

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6567685号
(P6567685)

(45) 発行日 令和1年8月28日 (2019.8.28)

(24) 登録日 令和1年8月9日 (2019.8.9)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 21/64 (2006.01)	GO 1 N 21/64 F
GO 1 N 21/05 (2006.01)	GO 1 N 21/05
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 1 O 2

請求項の数 43 (全 56 頁)

(21) 出願番号	特願2017-548195 (P2017-548195)	(73) 特許権者	514202402
(86) (22) 出願日	平成28年3月22日 (2016.3.22)		イラミーナ インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2018-513966 (P2018-513966A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
(43) 公表日	平成30年5月31日 (2018.5.31)		122 サンディエゴ イラミーナ ウェ
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/023565		イ 5200
(87) 国際公開番号	W02016/154193	(73) 特許権者	502279294
(87) 国際公開日	平成28年9月29日 (2016.9.29)		イルミナ ケンブリッジ リミテッド
審査請求日	平成29年11月6日 (2017.11.6)		イギリス国 シービー21 6ディーエフ
(31) 優先権主張番号	62/137,600		ケンブリッジ グレート アビントン
(32) 優先日	平成27年3月24日 (2015.3.24)		グランタ パーク19
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100147485
			弁理士 杉村 憲司
		(74) 代理人	230118913
			弁護士 杉村 光嗣

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生物学的又は化学的な解析用のサンプルを撮像する方法、キャリア組立体、及びシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1 キャリヤ組立体をシステム台上に位置決めする位置決めステップであって、前記第1 キャリヤ組立体は、支持フレームであり前記支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ支持フレームを有し、前記第1 キャリヤ組立体は、前記窓内に位置決めされ、また前記内側フレーム端縁によって包囲される取外し可能な第1 基板を有し、前記第1 基板は、光学系の結像ゾーン内に位置決めされるサンプルを前記第1 基板上に有するものである、位置決めステップと、

第1 撮像プロトコルにより前記光学系を使用して前記第1 基板の前記サンプルから光学的信号を検出するステップと、

前記システム台上で前記第1 キャリヤ組立体を第2 キャリヤ組立体と交換する交換ステップであって、前記第2 キャリヤ組立体は取外し可能な第2 基板を有するものであり、前記第2 基板は、前記光学系の結像ゾーン内に位置決めされるサンプルを前記第2 基板上に有するものであり、前記第1 基板及び前記第2 基板は互いに異なるタイプの基板であるものとする、交換ステップと、

前記第1 撮像プロトコルとは異なる第2 撮像プロトコルにより前記光学系を使用して前記第2 基板の前記サンプルから光学的信号を検出するステップと、
を備え、

前記第1 キャリヤ組立体及び前記第2 キャリヤ組立体それぞれは、それぞれ対応のキャリア組立体内に延在する開孔を有し、前記開孔は、各キャリア組立体を前記システム台上

に位置決めするとき、対応基準を収容するものであり、

前記第1基板は前記基準に係合し、かつ前記第2基板は前記基準に係合しない、方法。

【請求項2】

請求項1記載の方法において、前記第2キャリア組立体は、前記第2基板を保持するアダプタプレートを有するものであり、前記基準は、前記第1キャリア組立体を前記システム台上に位置決めするとき前記第1基板に係合し、また、前記第2キャリア組立体を前記システム台上に位置決めするとき前記アダプタプレートに係合するものである、方法。

【請求項3】

請求項1記載の方法において、前記光学系は対物レンズを有し、前記第1基板から前記光学的信号を検出するステップは、前記対物レンズ及び前記第1基板を互いに相対移動させるステップを含み、また前記第2基板から前記光学的信号を検出するステップは、前記対物レンズ及び前記第2基板を互いに相対移動させるステップを含み、前記光学系は、第1結像ゾーンに沿って前記第1基板からの前記光学的信号を検出し、前記光学系は、第2結像ゾーンに沿って前記第2基板からの前記光学的信号を検出し、前記第1結像ゾーン及び前記第2結像ゾーンは互いにサイズが異なるものであり、前記第1撮像プロトコール及び前記第2撮像プロトコールは、前記対物レンズを前記第1基板及び前記第2基板に対してそれぞれ異なる経路に沿って自動的に相対移動させるステップを含む、方法。

【請求項4】

請求項1記載の方法において、前記第2キャリア組立体は、可動基準ブロックを含む保持機構を有し、前記方法は、さらに、前記基準ブロックを押圧するステップ、前記第2基板を前記第2キャリア組立体に位置決めするステップ、及び前記基準ブロックを釈放するステップを備え、前記基準ブロックは前記第2基板に係合して、前記第2基板を前記第2キャリア組立体に保持し、前記基準ブロックは前記第1基板を前記第1キャリア組立体に保持しないものである、方法。

【請求項5】

請求項1記載の方法において、前記第1基板及び前記第2基板は、異なる厚さと、それぞれ第1基板表面及び第2基板表面とを有し、前記第1基板及び前記第2基板からの光学的信号を検出するステップは、それぞれ前記第1基板表面及び前記第2基板表面からの光学的信号を検出するステップを含み、前記第1基板表面及び前記第2基板表面は、共通平面に沿って存在する、又は100ミクロン以下の距離だけオフセットしているものである、方法。

【請求項6】

請求項1記載の方法において、前記第2基板は形体のマイクロアレイを有し、前記第2基板から光学的信号を検出するステップは、前記形体のマイクロアレイにおける一連のオーバーラップする部分の画像シリーズを取得するステップを備え、前記形体それぞれは、その形体上に固定化した指定プローブ分子を有するものであり、前記マイクロアレイは、そこに付着した標的検体を有するものであり、前記方法は、さらに、

前記画像における形体それぞれに関連する光強度を解析し、また前記画像のデータ表現を決定する光強度解析ステップであって、前記データ表現は、前記マイクロアレイにおける形体それぞれに基づくデータ形体のサブアレイを有し、前記各データ形体は、他のデータ形体に対する対応場所、及び1つ又はそれ以上の光強度に基づく信号値を有するものである、光強度解析ステップと、

隣接画像のデータ表現における前記データ形体の信号値を比較することに基づいて隣接画像のデータ表現を組み合わせて、前記マイクロアレイのデータ表現を生成するステップと、

を備え、

前記マイクロアレイの前記データ表現を解析して、サンプルの特性又は特徴を決定する、方法。

【請求項7】

請求項1記載の方法において、前記第1基板はフローセルである、方法。

【請求項 8】

請求項 7 記載の方法において、フローセルは、前記フローセルの入口ポートと出口ポートとの間に延在するフローチャンネルを有し、前記入口ポート及び出口ポートは、前記フローチャンネルに液体を流すためのマニホールドに流体的に接続する、方法。

【請求項 9】

請求項 7 記載の方法において、フローセルは、前記フローセルにおけるそれぞれ対応の入口ポートと出口ポートと間に延在する複数のフローチャンネルを有し、前記入口ポート及び出口ポートは、前記フローチャンネルに液体を流すためのマニホールドに流体的に接続する、方法。

【請求項 10】

請求項 7 記載の方法において、さらに、シークエンシング・バイ・シンセシス (SBS) プロトコルを行うためフローセルに反復して試薬を流すステップを備える、方法。

【請求項 11】

請求項 1 記載の方法において、前記第 1 撮像プロトコル及び前記第 2 撮像プロトコルは、対物レンズ及び／又は前記システム台を互いに異なる経路に沿って相対移動させるステップを含む、方法。

【請求項 12】

請求項 1 記載の方法において、前記第 2 基板は開放面付き基板であり、前記開放面付き基板は、生物学的又は化学的な物質を前記開放面付き基板の外面に固定化して持つ、方法。

【請求項 13】

請求項 12 記載の方法において、開放面付き前記基板は、外面に沿ってマイクロアレイを有する、方法。

【請求項 14】

請求項 13 記載の方法において、マイクロアレイは、互いに平行な複数の形体ストライプを有し、前記形体ストライプそれぞれは反応部位のアレイを有する、方法。

【請求項 15】

請求項 1 記載の方法において、前記第 1 基板は、前記第 2 基板よりも大きいものである、方法。

【請求項 16】

請求項 1 記載の方法において、前記光学系は対物レンズを有し、前記第 1 基板から光学的信号を検出するステップは、前記対物レンズ及び前記第 1 基板を互いに相対移動させるステップを含み、前記第 2 基板から光学的信号を検出するステップは、前記対物レンズ及び前記第 2 基板を互いに相対移動させるステップを含む、方法。

【請求項 17】

請求項 16 記載の方法において、前記光学系は、前記第 1 基板からの光学的信号を第 1 結像ゾーンに沿って検出し、前記光学系は、前記第 2 基板からの光学的信号を第 2 結像ゾーンに沿って検出し、前記第 1 結像ゾーン及び前記第 2 結像ゾーンは互いに異なるサイズである、方法。

【請求項 18】

請求項 16 記載の方法において、前記第 1 撮像プロトコル及び前記第 2 撮像プロトコルは、対物レンズをそれぞれ前記第 1 基板及び前記第 2 基板に対して異なる経路に沿って自動的に相対移動させるステップを含む、方法。

【請求項 19】

請求項 1 記載の方法において、前記第 1 キャリヤ組立体の、前記システム台の前記基準に対する係合は、前記第 2 キャリヤ組立体の、前記システム台の前記基準に対する係合に類似し又は同一である、方法。

【請求項 20】

第 1 キャリヤ組立体をシステム台上で位置決めする位置決めステップであって、前記第 1 キャリヤ組立体は、第 1 支持フレームであり前記第 1 支持フレームの窓を画定する内側

10

20

30

40

50

フレーム端縁を持つ第1支持フレームを有し、前記第1キャリア組立体は、前記窓内に位置決めされ、また前記内側フレーム端縁によって包囲される第1基板を有し、前記第1基板は前記第1基板の上にサンプルを有し、前記サンプルは光学系の結像ゾーン内に位置決めされるものである、位置決めステップと、

前記光学系を用いて前記第1基板の前記サンプルからの光学的信号を検出するステップと、

前記システム台上で前記第1キャリア組立体を第2キャリア組立体と交換する交換ステップであって、前記第2キャリア組立体は、第2支持フレームと、前記第2支持フレームに連結されるアダプタプレートとを有し、前記第2キャリア組立体は、第2基板であり前記アダプタプレートによって保持されて前記第2基板の上にサンプルを持つ第2基板を有し、前記第2基板のサンプルは、光学系の結像ゾーン内に位置決めされるものである、交換ステップと、

10

前記光学系を用いて前記第2基板の前記サンプルからの光学的信号を検出するステップと、

を備え、

前記システム台は複数の基準を含み、位置決め及び交換動作中に、前記基準は、前記第1基板に係合し、前記アダプタプレートに係合する、方法。

【請求項21】

請求項20記載の方法において、前記第1キャリア組立体及び前記第2キャリア組立体それぞれは、それぞれ対応のキャリア組立体内に延在する開孔を有し、前記開孔は、各キャリア組立体を前記システム台上に位置決めするとき、前記システム台の対応基準を収容するものである、方法。

20

【請求項22】

請求項20記載の方法において、前記光学系は対物レンズを有し、前記第1基板から前記光学的信号を検出するステップは、前記対物レンズ及び前記第1基板を互いに相対移動させるステップを含み、また前記第2基板から前記光学的信号を検出するステップは、前記対物レンズ及び前記第2基板を互いに相対移動させるステップを含み、前記光学系は、第1結像ゾーンに沿って前記第1基板からの前記光学的信号を検出し、前記光学系は、第2結像ゾーンに沿って前記第2基板からの前記光学的信号を検出し、前記第1結像ゾーン及び前記第2結像ゾーンは互いにサイズが異なるものであり、第1撮像プロトコル及び第2撮像プロトコルは、前記対物レンズを前記第1基板及び前記第2基板に対してそれぞれ異なる経路に沿って自動的に相対移動させるステップを含む、方法。

30

【請求項23】

請求項20記載の方法において、前記第2キャリア組立体は、可動基準ブロックを含む保持機構を有し、前記方法は、さらに、前記基準ブロックを押圧するステップ、前記第2基板を前記第2キャリア組立体に位置決めするステップ、及び前記基準ブロックを釈放するステップを備え、前記基準ブロックは前記第2基板に係合して、前記第2基板を前記第2キャリア組立体に保持し、前記基準ブロックは前記第1基板を前記第1キャリア組立体に保持しないものである、方法。

【請求項24】

40

請求項20記載の方法において、前記第1基板及び前記第2基板は、異なる厚さと、それぞれ第1基板表面及び第2基板表面とを有し、前記第1基板及び前記第2基板からの光学的信号を検出するステップは、それぞれ前記第1基板表面及び前記第2基板表面からの光学的信号を検出するステップを含み、前記第1基板表面及び前記第2基板表面は、共通平面に沿って存在する、又は100ミクロン以下の距離だけオフセットしているものである、方法。

【請求項25】

請求項24記載の方法において、前記第2基板は形体のマイクロアレイを有し、前記第2基板から光学的信号を検出するステップは、前記形体のマイクロアレイにおける一連のオーバーラップする部分の画像シリーズを取得するステップを備え、前記形体それぞれは

50

、その形体上に固定化した指定プローブ分子を有するものであり、前記マイクロアレイは、そこに付着した標的検体を有するものであり、前記方法は、さらに、

前記画像における形体それぞれに関連する光強度を解析し、また前記画像のデータ表現を決定する光強度解析ステップであって、前記データ表現は、前記マイクロアレイにおける形体それぞれに基づくデータ形体のサブアレイを有し、前記各データ形体は、他のデータ形体に対する対応場所、及び1つ又はそれ以上の光強度に基づく信号値を有するものである、光強度解析ステップと、

隣接画像のデータ表現における前記データ形体の信号値を比較することに基づいて隣接画像のデータ表現を組み合わせて、前記マイクロアレイのデータ表現を生成するステップと、

10

を備え、

前記マイクロアレイの前記データ表現を解析して、サンプルの特性又は特徴を決定する方法。

【請求項26】

請求項20記載の方法において、前記第1基板はフローセルである、方法。

【請求項27】

請求項26記載の方法において、フローセルは、前記フローセルの入口ポートと出口ポートとの間に延在するフローチャンネルを有し、前記入口ポート及び出口ポートは、前記フローチャンネルに液体を流すためのマニホールドに流体的に接続する、方法。

【請求項28】

20

請求項26記載の方法において、フローセルは、前記フローセルにおけるそれぞれ対応の入口ポートと出口ポートと間に延在する複数のフローチャンネルを有し、前記入口ポート及び出口ポートは、前記フローチャンネルに液体を流すためのマニホールドに流体的に接続する、方法。

【請求項29】

請求項28記載の方法において、前記フローチャンネルは、互いに平行に前記結像ゾーンを貫通する、方法。

【請求項30】

請求項26記載の方法において、さらに、シークエンシング・バイ・シンセシス(SBS)プロトコルを行うためフローセルに反復して試薬を流すステップを備える、方法。

30

【請求項31】

請求項20記載の方法において、前記第2基板は、生物学的又は化学的な物質を開放面付き基板の外面に固定化して持つ、開放面付き基板である、方法。

【請求項32】

請求項31記載の方法において、前記開放面付き基板は、前記外面に沿ってマイクロアレイを有する、方法。

【請求項33】

請求項20記載の方法において、前記第1基板は前記第2基板よりも大きいものである、方法。

【請求項34】

40

請求項20記載の方法において、前記第1支持フレーム及び前記第2支持フレームは、同一の支持フレームである、方法。

【請求項35】

請求項20記載の方法において、前記第1支持フレーム及び前記第2支持フレームは、同一周縁を画定するそれぞれの端縁を有する異なる支持フレームである、方法。

【請求項36】

請求項20記載の方法において、前記第1基板は、前記内側フレーム端縁に平行に延在するXY平面に沿って前記窓内で摺動可能であり、前記アダプタプレートは前記XY平面に沿って窓内で摺動可能である、方法。

【請求項37】

50

請求項20記載の方法において、前記アダプタプレートはポケットを画定する内側プレート端縁を有し、前記第2基板は、前記ポケット内に配置されかつプレート端縁に係合する、方法。

【請求項38】

請求項20記載の方法において、前記光学系は対物レンズを有し、前記第1基板から光学的信号を検出するステップは、前記対物レンズ及び前記第1基板を互いに相対移動させるステップを含み、前記第2基板から光学的信号を検出するステップは、前記対物レンズ及び前記第2基板を互いに相対移動させるステップを含む、方法。

【請求項39】

請求項38記載の方法において、前記光学系は、前記第1基板からの光学的信号を第1結像ゾーンに沿って検出し、前記光学系は、前記第2基板からの光学的信号を第2結像ゾーンに沿って検出し、前記第1結像ゾーン及び前記第2結像ゾーンは互いに異なるサイズである、方法。

10

【請求項40】

請求項38記載の方法において、前記第1基板及び前記第2基板におけるサンプルは前記窓の異なる区域内に位置決めする、方法。

【請求項41】

請求項20記載の方法において、前記第1キャリア組立体を前記第2キャリア組立体と交換するステップは、前記第1基板を前記第1支持フレームから取り外すステップと、及び前記第2基板を前記アダプタプレート内に位置決めするステップとを含む、方法。

20

【請求項42】

請求項20記載の方法において、さらに、ポケットの一部分内に配置される可動の基準ブロックを持つ保持機構を有し、前記方法は、さらに、前記基準ブロックを押圧するステップ、前記第2基板を前記ポケット内に位置決めするステップ、及び前記基準ブロックを釈放するステップを備え、前記基準ブロックは前記第2基板に係合して、前記第2基板を前記ポケット内に保持する、方法。

【請求項43】

請求項42記載の方法において、前記保持機構は、前記第2基板を前記ポケット内に保持する弾性力を生ずるバイアス付与ばねを有する、方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<関連出願の相互参照>

本件出願は、2015年3月24日出願の米国仮出願第62/137,600号の恩典を主張し、この米国仮出願は参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする。

【0002】

本発明の実施形態は、概して生物学的又は化学的な解析に関し、より具体的には、生物学的又は化学的な解析用のサンプル（試料）からの光学的信号を検出する方法、キャリア組立体、及びシステムに関する。

40

【背景技術】

【0003】

生物学的又は化学的なリサーチに使用される種々の分析プロトコールは、多数の制御反応を実施することに関連する。幾つかのケースにおいて、制御反応は支持表面上で実施する。このとき指定反応が観測され、指定反応に関与する化学物質の特性又は特徴を同定するのに役立てるよう解析を行う。例えば、幾つかのプロトコールにおいて、識別可能な標識（例えば、蛍光標識）を含む化学的成分が制御された条件の下で他の化学的成分に選択的に結合し得る。これら化学反応は、標識を放射線で励起し、また標識からの発光を検出することによって観測することができる。

【0004】

50

このようなプロトコルの例としては、DNAシーケンシング及び多重アレイをベースとする分析がある。1つのシーケンシング・バイ・シンセシス（SBS：sequencing-by-synthesis）において、クローン単位複製配列（アンプリコン）のクラスタがフローセルのチャンネルにおける表面上でブリッジPCRにより形成される。クローン単位複製配列のクラスタを生成した後、単位複製配列は一本鎖（単一ストランド）DNA（ssDNA：single stranded DNA）に「線状化」することができる。試薬における所定の配列（シーケンス）をシーケンシング（配列決定）のサイクルを完遂するためフローセル内に流入させることができる。各シーケンシングのサイクルは、一意的蛍光標識を有する単一ヌクレオチド（例えば、A、T、G、C）によってssDNAを延長する。各ヌクレオチドがssDNAクラスタに付加された後、4つのチャンネルで画像を撮る（すなわち、各蛍光標識につき1つの画像）。撮像後、蛍光標識及びターミネーターをssDNAから化学的に開裂し、成長するDNAストランドを他のサイクル用に準備する。試薬送給及び光学的検出を数回のサイクルにわたり繰り返し、クローン単位複製配列の核酸シーケンスを決定することができる。

10

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

幾つかの多重アレイに基づく分析プロトコルにおいては、異なるプローブ分子の母集団を基板表面上に固定化する。プローブは基板表面上の各プローブアドレスに基づいて分化することができる。例えば、プローブ分子の各母集団は、基板表面上における既知の場所（例えば、グリッドにおける座標）を有することができる。プローブ分子は制御条件下で標的検体に曝され、1つ又はそれ以上のアドレスで標的検体とプローブとの間における特異性相互作用に起因して検出可能な変化を生ずる。例えば、特異的プローブに結合する蛍光標識付けした標的検体は、プローブのアドレスに対する蛍光標識の補充に基づいて同定することができる。アレイ上のアドレスは、どの母集団が検体と反応したかを同定する分析システムによって決定することができる。検体と反応したプローブ分子の化学的構造を知ることによって、検体の特性を決定することができる。他の多重分析において、個別に認識可能な微粒子の表面上で指定反応を行い、これら反応は、やはり走査及び分析することができる。

20

【0006】

上述のような異なる分析プロトコルは、特別な特徴を有する、又は他の分析プロトコルでは起こらない特別なステップを含むことができる。例えば、異なる分析プロトコルは、特異的な修飾を有する異なるタイプの試薬、異なる発光スペクトルを有する標識、サンプル（例えば、フローセル、開放面付き基板、マイクロアレイ、ウェル、微粒子）を支持する異なるタイプの光学的基板、異なる励起スペクトルを有する異なる光源、異なる光学的コンポーネント（例えば、対物レンズ）、温度条件、及びソフトウェアを使用することができる。さらに、デバイスは、一般的には検出が2、3ミクロン又はそれより小さい解像度で生ずるため高いレベルの精度で動作する。この結果、現在存在しているプラットフォームは、概して単に1つのタイプの分析プロトコルにのみ関連する。

30

【0007】

したがって、1つのタイプの分析プロトコルより数多くの分析プロトコルを行うことができる分析プロトコル及びそれに対応のコンポーネントに対する必要性がある。

40

【課題を解決するための手段】**【0008】**

実施形態において、第1キャリア組立体をシステム台上に位置決めするステップを備える、方法を提供する。第1キャリア組立体は、支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ、該支持フレームを有する。第1キャリア組立体は、窓内に位置決めされ、かつ内側フレーム端縁によって包囲される取外し可能な第1基板を有する。第1基板は、光学系の結像ゾーン内に位置決めされるサンプルをその上に有する。方法は、さらに、第1撮像プロトコルにより光学系を使用して第1基板のサンプルから光学的信号を検出する

50

ステップを備える。方法は、さらに、システム台上で第1キャリア組立体を第2キャリア組立体と交換するステップを備える。第2キャリア組立体は取外し可能な第2基板を有する。第2基板は、光学系の結像ゾーン内に位置決めされるサンプルを第2基板上に有し、第1及び第2の基板は互いに異なるタイプの基板である。方法は、さらに、第1撮像プロトコールとは異なる第2撮像プロトコールにより光学系を使用して第2基板のサンプルから光学的信号を検出するステップを備える。随意的に、第1撮像プロトコール及び／又は第2撮像プロトコールは自動化する。

【0009】

実施形態によれば、第1キャリア組立体をシステム台上で位置決めするステップを備える、方法を提供する。第1キャリア組立体は、支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ、該支持フレームを有する。第1キャリア組立体は、窓内に位置決めされ、また内側フレーム端縁によって包囲される第1基板を有する。第1基板はその上にサンプルを有し、サンプルは光学系の結像ゾーン内に位置決めされる。方法は、さらに、光学系を用いて第1基板のサンプルからの光学的信号を検出するステップを備える。方法は、さらに、システム台上の第1キャリア組立体をシステム台上で第2キャリア組立体と交換するステップを備える。第2キャリア組立体は、支持フレームと、この支持フレームにより保持されるアダプタプレートとを有する。第2キャリア組立体は、アダプタプレートによって保持され、その上にサンプルを持つ第2基板を有する。第2基板のサンプルは、光学系の結像ゾーン内に位置決めされる。方法は、さらに、光学系を用いて第2基板のサンプルからの光学的信号を検出するステップを備える。

【0010】

実施形態によれば、支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ該支持フレーム、及び支持フレームに連結されかつ窓内に位置決めされるアダプタプレートを有する、キャリア組立体を提供する。アダプタプレートは、窓よりも小さいサイズの基板を収容するポケットを画定する内側プレート端縁を持つプレート本体を有する。内側プレート端縁は、さらに、ポケットに開口する保持窪みを画定する。キャリア組立体は、さらに、保持窪み内に位置決めされる可動の基準ブロックを備える。この基準ブロックは、後退位置と係合位置との間で移動可能である。基準ブロックは、基準ブロックが係合位置にあるとき基板に係合し、かつ基板をアダプタプレートの対向する表面に押し付けて基板をポケット内に保持するよう構成する。

【0011】

実施形態によれば、支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ該支持フレームを備える、キャリア組立体を提供する。キャリア組立体は、さらに、支持フレームに連結しかつ窓内に位置決めされるアダプタプレートを備える。内側フレーム端縁はアダプタプレート上方に位置する基板収容窪みを画定する。この基板収容窪みは第1平面状基板を収容するよう構成される。アダプタプレートは、第1平面状基板よりも小さいサイズの第2平面状基板を収容するためのポケットを画定する内側プレート端縁を持つプレート本体を有する。ポケットは基板収容窪みの下方に少なくとも部分的に存在する。

【0012】

実施形態によれば、分析システムを提供し、この分析システムは、XY平面に平行に延在するベース表面と、このベース表面に連結した複数個の基準とを持つシステム台を備える。基準は、XY平面に直交するZ軸に沿ってベース表面から離れるよう突出する突起を含む。分析システムは、さらに、対物レンズを有する光学系を備える。対物レンズは、XY平面に沿ってシステム台に対して相対移動するよう構成される。分析システムは、さらに、フローセルをシステム台上に取り付けるときフローセルを流れる1つ又はそれ以上の流体フローを制御するよう構成された流体制御システムを備える。分析システムは、さらに、流体制御システム及び光学系を制御して、第1サンプル及び第2サンプルに対してそれぞれ異なる第1分析プロトコール及び第2分析プロトコールを行うよう構成されたシステムコントローラを備える。第1分析プロトコール中システムコントローラは、流体制御システムに指令して1つ又はそれ以上の流体をシステム台上のフローセルに導き、また光

学系に指令してフローセルにおける第1サンプルから光学的信号を検出させる。第2分析プロトコール中システムコントローラは、光学系に指令して、第2サンプルに流体を流すことなく、システム台上の開放面付き基板における第2サンプルから光学的信号を検出させる。

【0013】

一実施形態において、方法を提供し、この方法は、形体のマイクロアレイに関する一連のオーバーラップ部分の画像シリーズを取得するステップを備える。各形体は、形体に固定化した指定プローブ分子を有する。マイクロアレイは、マイクロアレイに付着した標的検体を有する。方法は、さらに、画像における形体それぞれに関連する光強度を解析し、画像のデータ表現を決定するステップを備える。データ表現は、マイクロアレイにおける形体それぞれに基づくデータ形体のサブアレイを有する。各データ形体は、他のデータ形体に対する対応場所、及び1つ又はそれ以上の光強度に基づく信号値を有する。方法は、さらに、隣接画像のデータ表現におけるデータ形体の信号値を比較することに基づいて隣接画像のデータ表現を組み合わせて、マイクロアレイのデータ表現を生成するステップを備える。方法は、さらに、マイクロアレイのデータ表現を解析して、サンプルの特性又は特徴を決定するステップを備える。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本発明の一実施形態により形成された生物学的又は化学的分析を実施する分析システムのブロック図である。

【図2】本発明の一実施形態によるサンプルを撮像する状況の斜視図である。

【図3】図2の状況の縦断面図である。

【図4】異なる撮像セッションに使用することができる種々の光学的形態を示す。

【図5】微量蛍光測定器の光学的レイアウトを示す。

【図6】2つのチャンネルを有するフローセルに関連する4個の微量蛍光測定器の構成を示す。

【図7】本発明の実施形態によるシステム台の一部の斜視図である。

【図8】本発明の実施形態により形成したキャリヤ組立体の斜視図である。

【図9】図8に示すキャリヤ組立体上に基板を配置した状態の平面図である。

【図10】図8に示すキャリヤ組立体上に他の基板を配置した状態の平面図である。

【図11】保持機構をより詳細に示すキャリヤ組立体の一部の拡大図である。

【図12】本発明の実施形態により形成したキャリヤ組立体の斜視図である。

【図13】システム台上に配置した図12のキャリヤ組立体の平面図である。

【図14A】図12のキャリヤ組立体の断面図である。

【図14B】フローセル及び開放面付き基板を互いに並置させて示す。

【図15】図10の基板に対する光学系の結像ゾーンを示す。

【図16】図9の基板に対する光学系の結像ゾーンを示す。

【図17】本発明の実施形態による方法を示すフローチャートである。

【図18】本発明の一実施形態によるマイクロアレイの画像である。

【図19】マイクロアレイに対して位置決めされた特徴ロケータを示す図18の拡大図である。

【図20】本発明の実施形態による一連の互いにオーバーラップするデータ表現を示す。

【図21】データ表現が本発明の実施形態によるステッチング操作を受けた後における図20の一連の互いにオーバーラップするデータ表現を示す。

【図22】本発明の実施形態による方法を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本明細書に記載の実施形態は、サンプルによって供給される光学的信号を検出するのに使用される種々の方法及びシステムを含む。光学的信号は、励起光に応答して生ずる発光、又は励起なしに標識（例えば、サンプル内の放射性成分又は化学発光成分）によって生

10

20

30

40

50

ずる発光であり得る。特別な実施形態としては、1つよりも多い数のタイプの分析プロトコールを実施するのに使用し得るシステム又はシステムコンポーネントがある。例えば、これら実施形態を用いて、ssDNAをフローセル内でシーケンシングしかつ撮像するシーケンシング・プロトコール、及び種々の用途向けにマイクロアレイを撮像するマイクロアレイ・プロトコールの実施を行う、又は実施を容易にする。

【0016】

システムのコンポーネントとしては、システム台上に位置決めするキャリア組立体があり得る。キャリア組立体は、異なる基板を保持し、これら基板上にサンプルを有することができる。特別な実施形態において、キャリア組立体は、1つ又はそれ以上のコンポーネントを追加又は取り外すことができる再構成可能なものである。第1形態において、キャリア組立体は、フローセルのような第1基板を保持し、シーケンシング・プロトコール中に流体をフローセルに導き入れるよう構成することができる。流体は、フローセルがシステム台上に位置決めされている間にフローチャンネルの内面にわたって流れる。流体は内面におけるサンプルに試薬を送給する。光学系は、このとき内面からの光学的信号を検出することができる。第2形態において、キャリア組立体は、開放面付き基板のような第2基板を保持し、この第2基板の外面にサンプルを配置するよう構成することができる。第2基板は、例えば、第2基板の外面におけるアレイに配列したプローブを有することができる。フローセルとは違って、第2基板は、システム台上に位置決めする間に外面にわたって流れる流体フローがないようにすることができる。したがって、キャリア組立体は、異なる分析プロトコールに対して同一のシステム台上に異なる基板を保持するよう構成することができる。2つの特別な形態を上述したが、キャリア組立体は、上述したのとは異なる形態を有することができる、及び／又は2つよりも多い数の形態を有することができる。

【0017】

本明細書に記載した本発明の1つ又はそれ以上の態様は、それぞれが参照により本明細書に組み入れられるものとする米国特許第8,951,781号明細書、同第8,748,789号明細書、同第7,769,548号明細書、及び同第8,481,903号明細書、並びに米国特許出願公開第2013/0260372号に記載された発明要旨と類似のものとすることができる。

【0018】

本明細書に使用される用語「光学的信号」は、検出することができる電磁エネルギーを含む。この用語は、標識付けされた生物学的又は化学的な物質からの発光を含み、さらに光学的基板によって屈折又は反射した透過光も含む。例えば、サンプルは、微粒子を同定し得る光学的信号に入射光を変換するコード化微粒子（又は微粒子上に固定化した物質）を含むことができる。変換された光学的信号は、照射された微粒子のコードを表す検出可能なパターンを形成することができる。光学的信号としては、さらに、サンプルに指向させられて標識を励起する又はサンプルによって反射／屈折させられる入射光があり得る。

【0019】

サンプルに入射する励起放射線及びサンプルによって生ずる発光を含む光学的信号は、1つ又はそれ以上のスペクトルパターンを有することができる。例えば、1つより多いタイプの標識は、撮像セッションで励起することができる。このようなケースにおいて、異なるタイプの標識は、共通の励起光源によって励起することができる、又は同時に入射光を発生する異なる励起光源によって励起することができる。各タイプの標識は、他の標識におけるスペクトルパターンとは異なるスペクトルパターンを有する光学的信号を発生することができる。例えば、スペクトルパターンは異なる発光スペクトルを有することができる。この発光はフィルタ処理して他の発光スペクトルから個別に光学的信号を検出することができる。本明細書に使用する用語「異なる」を発光スペクトルに関して使用するとき、発光スペクトルは、1つの発光スペクトルの少なくとも一部分が他の発光スペクトルと完全にオーバーラップしない限りにおいて、少なくとも部分的にオーバーラップする波長レンジを有することができる。異なる発光スペクトルは、オーバーラップしない他の特

徴、例えば、発光異方性又は蛍光寿命を有することができる。発光をフィルタ処理するとき、発光スペクトルの波長レンジを狭めることができる。

【0020】

幾つかの実施形態において、光学的信号は、複数個の光学的コンポーネントを有する光学的トレイン（素子列）に導く。光学的信号は検出器（例えば、画像センサ）に導く。特別な実施形態において、光学的トレインの光学的コンポーネントは、選択的に移動可能とすることができる。本明細書に使用する用語「選択的に」を「移動」及び同様な用語と関連して使用するとき、その語句は、光学的コンポーネントの位置が所望様態で変化することを意味する。例えば、光学的コンポーネントの場所及び向きのうち少なくとも一方が変化することができる。語句「選択的に移動する」は、光学的コンポーネントを光路から外す、光路における光学的コンポーネントの向きを調整する（例えば、光学的コンポーネントを回転する）、又は向きは変化しないが光学的コンポーネントの場所が変化するように光学的コンポーネントを移動することを含む。特別な実施形態において、光学的コンポーネントは撮像セッション相互間で選択的に移動させる。しかし、他の実施形態において、光学的コンポーネントは、撮像セッション中に選択的に移動させることができる。

10

【0021】

異なる素子及びコンポーネントは取外し可能に結合することができる。本明細書に使用する用語「取外し可能に結合した」（又は「取外し可能に係合した」）が2つ以上の素子又はコンポーネントに関与するとき、これら素子は結合されるコンポーネントを破壊することなく容易に分離できる。不当な努力又はコンポーネント分離に長い時間を費やすことなく素子を互いに分離できるとき、素子は容易に分離可能である。例えば、幾つかの実施形態において、キャリア組立体のアダプタプレートは、キャリア組立体の耐用期間中に支持フレームに対して多数回取外し可能に結合することができる。取外し可能に結合するとき、アダプタプレート及び支持フレームは、基板を保持するのに適した状態でともに動作することができる。特別な実施形態において、素子はマシン又はシステムによって自動的に取外し可能に結合される。さらに、幾つかの実施形態において、取外し可能に結合した素子は、直接互いに取り付けられ、結合された素子間に幾分の接触を生ずる。他の実施形態において、取外し可能に結合した素子は、取外し可能な結合を容易にする介在素子を有する。例えば、アダプタプレートは、支持フレームに直接取り付けられるガスケット又は介在レバーに直接取り付けることができる。したがって、アダプタプレート及び支持フレームは、必ずしも互いに接触する必要はない。取外し可能にコンポーネントを結合する例示的モードは、限定しないが、摩擦係合（例えば、締め込み、スナップ嵌合）、磁気、真空、帯電、軽度接着、機械的クランプ等が仲立ちする相互作用を含む。

20

30

【0022】

他の実施形態において、異なる素子及びコンポーネントは容易に分離できないものとする。例えば、支持フレーム及びアダプタプレートは同一の単一体の異なる部分とすることができる。支持フレーム及びアダプタプレートは共通成型型によって射出成形及び整形することができる。幾つかの実施形態において、支持フレーム及びアダプタプレートは、コンポーネントを互いに容易に分離できないように互いに固定した別個のコンポーネントとすることができる。例えば、支持フレーム及びアダプタプレートの1つ又はそれ以上の部分は、互いに融着することができる。本明細書に使用するように、語句「[素子B]に結合した[素子A]」は、素子A及びBが、互いに取外し可能に結合される、互いに固定される、又は同一の単一構体の一部とする別個のコンポーネントであることを含む。

40

【0023】

撮像セッションは、サンプルの少なくとも一部分が撮像される期間を含む。1つのサンプルは、多数回の撮像セッションを被験する又は受け得る。例えば、1つのサンプルは2回の撮像セッションを受け、各撮像セッションは1つ又はそれ以上の異なる標識からの光学的信号を検出しようとするものである。特別な実施例として、核酸サンプルの少なくとも一部に沿う第1走査は、ヌクレオチドA及びCに関連する標識を検出することができ、

50

サンプルの少なくとも一部に沿う第2走査は、ヌクレオチドG及びTに関連する標識を検出することができる。

【0024】

撮像セッション中、サンプルによって供給される光学的信号は光学系によって観察される。様々なタイプの撮像を本明細書に記載の実施形態に使用することができる。例えば、実施形態は、落射蛍光撮像及び全内部反射蛍光(TIRF)撮像のうちの少なくとも一方を行うよう構成することができる。特別な実施形態において、サンプル撮像装置は走査型時間遅延積分(TDI)システムとする。さらに、撮像セッションは、1つ又はそれ以上のサンプルを「ライン走査」することを含み、これにより光の線形的焦点領域がサンプルにわたり走査される。ライン走査の幾つかの方法は、例えば、米国特許第7,329,860号明細書及び国際公開第2009/137435号に記載されており、これら文献は参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする。撮像セッションは、さらに、光のポイント焦点領域をラスタパターンでサンプルにわたり移動させることを含み得る。代案として、サンプルの1つ又はそれ以上の領域を1回につき「ステップ・アンド・シュート」で照射することができる。他の実施形態において、撮像セッションは、照射なしに、また全体的にサンプル内の標識の発光特性(例えば、サンプル内における放射性又は化学発光性の成分)に基づいて発生する発光を検出することを含むことができる。

【0025】

本明細書に記載した1つ又はそれ以上の分析プロトコールを行うことができるシステムとしては、イルミナ(登録商標)社によって開発されたシステム、例えば、MiSeqシステム、HiSeq(登録商標)2500システム、HiSeq X Tenシステム、NeoPrepシステム、HiScan(登録商標)システム、NextSeq(登録商標)システム、iScan(登録商標)システムがある。本明細書に記載した1つ又はそれ以上の分析プロトコールを行うことができるシステムは、米国特許第8,951,781号明細書、同第8,748,789号明細書、同第7,769,548号明細書、及び同第8,481,903号明細書並びに米国特許出願公開第2013/0260372号に記載されており、これら各文献は参照により本明細書に組み入れられるものとする。

【0026】

本明細書に使用される用語「サンプル」は、サンプルからの光学的信号が観察される撮像セッションを被験する様々な関心対象物質を含む。特別な実施形態において、サンプルは関心対象の生物学的又は化学的な物質を含むことができる。本明細書に使用される用語「生物学的又は化学的な物質」は、本明細書に記載の光学系により撮像又は検査されるのに適した様々な生物学的又は化学的な物質を含むことができる。例えば、生物学的又は化学的な物質としては、ヌクレオチド、核酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、タンパク質、酵素、ポリペプチド、抗体、抗原、リガンド、受容体、多糖類、炭水化物、ポリリン酸塩、ナノ細孔、オルガネラ、脂質層、細胞、組織、有機体のような生体分子、及び上述の種における類似体又は模倣剤のような生物活性のある化合物がある。他の化学物質としては、同定に使用することができる標識、例えば、蛍光標識及び以下に詳細に説明する他の標識がある。

【0027】

異なるタイプのサンプルは、異なる様態で入射光に影響する異なるタイプの光学的物質又は支持構体に結合することができる。特別な実施形態において、検出すべきサンプルは、基板又は支持構体の1つ又はそれ以上の表面に取り付けることができる。例えば、開放面付き基板(幾つかのマイクロアレイ及びチップのような)は、開放面付き基板の外面に固定化された生物学的又は化学的な物質を有する。このようにして、検出すべき光学的信号は、上方から収集されるときには異なる屈折率を有する空気及びおそらく液体を経由して外部表面から放射される。しかし、フローセル又は毛細管的フローによる光学的基板は1つ又はそれ以上のフローチャンネルを有することができる。フローセルにおいて、フローチャンネルはフローセルの頂部層及び底部層によって周囲の環境から分離することができる。このようにして、検出すべき光学的信号は支持構体内部から放射され、また異なる

屈折率を有する材料の多重層を透過することができる。例えば、フローチャンネルの内側底面からの光学的信号を検出するとき、及びフローチャンネルの上方からの光学的信号を検出するとき、検出するのが望まれる光学的信号は屈折率を有する流体から異なる屈折率を有するフローセルの1つ又はそれ以上の層を経由して、また異なる屈折率を有する周囲環境を経て伝播することができる。幾つかの実施形態において、開放面付き基板から伝播する光学的信号は、フローチャンネルの表面から伝播する光学的信号とは異なる影響を受け得る。このようなケースにおいて、本明細書に記載の実施形態は、光学的信号をサンプルから検出器アセンブリに導く光学的トレインの調整又は変更を容易にすることができる。しかし、他の実施形態において、光学的トレインは異なるサンプルに対しては調整されない。例えば、同一の光学的トレインは、フローセルからの光学的信号及び開放面付き基板からの光学的信号を検出することができる。実施形態は、参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする米国特許第8,481,903号明細書に記載のように光学的トレインを調整又は変更することができる。

【0028】

光学的基板又は支持構体は、例えば、核酸をシーケンシングするフローチャンネルを設けたフローセルを有する。他の実施形態において、光学的基板は、1つ又はそれ以上のスライド、開放面付き基板、平面状チップ（例えば、マイクロアレイで使用されるようなチップ）、又は微粒子を含むことができる。光学的基板が生物学的又は化学的な物質を支持する複数の微粒子を含む場合、微粒子は、他の光学的基板、例えば、スライド、ピットのアレイ、又は溝付きプレートによって保持することができる。特別な実施形態において、光学的基板は、参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする係属中の米国特許出願：U.S. patent application Ser. No. 10/661,234, entitled Diffraction Grating Based Optical Identification Element, filed Sep. 12, 2003に類似又は同一である回折格子ベースのコード化光学的識別素子を有し、このことは以下に詳述する。光学的識別素子を保持するビードセル又はプレートは、それぞれが参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする係属中の米国特許出願：U.S. patent application Ser. No. 10/661,836, entitled “Method and Apparatus for Aligning Microbeads in Order to Interrogate the Same”, filed Sep. 12, 2003、及び米国特許第7,164,533号明細書：entitled “Hybrid Random Bead/Chip Based Microarray”, issued Jan. 16, 2007、並びに米国特許出願公開第60/609,583, entitled “Improved Method and Apparatus for Aligning Microbeads in Order to Interrogate the Same”, filed Sep. 13, 2004、及びSer. No. 60/610,910, entitled “Method and Apparatus for Aligning Microbeads in Order to Interrogate the Same”, filed Sep. 17, 2004に記載のものと類似又は同一とすることができる。

【0029】

本明細書に記載の光学系は、マイクロアレイを含むサンプルを走査するのににも使用することができる。マイクロアレイは、1つ又はそれ以上の基板に取り付ける異なるプローブ分子の母集団を含むことができ、異なるプローブ分子を相対的位置に基づいて互いに分化することができるようにする。アレイは、それぞれ基板上の異なるアドレス指定可能な場所に配置される異なるプローブ分子又はプローブ分子の母集団を含むことができる。代案として、マイクロアレイは、ビードのような個別の光学的基板を含むことができ、光学的基板それぞれが異なるプローブ分子又はプローブ分子の母集団を支持し、これらプローブ分子は、基板を取り付ける表面上の光学的基板の場所に基づいて、又は液体内の基板位置に基づいて識別することができる。個別の基板を表面上に配置する例示的アレイとしては、限定しないが、ある会社（カリフォルニア州サンディエゴ）から入手可能なBeadChipアレイ、又はそれぞれが参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする米国特許第6,266,459号明細書、同第6,355,431号明細書、同第6,770,441号明細書、同第6,859,570号明細書及び同第7,622,294号明細書、並びに国際公開第00/63437号に記載されているようなウェル内ビードを含む他のアレイがある。表面上に粒子を有する他のアレイとしては、それぞれが参照により全体が本

明細書に組み入れられるものとする米国特許出願公開第2005/0227252号、国際公開第05/033681号、同第04/024328号に記載のようなアレイがある。

【0030】

例えば、上述の特許文献に記載のような従来既知の様々なマイクロアレイのうち任意なものを使用することができる。代表的なマイクロアレイは反応部位、これら反応部位は、ときにそれぞれがプローブの母集団を有する機能部（フィーチャ）と称する。各反応部位におけるプローブの母集団は、単一種のプローブを有する均質的であるが、幾つかの実施形態において、母集団がそれぞれ異質的であり得る。アレイの反応部位又は機能部は、一般的に離散的であり、互いに空間によって分離されている。プローブ部位の寸法及び／又は反応部位間の間隔は、アレイが高密度、中密度、低密度となるよう変化させることができる。高密度アレイは、約15 μm 未満の距離だけ反応部位が離れていることを特徴とする。中密度アレイは約15 μm ～30 μm の距離だけ反応部位が離れているとともに、低密度アレイは30 μm よりも大きい距離だけ反応部位が離れている。本発明に有用なアレイは、100 μm 未満、50 μm 未満、10 μm 未満、5 μm 未満、1 μm 未満、又は0.5 μm 未満の距離だけ離れている反応部位を有することができる。本発明の実施形態における装置及び方法を使用して、上述の密度又は密度レンジにある部位を区別するのに十分な解像度でアレイを撮像することができる。

【0031】

使用できる市販のマイクロアレイの他の例としては、例えば、Affymetrix（登録商標）、GeneChip（登録商標）マイクロアレイ、又はときにVLSIPSと称される（Very Large Scale Immobilized Polymer Synthesis）技術に基づいて合成された他のマイクロアレイがあり、このVLSIPS技術は、例えば、それぞれが参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする米国特許第5,324,633号明細書、同第5,744,305号明細書、同第5,451,683号明細書、同第5,482,867号明細書、同第5,491,074号明細書、同第5,624,711号明細書、同第5,795,716号明細書、同第5,831,070号明細書、同第5,856,101号明細書、同第5,858,659号明細書、同第5,874,219号明細書、同第5,968,740号明細書、同第5,974,164号明細書、同第5,981,185号明細書、同第5,981,956号明細書、同第6,025,601号明細書、同第6,033,860号明細書、同第6,090,555号明細書、同第6,136,269号明細書、同第6,022,963号明細書、同第6,083,697号明細書、同第6,291,183号明細書、同第6,309,831号明細書、同第6,416,949号明細書、同第6,428,752号明細書、及び同第6,482,591号明細書に記載されている。目印付きのマイクロアレイも本発明の実施形態による方法に使用することができる。例示的な目印付きのマイクロアレイは、アマーシャム・バイオサイエンス社から入手可能なCodeLink（商標）アレイである。有用な他のマイクロアレイは、アギレント・テクノロジー社から入手可能なSurePrint（登録商標）技術のようなインクジェット印刷方法を用いて製造されるマイクロアレイである。

【0032】

本明細書に記載のシステム及び方法は、マイクロアレイに接触したサンプル内における特定標的分子の存在を検出するのに使用することができる。この存在は、例えば、標識付けした標的検体をマイクロアレイの特定プローブに結合させるのに基づいて、又は特定プローブの標的依存修飾に起因して、プローブ場所で標識を採り込む、除去する、又は変化させることによって決定できる。数種類の分析のうち任意な1つを用いて、例えば、それぞれが参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする米国特許出願公開第2003/0108867号、同第2003/0108900号、同第2003/0170684号、同第2003/0207295号、又は同第2005/0181394号に記載のようなマイクロアレイを使用して、標的を同定又は特徴付けすることができる。

【0033】

さらに、本明細書に記載の光学系は、国際出願：PCT application PCT/US07/07991, entitled “System and Devices for Sequence by Synthesis Analysis”, filed Mar. 30, 2007に記載のような種々のコンポーネント及びアセンブリ（組立体）を含んで、及び／又は国際公開第2009/042862号：entitled “Fluorescence Excitation and Detection System and Method”, filed Sep. 26, 2008に記載のような種々のコンポーネント及びアセンブリを含んで、構成することができ、これら特許文献双方は参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする。特別な実施形態において、光学系は、参照によりその完全要旨全体が本明細書に組み入れられるものとする米国特許第7,329,860号明細書及び国際公開第2009/137435号に記載のような種々のコンポーネント及びアセンブリを含むことができる。光学系は、さらに、参照によりその完全要旨全体が本明細書に組み入れられるものとする米国出願：U.S. patent application Ser. No. 12/638,770, filed on Dec. 15, 2009に記載のような種々のコンポーネント及びアセンブリを含むこともできる。

【0034】

特別な実施形態において、本明細書に記載の方法及び光学系を用いて、核酸のシーケンシング（配列決定）をすることができる。例えば、シーケンシング・バイ・シンセシス（SBS）プロトコールはとくに適用可能である。SBSにおいて、複数の蛍光標識修飾ヌクレオチドを使用して、光学的基板の表面（例えば、フローセルにおけるチャンネルを少なくとも部分的に画定する表面）に存在する増幅DNAの高密度クラスタ（数百万個ものクラスタがあり得る）をシーケンシングする。フローセルはシーケンシングのため核酸サンプルを閉じ込めることができ、フローセルは適切なフローセルホルダ内に配置する。シーケンシングするためのサンプルは、クラスタ若しくは他の特徴、又は核酸の1つ又はそれ以上の分子に付着するビードの形態をとる核酸分子の個別に溶解可能で増幅される母集団となるよう、互いに分離される単一核酸分子の形態をとることができる。核酸は、既知の標的シーケンス（配列）に隣接するオリゴヌクレオチドプライマーを有するよう調製することができる。最初のSBSシーケンシングサイクルを開始するため、1つ又はそれ以上の異なる標識付けしたヌクレオチド、及びDNAポリメラーゼ等を、流体フローのサブシステム（図示せず）によってフローセルに流し込む／通過させることができる。単一タイプのヌクレオチドを一度に付加することができる、又はシーケンシング手順に使用されるヌクレオチドは可逆的終端特性を有するよう空間的に設計することができ、これによりシーケンシング反応の各サイクルが、数タイプの標識付けしたヌクレオチド（例えば、A、C、T、G）の存在下で同時に生ずることを可能にする。ヌクレオチドは、フルオロフォア（蛍光色素分子）のような検出可能な標識部分を含むことができる。4つのヌクレオチドを互いに混合する場合、ポリメラーゼは適正塩基を選択して取り込むことができ、各シーケンス（配列）は単一塩基によって伸長する。取り込まれなかったヌクレオチドは、フローセルに洗い流し溶液を流すことによって、洗い流すことができる。1つ又はそれ以上のレーザーは、核酸を励起し、また蛍光を誘発することができる。核酸から発生した蛍光は取り込まれた塩基のフルオロフォアに基づき、また異なるフルオロフォアは異なる波長の発光を発生することができる。非ブロック化試薬をフローセルに付加して、伸長させられたまた検出されたDNAストランドから可逆的ターミネーター群を除去することができる。この後、非ブロック化試薬は、フローセルに洗い流し溶液を流すことによって、洗い流すことができる。このとき、フローセルは、上述の標識付けしたヌクレオチドの導入でシーケンシングを開始するその後のサイクルの準備が整う。この流体ステップ及び検出ステップは数回繰り返し、シーケンシングのラン（営為）を完遂することができる。例示的なシーケンシング方法は、例えば、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする文献（Bentley et al., Nature 456:53-59 (2008)）、国際公開第04/018497号、米国特許第7,057,026号明細書、国際公開第91/06678号、同第07/123,744号、米国特許第7,329,492号明細書、同第7,211,414号明細書、同第7,315,019号明細書、同第7,405,281号明細書、及び米国特許出願公開第2008/0108082号に

記載されている。

【0035】

幾つかの実施形態において、核酸はシーケンシング前又はシーケンシング中に表面に付加した増幅することができる。例えば、増幅は、ブリッジ増幅を用いて行うことができる。有用なブリッジ増幅方法は、例えば、米国特許第5,641,658号明細書、米国特許出願公開第2002/0055100号、米国特許第7,115,400号明細書、米国特許出願公開第2004/0096853号、同第2004/0002090号、同第2007/0128624号、及び同第2008/0009420号に記載されている。表面上で核酸を増幅する他の有用な方法は、ローリング・サークル増幅(RCA)であり、このRCAは、例えば、それぞれが参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする文献(Lizardi et al., Nat. Genet. 19:225-232 (1998))及び米国特許出願公開第2007/0099208号に記載されている。ビード上のエマルションPCRも使用することができ、これは、例えば、参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする文献(Dressman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:8817-8822 (2003))に記載されている。

【0036】

本明細書に記載の方法及びシステムで使用するのに適用可能な他のシーケンシング技術は、高熱(ピロ)シーケンシング、ナノ細孔シーケンシング、及びライゲーション(連結反応)によるシーケンシングである。例示的なピロシーケンシング技術及び特に有用なサンプルは、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする米国特許第6,210,891号明細書、同第6,258,568号明細書、同第6,274,320号明細書、及び文献(Ronaghi, Genome Research 11:3-11 (2001))に記載されている。例示的なナノ細孔技術及びやはり有用なサンプルは、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする文献(Deamer et al., Acc. Chem. Res. 35:817-825 (2002); Li et al., Nat. Mater. 2:611-615 (2003); Soni et al., Clin Chem. 53:1996-2001 (2007) Healy et al., Nanomed. 2:459-481 (2007) and Cockcroft et al., J. am. Chem. Soc. 130:818-820)及び米国特許第7,001,792号明細書に記載されている。とくに、これら方法は試薬送給の繰返しステップを利用する。本明細書に記載の機器又は方法は、リザーバ、バルブ、流体ライン、及び他の流体コンポーネントを、これらコンポーネントのための制御システムとともに構成することができ、これにより先に引用した参考文献に記載のような所望プロトコールに従って、試薬導入及び信号検出を行うことができる。様々なサンプルのうち任意なサンプルをこれらシステムに使用することができ、これらシステムは、エマルションPCRによって生ずるビードを有する基板、ゼロモード導波路を有する基板、CMOS検出器を組み込んだ基板、脂質二重層に生物学的ナノ細孔を有する基板、合成ナノ細孔を有する固体基板、及び従来既知の他の基板とすることができる。このようなサンプルは、それぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする上述の引用参考文献及び米国特許出願公開第2005/0042648号、同第2005/0079510号、同第2005/0130173号、及び国際公開第05/010145号に記載のような様々なシーケンシング技術の文脈に記載されている。

【0037】

種々の実施形態により、例えば、支持構体上又は支持構体内に存在するときに検出することができる例示的標識としては、限定しないが、発色団、発光団、フルオロフォア(蛍光色素分子)、光学的にコード化したナノ粒子、回折格子でコード化された粒子、Ru(bpy)₃²⁺のような電気化学発光標識、又は光学的特性に基づいて検出することができる部分がある。有用であり得るフルオロフォアとしては、例えば、ユーロピウム及びテルビウムの錯体を含む蛍光ランタニド錯体、フルオレセイン、ローダミン、テトラメチルローダミン、エオシン、エリトロシン、クマリン、メチル-クマリン、ピレン、マラカイトグリーン、Cy3、Cy5、スチルベン、ルシファーイエロー、カスケードブルー(登録商標)、テキサスレッド(登録商標)、アレクサ染料、フィコエリトリン、ボディパイ、及

びそれぞれ参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする (Haugland, Molecular Probes Handbook, (Eugene, Oreg.) 6th Edition; The Synthesgen catalog (Houston, Tex.), Lakowicz, Principles of Fluorescence Spectroscopy, 2nd Ed., Plenum Press New York (1999)) 又は国際公開第 9 8 / 5 9 0 6 6 号に記載されている従来既知のフルオロフォアがある。幾つかの実施形態において、1つの標識対は、第1励起波長によって励起可能とすることができ、他の標識対は第2励起波長によって励起可能とすることができる。

【0038】

実施形態は、光学的基板によって支持される生物学的又は化学的な物質を含むサンプルの検出に関して例示するが、当然のことながら、他のサンプルを本明細書に記載の実施形態により撮像することができる。他の例示的なサンプルとしては、限定しないが、細胞又は組織のような生物学的試料、コンピュータプロセッサに使用されるような電子チップ、等々がある。幾つかの用途例としては、顕微鏡検査、衛星スキャナ、高解像度複写、蛍光画像収集、核酸の解析及びシーケンシング、DNAシーケンシング、シーケンシング・バイ・シンセシス、マイクロアレイの撮像、ホログラフ的にコード化した微粒子の撮像等がある。

【0039】

図1は本発明の一実施形態により形成した生物学的又は化学的な解析用の分析システム100のブロック図である。この分析システム100は、ベンチトップ装置又はデスクトップコンピュータに類似するものであり得るワークステーションとすることができる。例えば、所望反応を行わせるシステム及びコンポーネントの大部分は、分析システム100の共通ハウジング115内に存在させることができる。幾つかの実施形態において、分析システム100は、分析システム100から遠隔の位置に配置する1つ又はそれ以上のコンポーネント、アセンブリ、又はシステムを有することができる。さらに、分析システム100は、相互に作用し合って、生物学的又は化学的な解析用の1つ又はそれ以上の所定方法又は分析プロトコールを実施する様々なコンポーネント、アセンブリ、及びシステム（又はサブシステム）を有することができる。幾つかの実施形態において、プロトコールは、プロトコールが始まった後にユーザーとの相互作用なしに自動的に行うようにすることができる。

【0040】

例えば、分析システム100は、分析システム100の様々なコンポーネント、アセンブリ、及びサブシステムと通信することができるシステムコントローラ102を有する。図示のように、分析システム100は、光学系104、励起源アセンブリ106、検出器アセンブリ108、及びサンプルをその上に配置する基板を有する1つ又はそれ以上のキャリア組立体112を支持するドッキングステーション又はドッキングシステム110を備える。幾つかの実施形態において、光学系104は、励起源アセンブリ106及び／又は検出器アセンブリ108を有する。幾つかの実施形態において、光学系104は、励起源アセンブリ106からの入射光をサンプルに導くよう構成される。この励起源アセンブリ106は、サンプルに関連付けされた標識を励起するよう構成された1つ又はそれ以上の励起光源を有することができる。励起源アセンブリ106は、さらに、サンプルで反射及び／又は屈折した入射光を生ずるよう構成することができる。図示のように、サンプルは、発生光116及び／又は透過光118を含む光学的信号を生ずることができる。ドッキングシステム110及び光学系104は互いに相対移動することができる。特別な実施形態において、ドッキングシステム110は、システム台130と、このシステム台130を光学系104に対して相対移動させるモータアセンブリ132とを有する。他の実施形態において、モータアセンブリ132は、光学系104に動作可能に連結し、またドッキングシステム110に加えて、又はドッキングシステム110に代わって光学系104を移動させることができるようにする。光学系104は、複数の光学的コンポーネントを有する光学的トレインとする又は光学的トレインを含むことができる。

【0041】

光学系104は、さらに、発生光116及び／又は透過光118を検出器アセンブリ108に導くよう構成することができる。検出器アセンブリ108は、1つ又はそれ以上の画像センサを有することができる。画像センサは、単なる例であるが、CMOS撮像装置、CCDカメラ、又はフォトダイオードとすることができる。光学系104は、光学調整システム（又はサブシステム）120を有することができる。光学調整システム120は、光学系104における1つ又はそれ以上の光学的コンポーネントを選択的に移動させるよう構成する。例えば、光学調整システム120は、光路補償器122及び／又はサンプルの上流又は下流に配置した光学的デバイス124を選択的に移動することができる。コンポーネントは、2つ又はそれ以上の光学的トレインの間で共有することもできる。例えば、1つ又はそれ以上のコンポーネントは、代案として、異なる光路に接触するよう配置することができる。

10

【0042】

図示のように、分析システム100は、流体制御システム134を有し、分析システム100の流体ネットワーク135（実線で示す）における流体フローを制御できるようにする。流体制御システム134は、例えば、シーケンシング・プロトコル中に試薬をサンプルに送給することができる。分析システム100は、さらに、分析システム100が使用する流体を保有するよう構成した流体貯蔵システム136と、流体の温度を調節する温度制御システム138とを有することができる。温度制御システム138は、例えば、ヒートシンク及びブロウを用いて分析システム100の温度を調節することもできる。例示的な温度制御システムは、参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする米国特許出願第12／565,606号に記載されている。

20

【0043】

幾つかの実施形態において、流体ネットワーク135は、流体制御システム134及び流体貯蔵システム136をシステム台130及び分析システム100の他のコンポーネントに動作可能に接続する1つ又はそれ以上のアンビリカルケーブル（図示せず）を有する。キャリア組立体112は、分析プロトコル中に溶液が流れるよう構成したフローセルを有することができる。溶液は、アンビリカルケーブルに送給することができる。例えば、アンビリカルケーブルは、フローセル及び多重ポートポンプに流体的に接続し、この多重ポートポンプは、流体貯蔵システムにおける種々の流体（例えば、試薬、緩衝液、及び他の液体）に流体的に接続する。ポンプは、異なる溶液をフローセルに送給する命令を受け取ることができる。アンビリカルケーブルは、1つ又はそれ以上の流体ライン及び命令を送る1つ又はそれ以上の通信ラインを有することができる。

30

【0044】

図示のように、分析システム100は、ユーザーと相互作用するユーザー・インタフェース140を有することができる。例えば、ユーザー・インタフェース140は、ユーザーからの情報を表示又はリクエストするディスプレイ142と、ユーザー入力を受信するユーザー入力デバイス144と、を有することができる。幾つかの実施形態において、ディスプレイ142及びユーザー入力デバイス144は、同一デバイス（タッチパネル）とする。以下により詳細に説明するように、分析システム100は、様々なコンポーネントと通信して所望反応を実施することができる。分析システム100は、さらに、検出データを解析してユーザーに所望情報を提供するよう構成することができる。

40

【0045】

流体制御システム134は、流体ネットワーク135に1つ又はそれ以上の流体フローを導きかつ調節するよう構成する。流体ネットワーク135は、基板及び流体貯蔵システム136のうち少なくとも一方と流体連通することができる。例えば、選択した流体を流体貯蔵システム136から引き込み、基板を有するキャリア組立体112に制御した状態で導く、又は流体を基板から引き込んで、例えば、流体貯蔵システム136内の廃棄リザーバに導くことができる。図示しないが、流体制御システム134は、流体ネットワーク内の流体の流量又は圧力を検出するフローセンサを有することができる。このセンサは、システムコントローラ102と通信することができる。

50

【0046】

温度制御システム138は、流体ネットワーク135、流体貯蔵システム136、及び／又は基板の異なる領域における流体温度を調節するよう構成する。例えば、温度制御システム138は、基板（又はキャリア組立体112）と界面を接し、またサンプルに沿って流れる流体の温度を制御するサーモサイクラー（図示せず）を有することができる。温度制御システム138は、さらに、分析システム100の固体素子若しくはコンポーネント、又はサンプルの温度も調節することができる。図示しないが、温度制御システム138は、流体又は他のコンポーネントの温度を検出するセンサを有することができる。

【0047】

流体貯蔵システム136は、サンプルと流体連通し、また所望反応を行わせるのに使用する、種々の反応成分又は反応物質を貯蔵することができる。流体貯蔵システム136は、流体ネットワーク135又はサンプルを洗浄又はクリーニングするための流体、またさらに反応物質を希釈するための流体を貯蔵することができる。例えば、流体貯蔵システム136は、試薬、酵素、他の生体分子、緩衝溶液、水溶液、非極性溶液等々を貯蔵する種々のリザーバを有することができる。さらに、流体貯蔵システム136は、廃棄生成物を収容する廃棄リザーバも有することができる。

【0048】

ドッキングシステム110は、例えば、機械的、電氣的、及び流体的な様態のうち少なくとも1つの様態で1つ又はそれ以上のキャリア組立体112に係合するよう構成する。ドッキングシステム110は、所望の向きでキャリア組立体112を保持し、キャリア組立体112における流体フロー及び／又はサンプルの撮像を容易にすることができる。ドッキングシステムは、流体を1つのサンプルに送給するが、他のサンプルには供給しないよう構成することができる。このドッキングシステムは、異なる流体を異なるサンプルに送給するよう構成することができる。代替的又は付加的に、流体は、異なるサンプルに、異なる時間的シーケンス、流量、流速、又は持続時間で送給することができる。幾つかの実施形態において、ドッキングシステム110はキャリアセンサ113を有する。キャリアセンサ113は、例えば、キャリア組立体112の基板上のバーコードを走査することによって、又はサンプルタイプを識別するRFIDタグからのRF信号を検出することによって、サンプルタイプを決定することができる。

【0049】

システムコントローラ102は、任意のプロセッサベース又はマイクロプロセッサベースのシステムを有することができる。マイクロコントローラ、縮小命令セット・コンピュータ（RISC）、特定用途向け集積回路（ASIC）、フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ（FPGA）、論理回路、及び本明細書に記載の機能を実行できる任意な他の回路又はプロセッサを使用するシステムを含むことができる。機能は市場的に合理的な時間期間内で実行することができる。上述の例は、単に例示的であり、必ずしも用語システムコントローラの定義及び／又は意味を限定しようとするものではない。例示的实施形態において、システムコントローラ102は、1つ若しくはそれ以上の記憶素子、メモリ、又はモジュールに保存した命令セットを実行し、データ取得及び検出データの解析のうち少なくとも1つを行う。記憶素子は、分析システム100内における情報ソース又は物理的メモリ素子の形態とすることができる。実施形態は、本明細書に記載の1つ又はそれ以上のプロセスを実施又は実行する命令セットを含む、持続性コンピュータ可読媒体を有する。持続性コンピュータ可読媒体は、それ自体一時的伝播信号を除いてすべてのコンピュータ可読媒体を含むことができる。持続性コンピュータ可読媒体は、概して任意な有形コンピュータ可読媒体を含むことができ、例えば、磁気及び／又は光学的ディスク、ROM及びPROM、並びにRAMのような揮発性メモリのような持続性メモリがある。コンピュータ可読媒体は1つ又はそれ以上のプロセッサが実行するための命令を保存することができる。

【0050】

命令セットは、分析システム100に命令して本明細書に記載の種々の実施形態にお

10

20

30

40

50

る方法及びプロセスのような特定動作を実施させる種々のコマンドを含むことができる。命令セットは、ソフトウェアプログラムの形態とすることができる。本明細書に使用する用語「ソフトウェア」及び「ファームウェア」は互換性を有し、RAMメモリ、ROMメモリ、EPROMメモリ、EEPROMメモリ、及び不揮発性RAM(NVRAM)メモリを含めて、コンピュータが実行するようメモリに保存した任意なコンピュータプログラムを含む。上述のメモリタイプは単に例示であり、コンピュータプログラムの保存に有用なメモリタイプに関して限定するものではない。

【0051】

分析システムのコンポーネントは、ハードウェア回路、又は1つ若しくはそれ以上のコンピュータマイクロプロセッサのような、1つ若しくはそれ以上のプロセッサを含む及び／又はプロセッサに接続する電気回路を含む又は表すことができる。本明細書に記載の方法及び分析システムの動作は、平均的な人間又は当業者によっては市場で合理的な時間期間内に精神的に動作を実施することができないほど十分に複雑なものであり得る。

【0052】

ソフトウェアはシステムソフトウェア又はアプリケーションソフトウェアのような様々な形式であり得る。さらに、ソフトウェアは個別プログラムの集合体又はより長いプログラム内のプログラムモジュール若しくはプログラムモジュールの一部の形式であり得る。ソフトウェアは、さらに、オブジェクト指向プログラミングの形式でのモジュール式プログラミングを含むこともできる。検出データを取得した後、検出データは、自動的に分析システム100によって処理される、ユーザー入力に応答して処理される、又は他の処理マシン(例えば、通信リンク経由の遠隔要求)による要求に応答して処理されることがあり得る。

【0053】

システムコントローラ102は、分析システム100の他のコンポーネント又はサブシステムに通信リンク経由(破線で示す)で接続することができる。システムコントローラ102は、さらに、オフサイトシステム又はサーバーに通信可能に接続することができる。通信リンクは有線又は無線であり得る。システムコントローラ102はユーザー・インタフェース104からのユーザー入力又はコマンドを受け取ることができる。ユーザー入力デバイス144は、キーボード、マウス、タッチスクリーンパネル、及び／又は音声認識システム等を含むことができる。代替的に又は付加的にユーザー入力デバイス144は、ディスプレイ142とすることもできる。

【0054】

幾つかの実施形態において、分析システム100は、可換式又は取替式デバイス(例えば、ラグ・アンド・プレイ)を有することができる。例えば、ドッキングシステム110又はシステム台130は異なるドッキングシステム110又はシステム台130と容易に交換又は置換することができる。このことは、異なるタイプのサンプルを使用するのが望ましいときに生ずる。幾つかの実施形態において、サンプルはシステム台130から容易に交換される。さらに、流体貯蔵システム136は、流体ネットワークから容易に切り離し、他の容器と交換される容器であり得る。このことは、容器内の流体が枯渇し、また消尽したとき、又は分析システム100のユーザーが異なるプロトコルで稼働することを要求することで異なる容器を必要とするときに生じ得る。さらに、システムコントローラ102は置換式デバイスを有することができる(例えば、ユーザーが異なる分析プロトコルを実行するのに分析システム100を使用することを望む場合)。

【0055】

図1は、さらに、システムコントローラ102のブロック図を示す。一実施形態において、システムコントローラ102は、他のものと通信することができる1つ若しくはそれ以上のプロセッサ又はモジュールを含む。システムコントローラ102は、モジュールの集合体として概念的に示すが、専用ハードウェアボード、DSP、プロセッサ等の任意な組合せを用いて実現することができる。代案として、システムコントローラ102は、単独プロセッサ又は多重プロセッサを有し、プロセッサ間で機能的演算を分配するオフ・ザ

・シェルフPCを用いて実現することができる。他の選択肢として、以下に説明するモジュールは、ハイブリッド形態であって、所定モジュールの機能が専用ハードウェアを用いて実施されるとともに、残りのモジュールの機能はオフ・ザ・シェルフPCを用いて実施される、該ハイブリッド形態を用いて実現することができる。モジュールは、さらに、処理ユニット内におけるソフトウェアモジュールとして実現することができる。

【0056】

システムコントローラ102は、システム制御モジュール150と通信する複数のモジュール151～158を有することができる。システム制御モジュール150は、ユーザー・インタフェース140と通信することができる。モジュール151～158はシステム制御モジュール150と直接通信するように示すが、モジュール151～158は、さらに、互いに、ユーザー・インタフェース140と、又は他のシステムとも通信することができる。さらに、モジュール151～158は、他のモジュール経由でシステム制御モジュール150と通信することができる。

10

【0057】

複数のモジュール151～158は、サブシステムと通信するシステムモジュール151～153を有する。流体制御モジュール151は、流体ネットワーク135を経由する1つ又はそれ以上の流体フローを制御するため、流体ネットワーク135におけるバルブ及びフローセンサを制御するよう、流体制御システム134と通信することができる。流体貯蔵モジュール152は、流体が減少しているとき、又は廃棄リザーバを交換しなければならないときをユーザーに通知することができる。流体貯蔵モジュール152は、さらに、温度制御モジュール153と通信することもでき、これにより流体が所望温度で保存することができる。

20

【0058】

複数のモジュール151～158は、さらに、光学調整（又は補正）モジュール154を有することができ、この光学調整モジュール154は、光学調整システム120及びサンプルに関連する識別情報を決定する識別モジュール155と通信する。例えば、キャリア組立体112は、サンプルタイプを同定するための撮像セッション前に又はシステム台130上に載置する前に走査することができる。光学調整モジュール154は、光学的コンポーネントを選択的に移動させることができる種々のデバイス、例えば、転移デバイス又は回転可能な光学的デバイスと通信することができる。複数のモジュール151～158は、さらに、検出器アセンブリ108からの検出データ（例えば、画像データ）を受け取りかつ解析する解析モジュール158を有することができる。処理した検出データは、その後の解析用に保存することができる、又はユーザーに所望情報を表示するためユーザー・インタフェース140に伝送することができる。さらに、サンプルと通信する（例えば、サンプルの温度又はサンプル内の流体の流量に関する信号を受け取る）サンプルモジュールを設けることができる。

30

【0059】

プロトコールモジュール156及び157はシステム制御モジュール150と通信して、所定の分析プロトコールを行うときサブシステムの動作を制御する。プロトコールモジュール156及び157は、分析システム100に命令して所定プロトコールに従って特定動作をさせる命令セットを有することができる。プロトコールモジュール156及び157はシークエンシング・バイ・シンセシス（SBS）モジュール156を有し、このSBSモジュール156は、シークエンシング・バイ・シンセシスのプロセスを実施するための様々なコマンドを発生するよう構成することができる。幾つかの実施形態において、SBSモジュール156は、検出データを処理することもできる。プロトコールモジュール157は、マイクロアレイを走査するよう、又は他の分析プロトコールを実施するよう構成することができる。

40

【0060】

例えば、SBSモジュール156は、シークエンシング・バイ・シンセシスのプロセス用コマンドを発生するよう構成することができる。例えば、SBSモジュール156は、

50

クローン単位複製配列のクラスタがフローセルのチャンネル（又はライン）内の限局領域上で形成されるブリッジPCRを実施するコマンドを発生することができる。ブリッジPCRにより単位複製配列を産生した後、SBSモジュール156は、単位複製配列を線状化又は変性させてsstDNAを形成する命令、及びシーケンシングプライマーを添加して、シーケンシングプライマーが関心対象領域の側面に位置する普遍的配列と交雑し得るようにする命令を供給することができる。各シーケンシングサイクルは、sstDNAを単独塩基分だけ伸長させ、またSBSモジュール156によって命令され得る修飾DNAポリメラーゼ及び4タイプヌクレオチド混合物の送給によって達成される。異なるタイプのヌクレオチドは、一意的蛍光標識を有し、また各ヌクレオチドは単独塩基取り込みだけを各サイクルで生ずることができる可逆的ターミネーターを有する。単独塩基がsstDNAに付加された後、SBSモジュール156は、取り込まれなかったヌクレオチドを除去する洗浄ステップを行うよう命令し、この洗浄は、フローセルに洗浄溶液を流すことによって行う。SBSモジュール156は、さらに、励起源アセンブリ及び検出器アセンブリに対して命令し、4つのチャンネルそれぞれにおける蛍光（蛍光標識毎に1つ）を検出する撮像セッションを行わせる。撮像後に、SBSモジュール156は、非ブロック化試薬の送給を命令し、蛍光標識及びターミネーターをsstDNAから化学的に開裂させることができる。SBSモジュール156は、非ブロック化試薬及び非ブロック化の生成物を除去する洗浄ステップを行うよう命令することができる。他の同様なシーケンシングサイクルを続けることができる。このようなシーケンシング・プロトコールにおいて、SBSモジュール156は、流体制御システム134に命令して、試薬及び酵素溶液のフローをサンプルに導くようにすることができる。

10

20

【0061】

幾つかの実施形態において、SBSモジュール156は、高温シーケンシング・プロトコールのステップを実施する種々のコマンドを発生するよう構成することができる。この場合、サンプルは数百万のウェルを有し、各ウェルにはクローン増幅したsstDNAを有する単一の捕獲ビードを設けている。各ウェルは、さらに、例えば、固定化した酵素（例えば、ATPスルフィラーゼ及びルシフェラーゼ）を担持しうる、又は捕獲ビードの保持を容易にし得る他のより小さいビードを含むことができる。SBSモジュール156は、単一タイプのヌクレオチドを担持する流体の連続的サイクル（例えば、第1番サイクル：A；第2番サイクル：G；第3番サイクル：C；第4番サイクル：T；第5番サイ

30

【0062】

プロトコールモジュール157は、不明検体用のマイクロアレイを走査するための命令を送信するよう構成することができる。撮像セッション前又はその後に、プロトコールモジュール157は、光学調整システム120に命令して光路内に又は光路外に移動させることができる。例えば、プロトコールモジュール157は、光路補償器122を光路内に挿入する又は光路から外れるようにするようリクエストすることができる。プロトコールモジュール157は、さらに、他の光学的コンポーネントを再位置決めするようリクエストすることもできる。本明細書に記載の様々な可動又は調整可能な光学的コンポーネントのうち任意なものを、プロトコールモジュール157又はシステムコントローラの任意な他の適切なモジュールから送信される命令に応答して、移動することができる。光学的コンポーネントの集成的構成が所望通りに確立された後、プロトコールモジュール157は、励起源アセンブリに命令して、光をサンプル及び検出器アセンブリに入射させ、サン

40

50

ルによって供給される光学的信号を検出できるようにする。

【0063】

幾つかの実施形態において、ユーザーはユーザー・インタフェース140からユーザー入力を供給して、分析システム100によって稼働させるべき分析プロトコルを選択することができる。他の実施形態において、分析システム100は、ドッキングシステム110内に挿入されたサンプルのタイプを自動的に検出し、また稼働させるべき分析プロトコルをユーザーが確認できるようにする。例えば、キャリアセンサ113は、基板又はキャリア組立体からの信号を走査又は検出することによって、キャリア組立体におけるサンプルのタイプを識別することができる。代案として、分析システム100は、所定タイプのサンプルで稼働させることができる限定数の分析プロトコルを用意することができる。ユーザーは、所望の分析プロトコルを選択することができ、またこのとき分析システム100は、予めプログラムされた命令に基づいて選択された分析プロトコルを実施することができる。

10

【0064】

図2及び3は、それぞれ本発明の一実施形態によりサンプル202を撮像する状況の斜視図及び縦断面図である。図示の実施形態において、サンプル202はフローセルとして示す光学的基板204を有する。しかし、代替的实施形態において、サンプル202は上述のマイクロアレイを有することができる。図示のように、光学的基板204は、第1プレート又はレイヤ206と、第2プレート又はレイヤ208とを有することができ、内部容積部又はチャンネル210が第1レイヤ206と第2レイヤ208との間に延在する。内部チャンネル210は内部に試薬フローを可能にする構成することができる。第1レイヤ206及び第2レイヤ208は、様々な基板材料から形成することができる。基板材料は入射光の波長及びサンプルから発生する光学的信号に対してほぼ透過性を示すものとする。例えば、基板材料は、サンプル内の1つ又はそれ以上の標識によって発生する光学的信号に対して透過性を示すことができる、又はサンプルによって反射又は屈折する光学的信号に対して透過性を示すことができるものとし得る。第1レイヤ206及び第2レイヤ208は、それぞれそれらの内面216及び218上に生物学的成分212及び214を有することができる。

20

【0065】

種々の実施形態において、サンプル202は線状焦点領域（放射線ラインとも称する）に沿って励起光又は放射線220によって照射することができる。しかし、他の実施形態において、焦点領域は他の形態（例えば、点状、楕円形状）を有することができる。焦点領域222は、1つ又はそれ以上の励起光源から対物レンズ224経由の励起放射線220によって形成することができる。励起光源は、サンプル202上に焦点領域222を生ずるよう処理及び整形した光ビームを発生することができる。合焦された光ビームは、生物学的成分212及び214の関連フルオロフォアを励起する異なる発光スペクトルを有する光学的信号を含むことができる。励起されたとき、フルオロフォアは異なる発光スペクトルを有し得る光学的信号を発生する。幾つかの実施形態において、光学系は、先ず励起放射線220を光学的基板204の内面216に導き、生物学的成分212を照射する。さらに、光学的基板204及び対物レンズ224を互いに相対移動させて、サンプル202が矢印226で示すような方向に並進移動させる。このようにして、焦点領域222は徐々に内面216に沿って生物学的成分を照射する。焦点領域222が内面216に沿って並進移動するとき、合焦された光ビームは順次に領域228を走査し、これにより光学的基板204の内面全体を走査することができる。内面216を走査した後、対物レンズ224及びサンプル202を互いに相対移動させ、また同一プロセスを光学的基板204の内面218を走査することができる。

30

40

【0066】

特別な実施形態において、装置又は方法は、少なくとも約0.01mm/秒の速度で表面上の特徴を検出することができる。特定用途に基づいて、より速い速度を使用することもでき、例えば、走査される領域又は他の方法で検出される状況においては、少なくとも

50

約 $0.02 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $0.05 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $0.1 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $1 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $1.5 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $5 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $10 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $50 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $100 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、又はそれより速い速度を使用することもできる。所望であれば、例えば、ノイズ低減するのが望ましい場合、検出速度は、約 $0.05 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $0.1 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $1 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $1.5 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $5 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $10 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、 $50 \text{ mm}^2/\text{秒}$ 、又は $100 \text{ mm}^2/\text{秒}$ を上限にすることができる。

【0067】

幾つかの実施形態において、生物学的材料は光学的基板 204 の多重表面上に固定化することができる。例えば、図 3 は、それぞれ内面 216 及び 218 に生物学的成分 212 及び 214 が付着している光学的基板 204 を示す。図示の実施形態において、付着レイヤ 230 は内面 216 及び 218 の双方に形成することができる。付着レイヤ 230 は、生物学的成分 212 及び 214 の付着レイヤへの固定化を容易にする。図示のように、第 1 励起放射線 232 を使用して光学的基板 204 の内面 216 における生物学的成分 212 を照射することができる。照射された生物学的成分 212 からの光発生 234 はレイヤ 206 に帰還することができる。同時に又は逐次的に第 2 励起放射線 236 を使用して光学的基板 204 の内面 218 における生物学的成分 214 を照射することができる。光発生 238 は、照射された生物学的成分 214 からチャンネル 210 及びレイヤ 206 に帰還することができる。

10

【0068】

特別な実施形態において、開口数 (NA) が高い値を有する対物レンズを介してサンプルを撮像するときには、光路補償器を使用することができる。典型的な高 NA レンジとしては少なくとも約 0.6 の NA 値がある。例えば、NA 値は、少なくとも約 0.65、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、又はそれより高いものとすることができる。当業者であれば、レンズが機能する媒体の屈折率に基づく NA はより高く、例えば、空気に対しては 1.0 までにも達し、純水に対しては 1.33 までにも達し又はオイルのような他の媒体に対してはそれより高い値にすることができる。補償器は、上述した例よりも低い NA 値を有する対物レンズに使用することもできる。概して、対物レンズの NA 値は、対物レンズが受光し得る角度幅の測定値である。NA 値が高ければ高いほど、ある一定の大きさの対物レンズによってより多くの光を集光することができる。この結果、より高い密度があり得ることから、より高い NA 値を有する対物レンズを使用するとき多重物体をより容易に区別することができる。

20

30

【0069】

図 4 は、異なる撮像セッションに使用することができる光学系 250 の種々の光学的形態 281~283 を示す。光学系 250 は、集光端部 294 を有する対物レンズ 256 を含む。図示のように、キャリア組立体 260 を対物レンズ 256 の集光端部 294 近傍に位置決めする。キャリア組立体 260 は、第 1 基板 252 A 又は第 2 基板 252 B を有することができる。例示の実施形態において、第 1 基板 252 A はフローセルとし、第 2 基板は開放面付き基板とする。以下に詳細に説明するように、本明細書に記載の実施形態は、調整可能又は変更可能な光学系及びアセンブリを有する。例えば、サンプルによって生ずる光学的信号に影響を与える光学的コンポーネントの集合的構成は、異なる撮像セッションに対して変化させることができる。光学的コンポーネントの集合的構成を変化させることにより、サンプルからの光学的信号伝播における変化、又は検出される光学的信号のスペクトルにおける変化をもたらす。集合的構成は、1 つ又はそれ以上の光学的コンポーネントを取り外す、又は再配置することによって変更することができる。さらに、集合的構成は、光路に沿ってフィルタを交換することによって変更することができ、これにより異なる光学的信号を検出器アセンブリが検出できるようになる。

40

【0070】

図示のように、作動距離 WD はサンプル 252 A と対物レンズ 256 の集光端部 294 との間に存在し得る。幾つかの実施形態において、作動距離 WD は約 5000 ミクロン未満である。特別な実施形態において、作動距離 WD は約 2000 ミクロン未満、またより

50

具体的には、約1000ミクロン未満である。

【0071】

図4において、キャリア組立体260は、第1及び第2の基板252A及び252Bを支持する同一支持フレーム262を有する。第2基板252Bを支持するとき、キャリア組立体260は、さらに、アダプタプレート（図示せず）を有することができる。例示の実施形態において、第1基板252Aは、第1及び第2の材料レイヤによって少なくとも部分的に画定されるフローチャンネルを有するフローセルを含む。光学的信号は、フローチャンネル内の標識から1つ又はそれ以上のレイヤ及び存在し得る流体を経由して、フローセルの外面に伝播する。光学的信号は、この後外面から対物レンズに伝播する。しかし、第2基板252Bは開放面付き基板とすることができ、標識が開放面付き基板の対応する外面近傍に位置し、またその外面から光学的信号を生ずる。幾つかのケースにおいて、第1及び第2基板252A、252Bの標識から発生する光学的信号は、第1及び第2基板252A、252Bの構造に起因して、対物レンズ256に達する前に異なる様態で影響を受ける。したがって、本明細書に記載の実施形態は、光学系の集合的構成を変化させ、光学的信号を適正に検出できるようにすることができる。

10

【0072】

図4に示す異なる光学的形態281～283は、異なる集合的構成を生ずるよう光路補償器293及び295をどのように選択的に移動するかの特例を示す。光路補償器293及び295は、サンプルによって生ずる光学的信号の光路を調整する。種々の実施形態において、光路補償器295が第2基板252Bと対物レンズ256との間に配置される、及び／又は光路補償器293が対物レンズ256に対して相対配置されるよう、光学的コンポーネントを選択的に移動することができる。

20

【0073】

図示のように、光学的形態281は、無限焦点位置又は対物レンズ265と第1基板252Aとの間に何ら光学的コンポーネント（例えば、光路補償器）を配置することなく対物レンズ256を含む。例えば、図4に示すようにフローセル内のフローチャンネルの底面を撮像するのが望ましい撮像セッション中に光学的形態281を使用することができる。フローチャンネルの底面を撮像するとき、入力された光学的信号は、フローセルの頂部レイヤを透過し、次に頂部レイヤと底部レイヤとの間に画定されるキャビティを透過する。フローセルの底面を撮像した後、分析システムは移動してサンプルの他の表面（例えば、フローチャンネルの頂面、フローセル若しくは他のサンプルの外面）を撮像する。このようなケースにおいて、光学的信号は、もはや頂部レイヤ及びキャビティを透過しないことになる。より具体的には、分析システムが順次にフローチャンネルの頂面又は異なるサンプルの外面を撮像する場合、減少したレイヤを補償するよう、光路又は焦点領域を調整するのが望ましいことがあり得る。

30

【0074】

このように、光学的形態282は、対物レンズ256に対して無限焦点位置に配置した光路補償器293を有する。光路補償器293は、それぞれ参照により本明細書に組み入れられるものとする米国特許出願公開第2009/0272914号及び米国特許第8,481,903号明細書に記載の転移デバイスに類似の転移デバイスによって無限焦点位置に選択的に移動することができる。光学的形態282は、フローセルにおけるフローチャンネルの頂面を撮像するのが望ましい撮像セッション中に使用することができる。

40

【0075】

光学的形態283は、対物レンズ256の集光端部294と第2基板252Bとの間に配置している撮像位置の光路補償器295を有する。撮像位置において、光路補償器295及び集光端部294は、定距離だけ互いに離すことができる。しかし、光路補償器295及び第2基板252Bは、調整可能な距離分で離すことができる。より具体的には、第2基板252B及び対物レンズ256は撮像セッション中に互いに相対移動することができる。

【0076】

50

光路補償器 295 は転移デバイスによって撮像位置に選択的に移動することができる。光路補償器 295 は、撮像セッション中に対物レンズ 256 に対して固定された位置をとることができる。幾つかの実施形態において、光路補償器 295 は、1 つ又はそれ以上の介在コンポーネントを介して対物レンズ 256 に動作可能に連結する。代替的实施形態において、光路補償器 295 は、対物レンズ 256 の集光端部 294 に直接付着する。光学的形態 283 は、例えば、マイクロアレイの外表面を走査するのに使用することができる。

【0077】

図 5 は、少なくとも幾つかの光学的コンポーネントの機能的構成を示すことを目的とする、例示的微量蛍光測定器の分解図を示す。緑 L E D (LEDG) 及び赤 L E D (LEDR) を含む 2 つの励起源を示す。各励起源からの励起光は、それぞれ緑 L E D 集光レンズ (L 6) 及び赤 L E D 集光レンズ (L 7) を通過する。L E D 折返しミラー (M 1) は緑励起放射線を結合二色性ミラー (F 5) に反射し、この結合二色性ミラー (F 5) は、励起フィルタ (F 2)、次いでレーザーダイオードのビーム分割器 (F 3)、励起場ストップ (F S)、励起投射レンズ群 (L 2) 経由で緑励起放射線を励起／発生光二色性ミラー (F 4) に反射し、この励起／発生光二色性ミラー (F 4) は、静止対物レンズ群 (L 3) 及び並進対物レンズ群 (L 4) 経由で緑励起放射線をフローセル (F C) の表面に反射する。赤励起放射線は赤 L E D 集光レンズ (L 7) から結合二色性ミラー (F 5) を通過し、この後、赤励起放射線は、緑励起放射線がフローセル (F C) の表面に至ると同一光路をたどる。図示のように、合焦は、並進対物レンズ群 (L 4) を上下に (z 次元に沿って) 移動することによって行われる。フローセル (F C) 表面からの発生光は、並進対物レンズ群 (L 4) 及び静止対物レンズ群 (L 3) を逆行して、励起／発生光二色性ミラー (F 4) に至り、この励起／発生光二色性ミラー (F 4) は、この発生放射線を発生光投射レンズ群 (L 1) に通過させ、発生光フィルタ、次いで C M O S 画像センサ (S 1) に達せしめる。レーザーダイオード (L D) もレーザーダイオード結合レンズ群 (L 5) 経由でレーザーダイオードビーム分割器 (F 3) に指向させられ、このレーザーダイオードビーム分割器 (F 3) は、レーザーダイオード放射線を励起場ストップ (F S)、励起投射レンズ群 (L 2)、励起／発生光二色性ミラー (F 4)、静止対物レンズ群 (L 3) 及び並進対物レンズ群 (L 4) 経由でフローセル (F C) の表面に反射する。

【0078】

図 5 の例示的实施形態で示すように、各微量蛍光測定器はビーム分割器及び検出器を有することができる、この場合、ビーム分割器は、励起放射線源からの励起放射線を対物レンズに指向させ、また対物レンズからの発生放射線を検出器に指向させるよう位置決めする。各微量蛍光測定器は、随意的に、L E D のような励起放射線源を有することができる。このケースにおいて、各微量蛍光測定器は専用放射線源を有することができる、読取ヘッドは、それぞれが個別の微量蛍光測定器に分離される数個の放射線源を有する。幾つかの実施形態において、2 個又はそれ以上の微量蛍光測定器は共通放射線源からの励起放射線を受け取ることができる。このようにして、2 個又はそれ以上の微量蛍光測定器は放射線源を共有することができる。例示的实施形態において、単一放射線源は、2 つ又はそれ以上の励起放射線を 2 つ又はそれ以上のビームに分離するよう、またビームを 2 つ又はそれ以上の対応の微量蛍光測定器に指向させるよう位置決めしたビーム分割器に放射線を指向させることができる。付加的又は代替的に、励起放射線は、放射線源から 1 つ又はそれ以上の光ファイバ経由で 2 つ又はそれ以上の微量蛍光測定器に指向させることができる。

【0079】

図面に示す特定コンポーネントは例示的なものであり、同様の機能を有するコンポーネントと置換できるものと理解されたい。例えば、様々な放射線源のうち任意なものを L E D の代わりに使用することができる。とくに有用な放射線源は、アーク灯、レーザー、半導体光源 (S L S)、又はレーザーダイオードである。L E D は、例えば、ルミナス社 (マサチューセッツ州ビルリカ) から購入することができる。同様に、様々な検出器が有用であり、検出器としては、限定しないが、電荷結合デバイス (C C D) センサ、光電子増倍管 (P M T)、又は相補型金属酸化膜半導体 (C M O S) センサがある。特別に有用な

検出器は、アップチナ（商標）・イメージング社（カリフォルニア州サンホセ）から入手可能な5メガピクセルCMOSセンサ（MT9P031）である。

【0080】

図5は、2つの励起源を有する微量蛍光測定器の例示的实施形態を示す。この形態は、それぞれ異なる波長で励起する少なくとも2つのフルオロフォアを検出するのに有用である。所望に応じて、微量蛍光測定器は、2つより多い励起源を有するよう構成することができる。例えば、微量蛍光測定器は、少なくとも2、3、4、又はそれ以上の互いに異なる励起源（すなわち、互いに異なる波長を生ずる励起源）を含むことができる。代替的又は付加的に、ビーム分割器及び光フィルタを用いて、個別の放射線源から利用可能な励起波長レンジを拡張することができる。多重放射線源及び／又は分割励起ビームの光学的フ
10
ィルタ処理の同様な使用法は、数個の微量蛍光測定器が1つ又はそれ以上の放射線源からの励起を共有する実施形態に用いることができる。本明細書の他の場所で説明するように、多重励起波長の可用性は、数種の異なるフルオロフォア標識を利用するシークエンシング用途にとくに有用である。

【0081】

図6は、単一読取りヘッド又はキャリッジ300における4個の微量蛍光測定器の例示的構成を示す。4個の微量蛍光測定器は、フローセル306の第1チャンネル302及び第2チャンネル304に対して互い違いレイアウトで配列する。図示の構成において、2
20
個の微量蛍光測定器（検出器310A、310Cに対応する）は、第1チャンネル302の別個の領域を撮像するよう構成され、また他の2個の微量蛍光測定器（検出器310B、310Dに対応する）は、第2チャンネル304の別個の領域を撮像するよう構成される。図示のように、微量蛍光測定器検出器310A、310Cに対応する）は、微量蛍光測定器（検出器310B、310Dに対応する）に対してx次元方向互い違いに配置し、これにより、2対の微量蛍光測定器が、それぞれ互いに隣接する第1チャンネル302及び第2チャンネル304を検出することができる。微量蛍光測定器それぞれは、互いに直交する発生光経路及び励起光経路を有し、放射源312はフローセル306に対向させて読取りヘッドと同一側に位置決めする。2個の検出器310A及び310Cは読取りヘッドの一方の第1サイドに位置決めし、他の2個の検出器310B及び310Dは読取りヘッドの反対側の第2サイドに位置決めする。図6に示す例示的実施形態において、4個の放射源は、単一の大きなヒートシンク314に熱接触する。単一の大きなヒートシンクは
30
、放射源各個の個別ヒートシンクを使用する多くの形態よりも多くの放熱を生ずる。しかし、所望に応じて、個別放射源を個別ヒートシンクに熱的に結合することができる。図6に示す微量蛍光測定器の構成による利点は、コンパクトな読取りヘッドが得られる点である。同様の利点は、各微量蛍光測定器における励起源及び検出器の相対位置を交換する実施例でも得られる。

【0082】

図6に示す読取りヘッド300はy次元方向に走査するよう位置決めする。y次元方向はフローセル306の長さ方向に平行であり、読取りヘッド300の走査動作における移動の結果、フローセル306の長さに沿う領域を撮像する。検出器310A～310Dは、読取りヘッド300の互いに対向するサイド（側面側）及びフローセル306の互い
40
に対向するサイド上に位置決めし、フローセルのサイドは走査方向に延在する。フローセル306に対する読取りヘッド300の向き、及び走査方向は単に例示的なものであり、他の向きも使用することができる。

【0083】

微量蛍光測定器、又は数個の微量蛍光測定器を有する読取りヘッドは、本明細書に記載の幾つかの実施形態で例示するように、フローセルの上方（重力が示す方向に関して）に位置決めすることができる。しかし、微量蛍光測定器、又は読取りヘッドはフローセルの下方に位置決めすることもできる。したがって、フローセルは、使用される励起及び発生放射線の波長に対して頂部サイド、底部サイド、又はその双方サイドにおいて透明である
50
ものとすることができる。幾つかの実施形態において、フローセルの双方サイドに微量蛍

光測定器を位置決めする、又は読取りヘッドをフローセルの双方サイドに位置決めするのが望ましい場合があり得る。重力に対する他の向きも可能であり、例えば、フローセルと微量蛍光測定器（又は読取りヘッド）との間で両辺方向の向きがあり得る。

【0084】

微量蛍光測定器又は読取りヘッドは、フローセルの互いに対向する2つの内面を、フローセルの片側サイドから検出するよう構成することができる。例えば、微量蛍光測定器又は読取りヘッドは、光学的補償器を採用することができ、この光学的補償器はフローセルの交互表面を検出するよう挿入及び取外しする。光学的補償器を使用してフローセルの対向する表面を検出する例示的方法及び装置は、参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする米国特許第8,039,817号に記載されている。補償器は、例えば、装置のNA値及び／又は光学的解像度に依存して随意的なものとする。

10

【0085】

図7は、キャリヤ組立体400及び500（それぞれ図8及び12参照）のようなキャリヤ組立体を収容するよう構成したシステム台320の一部の斜視図である。システム台320は、ベース表面322と、ベース面322に沿って配置した複数の基準324～326とを有する台本体又はプラットフォーム321を含む。基準324～326はベース表面322に対して相対的な定位置をとる。図7において、台本体321はブロック状の形状であるが、種々の形状を使用できると理解されたい。ベース表面322は、基板及び／又はキャリヤ組立体と接する形状である。例えば、ベース表面322の少なくとも一部分は、フローセルと接するよう平面状とすることができる。幾つかの実施形態において、ベース表面322は、キャリヤ組立体の基板に対して熱エネルギーを出し入れするよう構成する。より具体的には、ベース表面322は、サーモサイクラーに熱的に結合することができる。例えば、フローセルをキャリヤ組立体によって保持し、またベース表面322上に位置決めするとき、ベース表面322は、フローセルに熱を導入する又はフローセルから熱を吸収することができる。図示の実施形態において、キャリヤ組立体に接するベース表面322は平面状である。しかし、他の実施形態において、ベース表面322はキャリヤ組立体の形状と相補的な形状とすることができる。

20

【0086】

基準324～326は、光学系、又はより具体的には対物レンズに対して相対的な定位置に基板を保持するよう基板に係合する定基準点又は基準面をなすよう構成する。図示の実施形態において、基準324～326は、ベース表面322から突出する円筒形突起（又はポスト）とするが、基準324～326は、他の実施形態において他の形状とすることができる。基準324～326の相互に対する及びベース表面322に対する相対位置は、キャリヤ組立体の設計、基板（例えば、フローセル）の形状、及び／又はアダプタプレートに基づくものとし得る。

30

【0087】

図示のように、システム台320（又はドッキングシステム）は、キャリヤ組立体及び／又は基板に係合するよう構成した整列（アラインメント）機構330を有することができる。図示の実施形態において、整列機構330は、軸線333の周りに回転するよう構成した可動アーム332を有する。この可動アーム332は、可動アーム332を駆動するよう構成したモータ334に動作可能に連結する。基準324～326及び可動アーム332は、全体として両者間にベース表面322のキャリヤ収容領域336を画定する。このキャリヤ収容領域336は、そこにキャリヤ組立体を位置決めするよう構成する。キャリヤ組立体がキャリヤ収容領域336に位置決めされるとき、モータ334がカドア332をキャリヤ組立体に向けて駆動することができる。可動アーム332は、キャリヤ組立体に係合して、キャリヤ組立体を基準324～326に向けて押圧することができる。

40

【0088】

図示の実施形態において、可動アーム332は回転する。しかし、一実施形態において、可動アーム332は他の様態で移動することができる。例えば、可動アーム332は直線的に移動することができる。幾つかの実施形態において、可動アーム332がキャリヤ

50

組立体に係合するよう移動する単一行程は、他方向の運動を含むことができる。例えば、可動アーム 332 は、初期的に第 1 直線的方向に移動し、次いで第 2 直線的方向に移動する又は他の方向に回転することができる。他の実施形態において、1 つより多い整列機構を使用することができる。さらに、指定した位置にキャリア組立体を保持するのに他の方法を使用することもできる。例えば、空気ポンプがガス（例えば、外気）を使用してキャリア組立体を指定した様態となるよう押す又は引っ張ることができる。

【0089】

図 7 に示すように、システム台 320 は、複数のマニホールド通口 340 を有することができる。マニホールド通口 340 は、フローセルの通口のような基板の通口と整列するよう構成する。流体は、マニホールド通口 340 に対して供給又は抜き出すことができる。

10

【0090】

図 8 は、本発明の一実施形態によるキャリア組立体 400 の斜視図である。キャリア組立体 400 は、基板から光学的信号を検出する撮像動作中にサンプルを保持するよう構成する。キャリア組立体 400 は、図 1 の分析システム 100 のような分析システムに使用することができる、またシステム台 320（図 7 参照）のようなシステム台上に位置決めすることができる。キャリア組立体 400 は支持フレーム 402 を有する。支持フレーム 402 は、第 1 本体側面 408 及び第 2 本体側面 410 を有するフレーム本体 404 を含む。第 1 本体側面 408 は、対物レンズ 256 のような光学系の対物レンズに対面するよう構成する。第 2 本体側面 410 は、システム台 320（図 7 参照）のようなシステム台と接するよう構成する。

20

【0091】

支持フレーム 402 はサンプル領域 406 を画定することができる。幾つかの実施形態において、サンプル領域 406 はアダプタプレート 420 を含む。他の実施形態において、サンプル領域 406 は、第 1 本体側面 408 と第 2 本体側面 410 との間に全体的に延在する開放窓又は 1 つ若しくはそれ以上の貫通孔を有する。幾つかの実施形態において、サンプル領域 406 は、フレーム本体 404 に完全に貫通して延在し、本体側面 408、410 のうちどちらからもアクセス可能な窓とする。アダプタプレート 420 は、窓内に位置決めし、また支持フレーム 404 に連結することができる。アダプタプレート 420 は、窓の全体又は大部分を塞ぐことができる。幾つかの実施形態において、アダプタプレート 420 及び支持フレーム 420 は 1 つの連続した構体を形成する。他の実施形態において、アダプタプレート 420 は支持フレーム 420 に取外し可能に連結する。代替的实施形態において、アダプタプレート 420 はキャリア組立体 400 の一部でないものとする。例えば、SBS プロトコール中、キャリア組立体 400 は、サンプル領域 406 内に位置決めしたフローセルを有する支持フレーム 402 のみを含むことができる。マイクロアレイ撮像プロトコール中、キャリア組立体 400 は、アダプタプレート 420 と、ビードチップのような開放面付き基板とを有することができる。

30

【0092】

フレーム本体 404 は、さらに、内側フレーム端縁 412 及び外側フレーム端縁 414 を有する。幾つかの実施形態において、内側フレーム端縁 412 はサンプル領域 406 を画定することができる。外側フレーム端縁 414 はフレーム本体 404 の周縁を画定し、またドッキングシステム（図示せず）の整列形体と係合するよう構成する。整列形体は、例えば、整列機構 330（図 7 参照）のような整列機構を有することができる。フレーム本体 404 は、第 1 本体側面 408 と第 2 本体側面 410 との間で測った厚さ 416 を有する。支持フレーム 402 は、システム台上に位置決めできるよう構成し、また撮像動作中对物レンズが指定経路に沿って支持フレーム 402 と一緒に移動するのを可能にする。本明細書で使用するように、撮像されるのが望ましい物体が対物レンズに対して移動するよう対物レンズ及び／又はシステム台が移動するとき、対物レンズは「移動」することができる。図示の実施形態において、厚さ 416 はほぼ均一であり、これによりフレーム本体 404 はほぼ平面状となる。他の実施形態において、フレーム本体 404 は非平面状形体を有することができる。非平面状形体は、対物レンズの指定経路の外側に位置決めす

40

50

ることができる。

【0093】

図8に示すように、アダプタプレート420はプレート本体421を有する。アダプタプレート420はサンプル領域406内に位置決めする。図示の実施形態において、アダプタプレート420は、アダプタプレート420の通路又は貫通孔422及び開孔464、465、466を除いて、サンプル領域406の全体をカバーする。他の実施形態において、アダプタプレート420の少なくとも一部分は、第2本体側面410と並んで延在する又は第2本体側面410に係合する。プレート本体421は、内側プレート端縁424を有する。内側プレート端縁424は、アダプタプレート420のポケット426を画定する。プレート本体421は、ポケット426内で基板又はチッププラットフォーム428を有することができる。チッププラットフォーム428は、基板を位置決めするように構成したプラットフォーム表面430を有する。プレート本体421は、さらに、窪み432を有する。図示の実施形態において、窪み432はプラットフォーム428の大部分を包囲する。

10

【0094】

図8に示すように、キャリヤ組立体400は保持機構418を有することができる。この保持機構418は、アダプタプレート420及び／又はフレーム本体404に結合することができる。保持機構418は、ポケット426内に配置した基板に係合して、この基板をポケット426内の定位置に保持するよう構成する。保持機構418は、可動基準ブロック440を有する。例示の実施形態において、基準ブロック440はばね負荷を付与し、基準ブロックが圧縮状態に偏向又は移動することができ、この後、釈放してポケット426内の基板（図示せず）に係合し、また基板をポケット426内に保持できるようにする。

20

【0095】

図9は、アダプタプレート420のポケット426内に基板434を位置決めしたキャリヤ組立体400の平面図である。基板434は保持機構418によって保持する。より具体的には、保持機構418の基準ブロック440は、基板端縁438を内側プレート端縁424に押圧する保持力436を加える。保持力436はXY平面に平行な方向に加わる。したがって、基板434は、アダプタプレート420に対して定位置に保持される。他の実施形態において、保持力436は、少なくとも部分的にXY平面に直交する方向に加わり、基板434がアダプタプレート420に押し付けられるようにする。例えば、基板434はプラットフォーム表面430（図8参照）に押し付けられるようにすることができる。

30

【0096】

幾つかの実施形態において、アダプタプレート420はフレーム本体404に対してXY平面に沿って移動可能とすることができる。例えば、アダプタプレート420は内側フレーム端縁412に対面するよう構成した外側プレート端縁442を有することができる。幾つかのケースにおいて、外側プレート端縁442は、アダプタプレート420の最外側端縁に相当することができる。しかし、他のケースでは、外側プレート端縁442はアダプタプレート420の最外側端縁ではない。例えば、プレート本体421の一部分は、フレーム本体404の下方に突出し（図9に示すように）、また本体側面410（図8参照）と平行になるように突出する。図9に示すように、外側プレート端縁442及び内側フレーム端縁412は、公差（トレランス）ギャップ444及び公差ギャップ446によって互いに隔たることができる。公差ギャップ444はX軸方向に測った距離であり、また公差ギャップ446はY軸方向に測った距離である。

40

【0097】

しかし、他の実施形態においては、アダプタプレート420は、フレーム本体404に対して定位置をとることができる。特別な実施形態において、アダプタプレート420及びフレーム本体404は、フレーム本体404及びアダプタプレート420が単一材料ピースの一部となるよう共通成型型内で成形することができる。代案として、フレーム本体

50

404及びアダプタプレート420は、相対的な定位置に固定される別個のコンポーネントとすることができる。

【0098】

図9に示すように、通路422が基板端縁438の周りに位置決めされる。通路422は、アダプタプレート420の端縁と基板端縁438の一部との間で少なくとも部分的に画定される。通路422は、個人の指（例えば、フィンガ）の一部分が入り込んで基板端縁438に係合できる寸法及び形状にし、基板434を装填又は取出しができるようにする。アダプタプレート420の通路422は、個人が基板434を掴んでいる間に基板434をポケット426内に位置決めできるように配置する。例えば、基板434をポケット426内に位置決めするとき、通路422Aは人差し指又は親指の先端を受け入れることができ、また通路422Bは親指又は人差し指の先端を受け入れることができる。位置決め操作中、保持機構418を作動させて圧縮し、基準ブロック440をポケット426から離れる方向に移動させる。基板434をポケット426内に位置決めするとき、又は基板434をポケット426内に位置決めした後、基準ブロック440を釈放して、基準ブロック440を基板434に向けて逆移動させ、基板端縁438に係合させる。図示のように、基板434は、その上にマイクロアレイ448を有する開放面付き基板である。他タイプの基板434を他の実施形態で 사용할 ことができる。

10

【0099】

図10は、サンプル領域406内に位置決めした基板450を有するキャリヤ組立体400の平面図である。基板450は、1つ又はそれ以上のフローチャンネルを有するフローセルとすることができる。例えば、図示の実施形態において、フローセル450は、フローセル450のフローセル本体460に形成した4個のフローチャンネル452を有する。各フローチャンネル452は、第1通口454と第2通口456との間に延在する撮像セグメント458を有する。第1及び第2の通口454、456はフローセル本体460における開口又は孔である。図示の実施形態において、第1通口454は入口ポートであり、第2通口は出口ポートである。しかし、他の実施形態においては、第1通口454を出口ポートとし、第2通口456を入口ポートとすることができる。図示のように、フローチャンネル452は直線的であり、またフローチャンネル452の撮像セグメント458は互いに平行に延在する。しかし、他の実施形態においては、フローチャンネル452は、非線形的経路に沿って延在する及び／又は互いに非平行的に延在することができる。

20

30

【0100】

図示の実施形態において、フレーム本体404又は代替的なアダプタプレート（図示せず）は、サンプル領域406内に突入し、フローセル450の休止面を生じ、これによりフレーム本体404が、フローセル450のサンプル領域406に抜け出しを阻止できるようにする素子（図示せず）を設けることができる。フレーム本体460は外側本体端縁462を有する。この外側本体端縁462は、フレーム本体404の内側フレーム端縁412の少なくとも一部に係合するよう構成する。幾つかのケースにおいて、フローセル450は、フローセル450がサンプル領域406内でXY平面に沿って移動可能となるよう内側フレーム端縁412に対応するサイズ及び形状にすることができる。

40

【0101】

図9及び10につき説明すると、フレーム本体404は開孔464、465、466を有する。サンプル領域406が窓を有する幾つかの実施形態においては、開孔464～466は窓に対して開放する。開孔464～466は、それぞれシステム台（図示せず）の対応の基準474、475、476を収容するサイズ及び形状にする。開孔464～466は、第2本体側面410に貫通する基準474～476をそれぞれ収容する。基準474～476は、基準324～326（図7参照）と類似する又は同一のものとすることができる。基準476は、アダプタプレート420の、又は代替的にフローセルのY軸に沿う移動を止めるよう構成する。基準474、475はアダプタプレート420の、又は代替的にフローセルのX軸に沿う移動を止めるよう構成する。開孔464～466は、対応

50

の基準474～476よりも大きいサイズにし、位置決め操作中にフレーム本体404がベース表面に沿って摺動できるようにする。したがって、基準474～476は、フローセル450を指定位置に整列させる、又は代替的にアダプタプレート420、及びひいては基板434を指定位置に整列させるよう構成する。指定位置において、フローセル450は、撮像するよう、またフローチャンネル452をシステム台（図示せず）のマニホルド通口に整列させるよう位置決めすることができる。フローセル450の第1通口454及び第2通口456のそれぞれは、対応するマニホルド通口に整列することができる。指定位置において、基板434は対応するマニホルド通口のいずれにも流体的に接続されない。幾つかの実施形態において、基板434及び／又はアダプタプレート420はマニホルド通口を封止することができる。

10

【0102】

基板450をシステム台上に位置決めするため、基板450は、サンプル領域406又は窓内に位置決めすることができる。サンプル領域406は、基板450よりも大きいサイズとし、基板450をXY平面に沿って幾分の移動を可能にすることができる。基板450は、フレーム本体404の1つ又はそれ以上の表面であって、基板450が窓406から自由に抜け出る移動を阻止する該表面に係合することができる。キャリア組立体400をシステム台上に位置決めするとき、基準474～476は、対応する開孔464～466内で前進することができる。整列機構330（図7参照）のような整列機構を作動させて、フレーム本体404をXY平面に沿って移動可能にすることができる。より具体的には、可動アームが外側フレーム端縁414に係合し、フレーム本体404をXY平面に沿って移動（例えば、シフト）させる整列力437を生ずるようにすることができる。フレーム本体404がXY平面に沿って移動するとき、基板450は基準474～476に係合し、基板450がXY平面に沿ってそれ以上に移動するのを阻止する。フレーム本体404が基板450に対して相対移動し、最終的に基板450が内側フレーム端縁412に係合し、またフレーム本体404がそれ以上移動するのを阻止する。このようにして、基板450は対物レンズに対する光学的信号を検出するための指定位置をとることができる。

20

【0103】

基板434をシステム台上に位置決めするため、アダプタプレート420をフレーム本体404のサンプル領域406内に位置決めすることができる。例えば、アダプタプレート420は第2本体側面410（図8参照）に結合することができ、これによりアダプタプレートの一部は窓406内に配置される。アダプタプレート420をサンプル領域406内に位置決めする前、又はアダプタプレート420をサンプル領域内に位置決めした後、基板434をポケット426内に装填することができる。例えば、図11はキャリア組立体400の一部を示し、ここで、基板434は基準ブロック440に係合し、またポケット426内に保持される。基準ブロック440は、少なくとも一部が内側プレート端縁424によって画定される保持窪み480内に位置決めされる。基準ブロック440は、ポケット426内に突入し、また内部の基板434に係合するよう構成された係合表面482を有する。基準ブロック440は、ポケット426又はアダプタプレート420に対して相対移動し、基板434をポケット426内で自由に位置決めできるよう構成する。例えば、基準ブロック440は、係合表面482がポケット426内ではなくプレート本体421内に保持されるよう押し込まれる。基板434をポケット426内に装填するとき、又は基板434をポケット426内に装填した後、基準ブロック440を釈放し、係合表面482が基板端縁438に係合できるようにする。係合表面482は、基準ブロック440が基板434をY軸に沿って押圧する形状にすることができる。基板434は、基準ブロック440と内側プレート端縁424の一部との間に保持することができる。例示的实施形態において、保持機構418は、基準ブロック440をバイアス付与した位置に保持するばねを有する。しかし、代替的な保持機構を使用することができる。

30

40

【0104】

図9につき説明すると、基板434をアダプタプレート420内に位置決めし、またア

50

アダプタプレート420によって保持した状態で、キャリヤ組立体400をシステム台に装填することができる。キャリヤ組立体400をシステム台上に位置決めするとき、基準474～476は開孔464～466内に進入することができる。上述したように、整列機構を作動させてフレーム本体404をXY平面に沿って移動させることができる。フレーム本体404がXY平面に沿って移動するとき、アダプタプレート420は基準474～476に係合し、アダプタプレート420がそれ以上XY平面に沿って移動するのを阻止する。幾つかの実施形態において、フレーム本体404はアダプタプレート420に対して相対移動することができ、最終的にアダプタプレート420が内側フレーム端縁412に係合して、フレーム本体404がそれ以上移動するのを阻止する。このようにして、アダプタプレート420は対物レンズに対する定位置をとることができ、また次いで基板434が光学的信号を検出するための対物レンズに対する指定位置をとることができる。

10

【0105】

本明細書に記載のように、代替的实施形態において、アダプタプレート420はフレーム本体404に対して定位置をとることができる。例えば、アダプタプレート420は、アダプタプレート420がフレーム本体404に対してシフト又は移動しないようフレーム本体404に取外し可能に固定することができる。代案として、フレーム本体404及びアダプタプレート420は、同一の単一構体の一部とすることができる。

【0106】

図12は、本発明の実施形態によるキャリヤ組立体500の斜視図である。キャリヤ組立体500は、キャリヤ組立体400と類似又は同一の形体及び素子を有することができる。キャリヤ組立体500は、図1の分析システム100のような分析システムに使用することができる。キャリヤ組立体500は支持フレーム502を有する。この支持フレーム502はサンプル領域506を画定するフレーム本体504を有する。このフレーム本体504は、第1本体側面508及び第2本体側面510を有する。図示の実施形態において、サンプル領域506は基板を収容するポケット又は空間を形成する。図示のように、フレーム本体504の内側フレーム端縁512は、サンプル領域506に開口するフレーム本体504の開孔564、565及び566を画定する。これら開孔564～566は、位置決め操作中にフローセルを整列させるための基準（図示せず）を収容するサイズ及び形状にする。

20

【0107】

フレーム本体504は、内側フレーム端縁512及び外側フレーム端縁514を有する。内側フレーム端縁512はサンプル領域506を画定することができる。外側フレーム端縁514は、フレーム本体504の周縁を画定し、また光学系の整列形体（図示せず）に係合するよう構成する。キャリヤ組立体500は、プレート本体521を有するアダプタプレート520を含む。アダプタプレート520は、図示の実施形態においてサンプル領域506内に位置決めする。アダプタプレート520は、通路又は貫通孔522及び開孔564～566を除いてサンプル領域506全体にわたって存在する。

30

【0108】

幾つかの実施形態において、アダプタプレート520及び支持フレーム502は別個のコンポーネントとする。このような実施形態において、アダプタプレート520の少なくとも一部は、フレーム本体504の第2本体側面510と平行に延在する又は係合することができる。プレート本体521は内側プレート端縁524を有する。この内側プレート端縁524は、アダプタプレート520のポケット526を画定する。プレート本体521は、さらに、ポケット526内に基板又はチッププラットフォーム528を含む。このチッププラットフォーム528はプラットフォーム表面530を有し、このプラットフォーム表面530は、その上に基板534を位置決めするよう構成する。

40

【0109】

さらに、図12に示すように、アダプタプレート520は、プレート本体521に結合される保持機構518を有する。この保持機構518は、基板534をポケット526内に位置決めして、基板534をアダプタプレート520に対する定位置に保持するとき、

50

基板 534 に係合するよう構成する。保持機構 518 は、ばね 541 に動作可能に連結される可動基準ブロック 540 を有する。ばね 541 は、基板 534 を Y 軸に沿って押圧し、基板 534 を基準ブロック 540 と内側プレート端縁 524 との間に保持するよう構成する。図示の実施形態において、基準ブロック 540 は、ポケット 526 から離れるよう引っ張り、基板 534 をポケット内に位置決めできるようにする。

【0110】

幾つかの実施形態において、アダプタプレート 520 は、基盤 534 をアダプタプレート 520 に位置決めするとき、及び基板 450 (図 10 参照) に類似のフローセルをアダプタプレート 520 に位置決めするとき、フレーム本体 504 に結合することができる。例えば、アダプタプレート 520 は流体開口 581, 582, 583, 及び 584 を有する
10
ことができる。流体開口 581, 582 は、アダプタプレート 520 の一方の端部 586 に配置し、流体開口 583, 584 は、反対側の保持機構 518 サイドに配置する。流体開口 581 ~ 584 によれば、マニホールドのマニホールド通口 (図示せず) がフローセルにアクセスすることができる。例えば、ノズルは、流体開口 581 ~ 584 に貫通し、またフローセルの通口に係合することができる。

【0111】

図 13 は、システム台 550 に位置決めしたキャリヤ組立体 500 の平面図である。システム台 550 は、システム台 550 のベース表面 578 から突出する複数個の基準 574 ~ 576 を有する。支持フレーム 502 の第 2 本体側面 510 (図 12 参照) はベース表面 578 に係合する。第 1 本体側面 508 は、撮像操作中対物レンズ (図示せず) に対面する。
20
支持フレーム 502 の開孔 564 ~ 566 は、第 2 本体側面 510 に開口し、また第 2 本体側面 510 から第 1 本体側面 508 に向かって延在する。図示の実施形態において、開孔 564 ~ 566 は、支持フレーム 502 に完全に貫通する。しかし、他の実施形態において、開孔 564 ~ 566 は、支持フレーム 502 内に部分的にのみ延在する窪みとすることができる。

【0112】

幾つかの実施形態において、アダプタプレート 520 はフレーム本体 504 に対して移動可能 (摺動可能) とする。他の実施形態において、アダプタプレート 520 はフレーム本体 504 に対して定位置をとる。流体開口は、キャリヤ組立体 500 をシステム台に位置決めするときマニホールドのノズルを収容することができる。図示のように、ポケット 526 は中心に位置し、これにより、流体開口 581, 582 及び流体開口 583, 584 がポケット 526 の両側端部に位置する。しかし、ポケット 426 (図 8 参照) は中心に位置しない。その代わりにポケット 426 は一方の側に他方の側よりも近接して位置する。
30
ポケット 426 は、ポケット 526 よりも対応の基準からより離れて位置する。図 13 に示すように、基準 576 は基準ブロック 540 に係合することができる。例示の実施形態において、基準 576 は、基準ブロック 540 を基板 534 に向けて押圧するのを容易にする。基板 534 は、基準ブロック 540 と内側プレート端縁 524 の 1 つ又はそれ以上の部分との間に保持することができる。

【0113】

図 14 A はキャリヤ組立体 500 の一部分の断面図であり、サンプル領域 506 及びポケット 526 をより詳細に示す。図示のように、アダプタプレート 520 は、支持フレーム 502 に連結され、またサンプル領域 506 内に位置決めされる。内側フレーム端縁 512 は、アダプタプレート 520 上方及びポケット 526 上方に位置する基板収容窪み 542 (破線長方形ボックスで示す) を画定する。基板収容窪み 542 は、フローセル 450 のような第 1 平面状基板を収容するサイズ及び形状にする。内側プレート端縁 524 はポケット 526 を画定する。ポケット 526 は、やはり平面状であり、第 1 平面状基板より小さいサイズの基板 534 を収容するサイズ及び形状とする。ポケット 526 は、少なくとも部分的に基板収容窪み 542 よりも下方に存在する。幾つかの実施形態において、
40
ポケット 526 は、内側フレーム端縁 512 に交差する収容平面 546 に一致するか、又は収容平面 546 の下方に位置決めされるかの少なくとも一方である。図示の実施形態に
50

において、ポケット 5 2 6 は、収容平面 5 4 6 の下方に位置決めされる。収容平面 5 4 6 は、X 軸及び Y 軸によって形成される X Y 平面に平行に延在する。ポケット 5 2 6 は収容平面 5 4 6 の下方に位置するが、基板 5 3 4 の一部分は、撮像操作中基板収容窪み 5 4 2 内に位置することができる。

【0114】

図 1 4 B は、フローセル 5 6 0 及び開放面付き基板 5 7 0 を互いに並置して示す。フローセル 5 6 0 は、2 つの内部チャンネル表面 5 6 4、5 6 6 間に画定されるフローチャンネル 5 6 2 を有する。図示の実施形態において、開放面付き基板 5 7 0 は、ビードのような形体 5 7 2 のマイクロアレイを有し、各形体は、指定されたアドレス（マイクロアレイにおける形体中）及び指定された化学物質（例えば、核酸）を有する。表又はデータベースは各アドレスを対応の化学物質に相関させる。形体 5 7 2 は基板表面 5 7 4 に沿って配置する。

10

【0115】

本明細書に記載のキャリア組立体は、フローセル 5 6 0 及び開放面付き基板 5 7 0 のような異なるタイプの基板を保持し、撮像すべき所望の表面又は領域が光学系の結像ゾーン 5 8 0 内に位置するよう構成する。結像ゾーン 5 8 0 は、光学系が合焦できるほぼ平面状の容積部を表すことができる。ほぼ平面状の容積部は、X 次元、Y 次元及び Z 次元を有することができる。X 及び Y 次元は数ミリメートル以上であり得る。Z 次元は 1 0 0 0 ミクロン以下の範囲内であり得る。より具体的には、Z 次元は、9 0 0 ミクロン以下、8 0 0 ミクロン以下、7 0 0 ミクロン以下、6 0 0 ミクロン以下、又は 5 0 0 ミクロン以下とすることができる。特別な実施形態において、Z 次元は、4 0 0 ミクロン以下、3 0 0 ミクロン以下、又は 2 0 0 ミクロン以下とすることができる。さらに特別な実施形態において、Z 次元は、9 0 ミクロン以下、8 0 ミクロン以下、7 0 ミクロン以下、又は 6 0 ミクロン以下とすることができる。さらにより特別な実施形態において、Z 次元は、5 0 ミクロン以下、4 0 ミクロン以下、3 0 ミクロン以下、2 0 ミクロン以下、又は 1 0 ミクロン以下とすることができる。

20

【0116】

幾つかの実施形態において、基板表面 5 7 4 及び少なくとも一方の内部チャンネル表面 5 6 4、5 6 6 は、結像ゾーン 5 8 0 内のキャリア組立体（図示せず）によって位置決めすることができる。キャリア組立体は、本明細書に記載の任意なキャリア組立体と類似又は同一のものとするすることができる。したがって、開放面付き基板 5 7 0 及びフローセル 5 6 0 のそれぞれは光学系によって検査することができる。図 1 4 B に示すように、基板表面 5 7 4 及びチャンネル表面 5 6 4 は共平面とすることができる。他の実施形態において、基板表面 5 7 4 はチャンネル表面 5 6 6 と共平面とすることができる。他の実施形態において、どのチャンネル表面とも共平面でないようにすることができる。基板表面 5 7 4 は、Z 軸に沿って対応するチャンネル表面に対して、指定された最大量 ΔZ 分オフセットすることができる。この最大量 ΔZ は、例えば、1 0 0 ミクロン以下、9 0 ミクロン以下、8 0 ミクロン以下、7 0 ミクロン以下、6 0 ミクロン以下、5 0 ミクロン以下、4 0 ミクロン以下、3 0 ミクロン以下、2 0 ミクロン以下、又は 1 0 ミクロン以下とすることができる。しかし、オフセットの最大量 ΔZ は、他の実施形態ではより大きいものとすることができる。図示の実施形態において、開放面付き基板 5 7 0 はフローセル 5 6 0 の厚さよりも大きい厚さを有する。他の実施形態において、フローセル 5 6 0 の厚さは、開放面付き基板 5 7 0 の厚さよりも大きいものとするすることができる。他の実施形態において、それらの厚さをほぼ等しいものとするすることができる。

30

40

【0117】

図 1 5 及び 1 6 は、それぞれ本明細書でフローセル及び開放面付き基板と称される基板 4 5 0、4 3 4 の平面図である。フローセル 4 5 0 は、Y 軸に沿って互いに平行な 4 個のフローチャンネル 4 5 2 A、4 5 2 B、4 5 2 C、4 5 2 D を有する。代替的实施形態において、より多くの又はより少ないフローチャンネルを使用することができる。フローチャンネル 4 5 2 A ~ 4 5 2 D は、各フローチャンネルが Y 軸に沿う同一軸方向位置で始ま

50

りまた終わるよう整列させる。開放面付き基板434はマイクロアレイ448を有する。このマイクロアレイ448は複数個のアレイ区域621～628を有し、これらアレイ区域は、複数個の形体ストライプ又はレーン630を有する。図示の実施形態において、マイクロアレイ448は8個のアレイ区域を有し、各アレイ区域は5個の形体ストライプを有する。他の実施形態において、より多くの又はより少ないアレイ区域を使用することができる。他の実施形態において、各アレイ区域はより多くの又はより少ない形体ストライプを有することができる。図示の実施形態において、アレイ区域は互いに分離する。他の実施形態において、マイクロアレイ448は個別のアレイ区域なしに1つの連続したアレイを有する。

【0118】

図15及び16は、さらに、それぞれ結像ゾーン580と類似又は同一であり得る結像ゾーン600、620を示す。結像ゾーン600、620は、それぞれフローセル450及び開放面付き基板434から光学系によって光学的信号を検出することができる3次元ゾーンを表す。異なる分析プロトコルは対応するゾーンを撮像するよう構成する（例えば、プログラムする）ことができる。幾つかの実施形態において、結像ゾーンは、対応する基板に対して光学系が走査することができる総容積部を表す。特別な実施形態において、結像ゾーン600は結像ゾーン620と完全にオーバーラップすることができる。他の実施形態において、結像ゾーン600、620はオーバーラップしない部分を有することができる。光学系は、読取りヘッド300（図6参照）に類似の読取りヘッド又はキャリッジ（図示せず）を有することができる。光学系は、6個の微量蛍光測定器（図示せず）、とくに、6個の対物レンズ（図示せず）を有する微量蛍光測定器を含むことができる。各対物レンズは対応のサブゾーンを走査するよう構成する。

【0119】

本明細書に記載のように、1つ又はそれ以上の異なるタイプの基板を光学系の同一結像ゾーン内に保持することができる。例えば、システム台における第1タイプの基板を有する第1キャリヤ組立体は、システム台で第2キャリヤ組立体に交換することができる。第2キャリヤ組立体は第2タイプの基板を有することができる。第1及び第2のキャリヤ組立体における各基板は、それぞれのサンプルが同一結像ゾーン内に位置決めされるよう保持することができる。したがって、以下に結像ゾーン600、620について別個に説明するが、結像ゾーンは互いに少なくとも部分的にオーバーラップし得ると理解されたい。例えば、第2基板に沿うサンプル（例えば、形体のマイクロアレイ）は、異なる第1基板（例えば、フローセル）に使用されるのと同じ結像ゾーン内に位置決めすることができる。

【0120】

微量蛍光測定器の各対物レンズは、対物レンズによって単一の画像として撮像又は取得することができる領域に対応する視野（FOV：field of view）を有することができる。図15及び16は、6個のFOV611～616を示す。光学系は、複数個の画像を取得するため対応の基板に対して対物レンズを移動させるよう構成する。光学系は、結像ゾーン全体をカバーするよう数個の個別画像を取得する全自動（point-and-shoot）光学系とする。他の実施形態において、光学系は、ライン走査又はポイント走査とすることができる。図15において、FOV611～616それぞれは、第1フローチャンネルの部分に沿って、次に第2フローチャンネルの部分に沿って移動するよう構成する。撮像操作後、4個すべてのフローチャンネルは完全に（又はほぼ完全に）撮像することができる。図16において、2個のみのFOV611、612をマイクロアレイに沿って移動し、複数のマイクロアレイ画像を取得する。幾つかの実施形態において、基板を撮像するのに使用されない1つ又はそれ以上のFOVを使用して、基板のタイプの識別する識別コード640（例えば、バーコード）を撮像するのに使用することができる。

【0121】

例えば、第1撮像操作中に読取りヘッドをフローセル450に沿って移動させることができる。読取りヘッドがシステム台に対して移動するとき、各対物レンズは、対応のFO

10

20

30

40

50

Vから光学的信号を検出することができる。図15に示すように、結像ゾーン600は、6個の個別のサブゾーン601～606から形成される。各サブゾーン601～606は、対応する1つのFOVで撮像し得る結像ゾーン600の一部を表す。例えば、読取りヘッドはY軸に沿って移動する。FOV611～613はフローチャンネル452Aにおける複数の画像を取得することができ、またV614～616はフローチャンネル452Cにおける複数の画像を取得することができる。幾つかの実施形態において、読取りヘッドは間欠的に停止させることができ、これによりフローセル450及び読取りヘッドは、画像を取得するとき、互いにほぼ定位置をとるようにすることができる。他の実施形態において、読取りヘッドは停止させることなく、フローセル450に沿って連続的に移動させることができる。微量蛍光測定器の数及び対応のFOVの位置に基づいて、読取りヘッドがフローチャンネルの長さの約1/3移動した後、フローチャンネル452A及び452Cの全体長さを撮像することができる。フローセルから発生する光学的信号は対応の画像センサ（例えば、CMOS撮像装置）によって検出することができる。したがって、2つのフローチャンネルは一斉に又は同時に撮像することができる。

10

【0122】

幾つかの実施形態において、FOV611～616は、FOVのX軸に沿う幅が対応のフローチャンネルの幅よりも小さい寸法とする。このような実施形態において、フローチャンネル452A、452Cの撮像を反復できる。例えば、光学系は、FOV611～616をX軸に沿って増分量移動させ、FOVがフローチャンネル452A、452C内に留まるが異なるX位置に配置されるようにすることができる。その後、FOV611～616をフローチャンネル452A、452Cの他のストライプを撮像するよう再びY軸に沿って移動させることができる。FOVを漸進的に移動させ、またY軸に沿う撮像を行うプロセスは、フローチャンネル542A、542C全体を撮像するまで多数回反復することができる。他の実施形態において、FOV611～616は、フローチャンネル542A、542Cの幅全体を捕捉するに十分大きいものとし、これによりY軸に沿うFOV611～616の移動を1段階のみで済ますことができる。

20

【0123】

次に、読取りヘッドをX軸に沿って移動させ、フローチャンネル452Bを撮像するようFOV611～613を位置決めし、またフローチャンネル452Dを撮像するようFOV614～616を位置決めすることができる。その後、読取りヘッドをY軸に沿って移動することができる。FOV611～613はフローチャンネル452Bにおける複数の画像を取得することができ、またFOV614～616はフローチャンネル452Dにおける複数の画像を取得することができる。幾つかの実施形態において、読取りヘッドは短期間停止させ、画像を取得する際にフローセル450及び読取りヘッドが互いにほぼ定位置をとるようにすることができる。微量蛍光測定器の数及び対応するFOVの位置に基づいて、フローチャンネル452B、452Dそれぞれは、読取りヘッドがフローチャンネル長さの約1/3移動した後、フローチャンネル452B、452Dそれぞれを撮像することができる。上述したように、FOVはX軸に沿って漸進的に移動することができ、またフローチャンネルの所望部分全体が撮像されるまで、フローチャンネル452B、452Dを撮像することができる。

30

40

【0124】

したがって、読取りヘッドがフローセルからの光学的信号を検出する第1撮像プロトコル中、読取りヘッドは、Y軸に沿う指定距離（例えば、フローチャンネルの長さの1/3）及びX軸に沿う短い距離だけ移動するよう構成し、随意的に、FOVを同一フローチャンネル内で再位置決めし、次いでFOVを隣接のフローチャンネルに位置決めする。

【0125】

フローセル450から取得した画像データは、分析システムの検出データ解析モジュールに転送する及び／又はそれによって処理することができる。随意的に、分析システムは、フローセルの異なる表面からの光学的信号を検出することができる。例えば、光学的信号は、第1撮像セッション中にフローチャンネルの頂部表面から検出し、また第2撮像セ

50

セッション中にフローチャンネルの底部表面から検出することができる。幾つかの実施形態において、光学系（光学的トレイン）は、第1撮像セッションと第2撮像セッションとの間で変更することができる。

【0126】

第2撮像操作中、読取りヘッドは開放面付き基板434に沿って走査することができる。第1撮像操作とは違って、第2撮像操作は、化学物質からの光学的信号を検出するため2個の微量蛍光測定器のみを利用することができる。図示の実施形態において、FOV611に関連する微量蛍光測定器及びFOV612に関連する微量蛍光測定器のみを利用してマイクロアレイ448を撮像する。より具体的には、FOV611は、アレイ区域621～624それぞれの各形体ストライプ630に沿って移動することができ、FOV612は、アレイ区域625～628それぞれの各形体ストライプ630に沿って移動することができる。1つの形体ストライプ630がFOV611により撮像されるとき、他の形体ストライプ630はFOV612により撮像される。このようにして、2つの形体ストライプ630を一斉に又は同時に撮像することができる。

10

【0127】

FOV613～616をハッチングで示すとき、FOV613～616に関連する微量蛍光測定器は、マイクロアレイ448の画像を取得しない。しかし、幾つかの実施形態において、1個又はそれ以上のFOVは識別コード640の画像を取得することができる。例えば、FOV611、612がマイクロアレイ448の画像を取得するとき、FOV613は識別コード640を撮像することができる。識別コード640の画像はシステムによって解析し、マイクロアレイのタイプを識別することができる。幾つかの実施形態において、識別コード640はマイクロアレイに関する情報を含むことができる。例えば、識別コード640はマイクロアレイ内の形体のアドレス及び素性を識別することができる。他の実施形態において、識別コード640は、例えば、データベースを用いてマイクロアレイ内の形体におけるアドレス及び素性を決定するのに使用することができる。図16は、1つの特定位置にある識別コード640を示すが、識別コード640は他の位置をとることができる。例えば、識別コード640は、アレイ区域628に沿って結像ゾーン620により近接する位置に配置することができる。代案として、識別コード640は開放面付き基板434の底端縁により近接する位置に配置することができる。

20

【0128】

開放面付き基板434から取得した画像データは、分析システムの検出データ解析モジュールに転送する及び／又はそれによって処理することができる。第1及び第2の撮像操作のいずれにおいても、画像データは、以下に説明するようにデジタル処理で互いにつなが合わせることができる。代案として、画像データは、各サブゾーンを個別画像として解析することができる。

30

【0129】

図17は本発明の実施形態による方法650を示すフローチャートである。この方法650は、分析システム100（図1参照）のような分析システムによって少なくとも部分的に実施又は実行することができる。この方法650は、第1キャリヤ組立体をシステム台上に位置決めするステップ652を有する。システム台はシステム台320と類似又は同一のものとすることができる。キャリヤ組立体は、支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ支持フレームを有する。第1キャリヤ組立体は、窓内に位置決めされた内側フレーム端縁によって包囲される第1基板を有することができる。第1基板は、光学系の結像ゾーン内に位置決めされるサンプルを基板上に有する。

40

【0130】

例えば、第1基板はフローセルとすることができる。第1基板がフローセルである場合、方法650は、フローセルのフローチャンネル（又は複数フローチャンネル）に1つ又はそれ以上の流体を流すステップ654を有する。流体を流すステップ654は所定シーケンスで実施することができ、例えば、第1液体をフローチャンネルに供給し、次いで第2液体を供給し、次いで第3液体を供給し、次いで第4液体を供給することができる。液

50

体は、SBSプロトコルのような所定の分析プロトコルを実施するよう構成することができる。例えば、第1液体は蛍光標識付きヌクレオチドを含む溶液とし、第2液体は洗浄溶液（例えば、緩衝液溶液）とし、第3液体は開裂溶液とし、また第4液体は他の洗浄溶液とすることができる。

【0131】

ステップ656において、第1基板のサンプルからの光学的信号は、光学系を用いて検出することができる。幾つかの実施形態において、ステップ656における検出は、第1基板に単一又は複数の励起光を照射するステップを含むことができる。例えば、第1基板上のサンプルは、所定波長の励起光によって励起されるとき所定波長の光を発生する蛍光標識を含むことができる。第1基板がフローセルである実施形態に関しては、ステップ656における検出は、1つ又はそれ以上の流体を流すステップ654に続いて行うことができる。例えば、SBSプロトコル中、蛍光標識付きの塩基が各クラスタの核酸に順次に付加される。各取込みイベント後に、サンプルを励起し、光学的信号をサンプルから検出することができる。

10

【0132】

光学系は、第1撮像プロトコルにより1つ又はそれ以上の微量蛍光測定器を用いて各フローチャンネルの一連の画像を取得することができる。第1分析プロトコルは第1撮像プロトコルを含むことができる。第1分析プロトコルは1つ又はそれ以上のモジュール（例えば、メモリ）内に命令セットとして保存することができる。第1撮像プロトコルは、第1基板を光学系に対して移動させるステップ、及び結像ゾーンにおける指定部分を撮像するステップというステップシーケンスを含む。例えば、このシーケンスは、本明細書に記載のように、フローチャンネルの1つのストライプに沿って一連の画像を撮像するステップと、次いで同一フローチャンネルにおける隣接ストライプに沿って一連の画像を撮像するステップを含むことができる。このシーケンスは、さらに、FOVを他のフローチャンネルに移動するステップ、及びこの他のフローチャンネルからの画像を取得するプロセスを繰り返すステップを含むことができる。上述したように、光学系は、複数個の微量蛍光測定器を持つ読取りヘッドを有することができる。

20

【0133】

方法650は、さらに、システム台上の第1キャリア組立体を、システム台上で第2キャリア組立体に交換するステップ658を含むことができる。この第2キャリア組立体は、支持フレーム及びこの支持フレームによって保持されるアダプタプレートとを有することができる。第2キャリア組立体は、アダプタプレートによって保持される第2基板を有し、この第2基板上にサンプルを有する。第2基板は、例えば開放面付き基板とすることができる。第2基板におけるサンプルは、光学系の結像ゾーン内に位置決めする。

30

【0134】

交換ステップ658は、第1キャリア組立体全体を全体的に新しい第2キャリア組立体に交換するステップを含むことができる。しかし、幾つかの実施形態において、交換ステップ658は、第1キャリア組立体の形態を変化させるステップであって、アダプタプレートが支持フレームに追加されるステップを含む。換言すれば、第1及び第2のキャリア組立体は同一の支持フレームを使用するが、第2キャリア組立体は、支持フレームに連結したアダプタプレートとを有することができる。さらに、交換ステップ658は、システム台上の第1キャリア組立体を取り外すステップと、短期間内（数分以内）で第2キャリア組立体をシステム台上に位置決めするステップとを含み得るが、システム台上の第1キャリア組立体を取り外すステップと、延長した期間内（数日以内）で第2キャリア組立体をシステム台上に位置決めするステップとを含み得ると理解されたい。

40

【0135】

ステップ660において、光学系を用いて第2基板からの光学的信号を検出することができる。上述したように、検出ステップ660は、サンプルの蛍光標識を励起するステップと、及び蛍光標識からの光発生を検出するステップを含むことができる。検出ステップ660は、第2分析（撮像）プロトコルによる1つ又はそれ以上の微量蛍光測定器を用

50

いて第2基板の一連の画像を取得するステップを含むことができる。第2分析プロトコールは、第1分析プロトコールとは異なるものとする。第2分析プロトコールは、1つ又はそれ以上のモジュール（例えば、メモリ）内に命令セットとして保存することができる。第2分析プロトコールは、第2基板を光学系に対して移動させるステップ、及び結像ゾーンにおける指定部分を撮像するステップというステップシーケンスを含む。例えば、このシーケンスは、本明細書に記載のように、マイクロアレイの1つの形体ストライプに沿って一連の画像を撮像するステップと、次いで隣接形体ストライプに沿って一連の画像を撮像するステップを含むことができる。第2基板からの光学的信号を検出した後、第2キャリア組立体を、ステップ662で第3キャリア組立体と交換することができる。第3キャリア組立体は、アダプタプレートを含む若しくは含まないものとしてことができ、又は第1キャリア組立体の基板若しくは第2キャリア組立体の基板と類似又は同一の基板を含む若しくは含まないものとしてすることができる。

10

【0136】

したがって、同一分析システムは、異なるタイプの基板から光学的信号を検出する異なる撮像プロトコールを実施するよう構成することができる。異なる撮像プロトコールは、基板を、対物レンズ又はレンズに対する異なった移動をさせるステップを含むことができる。1つより多い対物レンズ又は微量蛍光測定器を利用する実施形態に関しては、撮像プロトコールは、利用可能な異なる個数の微量蛍光測定器を利用することが考えられる。例えば、第1撮像プロトコールは、利用可能な6個の微量蛍光測定器のうち6個の微量蛍光測定器を利用することができる。しかし、第2撮像プロトコールは、利用可能な6個の微量蛍光測定器のうち2個の微量蛍光測定器のみを利用することができる。

20

【0137】

第1撮像プロトコールにおいて、分析システムは、対物レンズ及び／又はシステム台を制御して、フローセルのチャンネル表面のような基板表面における1つの軸（例えば、Y軸）に沿って一連の互いに並置する個別画像の第1シリーズを撮像することができる。随意的に、分析システムは、対物レンズ及び／又はシステム台を制御して、対物レンズをX軸に沿って移動させ、また基板表面における1つの軸（例えば、Y軸）に沿って一連の互いに並置する個別画像の第2シリーズを撮像することができる。第2シリーズは第1シリーズに隣接するものとしてことができ、これにより第1及び第2のシリーズにおける画像は互いに隣接する。基板表面を撮像した後、分析システムは対物レンズ及び／又はシステム台を制御し、同様のやり方で別個の他の基板表面を撮像することができる。この他の基板表面後に、分析システムは対物レンズ及び／又はシステム台を制御し、試薬をフローチャンネルに流すことができる。次に撮像プロトコールを繰り返すことができる。画像を解析し、サンプルの特徴又は特性を決定することができる。特別な実施形態において、第1撮像プロトコールをSBSプロトコール中に使用することができる。上述したように、第1撮像プロトコールは、単に1個の対物レンズ（若しくは微量蛍光測定器）又は互いに所定場所をとる複数個の対物レンズを含むことができる。

30

【0138】

第2撮像プロトコールにおいて、分析システムは、対物レンズ及び／又はシステム台を制御して、異なるタイプの基板を撮像することができる。例えば、異なるタイプの基板は、複数の個別区域を持つマイクロアレイを有することができる。随意的に、各個別区域は、複数個の個別形体ストライプを有することができる。第2撮像プロトコールにおいて、分析システムは、対物レンズ及び／又はシステム台を制御して、基板表面における1つの軸（例えば、X軸）に沿って一連の互いに並置する個別画像の第1シリーズを撮像することができる。より具体的には、個別画像の第1シリーズは、マイクロアレイの第1形体ストライプとすることができる。分析システムは、この後対物レンズ及び／又はシステム台を制御して、Y軸に沿って対物レンズを他の形体ストライプまで移動することができる。互いに並置する個別画像の第2シリーズをX軸に沿って生成することができる。第2シリーズは第1シリーズに隣接するが、第1及び第2のシリーズは互いに衝合しないものとしてすることができる。

40

50

【0139】

図18～21は、基板表面（例えば、マイクロアレイを有する基板表面）の互いに隣接する領域から取得した画像を互いに組み合わせる又はつなぎ合わせて基板表面の完全表現を生ずるステッチング操作を示す。完全表現は、各形体の場所（例えば、アドレス又は絶対座標）及び信号値を提供するデータ表現とすることができる。代案として、完全表現は、互いにつなぎ合わせた複数の画像を有する組合せ画像とすることができる。ステッチング操作は、例えば、マイクロアレイ448（図9参照）のデータ表現を形成するのに使用することができる。しかし、データ表現は、他のマイクロアレイ、例えば、核酸クラスターのランダムなアレイ又は順序付けしたアレイとすることも考えられる。ステッチング操作は、分析システム又は他のコンピュータ処理（コンピューティング）システムによって、商用で合理的な期間内で実行することができる方法である。このステッチング操作はメモリ内に命令セットとして保存することができる。ステッチング操作は、上述の第2分析プロトコールのような分析プロトコールの一部をなすことができる。

10

【0140】

図18は、本発明の一実施形態による画像700を示す。画像700は、例えば、マイクロアレイの形体ストライプの一部を示す。図18は、画像700の拡大区域702も示す。画像700は、各ピクセルがマイクロアレイからの光強度を表す又は対応する高密度のピクセルのアレイを含む。より具体的には、マイクロアレイの形体は、対応する画像センサによって検出される光を発生する。特別な実施形態において、形体は、形体が励起光によって励起されるとき光を発生する蛍光の標識付けをされる。マイクロアレイの形体は、各形体がマイクロアレイにおける他の形体に対して既知のアドレスを有するよう指定された順序を有することができる。

20

【0141】

図19は、マイクロアレイの形体ロケータ704を示す画像700の拡大図である。各画像は、画像内で捕捉される基板表面に対する既知の場所を有することができる。各画像は既知の面積を有する。図19は、個別のピクセル706も示し、各ピクセルは均一な光強度を有する正方形である。マイクロアレイの画像を取得した後、ステッチング操作は、画像内における形体の場所を同定するステップを含むことができる。図19において、形体ロケータ704それぞれは円によって示される。形体ロケータ704は画像700の一部ではないことに留意されたい。さらに、ステッチング操作は、画像に対して形体ロケータ704を位置決めするステップは不要である。その代わりに、各形体ロケータ704は、画像700内に示されるマイクロアレイにおける対応形体の同定又は決定された場所を表す。形体ロケータ704（又は形体の場所）は、画像700を解析することによって決定することができる。より具体的には、形体（例えば、ビード）は、既知のサイズ及び形状、並びにマイクロアレイ内における互いに対する既知の順序又は構成を有する。例えば、図示の実施形態において、形体は、六角形のアレイとして配列されたビードである。形体の構成、サイズ及び形状が既知である状況で、ピクセルの光強度を解析して、形体ロケータ704の位置、又はより具体的には、画像700内における形体の位置を決定することができる。

30

【0142】

ステッチング操作はマイクロアレイにおける各形体の信号値を決定するステップも含む。各形体の信号値は対応の形体の形体ロケータ704に対応するピクセルの光強度に基づくものとするすることができる。図示の実施形態において、各形体は複数のピクセルに対応することができる。例えば、形体ロケータ704'は2個の完全ピクセル及び他のピクセルの11個の部分を取り囲む。他のピクセルのうち幾つかはほとんど形体ロケータ704'内にあるとともに、他のピクセルのうち幾つかはほとんど形体ロケータ704'内にはない。ステッチング操作は、例えば、完全ピクセルの光強度及び他のピクセルの光強度の割合部分を合計することによって決定する。この割合部分は、形体ロケータ704'内にある対応ピクセルの量に基づくものとするすることができる。換言すれば、形体ロケータ内に部分的にのみ存在するピクセルを重み付けすることができる。信号値を決定する1つの方法

40

50

を説明したが、特定形体に関連するピクセルの光強度に基づいて信号値を決定する他の多くのやり方が存在すると理解されたい。

【0143】

光学系によって取得された画像シリーズは、マイクロアレイの互いにオーバーラップする部分を含むことがあり得る。より具体的には、この分析プロトコールは、互いにオーバーラップする画像を取得し、後の解析でオーバーラップする画像を互いにつなぎ合わせるように構成し得る。とくに、2つの互いに隣接する画像内のオーバーラップ部分を使用して、隣接画像を整列又はステッチングすることができる。幾つかの実施形態において、ステッチング操作は、画像を互いにステッチングして、マイクロアレイの全体、又は1つの区域若しくは1つの形体ストライプのようなマイクロアレイの一部分を含むより大きな画像を生成するステップを有する。しかし、図20及び21につき説明したような例示的实施形態において、ステッチング操作は、画像内で取得したマイクロアレイの部分におけるデータ表現をつなぎ合わせる（すなわち、組み合わせる）。データ表現を互いにステッチングする（つなぎ合わせる）ことは、マイクロアレイの画像をステッチングよりも計算集約度が少ない。

10

【0144】

図20及び21は、一連のデータ表現に対するステッチング操作を概略的に示す。各データ表現は、光学系によって取得した1つの画像に対応する。ステッチング操作は、複数のデータ表現711～715をつなぎ合わせる（又は組み合わせる）。各データ表現はデータ形体716のサブアレイを含む。各データ形体716はマイクロアレイの1つの形体に対応する。図16において、各データ形体716は、同一データ表現又はサブアレイ内における他のデータ形体716に対応する場所を有する。例えば、各場所は、列数値及び行数値を持つアドレスによって表現することができる。他の実施形態において、各アドレスは、X、Y座標とすることができる。図示しないが、各データ形体716は、マイクロアレイの対応形体に関連した光強度に基づいて割り当てられた信号値を有することができる。データ表現711～715のそれぞれは、上述したように、形体の場所を同定し、また対応形体の信号値を決定することにより生成することができる。マイクロアレイは、各データ形体716が他のデータ形体に対して既知の場所を有するよう、既知のパターン又は構成を有することができる。

20

【0145】

図20に示すように、データ表現711～715それぞれは、隣接データ表現におけるデータ形体によって表されるマイクロアレイの形体に対応するデータ形体716を有することができる。換言すれば、データ表現711～715によって表現される画像は互いにオーバーラップする。1つより多いデータ表現によって表現される画像は、オーバーラップ部分720内に位置する。しかし、分析システムの公差に起因して、互いに隣接する2つの画像間におけるオーバーラップ量は不明である。上述の実施形態は、隣接データ表現内におけるデータ形体716の信号値を比較して、データ形体716を同定しかつデータ表現を互いに組み合わせるよう構成する。

30

【0146】

幾つかの実施形態において、ステッチング操作は、第1データ表現におけるデータ形体716の1つ又はそれ以上の列を、隣接する第2データ表現におけるデータ形体716の1つ又はそれ以上の列と比較するステップを含むことができる。より具体的には、第1データ表現におけるデータ形体716の1つ又はそれ以上の列における信号値を、第2データ表現におけるデータ形体716の1つ又はそれ以上の列における信号値と比較することができる。随意的に、信号値を比較する前に、信号値を正規化することができる。

40

【0147】

1つの実施例として、データ表現711はデータ形体716の列721を有する。この列721は、データ表現711における最も右側の列である。データ表現712はデータ形体716の列722Aを有する。列722Aはデータ表現712における最も左側の列である。実施形態は、列721におけるデータ形体716の信号値及び列722Aにお

50

るデータ形体 7 1 6 の信号値を用いて、相関値を計算することができる。相関値が指定閾値を満足する場合、列 7 2 1、7 2 2 A はマイクロアレイの同一形体を表すオーバーラップ列として指定することができる。相関値が指定閾値を満足しない場合、ステッチング操作により列 7 2 1 をデータ表現 7 1 2 の他の列と比較することができる。

【0 1 4 8】

特別な実施形態において、ステッチング操作は、データ表現 7 1 1 の 1 つより多い列をデータ表現 7 1 2 の 1 つより多い列と比較することができる。再び相関値を決定することができる。相関値が指定閾値を満足する場合、データ表現 7 1 1、7 1 2 の複数列は、マイクロアレイの同一形体を表すオーバーラップ列として指定する。相関値が指定閾値を満足しない場合、ステッチング操作は、各データ表現 7 1 1、7 1 2 のより多くの列を比較することができる。この指定閾値は例えば、60%以上とすることができる。

10

【0 1 4 9】

比較操作は、隣接データ表現の対毎に繰り返すことができる。例えば、図示の実施形態において、比較操作は、データ表現 7 1 2、7 1 3 間、データ表現 7 1 3、7 1 4 間、データ表現 7 1 4、7 1 5 間でも実行する。このようにして、データ表現を互いにつなぎ合わせて、マイクロアレイ（又はマイクロアレイの一部、例えば形体ストライプ）の完全表現を形成する。つなぎ合わせたデータ表現 7 1 1～7 1 5 から形成した完全表現 7 3 0 を図 2 1 に示す。図示のように、2 つのデータ表現間のデータ表現は、2 回の比較操作を受ける。マイクロアレイの端部におけるデータ表現は 1 回の比較操作のみを受ける。

20

【0 1 5 0】

互いにつなぎ合わせたとき、データ表現を組み合わせてマイクロアレイ（又はマイクロアレイの個別部分、例えば区域又は形体ストライプ）の完全表現を得ることができる。ステッチング操作は、完全表現内の形体数を形体の期待数（マイクロアレイ内の既知の形体数）と比較するステップを含むことができる。完全表現内の形体数がマイクロアレイにおける形体の期待数と等しい場合、分析システムは形体を解析して、サンプルの特性又は特徴を決定することができる。

【0 1 5 1】

完全表現は、各形体の絶対座標及び各形体の信号値を含むことができる。したがって、ステッチング操作によれば、第 1 画像に隣接しない画像に位置する他の形体の場所に対する第 1 画像における 1 つの形体の場所を決定することができる。マイクロアレイ内の各形体の場所を知ることによって、その形体で固定化される化学物質を同定することができる。また形体の信号値を使用してサンプルの特性又は特徴を決定することができる。特別な実施形態において、マイクロアレイを遺伝子型決定に使用することができる。

30

【0 1 5 2】

図 2 0 及び 2 1 は 5 つのオーバーラップするデータ表現のみを示すが、実施形態はより少ない又はより多い数のデータ表現を解析できると理解されたい。例えば、幾つかの実施形態において、分析システムは、マイクロアレイにおける各形体ストライプに対して 1 3 個の画像を取得することができる。この 1 3 個の画像をステッチング操作により互いにつなぎ合わせることができる。幾つかの実施形態において、互いに隣接する 2 つのデータ表現間のオーバーラップ部分における列数は、各データ表現内の列の約 1%～約 20% であり得る。例えば、各データ表現がデータ形体を 400 列含む場合、オーバーラップ部分は 4 列～約 80 列含む。特別な実施形態において、オーバーラップ部分内の列数は、各データ表現内の列の約 2%～約 15% であり得る。

40

【0 1 5 3】

図 2 2 に示すように、形体のマイクロアレイにおけるオーバーラップ部分の一連の画像シリーズを取得するステップ 802 を有する方法 800 を提供する。各形体は、そこに固定化される指定プローブ分子を有する。マイクロアレイは、そこに付着される標的検体を有する。方法 800 は、さらに、画像における各形体に関連する光強度を解析し、また画像のデータ表現を決定するステップ 804 を備える。データ表現は、マイクロアレイの各形体に基づくデータ形体それぞれのサブアレイを有する。各データ形体は、他のデータ形

50

体に対する対応場所、及び1つ又はそれ以上の光強度に基づく信号値を有する。方法800は、さらに、隣接画像のデータ表現のデータ形体における信号値の比較に基づいて隣接画像のデータ表現を組み合わせ、これによりマイクロアレイのデータ表現を生成するステップ806を備える。方法800は、さらに、マイクロアレイのデータ表現を解析して、サンプルの特性又は特徴を決定するステップ808を備える。

【0154】

実施形態において、第1キャリア組立体をシステム台上に位置決めするステップを備える、方法を提供する。第1キャリア組立体は、支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ、該支持フレームを有する。第1キャリア組立体は、窓内に位置決めされ、かつ内側フレーム端縁によって包囲される取外し可能な第1基板を有する。第1基板は、光学系の結像ゾーン内に位置決めされるサンプルをその上に有する。方法は、さらに、第1撮像プロトコールにより光学系を使用して第1基板のサンプルから光学的信号を検出するステップを備える。方法は、さらに、システム台上で第1キャリア組立体を第2キャリア組立体と交換するステップを備える。第2キャリア組立体は取外し可能な第2基板を有する。第2基板は、光学系の結像ゾーン内に位置決めされるサンプルを第2基板上に有し、第1及び第2の基板は互いに異なるタイプの基板である。方法は、さらに、第1撮像プロトコールとは異なる第2撮像プロトコールにより光学系を使用して第2基板のサンプルから光学的信号を検出するステップを備える。随意的に、第1撮像プロトコール及び／又は第2撮像プロトコールは自動化する。

【0155】

一態様において、第1及び第2のキャリア組立体それぞれは、対応のキャリア組立体内に延在する開孔を備える。開孔は、各キャリア組立体をシステム台上に位置決めするときシステム台の対応基準を収容する。第2キャリア組立体は、第2基板を保持するアダプタプレートに有する。基準は、第1キャリア組立体をシステム台上に位置決めするとき第1基板に係合し、また、第2キャリア組立体をシステム台上に位置決めするときアダプタプレートに係合する。

【0156】

他の態様において、光学系は対物レンズを有し、第1基板から光学的信号を検出するステップは、対物レンズ及び第1基板を互いに相対移動させるステップを含み、また第2基板から光学的信号を検出するステップは、対物レンズ及び第2基板を互いに相対移動させるステップを含む。光学系は、第1結像ゾーンに沿って第1基板からの光学的信号を検出する。光学系は、第2結像ゾーンに沿って第2基板からの光学的信号を検出する。第1及び第2の結像ゾーンは互いにサイズが異なり、第1及び第2の撮像プロトコールは、対物レンズを第1及び第2の基板に対してそれぞれ異なる経路に沿って自動的に相対移動させるステップを備える。

【0157】

他の態様において、第2キャリア組立体は、可動基準ブロックを持つ保持機構を有する。方法は、さらに、基準ブロックを押圧するステップ、第2基板を第2キャリア組立体に位置決めするステップ、及び基準ブロックを釈放するステップを備える。基準ブロックは第2基板に係合して、第2基板を第2キャリア組立体に保持し、この場合、基準ブロックは第1基板を第1キャリア組立体に保持しない。

【0158】

他の態様において、第1及び第2の基板は、異なる厚さと、それぞれ第1基板表面及び第2基板表面とを有し、第1及び第2の基板からの光学的信号を検出するステップは、それぞれ第1基板表面及び第2基板表面からの光学的信号を検出するステップを含む。第1基板表面及び第2基板表面は、共通平面に沿って存在する、又は100ミクロン以下の距離だけオフセットしている。

【0159】

他の態様において、第2基板は形体のマイクロアレイを有し、第2基板から光学的信号を検出するステップは、形体のマイクロアレイにおける一連のオーバーラップする部分の

画像シリーズを取得するステップを備える。形体それぞれは、その形体上に固定化した指定プローブ分子を有する。マイクロアレイは、そこに付着した標的検体を有する。方法は、さらに、画像における形体それぞれに関連する光強度を解析し、また画像のデータ表現を決定するステップを備える。データ表現は、マイクロアレイにおける形体それぞれに基づくデータ形体のサブアレイを有する。各データ形体は、他のデータ形体に対する対応場所、及び1つ又はそれ以上の光強度に基づく信号値を有する。方法は、さらに、隣接画像のデータ表現におけるデータ形体の信号値を比較することに基づいて隣接画像のデータ表現を組み合わせて、マイクロアレイのデータ表現を生成するステップを備える。方法は、さらに、マイクロアレイのデータ表現を解析して、サンプルの特性又は特徴を決定するステップを備える。

10

【0160】

他の態様において、第1基板はフローセルである。随意的に、フローセルは、フローセルの入口ポートと出口ポートとの間に延在するフローチャンネルを有する。入口ポート及び出口ポートは、フローチャンネルに液体を流すためのマニホールドに流体的に接続する。随意的に、フローセルは、フローセルにおけるそれぞれ対応の入口ポートと出口ポートと間に延在する複数のフローチャンネルを有する。入口ポート及び出口ポートは、フローチャンネルに液体を流すためのマニホールドに流体的に接続する。

【0161】

他の態様において、方法は、シークエンシング・バイ・シンセシス（SBS）プロトコルを行うためフローセルに反復して試薬を流すステップを備える。

20

【0162】

他の態様において、第1及び第2の撮像プロトコルは、対物レンズ及び／又はシステム台を互いに異なる経路に沿って相対移動させるステップを含む。

【0163】

他の態様において、第2基板は、生物学的又は化学的な物質を開放面付き基板の外面に固定化して有する、該開放面付き基板である。随意的に、開放面付き基板は、外面に沿ってマイクロアレイを有する。随意的に、マイクロアレイは、互いに平行な複数の形体ストライプを有する。各形体ストライプは、反応部位のアレイを有する。

【0164】

他の態様において、第1及び第2のキャリヤ組立体それぞれは、それぞれのキャリヤ組立体に延在する開孔を有する。開孔は、それぞれのキャリヤ組立体をシステム台上に位置決めするとき、対応の基準を収容する。随意的に、第1基板は基準に係合し、かつ第2基板は基準に係合しない。

30

【0165】

他の態様において、第1基板は第2基板よりも大きいものである。

【0166】

他の態様において、光学系は対物レンズを有する。第1基板から光学的信号を検出するステップは、対物レンズ及び第1基板を互いに相対移動させるステップを含む。第2基板から光学的信号を検出するステップは、対物レンズ及び第2基板を互いに相対移動させるステップを含む。

40

【0167】

他の態様において、光学系は、第1基板からの光学的信号を第1結像ゾーンに沿って検出する。光学系は、第2基板からの光学的信号を第2結像ゾーンに沿って検出する。第1及び第2の結像ゾーンは互いに異なるサイズである。

【0168】

他の態様において、第1及び第2の撮像プロトコルは、対物レンズをそれぞれ第1及び第2の基板に対して異なる経路に沿って自動的に相対移動させるステップを含む。

【0169】

他の態様において、第1及び第2のキャリヤ組立体は、効果的には同一様態でシステム台に係合する。

50

【0170】

実施形態において、第1キャリア組立体をシステム台上で位置決めするステップを備える、方法を提供する。第1キャリア組立体は、支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ、該支持フレームを有する。第1キャリア組立体は、窓内に位置決めされ、また内側フレーム端縁によって包囲される第1基板を有する。第1基板はその上にサンプルを有し、サンプルは光学系の結像ゾーン内に位置決めされる。方法は、さらに、光学系を用いて第1基板のサンプルからの光学的信号を検出するステップと、及びシステム台上で第1キャリア組立体を第2キャリア組立体と交換するステップを備える。第2キャリア組立体は、支持フレームと、この支持フレームに連結されるアダプタプレートとを有する。第2キャリア組立体は、アダプタプレートによって保持され、その上にサンプルを持つ第2基板を有する。第2基板のサンプルは、光学系の結像ゾーン内に位置決めされる。方法は、さらに、光学系を用いて第2基板のサンプルからの光学的信号を検出するステップを備える。

10

【0171】

他の態様において、第1基板はフローセルとする。随意的に、フローセルは、フローセルの入口ポートと出口ポートとの間に延在するフローチャンネルを有する。入口ポート及び出口ポートは、フローチャンネルに液体を流すためのマニホールドに流体的に接続する。随意的に、フローセルは、フローセルにおけるそれぞれ対応の入口ポートと出口ポートとの間に延在する複数個のフローチャンネルを有する。入口ポート及び出口ポートは、フローチャンネルに液体を流すためのマニホールドに流体的に接続する。随意的に、フローチャンネルは、結像ゾーンで互いに平行に延在する。

20

【0172】

他の態様において、方法は、シークエンシング・バイ・シンセシス（SBS）プロトコルを行うためフローセルに反復して試薬を流すステップを備える。

【0173】

他の態様において、第2基板は、生物学的又は化学的な物質を開放面付き基板の外面に固定化して有する、該開放面付き基板とする。随意的に、開放面付き基板は、外面に沿ってマイクロアレイを有する。

【0174】

他の態様において、第1基板は第2基板よりも大きいものとする。

30

【0175】

他の態様において、第1キャリア組立体の支持フレーム及び第2キャリア組立体の支持フレームは、同一支持フレームとする。

【0176】

他の態様において、第1キャリア組立体の支持フレーム及び第2キャリア組立体の支持フレームは、同一周縁を画定するそれぞれに対応の外端縁を有する異なる支持フレームとする。

【0177】

他の態様において、第1基板は、内側フレーム端縁に平行に延在するXY平面に沿って窓内で摺動可能であり、アダプタプレートはXY平面に沿って窓内で摺動可能である。

40

【0178】

他の態様において、システム台は複数個の基準を有する。基準は、位置決め操作中に第1基板に係合し、また交換操作中にアダプタプレートに係合する。

【0179】

他の態様において、アダプタプレートはポケットを画定する内側プレート端縁を有する。第2基板は、ポケット内に配置されかつプレート端縁に係合する。

【0180】

他の態様において、光学系は対物レンズを有する。第1基板から光学的信号を検出するステップは、対物レンズ及び第1基板を互いに相対移動させるステップを含む。第2基板から光学的信号を検出するステップは、対物レンズ及び第2基板を互いに相対移動させる

50

ステップを含む。

【0181】

他の態様において、光学系は、第1基板からの光学的信号を第1結像ゾーンに沿って検出する。光学系は、第2基板からの光学的信号を第2結像ゾーンに沿って検出する。第1及び第2の結像ゾーンは互いに異なるサイズである。

【0182】

他の態様において、第1及び第2の基板におけるサンプルは窓の異なる区域内に位置決めする。

【0183】

他の態様において、第1キャリア組立体を第2キャリア組立体と交換するステップは、第1基板を支持フレームから取り外すステップと、及び第2基板をアダプタプレート内に位置決めするステップとを含む。

10

【0184】

他の態様において、第2キャリア組立体は、ポケットの一部分内に配置される可動の基準ブロックを持つ保持機構を有する。方法は、さらに、基準ブロックを押圧するステップ、第2基板をポケット内に位置決めするステップ、及び基準ブロックを釈放するステップを備える。基準ブロックは第2基板に係合して、第2基板をポケット内に保持する。随意的に、保持機構は、第2基板をポケット内に保持する弾性力を生ずるバイアス付与ばねを有する。

【0185】

20

実施形態において、支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ該支持フレームを有する、キャリア組立体を提供する。キャリア組立体は、支持フレームに連結されかつ窓内に位置決めされるアダプタプレートを備える。アダプタプレートは、窓よりも小さいサイズの基板を収容するポケットを画定する内側プレート端縁を持つプレート本体を有する。内側プレート端縁は、さらに、ポケットに開口する保持窪みを画定する。キャリア組立体は、さらに、保持窪み内に位置決めされ、後退位置と係合位置との間で移動可能である可動の基準ブロックを備える。基準ブロックは、基準ブロックが係合位置にあるとき基板に係合し、かつ基板をアダプタプレートの対向する表面に押し付けて基板をポケット内に保持するよう構成する。

【0186】

30

一態様において、アダプタプレートはXY平面に平行に延在し、またZ軸に沿う方向に対面する。基準ブロックはXY平面に沿って指向する保持力を生ずる。

【0187】

他の態様において、ポケットは、内側フレーム端縁に交差する収容平面に一致するか、又は収容平面の下方に位置するかの少なくとも一方である。

【0188】

他の態様において、内側フレーム端縁は窓に開口する開孔を画定する。開孔は、キャリア組立体をシステム台上に位置決めするとき基準を収容するよう構成されている。随意的に、支持フレームは、第1本体側面及び第2本体側面を有するものである。第1本体側面は撮像操作中对物レンズに対面するよう構成され、また第2本体側面は撮像操作中にベース表面上に位置決めされるよう構成される。支持フレームの開孔は、第2本体側面に開口し、かつ第2本体側面から第1本体側面に向かって延在する。

40

【0189】

他の態様において、アダプタプレートは窓内でXY平面に沿って摺動可能である。

【0190】

他の態様において、アダプタプレートはポケットに開口する開口を有するものである。

【0191】

他の態様において、ポケットは平面状のチップ又はスライドを収容するサイズ及び形状である。

【0192】

50

実施形態において、支持フレームの窓を画定する内側フレーム端縁を持つ該支持フレームを備える、キャリヤ組立体を提供する。キャリヤ組立体は、さらに、支持フレームに連結しかつ窓内に位置決めされるアダプタプレートを備える。内側フレーム端縁はアダプタプレート上方に位置する基板収容窪みを画定する。この基板収容窪みは第1平面状基板を収容するよう構成される。アダプタプレートは、第1平面状基板よりも小さいサイズの第2平面状基板を収容するためのポケットを画定する内側プレート端縁を持つプレート本体を有する。ポケットは基板収容窪みの下方に少なくとも部分的に存在する。

【0193】

他の態様において、キャリヤ組立体は、後退位置と係合位置との間で移動可能な基準ブロックを備える。基準ブロックは、基準ブロックが係合位置にあって、基板をアダプタプレートの対向表面に押し付けて基板をポケット内に保持するとき、基板に係合するよう構成されている。

10

【0194】

随意的に、アダプタプレートはXY平面に平行に延在し、またZ軸に沿う方向に対面する。基準ブロックはXY平面に沿って指向する保持力を生ずる。

【0195】

他の態様において、内側フレーム端縁は窓に開口する開孔を画定する。開孔は、キャリヤ組立体をシステム台上に位置決めするとき基準を収容するよう構成されている。

【0196】

随意的に、支持フレームは、第1本体側面及び第2本体側面を有するものとする。第1本体側面は撮像操作中对物レンズに対面するよう構成され、また第2本体側面は撮像操作中にベース表面上に位置決めされるよう構成されている。支持フレームの開孔は、第2本体側面に開口し、かつ第2本体側面から第1本体側面に向かって延在する。

20

【0197】

他の態様において、アダプタプレートは窓内でXY平面に沿って摺動可能である。

【0198】

他の態様において、ポケットは平面状のチップ又はスライドを収容するサイズ及び形状である。

【0199】

他の態様において、アダプタプレートは、基板収容窪みにアクセスする流体開口を有する。

30

【0200】

他の態様において、流体開口のうち少なくとも1つはアダプタプレートの第1端部に位置し、また流体開口のうち少なくとも1つは、アダプタプレートの反対側の第2端部に位置する。

【0201】

一態様において、分析システムを提供し、この分析システムは、XY平面に平行に延在するベース表面と、このベース表面に連結した複数個の基準とを持つシステム台を備える。基準は、XY平面に直交するZ軸に沿ってベース表面から離れるよう突出する突起を含む。分析システムは、さらに、対物レンズを有する光学系を備える。対物レンズは、XY平面に沿ってシステム台に対して相対移動するよう構成される。分析システムは、さらに、フローセルをシステム台上に取り付けるときフローセルを流れる1つ又はそれ以上の流体フローを制御するよう構成された流体制御システムを備える。分析システムは、さらに、流体制御システム及び光学系を制御して、第1サンプル及び第2サンプルに対してそれぞれ異なる第1分析プロトコル及び第2分析プロトコルを行うよう構成されたシステムコントローラを備える。第1分析プロトコル中システムコントローラは、流体制御システムに指令して1つ又はそれ以上の流体をシステム台上のフローセルに導き、また光学系に指令してフローセルにおける第1サンプルから光学的信号を検出させる。第2分析プロトコル中システムコントローラは、光学系に指令して、第2サンプルに流体を流すことなく、システム台上の開放面付き基板における第2サンプルから光学的信号を検出させ

40

50

る。

【0202】

一態様において、第1分析プロトコールはシークエンシング・バイ・シンセシス（SBS）プロトコールであり、また第2分析プロトコールはマイクロアレイを撮像するステップを含む。

【0203】

他の態様において、分析システムは、システム台上に取り付けたキャリヤ組立体のタイプを検出するよう構成されたキャリヤセンサを備える。分析システムは、キャリヤ組立体及び選択した分析プロトコールが適合しないとき通知を発生するよう構成されている。

【0204】

他の態様において、分析システムは、窓を画定する支持フレームを有するキャリヤ組立体を備える。支持フレームは、窓にわたって延在しかつ窓をカバーするアダプタプレートに連結するよう構成されている。

【0205】

一実施形態において、方法を提供し、この方法は、形体のマイクロアレイに関する一連のオーバーラップ部分の画像シリーズを取得するステップを備える。各形体は、形体に固定化した指定プローブ分子を有する。マイクロアレイは、マイクロアレイに付着した標的検体を有する。方法は、さらに、画像における形体それぞれに関連する光強度を解析し、画像のデータ表現を決定するステップを備える。データ表現は、マイクロアレイにおける形体それぞれに基づくデータ形体のサブアレイを有する。各データ形体は、他のデータ形体に対する対応場所、及び1つ又はそれ以上の光強度に基づく信号値を有する。方法は、さらに、隣接画像のデータ表現におけるデータ形体の信号値を比較することに基づいて隣接画像のデータ表現を組み合わせて、マイクロアレイのデータ表現を生成するステップを備える。方法は、さらに、マイクロアレイのデータ表現を解析して、サンプルの特性又は特徴を決定するステップを備える。

【0206】

一態様において、データ表現それぞれは複数個の形体の列を有する。比較は、1つのデータ表現の1列における信号値を隣接するデータ表現の1列における信号値と比較するステップを有する。方法は、さらに、比較に基づいて相関値を計算するステップを備える。相関値が指定閾値を満足する場合、列は、同一形体を有するオーバーラップ列として指定される。

【0207】

幾つかの態様において、データ表現それぞれは複数個の形体の列を有する。比較は、1つのデータ表現の複数列における信号値を隣接するデータ表現の複数列における信号値と比較するステップを有する。随意的に、方法は、比較に基づいて相関値を計算するステップを備える。列は、相関値が指定閾値を満足する場合、同一形体を有するオーバーラップ列として指定される。

【0208】

幾つかの態様において、組合せ操作は隣接画像の各対に対して反復して行って、マイクロアレイのデータ表現を生成する。

【0209】

幾つかの態様において、マイクロアレイのデータ表現を解析するステップは、マイクロアレイのデータ表現内における形体数を期待形体数と比較した後実施する。

【0210】

幾つかの態様において、マイクロアレイの形体は、既知のサイズ及び形状、並びにマイクロアレイ内での形体相互間における既知の順序又は配列を有する。

【0211】

幾つかの態様において、形体それぞれは、対応画像における複数個のピクセルに対応する。

【0212】

上述の記載は、説明であって限定するものではないことを意図すると理解されたい。例えば、上述の実施形態（及び／又はその態様）は、互いに組み合わせて使用することができる。さらに、多くの変更を、本明細書の範囲から逸脱することなく、実施形態に加えて特別な状況又は材料に適合させることができる。本明細書に記載した特定のコンポーネント及びプロセスは種々の実施形態におけるパラメータを規定しようとするものであるが、限定は意味せずかつ例示的实施形態である。多くの他の実施形態もあり得ることは、上述の説明を精査すれば当業者には明らかであろう。本発明の範囲は、したがって、本願の特許請求の範囲によって、並びにこのような請求の権利が付与される均等物全般とともに、決定されるべきものである。特許請求の範囲における用語「含む (including)」及び「であって (in which)」は、プレイン・イングリッシュ (分かりやすい英語) である対応の用語「備える (comprising)」及び「において (wherein)」として使用する。さらに、特許請求の範囲における用語「第1」、「第2」、「第3」、等々は、単にラベルとして使用し、数値的要件を対象物に付与しようとするものではない。さらに、特許請求の範囲の限定は、ミーンズ・プラス・ファンクション・フォーマットで記載しておらず、クレーム限定が具体構造に欠けている機能記述が付記される語句「ための手段 (means for)」を、明確に使用しない限り、また使用するまでは、米国特許法第112条第6項に基づいて解釈されることを意図しない。

10

【図1】

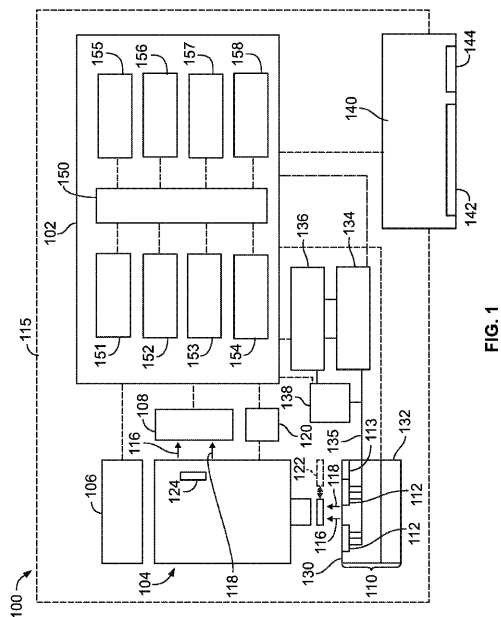


FIG. 1

【図2】

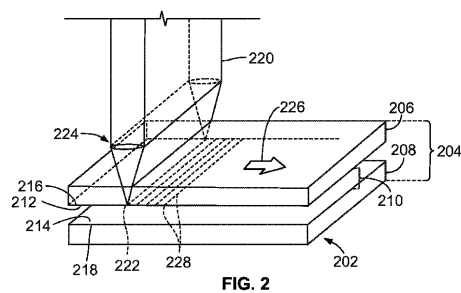


FIG. 2

【図3】

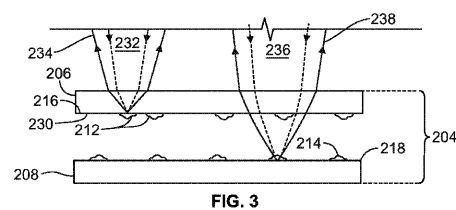
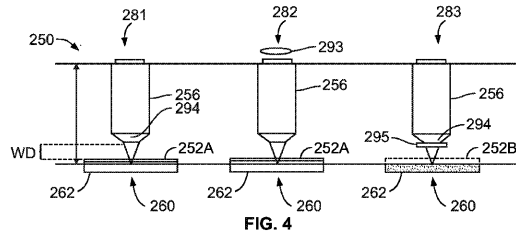
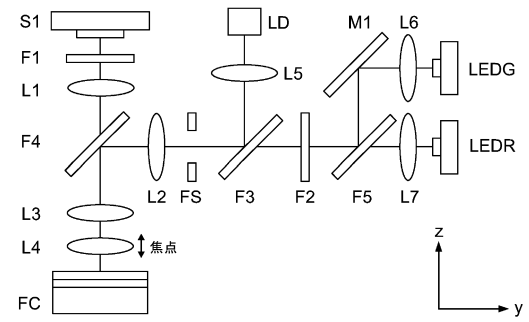


FIG. 3

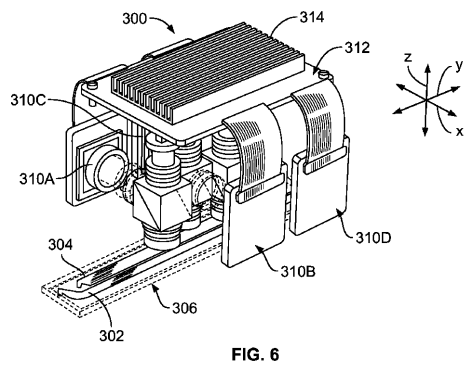
【図 4】



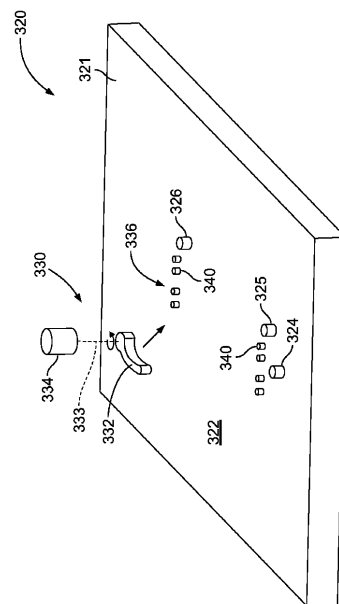
【図 5】



【図 6】



【図 7】



【図 8】

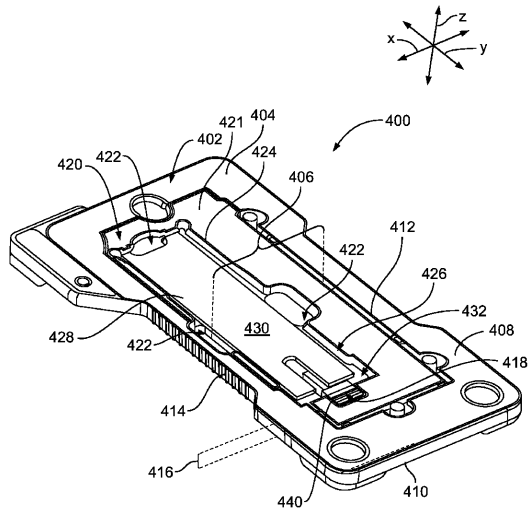


FIG. 8

【図 9】

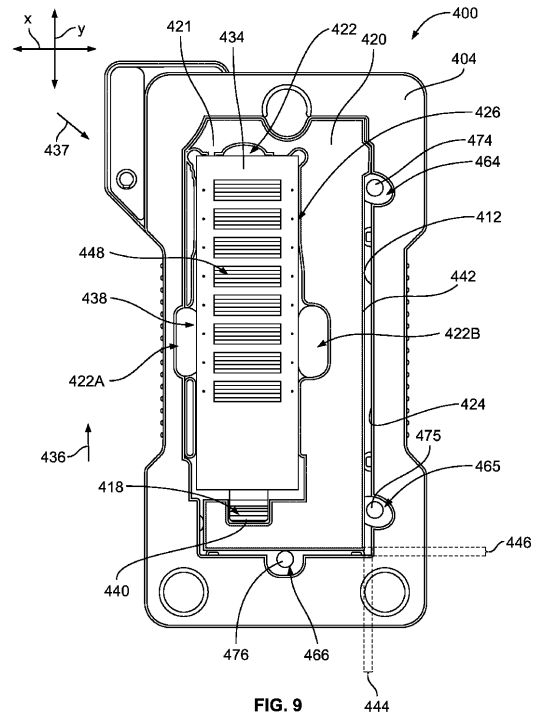


FIG. 9

【図 10】

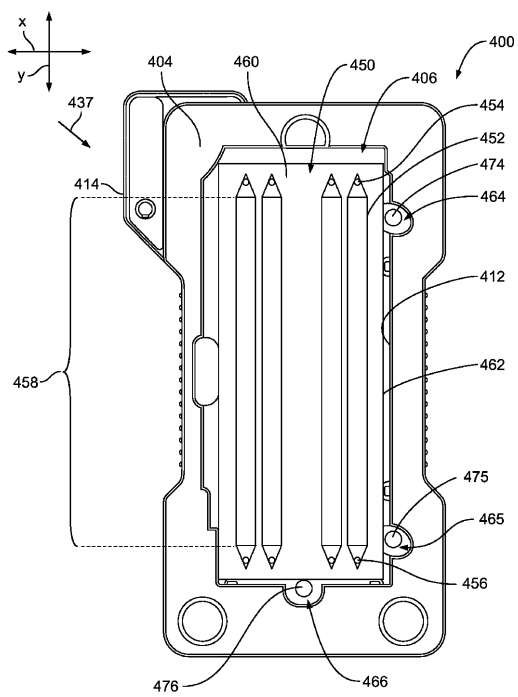


FIG. 10

【図 11】

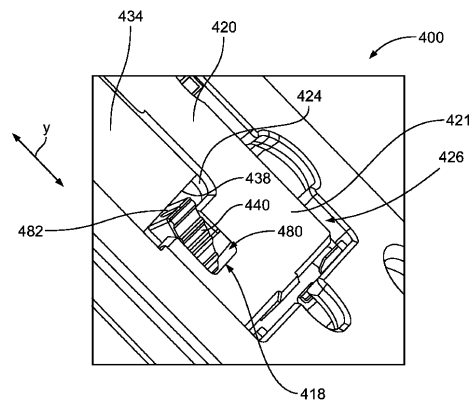


FIG. 11

【図 1 2】

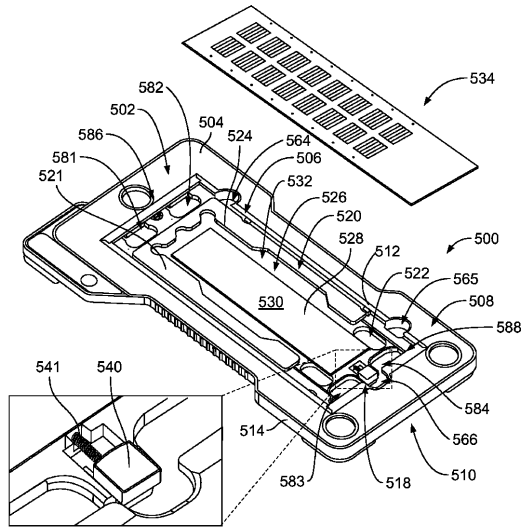


FIG. 12

【図 1 3】

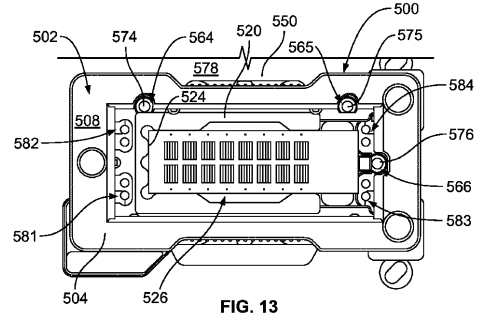


FIG. 13

【図 1 4 A】

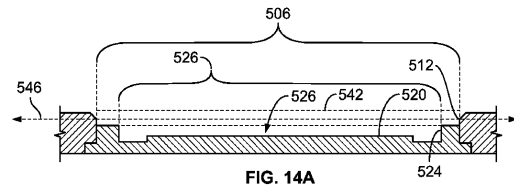


FIG. 14A

【図 1 4 B】

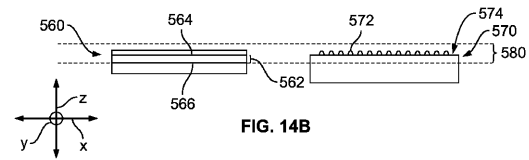


FIG. 14B

【図 1 5】

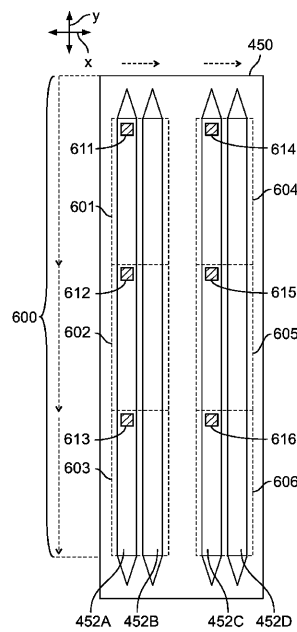


FIG. 15

【図 1 6】

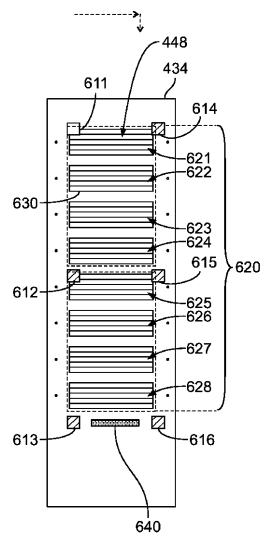
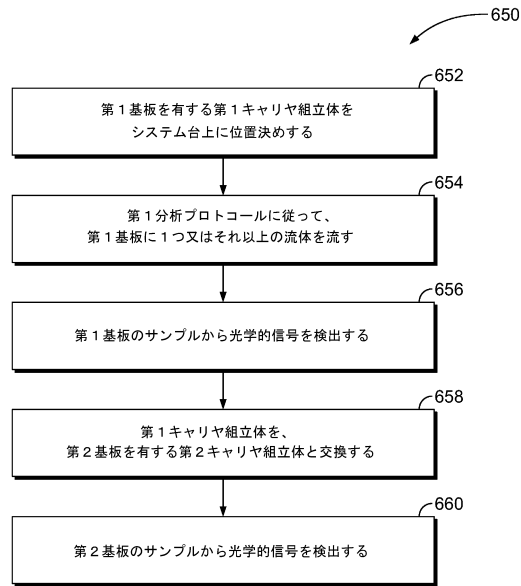


FIG. 16

【図 17】



【図 18】

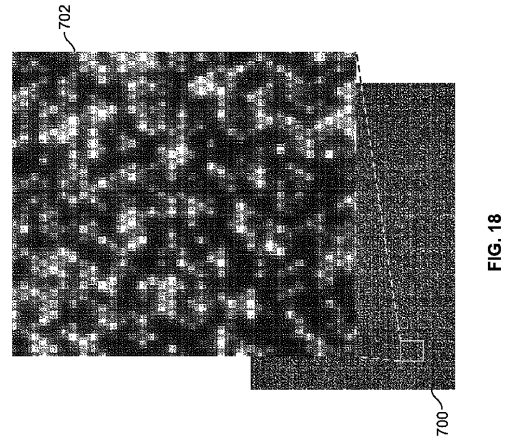


FIG. 18

【図 19】

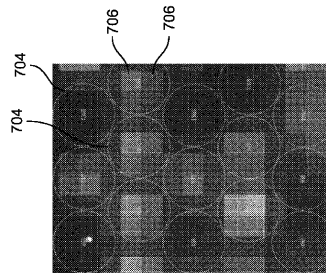
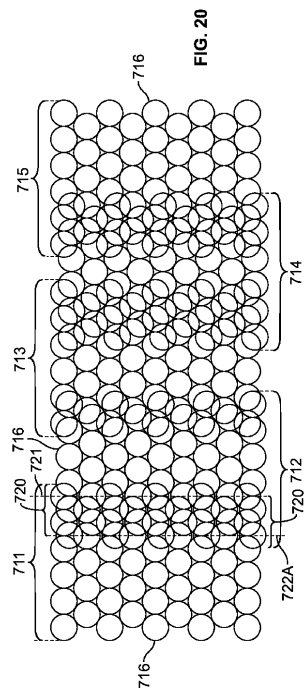
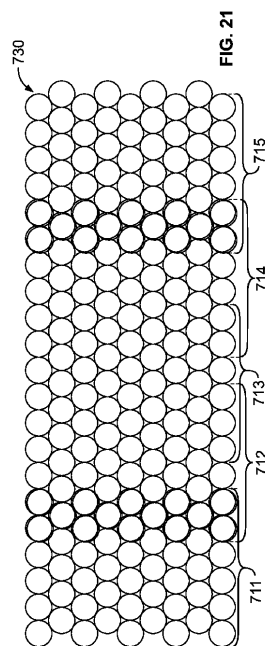


FIG. 19

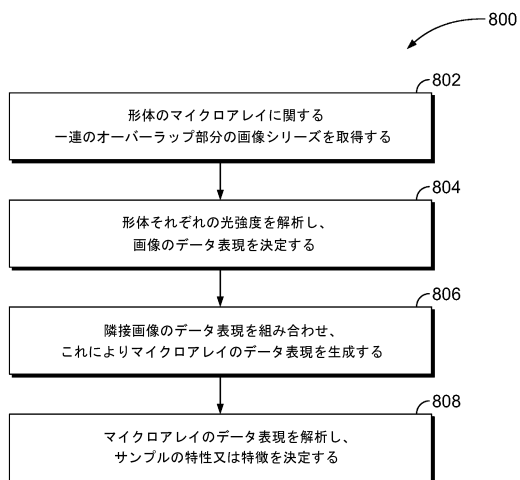
【図 20】



【図 21】



【図 22】



フロントページの続き

- (74)代理人 100173794
弁理士 色部 暁義
- (72)発明者 スティーブン ローリングス
イギリス国 エセックス シービー１０ １エックスエル エヌアール サフロン ワルデン リ
トル チェスターフォード
- (72)発明者 ベンケイツ マイソール ナーガラージャ ラオ
シンガポール国 １３８６６７ シンガポール ヘリオス ナンバー０９－０５ バイオポリス
ウェイ １１
- (72)発明者 ベン ケオン アン
シンガポール国 １３８６６７ シンガポール ヘリオス ナンバー０９－０５ バイオポリス
ウェイ １１
- (72)発明者 ニティン ウドパ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２２ サンディエゴ イラミーナ ウェイ ５２００

審査官 伊藤 裕美

- (56)参考文献 米国特許出願公開第２０１１／０２２０７７５ (US, A1)
特開２０１４－２２８４１１ (JP, A)
国際公開第２０１３／１５１６２２ (WO, A1)
特開２００６－１４５３９３ (JP, A)
特開２００７－０９３４４３ (JP, A)
特表２０１５－５１４２１８ (JP, A)
米国特許出願公開第２０１２／０２７０３０５ (US, A1)
米国特許出願公開第２００８／０２８１５２７ (US, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G 0 1 N 2 1 / 0 0 - 2 1 / 8 3
C 1 2 Q 1 / 0 0 - 1 / 7 0
C 1 2 M 1 / 0 0 - 1 / 4 2
G 0 1 N 3 7 / 0 0