(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0102236
(43) 공개일자 2018년09월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 7/00 (2006.01) *B01J 19/00* (2018.01)
G01N 21/64 (2006.01)
(52) CPC특허분류
B01L 7/52 (2013.01)
B01J 19/0046 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0028206
(22) 출원일자 2017년03월06일
심사청구일자 2017년03월06일

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
김종대
강원도 춘천시 퇴계로 128 201동 906호 (퇴계동, 휴먼시아남춘천2단지아파트)
이득주
강원도 춘천시 삭주로70번길 17 201호 (교동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인세림

전체 청구항 수 : 총 8 항

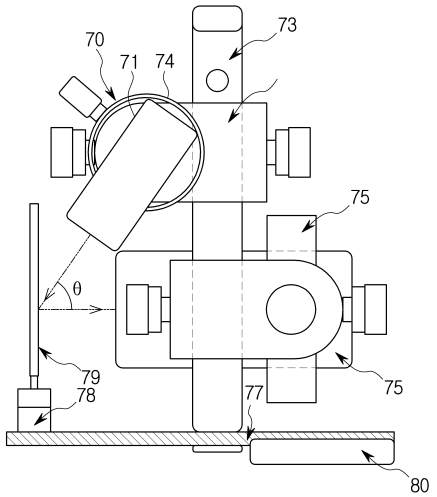
(54) 발명의 명칭 **중합 효소 연쇄 반응 제어 방법 및 시스템**

(57) 요 약

중합 효소 연쇄 반응(PCR: Polymerase Chain Reaction) 제어 방법 및 중합 효소 연쇄 반응 시스템을 제공한다.

본 발명에 따른 중합 효소 연쇄 반응 제어 방법은 서미스터(Thermistor) 및 서모커플(Thermocouple)을 내장한 중합 효소 연쇄 반응 칩, 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 빛을 조사하는 LED 모듈, 및 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩으로부터 반사된 빛을 흡수하는 렌즈 모듈;을 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템에 있어서, 상기 LED 모듈은 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 사이드 조사 (Side illumination) 방식으로 빛을 조사하는 단계; 상기 서미스터와 상기 서모커플에 의하여 획득한 온도값을 기초로 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 온도를 보정하는 단계; 및 상기 보정된 온도를 기초로 상기 조사된 빛으로부터 반사된 빛을 전압으로 산출하여 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 형광 밝기를 측정하는 단계;를 포함한다.

대 표 도 - 도2



(52) CPC특허분류
G01N 21/6486 (2013.01)
B01J 2219/00135 (2013.01)
B01J 2219/00193 (2013.01)
B01J 2219/00686 (2013.01)
B01L 2200/14 (2013.01)
B01L 2300/0654 (2013.01)
B01L 2300/18 (2013.01)
B01L 2300/1827 (2013.01)

(72) 발명자
황지수
강원도 춘천시 동내면 외솔길 19번길 80-7 호반베르디움아파트 103동 703호

박찬영
강원도 춘천시 후석로 325(후평동) 춘천더샵아파트 105동 1304

명 세 서

청구범위

청구항 1

서미스터(Thermistor) 및 서모커플(Thermocouple)을 내장한 중합 효소 연쇄 반응 칩, 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 빛을 조사하는 LED 모듈, 및 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩으로부터 반사된 빛을 흡수하는 렌즈 모듈;을 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템에 있어서,

상기 LED 모듈은 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 사이드 조사 (Side illumination) 방식으로 빛을 조사하는 단계;

상기 서미스터와 상기 서모커플에 의하여 획득한 온도값을 기초로 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 온도를 보정하는 단계; 및

상기 보정된 온도를 기초로 상기 조사된 빛으로부터 반사된 빛을 전압으로 산출하여 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 형광 밝기를 측정하는 중합 효소 연쇄 반응(PCR: Polymerase Chain Reaction) 제어 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 서미스터와 상기 서모커플에 의하여 획득한 온도값을 기초로 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 온도를 보정하는 단계;는

상기 서모커플 및 상기 서미스터에 측정된 온도 차이를 비교하는 단계; 및

상기 시약의 온도가 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩의 목표 온도에 도달하기 위하여 온도를 보정하는 단계;를 더 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 제어 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 시약의 온도가 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩의 목표 온도에 도달하기 위하여 온도를 보정하는 단계;는

상기 온도 보정 시 PID (Proportional-Integral Proportional)제어 방법을 사용하는 단계; 를 더 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 제어 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 PID 제어 시 사용자가 상기 PID 제어 계수 및 상기 온도 보정값을 임의로 설정가능한 중합 효소 연쇄 반응 제어 방법.

청구항 5

서미스터(Thermistor) 와 서모커플(Thermocouple)을 내장한 중합 효소 연쇄 반응 칩, 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 빛을 조사하는 LED 모듈, 및 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩으로부터 반사된 빛을 흡수하는 렌즈 모듈;을 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템에 있어서,

상기 LED 모듈은 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 사이드 조사 (Side illumination) 방식으로 빛을 조사하도록, 상기 LED 모듈의 위치 및 각도를 설정하고, 상기 서미스터와 상기 서모커플에 의하여 획득한 온도값을 기초로 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 온도를 보정하여, 보정된 온도를 기초로 상기 조사된 빛으로부터 반사된 빛을 전압으로 산출하여 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 형광 밝기를 측정하는 제어부;를 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 제어부는 상기 서모커플 및 상기 서미스터가 측정한 온도가 다른 경우, 상기 시약의 온도가 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩의 목표 온도에 도달하기 위하여 온도를 보정하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 제어부는 상기 온도 보정 시 PID (Proportional-Integral Proportional)제어를 수행하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템.

청구항 8

제 7항에 있어서,

사용자가 상기 PID제어의 계수 및 상기 온도 보정값을 임의로 설정가능하도록 표시하는 유저 인터페이스;를 더 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 중합 효소 연쇄 반응(Polymerase Chain Reaction, 이하, PCR이라 함) 칩을 포함하는 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시스템 또는 장치에 있어서, 구체적으로, 소형화된 중합 효소 연쇄 반응 제어 방법 및 시스템에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] PCR은 현재 유전물질을 조작하여 실험하는 거의 모든 과정에서 사용하고 있는 검사법으로서, 검출을 원하는 특정 표적 유전물질을 증폭하는 방법이다. PCR은 열을 이용하여 두 가닥의 DNA를 분리하는 열변성 과정(Denaturation)을 거친 후, 온도를 낮추어 시발체(Primer)가 증폭을 원하는 서열 말단에 결합(Annealing)하게 되고, 다시 열을 약간 올려서 DNA를 합성하는 중합 반응(Polymerization or extension)을 일으킨다.

[0003] PCR 시스템은 열블록의 온도를 제어하여 중합 효소 연쇄 반응에 필요한 온도를 조절하는 시스템으로, 생화학 처리과정의 구동 기능뿐만 아니라 데이터의 처리 및 사용자 인터페이스 등의 시스템 관리기능도 갖추어야 한다.

[0004] 최근 간단한 전자장비들 조차도 그래픽 기능을 활용한 사용자 인터페이스(Graphic user interface, GUI)와, 인터넷을 통한 관련 데이터들의 접근성을 요구하고 있기 때문에 범용의 컴퓨터 시스템에서 시스템 관리기능을 담당하는 것이 여러 면에서 유리하다. 반대로 생화학 처리 과정을 관찰하고 제어하는 기본 기능은 실시간과 데드라인의 요구를 만족해야 하기 때문에 분리된 컴퓨팅 시스템에서 구현되는 것이 안전하여 중합 효소 연쇄 반응 칩과 USB를 이용한 연결 장치를 통하여 컴퓨팅 시스템으로 구현되는 것이 일반적이다.

[0005] 또한, 일반적인 PCR 의 경우 증폭 후 전기 영동 과정을 통해 결과를 분석하게 되는데, 이러한 과정은 민감도나 해상도가 낮기 때문에 정량적인 분석이 어려울 뿐만 아니라, 많은 시간이 걸리고, 전기 영동 시 핵산염색에 사용되는 EtBr은 발암물질이어서 자주 많이 사용하기에 불편 및 불안한 문제점이 있다.

[0006] 이에, 전기 영동 과정을 생략할 수 실시간 중합 효소 연쇄 반응 방법(Real-time PCR)이 사용된다.

[0007] 실시간 중합 효소 연쇄 반응 방법은 유전 물질 증폭 시 증폭 과정을 각 사이클(cycle)마다 실시간 모니터링이 가능하고, 오염률이 낮으며, 형광 검출 방식을 사용함에 따라 전기 영동 없이 짧은 시간안에 결과 분석이 가능한 장점이 있다.

[0008] 다만, 실시간 중합 효소 연쇄 반응 기기는 장치의 가격이 비싸고 크기가 크기 때문에 소형화된 실시간 중합 효소 연쇄 반응 장치의 제작을 하고자 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서, 본 발명의 일 실시예에 따른 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시스템은 사이드 조사 (Side illumination) 방식을 채용함에 따라 장치의 소형화가 가능하고, 이에 휴대 가능한 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시스템을 제작하고자 한다.

[0010] 또한, 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시 시약의 온도를 정확하게 보정함에 따라 소형화된 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 휴대성이 강화됨에도 동일한 효과의 DNA 검출이 가능하도록 하고자 한다.

[0011] 또한, 기존의 DNA 검출 방법에 비하여 직접 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시스템을 제작함에 따라 기존의 시스템에 비하여 제작 비용이 절감되도록 하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 측면에 따르면, 서미스터(Thermistor) 서모커플(Thermocouple)을 내장한 중합 효소 연쇄 반응 칩, 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 빛을 조사하는 LED 모듈, 및 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩으로부터 반사된 빛을 흡수하는 렌즈 모듈;을 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템에 있어서, 상기 LED 모듈은 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 사이드 조사 (Side illumination) 방식으로 빛을 조사하는 단계; 상기 서미스터와 상기 서모커플에 의하여 획득한 온도값을 기초로 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 온도를 보정하는 단계; 및 상기 보정된 온도를 기초로 상기 조사된 빛으로부터 반사된 빛을 전압으로 산출하여 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 형광 밝기를 측정하는 중합 효소 연쇄 반응(PCR: Polymerase Chain Reaction) 제어 방법이 제공될 수 있다.

[0013] 또한, 상기 서미스터와 상기 서모커플에 의하여 획득한 온도값을 기초로 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 온도를 보정하는 단계;는 상기 서모커플 및 상기 서미스터에 측정된 온도 차이를 비교하는 단계; 및 상기 시약의 온도가 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩의 목표 온도에 도달하기 위하여 온도를 보정하는 단계;를 더 포함할 수 있다.

[0014] 또한, 상기 시약의 온도가 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩의 목표 온도에 도달하기 위하여 온도를 보정하는 단계;는 상기 온도 보정 시 PID (Proportional-Integral Proportional)제어 방법을 사용하는 단계; 를 더 포함할 수 있다.

[0015] 또한, 상기 PID 제어 시 사용자가 상기 PID 제어 계수 및 상기 온도 보정값을 임의로 설정가능할 수 있다.

[0016] 본 발명의 다른 일 실시예에 따르면, 서미스터(Thermistor) 와 서모커플(Thermocouple)을 내장한 중합 효소 연쇄 반응 칩, 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 빛을 조사하는 LED 모듈, 및 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩으로부터 반사된 빛을 흡수하는 렌즈 모듈;을 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템에 있어서, 상기 LED 모듈은 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩에 사이드 조사 (Side illumination) 방식으로 빛을 조사하도록, 상기 LED 모듈의 위치 및 각도를 설정하고, 상기 서미스터와 상기 서모커플에 의하여 획득한 온도값을 기초로 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 온도를 보정하여, 보정된 온도를 기초로 상기 조사된 빛으로부터 반사된 빛을 전압으로 산출하여 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩 내 시약의 형광 밝기를 측정하는 제어부;를 포함하는 중합 효소 연쇄 반응 시스템이 제공될 수 있다.

[0017] 또한, 상기 제어부는 상기 서모커플 및 상기 서미스터가 측정한 온도가 다른 경우, 상기 시약의 온도가 상기 중합 효소 연쇄 반응 칩의 목표 온도에 도달하기 위하여 온도를 보정할 수 있다.

[0018] 또한, 상기 제어부는 상기 온도 보정 시 PID (Proportional-Integral Proportional)제어를 수행할 수 있다.

[0019] 또한, 사용자가 상기 PID제어의 계수 및 상기 온도 보정값을 임의로 설정가능하도록 표시하는 유저 인터페이스;를 더 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0020] 본 발명의 일 실시예에 따른 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시스템은 장치의 소형화를 통하여 휴대 가능한 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시스템을 제작하고자 한다.

[0021] 또한, 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시 시약의 온도를 정확하게 보정함에 따라 소형화된 실시간 중합 효소 연쇄

반응 시스템의 휴대성이 강화됨에도 동일한 효과의 DNA 검출이 가능하도록 하고자 한다.

[0022] 또한, 기존의 DNA 검출 방법에 비하여 직접 실시간 중합 효소 연쇄 반응 시스템을 제작함에 따라 기존의 시스템에 비하여 제작 비용이 절감되도록 하고자 한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 구성 블록도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 내부 배치도를 설명하기 측면도이다.

도 3은 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 실제 외부 모습을 촬영한 사진이다.

도 4는 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템 내 렌즈 모듈의 내부 배치도를 설명하기 위한 평면도이다.

도 5는 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 유저 인터페이스의 동작을 설명하기 위한 개략도이다.

도 6는 본 발명의 다른 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 유저 인터페이스의 동작을 설명하기 위한 개략도이다.

도 7은 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템 내 포함된 PCR 칩의 구조를 설명하기 위한 측면 분해도이다.

도 8은 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 유저 인터페이스의 동작을 설명하기 위한 개략도이다.

도 9는 본 발명의 다른 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 유저 인터페이스의 동작을 설명하기 위한 개략도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 명세서에 기재된 실시 예와 도면에 도시된 구성은 발명의 바람직한 예에 불과할 뿐이며, 본 출원의 출원시점에 있어서 본 명세서의 실시 예와 도면을 대체할 수 있는 다양한 변형 예들이 있을 수 있다. 이하, 첨부된 도면들에 기재된 내용들을 참조하여 예시적 실시 예를 상세하게 설명한다.

[0025] 도 1 은 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 구성 블록도이다. 도 1에 도시된 바에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30)은 하드웨어부(31) 와 소프트웨어부(32)로 나뉘어 설명될 수 있다.

[0026] 이 때, 하드웨어부(31)와 소프트웨어부(32)는 상호간에 USB(Universal Serial Bus: 범용 직렬 버스)를 이용하여 하드웨어부(31)의 동작과 소프트웨어부(32)의 동작을 연결하여 사용자가 사용할 수 있다.

[0027] 구체적으로, 하드웨어부(31)는 PCR 칩(10) 내부에 내장된 온도 센서(11)로부터 감지한 온도를 기초로 ADC 제어를 수행하는 ADC(Analog-Digital Control) 제어 유닛(310)과 PCR 칩(10)의 온도를 조절하는 히터(12)를 제어하기 위한 PWM(Pulse Width Modulation) 제어 유닛(320)과, 과 PCR 칩(10)의 외부에서 PCR 칩(10)의 온도를 조절하는 쿨링(Colling) 팬(Fan)(20)을 제어하기 위한 쿨링팬 제어 유닛(330)과, 하드웨어부(31)와 PCR 칩(10) 및 쿨링 팬(20), 그리고 하드웨어부(31) 내부 각종 제어 유닛간의 통신을 담당하는 통신 유닛(340)을 포함한다.

[0028] 또한, 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30)은 하드웨어부(31)의 동작을 사용자가 확인하고, 사용자의 입력을 수신 받는 유저 인터페이스(40)로 PCR 칩(10)의 상태 정보 및 하드웨어부(31)의 동작을 제어하기 위하여 USB를 통하여 연결된 소프트웨어(32)를 더 포함한다.

[0029] 이러한, 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30) 내 USB로 연결되는 소프트웨어부(32)는 PCR 시스템(30)을 총체적으로 제어하는 전자 제어 유닛(33)과 각종 제어에 필요한 정보를 기억하고, 저장하는 메모리(34)를 포함한다.

[0030] 구체적으로, 전자 제어 유닛(33)은 USB 를 통하여 획득한 하드웨어부(31) 내 ADC 제어 유닛(310), PWM 제어 유닛(320), 쿨링팬 제어 유닛(330) 및 통신 유닛(340)에 유저 인터페이스(40)로부터 획득한 제어 신호를 전달하고, 제어 신호에 따라, 동작된 PCR 칩(10) 및 쿨링 팬(20)의 동작 정보를 획득하여, 유저 인터페이스(40)에 표시한다.

[0031] 구체적으로, 전자 제어 유닛(33)이 유저 인터페이스(40)에 표시하는 각종 정보는 후술하는 도 5 내지 도 9에서 구체적으로 설명한다.

[0032] 이하, 도 2 내지 도 4에서는 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30) 내 포함된 구성요소의 배치에 대하여 자세히 설명한다. 먼저, 도 2는 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 내부 배치도를 설명하기 위한 측면도이며, 도 4는 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템 내 렌즈 모듈의 내부 배치도를 설명하기 위한 평면도이다.

[0033] 도 2에 도시된 바와 같이, PCR 칩(10)에 있어서, 형광 측정 시 빛을 차단하기 위한 케이스(75)를 포함하고, 통합 보드(73)가 PIC 보드(80), LED 모듈(71), 마이크로 PCR 칩(79), 렌즈 모듈(76)각각을 지탱한다.

[0034] 이 때, LED 모듈(71)은 마이크로PCR 칩(79)에 수직으로 배치되어 빛을 조사하는 것이 아니라, 입사각이 (Θ)인, 직각보다 작은 방향으로 빛이 조사되도록 대각선으로 배치된다.

[0035] 이 때, LED 모듈(71)의 각도를 조절하기 위한 LED 각도 제어기(71)가 LED 모듈(71)의 방향을 조절하도록 원형의 클램프(74)에 LED 모듈(71)을 위치시켜, LED 모듈(71)을 원하는 각도(Θ)에 맞출 수 있도록 LED 각도 제어기(71)가 원형의 클램프를 회전 시킬 수 있다.

[0036] PIC 보드(80)와 통합 보드(73)는 외부에서 들어오는 전력을 포토 다이오드(미도시) 및 LED 모듈(71)에 맞는 전력으로 바꿔 공급한다. 특히 LED 모듈(71)은 블루필터(Excitation Filter)와 블루 LED가 장착되어, 시약이 들어있는 마이크로PCR 칩(79)에 블루 LED를 쐬어 형광을 발하게 할 수 있다.

[0037] 다음으로, 렌즈 모듈(76)은 일 예로, 24mm 대안렌즈와 대물렌즈, 및 그린필터(emission filter) 및 포토 다이오드로 구성될 수 있으며, 이러한 렌즈 모듈(76)은 시약이 들어있는 마이크로 PCR 칩(79)의 형광을 측정하는 역할을 한다.

[0038] 또한, 도시되지는 않았으나, 통합 보드(73)를 장착하는 최하단 측에 열을 내보내기 위한 공간을 더 포함할 수 있다.

[0039] 또한, 통합 보드(73)는 칩의 온도를 낮추기 위한 쿨링 팬(20)과 칩을 넣기 위한 커넥터(78)가 더 포함될 수 있다.

[0040] 따라서, 설명된 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30) 내 구성요소는 각각의 구성요소가 조립 가능하다.

[0041] 도 3은 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 실제 외부 모습을 촬영한 사진이다.

[0042] 도시된 사진에서 볼 수 있듯이, 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템은 케이스의 크기가 (12.7 cm*11 cm *14cm)으로 제작되어, 일반적인 중합 효소 연쇄 반응 시스템보다 크기를 작게 만든 것이 특징이다. 특히, 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30) 의 케이스는 통합보드 (73)와 PIC 보드(80)에 전원을 공급하기 위한 구멍(미도시)와 열을 내보내기 위한 FAN의 구멍만 마련하여 외부의 빛을 차단한 형태이다.

[0043] 다음으로, 도 4는 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템 내 렌즈 모듈(76)의 내부 배치도를 설명하기 위한 평면도이다.

[0044] 렌즈 모듈(76)은 도 3에 도시된 마이크로 PCR 칩(79)의 아래서부터 LED 모듈(71)로부터 반사된 빛을 촬영하는 대물렌즈(763), 필터(Emission Filter)(764), 대안렌즈(765) 및 포토 다이오드(PD:Photo Diode)(762)순으로 배치된다.

[0045] 이에, LED모듈(71)로부터 반사된 빛이 대물렌즈(763)과 필터(764), 및 대안렌즈(765)를 통과 후 포토 다이오드(762)에 도달하여 빛 에너지를 전기 에너지로 변환하여 형광의 밝기를 실시간으로 측정한다. 특히, 본 발명에서는 LED 모듈(71)에서 블루 LED 빛을 조사할 때, LED 모듈(71)의 각도를 조절함에 따라 Side Illumination(사이드 조사방식 또는 측면조사 방식)으로 빛을 조사하였다.

[0046] 이 때, 대물렌즈(763)의 중심으로부터 마이크로 PCR 칩(79)의 최측단 까지의 거리가 미리 설정된 거리 A를 확보할 수 있도록 배치되고, 마이크로 PCR 칩(79)은 마이크로 PCR 칩(79)의 조절이 가능한 칩 커넥터(78)와 연결되는 것으로, 이러한 칩 커넥터(78)는 본 발명에 따른 소프트웨어부(32)와 통신이 가능하도록 USB연결이 가능한 부품으로 사용될 수 있다.

[0047] LED 모듈(71)이 마이크로 PCR 칩(79)과 수직 조사가 아닌, 측면 조사법으로 빛을 조사시켜, 수직으로 빛이 조사되지 않아, 칩의 온도가 종래의 수직으로 빛이 조사되는 방식에 비하여 온도가 낮아 실험 결과가 달라지는 현상

을 방지하기 위하여 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30)은 PWM 제어를 수행하여, 온도 보정을 수행한다.

[0048] 이에 대하여, 유저 인터페이스(40)의 구성요소에 대한 설명을 통하여 후술한다.

[0049] 구체적으로, 도 5 및 도 6은 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 유저 인터페이스의 동작을 설명하기 위한 개략도이다.

[0050] 도 5에 도시된 바에 따라, 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30)은 사용자가 유저 인터페이스(40)를 통하여 동작 상태를 확인하고, 사용자가 유저 인터페이스(40)를 통하여 칩의 온도 기타 조건을 설정할 수 있다.

[0051] 구체적으로, 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30) 내 소프트 웨어부(32)의 주요 역할은 PCR 프로토콜(Protocol) 수행이다. 이때, 본 발명에 따른 유저 인터페이스(40)는 통상의 중합 효소 연쇄 반응에 있어서, 표준 프로토콜에 다양한 조건을 설정하여 변형된 프로토콜로 중합 효소 연쇄 반응이 가능하도록 사용자의 입력을 획득한다.

[0052] 즉, 도 5에 도시된 바와 같이, 독자적으로 설정한 PCR 프로토콜에 주입되는 시약에 맞는 PCR 칩의 내부 온도 및 칩 온도의 PID(Proportional integral Derivative Control)제어의 계수(Kn,Kd, K_I) 설정하여 중합효소 연쇄 반응 실험이 가능하도록 하였다.

[0053] 또한, 도 5에 도시된 바와 같이, PCR 프로토콜에는 프로토콜 별 온도와 해당 온도에서 유지해야 하는 시간이 기록되어 있으며, 반복해야 하는 사이클도 표시된다.

[0054] 또한, 도 5에 도시된 바와 같이, 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30)의 PID의 계수((Kn,Kd, K_I)와 보상(Compensation)을 설정할 수 있다. 온도 보상 제어를 수행가능함에 따라, 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템(30)은 마이크로 PCR 칩(79)에 LED 모듈(71)이 빛을 수직으로 조사하지 않아 PCR 칩의 온도가 낮아 실험 결과가 달라지는 현상을 방지할 수 있다.

[0055] 다음으로, 도 6은 PCR 실험 시작 전의 메인 유저 인터페이스의 화면을 도시한 개략도이다.

[0056] 도 6에 도시된 바와 같이, 실시간으로 측정되는 형광 값과 PCR 사이클을 그래프로 확인할 수 있도록 표시된다.

[0057] 구체적으로, PCR 실험을 시작하여 DNA 증폭 시, 칩의 온도를 측정하기 위하여 PCR 칩(79)의 중앙에 NTC 서미스터(도 1의 11)가 부착될 수 있다. 다만, PCR 칩(10)의 온도와 칩 내부에 담겨지는 시약의 온도 차이가 발생하기 때문에, 실제 시약의 온도를 확인하기 위해 서머커플(Termocouple)(미도시)을 추가적으로 사용할 수 있다.

[0058] 이에 본 발명에서는 서머커플(미도시)를 통하여 측정한 내부 온도와 PCR 칩(10)의 온도 센서(11)에서 획득한 온도를 비교하여, 시약의 내부온도가 PCR 칩의 목표 온도에 도달시키기 위해 온도를 보정시킨다.

[0059] 이에, 본 발명에 따른 온도 보정을 수행하기 위한 PCR 칩(79)의 구조는 도 7에서 자세하게 설명한다.

[0060] 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템에 사용되는 PCR 칩은 간략하게 PCR 칩(79)과 통합보드와 연결시키는 칩 커넥터(78) 및 추가적으로, PCR 칩을 고정하여 연결상의 에러를 방지하기 위한 PCR 칩 하우징(770)으로 구성된다.

[0061] 이 때, 도7 에 도시된 측면 분해도와 같이, PCR 칩은 내부적으로, 최하단에 폴리프로필렌 소재의 커버 필름(224)부터 양면 테이프(773), 단면 테이프(772) 및 검정 PCB 칩(77) 가 적층되며, 검정 PCB 칩(77) 상단에 양면 테이프(771)를 덮어 PCR 칩이 제조될 수 있다.

[0062] 특히, 본 발명에서는 검정 PCB 칩(77) 하단에 위치하는 양면 테이프(773)가 검정 PCB 칩(77) 상단에 위치하는 양면 테이프(771)보다 두꺼운 테이프가 사용될 수 있다.

[0063] 다음으로, 도 8 및 도 9의 유저 인터페이스에 도시된 그래프를 통하여 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 효과를 설명한다.

[0064] 이에, 도 8 및 도 9는 본 발명의 일 실시 예에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템의 유저 인터페이스의 동작을 설명하기 위한 개략도이다.

[0065] 본 발명에 따른 소형 중합 효소 연쇄 반응 시스템에서, 일 예로, 목표 온도 65도, 72도 95도에 대한 중간 값들을 산출하고, 선형 추세 선으로 표시한 후, 기울기에 대한 수식으로 PCR 칩 내의 시약의 온도를 산출한다.

이후, 온도 보정 계수로 시약의 온도를 도출하였다.

[0066] 이에 도 8은 온도 보정 계수를 사용하지 않은 경우에 수행된 PCR 사이클에 대한 형광값을 나타낸 그래프이며, 도 9는 온도 보정 계수를 사용하여 수행된 PCR 사이클에 대한 형광값을 도시한 PCR 증폭 결과이다.

[0067] 이 때, 도시된 그래프의 X축은 PCR 사이클 수를 의미하며, Y축은 포토 다이오드(762)를 통해 시약의 형광 밝기를 전압(mV)을 의미한다. 도 8 및 도 9에 도시된 그래프를 비교할 때, 온도 보정 파라미터를 적용한 도 9의 경우에 첫 PCR 사이클의 초기 전압값이 더 가파르게 증가하는 것을 확인할 수 있으며, DNA 의 증폭이 이루어지는 기울기가 가파라지는 구간이 24사이클 시점에서 22사이클로 단축되는 것을 확인할 수 있었다.

[0068] 이상으로 중합 효소 연쇄 반응 칩, 중합 효소 연쇄 반응 칩을 포함하느 시스템의 실시 예에 대해 설명하였다. 발명의 기술적 사상이 전술한 실시 예에 의해 한정되는 것은 아니며 당업자가 쉽게 생각할 수 있는 범위 내의 변경을 포함하는 개념으로 넓게 이해되어야 할 것이다.

부호의 설명

[0069] 79: 마이크로 PCR 칩

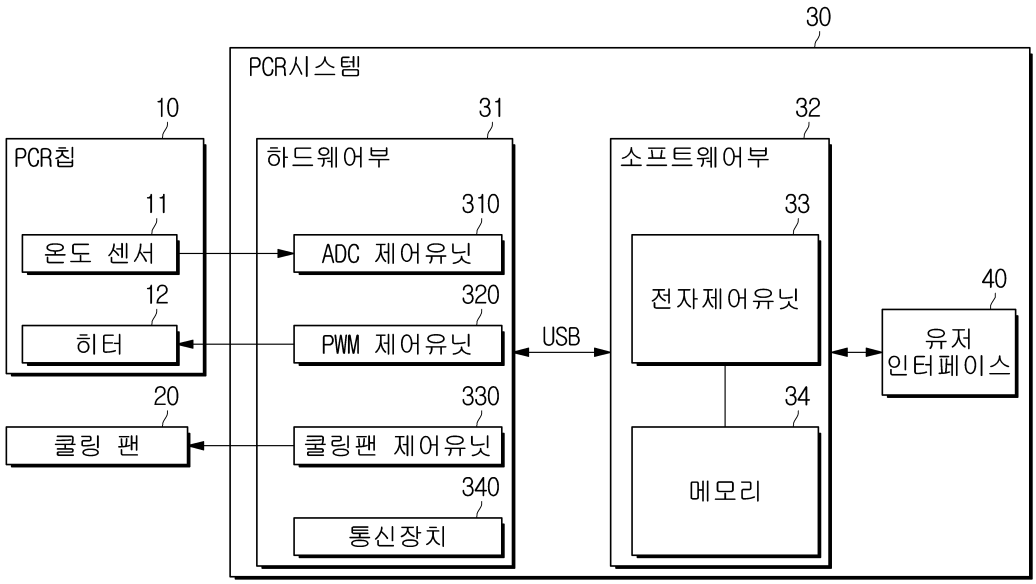
78: 칩 커넥터

80: PIC 모듈

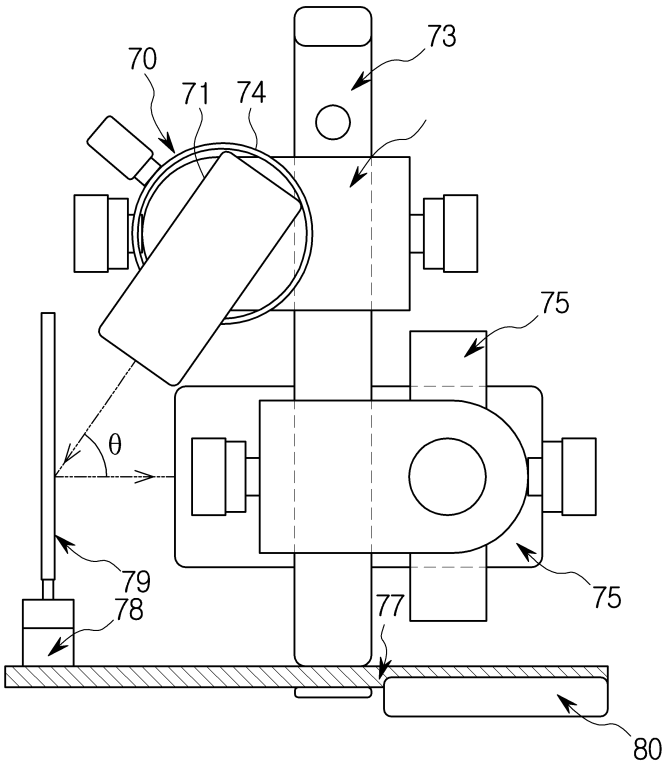
71: LED 모듈

도면

도면1



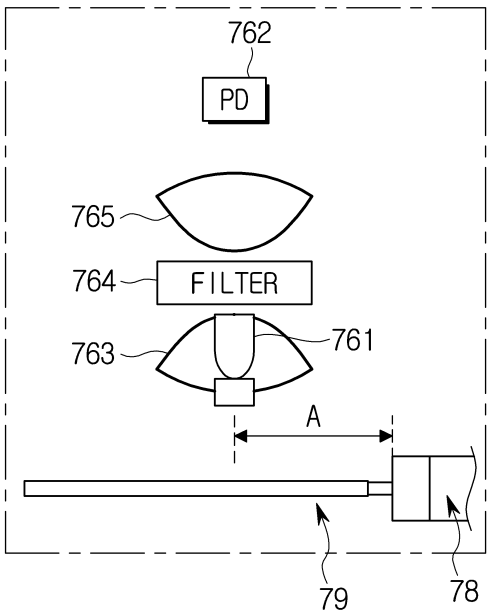
도면2



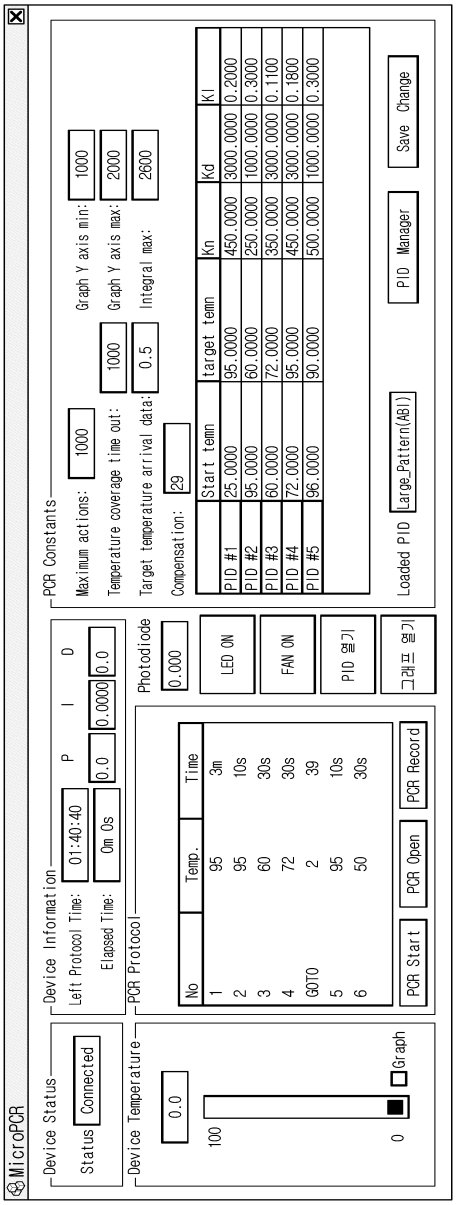
도면3



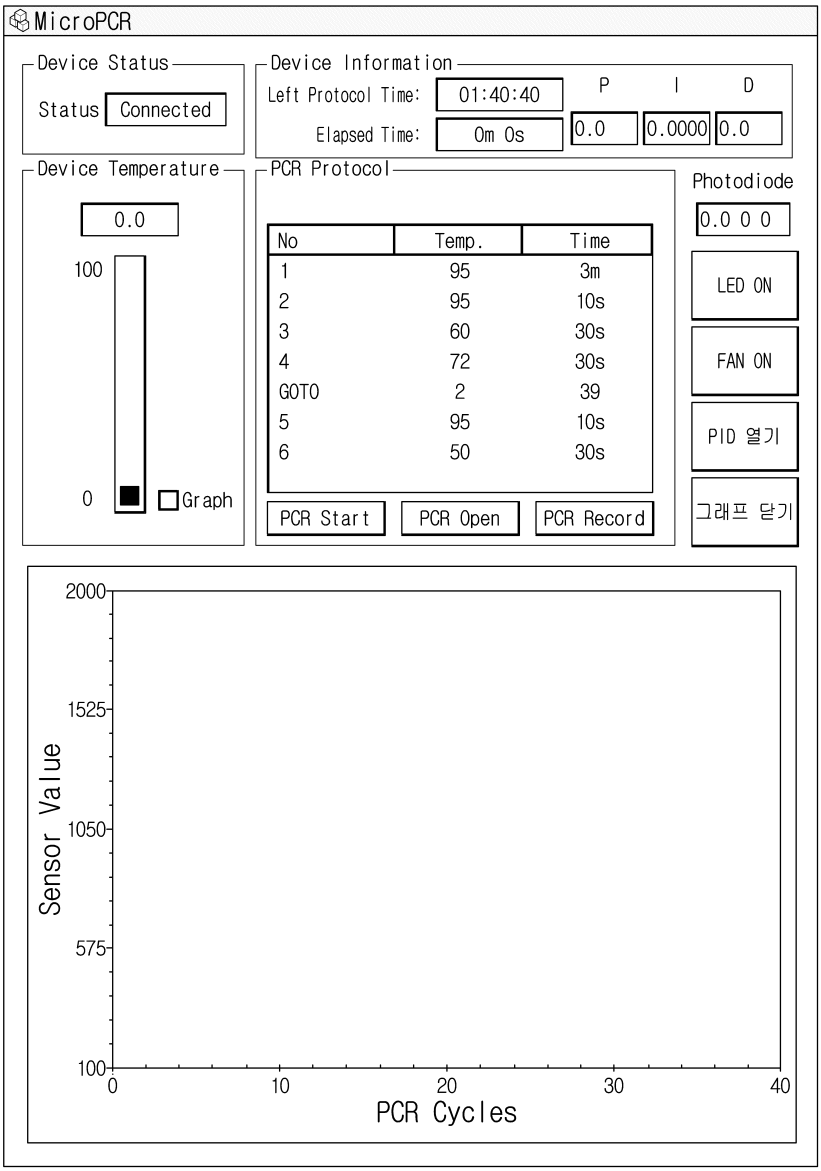
도면4



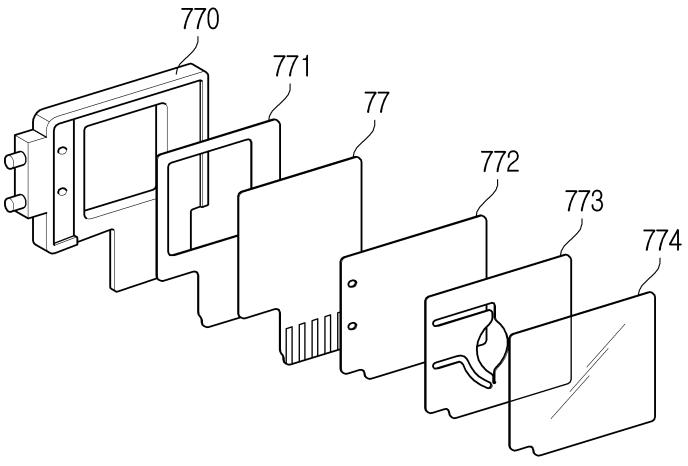
도면5


MicroPCR
Device Status
Status
Connected
Device Information
Left Protocol Time:
01:40:40
Elapsed Time:
0m 0s
P
I
D
0.0
0.0000
0.0
Device Temperature
0.0
100
0
Graph
PCR Protocol
No
Temp.
Time
1
95
3m
2
95
10s
3
60
30s
4
72
30s
GOTO
2
39
5
95
10s
6
50
30s
PCR Start
PCR Open
PCR Record
Photodiode
0.000
LED ON
FAN ON
PID 열기
그래프 열기
PCR Constants
Maximum actions:
1000
Temperature coverage time out:
1000
Target temperature arrival data:
0.5
Compensation:
29
Graph Y axis min:
1000
Graph Y axis max:
2000
Integral max:
2600
Start temp
target temp
Kn
Kd
Ki
PID #1
25.0000
95.0000
450.0000
3000.0000
0.2000
PID #2
95.0000
60.0000
250.0000
1000.0000
0.3000
PID #3
60.0000
72.0000
350.0000
3000.0000
0.1100
PID #4
72.0000
95.0000
450.0000
3000.0000
0.1800
PID #5
96.0000
90.0000
500.0000
1000.0000
0.3000
Loaded PID
Large_Pattern(ABI)
PID Manager
Save Change

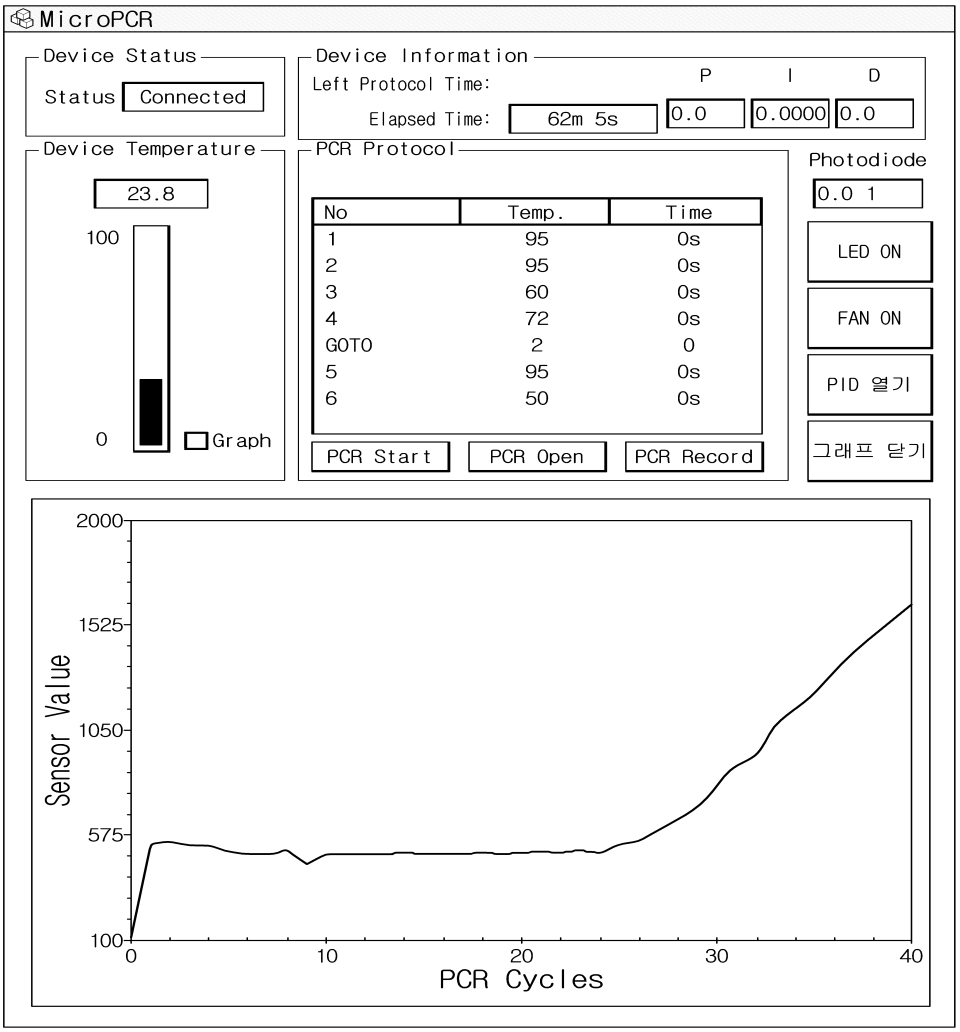
도면6


MicroPCR
Device Status
Status
Connected
Device Information
Left Protocol Time:
01:40:40
Elapsed Time:
0m 0s
P
I
D
0.0
0.0000
0.0
Device Temperature
0.0
100
0
Graph
PCR Protocol
No
Temp.
Time
1
95
3m
2
95
10s
3
60
30s
4
72
30s
GOTO
2
39
5
95
10s
6
50
30s
PCR Start
PCR Open
PCR Record
Photodiode
0.0 0 0
LED ON
FAN ON
PID 열기
그래프 닫기
2000
1525
1050
575
100
Sensor Value
0
10
20
30
40
PCR Cycles

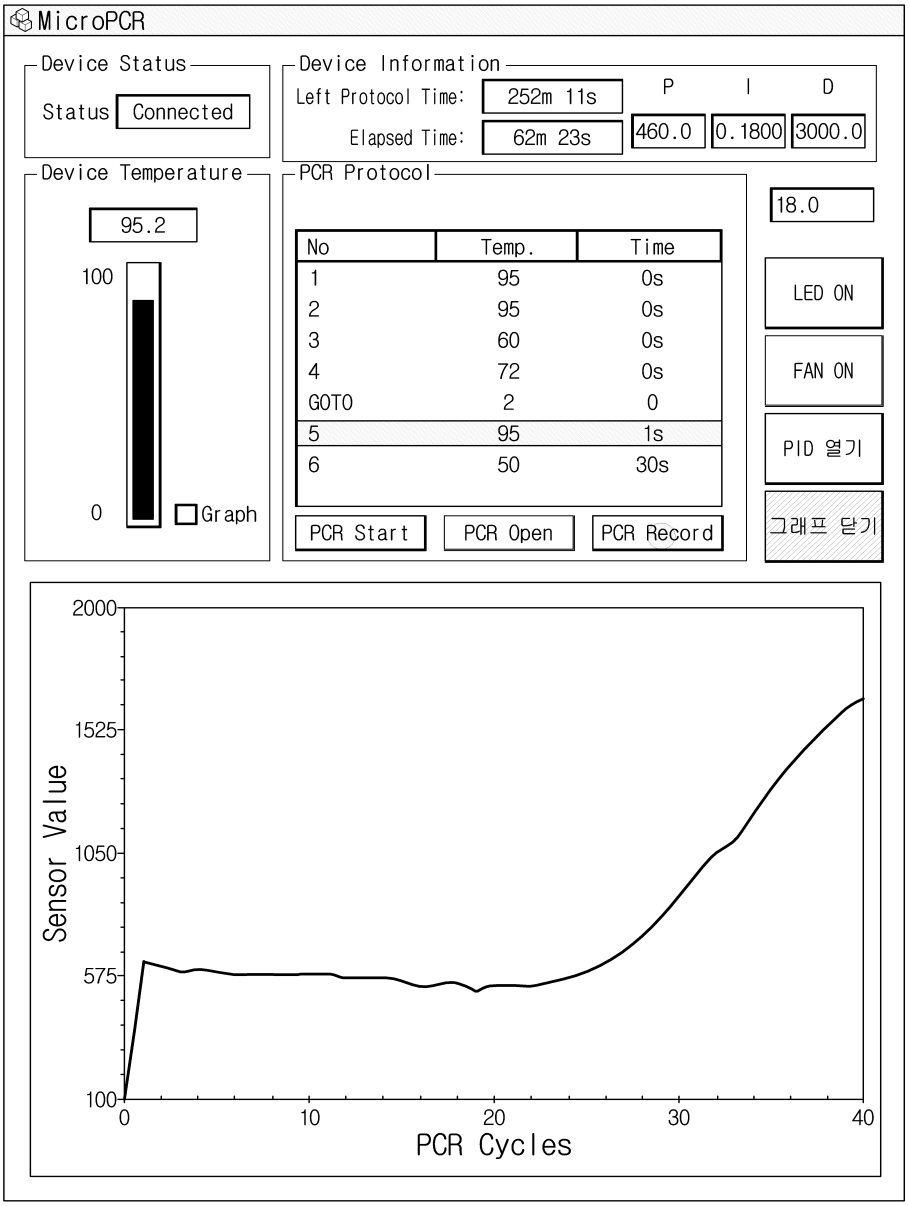
도면7


770
771
77
772
773
774

도면8


MicroPCR
Device Status
Status
Connected
Device Information
Left Protocol Time:
Elapsed Time:
62m 5s
P
I
D
0.0
0.0000
0.0
Device Temperature
23.8
100
0
Graph
PCR Protocol
No
Temp.
Time
1
95
0s
2
95
0s
3
60
0s
4
72
0s
GOTO
2
0
5
95
0s
6
50
0s
PCR Start
PCR Open
PCR Record
Photodiode
0.0 1
LED ON
FAN ON
PID 열기
그래프 닫기
2000
1525
1050
575
100
Sensor Value
0
10
20
30
40
PCR Cycles

도면9


MicroPCR
Device Status
Status
Connected
Device Information
Left Protocol Time:
252m 11s
Elapsed Time:
62m 23s
P
I
D
460.0
0.1800
3000.0
Device Temperature
95.2
100
0
Graph
PCR Protocol
No
Temp.
Time
1
95
0s
2
95
0s
3
60
0s
4
72
0s
GOTO
2
0
5
95
1s
6
50
30s
PCR Start
PCR Open
PCR Record
18.0
LED ON
FAN ON
PID 열기
그래프 닫기
Sensor Value
2000
1525
1050
575
100
0
10
20
30
40
PCR Cycles