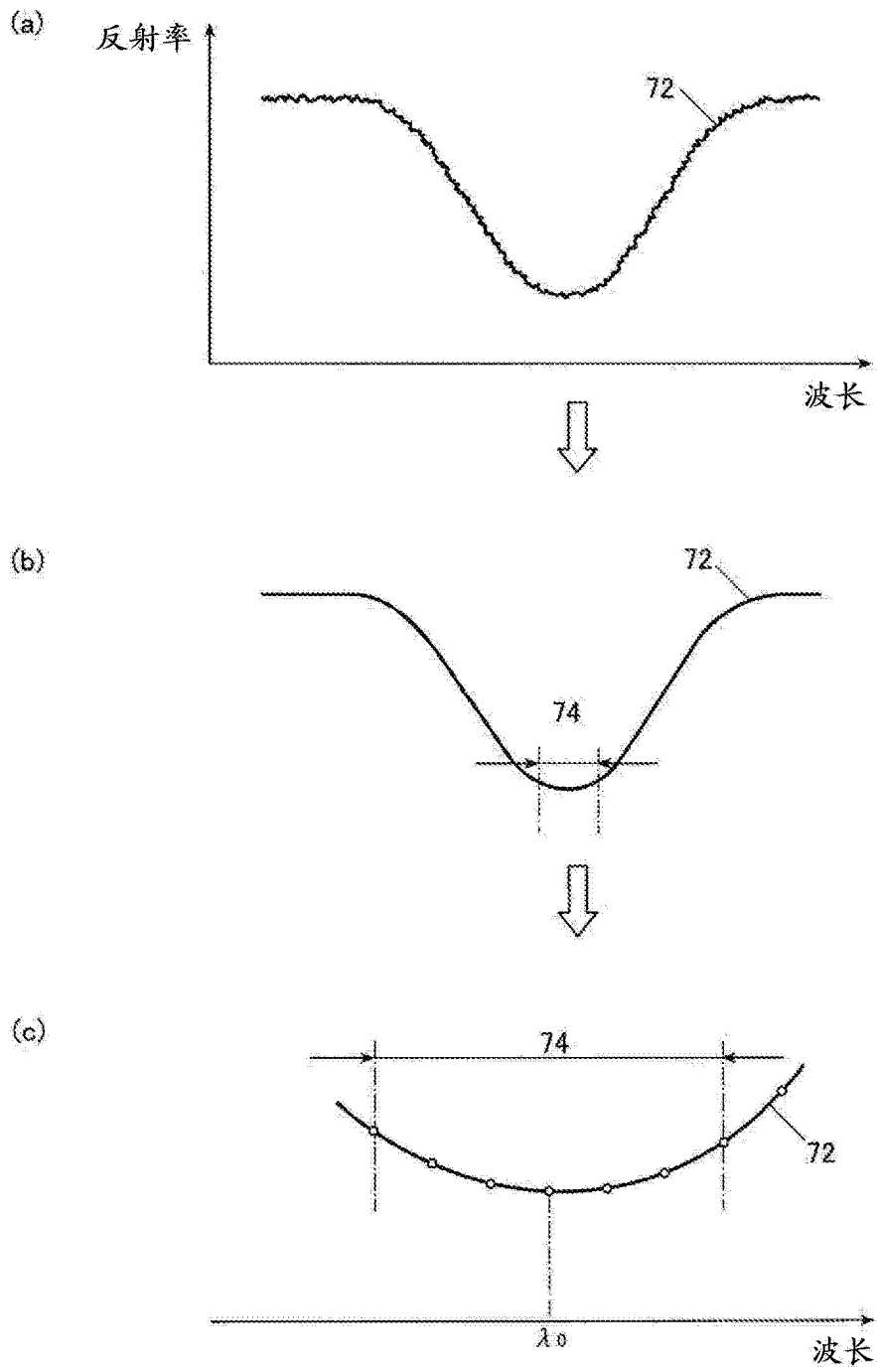


图 5

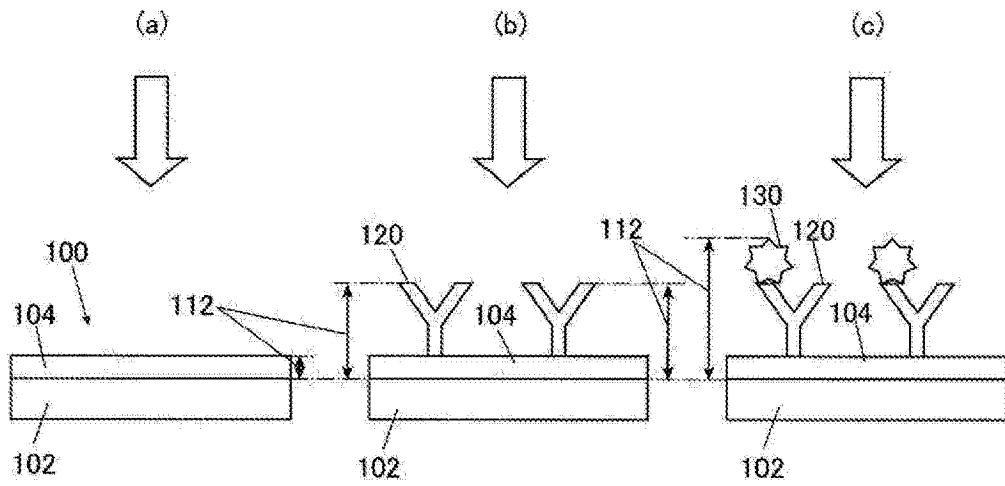


图 6

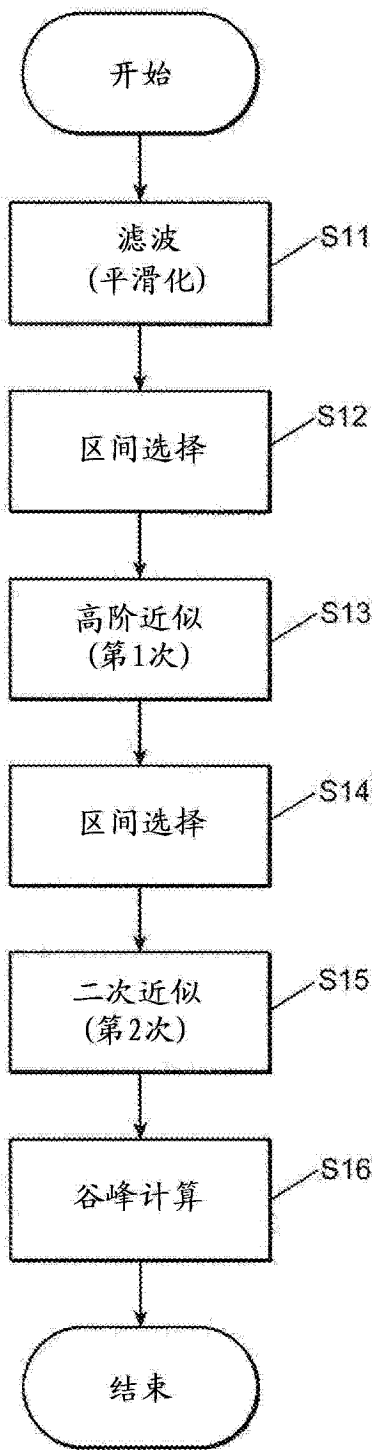


图 7

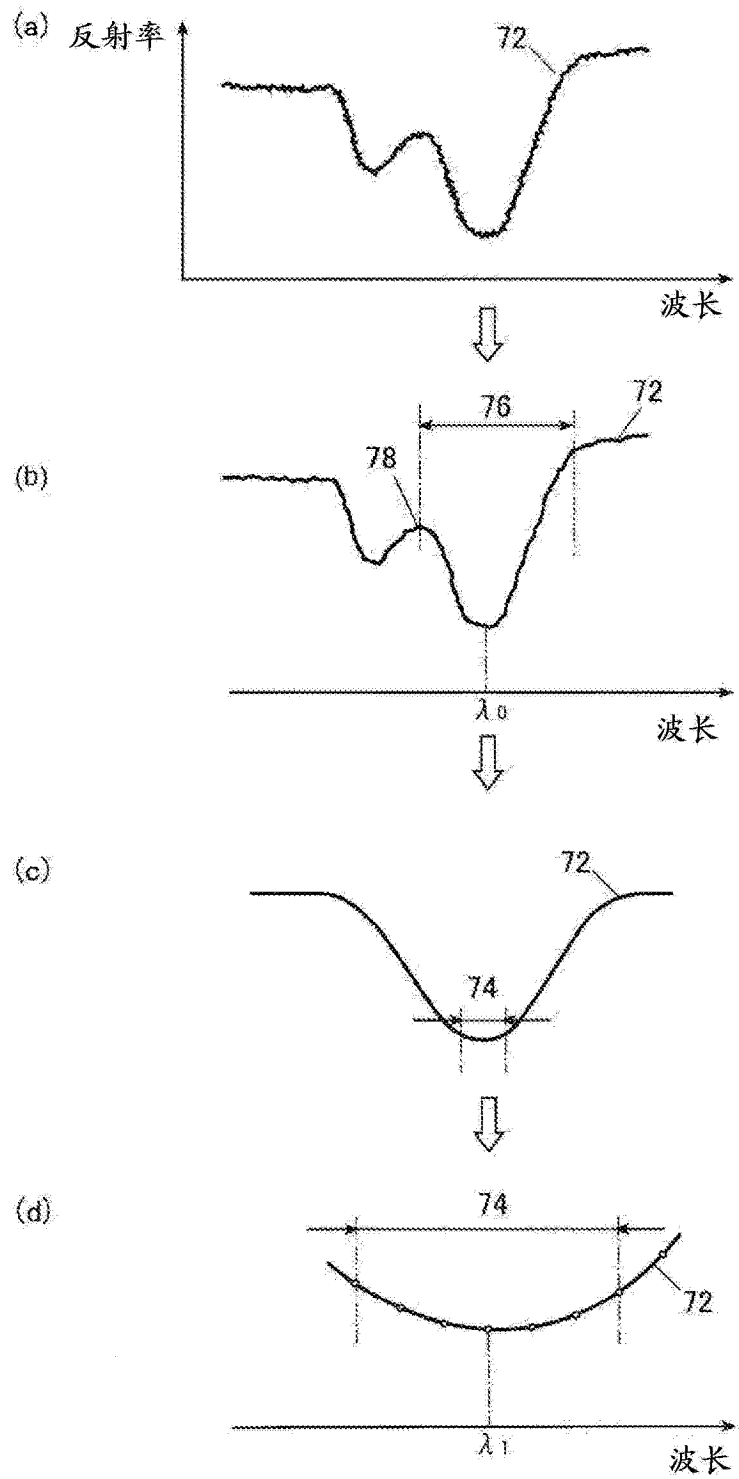


图 8

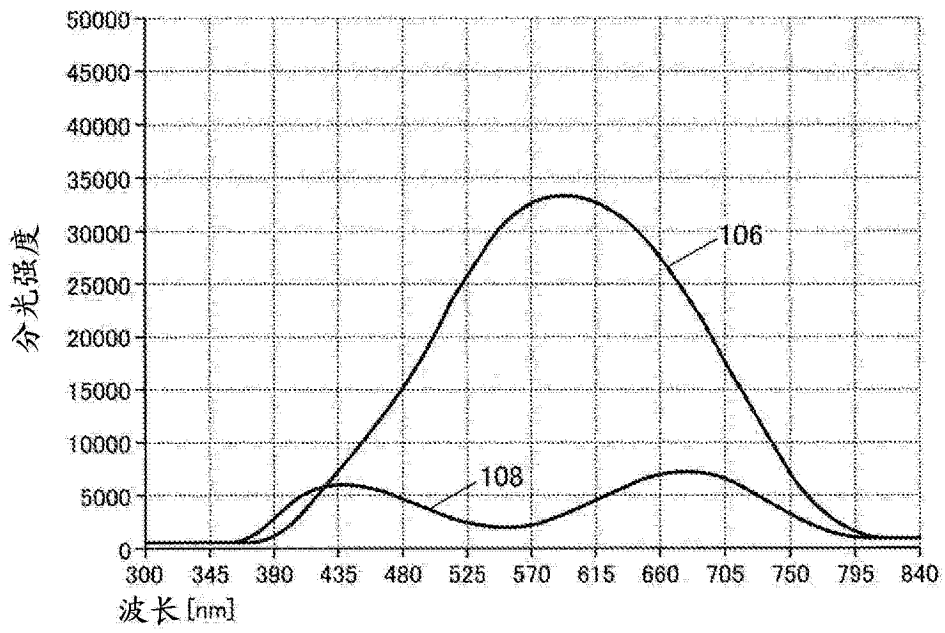


图 9

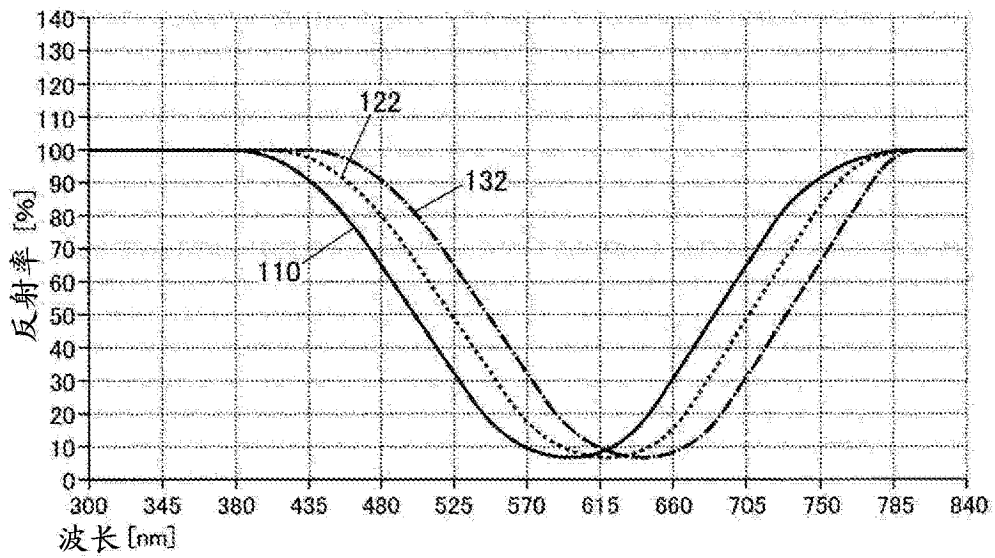


图 10

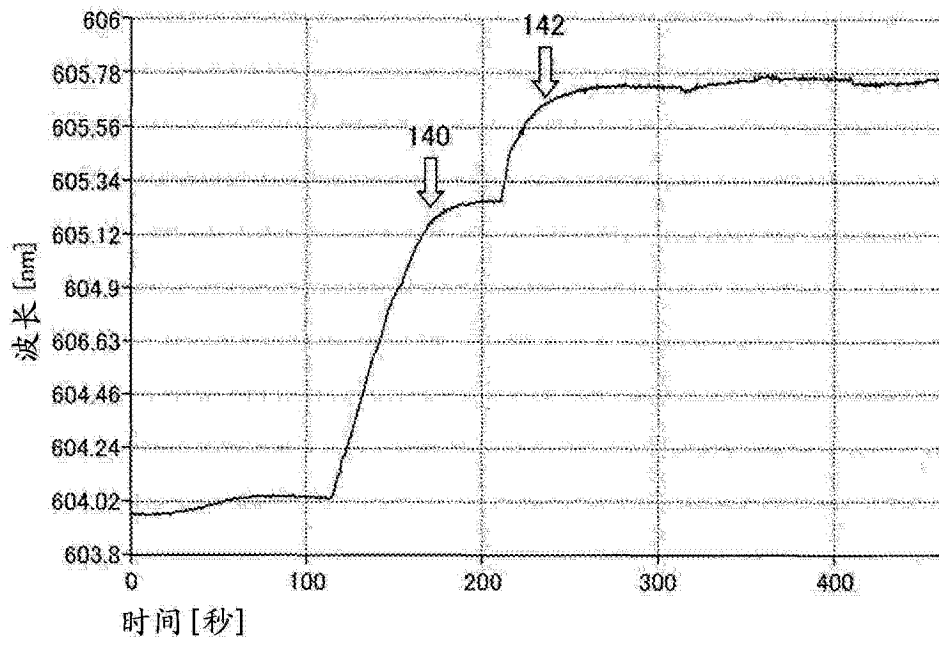


图 11

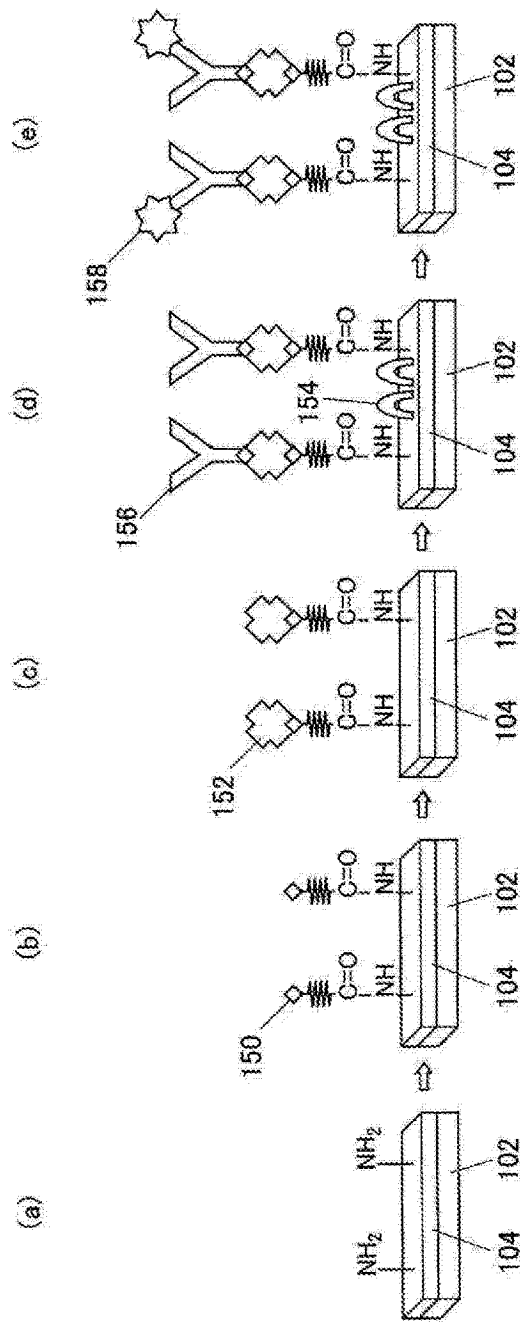


图 12

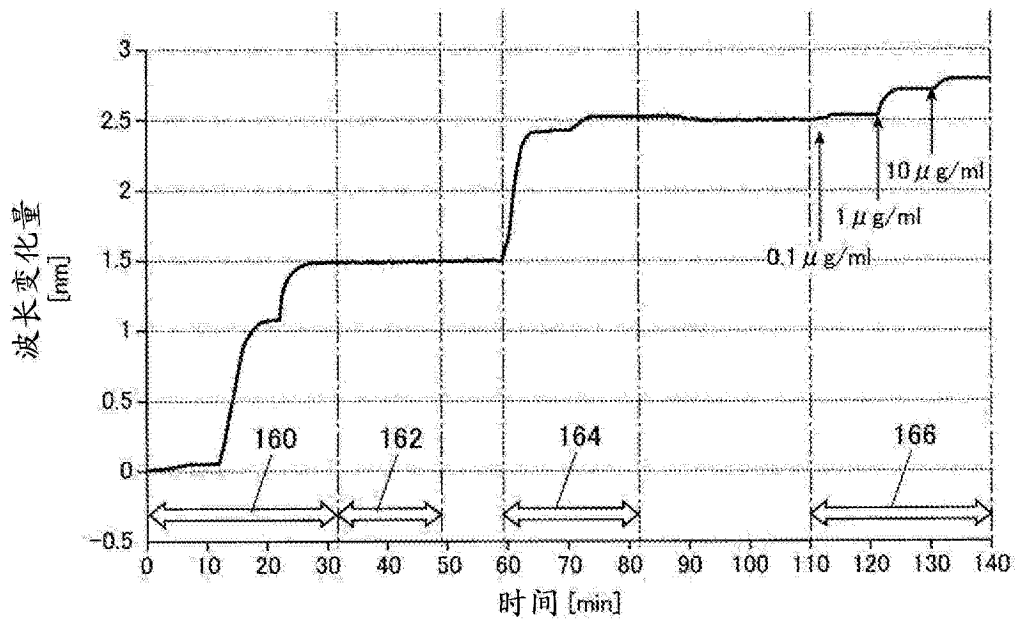


图 13

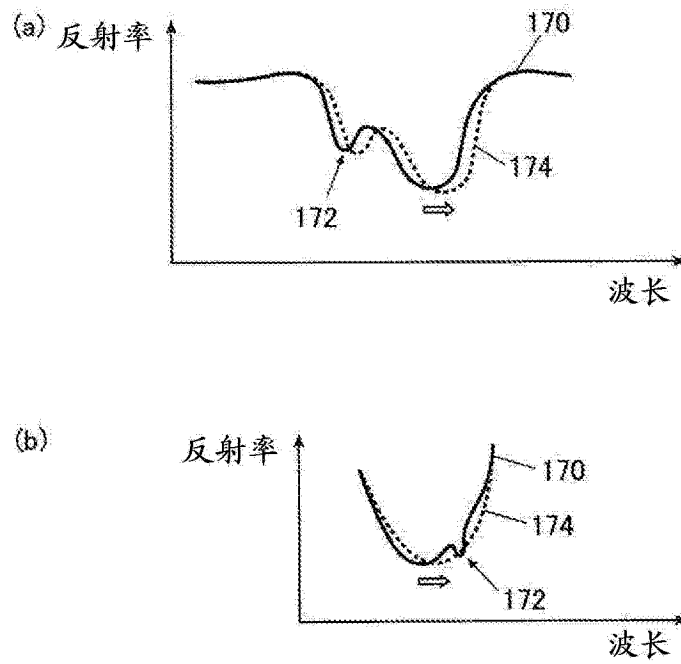


图 14