(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
B01L 3/00

(11) 공개번호 특2002-0013837
(43) 공개일자 2002년02월21일

(21) 출원번호 10-2001-7010078
(22) 출원일자 2001년08월09일
번역문 제출일자 2001년08월09일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2000/00119
(86) 국제출원출원일자 2000년02월09일
(87) 국제공개번호 WO 2000/47323
(87) 국제공개일자 2000년08월17일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 아랍에미리트, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 코스타리카, 도미니카연방, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 슬로베니아, 슬로바키아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 탄자니아, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 남아프리카, 그레나다, 가나, 인도, 인도네시아, 유고슬라비아, 감비아, 크로아티아, 짐바브웨, 시에라리온,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 2,261,326 1999년02월09일 캐나다(CA)

(71) 출원인 넥스탈 바이오테크날러지 인코퍼레이션
캐나다 에이치2더블류 1지5 퀴벡, 몬트리올, 세인트 로렌트 4416

(72) 발명자 비올라진-파스칼
캐나다,에이치1케이1엘3퀴벡,빌레드앙쥬,윌프리드펠레티어7601
하우데크리스티안
캐나다,에이치3티1이3퀴벡,몬트리올10,케민-데-라-코테-스테-캐서린4120

(74) 대리인 허상훈

심사청구 : 없음

(54) 행잉—드롭 결정화 방법을 위한 실험용 캡과 웰

요약

본 발명은 분자 및 거대분자 결정화 장치에 관한 것이다. 보다 특히, 상기 장치는 통상적인 증기 확산 기법에 의해 회절성 단백질 결정을 성장시키기 위한 웰과 투명 캡을 포함한다. 본 발명의 장치는 수송할 용액을 웰에 미리-충전시키고 처리하는데 특히 유리하다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

본 발명은 분자 및 거대분자 결정화 처리 장치에 관한 것이다. 보다 특히, 상기 장치는 통상적인 증기 확산 기법에 의해 단백질 결정을 성장시키기 위한 웰과 캡의 조립체를 포함한다. 본 발명의 장치는 기술자가 사용 전에 수송할 용액을 웰에 미리-충전시키고 처리함을 용이하게 함에 있어서 특히 유리하다.

배경기술

결정학은 과학자들에게 대단히 유용한 도구이며, 따라서 많은 관심을 모으는 연구 분야이다. 상기는 분자의 3 차원 구조에 대한 정확하고 상세한 묘사를 제공하는 강력한 수단이며, 상기 분자의 기능을 이해하는데 크게 도움을 준다. 단백질과 같은 거대분자의 결정학은 오늘날 학술적으로 뿐만 아니라 산업적으로도 광범위하게 사용된다.

간단한 단백질의 3 차원 구조를 결정학적 방법을 통해 수득하였지만, 거대분자들로부터 결정을 얻는 것이 항상 용이하지만은 않다. 예를 들어, 주어진 분자의 결정화에 바람직한 조건은 수백 회, 아니면 수천 회의 실험을 필요로 할 수 있다. 그 결과, 행잉-드롭(hanging-drop) 및 시팅-드롭(sitting-drop) 방법을 포함한 다수의 실험들을 비교적 신속하게 수행하기 위한 수단과 방법들이 개발되었다. 이러한 방법들은 모두 결정을 얻기 위해서 증기 확산의 이점을 이용한다.

행잉-드롭법은 현재 단백질과 같은 거대분자의 다양한 결정화 조건을 스캐닝하는데 가장 통상적으로 사용되는 기법이다. 상기 방법은 결정화시킬 거대분자 및 침전제를 함유하는 용액의 대략 2 내지 20 μℓ 소적을 용기 또는 웰에 함유된 침전 용액, 예를 들어 20% 통상적인 폴리에틸렌 글리콜 또는 40% 황산 암모늄 상에 현탁시킴을 포함한다. 이어서 상기 시스템을 용접 밀봉시킨다. 잠시 후에, 상기 용기에서 상기 소적과 용액간에 용매 또는 용매 혼합물의 증기 확산이 평형에 도달한다. 최종 결과 상기 소적 중의 물이 감소하고 상기 중의 거대 분자와 침전제의 농도가 증가하며, 따라서 상기 거대 분자가 최적의 상태로 결정화된다. 상기 행잉-드롭 또는 시팅-드롭 실험 장치의 실제적인 설치 기법은 길고 어려운 작업이며, 자격이 있고 숙련된 기술자에 의해 수행되어야 한다.

통상적으로, 다수개의 용기 또는 웰을 포함하는 불활성 열가소성 물질로 제조된 상업적으로 입수할 수 있는 트레이를 준비하며, 침전 용액을 각각의 용기 또는 웰에 수동으로 넣는다. 이어서 거대 분자 용액을 유리 플레이트(커버글래스) 상에서 침전제와 혼합하고, 상기 전체를 상기 웰 위에 뒤집어 상기 거대 분자 용액이 상기 웰 위에 덮이게 한다. 유리 플레이트를 웰 위에 놓기 전에, 적절한 밀폐가 보장되도록 각 웰의 테두리에 그리스를 바른다. 상기 플레이트를 각각의 웰 위에 놓을 때 조심해야 하는데, 그 이유는 그리스가 거대 분자 용액을 쉽게 오염시킬 수 있기 때문이다. 이어서 결정화 공정을 현미경의 도움으로 수행한다. 결정을 수득한 후에, 유리 플레이트를 제거한다. 다시, 상기 결정화된 거대 분자가 그리스로 오염되고/되거나 유리 플레이트가 파손되는 것을 방지하기 위해서 대단히 조심해야 한다. 이에 더하여, 상기 그리스는 좀처럼 제거되지 않고 그의 일부는 플레이트 상에 남아있기 때문에 상기 플레이트를 어떠한 실험에도 거

의 다시 사용하지 않는다.

행잉-드롭 및 시팅-드롭 방법의 이점은 이들이 결정화에 대한 스크리닝 조건을 제공하며 미세결정화 기법을 충실히 나타내기 때문이다. 상기 행잉 또는 시팅 드롭에서 증기 확산에 의해 넓은 범위의 조건들이 스크리닝되며 비교적 소량의 거대 분자가 필요하다. 더욱이, 상기는 비교적 분명한 결과의 가시화를 허용하며, 최종 결정이 없다, 즉 상기는 어떠한 표면에도 부착되거나 들러붙지 않는다.

전형적으로는, 고 품질 결정의 생산에 적합한 결정화 조건을 찾기 위해서 수 백회의 실험이 요구된다. 따라서, 행잉 드롭 및 시팅 드롭 실험은 숙련되고 경험이 많은 기술자를 요하는 매우 노동-집약적인 공정이다. 예를 들어, 수회의 성분들의 흡기 및 분배 단계, 수회의 기름칠 단계 등을 실험 장치에서 수행해야 한다. 더욱이, 각각의 웰에 대해서, 별도의 커버글래스를 수동으로 뒤집어야 한다. 따라서 상기 단계들의 수 및 복잡성은 실험 결과에 바람직하지 못한 광범위한 변화를 발생시킬 수 있다.

상기 서술된 바와 같이, 그리스는 웰과 커버글래스 간의 밀폐를 제공하기 위해 통상적으로 사용된다. 상기 시스템의 밀폐를 위해 다른 방법들이 제안되었다. 예를 들어, 그리스를 침지 오일 또는 접착 테이프로 대체할 수 있다. 그리스를 사용하는 경우에서 처럼, 이러한 밀폐 수단들도 심각한 단점들을 갖는다. 그리스를 웰의 상부 테두리 주위에 분배하는 것이 항상 쉽지 만은 않으며, 이는 시간 소모적인 작업이다. 상기 수천 회의 작업을 반복하는 기술자들은 때때로 그들의 손이 물리적인 고통을 겪는다. 다른 현저한 문제점들 및 위험들이 유성의 커버 슬라이드 상에서 결정을 조작할 때 나타난다. 커버 슬라이드는 때때로 공정 도중 파손되어, 결정을 분실하는 것 이외에, 기술자에게 상처를 입힌다. 침지 오일도 또한 문제가 있다. 하나는 한정된 분량의 오일을 사용해야 한다는 것이다. 너무 많은 오일을 사용하면 웰이 오염되는 반면, 충분치 못한 양은 비-용접 밀폐를 발생시켜 침전 용액을 증발시킨다. 접착 테이프는 보다 신속하고 간단한 조작을 허용하나, 모든 실험이 장치의 단부에서 밀폐되고, 따라서 첫 번째와 24 번째 방울간에 실험에 의한 변화를 끌어들인다. 더욱이, 결정들이 종종 상기 테이프에 들러붙어 상기 결정을 회수하기 불가능하게 만들며, 상기 방울의 회수 작업도 또한 문제가 된다.

이러한 조건들은 상기 공정의 자동화를 촉진시켰다. 일부 자공화된 결정화 장치들이 이미 존재한다. 널리-공지된 사이버랩(Cyberlab)-200 ™ 장치는 용액들을 웰에 분배시키고, 각 웰의 상부 테두리에 기름칠을 하며, 소적들을 진공 팔에 의해 유지된 커버 슬라이드 상에 부어 상기 커버 슬라이드를 상기 웰 위에 놓는다. 그러나, 이러한 장치는 여전히 몇 가지 단점들을 갖는다, 즉 복잡한 실험 장치 및 두드러진 그리스의 사용이 단점이 된다. 더욱이 이러한 장치는 대단히 비싸다.

당해 분야의 관련 참고 문헌으로는 미국 특허 제 2,366,886; 3,107,204; 3,297,184; 3,537,956; 3,597,326; 3,649,464; 3,692,498; 3,729,382; 3,745,091; 3,907,505; 4,038,149; 4,154,795; 4,495,289; 4,917,707; 5,271,795 호가 있다.

따라서, 상기 결점들을 극복할 수 있는 거대 분자 결정화 장치를 개발하는 것이 대단히 바람직할 것이다. 이러한 장치는 웰 및 커버를 밀폐시키기 위해서 그리스, 오일 또는 접착 테이프와 같은 외부적인 수단들의 필요성을 제거할 것이며, 바람직하게는 수동으로 또는 자동으로 조작하기 용이할 것이다. 궁극적으로, 상기 장치의 실험적인 설치 공정이 대단히 용이하고 가속화될 것이며, 동시에 최종 결정의 오염 위험 가능성을 제거할 것이다. 마지막으로, 이러한 장치는 행잉-드롭 또는 시팅-드롭 공정과 같은 다양한 결정화 공정들에 사용 가능해야 한다.

발명의 요약

본 발명에 따라서, 상면, 기부, 상기 상면에서부터 기부까지 연장된 직립의 원주형 벽, 및 침전 용액을 수용하기 위한, 상면이 개방되고 상기 상면으로부터 아래로 연장된 다수개의 웰; 및 각 웰에 제공된 캡을 포함하는 트레이를 제공하며, 이때 상기 각각의 캡은 상기 캡을 밀폐된 방식으로 상기 웰 위에 고정시키기 위한 잠금 부재를 포함한다. 이러한 트레이는 분자 및 거대 분자 결정의 성장에 특히 유리하다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명에 따른 제 1 캡 및 웰 조립체의 사시도를 나타내고;

도 2는 캡의 바람직한 실시태양의 단면도를 나타내고;

도 3은 캡의 장착 및 웰로부터의 제거에 적합한 도구의 사시도를 나타내고;

도 4는 도 3의 도구의 단면도를 나타내고,

도 5, 6 및 7은 본 발명에 따른 캡 및 웰 조립체의 다른 실시태양들을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 증기 확산법을 이용하는 결정 형성 장치를 제공하는 것이다. 상기 장치는 웰, 및 상기 웰을 폐쇄시켜 밀폐된 용량을 형성하도록 고안된 투명한 캡을 포함하며, 이때 상기 웰은 상기 웰과 캡 사이에 그리스, 오일, 접착 테이프 등과 같은 밀봉 물질을 가할 필요없이 밀폐된다. 상기 캡은 결정의 성장을 검사 및 감시할 뿐만 아니라 현미경 하에서 상기 결정을 조작할 수 있게 하는 투명 물질로 제조된다. 따라서 본 발명의 장치는 특히 행잉-드롭 및 시팅-드롭 분야의 거대 분자 결정의 성장 방법에 있어서 중대한 진보를 나타낸다.

간편성으로 인해, 숙련가 뿐만 아니라 임의의 유 자격 기술자도 상기 웰을 침전 용액으로 충전시키고, 거대 분자 용액 한 방울을 캡 상에 놓고, 상기 캡을 상기 웰 위에 적소 배치시킴으로서 상기 웰을 밀폐시키는 작업들을 수행할 수 있다.

본 발명의 바람직한 실시태양에서, 다수개의 웰들을 예를 들어 각각 4 열의 6 개의 웰을 포함하는 트레이에 함께 주조하고, 상응하는 투명 캡들을 상기 위에 제공한다. 생성된 트레이와 캡들을 또한 임의로 실리콘제와 같은 소수성 시약으로 처리할 수도 있다.

캡 및 웰 기면의 투명성으로 인해, 결정화를 최소의 처리로, 각 웰 내부에 증기 평형을 방해하지 않으면서 수행할 수 있다. 더욱이, 상기 캡을 투명 또는 반 투명 물질로 제조하기 때문에 현미경 하에서의 결과의 가시화가 간단하다.

바람직하게는, 트레이와 캡의 물질이 동일하며, 타당한 비용으로 쉽게 주조할 수 있는 물질을 포함한다. 상기 물질은 연장된 기간 동안 웰 내부 및 캡 상에 존재하는 다양한 화학적 생성물들에 대해 안정해야 한다. 상기 물질은 또한 바람직하게는 물을 흡수해서는 안되며, 현미경 하에서 작업 및 관찰을 용이하기 하기 위해서 광학적 품질이 양호해야 한다. 적합한 물질의 예로는 다양한 열가소성 물질들, 예를 들어 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리카보네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 아크릴로니트릴-스티렌 공중합체, 니트릴-아크릴로니트릴-스티렌 공중합체, 폴리페닐렌옥사이드, 페녹시 수지 등이 있으며, 가장 바람직한 물질은 폴리스티렌이다.

본 발명의 또 다른 목적은 현미경 하에서 캡으로부터 어떠한 이동도 없이 성장 결정을 조작할 수 있게 하는 결정-형성 장치를 제공하는 것으로, 이때 용액들은 그리스가 없는 환경 하에서 결정의 어떠한 이동도 없이 직접적으로 첨가될 수 있다.

본 발명 장치의 또 다른 주요 이점은 일단 일련의 실험들이 완료되면, 트레이를 단순히, 결정화시킬 거대 분자를 함유하는 용액 한 방울을 함유하는 또 다른 일련의 캡들을 취하여 상기 캡들을 웰 위에 재 장착시킴으로서 쉽게 재 사용할 수 있다. 더욱이, 주어진 캡을 그의 원래 웰로부터 제거하여 상이한 침전 용액을 함유하는 또 다른 웰 상에 고정시킬 수도 있다.

본 발명은 또한 거대 분자의 결정 형성 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 침전 용액을 웰에 분배시키는 단계; 캡을 상기 웰 위에 고정시키기 위한 잠금 부재를 포함하는 캡에 소적을 형성시키는 단계; 및 상기 웰을 잠그고 밀폐시키는 단계를 포함한다. 바람직한 실시태양에서, 바람직하게는 상기 캡과 웰 사이에 폴리프로필렌, 에틸렌-프로필렌 공중합체, 테플론™ 등과 같은 탄성중합체성 물질로 제조된 고리를 제공한다. 더욱 바람직한 실시태양에서, 상기 웰을 미리 충전시키고 단단히 밀폐시킬 수 있으며, 따라서 이들 트레이는 "바로 사용할 수 있는" 방식으로 기술자에게 제공된다.

본 발명의 인간 환경 공학으로 인해, 통상적인 얇고 깨지기 쉬운 현미경 커버 글래스의 사용에 비해 특별한 손재주 없이도 상기 캡을 쉽게 사용할 수 있다. 웰의 기면과 마주하는 캡의 표면에 공동이 있어서 액체를 방울 위에 직접 첨가할 수 있으며, 그 후에 결정을 또 다른 웰로 옮길 필요 없이 상기 캡을 테이블 위에 거꾸로 놓아, 깨지기 쉬운 결정을 파괴시킬 수도 있는 조작을 제한한다.

본 발명의 캡 및 웰 조립체의 사용을, 상기 캡을 이형가능하게 잡기에 적합한 구조의 단부가 있는 간단한 손잡이 요소를 갖는 자동화된 팔의 말단부를 제공함으로써 간단한 방식으로 자동화시킬 수 있다. 그리스를 적용하거나 깨지기 쉬운 커버 글래스 조각을 다룰 필요가 없다. 상기 손잡이 요소를 또한 하기 기술하는 바와 같이 기술자가 손으로 조작할 수도 있다.

본 발명의 캡 및 웰 조립체를 또한 세포 배양, 분자 또는 세포 생물학 등의 분야에도 적용할 수 있다.

본 발명의 가장 바람직한 실시태양에서, 웰을 사전에 충전시키고 캡을 밀폐시킨다. 따라서 기술자는 "바로 사용할 수 있는" 조립체를 취하게 되며, 따라서 각 웰을 적합한 침전 용액으로 충전시키는 시간 소모적인 공정이 제거된다. 따라서 구매자는 동일하거나 상이한 침전 용액들을 갖는 많은 조립체들을 원하는 대로 주문할 수 있다. 선적을 위해서, 캡을 조립체 상에서 상기 캡과 침전 용액의 접촉을 방지하기 위한 필름으로 대체할 수도 있다. 이러한 접촉은 상기 캡을 사용전에 세척할 것을 요할 것이다. 또한, 선적용 캡과, 실험을 수행하기 위한 다른 캡을 사용할 수도 있다. 미리 충전된 웰을 선적하는 동안 또는 실험하는 동안 증발을 피하고 침전 용액이 엎질러지는 것을 피하기 위해서 웰을 밀폐시키는 것이 중요하다.

본 발명의 바람직한 실시태양을 예시하는 도면들에 대해서, 도 1은 다수개의 웰(14) 및 상응하는 캡(16)들이 제공된 트레이 또는 베이스 플레이트(12)를 포함하는 캡 및 웰 조립체(10)를 예시한다. 조립체(10)는 또한 선적 또는 보관을 목적으로 사용되는 커버(18)를 포함할 수도 있다. 커버(18)의 바람직한 형태는 각 모퉁이에 상기 커버를 캡에 닿지 않게 상기 캡 위에서 유지시키는 삽입물(도시 안됨)을 포함한다. 커버(18)는 또한 그 이외에 여러 개의 실험 트레이들을 보관할 수 있게 한다. 트레이(12)는 그의 4 개의 측벽 둘레에 연장되는 테두리(20)를 포함하며, 기술자가 상기 트레이를 보다 쉽게 취급할 수 있도록 2 개의 대향된 측벽 상에, 미국 특허 제 4,038,149 호에 개시된 것과 같은 손가락 손잡이 표면(22)이 제공되어 있다. 손가락 손잡이 표면(22)은 사고를 피하고 덮이거나 덮이지 않은 트레이의 취급을 매우 용이하게 하기 위해서 제공된다. 커버(18)는 조립체(10) 위에 적절히 장착되도록 손가락 손잡이 표면(22) 둘레와 맞물리기에 적합한 섹션(24)을 포함한다.

도 2는 캡(16)의 단면도를 예시한다. 볼 수 있는 바와 같이, 캡(16)은 탄성 물질로 제조된 O-링 요소(28)가 삽입되는 원통형 홈(26)을 포함한다. 이러한 물질은 임의적이기는 하지만 캡(16)을 웰(14)의 상부 테두리(30) 위에 장착시키는 경우 적합한 밀폐를 보장하기 위해서 제공된다. 상기 홈(26)의 내면(32)은 편평한 표면(36)을 통과해 연장됨으로써 공동(38)을 형성하는 부분 또는 융기부(34)를 갖는다. 표면(36)은 오목하거나 볼록할 수 있으나, 도 2에 예시된

편평한 형태가 훨씬 바람직하다. 상술한 바와 같이, 캡(16)의 물질은 상기 캡(16)을 결정의 관찰 및/또는 조작을 위해 현미경 하에 직접 놓을 수 있도록 충분히 투명하거나 반투명한 것이다.

각각의 캡(16)은 융기부(41)를 포함하는 한 쌍의 서로 정반대의 잠금 요소(40)를 포함한다. 캡(16)은 또한 바로 아래에 일련의 이격자(45)가 제공된 추가의 테두리(46)를 포함한다. 일단 침전 용액을 웰(14) 내에 부으면, 기술자는 캡(16)을 편평한 표면상에 뒤집어 놓아 거대 분자 함유 용액 한 방울을 표면(36) 상에 놓는다. 이어서 캡(16)을 조심스럽게 뒤집고, 각각의 잠금 요소(40)를 웰(14)의 상부 테두리(30)가 홈(26) 내부의 O-링 요소(28)와 접촉될 때까지 트레이(12)의 상면(44) 상에 제공된 상응하는 개구(42) 내로 삽입시킨다. 이어서 캡(16)을 잠금 요소(40)들이 개구(42)의 폭보다 좁은 폭을 갖고 웰(14) 주변부의 일부 상에 연장되는 홈(43) 내로, 상기 부분(41)의 상면이 전적으로 상면(44) 아래에 놓여 웰이 효율적으로 밀폐되고 캡(16)이 적소에서 유지될 때까지 미끄러지도록 회전시킨다. 가장 바람직한 실시태양에서, 부분(41)의 섹션(47)은 끝이 점점 가늘어져 있어서 상면(44) 아래로의 미끄러짐을 촉진시킨다. 캡을 확실히 훨씬 양호하게 잠그고 적소에 유지시키기 위해서, 부분(41)이 표면(44) 아래에 완전히 삽입된 후에 표면(44) 아래에 존재하는 상응하는 우묵한 곳(도시 안됨) 내로 장착되기에 적합한 섹션(49) 상에 작은 융기부(도시 안됨)가 제공된다.

캡(16)을 웰(14) 상에 적소에 놓기 위해서, 또는 이로부터 제거하기 위해서, 도 3 및 4에 예시된 바와 같은 도구(48)를 사용할 수도 있다. 도구(48)는 기술자나 자동화된 팔이 잡기 쉽도록 하는 방식으로 성형된 부분(52)과; 테두리(46)보다 약간 큰 원주를 갖는 외면(57) 및 테두리(46)보다 약간 작은 원주를 갖는 내면(59)을 갖는 원통형 부분(54)으로 분할된 몸체(50)를 포함한다. 도구(48)는 또한 각각 손잡이 손가락(62)이 제공된 2 개의 정반대의 캡 손잡이 요소(60)를 포함한다. 상기 손잡이 요소(60)를 내면(59) 상에, 테두리(66) 위에 직접 또는 외면(57) 상에 제공할 수 있다. 작동 시, 도구(48)는 각각의 손가락(62)이 각 요소(60)의 적어도 일부(65)가 테두리(46) 위에 인접될 때까지 테두리(46)로 단절된 홈(64) 내로 삽입되도록 캡(16) 위에 놓인다. 이어서 도구(48)를 손잡이 손가락(62)이 테두리(46) 아래에서 완전히 맞물릴 때까지 회전시키고, 잠금 부재(40)가 홈(42)과 정렬될 때까지 상기 회전을 유지시킨다. 이어서 캡(16)을 간단히 잡아당긴다. 캡을 적소에 재 도입시키기 위해서, 상기 공정을 반대 방식으로 수행한다. 부분(52)의 외면(53)은 상기를 안정한 방식으로 테이블 상에 또는 현미경 아래에 놓을 수 있고 기술자가 결정을 관찰하고/하거나 상기 결정 상에서 작업할 수 있도록 평면이어야 한다. 현미경 하에서 직접 작업할 수 있도록, 표면(53)은 바람직하게는 원통형 부분(54)의 내경에 상응하는 개구를 포함해야 한다(도 4 참조).

도 5는 본 발명의 또 다른 실시태양을 예시한다. 다수 개의 웰(112) 및 상응하는 캡(114)(탄성 물질로 제조된 O-링 요소(118)가 삽입되는 원통형 홈(116)을 포함한다)이 제공된 트레이 또는 베이스 플레이트(도시 안됨)를 포함하는 캡 및 웰 조립체(100)를 예시한다. 예시된 선행 실시태양에 관해서, 상기 O-링은 임의적이기는 하지만 적합한 밀폐를 보장하기 위해서 제공된다.

각각의 캡(114)은 융기부(122)를 포함하는 서로 정반대인 한 쌍의 잠금 요소(120)를 포함한다. 캡(114)은 상기 캡(114)의 하면(128)이 트레이 상면(126) 상에 편평하게 놓일 때까지 각각의 잠금 요소(120)를 상기 트레이의 상면(126) 상에 제공된 상응하는 개구(124) 내로 삽입시킴으로써 상기 트레이 상에서 적소에 고정된다. 이어서 캡(14)을 융기부(122)의 상면이 전적으로 상면(126) 아래에 놓여 웰이 효율적으로 밀폐되고 캡(114)이 적소에 유지될 때까지 상기 웰의 주변부의 일부 상에 연장되고 개구(124)보다 작은 폭을 갖는 홈(130) 내로 미끄러지도록 회전시킨다.

도 6은 본 발명의 또 다른 간단한 변형물을 예시하며, 여기에서 웰(150)의 상면(152)은 그의 원주를 따라 캡(158)에 커플링된 O-링 요소(156)를 수용하기에 적합한 홈(154)을 포함한다. 상기 홈(154) 부분은 요소(156)보다 약간 작도록 되어 있어, 상기 홈 내로 삽입 시 캡(158)을 임의의 접착제나 그리스의 없이 웰(150)에 고정시킴으로써 단단한 밀폐를 형성시킨다.

도 7은 캡(170)이 웰(172) 상에서 비틀려 고정되는, 본 발명의 더욱 또 다른 실시태양을 예시한다.

본 발명의 캡 및 웰 조립체는 행잉-드롭 또는 시팅-드롭 결정화 방법 모두에 특히 적합하다. 시팅-드롭법에 대해서, 도면에 구체적으로 예시하지는 않았지만, 당해 분야의 숙련가는 임의의 통상적인 드롭 지지체를 웰 내로 삽입시키거나 주조시킬 수 있음을 쉽게 인식할 것이다. 이러한 시팅-드롭 지지체의 예로는 햄튼 리서치(Hampton Research, Laguna Hills, CA)에 의해 제조 판매되는 마이크로-브리지스(Micro-Bridges) ™ 또는 유리 시팅 드롭 봉이 있다.

각각의 웰을 선택된 평형 용액으로 조심스럽게 충전시킨다. 후속적으로, 선택된 단백질 방울을 캡 상에 침착시킨다. 하부 표면의 형상 및 조직을 변화시켜 결정화되는 특정 단백질 용액, 예를 들어 세제를 함유하는 단백질 용액을 포함한 보다 낮은 표면 장력 용액을 사용하는 경우 최적의 결과를 얻을 수 있다. 상기 평형 용액 및 단백질 방울을 장치에 첨가하는 것을 수동적으로 또는 상업적인 자동화된 피펫팅 장치를 통해서 수행할 수도 있으며, 상기 용액 위에서 캡을 밀폐시키는 것도 또한 수동적으로 또는 자동화된 방식으로 수행할 수 있다.

본 발명을 그의 특정한 실시태양과 관련하여 개시하였지만, 상기 발명을 추가로 변경시킬 수 있으며, 본 출원이 일반적으로 본 발명의 원리에 따르는 본 발명의 어떠한 변화, 용도 또는 적용도 포함시키고자 하며, 본 발명이 속하는 분야 내의 공지되거나 통상적인 실시 내에서 발생하고 이전에 열거한 필수적인 특징들에 적용시킬 수 있으며 첨부된 청구의 범위에 따르는 본 발명의 설명으로부터의 상기와 같은 이탈을 포함함은 물론이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

상면, 기부, 상기 상면에서부터 기부까지 연장된 직립의 원주형 벽, 및 침전 용액을 수용하기 위한, 상면이 개방되고 상기 상면으로부터 아래로 연장된 다수개의 웰; 및 각 웰에 제공된 캡을 포함하고, 이때 상기 각각의 캡이 상기 캡을 밀폐된 방식으로 상기 웰 위에 고정시키기 위한 잠금 부재를 포함하는 트레이.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 웰 및 캡이 원통형인 트레이.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 웰의 테두리가 트레이의 상면 위에서 연장되는 트레이.

청구항 4.

제 3 항에 있어서, 캡이 관상이고, 동등하게 이격된 잠금 부재를 포함하며, 이때 각각의 잠금 부재가 웰의 테두리에 인접한 트레이 표면의 상응하는 개구 내로 삽입될 수 있는 트레이.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, 캡이 그의 외면 둘레에 관상 섹션을 포함하며, 이에 의해 그 사이에 상부가 막힌 홈을 한정하고, 이때 상기 홈이 상기 안에 웰의 테두리를 수용하기에 적합하고, 상기 관상 섹션이 상기에 커플링된 잠금 부재를 포함하는 트레이.

청구항 6.

제 4 항 또는 제 5 항에 있어서, 각각의 잠금 부재가 캡의 상부에서 기부까지 연장된 텅(tongue)을 포함하고, 이때 상기 텅이 캡 외면의 외부에 수직으로 연장된 부분을 포함하는 트레이.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 탄성중합체성 물질이 캡과 트레이의 상면 사이에 삽입되어 웰을 밀폐시키는 트레이.

청구항 8.

제 5 항에 있어서, 탄성중합체성 물질이 웰의 테두리와 홈의 상부 사이의 홈 내로 삽입된 트레이.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 캡이 웰의 기면과 마주하는 표면 중에 분자 또는 거대 분자 함유 용액 한 방울을 수용하기에 적합한 공동을 포함하는 트레이.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 공동이 편평한 기면을 갖는 트레이.

청구항 11.

제 10 항에 있어서, 공동이 편평한 기면에 수직으로 연장되는 원주형 벽을 포함하는 트레이.

청구항 12.

제 2 항에 있어서, 캡이 그의 외면 상에 테두리를 포함하고, 이때 상기 테두리가 동등하게 이격된 홈을 포함하는 트레이.

청구항 13.

제 1 항에 있어서, 용액이 침전 용액인, 분자 및 거대 분자 결정을 성장시키기 위한 트레이.

청구항 14.

제 1 항에 있어서, 상부 및 주변부에 배치된 커버를 추가로 포함하는 트레이.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, 주변 벽 상에 동등하게 이격된 손가락 손잡이 표면을 추가로 포함하는 트레이.

청구항 16.

제 1 항에 있어서, 트레이와 캡이 투명하거나 반투명한 물질로 제조된 트레이.

청구항 17.

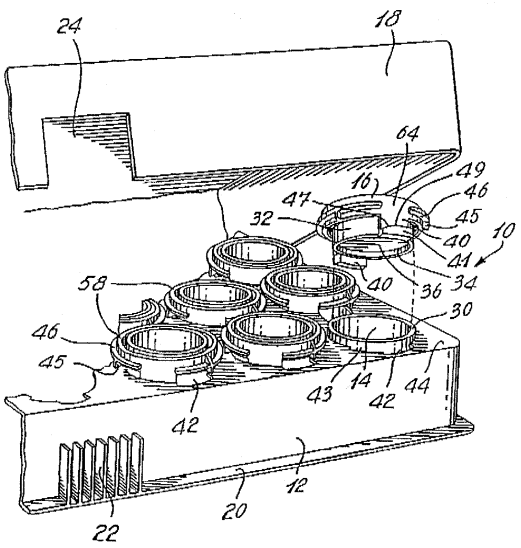
제 16 항에 있어서, 물질이 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 폴리카보네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 아크릴로니트릴-스티렌 공중합체, 니트릴-아크릴로니트릴-스티렌 공중합체, 폴리페닐렌옥사이드, 페녹시 수지 및 이들의 혼합물을 포함하는 트레이.

청구항 18.

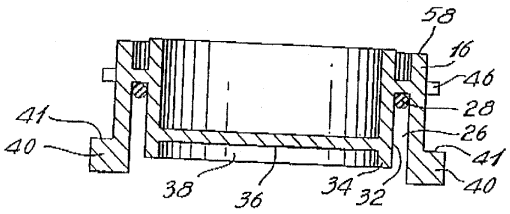
캡을 고정되지 않은 위치에서 고정된 위치로 웰 상에 장착하거나, 또는 한편으로 상기 캡을 고정된 위치에서 고정되지 않은 위치로 제거하기 위한 도구로, 기술자나 자동화된 팔이 잡기 위한 손잡이 부분과, 캡을 이형가능하게 잡기 위해 상기 손잡이 부분에 커플링된 캡 손잡이 부분을 포함하는 도구.

도면

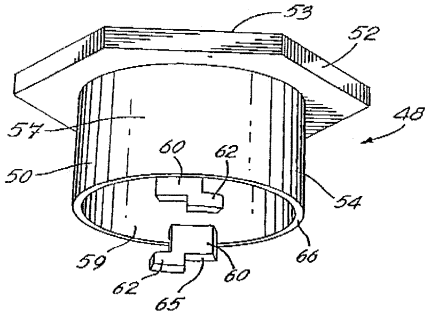
도면 1



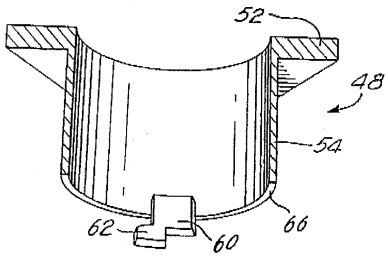
도면 2



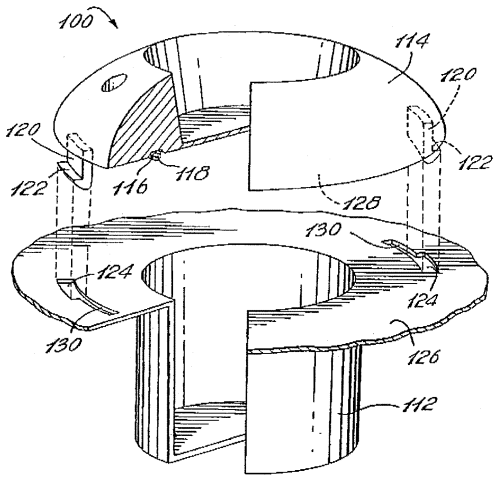
도면 3



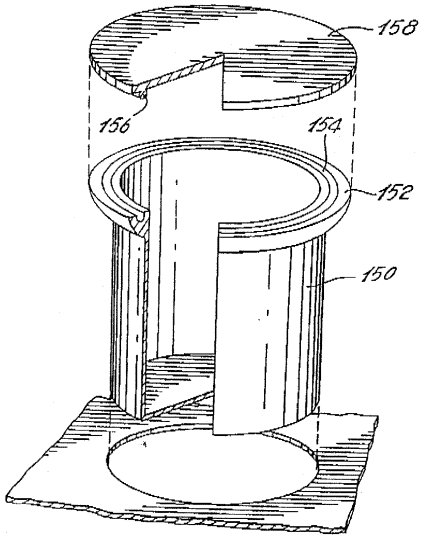
도면 4


52
48
54
62
60
66

도면 5


100
114
120
120
122
122
116
118
128
130
124
124
130
126
112

도면 6



도면 7

