

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
G01N 27/06 (2019.02)

(21)(22) Заявка: 2017109736, 05.10.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.10.2015Дата регистрации:
04.06.2020

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.10.2014 US 14/507,828;
06.10.2014 US 14/507,825;
06.10.2014 US 14/507,818;
06.10.2014 US 14/507,820;
07.11.2014 US 14/535,378

(43) Дата публикации заявки: 12.11.2018 Бюл. № 32

(45) Опубликовано: 04.06.2020 Бюл. № 16

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 10.05.2017(86) Заявка РСТ:
US 2015/054074 (05.10.2015)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/057422 (14.04.2016)Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, BOX-1125,
"ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):

ПЕННАТУР Сумита (US),
КРИСАЛЛИ Питер Джозеф (US),
ЧИАРЕЛЛО Рональд Филипп (US)

(73) Патентообладатель(и):

АЛЬВЕО ТЕКНОЛОДЖИС ИНК. (US),
ЗЕ РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ
ОФ КАЛИФОРНИЯ (US)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2011/ 68015 A1, 24.03.2011. US
2011/ 68015 A1, 24.03.2011. CN 102004126 A,
06.04.2011. US 2012/129709 A1, 24.05.2012. EP
2003446 A1, 17.12.2008. US 2004/170530 A1,
02.09.2004. US 2004/170530 A1, 02.09.2004. US
2004/170530 A1, 02.09.2004.

C2

C3
C5
C8
C2
C8R U
R U

(54) СПОСОБЫ И СИСТЕМЫ ОБНАРУЖЕНИЯ АНАЛИТОВ

(57) Реферат:

Изобретения обеспечивают системы и способы обнаружения аналита для обнаружения присутствия одного или больше анализаторов в одном или больше образцах. Способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце включает введение образца и сенсорного соединения в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины, при этом обеспечивают протекание

сенсорного соединения вдоль длины канала; измерение значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал, получение доступа к эталонному значению электрического свойства, причем эталонное значение электрического свойства связано с электрическим свойством канала вдоль по меньшей мере части длины канала до введения

R U
2 7 2 2 8 5 3

C 2

R U 2 7 2 2 8 5 3 C 2

R U 2 7 2 2 8 5 3 C 2

образца в канал, сравнение измеренного значения электрического свойства и эталонного значения электрического свойства и определение того, присутствует ли анализ в канале, на основании сравнения между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением

электрического свойства. Изобретения обеспечивают возможность идентификации области для улучшения и расширения объема известных систем и методик обнаружения нуклеиновой кислоты. 8 н. и 51 з.п. ф-лы, 36 ил., 4 табл.

RUSSIAN FEDERATION



(19)

RU

(11)

2 722 853⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.

G0IN 27/06 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
G0IN 27/06 (2019.02)

(21)(22) Application: 2017109736, 05.10.2015

(24) Effective date for property rights:
05.10.2015

Registration date:
04.06.2020

Priority:

(30) Convention priority:
06.10.2014 US 14/507,828;
06.10.2014 US 14/507,825;
06.10.2014 US 14/507,818;
06.10.2014 US 14/507,820;
07.11.2014 US 14/535,378

(43) Application published: 12.11.2018 Bull. № 32

(45) Date of publication: 04.06.2020 Bull. № 16

(85) Commencement of national phase: 10.05.2017

(86) PCT application:
US 2015/054074 (05.10.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/057422 (14.04.2016)

Mail address:
190000, Sankt-Peterburg, BOX-1125,
"PATENTIKA"

(72) Inventor(s):

PENNATUR Sumita (US),
KRISALLI Peter Dzhozef (US),
CHIARELLO Ronald Fillip (US)

(73) Proprietor(s):

ALVEO TEKNOLODZHIS INK. (US),
ZE REDZHENTS OF ZE YUNIVERSITI OF
KALIFORNIYA (US)

R
U
2
7
2
2
8
5
3
C
2
8
5
3
C
2
7
2
2
8
5
3
C
2

(54) METHODS AND SYSTEMS FOR DETECTING ANALYTES

(57) Abstract:

FIELD: measurement technology.

SUBSTANCE: inventions provide systems and methods of detecting an analyte for detecting the presence of one or more analytes in one or more samples. Method for detecting the presence or absence of an analyte in a sample includes inserting a sample and a sensory connection into a channel having a length and a width, wherein the length is considerably greater than the width, wherein sensory connection flows along channel length; measurement of electric property value

for electric property along at least part of channel length after introduction of sample into channel, obtaining access to a reference value of the electrical property, wherein the reference value of the electrical property is associated with the electrical property of the channel along at least a portion of the length of the channel before introducing the sample into the channel, comparison of measured value of electrical property and reference value of electric property and determination of whether analyte is present in channel,

R U 2 7 2 2 8 5 3 C 2

R U 2 7 2 2 8 5 3 C 2

based on comparison between measured value of electric property and reference value of electric property.

EFFECT: invention enables to identify an area for

improving and enlarging the volume of existing systems and techniques for detecting nucleic acid.

59 cl, 36 dwg, 4 tbl

Перекрестные ссылки на родственные заявки

[0001] Настоящая заявка представляет собой продолжение заявок, по которым испрашивается приоритет: заявки на патент США №14/507825, поданной 6 октября 2014 г. под названием «Система обнаружения аналитов»; частичное продолжение заявки на патент США №14/507828, поданной 6 октября 2014 г. под названием «Способ обнаружения аналитов»; частичное продолжение заявки на патент США №14/507818, поданной 6 октября 2014 г. под названием «Система и способ обнаружения ртути»; частичное продолжение заявки на патент США №14/507820, поданной 6 октября 2014 г. под названием «Система и способ обнаружения серебра»; и частичное продолжение заявки на патент США №14/535378, поданной 7 ноября 2014 г. под названием «Система и способ обнаружения нуклеиновых кислот», содержание каждой из которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылок.

Уровень техники

[0002] Чувствительное и селективное обнаружение химических и биологических

аналитов имеет важное значение для медицинских и экологических испытаний и исследований. Например, больницы и лаборатории регулярно испытывают биологические образцы для обнаружения потенциально токсичных веществ, таких как ртуть и серебро, при диагностике на загрязнение тяжелыми металлами. Аналогичным образом, измерение биомолекул, таких как нуклеиновые кислоты, представляет собой основу современной медицины и использовано при медицинских исследованиях, диагностике, терапии и разработке лекарственных средств.

[0003] Технология нанопорового секвенирования представляет собой известный способ обнаружения молекул нуклеиновой кислоты. Метод нанопорового секвенирования использует апертуру нанопор, которая представляет собой маленькое отверстие или пору, которая вытянута в поперечном направлении через двухслойную мембрану липоида, то есть, вдоль глубины или толщины мембранны. Нанопоровое секвенирование включает принуждение нуклеотида к перемещению через нанопору в мембране, то есть, к перемещению между верхней поверхностью и нижней поверхностью мембранны вдоль глубины или толщины мембранны. Разность потенциалов может быть приложена вдоль глубины или толщины мембранны для принуждения нуклеотида к перемещению через нанопору. Физические изменения в среде, окружающей нуклеотид (например, электрический ток, проходящий через нанопору), обнаруживают по мере перемещения нуклеотида через нанопору. На основании обнаруженных изменений электрического тока нуклеотид может быть идентифицирован и секвенирован.

[0004] Были идентифицированы области для улучшения и расширения объема известных систем и методик обнаружения нуклеиновой кислоты и технические решения были реализованы во взятых в качестве примера вариантах реализации настоящего изобретения.

Раскрытие сущности изобретения

[0005] В соответствии с одним взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства, причем эталонное значение электрического свойства связано с электрическим свойством канала вдоль по меньшей мере части длины канала до введения образца в канал; сравнение измеренного значения электрического свойства

и эталонного значения электрического свойства; и определение того, присутствует ли аналит в канале, на основании сравнения измеренного значения электрического свойства и эталонного значения электрического свойства.

[0006] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации

- 5 настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. Способ включает измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала, обладающего длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств
- 10 канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль той же самой части длины канала, которые были измерены при первой операции измерения с образцом в канале; определение значения электрического свойства для канала с образцом на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных с образцом
- 15 в канале; определение любых разностей между значением электрического свойства для канала с образцом и эталонным значением электрического свойства канала; и определение присутствия аналита в канале, на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между значением электрического свойства для канала с образцом и эталонным значением электрического свойства канала.

- 20 [0007] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. Способ включает введение образца и сенсорного соединения в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение значения электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после
- 25 введения в канал образца и сенсорного соединения; получение доступа к эталонному значению электрического свойства из запоминающего устройства, причем эталонное значение электрического свойства связано с по меньшей мере частью длины канала; определение любых разностей между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства; и определение присутствия аналита
- 30 в канале, на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства.

[0008] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. Способ включает введение сенсорного соединения в канал,

- 35 обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала; определение эталонного значения электрического свойства канала, на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение образца в канал; измерение одного или больше
- 40 электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и сенсорного соединения; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения сенсорного соединения и образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и
- 45 значением электрического свойства; и определение присутствия аналита в канале, на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

[0009] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации

настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. Способ включает введение сенсорного соединения в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль

- 5 по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и сенсорного соединения; определение значения электрического свойства, на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения сенсорного соединения и образца в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства канала, причем эталонное значение электрического свойства канала измерено до
- 10 введения и сенсорного соединения и образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение присутствия аналита в канале, на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

- 15 [0010] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала; определение
- 20 эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение сенсорного соединения в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и сенсорного соединения; определение значения электрического свойства на
- 25 основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения сенсорного соединения и образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение присутствия аналита в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства
- 30 канала и значением электрического свойства.

- [0011] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; введение сенсорного соединения
- 35 в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и сенсорного соединения; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения сенсорного соединения и образца в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства канала,
- 40 причем эталонное значение электрического свойства канала измерено до введения и сенсорного соединения и образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение присутствия аналита в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства
- 45 канала и значением электрического свойства.

[0012] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. Способ включает покрытие сенсорным соединением по меньшей

мере части внутренней поверхности канала, обладающего длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после покрытия канала сенсорным соединением; определение эталонного значения электрического свойства

5 канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; и занесение в память эталонного значения электрического свойства канала для использования его при обнаружении, присутствует ли аналит в образце, введенном в канал.

[0013] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации

10 настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. Способ включает введение образца и сенсорного соединения в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. Способ также включает приложение первой разности потенциалов к длине канала в первом направлении вдоль длины канала. Способ также включает измерение первого значения

15 электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения первой разности потенциалов. Способ также включает приложение второй разности потенциалов к длине канала во втором направлении вдоль длины канала, причем второе направление противоположно первому направлению. Способ также включает измерение второго значения электрического

20 свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения второй разности потенциалов. Способ также включает сравнение первого и второго значений электрического свойства. Способ также включает определение присутствия аналита в канале на основании сравнения первого и второго значений электрического свойства.

25 [0014] В соответствии с одним взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложена система обнаружения. Система обнаружения содержит подложку, имеющую по меньшей мере один канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. Система обнаружения также содержит первый порт, связанный по текучей среде с первой оконечной секцией по

30 меньшей мере одного канала, и второй порт, связанный по текучей среде со второй оконечной секцией по меньшей мере одного канала. Система обнаружения также содержит первый электрод, электрически подсоединеный в первой оконечной секции по меньшей мере одного канала, и второй электрод, электрически подсоединеный во второй оконечной секции по меньшей мере одного канала. Первый и второй электроды

35 электрически связаны с соответствующими им первой и второй оконечными секциями по меньшей мере одного канала для образования цепи канала. Цепь канала обладает электрическими свойствами и выполнена так, что в присутствии электропроводящей текучей среды по меньшей мере в одном канале эта электропроводящая текучая среда изменяет электрические свойства цепи канала. Система обнаружения также содержит

40 цепь обнаружения аналита электрически связанную с первым и вторым электродами. Цепь обнаружения аналита содержит цепь измерения, электрически связанную с первым и вторым электродом. Цепь измерения содержит выход цепи измерения, причем выход цепи измерения содержит одно или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала. Цепь обнаружения аналита также содержит

45 запоминающее устройство, электрически связанное с выходом цепи измерения и выполнена с возможностью сохранения одного или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала, включая по меньшей мере первое значение электрического свойства цепи канала и второе значение электрического

свойства цепи канала. Цепь обнаружения анализа дополнительно содержит цепь сравнения, электрически связанную с запоминающим устройством и имеющую в качестве входных значений по меньшей мере первое и второе значения. Цепь сравнения выполнена с возможностью обеспечения выхода цепи сравнения на основании, по 5 меньшей мере частично, на по меньшей мере первого и/или второго значений. Выход цепи сравнения указывает на то, присутствует ли анализ по меньшей мере в одном канале.

[0015] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложена система обнаружения. Система обнаружения 10 содержит подложку, имеющую по меньшей мере один канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. Система обнаружения также содержит первый порт, связанный по текучей среде с первой оконечной секцией по меньшей мере одного канала, и второй порт, связанный по текучей среде со второй оконечной секцией по меньшей мере одного канала. Система обнаружения также 15 содержит первый электрод, электрически подсоединеный в первой оконечной секции по меньшей мере одного канала, и второй электрод, электрически подсоединеный во второй оконечной секции по меньшей мере одного канала. Первый и второй электроды электрически связаны с соответствующими им первой и второй оконечными секциями по меньшей мере одного канала таким образом, что в присутствии электропроводящей 20 текучей среды по меньшей мере в одном канале эта электропроводящая текучая среда замыкает электрическую цепь между первым и вторым электродами. Система обнаружения также содержит схему обнаружения анализа, электрически связанную с первым и вторым электродами. Схема обнаружения анализа выполнена с возможностью измерения одного или больше электрических свойств между первым и вторым 25 электродами. Схема обнаружения анализа содержит запоминающее устройство, выполненное с возможностью сохранения измеренного значения электрического свойства. Схема обнаружения анализа дополнительно содержит цепь сравнения, выполненную с возможностью обнаружения присутствия анализа по меньшей мере в одном канале на основании измеренного значения электрического свойства.

[0016] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложена система обнаружения. Система обнаружения содержит средства для размещения потока текучей среды, средства для введения текучей среды в первый предельный конец средств для размещения потока текучей среды, средства для вывода текучей среды из второго предельного конца средств для 30 размещения потока текучей среды, средства обнаружения первого и второго значений электрического свойства текучей среды между первым и вторым предельными концами средств для размещения потока текучей среды и средства для определения присутствия анализа в текучей среде на основании разности между первым и вторым значениями электрического свойства.

[0017] В соответствии с одним взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов ртути в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение значения 35 электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства, причем эталонное значение электрического свойства связано с электрическим свойством канала вдоль по меньшей мере части длины канала до введения образца в канал; сравнение измеренного значения электрического свойства

и эталонного значения электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы ртути в канале на основании сравнения между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства.

[0018] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации

- 5 настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов ртути в образце. Способ включает измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части канала, обладающего длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств
- 10 канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль той же самой части длины канала, которые были измерены при первой операции измерения с образцом в канале; определение значения электрического свойства для канала с образцом на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных с образцом
- 15 в канале; определение любых разностей между значением электрического свойства для канала с образцом и эталонным значением электрического свойства канала; и определение того, присутствуют ли ионы ртути в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между значением электрического свойства для канала с образцом и эталонным значением электрического свойства канала.

- 20 [0019] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов ртути в образце. Способ включает введение образца и молекул ТРЕТ2 в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение значения электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после
- 25 введения образца и молекул ТРЕТ2 в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства из запоминающего устройства, причем эталонное значение электрического свойства связано с по меньшей мере частью длины канала; определение любых разностей между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы ртути
- 30 в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства.

- [0020] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов ртути в образце. Способ включает введение молекул ТРЕТ2 в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала; определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических
- 40 свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца и молекул ТРЕТ2 в канал; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения образца и молекул ТРЕТ2 в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение
- 45 того, присутствуют ли ионы ртути в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

[0021] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации

настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов ртути в образце. Способ включает введение молекул TRET2 в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей

- 5 мере части длины канала после введения образца и молекул TRET2 в канал; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения образца и молекул TRET2 в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства канала, причем эталонное значение электрического свойства канала измерено до введения и молекул TRET2 и
- 10 образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы ртути в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

- 15 [0022] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов ртути в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала; определение
- 20 эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение молекул TRET2 в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца и молекул TRET2 в канал; определение значения электрического свойства на основании одного
- 25 или больше электрических свойств, измеренных после введения образца и молекул TRET2 в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы ртути в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и
- 30 значением электрического свойства.

- [0023] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов ртути в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; введение молекул TRET2 в
- 35 канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца и молекул TRET2 в канал; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения образца и молекул TRET2 в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства канала, причем эталонное
- 40 значение электрического свойства канала измерено до введения и молекул TRET2 и образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы ртути в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и
- 45 значением электрического свойства.

[0024] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов ртути в образце. Способ включает покрытие молекулами TRET2 по меньшей

мере части внутренней поверхности канала, обладающего длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после покрытия канала молекулами ТРЕТ2; определение эталонного значения электрического свойства канала

- 5 на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; и занесение в память эталонного значения электрического свойства канала для использования при обнаружении, присутствуют ли ионы ртути в образце, введенном в канал.

[0025] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации

- 10 настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов ртути в образце. Способ включает введение образца и молекул ТРЕТ2 в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. Способ также включает приложение первой разности потенциалов к длине канала в первом направлении вдоль длины канала. Способ также включает измерение первого значения 15 электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения первой разности потенциалов. Способ также включает приложение второй разности потенциалов к длине канала во втором направлении вдоль длины канала, причем второе направление противоположно первому направлению. Способ также включает измерение второго значения электрического 20 свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения второй разности потенциалов. Способ также включает сравнение первого и второго значений электрического свойства. Способ также включает определение того, присутствуют ли ионы ртути в канале на основании сравнения первого и второго значений электрического свойства.

- 25 [0026] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложена система обнаружения ртути. Система содержит подложку, имеющую по меньшей мере один канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; первый порт, связанный по текучей среде с первой оконечной секцией по меньшей мере одного канала; и второй порт, связанный 30 по текучей среде со второй оконечной секцией по меньшей мере одного канала. Система также содержит первый электрод, электрически подсоединеный в первой оконечной секции по меньшей мере одного канала, и второй электрод, электрически подсоединеный во второй оконечной секции по меньшей мере одного канала, причем первый и второй электроды электрически связаны с соответствующими им первой и 35 второй оконечными секциями по меньшей мере одного канала для образования цепи канала, причем цепь канала обладает электрическими свойствами и выполнена таким образом, что в присутствии электропроводящей текучей среды по меньшей мере в одном канале эта электропроводящая текучая среда изменяет электрические свойства цепи канала. Система дополнительно содержит цепь обнаружения ртути, электрически 40 связанную с первым и вторым электродами, причем цепь обнаружения ртути содержит цепь измерения, электрически связанную с первым и вторым электродом, цепь измерения содержит выход цепи измерения, а выход цепи измерения содержит одно или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала, цепь обнаружения ртути содержит запоминающее устройство, электрически связанное с 45 выходом цепи измерения и выполненное с возможностью сохранения одного или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала включая по меньшей мере первое значение электрического свойства цепи канала и второе значение электрического свойства цепи канала, цепь обнаружения ртути дополнительно

содержит цепь сравнения, электрически связанную с запоминающим устройством и имеющую в качестве входных значений по меньшей мере первое и второе значения, цепь сравнения выполнена с возможностью обеспечения выхода цепи сравнения, основанного, по меньшей мере частично, на по меньшей мере первом и/или втором 5 значениях, а выход цепи сравнения указывает на то, присутствуют ли ионы ртути по меньшей мере в одном канале.

[0027] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложена система обнаружения ртути. Система содержит средства для размещения потока текучей среды; средства для введения текучей среды 10 в первый предельный конец средств для размещения потока текучей среды; средства для вывода текучей среды из второго предельного конца средств для размещения потока текучей среды; средства обнаружения первого и второго значений электрического свойства текучей среды между первым и вторым предельными концами средств для размещения потока текучей среды; и средства для определения того, присутствуют ли 15 ионы ртути в текучей среде на основании разности между первым и вторым значениями электрического свойства.

[0028] В соответствии с одним взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов серебра в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий 20 длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства, причем эталонное значение электрического свойства связано с электрическим свойством канала вдоль по меньшей мере части длины канала 25 до введения образца в канал; сравнение измеренного значения электрического свойства и эталонного значения электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы серебра в канале на основании сравнения между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства.

[0029] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации 30 настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов серебра в образце. Способ включает измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала, обладающего длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; определение эталонного значения 35 электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль той же самой части длины канала, которые были измерены при первой операции измерения с образцом в канале; определение значения электрического свойства для канала с образцом на 40 основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных с образцом в канале; определение любых разностей между значением электрического свойства для канала с образцом и эталонным значением электрического свойства канала; и определение того, присутствуют ли ионы серебра в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между значением электрического свойства для 45 канала с образцом и эталонным значением электрического свойства канала.

[0030] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов серебра в образце. Способ включает введение образца и молекул TPEA2 в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение

значения электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и молекул TPEA2; получение доступа к эталонному значению электрического свойства из запоминающего устройства, причем эталонное значение электрического свойства связано с по меньшей мере частью длины канала; определение

5 любых разностей между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы серебра в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства.

[0031] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации

10 настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов серебра в образце. Способ включает введение молекул TPEA2 в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала; определение эталонного значения электрического свойства канала на основании

15 одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и молекул TPEA2; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после

20 введения в канал образца и молекул TPEA2; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы серебра в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

25 [0032] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов серебра в образце. Способ включает введение молекул TPEA2 в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль

30 по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и молекул TPEA2; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения в канал образца и молекул TPEA2; получение доступа к эталонному значению электрического свойства канала, причем эталонное значение электрического свойства канала измерено до введения и молекул

35 TPEA2 и образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы серебра в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

40 [0033] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов серебра в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала;

45 определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение молекул TPEA2 в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после

введения в канал образца и молекул TPEA2; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения в канал образца и молекул TPEA2; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы серебра в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

[0034] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов серебра в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; введение молекул TPEA2 в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и молекул TPEA2; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения в канал образца и молекул TPEA2; получение доступа к эталонному значению электрического свойства канала, причем эталонное значение электрического свойства канала измерено до введения и молекул TPEA2 и образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствуют ли ионы серебра в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

[0035] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов серебра в образце. Способ включает покрытие молекулами TPEA2 по меньшей мере части внутренней поверхности канала, обладающего длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после покрытия канала молекулами TPEA2; определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; и занесение в память эталонного значения электрического свойства канала для использования его при обнаружении, присутствуют ли ионы серебра в образце, введенном в канал.

[0036] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия ионов серебра в образце. Способ включает введение образца и молекул TPEA2 в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. Способ также включает приложение первой разности потенциалов к длине канала в первом направлении вдоль длины канала. Способ также включает измерение первого значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения первой разности потенциалов. Способ также включает приложение второй разности потенциалов к длине канала во втором направлении вдоль длины канала, причем второе направление противоположно первому направлению. Способ также включает измерение второго значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения второй разности потенциалов. Способ также включает сравнение первого и второго значений электрического свойства. Способ также включает определение того, присутствуют ли ионы серебра в канале на основании сравнения

первого и второго значений электрического свойства.

[0037] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложена система обнаружения серебра. Система содержит подложку, имеющую по меньшей мере один канал, обладающий длиной и шириной,

5 причем длина значительно больше ширины; первый порт, связанный по текучей среде с первой оконечной секцией по меньшей мере одного канала; и второй порт, связанный по текучей среде со второй оконечной секцией по меньшей мере одного канала. Система также содержит первый электрод, электрически подсоединеный в первой оконечной секции по меньшей мере одного канала и второй электрод, электрически подсоединеный

10 во второй оконечной секции по меньшей мере одного канала, первый и второй электроды, электрически подсоединеные к соответствующим им первой и второй оконечным секциям по меньшей мере одного канала для образования цепи канала, имеющей электрические свойства и выполненной таким образом, что в присутствии электропроводящей текучей среды по меньшей мере в одном канале эта

15 электропроводящая текучая среда изменяет электрические свойства цепи канала.

Система дополнительно содержит цепь обнаружения серебра, электрически связанную с первым и вторым электродами, цепь обнаружения серебра содержит цепь измерения, электрически связанную с первым и вторым электродом, цепь измерения содержит выход цепи измерения, а выход цепи измерения содержит одно или больше значений,

20 указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала, цепь обнаружения серебра содержит запоминающее устройство, электрически связанное с выходом цепи измерения и выполненное с возможностью сохранения одного или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала включая по меньшей мере первое значение электрического свойства цепи канала и второе значение

25 электрического свойства цепи канала, цепь обнаружения серебра дополнительно содержит цепь сравнения, электрически связанную с запоминающим устройством и имеющую в качестве входных значений по меньшей мере первое и второе значения, цепь сравнения выполнена с возможностью обеспечения выхода цепи сравнения, основанного, по меньшей мере частично, на по меньшей мере первом и/или втором

30 значениях, причем выход цепи сравнения указывает на то, присутствует ли серебро по меньшей мере в одном канале.

[0038] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложена система обнаружения серебра. Система содержит средства для размещения потока текучей среды; средства для введения текучей среды

35 в первый предельный конец средств для размещения потока текучей среды; средства для вывода текучей среды из второго предельного конца средств для размещения потока текучей среды; средства обнаружения первого и второго значений электрического свойства текучей среды между первым и вторым предельными концами средств для размещения потока текучей среды; и средства для определения того, присутствует ли

40 серебро в текучей среде на основании разности между первым и вторым значениями электрического свойства.

[0039] В соответствии с одним взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия нукleinовой кислоты в образце. Способ включает введение образца в канал,

45 обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства, причем эталонное значение электрического свойства

связано с электрическим свойством канала вдоль по меньшей мере части длины канала до введения образца в канал; сравнение измеренного значения электрического свойства и эталонного значения электрического свойства; и определение того, присутствует ли нуклеиновая кислота в канале на основании сравнения между измеренным значением 5 электрического свойства и эталонным значением электрического свойства.

[0040] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. Способ включает измерение одного или больше 10 электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала, обладающего длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; определение эталонного значения электрических свойств канала на основании одного или больше 15 электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль той же самой части длины канала, которые были измерены при первой операции измерения с образцом в канале; определение значения электрического свойства для 20 канала с образцом на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных с образцом в канале; определение любых разностей между значением электрического свойства для канала с образцом и эталонным значением электрического свойства канала; и определение того, присутствует ли нуклеиновая кислота в канале 25 на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между значением электрического свойства для канала с образцом и эталонным значением электрического свойства канала.

[0041] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия 25 нуклеиновой кислоты в образце. Способ включает введение образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; измерение значения электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца и нуклеиновокислотных зондов в канал; получение доступа к эталонному значению электрического свойства 30 из запоминающего устройства, причем эталонное значение электрического свойства связано с по меньшей мере частью длины канала; определение любых разностей между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства; и определение того, присутствует ли зонд нуклеиновой кислоты в канале на 35 основании разностей, если таковые вообще имеют место, между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства.

[0042] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновокислотного зонда в образце. Способ включает введение одного или больше 40 нуклеиновокислотных зондов в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала; определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение образца в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере 45 части длины канала после введения в канал образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения в канал образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов; определение любых

разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствует ли нуклеиновая кислота в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

- 5 [0043] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. Способ включает введение одного или больше нуклеиновокислотных зондов в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; введение образца в канал; измерение одного или больше
- 10 10 электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения в канал образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов; получение доступа к эталонному значению
- 15 15 электрического свойства канала, причем эталонное значение электрического свойства канала измерено до введения одного или больше нуклеиновокислотных зондов и образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствует ли нуклеиновая кислота в канале на основании разностей, если
- 20 20 таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

- [0044] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. Способ включает введение образца в канал,
- 25 25 обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала; определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; введение одного или больше нуклеиновокислотных зондов в
- 30 30 канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов; определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения в канал образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов; определение любых
- 35 35 разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение того, присутствует ли нуклеиновая кислота в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

- [0045] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. Способ включает введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; введение одного или больше нуклеиновокислотных зондов в канал; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов;
- 40 40 определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения в канал образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов; получение доступа к эталонному значению
- 45 45

электрического свойства канала, причем эталонное значение электрического свойства канала измерено до введения одного или больше нуклеиновокислотных зондов и образца в канал; определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства; и определение 5 того, присутствует ли нуклеиновая кислота в канале на основании разностей, если таковые вообще имеют место, между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства.

[0046] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия 10 нуклеиновой кислоты в образце. Способ включает покрытие одним или больше нуклеиновокислотным зондом по меньшей мере части внутренней поверхности канала, обладающего длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины; измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после покрытия канала одним или больше нуклеиновокислотным зондом; 15 определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения; и занесение в память эталонного значения электрического свойства канала для использования при обнаружении, присутствует ли нуклеиновая кислота в образце, введенном в канал.

[0047] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложен способ обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. Способ включает введение образца и одного или больше нуклеиновокислотных зондов в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. Способ также включает приложение первой 20 разности потенциалов к длине канала в первом направлении вдоль длины канала. Способ также включает измерение первого значения электрического свойства для 25 электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения первой разности потенциалов. Способ также включает приложение второй разности потенциалов к длине канала во втором направлении вдоль длины канала, 30 причем второе направление противоположно первому направлению. Способ также включает измерение второго значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения второй разности потенциалов. Способ также включает сравнение первого и второго значений 35 электрического свойства. Способ также включает определение того, присутствует ли нуклеиновая кислота в канале на основании сравнения первого и второго значений электрического свойства.

[0048] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения, предложена система обнаружения нуклеиновой кислоты. Система содержит подложку, имеющую по меньшей мере один канал, обладающий 40 длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины; первый порт, связанный по текучей среде с первой оконечной секцией по меньшей мере одного канала; и второй порт, связанный по текучей среде со второй оконечной секцией по меньшей мере одного канала. Система также содержит первый электрод, электрически подсоединеный в 45 первой оконечной секции по меньшей мере одного канала и второй электрод, электрически подсоединеный во второй оконечной секции по меньшей мере одного канала, причем первый и второй электроды электрически подсоединены к соответствующим им первой и второй оконечным секциям по меньшей мере одного канала для образования цепи канала, имеющей электрические свойства и выполненной

таким образом, что в присутствии электропроводящей текучей среды по меньшей мере в одном канале эта электропроводящая текучая среда изменяет электрические свойства цепи канала. Система дополнительно содержит цепь обнаружения, электрически связанную с первым и вторым электродами, цепь обнаружения содержит цепь измерения, 5 электрически связанную с первым и вторым электродом, цепь измерения содержит выход цепи измерения, а выход цепи измерения содержит одно или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала, цепь обнаружения содержит запоминающее устройство, электрически связанную с выходом цепи измерения и выполненное с возможностью сохранения одного или больше значений, указывающих 10 на одно или больше электрических свойств цепи канала включая по меньшей мере первое значение электрического свойства цепи канала и второе значение электрического свойства цепи канала, цепь обнаружения дополнительно содержит цепь сравнения, электрически связанную с запоминающим устройством и имеющую в качестве входных значений по меньшей мере первое и второе значения, цепь сравнения выполнена с 15 возможностью обеспечения выхода цепи сравнения на основании, по меньшей мере частично, на по меньшей мере первого и/или второго значений, а выход цепи сравнения указывает на то, присутствует ли нуклеиновая кислота по меньшей мере в одном канале.

[0049] В соответствии с другим взятым в качестве примера вариантом реализации настоящего изобретения предложена система обнаружения нуклеиновой кислоты.

20 Система содержит средства для размещения потока текучей среды; средства для введения текучей среды в первый предельный конец средств для размещения потока текучей среды; средства для вывода текучей среды из второго предельного конца средств для размещения потока текучей среды; средства обнаружения первого и второго значений электрического свойства текучей среды между первым и вторым предельными концами 25 средств для размещения потока текучей среды; и средства для определения того, присутствует ли нуклеиновая кислота в текучей среде на основании разности между первым и вторым значениями электрического свойства.

Краткое описание чертежей

[0050] Указанные выше и другие задачи, аспекты, особенности и преимущества 30 взятых в качестве примера вариантов реализации настоящего изобретения станут более очевидными и могут быть лучше поняты посредством ссылок на последующее описание, рассматриваемое вместе с сопутствующими чертежами.

[0051] На фиг. 1А показан вид сверху взятой в качестве примера системы обнаружения, содержащей один канал.

35 [0052] На фиг. 1В показан поперечный вид сбоку взятой в качестве примера системы обнаружения по фиг. 1А.

[0053] На фиг. 2 схематически показан поперечный вид сбоку канала взятой в качестве примера системы обнаружения по фиг. 1А, иллюстрирующий агрегированные частицы и двойной электрический слой.

40 [0054] На фиг. 3 показан вид сверху взятой в качестве примера системы обнаружения, содержащей множество каналов.

[0055] На фиг. 4 показан вид сверху другой взятой в качестве примера системы обнаружения, содержащей множество каналов.

45 [0056] Фиг. 5 представляет собой схему, иллюстрирующую взятые в качестве примера ионы во взятой в качестве примера системе обнаружения.

[0057] Фиг. 6А и 6В представляют собой диаграммы, иллюстрирующие взятые в качестве примера значения удельной проводимости, измеренные в канале при различных концентрациях взятого в качестве примера аналита.

[0058] На фиг. 7А, 7В, 8А, 8В и 9-16 показаны блок-схемы, иллюстрирующие взятые в качестве примера способы обнаружения аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0059] На фиг. 17А и 17В показаны блок-схемы, иллюстрирующие взятый в качестве

5 примера способ обнаружения растворителя в образце.

[0060] На фиг. 18 показана блок-схема взятого в качестве примера устройства обработки или вычисления, которое может быть использовано для выполнения и осуществления взятых в качестве примера выполняемых компьютером способов.

[0061] На фиг. 19А, 19В и 20-27 показаны блок-схемы, иллюстрирующие взятые в

10 качестве примера способы обнаружения нуклеиновой кислоты в образце.

[0062] Фиг. 28 представляет собой схему, иллюстрирующую образование агрегата нуклеиновой кислоты во время обнаружения нуклеиновой кислоты.

[0063] На фиг. 29А и 29В показаны блок-схемы, иллюстрирующие другой взятый в качестве примера способ обнаружения нуклеиновой кислоты в образце.

15 [0064] Сопутствующие чертежи не предназначены для вычерчивания с соблюдением масштаба.

Осуществление изобретения

[0065] Были определены области для улучшения известных систем и методик обнаружения аналита (например, ртути, серебра или нуклеиновых кислот и нуклеотидов)

20 и технические решения были осуществлены во взятых в качестве примера вариантах реализации настоящего изобретения. Взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения предлагают системы и методики обнаружения аналита (например, ртути, серебра или нуклеиновых кислот), которые объединяют знания нанохимии и микроридкостной химии поверхности с электрокинетикой и

25 гидроаэродинамикой для обеспечения новых функциональных способностей. По сравнению с известными методиками, такими как технология нанопор, варианты реализации настоящего изобретения предлагают улучшенную размерную точность и управление ею, что приводит к новым функциональным особенностям и улучшенным рабочим характеристикам устройства.

30 [0066] Варианты реализации настоящего изобретения предлагают системы и способы обнаружения аналита для обнаружения присутствия или отсутствия одного или больше анализаторов (например, ртути, серебра или нуклеиновых кислот) в одном или больше образцах. Взятая в качестве примера система обнаружения содержит по меньшей мере один канал для размещения образца и сенсорного соединения (например, ТРЕТ2 для

35 обнаружения ртути, ТРЕА2 для обнаружения серебра или нуклеинокислотного зонда для обнаружения нуклеиновой кислоты), причем канал обладает шириной и длиной, которая значительно больше ширины. Взятая в качестве примера система обнаружения содержит цепь обнаружения аналита, запрограммированную или выполненную с возможностью обнаружения одного или больше электрических свойств вдоль по

40 меньшей мере части длины канала для определения того, содержит ли канал представляющий интерес анализатор.

[0067] В некоторых случаях сенсорное соединение может быть выбрано таким образом, что непосредственное или косвенное взаимодействие между частицами аналита (при их присутствии в образце) и частицами сенсорного соединения приводит к 45 образованию агрегата, который изменяет одно или больше электрических свойств канала. В определенных случаях взятый в качестве примера канал может быть выполнен с возможностью иметь глубину и/или ширину, которая по существу равна или меньше диаметра частицы агрегата, образованного в канале в результате взаимодействия между

частицами или ионами представляющего интерес аналита и частицами сенсорного соединения, используемого для обнаружения представляющего интерес аналита. Кроме того, образование агрегата способно вызвать частичную или полную блокировку потока проводящих частиц в канале, уменьшая, таким образом, электрический ток и 5 удельную проводимость вдоль длины канала и увеличивая удельное сопротивление вдоль длины канала. Цепь обнаружения аналита может сравнить это доступное измерению изменение электрических свойств канала после введения и образца и сенсорного соединения с эталонным значением для определения того, присутствует ли агрегат в канале. На основании определения того, что агрегат присутствует в канале, 10 цепь обнаружения аналита может определить, что образец содержит представляющий интерес анализ.

[0068] В других определенных случаях частицы агрегата могут быть электрически проводящими, а образование агрегированных частиц может увеличить электрический путь вдоль по меньшей мере части длины канала, вызывая, таким образом, доступное 15 измерению увеличение удельной проводимости и электрического тока, измеряемое вдоль длины канала. В этих случаях образование агрегата может вызвать доступное измерению уменьшение удельного сопротивления вдоль длины канала. Цепь обнаружения аналита может сравнить это доступное измерению изменение электрических свойств канала после введения и образца и сенсорного соединения с 20 эталонным значением для определения того, присутствует ли агрегат в канале. На основании определения присутствия агрегата в канале цепь обнаружения аналита может определить, что образец содержит представляющий интерес анализ (например, ртуть, серебро или нуклеиновую кислоту).

[0069] Другая взятая в качестве примера методика обнаружения анализаторов (например, 25 ртути, серебра или нуклеиновой кислоты) может включать обнаружение присутствия подобного диоду поведения в канале, что вызвано образованием агрегата в канале. В отсутствие агрегата приложение разности потенциалов, имеющей по существу аналогичную величину (например, +500 В), может приводить к по существу той же самой величине электрического свойства (например, тока), обнаруживаемой вдоль 30 длины канала независимо от направления приложения разности потенциалов или электрического поля. При приложении разности потенциалов вдоль длины канала в первом направлении вдоль длины канала (например, таким образом, что положительный электрод размещен во входном порте на первом конце канала или около него, и таким образом, что отрицательный электрод размещен в выходном порте на втором конце 35 канала или около него), получаемый в результате ток может быть по существу равен по величине получаемому в результате току при приложении разности потенциалов в противоположном направлении (например, при размещении положительного электрода в выходном порте и отрицательного электрода во входном порте).

[0070] Образование агрегата в канале может вызвать подобное диоду поведение, 40 при котором изменение на обратное направления приложенных разности потенциала или электрического поля вызывает изменение электрического свойства, обнаруживаемое в канале. Подобное диоду поведение вызывает изменение величины обнаруженного электрического тока в зависимости от направления электрического поля. При приложении электрического поля или разности потенциалов в первом направлении 45 величина электрического тока может быть отлична по величине от случая приложения электрического поля или разности потенциалов в противоположном направлении. Таким образом, сравнение первого значения электрического свойства (обнаруженного при приложении разности потенциалов в первом направлении вдоль длины канала) со

вторым значением электрического свойства (обнаруженным при приложении разности потенциалов во втором противоположном направлении вдоль длины канала) может обеспечить возможность обнаружения агрегата и, таким образом, обнаружения аналита (например, ртути, серебра или нуклеиновой кислоты) в образце. При равенстве по

- 5 существу первого и второго значений электрического свойства может быть определено, что образец не содержит анализ (например, ртуть, серебро или нуклеиновую кислоту). С другой стороны, при существенном неравенстве по величине первого и второго значений электрического свойства может быть определено, что образец содержит анализ (например, ртуть, серебро или нуклеиновую кислоту). Другими словами, сумма
10 значений электрического свойства (положительного в одном направлении и отрицательного в другом направлении) по существу равна нулю в отсутствие агрегата и по существу отлична от нуля в присутствии агрегата.

[0071] В отличие от известных методик нанопор, взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения включают обнаружение одного или больше 15 электрических свойств вдоль длины канала, а не в направлении глубины или толщины канала. Канал для взятых в качестве примера вариантов реализации настоящего изобретения обладает длиной, значительно превышающей по размеру его ширину, и не выполнен в виде апертуры, порта или поры. Таким образом, взятый в качестве примера канал обеспечивает возможность протекания образца и сенсорного соединения
20 вдоль длины канала до обнаружения электрических свойств, обеспечивая, тем самым, улучшенную размерную точность и управление относительно электрических свойств. Кроме того, взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения не ограничены обнаружением нуклеотидов, как в известных методиках нанопор.

[0072] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения одно или больше 25 свойств канала, отличных от электрических свойств, могут быть обнаружены при обнаружении, присутствует ли анализ (например, ртуть, серебро или нуклеиновая кислота и/или представляющий интерес нуклеотид) в канале. Эти свойства могут быть обнаружены посредством использования методик, которые включают, не ограничиваясь этим, акустическое обнаружение, резонансное параметрическое обнаружение, оптическое
30 обнаружение, спектральное обнаружение, флуоресцентные красители и т.п.

I. Определение терминов

[0073] Ниже определены конкретные термины, используемые в связи со взятыми в качестве примера вариантами реализации настоящего изобретения.

[0074] При использовании в настоящем описании термины «система обнаружения», «способ обнаружения» и «методика обнаружения» охватывают системы и способы обнаружения аналита в образце посредством измерения одного или больше 35 электрических свойств вдоль по меньшей мере части длины по меньшей мере одного канала. Анализ может быть ртутью, серебром или нуклеиновой кислотой и/или представляющим интерес нуклеотидом.

[0075] При использовании в настоящем описании термин «канал» охватывает трубопровод в системе обнаружения, который выполнен с возможностью иметь четко определенную внутреннюю поверхность и внутреннее пространство, ограниченное внутренней поверхностью, и который выполнен с возможностью содержать текущую среду. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения внутренняя 40 поверхность канала подвергнута микрообработке и выполнена с возможностью представлять собой гладкую поверхность. Взятый в качестве примера канал может иметь следующие размеры: длину l, измеренную вдоль его самого большого размера (ось y) и вытянутую вдоль плоскости, по существу параллельной подложке системы
45

обнаружения; ширину w, измеренную вдоль оси (ось x), перпендикулярной своему самому большому размеру, и вытянутую по существу вдоль плоскости, параллельной подложке; и глубину d, измеренную вдоль оси (ось z), по существу перпендикулярной к плоскости, параллельной подложке. Взятый в качестве примера канал может иметь 5 длину, значительно большую ее ширины и ее глубины. В некоторых случаях взятые в качестве примера отношения (длина/ширина) могут содержать, не ограничиваясь этим, значения 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 10 19:1, 20:1, все промежуточные отношения и т.п. В определенных случаях взятый в качестве примера канал может быть выполнен с возможностью иметь глубину и/или ширину, которая по существу равна или меньше диаметра агрегированной частицы, которая может быть образована в канале в результате взаимодействия между сенсорным соединением и представляющим интерес аналитом.

[0076] При использовании в настоящем описании термин «аналит» охватывает 15 вещество, присутствие или отсутствие которого может быть обнаружено посредством использования взятых в качестве примера системы или способа обнаружения. Взятые в качестве примера аналиты, которые могут быть обнаружены посредством использования взятых в качестве примера вариантов реализации настоящего изобретения, могут включать органические (например, биомолекулы) или неорганические (например, ионы металлов) вещества. Конкретные аналиты, которые 20 могут быть обнаружены посредством использования взятых в качестве примера вариантов реализации настоящего изобретения, включают, не ограничиваясь этим, серебро, ртуть, один или больше растворителей, одну или больше нуклеиновых кислот и/или один или больше нуклеотидов.

[0077] При использовании в настоящем описании термин «образец» охватывает 25 испытательное вещество, которое может быть подвергнуто анализу посредством приведенных в качестве примера системы или способа обнаружения для определения того, включает ли образец представляющий интерес аналит. Взятые в качестве примера образцы, которые могут быть испытаны во взятых в качестве примера вариантах реализации настоящего изобретения, включают, не ограничиваясь этим: любые текучие 30 среды, включая среды, полученных из биологических текучих сред, таких как слюна, кровь, плазма, моча, кал; образцы почвы; пробы воды для коммунальных нужд; образцы воздуха и т.п.

[0078] При использовании в настоящем описании термины «сенсор» и «сенсорный 35 соединение» охватывают вещество, которое взаимодействует непосредственно или косвенно посредством одного или больше других сенсорных соединений с представляющим интерес аналитом в образце для принуждению к образованию агрегата. В примере, в котором представляющим интерес аналитом является ртуть, соответствующее сенсорное соединение может быть ТРЕТ2. В примере, в котором представляющим интерес аналитом является серебро, соответствующее сенсорное 40 соединение может быть ТРЕА2. В примере, в котором представляющим интерес аналитом является нуклеиновая кислота и/или нуклеотид, соответствующее сенсорное соединение может представлять собой один или более зондов нуклеиновой кислоты (например, одним или больше из зондов захвата нуклеиновой кислоты, одним или больше из зондов перекрестного сшивания нуклеиновой кислоты, одним или больше 45 из зондов предварительной амплификации нуклеиновой кислоты, одним или больше из расширителей метки нуклеиновой кислоты, одним или больше из зондов амплификации нуклеиновой кислоты и т.п.).

[0079] При использовании в настоящем описании термин «агрегат» охватывает

макромолекулярную структуру, состоящую из частиц анализита и частиц одного или больше сенсорных соединений. Как таковая, агрегированная частица имеет индивидуальную величину или индивидуальный размер, превышающие индивидуальную величину или индивидуальный размер частицы анализита и превышающие индивидуальную

- 5 величину или индивидуальный размер частицы сенсорного соединения. Агрегат может быть образован в канале взятой в качестве примера системы обнаружения вследствие непосредственного и/или косвенного взаимодействия между частицами анализита и частицами одного или больше сенсорных соединений. Во взятых в качестве примера системах и способах обнаружения для обнаружения конкретного анализита один или
- 10 больше сенсорных соединений могут быть выбраны таким образом, что сенсорные соединения взаимодействуют с анализитом непосредственно или косвенно через другие вещества с образованием агрегата в канале. Таким образом, присутствие агрегированных частиц в канале указывает на присутствие анализита в канале, тогда как как отсутствие агрегированных частиц в канале указывает на отсутствие анализита в
- 15 канале.

[0080] В определенных случаях, в которых разность потенциалов приложена к по меньшей мере части длины канала, образование агрегата может вызвать частичную или полную блокировку потока текучей среды в канале и может вызвать доступное измерению уменьшение значения удельной проводимости или тока вдоль по меньшей

- 20 мере части длины канала и/или доступное измерению увеличение удельного электрического сопротивления. В других определенных случаях частицы агрегата могут быть электрически проводящими и таким образом образование агрегата может увеличить удельную проводимость канала, вызывая, тем самым, доступное измерению увеличение удельной проводимости или тока вдоль по меньшей мере части длины
- 25 канала и/или доступное измерению уменьшение удельного электрического сопротивления.

[0081] При использовании в настоящем описании термин «электрическое свойство» охватывает одну или больше характеристик канала включая, не ограничиваясь этим, параметры, определяющие в количественной форме величину электрического тока

- 30 вдоль канала, способность канала (и/или любого содержимого канала) проводить электрический ток, способность канала (и/или любого содержимого канала) противодействовать потоку электрического тока и т.п. Во взятых в качестве примера вариантах реализации настоящего изобретения электрическое свойство может быть обнаружено вдоль по меньшей мере части длины канала. Взятые в качестве примера
- 35 электрические свойства, обнаруженные в вариантах реализации настоящего изобретения, включают, не ограничиваясь этим, меру электрического тока, проходящего вдоль по меньшей мере части длины канала, меру удельной проводимости вдоль по меньшей мере части длины канала, меру удельного электрического сопротивления вдоль по меньшей мере части длины канала, меру разности потенциалов, приложенной к по
- 40 меньшей мере части длины канала, комбинации этих мер и т.п.

[0082] При использовании в настоящем описании термин «эталонное» относительно значения электрического свойства охватывает значение или диапазон значений электрического свойства канала до состояния, при котором и образец и все необходимые сенсорные соединения (например, TRET2, TREA2 или зонды нуклеиновой кислоты)

- 45 были введены в канал с возможностью взаимодействия друг с другом в канале. Таким образом, эталонное значение представляет собой значение, характеризующее канал до взаимодействия между представляющим интерес анализитом в образце и всеми сенсорными соединениями, используемыми для обнаружения представляющего интерес

аналита. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени после введения одного или больше сенсорных соединений в канал, но перед введением образца в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени после введения образца в канал, но перед введением всех сенсорных соединений в канал (например, перед введением по меньшей мере одного сенсорного соединения в канал). В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени перед введением или образца или сенсорных соединений в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени перед введением или образца или сенсорных соединений в канал, но после введения буферного раствора в канал.

[0083] В некоторых случаях эталонное значение может быть задано и запомнено в не носящей временного характера среде хранения информации, из которой оно может быть извлечено. В других случаях эталонное значение может быть определено на основании одного или больше измерений электрического свойства во время использования системы обнаружения.

[0084] При использовании в настоящем описании термины «данные», «содержимое», «информация» и аналогичные термины могут быть использованы взаимозаменяемо для обращения к данным, способным к передаче, получению и/или занесению в память в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения. Таким образом, использование любых таких терминов не должно быть использовано для ограничения сути и объема вариантов реализации настоящего изобретения. Кроме того, при указании в настоящем описании на получение данных модулем, процессором или устройством от другого модуля, процессора или устройства, следует понимать, что данные могут быть получены непосредственно от другого модуля, процессора или устройства или могут быть получены косвенно через один или больше промежуточных модулей или устройств, таких как, например, один или больше серверов, реле, маршрутизаторов, точек доступа в сеть, базовых станций, главных компьютеров и/или подобного, иногда упомянутых в настоящем описании как «сеть». Аналогичным образом, при указании в настоящем описании на отсылку данных в другое вычислительное устройство, следует понимать, что данные можно послать непосредственно в другое вычислительное устройство или они могут быть посланы косвенно через одно или больше промежуточных вычислительных устройств, таких как, например, один или больше серверов, реле, маршрутизаторов, точек доступа в сеть, базовых станций, главных компьютеров и/или подобного.

[0085] При использовании в настоящем описании термин «модуль» охватывает технические средства, программное обеспечение и/или встроенные программы, выполненные с возможностью выполнения одной или больше конкретных функций.

[0086] При использовании в настоящем описании термин «машиночитаемый носитель» относится к не носящим временного характера аппаратным средствам хранения, не носящему временного характера запоминающему устройству или не носящему временного характера запоминающему устройству вычислительной системы, к которым могут получить доступ контроллер, микроконтроллер, вычислительная система или модуль вычислительной системы для последующего кодирования выполняемых компьютером команд или программ системы программного обеспечения. К «не носящему временного характера машиночитаемому носителю» могут получить доступ вычислительная система или модуль вычислительной системы для извлечения и/или выполнения выполняемых компьютером команд или программ системы программного обеспечения, закодированных в носителе. Не носящий временного характера

машиночитаемый носитель может включать, не ограничиваясь этим, один или больше типов не носящего временного характера аппаратного запоминающего устройства, не носящие временного характера материальные носители данных (например, один или больше дисков магнитного накопителя, один или больше оптических дисков, один или больше флэш-накопителей USB), запоминающие устройства вычислительной системы или запоминающие устройства произвольного доступа (такие как, динамическое запоминающее устройство с произвольной выборкой (DRAM), статическое запоминающее устройство с произвольной выборкой (SRAM), запоминающее устройство с расширенными возможностями вывода (EDO RAM) и т.п.

10 [0087] При использовании в настоящем описании термин «набор» относится к совокупности одного или больше элементов.

[0088] При использовании в настоящем описании термин «множество» относится к двум или больше элементам.

15 [0089] При использовании в настоящем описании термины «равный» и «по существу равный» относятся взаимозаменямо, в широком смысле, к точному равенству или примерному равенству в диапазоне определенного допуска.

[0090] При использовании в настоящем описании термины «аналогичный» и «по существу аналогичный» относятся взаимозаменямо, в широком смысле, к точному сходству или примерному подобию в диапазоне определенного допуска.

20 [0091] При использовании в настоящем описании термины «связь» и «соединение» охватывают непосредственное или косвенное соединение двух или больше соединений. Например, первый компонент может быть связан со вторым компонентом непосредственно или посредством одного или больше промежуточных соединений.

25 [0092] Определенные взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения будут теперь описаны более полно со ссылками на сопутствующие чертежи, на которых показаны определенные, но не все, варианты реализации настоящего изобретения. Действительно, эти изобретения могут быть реализованы во многих различных формах и не должны быть рассмотрены как ограниченные сформулированными в настоящем описании вариантами реализации настоящего изобретения; скорее эти варианты реализации настоящего изобретения предложены так, что это раскрытие будет удовлетворять применимым юридическим требованиям. Однаковые позиционные обозначения относятся к одинаковым элементам повсюду.

II. Взятые в качестве примера системы обнаружения аналита

30 [0093] Взятая в качестве примера система обнаружения содержит по меньшей мере один канал и обнаруживает одно или больше электрических свойств вдоль по меньшей мере части длины канала для определения того, содержит ли канал анализ (например, ртуть, серебро или специфическую представляющую интерес нуклеиновую кислоту и/или специфический представляющий интерес нуклеотид). Взятая в качестве примера система обнаружения может быть выполнена с возможностью содержать один или больше каналов для размещения образца и одного или больше сенсорных соединений (например, TRET2 при обнаружении ртути, TREA2 при обнаружении серебра или одного или больше нуклеиновокислотных зондов при обнаружении нуклеиновой кислоты), один или больше входных портов для введения образца и сенсорных соединений в канал и, в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, один или больше выходных портов, через которые может быть удалено содержимое канала.

45 [0094] Один или больше сенсорных соединений могут быть выбраны таким образом, что непосредственное косвенное взаимодействие между частицами аналита, при их присутствии в образце, и частицами сенсорного соединения приводит к образованию

агрегата, который изменяет одно или больше электрических свойств, по меньшей мере части, длины канала. В определенных случаях образование агрегированных частиц может замедлять или блокировать поток текучей среды в канале и, таким образом, может вызвать доступное измерению падение значений удельной проводимости и 5 электрического тока, измеряемых вдоль длины канала. Аналогичным образом в этих случаях образование агрегата может вызвать доступное измерению увеличение удельного сопротивления вдоль длины канала. В других определенных случаях частицы агрегата могут быть электрически проводящими, и образование агрегированных частиц может усилить электрический путь вдоль по меньшей мере части длины канала, вызывая, 10 таким образом, доступное измерению увеличение удельной проводимости и электрического тока, измеренных вдоль длины канала. В этих случаях образование агрегата может вызвать доступное измерению уменьшение удельного сопротивления вдоль длины канала.

[0095] Взятый в качестве примера канал может иметь следующие размеры: длину l,

измеренную вдоль его самого большого размера (ось y) и вытянутую вдоль плоскости, 15 параллельной подложке системы обнаружения; ширину w, измеренную вдоль оси (ось x), перпендикулярной своему самому большому размеру, и вытянутую вдоль плоскости, параллельной к подложке; и глубину b, измеренную вдоль оси (ось z), перпендикулярной к плоскости, параллельной подложке. Взятый в качестве примера канал может иметь 20 длину, значительно большую ее ширины и ее глубины. В некоторых случаях взятые в качестве примера отношения (длина/ширина) могут содержать, значения 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1, 20:1, все промежуточные отношения и т.п.

[0096] В определенных случаях взятый в качестве примера канал может быть

выполнен с возможностью иметь глубину и/или ширину, которая по существу равна 25 или меньше диаметра агрегированной частицы, которая может быть образована в канале в результате взаимодействия между частицами представляющего интерес аналита (например, ртути, серебра или нуклеиновую кислоту) и частицами сенсорного соединения (например, TRET2 при обнаружении ртути, TREA2 при обнаружении серебра, или 30 нуклеинокислотного зонда при обнаружении нуклеиновой кислоты), используемого для обнаружения аналита.

[0097] Взятый в качестве примера канал может иметь ширину вдоль оси x в диапазоне от 1 нм до 50000 нм, не ограничиваясь этим взятым в качестве примера диапазоном.

Взятый в качестве примера канал может иметь длину, измеренную вдоль оси y, в 35 диапазоне от 10 нм до 2 см, но не ограничиваясь этим взятым в качестве примера диапазоном. Взятый в качестве примера канал может иметь глубину, измеренную вдоль оси z в диапазоне от 1 нм до 1 микрона, но не ограничиваясь этим взятым в качестве примера диапазоном.

[0098] Взятый в качестве примера канал может иметь любую подходящую форму

40 поперечного сечения (например, поперечное сечение, взятое вдоль плоскости x-z) включая, но не ограничиваясь этим, круговую, эллиптическую, прямоугольную, квадратную, D-образную форму (вследствие изотропного травления) и т.п.

[0099] На фиг. 1А и 1В показана взятая в качестве примера система 100 обнаружения, 45 которая может быть использована для обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ртути, серебра или специфической нуклеиновой кислоты или специфического нуклеотида) в образце. На фиг. 1А показан вид системы сверху, а на фиг. 1В показан поперечный вид системы сбоку. Система 100 обнаружения содержит подложку 102, вытянутую по существу вдоль горизонтальной плоскости x-y. В конкретных вариантах

реализации настоящего изобретения подложка 102 может быть выполнена из диэлектрического материала, например, двуокиси кремния. Другие взятые в качестве примера материалы для подложки 102 включают, не ограничиваясь этим, стекло, сапфир, алмаз и т.п.

5 [0100] Подложка 102 может поддерживать или содержать канал 104, имеющий по меньшей мере внутреннюю поверхность 106 и внутреннее пространство 108 для размещения текучей среды. В некоторых случаях канал 104 может быть вытравлен в верхней поверхности подложки 102. Взятые в качестве примера материалы для внутренних поверхностей 106 канала 104 включают, не ограничиваясь этим, стекло, 10 двуокись кремния и т.п.

[0101] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал 104 и подложка 102 могут быть выполнены из стекла. Биологические обстоятельства препятствуют использованию имплантатов на основе стекла вследствие медленного растворения стекла в биологических текучих средах и адгезии белков и малых молекул 15 к стеклянной поверхности. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения модификация поверхности, использующая самоорганизованный монослой, предлагает подход для модификации стеклянных поверхностей для обнаружения и анализа аналита. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения по меньшей мере часть внутренней поверхности 106 канала 104 может быть предварительно обработана или 20 ковалентно модифицирована для включения материала, обеспечивающего возможность определенной ковалентной связи сенсорного соединения с внутренней поверхностью, или покрытия этим материалом. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения покровное стекло 114, покрывающее канал, может также быть ковалентно модифицировано вместе с материалом.

25 [0102] Взятые в качестве примера материалы, которые могут быть использованы для модификации внутренней поверхности 106 канала 104, включают, не ограничиваясь этим, силан-содержащее соединение (например, трихлорсилан, алкилсилан, триэтоксисилан, перфлуоросилан), цвигтерионный сультон, поли(6-9)этиленгликоль, перфлуорооктил, флуоресцеин, альдегид, граffenовое соединение и т.п. Ковалентная 30 модификация внутренней поверхности канала может предотвратить неспецифическую адсорбцию определенных молекул. В одном примере ковалентная модификация внутренней поверхности может обеспечить возможность ковалентной связи молекул сенсорного соединения с внутренней поверхностью, предотвращая неспецифическую адсорбцию других молекул к внутренней поверхности. Например, поли(этиленгликоль) 35 может быть использован для модификации внутренней поверхности 106 канала 104 для уменьшения неспецифической адсорбции материалов к внутренней поверхности.

[0103] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал 104 может быть выполнен посредством нанотехнологии или микротехнологии для выполнения четко определенной и гладкой внутренней поверхности 106. Взятые в качестве примера 40 методики выполнения канала и модификации внутренней поверхности канала изложены в статье Sumita Pennathur and Pete Crisalli (2014) «Способы низкотемпературного изготовления и модификации поверхности для микро- и наноканалов из плавленого кварца», MRS Proceedings, 1659, стр. 15-26, doi:10.1557/opr.2014.32, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

45 [0104] Первая оконечная секция канала 104 может содержать входной порт 110 или быть связанной с ним по текучей среде, а вторая оконечная секция канала 104 может содержать выходной порт 112 или быть связанным с ним по текучей среде. В конкретных неограничивающих вариантах реализации настоящего изобретения порты 110 и 112

могут быть выполнены на предельных концах канала 104.

[0105] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения верхняя поверхность подложки 102, содержащая канал 104 и порты 110, 112, может быть покрыта и уплотнена покровным стеклом 114.

⁵ [0106] Первый электрод 116 может быть электрически связан со второй оконечной секцией канала 104, например, во входном порте 110 или около него. Второй электрод 118 может быть электрически связан со второй оконечной секцией канала 104, например, в выходном порте 112 или около него. Первый и второй электроды 116, 118 могут быть электрически связаны с источником питания или источником 120 напряжения для

¹⁰ приложения разности потенциалов между первым и вторым электродами. Таким образом, разность потенциалов приложена по меньшей мере к части длины канала. При присутствии текучей среды в канале 104 и влиянии на нее приложенной разности потенциалов электроды 116, 118 и текущая среда могут образовать полный электрический путь.

¹⁵ [0107] Источник 120 питания или напряжения может быть выполнен с возможностью приложения электрического поля реверсивным образом, так что разность потенциалов приложена в первом направлении вдоль длины канала (вдоль оси y), а также во втором противоположном направлении (вдоль оси y). В одном примере, в котором

²⁰ электрическое поле или разность потенциалов приложены в первом направлении, положительный электрод может быть подсоединен во второй оконечной секции канала 104, например, во входном порте 110 или около него, а отрицательный электрод может быть подсоединен во второй оконечной секции канала 104, например, в выходном порте 112 или около него. В другом примере, в котором электрическое поле или разность потенциалов приложены во втором противоположном направлении, отрицательный

²⁵ [0108] электрод может быть подсоединен в первой оконечной секции канала 104, например, во входном порте 110 или около него, а положительный электрод может быть подсоединен во второй оконечной секции канала 104, например, в выходном порте 112 или около него.

³⁰ [0108] Первая и вторая оконечные секции канала 104 (например, во входном порте 110 и в выходном порте 112 или около них) могут быть электрически связаны с цепью 122 обнаружения анализа, которая запрограммирована или выполнена с возможностью обнаружения значений одного или больше электрических свойств канала 104 для определения того, присутствует или отсутствует анализ в канале 104. Значения

³⁵ [0108] электрического свойства могут быть обнаружены в одном интервале времени (например, в определенном интервале времени после введения образца и одного или больше сенсорных соединений в канал), или во многих различных интервалах времени (например, до и после введения и образца и одного или больше сенсорных соединений в канал). Взятые в качестве примера электрические обнаруженные свойства могут включать, не ограничиваясь этим, электрический ток, удельную проводимость,

⁴⁰ [0108] напряжение, сопротивление и т.п. Определенные взятые в качестве примера цепи 122 обнаружения анализа могут содержать или быть выполнены в виде процессора или вычислительного устройства, например, в виде устройства 1700, показанного на фиг. 18. Определенные другие цепи 122 обнаружения анализа могут содержать, не ограничиваясь этим, амперметр, вольтметр, омметр и т.п.

⁴⁵ [0109] В одном варианте реализации настоящего изобретения цепь 122 обнаружения анализа может содержать цепь 123 измерения, запрограммированную или выполненную с возможностью измерения одного или больше значений электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала 104. Цепь 122 обнаружения анализа может также

содержать цепь 124 уравновешивания, которая запрограммирована или выполнена с возможностью периодического или непрерывного контроля одного или больше значений электрического свойства канала по интервалу времени, и выбора одного из значений после достижения значения равновесия (то есть, после прекращения изменения вне определенного порогового значения дисперсии или допуска).

[0110] Цепь 122 обнаружения аналита может также содержать цепь 126 сравнения, запрограммированную или выполненную с возможностью сравнения двух или больше значений электрического свойства канала, например, эталонного значения электрического свойства (измеренного перед состоянием, в котором и образец и все

10 сенсорные соединения были введены в канал) и значения электрического свойства (измеренного после введения образца и всего сенсорного соединения в канал). Цепь 126 сравнения может использовать сравнение для определения того, присутствует или отсутствует представляющий интерес анализатор в канале. В одном варианте реализации настоящего изобретения цепь 126 сравнения может вычислить разность между

15 измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства, и сравнить эту разность с заданным значением, указывая на присутствие или отсутствие анализатора в канале.

[0111] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, после введения и образца и сенсорного соединения в канал, цепь 126 сравнения может быть

20 запрограммирована или выполнена с возможностью сравнения первого значения электрического свойства (например, величины электрического тока) при приложении электрического поля или разности потенциалов через канал в первом направлении вдоль длины канала со вторым значением электрического свойства (например, величиной электрического тока) при приложении электрического поля или разности

25 потенциалов через канал во втором противоположном направлении вдоль длины канала. В одном варианте реализации настоящего изобретения цепь 126 сравнения способна вычислить разность между величинами первого и второго значений и сравнить разность с заданным значением (например, равна ли эта разность по существу нулю), что указывает на присутствие или отсутствие анализатора в канале. Например, при равенстве

30 разности по существу нулю, это указывает на отсутствие агрегата анализатора в канале, например, на отсутствие анализатора в канале. При равенстве разности величине, по существу отличной от нуля, это указывает на присутствие агрегата анализатора в канале, например, на присутствие анализатора в канале.

[0112] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь 122

35 обнаружения анализатора может быть запрограммирована или выполнена с возможностью определения абсолютной концентрации анализатора в образце и/или относительной концентрации анализатора относительно одного или более дополнительных веществ в образце.

[0113] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь 126

40 сравнения и цепь 124 уравновешивания могут быть выполнены в виде отдельных цепей или модулей; хотя в других вариантах реализации настоящего изобретения они могут быть выполнены в виде одной интегральной схемы или модуля.

[0114] Цепь 122 обнаружения анализатора может иметь выход 128, который в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения может быть связан с одним или больше 45 внешних устройств или модулей. Например, цепь 122 обнаружения анализатора может передавать эталонное значение электрического свойства и/или один или больше измеренных значений электрического свойства к одному или больше из следующего: процессор 130 для дальнейшего вычисления, обработки и анализа, не носящее

временного характера устройство хранения или запоминающее устройство 132 для хранения значений и устройство 134 визуального отображения для отображения значений пользователю. В некоторых случаях цепь 122 обнаружения аналита может самостоятельно генерировать показание того, содержит ли образец анализ, и может 5 передавать это показание процессору 130, в не носящее временного характера устройство хранения или запоминающее устройство 132 и/или в устройство 134 визуального отображения.

[0115] Во взятом в качестве примера способе использования систем по фиг. 1А и 1В один или больше сенсорных соединений и образец могут быть последовательно или 10 одновременно введены в канал.

[0116] При незатрудненном потоке текучей среды и/или потоке заряженных частиц в текучей среде (например, вследствие отсутствия агрегата) проводящие частицы или ионы в текучей среде могут выполнять перемещение вдоль по меньшей мере части длины канала 104 вдоль оси у от входного порта 110 к выходному порту 112.

15 Перемещение проводящих частиц или ионов может приводить к обнаружения первого или «эталонного» значения электрического свойства или диапазона значений (например, электрического тока, удельной проводимости, удельного сопротивления) цепью 122 обнаружения аналита вдоль по меньшей мере части длины канала 104. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь 124 уравновешивания может 20 периодически или непрерывно контролировать значения электрического свойства в течение периода времени регулировки до достижения равновесия значений. Цепь 124 уравновешивания может затем выбрать одно из значений в качестве эталонного значения электрического свойства для устранения влияния кратковременных изменений электрического свойства.

25 [0117] Термин «эталонное» значение электрического свойства может быть отнесен к значению или диапазону значений электрического свойства канала до введения образца и всех сенсорных соединений (например, ТРЕТ2 при обнаружении ртути, ТРЕА2 при обнаружении серебра или одного или больше нуклеинокислотных зондов) в канал. Таким образом, эталонное значение представляет собой значение, 30 характеризующее канал до любого взаимодействия между аналитами в образце и всеми сенсорными соединениями. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени после введения сенсорного соединения в канал, но перед введением образца и дополнительных сенсорных соединений в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода 35 времени после введения сенсорного соединения и образца в канал, но перед введением дополнительных сенсорных соединений в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени перед введением образца или сенсорных соединений в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть задано и запомнено в не носящей временного характера среде хранения 40 информации, из которой оно может быть извлечено.

[0118] В некоторых случаях образование электрически проводящего агрегата в канале (вследствие взаимодействия между представляющим интерес аналитом в образце и одним или больше сенсорными соединениями) может усилить электрический путь вдоль по меньшей мере части длины канала 104. В этом случае цепь 122 обнаружения 45 может обнаружить второе значение электрического свойства или диапазон значений (например, электрического тока, удельной проводимости, удельного сопротивления) вдоль по меньшей мере части длины канала 104. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь 122 обнаружения может ждать в течение периода времени

ожидания или регулировки после введения образца и всех сенсорных соединений в канал до обнаружения второго значения электрического свойства. Интервал времени ожидания или регулировки обеспечивает возможность образования агрегата в канале и, при образовании агрегата, изменения электрических свойств канала.

- 5 [0119] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь 124 уравновешивания может периодически или непрерывно контролировать значения электрического свойства в течение периода времени регулировки после введения образца и сенсорного соединения, пока значения не достигнут равновесия. Цепь 124 уравновешивания может затем выбрать одно из значений в качестве второго значения 10 электрического свойства для устранения влияния кратковременных изменений электрического свойства.

- [0120] Цепь 126 сравнения может сравнить второе значение электрического свойства с эталонным значением электрического свойства. При обнаружении, что разность между вторым значением и эталонным значением соответствует заданному диапазону 15 увеличения тока или удельной проводимости (или уменьшению удельного сопротивления), цепь 122 обнаружения может определить, что агрегат присутствует в канале и что, таким образом, анализ присутствует в образце.

- [0121] В других определенных случаях, при частичной или полной блокировке потока текучей среды в канале и/или потока заряженных частиц в текучей среде (например, 20 вследствие образования агрегата), проводящие частицы или ионы в текучей среде могут быть неспособны выполнять свободное перемещение вдоль по меньшей мере части длины канала 104 вдоль оси у от входного порта 110 к выходному порту 112. Заторможенное или остановленное перемещение проводящих частиц или ионов может приводить к обнаружению третьего значения электрического свойства или диапазона 25 значений (например, электрического тока, удельной проводимости, удельного сопротивления) цепью 122 обнаружения анализа вдоль по меньшей мере части длины канала 104. Третье значение электрического свойства может быть обнаружено в дополнение ко второму значению электрического свойства или вместо него. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь 122 обнаружения 30 анализа может ждать в течение периода времени ожидания или регулировки после введения образца и сенсорного соединения в канал до обнаружения второго значения электрического свойства. Интервал времени ожидания или регулировки обеспечивает возможность образования агрегата в канале и, при образовании агрегата, изменения электрических свойств канала.

- 35 [0122] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь 124 уравновешивания может периодически или непрерывно контролировать значения электрического свойства в течение периода времени регулировки после введения образца и сенсорного соединения, пока значения не достигнут равновесия. Цепь 124 уравновешивания может затем выбрать одно из значений в качестве третьего значения 40 электрического свойства для устранения влияния кратковременных изменений электрического свойства.

- [0123] Цепь 126 сравнения может сравнить третье значение электрического свойства с эталонным значением электрического свойства. При обнаружении, что разность между третьим значением и эталонным значением соответствует заданному диапазону 45 уменьшения значения тока или удельной проводимости (или увеличения удельного сопротивления), цепь 122 обнаружения анализа может определить, что агрегат анализа присутствует в канале и что, таким образом, представляющий интерес анализ присутствует в образце.

[0124] Поток текучей среды вдоль длины канала может зависеть от размера агрегированных частиц относительно размеров канала и от образования двойного электрического слоя на внутренней поверхности канала. На фиг. 2 показан поперечный вид сбоку взятого в качестве примера канала системы обнаружения по фиг. 1А и 1В, 5 на котором показана комбинация двойного электрического слоя 202 на внутренней поверхности канала и агрегированных частиц 204, замедляющая поток текучей среды в канале.

[0125] В общих чертах, двойной электрический слой представляет собой область суммарного заряда между заряженным твердым телом (например, внутренней 10 поверхностью канала, частицами аналита, агрегированной частицей) и содержащим электролит раствором (например, содержимым канала в виде текучей среды). Двойные электрические слои существуют и вокруг внутренней поверхности канала и вокруг любых частиц аналита и агрегированных частиц внутри канала. Происходит притяжение 15 противоположно заряженных ионов из электролита к заряду на внутренней поверхности канала и образование области суммарного заряда. Двойной электрический слой воздействует на поток ионов внутри канала и вокруг частиц аналита и представляющих интерес агрегированных частиц, что вызывает подобное диоду поведение, не позволяющее любым из противоположно заряженных ионов проходить вдоль длины канала.

20 [0126] Для математического получения характеристической длины двойного электрического слоя могут быть решены уравнение Пуассона-Больцмана и/или уравнение Пуассона-Нернста-Планка. Эти решения объединяют с уравнениями Навье-Стокса для потока текучей среды с образованием нелинейной системы уравнений, которые должны быть проанализированы для объяснения работы взятой в качестве 25 примера системы.

[0127] Ввиду размерного взаимодействия между поверхностью канала, двумя электрическими слоями и агрегированными частицами взятые в качестве примера каналы могут быть образованы и созданы с тщательно выбранными размерными параметрами, 30 которые гарантируют, что поток проводящих ионов существенно подавлен вдоль длины канала при образовании в канале агрегата определенного заданного размера. В определенных случаях взятый в качестве примера канал может быть выполнен с возможностью иметь глубину и/или ширину, которая по существу равна или меньше диаметра агрегированной частицы, образованной в канале во время обнаружения 35 аналита. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения размеры двойных электрических слоев могут также быть приняты во внимание при выборе размерных параметров для канала. В определенных случаях взятый в качестве примера канал может быть выполнен с возможностью иметь глубину и/или ширину, которая по 40 существу равна или меньше размера двойного электрического слоя, образованного вокруг внутренней поверхности канала и агрегированных частиц в канале.

[0128] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, до использования 45 системы обнаружения, канал может быть свободен от сенсорного соединения (например, ТРЕТ2 при обнаружении ртути, ТРЕА2 при обнаружении серебра, или одного или больше нукleinовокислотных зондов при обнаружении нукleinовой кислоты). Таким образом, производитель системы обнаружения может не выполнять предварительную обработку или модификацию канала для содержания сенсорного соединения. В этом случае во время использования пользователь может вводить один или больше сенсорных соединений, например в буферном растворе электролита, в канал и обнаружить 45 эталонное значение электрического свойства канала в присутствии сенсорного

соединения, но в отсутствие образца.

[0129] В других определенных вариантах реализации настоящего изобретения, до использования системы обнаружения, канал можно предварительно обработать или модифицировать так, что по меньшей мере часть внутренней поверхности канала

- 5 содержит сенсорный компонент или покрыта им (например, ТРЕТ2 при обнаружении ртути, ТРЕА2 при обнаружении серебра или один или больше нуклеиновокислотных зондов при обнаружении нуклеиновой кислоты). Таким образом, производитель системы обнаружения может предварительно обработать или модифицировать канал для включения сенсорного соединения. В этом случае пользователю нужно только ввести
- 10 образец в канал. В одном примере производитель может обнаружить эталонное значение электрического свойства канала, модифицированного посредством сенсорного соединения, а во время использования пользователь может использовать запомненное эталонное значение электрического свойства. Таким образом, производитель системы обнаружения может предварительно обработать или модифицировать канал для
- 15 включения сенсорного соединения. В этом случае пользователю может быть необходимо ввести образец и один или больше дополнительных сенсорных соединений в канал.

[0130] Определенные взятые в качестве примера системы обнаружения могут содержать один канал. Другие определенные взятые в качестве примера системы обнаружения могут содержать множество каналов, выполненных на одной подложке.

- 20 Такие системы обнаружения могут содержать любое соответствующее количество каналов включая, не ограничиваясь этим, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 каналов.

[0131] В одном варианте реализации настоящего изобретения система обнаружения может содержать множество каналов, причем по меньшей мере два канала работают

- 25 независимо друг от друга. Взятый в качестве примера канал 104 и соответствующие компоненты по фиг. 1А и 1В могут быть воспроизведены на той же самой подложке для выполнения такой многоканальной системы обнаружения. Множество каналов может быть использовано для обнаружения одного аналита в одном образце, различных анализаторов в одном образце, одного аналита в различных образцах и/или различных
- 30 анализаторов в различных образцах.

[0132] В другом варианте реализации настоящего изобретения система обнаружения может содержать множество каналов, в которой по меньшей мере два канала работают во взаимодействии друг с другом. На фиг. 3 показана взятая в качестве примера система 300 обнаружения включая подложку 302. Подложка 302 может содержать множество

- 35 каналов 304, 306, которые могут быть использованы для обнаружения одного аналита в одном образце. Хотя показано два канала, большее количество каналов может быть использовано в системе обнаружения. Присутствие множества каналов может обеспечить функциональные особенности избыточности и проверки на ошибки, посредством чего результаты обнаружения различных анализаторов в каналах могут указывать, что система обнаружения не работает надежно и посредством чего тот же самый результат в каналах
- 40 может указывать, что система обнаружения работает надежно. В первом случае система обнаружения, возможно, должна быть отремонтирована, повторно откалибрована или отбракована.

[0133] Первые оконечные секции первого канала 304 и второго канала 306 могут

- 45 содержать общий входной порт 308 или быть связаны с ним по текучей среде, через который образец и один или больше сенсорных соединений могут быть введены в систему обнаружения. Вторая оконечная секция первого канала 304 может содержать первый выходной порт 310 или быть связана с ним по текучей среде, а вторая оконечная

секция второго канала 306 может содержать второй выходной порт 312 или быть связана с ним по текучей среде. Выходные порты 310 и 312 могут быть не связаны по текучей среде друг с другом.

[0134] Система 300 обнаружения может содержать электроды 314, 316A и 316B,

- 5 которые могут быть электрически подсоединенены в оконечных секциях первого и второго каналов 304, 306 или около них. Электроды 314, 316A и 316B могут соединять каналы 304, 306 с источником 332 напряжения или питания для приложения разности потенциалов через входной порт 308 и первый выходной порт 310 и через входной порт 308 и второй выходной порт 312. Аналогичным образом цепь 318 обнаружения анализа
- 10 может быть электрически подсоединенена в оконечных секциях первого и второго каналов 304, 306 или около них для определения того, содержит ли образец, введенный в оба канала, представляющий интерес анализатора.

[0135] Компоненты, представленные на фиг. 3, которые аналогичны компонентам, показанным на фиг. 1A и 1B, описаны в связи с фиг. 1A и 1B.

- 15 [0136] В другом варианте реализации настоящего изобретения система обнаружения может содержать множество каналов, в которых по меньшей мере два канала работают во взаимодействии друг с другом. На фиг. 4 показана взятая в качестве примера система 400 обнаружения, включая подложку 402. Подложка 402 может содержать множество каналов 404, 406, которые могут быть использованы для обнаружения одного анализатора
- 20 в различных образцах или различных анализаторах в одном образце. Хотя показано лишь два канала, большее количество каналов может быть использовано в системе обнаружения. Присутствие множества каналов может обеспечить возможность одновременного обнаружения множества анализаторов в одном образце или одного анализатора во множестве образцов, улучшая, таким образом, скорость и пропускную способность
- 25 системы обнаружения.

[0137] Первые оконечные секции первого канала 404 и второго канала 406 могут содержать общий первый входной порт 408 или быть связанными по текучей среде с ним, через который образец или один или больше сенсорных соединений могут быть введены в систему обнаружения. Кроме того, первая оконечная секция первого канала 404 может содержать второй входной порт 414 или быть связанной по текучей среде с ним. Первая оконечная секция второго канала 406 может содержать третий входной порт 416 или быть связанной по текучей среде с ним. Второй и третий входные порты 414, 416 могут не быть связанными по текучей среде друг с другом.

[0138] Вторая оконечная секция первого канала 404 может содержать первый

- 35 выходной порт 410 или быть связанной по текучей среде с ним, а вторая оконечная секция второго канала 406 может содержать второй выходной порт 412 или быть связанной по текучей среде с ним. Выходные порты 410 и 412 могут не быть связанными по текучей среде друг с другом.

[0139] Система 400 обнаружения может содержать электроды 418, 420 и 422, которые

- 40 могут быть электрически подсоединенены в оконечных секциях первого и второго каналов 404, 406 или около них. Электроды могут электрически присоединять первый и второй каналы с источником 436 напряжения или энергии для приложения разности потенциалов через первый входной порт 408 и первый выходной порт 410 и через первый входной порт 408 и второй выходной порт 412. Аналогичным образом, цепь 424 обнаружения
- 45 анализа может быть электрически подсоединенена в оконечных секциях первого и второго каналов 404, 406 или вблизи них для определения того, содержит ли один или больше образцов, введенных в каналы, один или больше представляющих интерес анализаторов.

[0140] Компоненты, представленные на фиг. 4, которые аналогичны компонентам,

показанным на фиг. 1А и 1В, описаны в связи с фиг. 1А и 1В.

[0141] Во взятом в качестве примера способе использования системы 400 по фиг. 4 образец может быть введен в общий первый входной порт 408, а первый и второй наборы сенсорных соединений могут быть введены через второй и третий входные

5 порты 414 и 416, соответственно. В результате на основании измерений, проведенных в первой и второй оконечных секциях первого канала 404, цепь 424 обнаружения аналита может определить, содержит ли образец первый представляющий интерес аналит (который взаимодействует с первым сенсорным соединением в первом канале с образованием агрегата). На основании измерений, проведенных в первой и второй
10 оконечных секциях второго канала 406, цепь 424 обнаружения аналита может определить, содержит ли образец второй представляющий интерес (который взаимодействует со вторым сенсорным соединением во втором канале с образованием агрегата).

[0142] В другом взятом в качестве примера способе использования один или больше
15 сенсорных соединений могут быть введены в общий первый входной порт 408, а первый и второй образцы могут быть введены во второй и третий входные порты 414 и 416, соответственно. В результате на основании измерений, проведенных в первой и второй оконечных секциях первого канала 404, цепь 424 обнаружения аналита может определить, содержит ли первый образец представляющий интерес аналит (который
20 взаимодействует с сенсорным соединением в первом канале с образованием агрегата). На основании измерений, проведенных в первой и второй оконечных секциях второго канала 406, аналит цепи обнаружения 424 способен определить, содержит ли второй образец то же самый представляющий интерес аналит (который взаимодействует с сенсорным соединением во втором канале с образованием агрегата).

[0143] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения системы, показанные на фиг. 1А, 1В, 3 и 4, могут быть использованы для определения абсолютной или относительной концентрации аналита на основании одного или больше значений электрического свойства канала. Концентрация аналита может быть определена таким образом, поскольку каналы взятых в качестве примера систем обнаружения имеют
30 большое значение отношения площади внутренней поверхности к объему. При низких концентрациях аналита удельная проводимость в канале в основном определена поверхностными зарядами. Как таковые, измерения электрических свойств канала могут определить различие между различными ионами. В результате однозначные и чувствительные измерения объемного потока в канале могут быть использованы для
35 получения информации о поверхностных зарядах на внутренней поверхности канала. Взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения способны, таким образом, вычислить заданные диапазоны значений электрического свойства канала, которые характерны для определенного аналита при заданных размерах канала и различных концентрациях аналита. Эти заданные значения могут затем быть
40 использованы для определения неизвестной концентрации аналита в образце.

[0144] Подробная информация о поверхностных зарядах в канале для различных ионов представлена в следующих статьях, все содержание которых явно включено в настоящее описание посредством ссылок: «Поверхностно-зависимые константы и способности химического равновесия для непокрытых и покрытых 3-цианопропилдиметилхлоросаланом наноканалов из двуокиси кремния», M.B. Andersen, J. Frey, S. Pennathur and H. Bruus, J. Colloid Interface Sci. 353, 301-310 (2011), и «Перенос доминируемого соединенным с молекулой воды ионом водорода в насыщенных двуокисью углерода электролитах при низких концентрациях соли в наноканалах»,

K.L. Jensen, J.T. Kristensen, A.M. Crumrine, M.B. Andersen, H. Bruus and S. Pennathur, Phys. Review E. 83, 5, 056307.

[0145] На фиг. 5 схематически показан чертеж внутренности канала, включая внутреннюю поверхность 502 канала, неподвижный слой 504 текучей среды, лежащий

5 непосредственно рядом с внутренней поверхностью канала, диффузионный слой 506 текучей среды, лежащий непосредственно рядом с неподвижным слоем, и слой 508 объемного потока текучей среды, лежащий непосредственно рядом с диффузионным слоем. Взятые в качестве примера ионы представлены в каждом из слоев текучей среды.

10 При приложении разности потенциалов к длине канала значение электрического свойства может быть обнаружено вдоль по меньшей мере части длины канала (например, цепью 122 обнаружения анализа). Цепь 126 сравнения может быть использована для

15 сравнения измеренного значения электрического свойства с указанным диапазоном значений электрического свойства, которые соответствуют определенной концентрации или диапазону значений концентрации анализа. Определяемая концентрация может

быть абсолютной концентрацией анализа или относительной концентрацией анализа относительно концентраций одного или более других веществ в канале.

[0146] Фиг. 6А и 6В представляют собой графики, иллюстрирующие значения удельной проводимости, измеренные в канале для различных случаев. В каждом случае использовано различное значение относительной концентрации анализа относительно

20 концентраций двух дополнительных веществ (в этом случае аммония и перекиси водорода), и соответствующее значение удельной проводимости определено в канале. В одном варианте реализации настоящего изобретения Стандартный раствор очистки 1 использован в качестве раствора в вариантах испытаний. Подробности относительно Стандартного раствора очистки 1 могут быть найдены в режиме онлайн. Отношения

25 концентраций этих трех веществ в вариантах испытаний, представленных на фиг. 6А и 6В, представлены в Таблице 1, в которой для вариантов испытаний перечислены отношения концентрации Стандартного раствора очистки 1 к концентрации перекиси водорода к концентрации аммония.

30

35

40

45

Таблица 1

5	Вариант испытаний	Вода : перекись водорода: гидроокись аммония
10	A	5:1:1
15	B	4,8:1,3:0,75
20	C	5,1:0,62:1,3
25	D	5,26:0,24:1,5
	E	4,92:1,3:0,83
	F	3500:10:10
	G	3501:3,95:14
	H	3497:16:06
	I	3501:6,97:12
	J	3499:12,5:8,3

[0147] Чем ниже концентрация аналита, тем легче измерять различия в значениях относительных концентраций между аналитом и другими веществами. Например, при отношениях концентраций 1000:1:1 чувствительность обнаружения порядка 1-10 частей на миллион может быть достигнута во взятой в качестве примера системе обнаружения.

[0148] При отношениях концентраций 350:1:1 может быть достигнута чувствительность обнаружения порядка 100 частей на миллион. При отношениях концентраций 5:1:1 может быть достигнута чувствительность обнаружения порядка 10000 частей на миллион.

[0149] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения подложка 102, канал 104 и покровное стекло 114 по фиг. 1А и 1В могут быть выполнены из стекла. Биологические обстоятельства препятствуют использованию имплантатов на основе стекла вследствие медленного растворения стекла в биологических текущих средах и адгезии белков и малых молекул к стеклянной поверхности. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения модификация поверхности, использующая самоорганизованный монослой, предлагает подход для модификации стеклянных поверхностей для обнаружения и анализа аналита. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения по меньшей мере часть внутренней поверхности 106 канала 104 и/или внутренней поверхности покровного стекла 114 можно предварительно обработать или ковалентно модифицировать для включения материала, обеспечивающего возможность определенной ковалентной связи сенсорного соединения с внутренней поверхностью, или покрытия этим материалом (например, ТРЕТ2 при обнаружении ртути, ТРЕА2 при обнаружении серебра, или одного или больше нуклеиновокислотных зондов при обнаружении нуклеиновой кислоты).

[0149] Взятые в качестве примера материалы, которые могут быть использованы для модификации внутренней поверхности канала и/или покровного стекла, включают, не ограничиваясь этим, силан-содержащее соединение (например, трихлорсилан, алкилсилан, триэтоксисилан, перфлуоросилан), цвиттерионный сультон, поли(6-9)

- 5 этиленгликоль, перфлуорооктил, флуоресцеин, альдегид, графеновое соединение и т.п. этиленгликоль, перфлуорооктил, флуоресцеин, альдегид, графеновое соединение и т.п.
- 10 Ковалентная модификация внутренней поверхности канала может предотвратить неспецифическую абсорбцию определенных молекул. В одном примере ковалентная модификация внутренней поверхности может обеспечить возможность ковалентной связи молекул сенсорного соединения с внутренней поверхностью, хотя и препятствует неспецифической абсорбции других молекул к внутренней поверхности.

[0150] В качестве одного примера материала модификации алкисиланы представляют собой группу молекул, которая образует ковалентные монослои на поверхностях кремния и стекла. Алкилсиланы имеют три выраженных области: главная группа,

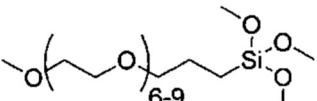
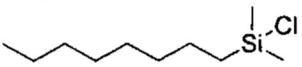
- 15 окруженная хорошими уходящими группами, длинная алкильная цепь и предельная концевая группа. Главная группа, обычно содержащая галоген, алкокси- или другую уходящую группу, обеспечивает возможность ковалентного прикрепления молекулы к твердой стеклянной поверхности при соответствующих условиях реакции. Алкильная цепь способствует стабильности и упорядочению монослоя посредством взаимодействий
- 20 Ван-дер-Ваальса, которые обеспечивают возможность сборки хорошо упорядоченного монослоя. Предельная концевая группа обеспечивает возможность функционализации и приспособляемости химических поверхностных свойств посредством использования методик, включая, не ограничиваясь этим, реакции нуклеофильного замещения, химии или реакции полимеризации.

- 25 [0151] В одной взятой в качестве методике обработки внутренней поверхности силан-содержащим соединением получают раствор. Этот раствор может иметь концентрацию от 0,1% до 4% в единицах объем/объем (если силан представляет собой текущую среду) или в единицах масса/объем (если силан представляет собой твердое тело) соответствующего хлор-, трихлор-, trimetilkxi- или триэтоксисилана
- 30 в соответствующем растворителе (например, в толуоле для trimetokxi- или триэтоксисиланов, в этиловом спирте для хлор- или трихлорсиланов или в воде со значением pH фактора между 3,5 к 5,5 для trimetoksisilanov). Раствор может быть отфильтрован через фильтр из свободной от поверхностно-активных материалов ацетилцеллюлозы с размером ячеек 0,2 микрона. 10 мкл отфильтрованного раствора силана могут быть добавлены в порт канала для обеспечения возможности
- 35 капиллярного заполнения канала. Это может быть или не может быть наблюдаемо посредством оптической микроскопии и может занимать от пяти до сорока минут в зависимости от композиции растворителя. После завершения капиллярного заполнения 10 мкл отфильтрованного раствора силана может быть добавлено в остальные порты
- 40 канала. Весь канал может затем быть погружен в отфильтрованный раствор силана с обеспечением возможности реакции в течение нужной продолжительности времени (например, от 1 до 24 часов) при нужной температуре (например, от 20°C до 80°C в зависимости от конкретной разновидности силана и состава растворителя, используемого для модификации). По окончании нужного времени реакции в процессе
- 45 силанизации может быть использована закалка посредством одной из нижеуказанных методик и в некоторых случаях каталитическое количество уксусной кислоты может быть добавлено к толуолу или основанным на этиловом спирте поверхностным модификациям.

[0152] В одной взятой в качестве примера методике закалки все содержимое канала может быть перенесено в контейнер, заполненный этиловым спиртом, отфильтрованным фильтром из свободной от поверхностно-активных материалов ацетилцеллюлозы с размером ячеек 0,2 микрона, и сохранено до наступления нужного времени для использования или дальнейшей модификации. В другой взятой в качестве примера методике закалки канал может быть электрохимическим образом промыт соответствующей композицией растворителя. В одной электрохимической методике промывки для модификации канала посредством толуола толуолом электрохимическим образом пропускают через канал при разности напряжений от 10 В до 1000 В между электродами в течение от 5 до 15 минут, с последующим пропусканием электрохимическим образом этилового спирта через канал при разности напряжений от 10 В до 1000 В между электродами в течение от 5 до 15 минут, с последующим пропусканием электрохимическим образом смеси этиловый спирт: вода с отношением концентраций 1:1 через канал при разности напряжений от 10 В до 1000 В между электродами в течение от 5 до 15 минут, с последующим окончательным электрохимическим пропусканием воды через канал при разности напряжений от 10 В до 1000 В между электродами в течение от 5 до 15 минут. Надлежащая работа канала может быть подтверждена посредством измерения тока при поле в 1000 В, приложенном к добавленному буферному раствору борнокислого натрия (50 микромолей) в канале (что дает показание тока, примерно равное 330 нА на основании размеров канала), и повторного добавления ультрачистой воды (например, ультрачистой воды марки MilliQ) при том же значении приложенного поля, создающем ток меньше 20 нА, но больше нуля.

[0153] В Таблицу 2 сведены определенные взятые в качестве примера материалы, которые могут быть использованы для модификации внутренней поверхности канала и/или внутренней поверхности покровного стекла, покрывающего канал.

Таблица 2

Модификация	Структура
Поли(6-9)этиленгликоль (Пэг)	
Октилдиметил	
Октилдиметил + Пэг 100 000	октилдиметил + поли(этиленоксид) (средний молекулярный вес 100 000), привитые в режиме свободных радикалов

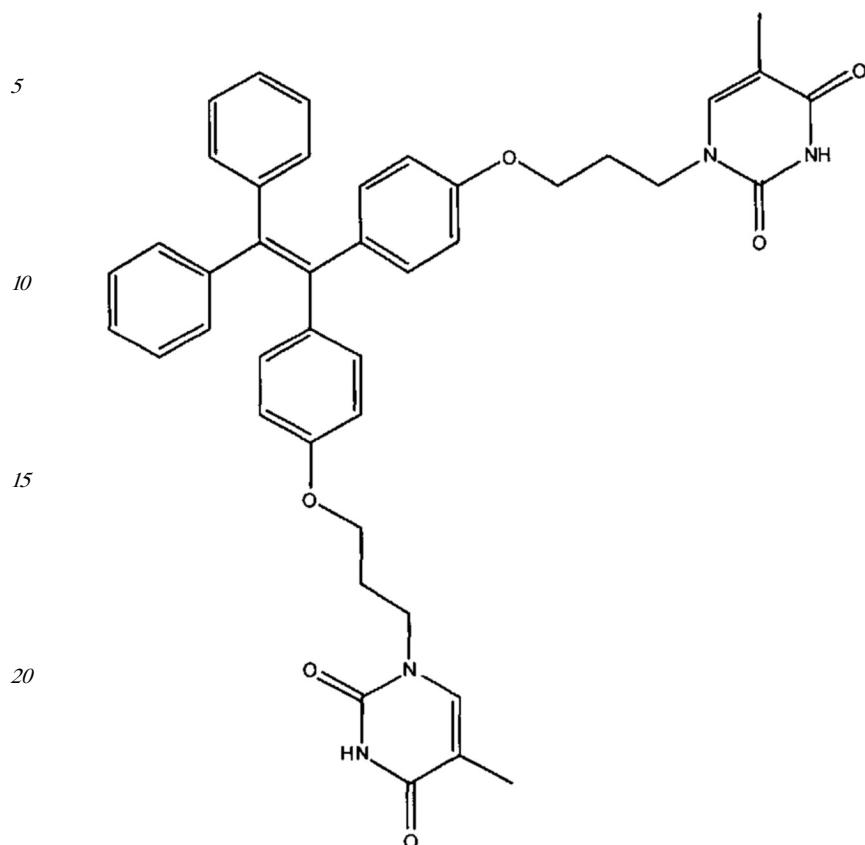
Модификация	Структура
5 Октилдиметил + Пэг 400 000	октилдиметил + поли(этиленоксид) (средний молекулярный вес 400 000), привитые в режиме свободных радикалов
10 Октилдиметил + Пэг 600 000	октилдиметил + поли(этиленоксид) (средний молекулярный вес 600 000), привитые в режиме свободных радикалов
15 Октилдиметил + Пэг 1 000 000	октилдиметил + поли(этиленоксид) (средний молекулярный вес 1000 000), привитые в режиме свободных радикалов
20 Октилдиметил + поливинилпирролидон 1 300 000	октилдиметил + поливинилпирролидон (средний молекулярный вес 1 300 000), привитые в режиме свободных радикалов
25 3-(диметиламинопропил)	
30 Перфлуорооктил	
35 Первлуородецил	
40 3-(трифлуорометил)пропил	
45 3-цианопропил	

Модификация	Структура
5 Пропилметакрилат	
10 3-меркаптопропил	
15 3-меркаптопропил + Пэг 5000 малеймид	
20 3-меркаптопропил акриламид	
25 3- меркаптопропил триметиламмоний	
30 Цвиттер-ионный сультон	
35 Цвиттер-ионный фосфат	

III. Взятые в качестве примера методики обнаружения аналита

[0154] Взятые в качестве примера методики обеспечивают возможность обнаружения одного или больше представляющих интерес анализаторов в образце посредством использования одного или больше сенсорных соединений. Взятые в качестве примера методики могут использовать один или больше сенсорных соединений, которые, как известно, взаимодействуют с анализатором, при его присутствии в образце, для образования агрегата. Взятые в качестве примера методики обеспечивают возможность обнаружения ионов ртути (II) или серебра (I) в образце, посредством использования одного или больше сенсорных соединений (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра). В определенных случаях молекулы TRET2 и ионы ртути (II) взаимодействуют с образованием агрегата, который существенно блокирует поток текучей среды в канале и, таким образом, приводит к уменьшению электрического тока

и удельной проводимости. TPET2 обладает следующей молекулярной формулой: C₄₂H₄₀N₄O₆. TPET2 обладает следующей структурой:



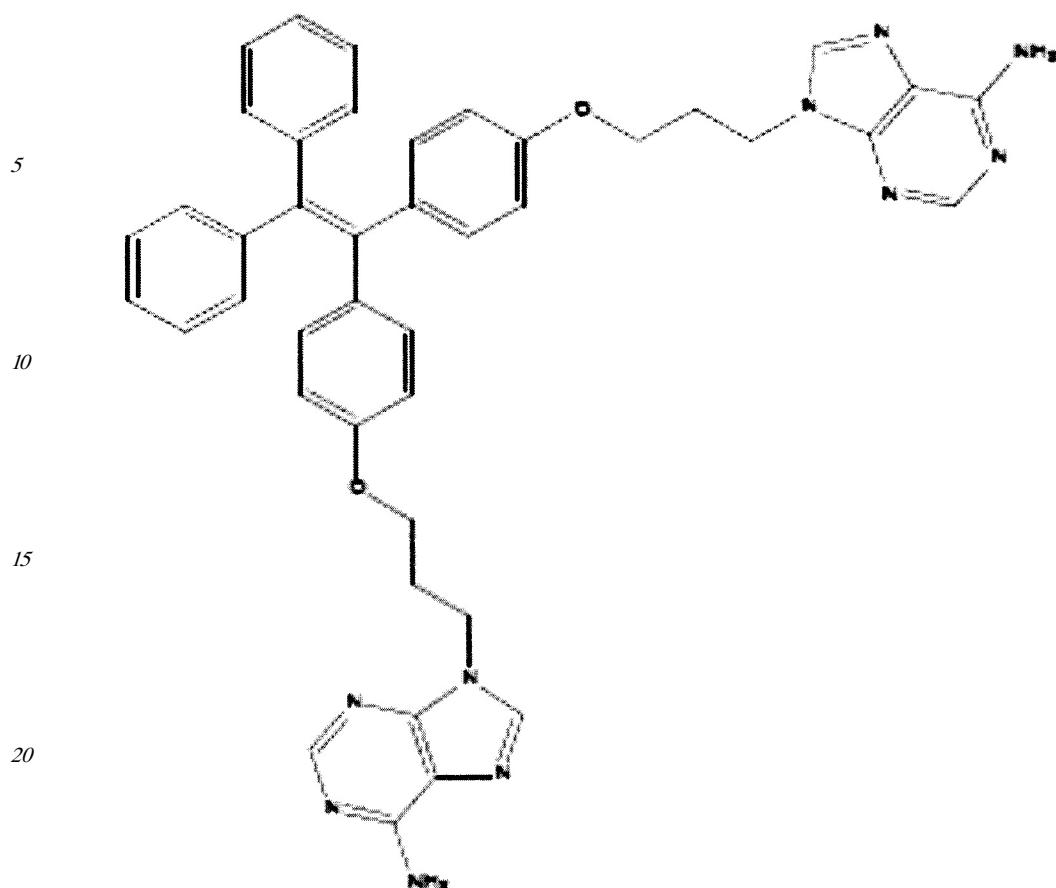
[0155] В определенных случаях молекулы TPEA2 и ионы серебра (I) взаимодействуют с образованием агрегата, который существенно блокирует поток текучей среды в канале и, таким образом, приводит к уменьшению электрического тока и удельной проводимости. TPEA2 обладает следующей структурой:

30

35

40

45



[0156] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения электроды, используемые в системе обнаружения, могут быть выполненными металлическими, например, из алюминия, марганца и платины.

[0157] Взятые в качестве примера методики могут вводить и образец и сенсорное соединение (например, ТРЕТ2 при обнаружении ртути или ТРЕА2 при обнаружении серебра) в канал в системе обнаружения, которая в частности имеет форму и размер для обеспечения возможности обнаружения аналита (например, ртути или серебра). В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал может быть выполнен так, что его глубина и/или его ширина по существу равны диаметру агрегированной частицы или меньше его. После введения образца и сенсорного соединения в канал образование агрегата может указать на присутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце, а отсутствие агрегата может указать на отсутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0158] При незатрудненном потоке текучей среды и/или потока заряженных частиц в текучей среде (например, вследствие отсутствия агрегата) проводящие частицы или ионы в текучей среде могут выполнять перемещение вдоль по меньшей мере части длины канала в системе обнаружения вдоль оси у от входного порта к выходному порту. Перемещение проводящих частиц или ионов может приводить к обнаружения первого или «эталонного» значения электрического свойства или диапазона значений (например, электрического тока, удельной проводимости, удельного сопротивления), обнаруживаемого (например, цепью обнаружения аналита) вдоль по меньшей мере части длины канала. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения значения электрического свойства могут быть непрерывно или периодически контролировать в течение периода времени регулировки, пока значения не достигнут равновесия (например, цепью приведения в равновесие). Одно из обнаруженных значений

может быть выбрано в качестве эталонного значения электрического свойства для устранения влияния кратковременных изменений электрического свойства.

[0159] Термин «эталонное» значение электрического свойства может быть отнесен к значению или диапазону значений электрического свойства канала до введения

образца и сенсорного соединения в канал. Таким образом, эталонное значение представляет собой значение, характеризующее канал до любого взаимодействия между аналитом (например, ртутью или серебром) в образце и сенсорным соединением. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени после введения сенсорного соединения в канал, но перед введением образца в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени после введения образца в канал, но перед введением сенсорного соединения в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени перед введением или образца или сенсорного соединения в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть задано и запомнено в не носящей временного характера среде хранения информации, из которой оно может быть получено.

[0160] Однако при частичной или полной блокировке потока текучей среды и/или потока заряженных частиц в текучей среде (например, вследствие образования агрегата), проводящие частицы или ионы в текучей среде (например, частицы аналита или ионы)

могут быть неспособны к свободному перемещению вдоль по меньшей мере части длины канала вдоль оси у от входного порта к выходному порту. Заторможенное или остановленное перемещение проводящих частиц или ионов может приводить ко второму значению электрического свойства или диапазону значений (например, электрического тока, удельной проводимости, удельного сопротивления), обнаруживаемому вдоль по меньшей мере части длины канала. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения может быть обеспечена возможность прохождения периода времени ожидания или регулировки после введения и образца и сенсорного соединения в канал до обнаружения второго значения электрического свойства. Интервал времени ожидания или регулировки обеспечивает возможность образования агрегата в канале и модификации электрических свойств канала вследствие образования агрегата.

[0161] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения одно или больше значений электрического свойства могут быть непрерывно или периодически контролировать в течение периода времени регулировки после введения и образца и сенсорного соединения, пока значения не достигнут равновесия. Одно из обнаруженных значений может быть выбрано как второе значение электрического свойства для устранения влияния кратковременных изменений электрического свойства.

[0162] Второе значение электрического свойства может быть сравнено с эталонным значением электрического свойства. При обнаружении, что разность между вторым значением и эталонным значением соответствует заданному диапазону уменьшения тока или удельной проводимости (или увеличения удельного сопротивления), может быть определено, что агрегат присутствует в канале и что, таким образом, представляющий интерес анализ (например, ртуть или серебро) присутствует в образце.

[0163] В некоторых случаях образование электрически проводящего агрегата может усилить электрический путь вдоль по меньшей мере части длины канала. В этом случае третье значение электрического свойства или диапазон значений (например, электрического тока, удельной проводимости, удельного сопротивления) могут быть обнаружены вдоль по меньшей мере части длины канала. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения может быть обеспечена возможность прохождения

периода времени ожидания или регулировки после введения и образца и сенсорного соединения в канал до обнаружения третьего значения электрического свойства. Интервал времени ожидания или регулировки обеспечивает возможность образования агрегата в канале и модификации электрических свойств канала при образовании агрегата.

[0164] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения одно или больше значений электрического свойства могут быть непрерывно или периодически контролировать в течение периода времени регулировки после введения и образца и сенсорного соединения, пока значения не достигнут равновесия. Одно из значений может быть выбрано как третье значение электрического свойства для устранения влияния кратковременных изменений электрического свойства.

[0165] Третье значение электрического свойства может быть сравнено с эталонным значением электрического свойства. При обнаружении, что разность между третьим значением и эталонным значением соответствует заданному диапазону увеличения тока или удельной проводимости (или уменьшения удельного сопротивления), может быть определено, что агрегат присутствует в канале и что, таким образом, представляющий интерес анализ присутствует в образце.

[0166] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, до использования системы обнаружения, канал может свободен от сенсорного соединения (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра). Таким образом, производитель системы обнаружения может не проводить предварительной обработки или модификации канала для включения сенсорного соединения. В этом случае во время использования, пользователь может иметь необходимость введения и сенсорного соединения и образца в канал.

[0167] В одном примере пользователь может ввести сенсорное соединение (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра) и образец в канал одновременно, например, в смеси сенсорного соединения и образца. В этом случае эталонное значение электрического свойства может быть обнаружено в канале до введения смеси, в значение электрического свойства может быть обнаружено после введения смеси. Сравнение значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения присутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0168] В другом примере пользователь может ввести сенсорное соединение (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра) и образец в канал одновременно, например, в смеси сенсорного соединения и образца. Запомненное эталонное значение электрического свойства, характеризующее канал до введения и образца и сенсорного соединения, может быть восстановлено или к нему может быть получен доступ из не носящего временного характера носителя данных. Значение электрического свойства может быть обнаружено после введения смеси образца и сенсорного соединения в канал. Сравнение значения электрического свойства с запомненным эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения присутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0169] В другом примере пользователь может сначала ввести сенсорное соединение (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра) в канал, и обнаружить эталонное значение электрического свойства в присутствии только сенсора в канале. Пользователь может впоследствии ввести образец в канал и обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения образца в канал. Сравнение значения

электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения присутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0170] В другом примере пользователь может сначала ввести сенсорное соединение

- 5 (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра) в канал и может впоследствии ввести образец в канал. Пользователь может затем обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения образца в канал. Запомненное эталонное значение электрического свойства, характеризующее канал до введения и образца и сенсорного соединения, может быть восстановлено или к нему может быть получен доступ из не носящего временного характера носителя данных. Сравнение запомненного значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения присутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце.

- 10 [0171] В другом примере пользователь может сначала ввести образец в канал и обнаружить эталонное значение электрического свойства в присутствии только образца в канале. Пользователь может впоследствии ввести сенсорное соединение (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра) в канал, и обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения сенсорного соединения в канал. Сравнение значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения присутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце.

- 15 [0172] В другом примере пользователь может сначала ввести образец в канал и может впоследствии ввести сенсорное соединение (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра) в канал. Пользователь может затем обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения сенсорного соединения в канал. Запомненное эталонное значение электрического свойства, характеризующее канал до введения и образца и сенсорного соединения, может быть восстановлено или к нему может быть получен доступ из не носящего временного характера носителя данных. Сравнение запомненного значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения присутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце.

- 20 [0173] В других определенных вариантах реализации настоящего изобретения, до использования системы обнаружения, канал можно предварительно обработать или модифицировать так, что по меньшей мере часть внутренней поверхности канала содержит или покрыта сенсорным соединением (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра). Таким образом, производитель системы обнаружения может предварительно обработать или модифицировать канал для включения сенсорного соединения. В этом случае пользователю необходимо лишь ввести образец в канал.

- 25 [0174] В одном примере производитель может обнаружить эталонное значение электрического свойства канала в присутствии сенсорного соединения (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра) и может сохранить эталонное значение электрического свойства в не носящей временного характера среде хранения информации. Во время использования пользователь может ввести образец в канал и обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного

временного периода после введения образца в канал. К запомненному эталонному значению электрического свойства можно получить доступ или оно может быть извлечено из носителя данных. Сравнение значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения присутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0175] В другом примере пользователь может обнаружить эталонное значение электрического свойства канала в присутствии сенсорного соединения (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра) до введения образца в канал. Пользователь может впоследствии ввести образец в канал и обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения образца в канал. Сравнение значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения присутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0176] На фиг. 7А и 7В показаны блок-схемы, иллюстрирующие взятый в качестве

примера способ 700 обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце. На этапе 702 сенсорное соединение (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра) в буферном растворе электролита может быть введен в канал, при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрокинетического наполнения. В качестве альтернативы, на этапе 702 по меньшей мере часть внутренней поверхности канала может быть обработана для включения сенсорного соединения или покрытия этим соединением (например, TRET2 при обнаружении ртути или TREA2 при обнаружении серебра). На этапе 704 разность потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения. На этапе 706, при приложении разности потенциалов, могут быть обнаружены одно или больше значений электрических свойств (например, электрического тока и/или удельной проводимости) вдоль по меньшей мере части длины канала. В некоторых случаях электрический ток и/или удельная проводимость могут быть измерены непосредственно. В других случаях может быть обнаружена мера, указывающая на электрический, ток и/или мера, указывающая на удельную проводимость.

[0177] Введение сенсорного соединения в канал может вызвать кратковременные изменения электрических свойств канала. Для получения точной и надежной меры электрических свойств на этапе 708 первый набор двух или больше значений, которые были обнаружены на этапе 706, могут непрерывно или периодически контролировать.

Может быть определено, достигли ли равновесия значения электрических свойств, то есть, прекратилось ли их изменение за пределами заданного диапазона дисперсии или допуска. При обнаружении, что значения электрического свойства не достигли равновесия, способ может выполнить возврат на этап 706 для обнаружения дополнительных значений электрического свойства. С другой стороны, при обнаружении, что значения электрического свойства достигли равновесия, способ может затем перейти на этап 710.

[0178] На этапе 710 первое или эталонное значение могут быть выбраны из первого набора электрического свойства. Первое значение электрического свойства может быть использовано для представления одного или больше электрических свойств (например, электрического тока или удельной проводимости) канала до любого введения и образца и сенсорного соединения в канал.

[0179] В альтернативном варианте реализации настоящего изобретения к первому значению или эталонному значению можно получить доступ из не носящего временного

характера устройства хранения или запоминающего устройства, и при этом нет необходимости их обнаружения на этапах 704-710, что, таким образом, делает этапы 704-710 ненужными в этом варианте реализации настоящего изобретения.

[0180] На этапе 711, в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, буферный раствор электролита, содержащий молекулы TRET2 или молекулы TREA2, может быть удален из входного порта канала, через который он был введен. Этот этап гарантирует, что последующее введение образца во входной порт не вызовет взаимодействия между молекулами TRET2 или молекулами TREA2 и образцом во входном порте. Этот этап гарантирует, что любое такое взаимодействие скорее 10 происходит по длине канала, а не во входном порте.

[0181] На этапе 712 образец в буферном растворе электролита может быть введен в канал при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрокинетического наполнения.

[0182] Хотя способ, показанный на фиг. 7А, и 7В, указывает, что сенсорное соединение 15 введено в канал до введения образца, другой вариант реализации способа может включать введение образца в канал до введения сенсорного соединения. Таким образом, образец может быть введен в канал на этапе 702, а сенсорное соединение может быть введено в канал на этапе 712. Еще один вариант реализации может включать предварительное смешивание образца и сенсорного соединения, и введение 20 предварительной смеси в один момент времени в канал. В случае предварительного смешивания эталонное значение электрического свойства может быть обнаружено до введения предварительной смеси в канал, а второе значение электрического свойства может быть обнаружено после введения предварительной смеси в канал. Второе значение может быть сравнено с эталонным значением для определения присутствия аналита 25 (например, ртути или серебра) в образце.

[0183] На этапе 714 разность потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения. На этапе 716 при приложении разности потенциалов могут быть обнаружены одно или больше 30 электрических свойств (например, электрический ток и/или удельная проводимость) вдоль по меньшей мере части длины канала. В некоторых случаях электрический ток и/или удельная проводимость могут быть измерены непосредственно. В других случаях может быть проведено измерение, указывающее на электрический ток, и/или измерение, указывающее на удельную проводимость.

[0184] Введение образца в канал может вызвать кратковременные изменения в 35 электрическом токе, проходящем вдоль длины канала. Для получения точной и надежной меры электрических свойств на этапе 718 второй набор двух или больше значений, которые были обнаружены на этапе 716, могут непрерывно или периодически контролировать. Может быть определено, достигли ли равновесия значения 40 электрических свойств, например, прекратилось ли их изменение во времени за пределы определенного диапазона дисперсии или допуска. При обнаружении, что значения электрического свойства не достигли равновесия, способ может выполнить возврат на этап 716 для обнаружения дополнительных значений. С другой стороны, при обнаружении, что значения электрического свойства достигли равновесия, способ 45 может затем перейти на этап 720. На этапе 720 второе значение может быть выбрано из второго набора значений электрического свойства. Второе значение может быть использовано для представления одного или больше электрических свойств (например, электрического тока или удельной проводимости) вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал и образца и сенсорного соединения.

[0185] На этапе 722 может быть определена разность между величиной первого значения или эталонного значения (определенного на этапе 710) и величиной второго значения (определенного на этапе 720). На этапе 724 может быть определено, удовлетворяет ли разность, определенная на этапе 722, указанному пороговому значению, например, превышает ли разность указанное значение и попадает ли разность в пределы указанного диапазона.

[0186] При присутствии в образце определенного аналита (например, ртути или серебра), который подвержен определенному типу взаимодействия с сенсорным соединением, введение и образца и сенсорного соединения в канал может вызвать специфический тип взаимодействия. Наоборот, если образец не содержит определенного аналита (например, ртути или серебра), введение и образца и сенсорного соединения в канал может не вызывать специфического типа взаимодействия. Таким образом, если специфическое взаимодействие вызывает изменение в электрическом токе или удельной проводимости в канале, то обнаружение ожидаемого изменения на этапе 724 может указывать на присутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0187] Также, при определении на этапе 724, что разность между первым и вторым значениями превышает заданное пороговое значение, затем может быть определено на этапе 730, что образец содержит анализ, относительно которого проходит проверка (например, ртуть или серебро). Впоследствии, на этапе 732, показание того, что образец содержит анализ (например, ртуть или серебро) может быть занесено в не носящую временного характера среду хранения информации. В качестве альтернативы или дополнения, на этапе 732 показание, что образец содержит анализ (например, ртуть или серебро), может быть отображено на устройстве отображения.

[0188] С другой стороны, при определении на этапе 724, что разность между первым и вторым значениями меньше заданного порогового значения, затем может быть определено на этапе 726, что образец не содержит анализ, относительно которого проходит проверка (например, ртуть или серебро). Впоследствии, на этапе 728, показание того, что образец не содержит анализ (например, ртуть или серебро), может быть занесено в не носящую временного характера среду хранения информации. В качестве альтернативы или дополнения, на этапе 728 показание того, что образец не содержит анализ (например, ртуть или серебро) может быть отображено на устройстве отображения.

[0189] Взятые в качестве примера пороговые значения в определенных неограничивающих случаях могут содержать, не ограничиваясь этим, значения от 5 до 100 нА.

[0190] При обнаружении ртути взятые в качестве примера пороговые значения могут включать в определенных неограничивающих случаях, не ограничиваясь этим, значения от 5 до 100 нА. В одном примере канал на 100 нм может быть капилляром, заполненным буферным раствором электролита (например, растворенными в воде и ацетонитриле с отношением 2:1 50 миллиолями тетраборнокислого натрия : ацетонилнитрил) в течение примерно пяти минут посредством добавления примерно 10 мкл буферного раствора электролита к одному из портов канала. После полного наполнения канала примерно 10 мкл буферного раствора электролита могут быть добавлены к другому порту канала, а электроды, связанные с амперметром Kiehley 2410, затем вставлены в порты канала, и разность потенциалов +500 В или -500 В приложена, пока не будет получен устойчивый ток (примерно от 29 до 31 нА при +500 В и примерно от -29 до -31 нА при -500 В). Примерно 2 мкл раствора, содержащего 100 микромолей азотнокислого моногидрата ртути (II) (который представляет собой анализ) в буферном растворе

электролита (2:1 50 микромолей бората натрия : ацетил нитрил) ... и разность потенциалов +500 В или -500 В может быть приложена, пока не будет получен устойчивый ток (примерно от 28 до 29 нА при +500 В и примерно от -29 до -31 нА при -500 В). Нитрат ртути образца в буферном растворе может быть удален из портов

- 5 канала с заменой примерно 5 мкл раствора, содержащего 20 микромолей ТРЕТ2 в буферном растворе электролита (2:1 50 миллимолов бората натрия : ацетонитрил), добавленных к каждому порту канала. Электрическое поле может быть периодически переключено между значениями +500 В и -500 В для индуцирования смешивания в 30-секундных циклах. Устойчивые токи различных величин могут быть обнаружены
- 10 независимо от направления электрического поля (примерно от 29 до 33 нА при +500 В и примерно от -37 до -40 нА при -500 В).

[0191] При обнаружении серебра взятые в качестве примера пороговые значения могут содержать в определенных неограничивающих случаях, не ограничиваясь этим, значения от 5 до 100 нА. В одном примере канал на 100 нм может быть капилляром,

- 15 заполненным буферным раствором электролита (например, растворенным в воде и тетрагидрофуране с отношением 5:1 45 миллимолов тетраборнокислого натрия : тетрагидрофуран) в течение примерно пяти или десяти минут посредством добавления примерно 10 мкл буферного раствора электролита к одному из портов канала. После полного наполнения канала примерно 10 мкл буферного раствора электролита могут
- 20 быть добавлены к другому порту канала, а электроды, связанные с амперметром Kiehley 2410, затем вставлены в порты канала, и разность потенциалов +1000 В или -1000 В приложена, пока не будет получен устойчивый ток (примерно от 45 нА при +1000 В и примерно от -45 нА при -1000 В). Примерно 40 микромолов ТРЕА2 при отношении 5:1 50 микромолов бората: тетрагидрофуран введены в канал и разность
- 25 потенциалов +1000 В или -1000 В приложена, пока не будет получен устойчивый ток (примерно от 40 до 43 нА при +1000 В и примерно от -40 до -43 нА при -1000 В).

Буферный раствор ТРЕА2 может быть удален только из одного или обоих портов канала и заменен примерно 5 мкл раствора образца. Раствор образца может содержать или не содержать ионы серебра. В одном примере, в присутствии ионов серебра в

- 30 растворе образца, раствор образца может содержать примерно 200 микромолов нитрата серебра (I) в буферном растворе электролита (при отношении примерно 5:1 50 микромолов бората: тетрагидрофуран). После введения раствора образца в канал разность потенциалов +1000 В может быть приложена посредством электродов, и поле периодически переключено на значение -1000 В для индуцирования смешивания. Циклы
- 35 продолжительностью примерно 30 секунд могут быть использованы при значениях +1000 В и -1000 В для индуцирования перемешивания образца, и электрический ток вдоль по меньшей мере части длины каналов может быть обнаружен при обеих значениях приложенного поля. При приложенном поле, примерно составляющем +1000 В, в определенных случаях был обнаружен электрический ток, примерно составляющий от -60 до -63 нА.
- 40 от 43 до 46 нА, а при приложенном поле, примерно составляющем -1000 В, в определенных случаях был обнаружен электрический ток, примерно составляющий от -60 до -63 нА.

[0192] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал может быть подготовлен к повторному использованию для последовательного испытания

- 45 образцов. На этапе 736 агент дезагрегации может быть введен в канал, при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрохимического наполнения. Агент дезагрегации может быть выбран так, что взаимодействие между агентом дезагрегации и образованным в канале агрегатом

приводит к растворению или распаду агрегата. Затем канал может быть заполнен буферным раствором электролита для промывки канала и обеспечения возможности ввода образца и сенсорного соединения в канал. В одном примере содержащий агрегат канал может быть подготовлен к повторному использованию посредством промывки 5 канала диметилсульфоксидом, введенным в канал при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой 10 миллимолями гидроокиси натрия, введенными в канал при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой 1 молем хлористого водорода, введенным в канал при разности потенциалов 100 В, 10 приложенной между входным и выходным узлами. В другом примере содержащий агрегат канал может быть подготовлен к повторному использованию, посредством промывки канала диметилсульфоксидом, введенным в канал в течение десяти минут при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой 1 молем хлористого водорода, введенным в канал в течение 15 десяти минут при разности потенциалов 100 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой 100 миллимолями тетраборнокислого натрия, введенного в канал в течение десяти минут при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой водой марки MilliQ с удельным сопротивлением 18 мегоОм·см, введенной в канал в течение 20 десяти минут при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами.

[0193] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, на этапе 734 до распада агрегата, абсолютная или относительная концентрация аналита (например, ртути или серебра) может быть определена на основании значения электрического 25 свойства канала. Концентрация аналита может быть определена таким образом, поскольку каналы взятых в качестве примера систем обнаружения имеют большое значение отношения площади внутренней поверхности к объему. При низких концентрациях аналита удельная проводимость в канале в основном определена поверхностными зарядами. Как таковые, измерения электрических свойств канала 30 могут определить различие между различными ионами. В результате однозначные и чувствительные измерения объемного потока в канале могут быть использованы для получения информации о поверхностных зарядах на внутренней поверхности канала. Взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения способны, таким образом, вычислить заданные диапазоны значений электрического свойства 35 канала, которые характерны для определенного иона аналита (например, ионов ртути или серебра) при заданных размерах канала и при различных концентрациях иона аналита. Эти заданные значения могут затем быть использованы для определения неизвестной концентрации аналита в образце. Подробная информация о поверхностных зарядах в канале для различных ионов представлена в следующих статьях, все 40 содержание которых явно включено в настоящее описание посредством ссылок: «Поверхностно-зависимые константы и способности химического равновесия для непокрытых и покрытых 3-цианопропилдиметилхлоросаланом наноканалов из двуокиси кремния», M.B. Andersen, J. Frey, S. Pennathur and H. Bruus, J. Colloid Interface Sci. 353, 301-310 (2011), и «Перенос доминируемого соединенным с молекулой воды ионом 45 водорода в насыщенных двуокисью углерода электролитах при низких концентрациях соли в наноканалах», K.L. Jensen, J.T. Kristensen, A.M. Crumrine, M.B. Andersen, H. Bruus and S. Pennathur, Phys. Review E. 83, 5, 056307.

[0194] На фиг. 5 схематически показан чертеж внутренности канала, включая

внутреннюю поверхность 502 канала, неподвижный слой 504 текучей среды, лежащий непосредственно рядом с внутренней поверхностью канала, диффузионный слой 506 текучей среды, лежащий непосредственно рядом с неподвижным слоем, и слой 508 объемного потока текучей среды, лежащий непосредственно рядом с диффузионным слоем. Взятые в качестве примера ионы представлены в каждом из слоев текучей среды. При приложении разности потенциалов к длине канала значение электрического свойства может быть обнаружено вдоль по меньшей мере части длины канала (например, цепью 122 обнаружения анализа). Цепь 124 сравнения может быть использована для сравнения измеренного значения электрического свойства с указанным диапазоном значений электрического свойства, которые соответствуют определенной концентрации или диапазону значений концентрации анализа. Цепь 126 сравнения может быть использована для сравнения измеренного значения электрического свойства с указанным диапазоном значений электрического свойства, которые соответствуют определенной концентрации или диапазону значений концентрации анализа (например, ртути или серебра). Определяемая концентрация может быть абсолютной концентрацией анализа (например, ртути или серебра) или относительной концентрацией анализа (например, ртути или серебра) относительно концентраций одного или более других веществ в канале.

[0195] Фиг. 6А и 6В представляют собой графики, иллюстрирующие значения удельной проводимости, измеренные в канале для различных случаев. В каждом случае использовано различное значение относительной концентрации анализа относительно концентраций двух дополнительных веществ (в этом случае аммония и перекиси водорода), и соответствующее значение удельной проводимости определено в канале. В одном варианте реализации настоящего изобретения Стандартный раствор очистки 1 использован в качестве раствора в вариантах испытаний. Подробности относительно Стандартного раствора очистки 1 могут быть найдены в режиме онлайн. Отношения концентраций этих трех веществ в вариантах испытаний, представленных на фиг. 6А и 6В, представлены в Таблице 1 выше.

[0196] Чем ниже концентрация анализа, тем легче измерять различия в значениях относительных концентраций между анализом и другими веществами. Например, при отношениях концентраций 1000:1:1 чувствительность обнаружения порядка 1-10 частей на миллион может быть достигнута во взятой в качестве примера системе обнаружения. При отношениях концентраций 350:1:1 может быть достигнута чувствительность обнаружения порядка 100 частей на миллион. При отношениях концентраций 5:1:1 может быть достигнута чувствительность обнаружения порядка 10000 частей на миллион.

[0197] Другая взятая в качестве примера методика обнаружения анализа (например, ионов ртути или серебра) может включать обнаружение присутствия подобного диоду поведения в канале, что вызвано образованием агрегата в канале. В отсутствие агрегата приложение разности потенциалов, имеющей по существу аналогичную величину (например, +500 В), может приводить к по существу той же самой величине электрического свойства (например, тока), обнаруживаемой вдоль длины канала независимо от направления приложения разности потенциалов или электрического поля. При приложении разности потенциалов вдоль длины канала в первом направлении вдоль длины канала (например, таким образом, что положительный электрод размещен во входном порте 110 на первом конце канала или около него, и таким образом, что отрицательный электрод размещен в выходном порте 112 на втором конце канала или около него), получаемый в результате ток может быть по существу равен по величине

получаемому в результате току при приложении разности потенциалов в противоположном направлении (например, таким образом, что положительный электрод размещен в выходном порте 112, и таким образом, что отрицательный электрод размещен во входном порте 110).

- 5 [0198] Образование агрегата в канале может вызвать подобное диоду поведение, при котором изменение на обратное направления приложенных разности потенциала или электрического поля вызывает изменение электрического свойства, обнаруживаемое в канале. Подобное диоду поведение заставляет обнаруженный электрический ток изменяться по величине в зависимости от направления электрического поля. При
- 10 10 приложении электрического поля или разности потенциалов в первом направлении величина электрического тока может быть отлична по величине от случая приложения электрического поля или разности потенциалов в противоположном направлении. Таким образом, сравнение первого значения электрического свойства (обнаруженного при приложении разности потенциалов в первом направлении вдоль длины канала) со
- 15 15 вторым значением электрического свойства (обнаруженного при приложении разности потенциалов во втором противоположном направлении вдоль длины канала) может обеспечить возможность обнаружения агрегата и, таким образом, обнаружения аналита (например, ионов ртути или серебра) в образце. При равенстве по существу первого и второго значений электрического свойства может быть определено, что образец не
- 20 20 содержит анализ (например, ионы ртути или серебра). С другой стороны, при существенном неравенстве по величине первого и второго значений электрического свойства может быть определено, что образец содержит анализ (например, ионы ртути или серебра). Другими словами, сумма значений электрического свойства (положительного в одном направлении и отрицательного в другом направлении) по
- 25 25 существу равна нулю в отсутствие агрегата и по существу отлична от нуля в присутствии агрегата. На фиг. 8А и 8В показаны блок-схемы, иллюстрирующие общий взятый в качестве примера способ 750 обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце. На этапе 752 сенсорное соединение в буферном растворе электролита и образец могут быть введены в канал при использовании любой соответствующей методики,
- 30 30 например, наполнения капилляра или электрохимического наполнения. Сенсорное соединение и образец могут быть введены одновременно или отдельно. В одном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере часть внутренней поверхности канала может быть обработана для включения сенсорного соединения или покрытия этим соединением. На этапе 754 разность потенциалов может быть приложена к по
- 35 35 меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения в первом направлении вдоль длины канала (ось у). На этапе 756 при приложении разности потенциалов, могут быть обнаружены одно или больше значений электрических свойств (например, электрического тока и/или удельной проводимости) вдоль по меньшей мере части длины канала. В некоторых случаях электрический ток и/или удельная
- 40 40 проводимость могут быть измерены непосредственно. В других случаях может быть проведено измерение, указывающее на электрический ток, и/или измерение, указывающее на удельную проводимость.

[0199] Для получения точной и надежной меры электрических свойств на этапе 758 первый набор двух или больше значений, которые были обнаружены на этапе 756, 45 могут непрерывно или периодически контролировать. Может быть определено, при достижении равновесия значениями электрических свойств, например, прекратилось ли их изменение за пределами заданного диапазона дисперсии или допуска. При обнаружении, что значения электрического свойства не достигли равновесия, способ

может выполнить возврат на этап 756, для обнаружения дополнительных значений электрического свойства. С другой стороны, при обнаружении, что значения электрического свойства достигли равновесия, способ может затем перейти на этап 760.

⁵ [0200] На этапе 760 первое значение может быть выбрано из первого набора для электрического свойства. Первое значение электрического свойства может быть использовано для представления одного или больше электрических свойств (например, электрического тока или удельной проводимости) канала, приложении электрического поля в первом направлении вдоль длины канала (ось у).

¹⁰ [0201] На этапе 762 разность потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения во втором противоположном направлении вдоль длины канала (ось у). Второе направление может быть по существу противоположно первому направлению. На этапе 764 приложении разности потенциалов, могут быть обнаружены одно или больше электрических свойств ¹⁵ (например, электрический ток и/или удельная проводимость) вдоль по меньшей мере части длины канала. В некоторых случаях электрический ток и/или удельная проводимость могут быть измерены непосредственно. В других случаях может быть проведено измерение, указывающее на электрический ток, и/или измерение, указывающее на удельную проводимость.

²⁰ [0202] Для получения точной и надежной меры электрических свойств на этапе 766 второй набор двух или больше значений, которые были обнаружены на этапе 764, могут непрерывно или периодически контролировать. Например, при достижении равновесия значениями электрических свойств может быть определено, прекратилось ли их изменение во времени за пределы определенного диапазона дисперсии или допуска.

²⁵ При обнаружении, что значения электрического свойства не достигли равновесия, способ может выполнить возврат на этап 764 для обнаружения дополнительных значений. С другой стороны, при обнаружении, что значения электрического свойства достигли равновесия, способ может затем перейти на этап 768. На этапе 768 второе значение может быть выбрано из второго набора значений электрического свойства.

³⁰ Второе значение может быть использовано для представления одного или больше электрических свойств (например, электрического тока или удельной проводимости) вдоль по меньшей мере части длины канала после того, как образец и сенсорное соединение были введены в канал.

[0203] На этапе 770 может быть определена разность между величиной первого ³⁵ значения (определенной на этапе 760) и величиной второго значения (определенной на этапе 768). На этапе 772 может быть определено, удовлетворяет ли разность, определенная на этапе 770, указанному пороговому значению, например, превышает ли разность указанное значение и попадает ли разность в пределы указанного диапазона.

[0204] При определении на этапе 772, что разность между первым и вторым ⁴⁰ значениями удовлетворяет указанному пороговому значению (например, что разность этих значений по существу отлична от нуля), на этапе 778 может быть определено, что образец содержит анализ, относительно которого проходит проверка (например, ионы ртути или серебра). Затем на этапе 780, показание того, что образец содержит анализ, может быть занесено в не носящую временного характера среду хранения информации. ⁴⁵ В качестве альтернативы или дополнения на этапе 780 показание того, что образец содержит анализ, может быть отображено на устройстве отображения.

[0205] С другой стороны, при определении на этапе 772, что разность между первым и вторым значениями не удовлетворяет указанному пороговому значению (например,

что разность этих значений по существу равна нулю), затем может быть определено на этапе 774, что образец не содержит аналит, относительно которого проходит проверка (например, ионы ртути или серебра). Затем на этапе 776 показание того, что образец не содержит аналит, может быть занесено в не носящую временного характера 5 среду хранения информации. В качестве альтернативы или дополнения, на этапе 776 показание того, что образец не содержит аналит (например, ионы ртути или серебра) может быть отображено на устройстве отображения.

[0206] В определенных случаях, при превышении порогового значения разностью между первым и вторым значениями, может быть определено, что образец содержит 10 аналит (например, ионы ртути или серебра). В противном случае может быть определено, что образец не содержит аналит (например, ионы ртути (Hg) ионы или ионы серебра (Ag)). В определенных неограничивающих примерах пороговое значение может составлять от примерно 1 нА до примерно 3 нА.

[0207] В одном примере, в котором присутствие ионов ртути (Pt) обнаружено 15 посредством использования TRPT2 ($C_{42}H_{40}N_4O_6$), взаимодействие между ионами ртути и TRPT2 приводит к образованию агрегата в канале. В отсутствие агрегата ртути первое и второе значения электрического свойства могут быть по существу равными. Например, при заполнении канала в отношении 2:1 50 микромолями бората: ацетонитрил 20 (отсутствие агрегата), первое значение тока, составляющее от 32 нА до 33 нА, обнаружено при приложении разности потенциалов +500 В в первом направлении, а второе значение тока, составляющее от -31 нА до -32 нА, обнаружено при приложении разности потенциалов -500V во втором противоположном направлении. Аналогичным образом, при заполнении канала 100 микромолями раствора нитрата ртути (Pt) в соотношении 2:1 50 микромолей бората: ацетонитрил (отсутствие сенсорного соединения 25 и отсутствие агрегата), первое значение тока, составляющее от 29 нА до 31 нА, обнаружено при приложении разности потенциалов +500 В в первом направлении, а второе значение тока, составляющее от 28 нА до 30 нА обнаружено при приложении разности потенциалов -500 В во втором противоположном направлении. Таким образом, разность между величинами двух значений электрического свойства по существу равна 30 нулю (например, от 0 до 3 нА). Другими словами, два значения электрического свойства по существу равны, что указывает на отсутствие агрегата ртути в канале. Напротив, в присутствии агрегата ртути в этом примере первое и второе значения электрического свойства могут быть неравными, то есть, по существу отличными. Например, в 35 присутствии агрегата ртути в канале (после введения содержащего ртуть образца и TRPT2 в канал), первое значение тока, составляющее от 29 нА до 33 нА, обнаружено при приложении разности потенциалов +500 В в первом направлении, а второе значение тока, составляющее от -37 нА до -40 нА, обнаружено при приложении разности потенциалов -500V во втором противоположном направлении. Таким образом, разность между величинами двух значений электрического свойства отлична от нуля (например, 40 составляет 7-8 нА). Другими словами, два значения электрического свойства по существу не совпадают, что указывает на присутствие агрегата ртути в канале.

[0208] В одном примере, в котором присутствие ионов серебра (Ag) обнаружено 45 посредством использования TREA2, взаимодействие между ионами серебра и TREA2 приводит к образованию агрегата в канале. В отсутствие агрегата серебра первое и второе значения электрического свойства могут быть по существу равными. Например, при заполнении канала в отношении 5:1 45 миллимолями тетрабората натрия : тетрагидрофуран (отсутствие агрегата), первое значение тока, составляющее 45 нА, может быть обнаружено при приложении разности потенциалов +1000 В в первом

направлении, а второе значение тока, составляющее -45 нА, может быть обнаружено при приложении разности потенциалов -1000 В во втором противоположном направлении. Аналогичным образом, при заполнении канала 40 микромолями TREA2 в соотношении 5:1 50 микромолями бората: тетрагидрофуран (отсутствие сенсорного соединения и отсутствие агрегата), первое значение тока, составляющее от 40 нА до 43 нА, может быть обнаружено при приложении разности потенциалов +1000 В в первом направлении, а второе значение тока, составляющее от -40 нА до -43 нА, может быть обнаружено при приложении разности потенциалов -1000 В во втором противоположном направлении. Таким образом, разность между величинами двух значений электрического свойства по существу равна нулю (например, от 0 до 3 нА). Другими словами, два значения электрического свойства по существу равны, что указывает на отсутствие агрегата серебра в канале. Напротив, в присутствии агрегата серебра в этом примере первое и второе значения электрического свойства могут быть неравными, то есть, по существу отличными. Например, в присутствии агрегата серебра в канале (после введения 15 содержащего серебро образца и TREA2 в канал), первое значение тока, составляющее от 43 нА до 46 нА, может быть обнаружено при приложении разности потенциалов +1000 В в первом направлении, а второе значение тока, составляющее от -60 нА до -63 нА может быть обнаружено при приложении разности потенциалов -1000 В во втором противоположном направлении. Таким образом, разность между величинами двух 20 значений электрического свойства отлична от нуля. Другими словами, два значения электрического свойства по существу не совпадают, что указывает на присутствие агрегата серебра в канале.

[0209] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал может быть подготовлен к повторному использованию для последовательного испытания 25 образцов. На этапе 784 агент дезагрегации может быть введен в канал при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрокинетического наполнения. Агент дезагрегации может быть выбран так, что взаимодействие между агентом дезагрегации и образованным в канале агрегатом приводит к растворению или распаду агрегата. Канал может быть заполнен буферным 30 раствором электролита для промывки канала и обеспечения возможности ввода образца и сенсорного соединения в канал. В одном примере содержащий агрегат канал может быть подготовлен к повторному использованию посредством промывки канала диметилсульфоксидом, введенным в канал при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой 10 35 миллиолями гидроокиси натрия, введенной в канал при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой 1 молем хлористого водорода, введенным в канал при разности потенциалов 100 В, приложенной между входным и выходным узлами. В другом примере содержащий агрегат канал может быть подготовлен к повторному использованию посредством промывки канала 40 диметилсульфоксидом, введенным в канал в течение десяти минут при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой 1 молем хлористого водорода, введенным в канал в течение десяти минут при разности потенциалов 100 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой 100 миллиолями тетраборнокислого натрия, введенного в 45 канал в течение десяти минут при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами, с последующей промывкой водой марки MilliQ с удельным сопротивлением 18 мегаОм·см, введенной в канал в течение десяти минут при разности потенциалов 500 В, приложенной между входным и выходным узлами.

[0210] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, на этапе 782, до распада агрегата, абсолютная или относительная концентрация аналита (например, ионов ртути или серебра) может быть определена на основании значения электрического свойства канала. Концентрация аналита (например, ионов ртути или серебра) может быть определена таким образом, поскольку каналы взятых в качестве примера систем обнаружения имеют большое значение отношения площади внутренней поверхности к объему. При низких концентрациях аналита (например, ионов ртути или серебра), удельная проводимость в канале в основном определена поверхностными зарядами.. Как таковые, измерения электрических свойств канала могут определить различие между различными ионами. В результате однозначные и чувствительные измерения объемного потока в канале могут быть использованы для получения информации о поверхностных зарядах на внутренней поверхности канала. Взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения способны, таким образом, вычислить заданные диапазоны значений электрического свойства канала, которые характерны для определенного иона аналита (например, ионов ртути или серебра) при заданных размерах канала и при различных концентрациях иона аналита. Эти заданные значения могут затем быть использованы для определения неизвестной концентрации аналита (например, ионов ртути или серебра) в образце.

[0211] На фиг. 9 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 800 обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце. На этапе 802 образец может быть введен в канал системы обнаружения, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 804 значение электрического свойства для электрического свойства (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) может быть измерено вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал. На этапе 806 можно получить доступ к эталонному значению электрического свойства. Этalonное значение электрического свойства может быть связано с электрическим свойством, обнаруженным на этапе 804 вдоль по меньшей мере части длины канала до введения образца в канал. На этапе 808 значение электрического свойства, доступное измерению на этапе 804, может быть сравнено с эталонным значением электрического свойства, к которому был получен доступ на этапе 806. На этапе 810 на основании сравнения, проведенного на этапе 808, может быть определено присутствие или отсутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0212] На фиг. 10 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 900 обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце. На этапе 902 одно или больше значений электрического свойства для одного или больше электрических свойств (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала, обладающего длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины. На этапе 904 эталонное значение электрического свойства канала может быть определено на основании значений электрического свойства канала, измеренных на этапе 902. На этапе 906 образец может быть введен в канал. На этапе 908 одно или больше значений электрического свойства для одного или больше электрических свойств (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал. На этапе 910 значение электрического свойства для канала с образцом может быть определено на основании одного или больше значений электрического свойства, измеренных на этапе 908. На этапе 912 значение электрического свойства для канала с образцом, определенное на

этапе 910, может быть сравнено с эталонным значением электрического свойства канала, определенным на этапе 904. На этапе 914 на основании сравнения, проведенного на этапе 912, может быть определено присутствие или отсутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце.

⁵ [0213] На фиг. 11 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 1000 обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце. На этапе 1002 смесь образца и сенсорного соединения может быть введена в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 1004 значение электрического свойства для электрического ¹⁰ свойства (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) может быть измерено вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и сенсорного соединения. На этапе 1006 можно получить доступ к эталонному значению электрического свойства. Этalonное значение электрического свойства может быть связано с электрическим свойством, обнаруженным на этапе 1004 вдоль по меньшей ¹⁵ мере части длины канала до введения образца и сенсорного соединения в канал. На этапе 1008 могут быть определены любые разности между значением электрического свойства, измеренным на этапе 1004, и эталонным значением электрического свойства, к которому получен доступ на этапе 1006. На этапе 1010 на основании этих разностей, если таковые вообще имеют место, определенных на этапе 1008, может быть определено ²⁰ присутствие или отсутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0214] На фиг. 12 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 1100 обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце. На этапе 1102 сенсорное соединение может быть введено в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. ²⁵ На этапе 1104 одно или больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала. На этапе 1106 эталонное значение электрического свойства канала может быть определено на основании электрических свойства канала, измеренных на этапе 1104. На этапе 1108 образец может быть введен в канал. На этапе 1110 одно или ³⁰ больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала. На этапе 1112 значение электрического свойства канала может быть определено на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 1110. На этапе 1114 могут быть определены любые разности между значением электрического свойства, ³⁵ определенным на этапе 1112, и эталонным значением электрического свойства канала, определенным на этапе 1106. На этапе 1116 на основании этих разностей, определенных на этапе 1114, если таковые вообще имеют место, может быть определено присутствие или отсутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0215] На фиг. 13 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 1200 обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце. На этапе 1202 сенсорное соединение может быть введено в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 1204 образец может быть введен в канал. На этапе 1206 одно или больше ⁴⁰ электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала. На этапе 1208 значение электрического свойства канала может быть определено на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 1206. На этапе 1210 можно получить доступ к эталонному значению электрического свойства канала. Этalonное значение ⁴⁵

электрического свойства канала может быть измерено до введения и сенсорного соединения и образца в канал. На этапе 1212 могут быть определены любые разности между значением электрического свойства, определенным на этапе 1208, и эталонным значением электрического свойства канала, к которому был получен доступ на этапе 5 1210. На этапе 1214 на основании этих разностей, определенных на этапе 1212, если таковые вообще имеют место, может быть определено присутствие или отсутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0216] На фиг. 14 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 1300 обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ионов ртути или серебра) в образце. На этапе 1302 образец может быть введен в канал системы обнаружения, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 1304 одно или больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал. На этапе 1306 эталонное 10 значение электрического свойства канала может быть определено на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 1304. На этапе 1308 сенсорное соединение может быть введено в канал. На этапе 1310 одно или больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала после введения сенсорного соединения в 15 канал. На этапе 1312 значение электрического свойства может быть определено на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 1310 после введения сенсорного соединения и образца в канал. На этапе 1314 могут быть определены любые разности между значением электрического свойства, определенным на этапе 1312, и эталонным значением электрического свойства канала, определенным 20 на этапе 1306. На этапе 1316 на основании этих разностей, определенных на этапе 1314, если таковые вообще имеют место, может быть определено присутствие или отсутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце.

[0217] На фиг. 15 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 1400 обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце. На этапе 1402 образец может быть введен в канал системы обнаружения, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 1404 сенсорное соединение может быть введено в канал. На этапе 1406 одно или больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала после 25 введения в канал образца и сенсорного соединения. На этапе 1408 значение электрического свойства может быть определено на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 1406 после введения сенсорного соединения и образца в канал. На этапе 1410 можно получить доступ к эталонному значению электрического свойства канала. Этalonное значение электрического свойства канала 30 может быть измерено до введения и сенсорного соединения и образца в канал. На этапе 1412 могут быть определены любые разности между значением электрического свойства, определенным на этапе 1408, и эталонным значением электрического свойства канала, к которому был получен доступ на этапе 1410. На этапе 1414 на основании этих 35 разностей, определенных на этапе 1412, если таковые вообще имеют место, может быть определено присутствие или отсутствие аналита (например, ртути или серебра) в образце.

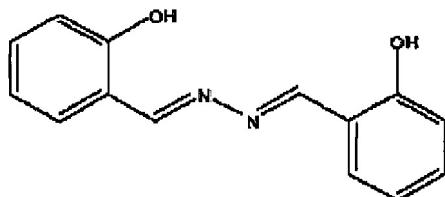
[0218] На фиг. 16 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 1500 обнаружения присутствия или отсутствия аналита (например, ртути или серебра) в образце. На этапе 1502 по меньшей мере часть внутренней

поверхности канала может быть покрыта сенсорным соединением. Канал может обладать длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины. В некоторых случаях внутреннюю часть канала можно предварительно обработать или ковалентно модифицировать для обеспечения возможности специфического ковалентного

- 5 прикрепления сенсорного соединения к внутренней поверхности и предотвращения неспецифического прикрепления других молекул к внутренней поверхности. На этапе 1504 одно или больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала. На этапе 1506 эталонное значение электрического свойства канала может быть определено
 10 на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 1504. На этапе 1508 эталонное значение электрического свойства канала может быть занесено в не носящую временного характера среду хранения информации для использования при обнаружении, присутствует или отсутствует анализ (например, ртуть или серебро) в образце.

15 IV. Взятая в качестве примера методика обнаружения растворителя

- [0219] Взятые в качестве примера системы и методики обнаружения могут быть выполнены с возможностью обнаружения присутствия или отсутствия специфического растворителя (например, воды) в образце. В этом случае анализ, проверяемый в образце, представляет собой растворитель (например, воду). Взятое в качестве примера сенсорное
 20 соединение, который может быть использовано для проверки присутствия или отсутствия растворителя, представляет собой краситель, растворимый в этиловом спирте, но образующий агрегат в воде. Таким образом, краситель и вода взаимодействуют с образованием агрегата, который по существу блокирует поток текучей среды в канале и, таким образом, приводит к уменьшению электрического тока и удельной
 25 проводимости. Взятый в качестве примера краситель представляет собой азин салицилового альдегида (SA), обладающий следующей структурой:



- [0220] На фиг. 17А и 17В показаны блок-схемы, иллюстрирующие взятый в качестве примера способ 1600 обнаружения растворителя в образце. На этапе 1602 буферный раствор электролита может быть введен в канал при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрохимического наполнения. Буферный раствор электролита может быть гидроокисью натрия, растворенной в этиловом спирте. Любая соответствующая концентрация гидроокиси натрия в этиловом спирте может быть введена в канал включая, не ограничиваясь этим, 1-10 миллимолями. На этапе 1606 разность потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения.

- [0221] На этапе 1608 краситель в буферном растворе электролита (например, азин салицилового альдегида, растворенный в гидроокиси натрия и этиловом спирте), может быть введен в канал при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрохимического наполнения. Любая соответствующая концентрация гидроокиси натрия в этиловом спирте может быть введена в канал включая, не ограничиваясь этим, 1-10 миллимолями. Любая соответствующая концентрация красителя может быть введена в канал включая, не ограничиваясь этим,

1-50 микромолей. На этапе 1610 разность потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения. На этапе 1612 при приложении разности потенциалов, одно или больше значений электрического свойства (например, тока, удельной проводимости, удельного сопротивления) могут

5 быть обнаружены вдоль по меньшей мере части длины канала.

[0222] Для получения точной и надежной меры электрического тока на этапе 1614 цепь уравновешивания может быть использована для анализа первого набора двух или больше значений, которые были обнаружены на этапе 1612. Цепь уравновешивания может определить, достигли ли значения равновесия, то есть, прекратили они ли

10 изменение за пределами заданного диапазона дисперсии или допуска. При обнаружении, что значения не достигли равновесия, способ может выполнить возврат на этап 1612 для обнаружения дополнительных значений. С другой стороны, при обнаружении, что значения достигли равновесия, способ может затем перейти на этап 1616. На этапе 1616 цепь уравновешивания может выбрать первое значение или эталонное значение из

15 первого набора значений. Первое значение или эталонное значение могут быть использованы для представления одного или больше электрических свойств канала до взаимодействия между образцом и красителем.

[0223] На этапе 1618 в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения буферный раствор электролита, включая молекулы красителя, может быть удален из

20 входного порта канала, в который он был введен. Этот этап гарантирует, что последующее введение образца во входной порт не вызовет взаимодействия между молекулами красителя и образцом во входном порте. На этапе 1620 образец может быть введен в канал при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрокинетического наполнения. На этапе 1622 разность

25 потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения. На этапе 1624 при приложении разности потенциалов, одно или больше значений электрического свойства (например, тока, удельной проводимости, удельного сопротивления) могут быть обнаружены вдоль по меньшей мере части длины канала.

[0224] Для получения точной и надежной меры электрического тока на этапе 1626 цепь уравновешивания может быть использована для анализа второго набора одного или больше значений, которые были обнаружены на этапе 1624. Цепь уравновешивания может определить, достигли ли значения равновесия, то есть, прекратили ли они изменение за пределами заданного диапазона дисперсии или допуска. При обнаружении,

30 что значения не достигли равновесия, способ может выполнить возврат на этап 1624 для обнаружения дополнительных значений. С другой стороны, при обнаружении, что значения достигли равновесия, способ может перейти на этап 1628. На этапе 1628 цепь уравновешивания может выбрать второе значение из второго набора значений. Второе значение может быть использовано для представления одного или больше электрических

35 свойств канала после любого взаимодействия между образцом и красителем.

[0225] На этапе 1630 цепь сравнения может быть использована для определения разности между первым значением или эталонным значением (определенным на этапе 1616) и вторым значением (определенным на этапе 1628). На этапе 1632 цепь сравнения может определить, удовлетворяет ли разность, определенная на этапе 1630, заданному

40 пороговому значению, например, превышает ли разность заданное значение и попадает ли разность в пределы заданного диапазона.

[0226] При определении на этапе 1632, что разность между первым и вторым значениями удовлетворяет указанному пороговому значению, цепь обнаружения

аналита может определить на этапе 1638, что образец содержит растворитель. Затем на этапе 1640 цепь обнаружения анализа может сохранить в не носящем временного характера машиночитаемом носителе, показание того, что образец содержит растворитель. В качестве альтернативы или дополнения на этапе 1640 цепь обнаружения анализа может отобразить на устройстве отображения показание того, что образец содержит растворитель.

[0227] С другой стороны, при определении на этапе 1632, что разность между первым и вторым значениями не удовлетворяет указанному пороговому значению, цепь обнаружения анализа может затем определить на этапе 1634, что образец не содержит растворитель. Затем на этапе 1636, цепь обнаружения анализа может сохранить в не носящем временного характера машиночитаемом носителе показание того, что образец не содержит растворитель. В качестве альтернативы или дополнения, на этапе 1636 цепь обнаружения анализа может отобразить на устройстве отображения показание того, что образец не содержит растворитель.

[0228] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал может быть использован повторно для последующего испытания образцов. На этапе 1644 агент дезагрегации может быть введен в канал при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрокинетического наполнения. Агент дезагрегации может быть выбран так, что взаимодействие между агентом дезагрегации и образованным в канале агрегатом приводит к растворению или распаду агрегата. Канал может быть заполнен буферным раствором электролита для промывки канала и обеспечения возможности ввода образца и сенсорного соединения в канал.

[0229] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, на этапе 1642 до распада агрегата, абсолютная или относительная концентрация растворителя может быть определена на основании значения электрического свойства канала, и может быть занесена в не носящее временного характера запоминающее устройство и/или отображена на устройстве визуального отображения. Концентрация анализа может быть определена таким образом, поскольку каналы взятых в качестве примера систем обнаружения имеют большое значение отношения площади внутренней поверхности к объему. При низких концентрациях анализа удельная проводимость в канале в основном определена поверхностными зарядами. Как таковые, измерения электрических свойств канала могут определить различие между различными ионами. В результате однозначные и чувствительные измерения объемного потока в канале могут быть использованы для получения информации о поверхностных зарядах на внутренней поверхности канала. Взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения способны, таким образом, вычислить заданные диапазоны значений электрического свойства канала, которые характерны для определенного иона анализа, при заданных размерах канала и при различных концентрациях иона анализа. Эти заданные значения могут затем быть использованы для определения концентрации анализа в образце.

[0230] Подробная информация о поверхностных зарядах в канале для различных ионов представлена в следующих статьях, все содержание которых явно включено в настоящее описание посредством ссылок: «Поверхностно-зависимые константы и способности химического равновесия для непокрытых и покрытых 3-цианопропилдиметилхлоросаланом наноканалов из двуокиси кремния», M.B. Andersen, J. Frey, S. Pennathur and H. Bruus, J. Colloid Interface Sci. 353, 301-310 (2011), и «Перенос доминирующего соединенного с молекулой воды ионом водорода в насыщенных

двуокисью углерода электролитах при низких концентрациях соли в наноканалах», K.L. Jensen, J.T. Kristensen, A.M. Crumrine, M.B. Andersen, H. Bruus and S. Pennathur, Phys. Review E, 83, 5, 056307.

В. Взятые в качестве примера методики обнаружения нуклеиновой кислоты

- [0231] Взятые в качестве примера методики обеспечивают возможность обнаружения специфических нуклеиновых кислот и/или нуклеотидов (например, ДНК, РНК) в образце посредством использования одного или больше сенсорных соединений (то есть, одного или больше нуклеиновокислотных зондов). Взятая в качестве примера нуклеиновая кислота, которая может быть обнаружена, представляет собой глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназную информационную РНК, включенную в полный экстракт РНК. Один или больше взятых в качестве примера сенсорных соединений, которые могут быть использованы для проверки присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты, включают один или больше нуклеиновокислотных зондов, которые выполняют связь, непосредственно или косвенно, с анализируемой нуклеиновой кислотой с образованием электрически проводящего агрегата. Анализируемая нуклеиновая кислота и один или больше нуклеиновокислотных зондов могут взаимодействовать с образованием агрегата, который может образовать оболочку или покрыть по меньшей мере часть внутренней поверхности или внутреннее пространство канала, усиливая, таким образом, электрический путь вдоль длины канала. При присутствии электропроводящего агрегата это может вызвать доступное измерению увеличение электрического тока и/или удельной проводимости, измеренное вдоль по меньшей мере части длины канала, и доступное измерению уменьшение удельного электрического сопротивления, измеренное вдоль по меньшей мере части длины канала.

[0232] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения электроды, используемые в системе обнаружения, могут быть выполнены металлическими, например, из алюминия, марганца и платины. В других вариантах реализации настоящего изобретения электроды, используемые в системе обнаружения, могут быть выполнены не металлическими.

[0233] Взятые в качестве примера методики могут вводить и образец и все сенсорные соединения (например, один или больше нуклеиновокислотных зондов) в канал в системе обнаружения, которая в частности имеет форму и размер для обеспечения возможности обнаружения нуклеиновой кислоты. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал может быть выполнен так, что его глубина и/или его ширина по существу равны диаметру агрегированной частицы или меньше его. После введения образца и сенсорных соединений в канал, образование агрегата может указать на присутствие нуклеиновой кислоты в образце, а отсутствие агрегата может указать на отсутствие нуклеиновой кислоты в образце.

[0234] При незатрудненном потоке текучей среды и/или потока заряженных частиц в текучей среде (например, вследствие отсутствия агрегата) проводящие частицы или ионы в текучей среде могут выполнять перемещение вдоль по меньшей мере части длины канала вдоль оси у от входного порта к выходному порту. Перемещение проводящих частиц или ионов может приводить к обнаружения первого или «эталонного» значения электрического свойства или диапазона значений (например, электрического тока, удельной проводимости удельного сопротивления) цепью обнаружения нуклеиновой кислоты вдоль по меньшей мере части длины канала. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь уравновешивания может периодически или непрерывно контролировать значения электрического свойства в течение периода времени регулировки до достижения равновесия значений. Цепь

уравновешивания может затем выбрать одно из значений в качестве эталонного значения электрического свойства для устранения влияния кратковременных изменений электрического свойства.

[0235] Термин «эталонное» значение электрического свойства может быть отнесен

- 5 к значению или диапазону значений электрического свойства канала до введения образца и всех сенсорных соединений (например, одного или больше нуклеиновокислотных зондов) в канал. Таким образом, эталонное значение представляет собой значение, характеризующее канал до любого взаимодействия между нуклеиновой кислотой в образце и всеми сенсорными соединениями. В некоторых случаях эталонное
- 10 значение может быть обнаружено в течение периода времени после введения сенсорного соединения в канал, но перед введением образца и дополнительных сенсорных соединений в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени после введения сенсорного соединения и образца в канал, но перед введением дополнительных сенсорных соединений в канал. В некоторых
- 15 случаях эталонное значение может быть обнаружено в течение периода времени перед введением образца или сенсорных соединений в канал. В некоторых случаях эталонное значение может быть задано и запомнено в не носящей временного характера среде хранения информации, из которой к нему можно получить доступ.

[0236] В некоторых случаях образование электрически проводящего агрегата в

- 20 канале (вследствие взаимодействия между представляющей интерес нуклеиновой кислотой в образце и одним или больше зондами нуклеиновой кислоты) может усилить электрический путь вдоль по меньшей мере части длины канала. В этом случае цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может обнаружить второе значение электрического свойства или диапазон значений (например, электрического тока, удельной
- 25 проводимости, удельного сопротивления) вдоль по меньшей мере части длины канала. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может ждать в течение периода времени ожидания или регулировки после введения образца и всех сенсорных соединений в канал до обнаружения второго значения электрического свойства. Интервал времени ожидания
- 30 или регулировки обеспечивает возможность образования агрегата в канале и при образовании агрегата модификации электрических свойств канала.

[0237] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь уравновешивания может периодически или непрерывно контролировать значения электрического свойства в течение периода времени регулировки после введения образца и всех сенсорных соединений, пока значения не достигнут равновесия. Цепь уравновешивания может затем выбрать одно из значений в качестве второго значения электрического свойства для устранения влияния кратковременных изменений электрического свойства.

[0238] Цепь сравнения может сравнить второе значение электрического свойства с

- 40 эталонным значением электрического свойства. При обнаружении, что разность между вторым значением и эталонным значением соответствует заданному диапазону увеличения тока или удельной проводимости (или уменьшения удельного сопротивления), цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может определить, что агрегат присутствует в канале и что, таким образом, нуклеиновая кислота присутствует в
- 45 образце.

[0239] В других определенных случаях, при частичной или полной блокировке потока текучей среды в канале и/или потока заряженных частиц в текучей среде (например, вследствие образования агрегата) проводящие частицы или ионы в текучей среде могут

быть неспособны выполнять свободное перемещение вдоль по меньшей мере части длины канала вдоль оси у от входного порта к выходному порту. Заторможенное или остановленное перемещение проводящих частиц или ионов может приводить к обнаружению третьего значения электрического свойства или диапазона значений

- 5 (например, электрического тока, удельной проводимости, удельного сопротивления) цепью обнаружения нуклеиновой кислоты вдоль по меньшей мере части длины канала. Третье значение электрического свойства может быть обнаружено в дополнение ко второму значению электрического свойства или вместо него. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может 10 ждать в течение периода времени ожидания или регулировки после введения образца и сенсорного соединения в канал до обнаружения третьего значения электрического свойства. Интервал времени ожидания или регулировки обеспечивает возможность образования агрегата в канале и, при образовании агрегата, модификации электрических свойств канала.

- 15 [0240] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь уравновешивания может периодически или непрерывно контролировать значения электрического свойства в течение периода времени регулировки после введения образца и всех сенсорных соединений, пока значения не достигнут равновесия. Цепь уравновешивания может затем выбрать одно из значений в качестве третьего значения 20 электрического свойства для устранения влияния кратковременных изменений электрического свойства.

- [0241] Цепь сравнения может сравнить третье значение электрического свойства с эталонным значением электрического свойства. При обнаружении, что разность между третьим значением и эталонным значением соответствует заданному диапазону 25 уменьшения тока или удельной проводимости (или увеличению удельного сопротивления), цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может определить, что агрегат присутствует в канале и что, таким образом, нуклеиновая кислота присутствует в образце.

- [0242] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, до использования 30 системы обнаружения, канал может быть свободен от сенсорных соединений (например, одного или больше нуклеинокислотных зондов). Таким образом, производитель системы обнаружения может не выполнять предварительную обработку или модификацию канала для содержания сенсорного соединения. В этом случае во время использования, пользователь может вводить один или больше сенсорных соединений, 35 например в буферном растворе электролита, в канал и обнаруживать эталонное значение электрического свойства канала в присутствии сенсорного соединения, но в отсутствие образца.

- [0243] В других определенных вариантах реализации настоящего изобретения, до использования 40 системы обнаружения, канал можно предварительно обработать или модифицировать так, что по меньшей мере часть внутренней поверхности канала содержит сенсорное соединение или покрыта им (например, одним или больше зондов захвата нуклеиновой кислоты). В одном примере производитель может обнаружить эталонное значение электрического свойства канала, модифицированного посредством 45 сенсорного соединения, а во время использования пользователь может использовать запомненное эталонное значение электрического свойства. Таким образом, производитель системы обнаружения может предварительно обработать или модифицировать канал для включения сенсорного соединения. В этом случае пользователю может быть необходимо ввести образец и один или больше

дополнительных сенсорных соединений в канал.

[0244] В одном примере пользователь может ввести один или больше сенсорных соединений (например, один или больше нуклеиновокислотных зондов) и образец в канал одновременно, например, в смеси сенсорного соединения и образца. В этом случае 5 эталонное значение электрического свойства может быть обнаружено в канале до введения смеси, и значение электрического свойства может быть обнаружено после введения смеси. Сравнение значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения того, присутствует ли нуклеиновая кислота в образце.

[0245] В другом примере пользователь может ввести один или больше сенсорных соединений (например, одного или больше нуклеиновокислотных зондов) и образец в канал одновременно, например, в смеси сенсорного соединения и образца. Запомненное 10 эталонное значение электрического свойства, характеризующее канал до введения смеси, может быть восстановлено или к нему может быть получен доступ из не носящего 15 временного характера носителя данных. Значение электрического свойства может быть обнаружено после введения смеси в канал. Сравнение значения электрического свойства с запомненным эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения того, присутствует ли нуклеиновая кислота в образце.

[0246] В другом примере пользователь может сначала ввести в канал один или больше 20 сенсорных соединений (например, один или больше нуклеиновокислотных зондов) и обнаружить эталонное значение электрического свойства до введения образца в канал. Пользователь может впоследствии ввести образец и, при необходимости, один или 25 больше дополнительных сенсорных соединений, в канал, и обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения образца в канал. Сравнение значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения того, 30 присутствует ли нуклеиновая кислота в образце.

[0247] В другом примере пользователь может сначала ввести один или больше сенсорных соединений (например, один или больше нуклеиновокислотных зондов) в 35 канал, и может впоследствии ввести образец и, при необходимости, один или больше дополнительных сенсорных соединений, в канал. Пользователь может затем обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения образца в канал. Запомненное эталонное значение электрического свойства, характеризующее канал до введения образца и всех сенсорных соединений, 40 может быть восстановлено или к нему может быть получен доступ из не носящего временного характера носителя данных. Сравнение запомненного значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения того, присутствует ли нуклеиновая кислота в образце.

[0248] В другом примере пользователь может сначала ввести образец в канал и 45 обнаружить эталонное значение электрического свойства в присутствии только образца в канале. Пользователь может впоследствии ввести сенсорные соединения (например, один или больше нуклеиновокислотных зондов) в канал, и обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения сенсорных соединений в канал. Сравнение значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения того, присутствует ли нуклеиновая кислота в образце.

[0249] В другом примере пользователь может сначала ввести образец в канал и может впоследствии ввести сенсорные соединения (например, один или больше

нуклеиновокислотных зондов) в канал. Пользователь может затем обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения сенсорных соединений в канал. Запомненное эталонное значение

5 электрического свойства, характеризующее канал до введения образца и всех сенсорных соединений, может быть восстановлено или к нему может быть получен доступ из не носящего временного характера носителя данных. Сравнение запомненного значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения того, присутствует ли нуклеиновая кислота в образце.

[0250] В других определенных вариантах реализации настоящего изобретения, до 10 использования системы обнаружения, канал можно предварительно обработать или модифицировать так, что по меньшей мере часть внутренней поверхности канала включает первое сенсорное соединение или покрыта им (например, один или больше зондов захвата нуклеиновой кислоты). Таким образом, производитель системы обнаружения может предварительно обработать или модифицировать канал для 15 включения сенсорного соединения. Производитель может обнаружить эталонное значение электрического свойства канала с первым сенсорным соединением и может сохранить эталонное значение электрического свойства в не носящей временного характера среде хранения информации. Во время использования пользователь может ввести образец и один или больше дополнительных сенсорных соединений (например, 20 один или больше нуклеиновокислотных зондов) в канал и обнаружить значение электрического свойства после окончания определенного временного периода после введения образца в канал. К запомненному эталонному значению электрического свойства можно получить доступ или оно может быть извлечено из носителя данных. Сравнение значения электрического свойства с эталонным значением электрического 25 свойства может быть использовано для определения того, присутствует ли нуклеиновая кислота в образце.

[0251] В другом примере пользователь может обнаружить эталонное значение электрического свойства канала с ... до введения образца в канал. Пользователь может впоследствии ввести образец в канал и обнаружить значение электрического свойства 30 после окончания определенного временного периода после введения образца в канал. Сравнение значения электрического свойства с эталонным значением электрического свойства может быть использовано для определения того, присутствует ли нуклеиновая кислота в образце.

[0252] На фиг. 19А и 19В показаны блок-схемы взятого в качестве примера способа 35 1900 обнаружения нуклеиновой кислоты или нуклеотида в образце.

[0253] На этапе 1902, по меньшей мере часть внутренней поверхности канала можно предварительно обработать или ковалентно модифицировать так, чтобы она включала или была покрыта материалом, который обеспечивает возможность прикрепления нуклеиновокислотного зонда. Взятые в качестве примера материалы могут содержать, 40 не ограничиваясь этим, силан-содержащее соединение (например, трихлорсилан, алкилсилан, триэтоксисилан, перфлуоросилан), цвиттерионный сультон, поли(6-9) этиленгликоль, перфлуорооктил, флуоресцеин, альдегид, графеновое соединение и т.п. Ковалентная модификация внутренней поверхности канала может предотвратить неспецифическую абсорбцию определенных молекул. В одном примере ковалентная 45 модификация внутренней поверхности может обеспечить возможность ковалентной связи одного или больше зондов захвата нуклеиновой кислоты с внутренней поверхностью, предотвращая неспецифическую абсорбцию других молекул к внутренней поверхности.

[0254] Материал модификации канала может быть силан-содержащее соединение. В одном примере модификация силана может быть полезной при притяжении одного или больше зондов, например, нуклеиновокислотных зондов, к внутренней поверхности канала. В одной взятой в качестве примера методике «силанизации» внутренней 5 поверхности произведен раствор. Этот раствор может иметь концентрацию от 0,1% до 4% в единицах объем/объем (если силан представляет собой текучую среду) или в единицах масса /объем (если силан представляет собой твердое тело) соответствующего хлор-, трихлор-, триметилкси- или триэтоксисилана в соответствующем растворителе (например, в толуоле для триметокси- или триэтоксисиланов, в этиловом спирте для 10 хлор- или трихлорсиланов или в воде со значением pH фактора между 3,5 к 5,5 для триметоксисиланов). В одном примере 1 мл триэтоксиальдегидсилана может быть растворен в 24 мл толуола и раствор может быть отфильтрован через фильтр из свободной от поверхностно-активных материалов ацетилцеллюлозы с размером ячеек 0,2 микрона. 10 мкл отфильтрованного раствора силана могут быть добавлены в порт 15 канала для обеспечения возможности капиллярного заполнения канала в течение 5 минут. Это может быть или не может быть наблюдаемо посредством оптической микроскопии и может занимать от пяти до сорока минут в зависимости от композиции растворителя. После завершения капиллярного заполнения 10 мкл отфильтрованного раствора силана может быть добавлено в остальные порты канала. Весь канал может 20 затем быть погружен в отфильтрованный раствор силана с обеспечением возможности реакции в течение нужной продолжительности времени (например, от 1 до 24 часов) при нужной температуре (например, от 20°C до 80°C в зависимости от конкретной разновидности силана и состава растворителя, используемого для модификации). В одном примере канал может быть погружен в отфильтрованный раствор силана и 25 выдержан при 45°C в течение 18 часов. По окончании нужного времени реакции в процессе силанизации может быть использована закалка посредством одной из нижеуказанных методик. В некоторых случаях каталитическое количество уксусной кислоты может быть добавлено к толуолу или основанным на этиловом спирте поверхностным модификациям.

[0255] В одной взятой в качестве примера методике закалки все содержимое канала может быть перенесено в контейнер, заполненный 25 мл этилового спирта, отфильтрованного фильтром из свободной от поверхностно-активных материалов ацетил целлюлозы с размером ячеек 0,2 микрона, и сохранено до наступления нужного времени для использования или дальнейшей модификации. В другой взятой в качестве 30 примера методике закалки канал может быть электрокинетическим образом промыт соответствующей композицией растворителя В одной электрокинетической методике промывки для модификации канала посредством толуола толуол электрокинетическим образом пропускают через канал при разности напряжений от 10 В до 1000 В между электродами в течение от 5 до 15 минут, с последующим пропусканием 35 электрокинетическим образом смеси этиловый спирт: вода с отношением концентраций 1:1 через канал при разности напряжений от 10 В до 1000 В между электродами в течение от 5 до 15 минут, с последующим окончательным электрокинетическим пропусканием воды через канал при разности напряжений от 10 В до 1000 В между электродами в течение от 5 до 15 минут. Надлежащая работа канала может быть подтверждена 40 посредством измерения тока при поле в 1000 В, приложенном к добавленному буферному раствору борнокислого натрия (50 микромолей) в канале (что дает показание тока, примерно равное 330 нА), и повторного добавления ультрачистой воды (например, ультрачистой воды марки MilliQ) при том же значении приложенного поля, создающем 45

ток меньше 20 нА, но больше нуля.

[0256] На этапе 1904 один или больше нуклеиновокислотных зондов (например, зонд захвата) могут быть прикреплены к по меньшей мере части модифицированной внутренней поверхности канала. В одном варианте реализации настоящего изобретения зонд нуклеиновой кислоты может быть ковалентно прикреплен к модифицированной внутренней поверхности канала.

[0257] В одном примере этапа 1904 канал, модифицированный на этапе 1902, может быть размещен на нагревательной плитке при низкой мощности в течение 15 минут для удаления всего этилового спирта из канала. 2 мкл исходного раствора (1 миллимоль) модифицированного гидразидом 5' ДНК могут быть смешаны с 198 мкл буферного раствора с показателем pH 4,5, содержащего 50 миллимолов уксуснокислого натрия и 1 миллимоль 5-метоксиантраниловой кислоты. Конечная концентрация ДНК в растворе может составлять 10 микромолей. 20 мкл этого раствора могут быть добавлены в порт модифицированного канала, что обеспечивает возможность капиллярного заполнения канала в течение 40 минут. Затем 10 мкл раствора могут быть добавлены в остальные порты канала. Загрузка раствора в канал может быть обеспечена электрокинетическим образом посредством соединения электродов с портами канала и поддержанием разности потенциалов 700 В при использовании устройства Kiethley 2410 в течение 5 минут или до обнаружения устойчивого тока. В одном примере могут быть обнаружен устойчивый ток 230 нА. Раствору можно обеспечить возможность оставаться в канале для модификации канала в течение 3 часов. Затем канал может быть электрокинетическим образом вымыт ультрачистой водой (например, ультрачистой водой марки MilliQ) при разности потенциалов 1000 В между двумя портами, пока не будет обнаружен ток меньше 10 нА. Модифицированный канал может затем быть сохранен в вакуумном сушильном шкафу до использования на более поздних этапах.

[0258] На этапе 1906 может быть подготовлена предварительная смесь образца и нуклеиновокислотного зонда (например, целевого зонда для перекрестного шивания). В одном примере выбран целевой зонд для перекрестного шивания, так что он связан и с зондом захвата, полученным на внутренней поверхности канала на этапе 704 и с анализируемой нуклеиновой кислотой при ее присутствии в образце. На этапе 1908 предварительная смесь может быть введена в канал. В одном примере образец может представлять собой полный экстракт РНК из печени человека (который может содержать или не содержать анализируемую глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу РНК). В этом случае предварительная смесь может содержать раствор, содержащий 45,5 мкл свободной от нуклеазы воды, 33,3 мкл буферного раствора для лизиса, 1 мкл блокирующего реагента, 0,3 мкл нуклеиновокислотного зонда (например, целевого зонда для перекрестного шивания) и 20 мкл полного экстракта РНК из печени человека (20 нг/мл), который смешан посредством вихревой мешалки. 10 мкл этого раствора могут быть введены в канал через один порт с обеспечением возможности капиллярного заполнения канала. 10 мкл того же самого раствора могут затем быть введены в другой порт канала.

[0259] На этапе 1910 разность потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения. На этапе 1912 приложении разности потенциалов, одно или больше значений электрического свойства (например, тока, удельной проводимости, удельного сопротивления) могут быть обнаружены вдоль по меньшей мере части длины канала. В одном примере может быть приложена разность потенциалов +1000 В, и значение электрического тока 0,4 мА может быть обнаружено.

[0260] Для получения точной и надежной меры электрического тока на этапе 1914 цепь уравновешивания может быть использована для анализа первого набора двух или больше значений, которые были обнаружены на этапе 1912. Цепь уравновешивания может определить, достигли ли значения равновесия, то есть, прекратилось ли их изменение во времени за пределы определенного диапазона дисперсии или допуска. При обнаружении, что значения не достигли равновесия, способ может выполнить возврат на этап 1912 для обнаружения дополнительных значений. С другой стороны, при обнаружении, что значения достигли равновесия, способ может затем перейти на этап 1916. На этапе 1916 цепь уравновешивания может выбрать первое значение или эталонное значение из первого набора значений. Первое значение или эталонное значение могут быть использованы для представления одного или больше электрических свойств канала до образования любых агрегированных частиц в канале.

[0261] В других определенных примерах может быть измерено первое значение при заполнении канала только промывочным буферным раствором и/или только буферным раствором растворителя, не содержащим нуклеиновых кислот. В одном примере при разности потенциалов +1000 В первое значение электрического свойства может представлять собой ток 13-19 нА (для промывочного буферного раствора) и 380-400 нА (для буферного раствора растворителя).

[0262] На этапе 1918 в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал может быть выдержан в термостате и промыт соответствующим промывочным буферным раствором для удаления нуклеиновых кислот, которые определенно не связаны в агрегат в канале. При необходимости значение электрического свойства может быть обнаружено впоследствии. На этапе 1920 один или больше дополнительных нуклеиновокислотных зондов могут быть введены в канал. Взятые в качестве примера зонды нуклеиновой кислоты могут содержать один или больше расширителей метки, выбранных так, что они непосредственно или косвенно связаны с анализируемой нуклеиновой кислотой, и/или один или больше зондами амплификации, выбранными так, что они связаны с расширителями метки. Эти взаимодействия приводят к образованию агрегата, который в некоторых случаях может быть электрически проводящим. Электрически проводящий агрегат может увеличить удельную проводимость в канале и может привести к доступному измерению увеличению значения электрического свойства (например, тока, удельной проводимости) и к доступному измерению уменьшению значения другого электрического свойства (например, удельного сопротивления) при присутствии анализируемой нуклеиновой кислоты в образце.

[0263] В некоторых случаях, в которых происходит последовательное введение множества нуклеиновокислотных зондов, этапы 1918 и 1920 могут быть повторены для введения каждого нуклеиновокислотного зонда.

[0264] На этапе 1922 в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал может быть выдержан в термостате и промыт соответствующим промывочным буферным раствором для удаления нуклеиновых кислот, которые определенно не связаны в агрегатное образование в канале. В одном примере канал может быть уплотнен и выдержан в термостате при 50°C в течение 90 минут с возможностью последующего охлаждения до комнатной температуры в течение 45 минут. Канал может затем быть очищен промывочным буферным раствором до обнаружения устойчивого значения.

[0265] На этапе 1924 разность потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения. На этапе 1926

при приложении разности потенциалов могут быть обнаружены одно или больше значений электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала.

[0266] Для получения точной и надежной меры электрического тока цепь уравновешивания может быть использована на этапе 1928 для анализа второго набора двух или больше значений, которые были обнаружены на этапе 1926. Модуль приведения в равновесие может определить, достигли ли значения равновесия, прекратилось ли их изменение во времени за пределы определенного диапазона дисперсии или допуска. При обнаружении, что значения не достигли равновесия, способ может выполнить возврат на этап 1926 для обнаружения дополнительных значений. С другой стороны, при обнаружении, что значения достигли равновесия, способ может перейти на этап 1930.

[0267] На этапе 1930 цепь уравновешивания может выбрать второе значение из второго набора значений. Второе значение может быть использовано для представления одного или больше электрических свойств канала после любого взаимодействия между нуклеиновой кислотой и всеми зондами нуклеиновой кислоты. В одном примере при разности потенциалов +10 В может быть обнаружено значение тока от 1 мкА до 3,5 мкА при присутствии в образце нуклеиновой кислоты. При разности потенциалов +100 В может быть обнаружено значение тока от 3 мкА до 20 мкА при присутствии в образце нуклеиновой кислоты.

[0268] На этапе 1932 цепь сравнения может быть использована для определения разности между первым значением или эталонным значением (определенным на этапе 1916) и вторым значением (определенным на этапе 1930). На этапе 1934 цепь сравнения может определить, удовлетворяет ли разность, определенная на этапе 1932, заданному пороговому значению, например, превышает ли разность указанное значение, меньше ли она указанного значения или попадает в пределы указанного диапазона. В одном примере, в котором агрегат представляет собой электрически проводящий агрегат, второе значение электрического свойства может быть на 1 мкА - 20 мкА больше первого значения или эталонного значения; этот диапазон значений указывает на образование агрегата в канале, который представляет собой электрически проводящий агрегат и увеличивает удельную проводимость канала, указывая, таким образом, что образец содержит нуклеиновую кислоту. В другом примере второе значение электрического свойства может быть на 1 мкА к 20 мкА меньше первого значения или эталонного значения; этот диапазон значений указывает на образование агрегата в канале, указывая, таким образом, что образец содержит нуклеиновую кислоту.

[0269] При определении на этапе 1934, что разность между первым и вторым значениями удовлетворяет указанному пороговому значению, цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может определить на этапе 1940, что образец содержит нуклеиновую кислоту. Затем на этапе 1942 цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может сохранить в не носящем временного характера машиночитаемом носителе показание того, что образец содержит нуклеиновую кислоту. В качестве альтернативы или дополнения, на этапе 1942 цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может отобразить на устройстве отображения показание того, что образец содержит нуклеиновую кислоту.

[0270] С другой стороны, при определении на этапе 1934, что разность между первым и вторым значениями не удовлетворяет указанному пороговому значению, цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может затем определить на этапе 1936, что образец не содержит нуклеиновую кислоту. Затем на этапе 1938 цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может сохранить в не носящем временного характера машиночитаемом

носителе показание того, что образец не содержит нуклеиновую кислоту. В качестве альтернативы или дополнения, на этапе 1938, цепь обнаружения нуклеиновой кислоты может отобразить на устройстве отображения показание того, что образец не содержит нуклеиновую кислоту.

- 5 [0271] В одном примере этапов 1918-1932 канал может быть уплотнен и выдержан в сушильном шкафу при 55°C в течение 16 часов и затем удален от сушильного шкафа. 10 мкл промывочного буферного раствора могут быть электрохимическим образом пропущены через канал в течение десяти минут, разность потенциалов +100 В может быть приложена, и значение электрического свойства может быть обнаружено. Взятое
- 10 в качестве примера обнаруженное значение электрического свойства может быть током в диапазоне от 6 мА до 7,5 мА. Затем 10 мкл раствора, содержащего 1 мкл нуклеиновокислотного зонда (например, зонда предамplификации) в 1 мл буферного раствора растворителя, могут быть электрохимическим образом введены в канал. Может быть приложена разность потенциалов +100 В, и значение электрического
- 15 свойства может быть обнаружено. Взятое в качестве примера обнаруженное значение электрического свойства может быть током в диапазоне от 5,8 мА до 7,5 мА.

- [0272] Канал может затем быть уплотнен и выдержан в термостате при 55°C в течение часа. 10 мкл промывочного буферного раствора могут быть электрохимическим образом пропущены через канал в течение десяти минут, разность потенциалов +100
- 20 В может быть приложена, и значение электрического свойства может быть обнаружено. Взятое в качестве примера обнаруженное значение электрического свойства может быть током в диапазоне от 2,8 мА до 3,2 мА. Затем 10 мкл раствора, содержащего 1 мкл нуклеиновокислотного зонда (например, зонда предамplификации) в 1 мл буферного раствора растворителя, могут быть электрохимическим образом введены
- 25 в канал, пока не будет обнаружена стабильность значения тока. Разность потенциалов +100 В может быть приложена, и значение электрического свойства может быть обнаружено. Взятое в качестве примера обнаруженное значение электрического свойства может быть током 4 мА.

- [0273] Канал может затем быть уплотнен и выдержан в термостате при 55°C в течение
- 30 часа. 10 мкл промывочного буферного раствора могут быть электрохимическим образом пропущены через канал в течение десяти минут, разность потенциалов +100 В может быть приложена, и значение электрического свойства может быть обнаружено. Взятое в качестве примера обнаруженное значение электрического свойства может быть током в диапазоне от 5 мА до 20 мА. Затем 10 мкл раствора, содержащего 1
- 35 мкл нуклеиновокислотного зонда (например, расширителя метки) в 1 мл буферного раствора растворителя могут быть электрохимическим образом введены в канал, пока не будет обнаружена стабильность значения тока. Разность потенциалов +100 В может быть приложена, и значение электрического свойства может быть обнаружено. Взятое в качестве примера обнаруженное значение электрического свойства может
- 40 быть током в диапазоне от 3 мА до 10 мА.

- [0274] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал может быть использован повторно для последующего испытания образцов. В одном взятом в качестве варианте реализации настоящего изобретения, на этапе 1946, агент дезагрегации (например, средство поверхностного отщепления нуклеиновой кислоты
- 45 или буферный раствор разложения) может быть введен в канал для распада агрегата, так что канал может быть повторно использован. На этапе 1948 канал может быть заполнен буферным раствором электролита для вымывания агрегата из канала, и одно или больше электрических свойств (например, ток) могут быть обнаружены для гарантии

того, что агрегат был вымыт из канала. В одном примере известное уменьшение электрического тока может указывать, что электропроводящий агрегат был вымыт из канала.

[0275] В одном примере этапов 1946 и 1948, канал с агрегатом электрохимическим образом загружают буферным раствором, содержащим 50 милямоль фосфорнокислого натрия (рН фактор 7,4), 1 милямоль 5-метоксиантраниловой кислоты и 5 милямоль хлоргидрата гидроксиламина, пока не будет получен устойчивый ток (+/-100 В=1,4-1,7 мА). Затем обеспечивают возможность культивации всего канала в этом буферном растворе в течение 18 часов при комнатной температуре, после чего ток снова измеряют до получения устойчивого значения (+1000 В=86-87 нА, -1000 В= 63-64 нА). Значительное уменьшение величины тока (от 1,4-1,7 мА перед введением буферного раствора поверхности отщепления до 63-90 нА после промывания буферного раствора поверхности отщепления), что показательно для очистки от электрически проводящего агрегата.

[0276] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, на этапе 1944 до распада агрегата, абсолютная или относительная концентрация нуклеиновой кислоты может быть определена на основании значения электрического свойства канала. Концентрация нуклеиновой кислоты может быть определена таким образом, поскольку каналы взятых в качестве примера систем обнаружения имеют большое значение отношения площади внутренней поверхности к объему. При низких концентрациях нуклеиновой кислоты удельная проводимость в канале в основном определена поверхностными зарядами. Как таковые, измерения электрических свойств канала могут определить различие между различными ионами. В результате однозначные и чувствительные измерения объемного потока в канале могут быть использованы для получения информации о поверхностных зарядах на внутренней поверхности канала. Взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения способны, таким образом, вычислить заданные диапазоны значений электрического свойства канала, которые характерны для частиц нуклеиновой кислоты при заданных размерах канала и различных концентрациях нуклеиновой кислоты. Эти заданные значения могут затем быть использованы для определения неизвестной концентрации нуклеиновой кислоты в образце.

[0277] Подробная информация о поверхностных зарядах в канале для различных ионов представлена в следующих статьях, все содержание которых явно включено в настоящее описание посредством ссылок: «Поверхностно-зависимые константы и способности химического равновесия для непокрытых и покрытых 3-цианопропилдиметилхлоросаланом наноканалов из двуокиси кремния», M.B. Andersen, J. Frey, S. Pennathur and H. Bruus, J. Colloid Interface Sci. 353, 301-310 (2011), и «Перенос доминирующего соединенного с молекулой воды ионом водорода в насыщенных двуокисью углерода электролитах при низких концентрациях соли в наноканалах», K.L. Jensen, J.T. Kristensen, A.M. Crumrine, M.B. Andersen, H. Bruus and S. Pennathur, Phys. Review E. 83, 5, 056307.

[0278] На фиг. 5 схематически показан чертеж внутренности канала, включая внутреннюю поверхность 502 канала, неподвижный слой 504 текучей среды, лежащий непосредственно рядом с внутренней поверхностью канала, диффузионный слой 506 текучей среды, лежащий непосредственно рядом с неподвижным слоем, и слой 508 объемного потока текучей среды, лежащий непосредственно рядом с диффузионным слоем. Взятые в качестве примера ионы представлены в каждом из слоев текучей среды. При приложении разности потенциалов к длине канала значение электрического

свойства может быть обнаружено вдоль по меньшей мере части длины канала (например, цепью 122 обнаружения аналита). Цепь 124 сравнения может быть использована для сравнения измеренного значения электрического свойства с указанным диапазоном значений электрического свойства, которые соответствуют определенной концентрации

или диапазону значений концентрации нуклеиновой кислоты. Определяемая концентрация может быть абсолютной концентрацией нуклеиновой кислоты или относительной концентрацией нуклеиновой кислоты относительно концентраций одного или более других веществ в канале.

[0279] Фиг. 6А и 6В представляют собой графики, иллюстрирующие значения

удельной проводимости, измеренные в канале для различных случаев. В каждом случае использовано различное значение относительной концентрации аналита относительно концентраций двух дополнительных веществ (в этом случае аммония и перекиси водорода), и соответствующее значение удельной проводимости определено в канале. В одном варианте реализации настоящего изобретения Стандартный раствор очистки 1 использован в качестве раствора в вариантах испытаний. Подробности относительно Стандартного раствора очистки 1 могут быть найдены в режиме онлайн. Отношения концентраций этих трех веществ в вариантах испытаний, представленных на фиг. 6А и 6В, представлены в Таблице 1 выше.

[0280] Чем ниже концентрация аналита, тем легче измерять различия в значениях

относительных концентрациях между аналитом и другими веществами. Например, при отношениях концентраций 1000:1:1 чувствительность обнаружения порядка 1-10 частей на миллион может быть достигнута во взятой в качестве примера системе обнаружения. При отношениях концентраций 350:1:1 может быть достигнута чувствительность обнаружения порядка 100 частей на миллион. При отношениях концентраций 5:1:1 может быть достигнута чувствительность обнаружения порядка 10000 частей на миллион.

[0281] В Таблицу 3 сведены взятые в качестве примера значения электрического тока, которые могут быть обнаружены на различных стадиях способа по фиг. 19А и 19В.

Специалисту в данной области техники понятно, что взятые в качестве примера числовые значения, представленные в Таблице 3, приведены лишь для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема изобретения.

35

40

45

Таблица 3

Этап	Приложенное напряжение	Измеренный ток
5 Введение образца и компонентов сбора данных (этап 708)	+ 1000 В - 1000 В	409 – 410 нА 403 – 404 нА
10 Промывка образца и компонентов сбора данных после 16 часов термостатирования при 55 С (этап 716)	+/- 100 В	6 – 7,5 мкА
15 Загрузка зондов предварительной амплификации (этап 720)	+/- 100 В	5,8 – 7,5 мкА
20 Промывка зондов предварительной амплификации после 1 часа термостатирования при 55 С (этап 718)	+/- 100 В	2,8 – 3,2 мкА
25 Загрузка зондов предварительной амплификации (этап 720)	+/- 100 В	4 мкА
30 Промывка зондов предварительной амплификации после 1 часа термостатирования при 55 С (этап 718)	+/- 100 В	5 – 20 мкА
35 Загрузка зондов метки (этап 720)	+ 100 В - 100 В	30 мкА 3 – 10 мкА
40 Промывка зондов метки после термостатирования (этап 718)	+10 В - 10 В	0,9 – 1,4 мкА 2 – 3,5 мкА
45 Загрузка буферного раствора поверхностного отщепления/разложения (этап 746)	+/- 100 В	1,4 – 1,7 мкА
40 Промывка буферным раствором поверхностного отщепления (этап 748)	+ 1000 В - 1000 В	86 – 87 нА 63 – 64 нА

[0282] В одном примере были обнаружены один или больше электрических свойств канала без модификации поверхности, в котором только буферные растворы без добавления нуклеиновых кислот, были введены в канал. В Таблицу 4 сведены значения устойчивого тока, которые были обнаружены при присутствии буферного раствора промывки и буферного раствора растворителя в канале.

Таблица 4

Буферный раствор	Приложенное напряжение	Измеренный ток
Буферный раствор промывки	+ 1000 В - 1000 В	19 нА 13 нА
Буферный раствор растворителя	+ 1000 В - 1000 В	396 нА 385 нА

[0283] На фиг. 20 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 2000 обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. На этапе 2002 образец может быть введен в канал системы обнаружения, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 2004 значение электрического свойства для электрического свойства (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал. На этапе 2006 можно получить доступ к эталонному значению электрического свойства. Этalonное значение электрического свойства может быть связано с электрическим свойством, обнаруженным на этапе 2004 вдоль по меньшей мере части длины канала до введения образца в канал. На этапе 2008 значение электрического свойства, измеренное на этапе 2004, может быть сравнено с эталонным значением электрического свойства, к которому был получен доступ на этапе 2006. На этапе 2010 на основании сравнения, проведенного на этапе 2008, может быть определено присутствие или отсутствие нуклеиновой кислоты в образце.

[0284] На фиг. 21 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 2100 обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. На этапе 2102 одно или больше значений электрического свойства для одного или больше электрических свойств (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала, обладающего длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины. На этапе 2104 эталонное значение электрического свойства канала может быть определено на основании значений электрического свойства канала, измеренных на этапе 2102. На этапе 2106 образец может быть введен в канал. На этапе 2108 одно или больше значений электрического свойства для одного или больше электрических свойств (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал. На этапе 2110 значение электрического свойства для канала с образцом может быть определено на основании одного или больше значений электрического свойства, измеренных на этапе 2108. На этапе 2112 значение электрического свойства для канала с образцом, определенное на этапе 2110, может быть сравнено с эталонным значением электрического свойства канала, определенным на этапе 2104. На этапе 2114 на основании сравнения, проведенного на этапе 2112, может быть определено присутствие или отсутствие нуклеиновой кислоты в образце.

[0285] На фиг. 22 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 2200 обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. На этапе 2202 смесь образца и одного или больше сенсорных соединений

может быть введена в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 2204 значение электрического свойства для электрического свойства (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) может быть измерено вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца и всех сенсорных соединений в канал. На этапе 2206 можно получить доступ к эталонному значению электрического свойства. Этalonное значение электрического свойства может быть связано с электрическим свойством, обнаруженным на этапе 2204 вдоль по меньшей мере части длины канала до введения образца и всех сенсорных соединений в канал. На этапе 2208 могут быть определены любые разности между значением электрического свойства, измеренным на этапе 2204, и эталонным значением электрического свойства, к которому был получен доступ на этапе 2206. На этапе 2210 на основании этих разностей, определенных на этапе 2208, если таковые вообще имеют место, может быть определено присутствие или отсутствие нуклеиновой кислоты в образце.

[0286] На фиг. 23 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 2300 обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. На этапе 2302 один или больше сенсорных соединений могут быть введены в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 2304 одно или больше электрических свойств (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала. На этапе 2306 эталонное значение электрического свойства канала может быть определено на основании электрических свойств канала, измеренных на этапе 2304. На этапе 2308 образец может быть введен в канал. На этапе 2310 одно или больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала. На этапе 2312 значение электрического свойства канала может быть определено на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 2310. На этапе 2314 могут быть определены любые разности между значением электрического свойства, определенным на этапе 2312 и эталонным значением электрического свойства канала, определенным на этапе 2306. На этапе 2316 на основании этих разностей, определенных на этапе 2314, если таковые вообще имеют место, может быть определено присутствие или отсутствие нуклеиновой кислоты в образце.

[0287] На фиг. 24 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 2400 обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. На этапе 2402 один или больше сенсорных соединений могут быть введены в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 2404 образец может быть введен в канал. На этапе 2406 одно или больше электрических свойств (например, тока, удельной проводимости, сопротивления) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала. На этапе 2408 значение электрического свойства канала может быть определено на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 2406. На этапе 2410 можно получить доступ к эталонному значению электрического свойства канала. Этalonное значение электрического свойства канала может быть измерено до введения всех сенсорных соединений и образца в канал. На этапе 2412 могут быть определены любые разности между значением электрического свойства, определенным на этапе 2408, и эталонным значением электрического свойства канала, к которому был получен доступ на этапе 2410. На этапе 2414 на основании этих разностей, определенных на этапе 2412, если таковые вообще имеют место, может быть определено присутствие или отсутствие нуклеиновой кислоты в образце.

[0288] На фиг. 25 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 2500 обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. На этапе 2502 образец может быть введен в канал системы обнаружения, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 5 2504 одно или больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал. На этапе 2506 эталонное значение электрического свойства канала может быть определено на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 2504. На этапе 2508 один или больше сенсорных соединений могут 10 быть введены в канал. На этапе 2510 одно или больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала после введения сенсорного соединения в канал. На этапе 2512 значение электрического свойства может быть определено на основании одного или 15 больше электрических свойств, измеренных на этапе 2510 после введения всех сенсорных соединений и образца в канал. На этапе 2514 могут быть определены любые разности между значением электрического свойства, определенным на этапе 2512, и эталонным значением электрического свойства канала, определенным на этапе 2506. На этапе 2516 на основании этих разностей, определенных на этапе 2514, если таковые вообще имеют место, может быть определено присутствие или отсутствие нуклеиновой кислоты в 20 образце.

[0289] На фиг. 26 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве примера способ 2600 обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. На этапе 2602 образец может быть введен в канал системы обнаружения, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины. На этапе 25 2604 один или больше сенсорных соединений могут быть введены в канал. На этапе 2606 одно или больше электрических свойств (например, ток, удельная проводимость, сопротивление) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца и всех сенсорных соединений в канал. На этапе 2608 значение электрического свойства может быть определено на основании одного или больше 30 электрических свойств, измеренных на этапе 2606 после введения всех сенсорных соединений и образца в канал. На этапе 2610 можно получить доступ к эталонному значению электрического свойства канала. Этапонное значение электрического свойства канала может быть измерено до введения всех сенсорных соединений и образца в канал. На этапе 2612 могут быть определены любые разности между значением электрического 35 свойства, определенным на этапе 2608, и эталонным значением электрического свойства канала, к которому был получен доступ на этапе 2610. На этапе 2614 на основании этих разностей, определенных на этапе 2612, если таковые вообще имеют место, может быть определено присутствие или отсутствие нуклеиновой кислоты в образце.

[0290] На фиг. 27 показана блок-схема, иллюстрирующая общий взятый в качестве 40 примера способ 2700 обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. На этапе 2702 по меньшей мере часть внутренней поверхности канала может быть модифицирована или обработана материалом, который может облегчить или обеспечить возможность специфического ковалентного прикрепления одного или больше нуклеиновокислотных зондов к внутренней поверхности канала. Канал может 45 обладать длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины. Взятые в качестве примера материалы, которые могут быть использованы для модификации внутренней поверхности канала, включают, не ограничиваясь этим, силан-содержащее соединение (например, трихлорсилан, алкилсилан, триэтоксисилан, перфлуоросилан),

цвиттерионный сультон, поли(6-9)этиленгликоль, перфлуорооктил, флуоресцеин, альдегид, графеновое соединение и т.п. этилен гликоль, перфлуорооктил, флуоресцеин, альдегид, графеновое соединение и т.п. Ковалентная модификация внутренней поверхности канала может предотвратить неспецифическую абсорбцию определенных молекул, например, молекул, отличных от нуклеиновокислотных зондов. На этапе 2704 по меньшей мере часть внутренней поверхности канала может быть покрыта или снабжена одним или больше зондами нуклеиновой кислоты. Зонды нуклеиновой кислоты могут ковалентно быть присоединены к модифицированной части внутренней поверхности. На этапе 2706 одно или больше электрических свойств (например, тока, 10 удельной проводимости, сопротивления) могут быть измерены вдоль по меньшей мере части длины канала. На этапе 2708 эталонное значение электрического свойства канала может быть определено на основании одного или больше электрических свойств, измеренных на этапе 2706. На этапе 2710 эталонное значение электрического свойства канала может быть занесено в не носящую временного характера среду хранения 15 информации для использования при определении, присутствует или отсутствует нуклеиновая кислота в образце.

[0291] Фиг. 28 представляет собой схему взятых в качестве примера нуклеиновокислотных зондов, которые могут быть использованы в способах по фиг. 19А, 19В, 20-27, 29А и 29В. На фиг. 28 показана внутренняя поверхность 2802 канала 2804, которая предварительно обработана или модифицирована (например, посредством молекул силан-содержащего соединения) для обеспечения возможности прикрепления одного или больше нуклеиновокислотных зондов (например, зондов 2806 захвата) к внутренней поверхности 2802. Зонды 2806 захвата выбраны так, что они прикреплены к одному или больше целевым зондам 2808 перекрестного шивания, а целевые зонды 25 2808 выбраны так, что они прикреплены и к специфической нуклеиновой кислоте 2810 (которая представляет собой аналит, и которая в одном примере может быть вирусной ДНК), и к зонду 2806 захвата.

[0292] Образец (который может содержать или не содержать нуклеиновую кислоту 2810) и целевые зонды 2808 могут быть введены в канал одновременно или 30 последовательно. Взаимодействия между нуклеиновой кислотой 2810, целевыми зондами 2808, и зондами 2806 захвата могут приводить к образованию агрегата 2812 в канале. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения один или больше дополнительных нуклеиновокислотных зондов (например, один или больше расширителей 2814 метки) могут быть введены в канал. Расширители 2814 метки 35 выбраны так, что они прикреплены к нуклеиновой кислоте 2810 в агрегате 2812 с образованием более сложного агрегата 2816. Один или больше дополнительных нуклеиновокислотных зондов (например, один или больше зондов 2818 амплификации) могут также быть введены в канал. Зонды 1818 амплификации выбраны так, что они прикреплены к расширителям 2814 метки в агрегате 2816 для образования более 40 сложного агрегата 2820, который в некоторых случаях может быть электрически проводящим. Электрически проводящий агрегат 2820 может усиливать электрический путь вдоль по меньшей мере части длины канала, и может приводить к доступному измерению увеличению значения электрического свойства (например, тока, удельной проводимости) и к доступному измерению уменьшения значения другого электрического 45 свойства (например, удельного сопротивления) по сравнению с эталонным значением, при присутствии нуклеиновой кислоты в образце. Таким образом, обнаружение увеличенного по сравнению с эталонным значением значения электрического тока или удельной проводимости в канале может указывать на присутствие нуклеиновой кислоты

2810 в образце. Аналогичным образом, обнаружение уменьшенного по сравнению с эталонным значением значения удельного сопротивления может указывать на присутствие нуклеиновой кислоты 2810 в образце.

[0293] Другая взятая в качестве примера методика обнаружения нуклеиновой кислоты

5 может включать обнаружение присутствия подобного диоду поведения в канале, что вызвано образованием агрегата нуклеиновой кислоты в канале. В отсутствие агрегата приложение разности потенциалов, имеющей по существу аналогичную величину (например, +500 В), может приводить к по существу той же самой величине электрического свойства (например, тока), обнаруживаемой вдоль длины канала
10 независимо от направления приложения разности потенциалов или электрического поля. При приложении разности потенциалов вдоль длины канала в первом направлении вдоль длины канала (например, таким образом, что положительный электрод размещен во входном порте 110 на первом конце канала или около него, и таким образом, что отрицательный электрод размещен в выходном порте 112 на втором конце канала или
15 около него), получаемый в результате ток может быть по существу равен по величине получаемому в результате току при приложении разности потенциалов в противоположном направлении (например, таким образом, что положительный электрод размещен в выходном порте 112, и таким образом, что отрицательный электрод размещен во входном порте 110).

20 [0294] Образование агрегата в канале может вызвать подобное диоду поведение, при котором изменение на обратное направления приложенных разности потенциала или электрического поля вызывает изменение электрического свойства, обнаруживаемое в канале. Подобное диоду поведение заставляет обнаруженный электрический ток изменяться по величине в зависимости от направления электрического поля. При
25 приложении электрического поля или разности потенциалов в первом направлении величина электрического тока может быть отлична по величине от случая приложения электрического поля или разности потенциалов в противоположном направлении. Таким образом, сравнение первого значения электрического свойства (обнаруженного при приложении разности потенциалов в первом направлении вдоль длины канала) со
30 вторым значением электрического свойства (обнаруженного при приложении разности потенциалов во втором противоположном направлении вдоль длины канала) может обеспечить возможность обнаружения агрегата и, таким образом, обнаружения нуклеиновой кислоты в образце. При равенстве по существу первого и второго значений электрического свойства может быть определено, что образец не содержит нуклеиновую
35 кислоту. С другой стороны, при существенном неравенстве по величине первого и второго значений электрического свойства может быть определено, что образец содержит нуклеиновую кислоту. Другими словами, сумма значений электрического свойства (положительного в одном направлении и отрицательного в другом направлении) по существу равна нулю в отсутствие агрегата и по существу отлична от
40 нуля в присутствии агрегата

[0295] На фиг. 29А и 29В показаны блок-схемы, иллюстрирующие взятый в качестве примера способ 2950 обнаружения присутствия или отсутствия нуклеиновой кислоты в образце. На этапе 2952 один или больше нуклеинокислотных зондов и образец могут быть введены в канал при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрохимического наполнения. Зонды нуклеиновой кислоты и образец могут быть введены одновременно или отдельно. В одном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере часть внутренней поверхности канала может быть обработана для обеспечения возможности содержать

зонд нуклеиновой кислоты (например, зонд захвата) или быть покрытой им.

[0296] На этапе 2954 разность потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения в первом направлении вдоль длины канала (ось у). На этапе 2956 при приложении разности потенциалов могут быть обнаружены одно или больше значений электрических свойств (например, электрического тока и/или удельной проводимости) вдоль по меньшей мере части длины канала. В некоторых случаях электрический ток и/или удельная проводимость могут быть измерены непосредственно. В других случаях может быть проведено измерение, указывающее на электрический ток, и/или измерение, указывающее на удельную проводимость.

[0297] Для получения точной и надежной меры электрических свойств на этапе 2958 первый набор двух или больше значений, которые были обнаружены на этапе 2956, могут непрерывно или периодически контролировать. Может быть определено, достигли ли равновесия значения электрических свойств, то есть, прекратилось ли их изменение за пределами заданного диапазона дисперсии или допуска. При обнаружении, что значения электрического свойства не достигли равновесия, способ может выполнить возврат на этап 2956 для обнаружения дополнительных значений электрического свойства. С другой стороны, при обнаружении, что значения электрического свойства достигли равновесия, способ может затем перейти на этап 2960.

[0298] На этапе 1860 первое значение может быть выбрано из первого набора электрического свойства. Первое значение электрического свойства может быть использовано для представления одного или больше электрических свойств (например, электрического тока или удельной проводимости) канала при приложении электрического поля в первом направлении вдоль длины канала (ось у).

[0299] На этапе 2962 разность потенциалов может быть приложена к по меньшей мере части длины канала при использовании источника напряжения во втором противоположном направлении вдоль длины канала (ось у). Второе направление может быть по существу противоположно первому направлению. На этапе 2964 при приложении разности потенциалов могут быть обнаружены одно или больше электрических свойств (например, электрический ток и/или удельная проводимость) вдоль по меньшей мере части длины канала. В некоторых случаях электрический ток и/или удельная проводимость могут быть измерены непосредственно. В других случаях может быть проведено измерение, указывающее на электрический ток, и/или измерение, указывающее на удельную проводимость.

[0300] Для получения точной и надежной меры электрических свойств, на этапе 2966, второй набор двух или больше значений, которые были обнаружены на этапе 2964, могут непрерывно или периодически контролировать. Может быть определено, достигли ли равновесия значения электрических свойств, например, прекратилось ли их изменение во времени за пределы определенного диапазона дисперсии или допуска. При

обнаружении, что значения электрического свойства не достигли равновесия, способ может выполнить возврат на этап 2964 для обнаружения дополнительных значений. С другой стороны, при обнаружении, что значения электрического свойства достигли равновесия, способ может затем перейти на этап 2968. На этапе 2968 второе значение может быть выбрано из второго набора значений электрического свойства. Второе значение может быть использовано для представления одного или больше электрических свойств (например, электрического тока или удельной проводимости) вдоль по меньшей мере части длины канала и после того, как образец и сенсорный компонент были введены в канал.

[0301] На этапе 2970 может быть определена разность между величиной первого значения (определенной на этапе 2960) и величиной второго значения (определенной на этапе 2968). На этапе 2972 может быть определено, удовлетворяет ли разность, определенная на этапе 2970, указанному пороговому значению, например, превышает ли разность указанное значение, меньше ли она его или попадает в пределы указанного диапазона.

[0302] При определении на этапе 2972, что разность между первым и вторым значениями удовлетворяет указанному пороговому значению (например, что разность этих значений по существу отлична от нуля), может быть определено на этапе 2978, что образец содержит нуклеиновую кислоту. Затем на этапе 2980 показание того, что образец содержит нуклеиновую кислоту, может быть занесено в не носящую временного характера среду хранения информации. В качестве альтернативы или дополнения на этапе 2980 показание того, что образец содержит нуклеиновую кислоту, может быть отображено на устройстве отображения.

[0303] С другой стороны, при определении на этапе 2972, что разность между первым и вторым значениями не удовлетворяет указанному пороговому значению (например, что разность этих значений по существу равна нулю), может быть затем определено на этапе 2974, что образец не содержит нуклеиновую кислоту. Затем на этапе 2976 показание того, что образец не содержит нуклеиновую кислоту, может быть занесено в не носящую временного характера среду хранения информации. В качестве альтернативы или дополнения, на этапе 2976 показание того, что образец не содержит нуклеиновую кислоту, может быть отображено на устройстве отображения.

[0304] В определенных случаях, при превышении порогового значения разностью между первым и вторым значениями может быть определено, что образец содержит нуклеиновую кислоту. В противном случае может быть определено, что образец не содержит нуклеиновую кислоту. В определенных неограничивающих примерах пороговое значение может составлять от примерно 1 нА до примерно 10 нА.

[0305] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения канал может быть подготовлен к повторному использованию для последовательного испытания образцов. На этапе 2984 агент дезагрегации может быть введен в канал при использовании любой соответствующей методики, например, наполнения капилляра или электрокинетического наполнения. Агент дезагрегации может быть выбран так, что взаимодействие между агентом дезагрегации и образованным в канале агрегатом приводит к растворению или распаду агрегата. Канал может быть заполнен буферным раствором электролита для промывки канала и обеспечения возможности ввода образца и сенсорного соединения в канал.

[0306] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения, на этапе 2982, до распада агрегата, абсолютная или относительная концентрация нуклеиновой кислоты может быть определена на основании значения электрического свойства канала.

[0307] Концентрация нуклеиновой кислоты может быть определена таким образом, поскольку каналы взятых в качестве примера систем обнаружения имеют большое значение отношения площади внутренней поверхности к объему. При низких концентрациях нуклеиновой кислоты удельная проводимость в канале в основном определена поверхностными зарядами. Как таковые, измерения электрических свойств канала могут определить различие между различными ионами. В результате однозначные и чувствительные измерения объемного потока в канале могут быть использованы для получения информации о поверхностных зарядах на внутренней поверхности канала. Взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения способны,

таким образом, вычислить заданные диапазоны значений электрического свойства канала, которые характерны для нуклеиновой кислоты при заданных размерах канала и различных концентрациях нуклеиновой кислоты. Эти заданные значения могут затем быть использованы для определения неизвестной концентрации нуклеиновой кислоты в образце.

VI. Взятые в качестве примера процессоры и вычислительные устройства

[0307] Раскрытие в настоящем описании системы и способы могут содержать один или больше программируемых процессоров, обрабатывающих блоков и вычислительных устройств, связанных посредством выполнимых компьютером команд, удерживаемых

или закодированных в одном или больше не носящих временного характера машиночитаемых носителей, в запоминающем устройстве с произвольной выборкой (RAM), в постоянном запоминающем устройстве (ROM), на жестком диске и/или в аппаратных средствах. Во взятых в качестве примера вариантах реализации настоящего изобретения аппаратные средства, программно-аппаратное обеспечение и/или

исполняемая программа могут быть обеспечены, например, в виде модуля(-ей) обновления, предназначенному для использования совместно с существующей инфраструктурой (например, с существующими устройствами/обрабатывающими блоками). Аппаратные средства могут, например, содержать компоненты и/или логические схемы для выполнения вариантов реализации настоящего изобретения,

рассматриваемых в настоящем описании в качестве вычислительного процесса.

[0308] Могут также быть использованы дисплеи и/или другие средства обратной связи, например, для реализации графического интерфейса пользователя, согласно настоящему раскрытию. Дисплеи и/или другие средства обратной связи могут быть автономным оборудованием или могут быть реализованы как один или больше

компонентов/модулей обрабатывающего блока(-ов).

[0309] Фактические исполняемый компьютером код или аппаратные средства управления, которые могут быть использованы для осуществления некоторых из вариантов реализации настоящего изобретения, не предназначены для ограничения объема таких вариантов реализации настоящего изобретения. Например, некоторые аспекты вариантов реализации настоящего изобретения, указанных в настоящем описании, могут быть осуществлены в виде кода при использовании любого подходящего типа языка программирования, такого как, например, технический язык вычислений MATLAB, язык графического программирования LABVIEW, код ассемблера, языки C, C# или C++, использующие, например, методики обычного или объектно-ориентированного программирования. Такой исполняемый компьютером код может быть сохранен илидержан на любом типе подходящего не носящего временного характера машиночитаемого носителя или носителей, таких как, магнитная или оптическая среда хранения информации.

[0310] При использовании в настоящем описании «процессор», «обрабатывающий блок», «компьютер» или «вычислительная система» могут быть, например, беспроводной или проводной разновидностью микрокомпьютера, миникомпьютера, сервера, универсальной ЭВМ, ноутбука, карманного компьютера (PDA), беспроводного устройства электронной почты (например, устройств с торговыми обозначениями «BlackBerry», «Android» или «Apple»), сотового телефона, пейджера, процессора, факса, сканера, или любым другим программируемым устройством, выполненным с возможностью передачи и приема данных по сети. Раскрытие в настоящем описании вычислительные системы могут содержать запоминающее устройство для хранения определенных приложений, используемых при приеме, обработке и передачи данных.

Следует учитывать, что такое запоминающее устройство может быть внутренним или внешним относительно раскрытых вариантов реализации настоящего изобретения. Запоминающее устройство может также содержать не носящую временного характера среду хранения информации для хранения выполняемых компьютером команд или

5 кода, включая жесткий диск, оптический диск, дискету, постоянное запоминающее устройство, запоминающее устройство с произвольной выборкой, программируемое постоянное запоминающее устройство, электрически стираемое программируемое постоянное запоминающее устройство, запоминающие устройства с флэш-памятью и т.п.

10 [0311] На фиг. 18 показана блок-схема, представляющая взятое в качестве примера вычислительное устройство 1700, которое может быть использовано для реализации систем и способов, раскрытых в настоящем описании. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения процессор 130, показанный на фиг. 1A и 1B, может быть выполнен в виде определенной функциональной особенности и/или компоненты 15 вычислительного устройства 1700 или может реализовать их. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения цепь 122 обнаружения анализа может быть выполнена в виде определенной функциональной особенности и/или компоненты вычислительного устройства 1700 или может реализовать их.

[0312] Вычислительное устройство 1700 может быть любой вычислительной системой, 20 такой как автоматизированное рабочее место, настольный компьютер, сервер, ноутбук, портативный компьютер, планшетный компьютер (например, планшетный компьютер iPadTM), мобильное вычислительное или коммуникационное устройство (например, устройство мобильной связи iPhoneTM, устройство мобильной связи AndroidTM и т.п.) или другая форма вычислительного или телекоммуникационного устройства, которое 25 способно к связи и имеет достаточную мощность процессора и емкость запоминающего устройства для выполнения операций, указанных в настоящем описании. Во взятых в качестве примера вариантах реализации настоящего изобретения распределенная вычислительная система может содержать множество таких вычислительных устройств.

[0313] Вычислительное устройство 1700 может содержать один или больше не носящих 30 временного характера машиночитаемых носителей, содержащих одну или больше выполнимых компьютером закодированных команд или программное обеспечение для реализации взятых в качестве примера способов, указанных в настоящем описании. Не носящий временного характера машиночитаемый носитель может содержать, не ограничиваясь этим, один или больше типов аппаратного запоминающего устройства 35 и других материальных носителей данных (например, один или больше дисков магнитного накопителя, один или больше оптических дисков, одну или больше флэшек) и т.п. Например, запоминающее устройство 1706, включенное в вычислительное устройство 1700, может хранить удобочитаемые компьютером и выполнимые компьютером команды или программное обеспечение для выполнения функциональной 40 особенности цепи 122 обнаружения анализа, как указано в настоящем описании.

Вычислительное устройство 1700 может также содержать процессор 1702 и соответствующее ядро 1704, а в конкретных вариантах реализации настоящего изобретения один или больше дополнительных процессоров 1702' и соответствующих ядер 1704' (например, в случае вычислительных систем, содержащих множество 45 процессоров/ядер) для выполнения удобочитаемых компьютером и выполнимых компьютером команд или программного обеспечения, занесенного в запоминающее устройство 1702, и других программ, предназначенных для управления аппаратными средствами системы. Каждый из процессора 1702 и процессора(-ов) 1702' может

представлять собой одноядерный процессор или многоядерный (1704 и 1704') процессор.

[0314] Виртуализация может быть использована в вычислительном устройстве 1700 таким образом, что инфраструктура и ресурсы вычислительного устройства могут быть разделены динамически. Виртуальная машина 1714 может быть предназначена для работы с процессом, выполняемым на множестве процессоров таким образом, что процесс представляется использующим только один вычислительный ресурс, а не множество вычислительных ресурсов. Множественные виртуальные машины могут также быть использованы с одним процессором.

[0315] Запоминающее устройство 1706 может содержать не носящее временного

характера запоминающее устройство вычислительной системы или запоминающее устройство с произвольным доступом, такое как динамическое запоминающее устройство с произвольной выборкой, статическое запоминающее устройство с произвольной выборкой, оперативное запоминающее устройство с расширенными возможностями вывода и т.п. Запоминающее устройство 1706 может также представлять собой другие типы запоминающего устройства или их комбинации.

[0316] Пользователь может взаимодействовать с вычислительным устройством 1700 посредством устройства 1718 визуального отображения, такого как экран или монитор, которые способны отображать один или больше графических интерфейсов 1720

пользователя, выполненных в соответствии со взятыми в качестве примера вариантами реализации настоящего изобретения, описанными в настоящем описании. Устройство 1718 визуального отображения может также отображать другие аспекты, элементы и/или информацию или данные, связанные со взятыми в качестве примера вариантами реализации настоящего изобретения. В определенных случаях устройство 1718

визуального отображения может отображать значение одного или больше электрических свойств, обнаруженных во взятых в качестве примера системе или способе обнаружения анализа. В определенных случаях устройство 1718 визуального отображения способно отобразить показание того, содержит или не содержит образец представляющий интерес аналит. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения другие типы интерфейсов могут быть предложены для сообщения той же самой информации,

например, звуковой сигнал, который может быть активизирован при определении того, что представляющий интерес аналит присутствует в образце.

[0317] Вычислительное устройство 1700 может содержать другие устройства ввода/вывода для получения входного сигнала от пользователя, например, клавиатуру или любой подходящий многоточечный сенсорный интерфейс 1708 или указывающее

устройство 1710 (например, «мышь», палец пользователя, непосредственно взаимодействующий с устройством отображения). При использовании в настоящем описании «указывающее устройство» представляет собой любой подходящий входной интерфейс, в частности, устройство интерфейса пользователя, которое обеспечивает пользователю возможность вводить пространственные данные в вычислительную

систему или устройство. Во взятом в качестве примера варианте реализации настоящего изобретения указывающее устройство способно обеспечить пользователю возможность входа в компьютер посредством физических движений, например, указания, щелкания, перетаскивания, сбрасывания и т.п. Взятые в качестве примера указывающие устройства могут представлять собой, не ограничиваясь этим, «мышь», тачпад, палец пользователя, взаимодействующий непосредственно с устройством отображения и т.п.

[0318] Клавиатура 1708 и указывающее устройство 1710 могут быть соединены с устройством 1718 визуального отображения. Вычислительное устройство 1700 может содержать другое подходящее известное периферийное устройство ввода/вывода.

Устройства ввода/вывода могут облегчить выполнение одного или больше графических интерфейсов пользователя 1720, например, выполнять один или больше графических интерфейсов пользователя, указанных в настоящем описании.

[0319] Вычислительное устройство 1700 может содержать одно или больше

- 5 запоминающих устройств 1724, таких как запоминающее устройство длительного пользования на дисках (которое может представлять собой любое подходящее оптическое или магнитное запоминающее устройство длительного пользования, например, запоминающее устройство с произвольной выборкой, постоянное запоминающее устройство, флэш-память, карту USB или другую основанную на полупроводниках среду хранения информации), жесткий диск, постоянное запоминающее устройство на основе компакт-диска или другой машиночитаемый носитель для хранения данных и удобочитаемых компьютером команд и/или программного обеспечения, которые осуществляют взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения, указанные в настоящем описании. Во взятых в качестве примера вариантах 10 реализации настоящего изобретения одно или больше запоминающих устройств 1724 могут обеспечить хранение данных, которые могут быть выработаны системами и способами согласно настоящему раскрытию. Одно или больше запоминающих устройств 1724 могут быть обеспечены в вычислительном устройстве 1700 и/или снабжены 15 отдельно или дистанционно от вычислительного устройства 1700.

20 [0320] Вычислительное устройство 1700 может содержать сетевой интерфейс 1712, выполненный с возможностью взаимодействия посредством одного или больше сетевых устройств 1722 с одной или больше сетей, например, с локальной сетью, глобальной сетью или Интернетом через множество соединений, включая, не ограничиваясь этим, обычные телефонные линии, каналы связи через локальные или глобальные сети

25 (например, форматов 802.11, T1, T3, 56 КБ, X.25), широкополосные соединения (например, цифровую сеть интегрального обслуживания, высокоскоростную технологию, основанную на коммутации пакетов, асинхронную передачу данных), беспроводные соединения, контроллерную сеть или некоторые комбинации любых или всех из вышеупомянутых соединений. Сетевой интерфейс 1712 может содержать

30 встроенный сетевой адаптер, карту сетевого интерфейса, сетевую плату Международной ассоциации производителей плат памяти для персональных компьютеров, сетевой адаптер сети с конфигурацией шины, беспроводной сетевой адаптер, сетевой адаптер формата USB, модем или любое другое устройство, подходящее для взаимодействия вычислительного устройства 1700 с любым типом сети, способной к организации связи

35 и выполнению операций, указанных в настоящем описании. Сетевое устройство 1722 может содержать одно или больше подходящих устройств для приема и передачи сообщений по сети включая, не ограничиваясь этим, один или больше приемников, один или больше передатчиков, один или больше приемопередатчиков, одну или больше антенн и т.п.

40 [0321] Вычислительное устройство 1700 может использовать любую операционную систему 1716, такую как любая из версий операционных систем Microsoft® Windows®, различные выпуски операционных систем Unix и Linux, любая версия MacOS® для компьютеров Macintosh, любая встроенная операционная система, любая операционная система, работающая в реальном масштабе времени, любая общедоступная

45 операционная система, любая запатентованная операционная система, любые операционные системы для мобильных вычислительных устройств или любая другая операционная система, способная работать на вычислительном устройстве и выполнять операции, указанные в настоящем описании. Во взятых в качестве примера вариантах

реализации настоящего изобретения операционная система 1716 может работать в собственном режиме или в эмулированном режиме. Во взятом в качестве примера варианте реализации настоящего изобретения операционная система 1716 может работать на одном или больше вариантах облачного решения.

5 [0322] Специалисту в данной области техники понятно, что взятое в качестве примера вычислительное устройство 1700 может содержать больше или меньше модулей, чем показано на фиг. 18.

[0323] При описании взятых в качестве примера вариантов реализации настоящего изобретения ради ясности использована специфическая терминология. Для целей 10 описания каждый конкретный термин предназначен для по меньшей мере включения всех технических и функциональных эквивалентов, работающих похожим образом для достижения подобной цели. Кроме того, в некоторых случаях, где определенный взятый в качестве примера вариант реализации настоящего изобретения содержит множество системных элементов или этапов способа, эти элементы или этапы могут быть заменены 15 одним элементом или этапом. Аналогичным образом, один элемент или этап могут быть заменены множеством элементов или этапов, которые служат той же самой цели. Кроме того, при определении в настоящем описании параметров различных свойств для взятых в качестве примера вариантов реализации настоящего изобретения, эти параметры могут быть отрегулированы вверх или вниз с шагом в 1/20-ую, 1/10-ую, 1/20 5-ую, 1/3-ю, 1/2-ую долю и т.п., или посредством их округляющих аппроксимаций, если не определено иначе. Кроме того, хотя взятые в качестве примера варианты реализации настоящего изобретения показаны и описаны со ссылками на определенные варианты 25 их реализации, специалисту в данной области техники понятно, что различные замены и модификации в форме и деталях могут быть выполнены здесь, без выхода из объема изобретения. Кроме того, другие аспекты, функции и преимущества также попадают в объем настоящего изобретения.

[0324] Взятые в качестве примера блок-схемы приведены в настоящем описании для иллюстративных целей и представляют собой неограничивающие примеры способов. Специалисту в данной области техники понятно, что взятые в качестве примера способы 30 могут содержать больше или меньше этапов, чем показано во взятых в качестве примера блок-схемах, и что этапы во взятых в качестве примера блок-схемах могут быть выполнены в порядке, отличном от показанного.

[0325] Блоки на блок-схемах и иллюстрации схемы процесса поддерживают комбинации средств для выполнения указанных функций, комбинации этапов для 35 выполнения указанных функций и средства программных команд для выполнения указанных функций. Также подразумевают, что определенные или все блоки/этапы принципиальной схемы и блок-схемы процесса, и комбинации блоков/этапов принципиальной схемы и блок-схемы процесса могут быть осуществлены посредством специализированных, основанных на аппаратных средствах, вычислительных систем, 40 которые выполняют указанные функции или этапы, или посредством комбинации специализированных аппаратных средств и машинных команд. Взятые в качестве примера системы могут содержать больше или меньше модулей, чем показано во взятых в качестве примера блок-схемах.

[0326] Многие модификации, комбинации и другие варианты реализации настоящего 45 изобретения, сформулированного в настоящем описании, очевидны специалисту в области техники, к которой принадлежат эти варианты реализации настоящего изобретения, при рассмотрении идей изобретения, представленных в предшествующих описаниях и в сопутствующих чертежах. Таким образом, следует понимать, что варианты

реализации настоящего изобретения не должны быть ограничены определенными раскрытыми вариантами реализации и что модификации, комбинации и другие варианты реализации настоящего изобретения должны быть включены в объем приложенных пунктов формулы изобретения. Хотя определенные термины использованы в настоящем описании, они использованы только в родовом и описательном смысле, а не для целей ограничения.

(57) Формула изобретения

1. Способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце, включающий:

10 введение образца и сенсорного соединения в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины, при этом обеспечивают протекание сенсорного соединения вдоль длины канала;

измерение значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал;

15 получение доступа к эталонному значению электрического свойства, причем эталонное значение электрического свойства связано с электрическим свойством канала вдоль по меньшей мере части длины канала до введения образца в канал;

сравнение измеренного значения электрического свойства и эталонного значения электрического свойства и

20 определение того, присутствует ли анализ в канале, на основании сравнения между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства.

2. Способ по п. 1, дополнительно включающий:

измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере 25 части длины канала до введения образца в канал и

определенение эталонного значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения.

3. Способ по п. 1, дополнительно включающий ожидание в течение периода времени 30 регулировки между введением образца в канал и измерением указанного значения электрического свойства.

4. Способ по п. 1, дополнительно включающий приложение разности потенциалов к длине канала во время обнаружения измеряемого значения электрического свойства.

5. Способ по п. 1, дополнительно включающий отображение на устройстве 35 визуального отображения показания того, присутствует ли анализ в образце.

6. Способ по п. 1, согласно которому измеренное значение электрического свойства соответствует значению электрического тока, проходящего вдоль по меньшей мере части длины канала, или значению удельной проводимости вдоль по меньшей мере части длины канала.

40 7. Способ по п. 1, согласно которому канал выполнен с возможностью иметь длину в диапазоне от 10 нанометров до 10 сантиметров.

8. Способ по п. 1, согласно которому канал выполнен с возможностью иметь ширину в диапазоне от 1 нанометра до 50 микрон.

9. Способ по п. 1, согласно которому канал выполнен с возможностью иметь глубину 45 в диапазоне от 1 нанометра до 1 микрона.

10. Способ по п. 1, дополнительно включающий:

контроль первого набора одного или больше значений электрического свойства в канале во время первого периода времени и второго набора одного или больше значений

электрического свойства в канале во время второго периода времени;

выбор эталонного значения электрического свойства из первого набора значений после приведения в равновесие одного или больше значений в канале во время первого периода времени и

5 выбор измеренного значения электрического свойства из второго набора значений после приведения в равновесие одного или больше значений в канале во время второго периода времени.

11. Способ по п. 1, дополнительно включающий определение концентрации аналита в образце на основании измеренного значения электрического свойства.

10 12. Способ по п. 1, дополнительно включающий подготовку канала к повторному использованию посредством введения агента дезагрегации в канал,

причем агент дезагрегации, вызывающий распад агрегата, образован в канале вследствие взаимодействия между анализатором и сенсорным соединением.

13. Способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце, включающий:

15 введение образца и сенсорного соединения в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины, при этом канал выполнен с длиной в диапазоне от 10 нанометров до 10 сантиметров;

измерение значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала после введения образца в канал;

20 получение доступа к эталонному значению электрического свойства, причем эталонное значение электрического свойства связано с электрическим свойством канала вдоль по меньшей мере части длины канала до введения образца в канал;

сравнение измеренного значения электрического свойства и эталонного значения электрического свойства и

25 определение того, присутствует ли анализатор в канале, на основании сравнения между измеренным значением электрического свойства и эталонным значением электрического свойства.

14. Способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце, включающий:

введение сенсорного соединения в канал, обладающий длиной и шириной, причем 30 длина существенно больше ширины, при этом обеспечивают протекание сенсорного соединения вдоль длины канала;

измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала;

35 определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения;

введение образца в канал;

измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и сенсорного соединения;

40 определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения сенсорного соединения и образца в канал;

определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства и

45 определение того, присутствует ли анализатор в канале, на основании разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства, если таковые имеют место.

15. Способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце, включающий:

введение образца в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина существенно больше ширины;

измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала;

5 определение эталонного значения электрического свойства канала на основании одного или больше электрических свойств канала, измеренных в ходе предыдущей операции измерения;

введение сенсорного соединения в канал, причем обеспечивают протекание сенсорного соединения вдоль длины канала;

10 измерение одного или больше электрических свойств канала вдоль по меньшей мере части длины канала после введения в канал образца и сенсорного соединения;

определение значения электрического свойства на основании одного или больше электрических свойств, измеренных после введения сенсорного соединения и образца в канал;

15 определение любых разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства и

определение, присутствует ли аналит в канале, на основании разностей между эталонным значением электрического свойства канала и значением электрического свойства, если таковые вообще имеют место.

20 16. Способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце, включающий:
введение образца и сенсорного соединения в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины, при этом обеспечивают протекание сенсорного соединения вдоль длины канала;

приложение первой разности потенциалов к длине канала в первом направлении

25 вдоль длины канала;

измерение первого значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения первой разности потенциалов;

30 приложение второй разности потенциалов к длине канала во втором направлении
вдоль длины канала, причем второе направление противоположно первому
направлению;

измерение второго значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения второй разности потенциалов;

35 сравнение первого и второго значений электрического свойства и
определение, присутствует ли аналит в канале, на основании сравнения первого и второго значений электрического свойства.

17. Способ по п. 16, согласно которому присутствие аналита обнаруживают при неравенстве по существу первого и второго значений электрического свойства.

40 18. Способ по п. 16, согласно которому отсутствие аналита обнаруживают при равенстве по существу первого и второго значений электрического свойства.

19. Способ по п. 16, согласно которому образец и сенсорное соединение вводят в канал одновременно.

45 20. Способ по п. 16, согласно которому образец и сенсорное соединение вводят в канал последовательно.

21. Способ по п. 16, согласно которому внутренняя поверхность канала покрыта сенсорным соединением.

22. Способ по п. 16, согласно которому первое и второе значения электрического

свойства соответствуют значениям электрического тока, проходящего вдоль по меньшей мере части длины канала, или значениям удельной проводимости вдоль по меньшей мере части длины канала.

23. Способ по п. 16, согласно которому канал выполнен с возможностью иметь

⁵ длину в диапазоне от 10 нанометров до 10 сантиметров.

24. Способ по п. 16, согласно которому канал выполнен с возможностью иметь ширину в диапазоне от 1 нанометра до 50 микрон.

25. Способ по п. 16, согласно которому канал выполнен с возможностью иметь глубину в диапазоне от 1 нанометра до 1 микрона.

¹⁰ 26. Способ обнаружения присутствия или отсутствия аналита в образце, включающий: введение образца и сенсорного соединения в канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины, при этом канал выполнен с длиной в диапазоне от 10 нанометров до 10 сантиметров;

¹⁵ приложение первой разности потенциалов к длине канала в первом направлении вдоль длины канала;

измерение первого значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения первой разности потенциалов;

²⁰ приложение второй разности потенциалов к длине канала во втором направлении вдоль длины канала, причем второе направление противоположно первому направлению;

измерение второго значения электрического свойства для электрического свойства вдоль по меньшей мере части длины канала во время приложения второй разности потенциалов;

²⁵ сравнение первого и второго значений электрического свойства и определение, присутствует ли анализ в канале на основании сравнения первого и второго значений электрического свойства.

27. Способ по любому из пп. 1-26, согласно которому анализ выбирают из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, ионов ртути и ионов серебра.

³⁰ 28. Способ по любому из пп. 1-26, согласно которому сенсорное соединение выбирают из группы, состоящей из нуклеинокислотного зонда, ТРЕА2 и ТРЕА2.

29. Способ по любому из пп. 1-26, согласно которому анализ содержит нуклеиновую кислоту, а сенсорное соединение содержит нуклеинокислотный зонд.

³⁵ 30. Способ по любому из пп. 1-26, согласно которому анализ содержит ионы ртути, а сенсорное соединение содержит ТРЕА2.

31. Способ по любому из пп. 1-26, согласно которому анализ содержит ионы серебра, а сенсорное соединение содержит ТРЕА2.

32. Система обнаружения аналита, содержащая:

⁴⁰ подложку, имеющую по меньшей мере один канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины;

первый порт, связанный по текучей среде с первой оконечной секцией по меньшей мере одного канала;

второй порт, связанный по текучей среде со второй оконечной секцией по меньшей мере одного канала;

⁴⁵ первый электрод, электрически подсоединеный в первой оконечной секции по меньшей мере одного канала, и

второй электрод, электрически подсоединеный во второй оконечной секции по меньшей мере одного канала, причем

первый и второй электроды электрически подсоединенны к соответствующим им первой и второй оконечным секциям по меньшей мере одного канала с образованием цепи канала, причем цепь канала обладает электрическими свойствами и выполнена таким образом, что в присутствии электропроводящей текучей среды по меньшей мере в одном канале эта электропроводящая текучая среда изменяет электрические свойства цепи канала; и

цель обнаружения анализа, электрически связанную с первым и вторым электродами, причем цепь обнаружения анализа содержит цепь измерения, электрически связанную с первым и вторым электродами, причем цепь измерения содержит выход цепи измерения, а выход цепи измерения содержит одно или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала,

цель обнаружения анализа содержит запоминающее устройство, электрически связанное с выходом цепи измерения и выполненное с возможностью сохранения одного или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала, включая по меньшей мере первое значение электрического свойства цепи канала и второе значение электрического свойства цепи канала,

цель обнаружения анализа дополнительно содержит цепь сравнения, электрически связанную с запоминающим устройством и имеющую в качестве входных значений по меньшей мере первое и второе значения, причем

цель сравнения выполнена с возможностью обеспечения выхода цепи сравнения, основанного, по меньшей мере частично, на по меньшей мере первом и/или втором значениях, причем выход цепи сравнения указывает на то, присутствуют ли анализ и сенсорное соединение по меньшей мере в одном канале.

33. Система обнаружения анализа по п. 32, в которой без присутствия текучей среды

по меньшей мере в одном канале первое значение указывает на одно или больше электрических свойств цепи канала, а в присутствии текучей среды по меньшей мере в одном канале второе значение указывает на одно или больше электрических свойств цепи канала.

34. Система обнаружения анализа по п. 33, в которой цепь сравнения имеет в качестве

входных значений множество из одного или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала, причем множество из одного или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала, указывает на одно или больше электрических свойств цепи канала в динамике по времени, а выход цепи сравнения основан, по меньшей мере частично, на множестве из одного или больше значений, указывающих на одно или больше электрических свойств цепи канала.

35. Система обнаружения анализа по п. 32, в которой первое значение указывает на одно или больше электрических свойств цепи канала, когда первая разность потенциалов приложена между первым и вторым электродами в первом направлении вдоль по

меньшей мере одного канала, и в которой второе значение указывает на одно или больше электрических свойств цепи канала, когда вторая разность потенциалов приложена между первым и вторым электродами во втором направлении вдоль по меньшей мере одного канала,

причем второе направление противоположно первому направлению.

36. Система обнаружения анализа по п. 35, в которой выход цепи сравнения указывает на присутствие анализа по меньшей мере в одном канале, когда первое значение существенно отличается от второго значения.

37. Система обнаружения анализа по п. 32, в которой выход цепи сравнения связан

с устройством отображения, а устройство отображения выполнено с возможностью отображать информацию, указывающую на присутствие аналита по меньшей мере в одном канале.

38. Система обнаружения аналита по п. 37, дополнительно содержащая: компьютер,

5 соединенный между выходом цепи сравнения и устройством отображения.

39. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой цепь обнаружения аналита содержит один или больше из амперметра, вольтметра и омметра.

40. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой цепь обнаружения аналита содержит процессор.

10 41. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой подложка выполнена из диэлектрического материала.

42. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой одно или больше электрических свойств включают электрический ток, проходящий вдоль по меньшей мере одного канала между первым и вторым электродами, или электрическую проводимость вдоль 15 по меньшей мере одного канала между первым и вторым электродами.

43. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой первый и второй электроды выполнены с возможностью обнаружения одного или больше электрических свойств вдоль оси, по существу параллельной к подложке.

44. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой схема обнаружения аналита 20 содержит цепь обнаружения равновесия.

45. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой по меньшей мере один канал содержит:

первый канал, содержащий первый порт канала и второй порт канала, причем первый порт канала связан по текучей среде с первой окончной секцией первого канала, а 25 второй порт канала связан по текучей среде со второй окончной секцией первого канала; и

второй канал, содержащий третий порт канала, причем первый порт канала связан по текучей среде с первой окончной секцией второго канала, а третий порт канала связан по текучей среде со второй окончной секцией второго канала.

30 46. Система обнаружения аналита по п. 45, дополнительно содержащая:

четвертый порт канала, связанный по текучей среде с первой окончной секцией первого канала; и

пятый порт канала, связанный по текучей среде с первой окончной секцией второго канала;

35 причем четвертый и пятый порты канала не связаны по текучей среде друг с другом.

47. Система обнаружения аналита по п. 32, дополнительно содержащая источник напряжения для приложения разности потенциалов посредством первого и второго электродов.

48. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой по меньшей мере один канал 40 выполнен с возможностью иметь длину в диапазоне от 10 нанометров до 10 сантиметров.

49. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой по меньшей мере один канал выполнен с возможностью иметь ширину в диапазоне от 1 нанометра до 50 микрон.

50. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой по меньшей мере один канал выполнен с возможностью иметь глубину в диапазоне от 1 нанометра до 1 микрона.

45 51. Система обнаружения аналита по п. 32, дополнительно содержащая устройство визуального отображения, получающее выходной сигнал цепи сравнения.

52. Система обнаружения аналита по п. 32, в которой выходной сигнал цепи сравнения дополнительно указывает на концентрацию аналита по меньшей мере в одном канале.

53. Система обнаружения аналита, содержащая:

подложку, имеющую по меньшей мере один канал, обладающий длиной и шириной, причем длина значительно больше ширины;

первый порт, связанный по текучей среде с первой оконечной секцией по меньшей

5 мере одного канала;

второй порт, связанный по текучей среде со второй оконечной секцией по меньшей мере одного канала;

первый электрод, электрически присоединенный в первой оконечной секции по меньшей мере одного канала, и второй электрод, электрически присоединенный во

10 второй оконечной секции по меньшей мере одного канала, причем первый и второй электроды электрически присоединены к соответствующим им первой и второй оконечным секциям по меньшей мере одного канала таким образом, что при присутствии электропроводящей текучей среды по меньшей мере в одном канале эта

15 электропроводящая текучая среда завершает электрическую цепь между первым и вторым электродами; и

электрическую схему обнаружения аналита, электрически связанную с первым и вторым электродами, причем электрическая схема обнаружения аналита выполнена с возможностью измерения одного или больше электрических свойств между первым и вторым электродами, причем

20 электрическая схема обнаружения аналита содержит запоминающее устройство, выполненное с возможностью сохранения измеренного значения электрического свойства, и

электрическая схема обнаружения аналита дополнительно содержит цепь сравнения, выполненную с возможностью обнаружения присутствия аналита и сенсорного

25 соединения по меньшей мере в одном канале на основании указанного измеренного значения электрического свойства.

54. Система обнаружения аналита по любому из пп. 32-53, в которой обеспечена возможность протекания сенсорного соединения вдоль длины канала.

55. Система обнаружения аналита по любому из пп. 32-53, в которой анализ выбран

30 из группы, состоящей из нуклеиновой кислоты, ионов ртути и ионов серебра.

56. Система обнаружения аналита по любому из пп. 32-53, в которой сенсорное соединение выбрано из группы, состоящей из нуклеиновокислотного зонда, ТРЕТ2 и ТРЕА2.

57. Система обнаружения аналита по любому из пп. 32-53, в которой анализ содержит

35 нуклеиновую кислоту, а сенсорное соединение содержит нуклеиновокислотный зонд.

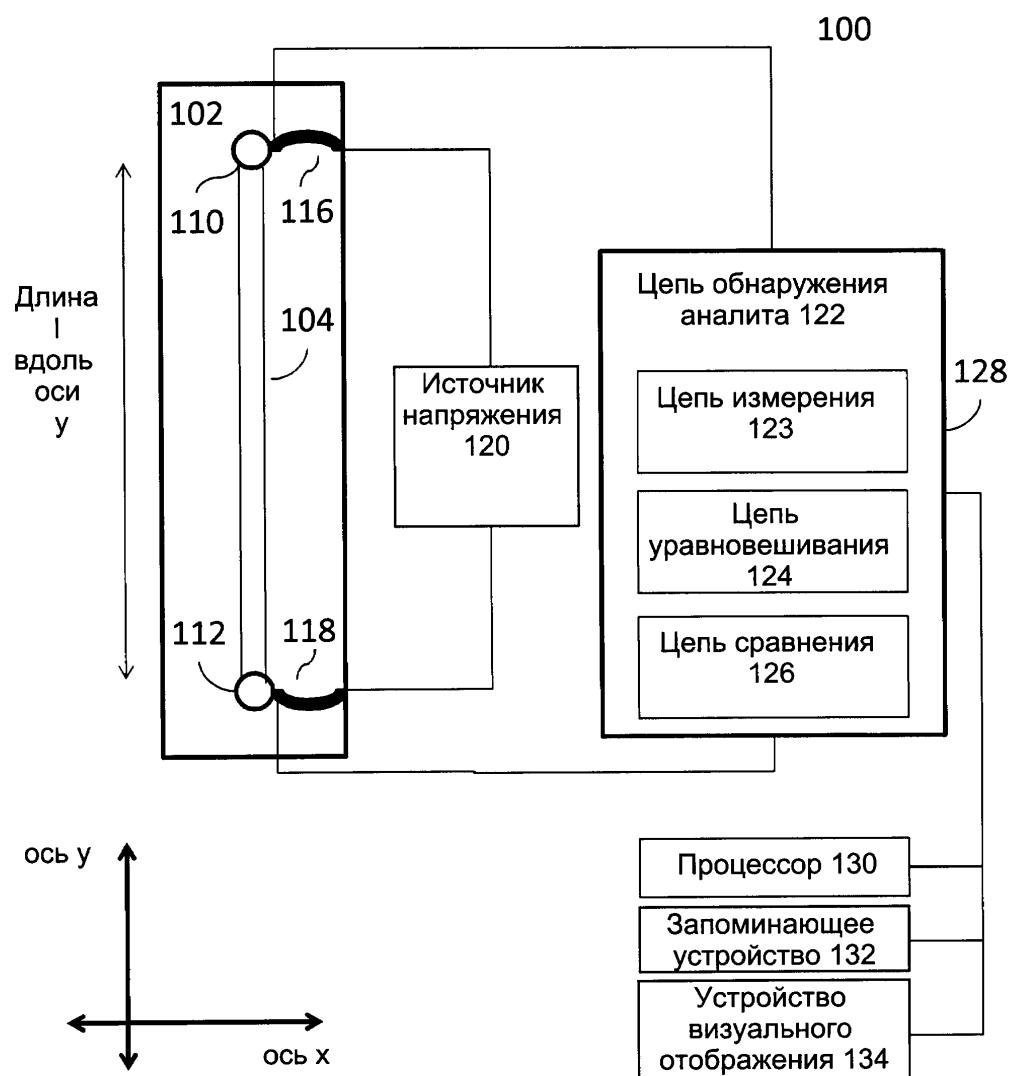
58. Система обнаружения аналита по любому из пп. 32-53, в которой анализ содержит ионы ртути, а сенсорное соединение содержит ТРЕТ2.

59. Система обнаружения аналита по любому из пп. 32-53, в которой анализ содержит ионы серебра, а сенсорное соединение содержит ТРЕА2.

40

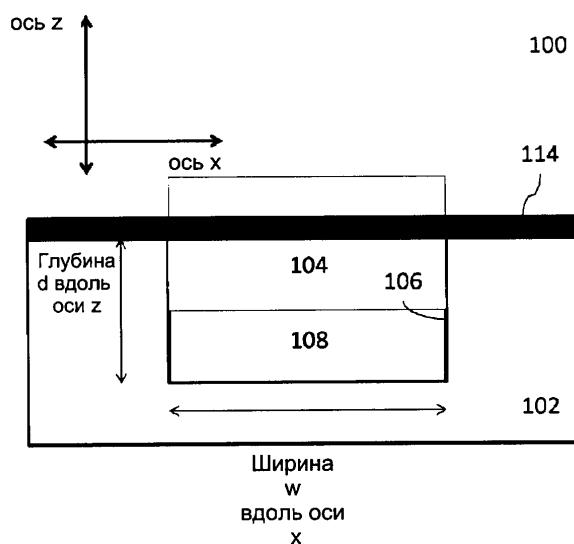
45

1/36

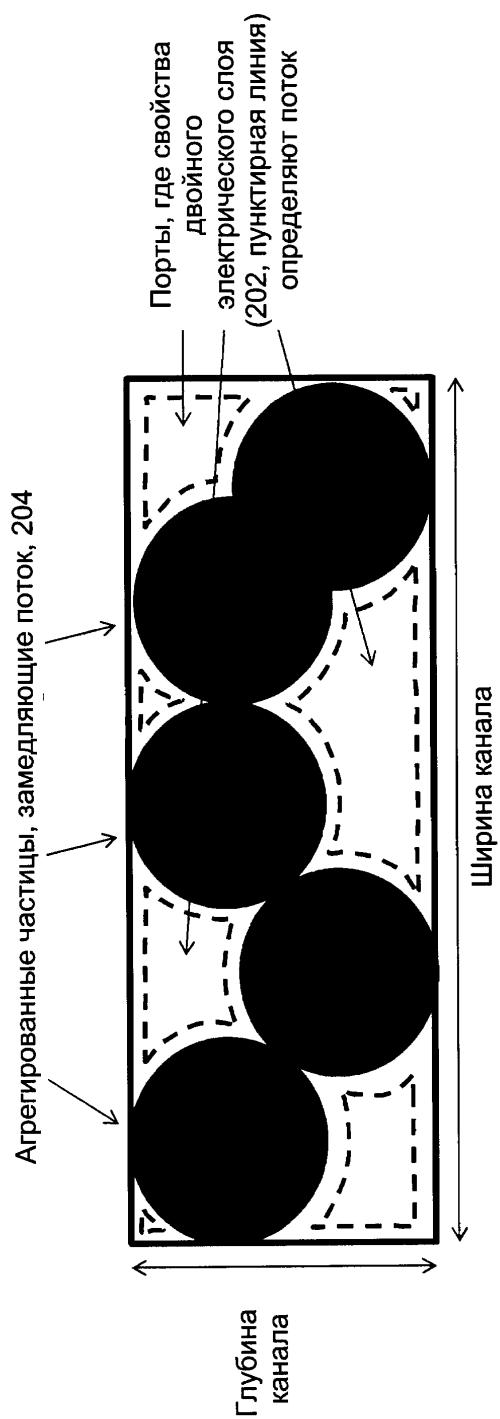


ФИГ. 1А

2/36

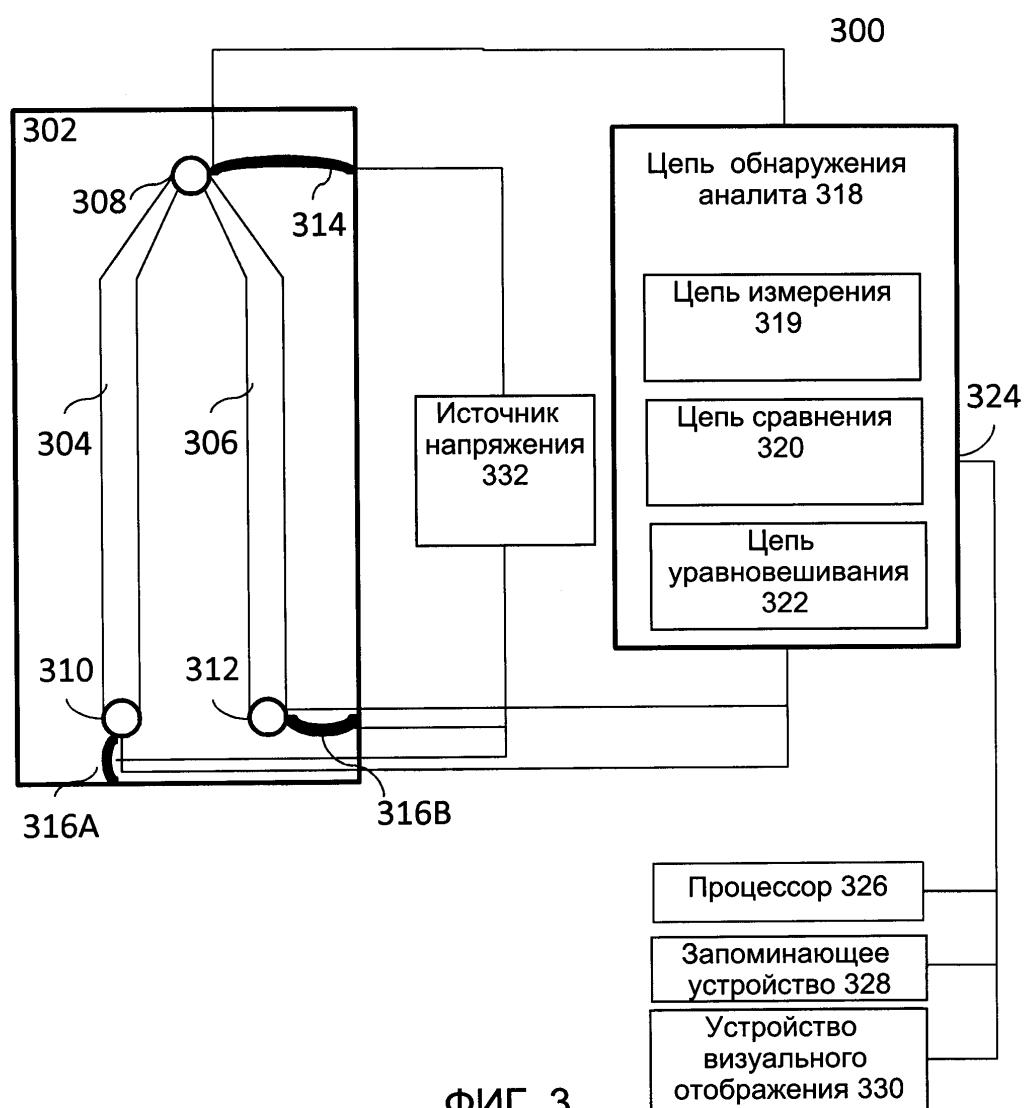


ФИГ. 1В

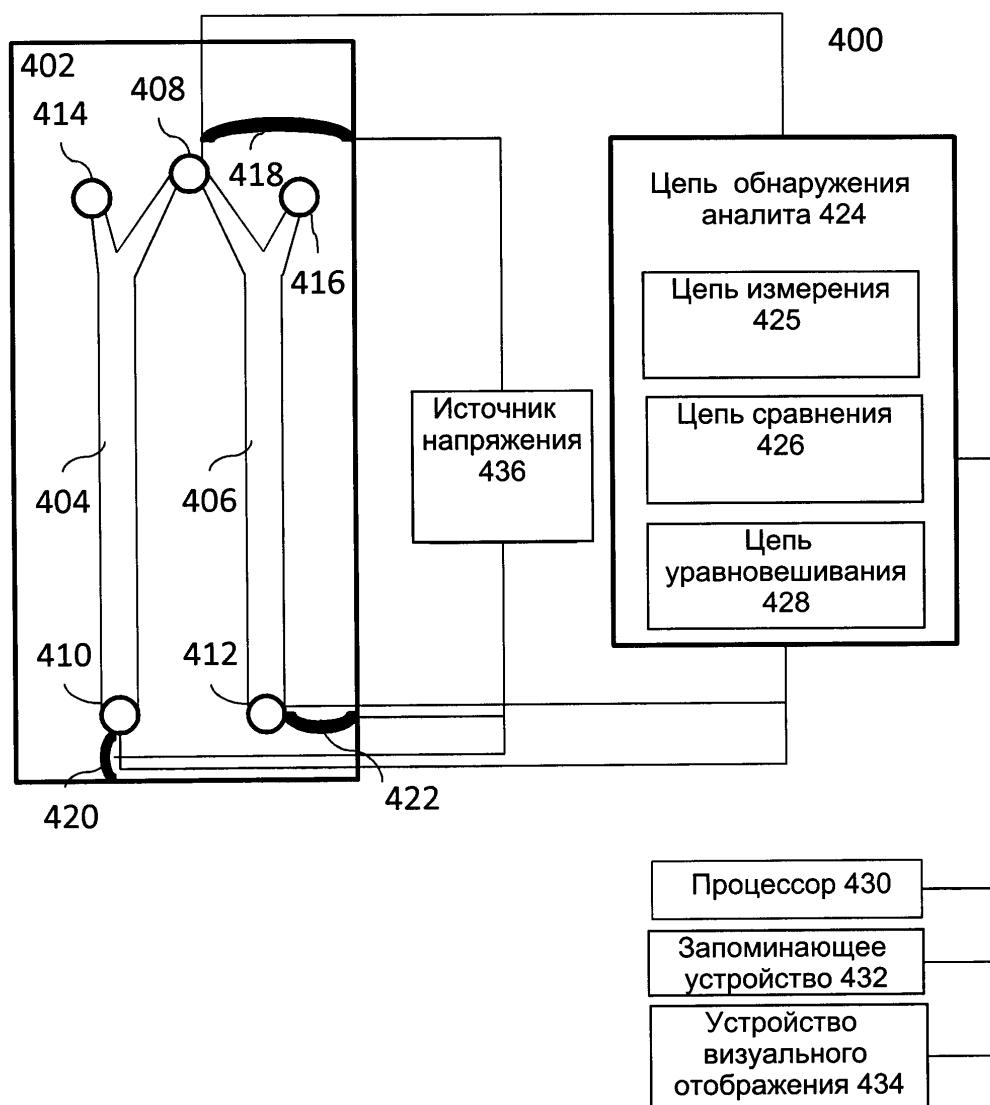


ФИГ. 2

4/36

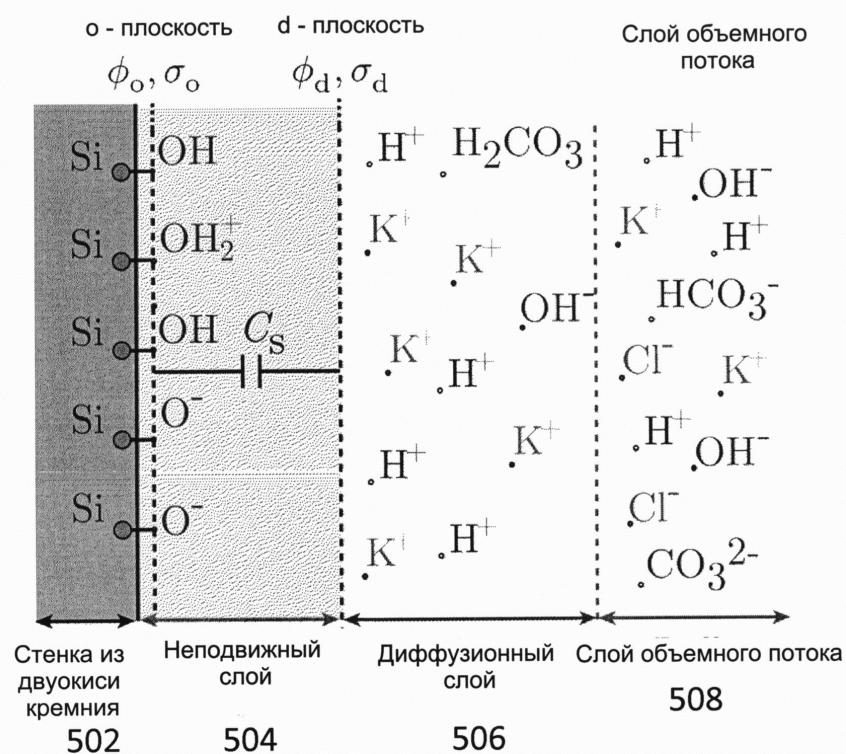


5/36



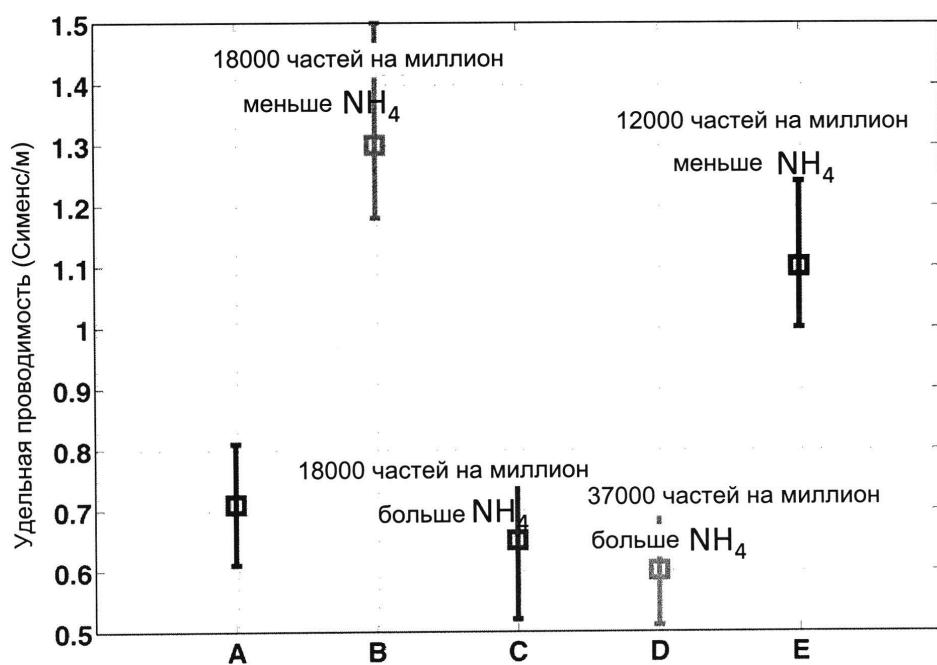
ФИГ. 4

6/36



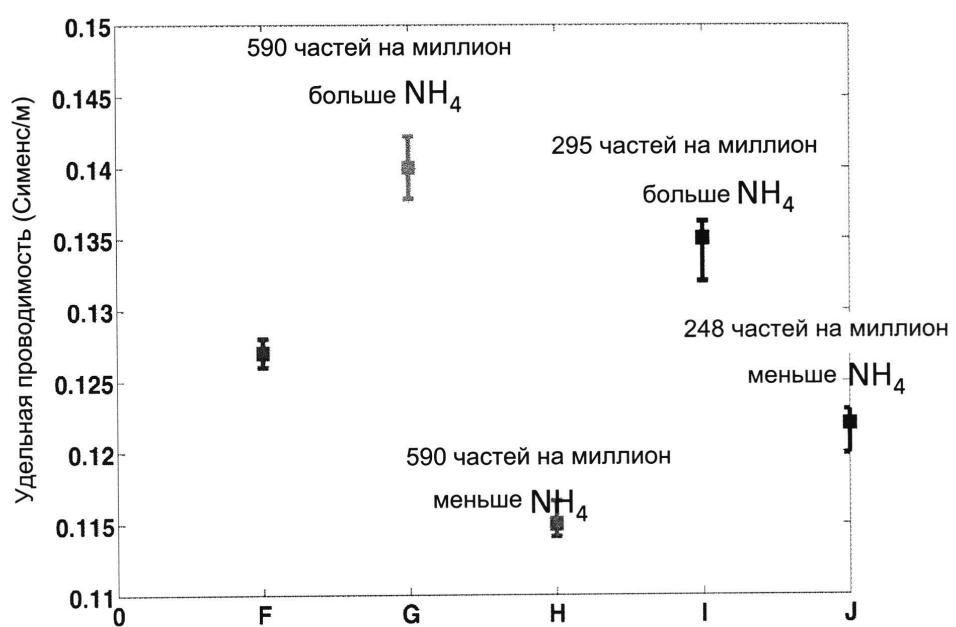
ФИГ. 5

7/36



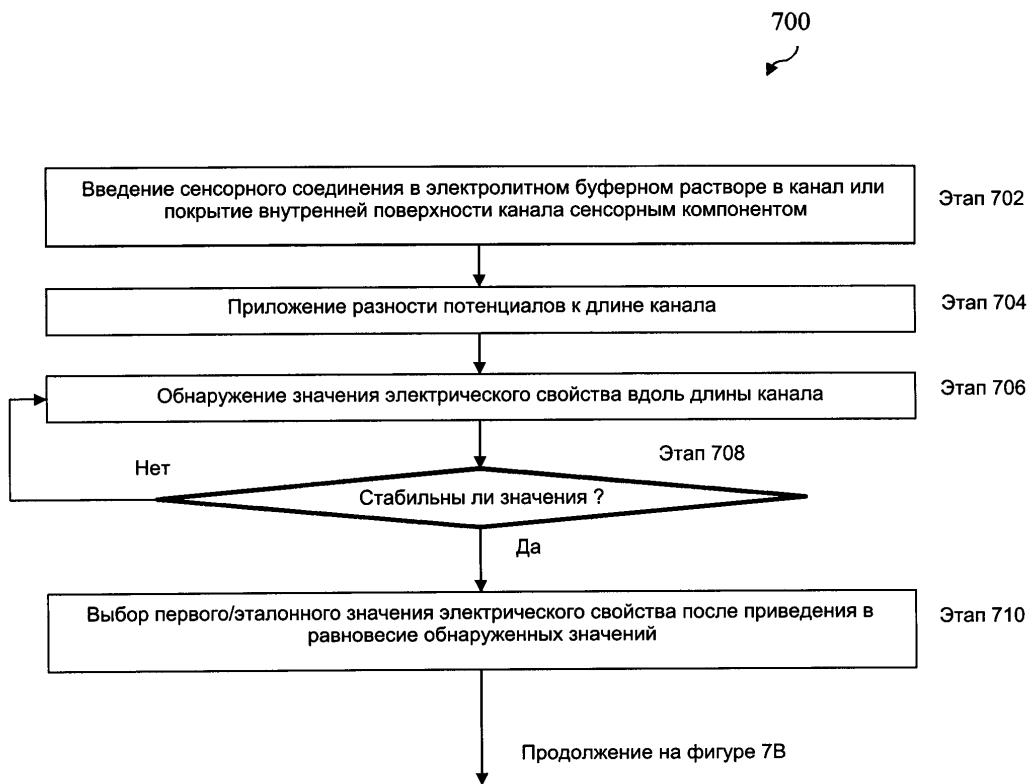
ФИГ. 6А

8/36



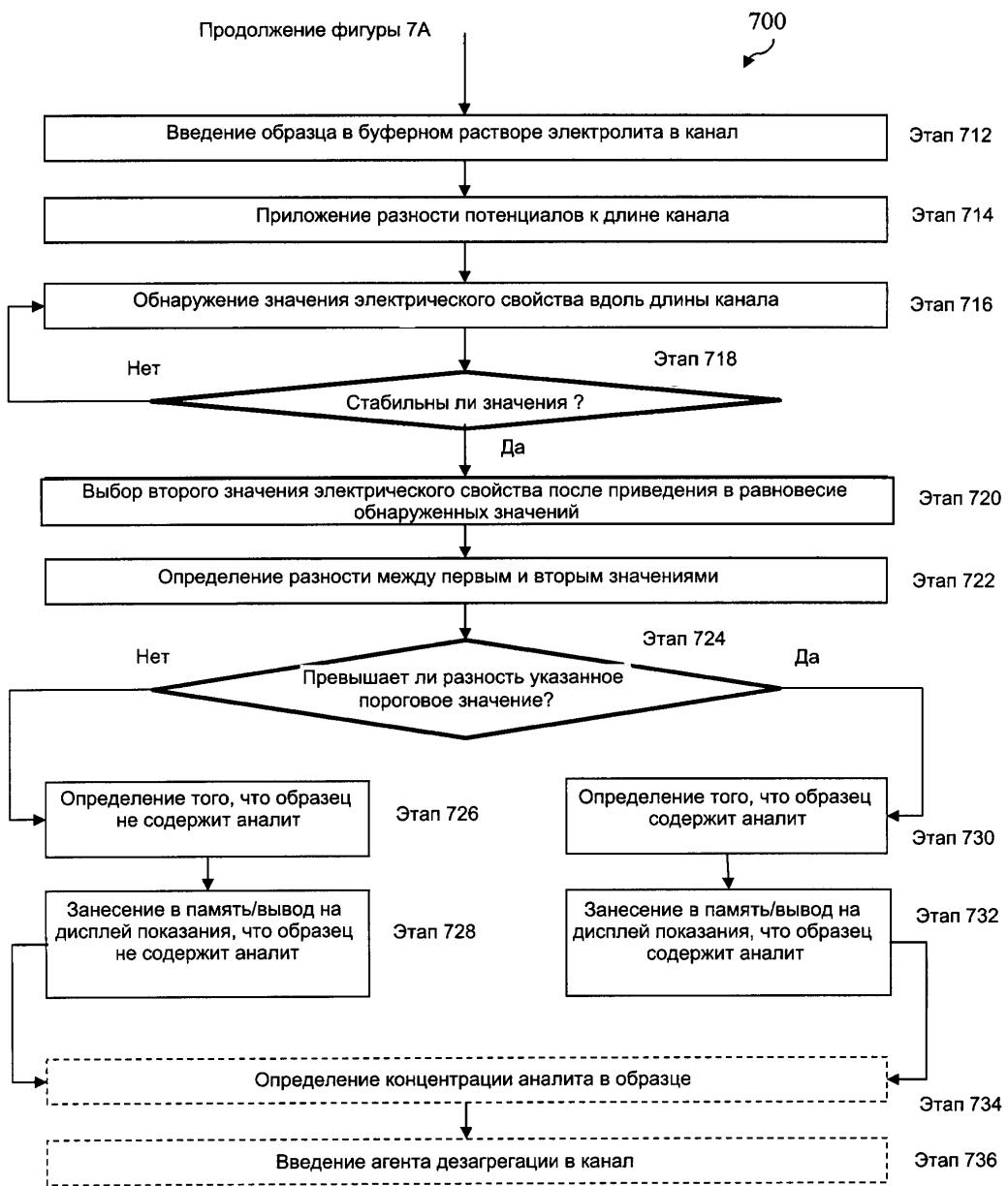
ФИГ. 6В

9/36



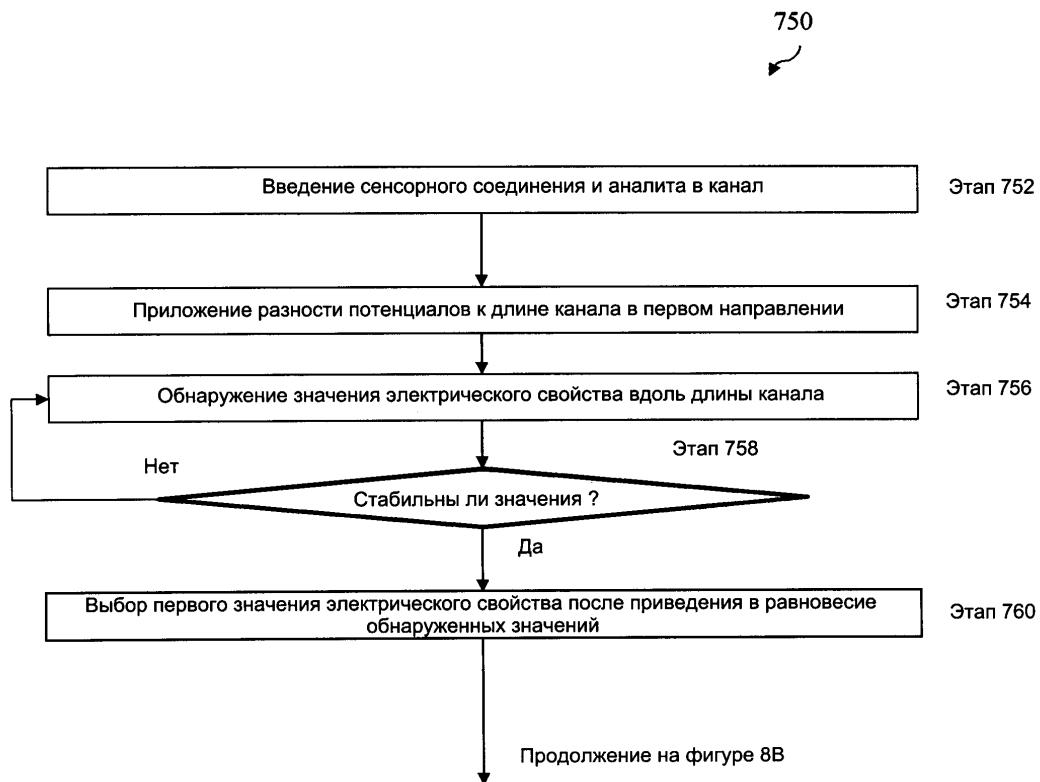
ФИГ. 7А

10/36



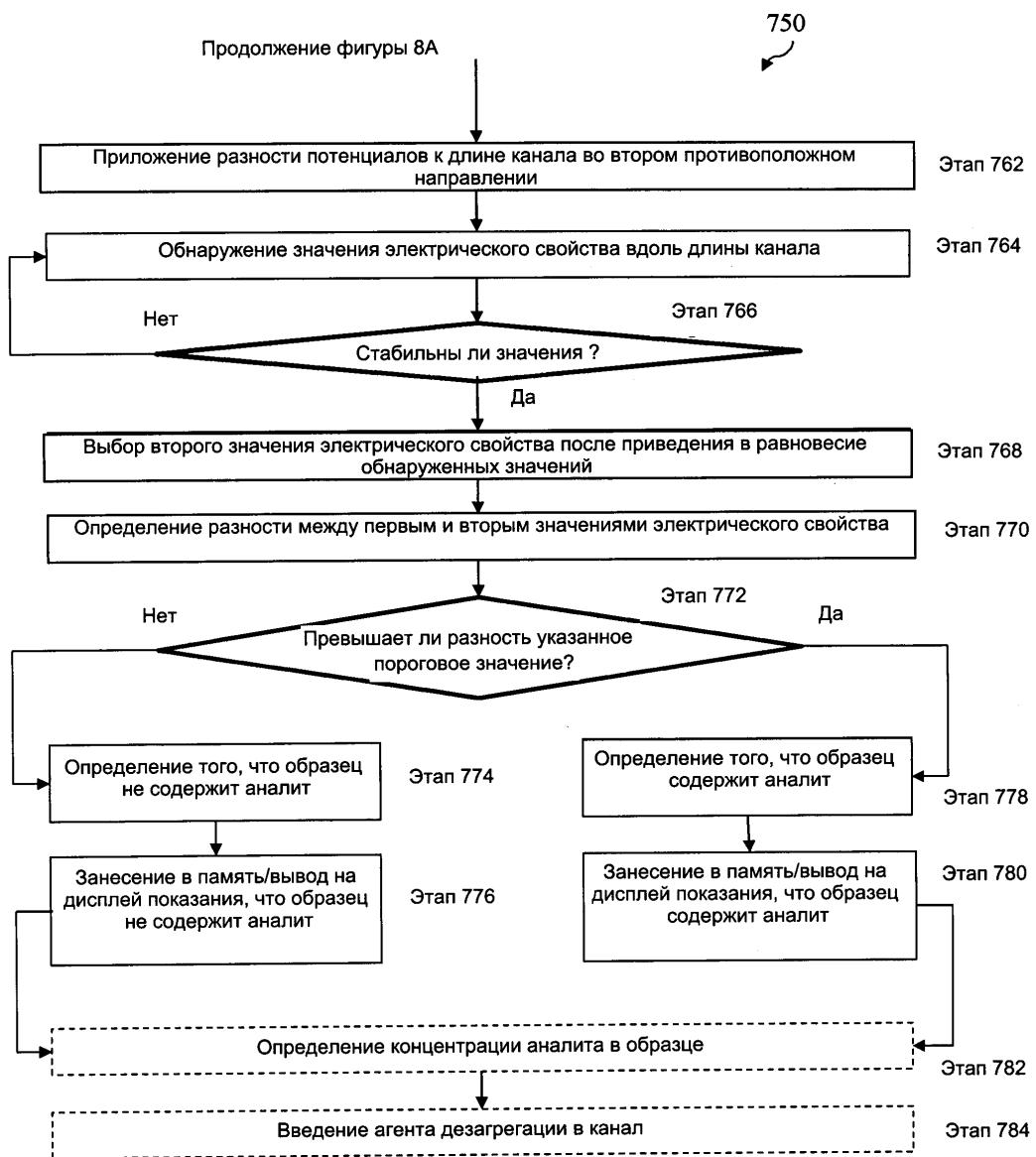
ФИГ. 7В

11/36



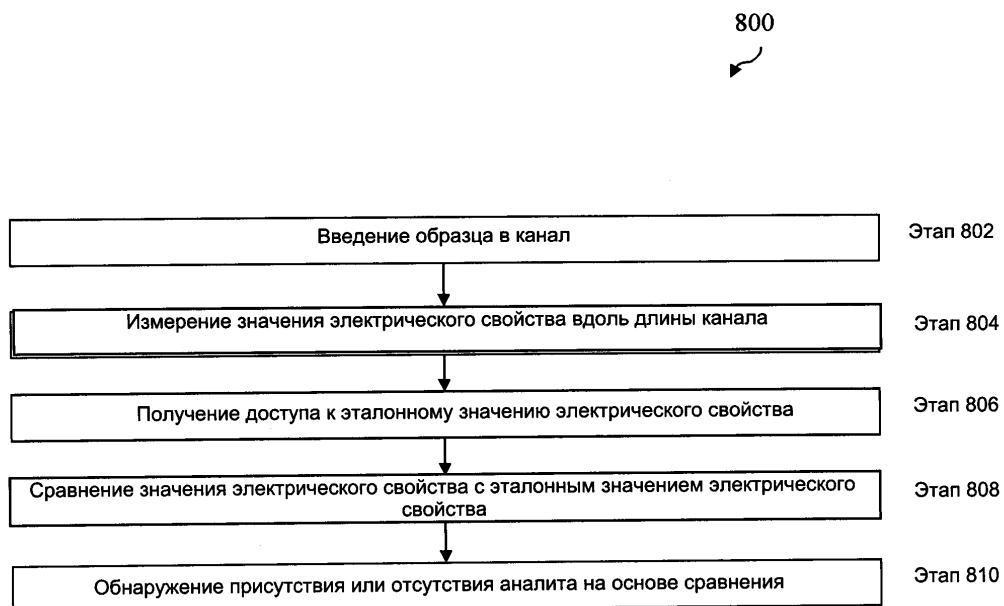
ФИГ. 8А

12/36



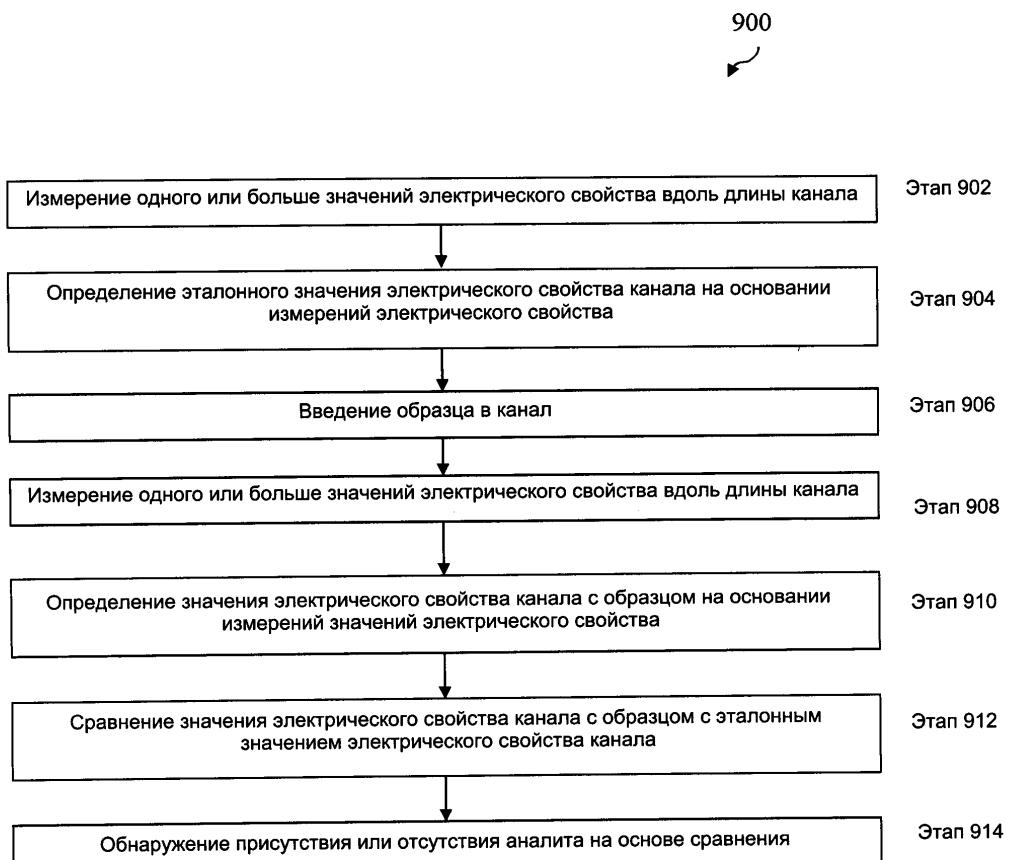
ФИГ. 8В

13/36



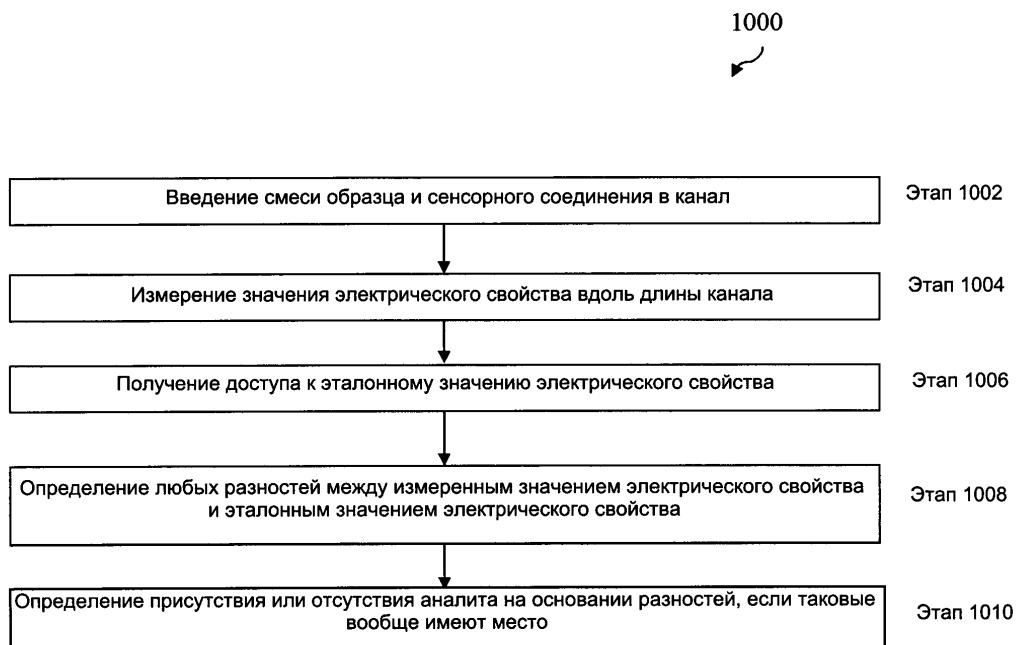
ФИГ. 9

14/36



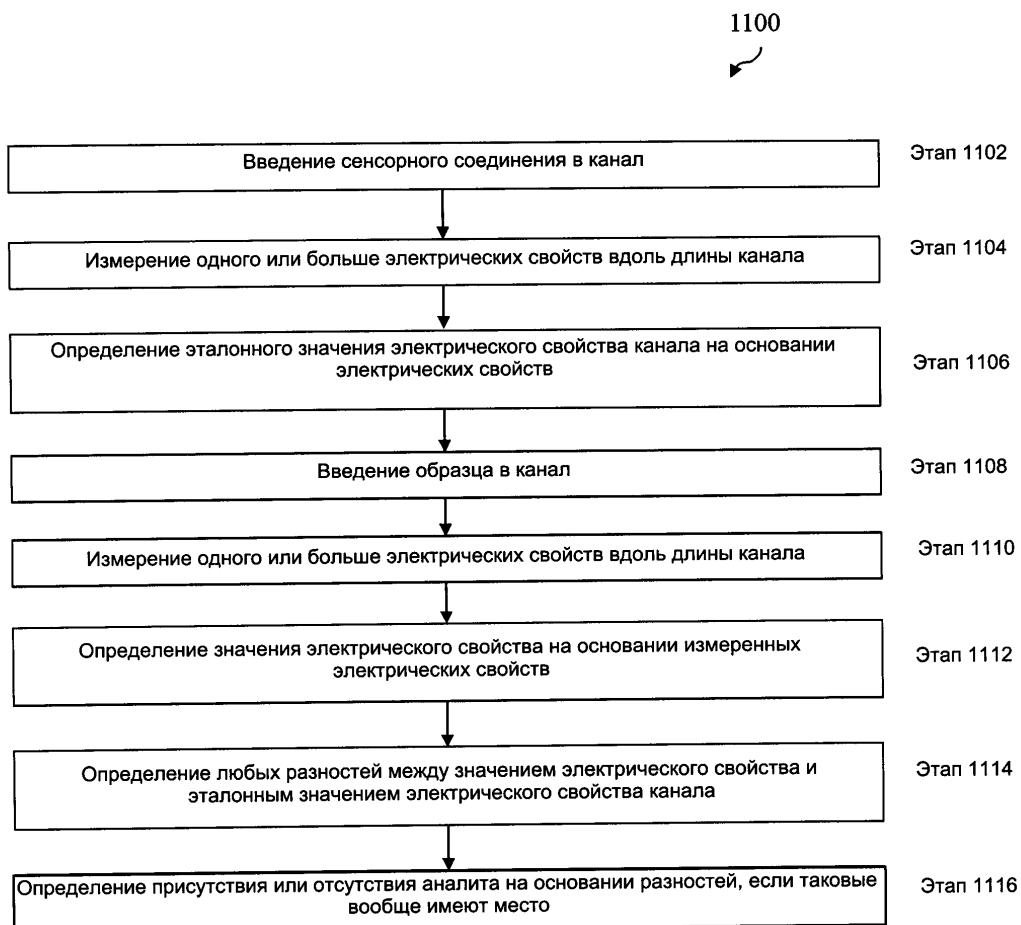
ФИГ. 10

15/36



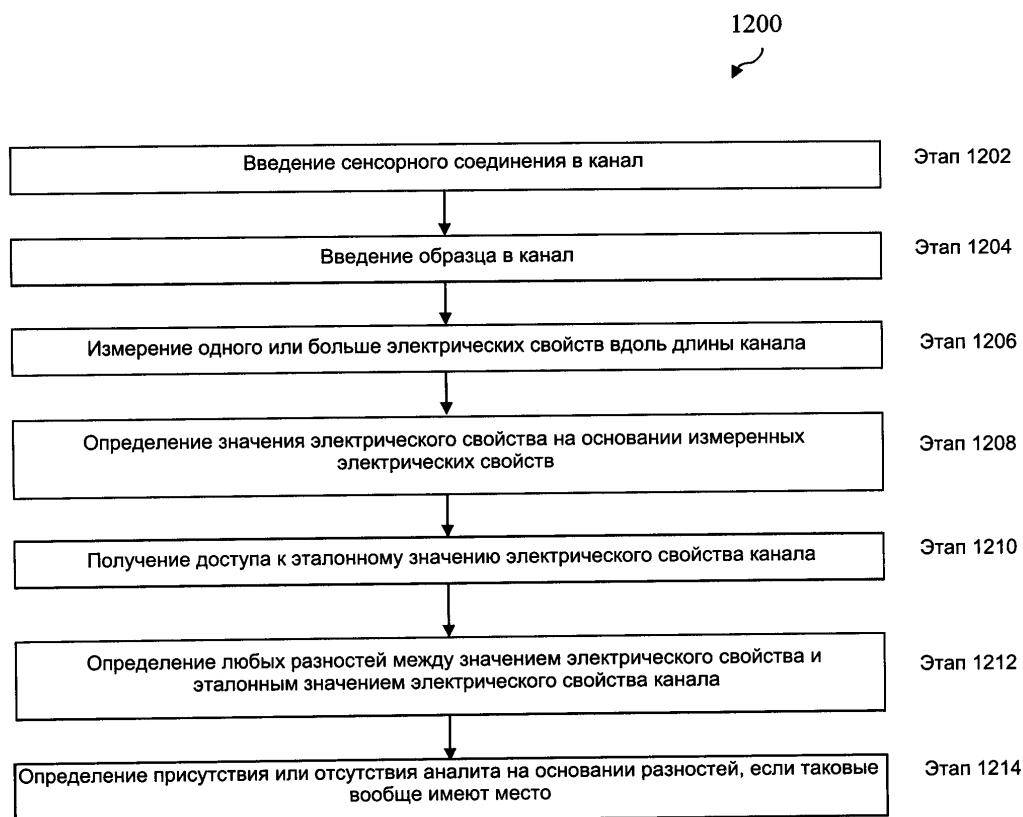
ФИГ. 11

16/36



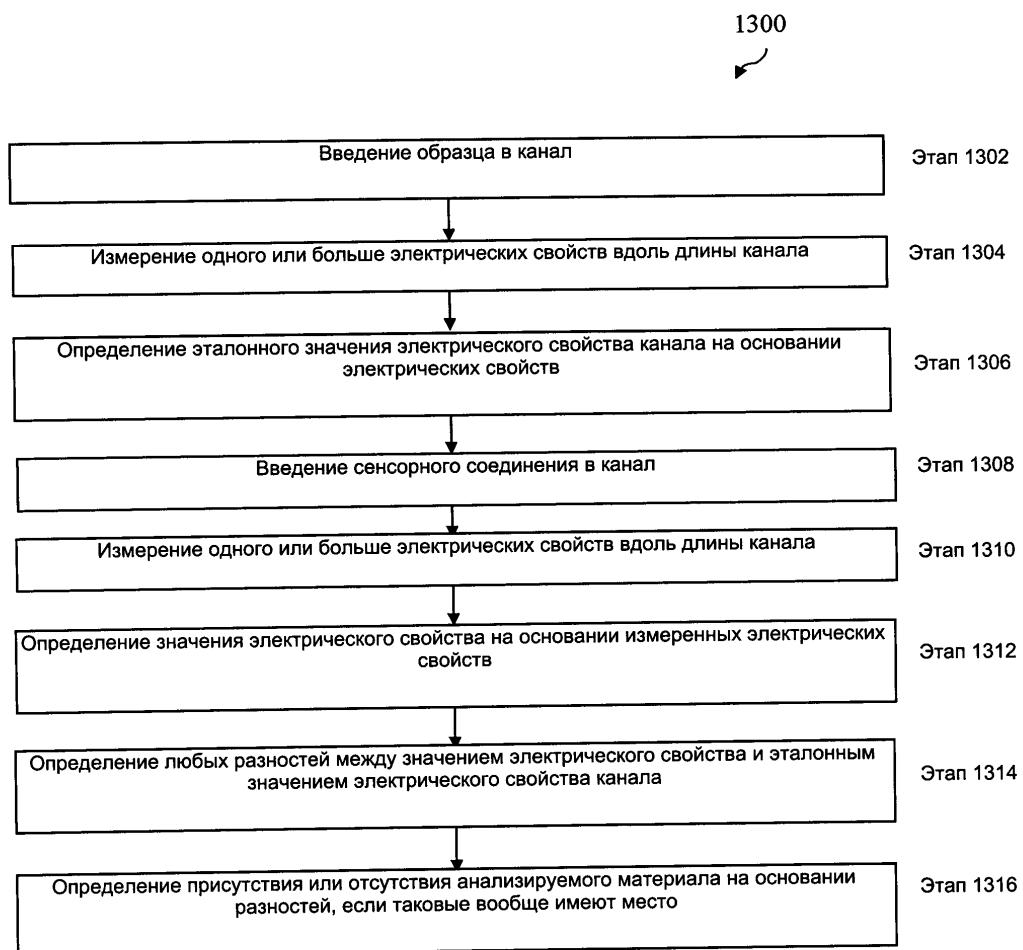
ФИГ. 12

17/36



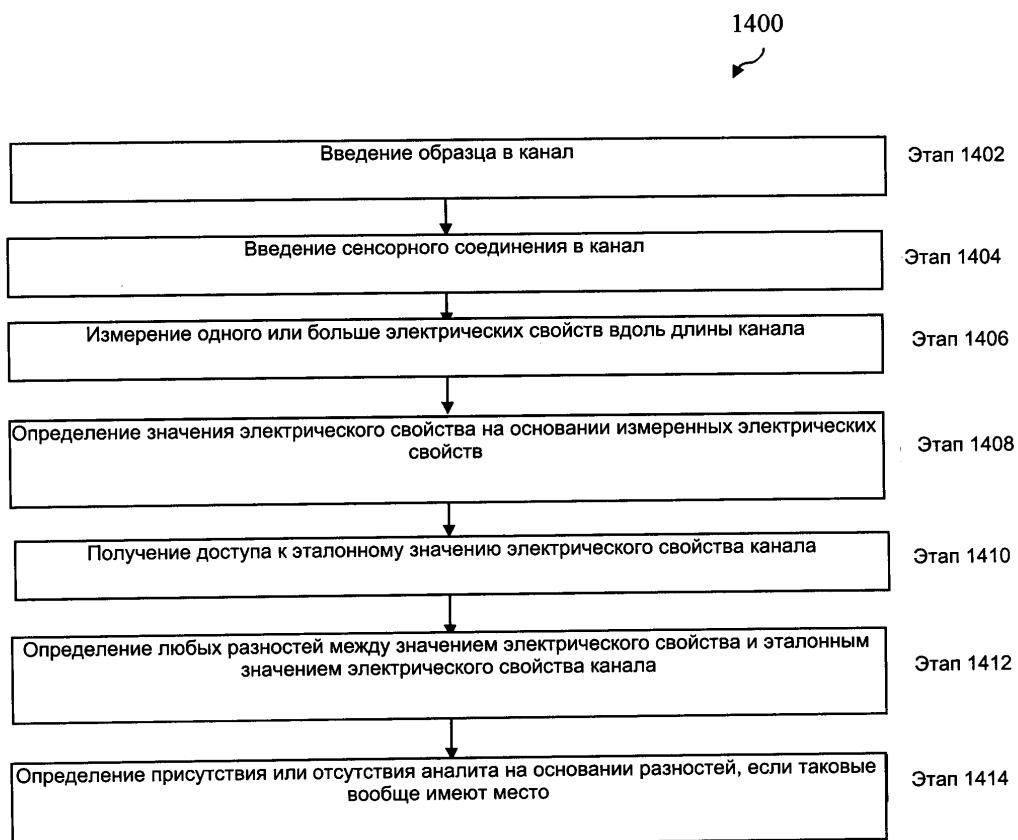
ФИГ. 13

18/36



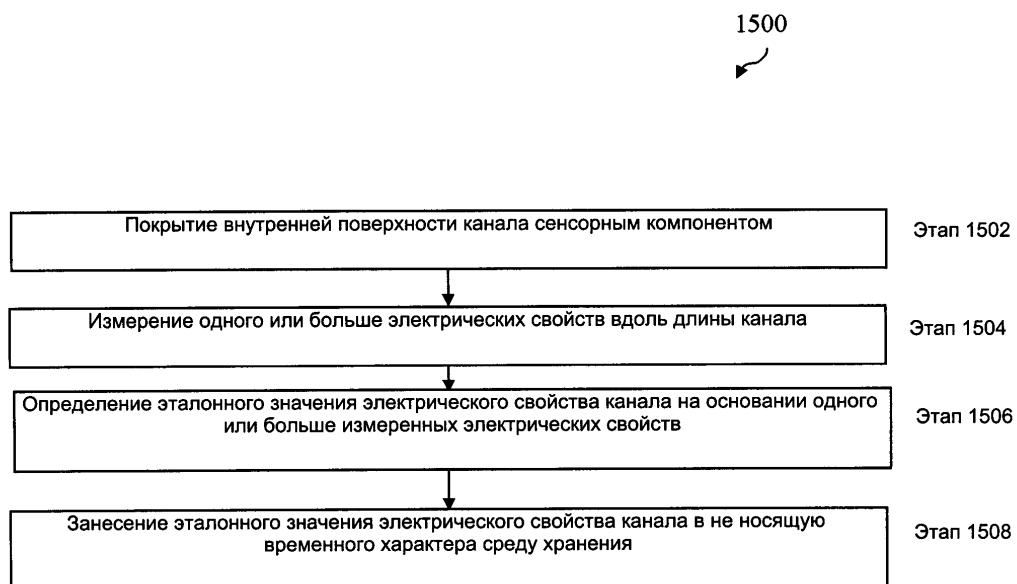
ФИГ. 14

19/36



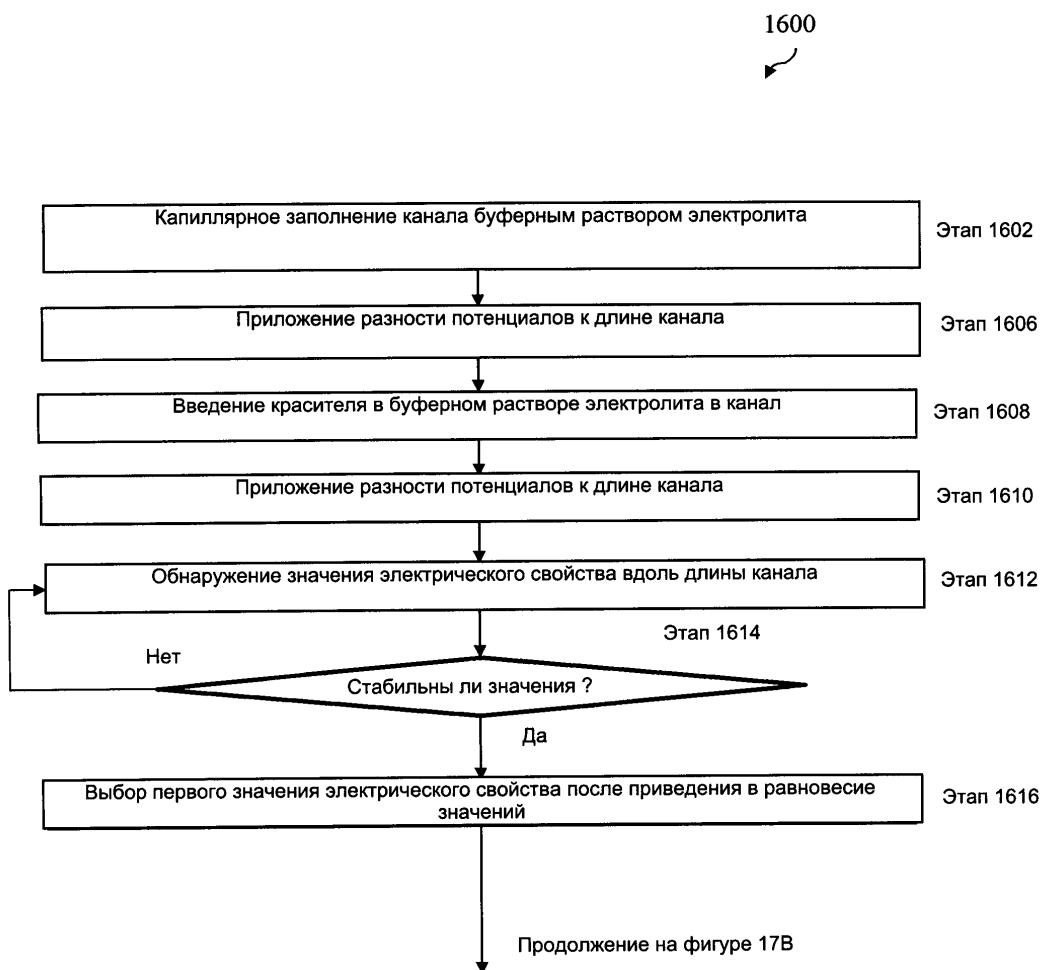
ФИГ. 15

20/36



ФИГ. 16

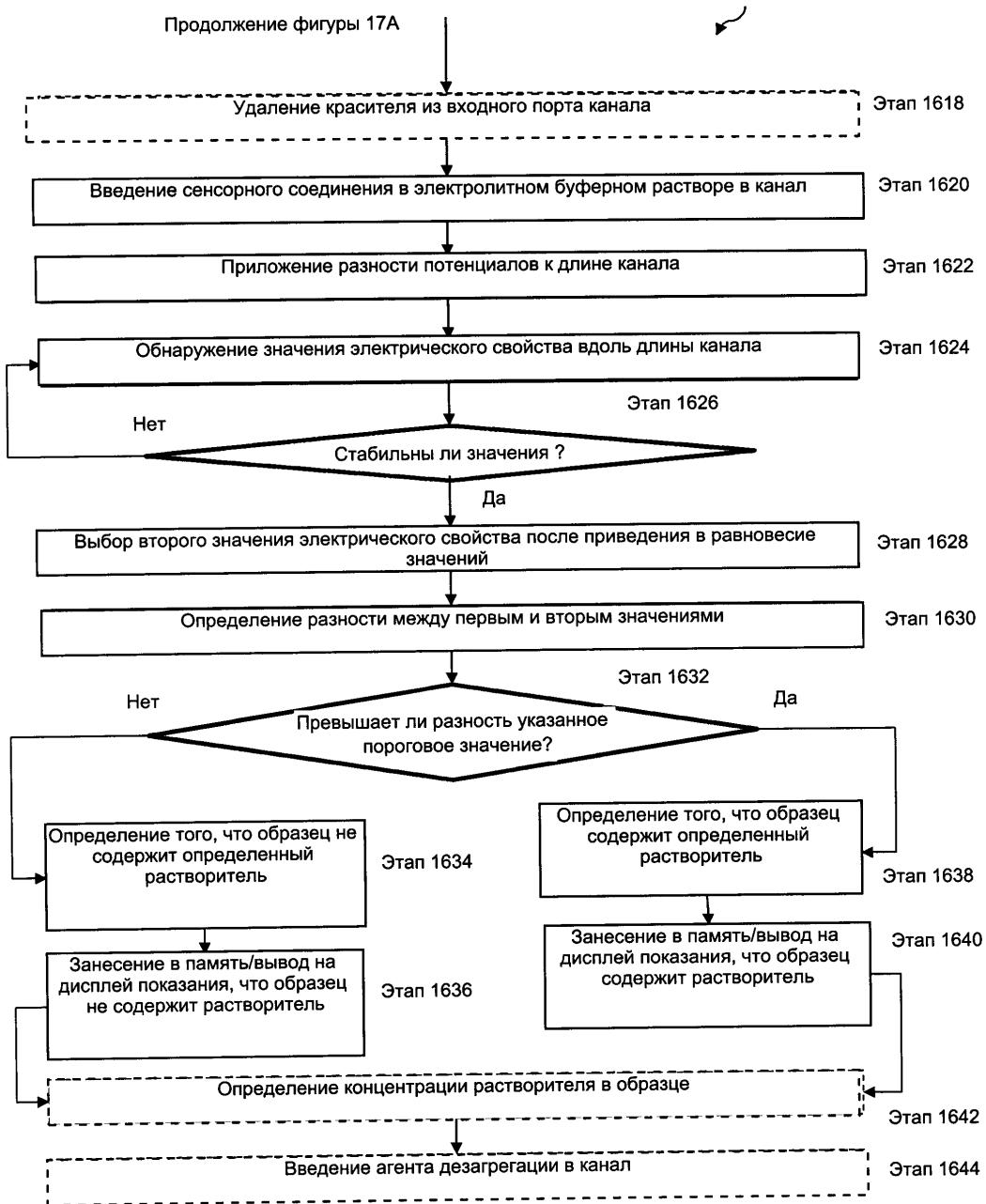
21/36



ФИГ. 17А

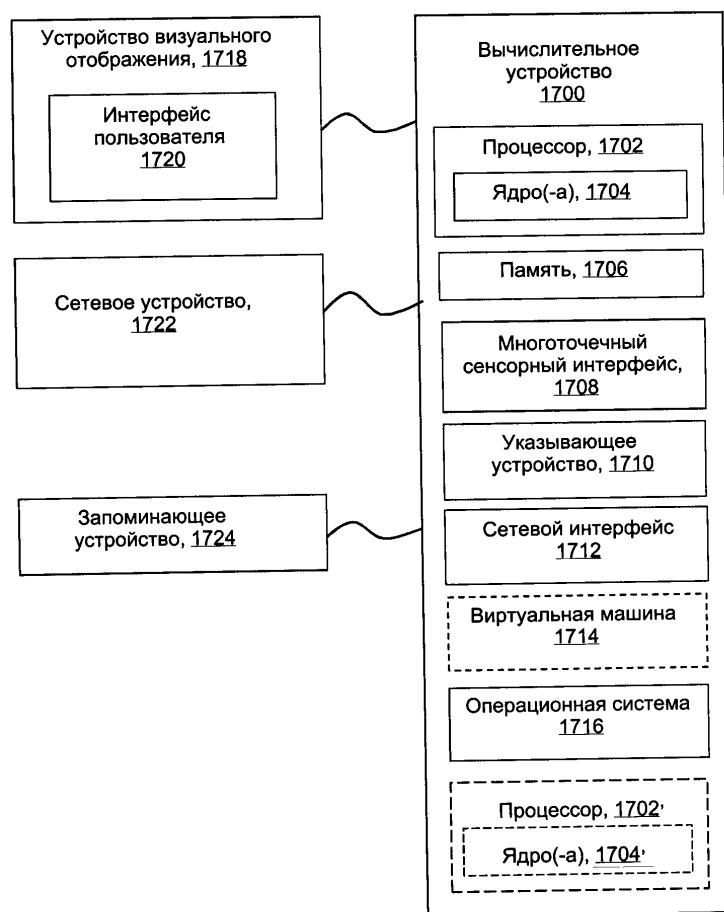
22/36

1600



ФИГ. 17В

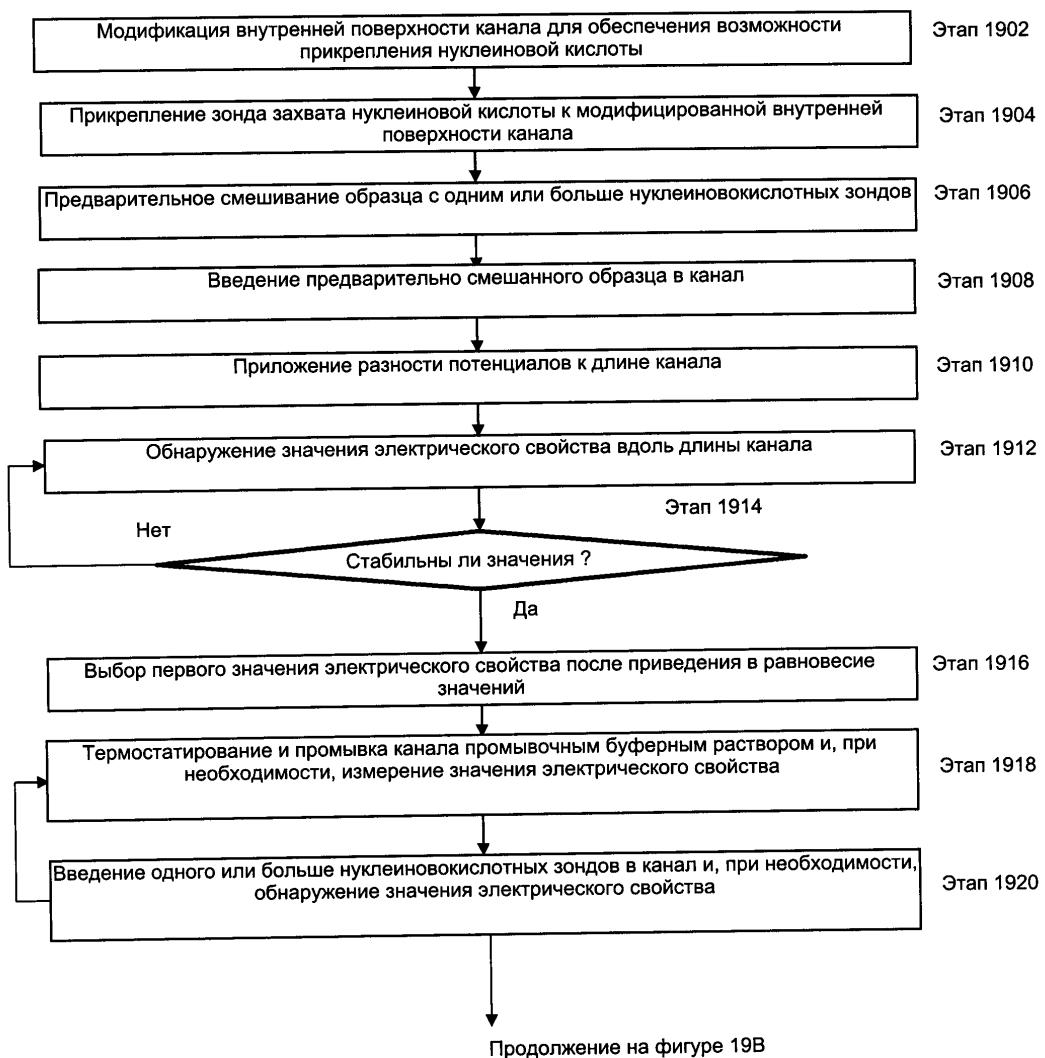
23/36



ФИГ. 18

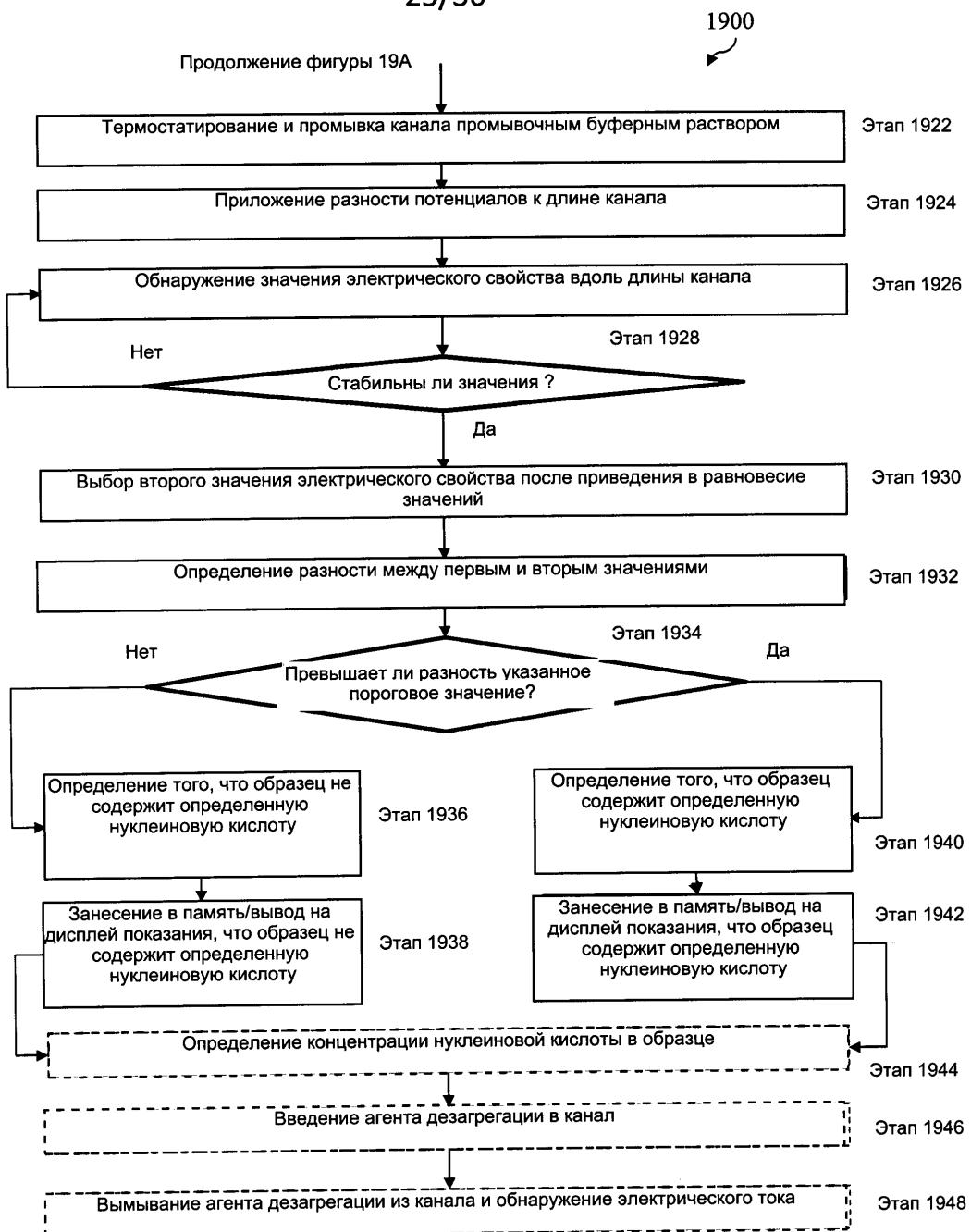
24/36

1900



ФИГ. 19А

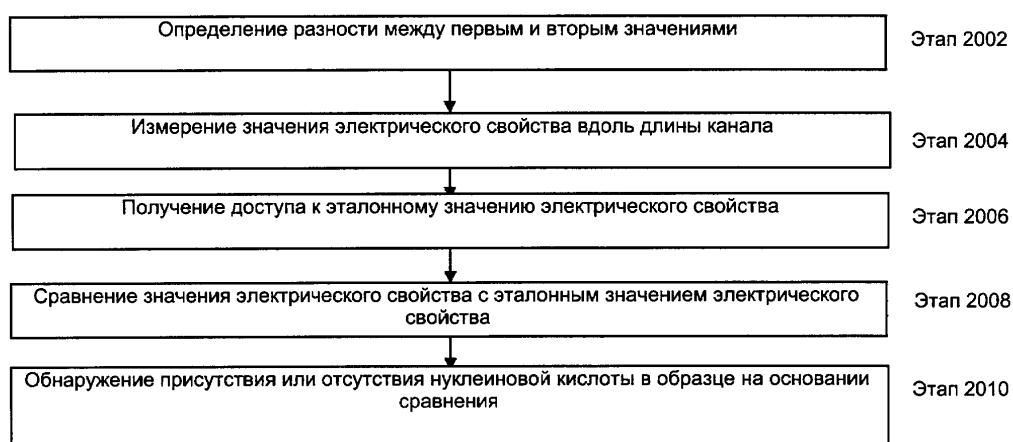
25/36



ФИГ. 19В

26/36

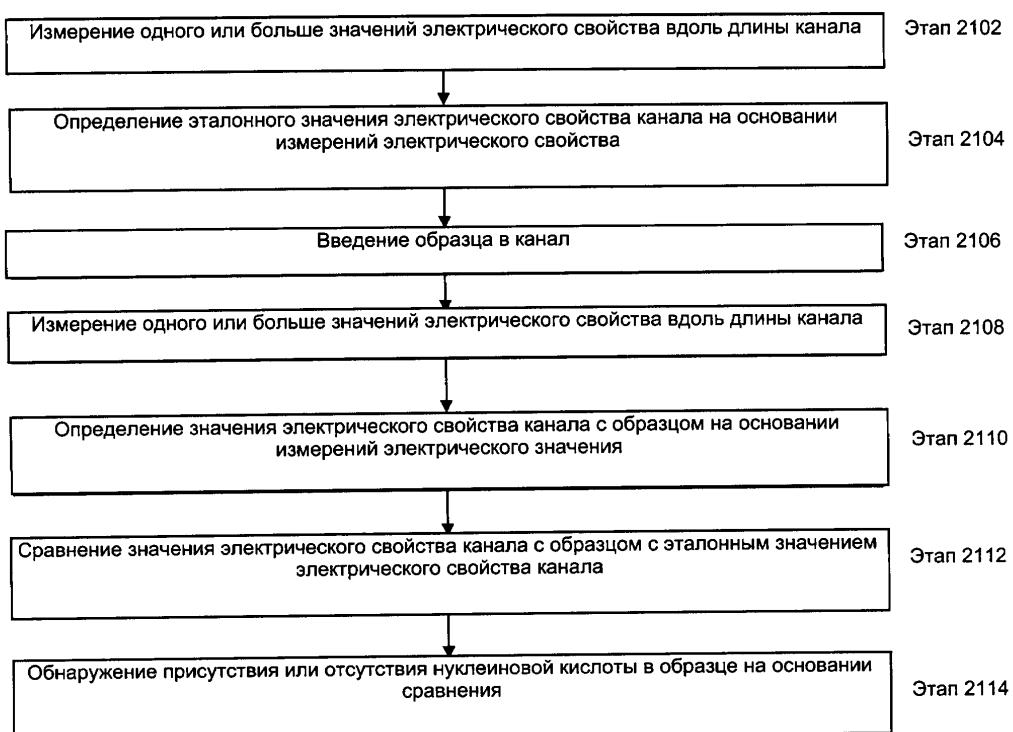
2000



ФИГ. 20

27/36

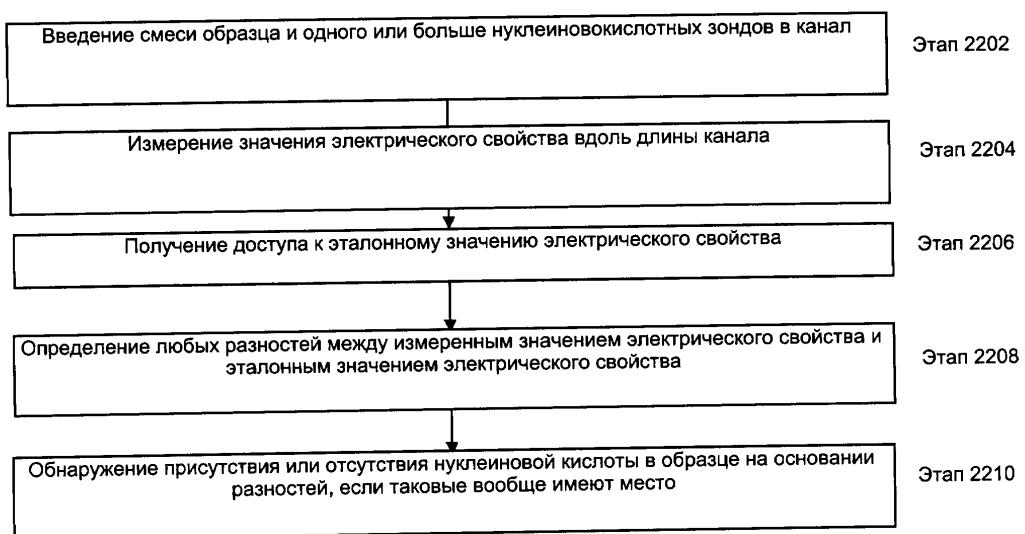
2100



ФИГ. 21

28/36

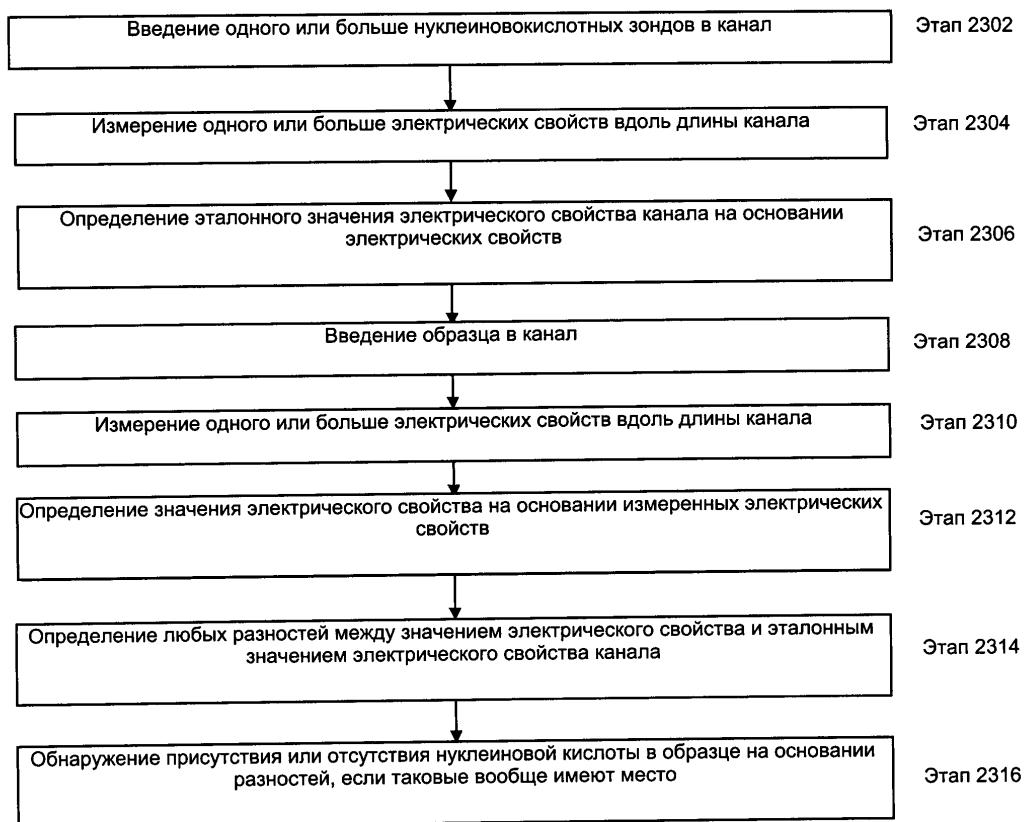
2200



ФИГ. 22

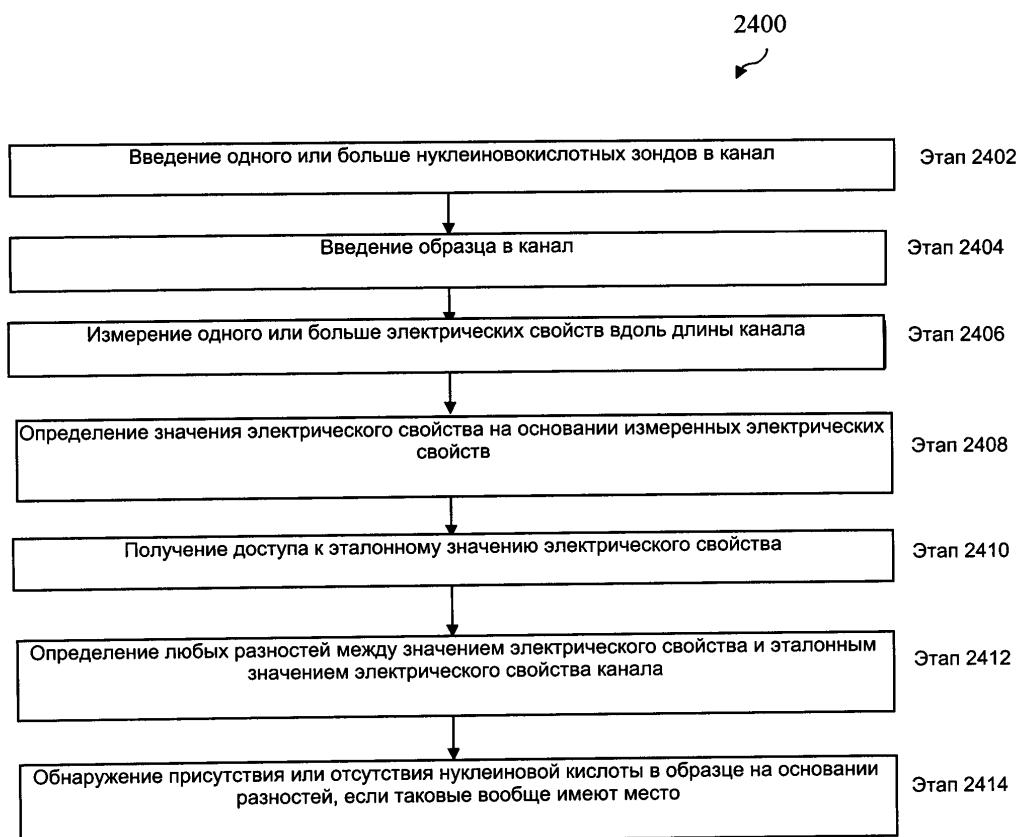
29/36

2300



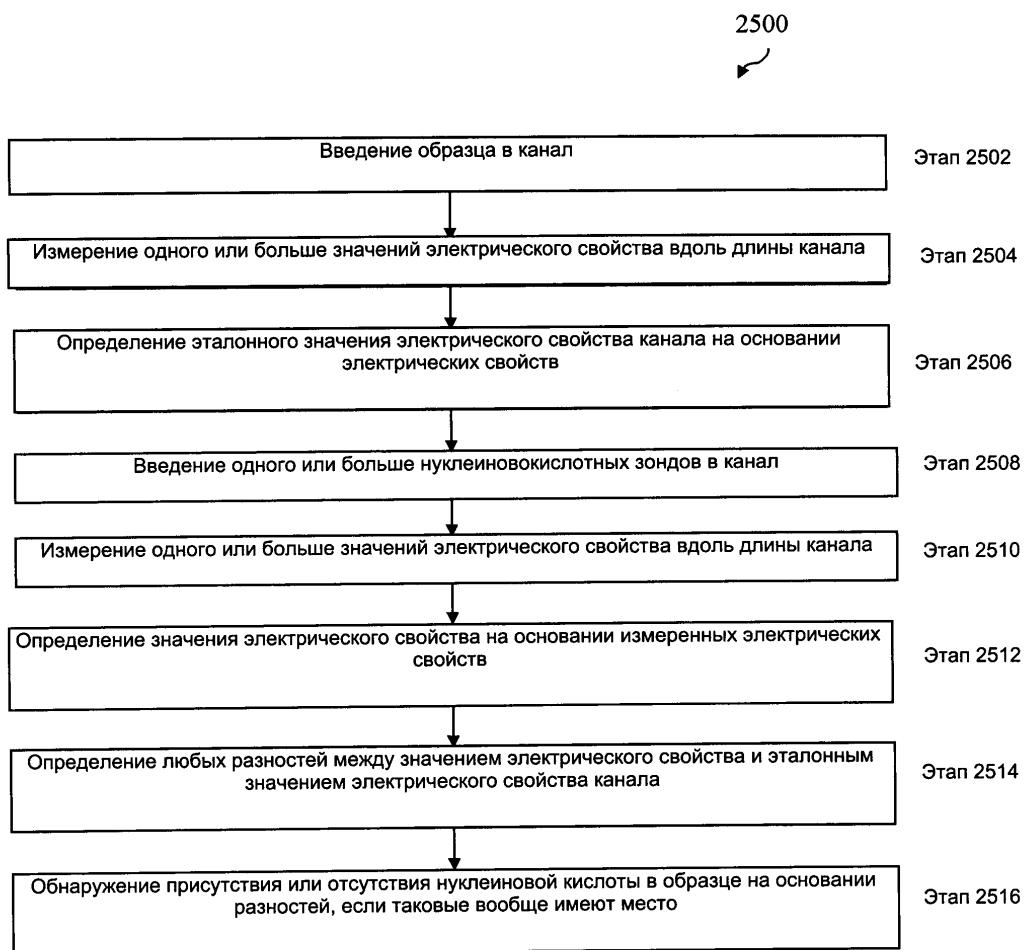
ФИГ. 23

30/36



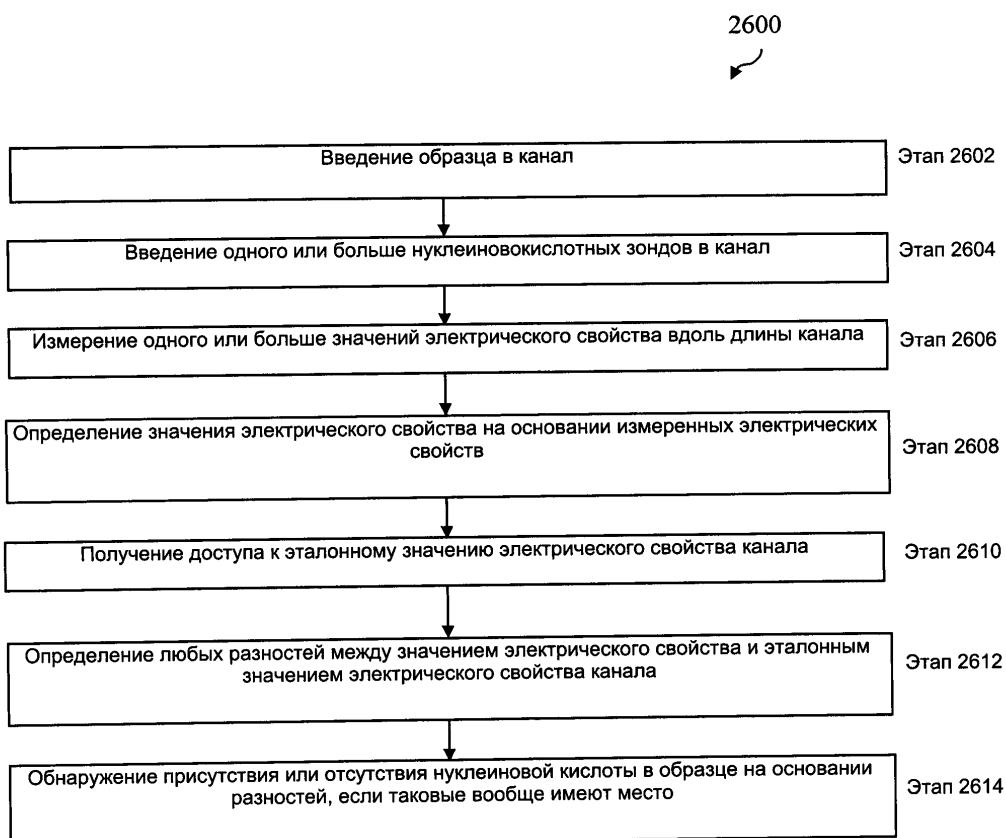
ФИГ. 24

31/36



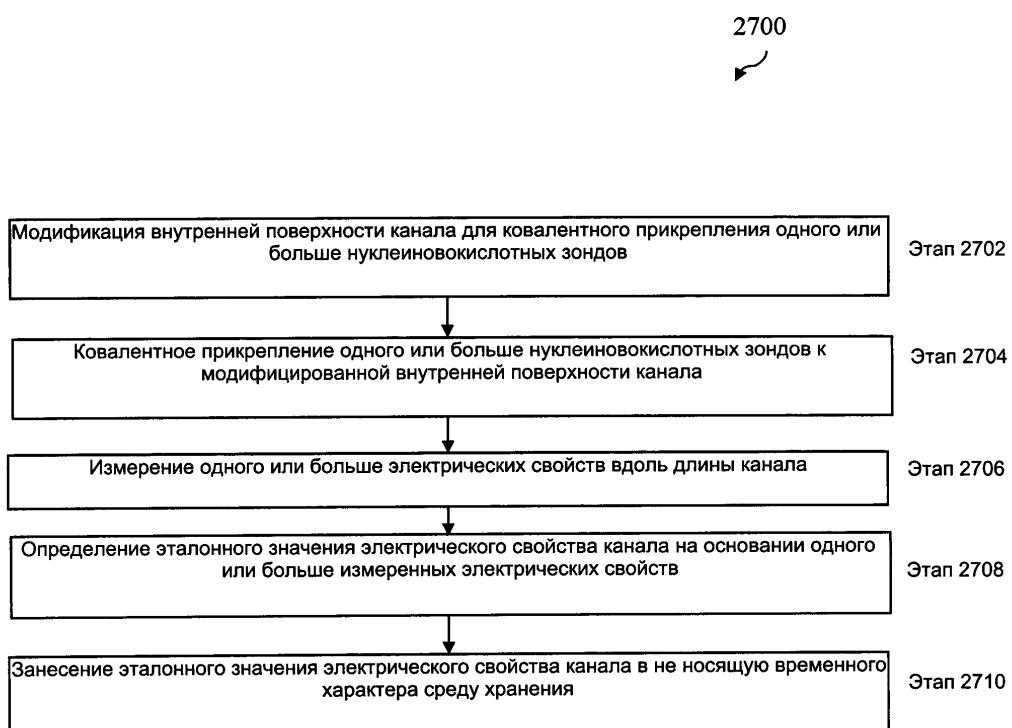
ФИГ. 25

32/36



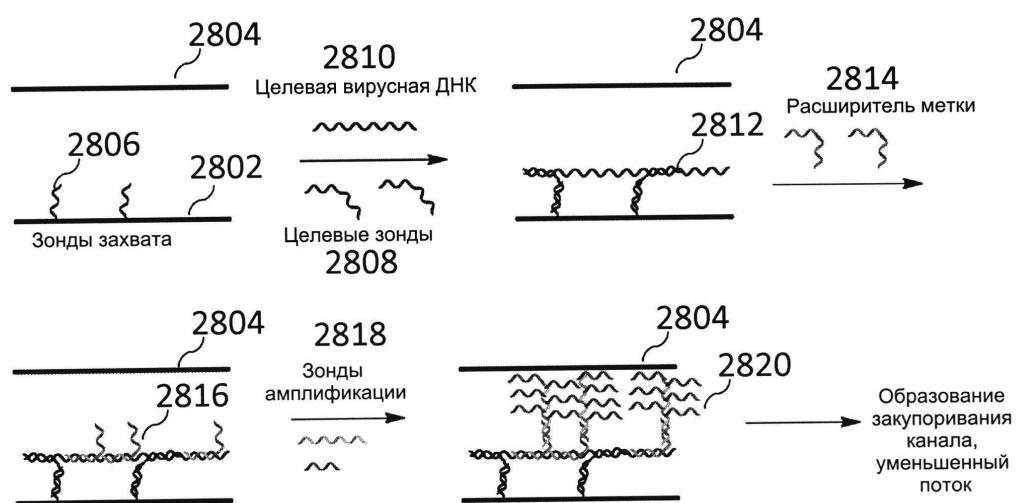
ФИГ. 26

33/36



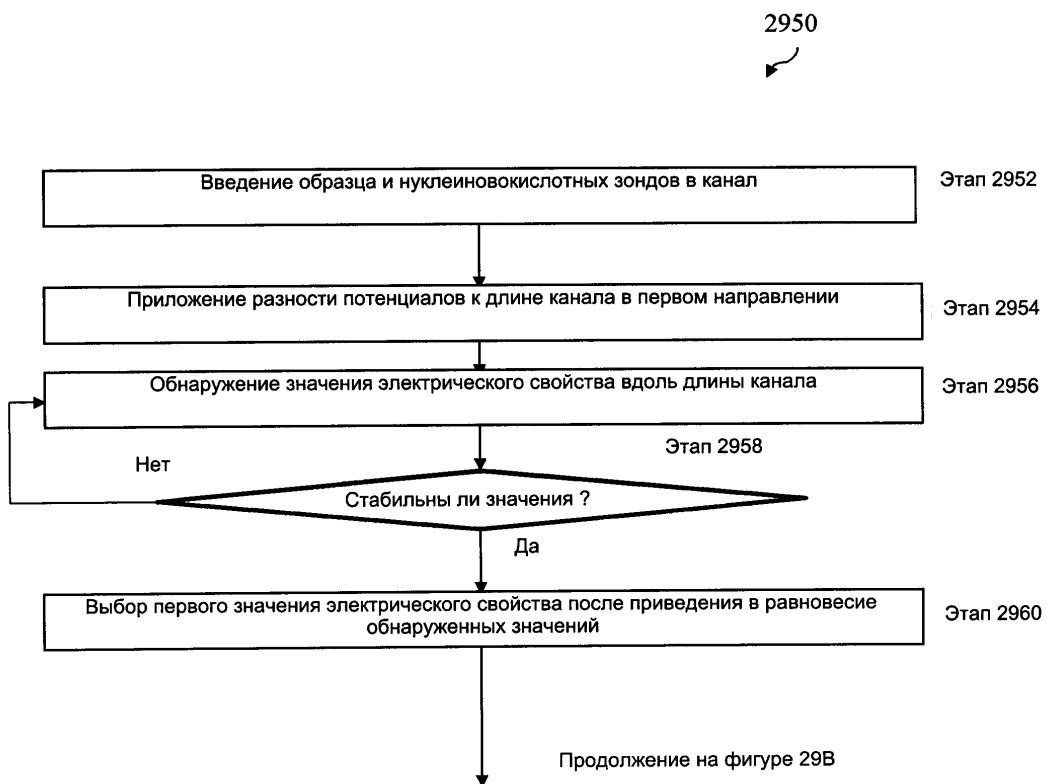
ФИГ. 27

34/36



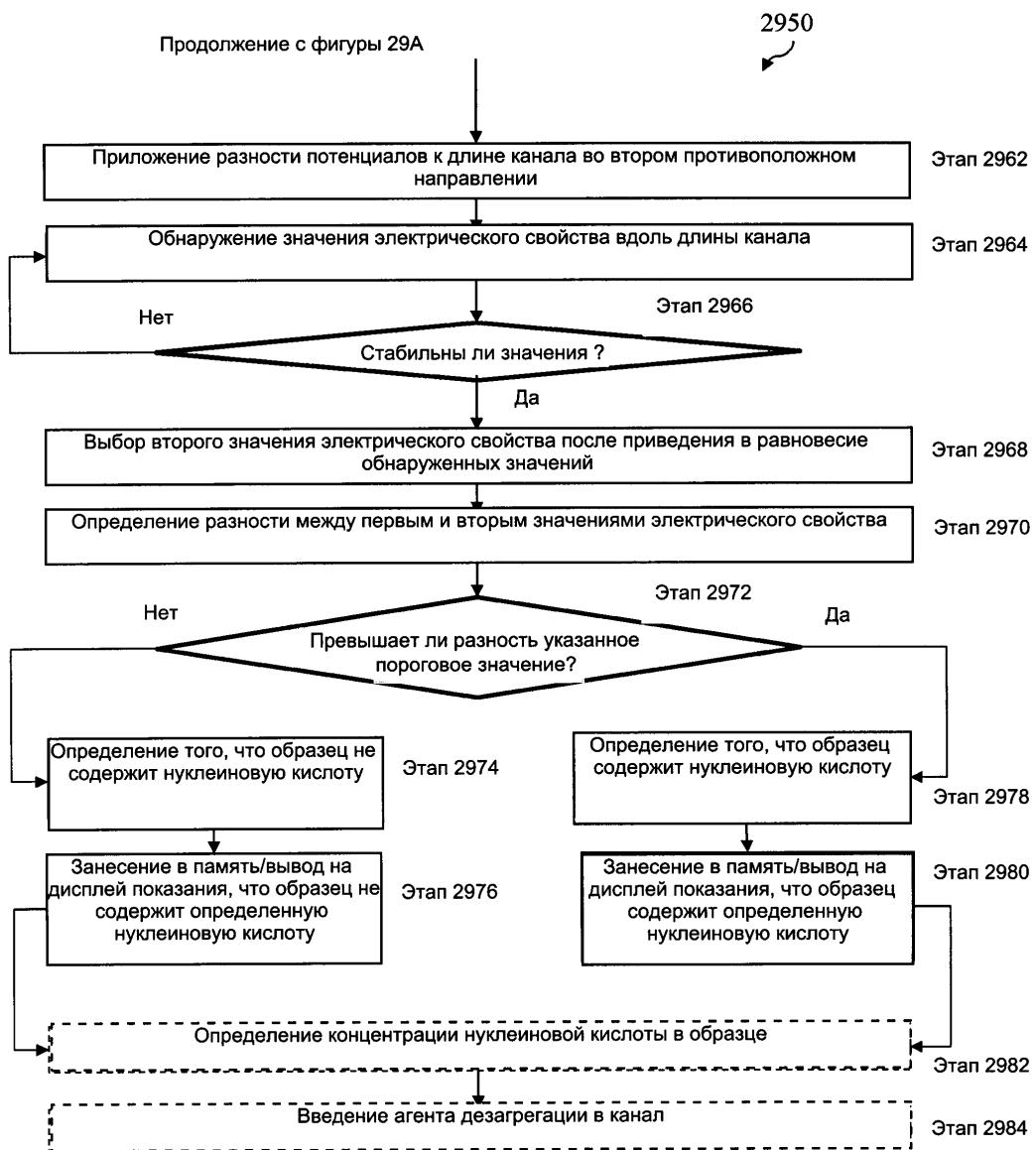
ФИГ. 28

35/36



ФИГ. 29А

36/36



ФИГ. 29В