



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I721250 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：107106623

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 27 日

(51)Int. Cl. : G02B21/06 (2006.01)

G02B27/09 (2006.01)

G01N21/64 (2006.01)

(30)優先權：2017/03/08 美國

62/468,883

2017/05/05 荷蘭

2018855

(71)申請人：美商伊路米納有限公司 (美國) ILLUMINA, INC. (US)

美國

(72)發明人：孫 英華 SUN, YINGHUA (US)；洪 史丹利 S HONG, STANLEY S. (US)；庫漫

布格爾 馬可 KRUMBUEGEL, MARCO (US)；紐恩曼 彼得 NEWMAN, PETER

(US)；皮恩斯 賽門 PRINCE, SIMON (GB)；華森 達寇塔 WATSON, DAKOTA

(US)；馮文毅 FENG, WENYI (CN)；卡森 安德魯 詹姆士 CARSON, ANDREW

JAMES (US)；艾瑞 費德瑞克 ERIE, FREDERICK (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

TW 201629465A

CN 102439416A

US 2008/0117518A1

US 2010/0157086A1

審查人員：譚漢民

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：9 共 60 頁

(54)名稱

用於 DNA 定序的成像系統

(57)摘要

本文中描述包括物鏡及線產生模組的成像系統。該物鏡可將藉由該線產生模組發射之第一光束及藉由該線產生模組發射之第二光束聚焦於在一樣品外部的焦點處，以便調整線寬。線寬可經增大以減低光束在該樣品之表面上的總功率密度，使得該光束在該樣品之該表面上的該功率密度低於該樣品上的染料之光飽和度臨限值。

Imaging systems including an objective lens and a line generation module are described herein. The objective lens may focus a first light beam emitted by the line generation module and a second light beam emitted by the line generation module at a focal point external to a sample so as to adjust line width. Line width may be increased to lower overall power density of a light beam on a surface of the sample such that the power density of the light beam on the surface of the sample is below a photosaturation threshold of a dye on the sample.

指定代表圖：

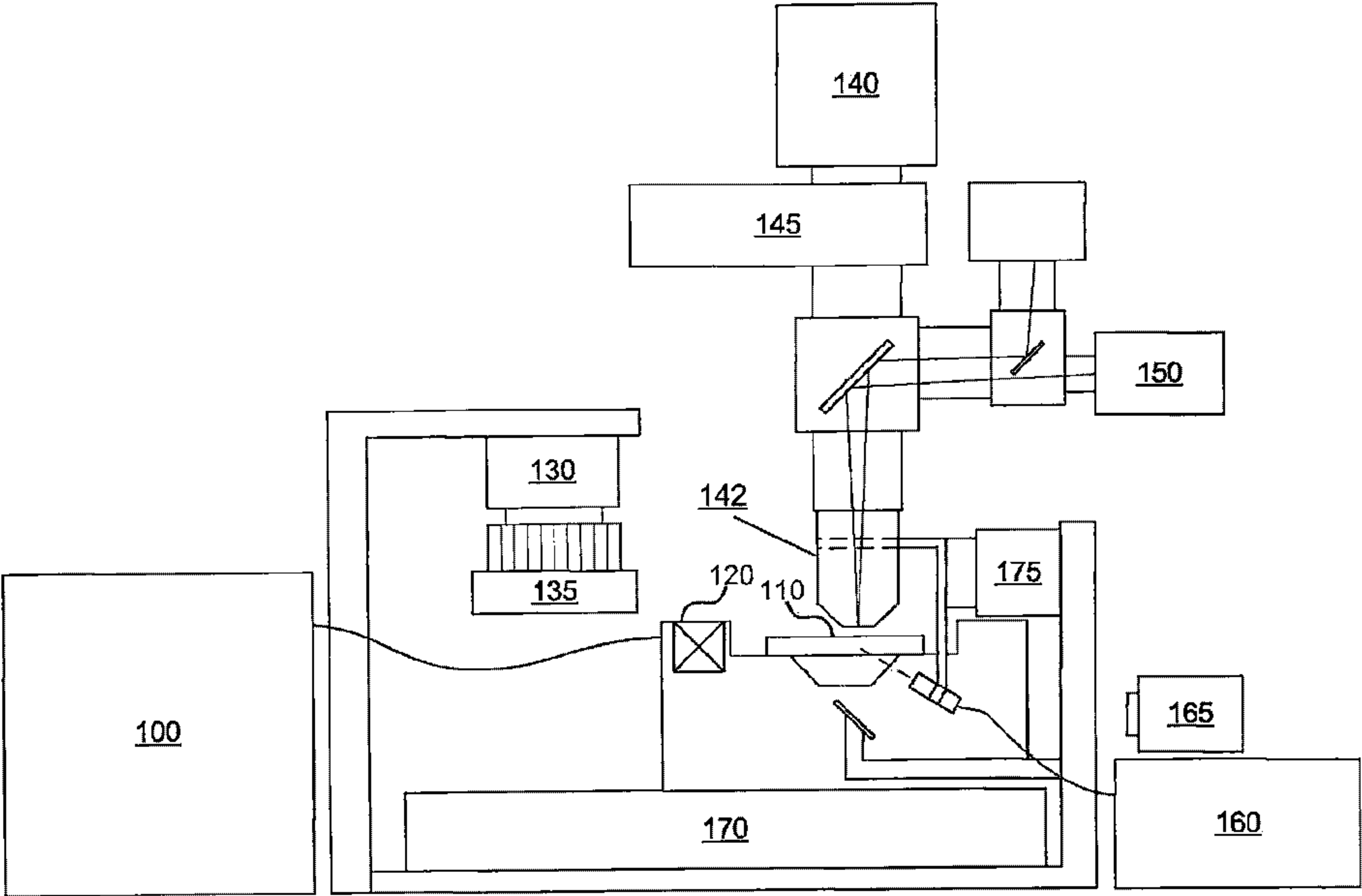


圖1A

符號簡單說明：

100:流體遞送模組或裝置

110:樣品容器

120:廢料閥

130:溫度站致動器

135:加熱器/冷卻器

140:光偵測器/攝影機系統

145:濾光片切換總成組件

150:聚焦雷射/聚焦雷射總成組件

160:光源

165:低瓦燈

170:樣品台

175:聚焦(z 軸)組件



I721250

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於DNA定序的成像系統

【英文發明名稱】 IMAGING SYSTEM FOR DNA SEQUENCING

【中文】

本文中描述包括物鏡及線產生模組的成像系統。該物鏡可將藉由該線產生模組發射之第一光束及藉由該線產生模組發射之第二光束聚焦於在一樣品外部的焦點處，以便調整線寬。線寬可經增大以減低光束在該樣品之表面上的總功率密度，使得該光束在該樣品之該表面上的該功率密度低於該樣品上的染料之光飽和度臨限值。

【英文】

Imaging systems including an objective lens and a line generation module are described herein. The objective lens may focus a first light beam emitted by the line generation module and a second light beam emitted by the line generation module at a focal point external to a sample so as to adjust line width. Line width may be increased to lower overall power density of a light beam on a surface of the sample such that the power density of the light beam on the surface of the sample is below a photosaturation threshold of a dye on the sample.

【指定代表圖】 圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

100：流體遞送模組或裝置

110：樣品容器

- 120：廢料閥
- 130：溫度站致動器
- 135：加熱器/冷卻器
- 140：光偵測器/攝影機系統
- 145：濾光片切換總成組零件
- 150：聚焦雷射/聚焦雷射總成組零件
- 160：光源
- 165：低瓦燈
- 170：樣品台
- 175：聚焦（z軸）組件

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於DNA定序的成像系統

【英文發明名稱】 IMAGING SYSTEM FOR DNA SEQUENCING

〔對相關申請案的交叉參考〕

【0001】 本申請案要求2017年3月8日申請且題為「Laser Line Illuminator For High Throughput Sequencing」之美國臨時專利申請案第62/468,883號的權利，該案以全文引用的方式併入本文中。本申請案亦要求2017年5月5日申請且題為「Laser Line Illuminator For High Throughput Sequencing」之荷蘭專利申請案第N2018855號的權利。

【技術領域】

本申請案關於一種用於高速定序的雷射線狀照明器。

【先前技術】

【0002】 生物光學分析儀器，諸如基因測序儀，傾向於包括多個可組態組件，每一組件具有多個自由度。增大此等生物光學分析儀器之複雜度已引起增加之製造及操作費用。一般而言，此等類型之儀器受益於其許多內部光學組件的精密對準。舉例而言，在一些基因定序儀器中，內部組件大體上在精密容許度內對準。針對此等儀器之許多製造技術涉及將所有組件安設在精密板上，且接著組態及對準每一組件。組件對準可在運送或使用期間改變。舉例而言，溫度變化可更改對準。重新對準每一組件需要時間及技術。在一些實例中，在所有組件中可存在超過總計30個可用自由度，且該等組件彼此相互作用。大量自由度使對準及組態變複雜，且為系統操作增加時間及費用。光學定序器製造

及操作可藉由經由模組化架構來減少所有系統組件中可用的自由度而簡化。

【0003】 光學定序器可使用雷射線狀照明來偵測並定序生物樣品。舉例而言，雷射線狀照明可使用時間延遲積分（time delay integration；TDI）感測器來啟用高速掃描以偵測來自樣品流量槽之螢光發射。偵測到之發射可用以識別並定序生物樣品之遺傳組份。然而，在高掃描速度及/或雷射輸出功率下，功能性可受螢光團之光飽和度及/或螢光團之光褪色及/或光誘發之對樣品的損害影響。高功率雷射亦可引起對物鏡之損害，包括對鉸接黏著劑、塗層及玻璃的損害。

【發明內容】

【0004】 本文中所揭示之技術的各種實施描述成像系統，該等成像系統包括物鏡及線產生模組，其中該成像系統經組態以調整藉由該線產生模組發射之多條線在生物樣品之表面上的寬度。

【0005】 在一個實例中，一種成像系統包括：線產生模組及物鏡。該線產生模組包括：第一光源，其用以發射處於第一波長之第一光束；一第二光源，其用以發射處於第二波長的第二光束；及一或多個線成形光學件，其將由該第一光源發射之光束塑形成線且將藉由該第二光源發射之光束塑形成線。在此實例中，該物鏡經組態以將該第一光束及該第二光束聚焦於在取樣結構之樣品外部的焦點處。

【0006】 在一個實例中，該取樣結構包括：蓋板、基板，及該蓋板與基板之間的液體通路。在此實例中，該液體通路包括頂部內表面及底部內表面，且該樣品位於該液體通路之該頂部內表面處或該底部內表面處。該焦點可係在該液體通路之該底部內表面下方以便增大該取樣結構之該頂部內表面處該第一光束之線寬及第二光束的線寬。替代地，該焦點可係在該液體通路之該頂部內

表面上方以增大該取樣結構之該頂部內表面處該第一光束之線寬及第二光束之線寬。

【0007】 在一些實施中，該取樣結構可拆離地耦接至該成像系統。在一特定實施中，該取樣結構為流量槽。

【0008】 在特定實施例中，該焦點係在該取樣結構之該底部內表面下介於約50 μm 與約150 μm 之間。替代地，該焦點係在該取樣結構之該底部內表面上方介於約50 μm 與約150 μm 之間。

【0009】 在一個實施中，該成像系統包括一時間延遲積分（TDI）感測器以偵測來自該樣品之螢光發射。在特定實施例中，該TDI感測器具有介於約5 μm 與約15 μm 之間的一像素大小、介於約0.4 mm與約0.8 mm之間的感測器寬度，及介於約16 mm與約48 mm之間的感測器長度。

【0010】 在一個實施中，該第一光束之該線寬及該第二光束之該線寬介於約10 μm 與約30 μm 之間。在另一實施中，該第一光束之線長及該第二光束之線長介於約1 mm與約1.5 mm之間。

【0011】 在一個實施中，該一或多個線加寬光學件包括散焦透鏡、稜鏡或散射器。在一特定實施中，該一或多個線加寬光學件包括鮑爾透鏡，其在自該等光源至該物鏡之光學路徑上定位於散焦透鏡之後。

【0012】 在一些實施中，該第一光束之該線寬經增大以減低該第一光束在該樣品之表面上的總功率密度，使得該第一光束在該樣品之該表面上之該功率密度低於該樣品上的第一染料之光飽和度臨限值；且該第二光束之該線寬經增大以減低該第二光束在該樣品之表面上的總功率密度，使得該第二光束在該樣品之該表面上之該功率密度低於該樣品上的第二染料之光飽和度臨限值。

【0013】 在一些實施中，該成像系統包括z載台，其用於鉸接該物鏡以調整該第一光束之該線寬並調整該第二光束之該線寬。在其他實施中，該成像系

統包括處理器；及上面嵌入有電腦可執行指令之非暫時性電腦可讀媒體，該等電腦可執行指令經組態以使得該系統：判定來自該TDI感測器之信號的品質；及在該z軸上鉸接該物鏡以調整該焦點並最佳化來自該TDI感測器之該信號的該品質。

【0014】 在另一實例中，一種DNA定序系統包括：線產生模組及物鏡。在此實例中，該線產生模組可包括：複數個光源，每一光源用以發射光束；及一或多個線成形光學件，其用以塑形每一光束為線；且該物鏡或該一或多個線成形光學件用以增大每一線在流量槽之第一表面或第二表面處的寬度。

【0015】 在此實例之實施中，該物鏡用以將每一光束聚焦於在該流量槽之一內表面外部的焦點處，以便增大每一線在該流量槽之該第一表面或該第二表面處的該寬度。該焦點在該流量槽之該底部內表面下可介於約50 μm 與約150 μm 之間或在該流量槽之該頂部內表面上方介於約50 μm 與約150 μm 之間。

【0016】 在一些實施中，該成像系統之一物鏡經設計以稍微有限共軛的以在成像表面下介於約50與約150 μm 之間的距離聚焦經準直雷射光。

【0017】 在一些實施中，該線產生模組（LGM）使用一鮑爾透鏡或其他光束塑形光學件以一所要縱橫比提供均勻線照明。該系統可經組態以光學調整物鏡平面（例如，流量槽表面）上之繞射有限焦點。藉由在該流量槽之該表面上方或下方調整該焦點，入射於該流量槽之該等表面上之光束寬度可得以增大，且該樣品及該流量槽處之該雷射功率強度可被減低。該功率密度可經控制以低於或接近於遺傳樣品偵測（例如，DNA、RNA或其他樣品偵測）之螢光團的光飽和度，同時仍滿足關於雜訊及速度的TDI感測器積分容許度。在一些實施中，將模組化光學分析系統之組件分組成模組化次組套件，且接著將該等模組化次組套件安設在精密板或其他穩定結構上可減小相對自由度且簡化總系統維護。

【0018】 舉例而言，在一個實施中，模組化光學分析系統可包括分組成四個模組化次組合件的組件之集合。一第一模組化次組合件可包括一起分組至一LGM中的複數個雷射及對應雷射光學件。第二模組化次組合件可包括分組成發射光學模組（**emission optics module**；**EOM**）的透鏡、調諧及濾光光學件。第三模組化次組合件可包括分組成攝影機模組（**camera module**；**CAM**）的攝影機感測器及對應之光學機械件。第四模組化次組合件可包括分組成焦點追蹤模組（**focus tracking module**；**FTM**）的焦點追蹤感測器及光學件。在一些實施中，系統之組件可分組成不同的模組化次組合件。視特定應用及設計選擇而定，組件可分組成更小或更大數目個次組合件。每一模組化次組合件可藉由以下操作而預先製造：將個別組件併入至安裝板或殼體上，及按預定容許度將模組化次組合件內之組件精確地對準且組態。每一模組化次組合件可經製造以將自由度減至最小，以使得僅關鍵組件可在一或多個方向上移動，或旋轉，以實現精確對準。

【0019】 在一些實施中，LGM可經預組態於LGM組合件實驗台上，該實驗台設計有一精密介面及光學件。該LGM組合件實驗台可包括一組合件物鏡、一光束分析儀、對準目標、衰減器、精密板及平移載台。該組合件物鏡可具有大於該模組化光學系統上之EOM之彼等的一視野、焦距及工作距離，以便使得該等雷射模組與LGM之內部光學件之初始對準成為可能。光束分析儀可為2D成像感測器，其經組態以偵測並報告各種目標方位處的光束強度。光束之對準可包括藉由操控LGM內之各種內部光學件及/或鏡而最佳化此等目標方位處之光束位置、強度及指向方向。使用光束分析儀操控各種內部光學組件並評估雷射可為自動化程序或手動程序。

【0020】 系統亦可包括一精密安裝板。該精密安裝板可經製造具有對準表面，諸如安裝銷、凹槽、槽、索環、突片、磁體、基準表面、加工滾珠，或

經設計以接納每一預先製造且經測試的模組化次組零件且將每一模組化次組零件安裝在其所要位置的其他表面。該精密安裝板可包括平整結構、非平整結構、實心結構、空心結構、蜂窩狀或晶格狀結構，或如此項技術中已知的其他類型之硬質安裝結構。在一些實例中，該精密安裝板併有或耦接至一載台運動組零件，該載台運動組零件經組態以維持水平安裝表面及阻尼振動。該載台組零件可包括致動器以控制一光學目標之一或多個控制表面以提供回饋，從而對準例如模組化次組零件（例如，**EOM**及**CAM**），以例如在預定容許度內重定位一或多個光學組件或感測器。此等精度運動裝置可以逐步或連續運動準確地定位該光學成像系統之該視野內的照明線。

【0021】 裝配模組化光學分析系統可包括將每一模組化次組零件安裝在精密安裝板上及使用一或多個控制調整來執行最終對準。在一些實例中，在組件中之每一者中具有超過30個自由度的光學分析系統可減小至在組件中之每一者中具有少於10個自由度的模組化光學分析系統，其中該等組件被分組成經預組態之模組化次組零件。可選擇此等剩餘自由度以最佳化組件間對準容許度，而不實施主動式或頻繁的對準程序。在一些實施中，一或多個模組化次組零件內之一或多個控制調整可使用安裝於該等次組零件中的一或多個對應致動器來致動。

【0022】 模組化次組零件（例如，**CAM**或**FTM**）中之一或多者內的感測器及/或偵測器可經組態以將資料傳輸至電腦，該電腦包括一處理器及上面儲存有機器可讀指令的非暫時性電腦可讀媒體。軟體可經組態以例如藉由偵測及分析光束聚焦、強度及形狀來監視最佳系統效能。在一些實例中，該系統可包括一光學目標，其經組態以顯示對於每一模組化次組零件之對準及效能特定的圖案。軟體接著可經由圖形使用者介面來指示特定的模組化次組零件次最佳地操作，且推薦開放迴路調整或實施閉合迴路動作之路線以矯正問題的時間。舉例

而言，軟體可經組態以將信號傳輸至該等致動器以在預定容許度內重定位特定組件，或可僅推薦換出效能欠佳的模組化次組合件。軟體可為在本端操作，或經由網路介面而遠端地操作從而實現遠端系統診斷及調諧。

【0023】 結合藉助於實例說明根據所揭示技術之實例之特徵的附圖，所揭示技術之其他特徵及態樣自以下實施方式將變得顯而易見。概述不意欲限制本文中所描述之任何發明的範疇，該等發明由申請專利範圍及等效物來界定。

【0024】 應瞭解，前述概念（假設此類概念並非相互不一致）之全部組合預期為本文所揭示之發明性主題的部分。詳言之，在本發明結尾處出現的所主張主題之全部組合預期為本文中所揭示之發明性主題的部分。

【圖式簡單說明】

【0025】 根據一或多個實施，本文中所揭示之技術參看以下諸圖予以詳細描述。提供此等圖以促進讀者對所揭示技術之理解，且並不意欲為詳盡的或將揭示內容限於所揭示的精確形式。實際上，諸圖中之圖式係僅出於說明目的而提供，且僅描繪所揭示技術之典型或實例實施。此外，應注意，出於說明清楚及容易起見，諸圖中之元件未必已按比例繪製。

圖1A說明實例影像掃描系統之一般化方塊圖，利用該實例影像掃描系統可實施本文中所揭示之系統及方法。

圖1B為根據本文中所揭示之實施說明實例模組化光學分析系統的透視圖圖式。

圖1C為根據本文中所揭示之實施說明實例精密安裝板的透視圖圖式。

圖1D說明符合本文中所揭示之實施的實例模組化光學分析系統的方塊圖。

圖1E說明符合本文中所揭示之實施的實例模組化光學分析系統的透視圖。

圖1F說明符合本文中所揭示之實施的線產生模組（line generation module；

LGM) 對準系統的方塊圖。

圖1G說明符合本文中所揭示之實施的LGM對準系統之透視圖。

圖1H說明符合本文中所揭示之實施的實例模組化光學分析系統的自上而下視圖。

圖1I說明符合本文中所揭示之實施的實例模組化光學分析系統的側視圖。

圖1J說明符合本文中所揭示之實施的LGM、物鏡及流量槽的方塊圖。

圖1K說明符合本文中所揭示之實施的用以使雷射線型樣在流量槽上散焦以避免光飽和及光褪色之LGM及EOM系統的方塊圖。

圖2A為根據本文中所揭示之實施說明發射光學模組 (emission optical module ; EOM) 的側視圖圖式。

圖2B為根據本文中所揭示之實施說明EOM的自上而下圖式。

圖3A為根據本文中所揭示之實施說明焦點追蹤模組 (focus tracking module ; FTM) 的後視圖圖式。

圖3B為根據本文中所揭示之實施說明FTM之側視圖圖式。

圖3C為根據本文中所揭示之實施說明FTM之自上而下視圖圖式。

圖4A為根據本文中所揭示之實施說明實施模組化光學分析系統的側視圖圖式。

圖4B為根據本文中所揭示之實施說明用於來自EOM之鏡筒透鏡次組合件的實例組態的方塊圖。

圖4C為根據本文中所揭示之實施說明用於來自EOM之鏡筒透鏡次組合件的另一實例組態的方塊圖。

圖5A為根據本文中所揭示之實施說明FTM及EOM的側視圖圖式。

圖5B為根據本文中所揭示之實施說明實例FTM及EOM的自上而下視圖圖式。

圖6為根據本文中所揭示之實施說明線產生模組（line generation module；LGM）的側視圖圖式。

圖7為根據本文中所揭示之實施說明LGM及EOM的自上而下視圖圖式。

圖8為根據本文中所揭示之實施說明用於安設及組態模組化光學分析系統的實例程序的圖式。

圖9說明在實施所揭示技術之實施之各種特徵中可使用的實例計算引擎。

應理解，所揭示技術可在有修改及更改之情況下實踐，且所揭示技術僅由申請專利範圍及其等效物來限制。

【實施方式】

【0026】 如本文中所使用，術語「xy平面」意欲意謂藉由直線軸x及y界定之2維區域（根據笛卡爾座標系統）。當參考偵測器及由偵測器觀測到之物件使用時，區域可進一步指定為正交於偵測器與正在偵測之物件之間的觀測方向。當在本文中使用以指線掃描儀時，術語「y方向」指掃描方向。

【0027】 如本文中所使用，術語「z方向」或「z軸」意欲指定正交於物件之由偵測器觀測到之區域的方向或軸。舉例而言，光學系統之焦點方向可沿著z軸指定。

【0028】 本文中所揭示之一些實施提供模組化光學系統，諸如可用於分析生物樣品之模組化光學系統。本文中所揭示之其他實施提供用於裝配及安設用於分析生物樣品之模組化光學系統的方法。一個此光學系統可為基因定序儀器或可為基因定序儀器之部分。該儀器可用以對DNA、RNA或其他生物樣品定序。一些基因定序儀器藉由將以不同波長操作的相干或非相干的光源聚焦通過內部光學件且聚焦至樣品上而操作。存在於樣品中之鹼基對接著發螢光且使光返回通過定序器之光學件且達到光學感測器上，光學感測器接著可偵測呈現的

鹼基對之類型。此等類型之儀器依賴於內部光學件的精確對準及調諧，且對由熱效應（例如，由來自光源及電子器件之熱）導致的組件之漂移或未對準以及諸如來自使用者之振動或伴隨接觸的機械效應敏感。本發明之實施經由模組化方法來解決此等問題及與此相關聯之安設及維護成本。功能上相關之光學組件的分組可作為模組化次組合件而經預先封裝、測試且對準。每一模組化次組合件接著可被視為現場可替換單元（**field replaceable unit**；**FRU**），其可藉由將次組合件安裝至精密對準板而安設且對準至系統中之其他模組化次組合件。

【0029】 本發明之一些實施提供一系統，該系統包括複數個模組化次組合件及一精密安裝板，或其中每一模組化次組合件包括一殼體及對準至該殼體的複數個光學組件。該殼體可包括複數個精密安裝結構，且每一模組化次組合件可以機械方式耦接至該精密安裝板，以使得來自一模組化次組合件之每一精密安裝結構直接附接至位於該精密安裝板或一鄰近模組化次組合件上之一對應精密安裝結構。在一些實例中，該線產生模組包括以一第一波長操作的一第一光源、以一第二波長操作的一第二光源及以一預定角度對準至每一光源的一光束塑形透鏡。舉例而言，該第一波長可為綠色波長，且該第二波長可為紅色波長。該光束塑形透鏡可為鮑爾（**Powell**）透鏡。

【0030】 在一些實施中，該發射光學模組可包括以光學方式耦接至一光產生模組的一物鏡，及以光學方式耦接至該物鏡的一鏡筒透鏡。該物鏡將光聚焦至距該物鏡一預定距離而定位之一流量槽上。該物鏡可沿著一縱向軸鉸接，且該鏡筒透鏡可包括一透鏡組件，其亦沿著一縱向軸在該鏡筒透鏡內鉸接以確保準確成像。舉例而言，該透鏡組件可移動以補償由該物鏡之鉸接導致的球面像差以對該流量槽之一或多個表面成像。

【0031】 在一些實例中，該流量槽可包括一半透明蓋板、一基板及夾在其間的一液體，且一生物樣品可定位於該半透明蓋板之一內表面或該基板之一

內表面處。舉例而言，該生物樣品可包括可被定序之DNA、RNA或另一基因材料。

【0032】 該焦點追蹤模組可包括一焦點追蹤光源及一焦點追蹤感測器，其中該光源可產生一光束，使該光束透射穿過該複數個光學組件，以使得該光束終止於該焦點追蹤感測器處。該焦點追蹤感測器可以通信方式耦接至一處理器及上面儲存有機器可讀指令的一非暫時性電腦可讀媒體。該等機器可讀指令在執行時可致使該處理器進行以下操作：接收來自該焦點追蹤感測器之一輸出信號；及分析該輸出信號以判定該光束之特性的一集合。在一些實例中，該等機器可讀指令在執行時進一步致使該處理器產生一回饋信號，該回饋信號指示該等光學組件中之一或多者應加以重組態以最佳化該光束之特性的該集合。該等模組化次組合件中之一或多者可為一現場可替換單元。該等精密安裝結構可包括槽、基準、突片、銷或凹陷空腔、如此項技術中已知的其他機械安裝結構，或其任何組合。

【0033】 在一些實例中，該攝影機模組包括複數個光學感測器，且該光產生模組包括複數個光源，其中每一光學感測器可經定向以接收及偵測來自對應光源之光束。

【0034】 在描述本文中所揭示之系統及方法的各種實施之前，有用的是描述可實施該等系統及方法的實例環境。一個此實例環境為光學系統（諸如圖1A中所說明之光學系統）之環境。實例光學系統可包括用於獲得或產生區域之影像的裝置。圖1中所概述之實例展示背光設計實施之實例成像組態。

【0035】 如在圖1A之實例中可見，受試樣品係定位於樣品結構或容器110（例如，如本文所揭示之流量槽）上，其定位於在物鏡下之樣品台170上。光源160及相關聯光學件將諸如雷射光之光束引導至樣品容器110上的所選樣品位置。該樣品發螢光且所得光係由物鏡收集且被引導至光偵測器140以偵測螢

光。樣品台170相對於物鏡移動以將樣品容器110上之下一個樣品位置定位在物鏡之焦點處。樣品台110相對於物鏡之移動可藉由移動樣品台本身、物鏡、整個光學台或前述各者之任何組合來達成。其他實施亦可包括使整個成像系統在靜止樣品上方移動。

【0036】 流體遞送模組或裝置100將試劑流（例如，螢光核苷酸、緩衝液、酶類、分裂試劑等）引導至（且通過）樣品容器110及廢料閥120。在特定實施中，樣品容器110可實施為一流量槽，其包括處於樣品容器110上之複數個樣品位置的核酸序列簇。待定序之樣品可附接至流量槽之基板以及其他可選組件。

【0037】 該系統亦包含溫度站致動器130及加熱器/冷卻器135，該兩者可視情況調節樣品容器110內之流體的條件之溫度。可包括攝影機系統140以監視及追蹤樣品容器110之定序。攝影機系統140可例如實施為CCD攝影機，其可與濾光片切換組件145內之各種濾光片、物鏡及聚焦雷射/聚焦雷射組件150相互作用。攝影機系統140不限於CCD攝影機，且可使用其他攝影機及影像感測器技術。

【0038】 可包括光源160（例如，視情況包含多個雷射之組件內的激發雷射）或其他光源以經由照明通過光纖介面（其可視情況包含一或多個重新成像透鏡、光纖安裝件等）來照明樣品內之螢光定序反應。低瓦燈165、聚焦雷射150及逆向二向色鏡185亦存在於所示之實例中。在一些實施中，聚焦雷射150可在成像期間關斷。在其他實施中，替代的聚焦組態可包括第二聚焦攝影機（圖中未示），其可為象限偵測器、位置靈敏偵測器（Position Sensitive Detector；PSD）或類似偵測器，以量測自表面反射的散射光束的位置，同時進行資料收集。

【0039】 儘管說明為背光裝置，但其他實例可包括來自雷射或其他光源

之光，該光經引導穿過物鏡而達到樣品容器110上之樣品上。樣品容器110可最終安裝於樣品台170上，以提供樣品容器110相對於物鏡之移動及對準。樣品台可具有一或多個致動器以允許樣品台在三個維度中之任一者上移動。舉例而言，就笛卡爾座標系而言，可提供致動器以允許載台相對於物鏡在X、Y及Z方向上移動。此可允許樣品容器110上之一或多個樣品位置定位成與物鏡光學對準。

【0040】 聚焦（z軸）組件175在此實例中展示為被包括以控制光學組件相對於樣品容器110在聚焦方向（通常稱為z軸或z方向）上的定位。聚焦組件175可包括實體地耦接至光學台或樣品台或兩者的一或多個致動器，以使樣品台170上之樣品容器110相對於光學組件（例如，物鏡）移動以為成像操作提供恰當聚焦。舉例而言，致動器可諸如藉由至或與載台之直接或間接的機械、磁性、流體或其他附接或接觸而實體地耦接至各別載台。該一或多個致動器可經組態以使載台在z方向上移動，同時將樣品台維持在同一平面中（例如，維持垂直於光軸的水平（level或horizontal）姿態）。該一或多個致動器亦可經組態以使載台傾斜。舉例而言，此傾斜可進行，使得樣品容器110可動態地保持水平以顧及其表面中之任何斜坡。

【0041】 系統之聚焦通常指使物鏡之焦平面與待在所選樣品位置處成像的樣品對準。然而，聚焦亦可指對系統進行調整以獲得樣品之表示的所需特性，諸如測試樣品之影像的所要位準之清晰度或對比度。因為物鏡之焦平面之視野的可用深度可能較小（有時為約1 μm 或1 μm 以下），所以聚焦組件175緊密跟隨正成像之表面。因為樣品容器並非完全平整地固定在儀器中，所以聚焦組件175可經設置以遵循此輪廓，同時沿著掃描方向（在本文中稱為y軸）移動。

【0042】 自正成像的處於樣品位置之測試樣品發出的光可被引導至一或

多個偵測器140。偵測器可包括例如CCD攝影機。可包括光圈且將其定位成僅允許自聚焦區域發出的光傳遞至偵測器。可包括光圈以藉由濾除光的自處於聚焦區域外之區域發出的分量來改良影像品質。發射濾光片可包括於濾光片切換組套件145中，可選擇濾光片以記錄經判定之發射波長且阻斷任何雜散雷射光。

【0043】 在各種實施中，樣品容器110可包括一或多個基板，其上設置有樣品。舉例而言，在系統將分析大量不同的核酸序列之情況下，樣品容器110可包括一或多個基板，待定序之核酸係結合、附接或關聯於該一或多個基板上。在各種實施中，基板可包括核酸可附接至的任何惰性基板或基質，諸如玻璃表面、塑膠表面、乳膠、聚葡萄糖、聚苯乙烯表面、聚丙烯表面、聚丙烯醯胺凝膠、金表面以及矽晶圓。在一些應用中，基板係在處於複數個位置之通道或其他區域內，該複數個位置形成於跨樣品容器110之基質或陣列中。

【0044】 儘管未說明，但可提供控制器以控制掃描系統之操作。控制器可經實施以控制系統操作之態樣，諸如聚焦、載台移動及成像操作。在各種實施中，控制器可使用硬體、演算法（例如，機器可執行指令）或前述各者之組合來實施。舉例而言，在一些實施中，控制器可包括具相關聯記憶體之一或多個CPU或處理器。作為另一實例，控制器可包含用以控制操作之硬體或其他電路系統，諸如電腦處理器及其上儲存有機器可讀指令之非暫時性電腦可讀媒體。舉例而言，此電路系統可包括以下各項中之一或多者：場可程式化閘陣列（field programmable gate array；FPGA）、特殊應用積體電路（application specific integrated circuit；ASIC）、可程式化邏輯裝置（programmable logic device；PLD）、複雜可程式化邏輯裝置（complex programmable logic device；CPLD）、可程式化邏輯陣列（programmable logic array；PLA）、可程式化陣列邏輯（programmable array logic；PAL）或其他類似的處理裝置或電路系統。

作為又一實例，控制器可包含此電路系統與一或多個處理器之組合。

【0045】 儘管系統及方法在本文中可偶爾地在此實例系統之上下文中加以描述，但此僅為一個實例，此等系統及方法可用該實例來實施。在閱讀本說明書之後，一般熟習此項技術者將理解，本文中所描述之系統及方法可如何用此及其他掃描儀、顯微鏡及其他成像系統來實施。

【0046】 本文中所揭示之技術之實施提供模組化的光學分析系統及方法。圖1B為說明實例模組化光學分析系統180之透視圖圖式。系統180可包括複數個模組化次組零件。舉例而言，在一些實施中，系統180包含四個次組零件模組：線產生模組（LGM）182、焦點追蹤模組（FTM）184、攝影機模組（CAM）186及發射光學模組（EOM）188。如本文中所使用，在LGM、FTM、EOM或CAM之上下文中，模組指硬體單元（例如，模組化次組零件）。

【0047】 在一些實施中，LGM 182可包括一或多個光源。在一些實施中，該一或多個光源可包括相干光源，諸如雷射二極體。在一些實例中，LGM 182可包括經組態以發射紅色波長之光的第一光源，及經組態以發射綠色波長之光的第二光源。LGM 182可進一步包括光學組件，諸如聚焦表面、透鏡、反射表面或鏡。光學組件可定位於LGM 182之殼體內，以便將自該一或多個光源發射之光引導且聚焦至鄰近模組化次組零件中。LGM 182之光學組件中之一或多者亦可經組態以將自該一或多個光源發射之光塑形成所要圖案。舉例而言，在一些實例中，光學組件可將光塑形成線型圖案（例如，藉由使用一或多個鮑爾透鏡，或其他光束塑形透鏡、繞射或散射組件）。光學組件中之一或多者可位於其他模組化次組零件中之一或多者中。模組化次組零件中之一或多者亦可包括一或多個現場可替換子組件。舉例而言，LGM 182可包括可個別地自LGM 182移除且替換之一或多個雷射模組。

【0048】 在一些實例中，（耦接至LGM 182的）鄰近模組化次組套件可為EOM 188。來自LGM 182之一或多個光源之光可引導出LGM 182外且穿過附接至LGM 182及/或EOM 188之介面擋板而達到EOM 188中。舉例而言，介面擋板可為光圈，其經塑形以使得光能夠穿過其中心，同時混淆來自外部光源之干擾。EOM 188亦可包括經組態以塑形、引導及/或聚焦由LGM 182之一或多個光源激發的螢光光之物鏡、鏡筒透鏡及或其他光學組件。

【0049】 穿過EOM 188之光可經由介面埠而被引導至其他鄰近模組化次組套件中之一者，例如CAM 186中。CAM 188可包括一或多個光感測器。在一些實施中，第一光感測器可經組態以偵測來自LGM 182之第一光源的光（例如，紅色波長中），且第二光感測器可經組態以偵測來自LGM 182之第二光源的光（例如，綠色波長）。CAM 186之光感測器可以諸如偵測來自兩個入射光束之光的組態定位於殼體內，其中該等入射光束可以基於兩個感測器的間距之預定距離（例如，在1 mm與10 mm之間）間隔開。在一些實例中，第一光感測器與第二光感測器可彼此間隔開介於3 mm與8 mm之間的距離。該等光感測器可具有經充分大小設定以允許例如歸因於熱效應或機械蠕變的光束漂移之偵測表面。來自CAM 186之光感測器的輸出資料可傳達至電腦處理器。該電腦處理器接著可實施電腦軟體程式指令以分析該資料且向圖形使用者介面（graphical user interface；GUI）報告或顯示光束之特性（例如，焦點、形狀、強度、功率、亮度、位置），及/或自動地控制致動器及雷射輸出以最佳化雷射束。光束形狀及位置可藉由致動系統180之內部光學件（例如，使鏡傾斜、鉸接透鏡等）來最佳化。

【0050】 FTM 184亦可經由介面埠而耦接至EOM 188。FTM 184可包括用以偵測及分析系統180中之所有光學組件之對準及聚焦的儀器。舉例而言，FTM 184可包括光源（例如，雷射）、光學件及光感測器，諸如數位攝影機或

CMOS晶片。雷射可經組態以傳輸光源，且光學件可經組態以將光引導穿過系統180中之光學組件，且光感測器可經組態以偵測透射穿過系統180中之光學組件的光且將資料輸出至電腦處理器。電腦處理器接著可實施電腦軟體程式指令以分析資料且向圖形使用者介面（GUI）報告或顯示雷射束之特性（例如，焦點、強度、功率、亮度、位置），及/或自動地控制致動器及雷射輸出以最佳化雷射束。在一些實例中，FTM 184可包括冷卻系統，諸如如此項技術中已知之空氣或液體冷卻系統。

【0051】 在一些實施中，LGM 182可包括以較高功率操作之光源，以亦適應較快掃描速度（例如，LGM 182中之雷射可以比功率輸出大五倍的功率操作）。類似地，雷射模組184之光源可以較高輸出功率操作及/或亦可包括高解析度光學感測器以達成奈米尺度焦點精度以適應較快掃描速度。FTM 184之冷卻系統可經增強以使用此項技術中已知的冷卻技術來適應來自較高功率雷射的額外熱輸出。

【0052】 在一個實例中，每一模組化次組套件可以機械方式耦接至一或多個其他模組化次組套件,及/或耦接至精密安裝板190。在一些實施中，精密安裝板190可以機械方式耦接至載台組套件192。載台組套件192可包括運動阻尼器、用以致動一或多個模組化次組套件內之一或多個組件的致動器、冷卻系統及/或如此項技術中已知的其他電子或機械組件。

【0053】 模組化次組套件可預先製造、經組態且在內部對準。在一些實施中，控制單元可以電子方式耦接至載台組套件192且以通信方式耦接至使用者介面，以在一或多個模組化次組套件已耦接至精密安裝板190之後實現一或多個模組化次組套件之自動或遠端人工對準。每一模組化次組套件可為現場可替換單元（field replaceable unit；FRU），以使得模組化次組套件可自精密安裝板190移除且用另一功能上等效的模組化次組套件替換，而不會干擾系統中之

其他模組化次組合件的對準或組態。

【0054】 每一模組在整合至系統180中之前經預先對準且經預先限定。舉例而言，LGM 182之組合件及組態可包括一或多個雷射或雷射二極體至殼體中之機械耦接及用以操作該等雷射或雷射二極體之控制電子裝置的安設。整個LGM 182以及任何光學件或其他組件接著可安裝於測試床上且經操作以對準殼體內之雷射二極體。LGM殼體可包括外部安裝結構，諸如安裝銷、基準、凹槽、突片、槽、脊線或其他突起或凹痕，其經組態以在安設於系統180中時將LGM 182對準至測試床以及對準至精密安裝板190。一旦LGM 182經組態且經測試，其即可安設於系統182中，或經封裝且作為現場可替換單元（FRU）來儲存或運送。

【0055】 諸如FTM 184、CAM 186或EOM 188之其他模組化次組合件可在安設在系統180上之前類似地進行裝配、組態及測試。每一模組化次組合件可使用機械耦接方法來裝配以視需要限制內部組件在次組合件內的行動性。舉例而言，組件可用扣件或焊接部分鎖定在適當位置，以阻止在組件對準至模組化次組合件之其他組件或殼體後的行動性。一些組件視需要可與鉸接接頭耦接或經允許而在殼體內移動，以使得組件之相對定向在安設於精密安裝板190上之後可予以調整。舉例而言，每一模組化次組合件之相對定位可使用預定機械容許度來精確地控制（例如，藉由將基準對準至毗鄰模組化次組合件中或精密安裝板190中之收納凹槽），以使用有限數目個可調整的自由度（例如，在一些實施中，少於10個總體自由度）來實現系統180之總體光學對準。

【0056】 圖1C為說明實例精密安裝板190之透視圖圖式。精密安裝板190可由輕重量、硬質且耐熱的材料製造。在一些實施中，精密安裝板190可由金屬（例如，鋁）、陶瓷或如此項技術中已知的其他硬質材料製造。精密安裝板190可包括精密對準結構，該等精密對準結構經組態而以機械方式耦接至併入

於模組化次組合件中之一或多者之殼體或外殼上的對應精密對準結構。舉例而言，精密對準結構可包括安裝銷、基準、突片、槽、凹槽、索環、磁體、脊線、凹痕及/或其他精密安裝結構，其經塑形以使第一表面（例如，在精密安裝板190上）對準至第二表面（例如，模組化次組合件之殼體或外殼的外表面）。參看圖1C，實例精密安裝板190可包括複數個LGM精密安裝結構194，該等LGM精密安裝結構經組態以接納且以機械方式耦接至位於LGM 182之殼體的外表面上之對應精密安裝結構。類似地，精密安裝板190可包括複數個EOM精密安裝結構196，該等EOM精密安裝結構經組態以接納且以機械方式耦接至位於EOM 188之殼體的外表面上之對應精密安裝結構。藉由使用該等精密安裝結構將LGM 182及EOM 188定位至精密安裝板190上，LGM 182與EOM 188將彼此對準。位於其他模組化次組合件（例如，FTM 184及CAM 186）之殼體上的精密對準結構接著可以機械方式耦接至位於LGM 182或EOM 188任一者之殼體上或精密安裝板190上的各別精密對準結構。

【0057】 圖1D說明實例模組化光學分析系統之方塊圖。在一些實施中，模組化光學分析系統可包括LGM 1182，其中安置有兩個光源1650及1660。光源1650及1660可為輸出不同波長之雷射束（例如，紅光或藍光）的雷射二極體、二極體充能之固態雷射，或如此項技術中已知之其他光源。自雷射源1650及1660輸出之光束可被引導穿過一或多個光束塑形透鏡1604。在一些實施中，單一光塑形透鏡可用以塑形自兩個光源輸出之光束。在其他實施中，單獨光束塑形透鏡可用於每一光束。在一些實例中，光束塑形透鏡為鮑爾透鏡（Powell lens），以使得光束經塑形成線型圖案。

【0058】 LGM 1182可進一步包括鏡1002及1004。藉由光源1650產生之光束可反射脫離鏡1001及鏡1002以便被導引通過鏡1004之孔隙或半反射表面且經由單一介面埠引導至EOM 1188中。類似地，藉由光源1660產生之光束可反射

脫離鏡1004以便經由單一介面埠導引至EOM 1188中。在一些實例中，一組額外鉸接鏡可鄰近於鏡1004併入以提供額外調諧表面，例如，如圖1H中所說明。

【0059】 兩個光束可使用二向色鏡1004組合。兩個光束可導引通過諸如鮑爾透鏡之線成形光學件。鏡1002及1004可各自經組態以使用手動或自動化控制件鉸接以便對準來自光源1650及1660的光束。光束可穿過快門元件1006。EOM 1188可包括物鏡1404及z載台1024，該z載台使物鏡1404縱向地更接近或更遠離目標1192移動。舉例而言，目標1192可包括液體層1550及半透明蓋板1504，且生物樣品可位於半透明蓋板的內表面處以及位於液體層下方的基板層之內表面處。該z載台接著可使物鏡移動以便將光束聚焦至流量槽之任一內表面上（例如，聚焦於生物樣品上）。如此項技術中所知曉，生物樣品可為回應於光學定序的DNA、RNA、蛋白質或其他生物材料。在一些實施中，物鏡可經組態以使光束聚焦於超出流量槽之焦點處，諸如以增大光束在流量槽之表面處的線寬。

【0060】 EOM 1188亦可包括半反射鏡1020以將光引導穿過物鏡1404，同時允許光自目標1192返回穿過。在一些實施中，EOM 1188可包括鏡筒透鏡1406及校正透鏡1450。校正透鏡1450可使用z載台1022縱向地更接近或更遠離物鏡1404而鉸接，以便確保準確成像，例如，從而校正由使物鏡1404移動導致及/或來自經由較厚基板之成像的球面像差。透射穿過校正透鏡1450及鏡筒透鏡1406之光接著可穿過濾光片元件1012且進入CAM 1186中。CAM 1186可包括一或多個光學感測器1050以偵測回應於入射光束而自生物樣品發射之光。

【0061】 在一些實例中，EOM 1188可進一步包括半反射鏡1018以將自FTM 1184發射之焦點追蹤光束反射至目標1192上，且接著將自目標1192返回之光反射回至FTM 1184中。FTM 1184可包括焦點追蹤光學感測器，以偵測傳回的焦點追蹤光束之特性且產生回饋信號以最佳化物鏡1404在目標1192上之焦

點。

【0062】 LGM 1182經組態以產生穿過物鏡之均勻線照明。舉例而言，物鏡可位於EOM 1188上，或LGM對準系統上，該LGM對準系統在LGM正經裝配或維護（例如，且與模組化光學分析系統實體上分離）時用以對準LGM之內部組件。LGM可使用一或多個鮑爾透鏡來傳播及/或塑形來自單一或幾乎單模雷射光源的雷射束。諸如以下各者之其他光束塑形光學件可用以控制均一性且增大容許度：主動式光束擴展器、衰減器、一個中繼透鏡、圓筒形透鏡、經致動鏡、繞射元件及散射組件。雷射束可在物鏡之後焦點處相交以提供對流量槽表面之更好容許度（例如，如圖1J中所說明）。鮑爾透鏡可位於物鏡附近或中繼透鏡附近。進入成像光學件之雷射束的扇形角可經調整以與成像光學件之視野匹配。

【0063】 雷射束之方向、大小及/或偏光可藉由使用透鏡、鏡及/或偏光器來調整。光學透鏡（例如，圓筒形、球面或非球面）可用以主動地調整流量槽目標之雙重表面上的照明焦點。LGM 1182上之光源模組可針對視場服務個別地可替換。LGM 1182可包括多個單元，且每一單元經設計用於特定/不同波長及偏光。堆疊多個單元可用以增大雷射功率及波長選項。兩個或多於兩個雷射波長可與二向色鏡及偏光器組合。

【0064】 為了避免鄰接區域之光褪色或螢光團之光飽和度，照明線輪廓可經調整以於成像區內部/外部在預定強度比率容許度內。藉由加寬流量槽及/或感測器處之雷射線圖案，可使用較高掃描速度及雷射功率（例如，功率及輸質量可在不經歷光飽和度或光褪色或不損害雷射模組情況下增大超出四倍）。在一些實例中，流量槽處超出 20 kW/cm^2 之雷射功率密度可使流量槽中之螢光團過度飽和。在此情形發生時，在感測器處偵測到之發射信號在來自雷射模組之激發功率增大情況下將不線性增大。

【0065】 用於使用光學件加寬照明線之方法可包括：在鮑爾透鏡之後或之前添加散焦透鏡、稜鏡陣列或散射器。在一些實施中，此等方法亦可包括減小雷射照明光束大小及/或減小物鏡無限共軛設計。圖1K說明LGM及EOM系統之方塊圖，該LGM及EOM系統加寬流量槽上之雷射線圖案以避免光飽和度及光褪色。入射於流量槽上之雷射束線寬可經增大以減小激發功率密度並避免光飽和度。線寬可例如藉由在鮑爾透鏡前方或後方合併散焦透鏡、稜鏡、陣列或散射器來增大。在一些實施中，線寬可藉由使物鏡散焦來增大，如圖1K中所說明（例如，在Z軸上移動物鏡）以超出流量槽之表面聚集線圖案。在一些實例中，使線圖案距流量槽之遠端表面達約50微米與約150微米之間的距離散焦可產生大於10微米的線寬，且有效地減小光飽和度及光褪色效應。

【0066】 當使用TDI感測器時，線寬與光束強度分佈概況可藉由TDI感測器之信號雜訊比容許度而平衡。舉例而言，在極寬線寬處，信號雜訊比可過低以係有效的。

【0067】 圖1F說明LGM對準系統之方塊圖。圖1G說明LGM對準系統之透視圖。如所說明，在一些實施中，綠色雷射模組可產生反射脫離兩個PZT鏡之第一雷射束。類似地，紅色雷射模組可產生第二雷射束，其亦反射脫離兩個PZT鏡且與第一雷射束組合。兩個雷射束可接著穿過鮑爾透鏡以產生線圖案，且接著穿過快門、EOM光學件及物鏡。在一些實施中，雷射束可在穿過物鏡之前使用散焦透鏡散焦以便增大雷射束之線寬。替代地，雷射束可藉由在Z軸上鉸接物鏡而散焦。藉由使雷射束聚焦於超出流量槽之表面的焦點處，雷射線可經加寬以便在高掃描速度及高雷射功率下在樣品處分散能量且避免光飽和度、光褪色及雷射損害。在一些實施中，線圖案寬度可自小於5微米增大至超出13微米。

【0068】 LGM對準系統可包括控制表面以調整或操控鏡1001、1002及

1004以及LGM中透鏡、雷射或其他組件或光學件之相對定位。舉例而言，調整可使用控制把手、螺釘或其他組件的手動操控而進行。在其他實施中，光學組件其中之一或多者可經自動地調整或操控。自動控制裝置可包括機動化平移載台、致動裝置、一或多個壓電載台及/或一或多個自動化開關及翻轉鏡及透鏡。軟體介面可用以控制所有裝置、測試系統、校準及測試程序。對準系統包括光束分析儀（例如，2D成像感測器）、成像透鏡（替換EOM物鏡）、衰減器及/或對準目標。軟體介面可用以輸出用於品質控制及產品評估的報告。舉例而言，報告可包括藉由光束分析儀關於光束強度產生及相對於LGM之光學組件之每一對準組態之分佈概況的資料。

【0069】 在一些實施中，一種用於使用LGM對準系統對準LGM的方法可包括識別成像光學件、感測器及機構相對於LGM對準系統的合理對準位置及容許度。LGM對準系統在模組化光學分析系統外部。因此，LGM之內部組件可在模組化光學分析系統中之安設之前經裝配並對準。LGM之內部組件亦可在維護活動期間對準。

【0070】 在一些實施中，對準LGM光學組件可使用經致動裝置實現從而在定序期間或定序循環/遍次期間自動追蹤並調整。舉例而言，經致動裝置可為壓電載台、機動化致動器或此項技術中已知之類似裝置。經致動裝置亦可補償由溫度改變引起之漂移以及包括雷射、透鏡及安裝件之光學組件的衰退。

【0071】 每一光學組件可使用具有精密接觸襯墊、梢釘銷、擋止件或如此項技術中已知之其他精密機械安裝表面的機械介面機械地耦接至殼體或光學框架。

【0072】 圖2A及圖2B為說明EOM 188上之精密安裝結構的圖式。在若干實施中，EOM 188可包括一EOM殼體210。EOM 188可以機械方式且以光學方式耦接至LGM 182、FTM 184及CAM 186（例如，EOM 188之殼體可包括一或

多個光圈，該一或多個光圈與位於其他模組化次組合件中之每一者之殼體上的光圈對應且對準，以使得由LGM 182及/或FTM 184中之光源產生之光能夠通過EOM 188之光圈及內部光學件）。如圖2B中所說明，EOM殼體210可包括FTM精密安裝結構212，該等FTM精密安裝結構經組態以對準且以機械方式耦接（例如，實體附接）至位於FTM 184之殼體的外表面上之對應精密安裝結構。類似地，EOM殼體210可包括CAM安裝結構222，該等CAM安裝結構經組態以對準且以機械方式耦接至位於CAM 186之殼體220的外表面上之對應精密安裝結構。

【0073】 圖3A、圖3B及圖3C為說明FTM 184上之精密安裝結構的圖式。參看圖3A，FTM 184可包括定位於FTM殼體300內之一光源及多個光學感測器。FTM殼體300可包括用於電子介面302、304及306之介面埠以控制該光源及該等光學感測器。FTM殼體300亦可包括精密安裝結構312（例如，經組態而以機械方式耦接至精密安裝板190上之凹陷或預定位置的精密安裝腳）。FTM殼體300可進一步包括精密安裝結構314，該等精密安裝結構經組態以對準且以機械方式耦接至位於EOM殼體210的外表面上之對應精密安裝結構212

【0074】 預先裝配、組態、對準及測試每一模組化次組合件，接著將每一模組化次組合件安裝至精密安裝板190以幫助系統對準可減少滿足所要容許度所需的安設後對準之量。在一個實例中，EOM 188與其他次組合件模組中之每一者之間的安設後對準可藉由以下操作來實現：介接對應的模組埠（例如，EOM/FTM埠、EOM/CAM埠及EOM/LGM埠），及藉由手動或自動地鉸接每一模組化次組合件之位置（在X、Y或Z軸上）、角度（在X或Y方向上）及旋轉而將該等模組化次組合件彼此對準。自由度中的一些可由精密對準結構來限制，該等精密對準結構預定模組化次組合件相對於精密安裝板190及鄰近模組化次組合件之位置及定向。調諧及對準系統180之內部光學件接著可藉由鉸接

模組化次組合件內部之組件（例如，藉由在X、Y或Z上傾斜或移動鏡及透鏡）來實現。

【0075】 圖4A為說明實例模組化光學分析系統之側視圖圖式。如圖4A中所說明，LGM 182及EOM 188可經對準且以機械方式耦接至精密安裝板190，以及彼此耦接。EOM 188可包括經由鏡408與鏡筒透鏡406對準之物鏡404，其又以光學方式耦接至LGM 182，以使得由LGM 182產生之光束透射穿過LGM 182與EOM 188之間的介面擋板，穿過物鏡404，且照在一光學目標上。來自目標之回應性光輻射接著可返回穿過物鏡404且進入鏡筒透鏡406中。鏡筒透鏡406可包括透鏡元件450，其經組態以沿著z軸鉸接以校正藉由穿過變化厚度之流量槽基板或蓋玻片的物鏡404成像引入的球面像差假影。舉例而言，圖4B及圖4C為說明鏡筒透鏡406之不同組態的方塊圖。如所說明，透鏡元件450可更接近或更遠離物鏡404而鉸接以調整光束形狀及路徑。

【0076】 在一些實施中，EOM 188可以機械方式耦接至例如由對準台192上之致動器控制的z載台。在一些實例中，z載台可由精密線圈鉸接且由聚焦機構致動，該聚焦機構可調整及移動物鏡404以將焦點保持在流量槽上。舉例而言，用以控制以調整焦點之信號可自FTM 184輸出。此z載台可例如藉由鉸接物鏡404、鏡筒透鏡406及/或透鏡元件450來對準EOM光學件。

【0077】 圖5A及圖5B為說明FTM 184之圖式。FTM 184可經由FTM/EOM介面埠502與EOM 188介接。如圖5A中所說明，起源於FTM 184且穿過EOM 188之光學件的光束可反射脫離流量槽504。如本文所揭示，FTM 184可經組態以將回饋提供至一電腦處理器，以便控制光學組件貫穿系統180的對準及定位。舉例而言，FTM 184可使用一聚焦機構，其使用穿過物鏡404且反射脫離流量槽504之兩個或多於兩個平行光束。流量槽遠離最佳聚焦位置之移動可導致反射光束在其退出物鏡404時改變角度。彼角度可藉由位於FTM 184中之光學感

測器來量測。在一些實例中，光學感測器表面與物鏡404之間的光路之距離可為介於300 mm與700 mm之間的距離。FTM 184可使用來自光學感測器之輸出信號來起始回饋迴路，以藉由使用EOM中之z載台調整物鏡404之位置來維持兩個或多於兩個平行光束之光束點圖案之間的預定橫向間隔。

【0078】 系統180之一些實施提供針對流量槽504之頂面及底面成像的補償方法。在一些實例中，流量槽504可包括在液體層及基板上分層之蓋玻片。舉例而言，蓋玻片之厚度可介於約100 μm 與約500 μm 之間，液體層之厚度可介於約50 μm 與約150 μm 之間，且基板之厚度可介於約0.5 mm與約1.5 mm之間。在一個實例中，DNA樣品可在液體通道之頂部及底部處（例如，在基板之頂部及在蓋玻片之底部處）引入。為了分析樣品，入射光束在流量槽504之各種深度處的焦點可藉由移動z載台來調整（例如，以聚焦在基板之頂部或蓋玻片之底部上。移動物鏡404以改變流量槽504內之入射光束焦點可引入成像假影或缺陷，諸如球面像差。為了校正此等假影或缺陷，鏡筒透鏡406內之透鏡元件450可更接近或更遠離物鏡404而移動。

【0079】 在一些實例中，FTM 184可經組態為單一FRU，其不具有可替換的內部組件。為了提高諸如雷射之FTM內部組件的耐久性及可靠性，雷射輸出可被減小（例如，低於5 mW）。

【0080】 圖6及圖7為說明LGM 182及EOM 188之圖式。如所說明，LGM 182可經由LGM/EOM介面擋板602與EOM 188介接。LGM 182為系統180之光子源。一或多個光源（例如，光源650及660）可定位於LGM 182之殼體內。自光源650及660產生之光可經引導穿過光束塑形透鏡604且經由LGM/EOM介面擋板602進入EOM 188之光學路徑。舉例而言，光源650可為綠色雷射，且光源660可為紅色雷射。該等雷射可以高功率（例如，大於3瓦）操作。一或多個光束塑形透鏡604可經實施以將自該等光源產生之光束塑形成所要形狀（例如，

線)。

【0081】 由光源650及660產生之光子（例如，綠色波長光子及紅色波長光子）可激發位於流量槽504上之DNA中之螢光團，以實現對存在於DNA內之鹼基對的分析。高速定序採用高速率掃描以將足夠的光子劑量遞送至DNA螢光團，刺激來自DNA樣品之反應性光子的充分發射以便由CAM 186中之光感測器偵測。

【0082】 光束塑形透鏡604可為鮑爾透鏡，其將由雷射650及660發射之高斯光展開成均勻輪廓（在縱向方向上），該均勻輪廓類似於線。在一些實例實施中，單一光束塑形604透鏡可用於多個光束（例如，紅色及綠光光束兩者），該等光束可以不同的預定角度（例如，加或減一度之一分率）入射於光束塑形透鏡604的前部上以針對每一入射雷射束產生雷射光之單獨線。光線可隔開預定距離，以使得能夠藉由CAM 186中之多個光學感測器清楚地偵測到對應於每一光束之單獨信號。舉例而言，綠光光束可最終入射於CAM 186中之第一光學感測器上，且第二光束可最終入射於CAM 186中之第二光學感測器上。

【0083】 在一些實例中，紅色及綠色光束可在其進入光束塑形透鏡604時重合/疊加，接著在光束達到物鏡404時開始散開成各別線形狀。光束塑形透鏡之位置可受控制而以嚴格容許度靠近或非常接近於光源650及660，以控制光束發散且最佳化光束之塑形，亦即，藉由提供充分光束形狀（例如，由光束投影之線的長度）同時仍使整個光束形狀能夠穿過物鏡404而不截割任何光進行。在一些實例中，光束塑形透鏡604與物鏡404之間的距離小於約150 mm。

【0084】 在一些實施中，系統180可進一步包含具有用以收納光學目標之凹穴的模組化次組零件。本體可包含鋁，其包括具有不大於約6.0%之反射率的顏料。本體可包括位於頂面處且包圍凹穴的插入區。模組化次組零件可進一步包含安裝於插入區中之透明格柵層，且可定位於光學目標上方且由條紋間隙與

光學目標間隔開。本體可包括用以收納光學目標之凹穴。本體可包括位於光學目標下之擴散井。擴散井可接收穿過光學目標之激發光。擴散井可包括具有基於顏料之飾面的井底部，基於顏料之飾面顯現不大於約6.0%的反射率。

【0085】 系統180之模組化次組合件其中之一者可進一步包括一光學偵測裝置。物鏡404可朝向光學目標發射激發光且接收來自光學目標之螢光發射。致動器可經組態以將物鏡404定位至接近於光學目標的關注區域。處理器接著可執行用於結合一儀器之光學對準及校準中之至少一者而偵測來自光學目標之螢光發射的程式指令。

【0086】 在一些實例中，物鏡404可將激發光引導至光學目標上。處理器可自螢光發射導出參考資訊。處理器可結合儀器之光學對準及校準中之至少一者而利用參考資訊。光學目標可永久地安裝在接近於物鏡404之校準位置處。校準位置可與流量槽504分開。固態本體可表示基板，該基板包含固態主體材料與嵌入於主體材料中的螢光材料。固態本體可表示圍封量子點之環氧樹脂或聚合物中之至少一者，該等量子點在由激發光照射時發射所關注之一或多個預定發射頻帶中的螢光。

【0087】 圖8為說明用於安設及組態模組化光學分析系統800之實例程序的圖式。程序800可包括在步驟805，將複數個光源及一光束塑形透鏡定位在第一次組合件內。舉例而言，該複數個光源可包括光源650及光源660。第一次組合件可為LGM，其可包括光源安裝且對準至的LGM殼體。光束塑形透鏡可為鮑爾透鏡，其亦安裝於LGM殼體內且經組態以將由光源650及660產生之光束塑形成單獨線圖案。

【0088】 程序800亦可包括在步驟815，將鏡筒透鏡及物鏡定位在第二次組合件內。舉例而言，第二次組合件可為EOM，且可包括物鏡及鏡筒透鏡安裝且對準至的EOM殼體。

【0089】 程序800亦可包括在步驟825，將複數個光學感測器定位在第三次組合件內。舉例而言，第三次組合件可為CAM且可包括光學感測器對準且安裝至的CAM殼體。可存在與來自步驟805之每一光源對應的光學感測器。

【0090】 程序800亦可包括在步驟835，將焦點追蹤光源及光學感測器定位在第四次組合件內。舉例而言，第四次組合件可為FTM且可包括該焦點追蹤光源及光學感測器安裝至的FTM殼體。

【0091】 在一些實施中，程序800可進一步包括在步驟845，個別地測試每一次組合件。舉例而言，測試可包括將每一次組合件之內部組件精確地調諧及/或對準至次組合件之殼體。在步驟855，可接著將每一次組合件以機械方式耦接至一精密安裝板。舉例而言，該精密安裝板可為精密安裝板190。在步驟865，整個系統接著可藉由以下操作來對準及調諧：為第四次組合件中之焦點追蹤光源供電，及擷取來自第四次組合件之焦點追蹤光學感測器的輸出信號，以找到光學目標之最佳焦點。來自目標之輸出信號可輸入至電腦處理器中，該電腦處理器經組態以分析由焦點追蹤光源產生之光束的特性，且接著提供回饋至次組合件中之一或多者上的致動器，或提供回饋至圖形使用者介面以使得能夠調諧光學組件以最佳化光束形狀、功率及焦點。

【0092】 如上所指出，在各種實施中，致動器可用以藉由重新定位樣品台或光學台（或其部分）或兩者來相對於光學台定位樣品台，以達成所要之焦點設定。在一些實施中，壓電致動器可用以使所要載台移動。在其他實施中，音圈致動器可用以使所要載台移動。在一些應用中，音圈致動器之使用可提供與其壓電對應物相比減小的聚焦潛時。對於使用音圈致動器之實施，線圈大小可選擇為提供所要移動所需的最小線圈大小，以使得線圈中之電感亦可減至最小。限制線圈大小且因此限制其電感提供更快的反應時間且需要較小電壓來驅動致動器。

【0093】 如上所述，與所使用之致動器無關，來自除當前樣品位置以外的點之焦點資訊可用以判定掃描操作之焦點設定之變化的斜率或量值。此資訊可用以判定是否較早地將驅動信號饋入至致動器及如何設定驅動信號之參數。另外，在一些實施中，系統可經預先校準以允許針對致動器判定驅動臨限值。舉例而言，系統可經組態以將不同位準之控制輸出的驅動信號供應至致動器，以判定致動器可承受而不會不穩定的控制輸出之最高量（例如，驅動電流之最大量）。此可允許系統判定將施加至致動器之最大控制輸出量。

【0094】 如本文中所使用，術語引擎可描述具有可根據本文中所揭示之技術的一或多個實施而執行之功能性的給定單元。如本文中所使用，引擎可利用任何形式之硬體、軟體或其一組合來實施。舉例而言，一個或多個處理器、控制器、ASIC、PLA、PAL、CPLD、FPGA、邏輯組件、軟體常式或其他機構可經實施以組成引擎。在實施中，本文中所描述之各種引擎可實施為離散引擎，或所描述之功能及特徵可在一或多個引擎間部分地或完全地共用。換言之，如一般熟習此項技術者在閱讀本說明書之後將顯而易見的是，本文中所描述之各種特徵及功能性可實施於任何給定應用程式中且可以各種組合及排列實施於一或多個單獨或共用引擎中。即使功能性之各種特徵或要素可個別地描述或主張為單獨引擎，但一般熟習此項技術者將理解，此等特徵及此功能性可在一或多個共同軟體及硬體元件間共用，且此描述不應需要或暗示單獨硬體或軟體組件被用以實施此等特徵或此功能性。

【0095】 在技術之組件或引擎係全部或部分地使用軟體來實施之情況下，在一個實施中，此等軟體元件可經實施以用能夠實現關於其所描述之功能性的計算或處理引擎操作。一個此實例計算引擎係展示於圖9中。各種實施係依據此實例計算引擎900而描述。在閱讀本說明書之後，如何使用其他計算引擎或架構來實施技術對相關領域之技術人員將顯而易見。

【0096】 現參看圖9，計算引擎900可表示例如在以下各者內發現的計算或處理能力：桌上型電腦、膝上型電腦及筆記型電腦；手持型計算裝置（PDA、智慧型電話、蜂巢式電話、掌上型裝置等）；大型電腦、超級電腦、工作站或伺服器；或任何其他類型之專用或通用計算裝置，如對於給定應用或環境所需或適合的。計算引擎900亦可表示嵌入於給定裝置內或以其他方式可用於給定裝置之計算能力。舉例而言，計算引擎可在諸如以下各者之其他電子裝置中發現：數位攝影機、導航系統、蜂巢式電話、攜帶型計算裝置、數據機、路由器、WAP、終端機及可包括某一形式之處理能力的其他電子裝置。

【0097】 計算引擎900可包括例如一個或多個處理器、控制器、控制引擎或其他處理裝置，諸如處理器904。處理器904可使用通用或專用處理引擎諸如微處理器、控制器或其他控制邏輯來實施。在所說明實例中，處理器904連接至匯流排902，雖然任何通信媒體可用以促進與計算引擎900之其他組件的交互或與外部進行通信。

【0098】 計算引擎900亦可包括一或多個記憶體引擎，其在本文中被簡單地稱作主記憶體908。舉例而言，較佳地，隨機存取記憶體（RAM）或其他動態記憶體可用於儲存資訊及將由處理器904執行之指令。主記憶體908亦可用於在執行待由處理器904執行之指令期間儲存暫時變數或其他中間資訊。計算引擎900同樣可包括耦接至匯流排902以用於儲存靜態資訊及處理器904之指令的唯讀記憶體（「ROM」）或其他靜態儲存裝置。

【0099】 計算引擎900亦可包括一或多個各種形式之資訊儲存機構910，其可包括例如媒體驅動器912及儲存單元介面920。媒體驅動器912可包括驅動器或其他機構以支援固定或可卸除式儲存媒體914。舉例而言，可提供硬碟機、軟碟機、磁帶驅動器、光碟機、CD或DVD驅動器（R或RW）或其他可卸除式或固定之媒體驅動器。因此，儲存媒體914可包括例如藉由媒體驅動器912

讀取、寫入或存取之硬碟、軟碟、磁帶、卡匣、光碟、CD或DVD，或其他固定或可卸除式媒體。如此等實例說明，儲存媒體914可包括電腦可用儲存媒體，其中儲存有電腦軟體或資料。

【0100】 在替代性實施中，資訊儲存機構910可包括用於允許電腦程式或其他指令或資料被載入至計算引擎900中的其他類似儀器。此等儀器可包括例如固定或可卸除式儲存單元922及介面920。此等儲存單元922及介面920之實例可包括程式卡匣及卡匣介面、可卸除式記憶體（例如，快閃記憶體或其他可卸除式記憶體引擎）及記憶體槽、PCMCIA槽及卡，以及允許軟體及資料自儲存單元922傳送至計算引擎900的其他固定或可卸除式儲存單元922及介面920。

【0101】 計算引擎900亦可包括通信介面924。通信介面924可用以允許軟體及資料在計算引擎900與外部裝置之間傳送。通信介面924之實例可包括數據機或軟數據機、網路介面（諸如乙太網路、網路介面卡、WiMedia、IEEE 802.XX或其他介面）、通信埠（諸如USB埠、IR埠、RS232埠、Bluetooth®介面或其他埠）或其他通信介面。經由通信介面924傳送之軟體及資料可載運於信號上，該等信號可為能夠藉由給定通信介面924進行交換之電子、電磁（包括光學）或其他信號。此等信號可經由頻道928提供至通信介面924。此頻道928可載運信號且可使用有線或無線通信媒體來實施。頻道之一些實例可包括電話線路、蜂巢式鏈路、RF鏈路、光學鏈路、網路介面、區域或廣域網路以及其他有線或無線通信頻道。

【0102】 在本文件中，術語「電腦程式媒體」及「電腦可用媒體」係用以大體上指媒體，諸如記憶體908、儲存單元920、媒體914及頻道928。此等及其他各種形式之電腦程式媒體或電腦可用媒體可與載運一或多個指令之一或多個序列至處理裝置以供執行有關。具體化於媒體上之此等指令通常被稱為「電腦程式碼」或「電腦程式產品」（其可以電腦程式或其他分組之形式來分

組)。此等指令在經執行時可使計算引擎900能夠執行如本文中所論述的所揭示技術之特徵或功能。

【0103】 雖然上文已描述了所揭示技術之各種實施，但應理解，該等實例已僅藉由實例呈現且並非限制性的。同樣地，各種圖式可描繪所揭示技術之實例架構或其他組態，但進行此描述以幫助理解可包括於所揭示技術中之特徵及功能性。所揭示技術不限於所說明之實例架構或組態，但所要特徵可使用多種替代性架構及組態來實施。實際上，對於熟習此項技術者將顯而易見的是可如何實施替代性功能、邏輯或實體分割及組態以實施本文中所揭示之技術的所要特徵。又，除本文中所描繪之名稱外的眾多不同構成引擎名稱可應用於各種分區。另外，關於流程圖、操作描述及方法技術方案，步驟在本文中呈現之次序不應要求各種實施經實施而以相同次序來執行所敘述功能性，除非上下文另外規定。

【0104】 應瞭解，前述概念（假設此類概念並非相互不一致）之全部組合預期為本文所揭示之發明性主題的部分。詳言之，在本發明結尾處出現的所主張主題之全部組合預期為本文中所揭示之發明性主題的部分。舉例而言，儘管上文關於各種實例實施來描述所揭示技術，但應理解，在個別實施中之一或多者中所描述的各種特徵、態樣及功能性在其適用性上不限於對其進行描述時所涉及之特定實施，而是可單獨地或以各種組合應用於所揭示技術之其他實施中之一或多者，無論此等實施是否加以描述且無論此等特徵是否作為所描述實施之部分而呈現。因此，本文中所揭示之技術之廣度及範圍應不由上述實例實施中之任一者來限制。

【0105】 除非另外明確陳述，否則本文件中所使用之術語及片語及其變體應解釋為與限制性相反之開放式。作為前述內容之實例：術語「包括」應理解為意謂「包括，但不限於」或其類似者；術語「實例」用以提供所論述之項

目的實例例子，而非該項目之詳盡或限制性清單；術語「一」應理解為意謂「至少一個」、「一或多個」或其類似者；且諸如「習知」、「傳統」、「一般」、「標準」、「已知」及具類似含義之術語的形容詞不應解釋為將所描述項目限於給定時間段或限於截至給定時間可獲得之項目，而是應理解為涵蓋現在或在未來之任何時間可獲得或已知的習知、傳統、一般或標準技術。同樣，在本文件提及對於一般熟習此項技術者將顯而易見或已知之技術時，此等技術涵蓋現在或在未來之任何時間對熟習此項技術者顯而易見或已知之技術。

【0106】 貫穿本發明包括申請專利範圍使用之術語「大體上」及「約」用以描述並慮及諸如歸因於處理上之變化的小波動。舉例而言，其可指小於或等於 $\pm 5\%$ ，諸如小於或等於 $\pm 2\%$ 、諸如小於或等於 $\pm 1\%$ 、諸如小於或等於 $\pm 0.5\%$ 、諸如小於或等於 $\pm 0.2\%$ 、諸如小於或等於 $\pm 0.1\%$ 、諸如小於或等於 $\pm 0.05\%$ 。

【0107】 至可適用之程度，術語「第一」、「第二」、「第三」等本文中僅用以展示藉由此等術語描述為單獨實體的各別物件，且不意謂意味著時間次序之意義，除非本文中以其他方式明確地陳述。

【0108】 術語「耦接」指直接或間接的結合、連接、緊固、接觸或鏈接，且可指各種形式之耦接，諸如實體、光學、電氣、流體、機械、化學、磁性、電磁、通信或其他耦接，或前述各者之組合。在指定一個形式之耦接的情況下，此並不暗示排除其他形式之耦接。舉例而言，實體地耦接至另一組件之一個組件可指該兩個組件之實體附接或其間的接觸（直接地或間接地），但不排除該等組件之間的其他形式之耦接，諸如亦以通信方式耦接該兩個組件之通信鏈路（例如，RF或光學鏈路）。同樣地，各種術語本身並不意欲相互排除。舉例而言，流體耦接、磁耦接或機械耦接以及其他可為實體耦接之一形式。

【0109】 在一些情況下，拓寬詞語及片語諸如「一或多個」、「至

少」、「但不限於」或其他類似片語之存在不應理解為意謂在可能不存在此等拓寬片語之例子中預期或需要較狹義情況。術語「引擎」之使用並不暗示描述或主張作為引擎之部分的組件或功能性應全部組態在共同封裝體中。實際上，引擎之各種組件之任一者或全部，無論控制邏輯或其他組件，可組合在單一封裝體中或分開地維持，且可進一步分佈於多個分組或封裝中或跨多個位置分佈。

【0110】 另外，本文所闡述之各種實施係依據例示性方塊圖、流程圖及其他說明而描述。如一般熟習此項技術者在閱讀本文件之後將變得顯而易見的是，可實施所說明之實施及其各種替代方案而不限於所說明之實例。舉例而言，方塊圖及其隨附描述不應被視為要求特定架構或組態。

【符號說明】

【0111】

100：流體遞送模組或裝置

110：樣品容器

120：廢料閥

130：溫度站致動器

135：加熱器/冷卻器

140：光偵測器/攝影機系統

145：濾光片切換組合作件

150：聚焦雷射/聚焦雷射組合作件

160：光源

165：低瓦燈

170：樣品台

175：聚焦（z軸）組件
180：模組化光學分析系統
182：線產生模組（LGM）
184：焦點追蹤模組（FTM）
186：攝影機模組（CAM）
188：發射光學模組（EOM）
190：精密安裝板
192：載台組合件
194：線產生模組（LGM）精密安裝結構
196：發射光學模組（EOM）精密安裝結構
210：發射光學模組（EOM）殼體
212：焦點追蹤模組（FTM）精密安裝結構
220：殼體
222：攝影機模組（CAM）安裝結構
300：焦點追蹤模組（FTM）殼體
302：電子介面
304：電子介面
306：電子介面
312：精密安裝結構
314：精密安裝結構
404：物鏡
406：鏡筒透鏡
408：鏡
450：透鏡元件

502：焦點追蹤模組（FTM）/發射光學模組（EOM）介面埠

504：流量槽

602：線產生模組（LGM）/發射光學模組（EOM）介面擋板

604：光束塑形透鏡

650：光源

660：光源

800：模組化光學分析系統

805：步驟

815：步驟

825：步驟

835：步驟

845：步驟

855：步驟

865：步驟

900：計算引擎

902：匯流排

904：處理器

908：主記憶體

910：資訊儲存機構

912：媒體驅動器

914：儲存媒體

920：儲存單元介面

922：儲存單元

924：通信介面

- 928：頻道
- 1002：鏡
- 1004：半反射鏡
- 1006：快門元件
- 1012：濾光片元件
- 1018：半反射鏡
- 1020：半反射鏡
- 1022：z載台
- 1024：z載台
- 1050：光學感測器
- 1182：線產生模組（LGM）
- 1184：焦點追蹤模組（FTM）
- 1186：攝影機模組（CAM）
- 1188：發射光學模組（EOM）
- 1192：目標
- 1404：物鏡
- 1406：鏡筒透鏡
- 1450：校正透鏡
- 1504：半透明蓋板
- 1550：液體層
- 1604：光束塑形透鏡
- 1650：光源
- 1660：光源

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種成像系統，其包含：

線產生模組；

至少一個光學感測器；

物鏡；及

取樣結構；

該線產生模組包含：

第一光源，其用以以第一波長發射第一光束；

第二光源，其用以以第二波長發射第二光束；及

一或多個線成形光學件，其用以將由該第一光源發射的光束塑形成具有沿著縱向方向的第一線長的線且將由該第二光源發射的光束塑形成具有沿著縱向方向的第二線長的線；且

其中該物鏡將該第一光束及該第二光束聚焦於在取樣結構的外部的預定距離的焦點處以增加該第一光束及該第二光束各自的線寬，該第一光束及該第二光束各自的該線寬在垂直於該縱向方向的方向上；且

其中該物鏡對於在該取樣結構中的該至少一個光學感測器聚焦焦點。

【第2項】如請求項1所述之成像系統，其中該取樣結構包含蓋板、基板及該蓋板與基板之間的液體通路，其中該液體通路包含頂部內表面及底部內表面。

【第3項】如請求項2所述之成像系統，其中該第一光束和該第二光束的該焦點在該液體通路之該底部內表面下以增大該取樣結構之該頂部內表面處該第一光束的該線寬及該第二光束的該線寬。

【第4項】如請求項2所述之成像系統，其中該焦點在該液體通路之該頂部內表面上方以便增大該取樣結構之該頂部內表面處該第一光束的線寬及該第二

光束的線寬。

【第5項】如請求項3所述之成像系統，其中該焦點在該取樣結構之該底部內表面下約50 μm 與約150 μm 之間。

【第6項】如請求項4所述之成像系統，其中該焦點在該取樣結構之該頂部內表面上方約50 μm 與約150 μm 之間。

【第7項】如請求項2所述之成像系統，其中該至少一個光學感測器是用以偵測從在該取向結構中的樣品之螢光所發射的時間延遲積分（TDI）感測器，其中該TDI感測器具有介於約5 μm 與約15 μm 之間的像素大小、介於約0.4 mm與約0.8 mm之間的感測器寬度及介於約16 mm與約48 mm之間的感測器長度。

【第8項】如請求項1所述之成像系統，其中該第一光束之該線寬及該第二光束之該線寬介於約10 μm 與約30 μm 之間。

【第9項】如請求項5所述之成像系統，其中該第一光束之該第一線長及第二光束之該第二線長介於約1 mm與約1.5 mm之間。

【第10項】如請求項6所述之成像系統，其中該第一光束之該第一線長及第二光束之該第二線長介於約1 mm與約1.5 mm之間。

【第11項】如請求項1所述之成像系統，其進一步包含在該物鏡之前的一或多個線加寬光學件以增大該第一光束之該線寬及該第二光束之該線寬。

【第12項】如請求項11所述之成像系統，其中該一或多個線加寬光學件包含散焦透鏡、稜鏡或散射器。

【第13項】如請求項11所述之成像系統，其中該一或多個線加寬光學件包含鮑爾透鏡，其在自所述光源至該物鏡的光學路徑上定位於散焦透鏡之後。

【第14項】如請求項1所述之成像系統，其中該第一光束之該線寬經增大以減低該第一光束在該樣品之表面上的總功率密度，使得該第一光束在該樣品之該表面上之該功率密度低於該樣品上的第一染料的光飽和度臨限值，且其中

該第二光束之該線寬經增大以減低該第二光束在該樣品之表面上的總功率密度，使得該第二光束在該樣品之該表面上之該功率密度低於該樣品上的第二染料的光飽和度臨限值。

【第15項】如請求項7所述之成像系統，其進一步包含：z載台，其用於鉸接該物鏡以調整該第一光束之該線寬並調整該第二光束之該線寬。

【第16項】如請求項15所述之成像系統，其進一步包含：

處理器；及

上面嵌入有多個電腦可執行指令的非暫時性電腦可讀媒體，所述多個電腦可執行指令經組態以使得該系統：

判定來自該TDI感測器之信號的品質；及

在z軸上鉸接該物鏡以調整該焦點並最佳化來自該TDI感測器之該信號的該品質。

【第17項】一種DNA定序系統，其包含：

線產生模組；

至少一個光學感測器；

物鏡；及

取樣結構；

該線產生模組包含：

複數個光源，每一光源用以發射光束；及

一或多個線成形光學件，其用以塑形每一光束為線，每一個線具有沿著縱向方向的線長；

其中該物鏡增大每一線在流量槽之第一表面或第二表面處的線寬，每一線的該線寬在垂直於該縱向方向的方向上，

其中該物鏡用以將每一光束聚焦於在該流量槽之內表面外部的預定距離的

焦點處，以便增大每一線在該流量槽之該第一表面或該第二表面處的該寬度；
並且

其中該物鏡對於在該取樣結構中的該至少一個光學感測器聚焦焦點。

【第18項】如請求項17所述之系統，其中該複數個光源的該焦點在該流量槽之頂部內表面上方或該流量槽之底表面下方。

【第19項】如請求項18所述之系統，其中該複數個光源的該焦點在該流量槽之底部內表面下介於約50 μm 與約150 μm 之間，或在該流量槽之該頂部內表面上方介於約50 μm 與約150 μm 之間。

【發明圖式】

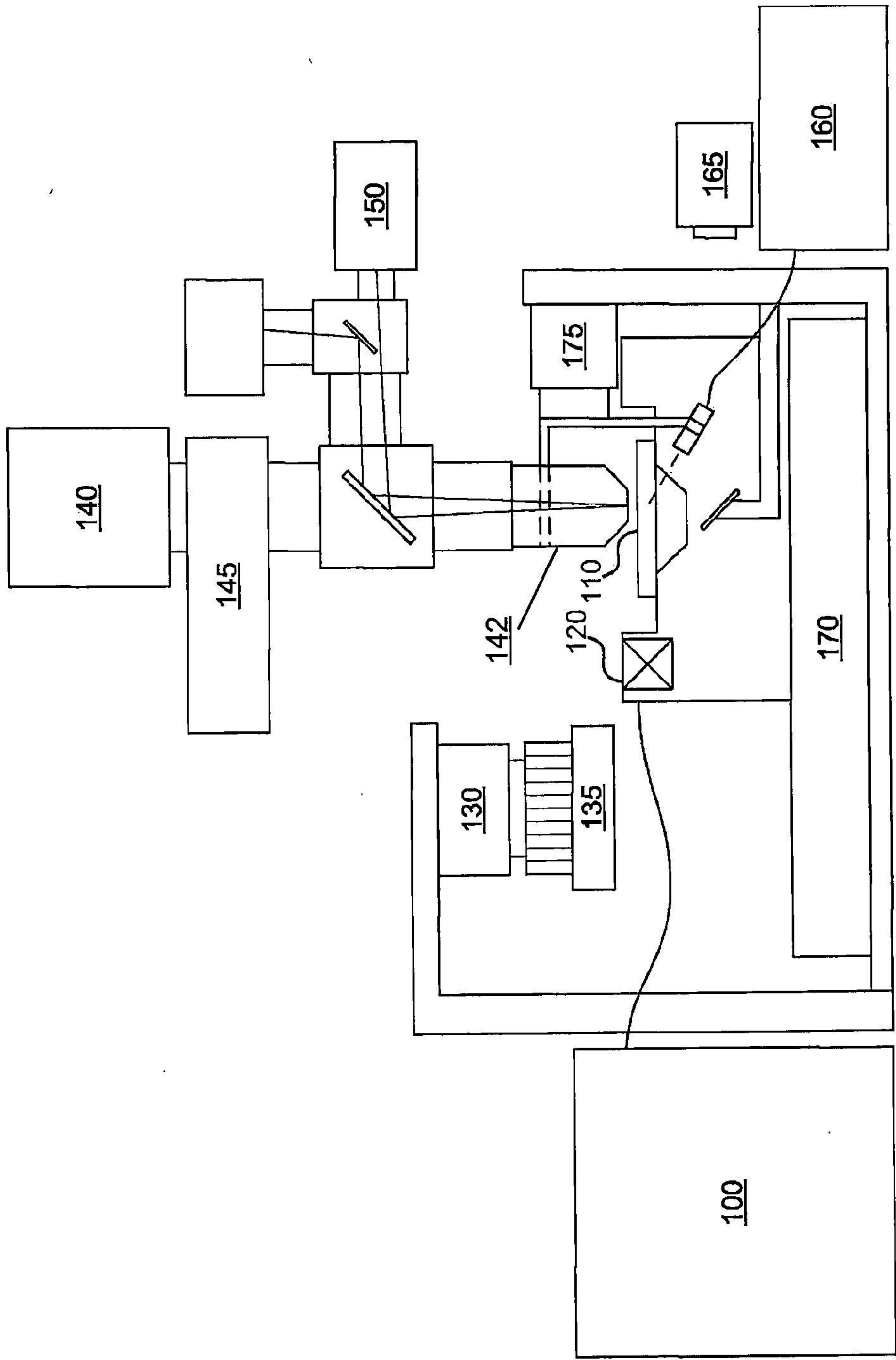


圖1A

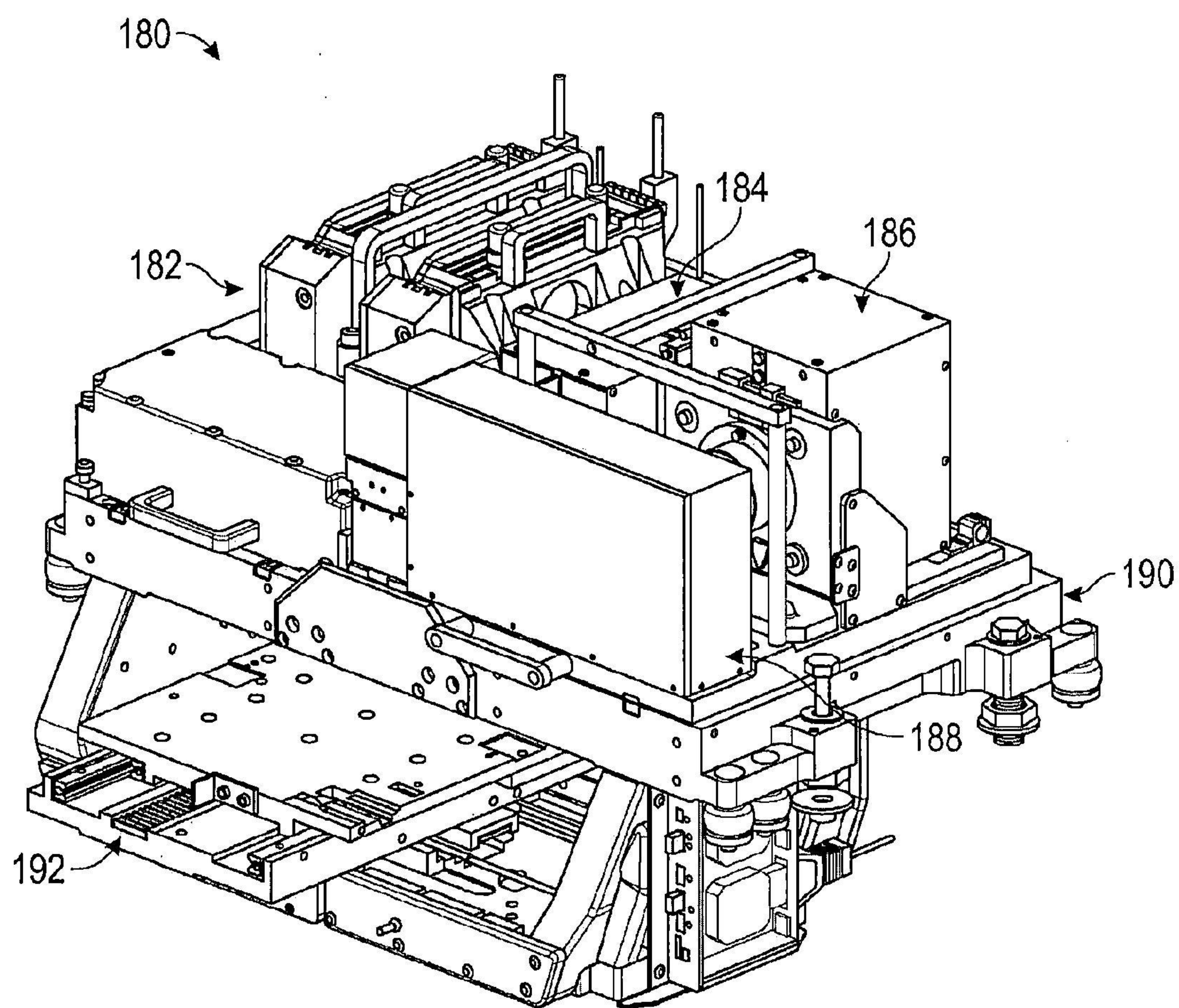


圖 1B

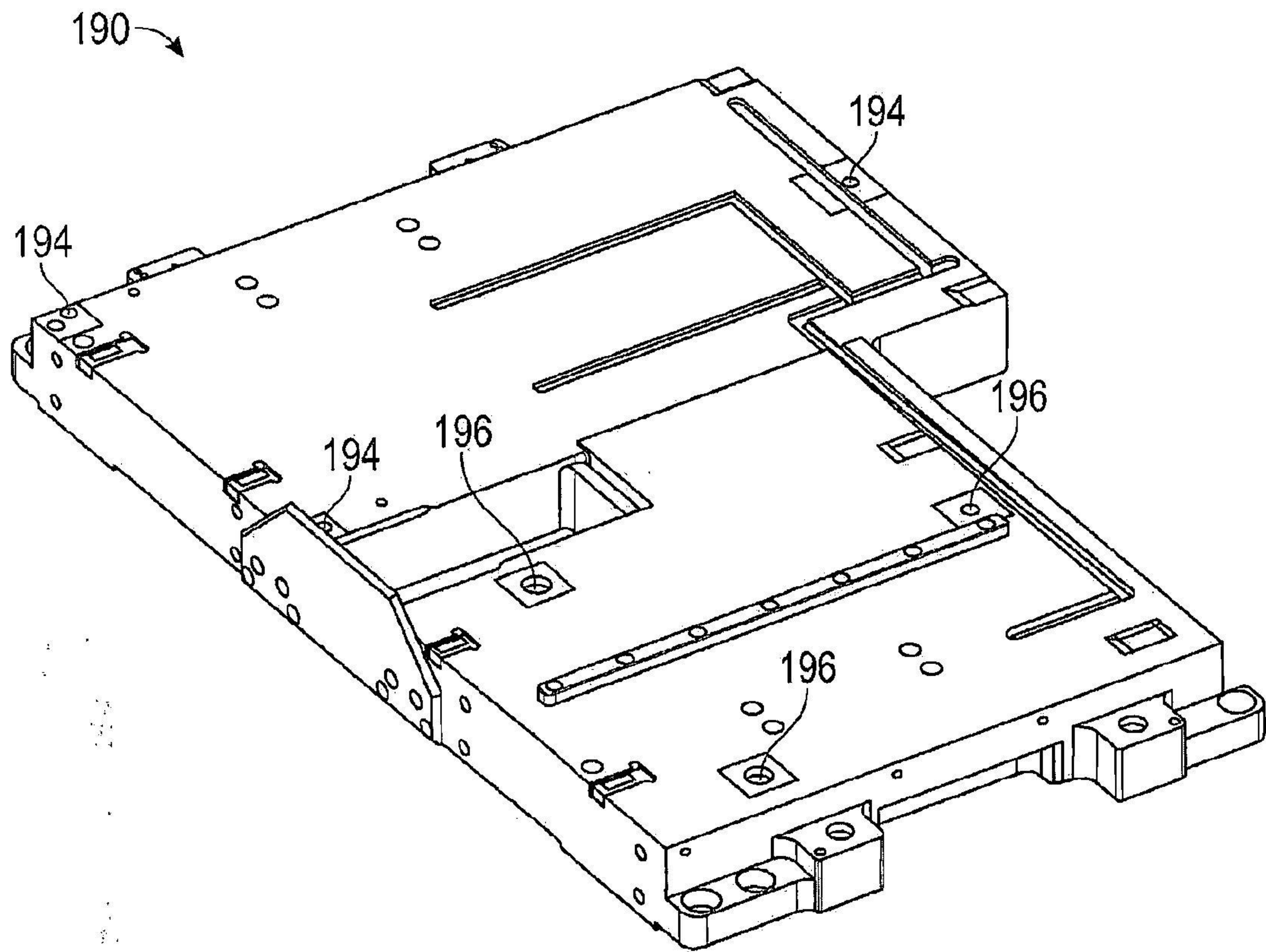


圖1C

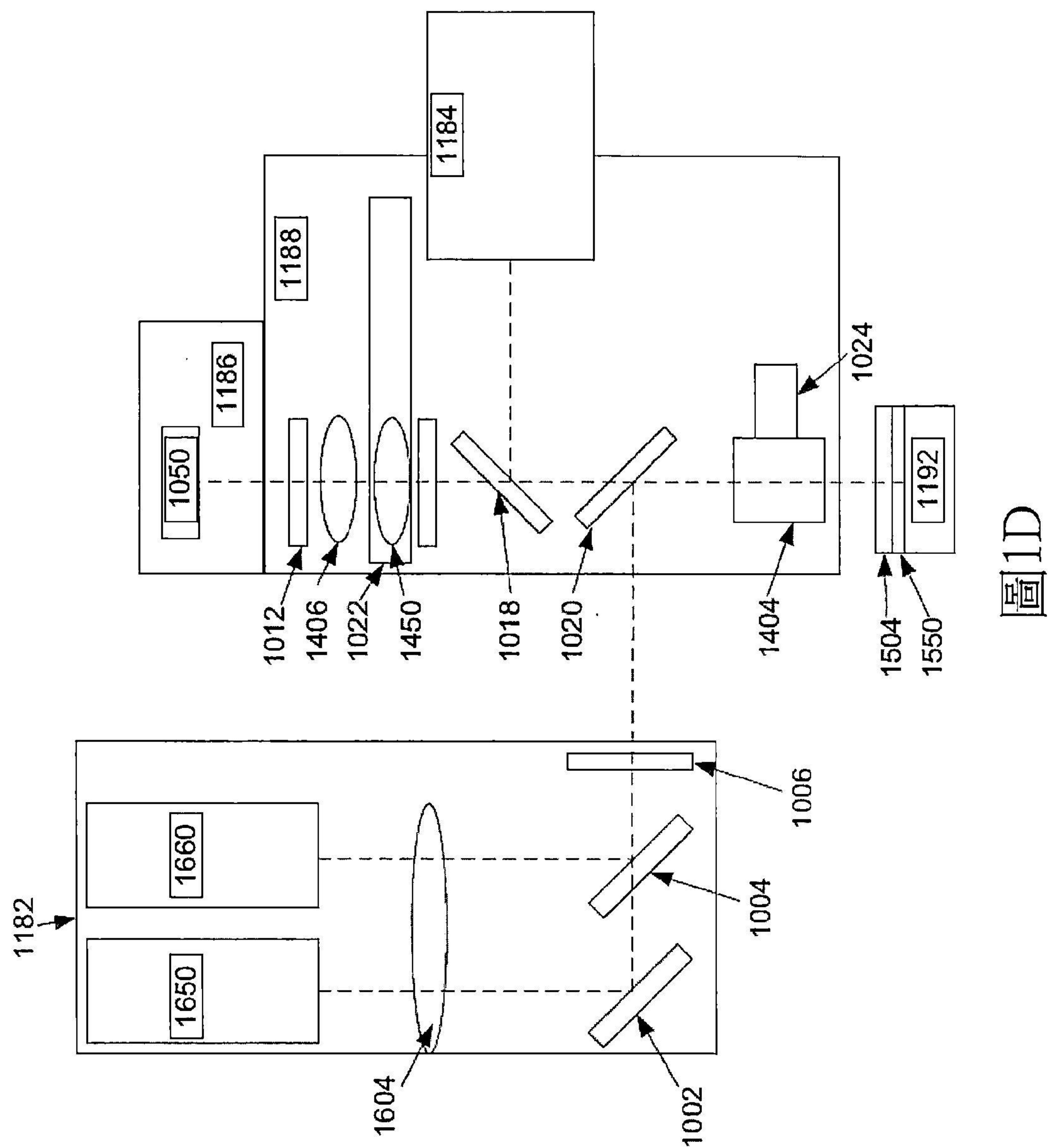


圖1D

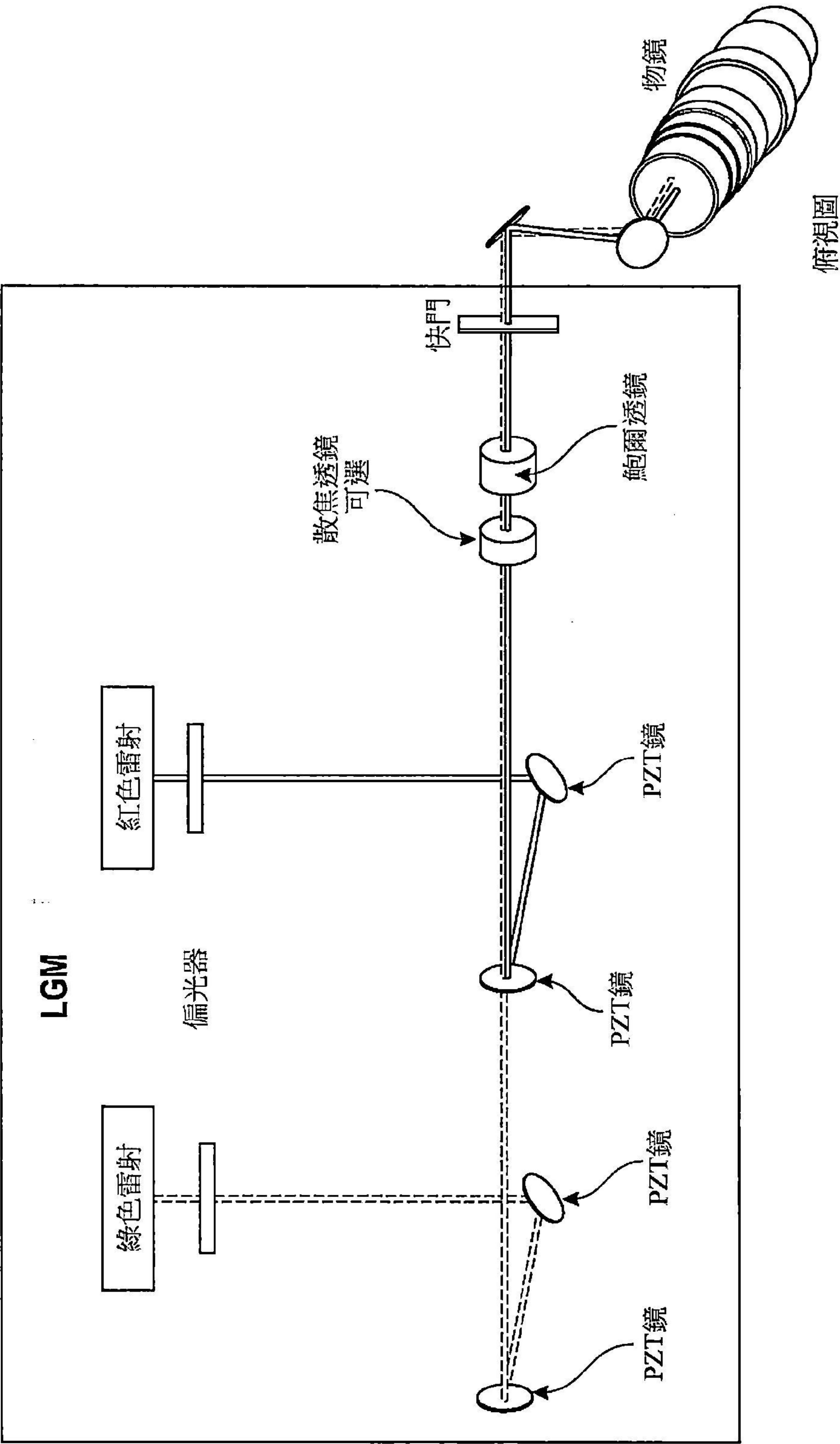


圖1E

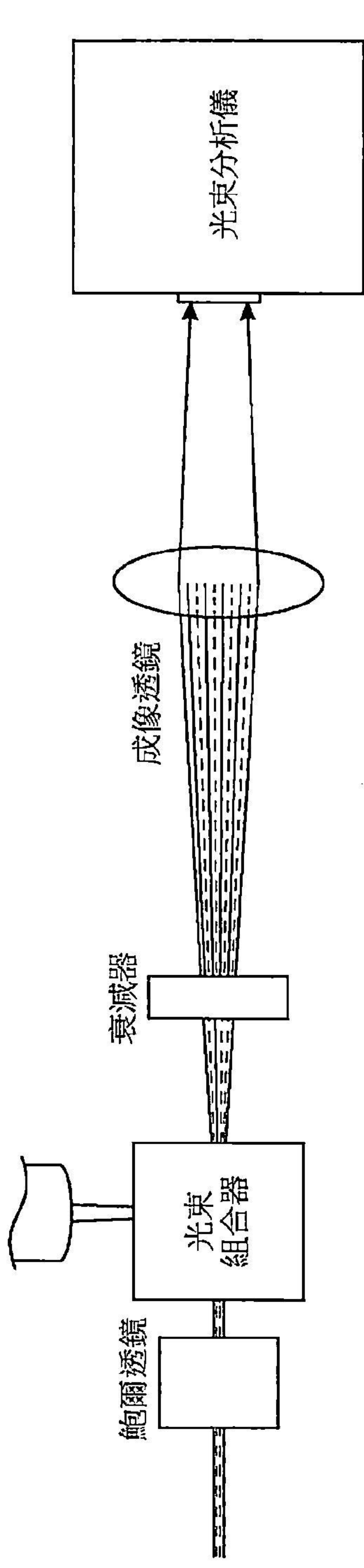


圖1F

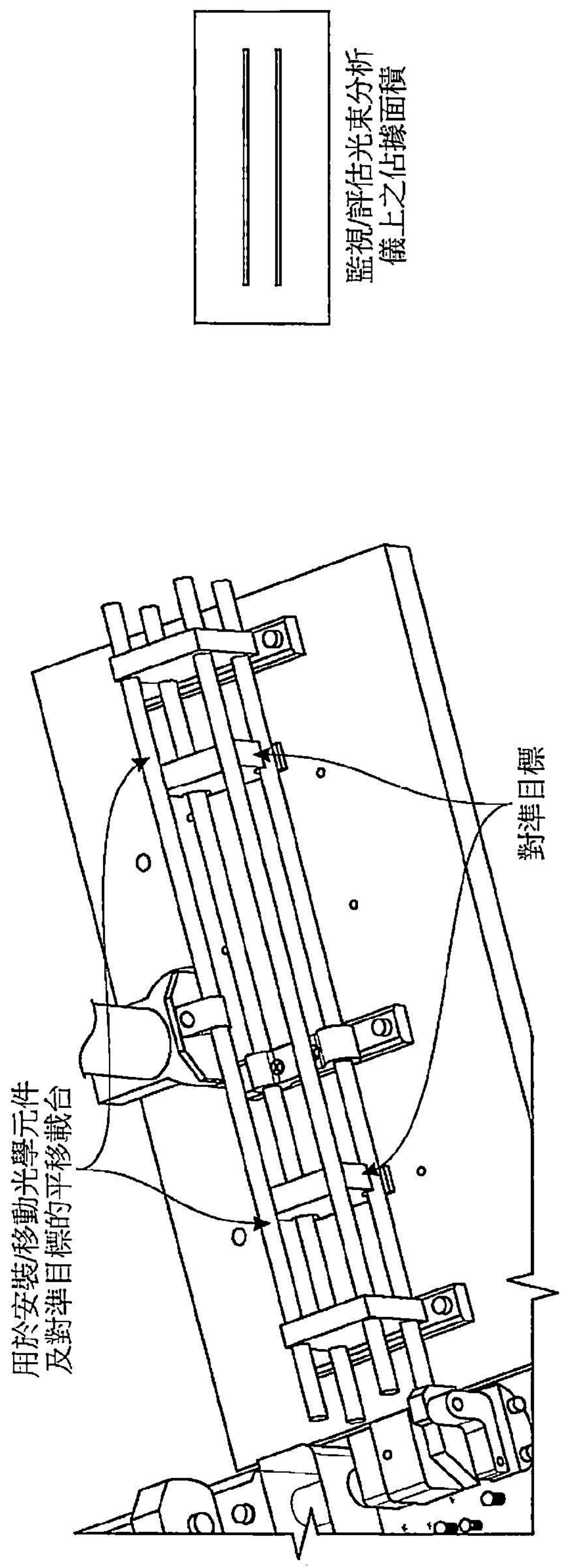


圖1G

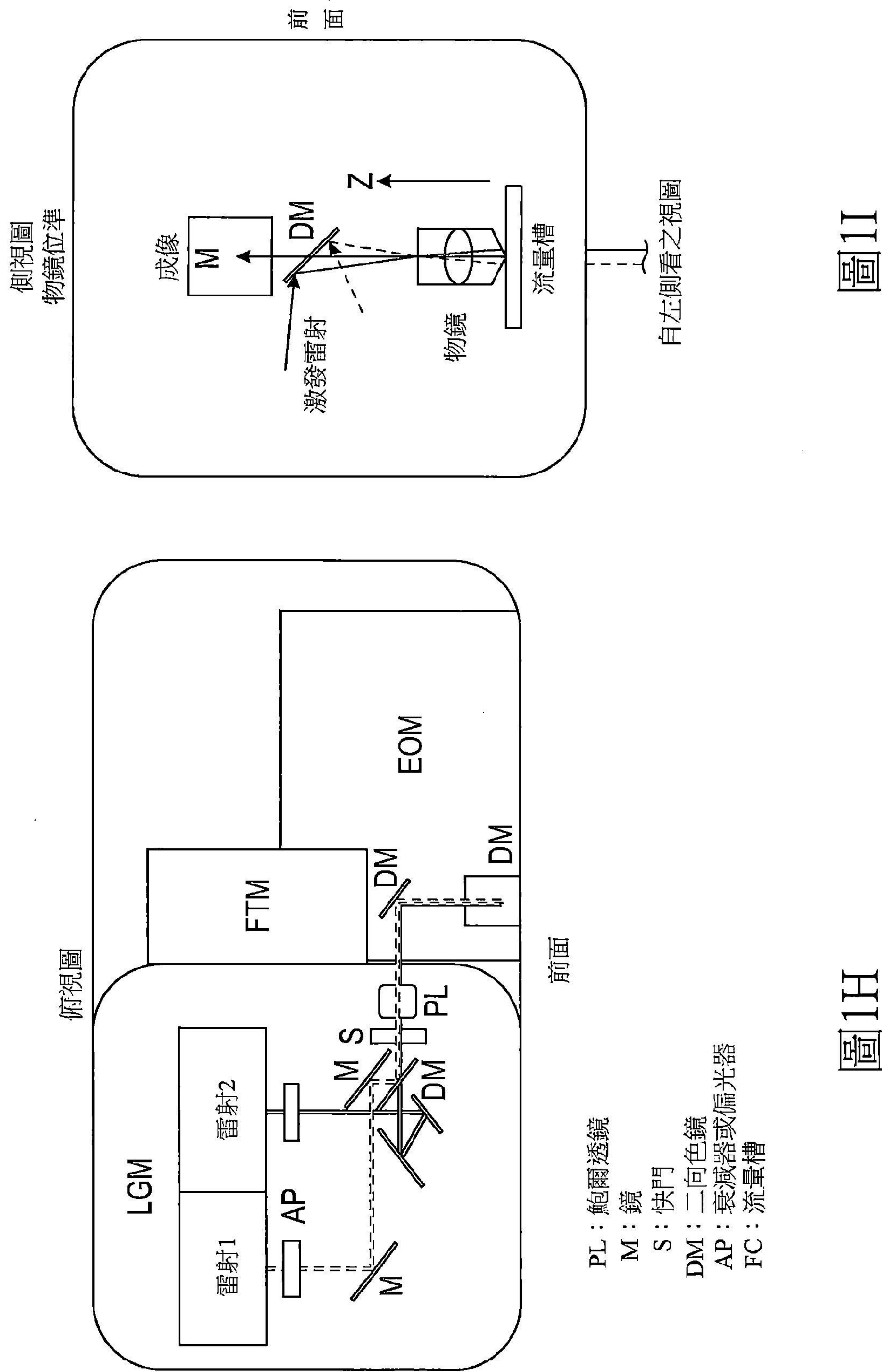


圖1I

圖1H

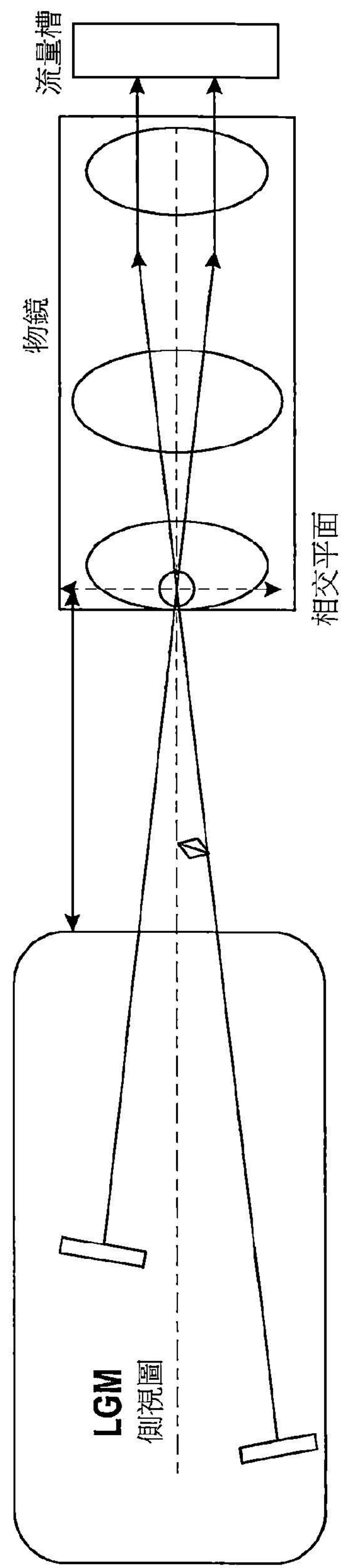


圖1J

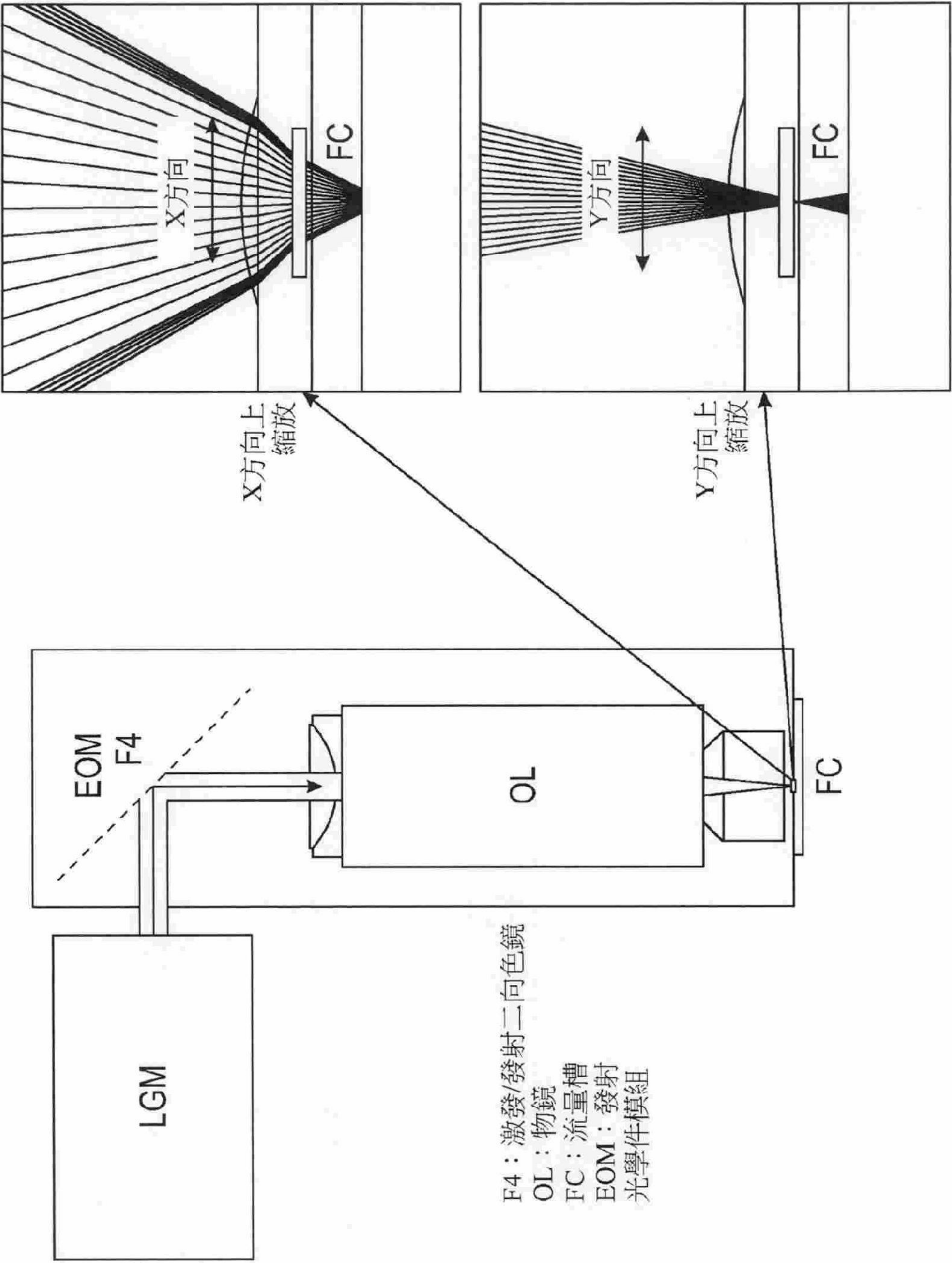


圖1K

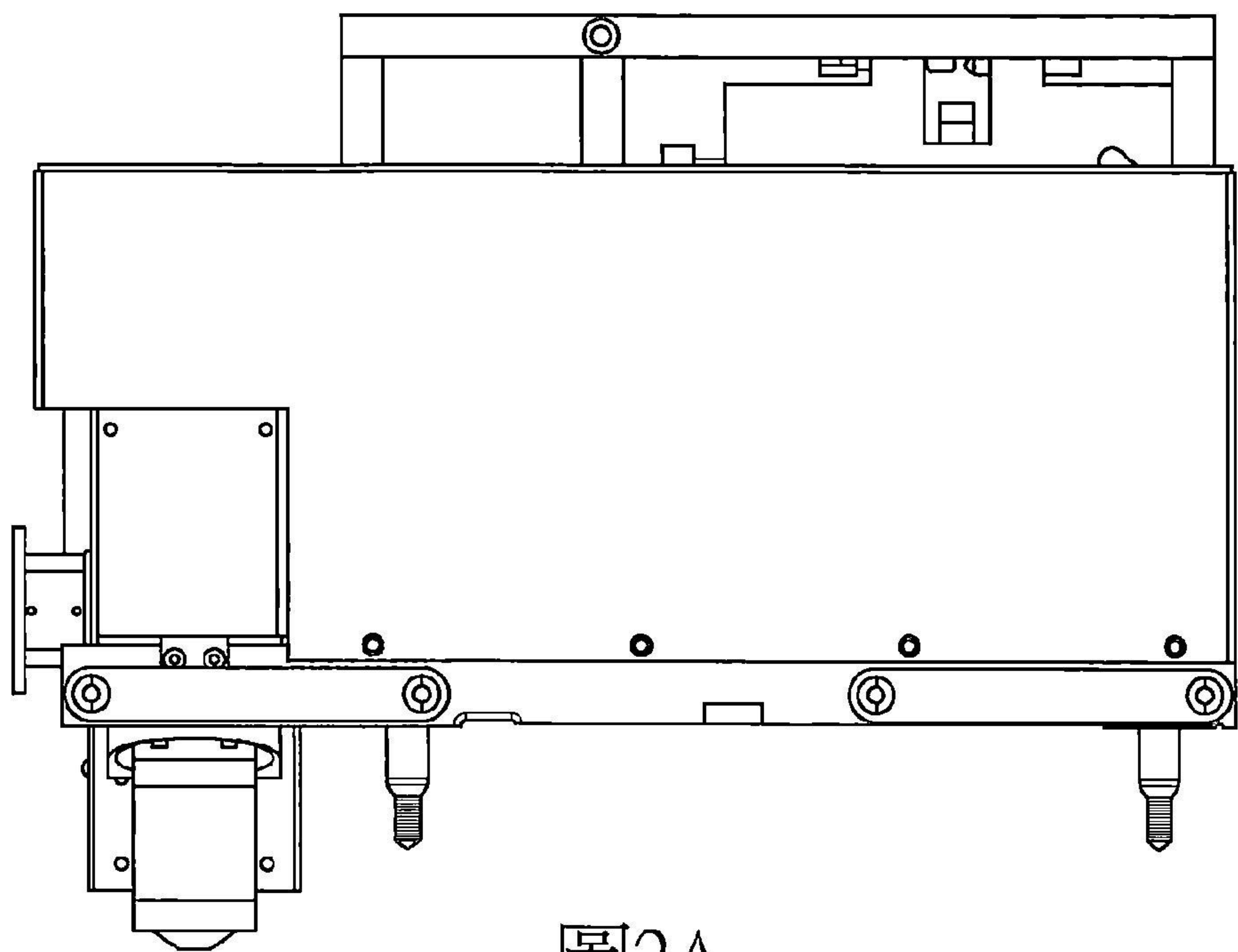


圖2A

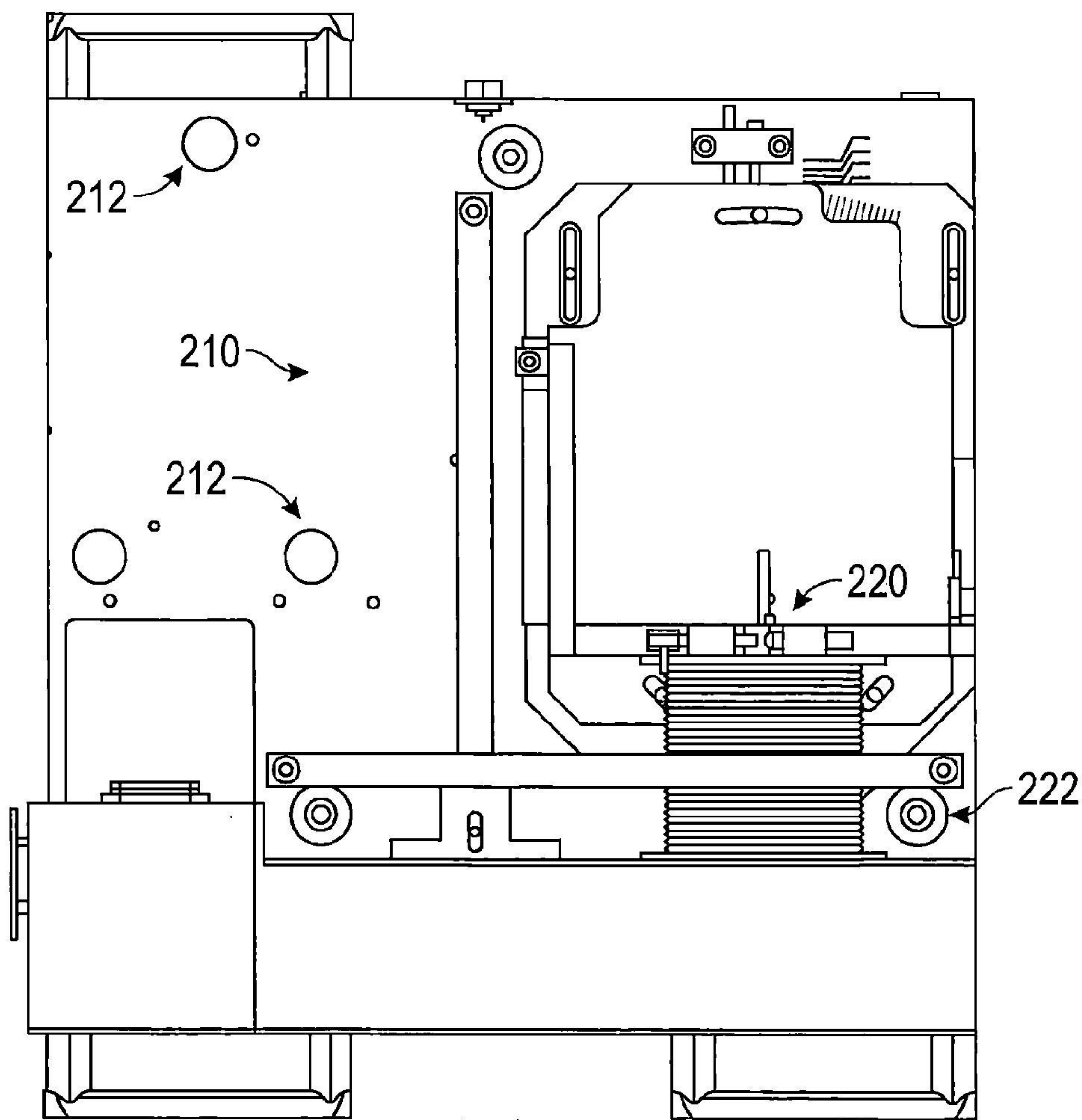


圖2B

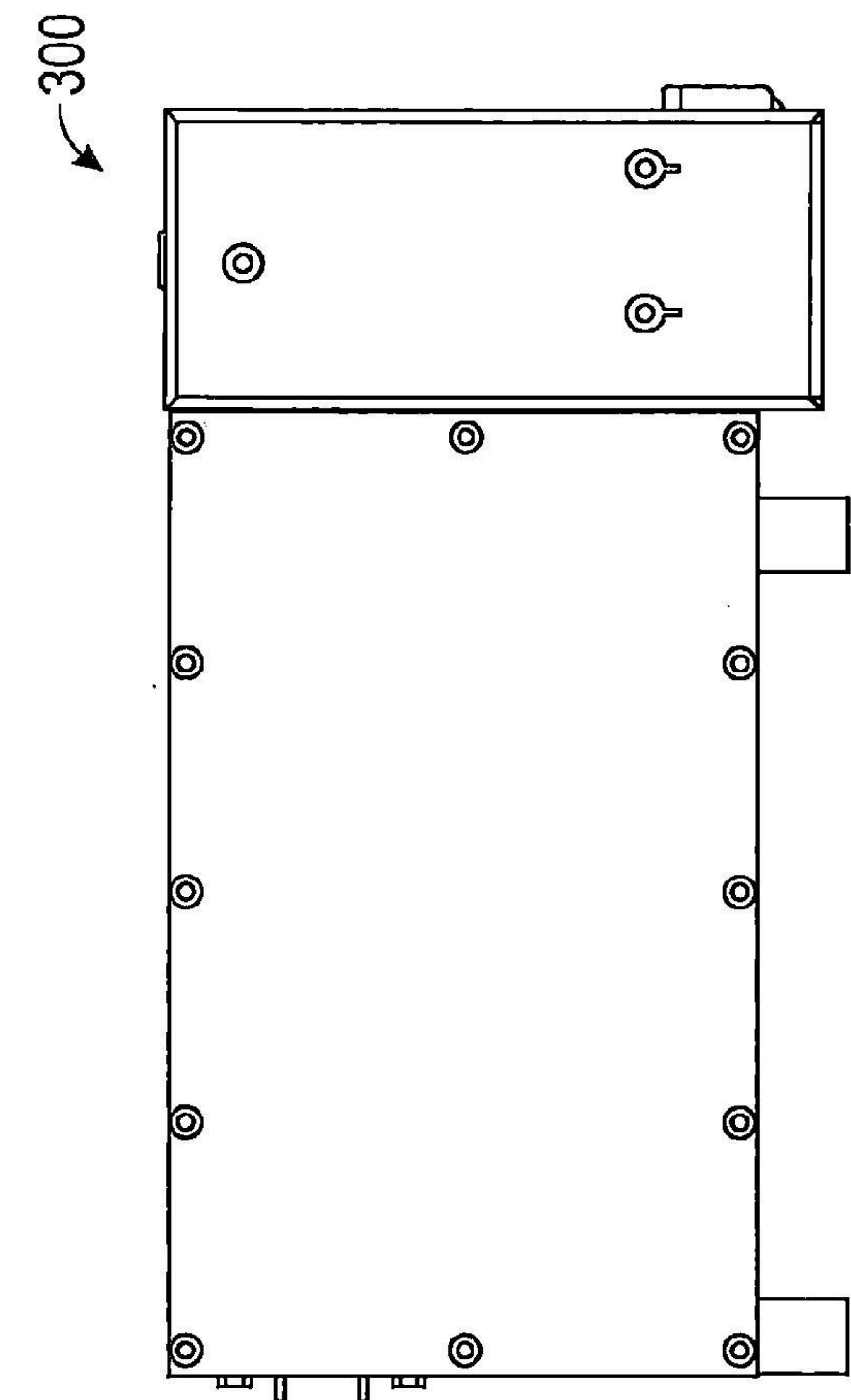


圖3B

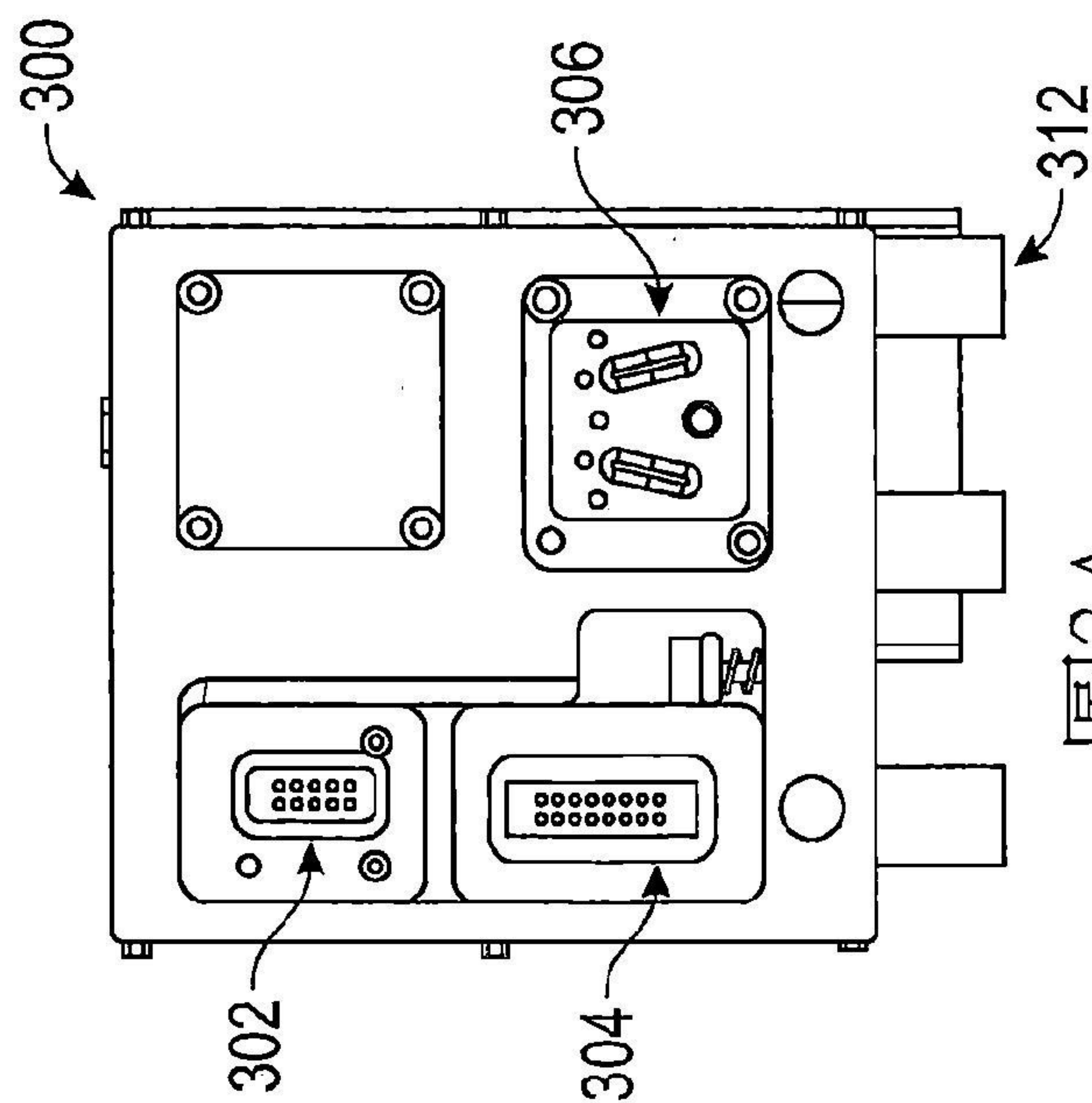


圖3A

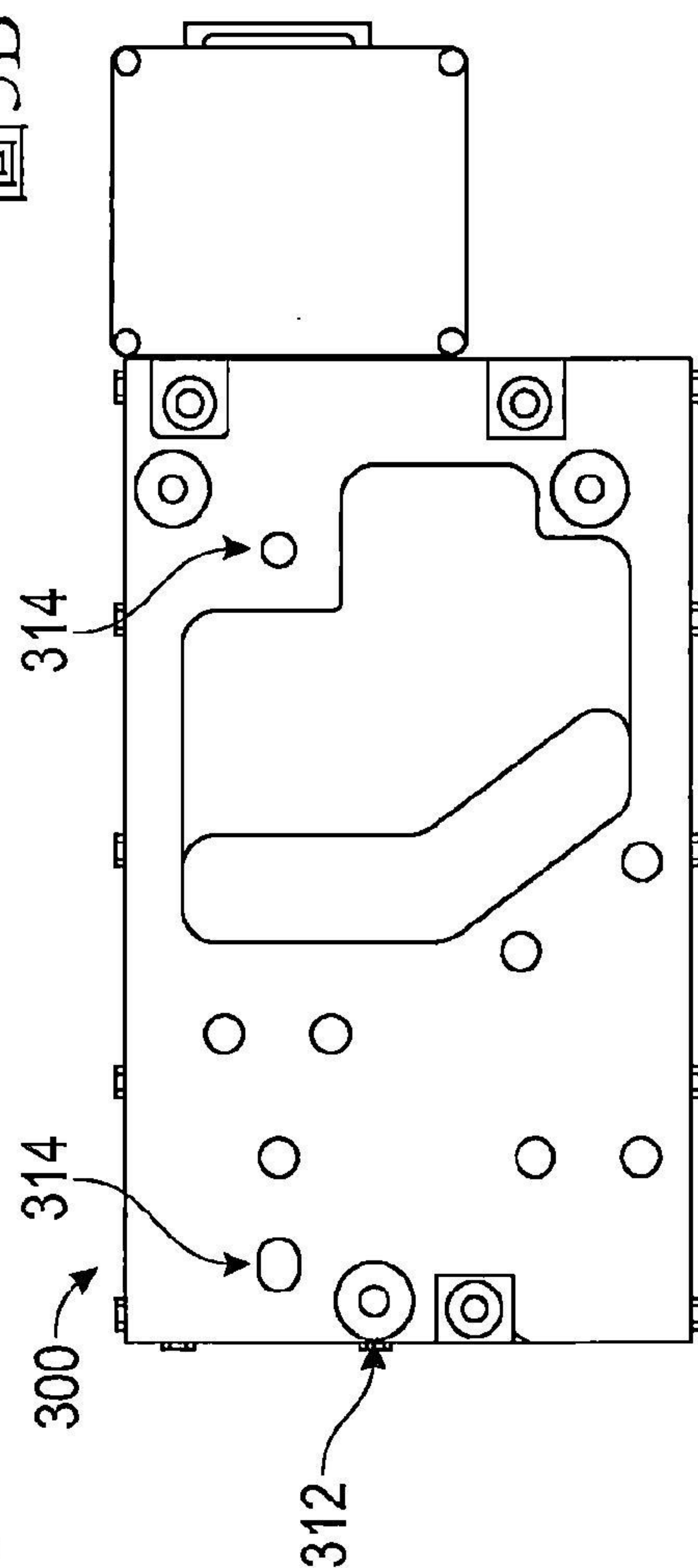


圖3C

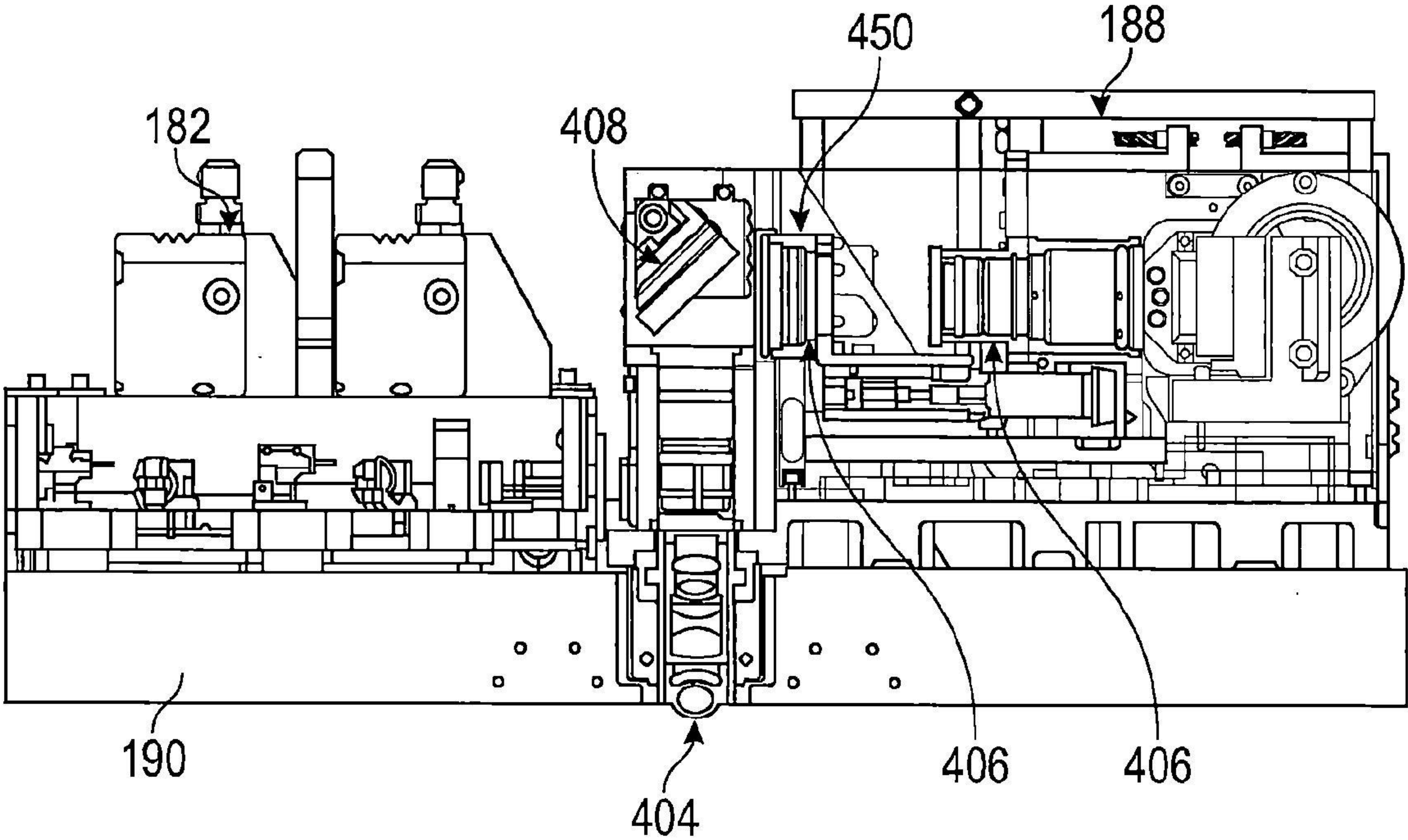


圖4A

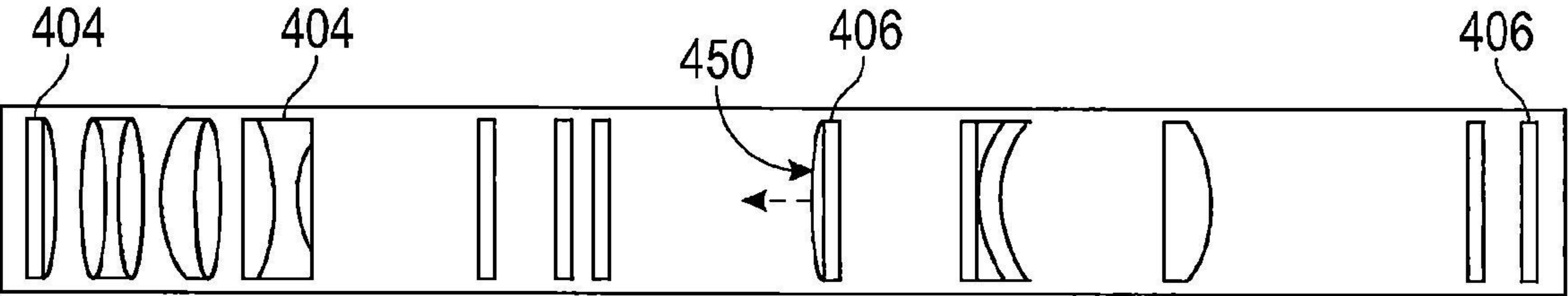


圖4B

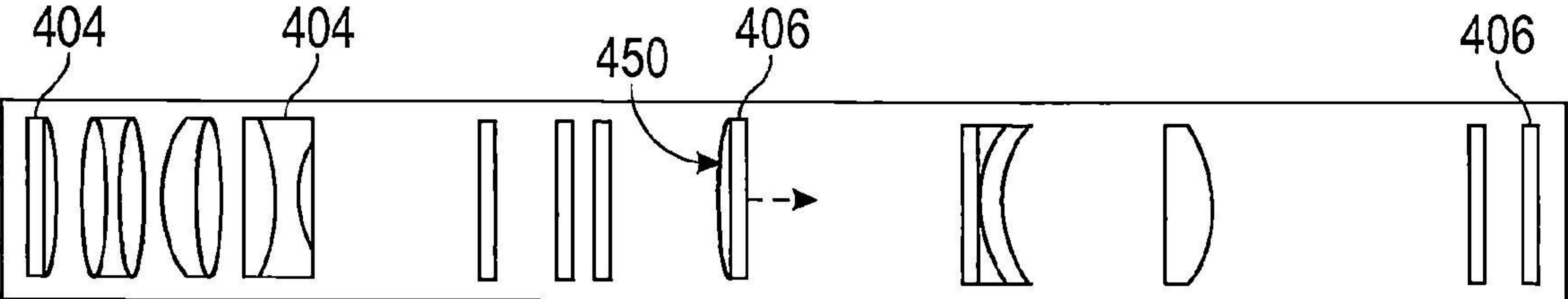


圖4C

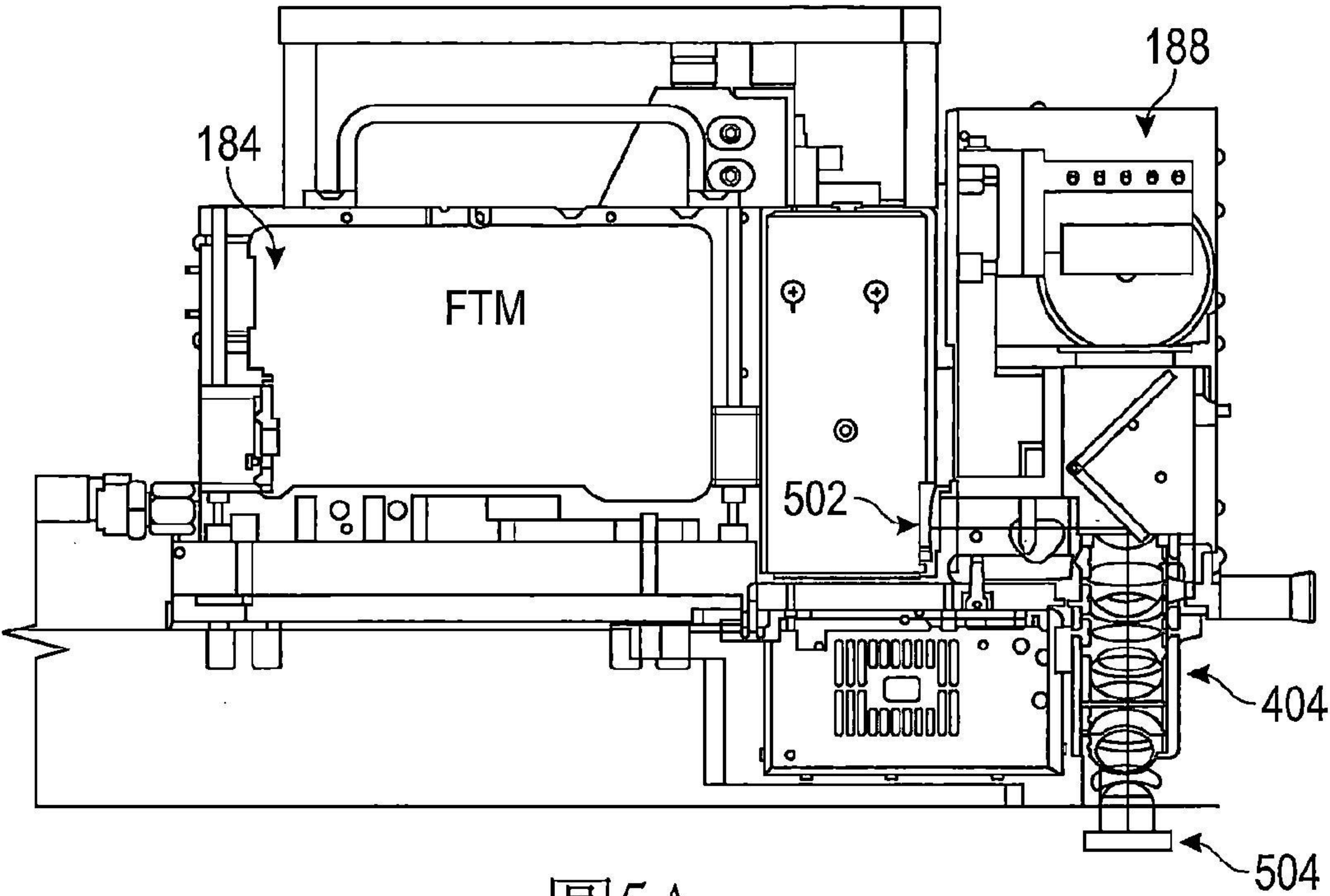


圖5A

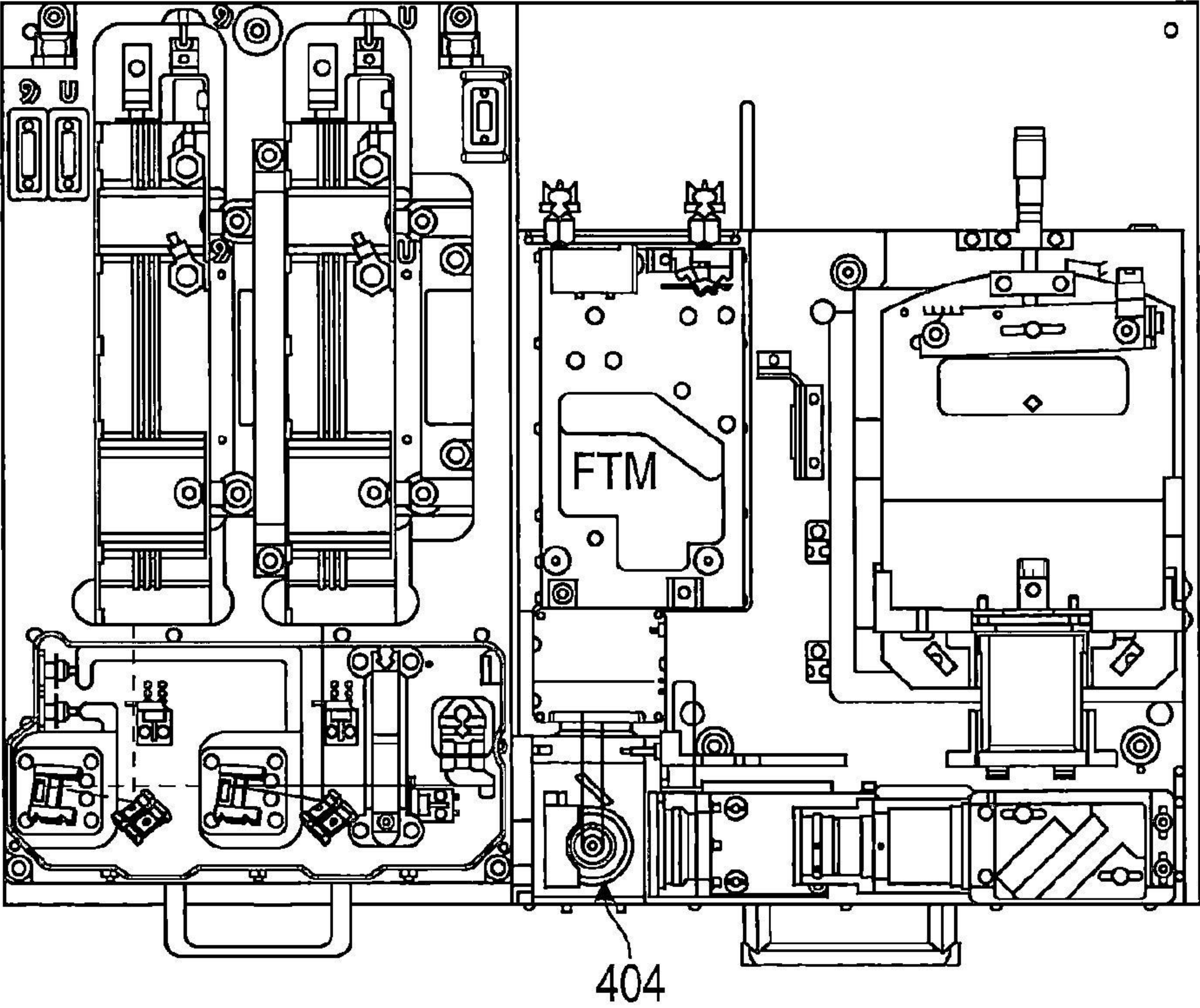


圖5B

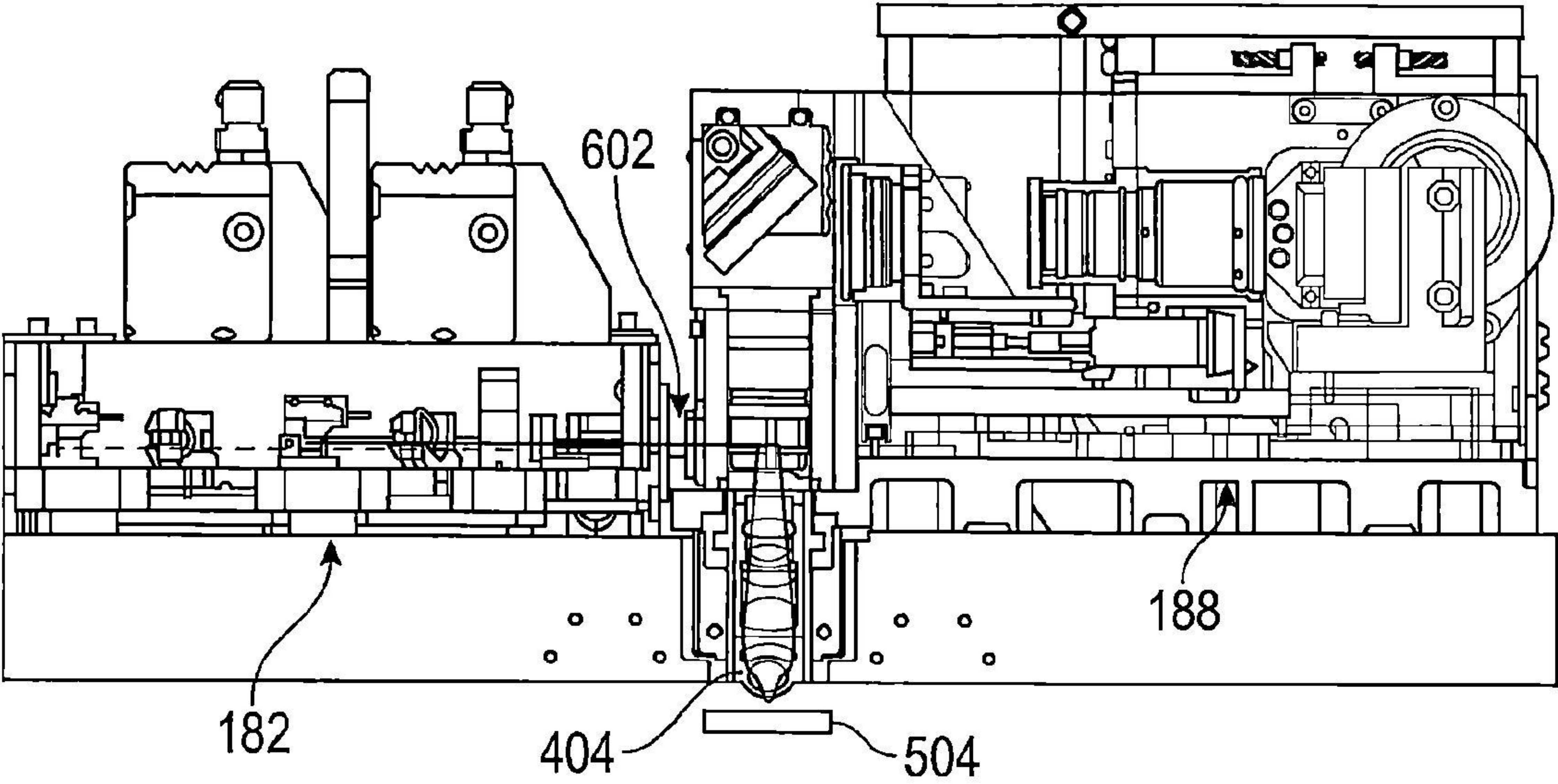


圖6

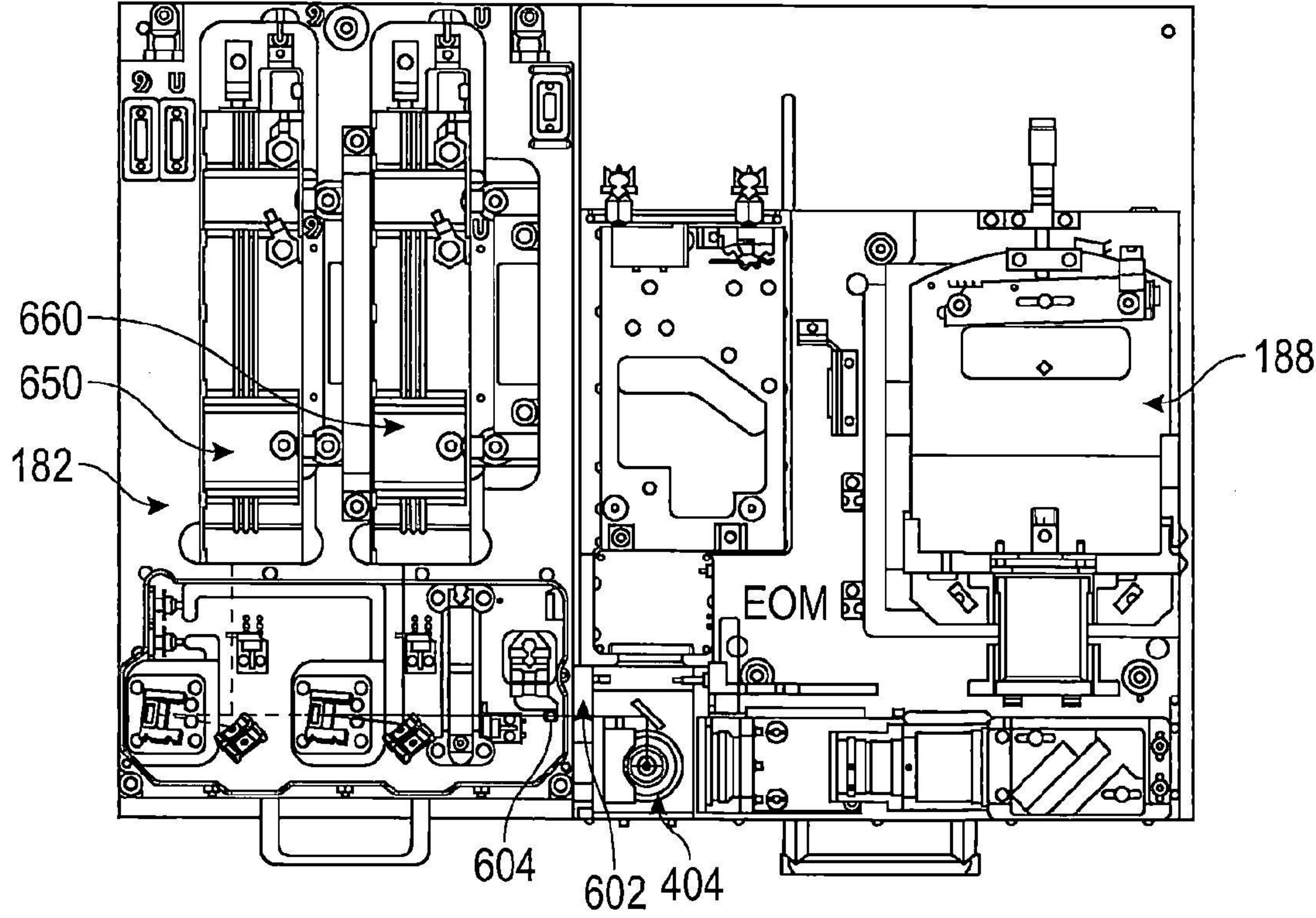


圖7

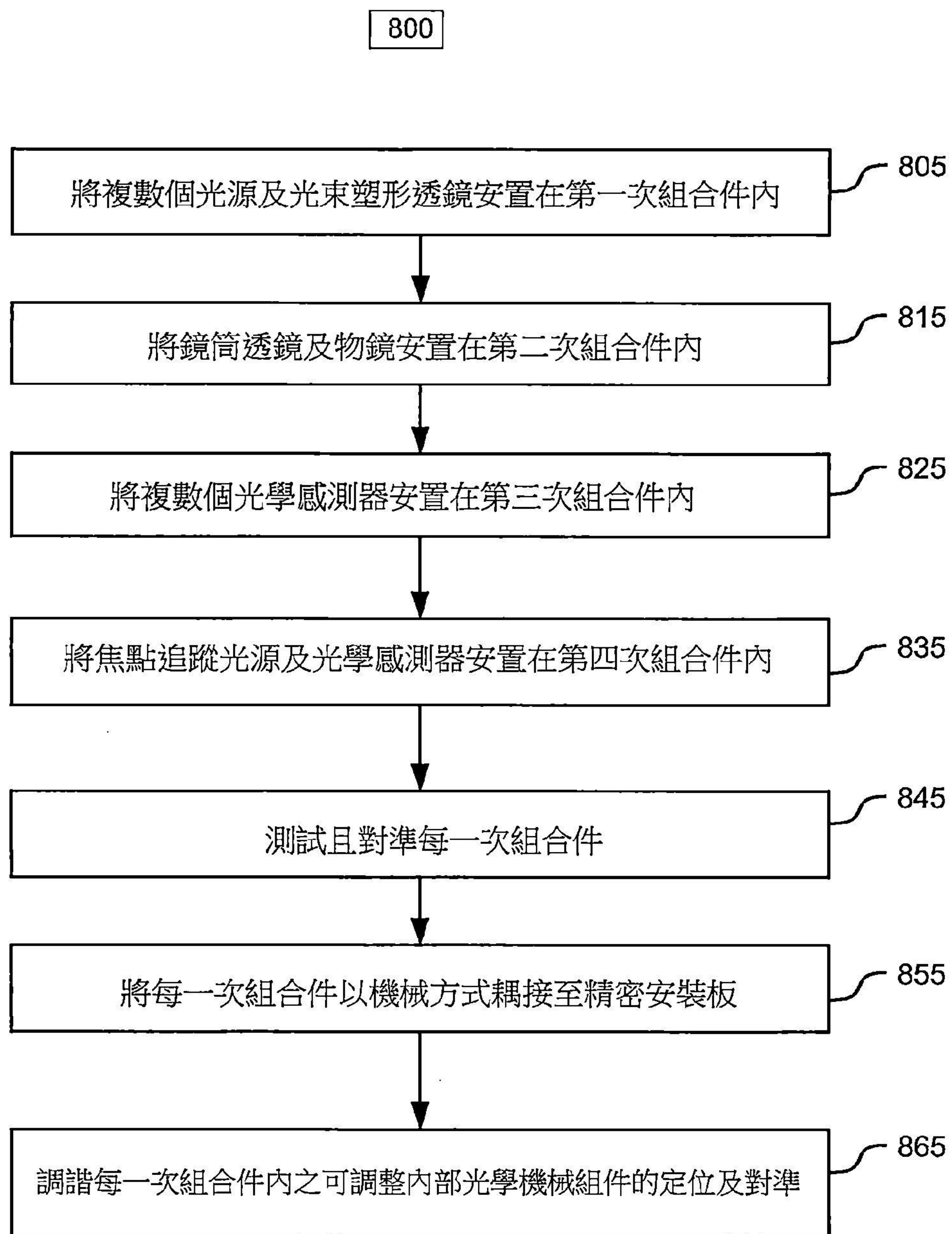


圖8

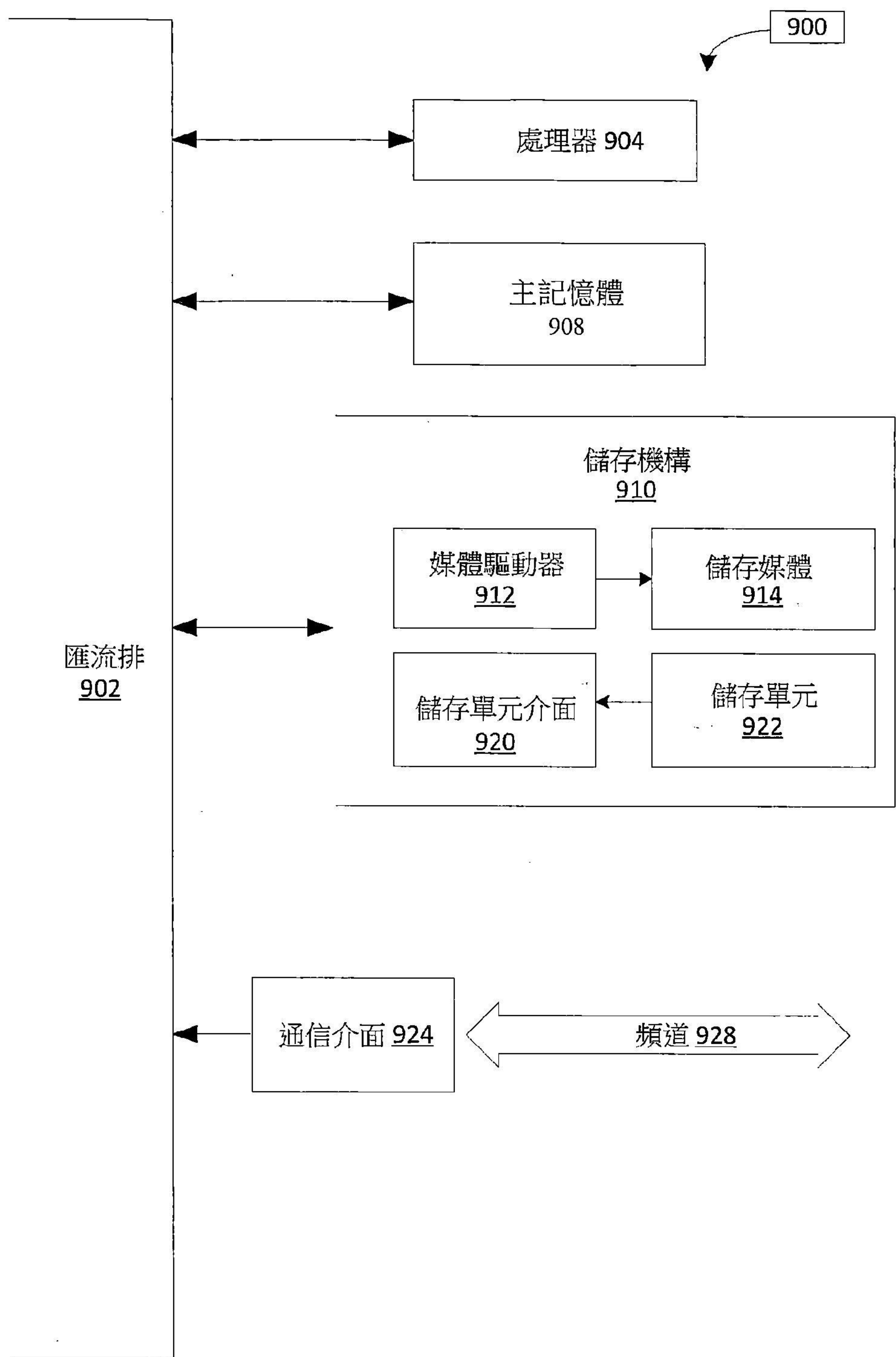


圖9