



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108572439 B

(45) 授权公告日 2021. 07. 09

(21) 申请号 201810191355.1

(22) 申请日 2018.03.08

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108572439 A

(43) 申请公布日 2018.09.25

(30) 优先权数据
N2018855 2017.05.05 NL
62/468,883 2017.03.08 US

(73) 专利权人 伊鲁米那股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 孙英华 斯坦利·S·洪
马可·克鲁姆布格尔 彼得·纽曼
西蒙·普林斯 达科塔·沃森
冯文毅 安德鲁·詹姆斯·卡森
弗雷德里克·伊利

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 张瑞 杨明钊

(51) Int.Cl.
G02B 21/06 (2006.01)
G02B 21/33 (2006.01)
G02B 21/08 (2006.01)
G12M 1/34 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102439416 A, 2012.05.02
CN 102439416 A, 2012.05.02
US 2010157086 A1, 2010.06.24
CN 202281746 U, 2012.06.20
CN 208705562 U, 2019.04.05
CN 102084003 A, 2011.06.01
CN 101910399 B, 2015.11.25

审查员 吴腊红

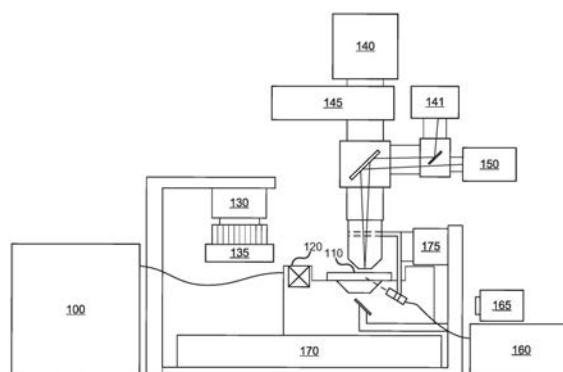
权利要求书2页 说明书18页 附图21页

(54) 发明名称

用于高通量测序的激光线照明器

(57) 摘要

本文描述了用于高通量测序的激光线照明器。本文描述了包括物镜和线路生成模块的成像系统。物镜可以将由线路生成模块发射的第一光束和由线路生成模块发射的第二光束聚焦在样本外部的焦点处,以便调节线宽。线宽可以被增加以降低样本表面上的光束的总体功率密度,使得样本表面上的光束的功率密度低于样本上的染料的光饱和度阈值。



1. 一种成像系统,包括:
线路生成模块和物镜;
所述线路生成模块包括:
第一光源,所述第一光源以第一波长发射第一光束;
第二光源,所述第二光源以第二波长发射第二光束;和
一个或多个线路形成光学器件,所述一个或多个线路形成光学器件将由所述第一光源发射的光束整形为线路,并将由所述第二光源发射的光束整形为线路;
其中,所述物镜将所述第一光束和所述第二光束聚焦在采样结构的样本外部的焦点处;
其中,所述第一光束的线宽被增加以降低所述样本的表面的所述第一光束的总体功率密度,使得所述样本的表面的所述第一光束的功率密度低于样本的第一染料的光饱和
度阈值。
2. 根据权利要求1所述的成像系统,其中,所述采样结构包括盖板、基板以及在所述盖板和所述基板之间的液体通道,其中所述液体通道包括顶部内表面和底部内表面,其中所述样本位于所述液体通道的所述顶部内表面处或所述底部内表面处。
3. 根据权利要求2所述的成像系统,其中,所述第一光束和第二光束的所述焦点在所述液体通道的所述底部内表面之下,以增加在所述采样结构的所述顶部内表面处的所述第一光束的所述线宽和所述第二光束的线宽。
4. 根据权利要求2所述的成像系统,其中,所述第一光束和第二光束的焦点在所述液体通道的所述底部内表面之上,以增加在所述采样结构的所述顶部内表面处的所述第一光束的所述线宽和所述第二光束的线宽。
5. 根据权利要求3所述的成像系统,其中,所述焦点在所述采样结构的所述底部内表面之下50 μm 至150 μm 之间。
6. 根据权利要求4所述的成像系统,其中,所述焦点在所述采样结构的所述底部内表面之上50 μm 至150 μm 之间。
7. 根据权利要求2所述的成像系统,还包括:时间延迟积分传感器,所述时间延迟积分传感器用于检测来自所述采样结构内的所述样本的荧光发射,其中所述时间延迟积分传感器具有在5 μm 与15 μm 之间的像素尺寸、在0.4 mm和0.8 mm之间的传感器宽度以及在16 mm和48 mm之间的传感器长度。
8. 根据权利要求3所述的成像系统,其中,所述第一光束的线宽和所述第二光束的线宽在10 μm 和30 μm 之间。
9. 根据权利要求8所述的成像系统,其中,所述第一光束的线长和所述第二光束的线长在1 mm和1.5 mm之间。
10. 根据权利要求4所述的成像系统,其中,所述第一光束的线长和所述第二光束的线长在1 mm和1.5 mm之间。
11. 根据权利要求3所述的成像系统,还包括一个或多个线路扩展光学器件,以增加所述第一光束的线宽和所述第二光束的线宽。
12. 根据权利要求11所述的成像系统,其中,所述一个或多个线路扩展光学器件包括散焦透镜、棱镜或漫射器。

13. 根据权利要求11所述的成像系统, 其中, 所述一个或更多个线路扩展光学器件包括位于从所述第一光源和第二光源到所述物镜的光路中的散焦透镜之后的鲍威尔透镜。

14. 根据权利要求3所述的成像系统, 其中所述第二光束的线宽被增加以降低所述样本的表面上的所述第二光束的总体功率密度, 使得在所述样本的表面上的所述第二光束的功率密度低于在所述样本的第二染料的光饱和度阈值。

15. 根据权利要求7所述的成像系统, 还包括: z平台, 以用于铰接所述物镜以调节所述第一光束的线宽并调节所述第二光束的线宽。

16. 根据权利要求15所述的成像系统, 还包括:

处理器; 以及

非暂时性计算机可读介质, 在所述非暂时性计算机可读介质上嵌入计算机可执行指令, 所述计算机可执行指令被配置成使所述成像系统:

确定来自所述时间延迟积分传感器的信号的质量; 和

在z轴上铰接所述物镜以调节所述焦点并优化来自所述时间延迟积分传感器的信号的质量。

17. 一种DNA测序系统, 包括:

线路生成模块和物镜;

所述线路生成模块包括:

多个光源, 每个光源发射光束; 和

一个或更多个线路形成光学器件, 所述一个或更多个线路形成光学器件将每个光束整形为线路; 以及

其中, 所述物镜或所述一个或更多个线路形成光学器件增加在流动池的第一表面或第二表面处的每条线路的宽度;

其中, 所述多个光源的第一光束的线宽被增加以降低样本的表面上的所述第一光束的总体功率密度, 使得所述样本的表面上的所述第一光束的功率密度低于样本的第一染料的光饱和度阈值。

18. 根据权利要求17所述的系统, 其中, 所述多个光源的焦点在所述流动池的顶部内表面之上或在所述流动池的底部内表面之下。

19. 根据权利要求18所述的系统, 其中, 所述多个光源的所述焦点在所述流动池的所述底部内表面之下50 μm 至150 μm 之间, 或者在所述流动池的所述顶部内表面之上50 μm 至150 μm 之间。

用于高通量测序的激光线照明器

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年3月8日提交且名称为“Laser Line Illuminator For High Throughput Sequencing”的美国临时专利申请号62/468,883的权益,该专利申请以引用方式整体并入本文。本申请还要求于2017年5月5日提交且名称为“Laser Line Illuminator For High Throughput Sequencing”的荷兰专利申请号N2018855的权益。

技术领域

[0003] 本发明涉及,但不限于用于高通量测序的激光线照明器。

[0004] 背景

[0005] 生物光学分析仪器(如基因测序仪)倾向于包括多个可配置部件,每个部件具有多个自由度。这些生物光学分析仪器越来越复杂,导致制造和操作费用增加。一般来说,这些类型的仪器都能从其许多内部光学部件的精确对准中受益。例如,在一些基因测序仪器中,内部部件通常在精密公差内对准。对于这种仪器的许多制造技术涉及将所有部件安装在精密板上,然后配置和对准每个部件。部件对准可能在运输或使用期间发生变化。例如,温度变化可能会改变对准。重新对准每个部件需要时间和技巧。在一些示例中,可以存在所有部件中可达到的超过30个的总自由度,并且它们彼此交互。大量的自由度使对准和配置复杂化并且增加了系统操作的时间和费用。光学测序仪的制造和操作可以通过模块化架构降低所有系统部件上可达到的自由度来进行简化。

[0006] 光学测序仪可以使用激光线照明来检测生物样本和对生物样本测序。例如,激光线照明可以使用时间延迟积分(TDI)传感器来实现高通量扫描以检测来自样本流动池的荧光发射。检测到的发射可用于识别生物样本的基因组分以及对其进行测序。然而,在高扫描速度和/或高激光输出功率下,功能性可能受到荧光团的光饱和度和/或荧光团的光漂白和/或对样本的光致损伤的影响。高功率激光器也可对物镜造成损坏,包括粘合胶、涂层和玻璃。

[0007] 概述

[0008] 本文公开的技术的各种实施方式描述了包括物镜和线路生成模块的成像系统,其中成像系统被配置为调节由线路生成模块在生物样本的表面上发射的线路的宽度。

[0009] 在一个示例中,成像系统包括:线路生成模块和物镜。线路生成模块包括用于以第一波长发射第一光束的第一光源;以第二波长发射第二光束的第二光源;以及一个或更多个线路形成光学器件,该一个或更多个线路形成光学器件将由第一光源发射的光束成形为线路以及将由第二光源发射的光束成形为线路。在该示例中,物镜被配置成将第一光束和第二光束聚焦在采样结构的样本外部的焦点处。

[0010] 在一个示例中,采样结构包括:盖板、基板以及盖板和基板之间的液体通道。在该示例中,液体通道包括顶部内表面和底部内表面,并且样本位于液体通道的顶部内表面处或底部内表面处。焦点可以在液体通道的底部内表面之下,以增加在采样结构的顶部内表面处的第一光束的线宽和第二光束的线宽。可选地,焦点可以在液体通道的底部内表面之

上,以增加在采样结构的顶部内表面处的第一光束的线宽和第二光束的线宽。

[0011] 在一些实施方式中,采样结构可拆卸地耦合到成像系统。在特定的实施方式中,采样结构是流动池。

[0012] 在特定的实施方式中,焦点在采样结构的底部内表面之下约50 μm 至约150 μm 之间。可选地,焦点在采样结构的底部内表面之上约50 μm 至约150 μm 之间。

[0013] 在一个实施方式中,成像系统包括用于检测来自样本的荧光发射的时间延迟积分(TDI)传感器。在特定的实施方式中,TDI传感器具有介于约5 μm 与约15 μm 之间的像素尺寸、介于约0.4mm与约0.8mm之间的传感器宽度以及介于约16mm与约48mm之间的传感器长度。

[0014] 在一个实施方式中,第一光束的线宽和第二光束的线宽在大约10 μm 和大约30 μm 之间。在另一实施方式中,第一光束的线长和第二光束的线长在约1mm与约1.5mm之间。

[0015] 在一个实施方式中,一个或更多个线路扩展光学器件包括散焦透镜、棱镜或漫射器。在特定的实施方式中,一个或更多个线路扩展光学器件包括位于从光源到物镜的光路中的散焦透镜之后的鲍威尔透镜(Powell lens)。

[0016] 在一些实施方式中,增加第一光束的线宽以降低第一光束在样本的表面上的总功率密度,使得第一光束在样本的表面上的功率密度低于样本上的第一染料的光饱和度阈值,并且增加第二光束的线宽以降低第二光束在样本的表面上的总功率密度,使得第二光束在样本的表面上的功率密度低于样本上的第二染料的光饱和度阈值。

[0017] 在一些实施方式中,成像系统包括z平台,以用于铰接(articulate)物镜以调节第一光束的线宽以及调节第二光束的线宽。在另外的实施方式中,成像系统包括处理器;以及其上嵌入有计算机可执行指令的非暂时性计算机可读介质,该计算机可执行指令被配置成使系统:确定来自TDI传感器的信号的质量;以及铰接在z轴上的物镜以调节焦点并优化来自TDI传感器的信号质量。

[0018] 在另一个示例中,DNA测序系统包括:线路生成模块和物镜。在该示例中,线路生成模块可以包括:多个(a plurality of)光源,每个光源发射光束;以及一个或更多个线路形成光学器件,以将每个光束整形为一条线路;以及物镜或一个或更多个线路形成光学器件将增加流动池的第一表面或第二表面处的每条线路的宽度。

[0019] 在该示例的实施方式中,物镜将每个光束聚焦在流动池的内表面外部的焦点处,以增加流动池的第一表面或第二表面处的每条线路的宽度。焦点可以在流动池的底部内表面之下约50 μm 至约150 μm 之间或者在流动池的顶部内表面之上约50 μm 至约150 μm 之间。

[0020] 在一些实施方式中,成像系统的物镜被设计为略微有限共轭以将准直激光聚焦在成像表面之下约50和约150 μm 之间的距离。

[0021] 在一些实施方式中,线路生成模块(LGM)使用鲍威尔透镜或其他光束整形光学器件以期望的高宽比提供均匀线照明。该系统可以被配置为在物镜平面(例如,流动池表面)上光学调节衍射受限焦点。通过调节流动池表面之上或之下的焦点,入射到流动池表面上的光束宽度可以被增加,样本和流动池处的激光功率强度可以被降低。可以将功率密度控制在荧光团的光饱和度以下或接近荧光团的光饱和度以用于基因样本检测(例如,DNA、RNA或其他样本检测),同时仍然满足噪声和速度的TDI传感器集成公差。在一些实施方式中,将模块化光学分析系统的部件分组为模块化子组件,然后将该模块化子组件安装在精密板或其他稳定结构上可以降低相对自由度并且简化整体系统维护。

[0022] 例如,在一个实施方式中,模块化光学分析系统可以包括分组成四个模块化子组件的成套部件。第一模块化子组件可以包括一起分组到LGM的多个激光器和相应的激光光学器件。第二模块化子组件可以包括分组到发射光学模块(EOM)的透镜、调谐和滤光光学器件。第三模块化子组件可以包括分组到相机模块(CAM)中的相机传感器和相应的光机械装置。第四模块化子组件可以包括分组到聚焦跟踪模块(FTM)的聚焦跟踪传感器和光学器件。在一些实施方式中,系统的部件可以分组到不同的模块化子组件。根据特定的应用和设计选择,部件可能被分组为更少或更多数量的子组件。每个模块化子组件可以通过将各个部件结合到安装板或外壳上并且在模块化子组件的预定公差内精确地对准和配置部件来进行预制。每个模块化子组件可以被制造成使自由度最小化,使得仅关键部件可以在一个或更多个方向上移动或旋转,以实现精确对准。

[0023] 在一些实施方式中,LGM可以预先配置在用精密接口和光学器件设计的LGM装配工作台上。LGM装配工作台可能包括组装物镜、光束分析仪、对准目标、衰减器、精密板和平移台。组装物镜可具有比模块化光学系统上的EOM的视场、焦距和工作距离更大的视场、焦距和工作距离,从而能够实现激光模块和LGM的内部光学器件的初始对准。光束分析仪可以是配置成检测并报告各个目标定位处的光束强度的2D成像传感器。光束的对准可以包括通过操纵LGM内的各种内部光学器件和/或反射镜来优化这些目标定位处的光束位置、强度、指向方向。对各种内部光学部件的操纵和使用光束分析仪对激光器的评估可以是自动化过程或手动过程。

[0024] 系统还可以包括精密安装板。精密安装板可以用对准表面制造,诸如安装销、槽、狭缝、索环、翼片、磁铁、基准面、工具球或设计成在其期望的位置中接受和安装每个预制和测试的模块化子组件的其他表面。精密安装板可以包括平坦结构、非平坦结构、实心结构、中空结构、蜂窝状或网格状结构或本领域已知的其他类型的刚性安装结构。在一些示例中,精密安装板结合或耦合到被配置为保持水平安装表面并抑制振动的平台运动组件。平台组件可以包括致动器以控制光学目标的一个或更多个控制表面从而提供对准模块化子组件(例如,EOM和CAM)的反馈,以例如在预定公差内重新定位一个或更多个光学部件或传感器。这些精确的运动设备可以按照逐步或连续的运动将照明线路精确地定位在光学成像系统的视场内。

[0025] 组装模块化光学分析系统可以包括将每个模块化子组件安装在精密安装板上并且使用一个或更多个控制调节来执行最终对准。在一些示例中,在其部件的每一个上具有超过30个自由度的光学分析系统可以被减少到其部件的每一个上具有小于10个自由度的模块化光学分析系统,其中部件被分组成预先配置的模块化子组件。这些其余的自由度可以被选择用于优化部件间对准公差,而不实施主动或频繁的对准过程。在一些实施方式中,一个或更多个模块化子组件内的一个或更多个控制调节可以使用安装在子组件中的一个或更多个相应的致动器来致动。

[0026] 模块化子组件中的一个或更多个模块化子组件(例如,CAM或FTM)内的传感器和/或检测器可以被配置为将数据传输到计算机,该计算机包括处理器和其上存储有机可读指令的非暂时性计算机可读介质。软件可配置为例如通过检测和分析光束聚焦、强度和形状来监测最优系统性能。在一些示例中,系统可以包括被配置为显示对于每个模块化子组件的对准和性能特定的图案的光学目标。然后,软件可以经由图形用户界面指示何时特定

的模块子组件次优化运行以及推荐开环调节或实施闭环动作过程以改正问题。例如,软件可以被配置为向致动器传输信号以在预定公差内重新定位特定部件,或者可以仅推荐置换执行不佳的模块化子组件。该软件可以本地运行或经由网络接口远程运行,实现远程系统诊断和调整。

[0027] 结合附图,通过下面的详细描述,所公开的技术的其他特征和方面将变得明显,附图以示例的方式示出了根据所公开的技术的示例的特征。该概述不旨在限制由权利要求和等同物限定的本文所述的任何发明的范围。

[0028] 应该认识到,前述概念的所有组合(假设这样的概念不相互不一致)被认为是本文公开的发明主题的一部分。特别地,出现在本公开结尾处的要求保护的主题的所有组合被认为是本文公开的发明主题的一部分。

附图说明

[0029] 参照以下附图详细描述本文公开的根据一个或更多个实施方式的技术。提供这些图是为了便于读者理解所公开的技术,并且不旨在穷举或将本公开限制为所公开的确切形式。实际上,附图中的图仅被提供用于说明的目的,并且仅描绘了所公开技术的典型或示例实施方式。此外,应当理解,为了说明的简单和清楚,图中所示的元素不一定按比例绘制。

[0030] 图1A示出了可以利用其实现本文所公开的系统和方法的示例图像扫描系统的广义框图。

[0031] 图1B是示出根据本文公开的实施方式的示例模块化光学分析系统的透视图。

[0032] 图1C是示出根据本文公开的实施方式的示例精密安装板的透视图。

[0033] 图1D示出了与本文公开的实施方式一致的示例模块化光学分析系统的框图。

[0034] 图1E示出了与本文公开的实施方式一致的示例模块化光学分析系统的透视图。

[0035] 图1F示出了与本文公开的实施方式一致的线路生成模块(LGM)对准系统的框图。

[0036] 图1G示出了与本文公开的实施方式一致的LGM对准系统的透视图。

[0037] 图1H示出了与本文公开的实施方式一致的示例模块化光学分析系统的自顶向下视图。

[0038] 图1I示出了与本文公开的实施方式一致的示例模块化光学分析系统的侧视图。

[0039] 图1J示出了与本文公开的实施方式一致的LGM、物镜和流动池的框图。

[0040] 图1K示出了与本文公开的实施方式一致的用于使激光线图案在流动池上散焦以避免光饱和和光漂白的LGM和EOM系统的框图。

[0041] 图2A是示出根据本文公开的实施方式的发射光学模块(EOM)的侧视图。

[0042] 图2B是示出根据本文公开的实施方式的EOM的自顶向下的图。

[0043] 图3A是示出根据本文公开的实施方式的聚焦追踪模块(FTM)的后视图。

[0044] 图3B是示出根据本文公开的实施方式的FTM的侧视图。

[0045] 图3C是示出根据本文公开的实施方式的FTM的自顶向下视图。

[0046] 图4A是示出根据本文公开的实施方式的示例模块化光学分析系统的侧视图。

[0047] 图4B是示出根据本文公开的实施方式的对于EOM中的镜筒透镜子组件的示例配置的框图。

[0048] 图4C是示出根据本文公开的实施方式的对于EOM中的镜筒透镜子组件的另一示例

配置的框图。

[0049] 图5A是示出关于本文公开的实施方式的FTM和EOM的侧视图。

[0050] 图5B是示出根据本文公开的实施方式的示例性FTM和EOM的自顶向下视图。

[0051] 图6是示出根据本文公开的实施方式的线路生成模块 (LGM) 和EOM的侧视图。

[0052] 图7是示出根据本文公开的实施方式的LGM和EOM的自顶向下视图。

[0053] 图8是示出根据本文公开的实施方式的用于安装和配置模块化光学分析系统的示例过程的图。

[0054] 图9示出了可以用于实施所公开的技术的实施方式的多种特征的示例计算引擎。

[0055] 应该理解,所公开的技术可以在修改和变更的情况下实施,并且所公开的技术仅由权利要求及其等同物限制。

[0056] 详细描述

[0057] 如本文所使用的,术语“xy平面”旨在表示(根据笛卡尔坐标系)由直线轴x和y限定的2维区域。当参考检测器和由检测器观察的物体进行使用时,该区域可以还被指定为与检测器和被检测物体之间的观察方向正交。当在本文中用于指代线扫描器时,术语“y方向”是指扫描的方向。

[0058] 如本文所使用的,术语“z方向”或“z轴”旨在指定与由检测器观察到的物体的区域正交的方向或轴。例如,可以沿着z轴指定光学系统的聚焦方向。

[0059] 本文公开的一些实施方式提供了模块化光学系统,诸如可用于分析生物样本的系统。本文公开的其他实施方式提供了用于组装和安装用于分析生物样本的模块化光学系统的方法。一个这样的光学系统可以是基因测序仪器或可以是基因测序仪器的一部分。该仪器可用于测序DNA、RNA或其他生物样本。一些基因测序仪器通过将穿过内部光学器件以不同波长操作的相干或不相干光源进行聚焦并聚焦到样本上来进行操作。样本中存在的碱基对然后发出荧光并通过测序仪的光学器件返回光并返回到光学传感器上,然后光学传感器可以检测存在的碱基对的类型。这些类型的仪器依赖于对内部光学器件的精确对准和调整,并且对由于热效应(例如,由于来自光源和电子器件的热量)引起的部件的漂移或不对准以及诸如振动的机械效应或来自用户的偶然接触而敏感。通过模块化方法,本公开的实施方式解决了这些问题以及与其相关联的安装和维护成本。功能相关的光学部件的分组可以以模块化子组件进行预先封装、测试和对准。然后,每个模块化子组件可被视为现场可更换单元(FRU),其可通过将子组件安装到精密对准板而被安装并与系统中的其他模块化子组件对准。

[0060] 本公开的一些实施方式提供了包括多个模块化子组件和精密安装板的系统,或者其中每个模块化子组件包括外壳和与外壳对准的多个光学部件。外壳可以包括多个精密安装结构,并且每个模块化子组件可以机械地耦合到精密安装板,使得每个精密安装结构从模块化子组件直接附接到位于精密安装板上的相应精密安装结构或者相邻的模块子组件。在一些示例中,线路生成模块包括以第一波长操作的第一光源、以第二波长操作的第二光源以及以预定角度与每个光源对准的光束整形透镜。例如,第一波长可以是绿色波长,而第二波长可以是红色波长。光束整形透镜可以是鲍威尔透镜。

[0061] 在一些实施方式中,发射光学模块可以包括光学耦合到光生成模块的物镜以及光学耦合到物镜的镜筒透镜。物镜将光聚焦到位于离流动池预定距离处的流动池上。物镜可

以沿着纵向轴线铰接,并且镜筒透镜可以包括透镜部件,该透镜部件也在镜筒透镜内沿着纵向轴线铰接以确保准确的成像。例如,透镜部件可以移动以补偿由于物镜的铰接引起的球面像差以对流动池的一个或更多个表面成像。

[0062] 在一些示例中,流动池可以包括半透明盖板、基板和夹在其间的液体,以及生物样本可以位于半透明盖板的内表面或基板的内表面处。例如,生物样本可以包括可以被测序的DNA、RNA或其他基因材料。

[0063] 聚焦跟踪模块可以包括聚焦跟踪光源和聚焦跟踪传感器,其中光源可以生成光束,通过多个光学部件传输光束,使得光束终止于聚焦跟踪传感器处。聚焦跟踪传感器可以通信地耦合到处理器和其上存储有机器可读指令的非暂时性计算机可读介质。机器可读指令在被执行时可使处理器接收来自聚焦跟踪传感器的输出信号并分析输出信号以确定光束的一组特性。在一些示例中,机器可读指令在被执行时还使处理器生成反馈信号,该反馈信号指示一个或更多个光学部件应该被重新配置以优化光束的该组特性。一个或更多个模块化子组件可以是现场可更换单元。精密安装结构可以包括狭缝、基准、翼片、销或凹腔、本领域已知的其它机械安装结构或其任何组合。

[0064] 在一些示例中,相机模块包括多个光学传感器,并且光生成模块包括多个光源,其中每个光学传感器可以被定向为接收并检测来自相应光源的光束。

[0065] 在描述本文公开的系统和方法的各种实施方式之前,描述可以利用其实施系统和方法的示例环境是有用的。一个这样的示例环境是(诸如图1A中示出的)光学系统的环境。该示例光学系统可以包括用于获取或产生区的图像的设备。图1A中概述的示例显示了背光设计实施方式的示例成像配置。

[0066] 从图1A的示例中可以看出,受试的样本位于样本结构或容器110上(例如,如本文公开的流动池),其位于物镜下方的样本台170上。光源160和相关联的光学器件将诸如激光之类的光束引导到样本容器110上的选定样本定位。样本发荧光并且所得到的光由物镜收集并被引导到光电检测器140以检测荧光。样本台170相对于物镜移动,以将样本容器110上的下一个样本定位置于物镜的焦点处。样本台170相对于物镜的移动可以通过移动样本台本身、物镜、整个光学平台或前述的任何组合来实现。其他实施方式还可以包括在静止样本上移动整个成像系统。

[0067] 流体输送模块或设备100将试剂流(例如,荧光核苷酸、缓冲液、酶、裂解试剂等)引导至(并穿过)样本容器110和废液阀120。在特定的实施方式中,样本容器110可以实现为包括在样本容器110上的多个样本定位处的核酸序列簇的流动池。待测序的样本可以连同其他可选组分一起附着到流动池的基板上。

[0068] 该系统还包括温度站致动器130和加热器/冷却器135,其可以可选地调节样本容器110内的流体的温度状态。可以包括相机系统140来监测和跟踪样本容器110的测序。相机系统140可以例如实施为CCD相机,其可以与滤光器切换组件145内的各种滤光器、物镜和聚焦激光器/聚焦激光器组件150交互。相机系统140不限于CCD相机,并且可以使用其他相机和图像传感器技术。

[0069] 可以包括光源160(例如,可选地包括多个激光器的组件内的激励激光器)或其他光源以经由通过光纤接口的照明来照射样本内的荧光测序反应(其可以可选地包括一个或更多个再成像透镜、光纤安装件等)。低瓦特灯165、聚焦激光器150和反向二色性也呈现在

所示的示例中。在一些实施方式中,聚焦激光器150可以在成像期间关闭。在其他实施方式中,可选的聚焦配置可以包括第二聚焦相机(未示出),其可以是象限检测器、位置敏感检测器(PSD)或类似的检测器以与数据收集并发地测量从表面反射的散射光束的定位。

[0070] 虽然图示为背光设备,但是其他示例可以包括来自激光器或其他光源的光,其通过物镜被引导到样本容器110上的样本上。样本容器110可以最终安装在样本台170上,以提供样本容器110相对于物镜的移动和对准。样本台可以具有一个或更多个致动器,以允许其在三个维度中的任何一个维度中移动。例如,就笛卡尔坐标系而言,可以提供致动器以允许台在相对于物镜的X、Y和Z方向上移动。这可以允许样本容器110上的一个或更多个样本定位被定位成与物镜光学对准。

[0071] 在该示例中,聚焦(z轴)部件175被示为被包括以控制光学部件相对于样本容器110在聚焦方向(通常被称为z轴或z方向)上的定位。聚焦部件175可包括物理耦合到光学台或样本台或两者的一个或更多个致动器,以使样本台170上的样本容器110相对于光学部件(例如,物镜)移动,以对成像操作提供适当的聚焦。例如,致动器可以例如通过机械、磁性、流体或其他附件或直接或间接接触平台或与平台接触而物理耦合到相应的平台。一个或更多个致动器可以被配置为在保持样本台在同一平面内(例如,保持垂直于光轴的水平或水平姿态)的同时在z方向上移动平台。一个或更多个致动器也可以被配置为使平台倾斜。例如,这可以被完成,使得样本容器110可以被动态拉平以考虑其表面的任何倾斜。

[0072] 系统的聚焦通常可以指将物镜的焦平面与要在所选样本定位处成像的样本对准。然而,聚焦还可以涉及对系统的调节以获得用于样本的表示的期望特性,诸如例如对于测试样本的图像的期望水平的锐度或对比度。因为物镜的焦平面的可用景深可能较小(有时在1 μ m或更小的数量级上),所以聚焦部件175紧密跟随正在成像的表面。因为样本容器不是如固定在仪器中那样完全平坦,所以可以将聚焦部件175设置为沿着扫描方向(本文称为y轴)移动的同时跟随该轮廓。

[0073] 从待成像的样本定位处的测试样本发出的光可以被引导至一个或更多个检测器140。例如,检测器可以包括CCD相机。孔径可以被包括并定位成仅允许从聚焦区域发出的光传递到检测器。孔径可以被包括以通过滤除从聚焦区域以外的区域发出的光的成分来提高图像质量。发射滤光器可以被包括在滤光器切换部件145中,其可以被选择来记录确定的发射波长并且去除任何杂散激光。

[0074] 在各种实施方式中,样本容器110可以包括在其上提供样本的一个或更多个基板。例如,在系统分析大量不同核酸序列的情况下,样本容器110可以包括在其上待测序的核酸被结合、附着或联合(associated)的一个或更多个基板。在各种实施方式中,基板可以包括可附着核酸的任何惰性基底或基质,诸如例如玻璃表面、塑料表面、乳胶、葡聚糖、聚苯乙烯表面、聚丙烯表面、聚丙烯酰胺凝胶、金表面和硅晶片。在一些应用中,基板在通道内或在处于形成在样本容器110上的矩阵或阵列中的多个定位处的其他区域内。

[0075] 尽管未示出,但可以提供控制器来控制扫描系统的操作。控制器可以被实现为控制系统操作的方面,诸如例如聚焦、平台移动和成像操作。在各种实施方式中,可以使用硬件、算法(例如机器可执行指令)或前述的组合来实现控制器。例如,在一些实施方式中,控制器可以包括具有相关联的存储器的一个或更多个CPU或处理器。作为另一个示例,控制器可以包括用于控制操作的硬件或其他电路,诸如计算机处理器和其上存储有机器可读指令

的非临时性计算机可读介质。例如,该电路可以包括以下中的一个或多个:现场可编程门阵列(FPGA)、专用集成电路(ASIC)、可编程逻辑设备(PLD)、复杂可编程逻辑设备(CPLD)、可编程逻辑阵列(PLA)、可编程阵列逻辑(PAL)或其他类似的处理设备或电路。作为又一个示例,控制器可以包括该电路与一个或多个处理器的组合。

[0076] 尽管本文可在这个示例系统的背景下不时地描述系统和方法,但这仅仅是可以利用其实施这些系统和方法的一个示例。在阅读本描述之后,本领域的普通技术人员将理解如何使用这种和其他扫描仪、显微镜和其他成像系统来实现本文所述的系统和方法。

[0077] 本文公开的技术的实施方式提供了模块化的光学分析系统和方法。图1B是示出示例模块化光学分析系统180的透视图。系统180可以包括多个模块化子组件。例如,在一些实施方式中,系统180包括四个子组件模块:线路生成模块(LGM) 182、聚焦跟踪模块(FTM) 184、相机模块(CAM) 186和发射光学模块(EOM) 188。如本文在LGM、FTM、EOM或CAM中所使用的,模块是指硬件单元(例如,模块化子组件)。

[0078] 在一些实施方式中,LGM 182可以包括一个或多个光源。在一些实施方式中,一个或多个光源可以包括相干光源,诸如激光二极管。在一些示例中,LGM 182可以包括被配置为发射红色波长的光的第一光源以及被配置为发射绿色波长的光的第二光源。LGM 182还可以包括光学部件,诸如聚焦表面、透镜、反射表面或反射镜。光学部件可以定位在LGM 182的外壳内,以将从一个或多个光源发射的光引导并聚焦到相邻的模块化子组件中。LGM 182的光学部件中一个或多个光学部件也可以被配置成将从一个或多个光源发射的光整形为期望的图案。例如,在一些实施方式中,光学部件可以将光整形为线路图案(例如,通过使用一个或多个鲍威尔透镜、或其他光束整形透镜、衍射或散射部件)。光学部件中的一个或多个光学部件可以位于一个或多个其他模块化子组件中。一个或多个模块化子组件还可以包括一个或多个现场可更换子部件。例如,LGM 182可以包括一个或多个激光模块,其可以从LGM 182单独移除并被更换。

[0079] 在一些示例中,相邻的模块化子组件(耦合到LGM 182)可以是EOM188。来自LGM 182的一个或多个光源的光可以从LGM 182引出并通过附接到LGM 182和/或EOM 188的界面挡板进入EOM 188。例如,界面挡板可以是整形为使光能够穿过其中心的孔径,同时遮蔽来自外部光源的干扰。EOM 188还可以包括被配置为整形、引导和/或聚焦由LGM 182的一个或多个光源激发的荧光的物镜、镜筒透镜和/或其他光学部件。

[0080] 穿过EOM 188的光可以通过接口端口被引导到其他相邻模块化子组件中的一个,例如CAM 186。CAM 186可以包括一个或多个光传感器。在一些实施方式中,第一光传感器可以被配置成检测来自LGM 182的第一光源的光(例如,红色波长的),并且第二光传感器可以被配置成检测来自LGM 182的第二光源的光(例如,绿色波长的)。CAM 186的光传感器可以以诸如检测来自两个入射光束的光的配置定位在外壳内,其中入射光束可以基于两个传感器的间距以预定距离(例如,在1mm和10mm之间)间隔开。在一些示例中,第一光传感器和第二光传感器可以彼此间隔开3mm至8mm之间。例如,由于热效应或机械蠕变,光传感器可具有尺寸足够大的检测表面以允许光束漂移。来自CAM 186的光传感器的输出数据可以被传送给计算机处理器。然后计算机处理器可以实施计算机软件程序指令以分析数据并向图形用户界面(GUI)报告光束的特性(例如,聚焦、形状、强度、功率、亮度、位置)或将其进行显示和/或自动控制致动器和激光器的输出以优化激光束。可以通过致动系统180的内部光学器

件(例如,倾斜反射镜、铰接透镜等)来优化光束形状和位置。

[0081] FTM 184也可以通过接口端口耦合到EOM 188。FTM 184可以包括用于检测和分析系统180中的所有光学部件的对准和聚焦的仪器。例如,FTM184可以包括光源(例如,激光器)、光学器件和光传感器,诸如数码相机或CMOS芯片。激光器可以被配置为传输光源,并且光学器件可以被配置为引导光通过系统180中的光学部件,并且光传感器可以被配置为检测通过系统180中的光学部件传输的光并且将数据输出到计算机处理器。然后,计算机处理器可以实施计算机软件程序指令以分析数据并向图形用户界面(GUI)报告或显示激光束的特性(例如,聚焦、强度、功率、亮度、位置),和/或自动地控制致动器和激光器的输出来优化激光束。在一些示例中,FTM 184可以包括冷却系统,诸如本领域已知的空气或液体冷却系统。

[0082] 在一些实施方式中,LGM 182可以包括以较高功率操作从而还适应较快扫描速度的光源(例如,LGM 182中的激光器可以在比功率输出大五倍下操作)。类似地,激光模块的光源可以以更高的输出功率运行和/或还可以包括高分辨率光学传感器以实现纳米级聚焦精度从而适应更快的扫描速度。FTM 184的冷却系统可以被增强以使用本领域已知的冷却技术来适应来自较高动力的激光器的额外热量输出。

[0083] 在一个示例中,每个模块化子组件可以机械地耦合到一个或更多个其他模块化子组件和/或精密安装板190。在一些实施方式中,精密安装板190可以机械地耦合到平台组件192。平台组件192可以包括运动阻尼器、用于致动一个或更多个模块化子组件内的一个或更多个部件的致动器、冷却系统和/或本领域已知的其它电子或机械部件。

[0084] 模块化子组件可以被预制、配置和内部对准。在一些实施方式中,控制单元可以电子地耦合到平台组件192并且通信地耦合到用户接口,以在一个或更多个模块化子组件已经被耦合到精密安装板190之后实现它们的自动或远程手动对准。每个模块化子组件可以是现场可更换单元(FRU),使得它可以从精密安装板190移除并且用另一个功能上等同的模块化子组件更换,而不会干扰系统中其他模块化子组件的对准或配置。

[0085] 在集成到系统180中之前,每个模块被预先对准并预先审查。例如,LGM 182的组装和配置可以包括将一个或更多个激光器或激光二极管机械耦合到外壳中,以及安装控制电子器件以操作激光器或激光二极管。然后整个LGM 182可以被安装在测试台上并被操作以对准外壳内的激光二极管以及任何光学器件或其他部件。LGM外壳可以包括外部安装结构,诸如安装销、基准面、凹口、翼片、狭缝、脊或其他突起或凹陷,其被配置成将LGM 182与测试台对准,以及在安装在系统180中时与精密安装板190对准。一旦LGM 182被配置和测试,其可以被安装在系统180中,或被封装并存储或作为现场可更换单元(FRU)进行运输。

[0086] 诸如FTM 184、CAM 186或EOM 188的其他模块化子组件可以在安装在系统180上之前被类似地组装、配置和测试。可以使用机械耦合方法来组装每个模块化子组件,以根据需要限制子组件内的内部部件的移动性。例如,一旦部件与模块化子组件的其他部件或外壳对准,部件就可以与紧固件或焊接部件锁定就位以停止移动。根据需要,一些部件可以与铰接接头耦合或允许在外壳内移动,使得它们的相对定向可以在安装在精密安装板190上之后被调节。例如,每个模块化子组件的相对定位可以使用预定的机械公差(例如,通过对准基准面以接收邻接的模块化子组件中或精密安装板190中的凹口)来精确地控制,以便以有限数量的可调节自由度(例如,在一些实现中小于10个总体自由度)实现系统180的整体光

学对准。

[0087] 图1C是示出示例精密安装板190的透视图。精密安装板190可以由轻质、刚性和耐热材料制造。在一些实施方式中,精密安装板190可以由金属(例如,铝)、陶瓷或本领域已知的其他刚性材料制造。精密安装板190可以包括精确对准结构,该精确对准结构被配置为机械地耦合到结合在一个或更多个模块化子组件的外壳或壳体上的相应的精确对准结构。例如,精确对准结构可以包括被成形为将第一表面(例如,在精密安装板190上)与第二表面(例如,模块化子组件的外壳或壳体的外表面)对准的安装销、基准、翼片、狭缝、凹口、索环、磁体、脊、凹痕和/或其他精密安装结构。参考图1C,示例精密安装板190可以包括多个LGM精密安装结构194,其被配置为接受并机械地耦合到位于LGM 182的外壳的外表面上的相应的精密安装结构。类似地,精密安装板190可以包括多个EOM精密安装结构196,该多个EOM精密安装结构196被配置为接受并机械地耦合到位于EOM 188的外壳的外表面上的对应的精密安装结构。通过使用精密安装结构将LGM 182和EOM 188定位到精密安装板190上,LGM 182和EOM 188将彼此对准。位于其他模块化子组件(例如,FTM 184和CAM186)的外壳上的精密对准结构然后可以机械地耦合到位于LGM 182或EOM 188的外壳上的或者在精密安装板190上的相应的精密对准结构。

[0088] 图1D示出了示例模块化光学分析系统的框图。在一些实施方式中,模块化光学分析系统可以包括LGM 1182,其中设置有两个光源1650和1660。光源1650和1660可以是激光二极管、二极管泵浦固态激光器或本领域已知的其他光源,其输出不同波长(例如红光或绿光)的激光束。从激光源1650和1660输出的光束可以被引导通过一个光束整形透镜或更多个光束整形透镜1604。在一些实施方式中,可以使用单个光整形透镜来整形从两个光源输出的光束。在其他实施方式中,可以对每个光束使用单独的光束整形透镜。在一些示例中,光束整形透镜是鲍威尔透镜,使得光束被整形为线路图案。

[0089] LGM 1182可以还包括反射镜1002和1004。由光源1650生成的光束可以从反射镜1002反射,以被引导通过反射镜1004的孔径或半反射表面,并且通过单个接口端口进入EOM 1188。类似地,由光源1660生成的光束可以从反射镜1004反射,以通过单个接口端口被引导到EOM 1188中。在一些示例中,附加的一组铰接反射镜可以被并入与反射镜1004相邻以提供附加的调整表面,例如,如图1H所示。

[0090] 两个光束可以使用二向色镜1004进行组合。两束光束可以被引导通过线路形成光学器件,诸如鲍威尔透镜。反射镜1002和1004每个可以被配置为使用手动或自动控制来进行铰接以对准来自光源1650和1660的光束。光束可以穿过快门元件1006。EOM 1188可以包括物镜1404和将物镜1404纵向移动为更靠近或更远离目标1192的z平台1024。例如,目标1192可以包括液体层1550和半透明盖板1504,并且生物样本可以位于半透明盖板的内表面以及位于液体层之下的基板的内表面处。z平台然后可以移动物镜以将光束聚焦到流动池的任一内表面上(例如,聚焦在生物样本上)。如本领域已知的,生物样本可以是DNA、RNA、蛋白质或对光学测序有响应的其他生物材料。在一些实施方式中,物镜可以被配置为将光束聚焦在越过流动池的焦点处,诸如以增加在流动池的表面处的光束的线宽。

[0091] EOM 1188还可以包括半反射镜1020以引导光通过物镜1404,同时允许从目标1192返回的光通过。在一些实施方式中,EOM 1188可以包括镜筒透镜1406和校正透镜1450。为了确保准确的成像,例如校正通过移动物镜1404引起的球面像差,和/或通过较厚的基板进行

成像,校正透镜1450可以使用z平台1022进行铰接以在纵向上更接近或更远离物镜1404。透射通过校正透镜1450和镜筒透镜1406的光然后可以穿过滤光器元件1012并进入CAM 1186。CAM 1186可以包括一个或更多个光学传感器1050以响应于入射光束来检测从生物样本发射的光。

[0092] 在一些示例中,EOM 1188可以进一步包括半反射镜1018以将从FTM1184发射的聚焦跟踪光束反射到目标1192上,且然后将从目标1192返回的光反射回到FTM 1184中。FTM 1184可以包括聚焦跟踪光学传感器以检测返回的聚焦跟踪光束的特性并且生成反馈信号以优化物镜1404在目标上聚焦。

[0093] LGM 1182被配置为通过物镜生成均匀的线照明。例如,物镜可以位于EOM 1188上,或者位于LGM对准系统上,该LGM对准系统用于在LGM被组装或维修时(例如,并且与模块化光学分析系统物理分离)对准LGM的内部部件。LGM可以使用一个或更多个鲍威尔透镜来散布和/或整形来自单个或近似单模激光源的激光束。其他光束整形光学器件可以用于控制均匀性和增加公差,诸如主动扩束器、衰减器、一个中继透镜、柱面透镜、致动反射镜、衍射元件和散射部件。激光束可以在物镜的后焦点处相交以在流动池表面上提供更好的公差(例如,如图1J所示)。鲍威尔透镜可以位于物镜附近或中继透镜附近。可以调节进入成像光学器件的激光束的扇角以匹配成像光学器件的视场。

[0094] 激光束的方向、尺寸和/或偏振可以通过使用透镜、反射镜和/或偏振器来调节。光学透镜(例如,圆柱形、球形或非球面)可用于主动调节流动池目标的对偶曲面(dual surfaces)上的照明聚焦。LGM 1182上的照明模块可以单独更换以用于现场服务。LGM 1182可能包括多个单元,并且每个单元都设计用于特定/不同的波长和偏振。堆叠多个单元可用于增加激光功率和波长选项。两种或更多种激光波长可以与二向色性和偏振器结合。

[0095] 为了避免相邻区域的光漂白或荧光团的光饱和,照明线轮廓可以被调节为落入成像区域内部/外部的预定强度比公差内。通过扩大流动池和/或传感器处的激光线路图案,可以采用更高的扫描速度和激光功率(例如,功率和通量可增加超过四倍而不经光饱和或光漂白或损坏激光模块)。在一些示例中,在流动池处激光功率密度超过 $20\text{kW}/\text{cm}^2$ 可能使流动池中的荧光团过饱和。发生这种情况时,传感器处检测到的发射信号将不会随着来自激光模块的激发功率的增加而线性增加。

[0096] 使用光学器件扩大照明线路的方法可以包括:在鲍威尔透镜之后或之前添加散焦透镜、棱镜阵列或漫射器。在一些实施方式中,这些方法还可以包括减小激光照明光束尺寸和/或减小物镜无限共轭设计。图1K示出了用于加宽流动池上的激光线路图案以避免光饱和和光漂白的LGM和EOM系统的框图。入射到流动池上的激光束线宽可以增加以减小激发功率密度并避免光饱和。例如,通过在鲍威尔透镜的前面或后面结合散焦透镜、棱镜、阵列或漫射器,可以增加线宽。在一些实施方式中,线宽可以通过使物镜散焦(如图1K所示)(例如,使物镜在Z轴上移动)来使线路图案聚焦超过流动池的表面而被增加。在一些示例中,将线路图案散焦到离流动池的远端表面约50微米到约150微米之间的距离可生成大于10微米的线宽,并且有效地降低光饱和效应和光漂白效应。

[0097] 当使用TDI传感器时,线宽对光束强度分布可以与TDI传感器的信噪比公差平衡。例如,在非常宽的线宽下,信噪比可能太低而无法有效。

[0098] 图1F示出了LGM对准系统的框图。图1G示出了LGM对准系统的透视图。如所示,在一

些实施方式中,绿色激光模块可生成从两个PZT反射镜反射的第一激光束。类似地,红色激光模块可以生成第二激光束,该第二激光束也从两个PZT反射镜反射并且与第一激光束结合。然后两束激光束可以穿过鲍威尔透镜以生成线路图案,然后通过快门、EOM光学器件和物镜。在一些实施方式中,激光束可以在穿过物镜之前使用散焦透镜散焦以增加激光束的线宽。可选地,激光束可以通过在Z轴上铰接物镜而散焦。通过将激光束聚焦在越过流动池的表面的焦点处,可以加宽激光线以分散样本的能量,并避免在高扫描速度和高激光功率下的光饱和、光漂白和激光损伤。在一些实施方式中,线路图案的宽度可以从小于5微米增加到大于13微米。

[0099] LGM对准系统可以包括控制表面以调节或操纵反射镜1002和1004以及LGM中的透镜、激光器或其他部件或光学器件的相对定位。例如,可以使用控制旋钮、螺钉或其他部件的手动操纵来进行调节。在其他实施方式中,可以自动调节或操纵一个或更多个光学部件。自动控制设备可以包括机动平移台、致动设备、一个或更多个压电工作台、和/或一个或更多个自动开关和翻转镜和透镜。软件接口可用于控制所有设备、测试系统、校准和测试程序。对准系统包括光束分析仪(例如,2D成像传感器)、成像透镜(替换EOM物镜)、衰减器和/或对准目标。软件接口可用于输出对于质量控制和产品评估的报告。例如,报告可以包括由光束分析仪生成的与光束强度和相对于LGM的光学部件的每个对准配置的分布相关的数据。

[0100] 在一些实施方式中,使用LGM对准系统对准LGM的方法可以包括识别用于相对于LGM对准系统的成像光学器件、传感器和机械结构的合理对准位置和公差。LGM对准系统在模块化光学分析系统的外部。因此,LGM的内部部件可以在安装到模块化光学分析系统之前组装和对准。在维护活动期间,LGM的内部部件也可以被对准。

[0101] 在一些实施方式中,LGM光学部件的对准可以使用用于在测序期间或测序循环/运行之间的自动跟踪和调节的致动设备来完成。例如,致动设备可以是压电工作台、机动致动器或本领域已知的类似设备。致动设备还可以补偿由温度变化引起的漂移以及包括激光器、透镜和安装座的光学部件的衰减。

[0102] 如本领域已知的,每个光学部件可以使用具有精密接触垫、定位销、阻塞物或本领域已知的其它精密机械安装表面的机械接口机械地耦合到外壳或光学框架。

[0103] 图2A和图2B是示出EOM 188上的精密安装结构的图。在几个实施方式中,EOM 188可以包括EOM外壳210。EOM 188可以机械地和光学地耦合到LGM 182、FTM 184和CAM 186(例如,EOM 188的外壳可以包括与位于其他模块化子组件中的每个的外壳上的孔径相对应并与其对准的一个或更多个孔径,使由LGM 182和/或FTM 184中的光源生成的光能够传输通过EOM 188的孔径和内部光学器件)。如图2B所示,EOM外壳210可以包括FTM精密安装结构212,该FTM精密安装结构212被配置成与位于FTM 184的外壳的外表面上的对应的精密安装结构对准并机械地耦合(例如物理地附接)。类似地,EOM外壳210可以包括CAM安装结构222,该CAM安装结构222被配置为对准并机械地耦合到位于CAM186的外壳220的外表面上的对应的精密安装结构。

[0104] 图3A、图3B和图3C是示出FTM 184上的精密安装结构的图。参考图3A,FTM 184可以包括定位在FTM外壳300内的光源和光学传感器。FTM外壳300可以包括用于电子接口302、304和306的接口端口以控制光源和光学传感器。FTM外壳300还可以包括精密安装结构312

(例如,被配置为机械地耦合到精密安装板190上的凹槽或预定定位的精密安装脚)。FTM外壳300还可以包括精密安装结构314,该精确安装结构314被配置为对准并机械地耦合到位于EOM外壳210的外表面上的对应的精密安装结构212。

[0105] 预先组装、配置、对准和测试每个模块化子组件,然后将每个模块化子组件安装到精密安装板190以帮助系统对准,可以减少满足期望公差所需的安装后对准的量。在一个示例中,可以通过界面连接相应的模块端口(例如,EOM/FTM端口、EOM/CAM端口和EOM/LGM端口),以及通过手动或自动铰接位置(在X、Y或Z轴上)、角度(在X或Y方向上)以及每个模块化子组件的旋转使模块化子组件彼此对准,来实现EOM 188与其他子组件模块中每个之间的安装后对准。一些自由度可能受到精确对准结构的限制,该精确对准结构预先确定模块化子组件相对于精密安装板190和相邻模块化子组件的位置和取向。然后可以通过铰接模块化子组件内部的部件(例如,通过在X、Y或Z反射镜和透镜中倾斜或移动)来完成系统180的内部光学器件的调整和对准。

[0106] 图4A是示出示例模块化光学分析系统的侧视图。如图4A所示,LGM182和EOM 188可以被对准并且机械地耦合到精密安装板190以及彼此对准且机械耦合。EOM 188可以包括经由反射镜408与镜筒透镜406对准的物镜404,该镜筒透镜406还光学地耦合到LGM 182,使得由LGM 182生成的光束传输通过LGM 182和EOM 188之间的界面挡板,穿过物镜404,并击中光学目标。来自目标的响应光辐射然后可以通过物镜404返回并进入镜筒透镜406。镜筒透镜406可以包括透镜元件450,该透镜元件450被配置为沿着z轴铰接以校正由物镜404通过不同厚度的流动池基板或覆盖玻璃成像而引入的球面像差伪像。例如,图4B和图4C是示出镜筒透镜406的不同配置的框图。如图所示,透镜元件450可以被铰接成更靠近或更远离物镜404以调节光束形状和路径。

[0107] 在一些实施方式中,EOM 188可以机械地耦合到z平台,例如由对准平台192上的致动器进行控制。在一些示例中,z平台可以由精密线圈铰接并且由聚焦机构致动,该聚焦机构可以调节和移动物镜404以将聚焦保持在流动池上。例如,控制调节聚焦的信号可以从FTM 184输出。该z平台可以例如通过铰接物镜404、镜筒透镜406和/或透镜元件450来对准EOM光学器件。

[0108] 图5A和图5B是示出FTM 184的图。FTM 184可以通过FTM/EOM接口端口502与EOM 188界面连接。如图5A所示,源自FTM 184并穿过EOM 188的光学器件的光束可以从流动池504反射。如本文所公开的,FTM 184可以被配置为向计算机处理器提供反馈,以便控制光学部件在整个系统180中的对准和定位。例如,FTM 184可采用使用穿过物镜404并从流动池504反射的两个或更多个平行光束的聚焦机构。流动池离开最佳聚焦位置的移动可能导致反射光束在它们离开物镜404时改变角度。该角度可以通过位于FTM 184中的光学传感器来测量。在一些示例中,光学传感器表面和物镜404之间的光路的距离可以在300mm和700mm的距离之间。FTM 184可以使用来自光学传感器的输出信号来启动反馈回路,以通过使用EOM中的z平台调节物镜404的位置来维持两个或更多个平行光束的光束点图案之间的预定横向间距。

[0109] 系统180的一些实施方式提供了用于流动池504的顶部和底部表面成像的补偿方法。在一些示例中,流动池504可以包括层叠在液体层和基板上的覆盖玻璃。例如,覆盖玻璃可以在大约100 μ m到大约500 μ m厚度之间,液体层可以在大约50 μ m到大约150 μ m厚度之间,并

且基板可以在大约0.5mm和大约1.5mm厚度之间。在一个示例中,DNA样本可以在液体通道的顶部和底部(例如,在基板的顶部和覆盖玻璃的底部处)被引入。为了分析样本,可以通过移动Z-平台来调节在流动池504的不同深度处的入射光束的焦点(例如,以聚焦在基板的顶部或覆盖玻璃的底部上)。改变在流动池504内的入射光束焦点的物镜404的移动可引入成像伪影或缺陷,诸如球面像差。为了校正这些伪影或缺陷,镜筒透镜406内的透镜元件450可以移动得更靠近或更远离物镜404。

[0110] 在一些示例中,FTM 184可以被配置为具有不可更换的内部部件的单个FRU。为了增加FTM内部部件(如激光器)的寿命和可靠性,激光器输出可能会降低(例如,低于5mW)。

[0111] 图6和图7是示出LGM 182和EOM 188的图。如图所示,LGM 182可以通过LGM/EOM界面挡板602与EOM 188界面连接。LGM 182是用于系统180的光子源。一个或更多个光源(例如,光源650和660)可以被定位在LGM 182的外壳内。从光源650和660生成的光可以被引导通过光束整形透镜604并且通过LGM/EOM界面挡板602被引导到EOM 188的光路中。例如,光源650可以是绿色激光器,而光源660可以是红色激光器。激光器可以以高功率运行(例如,多于3瓦)。一个或更多个光束整形透镜604可以被实施为将由光源生成的光束整形为期望的形状(例如,线)。

[0112] 光源650和660生成的光子(例如,绿色波长光子和红色波长光子)可以激发位于流动池504上的DNA中的荧光团,从而能够分析存在于DNA内的碱基对。高速测序采用高速扫描以向DNA荧光团传递足够的光子剂量,以刺激来自DNA样本的反应光子的充分发射,以被CAM 186中的光传感器检测。

[0113] 光束整形透镜604可以是鲍威尔透镜,其将由激光器650和660发射的高斯光分散成类似于线的均匀轮廓(沿纵向方向)。在一些示例性实施方式中,单个光束整形604透镜可以用于多个光束(例如,红光束和绿光束),该多个光束可以以不同的预定角度(例如,加上或减去一个度数的一小部分)入射到光束整形透镜604的前部以生成关于每个入射激光束的单独的激光线。光线可以被分开预定的距离,以使CAM 186中的多个光学传感器能够清楚地检测对应于每个光束的单独信号。例如,绿光束可最终入射到CAM 186中的第一光学传感器上,并且第二光束可最终入射到CAM 186中的第二光学传感器上。

[0114] 在一些示例中,红色和绿色光束在它们进入光束整形透镜604时可以重合/叠加,然后当它们到达物镜404时开始成扇形散开成相应的线形。光束整形透镜的位置可以以紧密度公差控制成靠近或接近光源650和660,以控制光束散度并优化光束的整形,即通过提供足够的光束形状(例如,光束投射的线路的长度),同时仍然使整个光束形状能够穿过物镜404而不会截断任何光。在一些示例中,光束整形透镜604与物镜404之间的距离小于约150mm。

[0115] 在一些实施方式中,系统180还可以包括具有用于接收光学目标的袋状物(pocket)的模块化子组件。主体可以包含铝,其包括具有不超过约6.0%的反射率的颜料。主体可以包括位于袋状物顶表面处并且围绕袋状物的嵌入区域。模块化子组件还可以包括安装在插入区域中的透明光栅层,并且可以位于光学目标之上并且通过边缘间隙与光学目标间隔开。主体可以包括用于接收光学目标的袋状物。主体可以包括位于光学目标之下的扩散井。扩散井可以接收穿过光学目标的激发光。扩散井可以包括具有基于颜料的抛光(a pigment based finish)的井底,其显示反射率不超过约6.0%。

[0116] 系统180的模块化子组件之一还可以包括光学检测设备。物镜404可以向光学目标发射激发光并接收来自光学目标的荧光发射。致动器可以被配置成将物镜404定位到靠近光学目标的感兴趣区域。处理器然后可以执行程序指令,以用于结合仪器的光学对准和校准中的至少一者来检测来自光学目标的荧光发射。

[0117] 在一些示例中,物镜404可以将激发光引导到光学目标上。处理器可以从荧光发射中导出参考信息。处理器可以利用结合仪器的光学对准和校准中的至少一者的参考信息。光学目标可以永久安装在靠近物镜404的校准定位处。校准定位可以与流动池504分开。固态主体可以代表包含固态主体材料的基板,其中荧光材料嵌入在主体材料中。固态主体可以表示包围量子点的环氧树脂或聚合物中的至少一种,所述量子点在被激发光照射时在一个或更多个感兴趣的预定发射带中发射荧光。

[0118] 图8是示出用于安装和配置模块化光学分析系统的示例过程800的图。过程800可以包括在步骤805处将多个光源和光束整形透镜定位在第一子组件内。例如,多个光源可以包括光源650和光源660。第一子组件可以是LGM,其可以包括安装和对准光源的LGM外壳。光束整形透镜可以是也安装在LGM外壳内的鲍威尔透镜,并且被配置为将由光源650和660生成的光束整形为分离的线路图案。

[0119] 过程800还可以包括在步骤815处将镜筒透镜和物镜定位在第二子组件内。例如,第二子组件可以是EOM并且可以包括EOM外壳,物镜和镜筒透镜被安装到该EOM外壳并与其对准。

[0120] 过程800还可以包括在步骤825处将多个光学传感器定位在第三子组件内。例如,第三子组件可以是CAM并且可以包括CAM外壳,光学传感器被对准并安装到该CAM外壳。可以存在与步骤805中的每个光源对应的光学传感器。

[0121] 过程800还可以包括在步骤835处将聚焦跟踪光源和光学传感器定位在第四子组件内。例如,第四子组件可以是FTM并且可以包括安装有聚焦跟踪光源和光学传感器的FTM外壳。

[0122] 在一些实施方式中,过程800还可以包括在步骤845处单独测试每个子组件。例如,测试可以包括将每个子组件的内部部件与子组件的外壳精确地进行调整和/或对准。然后在步骤855处,每个子组件可以机械地耦合到精密安装板。例如,精密安装板可以是精密安装板190。然后通过给第四子组件中的聚焦跟踪光源供电并且捕获来自第四子组件的聚焦跟踪光学传感器的输出信号以找到光学目标的最佳聚焦来对准和调整整个系统。来自目标的输出信号可以被输入到计算机处理器中,该计算机处理器被配置为分析由聚焦跟踪光源生成的光束的特性,然后向一个或更多个子组件上的致动器或图形用户界面提供反馈以启用光学部件的调整,从而优化光束形状、功率和聚焦。

[0123] 如上所述,在各种实施方式中,通过重新定位样本台或光学台(或其部分)或两者以实现期望的聚焦设置,可以使用致动器来相对于光学台定位样本台。在一些实施方式中,压电致动器可以用于移动期望的平台。在其他实施方式中,可以使用音圈致动器来移动期望的平台。在一些应用中,与其压电对应物相比,使用音圈致动器可以提供减小的聚焦延迟。对于使用音圈致动器的实施方式,线圈尺寸可被选择为提供期望移动所需的最小线圈尺寸,使得线圈中的电感也可以最小化。限制线圈尺寸并因此限制其电感提供了更快的反应时间并且需要更少的电压来驱动致动器。

[0124] 如上所述,无论所使用的致动器如何,都可以使用来自除了当前样本定位以外的点的聚焦信息来确定用于扫描操作的聚焦设置的变化的斜率或大小。该信息可用于确定是否将驱动信号提前馈送给致动器,以及如何设置驱动信号参数。另外,在一些实施方式中,系统可以被预校准以允许针对致动器确定驱动阈值。例如,系统可以被配置为以不同的控制输出水平向致动器提供驱动信号,以确定致动器能够承受而不会变得不稳定的最高控制输出量(例如,最大驱动电流量)。这可以允许系统确定施加到致动器的最大控制输出量。

[0125] 如本文所使用的,术语引擎可以描述可以根据本文公开的技术的一个或更多个实施方式执行的给定功能单元。如本文所使用的,引擎可以利用任何形式的硬件、软件或其组合来实现。例如,可以实现一个或更多个处理器、控制器、ASIC、PLA、PAL、CPLD、FPGA、逻辑部件、软件例程或其他机制来构成引擎。在实施方式中,本文描述的各种引擎可以被实施为分立的引擎,或者所描述的功能和特征可以被一个或更多个引擎中的一部分或全部共享。换句话说,对于本领域的普通技术人员在阅读本说明书之后将会明显的是,可以在任何给定的应用中实现本文描述的各种特征和功能,并且可以以一种或更多种单独或共享的引擎以各种组合和排列实施。尽管功能的各种特征或元素可以被单独地描述或声明为单独的引擎,但本领域的普通技术人员将会理解,这些特征和功能可以在一个或更多个通用软件和硬件元件之间共享,并且这种描述不应该要求或暗示使用单独的硬件或软件部件来实施这些特征或功能。

[0126] 在技术的部件或引擎全部或部分使用软件来实现的情况下,在一个实施方式中,这些软件元素可以被实施为与能够执行关于其描述的功能的计算或处理引擎一起操作。图9中显示了一个这样的示例计算引擎。各种实施方式按照这个示例性计算引擎900描述。阅读该描述后,如何使用其它计算引擎和/或架构实施技术对相关领域中的技术人员来说将变得明显。

[0127] 现在参考图9,计算引擎900可以表示例如在台式计算机、膝上型计算机和笔记本电脑内发现的计算或处理能力;手持式计算设备(PDA、智能手机、蜂窝手机、掌上电脑等);大型机、超级计算机、工作站或服务器;或任何其他类型的专用或通用计算设备,这对于给定的应用或环境可能是合意的或适合的。计算引擎900还可以表示嵌入在给定设备内或以其他方式可用的计算能力。例如,可以在其他电子设备中找到计算引擎,例如数码相机、导航系统、蜂窝电话、便携式计算设备、调制解调器、路由器、WAP、终端和包括某种形式的处理能力的其他电子设备。

[0128] 计算引擎900可以包括例如一个或更多个处理器、控制器、控制引擎或其他处理设备,诸如处理器904。可使用通用或专用处理引擎(诸如例如微处理器、控制器或其它控制逻辑)来实施处理器904。在所示的示例中,处理器904连接到总线902,但是可以使用任何通信介质来促进与计算引擎900的其他部件的交互或者进行外部通信。

[0129] 计算引擎900还可以包括一个或更多个存储器引擎,本文简称为主存储器908。例如,优选地,随机存取存储器(RAM)或其他动态存储器可以用于存储要由处理器904执行的信息和指令。主存储器908还可用于在待由处理器904执行的指令的执行期间储存临时变量或其他中间信息。计算引擎900可同样包括只读存储器(ROM)或耦合到总线902用于存储关于处理器904的静态信息和指令的其它静态存储设备。

[0130] 计算引擎900还可以包括一个或更多个各种形式的信息存储机构910,其可以包括

例如介质驱动器912和存储单元接口920。介质驱动器912可以包括驱动器或其他机构以支持固定或可移动存储介质914。例如,可以提供硬盘驱动器、软盘驱动器、磁带驱动器、光盘驱动器、CD或DVD驱动器(R或RW)或其他可移动或固定介质驱动器。因此,存储介质914可包括例如硬盘、软盘、磁带、磁盒(cartridge)、光盘、CD或DVD或由介质驱动器912读取、写入或访问的其它固定或可移动介质。如这些示例示出的,存储介质914可包括计算机可用存储介质,其具有存储在其中的计算机软件或数据。

[0131] 在可选的实施方式中,信息存储机构910可包括用于允许计算机程序或其它指令或数据载入计算引擎900中的其它类似仪器。这种仪器可包括例如固定的或可移动存储单元922和接口920。这种存储单元922和接口920的示例可以包括程序盒和盒式接口、可移动存储器(例如,闪存或其他可移动存储器引擎)和存储器插槽、PCMCIA插槽和卡以及其他固定的或可移动存储单元922和接口920,其允许软件和数据从存储单元922传输到计算引擎900。

[0132] 计算引擎900还可包括通信接口924。通信接口924可用于允许软件和数据在计算引擎900和外部设备之间传输。通信接口924的示例可以包括调制解调器或软调制解调器、网络接口(诸如以太网、网络接口卡、WiMedia、IEEE 802.XX或其他接口)、通信端口(诸如例如USB端口、IR端口、RS232端口 **Bluetooth**[®] 接口或其他端口)或其他通信接口。经由通信接口924传输的软件和数据以信号的形式进行携带,信号可以是电子信号、电磁信号(包括光学信号)或能够由给定通信接口924进行交换的其它信号。这些信号可经由通道928被提供到通信接口924。该通道928可携带信号并可使用有线或无线通信介质来实施。通道的一些示例包括电话线、蜂窝电话链路、RF链路、光学链路、网络接口、局域或广域网和其它有线或无线通信通道。

[0133] 在本文件中,术语“计算机程序介质”和“计算机可用介质”一般用来指代诸如存储器908、存储单元922、介质914和通道928的介质。这些和其他各种形式的计算机程序介质或计算机可用介质可涉及将一个或多个指令的一个或多个序列携带到处理设备以用于执行。体现在介质上的这些指令通常被称为“计算机程序代码”或“计算机程序产品”(其可以以计算机程序或其他分组的形式进行分组)。当被执行时,这样的指令可以使计算引擎900能够执行如本文所讨论的公开的技术的特征或功能。

[0134] 虽然所公开的技术的各种实施方式已在上文进行了描述,但是应该理解其仅以示例的方式呈现,并非是限定的方式。类似地,各个图可以描绘用于所公开的技术的示例架构或其他配置,其被实现以用于帮助理解可以包括在所公开的技术中的特征和功能。所公开的技术不限于所示的示例架构或配置,而是可以使用各种可选架构和配置来实施期望特征。实际上,对于本领域技术人员而言明显的是,可以如何实施可选的功能、逻辑或物理划分和配置来实施本文公开的技术的期望特征。而且,除了本文描绘的那些之外的许多不同的组成引擎名称可以被应用于各个分区。另外,关于流程图、操作描述和方法权利要求,本文呈现步骤的顺序不应要求实施各种实施方式以按相同顺序执行所述功能,除非上下文另有规定。

[0135] 应该认识到,前述概念的所有组合(假设这些概念不相互矛盾)被认为是本文公开的发明主题的一部分。特别地,出现在本公开结尾处的要求保护的主题的所有组合被认为是本文公开的发明主题的一部分。例如,尽管上面根据各种示例实施方式描述了所公开的

技术,但是应当理解,在一个或更多个单独实施方式中描述的各种特征、方面和功能不限于它们对于它们利用其来描述的特定实施方式的适用性,而是可以单独地或以某种组合来应用于所公开的技术的一个或更多个其他实施方式,而不论这些实施例是否被描述,以及这些特征是否被呈现为所描述的实施方式的一部分。因此,本文公开的技术的广度和范围不应受任何上述示例实施方式的限制。

[0136] 除非另有明确说明,否则本文档中使用的术语和短语及其变体应解释为开放式而不是与此相对的限制性的。作为前述示例:术语“包括”应理解为意指“包括但不限于”等;术语“示例”用于提供讨论中的项目的示例实例,而不是其穷尽的或限制列表;术语“一(a)”或“一(an)”应理解为意指“至少一个”、“一个或更多个”等;并且诸如“常规”、“传统”、“正常”、“标准”、“已知”和类似含义的术语的形容词不应被解释为将所描述的项目限制为给定时间段或者作为给定的时间的可用项,而是应该被理解为涵盖现在或将来任何时候可用或已知的常规、传统、正常或标准技术。同样地,在本文件涉及本领域普通技术人员明显的或已知的技术的情况下,这样的技术涵盖现在或将来任何时间对技术人员明显的或已知的那些技术。

[0137] 在整个本公开中使用的术语“大体上”和“大约”(包括权利要求)用于描述并考虑到诸如由于处理中的变化而引起的小波动。例如,它们可以指小于或等于 $\pm 5\%$,诸如小于或等于 $\pm 2\%$,诸如小于或等于 $\pm 1\%$,诸如小于或等于 $\pm 0.5\%$,诸如小于或等于 $\pm 0.2\%$,诸如小于或等于 $\pm 0.1\%$,诸如小于或等于 $\pm 0.05\%$ 。

[0138] 在可应用的范围内,本文的术语“第一”、“第二”、“第三”等仅仅被用来示出由这些术语描述的相应的对象作为单独的实体,并且不意味着暗示时间顺序的意义,除非本文另外明确指出。

[0139] 术语“耦合”是指直接或间接接合、连接、紧固、接触或链接,并且可以指诸如物理、光学、电学、流体、机械、化学、磁性、电磁、通信或其他耦合的各种形式的耦合,或前述的组合。在指定了一种形式的耦合的情况下,这并不意味着排除了其他形式的耦合。例如,物理耦合到另一部件的一个部件可以涉及两个部件之间(直接或间接)的物理附接或接触,但不排除部件之间的其他形式的耦合,诸如例如通信链路(例如,RF或光学链路)也可通信地耦合这两个部件。同样,各种术语本身并不是相互排斥的。例如,流体耦合、磁性耦合或机械耦合等可以是物理耦合的一种形式。

[0140] 在某些情况下,扩展单词和短语如“一个或更多个”、“至少”、“但不限于”或其他类似短语的存在不应被解读为意指在这样的扩展短语可能不存在的较窄的情况是意图或需要的。术语“引擎”的使用并不意味着描述或要求保护作为引擎的一部分的部件或功能全部被配置在共同的封装中。实际上,引擎的各种部件的任何或全部,无论是控制逻辑还是其他部件,都可以组合在单个封装中或单独维护,并且可以进一步分布在多个分组或封装或跨多个位置。

[0141] 此外,本文阐述的各种实施方式根据示例性框图、流程图和其他图示来描述。在阅读本文后,对于本领域的普通技术人员来说明显的是,所示出的实施方式及其各种替代方案可以在不限制于所示示例的情况下实现。例如,框图及其伴随的描述不应被解释为强制特定的体系结构或配置。

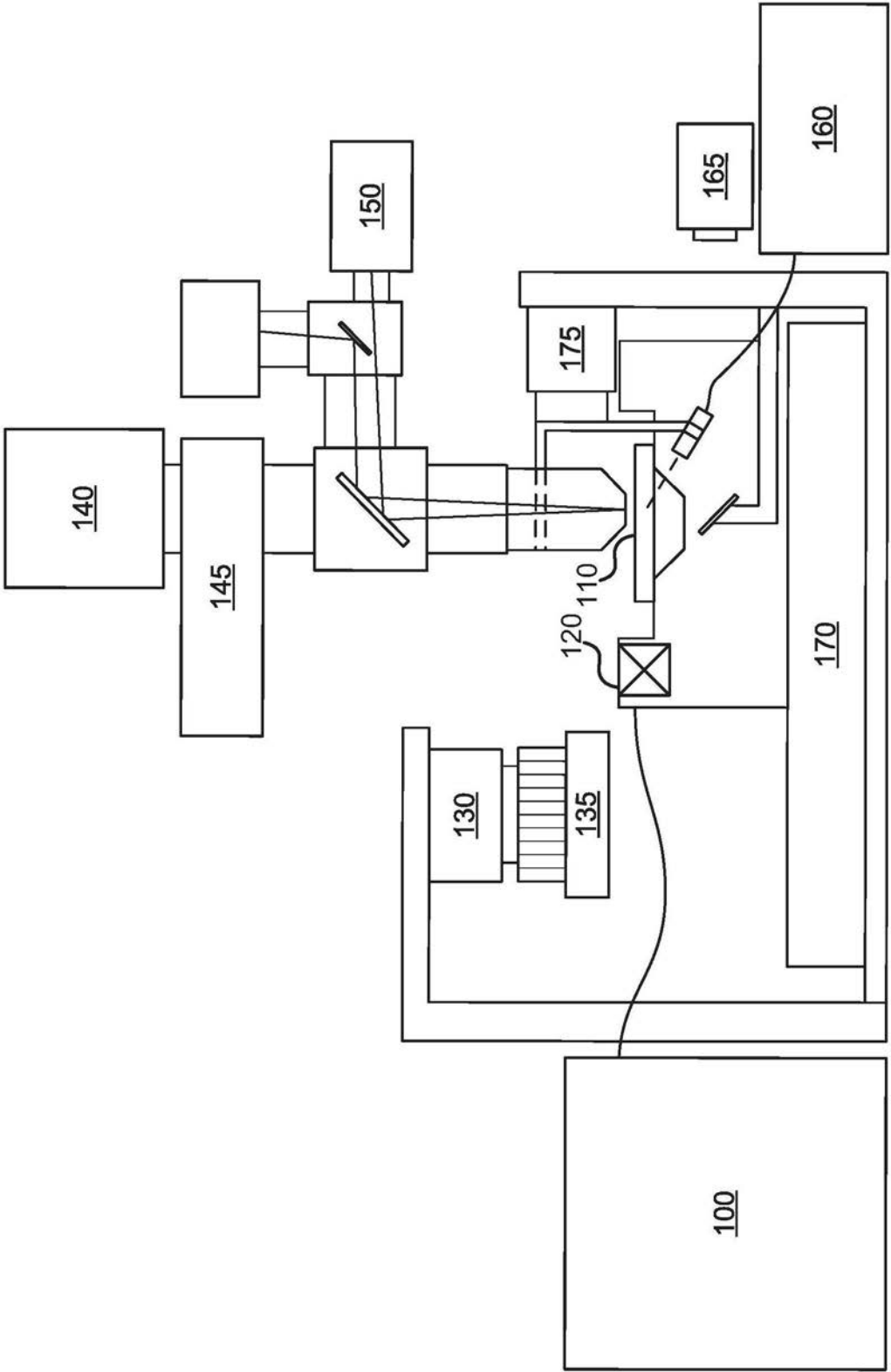


图1A

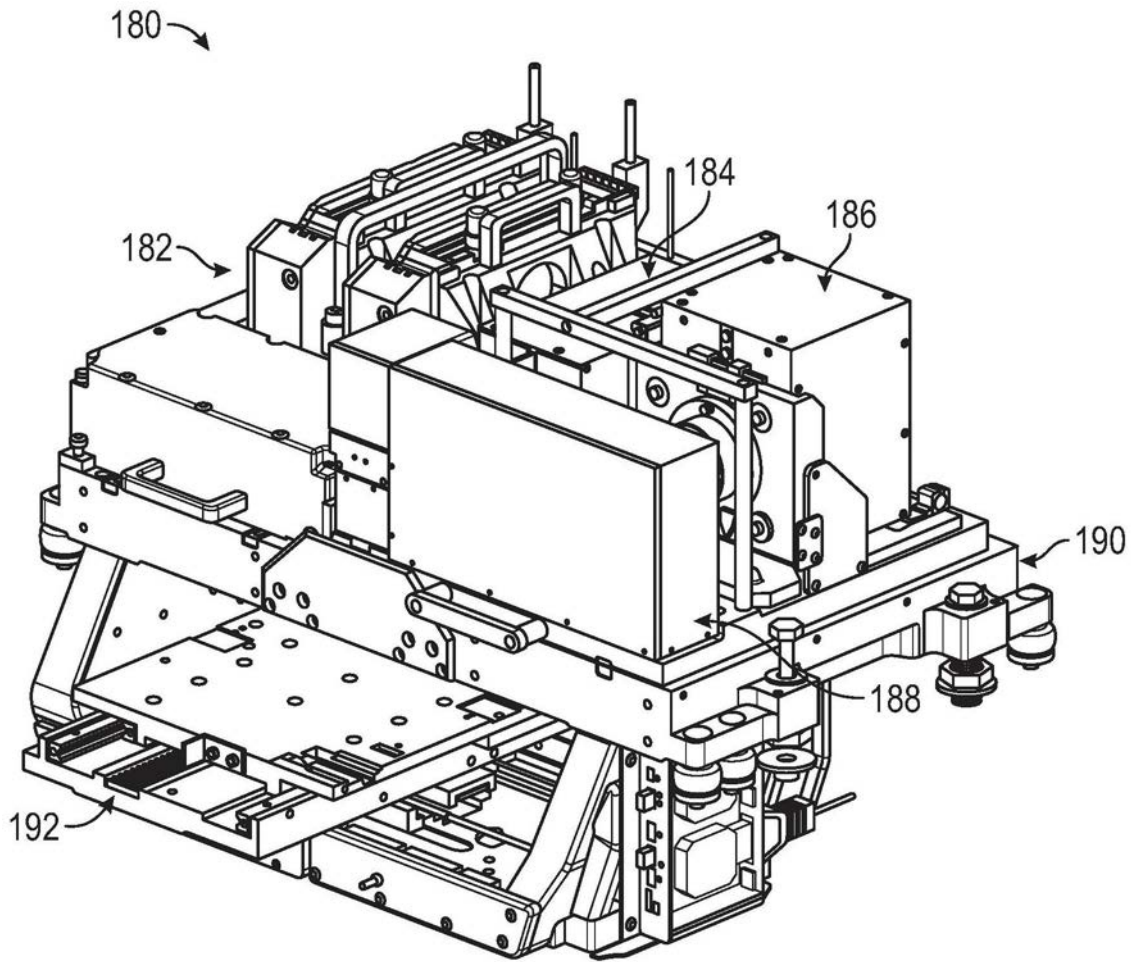


图1B

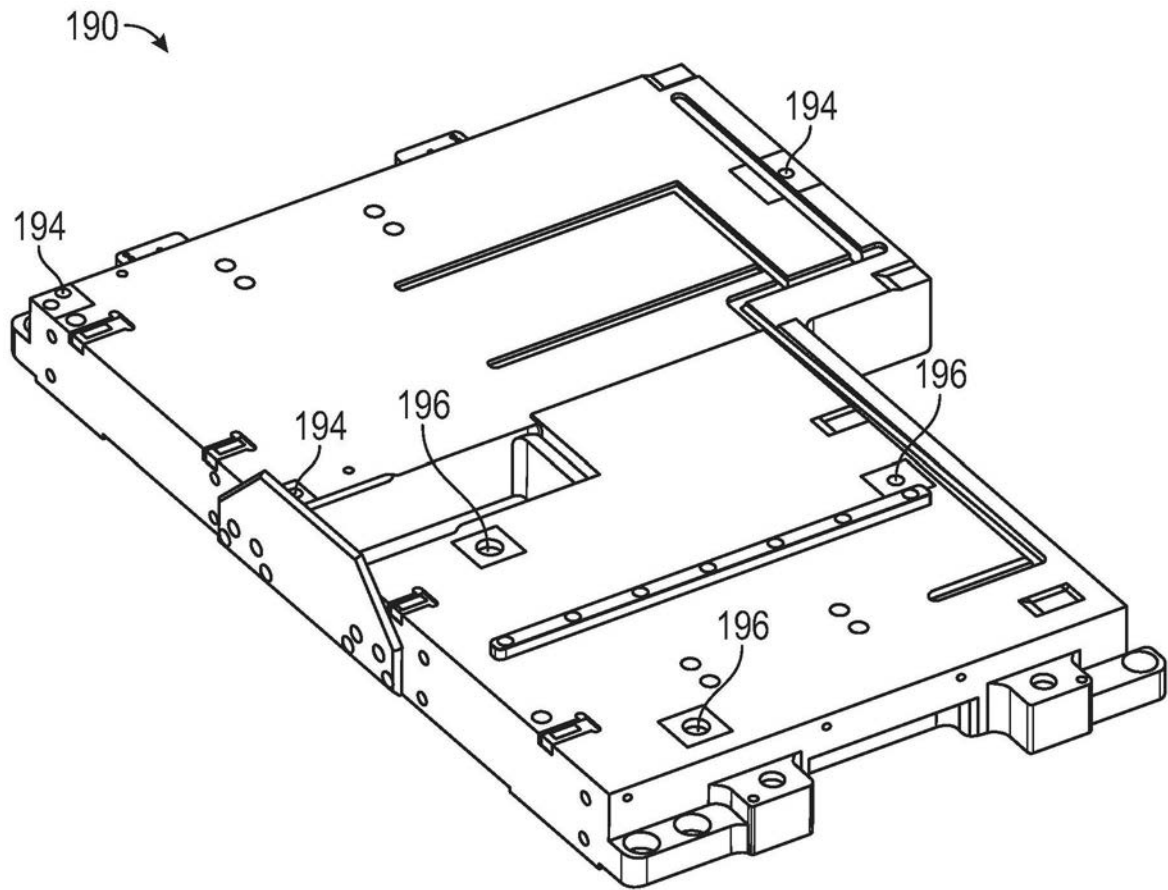


图1C

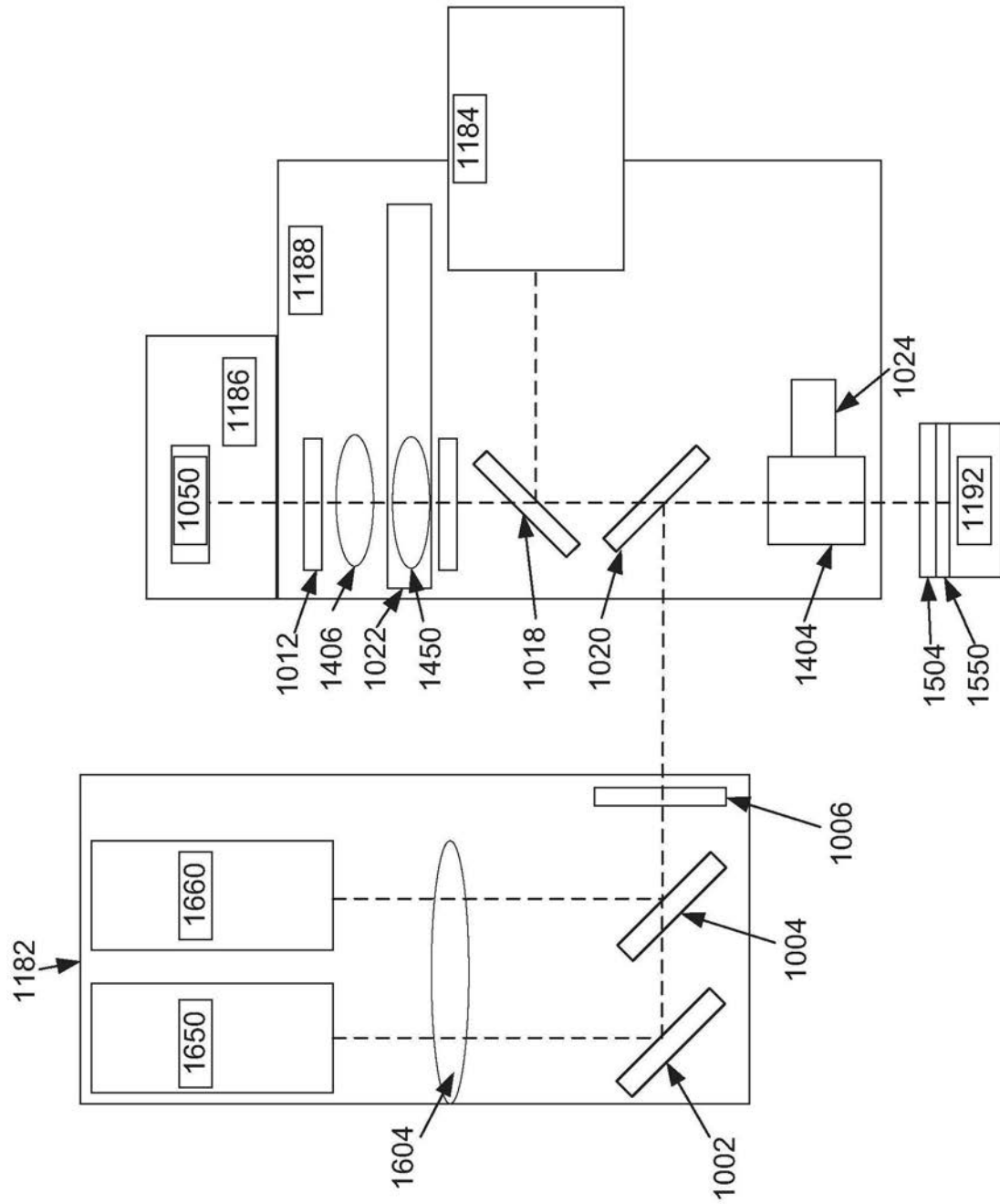


图1D

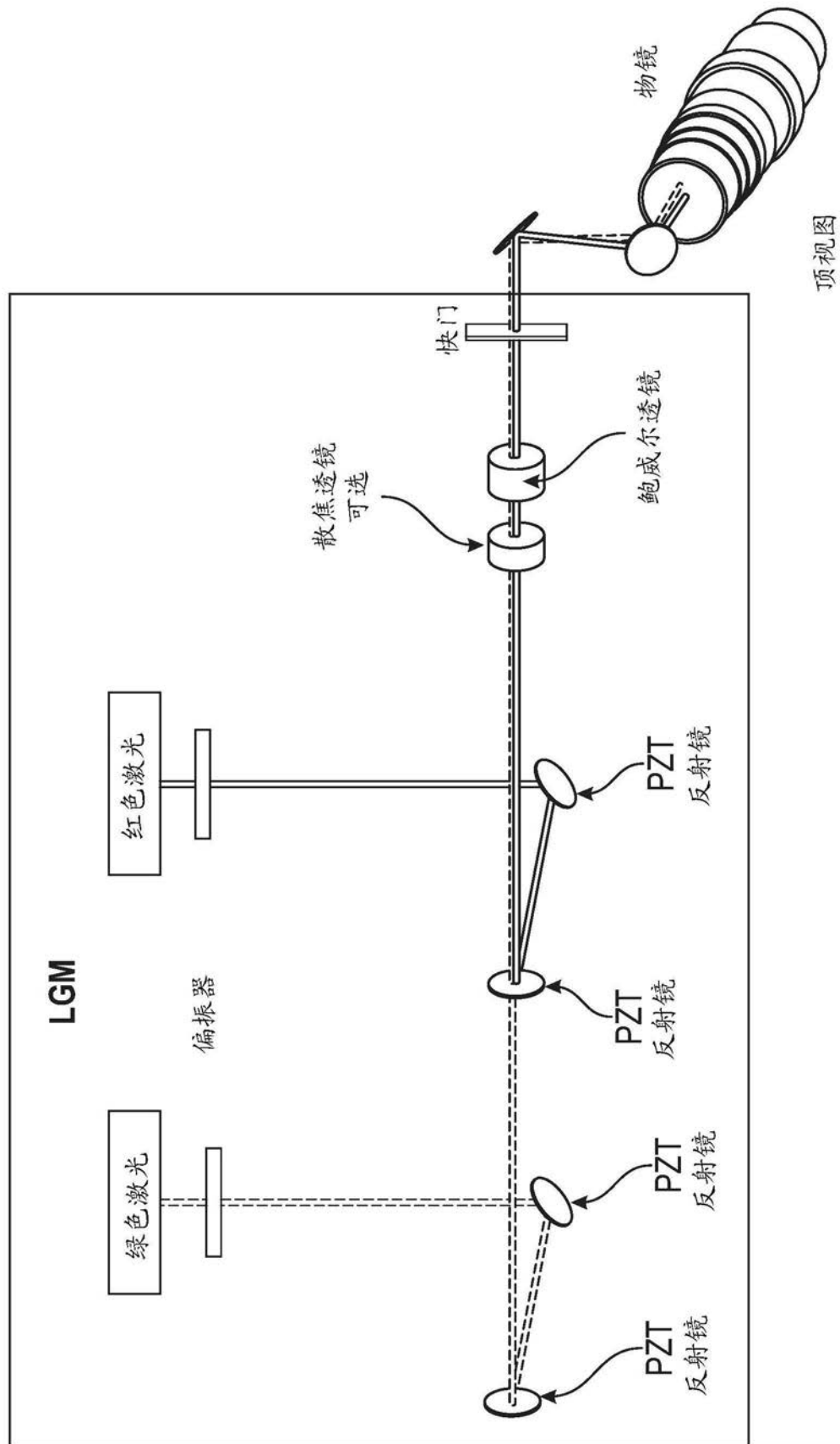


图1E

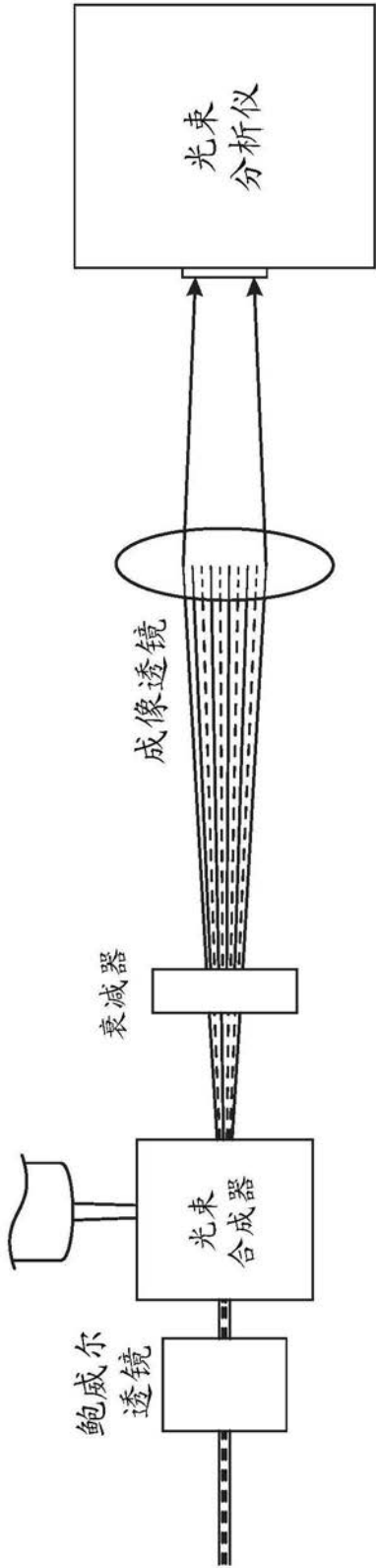


图1F

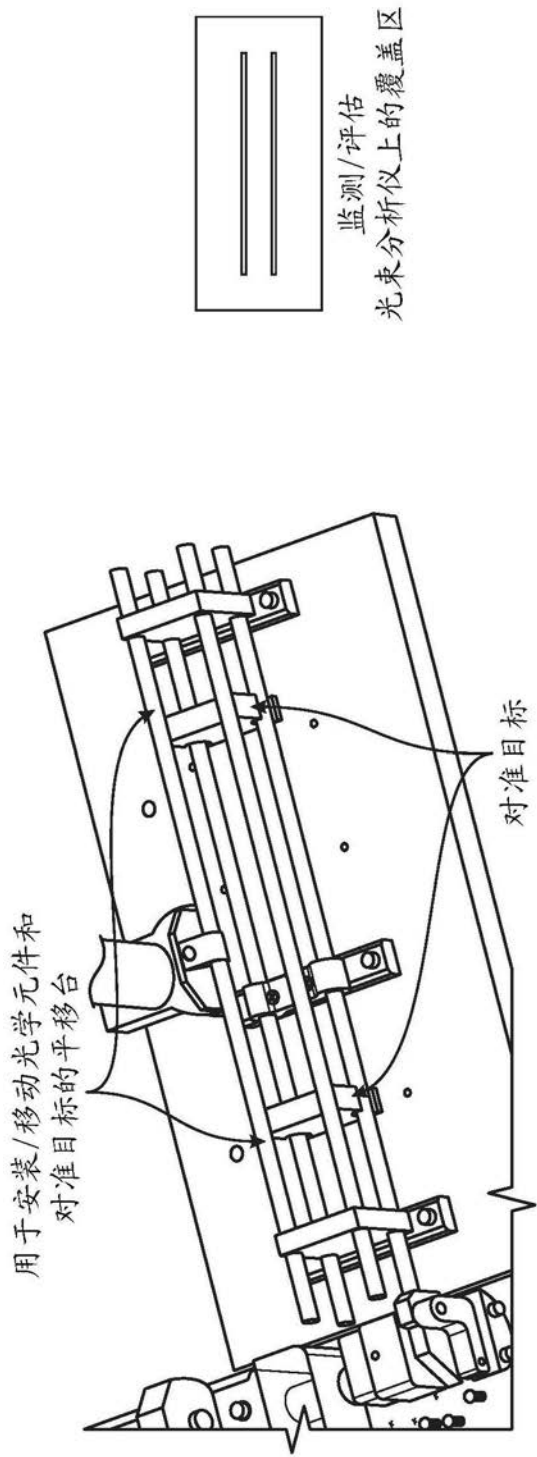


图1G

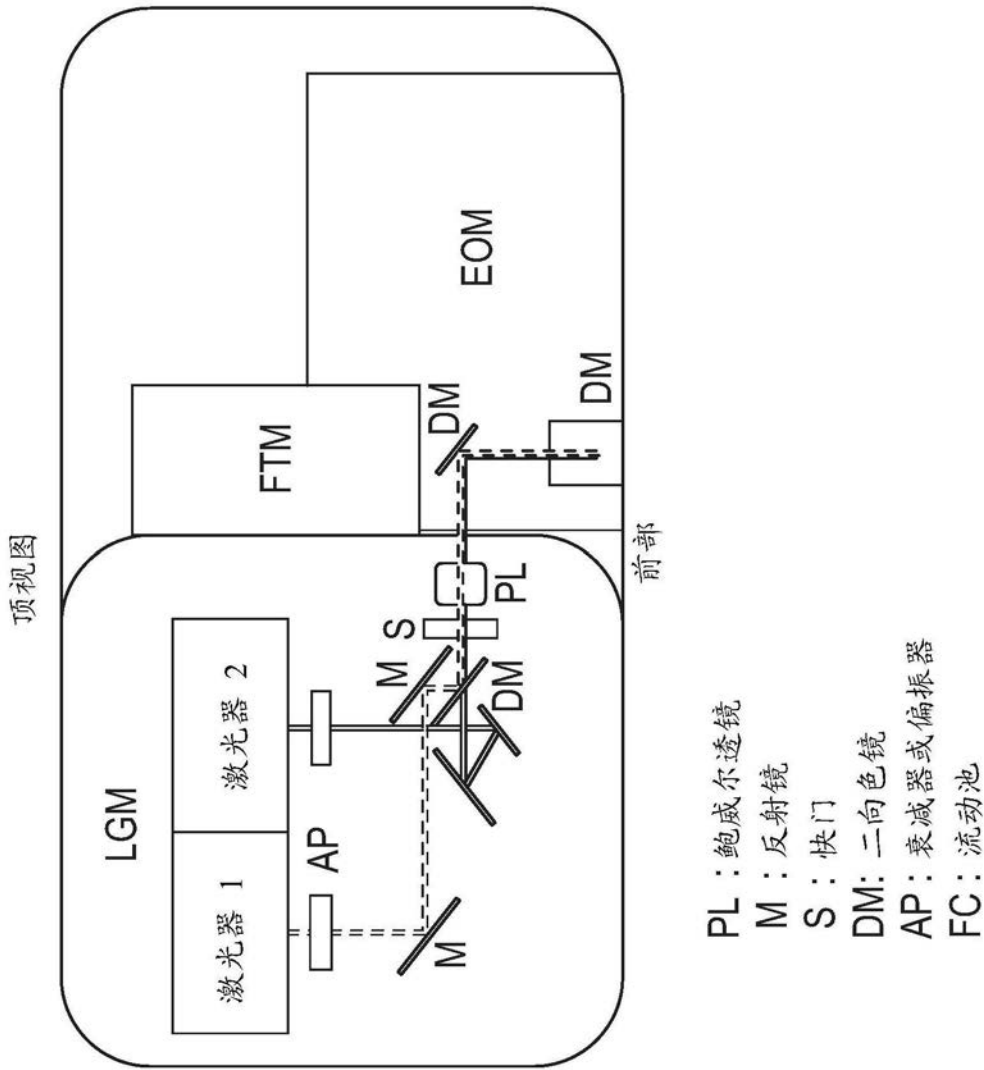


图1H

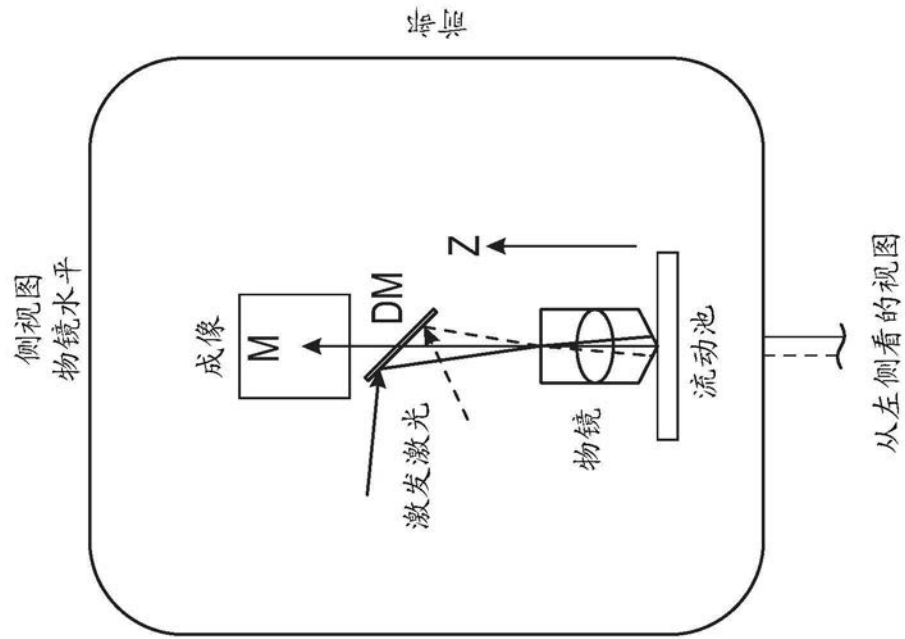


图1I

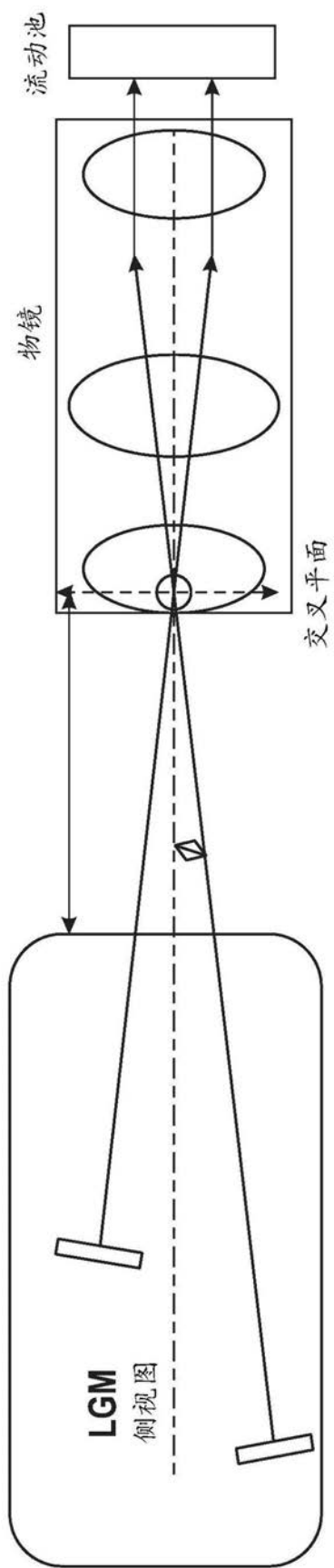


图1J

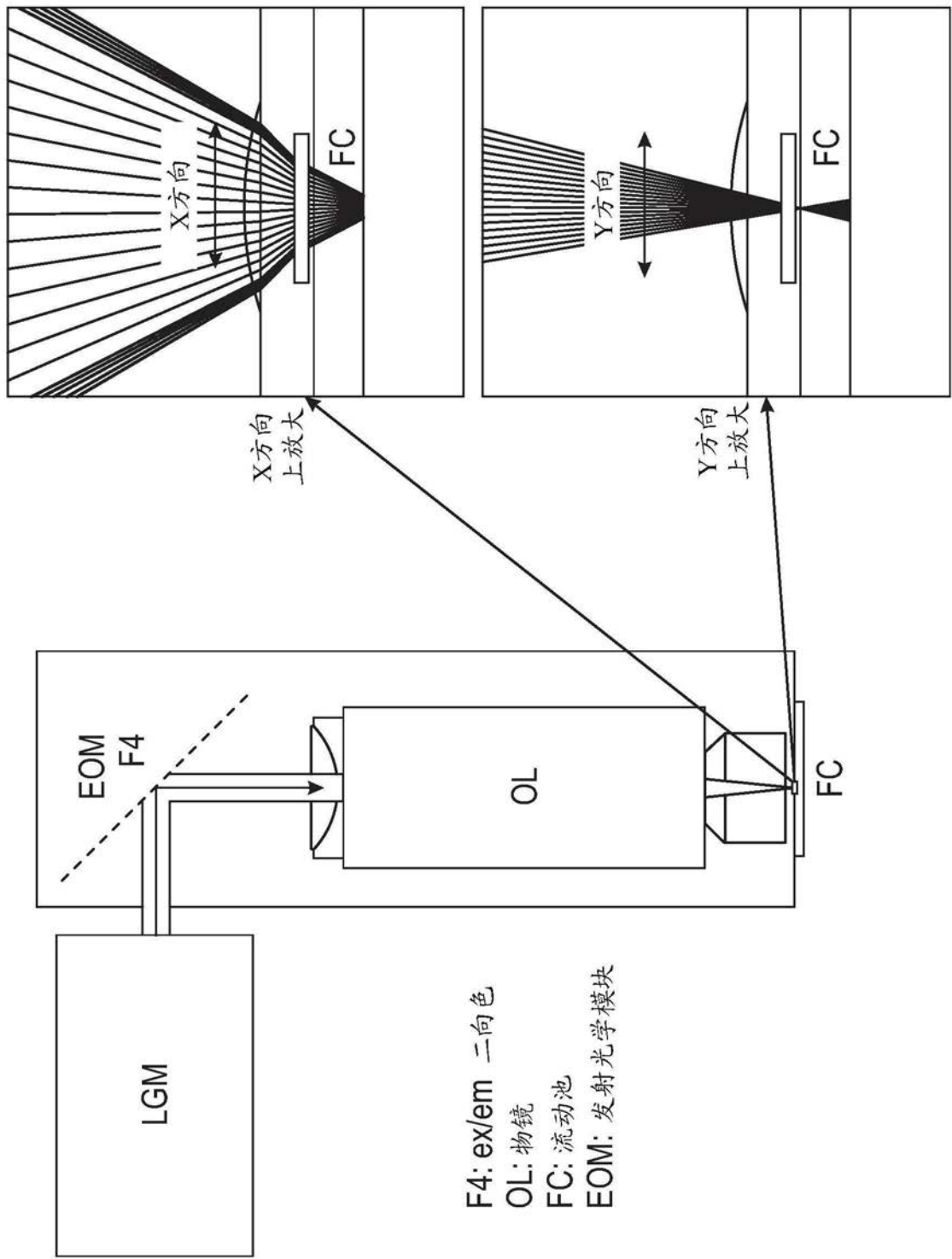


图1K

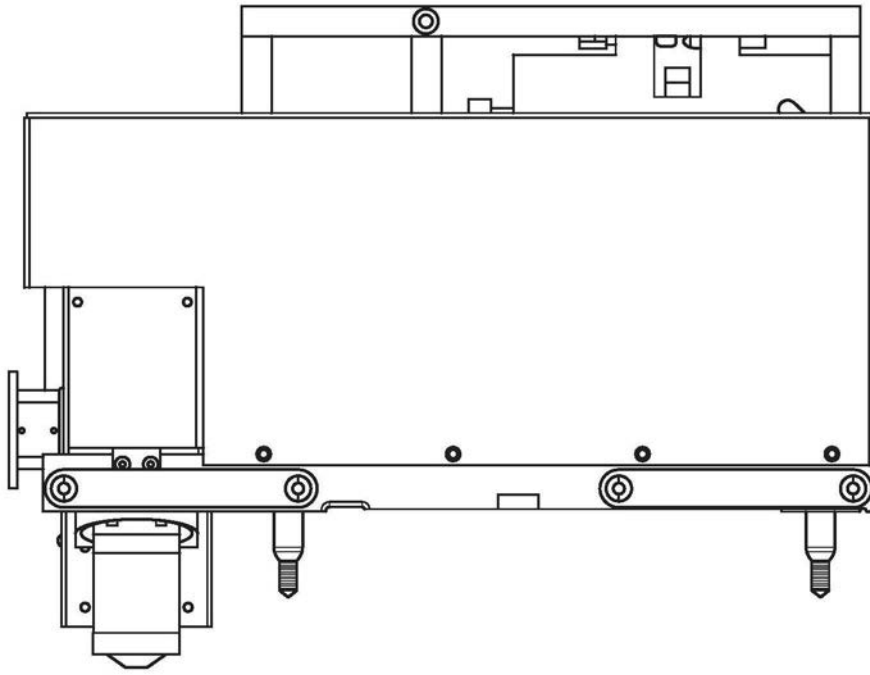


图2A

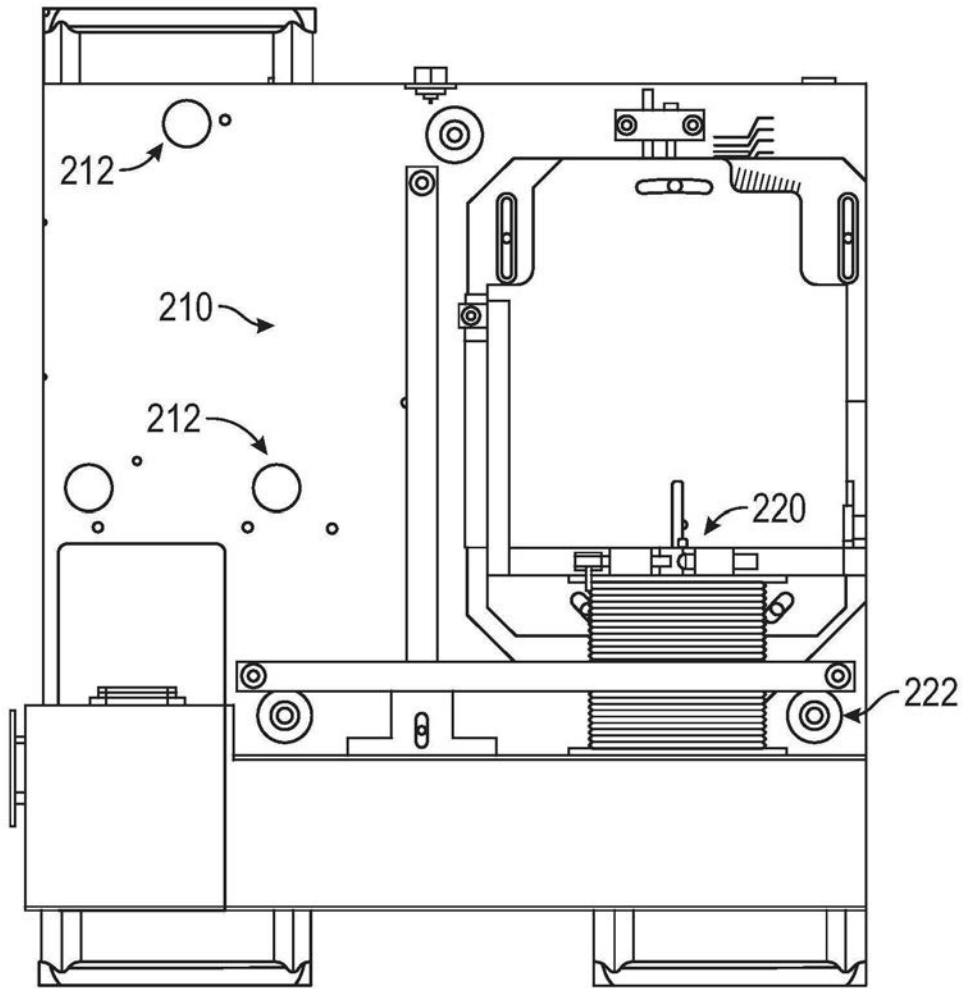


图2B

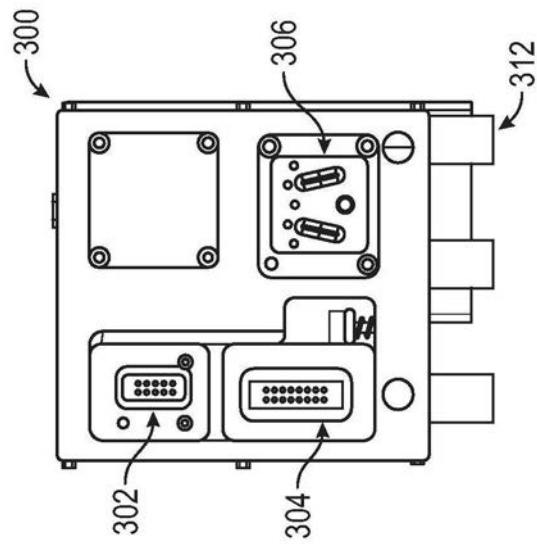


图3A

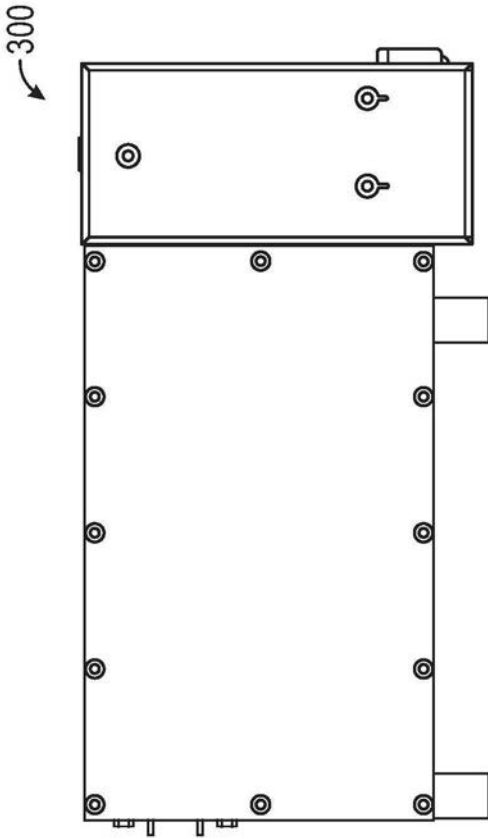


图3B

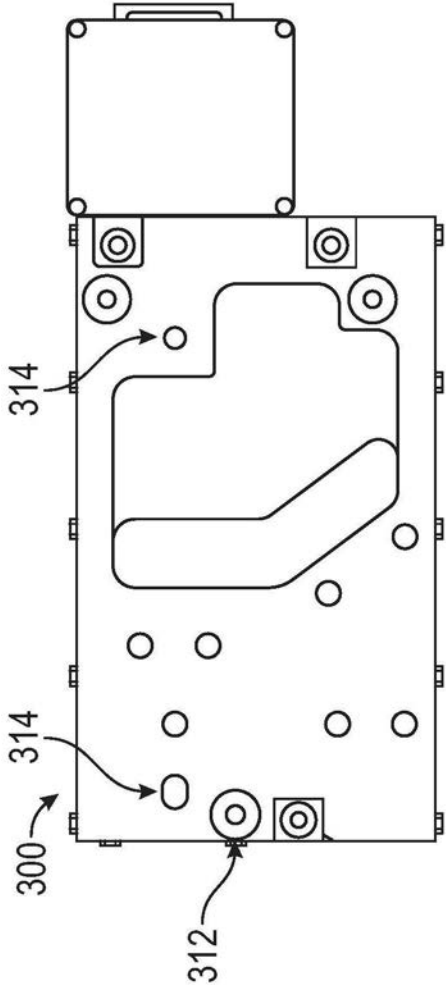


图3C

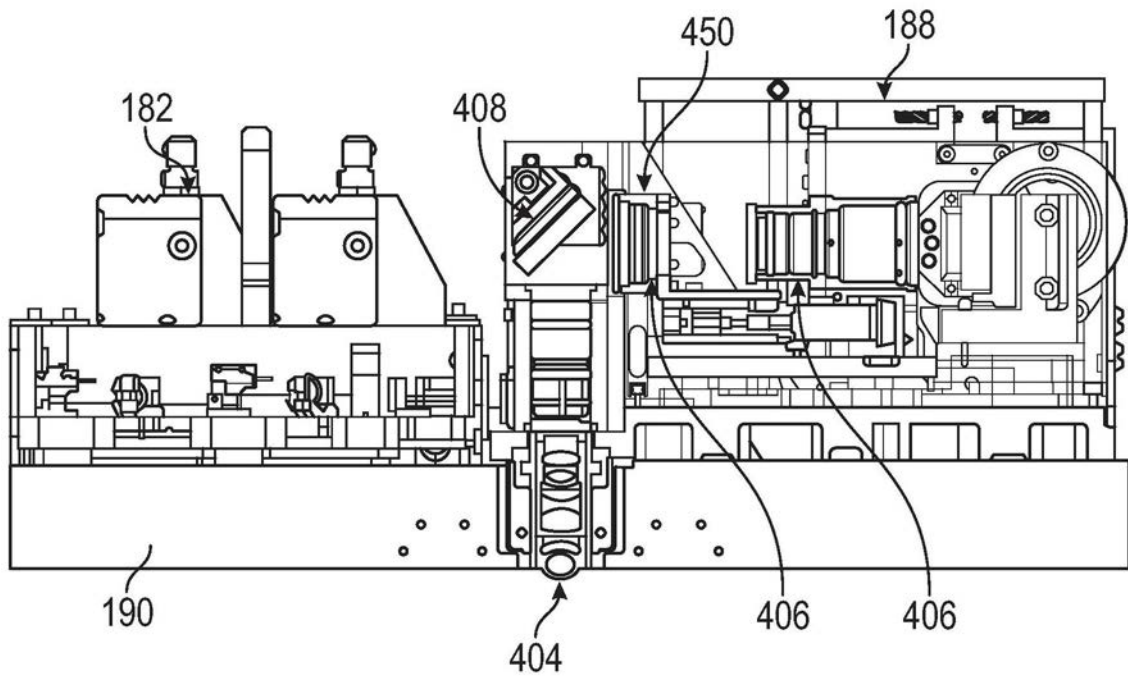


图4A

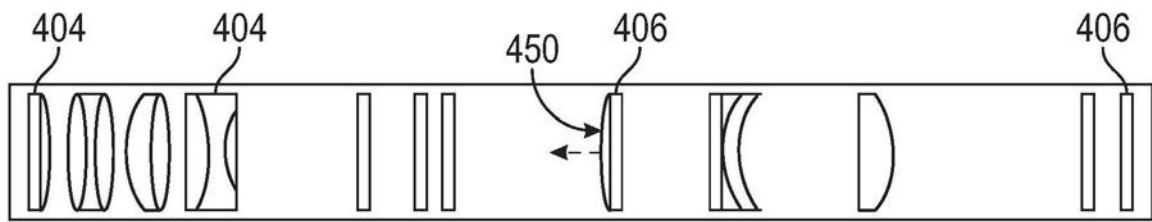


图4B

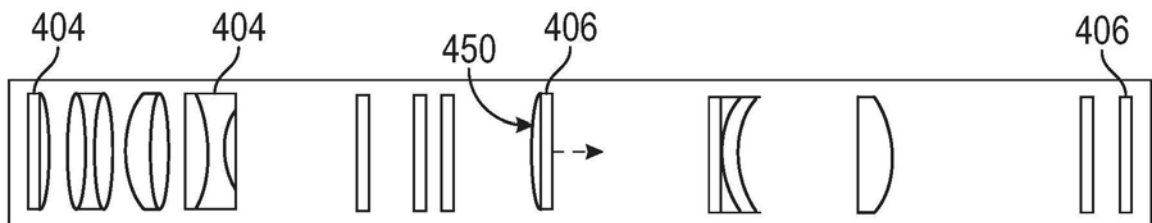


图4C

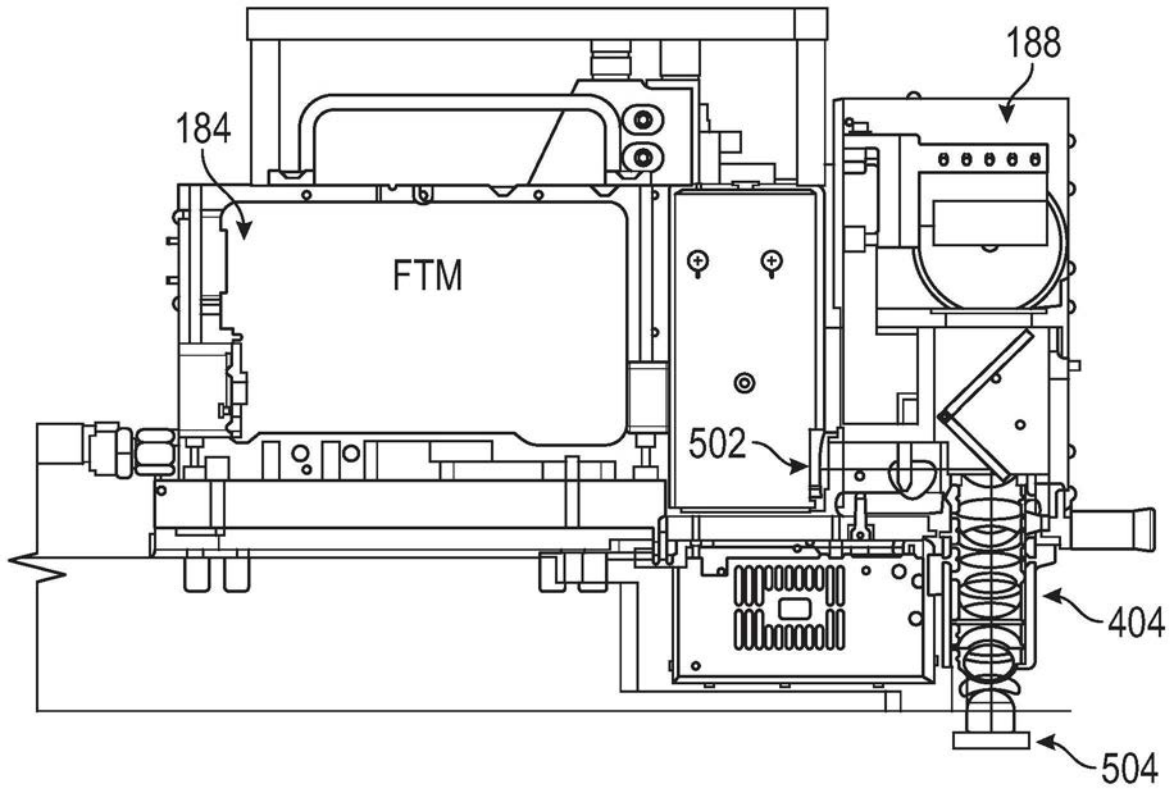


图5A

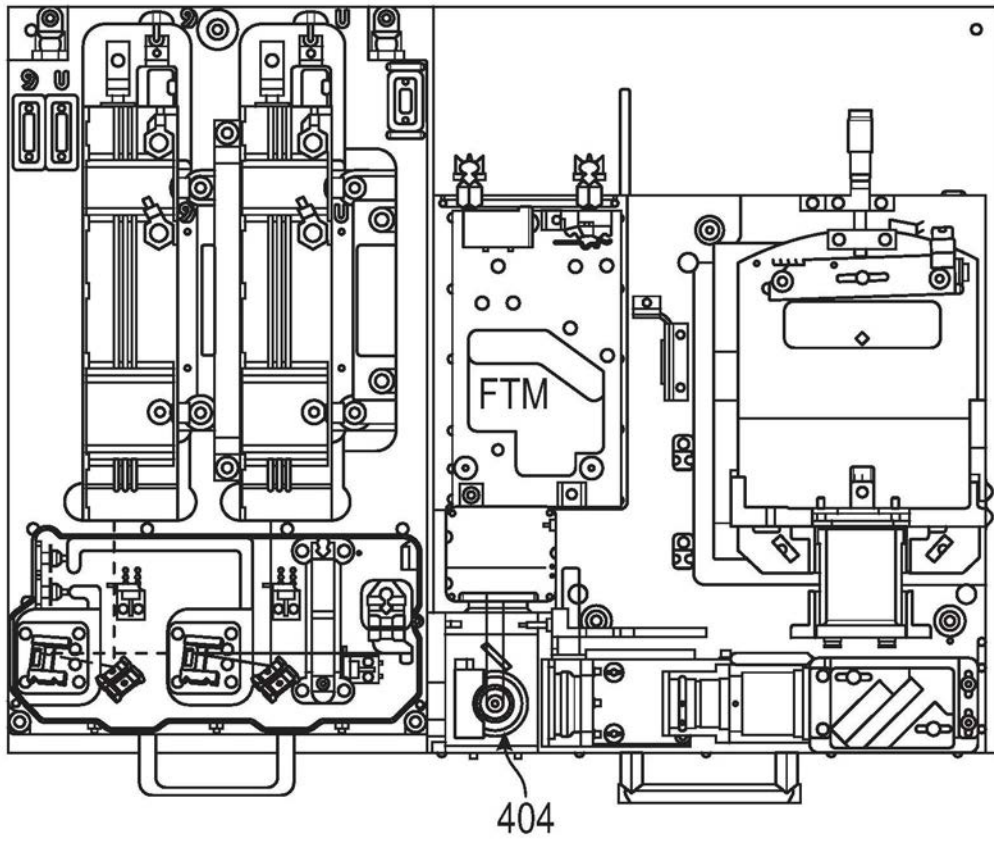


图5B

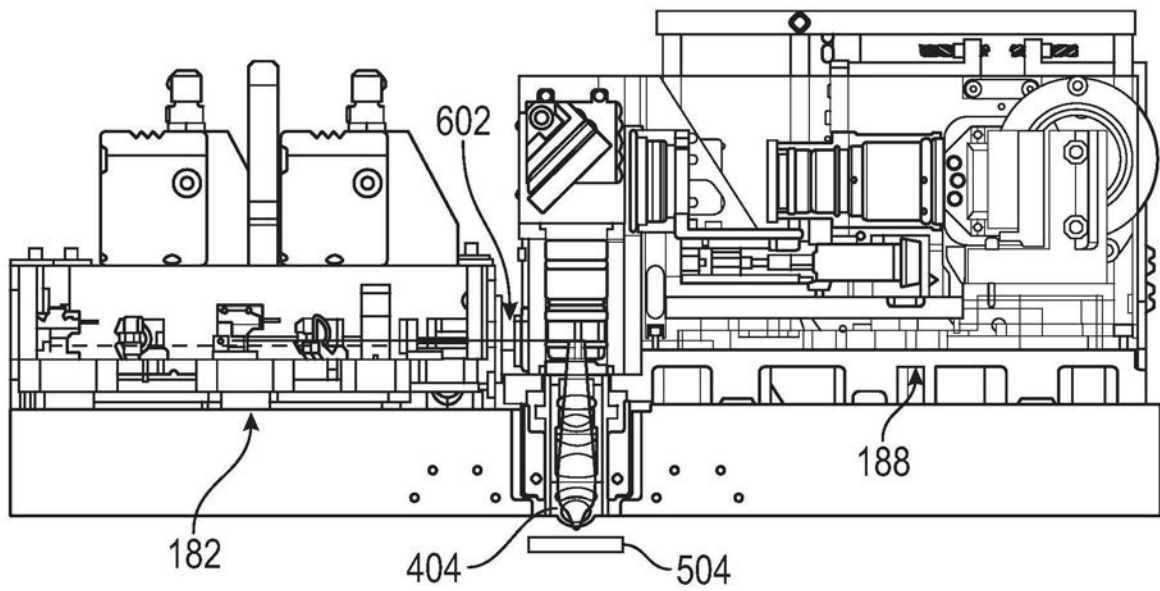


图6

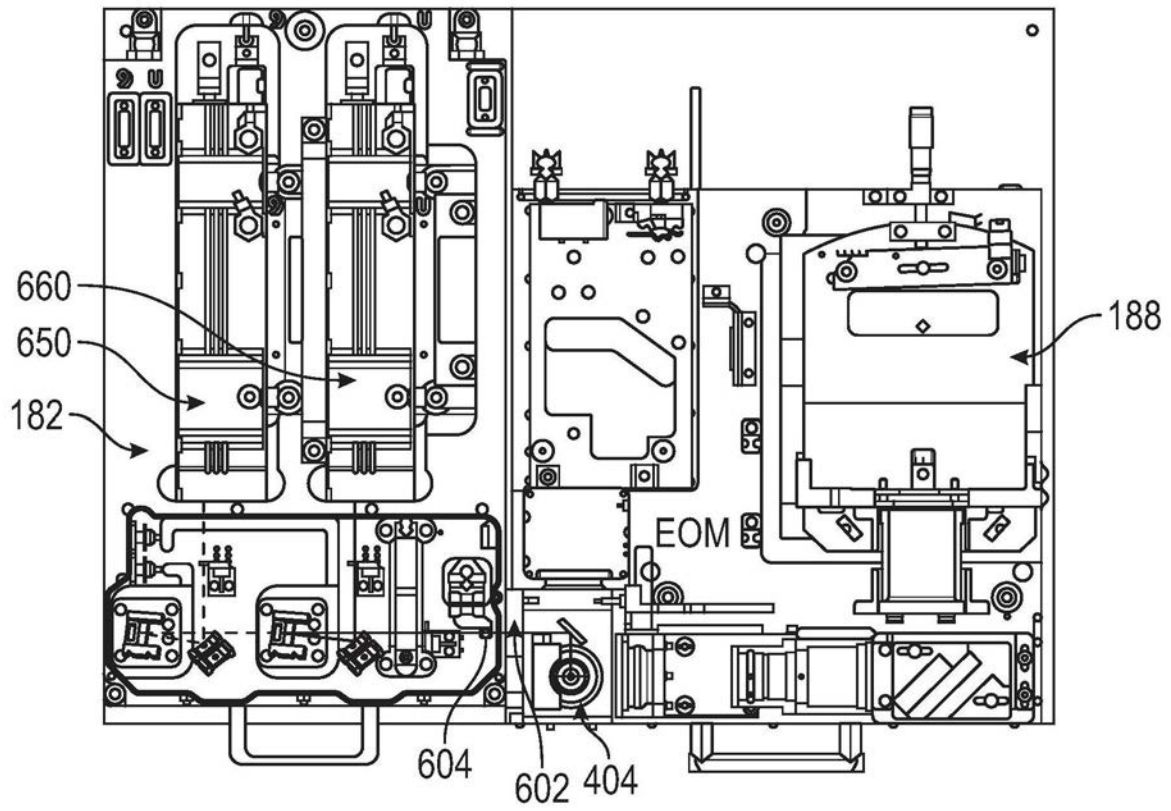


图7

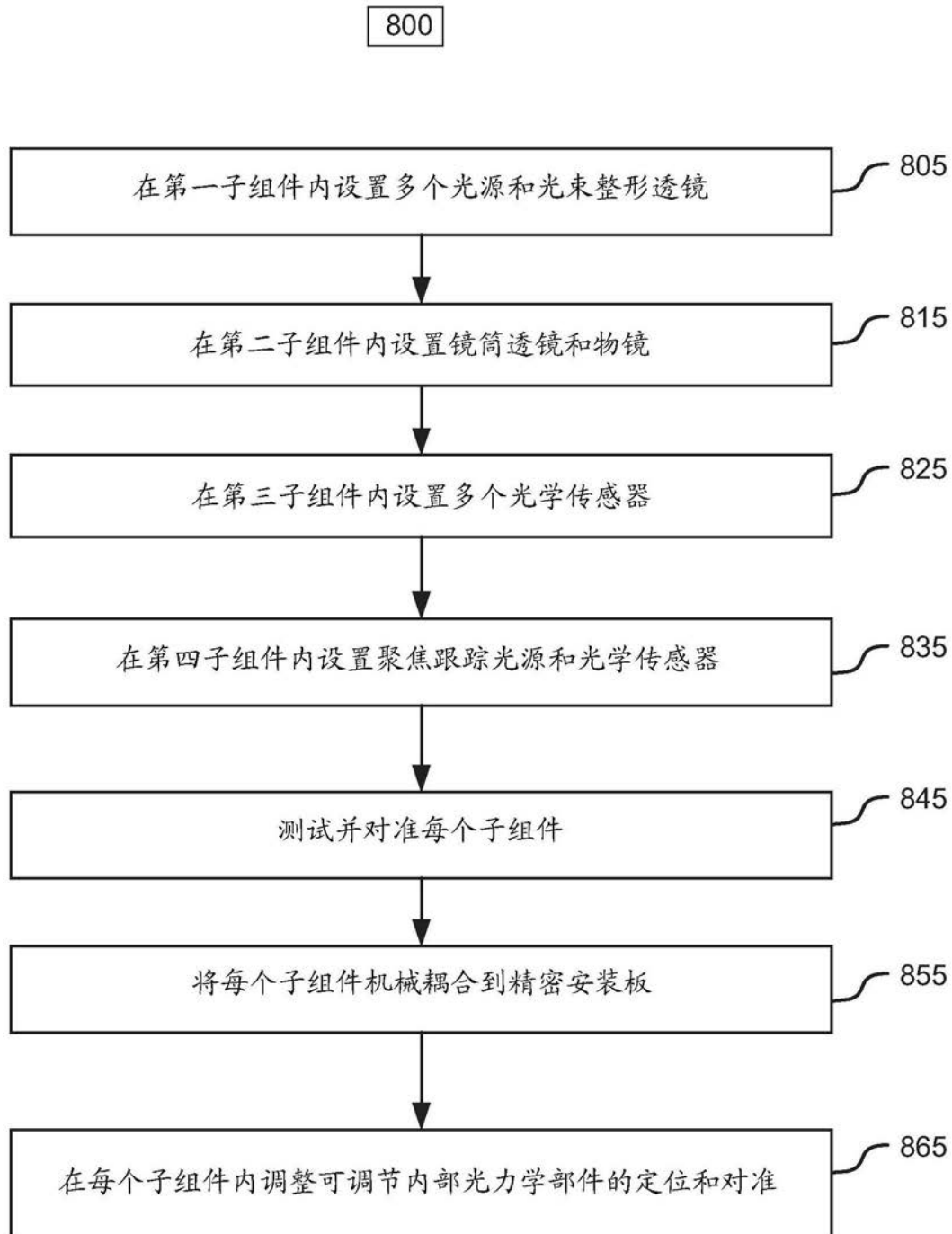


图8

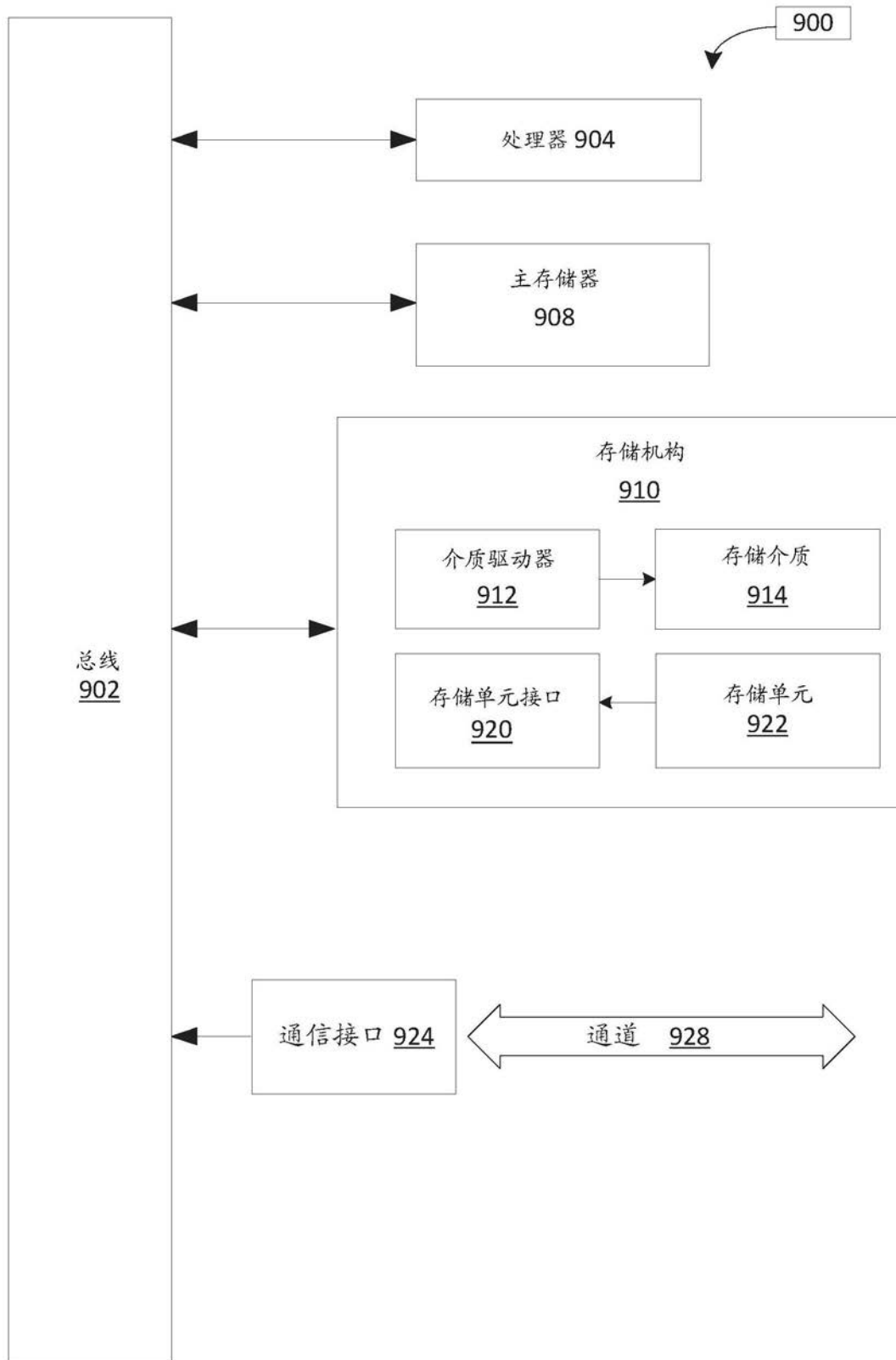


图9