

실시간 중합효소 연쇄반응 시스템을 위한 효율적인 소프트웨어 구조

윤성훈, 이득주, 황지수, 박찬영, 김유섭, 김종대*
한림대학교 융합소프트웨어학과

M22067@hallym.ac.kr, dlemrwn@hallym.ac.kr, seattle@hallym.ac.kr,
cypark@hallym.ac.kr, yskim01@hallym.ac.kr, kimjd@hallym.ac.kr

Efficient software architecture for real-time polymerase chain reaction system

Sung-Hun Yun, Deuk-Ju Lee, Ji-Soo Hwang, Chan-Young Park, Yu-Seop Kim,
Jong-Dae Kim
Convergence Software, Hallym University

요약

오늘날 PCR(Polymerase chain reaction)기술을 기반으로 한 분자진단 기술들은 감염병을 진단하여 팬데믹 상황의 종식을 위해 사용된다. 이중 Real-time PCR 기술은 기존의 PCR 과 비교 시 실험 시간을 단축할 뿐만 아니라 민감도, 안전성 측면에서도 더 높은 평가를 받고 있다. 본 논문에서는 real-time PCR 시스템 개발 및 유지보수 비용을 절감할 수 있고, 사용자 친화성을 높이기 위한 효율적인 소프트웨어 구조를 제안한다.

I. 서론

중합효소 연쇄반응(PCR; Polymerase chain reaction)은 표적 DNA 염기 서열을 증폭시키는 주요 분자 생물학 기술이다. 고전적인 중합 효소 연쇄반응은 실험의 마지막에 전기영동등의 과정을 거쳐 증폭된 표적 DNA 양을 분석하므로 end-point PCR 이라고도 불린다. 반면 실시간 중합효소 연쇄반응(Real-time PCR)은 표적 DNA 증폭 도중 매 사이클마다 증가되는 증폭 산물을 검출한다. 이는 증폭이 끝난 후 추가적인 과정이 필요 없으며, 민감도 및 특이도가 높아 병원체 진단에 보다 효과적이다.[1]

본 논문에서는 실시간 중합효소 연쇄반응 시스템 소프트웨어의 개발 기간 단축 및 유지 보수 비용 절감을 위한 구조를 제안한다. 웹 서버를 도입하여 기본 기능과 사용자 인터페이스(UI) 개발을 분리하였으며, 기본 기능들을 모듈화 하였다. 이를 통하여 프로토타이핑 과정 중 효과적인 분업과 사용자 인터페이스에 대한 요구사항의 잦은 변동을 유연하게 대처할 수 있도록 하였다.

II. 본론

2.1. 목표 시스템

제안하는 소프트웨어 구조를 구현/테스트할 목표 시스템을 그림 1에 보였다. 그림에서 고전적인 중합 효소 연쇄반응 장비(conventional PCR device)는 DNA 증폭 과정을 수행하기 위한 열 순환 기능만 제공하면 되므로, 온도센서(thermistor), 팬(fan) 및 열전대 모듈(Peltier module)을 8-bit 마이크로컨트롤러로 제어된다. 반면 목표로 하는 실시간 중합 효소 연쇄반응 장비는 DNA 증폭 도중 발생하는 형광을 이미지 센서로 촬영하여 각 튜브의 형광 신호를 매 사이클 검출하는 형광 검출 기능(Optic)이 필요하다. 이 기능 모듈에는 여기(excitation) 필터와 방출(emission) 필터로 구성된 필터 휠(filter wheel)을 움직이는 모터와 여기 LED 제어 등의 기능을 독립적인 마이크로 컨트롤러로 수행한다.

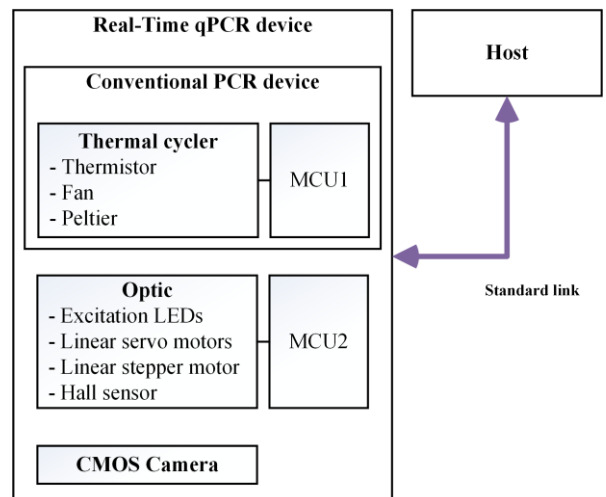


그림 1. 목표 시스템 블록도

이상과 같이 두 개의 마이크로 컨트롤러로 구성된 로컬 시스템들은 사용자 인터페이스의 개발 및 유지보수가 간편한 표준 컴퓨팅 장치(데스크톱 PC, 스마트폰, 등)에 표준 링크(standard link)로 연결되어 있다. 이와 같은 호스트-로컬 구조는 로컬 시스템의 기본적인 기능을 호스트에 제공할 뿐만 아니라, 좀더 추상적인 기능으로 재조합 가능하므로 시스템 개발, 비즈니스 로직 개발, 유저 인터페이스 디자인 등의 분야에 용이하다. 또한 이미지 처리와 GUI 제공 등 비용이 높은 작업을 호스트에 전가 하기 때문에 로컬 시스템의 전력과 하드웨어 비용 감소에 효과적이다.

2.2. 소프트웨어 구조

그림 2에 제안하는 소프트웨어 구조를 보인다. 열 순환 및 광학 제어 모듈과 하드웨어를 표준 링크로 연결하기 위한 각 인터페이스가 구현되었다. 각 인터페이스의 기본 함수들은 로

컬 시스템의 기능 수행을 위해 명령어를 정해진 프로토콜로 생성한다. 컨트롤러들은 해당 인터페이스로부터 로컬 시스템의 상태를 저장하며, 기본 함수들의 조합으로 만들어진 시스템 함수들로, 추상적인 기능과 오류 제어 기능을 제공한다. Real-time PCR 매니저는 100ms 주기의 루프를 돌며 PCR 컨트롤러의 상태와 서비스 함수에서 받은 명령어를 기반으로 각 시스템 함수를 실행한다. 웹 서버는 멀티 플랫폼 지원을 위해 Python flask web server와 web-socket을 사용하였으며, font-end는 오픈소스 프레임워크를 사용하였다. 웹 서버는 사용자 브라우저로부터 명령어가 담긴 메시지를 받고 이벤트를 발생시켜 서비스 함수를 실행해 real-time PCR 매니저의 명령어를 세팅한다.

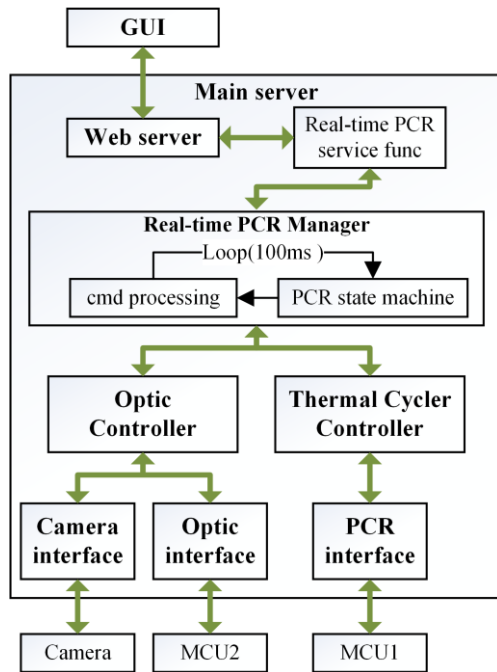


그림 2 제안한 시스템 소프트웨어 구조

2.3. 시스템 시나리오

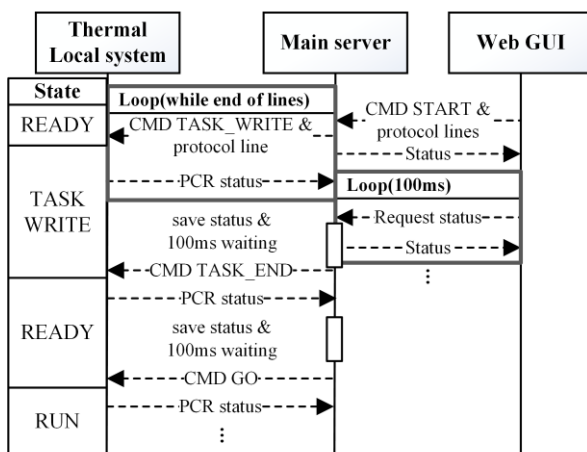


그림 3. 열 순환 시스템의 열 순환 프로토콜 전송 및 시 작 시나리오

열 순환 시스템은 각 열 순환 사이클의 온도 제어를 자동화 하기 위해 호스트 에서 받은 열 순환 프로토콜의 보관, 관리 기능이 요구된다. 그림 3 은 열 순환을 프로토콜을 진행하기 위한 시나리오를 보여주고 있다. 메인 서버는 열 순환 시스템과 100ms 주기로 명령어 및 상태를 요청하며, 응답 받은

상태를 저장한다. 웹 GUI 는 사용자의 요청을 받아 START 명령어와 함께 열 순환 프로토콜 라인들을 전송한 후, 100ms 주기로 메인 서버에 저장되어 있는 로컬 시스템의 상태를 요청한다. 메인 서버는 PCR 인터페이스를 통해 명령어 TASK_WRITE와 함께 프로토콜 라인을 전송한다. 모든 프로토콜 라인을 전송했다면, 명령어 STATE_END를 보낸다. 이후 응답 받은 상태가 READY 라면 명령어 GO를 통해 로컬 시스템이 열 순환 프로토콜을 시작한다.

열 순환 로컬 시스템은 상태 머신의 상태와 현재 실행하고 있는 프로토콜 라인을 호스트에게 전송한다. 광학 시스템의 제어는 DNA 확장(extension) 과정 이후 형광 검출 시에 요구된다. 따라서 열 순환 로컬 시스템의 상태 RUN에 종속적이며, 호스트가 진행중인 열 순환 프로토콜을 알고 있기에 호스트 시스템에서 열 순환 및 광학 시스템의 제어를 통합 가능하다. 그림 4 는 형광 검출 과정 중 호스트 시스템의 수행 시나리오를 보여준다. Real-Time PCR 매니저는 열 순환 컨트롤러에 접근해 열 순환 로컬 시스템의 상태와 현재 실행되고 있는 프로토콜 라인을 가져온다. 가져온 프로토콜 라인이 SHOT이라면 광학 컨트롤러의 Shot() 함수를 실행시킨다. 광학 컨트롤러는 광학 및 카메라 인터페이스의 기본 함수가 포함되어 있는 스레드를 생성한다. 스레드가 종료되면 Real-time PCR 매니저에 튜브들의 형광 신호를 저장하고 PCR 컨트롤러의 기본 함수 Resume() 을 실행시켜 다음 열 순환 프로토콜 라인으로 넘어간다.

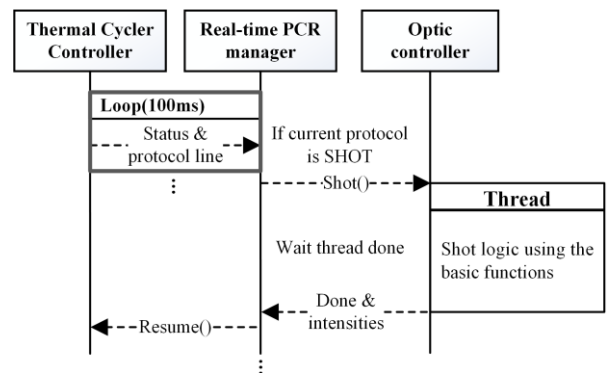


그림 4. 열 순환, 광학 시스템의 형광 분석 시나리오

III. 결론

본 논문에서는 웹 서버를 이용한 기본 기능과 사용자 인터페이스 개발의 분리와 기본 기능의 모듈화를 통한 기능 개발기간 단축 및 유지보수 비용 절감을 가능하게 하는 소프트웨어 구조를 제안하였다. 현재 제안된 구조가 반영된 소프트웨어를 이용하여 실시간 중합효소 연쇄반응 실험을 진행해 시나리오, 기능 및 안정성 등을 검증하고 있다. 또한 사용자 인터페이스 외에 표준 링크 통신 방식을 다양화 하여 사용자 친화성을 높일 예정이다.

ACKNOWLEDGMENT

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

참 고 문 헌

- [1] E. S. Goudouris, "Laboratory diagnosis of COVID-19," *Jornal de pediatria*, vol. 97, pp. 7-12, 2021.