



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0049744  
(43) 공개일자 2023년04월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
B01L 7/00 (2023.01) B01L 3/00 (2023.01)  
C12Q 1/686 (2018.01)
- (52) CPC특허분류  
B01L 7/525 (2013.01)  
B01L 3/50273 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7009198
- (22) 출원일자(국제) 2020년08월19일  
심사청구일자 2023년03월16일
- (85) 번역문제출일자 2023년03월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2020/073202
- (87) 국제공개번호 WO 2022/037772  
국제공개일자 2022년02월24일

- (71) 출원인  
스핀디아그 게엠바하  
독일 프라이부르크 79108 엔게서스트라세 4에이
- (72) 발명자  
슈베머, 프랭크  
독일 79112 프라이부르크 임 기젠탈 25  
그로스-칠워, 그레고르  
독일 79104 프라이부르크 술러셀슈트라세 37
- (74) 대리인  
특허법인 남앤남

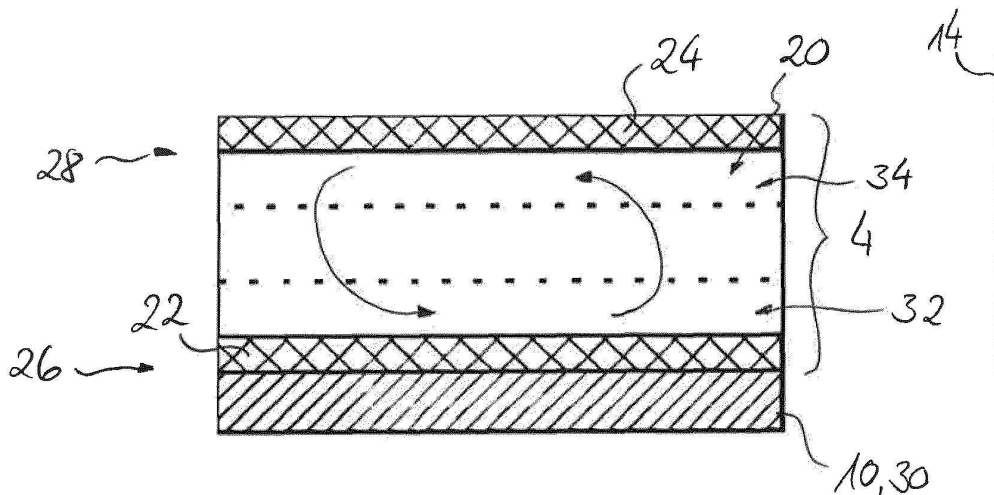
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 DNA를 복제하기 위한 방법, 회전 장치 및 DNA를 복제하기 위한 시스템

(57) 요약

DNA를 복제하기 위한 본 발명에 따른 방법은 다음 단계를 포함한다: - DNA를 포함하는 샘플 액체가 수용된 적어도 하나의 공동(20)을 갖는 샘플 캐리어(4)는 회전 장치(2)에 의해 회전축(14)을 중심으로 회전한다; - 공동(20)은 회전 평면에 놓인 하나의 입열 측면(26)에서만 높은 온도 값으로 가열 장치(30)에 의해 가열된다; - 가열의 결과로서, 공동(20) 내의 샘플 액체에 대류가 생성되고, 이 대류는 회전 평면에 실질적으로 수직으로 향하는 기류 구성요소를 갖는다; 그리고 - 대류의 기류 경로를 따른 액체 입자의 순환 기간은 회전 속도에 의해 미리 결정된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

**B01L 3/50851** (2013.01)

**C12Q 1/686** (2018.05)

*B01L 2300/0803* (2013.01)

*B01L 2300/1822* (2013.01)

*B01L 2300/1844* (2013.01)

*B01L 2400/0409* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

DNA를 증식하기 위한 방법으로서, 상기 방법에 따르면

- DNA를 포함하는 샘플 액체가 수용된 적어도 하나의 공동(20)을 갖는 샘플 캐리어(4)가 회전 장치(2)에 의해 회전축(14)을 중심으로 회전하고,
- 공동(20)이 회전 평면에 놓인 입열 측면(26)에서만 높은 온도 값으로 가열 장치(30)에 의해 가열되고,
- 가열이 공동(20) 내부의 샘플 액체의 대류를 생성하고, 여기서 대류는 회전 평면에 수직으로 향하는 실질적인 기류 구성요소를 가지며,
- 대류의 기류 경로를 따라 액체 입자가 순환하는 시간이 회전 속도에 의해 지정되는, 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

공동(20)이 입열 측면(26)과 반대되는 방열 측면(28)에서 입열 측면(26)에 비해 낮은 온도 값으로 냉각되는 방법.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

가열이 입열 측면(26)에 일정한 온도 값을 적용함으로써 달성되고, 선택적으로 냉각이 방열 측면(28)에 일정한 온도 값을 적용함으로써 달성되는 방법.

#### 청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

냉각이 냉각 공기의 스트림에 의해 수행되는 방법.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

가열이 입열 측면(26)에 배열된 공동(20)의 베이스에 적어도 걸쳐 있는 가열 장치(30)에 의해 수행되며, 특히 가열 장치(30)가 샘플 캐리어(4)를 지지하는 회전 장치(2)의 샘플 홀더(10)에 통합되는 방법.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

대류가 공동(20)에 할당된 흐름 저항(36)에 의해 공동(20) 내부로 안내되는 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

대류가 입열 측면(26)에서 방열 측면(28)으로 향하는 기류 경로의 한 부분이 회전축(14)에 가장 가까운 공동(20)의 측면에서 흐르고 방열 측면(28)에서 입열 측면(26)으로 향하는 기류 경로의 부분이 회전축(14)에서 먼 공동(20)의 측면에서 흐르는 방식으로 흐름 저항(36)에 의해 안내되는 방법.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

DNA의 병렬 증식을 위한 복수의 공동(20)을 갖는 샘플 캐리어(4)가 사용되는 방법.

**청구항 9**

DNA를 증식하기 위한 회전 장치(2)로서,

- 프로세스 챔버(8)를 포함하고,
- DNA-함유 샘플 액체를 수용하기 위한 적어도 하나의 공동(20)을 갖는 적어도 하나의 샘플 캐리어(4)를 유지하기 위해 프로세스 챔버(8)에 배열된 샘플 홀더(10)를 포함하고,
- 의도된 작동 중에 샘플 홀더(4)가 회전축(14)을 중심으로 회전하도록 하는 회전 드라이브(12)를 포함하고,
- 샘플 홀더(10)의 회전 평면에 놓인 입열 측면(26)이 의도된 작동 중에 높은 온도 값으로 가열되도록 하는 가열 장치(30)를 포함하고,
- 회전 드라이브(12) 및 가열 장치(30)에 제어-연결되어 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 DNA를 증식하기 위한 방법을 수행하도록 구성된 제어기를 포함하는, 회전 장치(2).

**청구항 10**

제9항에 있어서,

가열 장치(30)가 펠티에 소자를 포함하고/거나 샘플 홀더(10)에 통합되는 회전 장치(2).

**청구항 11**

제9항 또는 제10항에 있어서,

공동(30)의 입열 측면(26)에 반대되는 방열 측면(28)을 낮은 온도 값으로 냉각하기 위한 냉각 장치(16)를 포함하는 회전 장치(2).

**청구항 12**

제11항에 있어서,

냉각 장치가 냉각 공기가 프로세스 챔버(8)를 통해 흐르게 하는 팬(16)을 포함하는 회전 장치(2).

**청구항 13**

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 회전 장치(2) 및 샘플 캐리어(4)를 포함하는 DNA를 증식하기 위한 시스템(1).

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 DNA를 증식하기 위한 방법 및 바람직하게는 상기 방법을 수행하도록 구성되고 의도된 회전 장치에 관한 것이다. 본 발명은 또한 DNA를 증식하기 위한 시스템에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 과학적인 유전 물질 분석, 친자 확인 검사 등 외에도 일반적으로 DNA(디옥시리보핵산)는 병원체를 검출하기 위해 존재하거나 검출되는 질병을 시험하기 위해 분석된다. 샘플, 예를 들어, 면봉, 혈액 샘플 등에서 시작하여, 이것은 그 안에 함유된 DNA(선택적으로 또한 RNA)의 특정 영역의 증식을 필요로 한다. 샘플에서 RNA를 검출하거나 분석할 때(예를 들어, 바이러스 검출을 위해), 이는 먼저 소위 "역전사"에 의해 DNA로 전사된 다음 증식된다.

[0003] DNA를 증식시키기 위해, 일반적으로 액체 반응에서 소위 중합효소 연쇄 반응(줄여서 PCR)을 사용한다. DNA는 전형적으로 2개의 상보적인 DNA 단일 가닥으로 구성된 이중 나선 구조의 형태로 존재한다. PCR에서, DNA는 전형적으로 섭씨 90-96도 사이의 증가된 액체 반응 온도에 의해 먼저 2개의 단일 가닥으로 분리된다("변성 단계").

[0004] 그 후, 단일 가닥에서 소위 프라이머 분자의 특이적 어닐링을 허용하기 위해 온도를 다시 낮춘다("어닐링 단

계", 전형적으로 섭씨 50-70도의 범위 내). 프라이머 분자는 DNA 단일 가닥의 정의된 부위에 부착되는 짧은 상보적 DNA 가닥이다. 프라이머는 소위 연장 단계에서 단일 가닥의 이용 가능한 DNA 서열에 상보적인 빌딩 블록 (dNTP)을 채우는 효소, 소위 중합효소의 출발점 역할을 한다. 프라이머 분자에서 시작하여, 다시 이중 가닥 DNA를 생성한다. 연장은 전형적으로 어닐링 단계와 동일한 온도 또는 약간 상승된 온도, 전형적으로 섭씨 65 내지 75도에서 수행된다. 연장 후, 변성 단계를 위해 온도가 다시 증가한다.

[0005] 2 내지 3개의 온도 범위 사이에서 액체 반응의 이러한 온도 순환을 PCR 열순환이라고 하며 전형적으로 30 및 50 회 주기로 반복된다. 매 주기마다, DNA의 특정 영역이 증식된다. 전형적으로, 반응 용기에서 액체 반응의 열순환은 외부 온도를 제어함으로써 실현된다. 반응 용기는, 예를 들어, 반응 용기와 열 접촉하는 고형체의 가열 및 냉각에 의해 PCR 열순환이 실현되는 열 블록에 존재함으로써, 액체로부터 열을 공급 및 발산한다. PCR 열순환을 실현하기 위한 대체 가열 및 냉각 개념은 특히 반응 용기 주위를 흐르는 유체(특히 공기 및 물)의 온도 제어, 및 예를 들어 UV 방사 또는 레이저 방사에 의한 열 도입에 의한 방사 기반 개념이다.

[0006] 통상적인 중합효소 연쇄 반응의 경우 공정 시간은 몇 분 이내이므로 비교적 시간이 많이 걸린다.

[0007] 중합효소 연쇄 반응을 더 빠르게 하는 것이 본 발명의 목적이다.

**발명의 내용**

[0008] 이 목적은 DNA를 증식하기 위한 방법에 의해 본 발명에 따라 달성되며, 이 방법은 청구항 제1항의 특징을 갖는다. 이 목적은 또한 청구항 제9항의 특징을 갖는 회전 장치에 의해 본 발명에 따라 달성된다. 이 목적은 또한 청구항 제13항의 특징을 갖는 시스템에 의해 본 발명에 따라 달성된다. 유리하고 어떤 경우에는 그 자체로 독자적인 본 발명의 추가 구현예 및 전개에는 종속항 및 다음의 설명에 기재되어 있다.

[0009] 본 발명에 따른 방법은 DNA를 증식하기 위해 사용된다. 상기 방법에 따르면, 샘플 액체를 수용하기 위한 적어도 하나의 공동인 샘플 캐리어는 바람직하게는 샘플 액체가 공동에 수용되도록 DNA를 포함하는 샘플 액체로 먼저 채워진다. 그 후, 샘플 캐리어는 회전 장치에 의해 회전축을 중심으로 회전된다. 공동, 바람직하게는 샘플 캐리어는 가열 장치에 의해 회전 평면(즉, 특히 회전 평면에 평행)에 놓인 입열 측면에서만 높은 온도 값으로 가열된다. 바람직하게는, 입열 측면의 반대측은 가열되지 않는다. 가열은 공동 내부의 샘플 액체의 대류를 생성한다. 상기 대류는 (적어도 주로) 회전 평면에 수직으로, 즉, 샘플 캐리어의 입열 측면에서 이하 "방열 측면"으로 지칭되는 반대측으로 및/또는 그 반대로 향하는 실질적인 기류 구성요소를 갖는다. 바람직하게는, 대류는 실질적으로 환형으로 생성되며, 특히 입열 측면에 거의 평행하게 연장되는 제1 기류 세그먼트, 입열 측면에서 방열 측면으로의 제2 기류 세그먼트, 방열 측면에 평행한 제3 기류 세그먼트, 및 (방열 측면으로부터) 입열 측면으로 다시 돌아가는 제4 기류 세그먼트를 갖는다. 그 결과, 샘플 액체는 바람직하게는 변성 영역(특히 높은 온도 값을 가짐), 소위 어닐링 영역(또는: 프라이머 하이브리드화 영역) 및 확장 영역을 통해, 다시 변성 영역으로 안내된다. 또한, 대류의 기류 경로를 따라 샘플 액체의 액체 입자의 순환 시간은 회전 속도에 의해 지정(특히 "제어")된다.

[0010] 특히, 액체 입자의 순환 시간은 추가 파라미터, 예를 들어, 공동의 기하학, 샘플 액체의 점도, 샘플 액체의 밀도, 이어지는 온도 구배 등에 의해 추가로 또한 영향을 받는다. 그러나, 여기서 속도는 비교적 쉽고 빠르게 변경할 수 있는 파라미터이다(어떤 경우든 기하학의 관점에서).

[0011] 즉, 전술한 공동의 편측 가열에 의해 온도 구배(따라서 입열 측면에서 방열 측면으로 감소하는 방향으로 배향됨)는 바람직하게는 공동 내의 샘플 액체에 대한 우세한 힘, 특히 회전으로 인한 원심력에 수직으로 형성된다.

[0012] 여기서 및 이하에서 "실질적인 기류 구성요소"는 특히 상기 기류 구성요소가 대류에서 흐르는 샘플 액체의 부피에서 무시할 수 없는 부분을 갖는다는 것을 의미하는 것으로 이해된다. 이는 상기 기류 구성요소가 무작위로 발생하고 국부적으로 그리고 아마도 제한된 시간 동안 발생하는 그저 부분 기류가 아님을 의미한다. 예를 들어, 이러한 수직 기류 구성요소의 비율은 전체 흐름 부피의 최대 약 1/4이다. 특히, 주로 회전 평면에 수직으로 향하는 기류 구성요소 또는 기류 세그먼트를 통해 변성 영역 및 어닐링 영역 사이에서 중합효소 연쇄 반응에 필요한 유체 교환이 발생한다. "주로 수직으로"는 특히 상기 기류 세그먼트가 회전 평면에 대해 정확히 또는 적어도 거의(예를 들어, 최대 30도의 기울기로) 수직임을 의미하는 것으로 이해된다.

[0013] 그러나, 바람직하게는, 전술한 4개의 기류 세그먼트 외에 추가로 또한 존재하는 것은 원심력 및/또는 코리올리 힘으로 인해 이에 횡방향으로 흐르는 구성요소이다. 이는 유리하게는 샘플 액체의 추가 혼합으로 이어지므로,

반응 파트너, 즉, 증식될 DNA, 프라이머 분자 및 "가닥 빌딩 블록"이 가능한 한 균질하게 혼합되는 것이 가능하다.

- [0014] 여기서 및 이하에서 "순환 시간"이라는 용어는 특히 (특히 극소의) 액체 입자가 변성 영역, 어닐링 영역(또는: 프라이머 하이브리드화 영역) 및 연장 영역을 통해 다시 변성 영역으로 흐르는데 필요한 시간을 의미하는 것으로 이해된다. 순환 시간은 속도에 따라(즉, 회전 속도에 따라) 0.1초 내지 20초 범위의 시간으로 설정될 수 있다. 샘플 캐리어의 반응 챔버에 상응하는 공동 내부에서 평균 기류 속도를 대략 최대 22 mm/s로 설정할 수 있다.
- [0015] 이러한 짧은 순환 시간 및/또는 이러한 높은 기류 속도는 특히 신속한 중합효소 연쇄 반응을 가능하게 하여 프로세스 시간을 절약할 수 있는 이점이 있다.
- [0016] 바람직한 방법 변형예에서, 공동은 입열 측면의 높은 온도 값에 비해 입열 측면의 반대쪽 방열 측면에서 낮은 온도 값으로 냉각된다. 그 결과, 유리하게는 어닐링 영역(및 연장 영역)의 온도를 설정하고 특히 어닐링 구역의 영역 내 샘플 액체가 점점 더 가열되는 것을 방지할 수 있다.
- [0017] 바람직한 방법 변형예에서, 가열 장치에 의해 입열 측면에 일정한 온도 값을 적용함으로써 가열이 달성된다. 선택적으로 냉각은 방열 측면에 일정한 온도 값을 적용하여 유사하게 달성된다. 이는 통상적인 중합효소 연쇄 반응의 경우 DNA를 증식하는데 비교적 긴 (총) 시간을 초래하는 (일반적으로 순환적인) 가열 및 냉각 단계를 생략한다. 또한 "랩프 기능"이 필요하지 않고 대신 하나의 목표 값(높은 또는 낮은 온도 값)으로만 조절하면 되므로 중합효소 연쇄 반응 절차가 단순화된다. 마찬가지로, 가열 장치 및 가능하게는 회전 장치의 구조도 단순하게 유지될 수 있다.
- [0018] 바람직하게는, 가열 장치의 특정 온도 값은 섭씨 80 내지 110도 사이의 값, 특히 섭씨 90 내지 100도 사이의 값이고, 따라서 DNA 용융 온도 이상의 온도 값이 변성 영역에서 설정된다. 방열 측면에서, 특히 약 섭씨 10 내지 60도, 바람직하게는 40도의 온도 값이 적용되고, 따라서 어닐링 또는 연장 영역에서(바람직하게는 방열 측면 상의 동일한 영역 내에 배열됨) 섭씨 50 내지 70도, 특히 60도의 온도 값이 설정된다.
- [0019] 바람직하게는, 냉각은 냉각 공기의 스트림을 이용함으로써 달성된다. 이는, 예를 들어, 일부 종류의 프로세서 팬, (예를 들어, 냉각) 팬 등과 같은 비교적 간단한 조치를 통해 생성될 수 있다.
- [0020] 더욱 바람직하게는, 가열은 적어도 입열 측면에 배열된 공동의 베이스에 걸쳐 있는 가열 장치에 의해 수행된다. 이는 사용된 가열 장치가 바람직하게는 평면형 가열 요소를 갖는다는 것을 의미한다. 가열 장치의 평면 범위는 바람직하게는 공동의 베이스보다 더 큰 표면적에 걸쳐, 바람직하게는 몇 배 더 큰 표면적에 걸쳐 연장된다. 그 결과, 유리하게는 (동일한 샘플 캐리어 또는 달리 다수의 샘플 캐리어의) 다수의 공동을 동시에 가열할 수 있어 처리량을 증가시킬 수 있다. 바람직하게는, 가열 장치는 샘플 캐리어를 지지하는 회전 장치의 샘플 홀더에 통합된다.
- [0021] 편리한 방법 변형예에서, 대류는 공동에 할당된 흐름 저항을 통해 공동 내부로 안내된다. 그 결과, 흐름 속도 및/또는 압력을 국부적으로 변경할 수 있다.
- [0022] 바람직한 방법 변형예에서, 대류는 입열 측면에서 방열 측면으로 향하는 기류 경로의 한 부분이 특히 회전축에 가장 가까운 공동의 측면에서만 흐르고 방열 측면에서 입열 측면으로 향하는 기류 경로의 부분이 특히 회전축에서 먼 공동의 측면에서만 흐르는 방식으로 전술한 흐름 저항에 의해 안내된다. 바람직하게는, 흐름 저항은 입열 측면 및 방열 측면에 할당된 (더 따뜻하고 더 차가운) 영역(즉, 특히 변성 영역 및 어닐링 영역 및 연장 영역)과 반대로, 입열 측면과 방열 측면 사이에 있는 영역 내의 샘플 액체가 적어도 2배의 기류 저항에 의해 상쇄되는 방식으로 선택되고 조정된다. 선택적으로 공동의 더 큰 부분 부피가 더 차가운 영역에 할당되어 샘플 액체가 더 따뜻한 영역보다 상기 영역에 더 오래 머무를 수 있는 방식으로 흐름 저항이 또한 선택되고 조정된다. 이러한 제어의 결과로서, 유리하게는 각각의 영역에서 액체 입자의 체류 시간, 즉, 바람직하게는 연장 시간을 특정하는 것이 가능하다.
- [0023] 바람직한 구현예에서, 공동은 대략 직육면체 형상을 갖는다. 흐름 저항은 바람직하게는 일부 종류의 빔 또는 횡단 웹에 의해 형성되고 특히 공동의 방사상 내부 측면 상에서 입열 측면에서 방열 측면으로의 적어도 하나의 흐름 채널 및 공동의 방사상 외부 측면 상에서 입열 측면에서 방열 측면으로의 적어도 하나의 흐름 채널로 공동을 분할한다. (각각 입열 측면 및 방열 측면에 할당되는) 공동의 더 따뜻한 및 더 차가운 부분 부피는 이러한 2개의 흐름 채널에 의해 서로 유체적으로 연결된다. 선택적으로 2개의 흐름 채널 각각은 웹의 도움으로 한 번 더

하위채널로 분할된다.

- [0024] 추가의 편리한 방법 변형예에서, 공동 부근의 샘플 캐리어의 구조는 대류에 영향을 미치도록(제어하도록) 적절하게 선택된다. 가열 장치에 의한 입열 및 방열 측면(선택적으로 냉각 장치 쪽)의 방열에 영향을 미치고 특히 결과적인 열 전도율을 지정하기 위해 형상, 벽 두께 및/또는 샘플 캐리어의 물질이 특히 적절하게 선택된다. 예를 들어, 폴리카르보네이트 또는 폴리메틸 메타크릴레이트와 같은 플라스틱으로 구성된 비교적 두꺼운 벽은 비교적 낮은 열 전도율을 초래한다. 열 전도성 충전제(카본 블랙, 세라믹 등)를 첨가하면 동일한 벽 두께에서 열 전도율이 증가한다.
- [0025] 추가의 바람직한 방법 변형예에서, DNA의 병렬 증식을 위한 복수의 공동을 갖는 샘플 캐리어가 사용된다. 그 결과, 처리량을 증가시켜 증식된 DNA의 양을 유리하게 증가시킬 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, "건조" 상태(즉, 샘플 액체로 채우기 전)에서 다양한 공동에 이미 다른 프라이머 및/또는 프로브를 할당하는 것도 가능하다. 이는 각각 할당된 공동에서 다양한 표적 DNA 세그먼트의 병렬 검출을 허용한다.
- [0026] 선택적으로, 전술한 방법은 제1 증식 단계("예비 단계") 및/또는 제2 증식 단계(주요 증식)에 대한 다단계 증식의 맥락에서 사용된다. 선택적으로 샘플 캐리어는 또한 각 단계에 대해 상이한 공동을 가지므로, 각 단계에 할당된 샘플을 동시에 증식할 수 있다(후속하여 다음-가장 높은 단계의 공동으로 "이동").
- [0027] 본 발명에 따른 회전 장치는 특히 전술한 방법과 관련하여 DNA를 증식하는데 사용하도록 구성되고 의도된다. 이를 위해, 회전 장치는 프로세스 챔버 및 프로세스 챔버에 배열된 샘플 홀더를 포함한다. 상기 샘플 홀더는 위에서 설명한 종류의 적어도 하나의 샘플 캐리어를 보유하도록 구성되고 의도된다. 따라서 상기 샘플 캐리어는 DNA-함유 샘플 액체를 수용하기 위해 사용되는(상기 설명된 종류의) 적어도 하나의 공동을 갖는다. 또한, 회전 장치는 의도된 작동 중에 샘플 홀더가(전술한) 회전축을 중심으로 회전하도록 하는 회전 드라이브를 포함한다. 또한, 회전 장치는 전술한 가열 장치를 포함하며, 이에 의해 샘플 홀더의 회전 평면에 놓인 적어도 공동의 샘플 캐리어의 입열 측면은 의도된 작동 동안 높은 온도 값으로 가열된다. 또한, 회전 장치는 회전 드라이브 및 가열 장치에 제어-연결되고 선택적으로 실험실 직원과 협력하여, 특히 자동으로 DNA를 증식하기 위한 전술한 방법을 수행하도록 구성된 제어를 포함한다.
- [0028] 회전 장치 및 전술한 방법은 전술한 이점 및 특히 방법의 맥락에서 기술될 수 있는 물리적 특징도 공유한다.
- [0029] 본 발명의 맥락에서, 제어기(선택적으로 "제어 유닛"이라고도 함)는 프로그래밍 불가능한 전자 회로의 형태일 수 있다. 그러나, 바람직하게는, 제어기는 본 발명에 따른 방법을 수행하기 위한 기능이 소프트웨어 모듈의 형태로 구현되는 마이크로컨트롤러에 의해 형성된다. 선택적으로, 상기 마이크로컨트롤러 및/또는 소프트웨어 모듈은 별도의 제어 컴퓨터의 맥락에서 실현된다.
- [0030] 바람직하게는, 샘플 홀더는 방법을 수행하기 위한 샘플 캐리어가 고정될 수 있는 일부 종류의 플레이트(또는: 디스크 또는 원형 플레이트)이다. 고정을 위해 샘플 홀더는 선택적으로 클램핑 장치, 예를 들어, 클램프, 일부 종류의 클램핑 턱 등을 포함한다.
- [0031] 편리한 구현예에서, 가열 장치는 펠티에 소자를 포함한다. 대안적으로, 가열 장치는 저항 가열 요소, 세라믹 가열 등을 포함한다. 예를 들어, 적외선 히터와 같은 방사선-기반 가열도 선택적으로 사용된다. 바람직하게는, 가열 장치는 평면형으로 연장되어, 특히 하나 이상의 샘플 캐리어의 다중 공동을 덮을 수 있다.
- [0032] 특히 바람직하게는 가열 장치는 샘플 홀더에 통합된다; 예를 들어, 적어도 그 안에 설정되고, 예를 들어, 샘플 홀더의 적절한 치수의 오목부에 삽입된다. 이는 컴팩트한 구조를 가능하게 한다.
- [0033] 편리한 구현예에서, 회전 장치는 입열 측면과 반대되는 방열 측면 상의 공동을 낮은 온도 값으로 냉각하기 위한 전술한 냉각 장치를 포함한다.
- [0034] 편리한 변형예에서, 냉각 장치는(냉각) 팬으로 형성된다. 상기 팬에 의해, 냉각 공기는 바람직하게는 의도된 사용 동안 프로세서 챔버를 통해 흐른다. 이 경우, 팬은 바람직하게는 회전 드라이브 냉각에도 사용된다. 선택적으로 팬은 샘플 캐리어의 방열 측면에 의해 흐름을 받는 방식으로 프로세스 챔버에 배열된다. 이는 샘플 캐리어의 회전에 의한 원심력에 의해 발생하는 샘플 캐리어에서 멀어지는 공기의 이동이 냉각에 충분하지 않은 경우 유리할 수 있다. 그러나, 대안적으로 냉각 장치는 방열 측면의 샘플 캐리어에 배치되는 냉각 플레이트에 의해 형성될 수도 있다. 상기 냉각 플레이트는 바람직하게는 냉각에 사용되는 펠티에 소자를 포함한다.
- [0035] 선택적으로, 전술한 팬은 또한, 예를 들어, 냉장고, 공조 시스템 등의 방식으로 냉각 기능을 갖는다. 이 경우, 회전 장치는 유리하게는 비교적 따뜻한 환경에서도 작동될 수 있다. 대안적으로, 주변 공기"만"이 팬에 의해 프

로세스 챔버로 송풍된다. 이 경우, 프로세스 챔버의 온도는 온도 센서를 통해 팬 속도를 조절하여 선택적으로 일정하게 조정된다.

[0036] 여기서 및 이하에서, 입열 측면은 특히 한 측면을 의미하는 것으로 이해되며, 바람직하게는 샘플 캐리어의 바닥면, 따라서 또한 각각의 공동의 바닥면이다. 의도된 작동 중에 상기 바닥면은 샘플 홀더 및 이에 따라 가열 장치에 놓인다. 따라서, 방열 측면은 특히 샘플 캐리어의 상부면을 지칭한다. 또한, 입열 측면 및 방열 측면이라는 용어는 샘플 캐리어를 위해 의도된 프로세스 챔버 내부의 부분 부피의 해당 측면에 할당될 수도 있다.

[0037] 추가의 편리한 구현예에서, 회전 장치는 또한 DNA의 충분한 증식을 검출하기 위한 형광 검출기를 포함한다. 이를 위해, 샘플 액체에 (특히 초기에 비활성인) 염료를 첨가하는 것이 바람직하며, 이 염료의 형광은, 예를 들어, 증식된 DNA 가닥의 수가 증가함(따라서 자유 반응 파트너의 수가 감소함)에 따라 증가한다. 따라서 공동 내부의 형광은 달성된 전환의 척도이다.

[0038] 본 발명은 또한 DNA를 증식하기 위한 시스템에 관한 것이다. 상기 시스템은 전술한 회전 장치 및 적어도 하나의 전술한 샘플 캐리어를 포함한다.

[0039] 여기서 및 이하에서, 접속사 "및/또는"은 특히 상기 접속사에 의해 연결된 특징들이 공동으로 또는 서로에 대한 대안으로서 형성될 수 있음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

### 도면의 간단한 설명

[0040] 본 발명의 예시적인 구현예는 도면에 기초하여 아래에서 보다 구체적으로 설명될 것이다:

도 1은 회전 장치 및 샘플 캐리어를 포함하는 DNA를 증식하기 위한 시스템의 개략적인 측면도를 보여준다.

도 2는 샘플 캐리어 및 회전 장치의 샘플 홀더의 세부사항에 대한 개략적인 단면도를 보여준다.

도 3은 샘플 캐리어의 대안적인 예시적인 구현예의 도 2에 따른 도면을 보여준다.

도 4는 도 3에 따른 샘플 캐리어의 개략적인 평면도를 보여준다.

도 5는 샘플 캐리어의 추가의 예시적인 구현예의 도 4에 따른 도면을 보여준다.

도 6은 DNA를 증식하기 위한 방법의 개략적인 흐름도를 보여준다.

서로 상응하는 부분은 모든 도면에서 항상 동일한 참조 기호로 제공된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 도 1은 DNA를 증식하기 위한 시스템(1)을 도시한다. 상기 시스템(1)은 회전 장치(2) 및 샘플 캐리어(4)를 포함한다. 도 6을 기초로 하여 이하에서 보다 상세히 설명될 DNA를 증식하기 위한 방법은 시스템(1)에 의해 수행된다.

[0042] 회전 장치(2)는 이하 "프로세스 챔버(8)"로 지칭되는 하우징 내부를 둘러싸는 하우징(6)을 포함한다. 또한, 회전 장치(2)는 샘플 홀더(10)를 포함한다. 방법이 수행될 때(즉, 의도된 작동 동안) 샘플 캐리어(4)가 그 위에 장착된다. 샘플 홀더(10)는 회전 드라이브(12)에 의해 회전축(14)을 중심으로 회전 가능하다. 따라서 샘플 홀더(10)는 회전 플레이트이다. 또한, 회전 장치(2)는 냉각 장치로서 팬(16)을 포함하며, 이에 의해 의도된 작동 동안 냉각 공기 스트림이 프로세스 챔버(8)를 통해 흐른다. 또한, 회전 장치(2)는 형광 검출기(18)를 포함한다.

[0043] 샘플 캐리어(4)는 DNA-함유 샘플 액체를 수용하기 위한 적어도 하나의 공동(20)(도 2 참조)을 갖는다. 바람직한 예시적인 구현예에서, 샘플 캐리어(4)는 2개 이상의 상기 공동(20)을 갖는다. 공동(20)은 약  $5 \times 3 \times 1.2 \text{ mm}^3$ 의 예시적인 치수를 갖는 직육면체 형상을 가지며, 바닥면(이하: "입열 측면(26)") 및 상부면(이하: "방열 측면(28)")과 관련하여 각각 바닥벽(22) 및 상부벽(24)에 의해 한정되고, 나머지 측면과 관련하여 측벽에 의해 한정되며, 측벽은 더 상세하게 묘사되지 않는다. 샘플 캐리어(4)의 벽은 플라스틱, 특히 사이클릭 올레핀 공중합체(COC)로 제조된다. 의도된 작동 중에, 샘플 캐리어(4)의 입열 측면(26)은 샘플 홀더(10) 상에 위치된다.

[0044] 회전 장치(2)는 가열 장치(30)를 포함한다. 이는 차례로 입열 측면(26)을 향하는 샘플 홀더(10)의 상부면 위로 평면적으로 연장되는 펠티에 소자, 선택적으로 평면형 열 방출을 위해 나란히 위치한 다수의 펠티에 소자를 포함한다. 가열 장치(30)는 샘플 홀더(10)에 통합된다. 더 상세하게 묘사되지 않은 예시적인 구현예에서, 균일한 온도 분포를 위한 알루미늄 플레이트가 펠티에 소자 및 샘플 홀더(10) 사이에 배열된다.

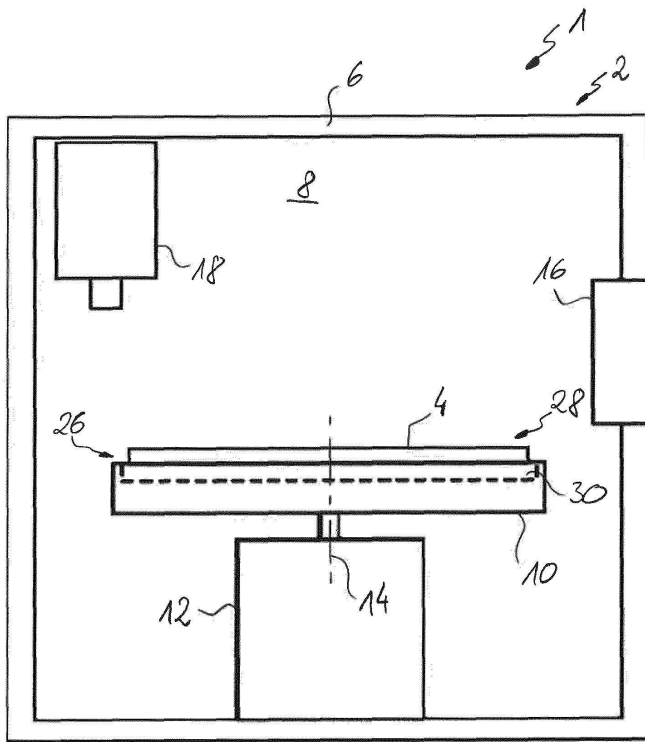


- [0045] 회전 드라이브(12), 가열 장치(30) 및 팬(16)을 제어하기 위한 회전 장치(2)의 제어기가 존재하지만 더 상세하게 묘사되지 않는다.
- [0046] DNA를 증식시키기 위해, 샘플 캐리어(4) 및 DNA-함유 샘플 액체가 제1 방법 단계(S1)에서 제공된다(도 6 참조). 샘플 액체는 증식할 DNA뿐만 아니라 프라이머 분자, 새로운 DNA 가닥을 형성하기 위한 구조적 빌딩 블록 및 중합효소도 포함한다. 제2 방법 단계(S2)에서, 공동(20)은 샘플 액체로 채워진다.
- [0047] 제3 방법 단계(S3)에서, 샘플 캐리어(4)는 가열 장치(30)에 의해 입열 측면(26)에서 약 섭씨 95도의 높은 온도 값으로 일정하게 유지된다. 병렬로, 회전 드라이브(12)는 회전축(14)에 대한 회전을 위해 샘플 홀더(10)를 구동하고, 따라서 각각의 공동(20)은 회전축(14)을 중심으로 회전된다. 팬(16)에 의해, 냉각 공기(바람직하게는 섭씨 40도)의 스트림은 샘플 캐리어(4) 위로 송풍되고, 이에 따라 이의 방열 측면(28)은 이러한 낮은 온도 값에서 일정하게 유지된다.
- [0048] 바닥면 가열 및 상부면 냉각으로 인해 공동(20) 내부에는 따뜻한 영역(32) 및 차가운 영역(34)(점선으로 표시됨), 즉, 회전축(14)과 평행하게 진행되는 온도 구배가 형성된다. 차가운 영역(34)에서, 샘플 액체는 약 섭씨 60도의 온도 값을 갖는다. 따뜻한 영역(32)에서, 샘플 액체의 온도 값은 DNA의 용융 온도 이상, 구체적으로 섭씨 90도 이상이다.
- [0049] 바닥면 가열 및 상부면 냉각으로 인해 샘플 액체의 온도-관련 밀도 차이를 기반으로 하는 부력-구동 대류가 설정된다. 상기 대류는 기본적으로 환형(즉, 대략 타원형의 형태, 도 2의 반원형 화살표 참조)이며 샘플 홀더(10)의 회전 평면에 거의 수직인 기류 구성요소로 배향된다. 회전의 원심력(도 2에서 오른쪽으로 향함) 및 마찬가지로 회전으로 인해 존재하는 코리올리 힘으로 인해 대류의 기본 기류 경로에 대해 횡방향으로 샘플 액체의 (균질한) 혼합이 또한 발생한다. 대류의 속도는 회전 속도가 증가함에 따라 증가한다.
- [0050] 따라서 대류의 과정에서 샘플 액체는 온도가 DNA의 변성을 일으키는 따뜻한 영역(32)을 통해 (회전 평면에 거의 평행하게) 통과한다. 따라서, 따뜻한 영역(32)은 "변성 영역"이라고도 지칭된다. 회전 평면에 거의 수직인 방향으로 방열 측면(28)으로 흐른 후, 샘플 액체는 차가운 영역(34)을 통해 (다시 회전 평면에 거의 평행하게) 통과하며, 여기서 프라이머 하이브리드화 및 이어서 DNA 가닥의 연장이 일어난다. 따라서 차가운 영역(34)은 어닐링 또는 연장 영역이라고도 지칭된다. 차가운 영역(34)을 통과한 후, 샘플 액체는 (회전 평면에 대해 거의 수직으로) 다시 따뜻한 영역(32)으로 흐른다.
- [0051] 방법 단계(S3)는 형광 검출기(18)가 증식을 위해 의도된 구조적 빌딩 블록 등의 충분히 높은 전환을 결정할 때까지 유지된다. 이를 위해 충분히 높은 전환을 위해 측정된 형광 값 및 지정된(예를 들어, 경험적으로 결정된) 임계값 사이의 임계값 비교가 구체적으로 수행된다. 상기 임계값을 초과하면, 샘플 홀더(10)의 회전 및 가열 장치(30)에 의한 가열은 중지되고, 샘플 액체는 제4 방법 단계(S4)에서 각각의 공동(20)으로부터 제거된다.
- [0052] 대안적으로, 방법 단계(S3)는 지정된 시간 후에 종료된다. 형광의 시간 플롯은 선택적으로 원래 샘플의 DNA 농도를 추정하는데 사용된다.
- [0053] 특히 방법 단계(S1 내지 S3)는 또한 적어도 부분적으로 동시에 수행될 수 있다. 특히, 샘플 홀더(10)는 공동(20)을 채우는 동안 가만히 있을 필요가 없다. 유사하게, 가열 장치(30)는 또한 이미 입열 측면(26)을 가열하고 있을 수 있다.
- [0054] 도 3 및 도 4는 각각의 공동(20)의 변형된 구조를 갖는 샘플 캐리어(4)의 대안적인 예시적인 구현예를 도시한다. 공동(20) 내부에는 공동(20)을 통해 회전 평면에 평행하게 연장되는 빔 또는 직육면체 형태의 흐름 저항(36)이 배열된다. 흐름 저항(36)은 방사상 내부(회전축(14)를 향함) 제1 흐름 채널(38) 및 방사상 외부 흐름 채널(40)이 깨끗하게 유지되고 대류의 기류 경로가 상기 채널을 통해 흐르는 방식으로 배열된다. 따라서, 흐름 저항(36)은 흐름 채널(38 및 40)을 제외하고 따뜻한 영역(32)을 차가운 영역(34)으로부터 분리한다.
- [0055] 도시된 예시적인 구현예에서, 흐름 채널(38 및 40)은 동일한 채널 단면을 갖는다. 또한, 따뜻한 영역(32) 및 차가운 영역(34)은 동일한 치수를 갖는다.
- [0056] 선택적인 예시적인 구현예(자세히 도시되지 않음)에서, 흐름 저항(36)은 공동(20)의 더 큰 부분 부피가 따뜻한 영역(32)보다 차가운 영역(34)에 할당되는 방식으로 배열된다. 이는 더 높은 연장 시간(차가운 영역(34), 즉, 연장 영역에서의 체류 시간)을 달성한다.
- [0057] 추가로 선택적으로, 흐름 채널(38 및 40)은 상이한 채널 단면을 갖는다.

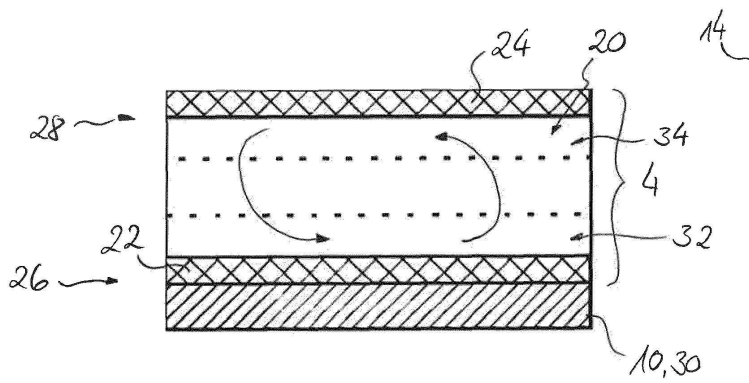
- [0058] 도 5는 공동(20)의 추가의 예시적인 구현예를 도시한다. 흐름 저항(36)은 추가 웹(42)에 의해 각각의 흐름 채널(38 및 40)을 하위채널(44)로 분할한다. 흐름 채널(38 및 40)에 각각 할당된 하위채널(44)은 다시 상이한 단면을 가질 수 있다.
- [0059] 본 발명의 주제는 전술한 예시적인 구현예에 제한되지 않는다. 오히려, 본 발명의 추가 구현예는 당업자에 의해 상기 설명으로부터 도출될 수 있다. 특히, 다양한 예시적인 구현예 및 그 설계 변형예에 기초하여 설명된 본 발명의 개별 특징은 또한 다른 방식으로 서로 조합될 수 있다.
- [0060] 참조 기호의 목록
- [0061] 1 시스템
- [0062] 2 회전 장치
- [0063] 4 샘플 캐리어
- [0064] 6 하우징
- [0065] 8 프로세스 챔버
- [0066] 10 샘플 홀더
- [0067] 12 회전 드라이브
- [0068] 14 회전축
- [0069] 16 팬
- [0070] 18 형광 검출기
- [0071] 20 공동
- [0072] 22 바닥 벽
- [0073] 24 상부 벽
- [0074] 26 입열 측면
- [0075] 28 방열 측면
- [0076] 30 가열 장치
- [0077] 32 영역
- [0078] 34 영역
- [0079] 36 흐름 저항
- [0080] 38 흐름 채널
- [0081] 40 흐름 채널
- [0082] 42 웹
- [0083] 44 하위채널
- [0084] S1 방법 단계
- [0085] S2 방법 단계
- [0086] S3 방법 단계
- [0087] S4 방법 단계
- [0088] S5 방법 단계

도면

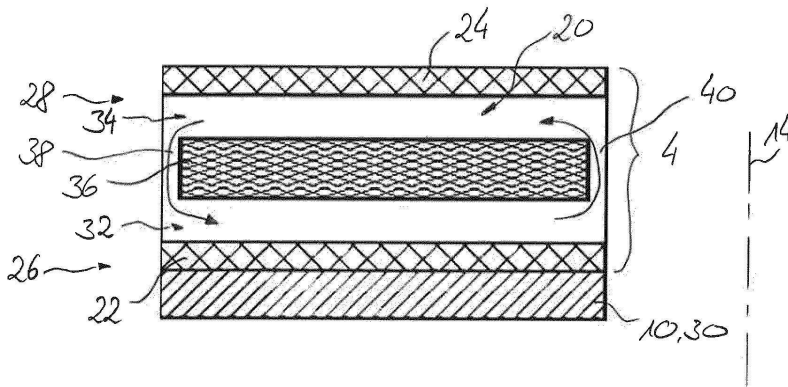
도면1



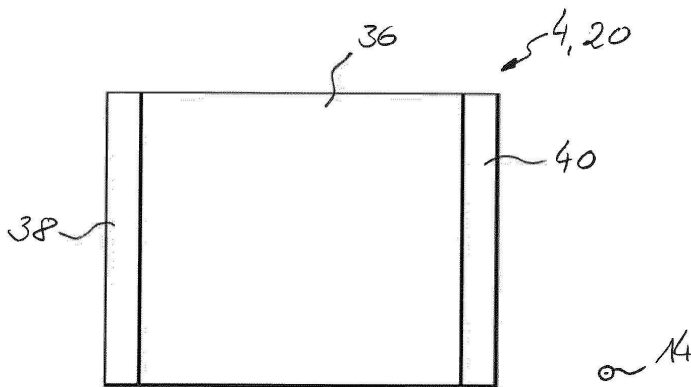
도면2



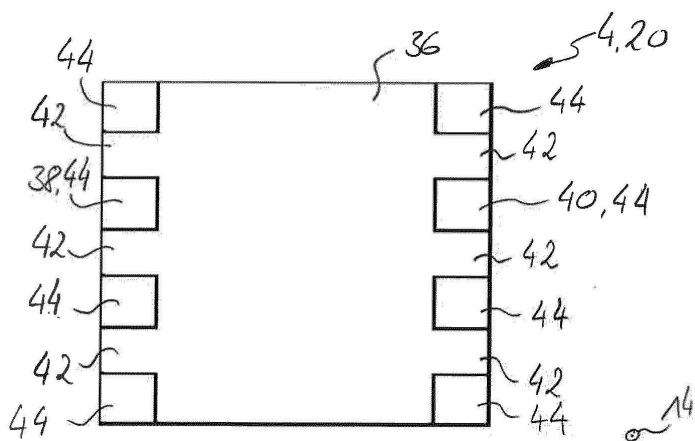
도면3



도면4



도면5



도면6

