



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0057720
(43) 공개일자 2020년05월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2018.01) G01N 33/53 (2006.01)
G01N 33/542 (2006.01) G01N 33/543 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/68 (2018.05)
G01N 33/5302 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7009250
(22) 출원일자(국제) 2018년09월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년03월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/076099
(87) 국제공개번호 WO 2019/063602
국제공개일자 2019년04월04일
(30) 우선권주장
17194120.6 2017년09월29일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
베링거인겔하임베트메디카게엠베하
독일 잉겔하임 55218
(72) 발명자
베버, 크리스토프
독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포레이트
페이턴츠
그리스너, 마티아스
독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포레이트
페이턴츠
예네, 넬레
독일 55216 잉겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하 코포레이트
페이턴츠
(74) 대리인
장훈

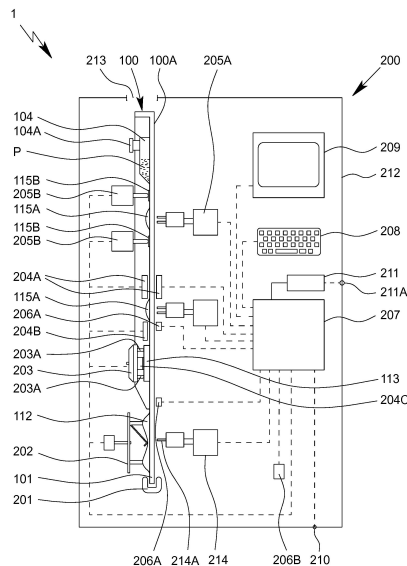
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 샘플을 테스트하기 위한 센서 장치 및 방법

(57) 요약

본 발명은 생물학적 샘플을 테스트하기 위한 센서 장치, 그의 용도 및 생물학적 샘플을 테스트하기 위한 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 33/542 (2013.01)

G01N 33/54366 (2013.01)

C12Q 2525/301 (2013.01)

C12Q 2565/607 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

생물학적 샘플(P)을 테스트하기 위한 센서 장치(113)에 있어서,

상기 센서 장치(113)는 분석물, 특히 타겟 핵산 서열(ZN)을 결합하기 위한 적어도 하나의 캡처 분자를 포함하고,

상기 캡처 분자는 상기 센서 장치(113)의 표면에 결합되고 상기 분석물을 검출하기 위한 라벨(L)을 포함하는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 캡처 분자는 헤어핀 프로브(hairpin probe)(HS)이거나 상기 헤어핀 프로브를 포함하는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 캡처 분자 또는 헤어핀 프로브(HS)는 상기 분석물을 결합하기 위한 핵산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 캡처 분자는 상기 분석물을 결합하기 위해 바람직하게, 20 내지 100개, 더 바람직하게, 25 내지 70개, 특히 바람직하게 20 내지 50개의 핵산들을 포함하는 핵산 서열, 특히 단일 가닥 핵산 서열을 포함하는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 캡처 분자는 결합 유닛(B)에 의해 상기 표면에 결합, 특히 화학적으로 결합되는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 캡처 분자, 특히 상기 헤어핀 프로브(HS)는 상기 센서 장치(113)의 센서장(113B)의 표면에, 특히 상기 센서 장치(113)의 센서 어레이(113A)의 센서장(113B)의 표면에 결합되는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 라벨(L)은 마커 분자(marker molecule)들, 특히 또 다른 분자들 및/또는 효소 접합체들 또는 상기 또 다른 분자들 및/또는 상기 효소 접합체들의 구성요소들을 결합할 수 있는 마커 분자들로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 라벨(L)은 화학적 및/또는 물리적 방법들, 특히 측정 방법들에 의해 적어도 2개, 특히 2개의 구별가능한 상태들, 특히 명확하게 구별가능한 상태들을 가정할 수 있는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 라벨(L)은 분석물의 결합에 의존하여 상기 구별가능한 상태들을 가정하는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 10

제 8 항 또는 제 9 항에 있어서,

상기 라벨(L)의 상이한 상태들은 전기적 측정들 및 전기화학적 방법들의 그룹으로부터 선택된 화학적 및/또는 물리적 방법들에 의해 검출되거나 식별될 수 있는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 라벨(L)은 효소 접합체들 또는 상기 효소 접합체들의 구성요소들을 결합할 수 있는 마커 분자들로부터 선택되고, 상기 효소 접합체들은 기질(substrate)들을 변환시킬 수 있고 상기 기질들의 변환은 전기화학 측정들에 의해 검출될 수 있는 것을 특징으로 하는, 센서 장치.

청구항 12

분석물을 캡처 분자들, 특히 센서 장치(113)의 헤어핀 프로브들(HS)에 결합함으로써 상기 분석물, 특히 타겟 핵산 서열(ZN)을 검출하기 위한 방법에 있어서,

상기 캡처 분자들은 상기 센서 장치(113)에 결합되고 상기 분석물을 검출하기 위한 적어도 하나의 라벨(L)을 포함하고,

상기 분석물은 상기 캡처 분자들에 결합하며, 그 결과로서 상기 라벨(L)의 상태가 변화하고 상기 라벨(L)의 상태의 변화는 화학적 및/또는 물리적 방법들에 의해 검출되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 라벨(L)의 상태의 변화는 제 1 방법 단계를 따르는 방법 단계에서 또는 상기 분석물을 상기 캡처 분자들에 결합한 후에, 화학적 및/또는 물리적 방법들에 의해 검출되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

상기 온도는, 특히 상기 제 1 방법 단계에서 상기 분석물을 상기 캡처 분자들에 결합하기 위해 20으로부터 100 °C까지, 특히 30으로부터 100°C까지, 바람직하게 40으로부터 99°C까지, 더 바람직하게, 45로부터 98°C까지, 특히 바람직하게 50으로부터 95°C까지의 범위의 값들로 설정되거나 조정되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 15

제 12 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 온도는, 특히 상기 제 1 방법 단계에서 상기 분석물을 상기 캡처 분자들에 결합하기 위해, 동적 온도 체제(dynamic temperature regime), 특히 감소하는 온도 체제의 형태로 설정되거나 조정되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 16

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 분석물이 상기 캡처 분자들에 결합된 후에, 특히 상기 제 1 방법 단계에 이어서, 상기 센서 장치(113), 특히 상기 센서장(113C)은 검출기(D), 특히 검출기 분자, 및/또는 기질(SU)로 처리되고, 특히 침윤되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 17

제 12 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 캡처 분자들은 각각 특정 헤어핀 프로브들(HS) 및 핵산 서열을 포함하거나 상기 특정 헤어핀 프로브들(HS) 및 상기 핵산 서열인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 18

제 12 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 라벨(L)의 상이한 상태들은 전기적 측정들 및/또는 전기화학적 방법들에 의해 검출되거나 식별되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 19

제 12 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 라벨(L)은 효소 접합체들 또는 상기 효소 접합체들의 구성요소들을 결합할 수 있는 마커 분자들로부터 선택되고, 상기 효소 접합체들은 기질들을 변환시킬 수 있고 상기 기질들의 변환은 전기화학 측정들에 의해 검출되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 20

생물학적 샘플(P)에서 적어도 하나의 분석물, 특히 타겟 핵산 서열(ZN)을 검출하거나 식별하기 위한 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 센서 장치(113)의 용도.

청구항 21

적어도 하나의 분석물, 특히 타겟 핵산 서열(ZN)을 포함하는 생물학적 샘플(P)을 테스트하기 위한 분석 시스템(1)에 있어서,

상기 시스템(1)은 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 따른 센서 장치(113)를 포함하는, 분석 시스템(1).

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생체분석학의 기술 분야에 관한 것이다. 본 발명은 특히, 생물학적 샘플을 테스트하기 위한 센서 장치에 관한 것이다.

[0002] 또한, 본 발명은 타겟 분석물을 검출하거나 식별하기 위한 방법에 관한 것이다.

[0003] 게다가, 본 발명은 생물학적 샘플을 테스트하기 위한 분석 시스템, 및 적어도 하나의 분석물을 검출하거나 식별하기 위한 센서 장치의 용도에 관한 것이다.

[0004] 본 발명은 특히, 현장 자가 진단 시스템(point-of-care system)들로서 알려진 것, 즉 특히 모바일 시스템들, 디바이스들 및 다른 장치들을 다루고, 샘플링 부위에서 및/또는 독립적으로 또는 중앙 실험실 등에서 멀리 떨어진 곳에서의 샘플에 대해 테스트들을 실행하기 위한 방법들을 다룬다. 바람직하게, 현장 자가 진단 시스템들은 전력을 공급하기 위해 메인 네트워크와 독립적으로 또는 독자적으로 동작될 수 있다.

배경 기술

[0005] 점차적으로 특히, 수의학 분야에서 질병들 및 병리학적 조건들을 복잡한 실험실 테스트들 없이 신속하게 진단하는 것을 가능하게 하도록 의도되고, 또 다른 테스트들이 요구되는지의 여부를 선택적으로 결론을 내리는 것을 가능하게 하는 현장 자가 진단 시스템들이 개발된다.

- [0006] US 5,096,669는 생물학적 샘플, 특히 혈액 샘플을 테스트하기 위한 현장 자가 진단 시스템을 개시한다. 시스템은 일회용 카트리지와 및 분석 디바이스를 포함한다. 일단 샘플이 수신되면, 카트리는 테스트를 실행하기 위해 분석 디바이스에 삽입된다. 카트리는 마이크로유체 시스템 및 전극들을 포함하는 센서 장치를 포함하고, 상기 장치는 교정 액체에 의해 교정되고 그 다음, 샘플을 테스트하기 위해 사용된다.
- [0007] 또한, WO 2006/125767 A1은 일회용 카트리지 및 일회용 카트리지를 사용하여 분자 진단 분석들을 완전히 자동으로 프로세싱하고 평가하기 위한 분석 디바이스를 포함하는, 집적되고 자동화된 DNA 또는 단백질 분석을 위한 현장 자가 진단 시스템을 개시한다. 카트리는 샘플, 특히 혈액을 수용하도록 설계되고, 특히 그것이 산화 환원 순환 프로세스(redox cycling process)로 알려진 것에서 분석물로서 결합된 PCR 증폭 산물들 또는 핵산 서열들을 검출하는 것을 가능하게 하기 위해 캡처 분자들에 결합되고 라벨 효소를 제공하는 PCR 증폭 산물들의 세포 파괴, PCR 및 검출을 허용한다.
- [0008] 상기 설명된 현장 자가 진단 시스템들은, 특정 핵산 서열들을 검출하기 위해, 핵산 서열들이 검출되는 것을 허용하도록 라벨이 제공된 프라이머(primer)들이 일반적으로, PCR을 위해 사용되어야 한다는 점에서 모두 불리하다.
- [0009] 라벨은 일반적으로, 특정 핵산 서열이 기질을 변환시킴으로써 산화 환원 순환 프로세스에서 분석물로서 검출되거나 식별될 수 있도록, 스트렙타비딘에 의해 효소, 일반적으로 알칼리성 포스파타제(alkaline phosphatase)을 결합하는 비오틴이다.
- [0010] 그러나, 라벨링된 프라이머들, 특히 비오틴레이티드(biotinylated) 프라이머들의 용도는 라벨이 핵산 서열에 부착되기 위해 추가적인 PCR이 요구된다는 점에서 불리하다. 또한, 라벨링된 타겟 핵산 서열들은 그들이 혼성화되지 않은 핵산 서열들 및/또는 결합되지 않은 라벨링된 프라이머들로부터 분리될 수 있도록 이 목적을 위해 구체적으로 제공된 센서장들 및/또는 센서 장치들의 캡처 분자들에 선택적으로 고정되어야 한다. 혼성화된 핵산 서열들이 혼성화되지 않은 핵산 서열들로부터 완전히 분리되지 않으면, 효소들이 모든 라벨들에 결합되기 때문에 잘못된 신호들이 수신된다. 기껏해야, 이것은 검출 반응이 덜 결정적인 것이 되도록 신호 대 잡음 비가 악화되는 것을 단지 야기한다. 그러나, 부정확한 신호들이 생성되고 예를 들면, 실제로 테스트된 샘플에 존재하지 않는 병원체들이 아마 검출되는 것이 또한 가능하다.
- [0011] 이 문제점은 특히 현장 자가 진단 시스템들과 매우 관련되는데, 이는 세척 처리 및 세척 옵션들이 현장 자가 진단 시스템들에서 일반적으로, 이용된 마이크로유체 시스템들에서 제한되고, 따라서 결합되고 결합되지 않은 핵산들 및/또는 라벨링된 프라이머들이 특히, 실험실 테스트들과의 비교에 의해 단지 겨우 요구된 정도까지 분리될 수 있기 때문이다.
- [0012] 핵산 서열들을 결정하거나 식별하기 위해, 분자 비콘(molecular beacon)들로서 알려진 것들이 또한, 분자 생물학에서 사용된다. 분자 비콘들은 일반적으로, 단일 가닥 핵산 서열들을 포함하고, 3개의 상이한 기능적 영역들, 즉 스템(stem), 루프(loop) 및 형광단/소광제 쌍으로 구성되는 특정 핵산 서열들을 결합하기 위한 특수 혼성화 프로브들 또는 캡처 분자들이다. 분자 비콘들은 폐쇄 상태 및 개방 상태를 가정할 수 있다. 폐쇄 상태에서, 핵산 서열은 5 내지 10개의 염기쌍들이 일반적으로, 핵산 서열의 대향 단부들의 각각에서 서로 결합되고 즉, 루프로서 알려지는, 결합되지 않은 핵산 서열이 부착되는 스템을 형성하는 스템 루프 또는 헤어핀 구조를 형성한다. 형광단 및 소광제는 핵산 서열의 단부들에 위치된다.
- [0013] 폐쇄 상태에서, 분자 비콘의 핵산 서열은 스템 루프 또는 헤어핀 구조의 결과로서 혼성화될 수 없다. 분자 비콘을 가열 및 변성시킴으로써, 스템의 수소 결합들은 단일 가닥 핵산 서열이 펼쳐지고 핵산 서열이 혼성화가 타겟 핵산 서열들에 대한 혼성화를 위해 이용가능하도록 파괴된다.
- [0014] 또한, 상기 언급된 바와 같이, 분자 비콘은 일반적으로, 형광단/소광제 쌍을 포함한다. 형광단/소광제 쌍은 분자 비콘의 스템이 폐쇄될 때, 형광단 및 소광제가 서로 바로 인접해 있고 형광단에 의해 흡수된 에너지가 형광 공명 에너지 전달(FRET)에 의해 소광제에 방출되며 어떠한 형광도 관측되지 않도록 배열된다. 분자 비콘이 개방될 때, 형광단 및 소광제는 멀리 떨어져 있고, 따라서 형광단이 적절하게 여기될 때 형광이 발생한다. 분자 비콘을 변성시키고 상기 비콘을 타겟 핵산에 대해 혼성화함으로써, 스템이 다시 폐쇄되는 것을 방지하거나 헤어핀 구조가 형성되는 것을 방지하며, 따라서 높은 세기의 형광 신호가 영구적으로 관측될 수 있다. 이 방식으로, 분자 비콘들은 핵산 서열들을 검출하기 위해 적합하다. 특히, 형광 신호가 혼성화된 분자 비콘들에서만 관측되기 때문에, 매우 양호한 신호 대 잡음 비가 얻어지고 분자 비콘들을 사용하는 테스트들의 검출 감도는 대응하여 높다.

- [0015] 분자 비콘들은 따라서, 이미 핵산 서열들을 검출하기 위한 센서 어레이 칩들에서 또한 사용되어 왔다.
- [0016] 예를 들면, 과학 논문 Q. Su, D. Wesner, H. Schoenherr 및 G. Noell에 의한, "광학적 관독을 이용한 올리고뉴클레오타이드 검출을 위한 분자 비콘 수정 센서 칩들", Langmuir, 30, 2014, 14360 내지 14367 페이지들은 분자 비콘들을 설명하고, 상기 분자 비콘들은 센서 칩들의 금 표면에 결합되며 상기 센서 칩들의 형광 신호는 분자 비콘이 혼성화되지 않을 때 센서 칩의 금 표면에 의해 형광단을 퀸칭(quenching)함으로써 억제된다.
- [0017] 또한, 과학 공보 D. Horejsh, F. Martini, F. Poccia, G. Ippolito, A. Di Caro, M.R. Capobianchi에 의한, "유세포 분석에 의한 핵산들의 검출을 위한 분자 비콘, 비드 기반 어레이", 핵산 연구, vol. 33, 넘버 2, 2005, e13은 비오틴 및 스트렙타비딘에 의해 마이크로구들에 결합되는 분자 비콘들에 관한 것이다.
- [0018] 분자 비콘들을 사용하여 매우 높은 레벨의 검출 감도가 성취될 수 있을지라도, 형광에 의한 검출은 현장 자가 진단 시스템들을 위해 거의 적합하지 않는데, 이는 분광 평가가 모바일 및 특히, 휴대가능한 시스템들을 사용하여 단지 겨우 실행될 수 있기 때문이다. 예를 들면, 이러한 종류의 분광 평가 시스템들을 차량들에 구비하는 것이 가능할지라도, 이 시스템은 그러나, 분석 시스템의 모든 구성요소들이 바람직하게, 모바일 방식으로 운반될 수 있는 현장 자가 진단 시스템의 기본 원리와 모순된다.
- [0019] 따라서, 종래 기술에서는 여전히, 기존 시스템들과 비교하여 더 높은 감도 및 더 낮은 에러율을 갖고 모바일 시스템들에서 또한, 사용될 수 있는 센서 시스템 및/또는 분석 시스템이 부족하고, 상기 센서 시스템 및/또는 분석 시스템은 종래 기술에 또한 포함되지 않는다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0020] 본 발명의 하나의 목적은 따라서, 현장 자가 진단 시스템들에서 사용하기 위해 적합하고 종래 기술로부터의 시스템들과의 비교에 의해 상당히 개선된 신호 대 잡음 비를 가지는 장치, 특히 센서 장치를 제공하는 것이다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 목적은 타겟 분석물들, 특히 핵산 서열들을 검출하기 위한 명확하고 재현가능한 방법을 제공하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 여전히 또 다른 목적은 현장 자가 진단 시스템들에서 핵산 서열들을 결정하는 것을 가능하게 하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0023] 본 발명의 제 1 양태에 따르면, 본 발명의 주제는 따라서, 청구항 제 1 항에 따른 센서 장치이고; 본 발명의 상기 양태의 또 다른 유리한 실시예들은 이와 관련된 종속 청구항들의 주제이다.
- [0024] 본 발명의 제 2 양태에 따르면, 본 발명의 또 다른 주제는 청구항 제 12 항에 따른 분석물을 검출하거나 식별하기 위한 방법이고; 본 발명의 상기 양태의 또 다른 유리한 실시예들 및 전개들은 이와 관련된 종속 청구항들의 주제이다.
- [0025] 본 발명의 제 3 양태에 따르면, 본 발명의 여전히 또 다른 주제는 청구항 제 20 항에 따른 센서 장치의 용도이다.
- [0026] 마지막으로, 본 발명의 제 4 양태에 따르면, 본 발명의 또 다른 주제는 청구항 제 21 항에 따른 분석 시스템이다.
- [0027] 본 발명의 하나의 양태와 관련하여만 설명되는 이하에서 언급된 특정 실시예들, 등은 또한 대응하여, 이것이 명백하게 언급될 필요 없이 본 발명의 다른 양태들과 관련하여 적용된다는 것은 말할 나위도 없다.
- [0028] 또한, 이하에 언급된 모든 상대적인 양들 또는 백분율들, 특히 중량의 측면에서 언급된 양들은 성분들, 첨가제들 또는 보조제 등의 합이 항상 100%, 또는 100 중량%가 되도록 본 발명의 맥락에서 당업자에 의해 선택되도록 의도된다는 점에 유의해야 한다. 그러나, 이것은 당업자에게 명백하다.
- [0029] 게다가, 당업자는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고, 경우에 따라, 그리고 적용에 의존하여 이하에 언급된 수들, 범위들 또는 양들을 벗어날 수 있다.
- [0030] 또한, 이하에서 언급된 모든 언급된 파라미터들, 등은 표준화되거나 명시적으로 표시된 결정 방법들, 또는 그

자체로 당업자에게 친숙한 결정 방법들에 의해 결정되거나 확립될 수 있다.

- [0031] 이상, 본 발명의 주제는 하기에 더 상세하게 설명된다.
- [0032] 본 발명의 제 1 양태에 따르면, 본 발명의 주제는 따라서, 생물학적 샘플을 테스트하기 위한 센서 장치이고, 센서 장치는 분석물, 특히 타겟 핵산 서열을 결합하기 위한 하나 이상의 캡처 분자, 특히 헤어핀 프로브(hairpin probe)를 포함하고, 캡처 분자는 센서 장치의 표면에 결합되고 분석물을 검출하기 위한 라벨을 포함한다.
- [0033] 본 발명의 의미 내에서, 캡처 분자들은 특히 핵산 서열들, 특히 DNA 서열들 및/또는 RNA 서열들, 즉 소위 캡처 핵산 서열들이다. 캡처 분자들은 바람직하게, 헤어핀 프로브들의 형태이다. 특히, 캡처 분자들은 샘플의 대응하는 분석물들을 결합하고 및/또는 고정하도록 설계된다.
- [0034] 본 발명의 의미 내에서, 캡처 핵산 서열들은 특히, 긴(단일 가닥) 핵산 서열들, 특히 DNA 서열들 및/또는 RNA 서열들에 기초한, 특히 바람직하게, 20 또는 30개보다 많은 염기들 및/또는 5000 또는 1000개 미만의 염기들을 가지는 캡처 분자들이다. 특히, 캡처 핵산 서열들은 특히 바람직하게, 적어도 실질적으로 동일한 길이인 대응하는 타겟 핵산 서열들, 특히 타겟 DNA 서열들 및/또는 타겟 RNA 서열들을 결합하도록 설계된다.
- [0035] 본 발명의 맥락에서, 헤어핀 프로브(헤어핀 센서) 또는 스템 루프 프로브(스스템 루프 센서)는 단일 가닥 핵산 서열을 포함하고 실온에서 헤어핀 구조(또는 스템 루프 구조)에서 혼성화되지 않은 혼성화 프로브를 의미하는 것으로 이해된다.
- [0036] 이 경우에, 헤어핀 프로브의 핵산 서열은 2개의 스템 부분들 및 분석물, 특히 타겟 핵산 서열을 결합하기 위한 핵산 서열을 일반적으로, 포함하는 중간 루프를 포함하고; 그러나, 스템을 형성하는 핵산 서열들이 또한 분석물을 결합하는 것이 또한 가능하며; 중요한 것은 프로브의 핵산 서열이 헤어핀 또는 스템 루프 구조를 형성한다는 것이다. 루프의 핵산 서열의 앞뒤에 위치되는 스템의 핵산 서열들은 스템이 폐쇄되도록 수소 브릿지들 또는 수소 결합들을 통해 서로 결합하고 루프의 핵산 서열은 타겟 분석물에 결합하기 위해 이용가능하지 않다. 스템의 핵산 서열들은 일반적으로, 각각 바람직하게, 30 내지 100개의 핵산들을 포함하는 루프의 핵산 서열의 앞뒤에 각각 배열되는 4 내지 10개의 핵산들로 구성된다. 타겟 분석물에 결합하고 및/또는 혼성화하기 위한 핵산 서열이 이미 헤어핀 구조에 존재하면, 스템에 대한 특수 핵산 서열들을 제거하는 것이 가능하다. 스템의 수소 결합들은 루프의 핵산 서열들이 적합한 핵산 서열들에 대해 혼성화될 수 있도록 공급되는 에너지에 의해, 특히 온도의 증가에 의해 파괴될 수 있다.
- [0037] 본 발명의 맥락에서, 캡처 분자, 특히 헤어핀 프로브는 센서 장치의 표면에 결합된다. 이와 관련하여, 헤어핀 프로브가 스템 및 선택적으로 스페이서들로서 작용하는 또 다른 화합기들에 의해 센서 장치의 표면에 결합되는 것이 바람직하다.
- [0038] 본 발명의 맥락에서, 라벨은 캡처 분자의 일부를 형성하거나 그에 결합되며, 화학적으로 및/또는 물리적으로 구체적으로 검출되거나 식별될 수 있는 분자, 분자 단편 또는 원자를 의미하도록 이해된다.
- [0039] 본 발명의 맥락에서, 라벨은 바람직하게, 스템의 일부, 특히 스템의 핵산 서열 또는 루프의 핵산 서열에 결합되며, 이는 센서 장치의 표면에 대한 캡처 분자 특히, 헤어핀 프로브들의 결합 부위와 이격된다.
- [0040] 본 발명의 맥락에서, 센서 장치는 바람직하게, 생물학적 샘플들을 테스트하기 위한, 특히 핵산 서열들 즉, 핵산 어레이를 검출하거나 식별하기 위한 센서 어레이, 특히 어레이 칩이다.
- [0041] 본 발명의 맥락에서, 센서 장치가 복수의 캡처 분자들, 특히 캡처 핵산 서열들, 바람직하게, 헤어핀 프로브들을 포함하면, 샘플에 대한 테스트의 맥락에서, 적어도 2개, 특히 복수의 핵산 서열들이 테스트될 수 있고 및/또는 상기 서열들이 검출되거나 식별될 수 있도록 특히 양호한 결과들이 성취된다.
- [0042] 캡처 분자, 특히 헤어핀 프로브에 라벨을 붙이는 것은 라벨링된 프라이머들을 사용하지 않고 실시간 PCR이 실행되는 것을 가능하게 하고, 방법을 상당히 단순화하고 덜 복잡하게 하며, 따라서, 상기 방법을 실행하기 위해 더 비용 효과적이 되게 한다. 또한, 라벨링된 프라이머들, 특히 비오틴레이티드 프라이머들의 부재로 인해, 반응하지 않은 라벨링된 프라이머들 및/또는 혼성화되지 않은 라벨링된 핵산 서열들이 결합되고 및/또는 혼성화된 핵산 서열들의 검출이 발생하기 전에 센서 장치로부터 완전히 제거되지 않아야 하기 때문에, 검출 반응 동안 신호 대 잡음 비가 상당히 개선된다.
- [0043] 게다가, 타겟 핵산 서열을 라벨링하기 위한 또 다른 PCR이 또한 제거될 수 있다. 센서 장치에 의해 가능해진 검출 방법 및 본 발명에 따른 상기 센서 장치는 따라서 타겟 핵산 서열들이, 본 발명의 맥락에서, 생물학적 샘플

에서 현저하게 더 적은 양들의 분석물 물질이 동작될 수 있도록 하는 상당히 더 정확하고 더 명확한 방식으로 결정되거나 식별되는 것을 허용한다.

[0044] 본 발명에 따른 센서 장치는 제한들 없이 현장 자가 진단 시스템들에서 또한 이용될 수 있다.

[0045] 캡처 분자는 일반적으로, 결합 유닛에 의해 센서 장치의 표면에 결합된다. 본 발명의 맥락에서, 캡처 분자가 결합 유닛에 의해 센서 장치의 표면에 화학적으로 결합되는 것이 바람직하다. 본 발명의 맥락에서, 결합 유닛은 바람직하게, 화학적 작용성, 화학기 또는 상이한 화학기들의 조합을 의미하도록 이해되고, 그에 의해 실제 캡처 분자, 특히 캡처 핵산 서열, 바람직하게 헤어핀 프로브는 센서 장치의 표면에 결합된다. 가장 단순한 경우에, 결합 유닛은 실파이드 브릿지 또는 에테르 작용성과 같은, 단순한 화학적 작용성이고; 그러나, 결합 유닛이 센서 장치의 표면에 화학적으로 결합하고, 지방족 및/또는 방향족 탄화수소 작용기 또는 또 다른 무기 또는 유기 작용기가 부착되는 실파이드 작용기 또는 에테르 작용기와 같은 화학적 작용기로 구성되는 것이 또한 가능하며, 상기 작용기는 실제 캡처 분자에 연결된다.

[0046] 결합 유닛은 일반적으로, 캡처 분자를 센서 장치의 표면에 결합하기 위한 기능적 화학기들을 포함한다. 캡처 분자들을 결합하기 위한 기능적 화학기들이 아미드들, 에스테르들, 우레탄들, 에테르들, 실파이드들, 실폭사이드들 및 실폰들의 그룹으로부터 선택되면, 이와 관련하여 특히 양호한 결과들이 성취된다. 이 맥락에서, 화학기들이 실파이드들 즉, 바람직하게, 유기 캡처 분자를 센서 장치의 일반적으로, 무기 표면에 연결하는 실파이드 브릿지들인 것이 특히 편리한 것으로 입증되었다. 센서 장치의 표면은 일반적으로, 금 층과 같은 얇은 금속 층으로 형성된다. 특히, 센서 장치의 표면이 이산화규소와 같은 다른 무기 재료들로 만들어지면, 결합 유닛은 에테르 작용성들에 의해 센서 장치의 표면에 연결될 수 있다.

[0047] 게다가, 결합 유닛은 일반적으로, 적어도 하나의 스페이서를 포함할 수 있다. 스페이서는 일반적으로, 방향족 및/또는 지방족 유기 그룹, 특히 탄화수소 작용기이고, 이는 캡처 분자를 결합하기 위한 화학적 작용기를 에테르 그룹 또는 황화물 그룹과 같은 센서 장치의 표면에, 실제 캡처 분자에 연결한다.

[0048] 스페이서의 길이는 특히 분석물, 특히 타겟 핵산이 캡처 분자에 쉽게 결합할 수 있도록 선택되고; 그러나, 스페이서는 바람직하게 라벨이 예를 들면, 센서 장치의 표면에 충분히 근접하여 접촉되고 그것이 기질들 또는 효소 접합체들과의 반응들로부터 입체적으로 차폐되며 분석물이 결합될 때, 즉 혼성화될 때 신호가 생성되기 위해 센서 장치의 표면으로부터 단지 충분히 멀어질 정도로 충분히 짧다. 결합 유닛이 스페이서를 포함하면, 스페이서가 1 내지 50개, 특히 1 내지 20개, 바람직하게, 2 내지 15개, 더 바람직하게, 3 내지 10개의 탄소 원자들을 포함하는 것이 편리한 것으로 입증되었다.

[0049] 라벨과 관련하여, 라벨, 특히 마커 분자(marker molecule)가 물리적 및/또는 화학적 방법들, 특히 전기 또는 전기화학적 측정 방법들에 의해 직접적으로, 또는 화학적 및/또는 물리적 방법들, 특히 전기적 및/또는 전기화학적 방법들에 의해 또 다른 분자들과 반응한 후에 간접적으로 검출되거나 식별될 수 있으면, 본 발명의 맥락에서 특히 양호한 결과들이 성취된다. 직접적으로 전기 측정들에 의해 검출될 수 있는 분자들 또는 마커 분자들의 예들은 예를 들면, 캡처 분자에 결합되는 메틸렌 블루 및 페로센이다. 라벨 또는 마커 분자로서 페로센 또는 메틸렌 블루를 사용할 때, 캡처 분자는 캡처 분자가 혼성화되지 않을 때, 라벨이 측정될 수 있는 표면과 라벨 사이에 특정 포텐셜이 존재하도록 바람직하게, 금속 특히 금 층으로 구성되는 센서 장치의 표면 근처에 증착되도록 설계된다. 캡처 분자를 혼성화함으로써, 라벨은 센서 장치의 표면으로부터 멀리 이동되고, 그 결과로서 포텐셜이 변화되며, 이는 전압의 변화로서 직접적으로 측정될 수 있다.

[0050] 또한, 그러나 라벨 또는 마커 분자가 결과적으로, 기질들을 변환시키는 효소 접합체들과 반응할 수 있는 분자인 것이 또한 가능하고, 이것은 전기화학적 측정들에 의해 검출될 수 있다. 이 유형의 라벨들 또는 마커 분자들의 예들은 캡처 분자 또는 헤어핀 프로브가 혼성화될 때 스트렙타비딘 알칼리성 포스파타제 또는 겨자무 과산화효소(horseradish peroxidase)와 같은 효소들 또는 효소 접합체들에 결합하고 기질들 예를 들면, 산화 환원 반응들로 과산화수소 또는 테트라메틸벤지딘을 변환시키는 비오틴 또는 디옥시게닌이며, 이것은 전기 측정들에 의해 검출될 수 있다.

[0051] 라벨은 일반적으로, 마커 분자들, 특히 효소 접합체들 또는 그들의 구성요소들에 결합할 수 있는 마커 분자들로부터 선택된다.

[0052] 본 발명의 특히 바람직한 실시예에 따르면, 라벨은 비오틴이다. 비오틴은 예를 들면, 검출가능한 기질들을 변환시키는 스트렙타비딘 효소 접합체를 결합할 수 있다. 특히, 이 종류의 기질들 또는 그들의 변환 산물들은 간단한 전기적 측정 바람직하게, 산화 환원 순환 방법들에 의해 검출되거나 식별될 수 있다.

- [0053] 효소 접합체들 또는 그들의 구성요소들, 특히 비오틴이 라벨로서 사용되면, 본 발명에 따른 센서 장치는 모바일 현장 자가 진단 시스템들에서 사용하기 위해 매우 적합한데, 이는 전체 분석 및 평가 유닛이 현장 자가 진단 시스템에 직접적으로 집적될 수 있기 때문이다.
- [0054] 본 발명의 맥락에서, 라벨은 바람직하게, 형광 염료(형광단)가 아니다.
- [0055] 본 발명의 맥락에서, 캡처 분자가 핵산 서열을 포함하면 특히 양호한 결과들이 성취된다. 이와 관련하여, 핵산 서열이 분석물, 특히 타겟 핵산을 결합하기 위해 20 내지 100개, 바람직하게 25 내지 70개, 특히 바람직하게 30 내지 50개의 핵산들을 포함하면 특히 양호한 결과들이 성취된다. 헤어핀 프로브의 경우, 상기 언급된 핵산 서열은 특히, 상기 언급된 루프에 대응하고, 그의 각각의 단부에 스템의 핵산들이 부착된다.
- [0056] 본 발명의 맥락에서, 라벨이 화학적 및/또는 물리적 방법들에 의해, 특히 측정 방법들에 의해 구별될 수 있는, 특히 명확하게 구별될 수 있는 적어도 2개의 특히 2개의 상태들을 가정할 수 있는 것이 바람직하다. 이와 관련하여, 라벨이 특히 캡처 분자의 상태의 변화에 의존하여 구별가능한 상태들을 가정할 수 있는 것이 바람직하다.
- [0057] 본 발명의 맥락에서, 따라서 라벨이 특히, 타겟 핵산을 캡처 분자에 결합함으로써, 즉 혼성화에 의해 캡처 분자의 결합되지 않은 상태와 명확하게 상이한 상태를 가정하는 것이 바람직하다.
- [0058] 이와 관련하여, 2개의 상태들이 검출 반응이 특정 분석물들, 특히 타겟 핵산 서열들에 특정하고 고유하도록 화학적 또는 물리적 방법들에 의해 명확하게 검출가능한 것이 특히 바람직하다. 이와 관련하여, 상태의 변화가 직접적으로 관측되거나 측정되는 것이 가능하다고 반드시 요구될 필요는 없다; 대신에, 프로세스는 또한, 예를 들면, 분석물이 캡처 분자에 결합될 때, 라벨이 또 다른 분자, 특히 결과적으로 기질들을 변환시키는 효소 접합체에 결합하기 위해 이용가능하고, 기질의 변환 산물들이 결정될 수 있도록 하는 것일 수 있다.
- [0059] 라벨의 상태의 변화는 분석물의 결합에 의해 야기된 캡처 분자의 형태의 변화에 의해 유도될 수 있으며, 그의 결과로서 라벨의 변화된 전기적 상황 예를 들면, 또 다른 분자들에 대한 라벨의 결합의 입체 장애가 예를 들면, 페로센 또는 메틸렌 블루와 같은 전기 프로브들의 경우에 생성되며, 그의 전위는 전극의 표면으로부터의 거리와 함께 변화한다.
- [0060] 본 발명의 맥락에서, 라벨이 타겟 분석물의 결합에 의존하여 구별가능한 상태들을 가정하면 특히 양호한 결과들이 성취된다. 따라서, 그것이 타겟 분석물들, 특히 타겟 핵산 서열들에 대한 특정 검출 반응들이 실행될 수 있도록, 캡처 분자의 결합되지 않은 상태를 캡처 분자의 결합된 상태와 명확하게 구별하는 것이 가능함이 바람직하다.
- [0061] 분석물, 특히 타겟 핵산을 결합하기 위한 캡처 분자의 능력 및/또는 준비성은 바람직하게, 온도를 제어 또는 피드백 제어함으로써 설정되거나 조정, 특히 증가될 수 있다. 이와 관련하여, 온도가 10로부터 100℃까지, 특히 20로부터 100℃까지, 바람직하게, 30로부터 99℃까지, 더 바람직하게, 40로부터 98℃까지의 범위에서 설정되거나 조정되면 특히 양호한 결과들이 성취된다. 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들은 또한, 상기 분자들이 분석물과의 후속 반응을 위해 더 큰 정도로 이용가능하도록, 이 온도 범위에서 특히 변성된다.
- [0062] 본 발명의 바람직한 실시예에 따르면, 라벨의 상이한 상태들은 전기적 측정들 및 전기화학적 방법들의 그룹으로부터 선택된 화학적 및/또는 물리적 방법들에 의해 검출되거나 식별될 수 있다. 이미 이전에 언급된 바와 같이, 본 발명의 맥락에서, 그것은 라벨의 상태의 변화가 직접적으로 측정되지 않지만, 대신에 예를 들면, 라벨이 효소 접합체들에 화학적으로 결합되고 상기 접합체들이 기질들을 변환시킴으로써 간접적으로 측정되는 것일 수 있으며, 그 변환은 결과적으로 검출될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 특히 바람직한 실시예에 따르면, 캡처 분자, 특히 헤어핀 프로브는 센서 장치의 센서장의 표면에 결합된다. 이와 관련하여, 캡처 분자, 특히 헤어핀 프로브가 센서 장치의 센서 어레이의 센서장의 표면에 결합되는 것이 특히 바람직하다.
- [0064] 본 발명의 맥락에서, 상이한 캡처 분자들 바람직하게, 헤어핀 프로브들이 상이한 센서장들에 결합되는 것이 특히 바람직하다. 결과적으로, 테스트 동안, 즉 샘플의 테스트 동안 복수의 마이크로생체학적 검출 반응들이 실행되는 것이 가능하다.
- [0065] 본 발명의 제 2 양태에 따르면, 본 발명의 또 다른 주제는 분석물을 센서 장치의 캡처 분자들에 결합함으로써 분석물, 특히 타겟 핵산 서열을 검출하거나 식별하기 위한 방법이고, 캡처 분자들은 센서 장치에 결합되고 분석물을 검출하기 위한 적어도 하나의 라벨을 포함하고, 분석물은 캡처 분자들에 결합하며, 그 결과로서 라벨의 상

태가 변화하고 라벨의 상태의 변화는 화학적 및/또는 물리적 방법들에 의해 검출되거나 식별된다.

- [0066] 이와 관련하여, 분석물은 일반적으로, 제 1 방법 단계에서 캡처 분자들에 결합한다. 라벨의 상태의 변화는 일반적으로, 제 1 방법 단계에 이어지는 방법 단계에서 화학적 및/또는 물리적 방법들에 의해 검출된다. 본 발명에 따른 센서 장치와 관련하여 이미 언급된 바와 같이, 검출은 직접적으로 또는 간접적으로, 즉 직접적인 물리적 측정에 의해 또는 예를 들면, 라벨의 화학적 변환 및 후속 측정들에 의해 발생할 수 있다.
- [0067] 유리하게, 본 발명에 따른 방법을 실행할 때, 특히 제 1 방법 단계에서 분석물들을 캡처 분자들에 결합하기 위해, 센서 장치, 특히 센서장이 바람직하게 처리되고 특히, 분석물을 포함하는 용액 또는 분산액으로 침윤된다. 유리하게, 이와 관련하여, 분석물, 특히 타겟 핵산 또는 타겟 핵산 서열들의 농도는 바람직하게, 정성적 및 정량적 검출 둘 모두가 가능하도록 PCR에 의해 상당히 증가된다.
- [0068] 본 발명에 따른 방법을 실행하는 것과 관련하여, 온도가 특히 제 1 방법 단계에서 분석물들을 캡처 분자들에 결합하기 위해 20℃로부터 100℃까지, 특히 30℃로부터 100℃까지, 바람직하게 40℃로부터 99℃까지, 더 바람직하게, 45℃로부터 98℃까지, 특히 바람직하게, 50℃로부터 96℃까지의 범위의 값들로 설정되거나 조정되는 것이 편리하다는 것이 또한 입증되었다. 한편, 상기 언급된 온도들에서, 헤어핀 프로브들의 형태의 캡처 분자들은 변성, 즉 개방되고, 분석물들, 특히 타겟 핵산들에 결합, 특히 혼성화하기 위해 이용가능하다. 또한, 분석물들, 특히 타겟 핵산들을 혼성화하기 위한 바람직한 온도들은 또한, 언급된 온도 간격들 내에 있다.
- [0069] 본 발명의 특히 바람직한 실시예에 따르면, 특히 제 1 방법 단계에서 분석물들을 캡처 분자들에 결합하기 위해, 온도는 동적 온도 체제(dynamic temperature regime), 특히 감소하는 온도 체제의 형태로 설정되거나 조정된다. 이 경우에, 감소하는 온도 체제는 온도가 처음에 상당히 증가되고 그 다음, 방법 또는 프로세스 동안 또한 감소함을 의미하도록 이해된다. 상당한 온도 증가의 결과로서, 모든 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들이 변성되고 따라서, 개방된다. 후속 냉각 동안, 타겟 핵산들이 특정 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들에 선택적으로 결합하도록 특정 혼성화 온도들을 후속적으로 통과하거나(run through) 상기 온도들에 도달된다. 온도가 더 강하되면, 모든 혼성화되지 않은 헤어핀 프로브들은 그 다음, 그들의 라벨들이 감지를 위해 이용가능하지 않도록 다시 폐쇄된다.
- [0070] 온도 체제의 시작 온도가 50℃로부터 100℃까지, 특히 55℃로부터 99℃까지, 바람직하게 60℃로부터 99℃까지, 더 바람직하게, 70℃로부터 95℃까지의 범위의 값들로 설정되거나 조정되면 특히 양호한 결과들이 성취된다. 동시에, 온도 체제의 종료 온도가 20℃로부터 80℃까지, 특히 30℃로부터 70℃까지, 바람직하게 40℃로부터 65℃까지, 더 바람직하게 50℃로부터 60℃까지의 범위의 값들로 설정되거나 조정되는 것이 편리한 것으로 입증되었다. 또한, 그것은 마찬가지로 주위 온도 또는 실온으로 냉각시키기 위해 제공될 수 있다. 그러나, 냉동 냉각 없이, 이것은 상당한 시간 손실과 연관되고, 따라서 일반적으로, 상기 언급된 범위의 온도들로의 냉각만이 존재한다.
- [0071] 분석물이 캡처 분자들에 결합된 후에, 특히 제 1 방법 단계 후에, 센서 장치, 특히 센서장은 검출기, 특히 검출기 분자, 및/또는 기질로 바람직하게 처리되고, 특히 침윤된다. 바람직하게, 라벨(L)과 화학적으로 반응하는 검출기, 특히 검출기 분자를 결합함으로써, 특히 기질들을 변환시키는 것이 가능하고, 후속적으로 변환 또는 변환 산물들을 검출하는 것이 가능하다.
- [0072] 본 발명에 따른 바람직한 실시예는 분석물을 센서 장치의 캡처 분자들에 결합함으로써 분석물, 특히 타겟 핵산 서열을 검출하거나 식별하기 위한 방법이고, 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들은 센서 장치에 결합되고 분석물을 검출하기 위한 적어도 하나의 라벨을 포함하며, 여기서
- [0073] (a) 제 1 방법 단계에서, 센서 장치는 분석물을 포함하는 용액 또는 분산액으로 처리되고, 특히 침윤되고, 분석물은 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들에 결합되고,
- [0074] (b) 제 1 방법 단계(a)에 이어지는 제 2 방법 단계에서, 검출기, 특히 검출기 분자가 라벨에 결합되며,
- [0075] (c) 제 2 방법 단계(b)에 이어지는 제 3 방법 단계에서, 검출기는 화학적 및/또는 물리적 방법들에 의해 검출된다.
- [0076] 본 발명에 따른 방법 및 본 발명에 따른 센서 장치의 일반적인 설명에서 이전에 언급된 유리한 실시예의 모든 특징들이 또한, 이 특정한 실시예에 적용될 수 있다.
- [0077] 본 발명에 따른 방법에 관한 더 광범위한 상세들을 위해, 본 발명에 따른 센서 장치에 대해 상기 설명들에 대한 참조가 행해질 수 있고, 이에 대한 설명들은 본 발명에 따른 방법과 관련하여 대응하여 적용된다.

- [0078] 본 발명의 제 3 양태에 따르면, 본 발명의 여전히 또 다른 주제는 생물학적 샘플에서 적어도 하나의 분석물, 특히 타겟 핵산 서열을 검출하거나 식별하기 위한 상기 설명된 바와 같은 센서 장치의 용도이다.
- [0079] 본 발명의 이 양태에 관한 더 광범위한 상세들을 위해, 본 발명의 다른 양태들에 대해 상기 설명들에 대한 참조가 행해질 수 있고, 이에 대한 설명들은 본 발명에 따른 용도와 관련하여 대응하여 적용된다.
- [0080] 본 발명의 제 4 양태에 따르면, 본 발명의 여전히 또 다른 주제는 적어도 하나의 분석물, 특히 타겟 핵산 서열을 포함하고, 상기 설명된 바와 같은 센서 장치를 포함하는 생물학적 샘플을 테스트하기 위한 분석 시스템이다.
- [0081] 센서 장치에 관련된 본 발명에 따른 분석 시스템에 관한 더 광범위한 상세들에 대해, 불필요한 반복을 회피하기 위해 본 발명의 다른 양태들에 대해 상기 설명들에 대한 참조가 행해질 수 있으며, 이에 대한 설명들은 본 발명에 따른 분석 시스템에 대응하여 적용된다.
- [0082] 생물학적 샘플을 테스트하기 위해 제안된 분석 시스템은 센서 장치 및 특히 샘플의 분석물들, 특히 타겟 분석물들을 식별하거나 검출하기 위한 센서 장치를 포함하는 카트리지를 포함하고, 카트리지 및/또는 센서 장치에는 바람직하게, 분석물들을 캡처하고 및/또는 결합하기 위한 캡처 분자들이 제공된다.
- [0083] 센서 장치는 바람직하게, 각각 독립적인 측정 및/또는 검출을 허용하는 복수의 센서장들 및/또는 전극 쌍들을 포함한다.
- [0084] 개별적인 센서장들 및/또는 전극 쌍들 또는 개별적인 전극들에는 각각 바람직하게, 복수의 분석물들, 특히 타겟 핵산 서열들을 균질하게 또는 동시에 검출하거나 식별하기 위해 어레이들 또는 검출들이 실행될 수 있도록 캡처 분자들이 제공된다.
- [0085] 특히 바람직하게, 분석 시스템 및/또는 분석 시스템의 분석 디바이스는 바람직하게, 열의 대응하는 효과에 의해 분석물들 및/또는 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들을 변성시키기 위해 그리고 그에 의해, 분석물들과 캡처 분자들 사이의 결합을 제공하기 위해 센서 장치 또는 그에 의해 형성된 센서 배열 및/또는 그 안에 포함된 카트리지 및/또는 유체를 온도 제어하기 위한 온도 제어 장치를 포함한다.
- [0086] 용어 "변성"은 바람직하게, 분자들, 특히 핵산 서열들에 대한 구조적 변화를 의미하는 것으로 이해된다. 변성 동안, 분자들의 공간 구조 및/또는 3D 구조는 바람직하게 파괴된다. 특히, 변성은 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들 및 타겟 핵산 서열들에서의 분자 내 결합들이 파괴되고 분자들이 혼성화를 위해 이용가능하게 되는 것을 야기한다.
- [0087] 변성은 바람직하게, 열의 효과에 의해 야기된다. 변성은 그러나, 또한 다른 물리적 영향들 및/또는 화학적 영향들에 의해 야기될 수 있다.
- [0088] 변성은 특히, 열의 직접적인 효과로부터 예를 들면, 센서 장치를 직접적으로 가열하는 것으로부터, 및/또는 열의 간접적인 효과로부터 예를 들면, 가열된 유체를 전도하는 것으로부터 발생할 수 있다.
- [0089] 분석 디바이스 및/또는 카트리지 및/또는 센서 장치는 바람직하게, 핵산 어레이를 실행하기 위해 설계된다. 특히, 센서 장치는 특히, 캡처 핵산 서열들에 대응하는 분석물들, 특히 타겟 핵산 서열들을 결합하기 위해 캡처 분자들로서 캡처 핵산 서열들, 특히 헤어핀 프로브들을 포함한다.
- [0090] 센서 배열 또는 센서 장치는 바람직하게, 캡처 분자들에 결합된 분석물들을 전기화학적으로 검출하기 위해 설계된다.
- [0091] 센서 장치는 바람직하게, 복수의 센서장들 및/또는 전극들(또는 전극 쌍들)을 가지는 (정확하게) 하나의 센서 어레이를 포함하고, 센서장들 및/또는 전극들(또는 전극 쌍들) 각각에는 특히 캡처 분자들이 제공된다.
- [0092] 캡처 핵산 서열들은 바람직하게, 센서 장치에, 특히 센서 어레이 및/또는 센서장들에 고정된다. 캡처 핵산 서열들은 바람직하게, 혼성화에 의해 타겟 핵산 서열들에 기초하여 분석물들을 결합하고 및/또는 고정시킬 수 있다. 고정된 분석물들은 후속 전기화학 측정 및/또는 산화 환원 순환, 및/또는 형광 측정에 의해 식별되거나 검출될 수 있다.
- [0093] 분석 시스템 및/또는 카트리지 및/또는 센서 장치는 특히, 샘플의 포괄적인 테스트, 특히 타겟 핵산 서열들의 검출을 가능하게 하는 것으로 제안된다. 따라서, 특히 다수의 및/또는 특히 상이하고 및/또는 포괄적인 테스트들이 샘플에 대해 유리하게 실행될 수 있고 및/또는 복수의 질병들 및/또는 병원체들이 샘플에서 검출되거나 식별될 수 있다.

- [0094] 분석 시스템은 바람직하게, 휴대가능하고, 모바일이고 및/또는 현장 자가 진단 시스템이고 및/또는 특히 샘플링 부위에서 및/또는 중앙 실험실로부터 멀리 떨어져 이용될 수 있고 및/또는 예를 들면, 축전지들, 배터리를 및/또는 다른 전압 저장 수단에 의해 자율적으로 및/또는 메인 특히, 메인 전원과 독립적으로 동작될 수 있다.
- [0095] 분석 시스템은 바람직하게, 샘플을 테스트하기 위한 분석 디바이스 및 카트리지를 포함하고, 카트리는 바람직하게, 샘플을 수용하기 위해 설계되고 분석 디바이스는 바람직하게, 카트리를 수용하기 위해 설계된다.
- [0096] 용어("분석 디바이스")는 바람직하게, 특히 모바일이고 및/또는 부위에서 이용될 수 있고 및/또는 바람직하게 카트리지에서 및/또는 상기 카트리지에 의해 샘플 또는 그것의 구성요소를 화학적, 생물학적으로 및/또는 물리적으로 테스트 및/또는 분석하도록 설계되는 기구를 의미하는 것으로 이해된다. 특히, 분석 디바이스는 카트리지에서 샘플의 사전 처리 및/또는 테스트를 제어한다.
- [0097] 특히 바람직하게, 분석 디바이스는 카트리를 수용하도록 또는 상기 카트리를 전기적으로, 열적으로, 기계적으로 및/또는 공압식으로 연결하도록 설계된다.
- [0098] 용어("카트리지")는 바람직하게, 샘플의 적어도 하나의 분석물, 특히 핵산 서열을 검출하거나, 식별하거나 결정하는 것을 가능하게 하기 위해 샘플을 수용하고, 저장하고, 물리적, 화학적 및/또는 생물학적으로 처리하고 및/또는 준비하도록 및/또는 측정하도록 설계된 구조적 장치 또는 유닛을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0099] 본 발명의 의미 내에서 카트리는 바람직하게, 복수의 채널들 및/또는 공동들을 통해 흐름을 제어하기 위한 채널들, 공동들 및/또는 밸브들을 가지는 유체 시스템을 포함한다.
- [0100] 특히, 본 발명의 의미 내에서, 카트리는 적어도 실질적으로 평면 및/또는 카드형이 되도록 설계되고, 특히 (마이크로)유체 카드로서 설계되고 및/또는 바람직하게 폐쇄될 수 있는 본체 또는 용기로서 설계되고 및/또는 상기 카트리는 그것이 샘플을 포함할 때 제안된 분석 디바이스에 삽입되고 및/또는 플러징될 수 있다.
- [0101] 용어("어세이")은 바람직하게, 샘플에서 적어도 하나의 분석물을 검출하거나 식별하기 위한, 특히 분자 생물학적 테스트를 의미하는 것으로 이해된다. 특히, 샘플에서 적어도 하나의 분석물은 어세이에 의해 또는 어세이를 실행함으로써 정성적으로 및/또는 정량적으로 검출되거나 식별될 수 있다. 복수의 방법 단계들은 바람직하게, 어세이를 (완전히) 실행하기 위해 요구된다. 바람직하게, 본 발명의 의미 내에서, 어세이를 실행할 때, 샘플은 하나 이상의 시약들로 사전 처리되고 사전 처리된 샘플이 테스트되며, 특히 샘플에서 적어도 하나의 분석물이 검출되거나 식별된다.
- [0102] 본 발명의 의미 내에서, 어세이는 특히, 특히 바람직하게 대응하는 캡처 핵산 서열들, 특히 헤어핀 프로브들에 결합함으로써 타겟 핵산 서열, 특히 타겟 DNA 서열 및/또는 타겟 RNA 서열을 검출하거나 식별하기 위한 핵산 어세이다.
- [0103] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 센서 장치는 복수 유형들의 캡처 분자들을 포함하고, 캡처 분자들은 특히 캡처 단백질들, 특히 타겟 단백질들 및/또는 타겟 호르몬들에 대응하는 분석물들을 결합하고, 캡처 핵산 서열들, 특히 타겟 핵산 서열들에 대응하는 분석물들을 결합하고 및/또는 캡처 압타머(aptamer)들, 특히 타겟 단백질들, 저분자 물질들, 스테로이드들, 유기인산화합물들 또는 다른 타겟 분석물들에 대응하는 분석물들을 결합하기 위해 캡처 단백질들, 캡처 압타머들 및/또는 캡처 핵산 서열들로 구성된 선택 그룹으로부터 선택된다.
- [0104] 특정 실시예에 따르면, 센서 장치는 특히 캡처 단백질들, 특히 타겟 단백질들 및/또는 타겟 호르몬들에 대응하는 분석물들을 결합하기 위해, 그리고, 캡처 핵산 서열들, 특히 타겟 핵산 서열들에 대응하는 분석물들을 결합하기 위해 캡처 분자들로서 캡처 핵산 서열들 및 캡처 단백질들 둘 모두를 포함한다.
- [0105] 또 다른 실시예에 따르면, 센서 장치는 캡처 압타머들, 특히 타겟 단백질들, 저분자 물질들, 스테로이드들, 유기인산화합물들 또는 다른 분석물들에 대응하는 분석물들을 결합하기 위해, 그리고 캡처 핵산 서열들, 특히 타겟 핵산 서열들에 대응하는 분석물들을 결합하기 위해 캡처 분자들로서 캡처 핵산 서열들 및 캡처 압타머들 둘 모두를 포함한다.
- [0106] 또 다른 특정 실시예에 따르면, 센서 장치는 캡처 단백질들, 캡처 압타머들 및 캡처 핵산 서열들을 포함한다.
- [0107] 독립적으로 또한 구현될 수 있는 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 분석 시스템 및/또는 카트리지 및/또는 센서 장치는 복수의 (상이한) 어세이들을, 특히 순차적으로 실행하도록 설계되고, 어세이들은 바람직하게, 특히 바람직하게 캡처 단백질에 의해 분석물, 특히 타겟 단백질을 검출하거나 식별하기 위한 단백질 어세이, 특히 바람직하게, 캡처 핵산 서열에 의해 분석물, 특히 타겟 핵산 서열을 검출하거나 식별하기 위한 핵산 어세이, 및/

또는 특히 바람직하게 캡처 압타머에 의해 분석물, 특히 타겟 단백질 또는 바람직하게, 타겟 단백질과 상이한 또 다른 분석물을 검출하거나 식별하기 위한 압타머 어세이로 구성된 선택 그룹으로부터 선택된다.

[0108] 특히 바람직하게, 복수의 어세이들은 특히 바람직하게 캡처 단백질에 의해 타겟 분석물, 특히 타겟 단백질 또는 타겟 호르몬을 검출하거나 식별하기 위한 단백질 어세이, 및/또는 특히 바람직하게, 캡처 핵산 서열에 의해 분석물, 특히 타겟 핵산 서열을 검출하거나 식별하기 위한 핵산 어세이, 및/또는 특히 바람직하게 캡처 압타머에 의해 분석물, 특히 타겟 단백질 및/또는 바람직하게, 타겟 단백질과 상이한 또 다른 분석물을 검출하거나 식별하기 위한 압타머 어세이로 구성된 선택 그룹으로부터 적어도 2개의 어세이들로부터 실행되고, 선택되고, 단백질 어세이는 바람직하게, 핵산 어세이 전에 실행되고 및/또는 핵산 어세이는 바람직하게, 압타머 어세이 전에 실행된다. 이것은 샘플의 포괄적이고, 빠르고 및/또는 정확한 테스트를 가능하게 한다.

[0109] 특히, 분석물 또는 분석물로서 타겟 단백질을 검출하거나 식별하기 위한 단백질 어세이 및/또는 압타머 어세이 및 분석물로서 타겟 핵산 서열을 검출하거나 식별하기 위한 핵산 어세이는 (단일) 카트리지가 및/또는 센서 장치에서 순차적으로 또는 연속적으로 실행된다. 그러나, 저분자 물질들, 스테로이드들, 유기인산화합물들 등과 같은 다른 분석물들은 또한, 특히 압타머 어세이에 의해 검출되거나 식별될 수 있다.

[0110] 본 발명의 이 실시예에 따르면, 샘플은 바람직하게, 특히 카트리지에서 부분들로 분할된다. 단백질 어세이, 압타머 어세이 및 핵산 어세이로 구성되는 선택 그룹으로부터 적어도 2개의 어세이들로부터 선택된 복수의 (상이한) 어세이들은 동일한 카트리지가 및/또는 센서 장치에서 실행된다. 이것은 샘플의 포괄적이고, 빠르고 및/또는 정확한 테스트를 가능하게 한다.

[0111] 본 발명의 상기 언급된 실시예들, 양태들 및 특징들 그리고 청구항들 및 이하의 설명으로부터 명백해질 본 발명의 실시예들, 양태들 및 특징들은 원칙적으로 서로 독립적으로 구현될 수 있지만, 임의의 조합 또는 순서로 또한 구현될 수 있다.

[0112] 본 발명의 다른 양태들, 장점들, 특징들 및 속성들은 도면들을 참조하여 바람직한 실시예의 청구항들 및 이하의 설명으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0113] 도 1은 제안된 분석 디바이스 및 분석 디바이스에서 수용된 제안된 카트리지를 포함하는 제안된 분석 시스템의 개략도.

도 2는 카트리지의 개략도.

도 3은 분석 시스템 및/또는 카트리지의 센서 장치의 개략적인 정면도.

도 4는 센서 장치의 센서장을 도시하는 도 3으로부터의 확대된 상세도.

도 5는 센서 장치의 개략적인 배면도.

도 6은 폐쇄 상태에서 헤어핀 프로브들 뿐만 아니라, 멀리 이동한 센서 커버 및 센서 장치를 갖는 카트리지가 및/또는 분석 시스템의 센서 배열의 개략적인 단면도.

도 7은 폐쇄 상태에서 센서 장치의 헤어핀 프로브를 도시한 도면.

도 8은 개방 및 혼성화된 상태에서 센서 장치의 헤어핀 프로브를 도시한 도면.

도 9는 개방된 헤어핀 프로브들을 갖는, 핵산 어세이의 실행 동안의 센서 배열의 개략적인 단면도.

도 10은 혼성화된 헤어핀 프로브들을 갖는, 핵산 어세이의 실행 동안의 센서 배열의 개략도.

도 11은 검출기들 및 기질들이 부가된 후의 혼성화된 헤어핀 프로브들을 갖는 그리고 낮아진 센서 커버를 갖는, 핵산 어세이의 실행 동안의 센서 배열의 개략도.

도 12는 다양한 테스트 시스템들에서 전기 측정의 결과들을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0114] 단지 개략적이고 때때는 크기대로 그려지지 않는 도면들에서, 동일하거나 유사한 부분들 및 구성요소들에 대해 동일한 참조 부호들이 이용되고, 심지어 이들이 반복적으로 설명되지 않더라도 대응하거나 비교가능한 속성들

및 장점들이 성취된다.

- [0115] 도 1은 바람직하게, 장치 또는 카트리지(100)에 의해 또는 상기 장치 또는 카트리지(100)에서 특히, 생물학적 샘플(P)을 테스트하기 위해 제안된 분석 시스템(1) 및 분석 디바이스(200)의 매우 개략적인 도면이다.
- [0116] 도 2는 샘플(P)을 테스트하기 위한 제안된 장치 또는 카트리지(100)의 바람직한 실시예의 개략도이다. 장치 또는 카트리지(100)는 특히, 핸드헬드 유닛을 형성하고, 이하에서는 단지 카트리지(100)로서 언급된다.
- [0117] 용어("샘플")은 바람직하게, 테스트될 샘플 재료를 의미하는 것으로 이해되며, 이는 특히, 인간 또는 동물로부터 취해진다. 특히, 본 발명의 의미 내에서, 샘플은 바람직하게, 인간 또는 동물, 또는 그것의 구성요소로부터의 타액, 혈액, 소변 또는 또 다른 액체와 같은 유체이다. 본 발명의 의미 내에서, 샘플은 필요하다면 사전 처리되거나 준비될 수 있거나, 예를 들면, 인간 또는 동물 등으로부터 직접적으로 올 수 있다. 식품 샘플, 환경 샘플 또는 또 다른 샘플은 선택적으로, 또한 특히 환경 분석학, 식품 안전을 위해 및/또는 다른 물질들, 바람직하게 천연 물질들 뿐만 아니라, 생물학적 또는 화학적 물질들, 독들 등을 검출하기 위해 테스트될 수 있다.
- [0118] 본 발명의 의미 내에서 샘플은 바람직하게, 하나 이상의 분석물들을 포함하고, 분석물들이 식별되거나 검출되는 것, 특히 정성적으로 및/또는 정량적으로 결정되는 것이 바람직하게 가능하다. 특히 바람직하게, 본 발명의 의미 내에서, 샘플은 분석물들로서 타겟 핵산 서열들, 특히 타겟 DNA 서열들 및/또는 타겟 RNA 서열들을 갖는다. 특히 바람직하게, 적어도 하나의 질병, 병원체 및/또는 다른 물질들은 분석물을 정성적으로 및/또는 정량적으로 결정함으로써 샘플(P)에서 검출되거나 식별될 수 있다.
- [0119] 바람직하게, 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 특히, 카트리지(100) 내에서 또는 상기 카트리지에서 샘플(P)의 테스트를 제어하고 및/또는 테스트 또는 테스트로부터 측정된 값들의 수집, 프로세싱 및/또는 저장을 평가하기 위해 이용된다.
- [0120] 제안된 분석 시스템(1) 및/또는 분석 디바이스(200)에 의해 및/또는 카트리지(100)에 의해 및/또는 샘플(P)을 테스트하기 위한 제안된 방법을 이용하여, 바람직하게 샘플(P)의 분석물, 특히 타겟 핵산 서열(ZN)(도 8 내지 도 11 참조), 특히 (특정) 핵산 서열 또는 타겟 핵산 서열이 결정되거나, 식별되거나 검출될 수 있다. 특히 바람직하게, 샘플(P)의 복수의 분석물들, 특히 복수의 상이한 타겟 핵산 서열들(ZN)이, 특히 카트리지(100)에서 결정되거나, 식별되거나 검출될 수 있다. 상기 분석물들은 특히, 검출되고, 식별되고 및/또는 정성적으로 측정될 뿐만 아니라, 대안적으로 또는 부가적으로, 특히 바람직하게, 정량적으로 또한 측정된다.
- [0121] 따라서, 예를 들면, 질병 및/또는 병원체를 검출하거나 식별하거나 예를 들면, 진단들을 위해 중요한, 다른 값들 또는 물질들을 결정하는 것을 가능하게 하기 위해, 샘플(P)은 특히, 적어도 하나의 분석물을 정성적으로 및/또는 정량적으로 결정하기 위해 테스트될 수 있다.
- [0122] 특히 바람직하게, 분자 생물학적 테스트는 분석 시스템(1) 및/또는 분석 디바이스(200)에 의해 및/또는 카트리지(100)에 의해 가능해진다.
- [0123] 특히 바람직하게, 타겟 핵산 서열(ZN), 특히 타겟 DNA 서열 및/또는 타겟 RNA 서열을 검출하거나 식별하기 위해 핵산 어레이가 가능하게 되거나 실행된다. 그러나, 단백질 어레이 및/또는 압타머 어레이와 같은 또 다른 어레이들이 부가적으로 실행됨이 또한 제공될 수 있다.
- [0124] 바람직하게, 샘플(P) 또는 샘플(P) 또는 분석물들의 개별적인 구성요소들은 필요하다면, 특히 PCR에 의해 증폭될 수 있고, 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)에서 또는 카트리지에서, 및/또는 핵산 어레이를 실행하는 목적을 위해 테스트되고, 식별되고 및/또는 검출될 수 있다. 바람직하게, 분석물 또는 분석물들의 증폭 산물들이 따라서, 생성된다.
- [0125] 이하에서, 카트리지(100)의 특징들이 바람직하게 또한, 특히 심지어 어떠한 또 다른 명시적 설명 없이, 분석 시스템(1)의 특징들을 직접적으로 표현하는, 카트리지(100)의 바람직한 구성에 대한 또 다른 상세들이 먼저 제공된다.
- [0126] 카트리지(100)는 바람직하게, 적어도 실질적으로 평면인 평판형 및/또는 카드형이다.
- [0127] 카트리지(100)는 바람직하게, 특히 적어도 실질적으로 평면인, 평판형 및/또는 카드형 본체 또는 지지부(101)를 포함하고, 본체 또는 지지부(101)는 특히 플라스틱 재료 특히 바람직하게, 폴리프로필렌으로 만들어지고 및/또는 사출 성형된다.
- [0128] 카트리지(100)는 바람직하게, 도 2에서 점선들로 도시된 바와 같이, 본체(101) 및/또는 적어도 부분적으로 그

안에 특히 전면(100A)에 형성된 공동들 및/또는 채널들을 커버하기 위한, 및/또는 밸브들 등을 형성하기 위한 적어도 하나의 필름 또는 커버(102)를 포함한다.

- [0129] 특히 커버(102)와 함께, 분석 시스템(1) 또는 카트리지(100) 또는 그의 본체(101)는 바람직하게, 유체 시스템(103)으로서 이하에서 언급된, 유체 시스템(103)을 형성하고 및/또는 포함한다.
- [0130] 카트리지(100), 본체(101) 및/또는 유체 시스템(103)은 바람직하게, 도 1에 개략적으로 도시된 바와 같이, 특히 분석 디바이스(200)에서 동작 위치에 및/또는 테스트 동안 적어도 실질적으로 수직으로 지향된다. 특히, 카트리지(100)의 주요 평면 또는 표면 연장부는 따라서, 동작 위치에서 적어도 실질적으로 수직으로 연장된다.
- [0131] 카트리지(100) 및/또는 유체 시스템(103)은 바람직하게, 복수의 공동들, 특히 적어도 하나의 수용 공동(104), 적어도 하나의 계량 공동(105), 적어도 하나의 중간 공동(106), 적어도 하나의 혼합 공동(107), 적어도 하나의 저장 공동(108), 적어도 하나의 반응 공동(109), 적어도 하나의 중간 온도 제어 공동(110) 및/또는 적어도 하나의 수집 공동(111)을 포함하고, 복수의 공동들은 바람직하게, 특히 복수의 채널들(114)에 의해 유체적으로 상호 연결된다.
- [0132] 본 발명의 의미 내에서, 채널들은 바람직하게, 유체를 주요 흐름 방향으로 전도시키기 위한 가늘고 긴 형태들이고, 형태들은 바람직하게, 모든 측들에서 주요 흐름 방향 및/또는 종방향 연장부에, 특히 수직으로 가로로 폐쇄된다.
- [0133] 특히, 본체 또는 지지부(101)는 커버(102)에 의해 측들에서 폐쇄되고 본 발명의 의미 내에서 채널들을 형성하는 가늘고 긴 노치들, 오목부들, 함몰부들 등을 포함한다.
- [0134] 본 발명의 의미 내에서, 공동들 또는 챔버들은 바람직하게, 카트리지(100) 또는 지지부 또는 본체(101)에서 오목부들, 함몰부들 등에 의해 형성되며, 이는 특히 측들에서 커버(102)에 의해 폐쇄되거나 커버된다. 각각의 공동에 의해 둘러싸인 공간은 바람직하게, 채널들에 의해 유체적으로 연결된다.
- [0135] 특히, 본 발명의 의미 내에서, 공동은 유체들의 유입 및/또는 유출을 위한 적어도 2개의 개구부들을 포함한다.
- [0136] 본 발명의 의미 내에서, 공동들은 바람직하게, 적어도 2, 3 또는 4배 만큼 채널들보다 큰 직경 및/또는 흐름 단면을 바람직하게 갖는다. 원칙적으로, 그러나, 공동들은 일부 경우들에서, 또한 채널들과 유사한 방식으로 가늘고 긴 것일 수 있다.
- [0137] 카트리지(100) 및/또는 유체 시스템(103)은 또한 바람직하게, 하나 이상의 펌프 장치(112) 및/또는 적어도 하나의 센서 배열 또는 센서 장치(113)를 포함한다. 특히, 센서 장치(113)는 도 6 및 도 8 내지 도 11에 도시된 바와 같은 센서 배열의 일부를 형성한다.
- [0138] 도시된 예에서, 카트리지(100) 또는 유체 시스템(103)은 바람직하게, 2개의 계량 공동들(105A 및 105B), 복수의 중간 공동들(106A 내지 106G), 복수의 저장 공동들(108A 내지 108E) 및/또는 복수의 반응 공동들(109) 특히, 제 1 반응 공동(109A), 제 2 반응 공동(109B) 및 선택적 제 3 반응 공동(109C)을 포함하고, 이들은 바람직하게 도 2에서 보여지는 바와 같이, 서로 별개로 로드될 수 있다.
- [0139] 계량 공동들(105)은 바람직하게, 샘플(P)을 수용하고, 일시적으로 저장하고 및/또는 계량하고 및/또는, 계량된 방식으로 상기 샘플을 통과하도록 설계된다. 특히 바람직하게, 계량 공동들(105)은 (인접한) 채널들의 직경보다 큰 직경을 갖는다.
- [0140] 카트리지(100)의 초기 상태에서 또는 공장에 있을 때, 저장 공동들(108)은 바람직하게, 적어도 부분적으로, 특히 시약, 용매 또는 세척 완충액과 같은 액체로 채워진다.
- [0141] 수집 공동(111)은 바람직하게, 샘플 잔류물들 등과 같은, 테스트를 위해 특히 이용되는 다량의 유체들을 수용하도록 설계된다. 바람직하게, 초기 상태에서 또는 공장에 있을 때, 수집 공동(111)은 비어 있거나 가스, 특히 공기로 채워져 있다. 수집 공동(111)의 체적은 저장 공동/공동들(108)의 (누적) 체적 또는 그의 액체 함량 및/또는 수용 공동(104) 또는 수용된 샘플(P)의 체적에 대응하거나 바람직하게, 그들을 초과한다.
- [0142] 반응 공동/공동들(109)은 바람직하게 예를 들면, 분석 디바이스(200)의 모듈들 또는 장치들에 열적으로, 전기적으로, 기계적으로 및/또는 공압식으로 연결되거나 결합됨으로써 어셈블리가 실행되고 있을 때, 반응 공동(109)에 위치된 물질이 반응하는 것을 허용하도록 설계된다.
- [0143] 반응 공동/공동들(109)은 특히 증폭 반응, 특히 PCR, 또는 몇몇, 바람직하게, 상이한 증폭 반응들, 특히 PCR들

을 실행하기 위해 이용된다. 몇몇, 바람직하게 상이한 PCR들, 즉 상이한 프라이머 조합들 또는 프라이머 쌍들을 가지는 PCR들을 병렬 및/또는 개별적으로 및/또는 상이한 반응 공동들(109)에서 실행하는 것이 바람직하다.

[0144] 핵산 어세이를 실행하기 위해, 바람직하게 샘플(P)의 분석물들로서 타겟 핵산 서열들(ZN)은, 특히 센서 배열 또는 센서 장치(113)에서 후속 검출을 위해 증폭 산물들을 생성하기 위해 증폭 반응에 의해 반응 공동/공동들(109)에서 증폭된다.

[0145] 본 발명의 의미 내에서, 증폭 반응들은 분석물, 특히 타겟 핵산 서열들(ZN)이 증폭/복사되고 및/또는 분석물의 증폭 산물들, 특히 핵산 산물들이 생성되는 특히 분자 생물학적 반응들이다. 특히 바람직하게, PCR들은 본 발명의 의미 내에서 증폭 반응들이다.

[0146] "PCR"은 중합효소 연쇄 반응(polymerase chain reaction)을 나타내고, 특히 증폭 산물들 또는 핵산 산물들을 그 다음, 테스트하고 및/또는 검출하기 위해 샘플(P)의 특정 분석물들, 특히 RNA 또는 RNA 서열들 또는 DNA 또는 DNA 서열들의 부분들이 중합효소들 또는 효소들을 이용하여, 바람직하게, 몇몇 사이클들로 증폭되는 분자 생물학적 방법이다. RNA가 테스트되고 및/또는 증폭되도록 의도되면, PCR이 실행되기 전에, 특히 역전사 효소를 이용하여 RNA로부터 시작하여 cDNA가 생성된다. cDNA는 후속 PCR을 위한 템플릿으로서 이용된다.

[0147] 바람직하게, PCR 동안, 샘플(P)은 DNA 또는 cDNA 가닥들을 분리하기 위해 열의 부가에 의해 먼저 변성된다. 바람직하게, 프라이머들 또는 뉴클레오티드들은 그 다음, DNA 또는 cDNA의 개별적인 분리된 가닥들에 침착되고, 원하는 DNA 또는 cDNA 서열은 중합효소에 의해 복제되고 및/또는 결손 가닥은 중합효소에 의해 대체된다. 이 프로세스는 바람직하게, 원하는 양의 DNA 또는 cDNA 서열이 이용가능할 때까지 복수의 사이클들로 반복된다.

[0148] PCR에 대해, 비 마커 프라이머들 즉, 증폭된 분석물 또는 분석물들 또는 증폭 산물에 마커 또는 라벨(L)을 생성하지 않는 프라이머들이 이용된다. 이미 이전에 언급된 바와 같이, 본 발명의 맥락에서, 라벨은 캡처 분자의 일부를 형성하거나 이에 결합되고, 화학적으로 및/또는 물리적으로 구체적으로 검출될 수 있는 분자, 분자 단편 또는 원자를 의미하는 것으로 이해된다. 라벨과 관련하여 바람직한 실시예들에 관한 상세들에 대해, 불필요한 반복을 회피하기 위해 설명의 일반적인 부분에서의 상기 설명들에 대한 참조가 행해질 수 있고, 이러한 설명들은 또한, 도면들에 묘사된 바람직한 실시예들에 또한 적용된다.

[0149] 하나 이상의 반응 공동들(109)에서 생성된 증폭 산물들, 타겟 핵산 서열들(ZN) 및/또는 샘플(P)의 다른 부분들은, 특히 펌프 장치(112)에 의해 연결된 센서 배열 또는 센서 장치(113)로 전도되거나 공급될 수 있다.

[0150] 센서 배열 또는 센서 장치(113)는 특히, 센서 장치에 대응하는 캡처 분자들이 구비되었으면, 샘플(P)의 분석물 또는 분석물들, 특히 바람직하게 타겟 핵산 서열들(ZN), 또는 선택적으로 또한 타겟 단백질들 또는 또한 호르몬들과 같은 또 다른 분석물들을 정성적으로 및/또는 정량적으로 결정하기 위해 이용된다. 대안적으로 또는 부가적으로, 그러나 다른 값들이 또한, 수집되고 및/또는 결정될 수 있다.

[0151] 특히, 펌프 장치(112)는 도 1에 개략적으로 도시된 바와 같이, 특히 바람직하게, 카트리지(100)의 후면에, 특히 필름 또는 커버(102)에 의해, 튜브형 또는 비드형 용기 부분을 포함하거나 형성한다.

[0152] 카트리지(100), 본체(101) 및/또는 유체 시스템(103)은 바람직하게, 도 2에 도시된 바와 같이 복수의 채널들(114) 및/또는 밸브들(115)을 포함한다.

[0153] 채널들(114) 및/또는 밸브들(115)에 의해, 공동들(104 내지 111), 펌프 장치(112) 및/또는 센서 배열 또는 센서 장치(113)는, 특히 그들이 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)에 의해 제어되도록 일시적으로 및/또는 영구적으로 유체적으로 상호연결되고 및/또는 서로 유체적으로, 필요에 따라 및/또는 마음대로 또는 선택적으로 분리될 수 있다.

[0154] 공동들(104 내지 111)은 바람직하게, 각각 복수의 채널들(114)에 의해 유체적으로 연결되거나 상호연결된다. 특히 바람직하게, 각각의 공동은 유체가 충전하고, 흐르고 및/또는 필요에 따라 각각의 공동들로부터 배출되는 것을 가능하게 하기 위해 적어도 2개의 연관 채널들(114)에 의해 연결된다.

[0155] 유체 전달 또는 유체 시스템(103)은 바람직하게, 모세관력에 기초하지 않거나, 상기 힘들에 독점적으로 기초하지 않지만, 특히 본질적으로, 중력 및/또는 발생하는 펌핑력들 및/또는 압축력들 및/또는 흡입력들의 효과들에 기초하며, 이들은 특히 바람직하게, 펌프 또는 펌프 장치(112)에 의해 생성된다. 이 경우에, 유체의 흐름들 또는 유체 전달 및 계량은 그에 따라, 밸브들(115)을 개방하고 폐쇄함으로써 및/또는 그에 따라, 펌프 또는 펌프 장치(112)를 동작시킴으로써, 특히 분석 디바이스(200)의 펌프 구동부(202)에 의해 제어된다.

- [0156] 바람직하게, 공동들(104 내지 110)의 각각은 동작 위치에서 상부의 유입구 및 하부의 유출구를 갖는다. 따라서, 필요한 경우, 각각의 공동들로부터의 액체만이 유출구를 통해 제거될 수 있다.
- [0157] 동작 위치에서, 각각의 공동들로부터의 액체들은 바람직하게, 각각의 경우에 하부에 있는 유출구를 통해 제거, 특히 인출되고, 바람직하게 가스 또는 공기가 흐르고 및/또는 특히 상부에 있는 유입구를 통해 각각의 공동들로 펌프되는 것이 가능하다. 특히, 공동들에서 관련 진공들은 따라서, 액체들을 운반할 때 방지되거나 적어도 최소화될 수 있다.
- [0158] 특히, 공동들, 특히 바람직하게 저장 공동/공동들(108), 혼합 공동(107) 및/또는 수용 공동(104)은 각각 상기 공동들이 액체로 채워질 때, 잠재적으로 형성될 수 있는 가스 또는 공기의 기포들은 동작 위치에서 위로 상승하여, 액체가 기포들 없이 유출구 위로 수집되게 하도록 정상 동작 위치에서 치수화되고 및/또는 지향된다. 그러나, 다른 해결책들이 여기에서 또한 가능하다.
- [0159] 수용 공동(104)은 바람직하게, 샘플(P)을 도입하기 위한 연결부(104A)를 포함한다. 특히, 샘플(P)은 예를 들면, 피펫, 주사기 또는 다른 기구에 의해 연결부(104A)를 통해 수용 공동(104) 및/또는 카트리지(100)에 도입될 수 있다.
- [0160] 수용 공동(104)은 바람직하게, 유입구(104B), 유출구(104C) 및 선택적 중간 연결부(104D)를 포함하고, 바람직하게 샘플(P) 또는 그의 일부가 유출구(104C) 및/또는 선택적 중간 연결부(104D)를 통해 또한 제거되고 및/또는 전달되는 것이 가능하다. 가스, 공기 또는 또 다른 유체는 이미 설명된 바와 같이 유입구(104B)를 통해 흐르고 및/또는 펌핑될 수 있다.
- [0161] 바람직하게, 샘플(P) 또는 그의 일부는 선택적으로 및/또는 실행될 어세이에 의존하여 수용 공동(104)의 유출구(104C) 또는 선택적 중간 연결부(104D)를 통해 제거될 수 있다. 특히, 혈장 또는 혈청과 같은 샘플(P)의 상층액은, 특히 예를 들면 단백질 어세이를 실행하기 위해 선택적 중간 연결부(104D)를 통해 멀리 전도되거나, 방출되거나 제거될 수 있다.
- [0162] 바람직하게, 적어도 하나의 밸브(115)는 각각의 공동 및/또는 저장 공동(108), 수용 공동(104), 펌프 장치(112) 및/또는 센서 장치(113)에 할당되고 및/또는 각각의 유입구들의 업스트림 및/또는 각각의 유출구들의 다운스트림에 배열된다.
- [0163] 바람직하게, 유체가 예를 들면, 직렬로 또는 연속적으로 흐르는 공동들(104 내지 111) 또는 공동들(104 내지 111)의 시퀀스들은 선택적으로 릴리징(releasing)될 수 있고 및/또는 유체는 작동되는 할당된 밸브들(115)에 의해 그를 통해 선택적으로 흐를 수 있고 및/또는 상기 공동들은 유체 시스템(103)에 및/또는 다른 공동들에 유체적으로 연결될 수 있다.
- [0164] 특히, 밸브들(115)은 본체(101) 및 필름 또는 커버(102)에 의해 형성되고 및/또는 그것과 함께 형성되고 및/또는 또 다른 방식으로 예를 들면, 부가적인 층들, 함몰부들 등에 의해 또는 그들을 가짐으로써 형성된다.
- [0165] 특히 바람직하게, 저장 공동(108)들에 위치한 액체들 또는 액체 시약들(F), 및/또는 저장 안정 방식으로 개방 수용 공동(104)으로부터 유체 시스템(103)을 밀봉하기 위해 바람직하게, 초기 또는 저장 상태에서 단단히 폐쇄되는 하나 이상의 밸브들(115A)이 제공된다.
- [0166] 바람직하게, 초기 폐쇄 밸브(115A)는 각각의 저장 공동(108)의 업스트림 및 다운스트림에 배열된다. 상기 밸브들은 바람직하게, 카트리지(100)가 실제로 이용되고 있을 때 및/또는 카트리지(100)를 분석 디바이스(200)에 삽입하는 동안 또는 그 이후에 및/또는 어세이를 실행하기 위해 특히 자동으로 바람직하게 단지 개방된다.
- [0167] 특히 유입구(104B) 및 유출구(104C)에 더하여 중간 연결부(104D)가 제공되면, 복수의 밸브들(115A), 특히 이 경우에 3개의 밸브들이 바람직하게 수용 공동(104)에 할당된다. 용도에 의존하여, 유입구(104B)의 밸브(115A)에 더하여, 그 다음 바람직하게 유출구(104C) 또는 중간 연결부(104D)에서 밸브(115A)만이 개방된다.
- [0168] 수용 공동(104)에 할당된 밸브들(115A)은 유체 시스템(103) 및/또는 카트리지(100)를 특히 유체적으로 및/또는 가스 차단 방식으로, 바람직하게 샘플(P)이 삽입되고 및/또는 수용 공동(104) 또는 수용 공동(104)의 연결부(104A)가 폐쇄될 때까지 밀봉한다.
- [0169] 일 대안으로서 또는 밸브들(115A)(초기에 폐쇄됨)에 더하여, 초기 상태에서 또는 카트리지(100)가 분석 디바이스(200)에 삽입되지 않을 때, 저장 안정 방식으로 폐쇄되지 않고 및/또는 초기에 개방되거나 동작하지 않는 위치에 있고, 및/또는 작동에 의해 폐쇄될 수 있는 하나 이상의 밸브들(115B)이 바람직하게 제공된다. 이들 밸브

들(115B)은 특히 테스트 동안 유체의 흐름들을 제어하기 위해 이용된다.

- [0170] 카트리지(100)는 바람직하게, 마이크로유체 카드로서 설계되고 및/또는 유체 시스템(103)은 바람직하게, 마이크로유체 시스템으로서 설계된다. 본 발명에서, 용어("마이크로유체")는 바람직하게, 개별적인 공동들의 각각의 체적들, 공동들의 일부 또는 모든 공동들(104 내지 111) 및/또는 채널들(114)이 개별적으로 또는 누적되어 5ml 또는 2ml 미만, 특히 바람직하게, 1ml 또는 800 μ l 미만, 특히 600 μ l 또는 300 μ l 미만, 더 특히 바람직하게, 200 μ l 또는 100 μ l 미만임을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0171] 특히 바람직하게, 5ml, 2ml 또는 1ml의 최대 체적을 가지는 샘플(P)이 카트리지(100) 및/또는 유체 시스템(103), 특히 수용 공동(104)에 도입될 수 있다.
- [0172] 액체들 또는 액체 시약들(F)로서 액체 형태로 및/또는 건조 시약들(S)로서 건조 형태로 테스트 전에 바람직하게 도입되거나 제공되는 시약들 및 액체들은 참조 부호들(F1 내지 F5 및 S1 내지 S10)에 의해 도 2에 따른 개략도에 나타난 바와 같이 샘플(P)을 테스트하기 위해 요구된다.
- [0173] 또한, 예를 들면, 검출기 분자(D) 및/또는 산화 환원 시스템을 형성하기 위해, 특히 세척 완충액, 건조 시약들(S)을 위한 용매 및/또는 기질(SU)의 형태의 다른 액체들(F)이 또한 바람직하게, 테스트, 검출 프로세스 및/또는 다른 목적들을 위해 요구되고 특히 카트리지(100)에서 제공되며, 즉 마찬가지로 이용 전에, 특히 전달 전에 마찬가지로 도입된다. 이하의 일부 지점들에서, 액체 시약들과 다른 액체들 사이에 구별이 행해지지 않고, 따라서 각각의 설명들은 그에 따라 또한 상호 적용가능하다.
- [0174] 분석 시스템(1) 또는 카트리지(100)는 바람직하게, 샘플(P)을 사전 처리하기 위해 및/또는 테스트 또는 어세이를 실행하기 위해, 특히 하나 이상의 증폭 반응들 또는 PCR들을 실행하기 위해 요구된 모든 시약들 및 액체들을 포함하고, 따라서 특히 바람직하게, 단지 선택적으로 사전 처리된 샘플(P)을 수용할 필요가 있다.
- [0175] 카트리지(100) 또는 유체 시스템(103)은 바람직하게, 그것이 필요에 따라 샘플(P) 또는 그것의 구성요소들을 반응 공동들(109)을 지나서 전도시키거나 전달하는 것을 가능하게 하기 위해, 및/또는 또한 센서 장치(113)로 직접적으로, 선택적 중간 온도 제어 공동(110)을 우회함으로써 선택적으로 이용될 수 있는 바이패스(bypass)(114A)를 포함한다.
- [0176] 바람직하게, 바이패스(114A)는 특히 샘플(P) 또는 그것의 일부를 혼합 공동(107)으로부터 센서 배열 또는 센서 장치(113)로 직접적으로 공급하기 위해 및/또는 상기 샘플 또는 부분을 반응 공동들(109) 및/또는 중간 온도 제어 공동(110)을 지나서 전도하기 위해 단백질 어세이를 부가적으로 실행할 때 이용된다.
- [0177] 카트리지(100) 또는 유체 시스템(103) 또는 채널들(114)은 바람직하게, 액체 프론트(liquid front)들 및/또는 유체의 흐름들을 검출하기 위한 센서 부분들(116) 또는 다른 장치들을 포함한다.
- [0178] 도 2의 채널들(114), 밸브들(115), 특히 초기에 폐쇄되는 밸브들(115A) 및 초기에 개방되는 밸브들(115B), 및 센서 부분들(116)과 같은 다양한 구성요소들은 명료성의 이유들을 위해 일부 경우에서 단지 라벨링되지만, 이들 구성요소들의 각각에 대해 동일한 기호들이 도 2에서 사용됨에 유의해야 한다.
- [0179] 수집 공동(111)은 바람직하게, 과량의 또는 사용된 시약들 및 액체들 및 샘플의 체적들을 수용하기 위해, 및/또는 개별적인 공동들 및/또는 채널들을 비우기 위해 가스 또는 공기를 제공하기 위해 사용된다. 초기 상태에서, 수집 공동(111)은 바람직하게, 가스, 특히 공기만으로 채워진다.
- [0180] 특히, 수집 공동(111)은 상기 공동들, 채널들 또는 다른 장치들로부터 시약들 및 액체들을 제거하기 위해 및/또는 상기 시약들 및 액체들을 기체 또는 공기로 대체하기 위해 유체적으로 개별적인 공동들 및 채널들 또는 다른 장치들에 선택적으로 연결될 수 있다. 수집 공동(111)에는 바람직하게, 적절한 (큰) 치수들이 주어진다.
- [0181] 일단 샘플(P)이 수용 공동(104)에 도입되었고 연결부(104A)가 폐쇄되었으면, 카트리지(100)는 도 1에 도시된 바와 같이 샘플(P)을 테스트하기 위해 제안된 분석 디바이스(200)에 삽입되고 및/또는 수용될 수 있다. 대안적으로, 샘플(P)은 또한 나중에 공급될 수 있다.
- [0182] 도 1은 카트리지(100)에 수용된 샘플(P)에 대해 테스트 또는 어세이를 실행하기 위해 사용할 준비가 된 상태의 분석 시스템(1)을 도시한다. 이 상태에서, 카트리지(100)는 따라서 분석 디바이스(200)에 연결되고, 상기 분석 디바이스에 의해 수용되고 및/또는 상기 분석 디바이스에 삽입된다.
- [0183] 이하에서, 분석 디바이스(200)의 일부 특징들 및 양태들은 특히 도 1에 기초하여 먼저 더 상세하게 설명된다. 상기 장치에 관한 특징들 및 양태들은 바람직하게 또한 직접적으로, 특히 심지어 임의의 또 다른 명시적인 설명

없이 제안된 분석 시스템(1)의 특징들 및 양태들이다.

- [0184] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 카트리지(100)를 장착하고 및/또는 수용하기 위한 마운트 또는 리셉터클(receptacle)(201)을 포함한다.
- [0185] 바람직하게, 카트리지(100)는 분석 디바이스(200)로부터 유체적으로, 특히 유압적으로, 분리되거나 격리된다. 특히, 카트리지(100)는 샘플(P) 및 시약들 및 다른 액체들을 위해 바람직하게 독립적이고 특히 폐쇄되거나 밀봉된 유체 또는 유압 시스템(103)을 형성한다. 이 방식으로, 분석 디바이스(200)는 샘플(P)과 직접적으로 접촉하지 않고 특히 먼저 소독되고 및/또는 세척되지 않고 또 다른 테스트를 위해 재이용될 수 있다.
- [0186] 그러나, 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 카트리지(100)에 기계적으로, 전기적으로, 열적으로 및/또는 공압식으로 연결되거나 결합된다.
- [0187] 특히, 분석 디바이스(200)는, 특히 펌프 장치(112) 및/또는 밸브들(115)을 작동시키기 위한 기계적 효과를 갖도록, 및/또는 특히 반응 공동/공동들(109) 및/또는 중간 온도 제어 공동(110) 및/또는 센서 장치(113)를 온도 제어하기 위해 열 효과를 갖도록 설계된다.
- [0188] 게다가, 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 특히 개별적인 장치들을 작동시키기 위해 카트리지(100)에 공압식으로 연결될 수 있고, 및/또는 특히 예를 들면, 센서 장치(113) 및/또는 센서 부분들(116)로부터의 측정된 값들을 수집하고 및/또는 송신하기 위해 카트리지(100)에 전기적으로 연결될 수 있다.
- [0189] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 펌프 구동부(202)를 포함하고, 펌프 구동부(202)는 특히 펌프 장치(112)를 기계적으로 작동시키기 위해 설계된다.
- [0190] 바람직하게, 펌프 구동부(202)의 헤드는 펌프 장치(112)의 바람직하게, 비드형 상승 부분을 회전축 방향으로 누르기 위해 회전될 수 있다. 특히 바람직하게, 펌프 구동부(202) 및 펌프 장치(112)는 함께 펌프를, 특히 유체 시스템(103) 및/또는 카트리지(100)를 위한 호스 펌프 또는 연동 펌프 및/또는 계량 펌프의 방식으로 형성한다.
- [0191] 특히 바람직하게, 펌프는 DE 10 2011 015 184 B4에서 설명된 바와 같이 구성된다. 그러나, 다른 구조적 해결책들이 또한 가능하다.
- [0192] 바람직하게, 펌프의 용량 및/또는 방출 레이트가 제어될 수 있고 및/또는 펌프 및/또는 펌프 구동부(202)의 전달 방향이 스위칭될 수 있다. 바람직하게, 유체는 따라서, 원하는 대로 전방 또는 후방으로 펌핑될 수 있다.
- [0193] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 카트리지(100) 및/또는 센서 배열 또는 센서 장치(113)를 특히 전기 및/또는 열적으로 연결하기 위한 연결 장치(203)를 포함한다.
- [0194] 도 1에 도시된 바와 같이, 연결 장치(203)는 바람직하게, 복수의 전기 접촉 요소들(203A), 카트리지(100), 특히 센서 배열 또는 센서 장치(113)를 포함하고, 바람직하게 접촉 요소들(203A)에 의해 분석 디바이스(200)에 전기적으로 연결되거나 연결가능하다. 접촉 요소들(203A)은 바람직하게, 접촉 스프링들이고; 그러나 그들은 또한 스프링 장전형(spring-loaded) 커넥터 핀들 등일 수 있다.
- [0195] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 카트리지(100)를 온도 제어하고 및/또는 카트리지에 열 효과를 미치며, 특히 (각각이) 가열 저항기 또는 펠티에 요소를 포함하거나 이에 의해 형성되는 온도 제어 장치(들)(204)를 가열하고 및/또는 냉각하기 위한 하나 이상의 온도 제어 장치들(204)을 포함한다.
- [0196] 개별적인 온도 제어 장치(204)들, 이들 장치들 중 일부 또는 이들 장치들의 전부는 바람직하게, 카트리지(100), 본체(101), 커버(102), 센서 배열, 센서 장치(113) 및/또는 개별적인 공동들에 대해 배치될 수 있고 및/또는 그들에 열적으로 결합될 수 있고 및/또는 그 안에 집적될 수 있고 및/또는 특히 분석 디바이스(200)에 의해 동작되거나 전기적으로 제어될 수 있다. 도시된 예에서, 특히 온도 제어 장치들(204A, 204B 및/또는 204C)이 제공된다.
- [0197] 바람직하게, 이하에서 반응 온도 제어 장치(204A)로서 언급된 온도 제어 장치(204A)는, 특히 그것이 그 안에서 하나 이상의 증폭 반응들을 실행하는 것을 가능하게 하기 위해 반응 공동(109)에 또는 복수의 반응 공동들(109)에 할당된다.
- [0198] 카트리지(100)가 삽입될 때, 반응 온도 제어 장치(204A)는 바람직하게, 반응 공동/공동들(109)의 영역에서 카트리지(100)에 인접하고, 따라서 상기 카트리지, 특히 샘플(P)에 위치한 유체는 가열되고 및/또는 냉각될 수 있다.

- [0199] 반응 공동들(109)은 특히, 하나의 공통 반응 온도 제어 장치(204A) 또는 2개의 반응 온도 제어 장치들(204A)에 의해 바람직하게, 동시에 및/또는 균일하게 온도 제어된다.
- [0200] 대안적으로, 각각의 반응 공동(109)은 독립적으로 및/또는 개별적으로 온도 제어될 수 있다.
- [0201] 더 특히 바람직하게, 반응 공동/공동들(109)은 2개의 상이한 측들로부터 및/또는 바람직하게, 대향 측들에 배열되는 2개 또는 반응 온도 제어 장치들(204A)에 의해 온도 제어될 수 있다.
- [0202] 이하에서 중간 온도 제어 장치(204B)로서 언급된 온도 제어 장치(204B)는 바람직하게, 중간 온도 제어 공동(110)에 할당되고 및/또는 중간 온도 제어 공동(110) 또는 그 안에 위치한 유체, 특히 분석물들, 증폭 산물들 및/또는 타겟 핵산 서열들(ZN)을, 바람직하게 예열 온도, 변성 온도 및/또는 융점 또는 용해 온도로 (능동적으로) 온도 제어 또는 가열하도록 설계된다.
- [0203] 중간 온도 제어 공동(110) 및/또는 중간 온도 제어 장치(204B)는 바람직하게, 특히 그것이 특히 바람직하게, 상기 유체들이 공급되기 직전에 센서 배열 또는 센서 장치(113)에 공급될 유체들, 특히 분석물들, 증폭 산물들 및/또는 타겟 핵산 서열들(ZN)을 원하는 방식으로, 온도 제어 또는 예열하는 것을 가능하게 하기 위해 센서 배열 또는 센서 장치(113)의 업스트림 또는 (바로) 앞에 배열된다.
- [0204] 특히 바람직하게, 중간 온도 제어 공동(110) 또는 중간 온도 제어 장치(204B)는, 특히 열의 부가에 의해 샘플(P), 분석물들, 생성된 증폭 산물들 및/또는 타겟 핵산 서열들(ZN)을 변성시키도록, 및/또는 임의의 이중 가닥 분석물들, 증폭 산물들 및/또는 타겟 핵산 서열들(ZN)을 단일 가닥들로 분할하고 및/또는 그들을 녹이도록 및/또는 증폭 산물들 및/또는 타겟 핵산 서열들(ZN)의 조기 결합 또는 혼성화에 대응하도록 설계되거나 의도된다. 또한, 센서 장치(113)에 공급될 유체들의 온도는 바람직하게, 센서 장치(113)에, 특히 센서장들(113A)에 배열된 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들(HS)이 타겟 핵산 서열들에 대한 혼성화를 제공하기 위해 변성되도록 중간 온도 제어 장치(204B)에 의해 설정되거나 조정된다. 그러나, 바람직하게 센서 장치(113)가 하기에 설명된 바와 같이, 특히 센서 온도 제어 장치(204C)에 의해 개별적으로 온도 제어되는 것이 가능하다.
- [0205] 바람직하게, 분석 시스템(1), 분석 디바이스(200) 및/또는 카트리지(100) 및/또는 하나 또는 각각의 온도 제어 장치(204)는, 특히 온도를 제어하고 및/또는 피드백 제어하는 것을 가능하게 하기 위해 온도 검출기 및/또는 온도 센서(도시되지 않음)를 포함한다.
- [0206] 하나 이상의 온도 센서들은 예를 들면, 센서 부분들(116)에 및/또는 개별적인 채널 부분들 또는 공동들에 할당될 수 있고, 즉 열적으로 그들에 결합될 수 있다.
- [0207] 이하에서 센서 온도 제어 장치(204C)로서 언급된 온도 제어 장치(204C)는 특히, 센서 장치(113)에 할당되고 및/또는 센서 배열 또는 센서 장치(113) 내에 또는 그것에 위치한 유체들, 특히 분석물들 또는 타겟 핵산 서열들(ZN)을 특히 상기 유체들을 결합하고 및/또는 변성시키기 위해 원하는 방식으로, (능동적으로) 온도 제어 또는 가열하도록 설계된다. 온도 제어 장치(204C)는 특히, 유체가 센서 장치(113)로 전달되고 있을 때 구체적으로, 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들(HS)을 변성시키기 위해, 그리고 타겟 분석물에 대해 혼성화하기 위한 최적의 온도들을 설정하기 위해 이용된다.
- [0208] 온도 제어 장치(204C)는 바람직하게, 센서 배열 또는 센서 장치(113)의 온도가 구배(gradient), 특히 감소하는 온도 구배와 같은 특수 온도 체제의 형태로 (피드백) 제어될 수 있도록 형성될 수 있다. 바람직하게, 유체를 센서 배열 또는 센서 장치(113)로 도입하는 동안 또는 그 후에, 센서 배열 또는 센서 장치의 온도는 캡처 분자들을 변성시키기 위해 90°C로부터 100°C까지의 범위에서 설정되거나 조정되고, 그 다음 일반적으로, 바람직한 혼성화 온도들의 범위가 통과되도록 50°C로부터 60°C까지의 범위의 값들로 감소된다.
- [0209] 센서 온도 제어 장치(204C)는 바람직하게, 평면이고 및/또는 바람직하게, 직사각형인 접촉 표면을 갖고 및/또는 센서 배열 또는 센서 장치(113)의 치수들에 대응하고, 접촉 표면은 센서 온도 제어 장치(204C)와 센서 장치(113) 사이에서 열 전달을 허용한다.
- [0210] 바람직하게, 분석 디바이스(200)는 센서 온도 제어 장치(204C)를 포함한다. 그러나, 센서 온도 제어 장치(204C)가 카트리지(100), 특히 센서 배열 또는 센서 장치(113)에 집적되는 다른 구조적 해결책들이 또한 가능하다.
- [0211] 특히 바람직하게, 연결 장치(203)는 센서 온도 제어 장치(204C)를 포함하고, 및/또는 센서 온도 제어 장치(204C)와 함께 연결 장치(203)는 카트리지(100), 특히 센서 배열 또는 센서 장치(113)에 대해 특히 가압되도록 연결될 수 있다.

- [0212] 더 특히 바람직하게, 연결 장치(203) 및 센서 온도 제어 장치(204C)는 (함께) 카트리지(100), 특히 센서 배열 또는 센서 장치(113)를 향해 및/또는 그에 대해 이동될 수 있고 및/또는 바람직하게 분석 디바이스(200)를 카트리지(100), 특히 센서 배열 또는 센서 장치(113) 또는 그의 지지부(113D)에 전기적으로 및 열적으로 결합하기 위해 상기 카트리지에 대해 배치되거나 상기 카트리지에 인접될 수 있다.
- [0213] 바람직하게, 센서 온도 제어 장치(204C)는 연결 장치(203) 또는 그의 지지부에 대해 중앙에 배열되고 및/또는 접촉 요소들(203A) 사이에 배열된다.
- [0214] 특히, 접촉 요소들(203A)은, 바람직하게 연결 장치(203)가 센서 장치(113)에 중심에서 열적으로 그리고 외부 또는 에지 영역에서 전기적으로 연결되거나 연결가능하도록 연결 장치(203) 또는 그의 지지부의 에지 영역에 배열되거나 센서 온도 제어 장치(204C) 주위에 배열된다. 그러나, 다른 해결책들이 여기에서 또한 가능하다.
- [0215] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 밸브(115)들을 작동시키기 위한 하나 이상의 액추에이터(actuator)들(205)을 포함한다. 특히 바람직하게, 상기 밸브들의 각각을 작동시키기 위한 상이한 (유형들 또는 그룹들의) 밸브들(115A 및 115B)에 각각 할당되는 상이한 (유형들 또는 그룹들의) 액추에이터들(205A 및 205B)이 제공된다.
- [0216] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 하나 이상의 센서들(206)을 포함한다. 특히, 유체 센서들(206A)은 센서 부분들(116)에 할당되고 및/또는 유체 시스템(103)에서 액체 전면들 및/또는 유체의 흐름들을 검출하도록 설계되거나 의도된다.
- [0217] 특히 바람직하게, 유체 센서들(206A)은, 특히 비접촉 방식으로 예를 들면, 광학적으로 및/또는 용량적으로 채널 및/또는 공동에서, 특히 각각의 할당된 센서 부분(116)에서 액체 전면, 유체의 흐름 및/또는 유체의 존재, 속도, 질량 흐름 레이트/체적 흐름 레이트, 온도 및/또는 또 다른 값을 측정하거나 검출하도록 설계되고, 상기 각각의 할당된 센서 부분은 특히, 유체 시스템(103)의 평면 및/또는 넓어진 채널 부분에 의해 형성된다.
- [0218] 특히 바람직하게, 센서 부분들(116)은 각각, 카트리지(100)의 동작 위치에서, 유체가 특히 액체를 정확하게 검출하는 것을 가능하게 하거나 더 용이하게 하기 위해 수직 방향으로 및/또는 하부로부터 상부로 또는 그 반대로 센서 부분들(116)을 통해 흐르도록 유체 시스템(103)에서 배향되고 및/또는 통합되고 및/또는 센서 부분들(116)에 대해 그리고 그것을 통해 유체가 흐른다.
- [0219] 대안적으로 또는 부가적으로, 분석 디바이스(200)는 바람직하게 예를 들면, GPS 센서, 및/또는 분석 디바이스(200) 및/또는 카트리지(100)의 방향 및/또는 경사에 의해 주변 온도, 내부 온도, 대기 습도, 위치, 및/또는 정렬을 검출하기 위한 (다른 또는 부가적인) 센서들(206B)을 포함한다.
- [0220] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 특히 테스트 또는 어세이의 시퀀스를 제어하고 및/또는 센서 장치(113)로부터, 및/또는 테스트 결과들 및/또는 다른 데이터 또는 값들로부터의 측정된 값들을 수집하고, 평가하고 및/또는 출력하거나 제공하기 위한 내부 클럭 또는 시간축(time base)을 포함하는 제어 장치(207)를 포함한다.
- [0221] 제어 장치(207)는 바람직하게, 특히 센서 배열 또는 센서 장치(113) 및/또는 센서들(206)로부터의 원하는 테스트 및/또는 측정된 값들을 고려하거나 그들에 의존하여 펌프 구동부(202), 온도 제어 장치들(204) 및/또는 액추에이터들(205)을 제어 또는 피드백 제어한다.
- [0222] 유체의 흐름들은 특히 그에 따라, 펌프 또는 펌프 장치(112)를 작동시키고 밸브들(115)을 작동시킴으로써 제어된다.
- [0223] 특히 바람직하게, 펌프 구동부(202)는 서보모터, 스테퍼 모터, 또는 다른 방식으로 교정된 구동부 또는 원하는 계량이 적어도 원칙적으로 적절한 활성화에 의해 성취될 수 있도록, 제어되거나 피드백 제어될 수 있는 회전 속도 및/또는 복수의 (부분) 회전들을 가지는 구동부를 포함한다.
- [0224] 부가적으로 또는 대안적으로, 유체 센서들(206A)은 펌프 또는 펌프 장치(112)를 그에 따라 적절하게 제어함으로써 그리고 밸브들(115)을 그에 따라 작동시킴으로써 원하는 유체 시퀀스 및 원하는 계량을 성취하기 위해, 특히 할당된 센서 부분(116)과 협력하여 액체 전면들 또는 유체의 흐름들을 검출하기 위해 이용된다.
- [0225] 선택적으로, 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 키보드, 터치 스크린 등과 같은 입력 장치(208), 및/또는 스크린과 같은 디스플레이 장치(209)를 포함한다.
- [0226] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게 예를 들면, 측정된 데이터 또는 테스트 결과들을 제어하

고, 전달하고 및/또는 출력하기 위한 및/또는 프린터, 외부 전원 등과 같은 다른 디바이스들과 연결하기 위한, 적어도 하나의 인터페이스(210)를 포함한다. 이것은 특히 유선 또는 무선 인터페이스(210)일 수 있다.

- [0227] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 특히 집적되고 및/또는 외부적으로 연결되거나 연결가능한 전력, 바람직하게 배터리 또는 축전지를 제공하기 위한 전원(211)을 포함한다.
- [0228] 바람직하게, 집적된 축전지는 전원(211)으로서 제공되고 연결부(211A)를 통해 외부 충전 디바이스(도시되지 않음)에 의해 (재)충전되고 및/또는 상호교환가능하다.
- [0229] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 하우징(212), 바람직하게 하우징(212)에 집적되는 모든 구성요소들 및/또는 장치들 중 일부 또는 전부를 포함한다. 특히 바람직하게, 카트리지(100)는 하우징(212)에 삽입되거나 슬라이딩(sliding)될 수 있고, 및/또는 특히 슬롯 등과 같은 폐쇄될 수 있는 개구부(213)를 통해 분석 디바이스(200)에 의해 수용될 수 있다.
- [0230] 분석 시스템(1) 또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게 휴대가능하거나 모바일이다. 특히 바람직하게, 분석 디바이스(200)는 그 무게가 25kg 또는 20kg 미만, 특히 바람직하게 15kg 또는 10kg 미만, 특히 9kg 또는 6kg 미만이다.
- [0231] 이미 설명된 바와 같이, 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 카트리지(100)에, 특히 센서 장치에 및/또는 펌프 장치(112)에 공압식으로 연결될 수 있다.
- [0232] 특히 바람직하게, 분석 디바이스(200)는 카트리지(100), 특히 센서 배열 및/또는 펌프 장치(112)에 동작 매체, 특히 가스 또는 공기를 공급하도록 설계된다.
- [0233] 바람직하게, 동작 매체는 분석 디바이스(200)에서 또는 분석 디바이스(200)에 의해 압축되고 및/또는 가압될 수 있다.
- [0234] 바람직하게, 분석 디바이스(200)는 바람직하게, 동작 매체를 압축, 응축 및/또는 가압하기 위해 가압 가스 공급부(214), 특히 가압 가스 생성기 또는 압축기를 포함한다.
- [0235] 가압 가스 공급부(214)는 바람직하게, 분석 디바이스(200) 또는 하우징(212)에 집적되고 및/또는 제어 장치(207)에 의해 제어되거나 피드백 제어될 수 있다.
- [0236] 바람직하게, 가압 가스 공급부(214)는 전기적으로 동작되거나 전력에 의해 동작될 수 있다. 특히, 가압 가스 공급부(214)는 전원(211)에 의해 전력을 공급받을 수 있다.
- [0237] 바람직하게, 공기는 분석 디바이스(200) 또는 가압 가스 공급부(214)에 의해 동작 매체로서, 특히 주위 환경으로부터 유입될 수 있다.
- [0238] 분석 디바이스(200) 또는 가압 가스 공급부(214)는 바람직하게, 특히 분석 디바이스(200) 또는 가압 가스 공급부(214)를 카트리지(100)에 공압식으로 연결하기 위해 연결 요소(214A)를 포함한다.
- [0239] 이하에서, 도 3 내지 도 11과 관련하여, 분석 시스템(1) 및/또는 카트리지(100) 또는 센서 배열의 바람직한 구성 및 바람직한 동작 모드에 관한 또 다른 상세들이 제공된다. 센서 장치(113)의 및/또는 그에 의해 형성된 센서 배열의 특징들은 바람직하게, 또한 특히, 심지어 임의의 또 다른 명시적인 표시 없는 분석 시스템 및/또는 카트리지(100)의 직접적인 특징들이다.
- [0240] 센서 배열은 바람직하게, 도 2, 도 6 및 도 8 내지 도 11에 도시된 바와 같이, 센서 장치(113), 센서 장치(113)를 위한 센서 커버(117), 센서 격실(sensor compartment)(118), 센서 격실(118) 내로의 유입구(119) 및/또는 센서 격실(118) 밖으로의 유출구(120)를 포함한다.
- [0241] 센서 배열, 특히 센서 장치(113)는 바람직하게, 샘플(P)의 분석물들을 전기화학적으로 측정하거나 검출하기 위해 설계된다.
- [0242] 특히, 센서 배열 또는 센서 장치(113)는 그로부터 유도된 캡처 분자들 또는 산물에 결합된 (동일하거나 상이한) 분석물들, 특히 분석물 또는 상이한 분석물들의 증폭 산물들을 식별하고, 검출하고 및/또는 결정하도록 설계된다.
- [0243] 센서 장치는 바람직하게, 각각이 센서 어셈블리 또는 모듈의 구성요소를 형성하는 다중 부분 모듈, 센서 장치(113) 및 센서 커버(117)로서 바람직하게 설계된다.

- [0244] 바람직하게, 센서 배열은 층형 구성을 갖고, 센서 장치(113)는 바람직하게, 센서 배열의 베이스를 형성하고 센서 커버(117)는 센서 장치(113)에, 적어도 에지에서, 직접적으로 연결되고 및/또는 그 위에 놓인다.
- [0245] 센서 장치(113) 및 센서 커버(117)는 바람직하게, 평평한 측들에서 센서 격실(118)을 정의하거나 한정한다. 특히, 센서 격실(118)은 센서 장치(113)와 센서 커버(117) 사이에 형성되거나 배열된다.
- [0246] 센서 격실(118)은 바람직하게, 특히 센서 커버(117)가 작동되지 않거나 멀리 이동될 때 $0.1\mu\text{l}$ 또는 $0.2\mu\text{l}$ 보다 크고, 특히 바람직하게, $0.5\mu\text{l}$ 또는 $1\mu\text{l}$ 보다 크고, 특히 $2\mu\text{l}$ 보다 크고 및/또는 $10\mu\text{l}$ 또는 $8\mu\text{l}$ 미만, 특히 바람직하게, $6\mu\text{l}$ 또는 $3\mu\text{l}$ 미만의 체적을 갖는다.
- [0247] 센서 배열, 특히 센서 장치(113) 및 센서 커버(117)는 바람직하게, 평면, 평평하고 및/또는 판형이다. 바람직하게, 센서 장치(113) 및/또는 센서 커버(117)의 평평한 측의 표면 영역은 400mm^2 또는 300mm^2 미만, 특히 바람직하게, 250mm^2 또는 150mm^2 미만, 특히 100mm^2 또는 50mm^2 미만이고 및/또는 0.01mm^2 또는 0.25mm^2 보다 크고, 특히 바람직하게, 1mm^2 또는 4mm^2 보다 크다.
- [0248] 센서 장치(113)는 바람직하게 전면 측 또는 측정 측 및 후면 측 또는 연결 측을 갖고, 측정 측 및 연결 측은 각각 바람직하게, 특히 평면, 평평하고 및/또는 판형 센서 장치(113)의 하나의 평평한 측을 형성한다.
- [0249] 측정 측은 바람직하게 유체 또는 샘플(P) 또는 분석물 또는 센서 격실(118)에 대면하는 센서 장치(113)의 측이다.
- [0250] 연결 측은 바람직하게 측정 측에 대향하고 및/또는 유체 또는 샘플(P) 또는 분석물 또는 센서 격실(118)로부터 떨어져 대면하는 센서 장치(113)의 측이다.
- [0251] 센서 장치(113)는 바람직하게 측정 측에 복수의 센서 공동들 및/또는 센서장들(113B)을 가지는 (정확하게) 하나의 센서 어레이(113A)를 포함하고, 센서장들(113B)은 바람직하게, 센서 어레이(113A)의 평면에서 등글고, 특히 원형이고 및/또는 서로 공간적으로 분리되도록 및/또는 서로 바로 옆에 있도록 배열된다.
- [0252] 도 3은 센서 어레이(113A) 또는 센서 장치(113)의 측정 측의 평면도이다. 도 4는 도 3으로부터의 확대된 상세도이다. 도 5는 센서 배열 또는 센서 장치(113)의 연결 측을 도시한다. 도 6 및 도 8 내지 도 11은 각각, 상이한 방법 단계들 동안 센서 배열을 통한 개략적인 단면도들이다.
- [0253] 바람직하게, 센서 배열 또는 센서 장치(113) 또는 센서 어레이(113A)는 10개 또는 20개보다 많고, 특히 바람직하게, 50개 또는 80개보다 많고, 특히 100개 또는 120개보다 많고 및/또는 1000개 또는 800개 미만의 센서장들(113B)을 포함한다.
- [0254] 바람직하게, 센서장들(113B)은 서로, 특히 $100\mu\text{m}$ 또는 $10\mu\text{m}$ 미만 및/또는 10nm 또는 100nm 보다 크게 분리되거나 이격된다. 특히 바람직하게, 모든 센서장들(113B)은 100mm^2 미만 및/또는 1mm^2 보다 큰 표면 영역에 배열되고 및/또는 센서 어레이(113A)는 100mm^2 미만 및/또는 1mm^2 보다 큰 표면 영역을 갖는다.
- [0255] 센서장들(113B)은 특히, 서로 독립적으로 분석물이 검출되고, 식별되고 및/또는 측정되는 것을 허용하는 센서 장치(113) 및/또는 센서 어레이(113A)의 공간적으로 분리된 측정 영역들이다. 상이한 센서장들(113B)은 따라서, 상이한 분석물을 각각 검출하고 및/또는 측정할 수 있다. 그러나, 복수의 센서장들(113B)은 또한, 센서장들(113)이 제공되는 캡처 분자들에 의존하여 동일한 분석물을 서로 독립적으로 다시 측정할 수 있다. 대안적으로, 개별적인 센서장들(113B)은 또한, 제어 목적들을 위해 이용될 수 있고, 즉 분석물을 측정하고 및/또는 검출하기 위해 이용되지 않을 수 있다.
- [0256] 바람직하게, 센서 장치(113)는 센서장들(113B)의 각각 사이의 장벽들 또는 파티션들을 포함하고, 이들은 바람직하게, 센서장들(113B)에 대해 대응하는 오목부들을 가지는 특히 소수성 층(113F)에 의해 형성된다. 그러나 다른 구조적 해결책들이 또한 가능하다.
- [0257] 바람직하게, 센서 배열 또는 센서 장치(113) 또는 센서 어레이(113A)는 복수의 전극들(113C)을 포함한다. 특히 바람직하게, 적어도 2개의 전극들(113C)은 각각의 센서장(113B)에 배열된다. 특히, 서로 대응하는 적어도 또는 정확하게 2개의 전극들(113C)은 하나 또는 각각의 센서장(113B)을 형성한다.
- [0258] 전극들(113C)은 바람직하게 전기 전도성이 되도록 바람직하게 금속으로 만들어지고, 특히 적어도 그의 표면은 백금 또는 금과 같은 귀금속으로 만들어진다.

- [0259] 바람직하게, 전극들(113C)은 도 4에 따른 센서장(113B)의 확대된 상세로부터 보여질 수 있는 바와 같은, 핑거(finger)와 유사하고 맞/또는 서로 맞물린다. 그러나, 다른 구조적 해결책들 또는 배열들이 또한 가능하다.
- [0260] 바람직하게, 각각의 전극 쌍은 하나의 센서장(113B)을 형성하거나, 각각의 센서장(113B)은 하나의 전극 쌍을 포함한다.
- [0261] 센서장(113B)의 전극들(113C)은 바람직하게 그들의 형상 및 크기의 관점에서 서로에 대응한다.
- [0262] 센서 장치(113)는 바람직하게, 지지부(113D), 특히 전자 또는 집적 회로를 포함하는 칩, 맞/또는 반도체 칩을 포함하고, 전극들(113C)은 바람직하게 지지부(113D)에 배열되고 맞/또는 지지부(113D)에 집적된다.
- [0263] 센서 장치(113), 특히 지지부(113D)는 바람직하게, 적어도 하나, 바람직하게, 복수의 전자 또는 집적 회로들을 포함하고, 회로들은 특히, 산화 환원 순환 원리에 따라 센서장들(113B)에서 바람직하게, 생성되는 전류들 또는 전압들을 검출하도록 설계된다.
- [0264] 특히 바람직하게, 상이한 센서장들(113B)로부터의 측정 신호들은 센서 장치(113) 맞/또는 회로들에 의해 개별적으로 수집되거나 측정된다.
- [0265] 특히 바람직하게, 센서 장치(113) 맞/또는 집적 회로들은 측정 신호들을 특히 분석 디바이스(200)에 의해 또는 그를 통해 판독될 수 있는 디지털 신호들 또는 데이터로 직접적으로 변환한다.
- [0266] 특히 바람직하게, 센서 장치(113) 맞/또는 지지부(113D)는 EP 1 636 599 B1에서 설명된 바와 같이 구성된다.
- [0267] 센서 장치(113), 특히 지지부(113D)는 바람직하게, 복수의 이 경우에, 8개의 전기 접촉부들 또는 접촉 표면들(113E)을 포함하고, 접촉부들(113E)은 바람직하게, 도 5에 도시된 바와 같이 연결 측에 배열되고 맞/또는 연결 측을 형성한다.
- [0268] 바람직하게, 센서 장치(113)는 연결 측에 맞/또는 접촉부들(113E)에 의해 전기적으로 접촉될 수 있고 맞/또는 분석 디바이스(200)에 전기적으로 연결될 수 있다. 특히, 전기적 연결부는 접촉부들(113E)을 연결 장치(203)의 접촉 요소들(203A)에 전기적으로 연결함으로써 카트리지(100), 특히 센서 장치(113)와 분석 디바이스(200), 특히 제어 장치(207) 사이에 확립될 수 있다.
- [0269] 바람직하게, 접촉부들(113E)은 전극들(113C) 맞/또는 센서 어레이(113A) 주위의 에지 영역에 맞/또는 평면 또는 돌출부에 측 방향으로 배열되고 맞/또는 접촉부들(113E)은 특히, 센서 장치(113)가 바람직하게, 연결 장치(203) 또는 접촉 요소들(203A)에 의해 전기적으로 접촉될 수 있도록 센서 장치의 에지 영역까지 연장된다. 측 방향으로, 에지 영역에서 맞/또는 센서 온도 제어 장치(204C) 주위에서, 그들은 바람직하게, 이미 설명된 바와 같이, 지지부(113D)의 중앙으로 또는 중심에 배치될 수 있다.
- [0270] 이미 설명된 바와 같이, 센서 격실(118)은 바람직하게, 센서 장치(113)와 센서 커버(117) 사이에 배열되고, 센서 장치(113)의 측정 측 맞/또는 센서 어레이(113A)는 바람직하게, 센서 격실(118)을 정의하거나 한정한다.
- [0271] 바람직하게, 센서장들(113B) 맞/또는 전극들(113C)은, 특히 센서장들(113B) 맞/또는 전극들(113C)이 (공통) 센서 격실(118)을 통해 유체, 샘플(P) 맞/또는 분석물들과 접촉할 수 있도록 센서 격실(118)에 의해 유체적으로 상호연결된다.
- [0272] 센서 커버(117)는 바람직하게, 센서 장치(113)에 대해 이동될 수 있다. 특히, 센서 커버(117)는, 바람직하게 센서장들(113B)이 서로 폐쇄되고 맞/또는 유체적으로 분리되도록, 센서 장치(113), 특히 센서 어레이(113A) 맞/또는 층(113F)으로 낮아질 수 있다.
- [0273] 특히, 유체는 센서 커버(117)에 의해, 맞/또는 센서 커버(117)를 센서 장치(113)에 낮춤으로써 센서 격실(118) 밖으로 변위될 수 있다.
- [0274] 센서 커버(117)는 따라서, 적어도 측정이 행해지고 있을 때 바람직하게, 유체가 센서장들(113B) 사이에서 (관련 방식으로) 교환될 수 없도록 실제 측정을 위해 개별적인 센서장들(113B)을 서로 밀봉하고 맞/또는 유체적으로 분리하도록 바람직하게 설계된다.
- [0275] 도 6은 멀리 이동한 센서 커버(117) 및 헤어핀 프로브들(HS)이 혼성화할 수 없는 상태 또는 폐쇄 상태에 있는 그들의 형태인 캡처 분자들, 특히 캡처 핵산 서열들을 나타내는 센서 배열을 통한 개략적인 단면도이다. 도 9는 멀리 이동한 센서 커버(117) 및 헤어핀 프로브들(HS)이 혼성화할 수 있는 상태 또는 개방 상태에 있는 그들의 형태인 캡처 분자들을 나타내는 센서 배열을 통한 개략적인 단면도이다. 도 10은 멀리 이동한 센서 커버(117)

및 혼성화된 상태에서 헤어핀 프로브들(HS)의 형태의 캡처 분자들을 나타내는 센서 배열을 통한 또 다른 개략적인 단면도이다. 도 11은 측정 직전 또는 측정 동안, 전진되거나 낮아지는 센서 커버(117)를 나타내는 센서 배열을 통한 또 다른 개략적인 단면도이다.

- [0276] 적어도 센서 커버(117)가 멀리 이동될 때, 센서 장치(113) 또는 센서 격실(118)은 특히 유체들, 특히 (사전 처리된) 샘플(P) 또는 분석물들, 특히 타겟 핵산 서열(ZN) 및/또는 시약들이 센서 장치(113) 또는 센서 어레이(113A)의 측정 측에 허용될 수 있도록 유체 시스템(103)에, 특히 반응 공동/공동들(109)에, 바람직하게 유입구(119) 및 유출구(120)에 의해 유체적으로 연결된다.
- [0277] 센서 격실(118)에는 따라서, 유체들이 로드될 수 있고 및/또는 상기 유체들은 적어도 센서 커버(117)가 센서 장치(113) 또는 센서 어레이(113A)로부터 상승되거나 멀리 이동될 때 그를 통해 흐를 수 있다.
- [0278] 바람직하게, 유체는 유입구(119) 및 유출구(120)에 의해 센서 격실(118)을 통해 흐를 수 있다. 특히, 유체는 유입구(119)를 통해 센서 격실(118)로 흐를 수 있고 유출구(120)를 통해 센서 격실(118) 밖으로 흐를 수 있다; 그러나, 흐름 방향은 또한 반전될 수 있다. 특히, 유입구(119)는 적어도 일시적으로 유출구로서 기능하거나 이용될 수 있고, 유출구(120)는 적어도 일시적으로 유입구로서 기능하거나 이용될 수 있다.
- [0279] 유입구(119) 및/또는 유출구(120)는 바람직하게, 본체(101), 센서 커버(117) 및/또는 센서 장치(113)의 컷 아웃(cut-out)들, 홀들, 개구부들, 채널들 등에 의해 형성된다.
- [0280] 센서 장치(113)는 바람직하게, 분석물들을 결합하기 위한 특히 복수의 상이한 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들(HS)을 포함하고, 상이한 캡처 분자들은 바람직하게, 상이한 센서장들(113B) 내에 또는 그들에 배열되고 및/또는 고정되고 및/또는 상이한 센서장들(113B)에 할당된다.
- [0281] 특히 바람직하게, 센서장들(113B) 또는 전극들(113C)에는 특히 공장에서 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들(HS)이 제공되고, 및/또는 캡처 분자들은, 특히 공장에서 센서장들(113B) 또는 전극들(113C) 내에 또는 그들에 고정된다.
- [0282] 처음에 이미 설명된 바와 같이, 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들(HS)은 바람직하게, 캡처 핵산 서열들, 특히 캡처 DNA 서열들 및/또는 캡처 RNA 서열들이다.
- [0283] 예로서, 본 명세서에 헤어핀 프로브들(HS1 내지 HS4)에 의해 도시되는 상이한 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들은 센서장들(113B)에서 상이한 분석물들, 특히 타겟 핵산 서열들(ZN1 내지 ZN4)을 구체적으로 결합하기 위해, 상이한 센서장들(113B) 및/또는 상이한 전극 쌍들 및/또는 전극들(113C)을 위해 바람직하게 제공된다.
- [0284] 특히 바람직하게, 센서 장치(113) 또는 센서 어레이(113A)는 각각의 센서장(113B)에서 결합된 분석물들이 정성적으로 및/또는 정량적으로 결정되는 것을 허용한다.
- [0285] 선택적으로, 센서 장치(113)는, 바람직하게 상이한 혼성화 온도들에서 분석물들을 대응하는 캡처 분자들에 결합하기 위해 상이한 혼성화 온도들을 가지는 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들(HS)을 포함한다.
- [0286] 혼성화 온도는 바람직하게, (증폭된) 분석물 또는 타겟 핵산 서열(ZN)이 대응하는 캡처 분자 또는 대응하는 캡처 핵산 서열(FN)에 결합되는 (평균) 온도이다.
- [0287] 최적 혼성화 온도는 바람직하게, 대응하는 캡처 분자들에 결합된 분석물들의 수가 최대화되고 및/또는 서로 결합된 분석물들의 수가 최소화되는 온도이다.
- [0288] 바람직하게, (최적의) 혼성화 온도는 상이한 분석물들, 특히 타겟 핵산 서열들(ZN)에 대해 달라진다.
- [0289] 바람직하게, 센서 장치(113)의, 특히 전극들(113C), 지지부(113D), 센서 격실(118) 및/또는 센서 커버(117)의 온도는 바람직하게 분석 디바이스에 의해, 특히 이미 설명된 바와 같이 온도 제어 장치(들)(204B 및/또는 204C)에 의해 적어도 간접적으로, 제어되거나 설정될 수 있다. 따라서, 캡처 분자들 및 타겟 분석물들이 변성의 목적을 위해 작용되는 것이 가능하다.
- [0290] 바람직하게, 센서 온도 제어 장치(204C)는 특히 원하거나 요구되거나 최적의 변성 온도 및/또는 혼성화 온도가 측정 측에서 및/또는 센서 격실(118)에서 설정되도록, 이 경우에 센서 장치(113)의 연결 측과 접촉함으로써 센서 격실(118)을 온도 제어하기 위해 이용된다.
- [0291] 이하에서, 제안된 분석 시스템(1) 및/또는 분석 디바이스(200) 및/또는 제안된 카트리지(100)를 이용하여 및/또는 제안된 방법에 따라 테스트 또는 분석의 바람직한 시퀀스가 예로서 더 상세하게 설명된다.

- [0292] 분석 시스템(1), 카트리지(100) 및/또는 분석 디바이스(200)는 바람직하게 제안된 방법을 실행하도록 설계된다.
- [0293] 상기 방법은 예를 들면, 질병들 및/또는 병원체들을 검출하거나 식별하기 위해 특히 의학 분야, 특히 수의학 분야에서 이용될 수 있다. 대안적으로, 방법은 또한 다른 목적들 예를 들면, 식품 안전, 환경 분석학 등을 위해 이용될 수 있다.
- [0294] 바람직하게, 타겟 핵산 서열(ZN), 특히 타겟 DNA 서열 및/또는 타겟 RNA 서열을 검출하거나 식별하기 위해 핵산 어레이가 실행된다. 특히 바람직하게, 타겟 핵산 서열들(ZN)은 대응하는 캡처 분자들, 특히 캡처 핵산 서열들, 바람직하게 헤어핀 프로브들(HS)에 대한 샘플(P)의 분석물들로서 결합된다.
- [0295] 핵산 어레이 동안, 샘플(P)의 적어도 하나의 분석물은 바람직하게, 특히 PCR에 의해 증폭되거나 복사된다.
- [0296] 바람직하게, 결합된 분석물들 또는 그들의 증폭 산물들은 어레이에서 전기화학적으로 식별되거나 검출된다.
- [0297] 제안된 방법의 시작에서, 적어도 하나의 분석물, 바람직하게 인간 또는 동물 신체로부터의 유체 또는 액체, 특히 혈액, 타액 또는 소변을 가지는 샘플(P)은 바람직하게, 연결부(104A)를 통해 수용 공동(104)으로 먼저 도입되고, 샘플(P)이 사전 처리, 특히 필터링되는 것이 가능하다.
- [0298] 일단 샘플(P)이 수용되었으면, 수용 공동(104) 및/또는 그것의 연결부(104A)는, 특히 액체 차단(liquid-tight) 및/또는 가스 차단 방식으로 유체적으로 폐쇄된다.
- [0299] 바람직하게, 샘플(P)과 함께 카트리지(100)는 그 다음, 분석 디바이스(200)에 연결되고, 특히 바람직하게, 상부로부터 특히 분석 디바이스(200) 또는 개구부(213)에 삽입되거나 슬라이딩된다.
- [0300] 특히 바람직하게, 카트리지(100)는 분석 디바이스(200)에 의해 적어도 실질적으로 수직으로 수용된다.
- [0301] 방법 시퀀스, 특히 유체들의 흐름 및 운반, 혼합 등은 분석 디바이스(200) 또는 제어 장치(207)에 의해, 특히 그에 따라 펌프 구동부(202) 또는 펌프 장치(112) 및/또는 액추에이터들(205) 또는 밸브들(115)을 활성화하고 작동시킴으로써 제어된다.
- [0302] 바람직하게, 샘플(P) 또는 샘플(P)의 일부 또는 상청액은 수용 공동(104)으로부터, 특히 유출구(104C)를 통해, 바람직하게 핵산 어레이를 실행하기 위해, 및/또는 중간 연결부(104D)를 통해 제거되고, 바람직하게 계량된 방식으로 혼합 공동(107)에 공급된다.
- [0303] 본 발명의 특정 실시예에 따르면, 핵산 어레이에 더하여, 또 다른 어레이, 특히 단백질 어레이들 및/또는 압타머 어레이들은 분석 시스템(1), 카트리지(100) 및/또는 분석 디바이스(200)에 의해 실행될 수 있다. 상이한 어레이들은 바람직하게, 센서장들이 상이한 캡처 분자들, 특히 캡처 핵산들, 캡처 단백질들 및/또는 캡처 압타머들을 적절하게 구비할 때, 센서장 당 최대 3개의 분석물들이 검출되거나 식별될 수 있도록 순차적으로 실행된다.
- [0304] 핵산 어레이에 더하여, 단백질 및/또는 압타머 어레이들과 같은, 상이한 어레이들을 실행하기 위해, 샘플(P)은 바람직하게, 적어도 2개의 샘플 부분들로 분할되고, 제 1 샘플 부분은 단백질 어레이를 실행하기 위해 이용되고 제 2 샘플 부분은 핵산 어레이를 실행하기 위해 이용된다. 바람직하게, 샘플(P)은 유출구(104C) 및 중간 연결부(104D)를 통해 취해지거나 제거됨으로써 어레이들을 위해 상이한 샘플 부분들로 분할된다. 그러나, 특히 어레이들에 대해, 샘플(P)이 혼합 공동(107)으로부터 순차적으로 취해지거나 제거됨으로써 상이한 샘플 부분들로 분할되는 방법의 다른 변형들이 또한 가능하다.
- [0305] 바람직하게, 샘플(P) 또는 그것의 일부는 이미 설명된 바와 같이, 수용 공동(104)의 유출구(104C) 또는 중간 연결부(104D)를 통해 선택적으로 핵산 어레이를 위해 취해지거나 제거된다.
- [0306] 바람직하게, 핵산 어레이를 위한 샘플(P) 또는 그것의 일부는 카트리지(100)에서, 특히 혼합 공동(107)으로 도입되기 전에 제 1 계량 공동(105A) 및/또는 제 2 계량 공동(105B)에서 또는 그들에 의해 계량된다. 여기서, 특히 업스트림 및/또는 다운스트림 센서 부분들(116)은 원하는 계량을 가능하게 하기 위해 할당된 센서들(206)과 함께 이용된다.
- [0307] 계량 후에, 핵산 어레이를 위한 샘플 부분은 혼합 공동(107)에 존재한다.
- [0308] 혼합 공동(107)에서, 핵산 어레이를 위한 샘플(P) 또는 샘플 부분은 바람직하게, 또 다른 분석을 위해 준비되고 및/또는 시약, 바람직하게 제 1 저장 공동(108A)으로부터의 액체 시약(F1) 및/또는 하나 이상의 건조 시약들(S1, S2 및/또는 S3)과 혼합되고, 이들은 선택적으로 혼합 공동(107)에서 제공된다.

- [0309] 액체 및/또는 건조 시약들은 샘플(P) 이전 및/또는 이후에 혼합 공동(107)으로 도입될 수 있다. 도시된 예에서, 건조 시약들(S1 내지 S3)은 바람직하게, 사전에 혼합 공동(107)에 도입되고 선택적으로, 샘플(P) 및/또는 액체 시약(F1)에 의해 용해된다.
- [0310] 액체 시약(F1)은 시약, 특히 증폭 반응 또는 PCR을 위한 PCR 마스터 혼합물일 수 있고 및/또는, 샘플 완충액일 수 있다. 바람직하게, PCR 마스터 혼합물은 뉴클레아제가 없는 물, PCR을 실행하기 위한 효소들, 특히 적어도 하나의 DNA 중합효소, 뉴클레오타이드3인산들(NTPs), 특히 데옥시뉴클레오타이드들(dNTPs), 염들, 특히 염화 마그네슘, 및/또는 반응 완충액들을 포함한다.
- [0311] 건조 시약들(S1, S2 및/또는 S3)은 마찬가지로 건조, 특히 동결건조된 형태인 증폭 반응 또는 PCR을 실행하기 위해 요구된 시약들일 수 있다. 바람직하게, 건조 시약들(S1, S2 및/또는 S3)은 특히 동결건조된 효소들, 바람직하게 DNA 중합효소들, NTP들, dNTP들 및/또는 염들, 바람직하게 염화 마그네슘으로부터 선택된다.
- [0312] 혼합 공동(107)에서의 용해 또는 혼합은, 특히 하부로부터 특히 가스 또는 공기를 도입하고 및/또는 취입(blow in)함으로써 발생하거나 보조된다. 이것은 특히 그에 따라 펌프 또는 펌프 장치(112)에 의해 회로에서 가스 또는 공기를 펌핑함으로써 실행된다.
- [0313] 후속적으로, 혼합 공동(107)에서 혼합되고 및/또는 사전 처리되는 샘플(P)의 원하는 체적은 특히 바람직하게, 각각의 반응 공동들(109) 이전에 또는 업스트림에 배열된 선택적인 중간 공동들(106A 내지 106C) 중 (각각의) 하나를 통해 하나 이상의 반응 공동들(109)에 바람직하게 공급되고 및/또는 상이한 시약들 또는 프라이머들, 여기서 건조 시약들(S4 내지 S6)이 부가되거나 용해된다.
- [0314] 핵산 어레이 동안, 샘플(P) 또는 그것의 일부는 혼합 공동(107)으로부터 제거되고 반응 공동들(109) 및/또는 중간 온도 제어 공동(110)을 통해 센서 배열 및/또는 센서 장치(113)로 공급된다.
- [0315] 특히 바람직하게, (사전 혼합된) 샘플(P)은 바람직하게, 동일한 크기의 몇몇 샘플 부분들로 분할되고 및/또는 중간 공동들(106A 내지 106C) 및/또는 반응 공동들(109) 사이에, 바람직하게 균등하고 및/또는 동일한 크기의 샘플 부분들로 분할된다.
- [0316] 상이한 시약들, 본 경우에 건조 시약들(S4 내지 S6), 특히 바람직하게 프라이머들, 특히 PCR 또는 PCR들을 위해 요구된 것들, 특히 이 경우에 상이한 프라이머들의 그룹들은 바람직하게, 중간 공동들(106A 내지 106C)에서 및/또는 상이한 반응 공동들(109)에서 각각 (사전 혼합된) 샘플(P) 또는 샘플 부분들에 부가된다.
- [0317] 상이한 그룹들 또는 샘플 부분들에서 프라이머들은 특히 각각의 프라이머들에 의해 생성된 증폭 산물들의 혼성화 온도들의 측면에서 상이하다.
- [0318] 도시된 실시예에서, 시약들 또는 프라이머들(S4 내지 S6)은 중간 공동들(106A 내지 106C)에 포함된다. 그러나, 다른 해결책들, 특히 시약들 또는 프라이머들(S4 내지 S6)이 반응 공동들(109)에 포함되는 것들이 또한 가능하다.
- [0319] 바람직한 실시예에 따르면, 중간 공동들(106A 내지 106C)은 각각, 하나의 분석물, 바람직하게 2개의 상이한 분석물들 및 더 바람직하게, 3개의 상이한 분석물들을 증폭/복사하기 위한 프라이머들을 포함한다. 그러나, 4개 또는 그 이상의 상이한 분석물들이 반응 공동(109) 또는 샘플 부분 당 증폭/복사되는 것이 또한 가능하다.
- [0320] 특히 바람직하게, 반응 공동들(109)은 각각의 반응 공동들(109)의 업스트림에 각각 배열되는 중간 공동들(106A 내지 106C)을 통해 각각의 샘플 부분들로 또는 특정 체적의 (사전 처리된) 샘플(P)로 연속적으로 채워진다. 예를 들면, 제 1 반응 공동(109A)은 제 2 반응 공동(109B) 전에 특정 체적의 사전 처리된 샘플(P)로 채워지고 및/또는 제 2 반응 공동(109B)은 제 3 반응 공동(109C) 전에 그것으로 채워진다.
- [0321] 반응 공동들(109)에서, 증폭 반응들 또는 PCR들은 분석물들 또는 타겟 핵산 서열들(ZN)을 복사/증폭시키기 위해 실행된다. 이것은 특히 할당된, 바람직하게 공통의 반응 온도 제어 장치(들)(204A)에 의해 및/또는 바람직하게, 모든 반응 공동들(109)에 대해 동시에, 즉 특히 동일한 사이클들 및/또는 온도(곡선들/프로파일들)를 이용하여 실행된다.
- [0322] PCR 또는 PCR들은 당업자에게 본질적으로 알려지는 프로토콜들 또는 온도 프로파일들에 기초하여 실행된다. 특히, 반응 공동들(109)에 위치된 혼합물 또는 샘플 체적은 바람직하게, 주기적으로 가열되고 냉각된다.
- [0323] 바람직하게, 핵산 산물들 및/또는 타겟 핵산 서열들(ZN)은 반응 공동/공동들체(109)에서 분석물들로부터 증폭

산물들로서 생성된다.

- [0324] 특히 바람직하게, 핵산 어레이 동안 복수의 증폭 반응들 또는 PCR들이, 많은 수의 (상이한) 분석물들 또는 타겟 핵산 서열들(ZN)이 동시에 증폭되거나 복사될 수 있고 후속적으로 분석될 수 있도록, 상이한 프라이머들(S4 내지 S6) 및/또는 프라이머 쌍들을 이용하여 서로 병렬로 또는 독립적으로 실행되기 위해 제공된다.
- [0325] 증폭 반응(들)을 실행한 후에, 대응하는 유체 체적들 및/또는 샘플 부분들 및/또는 증폭 산물들은 특히 그룹 특정 및/또는 별개의 중간 공동(106E, 106F 또는 106G)을 통해 (각각) 및/또는 선택적인 (공동) 중간 온도 제어 공동(110)을 통해 센서 배열, 특히 센서 장치(113) 및/또는 센서 격실(118)에 연속하여 반응 공동들(109) 밖으로 전도된다.
- [0326] 중간 공동들(106E 내지 106G)은 혼성화를 위해 증폭 산물들 예로서, 완충액, 특히 SSC 완충액, 및/또는 또 다른 컨디셔닝을 위한 염들을 준비하기 위한 또 다른 시약들, 이 경우에 건조 시약들(S9 및 S10)을 각각 포함할 수 있다. 이를 기초로, 특히 (캡처 분자들에 결합하는) 후속적인 혼성화의 효율을 개선하기 위해 증폭 산물들의 또 다른 컨디셔닝이 실행될 수 있다. 특히 바람직하게, 샘플(P)의 pH는 중간 공동들(106E 내지 106G)에서 및/또는 건조 시약들(S9 및 S10)에 의해 설정되거나 최적화된다.
- [0327] 선택적으로, 샘플(P) 또는 샘플 부분들, 분석물, 증폭 산물들 및/또는 타겟 핵산 서열들(ZN)은, 특히 센서 배열 또는 센서 장치(113)에 공급되기 직전에 및/또는 반응 공동들(109)과 센서 배열 또는 센서 장치(113) 사이에서, 특히 바람직하게, 분석물들, 증폭 산물들 및/또는 타겟 핵산 서열들(ZN)을 변성시키기 위해 특히 중간 온도 제어 공동(110)에 의해 및/또는 그것에서 및/또는 중간 온도 제어 장치(204B)에 의해 능동적으로 온도 제어되고 (미리), 바람직하게 예열된다.
- [0328] (가열된) 샘플(P) 및/또는 분석물들 및/또는 증폭 산물들이 센서 장치(113)에 공급된 후에, 분석물들 및/또는 증폭 산물들은, 특히 도 9에 도시된 바와 같이 센서 온도 제어 장치(204C)에 의해 바람직하게 센서 배열 또는 센서 장치(113)를 (능동적으로) 온도 제어함으로써, 특히 가열함으로써 캡처 핵산 서열들(FN)에 대해 혼성화된 다.
- [0329] (가열된) 샘플(P) 및/또는 분석물들 및/또는 증폭 산물들을 센서 장치(113)에 공급함으로써 및/또는 특히, 센서 온도 제어 장치(204C)에 의해 센서 배열 또는 센서 장치(113)를 (능동적으로) 온도 제어함으로써, 특히 가열함으로써, 캡처 분자들, 특히 캡처 핵산 서열들, 바람직하게 헤어핀 프로브들(HS)이 변성되고 개방된다.
- [0330] 도 6은 상이한 센서장들(113B)에 할당되는 헤어핀 프로브들(HS1 내지 HS4)의 형태의 상이한 캡처 분자들, 특히 캡처 핵산 서열들을 개략적으로 도시한다. 도 6은 헤어핀 프로브들(HS1 내지 HS4)의 폐쇄된, 즉 혼성화되지 않고 변성되지 않은 상태를 도시하고, 이들에는 각각 분석물, 여기서 타겟 핵산(ZN)을 직접적으로 또는 간접적으로 검출하기 위해 라벨이 제공된다.
- [0331] (가열된) 샘플(P)을 공급함으로써 및/또는 특히 온도 제어 장치(204C)에 의해 센서 장치(113)를 온도 제어함으로써, 헤어핀 프로브들(HS)이 변성되고 즉, 헤어핀 구조들 또는 스템 루프 구조들의 분자 내 수소 결합들은 헤어핀 프로브들이 개방되고 완전히 개방되며 분석물들, 특히 타겟 핵산 서열들(ZN)에 대한 결합, 특히 혼성화를 위해 이용가능하게 되도록 파괴된다. 도 9에서, 상이한 타겟 분석물들은 예로서, 타겟 핵산 서열들(ZN1, ZN3 및 ZN4)로 표현된다. 도 7 및 도 8은 본 발명에 따라 바람직하게, 이용되고 헤어핀 프로브들(HS)의 형태인 캡처 분자들의 정확한 구조 및 동작 모드를 더 상세하게 도시한다.
- [0332] 도 9에 도시된 타겟 핵산 서열들(ZN1, ZN3 및 ZN4)은 헤어핀 프로브들(HS1, HS3 및 HS4)에 결합할 수 있을 것이고, 즉, 선택된 예에서, 어떠한 분석물도 헤어핀 프로브(HS2)의 경우에 혼성화를 위해 이용가능하지 않다.
- [0333] 혼성화를 위해, 각각의 경우에 혼성화를 위해 최적인 온도는 특히 온도 제어 장치(204C)에 의해 설정되고, 온도는 특히 바람직하게, 온도 구매의 형태인 특수 온도 체제를 통한 것이다. 온도 구매는 바람직하게, 온도가 일반적으로, 95와 내지 100℃ 사이의 범위에 있는 변성 온도로부터 50℃로부터 60℃까지의 값들로 느리게 그리고 연속적으로 낮아지도록 설계되는데, 이는 핵산의 바람직한 혼성화 온도들이 95 또는 100℃와 50 내지 60℃ 사이의 범위에 있기 때문이다.
- [0334] 도 10에 도시된 바와 같이, 타겟 핵산 서열들(ZN1, ZN3 및 ZN4)은 헤어핀 프로브들(HS1, HS3 및 HS4)에 각각 결합하는 반면에, 헤어핀 프로브(HS2)는 헤어핀 프로브(HS2)의 라벨(L)이 검출을 위해 이용가능하지 않도록 변성 온도 미만으로 떨어질 때 혼성화되지 않고 다시 폐쇄된다. 헤어핀 프로브(HS2)가 할당되는 센서장(113B)은 따라서, 신호를 공급하지 않거나 혼성화된 헤어핀 프로브들(HS1, HS3 및 HS4)에 의해 공급된 것과 상이한 신호를 공

급할 것이다.

- [0335] 도 7은 폐쇄 상태에서 헤어핀 프로브(HS)의 형태의 본 발명에 따른 캡처 분자를 도시한다. 헤어핀 프로브(HS)는 스템(HS-A) 및 루프(HS-B)로 세분되거나 그들을 포함하는 단일 가닥 핵산 서열로 구성된다. 헤어핀 프로브(HS)가 타겟 핵산(ZN)에 결합되지 않고 변성되지 않을 때, 스템(HS-A)의 핵산 부분들은 헤어핀 구조 또는 스템 루프 구조가 루프의 핵산 부분으로 얻어지고, 캡처 분자가 혼성화를 위해 이용가능하지 않도록 분자 내 결합, 특히 수소 결합들에 의해 상호연결된다.
- [0336] 헤어핀 프로브(HS)는 바람직하게, 스템을 통해 결합 유닛(B)에 결합된다. 헤어핀 프로브(HS)는 상기 결합 유닛(B)을 통해 기질, 특히 센서장(113C)에 바람직하게 연결된다.
- [0337] 라벨(L)은 바람직하게, 결합 유닛(B)에 대항하는 스템(HS-A)의 단부에 위치되고, 그에 의해 라벨(L)은 헤어핀 프로브(HS)의 상이한 상태들, 특히 개방부 사이의 차 특히 헤어핀 프로브들(HS)의 혼성화되고 폐쇄된, 즉 혼성화되지 않은 상태를 검출하는 것이 가능하다.
- [0338] 도 8은 루프(HS-B)의 핵산 부분에 결합하는 핵산 서열(ZN)이 개방된, 즉 혼성화된 상태에 있는 도 7에 도시된 헤어핀 프로브(HS)를 도시한다. 스템(HS-A)의 핵산 부분들(HS-A1 및 HS-A2)은 루프의 핵산 부분(HS-B)의 앞뒤에 배열되고, 핵산 부분 및 루프는 함께 단일 가닥 핵산 서열을 형성한다.
- [0339] 캡처 핵산이 이 도면에 도시된 상태에 있을 때, 라벨(L)은 센서장(113C)의 표면으로부터 멀리 떨어져 있고 센서장(113C)의 표면에 의해 그리고 헤어핀 프로브(HS), 특히 루프(HS-B)에 의해 입체적으로 차폐되지 않고 바람직하게, 또 다른 분자들, 특히 검출기 분자들(D)과 반응할 수 있으며, 그 결과로서, 타겟 핵산 서열이 검출되거나 식별될 수 있다.
- [0340] 일단 샘플(P), 분석물들 및/또는 증폭 산물들이 캡처 핵산 서열들(FN), 특히 헤어핀 프로브들(HS)에 대해 혼성화되고 및/또는 그들에 결합되면, 검출이 도 11에 도시된 바와 같이, 특히 캡처 분자들에 의해 제공된 라벨(L)에 의해, 또는 또 다른 방식으로 뒤따른다.
- [0341] 이하에서, 검출의 특히 바람직한 변형이 더 상세하게 설명되고, 구체적으로 전기화학적 검출 또는 산화 환원 순환에 의한 검출, 그러나 다른 유형들의 검출 예를 들면, 광학적 또는 용량성 검출이 또한 실행될 수 있다.
- [0342] 분석물들의 (각각의) 결합/혼성화에 이어서, 센서 배열 및/또는 센서 장치(113)는 검출을 위해 준비되고 및/또는 사전 처리된다.
- [0343] 분석물들의 결합에 이어서, 바람직하게 선택적 세척 프로세스가 발생되고 및/또는 특히 저장 공동들(108B 내지 108E)로부터의 부가적인 시약들 또는 액체들이 선택적으로 공급된다.
- [0344] 특히, 샘플(P)의 나머질들, 또는 샘플 잔류물들, 또는 PCR로부터의 결합되지 않은 분석물들 또는 증폭 산물들, 시약들 및/또는 나머질들, 및 또 다른 방법 시퀀스를 방해할 수 있는 다른 물질들이 특히 센서 격실(118)로부터 제거된다.
- [0345] 특히 바람직하게, 센서 배열 또는 센서 장치(113)를 위한 세척 프로세스는 특히, 센서 격실(118) 및/또는 센서 장치(113)의 영역으로부터 결합되지 않은 분석물들을 세척 또는 흘려 보내기 위해 유체, 특히 세척 완충액이 센서 격실(118)을 통해 및/또는 센서 장치(113)를 지나서 전도되는 프로세스 및/또는 방법 단계이다. 이 경우에, 세척 완충액 자체는 바람직하게, 어떠한 분석물들도 포함하지 않고, 따라서 센서 격실(118)이 후속 평가를 방지하거나 왜곡할 수 있는 물질들로부터 벗어난다.
- [0346] 세척 또는 플러싱은 특히 유체 또는 시약(F3), 특히 세척 완충액, 특히 바람직하게, 소듐시트레이트(sodium-citrate) 완충액 또는 SSC 완충액을 이용하여 발생할 수 있고 이는 바람직하게, 저장 공동(108C)에 포함된다. 후속 검출을 방해할 수 있는 결합되지 않은 분석물들, 증폭 산물들 및 물질들은 바람직하게, 세척 완충액에 의해 센서 격실(118)로부터 및/또는 센서 장치(113)로부터 제거되고 및/또는 수집 공동(111)에 공급된다.
- [0347] 후속적으로 및/또는 세척 프로세스 후에, 방법의 바람직한 변형에 따라, 캡처 분자들에 결합된 분석물들 및/또는 증폭 산물들의 검출이 발생한다.
- [0348] 캡처 분자들에 결합된 분석물들 및/또는 증폭 산물들을 검출하기 위해, 시약들(F4) 및/또는 검출기 분자들(D), 특히 알칼리성 포스파타제/스트렙타비딘이 센서 장치(113), 바람직하게 저장 공동(108D)으로부터 공급된다.
- [0349] 본 발명의 의미 내에서, 용어("검출기 분자들")는 바람직하게, 캡처 분자들, 특히 헤어핀 프로브들(HS)의 마커

또는 라벨(L)에 구체적으로 결합하고, 따라서 그것의 검출을 허용하는 분자들을 의미하는 것으로 이해된다.

- [0350] 특히, 검출기 분자들(D)은 마커 또는 라벨(L)에 구체적으로 결합하는 효소 접합체들 및/또는 면역 접합체들, 특히 비오틴일 수 있고, 기질(SU)를 변환시키기 위한 리포터 효소를 포함한다.
- [0351] 본 발명의 맥락에서, 검출기 분자들(D)은 바람직하게, 비오틴에 대한 고 친화성을 가지는 스트렙타비딘, 및/또는 알칼리성 포스파타제에 기초하며, 이는 비 반응성 포스페이트 모노에스테르들을 전기화학적으로 활성 분자들 및 포스페이트들로 변환할 수 있다.
- [0352] 바람직하게, 라벨(L)이 비오틴에 기초하고 검출기 분자들(D)이 스트렙타비딘/알칼리성 포스파타제에 기초하는 검출 시스템이 사용된다. 그러나, 다른 검출기 분자들(D)이 또한 사용될 수 있다.
- [0353] 시약들(F4) 또는 검출기 분자들(D)은 결합된 분석물들 또는 증폭 산물들에, 특히 결합된 분석물들 또는 증폭 산물들의 라벨(L)에, 특히 바람직하게 도 10 및 도 11에 도시된 바와 같은, 비오틴 마커에 결합할 수 있다.
- [0354] 선택적으로, 후속적으로 또는 시약들(F4) 및/또는 검출기 분자들(D)이 분석물들 및/또는 증폭 산물들 또는 라벨들(L)에 결합한 후에, (부가적인) 세척 프로세스 및/또는 플러싱은 특히, 센서 장치(113)로부터 결합되지 않은 시약들(F4) 및/또는 검출기 분자들(D)을 제거하기 위해, 바람직하게 유체 또는 시약(F3) 또는 세척 완충액에 의해 발생한다.
- [0355] 바람직하게, 특히 저장 공동(106D)로부터의 검출을 위한 시약(S7 및/또는 S8) 및/또는 기질(SU)은 마지막으로 바람직하게, 유체 또는 시약(F2)(특히, 완충액)과 함께 센서 배열 또는 센서 장치(113)에 공급되고, 상기 유체 또는 시약(F2)은 기질(SU)을 위해, 특히 바람직하게 시약(S7 및/또는 S8) 및/또는 기질(SU) 특히, 저장 공동(108B)으로부터 취해진 유체 또는 시약(F2)을 용해시키기 위해 적합하다. 특히, 시약(S7 및/또는 S8)은 기질(SU)를 형성할 수 있거나 이를 포함할 수 있다.
- [0356] 바람직하게, p-아미노페닐 포스페이트(pAPP)가 기질(SU)로서 사용된다.
- [0357] 기질(SU)은 바람직하게 결합된 분석물들 또는 증폭 산물들 및/또는 검출기 분자들(D)에 대해 반응하고 및/또는 그들과 반응하고 및/또는 이들이 전기화학적으로 측정되는 것을 허용한다.
- [0358] 접합된 분석물들 또는 증폭 산물들의 검출 또는 전기화학적 측정을 실행하기 위해 또는 기질(SU)을 부가한 후에, 센서 커버(117)는, 특히 (개별적인) 센서장들(113B)을 서로 유체적으로 분리시키고 및/또는 센서장들(113B) 사이에서 물질들의 교환을 방지하거나 최소화하기 위해, 바람직하게 (도 11에 도시된 바와 같이) 공압식으로 작동하고 및/또는 센서 장치(113)로 낮아진다.
- [0359] 센서 커버(117)를 동작시키거나 낮추는 것은 특히, 반응 및/또는 검출이 부정확하거나 인접한 센서장(113B)에 할당되는 것을 방지하고, 이 방식으로 측정 부정확성들 또는 에러들이 발생하는 것을 방지한다. 특히, 센서 커버(117)는 방법의 측정 정확도를 증가시킨다.
- [0360] 특히, 도 11에 도시된 바와 같이, 기질(SU)은 바람직하게, 결합된 검출기 분자들(D), 특히 결합된 검출기 분자들(D)의 알칼리성 포스파타제에 의해 바람직하게, 특히 전기화학적 활성 및/또는 산화 환원 활성인 p-아미노페놀과 같은 제 1 물질(SA) 및 인산염과 같은 제 2 물질(SP)로 분할된다.
- [0361] 바람직하게, 제 1 또는 전기화학적으로 활성 물질(SA)은 전기화학적 측정 및/또는 산화 환원 순환에 의해 센서 장치(113)에서 또는 개별적인 센서장들(113B)에서 검출된다.
- [0362] 특히 바람직하게, 제 1 물질(SA)에 의해, 전극들(113C)에서 산화 환원 반응이 일어나고, 제 1 물질(SA)은 바람직하게 전극들(113C)로 전자들을 방출하거나 그들로부터 전자들을 수용한다.
- [0363] 특히, 제 1 물질(SA)의 존재 및/또는 각각의 센서장들(113B)에서의 각각의 양들은 연관된 산화 환원 반응들에 의해 검출된다. 이 방식으로, 각각의 센서장들(113B)에서 캡처 분자들에 분석물들 또는 증폭 산물들이 결합되는지 그리고 얼마나 많이 결합되는지의 여부가 정성적으로 그리고 특히 또한 정량적으로 결정될 수 있다. 이것은 그에 따라, 샘플(P)에서 어떤 분석물들이 존재하는지 또는 존재했는지에 대한 정보를 제공하고, 특히 또한 상기 분석물들의 양에 대한 정보를 제공한다.
- [0364] 특히, 제 1 물질(SA)과의 산화 환원 반응에 의해, 전기 신호가 할당된 전극들(113C)에서 생성되고, 신호는 바람직하게, 할당된 전자 회로에 의해 검출된다.
- [0365] 이 방식으로 생성되는 전극들(113C)로부터의 신호에 의존하여, 캡처 분자들에 대한 혼성화가 발생했는지의 여부

및/또는 상기 혼성화가 발생한 위치가 결정된다.

[0366] 테스트가 실행된 후에, 카트리지(100)는 분석 디바이스(200)로부터 분리되고 및/또는 그로부터 릴리싱되거나 방출되며, 특히 폐기된다.

[0367] 본 발명의 개별적인 양태들 및 특징들 그리고 방법의 개별적인 방법 단계들 및/또는 변형들은 서로 독립적으로, 뿐만 아니라 임의의 원하는 조합 및/또는 순서로 구현될 수 있다.

[0368] **예시적인 실시예들**

[0369] 본 발명에 따른 분석 시스템의 효과를 테스트하기 위해, 헤어핀 구조들을 형성하고 하나의 단부에서 비오틴으로 라벨링되는 단일 가닥 핵산 서열들은 헤어핀 프로브들의 형태로 혼성화 프로브들로서 센서 장치의 센서장들에 고정되고 그에 대해 테스트된다. 라벨로부터 먼 핵산 서열의 끝에서, 헤어핀 프로브들은 센서 장치의 금 표면에 대한 결합을 제공하기 위해 티올을 가지는 C6 유닛을 포함한다.

[0370] 헤어핀 프로브들은 본 발명에 따른 분석 시스템의 센서 장치의 상이한 센서장들에서 발견된다. 본 발명에 따른 시스템의 효율을 테스트하기 위해, 센서장들은 다른 용액들로 발견된다. 3'-비오틴일레이티드 핵산 서열들 및 5'-비오틴일레이티드 핵산 서열들은 각각 100nmol/l, 50nmol/l 및 10nmol/l의 상이한 농도들로 센서 장치의 상이한 센서장들에 각각 삽입되는 헤어핀 프로브들로서 이용된다. 센서장들은 음성 대조군으로서 혼성화 완충액(3xSSC)으로 발견되고 비오틴일레이티드 가닥은 센서장들에서 양성 대조군으로서 발견된다.

[0371] 5'-비오틴일레이티드 헤어핀 프로브는 다음 구조를 갖는다(서열 번호 1):

thiol-C6-ACC AG CCTGC TAG ACA ATG TTG CCG TTC GAC TTG C GCAGG-biotin.

[0373] 3'-비오틴일레이티드 헤어핀 프로브는 다음 구조를 갖는다(서열 번호 2):

biotin-ACC AG CCTGC TAG ACA ATG CTG CCG TTC GAC TTG C GCAGG-thiol-C6.

[0375] 후속적으로, 핵산 서열들(서열 번호 3)을 포함하는 상보적 카운터 가닥인 혼성화 완충액(3xSSC)

AACACAACAATACTGTTYGARGTCCACC

[0377] 1nmol/l, 10nmol/l 및 100nmol/l의 농도들 또는 비 상보적 카운터 가닥(N2)이 센서장들로 펌핑된다.

[0378] 헤어핀 프로브들을 변성시키고 최적의 각각의 혼성화 온도들을 설정하거나 조정하기 위해, 센서장이 95℃로 가열되고 그 다음, 50℃로 냉각되는 온도 구배가 이용된다. 후속적으로, 비오틴 라벨에 결합한 후에 검출기 분자로서 접합체 스트렙타비딘/알칼리성 포스파타제에 의해 기질 p-아미노페놀 포스페이트(pAPP)는 p-아미노페놀 및 포스페이트로 변환되고, 산화 환원 활성 p-아미노페놀은 전기화학적으로 검출된다. 전기화학 측정의 결과들은 도 12에 도시된다:

[0379] 도 12에서, 명칭들(THREE4 내지 THREE6)은 100nmol/l(THREE4), 50nmol/l(THREE5) 및 10nmol/l(THREE6)의 농도로 센서장들에서 발견된 3'-비오틴일레이티드 헤어핀 프로브들을 각각 표현한다. 명칭들(FIVE4 내지 FIVE6)은 대응하는 5'-비오틴일레이티드 헤어핀 프로브들을 표현한다. FIVE4는 100nmol/l의 5'-비오틴일레이티드 헤어핀 프로브의 농도에 대응하고, FIVE5는 50nmol/l의 농도에 대응하며, FIVE6은 10nmol/l의 농도에 각각 대응한다. NEG는 혼성화 완충액에 의한 발견에 대응하고 음성 대조군을 구성하는 반면에, POS는 양성 대조군을 표현한다.

[0380] 음성 대조군이 이용된 양성 대조군의 값보다 상당히 낮게 유지됨을 그래프로부터 알 수 있다. 센서장들에서 발견된 프로브들의 농도의 증가는 증가된 신호를 야기하고, 적용된 용액에서 적합한 가닥의 증가에도 동일하게 적용된다. 부적합한 대상(N2)의 경우에, 신호는 카운터 가닥 없이 혼성화 완충액의 범위로 유지된다. 이것은 단지 헤어핀 프로브들이 폐쇄되는 것을 방지하는 적합한 카운터 가닥이 또한 존재하는 경우에 선택적으로 신호가 생성됨을 설명한다.

부호의 설명

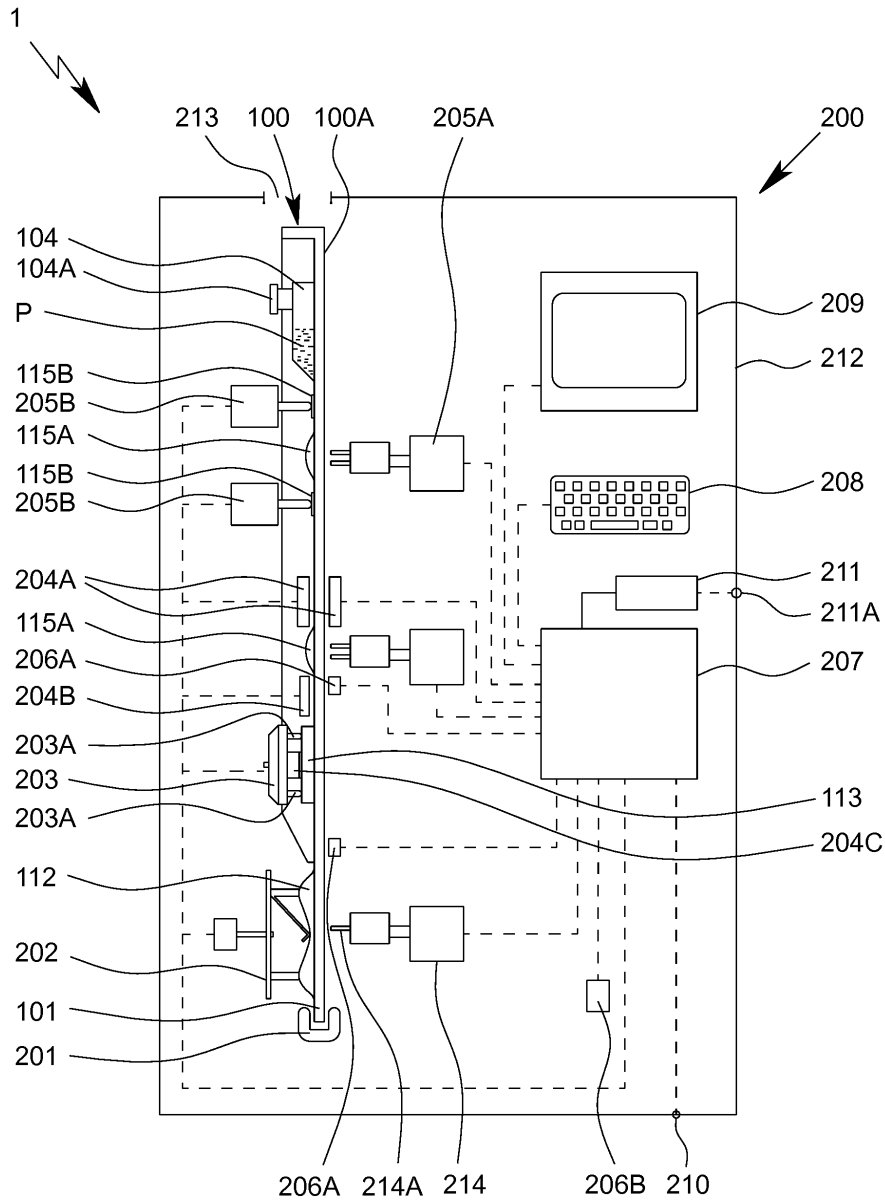
[0381] 1: 분석 시스템 201: 리셉터클

100: 카트리지 202: 펌프 구동부
100A: 전면 203: 연결 장치
101: 본체 203A: 접촉 요소
102: 커버 204: 온도 제어 장치
103: 유체 시스템 204A: 반응 온도 제어 장치
104: 수용 공동 204B: 중간 온도 제어 장치
104A: 연결부 204C: 센서 온도 제어 장치
104B: 유입구 205: (밸브) 액추에이터
104C: 유출구 205A: 115A에 대한 (밸브) 액추에이터
104D: 중간 연결부 205B: 115B에 대한 (밸브) 액추에이터
105: 계량 공동 206: 센서
105A: 제 1 계량 공동 206A: 유체 센서
105B: 제 2 계량 공동 206B: 다른 센서
106(A-G): 중간 공동 207: 제어 장치
107: 혼합 공동 208: 입력 장치
108(A-E): 저장 공동 209: 디스플레이 장치
109: 반응 공동 210: 인터페이스
109A: 제 1 반응 공동 211: 전원
109B: 제 2 반응 공동 211A: 연결부
109C: 제 3 반응 공동 212: 하우징
110: 중간 온도 제어 공동 213: 개구부
111: 수집 공동 214: 가압 가스 공급부
112: 펌프 장치 214A: 연결 요소
113: 센서 장치 B: 결합 유닛
113A: 센서 어레이 F(1-5): 액체 시약
113B: 센서장 HS(1-4): 헤어핀 프로브
113C: 전극 HS-A: 스템
113D: 지지부 HS-A1: 핵산 부분(스템)
113E: 접촉부 HS-A2: 핵산 부분(스템)
113F: 층 HS-B: 루프
114: 채널 D: 검출기 모듈
114A: 바이패스 L: 라벨
115: 밸브 P: 샘플
115A: 초기에 폐쇄된 밸브 S(1-10): 건식 시약
115B: 초기에 개방된 밸브 SA: 제 1 물질
116: 센서 부분 SP: 제 2 물질

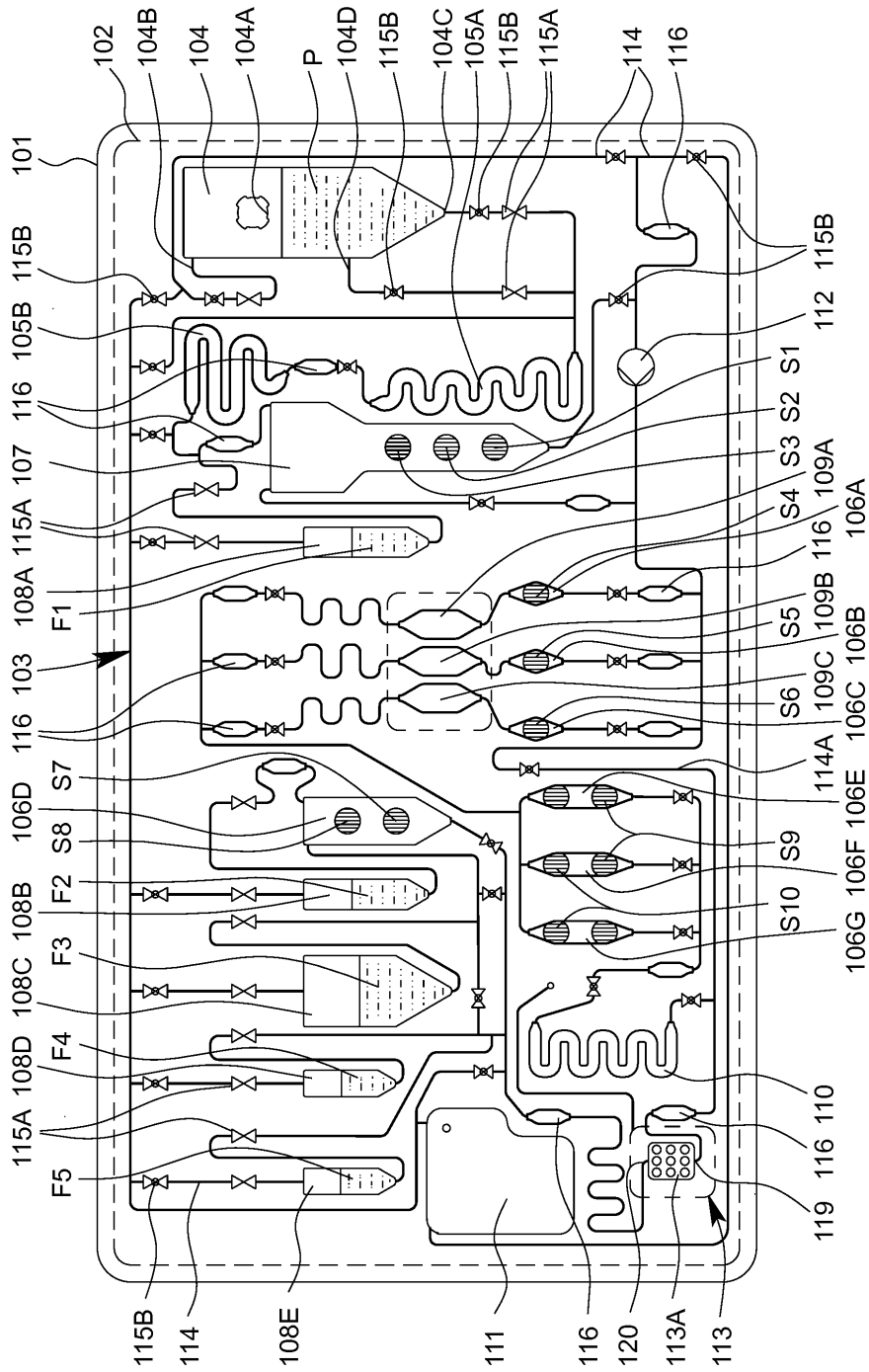
- 117: 센서 커버 SU: 기질
 118: 센서 격실 ZN(1-4): 타겟 핵산 서열
 119: 유입구
 120: 유출구
 200: 분석 디바이스

도면

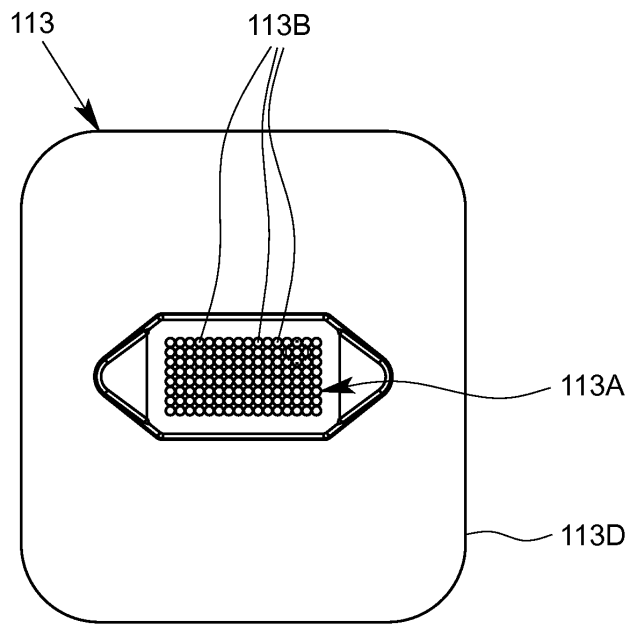
도면1



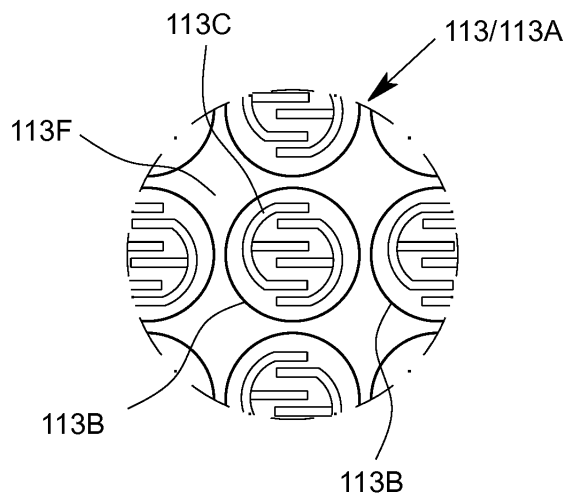
도면2



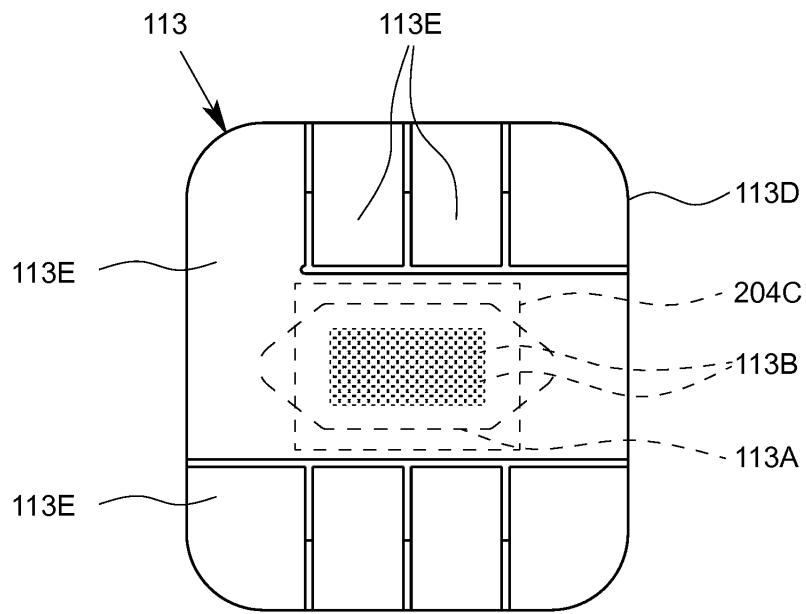
도면3



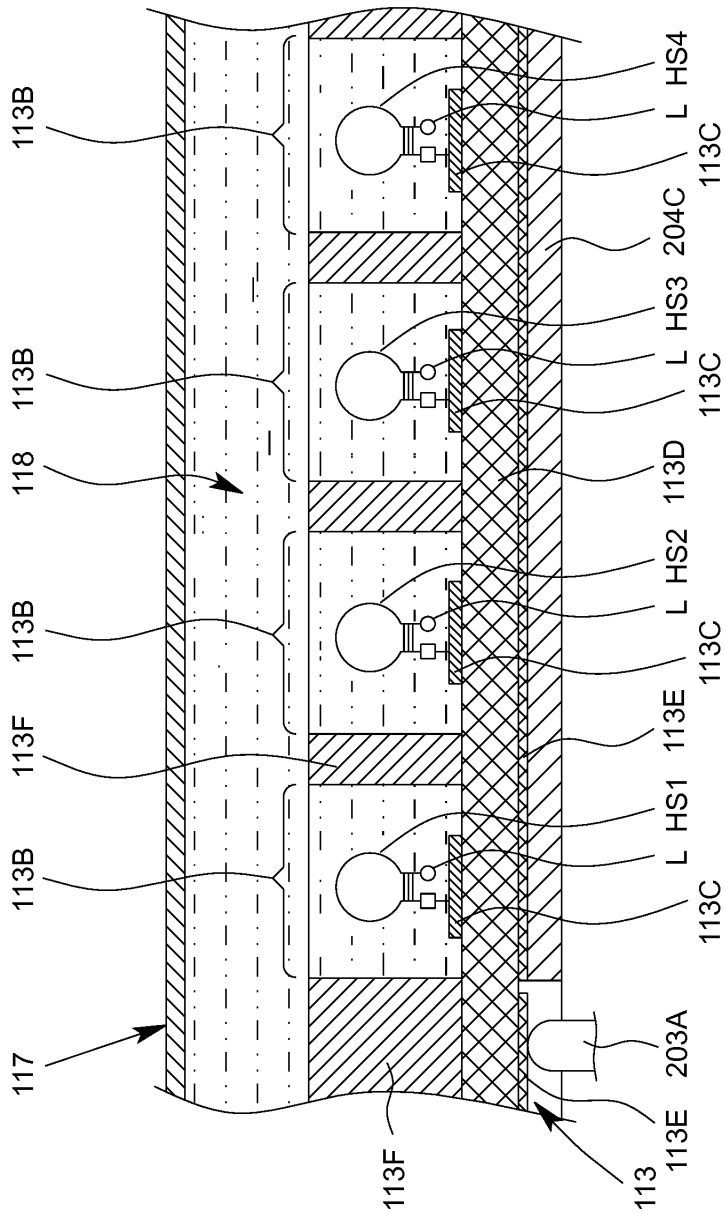
도면4



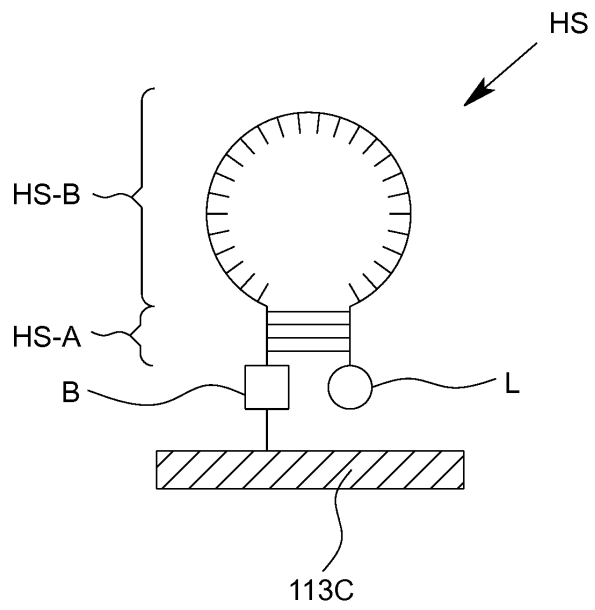
도면5



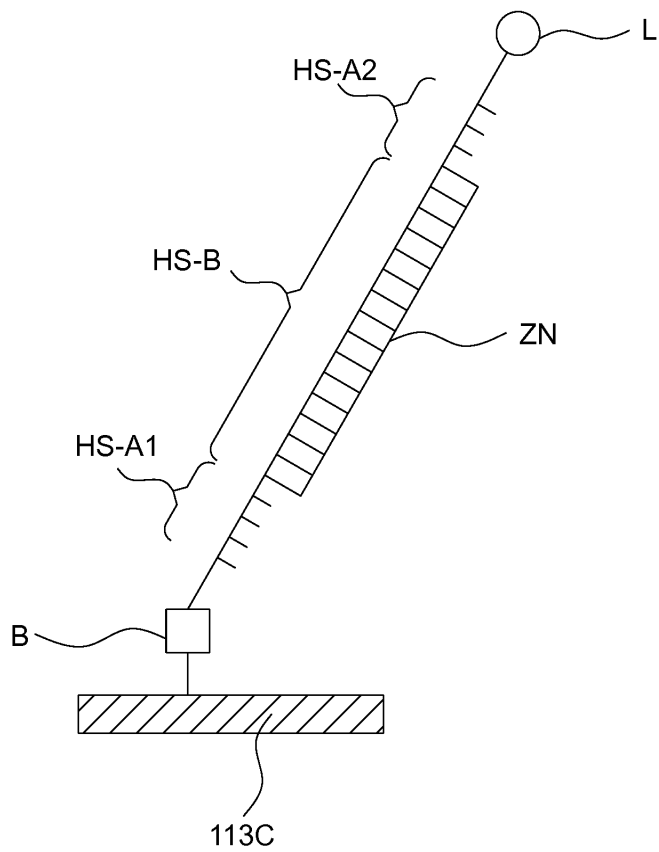
도면6



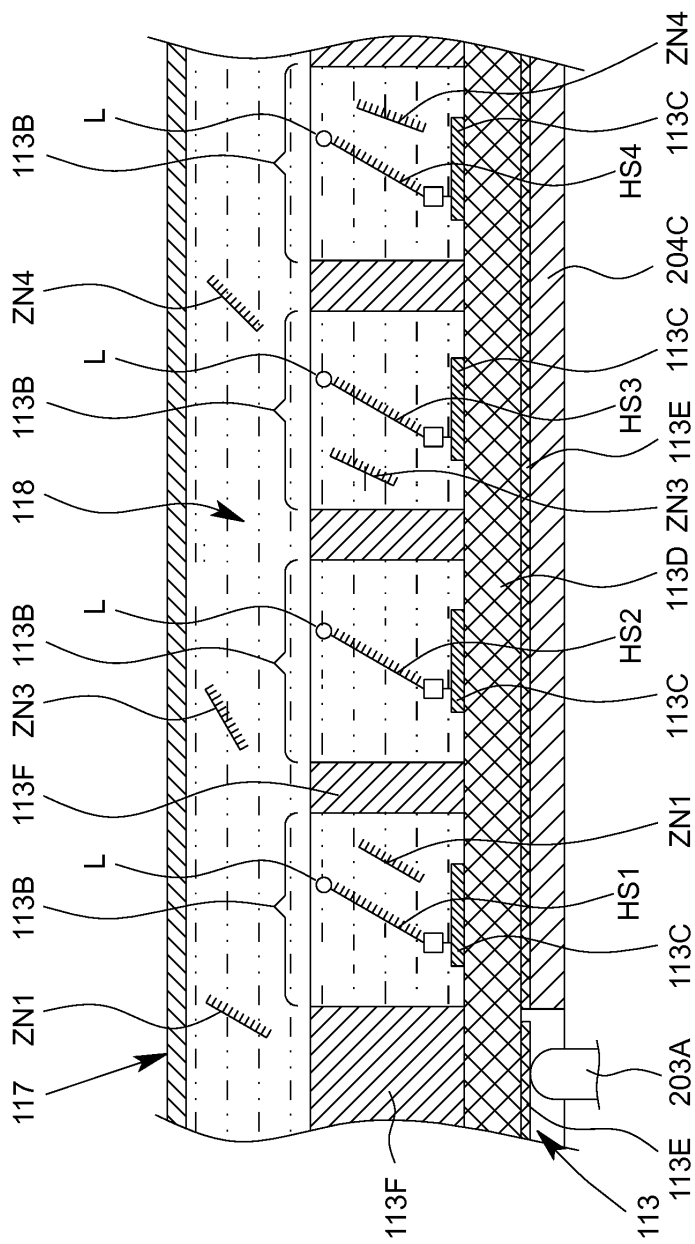
도면7



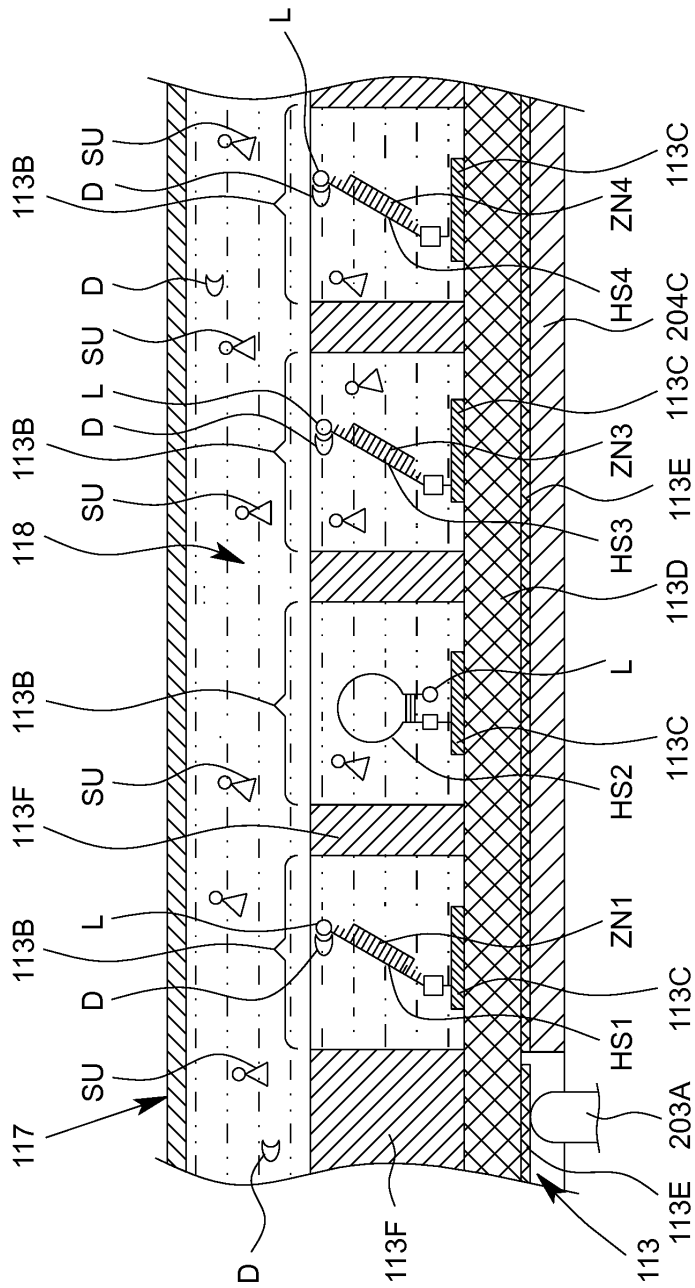
도면8



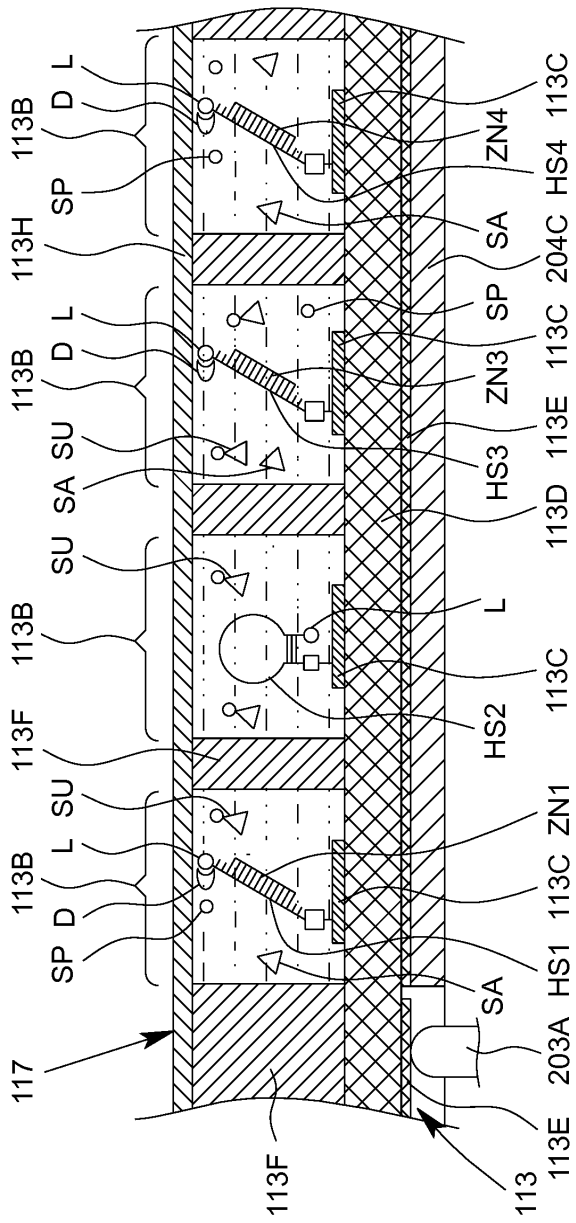
도면9



도면10



도면11



도면12

