

[19] Patents Registry  
The Hong Kong Special Administrative Region  
香港特別行政區  
專利註冊處

[11] 1168898 B  
CN 102590087 B

[12]

## STANDARD PATENT SPECIFICATION 標準專利說明書

[21] Application No. 申請編號  
12109556.3

[51] Int.Cl.<sup>8</sup> G01N

[22] Date of filing 提交日期  
27.09.2012

[54] METHODS TO IMAGE A SAMPLE FOR BIOLOGICAL OR CHEMICAL ANALYSIS 用於生物或化學分析的樣品的成像方法

[30] Priority 優先權

10.01.2011 US 61/431,425

10.01.2011 US 61/431,429

11.01.2011 US 61/431,439

11.01.2011 US 61/431,440

01.02.2011 US 61/438,486

01.02.2011 US 61/438,567

01.02.2011 US 61/438,530

[43] Date of publication of application 申請發表日期  
11.01.2013

[45] Publication of the grant of the patent 批予專利的發表日期  
20.04.2018

CN Application No. & Date 中國專利申請編號及日期

CN 201110309910.4 13.10.2011

CN Publication No. & Date 中國專利申請發表編號及日期

CN 102590087 18.07.2012

Date of Grant in Designated Patent Office 指定專利當局批予專利日期  
25.11.2015

[73] Proprietor 專利所有人

Illumina, Inc.

9885 Towne Centre Dr. San Diego

CA 92121

UNITED STATES/UNITED STATES OF AMERICA

伊魯米那股份有限公司

美國/美利堅合眾國

[72] Inventor 發明人

WANG, Mark 馬克·王

BRYANT, Jason 詹森·布賴恩特

HONG, Stanley, S. 斯坦利·S·洪

PRATT, Mark 馬克·普拉特

BUERMANN, Dale 戴爾·比爾曼

KINDWALL, Alexander, P. 亞歷山大·P·欣德瓦爾

HARRIS, Jason 詹森·哈里斯

ERIE, Frederick 弗雷德裏克·伊利

CARSON, Andrew, James 安德魯·詹姆斯·卡森

REED, Mark, T. 馬克·T·里德

WILLIAMSON, Erik 埃里克·威廉森

CRANE, Bryan 布賴恩·克雷恩

LEUNG, Patrick 帕特里克·梁

VERKADE, Drew 德魯·韋卡德

[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址

HONG KONG INTELLECTUAL PROPERTY AGENT LIMITED

Unit 230, 2/F, Building 12W

No. 12 Science Park West Avenue, Phase 3

Hong Kong Science Park, Pak Shek Kok, N.T.

HONG KONG



(45) 授权公告日 2015.11.25

1. 一种设置用于样品分析的射流器件的方法,所述方法包括:

提供具有外壳的射流器件,所述外壳包括容纳空间以及置于所述容纳空间内部的可沿所述容纳空间的对象平面浮动的流动池;所述外壳具有紧邻所述容纳空间设置的凹口;

将所述射流器件设置在具有对准构件的支撑结构上,所述对准构件通过相应的凹口被插入;

移动所述容纳空间内的所述流动池;当所述流动池在所述容纳空间内移动时,所述对准构件啮合所述流动池的边缘并且阻止所述流动池在所述容纳空间的所述对象平面的移动。

2. 根据权利要求 1 的方法,其中所述移动所述流动池包括启动定位臂以将所述流动池压到所述对准构件上。

3. 根据权利要求 1 的方法,其中所述射流器件包括被可旋转地耦合至所述外壳的盖构件,所述盖构件包括垫圈、入口和出口通道;其中所述盖构件是围绕安装位置和脱开位置之间的旋转轴可旋转的;当所述垫圈在所述安装位置时,所述入口和出口通道与所述流动池的入口和出口大致对准。

4. 根据权利要求 3 的方法,其中当所述入口和出口通道大致对准所述流动池的入口和出口时,所述垫圈压在所述流动池的边缘上;所述垫圈限制所述流动池在所述容纳空间内的移动。

5. 根据权利要求 1 的方法,其中所述流动池具有面向相反方向的第一和第二池面,所述第一和第二池面沿所述对象平面延伸,所述方法进一步包括将盖构件压在所述第一和第二池面的一个上以限制垂直于所述对象平面的方向的移动。

## 用于生物或化学分析的样品的成像方法

### 技术领域

[0001] 本发明的实施方式一般涉及生物或化学分析方法及检测装置。

[0002] 发明背景

[0003] 用于生物或化学研究的各种测定方案涉及进行大量的受控反应。在某些情况下，所述受控反应在支撑表面上进行。然后可以观测并分析所述所需的反应，以帮助确定所述所需的反应中所涉及的化学品的属性或特征。例如，在一些方案中，在受控条件下，包含可识别的标记（例如荧光标记）的化学组成部分可以选择性地结合至另一化学组成部分。通过辐射激发所述标记并检测来自所述标记的光发射可以观测到这些化学反应。也可以通过其他方式（如化学发光）提供所述光发射。

[0004] 这类方案的例子包括 DNA 测序。在一个边合成边测序 (SBS) 方案中，通过桥式 PCR 在流动通道的表面上形成克隆扩增子簇。在生成所述克隆扩增子簇后，可以将所述扩增子“线性化”，以产生单链 DNA (ssDNA)。将一系列的试剂流入流动池，以完成测序循环。每个测序循环通过具有独特的荧光标记的单核苷酸（例如 A、T、G、C）延伸所述 ssDNA。每个核苷酸具有只允许一个循环内发生单碱基掺入的可逆终止子。核苷酸被添加到所述 ssDNA 簇后，在四个通道内成像（即，每个荧光标记一个）。成像后，所述荧光标记和所述终止子被从所述 ssDNA 化学裂解，而不断增长的 DNA 链准备用于另一循环。可以重复几个循环的试剂输送和光学检测，以确定所述克隆扩增子的序列。

[0005] 然而，被配置以执行这些方案的系统可能能力有限以及可能不符合成本效益。因此，一般需要能够以具有成本效益的、更简易的或者以其他方式改进的方式执行测定方案（如上文所述的 SBS 方案）或能够用于所述测定方案过程的改进的系统、方法和装置。

[0006] 发明概述

[0007] 按照一个实施方式，提供用于分析样品的射流器件。所述射流器件包括具有入口和出口的流动池以及在其间延伸的流动通道。所述流动池被配置以容纳相关的样品。所述射流器件还包括外壳，所述外壳具有被配置以容纳所述流动池的容纳空间。所述容纳空间按允许所述流动池相对于所述外壳浮动的尺寸制作并成型。所述射流器件还包括耦合至所述外壳的垫圈。所述垫圈具有入口和出口通道并包含可压缩材料。所述垫圈相对于所述容纳空间设置，以便所述流动池的所述入口和出口分别与所述垫圈的所述入口和出口通道大致对准。

[0008] 在另一实施方式中，提供一种被配置以容纳并便于设置流动池进行成像的可拆卸的卡盘 (cartridge)。所述卡盘包括可拆卸的外壳，所述可拆卸的外壳具有被配置以将所述流动池大体上保持在对象平面内的容纳空间。所述外壳包括一对面向相反方向的外壳面。所述容纳空间沿所述外壳面的至少一个延伸，以便所述流动池通过所述外壳面的至少一个暴露于所述外壳的外部。所述卡盘还包括耦合至所述外壳的盖构件并包括垫圈。所述垫圈具有入口和出口通道并包含可压缩材料。所述垫圈配置为当所述流动池由所述外壳支承时，所述垫圈被安装于所述流动池的暴露部分的上方。

[0009] 在仍然另一实施方式中，提供一种设置用于样品分析的射流器件的方法。所述方

法包括在成像系统的支撑表面上设置可拆卸的射流器件。所述器件包括容纳空间、位于所述容纳空间内的流动池以及垫圈。所述流动池沿所述容纳空间内的对象平面延伸并相对于所述对象平面内部的所述垫圈可浮动。所述方法还包括在所述容纳空间内但在所述支撑表面上移动所述流动池,以便所述流动池的入口和出口与所述垫圈的入口和出口通道大致对准。

[0010] 在另一实施方式中,提供一种设置用于样品分析的射流器件的方法。所述方法包括提供具有外壳的射流器件,所述外壳包括容纳空间和位于所述容纳空间内的可浮动的流动池。所述外壳具有与所述容纳空间紧密相邻的凹槽。所述方法还包括将所述射流器件设置在具有对准构件的支撑结构上。所述对准构件通过相应的凹槽被插入。所述方法还包括移动所述容纳空间内的所述流动池。当所述流动池在所述容纳空间内移动时,所述对准构件啮合所述流动池的边缘。

[0011] 在另一实施方式中,提供一种射流器件支架,所述射流器件支架被配置以相对于相互垂直的 X、Y 和 Z 轴定位样品区域。所述器件支架包括被配置以容纳射流器件的支撑结构。所述支撑结构包括面向沿所述 Z 轴方向的基面并被配置以将所述器件固定于其上。所述器件支架还包括多个沿 XY 平面各自方向的基准面以及包括致动器和可操作地耦合至所述致动器的可移动的定位臂的对准组件。所述定位臂具有啮合端。所述致动器将所述定位臂在缩回和偏置位置之间移动,以朝向和远离所述基准面移动所述啮合端。当所述定位臂处于所述偏置位置时,所述定位臂被配置以支承所述器件抵靠所述基准面。

[0012] 在另一实施方式中,提供一种射流器件支架,所述射流器件支架包括具有用于容纳射流器件的载入区域的支撑结构。所述支撑结构包括部分地限定所述载入区域的基面并被配置以将所述器件设置于其上。所述器件支架包括耦合至所述支撑结构的盖组件并被配置为可拆卸地安装于所述器件的上方。所述盖组件包括盖壳,所述盖壳具有壳腿和连接所述壳腿的桥接部分。所述壳腿以共同的方向延伸并具有位于其间的观看空间。所述观看空间位于所述载入区域之上。

[0013] 在另一实施方式中,提供一种用于相对于相互垂直的 X、Y 和 Z 轴定位样品区域的方法。所述方法包括提供对准组件,所述对准组件包含具有啮合端的可移动的定位臂。所述定位臂是在缩回和偏置位置之间可移动的。所述方法还包括在面向沿所述 Z 轴的方向的基面上以及在多个面向沿 XY 平面的各自方向的基准面之间设置射流器件。所述器件具有样品区域。所述方法还包括移动所述定位臂至所述偏置位置。所述定位臂将所述器件压在所述基准面上,以便所述器件被保持在固定位置。

[0014] 在仍然另一实施方式中,提供一种光学组件,所述光学组件包括底板,所述底板具有支撑面和沿所述支撑面的部件容纳空间。所述部件容纳空间至少部分地由基准面限定。所述光学组件还包括光学部件,所述光学部件具有被配置以反射光或传输光穿过其中的光学表面。所述光学组件还包括安装器件,所述安装器件具有部件保持器和可操作地耦合至所述保持器的偏置元件。所述保持器保持所述光学部件,以便所述光学表面的空间部分面向所述基准面而所述光学表面的路径部分延伸超过所述支撑面进入光路。所述偏置元件提供将所述光学表面抵靠所述基准面的对准力。在具体的实施方式中,所述部件容纳空间是从所述底板的所述支撑面深度延伸入所述底板的部件腔。所述光学表面和基准面可以有预先确定的被配置以按预定方向设置所述光学表面的轮廓。

[0015] 在另一实施方式中,提供一种装配光具组 (optical train) 的方法。所述方法包括提供具有支撑面和沿所述支撑面的部件容纳空间的底板。所述部件容纳空间至少部分地由基准面限定。所述方法还包括将光学部件插入进所述部件容纳空间。所述光学部件还包括具有被配置以反射光或传输光穿过其中的光学表面。所述光学表面具有面向所述基准面的空间部分以及延伸超过所述支撑面进入光路的路径部分。所述方法还包括提供将所述光学表面抵靠所述基准面的对准力。在具体的实施方式中,所述部件容纳空间是从所述底板的所述支撑面深度延伸入所述底板的部件腔。所述光学表面和基准面可以有预先确定的被配置以按预定方向设置所述光学表面的轮廓。

[0016] 在另一实施方式中,提供一种光学成像系统,所述光学成像系统包括固定和移动对象的对象支架以及检测来自检测器表面的对象的光信号的检测器。所述成像系统还包括被配置以引导所述光信号到所述检测器表面上的光具组。所述光具组具有临近所述对象支架的对象平面以及临近所述检测器表面的图像平面。所述光具组包括在成像位置和聚焦位置之间可旋转的镜子。所述成像系统还包括图像分析模块,当所述镜子处于所述聚焦位置时,所述图像分析模块被配置以分析在所述检测器表面检测到的测试图像。所述测试图像在所述测试图像的聚焦位置具有最佳的焦度 (degree-of-focus)。在所述测试图像的所述聚焦位置指示所述对象相对于所述对象平面的位置。所述对象支架被配置以基于所述聚焦位置朝向所述对象平面移动所述对象。

[0017] 在另一实施方式中,提供一种控制光学成像系统的焦点的方法。所述方法包括提供被配置以引导光信号到检测器表面上的光具组。所述光具组具有临近对象的对象平面以及临近所述检测器表面的图像平面。所述光具组包括在成像位置和聚焦位置之间可旋转的镜子。所述方法还包括旋转所述镜子至所述聚焦位置,以及当所述镜子在所述聚焦位置时,获取所述对象的测试图像。所述测试图像在所述测试图像的聚焦位置具有最佳的焦度。所述聚焦位置指示所述对象相对于所述对象平面的位置。所述方法还包括基于所述聚焦位置朝向所述对象平面移动所述对象。

[0018] 在另一实施方式中,提供一种光学成像系统,所述光学成像系统包括被配置以支承流动池的样品支架。所述流动池包括具有样品区域的流动通道。所述成像系统还包括耦合至所述流动池并被配置以引导试剂通过所述流动通道至所述样品区域的流动系统。所述成像系统还包括被配置以引导激发光到所述样品区域之上的光具组以及第一和第二光源。所述第一和第二光源有相对于所述光具组的固定位置。所述第一和第二光源分别提供用于激发生物分子的第一和第二光信号。所述成像系统还包括通信地耦合至所述第一和第二光源以及所述流动系统的系统控制器。所述控制器被配置以启动所述流动系统以使所述试剂流入所述样品区域并被配置以在预定的合成时间段后,激活所述第一和第二光源。所述光源可以是,例如,激光或半导体光源 (SLS) (如激光二极管或发光二极管 (LED))

[0019] 在另一实施方式中,提供一种进行生物测定的方法。所述方法包括使试剂流过具有样品区域的流动通道。所述样品区域包含被配置以与所述试剂发生化学反应的生物分子。所述方法还包括用第一和第二光源照射所述样品区域。所述第一和第二光源分别提供第一和第二光信号。当被所述第一或第二光源照射时,所述生物分子提供指示结合反应的光发射。所述方法还包括检测来自所述样品区域的所述光发射。所述光源可以是,例如,激光或半导体光源 (SLS) (如激光二极管或发光二极管 (LED))。

[0020] 在另一实施方式中,提供一种流动池,所述流动池包括具有面向相反方向并在其间限定一厚度的安装表面和外表面的第一层。所述流动池还包括具有面向相反方向并在其间限定一厚度的通道表面和外表面的第二层。所述第二层具有沿所述通道表面延伸的凹槽部分。所述第二层的所述通道表面被固定在所述安装表面。所述流动池还包括由所述通道表面的所述凹槽部分和所述安装表面的平面部分限定的流动通道。所述流动通道包括成像部分。所述第二层的所述厚度沿所述成像部分大体上均匀并被配置以传输光信号穿过其中。所述第一层的所述厚度沿所述成像部分大体上均匀并被配置以允许热能均匀传输穿过其中。

[0021] 在另一实施方式中,提供一种光源模块,所述光源模块包括具有光通道的模块框架以及被固定至所述模块框架并定向以引导光信号沿光路通过所述光通道的光源。所述光源模块还包括被固定至所述模块框架并具有相对于所述光源的固定位置与预定方向的光学部件。所述光学部件被置于所述光通道内,以便所述光学部件在所述光路内。

[0022] 在另一实施方式中,提供一种激发光模块,所述激发光模块包括模块框架以及被固定至所述模块框架的第一和第二半导体光源(SLS)。所述第一和第二SLS具有相对于彼此的固定位置。所述第一和第二SLS被配置以提供不同的激发光信号。所述激发光模块还包括被固定至所述模块框架并具有相对于所述第一和第二SLS的固定位置与预定方向的光学部件。所述光学部件允许来自所述第一SLS的光信号传输穿过其中并反射来自所述第二SLS的光信号。所述反射和传输的光信号被引导沿着一条共同的路径离开所述模块框架。

[0023] 在一个实施方式中,提供一种进行生物或化学测定的方法。所述方法包括在具有样品区域的射流器件和具有多个不同的用于进行一种或多种测定的反应成分的反应成分存储单元之间建立流体连接。所述反应成分包括样品生成成分和样品分析成分。所述方法还包括在所述射流器件的所述样品区域生成样品。所述生成操作包括使不同的样品生成成分流入所述样品区域并控制所述样品区域的反应条件,以生成所述样品。所述方法还包括分析所述样品区域的所述样品。所述分析操作包括使至少一种样品分析成分流入所述样品区域。所述至少一种样品分析成分与所述样品发生反应,以提供指示相关事件的光学上可检测的信号。所述生成和分析操作通过所述测定系统以自动方式进行。

[0024] 在另一实施方式中,提供一种测定系统,所述测定系统包括被配置以支承射流器件并建立与所述射流器件的流体连接的射流器件支架。所述测定系统还包括被配置以将所述射流器件流体连接至反应成分存储单元的射流网络。所述测定系统还包括被配置以选择性地使流体从所述存储单元流入通过所述射流器件的射流控制系统。此外,所述测定系统包括具有射流控制模块的系统控制器。所述射流控制模块被配置以命令所述射流控制系统(a)以使不同的样品生成成分从所述存储单元流入所述样品区域并控制所述样品区域的反应条件以生成样品;以及(b)以使至少一种样品分析成分从所述存储单元流入所述样品区域。所述至少一种样品分析成分被配置以与所述样品发生反应,以提供指示相关事件的光学上可检测的信号。所述测定系统还包括被配置以检测来自所述样品的所述光学上可检测的信号的系统。所述系统控制器被配置以通过选择性地控制所述射流器件支架、所述射流控制系统和所述成像系统来自动生成所述样品并分析所述样品。

[0025] 在另一实施方式中,提供一种进行生物或化学测定的方法。所述方法包括:(a)

提供具有样品区域的射流器件和具有多个不同的用于进行一种或多种检测的反应成分的反应成分存储单元,所述反应成分包括样品生成成分和样品分析成分;(b) 根据预定的方案使样品生成成分流入,以在所述样品区域生成样品;(c) 选择性地控制所述样品区域的反应条件,以便于生成所述样品;(d) 使样品分析成分流入所述样品区域;以及(e) 检测从所述样品区域发出的光信号,所述光信号指示所述样品分析成分与所述样品之间的相关事件;其中(b)-(e)以自动方式进行。

#### 附图说明

- [0026] 图 1 是按照一个实施方式形成的用于进行生物或化学测定的测定系统的框图。
- [0027] 图 2 是按照一个实施方式被配置以进行生物或化学测定的工作站的侧视图。
- [0028] 图 3 是图 2 的所述工作站的前视图。
- [0029] 图 4 是按照一个实施方式形成的射流网络的图。
- [0030] 图 5 是按照一个实施方式形成的流动池的透视图。
- [0031] 图 6 是沿图 5 中的线 6-6 所取的图 5 所示的所述流动池的横截面图。
- [0032] 图 7 是图 5 的所述流动池的平面图。
- [0033] 图 8 是流动通道的弯曲段的放大图。
- [0034] 图 9 是按照一个实施方式形成的射流器件的透视图。
- [0035] 图 10 是图 9 的所述射流器件的另一透视图。
- [0036] 图 11 是沿图 9 中的线 11-11 所取的图 9 的所述射流器件的横截面图。
- [0037] 图 12 是按照另一实施方式形成的射流器件的透视图。
- [0038] 图 13 是图 12 的所述射流器件的透视图。
- [0039] 图 14 是按照一个实施方式形成的射流器件的平面图。
- [0040] 图 15 是图 14 的所述射流器件的侧面透视图。
- [0041] 图 16 是按照一个实施方式形成的器件支架的部分分解图。
- [0042] 图 17 是图 16 的组装支架的透视图。
- [0043] 图 18 是可用于图 16 的所述支架的支撑结构的透视图。
- [0044] 图 19 是图 16 的所述支架的俯视平面图。
- [0045] 图 20 是在开口位置具有盖组件的图 16 所述支架的透视图。
- [0046] 图 21 是图 16 的所述支架的扩增平面图。
- [0047] 图 22 是可用于图 16 的所述支架的盖组件的透视图。
- [0048] 图 23 是沿图 22 所示的线 23-23 所取的所述盖组件的横截面图。
- [0049] 图 24 是可以与图 16 的所述支架一起使用的流动系统的透视图。
- [0050] 图 25 是一种按照一个实施方式设置用于样品分析的射流器件的方法的框图。
- [0051] 图 26 是说明一种按照一个实施方式设置用于样品分析的射流器件的方法的框图。
- [0052] 图 27 是说明一种按照一个实施方式用于定位样品区域的方法的框图。
- [0053] 图 28 是按照一个实施方式形成的流体存储系统的透视图。
- [0054] 图 29 是图 28 的所述流体存储系统的侧面横截面图。
- [0055] 图 30 是可以与图 28 的所述流体存储系统一起使用的移取组件的透视图。

- [0056] 图 31 是按照一个实施方式形成的反应成分托盘的透视图。
- [0057] 图 32 是图 31 所示的所述托盘的俯视平面图。
- [0058] 图 33 是图 31 所示的所述托盘的侧视图。
- [0059] 图 34 是图 31 所示的所述托盘的前视图。
- [0060] 图 35 是可以与图 31 的所述托盘一起使用的成分孔的侧面横截面图。
- [0061] 图 36 是图 35 的所述成分孔的底部透视图。
- [0062] 图 37 是可以与图 31 的所述托盘一起使用的成分孔的透视图。
- [0063] 图 38 是按照一个实施方式的光学成像系统的图。
- [0064] 图 39 是按照一个实施方式的移动控制系统的透视图。
- [0065] 图 40 是可以与图 39 的所述移动控制系统一起使用的部件的透视图。
- [0066] 图 41 是可用于图 38 的所述成像系统的光学底板的透视图。
- [0067] 图 42 是图 41 的所述底板的平面图。
- [0068] 图 43 是按照一个实施方式形成的可用于图 38 的所述成像系统的光学部件的透视图。
- [0069] 图 44 是图 43 的所述光学部件的剖开透视图。
- [0070] 图 45 是图 43 的所述光学部件的前视图。
- [0071] 图 46 是安装操作过程中图 43 的所述光学部件的侧视图。
- [0072] 图 47 是说明一种按照一个实施方式装配光具组的方法的框图。
- [0073] 图 48 是按照一个实施方式形成的光源模块的透视图。
- [0074] 图 49 是图 48 的所述光源模块的侧视图。
- [0075] 图 50 是图 48 的所述光源模块的平面图。
- [0076] 图 51 是按照一个实施方式的图像聚焦系统的平面图。
- [0077] 图 52 是可用于图 51 的所述图像聚焦系统的可旋转的镜子组件的透视图。
- [0078] 图 53 是可用于图 51 的所述图像聚焦系统的位于成像位置的可旋转镜子的示意图。
- [0079] 图 54 和图 55 示出可通过图 51 的所述图像聚焦系统获得的样品图像。
- [0080] 图 56 是位于聚焦位置的图 53 的所述可旋转镜子的示意图。
- [0081] 图 57 和第 58 示出可通过图 51 的所述图像聚焦系统获得的测试图像。
- [0082] 图 59 是说明一种用于控制光学成像系统的焦点的方法的框图。
- [0083] 图 60 说明一种用于进行生物或化学分析测定的方法。
- [0084] 图 61 说明一种用于进行生物或化学分析测定的方法。
- [0085] 发明详述
- [0086] 本文所述的实施方式包括各种用以检测用于生物或化学分析的样品中所需的反应的系统、方法、组件以及装置。在一些实施方式中,所述所需的反应提供通过光学组件检测的光信号。所述光信号可以是来自标记的光发射或者可以是由所述样品反射或折射的透射光。例如,实施方式可用于执行或便于执行其中 ssDNA 在流动池中测序的测序方案。在具体的实施方式中,本文所述的实施方式也可以执行扩增方案,以生成用于测序的相关样品。
- [0087] 如本文所用,“所需的反应”包括对刺激做出响应的物质的化学、电学、物理和光学

性质或质量的至少一个的变化。例如,所述所需的反应可以是化学转变、化学变化或化学作用。在具体的实施方式中,所述所需的反应由成像系统检测。所述成像系统可包括将光信号引导至传感器(如 CCD 或 CMOS)的光学组件。然而,在其他实施的方式中,所述成像系统可以直接检测所述光信号。例如,流动池可被安装到 CMOS 传感器上。然而,所述所需的反应也可以是在电学性能中的变化。例如,所述所需的反应可以是溶液内离子浓度的变化。

[0088] 示例性的反应包括但不限于化学反应(如还原、氧化、加成、消除、重排、酯化、酰胺化、醚化、环化或取代);结合作用,其中第一化学品结合至第二化学品;解离反应,其中两种或两种以上的化学品相互分离;荧光;发光;化学发光;以及生物反应(如核酸复制、核酸扩增、核酸杂交、核酸连接、磷酸化、酶促作用、受体结合或配体结合)。所述所需的反应也可以是,例如,检测为周围溶液或环境的 pH 值的变化的质子的加成或消除。

[0089] 所述刺激可以是如下至少一个:物理的、光学的、电学的、磁学的和化学的。例如,所述刺激可以是激发物质中荧光团的激发光。所述刺激也可以是周围环境的变化,如溶液中的某些生物分子(如酶或离子)的浓度变化。所述刺激也可以是施加至预限定体积中溶液的电流。此外,所述刺激可通过晃动、振动或移动所述物质所处的反应室提供,以产生力(例如向心力)。如本文所用,短语“对刺激做出响应”拟作广义解释并包括对刺激做出的更直接的反应(例如,当吸收入射激发光后,荧光团发出特定波长的能量)以及由于所述刺激启动最终导致所述响应的一系列事件而对刺激做出更间接的反应(例如,在焦磷酸测序中引入碱,最终导致化学发光)。所述刺激可以是立即的(例如,荧光团上入射的激发光)或渐进的(例如,周围环境的温度变化)。

[0090] 如本文所用,短语“指示所需的反应的活动”及其变体包括可用以便于确定所需的反应是否发生的任何可检测到的事件、属性、质量或者特征。所述检测到的活动可以是荧光或化学发光中生成的光信号。所述检测到的活动也可以是预限定体积中或沿预限定区域的溶液的电学性能变化。所述检测到的活动可以是温度的变化。

[0091] 各种实施方式包括提供反应成分至样品。如本文所用,“反应成分”或“反应物”包括任何可以用来获取所需的反应的物质。例如,反应成分包括试剂、酶、样品、其他生物分子和缓冲溶液。所述反应成分通常被递送到溶液中的反应位点(例如,样品所处的区域)或在反应位点内固定化。所述反应成分可以与相关的物质直接或间接反应。

[0092] 在具体的实施方式中,通过光学组件光学检测所述所需的反应。所述光学组件可包括相互配合以将所述光信号引导至成像器件(例如 CCD、CMOS 或光电倍增管)的光学部件的光具组。然而,在替代性的实施方式中,所述样品区域可被设置为紧邻检测所述所需的反应而不使用光具组的活动检测器。所述活动检测器可有能力检测预限定体积或区域内预定的事件、属性、质量或特征。例如,活动检测器可有能力捕捉所述预限定体积或区域的图像。活动检测器可有能力检测预限定体积的溶液内或沿预限定区域的离子浓度。示例性的活动检测器包括电荷耦合器件(CCD)(例如 CCD 相机);光电倍增管(PMT);分子表征设备或检测器(如那些与纳米孔一起使用的所述分子表征设备或检测器);微电路装置(例如美国专利号 7,595,883 描述的那些微电路装置,所述专利的全部内容以引用方式并入本文);以及具有场效应晶体管(FET)(包括化学敏感场效应晶体管(chemFET)、离子敏感场效应晶体管(ISFET)和/或金属氧化物半导体场效应晶体管(MOSFET))的 CMOS 制传感器。

[0093] 如本文所用,术语“光学部件”包括各种影响光信号传播的元件。例如,所述光学

部件可以具有如下至少一个功能：重引导、过滤、成型、扩增或集中所述光信号。可能受影响的所述光信号包括来自所述样品上游的光信号和来自所述样品下游的光信号。在荧光检测系统中，上游部件包括那些引导激发辐射朝向所述样品的部件而下游部件包括那些引导激发辐射远离所述样品的部件。光学部件可以是，例如，反射器、二向色镜、分束器、准直器、透镜、滤波器、楔子、棱镜、镜子、检测器等等。光学部件还包括带通滤波器、光楔以及与本文所述的那些器件类似的光学器件。

[0094] 如本文所用，术语“光信号”包括能够被检测到的电磁能量。所述术语包括来自标记的生物或化学物质的光发射且还包括由光学基片折射或反射的透射光。光信号包括入射至所述样品上的激发辐射和由所述样品提供的光发射，所述光信号可有一种或多种光谱特性曲线。例如，在成像阶段，可以激发一种类型以上的标记。在这种情况下，不同类型的标记可以通过共同的激发光源激发，或者在不同的时间或在同一时间通过不同的激发光源激发。每种类型的标记可以发出其光谱特性曲线不同于其他标记的光信号。例如，所述光谱特性曲线可有不同的发射光谱。所述光发射可被滤波，以分别检测来自其他发射光谱的光信号。

[0095] 如本文所用，术语“不同的”针对光发射（包括发射光谱或其他发射特征）使用，所述术语可以广义地解释为包括可辨别的或者可区分的光发射。例如，所述光发射的发射光谱可以具有至少部分重叠的波长范围，只要一种发射光谱的至少一部分不完全与其他的发射光谱重叠。不同的发射光谱也可以具有相同或类似的波长范围，但具有不同的可辨别的强度。基于产生所述光信号的激发光的不同特征可以辨别不同的光信号。例如，在荧光共振能量转移（FRET）成像中，所述光发射可以相同，但所述光发射的成因（例如激发光信号）可能会有所不同。更具体地，第一激发波长可以用来激发供体-受体对的供体荧光团，以便FRET导致来自所述受体的发射而所述受体的激发也将直接导致来自所述受体的发射。就这点而言，所述光信号的辨别可以基于对发射信号的观测，并结合对用以产生所述发射的所述发射波长的确认。不同的光发射可具有其他不重叠的特征，如发射各向异性或荧光寿命。此外，当所述光发射被滤波时，所述发射光谱的波长范围可被缩小。

[0096] 所述光学部件在光学组件中可具有固定的位置，或可以是选择性地可移动的。如本文所用，术语“选择性地”与“移动”和类似的术语一起使用，所述短语指所述光学部件的位置可以所需的方式被改变。所述光学部件的位置和方向的至少一个可被改变。例如，在具体的实施方式中，可旋转的镜子被选择性地移动，以便于聚焦光学成像系统。

[0097] 本文所述的不同的元件和部件可被可拆卸地耦合。如本文所用，当两个或两个以上元件或部件被“可拆卸地耦合”（或“可拆卸地安装”和其他类似的术语）时，所述元件可被容易地分离而不破坏所述耦合的部件。例如，当元件可以容易地彼此分离而不用过度费力、不使用工具（即用手）或没有花费大量的时间在所述部件的分离上，所述元件可以是容易地可分离的。举例来说，在一些实施方式中，光学器件可被可拆卸地安装至光学底板。此外，流动池和射流器件可被可拆卸地安装至器件支架。

[0098] 成像阶段包括其中所述样品的至少部分被成像的时间段。一种样品可以经历或经受多个成像阶段。例如，一种样品可以经受两个不同的成像阶段，其中每个成像阶段试图检测来自一种或多种不同标记的光信号。作为一个具体的例子，沿核酸样品的至少部分的第一扫描可以检测与核苷酸A和C相关的标记而沿所述样品的至少部分的第二扫描可以检测

与核苷酸 G 和 T 相关的标记。在测序实施方式中,在测序方案的单独循环中可发生单独的阶段。每个循环可以包括一个或多个成像阶段。在其他实施方式中,在不同的成像阶段检测光信号可包括扫描不同的样品。不同的样品可以是相同的类型(例如两个微阵列芯片)或不同的类型(例如流动池和微阵列芯片)。

[0099] 成像阶段期间,观测所述样品提供的光信号。各种类型的成像可与本文所述的实施方式一起使用。例如,本文所述的实施方式可以利用“步进扫描”方法,在所述方法中样品区域的各部分被单独成像。实施方式也可被配置以执行落射荧光成像和全内反射荧光(TIRF)成像的至少一个。在其他实施方式中,样品成像器为扫描时间延迟集成(TDI)系统。此外,所述成像阶段可包括“行扫描”一种或多种样品,以便光的线性聚焦区扫描整个所述样品。一些行扫描方法的描述见于,例如,美国专利号 7,329,860 和美国专利公布号 2009/0272914,其中每个的完整主题以引用方式全部并入本文。成像阶段还可包括以光栅模式移动光的点聚焦区跨越所述样品。在替代性的实施方式中,成像阶段可包括检测无光照时以及完全基于所述样品内的标记的发射性能(例如所述样品中的放射性或化学发光成分)而生成的光发射。在替代性的实施方式中,流动池可被安装到检测所述所需的反应的成像器(如 CCD 或 CMOS)上。

[0100] 如本文所用,术语“样品”或“相关样品”包括经历成像阶段的各种相关的材料或物质,在所述成像阶段中,观测来自所述材料或物质的光信号。在具体的实施方式中,样品可包括相关的生物或化学物质以及可选地,支撑所述生物或化学物质的光学基底或支撑结构。就这点而言,样品可以包括或不包括光学基底或支撑结构。如本文所用,术语“生物或化学物质”可以包括各种适于用本文所述的光学系统成像或检验的生物或化学物质。例如,生物或化学物质包括生物分子,如核苷、核酸、多核苷酸、寡核苷酸、蛋白质、酶、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、生物体和生物活性化合物(如上述种类的类似物或拟态物)。其他化学物质包括可以用于标识的标记,其例子包括荧光标记和下文进一步详述的其他标记。

[0101] 不同类型的样品可包括以不同的方式影响入射光的不同光学基底或支撑结构。在具体的实施方式中,待检测的样品可被连接到基底或支撑结构的一个或多个表面。例如,流动池可包括一个或多个流动通道。在流动池中,所述流动通道可以通过所述流动池的顶层和底层与周围环境分隔。因此,待检测的光信号投射自所述支撑结构的内部并可以传输通过具有不同折射率的多个材料层。例如,当检测来自流动通道的内底面的光信号以及当检测来自所述流动通道上面的光信号时,希望待检测的所述光信号可传播通过具有一种折射率的流体、通过所述流动池的具有不同的折射率的一个或多个层并通过具有一种不同折射率的周围环境。

[0102] 如本文所用,“射流器件”是一种包括一个或多个以预定的方式引导流体的流动通道以进行所需的反应的装置。所述射流器件配置为被射流地耦合至测定系统的射流网络。举例来说,射流器件可包括流动池或芯片实验室(lab-on-chip)设备。一般地,流动池沿表面支承样品以通过外部成像系统成像。芯片实验室设备可支承样品并执行额外的功能,如利用集成检测器检测所述所需的反应。射流器件还可以可选地包含其他被可操作地耦合至所述流动通道的部件,如外壳或成像器。在具体的实施方式中,所述通道可以具有设置有样品的通道表面,而所述射流器件可以包含允许所述样品在所需的反应发生后成像的透明材

料。

[0103] 在具体的实施方式中,所述流体器件具有微流体尺寸的通道。在这样的通道中,流动穿过其中的液体的表面张力和内聚力以及所述液体和所述通道的表面之间的粘合力至少对所述液体的流动有实质影响。例如,微流体通道的横截面面积(垂直于流动方向截取)可以是约  $10\text{ }\mu\text{m}^2$  或更小。

[0104] 在替代性的实施方式中,本文所述的光学成像系统可用于扫描具有微阵列的样品。一个微阵列可包括连接到一个或多个基底的一组不同的探针分子,以便所述不同的探针分子可以根据相对位置彼此区分开来。一个阵列可以包括不同的探针分子,或不同组的探针分子,其中每个位于基底上不同的寻址位置。替代地,一个微阵列可包括单独的光学基底(如珠),每个承载一个不同的探针分子,或一组不同的探针分子,所述探针分子可以根据连接有所述光学基底的表面上所述基底的位置或者根据所述基底在液体中的位置来识别。其中单独的基底被设置于表面上的示例性的阵列包括但不限于,来自 Illumina<sup>®</sup>, Inc. (San Diego, CA) 的 BeadChip 阵列或其他孔中包含珠的阵列,如那些描述于专利号为 6,266,459、6,355,431、6,770,441、6,859,570 和 7,622,294 的美国专利;以及 PCT 公布号为 WO 00/63437 的专利中的阵列,所述专利的每个以引用方式并入本文。其他在表面上具有颗粒的阵列包括那些在 US 2005/0227252、WO 05/033681 和 WO 04/024328(其中每个以引用方式并入本文)中阐述的阵列。

[0105] 可以使用本领域已知的各种微阵列的任何一种。典型的微阵列包含位点(有时也被称为功能部件),每个具有一组探针。每个位点上的探针组通常具有单一品种的探针,是同质的,但在一些实施方式中,所述组中每个可以是异质的。阵列的位点或功能部件通常是离散的、被隔开的。单独的位点可以是连续的,或者它们彼此之间可以有间隔。所述探针位点的大小和/或所述位点之间的间距可以不同,以便阵列可以是高密度、中密度或较低密度。高密度阵列的特点是位点间隔小于约  $15\text{ }\mu\text{m}$ 。中密度阵列的位点间隔约 15 至  $30\text{ }\mu\text{m}$ ,而低密度阵列的位点间隔大于  $30\text{ }\mu\text{m}$ 。用于本发明的阵列可以具有间隔小于  $100\text{ }\mu\text{m}$ 、 $50\text{ }\mu\text{m}$ 、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $1\text{ }\mu\text{m}$  或  $0.5\text{ }\mu\text{m}$  的位点。本发明实施方式的装置或方法可用来以足以辨别上述密度或密度范围的位点的分辨率使阵列成像。

[0106] 可以使用的市售微阵列的进一步的例子包括,例如 Affymetrix<sup>®</sup> GeneChip<sup>®</sup> 微阵列或其他按照有时被称为 VLSIPS<sup>™</sup>(超大规模固定化聚合物合成)技术的方法合成的微阵列,如,例如专利号为 5,324,633;5,744,305;5,451,683;5,482,867;5,491,074;5,624,711;5,795,716;5,831,070;5,856,101;5,858,659;5,874,219;5,968,740;5,974,164;5,981,185;5,981,956;6,025,601;6,033,860;6,090,555;6,136,269;6,022,963;6,083,697;6,291,183;6,309,831;6,416,949;6,428,752 和 6,482,591 的美国专利(其中每个以引用方式并入本文)中所述。点状微阵列也可用于根据本发明的实施方式的方法中。示例性的点状微阵列是来自 Amersham Biosciences 的 CodeLink<sup>™</sup>阵列。另一有用的微阵列是一种使用喷墨印刷方法(来自 Agilent Technologies 的 SurePrint<sup>™</sup>技术)制造的微阵列。

[0107] 本文阐述的所述系统和方法可以用来检测所述微阵列接触的样品中具体靶分子的存在。这可以,例如基于标记的靶分析物至所述微阵列的具体探针的结合或者由于具体探针的靶点依赖性修改来确定,以掺入、去除或改变所述探针位置的标记。几种检

测中的任何一种可以用来利用微阵列（如，例如公布号为 2003/0108867、2003/0108900、2003/0170684、2003/0207295 或 2005/0181394 的美国专利申请（其中每个以引用方式并入本文）中所述）识别或表征靶点。

[0108] 此外，本文所述的光学系统可被阐释为包括如 2007 年 3 月 30 日提交的题为“System and Devices for Sequence by Synthesis Analysis”的 PCT 申请 PCT/US07/07991 中所述的各种部件和组件和 / 或包括如 2008 年 9 月 26 日提交的题为“Fluorescence Excitation and Detection System and Method”的国际公开号为 W0 2009/042862 的国际申请中所述的各种部件和组件（所述两个申请的完整主题整体以引用方式并入本文）。在具体的实施方式中，光学系统可包括如美国专利号 7, 329, 860 和 W0 2009/137435（其完整主题整体以引用方式并入本文）中所述的各种部件和组件。光学系统还可包括如 2009 年 12 月 15 日提交的申请号为 12/638, 770 的美国专利（其完整主题整体以引用方式并入本文）中所述的各种部件和组件。

[0109] 在具体的实施方式中，本文所述的方法和光学系统可用于核酸测序。例如，边合成边测序 (SBS) 方案尤为适用。在 SBS 中，多个荧光标记的改性核苷酸被用于对光学基底的表面（例如在流动池中至少部分地限定通道的表面）上存在的多个扩增 DNA 簇（可能以百万计的簇）测序。所述流动池可包含用于测序的核酸样品，其中所述流动池被置于适当的流动池支架内。所述用于测序的样品可以呈现单一核酸分子的形式，所述单一核酸分子被彼此隔开，以便作为簇或其他特征形式的可单独拆分、扩增的核酸分子群，或者被连接至一个或多个核酸分子的珠。因此，可以在诸如那些上文阐述的阵列上进行测序。核酸可以制备为在与未知靶序列相邻的位置包含寡核苷酸引物。要开始第一 SBS 测序循环，一个或多个不同标记的核苷酸以及 DNA 聚合酶等可通过流体流动子系统（未显示）流入 / 流经所述流动池。单一类型的核苷酸可被一次加入，或者在测序过程中使用的核苷酸可被专门设计为具有可逆终止属性，从而允许在几种类型的标记核苷酸（如 A、C、T、G）的存在下同时发生每个循环的测序反应。所述核苷酸可以包括可检测的标记部分，如荧光团。当所述四种核苷酸混合在一起时，所述聚合酶能够选择正确的碱以掺入，而每个序列通过单碱基被延伸。未掺入的核苷酸可以通过使洗液流过所述流动池被洗掉。一种或多种激光器可激发核酸并诱发荧光。所述核酸发出的荧光基于所掺入的碱的荧光团，而不同的荧光团可发出不同波长的发射光。解封闭试剂可被加至所述流动池，以从被延伸及检测的 DNA 链去除可逆终止子基团。然后，所述解封闭试剂可以通过使洗液流过所述流动池被洗掉。所述流动池然后备用于进一步的始于如上所述的标记核苷酸的引入的测序循环。射流和检测步骤可被重复多次，以完成测序操作。示例性测序方法的描述见于，例如 Bentley 等人，Nature 456 : 53-59 (2008)，W0 04/018497 ; US 7, 057, 026 ; W0 91/06678 ; W0 07/123744 ; US 7, 329, 492 ; US 7, 211, 414 ; US 7, 315, 019 ; US 7, 405, 281 和 US 2008/0108082，其中每个以引用方式并入本文。

[0110] 在一些实施方式中，核酸可在测序之前或期间被附到表面并扩增。例如，可以使用桥式扩增进行扩增，以在表面上形成核酸簇。有用的桥式扩增方法的描述见于，例如，美国专利号 5, 641, 658、美国专利公开号 2002/0055100、美国专利号 7, 115, 400、美国专利公开号 2004/0096853、美国专利公开号 2004/0002090、美国专利公开号 2007/0128624 和美国专利公开号 2008/0009420。另一有用的用于扩增表面上的核酸的方法是滚环扩增 (RCA)，例

如,如 Lizardi 等人, Nat. Genet. 19 :225-232(1998) 和 US2007/0099208 A1( 其中每个以引用方式并入本文) 中所述。珠上乳液 PCR 也可以使用,例如,如 Dressman 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA100 :8817-8822(2003)、WO 05/010145 或美国专利公开号 2005/0130173 或 2005/0064460( 其中每个的全部内容以引用方式并入本文) 中所述。

[0111] 其他适用于本文阐述的所述方法和系统的用途的测序技术为焦磷酸测序、纳米孔测序以及连接法测序。特别有用的示例性焦磷酸测序技术和样品被描述于 US 6, 210, 891、US 6, 258, 568、US 6, 274, 320 和 Ronaghi, Genome Research 11 :3-11(2001)( 其中每个以引用方式并入本文)。也有用的示例性纳米孔技术和样品被描述于 Deamer 等人, Acc. Chem. Res. 35 :817-825(2002) ;Li 等人, Nat. Mater. 2 :611-615(2003) ;Soni 等人, Clin Chem. 53 :1996-2001(2007)、Healy 等人, Nanomed. 2 :459-481(2007) 和 Cockroft 等人, J. am. Chem. Soc. 130 :818-820 ;以及 US 7, 001, 792( 其中每个以引用方式并入本文)。具体地,这些方法利用重复的试剂递送步骤。本文提出的仪器或方法可配置有贮器、阀门、射流线和其他射流部件以及用于那些部件的控制系统,以引入试剂并根据所需的方案( 例如如上所述的参考文献中提出的那些方案) 检测光信号。各种样品中的任何一种可被用于这些系统,例如具有通过乳液 PCR 生成的珠的基底、具有零模式波导的基底、具有集成 CMOS 检测器的基底、在脂质双层中具有生物纳米孔的基底、具有合成纳米孔的固态基底以及本领域已知的其他基底。这些样品被描述于上文所述的参考文献中的各种测序技术背景并进一步被描述于 US2005/0042648、US 2005/0079510、US 2005/0130173 和 WO 05/010145( 其中每个以引用方式并入本文)。

[0112] 可以按照不同的实施方式被检测( 例如,当存在于支撑结构上面或内部时) 的示例性标记包括但不限于发色团、发光团、荧光团、光学编码的纳米粒子、以衍射光栅编码的颗粒、电化学发光的标记( 如 Ru(bpy)<sup>32+</sup>) 或可以基于光学特性被检测到的部分。可以有用的荧光团包括,例如荧光钌系复合物( 包括那些铑和铱的复合物)、荧光素、罗丹明、四甲基罗丹明、曙红、赤藓红、香豆素、甲基香豆素、苝、孔雀石绿、Cy3、Cy5、二苯乙烯、荧光黄(Lucifer Yellow)、Cascade Blue™、Texas Red、alexa 染料、藻红蛋白、氟硼荧和本领域已知的其他荧光团,如那些在 Haugland, Molecular Probes Handbook, (Eugene, OR)6th Edition ;The Synthesgen catalog(Houston,TX.),Lakowicz,Principles of Fluorescence Spectroscopy,2nd Ed.,Plenum Press New York(1999) 或 WO 98/59066( 其中每个以引用方式并入本文) 中描述的荧光团。在一些实施方式中,一对标记可以是由第一激发波长可激发的而另一对标记可以是由第二激发波长可激发的。

[0113] 虽然实施方式是关于包括由光学基底支撑的生物或化学物质的样品的检测的示例,可以理解其他样品可以通过本文所述的实施方式被成像。其他示例性的样品包括但不限于生物标本( 如细胞或组织)、电子芯片( 如计算机处理器中所使用的那些) 等等。一些应用的例子包括显微镜、卫星扫描仪、高分辨率复印、荧光图像采集、核酸分析和测序、DNA 测序、边合成边测序、微阵列成像、全息编码微粒成像等等。

[0114] 图 1 是按照一个实施方式形成的用于进行生物或化学分析的测定系统 100 的框图。在一些实施方式中,所述测定系统 100 是可类似于台式设备或台式电脑的工作站。例如,至少大多数用于进行所需的反应的系统和部件可以共同处于所述测定系统 100 的外壳 117 内。在其他实施方式中,所述测定系统 100 包括离所述测定系统 100 远程设置的一种或

多种部件、组件或系统（例如远程数据库）。所述测定系统 100 可包括彼此相互作用以执行一种或多种用于生物或化学分析的预定方法或测定方案的各种部件、组件和系统（或子系统）。

[0115] 例如，所述测定系统 100 包括系统控制器 102，所述系统控制器 102 可以与所述测定系统 100 的所述各种部件、组件和系统（或子系统）连通。如图所示，所述测定系统 100 具有光学组件 104、激发源组件 106、检测器组件 108 和支撑一个或多个其上具有样品的射流器件 112 的射流器件支架 110。所述射流器件可以是流动池，如下文所述的流动池 200，或者所述射流器件 112 可以是下文所述的射流器件 300。

[0116] 在一些实施方式中，所述光学组件 104 被配置以引导来自所述激发源组件 106 的入射光到所述射流器件 112 之上。所述激发源组件 106 可包括一种或多种被配置以激发与所述样品相关的标记的激发光源。所述激发源组件 106 也可被配置以提供由所述样品反射和 / 或折射的入射光。如图所示，所述样品可提供包括光发射 116 和 / 或透射光 118 的光信号。所述器件支架 110 和所述光学组件 104 可彼此相对移动。在一些实施方式中，所述器件支架 110 包括相对于所述光学组件 104 移动所述射流器件 112 的电机组件 132。在其他实施方式中，所述光学组件 104 可被另外或者替代地移动至所述器件支架 110。所述光学组件 104 也可被配置以引导所述光发射 116 和 / 或透射光 118 至所述检测器组件 108。所述检测器组件 108 可包括一种或多种成像检测器。所述成像检测器可以是，只是作为举例，CCD 或 CMOS 摄像头，或光电倍增管。

[0117] 仍如图所示，所述测定系统 100 可包括控制整个射流网络 135（实线表示）的流体流动的射流控制系统 134。所述射流控制系统 134 可于，例如测序方案期间递送反应成分（例如试剂）或其他流体至所述射流器件 112。所述测定系统 100 还可包括被配置为存放所述测定系统 100 可用的流体的流体存储系统 136 以及调节所述流体的温度的温度控制系统 138。所述温度控制系统 138 一般地也可利用，例如散热模块、散热器和鼓风机来调节所述测定系统 100 的温度。

[0118] 仍如图所示，所述测定系统 100 可包括与用户互动的用户界面 140。例如，所述用户界面 140 可包括显示或请求来自用户的信息的显示器 142 和接收用户输入的用户输入设备 144。在一些实施方式中，所述显示器 142 和所述用户输入设备 144 是相同的设备（如触摸屏）。如将在下文作更详细的讨论，所述测定系统 100 可与各个部件连通以执行所需的反应。所述测定系统 100 也可被配置以分析检测数据，以向用户提供所需信息。

[0119] 所述射流控制系统 134 被配置以引导和调节一种或多种流体通过所述射流网络 135。所述射流控制系统 134 可包括，例如，选择性地可操作于控制流体流动的泵和阀门。所述射流网络 135 可与所述射流器件 112 和所述流体存储系统 136 流体连通。例如，选定的流体可被汲取自所述流体存储系统 136 并以受控的方式被引导至所述射流器件 112，或所述流体可被汲取自所述射流器件 112 并被引向，例如所述流体存储系统 136 中的废物贮器。虽未显示，所述射流控制系统 134 还可包括检测所述射流网络内所述流体的流速或压力的流量传感器。所述传感器可与所述系统控制器 102 连通。

[0120] 所述温度控制系统 138 被配置以调节所述射流网络 135、所述流体存储系统 136 和 / 或所述射流器件 112 的不同区域的流体温度。例如，所述温度控制系统 138 可包括与所述射流器件 112 接合并控制沿所述射流器件 112 流动的流体的温度的热循环器 113。虽未显

示,所述温度控制系统 138 可包括检测流体或其他部件的温度的传感器。所述传感器可与所述系统控制器 102 连通。

[0121] 所述流体存储系统 136 与所述射流器件 112 流体连通并可存储本文中用来进行所需的反应的各种反应成分或反应物。所述流体存储系统 136 可存储用于清洗或清洁所述射流网络 135 或所述射流器件 112 以及也用于稀释所述反应物的流体。例如,所述流体存储系统 136 可包括各种用于存储试剂、酶、其他生物分子、缓冲溶液、水和非极性溶液等等的贮器。此外,所述流体存储系统 136 还可包括用于接收废产物的废物贮器。

[0122] 所述器件支架 110 被配置为例如,以机械、电气和流体方式中的至少一个啮合一个或多个所述射流器件 112。所述器件支架 110 可以一个期望的方向支承所述射流器件 112,以便于流体流过所述射流器件 112 和 / 或所述射流器件 112 成像。

[0123] 所述系统控制器 102 可包括任何基于处理器或基于微处理器的系统,包括使用微控制器、精简指令组计算机 (RISC)、专用集成电路 (ASIC)、现场可编程门阵列 (FPGA)、逻辑电路和任何其他能够执行本文所述的功能的电路或处理器的系统。上面的例子仅仅是示例性的,并因此不一定旨在限制所述术语系统控制器的定义和 / 或含义。在示例性的实施方式中,所述系统控制器 102 执行存储于一种或多种存储单元、存储器或模块的指令组,以便实现检测数据的获取和分析的至少一个。存储元件可以是信息源或所述测定系统 100 内的物理存储元件的形式。

[0124] 所述指令组可包括各种指示所述测定系统 100 执行具体操作(如本文所述的各种实施方式的方法和过程)的命令。所述指令组可以是软件程序的形式。如本文所用,术语“软件”和“固件”是可以互换的,并包含存储在存储器中由计算机执行的任何计算机程序,所述存储器包括 RAM 存储器、ROM 存储器、EPROM 存储器、EEPROM 存储器、非易失性 RAM(NVRAM) 存储器。以上的存储器类型仅仅是示例性的,因而不是对可用于存储计算机程序的存储器的类型的限制。

[0125] 所述软件可以是各种形式,如系统软件或应用软件。此外,所述软件可以是单独的程序的集合,或者较大程序内部的程序模块或程序模块的一部分。所述软件还可包括面向对象编程的形式的模块化编程。获得检测数据后,可通过所述测定系统 100 自动处理、响应用户输入处理或响应另一处理机作出的请求(例如通过通信链路的远程请求)处理所述检测数据。

[0126] 所述系统控制器 102 可通过通信链路(虚线表示)连接至所述测定系统 100 的其他部件或子系统。所述系统控制器 102 也可被通信地连接至异地系统或服务器。所述通信链路可以是硬连线或无线的。所述系统控制器 102 可接收来自所述用户界面 140 的用户输入或命令。所述用户输入设备 144 可包括键盘、鼠标、触摸屏面板和 / 或语音识别系统等等。替代地或另外地,所述用户输入设备 144 也可以是所述显示器 142。

[0127] 图 1 也示出所述系统控制器 102 的框图。在一个实施方式中,所述系统控制器 102 包括一个或多个可以彼此连通的处理器或模块。所述系统控制器 102 在概念上被作为模块的集合示出,但可以利用专用硬件板、DSP、处理器等的任意组合来实现。替代地,所述系统控制器 102 可利用带有单处理器或多处理器的现成的个人电脑来实现,而功能操作分布在所述处理器之间。作为进一步的选择,下文所述的模块可以利用混合配置来实现,其中某些模块功能利用专用硬件来执行,而其余的模块功能利用现成的个人电脑等来执行。所述模

块也可作为处理单元内的软件模块来实现。

[0128] 所述系统控制器 102 可包括与系统控制模块 150 连通的多个模块 151-158。所述系统控制模块 150 可以与所述用户界面 140 连通。虽然所述模块 151-158 被显示与所述系统控制模块 150 直接连通,所述模块 151-158 也可以彼此、与所述用户界面 140 或者与其他系统直接连通。此外,所述模块 151-158 可以通过其他模块与所述系统控制模块 150 连通。

[0129] 所述多个模块 151-158 包括与所述子系统连通的系统模块 151-153。所述流体控制模块 151 可以与所述射流控制系统 134 连通,以控制所述射流网络 135 的阀门和流量传感器,从而控制一种或多种流体流动通过所述射流网络 135。当流体变低或当所述废物贮器必须更换时,所述流体存储模块 152 可通知用户。所述流体存储模块 152 还可以与所述温度控制模块 153 连通,以便所述流体可以在理想的温度下被存储。

[0130] 所述多个模块 151-158 还可包括接收并分析来自所述检测器组件 108 的检测数据(例如图像数据)的图像分析模块 158。处理后的检测数据可被存储起来以供后续分析或可被传送到所述用户界面 140 以向用户显示所需的信息。方案模块 155-157 与所述系统控制模块 150 连通,以当进行预定的测定方案时控制所述子系统的运作。所述方案模块 155-157 可包括用于指示所述测定系统 100 根据预定方案执行具体操作的指令组。

[0131] 所述方案模块 155 可被配置以发出在所述射流器件 112 内生成样品的命令。例如,所述方案模块 155 可以指示所述流体存储系统 136 和所述温度控制系统 138 在样品区域中生成样品。在一个具体的实施方式中,所述方案模块 155 可发出执行桥式 PCR 的命令,其中克隆扩增子簇形成于流动池通道(或通路)内的局部区。

[0132] 所述方案模块 156 可以是配置以发出各种执行边合成边测序过程的命令的边合成边测序(SBS)模块。在一些实施方式中,所述 SBS 模块 156 也可处理检测数据。通过桥式 PCR 生成所述扩增子后,所述 SBS 模块 156 可提供进行所述扩增子线性化或变性的指令以产生 sstDNA 并添加测序引物,以便所述测序引物可以杂交成为位于有关区域侧面的通用序列。每个测序循环通过单碱基延伸所述 sstDNA 并通过改性 DNA 聚合酶和四种核苷酸混合物(其递送可以受所述 SBS 模块 156 的指示)完成。不同类型的核苷酸具有独特的荧光标记,以及每个核苷酸具有只允许一个循环内发生单碱基掺入的可逆终止子。单碱基被加入所述 sstDNA 后,所述 SBS 模块 156 可以发出清洗步骤的指令,以通过使洗液流过所述流动池去除未掺入的核苷酸。所述 SBS 模块 156 可进一步指示所述激发源组件和检测器组件执行成像阶段以在所述四个通道的一个中检测荧光(即每个荧光标记一个)。成像后,所述 SBS 模块 156 可指示递送解封闭试剂,以从所述 sstDNA 化学切割所述荧光标记和所述终止子。所述 SBS 模块 156 可以发出清洗步骤的指令,以去除所述解封闭试剂和所述解封闭试剂的产物。随后可进行另一类似的测序循环。在这种测序方案中,所述 SBS 模块 156 可指示所述射流控制系统 134 引导试剂和酶溶液流动通过所述射流器件 112。

[0133] 在一些实施方式中,所述 SBS 模块 157 可被配置以发出各种执行焦磷酸测序方案步骤的命令。当具体的核苷酸被掺入到新生链时,焦磷酸测序检测无机焦磷酸(PPI)的释放(Ronaghi, M. 等人.(1996) " Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. " Analytical Biochemistry 242(1), 84-9; Ronaghi, M. (2001) " Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing. " Genome Res. 11(1), 3-11; Ronaghi, M. 等人.(1998) " A sequencing method based on real-time

pyrophosphate. " Science 281(5375),363 ; 美国专利号 6,210,891 ; 美国专利号 6,258,568 和美国专利号 6,274,320,其披露的全部内容以引用方式并入本文)。在焦磷酸测序中,释放的 PPi 可以通过由腺苷三磷酸腺苷 (ATP) 硫酸化酶立即被转换为 ATP 进行检测,以及生成的 ATP 水平通过荧光素酶产生的光子进行检测。在这种情况下,所述射流器件 112 可包括数百万的孔,其中每个孔具有在其上具有克隆扩增 sstDNA 的单一捕获珠。每个孔还可包括其他较小的珠子(例如可携带固定化酶(例如 ATP 硫酸化酶和荧光素酶)或便于将所述捕获珠保持在所述孔中的珠子)。所述 SBS 模块 157 可被配置以向所述流体控制模块 151 发出命令,以连续进行携带单一类型核苷酸的流体的循环(例如,第 1 循环:A;第 2 循环:G;第 3 循环:C;第 4 循环:T;第 5 循环:A;第 6 循环:G;第 7 循环:C;第 8 循环:T;等等)。当核苷酸被掺入到 DNA 中时,焦磷酸被释放,从而引发链式反应,其中产生光猝发。所述光猝发可以通过所述检测器组件的样品检测器进行检测。检测数据可被传达到所述系统控制模块 150、所述图像分析模块 158 和 / 或所述 SBS 模块 157 进行处理。所述检测数据可存储起来用于以后的分析或可通过所述系统控制器 102 进行分析而图像可被发送到所述用户界面 140。

[0134] 在一些实施方式中,用户可以通过所述用户界面 140 提供用户输入,以选择将由所述测定系统 100 运行的测定方案。在其他实施方式中,所述测定系统 100 可自动检测已被插进所述器件支架 110 的射流器件 112 的类型并与用户确认待运行的测定方案。替代地,所述测定系统 100 可提供数量有限的以确定类型的射流器件 112 运行的测定方案。用户可以选择所需的测定方案,然后所述测定系统 100 可根据预编程指令执行所选定的测定方案。

[0135] 图 2 和 3 示出按照一个实施方式被配置用于样品的生物和化学分析的工作站 160。如图所示,所述工作站 160 相对于相互垂直的 X、Y 和 Z 轴定位。在所示的实施方式中,地球引力 g 平行于所述 Z 轴延伸。所述工作站 160 可包括工作站壳 162(或工作站外壳),其被示于图 2 和图 3 的剖视图中。所述壳 162 被配置以容纳所述工作站 160 的各种元件。例如,所述工作站 160 可包括如上文所述的关于所述测定系统 100(图 1)的类似元件。如图所示,所述工作站 160 具有光学台 164,所述光学台 164 具有多个安装至其的光学部件。所述光学部件可以是光学组件(如根据图 38 等描述的所述光学组件 602)的一部分。所述光学台 164 可以具有相对于所述壳 162 的固定位置。

[0136] 所述工作站 160 还可包括可移动地耦合至所述光学台 164 的样品台 166。所述样品台 166 可具有在其上支撑具有有关样品的射流器件的滑动平台 168。在所示的实施方式中,所述射流器件是在下文更详细地描述的射流器件 300。所述平台 168 被配置为相对于所述光学台 164 以及,更具体地,相对于所述光学组件 602 的成像透镜滑动。为此,所述平台 168 可以沿所述 X 轴双向滑动,以便所述射流器件 300 可被置于所述样品台 166 上以及以便所述成像透镜可以在所述射流器件 300 的上方滑动以使其中的样品成像。在其他实施方式中,所述平台 168 可以是静止的而所述样品台 166 可以沿所述 X 轴双向滑动,以相对于所述光学组件 602 的成像透镜设置所述射流器件 300。因此,所述平台和样品台由于所述样品台、平台或两者的移动而可以是相对于彼此可移动的。

[0137] 仍如图所示,所述工作站 160 可包括用户界面 172、计算系统 174(图 2)以及流体存储单元 176 和 178(图 4)。所述用户界面 172 可以是被配置以向用户显示信息并且也接

收用户输入的触摸屏。例如,所述触摸屏可以接收执行预定的测定方案或接收来自用户的查询的命令。所述计算系统 174 可包括处理器和模块,如根据图 1 描述的所述系统控制器 102 和所述模块 151-158。所述流体存储单元 176 和 178 可以是更大的流体存储系统的一部分。所述流体存储单元 176 可用于收集执行所述测定产生的废物而所述流体存储单元 178 可包括缓冲液。

[0138] 图 4 是可用于所述工作站 160(图 2)的射流网络 552 的图。如本文所用,流体可以是液体、凝胶、气体或其混合物。此外,流体可以是两种或两种以上的液体的混合物。所述射流网络 552 可包括多个被配置为有一种或多种流体流过的射流部件(例如,流体线、泵、流动池或其他射流器件、歧管、贮器)。如图所示,所述射流网络 552 包括多个通过流体线互连的射流部件 553-561(实线表示)。在所示的实施方式中,所述射流网络 552 包括缓冲溶液容器 553、试剂托盘 554、多口阀 555、旁路阀 556、流量传感器 557、流动池 558、另一流量传感器 559、泵 560 和废物贮器 561。流体的流动方向通过沿所述流体线的箭头表示。除了所述射流部件 553-561,所述射流网络还可包括其他射流部件。

[0139] 所述试剂托盘 554 可以与下文更详细地描述的反应成分托盘(或反应成分存储单元)1020 类似。所述托盘 1020 可以包括各种包含用于以本文所述的实施方式执行测定的反应成分的容器(例如瓶或管)。所述多口阀 555 的操作可以受控于测定系统,如所述测定系统 100,以选择性地使不同的流体(包括其混合物)流入所述流动池 558。所述流动池 558 可以是所述流动池 200 或所述射流器件 300(两者在下文被更详细地描述)或其他合适的射流器件。

[0140] 图 5-60(在下文被更详细地描述)示出可以与所述工作站 160 一起使用的各种元件(例如部件、设备、组件、系统等等)和方法。这些元件可以彼此配合以成像样品、分析所述检测数据并向所述工作站 160 的用户提供信息。然而,下面的元件和方法也可以独立使用、在其他装置中使用或与其他装置一起使用。例如,所述流动池 200 和所述射流器件 300 可用于其他的测定系统。所述光学组件 602(及其元件)可用于检查其他项目,如微型电路。此外,所述器件支架 400 可被用于支承其他射流器件,如芯片实验室设备。带有这些设备的测定系统可以包括或不包括光学组件,以检测所述所需的反应。

[0141] 图 5-7 示出按照一个实施方式形成的流动池 200。如图 5-7 所示,所述流动池 200 相对于所述 X、Y 和 Z 轴定位。所述流动池 200 被配置以在流动通道 206 中保持有关样品 205。所述样品 205 被示为在 SBS 方案过程中可以成像的多个 DNA 簇,但其他样品可用于替代性的实施方式中。虽然只示出单一的 U 形流动通道 206,替代性的实施方式可包括具有带有不同形状的路径的多流动通道的流动池。所述流动池 200 可以与射流系统(未显示)流体连通,所述射流系统被配置以递送试剂至所述流动通道 206 中的所述样品 205。在一些实施方式中,所需的反应发生后,所述样品 205 可提供可检测的特征(例如通过荧光或化学发光)。例如,所述流动池 200 可以具有光信号从其中发出的一个或多个样品区域或部分(即所述样品 205 所处的区域或部分)。在一些实施方式中,所述流动池 200 也可用于生成所述样品 205,以执行生物或化学测定。例如,在所述 SBS 方案执行前,所述流动池 200 可用于生成所述 DNA 簇。

[0142] 如图 5-7 所示,所述流动池 200 可以包括固定在一起并在其间限定所述流动通道 206 的第一层 202 和第二层 204。所述第一层 202 具有安装表面 208 和外部表面或外表面

210(图5和6)。所述安装表面和外部表面208和210沿所述Z轴面向相反的方向并在其间限定厚度 $T_1$ (图5和6)。所述厚度 $T_1$ 沿XY平面大体上是均匀的,但在替代性的实施方式中可以有所不同。所述第二层204具有通道表面212(图6)和外部表面或外表面214。所述通道表面和外部表面212和214沿所述Z轴面向相反的方向并在其间限定厚度 $T_2$ (图6)。

[0143] 仍然如图5所示,所述第一层202具有沿所述X轴测量的尺寸或长度 $L_1$ 和沿所述Y轴测量的另一尺寸或宽度 $W_1$ 。在一些实施方式中,所述流动池200被定性为微装置。微装置可能很难通过个人的手保持或移动。例如,所述流动池200的所述长度 $L_1$ 可以是约100mm或约50mm或更小。在具体的实施方式中,所述长度 $L_1$ 是约30mm或更小。在一些实施方式中,所述宽度 $W_1$ 可以是约35mm或约25mm或更小,更具体地,所述宽度 $W_1$ 可以是约15mm或更小。此外,图7所示的合并或总高度 $H_T$ (例如厚度 $T_1$ 和 $T_2$ 的总和)可以是约10mm或约5mm或更小。更具体地,所述高度 $H_T$ 可以是约2mm或约1.5mm或更小。

[0144] 所述流动池200包括在所示的实施方式中呈线性的边缘231-234。边缘231和233以所述宽度 $W_1$ 间隔开并延伸所述流动池200的所述长度 $L_1$ 。边缘232和234以所述长度 $L_1$ 间隔开并沿所述宽度 $W_1$ 延伸。仍如图所示,所述第二层204可以具有沿所述X轴测量的尺寸或长度 $L_2$ 和沿所述Y轴测量的另一尺寸或宽度 $W_2$ 。在所示的实施方式中,所述边缘231-234限定所述流动池200的周边并沿平行于所述XY平面延伸的共同的池平面延伸。仍如图所示,所述第二层204可以具有如所述边缘231-234类似定位的边缘241-244(如图5所示)。

[0145] 在所示的实施方式中,所述宽度 $W_1$ 大体上大于所述宽度 $W_2$ ,以及所述第二层204仅仅被置于所述安装表面208的一部分上。就这点而言,所述安装表面208在所述第二层204的相对两侧包括暴露的夹持部分208A和208B。所述宽度 $W_2$ 在所述夹持部分208A和208B之间延伸。所述流动池200也可以具有沿所述Z轴面向相反方向的池面256和258。在所示的实施方式中,所述池面256包括所述夹持部分208A和208B和所述外表面214,以及所述池面258包括所述外表面210。仍如图所示,所述流动池200可在相对的第一和第二池端246和248之间纵向延伸。在所示的实施方式中,所述边缘232和242在所述第一池端246上大体上彼此共面而所述边缘234和244在所述相对的第二池端248上大体上彼此共面。

[0146] 如图6所示,所述第二层204具有至少一个沿所述通道表面212延伸的凹槽部分216。在所示的实施方式中,所述通道表面212被蚀刻以形成所述沟槽部分216,但所述沟槽部分216可以通过其他工艺(如切削所述通道表面212)形成。为组装所述流动池200,所述第二层204的所述通道表面212被安装并固定于所述第一层202的所述安装表面208上。例如,所述通道表面和安装表面212和208可使用防止来自所述流动池200的泄漏的粘合剂(例如光活化树脂)粘合在一起。在其他实施方式中,所述通道表面和安装表面212和208可通过其他粘合剂粘合在一起或机械互锁和/或固定在一起。因此,所述第一层202被配置以覆盖所述第二层204的所述凹槽部分216以形成所述流动通道206。在所示的实施方式中,所述沟槽部分216可以是朝向所述第一端大体上延伸所述长度 $L_2$ ,弯曲,然后朝向所述第二端大体上延伸所述长度 $L_2$ 的单一连续的槽。因此,所述流动通道206可以大体上是U形的。

[0147] 图5-7显示所述样品205仅仅沿所述安装表面208设置。然而,在其他实施方式

中,所述样品 205 可被置于任何限定所述流动通道 206 的表面上。举例来说,所述样品 205 也可以被置于部分地限定所述流动通道 206 的所述沟槽部分 216 的配合表面 212 上。

[0148] 在所示的实施方式中,所述流动通道 206 可包括多个通道段 250-252。不同的通道段可以具有相对于紧挨的上游或下游通道段的不同尺寸。在所示的实施方式中,所述流动通道 206 可包括通道段 250(其也可被称为成像段 250)。所述通道段 250 可以具有被配置为通过成像系统(未显示)成像的样品区域。所述流动通道 206 也可以具有通道段 251 和 252(其也可被称为非成像段 251 和 252)。如图所示,所述通道段 250 和 252 彼此平行延伸通过所述流动池 200。所述流动通道 206 的所述通道段 251 和 252 可以相对于所述通道段 250 按一定尺寸制作并成型,以控制可能流动穿过其中的流体和气体的流动。

[0149] 例如,图 7 还示出所述通道段 250-252 各自的横截面  $C_1$ - $C_3$ ,其通过垂直于流动方向  $F_1$  截取。在一些实施方式中,所述横截面  $C_1$ - $C_3$  可以是不同大小的(即不同的截面积),以控制流体通过所述流动通道 206 的流动。例如,所述横截面  $C_1$  的尺寸大于所述横截面  $C_2$  和  $C_3$ 。更具体地,所述流动通道 206 的所述通道段 250-252 可以具有大体上相等的高度  $H_1$ ,所述高度  $H_1$  测量于所述通道表面 212 的所述凹槽部分 216(图 6) 和所述安装表面 208 之间。然而,所述流动通道 206 的所述通道段 250-252 可以分别具有不同的宽度  $W_3$ - $W_5$ 。所述宽度  $W_3$  大于所述宽度  $W_4$  和  $W_5$ 。所述通道段 251 可以构成射流地连接所述通道段 250 和 252 的弯曲或弯管段。所述横截面  $C_3$  比所述横截面  $C_1$  和  $C_2$  较小。例如,所述宽度  $W_5$  小于所述宽度  $W_3$  和  $W_4$ 。

[0150] 图 8 是所述弯曲段 251 和所述通道段 250 和 252 的部分的放大图。如上所述,所述通道段 250 和 252 可彼此平行延伸。在所述流动通道 206 内,或许需要通过所述样品区域的均匀流动。例如,所述流体可包括流部分  $F_2$ - $F_4$ 。所述通道段 250-252 的尺寸可被配置,以便所述流部分  $F_2$ - $F_4$  在整个所述样品区域内具有大体上相等的流速。在这类实施方式中,所述样品 205 的不同区段或部分(图 5)可以有大体上等量的时间以与所述流体内的反应成分反应。

[0151] 为此,所述流动通道 206 的所述弯曲段 251 可以有射流地连接所述通道段 250 和 252 的非连续的轮廓。例如,如图 8 所示,所述弯曲段 251 可包括锥形部分 270、中间部分 276 和下游部分 278。如图所示,所述锥形部分 270 具有尺寸逐渐减少的宽度  $W_{5A}$ 。更具体地,所述弯曲段 251 可包括以大体上相等的角度朝向彼此向内延伸的侧壁 272 和 274。所述中间部分 276 从所述锥形部分 270 到所述下游部分 278 弯曲。所述中间部分 276 具有尺寸逐渐减少、然后尺寸开始增加的宽度  $W_{5B}$ 。所述下游部分 278 处处具有大体上均匀的宽度  $W_{5C}$  并沿大体上线性的路径从所述中间部分 276 延伸至所述通道段 252。换言之,所述侧壁 272 和 274 可以彼此平行延伸穿过所述下游部分 278。

[0152] 返回到图 7,所述流动池 200 包括入口和出口,分别为 222 和 224。所述入口和出口 222 和 224 只有通过所述第二层 204 形成。然而,在替代性的实施方式中,所述入口和出口 222 和 224 只有通过所述第一层 202 或通过所述层 202 和 204 两者形成。所述流动通道 206 与所述入口和出口 222 和 224 流体连通并在其中延伸。在具体的实施方式中,所述入口和出口 222 和 224 在所述流动池 200 的所述池端 248 彼此毗邻(或与所述边缘 234 和 244 毗邻)。例如,分离所述入口和出口 222 和 224 的间隔 282 可约等于所述宽度  $W_3$ 。更具体地,所述间隔 282 可以是约 3mm、约 2mm 约或更少。此外,所述通道段 250 和 252 可被间隔

280 分开。所述间隔 280 可以小于所述通道段 250 的所述宽度  $W_3$  或更具体地, 小于所述通道段 252 的所述宽度  $W_4$ 。因此, 所述流动通道 206 的路径可以大体上是 U 形的以及, 在所示的实施方式中, 具有沿所述弯曲段 251 的非连续的轮廓。

[0153] 在替代性的实施方式中, 所述流动通道 206 可以具有不同的路径, 以便所述入口和出口 222 和 224 在所述流动池 200 中具有不同的位置。例如, 所述流动通道可以形成从所述流动池一端的所述入口延伸到所述流动池相对端的所述出口的单通路。

[0154] 关于图 6, 在一些实施方式中, 所述第二层 204 的所述厚度  $T_2$  (图 6) 沿所述成像部分 250 是大体上均匀的。沿所述成像部分 250 的所述均匀的厚度  $T_2$  可被配置以传输光信号穿过其中。此外, 所述第一层 202 的所述厚度  $T_1$  沿所述成像部分 250 是大体上均匀的并被配置以允许热能均匀地传递穿过其中进入所述流动通道 206。

[0155] 图 9-11 示出按照一个实施方式形成的射流器件 300。为了说明性的目的, 所述射流器件 300 相对于图 9 和 10 所示的相互垂直的 X、Y 和 Z 轴定位。图 9 和 10 是所述射流器件 300 的透视图。如图 9 和 10 所示, 所述射流器件 300 包括卡盘 (或流动池载体) 302 和所述流动池 200。所述卡盘 302 被配置以容纳所述流动池 200 并便于定位用于成像阶段的所述流动池 200。

[0156] 在一些实施方式中, 所述射流器件 300 和所述卡盘 302 可以是可拆卸的, 以便所述卡盘 302 可以通过个人或机器从成像系统 (未显示) 被移除而不损害所述射流器件 300 或卡盘 302。例如, 所述卡盘 302 可被配置为被反复插入并移动至所述成像系统而不破坏所述卡盘 302 或使得所述卡盘 302 不适合其预期目的。在一些实施方式中, 所述射流器件 300 和所述卡盘 302 可以按一定尺寸制作并成型以被个人所操作。此外, 所述射流器件 300 和所述卡盘 302 可以按一定尺寸制作并成型以由自动化系统承载。

[0157] 如图 9 和 10 所示, 所述卡盘 302 可包括外壳或载体框架 304 和被耦合至所述外壳 304 的盖构件 306。所述外壳 304 具有外壳或沿所述 Z 轴面向相反方向并具有在其间延伸的高度  $H_2$  (如图 11 所示) 的载体面 303 和 305。如图 9 所示, 所述外壳 304 在所述射流器件 300 的载入端 316 包括桥式构件 324 以及在所述射流器件 300 的相对接收端 318 包括底座构件 326。所述外壳 304 还包括在所述桥式构件和底座构件 324 和 326 之间延伸的一对间隔开的腿延长部分 328 和 330。所述桥式构件 324 在所述腿延长部分 328 和 330 之间延伸并连接所述腿延长部分 328 和 330。所述桥式构件 324 可包括开向所述射流器件 300 的外部的凹口 321 (如图 10 所示)。如图 9 所示, 所述腿延长部分 328 和 330 可以具有多个被配置以夹持所述流动池 200 的所述池面 256 的夹持构件 371-374。

[0158] 仍如图 9 所示, 所述射流器件 300 可以具有沿所述 Z 轴完全穿过所述卡盘 302 的器件窗 315。在所示的实施方式中, 所述器件窗 315 大体上由所述桥式构件 324、所述盖构件 306 以及所述腿延长部分 328 和 330 框成。所述器件窗 315 包括容纳空间 308 以及多个紧邻所述容纳空间 308 的凹口 320 和 322。所述容纳空间 308 被配置以容纳所述流动池 200。当所述流动池 200 被置于所述容纳空间 308 内时, 所述流动池 200 被暴露于所述射流器件 300 的外部, 以便所述流动池 200 可被看到或沿所述外壳面 303 还有所述外壳面 305 直接被啮合。例如, 所述池面 258 (也如图 11 所示) 沿所述 Z 轴面向相对于所述池面 256 的相反的方向。所述池面 256 可被所述成像系统看到或被沿所述外壳面 303 的另一部件直接啮合。同样, 所述池面 258 可被所述成像系统看到或被沿所述外壳面 305 的另一部件直接啮

合。

[0159] 关于图 9 和 10,所述盖构件 306 可包括相互耦合的盖体 340 和垫圈 342。所述垫圈 342 包括毗邻彼此的入口和出口通道 346 和 344(如图 9 所示)。在所示的实施方式中,所述盖体 340 和所述垫圈 342 被共同模制成一体化结构。形成后,所述盖体 340 和所述垫圈 342 可以有不同的可压缩性质。例如,在具体的实施方式中,所述垫圈 342 可包括比所述盖体 340 的材料更具可压缩性质的材料。然而,在替代性的实施方式中,所述盖体 340 和所述垫圈 342 可以是被耦合在一起(如机械地或使用粘合剂)的单独的部件。在其他实施方式中,所述盖体 340 和所述垫圈 342 可以是单一连续的结构的不同部分或区域。

[0160] 所述盖构件 306 可被可移动地耦合至所述外壳 304。例如,所述盖构件 306 可被可旋转地耦合至所述外壳 304 的所述底座构件 326。在这样的实施方式中,所述垫圈 342 是可围绕安装位置(如图 9 所示)和脱开位置(如图 10 所示)之间的旋转轴  $R_1$  旋转的。在其他其中所述盖构件 306 被可移动地耦合至所述外壳 304 的实施方式中,所述盖构件 306 可以是可从所述外壳 304 可拆卸的。例如,当连接到所述外壳 304 时,所述可拆卸的盖构件可在类似于如图 9 所示的安装位置的安装位置。当脱离所述外壳 304 时,所述可拆卸的盖构件可在脱开位置被完全移除。

[0161] 仍如图 10 所示,所述外壳 304 可以限定当所述盖构件 306 在所述脱开位置时可以进入的卡盘腔 338(图 10)。在一些实施方式中,识别发射机 336 可被置于所述卡盘腔 338 内。所述识别发射机 336 被配置以传达关于所述流动池 200 的信息至读取器。例如,所述识别发射机 336 可以是 RFID 标签。当所述流动池 200 被插入所述成像系统时,所述识别发射机 336 所提供的信息可以,例如,识别所述流动池 200 中的所述样品、大量的所述流动池或样品、生产日期和/或待执行的测定方案。所述识别发射机 336 也可以传达其他信息。

[0162] 图 11 是沿所述 Y 轴所视的所述射流器件 300 的横截面图。在一些实施方式中,所述容纳空间 308 相对于所述流动池 200 按一定尺寸制作并成型,以便所述流动池 200 被保持在所述空间中,但是至少某些配置可以在其中浮动。如本文所用,术语“浮动”和类似的术语包含部件被允许至少在一个方向(例如沿所述 X、Y 或 Z 轴)移动有限的距离。例如,所述流动池 200 可以具有沿所述 XY 平面在所述容纳空间 308 内移位的能力。所述流动池 200 也可以具有在所述容纳空间 308 内沿所述 Z 轴的方向移动的能力。此外,所述流动池 200 也可以具有在所述容纳空间 308 内稍微旋转的能力。在具体的实施方式中,所述外壳 304 允许所述流动池 200 关于所述 X、Y 和 Z 轴的任何一个在所述容纳空间 308 内移位、移动和稍微旋转。

[0163] 在一些实施方式中,所述容纳空间 308 也可被表征为这样的空间:当所述射流器件 300 容纳所述流动池 200 时,所述射流器件 300 允许所述流动池 200 在其中自由移动。因此,所述容纳空间 308 的尺寸可基于能够直接啮合所述流动池 200 的所述射流器件 300 的基准面的位置。所述基准面可以是所述外壳 304 或包括所述垫圈 342 的所述盖构件 306 的表面。例如,图 11 示出多个基准面 381-387。当所述流动池 200 被容纳于所述容纳空间 308 内时,所述夹持构件 371 和 372 各自的基准面 381 和 382 以及所述垫圈 342 的基准面 383 可以限制所述流动池 200 超出预定水平的移动。所述垫圈 342 的所述基准面 384 和所述桥式构件 324 的基准面 385 可以限制所述流动池 200 沿所述 XY 平面的移动。此外,所述桥式构件 324 和所述盖构件 306 的基准面 386 和 387 也可以限制所述流动池 200 沿所述 Z

轴的移动。然而,所述基准面 381-387 只是示例性的而所述射流器件 300 可以具有其他的限制所述运动池 200 的移动的基准面。

[0164] 要组装所述射流器件 300,所述流动池 200 可被载入所述容纳空间 308。例如,所述流动池 200 可沿所述外壳面 305 向前移动朝向所述器件窗 315。所述边缘 234(图 5)可以在所述夹持构件 372 和 373 和所述垫圈 342 之间向前移动。然后,所述池面 256 可以朝所述夹持构件 371-374 旋转,以便所述夹持构件 371-374 接合所述池面 256。然后,所述边缘 232(图 5)朝向所述桥式构件 324 以及,更具体地,朝向所述桥式构件 324 的所述基准面 385 移动。在一些实施方式中,所述桥式构件 324 可偏转或弯曲以提供更多的用于在其上设置所述池端 246(图 5)的空间。当所述流动池 200 被载入所述卡盘 302 时,所述外壳 304 和所述盖构件 306 可有效地夹持所述流动池 200 的周边,以便所述流动池 200 被限制以仅在所述容纳空间 308 内部移动。

[0165] 在替代性的实施方式中,所述池端 246 首先通过所述桥式构件 324,然后通过所述垫圈 342 插入定位。在其他的实施方式中,所述流动池 200 可以临近所述外壳面 303。所述夹持构件 371-374 可以有允许所述流动池 200 卡入所述容纳空间 308 内的位置的锥形或斜面表面。

[0166] 在所述流动池 200 载入前、载入后或载入期间,所述盖构件 306 可被移动至所述脱开位置,以便所述识别发射机 336(图 10)可被置于所述卡盘腔 338(图 10)内。当所述垫圈 342 处于所述安装位置时,所述入口和出口通道 346 和 344 可以有相对于所述外壳 304 和所述容纳空间 308 的预定位置和方向。所述垫圈 342 可沿所述流动池 200 的暴露部分(即所述池面 256)被安装在所述流动池 200 的上方。所述入口和出口通道 346 和 344 一般地可以与所述入口和出口 224 和 222(图 5)对准。

[0167] 但是,应指出的是,所示的射流器件 300 只是一个具体的实施方式,而在替代性的实施方式中,所述射流器件 300 可以具有不同的配置。例如,在替代性的实施方式中,所述流动池 200 可以不沿所述外壳面 303 和 305 的每个被暴露于所述射流器件 300 的外部。相反,所述流动池 200 可以只沿所述外壳面的一个(例如所述外壳面 303)被暴露于所述外部。此外,在替代性的实施方式中,所述盖构件 306 可以不被可旋转地耦合至所述外壳 304。例如,所述盖构件 306 可以是完整地可拆卸的。

[0168] 图 12-15 示出按照替代性的实施方式形成的也可用于测定系统(如所述测定系统 100(图 1)和所述工作站 160(图 2))的射流器件 900 和 920。所述射流器件 900 和 920 可包含与所述射流器件 300 类似的功能部件。例如,如图所示,在图 12 和 13 中,所述射流器件 900 可包括卡盘(或流动池载体)902 和所述流动池 200。所述卡盘 902 被配置以保持所述流动池 200 并便于定向所述流动池 200 用于成像阶段。所述卡盘 902 包括外壳 904 和被可移动地安装到所述外壳 904 的盖构件 906。所述盖构件 906 处于图 12 中的安装位置和图 13 中的脱开位置。

[0169] 仍如图 12 和 13 所示,所述射流器件 900 可包括覆盖所述流动池 200 的所述入口入口和出口 222 和 224(图 13)的密封件 910。在一些实施方式中,所述密封件 910 被配置以便于将流体保留在所述流动通道 206 内,以便所述流动通道 206 内的所述样品 205(图 5)保持在流体环境中。然而,在一些实施方式中,所述密封件 910 可被配置以防止不需要的材料进入所述流动通道 206。如图 12 和 13 所示,所述密封件 910 是在所述池端 246 和 248(图

13) 之间延伸的一单片胶带。外伸部分 912 可以延伸远离所述池端 246。在替代性的实施方式中,所述密封件 910 可以不止是一片胶带(例如所述入口入口和出口 222 和 224 的每个各一片胶带)或所述密封件 910 可以是其他能够覆盖所述入口入口和出口 222 和 224 的元件。例如,所述密封件 910 可包括塞子。

[0170] 在一些实施方式中,当所述射流器件 900 没有被安装到测定系统时,所述密封件 910 覆盖所述入口入口和出口 222 和 224。例如,当所述射流器件 900 被存储或运输时或当样品正在所述流动池 200 内生长或生成时,所述密封件 910 可被使用。在这种情况下,所述密封件 910 可被固定于所述流动池 200 和所述外壳 904,如图 13 所示。更具体地,所述密封件 910 可耦合至所述池面 256 并沿所述池面 256 延伸以及覆盖所述入口入口和出口 222 和 224。所述密封件 910 也可以耦合至所述外壳 904 的底座构件 914。然后,所述盖构件 906 可被移动到所述安装位置(如图 12 所示),以便所述密封件 910 被夹在所述入口入口和出口 222 和 224 和所述盖构件 906 之间。所述盖构件 906 可便于防止所述密封件 910 被意外地移除。在替代性的实施方式中,所述密封件 910 可覆盖所述盖构件 906 的入口入口和出口通道 916 和 918。

[0171] 图 14 和图 15 示出所述射流器件 920,所述射流器件 920 也可以具有与所述射流器件 300 和 900 类似的功能部件。如图所示,所述射流器件 920 包括卡盘(或流动池载体)922 和所述流动池 200。所述卡盘 922 包括外壳 924 和被可移动地安装到所述外壳 924 的盖构件 925。显示所述盖构件 925 只处于图 14 和 15 中的安装位置。所述外壳 924 和所述盖构件 925 可以与上文所述的所述外壳 204 和 904 和所述盖构件 206 和 906 类似。

[0172] 然而,所述外壳 924 还可包括鳍状突出部分 926 和 928。所述鳍状突出部分 926 和 928 按一定尺寸制作并成型以由个人或机器人设备夹持,例如,当所述射流器件 920 被插入器件支架或从器件支架(未显示)移除时。在一些实施方式中,如果所述射流器件 920 没有被合理放置,所述鳍状突出部分 926 和 928 可以阻止所述盖组件(未显示)移动到闭合位置。所述鳍状突出部分 926 和 928 可包括被配置以由个人握持的触觉功能部件 927 和 929。在所示的实施方式中,所述鳍状突出部分 926 和 928 被置于所述射流器件 920 的接收端 930。所述盖构件 925 可以在所述鳍状突出部分之间延伸。然而,所述鳍状突出部分 926 和 928 可具有沿所述卡盘 902 的其他位置。

[0173] 图 16-24 显示按照一个实施方式形成的射流器件支架 400 的各种功能部件。图 16 是所述支架 400 的部分分解图。组装时,所述支架 400 可被用来在成像阶段期间按所需的方位支承所述射流器件 300(图 9)和所述流动池 200(图 5)。此外,所述支架 400 可在所述射流器件 300 和所述成像系统(未显示)之间提供接口,其中所述支架 400 可被配置以引导流体通过所述流动池 200 并提供或去除来自所述流动池 200 的热能。虽然所述支架 400 被显示为保持所述射流器件 300,所述支架 400 可被配置以保持其他射流设备,如芯片上实验室设备或没有卡盘的流动池。

[0174] 如图 16 所示,所述支架 400 可包括可拆卸的盖组件 404 和支撑结构 402。在一些实施方式中,所述支架 400 还可包括板结构 406 和可移动的平台 408。所述板结构 406 可操作地耦合至所述盖组件 404 并包括穿过其中的开口 410。同样,所述平台 408 包括穿过其中的开口 412。所述支撑结构 402 可包括散热器 414 和被安装到所述散热器 414 上的散热模块(或热循环仪)416。所述散热模块 416 包括基底部分 418 和底座 420。当组装所述支架

400 时,所述支撑结构 402、所述平台 408 以及所述板结构 406 相互堆叠。就这点而言,所述开口 412 按容纳所述基底部分 418 的尺寸制作并成型而所述开口 410 按容纳所述底座 420 的尺寸制作并成型。当组装时,所述盖组件 404 可被可操作地耦合至所述板结构 406 和所述支撑结构 402。

[0175] 图 17 示出所组装的支架 400。在所示的实施方式中,面板 424 被置于所述板结构 406(图 16) 的上方。如图 16 和 17 所示,所述盖组件 404 包括被耦合至所述板结构 406 的盖外壳 435。所述盖外壳 435 可大体上呈 U 形,具有一对间隔开的朝共同的方向延伸的外壳腿 436 和 438。所述外壳腿 436 和 438 可以在结合点 437 和 439 处被可旋转地耦合至所述板结构 406。所述盖外壳 435 还可包括在所述外壳腿 436 和 438 之间延伸并连接所述外壳腿 436 和 438 的桥式部分 440。如此,所述盖组件 404 可被配置以提供观看空间 442(图 17)。所述观看空间 442 可以按一定尺寸制作并成型以允许成像透镜(未显示)以沿所述流动池 200 并在所述流动池 200 上方的方向 Dx(图 17) 移动。

[0176] 在所示的实施方式中,所述盖组件 404 是相对所述板结构 406 或支撑结构 402 在打开位置(如图 16 所示)和闭合位置(如图 17 所示)之间可移动的。在所述打开位置,所述盖组件 404 被抽回或缩回以允许进入所述支架 400 的载入区域 422(如图 18 所示),以便所述射流器件 300 可被从所述载入区域 422 移除或被插入所述载入区域 422。在所述闭合位置,所述盖组件 404 被安装到所述射流器件 300 的上方。在具体的实施方式中,所述盖组件 404 在所述闭合位置建立与所述射流器件 300 的流体连接并将所述流动池 200 压在所述支撑结构 402 上。

[0177] 如图 16 所示,在一些实施方式中,所述支架 400 包括耦合机构 450,以便于保持所述盖组件 404 在所述闭合位置。例如,所述耦合机构 450 可包括操作员控制的元件 452(其包括被耦合至一对锁开口 456 和 458 的按钮 453)。所述耦合机构 450 还包括从所述盖外壳 435 的配合表面 460 突出的一对锁端头 454 和 455。所述盖外壳 435 可以通过弹簧元件 464 和 466 被偏置入所述打开位置。当所述盖组件 404 由个人或机器移进所述闭合位置时,所述锁端头 454 和 455 被分别插入到所述锁开口 456 和 458 并夹持所述操作员控制的元件 452。要将所述盖组件 404 移进所述打开位置,所述个人或机器可通过,例如,向内按动所述按钮 453 启动所述按钮 453。由于所述盖外壳 435 通过所述弹簧元件 464 和 466 被偏置,所述盖外壳 435 围绕所述结合点 437 和 439 旋转远离所述面板 424(图 17)。

[0178] 在替代性的实施方式中,所述耦合机构 450 可包括其他元件,以便于将所述盖组件 404 保持在所述闭合位置。例如,所述锁端头 454 和 455 可更换为磁性元件或与开口形成干涉配合的元件。

[0179] 图 18 是所述支撑结构 402 的散热模块 416 和所述散热器 414 的孤立的透视图。所述散热模块 416 可被配置以在预定的时间段内控制所述流动池 200 的温度。例如,所述散热模块 416 可被配置以提高所述流动池 200 的温度,以便所述样品中的 DNA 可以变性。此外,所述散热模块 416 可被配置以去除热能,从而降低所述流动池 200 的温度。如图所示,所述底座 420 包括按一定尺寸制作并成型以与所述流动池 200(图 5) 接合的基面 430。所述基面 430 面向沿所述 Z 轴的方向。所述底座 420 也可包括多个围绕所述基面 430 设置的对准构件 431-433。在所示的实施方式中,所述对准构件 431-433 具有相对于所述基面 430 的固定位置。所述对准构件 431-433 具有相应的被配置以接合所述流动池 200 并便于设置

所述流动池 200 用于成像的基准面。例如,所述对准构件 431-433 的所述基准面可以面向沿所述 XY 平面的各自的方向,就这点而言,其可被配置以限制所述流动池 200 沿所述 XY 平面的移动。所述支撑结构 402 可以包括所述载入区域 422 的至少一部分。所述载入区域 422 可以由所述基面 430 和所述对准构件 431-433 的所述基准面部分地限定。

[0180] 图 19 和 20 示出按照一个实施方式可以与所述支架 400 一起使用的对准组件 470。图 19 是所述支架 400 的平面图,其中所述盖外壳 435 以剖视图被显示以示出所述对准组件 470。图 20 是所述支架 400 的透视图,其中所述盖组件 404 处于所述打开位置。(在图 19 和 20 两图中,所述面板 424(图 17)已被删除,仅供说明用途。)

[0181] 在图 19 和 20 中,所述射流器件 300 被载入所述载入区域 422 中。当所述射流器件 300 被载入,所述流动池 200 被放置到所述基面 430(图 18)上以及所述对准构件 432、433 和 431 被向前移动通过所述卡盘 302 的所述凹口 320、322 和 321(图 9 和 10)。更具体地,沿所述外壳面 305 的所述器件窗 315(图 9)可以按大于所述基面 430 的周边的尺寸制作并成型。就此而言,所述卡盘 302 或外壳 304 可被允许落到所述基面 430 的周围,但是所述流动池 200 被防止落到所述基面 430 旁边。如此,所述流动池 200 的所述池面 258 可被压在所述基面 430 上,以便所述散热模块 416 可控制所述流动池 200 的温度。当所述流动池 200 被安装到所述基面 430 上时,所述卡盘 302 的所述基准面 381-383(图 11)被压在所述池面 256(图 11)上。这时,沿所述样品 205 延伸的所述流动池 200 的池平面可以大体上对准所述成像系统的对象平面。

[0182] 在所示的实施方式中,当所述射流器件 300 被载入所述载入区域 422 时,所述测定系统的识别读取器可以检测来自所述识别发射机 336(图 10)的信息。例如,所述支架 400 可包括临近所述识别发射机 336、位于所述板结构 406 的识别读取器(未显示)。识别读取可以发生在所述盖组件 404 被安装到所述射流器件 300 上之前。

[0183] 参考图 19 和 20,所述对准组件 470 包括共同配合以定向和定位所述流动池 200 以成像的各种元件。例如,所述对准组件 470 包括可移动的定位臂 472 和被可操作地耦合至所述定位臂 472 的致动器 474。如图所示,所述致动器 474 包括杆 476 和被耦合至所述盖外壳 435 的销元件 478。在所示的实施方式中,所述杆 476 是围绕旋转轴  $R_2$ (图 19)可旋转的。所述杆 476 可以是 L 形的,具有被配置以啮合所述销元件 478 的第一延长部分 480 和被配置以啮合所述定位臂 472 的第二延长部分 482。所述定位臂 472 也是围绕旋转轴  $R_3$ (图 19)可旋转的并包括具有啮合端 486 的指状物 484。所述对准组件 470 还包括啮合所述指状物 484 的偏置元件 490(例如螺旋弹簧)。所述啮合端 486 被配置以啮合所述射流器件 300 的所述卡盘 302。在替代性的实施方式中,所述啮合端 486 可被配置以直接啮合所述流动池 200。

[0184] 所述对准组件 470 在图 19 中处于啮合布置而在图 20 中处于抽回布置。当所述对准组件 470 处于所述抽回布置时,所述定位臂 472 处于缩回位置而当所述对准组件 470 处于所述啮合布置时,所述定位臂 472 处于偏置位置。要在所述载入区域 422 中对准所述流动池 200,所述对准组件 470 从所述抽回布置变更为所述啮合布置。例如,当所述盖外壳 435 移动到所述打开位置时(如图 20 所示),所述销元件 478 啮合所述杆 476 的所述第一延长部分 480,使得所述杆 476 按逆时针方向围绕所述轴  $R_2$  旋转(如图 19 所示)。所述盖外壳 435 可通过所述弹簧元件 464 和 466(图 16)被保持在所述打开位置。当所述杆 476 旋转

时,所述第二延长部分 482 围绕所述轴  $R_2$  旋转并啮合所述定位臂 472。所述定位臂 472 按顺时针方向围绕所述轴  $R_3$  旋转(如图 19 所示)。当所述定位臂 472 旋转时,所述定位臂 472 被移到所述缩回位置。当移到所述缩回位置时,所述啮合端 486 远离所述对准构件 431-433 的所述基准面移动。

[0185] 要使所述对准组件 470 从所述抽回布置变更到所述啮合布置,所述盖外壳 435 可以朝向所述射流器件 300 旋转并被安装到所述流动池 200 的上方。当所述盖外壳 435 朝向所述射流器件 300 移动时,所述销元件 478 远离所述杆 476 的所述第一延长部分 480 旋转。当所述第二延长部分 482 远离所述定位臂 472 移动时,存储在所述偏置元件 490 的势能可导致所述定位臂 472 按逆时针方向旋转,使得所述啮合端 486 压在所述卡盘 302 上。就这点而言,所述定位臂 472 被移到所述偏置位置。当被移到所述偏置位置时,所述啮合端 486 朝向所述对准构件 431-433 的所述基准面移动。

[0186] 图 21 是当所述定位臂 472 的所述啮合端 486 压在所述卡盘 302 上时所述载入区域 422 中所述射流器件 300 的放大图。所述啮合端 486 可被配置以在所述缩回位置和所述偏置位置之间在所述 XY 平面内移动。当所述啮合端 486 朝向所述偏置位置移动并压在所述卡盘 302 上时,所述啮合端 486 提供针对所述卡盘 302 的力  $F_{xy}$ 。所述卡盘 302 可以沿所述 XY 平面移位和 / 或将所述流动池 200 压在所述对准构件 431-433 的所述基准面。所述力  $F_{xy}$  具有 X 分量和 Y 分量。所述 X 分量可以将所述流动池 200 压在所述对准构件 431 上,而所述 Y 分量可以将所述流动池 200 压在所述对准构件 432 和 433 上。就这点而言,所述对准构件 431 可以阻止所述流动池 200 沿所述 X 轴方向的移动,而所述对准构件 432 和 433 可以阻止所述流动池 200 沿所述 Y 轴方向的移动。

[0187] 在所述对准组件 470 变更到所述啮合布置之前,所述盖构件 306 的所述入口入口和出口通道 346 和 344 可分别与所述流动池 200 的所述入口入口和出口 224 和 222(图 7)大致对准。在所述对准组件 470 变更到所述啮合布置之后,所述入口入口和出口通道 346 和 344 与所述入口入口和出口 224 和 222 有效地(或可操作地)对准,以便流体可以有效地流动穿过其中。

[0188] 因此,所述盖组件 404 可被可操作地耦合至所述对准组件 470,以便一个步骤或动作会使所述对准组件 470 啮合所述射流器件 300。更具体地,当所述盖组件 404 被安装到处于所述闭合位置的所述器件上方时,所述致动器 474 移动所述定位臂 472 至所述偏置位置。在所述偏置位置,所述定位臂 472 支承所述流动池 200 抵靠沿所述 XY 平面处于固定位置的所述对准构件 431-433 的所述基准面。当所述盖组件 404 处于所述闭合位置时,所述观看空间 442(图 17)可以被置于所述流动池 200 的上方,以便成像透镜可沿所述流动池 200 移动以成像所述流动通道 206。随着所述盖组件 404 移动至所述打开位置,所述致动器 474 将所述定位臂 472 移动至所述缩回位置。然而,在所示的实施方式中,当所述定位臂 472 缩回时,所述流动池 200 保持在原位。因此,所述流动池 200 可以是相对于各种元件可浮动的。例如,当所述盖构件 306 处于所述安装位置时,所述流动池 200 可以是相对于所述盖构件 306 和所述垫圈 342 可浮动的。所述流动池 200 也可以是相对于所述盖组件 404 和所述基面 430 可浮动的。

[0189] 在一些实施方式中,所述对准组件 470 和所述盖组件 404 可按预定的顺序操作。例如,在具体的实施方式中,在所述盖组件 404 到达所述闭合位置之前,所述定位臂 472 被配

置以支承所述流动池 200 抵靠处于所述固定位置的所述对准构件 431-433。当所述盖组件 404 到达所述闭合位置时,所述盖组件 404 可便于将所述流动池 200 压在所述基面 430 上以及也将所述入口入口和出口通道 346 和 344 压在所述入口入口和出口 224 和 222 上。一般地,在所述基面 430 在  $z$  维度内定位所述流动池 200 之后,所述对准组件 470 可被配置以在  $x$  和  $y$  维度内定位所述流动池 200。另外,对准组件可被配置以先在  $x$  和  $y$  维度内然后在  $z$  维度内定位所述流动池 200。因此,在  $x$ 、 $y$  和  $z$  维度内的对准可以响应用户采取的单个步骤或动作相继地并按各种顺序发生。

[0190] 在替代性的实施方式中,所述对准组件 470 可以不如上文所述的被可操作地耦合至所述盖组件 404。相反,所述对准组件 470 和所述盖组件 404 可以彼此独立运作。就这点而言,个人也许需要执行多个步骤以对准所述流动池 200 并射流地耦合所述流动池 200。例如,所述对准组件 470 可以由个人单独发动,从而移动所述定位臂 472 以对准所述流动池 200。所述流动池 200 被对准后,所述个人可再降低所述盖组件 404 到所述流动池 200 上。此外,所述对准组件 470 可包括除上述那些部件之外的额外和 / 或其他部件。

[0191] 图 22 是处于所述闭合位置的所述盖组件 404 的孤立的透视图。图 22 示出所述观看空间 442 的尺寸。如图所示,所述盖外壳 435 可以具有顶部表面 492。所述观看空间 442 可以具有从所述顶部表面 492 到所述射流器件 300 或所述流动池 200 测得的深度  $D_p$ 。所述观看空间 442 也可以具有沿所述  $Y$  轴测得的宽度  $W_6$  和沿所述  $X$  轴测得的长度  $L_6$ 。所述观看空间 442 的长宽高可以按一定尺寸制作,以便成像透镜(未显示)可以穿过其中在所述流动池 200 的上方移动。更具体地,成像透镜可以通过检查孔 443 进入所述观看空间 442 并沿所述  $X$  轴的方向在所述流动池 200 的上方移动。

[0192] 图 23 是沿图 22 中的线 23-23 所取的所述盖组件 404 的横截面图。在所示的实施方式中,所述盖组件 404 可包括多个压缩臂 494 和 496。所述压缩臂 494 和 496 被配置以分别提供针对所述射流器件 300 的所述外壳面 303 的压缩力  $F_{C1}$  和  $F_{C2}$ 。在所示的实施方式中,所述压缩臂 494 和 496 压到所述卡盘 302 上。然而,在替代性的实施方式中,所述压缩臂 494 和 496 可以压到所述流动池 200 上。

[0193] 所述压缩力  $F_{C1}$  和  $F_{C2}$  按压所述射流器件 300 的所述外壳 304,从而将所述流动池 200 的所述池面 256(图 9)压到所述散热模块 416 上。就这点而言,所述流动池 200 可以与所述基面 430 保持密切接触,用以在其间传递热能。在所示的实施方式中,所述压缩臂 494 和 496 彼此独立运作。例如,所述压缩臂 494 和 496 的每个被可操作地耦合至各自的压缩弹簧 495 和 497。

[0194] 如图 23 所示,所述压缩臂 494 和 496 朝向所述观看空间 442 和所述载入区域 422 延伸。当所述盖组件 404 移到所述闭合位置时,所述压缩臂 494 和 496 可啮合所述外壳面 303。由于所述压缩臂 494 和 496 压到所述外壳面 303 上,来自所述外壳面 303 的阻力可使所述压缩臂 494 和 496 围绕轴  $R_4$  和  $R_5$  旋转。所述压缩弹簧 495 和 497 中的每个都可抵制各自压缩臂的旋转,从而提供针对所述外壳面 303 的相应的压缩力  $F_C$ 。因此,所述压缩臂 494 和 496 相对于彼此独立偏置。

[0195] 图 24 是所述盖组件 404(图 16)的流送组件 500 的孤立透视图。所述流送组件 500 包括歧管本体 502 和上游和下游流送管 504 和 506。如图 16 所示,所述歧管本体 502 可以在所述外壳腿 436 和 438 之间延伸。返回到图 24,所述流送管 504 和 506 分别在本体端口

508 和 510 被机械地以及射流地耦合至所述歧管本体 502。所述流送管 504 和 506 还包括被配置以被插入所述垫圈 342 的所述入口入口和出口通道 346 和 344 的管端 514 和 516。

[0196] 如图 24 所示,所述流送组件 500 相对于所述垫圈 342 在安装位置。在所述安装位置,所述管端 514 和 516 分别被插入所述入口和出口通道 346 和 344,以便流体可以流动穿过所述流动池 200。此外,在所述安装位置,所述流送组件 500 可以将所述垫圈 342(图 9)压在所述流动池 200 上,以便流体连接被有效地密封。为此,所述流送组件 500 可包括偏置弹簧 520 和 522。所述偏置弹簧 520 和 522 被配置以压到所述盖外壳 435(图 16)的内部并提供针对所述垫圈 342 的力  $F_{C3}$ 。所述耦合机构 450(图 16)可以便于保持对所述垫圈 342 的密封。

[0197] 因此,所述盖组件 404 可以在三个单独的压缩点压到所述射流器件 300 的所述外壳 304 上。更具体地,当被所述管端 514 和 516 啮合时,所述垫圈 342 可以构成第一压缩点  $P_1$ (如图 24 所示),以及所述压缩臂 494 和 496 可在第二和第三压缩点  $P_2$  和  $P_3$ (如图 23 所示)接触所述射流器件 300。如图 22-24 所示,所述三个压缩点  $P_1$ - $P_3$  围绕所述流动池 200 分布。此外,所述盖组件 404 在所述压缩点  $P_1$ - $P_3$  独立地提供所述压缩力  $F_{C1}$ - $F_{C3}$ 。就这点而言,所述盖组件 404 可被配置以提供针对所述射流器件 300 的大体上均匀的压缩力,以便所述流动池 200 被均匀地压到所述基面 430 上以及射流连接被密封以防泄漏。

[0198] 图 25 是一种用于样品分析的射流器件的定位方法 530 的框图。所述方法 530 包括在基面上设置可拆卸的射流器件(见 532)。所述射流器件可以类似于上文所述的射流器件 300。例如,所述射流器件可包括容纳空间、位于所述容纳空间的流动池和垫圈。所述流动池可以沿所述容纳空间中的对象平面延伸以及可以是相对于所述对象平面内的所述垫圈可浮动的。所述方法 530 还包括在所述容纳空间内但在所述基面上移动所述流动池,以便所述流动池的入口和出口与所述垫圈的入口和出口通道大致对准(见 534)。移动操作 534 可包括启动定位器臂以将所述流动池压到所述对准构件上。

[0199] 图 26 是一种用于样品分析的射流器件的定位方法 540 的框图。所述射流器件可以类似于上文所述的射流器件 300。所述方法 540 包括提供具有器件外壳、包括容纳空间和位于所述容纳空间内的可浮动的流动池的射流器件(见 542)。所述器件外壳可包括紧邻所述容纳空间的凹口。所述方法还包括将所述射流器件设置在具有对准构件的支撑结构上(见 544)。所述对准构件可通过相应的凹口被插入。此外,所述方法 540 可包括在所述容纳空间内移动所述流动池(见 546)。当所述流动池在所述容纳空间内移动时,所述对准构件可以啮合所述流动池的边缘。移动操作 546 可包括启动定位器臂以将所述流动池压到所述对准构件上。

[0200] 图 27 是说明一种用于相对于相互垂直的 X、Y 和 Z 轴定位样品区域的方法 550 的框图。所述方法 550 包括提供对准组件(见 552)。所述对准组件可以类似于上文所述的对准组件 470。更具体地,所述对准组件可包括具有啮合端的可移动的定位臂。所述定位臂可以在缩回和偏置位置之间可移动的。所述方法 550 还包括将射流器件设置在面向沿所述 Z 轴的方向的基面上和设置在多个面向沿 XY 平面的各自方向的基准面之间(见 554)。此外,所述方法 550 还包括移动所述定位臂至所述偏置位置(见 556)。所述定位臂可以将所述器件压到所述基准面上,以便所述器件被保持在固定的位置。

[0201] 图 28-37 示出流体存储系统 1000(图 28)的各种功能部件。所述存储系统 1000

被配置以存储各种可以在预定的测定期间使用的流体并调节所述流体的温度。所述存储系统 1000 可通过所述工作站 160(图 2) 使用并被所述壳 162(图 3) 封闭。如图 28 所示,所述存储系统 1000 包括外壳 1002,所述外壳 1002 具有耦合在一起并在其间限定系统腔 1008 的底座外壳(或第一外壳)1004 和顶部外壳(或第二外壳)1006。所述外壳 1002 还可包括系统门 1010,所述系统门 1010 被配置以打开并提供进入所述系统腔 1008 的途径。仍如图 28 所示,所述存储系统 1000 可包括被耦合至所述外壳 1002 的后部的温度控制组件 1012 和被设置在所述顶部外壳 1006 上的升降机驱动电机 1014。

[0202] 图 29 是所述存储系统 1000 的侧面横截面图并更详细地示出所述系统腔 1008。所述存储系统 1000 也可包括反应成分托盘(或反应成分存储单元)1020 和包括升降机构 1024 的流体移取组件 1022。所述托盘 1020 被配置以支承多个用于存放流体的管道或容器。所述升降机构 1024 包括所述驱动电机 1014 并被配置以沿所述 Z 轴双向移动所述流体移取组件 1022 的部件。在图 29 中,所述托盘 1020 位于流体移取位置,以便所述托盘 1020 保持的流体可被移取并输送到,例如射流器件,用以执行所需的反应或用以冲洗所述射流器件的所述流动通道。

[0203] 仍如图所示,所述温度控制组件 1012 可以突出进入所述系统腔 1008。所述温度控制组件 1012 被配置以控制或调节所述系统腔 1008 内的温度。在所示的实施方式中,所述温度控制组件 1012 包括热电制冷(TEC)组件。

[0204] 图 30 是所述移取组件 1022 的透视图。如图所示,所述移取组件 1022 可包括一对相对的导轨 1032 和 1034。所述相对的导轨 1032 和 1034 被配置以接收并引导所述托盘 1020 至所述流体移取位置,如图 29 所示。所述导轨 1032 和 1034 可包括沿所述导轨 1032 和 1034 纵向延伸的突出功能部件或脊状物 1035。所述导轨 1032 和 1034 被配置以被固定于所述底座外壳 1004(图 28)。所述移取组件 1022 还包括沿所述 Z 轴方向延伸的支撑梁(或立柱)1036 和 1038。所述移取组件的导板 1040 可以以升高的距离  $D_z$  被耦合至所述支撑梁 1036 和 1038 并由此沿所述 XY 平面伸出。在所示的实施方式中,所述导板 1040 被固定于所述支撑梁 1036 和 1038。

[0205] 所述升降机构 1024 包括结构支撑物 1041 和 1042,在所述结构支撑物 1041 和 1042 之间延伸的丝杠 1044 以及包括输送平台 1048 的载物台组件 1046。所述结构支撑物 1041 和 1042 被固定于所述支撑梁 1036 和 1038 的两端并被配置以在运行过程中支撑所述升降机构 1024。所述丝杠 1044 的螺纹被可操作地耦合至所述载物台组件 1046,以便当所述丝杠 1044 旋转时,所述载物台组件 1046 沿所述 Z 轴按直线方向移动(由双箭头表示)。

[0206] 所述输送平台 1048 被配置以支承吸管 1050 阵列。所述吸管 1050 可以与被配置以引导流体流动穿过所述吸管 1050 的系统泵(未显示)流体连通。如图所示,所述吸管 1050 包括被配置以被插入所述托盘 1020 的成分孔 1060(如图 31 所示)的远端部分 1052。所述远端部分 1052 穿过所述导板 1040 的相应开口 1053 延伸。

[0207] 所述升降机构 1024 被配置以在抽回水平和下放水平之间移动所述吸管 1050。在所述下放水平时(图 50 和 51 所示),所述吸管 1050 的所述远端部分 1052 被插入所述成分孔 1060 以从其中移取流体。在所述抽回水平时,所述远端部分 1052 被完全移出所述托盘 1020,以便所述托盘 1020 可被移出所述系统腔 1008(图 28),而不损害所述吸管 1050 或所述托盘 1020。更具体地,当所述驱动电机 1014 旋转所述丝杠 1044 时,所述载物台组件 1046

沿所述 Z 轴以由所述丝杠 1044 的旋转方向决定的方向移动。因此,所述传输平台 1048 沿所述 Z 轴移动,同时支承所述吸管 1050。如果所述输送平台 1048 朝向所述导板 1040 前进,所述远端部分 1052 穿过所述导板 1040 的相应开口 1053 朝向所述托盘 1020 滑动。所述导板 1040 被配置以防止远端部分 1052 在其被插入所述成分孔 1060 之前变得不再与所述成分孔 1060 对准。当所述升降机构 1024 将所述载物台组件 1046 移离所述导板 1040 时,所述输送平台 1048 和所述导板 1040 之间的距离 ( $\Delta Z$ ) 变大,直至所述远端部分 1052 从所述托盘 1020 的所述成分孔 1060 抽回。

[0208] 图 30 示出用于运行所述升降机构 1024 的附加功能部件。例如,所述载物台组件 1046 还可包括导针 1058(仍如图 29 所示),所述导针 1058 固定于所述输送平台 1048 并以平行于所述吸管 1050 的方向从所述输送平台 1048 延伸。所述导针 1058 还延伸穿过所述导板 1040 的相应的开口 1053。在所示的实施方式中,所述导针 1058 比所述吸管 1050 延伸的距离更大,以便在所述吸管 1050 被插入所述成分孔 1060 之前,所述导针 1058 到达所述托盘 1020。因此,如果所述托盘 1020 没有相对于所述吸管 1050 对准,所述导针 1058 可以啮合所述托盘 1020 并调整所述托盘 1020 的位置,以便所述成分孔 1060 在所述吸管 1050 被插入其中之前正确对准相应的吸管 1050。

[0209] 除上文所述外,所述移取组件 1022 可包括位置传感器 1062 和定位传感器(未显示)。所述位置传感器 1062 被配置以接收所述托盘 1020 的标签 1063(如图 34 所示),以确定所述托盘 1020 存在于所述系统腔 1008(图 28)中且至少大致对准用以接收所述吸管 1050。所述定位传感器可以检测所述载物台组件 1046 的标签 1064,以确定所述载物台组件 1046 的水平。如果所述标签 1064 还未沿所述 Z 轴达到阈水平,所述定位传感器可以与所述工作站 160(或其他测定系统)沟通,以通知用户所述托盘 1020 不准备移除。所述工作站 160 也可以防止用户打开所述系统门 1010。

[0210] 此外,当所述吸管 1050 的所述远端部分 1052 最初被插入所述成分孔 1060 时,所述吸管 1050 会刺穿覆盖所述成分孔 1060 的保护箔。在某些情况下,所述箔可以夹持所述吸管 1050。当所述吸管 1050 随后从相应的成分孔 1060 抽回时,所述保护箔的夹持可齐力地抬起所述托盘 1020。然而,在所示的实施方式中,所述脊状物 1035 被配置以夹持托盘底座 1070(图 31)且防止所述托盘底座 1070 以沿所述 Z 轴的方向被抬起。例如,所述脊状物 1035 可以夹持所述托盘底座 1070 的唇状物 1071。

[0211] 图 31-34 示出所述托盘 1020 的不同视图。所述托盘 1020 被配置以支承多个成分孔 1060。所述成分孔 1060 可包括各种反应成分,例如,但不仅限于一种或多种样品、聚合酶、引物、变性剂、用于线性化 DNA 的线性化混合物、适用于具体测定(如簇扩增或 SBS)的酶、核苷酸、裂解混合物、氧化保护剂和其他试剂。在一些实施方式中,所述托盘 1020 可容纳执行预定的测定必需的所有流体。在具体的实施方式中,所述托盘 1020 可以容纳在流动池内生成样品(例如 DNA 簇)以及执行样品分析(例如 SBS)必需的所有反应成分。可以在不移除或更换任何所述的成分孔 1060 的情况下执行所述测定。

[0212] 所述成分孔 1060 包括矩形成分孔 1060A(如图 35-36 所示)和管状成分孔 1060B(如图 37 所示)。所述托盘 1020 包括托盘底座 1070 和耦合至所述托盘底座 1070 的托盘盖 1072。如图 31 和 32 所示,所述托盘盖 1072 包括把手 1074,所述把手 1074 按一定尺寸制作并成型,以由所述托盘 1020 的用户握持。所述托盘盖 1072 还可包括握持凹口 1076,

所述握持凹口 1076 按容纳所述用户的一个或多个手指的尺寸制作并成型。

[0213] 如图 31 和 32 所示,所述托盘盖 1072 可包括多个与相应的成分孔 1060 对准的管孔 1080。所述管孔 1080 可成型以引导所述吸管 1050( 示例性的吸管 1050 如图 31 所示 ) 进入所述相应的成分孔 1060。如图 32 所示,所述托盘盖 1072 还包括针孔 1082,所述针孔 1082 按容纳所述导针 1058 的尺寸制作并成型。所述导针 1058 被配置以当所述导针 1058 以非对准方式靠近并进入所述针孔 1082 时,提供对所述托盘 1020 的位置的轻微调整。仍如图所示,所述托盘 1020 可包括沿所述托盘盖 1072 的表面的识别标签 1084。所述识别标签 1084 配置为被读取器检测,以向所述用户提供关于所述成分孔 1060 容纳的流体的信息。

[0214] 如图 33 和 34 所示,所述管孔 1080 至少部分地由从所述托盘盖 1072 的表面 1073 突出的边缘 1086 限定。所述边缘 1086 从所述表面 1073 突出小段距离,以防止偶然沉积到所述托盘盖 1072 上的流体不慎混合。同样,所述识别标签 1084 可以贴到所述托盘盖 1072 的凸起部分 1088。所述凸起部分 1088 也可保护所述识别标签 1084 不慎接触到流体。

[0215] 图 35 显示所述成分孔 1060A 的侧面横截面图,以及图 36 显示所述成分孔 1060A 的底部透视图。如图所示,所述成分孔 1060A 包括相对的第一端和第二端 1091 和 1092 以及在其间延伸的贮器 1090( 图 35)。所述贮器 1090 具有深度  $D_R$ ( 图 35),所述深度  $D_R$  随着所述贮器 1090 从所述第二端 1092 延伸到所述第一端 1091 而增加。所述成分孔 1060A 被配置以将所述吸管 1050 容纳在所述贮器 1090 的更深的部分。如图 36 所示,所述成分孔 1060A 包括多个沿外表面被配置为靠在所述托盘底座 1070 的表面上上的突出部分 1094。

[0216] 图 37 是所述成分孔 1060B 的透视图。如图所示,所述成分孔 1060B 还可包括多个围绕所述成分孔 1060B 的外表面的突出部分 1096。所述成分孔 1060B 沿纵向轴 1097 延伸并具有随着所述成分孔 1060B 纵向延伸到底部 1098 而逐渐变细的轮廓。所述底部 1098 可以具有大体上平的表面。

[0217] 图 61 说明一种用于进行生物或化学分析测定的方法 960。在一些实施方式中,所述测定可包括样品生成方案和样品分析方案。例如,所述样品生成方案可包括通过桥式扩增生成 DNA 簇而所述样品分析方案可包括利用所述 DNA 簇的边合成边测序 (SBS) 分析。样品生成和样品分析操作可以在共同的测定系统 ( 如所述测定系统 100 或所述工作站 160) 中进行而所述操作之间无需用户干预。例如,用户可将射流器件载入所述测定系统。所述测定系统可自动生成用于分析的样品并进行执行所述分析的步骤。

[0218] 关于图 61,所述方法 960 包括在具有样品区域的射流器件和含有多个不同反应成分的反应成分存储单元之间建立流体连接 ( 见 962)。所述反应成分可被配置以用于进行一种或多种测定。所述射流器件可以是,例如,上文所述的射流器件 300 或流动池 200。在一些实施方式中,所述样品区域包含多个固定于其上的反应成分 ( 例如引物)。所述存储单元可以是,例如,上文所述的存储单元 1020。所述反应成分可包括被配置以用于生成所述样品的样品生成成分和被配置以用于分析所述样品的样品分析成分。在具体的实施方式中,所述样品生成成分包括用于执行上文所述的桥式扩增的反应成分。此外,在具体的实施方式中,所述样品分析成分包括用于执行上文所述的 SBS 分析的反应成分。

[0219] 所述方法 960 还包括在所述射流器件的所述样品区域生成样品 ( 见 964)。生成操作 962 可包括使不同的样品生成成分流入所述样品区域并控制所述样品区域的反应条件以生成所述样品。例如,热循环仪可用以便于核酸杂交。然而,如果需要的话,可以使用等

温法。此外,所述流体的流速可被控制,以允许杂交或其他所需的化学反应。在具体的实施方式中,所述生成操作 962 包括进行多个桥式扩增循环,以生成 DNA 簇。

[0220] 桥式扩增的示例性方案可以包括以下几个步骤。流动池被设置与反应成分存储单元流体连通。所述流动池包括附着了引物对的一个或多个表面。含有不同序列的靶核酸混合物的溶液接触固体载体。所述靶核酸可以具有共同的引发位点,所述引发位点与所述流动池表面上的所述引物对互补,以便所述靶核酸结合所述流动池表面上的所述引物对的第一引物。含有聚合酶和核苷酸的延伸溶液可被引入所述流动池,以便与靶核酸互补的第一扩增产物由所述第一引物的延伸而形成。所述延伸溶液可以去除并以变性溶液取代。所述变性溶液可以包括化学变性剂,如氢氧化钠和 / 或甲酰胺。由此产生的变性条件释放所述靶核酸的原链,其然后通过去除所述变性溶液并以所述延伸溶液取代之从所述流动池去除。在所述延伸溶液存在下,被粘附到所述载体的所述第一扩增产物然后可以与粘附到所述流动池表面的所述引物对的第二引物杂交,以及包含与所述第一扩增产物互补的粘附的核酸序列的第二扩增产物可以通过所述第二个引物的延伸形成。所述变性溶液和延伸溶液的反复输送可以用来在所述流动池表面上的离散位置形成靶核酸簇。虽然上述方案利用化学变性作为示范,将理解对类似的引物和靶核酸也可进行热变性。可用于产生固定化核酸分子簇的扩增方法的进一步描述提供于,例如美国专利号 7,115,400 ;美国公开号 2005/0100900、WO 00/18957 或 W098/44151 ( 其中每个以引用方式并入本文 )。

[0221] 所述方法 960 还包括分析所述样品区域的所述样品 ( 见 966 )。一般地,所述分析操作 966 可包括检测所述样品区域的任何可检测的特征。在具体的实施方式中,所述分析操作 966 包括使至少一种样品分析成分流入所述样品区域。所述样品分析成分可以与所述样品发生反应,以提供指示相关事件 ( 或所需的反应 ) 的光学上可检测的信号。例如,所述样品分析成分可以是 SBS 分析过程中使用的荧光标记的核苷酸。当激发光入射到在其中掺入荧光标记的核苷酸的所述样品上时,所述核苷酸可以发出指示核苷酸类型 ( A、G、C 或 T ) 的光信号,以及所述成像系统可以检测到所述光信号。

[0222] 一种特别有用的 SBS 方案利用具有可去除的 3' 端封闭的改性核苷酸,例如,如 WO 04/018497、美国 2007/0166705A1 和美国 7,057,026 ( 其中每个以引用方式并入本文 ) 中所述。SBS 试剂可被反复循环地输送到附着了靶核酸的流动池,例如,由于上文阐述的桥式扩增方案。所述核酸簇可以使用线性化溶液被转化成单链的形式。所述线性化溶液可以包含,例如,能裂解每个簇的一个链的限制性内切酶。对限制酶或切口酶来说,其他的裂解方法可以作为选择,包括尤其是化学裂解 ( 例如以高碘酸裂解二醇键 ), 通过以内切酶 ( 例如 NEB, Ipswich, MA, USA 提供的料号为 M5505S 的 'USER' ) 的裂解、通过暴露于热或碱进行的脱碱基位点裂解,掺入另外由脱氧核糖核苷酸组成的扩增产物的核糖核苷酸的裂解,多肽接头的光化裂解或裂解。线性化步骤后,在测序引物杂交至待测序的靶核酸的条件下,所述测序引物可被递送到所述流动池。

[0223] 所述流动池然后可以在一定条件下与含有带有可去除的 3' 端封闭的改性核苷酸以及荧光标记的 SBS 延伸试剂接触,以通过单核苷酸加入将杂交至每个靶核酸的引物延伸。只有一个单核苷酸被加入每个引物,因为一旦所述的改性核苷酸已被掺入到与正在测序的模板区域互补的不断增长的多核苷酸链,便没有可以引导进一步的序列延伸的游离 3' -OH 基团,因此聚合酶不能加入更多的核苷酸。所述 SBS 延伸试剂可以去除并取代以含

有在辐射激发下保护所述样品的成分的扫描试剂。用于扫描试剂的示例性成分的描述见于美国公布 US 2008/0280773 A1 和美国序列号 13/018,255 (其中每个以引用方式并入本文)。然后,在扫描试剂的存在下,荧光检测所延伸的核酸。一旦已检测到荧光,所述 3' 端封闭可以使用适用于所用的封闭基团的解封闭试剂去除。可用于各自封闭基团的示例性解封闭试剂的描述见于 W004018497、US 2007/0166705A1 和 US7057026 (其中每个以引用方式并入本文)。所述解封闭试剂可以洗掉,让靶核酸杂交至含有 3' OH 基团的延伸引物,所述 3' OH 基团现在能够加入更多的核苷酸。因此,可以重复加入延伸试剂、扫描试剂和解封闭试剂的循环以及可选地在所述步骤的一个或多个之间清洗,直至获得所需的序列。当所述改性核苷酸的每个都有粘附至其的不同的标记(其已知对应具体的碱)时,可以每个循环利用单延伸试剂输送步骤进行上述循环。所述不同的标记便于辨别每个掺入步骤期间加入的碱。替代性地,每个循环可以包括单独的延伸试剂输送步骤,继之以单独的扫描试剂输送步骤以及检测,在这种情况下,所述核苷酸的两个或多个可以有相同的标记,并可基于已知的输送顺序予以区分。

[0224] 继续流动池中核酸簇的例子,所述核酸可被进一步处理以通过称为末端配对测序的方法从另一端获得第二读取。末端配对测序方法的描述见于 PCT 公布 W007010252、PCT 申请序列号 PCTGB2007/003798 和美国专利申请公布 US 2009/0088327 (其中每个以引用方法并入本文)中。在一个实施例中,可以执行一系列的步骤如下:如上文所阐述生成簇,如上文所阐述线性化,仍如上文所阐述杂交第一测序引物并进行反复循环的延伸、扫描和解封闭,仍如上文所阐述通过合成互补的副本“倒置”所述流动池表面上的所述靶核酸、线性化再合成链、杂交第一测序引物并进行反复循环的延伸、扫描和解封闭。所述倒置步骤可以如上文所阐述通过输送试剂用于单循环的桥式扩增进行。

[0225] 虽然所述分析操作已经关于具体的 SBS 方案如上文作为示范,将理解用于测序其他各类分子分析任何一种的其他方案可以按需进行。鉴于本文提出的启示以及关于具体分析方法的常识,为适应不同的分析所做的所述装置和方法的合适修改将是显而易见的。

[0226] 在一些实施方式中,所述方法 960 被配置为在最少的用户干预下进行。所述生成操作和分析操作 964 和 966 可以通过测定系统以自动方式进行。例如,在某些情况下,用户可以只载入所述射流器件和所述存储单元,并启动所述测定系统以执行所述方法 960。在一些实施方式中,在所述生成操作和分析操作 964 和 966 期间,所述存储单元和所述射流器件从所述生成操作开始以及在整个所述分析操作期间保持流体连通,直至所述样品被充分分析。换言之,所述射流器件和所述存储单元可以从所述样品生成之前直至所述样品分析之后都保持流体连通。在一些实施方式中,所述射流器件从所述生成操作开始以及在整个所述分析操作期间由所述器件支架不断支承,直至所述样品被充分分析。在这段时间期间,所述器件支架和成像透镜可相对于彼此自动移动。当所述器件支架和所述成像透镜相对于彼此自动移动时,所述存储单元和所述射流器件可以保持流体连通。在一些实施方式中,所述测定系统包含在工作站外壳内以及所述生成操作和分析操作 964 和 966 在工作站外壳内独立地进行。

[0227] 图 38 是按照一个实施方式形成的光学成像系统 600 的示意图。所述成像系统 600 包括光学组件 602、光源(或激发光)模块或组件 604、具有样品区域 608 的流动池 606 以及成像检测器 610 和 612。所述光源模块 604 包括被配置为以不同的激发光谱照射所述样

品区域 608 的第一和第二激发光源 614 和 616。在具体的实施方式中,所述第一和第二激发光源 614 和 616 包括第一和第二半导体光源 (SLS)。SLS 可包括发光二极管 (LED) 或激光二极管。然而,在其他的实施方式中,可使用其他光源,如激光或弧光灯。所述第一和第二 SLS 可以有相对于所述光学组件 602 的固定位置。

[0228] 如图所示,所述光学组件 602 可包括多个光学部件。例如,所述光学组件 602 可包括透镜 623-625、发射光过滤器 631、激发光过滤器 635 和镜子 644 和 642。所述光学组件 602 可以有额外的用于引导所述激发光和 / 或所述发射光的光学部件 (如透镜、发射光或激发光过滤器、镜子等等),其附图标记概括为 621。所述多个光学部件被设置以用于如下的至少一个:(a) 引导所述激发光朝向所述流动池 606 的所述样品区域 608 或 (b) 收集来自所述样品区域 608 的发射光。仍如图所示,所述成像系统 600 还可包括与所述流动池 606 流体连通的流动系统 652 以及被通信地耦合至所述第一和第二激发光源 614 和 616 和所述流动系统 652 的系统控制器 654。所述控制器 654 被配置以启动所述流动系统 652 以使试剂流入所述样品区域 608 并且在预定的时间段后,激活所述第一和第二 SLS。

[0229] 例如,图 60 说明一种用于进行生物或化学分析测定的方法 900。在具体的实施方式中,所述测定可包括边合成边测序 (SBS) 方案。所述方法 900 包括使试剂流过流动池的流动通道 (见 902)。所述流动池可具有样品区域,所述样品区域包含具有被配置以与所述试剂发生化学反应的生物分子的样品。所述方法 900 还包括用第一和第二半导体光源 (SLS) 照射所述样品区域 (见 904)。所述第一和第二 SLS 分别提供第一和第二激发光谱。当被所述第一或第二 SLS 照射时,所述样品的所述生物分子可以提供指示结合反应的光发射。此外,所述方法 900 包括检测来自所述样品区域的所述光发射 (见 906)。可选地,所述方法 900 可包括相对于成像透镜移动所述流动池并重复所述照射和检测操作 904 和 906 (见 908)。图 60 所示以及上文例举的步骤可以重复,以进行测序方法的多次循环。

[0230] 图 39 和图 40 示出按照一个实施方式形成的、可以与所述成像系统 600 一起使用的移动控制系统 700 的多种功能部件。所述移动控制系统 700 包括光学底板 702 和被可移动地耦合至所述光学底板 702 的样品台 708。如图所示,所述样品台 702 具有支撑面 704 和底面 705。所述支撑面和底面 704 和 705 沿所述 Z 轴面对相反的方向。所述底板 702 被配置以将所述光学组件 602 (图 38) 的所述光学部件的大部分支撑在所述支撑面 704 上。所述底板 702 和所述样品台 708 可以是通过中间支撑物 715 和面板 722 可移动地相互耦合,以便所述样品支架 650 可大体上围绕所述 X 和 Y 轴旋转,沿所述 Y 轴移位并沿所述 X 轴滑动。

[0231] 图 40 是所述样品台 708 (图 39) 的所述中间支撑物 715、电机组件 724 和可移动的平台 726 的孤立的透视图。所述电机组件 724 被可操作地耦合到所述平台 726 并被配置以使所述平台 726 沿所述 X 轴双向滑动。如图所示,所述中间支撑物 715 包括尾端 728 和成像端 730。所述中间支撑物 715 可包括临近所述成像端 730 且沿所述 Y 轴彼此远离突出的销 746 和 748。临近所述成像端 730,所述中间支撑物 715 可包括透镜孔 750,所述透镜孔 750 按允许所述成像透镜 623 (图 38) 延伸穿过其中的尺寸制作并成型。在所示的实施方式中,所述销 746 和 748 都有延伸穿过其中的共同的线 755,所述线 755 也延伸穿过所述透镜孔 750。

[0232] 返回到图 39,所述平台 726 通过所述中间支撑物 715 被耦合至所述底面 705。因

此,所述样品台 708 的重量可以由所述底板 702 支撑。此外,所述移动控制系统 700 可包括多个被配置以定位所述样品支架 650 的对准器件 733、735、737 和 739。在所示的实施方式中,所述对准器件 733、735、737 和 739 为测微计。所述对准器件 733 被可操作地耦合至所述中间支撑物 715 的所述尾端 728。当所述对准器件 733 被启动时,所述尾端 728 可以沿所述 Z 轴的方向移动。因此,所述中间支撑物 715 可围绕所述销 746 和 748(图 40),或更具体地,围绕所述线 755 旋转。当所述对准器件 735 和 737 被启动时,所述样品支架 650 可以按指示沿所述 Y 轴移位。当所述对准器件 739 被启动时,所述样品支架 650 可围绕平行于所述 X 轴延伸的旋转轴  $R_7$  旋转。

[0233] 图 41-42 分别示出可以与所述成像系统 600(图 38)一起使用的所述光学底板 702 的透视图和平面图。在所述成像系统 600 的一些实施方式中,所述光学部件(图 38)的一个或多个可以在所述光学组件 602 中具有固定的位置,以便所述固定(或静态)光学部件不会在所述成像系统 600 的运行过程中移动。例如,所述底板 702 被配置以支撑多个光学部件和所述成像系统 600 的其他部件。如图所示,所述底板 702 构成了具有面向沿所述 Z 轴方向的支撑面(或表面)704 的大体上一体化的结构。在所示的实施方式中,所述支撑面 704 不是连续光滑的,而是可以有被设置为以预定的配置布置所述光学组件 602 的各种平台 716-718、凹坑(或容纳空间)719-721 和部件容纳空间 711-714。如图 42 所示,所述容纳空间 711-714 的每个具有各自的基准面 781-784。在一些实施方式中,所述基准面 781-784 可便于将相应的光学部件定位并保持在所需的位置。

[0234] 图 43 和图 44 分别示出光学器件 732 的前部透视图和后部剖开透视图。如图 43 所示,所述光学器件 732 相对于相互垂直的轴 791-793 定位。所述轴 791 可以如上文所阐述沿地球引力方向和/或平行于所述 Z 轴延伸。在具体的实施方式中,所述光学器件 732 配置为被设置在所述底板 702(在图 43 和图 44 只示出所述底板 702 的一部分)的所述部件容纳空间 713(图 43)内。

[0235] 所述部件容纳空间 713 具有限定其中可容纳光学部件的可达空间区域的一个或多个表面。这些一个或多个表面可包括如下所述的基准面。在所示的实施方式中,所述部件容纳空间 713 是在所述底板 702 内部深度延伸的所述底板 701 的部件腔。然而,所述底板 702 可以其他方式形成所述部件容纳空间。例如,以所述底板 702 可以形成腔的类似方式,所述底板 702 也可以有一个或多个凸起的平台,所述凸起的平台包括环绕并限定所述部件容纳空间的表面。因此,所述底板 702 可成型以部分地或专门地提供所述部件容纳空间。所述底板 702 可包括所述基准面。在替代性的实施方式中,侧壁可被安装在所述底板 702 上并被配置以限定所述空间区域。此外,安装至所述底板 702 的其他光学器件可以限定所述部件容纳空间。如本文所用,当元件“限定”部件容纳空间时,所述元件可以专门地限定所述部件容纳空间或可以只是部分地限定所述部件容纳空间。

[0236] 所述光学器件 732 可被可拆卸地安装至所述部件容纳空间 713 中的所述底板 702,但可被配置为在所述成像系统的运作过程中保持固定的位置。然而,在替代性的实施方式中,所述光学器件 732 不被设置在所述部件容纳空间 713 的内部,而是可被设置在其他地方,例如所述支撑面 704 的平台上。在所示的实施方式中,所述光学器件 732 包括安装器件 734 和被配置以反射和/或传输光线穿过其中的光学部件 736。所述安装器件 734 被配置以便于按所需的方位支承所述光学部件 736 并且还将所述光学部件 736 安装至所述底板

702。所述安装器件 734 包括部件保持器 738 和被可操作地耦合至所述保持器 738 的偏置元件 740。

[0237] 在所示的实施方式中,所述光学部件 736 包括传输光信号穿过其中同时过滤为预定频谱的滤光器。然而,在替代性的实施方式中,可以使用其他的光学部件,例如透镜或镜子。如图所示,所述光学部件 736 可包括面向相反的方向并在其间限定所述光学部件 736 的厚度  $T_3$  的光学表面 742 和 744。如图所示,所述光学表面 742 和 744 可以是平行于彼此延伸的连续光滑的平面,使得所述厚度  $T_3$  大体上均匀。然而,在替代性的实施方式中,所述光学表面 742 和 744 可以具有其他轮廓。所述光学部件 736 可以有多个限定周边或外周的部件边缘 751-754(图 43)。所述外周环绕着所述光学表面 742 和 744。如图所示,所述外周大体上是矩形的,但在替代性的实施方式中,可以使用其他几何形状(例如圆形)。

[0238] 所述保持器 738 便于按所需的方位支承所述光学部件 736。在所示的实施方式中,所述保持器 738 被配置以啮合所述光学表面 742 并围绕所述外周的至少一部分延伸,以保持所述光学部件 736。例如,所述保持器 738 可包括壁部分 756 和从所述壁部分 756 沿所述光学部件 736 的所述外周(例如所述部件边缘 752(图 43))延伸的框架延伸部 758。在所示的实施方式中,所述框架延伸部 758 可以形成限制所述光学部件 736 移动的托架。更具体地,所述框架延伸部 758 可包括近端臂 760 和远端臂 762。所述近端臂 760 从所述壁部分 756 沿所述部件边缘 752 以及所述轴 791 延伸。所述远端臂 762 从所述近端臂 760 沿所述部件边缘 751 延伸。所述远端臂 762 包括朝向所述光学部件 736 延伸并啮合所述光学部件 736 的突出部分或功能部件 764。仍如图所示,所述保持器 738 可包括置于所述框架延伸部 758 对面的夹持构件 766。所述夹持构件 766 和所述框架延伸部 758 可以配合以限制所述光学部件 736 沿所述轴 793 移动。所述保持器 738 可以夹持所述光学部件 736 的所述外周的一部分。

[0239] 如图 43 和 44 所示,所述壁部分 756 被配置以啮合所述光学表面 742。例如,所述壁部分 756 具有面向所述光学部件 736 的配合表面 770(图 43)。在一些实施方式中,所述壁部分 756 包括沿所述配合表面 770 的多个定位功能部件 771-773(图 43)。所述定位功能部件 771-773 被配置以直接啮合所述光学部件 736 的所述光学表面 742。当所述定位功能部件 771-773 直接啮合所述光学表面 742 时,所述光学表面 742(从而所述光学部件 736)按所需的方位相对于所述保持器 738 设置。如图 43 所示,所述部件容纳空间 713 的所述基准面 783 也包括多个定位功能部件 761-763。所述定位功能部件 761-763 被配置以直接啮合所述光学表面 744。此外,所述定位功能部件 761-763 可被布置以便一般地,所述定位功能部件 761-763 的每个与所述定位功能部件 771-773 的相应的一个相对。

[0240] 仍如图 44 所示,所述壁部分 756 具有非配合表面 774,所述非配合表面 774 面向相对于所述配合表面 770(图 43)的相反的方向。所述壁部分 756 包括延伸远离所述非配合表面 774 和所述光学部件 736 的元件突出部分 776。所述偏置元件 740 被配置以耦合至所述元件突出部分 776。在所示的实施方式中,所述元件突出部分 776 和所述偏置元件 740 延伸进入所述部件容纳空间 713 的槽 778。所述槽 778 按容纳所述偏置元件 740 的尺寸制作并成型。所述槽 778 具有啮合所述偏置元件 740 的元件表面 780。

[0241] 图 45 示出所述光学器件 732 的孤立前视图,以及图 46 示出

[0242] 所述光学器件 732 如何可被可拆卸地安装至所述底板 702。要可拆卸地安装所述

光学部件 736, 所述光学部件 736 可被置于所述安装器件 734 的部件容纳空间 789 内, 所述部件容纳空间 789 一般由所述壁部分 756 (图 46)、所述框架延伸部 758 和所述夹持构件 766 限定。在具体的实施方式中, 当所述光学部件 736 被置于所述安装器件 734 内, 所述光学部件 736 被自由地容纳于所述部件容纳空间 789 内。例如, 所述光学部件 736 可以不与所述保持器 738 形成干涉配合。相反, 在安装操作过程中, 所述光学部件 736 可以通过所述壁部分 756、所述框架延伸部 758、所述夹持构件 766 以及, 例如, 人手被容纳于所述部件容纳空间 789 内。然而, 在替代性的实施方式中, 所述光学部件 736 可与所述保持器 738 形成干涉配合或可被限制在仅仅由所述保持器 738 限定的空间内。

[0243] 关于图 46, 在所述安装操作过程中, 所述偏置元件 740 可以首先被压缩, 以便所述安装器件 734 可通过并被插入所述部件接收空间 713。例如, 所述偏置元件 740 可以通过人的手指被压缩, 以减小所述光学器件 732 的尺寸, 或者所述偏置元件 740 可以通过首先将所述偏置元件 740 压到所述元件表面 780 上、然后向前移动所述保持器 738 进入所述部件容纳空间 713 以被压缩。一旦所述光学器件 732 被置于所述部件接收空间 713 内, 所述压缩的偏置元件 740 中存储的机械能会将所述保持器 738 和所述光学部件 736 移动朝向所述基准面 783, 直至所述光学表面 744 直接啮合所述基准面 783。更具体地, 所述光学表面 744 可以直接啮合所述基准面 783 的所述定位功能部件 761-763 (图 43)。如图 46 所示, 当安装所述光学部件 736 时, 由于所述定位功能部件 771-773 (图 43), 在所述光学表面 742 和所述配合表面 770 (图 43) 之间可存在小的间隙  $G_1$ , 以及由于所述定位功能部件 761-763 (图 43), 在所述光学表面 774 和所述基准面 783 之间可以存在小的间隙  $G_2$ 。

[0244] 在所述安装位置, 所述偏置元件 740 提供将所述光学表面 744 压到所述基准面 783 上的对准力  $F_A$ 。所述光学表面和基准面 744 和 783 可被配置以按预定的方位设置所述光学部件 736。所述对准力  $F_A$  足以在所述成像系统的整个运作过程中按预定的方位保持所述光学部件 736。换言之, 所述安装器件 734 和所述基准面 783 可以阻止所述光学部件 736 以沿所述轴 792 的方向移动。此外, 在所述安装位置, 所述突出部分 764 (图 43) 可以压在所述部件边缘 751 (图 43) 上, 以阻止所述光学部件 736 以沿所述轴 791 的方向移动。所述框架延伸部 758 和所述夹持构件 766 可以阻止或限制所述光学部件 736 以沿所述轴 793 的方向移动。因此, 所述部件容纳空间 713 和所述安装器件 734 可以相对于彼此配置, 以在成像阶段期间按预定的方位支承所述光学部件 736。

[0245] 如图 45 所示, 当所述光学部件 736 处于所述安装位置时, 所述光学表面 744 的空间部分 798 可以面对并接合所述基准面 783, 以及所述光学表面 744 的路径部分 799 可以延伸超出所述支撑面 704 进入光信号所取的光路。仍如图 46 所示, 所述部件容纳空间 713 可以从所述支撑面 704 延伸深度  $D_c$  进入所述底板 702。

[0246] 所述偏置元件 740 可包括任何能够存储机械能以提供所述对准力  $F_A$  的弹性构件。在所示的实施方式中, 所述弹性构件包括螺旋弹簧, 所述螺旋弹簧被压缩时则推动所述光学表面 744 抵靠所述基准面 783。然而, 在替代性的实施方式中, 所述弹性构件和所述部件容纳空间可被配置, 使得所述弹性构件被拉伸时则拉引所述光学表面抵靠所述基准面。例如, 螺旋弹簧可具有相对的两端, 其中一端被连接到位于从所述基准面延伸的槽中的所述元件表面而另一端被连接到所述保持器。当所述螺旋弹簧被拉伸时, 所述螺旋弹簧可以提供拉引所述光学部件抵靠所述基准面的对准力。在这种替代性的实施方式中, 也可以使用

橡胶制品。

[0247] 在替代性的实施方式中,所述安装器件 734 可用以使用粘合剂将所述光学部件 736 贴至所述底板 702。更具体地,所述光学部件 736 可以由所述安装器件 734 支承抵靠所述基准面 783。粘合剂可被淀积入所述光学表面 744 和所述基准面 783 之间的所述间隙  $G_2$ 。所述粘合剂固化后,所述安装器件 734 可被移除,而所述光学部件 736 仍然通过所述粘合剂被贴至所述基准面 783。

[0248] 图 47 是说明装配光具组的所述方法 800 的框图。所述方法 800 包括提供具有部件容纳空间的光学底板(见 802)。所述底板及所述部件容纳空间可以与上文所述的底板 702 和部件容纳空间 713 相似。所述方法 800 还包括将光学部件插入所述部件容纳空间(见 804)。所述光学部件可以与上文所述的光学部件 736 类似并包括被配置以反射或传输光线穿过其中的光学表面。所述光学表面可以有面向所述部件容纳空间的基准面的空间部分和延伸超过所述支撑面进入光路的路径部分。所述方法 800 还包括提供保持所述光学表面抵靠所述基准面以定位所述光学部件的对准力(见 806)。所述光学表面和基准面可被配置以当提供所述对准力时,按预定的方位保持所述光学部件。在一些实施方式中,所述方法 800 也可包括移除所述光学部件(见 808)以及可选地,将不同的光学部件插入所述部件容纳空间(见 810)。所述不同的光学部件可以有相同或不同的光学性能。换言之,所述不同的光学部件可以是具有相同光学性能的替换件,或所述不同的光学部件可以具有不同的光学性能。

[0249] 图 48 和 49 分别提供所述光源(或激发光模块)604 的透视图和侧视图。如本文所用,光源模块包括被固定至模块框架的一种或多种光源(如激光、弧光灯、发光二极管、激光二极管)以及还包括被固定至所述模块框架的相对于所述一种或多种光源固定和预定位置的一种或多种光学部件(如透镜或过滤器)。所述光源模块可配置为被可拆卸地耦合于成像系统内,以使用户可以相对快速地安装或更换所述光源模块。在具体的实施方式中,所述光源模块 604 构成 SLS 模块 604,所述 SLS 模块 604 包括所述第一和第二 SLS 614 和 616。如图所示,所述 SLS 模块 604 包括模块框架 660 和模块盖子 662。多个成像部件可被固定至所述模块框架 660 中相对于彼此固定的位置。例如,所述第一和第二 SLS 614 和 616、所述激发光过滤器 635 和所述透镜 624 和 625 可被安装到所述模块框架 660 上。此外,所述 SLS 模块 604 可包括被配置以分别传递来自所述第一和第二 SLS 614 和 616 的热能的第一和第二散热器 664(图 48)和 666。

[0250] 所述 SLS 模块 604 和所述模块框架 660 可以按一定尺寸制作并成型,以便个人可以用其手握持所述 SLS 模块 660 并容易地操作以安装进入所述成像系统 600。就这点而言,所述 SLS 模块 604 具有成年人可以支撑的重量。

[0251] 所述 SLS 模块 604 配置为被放置于所述模块容纳空间 719(图 41)内并且可拆卸地耦合至所述底板 702(图 41)。如图所示,所述模块框架 660 具有多个面,所述面包括安装面 670 和啮合面 671(图 48)。在所示的实施方式中,所述模块框架 660 大体上是长方形或块形的,但所述模块框架 660 在替代性的实施方式中可以有其他形状。所述安装面 670 配置为被安装至所述模块容纳空间 719 的所述底板 702。就这点而言,所述模块容纳空间 719 的至少一部分可以成型以容纳并支承所述 SLS 模块 604。与所述部件容纳空间 713 类似,所述模块容纳空间 719 可以由一个或多个表面限定,所述一个或多个表面提供其中可容纳

所述 SLS 模块 604 的可达空间区域。所述表面可以是所述底板 702 的表面。例如,在所示的实施方式中,所述模块容纳空间 719 是所述底板 702 的凹坑。所述安装面 670 可以有大体上补足所述底板 702 以及更确切地说,所述模块容纳空间 719 的轮廓。例如,所述安装面 670 可大体上是平面的并包括从其中突出的引导销 672(图 49),所述引导销 672 配置为被插入所述底板 702 中相应的孔(未显示)内。所述引导销 672 可以是被配置以便于可拆卸地耦合所述模块框架 660 至所述底板 702 的紧固件(如螺丝)。在具体的实施方式中,所述引导销 672 以非正交角度被插入所述底板 702。如图 49 所示,所述散热器 666 可被耦合至所述模块框架 660,以便从所述安装面 670 到所述散热器 666 存在偏移量 676。

[0252] 所述模块框架 660 可包括在通道交叉点 685 彼此交叉的第一和第二光通道 682 和 684。所述 SLS 614 和 616 可被固定至所述模块框架 660 并具有相对于彼此的固定位置。所述 SLS 614 和 616 被定位,以便光信号大体上被引导沿光路穿过各自的所述光通道 682 和 684 朝向所述通道交叉点 685。所述光路可被引导朝向所述激发光过滤器 635。在所示的实施方式中,所述光路彼此垂直,直至到达所述激发光过滤器 635。所述激发光过滤器 635 被定位以反射所述 SLS 616 生成的所述光信号的至少一部分并传输所述 SLS614 生成的所述光信号的至少一部分。如图所示,来自所述 SLS 614 和 616 的每个的所述光信号被引导沿着共同的路径并通过共同的模块窗口 674 离开所述 SLS 模块 604。所述模块窗口 674 通过所述啮合面 671 延伸。

[0253] 图 50 是安装到所述底板 702 上的所述 SLS 模块 604 的平面图。在所示的实施方式中,所述 SLS 模块 604 被配置以靠在所述底板 702 上,以便所述地球引力  $g$  便于将所述 SLS 模块 604 支承在其上。就这点而言,所述 SLS 模块 604 可提供很容易从所述光学组件 600 移除或分离的集成器件。例如,移除所述测定系统的外壳(未显示)或者接收进入所述光学组件后,所述 SLS 模块 604 可以由个人抓取并移除或更换。当所述 SLS 模块 604 位于所述底板 702 上时,所述啮合面 671 可以啮合光学器件 680。所述光学器件 680 可以与所述模块窗口 674 相邻,以便所述 SLS 模块 604 生成的所述光信号通过所述光学器件 680 传输。

[0254] 虽然所示的实施方式被描述为使用带有第一和第二 SLS 的 SLS 模块,可以用其他方式将激发光引导至所述样品上。举例来说,所述 SLS 模块 604 可包括在模块框架中具有相对于彼此的固定位置的仅仅一个 SLS 和另一光学部件(例如透镜或过滤器)。同样,可以使用两个以上的 SLS。以类似的方式,光模块可以包括仅仅一个激光器或两个以上激光器。

[0255] 然而,本文所述的实施方式不仅限于具有模块化激发系统,如所述 SLS 模块 604。例如,所述成像系统 600 可以使用未被安装至模块框架的光源。更具体地,激光器可被直接安装至所述底板或所述成像系统的其他部分,或可被安装至框架,所述框架反过来被安装于所述成像系统内。

[0256] 返回到图 38,所述成像系统 600 可以有图像聚焦系统 840,所述图像聚焦系统 840 包括所述对象或样品支架 650、光具组 842 及所述成像检测器 610。所述光具组 842 被配置以引导来自所述样品支架 650 的光信号(例如,来自所述流动池 606 的所述样品区域 608 的光发射)到所述成像检测器 610 的检测器表面 844。如图 38 所示,所述光具组 842 包括所述光学部件 623、644、631 和 642。所述光具组 842 可包括其他光学部件。在所示的配置中,所述光具组 842 具有临近所述样品支架 650 设置的对象或样品平面 846 和临近所述检测器表面 844 设置的图像平面 848。所述成像检测器 610 被配置以在所述检测器表面 844

上获取对象或样品图像。

[0257] 在一些实施方式中,所述图像聚焦系统 840 被配置以相对于所述检测器 610 移动所述图像平面 848 并捕获测试图像。更具体地,所述图像平面 848 可被移动,以便所述图像平面 848 相对于所述检测器表面 844 以非平行的方式延伸并与所述检测器表面 844 交叉。通过分析所述测试图像可确定所述交叉点的位置。然后所述位置可被用来确定所述成像系统 600 的焦度。在具体的实施方式中,所述图像聚焦系统 840 采用可旋转的镜子,所述可旋转的镜子被可操作地耦合至用于移动所述可旋转的镜子的致动器。不过,所述图像聚焦系统 840 可以移动将所述光信号引导至所述检测器表面 844 的其他光学部件,或所述图像聚焦系统 840 可以移动所述检测器 610。在任一情况下,所述图像平面 848 可以相对于所述检测器表面 844 被相对地移动。例如,所述图像聚焦系统 840 可以移动透镜。

[0258] 在具体的实施方式中,所述成像检测器 610 被配置以利用可旋转的镜子 642 获取测试图像,以确定所述成像系统 600 的焦度。根据所确定的焦度,所述成像系统 600 可以移动所述样品支架 650,以便所述对象或样品被置于所述样品平面 846 内。例如,所述样品支架 650 可被配置为以  $z$  方向移动所述样品区域 608 预定的距离(如  $\Delta z$  表示)。

[0259] 图 51 是示出所述图像聚焦系统 840 中几个部件的平面图。如图所示,所述图像聚焦系统 840 包括包含所述镜子 642 的可旋转的镜子组件 850、将所述镜子 642 安装其上的安装组件 852 以及被配置以将所述安装组件 852 和所述镜子 642 围绕旋转轴  $R_6$  旋转的致动器或旋转机构 854。所述镜子 642 被配置以反射接收自所述样品区域 608(图 38)的光信号 863 朝向所述成像检测器 610 并到所述检测器表面 844 上。在所示的实施方式中,所述镜子 642 直接反射所述光信号 863 到所述检测器表面 844 上(即没有重引导所述光信号 863 的干预光学部件)。然而,在替代性的实施方式中,可能有另外的影响所述光信号 863 传播的光学部件。

[0260] 在所示的实施方式中,所述图像聚焦系统 840 也包括被配置以防止所述镜子 642 旋转超过预定旋转位置的前挡块 860 和 862。所述前挡块 860 和 862 具有相对于所述轴  $R_6$  的固定位置。所述安装组件 852 被配置以根据是否正获取样品图像或测试图像,围绕所述轴  $R_6$  在所述前挡块 860 和 862 之间转动。因此,所述镜子 642 可以在测试位置(或方位)和成像位置(或方位)之间旋转。仅举例来说,所述镜子 642 可以围绕所述轴  $R_6$  在不同的旋转位置之间从约  $5^\circ$  到约  $12^\circ$  旋转。在具体的实施方式中,所述镜子 642 可以围绕所述轴  $R_6$  旋转约  $8^\circ$ 。

[0261] 图 52 是所述镜子组件 850 的透视图。如图所示,所述安装组件 852 包括内部框架 864 和承托架 866。所述内部框架 864 被配置以耦合至所述镜子 642 以及也耦合至所述承托架 866。所述内部框架 864 和所述承托架 866 可以彼此并与多个紧定螺钉 868 相互作用,以提供对所述镜子 642 的方位的微调整。就这点而言,所述安装组件 852 可以构成万向镜安装组件。仍如图所示,所述安装组件 852 被耦合至所述旋转机构 854。在所示的实施方式中,所述旋转机构 854 包括直接驱动电机。然而,可以使用各种替代的旋转机构,如直流电(DC)电机、电磁线圈驱动器、线性致动器、压电电机等等。仍如图 52 所示,所述前挡块 860 可以有相对于所述旋转机构 854 和所述轴  $R_6$  的固定位置。

[0262] 如上文所讨论,所述旋转机构 854 被配置以围绕所述轴  $R_6$  旋转或转动所述镜子 642。如图 52 所示,所述镜子 642 具有沿所述轴  $R_6$  延伸的几何中心 C。所述镜子 642 的所

述几何中心 C 是相对于所述轴  $R_0$  偏移的。在一些实施方式中,所述旋转机构 854 被配置以在不到 500 毫秒内将所述镜子 642 在所述测试位置和成像位置之间移动。在具体的实施方式中,所述旋转机构 854 被配置以在小于 250 毫秒或小于 160 毫秒内将所述镜子 642 在所述测试位置和成像位置之间移动。

[0263] 图 53 是在所述成像位置的所述镜子 642 的示意图。如图所示,来自所述样品区域 608 (图 38) 的所述光信号 863 被所述镜子 642 反射并被引导朝向所述成像检测器 610 的所述检测器表面 844。根据所述光具组 842 的配置和所述样品支架 610 的  $z$ - 位置,所述样品区域 608 可以充分地或在焦点上或没有充分地在焦点上 (即离焦的)。图 53 示出两个图像平面 848A 和 848B。所述图像平面 848A 大体上与所述检测器表面 844 重叠,以及就这点而言,相应的样品图像有可接受的或足够的焦度。然而,所述图像平面 848B 与所述检测器表面 844 被间隔开。因此,当所述图像平面 848B 与所述检测器表面 844 被间隔开时所获得的样品图像可能不会有足够的焦度。

[0264] 图 54 和图 55 分别示出样品图像 870 和 872。当所述图像平面 848A 与所述检测器表面 844 重叠时,所述样品图像 870 是所述成像检测器 610 检测的图像。当所述图像平面 848B 与所述检测器表面 844 不重叠时,所述样品图像 872 是所述成像检测器 610 检测的图像。(所述样品图像 870 和 872 包括当被预定的激发光谱激发时提供荧光发射的 DNA 簇。)如图 54 和 55 所示,所述样品图像 870 有可接受的焦度,其中沿所述样品图像 870 的所述簇的每个被明确地限定,而所述样品图像 872 没有其中所述簇的每个被明确地限定的可接受的焦度。

[0265] 图 56 是在所述聚焦位置的所述镜子 642 的示意图。如图所示,在所述聚焦位置的所述镜子 642 已被围绕所述轴  $R_0$  旋转  $\theta$  角度。同样,来自所述样品区域 608 (图 38) 的所述光信号 863 被所述镜子 642 反射并被引导朝向所述成像检测器 610 的所述检测器表面 844。然而,图 56 中的所述光具组 842 被设置以便所述图像平面 848 已被相对于所述检测器表面 844 移动。更具体地,所述图像平面 848 并不会平行与所述检测器表面 844 延伸,相反,与所述检测器表面 844 交叉于平面交叉点 PI。虽然所述镜子 642 处于所述聚焦位置,所述成像系统 600 可以获得所述样品区域 608 的测试图像。如图 56 所示,取决于成像阶段期间所述样品区域 608 在焦点上的程度,所述平面交叉点 PI 可发生于所述检测器表面 844 上的不同位置。

[0266] 例如,图 57 和图 58 分别示出测试图像 874 和 876。所述测试图像 874 表示当所述样品区域 608 在焦点上时获得的图像,而所述测试图像 876 表示当所述光具组 842 离焦时获得的图像。如图所示,所述测试图像 874 具有聚焦区域或位置  $FL_1$  (其与所述基准边缘 880 的距离为  $XD_1$ ) 以及所述测试图像 876 具有聚焦区域或位置  $FL_2$  (其与所述基准边缘 880 的距离为  $XD_2$ )。所述聚焦位置  $FL_1$  和  $FL_2$  可以由图像分析模块 656 (图 38) 确定。

[0267] 要确认所述测试图像 874 和 876 中的所述聚焦位置  $FL_1$  和  $FL_2$ ,所述图像分析模块 656 可确定相应的测试图像中最佳焦度的位置。更具体地,所述分析模块 656 可确定沿所述测试图像 874 和 876 的  $x$ - 维度的不同点的聚焦得分。所述分析模块 656 可基于一个或多个图像质量参数计算每个点上的聚焦得分。图像质量参数的例子包括图像对比度、光斑大小、图像信噪比和所述图像内像素之间的均方误差。举例来说,当计算聚焦得分时,所述分析模块 656 可以计算所述图像内对比的变化系数。所述对比的变化系数表示图像或图像的

选定部分中像素强度之间的变化量。作为进一步的例子,当计算聚焦得分时,所述分析模块 656 可以计算来源于所述图像的光斑的尺寸。所述光斑可以表示为高斯光斑以及尺寸可测量为半高全宽 (FWHM),在这种情况下,较小的光斑尺寸通常与改进的聚焦相关。

[0268] 确定所述测试图像中所述聚焦位置 FL 后,所述分析模块 656 然后可以测量或确定所述聚焦位置 FL 与所述基准边缘 880 间隔开或分离开的所述距离 XD。所述距离 XD 然后可以与所述样品区域 608 相对于所述样品平面 846 的  $z$ - 位置相关。例如,所述分析模块 656 可确定图 58 所示的所述距离 XD<sub>2</sub>对应于与所述样品平面 846 距离  $\Delta z$  的所述样品区域 608。就这点而言,所述样品支架 650 然后可被移动所述距离  $\Delta z$ ,以在所述样品平面 846 内移动所述样品区域 608。因此,在测试图像中的所述聚焦位置 FL 可以指示所述样品区域 608 相对于所述样品平面 846 的位置。如本文所用,短语“指示所述对象(或样品)相对于所述对象(或样品)平面的位置”包含利用因素(例如所述聚焦位置),以提供更合适的用于确定所述距离  $\Delta z$  的模型或算法。

[0269] 图 59 是说明一种用于控制光学成像系统的焦点的方法 890 的框图。所述方法 890 包括提供具有可旋转的镜子且被配置以引导光信号到检测器表面上的光具组(见 892)。所述检测器表面可类似于所述检测器表面 844。所述光具组可以有临近对象的对象平面,如所述样品平面 846。所述光具组也可以有临近所述检测器表面的图像平面,如所述图像平面 848。所述可旋转的镜子可以是在成像位置和聚焦位置之间可旋转的。

[0270] 所述方法 890 还包括旋转所述镜子至所述聚焦位置(见 894)以及当所述镜子处于所述聚焦位置时获得所述对象的测试图像(见 896)。所述测试图像在聚焦位置可以有最佳的焦度。所述聚焦位置可以指示所述对象相对于所述对象平面的位置。此外,所述方法 890 还可包括基于所述聚焦位置将所述对象移动朝向所述对象平面(见 898)。

[0271] 可以理解,上文的描述是为了说明,而非限制的。例如,上述的实施方式(和/或其方面)可以相互结合使用。此外,可以对实施方式做出许多修改以适应特定情况或材料,而不背离本发明的范围。虽然本文所描述的具体的部件和过程意在限定各种实施方式的参数,他们绝不是限制性的而是示例性的实施方式。审阅上文的描述后,许多其他的实施方式对本领域的技术人员来说将是显而易见的。因此,所述本发明的范围应该参考所附的权利要求连同这些权利要求被赋予的等同物的全部范围来确定。在所附的权利要求中,术语“包括”和“其中”各自被用作“包含”和“在其中”的简易英语等同物。此外,在下文的权利要求中“第一”、“第二”和“第三”等仅用作标记,而并不意在对其对象强加数字要求。此外,下文的权利要求限制的书写不是以手段加功能的格式而且并不会基于 35 U.S.C. § 112 第六段作出解释,除非并且直至所述权利要求限制明确使用短语“是指”后接进一步结构的功能无效声明。

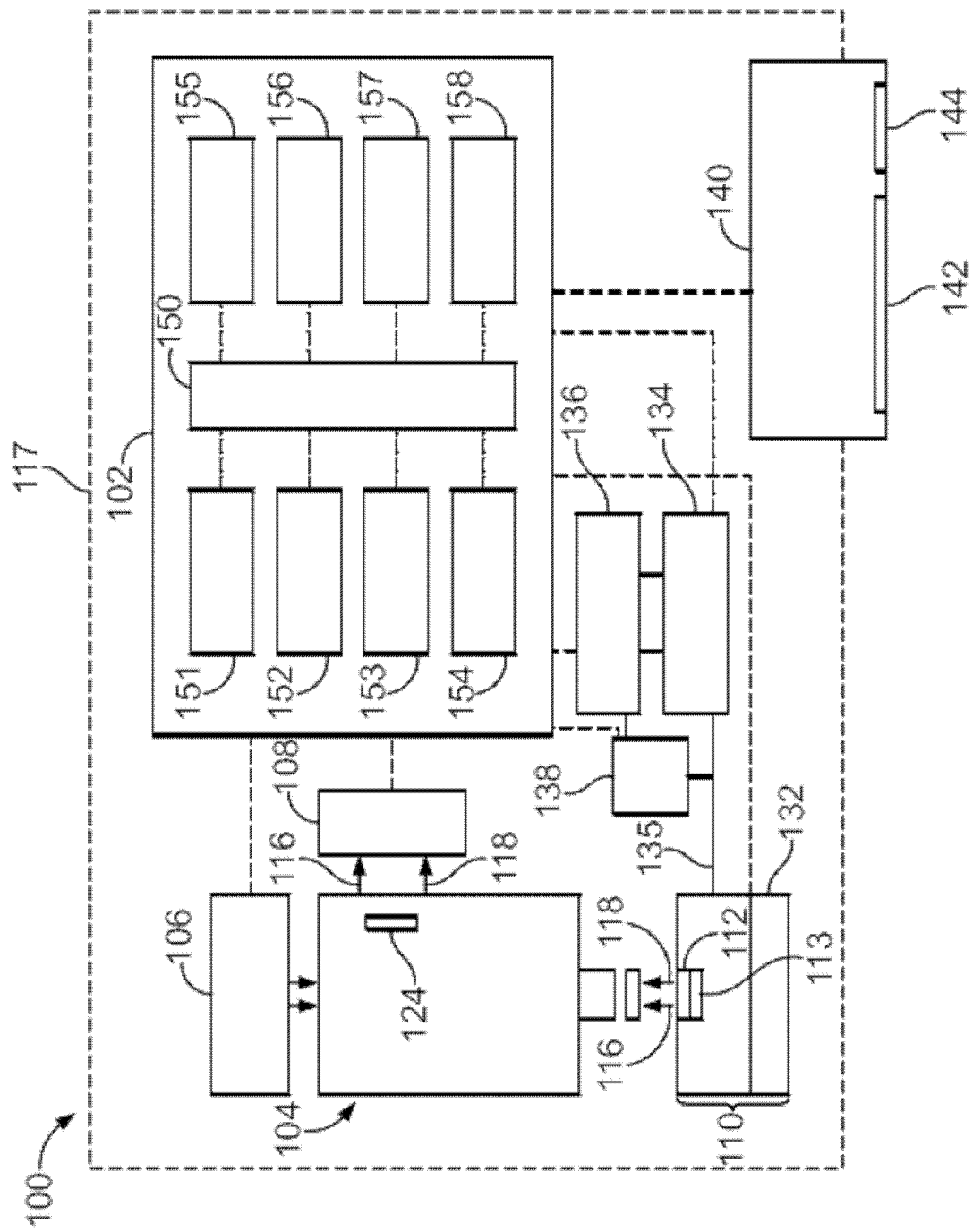


图 1

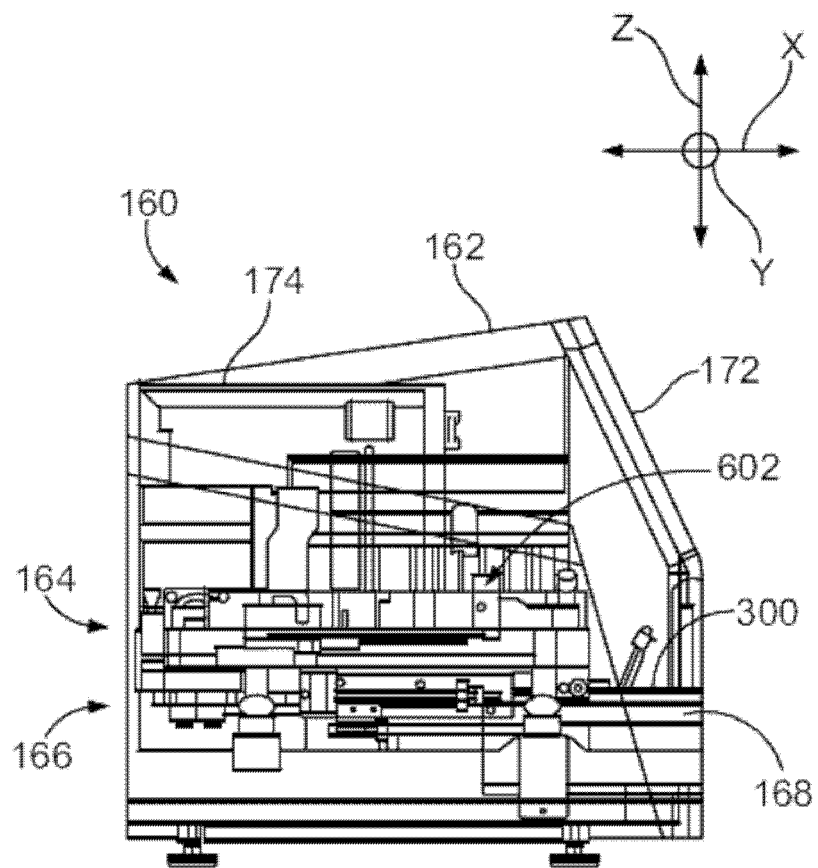


图 2

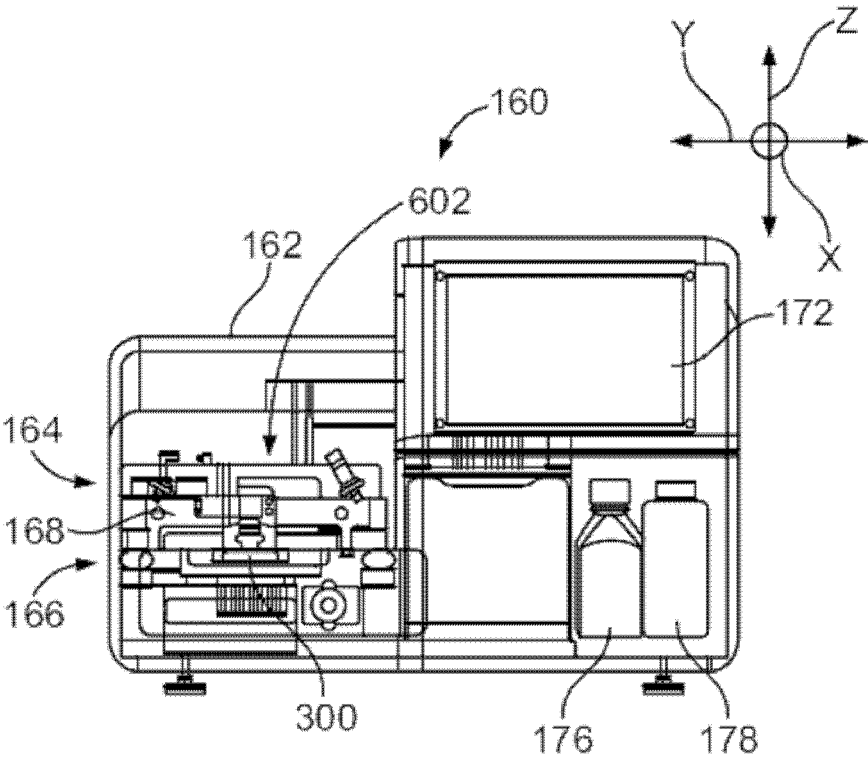


图 3

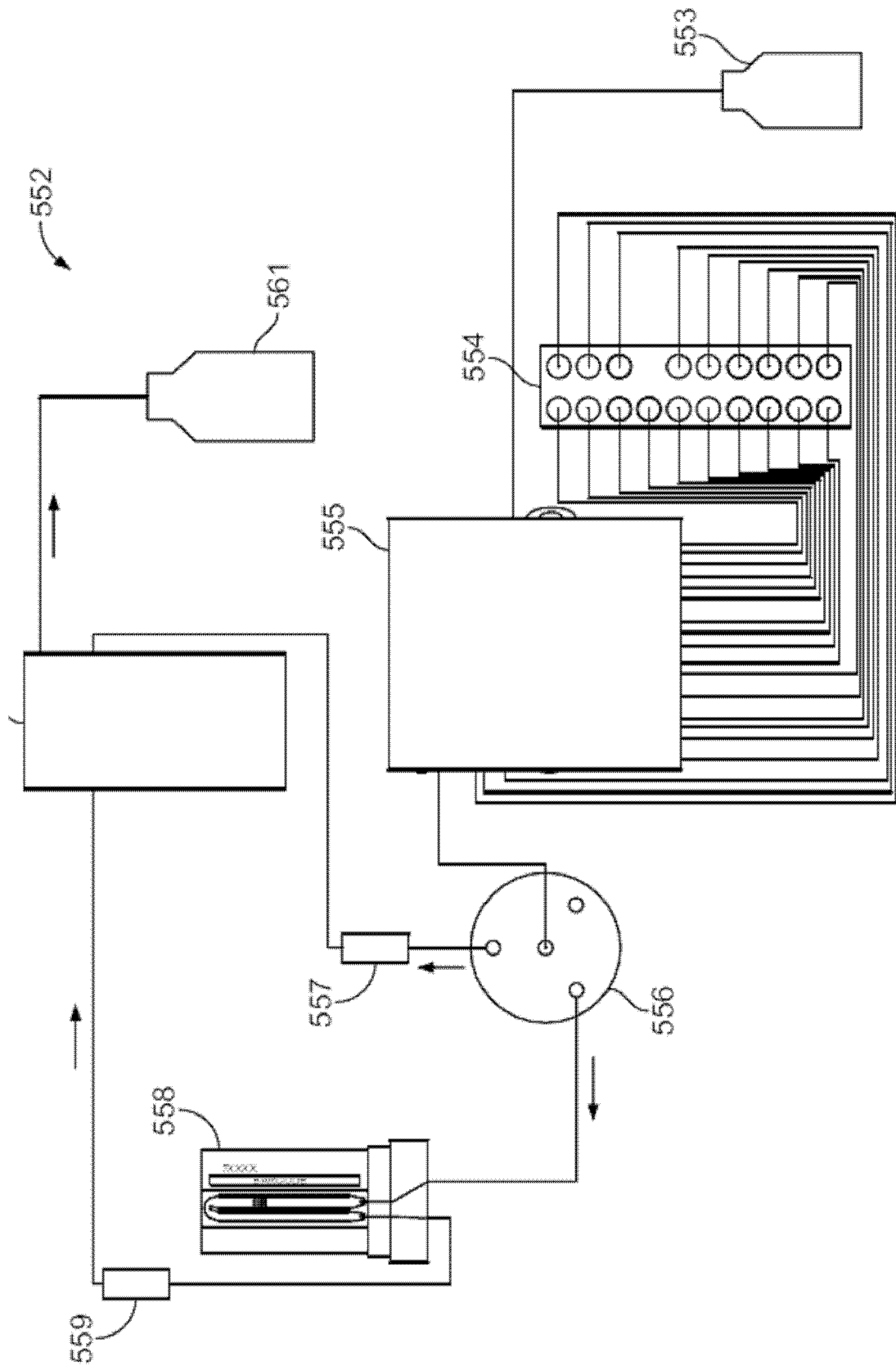


图 4

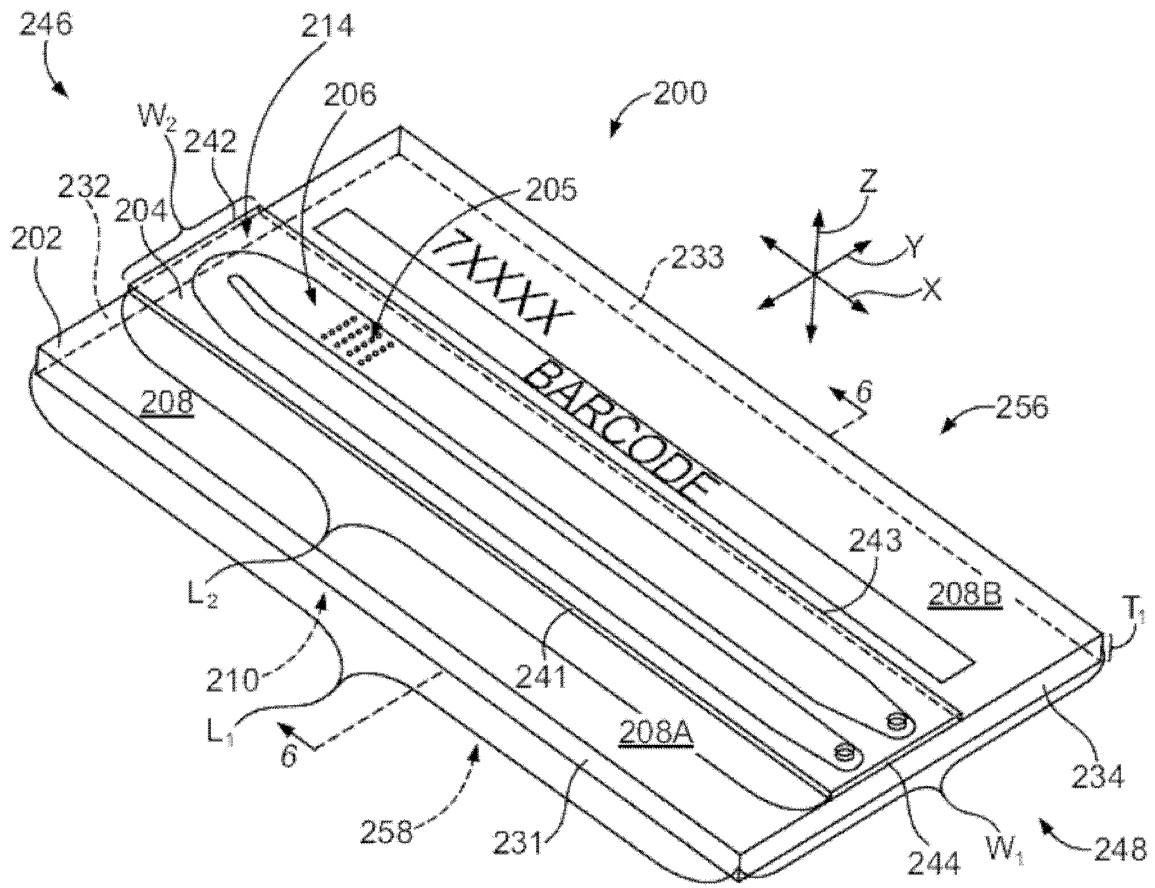


图 5

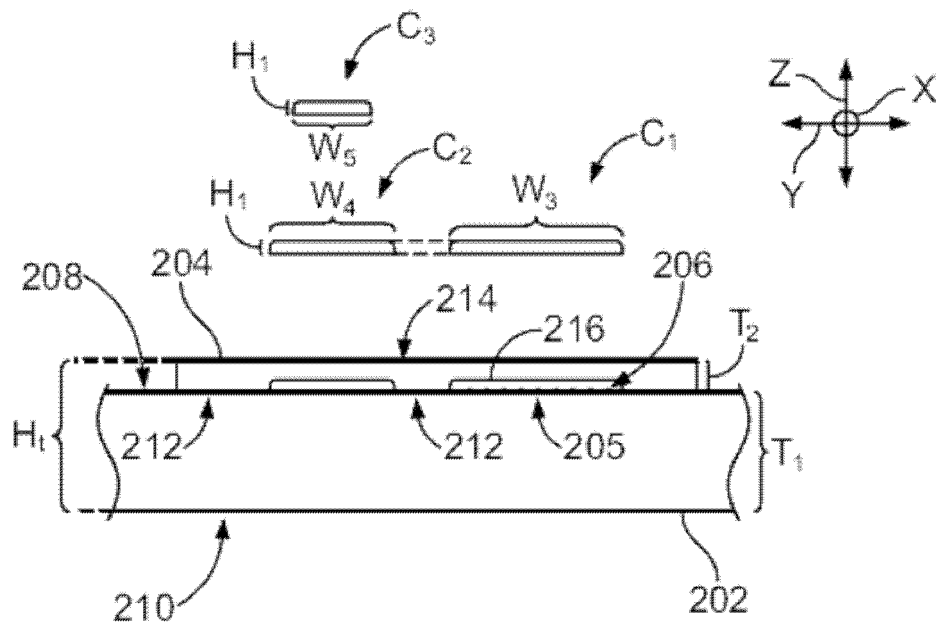


图 6

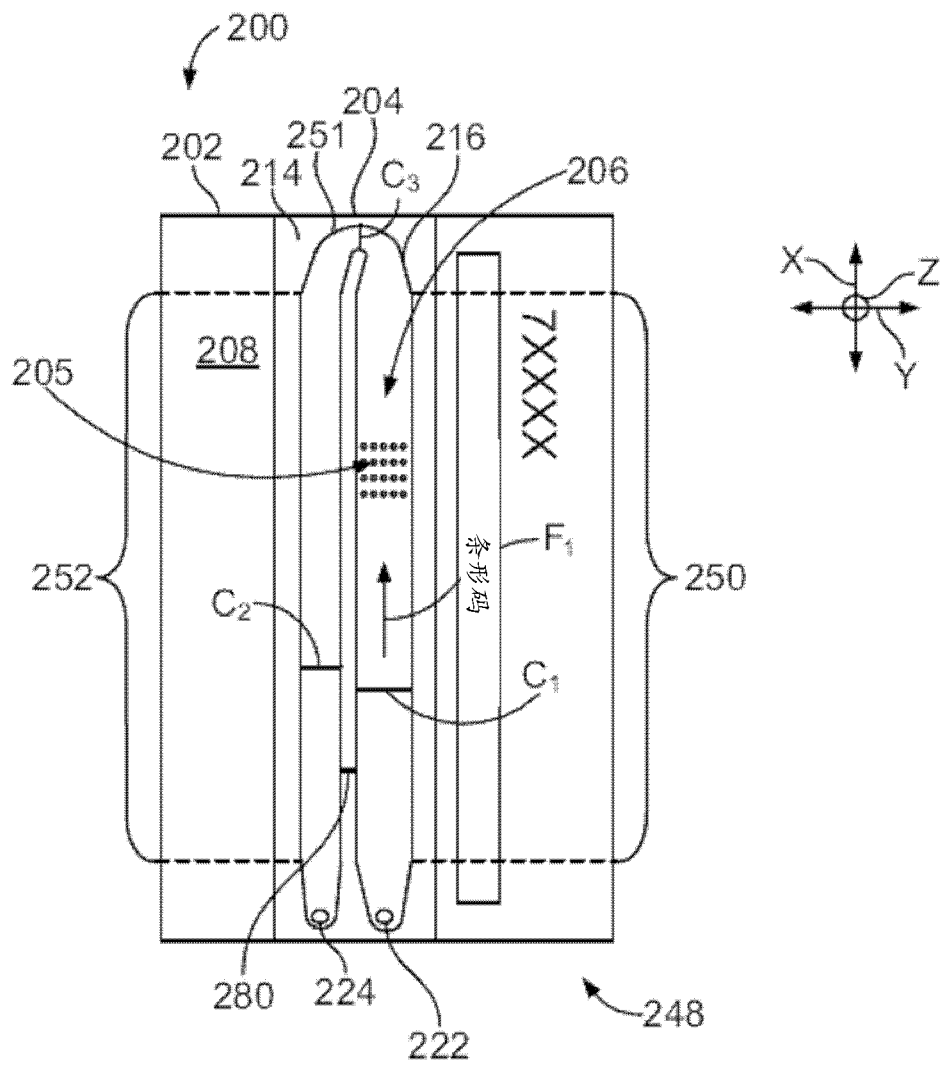


图 7

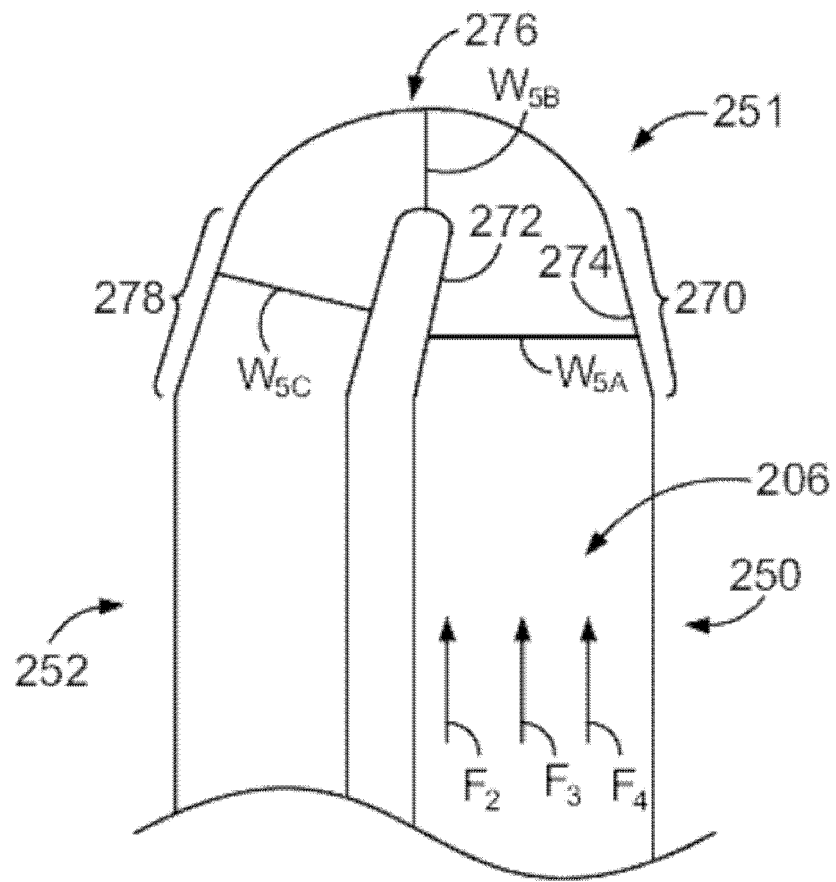


图 8

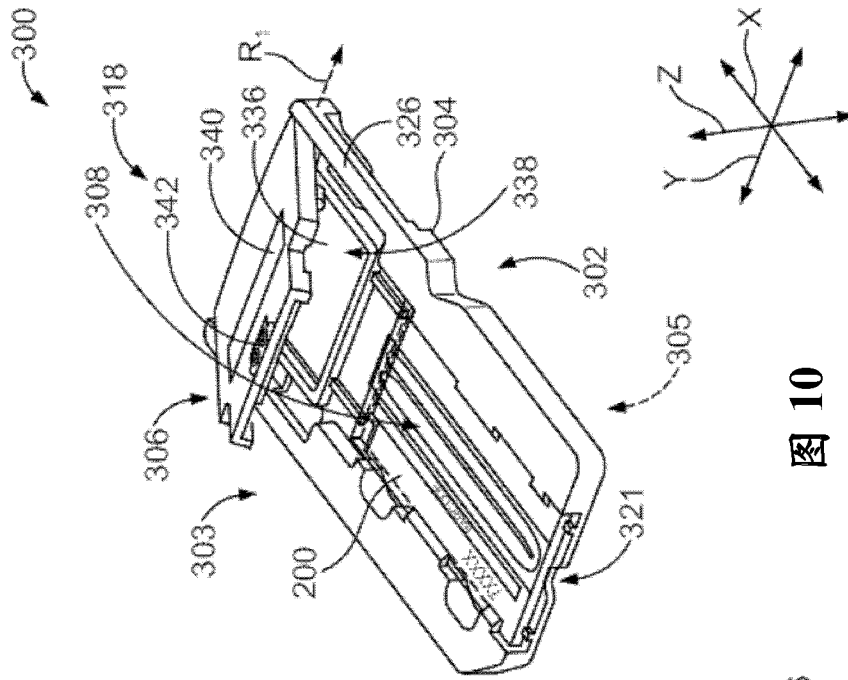


图 10

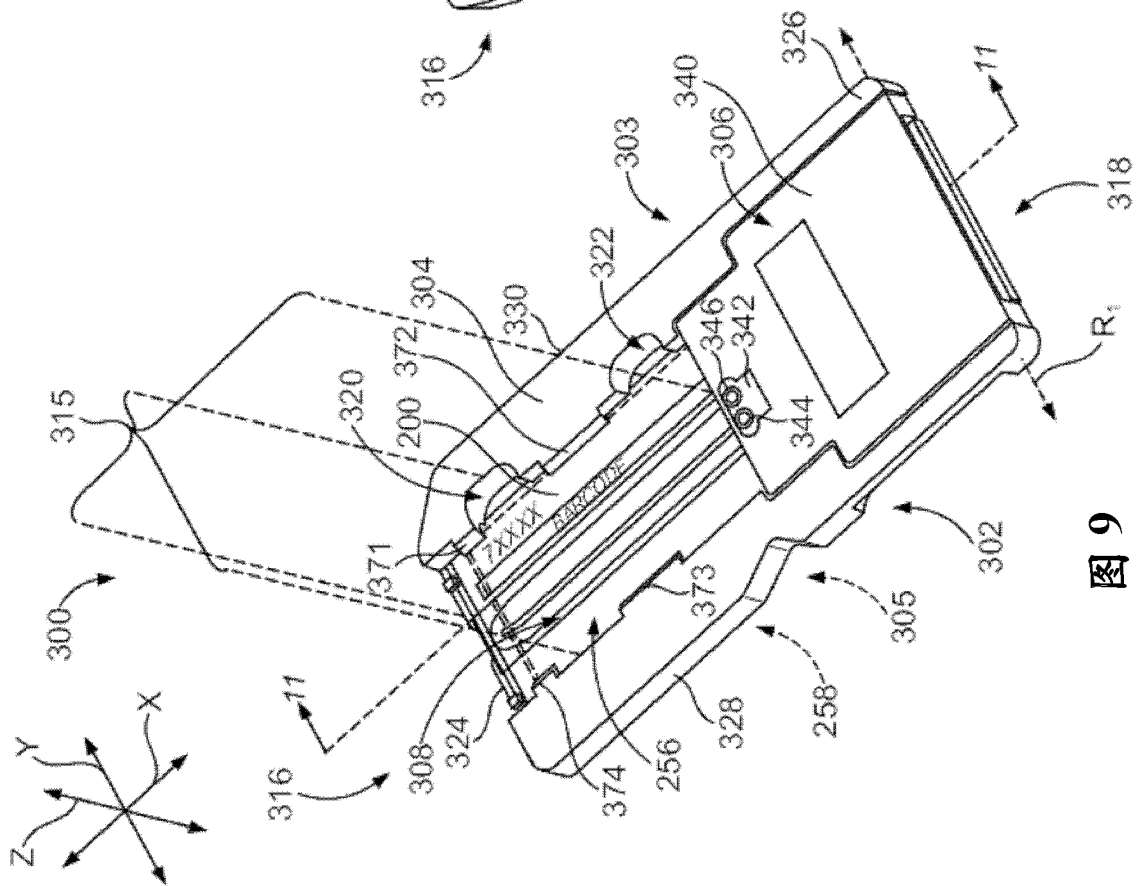


图 9

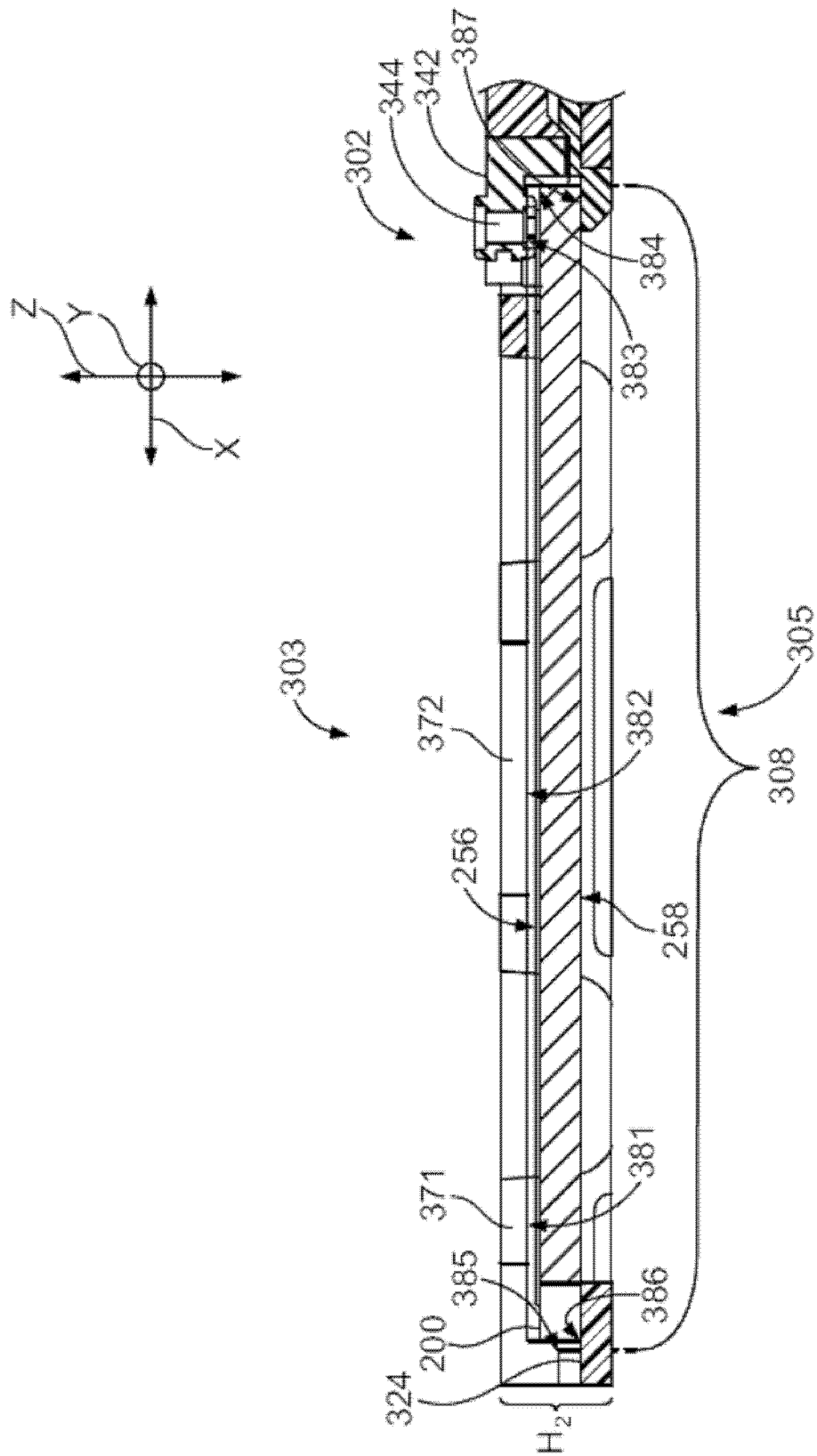


图 11

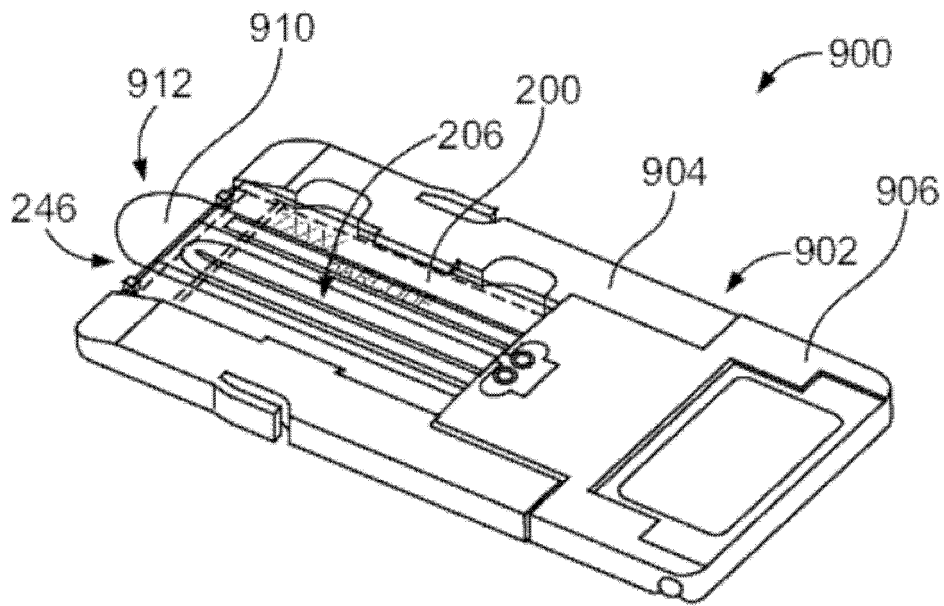


图 12

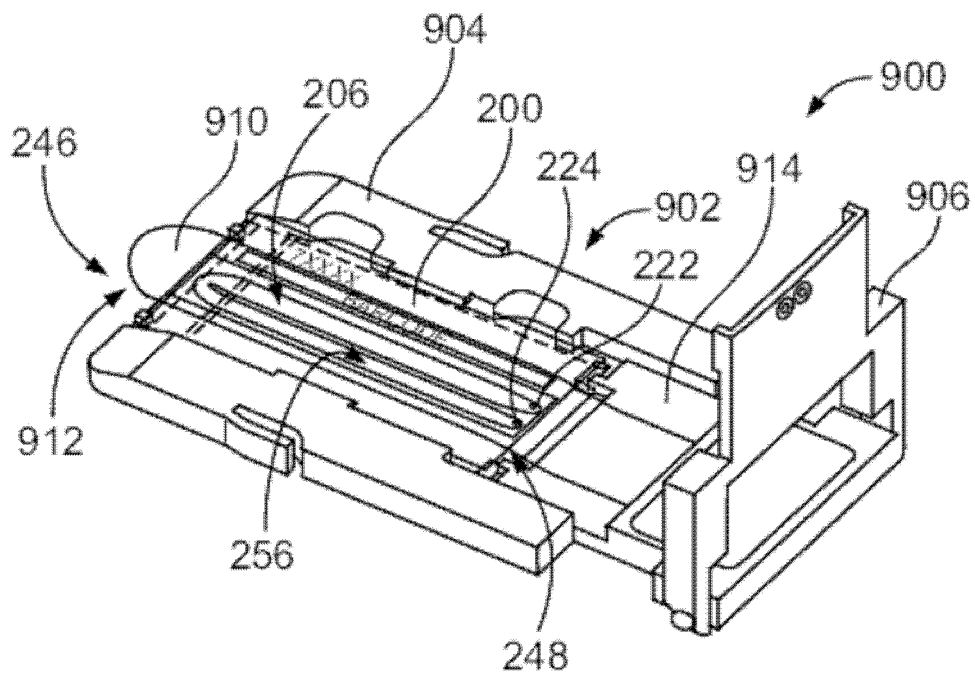


图 13

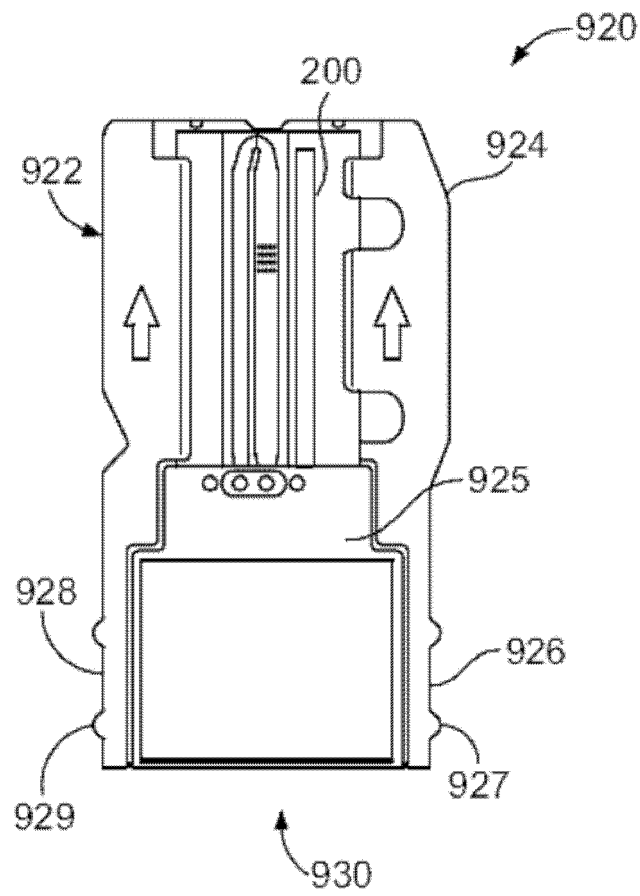


图 14

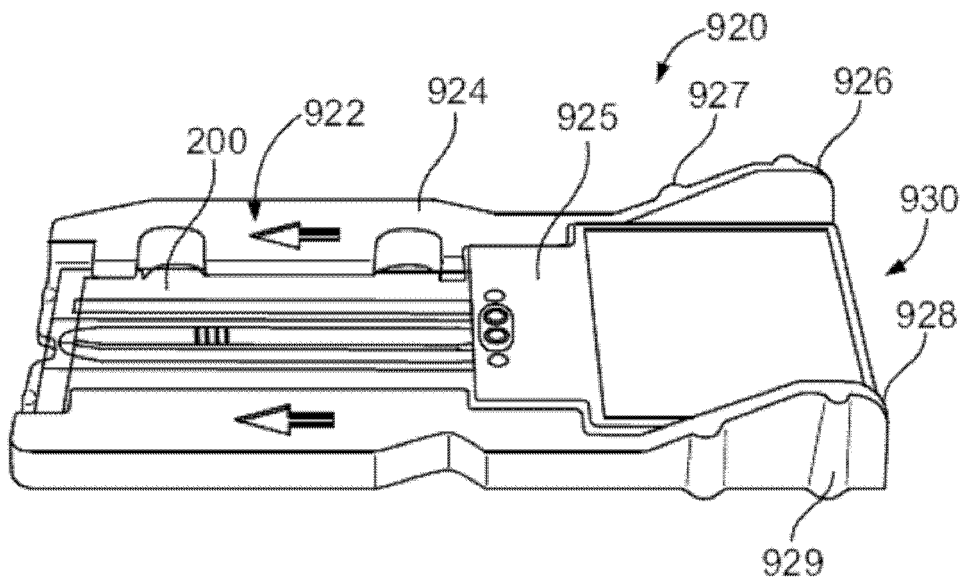


图 15

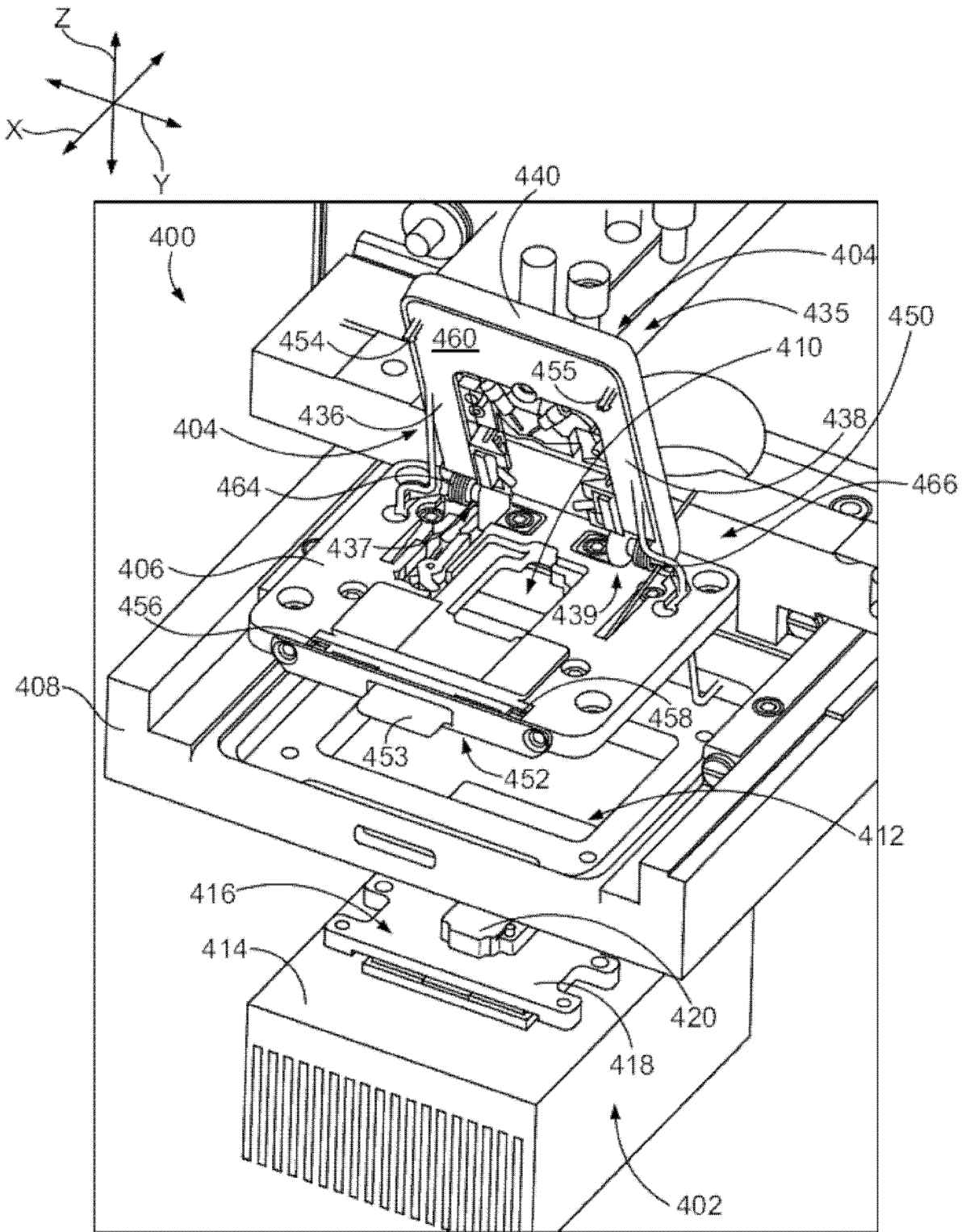


图 16

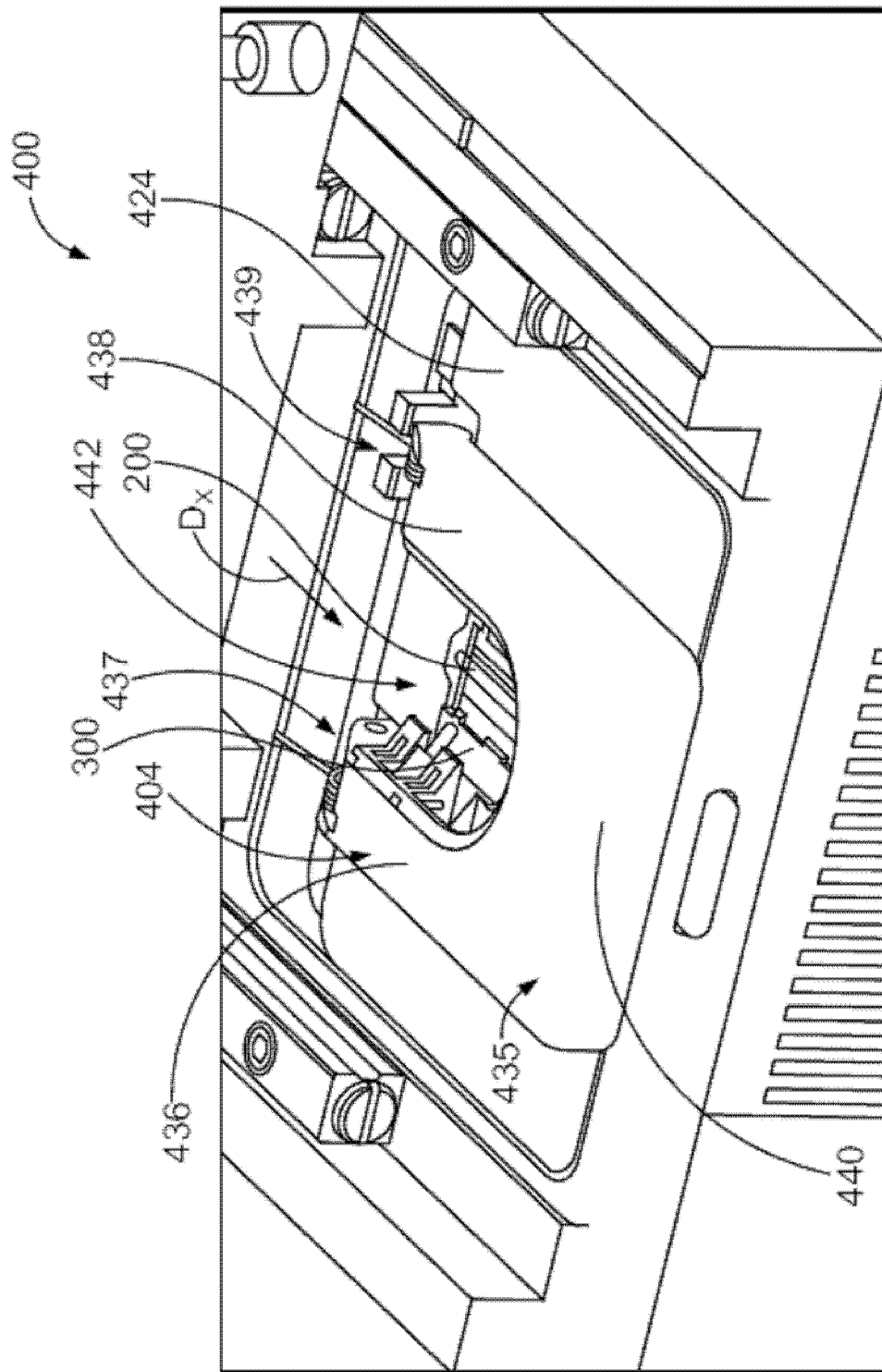


图 17

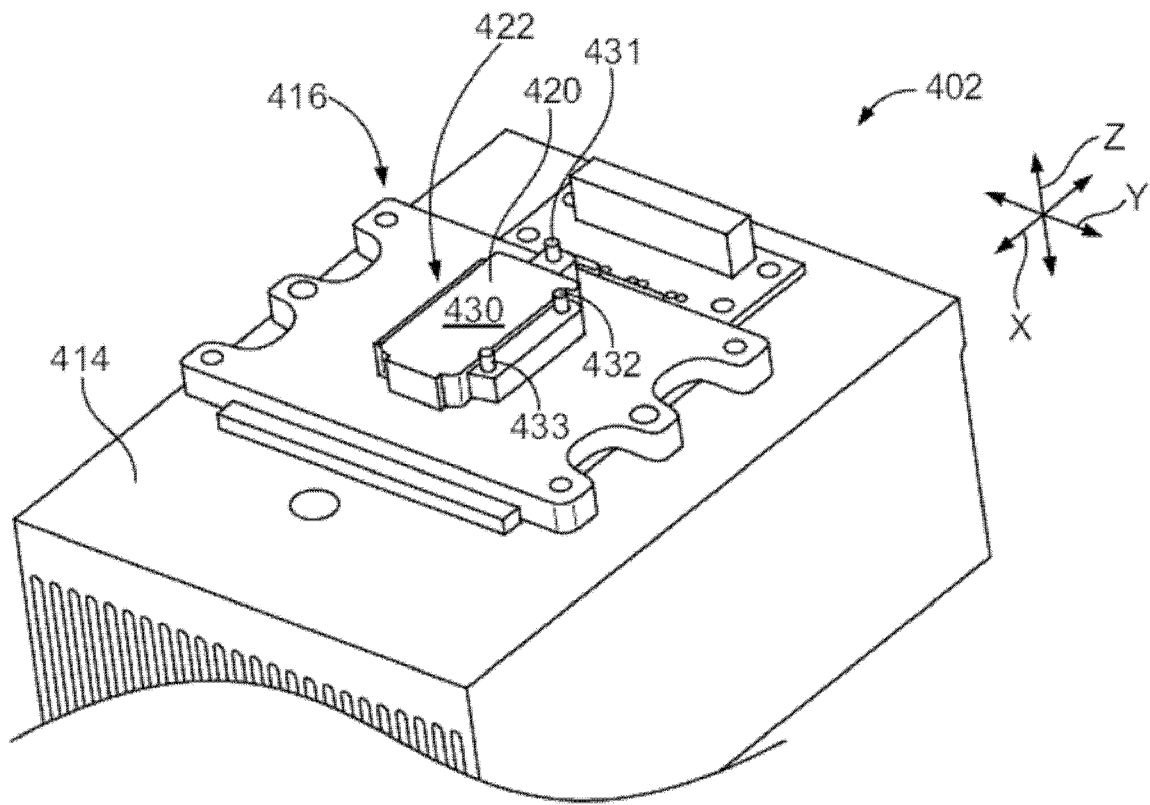


图 18

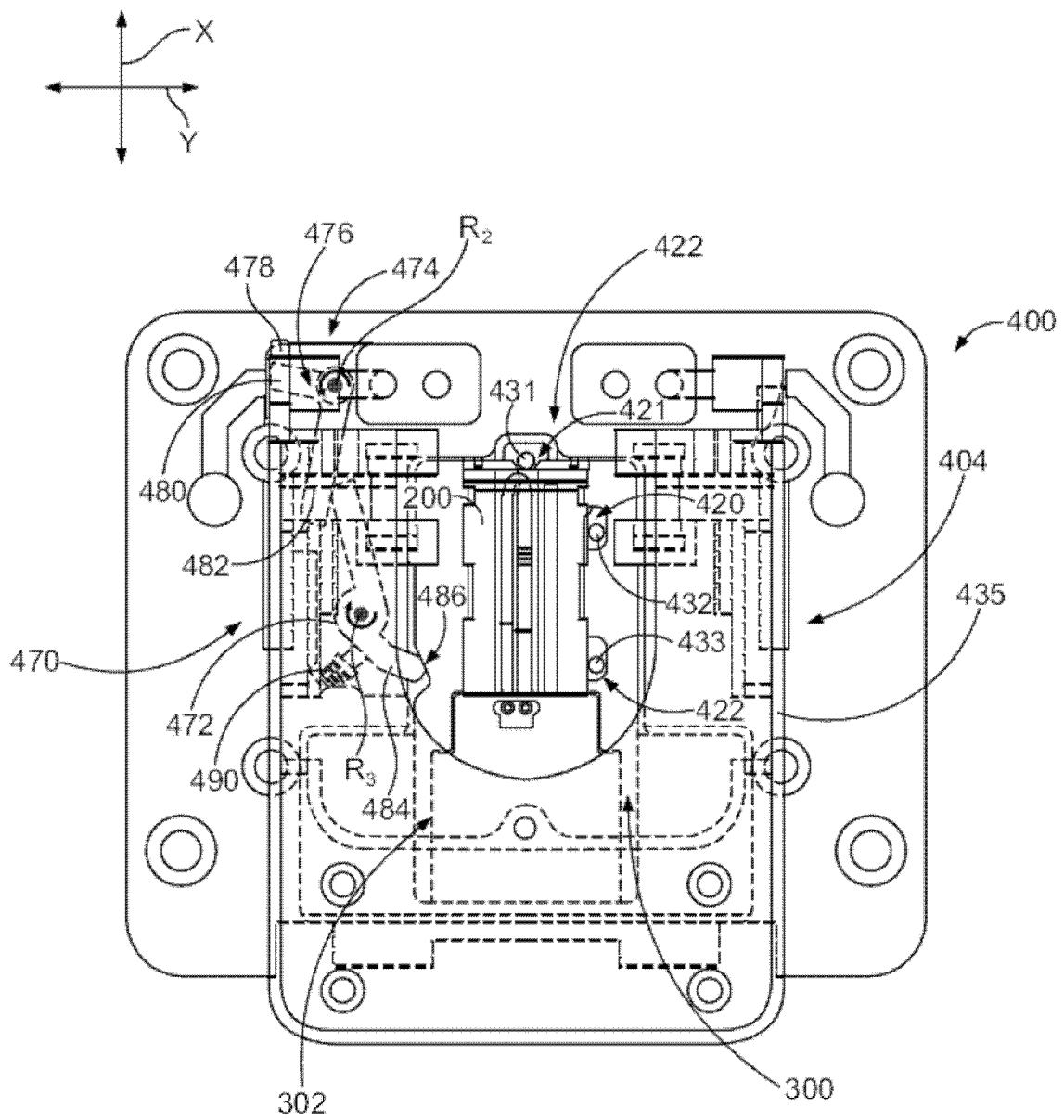


图 19

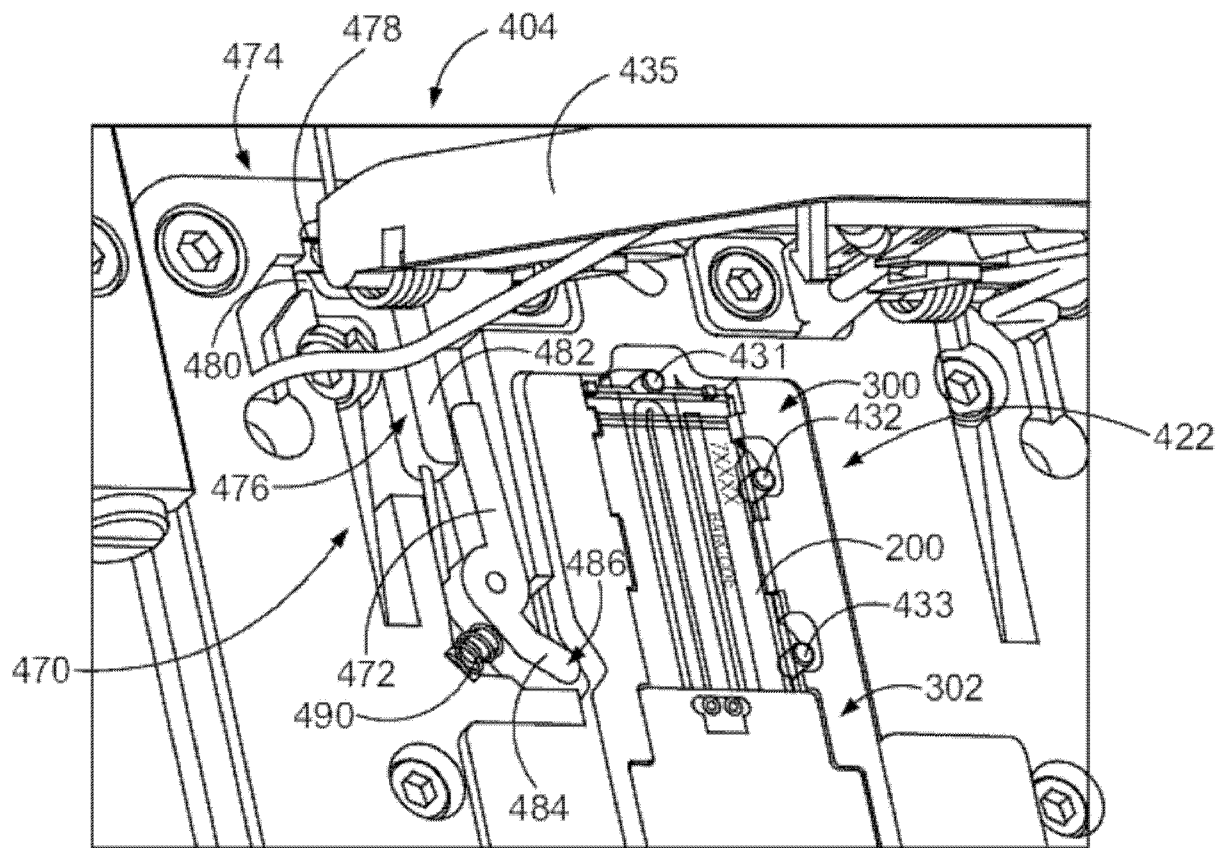


图 20

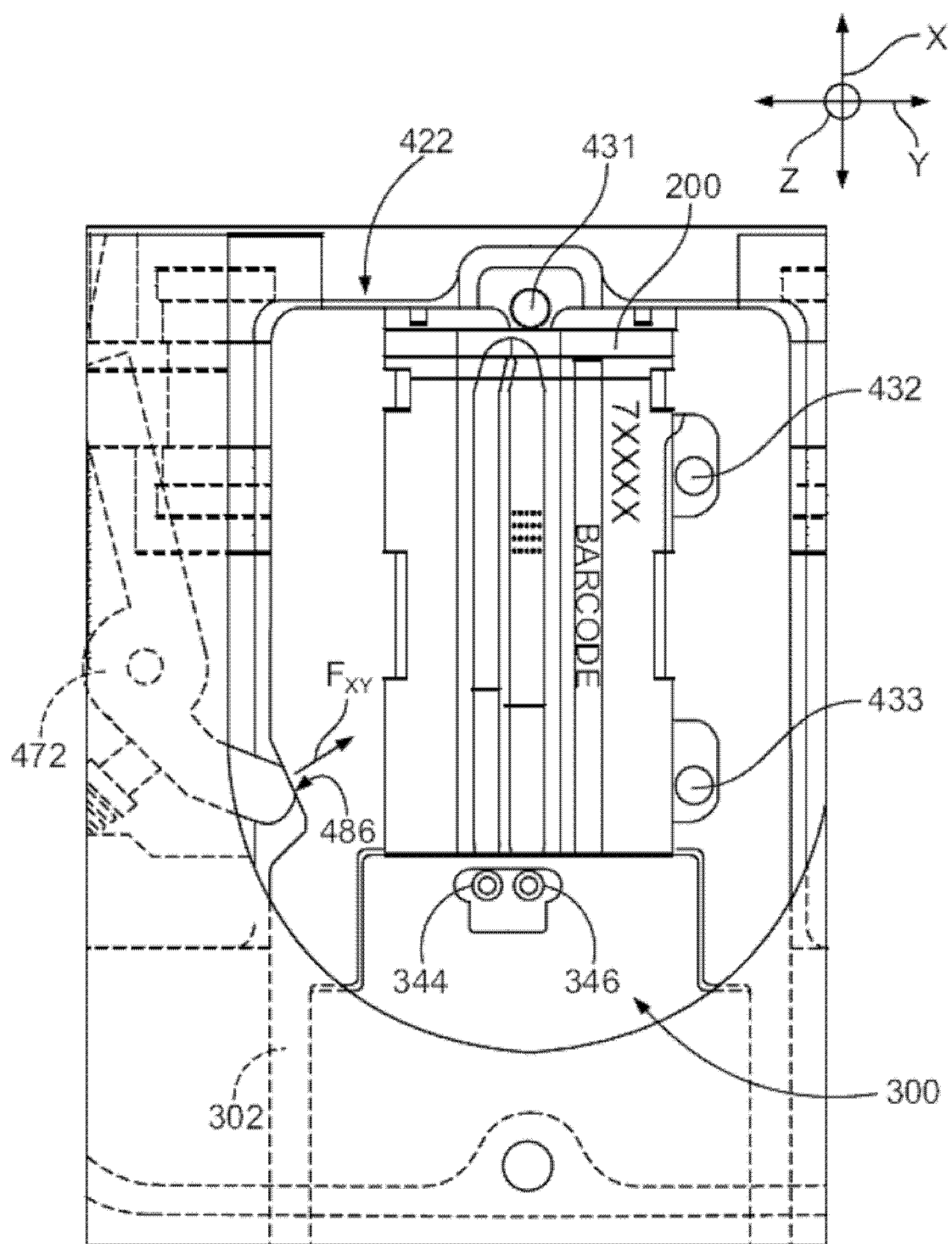


图 21

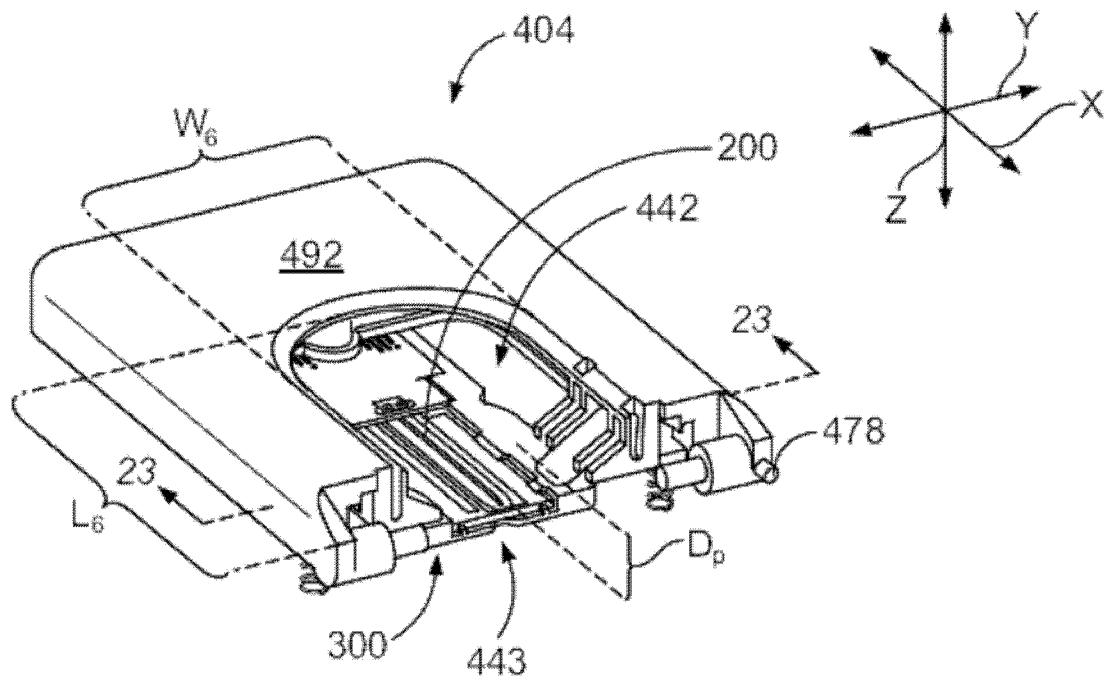


图 22

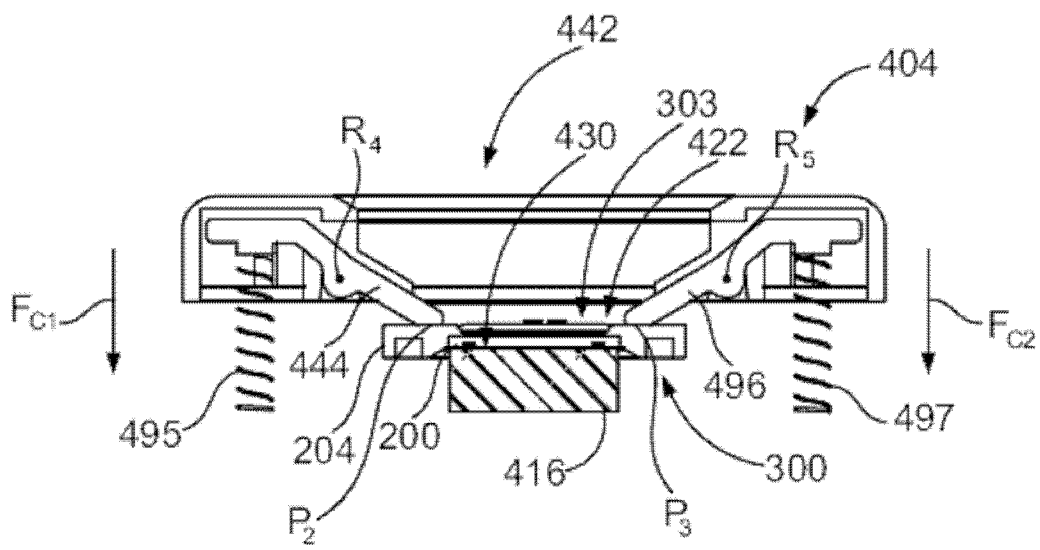


图 23

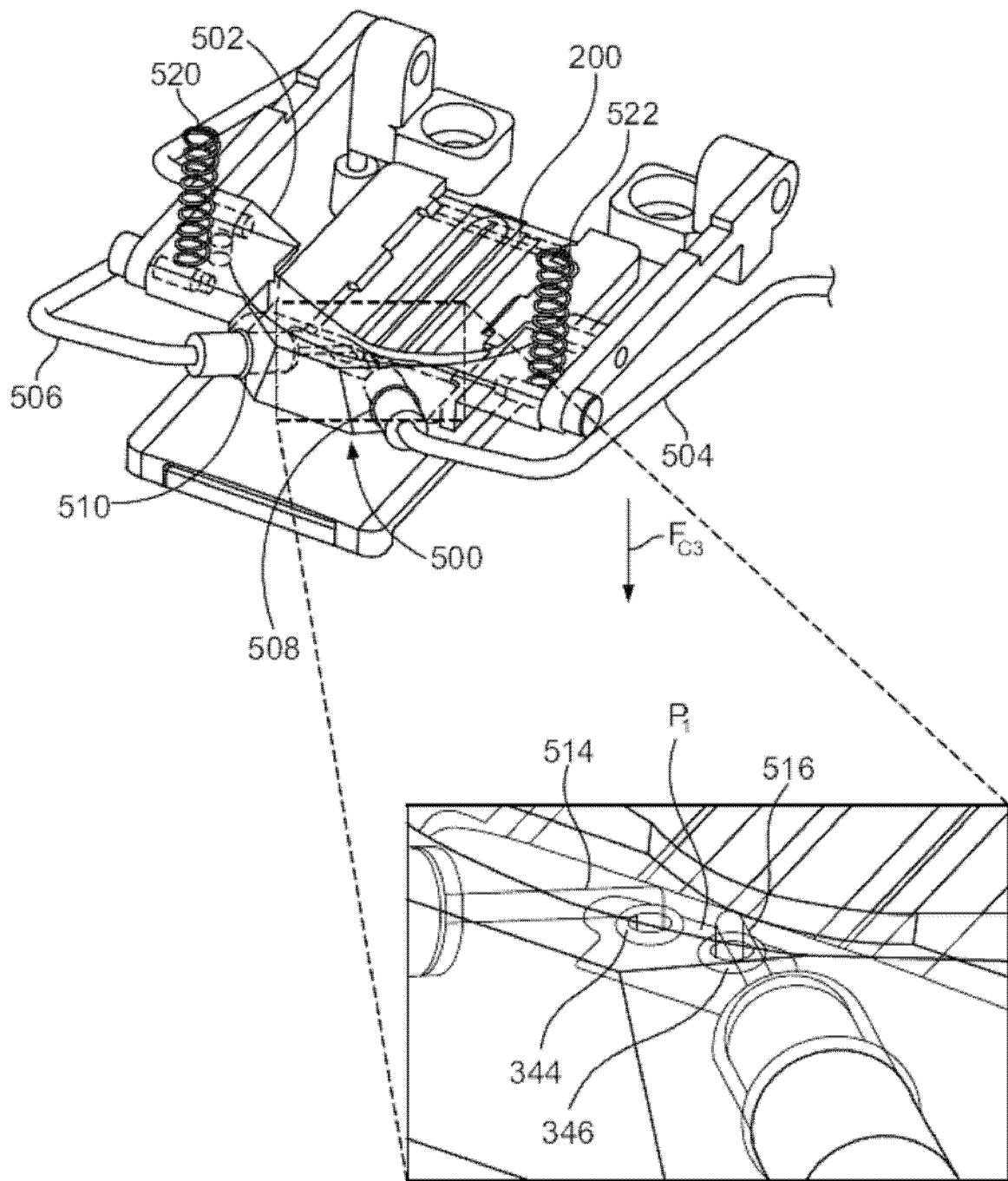


图 24

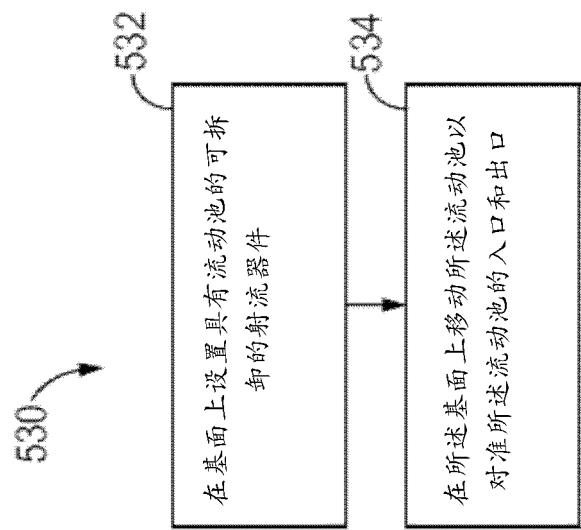


图 25

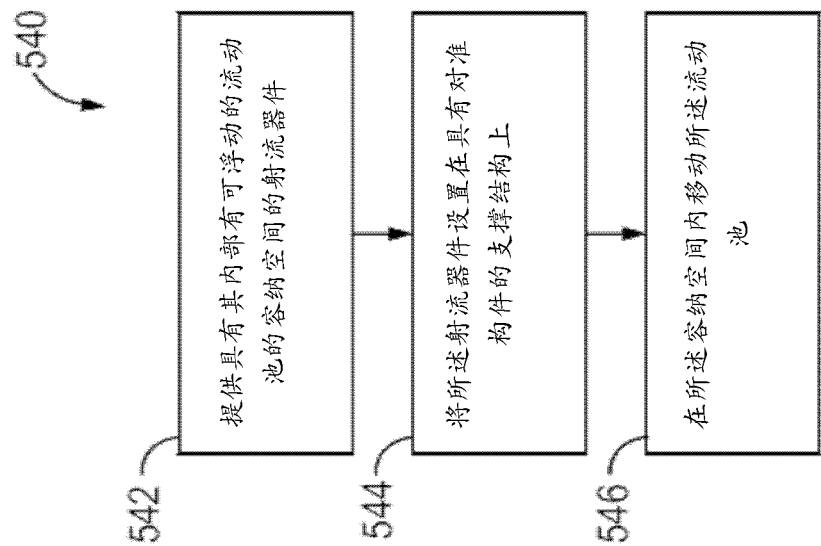


图 26

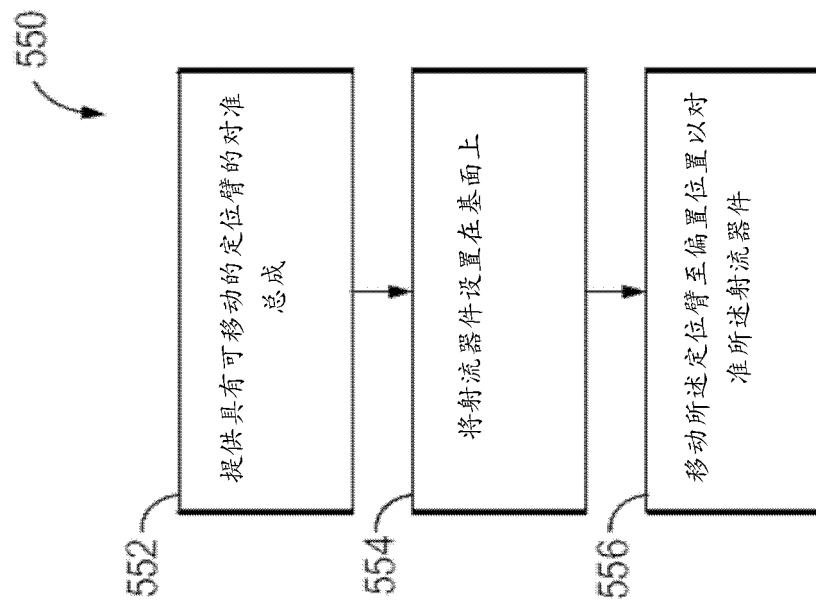


图 27

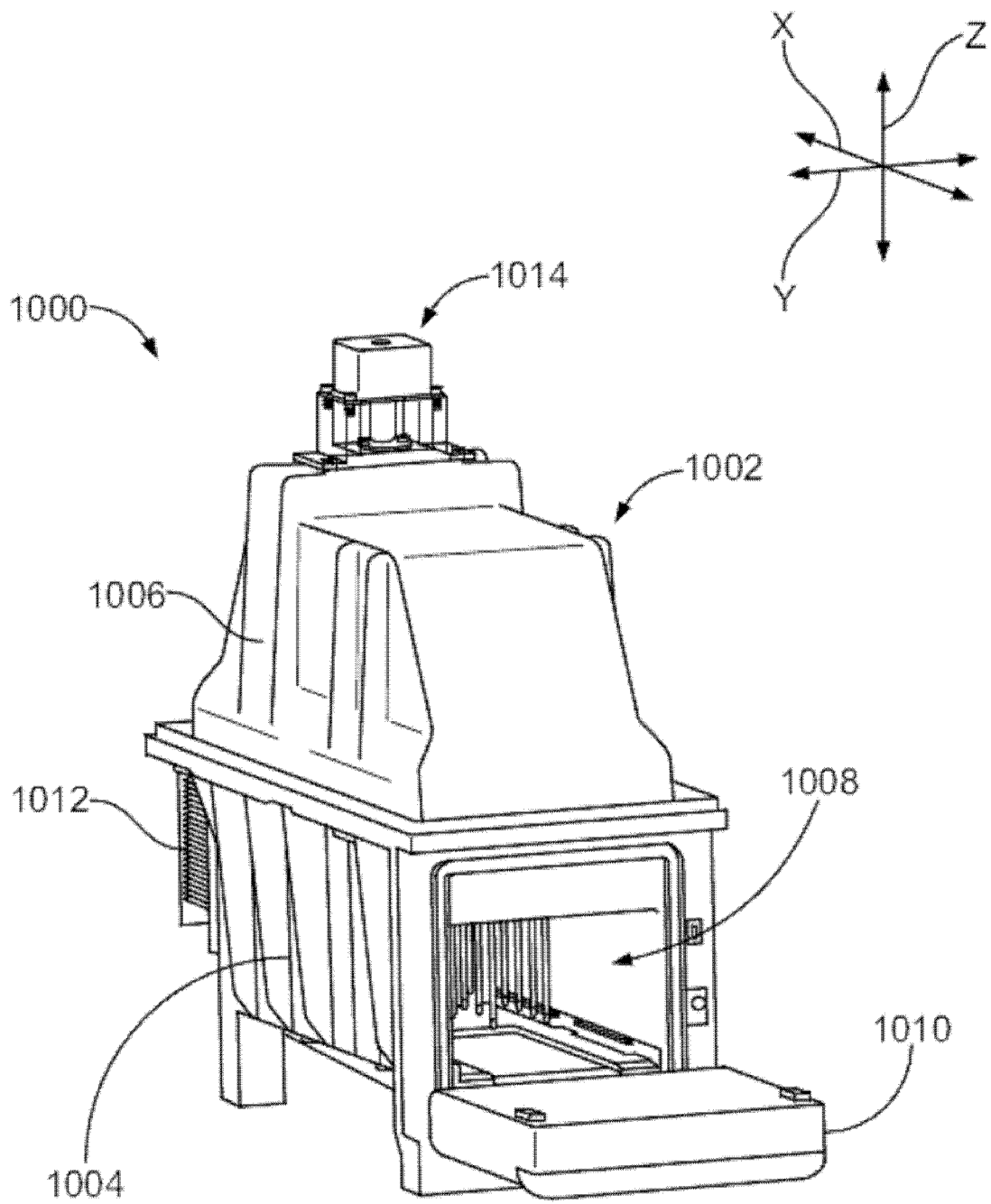


图 28

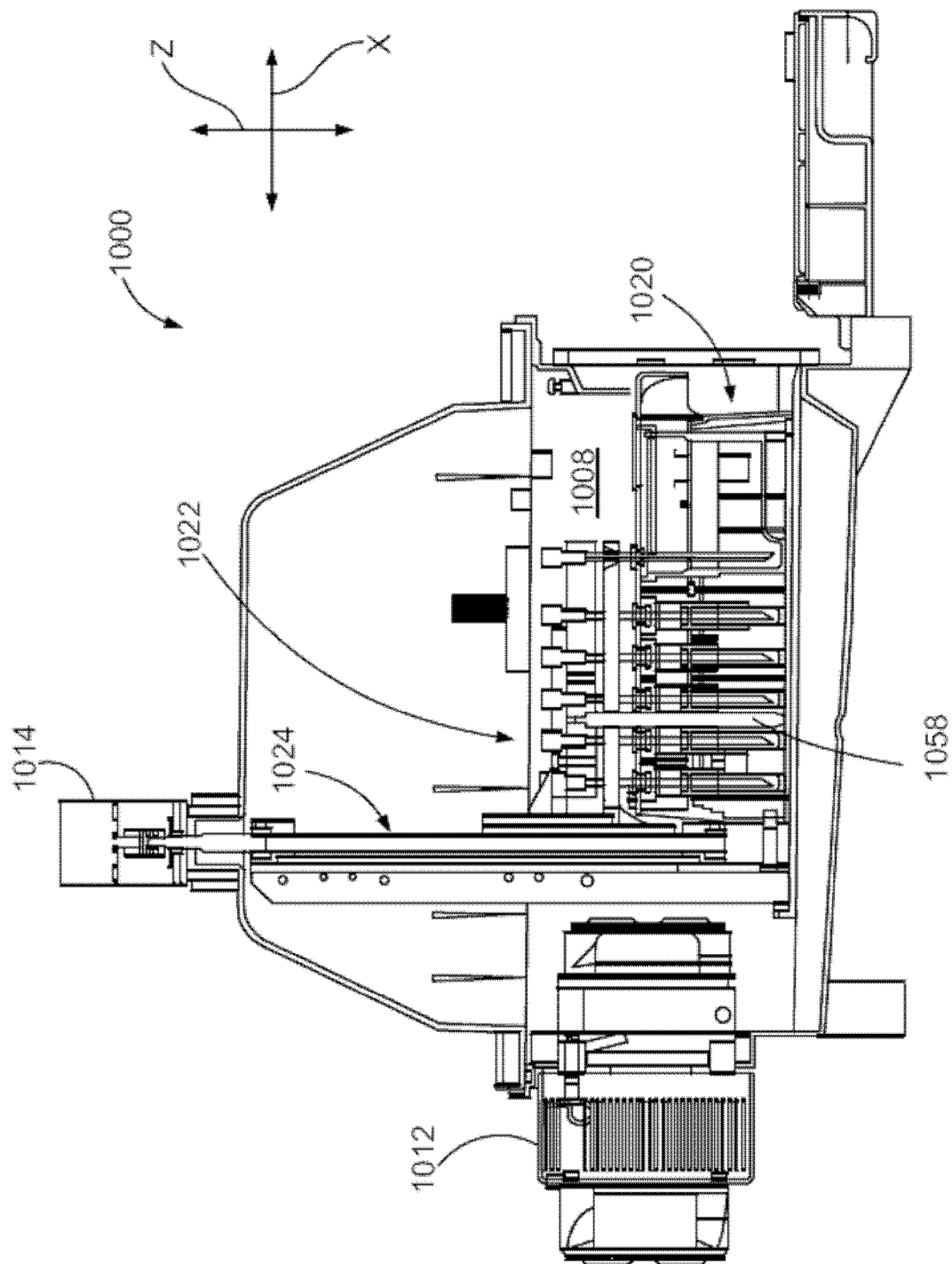


图 29

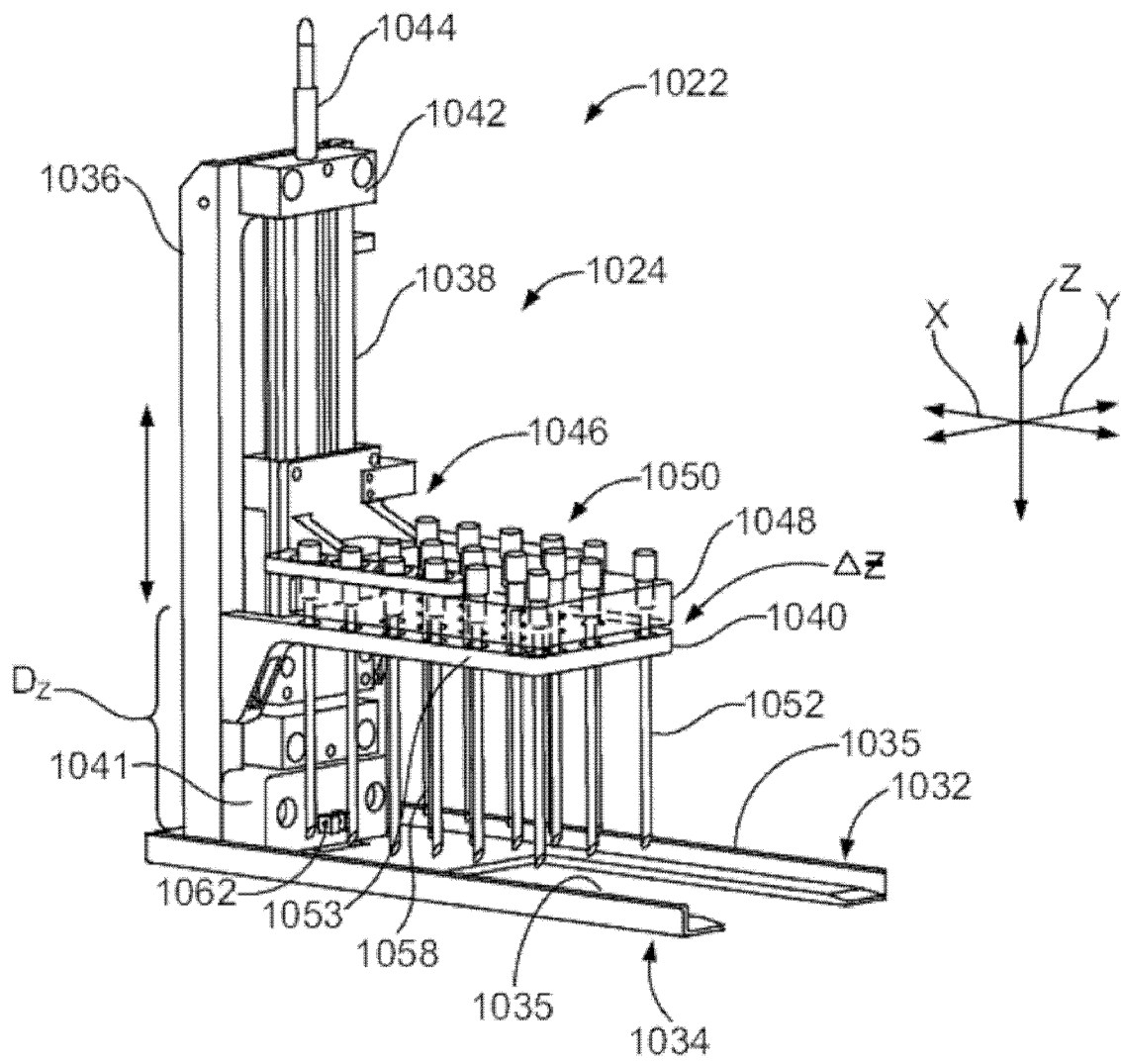


图 30

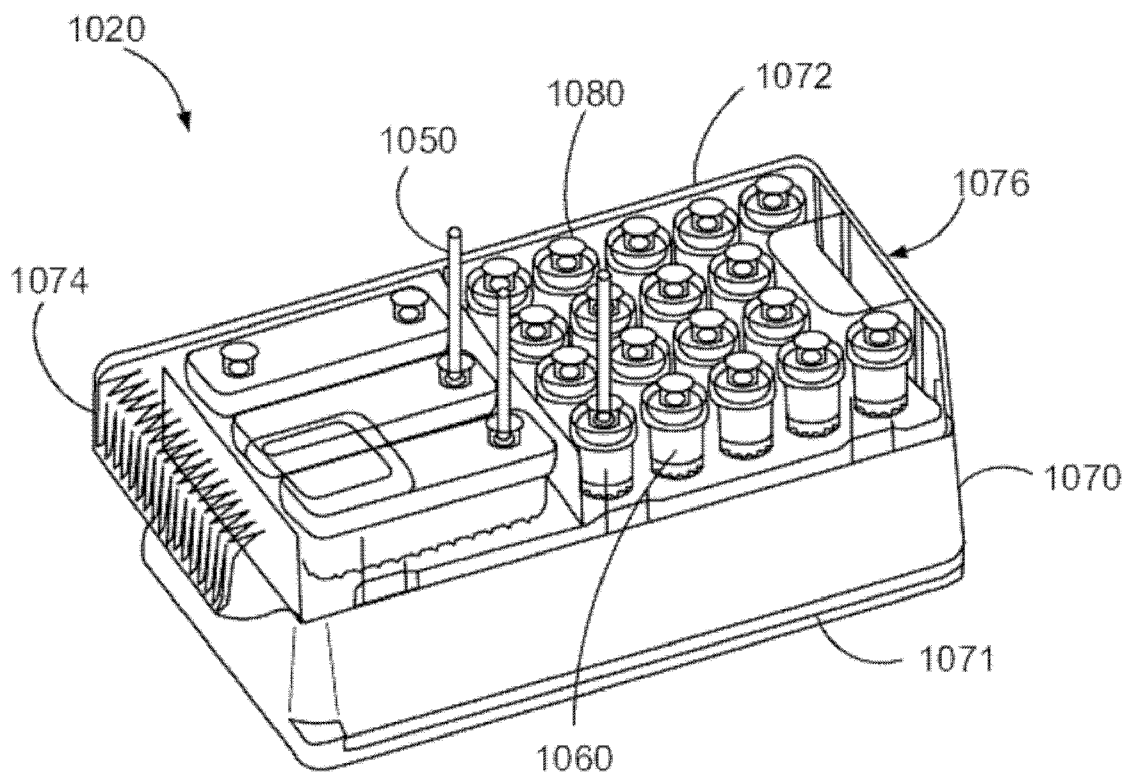


图 31

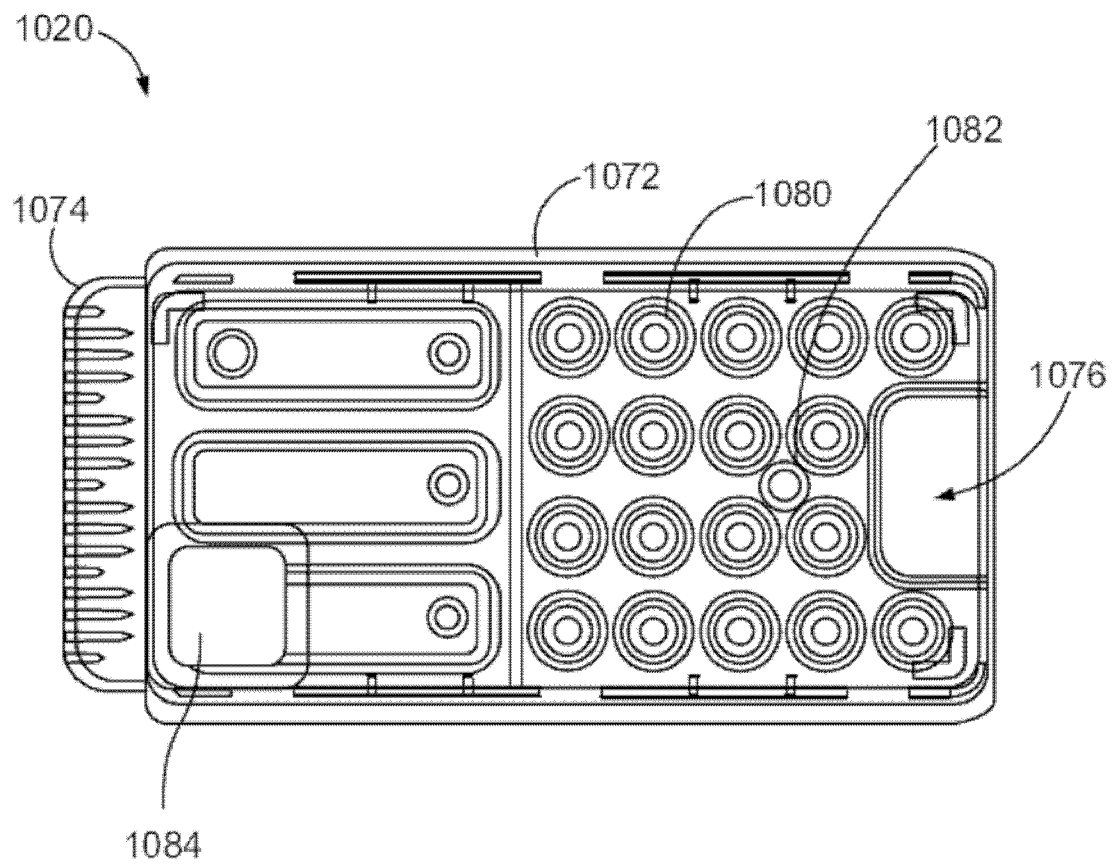


图 32

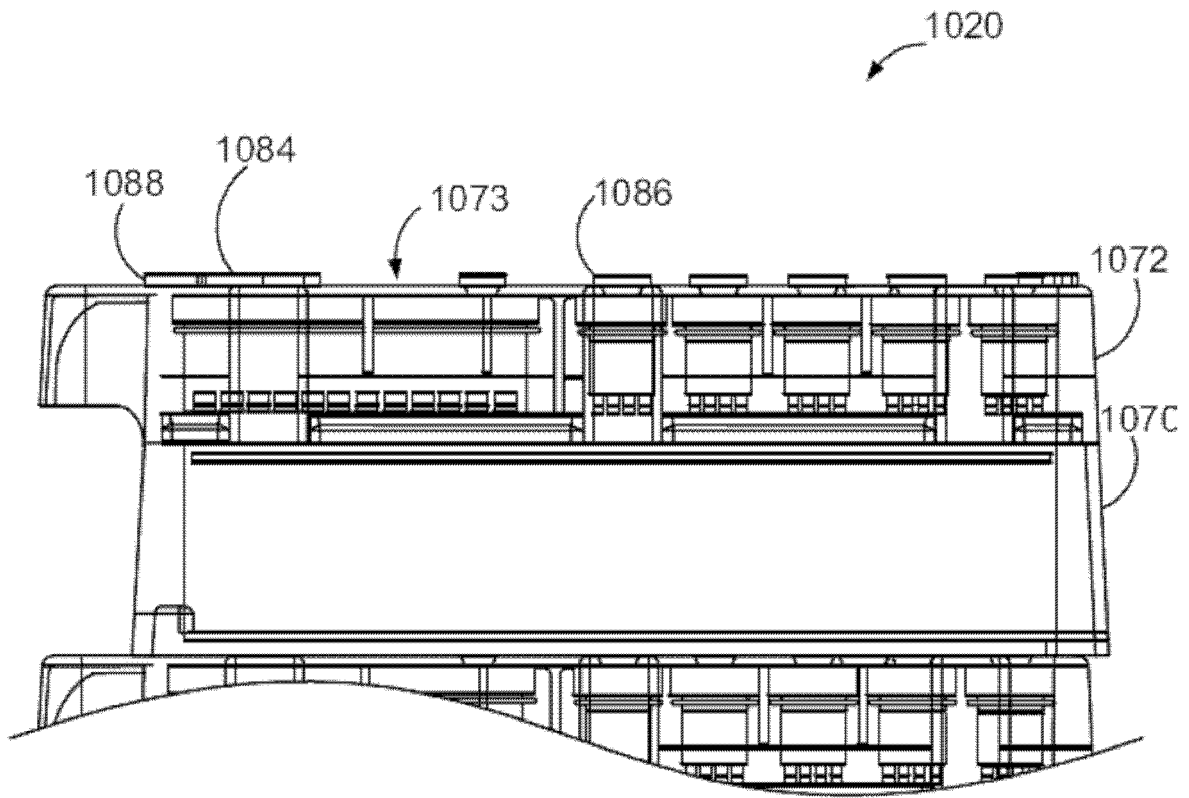


图 33

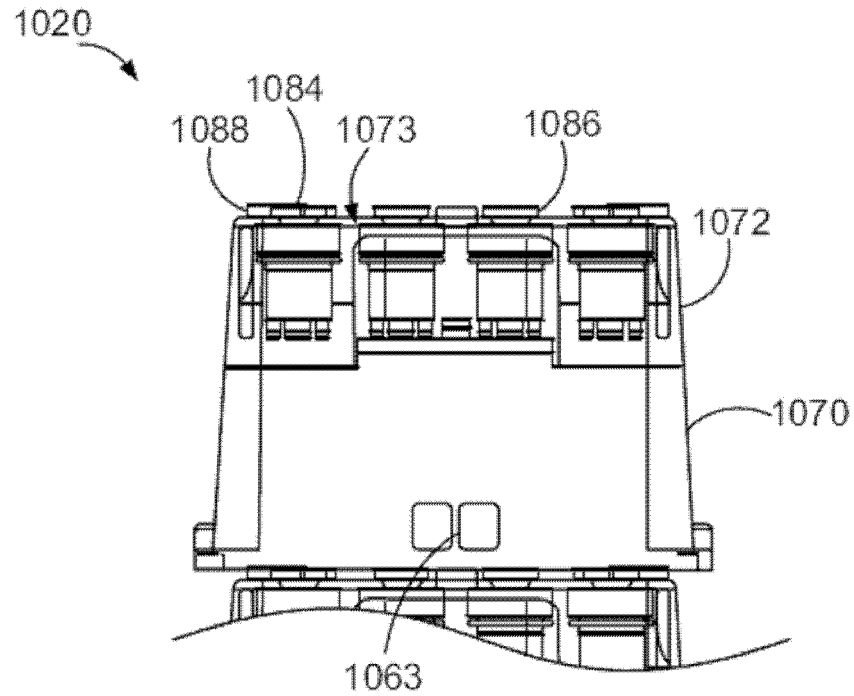


图 34

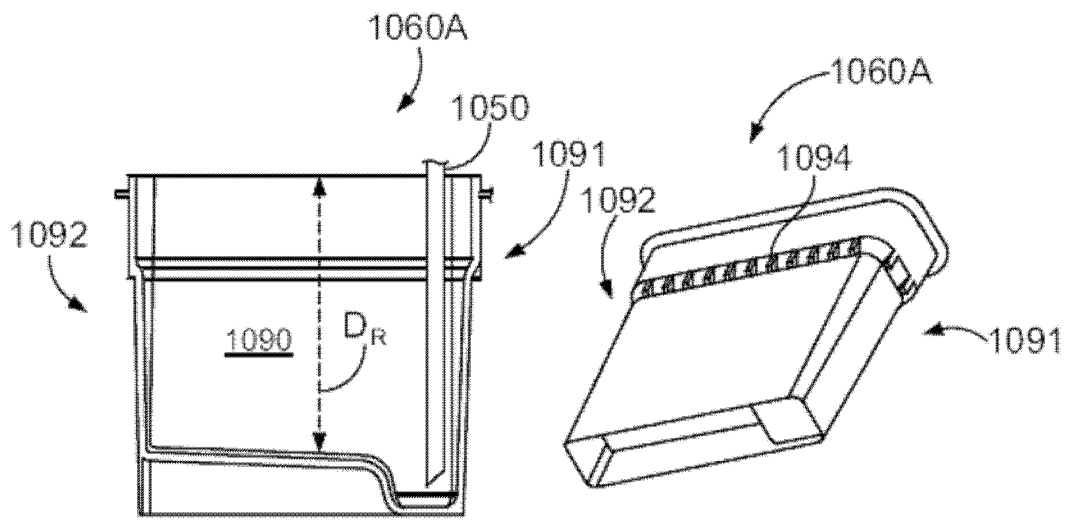


图 36

图 35

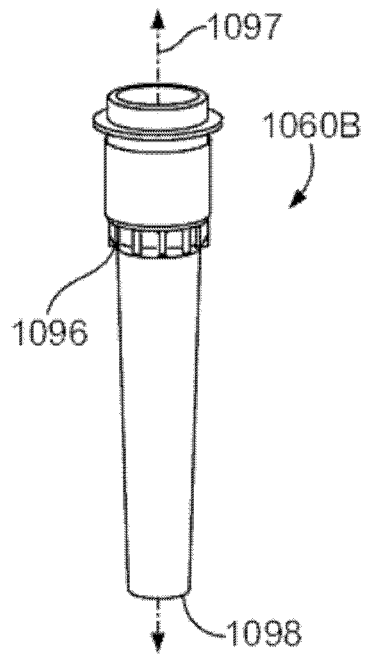


图 37

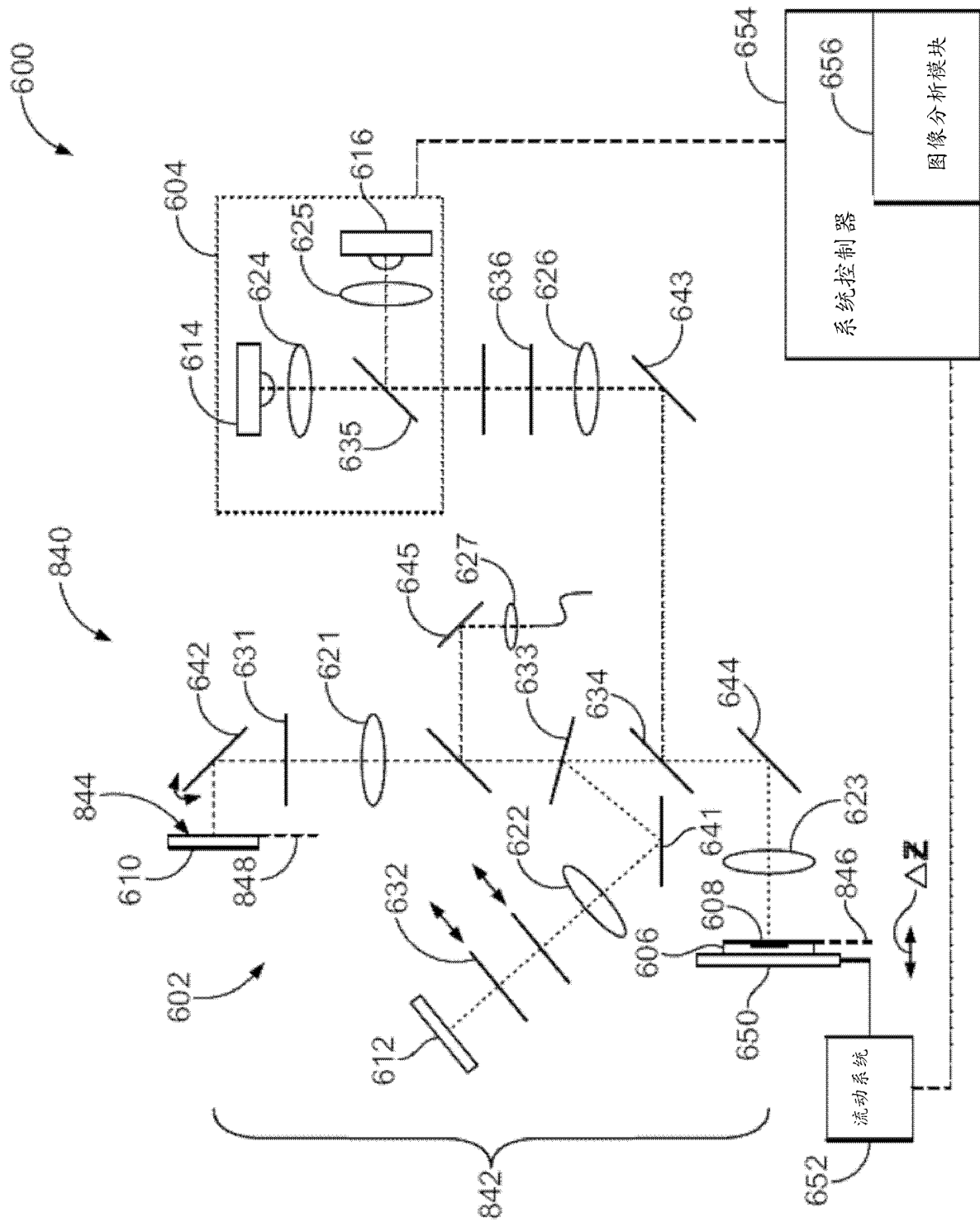


图 38

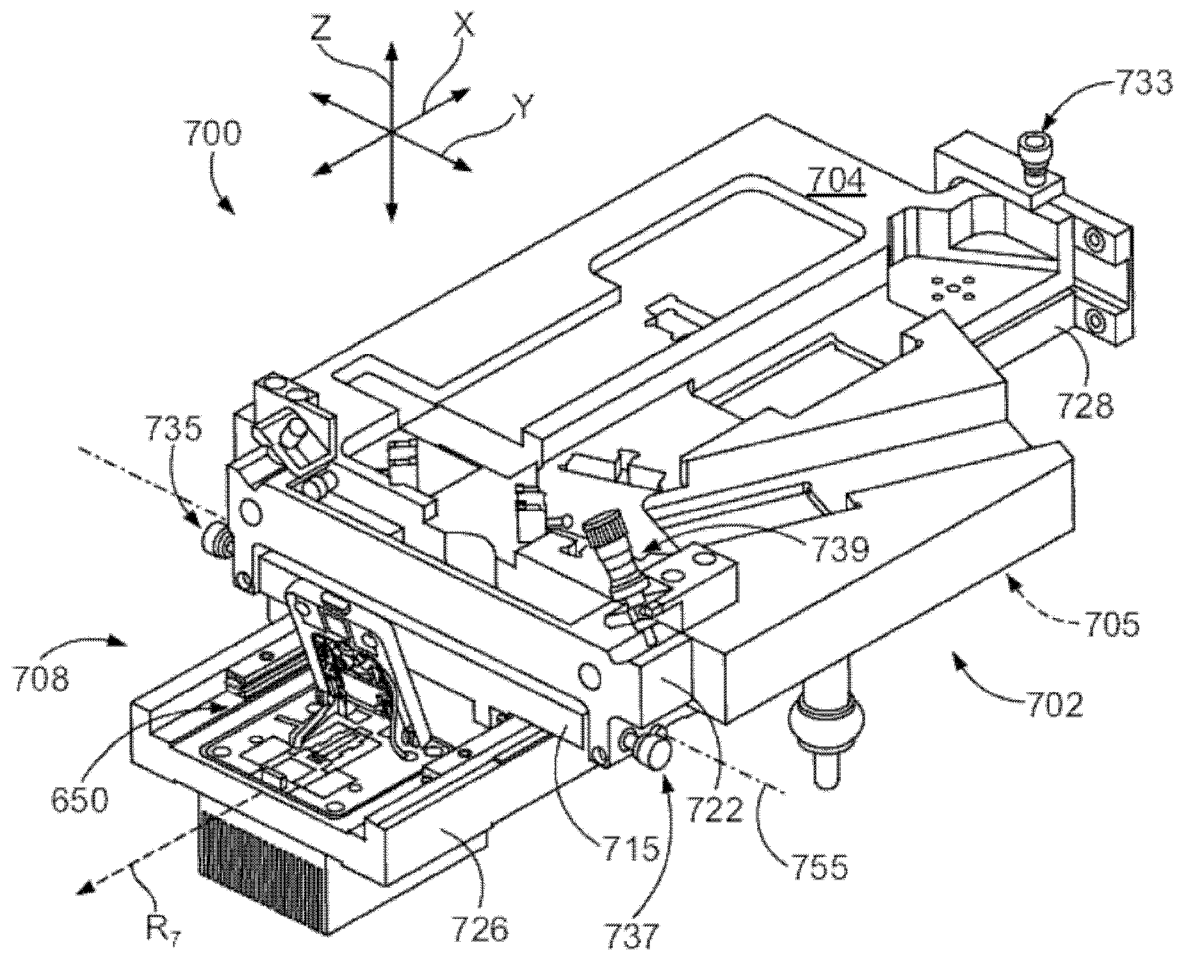


图 39

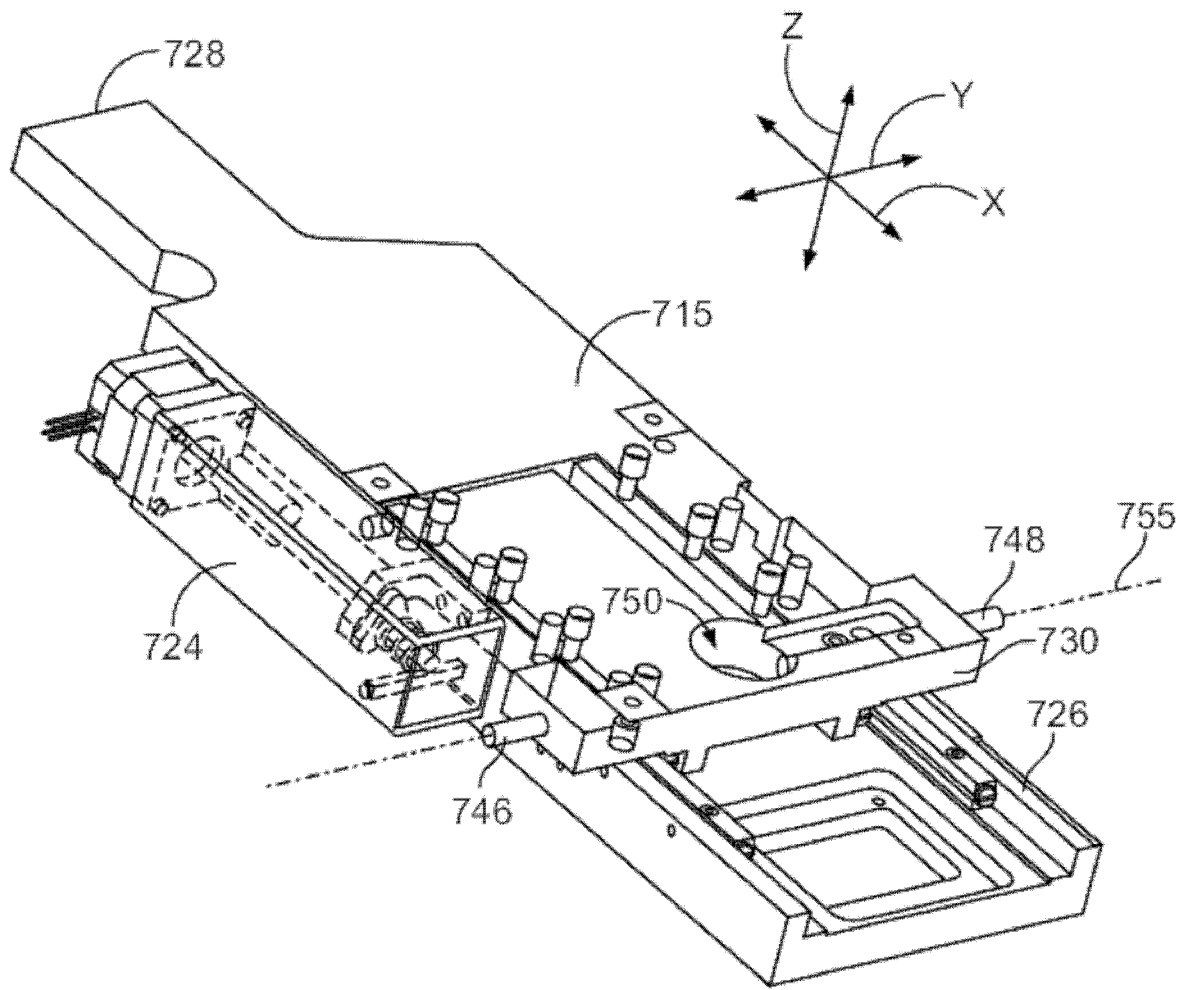


图 40

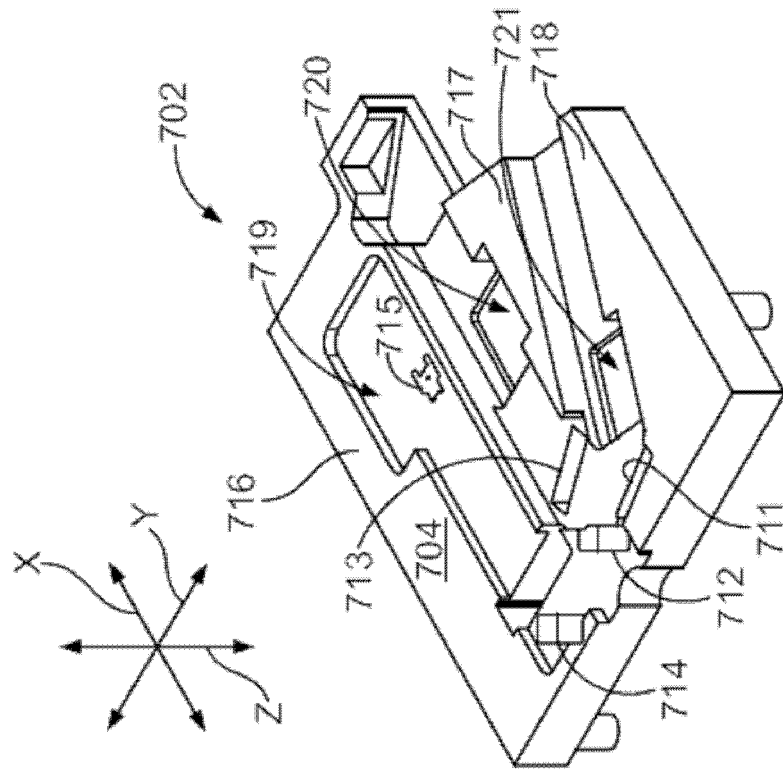


图 41

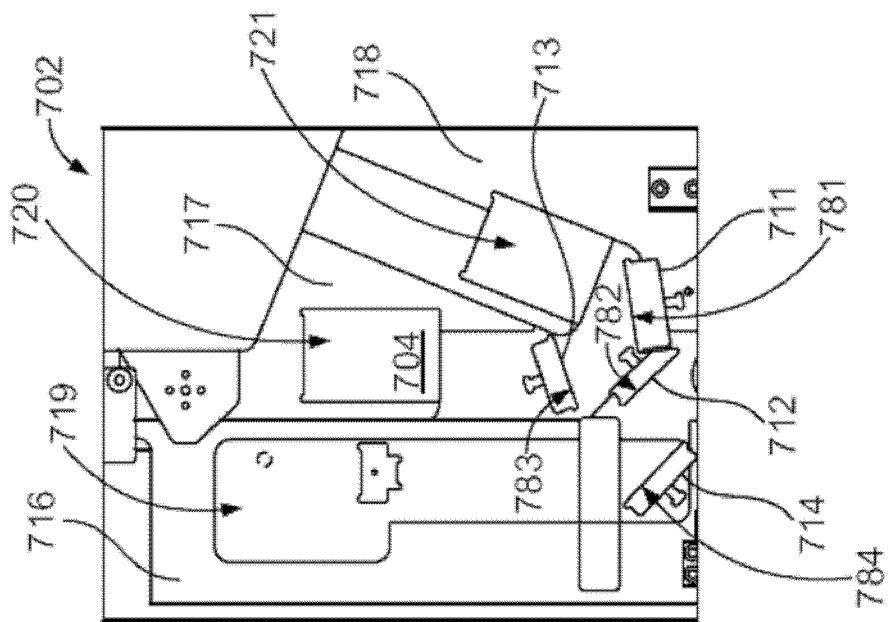


图 42

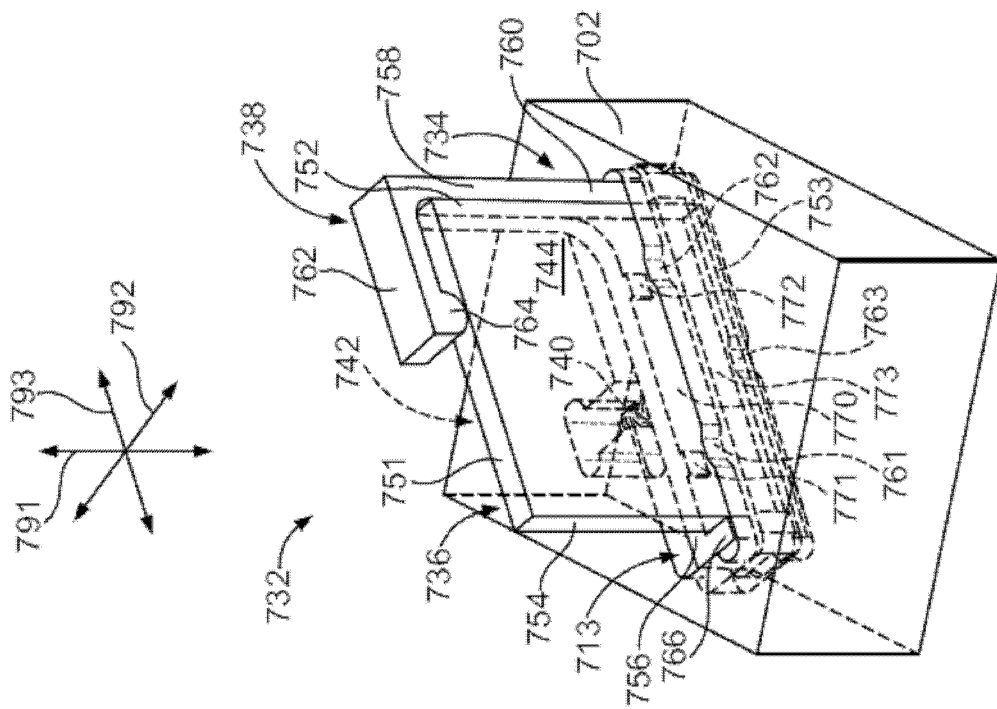


图 43

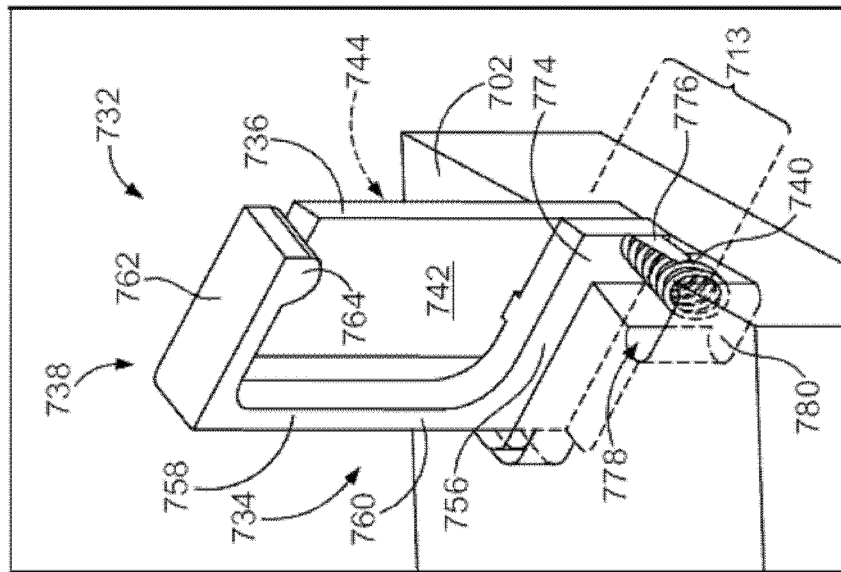


图 44

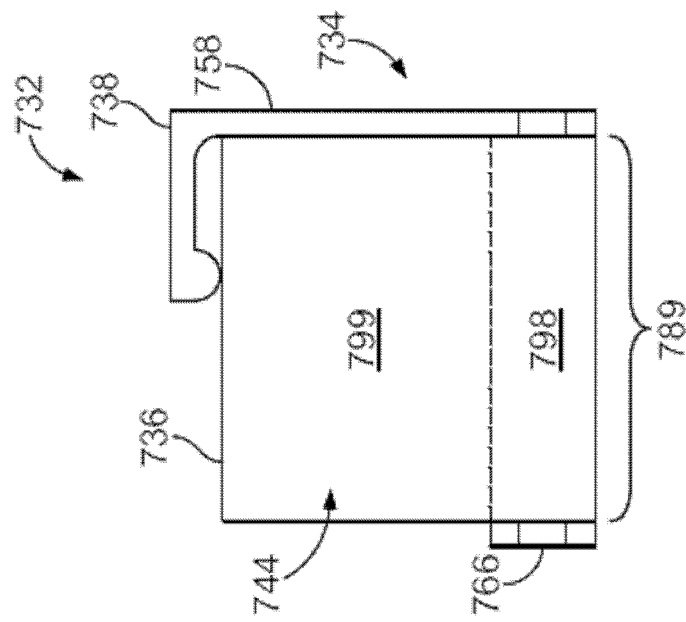


图 45

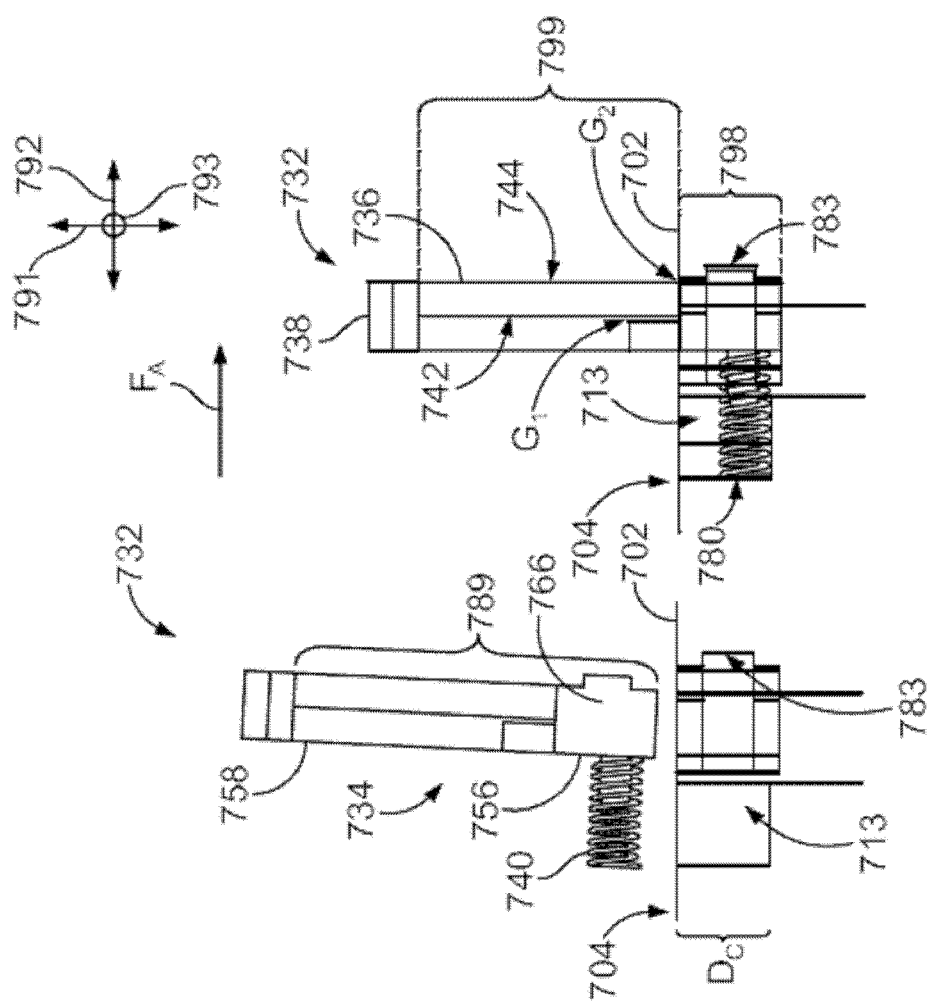


图 46

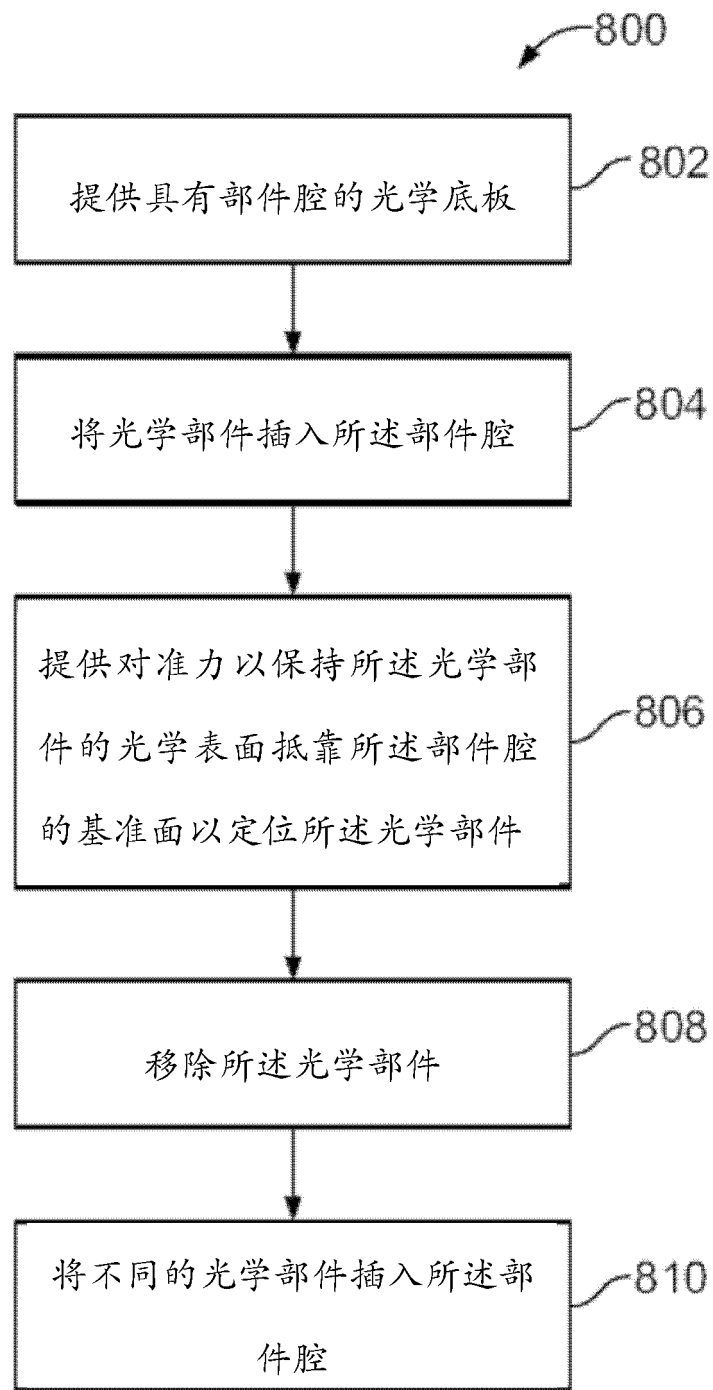


图 47

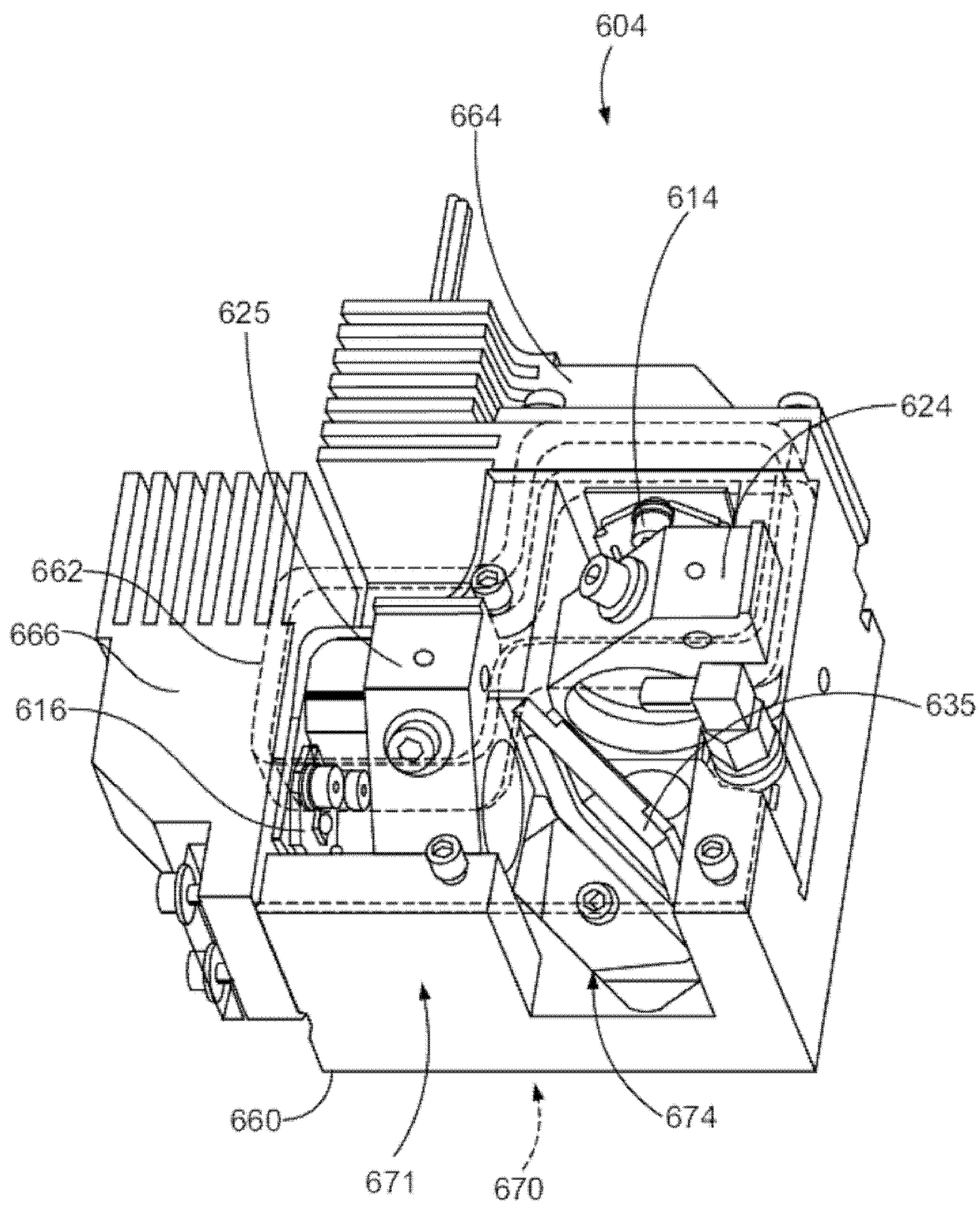


图 48

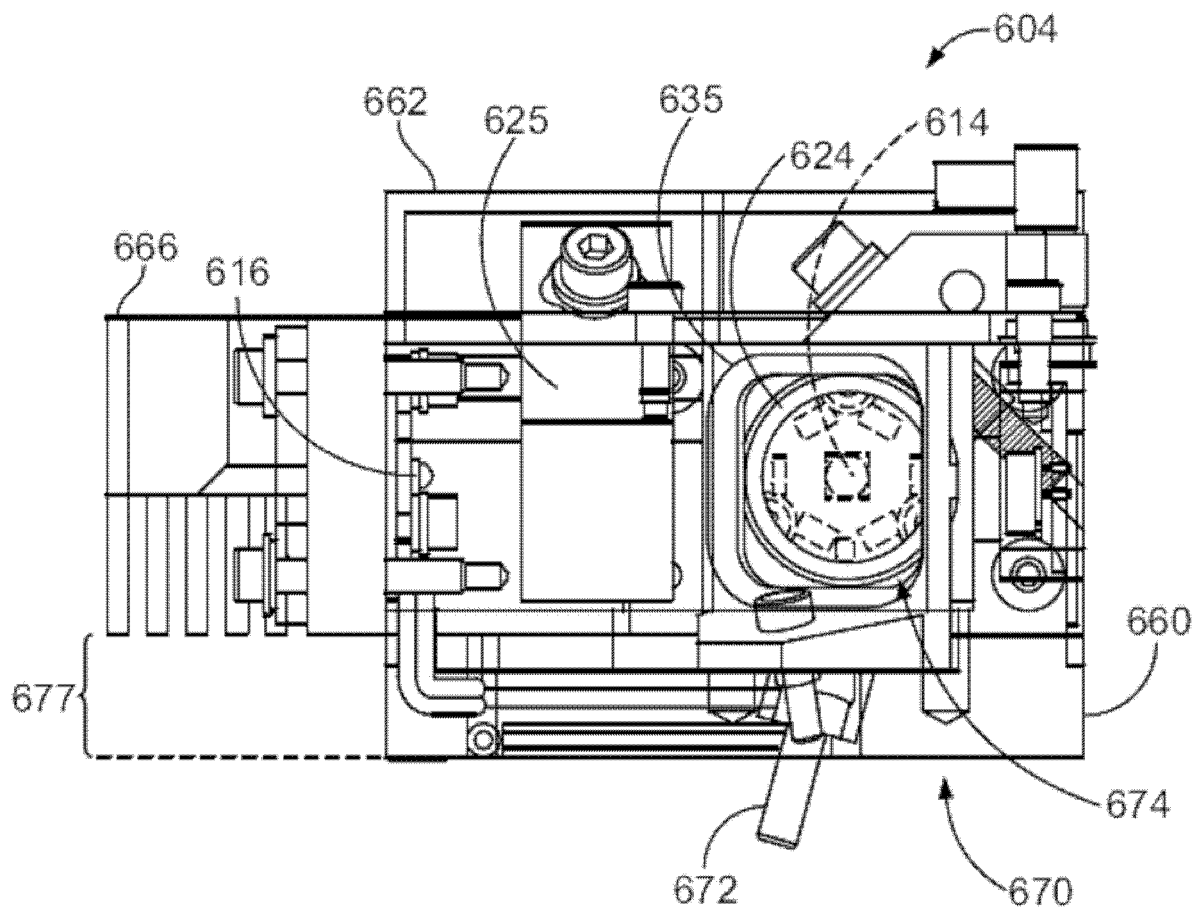


图 49

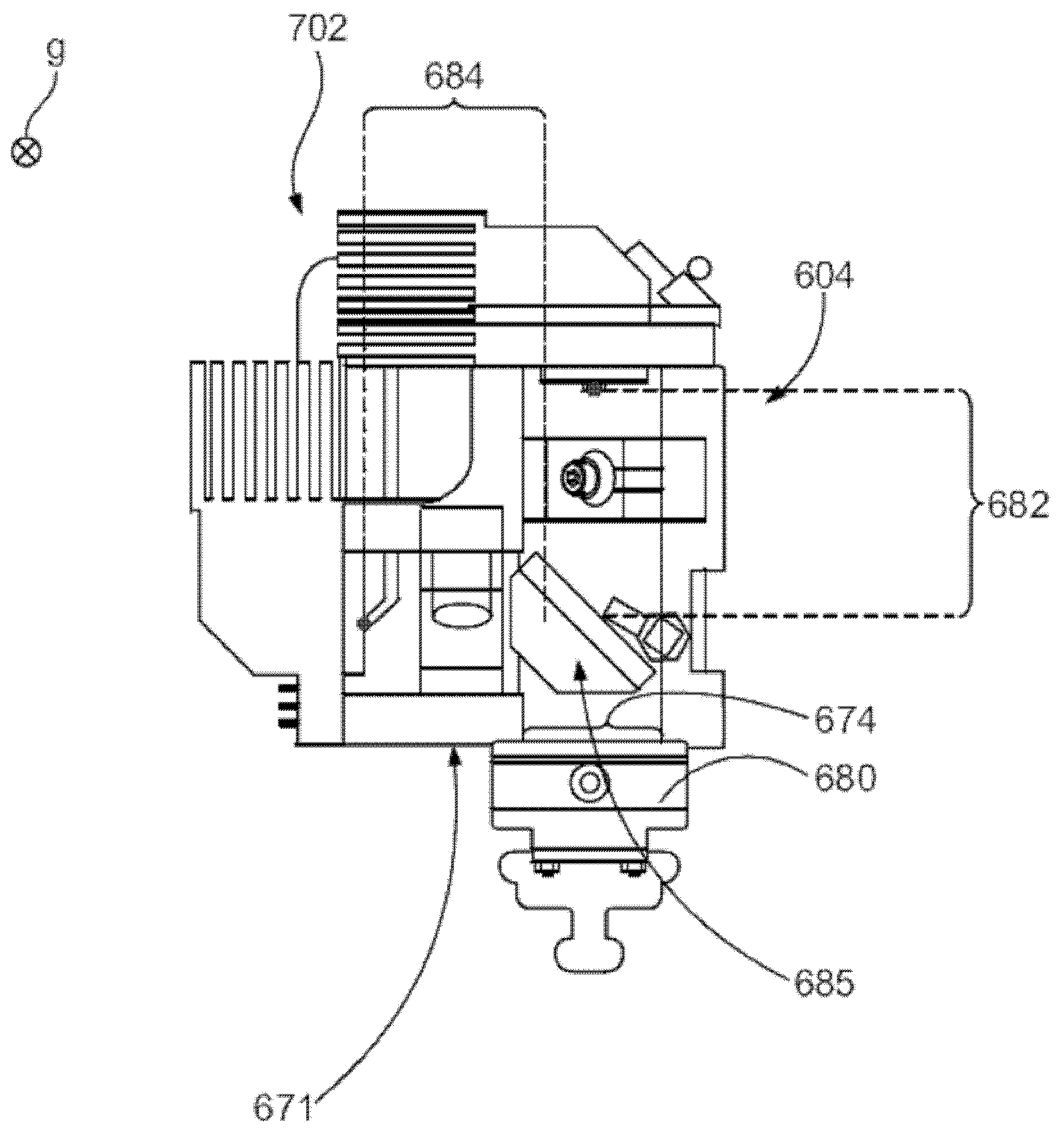


图 50

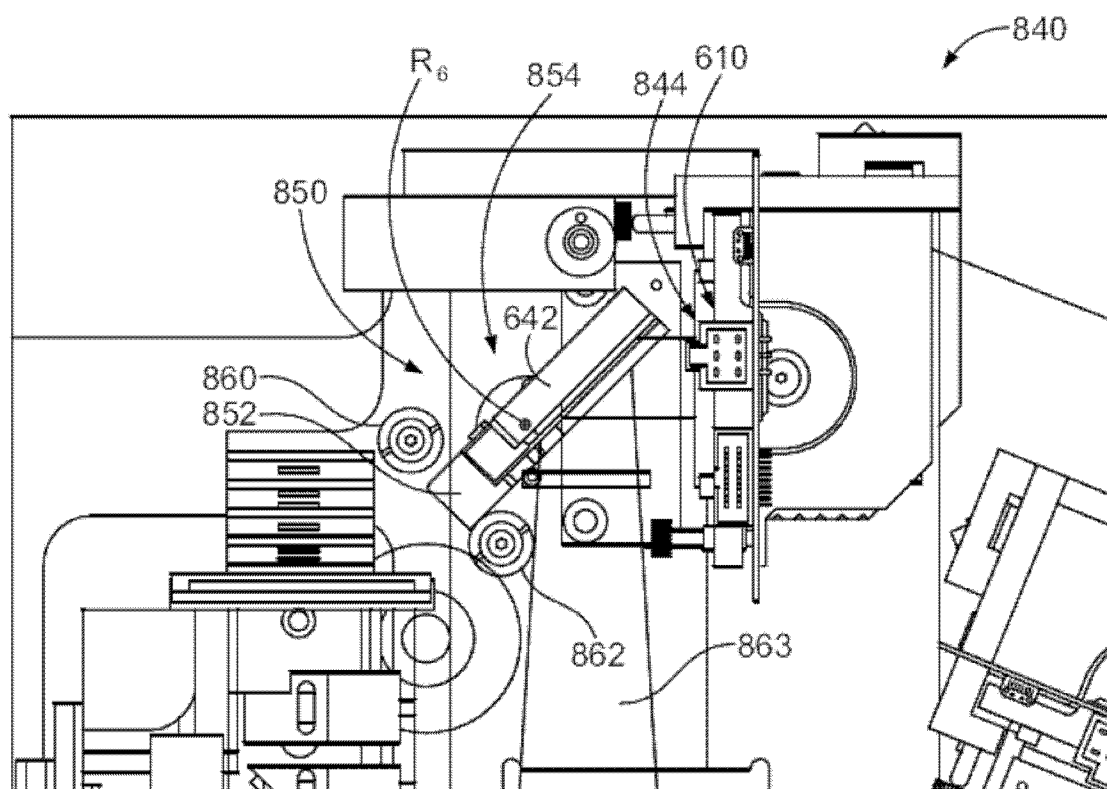


图 51

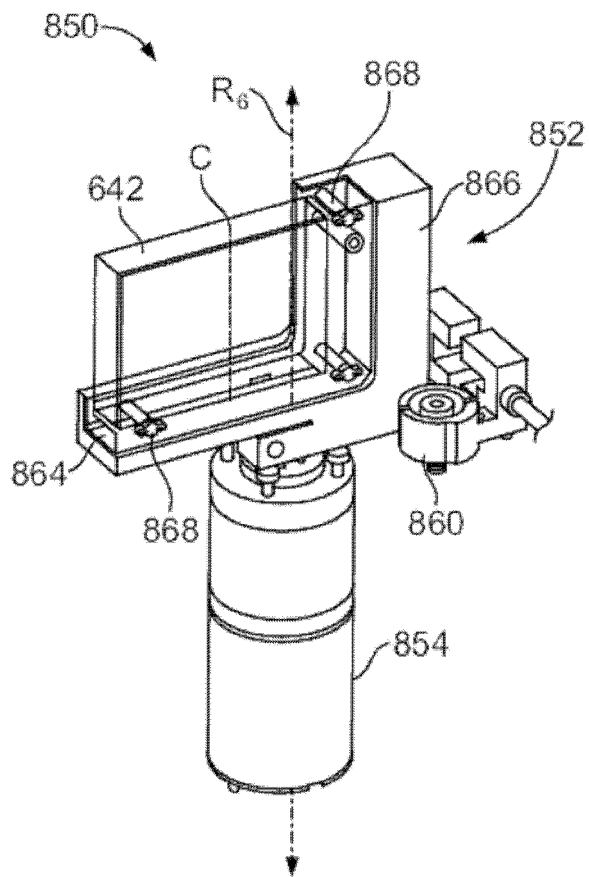


图 52

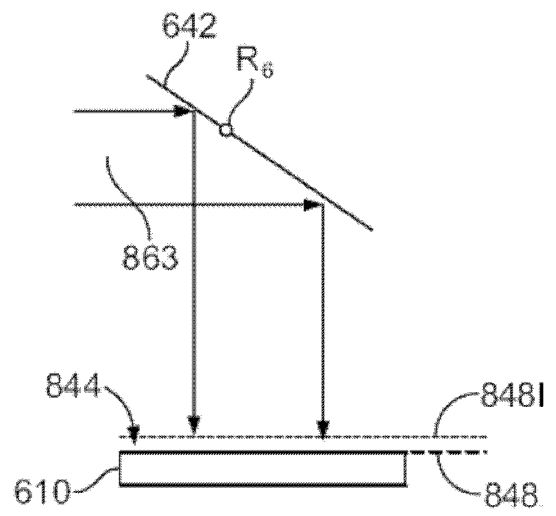


图 53

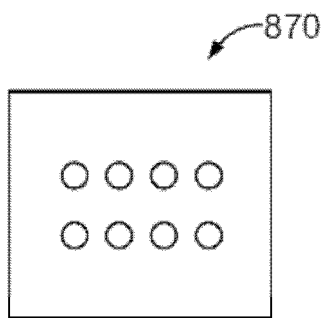


图 54

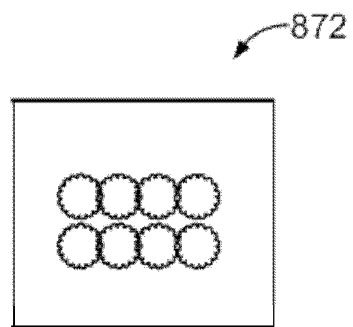


图 55

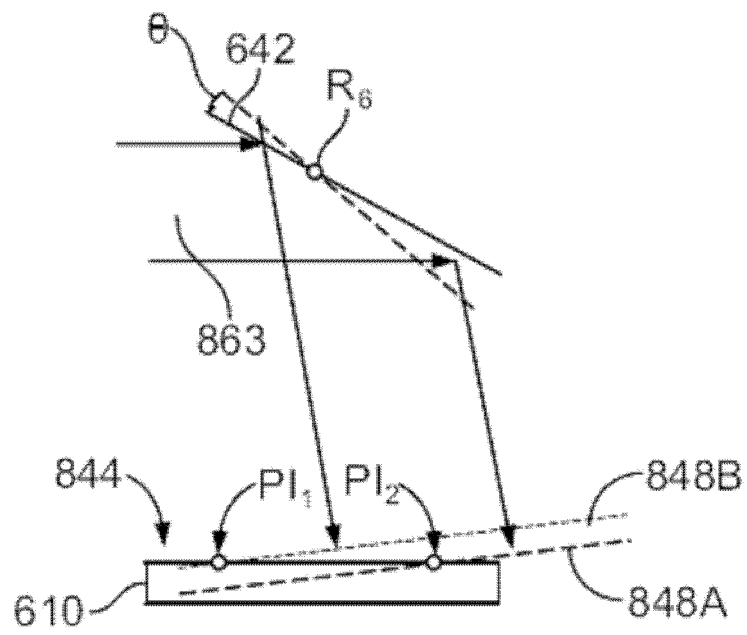


图 56

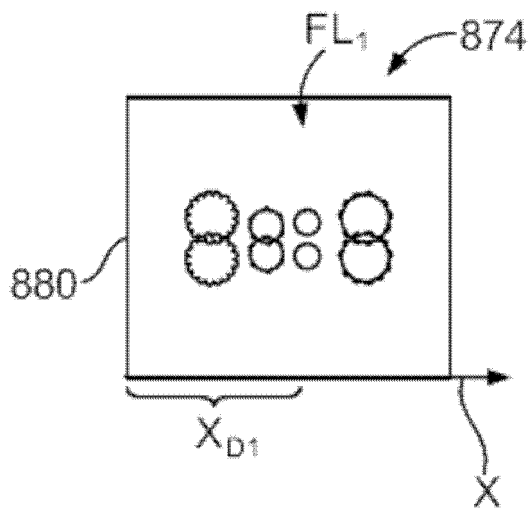


图 57

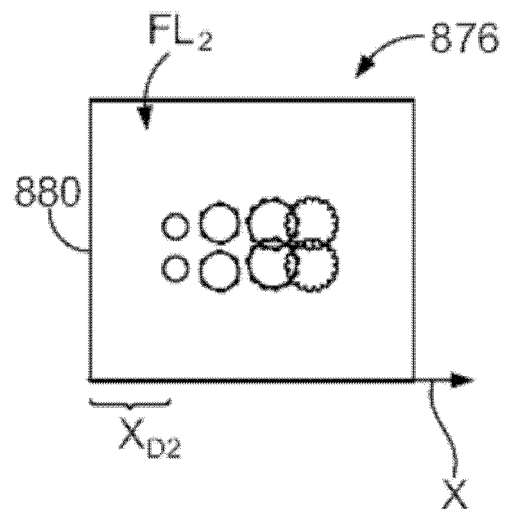


图 58

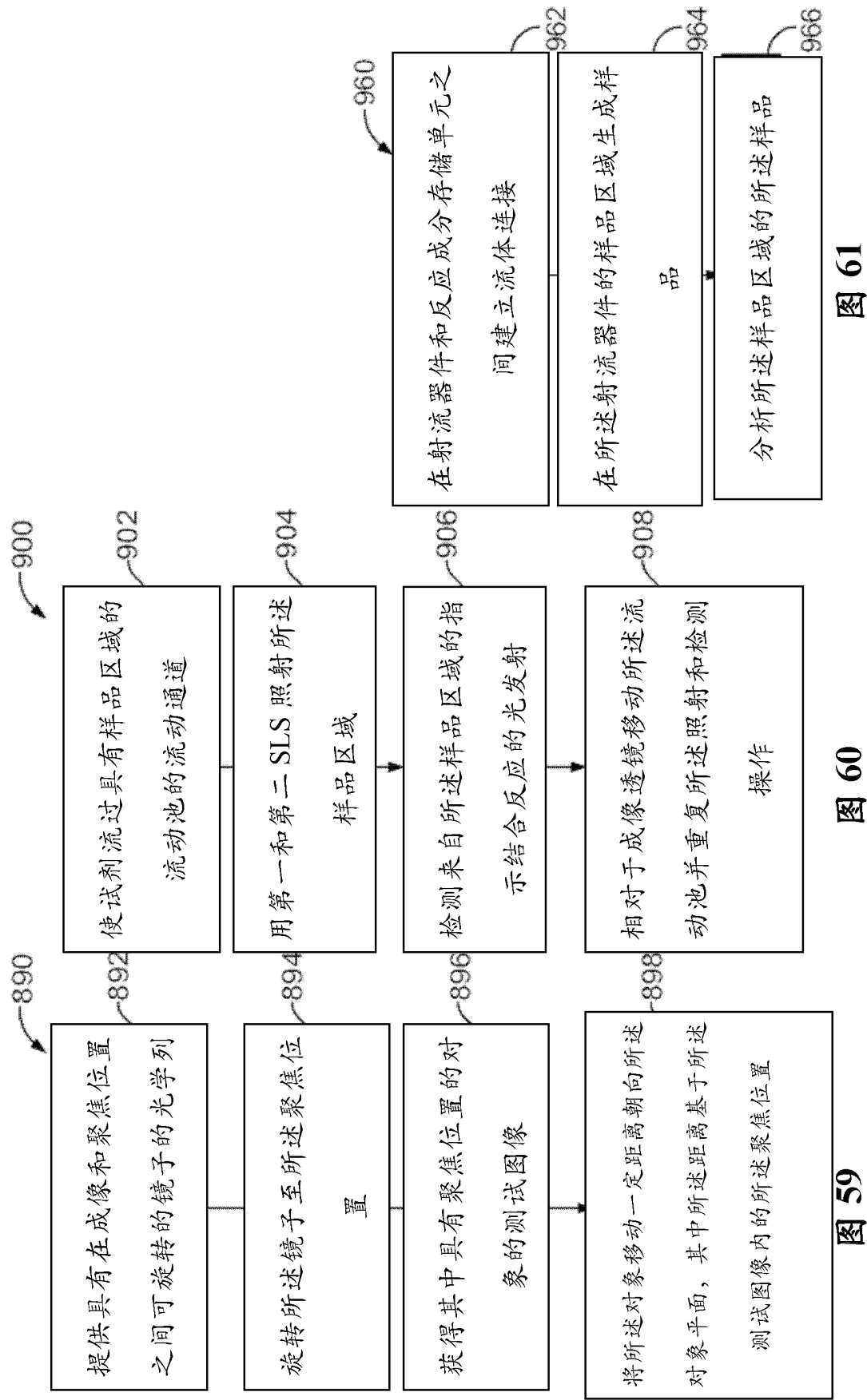


图 60

图 59

图 61