



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0148273
(43) 공개일자 2022년11월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 21/64 (2006.01) H01L 27/146 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 21/6408 (2013.01)
G01N 21/6428 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7034235
(22) 출원일자(국제) 2021년03월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/020521
(87) 국제공개번호 WO 2021/178438
국제공개일자 2021년09월10일
(30) 우선권주장
62/984,229 2020년03월02일 미국(US)

(71) 출원인
퀀텀-에스아이 인코포레이티드
미국 06437 코네티컷주 길포드 올드 화이트필드
스트리트 530
(72) 발명자
슈미드, 제라드
미국 06437 코네티컷 길포드 와일드로즈 애비뉴
140
양, 다장
미국 95111 캘리포니아 산 호세 폰트벨 드라이브
303
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김연송, 백만기

전체 청구항 수 : 총 156 항

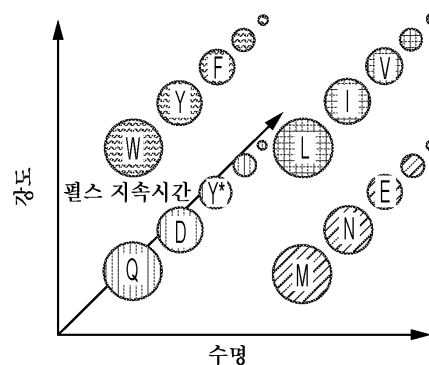
(54) 발명의 명칭 다차원 신호 분석을 위한 통합 센서

(57) 요약

일부 양태들은 집적 회로에 관한 것으로, 이는, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역, 광 검출 영역으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역, 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컨트롤러를 포함하고, 정보는 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원, 및 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 포함한다. 일부 실시예들에서, 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보, 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개, 4개, 및/또는 5개의 구성원을 포함한다. 일부 실시예들에서, 획득된 정보는 샘플을 식별하기 위해 사용될 수 있다.

대표도

새로운 시퀀싱을 가능하게 함



도 5-12

(52) CPC특허분류

G01N 21/6454 (2013.01)
G01N 21/648 (2013.01)
H01L 27/14603 (2013.01)
H01L 27/14609 (2013.01)
H01L 27/14625 (2013.01)
G01N 2021/6441 (2013.01)
G01N 2021/6463 (2013.01)
G01N 2021/6471 (2013.01)

(72) 발명자

웹스터, 에릭 에이.지.

미국 95051 캘리포니아 산타 클라라 브라이어우드
드라이브 2139

왕, 신

미국 95128 캘리포니아 산 호세 월로우리프 드라이
브 959 아파트먼트 2701

리어릭, 토드

미국 06410 코네티컷 체셔 원데미어 코트 5

최, 창훈

미국 94303 캘리포니아 팔로 알토 코리나 웨이
3803

카비리, 알리

미국 06437 코네티컷 길포드 더럼 로드 293

프레스톤, 카일

미국 06437 코네티컷 길포드 마우파스 로드 461

리드, 브라이언

미국 06443 코네티컷 매디슨 힐 로드 94

명세서

청구범위

청구항 1

집적 회로로서,

샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역;

상기 광 검출 영역으로부터 상기 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및

상기 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 상기 정보는 펄스 지속시간 정보 및/또는 인터펄스 지속시간 정보 중 적어도 하나, 및 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 포함함 -

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 파장 정보 및 펄스 지속시간 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 펄스 지속시간 정보 및 강도 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 발광 수명 정보 및 펄스 지속시간 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 및 강도 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 및 발광 수명 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 펄스 지속시간 정보, 강도 정보, 및 발광 수명 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보에 적어도 부분적으로 기초하여 샘플을 식별하도록 추가로 구성되는, 집적 회로.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 샘플을 식별하는 것은 적어도 하나의 형광 마커를 식별하는 것을 포함하고, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자를 식별하도록 추가로 구성되는, 집적 회로.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자를 식별하는 것은 적어도 하나의 아미노산을 식별하는 것을 포함하는, 집적 회로.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역은 제1 및 제2 전하 저장 영역들을 포함하고, 상기 제1 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들은 스펙트럼 정보를 나타내고, 상기 제2 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들은 타이밍 정보를 나타내는, 집적 회로.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 타이밍 정보는 발광 수명 정보를 포함하고, 상기 스펙트럼 정보는 파장 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 제1 및 제2 전하 저장 영역들은 상기 적어도 하나의 광 검출 영역이 상기 입사 광자들을 수신하도록 구성된 광학적 방향으로 상이한 깊이들을 갖는, 집적 회로.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역은 상기 전하 캐리어들을 생성하여 상기 제1 및 제2 전하 저장 영역들로 전송하도록 구성된 단일 광 검출 영역을 포함하는, 집적 회로.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역은 제1 및 제2 전하 캐리어들을 각각 생성하도록 구성된 제1 및 제2 광 검출 영역들을 포함하고, 상기 제1 전하 저장 영역은 상기 제1 전하 캐리어들을 수신하도록 구성되고, 상기 제2 전하 저장 영역은 상기 제2 전하 캐리어들을 수신하도록 구성되는, 집적 회로.

청구항 17

제14항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광 검출 영역과 상기 제1 전하 저장 영역 사이에 배치된 제1 전하 전송 영역; 및

상기 적어도 하나의 광 검출 영역과 상기 제2 전하 저장 영역 사이에 배치된 제2 전하 전송 영역

을 더 포함하고, 상기 제1 전하 전송 영역은 적어도 부분적으로 상기 제2 전하 전송 영역의 위 또는 아래에 위치되는, 집적 회로.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광 검출 영역으로부터 상기 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 제3 전하 전송 영역

을 더 포함하고, 상기 제3 전하 전송 영역은 적어도 부분적으로 상기 제1 및/또는 제2 전하 전송 영역(들)의 위 또는 아래에 위치되는, 집적 회로.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역 및 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역을 포함하는 픽셀을 더 포함하고, 상기 픽셀은 40 미크론 이하의 면적을 갖는, 집적 회로.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입사 광자들에 관한 정보는 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들의 하나 이상의 특성에 적어도 부분적으로 기초하는, 집적 회로.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펄스 지속시간 정보는 적어도 부분적으로, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역에 의해 수신되는 입사 광자들의 총 수가 임계값을 초과하는 시간 간격의 길이를 결정함으로써 획득되는, 집적 회로.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인터펄스 지속시간 정보는 적어도 부분적으로, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역에 의해 수신되는 입사 광자들의 총 수가 임계값 미만인 시간 간격의 길이를 결정함으로써 획득되는, 집적 회로.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

펄스 지속시간 정보, 및 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트를 포함하는, 집적 회로.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

펄스 지속시간 정보를 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트; 및

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 적어도 하나의 프로세서를 포함하는, 집적 회로.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 적어도 하나의 프로세서는 상기 적어도 하나의 광 검출 영역 및 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역으로부터 멀리 떨어져 위치되는, 집적 회로.

청구항 27

집적 회로로서,

샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역;

상기 광 검출 영역으로부터 상기 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및

상기 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 상기 정보는 인터펄스 지속시간 정보, 및 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보 및 펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 포함함 -

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 인터펄스 지속시간 정보 및 파장 정보

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 인터펄스 지속시간 정보 및 강도 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 인터펄스 지속시간 정보 및 발광 수명 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 인터펄스 지속시간 정보 및 펄스 지속시간 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 및 강도 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 및 발광 수명 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 인터펄스 지속시간 정보, 강도 정보, 및 발광 수명 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보에 적어도 부분적으로 기초하여 샘플을 식별하도록 추가로 구성되는, 집적 회로.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 샘플을 식별하는 것은 적어도 하나의 형광 마커를 식별하는 것을 포함하고, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자를 식별하도록 추가로 구성되는, 집적 회로.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자를 식별하는 것은 적어도 하나의 아미노산을 식별하는 것을 포함하는, 집적 회로.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역은 제1 및 제2 전하 저장 영역들을 포함하고, 상기 제1 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들은 스펙트럼 정보를 나타내고, 상기 제2 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들은 타이밍 정보를 나타내는, 집적 회로.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 타이밍 정보는 발광 수명 정보를 포함하고, 상기 스펙트럼 정보는 파장 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 제1 및 제2 전하 저장 영역들은 상기 적어도 하나의 광 검출 영역이 상기 입사 광자들을 수신하도록 구성된 광학적 방향으로 상이한 깊이들을 갖는, 집적 회로.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역은 상기 전하 캐리어들을 생성하여 상기 제1 및 제2 전하 저장 영역들로 전송하도록 구성된 단일 광 검출 영역을 포함하는, 집적 회로.

청구항 42

제40항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역은 제1 및 제2 전하 캐리어들을 각각 생성하도록 구성된 제1 및 제2 광 검출 영역들을 포함하고, 상기 제1 전하 저장 영역은 상기 제1 전하 캐리어들을 수신하도록 구성되고, 상기 제2 전하 저장 영역은 상기 제2 전하 캐리어들을 수신하도록 구성되는, 집적 회로.

청구항 43

제40항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광 검출 영역과 상기 제1 전하 저장 영역 사이에 배치된 제1 전하 전송 영역; 및

상기 적어도 하나의 광 검출 영역과 상기 제2 전하 저장 영역 사이에 배치된 제2 전하 전송 영역

을 더 포함하고, 상기 제1 전하 전송 영역은 적어도 부분적으로 상기 제2 전하 전송 영역의 위 또는 아래에 위치되는, 집적 회로.

청구항 44

제43항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광 검출 영역으로부터 상기 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 제3 전하 전송 영역

을 더 포함하고, 상기 제3 전하 전송 영역은 적어도 부분적으로 상기 제1 및/또는 제2 전하 전송 영역(들)의 위 또는 아래에 위치되는, 집적 회로.

청구항 45

제27항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역 및 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역을 포함하는 픽셀을 더 포함하고, 상기 픽셀은 40 미크론 이하의 면적을 갖는, 집적 회로.

청구항 46

제27항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입사 광자들에 관한 정보는 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들의 하나 이상의 특성에 적어도 부분적으로 기초하는, 집적 회로.

청구항 47

제27항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펄스 지속시간 정보는 적어도 부분적으로, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역에 의해 수신되는 입사 광자들의 총 수가 임계값을 초과하는 시간 간격의 길이를 결정함으로써 획득되는, 집적 회로.

청구항 48

제27항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인터펄스 지속시간 정보는 적어도 부분적으로, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역에 의해 수신되는 입사 광자들의 총 수가 임계값 미만인 시간 간격의 길이를 결정함으로써 획득되는, 집적 회로.

청구항 49

제27항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

인터펄스 지속시간 정보, 및 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보 및 펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트를 포함하는, 집적 회로.

청구항 50

제27항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

인터펄스 지속시간 정보를 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트; 및

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보 및 펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 51

제27항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 적어도 하나의 프로세서를 포함하는, 집적 회로.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 적어도 하나의 프로세서는 상기 적어도 하나의 광 검출 영역 및 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역으로부터 멀리 떨어져 위치되는, 집적 회로.

청구항 53

집적 회로로서,

샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역;

상기 광 검출 영역으로부터 상기 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및

상기 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 상기 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 포함함 -

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 2개의 구성원, 및 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나의 구성원을 포함하는, 집적 회로.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 파장 정보, 강도 정보, 및 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나의 구성원을 포함하는, 집적 회로.

청구항 56

제54항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 발광 수명 정보, 강도 정보, 및 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나의 구성원을 포함하는, 집적 회로.

청구항 57

제53항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 및 강도 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 58

제53항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보에 적어도 부분적으로 기초하여 샘플을 식별하도록 추가로 구성되는, 집적 회로.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 샘플을 식별하는 것은 적어도 하나의 형광 마커를 식별하는 것을 포함하고, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자를 식별하도록 추가로 구성되는, 집적 회로.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자를 식별하는 것은 적어도 하나의 아미노산을 식별하는 것을 포함하는, 집적 회로.

청구항 61

제53항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역은 제1 및 제2 전하 저장 영역들을 포함하고, 상기 제1 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들은 스펙트럼 정보를 나타내고, 상기 제2 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들은 타이밍 정보를 나타내는, 집적 회로.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 타이밍 정보는 발광 수명 정보를 포함하고, 상기 스펙트럼 정보는 파장 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 제1 및 제2 전하 저장 영역들은 상기 적어도 하나의 광 검출 영역이 상기 입사 광자들을 수신하도록 구성된 광학적 방향으로 상이한 깊이들을 갖는, 집적 회로.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역은 상기 전하 캐리어들을 생성하여 상기 제1 및 제2 전하 저장 영역들로 전송하도록 구성된 단일 광 검출 영역을 포함하는, 집적 회로.

청구항 65

제63항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역은 제1 및 제2 전하 캐리어들을 각각 생성하도록 구성된 제1 및 제2 광 검출 영역들을 포함하고, 상기 제1 전하 저장 영역은 상기 제1 전하 캐리어들을 수신하도록 구성되고, 상기 제2 전하 저장 영역은 상기 제2 전하 캐리어들을 수신하도록 구성되는, 집적 회로.

청구항 66

제63항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광 검출 영역과 상기 제1 전하 저장 영역 사이에 배치된 제1 전하 전송 영역; 및

상기 적어도 하나의 광 검출 영역과 상기 제2 전하 저장 영역 사이에 배치된 제2 전하 전송 영역

을 더 포함하고, 상기 제1 전하 전송 영역은 적어도 부분적으로 상기 제2 전하 전송 영역의 위 또는 아래에 위치되는, 집적 회로.

청구항 67

제66항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광 검출 영역으로부터 상기 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 제3 전하 전송 영역

을 더 포함하고, 상기 제3 전하 전송 영역은 적어도 부분적으로 상기 제1 및/또는 제2 전하 전송 영역(들)의 위 또는 아래에 위치되는, 집적 회로.

청구항 68

제53항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역 및 상기 적어도 하나의 전하 저

장 영역을 포함하는 픽셀을 더 포함하고, 상기 픽셀은 40 미크론 이하의 면적을 갖는, 집적 회로.

청구항 69

제53항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입사 광자들에 관한 정보는 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들의 하나 이상의 특성에 적어도 부분적으로 기초하는, 집적 회로.

청구항 70

제53항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트를 포함하는, 집적 회로.

청구항 71

제53항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원 중 제1 구성원을 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트;

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원 중 제2 구성원을 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트; 및

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원 중 제2 구성원을 획득하도록 구성된 제3 컴포넌트

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 72

제53항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원 중 제1 및 제2 구성원들을 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트; 및

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원 중 제3 구성원을 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 73

집적 회로로서,

샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역;

상기 광 검출 영역으로부터 상기 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및

상기 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 상기 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원을 포함함 -

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는 정보는 발광 수명 정보, 파장 정보, 강도 정보, 및 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나의 구성원을 포함하는, 집적 회로.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 상기 적어도 하나의 컴포넌트에 의해 획득되는

정보에 적어도 부분적으로 기초하여 샘플을 식별하도록 추가로 구성되는, 집적 회로.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 샘플을 식별하는 것은 적어도 하나의 형광 마커를 식별하는 것을 포함하고, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자를 식별하도록 추가로 구성되는, 집적 회로.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자를 식별하는 것은 적어도 하나의 아미노산을 식별하는 것을 포함하는, 집적 회로.

청구항 78

제73항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역은 제1 및 제2 전하 저장 영역들을 포함하고, 상기 제1 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들은 스펙트럼 정보를 나타내고, 상기 제2 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들은 타이밍 정보를 나타내는, 집적 회로.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 타이밍 정보는 발광 수명 정보를 포함하고, 상기 스펙트럼 정보는 파장 정보를 포함하는, 집적 회로.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 제1 및 제2 전하 저장 영역들은 상기 적어도 하나의 광 검출 영역이 상기 입사 광자들을 수신하도록 구성된 광학적 방향으로 상이한 깊이들을 갖는, 집적 회로.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역은 상기 전하 캐리어들을 생성하여 상기 제1 및 제2 전하 저장 영역들로 전송하도록 구성된 단일 광 검출 영역을 포함하는, 집적 회로.

청구항 82

제80항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역은 제1 및 제2 전하 캐리어들을 각각 생성하도록 구성된 제1 및 제2 광 검출 영역들을 포함하고, 상기 제1 전하 저장 영역은 상기 제1 전하 캐리어들을 수신하도록 구성되고, 상기 제2 전하 저장 영역은 상기 제2 전하 캐리어들을 수신하도록 구성되는, 집적 회로.

청구항 83

제80항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광 검출 영역과 상기 제1 전하 저장 영역 사이에 배치된 제1 전하 전송 영역; 및

상기 적어도 하나의 광 검출 영역과 상기 제2 전하 저장 영역 사이에 배치된 제2 전하 전송 영역

을 더 포함하고, 상기 제1 전하 전송 영역은 적어도 부분적으로 상기 제2 전하 전송 영역의 위 또는 아래에 위치되는, 집적 회로.

청구항 84

제83항에 있어서,

상기 적어도 하나의 광 검출 영역으로부터 상기 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 제3 전하 전송 영역

을 더 포함하고, 상기 제3 전하 전송 영역은 적어도 부분적으로 상기 제1 및/또는 제2 전하 전송 영역(들)의 위 또는 아래에 위치되는, 집적 회로.

청구항 85

제73항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 광 검출 영역 및 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역을 포함하는 픽셀을 더 포함하고, 상기 픽셀은 40 마이크로미터 이하의 면적을 갖는, 집적 회로.

청구항 86

제73항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입사 광자들에 관한 정보는 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들의 하나 이상의 특성에 적어도 부분적으로 기초하는, 집적 회로.

청구항 87

제73항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원을 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트를 포함하는, 집적 회로.

청구항 88

제73항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원 중 제1 구성원을 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트;

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원 중 제2 구성원을 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트;

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원 중 제3 구성원을 획득하도록 구성된 제3 컴포넌트; 및

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원 중 제4 구성원을 획득하도록 구성된 제4 컴포넌트

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 89

집적 회로로서,

샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역;

상기 광 검출 영역으로부터 상기 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및

상기 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 상기 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함함 -

를 포함하는, 집적 회로.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 입사 광자들에 관한 정보는 상기 적어도 하나의 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들의 하나 이상의 특성에 적어도 부분적으로 기초하는, 집적 회로.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보, 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 정보를 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트를 포함하는, 집적 회로.

청구항 92

제89항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

파장 정보를 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트;

발광 수명 정보를 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트;
강도 정보를 획득하도록 구성된 제3 컴포넌트;
펄스 지속시간 정보를 획득하도록 구성된 제4 컴포넌트; 및
인터펄스 지속시간 정보를 획득하도록 구성된 제5 컴포넌트
를 포함하는, 집적 회로.

청구항 93

제89항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:
펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트;
발광 수명 정보를 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트;
파장 정보를 획득하도록 구성된 제3 컴포넌트; 및
강도 정보를 획득하도록 구성된 제4 컴포넌트
를 포함하는, 집적 회로.

청구항 94

제89항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:
발광 수명 정보, 펄스 지속시간 정보, 및 인터펄스 지속시간 정보를 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트;
파장 정보를 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트; 및
강도 정보를 획득하도록 구성된 제3 컴포넌트
를 포함하는, 집적 회로.

청구항 95

여기 광에 응답하여 방출 광을 방출하는 샘플에 관한 정보를 결정하는 디바이스로서,
상기 정보는 방출 광의 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원, 및 방출 광의 파장, 강도 및 발광 수명 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 포함하는, 디바이스.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 정보는 방출 광의 파장, 강도, 발광 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 포함하는, 디바이스.

청구항 97

제95항 또는 제96항에 있어서, 상기 정보는 방출 광의 파장, 강도, 발광 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원을 포함하는, 디바이스.

청구항 98

제95항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정보는 방출 광의 파장, 강도, 발광 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는, 디바이스.

청구항 99

제95항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플은 적어도 하나의 형광 마커를 포함하고, 상기 디바이스는 상기 정보에 기초하여 상기 적어도 하나의 형광 마커를 식별하도록 추가로 구성되는, 디바이스.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 디바이스는 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자를 식별하도록 추가로 구성되는, 디바이스.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자는 적어도 하나의 아미노산을 포함하는, 디바이스.

청구항 102

디바이스로서,

여기 광에 응답하여 방출 광을 방출하는 샘플을 수용하는 샘플 웰;

상기 방출 광에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하는 광 검출기; 및

상기 전하 캐리어들의 하나 이상의 특성에 적어도 부분적으로 기초하여, 상기 방출 광의 파장, 강도, 발광 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 결정하는 적어도 하나의 컴포넌트

를 포함하는, 디바이스.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 컴포넌트는 상기 방출 광의 파장, 강도, 발광 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 결정하도록 추가로 구성되는, 디바이스.

청구항 104

제102항 또는 제103항에 있어서, 상기 컴포넌트는 상기 방출 광의 파장, 강도, 발광 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원을 결정하도록 추가로 구성되는, 디바이스.

청구항 105

제102항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 컴포넌트는 상기 방출 광의 파장, 강도, 발광 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 결정하도록 추가로 구성되는, 디바이스.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 컴포넌트는 결정된 특성들에 기초하여 상기 샘플을 식별하도록 추가로 구성되는, 디바이스.

청구항 107

제106항에 있어서, 상기 샘플은 적어도 하나의 형광 마커를 포함하고, 상기 샘플을 식별하는 것은 상기 적어도 하나의 형광 마커를 식별하는 것을 포함하는, 디바이스.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 컴포넌트는 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자를 식별하도록 추가로 구성되는, 디바이스.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자는 적어도 하나의 아미노산을 포함하는, 디바이스.

청구항 110

방법으로서,

여기 광으로 샘플을 여기시키는 단계; 및

상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시

간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 결정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 추가 구성원을 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 112

제110항 또는 제111항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 113

제110항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 결정된 특성들에 기초하여 상기 샘플의 적어도 하나의 형광 마커를 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자를 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 115

제114항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자는 적어도 하나의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 116

제110항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플로부터 방출된 광의 결정된 특성들 중 적어도 2개의 특성에 기초하여 상기 샘플을 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 117

방법으로서,

여기 광으로 샘플을 여기시키는 단계;

상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 펄스 지속시간 특성들을 결정하는 단계; 및

상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 결정하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 118

제117항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 적어도 하나의 추가 구성원을 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 119

제117항 또는 제118항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 적어도 2개의 추가 구성원을 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 120

제117항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 파장, 강도, 수명, 및 인터펄스 지속시간 특성들 각각을 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 121

제117항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 결정된 특성들에 기초하여 상기 샘플의 적어도 하나의 형광 마커를 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 122

제121항에 있어서, 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자를 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 123

제122항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자는 적어도 하나의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 124

방법으로서,

여기 광으로 샘플을 여기시키는 단계;

상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 인터펄스 지속시간 특성들을 결정하는 단계; 및

상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 및 펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 결정하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 및 펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 적어도 하나의 추가 구성원을 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 126

제124항 또는 제125항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 및 펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 적어도 2개의 추가 구성원을 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 127

제124항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 파장, 강도, 수명, 및 펄스 지속시간 특성들 각각을 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 128

제124항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여기 광에 응답하여 상기 샘플에 의해 방출된 광의 결정된 특성들에 기초하여 상기 샘플의 적어도 하나의 형광 마커를 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 129

제128항에 있어서, 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자를 식별하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 130

제129항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자는 적어도 하나의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 131

방법으로서,

여기 광에 응답하여 방출 광을 방출하는 샘플에 관한 정보를, 상기 방출 광의 파장, 강도, 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원에 기초하여 결정

하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 132

제131항에 있어서, 상기 샘플에 관한 정보를, 상기 방출 광의 파장, 강도, 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원에 기초하여 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 133

제131항 또는 제132항에 있어서, 상기 샘플에 관한 정보를, 상기 방출 광의 파장, 강도, 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들에 기초하여 결정하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 134

제131항 내지 제133항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 정보는 상기 샘플 내의 적어도 하나의 형광 마커의 정체를 포함하는, 방법.

청구항 135

제134항에 있어서, 상기 정보는 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자의 정체를 더 포함하는, 방법.

청구항 136

제135항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자는 적어도 하나의 아미노산을 포함하는, 방법.

청구항 137

제131항 내지 제136항에 있어서, 상기 샘플에 관한 정보를 결정하는 단계는 상기 방출 광에 응답하여 생성된 하나 이상의 전하 캐리어의 하나 이상의 특성에 적어도 부분적으로 기초하는, 방법.

청구항 138

디바이스로서,

샘플을 수용하도록 구성된 복수의 샘플 웰 중의 하나 이상의 샘플 웰로부터의 방출 광의 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원, 및 상기 방출 광의 파장, 수명 및 강도 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나의 구성원을 결정하고, 상기 적어도 2개의 특성에 적어도 부분적으로 기초하여 상기 샘플에 관한 정보를 결정하도록 구성된 하나 이상의 프로세서

를 포함하는, 디바이스.

청구항 139

제138항에 있어서,

상기 복수의 샘플 웰 - 각각의 샘플 웰은 여기 광에 응답하여 방출 광을 방출하는 샘플을 수용하도록 구성됨 -;

상기 여기 광을 상기 복수의 샘플 웰로 지향시키는 도파관; 및

복수의 센서 - 상기 복수의 센서 중의 각각의 센서는 상기 방출 광에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성됨 -

를 더 포함하는, 디바이스.

청구항 140

제139항에 있어서, 상기 하나 이상의 프로세서 중 적어도 일부는 상기 복수의 센서로부터 멀리 떨어져 위치되는, 디바이스.

청구항 141

디바이스로서,

복수의 샘플 웰 - 각각의 샘플 웰은 여기 광에 응답하여 방출 광을 방출하는 샘플을 수용하도록 구성됨 -;

상기 여기 광을 상기 복수의 샘플 웰로 지향시키는 도파관;

복수의 센서 - 상기 복수의 센서 중의 각각의 센서는 상기 방출 광에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성됨 -; 및

상기 복수의 샘플 웰 중의 하나 이상의 샘플 웰로부터의 방출 광의 파장, 수명, 강도, 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 결정하고, 상기 적어도 2개의 특성에 적어도 부분적으로 기초하여 상기 샘플에 관한 정보를 결정하도록 구성된 하나 이상의 프로세서를 포함하는, 디바이스.

청구항 142

제141항에 있어서, 상기 하나 이상의 프로세서는 상기 하나 이상의 샘플 웰로부터의 방출 광의 파장, 수명, 강도, 펄스 지속시간 및/또는 인터펄스 지속시간 특성들 중 적어도 4개를 결정하도록 구성되는, 디바이스.

청구항 143

제141항 또는 제142항에 있어서, 상기 하나 이상의 프로세서는 상기 하나 이상의 샘플 웰로부터의 방출 광의 파장, 수명, 강도, 펄스 지속시간 및/또는 인터펄스 지속시간 특성들을 결정하도록 구성되는, 디바이스.

청구항 144

제141항 내지 제143항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플에 관한 정보는 상기 샘플 내의 적어도 하나의 형광 마커의 정체를 포함하는, 디바이스.

청구항 145

제144항에 있어서, 상기 샘플에 관한 정보는 상기 적어도 하나의 형광 마커가 부착된 적어도 하나의 분자의 정체를 더 포함하는, 디바이스.

청구항 146

제145항에 있어서, 상기 적어도 하나의 분자는 적어도 하나의 아미노산을 포함하는, 디바이스.

청구항 147

제141항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방출 광의 특성들은 상기 전하 캐리어들의 하나 이상의 특성에 적어도 부분적으로 기초하여 결정되는, 디바이스.

청구항 148

제141항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 프로세서 중 적어도 일부는 상기 복수의 센서로부터 멀리 떨어져 위치되는, 디바이스.

청구항 149

디바이스로서,

샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 및

상기 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 상기 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 특성 중 임의의 것을 포함함 -

를 포함하는, 디바이스.

청구항 150

집적 회로로서,

샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역;
및

상기 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 상기 정보는 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 구성원 중 임의의 것을 포함함 -

를 포함하고, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 복수의 컴포넌트를 포함하고, 상기 복수의 컴포넌트 각각은 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보, 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 구성원 중 상이한 것을 획득하도록 구성되는, 집적 회로.

청구항 151

제150항에 있어서, 상기 복수의 컴포넌트는 복수의 프로세서를 포함하는, 집적 회로.

청구항 152

집적 회로로서,

샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역;
및

상기 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 상기 정보는 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 특성 중 임의의 것을 포함함 -

를 포함하고, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 구성원 각각을 획득하도록 구성되는 제1 컴포넌트를 포함하는, 집적 회로.

청구항 153

제152항에 있어서, 상기 제1 컴포넌트는 프로세서를 포함하는, 집적 회로.

청구항 154

집적 회로로서,

샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역;
및

상기 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 상기 정보는 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보, 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 특성 중 임의의 것을 포함함 -

를 포함하고, 상기 적어도 하나의 컴포넌트는:

펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 구성원들 중 적어도 2개의 구성원을 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트; 및

펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 구성원들 중 적어도 하나의 구성원을 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트

를 포함하고, 상기 제2 컴포넌트에 의해 획득되는 적어도 하나의 구성원은 상기 제1 컴포넌트에 의해 획득되는 적어도 2개의 구성원과 상이한, 집적 회로.

청구항 155

제154항에 있어서, 상기 제1 컴포넌트는 제1 프로세서를 포함하고, 상기 제2 컴포넌트는 제2 프로세서를 포함하는, 집적 회로.

청구항 156

제154항 또는 제155항에 있어서, 상기 제1 컴포넌트에 의해 획득되는 적어도 2개의 구성원 중 적어도 하나는 펄스 지속시간 정보 또는 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는, 집적 회로.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] **관련 출원들에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에서, 대리인 문서번호 R0708.70090US00으로 2020년 3월 2일에 출원되고 발명의 명칭이 "다차원 신호 분석을 위한 통합 센서 INTEGRATED SENSOR FOR MULTI-DIMENSIONAL SIGNAL ANALYSIS"인 미국 가특허 출원 제62/984,229호의 혜택을 주장하며, 그것의 전체내용은 여기에 참조로 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 개시내용은 샘플 분석을 위해 수만 개 이상의 샘플 웰에 짧은 광학 펄스들을 동시에 제공하고 샘플 웰들로부터 형광 신호들을 수신함으로써 샘플들의 대규모 병렬 분석을 수행할 수 있는 통합 디바이스들 및 관련 기기들에 관한 것이다. 기기들은 현장 진단 유전자 시퀀싱(point-of-care genetic sequencing) 및 개인 맞춤형 의료에 유용할 수 있다.

배경 기술

[0005] 광 검출기들은 다양한 응용들에서 광을 검출하기 위해 사용된다. 입사 광의 강도를 나타내는 전기 신호를 생성하는 통합 광 검출기들이 개발되었다. 이미징 응용들을 위한 통합 광 검출기들은 장면 전체로부터 수신된 광의 강도를 검출하기 위한 픽셀들의 어레이를 포함한다. 통합 광 검출기들의 예들은 전하 결합 소자(CCD) 및 상보성 금속 산화물 반도체(CMOS) 이미지 센서를 포함한다.

[0006] 생물학적 또는 화학적 샘플들의 대규모 병렬 분석을 할 수 있는 기기들은 전형적으로 큰 크기, 휴대성 부족, 기기를 작동시키기 위한 숙련된 기술자의 요구, 전력 요구, 통제된 동작 환경의 필요성, 및 비용을 포함할 수 있는 여러 요인들로 인해 실험실 세팅들로 제한된다. 샘플이 이러한 장비를 사용하여 분석되어야 할 때, 일반적인 패러다임은 진단 현장(point of care) 또는 현장(field)에서 샘플을 추출하고, 샘플을 실험실로 보내고, 분석 결과를 기다리는 것이다. 결과를 기다리는 시간은 몇 시간 내지 며칠의 범위일 수 있다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용의 일부 양태들은 집적 회로로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 광 검출 영역으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 펄스 지속시간 정보 및/또는 인터펄스 지속시간 정보 중 적어도 하나, 및 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 포함함 - 를 포함하는 집적 회로에 관한 것이다.

[0008] 본 개시내용의 일부 양태들은 집적 회로로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 광 검출 영역으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보 중 적어도 3개를 포함함 - 를 포함하는 집적 회로에 관한 것이다.

[0009] 본 개시내용의 일부 양태들은 집적 회로로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 광 검출 영역으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 인터펄스 지속시간 정보, 및 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보 및 펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로

부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 포함함 - 를 포함하는 집적 회로에 관한 것이다.

- [0010] 본 개시내용의 일부 양태들은 집적 회로로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 광 검출 영역으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 포함함 - 를 포함하는 집적 회로에 관한 것이다.
- [0011] 본 개시내용의 일부 양태들은 집적 회로로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 광 검출 영역으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 4개의 구성원을 포함함 - 를 포함하는 집적 회로에 관한 것이다.
- [0012] 본 개시내용의 일부 양태들은 집적 회로로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 광 검출 영역으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 적어도 하나의 전하 저장 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함함 - 를 포함하는 집적 회로에 관한 것이다.
- [0013] 본 개시내용의 일부 양태들은 여기 광에 응답하여 방출 광을 방출하는 샘플에 관한 정보를 결정하는 디바이스로서, 정보는 방출 광의 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원, 및 방출 광의 파장, 강도 및 발광 수명 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 포함하는 디바이스에 관한 것이다.
- [0014] 본 개시내용의 일부 양태들은 디바이스로서, 여기 광에 응답하여 방출 광을 방출하는 샘플을 수용하는 샘플 웰; 방출 광에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하는 광 검출기; 및 전하 캐리어들의 하나 이상의 특성에 적어도 부분적으로 기초하여, 방출 광의 파장, 강도, 발광 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 2개의 구성원을 결정하는 컴포넌트를 포함하는 디바이스에 관한 것이다.
- [0015] 본 개시내용의 일부 양태들은 방법으로서, 여기 광으로 샘플을 여기시키는 단계; 및 여기 광에 응답하여 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 결정하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0016] 본 개시내용의 일부 양태들은 방법으로서, 여기 광으로 샘플을 여기시키는 단계; 여기 광에 응답하여 샘플에 의해 방출된 광의 펄스 지속시간 특성들을 결정하는 단계; 및 여기 광에 응답하여 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 결정하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0017] 본 개시내용의 일부 양태들은 방법으로서, 여기 광으로 샘플을 여기시키는 단계; 여기 광에 응답하여 샘플에 의해 방출된 광의 인터펄스 지속시간 특성들을 결정하는 단계; 및 여기 광에 응답하여 샘플에 의해 방출된 광의 파장, 강도, 수명, 및 펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 결정하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0018] 본 개시내용의 일부 양태들은 방법으로서, 여기 광에 응답하여 방출 광을 방출하는 샘플에 관한 정보를, 방출 광의 파장, 강도, 수명, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원에 기초하여 결정하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.
- [0019] 본 개시내용의 일부 양태들은 디바이스로서, 복수의 샘플 웰 - 각각의 샘플 웰은 여기 광에 응답하여 방출 광을 방출하는 샘플을 수용하도록 구성됨 -; 여기 광을 복수의 샘플 웰로 지향시키는 도파관; 복수의 센서 - 복수의 센서 중의 각각의 센서는 방출 광에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성됨 -; 및 복수의 샘플 웰 중의 하나 이상의 샘플 웰로부터의 방출 광의 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 구성원, 및 방출 광의 파장, 수명 및 강도 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나의 구성원을 결정하고, 적어도 2개의 특성에 적어도 부분적으로 기초하여 샘플에 관한 정보를 결정하도록 구성된 하나 이상의 프로세서를 포함하는 디바이스에 관한 것이다.
- [0020] 본 개시내용의 일부 양태들은 디바이스로서, 복수의 샘플 웰 - 각각의 샘플 웰은 여기 광에 응답하여 방출 광을

방출하는 샘플을 수용하도록 구성됨 -; 여기 광을 복수의 샘플 웰로 지향시키는 도파관; 복수의 센서 - 복수의 센서 중의 각각의 센서는 방출 광에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성됨 -; 및 복수의 샘플 웰 중의 하나 이상의 샘플 웰로부터의 방출 광의 파장, 수명, 강도, 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간 특성들을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 3개의 구성원을 결정하고, 적어도 2개의 특성에 적어도 부분적으로 기초하여 샘플에 관한 정보를 결정하도록 구성된 하나 이상의 프로세서를 포함하는 디바이스에 관한 것이다.

[0021] 본 개시내용의 일부 양태들은 디바이스로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 파장 정보, 발광 수명 정보, 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 특성 중 임의의 것을 포함함 - 를 포함하는 디바이스에 관한 것이다.

[0022] 본 개시내용의 일부 양태들은 집적 회로로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 구성원 중 임의의 것을 포함함 - 를 포함하고, 적어도 하나의 컴포넌트는 복수의 컴포넌트를 포함하고, 복수의 컴포넌트 각각은 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보, 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 구성원 중 상이한 것을 획득하도록 구성되는 집적 회로에 관한 것이다.

[0023] 본 개시내용의 일부 양태들은 집적 회로로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 특성 중 임의의 것을 포함함 - 를 포함하고, 적어도 하나의 컴포넌트는 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 구성원 각각을 획득하도록 구성되는 제1 컴포넌트를 포함하는 집적 회로에 관한 것이다.

[0024] 본 개시내용의 일부 양태들은 집적 회로로서, 샘플로부터 방출된 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 구성된 적어도 하나의 광 검출 영역; 및 입사 광자들에 관한 정보를 획득하도록 구성된 적어도 하나의 컴포넌트 - 정보는 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 3개, 4개 또는 5개의 특성 중 임의의 것을 포함함 - 를 포함하고, 적어도 하나의 컴포넌트는 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 구성원들 중 적어도 2개의 구성원을 획득하도록 구성된 제1 컴포넌트; 및 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보, 파장 정보, 발광 수명 정보, 및 강도 정보를 포함하는 그룹으로부터 선택된 구성원들 중 적어도 하나의 구성원을 획득하도록 구성된 제2 컴포넌트를 포함하고, 제2 컴포넌트에 의해 획득되는 적어도 하나의 구성원은 제1 컴포넌트에 의해 획득되는 적어도 2개의 구성원과 상이한 집적 회로에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1-1A는 일부 실시예들에 따른 통합 디바이스의 개략도이다.

도 1-1B는 일부 실시예들에 따른 통합 디바이스의 픽셀의 개략도이다.

도 1-1C는 일부 실시예들에 따른 도 1-1B의 픽셀의 회로도이다.

도 1-1D는 일부 실시예들에 따른 도 1-1B 및 도 1-1C의 픽셀의 평면도이다.

도 1-2A는 일부 실시예들에 따라 상이한 감쇠 특성들을 갖는 두 개의 상이한 형광단에 대한 방출 확률 곡선들을 도시한다.

도 1-2B는 일부 실시예들에 따른 형광 방출의 타임-비닝 검출(time-binning detection)을 도시한다.

도 1-2C는 일부 실시예들에 따른 타임-비닝 광 검출기를 도시한다.

도 1-2D는 일부 실시예들에 따라 샘플로부터의 형광 방출의 펄스 여기 및 타임-비닝 검출을 도시한다.

도 1-2E는 일부 실시예들에 따라 샘플의 반복된 펄스 여기 후의 다양한 타임 빈들(time bins)에서 축적된 형광

광자 카운트의 히스토그램을 도시한다.

도 2-1은 일부 실시예들에 따른, 시간-게이팅된 전하 저장 영역(time-gated charge storage region), 및 광 검출 영역을 통해 광원으로부터 입사 광자들을 수신하도록 구성된 직접-여기 전하 저장 영역(direct-excitation charge storage region)을 갖는 예시적인 픽셀의 측면도이다.

도 2-2는 일부 실시예들에 따른, 시간-게이팅된 전하 저장 영역, 및 광 검출 영역을 통해 광원으로부터 입사 광자들을 수신하도록 구성된 직접-여기 전하 저장 영역을 갖는 대안적인 예시적인 픽셀의 측면도이다.

도 2-3은 일부 실시예들에 따른, 시간-게이팅된 전하 저장 영역, 광원으로부터 입사 광자들을 수신하도록 구성된 직접-여기 전하 저장 영역, 및 직접-여기 전하 저장 영역을 통해 입사 광자들의 적어도 일부를 수신하도록 구성된 광 검출 영역을 갖는 예시적인 픽셀의 측면도이다.

도 2-4는 일부 실시예들에 따른, 상이한 깊이의 2개의 광 검출 영역, 및 2개의 시간-게이팅된 전하 저장 영역을 갖는 예시적인 픽셀의 측면도이다.

도 2-5는 일부 실시예들에 따른, 상이한 깊이의 3개의 광 검출 영역을 갖는 예시적인 픽셀의 측면도이다.

도 3-1A는 일부 실시예들에 따른, 하나의 광 검출 영역 및 4개의 전하 저장 영역을 갖는 예시적인 픽셀의 상면도이다.

도 3-1B는 일부 실시예들에 따른 도 3-1A의 픽셀의 일부의 단면도이다.

도 3-2A는 일부 실시예들에 따른, 하나의 광 검출 영역 및 6개의 전하 저장 영역을 갖는 예시적인 픽셀의 상면도이다.

도 3-2B는 일부 실시예들에 따른 도 3-2A의 픽셀의 일부의 단면도이다.

도 3-3A는 일부 실시예들에 따른, 하나의 광 검출 영역 및 2개의 전하 저장 영역을 갖는 예시적인 픽셀의 상면도이다.

도 3-3B는 일부 실시예들에 따른 도 3-3A의 픽셀의 일부의 단면도이다.

도 3-3C는 일부 실시예들에 따른, 도 3-3A의 픽셀의 일부의 대안적인 단면도이다.

도 3-4는 일부 실시예들에 따른 2개의 전하 저장 영역을 갖는 예시적인 픽셀의 측면도이며, 전하 저장 영역들 중 하나는 광학 차폐를 갖는다.

도 4-1은 일부 실시예들에 따른 광학 분류 요소(optical sorting element), 2개의 광 검출 영역, 및 2개의 시간-게이팅된 전하 저장 영역을 갖는 예시적인 픽셀의 측면도이다.

도 4-2는 일부 실시예들에 따른 광학 분류 요소, 2개의 광 검출 영역, 및 2개의 시간-게이팅된 전하 저장 영역을 갖는 대안적인 예시적인 픽셀의 측면도이다.

도 4-3A 내지 도 4-3E는 일부 실시예들에 따라 분석 중인 샘플 분자들에 대한 특성 펄스 패턴들의 비-제한적인 예를 보여준다.

도 4-4는 일부 실시예들에 따른 다차원 판별 기술을 위해 수집된 데이터의 일례를 보여준다.

도 5-1A는 일부 실시예들에 따른 통합 디바이스 및 기기의 블록도이다.

도 5-1B는 일부 실시예들에 따른 통합 디바이스를 포함하는 장치의 개략도이다.

도 5-1C는 일부 실시예들에 따른 컴팩트한 모드 고정 레이저 모듈을 포함하는 분석 기기의 블록도 도시이다.

도 5-1D는 일부 실시예들에 따른 분석 기기에 통합된 컴팩트한 모드 고정 레이저 모듈을 도시한다.

도 5-2는 일부 실시예들에 따른 광학 펄스들의 트레이스를 도시한다.

도 5-3은 일부 실시예들에 따라, 하나 이상의 도파관을 통해 펄스형 레이저에 의해 광학적으로 여기될 수 있는 병렬 반응 챔버들의 예를 도시한다.

도 5-4는 일부 실시예들에 따라, 도파관으로부터의 반응 챔버의 광학적 여기를 도시한다.

도 5-5는 일부 실시예들에 따른 통합된 반응 챔버, 광 도파관, 및 타임-비닝 광 검출기의 추가 세부사항을 도시

한다.

도 5-6은 일부 실시예들에 따라 반응 챔버 내에서 발생할 수 있는 생물학적 반응의 예를 도시한다.

도 5-7은 일부 실시예들에 따라 상이한 감쇠 특성들을 갖는 두 개의 상이한 형광단에 대한 방출 확률 곡선들을 도시한다.

도 5-8은 일부 실시예들에 따른 형광 방출의 타임-비닝 검출(time-binning detection)을 도시한다.

도 5-9는 일부 실시예들에 따른 타임-비닝 광 검출기를 도시한다.

도 5-10A는 일부 실시예들에 따라 샘플로부터의 형광 방출의 펄스 여기 및 타임-비닝 검출을 도시한다.

도 5-10B는 일부 실시예들에 따라 샘플의 반복된 펄스 여기 후의 다양한 타임 빈들(time bins)에서 축적된 형광 광자 카운트의 히스토그램을 도시한다.

도 5-11A 내지 도 5-11D는 일부 실시예들에 따른 4가지의 뉴클레오티드(T, A, C, G) 또는 뉴클레오티드 유사체들에 대응할 수 있는 상이한 히스토그램들을 도시한다.

도 5-12는 아미노산들을 식별하기 위한 3차원 판별 기술을 나타내는 예시적인 그래프를 도시한다.

도 5-13은 일부 실시예들에 따라 에드먼 분해법(Edman degradation)에 의해 표지된 폴리펩티드를 시퀀싱하는 방법을 도시하는 흐름도이다.

도 5-14는 일부 실시예들에 따른 이산 바인딩 이벤트들이 신호 출력의 신호 펄스들을 발생시키는 시퀀싱의 방법을 도시하는 흐름도, 및 신호 출력을 도시하는 그래프를 포함한다.

본 발명의 특징들 및 장점들은 도면들과 관련하여 취해질 때 아래에 제시된 상세한 설명으로부터 더욱 명백해질 것이다. 도면들을 참조하여 실시예들을 설명할 때, 방향 참조들("위", "아래", "최상부", "최하부", "좌측", "우측", "수평", "수직" 등)이 사용될 수 있다. 이러한 참조들은 독자가 정상적인 배향으로 도면을 보는 데 도움을 주기 위한 것으로서만 의도된다. 이러한 방향 참조들은 구현된 디바이스의 특성들의 선호되는 또는 유일한 배향을 설명하도록 의도된 것이 아니다. 디바이스는 다른 배향들을 사용하여 구현될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

I. 서론

본 개시내용의 양태들은 단일 분자들의 식별 및 핵산 시퀀싱을 포함하여 샘플들을 병렬로 분석할 수 있는 통합 디바이스들, 기기들 및 관련 시스템들에 관한 것이다. 그러한 기기는 콤팩트하고 휴대하기 쉬우며 작동이 쉬울 수 있고, 그에 의해 의사 또는 다른 제공자가 기기를 쉽게 사용하고 관리가 필요할 수 있는 원하는 위치로 기기를 운반하는 것을 허용할 수 있다. 샘플의 분석은 샘플을 검출하고/하거나 샘플의 단일 분자들을 식별(예를 들어, 핵산 시퀀싱의 일부로서 개별 뉴클레오티드를 식별)하기 위해 사용될 수 있는 하나 이상의 형광 마커로 샘플을 표지하는 것을 포함할 수 있다. 형광 마커는 여기 광(예를 들어, 형광 마커를 여기 상태로 여기시킬 수 있는 특성 파장을 갖는 광)으로 형광 마커를 조명하는 것에 응답하여 여기될 수 있고, 형광 마커가 여기되는 경우, 방출 광(예를 들어, 여기 상태에서부터 기저 상태로 복귀함으로써 형광 마커에 의해 방출되는 특성 파장을 갖는 광)을 방출한다. 방출 광의 검출은 형광 마커의 식별을 허용할 수 있고, 따라서 형광 마커에 의해 표지된 샘플 또는 샘플의 분자의 식별을 허용할 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 기기는 대규모 병렬 샘플 분석을 할 수 있고 수만 개 이상의 샘플을 동시에 다루도록 구성될 수 있다.

본 발명자들은 샘플을 수용하도록 구성된 샘플 웰들 및 통합 디바이스 상에 형성된 통합 광학계들을 갖는 통합 디바이스, 및 통합 디바이스와 인터페이스하도록 구성된 기기가 이러한 수의 샘플들의 분석을 달성하기 위해 사용될 수 있음을 인식하고 이해했다. 기기는 하나 이상의 여기 광원을 포함할 수 있고, 통합 디바이스는 통합 디바이스 상에 형성된 통합 광학 컴포넌트들(예를 들어, 도파관들, 광학 결합기들, 광학 분할기들)을 사용하여 여기 광이 샘플 웰들에 전달되도록 기기와 인터페이스할 수 있다. 광학 컴포넌트들은 통합 디바이스의 샘플 웰들에 걸쳐 조명의 균일성을 향상시킬 수 있으며, 그것이 없었다면 필요했을 수 있는 많은 수의 외부 광학 컴포넌트를 줄일 수 있다. 또한, 본 발명자들은 통합 디바이스 상에 광 검출기들(예를 들어, 포토다이오드들)을 통합하는 것이 샘플 웰들로부터의 형광 방출들의 검출 효율을 개선하고, 그렇지 않았다면 필요했을 수 있는 광 수집 컴포넌트들(light-collection components)의 수를 감소시킬 수 있음을 인식하고 이해했다.

본 발명자들은 또한 샘플 웰들로부터의 형광 방출들의 특정 특성들이 다수의 응용에서의 사용을 위해 측정 및

분석될 수 있음을 인식했다. 예를 들어, 방출된 광의 특정 특성들은 DNA, RNA 및/또는 단백질 시퀀싱과 같은 유전자 시퀀싱 응용들을 용이하게 할 수 있는 분석 중인 샘플의 식별(예를 들어, 형광 마커의 식별)을 가능하게 할 수 있다. 화학적 또는 생물학적 샘플을 분석하기 위한 다차원 판별 기술들을 가능하게 하기 위해, 강도, 파장, 수명, 펄스 지속시간, 인터 펄스 지속시간 및 이들의 조합에 관한 정보를 포함하는 방출 광의 복수의 특성이 획득될 수 있다. 일부 실시예들에서, 디바이스는 분석 중인 하나 이상의 샘플의 2-D, 3-D, 4-D 및 5-D 판별을 위한 기술들을 가능하게 하기 위해 방출된 광의 특성들에 대한 측정값들을 획득하도록 구성된다.

[0030] 예를 들어, 본 발명자들은 샘플 웰로부터 방출되는 입사 광의 파장과 같은 스펙트럼 정보를 획득하기 위한 기술들을 개발했다. 예를 들어, 일부 양태들에서, 픽셀은 광원으로부터의 입사 광자들에 응답하여 생성된 전하 캐리어들을 수신하도록 구성된 하나 이상의 전하 저장 영역을 포함할 수 있으며, 전하 저장 영역(들)에 저장된 전하 캐리어들은 스펙트럼 및 타이밍 정보를 나타낸다. 일례에서, 2개의 전하 저장 영역은 상이한 파장들의 입사 광에 응답하여 생성된 전하 캐리어들을 수신할 수 있고, 그에 의해 입사 광의 전력 스펙트럼 밀도의 차이는 전하 저장 영역들 내의 축적된 전하에 나타난다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 양태들에서, 픽셀은 입사 광자들에 응답하여 전하 캐리어들을 생성하도록 각각 구성된, 상이한 깊이들을 갖는 영역들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일례에서, 픽셀은 (예를 들어, 광축을 따라) 상이한 깊이들을 갖는 2개 이상의 광 검출 영역을 포함할 수 있고, 그에 의해 전하 캐리어들이 상이한 파장들의 입사 광자들에 응답하여 상이한 광 검출 영역들에서 생성된다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 양태들에서, 픽셀은 상이한 깊이들을 갖는 복수의 전하 저장 영역을 포함할 수 있고, 전하 저장 영역들 중 하나 이상은 입사 광자들을 수신하고 그 안에 전하 캐리어들을 생성하도록 구성될 수 있다. 전하 저장 영역들 중 다른 하나는 픽셀의 광 검출 영역(들)에서 생성된 전하 캐리어들을 수신하도록 구성될 수 있다. 일부 양태들에서, 픽셀은 대안적으로 또는 추가적으로 적어도 일부의 입사 광자들을 하나의 전하 저장 영역으로, 그리고 다른 입사 광자들을 다른 전하 저장 영역으로 지향시키도록 구성된 광학 분류 요소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일례에서, 광학 분류 요소는 적어도 부분적으로 굴절성, 회절성, 산란성 및/또는 플라즈몬성(plasmonic)인 요소를 포함할 수 있다. 본 발명자들은 파장 정보가 2-D, 3-D, 4-D 및/또는 5-D 판별 샘플 분석 기술들의 일부 실시예들에서 하나의 판별 차수(one degree of discrimination)로서 사용될 수 있음을 인식했다.

[0031] 추가로, 본 발명자들은 분석 중인 샘플에 대한 수명, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간 및 강도 정보를 개별적으로 및 임의의 조합으로 획득하기 위한 방법들을 개발했다. 특히, 시간-게이팅 기술들은 분석 중인 샘플로부터의 방출의 형광 수명, 펄스 폭/지속시간 및/또는 인터펄스 지속시간의 측정값을 획득하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 방출 광의 강도에 대한 하나 이상의 측정값은 하나 이상의 전하 저장 영역에서 입사 광자들에 의해 생성된 전하 캐리어들을 수집하고 정량화함으로써 획득된다. 본 발명자들은 이러한 형광 수명, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간 및/또는 강도 정보가 파장 정보에 추가하여 또는 파장 정보에 대한 대안으로서 2-D, 3-D, 4-D 및/또는 5-D 판별 샘플 분석 기술들의 일부 실시예들에서 판별의 차수들로서 사용될 수 있음을 인식했다. 예를 들어, 2차원 판별 기술들에서, 샘플의 판별은 파장 및 강도, 수명 및 강도 등과 같이 조합되어 사용되는 두 가지 유형의 정보에 기초할 수 있다. 3차원 판별 기술들에 대해, 샘플의 판별은 파장, 수명, 및 강도 등과 같이 조합하여 사용되는 임의의 3가지 유형의 정보에 기초하여 수행될 수 있다. 마찬가지로, 4차원 판별 기술들은 조합하여 사용되는 임의의 4가지 유형의 정보에 기초하여 수행될 수 있고, 5차원 판별 기술들은 조합하여 사용되는 임의의 5가지 유형의 정보에 기초하여 수행될 수 있다.

[0032] 따라서, 본 발명자들은 샘플로부터 방출 광의 파장, 수명, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간 및 강도 정보, 및/또는 임의의 다른 적절한 특성을 획득하기 위한 본 명세서에 설명된 기술들이 본 명세서에 설명된 특성들의 임의의 조합을 사용하는 생물학적 또는 화학적 샘플의 다차원 분석을 용이하게 하기 위해 사용될 수 있음을 인식했다. 일부 실시예들에서, 다차원 분석은 방출 광이 수집되고 분석되는 특정 샘플을 식별하기 위해, 예를 들어 특정 아미노산 또는 뉴클레오타이드를 식별하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명자들은 샘플의 다차원 분석이 단일 차원 분석과 대조적으로 분자의 보다 정확한 식별을 제공할 수 있음을 인식했다. 추가로, 더 많은 차원을 사용하는 기술들은 분석을 위해 더 적은 차원을 사용하는 기술들에 비해 분자들의 더 정확한 식별을 제공할 수 있다.

[0033] 일부 실시예들에서, 샘플에 연관된 방출 광의 특성에 기초하여 샘플을 분석 및 식별하기 위해 2차원 판별 기술이 사용된다. 특성들의 임의의 적절한 그룹, 예를 들어 수명 및 파장 정보, 및/또는 파장 및 강도 정보는 이러한 2차원 기술들에서 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 3차원 판별 기술은 예를 들어 파장, 수명 및 강도 정보를 사용하여, 파장, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간 및 수명 정보를 사용하여, 및/또는 임의의 다른 적절한 특성 그룹을 사용하여, 샘플을 분석 및 식별하기 위해 사용된다. 일부 실시예들에서, 4차원 판별 기술은

예를 들어 분석 중인 샘플에 연관된 수집된 방출 광의 파장, 수명, 강도, 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간 정보를 사용하여 샘플을 분석하고 식별하기 위해 사용된다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 대규모 병렬 샘플 분석을 위해 구성되며, 따라서 다차원 분석 기술들은 한 번에 대량의 샘플들을 분석하고 식별하기 위해 사용될 수 있다.

[0034] 본 명세서에 설명된 통합 디바이스들은 단독으로 또는 조합하여, 본 명세서에 설명된 임의의 또는 모든 기술을 통합할 수 있음을 이해해야 한다.

[0035] II. 통합 디바이스 개요

[0036] 본 명세서에 설명된 다차원 신호 분석 기술들은 일부 실시예들에서 도 1-1A에 도시된 통합 디바이스(1-102)와 같은 통합 디바이스를 사용하여 구현될 수 있다. 픽셀들(1-112)의 행을 도시하는 통합 디바이스(1-102)의 단면 개략도가 도 1-1A에 도시된다. 통합 디바이스(1-102)는 결합 영역(1-201), 라우팅 영역(1-202) 및 픽셀 영역(1-203)을 포함할 수 있다. 픽셀 영역(1-203)은 여기 광(점선 화살표로 보여짐)이 통합 디바이스(1-102)에 결합되는 장소인 결합 영역(1-201)으로부터 분리된 위치의 표면에 위치한 샘플 웰들(1-108)을 갖는 복수의 픽셀(1-112)을 포함할 수 있다. 샘플 웰들(1-108)은 금속 층(들)(1-106)을 통해 형성될 수 있다. 점선 직사각형으로 도시된 하나의 픽셀(1-112)은 샘플 웰(1-108), 및 하나 이상의 광 검출기(1-110)를 갖는 광 검출 영역을 포함하는 통합 디바이스(1-102)의 영역이다.

[0037] 도 1-1A는 여기 광 빔을 결합 영역(1-201) 및 샘플 웰들(1-108)에 결합함으로써 (점선으로 보여진) 여기 경로를 도시한다. 도 1-1A에 보여진 샘플 웰들(1-108)의 행은 도파관(1-220)과 광학적으로 결합하도록 위치될 수 있다. 여기 광은 샘플 웰 내에 위치한 샘플을 조명할 수 있다. 샘플은 여기 광에 의해 조명되는 것에 대한 응답으로 여기 상태에 도달할 수 있다. 샘플이 여기 상태에 있을 때, 샘플은 방출 광을 방출할 수 있으며, 이는 샘플 웰에 연관된 하나 이상의 광 검출기에 의해 검출될 수 있다. 도 1-1A는 샘플 웰(1-108)로부터 픽셀(1-112)의 광 검출기(들)(1-110)까지의 방출 광의 광학 축(OPT)을 개략적으로 도시한다. 픽셀(1-112)의 광 검출기(들)(1-110)는 샘플 웰(1-108)로부터의 방출 광을 검출하도록 구성 및 위치될 수 있다. 적합한 광 검출기들의 예들은 대리인 문서번호 R0708.70002US02로 2015년 8월 7일에 출원되고 발명의 명칭이 "수신된 광자들의 시간적 비닝을 위한 통합 디바이스(INTEGRATED DEVICE FOR TEMPORAL BINNING OF RECEIVED PHOTONS)"인 미국 특허 출원 제14/821,656호에 설명되며, 그것의 전체 내용이 참조로 포함된다. 개별 픽셀(1-112)에 대해, 샘플 웰(1-108) 및 그 각각의 광 검출기(들)(1-110)는 (도 1-1A에 보여진 y 방향을 따르는) 공통 축을 따라 정렬될 수 있다. 이러한 방식으로, 광 검출기(들)는 픽셀(1-112) 내의 샘플 웰과 중첩될 수 있다.

[0038] 샘플 웰(1-108)로부터의 방출 광의 방향성은 금속 층(들)(1-106)에 대한 샘플 웰(1-108) 내의 샘플의 위치정도에 의존할 수 있는데, 왜냐하면 금속 층(들)(1-106)이 방출 광을 반사하는 역할을 할 수 있기 때문이다. 이러한 방식으로, 금속 층(들)(1-106)과 샘플 웰(1-108) 내에 위치한 형광 마커 사이의 거리는 샘플 웰과 동일한 픽셀 내에 있는 광 검출기(들)(1-110)가 형광 마커에 의해 방출되는 광을 검출하는 효율에 영향을 미칠 수 있다. 동작 동안 샘플이 위치될 수 있는 장소에 근접한 샘플 웰(1-106)의 바닥 표면과 금속 층(들)(1-106) 사이의 거리는 100nm 내지 500nm의 범위, 또는 그 범위 내의 임의의 값 또는 값 범위일 수 있다. 일부 실시예들에서, 금속 층(들)(1-106)과 샘플 웰(1-106)의 바닥 표면 사이의 거리는 대략 300nm이다.

[0039] 샘플과 광 검출기(들) 사이의 거리는 또한 방출 광을 검출하는 효율성에 영향을 미칠 수 있다. 광이 샘플과 광 검출기(들) 사이에서 이동해야 하는 거리를 줄임으로써, 방출 광의 검출 효율이 향상될 수 있다. 추가로, 샘플과 광 검출기(들) 사이의 더 작은 거리는 통합 디바이스의 더 작은 영역의 풋프린트를 차지하는 픽셀들을 허용할 수 있으며, 이는 더 많은 수의 픽셀이 통합 디바이스에 포함되는 것을 허용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플 웰(1-106)의 바닥 표면과 광 검출기(들) 사이의 거리는 5 μ m 내지 15 μ m 범위, 또는 그 범위 내의 임의의 값 또는 값 범위일 수 있다. 일부 실시예들에서, 방출 광은 여기 광원 및 샘플 웰이 아닌 다른 수단을 통해 제공될 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 일부 실시예들은 샘플 웰(1-108)을 포함하지 않을 수 있다.

[0040] 포토닉 구조물(들)(1-230)은 샘플 웰들(1-108)과 광 검출기들(1-110) 사이에 위치될 수 있고, 여기 광이 광 검출기들(1-110)에 도달하는 것을 감소시키거나 방지하도록 구성될 수 있는데, 그렇지 않으면 여기 광은 방출 광을 검출할 때의 신호 잡음에 기여할 수 있다. 도 1-1A에 보여진 바와 같이, 하나 이상의 포토닉 구조물(1-230)은 도파관(1-220)과 광 검출기들(1-110) 사이에 위치될 수 있다. 포토닉 구조물(들)(1-230)은 스펙트럼 필터, 편광 필터, 및 공간 필터를 포함하는 하나 이상의 광학적 제거 포토닉 구조물을 포함할 수 있다. 포토닉 구조물(들)(1-230)은 공통 축을 따라 개별 샘플 웰들(1-108) 및 그들 각각의 광 검출기(들)(1-110)와 정렬되도록 위치될 수 있다. 또한, 일부 실시예들에 따라, 통합 디바이스(1-102)에 대한 회로부로서 작용할 수 있는 금

속 층들(1-240)은 공간 필터 또는 편광 필터로서 작용할 수 있다. 그러한 실시예들에서, 하나 이상의 금속 층(1-240)은 여기 광의 일부 또는 전부가 광 검출기(들)(1-110)에 도달하는 것을 차단하도록 위치될 수 있다.

[0041] 결합 영역(1-201)은 외부 여기 소스들로부터의 여기 광을 결합하도록 구성된 하나 이상의 광학 컴포넌트를 포함할 수 있다. 결합 영역(1-201)은 여기 광 빔의 일부 또는 전부를 수신하도록 위치된 격자 결합기(1-216)를 포함할 수 있다. 적합한 격자 결합기들의 예들은 대리인 문서번호 R0708.70021US01로 2017년 12월 15일에 출원되고 발명의 명칭이 "광학 결합기 및 도파관 시스템(OPTICAL COUPLER AND WAVEGUIDE SYSTEM)"인 미국 특허 출원 제15/844,403호에 설명되며, 그것의 전체 내용은 여기에서 본 명세서에 참조로 포함된다. 격자 결합기(1-216)는 여기 광을 도파관(1-220)에 결합할 수 있고, 도파관은 여기 광을 하나 이상의 샘플 웰(1-108)에 가깝게 전파하도록 구성될 수 있다. 대안적으로, 결합 영역(1-201)은 광을 도파관 내로 결합하기 위한 다른 널리 공지된 구조물들을 포함할 수 있다.

[0042] 여기 소스(1-106)를 위치시키고 통합 디바이스에 정렬하기 위해, 통합 디바이스로부터 떨어져서 위치되는 컴포넌트들이 사용될 수 있다. 이러한 컴포넌트들은 렌즈, 미러, 프리즘, 창, 애퍼처, 감쇠기 및/또는 광섬유를 포함하는 광학 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 하나 이상의 정렬 컴포넌트의 제어를 허용하기 위해, 추가의 기계적 컴포넌트들이 기기에 포함될 수 있다. 그러한 기계적 컴포넌트들은 액추에이터, 스테퍼 모터 및/또는 손잡이(knob)를 포함할 수 있다. 적절한 여기 소스들 및 정렬 메커니즘들의 예들은 대리인 문서번호 R0708.70010US02로 2016년 5월 20일에 출원되고 발명의 명칭이 "펄스 레이저 및 시스템(PULSED LASER AND SYSTEM)"인 미국 특허 출원 제15/161,088호에 설명되며, 그것의 전체 내용이 참조로 포함된다. 빔 조향 모듈의 다른 예는 대리인 문서번호 R0708.70024US01로 2017년 12월 14일에 출원되고 발명의 명칭이 "컴팩트 빔 성형 및 조향 어셈블리(COMPACT BEAM SHAPING AND STEERING ASSEMBLY)"인 미국 특허 출원 제15/842,720호에 설명되며, 그것의 전체 내용이 참조로 포함된다.

[0043] 분석될 샘플은 픽셀(1-112)의 샘플 웰(1-108)에 도입될 수 있다. 샘플은 생물학적 샘플, 또는 화학적 샘플과 같은 임의의 다른 적절한 샘플일 수 있다. 샘플은 복수의 분자를 포함할 수 있고, 샘플 웰은 단일 분자를 고립시키도록 구성될 수 있다. 일부 경우들에서, 샘플 웰의 치수들은 단일 분자를 샘플 웰 내에 속박하는 작용을 할 수 있고, 그에 의해 측정이 단일 분자에 대해 수행되는 것을 허용한다. 여기 광은 샘플 웰(1-108) 내로 전달되어, 샘플, 또는 샘플에 부착되거나 다르게 샘플에 연관된 적어도 하나의 형광 마커가 샘플 웰(1-108) 내의 조명 영역 내에 있는 동안 그것을 여기시킬 수 있다.

[0044] 동작 시에, 샘플 웰들 내의 샘플들의 병렬 분석들은 여기 광을 사용하여 웰들 내의 샘플의 일부 또는 전부를 여기시키고 샘플 방출로부터의 신호들을 광 검출기들로 검출함으로써 수행된다. 샘플로부터의 방출 광은 대응하는 광 검출기에 의해 검출되고 적어도 하나의 전기 신호로 변환될 수 있다. 방출 광의 다양한 특성들에 관한 정보(예를 들어, 파장, 형광 수명, 강도, 펄스 지속시간 및/또는 임의의 다른 적합한 특성)는 본 명세서에 설명된 바와 같이 후속 분석을 위해 수집되고 사용될 수 있다. 전기 신호들은 통합 디바이스와 인터페이스되는 기기에 연결될 수 있는 통합 디바이스의 회로부에서 전도성 라인들(예를 들어, 금속 층들(1-240))을 따라 전송될 수 있다. 전기 신호들은 후속하여 처리 및/또는 분석될 수 있다. 전기 신호들의 처리 또는 분석은 기기 상에 또는 기기 외부에 위치된 적절한 컴퓨팅 디바이스 상에서 발생할 수 있다.

[0045] 도 1-1B는 통합 디바이스(1-102)의 픽셀(1-112)의 단면도를 도시한다. 픽셀(1-112)은 고정된 포토다이오드(pinned photodiode)(PPD)일 수 있는 광 검출 영역, 및 저장 다이오드(SD0)일 수 있는 전하 저장 영역을 포함한다. 픽셀(1-112)의 동작 동안, 여기 광은 샘플 웰(1-108)을 조명하여, 샘플로부터의 형광 방출들을 포함하는 입사 광자들이 광축을 따라 광 검출 영역(PPD)으로 흐르게 할 수 있다. 전송 게이트(TG0)가 광 검출 영역(PPD)과 저장 영역(SD0) 사이의 반도체 영역에 제1 전기 바이어스를 유도하면, 반도체 영역에 트랜스퍼 경로가 형성될 수 있다. 입사 광자들에 의해 광 검출 영역(PPD)에서 생성된 전하 캐리어들(예를 들어, 광전자)은 전달 경로를 따라 저장 영역(SD0)으로 흐를 수 있다. 일부 실시예들에서, 제1 전기 바이어스는 샘플로부터의 전하 캐리어들이 저장 영역(SD0)으로 선택적으로 지향되는 비닝 기간 동안 인가될 수 있다. 대안적으로, 전송 게이트(TG0)가 광 검출 영역(PPD)과 저장 영역(SD0) 사이의 반도체 영역에 제2 전기 바이어스를 제공할 때, 광 검출 영역(PPD)으로부터의 전하 캐리어들이 전송 경로를 따라 저장 영역(SD0)에 도달하는 것이 차단될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 드레인 게이트(REJ)는 드레인(D)에 채널을 제공하여, 예컨대 샘플로부터의 형광 방출 광자들이 광 검출 영역(PPD)에 도달하기 전의 제거 기간 동안, 여기 광에 의해 광 검출 영역(PPD)에서 생성된 노이즈 전하 캐리어들을 광 검출 영역(PPD) 및 저장 영역(SD0)으로부터 멀리 끌어낼 수 있다. 일부 실시예들에서, 판독 기간 동안, 전송 게이트(TG0)는 제2 전기 바이어스를 제공할 수 있고, 전송 게이트(TX0)는 저장 영역(SD0)에 저장된 전하 캐리어들이 처리를 위해 플로팅 확산(floating diffusion)(FD) 영역일 수 있는 판독

영역으로 흐르게 하는 전기 바이어스를 제공할 수 있다. 다양한 실시예들에 따르면, 본 명세서에 설명된 전송 게이트들은 반도체 재료(들) 및/또는 금속을 포함할 수 있고, 전계 효과 트랜지스터(FET)의 게이트, 바이폴라 접합 트랜지스터(BJT)의 베이스, 및/또는 이와 유사한 것을 포함할 수 있음을 이해해야 한다.

[0046] 일부 실시예들에서, 픽셀(1-112)의 동작은 하나 이상의 제거(예를 들어, 드레인) 기간 및 하나 이상의 수집 기간을 포함할 수 있다. 일례에서, 여기 광원의 하나 이상의 펄스에 따른 픽셀(1-112)의 동작은 예컨대 광원으로 부터의 여기 광자들에 응답하여 픽셀(1-112)(예를 들어, 광 검출 영역(PD))에서 생성된 전하 캐리어들을 폐기하기 위해, 제거 기간으로 시작할 수 있다. 예를 들어, 여기 광자들은 샘플 웰로부터의 형광 방출 광자들의 도착 전에 픽셀(1-112)에 도달할 수 있다. 전하 저장 영역들에 대한 전송 게이트들은 전하 저장 영역들을 광 검출 영역에 결합하는 전하 전송 채널에서 낮은 전도성을 갖도록 바이어스되어, 전하 저장 영역들에서 전하 캐리어들의 전송 및 축적을 차단할 수 있다. 드레인 영역을 위한 드레인 게이트는 광 검출 영역과 드레인 영역 사이의 드레인 채널에서 높은 전도성을 갖도록 바이어스될 수 있으며, 이는 광 검출 영역으로부터 드레인 영역으로의 전하 캐리어들의 드레인을 용이하게 한다. 광 검출 영역에 결합된 임의의 전하 저장 영역들에 대한 전송 게이트들은 광 검출 영역과 전하 저장 영역들 사이에서 낮은 전도성을 갖도록 바이어스될 수 있고, 그에 의해 전하 캐리어들은 제거 기간 동안 전하 저장 영역들에 전송되거나 거기에 축적되지 않는다.

[0047] 제거 기간 후에, 입사 광자들에 응답하여 생성된 전하 캐리어들이 하나 이상의 전하 저장 영역으로 전송되는 수집 기간이 발생할 수 있다. 수집 기간 동안, 입사 광자들은 형광 방출 광자들을 포함할 수 있으며, 그 결과 전하 저장 영역(들)에 형광 방출 전하 캐리어들이 축적된다. 예를 들어, 전하 저장 영역들 중 하나에 대한 전송 게이트는 광 검출 영역과 전하 저장 영역 사이에 높은 전도성을 갖도록 바이어스될 수 있고, 이는 전하 저장 영역에서의 전하 캐리어들의 축적을 용이하게 할 수 있다. 광 검출 영역에 결합된 임의의 드레인 게이트들은 광 검출 영역과 드레인 영역 사이에 낮은 전도도를 갖도록 바이어스될 수 있고, 그에 의해 전하 캐리어들은 수집 기간 동안 폐기되지 않는다. 일부 실시예들은 복수의 전하 저장 영역이 상이한 시간들에서 전하 캐리어들을 축적하도록, 복수의 수집 기간, 예를 들어 제1 수집 기간 이후의 제2 수집 기간을 포함할 수 있다. 예를 들어, 복수의 수집 기간 중 하나 동안, 전송 게이트들 중 하나는 대응하는 전하 저장 영역에서의 전하 캐리어들의 축적을 용이하게 하도록 바이어스될 수 있고, 다른 전송 게이트들은 다른 전하 저장 영역들에서의 전하 캐리어들의 축적을 차단하도록 바이어스될 수 있다. 일부 실시예들에서, 복수의 전하 저장 영역은 단일 수집 기간 동안 전하 캐리어들을 축적할 수 있다. 일부 실시예들에서, 픽셀의 동작은 전하 저장 영역들만큼 많은 수집 기간들을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 본 명세서에서 설명된 바와 같은 동작은 여기 광원의 각각의 펄스에 대해 반복될 수 있다. 일부 실시예들에서, 다양한 전하 저장 영역들에 대한 수집 기간들은 제거 기간들에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 여기 광원의 각각의 펄스에는 하나의 제거 기간 및 하나의 수집 기간(예를 들어, 단일 전하 저장 영역에서의 축적을 가짐)이 후속할 수 있다.

[0048] 본 명세서에 더 설명되는 바와 같이, 제거 및/또는 수집 기간은 예를 들어 통합 회로의 픽셀(들)의 드레인 및/또는 전송 게이트들에 제어 신호(들)를 제공하는 것에 의해, 통합 회로의 제어 회로로부터의 하나 이상의 제어 신호를 사용하여 제어될 수 있다. 일부 실시예들에서, 본 명세서에 설명된 픽셀들의 동작은 본 섹션에서 설명된 바와 같이 발생할 수 있음을 이해해야 한다.

[0049] 예를 들어, 도 1-1C는 일부 실시예들에 따른 도 1-1B의 픽셀(1-112)의 회로도이다. 도 1-1C에서, 광 검출 영역(PPD)은 복수의 저장 영역(SD0 및 SD1)에 결합된다. 저장 영역(SD1) 및 전송 게이트(TG1)는 저장 영역(SD0) 및 전송 게이트(TG0)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 픽셀(1-112)은 저장 영역들(SD0 및 SD1) 중 하나만이 주어진 시간에 광 검출 영역(PPD)로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 저장 영역들(SD0 및 SD1)은 시간적으로 분리된 비닝 기간들을 가질 수 있으며, 전송 게이트(TG0)는 저장 영역(SD0)에 대한 비닝 기간 동안 저장 영역(SD0)으로의 전하 캐리어들의 흐름을 가능하게 하고, 전송 게이트(TG1)는 저장 영역(SD1)에 대한 비닝 기간 동안 저장 영역(SD1)으로의 전하 캐리어들의 흐름을 가능하게 한다. 마찬가지로, 픽셀(1-112)은 저장 영역들(SD0 및 SD1) 중 하나만이 판독 영역(FD)에 전하 캐리어들을 제공할 수 있도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 저장 영역들(SD0 및 SD1)은 시간적으로 분리된 판독 기간들을 가질 수 있으며, 전송 게이트(TX0)는 저장 영역(SD0)에 대한 판독 기간 동안 저장 영역(SD0)으로부터의 전하 캐리어들의 흐름을 가능하게 하고, 전송 게이트(TX1)는 저장 영역(SD1)에 대한 판독 기간 동안 저장 영역(SD1)으로부터의 전하 캐리어들의 흐름을 가능하게 한다.

[0050] 도 1-1D는 광 검출 영역(PPD)에 대한 저장 영역들(SD0 및 SD1)의 상대적인 위치를 도시하는 도 1-1B 및 도 1-1C의 픽셀의 평면도이다.

- [0051] 일부 실시예들에서, 본 명세서에 설명된 픽셀들의 일부 컴포넌트들은 집적 회로의 하나 이상의 기관 층 상에 배치 및/또는 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 기관 층(들)은 대안적으로 또는 추가적으로 다른 기관 층(들) 위 및/또는 아래에 배치된 하나 이상의 보조 층(예를 들어, 에피택셜 층)을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 본 명세서에 설명된 픽셀들의 일부 컴포넌트들은 기관 및/또는 보조 층(들)의 적어도 일부를 에칭 제거함으로써 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 본 명세서에 설명된 전송 및/또는 드레인 게이트들은 적어도 부분적으로 불투명할 수 있는 폴리실리콘과 같은 반도체 재료를 사용하여 형성될 수 있다.
- [0052] III. 수명 정보를 획득하기 위한 기술들
- [0053] 본 명세서에 설명된 기술의 양태에 따르면, 본 발명자들은 복수의 판별 차원을 갖는 샘플 식별을 포함하는 샘플 분석을 용이하게 하기 위해 샘플 웰로부터 방출 광의 복수의 특성에 관한 정보를 획득하기 위한 기술들을 개발했다. 본 발명자들은 생물학적 또는 화학적 샘플들을 표지하는 데 사용되는 형광 마커들이 입사광에 의해 여기될 때 특성 수명(예를 들어, 특성 방출 감쇠 시간)으로 형광을 발하고, 그에 의해, 방출 광의 수명 정보를 분석하면 형광 마커가 부착된(예를 들어, 본딩된) 특정 샘플의 식별을 용이하게 할 수 있음을 인식했다. 본 명세서에서 간단히 "수명"이라고도 지칭되는 형광 수명은, 형광 마커가 바닥 상태로 복귀하여 광자를 방출하기 전에 여기 상태에서 소비하는 시간의 척도이다. 일부 실시예들에서, 형광 수명 정보는 입사 광자들에 의해 생성된 전하 캐리어들을 시간 비닝하기 위한 기술들을 통해 획득될 수 있다.
- [0054] 예를 들어, 도 1-2A는 예를 들어 2개의 상이한 형광 분자로부터의 형광 방출을 나타낼 수 있는 2개의 상이한 형광 방출 확률 곡선(A 및 B)을 플로팅한다. 곡선 A(점선)를 참조하면, 짧은 또는 매우 짧은 광 펄스에 의해 여기된 후, 도시된 바와 같이 제1 분자로부터의 형광 방출의 확률 $p_A(t)$ 는 시간에 따라 감쇠될 수 있다. 일부 경우들에서, 시간의 경과에 따른 광자가 방출될 확률의 감소는 지수 감쇠함수 $p_A(t) = P_{Ao} e^{-(t/\tau_1)}$ 에 의해 표현될 수 있고, 여기서 P_{Ao} 는 초기 방출 확률이고, τ_1 은 방출 감쇠 확률을 특성화하는 제1 형광 분자에 연관된 시간적 파라미터이다. τ_1 은 제1 형광 분자의 "형광 수명", "방출 수명" 또는 "수명"으로 지칭될 수 있다. 일부 경우들에서, τ_1 의 값은 형광 분자의 국소 환경에 의해 변경될 수 있다. 다른 형광 분자들은 곡선 A에 보여진 것과 상이한 방출 특성들을 가질 수 있다. 예를 들어, 다른 형광 분자들은 단일 지수 감쇠와 상이한 감쇠 프로파일을 가질 수 있으며, 그것의 수명은 반감기 값 또는 소정의 다른 척도로 특성화될 수 있다.
- [0055] 제2 형광 분자는 도 1-2A에서 곡선 B에 대해 도시된 바와 같이 지수적이지만 측정가능하게 상이한 수명 τ_2 를 갖는 감쇠 프로파일 $p_B(t)$ 를 가질 수 있다. 보여진 예에서, 곡선 B의 제2 형광 분자에 대한 수명은 곡선 A에 대한 수명보다 짧고, 방출 확률 $p_B(t)$ 는 곡선 A에 대한 것보다 제2 분자의 여기 후에 더 빨리 더 높다. 일부 실시예들에서, 상이한 형광 분자들은 약 0.1ns 내지 약 20ns 범위의 수명들 또는 반감기 값들을 가질 수 있다.
- [0056] 상이한 형광 분자들의 존재 또는 부재를 식별하고/하거나 형광 분자들이 종속되는 상이한 환경들 또는 조건들을 식별하기 위해 형광 방출 수명들의 차이들이 사용될 수 있다. 일부 경우들에서, (예를 들어, 방출 파장이 아닌) 수명에 기초하여 형광 분자들을 식별하는 것은 분석 기기의 양태들을 단순화할 수 있다. 예를 들어, 수명에 기초하여 형광 분자들을 식별할 때, 파장 구별 광학계(예컨대, 파장 필터들, 각각의 파장에 대한 전용 검출기들, 상이한 파장들에서의 전용 펄스형 광학 소스들, 및/또는 회절 광학계)는 개수가 감소되거나 제거될 수 있다. 일부 경우들에서, 광학 스펙트럼의 동일한 파장 영역 내에서 방출하지만 측정가능하게 상이한 수명들을 갖는 상이한 형광 분자들을 여기시키기 위해, 단일 특징 파장에서 동작하는 단일 펄스형 광학 소스가 사용될 수 있다. 동일한 파장 영역에서 방출하는 상이한 형광 분자들을 여기시키고 식별하기 위해 상이한 파장들에서 동작하는 복수의 소스가 아닌 단일 펄스형 광학 소스를 사용하는 분석 시스템은 동작 및 유지 관리가 덜 복잡할 수 있고 더 컴팩트할 수 있으며 더 낮은 비용으로 제조될 수 있다.
- [0057] 형광 수명 분석에 기초하는 분석 시스템들은 특정 이점들을 가질 수 있지만, 분석 시스템에 의해 획득되는 정보의 양 및/또는 검출 정확도는 추가의 검출 기술들을 허용함으로써 증가될 수 있다. 예를 들어, 일부 분석 시스템들은 본 명세서에 설명된 바와 같이 형광 파장, 펄스 지속시간/폭, 및/또는 형광 강도에 기초하여 샘플의 하나 이상의 속성을 식별하도록 추가로 구성될 수 있다.
- [0058] 다시 도 1-2A를 참조하면, 일부 실시예들에 따라, 상이한 형광 수명들은 형광 분자의 여기 후에 형광 방출 이벤트들을 타임-비닝하도록 구성된 광 검출기로 구별될 수 있다. 타임-비닝은 광 검출기에 대한 단일 전하 축적 사이클 동안 발생할 수 있다. 전하 축적 사이클은 타임-비닝 광 검출기의 빈들에 광-생성된 캐리어들(photo-generated carriers)이 축적되는, 판독 이벤트들 사이의 간격이다. 방출 이벤트들의 타임-비닝에 의해 형광 수명을 결정하는 개념은 도 1-2B에서 그래프로 소개된다. t_1 직전의 시간 t_e 에서, 동일한 유형(예를 들어, 도

1-2A의 곡선 B에 대응하는 유형)의 형광 분자 또는 형광 분자들의 양상블은 짧은 또는 매우 짧은 광학 펄스에 의해 여기된다. 큰 분자 양상블에 대해, 방출 강도는 도 1-2B에 도시된 바와 같이 곡선 B와 유사한 시간 프로파일을 가질 수 있다.

[0059] 그러나, 단일 분자 또는 적은 수의 분자에 대해, 본 예에 대해 도 1-2A의 곡선 B의 통계에 따라 형광 광자들의 방출이 발생한다. 타임-비닝 광 검출기(1-322)는 방출 이벤트들로부터 생성된 캐리어들을 별개의 타임 빈들에 축적할 수 있다. 도 1-2B에는 3개의 빈이 나타나 있지만, 실시예들에서는 더 적은 수의 빈 또는 더 많은 수의 빈이 사용될 수 있다. 빈들은 형광 분자(들)의 여기 시간 t_e 에 대하여 시간적으로 분리될 수 있다. 예를 들어, 제1 빈은 시간 t_e 에서의 여기 이벤트 이후에 발생하는 시간 t_1 과 t_2 사이의 간격 동안 생성된 캐리어들을 축적할 수 있다. 제2 빈은 시간 t_2 와 t_3 사이의 간격 동안 생성된 캐리어들을 축적할 수 있고, 제3 빈은 시간 t_3 와 t_4 사이의 간격 동안 생성된 캐리어를 축적할 수 있다. 많은 수의 방출 이벤트가 합산될 때, 타임 빈들에 축적되는 캐리어들은 도 1-2B에 도시된 감쇠 강도 곡선에 근접할 수 있고, 비닝된 신호들은 상이한 형광 분자들, 또는 형광 분자가 위치된 상이한 환경들을 구별하기 위해 사용될 수 있다.

[0060] 타임-비닝 광 검출기(1-322)의 예들은 대리인 문서번호 R0708.70002US02로 2015년 8월 7일자로 출원되고 발명의 명칭이 "수신된 광자들의 시간적 비닝을 위한 통합된 디바이스(Integrated Device for Temporal Binning of Received Photons)"인 미국 특허 출원 제14/821,656호, 및 대리인 문서번호 R0708.70017US01로 2017년 12월 22일자로 출원되고 발명의 명칭이 "직접 비닝 픽셀을 갖는 통합된 광 검출기(Integrated Photodetector with Direct Binning Pixel)"인 미국 특허 출원 제15/852,571호에 설명되어 있으며, 이들 둘 다의 전체 내용은 참조에 의해 여기에 포함된다. 설명을 위해, 타임-비닝 광 검출기의 비-제한적 실시예가 도 1-2C에 도시되어 있다. 단일 타임-비닝 광 검출기(1-322)는 광자 흡수/캐리어 생성 영역(1-902), 캐리어 방전 채널(1-906), 및 복수의 캐리어 저장 영역(1-908a, 1-908b)을 포함할 수 있고, 이들 모두는 반도체 기판 상에 형성된다. 캐리어 수송 채널들(1-907)은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(1-902)과 캐리어 저장 영역들(1-908a, 1-908b) 사이에 연결될 수 있다. 도시된 예에서, 2개의 캐리어 저장 영역이 도시되어 있지만, 더 많거나 더 적을 수 있다. 캐리어 저장 영역들에 접속된 판독 채널(1-910)이 존재할 수 있다. 광자 흡수/캐리어 생성 영역(1-902), 캐리어 방전 채널(1-906), 캐리어 저장 영역들(1-908a, 1-908b), 및 판독 채널(1-910)은 캐리어들의 광 검출 능력, 제한, 및 수송을 제공하기 위해 반도체를 국부적으로 도핑함으로써 및/또는 인접 절연 영역들을 형성함으로써 형성될 수 있다. 타임-비닝 광 검출기(1-322)는 또한 디바이스를 통해 캐리어들을 수송하기 위해 디바이스 내에 전기장들을 발생시키도록 구성되는, 기판 상에 형성된 복수의 전극(1-920, 1-921, 1-922, 1-923, 1-924)을 포함할 수 있다.

[0061] 동작에서, 펄스형 광학 소스(예를 들어, 모드 고정 레이저)로부터의 여기 펄스의 일부는 타임-비닝 광 검출기(1-322)를 통해 반응 챔버에 전달된다. 초기에, 일부 여기 복사 광자들(1-901)이 광자 흡수/캐리어 생성 영역(1-902)에 도착할 수 있고, 캐리어들(밝은 음영 원들로 보여짐)을 생성할 수 있다. 여기 복사 광자들(1-901)과 함께 도착하여 대응 캐리어들(어두운 음영 원들로 보여짐)을 생성하는 일부 형광 방출 광자들(1-903)이 또한 존재할 수 있다. 처음에, 여기 복사에 의해 생성된 캐리어들의 수가 형광 방출에 의해 생성된 캐리어들의 수에 비해 너무 클 수 있다. 시간 간격 $|t_e - t_1|$ 동안 생성되는 초기 캐리어들은 예를 들어 제1 전송 게이트(1-920)를 사용하여 그것들을 캐리어 방전 채널(1-906) 내로 게이팅함으로써 제거될 수 있다.

[0062] 나중에, 대부분의 형광 방출 광자들(1-903)은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(1-902)에 도착하고 반응 챔버(1-330)로부터의 형광 방출을 표현하는 유용하고 검출가능한 신호를 제공하는 캐리어들(어두운 음영 원들로 표시됨)을 생성한다. 일부 검출 방법들에 따르면, 제2 전극(1-921) 및 제3 전극(1-923)은 나중에(예를 들어, 제2 시간 간격 $|t_1 - t_2|$ 동안) 생성된 캐리어들을 제1 캐리어 저장 영역(1-908a)에 지향시키도록 나중에 게이팅될 수 있다. 후속하여, 제4 전극(1-922) 및 제5 전극(1-924)은 캐리어들을 제2 캐리어 저장 영역(1-908b)으로 지향시키기 위해 나중에(예를 들어, 제3 시간 간격 $|t_2 - t_3|$ 동안) 게이팅될 수 있다. 각각의 캐리어 저장 영역(1-908a, 1-908b)에서 상당한 수의 캐리어들 및 신호 레벨을 축적하기 위해, 많은 수의 여기 펄스들에 대해, 전하 축적이 여기 펄스 이후에 이러한 방식으로 계속될 수 있다. 나중에, 신호는 빈들로부터 판독될 수 있다. 일부 구현들에서, 각각의 저장 영역에 대응하는 시간 간격들은 서브 나노초 시간 스케일이지만, 일부 실시예들에서(예를 들어, 형광단들이 더 긴 감쇠 시간들을 갖는 실시예들에서) 더 긴 시간 스케일들이 사용될 수 있다.

[0063] 여기 이벤트(예를 들어, 펄스형 광학 소스로부터의 여기 펄스) 후에 캐리어들을 생성하고 타임-비닝하는 프로세

스는 단일 여기 펄스 후에 한 번 발생하거나, 타임-비닝 광 검출기(1-322)에 대한 단일 전하 축적 사이클 동안의 복수의 여기 펄스 후에 여러 번 반복될 수 있다. 전하 축적이 완료된 후, 캐리어들은 판독 채널(1-910)을 통해 저장 영역들로부터 판독될 수 있다. 예를 들어, 적절한 바이어싱 시퀀스가 전극들(1-923, 1-924) 및 적어도 전극(1-940)에 인가되어 저장 영역들(1-908a, 1-908b)로부터 캐리어들을 제거할 수 있다. 전하 축적 및 판독 프로세스들은 광전자 칩 상에서 대규모 병렬 동작으로 발생하여 데이터 프레임들을 야기할 수 있다.

[0064] 도 1-2C와 관련하여 설명된 예는 복수의 전하 저장 영역(1-908a, 1-908b)을 포함하지만, 일부 경우들에서는 단일 전하 저장 영역이 대신 사용될 수 있다. 예를 들어, 타임-비닝 광 검출기(1-322)에는 빈 1만이 존재할 수 있다. 그러한 경우에서, 단일 저장 영역(1-908a)은 상이한 여기 이벤트들 이후 상이한 시간 간격들에서 보기 위해 가변 시간-게이팅 방식으로 동작될 수 있다. 예를 들어, 제1의 일련의 여기 펄스들 내의 펄스들 후에, 저장 영역(1-908a)에 대한 전극들은 제1 시간 간격 동안(예를 들어, 제2 시간 간격 $|t_1 - t_2|$ 동안) 생성된 캐리어들을 수집하도록 게이트될 수 있으며, 축적된 신호는 제1의 미리 결정된 수의 펄스들 후에 판독될 수 있다. 동일한 반응 챔버에서의 후속하는 일련의 여기 펄스들 내의 펄스들 후, 저장 영역(1-908a)에 대한 동일한 전극들은 상이한 간격(예를 들어, 제3 시간 간격 $|t_2 - t_3|$) 동안 생성된 캐리어들을 수집하도록 게이트될 수 있고, 축적된 신호는 제2의 미리 결정된 수의 펄스 후에 판독될 수 있다. 필요한 경우, 캐리어들은 유사한 방식으로 나중의 시간 간격들 동안 수집될 수 있다. 이러한 방식으로, 여기 펄스가 반응 챔버에 도착한 후의 상이한 기간들 동안의 형광 방출에 대응하는 신호 레벨들이 단일 캐리어 저장 영역을 사용하여 생성될 수 있다.

[0065] 여기 후의 상이한 시간 간격들 동안 전하 축적이 어떻게 수행되는지에 관계없이, 판독된 신호들은 예를 들어 형광 방출 감쇠 특성을 표현하는 빈들의 히스토그램을 제공할 수 있다. 반응 챔버들로부터의 형광 방출을 취득하기 위해 2개의 전하 저장 영역이 사용되는 예시적인 프로세스가 도 1-2D 및 도 1-2E에 도시되어 있다. 히스토그램의 빈들은 반응 챔버에서 형광단(들)이 여기된 후 각각의 시간 간격 동안 검출되는 광자들의 수를 나타낼 수 있다. 일부 실시예들에서, 빈들에 대한 신호들은 도 1-2D에 도시된 바와 같이 많은 수의 여기 펄스 후에 축적될 것이다. 여기 펄스들은 펄스 간격 시간(T)에 의해 분리된 시간들(t_{e1} , t_{e2} , t_{e3} , ... t_{en})에서 발생할 수 있다. 일부 경우들에서, 반응 챔버에서 관찰되는 단일 이벤트(예를 들어, DNA 분석에서의 단일 뉴클레오티드 통합 이벤트)에 대해 전자 저장 영역들에 신호들이 축적되는 동안 반응 챔버에 적용되는 105 내지 107개의 여기 펄스(또는 그 일부)가 존재할 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나의 빈(빈 0)은 각각의 광학 펄스와 함께 전달되는 여기 에너지의 진폭을 검출하도록 구성될 수 있으며, (예를 들어, 데이터를 정규화하기 위해) 기준 신호로서 사용될 수 있다. 다른 경우들에서, 여기 펄스 진폭은 안정적인 수 있고, 신호 취득 동안 1회 이상 결정될 수 있으며, 각각의 여기 펄스 후에는 결정되지 않고, 그에 의해 각각의 여기 펄스 후에는 bin0 신호 취득이 존재하지 않는다. 그러한 경우들에서, 여기 펄스에 의해 생성된 캐리어들은 도 1-2C와 관련하여 위에서 설명된 바와 같이 광자 흡수/캐리어 생성 영역(1-902)으로부터 제거되고 폐기될 수 있다.

[0066] 일부 구현들에서, 도 1-2D에 도시된 바와 같이, 여기 이벤트 후에 형광단으로부터 단일 광자만이 방출될 수 있다. 시간 t_{e1} 에서의 제1 여기 이벤트 이후, 시간 t_{f1} 에서의 방출된 광자는 제1 시간 간격(예를 들어, 시간 t_1 과 t_2 사이) 내에서 발생할 수 있고, 그에 의해 결과적인 전자 신호가 제1 전자 저장 영역에 축적된다(빈 1에 기여함). 시간 t_{e2} 에서의 후속 여기 이벤트에서, 시간 t_{f2} 에서의 방출된 광자는 제2 시간 간격(예를 들어, 시간 t_2 와 t_3 사이) 내에서 발생할 수 있고, 그에 의해 결과적인 전자 신호는 빈 2에 기여한다. 시간 t_{e3} 에서의 다음 여기 이벤트 이후, 광자는 제1 시간 간격 내에서 발생하는 시간 t_{f3} 에서 방출될 수 있다.

[0067] 일부 구현들에서, 반응 챔버에서 수신된 각각의 여기 펄스 후에 방출 및/또는 검출된 형광 광자가 존재하지 않을 수 있다. 일부 경우들에서, 반응 챔버에 전달되는 10,000개의 여기 펄스마다 반응 챔버에서 검출되는 형광 광자는 1개 정도로 적을 수 있다. 펄스 여기 소스로서 모드 고정 레이저를 구현하는 것의 한 가지 이점은 모드 고정 레이저가 높은 펄스 반복률(예를 들어, 50MHz 내지 250MHz)에서의 빠른 턴오프 시간들 및 높은 강도를 갖는 짧은 광학 펄스들을 생성할 수 있다는 것이다. 이러한 높은 펄스 반복률들을 이용하면, 10 밀리초 전하 축적 간격 내의 여기 펄스들의 수는 50,000 내지 250,000개일 수 있고, 그에 의해 검출가능한 신호가 축적될 수 있다.

[0068] 많은 수의 여기 이벤트 및 캐리어 축적 후, 타임-비닝 광 검출기(1-322)의 캐리어 저장 영역들이 판독되어, 반응 챔버에 대해 다중 값 신호(예를 들어, 두 개 이상의 값의 히스토그램, N차원 벡터 등)를 제공할 수 있다. 각각의 빈에 대한 신호 값들은 형광단의 감쇠 속도에 의존할 수 있다. 예를 들어, 다시 도 1-2B를 참조하면, 감쇠 곡선 B를 갖는 형광단은 감쇠 곡선 A를 갖는 형광단에 비해 빈 1 대 빈 2의 신호 비율이 더 높을 것이다.

존재하는 특정 형광단을 결정하기 위해, 빈들로부터의 값들이 분석되고, 교정 값들과 및/또는 서로와 비교될 수 있다. 시퀀싱 응용을 위해, 형광단들을 식별하면, 예를 들어 성장하는 DNA 가닥에 통합되고 있는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체를 결정할 수 있다. 다른 응용들에 대해, 형광단을 식별하면, 형광단에 링크될 수 있는 관심있는 분자 또는 시료의 정체를 결정할 수 있다.

[0069] 신호 분석을 이해하는 데 더 도움을 주기 위해, 축적된 다중 빈 값들은, 예를 들어 도 1-2E에 도시된 바와 같이 히스토그램으로서 플로팅될 수 있거나, N차원 공간 내의 벡터 또는 위치로서 기록될 수 있다. 교정 실행들(calibration runs)은 4개의 상이한 형광단에 대해 다중 값 신호들에 대한 교정 값들(예를 들어, 교정 히스토그램들)을 취득하기 위해 별개로 수행될 수 있다.

[0070] 따라서, 본 명세서에 설명된 타임-비닝 기술들에 의해 획득되는 수명 정보를 획득하는 것은 샘플 웰 내에서의 샘플의 분석 및 식별을 용이하게 할 수 있다. 본 명세서에 설명된 기술 이외에, 전하 캐리어들을 타임-비닝하고/하거나 그렇지 않으면 형광 수명 정보를 획득하는 다른 적절한 기술들이 구현될 수 있으며, 기술의 양태들은 이와 관련하여 제한되지 않음을 이해해야 한다.

[0071] IV. 파장 정보를 획득하기 위한 기술들

[0072] 본 명세서에 설명된 기술의 다른 양태에 따르면, 본 발명자들은 입사 광의 스펙트럼 정보(예를 들어, 파장 정보)를 판별하기 위한 기술들을 개발했다. 예를 들어, 타이밍 정보(예를 들어, 수명 정보)를 구별하기 위한 시간-게이팅 기술들을 사용하는 것에 대한 대안으로 또는 추가로, 본 명세서에 설명된 디바이스들은 샘플로부터 획득될 수 있는 데이터를 향상시키기 위해 스펙트럼 정보를 결정하도록 구성될 수 있다. 본 발명자들은 수명과 마찬가지로, 특정 형광 마커들의 방출 광이 특정 파장을 가질 수 있고, 그에 의해 방출 광의 파장 정보를 분석하면 형광 마커가 부착된 샘플의 식별을 용이하게 할 수 있음을 인식했다. 따라서, 일부 실시예들에서, 방출 광 파장은 본 명세서에 설명된 다차원 판별 기술들에서 사용되는 판별의 추가 차원이다.

[0073] 본 발명자들은 통합 디바이스(1-102)와 같은 통합 디바이스가 본 명세서에 추가로 설명된 다양한 기술을 통해 방출 광의 파장 측정값을 획득할 수 있음을 인식했다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 파장 측정값들은 상이한 깊이들을 갖는 광 검출기 영역들을 통합하는 기술들을 통해 획득될 수 있다. 다른 실시예들에서, 파장 측정값들은 상이한 깊이들의 전하 전송 채널들을 포함하는 기술들을 사용하여 획득될 수 있다. 일부 실시예들에서, 파장 정보는 광학 차폐 요소들을 포함하는 기술들을 사용하여 획득될 수 있다. 또한, 일부 실시예들에서, 방출 광의 파장 측정값들은 하나 이상의 광학 분류 요소를 사용하여 획득될 수 있다. 샘플들의 다차원 판별을 용이하게 하기 위해 방출 광의 파장 측정들을 획득하기 위해 본 명세서에 설명된 기술들에 추가하여, 또는 그에 대한 대안으로 임의의 적절한 기술이 사용될 수 있으며, 기술의 양태들은 이와 관련하여 제한되지 않음을 이해해야 한다.

[0074] a. 상이한 깊이들의 영역들을 통합하는 기술들

[0075] 일부 양태들에서, 스펙트럼 정보는 상이한 깊이(예를 들어, 반도체 접합 깊이)의 영역들을 갖는 픽셀들을 사용하여 획득될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 하나 이상의 전하 저장 영역은 상이한 깊이들을 갖도록 구성된다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 광 검출 영역은 상이한 깊이들을 갖는 하나 이상의 전하 저장 영역을 구성하는 것에 더하여 또는 그에 대한 대안으로 상이한 깊이들을 갖도록 구성될 수 있다. 도 2-1은 일부 실시예들에 따른, 시간-게이팅된 전하 저장 영역, 및 광 검출 영역을 통해 광원으로부터 입사 광자들을 수신하도록 구성된 직접-여기 전하 저장 영역을 가질 수 있는 픽셀(2-112)의 대안적인 실시예의 측면도이다. 픽셀(2-112)은 도 1-1A 내지 도 1-1D와 관련하여 픽셀(1-112)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 광 검출 영역(PPD) 및 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)을 포함하는 픽셀(2-112)이 도 2-1에 도시되어 있다. 일부 실시예들에서, 픽셀(2-112)은 도 2-1에 도시된 전송 게이트(TG0)와 같은 하나 이상의 전송 게이트를 또한 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 픽셀(2-112)은 도 2-1에 도시된 금속 층(M0)과 같은 하나 이상의 장벽을 포함할 수 있다. 픽셀(2-112)은 임의의 수의 광 검출 영역, 전하 저장 영역, 및/또는 전송 게이트를 포함할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 픽셀(2-112)은 대안적으로 또는 추가적으로 하나 이상의 드레인 영역 및/또는 드레인 게이트를 포함할 수 있다.

[0076] 일부 실시예들에서, 픽셀(2-112)은 하나 이상의 약하게 p-도핑된 기판 층을 포함할 수 있다. 광 검출 영역(PPD) 및 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)은 n형 도핑 기술들을 사용하여 기판 층(들) 내에 또는 기판 층(들) 상에 형성 및/또는 배치될 수 있다. 하나 이상의 장벽이 p형 도핑 기술들을 사용하여 기판 층(들) 내에 또는 기판 층(들) 상에 형성 및/또는 배치될 수 있다. 전송 게이트(TG0)는 폴리실리콘과 같은 기판 층(들)보다 더 불

투명한 재료를 사용하여 형성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 기관 층(들)은 약하게 n-도핑될 수 있고, 광 검출 영역(PPD) 및 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)은 p-형 도핑 기술들을 사용하여 형성 및/또는 배치될 수 있음을 이해해야 한다. 그러한 실시예들에서, 장벽(들)은 p형 도핑 기술들을 사용하여 형성 및/또는 배치될 수 있다.

[0077] 일부 실시예들에서, 픽셀(2-112)의 일부 영역들은 픽셀의 다른 영역들보다 큰 깊이를 가질 수 있다. 예를 들어, 도 2-1의 예에서, 전하 저장 영역(SD1)은 광축에 평행한 방향(예를 들어, 입사광이 광원으로부터 픽셀(2-112)로 이동하는 방향)에서 전하 저장 영역(SD0)보다 큰 깊이를 갖는다. 또한, 도 2-1에서, 전하 저장 영역(SD1)은 광 검출 영역(PPD) 아래에 적어도 부분적으로 배치되고, 예컨대, 광원 및/또는 샘플 웰로부터 수신된 입사 광자들은 광 검출 영역(PPD)을 적어도 부분적으로 통과한 후 전하 저장 영역(SD1)에 도달할 수 있다. 일부 실시예들에서, 픽셀(2-112)의 다양한 영역들의 상이한 깊이들은 픽셀(2-112)에서의 스펙트럼 및/또는 타이밍(예를 들어, 수명) 정보의 판별을 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 도 2-1에 도시된 바와 같이, 광원 및/또는 샘플 웰로부터의 입사 광자들은 광축을 따라 픽셀(2-112) 내로 상이한 거리들을 이동할 수 있다. (예를 들어, 제1 파장의) 일부 광자들은 광 검출 영역(PPD)(도 2-1에서 더 짧은 화살표로 표시됨)에 도달하여, 수집 기간 동안 전하 저장 영역(SD0)에 전도될 수 있는 전하 캐리어들을 생성할 수 있다. 예를 들어, 수집 기간 동안, 전송 게이트(TG0)는 픽셀(2-112)의 제어 회로로부터 제어 신호를 수신할 수 있고, 그에 응답하여 광 검출 영역(PPD)을 저장 영역(SD0)에 결합하는 전하 전송 채널은 더 전도성이 될 수 있다. 그 결과, 수집 기간 동안, 광 검출 영역(PPD)에서 생성된 전하 캐리어들이 전하 저장 영역(SD0)으로 이동하여 거기에 축적될 수 있다. (예를 들어, 제1 파장보다 긴 제2 파장의) 다른 입사 광자들은 광 검출 영역(PPD)(도 2-1에서 더 긴 화살표로 표시됨)를 넘어 계속하여 이동하고 전하 저장 영역(SD1)에 도달하여, 전하 저장 영역(SD1) 내에 전하 캐리어를 생성할 수 있다. 일부 실시예들에서, 픽셀(2-112)에서 전하 캐리어들을 드레인 및/또는 수집하는 구성(예를 들어, 타이밍)은 도 1-1A 내지 도 1-1D와 관련하여 설명된 바와 같이 발생할 수 있다.

[0078] 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역(SD0)에 수집된 전하 캐리어들과 전하 저장 영역(SD1)에 수집된 전하 캐리어들 간의 차이들은 입사 광의 스펙트럼 및/또는 타이밍(예를 들어, 수명) 정보를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들에 수집된 전하 캐리어의 수의 합 및/또는 차이는 샘플 웰로부터 수신된 형광 방출들의 형광 수명 및/또는 파장을 나타낼 수 있다. 일례에서, 더 높은 파장의 광자들은 전하 저장 영역(SD0)에 수집된 전하 캐리어들의 수에 더 실질적으로 기여할 수 있고, 더 낮은 파장의 광자들은 전하 저장 영역(SD1)에 수집되는 전하 캐리어들의 수에 더 실질적으로 기여할 수 있다. 이 예에서, 더 낮은 파장의 광자들은 더 높은 파장의 광자들보다 더 높은 에너지를 가질 수 있고, 이는 다수의 더 낮은 파장의 광자들이 광 검출 영역(PPD)을 넘어 전하 저장 영역(SD1)으로 계속 이동하게 하는 반면, 더 높은 파장의 광자들은 광 검출 영역(PPD)에서 우세하게 종료될 수 있다(예를 들어, 픽셀(2-112)의 벌크에서의 감쇠로 인해). 그 결과, 더 높은 파장의 광자들은 수집 기간 동안 전하 저장 영역(SD0)에 수집될 더 많은 전하 캐리어들을 생성할 수 있고, 더 낮은 파장의 광자들은 전하 저장 영역(SD1)에서 더 많은 전하 캐리어들을 생성할 수 있다. 따라서, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)에 축적된 전하 캐리어들의 합 및/또는 차이는 입사 광의 파장과 같은 입사 광의 스펙트럼 정보를 나타낼 수 있다. 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역(SD0)의 깊이 및/또는 전하 저장 영역(SD1)의 깊이는, 각각의 전하 저장 영역이 특정 파장 및/또는 파장 범위를 갖는 입사 광자들을 우세하게 수집하도록 구성될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역(들)(SD0 및/또는 SD1)과 광 검출 영역(PPD) 사이의 깊이의 차이는 각각의 전하 저장 영역이 특정 파장 및/또는 파장 범위를 갖는 입사 광자들을 우세하게 수집하도록 구성될 수 있다.

[0079] 일부 실시예들에서, 픽셀(2-112)에 결합된 하나 이상의 프로세서(예를 들어, 일부 또는 각각이 통합 디바이스와 통합될 수 있는 마이크로프로세서, 필드 프로그래밍가능한 게이트 어레이(field programmable gate array)(FPGA), 및/또는 응용 특정 집적 회로(application specific integrated circuit)(ASIC) 등)는 전하 저장 영역(들)(SD0 및/또는 SD1)에 축적된 전하 캐리어들의 수에 기초하여 수명 및/또는 스펙트럼 정보를 결정하도록 구성될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 전하 저장 영역(SD0 및/또는 SD1)에 축적된 전하 캐리어들의 수는 입사 광의 형광 수명을 나타낼 수 있음을 이해해야 한다. 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들 중 하나에서 수집된 전하 캐리어들은 타이밍 정보를 나타낼 수 있고, 전하 저장 영역들 중 다른 하나에서 수집된 전하 캐리어들은 스펙트럼 정보를 나타낼 수 있다.

[0080] 본 명세서에 설명된 집적 회로들은 다양한 광 파장들 및/또는 광 파장 범위들을 갖는 입사 광자들을 구별하도록 구성될 수 있음을 이해해야 한다. 일부 실시예들에서, 상기 예의 더 높은 파장의 광자들은 600nm보다 큰 파장을 가질 수 있고, 더 낮은 파장의 광자들은 600nm보다 작은 파장을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 예의 더 높은 파장의 광자들은 700nm보다 큰 파장을 가질 수 있고, 더 낮은 파장의 광자들은 600nm보다 작은 파장

을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 예의 더 높은 파장의 광자들은 700nm보다 큰 파장을 가질 수 있고, 더 낮은 파장의 광자들은 700nm보다 작은 파장을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 예의 더 높은 파장의 광자들은 600nm보다 큰 파장을 가질 수 있고, 더 낮은 파장의 광자들은 600nm보다 작은 파장을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 예의 더 높은 파장의 광자들은 600nm보다 큰 파장을 가질 수 있고, 더 낮은 파장의 광자들은 550nm보다 작은 파장을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 상기 예의 더 높은 파장의 광자들은 550nm보다 큰 파장을 가질 수 있고, 더 낮은 파장의 광자들은 550nm보다 작은 파장을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 본 명세서에 설명된 픽셀은 40 제곱 마이크론 이하의 면적을 가질 수 있다.

[0081] 도 2-2는 일부 실시예들에 따른, 시간-게이팅된 전하 저장 영역, 및 광 검출 영역을 통해 광원으로부터 입사 광자들을 수신하도록 구성된 직접-여기 전하 저장 영역을 가질 수 있는 픽셀(2-212)의 측면도이다. 픽셀(2-212)은 픽셀(2-112)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 2-2에 도시된 바와 같이, 픽셀(2-212)은 광 검출 영역(PPD), 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1), 및 전송 게이트(TG0)를 포함한다. 도 2-2는 대안적으로 또는 추가적으로 금속 층(M0)과 같은 하나 이상의 장벽, 및/또는 금속 층(M0)으로부터 픽셀 내로 연장되는 것으로 도시된 장벽을 포함할 수 있다. 예를 들어, 장벽은 광 검출 영역(PPD)이 광원으로부터 입사 광을 수신하는 광축과 평행한 방향으로 연장될 수 있다. 도 2-1의 픽셀(2-112)은 광축에 평행하게 광 검출 영역(PPD)이 전송 게이트(TG0)로부터 이격되는 방향으로 광을 수신하도록 구성될 수 있는 한편, 픽셀(2-212)은 픽셀(2-112)로부터 반대 방향으로 광을 수신하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 2-2에 도시된 바와 같이, 픽셀(2-112)은 광축에 평행하게 전송 게이트(TG0)가 광 검출 영역(PPD)으로부터 이격되는 방향으로 광을 수신하도록 구성될 수 있다. 도 2-2에 도시된 구조(예를 들어, 후면 조명)의 한 가지 장점은, 입사 광자들이 전하 저장 영역들의 깊이에 도달하기 전에 픽셀의 기판 층(들)에서 감쇠될 수 있고, 그에 의해 전하 저장 영역들에 도달 및/또는 생성될 수 있는 노이즈 광자들 및/또는 전하 캐리어들의 수를 감소시키고, 따라서 픽셀 동작의 신호 무결성을 개선한다는 것이다.

[0082] 도 2-1에서와 같이, 픽셀(2-212)의 일부 영역들은 픽셀의 다른 영역들보다 큰 깊이를 가질 수 있다. 예를 들어, 도 2-2의 예에서, 전하 저장 영역(SD1)은 광축에 평행한 방향(예를 들어, 입사광이 광원으로부터 픽셀(2-112)로 이동하는 방향)에서 전하 저장 영역(SD0)보다 큰 깊이를 갖는다. 대안적으로 또는 추가적으로, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1) 중 하나는 입사 광을 수신하고 전하 캐리어들을 생성 및 저장하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 2-2에서, 전하 저장 영역(SD1)은 입사 광자들이 광 검출 영역(PPD)을 통해 이동하여 전하 저장 영역(SD0)에 도달하도록 위치된다. 일부 실시예들에서, 픽셀(2-212)의 장벽(들)은 입사 광자들(예를 들어, 경사 입사 광자들)의 적어도 일부가 전하 저장 영역(SD0)에 도달하는 것을 차단하도록 할 수 있고, 그에 의해 전하 저장 영역(SD0)에 축적된 전하 캐리어들은 전송 게이트(TG0)를 사용하여 광 검출 영역(PPD)으로부터 우세하게 시간-게이팅된다. 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1) 및/또는 광 검출 영역(PPD) 사이의 깊이의 차이는 전하 저장 영역들에 축적된 전하 캐리어들이 입사 광의 상이한 표시 타이밍 및/또는 스펙트럼 정보를 갖도록 할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역(SD0)의 깊이, 전하 저장 영역(SD1)의 깊이, 및/또는 광 검출 영역(PPD)의 깊이는, 각각의 전하 저장 영역이 특정 파장 및/또는 파장 범위를 갖는 입사 광자들을 우세하게 수집하도록 구성될 수 있다.

[0083] 도 2-3은 일부 실시예들에 따른, 시간-게이팅된 전하 저장 영역, 광원으로부터 입사 광자들을 수신하도록 구성된 직접-여기 전하 저장 영역, 및 직접-여기 전하 저장 영역을 통해 입사 광자들의 적어도 일부를 수신하도록 구성된 광 검출 영역을 가질 수 있는 픽셀(2-312)의 측면도이다. 픽셀(2-312)은 도 2-3과 관련하여 픽셀(2-312)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 2-3에서, 픽셀(2-312)은 광 검출 영역(PPD), 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1), 및 전송 게이트(TG0)를 포함한다. 일부 실시예들에서, 픽셀(2-312)은 금속 층(M0)과 같은 하나 이상의 장벽, 및/또는 광축에 평행하게 연장된 것으로 도시된 장벽을 포함할 수 있다. 또한, 도 2-3에는, 픽셀(2-312)이 광축에 평행하게 전송 게이트(TG0)가 광 검출 영역(PPD)으로부터 이격되는 방향으로 광을 수신하도록 구성될 수 있음이 도시되어 있다.

[0084] 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1) 및/또는 광 검출 영역(PPD) 사이의 깊이의 차이는 전하 저장 영역들에 축적된 전하 캐리어들이 입사 광의 상이한 표시 타이밍 및/또는 스펙트럼 정보를 갖도록 할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역(SD0)의 깊이, 전하 저장 영역(SD1)의 깊이, 및/또는 광 검출 영역(PPD)의 깊이는, 각각의 전하 저장 영역이 특정 파장 및/또는 파장 범위를 갖는 입사 광자들을 우세하게 수집하도록 구성될 수 있다. 그러나, 도 2-2와 달리, 픽셀(2-312)의 광 검출 영역(PPD)은 전하 저장 영역(SD0)을 통해 이동한 입사 광자들을 수신하도록 구성된다. 결과적으로, 더 높은 파장의 광자들보다 많은 수의 더 낮은 파장의 광자들이 광 검출 영역(PPD)에 도달할 수 있고, 그에 의해 더 높은 파장의 전하 캐리어들보다 많은 수의

더 낮은 파장의 전하 캐리어들이 생성되어 전하 저장 영역(SD1)에 저장될 수 있다. 마찬가지로, 더 많은 수의 더 높은 파장의 광자들이 광 검출 영역(PPD)에서 높은 파장의 전하 캐리어들을 생성할 수 있으며, 그 결과 전송 게이트(TG0)를 통한 시간-게이팅에 의해 전하 저장 영역(SD0)에 축적되는 더 많은 수의 더 높은 파장의 전하 캐리어들이 생성된다.

[0085] 도 2-4는 일부 실시예들에 따른, 상이한 깊이의 2개의 광 검출 영역, 및 2개의 시간-게이팅된 전하 저장 영역을 갖는 픽셀(2-412)의 측면도이다. 픽셀(2-412)은 도 2-1과 관련하여 픽셀(2-112)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 2-4에 도시된 바와 같이, 픽셀(2-412)은 광 검출 영역(PPD0), 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1), 및 전송 게이트(TG0)를 포함한다. 도 2-1과 마찬가지로, 픽셀(2-412)은 상이한 깊이들의 영역들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 도 2-4에서, 픽셀(2-412)은 광 검출 영역(PPD1) 및 전송 게이트(TG1)를 포함할 수 있으며, 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)은 상이한 깊이들을 갖는 것으로 도시되어 있다. 일례에서, 더 높은 파장의 입사 광자들보다 많은 수의 더 낮은 파장의 입사 광자들이 광 검출 영역(PPD1)에 도달할 수 있다. 결과로서, 전송 게이트(TG1)를 통한 시간-게이팅에 의해, 더 높은 파장의 전하 캐리어들보다 많은 수의 더 낮은 파장의 전하 캐리어들이 전하 저장 영역(SD1)에 축적될 수 있다. 마찬가지로, 더 낮은 파장의 입사 광자들보다 많은 수의 더 높은 파장의 입사 광자들이 광 검출 영역(PPD0)에서 전하 캐리어들을 생성할 수 있고, 결과적으로 전송 게이트(TG0)를 통한 시간-게이팅에 의해, 더 낮은 파장의 전하 캐리어들보다 많은 수의 더 높은 파장의 전하 캐리어들이 전하 저장 영역(SD0)에 축적된다.

[0086] 도 2-5는 일부 실시예들에 따른, 상이한 깊이의 3개의 광 검출 영역을 갖는 픽셀(2-512)의 측면도이다. 픽셀(2-512)은 상이한 깊이들의 영역들을 갖는 것과 같이 도 2-4와 관련하여 픽셀(2-412)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 2-5에 도시된 바와 같이, 픽셀(2-512)은 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1) 및 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)을 포함하며, 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)은 상이한 깊이들을 갖는다. 또한 도 2-5에서, 픽셀(2-512)은 광 검출 영역(PPD2) 및 전하 저장 영역(SD2)을 포함하고, 광 검출 영역(PPD2)은 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)과 상이한 깊이를 갖는 것으로 도시된다. 도 2-5에 도시된 것과 같은 일부 실시예들에서, 하나 이상의 전하 저장 영역이 광 검출 영역들 중 인접한 영역들 사이에 위치될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 도 2-5에 도시된 바와 같이, 픽셀(2-512)은 인접한 광 검출 영역들(PD) 사이에 위치된 하나 이상의 장벽(2-502)(예를 들어, p-도핑된 장벽 "Pwell")을 포함할 수 있다. 예를 들어, 장벽들(2-502)은 광 검출 영역들(PPD0, PPD1, 및 PPD2)이 n형 도핑될 때 p형 도핑되는 것과 같이, 광 검출 영역들(PPD0, PPD1, PPD2)과 반대 전도성 유형으로 도핑될 수 있다.

[0087] 2개보다 많은 광 검출 영역을 갖는 실시예들에서, 광 검출 영역들의 일부(또는 전부)가 동일한 깊이를 가질 수 있음을 이해해야 한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 복수의 광 검출 영역(예를 들어, 상이한 깊이를 가짐)을 갖는 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들은 상이한 깊이들을 가질 수 있다. 도 2-5에 도시된 바와 같이, 상이한 깊이들의 더 많은 영역을 포함함으로써, 처리를 위해 입사 광의 더 많은 타이밍 및/또는 스펙트럼 정보가 획득될 수 있다.

[0088] b. 다양한 깊이들의 전하 전송 채널들을 통합하는 기술들

[0089] 도 3-1A 및 도 3-1B는 일부 실시예들에 따라 하나의 광 검출 영역 및 4개의 전하 저장 영역을 가질 수 있는 픽셀(3-112)을 도시한다. 도 3-1A는 픽셀(3-112)의 상면도이고, 도 3-1B는 라인 A를 따른 픽셀(3-112)의 단면도이다. 픽셀(3-112)은 도 2-4와 관련하여 픽셀(2-412)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 3-1A 및 도 3-1B에 도시된 바와 같이, 픽셀(3-112)은 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)은 물론, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)(이 중 전하 저장 영역(SD1)은 시야로부터 가려짐) 및 전송 게이트들(TG0 및 TG1)을 포함한다. 추가로, 픽셀(3-112)은 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)에 대해 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1) 및 전송 게이트들(TG0 및 TG1)의 반대쪽에 위치되는 전하 저장 영역들(SD2 및 SD3)(이 중 전하 저장 영역(SD2)은 시야로부터 가려짐) 및 전송 게이트들(TG2 및 TG3)을 포함한다. 일례에서, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)은 각각 전하 저장 영역들(SD2 및 SD3)과 실질적으로 동일하게 구성될 수 있다. 예를 들어, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)은 동일한 깊이를 가질 수 있고, 또한 동일한 깊이를 갖는 전하 전송 채널들을 통해 광 검출 영역(PPD0)으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성될 수 있다. 마찬가지로, 전하 저장 영역들(SD2 및 SD3)은 동일한 깊이를 가질 수 있고, 동일한 깊이를 갖는 전하 전송 채널들을 통해 광 검출 영역(PPD1)으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD3)은 서로 실질적으로 동일하게 구성될 수 있고, 전하 저장 영역들(SD1 및 SD2)은 서로 실질적으로 동일하게 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD2)은 서로 실질적으로 동일하게 구성될 수 있고, 전하 저장 영역들(SD1 및 SD3)은 서로 실질적으로 동일하게 구성될 수 있다. 픽셀(3-112)을 제조할 때의 불일치로 인한 것과 같은 약간의 차이는 실질

적으로 동일하게 구성된 전하 저장 영역들 사이에 더 큰 차이를 초래할 수 있음을 이해해야 한다. 일부 실시예들에서, 픽셀(3-112)의 전하 저장 영역들은 서로 상이하게 구성될 수 있으며, 예를 들어 상이한 깊이들을 갖는다.

[0090] 픽셀(3-112)의 영역들은 상이한 깊이들을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD3)은 동일한 깊이를 가질 수 있고, 각각의 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)을 전하 저장 영역들(SD0, SD3)에 결합하는 전하 전송 채널들은 도 3-1B에 도시된 바와 같이 상이한 깊이들을 가질 수 있다. 예를 들어, 도 3-112에 도시된 바와 같이, 전하 저장 영역(SD3)에 결합된 전하 전송 채널은 적어도 부분적으로 (예를 들어, 광축에 평행한 방향으로) 전하 저장 영역(SD0)에 결합된 전하 전송 채널 아래에 있다. 따라서, 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)은 동일한 주파수 범위(예를 들어, 동일한 수의 더 낮은 파장 전하 캐리어 및 동일한 수의 더 높은 파장 전하 캐리어)에 걸쳐 실질적으로 동일한 양의 전하 캐리어를 축적할 수 있다. 마찬가지로, 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들(SD2 및 SD3)은 주파수 범위에 걸쳐 서로 실질적으로 동일한 양의 전하 캐리어들을 축적할 수 있지만, 다양한 주파수들에서 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)과는 상이한 수의 전하 캐리어들을 축적할 수 있다. 예를 들어, 더 깊은 광 검출 영역(PPD1)으로부터 전하 캐리어들을 수신함으로써, 전하 저장 영역들(SD2 및 SD3)은 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)보다 더 많은 수의 더 높은 전하 캐리어들을 축적할 수 있다. 따라서, 전하 저장 영역들에 축적된 전하 캐리어들은 입사 광의 스펙트럼 정보를 나타낼 수 있다. 더욱이, 복수의 전하 저장 영역(SD0 및 SD1)(및 유사하게 SD2 및 SD3)을 포함하여, 전하 캐리어들은 타이밍 및 스펙트럼 정보 둘 다를 결정하기 위해 판독될 수 있다. 예를 들어, 일례에서, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD3)에 축적된 전하 캐리어들은 스펙트럼 정보를 나타낼 수 있고, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)에 축적된 전하 캐리어들은 타이밍 정보를 나타낼 수 있다. 전하 저장 영역들(SD0, SD1, SD2, 및 SD3)의 다른 조합들이 입사 광의 다양한 정보를 결정하는 데 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0091] 도 3-2A 및 도 3-2B는 일부 실시예들에 따라 하나의 광 검출 영역 및 6개의 전하 저장 영역을 가질 수 있는 픽셀(3-212)을 도시한다. 도 3-2A는 픽셀(3-212)의 상면도이고, 도 3-2B는 라인 B를 따른 픽셀(3-212)의 단면도이다. 픽셀(3-212)은 도 3-1A 및 도 3-1B와 관련하여 픽셀(3-112)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1), 전송 게이트들(TG0, TG1, TG2 및 TG4), 및 전하 저장 영역들(SD0, SD1, SD2 및 SD3)(이 중 전하 저장 영역들은 시야로부터 가려짐)을 포함하는 픽셀(3-112)이 도 3-2A 및 도 3-2B에 도시되어 있다. 추가로, 픽셀(3-212)은 광 검출 영역(PPD2), 전송 게이트들(TG4 및 TG5), 및 전하 저장 영역들(SD4 및 SD5)(이 중 전하 저장 영역(SD5)은 시야로부터 가려짐)을 포함한다. 도 3-2B에 도시된 바와 같이, 광 검출 영역(PPD2)은 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)과 상이한 깊이를 가질 수 있다. 일례에서, 전하 저장 영역들(SD4 및 SD5)은 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)을 전하 저장 영역들(SD0, SD1, SD2, 및 SD3)에 결합하는 전하 전송 채널들과 상이한 깊이를 갖는 전하 전송 채널들을 통해 광 검출 영역(PPD2)으로부터 전하 캐리어들을 수신하도록 구성될 수 있다. 따라서, 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들(SD4 및 SD5)은 예를 들어 다른 광 검출 영역들보다 광 검출 영역(PPD2)에 도달하는 더 많은 더 낮은 파장의 광자들로 인해, 다른 전하 저장 영역들보다 더 많은 수의 더 낮은 파장 전하 캐리어들을 축적할 수 있다. 결과적으로, 더 많은 수의 광 검출 영역들 및 전하 저장 영역들을 포함하는 것은 픽셀(3-212)을 사용하여 획득될 수 있는 입사 광의 타이밍 및/또는 스펙트럼 정보를 증가시킬 수 있다.

[0092] c. 광학 차폐를 통합하는 기술들

[0093] 일부 실시예들에서, 스펙트럼 정보는 상이한 깊이들의 영역들을 포함하지 않는 픽셀을 사용하여 획득될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 도 3-3A 내지 도 3-3C는 일부 실시예들에 따라 하나의 광 검출 영역 및 2개의 전하 저장 영역을 가질 수 있는 픽셀(3-312)을 도시한다. 도 3-3A는 픽셀(3-312)의 상면도이고, 도 3-3B는 도 3-3A의 라인 A를 따른 픽셀(3-312)의 단면도이고, 도 3-3C는 도 3-3C의 라인 B를 따른 픽셀(3-312)의 단면도이다. 픽셀(3-312)은 도 2-2와 관련하여 픽셀(2-212)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 3-3A 내지 도 3-3C에 도시된 바와 같이, 픽셀(3-312)은 광 검출 영역(PD), 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1), 및 전송 게이트(TG0)를 포함한다. 또한, 도 3-3B 및 도 3-3C에는, 픽셀(3-312)이 광축에 평행하게 전송 게이트(TG0)가 광 검출 영역(PPD)으로부터 이격되는 방향으로 입사 광을 수신하도록 구성될 수 있음이 도시되어 있다. 픽셀(3-312)은 또한 전송 게이트(TG1)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 장벽(예를 들어, 금속 층(M0))은 입사 광자들이 전하 저장 영역(SD0)에 도달하는 것을 차단하도록 구성될 수 있고, 그에 의해 전하 캐리어들은 광 검출 영역(PD)으로부터 전송 게이트(TG0)를 통한 시간-게이팅에 의해 주로 전하 저장 영역(SD0)에 도달한다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 장벽이 도 3-3C에 도시된 바와 같이 광축에 평행하게 연장되어, 전하 저장 영역(SD0)에 인접하게 및/또는 광 검출 영역(PPD)과 전하 저장 영역(SD0) 사이에 위치될 수 있다.

전하 저장 영역(SD0)과 대조적으로, 전하 캐리어들은 광 검출 영역(PD)으로부터 전송 게이트(TG1)를 통한 시간-게이팅에 더하여, 직접 여기에 의해(예를 들어, 입사 광자들이 전하 저장 영역(SD1)에 도달하고 전하 캐리어들을 생성하는 것에 의해) 전하 저장 영역(SD1)에 도달할 수 있다. 따라서, 각각의 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)에 축적된 전하 캐리어들은 타이밍 및/또는 스펙트럼 정보를 나타낼 수 있다. 일례에서, 각각의 전하 저장 영역에 축적된 전하 캐리어들의 수의 차이는 입사 광자들의 파장 함량의 차이(예를 들어, 더 낮은 파장의 입사 광의 양, 더 높은 파장의 입사 광의 양 등)의 차이를 나타낼 수 있다.

[0094] 도 3-4는 픽셀(3-412)의 다른 예이고, 도 3-4의 픽셀(3-412)은 예를 들어 장벽에 의해 광학적으로 차폐된 적어도 하나의 전하 저장 영역을 갖는다. 예를 들어, 픽셀(3-412)은 하나의 광 검출 영역(PD) 및 2개의 전하 저장 영역(SNA 및 SNB)을 갖도록 구성될 수 있다. 전하 캐리어들이 처리를 위해 전하 저장 영역들(SNA 및 SNB)로부터 판독 영역들(FDA 및 FDB) 내로 흐르게 하기 위해, 전하 저장 영역들 각각은 판독 영역들(FDA 및 FDB)에 각각 결합될 수 있다. 일부 실시예들에서, 판독 영역들(FDA 및 FDB)은 플로팅 확산 영역들이다. 광 검출 영역(PPD)에 입사되는 방출 광은 두 개의 전하 저장 영역(SNA 및 SNB) 중 하나에 선택적으로 저장되는 전하 캐리어들을 생성할 수 있다. 픽셀(3-312)은, 예를 들어 도 4-4와 관련하여 본 명세서에 설명된 바와 같이, 상이한 시간 간격들로 전하 저장 영역들(SNA 및 SNB) 각각에서 전하 캐리어들을 판독하는 것 사이에서 교대하는 "핑퐁" 모드로 동작하도록 구성될 수 있다.

[0095] 도 3-4에 도시된 바와 같이, 전하 저장 영역들 중 적어도 하나는 광 검출 영역(PD)을 통하는 것 외의 전하 저장 영역으로의 광학 경로들을 제한하기 위해, 예를 들어 장벽을 사용하여 광학적으로 차폐될 수 있다. 예를 들어, 도 3-4에서, 입사 광자들이 전하 저장 영역(SNA)에 도달하지 않도록 장벽이 구성된다. 대신, 전하 저장 영역(SNA)은 본 명세서에 설명된 방법들에 따라 광 검출 영역(PPD)을 통해 전하 캐리어들을 수신할 수 있다. 제2 전하 저장 영역(SNB)은 광학적으로 차폐되지 않을 수 있고, 따라서 광 검출 영역(PPD)으로부터 전하 캐리어를 축적할 수 있는 것은 물론, 더 긴 파장들을 갖고 따라서 전하 저장 영역(SNB)에 도달할 수 있는 입사 방출 광으로부터 직접 전하 캐리어들을 생성할 수 있다. 따라서, 전하 저장 영역들(SNA 및 SNB) 사이의 전하 축적의 차이들을 분석하는 것은 입사 방출 광의 파장 정보를 효과적으로 제공할 수 있다.

[0096] d. 하나 이상의 광학 분류 요소를 통합하는 기술들

[0097] 도 4-1은 일부 실시예들에 따른 광학 분류 요소, 2개의 광 검출 영역, 및 2개의 시간-게이팅된 전하 저장 영역을 갖는 픽셀(4-112)의 측면도이다. 픽셀(4-112)은 도 2-4와 관련하여 픽셀(2-412)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1), 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1), 및 전송 게이트들(TG0 및 TG1)을 포함하는 픽셀(4-112)이 도 4-1에 도시되어 있다. 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)은 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)과 마찬가지로 실질적으로 동일한 깊이들을 갖는 것으로 도시되어 있다. 픽셀(4-112)은 적어도 일부의 입사 광자들을 광원으로부터 전하 저장 영역(SD0)을 향해 지향시키고 적어도 일부의 다른 입사 광자들을 광원으로부터 전하 저장 영역(SD1)으로 지향시키도록 구성된 광학 분류 요소(optical sorting element)(OSE)를 더 포함하는 것으로 도시되어 있다. 입사 광자들에 응답하여 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)에 축적된 전하 캐리어들은 상이한 정보를 나타낼 수 있다. 예를 들어, 전하 저장 영역(SD0)은 전하 저장 영역(SD0)을 향해 지향되는 입사 광자들에 특정한 타이밍 및/또는 스펙트럼 정보를 나타낼 수 있고, 전하 저장 영역(SD1)은 전하 저장 영역(SD1)을 향해 지향되는 입사 광자들에 대해 그러한 정보를 나타낼 수 있다. 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역(SD0)에 저장된 전하 캐리어들은 타이밍 정보를 나타낼 수 있고, 전하 저장 영역(SD0)에 저장된 전하 캐리어들은 파장 정보를 나타낼 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 각각의 전하 저장 영역으로부터의 정보는 각각의 전하 저장 영역에 의해 수신된 입사 광의 타이밍 및/또는 스펙트럼 정보를 결정하기 위해 결합될 수 있다.

[0098] 다양한 실시예에 따르면, 광학 분류 요소(OSE)는 적어도 부분적으로 굴절, 회절, 산란, 및/또는 플라즈몬으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 광학 분류 요소(OSE)는 예를 들어 입사 광의 파장에 따라 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)을 향해 입사 광을 굴절시키도록 구성된 마이크로 디스크, 마이크로 렌즈, 및/또는 프리즘을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광학 분류 요소(OSE)는 예를 들어 입사 광의 파장에 따라 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)을 향해 입사 광을 회절시키도록 구성된 선형 격자 요소, 곡선형 격자 요소, 존 플레이트(zone plate), 및/또는 포토닉 결정(photonic crystal)을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광학 분류 요소(OSE)는 상이한 굴절률들을 갖는 복수의 요소를 갖는 것과 같은 산란 요소를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광학 분류 요소(OSE)는 나노-홀들 및/또는 특별한 광 투과 요소와 같은 플라즈몬 요소를 포함할 수 있다. 광학 분류 요소(OSE)는 입사 광자들이 상이한 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)을 향해 상이한 파장들을 갖게 할 수 있으므로, 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1)에 축적된 전하 캐리어들은 입사 광자들의 상이한 스펙트럼

정보, 예컨대 상이한 파장 정보를 나타낼 수 있다.

[0099] 일부 실시예들에서, 전하 저장 영역들 중 하나 이상은 광학 분류 요소(OSE)로부터 입사 광자들을 직접 수신하고 이에 응답하여 전하 캐리어들을 생성 및 저장하도록 구성될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0100] 도 4-2는 일부 실시예들에 따른 광학 분류 요소, 2개의 광 검출 영역, 및 2개의 시간-게이팅된 전하 저장 영역을 가질 수 있는 픽셀(4-212)의 측면도이다. 픽셀(4-212)은 도 4-1과 관련하여 픽셀(4-112)에 대해 설명된 방식으로 구성될 수 있다. 예를 들어, 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1), 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1), 및 전송 게이트들(TG0 및 TG1)을 갖는 픽셀(4-212)이 도 4-2에 도시되어 있다. 추가로, 픽셀(4-212)은 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)과 각각의 전하 저장 영역들(SD0 및 SD1) 사이에 적어도 부분적으로 위치된 하나 이상의 장벽을 포함한다. 또한, 도 4-2에는, 픽셀(4-212)이 광축에 평행하게 전송 게이트들(TG0 및 TG1)이 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)로부터 이격되는 방향으로 입사 광자들을 수신하도록 구성될 수 있는 반면, 픽셀(4-112)은 광축에 평행하게 광 검출 영역들(PPD0 및 PPD1)이 전송 게이트들(TG0 및 TG1)로부터 이격되는 방향으로 입사 광자들을 수신하도록 구성될 수 있다.

[0101] V. 펄스 지속시간 정보를 획득하기 위한 기술들

[0102] 본 명세서에 설명된 기술의 추가 양태에 따르면, 본 발명자들은 샘플 웰 내의 샘플로부터 방출 광에 대한 펄스 지속시간 정보를 획득하기 위한 기술들을 개발했다. 예를 들어, 샘플 내의 분자들에 결합된 형광 마커들은 특정 형광 마커로부터의 방출 광의 펄스 및 인터펄스 지속시간의 측정값들을 획득하면 빛이 방출되는 형광 마커를 식별하는 것이 용이해지도록 특성 펄스 및 인터펄스 지속시간들을 가질 수 있다. 본 명세서에서 펄스 폭으로도 지칭되는 펄스 지속시간은 일부 실시예들에서 펄스의 반치 전폭에서 펄스에 걸쳐 측정된 시간 간격을 지칭한다. 본 명세서에서 인터펄스 폭이라고도 지칭되는 인터펄스 지속시간은 펄스들 사이의 시간 간격을 지칭한다.

[0103] 따라서, 일부 실시예들에서, 본 명세서에 설명된 통합 디바이스는 대리인 문서번호 R0708.70042US02로 2019년 11월 15일에 출원되고 발명의 명칭이 "단백질 시퀀싱을 위한 방법들 및 조성들(METHODS AND COMPOSITIONS FOR PROTEIN SEQUENCING)"인 미국 특허 출원 제16/686,028호, 및 대리인 문서번호 R0708.70042W000으로 2019년 11월 15일에 출원되고 발명의 명칭이 "단백질 시퀀싱을 위한 방법들 및 조성들(METHODS AND COMPOSITIONS FOR PROTEIN SEQUENCING)"인 PCT 출원 번호 PCT/US19/61831에 설명된 기술들과 같이, 펄스 지속시간 정보를 획득하기 위한 기술들을 구현하도록 구성될 수 있고, 이들 둘 다의 전체내용은 여기에 참조로 포함된다. 예를 들어, 본 명세서에 설명된 바와 같이 샘플들의 분자들은 형광 마커들로 표지될 수 있다. 하나 이상의 형광 마커는 분자에 부착(예를 들어, 결합)될 수 있고, 여기 광에 의해 여기되면 각각이 광자를 방출할 수 있으며, 이는 집합적으로 형광 이벤트라고 지칭된다. 형광 마커들의 반복된 여기로 인해 많은 이러한 형광 이벤트에 의해 생성된 방출 광자들은 신호 펄스로 지칭될 수 있다. 각각의 신호 펄스는 형광 마커들의 인식 분자와 분석 중인 샘플 분자 사이의 연관 이벤트에 대응하는 펄스 지속시간("pd")을 포함한다.

[0104] 예를 들어, 이론에 얽매이지 않을지라도, 형광 마커의 표지된 친화도 시약(affinity reagent)은 결합의 연계 속도, 또는 "온" 속도(k_{on}) 및 결합의 해리 속도 또는 "오프" 속도(k_{off})에 의해 정의된 결합 친화도(K_D)에 따라 인식 분자와 선택적으로 결합한다. 형광 분자가 인식 분자에 결합되면 마커가 형광을 내고 광자를 방출할 수 있는 반면, 형광 마커가 결합되지 않으면, 마커는 본 명세서에 설명된 바와 같이 여기 광을 수신하고 여기 상태에 들어가고 나갈 때에도 형광을 내지 않을 수 있다. 속도 상수들(k_{off} 및 k_{on})은 각각 펄스 지속시간(예를 들어, 검출가능한 결합 이벤트에 대응하는 시간) 및 인터펄스 지속시간(예를 들어, 검출가능한 결합 이벤트들 사이의 시간)의 중요한 결정요인이다. 일부 실시예들에서, 이러한 속도들은 최고의 시퀀싱 정확도를 제공하는 펄스 지속시간들 및 펄스 속도들(예를 들어, 신호 펄스들의 주파수)을 달성하도록 설계될 수 있다.

[0105] 따라서, 일부 실시예들에서, 펄스 지속시간은 결합의 해리 속도의 특성이다. 추가로, 특성 패턴의 각각의 신호 펄스는 특성 패턴의 다른 신호 펄스로부터 인터펄스 지속시간("ipd")만큼 분리된다. 일부 실시예들에서, 인터펄스 지속시간은 결합의 연계 속도의 특성이다. 일부 실시예들에서, 크기의 변화(" ΔM ")는 기준선과 신호 펄스의 피크 사이의 차이에 기초하여 신호 펄스에 대해 결정될 수 있다. 일부 실시예들에서, 특성 패턴은 펄스 지속시간에 기초하여 결정된다. 일부 실시예들에서, 특성 패턴은 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간에 기초하여 결정된다. 일부 실시예들에서, 특성 패턴은 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간, 및 크기 변화 중 임의의 하나 이상에 기초하여 결정된다. 일부 실시예들에서, 일련의 펄스들은 분석 중인 샘플의 정체를 진단할 수 있는 펄스 패턴(예를 들어, 특성 패턴)을 제공한다.

[0106] 도 4-3A-C는 분석 중인 샘플 분자들에 대한 특성 펄스 패턴들의 비-제한적인 예들을 보여준다. 도 4-3A는 표지

된 C1pS2에 의해 가역적으로 결합될 때 3개의 N-말단 잔기 사이의 판별적인 펄스 지속시간들(신호 피크들의 지속시간)을 보여주는 플롯이다. 도 4-3B는 3개의 N-말단 잔기 사이의 판별적인 인터펄스 지속시간들(신호 펄스들 사이의 지속시간)을 보여주는 플롯이다. 도 4-3C-E는 펩티드 N-말단에서 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판 사이의 판별적인 펄스 지속시간들을 추가로 예시하는 플롯들을 보여준다.

[0107] 본 명세서에 설명된 바와 같이, 신호 펄스 정보는 일련의 신호 펄스 내의 특성 패턴에 기초하여 아미노산과 같은 분자를 식별하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 특성 패턴은 복수의 신호 펄스를 포함하고, 각각의 신호 펄스는 펄스 지속시간을 포함한다. 일부 실시예들에서, 복수의 신호 펄스는 특성 패턴 내의 펄스 지속시간들의 분포의 요약 통계(예를 들어, 평균, 중앙값, 시간 감쇠 상수)에 의해 특성화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 특성 패턴의 평균 펄스 지속시간은 약 1밀리초 내지 약 10초(예를 들어, 약 1ms 내지 약 1s, 약 1ms 내지 약 100ms, 약 1ms 내지 약 10ms, 약 10ms 내지 약 10s, 약 100ms 내지 약 10s, 약 1s 내지 약 10s, 약 10ms 내지 약 100ms, 또는 약 100ms 내지 약 500ms)이다. 일부 실시예들에서, 단일 폴리펩티드의 상이한 유형들의 아미노산들에 대응하는 상이한 특성 패턴들은 요약 통계 내의 통계적으로 유의한 차이에 기초하여 서로 구별될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 하나의 특성 패턴은 적어도 10밀리초(예를 들어, 약 10ms 내지 약 10s, 약 10ms 내지 약 1s, 약 10ms 내지 약 100ms, 약 100ms 내지 약 10s, 약 1s 내지 약 10s, 또는 약 100ms 내지 약 1s)의 평균 펄스 지속시간의 차이에 기초하여 다른 특성 패턴과 구별될 수 있다. 일부 실시예들에서, 상이한 특성 패턴들 사이의 평균 펄스 지속시간의 더 작은 차이는 통계적 확신으로 서로를 판별하기 위해 각각의 특성 패턴 내에서 더 많은 수의 펄스 지속시간을 요구할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0108] 본 명세서에 설명된 바와 같이, 형광 마커들은 형광 마커들이 샘플 내의 관심 분자에 부착될 때만 형광을 발하고 해리 기간들 동안에는 형광을 발하지 않을 수 있도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 형광 공명 에너지 전달(fluorescence resonance energy transfer)(FRET) 기술이 사용되어, 샘플 내의 관심 분자에 부착될 때 마커들의 형광이 선택적으로 발생한다. 형광 마커에 대한 표지된 친화도 시약은 결합-유도 발광(binding-induced luminescence)을 갖는 표지를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 표지된 압타머(aptamer)는 공여체 표지(donor label) 및 수용체 표지(acceptor label)를 포함한다. 자유 분자로서의 표지된 압타머는 공여체 표지와 수용체 표지가 표지들 사이의 검출가능한 FRET를 제한하는 거리(예를 들어, 약 10nm 이상)만큼 분리된 형태를 채택할 수 있다. 선택적으로 결합된 분자로서의 표지된 압타머는 공여체 표지와 수용체 표지가 표지들 사이에서 검출 가능한 FRET를 촉진하는 거리(예를 들어, 약 10nm 이하) 내에 있는 형태를 채택한다. 또 다른 실시예들에서, 표지된 압타머는 소광 모이어티(quenching moiety)를 포함하고 분자 비컨(molecular beacon)과 유사하게 기능하며, 여기서 표지된 압타머의 발광은 내부적으로 자유 분자로서 소광되고, 선택적으로 결합된 분자로 복원된다(예를 들어, Hamaguchi, et al.(2001) Analytical Biochemistry 294, 126-131 참조). 이론에 얽매이지 않고서, 결합 유도 발광을 위한 이들 및 다른 유형들의 메커니즘들은 유리하게 배경 발광을 감소시키거나 제거하여 본 명세서에 설명된 방법들의 전체 감도 및 정확도를 증가시킬 수 있다고 생각된다.

[0109] 본 발명자들은 본 명세서에 설명된 판별 기술들을 용이하게 하기 위해 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간에 대한 하나 이상의 측정값을 획득하는 것이 특히 본 개시내용의 섹션 III과 관련하여 본 명세서에 설명된 타임-비닝 기술들 및 통합 디바이스(1-102)를 사용하여 달성될 수 있음을 인식했다. 일부 실시예들에서, 펄스 지속시간 및/또는 인터펄스 지속시간은 분석 중인 샘플 웰 내의 샘플을 판별하기 위한 차원들로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 설명된 바와 같이, 특정 분자들은 특정 펄스 지속시간 및/또는 인터펄스 지속시간을 가질 수 있고, 샘플은 측정된 펄스 지속시간들 및/또는 인터펄스 지속시간을 알려진 특징적 지속시간들과 비교함으로써 식별될 수 있다.

[0110] VI. 강도 정보를 획득하기 위한 기술들

[0111] 본 명세서에 설명된 기술의 다른 양태에 따르면, 본 발명자들은 일부 실시예들에서 샘플 웰 내의 샘플의 다차원 식별 기술들을 용이하게 할 수 있는 방출 광 강도의 하나 이상의 측정값을 획득하기 위한 기술들을 개발했다. 본 발명자들은 일부 형광단들이 그들의 감쇠 속도가 유사할 수 있음에도 불구하고 현저하게 상이한 강도들로 방출할 수 있거나 여기 확률에서 상당한 차이(예를 들어, 적어도 약 35%의 차이)를 가질 수 있음을 인식했다. 측정된 여기 에너지 및/또는 다른 취득된 신호들에 대해 비닝된 신호들을 참조함으로써(예를 들어, 전하 캐리어들의 축적을 측정함으로써), 강도 레벨들에 기초하여 상이한 형광단들을 구별하는 것이 가능할 수 있다. 따라서, 통합 디바이스(1-102)와 같은 통합 디바이스는 본 명세서에 설명된 바와 같이 다양한 판독 기간들을 통해 저장된 내의 전하 캐리어들의 축적에 기초하여 강도를 측정하도록 구성될 수 있고, 강도의 측정값들은 분석 중인 특

정 샘플을 구별하기 위해 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0112] 일부 실시예들에서, 동일한 유형의 상이한 수의 형광단이 샘플 내의 상이한 분자들에 연결될 수 있고, 따라서 각각의 분자는 발광 강도에 기초하여 식별될 수 있다. 예를 들어, 제1 표지된 분자에는 2개의 형광단이 연결될 수 있고, 제2 표지된 분자에는 4개 이상의 형광단이 연결될 수 있다. 상이한 수의 형광단들로 인해, 상이한 여기 및 형광단 방출 확률들은 상이한 분자들에 연관될 수 있다. 예를 들어, 신호 축적 간격 동안 제2 표지된 분자에 대해 더 많은 방출 이벤트가 있을 수 있고, 따라서 빈들의 겹보기 강도는 제1 표지된 분자보다 훨씬 더 높다. 따라서, 본 발명자들은 일부 실시예들에서 샘플들의 특정 분자에 연결된 형광단들의 수를 제어하는 것이 샘플의 식별을 용이하게 할 수 있음을 인식했다. 그러므로, 일부 실시예들에서, 강도는 샘플 분석을 위한 다차원 판별 기술에 사용되는 다수의 특성 중 적어도 하나이다.

[0113] VII. 다차원 판별 기술들의 적용들

[0114] 샘플로부터의 방출 광의 다양한 특성들(예를 들어, 수명, 파장, 강도, 펄스 지속시간, 및/또는 인터펄스 지속시간)에 관한 정보를 취득하기 위한 다수의 기술을 이와 같이 설명하였고, 이하에서는 다차원 판별 기술들의 예시적인 응용들이 설명될 것이다. 예를 들어, 본 발명자들은 분석 중인 샘플 내의 하나 이상의 분자의 식별이 본 명세서에 설명된 다차원 기술들을 사용하여 식별될 수 있음을 인식했다. 특히, 방출 광의 하나 이상의 특성에 대한 측정값들은 본 명세서에 기술된 통합 디바이스와 같은 디바이스에 의해 획득될 수 있고, 수집된 측정값들은 형광 마커에 대한 측정된 특성의 알려진 특성 값과 비교되어, 어느 형광 마커가 방출 광의 가장 가능성있는 소스인지를 결정할 수 있다. 결국, 형광 마커를 식별함으로써, 형광 마커가 부착되는 것으로 알려진 분자의 특정 유형에 기초하여 형광 마커가 부착된 분자의 정체가 알려질 수 있다.

[0115] 본 명세서에 설명된 다차원 기술들에서 특성들의 임의의 적절한 조합이 조합되고 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 2차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 수명, 파장, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간 및 강도 중 임의의 2가지의 정보에 기초하여 관심 샘플을 식별할 수 있다. 일부 실시예들에서, 관심 샘플을 식별하기 위한 2차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 파장 정보 및 수명 정보에 기초한다. 일부 실시예들에서, 관심 샘플을 식별하기 위한 2차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 파장 정보 및 강도 정보에 기초한다. 일부 실시예들에서, 3차원 식별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 수명, 파장, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간 및 강도 중 임의의 3가지의 정보에 기초하여 관심 샘플을 식별할 수 있다. 일부 실시예들에서, 관심 샘플을 식별하기 위한 3차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 수명 정보, 파장 정보, 및 강도 정보에 기초한다. 일부 실시예들에서, 관심 샘플을 식별하기 위한 3차원 식별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 파장 정보, 수명 정보 및 강도 정보 중 임의의 2가지와 펄스 지속시간 정보 및 인터펄스 지속시간 정보 중 임의의 1가지에 기초한다. 본 명세서에 설명된 기술의 다른 양태에 따르면, 4차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 수명, 파장, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간, 및 강도 중 임의의 4가지의 정보에 기초하여 관심 샘플을 식별하는 데 사용된다. 일부 실시예들에서, 관심 샘플을 식별하기 위한 4차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 수명 정보, 파장 정보, 강도 정보, 및 인터펄스 지속시간 정보 및 펄스 지속시간 정보 중 하나에 기초한다. 본 명세서에 설명된 기술의 다른 양태에 따르면, 5차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 수명, 파장, 강도, 펄스 지속시간, 및 인터펄스 지속시간의 정보에 기초하여 관심 샘플을 식별하는 데 사용된다.

[0116] 일부 실시예들에서, 관심 샘플을 식별하기 위한 2차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 파장, 수명, 강도, 펄스 지속시간 및 인터펄스 지속시간 중 임의의 2가지의 측정값들에 기초한다. 일부 실시예들에서, 관심 샘플을 식별하기 위한 2차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 수명 및 강도의 측정값들에 기초한다. 일부 실시예들에서, 관심 샘플을 식별하기 위한 2차원 판별 기술은 샘플에 연관된 방출 광의 파장 및 강도의 측정값들에 기초한다.

[0117] 예를 들어, 도 4-4는 본 명세서에 설명된 일부 실시예들에 따라 다차원 판별 기술을 위해 수집된 데이터의 일례를 보여준다. 도 4-4의 도시된 예에서, 샘플 웰 내의 샘플로부터 방출되고 광 검출기에 의해 수집된 방출 광의 강도, 파장 및 수명에 대한 측정값이 수집된다. 도 4-4에 도시된 그래프는 두 개의 저장 노드(SNA 및 SNB)로부터 수집된 신호 데이터를 포함한다. 저장 노드들(SNA 및 SNB)은 예를 들어 도 3-3에서 2개의 전하 저장 영역으로서 구성될 수 있다. 저장 노드들(SNA 및 SNB)에 적용되는 "핑(ping)" 및 "퐁(pong)" 라벨들은 각각의 저장 노드로부터의 신호가 프로세서에 의해 획득되는 시간 간격들을 지칭할 수 있다. 저장 영역들에 축적된 전하 캐리어들은 프로세서, 컨트롤러 및/또는 회로와 같은 컴포넌트들에 점진적으로(incrementally) 판독될 수 있으며,

제1 저장 노드(SNA) 내의 전하 캐리어들이 초기에 두 번(펄스 간격 및 펄스 폭 간격) 판독되고, 그 후에 제2 저장 노드(SNB) 내의 전하 캐리어들이 두 번(펄스 간격 및 펄스 폭 간격) 판독된다. 신호는 이전에 판독된 모든 저장 노드로부터의 축적된 전하를 나타낸다.

[0118] 다양한 시간 간격들에서의 신호의 분석은 입사 방출 광의 다양한 특성들에 대한 정보를 제공한다. 예를 들어, 입사 방출 광의 강도는 판독된 전하 캐리어의 초기 간격인 SNA 펄스 간격에 대한 상대적 신호 측정값들을 비교함으로써 가장 잘 분석될 수 있다. 그래프 및 첨부 표에 보여진 바와 같이, 펄스들 1-4는 펄스들 5-8보다 상대적으로 낮은 신호를 가지므로, 펄스들 1-4는 낮은 강도를 갖는 것으로 간주될 수 있고, 펄스들 5-8은 상대적으로 더 높은 강도를 갖는 것으로 간주될 수 있다. 수명 정보는 SNA 펄스 간격과 SNA 펄스 폭 간격 사이의 상대적인 신호 차이를 확인함으로써 분석될 수 있다. 예를 들어, 판독된 SNA 펄스 폭 간격 신호가 SNA 펄스 간격과 거의 동일한 경우, 신호의 대부분은 더 이른 간격인 SNA 펄스 간격 동안 생성된 전하 캐리어들에 의해 생성되었고, 따라서 해당 펄스들의 수명은 상대적으로 짧다. 판독된 SNA 펄스 폭 간격 신호가 SNA 펄스 간격보다 큰 경우, 더 나중의 시간 간격에서 더 많은 전하 캐리어들이 생성되었고, 따라서 수명은 상대적으로 길다. 도시된 도면에서, 홀수 펄스들은 짧은 수명들을 갖는 것으로 도시되는 반면, 짝수 펄스들은 더 긴 수명을 갖는다. 마지막으로, 저장 노드들(SNA 및 SNB)의 배열에 기초하여 파장 정보가 결정될 수 있다. 도 3-3과 관련하여 설명된 바와 같이 저장 노드들이 광학적 차단 요소로 구성된 경우, 차단되지 않은 저장 노드(SNB)는 차단된 저장 노드(SNA)보다 더 긴 파장들에서 더 많은 광을 수신할 것이다. 따라서, SNB 전하 캐리어 판독값들이 SNA 전하 캐리어 판독값들보다 상대적으로 큰지를 결정하기 위해 SNA 및 SNB 펄스 간격들 사이의 차이를 분석하는 것은, 펄스가 상대적으로 짧거나 긴 파장을 갖는지를 나타낼 것이다. 예를 들어, 펄스 간격들에 대한 SNA 및 SNB 판독 신호들을 비교하고, SNB에 대한 신호 판독값이 SNA 판독 신호의 대략 두 배보다 큰지를 결정하는 것은, 입사 방출 광의 파장이 상대적으로 짧은지, 그렇지 않으면 상대적으로 긴지를 결정할 것이다.

[0119] 본 발명자들은 상대적으로 높은 수의 차원(예를 들어, 3차원 대 2차원, 4차원 대 3차원 등)의 판별 기술들이 방출 광의 소스를 정확하게 식별하고 따라서 분석 중인 샘플을 정확하게 식별하는 능력을 향상시킬 수 있다는 것을 인식했다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 단백질 시퀀싱에 대한 다차원 판별 기술의 적용에서, 20개의 상이한 아미노산은 물론 번역 후 변형들(posttranslational modifications)을 정확하게 식별하기 위해, 더 높은 차수의 차원성(예를 들어, 샘플을 판별하기 위한 3, 4, 및/또는 5차원)을 갖는 판별 기술들을 사용하는 것이 유리하다. 특히, 더 높은 차원의 기술들은 수신된 신호가 상대적으로 낮은 경우에도(즉, 방출 광 강도가 상대적으로 낮은 경우에도) 방출 소스(예를 들어, 형광 마커 및/또는 형광 마커가 부착된 샘플)의 정확한 식별을 용이하게 할 수 있다. 본 발명자들은 상대적으로 낮은 신호로도 기능하는 판별 기술들을 개발하는 것이 본 명세서에 설명된 시퀀싱 응용들에 대한 판독 길이를 연장할 수 있고 더 큰 분석 크기에 대한 기술의 확장성을 개선할 수 있음을 인식했다.

[0120] 샘플을 식별하는 데 사용되는 판별 기술의 차원성을 증가시키는 것이 유리할 수 있지만, 그렇게 하면 식별 정보가 획득되는 통합 디바이스의 복잡성이 증가할 수 있다. 추가로, 복수의 특성(예를 들어, 파장 및 수명)에 관한 정보를 획득하기 위해 최적화된 형광 마커들을 제공하려면, 형광 마커들 및/또는 통합 디바이스의 노력과 복잡성이 증가해야 한다. 그러나, 본 발명자들은 본 명세서에 설명된 바와 같이 통합 디바이스의 복잡성을 증가시키지 않으면서 특정 유형들의 정보가 획득될 수 있음을 인식했다. 예를 들어, 펄스 지속시간 정보, 인터펄스 지속시간 정보 및 펄스 강도 정보는 요구되는 디바이스에 대한 최소한의 변경 없이 또는 전혀 변경 없이 파장 정보 및/또는 수명 정보를 획득하도록 구성된 기존 디바이스를 사용하여 획득될 수 있다. 따라서, 본 발명자들은 샘플을 식별하기 위해 펄스 강도 정보, 펄스 지속시간 정보 및/또는 인터펄스 지속시간 정보를 사용하여 판별 기술의 차원성을 증가시키는 것이 통합 디바이스의 복잡성을 크게 증가시키지 않으면서 식별 정확도를 개선할 수 있음을 인식했다.

[0121] 본 명세서에서 설명된 바와 같이, 위에서 설명된 특성들, 예를 들어, 파장 정보, 강도 정보, 수명 정보, 펄스 지속시간 정보, 및 인터펄스 지속시간 정보는 적어도 하나의 전하 저장 영역에 저장된 전하 캐리어들에 기초하여 획득될 수 있다. 일부 실시예들에서 통합 디바이스의 일부인 컴포넌트는 본 명세서에 설명된 특성들 중 하나 이상에 관한 정보를 획득하도록 구성된다. 예를 들어, 컴포넌트는 하드웨어 모듈(예를 들어, 하나 이상의 컨트롤러, 하나 이상의 프로세서, 하나 이상의 필드 프로그래밍가능한 게이트 어레이(FPGA)를 통해 구현된 회로부, 응용 특정 집적 회로(ASIC)) 및/또는 본 명세서에 설명된 컴포넌트의 기능들을 수행하도록 구성된 임의의 다른 적절한 컴포넌트일 수 있다.

[0122] 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 파장 정보, 강도 정보, 수명 정보, 펄스 지속시간 정보, 및 인터펄스 지속시간 정보를 획득할 수 있는 하나의 컴포넌트를 갖도록 구성된다. 일부 실시예들에서, 통합 디바이스는 파장

정보, 강도 정보, 수명 정보, 펄스 지속시간 정보, 및 인터펄스 지속시간 정보를 획득할 수 있는 복수의 컴포넌트를 갖도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 각각의 유형의 정보(예를 들어, 파장 정보, 수명 정보 등)는 상이한 컴포넌트에 의해 획득될 수 있다. 일부 실시예들에서, 제1 컴포넌트는 모든 유형의 정보가 아닌 일부를 획득하도록 구성될 수 있고, 하나 이상의 다른 컴포넌트는 제1 컴포넌트에 의해 획득되지 않은 다른 유형의 정보를 획득하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 인터펄스 지속시간 정보 및 펄스 지속시간 정보는 제1 컴포넌트에 의해 획득될 수 있는 반면, 파장 정보, 발광 수명 정보 및 강도 정보는 하나 이상의 다른 컴포넌트에 의해 획득될 수 있다. 일부 실시예들에서, 인터펄스 지속시간 정보, 펄스 지속시간 정보, 및 발광 수명 정보는 제1 컴포넌트에 의해 획득될 수 있고, 파장 정보 및 발광 수명 정보는 하나 이상의 다른 컴포넌트에 의해 획득될 수 있다. 일부 실시예들에서, 복수의 컴포넌트가 단일 유형의 정보(예를 들어, 파장 정보)를 획득하도록 구성될 수 있다.

[0123] 본 발명자들은 다차원 판별 기술들이 다양한 응용들에서 구현될 수 있다는 것을 이해했으며, 이들의 2가지 비-제한적인 예는 DNA 및/또는 RNA 시퀀싱 응용들 및/또는 단백질 시퀀싱 응용들을 포함하고, 이들 각각은 본 명세서에 더 설명된다.

[0124] a. DNA 및/또는 RNA 시퀀싱 응용들

[0125] 본 발명자들은 일부 실시예들에서 샘플의 다차원 판별을 위해 본 명세서에 설명된 기술들이 하나의 비-제한적인 예로서 DNA 및/또는 RNA 시퀀싱 응용들에서 사용될 수 있음을 인식했다. 예를 들어, 여기에 설명된 분석 시스템은 통합 디바이스, 및 통합 디바이스와 인터페이스하도록 구성된 기기를 포함할 수 있다. 통합 디바이스는 픽셀들의 어레이를 포함할 수 있고, 여기서 픽셀은 반응 챔버 및 적어도 하나의 광 검출기를 포함한다. 통합 디바이스의 표면은 복수의 반응 챔버를 가질 수 있으며, 반응 챔버는 통합 디바이스의 표면에 배치된 현탁액(suspension)으로부터 샘플을 수용하도록 구성된다. 현탁액은 동일한 유형의 복수의 샘플을 포함할 수 있고, 일부 실시예들에서는 상이한 유형의 샘플들이 포함될 수 있다. 이와 관련하여, 본 명세서에서 사용되는 "관심 대상 샘플"이라는 문구는 예를 들어 현탁액에 분산되어 있는 동일한 유형의 복수의 샘플을 지칭할 수 있다. 마찬가지로, 본 명세서에 사용된 "관심 분자"라는 문구는 현탁액에 분산되어 있는 동일한 유형의 복수의 분자를 지칭할 수 있다. 복수의 반응 챔버는 반응 챔버들의 적어도 일부가 현탁액으로부터 하나의 샘플을 수용할 수 있도록 적절한 크기 및 형상을 가질 수 있다. 일부 실시예들에서, 반응 챔버 내의 샘플들의 수는 반응 챔버들 사이에 분산될 수 있고, 그에 의해 일부 반응 챔버들은 하나의 샘플을 포함하고 다른 반응 챔버들은 0개, 2개 이상의 샘플을 포함하게 된다.

[0126] 일부 실시예들에서, 현탁액은 복수의 단일 가닥 DNA 템플릿을 함유할 수 있고, 통합 디바이스의 표면 상의 개별 반응 챔버들은 시퀀싱 템플릿을 수용하도록 크기 및 형상이 정해질 수 있다. 시퀀싱 템플릿들은 통합 디바이스의 반응 챔버들 사이에 분산될 수 있고, 그에 의해 통합 디바이스의 반응 챔버들 중 적어도 일부가 시퀀싱 템플릿을 포함하게 된다. 현탁액은 또한 나중에 반응 챔버에 들어가는 표지된 뉴클레오티드를 포함할 수 있고, 뉴클레오티드가 반응 챔버 내의 단일 가닥 DNA 템플릿에 상보적인 DNA 가닥에 통합될 때 뉴클레오티드의 식별을 허용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 현탁액은 시퀀싱 템플릿들을 포함할 수 있고, 뉴클레오티드들이 반응 챔버 내의 상보적 가닥으로 통합됨에 따라, 표지된 뉴클레오티드들이 반응 챔버에 후속적으로 도입될 수 있다. 이러한 방식으로, 뉴클레오티드들의 통합 타이밍은 표지된 뉴클레오티드들이 통합 디바이스의 반응 챔버들에 도입되는 시기에 의해 제어될 수 있다.

[0127] 여기 광은 통합 디바이스의 픽셀 어레이와 별도로 위치한 여기 소스로부터 제공된다. 여기 광은 반응 챔버 내의 조명 영역을 조명하기 위해 하나 이상의 픽셀을 향해 통합 디바이스의 요소에 의해 적어도 부분적으로 지향된다. 다음으로, 마커는 조명 영역 내에 위치될 때 여기 광에 의해 조명되는 것에 응답하여 방출 광을 방출할 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 여기 소스는 시스템의 기기의 일부이며, 여기서 기기 및 통합 디바이스의 컴포넌트들은 여기 광을 하나 이상의 픽셀을 향해 지향시키도록 구성된다.

[0128] 다음으로, 반응 챔버로부터 (예를 들어, 형광 표지에 의해) 방출된 방출 광은 통합 디바이스의 픽셀 내의 하나 이상의 광 검출기에 의해 검출될 수 있다. 검출된 방출 광의 특징들은 방출 광에 연관된 마커를 식별하기 위한 표시를 제공할 수 있다. 그러한 특징들은 광 검출기에 의해 검출된 광자들의 도달 시간, 광 검출기에 의해 시간 경과에 따라 축적된 광자들의 양, 및/또는 둘 이상의 광 검출기에 걸친 광자의 분포를 포함하는 임의의 적합한 유형의 특징을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광 검출기는 타이밍 특성들(예를 들어, 형광 수명), 파장, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간, 및/또는 강도와 같이, 방출 광에 연관된 하나 이상의 특성의 검출을 허용하는 구성을 가질 수 있다. 일례로서, 광 검출기는 여기 광의 펄스가 통합 디바이스를 통해 전파된 후 광자

도달 시간들의 분포를 검출할 수 있고, 도달 시간들의 분포는 방출 광의 타이밍 특성의 표시(예를 들어, 형광 수명, 펄스 지속시간, 및/또는 인터펄스 지속시간에 대한 프로시)를 제공할 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 광 검출기는 마커에 의해 방출되는 방출 광의 확률(예를 들어, 형광 강도)의 표시를 제공한다. 일부 실시예들에서, 복수의 광 검출기는 방출 광의 공간적 분포(예를 들어, 파장)를 포착하도록 크기가 정해지고 배열될 수 있다. 하나 이상의 광 검출기로부터의 출력 신호들은 복수의 마커 중에서 마커를 구별하기 위해 사용될 수 있으며, 여기서 복수의 마커는 샘플 또는 그것의 구조를 식별하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 샘플은 복수의 여기 에너지에 의해 여기될 수 있고, 복수의 여기 에너지에 응답한 반응 챔버로부터의 방출 광 및/또는 방출 광의 타이밍 특징들은 마커를 복수의 마커로부터 구별할 수 있다.

[0129] 일부 실시예들에서, 본 명세서에 앞서 설명된 기술과 유사한 시스템 및 통합 디바이스는 DNA 및/또는 RNA 시퀀싱 응용을 용이하게 하도록 구현될 수 있다. 예를 들어, 시스템(5-100)의 개략적인 개요가 도 5-1A에 도시된다. 시스템은 기기(5-104)와 인터페이스하는 통합 디바이스(5-102)를 모두 포함한다. 일부 실시예들에서, 기기(5-104)는 기기(5-104)의 일부로서 통합된 하나 이상의 여기 소스(5-106)를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 여기 소스는 기기(5-104) 및 통합 디바이스(5-102) 둘 다의 외부에 있을 수 있고, 기기(5-104)는 여기 소스로부터 여기 광을 수신하는 것 및 여기 광을 통합 디바이스로 지향시키는 것 둘 다를 위해 구성될 수 있다. 통합 디바이스는 통합 디바이스를 수용하고 그것을 여기 소스와 정확한 광학적 정렬 상태로 유지하기 위해 임의의 적합한 소켓을 사용하여 기기와 인터페이스할 수 있다. 여기 소스(5-106)는 여기 광을 통합 디바이스(5-102)에 제공하도록 구성될 수 있다. 도 5-1A에 개략적으로 도시된 바와 같이, 통합 디바이스(5-102)는 복수의 픽셀(5-112)을 가지며, 여기서 픽셀들의 적어도 일부는 관심 샘플의 독립적인 분석을 수행할 수 있다. 이러한 픽셀들(5-112)은 픽셀이 픽셀과 별개인 소스(5-106)로부터 여기 광을 수신하기 때문에 "수동 소스 픽셀들"로 지칭될 수 있으며, 여기서 소스로부터의 여기 광은 픽셀들(5-112)의 일부 또는 전부를 여기시킨다. 여기 소스(5-106)는 임의의 적절한 광원일 수 있다. 적합한 여기 소스들의 예들은 대리인 문서번호 R0708.70004US02로 2015년 8월 7일자로 출원되고 발명의 명칭이 "분자들을 프로빙, 검출 및 분석하기 위한 통합 디바이스 (INTEGRATED DEVICE FOR PROBING, DETECTING AND ANALYZING MOLECULES)"인 미국 특허 출원 제14/821,688호에 설명되며, 그것의 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함된다. 일부 실시예들에서, 여기 소스(5-106)는 여기 광을 통합 디바이스(5-102)에 전달하기 위해 결합되는 복수의 여기 소스를 포함한다. 복수의 여기 소스는 복수의 여기 에너지 또는 파장을 생성하도록 구성될 수 있다.

[0130] 픽셀(5-112)은 단일 관심 샘플을 수용하도록 구성된 반응 챔버(5-108), 및 여기 소스(5-106)에 의해 제공된 여기 광으로 샘플 및 반응 챔버(5-108)의 적어도 일부를 조명하는 것에 응답하여 반응 챔버로부터 방출되는 방출 광을 검출하기 위한 광 검출기(5-110)를 갖는다. 일부 실시예들에서, 반응 챔버(5-108)는 통합 디바이스(5-102)의 표면에 근접하게 샘플을 유지할 수 있으며, 이는 여기 광을 샘플에 전달하는 것 및 샘플 또는 반응 컴포넌트(예를 들어, 표지된 뉴클레오티드)로부터의 방출 광을 검출하는 것을 용이하게 할 수 있다.

[0131] 여기 광원(5-106)으로부터의 여기 광을 통합 디바이스(5-102)에 결합하고 여기 광을 반응 챔버(5-108)로 안내하기 위한 광학 요소들은 통합 디바이스(5-102)와 기기(5-104) 둘 다에 위치된다. 소스-대-챔버 광학 요소들은 여기 광을 통합 디바이스에 결합하기 위해 통합 디바이스(5-102)에 위치한 하나 이상의 격자 결합기, 및 여기 광을 기기(5-104)로부터 픽셀들(5-112) 내의 반응 챔버들에 전달하기 위한 도파관들을 포함할 수 있다. 하나 이상의 광학 분할기 요소가 격자 결합기와 도파관들 사이에 위치될 수 있다. 광학 분할기는 격자 결합기로부터의 여기 광을 결합하고, 여기 광을 도파관들 중 적어도 하나에 전달할 수 있다. 일부 실시예들에서, 광학 분할기는 여기 광의 전달이 모든 도파관에 걸쳐 실질적으로 균일하여 도파관들 각각이 실질적으로 유사한 양의 여기 광을 수신하는 것을 허용하는 구성을 가질 수 있다. 이러한 실시예들은 통합 디바이스의 반응 챔버들에 의해 수신된 여기 광의 균일성을 개선함으로써 통합 디바이스의 성능을 향상시킬 수 있다.

[0132] 반응 챔버(5-108), 여기 소스-대-챔버 광학계의 일부, 및 반응 챔버-대-광 검출기 광학계는 통합 디바이스(5-102) 상에 위치된다. 여기 소스(5-106), 및 소스-대-챔버 컴포넌트들의 일부는 기기(5-104) 상에 위치된다. 일부 실시예들에서, 단일 컴포넌트는 여기 광을 반응 챔버(5-108)에 결합하는 것, 및 방출 광을 반응 챔버(5-108)로부터 광 검출기(5-110)로 전달하는 것 둘 다에서 역할을 할 수 있다. 여기 광을 반응 챔버에 결합하는 것 및/또는 방출 광을 광 검출기로 지향시키는 것을 위한, 통합 디바이스에 포함시킬 적합한 컴포넌트들의 예들은 대리인 문서번호 14/821,688로 2015년 8월 7일자로 출원되고 발명의 명칭이 "분자들을 프로빙, 검출 및 분석하기 위한 통합 디바이스 (INTEGRATED DEVICE FOR PROBING, DETECTING AND ANALYZING MOLECULES)"인 미국 특허 출원 제14/821,688호, 및 대리인 문서번호 R0708.70005US00으로 2014년 11월 17일자로 출원되고 발명의 명칭이 "분자들을 프로빙, 검출 및 분석하기 위한 외부 광원을 갖는 통합 디바이스 (INTEGRATED DEVICE WITH EXTERNAL

LIGHT SOURCE FOR PROBING, DETECTING, AND ANALYZING MOLECULES)"인 미국 특허 출원 제14/543,865호에 설명되고, 그들의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0133] 픽셀(5-112)은 그 자신의 개별 반응 챔버(5-108) 및 적어도 하나의 광 검출기(5-110)에 연관된다. 통합 디바이스(5-102)의 복수의 픽셀은 임의의 적합한 형상, 크기 및/또는 치수를 갖도록 배열될 수 있다. 통합 디바이스(5-102)는 임의의 적절한 수의 픽셀을 가질 수 있다. 통합 디바이스(5-102)의 픽셀의 수는 대략 10,000 픽셀 내지 1,000,000 픽셀의 범위, 또는 그 범위 내의 임의의 값 또는 값 범위일 수 있다. 일부 실시예들에서, 픽셀들은 $512 \text{ 픽셀} \times 512 \text{ 픽셀}$ 의 어레이로 배열될 수 있다. 통합 디바이스(5-102)는 임의의 적절한 방식으로 기기(5-104)와 인터페이스할 수 있다. 일부 실시예들에서, 기기(5-104)는 통합 디바이스(5-102)에 분리가능하게 결합하는 인터페이스를 가질 수 있고, 그에 의해 사용자는 현탁액 내의 적어도 하나의 관심 샘플을 분석하기 위해 통합 디바이스(5-102)를 사용하도록 통합 디바이스(5-102)를 기기(5-104)에 부착할 수 있고, 다른 통합 디바이스가 부착되는 것을 허용하기 위해 통합 디바이스(5-102)를 기기(5-104)로부터 제거할 수 있다. 기기(5-104)의 인터페이스는 하나 이상의 광 검출기로부터의 판독 신호들이 기기(5-104)로 전송되는 것을 허용하기 위해, 통합 디바이스(5-102)를 기기(5-104)의 회로와 결합하도록 위치시킬 수 있다. 통합 디바이스(5-102) 및 기기(5-104)는 대형 픽셀 어레이들(예를 들어, 10,000 픽셀 초과)에 연관된 데이터를 다루기 위한 멀티채널 고속 통신 링크들을 포함할 수 있다.

[0134] 픽셀들(5-112)의 행을 도시하는 통합 디바이스(5-102)의 단면 개략도가 도 5-1B에 도시되어 있다. 통합 디바이스(5-102)는 결합 영역(5-201), 라우팅 영역(5-202), 및 픽셀 영역(5-203)을 포함할 수 있다. 픽셀 영역(5-203)은 여기 광(점선 화살표로 보여짐)이 통합 디바이스(5-102)에 결합되는 장소인, 결합 영역(5-201)으로부터 분리된 위치에서 표면 상에 위치된 반응 챔버들(5-108)을 갖는 복수의 픽셀(5-112)을 포함할 수 있다. 반응 챔버들(5-108)은 금속 층(들)(5-116)을 통해 형성될 수 있다. 점선 직사각형에 의해 도시된 하나의 픽셀(5-112)은 반응 챔버(5-108), 및 하나 이상의 광 검출기(5-110)를 갖는 광 검출 영역을 포함하는 통합 디바이스(5-102)의 영역이다.

[0135] 도 5-1B는 여기 광의 빔을 결합 영역(5-201) 및 반응 챔버들(5-108)에 결합하는 것에 의한 여기 경로(점선으로 보여짐)를 도시한다. 도 5-1B에 보여진 반응 챔버들(5-108)의 행은 도파관(5-220)과 광학적으로 결합하도록 위치될 수 있다. 여기 광은 반응 챔버 내에 위치된 샘플을 조명할 수 있다. 샘플 또는 반응 컴포넌트(예를 들어, 형광 표지)는 여기 광에 의해 조명되는 것에 응답하여 여기 상태에 도달할 수 있다. 여기 상태에 있을 때의 샘플 또는 반응 컴포넌트는 반응 챔버에 연관된 하나 이상의 광 검출기에 의해 검출될 수 있는 방출 광을 방출할 수 있다. 도 5-1B는 반응 챔버(5-108)로부터 픽셀(5-112)의 광 검출기(들)(5-110)로의 방출 광의 경로(실선으로 도시됨)를 개략적으로 도시한다. 픽셀(5-112)의 광 검출기(들)(5-110)는 반응 챔버(5-108)로부터 방출 광을 검출하도록 구성 및 위치될 수 있다. 적합한 광 검출기의 예들은 대리인 문서번호 R0708.70002US02로 2015년 8월 7일자로 출원되고 발명의 명칭이 "수신된 광자들의 시간적 비닝을 위한 통합 디바이스(INTEGRATED DEVICE FOR TEMPORAL BINNING OF RECEIVED PHOTONS)"인 미국 특허 출원 제14/821,656호에 설명되고, 그 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 개별 픽셀(5-112)에 대해, 반응 챔버(5-108) 및 그 각각의 광 검출기(들)(5-110)는 공통 축을 따라(도 5-1B에 보여진 y 방향을 따라) 정렬될 수 있다. 이러한 방식으로, 광 검출기(들)은 픽셀(5-112) 내의 반응 챔버와 중첩될 수 있다.

[0136] 반응 챔버(5-108)로부터의 방출 광의 방향성은 금속 층(들)(5-116)에 대한 반응 챔버(5-108) 내에서의 샘플의 위치지정에 의존할 수 있는데, 왜냐하면 금속 층(들)(5-116)이 방출 광을 반사하는 역할을 할 수 있기 때문이다. 이러한 방식으로, 금속 층(들)(5-116)과 반응 챔버(5-108) 내에 위치된 형광 마커 사이의 거리는, 반응 챔버와 동일한 픽셀 내에 있는 광 검출기(들)(5-110)가 형광 마커에 의해 방출되는 광을 검출하는 효율에 영향을 미칠 수 있다. 금속 층(들)(5-116)과, 동작 동안 샘플이 위치될 수 있는 장소에 근접한 반응 챔버(5-106)의 바닥 표면 사이의 거리는 100nm 내지 500nm의 범위, 또는 그 범위 내의 임의의 값 또는 값 범위일 수 있다. 일부 실시예들에서, 금속 층(들)(5-116)과 반응 챔버(5-108)의 바닥 표면 사이의 거리는 대략 300nm이다.

[0137] 샘플과 광 검출기(들) 사이의 거리는 또한 방출 광을 검출하는 효율에 영향을 미칠 수 있다. 샘플과 광 검출기(들) 사이에서 광이 이동해야 하는 거리를 줄임으로써 방출 광의 검출 효율이 향상될 수 있다. 또한, 샘플과 광 검출기(들) 사이의 더 작은 거리들은 통합 디바이스의 더 작은 면적의 풋프린트를 차지하는 픽셀들을 허용할 수 있으며, 이는 더 많은 수의 픽셀이 통합 디바이스에 포함되는 것을 허용할 수 있다. 반응 챔버(5-108)의 바닥 표면과 광 검출기(들) 사이의 거리는 $1\mu\text{m}$ 내지 $15\mu\text{m}$ 범위, 또는 그 범위 내의 임의의 값 또는 값 범위일 수 있다.

- [0138] 포토닉 구조물(들)(5-230)은 반응 챔버들(5-108)과 광 검출기들(5-110) 사이에 위치될 수 있고, 여기 광이 광 검출기들(5-110)에 도달하는 것을 감소시키거나 방지하도록 구성될 수 있는데, 그렇지 않으면 그러한 여기 광은 방출 광을 검출할 때 신호 잡음에 기여할 수 있다. 도 5-1B에 도시된 바와 같이, 하나 이상의 포토닉 구조물(5-230)은 도파관(5-220)과 광 검출기들(5-110) 사이에 위치될 수 있다. 포토닉 구조물(들)(5-230)은 스펙트럼 필터, 편광 필터, 및 공간 필터를 포함하는 하나 이상의 광학적 제거 포토닉 구조물을 포함할 수 있다. 포토닉 구조물(들)(5-230)은 공통 축을 따라 개별 반응 챔버들(5-108) 및 이들 각각의 광 검출기(들)(5-110)와 정렬되도록 위치될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 통합 디바이스(5-102)에 대한 회로로서 작용할 수 있는 금속 층들(5-240)은 또한 공간 필터로서 작용할 수 있다. 그러한 실시예들에서, 하나 이상의 금속 층(5-240)은 여기 광의 일부 또는 전부가 광 검출기(들)(5-110)에 도달하는 것을 차단하도록 위치될 수 있다.
- [0139] 결합 영역(5-201)은 외부 여기 소스들로부터의 여기 광을 결합하도록 구성된 하나 이상의 광학 컴포넌트를 포함할 수 있다. 결합 영역(5-201)은 여기 광 빔의 일부 또는 전부를 수신하도록 위치된 격자 결합기(5-216)를 포함할 수 있다. 적합한 격자 결합기들의 예들은 대리인 문서번호 R0708.70021US01로 2017년 12월 15일자로 출원되고 발명의 명칭이 "광학 결합기 및 도파관 시스템(OPTICAL COUPLER AND WAVEGUIDE SYSTEM)"인 미국 특허 출원 제15/844,403호에 설명되고, 그것의 전체 내용은 본 명세서에 참조로 포함된다. 격자 결합기(5-216)는 여기 광을 도파관(5-220)에 결합할 수 있고, 도파관은 여기 광을 하나 이상의 반응 챔버(5-108)에 가깝게 전파시키도록 구성될 수 있다. 대안적으로, 결합 영역(5-201)은 광을 도파관 내로 결합하기 위한 다른 널리 공지된 구조물들을 포함할 수 있다.
- [0140] 여기 소스(5-106)를 위치시키고 통합 디바이스에 정렬하기 위해, 통합 디바이스로부터 떨어져 위치되는 컴포넌트들이 사용될 수 있다. 이러한 컴포넌트들은 렌즈, 미러, 프리즘, 창, 애퍼처, 감쇠기 및/또는 광섬유를 포함하는 광학 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 하나 이상의 정렬 컴포넌트의 제어를 허용하기 위해, 추가의 기계적 컴포넌트들이 기기에 포함될 수 있다. 그러한 기계적 컴포넌트들은 액추에이터, 스테퍼 모터 및/또는 손잡이를 포함할 수 있다. 적절한 여기 소스들 및 정렬 메커니즘들의 예들은 대리인 문서번호 R0708.70010US02로 2016년 5월 20일자로 출원되고 발명의 명칭이 "펄스 레이저 및 시스템(PULSED LASER AND SYSTEM)"인 미국 특허 출원 제15/161,088호에 설명되며, 그것의 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함된다. 빔 조향 모듈의 다른 예는 대리인 문서번호 R0708.70024US01로 2017년 12월 14일자로 출원되고 발명의 명칭이 "컴팩트 빔 성형 및 조향 어셈블리(COMPACT BEAM SHAPING AND STEERING ASSEMBLY)"인 미국 특허 출원 제15/842,720호에 설명되며, 그것의 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0141] 분석될 샘플은 픽셀(5-112)의 반응 챔버(5-108) 내에 도입될 수 있다. 샘플은 생물학적 샘플, 또는 화학적 샘플과 같은 임의의 다른 적절한 샘플일 수 있다. 일부 경우들에서, 현탁액은 복수의 관심 분자를 포함할 수 있고, 반응 챔버는 단일 분자를 고립시키도록 구성될 수 있다. 일부 경우들에서, 반응 챔버의 치수들은 단일 분자를 반응 챔버 내에 속박하는 작용을 할 수 있고, 그에 의해 측정이 단일 분자에 대해 수행되는 것을 허용한다. 여기 광은 반응 챔버(5-108) 내로 전달되어, 샘플, 또는 샘플에 부착되거나 다르게 샘플에 연관된 적어도 하나의 형광 마커가 반응 챔버(5-108) 내의 조명 영역 내에 있는 동안 그것을 여기시킬 수 있다.
- [0142] 동작 시에, 반응 챔버들 내의 샘플들의 병렬 분석들은 여기 광을 사용하여 반응 챔버들 내의 샘플들의 일부 또는 전부를 여기시키고 반응 챔버들로부터의 방출 광을 표현하는 신호들을 광 검출기들로 검출함으로써 수행된다. 샘플 또는 반응 컴포넌트(예를 들어, 형광 표지)로부터의 방출 광은 대응하는 광 검출기에 의해 검출되고 적어도 하나의 전기 신호로 변환될 수 있다. 전기 신호들은 통합 디바이스의 회로에서 전도성 라인들(예를 들어, 금속 층들(5-240))을 따라 전송될 수 있으며, 이는 통합 디바이스와 인터페이스되는 기기에 연결될 수 있다. 전기 신호들은 후속하여 처리 및/또는 분석될 수 있다. 전기 신호들의 처리 또는 분석은 기기 상에 또는 기기 외부에 위치된 적절한 컴퓨팅 디바이스 상에서 발생할 수 있다.
- [0143] 기기(5-104)는 기기(5-104) 및/또는 통합 디바이스(5-102)의 동작을 제어하기 위한 사용자 인터페이스를 포함할 수 있다. 사용자 인터페이스는 사용자가 기기의 기능을 제어하기 위해 사용되는 커맨드들 및/또는 세팅들과 같은 정보를 기기에 입력하는 것을 허용하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 사용자 인터페이스는 버튼, 스위치, 다이얼, 및 음성 커맨드를 위한 마이크로폰을 포함할 수 있다. 사용자 인터페이스는 사용자가 적절한 정렬, 및/또는 통합 디바이스의 광 검출기들로부터의 관독 신호들에 의해 획득된 정보와 같은, 기기 및/또는 통합 디바이스의 성능에 관한 피드백을 수신하는 것을 허용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 사용자 인터페이스는 가청 피드백을 제공하기 위해 스피커를 사용하여 피드백을 제공할 수 있다. 일부 실시예들에서, 사용자 인터페이스는 사용자에게 시각적 피드백을 제공하기 위한 표시등 및/또는 디스플레이 스크린을 포함할 수 있다.

- [0144] 일부 실시예들에서, 기기(5-104)는 컴퓨팅 디바이스와 연결하도록 구성된 컴퓨터 인터페이스를 포함할 수 있다. 컴퓨터 인터페이스는 USB 인터페이스, FireWire 인터페이스, 또는 임의의 다른 적절한 컴퓨터 인터페이스일 수 있다. 컴퓨팅 디바이스는 랩톱 또는 데스크탑 컴퓨터와 같은 임의의 범용 컴퓨터일 수 있다. 일부 실시예들에서, 컴퓨팅 디바이스는 적절한 컴퓨터 인터페이스를 경유하여 무선 네트워크를 통해 액세스가능한 서버(예를 들어, 클라우드 기반 서버)일 수 있다. 컴퓨터 인터페이스는 기기(5-104)와 컴퓨팅 디바이스 사이의 정보 통신을 용이하게 할 수 있다. 기기(5-104)를 제어 및/또는 구성하기 위한 입력 정보는 컴퓨팅 디바이스에 제공되고 컴퓨터 인터페이스를 통해 기기(5-104)에 전송될 수 있다. 기기(5-104)에 의해 생성된 출력 정보는 컴퓨터 인터페이스를 통해 컴퓨팅 디바이스에 의해 수신될 수 있다. 출력 정보는 기기(5-104)의 성능, 통합 디바이스(5-112)의 성능, 및/또는 광 검출기(5-110)의 판독 신호들로부터 생성된 데이터에 관한 피드백을 포함할 수 있다.
- [0145] 일부 실시예들에서, 기기(5-104)는 통합 디바이스(5-102)의 하나 이상의 광 검출기로부터 수신된 데이터를 분석하고/하거나 제어 신호들을 여기 소스(들)(2-106)에 전송하도록 구성되는 처리 디바이스를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 처리 디바이스는 범용 프로세서, 특별히 적응된 프로세서(예를 들어, 하나 이상의 마이크로프로세서 또는 마이크로컨트롤러 코어와 같은 중앙 처리 장치(CPU), 필드 프로그래밍가능한 게이트 어레이(field-programmable gate array)(FPGA), 주문형 집적 회로(application-specific integrated circuit)(ASIC), 커스텀 집적 회로, 디지털 신호 프로세서(DSP), 또는 이들의 조합)를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 광 검출기로부터의 데이터의 처리는 기기(5-104)의 처리 디바이스 및 외부 컴퓨팅 디바이스 둘 다에 의해 수행될 수 있다. 다른 실시예들에서, 외부 컴퓨팅 디바이스는 생략될 수 있고, 하나 이상의 광 검출기로부터의 데이터의 처리는 통합 디바이스(5-102)의 처리 디바이스에 의해서만 수행될 수 있다.
- [0146] 도 5-1C를 참조하면, 휴대용 고급 분석 기기(5-100)는 기기(5-100) 내에 교체가능한 모듈로서 장착되거나 그에 다르게 결합된 하나 이상의 펄스형 광학 소스(5-106)를 포함할 수 있다. 휴대용 분석 기기(5-100)는 광학 결합 시스템(5-115) 및 분석 시스템(5-160)을 포함할 수 있다. 광학 결합 시스템(5-115)은 광학 컴포넌트들의 소정의 조합(예를 들어, 이하의 컴포넌트들 중의 하나 또는 하나 초과를 포함하거나 포함하지 않을 수 있음: 렌즈, 미러, 광학 필터, 감쇠기, 빔 조향 컴포넌트, 빔 성형 컴포넌트)을 포함할 수 있고, 펄스형 광학 소스(5-106)로부터 분석 시스템(5-160)으로 출력 광학 펄스들(5-122)을 조작 및/또는 결합하도록 구성된다. 분석 시스템(5-160)은 광학 펄스들을 샘플 분석을 위한 적어도 하나의 반응 챔버로 지향시키고, 적어도 하나의 반응 챔버로부터 하나 이상의 광학 신호(예를 들어, 형광, 후방 산란 복사)를 수신하고, 수신된 광학 신호들을 표현하는 하나 이상의 전기 신호를 생성하도록 배열된 복수의 컴포넌트를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 분석 시스템(5-160)은 하나 이상의 광 검출기를 포함할 수 있으며, 광 검출기들로부터의 전기 신호들을 처리하도록 구성된 신호 처리 전자장치(예를 들어, 하나 이상의 마이크로컨트롤러, 하나 이상의 필드 프로그래밍가능한 게이트 어레이, 하나 이상의 마이크로프로세서, 하나 이상의 디지털 신호 프로세서, 로직 게이트 등)를 또한 포함할 수 있다. 분석 시스템(5-160)은 또한 외부 디바이스들(예를 들어, 기기(5-100)가 하나 이상의 데이터 통신 링크를 통해 접속할 수 있는 네트워크 상의 하나 이상의 외부 디바이스)에 데이터를 전송하고 그들로부터 데이터를 수신하도록 구성된 데이터 전송 하드웨어를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 분석 시스템(5-160)은 분석될 하나 이상의 샘플을 유지하는 생체 광전자 칩(5-140)을 수용하도록 구성될 수 있다.
- [0147] 도 5-1D는 컴팩트한 펄스형 광학 소스(5-108)를 포함하는 휴대용 분석 기기(5-100)의 더 상세한 예를 도시한다. 이 예에서, 펄스형 광학 소스(5-108)는 컴팩트한 수동 모드 고정 레이저 모듈(5-113)을 포함한다. 수동 모드 고정 레이저는 외부 펄스 신호의 적용 없이 광학 펄스들을 자율적으로 생성할 수 있다. 일부 구현들에서, 모듈은 기기 새시 또는 프레임(5-103)에 장착될 수 있으며, 기기의 외부 케이싱 내부에 위치될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 펄스형 광학 소스(5-106)는 광학 소스를 동작시키고 광학 소스(5-106)로부터의 출력 빔에 작용하도록 사용될 수 있는 추가 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 모드 고정 레이저(5-113)는 레이저의 종방향 주파수 모드들의 위상 고정을 유도하는, 레이저 캐비티 내의 또는 레이저 캐비티에 결합된 요소(예를 들어, 포화 흡수기, 음향 광학 변조기, Kerr 렌즈)를 포함할 수 있다. 레이저 캐비티는 캐비티 엔드 미러들(cavity end mirrors)(5-111, 5-119)에 의해 부분적으로 정의될 수 있다. 주파수 모드들의 이러한 고정에는 레이저의 펄스화된 동작을 초래하고(예를 들어, 캐비티 내 펄스(5-120)는 캐비티 엔드 미러들 사이에서 앞뒤로 바운스함), 부분적으로 투과성인 하나의 엔드 미러(5-111)로부터 출력 광학 펄스들(5-122)의 스트림을 생성한다.
- [0148] 일부 경우들에서, 분석 기기(5-100)는 제거가능한 패키징된 생체 광전자 또는 광전자 칩(5-140)("일회용 칩"이라고도 지칭됨)을 수용하도록 구성된다. 일회용 칩은 예를 들어 복수의 반응 챔버, 반응 챔버들에 광학 여기 에너지를 전달하도록 배열된 통합된 광학 컴포넌트, 및 반응 챔버들로부터의 형광 방출을 검출하도록 배열된 통합된 광 검출기를 포함하는 생체 광전자 칩을 포함할 수 있다. 일부 구현들에서, 칩(5-140)은 단일 사용 후에

폐기될 수 있는 반면, 다른 구현들에서 칩(5-140)은 2회 이상 재사용될 수 있다. 칩(5-140)이 기기(5-100)에 의해 수용될 때, 그것은 펄스형 광학 소스(5-106)와 전기 및 광학 통신을 하고, 분석 시스템(5-160) 내의 장치와 전기 및 광학 통신을 할 수 있다. 예를 들어, 칩 패키지 상의 전기 콘택트들을 통해 전기 통신이 이루어질 수 있다.

[0149] 일부 실시예들에서, 도 5-1D를 참조하면, 일회용 칩(5-140)은 추가적인 기기 전자장치들을 포함할 수 있는 인쇄 회로 보드(PCB)와 같은 전자 회로 보드(5-130) 상에 (예를 들어, 소켓 접속을 통해) 장착될 수 있다. 예를 들어, PCB(5-130)는 전기 전력, 하나 이상의 클럭 신호, 및 제어 신호들을 광전자 칩(5-140)에 제공하도록 구성된 회로, 및 반응 챔버들로부터 검출된 형광 방출을 표현하는 신호들을 수신하도록 배열된 신호 처리 회로를 포함할 수 있다. 일부 구현들에서, 광전자 칩으로부터 반환된 데이터는 부분적으로 또는 전체적으로 기기(5-100) 상의 전자장치에 의해 처리될 수 있지만, 데이터는 네트워크 접속을 통해 하나 이상의 원격 데이터 프로세서에 전송될 수 있다. PCB(5-130)는 또한 광전자 칩(5-140)의 도파관들에 결합된 광학 펄스들(5-122)의 광학 결합 및 전력 레벨들과 관련하여 칩으로부터 피드백 신호들을 수신하도록 구성된 회로를 포함할 수 있다. 피드백 신호들은 광학 펄스들(5-122)의 출력 빔의 하나 이상의 파라미터를 제어하기 위해 펄스형 광학 소스(5-106) 및 광학 시스템(5-115) 중 하나 또는 둘 다에 제공될 수 있다. 일부 경우들에서, PCB(5-130)는 광학 소스, 및 광학 소스(5-106) 내의 관련 회로를 동작시키기 위해 펄스형 광학 소스(5-106)에 전력을 제공하거나 라우팅할 수 있다.

[0150] 일부 실시예들에 따르면, 펄스형 광학 소스(5-106)는 컴팩트한 모드 고정 레이저 모듈(5-113)을 포함한다. 모드 고정 레이저는 이득 매질(5-105)(일부 실시예들에서 고체 상태 재료일 수 있음), 출력 결합기(5-111), 및 레이저 캐비티 엔드 미러(5-119)를 포함할 수 있다. 모드 고정 레이저의 광학 캐비티는 출력 결합기(5-111) 및 엔드 미러(5-119)에 의해 바인딩될 수 있다. 레이저 캐비티의 광축(5-125)은 레이저 캐비티의 길이를 증가시키고 원하는 펄스 반복률을 제공하기 위해 하나 이상의 접합(회전)을 가질 수 있다. 펄스 반복률은 레이저 캐비티의 길이(예를 들어, 광학 펄스가 레이저 캐비티 내에서 왕복하기 위한 시간)에 의해 결정된다.

[0151] 일부 실시예들에서, 빔 성형, 파장 선택, 및/또는 펄스 형성을 위해 레이저 캐비티 내의 추가적인 광학 요소들이 존재할 수 있다(도 5-1D에 도시되지 않음). 일부 경우들에서, 엔드 미러(5-119)는 종방향 캐비티 모드들의 수동 모드 고정을 유도하고 모드 고정 레이저의 펄스형 동작을 초래하는 포화 흡수기 미러(saturable-absorber mirror)(SAM)를 포함한다. 모드 고정 레이저 모듈(5-113)은 이득 매질(5-105)을 여기시키기 위한 펌프 소스(예를 들어, 레이저 다이오드, 도 5-1D에 도시되지 않음)를 더 포함할 수 있다. 모드 고정 레이저 모듈(5-113)의 추가 세부사항은 2017년 12월 15일자로 출원되고 발명의 명칭이 "컴팩트한 모드 고정 레이저 모듈(Compact Mode-Locked Laser Module)"인 미국 특허 출원 제15/844,469호에서 찾을 수 있으며, 이 출원들 각각은 여기에 참조로 통합된다.

[0152] 레이저(5-113)가 모드 고정될 때, 캐비티 내 펄스(5-120)는 엔드 미러(5-119)와 출력 결합기(5-111) 사이를 순환할 수 있으며, 캐비티 내 펄스의 일부는 출력 펄스(5-122)로서 출력 결합기(5-111)를 통해 전송될 수 있다. 따라서, 도 5-2의 그래프에 도시된 바와 같이, 캐비티 내 펄스(5-120)가 레이저 캐비티의 출력 결합기(5-111)와 엔드 미러(5-119) 사이에서 앞뒤로 바운스됨에 따라, 출력 펄스들의 트레인(5-122)이 출력 결합기에서 검출될 수 있다.

[0153] 도 5-2는 출력 펄스들(5-122)의 시간적 강도 프로파일들을 도시하지만, 도시는 비례에 맞지 않는다. 일부 실시예들에서, 방출된 펄스들의 피크 강도 값들은 대략 동일할 수 있고, 프로파일들은 가우스 시간 프로파일을 가질 수 있지만, sech^2 프로파일과 같은 다른 프로파일들이 가능할 수 있다. 일부 경우들에서, 펄스들은 대칭적인 시간 프로파일을 갖지 않을 수 있고, 다른 시간적 형상들을 가질 수 있다. 각각의 펄스의 지속시간은 도 5-2에 나타난 바와 같이 반치전폭(FWHM) 값에 의해 특성화될 수 있다. 모드 고정 레이저의 일부 실시예들에 따르면, 초단 광학 펄스들은 100 피코초(ps) 미만의 FWHM 값들을 가질 수 있다. 일부 경우들에서, FWHM 값들은 약 5ps 내지 약 30ps일 수 있다.

[0154] 출력 펄스들(5-122)은 일정한 간격들(T)에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, T는 출력 결합기(5-111)와 캐비티 엔드 미러(5-119) 사이의 왕복 이동 시간에 의해 결정될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 펄스 분리 간격(T)은 약 1ns 내지 약 30ns일 수 있다. 일부 경우들에서, 펄스 분리 간격(T)은 약 0.7 미터 내지 약 3 미터 사이의 레이저 캐비티 길이(레이저 캐비티 내의 광축(5-125)의 대략적인 길이)에 대응하는 약 5ns 내지 약 20ns일 수 있다. 실시예들에서, 펄스 분리 간격은 레이저 캐비티에서의 왕복 이동 시간에 대응하므로, 3미터의 캐비티 길이(6미터의 왕복 거리)는 약 20ns의 펄스 분리 간격(T)을 제공한다.

- [0155] 일부 실시예들에 따르면, 요구되는 펄스 분리 간격(T) 및 레이저 캐비티 길이는 광전자 칩(5-140) 상의 반응 챔버들의 수, 형광 방출 특징들, 및 칩(5-140)으로부터의 데이터를 관독하기 위한 데이터 핸들링 회로의 속도의 조합에 의해 결정될 수 있다. 실시예들에서, 상이한 형광단들이 그들의 상이한 형광 감쇠율 또는 특성 수명들에 의해 구별될 수 있다. 따라서, 선택된 형광단들에 대한 적절한 통계를 수집하여 그들의 상이한 감쇠율을 구별하기 위해, 충분한 펄스 분리 간격(T)이 있어야 한다. 추가로, 펄스 분리 간격(T)이 지나치게 짧으면, 데이터 핸들링 회로는 많은 수의 반응 챔버에 의해 수집되는 대량의 데이터를 따라갈 수 없다. 약 5ns 내지 약 20ns의 펄스 분리 간격(T)이 약 2ns까지의 감쇠율을 갖는 형광단들에 적합하고, 약 60,000 내지 10,000,000개의 반응 챔버로부터의 데이터를 핸들링하는 데 적합하다.
- [0156] 일부 구현들에 따르면, 빔 조향 모듈(5-150)은 펄스형 광학 소스(5-106)로부터 출력 펄스들을 수신할 수 있고, 적어도, 광전자 칩(5-140)의 광학 결합기(예를 들어, 격자 결합기) 상으로의 광학 펄스들의 위치 및 입사각들을 조절하도록 구성된다. 일부 경우들에서, 광전자 칩(5-140) 상의 광학 결합기에서의 빔 형상 및/또는 빔 회전을 추가적으로 또는 대안적으로 변경하기 위해, 펄스형 광학 소스(5-106)로부터의 출력 펄스들(5-122)이 빔 조향 모듈(5-150)에 의해 조작될 수 있다. 일부 구현들에서, 빔 조향 모듈(5-150)은 광학 결합기 상으로의 출력 펄스들의 빔의 포커싱 및/또는 편광 조절들을 더 제공할 수 있다. 빔 조향 모듈의 일례는 2016년 5월 20일자로 출원되고 발명의 명칭이 "펄스형 레이저 및 바이오 분석 시스템(Pulsed Laser and Bioanalytic System)"인 미국 특허 출원 제15/161,088호에 설명되어 있으며, 이것은 여기에 참조로 포함된다. 빔 조향 모듈의 다른 예는 2016년 12월 16일자로 출원되고 발명의 명칭이 "컴팩트한 빔 성형 및 조향 어셈블리(Compact Beam Shaping and Steering Assembly)"인 별도의 미국 특허 출원 제62/435,679호에 설명되어 있으며, 이것은 여기에 참조로 포함된다.
- [0157] 도 5-3을 참조하면, 펄스형 광학 소스로부터의 출력 펄스들(5-122)은 예를 들어 생체 광전자 칩(5-140) 상의 하나 이상의 광 도파관(5-312)에 결합될 수 있다. 일부 실시예들에서, 광학 펄스들은 격자 결합기(5-310)를 통해 하나 이상의 도파관에 결합될 수 있지만, 일부 실시예들에서는 광전자 칩 상의 하나 이상의 광 도파관의 단부에 대한 결합이 사용될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 쿼드 검출기(5-320)는 격자 결합기(5-310)에 대한 광학 펄스들(5-122)의 빔의 정렬을 돕기 위해 반도체 기관(5-305)(예를 들어, 실리콘 기관) 상에 위치될 수 있다. 하나 이상의 도파관(5-312), 및 반응 챔버들 또는 반응 챔버들(5-330)은 기관, 도파관, 반응 챔버들, 및 광 검출기들(5-322) 사이에 유전체 층들(예를 들어, 실리콘 이산화물 층들)을 개재하여 동일한 반도체 기관 상에 통합될 수 있다.
- [0158] 각각의 도파관(5-312)은 도파관을 따라 반응 챔버들에 결합되는 광학 전력을 균등화하기 위해 반응 챔버들(5-330) 아래에 테이퍼링된 부분(5-315)을 포함할 수 있다. 감소 테이퍼는 도파관의 코어 외부에 더 많은 광학 에너지를 강제하여 반응 챔버들에 대한 결합을 증가시키고 반응 챔버들로의 광 결합에 대한 손실을 포함하여 도파관을 따른 광학 손실을 보상할 수 있다. 제2 격자 결합기(5-317)는 광학 에너지를 통합된 포토다이오드(5-324)로 지향시키기 위해 각각의 도파관의 단부에 위치될 수 있다. 통합된 포토다이오드는 도파관 아래로 결합되는 전력량을 검출하고, 검출된 신호를 예를 들어 빔 조향 모듈(5-150)을 제어하는 피드백 회로에 제공할 수 있다.
- [0159] 반응 챔버들(5-330) 또는 반응 챔버들(5-330)은 도파관의 테이퍼링된 부분(5-315)과 정렬될 수 있고, 터브(5-340) 내로 리세스될 수 있다. 각각의 반응 챔버(5-330)에 대해 반도체 기관(5-305) 상에 위치된 광 검출기들(5-322)이 존재할 수 있다. 일부 실시예들에서, 반도체 흡수체(도 5-5에서 광학 필터(5-530)로서 도시됨)는 각각의 픽셀에서 도파관과 광 검출기(5-322) 사이에 위치될 수 있다. 반응 챔버들 내에 있지 않은(예를 들어, 반응 챔버들 위의 용액 내에 분산된) 형광단들의 광학적 여기를 방지하기 위해, 금속 코팅 및/또는 다층 코팅(5-350)이 반응 챔버들의 주위에, 그리고 도파관 위에 형성될 수 있다. 금속 코팅 및/또는 다층 코팅(5-350)은 각각의 도파관의 입력 및 출력 단부들에서 도파관(5-312) 내의 광학 에너지의 흡수 손실들을 감소시키기 위해 터브(5-340)의 가장자리를 넘어 상승될 수 있다.
- [0160] 광전자 칩(5-140) 상에 복수의 행의 도파관, 반응 챔버, 및 타임-비닝 광 검출기가 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현들에서, 총 65,536개의 반응 챔버에 대해, 각각 512개의 반응 챔버를 갖는 128개의 행이 있을 수 있다. 다른 구현들은 더 적거나 더 많은 반응 챔버를 포함할 수 있고, 다른 레이아웃 구성들을 포함할 수 있다. 펄스형 광학 소스(5-106)로부터의 광학 전력은 하나 이상의 스타 결합기 또는 다중 모드 간섭 결합기를 통해, 또는 칩(5-140)에 대한 광학 결합기(5-310)와 복수의 도파관(5-312) 사이에 위치한 임의의 다른 수단을 통해 복수의 도파관에 분산될 수 있다.

[0161] 도 5-4는 도파관(5-315)의 테이퍼링된 부분 내의 광학 펄스(5-122)로부터 반응 챔버(5-330)로의 광학 에너지 결합을 도시한다. 도면은 도파관 치수들, 반응 챔버 치수들, 상이한 재료들의 광학 속성들, 및 반응 챔버(5-330)로부터 도파관(5-315)의 테이퍼링된 부분까지의 거리를 설명하는 광학 파장의 전자기장 시뮬레이션으로부터 생성되었다. 도파관은 예를 들어 실리콘 이산화물의 주변 매질(5-410) 내의 실리콘 질화물로 형성될 수 있다. 도파관, 주변 매질, 및 반응 챔버는 2015년 8월 7일자로 출원되고 발명의 명칭이 "분자들의 프로빙, 검출 및 분석을 위한 통합된 디바이스(Integrated Device for Probing, Detecting and Analyzing Molecules)"인 미국 출원 제14/821,688호에 설명된 미세가공 프로세스들에 의해 형성될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 소멸 광학 필드(evanescent optical field)(5-420)는 도파관에 의해 수송되는 광학 에너지를 반응 챔버(5-330)에 결합한다.

[0162] 반응 챔버(5-330)에서 발생하는 생물학적 반응의 비-제한적인 예가 도 5-5에 도시되어 있다. 이 예는 표적 핵산에 상보적인 성장 가닥으로의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체의 서열적 통합(sequential incorporation)을 도시한다. 서열적 통합은 반응 챔버(5-330)에서 발생할 수 있으며, DNA 시퀀싱을 위해 고급 분석 기기에 의해 검출될 수 있다. 반응 챔버는 약 150nm 내지 약 250nm의 깊이, 및 약 80nm 내지 약 160nm의 직경을 가질 수 있다. 금속화 층(5-540)(예를 들어, 전기 기준 전위에 대한 금속화)은 인접한 반응 챔버들 및 다른 원하지 않는 광원들로부터의 스트레이 광(stray light)을 차단하는 애퍼처 또는 조리개를 제공하기 위해 광 검출기(5-322) 위에 패터닝될 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 중합 효소(5-520)가 반응 챔버(5-330) 내에 위치될 수 있다(예를 들어, 챔버의 베이스에 부착됨). 중합 효소는 표적 핵산(5-510)(예를 들어, DNA로부터 유래된 핵산의 일부)을 취하고, 성장하는 상보적인 핵산 가닥을 시퀀싱하여, 성장하는 DNA(5-512) 가닥을 생성할 수 있다. 상이한 형광단들로 표지된 뉴클레오티드들 또는 뉴클레오티드 유사체들은 반응 챔버 위의 및 반응 챔버 내부의 용액에 분산될 수 있다.

[0163] 표지된 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체(5-610)가 도 5-6에 도시된 바와 같이 성장하는 상보적인 핵산 가닥에 통합될 때, 하나 이상의 부착된 형광단(5-630)은 도파관(5-315)으로부터 반응 챔버(5-330) 내로 결합된 광학 에너지의 펄스들에 의해 반복적으로 여기될 수 있다. 일부 실시예들에서, 형광단 또는 형광단들(5-630)은 임의의 적합한 링커(5-620)를 사용하여 하나 이상의 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체(5-610)에 부착될 수 있다. 통합 이벤트는 최대 약 100ms의 기간 동안 지속될 수 있다. 이 시간 동안, 모드 고정 레이저로부터의 펄스들에 의한 형광단(들)의 여기로 인한 형광 방출의 펄스들은 예를 들어 타임-비닝 광 검출기(5-322)로 검출될 수 있다. 일부 실시예들에서, 신호 핸들링(예를 들어, 증폭, 판독, 라우팅, 신호 전처리 등)을 위해 각각의 픽셀에 하나 이상의 추가 통합 전자 디바이스(5-323)가 존재할 수 있다. 일부 실시예들에 따르면, 각각의 픽셀은 형광 방출을 통과시키고 여기 펄스로부터의 복사의 투과를 감소시키는 적어도 하나의 광학 필터(5-530)(예를 들어, 반도체 흡수체)를 포함할 수 있다. 일부 구현들은 광학 필터(5-530)를 사용하지 않을 수 있다. 상이한 방출 특성들(예를 들어, 형광 감쇠율, 강도, 형광 파장, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간)을 갖는 형광단들을 상이한 뉴클레오티드들(A, C, G, T)에 부착하고, 상이한 방출 특성을 검출하고 구별함으로써, DNA 가닥(5-512)이 핵산을 통합하는 동안, 성장하는 DNA 가닥의 유전자 서열의 결정을 가능하게 한다.

[0164] 예를 들어 섹션 III 및 V와 관련하여 여기에 설명된 방출 광의 타이밍 정보(예를 들어, 형광 수명, 펄스 지속시간, 인터펄스 지속시간)의 획득을 용이하게 하기 위해 입사 방출 광에 의해 생성된 전하 캐리어들을 타임-비닝하기 위한 기술들은 DNA 및/또는 RNA 시퀀싱 응용들에 적용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에 따르면, 형광 방출 특성들에 기초하여 샘플들을 분석하도록 구성되는 고급 분석 기기(5-100)는 상이한 형광 분자들 사이의 형광 수명들 및/또는 강도들의 차이, 및/또는 상이한 환경들에서의 동일한 형광 분자들의 수명들 및/또는 강도들 사이의 차이들을 검출할 수 있다. 설명을 위해, 도 5-7은 예를 들어 2개의 상이한 형광 분자들로부터의 형광 방출을 표현할 수 있는 2개의 상이한 형광 방출 확률 곡선(A 및 B)을 플로팅한다. 곡선 A(점선)를 참조하면, 짧은 또는 매우 짧은 광학 펄스에 의해 여기된 후, 제1 분자로부터의 형광 방출의 확률 $p_A(t)$ 는 도시된 바와 같이 시간이 지남에 따라 감쇠할 수 있다. 일부 경우들에서, 시간의 경과에 따른 광자 방출 확률의 감소는 지수 감쇠 함수 $p_A(t) = P_{A0} e^{-(t/\tau_1)}$ 로 표현될 수 있고, 여기서 P_{A0} 는 초기 방출 확률이고, τ_1 은 방출 감쇠 확률을 특징짓는 제1 형광 분자에 연관된 시간 파라미터이다. τ_1 은 제1 형광 분자의 "형광 수명", "방출 수명" 또는 "수명"으로 지칭될 수 있다. 일부 경우들에서, τ_1 의 값은 형광 분자의 국소 환경에 의해 변경될 수 있다. 다른 형광 분자들은 곡선 A에 보여준 것과는 상이한 방출 특성들을 가질 수 있다. 예를 들어, 다른 형광 분자는 단일 지수 감쇠와는 다른 감쇠 프로파일을 가질 수 있으며, 그것의 수명은 반감기 값 또는 소정의 다른 메트릭에 의해 특징지어질 수 있다.

- [0165] 제2 형광 분자는 도 5-7에서 곡선 B에 대해 도시된 바와 같이, 지수적이지만 측정가능하게 상이한 수명 τ_2 를 갖는 감쇠 프로파일 $P_B(t)$ 를 가질 수 있다. 보여진 예에서, 곡선 B의 제2 형광 분자의 수명은 곡선 A의 수명보다 짧고, 방출 확률 $P_B(t)$ 는 곡선 A에 대한 것에 비해 제2 분자의 여기 직후에 더 높다. 일부 실시예들에서, 상이한 형광 분자들은 약 0.1ns 내지 약 20ns 범위의 수명들 또는 반감기 값들을 가질 수 있다.
- [0166] 상이한 형광 분자들의 존재 또는 부재를 식별하고/하거나 형광 분자들이 종속되는 상이한 환경들 또는 조건들을 식별하기 위해 형광 방출 수명들의 차이들이 사용될 수 있다. 일부 경우들에서, (예를 들어, 방출 파장이 아닌) 수명에 기초하여 형광 분자들을 식별하는 것은 분석 기기(5-100)의 양태들을 단순화할 수 있다. 예를 들어, 수명에 기초하여 형광 분자들을 식별할 때, 파장 구별 광학계(예컨대, 파장 필터들, 각각의 파장에 대한 전용 검출기들, 상이한 파장들에서의 전용 펄스형 광학 소스들, 및/또는 회절 광학계)는 개수가 감소되거나 제거될 수 있다. 일부 경우들에서, 광학 스펙트럼의 동일한 파장 영역 내에서 방출하지만 측정가능하게 상이한 수명들을 갖는 상이한 형광 분자들을 여기시키기 위해, 단일 특징 파장에서 동작하는 단일 펄스형 광학 소스가 사용될 수 있다. 동일한 파장 영역에서 방출하는 상이한 형광 분자들을 여기시키고 식별하기 위해 상이한 파장들에서 동작하는 복수의 소스가 아닌 단일 펄스형 광학 소스를 사용하는 분석 시스템은 동작 및 유지 관리가 덜 복잡할 수 있고 더 컴팩트할 수 있으며 더 낮은 비용으로 제조될 수 있다.
- [0167] 형광 수명 분석에 기초하는 분석 시스템들은 특정 이점들을 가질 수 있지만, 분석 시스템에 의해 획득되는 정보의 양 및/또는 검출 정확도는 추가의 검출 기술들을 허용함으로써 증가될 수 있다. 예를 들어, 일부 분석 시스템들(5-160)은 본 명세서에 설명된 바와 같이 형광 파장, 펄스 지속시간/폭, 인터펄스 지속시간, 및/또는 형광 강도에 기초하여 샘플의 하나 이상의 속성을 식별하도록 추가로 구성될 수 있다.
- [0168] 다시 도 5-7을 참조하면, 일부 실시예들에 따라, 상이한 형광 수명들은 형광 분자의 여기 후에 형광 방출 이벤트들을 타임-비닝하도록 구성된 광 검출기로 구별될 수 있다. 타임-비닝은 광 검출기에 대한 단일 전하 축적 사이클 동안 발생할 수 있다. 전하 축적 사이클은 광-생성된 캐리어들이 타임-비닝 광 검출기의 빈들에 축적되는, 판독 이벤트들 사이의 간격이다. 방출 이벤트들의 타임-비닝에 의해 형광 수명을 결정하는 개념은 도 5-8에서 그래프로 소개된다. t_1 직전의 시간 t_e 에서, 동일한 유형(예를 들어, 도 5-7의 곡선 B에 대응하는 유형)의 형광 분자 또는 형광 분자들의 앙상블은 짧은 또는 매우 짧은 광학 펄스에 의해 여기된다. 큰 분자 앙상블에 대해, 방출 강도는 도 5-8에 도시된 바와 같이 곡선 B와 유사한 시간 프로파일을 가질 수 있다.
- [0169] 그러나, 단일 분자 또는 적은 수의 분자에 대해, 본 예에 대해 도 5-7의 곡선 B의 통계에 따라 형광 광자들의 방출이 발생한다. 타임-비닝 광 검출기(5-322)는 방출 이벤트들로부터 생성된 캐리어들을 개별 타임 빈들에 축적할 수 있다. 도 5-8에는 3개의 빈이 나타나 있지만, 실시예들에서는 더 적은 수의 빈 또는 더 많은 수의 빈이 사용될 수 있다. 빈들은 형광 분자(들)의 여기 시간 t_e 에 대하여 시간적으로 분리될 수 있다. 예를 들어, 제1 빈은 시간 t_e 에서의 여기 이벤트 이후에 발생하는 시간 t_1 과 t_2 사이의 간격 동안 생성된 캐리어들을 축적할 수 있다. 제2 빈은 시간 t_2 와 t_3 사이의 간격 동안 생성된 캐리어들을 축적할 수 있고, 제3 빈은 시간 t_3 와 t_4 사이의 간격 동안 생성된 캐리어를 축적할 수 있다. 많은 수의 방출 이벤트가 합산될 때, 타임 빈들에 축적되는 캐리어들은 도 5-8에 도시된 감쇠 강도 곡선에 근접할 수 있고, 비닝된 신호들은 상이한 형광 분자들, 또는 형광 분자가 위치된 상이한 환경들을 구별하기 위해 사용될 수 있다.
- [0170] 타임-비닝 광 검출기(5-322)의 예들은 2015년 8월 7일자로 출원되고 발명의 명칭이 "수신된 광자들의 시간적 비닝을 위한 통합된 디바이스(Integrated Device for Temporal Binning of Received Photons)"인 미국 특허 출원 제14/821,656호, 및 2017년 12월 22일자로 출원되고 발명의 명칭이 "직접 비닝 픽셀을 갖는 통합된 광 검출기(Integrated Photodetector with Direct Binning Pixel)"인 미국 특허 출원 제15/852,571호에 설명되어 있으며, 이들 둘 다의 전체 내용은 참조에 의해 여기에 포함된다. 설명을 위해, 타임-비닝 광 검출기의 비-제한적 실시예가 도 5-9에 도시되어 있다. 단일 타임-비닝 광 검출기(5-322)는 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902), 캐리어-방전 채널(5-906), 및 복수의 캐리어 저장 영역(5-908a, 5-908b)을 포함할 수 있고, 이들 모두는 반도체 기판 상에 형성된다. 캐리어 전송 채널들(5-907)은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902)과 캐리어 저장 영역들(5-908a, 5-908b) 사이에 접속될 수 있다. 도시된 예에서, 2개의 캐리어 저장 영역이 도시되어 있지만, 더 많거나 더 적을 수 있다. 캐리어 저장 영역들에 접속된 판독 채널(5-910)이 존재할 수 있다. 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902), 캐리어-방전 채널(5-906), 캐리어 저장 영역들(5-908a, 5-908b) 및 판독 채널(5-910)은 캐리어들의 광 검출 능력, 제한, 및 수송을 제공하기 위해 반도체를 국부적으로 도핑함으로써 및/또는

인접 절연 영역들을 형성함으로써 형성될 수 있다. 타임-비닝 광 검출기(5-322)는 또한 디바이스를 통해 캐리어들을 수송하기 위해 디바이스 내에 전기장들을 발생시키도록 구성되는, 기관 상에 형성된 복수의 전극(5-920, 5-921, 5-922, 5-923, 5-924)을 포함할 수 있다.

[0171] 동작에서, 펄스형 광학 소스(5-106)(예를 들어, 모드 고정 레이저)로부터의 여기 펄스(5-122)의 일부는 타임-비닝 광 검출기(5-322)를 통해 반응 챔버(5-330)에 전달된다. 초기에, 일부 여기 복사 광자들(5-901)이 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902)에 도착할 수 있고, 캐리어들(밝은 음영 원들로 보여짐)을 생성할 수 있다. 여기 복사 광자들(5-901)과 함께 도착하여 대응 캐리어들(어두운 음영 원들로 보여짐)을 생성하는 일부 형광 방출 광자들(5-903)이 또한 존재할 수 있다. 처음에, 여기 복사에 의해 생성된 캐리어들의 수가 형광 방출에 의해 생성된 캐리어들의 수에 비해 너무 클 수 있다. 시간 간격 $|t_e - t_1|$ 동안 생성되는 초기 캐리어들은 예를 들어 제1 전하 게이트(5-920)를 사용하여 그것들을 캐리어-방전 채널(5-906) 내로 게이팅함으로써 제거될 수 있다.

[0172] 나중에, 대부분의 형광 방출 광자들(5-903)은 광자 흡수/캐리어 생성 영역(5-902)에 도착하고 반응 챔버(5-330)로부터의 형광 방출을 표현하는 유용하고 검출가능한 신호를 제공하는 캐리어들(어두운 음영 원들로 표시됨)을 생성한다. 일부 검출 방법들에 따르면, 제2 전극(5-921) 및 제3 전극(5-923)은 나중에(예를 들어, 제2 시간 간격 $|t_1 - t_2|$ 동안) 생성된 캐리어들을 제1 캐리어 저장 영역(5-908a)에 지향시키도록 나중에 게이팅될 수 있다. 후속하여, 제4 전극(5-922) 및 제5 전극(5-924)은 캐리어들을 제2 캐리어 저장 영역(5-908b)으로 지향시키기 위해 나중에(예를 들어, 제3 시간 간격 $|t_2 - t_3|$ 동안) 게이팅될 수 있다. 각각의 캐리어 저장 영역(5-908a, 5-908b)에서 상당한 수의 캐리어들 및 신호 레벨들을 축적하기 위해, 많은 수의 여기 펄스들에 대해, 전하 축적이 여기 펄스 이후에 이러한 방식으로 계속될 수 있다. 나중에, 신호는 빈들로부터 판독될 수 있다. 일부 구현들에서, 각각의 저장 영역에 대응하는 시간 간격들은 서브 나노초 시간 스케일이지만, 일부 실시예들에서(예를 들어, 형광단들이 더 긴 감쇠 시간들을 갖는 실시예들에서) 더 긴 시간 스케일들이 사용될 수 있다.

[0173] 여기 이벤트(예를 들어, 펄스형 광학 소스로부터의 여기 펄스) 후에 캐리어들을 생성하고 타임-비닝하는 프로세스는 단일 여기 펄스 후에 한 번 발생하거나, 타임-비닝 광 검출기(5-322)에 대한 단일 전하 축적 사이클 동안의 복수의 여기 펄스 후에 여러 번 반복될 수 있다. 전하 축적이 완료된 후, 캐리어들은 판독 채널(5-910)을 통해 저장 영역들로부터 판독될 수 있다. 예를 들어, 적절한 바이어싱 시퀀스가 전극들(5-923, 5-924) 및 적어도 전극(5-940)에 인가되어 저장 영역들(5-908a, 5-908b)로부터 캐리어들을 제거할 수 있다. 전하 축적 및 판독 프로세스들은 광전자 칩(5-140) 상에서 대규모 병렬 동작으로 발생하여 데이터 프레임들을 야기할 수 있다.

[0174] 도 5-9와 관련하여 설명된 예는 복수의 전하 저장 영역(5-908a, 5-908b)을 포함하지만, 일부 경우들에서는 단일 전하 저장 영역이 대신 사용될 수 있다. 예를 들어, 타임-비닝 광 검출기(5-322)에는 빈 1만이 존재할 수 있다. 그러한 경우에서, 단일 저장 영역들(5-908a)은 상이한 여기 이벤트들 이후 상이한 시간 간격들에서 보기 위해 가변 시간 게이팅 방식으로 동작될 수 있다. 예를 들어, 제1의 일련의 여기 펄스들 내의 펄스들 후에, 저장 영역(5-908a)에 대한 전극들은 제1 시간 간격 동안(예를 들어, 제2 시간 간격 $|t_1 - t_2|$ 동안) 생성된 캐리어들을 수집하도록 게이팅될 수 있으며, 축적된 신호는 제1의 미리 결정된 수의 펄스들 후에 판독될 수 있다. 동일한 반응 챔버에서의 후속하는 일련의 여기 펄스들 내의 펄스들 후, 저장 영역(5-908a)에 대한 동일한 전극들은 상이한 간격(예를 들어, 제3 시간 간격 $|t_2 - t_3|$) 동안 생성된 캐리어들을 수집하도록 게이팅될 수 있고, 축적된 신호는 제2의 미리 결정된 수의 펄스 후에 판독될 수 있다. 필요한 경우, 캐리어들은 유사한 방식으로 나중의 시간 간격들 동안 수집될 수 있다. 이러한 방식으로, 여기 펄스가 반응 챔버에 도착한 후의 상이한 기간들 동안의 형광 방출에 대응하는 신호 레벨들이 단일 캐리어 저장 영역을 사용하여 생성될 수 있다.

[0175] 여기 후의 상이한 시간 간격들 동안 전하 축적이 어떻게 수행되는지에 관계없이, 판독된 신호들은 예를 들어 형광 방출 감쇠 특성을 표현하는 빈들의 히스토그램을 제공할 수 있다. 반응 챔버들로부터의 형광 방출을 취득하기 위해 2개의 전하 저장 영역이 사용되는 예시적인 프로세스가 도 5-10A 및 도 5-10B에 도시되어 있다. 히스토그램의 빈들은 반응 챔버(5-330)에서 형광단(들)이 여기된 후 각각의 시간 간격 동안 검출되는 광자들의 수를 나타낼 수 있다. 일부 실시예들에서, 빈들에 대한 신호들은 도 5-10A에 도시된 바와 같이 많은 수의 여기 펄스 후에 축적될 것이다. 여기 펄스들은 펄스 간격 시간(T)에 의해 분리된 시간들(t_{e1} , t_{e2} , t_{e3} , ... t_{en})에서 발생할 수 있다. 일부 경우들에서, 반응 챔버에서 관찰되는 단일 이벤트(예를 들어, DNA 분석에서의 단일 뉴클레오타이드 통합 이벤트)에 대해 전자 저장 영역들에 신호들이 축적되는 동안 반응 챔버에 적용되는 105 내지 107개의 여기 펄스(5-122)(또는 그 일부)가 존재할 수 있다. 일부 실시예들에서, 하나의 빈(빈 0)은 각각의 광학 펄스

와 함께 전달되는 여기 에너지의 진폭을 검출하도록 구성될 수 있으며, (예를 들어, 데이터를 정규화하기 위해) 기준 신호로서 사용될 수 있다. 다른 경우들에서, 여기 펄스 진폭은 안정적인 수 있고, 신호 취득 동안 1회 이상 결정될 수 있으며, 각각의 여기 펄스 후에는 결정되지 않고, 그에 의해 각각의 여기 펄스 후에는 bin0 신호 취득이 존재하지 않는다. 그러한 경우들에서, 여기 펄스에 의해 생성된 캐리어들은 도 5-9와 관련하여 위에서 설명된 바와 같이 광자-흡수/캐리어-생성 영역(5-902)으로부터 제거되고 폐기될 수 있다.

[0176] 일부 구현들에서, 도 5-10A에 도시된 바와 같이, 여기 이벤트 후에 형광단으로부터 단일 광자만이 방출될 수 있다. 시간 t_{e1} 에서의 제1 여기 이벤트 이후, 시간 t_{f1} 에서의 방출된 광자는 제1 시간 간격(예를 들어, 시간 t_1 과 t_2 사이) 내에서 발생할 수 있고, 그에 의해 결과적인 전자 신호가 제1 전자 저장 영역에 축적된다(빈 1에 기여함). 시간 t_{e2} 에서의 후속 여기 이벤트에서, 시간 t_{f2} 에서의 방출된 광자는 제2 시간 간격(예를 들어, 시간 t_2 와 t_3 사이) 내에서 발생할 수 있고, 그에 의해 결과적인 전자 신호는 빈 2에 기여한다. 시간 t_{e3} 에서의 다음 여기 이벤트 이후, 광자는 제1 시간 간격 내에서 발생하는 시간 t_{f3} 에서 방출될 수 있다.

[0177] 일부 구현들에서, 반응 챔버(5-330)에서 수신된 각각의 여기 펄스 후에 방출 및/또는 검출된 형광 광자가 존재하지 않을 수 있다. 일부 경우들에서, 반응 챔버에 전달되는 10,000개의 여기 펄스마다 반응 챔버에서 검출되는 형광 광자는 1개 정도로 적을 수 있다. 펄스 여기 소스(5-106)로서 모드 고정 레이저(5-113)를 구현하는 것의 한 가지 이점은 모드 고정 레이저가 높은 펄스 반복률(예를 들어, 50MHz 내지 250MHz)에서의 빠른 턴오프 시간들 및 높은 강도를 갖는 짧은 광학 펄스들을 생성할 수 있다는 것이다. 이러한 높은 펄스 반복률들을 이용하면, 10 밀리초 전하 축적 간격 내의 여기 펄스들의 수는 50,000 내지 250,000개일 수 있고, 그에 의해 검출가능한 신호가 축적될 수 있다.

[0178] 많은 수의 여기 이벤트 및 캐리어 축적 후, 타임-비닝 광 검출기(5-322)의 캐리어 저장 영역들이 관독되어, 반응 챔버에 대해 다중 값 신호(예를 들어, 두 개 이상의 값의 히스토그램, N차원 벡터 등)를 제공할 수 있다. 각각의 빈에 대한 신호 값들은 형광단의 감쇠율에 의존할 수 있다. 예를 들어, 다시 도 5-8을 참조하면, 감쇠 곡선 B를 갖는 형광단은 감쇠 곡선 A를 갖는 형광단에 비해 빈 1 대 빈 2의 신호 비율이 더 높을 것이다. 존재하는 특정 형광단을 결정하기 위해, 빈들로부터의 값들이 분석되고, 교정 값들과 및/또는 서로와 비교될 수 있다. 시퀀싱 응용을 위해, 형광단들을 식별하면, 예를 들어 성장하는 DNA 가닥에 통합되고 있는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체를 결정할 수 있다. 다른 응용들에 대해, 형광단을 식별하면, 형광단에 링크될 수 있는 관심있는 분자 또는 시료의 정체를 결정할 수 있다.

[0179] 신호 분석을 이해하는 데 더 도움을 주기 위해, 축적된 다중 빈 값들은, 예를 들어 도 5-10B에 도시된 바와 같이 히스토그램으로서 플로팅될 수 있거나, N차원 공간 내의 벡터 또는 위치로서 기록될 수 있다. 교정 실행들(calibration runs)은 4개의 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체에 연결된 4개의 상이한 형광단에 대해 다중 값 신호들에 대한 교정 값들(예를 들어, 교정 히스토그램들)을 취득하기 위해 별개로 수행될 수 있다. 예를 들어, 교정 히스토그램들은 도 5-11A(T 뉴클레오타이드에 연관된 형광 표지), 도 5-11B(A 뉴클레오타이드에 연관된 형광 표지), 도 5-11C(C 뉴클레오타이드에 연관된 형광 표지), 및 도 5-11D(G 뉴클레오타이드에 연관된 형광 표지)에 도시된 바와 같이 나타날 수 있다. 측정된 다중 값 신호(도 5-10B의 히스토그램에 대응함)와 교정 다중 값 신호들의 비교는 성장하는 DNA 가닥에 통합되는 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체의 정체 "T"(도 5-11A)를 결정할 수 있다.

[0180] 일부 구현들에서, 상이한 형광단들을 구별하기 위해, 형광 강도가 추가적으로 또는 대안적으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 형광단들은 그들의 감쇠율이 유사하더라도 상당히 다른 강도들로 방출하거나 여기 확률들의 상당한 차이(예를 들어, 적어도 약 35%의 차이)를 가질 수 있다. 측정된 여기 에너지 및/또는 다른 취득된 신호에 대해 비닝된 신호들(빈들 5-3)을 참조함으로써, 강도 레벨들에 기초하여 상이한 형광단들을 구별하는 것이 가능할 수 있다.

[0181] 일부 실시예들에서, 동일한 유형의 상이한 개수의 형광단이 상이한 뉴클레오타이드들 또는 뉴클레오타이드 유사체들에 연결될 수 있고, 그에 의해 뉴클레오타이드들이 형광단 강도에 기초하여 식별될 수 있다. 예를 들어, 2개의 형광단이 제1 뉴클레오타이드(예를 들어, "C") 또는 뉴클레오타이드 유사체에 연결될 수 있고, 4개 이상의 형광단이 제2 뉴클레오타이드(예를 들어, "T") 또는 뉴클레오타이드 유사체에 연결될 수 있다. 형광단의 수가 상이하기 때문에, 상이한 뉴클레오타이드들에 연관된 상이한 여기 및 형광단 방출 확률들이 존재할 수 있다. 예를 들어, 신호 축적 간격 동안 "T" 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체에 대해 더 많은 방출 이벤트가 존재할 수 있고, 그에 의해 빈의 겉보기 강도는 "C" 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유사체에 대한 것보다 훨씬 더 높다.

- [0182] 형광단 감쇠율들 및/또는 형광단 강도들에 기초하여 뉴클레오티드들 또는 임의의 다른 생물학적 또는 화학적 시료를 구별하는 것은 분석 기기(5-100)에서의 광학적 여기 및 검출 시스템의 단순화를 가능하게 한다. 예를 들어, 광학 여기는 단일 파장 소스(예를 들어, 복수의 소스가 아닌 하나의 특징 파장을 생성하는 소스, 또는 복수의 상이한 특징 파장에서 동작하는 소스)로 수행될 수 있다. 추가적으로, 파장 식별 광학계들 및 필터들은 상이한 파장들의 형광단들을 구별하기 위해 검출 시스템에서 필요하지 않을 수 있다. 또한, 상이한 형광단들로부터의 방출을 검출하기 위해, 각각의 반응 챔버에 대해 단일 광 검출기가 사용될 수 있다. 그러나, 일부 실시예들에서, 샘플을 구별하기 위해, 강도, 수명, 파장, 펄스 지속시간 및/또는 인터펄스 지속시간의 배수를 사용하여 특정 분자를 식별하기 위한 판별의 추가 차원들을 추가하는 것이 유리할 수 있다.
- [0183] 문구 "특정 파장" 또는 "파장"은 제한된 복사 대역폭 내의 중심 또는 우세 파장(예를 들어, 펄스형 광학 소스에 의해 출력되는 20nm 대역폭 내의 중심 또는 피크 파장)을 지칭하기 위해 사용된다. 일부 경우들에서, "특정 파장" 또는 "파장"은 소스에 의해 출력되는 복사의 총 대역폭 내의 피크 파장을 지칭하기 위해 사용될 수 있다.
- [0184] 약 560nm 내지 약 900nm 범위의 방출 파장들을 갖는 형광단들이 타임-비닝 광 검출기(CMOS 프로세스들을 사용하여 실리콘 웨이퍼 상에 제조될 수 있음)에 의해 검출될 수 있는 적절한 양의 형광을 제공할 수 있다. 이러한 형광단들은 유전자 시퀀싱 응용을 위해 뉴클레오티드들 또는 뉴클레오티드 유사체들과 같은 관심 생물학적 분자들에 연결될 수 있다. 이 파장 범위의 형광 방출은 더 긴 파장의 형광에 비해 실리콘 기반 광 검출기에서 더 높은 반응성으로 검출될 수 있다. 추가적으로, 이러한 파장 범위 내의 형광단들 및 연관된 링커들은 성장하는 DNA 가닥들에 대한 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유사체의 통합을 방해하지 않을 수 있다. 일부 구현들에서, 약 560nm 내지 약 660nm 범위의 방출 파장들을 갖는 형광단들이 단일 파장 소스로 광학적으로 여기될 수 있다. 이 범위의 예시적인 형광단은 매사추세츠 주 윌섬의 Thermo Fisher Scientific Inc.로부터 입수할 수 있는 Alexa Fluor 647이다. 약 560nm 내지 약 900nm의 파장들에서 방출하는 형광단들을 여기시키기 위해, 더 짧은 파장(예를 들어, 약 500nm 내지 약 650nm)에서의 여기 에너지가 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 타임-비닝 광 검출기들은 예를 들어 Ge와 같은 다른 재료들을 광 검출기 활성 영역들에 통합함으로써, 반응 챔버들로부터의 더 긴 파장의 방출을 효율적으로 검출할 수 있다.
- [0185] b. 단백질 시퀀싱 응용들
- [0186] 본 개시내용의 일부 양태들은 단백질 시퀀싱에 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 일부 양태들은 예를 들어 특정 샘플을 식별하기 위해 파장, 수명, 강도, 펄스 지속시간 및/또는 인터펄스 지속시간 측정값들을 사용하는 다차원 판별 기술들을 적용하는 것에 의해, 폴리펩티드로부터 아미노산 서열 정보를 결정하는 데(예를 들어, 하나 이상의 폴리펩티드를 시퀀싱하는 데) 유용하다. 일부 실시예들에서, 아미노산 서열 정보는 단일 폴리펩티드 분자들에 대해 결정될 수 있다. 일부 실시예들에서, 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산이 (예를 들어, 직접적으로 또는 간접적으로) 표지되고, 폴리펩티드 내에서의 표지된 아미노산들의 상대적 위치들이 결정된다. 일부 실시예들에서, 단백질 내에서의 아미노산들의 상대적 위치들은 일련의 아미노산 표지화 및 절단(cleavage) 단계들을 사용하여 결정된다. 특히, 본 명세서에 설명된 다차원 판별 기술들은 대리인 문서번호 R0708.70042US02로 2019년 11월 15일에 출원되고 발명의 명칭이 "단백질 시퀀싱을 위한 방법들 및 조성들 (METHODS AND COMPOSITIONS FOR PROTEIN SEQUENCING)"인 미국 특허 출원 제16/686,028호, 및 대리인 문서번호 R0708.70042W000으로 2019년 11월 15일에 출원되고 발명의 명칭이 "단백질 시퀀싱을 위한 방법들 및 조성들 (METHODS AND COMPOSITIONS FOR PROTEIN SEQUENCING)"인 PCT 출원 번호 PCT/US19/61831에 설명된 단백질 시퀀싱 방법들로 구현될 수 있고, 펄스 지속시간 정보를 획득하기 위한 기술들을 구현하도록 구성될 수 있고, 이들을 다의 전체내용은 본 명세서에 참조로 포함된다.
- [0187] 예를 들어, 도 5-12는 아미노산들을 식별하기 위한 3차원 판별 기술을 나타내는 예시적인 그래프를 도시한다. 본 발명자들은 특정 강도, 펄스 지속시간 및 수명 측정값들 중 적어도 하나에 기초하여 개별 아미노산들을 식별하는 것이 가능하다는 것을 인식하였다. 특히, 형광 마커로부터 방출된 광의 강도, 펄스 지속시간 및 수명의 측정값들을 획득함으로써, 방출 광이 유래한 가장 가능성 있는 형광 마커를 결정하기 위해, 획득된 측정값들이 알려진 측정값들과 비교될 수 있다. 다음으로, 특정 형광 마커를 식별함으로써, 마커가 부착된 아미노산이 알려질 수 있다. 3가지 판별 차원, 특히 강도, 펄스 지속시간 및 수명을 사용하여, 20개의 모든 표준 유전자 아미노산은 물론, 번역 후 변형들을 식별하는 것이 가능하다. 도시된 실시예에서는, 특정 아미노산들을 식별하기 위한 3차원 판별 기술이 도시되어 있지만, 본 발명자들은 2차원, 4차원 및/또는 5차원 기술을 포함하여, 다차원 기술들 중 임의의 것이 단백질 시퀀싱 응용에 적용될 수 있음을 인식했다. 추가로, 도시된 실시예들에서는 강도, 수명 및 펄스 지속시간의 측정값들을 사용하는 3차원 판별 기술이 도시되지만, 다른 적절한 조합들, 예를 들어 강도, 수명, 파장, 펄스 지속시간 및/또는 인터펄스 지속시간 중 임의의 것이 본 명세서에 설명된 다차원

기술들에서 구현될 수 있음을 이해해야 한다.

- [0188] 일부 실시예들에서, 말단 아미노산의 정체(예를 들어, N-말단 또는 C-말단 아미노산)가 평가되고, 그 후에 말단 아미노산이 제거되고, 다음 말단에서 다음 아미노산의 정체가 평가되며, 이 프로세스는 폴리펩티드 내의 복수의 연속적인 아미노산이 평가될 때까지 반복된다. 일부 실시예들에서, 아미노산의 정체를 평가하는 것은 존재하는 아미노산의 유형을 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시예들에서, 아미노산의 유형을 결정하는 것은 (예를 들어, 개별 말단 아미노산에 대해 특이적인 인식 분자를 사용하여) 예를 들어 자연 발생하는 20개의 아미노산 중 어느 것이 말단 아미노산인지 결정함으로써 실제 아미노산 정체를 결정하는 것을 포함한다. 그러나, 일부 실시예들에서 말단 아미노산 유형의 정체를 평가하는 것은 폴리펩티드의 말단에 존재할 수 있는 잠재적 아미노산의 서브세트를 결정하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 이는 아미노산이 하나 이상의 특이적 아미노산이 아님(따라서 다른 아미노산들 중 임의의 것일 수 있음)을 결정함으로써 달성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 이것은 (예를 들어, 2개 이상의 말단 아미노산의 특정 서브세트에 결합하는 인식 분자를 사용하여) (예를 들어, 크기, 전하, 소수성, 결합 속성들에 기초하여) 아미노산들의 특정 서브세트 중 어느 것이 폴리펩티드의 말단에 있을 수 있는지를 결정함으로써 달성될 수 있다.
- [0189] 폴리펩티드의 아미노산들은, 예를 들어 폴리펩티드 상의 하나 이상의 유형의 아미노산에 선택적으로 결합하는 아미노산 인식 분자들을 사용하여 간접적으로 표시될 수 있다. 폴리펩티드의 아미노산들은 예를 들어 고유하게 식별가능한 표지들로 폴리펩티드 상의 하나 이상의 유형의 아미노산 측쇄를 선택적으로 변형함으로써 직접 표시될 수 있다. 아미노산 측쇄들의 선택적 표지 방법, 및 표시된 폴리펩티드들의 준비 및 분석에 관한 세부사항은 본 기술분야에 공지되어 있다(예를 들어, Swaminathan, et al. *PLoS Comput Biol.* 2015, 11(2): e1004080 참조). 따라서, 일부 실시예들에서, 하나 이상의 유형의 아미노산은 하나 이상의 유형의 아미노산에 선택적으로 결합하는 하나 이상의 아미노산 인식 분자의 결합을 검출함으로써 식별된다. 일부 실시예들에서, 하나 이상의 유형의 아미노산은 표시된 폴리펩티드를 검출함으로써 식별된다.
- [0190] 일부 실시예들에서, 단백질 내에서의 표시된 아미노산들의 상대적 위치는 단백질로부터 아미노산들을 제거하지 않고서 표시된 단백질을 포어(pore)(예를 들어, 단백질 채널)를 통해 전위(translocating)시키고, 단백질 분자 내에서의 표시된 아미노산들의 상대적 위치를 결정하기 위해 포어를 통한 전위 동안 표시된 아미노산(들)로부터 신호(예를 들어, Förster 공명 에너지 전달(FRET) 신호)를 검출함으로써 결정될 수 있다.
- [0191] 본 명세서에서 사용될 때, 폴리펩티드를 시퀀싱하는 것은 폴리펩티드에 대한 서열 정보를 결정하는 것을 지칭한다. 일부 실시예들에서, 이는 폴리펩티드의 일부(또는 전부)에 대한 각각의 순차적 아미노산의 정체를 결정하는 것을 수반할 수 있다. 그러나, 일부 실시예들에서, 이는 폴리펩티드 내의 아미노산들의 서브세트의 정체를 평가하는 것(그리고, 예를 들어, 폴리펩티드 내의 각각의 아미노산의 정체를 결정하지 않고서 하나 이상의 아미노산 유형의 상대적 위치를 결정하는 것)을 수반할 수 있다. 그러나, 일부 실시예들에서, 아미노산 함량 정보는 폴리펩티드 내에서의 상이한 유형들의 아미노산들의 상대적 위치를 직접적으로 결정하지 않고서 폴리펩티드로부터 획득될 수 있다. (예를 들어, 아미노산 함량을 폴리펩티드 정보의 데이터베이스와 비교하고 어떤 폴리펩티드(들)가 동일한 아미노산 함량을 갖는지를 결정함으로써) 존재하는 폴리펩티드의 정체를 추론하는 데에 아미노산 함량이 단독으로 사용될 수 있다.
- [0192] 일부 실시예들에서, (예를 들어, 효소적 및/또는 화학적 절단을 통해) 더 긴 폴리펩티드 또는 단백질로부터 획득된 복수의 폴리펩티드 생성물에 대한 서열 정보는 더 긴 폴리펩티드 또는 단백질의 서열을 재구성하거나 추론하기 위해 분석될 수 있다. 따라서, 일부 실시예들은 폴리펩티드의 복수의 단편을 시퀀싱함으로써 폴리펩티드를 시퀀싱하기 위한 조성물들 및 방법들을 제공한다. 일부 실시예들에서, 폴리펩티드를 시퀀싱하는 것은 복수의 폴리펩티드 단편에 대한 서열 정보를 조합하여 폴리펩티드에 대한 서열을 식별 및/또는 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시예들에서, 서열 정보를 조합하는 것은 컴퓨터 하드웨어 및 소프트웨어에 의해 수행될 수 있다. 본 명세서에 설명된 방법들은 유기체의 전체 프로테옴(proteome)과 같은 관련 폴리펩티드들의 세트가 시퀀싱되는 것을 허용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 복수의 단일 분자 시퀀싱 반응이 (예를 들어, 단일 칩 상에서) 병렬로 수행될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 복수의 단일 분자 시퀀싱 반응이 각각 단일 칩 상의 개별 샘플 웰들에서 수행된다.
- [0193] 일부 실시예들에서, 본 명세서에 제공된 방법들은 단백질들의 복합 혼합물을 포함하는 샘플에서 개별 단백질의 시퀀싱 및 식별을 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예들은 단백질들의 복합 혼합물에서 개별 단백질을 고유하게 식별하는 방법들을 제공한다. 일부 실시예들에서, 개별 단백질은 단백질의 부분 아미노산 서열을 결정함으로써 혼합 샘플에서 검출된다. 일부 실시예들에서, 단백질의 부분 아미노산 서열은 대략 5 내지 50개 아미노산의 연

속 스트레치 내에 있다.

[0194] 임의의 특정 이론에 얽매이기를 원하지 않고서, 대부분의 인간 단백질들은 프로테오믹 데이터베이스를 참조하여 불완전한 서열 정보를 사용하여 식별될 수 있다고 여겨진다. 예를 들어, 인간 프로테오믹의 간단한 모델링은 6 내지 40개의 아미노산의 스트레치 내에서 단 4가지 유형의 아미노산을 검출함으로써 단백질의 약 98%가 고유하게 식별될 수 있음을 보여주었다(예를 들어, Swaminathan, et al. *PLoS Comput Biol.* 2015, 11(2):e1004080; 및 Yao, et al. *Phys. Biol.* 2015, 12(5):055003 참조). 따라서, 단백질들의 복합 혼합물은 약 6 내지 40개 아미노산의 짧은 폴리펩티드 단편들로 분해(예를 들어, 화학적 분해, 효소 분해)될 수 있으며, 이 폴리펩티드 라이브러리의 시퀀싱은 원래의 복합 혼합물 내에 존재하는 단백질들 각각의 정체 및 풍부함을 드러낼 것이다. 부분 서열 정보를 결정하는 것에 의한 선택적 아미노산 표지 및 폴리펩티드 식별을 위한 조성물들 및 방법들은 2015년 9월 15일자로 출원되고 발명의 명칭이 "단일 분자 펩타이드 시퀀싱(SINGLE MOLECULE PEPTIDE SEQUENCING)"인 미국 특허 출원 제15/510,962호에 상세하게 설명되고, 그것의 전체 내용이 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0195] 일부 실시예들에 따른 시퀀싱은 기관 또는 고체 지지체, 예를 들어 칩 또는 통합 디바이스의 표면에 폴리펩티드를 고정화(immobilizing)하는 것을 수반할 수 있다. 일부 실시예들에서, 폴리펩티드는 기관 상의 샘플 웰의 표면 상에(예를 들어, 샘플 웰의 바닥 표면 상에) 고정화될 수 있다. 일부 실시예들에서, 폴리펩티드의 제1 말단은 표면에 고정화되고, 다른 말단은 본 명세서에 기재된 바와 같은 시퀀싱 반응에 종속된다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 폴리펩티드는 C-말단을 통해 표면에 고정화되고, 말단 아미노산 인식 및 분해는 폴리펩티드의 N-말단으로부터 C-말단을 향하여 진행된다. 일부 실시예들에서, 폴리펩티드의 N-말단 아미노산이 고정화된다(예를 들어, 표면에 부착됨). 일부 실시예들에서, 폴리펩티드의 C-말단 아미노산이 고정화된다(예를 들어, 표면에 부착됨). 일부 실시예들에서, 하나 이상의 비-말단 아미노산이 고정화된다(예를 들어, 표면에 부착됨). 고정화된 아미노산(들)은 예를 들어 본 명세서에 설명된 바와 같은 임의의 적합한 공유 또는 비공유 결합을 사용하여 부착될 수 있다. 일부 실시예들에서, 복수의 폴리펩티드는 예를 들어 기관 상의 샘플 웰들의 어레이에서 복수의 샘플 웰에 부착된다(예를 들어, 하나의 폴리펩티드가 각각의 샘플 웰의 표면, 예를 들어 바닥 표면에 부착됨).

[0196] 본 개시내용의 일부 양태들은 말단 아미노산 변형 및 절단의 반복된 사이클에 종속되는 표지된 폴리펩티드의 발광성을 검출함으로써 폴리펩티드를 시퀀싱하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 도 5-13은 일부 실시예들에 따른 Edman 분해에 의해 표지된 폴리펩티드를 시퀀싱하는 방법을 보여준다. 일부 실시예들에서, 방법은 일반적으로 Edman 분해에 의한 시퀀싱의 다른 방법들에 대해 본 명세서에 설명된 바와 같이 진행된다. 예를 들어, 일부 실시예들에서, 도 5-13에 보여진 단계들 (1) 및 (2)는 Edman 분해 반응에서의 말단 아미노산 변형 및 말단 아미노산 절단에 대해 각각 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0197] 도 5-13에 도시된 예에 보여진 바와 같이, 일부 실시예들에서, 방법은 (1) 표지된 폴리펩티드의 말단 아미노산을 변형시키는 단계를 포함한다. 본 명세서의 다른 곳에서 설명된 바와 같이, 일부 실시예들에서, 변형은 말단 아미노산을 이소티오시아네이트(예를 들어, PITC)와 접촉시켜 이소티오시아네이트-변형된 말단 아미노산을 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시예들에서, 이소티오시아네이트 변형(5-1310)은 말단 아미노산을 절단 시약(예를 들어, 본 명세서에 설명된 바와 같은 화학적 또는 효소적 절단 시약)에 의한 제거에 더 민감한 형태로 변환한다. 따라서, 일부 실시예들에서, 방법은 (2) Edman 분해에 대해 본 명세서의 다른 곳에서 상세히 설명된 것을 포함하는 화학적 또는 효소적 수단을 사용하여 변형된 말단 아미노산을 제거하는 단계를 포함한다.

[0198] 일부 실시예들에서, 방법은 복수의 사이클 동안 단계 (1) 내지 (2)를 반복하는 것을 포함하며, 그 동안 표지된 폴리펩티드의 발광이 검출되고, 말단으로부터 표지된 아미노산을 제거하는 것에 대응하는 절단 이벤트들은 검출되는 신호의 감소로서 검출될 수 있다. 일부 실시예들에서, 도 5-13에 보여진 바와 같이 단계 (2) 이후에 신호에 변화가 없는 것은 알 수 없는 유형의 아미노산을 식별한다. 따라서, 일부 실시예들에서, 부분 서열 정보는 검출되는 신호의 변화에 기초하여 결정된 정체에 의해 아미노산 유형을 할당하거나 검출되는 신호의 변화 없음에 기초하여 아미노산 유형을 알 수 없음으로 식별함으로써, 각각의 순차적 라운드 동안 단계 (2) 이후에 검출되는 신호를 평가함으로써 결정될 수 있다.

[0199] 본 개시내용의 일부 양태들은 말단 아미노산들과 표지된 아미노산 인식 분자들 및 표지된 절단 시약(예를 들어, 표지된 엑소펩티다제)의 결합 상호작용들을 평가하는 것에 의한 실시간 폴리펩티드 시퀀싱의 방법들을 제공한다. 도 5-14는 개별 결합 이벤트들이 신호 출력(5-1400)의 신호 펄스들을 발생시키는 시퀀싱 방법의 예를 보여준다. 도 5-14의 삽입 패널은 이 접근법에 의한 실시간 시퀀싱의 일반적인 개요를 도시한다. 보여진

바와 같이, 표지된 아미노산 인식 분자(5-1410)는 말단 아미노산(여기서는 라이신으로 보여짐)에 선택적으로 결합하고 그로부터 해리하고, 이에 의해 신호 출력(5-1400)에서 일련의 펄스가 생성되며, 이는 말단 아미노산을 식별하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시예들에서, 일련의 펄스는 대응하는 말단 아미노산의 정체를 진단할 수 있는 펄스 패턴을 제공한다.

[0200] 이론에 얽매이기를 원하지 않고서, 표지된 아미노산 인식 분자(5-1410)는 결합의 연계 속도(association rate)(k_{on}) 및 결합의 해리 속도(k_{off})에 의해 정의된 결합 친화도(K_D)에 따라 선택적으로 결합한다. 속도 상수들(k_{off} 및 k_{on})은 각각 펄스 지속시간(예를 들어, 검출가능한 결합 이벤트에 대응하는 시간) 및 인터펄스 지속시간(예를 들어, 검출가능한 결합 이벤트들 사이의 시간)의 중요한 결정요인이다. 일부 실시예들에서, 이러한 속도들은 최고의 시퀀싱 정확도를 제공하는 펄스 지속시간들 및 펄스 속도들을 달성하도록 설계될 수 있다.

[0201] 삽입 패널에 보여진 바와 같이, 시퀀싱 반응 혼합물은 표지된 아미노산 인식 분자(5-1410)의 것과 상이한 검출가능한 표지를 포함하는 표지된 절단 시약(5-1420)을 더 포함한다. 일부 실시예들에서, 표지된 절단 시약(5-1420)은 표지된 아미노산 인식 분자(5-1410)의 농도보다 낮은 농도로 혼합물에 존재한다. 일부 실시예들에서, 표지된 절단 시약(5-1420)은 대부분의 또는 모든 유형의 말단 아미노산을 절단하도록 광범위한 특이성을 나타낸다.

[0202] 신호 출력(5-1400)의 진행에 의해 도시된 바와 같이, 일부 실시예들에서, 표지된 절단 시약(5-1420)에 의한 말단 아미노산 절단은 고유하게 식별가능한 신호 펄스를 발생시키고, 이러한 이벤트들은 표지된 아미노산 인식 분자(5-1410)의 결합 펄스들보다 더 높은 파장으로 발생한다. 이러한 방식으로, 폴리펩티드의 아미노산들은 실시간 시퀀싱 프로세스에서 카운팅 및/또는 식별될 수 있다. 신호 출력(5-1400)에 더 도시된 바와 같이, 일부 실시예들에서, 표지된 아미노산 인식 분자(5-1410)는 고유하게 식별가능한 펄스 패턴들을 생성하는 각각의 유형에 대응하는 상이한 결합 속성들을 갖는 하나보다 많은 유형의 아미노산에 결합하도록 설계된다. 일부 실시예들에서, 대응하는 말단 아미노산을 식별하는 데 사용될 수 있는 특성 파장, 수명, 강도, 펄스 지속시간, 및/또는 인터펄스 지속시간을 포함하는 진단 펄스 패턴을 각각 갖는 복수의 표지된 아미노산 인식 분자가 사용될 수 있다.

[0203] VIII. 대안들 및 범위

[0204] 이와 같이, 본 개시내용의 기술의 수 개의 양태들 및 실시예들을 설명하였지만, 본 기술분야의 통상의 기술자에게는 다양한 변경, 수정 및 개선이 쉽게 떠오를 수 있다는 것을 알아야 한다. 이러한 변경들, 수정들 및 개선들은 본 명세서에 설명된 기술의 사상 및 범위 내에 있도록 의도된다. 따라서, 전술한 실시예들은 단지 예로서 제시된 것이며, 첨부된 청구항들 및 그 균등물의 범위 내에서, 본 발명의 실시예들은 구체적으로 설명된 것과 달리 실시될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 추가로, 본 명세서에 설명된 2개 이상의 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트, 및/또는 방법이 상호 불일치하지 않는 경우, 그러한 특징, 시스템, 물품, 재료, 키트, 및/또는 방법의 임의의 조합이 본 개시내용의 발명의 범위 내에 포함된다.

[0205] 또한, 설명되는 바와 같이, 일부 양태들은 하나 이상의 방법으로서 실시될 수 있다. 방법의 일부로서 수행되는 동작들은 임의의 적절한 방식으로 순서가 정해질 수 있다. 따라서, 예시적인 실시예들에서 순차적인 동작들로 보여지더라도, 설명된 것과 상이한 순서로 동작들이 수행되는 실시예들이 구성될 수 있고, 이는 일부 동작들을 동시에 수행하는 것을 포함할 수 있다.

[0206] 본 명세서에 정의되고 사용된 모든 정의들은 사전적 정의, 참조로 통합된 문서들에서의 정의, 및/또는 정의된 용어들의 일반적인 의미에 우선하는 것으로 이해되어야 한다.

[0207] 본 명세서 및 청구항들에서 사용될 때의 단수 표현(부정 관사 "a" 및 "an")은 반대로 명확하게 표시되지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0208] 본 명세서 및 청구항들에서 사용될 때의 문구 "및/또는"은 이렇게 결합된 요소들 중 "어느 하나 또는 둘 다"를 의미하는 것으로서, 즉 일부 경우들에서는 결합적으로 존재하고 다른 경우들에서는 분리되어 존재하는 요소들을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0209] 본 명세서 및 청구항들에서 사용될 때, 하나 이상의 요소의 목록을 참조하는 문구 "적어도 하나"는 요소들의 목록 내의 요소들 중 임의의 하나 이상으로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하지만, 요소들의 목록 내에 구체적으로 나열된 각각의 모든 요소 중 적어도 하나를 반드시 포함하지는 않고, 요소들의 목록 내의 요소들의 임의의 조합들을 배제하지 않음을 이해해야 한다. 이러한 정의는 또한 문구 "적어도 하나"가 참조하는 요소들의 목록 내에서 구체적으로 식별되는 요소들에 관련이 있는지 여부에 관계없이, 구체적으로 식별되는 그러한 요소

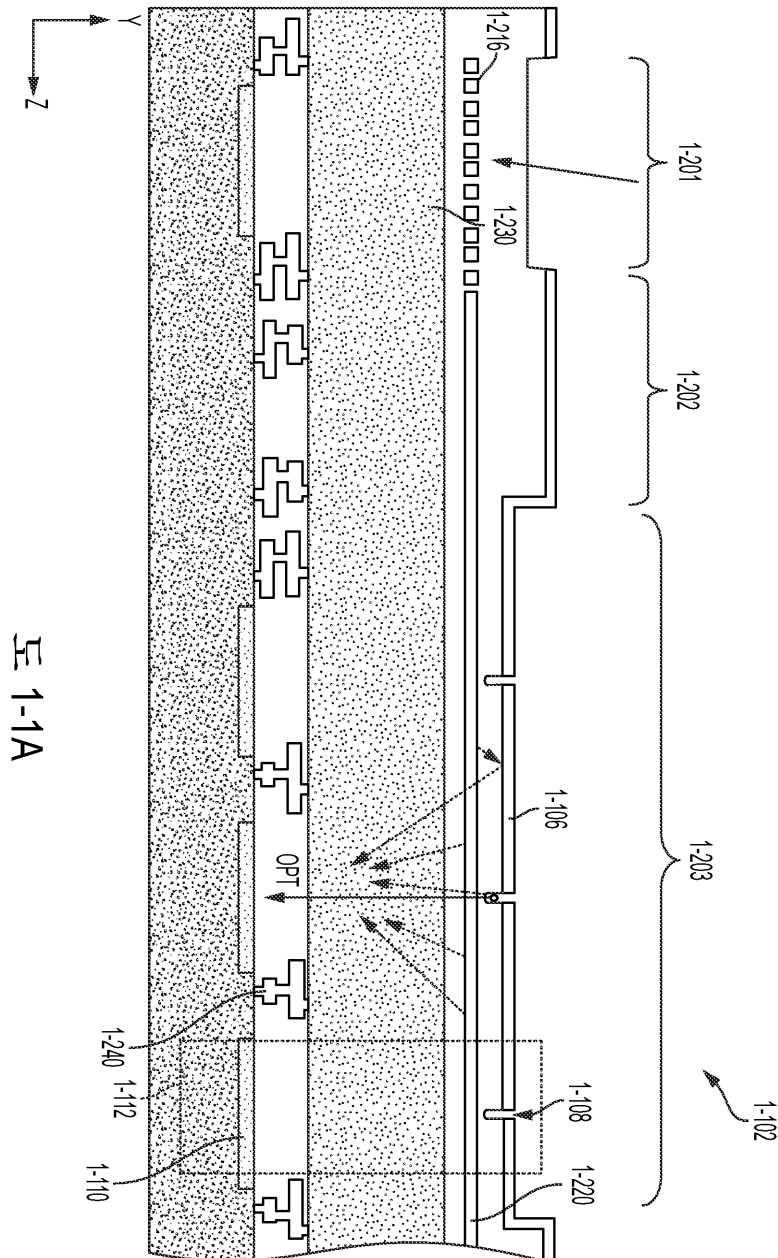
들 외의 요소들이 임의적으로 존재하는 것을 허용한다.

[0210]

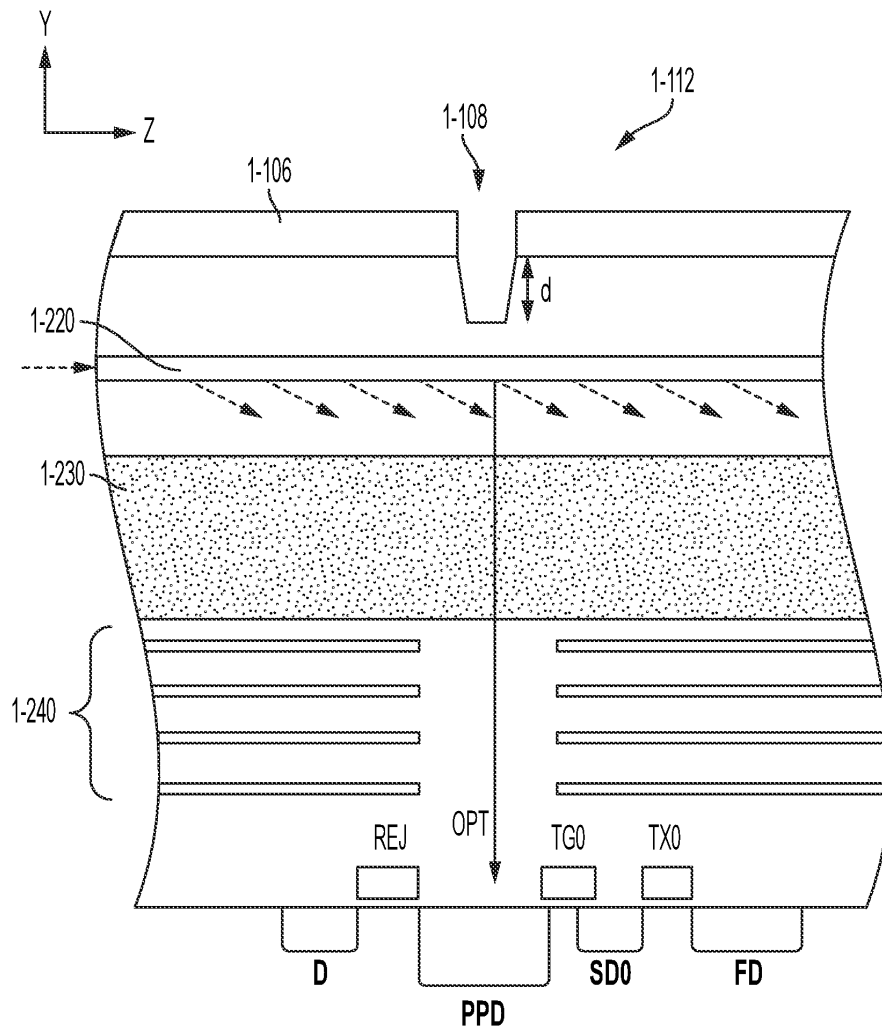
청구항들에서는 물론, 상기 명세서에서, "포함하는(comprising, including)", "지니는(carrying)", "갖는(having)", "함유하는(containing)", "수반하는(involving)", "보유하는(holding)", "이루어진(composed of)" 등과 같은 모든 전이 문구들은 개방형인 것으로, 즉 포함하지만 제한되지 않음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 전이 문구들 "구성된(consisting of)" 및 "본질적으로 구성된(consisting essentially of)"은 각각 폐쇄형 또는 반-폐쇄형 전이 문구들일 것이다.

도면

도면1i

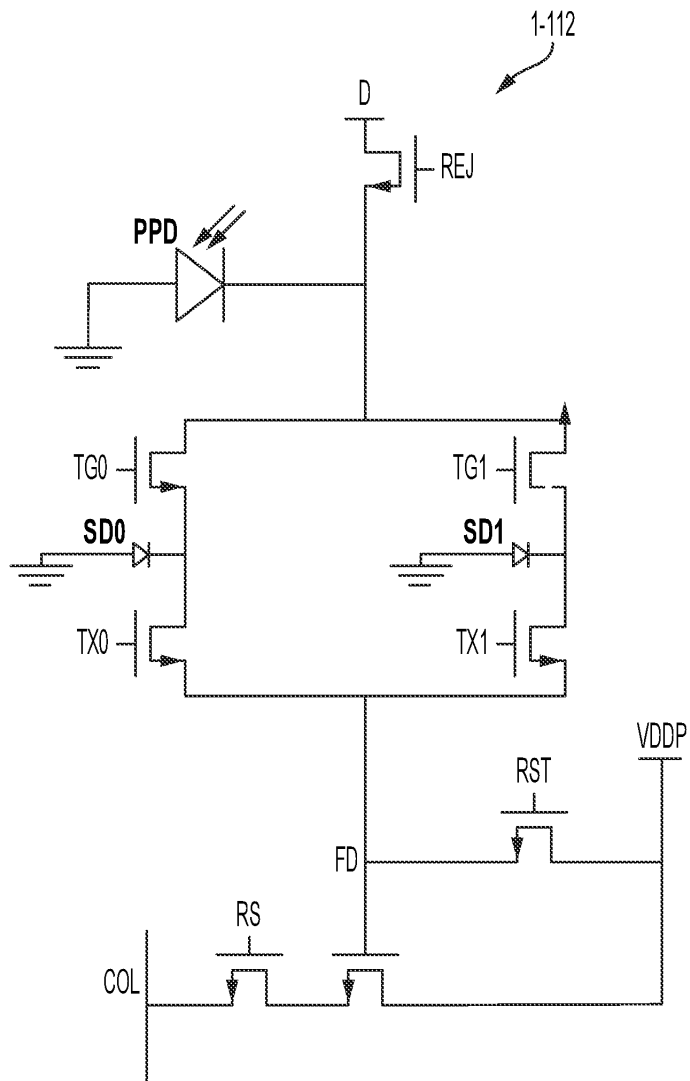


도면1ii



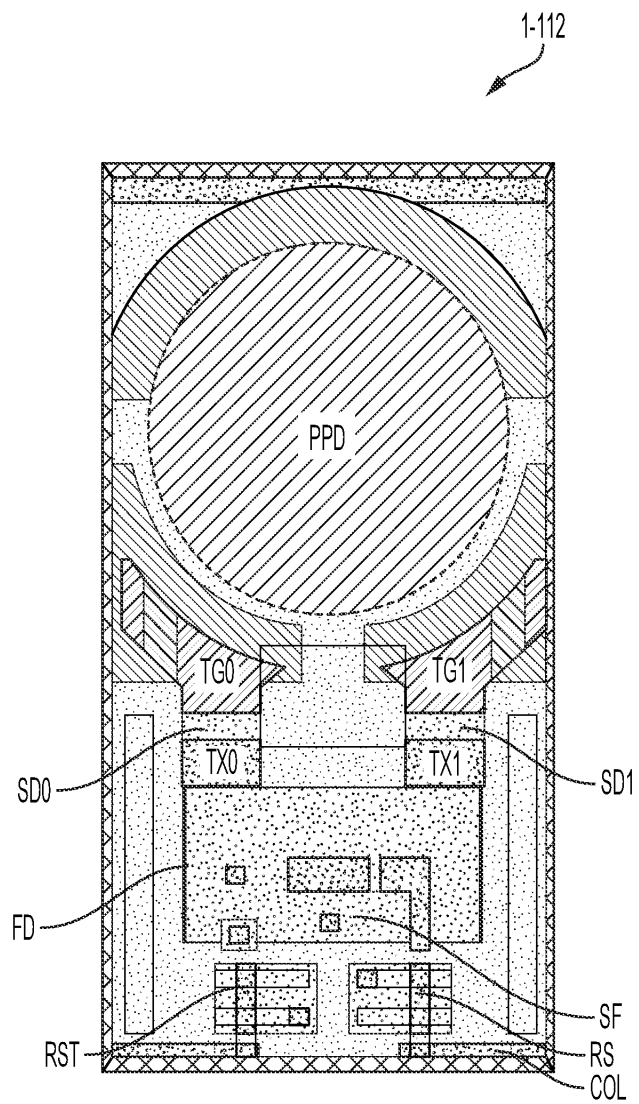
도 1-1B

도면1iii



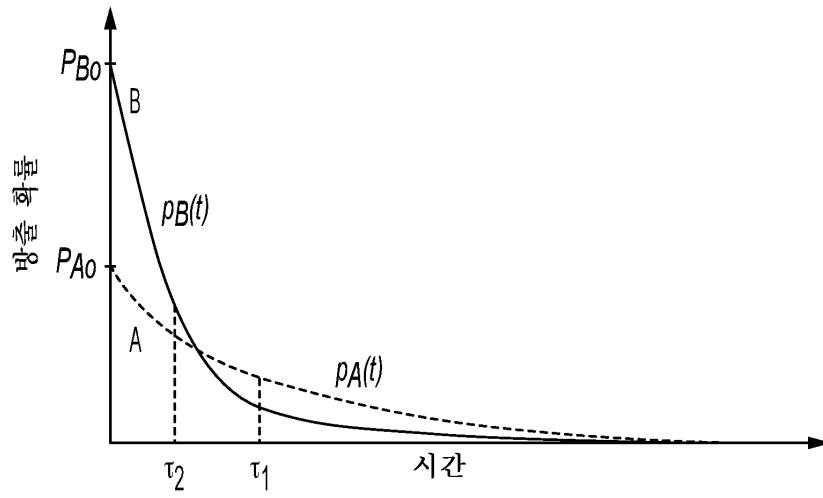
도 1-1C

도면1iv

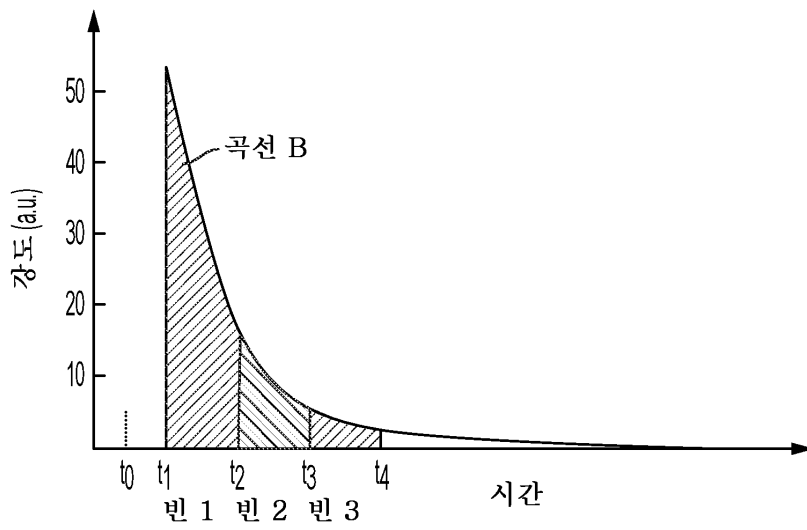


도 1-1D

도면1v

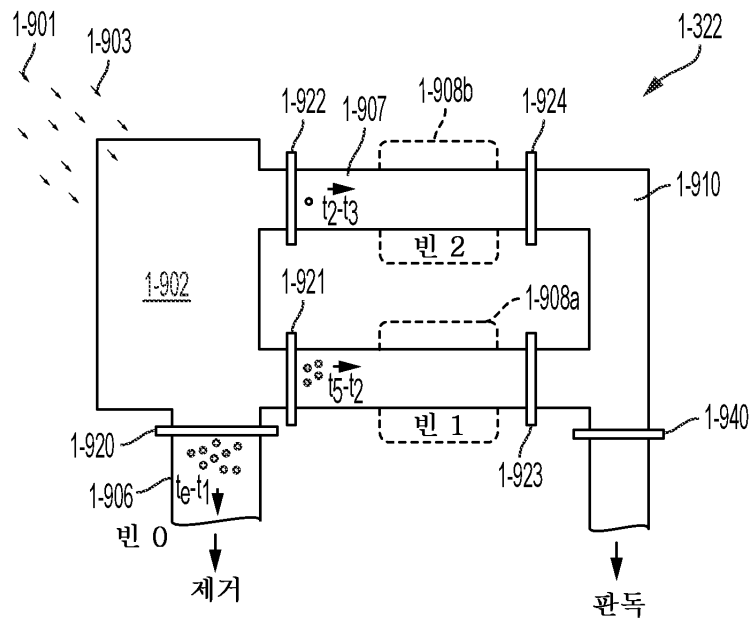


도 1-2A



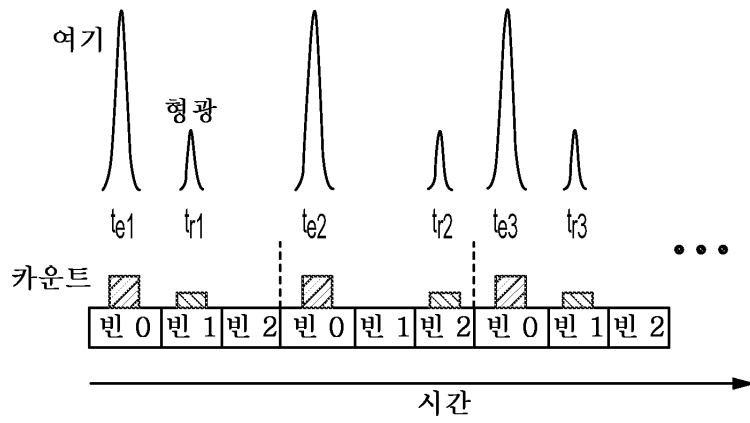
도 1-2B

도면 1vi

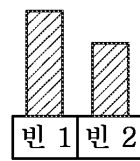


도 1-2C

도면1vii

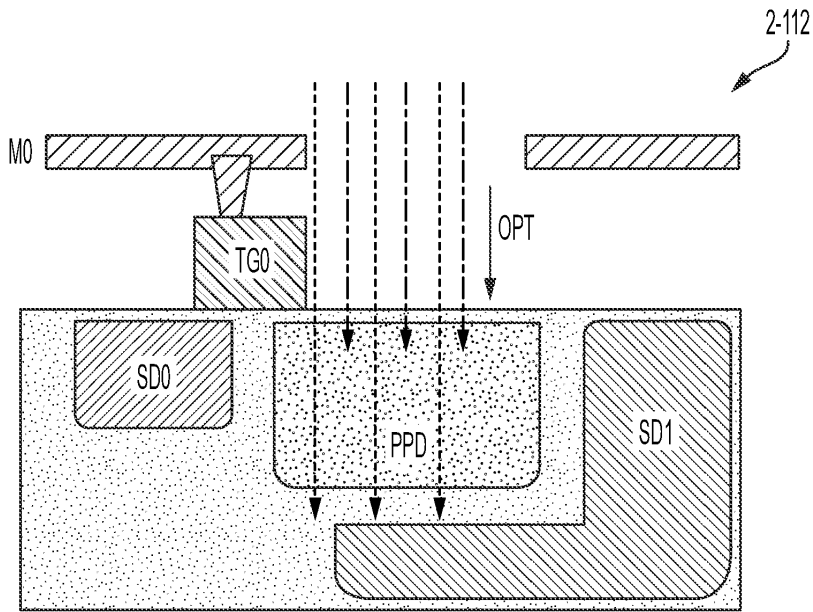


도 1-2D



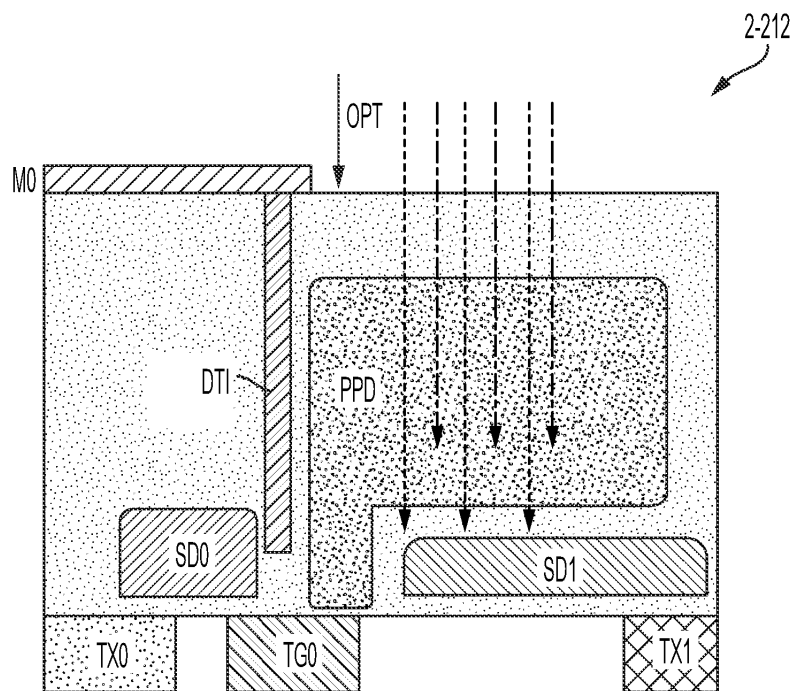
도 1-2E

도면2i



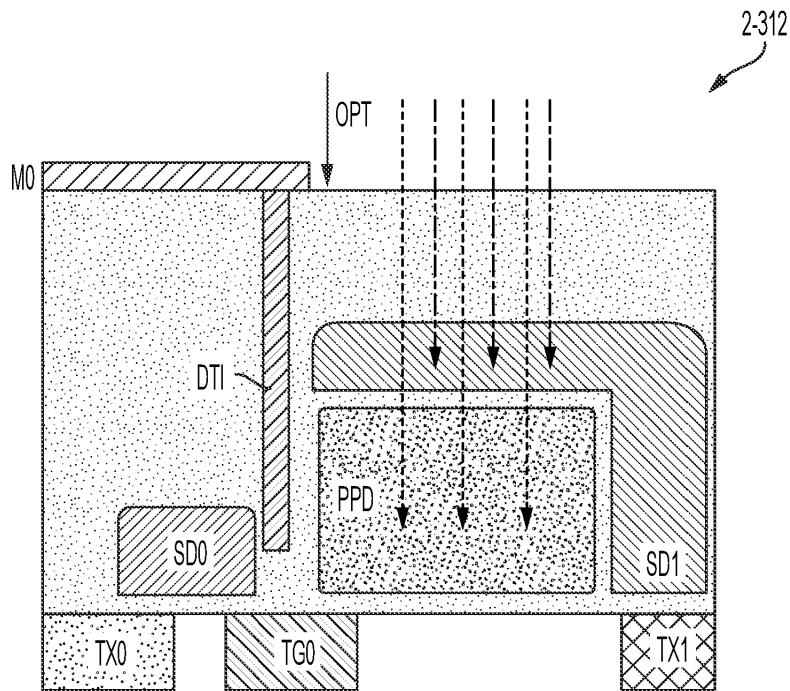
도 2-1

도면2ii



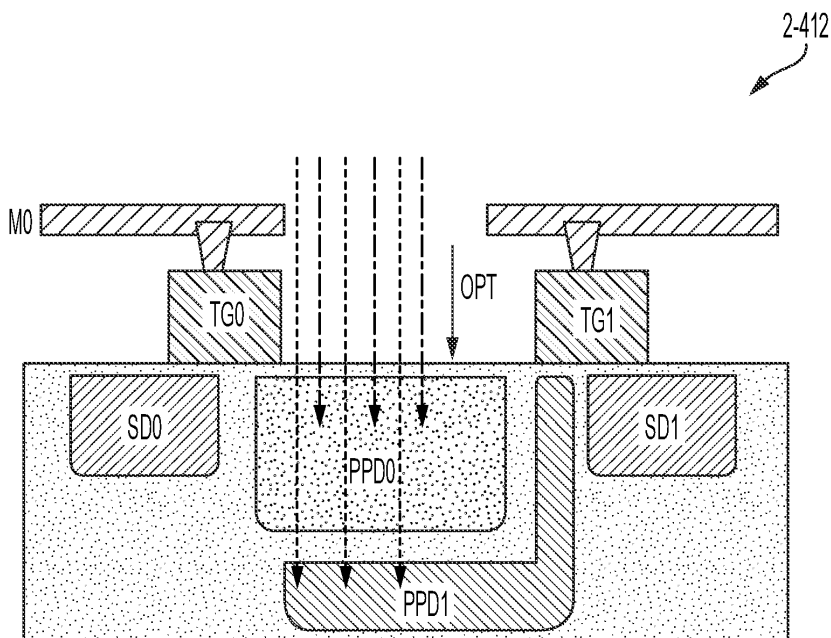
도 2-2

도면2iii



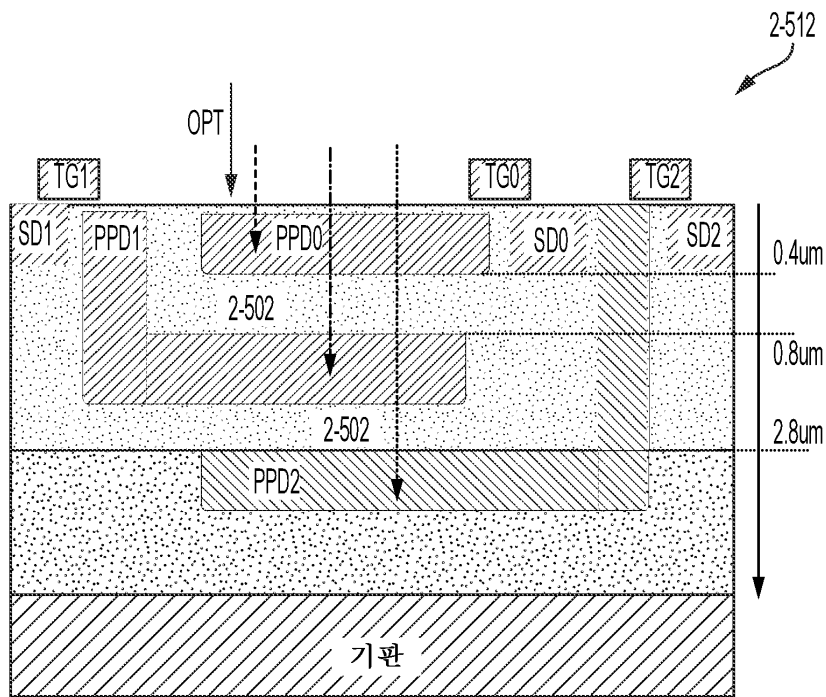
도 2-3

도면2iv



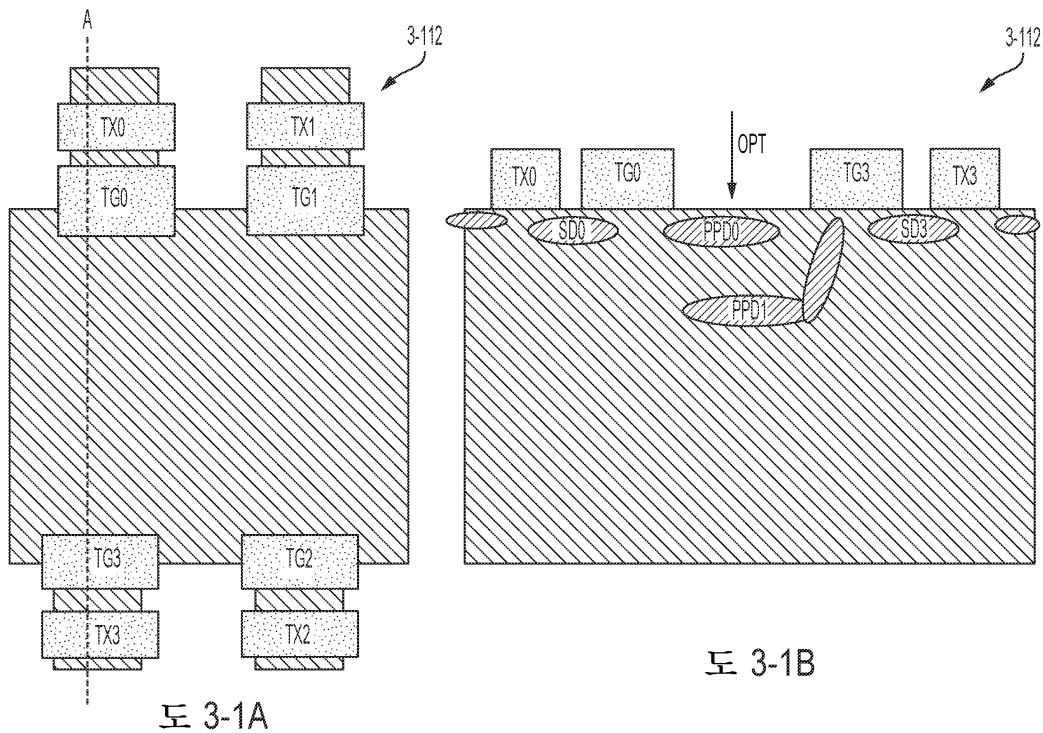
도 2-4

도면2v



도 2-5

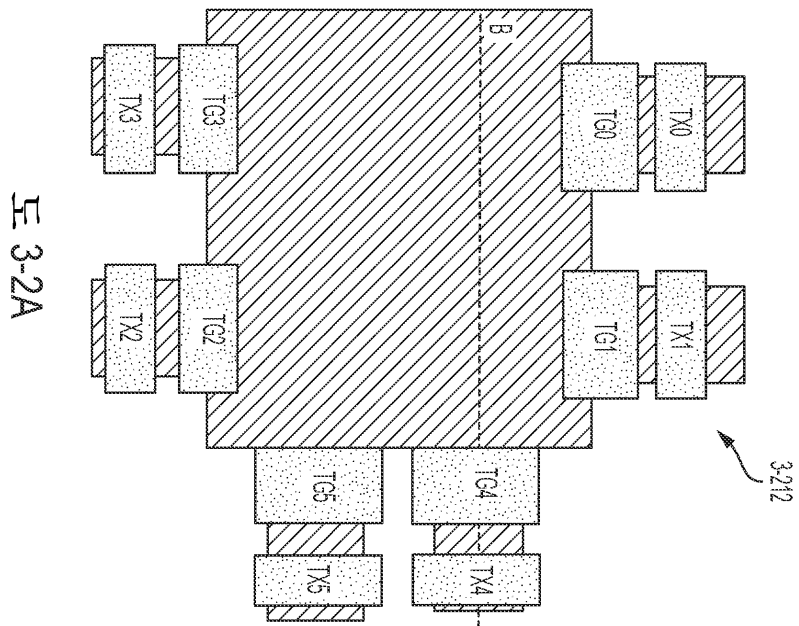
도면3i



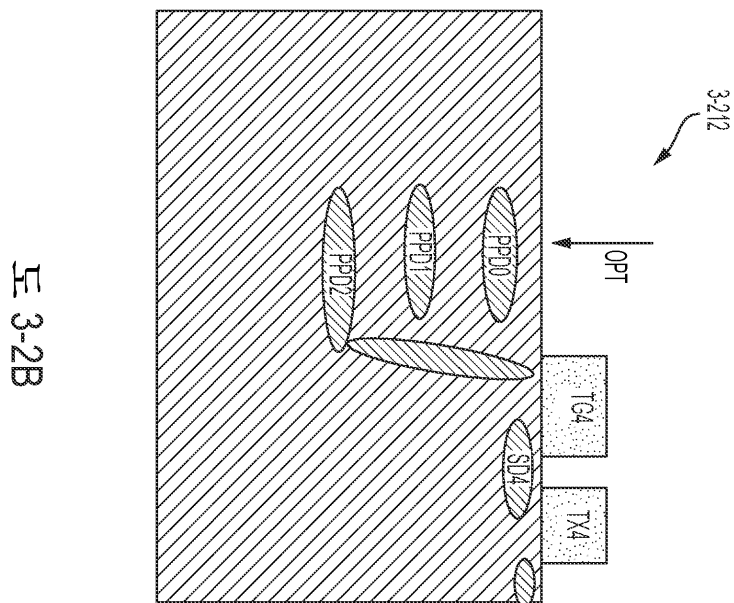
도 3-1A

도 3-1B

도면3ii

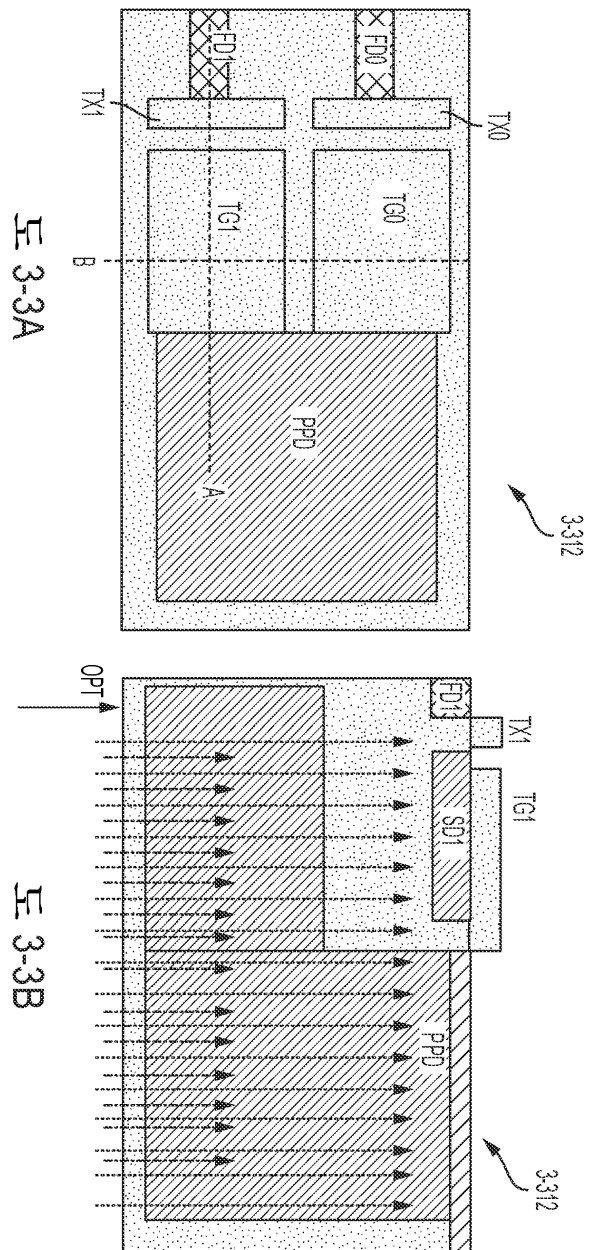


도 3-2A

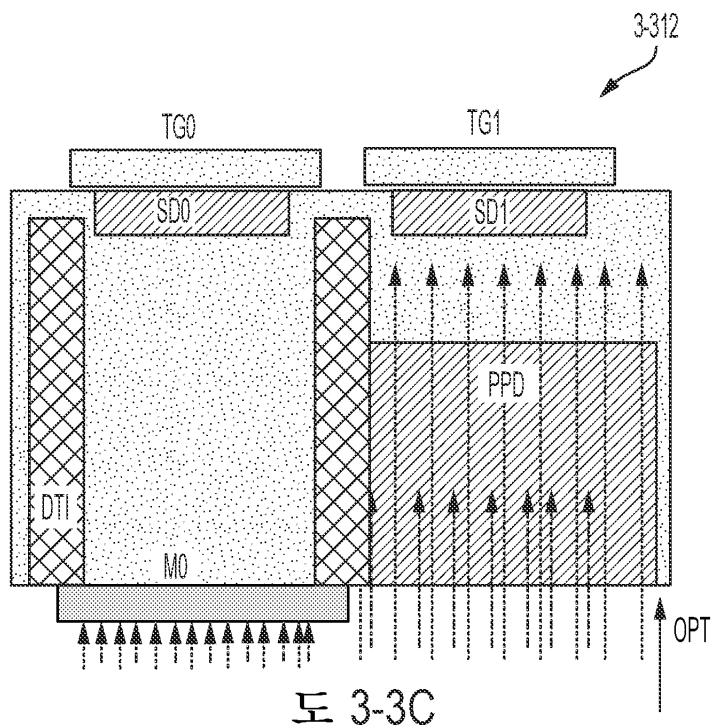


도 3-2B

도면3iii

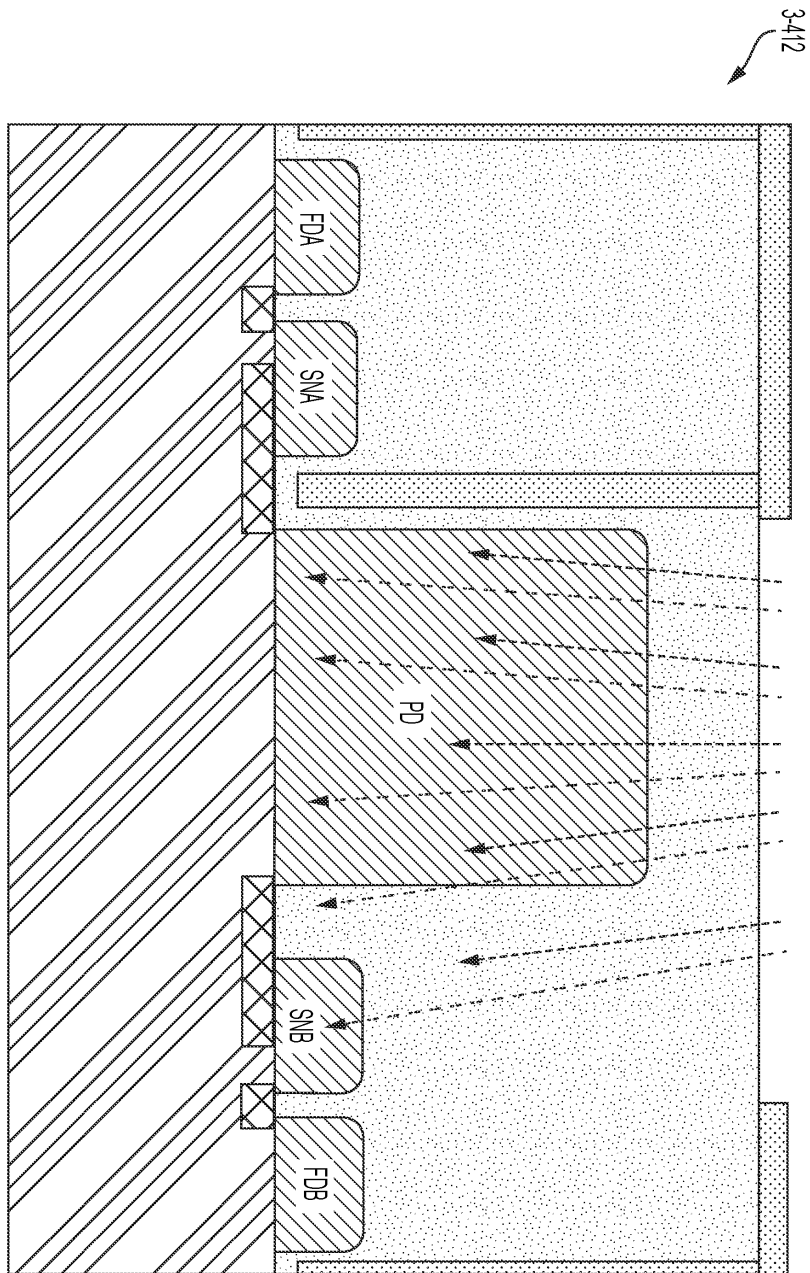


도면3iv

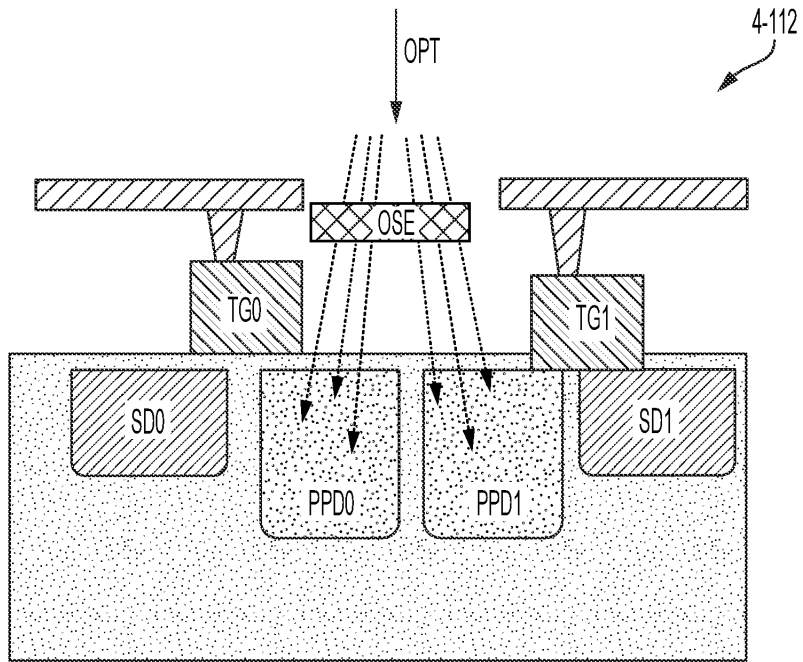


도면3v

도 3-4

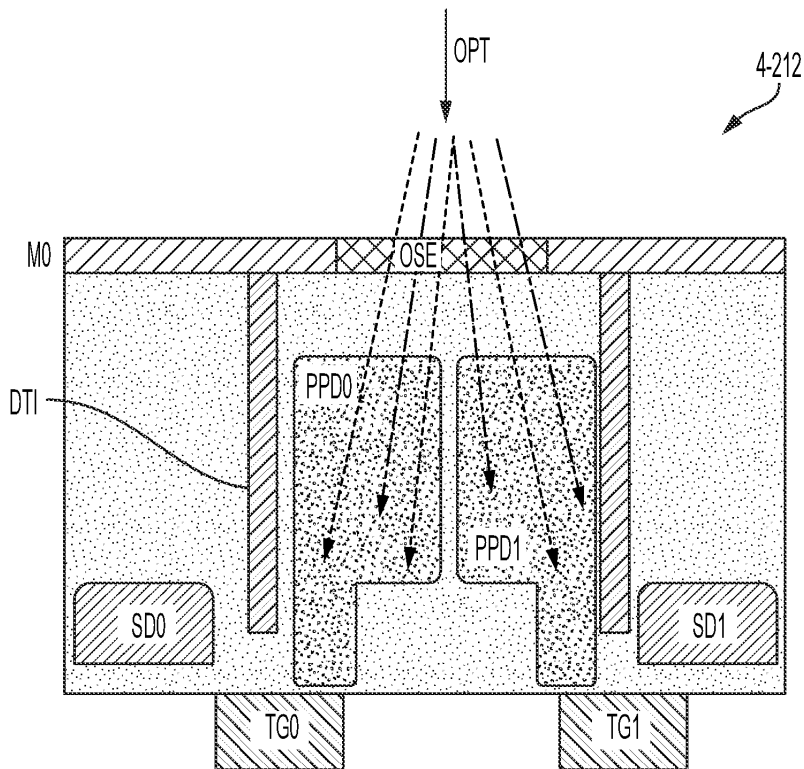


도면4i



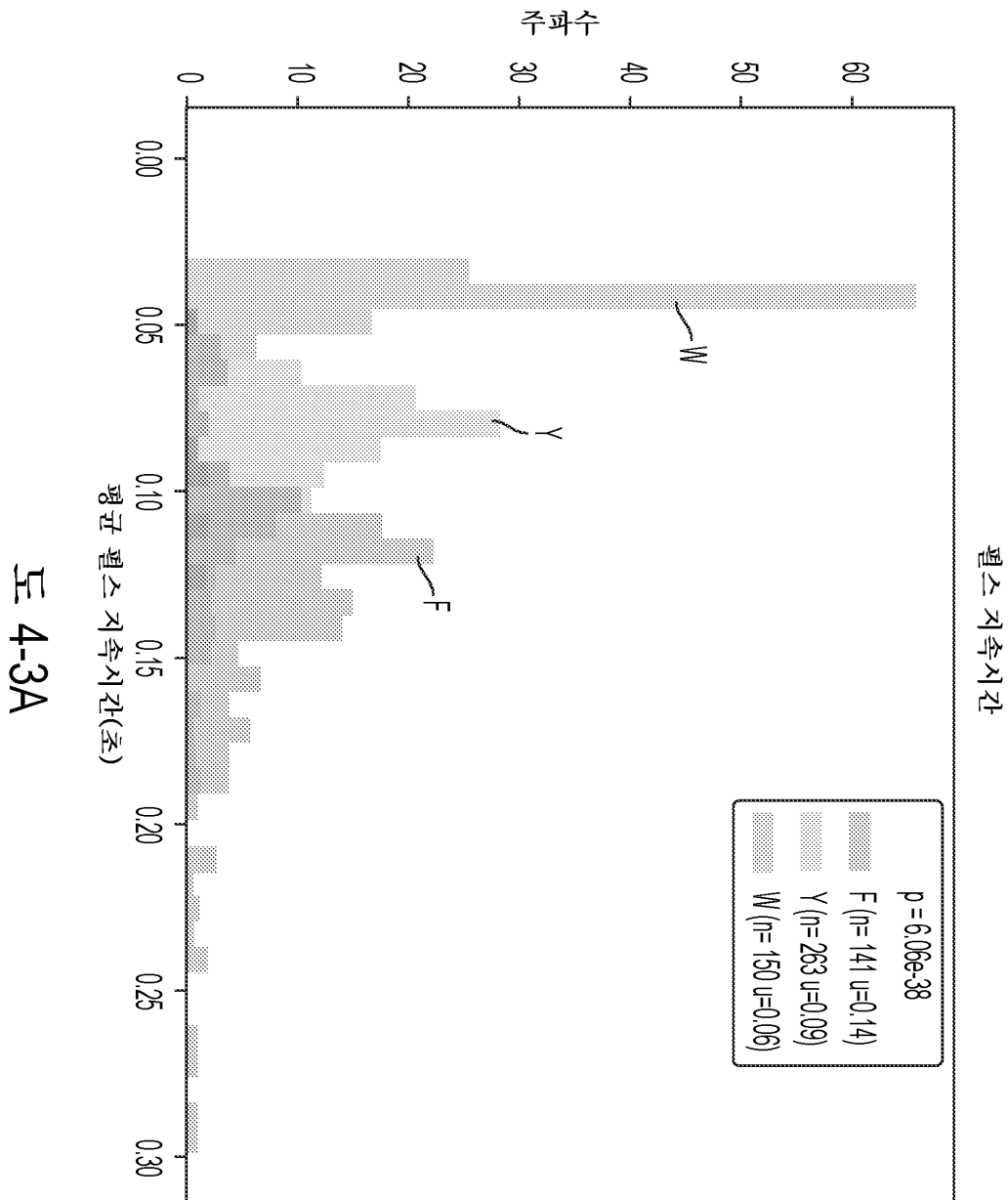
도 4-1

도면4ii

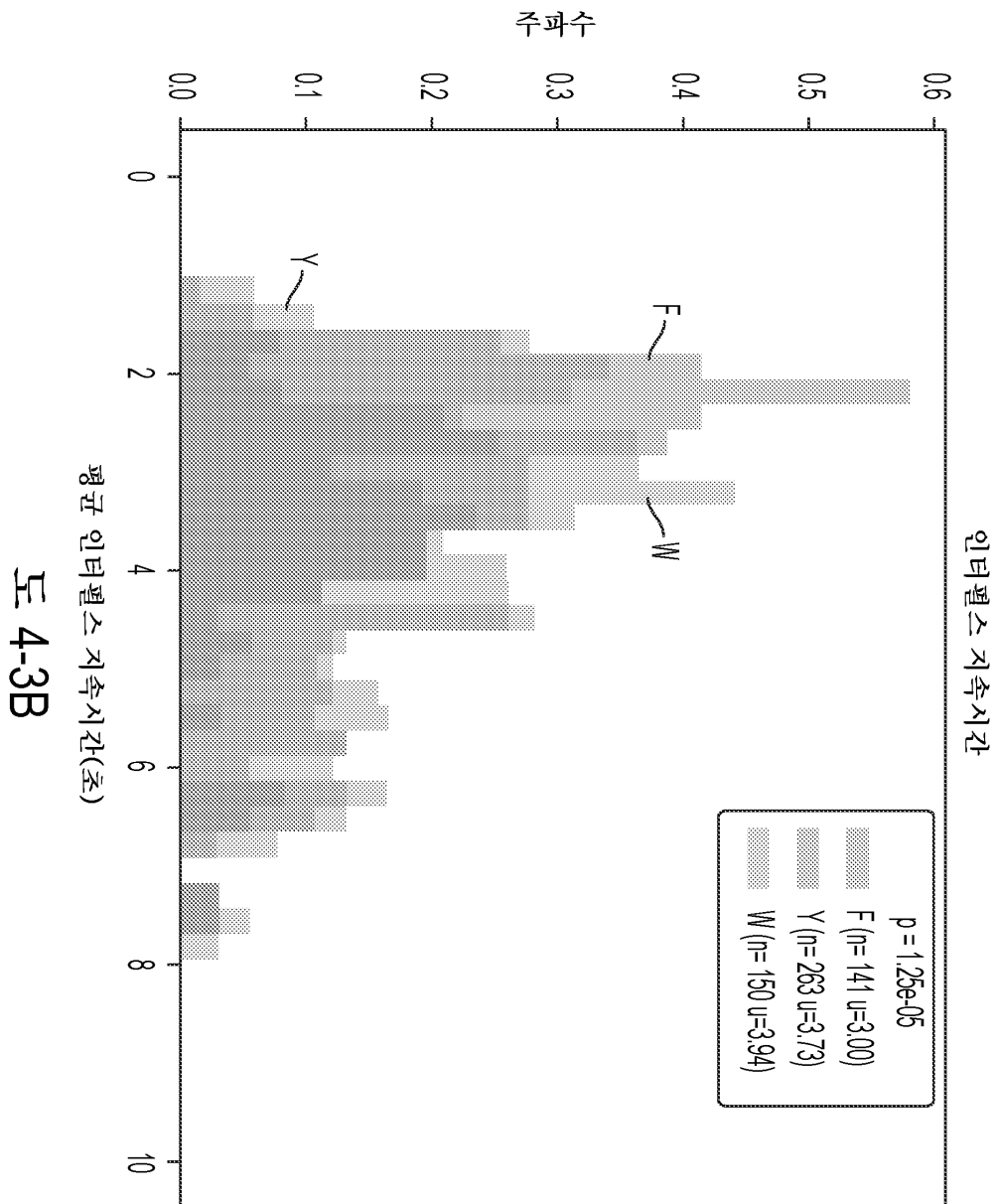


도 4-2

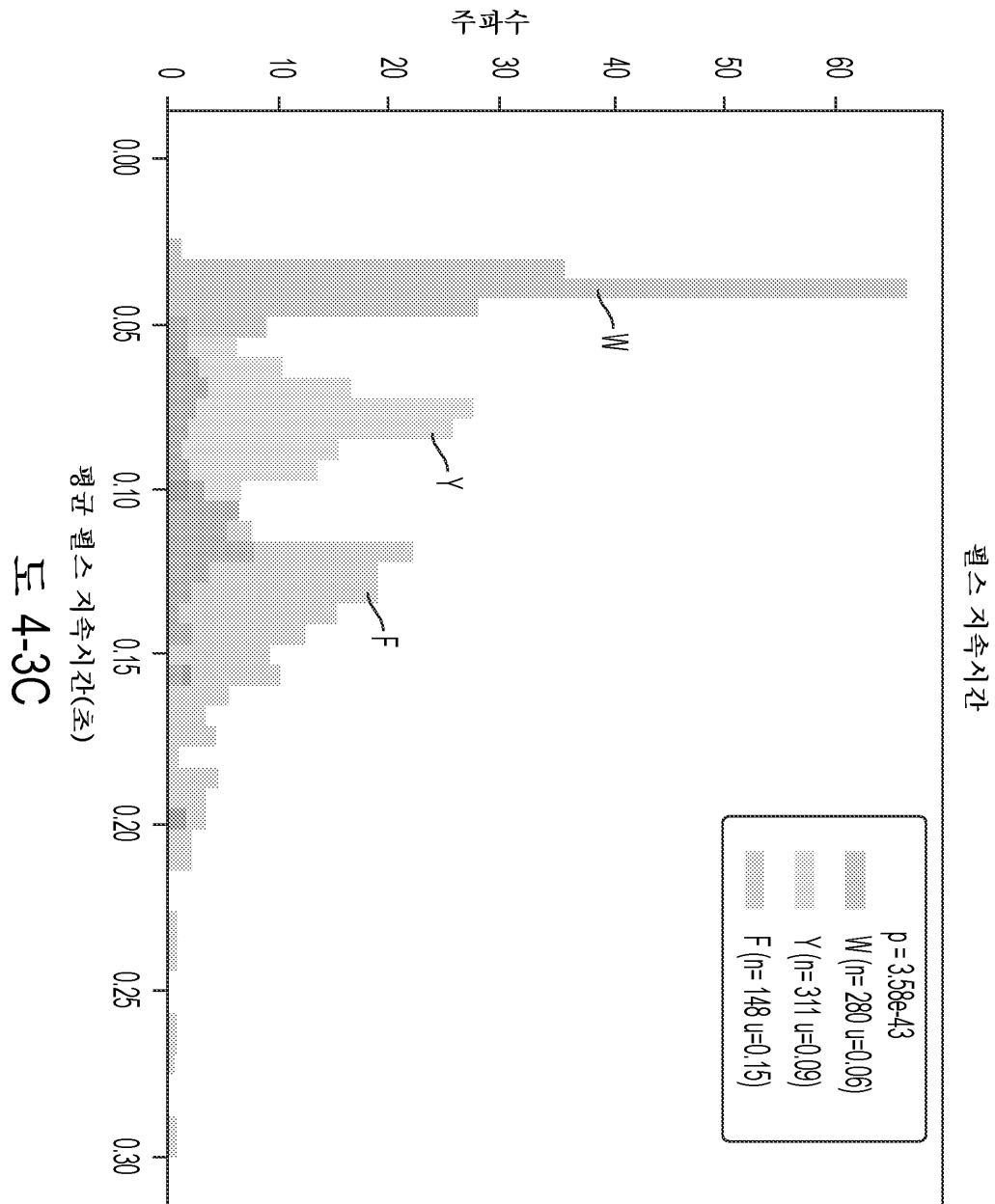
도면4iii



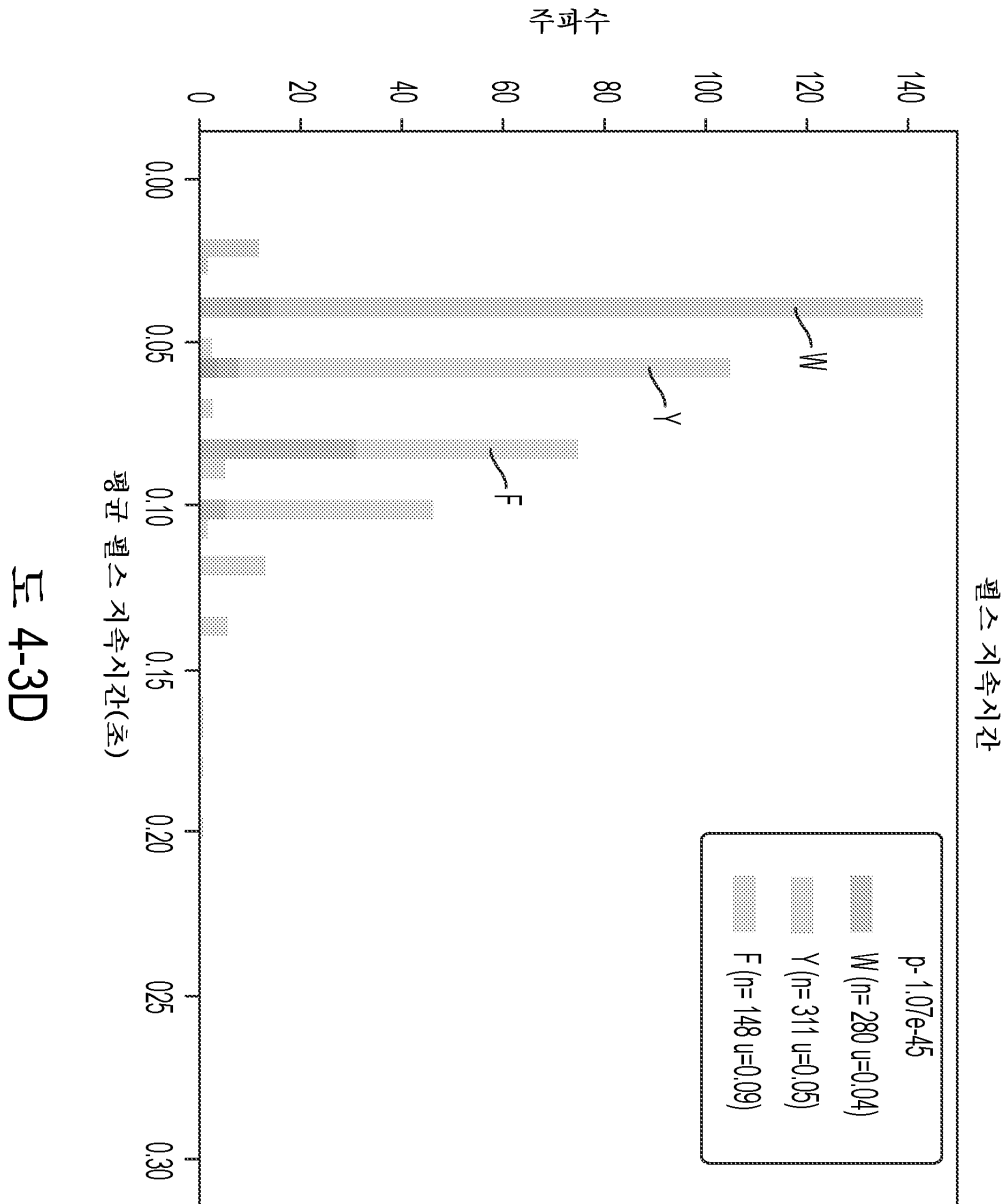
도면4iv



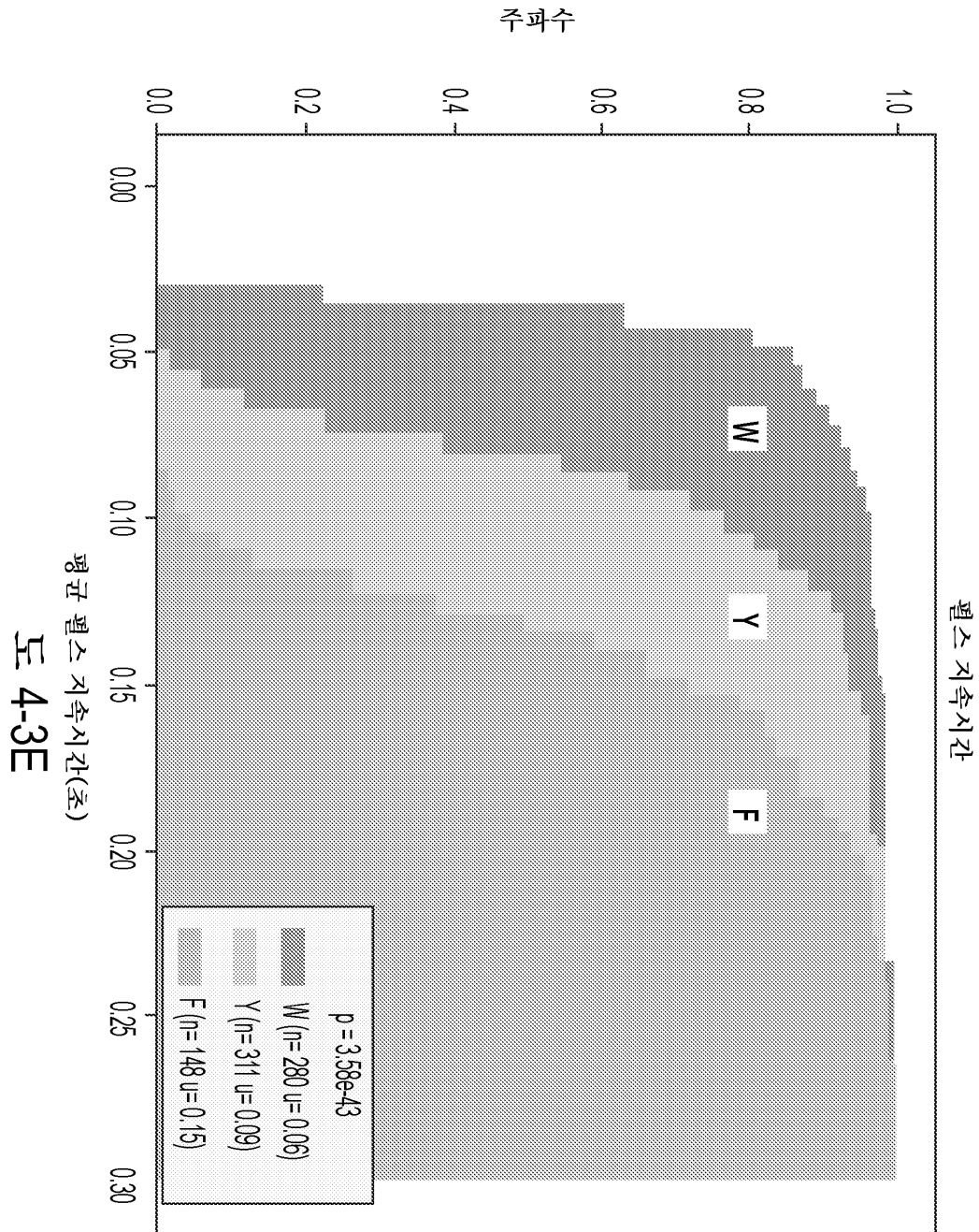
도면4v



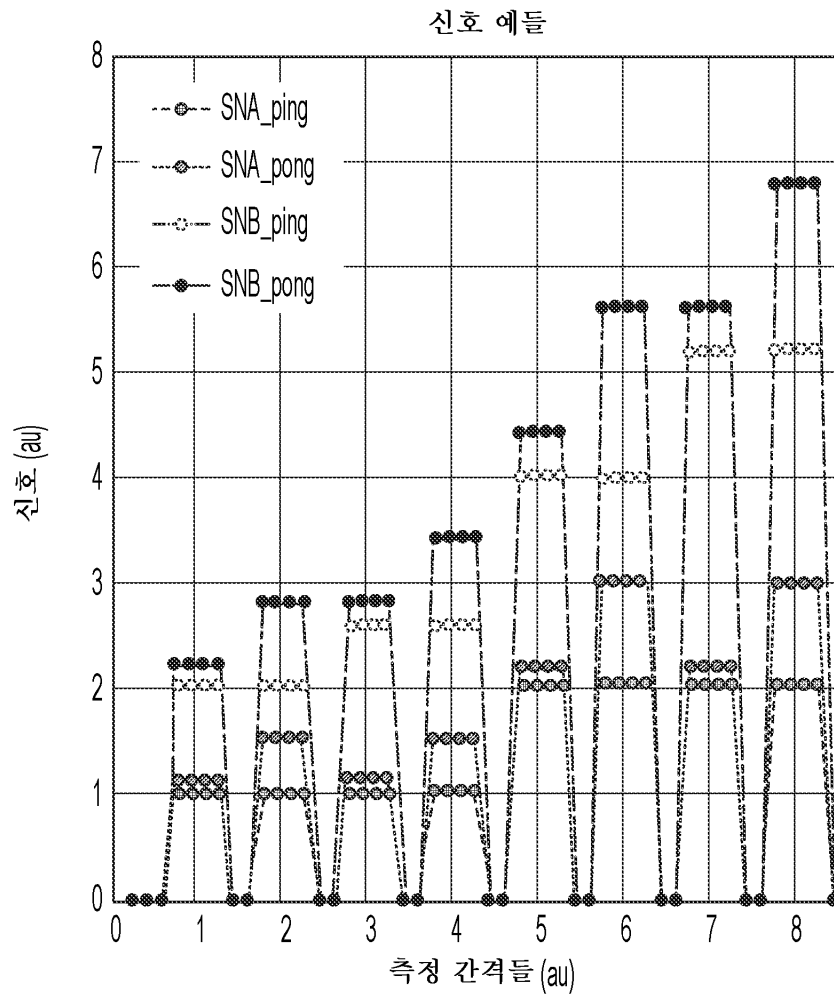
도면4vi



도면4vii



도면4vvi



도 4-4

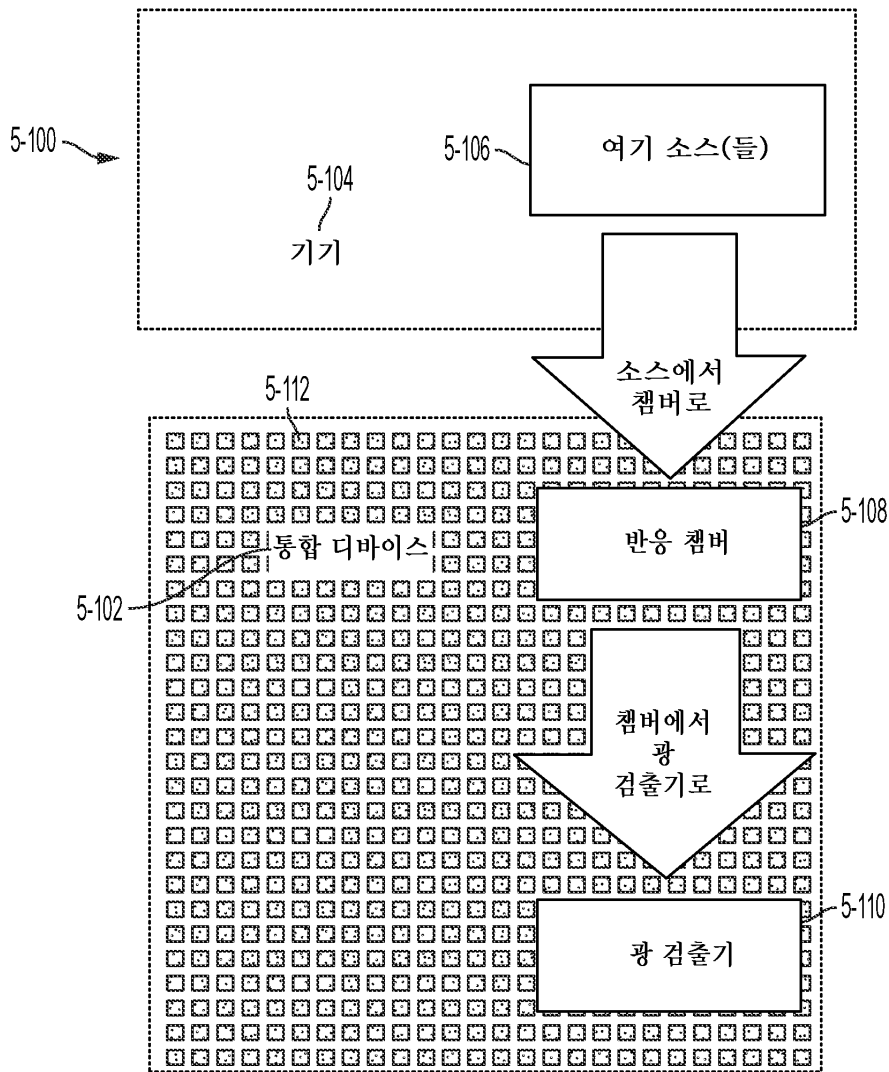
도면4ix

신호 예들

펄스 번호	강도	파장	수명
1	저	단	단
2	저	단	장
3	저	장	단
4	저	장	장
5	고	단	단
6	고	단	장
7	고	장	단
8	고	장	장

도 4-4 계속

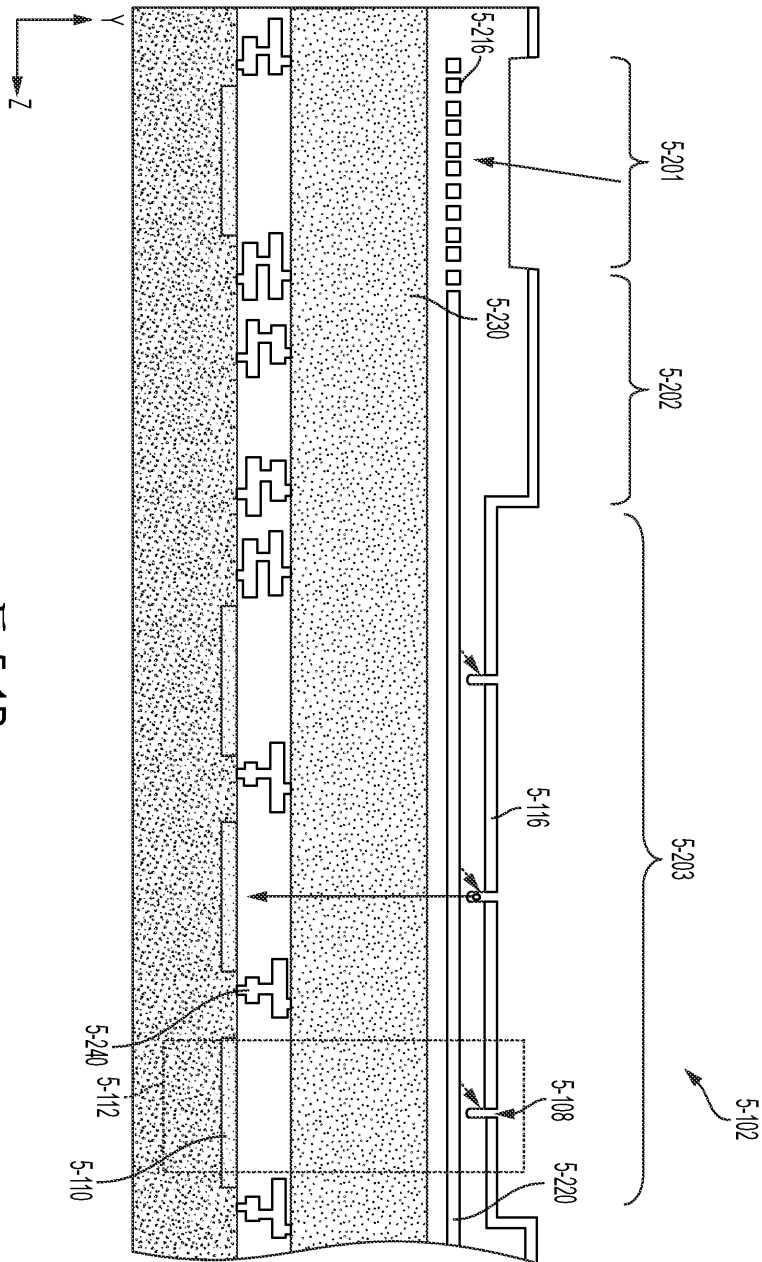
도면5i



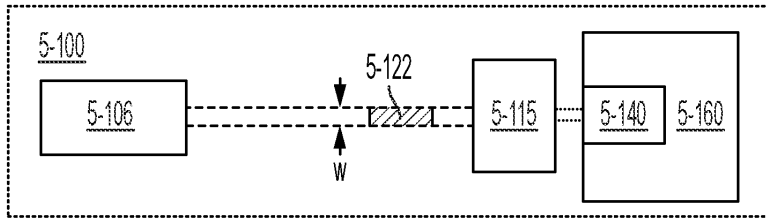
도 5-1A

도면5ii

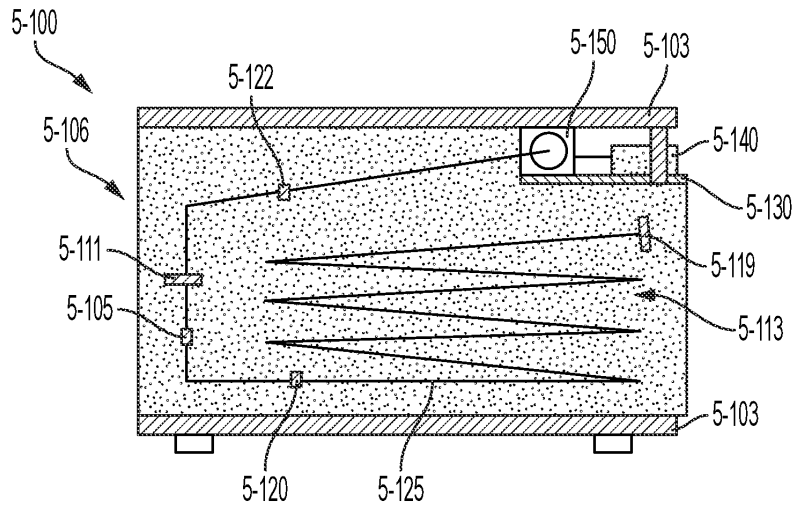
도 5-1B



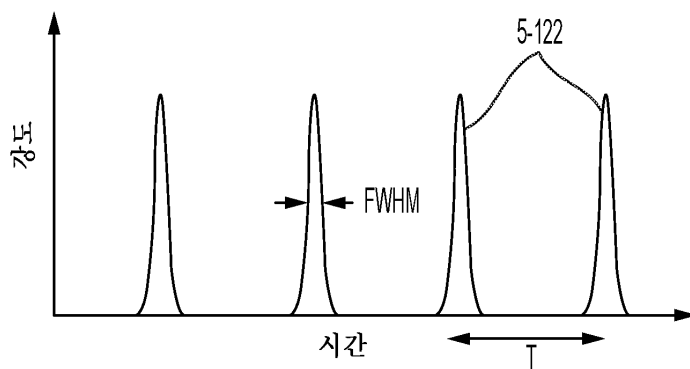
도면5iii



도 5-1C

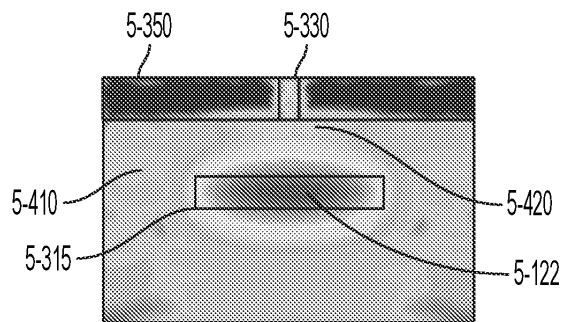
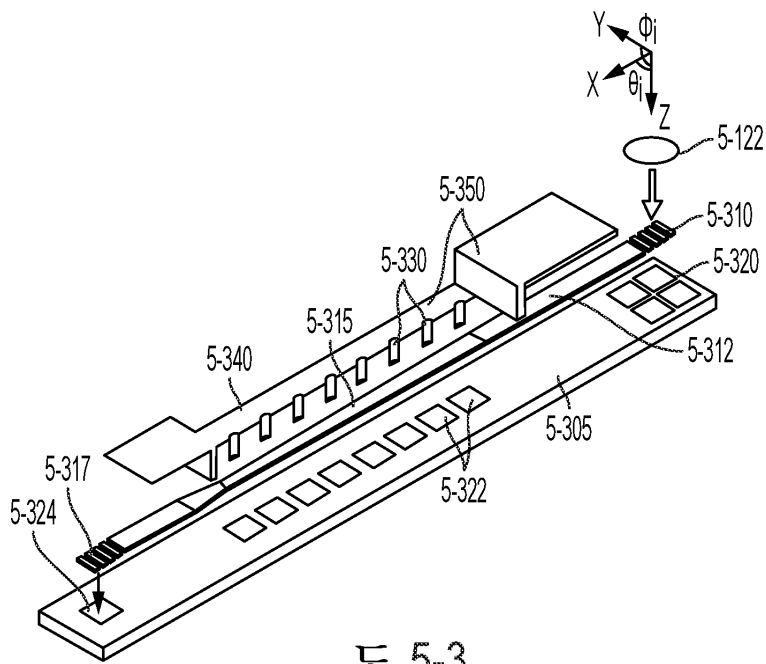


도 5-1D

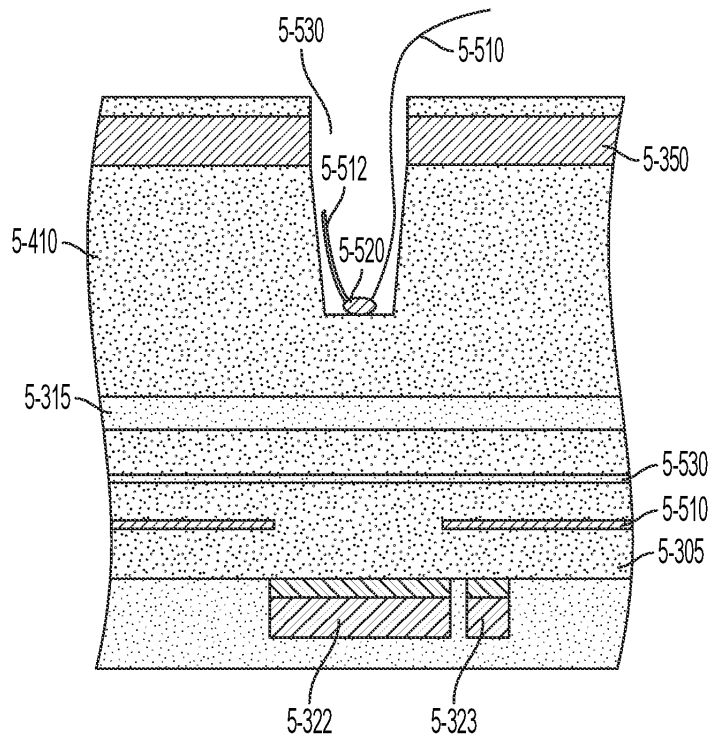


도 5-2

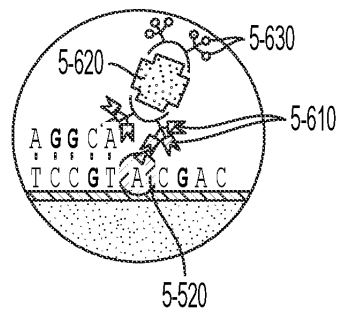
도면5iv



도면5v

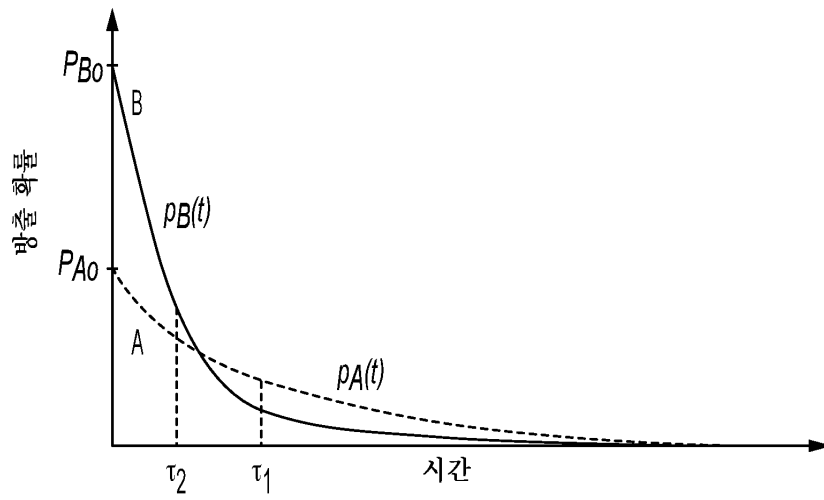


도 5-5

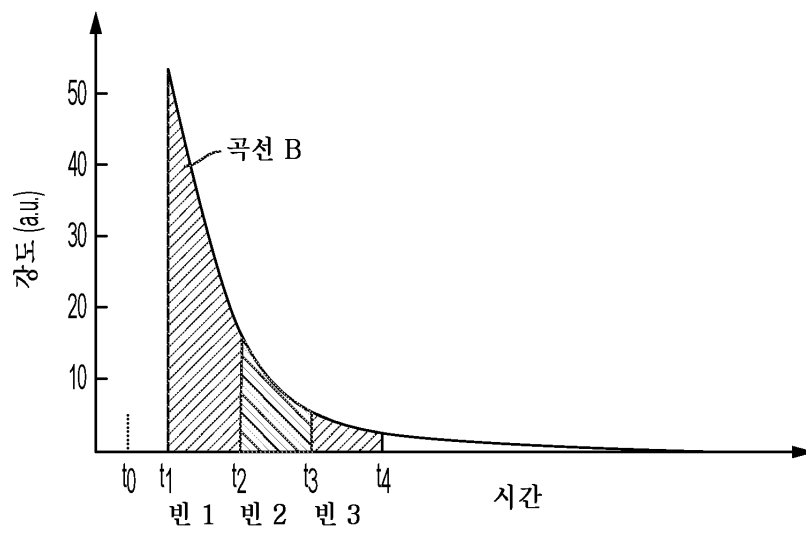


도 5-6

도면5vi

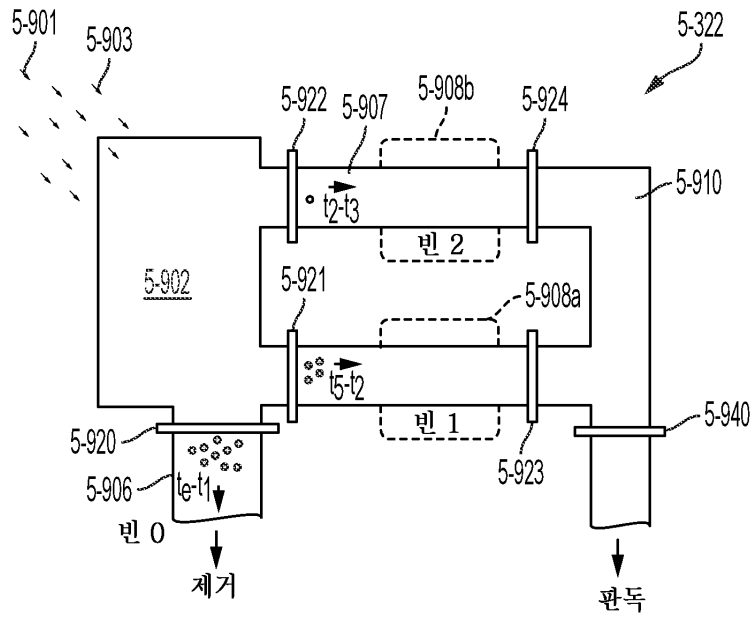


도 5-7

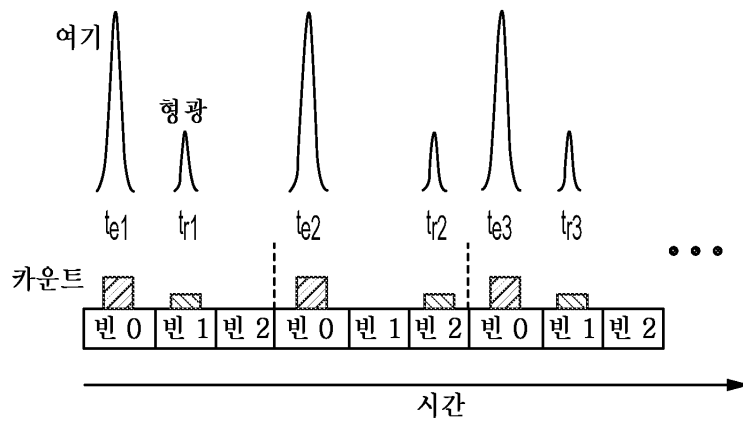


도 5-8

도면5vii

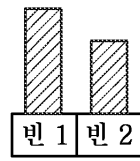


도 5-9

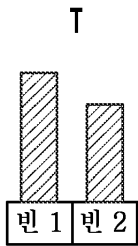


도 5-10A

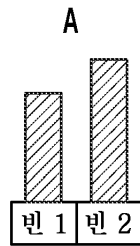
도면5vvi



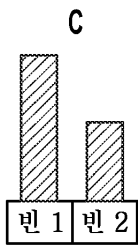
도 5-10B



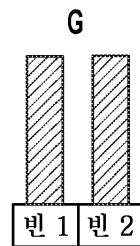
도 5-11A



도 5-11B



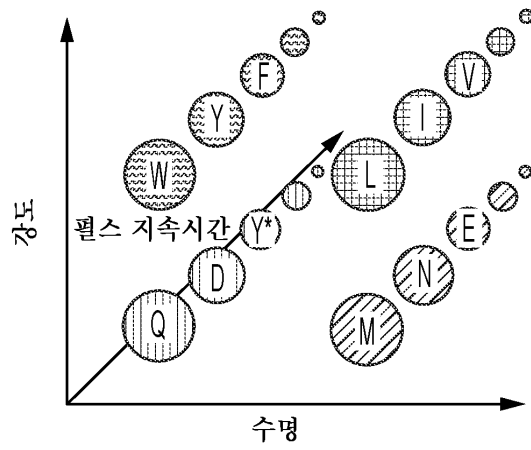
도 5-11C



도 5-11D

도면5ix

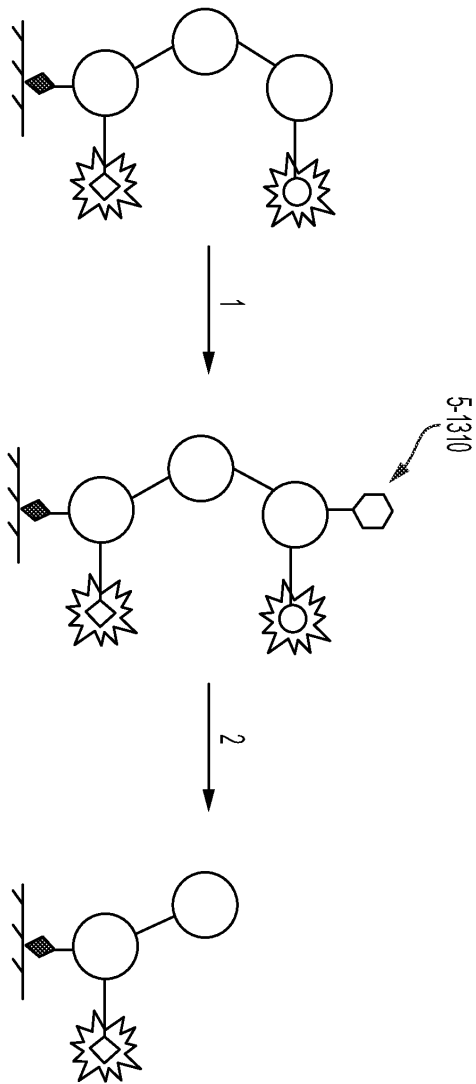
새로운 시퀀싱을 가능하게 함



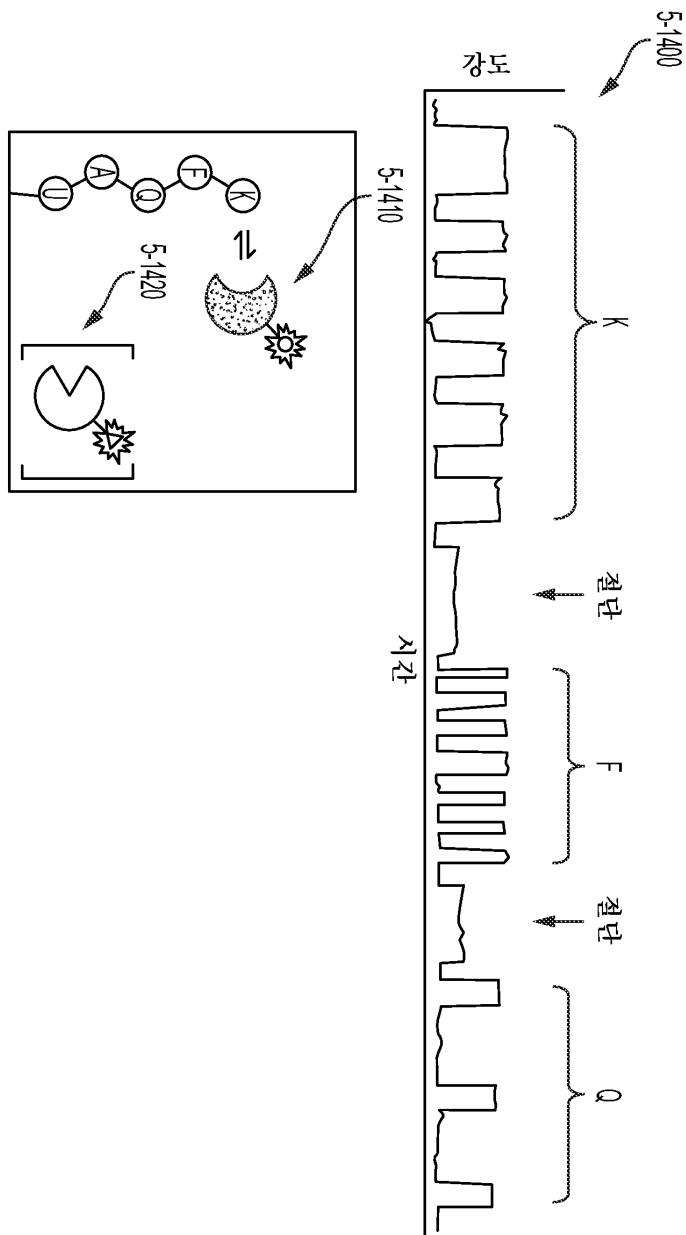
도 5-12

도면5x

도 5-13



도면5xi



도 5-14