(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0030581
(43) 공개일자 2023년03월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 21/05 (2006.01) *B01L 3/00* (2023.01)
B01L 7/00 (2023.01) *C12Q 1/6869* (2018.01)
G01N 21/03 (2006.01) *G01N 21/64* (2006.01)
G01N 21/77 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 21/05 (2013.01)
B01L 3/502 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7045141
(22) 출원일자(국제) 2021년05월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년12월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/033882
(87) 국제공개번호 WO 2021/247266
국제공개일자 2021년12월09일
(30) 우선권주장
62/704,963 2020년06월04일 미국(US)

(71) 출원인
일루미나, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 92122 샌디에고 일루미나 웨이 5200
(72) 발명자
콕스-무라나미, 웨슬리
미국 캘리포니아 92122 샌디에고 일루미나 웨이 5200 일루미나 인코포레이티드 내
판차파케산, 라자고팔
미국 캘리포니아 92122 샌디에고 일루미나 웨이 5200 일루미나 인코포레이티드 내
라이벌, 아르노드
미국 캘리포니아 92122 샌디에고 일루미나 웨이 5200 일루미나 인코포레이티드 내
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

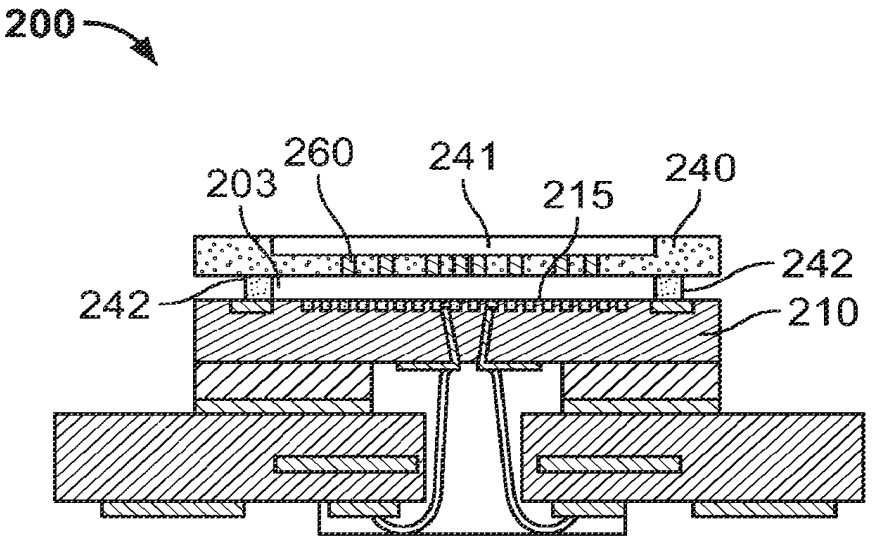
전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 **활성 표면을 갖는 센서를 구비한 장치**

(57) 요 약

활성 표면을 갖는 센서를 갖는 장치의 양태들을 사용하고 제조하기 위한 방법들의 예들 및 장치. 센서, 덮개, 및 센서의 표면 및 덮개에 의해 경계지어지는 플로우 채널(flow channel), 및 조명원, 히터 및 펌프를 포함함. 방법은 제1 플로우 셀(flow cell) 및 제2 플로우 셀을 저장소에 유체적으로 결합하는 단계, 각자의 펌프들을 사용하여 저장소로부터 제1 및 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내로 유체를 이동시키는 단계; 및 각자의 히터들을 사용하여 제1 및 제2 플로우 셀들의 플로우 채널들 내의 유체를 가열하는 단계를 포함한다. 방법은 가요성 표면 상에 제1 센서 및 제2 센서를 형성하는 단계, 및 제1 센서가 제2 센서에 대면할 때까지 가요성 표면을 접는 단계를 포함한다.

대 표 도 - 도7



(52) CPC특허분류
B01L 3/502715 (2013.01)
B01L 7/00 (2023.02)
C12Q 1/6869 (2018.05)
G01N 21/0332 (2013.01)
G01N 21/645 (2013.01)
G01N 21/77 (2013.01)
G01N 2021/7763 (2013.01)
G01N 2021/7786 (2013.01)
G01N 2201/0228 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

장치로서,

복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 갖는 센서, 덮개, 및 상기 센서의 상기 활성 표면 및 상기 덮개에 의해 적어도 부분적으로 형성된 플로우 채널(flow channel)을 포함하며,

상기 덮개는 조명원(illumination source) 및 히터를 포함하는, 장치.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 센서는 상보형 금속 산화물 반도체(CMOS) 검출 디바이스를 포함하는, 장치.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 CMOS 검출 디바이스는 복수의 검출 픽셀들을 포함하는, 장치.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덮개는 투명하지 않은(non-transparent) 재료를 추가로 포함하는, 장치.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덮개는 불투명한(opaque) 재료를 추가로 포함하는, 장치.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덮개는 내부에 유체 채널(fluidic channel)을 추가로 포함하고, 상기 유체 채널은 상기 플로우 채널과 유체 연통하는, 장치.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덮개는 저장소를 추가로 포함하는, 장치.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 저장소는 시약을 포함하는, 장치.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 상기 저장소는 완충제(buffer)를 포함하는, 장치.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 히터는 저항성 히터인, 장치.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 덮개는 상기 센서의 상기 활성 표면으로부터 상기 플로우 채널의 대향 측에 있는, 장치.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조명원은 발광 다이오드(LED)를 포함하는, 장치.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조명원은 복수의 LED들을 포함하는, 장치.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조명원은 상기 덮개의 주변부를 따라 위치되는, 장치.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 덮개는 복수의 도광체들을 포함하고, 이에 의해 상기 도광체들은 상기 조명원으로부터 상기 센서의 상기 활성 표면을 향해 광을 안내하는, 장치.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조명원은 박막 유기 LED를 포함하는, 장치.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조명원은 실리콘 기반 LED를 포함하는, 장치.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조명원은 상기 덮개의 저부 표면 상에 있고, 상기 덮개의 상기 저부 표면은 상기 센서의 상기 활성 표면에 대면하는, 장치.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치는 펌프를 추가로 포함하며, 상기 펌프는 상기 플로우 채널에 유체적으로 결합되는, 장치.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 펌프는 상기 센서의 하류에 있는, 장치.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 덮개는 출구 포트를 추가로 포함하고, 상기 펌프는 상기 덮개의 상기 출구 포트에 인접하는, 장치.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 플로우 채널과 상기 펌프 사이에 제거가능한 연결부가 없는, 장치.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펌프는 가요성 다이어프램 요소를 갖는 압전 펌프인, 장치.

청구항 24

방법으로서,

제1 플로우 셀(flow cell) 및 제2 플로우 셀을 저장소에 유체적으로 결합하는 단계 - 상기 제1 플로우 셀 및 제2 플로우 셀은 각각 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 갖는 센서, 덮개, 히터, 및 펌프를 포함하고, 상기 덮개 및 상기 센서는 적어도 부분적으로 플로우 채널을 형성하고, 상기 펌프는 상기 플로우 채널과 유체 연통함 -;

상기 제1 플로우 셀의 상기 펌프를 사용하여 상기 저장소로부터 상기 제1 플로우 셀의 상기 플로우 채널 내로 유체를 이동시키고, 상기 제2 플로우 셀의 상기 펌프를 사용하여 상기 저장소로부터 상기 제2 플로우 셀의 상기 플로우 채널 내로 유체를 이동시키는 단계; 및

상기 제1 플로우 셀의 상기 플로우 채널 내의 유체가 상기 제2 플로우 셀의 상기 플로우 채널 내의 유체와 상이한 온도에 있도록 상기 제1 플로우 셀의 상기 히터를 사용하여 상기 제1 플로우 셀의 상기 플로우 채널 내의 유

체를 가열하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 저장소로부터 상기 제1 플로우 셀의 상기 플로우 채널 내로 유체를 이동시키는 것은 상기 저장소로부터 상기 제2 플로우 셀의 상기 플로우 채널 내로 유체를 이동시키는 동안 발생하지 않는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 저장소는 시약을 포함하는, 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 저장소는 완충제를 포함하는, 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 플로우 셀의 상기 센서의 상기 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 29

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 플로우 셀의 상기 센서의 상기 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 제2 플로우 셀의 상기 센서의 상기 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는 것은 상기 제1 플로우 셀의 상기 센서의 상기 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는 동안 발생하지 않는, 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 플로우 셀의 상기 덮개 내의 조명원은 상기 제1 플로우 셀의 상기 센서의 상기 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는, 방법.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 플로우 셀의 상기 덮개 내의 조명원은 상기 제2 플로우 셀의 상기 센서의 상기 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는, 방법.

청구항 33

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 서열분석 런(sequencing run)은 상기 제1 플로우 셀 상에서 수행되고, 제2 서열분석 런은 상기 제2 플로우 셀 상에서 수행되며, 상기 제1 서열분석 런 및 제2 서열분석 런은 상이한 시간들에 시작하는, 방법.

청구항 34

디바이스로서,

복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 갖는 센서, 덮개, 및 상기 센서의 상기 활성 표면 및 상기 덮개에 의해 적어도 부분적으로 형성된 플로우 채널을 포함하며,

상기 덮개는 히터를 포함하는, 디바이스.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 히터는 저항성 히터인, 장치.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 센서는 상보형 금속 산화물 반도체(CMOS) 검출 디바이스를 포함하는, 장치.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 CMOS 검출 디바이스는 복수의 검출 픽셀들을 포함하는, 장치.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치는 펌프를 추가로 포함하며, 상기 펌프는 상기 플로우 채널에 유체적으로 결합되는, 장치.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 펌프는 상기 센서의 하류에 있는, 장치.

청구항 40

제38항에 있어서, 상기 덮개는 출구 포트를 추가로 포함하고, 상기 펌프는 상기 덮개의 상기 출구 포트에 인접하는, 장치.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 플로우 채널과 상기 펌프 사이에 제거가능한 연결부가 없는, 장치.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펌프는 가요성 다이어프램 요소를 갖는 압전 펌프인, 장치.

청구항 43

장치로서,

제1 센서 및 제2 센서를 포함하며, 상기 제1 및 제2 센서들 각각은 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 포함하고, 상기 활성 표면은 복수의 내장된 조명원들을 포함하고,

플로우 채널이 상기 제1 센서의 상기 활성 표면 및 상기 제2 센서의 상기 활성 표면에 의해 적어도 부분적으로 형성되고, 상기 제1 센서의 상기 활성 표면은 상기 제2 센서의 상기 활성 표면에 대면하는, 장치.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 내장된 조명원들은 상기 제1 센서 및 제2 센서 각각의 상기 활성 표면의 상기 반응 사이트들 사이의 공간들 내에 내장되는, 장치.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 내장된 조명원들 각각은 발광 다이오드(LED)인, 장치.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치는 펌프를 추가로 포함하며, 상기 펌프는 상기 플로우 채널과 유체 연통하는, 장치.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 펌프는 상기 플로우 채널의 하류에 있는, 장치.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 상기 플로우 채널과 상기 펌프 사이에 제거가능한 연결부가 없는, 장치.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펌프는 가요성 다이어프램 요소를 갖는 압전 펌프인, 장치.

청구항 50

방법으로서,

가요성 표면 상에 제1 센서 및 제2 센서를 형성하는 단계 - 상기 제1 및 제2 센서들 각각은 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 포함하고, 상기 활성 표면은 복수의 내장된 조명원들을 포함함 -; 및

상기 제1 센서가 상기 제2 센서에 대면할 때까지 상기 가요성 표면을 접음으로써, 상기 제1 센서와 제2 센서 사이에 플로우 채널이 형성되게 하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 조명원들은 상기 제1 센서 및 제2 센서 각각의 상기 활성 표면의 상기 반응 사이트들 사이의 공간들 내에 내장되는, 방법.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 내장된 조명원들 각각은 발광 다이오드(LED)인, 방법.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 펌프를 상기 플로우 채널에 유체적으로 결합하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 펌프는 상기 플로우 채널의 하류에 있는, 방법.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 플로우 채널과 상기 펌프 사이에 제거가능한 연결부가 없는, 방법.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펌프는 가요성 다이어프램 요소를 갖는 압전 펌프인, 방법.

청구항 57

디바이스로서,

센서; 덮개; 적어도 상기 센서의 표면 및 상기 덮개에 의해 경계지어지는 플로우 채널; 및 조명원, 히터 및 펌프 중 적어도 하나를 포함하는, 디바이스.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2020년 6월 4일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/704,963호의 이익 및 그에 대한 우선권을 주장하며, 이의 내용은 전체적으로 그리고 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 생물학적 또는 화학적 연구에서의 다양한 프로토콜들은 제어된 반응들을 수행하는 것을 수반한다. 이어서, 지정된 반응들이 관찰되거나 검출될 수 있으며, 후속 분석은 반응에 수반된 화학물질들의 속성들을 식별하거나 드러내는 것을 도울 수 있다. 일부 다중 검정들에서, 식별가능한 표지(예컨대, 형광 표지)를 갖는 미지의 분석물이 제어된 조건 하에서 수천 개의 공지된 프로브들에 노출될 수 있다. 각각의 공지된 프로브는 마이크로플레이트의 대응하는 웰(well) 내에 침착될 수 있다. 공지된 프로브들과 웰들 내의 미지의 분석물 사이에서 발생하는 임의의 화학 반응들을 관찰하는 것은 분석물의 속성들을 식별하거나 드러내는 것을 도울 수 있다. 그러한 프로토콜들의 다른 예들은 합성에 의한 서열분석(sequencing-by-synthesis, SBS) 또는 사이클릭-어레이 서열분석

(cyclic-array sequencing)과 같은 공지된 데옥시리보핵산(DNA) 서열분석 프로세스들을 포함한다.

[0004] 일부 형광 검출 프로토콜들에서, 광학 시스템은 여기 광을 형광단, 예컨대 형광 표지된 분석물 상으로 지향시키고, 또한 부착된 형광단을 갖는 분석물로부터 방출될 수 있는 형광 방출 신호 광을 검출하는 데 사용된다. 다른 제안된 검출 시스템들에서, 플로우 셀(flow cell) 내의 제어된 반응들은 솔리드 스테이트 광 센서 어레이(예컨대, 상보형 금속 산화물 반도체(complementary metal oxide semiconductor, CMOS) 검출기)에 의해 검출된다. 이들 시스템은 형광 방출을 검출하기 위해 큰 광학 조립체를 수반하지 않는다. 외부 조명을 사용하는 CMOS 기반 플로우 셀의 경우, 플로우 채널(flow channel)의 덮개는 투명할 수 있다. 또한, 외부 조명원(illumination source)은 종종 센서와 정렬되며, 이는 단일 기구에서 사용되는 다수의 플로우 셀들 및/또는 제거가능한 플로우 셀들에 대해 특정 문제를 가질 수 있다. 외부 조명은 또한 일부 플로우 셀들에 대한 덮개 내의 입구들에 의해 야기되는 그림자를 생성할 수 있다.

[0005] DNA 서열분석과 같은 일부 서열분석은 CMOS 센서와 같은 센서 위의 플로우 채널을 통해 시약, 완충제 및/또는 다른 재료들을 이동시키는 것, 플로우 채널 내의 재료들의 온도(들)를 유지 및/또는 수정하는 것, 및 플로우 채널 내의 형광 뉴클레오티드를 조명하는 것을 포함할 수 있다. 각각의 플로우 셀에 대한 시약 자원들의 공유 풀(shared pool)을 사용하는 것은, 요구에 따라 유체들을 다수의 플로우 셀들로 전달하는 유체 용액을 수반할 수 있다.

발명의 내용

[0006] 따라서, 개별적으로 어드레싱가능한 CMOS 플로우 셀들이, 사용자로 하여금 공유 시약 용적들 및 무작위 접근성을 사용하여 추가의 시약 카트리지들에 대한 필요성 없이 다수의 격리된 샘플들을 단일 서열분석 런(sequencing run)에 로딩할 수 있게 하는 것이 유익할 수 있다. 서열분석 기기들은 1:1 체계보다는 개별 어드레싱가능한 플로우 셀들 상의 여러 샘플들 사이에서 공유 하드웨어 컴포넌트들을 사용할 수 있다. 공유 하드웨어 컴포넌트들은 기구의 대응하는 비용에서의 상당한 증가 없이 더 높은 서열분석 출력을 허용할 수 있다. 개별적으로 어드레싱가능한 플로우 셀들은 서열분석기들에서 '무작위 접근' 기능을 제공할 수 있는데, 이는, 개별적으로 어드레싱가능한 플로우 셀들이 서열분석 런 동안 임의의 시점에 추가되거나 감산되어서, 다수의 서열분석 런들이 동일한 또는 상이한 시간들에, 그리고 심지어 다른 개별적으로 어드레싱가능한 플로우 셀들의 서열분석 런들에 영향을 주지 않으면서 특정 서열분석 런의 중간에 시작하고 중지하도록 할 수 있기 때문이다. 사용자들은 샘플 입력을 다중화하는 대신 더 작은 샘플 용적들을 플로우 셀들에 로딩하고 플로우 셀들을 다중화함으로써, 공장 스타일 플랫폼들을 위한 큰 출력 플로우 셀들에서 과도한 양의 샘플 입력의 필요성을 감소시킬 수 있다. 이러한 구현예들은 서열분석되는 샘플 다양성의 관점에서 공장 규모 필요성으로 여전히 전사되는 훨씬 더 작은 입력 농도를 생성하는 검정들(예를 들어, PCR-프리 검정들)에 특히 유용하고 유익할 수 있다.

[0007] 본 명세서에 설명된 플로우 셀들의 예들 중 적어도 일부는 '무작위 접근' 서열분석, 및 단일 기구 상의 다수의 플로우 셀들의 공유된 개별 제어를 가능하게 하는 데 도움이 된다. 서열분석 시약들의 공유된 통(vat)들 또는 저장소들은, 요구에 따라, 특정 플로우 셀에 대해 프로그래밍되는 서열분석 런의 유형에 따라 임의의 시간에 시작 및 중지할 수 있는 로딩된 플로우 셀들에 의해 접근된다. 플로우 셀은 CMOS 유형 이미징 센서와 같은 개별 센서, 가열 요소들 및 전기적으로 제어가능한 펌프를 포함할 수 있다. 각각의 플로우 셀은 완전히 전기적으로 어드레싱가능할 수 있고, 그 자신의 이미징, 가열 및 유체 펌핑을 개별적으로 구동할 수 있다.

[0008] 따라서, 센서 시스템 또는 기구에 사용하기 위한 장치의 제공을 통해 종래 기술의 단점들이 극복될 수 있고 본 개시내용에서 추후에 설명되는 바와 같은 이득들이 달성될 수 있다. 본 장치의 다양한 예가 아래에서 설명되며, 본 장치는, 아래에 열거된 추가 예들을 임의의 조합으로(이들 조합이 모순되지 않는다면) 포함하고 제외하여, 이들 단점을 극복하고 본 명세서에 설명된 이득들을 달성할 수 있다. 하나의 예시적인 장치는, 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 갖는 센서, 덮개, 및 센서의 활성 표면 및 덮개에 의해 적어도 부분적으로 형성된 플로우 채널을 포함하며, 여기서 덮개는 조명원을 포함한다.

[0009] 본 장치의 일부 예들에서, 센서는 상보형 금속 산화물 반도체(CMOS) 검출 디바이스를 포함한다.

[0010] 본 장치의 일부 예들에서, CMOS 검출 디바이스는 복수의 검출 픽셀들을 포함한다.

[0011] 본 장치의 일부 예들에서, 덮개는 투명하지 않은 재료를 추가로 포함한다.

[0012] 본 장치의 일부 예들에서, 덮개는 불투명한 재료를 추가로 포함한다.

[0013] 본 장치의 일부 예들에서, 덮개는 내부에 유체 채널(fluidic channel)을 추가로 포함하고, 여기서 유체 채널은

플로우 채널과 유체 연통한다.

[0014] 본 장치의 일부 예들에서, 덮개는 저장소를 추가로 포함한다.

[0015] 본 장치의 일부 예들에서, 저장소는 시약을 포함한다.

[0016] 본 장치의 일부 예들에서, 저장소는 완충제를 포함한다.

[0017] 본 장치의 일부 예들에서, 덮개는 히터를 추가로 포함한다.

[0018] 본 장치의 일부 예들에서, 히터는 저항성 히터이다.

[0019] 본 장치의 일부 예들에서, 덮개는 센서의 활성 표면으로부터 플로우 채널의 대향 측에 있다.

[0020] 본 장치의 일부 예들에서, 조명원은 발광 다이오드(LED)를 포함한다.

[0021] 본 장치의 일부 예들에서, 조명원은 복수의 LED들을 포함한다.

[0022] 본 장치의 일부 예들에서, 조명원은 덮개의 주변부를 따라 위치된다.

[0023] 본 장치의 일부 예들에서, 덮개는 또한 복수의 도광체들을 포함할 수 있고, 이에 의해 도광체들은 조명원으로부터 센서의 활성 표면을 향해 광을 안내한다.

[0024] 본 장치의 일부 예들에서, 조명원은 박막 유기 LED를 포함한다.

[0025] 본 장치의 일부 예들에서, 조명원은 실리콘 기반 LED를 포함한다.

[0026] 본 장치의 일부 예들에서, 조명원은 덮개의 저부 표면 상에 있고, 덮개의 저부 표면은 센서의 활성 표면에 대면한다.

[0027] 본 장치의 일부 예들에서, 본 장치는 펌프를 추가로 포함하며, 여기서 펌프는 플로우 채널에 유체적으로 결합된다. 펌프는 센서의 하류에 있을 수 있다.

[0028] 본 장치의 일부 예들에서, 덮개는 출구 포트를 추가로 포함하고, 펌프는 덮개의 출구 포트에 인접한다.

[0029] 본 장치의 일부 예들에서, 플로우 채널과 펌프 사이에 제거가능한 연결부가 없다.

[0030] 본 장치의 일부 예들에서, 펌프는 가요성 다이어프램 요소를 갖는 압전 펌프이다.

[0031] 생물학적 또는 화학적 분석을 수행하는 방법의 제공을 통해 종래 기술의 단점들이 극복될 수 있고 본 개시내용에서 나중에 설명되는 바와 같은 이득들이 달성될 수 있다. 방법의 다양한 예가 아래에서 설명되며, 본 방법은, 아래에 열거된 추가 예들을 임의의 조합으로(이들 조합이 모순되지 않는다면) 포함하고 제외하여, 이들 단점을 극복하고 본 명세서에 설명된 이득들을 달성한다. 하나의 예시적인 방법은, 제1 플로우 셀 및 제2 플로우 셀을 저장소에 유체적으로 결합하는 단계 - 제1 플로우 셀 및 제2 플로우 셀은 각각 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 갖는 센서, 덮개, 히터, 및 펌프를 포함하고, 덮개 및 센서는 적어도 부분적으로 플로우 채널을 형성하고, 펌프는 플로우 채널과 유체 연통함 -; 제1 플로우 셀의 펌프를 사용하여 저장소로부터 제1 플로우 셀의 플로우 채널 내로 유체를 이동시키고, 제2 플로우 셀의 펌프를 사용하여 저장소로부터 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내로 유체를 이동시키는 단계; 및 제1 플로우 셀의 플로우 채널 내의 유체가 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내의 유체와 상이한 온도에 있도록 제1 플로우 셀의 히터를 사용하여 제1 플로우 셀의 플로우 채널 내의 유체를 가열하는 단계를 포함한다.

[0032] 본 방법의 일부 예들에서, 저장소로부터 제1 플로우 셀의 플로우 채널 내로 유체를 이동시키는 것은 저장소로부터 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내로 유체를 이동시키는 동안 발생하지 않는다.

[0033] 본 방법의 일부 예들에서, 저장소는 시약을 포함한다.

[0034] 본 방법의 일부 예들에서, 저장소는 완충제를 포함한다.

[0035] 본 방법의 일부 예들에서, 본 방법은 제1 플로우 셀의 센서의 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는 단계를 추가로 포함한다.

[0036] 본 방법의 일부 예들에서, 본 방법은 제2 플로우 셀의 센서의 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는 단계를 추가로 포함한다.

[0037] 본 방법의 일부 예들에서, 제2 플로우 셀의 센서의 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는 것은 제1 플로우

셀의 센서의 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명하는 동안 발생하지 않는다.

[0038] 본 방법의 일부 예들에서, 제1 플로우 셀의 덮개 내의 조명원은 제1 플로우 셀의 센서의 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명한다.

[0039] 본 방법의 일부 예들에서, 제2 플로우 셀의 덮개 내의 조명원은 제2 플로우 셀의 센서의 반응 사이트들의 적어도 일부분을 조명한다.

[0040] 본 방법의 일부 예들에서, 제1 서열분석 런은 제1 플로우 셀 상에서 수행되고, 제2 서열분석 런은 제2 플로우 셀 상에서 수행되며, 제1 서열분석 런 및 제2 서열분석 런은 상이한 시간들에 시작한다.

[0041] 센서 시스템 또는 기구에 사용하기 위한 장치의 제공을 통해 종래 기술의 단점들이 극복될 수 있고 본 개시내용에서 추후에 설명되는 바와 같은 이득들이 달성될 수 있다. 본 장치의 다양한 예가 아래에서 설명되며, 본 장치는, 아래에 열거된 추가 예들을 임의의 조합으로(이들 조합이 모순되지 않는다면) 포함하고 제외하여, 이들 단점을 극복하고 본 명세서에 설명된 이득들을 달성한다. 하나의 예시적인 장치는, 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 갖는 센서, 덮개, 및 센서의 활성 표면 및 덮개에 의해 적어도 부분적으로 형성된 플로우 채널을 포함하며, 여기서 덮개는 히터를 포함한다.

[0042] 본 장치의 일부 예들에서, 히터는 저항성 히터이다.

[0043] 본 장치의 일부 예들에서, 센서는 상보형 금속 산화물 반도체(CMOS) 검출 디바이스를 포함한다.

[0044] 본 장치의 일부 예들에서, CMOS 검출 디바이스는 복수의 검출 픽셀들을 포함한다.

[0045] 본 장치의 일부 예들에서, 본 장치는 펌프를 추가로 포함하며, 여기서 펌프는 플로우 채널에 유체적으로 결합된다.

[0046] 본 장치의 일부 예들에서, 펌프는 센서의 하류에 있다.

[0047] 본 장치의 일부 예들에서, 덮개는 출구 포트를 추가로 포함하고, 펌프는 덮개의 출구 포트에 인접한다.

[0048] 본 장치의 일부 예들에서, 플로우 채널과 펌프 사이에 제거가능한 연결부가 없다.

[0049] 본 장치의 일부 예들에서, 펌프는 가요성 다이어프램 요소를 갖는 압전 펌프이다.

[0050] 센서 시스템 또는 기구에 사용하기 위한 장치의 제공을 통해 종래 기술의 단점들이 극복될 수 있고 본 개시내용에서 추후에 설명되는 바와 같은 이득들이 달성될 수 있다. 본 장치의 다양한 예가 아래에서 설명되며, 본 장치는, 아래에 열거된 추가 예들을 임의의 조합으로(이들 조합이 모순되지 않는다면) 포함하고 제외하여, 이들 단점을 극복하고 본 명세서에 설명된 이득들을 달성한다. 하나의 예시적인 장치는 제1 센서 및 제2 센서를 포함하며, 여기서 제1 및 제2 센서들 각각은 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 포함하고, 활성 표면은 복수의 내장된 조명원들을 포함하고, 플로우 채널이 제1 센서의 활성 표면 및 제2 센서의 활성 표면에 의해 적어도 부분적으로 형성되고, 제1 센서의 활성 표면은 제2 센서의 활성 표면에 대면한다.

[0051] 본 장치의 일부 예들에서, 내장된 조명원들은 제1 센서 및 제2 센서 각각의 활성 표면의 반응 사이트들 사이의 공간들 내에 내장된다.

[0052] 본 장치의 일부 예들에서, 내장된 조명원들 각각은 발광 다이오드(LED)이다.

[0053] 본 장치의 일부 예들에서, 본 장치는 펌프를 추가로 포함하며, 여기서 펌프는 플로우 채널에 유체적으로 결합된다.

[0054] 본 장치의 일부 예들에서, 펌프는 플로우 채널의 하류에 있다.

[0055] 본 장치의 일부 예들에서, 플로우 채널과 펌프 사이에 제거가능한 연결부가 없다.

[0056] 본 장치의 일부 예들에서, 펌프는 가요성 다이어프램 요소를 갖는 압전 펌프이다.

[0057] 플로우 셀의 일부분을 제조하는 방법의 제공을 통해 종래 기술의 단점들이 극복될 수 있고 본 개시내용에서 나중에 설명되는 바와 같은 이득들이 달성될 수 있다. 본 방법의 다양한 예가 아래에서 설명되며, 본 방법은, 아래에 열거된 추가 예들을 임의의 조합으로(이들 조합이 모순되지 않는다면) 포함하고 제외하여, 이들 단점을 극복하고 본 명세서에 설명된 이득들을 달성한다. 하나의 예시적인 방법은, 가요성 표면 상에 제1 센서 및 제2 센서를 형성하는 단계 - 여기서 제1 및 제2 센서들 각각은 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 포함하고,

활성 표면은 복수의 내장된 조명원들을 포함함 -; 및 제1 센서가 제2 센서에 대면할 때까지 가요성 표면을 접음으로써, 제1 센서와 제2 센서 사이에 플로우 채널이 형성되게 하는 단계를 포함한다.

[0058] 본 방법의 일부 예들에서, 조명원들은 제1 센서 및 제2 센서 각각의 활성 표면의 반응 사이트들 사이의 공간들 내에 내장된다.

[0059] 본 방법의 일부 예들에서, 내장된 조명원들 각각은 발광 다이오드(LED)이다.

[0060] 본 방법의 일부 예들에서, 본 방법은 펌프를 플로우 채널에 유체적으로 결합하는 단계를 추가로 포함한다.

[0061] 본 방법의 일부 예들에서, 펌프는 플로우 채널의 하류에 있다.

[0062] 본 방법의 일부 예들에서, 플로우 채널과 펌프 사이에 제거가능한 연결부가 없다.

[0063] 본 방법의 일부 예들에서, 펌프는 가요성 다이어프램 요소를 갖는 압전 펌프이다.

[0064] 추가의 특징부들이 본 명세서에 기술된 기법들을 통해 실현된다. 다른 실시예들 및 양태들이 본 명세서에서 상세히 기술되며, 청구된 양태들의 일부로 간주된다. 본 개시내용의 이들 및 다른 목적들, 특징들 및 이점들은 첨부 도면과 관련하여 취해진 본 개시내용의 다양한 양태들의 하기의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다.

[0065] 아래에서 더 상세히 논의되는 전술한 양태들 및 추가의 개념들의 모든 조합은 (그러한 개념들이 상호 불일치하지 않는다면) 발명 요지의 일부인 것으로 그리고 본 명세서에 개시된 이익 이점을 달성하기 위해 고려된다는 것이 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0066] 하나 이상의 양태들은 본 명세서의 결론부에서의 청구범위에서 예들로서 구체적으로 지적되고 명확하게 청구된다. 하나 이상의 양태들의 전술한 목적들, 특징들, 및 이점들은 첨부 도면과 함께 취해진 하기의 상세한 설명으로부터 명백하다.

도 1은 히터 및 펌프를 포함하는 플로우 셀의 예의 측면도를 도시한다.

도 2는 도 1에 도시된 플로우 셀의 예의 평면도를 도시한다.

도 3은 리셉터클 내에 고정된 도 1에 도시된 플로우 셀의 예의 측면도를 도시한다.

도 4는 단일 광원에 의해 조명되는 다수의 플로우 셀들을 갖는 시스템의 예를 도시한다.

도 5는 공유 유체 공급원들에 유체적으로 결합된 다수의 플로우 셀들을 갖는 시스템의 예를 도시한다.

도 6은 내장된 광원을 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 7은 내장된 광원 및 히터를 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 8은 외부 표면 상에 광원을 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 9는 외부 표면 상의 광원 및 내장된 히터를 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부의 예를 도시한다.

도 10은 외부 표면 상의 광원을 갖는 덮개 및 히터를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 11은 주변 광원들 및 도파관을 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 12는 박막 유기 발광 다이오드를 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 13은 실리콘 기반 발광 다이오드 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 14는 몰드-관통 비아(through-mold via)들을 갖는 몰드 내의 센서를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 15는 몰드-관통 비아들을 갖는 몰드 내의 센서를 갖는 플로우 셀의 일부분의 다른 예를 도시한다.

도 16은 외부 핀들을 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 17은 외부 핀들을 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 다른 예를 도시한다.

도 18은 내장된 유체 채널들을 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예의 측면도를 도시한다.

도 19는 도 18에 도시된 플로우 셀의 일부분의 예의 평면도를 도시한다.

도 20은 도 18에 도시된 플로우 셀의 일부분의 예의 하부 개략도를 도시한다.

도 21은 내장된 유체 채널들 및 저장소들을 갖는 덮개를 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 22는 공유 덮개를 갖는 다수의 센서들을 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 23은 활성 표면 상의 내장된 광원들을 갖는 센서의 예를 도시한다.

도 24는 내장된 광원들을 갖는 대향하는 센서들을 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다.

도 25는 내장된 광원들을 갖는 대향하는 센서들을 갖는 플로우 셀의 일부분의 다른 예를 도시한다.

도 26은 가요성 표면 상의 센서들의 예를 도시한다.

도 27은 가요성 표면 상에 함께 접힌 센서들의 예를 도시한다.

도 28은 다수의 개별적으로 어드레싱가능한 플로우 셀들을 갖는 기구를 동작시키는 방법의 흐름도를 도시한다.

도 29는 대향하는 센서들을 갖는 플로우 셀을 제조하는 방법의 흐름도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] 유사한 도면 부호들이 별개의 도면들 전체에 걸쳐 동일하거나 기능적으로 유사한 요소들을 지칭하고, 본 명세서에 포함되고 그 일부를 형성하는 첨부 도면은, 추가로 본 구현예(들)를 예시하고, 그리고 구현예(들)의 상세한 설명과 함께, 본 구현예(들)의 원리들을 설명하는 역할을 한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 첨부 도면은 이해의 용이함을 위해 제공되며 본 구현예(들)의 소정 예들의 양태들을 예시한다. 구현예(들)는 도면에 도시된 예들로 제한되지 않는다.

[0068] 용어들 "연결", "연결된", "접촉" "결합된" 및/또는 이와 유사한 용어는 본 명세서에서 다양한 분기하는 배열들 및 조립 기법들을 포함하도록 광범위하게 정의된다. 이들 배열 및 기법은 다음을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: (1) 사이에 개재 컴포넌트가 없는, 하나의 컴포넌트와 다른 컴포넌트의 직접 결합(즉, 컴포넌트들은 직접적인 물리적 접촉 상태에 있음); 및 (2) 다른 컴포넌트에 "연결"되거나 "접촉"하거나 "결합"되는 하나의 컴포넌트가 어떻게든 다른 컴포넌트와 (예컨대, 전기적으로, 유체적으로, 물리적으로, 광학적으로 등) 작동 연통한다면(그들 사이에 하나 이상의 추가의 컴포넌트들이 존재함에도 불구하고), 사이에 하나 이상의 컴포넌트들이 있는, 하나의 컴포넌트와 다른 컴포넌트의 결합. 서로 직접 물리적으로 접촉하는 일부 컴포넌트들은 서로 전기적 접촉 및/또는 유체 접촉 상태에 있을 수 있거나 그렇지 않을 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 더욱이, 전기적으로 연결되거나, 전기적으로 결합되거나, 광학적으로 연결되거나, 광학적으로 결합되거나, 유체적으로 연결되거나, 유체적으로 결합되는 2개의 컴포넌트들은 직접적인 물리적 접촉 상태에 있을 수 있거나 그렇지 않을 수 있고, 하나 이상의 다른 컴포넌트들이 그들 사이에 위치될 수 있다.

[0069] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "포함하는(including)" 및 "포함하는(comprising)"은 동일한 의미를 갖는다.

[0070] 청구범위를 포함하여 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용될 수 있는 용어 "실질적으로", "대략", "약", "상대적으로", 또는 다른 그러한 유사한 용어는, 예를 들어 기준 또는 파라미터로부터의 처리의 변화로 인한 작은 변동을 기술하고 설명하는 데 사용된다. 그러한 작은 변동은, 또한, 기준 또는 파라미터로부터의 0의 변동을 포함한다. 예를 들어, 그들은 ±10% 이하, 예를 들어 ±5% 이하, 예를 들어 ±2% 이하, 예를 들어 ±1% 이하, 예를 들어 ±0.5% 이하, 예를 들어 ±0.2% 이하, 예를 들어 ±0.1% 이하, 예를 들어 ±0.05% 이하를 지칭할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 경우, 용어 "실질적으로", "대략", "약", "상대적으로", 또는 다른 그러한 유사한 용어는 또한 변동 없음, 즉, ± 0%를 지칭할 수 있다.

[0071] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "플로우 셀"은 반응 구조체의 복수의 반응 사이트들과 연통하는 플로우 채널을 사이에 형성하기 위해 반응 구조체 위로 연장되는 덮개를 갖는 디바이스를 포함할 수 있고, 반응 사이트들에서 또는 그에 근접하여 발생하는 지정된 반응들을 검출하는 검출 디바이스를 포함할 수 있다. 플로우 셀은 또한 또는 대안적으로, 덮개가 없이, 2개(또는 그 이상)의 대향하는 센서들을 포함할 수 있다. 플로우 셀은 전하-결합 디바이스(CCD) 또는 상보형 금속-산화물 반도체(CMOS) (광) 검출 디바이스와 같은 솔리드 스테이트 광 검출 또는 "이미징" 디바이스를 포함할 수 있다. CMOS 검출 디바이스 또는 센서는, 예를 들어, 입사 방출 신호들을 검출하는 복수의 검출 픽셀들을 포함할 수 있다. 일부 예들에서, 각각의 검출 픽셀은 반응 사이트에 대응한

다. 다른 예들에서, 반응 사이트들의 수보다 더 많거나 적은 픽셀이 있을 수 있다. 마찬가지로, 일부 예들에서 검출 픽셀은 출력 신호를 생성하기 위한 단일 감지 요소에 대응한다. 다른 예들에서, 검출 픽셀은 출력 신호를 생성하기 위한 다수의 감지 요소들에 대응한다. 하나의 특정 예로서, 플로우 셀은 카트리지에 유체적으로, 전기적으로, 또는 유체적 및 전기적 둘 모두로 결합될 수 있으며, 카트리지는 생물검정 시스템에 유체적으로, 전기적으로, 또는 유체적 및 전기적 둘 모두로 결합될 수 있다. 카트리지 및/또는 생물검정 시스템은 미리결정된 프로토콜(예컨대, 합성에 의한 서열분석)에 따라 반응 용액을 플로우 셀의 반응 사이트들로 전달할 수 있고, 복수의 이미징 사건들을 수행할 수 있다. 대안적으로, 본 명세서에 기술된 바와 같이, 플로우 셀은 반응 사이트들로의 전달을 위한 반응 용액의 일부 또는 전부를 함유할 수 있다. 예를 들어, 카트리지 및/또는 생물검정 시스템은 하나 이상의 반응 용액들을 플로우 셀의 플로우 채널을 통해, 그리고 이에 의해 반응 사이트들을 따라 지향시킬 수 있다. 반응 용액들 중 적어도 하나는 동일하거나 상이한 형광 표지들을 갖는 4개의 유형들의 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 예들에서, 뉴클레오티드는 플로우 셀의 반응 사이트들에, 예컨대 반응 사이트들에서의 대응하는 올리고뉴클레오티드에 결합한다. 이어서, 카트리지, 생물검정 시스템, 또는 플로우 셀 자체는 일부 예들에서 여기 광원(예컨대, 발광 다이오드(LED)들과 같은 솔리드 스테이트 광원들)을 사용하여 반응 사이트들을 조명한다. 일부 예들에서, 여기 광은 일정 범위의 파장들을 포함한 미리결정된 파장 또는 파장들을 갖는다. 입사 여기 광에 의해 여기되는 형광 표지들은 플로우 셀의 광 센서들에 의해 검출될 수 있는 방출 신호들(예컨대, 여기 광과는 상이한, 그리고, 잠재적으로 서로 상이한 파장 또는 파장들의 광)을 제공할 수 있다.

[0072] 본 명세서에 기술된 플로우 셀들은 다양한 생물학적 또는 화학적 프로세스들 및/또는 분석을 수행한다. 보다 구체적으로, 본 명세서에 기술된 플로우 셀들은, 지정된 반응을 나타내는 사건, 속성, 품질, 또는 특성을 검출하는 것이 요구되는 다양한 프로세스들 및 시스템들에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기술된 플로우 셀들은 광 검출 디바이스들, 바이오센서들을 포함하지만 이에 제한되지 않는 센서들, 및 그들의 컴포넌트들뿐만 아니라, 바이오센서들을 포함한 센서들과 함께 작동하는 생물검정 시스템들을 포함하거나 이들과 통합될 수 있다.

[0073] 플로우 셀들은 개별적으로 또는 집합적으로 검출될 수 있는 복수의 지정된 반응들을 용이하게 한다. 플로우 셀들은 복수의 지정된 반응들이 병렬로 발생하는 다수의 사이클들을 수행한다. 예를 들어, 플로우 셀들은 효소 조작 및 광 또는 이미지 검출/획득의 반복적 사이클들을 통해 조밀한 어레이의 DNA 특징들을 서열분석하는 데 사용될 수 있다. 이와 같이, 플로우 셀들은 반응 용액 내의 시약들 또는 다른 반응 컴포넌트들을 플로우 셀들의 반응 사이트들로 전달하는 하나 이상의 마이크로유체 채널들과 유체 연통할 수 있다. 반응 사이트들은 균일한 또는 반복 패턴에서와 같이 미리결정된 방식으로 제공되거나 이격된다. 대안적으로, 반응 사이트들은 무작위로 분포될 수 있다. 각각의 반응 사이트들은 하나 이상의 도광체들, 및 연관된 반응 사이트로부터의 광을 검출하는 하나 이상의 광 센서들과 연관될 수 있다. 일례에서, 도광체들은 소정 파장들의 광을 필터링하기 위한 하나 이상의 필터들을 포함한다. 도광체들은, 예를 들어, 필터 재료가 소정 파장(또는 범위의 파장들)을 흡수하고 적어도 하나의 미리결정된 파장(또는 범위의 파장들)이 통과하는 것을 허용하도록 하는 흡수 필터(예컨대, 유기 흡수 필터)일 수 있다. 일부 플로우 셀들에서, 반응 사이트들은 반응 리세스들 또는 챔버들 내에 위치될 수 있으며, 이는 그 안에서의 지정된 반응들을 적어도 부분적으로 구획화할 수 있다. 또한, 지정 반응들은 주변 온도 이외의 온도, 예를 들어 승온을 수반하거나 그 온도에서 더 쉽게 검출될 수 있다.

[0074] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "지정된 반응"은 관심 분석물과 같은 관심 화학적 물질 또는 생물학적 물질의 화학적, 전기적, 물리적, 또는 광학적 속성(또는 품질) 중 적어도 하나에 있어서의 변화를 포함한다. 특정 플로우 셀들에서, 지정된 반응은, 예를 들어, 관심 분석물과의 형광 표지된 생체분자의 합체와 같은 양성 결합 사건이다. 더욱 대체적으로, 지정된 반응은 화학적 변환, 화학적 변화, 또는 화학적 상호작용일 수 있다. 지정된 반응은 또한 전기적 속성들의 변화일 수 있다. 특정 플로우 셀들에서, 지정된 반응은 분석물과의 형광 표지된 분자의 합체를 포함한다. 분석물은 올리고뉴클레오티드일 수 있고, 형광 표지된 분자는 뉴클레오티드일 수 있다. 표지된 뉴클레오티드를 갖는 올리고뉴클레오티드를 향해 여기 광이 지향되고 형광단이 검출가능한 형광 신호를 방출할 때, 지정된 반응이 검출될 수 있다. 플로우 셀들의 다른 예에서, 검출된 형광은 화학발광 또는 생물발광의 결과이다. 지정된 반응은, 또한, 예를 들어 공여체 형광단을 수용체 형광단 부근으로 가져옴으로써 형광 공명 에너지 전달(fluorescence (또는 Förster) resonance energy transfer, FRET)을 증가시킬 수 있거나, 공여체 형광단과 수용체 형광단을 분리시킴으로써 FRET를 감소시킬 수 있거나, 형광단으로부터 소광제(quencher)를 분리시킴으로써 형광을 증가시킬 수 있거나, 또는 소광제와 형광단을 병치시킴으로써 형광을 감소시킬 수 있다. 생물학적 또는 화학적 분석은 지정된 반응을 검출하는 것을 포함할 수 있다.

[0075] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "하류"는 유체의 순 부피가 흐르는 방향에 위치되는 것을 지칭한다. 예를 들어, 유체의 순 흐름이 제1 공급원으로부터 제2 공급원으로 흘러서, 적절한 기간 후, 예를 들어 DNA 서열분석 런 후, 더 많은 유체가 제1 공급원으로부터 제2 공급원으로 흐르는 경우, 제2 공급원은 제1 공급원의 하류에 있다.

[0076] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "전기적으로 결합된" 및 "광학적으로 결합된"은 전원, 전극, 기판의 전도성 부분, 액적, 전도성 트레이스, 와이어, 도파관, 나노구조체, 다른 회로 세그먼트 등의 임의의 조합 사이에서, 각각, 전기 에너지 및 광파의 전달을 지칭한다. "전기적으로 결합된" 및 "광학적으로 결합된"이라는 용어들은 직접 또는 간접 연결들과 관련하여 이용될 수 있고, 유체 중간체, 에어 갭 등과 같은 다양한 중간체들을 통과할 수 있다. 마찬가지로, "유체적으로 결합된"은 공급원들의 임의의 조합 사이의 유체의 전달을 지칭한다. "유체적으로 결합된"이라는 용어는 직접 또는 간접 연결들과 관련하여 이용될 수 있고, 채널, 웰(well), 풀(pool), 펌프 등과 같은 다양한 중간체들을 통과할 수 있다.

[0077] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "반응 용액", "반응 성분" 또는 "반응물"은 적어도 하나의 지정된 반응을 획득하기 위해 사용될 수 있는 임의의 물질을 포함한다. 예를 들어, 잠재적인 반응 성분들은, 예를 들어, 시약들, 효소들, 샘플들, 다른 생체분자들, 및 완충 용액들을 포함한다. 반응 컴포넌트들은 본 명세서에 개시된 플로우 셀들 내의 반응 사이트로 용액 중에 전달될 수 있고/있거나 반응 사이트에 고정화될 수 있다. 반응 컴포넌트들은 플로우 셀의 반응 사이트에 고정화된 관심 분석물과 같은 다른 물질과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용할 수 있다.

[0078] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "반응 사이트"는 적어도 하나의 지정된 반응이 발생할 수 있는 국소화된 영역이다. 반응 사이트는 물질이 위에 고정화될 수 있는 반응 구조체 또는 기판의 지지 표면들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 반응 사이트는 반응 성분을 위에 갖는, 예컨대 핵산의 콜로니를 위에 갖는 반응 구조체(이는 플로우 셀의 채널 내에 위치될 수 있음)의 표면을 포함할 수 있다. 일부 플로우 셀들에서, 콜로니 내의 핵산은, 예를 들어 단일 가닥 또는 이중 가닥 템플릿의 클론 복제물들인 동일한 서열을 갖는다. 그러나, 일부 플로우 셀들에서, 반응 사이트는, 예를 들어 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태의 단일 핵산 분자만을 함유할 수 있다.

[0079] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "투명한"은 관심 대상인 모든 또는 실질적으로 모든 가시 및 비-가시 전자기 방사선 또는 광이 차단되지 않고 통과하도록 허용하는 것을 지칭하고; 용어 "불투명한(opaque)"은 관심 대상인 모든 또는 실질적으로 모든 가시 및 비-가시 전자기 방사선 또는 광을 반사, 편향, 흡수하거나, 또는 그의 통과를 차단하는 것을 지칭하고; 용어 "투명하지 않은(non-transparent)"은 관심 대상인 전부가 아닌 일부 가시 및 비-가시 전자기 방사선 또는 광이 차단되지 않고 통과하도록 허용하는 것을 지칭한다.

[0080] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "도파관"은 특정 방향 또는 방향 범위로 에너지의 투과를 제한함으로써 최소의 에너지 손실로, 전자파와 같은 파동을 안내하는 구조체를 지칭한다.

[0081] 이해의 용이함을 위해 축척대로 그려지지 않은 도면들을 아래에서 참조하며, 여기서 동일한 도면 부호들은 동일한 또는 유사한 컴포넌트들을 지정하기 위해 상이한 도면들 전체에 걸쳐 사용된다.

[0082] 도 1은 히터 및 펌프를 포함하는 플로우 셀(100)의 예의 측면도를 도시한다. 플로우 셀(100)은 센서(110), 예를 들어, CMOS 센서와 같은 이미저 센서를 포함한다. 센서(110)의 상부 표면은 복수의 반응 사이트들을 가질 수 있는 활성 표면(115)을 형성한다. 센서(110)의 활성 표면(115) 위에는, 일 측 상의 플로우 셀(100)의 덮개(140) 및 센서(110)의 활성 표면(115)을 포함하는 인접한 표면에 의해 윤곽이 그려지는 (마이크로)-유체 플로우 채널(103), 및 선택적으로, 센서(110)의 활성 표면(115)으로부터 외향으로 연장되는 팬아웃 영역들이 있다. 다시 말해서, 덮개(140)는 센서(110)의 반대편에서 플로우 채널(103)의 적어도 일부분을 경계짓는다. 플로우 셀(100)을 제조함에 있어서, 이러한 유체 플로우 채널(103)은, 다수의 프로세스들로 구성된 제조 기법을 수반하는 다양한 성형 프로세스들 중 하나 이상을 이용하여 CMOS 또는 다른 센서 위에 형성될 수 있다. 유체 플로우 채널(103)이 사용가능한 형상으로 형성되지 않는 경우, 시약들은 교환되지 않을 수 있거나(예컨대, 단일 포트 시약(single pot reagent)들), 또는 신뢰성있는 결과를 제공하는 방식으로 교환되지 않을 수 있다. 따라서, 생성된 플로우 셀(100)은 SBS 또는 사이클릭-어레이 서열분석을 포함하지만 이에 제한되지 않는 바이오-센서 프로세스들과 함께 이용될 수 있는 유체 플로우 채널(103)을 포함하는 것이 바람직하다. 플로우 채널(103)은 유체 입구(101) 및 유체 출구(102)에 유체적으로 결합된다.

[0083] 도 1에 도시된 센서(110)는 기판(120), 예를 들어 인쇄 회로 기판(PCB), 세라믹 또는 다른 재료에 부착될 수 있

다. 센서(110)는, 예를 들어, 센서에 대한 낮은 또는 초저 응력 및 고온 안정성을 제공할 수 있는 다이-부착 접착 페이스트 또는 필름을 사용하여 기판(120)에 부착될 수 있다. 다이-부착 페이스트들의 예들은 마스터본드(MasterBond)(미국)의 Supreme 3HTND-2DA 및 EP3HTSDA-1, 및 헨켈 코포레이션(Henkel Corp. USA)의 LOCTITE ABLESTIK ATB-F100E를 포함한다. 다이 부착 접착 필름의 예는 헨켈 코포레이션(미국)의 LOCTITE ABLESTIK CDF100이다. 일 예에서, 센서(110)는 기판(120)에 직접 부착될 수 있는 반면, 다른 예들에서는, 구조체, 코팅 또는 층이 기판(120)과 센서(110) 사이에 개재될 수 있다.

[0084] 도 1에 도시된 예에서, 덮개(140)는 히터(141)를 포함한다. 히터(141)는, 활성화될 때, 그 중에서도, 플로우 채널(103)에 열 에너지를 제공한다. 일부 예들에서, 히터(141)는 투명하다. 덮개(140) 내의 투명 히터는, 여기 광이 덮개(140)를 통해 플로우 채널(103) 내로 그리고 센서(110)의 활성 표면(115) 상으로 생물학적 또는 화학적 분석의 일부로서 방출될 때 중요할 수 있다. 다른 예들에서, 히터(141)는 불투명하다. 불투명한 히터는, 여기 광이 생물학적 또는 화학적 분석의 일부로서 사용되지 않을 때, 또는 생물학적 또는 화학적 분석의 일부로서 사용되는 여기 광이 플로우 셀(100)의 덮개(140)를 통해 이동할 필요 없이 플로우 채널(103)에 그리고 센서(110)의 활성 표면(115) 상으로 제공될 때, 허용가능할 수 있다. 일부 예들에서, 히터(141)는 저항성 히터이다.

[0085] 도 1에 도시된 플로우 셀(100)은 또한 압전 다이어프램 펌프와 같은 펌프(130)를 포함한다. 펌프(130)는 채널(107)을 통해 플로우 채널(103)뿐만 아니라 유체 출구(102)에 유체적으로 결합되며, 유체가 유체 입구(101)로부터, 플로우 채널(103)을 통해, 그리고 유체 출구(102)를 통해 밖으로 흐르게 할 수 있다. 펌프(130)는, 예를 들어, 플로우 채널(103)의 하류에서 순 음압을 생성함으로써, 플로우 채널(103)을 통해 유체를 인출할 수 있다. 일부 예들에서, 펌프(130)는 또한 유체가 반대 방향 또는 상류 방향으로 - 즉, 유체 출구(102)로부터 유체 입구(101)로 - 플로우 채널(103)을 통해 이동하게 할 수 있다. 일부 예들에서, 기판(120)은 펌프(130)를 구동하기 위한 회로부를 포함한다. 다른 예들에서, 펌프(130)는, 기판(120)을 통한 연결부를 통해 또는 별도의 연결부를 통해, 플로우 셀(100)로부터 외부에 위치된 제어기에 의해 구동되는 전기적으로 제어가능한 펌프이다. 압전 다이어프램 펌프가 도 1의 예에 도시되어 있지만, 시린지 펌프를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다른 유형의 펌프들도 소정 구현예들에 적합할 수 있다. 일부 예들에서, 플로우 채널(103)과 펌프(130) 사이에는 제거가능한 연결부가 없을 수 있다. 몰드(180)는 펌프(130), 센서(110), 및 기판(120)을 봉지할 수 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 몰드(180)는 또한, 플로우 채널(103)에 연결되는 유체 입구(101), 유체 출구(102), 및 채널들(107)을 형성하거나 봉지할 뿐만 아니라, 덮개(140)를 지지하거나 달리 그에 부착될 수 있다.

[0086] 도 1에 도시된 플로우 셀(100)은 개별적으로 어드레싱가능한 CMOS 플로우 셀(100)일 수 있다. 각각의 플로우 셀(100)은 CMOS 이미징 표면, 압전 펌프(또는 다른 전기적으로 제어가능한 펌프), 가열 요소, 유체 입구 및 출구, 및 전기적으로 결합된 기구와 통신하기 위한 인쇄 회로 기판(PCB)을 포함한다. 일부 예들에서, 개별적으로 접근가능한 플로우 셀(100)은 사출 성형된 플라스틱 본체에 직접 내장된 CMOS 센서를 포함한다. 직접 접착제 또는 감압 접착제를 사용하는 것은 두 요소를 유체적으로 인터페이싱하는 예시적인 방법들이다. 가요성 다이어프램 요소 및 진동 전자석을 포함하는 압전 펌프는 유체공학을 구동할 수 있다. 내장된 가열 요소들은, 그것들이 CMOS 표면 자체 상의 저항성 요소들이든, 플로우 셀(100)의 덮개(140) 상의 투명 저항성 요소들(예를 들어, 인듐 주석 산화물을 사용함)이든, 덮개(140) 내의 투명하지 않은 가열 요소들이든, 필요에 따라 지향된 가열을 수행할 수 있다. 조립체의 플라스틱 본체는, 전기 통신을 위한 포고 핀 어레이를 사용하여 그리고 유체 입구 및 출구에서, 기구와 직접 인터페이싱할 수 있다. 히터 및 펌프는 개별적으로 제어되어, 더 큰 시스템들 또는 기구들에서 개별적으로 어드레싱가능한 서열분석을 허용할 수 있다.

[0087] 도 2는 도 1에 도시된 플로우 셀(100)의 예의 평면도를 도시한다. 플로우 셀(100)은 플로우 채널(103)에 유체적으로 결합되는 유체 입구(101)를 포함한다. 히터(141)는 2개의 별개의 요소들로서 플로우 채널(103) 위에 도시되어 있다. 다른 예들에서, 히터(141)는 단일 요소, 또는 2개 초과의 요소들일 수 있다. 다른 예들에서, 히터(141)는 평면, 직사각형, 타원형, 선형, 원형, 또는 다른 형상일 수 있다. 채널(107)은 플로우 채널(103)을 펌프(130)에 유체적으로 결합하며, 펌프(130)는 차례로 유체 출구(102)에 유체적으로 결합된다.

[0088] 도 3은 리셉터클(150) 내에 고정된 도 1에 도시된 플로우 셀(100)의 예의 측면도를 도시한다. 플로우 셀(100)은 리셉터클(150) 내에 고정된 것으로 도시되어 있다. 걸쇠들(151)은 리셉터클(150) 내에서 플로우 셀(100)을 제거가능하게 물리적으로 억제하는 데 사용될 수 있다. 걸쇠들(151)의 예들은 축을 중심으로 회전하는 스프링 장착식 부재들 및 돌출부(overhang)를 갖는 가요성 부재들을 포함한다. 자력이 지정된 반응(들) 및/또는 이의 검출 또는 분석에 영향을 미치지 않는 다른 예들에서, 영구 자기 또는 전자기 걸쇠들이 사용될 수 있다. 전기적 연결부들(152)이 기판(120)의 밑면과 접촉한다. 유체 공급원(153)이 플로우 셀(100)의 유체 입구(101)에 연

결된다. 유체 폐기물 채널(154)이 플로우 셀(100)의 유체 출구(102)에 연결된다. 일부 예들에서, 펌프(130)는, 활성화될 때, 유체 공급원(153)로부터, 유체 입구(101)를 통해, 플로우 채널(103) 내로, 이어서 채널(107)을 통해, 펌프(130)를 통해, 유체 출구(102)를 통해 밖으로, 그리고 이어서 유체 폐기물 채널(154) 내로 유체를 인출한다. 다른 예들에서, 펌프(130)는 역방향으로 작동될 수 있으며, 이 경우 유체는 유체 폐기물 채널(154)로부터, 유체 출구(102)를 통해, 그리고 유체 입구(101)를 향해 다시 인출된다. 이는, 예를 들어, 유체를 순방향 및 역방향으로 플로우 채널(103)을 통해 순환적으로 이동시킬 때, 즉 역류 유동 프로파일을 생성할 때, 유용할 수 있다. 센서(110) 및 플로우 채널(103)의 하류에 있는 펌프(130)는 순방향 및 역방향 둘 모두로 동작할 수 있지만, 일부 예들에서, 순 유체 흐름은 유체 공급원(153)으로부터 유체 폐기물 채널(154)로이다. 펌프(130)에 의해 구동되는 동안 다수의 상이한 유형의 유체들이 유체 공급원(153)을 통해 공급될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, 복수의 시약 웰들은 회전 밸브와 같은 스위칭가능한 밸브에 유체적으로 결합될 수 있으며, 이는 유체 공급원(153)을 특정 시약 웰에 선택적으로 유체적으로 결합한다. 시약 웰의 이러한 선택은 단독으로 기판(120) 상에 또는 기판(120) 내에 형성된 논리 회로에 의해 결정될 수 있다. 다른 예들에서, 시약 웰은 플로우 셀(100)이 리셉터클(150) 내에서 고정되는 기구에 의해 결정될 수 있다.

[0089] 도 4는 단일 광원(160)에 의해 조명되는 다수의 플로우 셀들(100)을 갖는 시스템의 예를 도시한다. 광원(160)은 스플리터(161)를 통해 이동하는 여기 광과 같은 광을 방출한다. 스플리터(161)는 여기 광을 복수의 플로우 셀들(100)로 분산시킨다. 이 도 4에서, 4개의 플로우 셀들(100)을 수용하는 5개의 리셉터클들(150)이 도시되어 있다. 다른 예들은 5개보다 적거나 많은 리셉터클들을 포함할 수 있으며, 리셉터클들의 일부 또는 전부가 플로우 셀들을 수용할 수 있거나, 또는 사용 중이 아닐 때 심지어 어떠한 플로우 셀도 수용하지 않을 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 각각의 리셉터클에 대응하는, 온/오프 미러들과 같은, 광 게이트(light gate)들(162)은 선택적으로 광이, 생물학적 또는 화학적 분석의 일부로서, 플로우 셀(100)을, 구체적으로, 플로우 셀(100)의 플로우 채널(103) 및 반응 사이트들로 이동하고 조명할 수 있게 한다.

[0090] 일부 예들에서, 기구가 하나 이상의 개별적으로 어드레싱가능한 플로우 셀들과 인터페이싱한다. 각각의 플로우 셀은 전자 및 유체 접점들을 갖는 개별 둥지 또는 리셉터클 내에 상주한다. 각각의 플로우 셀의 센서의 활성 표면 상의 반응 사이트들은 발광 다이오드(LED) 광원과 같은 공유된 또는 개별화된 광원(160)에 의해 조명된다. 광 파이프, 미러, 또는 스플리터 요소는 공유된 LED 소스 이용을 가능하게 할 수 있다. 각각의 플로우 셀(180)의 훨씬 더 콤팩트한 크기 및 특정된 어드레스가능성을 가능하게 하기 위해, 본 명세서에 설명된 것들과 같은 자체-조명 플로우 셀들이 또한 사용될 수 있다.

[0091] 도 5는 공유 유체 공급원들에 유체적으로 결합된 다수의 플로우 셀들(100)을 갖는 시스템의 예를 도시한다. 도 4와 유사하게, 4개의 플로우 셀들(100)을 수용하는 5개의 리셉터클들(150)이 도시되어 있다. 다른 예들은 5개보다 적거나 많은 리셉터클을 포함할 수 있으며, 리셉터클들의 일부 또는 전부가 플로우 셀들을 수용할 수 있거나, 또는 사용 중이 아닌 동안 심지어 어떠한 플로우 셀도 수용하지 않을 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이 예에서, 각각의 플로우 셀(100)은, 리셉터클(150) 내에 상주하고 이에 결합될 때, 서열분석 시약들 및 세척액(wash)들과 같은 하나 이상의 공유 유체 공급원들에 유체적으로 결합된다. 밸브(163)는 각각의 플로우 셀(100)에 의해 접근가능한 유체를 선택 및/또는 조절할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 각각의 플로우 셀(100)의 펌프(130)는 유체 입구(101)를 통해 유체를 흡인할 수 있으며, 여기서 전달되는 특정 유체는 회전 밸브와 같은 밸브(163)에 의해 선택된다. 다른 예들에서, 다양한 유체들 사이에서 스위칭하기 위해 복수의 밸브들이 이용된다. 유체 출구(102)는 폐기물 저장소에 유체적으로 결합될 수 있다. 일부 예들에서, 폐기물 저장소는 플로우 셀들(100) 각각 사이에서 공유된다. 다른 예들에서, 각각의 플로우 셀(100)은, 다른 것들과 공유되지 않은, 자신의 폐기물 저장소에 유체적으로 결합될 수 있다. 또 다른 예들에서, 각각의 플로우 셀(100)은 자신의 개별 폐기물 저장소에 유체적으로 결합될 수 있고, 개별 저장소들 각각은 오버플로우 저장소로서 사용될 수 있는 공유 폐기물 저장소에 유체적으로 결합된다.

[0092] 개별적으로 어드레싱가능한 플로우 셀들(100)은 자신의 개별 풀들을 갖기 시약 자원들의 공유 풀을 이용할 수 있기 때문에, 요구에 따라 유체들을 다수의 플로우 셀들(100)로 전달할 수 있는 유체 용액이 바람직할 수 있다. 플로우 셀에 펌프를 내장하는 것은 각각의 플로우 셀(100)이, 그 특정 플로우 셀(100)의 전체 데이터 출력에 의존할 수 있는 그의 표면 위로 지나가는 부피의 양을 지시할 수 있게 한다.

[0093] CMOS 플로우 셀(100)의 내장 가열은 각각의 플로우 셀(100)이 서열분석 런에서 - 심지어 인접한 것들로부터 - 상이한 지점들에 있을 수 있게 한다. 기구-기반 가열을 이용하는 서열분석 기구들은 일반적으로 동일한 온도에서 어드레싱된 인접한 플로우 셀들(100)을 수반하고, 따라서 각각의 플로우 셀(100)은 수행되고 있는 동일한 서

열분석 단계에서 정렬된다. 플로우 셀(100) 상의 내장 가열은 무작위 접근 서열분석기를 가능하게 한다.

[0094] 개별적으로 어드레싱가능한 플로우 셀들(100)의 내장 가열 및 펌핑은 플로우 셀들에서 수행될 수 있는 보다 유연한 업스트림 워크플로우들를 가능하게 할 수 있다. 예를 들어, 하나의 기구에서 라이브러리 제조 및 클러스터링이 요구되고 다른 기구에서 서열분석이 요구되는 경우, 개별적으로 어드레싱가능한 플로우 셀의 내장 기능성은 각각의 기구에 대한 설계 요건들을 완화시켜서, 전체 기구 비용을 낮출 것이다.

[0095] 도 6은 내장된 광원을 갖는 덮개(240)를 갖는 플로우 셀(200)의 일부분의 예를 도시한다. 플로우 셀(200)은 활성 표면(215)을 갖는 센서(210)를 포함한다. 센서(210)는 기판(220) 위에 상주하고 그에 결합된다. 덮개(240)는, 필러들(242)에 의해 분리되어, 센서(210)의 활성 표면(215) 위에 상주한다. 다시 말해서, 필러들(242)은 센서(210)의 활성 표면(215) 위에서 덮개(240)를 지지한다. 예를 들어, 접착제가 덮개(240), 및 필러들(242)의 상부 표면에 적용된다. 접착제는 각각의 필러(242)의 상부 표면과 덮개(240) 사이의 인터페이스를 형성한다. 일부 예들에서, 필러들(242)은 단일 연속 재료이다. 다른 예들에서, 필러들(242)은 재료들의 다수의 층들을 포함한다. 다른 예들에서, 필러들(242)은 다수의 컴포넌트들을 포함한다. 플로우 채널(203)은, 덮개(240) 및 활성 표면(215), 다른 컴포넌트들 중에서 예컨대 필러들(242) 사이에 형성되고 이에 의해 경계지어진다. 광원들(260)이 덮개(240) 내에 내장된다. 일부 예들에서, 광원들(260)은 발광 다이오드들이다. 이 예에 도시된 바와 같이, 광원들(260)은 덮개(240)에 걸쳐 불균일하게 분포될 수 있다. 다른 예들에서, 광원들(260)은 덮개(240)에 걸쳐 균일하게 분포되며, 즉, 광원들(260) 각각 사이에 동일한 거리 간격을 갖는다. 더욱이, 이 예에 도시된 바와 같이, 광원들(260)은 덮개(240)의 저부 표면에 또는 덮개(240)의 저부 표면 상에 위치되며, 여기서 덮개(240)의 저부 표면은 센서(210)의 활성 표면(215)에 가장 가까운 표면이다. 광원들(260)이 활성화될 때, 이들은 여기 광과 같은 광을 플로우 채널(203) 내로 방출한다. 입사 여기 광에 의해 여기되는 형광 표지들은 플로우 셀(200)의 센서(210)에 의해 검출될 수 있는 방출 신호들(예컨대, 여기 광과는 상이한, 그리고, 잠재적으로 서로 상이한 파장 또는 파장들의 광)을 제공할 수 있다. 일부 예들에서, 덮개(240)는 불투명하다. 다른 예들에서, 덮개(240)는 투명하다. 일부 예들에서, 덮개(240)는 투명한 유리 재료를 포함할 수 있다. 다른 예들에서, 덮개(240)는 불투명할 수 있는 플라스틱 재료를 포함할 수 있다.

[0096] 일부 예들에서, 필러들은 단일 연속 재료이다. 다른 예들에서, 필러들은 재료들의 다수의 층들을 포함한다. 다른 예들에서, 필러들은 다수의 컴포넌트들을 포함한다. 또 다른 예들에서, 필러들은 몰드의 연장부이고, 몰드와 연속적이다.

[0097] 도 7은 내장된 광원 및 히터를 갖는 덮개(240)를 갖는 플로우 셀(200)의 일부분의 예를 도시한다. 이 예에서 플로우 셀(200)은 도 6의 것과 유사하고, 또한 히터(241)를 포함한다. 히터(241)는 광원(260) 위에서, 덮개(240) 내에 내장된다. 히터(241)는 불투명할 수 있거나, 다른 식으로 플로우 셀(200) 외부로부터의 입사 광을 차단할 수 있다. 히터(241)는, 활성화될 때, 플로우 채널(203)에 열 에너지를 제공하여, 내부의 내용물을 가열할 수 있다. 광원들(260)은, 활성화될 때, 여기 광과 같은 광을 플로우 채널(203) 내로 방출한다.

[0098] 도 8은 외부 표면 상에 광원(260)을 갖는 덮개(240)를 갖는 플로우 셀(200)의 일부분의 예를 도시한다. 이 예에서 광원(260)은 덮개(240)의 외부 표면, 즉, 센서(210)의 활성 표면(215)으로부터 가장 먼 표면 상에 위치된다. 광원(260)은 함께 그룹화된, 하나 이상의 발광 다이오드들과 같은, 하나 이상의 개별 광원들일 수 있다. 덮개(240)는, 광원(240)에 의해 방출된 광이 센서(210)의 활성 표면(215)의 전부 또는 실질적으로 전부에 걸쳐 분포되도록, 광학적으로 반투명하거나 달리 확산성일 수 있다. 다른 예들에서, 광원들(260)은 덮개(240)의 상부 표면의 일부 또는 전부에 걸쳐 균일하게 또는 불균일하게 분포된 복수의 광원들이다.

[0099] 도 9는 외부 표면 상의 광원 및 내장된 히터(241)를 갖는 덮개(240)를 갖는 플로우 셀(200)의 일부분의 예를 도시한다. 이 예에서 플로우 셀(200)은 도 8의 것과 유사하고, 또한 덮개(240) 내에 히터(241)를 포함한다. 히터(241)는, 활성화될 때, 플로우 채널(203)에 열 에너지를 제공하여, 내부의 내용물을 가열할 수 있다. 일부 예들에서, 히터(241)는 투명하다. 다른 예들에서, 히터(241)는 투명하지 않지만, 광원(260)으로부터의 여기 광을 크게 차단하지 않을 정도로 충분히 작은 크기이다. 예를 들어, 히터(241)는 광이 히터 요소들 사이를 통과하여 센서(210)의 활성 표면(215)을 향해 덮개(240)를 통과하는 것을 허용하는 얇은 저항성 히터일 수 있다.

[0100] 도 10은 외부 표면 상에 광원을 갖는 덮개(240) 및 히터(241)를 갖는 플로우 셀(200)의 일부분의 예를 도시한다. 이 예에서 플로우 셀(200)은 도 8의 것과 유사하고, 또한 센서(210) 아래에 위치된 히터(241)를 포함한다. 히터(241)는, 활성화될 때, 플로우 채널(203)에 열 에너지를 제공하여, 내부의 내용물을 가열할 수 있다. 히터(241)는 광원(260)과 센서(210)의 활성 표면(215) 사이에 위치되지 않기 때문에 명하지 않거나 불투명할 수 있다. 그러나, 히터(241)에 의해 생성된 열 에너지는 센서(210)를 통과하여 플로우 채널(203)에 도달할

것이다. 이러한 구성은, 센서(210)가 열에 민감한 경우, 즉, 생물학적 또는 화학적 분석에 수반된 히터(241)로부터의 열로 인해 승온에서 센서의 성능이 저하되는 경우에, 덜 바람직할 수 있다.

[0101] 도 11은 주변 광원들 및 도파관(261)을 갖는 덮개(240)를 갖는 플로우 셀(200)의 일부분의 예를 도시한다. 플로우 셀(200)의 덮개(240)는 덮개(240)의 주변부를 따라 광원들(260)을 포함한다. 광원들(260)로부터 나오는 광은 도파관(261)에 의해 플로우 채널(203) 내로 지향된다. 도파관(261)은 광원들(260)에 의해 생성된 광을 플로우 채널(203) 내로 분배하는 복수의 도파관들일 수 있다. 일부 예들에서, 광은 센서(210)의 활성 표면(215)에 걸쳐 균일하게 분포되거나 실질적으로 균일하게 분포된다. 일부 예들에서, 덮개(240)는 불투명할 수 있다. 다른 예들에서, 덮개(240)는 투명하거나 투명하지 않을 수 있다.

[0102] 일부 예들에서, 도파관(261)은 하나 초과의 층을 포함할 수 있고, 이들 추가 층들 중 하나는 평탄화 층으로서 작용하거나 광학 필터로서 작용할 수 있다. 광을 도파관 내로 결합시키기 위해, 광을 도파관의 전파 방향(모드들)으로 회절시키는 격자가 형성될 수 있다. 이러한 도파관(261)의 예는 평면 도파관일 수 있다. 높은 효율 및 높은 허용오차 공간을 달성하기 위해(격자에 입사하는 광의 각도 방향으로), 결합 구조체(예컨대, 격자)의 크기가 역할을 하며; 그것은 더 크도록 설계될 수 있다.

[0103] 도 12는 박막 유기 발광 다이오드를 갖는 덮개(240)를 갖는 플로우 셀(200)의 일부분의 예를 도시한다. 덮개(240)는 박막 유기 LED(OLED)(270)를 갖는다. OLED는 전류에 응답하여 광을 방출하는 얇은 층 또는 필름이다. OLED(270)는 덮개(240)의 저부 표면 상에 위치될 수 있고; 즉, OLED(270)는 센서(210)의 활성 표면(215)에 가장 가까운 덮개(240)의 표면 상에 위치된다. 따라서, OLED(270)는 플로우 채널(203)을 적어도 부분적으로 경계짓는다. 다른 예들에서, OLED(270)는, 덮개(240)의 적어도 일부분이 OLED(270)와 플로우 채널(203) 사이에 상주하도록, 덮개(240) 내에 위치된다. 다른 예들에서, OLED(270)는 덮개(240)의 상부 표면 상에 위치된다.

[0104] 도 13은 실리콘 기반 발광 다이오드 덮개를 갖는 플로우 셀(200)의 일부분의 예를 도시한다. 이 예에서, 플로우 셀(200)의 덮개(240)의 전부 또는 실질적으로 전부는 실리콘 기반 LED(271)를 포함한다. 실리콘 기반 LED(271)는 플로우 채널(203)과 적어도 부분적으로 경계를 이루고, 활성화될 때, 센서(210)의 활성 표면(215)을 향해 내부에 광을 방출한다. 다른 예들에서, 덮개(240)는 실리콘 기반 LED(271)를 포함한다.

[0105] 도 14는 몰드-관통 비아들을 갖는 몰드(380) 내의 센서(310)를 갖는 플로우 셀(300)의 일부분의 예를 도시한다. 센서(310)는 그 위에 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면(315)을 갖는다. 센서(310)는 몰드(380) 내에 상주하고, 몰드(380)를 통해 패드들(385)로 연장되는 몰드-관통 비아들(284)에 전기적으로 연결된다. 덮개(340)는, 필러들(342)에 의해 분리되어, 센서(310)의 활성 표면(315) 위에 상주한다. 다시 말해서, 필러들(342)은 센서(310)의 활성 표면(315) 위에서 덮개(340)를 지지한다. 일부 예들에서, 필러들(342)은 단일 연속 재료이다. 다른 예들에서, 필러들(342)은 재료들의 다수의 층들을 포함한다. 다른 예들에서, 필러들(342)은 다수의 컴포넌트들을 포함한다. 또 다른 예들에서, 필러들은 몰드(380)의 연장부이고, 몰드(380)와 연속적이다. 플로우 채널(303)은, 덮개(340) 및 활성 표면(315), 다른 컴포넌트들 중에서 예컨대 필러들(342) 사이에 형성되고 이에 의해 경계지어진다. 몰드 관통 비아(through mold via, TMV)들(381)은 몰드(380)의 저부 표면 상의 패드들(382)로부터, 몰드(380)를 통해, 필러들(342)을 통해 그리고 덮개(340)까지 연장된다. 이 예에서, 덮개(340)는 그의 저부 표면 상에 박막 OLED(370)를 포함한다. OLED(370)는 TMV(381)에 전기적으로 연결된다. 이에 따라, 패드들(382)을 통해 덮개(340) 내의 OLED(370)에 전류가 제공될 수 있다.

[0106] 도 15는 몰드-관통 비아들(381)을 갖는 몰드(380) 내의 센서를 갖는 플로우 셀(300)의 일부분의 다른 예를 도시한다. 이 예에서 플로우 셀(300)은 도 14의 것과 유사하고, 또한 덮개(340) 내에 위치된 히터(341)를 포함한다. 히터(341)는 전기적 연결부를 통해 TMV(381)에 직접적으로 또는 간접적으로 전력을 공급받을 수 있다. 일부 예들에서, 히터(341)는 OLED(370)와 같은 광원과 동일한 TMV(381)에 연결된다. 이들 예에서, OLED(370) 및 히터(341)는 함께 - 즉, 동시에 - 활성화되거나 전력을 공급받는다. 다른 예들에서, OLED(370) 및 히터(341)에 선택적으로 전력을 제공하고 이를 활성화하기 위해 몰드(380)의 저부 상의 별개의 패드들(382)로부터 덮개(340)까지 연장되는 다수의 TMV들(381)이 있다.

[0107] 도 16은 외부 핀들(383)을 갖는 덮개(340)를 갖는 플로우 셀(300)의 일부분의 예를 도시한다. 덮개(340)는, 필러들(342)에 의해 분리되어, 센서(310)의 활성 표면(315) 위에 상주한다. 다시 말해서, 필러들(342)은 센서(310)의 활성 표면(315) 위에서 덮개(340)를 지지한다. 외부 핀들(383)은 덮개(340)를 통해 연장되고, 이 도면에서 OLED(370)인 덮개(340) 내의 광원에 전기적으로 연결된다. 이에 따라, 핀들(383)을 통해 덮개(340) 내의 OLED(370)에 전류가 제공될 수 있다.

[0108] 도 17은 외부 핀들을 갖는 덮개(340)를 갖는 플로우 셀(300)의 일부분의 다른 예를 도시한다. 이 예에서 플로우 셀(300)은 도 16의 것과 유사하고, 또한 덮개(340) 내에 히터(341)를 포함한다. 히터(341)는 전기적 연결부를 통해 외부 핀(383)에 직접적으로 또는 간접적으로 전력을 공급받을 수 있다. 일부 예들에서, 히터(341)는 OLED(370)와 같은 광원과 동일한 핀(383)에 연결된다. 이들 예에서, OLED(370) 및 히터(341)는 함께 - 즉, 동시에 - 활성화되거나 전력을 공급받는다. 다른 예들에서, OLED(370) 및 히터(341)에 선택적으로 전력을 제공하고 이를 활성화하기 위한 다수의 핀들(383)이 있다.

[0109] 도 18은 내장된 유체 채널들을 갖는 덮개(440)를 갖는 플로우 셀(400)의 일부분의 예의 측면도를 도시한다. 플로우 셀(400)은 활성 표면(415)을 갖는 센서(410)를 갖는다. 센서(410)는 센서(410)를 패드들(485)에 전기적으로 연결하기 위해 관통하여 연장되는 TMV들(484)을 갖는 몰드(480) 내에 상주한다. 덮개(440)는, 필러들(442)에 의해 분리되어, 센서(410)의 활성 표면(415) 위에 상주한다. 다시 말해서, 필러들(442)은 센서(410)의 활성 표면(415) 위에서 덮개(440)를 지지한다. 플로우 채널(403)은, 덮개(440) 및 활성 표면(415), 다른 컴포넌트들 중에서 예컨대 필러들(442) 사이에 형성되고 이에 의해 경계지어진다. 덮개는 광원(460)을 포함한다. 광원(460)은 덮개(440)의 저부 표면, 즉, 센서(410)의 활성 표면(415)에 가장 가까운 덮개(440)의 표면 상에 있거나 이에 근접할 수 있다. 광원은 단일 LED, 복수의 LED들, 센서의 활성 표면(415) 상에 광을 분배하기 위해 도파관을 이용하는 덮개(440)의 주변부를 따라 있는 LED들, 박막 OLED, 실리콘 기반 LED, 또는 다른 광원일 수 있다. 다수의 유체 공급원 채널들(404)은 유체 입구(401)로 공급되고 그에 유체적으로 결합된다. 유체 입구(401)는 플로우 채널(403)에 유체적으로 결합되고, 이는 차례로 유체 출구(402)에 유체적으로 결합된다. 동작 시, 시약들 및 세척액들과 같은 유체들은 유체 공급원 채널들(404)을 통해, 유체 입구(401)를 통해, 그리고 플로우 채널(403) 내로 흐른다. 이어서, 유체는 유체 출구(402)를 통해 밖으로 이동한다. 유체는, 예를 들어, 본 명세서에 설명된 것들과 같은 펌프에 의해 이동될 수 있다. 본 명세서에 설명된 유체의 유동은 유체 입구(401)로부터 유체 출구(402)로 하류 방향으로 흐르는 것으로 설명되었지만, 그럼에도 불구하고 유동은 반대 방향으로 이동할 수 있다. 이 도면에 5개의 유체 공급원 채널들이 도시되어 있지만, 특정 구현예에 따라 5개보다 적거나 많은 유체 공급원 채널들이 있을 수 있음을 이해해야 한다.

[0110] 도 19는 도 18에 도시된 플로우 셀(400)의 일부분의 예의 평면도를 도시한다. 플로우 셀(400)은 센서(이 도면에 도시되지 않음)를 수용하는 몰드(480) 위의 덮개(440)를 포함한다. 유체는 입구 포트들(465)을 통해 채널들(404)에 제공되며, 이는 유체 입구(401)에 연결된다. 이어서, 유체는 플로우 채널(이 도면에 도시되지 않음)을 통해 센서 위로 그리고 유체 출구(402)를 통해 밖으로 이동한다.

[0111] 도 20은 도 18에 도시된 플로우 셀(400)의 일부분의 예의 하부 개략도를 도시한다. 센서(410)는 몰드(480) 내에 상주한다. 몰드 관통 비아들(TMV)(484)은 센서(410)를 몰드(480)의 저부에 있는 접합 패드들(485)에 연결한다. 이 도면에 8개의 접합 패드들이 도시되어 있지만, 특정 구현예에 따라 8개보다 적거나 많은 접합 패드들 및 연결부들이 있을 수 있음을 이해해야 한다.

[0112] 도 21은 내장된 유체 채널들 및 저장소들을 갖는 덮개(540)를 갖는 플로우 셀(500)의 일부분의 예를 도시한다. 센서(510)는 그 위에 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면(515)을 갖는다. 센서(510)는 몰드(580) 내에 상주하고, 몰드(580)를 통해 패드들(582)로 연장되는 몰드-관통 비아들(581)에 전기적으로 연결된다. 덮개(540)는, 필러들(542)에 의해 분리되어, 센서(510)의 활성 표면(515) 위에 상주한다. 다시 말해서, 필러들(542)은 센서(510)의 활성 표면(515) 위에서 덮개(540)를 지지한다. 플로우 채널(503)은, 덮개(540) 및 활성 표면(515), 다른 컴포넌트들 중에서 예컨대 필러들(542) 사이에 형성되고 이에 의해 경계지어진다. 몰드 관통 비아(TMV)들(581)은 몰드(580)의 저부 표면 상의 패드들(582)로부터, 몰드(580)를 통해, 필러들(542)을 통해 그리고 덮개(540)까지 연장된다. 이 예에서, 덮개(540)는 그의 저부 표면 상에 박막 OLED(570)를 포함한다. OLED(570)는 TMV(581)에 전기적으로 연결된다. 이에 따라, 패드들(582)을 통해 덮개(540) 내의 OLED(570)에 전류가 제공될 수 있다.

[0113] OLED(570)에 추가하여, 이러한 도 21에 도시된 것을 포함하는 소정 예들에서, 각각의 저장소는 각각의 저장소(567)로부터 유체 입구(501)로의 흐름을 조절하기 위해 채널 및 밸브(563)를 통해 입구 포트(501)에 결합될 수 있다. 입구 포트(501)로부터 들어가는 유체는 생물학적 또는 화학적 분석의 일부로서 플로우 채널(503)을 통해 이동한다. 플로우 채널(503)을 통해 이동한 후, 유체는 유체 출구(502)를 통해 빠져나간다. 본 명세서의 다른 예들에서 설명된 바와 같이, 유체는 유체 입구(501), 플로우 채널(503)을 포함하는 채널들을 통해, 그리고 펌프(이 도면에 도시되지 않음)에 의해 유체 출구(502)를 통해 밖으로 인출될 수 있다.

[0114] 도 22는 공유 덮개(640)를 갖는 다수의 센서들(610)을 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다. 덮개(640)는

필러들(642)을 통해 센서들(610) - 각각 몰드(680) 내에 있음 - 에 고정된다. 플로우 채널(603)은, 덮개(640) 및 각각의 센서(610)의 활성 표면(615), 다른 컴포넌트들 중에서 예컨대 필러들(642) 사이에 형성되고 이에 의해 경계지어진다. 유체는 유체 입구(601)를 통해 각각의 센서(610) 위의 플로우 채널(603)에 들어가고 유체 출구(602)를 통해 빠져나간다. 덮개(640) 내에 그리고 플로우 채널(603) 위에는 우회 채널(608)이 상주하며, 이는 유체가 센서들(610) 중 하나 위의 플로우 채널(603)을 통하는 대신 덮개(640)를 통해 흐를 수 있는 대체 경로를 제공한다. 덮개(640)를 통해 흐르는 유체는 우회 채널(608)을 통해 또는 유체 입구(601) 내로 그리고 대응하는 플로우 채널(603) 내로 이동할 수 있다. 플로우 채널(603)을 통해 흐르는 유체는 유체 출구(602)를 통해 빠져나가, 우회 채널(608)을 통해 그리고 전달 채널(609) 내로 다음 센서(610)의 다음 유체 입구(601) 및 우회 채널(608)을 향해 흐르는 유체와 합류한다. 유체가 마지막 센서(601)의 유체 출구(602) 및 우회 채널(608)을 빠져나간 후, 유체는 덮개(640)를 빠져나간다.

[0115] 도 22에 도시된 유체 경로들은 다른 플로우 채널(603)과 직렬인 각각의 플로우 채널(603)을 도시한다. 다른 예들에서, 플로우 채널들(603)은 병렬로 배열될 수 있는데, 즉, 하나의 센서(610)의 플로우 채널(603) 또는 우회 채널(608)을 통해 이동하는 유체는 다른 센서(610)의 플로우 채널(603) 또는 우회 채널(608)을 통해 흐르지 않는다. 일부 예들에서, 모든 센서들은 아니지만 일부 센서들은 플로우 채널(603) 위에 우회 채널(608)을 갖는다. 일부 예들에서, 덮개(640)는 플로우 채널 주위로, 옆으로, 또는 다른 식으로 플로우 채널 위가 아닌 곳으로 이동하는 우회 채널들을 포함한다. 또한, 일부 예들은 유체들을 특정 센서들에 직접적으로 또는 간접적으로 전달하기 위한 추가 채널들을 포함한다.

[0116] 도 23은 활성 표면(715) 상에 내장된 광원들을 갖는 센서(710)의 예를 도시한다. 활성 표면(715)을 갖는 센서(710)의 단면도가 도시된다. 활성 표면(715)은 복수의 반응 사이트들(790)을 포함한다. 반응 사이트들(790) 사이에는 광원들(760)을 포함하는 틈새 영역들이 있다. 일부 예들에서, 반응 사이트들과 광원들 사이에는 일대일 비가 존재한다. 다른 예들에서, 반응 사이트들과 광원들 사이에는 일대일보다 작은 비가 존재한다. 다른 예들에서, 반응 사이트들과 광원 사이에는 일대일보다 큰 비가 존재한다. 각각의 센서(710)의 활성 표면(715)은 지정된 반응들을 동시에 및/또는 병렬로 검출할 수 있다.

[0117] 도 24는 내장된 광원들을 갖는 대향하는 센서들(710)을 갖는 플로우 셀의 일부분의 예를 도시한다. 2개의 센서들(710)은, 하나의 센서(710)의 활성 표면(715)이 다른 센서(710)의 활성 표면(715)에 대면하도록, 서로 대면하여 배향된다. 플로우 채널(703)은 센서들(710)의 활성 표면들(715) 사이의 영역에 형성된다. 센서(710)의 각각의 활성 표면(715)은 반응 사이트들(790) 및 광원들(760) 둘 모두를 포함한다. 하나의 센서(710)의 활성 표면(715)의 광원들(760)은, 활성화될 때, 다른 센서(710)의 활성 표면(715)의 반응 사이트들(790)을 조명한다. 마찬가지로, 다른 센서(710)의 활성 표면의 광원들(760)은, 활성화될 때, 하나의 센서(710)의 활성 표면(715)의 반응 사이트들(790)을 조명한다. 일부 예들에서, 각각의 활성 표면(715)의 광원들(760)은 동일한 시간에(동시에) 활성화되어, 대향하는 센서들(710)의 활성 표면들(715) 둘 모두를 동일한 시간에(동시에) 조명할 수 있다. 다른 예들에서, 각각의 활성 표면(715)의 광원들(760)은 상이한 시간들에 활성화되어, 센서들(710) 중 하나의 활성 표면(715)을 조명하지만 다른 것은 조명하지 않을 수 있다.

[0118] 일부 예들에서, 센서(710)의 활성 표면(715)의 모든 광원들(760)은 동일한 파장 또는 파장들의 광을 방출할 수 있다. 다른 예들에서, 센서(710)의 활성 표면(715)의 광원들(760)의 서브세트는 광의 파장들의 서브세트를 방출하는 반면, 센서(710)의 활성 표면(715)의 광원들(760)의 상이한 서브세트는 광의 파장들의 상이한 서브세트를 방출한다. 추가 예로서, 제1 센서(710)는 청색 광을 방출하는 제1 세트의 광원들(760) 및 적색 광을 방출하는 제2 세트의 광원들(760)을 포함하는 활성 표면(715)을 가질 수 있고; 제2 센서는 제1 센서와 동일하거나 상이한 파장들을 방출하는 광원들을 가질 수 있다.

[0119] 도 25는 내장된 광원들을 갖는 대향하는 센서들을 갖는 플로우 셀의 일부분의 다른 예를 도시한다. 활성 표면(815)을 갖는 제1 센서(810)는 몰드(880) 내에 상주한다. 활성 표면(815)을 갖는 제2 센서(811)는 제2 몰드(881)와 함께 상주한다. 제1 센서(810)의 활성 표면(815)은 제2 센서(811)의 활성 표면(815)에 대면한다. 플로우 채널(803)은 제1 센서(810)의 활성 표면(815)과 제2 센서(811)의 활성 표면(815) 사이의 영역에 형성된다. 제1 센서(810)를 수용하는 몰드(880)는 유체 입구(801) 및 유체 출구(802)를 포함하며, 이들 각각은 플로우 채널(803)에 대한 유체 접근을 제공한다. 이 예에서, 유체 입구(801) 및 유체 출구(802)는 각각 센서(810)의 대향 측들 상에서 몰드(880)를 통해 연장된다. 필러들(842)은 몰드(840)와 몰드(841)를 분리하며, 이는, 이 예에서, 제1 센서(810)의 활성 표면(815)과 제2 센서(811)의 활성 표면(815) 사이의 거리에 대응한다.

[0120] 도 26은 가요성 표면 상의 센서들의 예를 도시한다. 제조 프로세스 동안, 이 예에서, 제1 센서(810) 및 제2 센

서(811)는 각각 가요성 표면(895)에 결합된다. 일부 예들에서, 제1 센서(810) 및 제2 센서(811)는 접착제를 사용하여 가요성 표면(985)에 결합된다. 제1 센서(810) 및 제2 센서(811)는 각각 활성 표면(815)을 갖는다. 제2 센서(811)는 몰드(881) 내에 상주한다. 이 도면에 도시된 바와 같이, 몰드(881)는 그에 결합된 필러들(824)을 갖는다. 제1 센서(810)는 몰드(880) 내에 상주한다. 이 도면에 도시된 바와 같이, 몰드(880)는 그에 결합된 필러들(842)을 갖는다. 몰드(880)의 필러들(842)은 몰드(881)의 필러들(842)과 정합한다. 다른 예들에서, 몰드(881)는 그에 결합된 필러들을 갖지 않지만, 오히려 대향하는 센서의 몰드(880)에 결합된 필러들(842)과 정합한다. 다른 예들에서, 몰드(880)는 그에 결합된 필러들을 갖지 않지만, 오히려 대향하는 센서의 몰드(881)에 결합된 필러들(842)과 정합한다. 일부 예들에서, 펌프(이 도면에 도시되지 않음)가 플로우 채널(803)에 결합된다.

[0121] 계속해서 도 26을 참조하면, 몰드(880)는 유체 입구(801) 및 유체 출구(802)를 포함한다. 일부 예들에서, 가요성 표면(895)은 가요성 표면(895)을 통해 유체 입구(801) 및 유체 출구(802)로의 유체 접근을 제공하는 개구들 또는 구멍들을 포함한다. 다른 예들에서, 유체 입구(801) 및 유체 출구(802)는 가요성 표면(895)을 통하지 않고 직접 채널들에 유체적으로 결합된다. 다른 예들에서, 몰드(880)는 유체 입구(801) 및 유체 출구(802)를 포함하지 않고; 오히려, 유체 입구(801) 및 유체 출구(802)는 몰드(880)와 몰드(881) 사이에 상주하는 필러들(842)을 통해 또는 그 주위로 연장된다.

[0122] 일부 예들에서, 가요성 표면은 폴리이미드 필름들로 제조된 표준 가요성 회로들을 포함할 수 있다. 가요성 표면의 두께는 예를 들어, 10 μm 내지 100 μm로 변할 수 있다. 가요성 표면은 또한, 예를 들어 센서들을 포함하는 그에 부착된 컴포넌트들을 전기적으로 결합하기 위한, 구리 전기 라인들을 포함할 수 있다.

[0123] 도 27은 가요성 표면 상에서 함께 접힌 센서들의 예를 도시한다. 도 26에 도시된 것과 같은 가요성 표면 상에 배치된 센서들은, 도 27에 도시된 바와 같이, 센서들의 활성 표면들이 서로 대면하도록 함께 접힐 수 있다. 활성 표면(815)을 갖는 제1 센서(810)는 몰드(880) 내에 상주한다. 활성 표면(815)을 갖는 제2 센서(811)는 제2 몰드(881)와 함께 상주한다. 제1 센서(810)의 활성 표면(815)은 제2 센서(811)의 활성 표면(815)에 대면한다. 플로우 채널(803)은 제1 센서(810)의 활성 표면(815)과 제2 센서(811)의 활성 표면(815) 사이의 영역에 형성된다. 제1 센서(810)를 수용하는 몰드(880)는 유체 입구(801) 및 유체 출구(802)를 포함하며, 이들 각각은 플로우 채널(803)에 대한 유체 접근을 제공한다. 이 예에서, 유체 입구(801) 및 유체 출구(802)는 각각 센서(810)의 대향 측들 상에서 몰드(880)를 통해 연장된다. 필러들(842)은 몰드(840)와 몰드(841)를 분리하며, 이는, 이 예에서, 제1 센서(810)의 활성 표면(815)과 제2 센서(811)의 활성 표면(815) 사이의 거리에 대응한다. 몰드들(880, 881)은, 예를 들어 접착제에 의해, 가요성 표면(895)에 각각 결합된다. 몰드들(880, 881) 사이에 상주하는 가요성 표면(895)은 제1 센서(810)의 활성 표면(815)이 제2 센서(811)의 활성 표면(815)에 대면하도록 구부러지고 굽혀질 수 있다. 전기 경로들은 몰드(880)의 저부 표면 상의 패드들(882)로부터 가요성 표면(895)의 대향 측 상의 패드들(896)로 가요성 표면(895)을 통해 연장될 수 있다.

[0124] 도 28은 다수의 개별적으로 어드레싱가능한 플로우 셀들을 갖는 기구를 동작시키는 방법의 흐름도를 도시한다. 제1 플로우 셀은 저장소에 유체적으로 결합된다(910). 제2 플로우 셀은 저장소에 유체적으로 결합된다(912). 일부 예들에서, 제1 플로우 셀 및 제2 플로우 셀은 동시에 또는 거의 동시에 저장소에 유체적으로 결합된다. 다른 예들에서, 제1 플로우 셀 및 제2 플로우 셀은 1분 초과 간격과 같이 상이한 시간들에 저장소에 유체적으로 결합된다. 다른 예들에서, 제1 플로우 셀만이 저장소에 유체적으로 결합된다. 일부 예들에서, 제1 플로우 셀 및 제2 플로우 셀은 동일한 저장소에 결합된다. 다른 예들에서, 제1 플로우 셀 및 제2 플로우 셀은 상이한 저장소들에 결합된다. 다른 예들에서, 제1 플로우 셀 및 제2 플로우 셀은 다수의 저장소들에 결합된다. 저장소는 다양한 시약들 또는 세척액들을 함유할 수 있다.

[0125] 제1 플로우 셀 및/또는 제2 플로우 셀이 저장소에 유체적으로 결합된 후, 유체는 저장소로부터 제1 플로우 셀의 플로우 채널 내로 이동되고(920) 그리고 저장소로부터 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내로 이동된다(922). 일부 예들에서, 저장소로부터의 유체는 동시에 또는 거의 동시에 제1 플로우 셀 내로 이동되고(920) 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내로 이동된다(922). 다른 예들에서, 저장소로부터의 유체는 1분 초과 간격과 같이 상이한 시간들에 제1 플로우 셀 내로 이동되고(920) 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내로 이동된다(922). 제1 플로우 셀의 플로우 채널은 가열된다(930). 제2 플로우 셀의 플로우 채널은 가열된다(932). 일부 예들에서, 제1 플로우 셀의 플로우 채널 내의 유체가 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내의 유체와 상이한 온도에 있도록, 제1 플로우 셀의 플로우 채널이 가열되는 반면(930) 제2 플로우 셀의 플로우 채널은 가열되지 않는다. 다른 예들에서, 제1 플로우 셀의 플로우 채널 및 제2 플로우 셀의 플로우 채널은 동시에 또는 거의 동시에 가열된다.

[0126] 제1 플로우 셀의 플로우 채널이 조명되고, 예를 들어, 플로우 채널의 이미지를 캡처하거나 그렇지 않으면 플로우 셀의 센서의 활성 표면 상의 반응 사이트들로부터의 방출된 광을 검출함으로써, 신호들이 검출/획득된다(940). 제2 플로우 셀의 플로우 채널이 조명되고, 예를 들어, 플로우 채널의 이미지를 캡처하거나 그렇지 않으면 플로우 셀의 센서의 활성 표면 상의 반응 사이트들로부터의 방출된 광을 검출함으로써, 신호들이 검출/획득된다(942). 일부 예들에서, 제2 플로우 셀의 플로우 채널이 조명되고 신호들이 검출/획득되는 것(942)과 동시에 또는 거의 동시에, 제1 플로우 셀의 플로우 채널이 조명되고 신호들이 검출/획득된다(940). 다른 예들에서, 제2 플로우 셀의 플로우 채널이 조명되고 신호들이 검출/획득되는 것(942)과 상이한 시간에, 제1 플로우 셀의 플로우 채널이 조명되고 신호들이 검출/획득된다(940).

[0127] 유체를 제1 플로우 셀 및/또는 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내로 이동시키고(920, 922), 제1 플로우 셀 및/또는 제2 플로우 셀의 플로우 채널을 가열하고(930, 932), 제1 플로우 셀 및/또는 제2 플로우 셀의 플로우 채널을 조명하고 그로부터 신호들을 검출하는(940, 942) 프로세스는, 효소 조작 및 광 또는 신호 검출 또는 획득의 반복적인 사이클을 형성할 수 있다. 일부 예들에서, 반복적인 사이클은, 유체를 제1 플로우 셀 및/또는 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내로 이동시키고(920, 922), 제1 플로우 셀 및/또는 제2 플로우 셀의 플로우 채널을 조명하고 그로부터 신호들을 검출하는 것(940, 942)을 포함하지만, 제1 플로우 셀 및/또는 제2 플로우 셀의 플로우 채널을 가열하는 것(930, 932)은 포함하지 않는다. 복수의 이러한 반복적인 사이클들은 DNA 서열분석 런과 같은 서열분석 런을 형성할 수 있다. 단일 플로우 셀 상에서 서열분석 런이 발생할 수 있다. 다수의 플로우 셀들 상에서 다수의 서열분석 런들이 발생할 수 있다. 일부 예들에서, 제1 플로우 셀 상의 서열분서 런은 제2 플로우 셀 상의 서열분석 런과 상이한 시간에 시작한다. 일부 예들에서, 각각의 플로우 셀은 자신의 펌프를 포함하며, 이에 의해 유체는 저장소로부터 플로우 셀을 통해 이동될 수 있다. 일부 예들에서, 플로우 셀은 로직 회로부 및/또는 전자 메모리, 및 플로우 셀 상의 펌프를 작동시키기 위해 전자 메모리에 저장된 명령어들을 실행하는 프로세서를 포함한다. 추가의 예들에서, 플로우 셀은 로직 회로부 및/또는 전자 메모리, 및 플로우 셀이 제거가능하게 결합되는 기구 상의 하나 이상의 밸브들을 작동시키기 위해 전자 메모리에 저장된 명령어들을 실행하는 프로세서를 포함할 수 있다.

[0128] 도 29는 대향하는 센서들을 갖는 플로우 셀을 제조하는 방법의 흐름도를 도시한다. 이 예에서, 본 방법은 가요성 표면 상에 제1 센서 및 제2 센서를 형성하는 단계(951) - 여기서 제1 및 제2 센서들 각각은 복수의 반응 사이트들을 갖는 활성 표면을 포함하고, 활성 표면은 복수의 내장된 조명원들을 포함함 -; 및 제1 센서가 제2 센서와 대면할 때까지 가요성 표면을 접음으로써(952), 제1 센서와 제2 센서 사이에 플로우 채널이 형성되게 하는 단계를 포함한다. 본 방법은 펌프를 플로우 채널에 유체적으로 결합하는 단계(953)를 추가로 포함할 수 있다.

[0129] 일부 예들에서, 플로우 셀은 전기 컴포넌트들(예를 들어, 전극들) 또는 물리적 구조체들(예를 들어, 헤링본 트렌치들)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 광학적으로 투명하지 않거나 불투명한 특징부들을 갖는 상부 층을 포함한다. 이들 성능 향상 특징부들의 통합은 더 빠른 SBS 동역학적 결과를 달성하는 데 도움을 줄 수 있고, 상부 층이 통합되는 플로우 셀들의 성능에 긍정적인 영향을 줄 수 있다.

[0130] 일부 예들에서, 필러들은 단일 연속 재료이다. 다른 예들에서, 필러들은 재료들의 다수의 층들을 포함한다. 다른 예들에서, 필러들은 다수의 컴포넌트들을 포함한다. 또 다른 예들에서, 필러들은 몰드의 연장부이고, 몰드와 연속적이다.

[0131] 도면들에서의 흐름도 및 블록도들은 본 구현예의 다양한 예들에 따른 시스템들, 방법들, 및 컴퓨터 프로그램 제품들의 가능한 구현예들의 아키텍처, 기능성, 및 동작을 예시한다. 이와 관련하여, 흐름도 또는 블록도들 내의 각각의 블록은 모듈, 세그먼트, 또는 명령어들의 일부분을 나타낼 수 있으며, 이는 특정된 논리 기능(들)을 구현하기 위한 하나 이상의 실행가능한 명령어들을 포함한다. 일부 대안적인 구현예들에서, 블록들에 언급된 기능들은 도면들에서 언급된 순서를 벗어나서 발생할 수 있다. 예를 들어, 연속으로 도시된 2개의 블록들은, 실제로는, 실질적으로 동시에 실행될 수 있거나, 또는 블록들은 때때로 관련된 기능성에 따라 역순으로 실행될 수 있다. 블록도들 및/또는 흐름도 예시의 각각의 블록, 및 블록도들 및/또는 흐름도 예시에서의 블록들의 조합들은, 특정된 기능들 또는 동작들을 수행하거나 특수 목적 하드웨어 및 컴퓨터 명령어들의 조합들을 수행하는 특수 목적 하드웨어-기반 시스템들에 의해 구현될 수 있다는 것에 또한 유의할 것이다.

[0132] 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 예들만을 기술하는 목적을 위한 것이고, 제한하려는 의도는 아니다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수의 형태들("a", "an" 및 "the")은 문맥상 명백히 다르게 나타나지 않는다면 복수의 형태들도 마찬가지로 포함하는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 사용될 때 "포함한다(comprise)" 및/또는 "포함하는(comprising)"이라는 용어들은 진술되는 특징들, 정수들, 단계들, 프로세스들, 동작들, 요소들,

및/또는 컴포넌트들의 존재를 특정하지만, 하나 이상의 다른 특징들, 정수들, 단계들, 프로세스들, 동작들, 요소들, 컴포넌트들 및/또는 이들의 그룹들의 존재 또는 부가를 배제하지 않는다는 것이 추가로 이해될 것이다.

[0133] 만약 있다면, 아래의 청구범위에서 모든 수단 또는 단계 플러스 기능 요소들의 대응하는 구조들, 재료들, 동작들, 및 균등물들은, 구체적으로 청구된 다른 청구된 요소들과 조합하여 기능을 수행하기 위한 임의의 구조, 재료 또는 동작을 포함하도록 의도된다. 하나 이상의 예들의 설명은 예시 및 설명의 목적을 위해 제시되었지만, 총망라하거나 개시된 형태로 제한되도록 의도되지 않는다. 많은 수정들 및 변형들이 당업자에게 명백할 것이다. 다양한 양태들 및 실제 응용을 가장 잘 설명하기 위해, 그리고 당업자가 고려되는 특정 용도에 맞춰진 바와 같은 다양한 수정들과 함께 다양한 예들을 이해할 수 있게 하기 위해 임의의 예가 선택되고 기술되었다.

[0134] 하기에 더 상세히 논의되는 전술한 개념들 및 추가의 개념들의 모든 조합들은 (그러한 개념들이 상호 불일치하지 않는다면) 적어도 본 명세서에 기술된 바와 같은 이득들을 달성하도록 본 명세서에 개시된 요지의 일부인 것으로 고려된다는 것이 이해되어야 한다. 특히, 본 개시내용의 끝부분에 나타나는 청구범위 발명 요지의 모든 조합들은 본 명세서에 개시된 요지의 일부인 것으로 고려된다. 참고로 포함된 임의의 개시내용에서 또한 나타날 수 있는 본 명세서에서 명시적으로 사용된 용어는 본 명세서에 개시된 특정 개념과 가장 일치하는 의미가 부여되어야 함이 또한 이해되어야 한다.

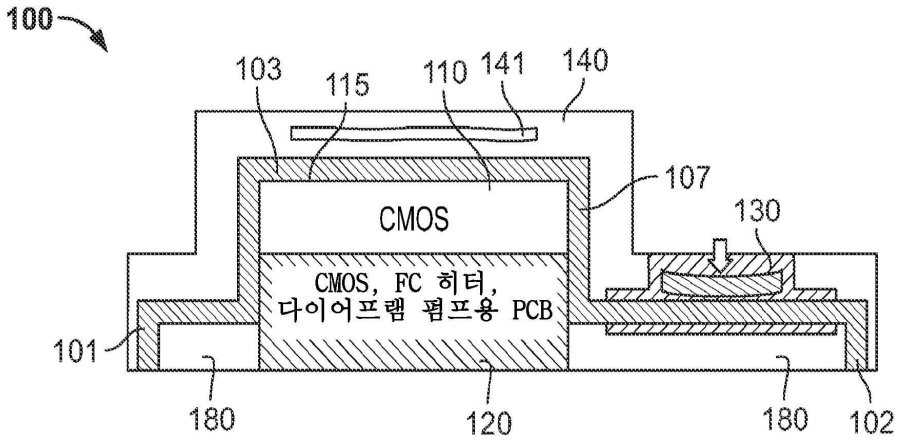
[0135] 이러한 서면 설명은 본 요지를 개시하기 위해, 그리고 또한, 당업자가, 임의의 디바이스들 또는 시스템들을 제조하고 사용하는 것 및 임의의 포함된 방법들을 수행하는 것을 포함하여, 본 요지를 실시할 수 있게 하기 위해 예들을 사용한다. 본 요지의 특허가능한 범주는 청구범위에 의해 한정되며, 당업자에게 떠오르는 다른 예들을 포함할 수 있다. 그러한 다른 예들은, 이들이 청구범위의 문자적 언어와 상이하지 않은 구조적 요소들을 갖는 경우, 또는 이들이 청구범위의 문자적 언어와의 비실질적 차이를 갖는 등가의 구조적 요소들을 갖는 경우, 청구범위의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.

[0136] 위의 설명은 예시적인 것이며 비제한적인 것으로 의도된다는 것이 이해될 것이다. 예를 들어, 전술한 예들(및/또는 그의 양태들)은 서로 조합하여 사용될 수 있다. 또한, 특정 상황 또는 재료를 그 범주로부터 벗어나지 않고 다양한 예들의 교시내용에 적응시키기 위해 많은 수정들이 이루어질 수 있다. 본 명세서에 기술된 재료들의 치수들 및 유형들은 다양한 예들의 파라미터들을 정의하도록 의도되지만, 이들은 결코 제한하는 것이 아니며 단지 예로서 제공된다. 많은 다른 예들이 상기 설명을 검토할 때 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 다양한 예들의 범주는, 첨부된 청구범위를 참조하여, 이러한 청구범위의 권리를 갖는 등가물들의 전체 범주와 함께 결정되어야 한다. 첨부된 청구범위에서, 용어들 "포함하는(including)" 및 "여기서(in which)"는 각자의 용어들 "포함하는(comprising)" 및 "여기서(wherein)"의 평이한 영어 등가물들로서 사용된다. 더욱이, 하기의 청구범위에서, 용어들 "제1", "제2", 및 "제3" 등은 단지 라벨로서 사용되며, 그들의 대상들에 수치 요건을 부과하도록 의도되지 않는다. 본 명세서에서 "~에 기초하는(based on)"라는 용어의 형태들은 요소가 부분적으로 기초하는 관계들뿐만 아니라 요소가 전적으로 기초하는 관계들을 포함한다. "정의된"이라는 용어의 형태들은 요소가 부분적으로 정의되는 관계들뿐만 아니라 요소가 전적으로 정의되는 관계들을 포함한다. 또한, 하기의 청구범위의 제한은 수단-플러스-기능 포맷으로 작성되지 않으며, 그러한 청구범위 제한이, 추가 구조가 결여된 기능에 대한 진술이 뒤따르는 문구 "~위한 수단(means for)"를 명시적으로 사용하지 않는 한 그리고 그러할 때까지, 35 U.S.C. § 112, 6번째 단락에 기초하여 해석되도록 의도되지 않는다. 전술된 그러한 모든 목적들 또는 이점들이 반드시 임의의 특정 예에 따라 달성될 수 있는 것은 아니라는 것을 이해하여야 한다. 따라서, 예를 들어, 당업자는, 본 명세서에 기술된 시스템들 및 기법들이 본 명세서에 교시되거나 제안될 수 있는 바와 같은 다른 목적들 또는 이점들을 반드시 달성하지 않고도 본 명세서에 교시된 바와 같은 하나의 이점 또는 이점들의 그룹을 달성하거나 최적화하는 방식으로 구현되거나 수행될 수 있다는 것을 인식할 것이다.

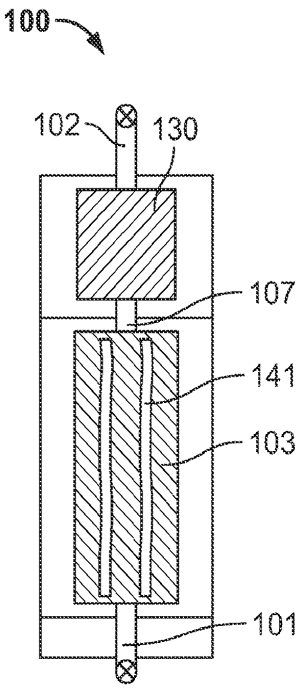
[0137] 본 요지는 단지 제한된 수의 예들과 관련하여 상세히 기술되었지만, 본 요지가 그러한 개시된 예들로 제한되지 않는다는 것이 용이하게 이해되어야 한다. 오히려, 본 요지는, 지금까지 기술되지 않았지만 본 요지의 사상 및 범주에 상응하는, 임의의 수의 변형들, 변경들, 치환들 또는 등가의 배열들을 포함하도록 수정될 수 있다. 추가적으로, 본 요지의 다양한 예들이 기술되었지만, 본 개시내용의 양태들은 기술된 예들 중 일부만을 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 일부 예들이 소정 수의 요소들을 갖는 것으로 기술되지만, 본 요지는 소정 수보다 적거나 많은 요소들로 실시될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 본 요지는 전술한 설명에 의해 제한되는 것으로 간주되어서는 안되며, 첨부된 청구범위의 범주에 의해서만 제한된다.

도면

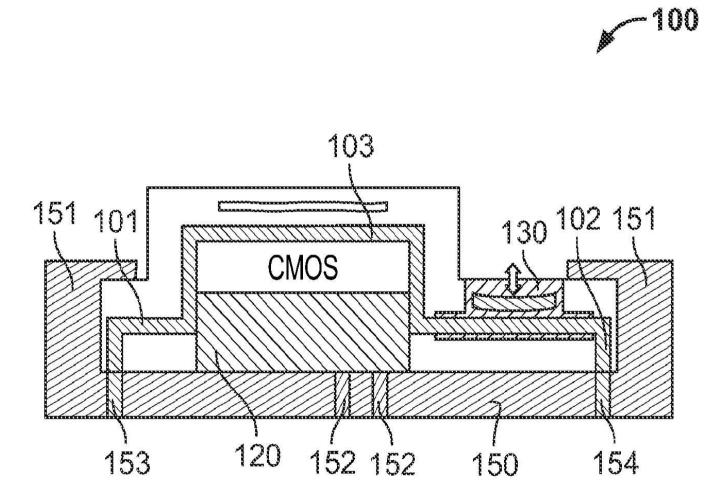
도면1


100
103
115
110
141
140
107
130
CMOS
CMOS, FC 히터,
다이어프램 펌프용 PCB
101
180
120
180
102

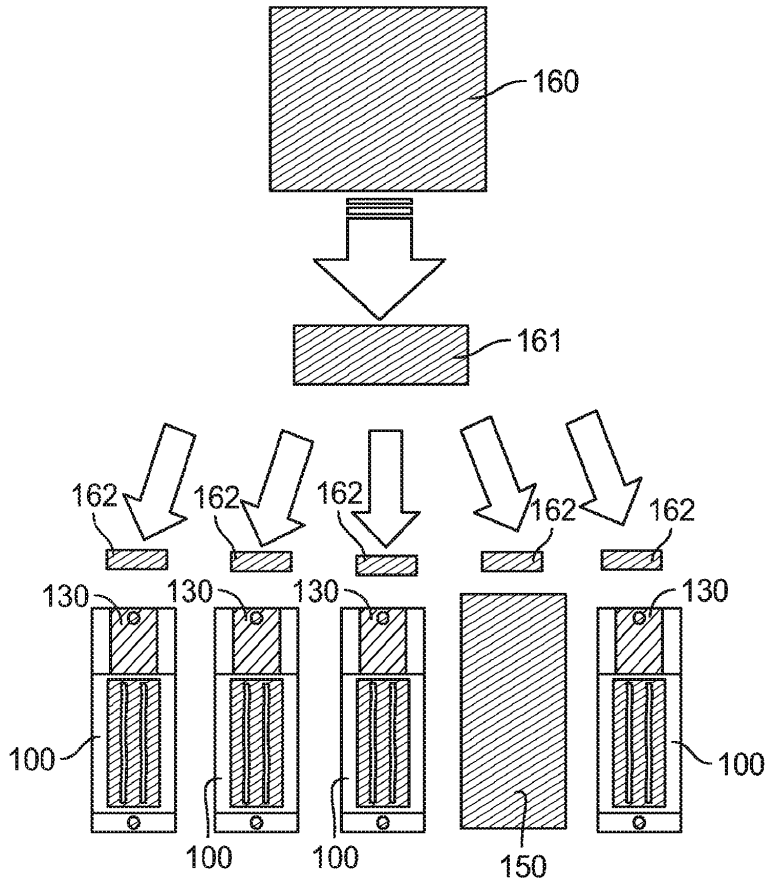
도면2


100
102
130
107
141
103
101

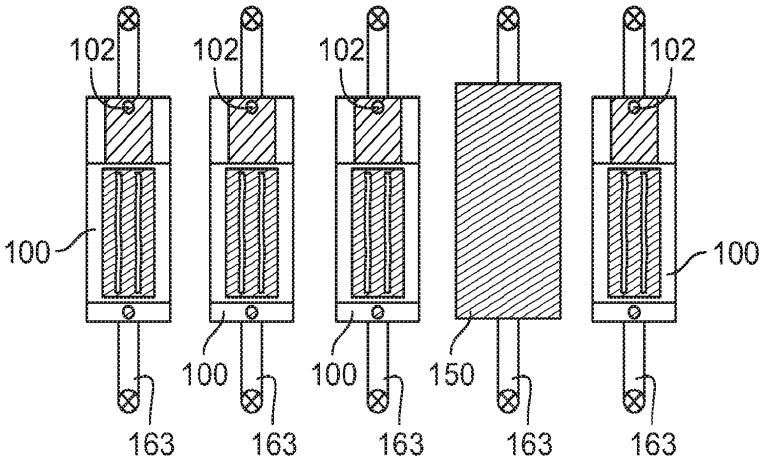
도면3


100
103
151
101
CMOS
130
102
151
153
120
152
152
150
154

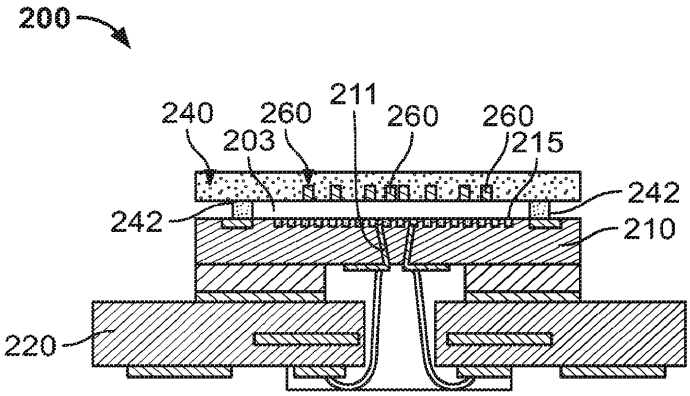
도면4


160
161
162
162
162
162
162
130
130
130
130
100
100
100
150
100

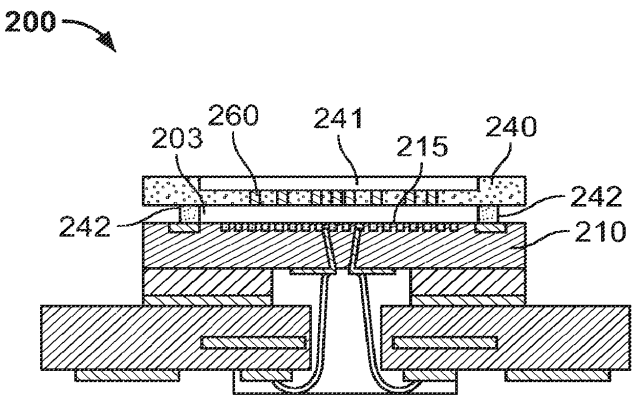
도면5


102
102
102
102
100
100
100
150
100
163
163
163
163
163

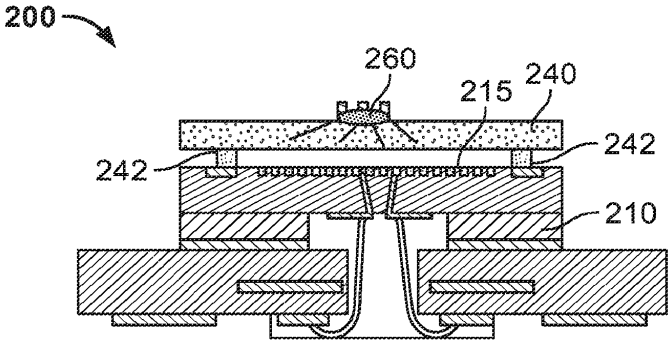
도면6


200
240
260
211
260
260
203
215
242
242
210
220

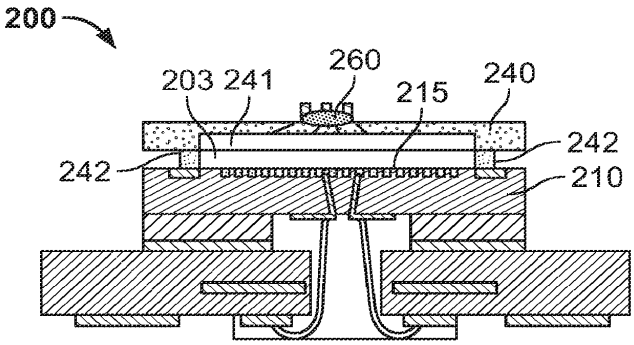
도면7


200
260
241
240
203
215
242
242
210

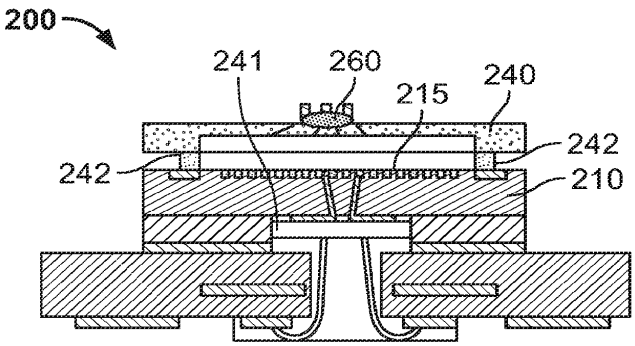
도면8



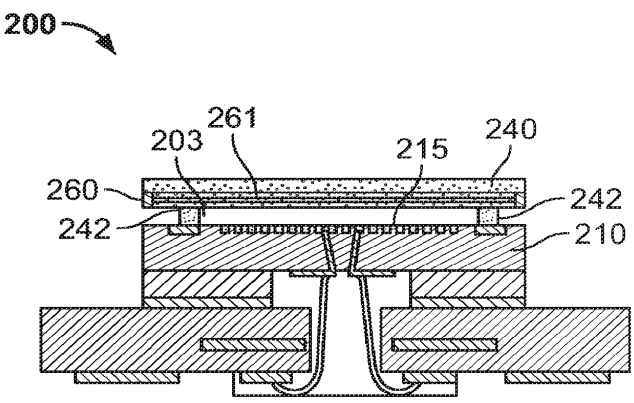
도면9



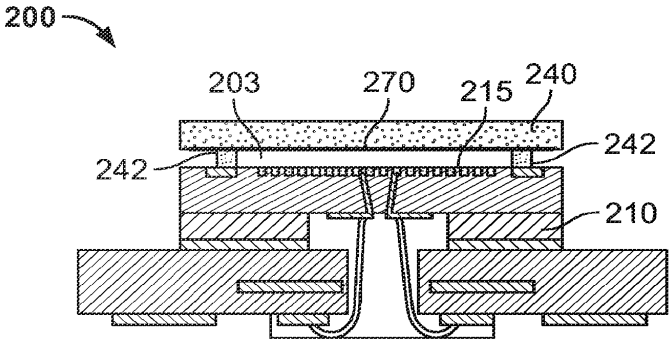
도면10



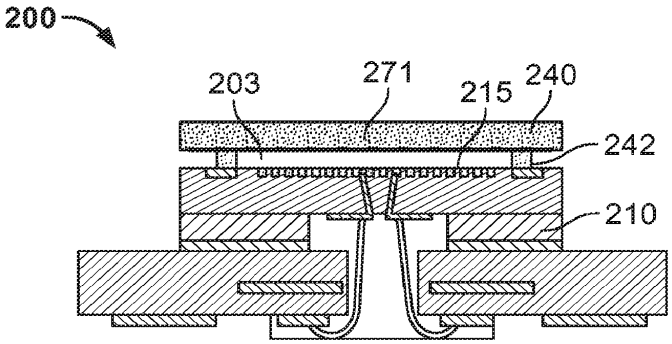
도면11



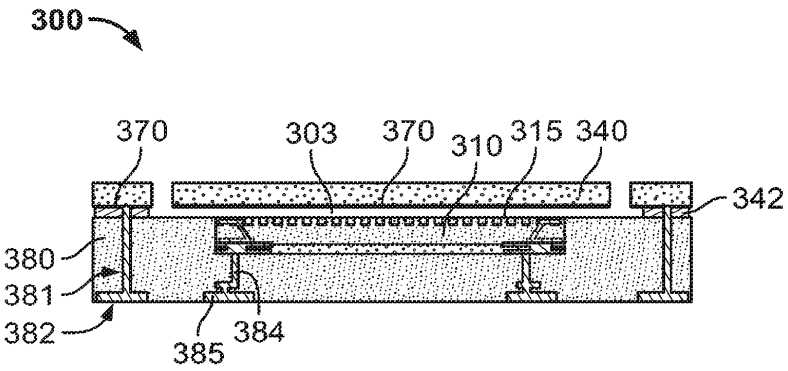
도면12



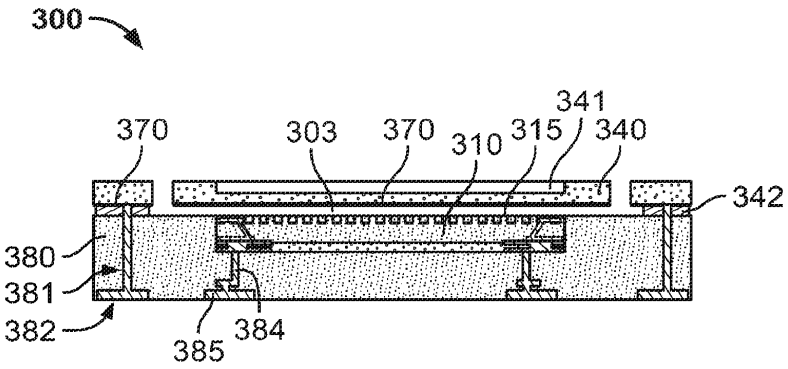
도면13



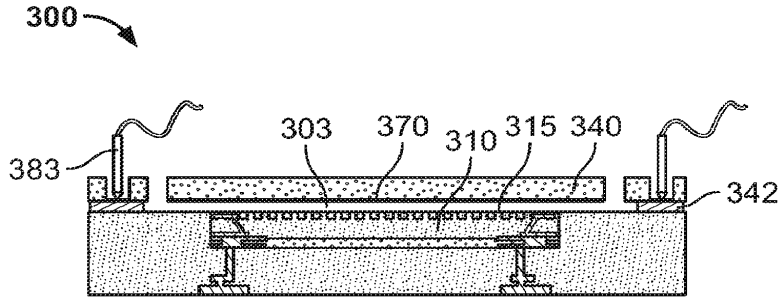
도면14



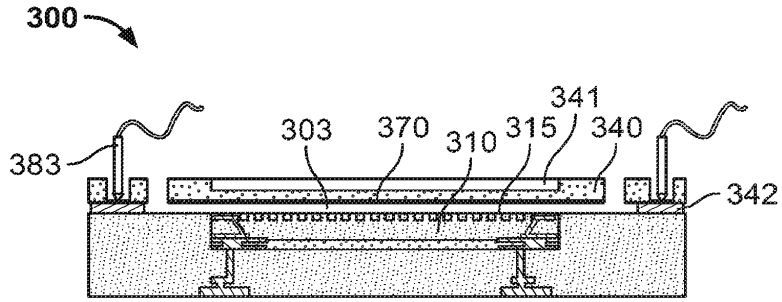
도면15



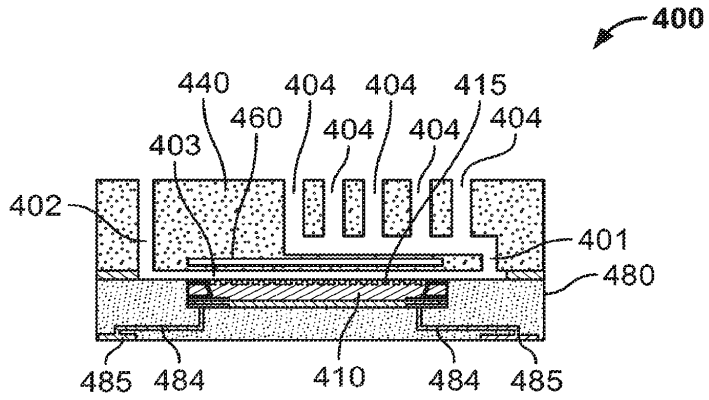
도면16



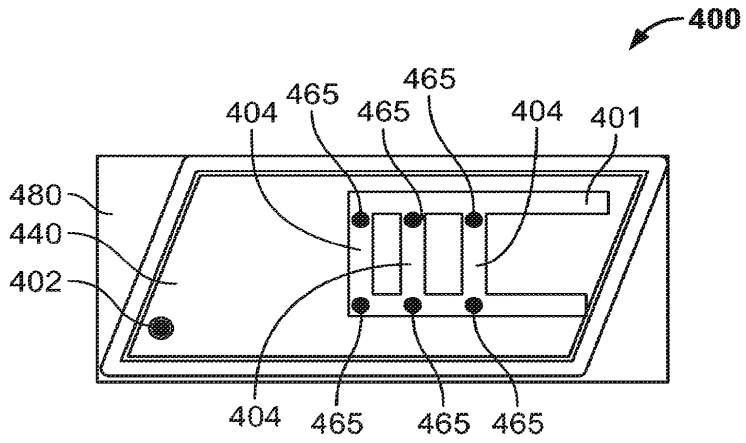
도면17



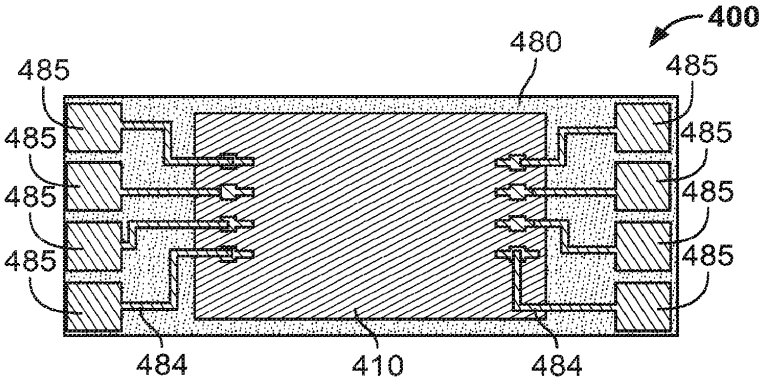
도면18



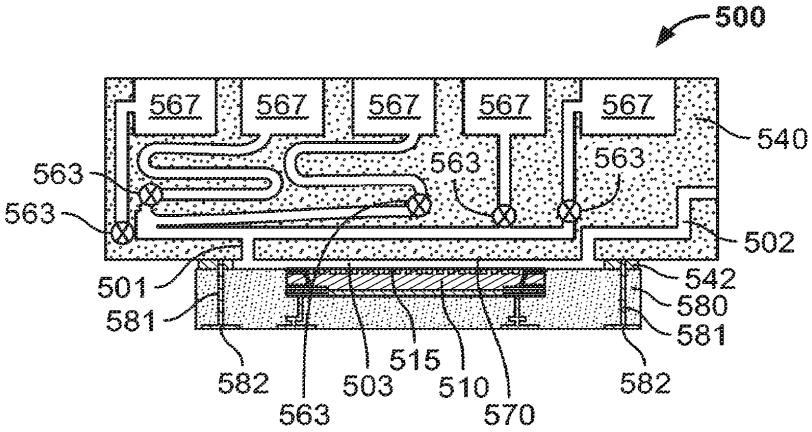
도면19



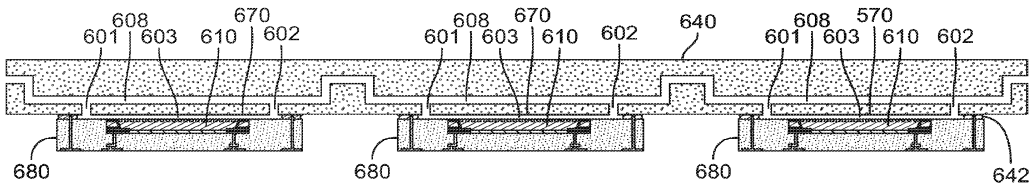
도면20



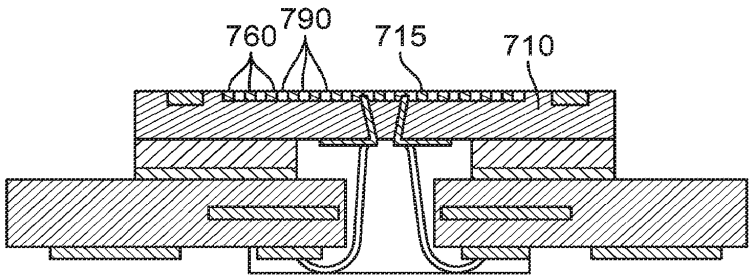
도면21



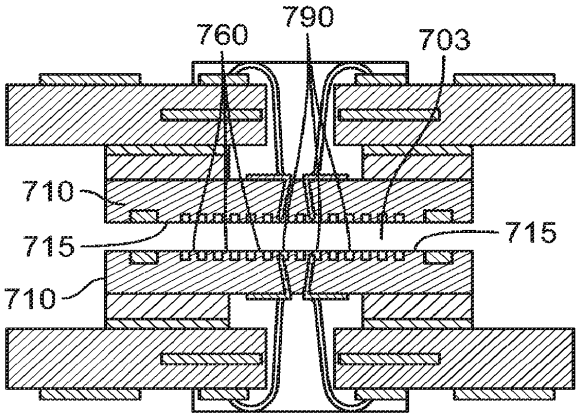
도면22



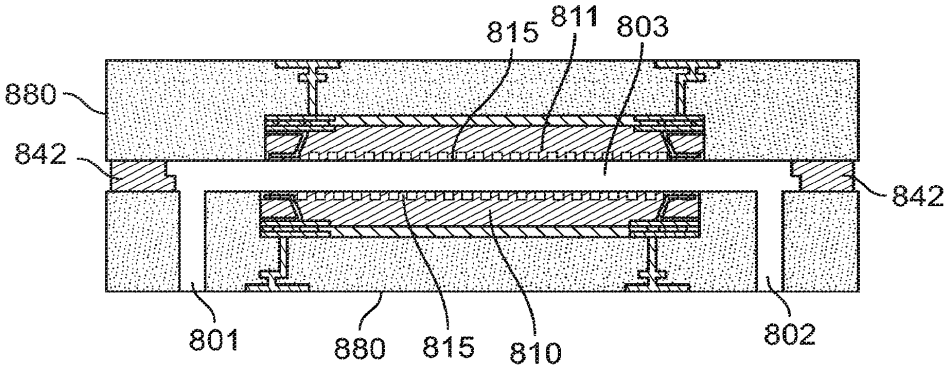
도면23



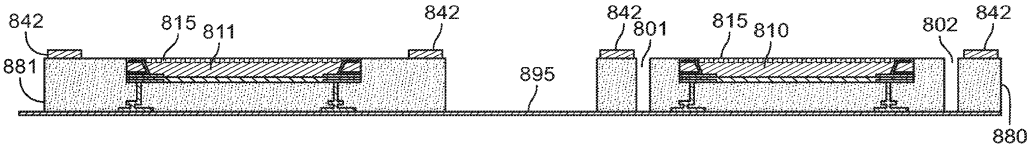
도면24



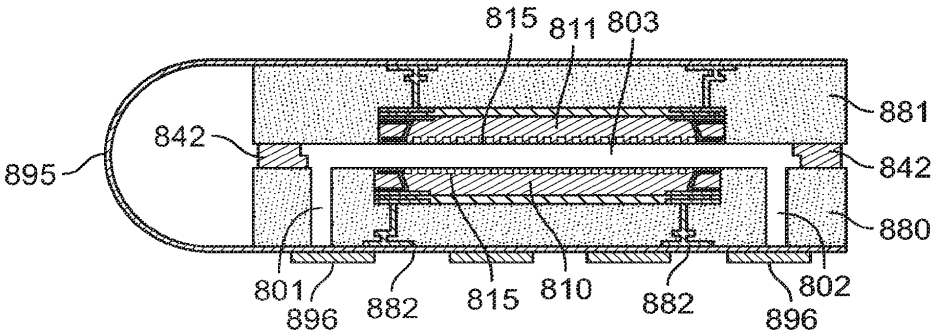
도면25



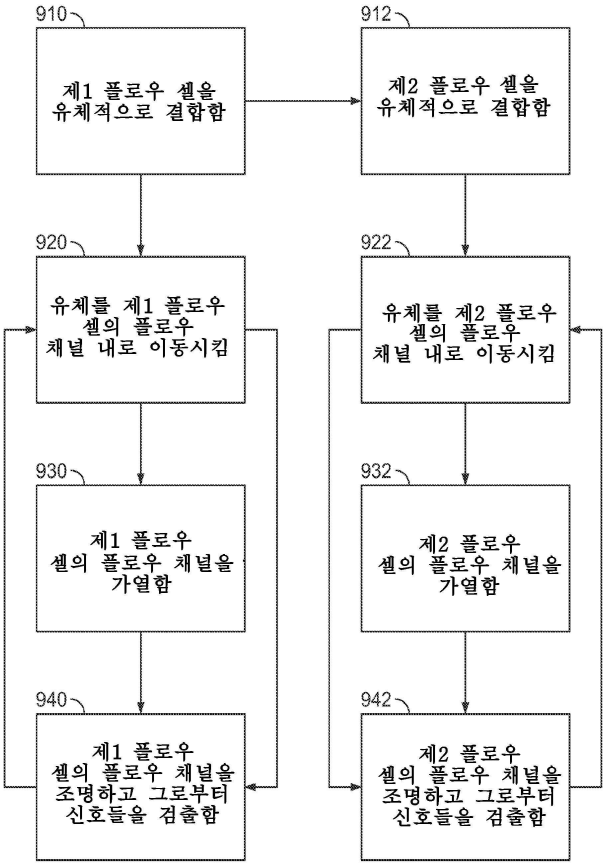
도면26



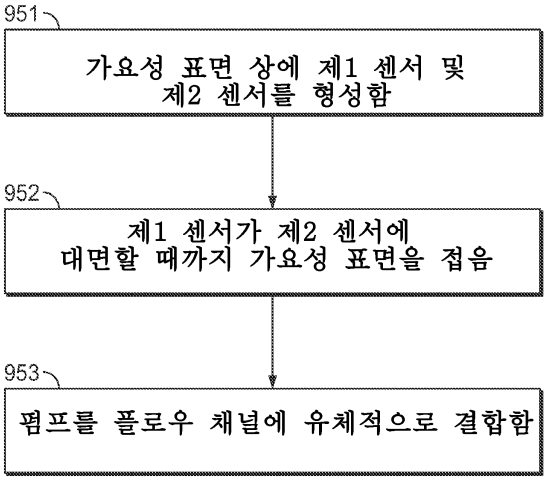
도면27



도면28


910
제1 플로우 셀을 유체적으로 결합함
912
제2 플로우 셀을 유체적으로 결합함
920
유체를 제1 플로우 셀의 플로우 채널 내로 이동시킴
922
유체를 제2 플로우 셀의 플로우 채널 내로 이동시킴
930
제1 플로우 셀의 플로우 채널을 가열함
932
제2 플로우 셀의 플로우 채널을 가열함
940
제1 플로우 셀의 플로우 채널을 조명하고 그로부터 신호들을 검출함
942
제2 플로우 셀의 플로우 채널을 조명하고 그로부터 신호들을 검출함

도면29


951
가요성 표면 상에 제1 센서 및 제2 센서를 형성함
952
제1 센서가 제2 센서에 대면할 때까지 가요성 표면을 접음
953
펌프를 플로우 채널에 유체적으로 결합함