

개방형 하드웨어 플랫폼을 위한 Real-Time PCR 장비의 분산 시스템

길병헌¹, 박지성², 이득주¹, 박찬영¹, 김유섭¹, 김종대^{1*}
한림대학교 소프트웨어융합대학¹, (주) 바이오메듀스²

M22064@hallym.ac.kr, jspack@biomedux.com, djlee@hallym.ac.kr, cypack@hallym.ac.kr,
yskim01@hallym.ac.kr, kimjd@hallym.ac.kr

Distributed system of Real-Time PCR device for open source hardware platform

Byeong-Heon Kil¹, Ji Seong Park², Deuk-Ju Lee¹, Chan-Young Park¹, Yu-Seop Kim,
Jong-Dae Kim^{1*}

School of Software, Hallym Univ.¹, Biomedux Co. Ltd.²

요 약

COVID-19 과 같은 전염성이 높은 감염병들은 확산의 방지를 위해 현장에서의 신속한 진단이 중요하다. 분자 진단 방법 중 하나인 실시간 중합 효소 연쇄 반응(Real-Time Polymerase Chain Reaction, Real-Time PCR) 방법은 신속하게 민감한 결과를 얻을 수 있어 COVID-19 이 유행하고 있는 상황에서 많은 관심을 받았다. 하지만 Real-Time PCR 의 장비의 가격이 비싸다는 단점과 전문적인 기술이 없이는 운용하기 힘들다는 단점이 있어 현장 진단에서 사용되기에 어려움이 있다. 본 논문에서는 장비 개발 및 운용 비용을 줄이기 위해 기존 시스템의 하드웨어와 소프트웨어를 개방형으로 전환하거나 변경이 용이한 Real-Time PCR 시스템의 소프트웨어 구조를 제안한다.

I. 서 론

COVID-19 과 같은 전염성이 높은 감염병은 확산 방지를 위하여 모니터링을 통한 조기진단이 필수적이다. 또한 감염을 확실하게 진단하거나 유행성 여부의 판단을 위하여 바이러스를 신속하게 탐지하고 분석할 수 있는 기술이 필요하다. 최근의 검사법의 진단능력 향상과 검사 시간 단축을 위한 다양한 연구가 이루어지고 있는데, 이를 바탕으로 다양한 신속 진단법이 개발되어 현장 진단(point-of-care, POC)에 활용되고 있다.[1]

최근 COVID-19 팬데믹 상황에서 POC 진단을 위해 분자 진단 기법이 주로 사용한다. 특히 중합효소 연쇄반응(PCR: Polymerase Chain Reaction)은 DNA 의 증폭 중에 형광 신호를 감지하는 장점이 있어 통상적으로 사용되는 분자 진단 방법이다. 그러나 PCR 장비가 비싸고, 장비를 운용하는데 전문 기술이 필요로 하기 때문에 대규모 병원 또는 실험실에서만 진단이 가능하여 진단을 위한 시간이 오래 걸리는 단점이 있다.[1]

이러한 문제를 해결하기 위해 저렴하고 사용자 친화적이며 용이한 작동이 가능한 POC 형태의 Real-Time PCR 장치가 필요하다.[2]

바이오 장비의 소프트웨어 및 하드웨어의 개발에는 많은 비용과 시간 그리고 인적 자원이 요구된다. 이러한 자원 절감을 위해서 많은 시스템들은 빠르게 성장하고 있는 개방형 하드웨어 및 소프트웨어 플랫폼이 적극적으로 사용되고 있다.[3]

본 논문에서는 POC 분자진단 장비의 개발 혹은 유지보수에 요구되는 자원을 절약하기 위해 POC 분자 진단 장치의 소프트웨어 구조를 제안한다. 기존의 장비처럼 계층 구조가 아닌 각 기능에 따라 프로세스가 나누어진 분산 구조를 사용하였다. 그리고 각 프로세스를 socket 통신을 이용하여 연결되어 외부에서

각 기능들이 정상적으로 작동하는지 모니터링이 가능하다.

II. 본론

2.1 목표 시스템

그림 1 은 본 논문에서 사용된 Real-Time PCR 시스템의 블록도이다. 형광을 검출하는 검출부와 DNA 를 증폭시키는 증폭부로 나뉘어져 있으며 형광 검출부는 'photo diode', 'LEDs', 'filter wheel', 'motion controller'로 구성된다. 증폭부는 본 연구팀이 개발한 'PCR chip'과 'fan' 그리고 'micro-controller'로 구성된다. 'motion controller'와 'micro-controller'는 'single board computer'에 연결되어 있다.

증폭부는 'micro-controller'를 통해 PCR chip 의 챔버에 들어 있는 시약의 온도를 제어한다. PCR chip 은 heating pattern 과 thermistor 가 장착된 PCB 위에 plastic 구조물로 시약 챔버가 구성되어 있다. 시약 챔버의 윗면은 투명하여 형광 검출이 가능한 구조이다. 'micro-controller'는 PCB 의 thermistor 와 heating pattern, 그리고 외부의 'fan'을 제어하여 PCR chip 의 온도를 제어하고 모니터링한다. 검출부는 형광을 측정하기 위해 led 빛을 excitation filter 를 통하여 시약을 excitation 하고, 방출된 형광을 emission filter 를 거쳐 photo diode 를 사용하여 측정한다. 다중 형광 검출을 위한 4 개의 excitation/emission filter set 은 'filter wheel'에 장착되어 'motion controller'를 통해 제어된다.

'micro controller'는 'single board computer'의 USB 를 통해 연결되어 있고 'motion controller'는 I2C 표준 serial interface 를 통해 연결되어 있다. 'LEDs'와 'photo diode'는 'micro-controller'에 연결되어 있어 검출부와 증폭부가 하드웨어 측면에서 독립적이지 못하다는 특징이 있다. 이러한 특징은 소프트웨어의 구조를 통해 상위 레벨에서는 기능적으로 독립시켰다.

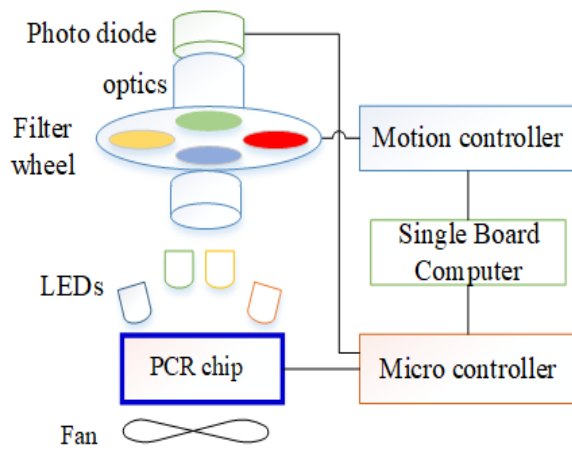


그림 1 Real-Time PCR 시스템 블록도

2.2 제안한 분산 시스템

그림 2 는 본 논문에서 제안하는 소프트웨어 시스템이다. 'main server', 'Real-Time PCR controller', 'PCR controller', 'optic controller' 프로세스로 구성되며, 각 프로세스는 socket 을 사용하여 통신한다. 'main server'는 두개의 'Real-Time PCR interface'과 'REST server' thread 로 구성된다. 'REST server'는 GUI 에 필요한 정보를 REST API 의 형태로 제공한다.

Real-Time PCR 에 사용되는 프로토콜이나 온도를 제어하기 위한 PID 테이블, 증폭 결과 등을 'file database'에 저장하여 'main server'를 통해 GUI 에 전달하거나 'Real-Time PCR controller'에 전달한다.

'Real-Time PCR controller'는 'PCR controller'와 'optic controller'를 통해 Real-Time PCR 을 수행하는 역할을 한다. 또한 Real-Time PCR 을 수행 중에 온도 혹은 형광 값 등을 'main server'에 'Real-Time PCR interface'에 전달한다.

'PCR controller'는 'micro-controller'를 사용하여 PCR Chip 의 온도를 제어한다. 그리고 'optic controller'는 'motion controller'를 사용하여 'filter wheel'를 회전시키고 'micro-controller'를 사용하여 LED 를 제어하거나 photo diode 로 형광 값을 읽는다.

Main Server

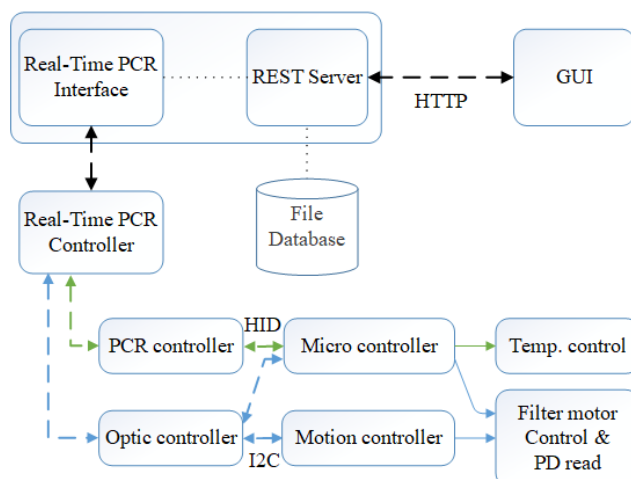


그림 2 제안한 소프트웨어 시스템

표 1 에 표현된 프로토콜 예시의 한 행은 Label, Temperature(℃), Duration(sec)로 이루어진 단위 동작 $A(i)$ 으로 표현되고 단위 동작의 시퀀스 Q 는 $Q = \{A(i) | A(i) = (L, T, D), i = 1 \sim n\}$ 으로 표현된다. $A(i)$ 의 'Label'이 양의 정수인 경우에 T℃로 D 초 동안

유지하는 것을 의미한다. 'Label'이 'SHOT'일 경우 'photo diode'를 통해 형광 값을 측정하고, 'Label'이 'GOTO'인 경우 'Label' T 로 D 회 점프하는 것을 의미한다. 본 연구팀은 이와 같은 protocol 의 처리 예시를 발표한 바 있다.[4]

본 논문에서 제안한 소프트웨어의 구조는 각 기능을 프로세스 단위로 분산시키고 socket server 로 구현되어 있어 장비 사용자와 외부의 장비 관리자도 각 기능별로 접근하여 관리 할 수 있다.

표 1 Real-Time PCR Protocol 예시

Label	Temperature(℃)	Duration(sec)
1	95	30
2	55	30
3	72	30
SHOT		
GOTO	2	39
4	72	180

III. 결론

본 논문에서는 Real-Time PCR 시스템의 소프트웨어 구조를 제안하였다. Real-Time PCR 을 검출과 증폭으로 기능을 나누어 각 프로세스를 socket server 로 구성하였다. 이러한 특징으로 각 프로세스 별로 데이터를 수집하기 용이하고 외부의 장비 관리자가 접근하여 장비의 관리 차원에서 장비에 이상 여부를 확인 할 수 있어 유용하다. 또한 하드웨어를 변경하는 경우에 검출과 증폭을 두개의 독립적인 프로세스로 구성하여 소프트웨어의 수정을 최소화 하여 개발자 혹은 장비 관리자에게 유용할 것으로 보인다.

본 논문에서 제안한 구조는 기존 시스템을 개방형 하드웨어 혹은 소프트웨어를 이용하여 빠르고 적은 비용으로 전환 할 수 있으며, 다른 분야의 사이버 물리 시스템에도 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대 된다.

ACKNOWLEDGMENT

본 연구는 보건복지부 재원으로 한국보건산업진흥원 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (HW20C2053)

참 고 문 헌

- [1] Fu, Yu, Xiaoming Zhou, and Da Xing. "Integrated paper-based detection chip with nucleic acid extraction and amplification for automatic and sensitive pathogen detection." *Sensors and Actuators B: Chemical* 261 (2018): 288-296.
- [2] de Mello Malta, Fernanda, et al. "Mass molecular testing for COVID19 using NGS-based technology and a highly scalable workflow." *Scientific reports* 11.1 (2021): 1-8.
- [3] Hildebrandt, Lennart, et al. "Open Source Hardware and Decentralized Urban Production for Urgently Needed Products during the COVID-19 Pandemic." 2022 Portland International Conference on Management of Engineering and Technology (PICMET). IEEE, 2022.
- [4] Kil, Byeong-Heon, et al. "Cloud-Based Software Architecture for Fully Automated Point-of-Care Molecular Diagnostic Device." *Sensors* 21.21 (2021): 6980.