



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0026581
(43) 공개일자 2012년03월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 - G01N 21/64 (2006.01) G01N 21/76 (2006.01)
 - G02B 3/00 (2006.01) G01N 33/487 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2011-7031633
- (22) 출원일자(국제) 2010년06월02일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2011년12월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/FR2010/051076
- (87) 국제공개번호 WO 2010/139900
 국제공개일자 2010년12월09일
- (30) 우선권주장
 0953631 2009년06월02일 프랑스(FR)

- (71) 출원인
 폼미사리아 아 레네르지 아토미끄 에프 옥스 에너지스 엘터네이티브즈
 프랑스 파리 에프-75015 바띠명 르 뽀낭 데 뒤 르블랑 25
- (72) 발명자
 하게트, 빈센트
 프랑스 그레노블 에프-38100 쿠우르 드 라 리베라 시온 80
 가브리엘, 마리온
 프랑스 그레노블 에프-38000 뒤 홈베르트 II 26
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인무한

전체 청구항 수 : 총 21 항

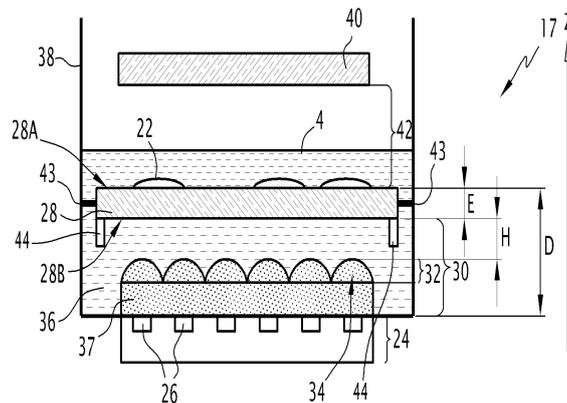
(54) 발명의 명칭 **샘플을 감지하기 위한 마이크로렌즈들을 포함하는 이미징 시스템 및 이와 연관된 장치**

(57) 요약

본 발명은 샘플(4)을 감지하기 위한 이미징 시스템 및 이와 연관된 장치에 관한 것이다.

이미징 시스템은 광센서들(26)의 행렬(24), 상기 샘플을 지원하기 위한 면(28A)을 정의하는 광센서들의 행렬과 반대편에 배치되는 제1 래미나(28), 및 광센서들의 행렬(24) 및 제1 래미나(28) 사이에 배치되는 광학 엘리먼트들의 세트(30)를 포함한다. 각 마이크로렌즈(34)는 광센서들의 행렬(24)의 광센서(26) 위에 위치한다. 광학 엘리먼트들의 세트(30)는 마이크로렌즈들(34)의 행렬(32)을 포함한다. 광학 엘리먼트들의 세트(30)는 마이크로렌즈들의 행렬(32) 및 제1 래미나(28) 사이에 배치된 광학 배지(36)를 포함하고, 광학 배지(36)의 굴절률은 실질적으로 1과 마이크로렌즈들(34)의 굴절률 사이에 있다. 샘플을 지원하는 면(28A) 및 마이크로렌즈들(34)의 정점 사이의 거리는 광센서들(26)의 광축 Z를 따라서 측정되고, 실질적으로 0과 1500 μm 사이에 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

샤텔라이, 프랑수아

프랑스 보리에 에프-38470 체민 두 베소트 761

피콜레트단하, 나탈리

프랑스 라 페리에르 에프-35880 르 크로자트

특허청구의 범위

청구항 1

샘플을 이미징하기 위한 시스템에 있어서,
 광센서들의 행렬;
 상기 샘플을 지원하기 위한 면을 정의하는 상기 광센서들의 행렬과 반대편에 배치되는 제1 래미나; 및
 상기 광센서들의 행렬 및 상기 제1 래미나 사이에 배치되는 광학 엘리먼트들의 세트
 를 포함하고,

상기 광학 엘리먼트들의 세트는 마이크로렌즈들의 행렬을 포함하고, 마이크로렌즈는 상기 광센서들의 행렬의 상기 각각의 광센서 위에 위치하고, 상기 광학 엘리먼트들의 세트는 상기 마이크로렌즈들의 행렬 및 상기 제1 래미나 사이에 배치된 광학 배지를 포함하고, 상기 광학 배지의 굴절률은 실질적으로 1과 상기 마이크로렌즈들의 굴절률 사이에 있고, 상기 샘플을 지원하는 상기 면 및 상기 마이크로렌즈들의 정점 사이에서 상기 광센서들의 광축을 따라서 측정된 거리는 실질적으로 0과 1500 μm 사이에 있는 이미징 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서,
 상기 샘플의 상기 지원 면 및 상기 마이크로렌즈들의 상기 정점 사이에서 상기 광센서들의 상기 광축을 따라서 측정된 상기 거리는 $-150 \times F \times n + 400 \times F$ 보다 작거나 또는 동일한 이미징 시스템 (단, F는 공기 중에서 측정된 상기 마이크로렌즈들의 초점 거리이고, n은 상기 광학 배지의 굴절률이고, 상기 광학 배지의 굴절률은 실질적으로 1과 1.64 사이임).

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,
 상기 샘플을 비추기 위한 광원을 더 포함하고,
 상기 광원은 상기 샘플 위에 위치하여, 송신 이미지를 생성하는 이미징 시스템.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,
 상기 샘플을 비추기 위한 광원을 더 포함하고,
 상기 광원은 상기 이미징 시스템의 상기 광축과 직각이 되도록 상기 이미징 시스템의 상기 제1 래미나에서 발광하도록 배치되는 이미징 시스템.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서,
 상기 광원은 200nm 및 800 nm 사이의 파장을 가지고 발광할 수 있는 이미징 시스템.

청구항 6

제5항에 있어서,
 상기 광원은 백색광인 이미징 시스템.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 광학 배지는 액체인 이미징 시스템.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 액체 및 상기 샘플을 수용하는 크벳을 더 포함하는 이미징 시스템.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서,

제2 래미나

를 더 포함하고,

상기 제2 래미나는 상기 샘플이 상기 제1 래미나 및 상기 제2 래미나 사이에 위치하도록 배치되는 이미징 시스템.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 제1 래미나의 상기 샘플의 상기 지원 면은 상기 광센서들의 행렬과 반대편에 배치되는 이미징 시스템.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 제1 래미나는 슬라이드 및 상기 슬라이드와 나란히, 제거가능한 래미나를 포함하고, 상기 샘플의 상기 지원 면을 정의하는 이미징 시스템.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 샘플의 상기 지원 면 및 상기 마이크로렌즈들의 정점 사이에서, 상기 광센서들의 상기 광축을 따라서 측정된 상기 거리를 조정하기 위한 수단을

을 더 포함하는 이미징 시스템.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 제1 래미나는 복수의 마이크로챔버들 및 마이크로채널들을 포함하는 이미징 시스템.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 광센서들은 생물 발광, 화학 발광, 또는 형광에 의하여, 200 nm 및 800 nm 사이에서 방사되는 광을 감지할 수 있는 이미징 시스템.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 샘플은 세포들을 포함하고,

상기 마이크로렌즈들과 연관된 상기 광센서들은 세포가 제1 방향으로 적어도 2개의 인접한 광센서들 및 상기 제1 방향과 직각인 제2 방향으로 2개의 다른 인접한 광센서들에 의해 커버되도록 배열되는 이미징 시스템.

청구항 16

제15항에 있어서,

각각의 마이크로렌즈의 입구 직경이 세포의 최소 측면 치수보다 최소한 2배 더 작고,

2개의 더 근접하여 이웃하는 마이크로렌즈들의 상기 광축들 사이의 거리가 마이크로렌즈의 입구 직경의 적어도 30%보다 더 작고,

마이크로렌즈의 상기 입구 직경이 평평한 디오퍼 및 상기 마이크로렌즈를 형성하는 볼록한 디오퍼의 교차 구획의 직경이고,

세포의 최소 측면 치수가 무게 중심을 통과하는 세포의 최소 치수이고, 상기 샘플의 상기 지원 면에 평행한 평면에서 측정되는 이미징 시스템.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,

각각의 마이크로렌즈의 입구 직경은 실질적으로 0.7 및 10 μm 사이인 이미징 시스템.

청구항 18

샘플을 감지하고 특성을 해석하기 위한 장치에 있어서,

제1항 내지 제17항 중의 어느 하나의 항에 따른 이미징 시스템, 상기 이미징 시스템을 제어하기 위한 전자 제어기 및 컴퓨터 시스템을 포함하는 장치.

청구항 19

제18항에 있어서,

제1항 내지 제17항 중의 어느 하나의 항에 따른 적어도 2개의 이미징 시스템들을 포함하고, 상기 전자 제어기에 의해 평행하게 조종되는 장치.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 제1 래미나는 적어도 2개의 인접한 이미징 시스템들에 의해 공유되는 장치.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 하나의 항에 있어서,

상기 이미징 시스템 및 상기 샘플이 위치하는 인큐베이션 챔버를 더 포함하는 장치.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 샘플의 감지(detection) 및 특성을 해석(characterization)하기 위한, 마이크로렌즈(microlenses)들을 포함하는 이미징 시스템 및 이와 연관된 장치에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 화학적 및 생물학적 분석을 위한 측정 기구들의 소형화(miniaturizing) 분야와 연관된다.

배경기술

[0003] 생물학에서는, 세포(cell) 관찰은 세포들의 이미지를 확대하고, 그 이미지의 세부 사항들을 분리하기 위하여, 광학 현미경(optical microscope)을 일반적으로 필요로 한다. 유사한 장비가 합성 입자들(synthetic particles)뿐만 아니라, 박테리아(bacteria), 효모(yeasts), 균류(fungi), 화분(pollens), 조류(algae), 리포솜(liposomes)과 같은 다른 타입의 생물학적 대상들을 관찰하기 위하여 사용된다. 그러한 목적을 위하여, 현미경은 광학 렌즈들(대물렌즈, 접안렌즈), 광원(light source), 및 적어도 하나의 광센서(photo sensor)를 포함한

다. 연구원들에 의해 일상적으로 사용되는 현미경들은 종종 고가이고, 특히 공간상의 규모로 말미암아 제한적이다. 일반적으로, 종래의 현미경들은 시간상에서 또는 소정의 순간들에서 연속적 이미지를 생성하는 것이 가능하지 않다.

[0004] 현재 고려되고 있는 소형화 방법들 중의 하나는 현미경의 확대 렌즈들을 제거하고, 광센서들의 민감한 표면(sensitive surface)에 생성된 그늘(shadow) 또는 회절 무늬(diffraction pattern)의 이미지를 생성하는 것이다. 광센서들과 접촉하는 관찰 대상체(observed object)의 그늘 또는 회절 무늬에 의해 형성되는 이미지는 포토그램(photogram)이라고 불린다. 2개의 근접한 디스크들(disks)을 구별하는 용량(capacity)으로 정의되는 연역적 해결방법(priori resolution)은 픽셀들의 크기 및 대상체와 광센서 사이의 거리에 의해 이런 형태의 시스템에서 제한된다. 전통적인 현미경에서는, 그것은 대물 렌즈 시스템(lens system objectives)에서의 회절에 의해 제한된다.

[0005] 샘플을 이미징하기 위한 시스템으로서, 시스템은 광센서들의 행렬(a matrix of photosensors), 상기 샘플을 지원하기 위한 면(face)을 정의하는 상기 광센서들의 행렬과 반대편에 배치되는 제1 래미나(lamina), 및 상기 광센서들의 행렬 및 상기 제1 래미나 사이에 배치되는 광학 엘리먼트들의 세트(a set of optical elements)를 포함하고, 상기 광학 엘리먼트들의 세트는 마이크로렌즈들의 행렬(a matrix of microlenses)을 포함하고, 마이크로렌즈(34)는 상기 광센서들의 행렬의 상기 각각의 광센서(26) 위에 위치한다.

[0006] 그러나, 그러한 이미징 시스템(imaging system)에 의해 획득되는 이미지들은 분석해야 할 샘플의 세포들이 부착되는(adhesive) 경우들에서는 형태학(morphology) 또는 모양(shape)들을 보여주지 않는다. 사실, 서스펜디드(suspended) 또는 부착된(adhered) 세포들은 동일한 도전(challenge)에 대응하지 않는다. 광학 지수(optical indices)들이 유사하기 때문에, 세포들은 배양 배지(culture medium)와 비교하여 낮은 콘트라스트(low contrast)를 가진 대상체이다. 그들이 부착될 때, 평평하고 길게 늘어진(elongate) 형태를 가지고, 이는 이미징 생성을 더욱 어렵게 만들게 된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 세포들, 특히 부착 세포(adhesive cells)들을 이미징화하고, 세포들을 찾고 식별하고, 세고(number), 그들의 형태학을 분석할 수 있는 더 작은 장치를 제안하기 위한 것이다. 상기 장치의 더 작은 크기는 샘플의 세포들의 증식(proliferation)을 허용하도록, 인큐베이터(incubator)에 장치를 직접 삽입하는 것이 가능하도록 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기의 목적을 위하여, 본 발명은 상기한 타입의 샘플을 이미징하기 위한 시스템과 연관되고, 상기 광학 엘리먼트들의 세트는 상기 마이크로렌즈들의 행렬 및 상기 제1 래미나 사이에 배치된 광학 배지(optical medium)를 포함하고, 상기 광학 배지의 굴절률(refractive index)은 실질적으로 1과 상기 마이크로렌즈들의 굴절률 사이에 있고, 상기 샘플을 지원하는 상기 면 및 상기 마이크로렌즈들의 정점(apex) 사이에서 상기 광센서들의 광축(optical axis)을 따라서 측정된 거리는 실질적으로 0과 1500 μm 사이에 있다.

[0009] 특정 실시예들에 따라서, 샘플을 이미징하기 위한 시스템은 하나 또는 그 이상의 다음의 특징들을 포함한다.

[0010] - 상기 샘플의 상기 지원 면(support face) 및 상기 마이크로렌즈들의 상기 정점 사이에서 상기 광센서들의 상기 광축을 따라서 측정된 상기 거리는 $-150 \times F \times n + 400 \times F$ 보다 작거나 또는 동일하다. 단, F는 공기 중에서 측정된 상기 마이크로렌즈들의 초점 거리(focal length)이고, n은 상기 광학 배지의 굴절률이고, 상기 광학 배지의 굴절률은 실질적으로 1과 1.64 사이이다;

[0011] - 상기 샘플을 비추기 위한 광원을 포함하고, 상기 광원은 상기 샘플 위에 위치하여, 전송 이미지(transmission image)를 생성한다;

[0012] - 상기 샘플을 비추기 위한 광원을 포함하고, 상기 광원은 상기 이미징 시스템의 상기 광축과 직각(perpendicular)이 되도록 상기 이미징 시스템의 상기 제1 래미나에서 발광하도록 배치된다;

[0013] - 상기 광원은 200nm 및 800 nm 사이의 파장을 가지고 발광할 수 있다;

[0014] - 상기 광원은 백색광(white light)이다;

- [0015] - 상기 광학 배지는 액체(liquid)이다;
- [0016] - 상기 액체 및 상기 샘플을 수용하는 크벳(cuvette)을 포함한다;
- [0017] - 제2 래미나를 포함하고, 상기 제2 래미나는 상기 샘플이 상기 제1 래미나 및 상기 제2 래미나 사이에 위치하도록 배치된다;
- [0018] - 상기 제1 래미나의 상기 샘플의 상기 지원 면은 상기 광센서들의 행렬과 반대편에 배치된다;
- [0019] - 상기 제1 래미나는 슬라이드(slide) 및 상기 슬라이드와 나란히(alongside), 제거가능한(removable) 래미나를 포함하고, 상기 샘플의 상기 지원 면을 정의한다;
- [0020] - 상기 샘플의 상기 지원 면 및 상기 마이크로렌즈들의 정점 사이에서, 상기 광센서들의 상기 광축을 따라서 측정된 상기 거리를 조정하기 위한 수단을 포함한다;
- [0021] - 상기 제1 래미나는 복수의 마이크로챔버들(microchambers) 및 마이크로채널들(microchannels)을 포함한다;
- [0022] - 상기 광센서들은 생물 발광(bioluminescence), 화학 발광(chemiluminescence), 또는 형광(fluorescence)에 의하여, 200 nm 및 800 nm 사이에서 방사되는 광을 감지할 수 있다;
- [0023] - 상기 샘플은 세포들을 포함하고, 상기 마이크로렌즈들과 연관된 상기 광센서들은 세포가 제1 방향으로 적어도 2개의 인접한(adjacent) 광센서들 및 상기 제1 방향과 직각인 제2 방향으로 2개의 다른 인접한 광센서들에 의해 커버(cover)되도록 배열된다(arranged);
- [0024] - 각각의 마이크로렌즈의 입구 직경(opening diameter)이 세포의 최소 측면 치수(lateral dimension)보다 최소한 2배 더 작고, 2개의 더 근접하여 이웃하는(closer neighboring) 마이크로렌즈들의 상기 광축들 사이의 거리가 마이크로렌즈의 입구 직경의 적어도 30%보다 더 작고, 마이크로렌즈의 상기 입구 직경이 평평한 디옵터(flat diopter) 및 상기 마이크로렌즈를 형성하는 볼록한 디옵터(convex diopter)의 교차 구획(intersection section)의 직경이고, 세포의 최소 측면 치수가 무게 중심(center of gravity)을 통과하는 세포의 최소 치수(smallest dimension)이고, 상기 샘플의 상기 지원 면에 평행한 평면에서 측정된다; 및
- [0025] - 각각의 마이크로렌즈의 입구 직경은 실질적으로 0.7 및 10 μm 사이이다.
- [0026] 따라서, 세포들의 증식을 수량화하고(quantify), 세포들의 움직임을 모니터하고, 세포들의 궤적(trajjectory) 및 속도를 추론하고(deduce), 그로부터 세포들의 분열(divisions)을 감지하고, 관계들을 설정하고(establish), 형태학 상의 변화들을 보여주고 수량화하고, 관심 있는 세포적 사건들(희귀한 사건들 등)을 확인하기 위하여, 이렇게 보다 작은 이미징 시스템은 시간상에서 또는 소정의 시간들에서 세포 이미지들을 연속적으로 생성한다.
- [0027] 본 발명은 샘플을 감지하고 특성을 해석하기 위한 장치에 연관된 것으로, 상기한 바와 같은 이미징 시스템, 상기 이미징 시스템을 제어하기 위한 전자 제어기(electronic controller) 및 컴퓨터 시스템(computer system)을 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0028] 특정 실시예들에 따라서, 샘플을 감지하고 특성을 해석하기 위한 장치는 하나 또는 그 이상의 다음의 특징들을 포함한다.
- [0029] - 상기한 본 발명에 따라서 적어도 2개의 이미징 시스템들을 포함하고, 상기 전자 제어기에 의해 병렬적으로 조종된다(steered);
- [0030] - 상기 제1 래미나는 적어도 2개의 인접한 이미징 시스템들에 의해 공유된다; 및
- [0031] - 상기 이미징 시스템 및 상기 샘플이 위치하는(placed) 인큐베이션 챔버(incubation chamber)를 포함한다.

발명의 효과

- [0032] 세포 배양 방에 컴퓨터만 추가하는 반면에, 혈액 세포 카운팅과 같은 환자 침대에 대한 어플리케이션들 또는 인큐베이터에 직접 설치가능하다는 것을 고려하면, 장치의 치수를 감소시킴으로써 장치의 휴대성(portability)을 증가시키는 이점을 가진다.
- [0033] 본 발명은 세포들을 포함하는 샘플들을 가진 생물학적 어플리케이션들의 맥락에서 서술되어 왔다. 그러나, 다른 분야들, 예를 들어 박테리아, 효모, 균류, 화분, 조류, 리포솜, 합성 입자들을 관찰하고, 및/또는 제1 래미

나(28)에 대한 저장소(reservoirs) 내의 크리스탈의 형성(formation of crystals)을 관찰하는 것과 같은 물리 화학 현상에 대한 광학적인 응답들을 감지하는 분야에도 적용 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0034] 본 발명은 다음의 기재들을 읽고서 더 잘 이해될 수 있을 것이다. 본 발명은 예시에 의해서 기술되고, 부가된 도면들을 참조하여 설명된다.

- 도 1은 본 발명에 따른, 샘플을 감지하고 특성을 해석하기 위한 장치의 개략적인 도면이다.
- 도 2는 본 발명에 따른, 샘플을 감지하고 특성을 해석하기 위하여 개조된(adapted) 이미징 시스템의 광학 시스템(optical system)의 단면(cross-section)에서의 개략적인 도면이다.
- 도 3 내지 도 5는 본 발명에 따른, 이미징 시스템의 광학 시스템의 다른 실시예들에 대해서 도 2와 동일한 도면을 도시한 것이다.
- 도 6은 본 발명에 따른, 이미징 시스템의 또다른 실시예의 개략적인 도면이다.
- 도 7 및 도 8은 이미징 시스템의 광학 시스템에 포함된(incorporated) 래미나의 개략적인 도면으로, 본 발명에 따른 미세유체 시스템(microfluidic system)을 포함한다.
- 도 9 내지 도 11은 본 발명에 따라서 하나 또는 그 이상의 샘플들을 감지하고 특성을 해석하기 위한 장치의 3가지 다른 실시예들에 대한 개략적인 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 본 발명은 샘플(4)을 감지하고 특성을 해석하기 위한 장치와 연관된 것으로, 하나의 실시예가 도 1에 예시된다. 샘플(4)은 그 특성(형태학, 크기 등)을 연구하기 위하여, 감지하고 이미지화할 대상체들(5)을 포함한다. 대상체들(objects)(5)은 측미법 크기의 대상체(micrometric-sized)(박테리아, 효모, 균류, 화분, 조류, 리포솜) 및 선호되는(preferably) 세포들이다.

[0036] 장치(2)는 샘플(4)을 감지하고 특성을 해석하기 위한 적어도 하나의 이미징 시스템(6) 및 상기 이미징 시스템(6)을 제어할 수 있는 전자 제어기(8)를 포함한다. 전자 제어기(8)가 연결 플러그들(connection plugs)을 포함한다면, 예를 들어 이미징 시스템(6) 내로 플로그하도록, 이미징 시스템을 고정시킬 수 있는 서포트(support)를 포함한다.

[0037] 이미징 시스템(6)은 이하에서 상세히 기술된다.

[0038] 장치(2)는 전자 제어기(8)를 조종하도록(steer) 컴퓨터 시스템(10)을 역시 포함하고, 전자 제어기는 컴퓨터 시스템과 연결된다.

[0039] 컴퓨터 시스템(10)은 전자 제어기(8)를 조종하기 위하여 정보를 입력하고 샘플(4)과 연관된 정보를 표시하기 위한 인간/컴퓨터 인터페이스(man/machine interface)(12)를 포함한다.

[0040] 컴퓨터 시스템(10)은 이미지들에 대한 프로세싱을 수행할 수 있는 연산 유닛(computation unit)과 획득된 샘플 이미지들을 기록할 수 있는 저장 유닛(storage unit)을 포함한다.

[0041] 장치(2)는 인큐베이션 챔버 또는 인큐베이터(14), 및 인큐베이션 챔버 내의 이산화탄소(CO₂) 레벨, 습도, 및 온도를 모니터링하고 조절하기 위한 수단을 포함한다. 예를 들어, 인큐베이터(14)는 알려진 방법으로 1 입방미터(cubic meter) 근처의 치수를 가진 세포 생물학(cellular biology)에 관한 표준 인큐베이터(standard incubator)이고, 이는 몇 개의 이미징 시스템들(6) 또는 이미징 시스템(6)의 치수까지 소형화된(miniaturized) 인큐베이터를 포함할 수 있다. 후자의 경우에, 장치(2)는 예를 들어, 샘플 수집 장소 근처에서 사용되도록 쉽게 운반가능하다.

[0042] 이미징 시스템(6), 전자 제어기(8), 및 샘플(4)은 인큐베이션 챔버(14) 내부에 배치된다.

[0043] 이미징 시스템(6)은 샘플(4)을 분석하기 위한 광학 시스템(17)을 포함하고, 바람직하게는 이미징 시스템(6)은 샘플(4)을 비추기 위한 적어도 하나의 광원(18)을 포함하고, 샘플은 광원(18) 및 광학 시스템(17) 사이에 배열된다.

[0044] 광원(18)은 샘플의 전송 이미지를 생성하고, 제어되는 거리(controlled distance)에, 예를 들어 몇 센티미터

(several centimeters)의 거리에 광학 시스템(17)의 반대편에 위치한다.

- [0045] 또다른 실시예에 따르면, 광원(18)은 광학 시스템(17)의 수직에 관하여(relative to the vertical), 예를 들어 광학 시스템(17) 근처의 원 호(arc of circle)를 따라서, 몇 센티미터의 거리에서의 오프셋(offset)이다.
- [0046] 또한, 광원은 20° 보다 작은, 예를 들어 10° 의 임계 광각(critical light angle)과 조금 시준(視準)(slightly collimated)되거나 또는 전혀 시준되지 않는다.
- [0047] 그림에도 불구하고, 운영자(operator)의 필요에 따라서 또는 알려진 방법으로, 광원은 렌즈 시스템, 조리개(diaphragms), 및/또는 필터들(filters), 지향성(directional)의 여부, 다색광(polychromatic) 또는 단색광(monochromatic)의 여부, 편광(polarized)이냐의 여부, 확장되었으나(extended) 또는 주기적(periodic)이냐에 따라서 시준될 수 있다.
- [0048] 광원(18)은 200nm 및 800nm 사이의 파장, 예를 들어 가시 광선 및/또는 자외선(UV) 근처에서 발광할 수 있다. 바람직하게, 광원은 백색광, 특히 가시광선 영역(400nm 에서 800nm)에서 연속적인 파장 스펙트럼을 방사하는 광선이다.
- [0049] 예를 들어, 광원(18)은 LED(Light Emitting Diode), 예를 들어 백색 LED, LED 어레이, 백열 전구(incandescent bulb), 또는 발광 쉬트(light-emitting sheet) 또는 Cree사(미국 Durham)에 의하여 판매되는 XLamp와 같은 평판 LED(flat LED)를 포함한다.
- [0050] 다른 실시예에 따르면, 광원(180)은 켈러(Koller) 타입, 예를 들어 대상체 또는 샘플을 조명하기 위하여 광학 현미경들에서 일반적으로 사용되는 이미징 시스템의 조명 장치를 포함한다.
- [0051] 광원(18)을 제어하기 위한 수단(20)은 장치(2)에 포함되고, 컴퓨터 시스템(10)과 연결된다.
- [0052] 실시예에 따르면, 광원(18)은 광학 시스템(17) 위에 위치하여, 운영자 또는 컴퓨터 시스템(10)에 의해 모니터링되는 특정 각도(발광 각(lighting angle))에서 샘플을 비춘다.
- [0053] 광원(18)은 운영자 또는 컴퓨터 시스템(10)에 의해 지정되는 강도 및/또는 지속시간 및/또는 시점들에서 대상체 또는 샘플을 비춘다.
- [0054] 운영자의 필요에 따라서, 광원(18)은 여러 샘플들에 의해서 공유되거나 또는 단지 하나의 샘플에 대하여 사용될 수 있다.
- [0055] 본 발명에 따라서, 샘플(4)을 감지하고 특성을 해석하기 위한 장치(2)의 운영은 다음에 기술된다.
- [0056] 샘플(4)을 연구하고 분석하기 위하여, 운영자는 샘플을 이미징 시스템(6) 내에 위치시킨다. 이미징 시스템(6)은 예를 들어 광학 시스템(17)을 전자 제어기(8)의 서포트로 플러깅(plugging)함으로써 전자 제어기(8)와 연결된다.
- [0057] 필요하다면, 특히 세포 개체수의 정상적인 증식을 허용하기 위하여, 광학 시스템(17), 샘플(4), 전자 제어기(8), 및 광원(18)을 포함하는 어셈블리(assembly)가 인큐베이션 챔버(14)에 위치한다. 인큐베이터(14)는 온도 및 이산화탄소(CO₂) 레벨을 조절하고, 모니터링을 통하여 습도 레벨을 유지하고, 운영자에 의해 미리 조정된 조절 수단(16)을 유지한다.
- [0058] 또한, 이러한 어셈블리(광원(18), 샘플(4), 및 전자 제어기(8)를 포함하는 이미징 시스템(6))는 환경광(ambient light)과 연관된 기생성분 노이즈(parasitic noise)를 감소시키기 위하여, 암실(darkroom)에 위치하는 것이 바람직하다.
- [0059] 운영자는 다음으로 광 제어 수단(20)을 통하여 각각의 광원(18)을 조정하기 위하여, 그리고 전자 제어기(8)를 통하여 이미징 시스템(6)의 광학 시스템을 조종(steer)하기 위하여, 인간/컴퓨터 인터페이스(12)를 통하여 정보를 입력한다. 그리하여, 운영자는 컴퓨터 시스템(10)을 이용하여, 각각의 광원(18)을 포함하여, 각각의 이미징 시스템(6)을 원격으로 체크한다.
- [0060] 운영 도중에, 각각의 광원(18)은 샘플(4)을 비춘다. 샘플(4)에 의해 전송되는 광 또는 광학 신호(광자(photons))는 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)에 의해서 전기적 신호로 변환된다. 전기적 신호는 다음으로 전자 제어기(8)에 의해서 컴퓨터 시스템(10)으로 전송된다.
- [0061] 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)에 의해 획득되는 데이터는 컴퓨터 시스템(10)의 저장 유닛에 기록된다.

다음으로, 연산 유닛은 데이터로부터 샘플(4)의 세포들(5)의 이미지 또는 이미지 시퀀스를 재구성한다(reconstruct). 사실, 장치는 알려진 방법으로, 필름을 획득하기 위하여 연속적인 습득(acquisition)을 수행하거나 또는 일련의 이미지들을 획득하기 위하여 일정한 간격(사진 모드)에서 이미지들을 획득하거나 중의 어느 하나로 동적인 사건들(dynamic events)을 기록하고, 샘플의 전송 동안 감지된 광학 신호의 강도를 기록한다.

[0062] 마지막으로, 샘플(4)의 특성을 해석하기 위하여, 운영자는 인간/컴퓨터 인터페이스(12)를 통하여 연산 유닛이 이미지 또는 이미지 시퀀스의 다른 프로세싱을 수행하도록 제어한다. 예를 들어, 연산 유닛은 샘플의 세포들(5)을 공간적으로 식별할 수 있고(spatially identify), 그들의 형태학, 및/또는 형광 신호들 및/또는 특정 발광성(specific luminescents)의 분석에 기초하여 세포들을 식별할 수 있고, 세포들을 셀 수 있고(number), 그들의 위치를 앞선 위치와 비교할 수 있고, 각 세포의 궤적(trajectory) 및 이동 속도(speed of migration)를 기록할 수 있고, 세포들의 증식을 수량화할 수 있고(quantify), 각 세포의 형태학의 특성(각 세포에 의해 커버되는 둘레 및 구역의 연산, 각 세포의 원형 대칭(circle symmetry), 윤곽의 질감(texture of contour)을 해석할 수 있고, 개별 세포들 또는 세포 개체군에 대한 형태학적 변화들을 보여줄 수 있고, 세포들 간의 접합(junction)을 추적하고 이웃하는 세포들의 개수를 연산하기 위하여 이미지를 분할할 수 있고(segment), 세포 분열 또는 분화(differentiations) 또는 칼슘 파열(calcareous bursts)과 같은 관심 있는 이벤트들을 감지할 수 있고, 관계들을 설정할 수 있고, 및/또는 세포들내에서의 세포 기관(organelles)(핵 등)의 위치를 찾아낼 수 있다. 또한, 각 실험에 대하여, 밝은 배경(light background)(기생성분의 광(parasitic light)) 및 어두운 배경(dark background)(암전류(dark current))을 가진 이미지를 생성함으로써 배경 소음(background noise)을 제거할 수 있다. 그것은 이미지의 전부 또는 일부분에 대한 세포 배양의 필름들을 역시 재구성할 수 있다.

[0063] 샘플(4) 방사광, 예를 들어 생물 발광 또는 화학 발광에 대한 다른 실시예에 따라서, 장치(2)는 어떠한 광원(18)도 없이 사용된다. 이 경우에, 분석들은 암흑(total darkness)(암실 내에서)에서 이루어져야 한다. 발광의 강도는 측정의 감도를 증가시키기 위하여 특정 시간(예를 들어 발광의 통합 시간(integration time)이 5분) 동안 통합된다.

[0064] 도 2는 샘플을 감지하고 특성을 해석하기 위하여, 이미징 시스템의 광학 시스템(17)의 단면에서의 개략적인 도면이다. 예를 들어, 샘플은 대상체들, 예를 들어 세포들(5) 및 바람직하게는 알려진 배양 배지(culture medium)에서, 수분을 함유한 배지(aqueous medium) 내에서 부착된 생물학적 세포들(22)을 포함한다.

[0065] 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)은 규칙적으로 배열된 광센서들(26)의 행렬(24)을 포함하고, 각 광센서(26)의 감광성(photosensitive) 영역은 예를 들어 실리콘으로부터 제조된다.

[0066] 광학 시스템(17)은 샘플(4) 지원의 지원 면(28A)을 정의하는 광센서들(26)의 행렬과 반대편에 배치되는 제1 투명 래미나(28)를 역시 포함한다. 면(28A)은 바람직하게는 평평하고 투명하다.

[0067] 바람직하게는, 제1 래미나(28)는 샘플(4)의 지원 면(28A) 상의 세포들(22)의 부착을 캡처하거나(capture) 및/또는 지지하기(favor) 위하여, 적절한 단백질, 바람직하게는 파이버넥틴(fibronectin) 또는 산소 플라즈마(oxygen plasma)를 가진 세포외 기질(extracellular matrix)의 단백질을 가진 기능화 방법(functionalization method)을 통하여 알려진 방법으로, 특정한 면 처리(surface treatment)를 구비한다.

[0068] 또한, 다른 면 처리는 면(28A)과 반대편인 면(28B) 상에 부착을 방지하고, 폴리리신-PEG(polylysine-polyethylene glycol) 사용하여 샘플을 지원한다. 이는 소수성(hydrophobic property)을 부여한다.

[0069] 예를 들어, 부착된 세포(22)의 지원 면(28A)은 세포들의 부착을 증가시키기 위하여 면 처리를 구비하고, 다른 면(28B)은 세포들(22)의 부착을 감소 또는 제거하기 위하여 면 처리를 구비한다.

[0070] 예를 들어, 제1 래미나(28)는 세포 배양(cellular culture)에 대한 지원을 제공한다.

[0071] 제1 래미나(28)는 광학 전송의 관점에서 양호한 품질을 구비하고 있고, 예를 들어 유리(glass) 또는 폴리스티렌(polystyrene)으로부터 제조된다.

[0072] 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)은 역시 광센서들(26)의 행렬(24) 및 제1 래미나(28) 사이에 배치된 광학 엘리먼트들의 세트(30)를 포함한다.

[0073] 광학 엘리먼트들의 세트(3)는 광센서들의 행렬(24)과 접촉하고 반대편에 위치하는 세퍼레이터 엘리먼트(separator element)(37) 및 상기 세퍼레이터 엘리먼트(37) 및 제1 래미나(28) 사이에 배치된 마이크로렌즈들(34)의 행렬(32)을 포함한다.

[0074] 마이크로렌즈들(34)의 행렬(32)은 광센서들(26)의 행렬(24) 위에 위치하여, 마이크로렌즈는 광센서들의 행렬(24)의 각 광센서(26) 위로 위치한다. 따라서, 각 마이크로렌즈(34)는 광센서(26)와 연관된다. 각 마이크로렌즈(34)의 광축은 광센서의 광축과 실질적으로 결합된다.

[0075] 예를 들어, 마이크로렌즈(34)의 광축 및 광센서(26)의 광축은 약간 오프셋(offset)이 될 수 있고, 상기 오프셋(각도 또는 거리 면에서)은 20% 보다 작거나 또는 동일하다. 이 오프셋은 마이크로렌즈 행렬을 광센서 행렬과 나란히 하기 위위한(align) 어려움의 결과로 원치하게 이루어지거나(involutary) 또는 마이크로렌즈로 인하여 경사 입사 광학 빔(incident optical beam)을 광센서로 재지향(reorient)하도록 의도적으로(deliberate) 이루어진다.

[0076] 세퍼레이터 엘리먼트(37)는 하나 또는 그 이상의 광학적으로 투명한 재료들, 예를 들어 필터들(filters) 또는 보호층들(passivation layers)에 의해 형성될 수 있다.

[0077] 세퍼레이터 엘리먼트의 기능은 광센서들(26)의 행렬(24)을 마이크로렌즈들(34)의 행렬(32)로부터 이격시켜, 광반경(light radii)들이 광센서들로 집중되거나(concentrated) 또는 초점이 맞추어지도록(focused) 하는 것이다.

[0078] 광 엘리먼트들의 세트(30)는 굴절률 또는 광학 지수(optical index) n를 가진, 마이크로렌즈 행렬(32) 및 제1 래미나(28) 사이에 배치된 제1 배지(36)를 역시 포함한다. 제1 광학 배지(36)는 각 마이크로렌즈(34)의 초점 거리를 조정하기 위한 것이다. 사실, 광학 지수 n을 가진, 제1 배지(36)에서의 각 마이크로렌즈(24)의 초점 거리(focal distance)는

$$F_n = \frac{n_{\text{lens}} - n_{\text{air}}}{n_{\text{lens}} - n} \times F$$

[0079] 이다. 단, F는 공기 중에서 측정된 각 마이크로렌즈의 초점 거리이다.

[0081] 제1 광학 배지(36)의 굴절률은 실질적으로 1과 마이크로렌즈(34)의 굴절률 사이에 있다. 바람직하게, 배지(36)는 겔(gel) 또는 액체(liquid), 예를 들어 오일(oil)이다.

[0082] 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)은 제2 래미나(40)를 포함하고, 상기 제2 래미나(40)는 2개의 래미나들(28, 40)에 의해서 범위가 정해지는(delimited) 제2 배지(42) 내에서, 세포들(22)이 제1 래미나(28) 및 제2 래미나(40) 사이에 위치하도록 배치된다.

[0083] 제2 래미나(40)는 제1 래미나(28)에 대하여 앞서 서술된 먼 처리 방법들로부터의 먼 처리를 구비한다.

[0084] 제2 래미나(40)는, 전통적으로 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)과 같은 세포 배양 또는 인산완충식염수(phosphate buffered saline)(PBS)와 같은 식염수(saline solution)에 민감한 생물학적 액체(biological liquid)를 포함한다.

[0085] 제2 배지(42)의 액체 레벨(level of liquid)은 샘플(4)의 지원 면(28A) 및 대상체들(22)을 커버할 정도이다.

[0086] 다른 실시예에 따라서, 제1 배지(36)는 제2 배지(42)의 액체와 유사한 액체이다.

[0087] 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)은 광학 엘리먼트들의 행렬(30), 제1 래미나(28), 및 샘플(4)이 위치하여, 제1 배지(36) 및/또는 제2 배지(42)의 액체 또는 겔을 수용하도록 하는 타이트한(tight) 크벳(38)을 포함한다.

[0088] 크벳(38)의 바닥(bottom)은 광센서들(26)의 표면과 일치할 수 있다. 예를 들어, 크벳(38)은 생체에 적합한 아교(biocompatible glue)로 인한 밀봉(sealing)을 보장하기 위하여, 바닥(bottom)에 구멍을 내고 광센서들(26)의 행렬에 부착될 수 있다.

[0089] 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)은 제1 배지(36)와 제2 배지(42)가 다르다면, 제1 배지(36)를 제2 배지(42)로부터 분리시킬 수 있는 분리 수단(separating means)(43)을 역시 포함할 수 있다. 이 분리 수단(43)은 크벳(38)의 벽 또는 제1 래미나(28)에 고정된다.

[0090] 다른 실시예에 따르면, 제1 슬라이드(28) 및 제2 슬라이드(40) 사이의 광축 Z를 따라서 측정된 거리는 알려진 방법으로 슬라이드 및 샘플(4)의 래미나 사이의 배치를 획득하도록 조정된다. 이러한 배치에서, 제2 래미나

(40)는 샘플(4)과 접촉한다.

- [0091] 제2 래미나(40)는 제2 래미나(40)를 통한 가스 교환(gaseous exchange)을 지지(favor)할 수 있거나 및/또는 제2 배지(42)의 일부의 제2 래미나(40), 예를 들어 배양 배지 및 샘플(4)을 통하여 증발(evaporation)을 방지할 수 있다.
- [0092] 광학 시스템(17)은 제1 래미나(28)의 샘플의 지원 면(28A)과 제1 래미나(28)의 반대편에 배치되는 광센서들(26)의 면 사이에서 광축 Z를 따라서 측정된 거리를 조정하기 위한 수단(44)을 역시 포함한다.
- [0093] 바람직하게는, 이 조정 수단(44)은 적어도 하나의 압전 세라믹(piezoelectric ceramic)을 포함한다. 조정 수단(44)은 크벳(38)의 바닥 또는 가장자리(edge) 또는 광센서들(26)의 행렬(24)의 서포트(support) 상에 기계적으로 고정될 수 있다.
- [0094] 다른 실시예에 따라서, 제1 래미나(28)는 기계적인, 정전식의(electrostatic), 자기적인(magnetic) 또는 동등한 수단에 의하여, 이미징 시스템(6)의 크벳(38)의 벽면들에 고정된 높이로 고정된다.
- [0095] 제1 래미나(28), 및 샘플(4) 및 대상체(5), 바람직하게는 부착된 세포들(22)은 운영자의 필요에 따라서, 예를 들어 또다른 기구(instrument)에 대한 샘플의 특성을 분석하기 위하여 또는 샘플의 추가적인 처리(염색(dyeing), 형광단을 이용한 마킹(marking with fluorophore))를 위하여, 광학 시스템(17)으로부터 제거될 수 있다. 제1 래미나(28) 및 샘플 또는 대상체는 이미징 시스템(6) 내에서 역시 위치를 바꿀 수 있다.
- [0096] 본 발명에 따른 이미징 시스템(6)의 운영에 대하여 이하 서술된다.
- [0097] 상기한 장치(2)에 의한 샘플을 분석하기 위한 방법 동안에, 이미징 시스템의 제조자 또는 운영자는 광학 특성(재료, 굴절률, 두께 등) 및 원하는 사용/어플리케이션에 따라서 세퍼레이터 엘리먼트(37) 및 제1 래미나(28)를 미리 선택한다.
- [0098] 다음으로, 마이크로렌즈들(34)의 행렬이 광센서들(26)의 수광 원뿔(acceptance cone)의 각도를 고려하여 선택되고, 이는 마이크로렌즈들(34), 특히 각 마이크로렌즈의 성질(굴절률) 및 형태(곡률 반경(curve radius))에 의해 제어된다.
- [0099] 각 마이크로렌즈(34)는 평평한 디오퍼 및 볼록한 디오퍼를 포함한다. 마이크로렌즈의 샘플 반대편의 윗 면(upper face)은 볼록한 디오퍼이고, 이것은 구 모양의 그릇(spherical bowl)에 비유될 수 있다. 바람직하게, 마이크로렌즈들은 폴리스티렌(polystyrene), 폴리아미드(polyamide), AZ4562 감광성 수지판(photoresin) 또는 유사한 재료, 폴리(poly)(디메틸실록산(dimethylsiloxane)), SU-8, 실리카(silica), 붕소 인 실리케이트 글라스(BPSG: Boron Phosphorous Silicate Glass), 또는 폴리(poly)(메타크릴산메틸(methyl methacrylate))(PMMA)과 같은 투명한 열가소성 재료(thermoplastic material) 또는 폴리카보네이트(polycarbonate)로부터 제조될 수 있다.
- [0100] 각 마이크로렌즈의 초점 거리는 25 μm 보다 작고, 바람직하게는 10 μm 보다 작아서, 마이크로렌즈들 및 밑에 있는 관련 광센서들 사이의 광학 크로스 토크(optical cross-talk) 현상을 제한할 수 있도록 한다.
- [0101] 바람직하게, 각 마이크로렌즈의 입구 직경은 적어도 세포의 최소 측면 치수보다 최소한 2배 더 작다. 세포의 최소 측면 치수가 무게 중심을 통과하는 세포의 최소 치수이고, 이미징 시스템의 광축에 직각인 평면, 예를 들어 세포에 대한 서포트(support)로 기여하는 래미나의 면(28A)에 평행한 면에서 측정된다.
- [0102] 또한, 2개의 더 근접하여 이웃하는 마이크로렌즈들의 광축들 사이의 거리가 바람직하게 마이크로렌즈의 입구 직경의 적어도 30%보다 더 작다. 마이크로렌즈의 입구 직경이 평평한 디오퍼 및 마이크로렌즈를 형성하는 볼록한 디오퍼의 교차 구획의 직경이다.
- [0103] 마이크로렌즈(34)와 연관된 광센서들(26)은 대상체(5), 바람직하게는 세포가 제1 방향으로 적어도 2개의 인접한 광센서들 및 상기 제1 방향과 직각인 제2 방향으로 2개의 다른 인접한 광센서들에 의해 커버되도록 배열된다.
- [0104] 세포의 이미지는 적어도 인접한 광센서들의 2 \times 2 행렬에 의해서 행해진다.
- [0105] 예를 들어, 각 마이크로렌즈의 입구 직경은 실질적으로 0.7 및 10 μm 사이이고, 세포들과 같은 대상체들을 이미징화하기(image) 위해서 직경은 실질적으로 20 및 30 μm 사이이다. 이러한 값들은 세포의 동일한 부분이 2개의 이웃하는 광센서들의 광 강도(light intensity)에 기여할 때까지, 대상체들의 이미지에서 불연속성(discontinuity)을 피할 수 있도록 한다. 세포들의 양호한 이미지들을 생성하기 위하여 대상체(5)의 오버-샘플

링(over-sampling)이 언더-샘플링(under-sampling)보다 바람직하다.

- [0106] 각 세포는 한 측면(side) 당 적어도 2개의 픽셀들, 바람직하게는 한 측면 당 6개의 픽셀들에 의해 이미지 상에 나타나서, 셀들의 이미지들에 대한 후속의 컴퓨터 프로세싱을 용이하게 한다: 더 많은 셀들이 많은 개수의 픽셀들에 의해서 대표될수록, 더 많은 콘트라스트의 향상(contrast improvement)이 있고, 이미지들의 컴퓨터 프로세싱 동안에 수행되는 필터링 및 강도 임계 연산(thresholding operations)이 현실에 대응된다.
- [0107] 예를 들어, 2개의 더 근접하여 이웃하는 마이크로렌즈들의 광축들 사이의 거리가 10 μm의 입구 직경을 가진 마이크로렌즈들에 대하여 3.0 μm보다 작고, 3.0 μm의 입구 직경을 가진 마이크로렌즈들에 대하여 900nm보다 작고, 700nm의 입구 직경을 가진 마이크로렌즈들에 대하여 210nm보다 작다.,
- [0108] 다음으로, 제조자 또는 운영자는 마이크로렌즈들(34)의 초점 거리 및 광센서들(26)의 수광각(acceptance angle)을 조정하기 위하여, 굴절률 n의 함수로서 제1 배지(36)를 선택한다. 사실, 광속(light beam)은 제1 광학 배지(36) 및 각 마이크로렌즈(34) 사이의 광학 인터페이스에서 데카르트의 법칙(Descartes' law)에 따라서 방향이 바뀌어진다(deflected). 따라서, 제1 배지(36)의 계수는 광센서들의 수광 원뿔의 각도 조정을 가능하게 한다.
- [0109] 보다 상세하게는, 제1 배지(36)의 굴절률이 이웃하거나 또는 인접한 광센서들(26)의 수광 원뿔들의 교차 위치(position of intersection)를 제어한다. 따라서, 배지(36)의 굴절률 n을 증가시킴으로써, 광센서들(26)의 수광 원뿔의 각도는 증가하고, 결과적으로 이웃하는 광센서들의 수광 원뿔의 교차 위치는 감소한다. 굴절률이 감소하면 반대의 결과가 생긴다.
- [0110] 예를 들어, 굴절률 1.61을 가진 폴리스티렌으로부터 제조된 마이크로렌즈(34)에 대하여, 광센서들(26)의 수광 원뿔을 확대하기 위하여, 처음 공기 중(n=1.0003)의 배지(36)를 굴절률 1.55을 가진 오일로 대체하면 충분하다.
- [0111] 제1 배지(36)의 굴절률은 실질적으로 1과 마이크로렌즈(34)의 굴절률 사이에 있고, 바람직하게는 1과 1.64 사이에 있다.
- [0112] 사실, 광센서들의 행렬 및 샘플 사이에 위치한, 어떠한 광학적으로 능동 재료(active material)도 광센서들의 수광 원뿔을 조정하는데 참여한다. 특히, 이는 세퍼레이터 엘리먼트(37) 및 제1 래미나(28)에 대해서 해당된다. 후자에 대하여, 광속들은 제1 래미나(28) 및 제1 광학 배지(36) 사이의 광학 인터페이스에서 데카르트의 법칙(Descartes' law)에 따라서 방향이 바뀌어진다. 그 결과로, 제1 래미나의 선택은 역시 광센서들의 광학 원뿔을 조정한다. 그럼에도 불구하고, 광학 품질(높은 전송)을 위하여 그것이 역시 선택되고, 대상체(5)에 대한 서포트로 사용되고, 바람직하게는 부착된 세포들(22)은 이미지된다.
- [0113] 다음으로, 조정 수단(44)으로 인하여, 제1 래미나(28)의 샘플(4)의 지원 면(28A) 및 마이크로렌즈(34)의 정점 사이에서, 광축 Z를 따라서 측정된 거리는 조정되고, 결과적으로 제1 배지(36)의 두께는 마찬가지로이다. 거리는 0과 1500 μm 사이에 있도록, 바람직하게는 100 μm 및 500 μm 사이에 있도록 조정된다.
- [0114] 바람직하게, 이 거리는 $-150 \times F \times n + 400 \times F$ 보다 작거나 또는 동일하고, 단F는 공기 중에서 측정된 마이크로렌즈들(34)의 초점 거리이고, n은 제1 광학 배지(36)의 굴절률이다.
- [0115] H는 마이크로렌즈들과 반대편의 제1 래미나(28)의 면과 마이크로렌즈들의 정점 사이에서, 광축 Z를 따라서 측정된 거리를 표시한다. 거리 H를 조정함으로써, 운영자가 세포들(5)의 세부사항을 관찰하기를 바라느냐에 따라서, 거의 세포들(5)의 콘트라스트되는 이미지, 바람직하게는 샘플(4)에 부착된 세포들(22)의 이미지를 획득하는 것이 가능하다.
- [0116] 사실, 대상체(5) 및 광센서들의 표면 사이의 거리 D를 변화시킴으로써, 다음의 결과들을 얻을 수 있다.
- [0117] - 대상체의 이미지의 크기 또는 확대를 조정하고, 예를 들어 가변 개수(variable number)의 인접한 광센서들에 대한 확산(spreading): 대상체가 광센서(26)의 행렬(24)로부터 멀수록 큰 개수의 광센서들(26)에 의해 보다 이미지되고, 대상체는 최종 생성되는 이미지에서 더 크게 나타난다.
- [0118] - 특정 높이로부터 대상체(5), 바람직하게는 부착된 세포(22)의 회절된 윤곽(diffracted contour)을 보여준다. 회절 무늬는 하나의 광센서에 대하여 집중되기 때문에, 표면에 근접하게, 대상체의 윤곽에 대한 회절 무늬는 보여지지 않고, 이것은 회절 무늬의 공간상의 세부사항을 노출하는 것이 불가능하게 만든다. 하나가 서서히 표면으로부터 더 멀어지도록 움직이기 때문에, 대상체의 윤곽에 대한 회절 무늬는 2, 3, 4 등 광센서들에 대하여 확산되고, 더 잘 관찰된다. 그럼에도 불구하고, 표면으로부터 멀리, 회절 무늬는 너무 많은 개수의 광센서들에

대하여 확산된다(diffused)(대상체의 포인트(point) 이미지가 200개 이상의 광센서들에 대하여 확산된다면, 대상체의 사용가능한 이미지를 설립하는 것이 가능하지 않다).

- [0119] - 대상체의 윤곽의 콘트라스트를 조정한다.
- [0120] 제1 래미나(28)의 면들(28A, 28B)의 광학적 성질들은, 셀들(22)의 윤곽을 관찰할 수 있도록 하는 회절(diffraction), 확산(diffusion), 간섭(interference), 및 분산(dispersion) 효과들을 강화하도록 최적화될 수 있다.
- [0121] 도 3에 예시한 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)의 제2 실시예에서는, 제1 래미나의 면(28A)은 광센서들(26)의 행렬(24)과 반대편에 위치한다; 바람직하게 제1 래미나의 면(28A)에 부착된(22) 세포들(5)을 포함하는 샘플(4)은, 제1 래미나(28) 및 마이크로렌즈들(34)의 행렬(32) 사이에 배치된다.
- [0122] 이 실시예는 이미징되는 대상체 및 마이크로렌즈들의 정점 사이의 거리를 조정함에 있어서, 제1 래미나의 두께를 제거하는 것을 가능하게 한다. 이 배치는 매우 작고, 실질적으로 0인, 대상체(22) 및 마이크로렌즈들(34) 사이의 거리를 제공하고, 이미지들을 광센서들(26)에 가능한 근접하게 생성하는 이점들을 가진다.
- [0123] 도 4에 도시한 제3 실시예에 따르면, 제1 래미나(28)는 마이크로렌즈들(34)의 정점에 위치한다. 마이크로렌즈들의 정점 및 제1 래미나(28)의 마이크로렌즈들과 반대편인 면(28B) 사이의 거리 H는 0이다.
- [0124] 이 경우에, 샘플의 지원 면(28A) 및 마이크로렌즈들의 정점 사이의 거리를 조정하는 것은 제1 래미나(28)의 두께 E를 선택하는 것과 상당하고, 샘플(28A)의 지원면 및 마이크로렌즈들(34)의 정점 사이에서, 광센서들(26)의 광축 Z를 따라서 측정된 거리는 실질적으로 0과 1500 μm 사이에 있도록 개조되고, 바람직하게는 100 μm 과 500 μm 사이에 있다.
- [0125] 그럼에도 불구하고, 제1 배지(36)는 여전히 마이크로렌즈들(34) 및 제1 래미나(28) 사이의 틈(interstices)에서 존재하고, 결과적으로 광센서들(26)의 수광 원뿔들에 따라서 동작하는 것에 주목하여야 한다.
- [0126] 도 5에 도시한 제4의 실시예에 따르면, 제1 래미나(28)는 두께 E1을 가진 슬라이드(45) 및 슬라이드(45)와 나란히, 두께 E2를 가진 제거가능한 래미나(46)를 포함하고, 샘플의 상기 지원 면을 정의한다; 두께 E1 및 E2의 합은 결과적으로 제1 래미나(28)의 두께와 동일하다. 이와 같은 다른 실시예는, 앞서 조정된 제1 래미나(28) 및 마이크로렌즈들의 정점(34) 사이의 거리 H를 변경함이 없이, 샘플을 움직일 수 있도록 한다.
- [0127] 예를 들어 유리로부터 제조된 제2 래미나(40)의 존재는 형광단 또는 양자점(quantum dots)을 이미지화하기 위한 형광에서의 사용에 있어서 특히 필요하다. 이 실시예에서, 제1 및 제2 래미나(28, 40)는 바람직하게는 광학 필터들이다.
- [0128] 바람직하게 이와 같은 사용을 위하여, 광원(18), 다음으로 여기원(excitation source)은 단색광(monochromatic)이다.
- [0129] 제2 필터(40)는 여기 파장(excitation wavelength)이 제1 필터(28)에 필터링되면 필요하지 않다. 예를 들어, 제2 래미나(40)를 제거하고 제1 유리 래미나(28)를 필터로 사용함으로써, 여기광(excitation light)이 자외선에 있으면, 자외선에서의 유리의 흡수력(absorbance)은 여기광을 필터링한다. 2번째 예로는 래미나(28)를 포함하고, 면(28A) 또는 면(28B)이 유전층들(dielectric layers)을 적층하여 만들어진 필터링 스택(filtering stack)으로 커버되고, 이는 여기 파장을 흡수한다.
- [0130] 다른 실시예에 따르면, 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)은 광센서들(26)의 행렬(24) 및 마이크로렌즈들(34)의 행렬(32) 사이에 위치한 필터, 전용 필터들 어레이(an array of dedicated filters)를 포함한다. 예를 들어, 이 필터 또는 필터 어레이는 세퍼레이터 엘리먼트(37)로 결합된다. 이 필터들은 적어도 2개의 상이한 파장들에 따라서 동일한 샘플(4)의 특성을 해석하기 위하여, 인접한 마이크로렌즈들 아래에서 상이할 수 있다.
- [0131] 다른 실시예에 따르면, 제2 래미나(40)는 광원에 대한 시준 장치(collimation system)의 부재를 보상하도록 지향성 필터(directional filter)이고, 이는 이미지에서의 왜곡(distortions)을 초래한다.
- [0132] 도 6에 도시한 다른 실시예에 따르면, 광원(18)은 광이 광축과 직각인 제1 래미나(28)로 통과하도록, 샘플(4) 또는 래미나 내부로부터 대상체(22)를 비추도록 배열될 수 있다.
- [0133] 또다른 실시예에 따르면, 래미나들(28, 40) 중의 하나는 편광판(polarizer) 또는 양 래미나들(28, 40)은 크로스

-평광판이다(cross-polarizer). 첫번째 경우에, 광원(18)은 직선으로 편광된 광(rectilinearly polarized light)을 방사한다. 예를 들어, 광원(18)은 LCD(Liquid Crystal Display)이다. 두번째 경우에, 광원(18)은 편광된 여기광을 방사하지 않고, 여기광은 제2 편광판(40)에 의해서 다음으로 편광된다. 상기 두가지 경우들에서, 샘플(4)로부터의 형광 방사광(fluorescent emission light)이 편광되고 제1 편광판(28)에 의해서 전송되는 동안, 여기광은 제1 편광판(28)에 의해 정지된다(stopped). 강도는 이 배치에서 더 낮아지고, 신호대 잡음비(signal to noise ratio)는 여기광의 직접 전송과 대비하여 증가된다. 바람직하게, 공기/액체 인터페이스에서 여기광의 편광을 피하기 위하여, 제2 편광판(40)은 제2 배지(42)를 형성하는 액체(liquid)와 직접적으로 접촉된다.

- [0134] 도 7에 도시한 다른 실시예에 따르면, 제1 래미나(28)는 서로 통신하거나 또는 서로 통신하지 않는 복수의 마이크로챔버들(또는 웰(wells))을 포함한다. 마이크로챔버들(48)은 바람직하게는 행렬 형태로 배열되고, 예를 들어 마이크로챔버들(48)은 제1 래미나(28) 상에 형성되거나 에칭된다(etched). 제1 래미나(28)의 면(28A) 및 마이크로렌즈들(34)의 정점 사이의 거리를 조정하는 두께 E는 마이크로챔버들(48)의 바닥 및 제1 래미나(28)의 면(28B) 사이에서 광축 Z을 따라서 측정된 거리이다.
- [0135] 도 8에 도시한 다른 실시예에 따르면, 마이크로챔버들(48)은 앞서 서술한 제거가능한 래미나(46)의 전체 두께 E2에 형성되고, 제1 래미나(28)의 면(28B) 및 마이크로렌즈들(34)의 정점 사이의 거리 H를 조정하는 두께는 슬라이드(45)의 두께 E1이다.
- [0136] 다른 실시예에 따르면, 이미징 시스템(6)의 광학 시스템(17)으로 포함된 유체(fluid)를 작동시키기 위한 수단을 이용하여, 복수의 마이크로챔버들(48)은 복수의 흐름 영역(flow area) 또는 샘플에 대한 마이크로채널들을 형성하고, 예를 들어 샘플(4), 유체(fluid)를 순환시킨다. 알려진 방법으로, 작동 수단(actuating means)은 마이크로펌프들(micropumps), 마이크로밸브들(microvalves) 등이다.
- [0137] 예를 들어 이미징 시스템(17)의 동일한 광학 시스템(17)에 대한 관찰을 병렬화(parallelizing)함으로써 스크리닝(screening)을 수행하기 위하여, 복수의 마이크로챔버들(48) 또는 마이크로채널이 사용된다. 알려진 방법으로, 병렬 관찰(parallel observations)은 실험들을 재생하고(reproduce), 몇가지 세포 타입들 및/또는 몇가지 세포 밀도들(densities)을 연구하고, 공간적인 구성(spatial organization), 시약의 농도(reagent concentrations), 배양 조건들 등을 변화시킨다.
- [0138] 각 마이크로챔버들(48) 또는 마이크로채널의 이미지를 재구성하기 위하여, 각 마이크로챔버들(48) 또는 마이크로채널로부터 오는 광학 신호를 기록한다.
- [0139] 유리하게, 종래의 광학 현미경 관찰 전송(microscopy transmission)에 의해 수행되는 관찰과는 다르게, 각 마이크로챔버들(48) 또는 마이크로채널의 이미지들은 각 웰의 전체 아래 표면(entire lower surface) 또는 연구 영역(study area)(48)에 대응한다.
- [0140] 병렬 연구를 수행하기 위한 다른 실시예가 도 9에 도시된다; 장치는 복수의 동일한 전자 제어기(8)에 의해 병렬적으로 조종되는 이미징 시스템들(6)을 포함한다. 이 경우에, 컴퓨터 시스템(10)은 각 이미징 시스템(6)으로부터 동기화되거나또는 교차하는 방법으로 오는 신호들을 관리한다.
- [0141] 다른 실시예에 따르면, 장치는 전자 제어기들(8)에 의해 병렬적으로 조종되는 복수의 이미징 시스템들(6)을 포함한다. 제한된 개수의 전자 제어기들(8)의 사용은 본 발명에 따른 이미징 시스템들과 컴퓨터 시스템(10) 사이의 인터페이스 기능의 집중화를 가능하도록 한다.
- [0142] 바람직하게, 운영자에 의한 핸들링을 간소화하고 인큐베이터(14) 내의 장치가 차지하는 공간을 제한하기 위하여, 이미징 시스템(6)은 동일한 전자 회로(8)에 탑재되거나 및/또는 하우징(housing) 또는 랙(rack) 상에서 조립된다.
- [0143] 도 10 및 도 11에 예시한 실시예들에 따라서, 제1 래미나(28)는 각각 웰 플레이트(well plate)의 바닥 또는 세포 재배(cell cultivation)를 위한 병(bottle)의 벽이 될 수 있다.
- [0144] 유리하게, 웰 플레이트(또는 마이크로플레이트(microplate))의 벽들 및 세포 재배를 위한 병들은 살균되고(sterile) 부착을 지지할 수 있는 표면 처리, 예를 들어 세포외 기질의 단백질 축적(deposition of protein) 또는 산소 플라즈마를 구비한다. 살균(sterility) 및 표면 처리는 부착(attachment), 이러한 서포트 상의 세포들, 특히 대상체(5)의 지원 면(28A)에 부착된 세포들(22)의 확산 및 성장을 향상시킨다.
- [0145] 도 10은 제1 래미나(28)이 웰 플레이트의 바닥 또는 마이크로플레이트(50)인 본 발명에 따라, 샘플의 특성을 연

구하고 감지하기 위한 장치의 실시예를 도시한다.

- [0146] 마이크로플레이트(50)는 베이스(52), 복수의 웰(56) 및 뚜껑(lid)을 구비한 서포트(54)를 포함한다. 뚜껑은 서포트(54)에 놓여지고, 이는 베이스(52)에 차례차례로 놓여진다. 뚜껑은 샘플(4)이, 특히 세포 배양 배지가 증발하는 것을 방지한다.
- [0147] 마이크로플레이트(50)의 서포트(54)는 아래 익스텐션(lower extension)(68)을 포함한다. 아래 익스텐션(68)을 가진, 마이크로플레이트(50)의 서포트(54)의 총 높이는 웰(56)의 높이보다 크다. 따라서, 아래 익스텐션(68)은 마이크로플레이트의 베이스(52)에 대하여 웰(56)의 바닥(60)을, 예를 들어 적어도 1mm 상승시키는 것을 가능하게 한다. 웰(56)의 바닥 및 베이스(52) 사이의 가용한 공간은 이미징 시스템(6) 및 전자 제어기(8)를 위한 것이다.
- [0148] 또한, 마이크로플레이트(50)의 로봇트가 마이크로플레이트(50)의 코너를 붙잡도록, 마이크로플레이트(50)의 서포트(54)의 더 낮아진 익스텐션(68)의 4개의 외곽 코너들은 3.18 ± 1.6 mm의 곡률 반경을 가지고 둥글다.
- [0149] 장치는 상이한 웰(56)에 수용된 샘플들에 대한 병렬 연구들을 수행하도록 하기 위하여, 본 발명에 따라서 복수의 이미징 시스템들(6)을 역시 포함한다.
- [0150] 이 실시예에서, 각 이미징 시스템(6)의 제1 래미나(28)는 마이크로플레이트의 서포트(54) 아래에 놓여진 모든 이미징 시스템들에 의해 공유된다. 대상체, 바람직하게는 부착된 세포들(22)을 지원하기 위한 제1 래미나(28)의 면(28A)은 마이크로플레이트(50)의 웰 세트(set of wells)의 바닥들(60)을 형성한다. 바닥들(60)은 바람직하게는 평평하고, 샘플(4)의 대상체(5)에 의해 전송되는 광 복사(light radiation)에 투명하다.
- [0151] 그런 목적을 위하여, 제1 래미나(28)는 유리 또는 플라스틱으로부터 제조되고, 웰(56)의 바닥(60)을 형성하기 위하여, 생물의학 장치들에서 사용되는 클래스(class) 6 USP 아교와 같은 생체에 적합한 아교(biocompatible glue)를 이용하여 웰(56) 아래에 부착된다.
- [0152] 메트롤로지 마킹(metrology markings)이 웰(56)의 바닥(60)을 형성하는 제1 래미나(28) 상에, 바람직하게는 마이크로렌즈들의 반대편의 아랫면(28B)에 위치되거나 또는 에칭된다. 메트롤로지 마킹은 바람직하게는 $4 \mu\text{m}$ 의 선 두께를 가진 $30 \mu\text{m}$ 크로스(crosses)이고, 각 mm 마다 이격되어 있다. 이러한 마크들은 생성된 이미지들에도 나타난다. 메트롤로지 마킹은 세포들의 치수를 측정하고, 컴퓨터 시스템(10)을 이용한 이미지 프로세싱 연산 동안의 이미지 리프레이밍(reframing)을 용이하게 하기 위한 참조 눈금(reference scale)을 제공한다.
- [0153] 벽들의 바닥 이외의 마이크로플레이트(50)의 벽들(베이스(52), 서포트(54), 웰들의 벽들(56) 및 뚜껑(58))은 폴리스티렌 또는 폴리프로필렌(polypropylene)으로부터 제조된다.
- [0154] 또한, 이러한 벽들의 모든 또는 일부분들은 샘플(4)의 대상체(5)에 의해 전송되는 광 복사에 투명하다. 이 경우에, 마이크로플레이트(50) 및 마이크로플레이트(50) 아래에서 조립되는 이미징 시스템(6)은 외부 광으로부터의 혼란(disruptions)을 방지하기 위하여 암실에 위치된다.
- [0155] 다른 실시예에 따르면, 이러한 벽들의 전부 또는 일부는 검정 또는 흰색에 불투명하다(opaque). 알려진 방법에서는, 불투명하고 흰 벽들을 구비한 마이크로플레이트들이 발광 실험들을 위하여 특별히 사용된다.
- [0156] 바람직하게, 마이크로플레이트들(50)의 벽들은 제1 래미나(28)를 예외로 하고, 외부 광 혼란을 방지하기 위하여 불투명하고 검정색을 가진다. 이 제1 래미나(28)는 예를 들어 유리 또는 플라스틱으로 제조되는 샘플의 대상체(5)에 의해 전송되는 광 복사에 투명하다.
- [0157] 벽들이 불투명하고 검정색일 때, 대상체(5)를 이미징하기 위하여 암실에서 뚜껑으로 커버되어 있는 마이크로플레이트(50)를 위치시킬 필요가 없다. 사실, 뚜껑(58)을 가진 마이크로플레이트(50)의 벽들은 암실로 동작한다. 그러한 마이크로플레이트들(50)은 특히 형광 실험들에 적합하다.
- [0158] 뚜껑이 완전히 검정색이면, 광원(18)은 마이크로플레이트(50)의 웰(56)에 수용된 샘플들의 반대편의 뚜껑(58)에 고정된다.
- [0159] 도 10에 도시한 실시예에서, 각 이미징 시스템(6)은 웰 내의 샘플을 비추기 위하여, 단일한 웰과 연관된 광원(18)을 포함한다.
- [0160] 예를 들어, 광원(18)은 Cree사(미국 Durham)에 의하여 판매되는 XLamp와 같은 발광 쉬트(light-emitting sheet) 또는 평판 LED이다.

- [0161] 각 웰(56)의 내부를 비추기 위하여, 뚜껑이 투명하거나 또는 뚜껑이 불투명하고 각 웰(56)의 위로 투명한 윈도우들을 가진 검정색이면, 광원(18)은 바깥 면(outer face)에 위치시킬 수 있다.
- [0162] 일반적으로, 열을 거의 방사하지 않는 광원(18)들이 샘플(4)의 가열 및 증발을 제한하기 위하여 선택된다.
- [0163] 마이크로플레이트(50)의 각 웰(56)의 바닥(60)에 배치된 대상체(5)를 관찰하기 위하여, 광학 엘리먼트들의 행렬(30)에 의해 맨 위가 된 광센서들(26)의 행렬(24)은 마이크로플레이트(50)의 각 웰(56) 아래에 위치하여, 특히 각 웰(56)에서의 샘플(4)의 이미지를 생성할 수 있다. 두께 E는 도 4에 도시한 실시예와 같이, 제1 래미나(28)의 두께이다.
- [0164] 따라서, 몇가지 실험들이 실행되고 마이크로플레이트(50)의 상이한 웰(56)들에서 동시에 시각화된다(visualized).
- [0165] 각 이미징 시스템(6)은 전자 보드(electronic board)(62) 또는 인쇄 회로 상에서 조립되고, 이미징 시스템 및 장치의 전자 제어기(8) 사이의 인터페이스를 생성하는 것이 가능하게 된다. 전자 보드(62)는 몇 개의 이미징 시스템들 및 하나 또는 그 이상의 전자 제어기들(98)에 의해 공유된다.
- [0166] 도 10에 도시한 실시예들의 배치에서, 본 발명에 따른 이미징 시스템들과 컴퓨터 시스템(10) 사이의 인터페이스 기능을 집중화하기 위하여, 이미징 시스템들은 전자 보드(62)에 의하여 단일한 전자 제어기(8)에 연결된다.
- [0167] 습한 대기로부터 보호하기 위하여, 전자 보드(62)의 다양한 전자 컴포넌트들을 연결하는 전자 트레이일들(electronic trails)은 바람직하게는 인쇄 회로에 파묻히거나 또는 보호 광택제(protective varnish)에 커버될 수 있다.
- [0168] 전자 보드(62)는 보드(62)상에서 연결된 컴퓨터 포트(64) 및 한 쪽은 포트에 연결되고 다른 쪽은 컴퓨터 시스템(10)에 연결된 케이블(66)을 통하여 컴퓨터 시스템(10)에 연결된다. 연결 포트(64) 및 컴퓨터 시스템(10)을 연결하는 케이블(66)의 통과를 위하여, 마이크로플레이트(50)의 아래 익스텐션(68)에서 구멍(opening)(70)이 뚫릴 수 있다.
- [0169] 예를 들어, 이미징 시스템(6)은 웰의 반대편의 전자 보드(62)의 하나의 면 상에 연결되고, 포트(64) 및 전자 제어기(8)는 반대 면 상에 있다.
- [0170] 다른 배치에 따르면, 각 이미징 시스템(6)은 전자 제어기(8) 및 연결 포트(64)가 조립되는 전자 주회로기판(motherboard)으로 커넥터에 의해 연결된 전자 보조 기판(daughterboard) 상에서 연결/조립된다.
- [0171] 전자 보드(62)는 기계적인 체결 수단(fastening means) 및 마이크로플레이트(50) 및 전자 보드(62) 사이에서 배치된 베어링 포인트들(bearing points)을 이용하여 마이크로플레이트(50)에 고정된다.
- [0172] 알려진 방법으로, 컴퓨터 시스템(10)으로의 이미지들의 높은 전송 속도를 보장하기 위하여, 연결 포트(64)는 USB2, FireWire, Ethernet 기가비트 또는 CamLink 포트이다.
- [0173] 다른 실시예에 따르면, 컴퓨터 시스템(10) 및 전자 보드(62) 사이의 쌍 방향 통신은 송신기 및 수신기에 의해서 이루어지고, 이미징 시스템에 대한 전력 공급은 장치에 근접한 셀(cell) 또는 배터리에 의해 이루어진다.
- [0174] 광센서들(26)의 행렬(24)의 치수는 웰이 배치된 반대편의 웰(56)의 바닥(60)의 전부 또는 일부를 커버하는 것이 가능하도록 한다. 또한, 광학 엘리먼트들의 행렬(30)의 치수는 광센서가 배치된 반대편의 광센서들(26)의 행렬의 치수와 실질적으로 동일하다.
- [0175] 예를 들어, 광센서들(26)의 각 행렬(24)은 3.6mm×2.7mm의 면적을 가지고, 9mm의 직경을 가진 원형의 웰(circular well) 아래에 위치한다.
- [0176] 다른 예에서, 광센서들(26)의 행렬(24)은 6.4mm×4.6mm의 면적을 가지고, 18mm의 직경을 가진 웰 아래에 위치한다.
- [0177] 각 이미징 시스템(6)에 대하여, 행렬들(24, 30)의 중심 및 웰(56)의 중심은 나란하다(aligned).
- [0178] 광센서들(26)의 행렬(24) 및 웰의 직경보다 작은 치수를 가진 광 엘리먼트들(30)의 행렬(30)은 웰의 가장자리 위에 위치한 셀들을 이미지화하는 것을 가능하게 하고, 그 행동(behavior)은 종종 세포 개체군을 대표하지 않는 것으로 간주된다.
- [0179] 알려진 방법으로, 마이크로플레이트(50)의 치수는 생체분자스크리닝학회(SBS: Society for Biomolecular

Screening)에 의해 추천되는 주요 사양 ANSI/SBS 1-2004 내지 4-2004을 입증한다. 더 자세하게는, 마이크로플레이트들은 $127.76 \pm 0.5\text{mm}$ 의 길이 및 $85.48 \pm 0.5\text{mm}$ 의 폭을 가진다.

- [0180] 마이크로플레이트(50)는 2×3, 3×4, 4×6, 6×8, 8×12, 16×24 또는 32×48 웰들의 어레이를 구비한다.
- [0181] 이미징 시스템(6)을 구비한 마이크로플레이트(50)의 서포트(54)의 총 높이는 14.35mm 및 35.00mm, 예를 들어 제 1 래미나(28)와 접촉하는 끝의 반대편의 웰(56)들의 끝과 베이스(52)와 접촉하는 익스텐션(68)의 끝 사이에서, 광센서들(26)의 광축 Z를 따라서 측정된 거리이다.
- [0182] 제1 래미나(28)는 예를 들어 유리 175 μm 또는 210 μm 두께의 유리 플레이트 또는 125 μm 두께의 투명한 폴리스티렌 필름이다.
- [0183] 이미징 시스템과 결합된 마이크로플레이트(50)는 특히 세포 증식 연구, 독성학 연구(toxicology studies), 형태학 분석(morphological analyses), 모빌리티 분석(mobility analyses), 주화성 분석(chemotaxis analyses), 바이러스 감염 분석(viral infection analyses), 암종학 연구(cancerology studies), 약학 스크리닝 분석(pharmaceutical screening analyses) 또는 분자 영향 세포 행동(molecules influencing cell behavior) 연구에 대해서 사용될 수 있다.
- [0184] 전자 보드(62)는 115 mm의 길이와 75mm의 폭을 가지고, 마이크로플레이트(50)의 서포트(54)의 아래 익스텐션(68)으로 삽입될 수 있다. 따라서, 전자 보드의 아무런 컴포넌트도 마이크로플레이트(52)의 베이스(52)에 닿지 않는다. 또한, 베이스(52)는 전자 보드(62)를 인큐베이터(14) 내의 습기(humidity)로부터 보호한다.
- [0185] 본 발명에 따른 이미징 시스템은 하나 또는 몇 개의 병들의 내부 벽(inner wall) 상에 배치된 대상체의 특성을 연구하기 위하여, 하나 또는 그 이상의 벽들의 외부 벽(outer wall)에 대하여(against) 배치될 수 있다. 두께 E는 병의 벽의 두께이다.
- [0186] 도 11을 참조하면, 세포 배양 병(80)은 바람직하게는 세포 부착(cell adhesion)을 지지하는 폴리스티렌 또는 폴리프로필렌으로부터 제조된 평평한 벽들을 가진 병이다.
- [0187] 바람직하게, 이미징 시스템(6)은 배양 병(80) 아래에 위치하여, 대상체들, 바람직하게 병(80)의 아랫벽(lower wall)(84) 상에 부착된 세포들(22)을 이미지화하고, 아랫벽(84)은 이미징 시스템(6)의 반대편의 벽이다. 그것은 이미징 시스템(6)의 제1 래미나(28)을 형성한다. 따라서, 아랫벽(84) 또는 단지 그 일부는 본 발명에 따른 세포 이미지화를 수행하도록 개조된 두께 E를 가진다.
- [0188] 다른 실시예에 따르면, 배양 병은 아랫벽(84)의 모든 또는 일부분을 제외하고, 폴리스티렌으로부터 제조되고, 이는 두께 E를 가진 유리 또는 플라스틱으로 제조된 래미나 또는 플레이트이다. 상기 래미나 또는 유리 또는 플라스틱 플레이트는 클래스(class) 6 USP 아교와 같은 생체에 적합한 아교를 이용하여 배양 병의 폴리스티렌 벽들에 부착될 수 있다.
- [0189] 도 10에 도시한 실시예와 같이, 이미징 시스템(6)은 전자 보드(86)를 통하여 전자 제어기(8)에 연결된다. 케이블(92)에 연결된 전자 포트(90)는 전자 제어기(8)를 장치의 컴퓨터 시스템(10)에 연결하기 위하여 전자 보드(86)로 조립된다.
- [0190] 또한, 전자 보드(86)는 기계적인 체결 수단(88A, 88B), 및 아랫벽 및 전자 보드 사이에서 배치된 베어링 포인트들을 이용하여, 병(80)의 아랫벽(84)에 고정된다.
- [0191] 또한, 광원(18)은 병(80)의 윗 벽(upper wall) 상에 고정된다. 또한, 병은 샘플(4), 예를 들어 세포 배양 배지가 증발되는 것을 방지하기 위하여, 마개(stopper)(82)를 포함한다.
- [0192] 인큐베이터(14) 내의 공간들을 절약하기 위하여, 배양 병들(80), 이미징 시스템들(6) 및 광원들(18)을 수직으로 쌓는 것(stack)도 가능하다. 발광 슈트와 같은 매우 평평한 광원은 다음으로 배양 병의 샘플을 비추기 위하여 선택되고, 이는 병들 및 이미징 시스템들을 쌓은 것을 보다 용이하게 한다. 다른 타입의 광원이 선택되면, 광원을 위한 공간이 체결 수단 및 베어링 포인트들을 이용하여 각 배양 병 위로 유보된다(reserved).
- [0193] 컴퓨터 시스템(10)에 의해 수집되는 이미지들은 컴퓨터 서버를 이용하여 원격으로 관찰될 수 있다. 원격으로 세포들의 이미지들을 액세싱하는 사용자는 세포들의 배양 배지를 변경하는 것이나 또는 새로운 배양 병에 세포들을 재배치하는 것을 결정할 수 있다.
- [0194] 보정된 크기(calibrated size)를 가진 마이크로비드(microbeads)가 생성된 이미지들로부터 배지의 온도를 측정

하기 위하여 샘플에 도입될 수 있다. 사실, 알려진 방법으로, 마이크로비드들은 이미지들 및 브라운 운동(Brownian movement), 예를 들어 온도에 의존하는 2개의 연속된 이미지들 간의 마이크로비드의 운동 상에 나타난다. 따라서, 2개의 연속된 이미지들 간의 마이크로비드의 운동의 측정은 아래의 Stokes-Einstein 공식을 이용하여 온도를 추론하는 것을 가능하게 한다.

$$T = \frac{3\pi r \eta \langle d^2 \rangle}{k t}$$

[0195]

[0196] 여기서, r은 마이크로비드의 반경, η는 배지의 속도, $\langle d^2 \rangle$는 시간 t 동안에 마이크로비드에 의해 이동되는 거리의 제곱, 및 k는 볼츠만 상수(Boltzmann's constant) ($k=1.3806504 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$)이다.

[0197] 이미지에 대한 비드들의 위치의 정확한 측정이 앞서 참고로 명시한 바와 같이, 이미징 시스템(마이크로플레이트, 배양 병 등)의 실시예들과 관계없이, 래미나(28) 상에 위치되거나 또는 예칭된 메트롤로지 마킹(metrology markings)을 이용하여 이루어진다.

[0198] 이미징 시스템 및 연관된 장치는 이미지들, 특히 세포들을 광학적으로 감지하고 특성을 연구하기 위한 것이다.

[0199] 가능한 많은 광(빛)을 수집하기 위하여, 마이크로렌즈들은 실리콘의 대응하는 민감한 영역에 있는 샘플의 영역들로부터 오는 광들을 초점을 맞춘다. 광 강도는 각 광센서에 의해 통합된다. 마이크로렌즈들의 행렬은 광센서들에 의한 공간의 분할(division)(이산(discretization))을 수정한다.

[0200] 또한, 제1 래미나(28)는 제1 래미나의 표면에 부착된 세포들과 같은 낮은 콘트라스트 대상체들, 특히 대상체들의 윤곽의 시각화를 지지하는 회절 및 간섭 효과를 생성한다.

[0201] 이미징 시스템(6)의 비전 분야는 광센서(26)의 행렬(24)의 치수들에 대응한다. 일례로서, 비전 분야는 수 mm^2 및 수 cm^2의 면적에까지 이르는 사각형에 대한 종래의 현미경과 비교하여 더 넓어졌다. 현재로서는 획득된 이미지들은 종래의 현미경 관찰에서의 4배 확대(x4 magnification)에 대응하나, 종래의 디지털 구멍 대상과 비교하여 약 $3.5 \times 4.5 \text{ mm}^2$의 더 넓은 분야에 대응한다. 이미지들의 확대는 제1 래미나(28)의 면(28A), 샘플에 대한 서포트 및 마이크로렌즈들(34)의 정점 사이에서의 거리에 따라서 달라진다. 사실, 샘플(4) 또는 대상체(22)가 광센서들(26)의 행렬(24)로부터 이격되어 있다면, 샘플 또는 대상체들의 이미지는 증가하는 광센서들(26)의 개수에 대하여 확산된다.

[0202] 해상도(resolution)는 픽셀들의 크기에 의존하나, 마이크로렌즈들의 초점 거리, 샘플(4) 또는 대상체들(22) 및 광센서들의 행렬 사이의 거리, 및 배지(36)의 굴절률에 역시 의존한다.

[0203] 장치는 더 작은 치수, 바람직하게는 10cm 측면들을 가진 정육면체의 치수를 가지고, 인큐베이터에 설치하기에 용이하다.

부호의 설명

[0204]

2: 장치

4: 샘플

6: 이미징 시스템

8: 전자 제어기

10: 컴퓨터 시스템

12: 인간/컴퓨터 인터페이스

14: 인큐베이션 챔버

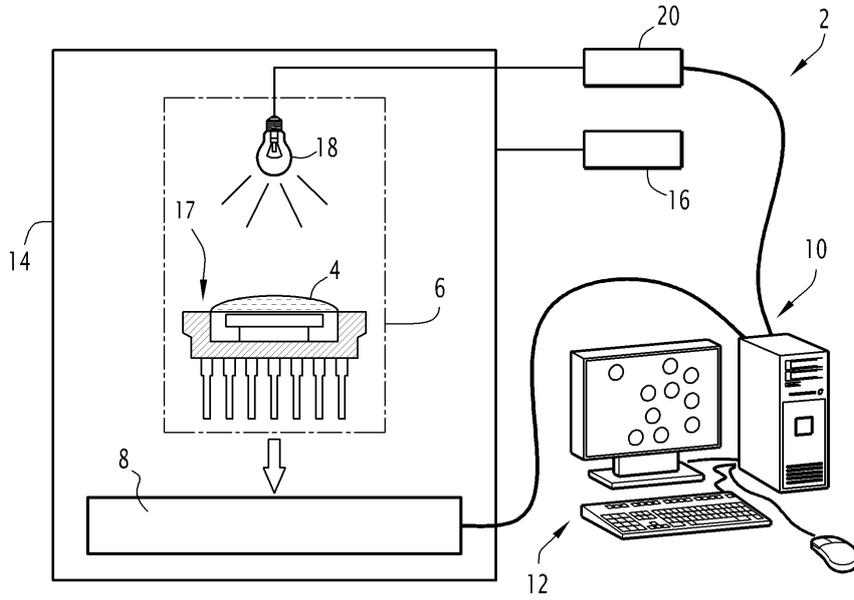
16: 조절 수단

17: 광학 시스템

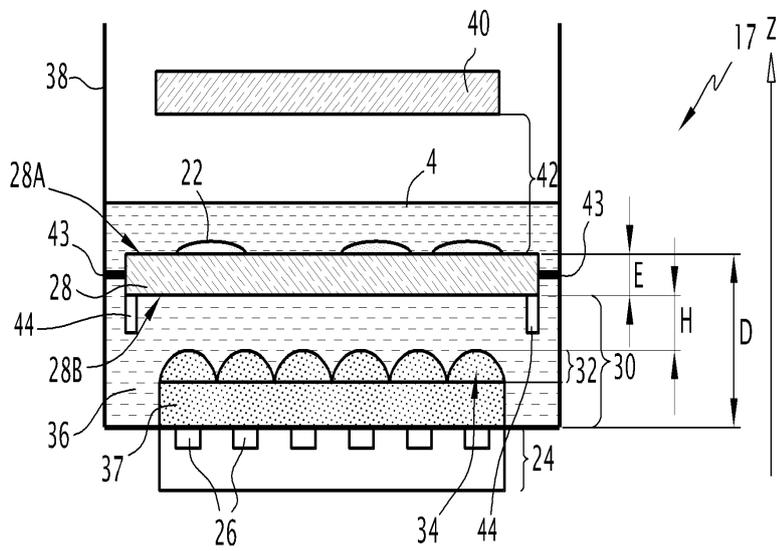
18: 광원

도면

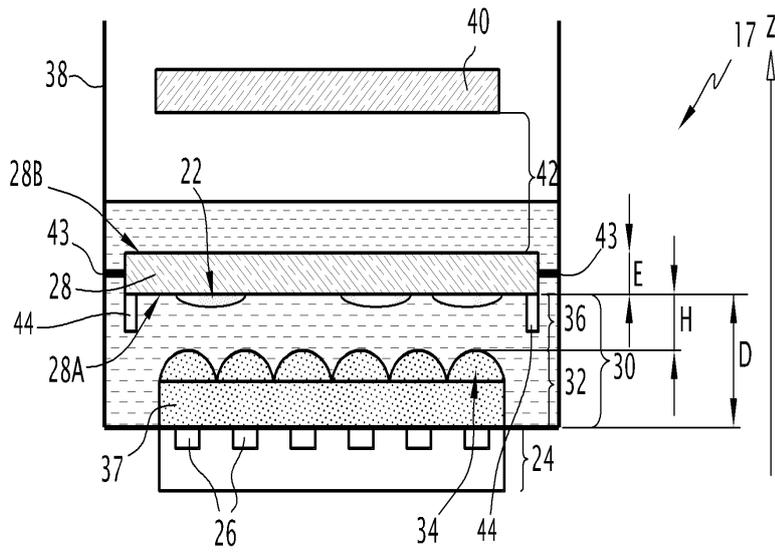
도면1



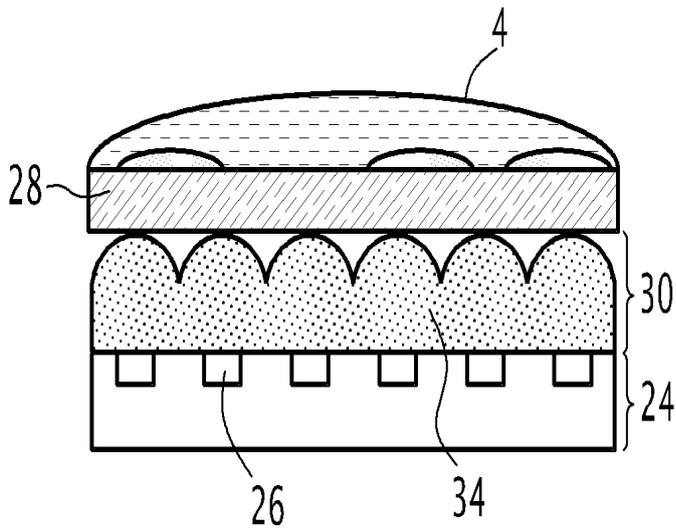
도면2



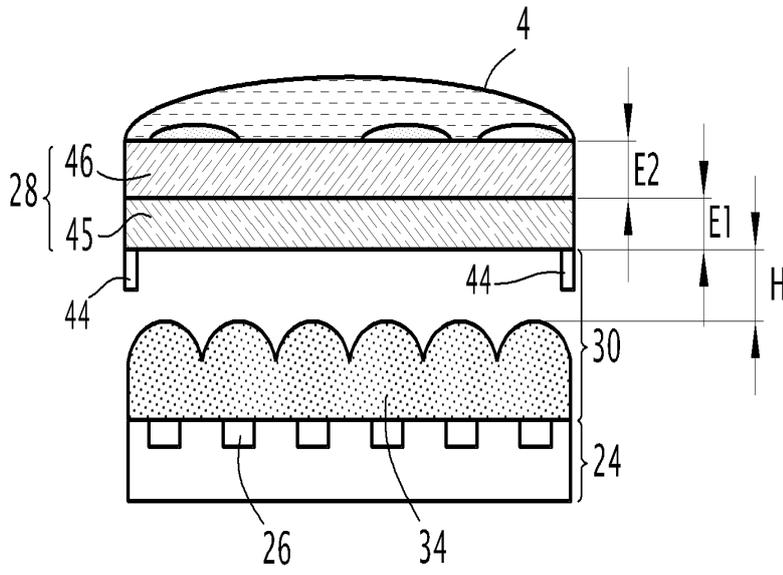
도면3



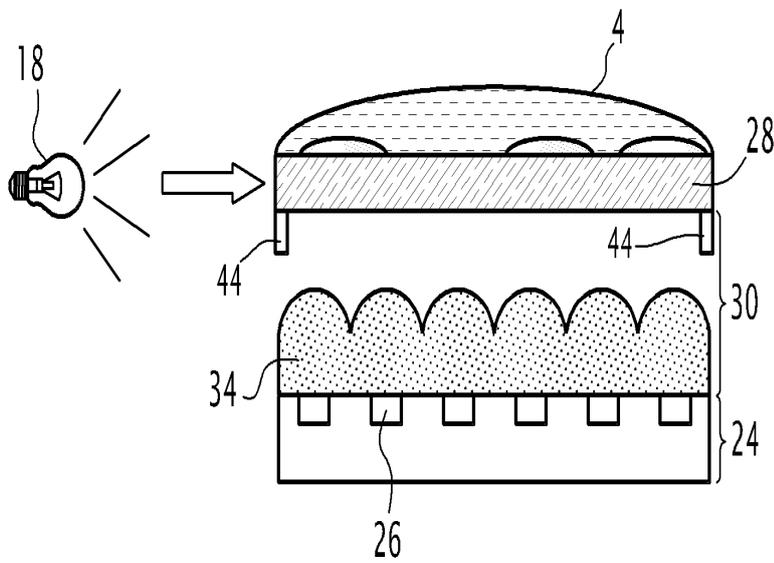
도면4



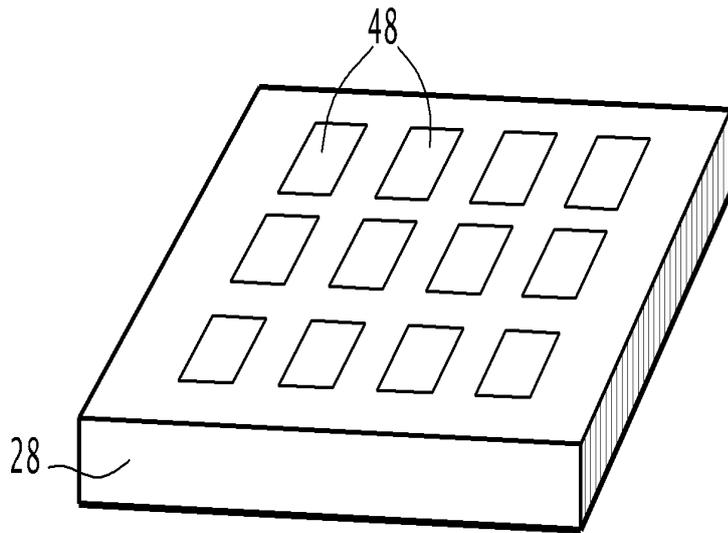
도면5



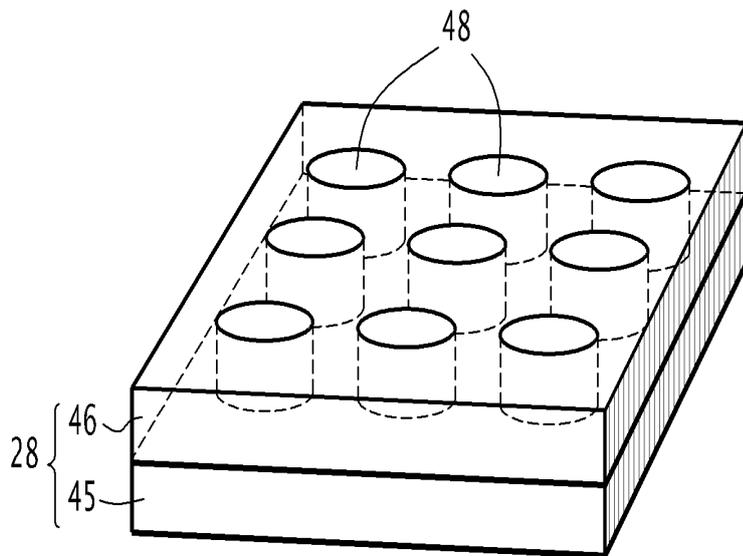
도면6



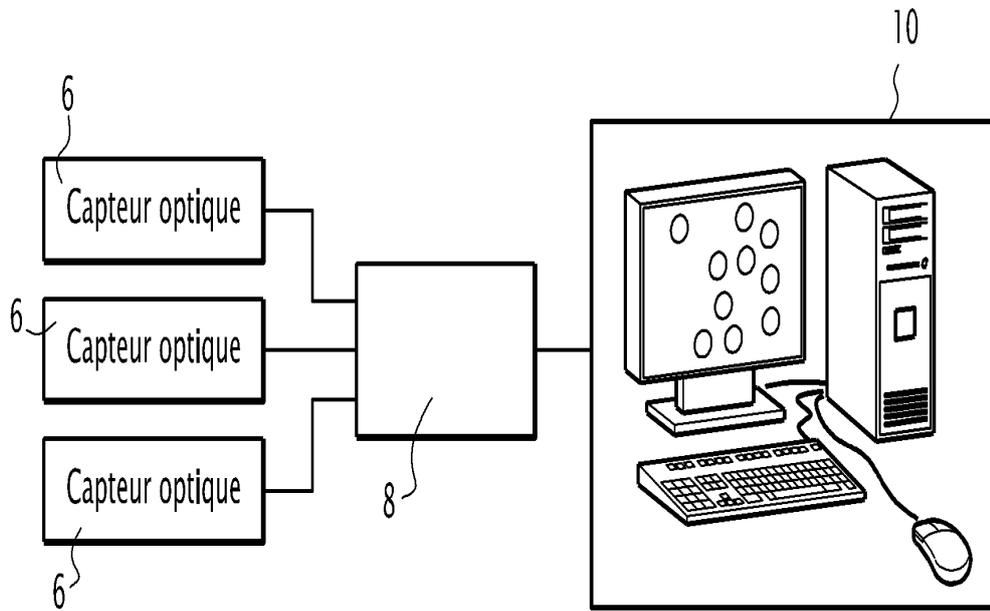
도면7



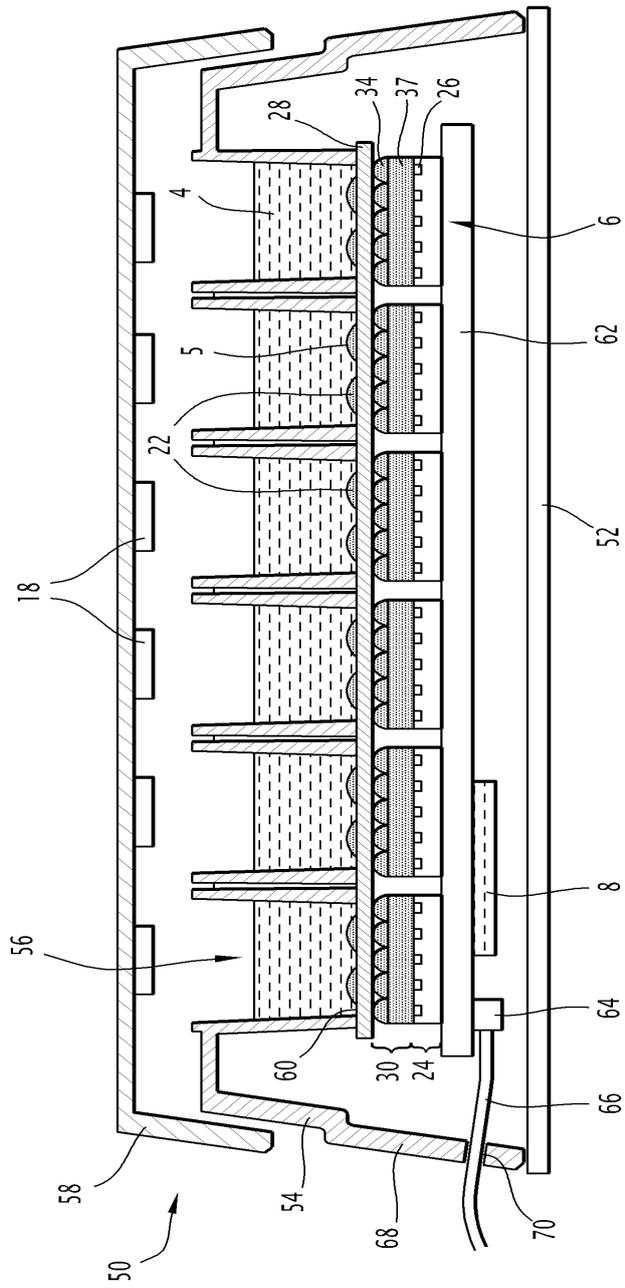
도면8



도면9



도면10



도면11

