



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112689751 A

(43) 申请公布日 2021.04.20

(21) 申请号 202080003579.0

斯坦利·洪 莫瑞克·萧

(22) 申请日 2020.05.26

阿尔文·伊马迪 克雷格·切希拉

(30) 优先权数据

62/855,654 2019.05.31 US

62/855,662 2019.05.31 US

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 武娟 杨明钊

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.12.24

(51) Int.Cl.

G01N 21/64 (2006.01)

G01N 21/05 (2006.01)

G12Q 1/6869 (2018.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/034518 2020.05.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/243077 EN 2020.12.03

(71) 申请人 伊鲁米那股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 塔伦·库拉纳 阿里·阿加

阿塔万·卡鲁纳卡拉恩

权利要求书8页 说明书40页 附图13页

(54) 发明名称

具有一个或更多个屏障特征的流通池

(57) 摘要

一种装置包括流通池主体、多个电极、成像组件和一个或更多个屏障特征。流通池主体限定了一个或更多个流动通道和在每个流动通道的底面限定为凹部的多个阱。每个阱与相应的流动通道流体联接。流通池主体进一步限定了相邻阱之间的间隙表面。每个阱都有相应的深度。每个电极位于多个阱中相应的阱中。电极用于实现在阱中写入多核苷酸。成像组件用于捕获写在阱中的多核苷酸的图像。一个或更多个屏障特征位于阱内、阱之间或阱上方。一个或更多个屏障特征将反应遏制在每个阱中，减少阱之间的扩散，或减少阱之间的光学串扰。

1. 一种装置,包括:

(a) 限定一个或多个流动通道和多个阱的流通池主体,所述一个或多个流动通道的每个流动通道接收流体流,所述多个阱的每个阱与所述一个或多个流动通道的相应流动通道流体联接,所述多个阱的每个阱限定相应的深度;

(b) 多个电极,所述多个电极的每个电极位于所述多个阱的相应阱中,所述多个电极实现多核苷酸在所述多个阱的相应阱中的写入;

(c) 成像组件,其用于捕获指示多核苷酸中的一个或多个核苷酸的图像;和

(d) 位于所述多个阱中或所述多个阱之间的一个或多个屏障特征,所述屏障特征将反应遏制在所述多个阱的每个阱中或减少所述多个阱之间的扩散。

2. 根据权利要求1所述的装置,所述多个电极中的每个电极限定孔径。

3. 根据权利要求2所述的装置,所述成像组件包括至少一个图像传感器,以通过所述多个电极中的每个电极的孔径接收光。

4. 根据权利要求2至3中任一项或更多项所述的装置,所述多个电极中的每个电极为环形。

5. 根据权利要求2至3中任一项或更多项所述的装置,所述多个电极中的每个电极包括排列在象限中的多个电极段,所述孔径被限定在象限排列的中心区域。

6. 根据权利要求1至5中任一项或更多项所述的装置,还包括位于所述流通池主体下方的集成电路,所述集成电路驱动所述电极,从而在所述多个阱的相应阱中实现多核苷酸的写入。

7. 根据权利要求6所述的装置,所述集成电路还与所述成像组件通信。

8. 根据权利要求6至7中任一项或更多项所述的装置,所述集成电路包括互补金属氧化物半导体(CMOS)芯片。

9. 根据权利要求1至8中任一项或更多项所述的装置,所述多个阱形成为多个离散的凹部,所述多个离散的凹部沿着所述一个或多个流动通道的相应流动通道的基面以图案布置。

10. 根据权利要求1至9中任一项或更多项所述的装置,所述多个阱的每个阱由至少一个侧壁和底面限定。

11. 根据权利要求10所述的装置,所述多个电极中的每个电极位于所述多个阱的相应阱的底面上。

12. 根据权利要求10所述的装置,所述多个电极中的每个电极位于所述多个阱的相应阱的至少一个侧壁的侧壁上。

13. 根据权利要求10至12中任一项或更多项所述的装置,所述多个阱的每个阱的底面还限定开口,所述开口为所述多个阱的相应阱和流体源之间的流体连通提供路径。

14. 根据权利要求13所述的装置,所述屏障特征包括多个阀,所述多个阀中的每个阀位于所述多个阱的每个对应阱的开口中。

15. 根据权利要求14所述的装置,所述多个阀中的每个阀包括水凝胶材料。

16. 根据权利要求15所述的装置,所述水凝胶材料在扩张状态和收缩状态之间转变,所述水凝胶材料在所述扩张状态下有效地关闭所述多个阱中的阱的孔径,所述水凝胶材料在所述收缩状态下有效地打开所述多个阱中的阱的孔径。

17. 根据权利要求15至16中任一项或更多项所述的装置,所述多个阀中的每个阀包括水凝胶环,所述水凝胶环限定与所述多个阱中相应阱的孔径对齐的开口。

18. 根据权利要求14所述的装置,所述多个阀中的每个阀包括电活性聚合物材料。

19. 根据权利要求14至18中任一项或更多项所述的装置,所述多个阀中的每个阀响应于pH的变化而在打开状态和关闭状态之间转变,所述装置还包括pH驱动特征,以选择性地改变与所述多个阀中的每个阀相关联的pH值,从而选择性地地在所述打开状态和所述关闭状态之间转变所述多个阀中的阀。

20. 根据权利要求14至19中任一项或更多项所述的装置,所述多个阀中的每个阀响应于温度变化而在打开状态和关闭状态之间转变,所述装置还包括温度驱动特征,以选择性地改变与所述多个阀中的每个阀相关联的温度值,从而选择性地地在所述打开状态和所述关闭状态之间转变所述多个阀中的阀。

21. 根据权利要求20所述的装置,所述多个阀中的每个阀包括热膨胀性聚合物。

22. 根据权利要求14至21中任一项或更多项所述的装置,所述多个阀中的每个阀被偏压向关闭状态,所述多个阀中的每个阀响应于所述多个阀中的阀上的流体压力超过阈值而打开。

23. 根据权利要求14至22中任一项或更多项所述的装置,还包括控制模块,以控制所述多个阀中的每个阀的打开和关闭。

24. 根据权利要求23所述的装置,所述控制模块选择性地激活所述多个阀,以允许解封剂穿过所述多个阱的孔径。

25. 根据权利要求1至24中任一项或更多项所述的装置,所述一个或更多个屏障特征包括流动梯度发生器,所述流动梯度发生器提供在所述多个阱的每个阱的深度上变化的流体流量分布。

26. 根据权利要求25所述的装置,所述流动梯度发生器在所述多个阱的每个阱的底部区域提供减小的流体流量或流体压力,在所述多个阱的每个阱的顶部区域提供增大的流体流量或流体压力。

27. 根据权利要求25至26中任一项或更多项所述的装置,所述流动梯度发生器包括泵。

28. 根据权利要求26至27中任一项或更多项所述的装置,所述流动梯度发生器包括气泡发生器。

29. 根据权利要求1至28中任一项或更多项所述的装置,所述一个或更多个屏障特征包括温度梯度发生器,所述温度梯度发生器提供在所述多个阱的每个阱的深度上变化的温度分布。

30. 根据权利要求29所述的装置,所述温度梯度发生器在所述多个阱的每个阱的底部区域提供相对较高的温度,在所述多个阱的每个阱的顶部区域提供相对较低的温度。

31. 根据权利要求1至28中任一项或更多项所述的装置,所述一个或更多个屏障特征包括温度梯度发生器,所述温度梯度发生器提供在所述多个阱之间变化的温度分布。

32. 根据权利要求31所述的装置,所述温度梯度发生器在所述多个阱的每个阱中提供相对较高的温度,并且在所述多个阱之间的空间中提供相对较低的温度。

33. 根据权利要求1至32中任一项或更多项所述的装置,所述一个或更多个屏障特征包括沿着所述多个阱的相邻阱之间的所述流通池主体的基面定位的多个疏水分隔物。

34. 根据权利要求33所述的装置,所述多个疏水分隔物从所述流通池主体的基面向所述流通池主体的上表面延伸。

35. 根据权利要求33至34中任一项或更多项所述的装置,所述多个疏水分隔物从沿着所述多个阱的相邻阱之间的所述流通池主体的基面的位置转变到所述多个阱的每个相应阱上方的位置,使得所述多个疏水分隔物从所述多个阱之间的屏障转变为所述多个阱上方的盖子。

36. 根据权利要求35所述的装置,所述多个疏水分隔物响应于施加的电压而移动。

37. 根据权利要求35至36中任一项或更多项所述的装置,所述多个疏水分隔物中的每个疏水分隔物同时覆盖所述多个阱中的两个以上的阱。

38. 根据权利要求35至36中任一项或更多项所述的装置,所述多个疏水分隔物的每个疏水分隔物仅覆盖所述多个阱中的单个阱,使得所述多个阱的每个阱具有所述多个疏水分隔物中的相应疏水分隔物。

39. 根据权利要求34至38中任一项或更多项所述的装置,所述多个疏水分隔物中的每个疏水分隔物包括一定体积的流体。

40. 根据权利要求39所述的装置,所述多个疏水分隔物中的每个疏水分隔物包括一定体积的油。

41. 根据权利要求1至40中任一项或更多项所述的装置,所述一个或更多个屏障特征包括pH驱动特征,以选择性地调节与所述多个阱的每个阱相关联的pH值,从而在所述多个阱的相邻阱之间提供pH值的变化。

42. 根据权利要求41所述的装置,所述pH驱动特征包括气泡发生器。

43. 根据权利要求41至42中任一项或更多项所述的装置,所述pH驱动特征包括电极。

44. 根据权利要求1至43中任一项或更多项所述的装置,所述多个电极实现在所述多个阱的相应阱中以DNA链的形式写入多核苷酸。

45. 根据权利要求1至44中任一项或更多项所述的装置,所述多个电极包括位于所述多个阱的每个阱的底部区域中的电极,所述电极位于所述多个阱的每个阱的底部区域中以在所述多个阱的相应阱内驱动氧化还原反应。

46. 根据权利要求45所述的装置,位于所述多个阱的每个阱的底部区域中的电极中的每个电极包括铜元素。

47. 根据权利要求45至46中任一项或更多项所述的装置,所述多个电极还包括位于所述多个阱的阱之间的间隙空间的表面上的电极,位于所述多个阱的阱之间的间隙空间的表面上的所述电极提供所述一个或更多个屏障特征。

48. 根据权利要求47所述的装置,位于所述多个阱的阱之间的间隙空间的表面上的所述电极用于提供反向电流,所述反向电流加强由位于所述多个阱的每个阱的底部区域中的电极所限定的边界。

49. 一种装置,包括:

(a) 主体,其限定上部流动通道和多个阱,所述上部流动通道接收含有核苷酸的流体流,所述多个阱中的每个阱与相应的流动通道流体联接,所述多个阱中的每个阱具有带孔径的底面;

(b) 位于所述多个阱的每个阱的底面下方的下部通道,所述下部通道接收包含解封闭

剂的流体;

(c) 多个阀,所述多个阀中的每个阀在打开状态和关闭状态之间转变,所述多个阀中的每个阀在所述打开状态下允许所述下部通道和所述多个阱的相应阱之间的流体连通,所述多个阀中的每个阀在所述关闭状态下减少所述下部通道和所述多个阱的相应阱之间的流体连通;和

(d) 多个电极,所述多个电极中的每个电极位于所述多个阱的相应阱中,所述多个电极实现多核苷酸在所述多个阱的相应阱中的写入。

50. 根据权利要求49所述的装置,还包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多个核苷酸的图像。

51. 根据权利要求49至50中任一项或更多项所述的装置,所述多个阀中的每个阀包括水凝胶材料。

52. 根据权利要求49至50中任一项或更多项所述的装置,所述多个阀中的每个阀包括电活性聚合物。

53. 根据权利要求49至50中任一项或更多项所述的装置,所述多个阀中的每个阀包括热膨胀性聚合物。

54. 根据权利要求49至53中任一项或更多项所述的装置,所述多个阀中的每个阀被偏压向关闭状态,所述多个阀中的每个阀响应于所述阀上的流体压力超过阈值而打开。

55. 一种装置,包括:

(a) 流通池主体,其限定一个或更多个流动通道和多个阱,所述一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流,所述多个阱的每个阱与所述一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,所述多个阱的每个阱限定相应的深度;

(b) 多个电极,所述多个电极的每个电极位于所述多个阱的相应阱中,所述多个电极实现多核苷酸在所述多个阱的相应阱中的写入;和

(c) 流动梯度发生器,所述流动梯度发生器提供在所述多个阱的每个阱的深度上变化的流体流量分布。

56. 根据权利要求55所述的装置,还包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多个核苷酸的图像。

57. 根据权利要求55至56中任一项或更多项所述的装置,所述流动梯度发生器在所述多个阱的每个阱的底部区域提供减小的流体流量或流体压力,在所述多个阱的每个阱的顶部区域提供增大的流体流量或流体压力。

58. 一种装置,包括:

(a) 流通池主体,其限定一个或更多个流动通道和多个阱,所述一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流,所述多个阱的每个阱与所述一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,所述多个阱的每个阱限定相应的深度;

(b) 多个电极,所述多个电极的每个电极位于所述多个阱的相应阱中,所述多个电极实现多核苷酸在所述多个阱的相应阱中的写入;和

(c) 温度梯度发生器,所述温度梯度发生器提供在所述多个阱的每个阱的深度上变化的温度分布。

59. 根据权利要求58所述的装置,还包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多

个核苷酸的图像。

60. 根据权利要求58至59中任一项或更多项所述的装置,所述温度梯度发生器在所述多个阱的每个阱的底部区域提供相对较高的温度,在所述多个阱的每个阱的顶部区域提供相对较低的温度。

61. 一种装置,包括:

(a) 流通池主体,其限定一个或更多个流动通道和多个阱,所述一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流,所述多个阱的每个阱与所述一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,所述多个阱的每个阱限定相应的深度;

(b) 多个电极,所述多个电极的每个电极位于所述多个阱的相应阱中,所述多个电极实现多核苷酸在所述多个阱的相应阱中的写入;和

(c) 温度梯度发生器,所述温度梯度发生器提供在所述多个阱之间变化的温度分布。

62. 根据权利要求61所述的装置,还包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多个核苷酸的图像。

63. 根据权利要求61至62中任一项或更多项所述的装置,所述温度梯度发生器在所述多个阱的每个阱中提供相对较高的温度,并且在所述多个阱之间的空间中提供相对较低的温度。

64. 一种装置,包括:

(a) 流通池主体,其限定一个或更多个流动通道、上表面、基面和在所述基面中形成的多个阱,所述一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流,所述多个阱的每个阱与所述一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接;

(b) 多个电极,所述多个电极的每个电极位于所述多个阱的相应阱中,所述多个电极实现多核苷酸在所述多个阱的相应阱中的写入;和

(c) 多个疏水分隔物,其沿着所述多个阱的相邻阱之间的所述流通池主体的基面定位,所述多个疏水分隔物从所述流通池主体的基面向所述流通池主体的上表面延伸。

65. 根据权利要求64所述的装置,还包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多个核苷酸的图像。

66. 根据权利要求64至65中任一项或更多项所述的装置,所述多个疏水分隔物从沿着所述多个阱的相邻阱之间的所述流通池主体的底面的位置移动到所述多个阱的每个相应阱上方的位置,使得所述多个疏水分隔物从所述多个阱之间的屏障转变为所述多个阱上方的盖子。

67. 根据权利要求66所述的装置,所述多个疏水分隔物响应于施加的电压而移动。

68. 根据权利要求64至67中任一项或更多项所述的装置,所述多个疏水分隔物中的每个疏水分隔物包括一定体积的流体。

69. 一种装置,包括:

(a) 流通池主体,其限定一个或更多个流动通道、上表面、基面和在基面中形成的多个阱,所述一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流,所述多个阱的每个阱与所述一个或更多个流动通道流体联接;

(b) 多个电极,所述多个电极的每个电极位于所述多个阱的相应阱中,所述多个电极实现多核苷酸在所述多个阱的相应阱中的写入;和

(c) pH驱动特征,其选择性地调节与所述多个阱的每个阱相关联的pH值,从而提供所述多个阱的相邻阱之间的pH值变化。

70. 根据权利要求69所述的装置,还包括成像组件,以捕获写入所述多个阱的阱中的多核苷酸的图像。

71. 根据权利要求69至70中任一项或更多项所述的装置,所述pH驱动特征包括选自由气泡发生器和一组电极组成的组的设备。

72. 一种装置,包括:

(a) 流通池主体,其限定一个或更多个流动通道,所述一个或更多个流动通道中的每个流动通道接收流体流,所述一个或更多个流动通道中的至少一个具有:

(i) 底面,及

(ii) 限定为所述底面中的凹部的多个阱,所述多个阱的每个阱与相应的流动通道流体联接,所述流通池主体还限定所述多个阱的相邻阱之间的间隙空间;

(b) 多个电极组件,所述多个电极组件的每个电极组件位于所述多个阱的相应阱中,所述多个电极组件在所述多个阱的相应阱中产生机器写入的多核苷酸;和

(c) 一个或更多个屏障特征,其位于所述多个阱上方或所述多个阱中,所述一个或更多个屏障特征用于减少所述多个阱之间的光学串扰。

73. 根据权利要求72所述的装置,还包括成像组件,以捕获指示写入所述多个阱的阱中的机器写入的多核苷酸中的一个或更多个核苷酸的图像。

74. 根据权利要求72至73中任一项或更多项所述的装置,所述一个或更多个屏障特征包括电激活偏振器。

75. 根据权利要求74所述的装置,所述偏振器中的每一个位于所述多个阱中相应阱的上部区域。

76. 根据权利要求74至75中任一项或更多项所述的装置,所述偏振器中的每一个限定开口,以允许流体从所述一个或更多个流动通道中的至少一个流入所述多个阱的相应阱。

77. 根据权利要求72至76中任一项或更多项所述的装置,还包括光源,所述光源将光投射到所述多个阱中的被定位成同时接收从所述光源投射的光的两个或更多个阱中。

78. 根据权利要求77所述的装置,所述偏振器选择性地允许或限制光从所述光源到被定位成同时接收从所述光源投射的光的所述两个或更多个阱的通路。

79. 根据权利要求72至78中任一项或更多项所述的装置,所述一个或更多个屏障特征包括光导。

80. 根据权利要求72至79中任一项或更多项所述的装置,所述多个电极组件产生DNA链形式的机器写入的多核苷酸。

81. 一种方法,包括:

使流体流过流通池,所述流体包含核苷酸,所述流通池包括限定一个或更多个流动通道的流通池主体,所述一个或更多个流动通道中的每个流动通道接收流体流,所述一个或更多个流动通道中的至少一个具有:

(i) 底面;

(ii) 被限定为所述底面中的凹部的多个阱,所述多个阱的每个阱与所述一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,所述一个或更多个流动通道的流动通道的底面限定了

所述多个阱的相邻阱之间的间隙空间,以及

(iii) 所述多个阱的阱上方或所述多个阱的阱中的多个屏障特征;

激活所述多个阱的每个阱的底部区域处的电极组件,以在所述多个阱的每个阱内产生机器写入的多核苷酸,所述机器写入的多核苷酸代表存储的数据;和

激活所述多个屏障特征以减少所述多个阱的相邻阱之间的光学串扰。

82. 根据权利要求81所述的方法,激活所述多个阱中的每个阱的底部区域处的电极组件包括产生正电流,激活所述多个屏障特征包括产生负电流。

83. 根据权利要求81至82中任一项或更多项所述的方法,激活所述多个屏障特征包括向至少一些核苷酸添加电荷标签。

84. 根据权利要求83所述的方法,每个电荷标签带正电。

85. 根据权利要求84所述的方法,每个电荷标签将净正电荷赋予所述核苷酸中相应的核苷酸。

86. 根据权利要求83所述的方法,每个电荷标签带负电荷。

87. 根据权利要求83至86中任一项或更多项所述的方法,每个电荷标签附着于选自核糖、磷酸基团或碱基的核苷酸中的相应核苷酸的一个或更多个区域。

88. 根据权利要求83至87中任一项或更多项所述的方法,每个电荷标签在连接事件之前被切割。

89. 根据权利要求83至87中任一项或更多项所述的方法,每个电荷标签在连接事件后被切割。

90. 一种方法,包括:

使流体流过流通池,所述流体包含核苷酸,所述流通池包括限定一个或更多个流动通道的流通池主体,所述一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流,所述一个或更多个流动通道的每个流动通道具有:

(i) 底面;

(ii) 被限定为所述底面中的凹部的多个阱,所述多个阱的每个阱与所述一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,所述一个或更多个流动通道的流动通道的底面限定了所述多个阱的相邻阱之间的间隙表面,以及

(iii) 位于所述多个阱上方或所述多个阱中的多个屏障特征,所述多个屏障特征用于减少所述多个阱之间的光学串扰;

确定所述多个阱的第一子集,所述第一子集未被使用,并且不与所述多个阱的已使用阱相邻;

激活所述第一子集的每个阱的底部区域处的电极组件,以在所述第一子集的每个阱内产生机器写入的多核苷酸,所述第一子集的每个阱内的机器写入的多核苷酸代表存储的数据,同时使多个所述屏障特征被去激活;

确定所述多个阱的第二子集,所述第二子集未被使用,但是与所述多个阱的已使用阱相邻;和

在激活所述屏障特征以减少所述多个阱的相邻阱之间的光学串扰之后,激活所述第二子集的每个阱的底部区域处的电极组件,以在所述第二子集的每个阱内产生机器写入的多核苷酸,所述第二子集的每个阱内的机器写入的多核苷酸代表存储的

数据。

91. 根据权利要求90所述的方法, 还包括:

接收对存储的数据的请求;

从所述多个阱中确定其中所述存储的数据由机器写入的多核苷酸表示的一组目标阱;

确定所述一组目标阱的每个阱是否与所述多个阱中的任何被使用的阱相邻; 和

在所述一组目标阱中的目标阱与任何被使用的阱相邻的情况下, 在激活所述屏障特征以减少所述多个阱的相邻阱的光学串扰之后, 激活集成电路以检测从机器写入的多核苷酸的荧光团发射的荧光, 并从所述一组目标阱质中的与被使用的阱相邻的目标阱读取存储的数据。

92. 根据权利要求91所述的方法, 还包括:

在所述目标阱与任何被使用的阱相邻的情况下, 对读取的存储数据执行串扰质量控制检查; 和

在所述串扰质量控制检查验证读取的存储数据没有被损坏的情况下, 将读取的存储数据提供给请求设备。

93. 根据权利要求90至92中任一项或更多项所述的方法, 还包括:

接收对存储的数据的请求;

从所述多个阱中确定其中存储的数据由机器写入的多核苷酸表示的一组目标阱;

确定所述一组目标阱的每个阱是否与所述多个阱中的任何被使用的阱相邻; 和

在所述一组目标阱的目标阱不与任何被使用的阱相邻的情况下, 激活集成电路以检测从机器写入的多核苷酸的荧光团发射的荧光, 并从所述一组目标阱的不与被使用的阱相邻的目标阱读取所述存储的数据, 同时使所述屏障特征被去激活。

94. 根据权利要求91至93中任一项或更多项所述的方法, 还包括, 在所述目标阱不与所述多个阱中的任何被使用的阱相邻的情况下, 向请求设备提供所读取的存储数据, 而不对所读取的存储数据执行串扰质量控制检查。

具有一个或更多个屏障特征的流通池

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2019年5月31日提交的题为“Flow Cell with One or More Barrier Features In or Between Wells”的第62/855,654号美国临时专利申请的优先权,其全部内容通过引用结合于此。本申请还要求于2019年5月31日提交的题为“Flow Cell with Barrier Features to Prevent Optical Cross-Talk Between Wells”的第62/855,662号美国临时专利申请的优先权,其全部内容通过引用结合于此。

[0003] 背景

[0004] 计算机系统使用各种不同的机制来存储数据,包括磁存储、光存储和固态存储。这种形式的数据存储可能在读写速度、数据保留时间、功耗或数据密度方面存在缺陷。

[0005] 就像天然存在的DNA可以被读取一样,机器写入的DNA也可以被读取。现有的DNA读取技术可以包括基于阵列的循环测序测定(例如合成测序(SBS)),其中通过酶操作的迭代循环对密集阵列的DNA特征(例如模板核酸)进行测序。在每个循环之后,可以捕获图像,并随后与其他图像一起分析,以确定机器写入的DNA特征的序列。在另一生物化学测定中,具有可识别标记(例如,荧光标记)的未知分析物可暴露于已知探针阵列,该探针在该阵列内具有预定地址。观察探针和未知分析物之间发生的化学反应可以帮助识别或揭示分析物的特性。

[0006] 概述

[0007] 本文描述了用于将反应遏制在DNA存储设备的阱内并防止或减少DNA存储设备的阱之间扩散的设备、系统和方法。

[0008] 一种实现涉及一种包括流通池主体的装置。在一些这样的实现中,流通池主体可以限定一个或更多个流动通道和多个阱,一个或更多个流动通道的每个通道接收流体。在一些这样的实现中,多个阱的每个阱可以与一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,并且多个阱的每个阱可以限定相应的深度。在一些这样的实现中,该装置还可以包括多个电极。在一些这样的实现中,多个电极中的每个电极可以位于多个阱的相应阱中,多个电极实现在多个阱的相应阱中写入多核苷酸。在一些这样的实现中,该装置还可以包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多个核苷酸的图像。在一些这样的实现中,该装置可以包括位于多个阱中或多个阱之间的一个或更多个屏障特征,该屏障特征将反应遏制在多个阱的每个阱中或减少多个阱之间的扩散。

[0009] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个电极中的每个电极可以限定孔径。

[0010] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中成像组件可以包括至少一个图像传感器,以通过多个电极中的每个电极的孔径接收光。

[0011] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个电极中的每个电极可以是环形的。

[0012] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个电极中的每个电极可以包括排列在象限中的多个电极段,孔径被限定在象限排列的中心区域。

[0013] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述装置可以进一步包括位于流通池主体下方的集成电路,所述集成电路驱动电极,从而实现多核苷酸在多个阱的相应阱中的写入。

[0014] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中集成电路可以进一步与成像组件通信。

[0015] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中集成电路可以包括互补金属氧化物半导体 (CMOS) 芯片。

[0016] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阱可以形成多个离散的凹部,这些凹部沿着一个或多个流动通道的相应流动通道的基面以一定图案排列。

[0017] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阱的每个阱可以由至少一个侧壁和底面限定。

[0018] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个电极中的每个电极可以位于多个阱的相应阱的底面。

[0019] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个电极中的每个电极可以位于多个阱中相应阱的至少一个侧壁的侧壁上。

[0020] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阱的每个阱的底面可以进一步限定开口,该开口为多个阱的相应阱和流体源之间的流体连通提供路径。

[0021] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中屏障特征可包括多个阀,多个阀中的每个阀定位在多个阱的每个对应阱的开口中。

[0022] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀可以包括水凝胶材料。

[0023] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中水凝胶材料在扩张状态和收缩状态之间转变,水凝胶材料在扩张状态有效地关闭多个阱中的阱的孔径,水凝胶材料在收缩状态有效地打开多个阱中的阱的孔径。

[0024] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀可以包括水凝胶环,该水凝胶环限定与多个阱中相应阱的孔径对齐的开口。

[0025] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀可以包括电活性聚合物材料。

[0026] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀响应于pH的变化而在打开状态和关闭状态之间转变。在一些这样的实现中,该装置还可以包括pH驱动特征,从而选择性地打开状态和关闭状态之间转变多个阀中的阀。

[0027] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀响应于温度的变化在打开状态和关闭状态之间转变。在一些这样的实现中,该装置可以进一步包括温度驱动特征,以选择性地改变与多个阀中的每个阀相关联的温度值,从而选择性地打开状态和关闭状态之间转变多个阀中的阀。

[0028] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀可以包括热膨胀性聚合物。

[0029] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀被偏压向关闭状态,多个阀中的每个阀响应于多个阀中的阀上的流体压力超过阈值而打开。

[0030] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中该装置还可以包括控制模块,以控制多个阀中的每个阀的打开和关闭。

[0031] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中控制模块选择性地激活多个阀,以允许解封闭剂穿过多个阱的孔径。

[0032] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中一个或更多个屏障特征可以包括流动梯度发生器,该流动梯度发生器提供在多个阱的每个阱的深度上变化的流体流量分布。

[0033] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中流动梯度发生器在多个阱的每个阱的底部区域提供减小的流体流动或流体压力,在多个阱的每个阱的顶部区域提供增大的流体流动或流体压力。

[0034] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中流动梯度发生器可以包括泵。

[0035] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中流动梯度发生器可以包括气泡发生器。

[0036] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中一个或更多个屏障特征可以包括温度梯度发生器,该温度梯度发生器提供在多个阱的每个阱的深度上变化的温度分布。

[0037] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中温度梯度发生器在多个阱的每个阱的底部区域提供相对较高的温度,在多个阱的每个阱的顶部区域提供相对较低的温度。

[0038] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中一个或更多个屏障特征可以包括温度梯度发生器,该温度梯度发生器提供在多个阱之间变化的温度分布。

[0039] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中温度梯度发生器在多个阱的每个阱内提供相对较高的温度,在多个阱之间的空间提供相对较低的温度。

[0040] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中一个或更多个屏障特征可以包括沿着多个阱的相邻阱之间的流通池主体的基面定位的多个疏水分隔物。

[0041] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个疏水分隔物可以从流通池主体的基面向流通池主体的上表面延伸。

[0042] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述多个疏水分隔物从沿着所述多个阱的相邻阱之间的流通池主体的底面的位置转变到所述多个阱的每个相应阱上方的位置,使得所述多个疏水分隔物从所述多个阱之间的屏障转变到所述多个阱上方的盖子。

[0043] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个疏水分隔物响应于施加的电压而移动。

[0044] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个疏水分隔物的每个疏水分隔物同时覆盖多个阱的两个或更多个阱。

[0045] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个疏水分隔物的每个疏水分隔物仅覆盖多个阱的单个阱,使得多个阱的每个阱具有多个疏水分隔物的相应疏水分隔物。

[0046] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个疏水分隔物中的每个疏水分隔物可以包括一定体积的流体。

[0047] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个疏水分隔物中的每个疏水分隔物可以包括一定体积的油。

[0048] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述一个或更多个屏障特征可以

包括pH驱动特征,以选择性地调节与所述多个阱的每个阱相关联的pH值,从而在所述多个阱的相邻阱之间提供pH值的变化。

[0049] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中pH驱动特征可以包括气泡发生器。

[0050] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中pH驱动特征可以包括电极。

[0051] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个电极实现在多个阱的相应阱中以DNA链的形式写入多核苷酸。

[0052] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个电极可以包括位于多个阱的每个阱的底部区域中的电极,电极位于多个阱的每个阱的底部区域中,以在多个阱的相应阱内驱动氧化还原反应。

[0053] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中位于多个阱的每个阱的底部区域中的电极的每个电极可以包括铜元素。

[0054] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个电极可以进一步包括位于多个阱的阱之间的间隙表面上的电极,多个阱的阱之间的间隙表面上的电极提供一个或多个屏障特征。

[0055] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中电极位于多个阱的阱之间的间隙空间的表面上,以提供反向电流,该反向电流加强由位于多个阱的每个阱的底部区域中的电极所限定的边界。

[0056] 另一个实现涉及一种装置,该装置包括主体,该主体限定上部流动通道和多个阱,该上部流动通道接收包含核苷酸的流体流。在一些这样的实现中,多个阱的每个阱可以与相应的流动通道流体联接,并且多个阱的每个阱可以具有带孔径的底面。在一些这样的实现中,该装置可以包括位于多个阱的每个阱的底面下方的下部通道,该下部通道接收包含解封闭剂的流体。在一些这样的实现中,该装置可以包括多个阀。在一些这样的实现中,多个阀中的每个阀在打开状态和关闭状态之间转变,多个阀中的每个阀在打开状态下允许下部通道和多个阱的相应阱之间的流体连通,多个阀中的每个阀在关闭状态下减少下部通道和多个阱的相应阱之间的流体连通。在一些这样的实现中,该装置可以包括多个电极。在一些这样的实现中,多个电极中的每个电极可以位于多个阱的相应阱中,多个电极实现在多个阱的相应阱中写入多核苷酸。

[0057] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述装置可以进一步包括成像组件以捕获指示多核苷酸中一个或多个核苷酸的图像。

[0058] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀可以包括水凝胶材料。

[0059] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀可以包括电活性聚合物。

[0060] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀可以包括热膨胀性聚合物。

[0061] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个阀中的每个阀可被偏压向关闭状态,多个阀中的每个阀响应于阀上的流体压力超过阈值而打开。

[0062] 又一实现涉及一种包括流通池主体的装置。在一些这样的实现中,流通池主体可

以限定一个或更多个流动通道和多个阱,一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流。在一些这样的实现中,多个阱的每个阱可以与一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,并且多个阱的每个阱可以限定相应的深度。在一些这样的实现中,该装置可以包括多个电极。在一些这样的实现中,多个电极中的每个电极可以位于多个阱的相应阱中,多个电极实现在多个阱的相应阱中写入多核苷酸。在一些这样的实现中,该装置可以包括流动梯度发生器,该流动梯度发生器提供在多个阱的每个阱的深度上变化的流体流量分布。

[0063] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述装置还可以包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多个核苷酸的图像。

[0064] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中流动梯度发生器在多个阱的每个阱的底部区域提供减小的流体流动或流体压力,在多个阱的每个阱的顶部区域提供增加的流体流动或流体压力。

[0065] 又一实现涉及一种包括流通池主体的装置。在一些这样的实现中,流通池主体可以限定一个或更多个流动通道和多个阱,一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流。在一些这样的实现中,多个阱的每个阱可以与一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,并且相应阱的每个阱限定相应的深度。在一些这样的实现中,该装置可以包括多个电极。在一些这样的实现中,来自多个电极的每个电极可以位于多个阱的相应阱中,多个电极实现在多个阱的相应阱中写入多核苷酸。在一些这样的实现中,该装置可以包括温度梯度发生器,该温度梯度发生器提供在多个阱的每个阱的深度上变化的温度分布。

[0066] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述装置还可以包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多个核苷酸的图像。

[0067] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中温度梯度发生器在多个阱的每个阱的底部区域提供相对较高的温度,在多个阱的每个阱的顶部区域提供相对较低的温度。

[0068] 又一实现涉及一种装置,该装置包括限定一个或更多个通道和多个阱的流通池主体,一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流。在一些这样的实现中,多个阱的每个阱可以与一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,多个阱的每个阱限定相应的深度。在一些这样的实现中,该装置可以包括多个电极。在一些这样的实现中,多个电极中的每个电极可以位于多个阱的相应阱中,多个电极实现在多个阱的相应阱中写入多核苷酸。在一些这样的实现中,该装置可以包括温度梯度发生器,该温度梯度发生器提供在多个阱之间变化的温度分布。

[0069] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述装置还可以包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多个核苷酸的图像。

[0070] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中温度梯度发生器在多个阱的每个阱中提供相对较高的温度,并且在多个阱之间的空间中提供相对较低的温度。

[0071] 又一实现涉及一种装置,其包括限定一个或更多个流动通道的流通池主体、上表面、基面和形成在基面中的多个阱,一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流,多个阱的每个阱与一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接。在一些这样的实现中,该装置可以包括多个电极。在一些这样的实现中,多个电极中的每个电极可以位于多个阱的相应阱中,多个电极实现在多个阱的相应阱中写入多核苷酸。在一些这样的实现中,该装置可以包括沿着多个阱的相邻阱之间的流通池主体的基面定位的多个疏水分隔物。在一些

这样的实现中,多个疏水分隔物可以从流通池主体的基面向流通池主体的上表面延伸。

[0072] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述装置还可以包括成像组件,以捕获指示多核苷酸中一个或更多个核苷酸的图像。

[0073] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述多个疏水分隔物从沿着所述多个阱的相邻阱之间的流通池主体的底面的位置移动到所述多个阱的每个相应阱上方的位置,使得所述多个疏水分隔物从所述多个阱之间的屏障转变为所述多个阱上方的盖子。

[0074] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个疏水分隔物响应于施加的电压而移动。

[0075] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个疏水分隔物中的每个疏水分隔物可以包括一定体积的流体。

[0076] 又一实现涉及一种装置,该装置包括限定一个或更多个通道的流通池主体、上表面、基面和形成在基面中的多个阱,一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流。在一些这样的实现中,多个阱的每个阱可以与一个或更多个流动通道流体联接。在一些这样的实现中,该装置可以包括多个电极。在一些这样的实现中,多个电极中的每个电极可以位于多个阱的相应阱中,多个电极实现在多个阱的相应阱中写入多核苷酸。在一些这样的实现中,该装置可以包括pH驱动特征,以选择性地调节与多个阱的每个阱相关联的pH值,从而提供多个阱的相邻阱之间的pH值变化。

[0077] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述装置可以进一步包括成像组件,以捕获写入所述多个阱的阱中的多核苷酸的图像。

[0078] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述pH驱动特征可以包括选自由气泡发生器和一组电极组成的组的设备。

[0079] 一种实现涉及一种装置,该装置包括限定一个或更多个流动通道的流通池主体,一个或更多个流动通道中的每个流动通道接收流体流。在这样的实现中,一个或更多个流动通道中的至少一个可以具有底面和限定为底面中的凹部的多个阱,多个阱的每个阱与相应的流动通道流体联接,流通池主体进一步限定多个阱的相邻阱之间的间隙空间。在一些这样的实现中,该装置可以包括多个电极组件。在一些这样的实现中,多个电极组件的每个电极组件可以定位在多个阱的相应阱中,多个电极组件在多个阱的相应阱中产生机器写入的多核苷酸。在一些这样的实现中,该装置可以包括位于多个阱上方或多个阱中的一个或更多个屏障特征,该一个或更多个屏障特征用于减少多个阱之间的光学串扰。

[0080] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述装置还可以包括成像组件,以捕获指示写入多个阱的阱中的机器写入的多核苷酸中的一个或更多个核苷酸的图像。

[0081] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中一个或更多个屏障特征可以包括电激活偏振器。

[0082] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中每个偏振器可以位于多个阱中相应阱的上部区域。

[0083] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中每个偏振器可以限定开口,以允许流体从一个或更多个流动通道的至少一个流入多个阱的相应阱。

[0084] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中所述装置可以进一步包括光源,所述光源将光投射到多个阱中的两个或更多个阱中,所述两个或更多个阱被定位成同时接

收从光源投射的光。

[0085] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中偏振器选择性地允许或限制光从光源到两个或更多个阱的通路,这两个或更多个阱被定位成同时接收从光源投射的光。

[0086] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中一个或更多个屏障特征可以包括光导。

[0087] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中多个电极组件以DNA链的形式产生机器写入的多核苷酸。

[0088] 另一个实现涉及一种方法,该方法包括使流体流过流通池。在一些这样的实现中,流动可以包含核苷酸,并且流通池可以包括限定一个或更多个流动通道的流通池主体,一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流。在一些这样的实现中,一个或更多个流动通道中的至少一个可以具有底面、限定为底面中的凹部的多个阱以及多个阱的阱上方或多个阱的阱中的多个屏障。在一些这样的实现中,多个阱的每个阱可以与一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,并且一个或更多个流动通道的流动通道的底面可以多个阱的相邻阱之间的间隙空间。在一些这样的实现中,该方法可以包括在多个阱的每个阱的底部区域激活电极组件,以在多个阱的每个阱内产生机器写入的多核苷酸,该机器写入的多核苷酸代表存储的数据。在一些这样的实现中,该方法可以包括激活多个屏障特征以减少多个阱的相邻阱之间的光学串扰。

[0089] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中在多个阱的每个阱的底部区域激活电极组件可以包括产生正电流,并且激活多个屏障特征可以包括产生负电流。

[0090] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中激活多个屏障特征可以包括向至少一些核苷酸添加电荷标签。

[0091] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中每个电荷标签可以带正电。

[0092] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中每个电荷标签可以将净正电荷赋予核苷酸中相应的核苷酸。

[0093] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中每个电荷标签可以带负电荷。

[0094] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中每个电荷标签可以附着到选自核糖、磷酸基团或碱基的核苷酸的相应核苷酸的一个或更多个区域。

[0095] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中每个电荷标签可以在连接事件之前被切割。

[0096] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中每个电荷标签可以在连接事件后被切割。

[0097] 另一个实现涉及一种方法,该方法包括使流体流过流通池,该流体包含核苷酸。在一些这样的实现中,流通池可以包括限定一个或更多个流动通道的流通池主体,一个或更多个流动通道的每个流动通道接收流体流。在一些这样的实现中,一个或更多个流动通道中的每个流动通道可以具有底面,以及被限定为底面中的凹部的多个阱。在一些这样的实现中,多个阱的每个阱可以与一个或更多个流动通道的相应流动通道流体联接,一个或更多个流动通道的流动通道的底面限定多个阱的相邻阱之间的间隙表面。在一些这样的实现中,一个或更多个流动通道中的每个流动通道可以具有位于多个阱上方或多个阱中的多个屏障特征,多个屏障特征用于减少多个阱之间的光学串扰。在一些这样的实现中,该方法可

以包括确定多个阱的第一子集,该第一子集未被使用,并且不与多个阱的已使用阱相邻。在一些这样的实现中,该方法可以包括激活第一子集的每个阱的底部区域处的电极组件,以在第一子集的每个阱内产生机器写入的多核苷酸,第一子集的每个阱内的机器写入的多核苷酸代表存储的数据,同时使多个屏障特征被去激活。在一些这样的实现中,该方法可以包括确定多个阱的第二子集,该第二子集未被使用,但是与多个阱的已使用阱相邻。在一些这样的实现中,该方法可以包括在激活屏障特征以减少多个阱的相邻阱之间的光学串扰之后,激活第二子集的每个阱的底部区域处的电极组件,以在第二子集的每个阱内产生机器写入的多核苷酸,第二子集的每个阱内的机器写入的多核苷酸代表存储的数据。

[0098] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中该方法可以包括接收对存储的数据的请求。在一些这样的实现中,该方法可以包括从多个阱中确定一组目标阱,其中存储的数据由机器写入的多核苷酸表示。在一些这样的实现中,该方法可以包括确定该组目标阱的每个阱是否与多个阱中的任何被使用的阱相邻。在一些这样的实现中,该方法可以包括,在一组目标阱的目标阱与任何被使用的阱相邻的情况下,在激活屏障特征以减少与多个阱的相邻阱的光学串扰之后,激活集成电路以检测从机器写入的多核苷酸的荧光团发射的荧光,并从与被使用的阱相邻的一组目标阱的目标阱读取存储的数据。

[0099] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中该方法可以包括,在目标阱与任何被使用的阱相邻的情况下,对读取的存储数据执行串扰质量控制检查。在一些这样的实现中,该方法可以包括,在串扰质量控制检查验证读取的存储数据没有被损坏的情况下,将读取的存储数据提供给请求设备。

[0100] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中该方法可以包括接收对存储的数据的请求。在一些这样的实现中,该方法可以包括从多个阱中确定一组目标阱,其中存储的数据由机器写入的多核苷酸表示。在一些这样的实现中,该方法可以包括确定该组目标阱的每个阱是否与多个阱中的任何被使用的阱相邻。在一些这样的实现中,该方法可以包括,在该组目标阱的目标阱不与任何被使用的阱相邻的情况下,激活集成电路以检测从机器写入的多核苷酸的荧光团发射的荧光,并从与被使用的阱相邻的该组目标阱的目标阱读取存储的数据,同时使屏障特征被去激活。

[0101] 上述实现中的任何一种或更多种存在变化,其中该方法可以进一步包括,在目标阱不与多个阱中的任何被使用的阱相邻的情况下,向请求设备提供读取的存储数据,而不对读取的存储数据执行串扰质量控制检查。

[0102] 应当理解,前述概念和下面更详细讨论的附加概念的所有组合(只要这些概念不相互矛盾)都被认为是这里公开的发明主题的一部分,并且实现了这里描述的益处/优点。特别是,出现在本公开的结尾处的所要求保护的主题的所有组合被设想为本文公开的创造性主题的一部分。

[0103] 附图简述

[0104] 在附图和下面的描述中阐述了一个或更多个实施方案的细节。根据说明书、附图和权利要求,其他特征、方面和优点将变得明显,其中:

[0105] 图1描绘了可用于进行生化过程的系统的示例的示意框图;

[0106] 图2描绘了可与图1的系统一起使用的可消耗盒的示例的示意性截面框图;

[0107] 图3描绘了可用于图1的系统的流通池的示例的透视图;

- [0108] 图4描绘了图3的流通池的通道的放大透视图；
- [0109] 图5描绘了可以结合到图4的通道中的阱的示例的示意性截面图；
- [0110] 图6描绘了用于读取多核苷酸的过程的示例的流程图；
- [0111] 图7描绘了可以结合到图4的通道中的阱的另一个例子的示意性截面图；
- [0112] 图8描绘了用于写入多核苷酸的过程的示例的流程图；
- [0113] 图9描绘了电极组件的示例的俯视图；
- [0114] 图10描绘了可结合到图4的通道中的阱的另一示例的示意性截面图；
- [0115] 图11A描绘了可结合到图4的通道中的阱的另一示例的示意性截面框图，其中阀处于关闭状态；
- [0116] 图11B描绘了图11A的阱的示意性截面框图，其中阀处于打开状态；
- [0117] 图12描绘了可结合到图4的通道中的阱的另一示例的示意性截面图；
- [0118] 图13描绘了可结合到图4的通道中的阱的另一示例的示意性截面图；
- [0119] 图14描绘了可结合到图4的通道中的阱的另一示例的示意性截面图；
- [0120] 图15描绘了可结合到图4的通道中的阱的另一示例的示意性截面框图；
- [0121] 图16A描绘了流通池的示意性截面框图，其中可移动屏障位于相邻阱之间；
- [0122] 图16B描绘了图16A的流通池的示意性截面框图，其中可移动屏障位于一个阱上方；
- [0123] 图17描绘了可用于图1的系统的流通池的另一示例的示意性截面框图；
- [0124] 图18描绘了可用于图1的系统的流通池的示例的示意性截面框图；
- [0125] 图19描绘了可用于图1的系统的流通池的另一示例的示意性截面框图；
- [0126] 图20描绘了可用于图1的系统的流通池的另一示例的示意性截面框图；和
- [0127] 图21描绘了示出在机器写入DNA时可以执行的方法的示例的流程图。
- [0128] 将认识到，附图中的一些或所有附图是用于说明目的的示意性图示。为了说明一个或更多个实现方案的目的而提供附图，明确地理解这些附图将不用于限制权利要求的范围或含义。
- [0129] 详细描述
- [0130] 在一些方面，本文公开了用于合成DNA(或其他生物材料)以存储数据或其他信息；和/或读取机器写入的DNA(或其他生物材料)来检索机器写入的数据或其他信息的方法和系统。机器写入的DNA可以替代传统形式的数据存储(如磁存储、光存储和固态存储)。在一些方面，本文公开了用于在合成DNA(或其他生物材料)以存储数据或其他信息；和/或读取机器写入的DNA(或其他生物材料)来检索机器写入的数据或其他信息时防止流通池的相邻阱之间的光学串扰的方法和系统。机器写入的DNA可以提供更快的读写速度、更长的数据保留时间、更低的功耗和更高的数据密度。数字信息如何存储在DNA中的例子在2015年9月17日公布的题为“High-Capacity of Storage of Digital Information in DNA”的第2015/0261664号美国出版物中公开，其全部内容通过引用结合于此。例如，可以使用来自编码理论的方法来增强来自DNA片段的编码消息的可恢复性，包括禁止已知与现有高通量技术中的较高错误率相关联的DNA均聚物(即，多于一个相同碱基的运行)。此外，类似于奇偶校验位的检错部分可以被集成到代码中的索引信息中。更复杂的方案，包括但不限于纠错码，实际上，信息学中目前采用的基本上任何形式的数字数据安全(例如，基于RAID的方案)，可以

在DNA存储方案的未来发展中实施。信息的DNA编码可以用软件计算。组成每个计算机文件的字节可以由没有均聚物的DNA序列通过编码方案来表示,以产生编码文件,该编码文件用形成DNA序列的五个或六个碱基来替换每个字节。

[0131] 编码方案中使用的代码可以被构造成允许接近运行长度受限信道的最佳信息容量的直接编码(例如,没有重复的核苷酸),尽管也可以使用其他编码方案。所得的电子DNA序列可能太长,不容易通过标准寡核苷酸合成产生,并且可能被分成长度为100个碱基的重叠片段,其中75个碱基重叠。为了降低系统合成误差引入任何特定碱基运行的风险,片段中的交替片段可以被转换成它们的反向互补,这意味着每个碱基可以被“写”四次,每个方向两次。然后,每个片段可以用索引信息加上简单的错误检测信息来扩充,该索引信息允许确定该段起源的计算机文件及其在该计算机文件中的位置。这种索引信息也可以被编码为非重复的DNA核苷酸,并附加到DNA片段的信息存储碱基上。将DNA片段分成100个碱基的长度和75个碱基的重叠纯粹是任意的和说明性的,应当理解,可以使用其他长度和重叠,而不是限制性的。

[0132] 可以使用DNA片段的其他编码方案,例如提供增强的纠错性能。可以增加索引信息量,以便允许对更多或更大的文件进行编码。为了避免DNA片段中的系统模式,编码方案的一个扩展可以是添加信息中的改变。一种方法是对DNA片段中的信息进行“混洗”,如果知道混洗的模式,就可以检索到信息。不同模式的混洗可用于不同的DNA片段。另一种方法是在每个DNA片段的信息中加入一定程度的随机性。为此,可以通过使用一系列随机数字和包含编码在DNA片段中的信息的数字的模加来使用一系列随机数字。如果知道所用的一系列随机数字,可以在解码过程中通过模减法检索信息。不同系列的随机数字可用于不同的DNA片段。每个串的数据编码部分可包含香农信息,每DNA碱基5.07位,这接近于运行长度限制为1的基数4通道每DNA碱基5.05位的理论最佳值。索引实现可以允许 $3^{14}=4782969$ 个唯一的数据位置。将用于指定文件和文件内位置的索引三进制数位(因此也是基数)的数量增加两个,即16个,得到 $3^{16}=43046721$ 个唯一位置,超过了嵌套引物分子存储器(NPMM)方案的实际最大值16.8M。

[0133] DNA片段设计可以在三个不同的运行中合成(DNA片段随机分配给运行),以创建每个DNA片段设计大约 1.2×10^7 个拷贝。可以使用亚磷酰胺化学,并且可以使用原位微阵列合成平台中的喷墨印刷和流通池反应器技术。无水室中的喷墨印刷可以允许将非常少量的亚磷酰胺输送到2D平面表面上的受限耦合区域,导致平行添加数十万个碱基。随后的氧化和脱三苯甲基可以在流通池反应器中进行。一旦完成DNA合成,寡核苷酸就可以从表面切割下来并脱保护。

[0134] 然后将衔接子添加到DNA片段中,以便能够制作DNA片段的多个拷贝。没有衔接子的DNA片段可能需要额外的化学过程,通过在DNA片段的末端添加额外的基团来“启动”合成多个拷贝的化学过程。寡核苷酸可以使用聚合酶链反应(PCR)方法和成对末端PCR引物进行扩增,然后进行珠纯化和定量。然后寡核苷酸可以被测序以产生104个碱基的读数。然后,数字信息解码可以通过从两端测序每个寡核苷酸的中间碱基,并快速计算全长寡核苷酸和去除与设计不一致的序列读数来进行。序列读取可以使用计算机软件进行解码,该软件可以完全逆转编码过程。奇偶校验三进制数位指示错误或可以明确解码或分配给重建的计算机文件的序列读取可以被丢弃。每个解码文件中的位置可以在多个不同的测序DNA寡

核苷酸中检测到,简单多数表决可用于解决由DNA合成或测序错误引起的任何差异。

[0135] 虽然在机器写入的DNA的上下文中提供了几个例子,但是可以设想,这里描述的原理可以应用于其他种类的机器写入的生物材料。

[0136] 如本文所用,术语“机器写入的DNA”应理解为包括一条或多条多核苷酸链,所述多核苷酸链由机器产生,或以其他方式由机器修饰,以存储数据或其他信息。本文多核苷酸的一个例子是DNA。要注意的是,尽管在本公开全文中使用了在被读取或写入的DNA的上下文中的术语“DNA”,但是该术语仅用作多核苷酸的代表性例子,并且可以包含多核苷酸的概念。“机器”,如这里所使用的“机器写入的”,可以包括专门设计用于写入DNA的仪器或系统,如这里更详细描述。该系统可以是非生物的或生物的。在一个例子中,生物系统可以包括或者是聚合酶。例如,聚合酶可以是末端脱氧核苷酸转移酶(TdT)。在生物系统中,该过程可以另外由机器硬件(例如,处理器)或算法控制。“机器写入的DNA”可以包括任何具有一个或多个由机器写入的碱基序列的多核苷酸。虽然机器写入的DNA在本文中被用作例子,但是其它多核苷酸链可以替代本文所述的机器写入的DNA。“机器写入的DNA”可以包括天然碱基和天然碱基的修饰,包括但不限于甲基化或其他化学标签修饰的碱基;一种类似于DNA的人工合成聚合物,如肽核酸(PNA);或者吗啉代DNA。“机器写入的DNA”还可以包括由至少一条来源于自然界(例如,从天然存在的生物体中提取)的碱基链形成的DNA链或其它多核苷酸,机器写入的碱基链以平行方式或端对端方式固定于其上。在其他实现中,“机器写入的DNA”可以由生物系统(例如酶)写入,代替或补充在此描述的非生物系统(例如电极机器)对DNA进行写入。换句话说,“机器写入的DNA”可以是机器直接写入的;或者通过由算法和/或机器控制的酶(例如聚合酶)写入的。

[0137] “机器写入的DNA”可以包括已经用已知技术从原始形式(例如,照片、文本文档等)转化为二进制编码序列的转换而来的数据,然后用已知技术将该二进制编码序列转化为DNA碱基序列,然后用机器以一条或多条DNA链或其它多核苷酸的形式产生该DNA碱基序列。或者,可以生成“机器写入的DNA”,以索引或以其他方式跟踪预先存在的DNA,存储来自任何其他来源的数据或信息,并用于任何合适的目的,而不一定需要将原始数据转换成二进制代码的中间步骤。

[0138] 如下文更详细描述,机器写入的DNA可以被写入反应位点和/或从反应位点读取。如本文所用,术语“反应位点”是可以发生至少一个指定反应的局部区域。反应位点可以包括反应结构或基底的支撑表面,在该支撑表面上可以固定物质。例如,反应位点可以是一个离散的空间区域,其中写入了一组离散的DNA链或其他多核苷酸。反应位点可以允许与相邻反应位点的反应分离的化学反应。提供DNA机器写入的设备可以包括带有具有写入特征(例如,电极)和/或读取特征的阱的流通池。在一些情况下,反应位点可以包括反应结构的表面(其可以位于流通池的通道中),该表面上已经具有反应组分,例如其上的多核苷酸集落。在一些流通池中,集落中的多核苷酸具有相同的序列,例如,单链或双链模板的克隆拷贝。然而,在一些流通池中,反应位点可以仅包含单个多核苷酸分子,例如单链或双链形式。

[0139] 多个反应位点可以沿着流通池的反应结构随机分布,或者可以以预定的方式排列(例如,在矩阵中并排排列,例如在微阵列中)。反应位点还可以包括反应室、凹部或阱,其至少部分地限定了被配置成分隔指定反应的空间区域或体积。如本文所用,术语“反应室”或“反应凹部”包括支撑结构的限定空间区域(其通常与流动通道流体地联接)。反应凹部可以

至少部分地与周围环境或其他空间区域分离。例如,多个反应凹部可以通过共享的壁彼此分开。作为更具体的例子,反应凹部可以是纳米阱,其包括由检测表面的内表面限定的凹痕、凹坑、阱、凹槽、空腔或凹陷,并且具有开口或孔径(即,侧面开放),使得纳米阱可以与流动通道流体地联接。

[0140] 多个反应位点可以沿着流通池的反应结构随机分布,或者可以以预定的方式排列(例如,在矩阵中并排排列,例如在微阵列中)。反应位点还可以包括反应室、凹部或阱,其至少部分地限定了被配置成分隔指定反应的空间区域或体积。如本文所用,术语“反应室”或“反应凹部”包括支撑结构的限定空间区域(其通常与流动通道流体地联接)。反应凹部可以至少部分地与周围环境或其他空间区域分离。例如,多个反应凹部可以通过共享的壁彼此分开。作为更具体的例子,反应凹部可以是纳米阱,其包括由检测表面的内表面限定的凹痕、凹坑、阱、凹槽、空腔或凹陷,并且具有开口或孔径(即,侧面开放),使得纳米阱可以与流动通道流体地联接。

[0141] 为了读取机器写入的DNA,可以定义反应位点的一个或更多个离散的可检测区域。这种可检测区域可以是可成像区域、电检测区域或基于读取过程中存在的核苷酸类型在性质上具有可测量的变化(或性质上没有变化)的其他类型的区域。

[0142] 如本文所用,术语“像素”是指离散的可成像区域。每个可成像区域可以包括存在多核苷酸的隔室或离散空间区域。在一些情况下,像素可以包括两个或更多个反应位点(例如,两个或更多个反应室、两个或更多个反应凹部、两个或更多个阱等。在一些其他情况下,像素可以仅包括一个反应位点。使用相应的检测设备,例如图像传感器或其他光检测设备来检测每个像素。光检测设备可以使用集成电路制造工艺来制造,例如用于制造电荷耦合设备电路(CCD)或互补金属氧化物半导体(CMOS)设备或电路的工艺。光检测设备因此可以包括例如一种或更多种半导体材料,并且可以采取例如CMOS光检测设备(例如CMOS图像传感器)或CCD图像传感器(另一种类型的图像传感器)的形式。CMOS图像传感器可以包括光传感器阵列(例如光电二极管)。在一个实现中,单个图像传感器可以与物镜一起使用,以在成像事件期间捕获几个“像素”。在一些其他实现中,每个分立的光电二极管或光传感器可以捕获相应的像素。在一些实现中,一个或更多个检测设备的光传感器(例如,光电二极管)可以与相应的反应位点相关联。与反应位点相关联的光传感器可以检测来自相关反应位点的光发射。在一些实现中,当在相关的反应位点发生指定的反应时,可以通过至少一个光导来进行光发射的检测。在一些实现中,多个光传感器(例如,光检测或摄像设备的几个像素)可以与单个反应位点相关联。在一些实现中,单个光传感器(例如,单个像素)可以与单个反应位点或一组反应位点相关联。

[0143] 如本文所用,术语“合成”应理解为包括由机器产生DNA以存储数据或其他信息的过程。因此,机器写入的DNA可以构成合成的DNA。如本文所用,术语“可消耗的盒”、“试剂盒”、“可移除的盒”和/或“盒”是指构成盒或盒系统的组件的相同盒和/或部件的组合。本文所述的盒可以独立于具有反应位点的元件,例如具有多个阱的流通池。在一些情况下,流通池可以可移除地插入到盒中,然后盒被插入到仪器中。在一些其他实现中,流通池可以在没有盒的情况下可移除地插入到仪器中。如本文所使用的,术语“生化分析”可以包括生物分析或化学分析中的至少一种。

[0144] 术语“基于”应理解为是指某事物至少部分地由其被指示为“基于”的事物所决定。

为了表明某物必须完全由其他东西决定,它被描述为完全基于它完全由什么决定。

[0145] 术语“非核苷酸存储器”应理解是指能够以不同于核苷酸的形式存储数据或指令的对象、设备或设备组合,所述数据或指令可由设备检索和/或处理。“非核苷酸存储器”的例子包括固态存储器、磁存储器、硬盘驱动器、光驱和前述的组合(例如,磁光存储元件)。

[0146] 术语“DNA存储设备”应理解是指被配置为以多核苷酸序列(如机器写入的DNA)的形式存储数据或指令的对象、设备或设备组合。“DNA存储设备”的例子包括具有如本文所述的可寻址阱的流通池、包含多个这种流通池的系统、以及存储已经从合成核苷酸序列的表面切割下来的核苷酸序列的管或其它容器。如本文所用,术语“核苷酸序列”或“多核苷酸序列”应理解为包括多核苷酸分子,以及分子的基础序列,这取决于上下文。多核苷酸序列可以包含(或编码)指示某些物理特征的信息。

[0147] 本文所述的实现可用于执行用于可消耗盒制备和/或生物化学分析和/或机器写入的DNA合成的指定反应。

[0148] I. 系统概述

[0149] 图1是被配置为进行生化分析和/或合成的系统100的示意图。系统100可以包括基础仪器102,该基础仪器102被配置为接收和可分离地接合可移除盒200和/或具有一个或更多个反应位点的部件。基础仪器102和可移除盒200可以被配置成相互作用以将生物材料运输到系统100内的不同位置和/或进行包括生物材料的指定反应,以便为后续分析(例如,通过合成生物材料)制备生物材料,并且可选地,检测生物材料的一个或更多个事件。在一些实现中,基础仪器102可以被配置成检测直接在可移除盒200上的生物材料的一个或更多个事件。该事件可以指示与生物材料一起的指定反应。可移除盒200可以根据这里描述的任何盒来构造。

[0150] 尽管下面参考了如图1所示的基础仪器102和可移除盒200,但是应当理解,基础仪器102和可移除盒200仅示出了系统100的一种实现,并且存在其他实现。例如,基础仪器102和可移除盒200包括各种部件和特征,它们共同执行用于制备生物材料和/或分析生物材料的若干操作。此外,尽管本文所述的可移除盒200包括具有反应位点的元件,例如具有多个阱的流通池,但是其他盒可以独立于具有反应位点的元件,并且具有反应位点的元件可以单独插入到基础仪器102中。也就是说,在一些情况下,流通池可以可移除地插入到可移除盒200中,然后可移除盒200被插入到基础仪器102中。在一些其他实现中,流通池可以可移除地直接插入到基础仪器102中,而没有可移除的盒200。在另外的实现中,流通池可以集成到插入到基础仪器102中的可移除盒200中。

[0151] 在示出的实现中,基础仪器102和可移除盒200中的每一个能够执行某些功能。然而,应理解,基础仪器102和可移除盒200可以执行不同的功能和/或可以共有这样的功能。例如,基础仪器102被显示为包括检测组件110(例如,成像设备),其被配置为检测可移除盒200处的指定反应。在替代实现中,可移除盒200可以包括检测组件,并且可以通信地耦合到基础仪器102的一个或更多个部件。作为另一个示例,基础仪器102是不提供、接纳液体或与可移除盒200交换液体的“干”仪器(“dry” instrument)。也就是说,如图所示,可移除盒200包括可消耗试剂部分210和流通池接收部分220。可消耗试剂部分210可以包含在生化分析和/或合成期间使用的试剂。流通池接收部分220可包括光学透明区域或其他可检测区域,用于检测组件110对流通池接收部分220内发生的一个或更多个事件进行检测。在替代实现

中,基础仪器102可以向可移除盒200提供例如试剂或其他液体,这些试剂或其他液体随后被可移除盒200消耗(例如,用于指定的反应或合成过程)。

[0152] 如本文所用,生物材料可包括一种或更多种生物或化学物质,例如核苷、核苷酸、核酸、多核苷酸、寡核苷酸、蛋白质、酶、肽、寡肽、多肽、抗体、抗原、配体、受体、多糖、碳水化合物、多磷酸盐、纳米孔、细胞器、脂质层、细胞、组织、生物体和/或生物活性化合物,例如上述物种的类似物或模拟物。在一些情况下,生物材料可以包括全血、淋巴液、血清、血浆、汗液、泪液、唾液、痰液、脑脊液、羊水、精液、阴道分泌物、浆液、滑液、心包液、腹膜液、胸膜液、渗出液、渗出物、囊液、胆汁、尿液、胃液、肠液、粪便样本、含有单个或更多个细胞的液体、含有细胞器的液体、流化组织、流化生物体、包括病毒病原体的病毒、含有多细胞生物体的液体、生物拭子和生物洗液。在一些情况下,生物材料可以包括一组合成序列,包括但不限于机器写入的DNA,其可以是固定的(例如,附着在盒中的特定阱中)或不固定的(例如,储存在试管中)。

[0153] 在一些实现中,生物材料可包括添加的材料,例如水、去离子水、盐水溶液、酸性溶液、碱性溶液、洗涤剂溶液和/或pH缓冲液。添加的材料还可以包括将在指定的测定方案期间使用以进行生化反应的试剂。例如,添加的液体可以包括与生物材料进行多个聚合酶链反应(PCR)循环的材料。在其他方面,添加的材料可以是生物材料的载体,例如细胞培养基或其他缓冲的和/或pH调节的和/或等渗的载体,其可以允许或保持生物材料的生物功能。

[0154] 然而,应该理解的是,被分析的生物材料可以是与装载到系统100中或由系统100产生的生物材料不同的形式或状态。例如,装载到系统100中的生物材料可以包括全血或唾液或细胞群,其随后被处理(例如,通过分离或扩增程序)以提供制备的核酸。然后可以通过系统100分析(例如,通过PCR定量地或通过SBS测序)制备的核酸。因此,当在描述诸如PCR的第一操作的同时使用术语“生物材料”并且在描述随后的第二操作,例如测序时再次使用时,应当理解,第二操作中的生物材料可以相对于在第一操作之前或在第一操作期间的生物材料被改变。例如,可以对扩增子核酸进行测序(例如SBS),所述扩增子核酸由在先前扩增(例如PCR)中扩增的模板核酸产生。在这种情况下,扩增子是模板的拷贝,并且扩增子与模板的量相比以更高的量存在。

[0155] 在一些实现中,系统100可以基于用户提供的物质(例如,全血或唾液或细胞群)自动制备用于生化分析的样本。然而,在其它实现中,系统100可分析生物材料,其部分地或预先被制备用于由用户分析。例如,用户可以提供包含已经从全血中分离和/或扩增的核酸的溶液;或者可以提供其中RNA或DNA序列部分或全部暴露用于处理的病毒样品。

[0156] 如本文中所使用的,“指定反应”包括所讨论的分析物的在化学、电学、物理或光学性质(或特性)中的至少一个方面的改变。在特定的实现中,指定的反应是缔合型结合事件(例如,将所讨论的分析物与荧光标记的生物分子掺合)。指定的反应可以是解离型结合事件(例如,从所讨论的分析物释放荧光标记的生物分子)。指定的反应可以是化学转化、化学变化或化学相互作用。指定的反应也可以是电特性方面的变化。例如,指定的反应可以是溶液中离子浓度的变化。一些反应包括但不限于化学反应,例如,还原、氧化、加成、消除、重排、酯化、酰胺化、醚化、环化或取代;其中第一化学物质结合第二化学物质的结合相互作用;其中两种或更多种化学物质彼此分离的解离反应;荧光;发光;生物发光;化学发光;以及生物反应,例如,核酸复制、核酸扩增、核酸杂交、核酸连接、磷酸化、酶催化、受体结合,或

配体结合。指定的反应也可以是质子的添加或移除,例如,作为周围溶液或环境的pH变化而可检测到的。附加的指定的反应可以是检测穿过膜(例如,天然或合成双层膜)的离子流。例如,当离子流过膜时,电流被中断,并且可以检测到中断。也可以使用带电标签的现场感测;热感测和其他合适的分析感测技术也是如此。

[0157] 在特定的实现中,指定的反应包括将荧光标记的分子掺合到分析物中。分析物可以是寡核苷酸,并且荧光标记的分子可以是核苷酸。当激发光指向具有所标记的核苷酸的寡核苷酸时,可以检测该指定的反应,并且荧光团发射可检测的荧光信号。在可选的实现中,检测到的荧光是化学发光和/或生物发光的结果。指定的反应还可以例如通过使供体荧光团接近受体荧光团而增加荧光共振能量转移(fluorescence (或Förster) resonance energy transfer, FRET),通过分离供体荧光团和受体荧光团来减少FRET,通过从荧光团分离猝灭剂来增加荧光或通过共同定位猝灭剂和荧光团来增加荧光。

[0158] 如本文中所使用的,“反应成分”包括可用于获得指定反应的任何物质。例如,反应成分包括试剂、例如酶的催化剂、用于反应的反应物、样品、反应产物、其它生物分子、盐、金属辅因子、螯合剂以及缓冲溶液(例如,氢化缓冲液)。反应成分可以单独地在溶液中或结合在一种或更多种混合物中被输送到流控网络中的不同位置。例如,反应成分可以被输送到其中生物材料被固定的反应室。反应成分可以与生物材料直接地或间接地相互作用。在一些实现中,可移除盒200预装载有一种或更多种参与执行指定测定方案的反应成分。预装载可以在由使用者(例如,在消费者的设施处)接收到盒200之前在一个位置(例如,制造设施)处发生。例如,一种或更多种反应成分或试剂可以预装载到可消耗试剂部分210中。在一些实现中,可移除盒200也可以在流通池接收部分220中预装流通池。

[0159] 在一些实现中,基础仪器102可以构造成每个环节与一个可移除盒200相互作用。在该环节之后,该可移除盒200可以由另一个可移除盒200替换。在一些实现中,基础仪器102可以构造成每个环节与一个以上的可移除盒200相互作用。如本文所使用的,术语“环节”包括执行样品制备和/或生化分析方案中的至少一个。样品制备可包括合成生物材料;和/或分离、隔离、修饰和/或扩增生物材料的一种或更多种成分,使得制备的生物材料适于分析。在一些实现中,环节可以包括其中进行多个受控反应的连续活动,直到(a)已经进行指定数量的反应,(b)已经检测指定数量的事件,(c)已经经过指定时间段的系统时间,(d)信噪比已下降到指定阈值;(e)已经识别目标成分;(f)已经检测到系统失效或故障;和/或(g)已经耗尽用于进行反应的一种或更多种资源。可选地,环节可以包括将系统活动暂停一段时间(例如,分钟、小时、天、周)并且稍后完成该环节,直到(a)-(g)中的至少一个发生。

[0160] 测定方案可以包括用于进行指定的反应、检测指定的反应和/或分析指定的反应的一系列操作。共同地,可移除盒200和基础仪器102可以包括用于执行不同操作的部件。测定方案的操作可以包括流控操作、热控制操作、检测操作和/或机械操作。

[0161] 流控操作包括控制穿过系统100的流体(例如,液体或气体)的流动,系统100可以由基础仪器102和/或可移除盒200致动。在一个例子中,流体是液体形式。例如,流控操作可以包括控制泵以诱导生物材料或反应成分流入反应室中。

[0162] 热控制操作可以包括控制系统100的指定部分的温度,例如可移除盒200的一个或更多个部分的温度。举例来说,热控制操作可以包括升高或降低在其包括生物材料的流体储存在其中的聚合酶链反应(PCR)区域的温度。

[0163] 检测操作可以包括控制检测器的致动或监测检测器的活动以检测生物材料的预定性质、特性或特征。作为一个示例,检测操作可以包括捕获包括生物材料的指定区域的图像以检测来自指定区域的荧光发射。检测操作可以包括控制光源以照射生物材料或控制检测器以观察生物材料。

[0164] 机械操作可以包括控制指定部件的移动或位置。例如,机械操作可以包括控制马达以移动基础仪器102中的可操作地接合可移除盒200中的可移动阀的阀控制部件。在一些例子中,不同操作的组合可以同时发生。例如,当泵控制穿过反应室的流体流时,检测器可以捕获反应室的图像。在一些例子中,指向不同生物材料的不同操作可以同时发生。例如,第一生物材料可以经历扩增(例如,PCR),同时第二生物材料可以经历检测。

[0165] 类似或相同的流控元件(例如,通道、端口、储器等)可以被不同地标记,以更容易地区分这些流控元件。例如,端口可以被称为储器端口、供应端口、网络端口、馈送端口等。应理解,被不同地标记的两个或更多个流控元件(例如,储器通道、样本通道、流动通道、桥接通道)不要求流控元件在结构上不同。另外,可以修改权利要求以添加这样的标记以更容易地区分权利要求中的这样的流控元件。

[0166] 本文所使用的“液体”是相对不可压缩的并且具有流动和符合保持物质的容器或通道的形状的能力的物质。液体可以是水基的,并且包括极性分子,极性分子呈现将液体保持在一起的表面张力。液体还可以包括例如在油基或非水物质中的非极性分子。应当理解,在本申请中提及的液体可以包括包含两种或更多种液体的组合的液体。例如,单独的试剂溶液可以随后组合以进行指定的反应。

[0167] 一个或更多个实现可以包括将生物材料(例如,模板核酸)保留在分析生物材料的指定位置处。如本文中所使用的,当关于生物材料使用时,术语“保留”包括将生物材料附着到表面或将生物材料限制在指定空间内。如本文中所使用的,当关于生物材料使用时,术语“固定”包括将生物材料附着到固体载体中的表面或固体载体上的表面。固定可以包括将生物材料以分子水平附接到该表面。例如,可以使用包括非共价相互作用(例如,静电力、范德华力以及疏水界面的脱水)和共价结合技术的吸附技术将生物材料固定到基底表面,其中功能团或接头促进将生物样品附接到该表面。将生物材料固定到基底的表面可以基于基底表面、携带生物材料的液体介质的特性以及生物材料自身的特性。在一些例子中,基底表面可以被功能化(例如,化学地或物理地改变)以促进将生物材料固定到基底表面。该基底表面可以首先被改变以具有结合至表面的官能团。然后,官能团可以结合到生物材料以将生物材料固定在其上。在某些情况下,生物材料可以通过凝胶固定在表面上。

[0168] 在一些实现中,核酸可以固定化到表面并使用桥式扩增进行扩增。另一种在表面上扩增核酸的有用方法是滚环扩增(RCA),例如,使用下面更详细阐述的方法。在一些实现中,核酸可以附接至表面并使用一个或更多个引物对被扩增。例如,一种引物可以在溶液中,并且另一种引物可以固定在表面上(例如,5'-附接)。举例来说,核酸分子可以与表面上的引物中的一个杂交,随后延伸所固定的引物以产生核酸的第一拷贝。溶液中的引物然后与核酸的第一拷贝杂交,核酸的第一拷贝可以使用核酸的第一拷贝作为模板进行延伸。任选地,在产生核酸的第一拷贝之后,原始核酸分子可以与表面上的第二固定化的引物杂交,并且可以同时或在溶液中的引物延伸之后延伸。在任何实现中,使用溶液中的固定引物和引物的重复延伸轮次(例如扩增)可用于提供核酸的多个拷贝。在一些实现中,生物材料可

以与构造成在生物材料的扩增(例如,PCR)期间使用的反应成分一起被限定在预定空间内。

[0169] 本文阐述的一个或更多个实现可以构造成执行是扩增(或PCR)方案或包括扩增(例如PCR)方案的测定方案。在扩增方案期间,可以改变储器或通道内生物材料的温度,以便扩增目标序列或生物材料(例如,生物材料的DNA)。举例来说,生物材料可以经历(1)大约95℃的预加热阶段大约75秒;(2)大约95℃的变性阶段大约15秒;(3)大约59℃的退火-延伸阶段(annealing-extension stage)大约45秒;以及(4)大约72℃的温度保持阶段大约60秒。实现可以执行多个扩增循环。应注意,上述循环仅描述了一个特定的实现,并且可选实现可以包括对扩增方案的修改。

[0170] 本文阐述的方法和系统可以使用具有多种密度中任何密度的特征的阵列,包括例如至少约10个特征/cm²、约100个特征/cm²、约500个特征/cm²、约1000个特征/cm²、约5000个特征/cm²、约10000个特征/cm²、约50000个特征/cm²、约100000个特征/cm²、约1000000个特征/cm²、约5000000个特征/cm²,或更高。本文阐述的方法和装置可以包括具有至少足以以这些密度中的一个或更多个来解析各个特征的分辨率的检测部件或设备。

[0171] 基础仪器102可以包括用户界面130,用户界面130构造成接收用于进行指定的测定方案的使用者输入和/或构造成使用者传送关于测定的信息。用户界面130可以与基础仪器102合并在一起。例如,用户界面130可以包括触摸屏,触摸屏附接到基础仪器102的外壳并且构造成识别来自使用者的触摸和相对于显示在触摸屏上的信息的触摸的位置。可选地,用户界面130可以相对于基础仪器102远离地定位。

[0172] II. 盒

[0173] 可移除盒200被构造成在盒室140处可分离地接合或可移除地联接到基础仪器102。如本文所用,当术语“可分离地接合”或“可移除地联接”(或类似术语)用于描述可移除盒200和基础仪器102之间的关系时。该术语旨在表示可移除盒200和基础仪器102之间的连接是可分离的,而不会破坏基础仪器102。因此,可移除盒200可以以电的方式可分离地接合到基础仪器102,使得基础仪器102的电触头不被破坏。可移除盒200可以以机械方式可分离地接合到基础仪器102,使得保持可移除盒200的基础仪器102的特征(例如盒室140)不会被破坏。该可移除盒200可以以流体的方式可分离地接合到基础仪器102,使得基础仪器102的端口不被破坏。例如,如果仅需要对部件进行简单的调整(例如,重新对齐)或者需要简单的更换(例如更换喷嘴),则不认为基础仪器102被“破坏”。当部件可彼此分离而无需过度的努力或在分离部件上花费大量时间时,部件(例如,可移除盒200和基础仪器102)可以是容易地可分离的。在一些实现中,可移除盒200和基础仪器102可以是容易地可分离的,而不破坏可移除盒200或基础仪器102。

[0174] 在一些实现中,可移除盒200可以在与基础仪器102在一起的时间段期间被永久地改变或部分地损坏。例如,容纳液体的容器可以包括箔盖,该箔盖被刺穿以允许液体流过系统100。在这种实现中,箔盖可能被损坏,使得损坏的容器将被另一个容器替换。在特定的实现中,可移除盒200是一次性盒,使得可移除盒200可以在单次使用之后被替换以及任选地被处理掉。类似地,可移除盒200的流通池可以是单独一次性的,使得流通池可以在单次使用后被替换并可选地被处理掉。

[0175] 在其它的实现中,可移除盒200可以在与基础仪器102接合时用于一个以上的环节,和/或可以从基础仪器102移除,重新装载试剂,并重新接合到基础仪器102以进行额外

的指定反应。因此,在一些情况下,可移除盒200可被整修,使得同一个可移除盒200可以与不同的消耗品(例如,反应成分和生物材料)一起使用。在从位于客户设施处的基础仪器102移除盒200之后,可以在制造设施处进行整修。

[0176] 盒室140可以包括狭槽、安装件、连接器接口和/或任何其他特征,以接收可移除盒200或其一部分,从而与基础仪器102相互作用。

[0177] 可移除盒200可以包括流控网络,该流控网络可以保持并引导流体(例如,液体或气体)通过其中。流控网络可以包括多个互连的流控元件,该多个互连的流控元件能够储存流体和/或允许流体流过其中。流控元件的非限制性示例包括通道、通道的端口、腔、储存设备、存储设备的储器、反应室、废物储器、检测室,用于反应和检测的多用途室等。例如,可消耗试剂部分210可以包括一个或更多个储存试剂的试剂阱或试剂室,并且可以是流控网络的一部分或耦合到流控网络。该流控元件可以以指定的方式流体地联接至彼此,使得系统100能够执行样品制备和/或分析。

[0178] 如本文所使用的,术语“流体地联接”(或类似术语)是指连接在一起的两个空间区域,使得液体或气体可以在该两个空间区域之间被引导。在一些例子中,流体联接允许流体在该两个空间区域之间被来回引导。在另一些例子中,流体联接是单向的,使得在该两个空间区域之间仅存在一个流动方向。例如,测定储器可以与通道流体地联接,使得液体可以从测定储器输送到通道中。然而,在一些实现中,可能不能将通道中的流体引导回至测定储器中。在特定的实现中,流控网络可以构造成接收生物材料并引导生物材料穿过样品制备和/或样品分析。流控网络可以将生物材料其它反应成分引导到废物储器。

[0179] 图2描绘了可消耗盒300的实现。可消耗盒可以是组合的可移除盒的一部分,例如图1的可移除盒200的可消耗试剂部分210;或者可以是单独的试剂盒。可消耗盒300可以包括外壳302和顶部304。外壳302可以包括非导电聚合物或其他材料,并且被形成为制造一个或更多个试剂室310、320、330。试剂室310、320、330的尺寸可以变化,以适应存储在其中的不同体积的试剂。例如,第一室310可以大于第二室320,第二室320可以大于第三室330。第一室310的尺寸适于容纳更大体积的特定试剂,例如缓冲试剂。第二室320的尺寸可以设置成容纳比第一室310更小体积的试剂,例如容纳裂解试剂的试剂室。第三室330的尺寸可以设置成容纳比第一室310和第二室320更小体积的试剂,例如容纳全功能含核苷酸试剂的试剂室。

[0180] 在图示的实现中,外壳302具有多个外壳壁或侧面350,在其中形成室310、320、330。在图示的实现中,外壳302形成至少基本上是整体或单片的结构。在替代实现中,外壳302可以由一个或更多个子部件构成,这些子部件被组合以形成外壳302,例如用于室310、320和330的独立形成的隔室。

[0181] 一旦试剂被提供到相应的室310、320、330中,外壳302可以由顶部304密封。顶部304可以包括导电或非导电材料。例如,顶部304可以是铝箔密封件,其粘接到外壳302的顶面,以将试剂密封在其各自的室310、320、330内。在其他实现中,顶部304可以是塑料密封件,该塑料密封件粘接到外壳302的顶面,以将试剂密封在它们各自的室310、320、330内。

[0182] 在一些实现中,外壳302还可以包括标识器390。标识器390可以是射频识别(RFID)应答器、条形码、识别芯片和/或其他标识符。在一些实现中,标识器390可以嵌入外壳302中或者附着到外表面。标识器390可以包括用于可消耗盒300的唯一标识符的数据和/或用于

可消耗盒300的类型的的数据。如本文所述,标识器390的数据可由基础仪器102或被配置用于加热可消耗盒300的单独设备读取。

[0183] 在一些实现中,可消耗盒300可以包括其他部件,例如阀、泵、流体线路、端口等。在一些实现中,可消耗盒300可以包含在另一个外壳内。

[0184] III. 系统控制器

[0185] 基础仪器102还可以包括系统控制器120,该系统控制器120被配置为控制可移除盒200和/或检测组件110中的至少一个的操作。系统控制器120可以利用专用硬件电路、板、DSP、处理器等的任何组合来实现。可选地,系统控制器120可以利用具有单个处理器或多个处理器的现成的PC来实现,其中功能操作分布在处理器之间。作为另一选择,可以利用混合配置来实现系统控制器120,在该混合配置中利用专用硬件来执行某些模块功能,而利用现成的PC等来执行其余的模块功能。

[0186] 系统控制器120可以包括多个电路模块,多个电路模块构造成控制基础仪器102和/或可移除盒200的某些部件的操作。这里的术语“模块”可以指被配置成执行特定任务的硬件设备。例如,电路模块可以包括流量控制模块,该流量控制模块被配置成控制通过可移除盒200的流控网络的流体流量。流量控制模块可以可操作地连接到阀致动器和/或系统泵。流量控制模块可以选择性地启动阀致动器和/或系统泵,以引导流体流过一个或多个路径和/或阻止流体流过一个或多个路径。

[0187] 系统控制器120还可以包括热控制模块。热控制模块可以控制热循环器或其他热部件,以提供和/或移除来自可移除盒200的样品制备区域和/或可移除盒200的任何其他区域的热能。在一个特定的例子中,热循环器可以根据PCR方案增加和/或降低生物材料经历的温度。

[0188] 系统控制器120还可以包括检测模块,其构造成控制检测组件110以获得关于生物材料的数据。如果检测组件110是可移除盒200的一部分,则检测模块可以通过直接有线连接或者通过接触阵列来控制检测组件110的操作。检测模块可以控制检测组件110在预定时间或预定时间段获取数据。举例来说,当生物材料具有附着于其上的荧光团时,检测模块可以控制检测组件110捕获可移除盒的流通池接收部分220的反应室的图像。在一些实现中,可以获得多个图像。

[0189] 任选地,系统控制器120可以包括分析模块,分析模块构造成分析数据以向系统100的使用者提供至少部分结果。例如,分析模块可以分析由检测组件110提供的成像数据。该分析可以包括识别生物材料的核酸序列。

[0190] 以上描述的系统控制器120和/或电路模块可以包括一个或多个基于逻辑的设备,包括一个或多个微控制器、处理器、精简指令集计算机(RISC)、专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)、逻辑电路以及能够执行本文所描述的功能的任何其它电路。在一个实现中,系统控制器120和/或电路模块执行存储在计算机或机器可读介质中的一组指令,以便执行一个或多个测定方案和其他操作。该组指令可以信息源或物理存储元件的形式存储在基础仪器102和/或可移除盒200内。由系统100执行的方案可以用于执行,例如,机器写入DNA或以其他方式合成DNA(例如,将二进制数据转换成DNA序列,然后合成DNA链或代表二进制数据的其他多核苷酸)、DNA或RNA的定量分析、蛋白质分析、DNA测序(例如,合成测序(SBS))、样品制备和/或用于测序的片段库的制备。

[0191] 指令集可以包括指令系统100执行诸如本文所描述的各种实现的方法和过程的特定操作的各种命令。指令集可以是软件程序的形式。如本文所使用的,术语“软件”和“固件”是可互换的,并且包括储存在包括RAM存储器、ROM存储器、EPROM存储器、EEPROM存储器以及非易失性RAM (NVRAM) 存储器的存储器中以由计算机执行的任何计算机程序。上面的存储器类型仅仅是示例,并且因此并不限制可用于储存计算机程序的存储器的类型。

[0192] 软件可以是各种形式,例如系统软件或应用软件。此外,软件可以是单独程序的集合或者更大程序或程序模块的一部分内的程序模块的形式。软件还可以包括面向对象编程形式的模块化编程。在获得检测数据之后,检测数据可以由系统100自动处理,响应于使用者输入而被处理,或响应于由另一处理机器做出的请求(例如,通过通信链路的远程请求)而被处理。

[0193] 系统控制器120可以经由可以是硬连线的或无线的通信链路连接到系统100的其它部件或子系统。系统控制器120还可以通信地连接到场外系统或服务器。系统控制器120可以接收来自用户界面130的使用者输入或命令。用户界面130可以包括键盘、鼠标、触摸屏面板和/或语音识别系统等。

[0194] 系统控制器120用于提供处理能力,例如储存、译解和/或执行软件指令,以及控制系统100的整体操作。系统控制器120可以被配置并且编程以控制各种部件的数据方面和/或功率方面。尽管系统控制器120在图1中被表示为单个结构,但是应理解,系统控制器120可以包括在不同位置遍布系统100分布的多个单独的部件(例如,处理器)。在一些实现中,一个或更多个部件可以与基础仪器102集成,并且一个或更多个部件可以相对于基础仪器102远离地定位。

[0195] IV. 流通池

[0196] 图3-4描绘了可用于系统100的流通池400的例子。该示例的流通池包括限定多个细长流动通道410的主体,该流动通道410凹入主体402的上表面404下方。流动通道410通常彼此平行,并且基本上沿着主体402的整个长度延伸。虽然示出了五个流动通道410,但是流通池400可以包括任何其他合适数量的流动通道410,包括多于或少于五个流动通道410。该示例的流通池400还包括一组入口端口420和一组出口端口422,每个端口420、422与相应的流动通道410相关联。因此,每个入口端口420可用于将流体(例如,试剂等)传送到相应的通道410;而每个出口端口422可用于传送来自相应流动通道410的流体。

[0197] 在一些形式中,流通池400直接集成到可移除盒200的流通池接收部分220中。在一些其它形式中,流通池400可移除地与可移除盒200的流通池接收部分220连接。在流通池400直接集成到流通池接收部分220中或者可移除地与流通池接收部分220耦合的形式中,流通池400的流动通道410可以经由入口端口420从可消耗试剂部分210接收流体,入口端口420可以与存储在可消耗试剂部分210中的试剂流体地联接。当然,流动通道410可以经由端口420、422与各种其他流体源或储器等耦合。作为另一个说明性变型,一些形式的可消耗盒300可以被配置成可移除地接收或以其他方式集成流通池400。在这种形式中,流通池400的流动通道410可以通过入口端口420接收来自试剂室310、320、330的流体。根据这里的教导,流通池400可以结合到系统100中的其他合适的方式对于本领域技术人员来说是明显的。

[0198] 图4更详细地示出了流通池400的流动通道410。如图所示,流动通道410包括形成在流动通道410的基面412中的多个阱430。如下文将更详细描述,每个阱430被配置为包

含DNA链或其他多核苷酸,例如机器写入的多核苷酸。在一些形式中,每个阱430具有圆柱形构造,具有大致圆形的横截面轮廓。在一些其他形式中,每个阱430具有多边形(例如,六边形、八边形等)截面轮廓。可选地,阱430可以具有任何其他合适的构造。还应当理解,阱430可以以任何合适的图案布置,包括但不限于网格图案。

[0199] 图5示出了流通池500内的通道的一部分,该流通池500是流通池400的变型的一个例子。换句话说,图5中描绘的通道是流通池400的流动通道410的变型。该流通池500可操作来读取固定到流通池500中的阱530的底面534的多核苷酸链550。仅作为示例,多核苷酸链550被固定的底面534可以包括用叠氮基封端的共嵌段聚合物。仅作为进一步的例子,这种聚合物可以包括根据于2015年4月21日发布的题为“Polymer Coatings”的美国专利第9,012,022号的至少一些教导提供的聚(N-(5-叠氮基乙酰胺基戊基)丙烯酰胺-共-丙烯酰胺)(PAZAM)涂层,该专利的全部内容通过引用结合于此。这种聚合物可以掺入本文所述的各种流通池中的任何一种。

[0200] 在本示例中,阱530由流通池500的基面512提供的间隙空间514分隔开。每个阱530具有侧壁532和底面534。该示例中的流通池500可操作以在每个阱530下方提供图像传感器540。在一些形式中,每个阱530具有至少一个对应的图像传感器540,图像传感器540相对于阱530固定就位。每个图像传感器540可以包括CMOS图像传感器、CCD图像传感器或任何其他合适类型的图像传感器。仅作为示例,每个阱530可以具有一个相关联的图像传感器540或多个相关联的图像传感器540。作为另一种变型,单个图像传感器540可以与两个或更多个阱530相关联。在一些形式中,一个或更多个图像传感器540相对于阱530移动,使得单个图像传感器540或单组图像传感器540可以相对于阱530移动。作为又一变型,流通池500可以相对于单个图像传感器540或单组图像传感器540移动,它们可以至少基本上固定在原位。

[0201] 每个图像传感器540可以直接结合到流通池500中。可选地,每个图像传感器540可以直接结合到诸如可移除盒200的盒中,流通池500集成到盒中或者以其他方式与盒耦合。作为又一说明性变型,每个图像传感器540可以直接结合到基础仪器102中(例如,作为上述检测组件110的一部分)。无论图像传感器540位于何处,图像传感器540都可以集成到包括其他部件(例如,控制电路等)的印刷电路中。在一个或更多个图像传感器540不直接结合到流通池500中的形式中,流通池500可以包括光学透射特征(例如,窗口等)允许一个或更多个图像传感器540捕获由与多核苷酸链550相关联的一个或更多个荧光团发射的荧光,多核苷酸链550固定到流通池500中的阱530的底面534,如下文更详细描述。还应该理解,各种光学元件(例如,透镜、光波导等)可以置于阱530的底面534和相应的图像传感器540之间。

[0202] 同样如图5所示,光源560可操作以将光562投射到阱530中。在一些形式中,每个阱530具有至少一个对应的光源560,光源560相对于阱530固定在原位。仅作为示例,每个阱530可以具有一个相关联的光源560或多个相关联的光源560。作为另一种变型,单个光源560可以与两个或更多个阱530相关联。在一些其他形式中,一个或更多个光源560相对于阱530移动,使得单个光源560或单组光源560可以相对于阱530移动。作为又一变型,流通池500可以相对于单个光源560或单组光源560移动,这些光源可以基本上固定在原位。仅作为示例,每个光源560可以包括一个或更多个激光器。在另一个例子中,光源560可以包括一个或更多个二极管。

[0203] 每个光源560可以直接结合到流通池500中。可选地,每个光源560可以直接结合到

诸如可移除盒200的盒中,流通池500集成到盒中或者以其他方式与盒耦合。作为又一说明性变型,每个光源560可以直接结合到基础仪器102中(例如,作为上述检测组件110的一部分)。在一个或更多个光源560不直接结合到流通池500中的形式中,流通池500可以包括光学透射特征(例如,窗口等)允许阱530接收由一个或更多个光源560发射的光,从而使得光能够到达固定到阱530的底面534的多核苷酸链550。还应该理解,各种光学元件(例如,透镜、光波导等)可以置于阱530和相应的光源560之间。

[0204] 如本文别处所述以及如图6的框590所示,DNA读取过程可以从在目标阱530中进行测序反应开始(例如,根据于2016年9月27日发布的题为“Methods and Compositions for Nucleic Acid Sequencing”的美国专利第9,453,258号的至少一些教导,其全部内容通过引用结合于此)。接下来,如图6的框592所示,光源560在目标阱530上被激活,从而照亮目标阱530。投射光562可以导致与多核苷酸链550相关的荧光团发荧光。因此,如图6的框594所示,相应的图像传感器540可以检测从与多核苷酸链550相关联的一个或更多个荧光团发射的荧光。基础仪器102的系统控制器120可以驱动光源560发光。基础仪器102的系统控制器120还可以处理从图像传感器540获得的图像数据,该图像数据表示来自阱530中的多核苷酸链550的荧光发射分布。使用来自图像传感器540的图像数据,并且如图6的框596所示,系统控制器120可以确定每个多核苷酸链550中的碱基序列。仅作为示例,该方法和装备可用于绘制基因组或以其他方式确定与天然存在的生物体相关的生物信息,其中DNA链或其他多核苷酸从天然存在的生物体获得或以其他方式基于天然存在的生物体。或者,可以利用上述过程和装备来获得存储在机器写入的DNA中的数据,这将在下面更详细地描述。

[0205] 仅作为进一步的例子,当执行图6所示的上述程序时,时空测序反应可以利用一种或更多种化学和成像事件或步骤来区分在测序反应期间掺入生长的核酸链中的多种分析物(例如,四种核苷酸);或者,在具有四种不同核苷酸的混合物中可以检测到少于四种不同的颜色,同时仍然导致四种不同核苷酸的确定(例如,在测序反应中)。一对核苷酸类型可以在同一波长检测,但基于该对中的一个成员相比于另一个的强度中的差异区分,或基于对该对的一个成员的改变(例如,经由化学修饰、光化学修饰或物理修饰)导致表观信号相比于该对的另一个成员检测的信号出现或消失来区分。

[0206] V. 机器写入生物材料

[0207] 在一些实现中,诸如图1中所示的系统100的系统100可以被配置成合成生物材料(例如,多核苷酸,诸如DNA)以编码数据,该数据随后可以通过诸如上述那些的测定的执行来检索。在一些实现中,这种类型的编码可以通过给核苷酸碱基赋值来执行(例如,二进制值,例如0或1,三进制值,例如0、1或2,等等),将待编码的数据转换成相关值的串(例如,使用ASCII编码方案将文本消息转换成二进制串),然后创建由核苷酸组成的一个或更多个多核苷酸,所述核苷酸在对应于通过转换数据获得的串的序列中具有碱基。

[0208] 在一些实现中,可以使用具有如图7所示配置的阱阵列630的流通池400的形式来进行这种多核苷酸的产生。图7示出了流通池600内的通道的一部分,其是流通池400的变型的例子。换句话说,图7中描绘的通道是流通池400的流动通道410的变型。在该示例中,每个阱630凹入流通池600的基面612之下。因此,阱630通过间隙空间614彼此隔开。仅作为示例,阱630可以沿着流通池600的基面612以网格或任何其他合适的图案布置。该示例的每个阱630包括侧壁632和底面634。该示例的每个阱630还包括位于阱630的底面634上的相应电极

组件640。在一些形式中,每个电极组件640仅包括单个电极元件。在一些其他形式中,每个电极组件640包括多个电极元件或段。术语“电极”和“电极组件”在这里应该理解为是可互换的。

[0209] 基础仪器102可操作以独立地激活电极组件640,使得一个或更多个电极组件640可处于激活状态,而一个或更多个其他电极组件640不处于激活状态。在一些形式中,使用CMOS设备或其他设备来控制电极组件640。这种CMOS设备可以直接集成到流通池600中,可以集成到流通池600所包含的盒(例如,盒200)中,或者可以直接集成到基础仪器102中。如图7所示,每个电极组件640沿着底面634的整个宽度延伸,终止于相应阱630的侧壁632。在其他形式中,每个电极组件640可以仅沿着底面634的一部分延伸。例如,一些形式的电极组件640可以相对于侧壁632在内部终止。虽然每个电极组件540在图5中被示意性地描绘为单个元件,但是应当理解,每个电极组件540实际上可以由多个离散的电极形成,而不仅仅由一个单个电极组成。

[0210] 如图7所示,通过激活相关阱630的电极组件640来电化学产生酸,可以在单个阱630中产生特定的多核苷酸链650,该酸可以将阱630中的多核苷酸链650的端基脱保护。仅举例来说,多核苷酸链650可以使用一端具有化学物质如硅烷化学物质而另一端具有DNA合成相容化学物质(例如,酶结合的短寡核苷酸)的接头化学连接到阱630底部的表面。

[0211] 为了便于试剂交换(例如,解封闭剂的传输),在该示例中,每个电极组件640和每个阱630的底面634可以包括至少一个开口660。开口660可以与在阱630下方、底面634下方延伸的流动通道662流体地联接。为了提供穿过电极组件640的这种开口660,电极组件640可以是环形的,可以放置在象限中,可以放置在阱630的周边或侧壁632上,或者可以以其他合适的方式放置或成形,以避免干扰试剂交换和/或光的通过(例如,可以在涉及荧光发射检测的测序过程中使用)。在其他实现中,试剂可以在没有开口660的情况下提供到流通池600的流动通道中。应当理解,开口660可以是可选的,并且在一些形式中可以省略。类似地,流动通道662可以是可选的,并且在一些形式中可以省略。

[0212] 图9示出了电极组件640可以采取的形式的例子。在该示例中,电极组件640包括四个分立的电极段642、644、646、648,它们一起限定了环形形状。电极段642、644、646、648因此被配置为环的离散但相邻的象限。每个电极段642、644、646、648可以被配置成提供与特定核苷酸唯一相关的预定电荷。例如,电极段642可以被配置成提供与腺嘌呤唯一相关的电荷;电极段644可以被配置成提供与胞嘧啶唯一相关的电荷;电极段646可以被配置成提供与鸟嘌呤唯一相关的电荷;并且电极段648可以被配置成提供与胸腺嘧啶唯一相关的电荷。当这四种核苷酸的混物流经阱630上方的流动通道时,电极段642、644、646、648的激活可导致来自该流动通道的相应核苷酸粘附到链650上。因此,当电极段642被激活时,它可以实现腺嘌呤向链650的写入;当电极段644被激活时,它可以实现胞嘧啶向链650的写入;当电极段646被激活时,它可以实现鸟嘌呤向链650的写入;并且当电极段648被激活时,它可以实现胸腺嘧啶向链650的写入。这种写入可以通过激活的电极段642、644、646、648将酶的抑制剂与与激活的电极段642、644、646、648相关联的像素杂交来提供。虽然电极段642、644、646、648在图9中显示为形成环形,但是应当理解,电极段642、644、646、648可以形成任何其他合适的形状。在其他实现中,单个电极可用于电极组件640,并且电荷可被调节以掺入要写入DNA链或其他多核苷酸的各种核苷酸。

[0213] 作为另一个例子,电极组件640可以被激活以提供局部的(例如,位于电极组件640设置于其中的阱630内)电化学产生的pH变化;和/或局部地电化学产生部分(例如,还原或氧化试剂),以从核苷酸中去除嵌段。作为另一种变体,不同的核苷酸可以具有不同的嵌段;并且这些嵌段可以基于传送到阱630的光(例如,从光源560投射的光562)的波长被光切割。作为另一种变体,不同的核苷酸可以具有不同的嵌段;并且这些嵌段可以基于某些其他条件被切割。例如,可以基于还原条件加上高局部pH或低局部pH的组合来移除四个嵌段中的一个;基于氧化条件加上高局部pH或低局部pH的组合,可以除去四个嵌段中的另一个;基于光和高局部pH的组合,可以去除四个嵌段中的另一个;以及基于光和低局部pH的组合,可以去除四个嵌段中的另一个。因此,可以同时掺入四个核苷酸,但是响应于四组不同的条件发生选择性去嵌段。

[0214] 电极组件640进一步在电极段642、644、646、648的排列中心限定开口660。如上所述,该开口660可以为流动通道662和阱630之间的流体连通提供路径,从而允许流经流动通道662的试剂等到达阱630。同样如上所述,一些变型可以省略流动通道662并以某种其他方式(例如,通过被动扩散等)提供试剂等到阱630的连通。不管流体是否通过开口660连通,开口660可以在读取周期期间提供通过阱630底部的光传输路径,如本文所述。在一些形式中,开口660可以是可选的,因此可以省略。在省略开口660的形式中,流体可以经由位于阱630上方或相对于阱630定位的一个或多个流动通道连通到阱630。此外,在读取周期期间,可能不需要开口660来提供穿过阱630底部的光传输路径。例如,如下文关于流通池601所述,电极组件640可以包括光学透明材料(例如,光学透明导电膜(TCF)等),并且流通池600本身可以包括光学透明材料(例如,玻璃),使得电极组件640和形成流通池600的材料可以允许从与机器写入的多核苷酸链650相关联的一个或多个荧光团发射的荧光到达阱630下方的图像传感器540。

[0215] 图8显示了可在流通池600中用于机器写入多核苷酸或其他核苷酸序列的过程的例子。在该过程开始时,如图8的第一框690所示,核苷酸可以通过阱630流入流通池600。如图8中的下一个框692所示,然后可以激活电极组件640,以将第一核苷酸写入目标阱630底部的引物。如图8的下一个框694所示,终止子随后可从目标阱630中的刚刚写入的第一个核苷酸被切割掉。鉴于本文的教导,终止子可以从第一个核苷酸上切割下来的各种合适的方式对于本领域技术人员来说是明显的。一旦终止子被从第一个核苷酸上切下,如图8的下一个框696所示,电极组件640可以被激活以将第二个核苷酸写入第一个核苷酸。虽然图8中未示出,但是可以将终止子从第二个核苷酸上切下,然后将第三个核苷酸写入第二个核苷酸,以此类推,直到已经写入了所需的核苷酸序列。

[0216] 在一些实现中,通过诸如DNA的生物材料的合成进行的数据编码可以以其他方式进行。例如,在一些实现中,流通池600可能完全没有电极组件640。例如,去嵌段试剂可以通过开口660从流动通道662选择性地连通到阱630。这可以消除电极组件640选择性激活核苷酸的需要。作为另一个例子,阱630的阵列可以暴露于包含可以用于编码数据的所有核苷酸碱基的溶液中,然后可以通过使用来自空间光调制器(SLM)的光为单个阱630选择性地激活单个核苷酸。作为另一个例子,在一些实现中,可以为单个碱基分配组合值(例如,腺嘌呤可以用于编码二联体00,鸟嘌呤可以用于编码二联体01,胞嘧啶可以用于编码二联体10,胸腺嘧啶可以用于编码二联体11),以增加所产生的多核苷酸的存储密度。根据本公开,其他示

例也是可能的,并且对于本领域技术人员来说将是明显的。因此,上述合成生物材料如DNA来编码数据的描述应该理解为仅仅是说明性的;不应被视为限制。

[0217] VI. 读取机器写入的生物材料

[0218] 在流通池600的一个或多个阱630中的多核苷酸链650已经被机器写入之后,多核苷酸链650可以随后被读取以提取机器写入的多核苷酸链650中存储的任何数据或其他信息。这种读取过程可以使用诸如图5所示和上述的布置来执行。换句话说,一个或多个光源560可用于照射与机器写入的多核苷酸链650相关联的一个或多个荧光团;并且一个或多个图像传感器540可以用于检测由与机器写入的多核苷酸链650相关联的被照亮的的一个或多个荧光团发射的荧光。由与机器写入的多核苷酸链650相关联的被照射的一个或多个荧光团发射的光的荧光分布可以被处理以确定机器写入的多核苷酸链650中的碱基序列。机器写入的多核苷酸链650中的这种确定的碱基序列可以被处理以确定存储在机器写入的多核苷酸链650中的数据或其他信息。

[0219] 在一些形式中,机器写入的多核苷酸链650在储存期间保留在包含阱630的流通池600中。当需要读取机器写入的多核苷酸链650时,流通池600可以允许直接从流通池读取机器写入的多核苷酸链650。仅作为示例,包含阱630的流通池600可以被容纳在包含光源560和/或图像传感器540的盒(例如,盒200)或基础仪器102中,使得机器写入的多核苷酸链650被直接从阱630读取。

[0220] 作为另一个说明性例子,包含阱630的流通池可以直接结合光源560或图像传感器540中的一个或两个。图10示出了流通池601的示例,其包括具有电极组件640的阱630、一个或多个图像传感器540和控制电路670。类似于图5中描绘的流通池500,该示例的流通池601可操作来接收从光源560投射的光562。该投射光562可以导致与机器写入的多核苷酸链650相关联的一个或多个荧光团发荧光;并且相应的图像传感器540可以捕获从与机器写入的多核苷酸链650相关联的一个或多个荧光团发出的荧光。

[0221] 如上在流通池500的情况下所述,流通池601的每个阱650可以包括其自己的图像传感器540和/或其自己的光源560;或者这些部件可以如上所述以其他方式配置和布置。在本示例中,从与机器写入的多核苷酸链650相关联的一个或多个荧光团发射的荧光可以经由开口660到达图像传感器540。此外,或者替代地,电极组件640可以包括光学透明材料(例如,光学透明导电膜(TCF)等),并且流通池601本身可以包括光学透明材料(例如,玻璃),使得电极组件640和形成流通池601的材料可以允许从与机器写入的多核苷酸链650相关联的一个或多个荧光团发射的荧光到达图像传感器540。此外,各种光学元件(例如,透镜、光波导等)可以置于阱650和相应的图像传感器之间,以确保图像传感器540仅接收从与所需阱630的机器写入的多核苷酸链650相关的一个或多个荧光团发出的荧光。

[0222] 在本示例中,控制电路670直接集成到流通池601中。仅作为示例,控制电路670可以包括CMOS芯片和/或其他印刷电路配置/部件。控制电路670可以与图像传感器540、电极组件640和/或光源560连通。在这种情况下,“连通”意味着控制电路670与图像传感器540、电极组件640和/或光源560电连通。例如,控制电路670可操作来接收和处理来自图像传感器540的信号,该信号代表由图像传感器540拾取的图像。本文中的“连通”还可以包括控制电路670向图像传感器540、电极组件640和/或光源560提供电能。

[0223] 在一些形式中,每个图像传感器540具有相应的控制电路670。在一些其他形式中,

控制电路670与流通池601中的几个(如果不是全部的话)图像传感器耦合。鉴于本文的教导,可用于实现这一点的各种合适的部件和配置对于本领域技术人员来说将是明显的。还应当理解,除了集成到流通池601中之外或代替集成到流通池601中,控制电路670可以整体或部分集成到盒(例如,可移除盒200)中和/或基础仪器102中。

[0224] 作为又一个说明性例子,不管是使用像图7的流通池600那样的只写流通池还是像图10的流通池601那样的读写流通池,机器写入的多核苷酸链650可以在合成后从阱630转移。这可能发生在合成完成后不久,就在机器写入的多核苷酸链650被读取之前,或在任何其他合适的时间。在这样的形式中,机器写入的多核苷酸链650可以被转移到只读流通池,如图5所示的流通池500;然后在只读流通池500中被读取。或者,可以使用任何其他合适的设备或过程。

[0225] 在一些实现中,读取通过生物材料合成编码的数据可以通过确定储存感兴趣的合成链650的阱630,然后使用诸如前述的技术(例如,合成测序)对那些链650进行测序来实现。在一些实现中,为了便于读取存储在核苷酸序列中的数据,当存储数据时,可以用显示合成编码该数据的链650所位于的阱630的信息来更新索引。例如,当被配置成合成能够存储高达256位数据的串650的系统100的实现被用于存储一兆位(1,048,576位)文件时,系统控制器120可以执行如下步骤:1)将文件分成4,096个256位段;2)识别流通池600、601中当前未用于存储数据的4096个阱630的序列;3)将4,096段写入4,096个阱430、530;4)更新索引以指示从第一个识别的阱630开始并在最后一个识别的阱630结束的序列正被用于存储该文件。随后,当做出读取文件的请求时,可以使用索引来识别包含相关链650的阱630,可以对来自那些阱630的链650进行测序,并且可以将序列组合并转换成适当的编码格式(例如,二进制),然后可以返回该组合并转换的数据作为对读取请求的响应。

[0226] 在一些实现中,可以以其他方式读取先前通过生物材料合成编码的数据。例如,在一些实现中,如果要写入对应于4,096个阱630的文件,而不是识别4,096个顺序阱630以将其写入,则控制器可以识别4,096个阱630,然后在那些阱630没有形成连续序列的情况下,用对应于该文件的多个位置更新索引。作为另一个例子,在一些实现中,系统控制器120可以将阱630分组在一起(例如,分成128个阱630的分组),而不是识别单个阱630,从而减少与存储位置数据相关联的开销(即,通过将寻址要求从每个阱630一个地址减少到每组阱630一个地址)。作为另一个例子,在存储反映其中已经合成了DNA链或其他多核苷酸的阱630的位置的数据的实现中,该数据可以以各种方式存储,例如序列标识符(例如,阱1、阱2、阱3等)或坐标(例如,阵列中阱的位置的X和Y坐标)。

[0227] 作为另一个例子,在一些实现中,不是从其中合成链650的阱630读取链650,而是可以从其他位置读取链650。例如,链650可被合成以包括地址,然后从阱630切割并存储在管中以供以后检索,在此期间,所包括的地址信息可用于识别对应于特定文件的链650。作为另一个说明性的例子,可以使用聚合酶从表面复制链650,然后洗脱并储存在试管中。或者,可以使用与DNA链或其它多核苷酸杂交的生物素化寡核苷酸,并在分配在阱630中的链霉素亲和素珠上捕获延伸产物,将链650复制到珠上。根据本公开,其他示例也是可能的,并且对于本领域技术人员来说将是明显的。因此,上述检索通过合成生物材料编码的数据的描述应该理解为仅仅是说明性的;不应被视为限制。

[0228] 在此描述的实现可以利用用于流通池表面的聚合物涂层,例如在于2015年4月21

日发布的题为“Polymer Coatings”的第9,012,022号美国专利中描述的,其全部内容通过引用结合于此。本文所述的实现可以利用一种或更多种具有可检测标记和可切割接头的标记核苷酸,例如于2008年8月19日发布的题为“Labelled Nucleotide Strands”的第7,414,116号美国专利中所述的那些,其全部内容通过引用结合于此。例如,本文所述的实现可利用可切割的接头,该接头可通过与水溶性磷或水溶性含过渡金属的催化剂接触而被切割,该催化剂具有作为可检测标记的荧光团。本文所述的实现可以使用双通道检测方法检测多核苷酸的核苷酸,例如于2016年9月27日发布的题为“Methods and Compositions for Nucleic Acid Sequencing”的第9,453,258号美国专利中所述的方法,其全部内容通过引用结合于此。例如,本文所述的实现可以利用基于荧光的SBS方法,该方法具有在第一通道中检测到的第一核苷酸类型(例如,dATP具有当被第一激发波长激发时在第一通道中检测到的标记),在第二通道中检测到的第二核苷酸类型(例如,dCTP具有当被第二激发波长激发时在第二通道中检测到的标记),在第一和第二通道中都检测到的第三核苷酸类型(例如,当被第一和/或第二激发波长激发时,dTTP具有至少一个在两个通道中被检测到的标记),和第四种核苷酸类型,其缺少在任一通道中未被检测到或最低限度被检测到的标记(例如,无标记的dGTP)。这里描述的盒和/或流通池的实现可以根据以下描述的一个或更多个教导来构造:发布于2014年12月9日的题为“Biosensors for Biological or Chemical Analysis and Systems and Methods for Same”的第8,906,320号美国专利,其全部内容通过引用结合于此;题为“Gel Patterned Surfaces”,于2016年12月6日发布的第9,512,422号美国专利,其全部内容通过引用结合于此;题为“Biosensors for Biological or Chemical Analysis and Methods of Manufacturing the Same”,于2019年4月9日发布的第10,254,225号美国专利,其全部内容通过引用结合于此;和/或题为“Cartridge Assembly”于2018年5月3日公布的第2018/0117587号美国公开,其全部内容通过引用结合于此。

[0229] VII. 将反应遏制在阱内和防止阱间扩散的特征

[0230] 在流通池601的各种阱630中提供读写能力的DNA存储设备中,将反应遏制到反应将要发生的阱630中可能是有益的。在一些情况下,可能存在一个阱630内的反应可能没有完全遏制在该阱630内的风险。这可以发生在写入过程期间(例如,在阱630的情况下)或读取过程期间(例如,在阱530、630的情况下)。类似地,防止阱间扩散从而防止流通池601中相邻阱630之间发生化学串扰可能是有益的。每个单独的阱601可以包含提供这种遏制并防止这种扩散的特征(例如,增加的深度、如下所述的其他特征等)。此外,或者替代地,流通池601可以包括在阱630之间的空间614中的特征,以提供这种遏制并防止这种扩散。下文更详细地描述了遏制和扩散防止特征的几个说明性例子。虽然下面的实施例是参考单独的附图单独提供的,但是应该理解,下面的实施例的特征可以在同一流通池中以多种方式组合。因此,下文描述的遏制和扩散防止特征不应被视为彼此排斥。

[0231] A. 阱内带阀门的流通池

[0232] 图11A-11B显示了可用于写入本文所述的DNA链(或其它多核苷酸)的流通池700的例子。除非下文另有描述,本示例的流通池700可以像本文描述的其他流通池400、500、600、601一样被配置和操作。例如,虽然图像传感器540和控制电路670未在图11A-11B中示出,但是流通池700的变型实际上可以像图10的流通池601那样包括图像传感器540和/或控制电

路670。类似地,该示例的流通池700可以结合或以其他方式放置在光源560下方,类似于图10的流通池601。

[0233] 本实例的流通池700包括多个凹入基面712下方的阱730。虽然在图11A-11B中仅示出了一个阱730,但是应当理解,流通池700可以包括几个阱730,这些阱730的构造类似于所描绘的阱730;并且阱730可以以任何合适的图案排列。该示例的流通池700还限定了上部流动通道764(例如,对应于图3-4所示的通道410),阱730被定位成接收流过上部流动通道764的流体。流通池700还限定了位于阱730下方的下部流动通道762。在本示例中,两个流动通道762、764与不同的流体源流体联接。仅作为示例,上部流动通道764可以与一个或多个包含核苷酸的流体源流体联接;而下部流动通道762可以与包含解封闭剂的一个或多个流体源流体联接。考虑到这里的教导,可以通过相应的流动通道762、764连通的其他合适种类的流体和这种流体的内容物对于本领域技术人员来说是明显的。

[0234] 该示例的每个阱730包括侧壁732和底面734。该示例的每个阱730还包括位于阱730的底面734上的相应电极组件740。在一些形式中,每个电极组件740仅包括单个电极元件。在一些其他形式中,每个电极组件740包括多个电极元件或段(例如,像上述的电极段642、644、646、648等)。

[0235] 与图10所示的流通池601不同,该示例的流通池700包括阀780,该阀780位于从阱730的底面734延伸到下部流动通道762的开口760中。阀780与控制器790连通,控制器790可操作以驱动阀780在关闭状态(图11A)和打开状态(图11B)之间转换。在一些形式中,控制器790与阀780电连通,使得控制器790可操作以向阀780提供电信号,从而激活阀,从而使阀780在打开状态和关闭状态之间转变。当阀780处于关闭状态时(图11A),阀的孔口782减小到流体不能流过孔口782的点,使得流过下部流动通道762的流体不能到达阱730。当阀780处于打开状态时(图11B),阀的孔口782的尺寸允许流体流过孔口782,使得流过下部流动通道762的流体可以流入阱730。

[0236] 在一些情况下,当阀780处于打开状态时,使用部件或技术在阱730和下部流动通道762之间提供压差,以促进流体从下部流动通道762流入阱730。仅作为示例,当阀780处于打开状态时,可以使用泵(未示出),例如电动泵或其他类型的泵,来促进流体从下部流动通道762流入阱730。作为另一个说明性示例,下部流动通道762可以包括位于阱730的相邻开口760之间的阀或其他流动限制设备,以选择性地限制通过下部流动通道762的流动。例如,当特定开口760中的阀780被激活以实现打开状态时,位于下部流动通道762中的开口760下游的另一个阀(未示出)可以被关闭,以下部流动通道762中提供压力累积,从而促进流体从下部流动通道经由该阱730的开口760中的打开的阀780流入相应的阱730。鉴于本文的教导,当阀780处于打开状态时,可用于在阱730和下部流动通道762之间提供压差,或者以其他方式促进流体从下部流动通道762流入阱730的其他合适的部件或技术对于本领域技术人员来说是明显的。

[0237] 控制器790可以采取多种形式,并且可以以多种不同的方式驱动阀780,特别是取决于阀780的性质。例如,阀780的一些形式可以包括水凝胶材料,其被配置成限定环形或中空圆柱形。在这种形式中,水凝胶材料可以在膨胀状态或扩张状态和非膨胀状态或收缩状态之间转变,以使阀780分别在关闭状态(图11A)和打开状态(图11B)之间转变。控制器790可以通过施加pH变化、试剂和/或电流来驱动水凝胶材料在膨胀状态或扩张状态和非膨胀

状态或收缩状态之间转变。鉴于本文的教导,控制器790可驱动水凝胶材料在膨胀状态和非膨胀状态之间转变的各种合适的方式,以及可结合到控制器中或以其他方式与控制器790相关联以提供这种转变的各种部件,对于本领域技术人员来说是明显的。

[0238] 作为另一个说明性例子,阀780可以包括热膨胀性聚合物。在这种形式中,热膨胀性聚合物可以在膨胀状态和非膨胀状态之间转变,以使阀780分别在关闭状态(图11A)和打开状态(图11B)之间转变。控制器790可以通过选择性地加热热膨胀性聚合物来驱动热膨胀性聚合物在膨胀状态和非膨胀状态之间转变。例如,控制器790可包括一个或多个与热膨胀性聚合物热连通的加热元件,使得控制器790可激活加热元件,从而导致热膨胀性聚合物膨胀,从而导致阀780关闭。为了打开阀780,控制器790可以去激活加热元件,然后热膨胀性聚合物可以冷却到阀780达到冷却状态的点。在一些情况下,弹性材料被结合到阀780中,以在移除加热时弹性地推动阀780返回到打开状态。

[0239] 阀780的一些其他形式可以包括电活性聚合物。在这样的形式中,控制器790可以向阀780施加电压或者从阀780移除电压,以便在打开状态和关闭状态之间转变阀780。鉴于这里的教导,阀780和控制器790可以采取的其他合适的形式对于本领域技术人员来说是明显的。虽然控制器790被显示为作为单独的单元定位在阀780附近,使得每个阀780具有单独的控制器790,但是应当理解,其他形式可以提供对所有阀780进行控制的集成电路。例如,流通池700中的单个CMOS芯片可操作来驱动流通池700中的所有阀780。即使当控制器790有效地体现在单个设备中(例如,控制流通池700中所有阀780的单个CMOS芯片)时,这样的统一控制器790仍然可以彼此独立地操作阀780。

[0240] 不管阀780采取什么形式,流通池700中的各种阀780可以被选择性地激活,以控制流体从下部流动通道762到相应阱730的流动。例如,阀780可被选择性地激活,以控制解屏蔽/解封闭剂从下部流动通道762到相应阱730的流动。换句话说,关闭的阀780将阻止选定的阱730接收来自下部流动通道762的解屏蔽/解封闭剂,从而增强对阱730在给定时刻提供反应的控制。由于在本示例中阀780可以独立操作,阀780使得阱730能够独立地或以任何期望的模式从下部流动通道762接收解屏蔽/解封闭剂。

[0241] B. 具有压力梯度特征的流通池

[0242] 流通池可在阱内提供遏制并防止阱之间扩散的另一种方式是在每个阱内提供压力梯度。图12示出了如何实现这一点的一个说明性例子。特别地,图12示出了具有泵组件810的流通池800,泵组件810具有两个端口812、814。除了包括泵组件810和端口812、814之外,该示例的流通池800与上述流通池700一样被配置和操作。因此,相同的附图标记表示两个实例之间相同的部件,并且这些重叠的部件将不会在该流通池800的上下文中进一步描述。然而,应该理解,泵组件810和端口812、814可以结合到不同构造的流通池中(例如,其中省略了阀780的流通池)。

[0243] 泵组件810可以包括渗透泵或任何其他合适类型的泵。端口812、814包括上端口812和下端口814。端口812、814通向阱730的侧壁732,使得端口812、814与阱730流体联接。上端口812位于阱730的顶部附近,下端口814位于阱730的底部附近。

[0244] 泵组件810可操作以提供在阱730的深度上变化的流体流量或压力分布。例如,泵组件810可提供流体流量或压力分布,其中在阱730底部附近的流量或压力较低;阱730顶部附近的流量或压力较高。在一些其他变型中,下部端口814被省略,并且泵组件810从上部流

动通道764抽吸流体,从而在阱730的顶部附近提供更高的流量或压力,因为阱的下部区域没有直接从泵组件810接收流体流。在任一种情况下,通过在阱730内提供这种特定的流量或压力梯度,泵组件810可以帮助将反应遏制在阱730内;并进一步防止扩散到相邻的阱730。

[0245] 泵组件810可以由直接集成到流通池800中的控制器选择性地激活。仅作为示例,这种集成控制器可以结合到CMOS芯片中。在一些这样的形式中,相同的CMOS芯片或其他控制器还控制流通池800的其他特征(例如,阀780、电极组件740等)。作为另一个说明性的替代方案,泵组件810可以由控制器选择性地激活,该控制器直接集成到接收流通池800的盒(例如,可移除盒200)中。作为又一个说明性替代方案,泵组件810可以由直接集成到基础仪器102中的控制器选择性地激活。此外,选择性地激活泵组件810的控制器的部件可以分布在流通池800、接收流通池800的盒或基础仪器102中的两个或更多个中。鉴于本文的教导,可用于提供泵组件810的控制的各种合适的部件和布置对于本领域技术人员来说将是明显的。

[0246] 图13显示了具有气泡发生器910的流通池900。除了包括气泡发生器910之外,该示例的流通池900与上述流通池700一样被配置和操作。因此,相同的附图标记表示两个实例之间相同的部件,并且这些重叠的部件将不会在该流通池900的上下文中进一步描述。然而,应该理解,气泡发生器910可以结合到不同构造的流通池中(例如,其中省略了阀780的流通池,类似于图12的流通池800的流通池等)。

[0247] 该示例的气泡发生器910邻近阱730的侧壁732定位,并且可操作以在阱730中产生气泡910。在图13所示的例子中,气泡发生器910显示为位于沿着阱730的深度的中间位置。在其他形式中,气泡发生器910位于阱730的顶部附近或其他地方。虽然仅示出了一个气泡发生器910,但是应当理解,每个阱730可以具有多于一个相关联的气泡发生器910。

[0248] 由气泡发生器910产生的气泡912可能倾向于向阱730的顶部上升。当气泡发生器910以至少基本恒定的流产生气泡912时,气泡912可以有效地防止流过上部流动通道764的液体到达产生气泡912的阱730。气泡912还可以提供压力梯度,该压力梯度有效地将沿着阱730的深度发生的反应遏制在气泡912和阱730的底面734之间。作为另一个说明性示例,气泡发生器910可以在阱730上方产生气泡圆顶,从而将阱与上部流动通道764的其余部分分开。在这种形式中,只要存在气泡圆顶,气泡圆顶可以防止在阱730内发生反应。在这些变型中的任何一种中,通过产生气泡912,气泡发生器910可以帮助将反应遏制在其相关联的阱730内;并进一步防止扩散到相邻的阱730。

[0249] 气泡发生器910可以由直接集成到流通池900中的控制器选择性地激活。仅作为示例,这种集成控制器可以结合到CMOS芯片中。在一些这样的形式中,相同的CMOS芯片或其他控制器还控制流通池900的其他特征(例如,阀780、电极组件740等)。作为另一个说明性的替代方案,气泡发生器910可以由控制器选择性地激活,该控制器直接集成到接收流通池900的盒(例如,可移除盒200)中。作为又一个说明性替代方案,气泡发生器910可以由直接集成到基础仪器102中的控制器选择性地激活。此外,选择性地激活气泡发生器910的控制器的部件可以分布在流通池900、接收流通池900的盒或基础仪器102的两个或更多个中。鉴于本文的教导,可用于提供对气泡发生器910的控制的各种合适的部件和布置对于本领域技术人员来说是明显的。

[0250] 在任何前述实例中,或在流通池800、900的其它变型中,压敏止回阀也可用于帮助将反应遏制在流通池的阱730内和/或防止流通池的阱730之间的扩散。

[0251] C.具有热梯度特征的流通池

[0252] 流通池可提供阱内遏制并防止阱之间扩散的另一种方式是在每个阱内提供热梯度。急剧的热梯度可能导致阱内试剂的热泳梯度,从而有效地将试剂截留在极端条件(热或冷)附近。图14显示了如何在阱内提供热梯度的一个说明性例子。特别地,图14示出了其中集成有几个热元件1010、1012、1020的流通池1000。除了包括热元件1010、1012、1020之外,该示例的流通池1000与上述流通池700一样被配置和操作。因此,相同的附图标记表示两个实例之间相同的部件,并且这些重叠的部件将不会在该流通池1000的上下文中进一步描述。然而,应当理解,热元件1010、1012、1020可以结合到不同构造的流通池中(例如,其中省略了阀780的流通池、类似于图12的流通池800的流通池、类似于图13的流通池900的流通池等)。

[0253] 本示例的每个热元件1010、1012、1020可操作来升高或降低与热元件1010、1012、1020相邻的液体的温度。该示例的热元件1010沿着阱730的侧壁732定位,靠近阱730的底部。热元件1012沿着阱730的侧壁732定位,靠近阱730的底部。热元件1020沿着流通池1000的基面712定位在相邻阱730之间的间隙空间714中。

[0254] 该示例的热元件1010包括可操作来加热阱730底部区域中的液体的加热元件。该示例的热元件1012包括可操作来冷却阱730的顶部区域中的液体的低温元件。该示例的热元件1014包括低温元件,该低温元件可操作来冷却邻近相邻阱730之间的间隙空间714的液体。随着热元件1010加热阱730的下部区域,并且随着热元件1012加热阱730的下部区域,热元件1010、1012协作以提供穿过阱730的深度的热梯度。该热梯度将有助于将反应遏制在阱730内。随着热元件1014冷却相邻阱730之间的间隙空间714,热元件将防止从一个阱730扩散到相邻阱730。

[0255] 在一些变型中,省略了热元件1012和/或热元件1014。虽然未示出,但是每个热元件1010、1012、1014可以由相应的专用控制器选择性地激活。或者,可以利用单个控制器(例如,CMOS芯片)来选择性地激活热元件1010、1012、1014。在一些情况下,给定阱730的整套热元件1010、1012独立于其他阱730的热元件1010、1012而被激活。作为另一种变型,给定阱730的热元件1010、1012可以彼此独立地被激活。还应该理解,热元件1014可以独立于热元件1010、1012被激活;或者与热元件1010、1012串联。

[0256] 热元件1010、1012、1014可以由直接集成到流通池1000中的控制器选择性地激活。仅作为示例,这种集成控制器可以结合到CMOS芯片中。在一些这样的形式中,相同的CMOS芯片或其他控制器也控制流通池1000的其他特征(例如,阀780、电极组件740等)。作为另一个说明性替代方案,热元件1010、1012、1014可以由控制器选择性地激活,该控制器直接集成到接收流通池1000的盒(例如,可移除的盒200)中。作为又一个说明性替代方案,热元件1010、1012、1014可以由直接集成到基础仪器102中的控制器选择性地激活。此外,选择性地激活热元件1010、1012、1014的控制器的部件可以分布在流通池1000、接收流通池1000的盒或基础仪器102的两个或更多个中。鉴于本文的教导,可用于提供对热元件1010、1012、1014的控制的各种合适的部件和布置对于本领域技术人员来说将是明显的。

[0257] D.带pH控制特征的流通池

[0258] 流通池防止阱间扩散的另一种方法是在相邻阱间提供pH梯度。图15示出了如何实现这一点的一个说明性例子。特别地,图15示出了其中集成有pH控制特征1110的流通池1100。除了包括pH控制特征1110之外,该示例的流通池1100与上述流通池700一样被配置和操作。因此,相同的附图标记表示两个实例之间相同的部件,并且这些重叠的部件将不会在该流通池1100的上下文中进一步描述。然而,应当理解,pH控制特征1110可以结合到不同构造的流通池中(例如,其中省略了阀780的流通池、类似于图12的流通池800的流通池、类似于图13的流通池900的流通池、类似于图14的流通池1000的流通池等)。

[0259] 本示例的pH控制特征1110可操作来调节阱730内的pH水平。仅作为示例,pH控制特征可以包括气泡发生器、一组电极或一些其他特征。流通池1100可以被配置为一个或更多个pH控制特征1110,以提供不同阱730之间不同的pH水平。由于阱730之间的pH不同,所得的pH梯度可防止相邻阱730之间的扩散。

[0260] 可以通过直接集成到流通池1100中的控制器选择性地激活pH控制特征1110。仅作为示例,这种集成控制器可以结合到CMOS芯片中。在一些这样的形式中,相同的CMOS芯片或其他控制器还控制流通池1100的其他特征(例如,阀780、电极组件740等)。作为另一个说明性的替代方案,pH控制特征1110可以由控制器选择性地激活,该控制器直接集成到接收流通池1100的盒(例如,可移除的盒200)中。作为又一个说明性替代方案,pH控制特征1110可以由直接集成到基础仪器102中的控制器选择性地激活。此外,选择性地激活pH控制特征1110的控制器的部件可以分布在流通池1100、接收流通池1100的盒或基础仪器102的两个或更多个中。鉴于本文的教导,可用于提供对pH控制特征1110的控制的各种合适的部件和布置对于本领域技术人员将是明显的。

[0261] E. 带可移动屏障的流通池

[0262] 图16A-16B示出了具有液滴1290形式的屏障构件的流通池1200的示例,该屏障构件可操作以选择性地两个不同位置之间转变,从而选择性地提供防扩散屏障(图16A)和提供遏制屏障(图16B)之间转变。特别地,该示例的流通池1200采用数字微流控来提供液滴1290的受控运动。该示例的流通池1200包括顶部1202、下部流动通道1262、上部流动通道1264和多个阱1230。该示例的阱1230具有电极组件1240(类似于这里描述的其他电极组件);开口1260为下部流动通道1262和相应的阱1230之间的流体连通提供路径。虽然在图16A-16B中未示出,但是开口1260可以包括阀(例如,像阀780)。类似地,该示例的流通池1200可以包括这里描述的其他流通池400、500、600、601、700、800、900、1000、1100的任何其他特征。

[0263] 仅作为示例,液滴1290可以包括油或任何其他合适的物质。虽然在图16A-16B中仅示出了一个液滴1290,但是应当理解,本示例的流通池1200包括位于上部流动通道1264的上表面1216和下表面1212之间的多个液滴1290。其他液滴1290可以位于流通池1200中,或者位于阱1230之间的间隙空间1214中(例如,如图16A所示),或者位于阱1230上方(例如,如图16B所示),这取决于如下所述的相应电极层1284中的电极的激活状态。上疏水层1270沿着流通池1200的顶部1202定位,并呈现上表面1216。下疏水层1280沿着流动通道1264的底部定位,并呈现下表面1212。液滴1290因此被置于疏水层1270、1280之间。

[0264] 在一些变型中,液滴1290位于下表面1212上,而不必接触上表面1216。在这样的变型中,液滴1290可以从下表面1212向上表面1216延伸,从而限制相邻阱1230之间的流动,而

不必完全阻碍相邻阱1230之间的流动。

[0265] 在本示例中,介电层1282位于下疏水层1280下方。电极层1284位于介电层1282下方。电极层1284包括单独可控电极元件的图案化阵列(未示出)。电极元件相互隔离。控制器(未示出)可操作来选择性地激活和去激活这些电极元件,以提供液滴1290在如图16A所示的第一位置和如图16B所示的第二位置之间的移动。特别地,电极元件选择性地向液滴1290施加电压,以提供液滴1290的受控运动。电介质层1282可以提供电荷的积累和电场梯度,从而提供液滴1290的移动。液滴1290因此基于电润湿原理移动。虽然在该示例中液滴1290被示为在第一位置(图16A)和第二位置(图16B)之间移动,但是在一些变型中,液滴1290可以响应于所施加的电场梯度而扩张和收缩。在一些这样的形式中,当液滴1290处于收缩状态时(没有覆盖任何阱1230),液滴1290可以驻留在间隙空间1214中;并且当液滴1290处于扩张状态时覆盖一个或更多个阱1230。

[0266] 如图16A所示,当液滴1290位于相邻阱1230之间的间隙空间1214中时,液滴1290可用作防止相邻阱1230之间扩散的物理屏障。如图16B所示,当液滴1290位于阱1230上方时,液滴1290可以用作盖子,该盖子将反应物理地遏制在被盖封的阱1230内。仅作为示例,如图16A所示,液滴1290可以位于阱1230之间,以防止当液体经由上部流动通道1264流入阱1230时阱1230之间的扩散;并且在如图16B所示的阱1230上方,以当液体经由下部流动通道1262流入阱1230时,将反应遏制在阱1230中(或者防止阱1230之间的扩散)。当然,即使在液体没有通过下部流动通道1262流入阱1230的情况下,液滴1290也可以用作相应阱1230上的盖子。

[0267] 在图16A-16B所示的例子中,单个液滴1290的尺寸被确定为仅覆盖一个单阱1230。在其他变型中,液滴1290更大,并且尺寸被设定为同时覆盖两个或更多个阱1230。液滴1290因此可用于选择性地成组覆盖阱1230;而不仅仅是单独覆盖单个阱1230。鉴于这里的教导,其他合适的配置和布置对于本领域技术人员来说将是明显的。

[0268] 电极层1284中的电极元件可以由直接集成到流通池1200中的控制器选择性地激活。仅作为示例,这种集成控制器可以结合到CMOS芯片中。在一些这样的形式中,相同的CMOS芯片或其他控制器还控制流通池1200的其他特征(例如,阀780、电极组件740等)。作为另一个说明性替代方案,电极层1284中的电极元件可以由控制器选择性地激活,该控制器直接集成到接收流通池1200的盒(例如,可移除的盒200)中。作为又一个说明性替代方案,电极层1284中的电极元件可以由直接集成到基础仪器102中的控制器选择性地激活。此外,选择性地激活电极层1284中的电极元件的控制器部件可以分布在流通池1200、接收流通池1200的盒或基础仪器102的两个或更多个中。鉴于本文的教导,可用于提供对电极层1284中的电极元件的控制的各种合适的部件和布置对于本领域技术人员来说将是明显的。

[0269] F. 防止扩散的电极布置

[0270] 图17显示了流通池1300的另一个例子,其可用于读取和写入本文所述的多核苷酸。该示例的流通池1300包括上部主体部分1302和下部主体部分1304。上部流体流动通道1364被限定在上部主体部分1302和下部主体部分1304之间,并且可操作以接收流体流(例如,包含核苷酸碱基的流体等)。在本示例中,流通池1300不像这里描述的其他流通池600、601、700、800、900、1000、1100那样包括下部流体流动通道。在一些其它形式中,流通池1300确实包括与本文所述的其它流通池600、601、700、800、900、1000、1100类似的下部流体流动

通道。

[0271] 该示例的流通池1300还包括多个阱1330,这些阱形成为上部流体流动通道1364的底表面1312中的凹部。这些阱1330基本上类似于上述阱630。流通池1300还在阱1330之间限定了多个间隙空间1314。如上所述,可能希望最小化这些间隙空间1314的尺寸,从而最大化流通池1300内的阱1330的密度。在流通池1300包括下部流体流动通道的变型中,每个阱1330的底部可以包括开口,该开口为阱1330和下部流体流动通道之间的流体连通提供路径。这种开口可包括阀,该阀可操作以选择性地打开或关闭,从而选择性地允许或阻止从下部流体流动通道到相应阱1330的流体连通。

[0272] 电极组件1340位于每个阱1330的底部。电极组件1340可以像上述电极组件640一样配置和操作。在一些形式中,电极组件1340包括活性铜元素,其可操作来驱动氧化还原反应,作为在阱1330中机器写入DNA的过程的一部分。该示例的流通池1300还包括在上部流体流动通道1364的下表面1312处的阱1330之间的间隙空间1314中的电极组件1320。在写入过程中,电极组件1340和电极组件1320可以同时被激活,使得电极组件1320提供产生与电极组件1340产生的电流相反的电流。这可以有效地加强电极组件1340的边界,这又可以防止相邻阱1130之间的扩散。

[0273] 如上所述,可以利用光来读取阱1330内的机器写入的多核苷酸。在一些形式中,使用一个或更多个外部光源来提供光。在一些其他形式中,使用一个或更多个内部光源来提供光。在任一种情况下,朝向阱1330发射的光可以最终到达阱1330内的多核苷酸,这可以导致与那些多核苷酸相关的荧光团发荧光。由多核苷酸相关的荧光团发射的荧光可以由流通池1300的下部主体部分1304中的图像传感器1392检测。图像传感器1392与也位于流通池1300的下部主体部分1304中的下部集成电路层1390耦合。在本示例中,图像传感器1392与下部集成电路层1390通信。在本文中,“通信”意味着下部集成电路层1390与图像传感器1392电通信。例如,下部集成电路层1390可用于接收和处理来自图像传感器1392的信号,该信号代表由图像传感器1392拾取的图像。本文中的“通信”还可以包括下部集成电路层1390向图像传感器1392提供电能。

[0274] 仅作为示例,下部集成电路层1390和图像传感器1392可以是CMOS芯片的一部分。在一些其他变型中,下部集成电路层1390和图像传感器1392被集成到一些其他部件中。仅作为示例,下部集成电路层1390和/或图像传感器1392可以集成到接收流通池1300的盒(例如,可移除盒200)中;可以集成到基础仪器102中;或者可以集成在一些其他部件中。

[0275] 每个图像传感器1392位于相应的阱1330下方。因此,当光源被激活以向阱1330发射光时,相应的图像传感器1392被配置成检测由与阱1330内包含的多核苷酸(例如,机器写入的DNA)相关联的荧光团发射的荧光。由图像传感器1392检测的荧光分布可用于读取本文所述的多核苷酸。如图17所示,每个电极组件1340限定开口1342,开口1342允许由与包含在阱1330内的多核苷酸(例如,机器写入的DNA)相关联的荧光团发射的荧光穿过电极组件1340的中心,从而到达相应的图像传感器1392。为了限定这样的开口,每个电极组件1340可以具有环形或任何其他合适的形状。

[0276] 同样如图17所示,相同的集成电路层1390可用于控制电极组件1320、1340,并处理由图像传感器1392捕获的图像信号。换句话说,集成电路层1390可以与电极组件1320、1340连通。当然,这种配置可能是可选的。在其他形式中,不同的电路层或不同的电路部件可用

于控制电极组件1320、1340和/或处理由图像传感器1392捕获的图像信号。

[0277] VIII.防止流通池相邻阱之间光学串扰的特征

[0278] 为了最大化可存储在DNA存储设备中的数据量,最大化DNA存储设备的流通池600、601中的阱630的数量可能是有益的。然而,增加流通池600、601中的阱密度会增加阱之间光学串扰的风险,尤其是当流通池包括光学透射材料(例如,玻璃等)时。这种光学串扰可能损害从DNA存储设备读取数据或向其写入数据的可靠性。因此,可能希望包括防止这种光学串扰的特征。下面更详细地描述了光学串扰防止特征的几个说明性例子。虽然下面的实施例是参考单独的附图单独提供的,但是应该理解,下面的实施例的特征可以在同一流通池中以多种方式组合。因此,下面描述的光学串扰防止特征不应被视为彼此排斥

[0279] A.防止光学串扰的光学元件

[0280] 图18显示了流通池1700的实例,其可用于如本文所述读取和写入多核苷酸。该示例的流通池1700包括上部主体部分1702、中部主体部分1704和下部主体部分1706。上部流体流动通道1764被限定在上部主体部分1702和中间主体部分1704之间,并且可操作以接收流体流(例如,包含核苷酸碱基的流体等)。下部流体流动通道1762被限定在中部和下部主体部分1704、1706之间,并且可操作以接收单独的流体流(例如,包含解封闭剂/解屏蔽剂等的流体)。

[0281] 该示例的流通池1700还包括多个阱1730,这些阱形成为上部流体流动通道1764的底表面1712中的凹部。这些阱1730基本上类似于上述阱630。流通池1700还在阱1730之间限定了多个间隙空间1714。如上所述,可能希望最小化这些间隙空间1714的尺寸,从而最大化流通池1700内的阱1730的密度。电极组件1740位于每个阱1730的底部。电极组件1740可以像上述电极组件640一样配置和操作。每个阱1730的底部包括开口1760,开口1760为阱1730和下部流体流动通道1762之间的流体连通提供路径。在一些形式中,该开口1760包括阀,该阀可操作以选择性地打开或关闭,从而选择性地允许或阻止从下部流体流动通道1762到相应阱1730的流体连通。

[0282] 如上所述,可以利用光来读取阱1730内的机器写入的多核苷酸。为此,图18示出了一组光源1720,其被配置为向相应的阱1730发射光1722。虽然在该示例中每个阱1730具有对应的光源1720,但是其他形式可以提供可用于多个阱1730的单个光源1720。例如,在这样的形式中,光源1720可以相对于流通池1700移动,以选择性地照亮不同的阱1730。或者,光源1720可以固定在原位,流通池1700可以相对于光源1720移动。在一些形式中,光源1720在流通池1700的外部。例如,光源1720可以集成到接收流通池1700的盒(例如,可移除的盒200)中;可以集成到基础仪器102中;或者可以集成在一些其他部件中。在一些其他形式中,光源1720直接集成到流通池1700中(例如,在上部主体部分1702内)。

[0283] 本示例的流通池1700还包括具有多个图像传感器1792的集成电路层1790。仅作为示例,集成电路层1790和图像传感器1792可以是CMOS芯片的一部分。在该示例中,集成电路层1790和图像传感器1792集成到下部主体部分1706中,图像传感器1792位于下部流体流动通道1762的下表面1766处。在一些其他变型中,集成电路层1790和图像传感器1792被集成到一些其他部件中。仅作为示例,集成电路层1790和/或图像传感器1792可以集成到接收流通池1700的盒(例如,可移除盒200)中;可以集成到基础仪器102中;或者可以集成在一些其他部件中。

[0284] 每个图像传感器1792位于相应的阱1730下方。因此,当光源1720被激活以向阱1730发射光1722时,相应的图像传感器1792被配置为检测由与阱1730内包含的多核苷酸(例如,机器写入的DNA)相关联的荧光团发射的荧光。由图像传感器1792检测的荧光分布可用于读取本文所述的多核苷酸。

[0285] 为了确保光源1720发出的光1722仅到达预期的阱1730,本示例的流通池1700还包括位于流通池1700的上部主体部分1702内的光学组件1780。在该示例中,每个阱1730具有相关联的光学组件1780。光学组件1780可以包括一个或更多个光束成形部件。在一些形式中,光学组件1780包括光波导、光导管或光纤。此外,或者替代地,光学组件1780可以包括透镜组件,该透镜组件被配置成将光1722的强度聚焦在相应阱1730的下部区域上。

[0286] 在一些其他变型中,光源1720位于阱1730下方,例如电极组件1740下方或附近。或者,光源可以位于或沿着每个阱1730的侧壁。作为另一个说明性变型,光源1720可以相对于阱1730远程定位,并且光学组件可以经由光纤、光导管或其他光传输结构将光传送到阱1730。

[0287] B. 防止光学串扰的光源

[0288] 图19显示了流通池1800的另一个例子,其可用于读取和写入本文所述的多核苷酸。该示例的流通池1800包括上部主体部分1802、中部主体部分1804和下部主体部分1806。上部流体流动通道1864被限定在上部主体部分1802和中间主体部分1804之间,并且可操作以接收流体流(例如,包含核苷酸碱基的流体等)。下部流体流动通道1862被限定在中部和下部主体部分1804、1806之间,并且可操作以接收单独的流体流(例如,包含解封闭剂/解屏蔽剂等的流体)。

[0289] 该示例的流通池1800还包括多个阱1830,这些阱形成为上部流体流动通道1864的底表面1812中的凹部。这些阱1830基本上类似于上述阱630。流通池1800还在阱1830之间限定了多个间隙空间1814。如上所述,可能希望最小化这些间隙空间1814的尺寸,从而最大化流通池1800内的阱1830的密度。电极组件1840 1840位于每个阱1830的底部。电极组件1840 1840可以像上述电极组件640一样被配置和操作。每个阱1830的底部包括开口1860,开口1860为阱1830和下部流体流动通道1862之间的流体连通提供路径。在一些形式中,该开口1860包括阀,该阀可操作以选择性地打开或关闭,从而选择性地允许或阻止从下部流体流动通道1862到相应阱1830的流体连通。

[0290] 如上所述,可以利用光来读取阱1830内的机器写入的多核苷酸。为此,图19示出了一组光源1822,其被配置为向相应的阱1830发射光。而在该示例中,每个阱1830具有对应的光源1822。光源1822都与上部集成电路层1820耦合,并且定位成与上部流动通道1864的上表面1824齐平。上部集成电路层1820可操作来选择性地彼此独立地驱动光源1822。仅作为示例,上部集成电路层1820可以包括CMOS芯片。仅作为进一步的例子,光源1822可以包括微型发光二极管(microLED)。在一些形式中,每个阱1830的每个光源1822由单个microLED组成。在一些其他形式中,每个阱1830的每个光源1822由microLED阵列组成。应当理解,microLED的使用可以在将光传送到选定的阱1830中提供更高的精度,从而最小化发射光不期望地到达相邻阱的风险。

[0291] 本示例的流通池1800还包括具有多个图像传感器1892的下部集成电路层1890。仅作为示例,下部集成电路层1890和图像传感器1892可以是CMOS芯片的一部分。在该示例中,

下部集成电路层1890和图像传感器1892集成到下部主体部分1806中,图像传感器1892位于下部流体流动通道1862的下表面1866处。在一些其他变型中,下部集成电路层1890和图像传感器1892被集成到一些其他部件中。仅作为示例,下部集成电路层1890和/或图像传感器1892可以集成到接收流通池1800的盒(例如,可移除盒200)中;可以集成到基础仪器102中;或者可以集成在一些其他部件中。

[0292] 每个图像传感器1892位于相应的阱1830下方。因此,当光源1822被激活以向阱1830发射光时,相应的图像传感器1892被配置为检测由与阱1830内包含的多核苷酸(例如,机器写入的DNA)相关联的荧光团发射的荧光。由图像传感器1892检测的荧光分布可用于读取本文所述的多核苷酸。

[0293] C.防止光学串扰的偏振器

[0294] 图20显示了流通池1900的另一个例子,其可用于读取和写入本文所述的多核苷酸。该示例的流通池1900包括第一主体部分1904和第二主体部分1906。上部流体流动通道1964限定在第一主体部分1904上方,并且可操作以接收流体流(例如,包含核苷酸碱基的流体等)。在一些形式中,上部主体部分(例如,类似于上述上部主体部分1702、1802)定位在第一主体部分1904上,以进一步限定上部流体流动通道1964。下部流体流动通道1962被限定在第一和第二主体部分1904、1906之间,并且可操作以接收单独的流体流(例如,包含解封闭剂/解屏蔽剂等的流体)。

[0295] 该示例的流通池1900还包括多个阱1930,这些阱形成为上部流体流动通道1964的底表面1912中的凹部。这些阱1930基本上类似于上述阱630。流通池1900还在阱1930之间限定了多个间隙空间1914。如上所述,可能希望最小化这些间隙空间1914的尺寸,从而最大化流通池1900内的阱1930的密度。

[0296] 光源1920位于阱1930上方,并被配置为向阱1930发射光1922。在图20所示的示例中,光源1920被配置成发射可到达至少两个阱1930的光束1922。在一些形式中,光源1920被配置成发射光束1922,该光束1922可以到达多于两个的阱1930。在一些其他形式中,每个阱1930具有其自己的专用光源1920,使得来自每个光源1920的光束1922旨在仅到达一个相应的阱1930。

[0297] 电极组件1940位于每个阱1930的底部。电极组件1940可以像上述电极组件640一样配置和操作。每个阱1930的底部包括开口1960,开口1960为阱1930和下部流体流动通道1962之间的流体连通提供路径。在一些形式中,该开口1960包括阀,该阀可操作以选择性地打开或关闭,从而选择性地允许或阻止从下部流体流动通道1962到相应阱1930的流体连通。

[0298] 如上所述,来自光源1920的光1922可用于读取阱1930内机器写入的多核苷酸。向阱1930发射的光1922最终可到达阱1930内的多核苷酸,这可导致与这些多核苷酸相关的荧光团发荧光。由这些荧光团发射的荧光可以被位于下部流体流动通道1962的底表面1966处的图像传感器1992检测到。图像传感器1992与位于流通池1900的第二主体部分1906中的下部集成电路层1990耦合。仅作为示例,下部集成电路层1990和图像传感器1992可以是CMOS芯片的一部分。在一些其他变型中,下部集成电路层1990和图像传感器1992被集成到一些其他部件中。仅作为示例,下部集成电路层1990和/或图像传感器1992可以集成到接收流通池1900的盒(例如,可移除的盒200)中;可以集成到基础仪器102中;或者可以集成在一些其

他部件中。

[0299] 每个图像传感器1992位于相应的阱1930下方。因此,当光源被激活以向阱1930发射光时,相应的图像传感器1992被配置成检测由与阱1930内包含的机器写入的DNA相关联的荧光团发射的荧光。由图像传感器1992检测的荧光分布可用于读取本文所述的多核苷酸。

[0300] 当阱1930在流通池1900中密集地装填在一起,使得间隙空间1914非常小,并且使用一个光源1950照射两个或更多个相邻的阱1930时,可能难以选择性地仅照射一个阱1930而不同时照射相邻的阱1930。类似地,如果不同时照亮与目标阱1930相邻的任何阱1930,则很难用相同的光源1950同时照亮两个不相邻的阱1930。在希望仅读取已经写入目标阱1930中的多核苷酸的情况下,用能够照亮两个或更多个阱1930的单个光源1950选择性地照亮特定的阱1930可能是理想的。

[0301] 为了用单个光源1950(或至少一个光源1950,其可操作以同时照亮两个或更多个阱1930)提供对阱1930的照明的增强控制,本示例的流通池1900包括位于阱1930的上部区域1936中的电激活偏振器1920。每个偏振器1920具有相应的激活控制器1922,该激活控制器1922可操作来选择性地激活偏振器1920以在偏振状态和非偏振状态之间转变(例如,通过选择性地向偏振器1920施加电压或者从偏振器1920移除电压)。当偏振器1920被激活时,偏振器可以在光源1950和与偏振器1920相关联的阱1930之间提供光学屏障。当偏振器1920没有被激活时,偏振器1920可以允许来自光源1950的光1952到达阱1930。因此,当希望允许光1952到达一些目标阱1930而不到达其他非目标阱1930时,目标阱1930的偏振器1920可以保持在非激活状态(从而允许光1952穿过目标阱(1930)的偏振器1920);而非目标阱1930的偏振器1920可以处于激活状态(从而防止光1952穿过非目标阱(1930)的偏振器1920)。换句话说,偏振器1920可以用来防止光1952到达不打算接收光1952的阱930。

[0302] 同样在本示例中,每个偏振器1920具有各自的开口1924,开口1924被配置成允许流体从上部流体流动通道1964流入阱1930。虽然该开口1924的尺寸适于容纳流体流过其中,但是开口1924仍然足够小,不会显著影响偏振器1920在偏振器1920被激活时有效阻挡来自光源1950的光1952的能力。换句话说,即使有开口1924,偏振器1920也可以基本上允许通过偏振器1920的流体连通,同时基本上防止通过偏振器1920的光学连通。偏振器1920的一些其他形式可能没有开口1924。例如,一些这样的形式可以用于缺少上部流体流动通道1964的流通池1900的变型中。流通池1900的这种变化可以仅通过下部流体流动通道1962(或通过一些其他路径)向阱1930提供流体连通。流通池1900的一些其它变型,其中偏振器1920没有开口1924,可以为流体从上部流体流动通道1964流入阱1930提供替代路径。例如,第一主体部分1904可以为每个阱930限定额外的流动路径,经由阱1930的侧壁(即,至偏振器1920下方的点)将上部流体流动通道1964与每个阱1930流体联接。

[0303] D. 防止光学串扰或以其他方式提供效率的方法

[0304] 除了采用上述各种不同硬件配置中的任何一种来防止流通池的相邻阱之间的光学串扰之外,还可以利用各种技术来防止流通池的相邻阱之间的光学串扰,或者以其他方式提供读取和/或写入机器写入的DNA的效率。下面将更详细地描述这些技术的例子。应当理解,以下描述的技术可用于本文描述的流通池600、601、1700、1800、1900中的任何一个或任何其他合适的流通池。

[0305] 图21通过示出优先将与写入的像素或阱相邻的像素或阱留为空示出了采用分段方法写入数据的方法的示例。应当理解,如果已知相邻的像素或阱是空的,数据也可以以更快的速度读取;并且如果已知相邻像素或阱具有一些内容,则读取速度可能会降低。保持相邻像素或阱为空还可以实现从像素或阱上的读动作到相邻像素或阱上的写动作的更快速的转换。

[0306] 图21中描述的过程开始于在流通池中识别2200未使用的阱。对于识别的每个未使用的阱,该过程包括确定2202该未使用的阱是否与被使用的阱相邻。如果所识别的未使用的阱实际上与被使用的阱相邻,则该过程继续评估2204未使用的阱,以找到不与被使用的阱相邻的阱。当该过程识别出不与已使用的阱相邻的未使用的阱时,该过程继续将该未使用的阱放置在第一子集中2206。该过程然后包括确定2208是否有足够的未使用的阱形成第一子集。该确定可以基于需要存储的数据量和/或其他因素。如果在第一子集中还没有足够的未使用的阱,则该过程继续评估2204未使用的阱,以找到不与已使用的阱相邻的另一个阱。可以重复上述过程,直到在第一子集中放置了足够多的未使用的阱。

[0307] 一旦未使用的阱的第一子集完成,该过程进行到激活2210第一子集的那些阱的电极组件,以在那些阱中产生机器写入的多核苷酸。在某些情况下,过程在此阶段结束。还应该理解,在激活2210电极组件以在第一子集的阱中产生机器写入的多核苷酸之前,可能没有必要激活任何屏障特征,例如上面描述的防止串扰的那些。特别是,由于在该过程的这一阶段,相邻的阱不包含任何机器写入的DNA,因此不需要考虑这些相邻阱的串扰。

[0308] 在一些其他情况下,该过程然后继续识别2212更多未使用的阱。对于每个未使用的阱,该过程然后确定2214该未使用的阱是否与被使用的阱相邻。如果识别的未使用阱不与使用阱相邻,则该过程继续评估2216未使用阱,以找到与使用阱相邻的阱。当该过程识别出与已使用的阱相邻的未使用的阱时,该过程前进到将该未使用的阱放置在第二子集中2218。然后,在激活该未使用的阱中的写过程之前,激活2220与第二子集中的该未使用的阱相关联的屏障特征。随着屏障特征被激活,用于该阱的电极组件然后被激活2222,以在该阱中产生机器写入的多核苷酸。在本例中,第二个子集中仅放置了一个未使用的阱。在一些其他形式中,多于一个未使用的阱可以被放置在第二子集中,使得该过程可以包括确定第二子集中是否完成(在继续激活2220一个或更多个屏障特征之前)。

[0309] 在一些情况下,电荷或“电荷标签”可以被添加到核苷酸或酶中,以降低写入过程中电极组件640、1740、1840 1840、1940上的功率需求。在写过程中减少对电极组件640、1740、1840 1840、1940的需求可以允许电极组件640、1740、1840 1840、1940的形状因子减小。在写过程中减少对电极组件640、1740、1840 1840、1940的需求也可以减少驱动电极组件640、1740、1840 1840、1940的电路和相关部件上的电力负载。向核苷酸或酶添加电荷标签也可以允许通过核苷酸和/或酶对给定阱630、1730、1830、1930的选择性极性进行选择“补充”和“去补充”。这种补充和去补充可以包括通过静电吸引浓缩所需的核苷酸或底物-酶复合物(“补充”);或者通过排斥进行相反的动作(“去补充”)。

[0310] IX. 杂项

[0311] 包括专利、专利申请和文章在内的所有参考文献都通过引用整体明确地并入本文。

[0312] 提供前述描述是为了使本领域技术人员能够实践这里描述的各种配置。虽然已经

参照各种附图和配置具体描述了本主题技术,但是应当理解,这些仅仅是为了说明的目的,并且不应当被视为限制本主题技术的范围。

[0313] 如本文所使用的,以单数形式叙述并且以单词“一(a)”或“一个(an)”开始的元件或步骤应当被理解为不排除多个所述元件或步骤,除非明确陈述了这种排除。此外,提及“一个实现”并不旨在解释为排除也包含所陈述的特征的另外的实现的存在。另外,除非明确地相反指出,否则“包括(comprising)”或“具有(having)”具有特定特性的一个元件或多个元件的实现可以包括另外元件,而不管它们是否具有该特性。

[0314] 在整个本说明书中使用的术语“基本上”和“大约”用于描述并考虑到例如由于处理中的变化而引起的小波动。例如,它们可以指小于或等于 $\pm 5\%$ 、例如小于或等于 $\pm 2\%$ 、例如小于或等于 $\pm 1\%$ 、例如小于或等于 $\pm 0.5\%$ 、例如小于或等于 $\pm 0.2\%$ 、例如小于或等于 $\pm 0.1\%$ 、例如小于或等于 $\pm 0.05\%$ 。

[0315] 实现主题技术可能有许多其他方式。在不脱离本主题技术的范围的情况下,这里描述的各种功能和元件可以不同于那些示出的功能和元件来划分。对这些实现的各种修改对于本领域技术人员来说是明显的,并且这里定义的一般原理可以应用于其他实现。因此,在不脱离本主题技术的范围的情况下,本领域普通技术人员可以对本主题技术进行许多改变和修改。例如,可以使用不同数量的给定模块或单元,可以使用不同类型或类型的给定模块或单元,可以添加给定模块或单元,或者可以省略给定模块或单元。

[0316] 带下划线和/或斜体的标题和副标题仅用于方便,并不限制主题技术,也不涉及对主题技术描述的解释。本领域普通技术人员已知或以后将会知道的贯穿本公开描述的各种实现的元件的所有结构和功能等同物通过引用明确地结合于此,并且旨在被本主题技术所包含。此外,无论在上面的描述中是否明确叙述了这种公开,本文中公开的任何内容都不旨在献给公众。

[0317] 应该认识到,前述概念的所有组合和下面更详细讨论的额外概念(假设这样概念不相互不一致)被设想为本文公开的创造性主题的部分。特别是,出现在本公开的结尾处的所要求保护的主题的所有组合被设想为本文公开的创造性主题的一部分。

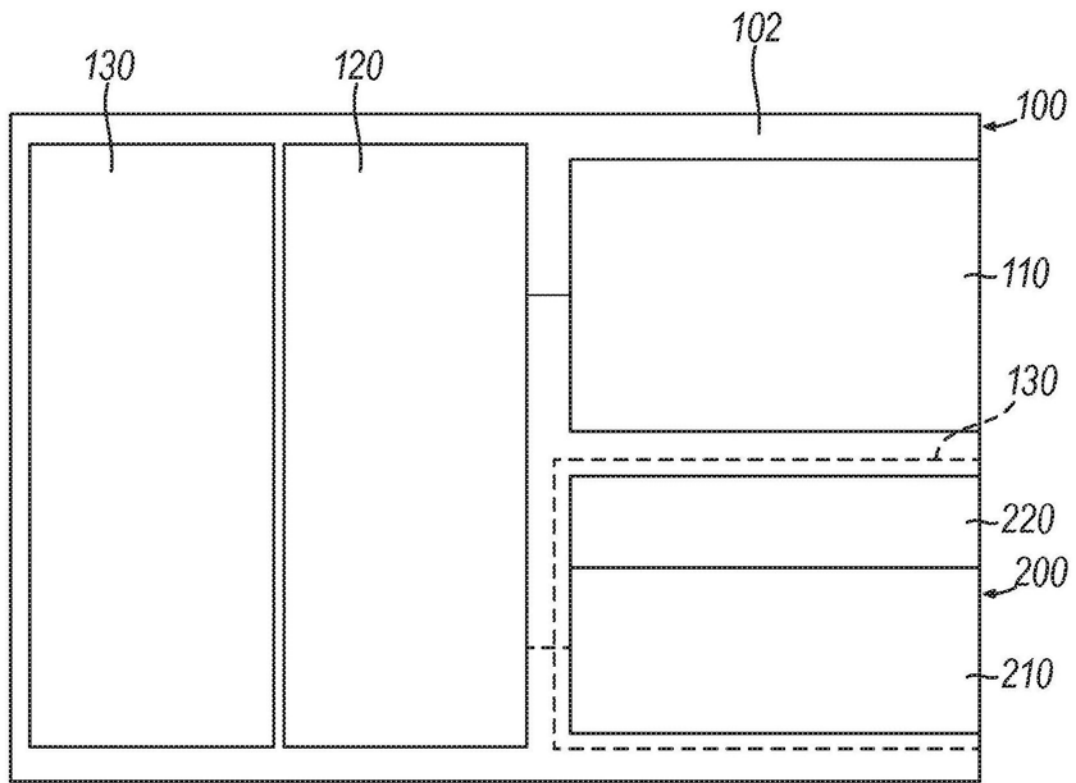


图1

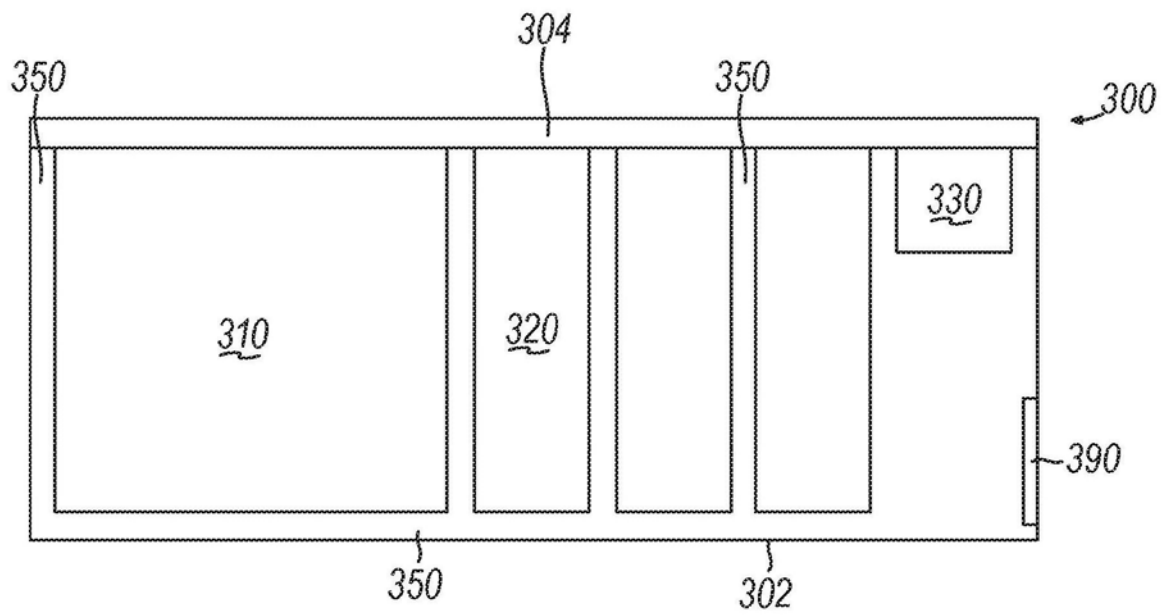


图2

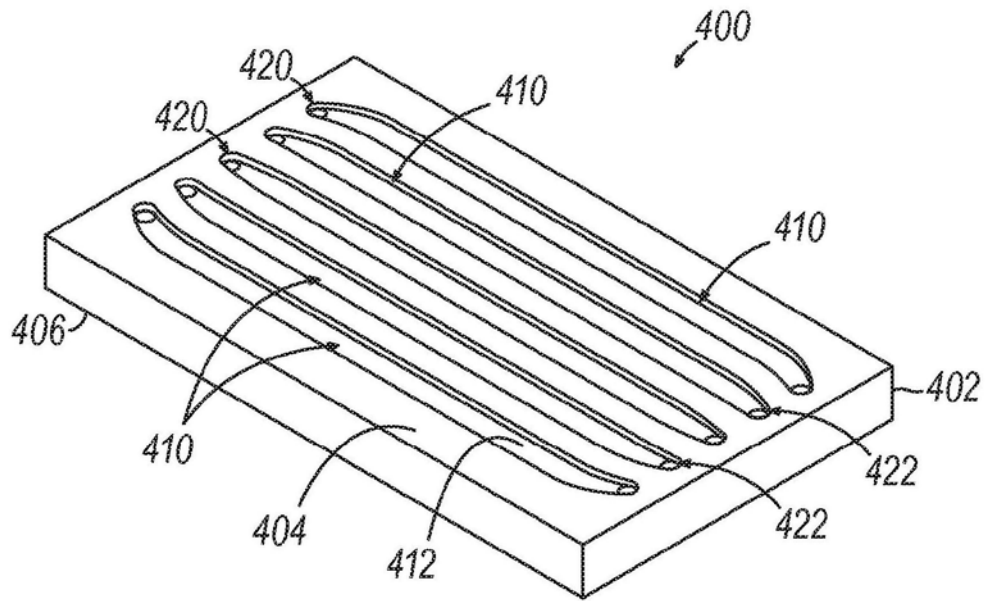


图3

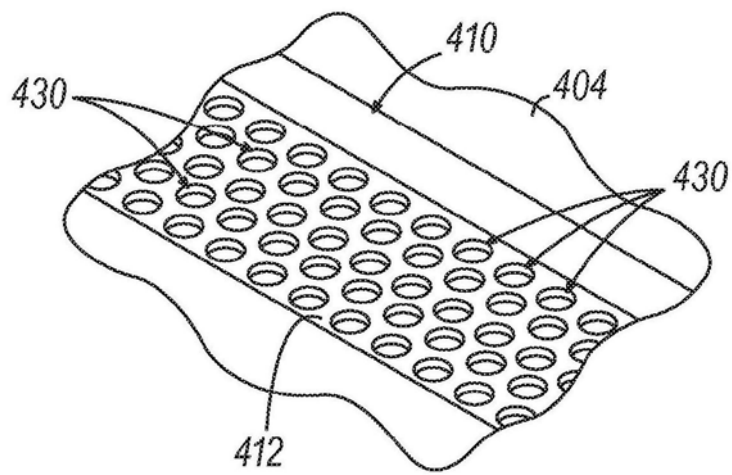


图4

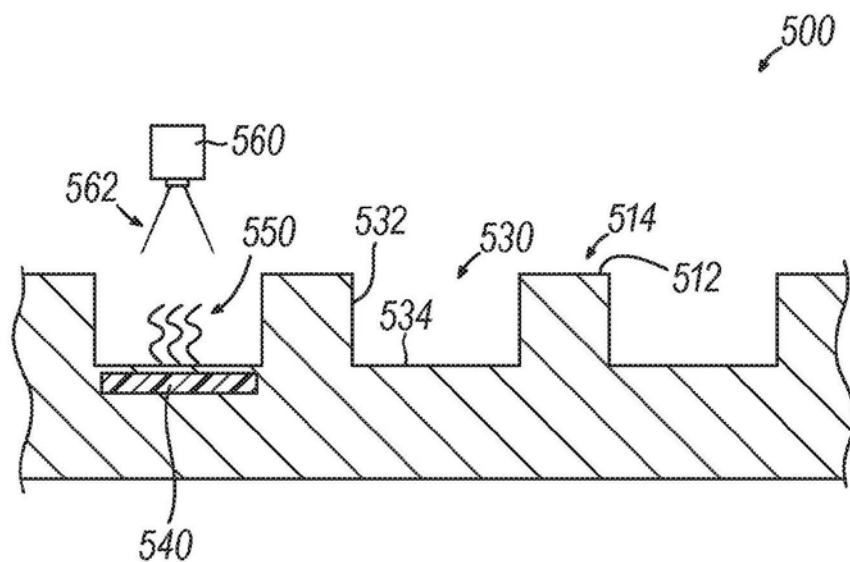


图5

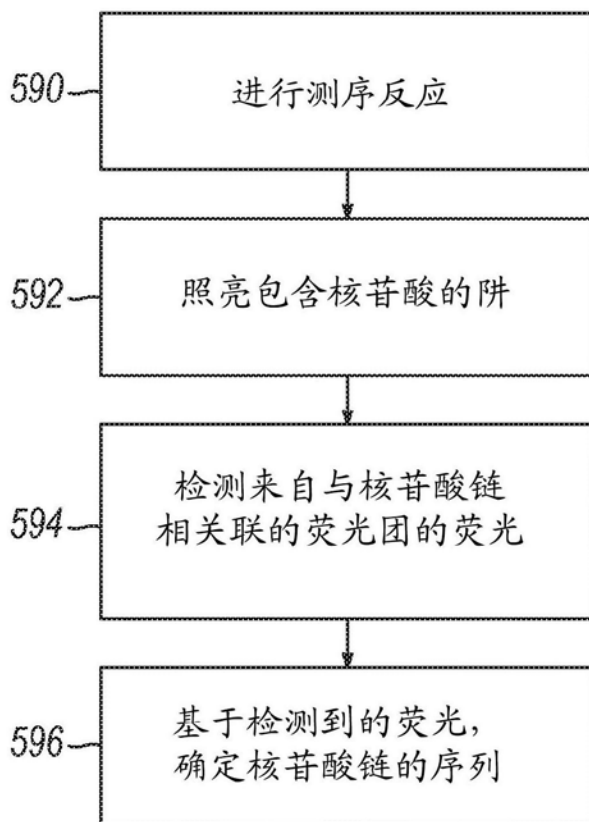


图6

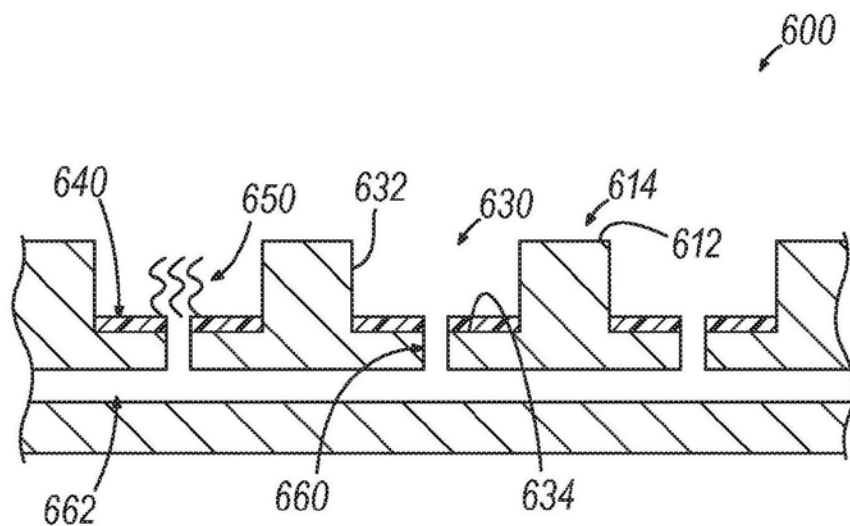


图7

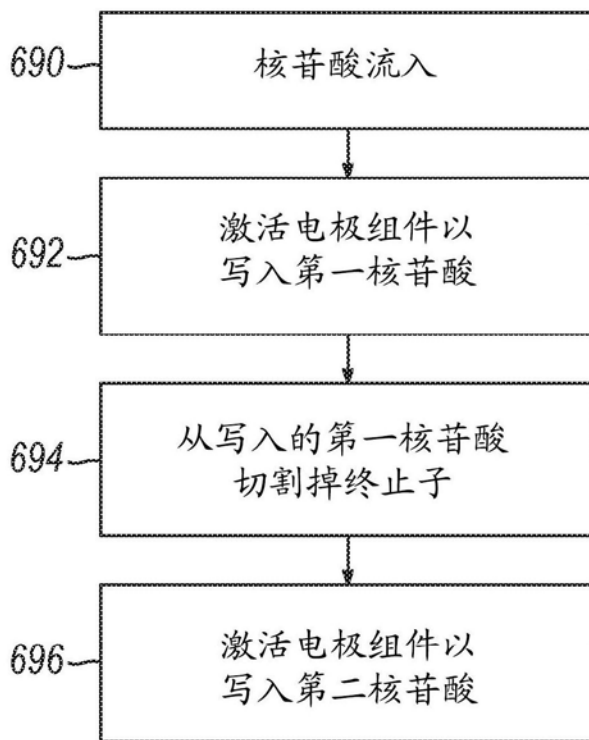


图8

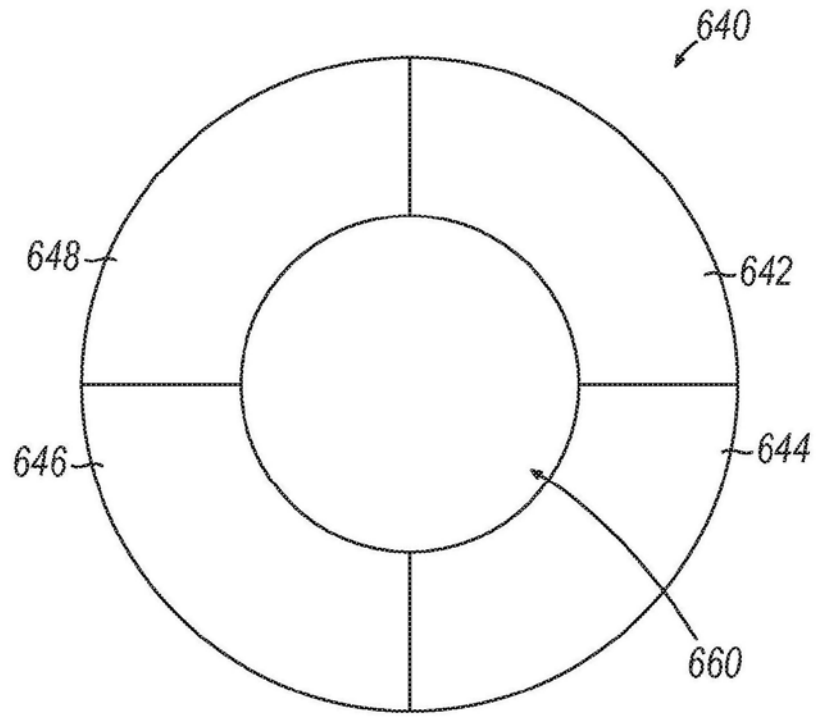


图9

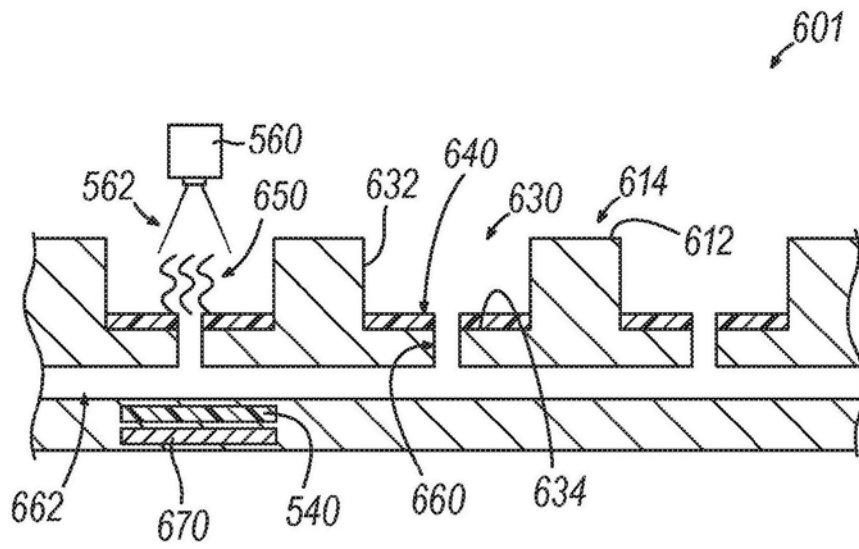


图10

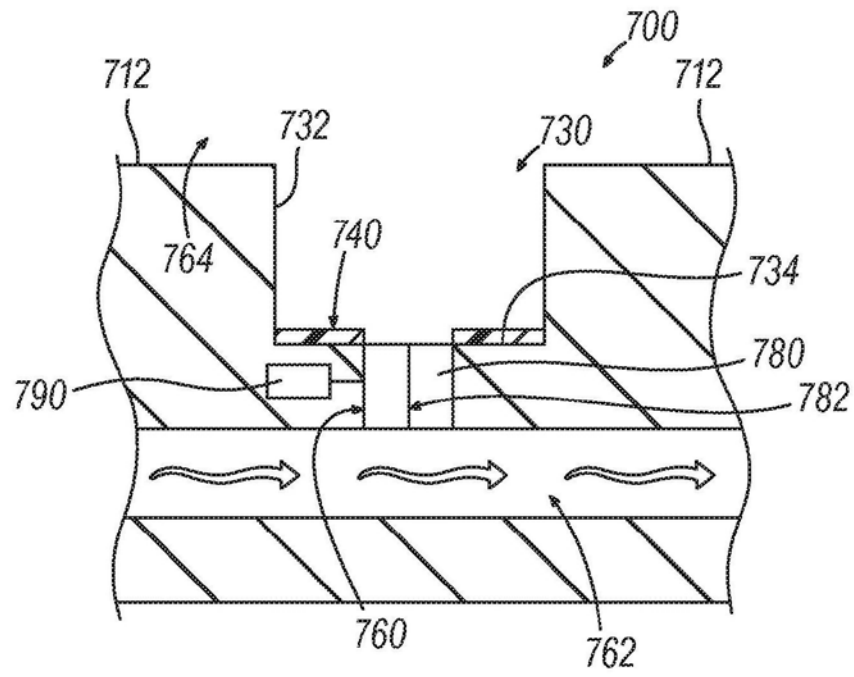


图11A

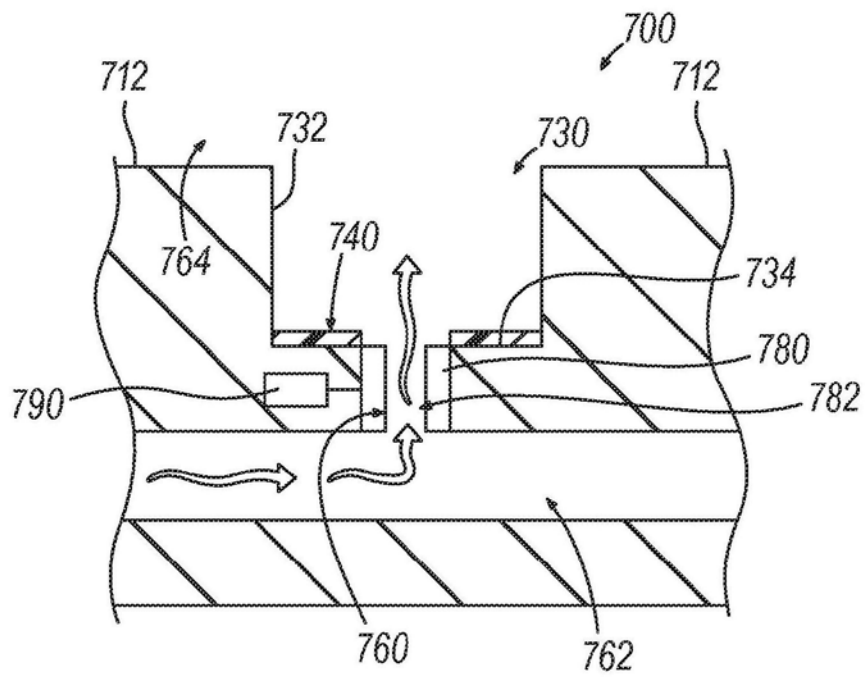


图11B

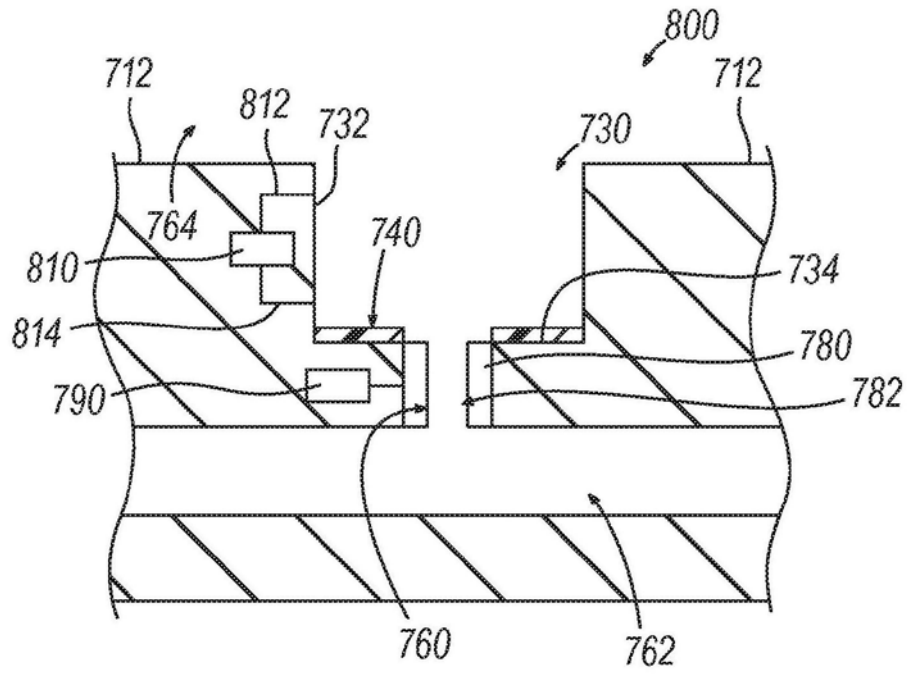


图12

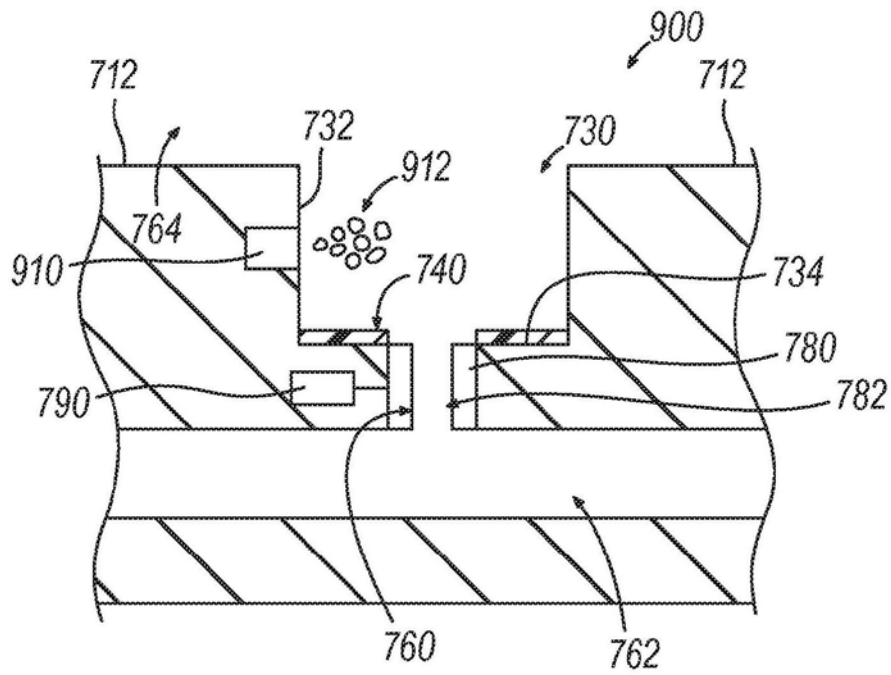


图13

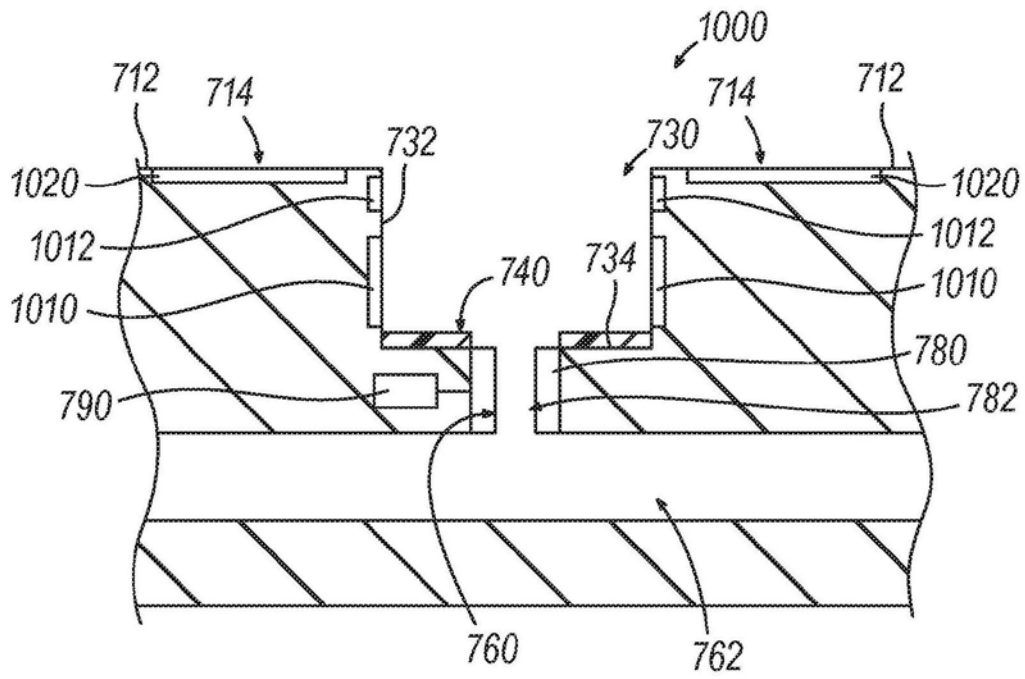


图14

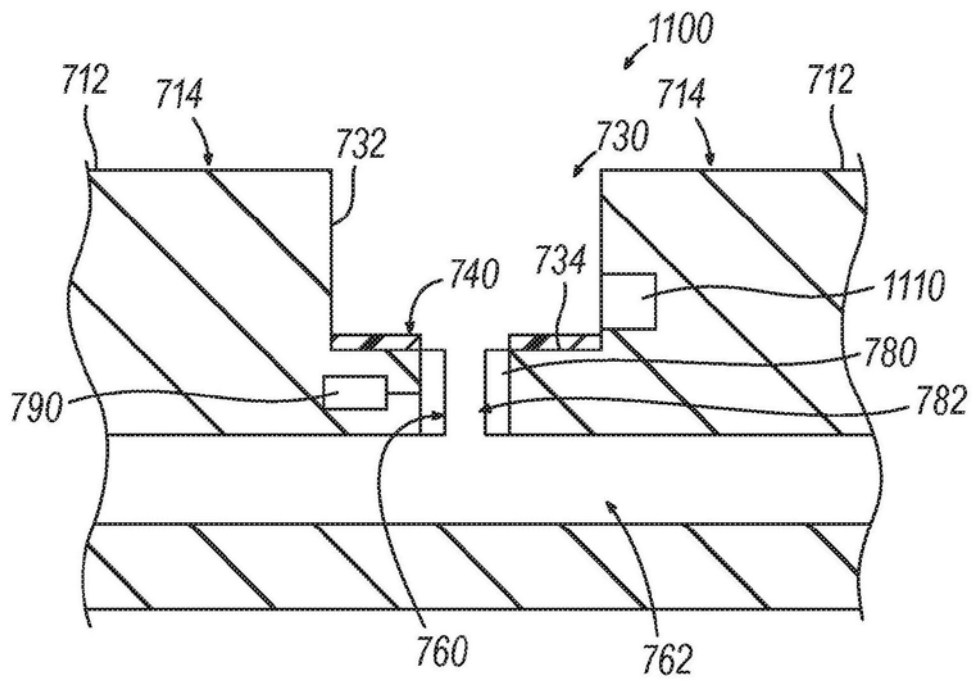


图15

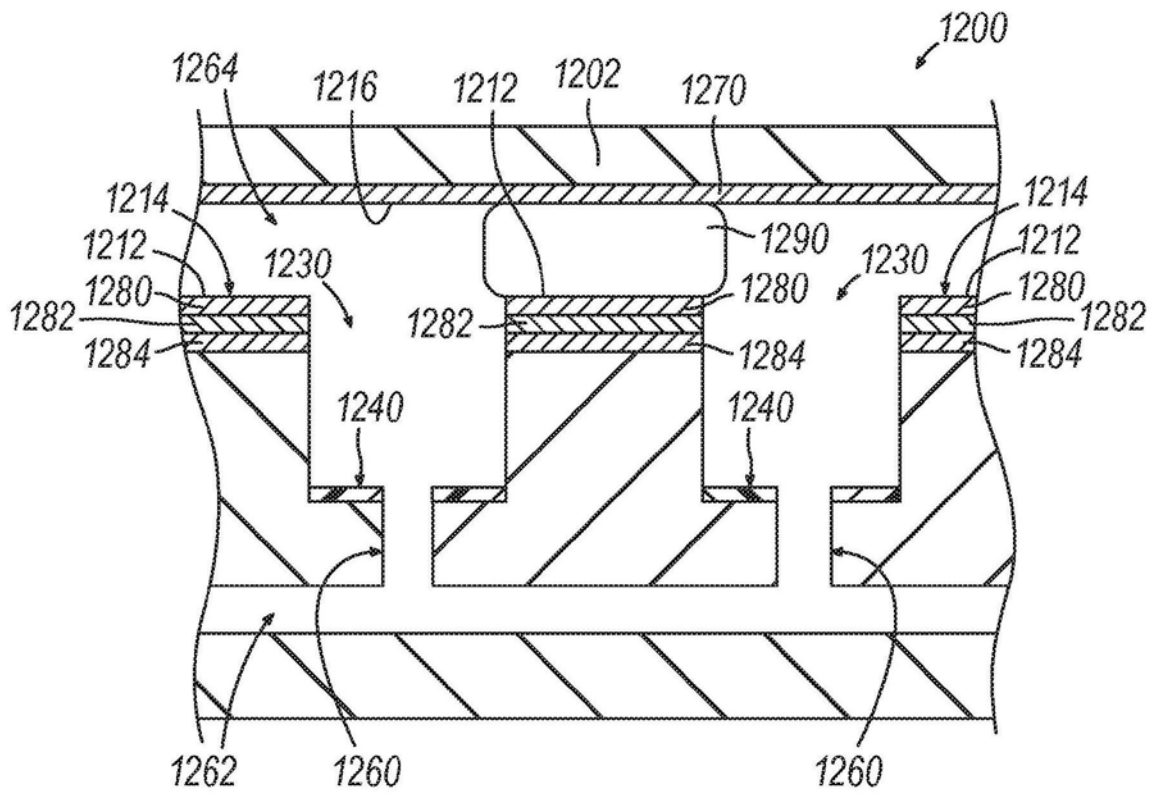


图16A

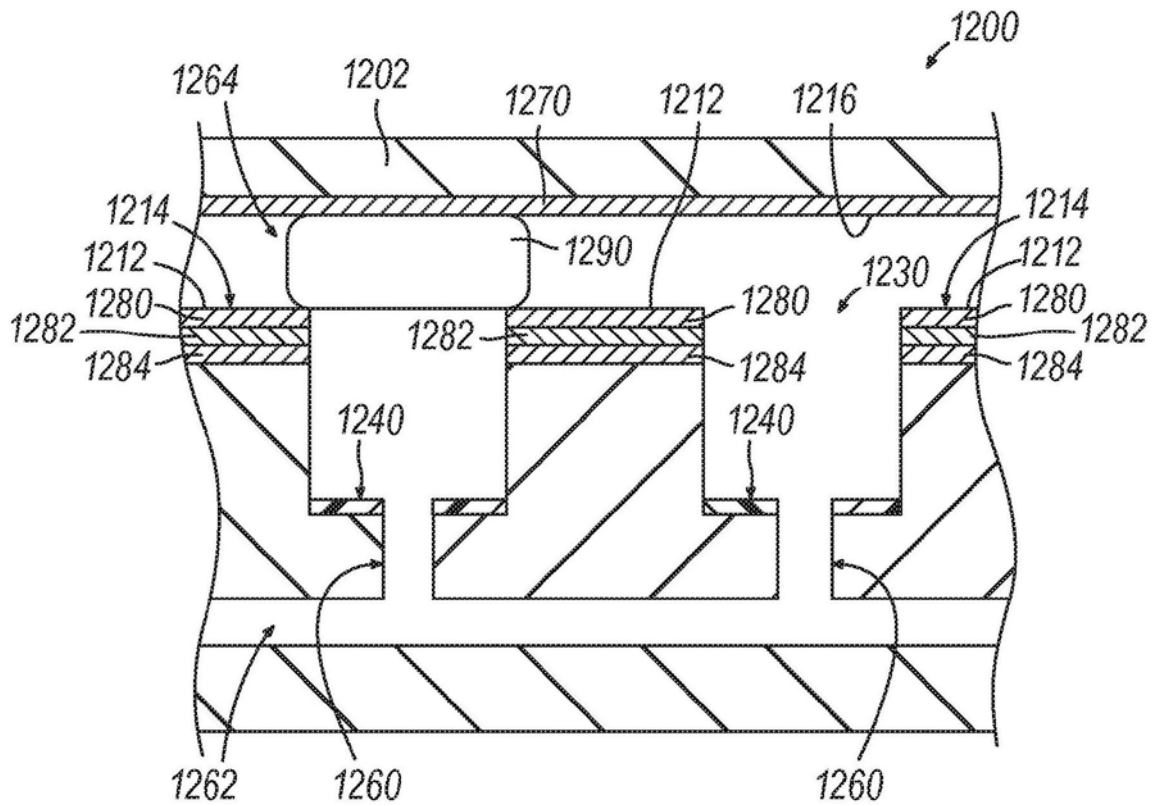


图16B

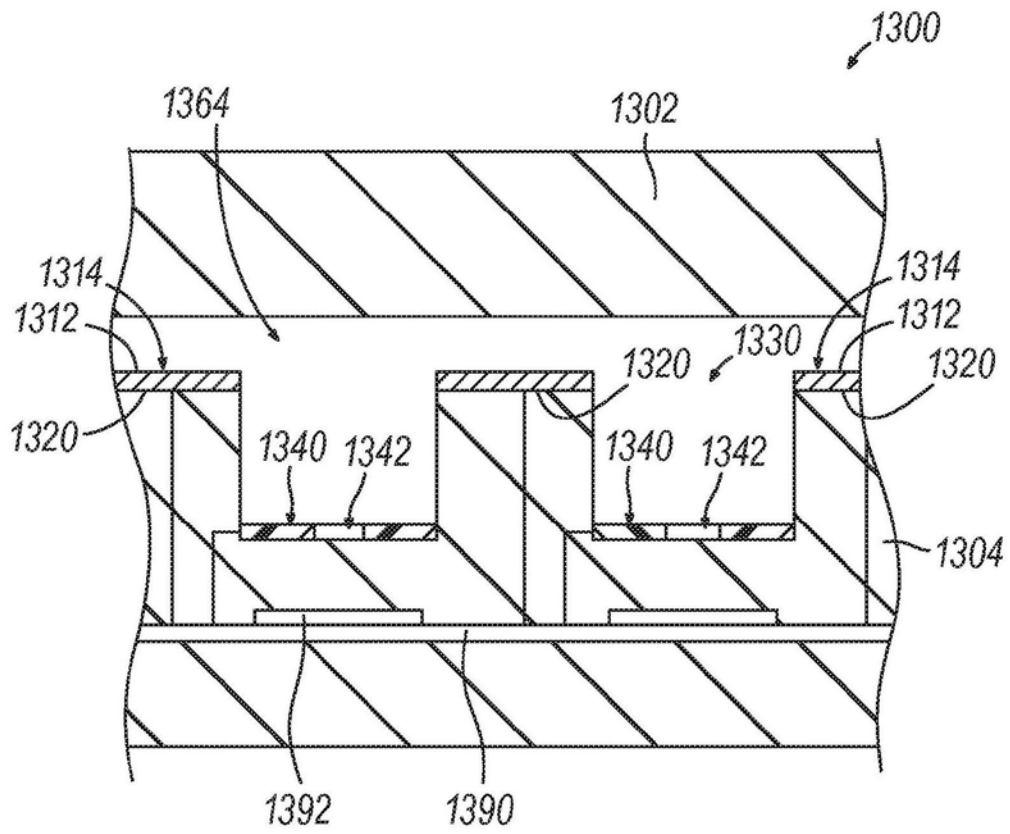


图17

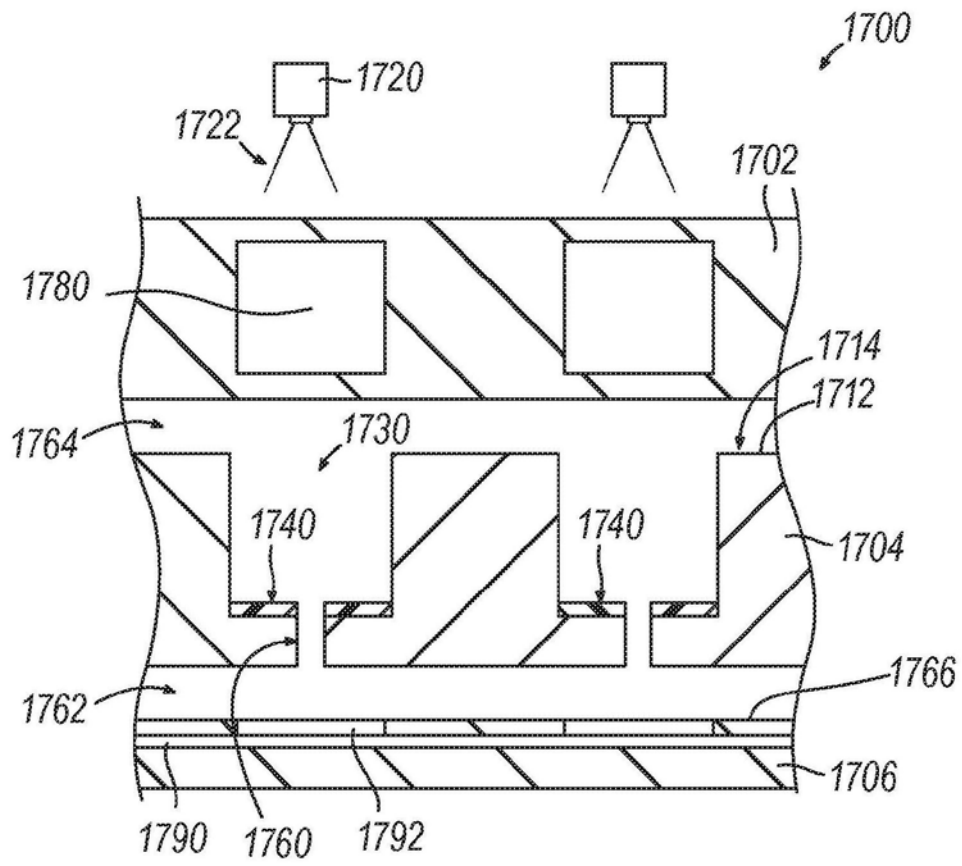


图18

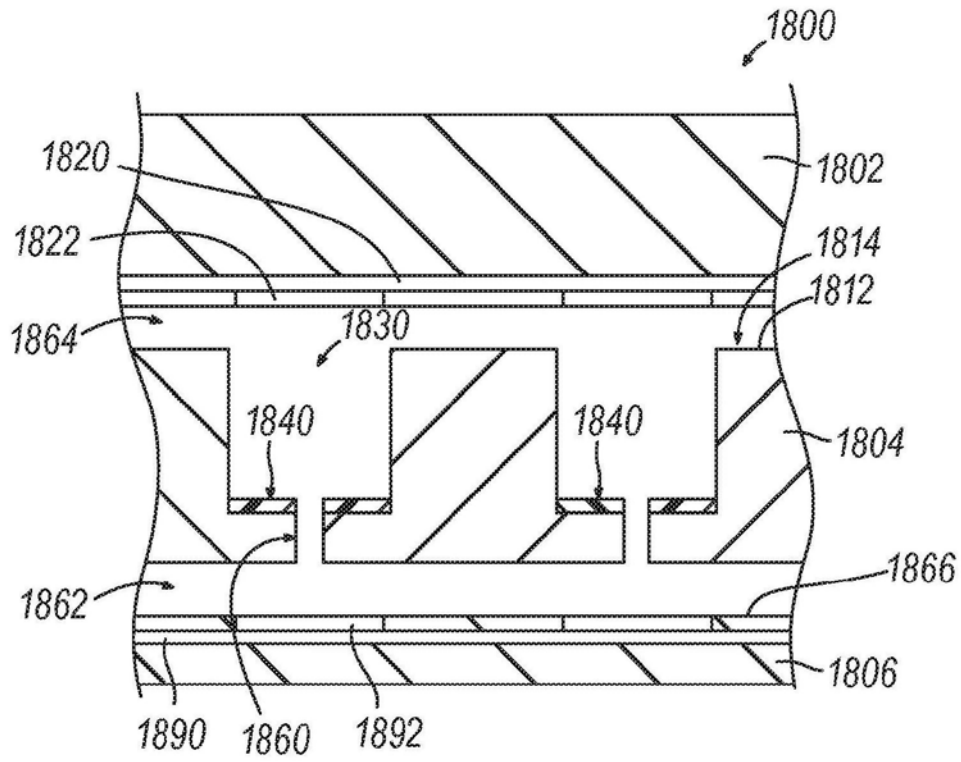


图19

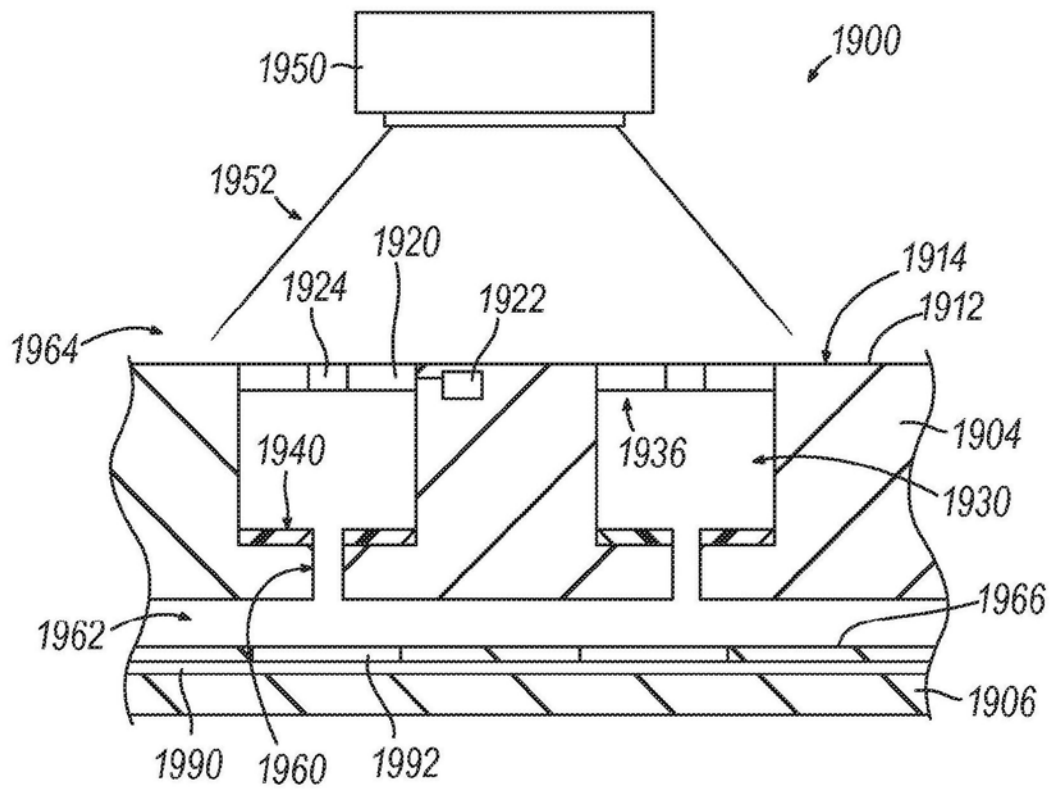


图20

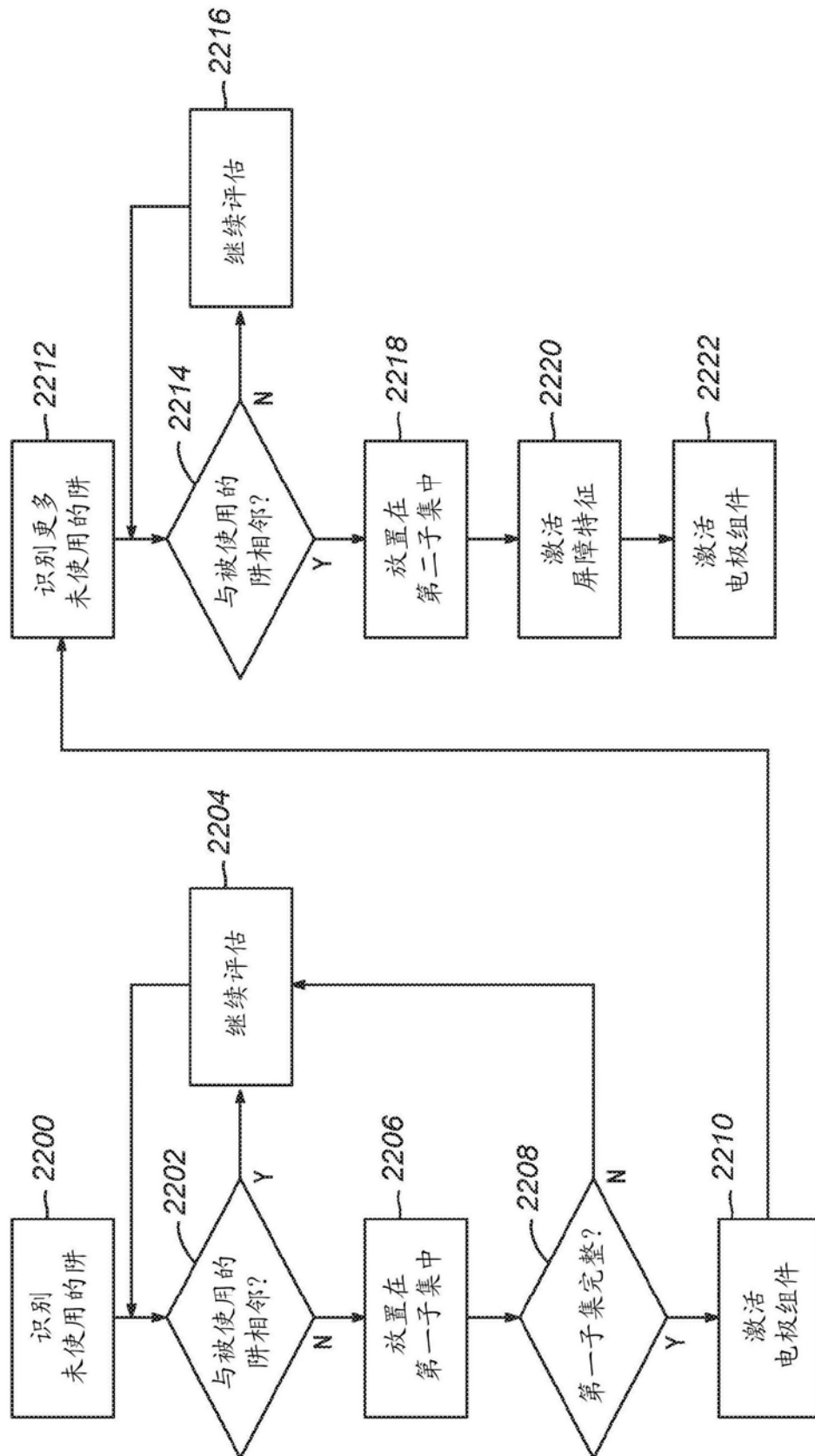


图21