(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111133293 A
(43)申请公布日 2020.05.08

(21)申请号 201880062099.4

(22)申请日 2018.07.24

(30)优先权数据
62/536,330 2017.07.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.03.24

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/043390 2018.07.24

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/023174 EN 2019.01.31

(71)申请人 宽腾矽公司
地址 美国康涅狄格州

(72)发明人 乔纳森·M·罗思伯格
本杰明·西普里亚尼
托德·雷亚里克 保罗·E·格伦
费萨尔·R·艾哈曼德
陶德·罗斯韦克
布里塔尼·拉斯罗普
托马斯·康诺利

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
代理人 石海霞 金鹏

(51)Int.Cl.
G01N 21/62(2006.01)
G01N 21/64(2006.01)

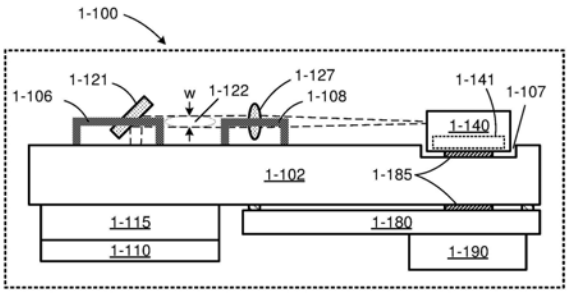
权利要求书3页 说明书41页 附图25页

(54)发明名称

手持式大规模并行生物光电仪器

(57)摘要

描述了一种手持式生物分析仪器,其可以执行包括单分子基因测序的大规模并行样本分析。该仪器包括产生超短激发脉冲的脉冲光源和紧凑光束导引组件。该光束导引组件提供对含有数以万计个反应室或更多反应室的可更换生物光电芯片的激发脉冲的自动对准。该光源、光束导引组件、生物光电芯片和耦合光学器件与该仪器中的可形成壳体的至少一个壁且耗散热量的对准结构配准。



CN 111133293 A

1.一种手持式生物分析仪器,其包括:

对准结构;

脉冲光源,其与所述对准结构配准;

芯片容器,其形成于所述对准结构中且被适配成容纳封装生物光电芯片;以及

光束导引组件,其与所述对准结构配准且被适配成将来自所述脉冲光源的光学脉冲光束导引至所述封装生物光电芯片,其中所述对准结构形成所述手持式生物分析仪器中或上的至少一个包围壁的大部分。

2.如权利要求1所述的生物分析仪器,其中所述至少一个包围壁耗散在所述生物分析仪器内产生的热量。

3.如权利要求1所述的生物分析仪器,其中所述至少一个包围壁引导或阻断所述生物分析仪器内的受迫空气流。

4.如权利要求1所述的生物分析仪器,其中所述生物分析仪器的重量不超过三千克。

5.如权利要求1所述的生物分析仪器,其中所述生物分析仪器具有不长于25厘米的最大边缘长度。

6.如权利要求1至5中任一项所述的生物分析仪器,其中所述对准结构包括与所述脉冲光源和所述光束导引组件配准的配准平台,且进一步包括安装至所述配准平台的至少一个光学部件,其对所述光学脉冲光束进行操作。

7.如权利要求6所述的生物分析仪器,其中所述封装生物光电芯片和所述至少一个光学部件与所述配准平台的第一表面配准,且所述脉冲光源和所述光束导引组件与所述配准平台的同所述第一表面相对的第二表面配准。

8.如权利要求7所述的生物分析仪器,进一步包括形成于所述配准平台的所述第二表面中的运动凹部,其中所述光束导引组件经由所述运动凹部自对准至所述配准平台。

9.如权利要求6所述的生物分析仪器,其中所述对准结构包括加强所述配准平台的壁或加固肋状物。

10.如权利要求1至5中任一项所述的的生物分析仪器,进一步包括形成所述生物分析仪器内的室的大部分壁的印刷电路控制板。

11.如权利要求10所述的生物分析仪器,其中所述印刷电路控制板将所述生物分析仪器内的受迫空气流的大部分限制于所述室。

12.如权利要求11所述的生物分析仪器,进一步包括:

热柱,其邻近于所述芯片容器定位且被布置成将来自所述封装生物光电芯片的热量朝向所述室传递;以及

散热元件,其位于所述室中且热耦合至所述热柱。

13.如权利要求11所述的生物分析仪器,进一步包括:

导热加固元件,所述导热加固元件被附接至其上安装有所述脉冲光源的电路板且被布置成将来自所述脉冲光源的热量朝向所述室传递;以及

散热元件,其位于所述室中且热耦合至所述导热加固元件。

14.如权利要求11所述的生物分析仪器,进一步包括位于所述室中的至少一个电池。

15.如权利要求1至5中任一项所述的生物分析仪器,其中所述脉冲光源包括:

脉冲源电路板,其上安装有激光二极管;以及

用于所述激光二极管的驱动电路，其被形成于所述脉冲源板上，其中所述脉冲源板直接地附接至所述光束导引组件。

16.如权利要求15所述的生物分析仪器，进一步包括位于所述脉冲源电路板上的感应传感器，所述感应传感器感测所述光束导引组件中的可移动部件的运动。

17.如权利要求16所述的生物分析仪器，进一步包括安装至所述光束导引组件中的所述可移动部组件的导电元件，所述导电元件随着所述可移动部件的移动而改变所述感应传感器的电感。

18.如权利要求17所述的生物分析仪器，进一步包括：

聚光透镜，其被安装至所述脉冲源电路板；以及

两个或多于两个音圈，其被安装至所述脉冲源电路板，其中所述两个或多于两个音圈被配置成激活所述光束导引组件中的可移动部件。

19.如权利要求18所述的生物分析仪器，其中所述光束导引组件使所述光学脉冲光束在所述芯片容器的位置处的位置的运动稳定为不多于一微米漂移达长至两小时的时段。

20.如权利要求18所述的生物分析仪器，进一步包括光束控制电路，所述光束控制电路被配置成从所述生物光电芯片上的至少一个光电二极管接收信号且激活所述两个或多于两个音圈以相对于所述光学耦合器来定位所述光学脉冲。

21.如权利要求15所述的生物分析仪器，进一步包括附接至所述脉冲源电路板的板加固元件，其加强所述脉冲源板。

22.如权利要求21所述的生物分析仪器，其中所述板加固元件热耦合至散热元件。

23.如权利要求15所述的生物分析仪器，其中所述驱动电路包括：

脉冲产生电路，其被配置成产生单极脉冲；以及

二极管驱动电路，其将电脉冲输出至所述激光二极管。

24.如权利要求23所述的生物分析仪器，其中所述脉冲产生电路包括逻辑门，所述逻辑门被配置成接收差分时钟信号且输出所述单极脉冲。

25.如权利要求23的生物分析仪器，其中所述二极管驱动电路包括：

第一晶体管，其作为共源极放大器而连接且被布置成从所述脉冲产生电路接收所述单极脉冲；以及

第二晶体管，其作为源极跟随器而连接且被布置成从所述共源极放大器接收输出。

26.如权利要求25所述的生物分析仪器，其中所述第一晶体管和所述第二晶体管为高电子迁移率晶体管。

27.如权利要求25所述的生物分析仪器，进一步包括连接于所述第一晶体管的漏极与所述第一晶体管的电压源之间的电感器。

28.如权利要求23所述的生物分析仪器，其中所述二极管驱动电路包括：

场效应晶体管，其被连接于所述激光二极管的阴极与参考电势之间；

电感器和电阻器，其被串联连接于所述激光二极管的阳极与所述阴极之间；以及

电容器，其被连接于所述阳极与所述参考电势之间。

29.如权利要求28所述的生物分析仪器，其中所述二极管驱动电路使得所述激光二极管响应于将所述单极脉冲中的一个单极脉冲应用至所述场效应晶体管的栅极而输出平均具有介于40ps与250ps之间的瞬时半峰全宽值的光学脉冲。

30.如权利要求29所述的生物分析仪器，其中所述二极管驱动电路使得所述激光二极管输出所述光学脉冲，以使得所述脉冲的强度自所述光学脉冲的峰值在至多600ps减小不低于40dB。

31.如权利要求1至5中任一项所述的生物分析仪器，其中所述光束导引组件包括：

透镜；以及

万向支架，其支撑所述透镜且使所述透镜围绕两个轴旋转以侧向地平移穿过所述透镜的光束。

32.如权利要求1至5中任一项所述的生物分析仪器，进一步包括：

第一透镜，其邻近所述脉冲光源安装；

第二透镜，其安装于所述光束导引组件的可移动部件中；以及

第三透镜，其被布置成将来自所述第二透镜的光束聚焦至所述生物光电芯片上的光学耦合器上。

33.如权利要求32所述的生物分析仪器，其中所述第一透镜、所述第二透镜和所述第三透镜是位于所述脉冲光源与所述芯片容器之间仅有的透镜。

34.如权利要求32所述的生物分析仪器，其中所述第一透镜、所述第二透镜和所述第三透镜在所述激光二极管的发射面处发射的光束的光学耦合器的位置处产生放大光束，其中所述放大光束的放大倍数介于10与30之间。

35.如权利要求32所述的生物分析仪器，其中所述第一透镜、所述第二透镜和所述第三透镜在所述光学耦合器的位置处产生椭圆光束。

36.如权利要求1至5中任一项所述的生物分析仪器，其中所述生物分析仪器被配置成处理从所述封装生物光电芯片接收的数据，以确定关于DNA的信息。

37.如权利要求1至5中任一项所述的生物分析仪器，其中所述生物分析仪器被配置成处理从所述封装生物光电芯片接收的数据，以确定关于一种或多种蛋白质的信息。

38.如权利要求1至5中任一项所述的生物分析仪器，其中所述生物分析仪器被配置成处理从所述封装生物光电芯片接收的数据，以确定关于至少一种代谢反应的信息。

手持式大规模并行生物光电仪器

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年7月24日提交的序列号为62/536,330且标题为“Hand-Held, Massively-Parallel,Bio-Optoelectronic Instrument(手持式大规模并行生物光电仪器)”的美国临时专利申请的优先权,其全部内容通过引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及一种手持式生物光电仪器,其可以通过向数以万计的反应室或更多反应室同时提供短的光学脉冲来执行样本的大规模并行分析且从反应室并行接收荧光信号以用于样本分析。

背景技术

[0004] 能够进行生物或化学试样的大规模并行分析的仪器由于若干因素而通常限于实验室环境,所述因素可包括所述仪器的较大尺寸、缺乏便携性、需要熟练技术员操作仪器、功率需求、对受控操作环境的需求以及成本。在使用此类设备分析样本时,常见范式为在护理点处或现场提取样本,将样本传送至实验室,且等待分析结果。结果的等待时间可以在数小时至数天范围内。

发明内容

[0005] 本文中所描述的技术涉及一种用于大规模并行的样本分析的手持式生物光电仪器。该手持式仪器对护理点基因测序以及个体化用药是有用的。该仪器可用于涉及样本分析的其他应用(例如,药物或蛋白质检测、病毒检测、病毒或细菌突变追踪、蛋白质组研究以及代谢分析)。

[0006] 在实施例中,该仪器包括:光源和电路,其用于产生在低于600ps时间标度内可关断(turn off)至低于峰值至少40dB的光学脉冲;容器,其用于容纳用户可更换(interchangeable)的封装生物光电芯片以及微米级光波导,该封装生物光电芯片含有至少30,000个样本分析像素;紧凑光束成形和导引组件;以及耦合光学器件,其将来自光源的光学脉冲引导至光波导和样本分析像素。仪器可进一步包括机载电源、控制、诊断及数据处理电子器件。在一些实施例中,仪器的重量可小于两千克且易于一只手拿着。举例而言,仪器可具有不大于25厘米的最大边缘长度。

[0007] 仪器内的对准结构帮助提供光源、光束导引组件、耦合光学器件以及用户可更换的生物光电芯片的精确对准。对准结构可提供光源、光束导引组件、耦合光学器件以及用户可更换的生物光电芯片的相对位置的机械稳定性。对准结构也可以为光源和生物光电芯片以及其他部件提供散热功能。另外,在一些情况下,对准结构可形成仪器的壳体的部分。

[0008] 每个样本分析像素可以包括:被布置成托住样本且接收来自光波导的光的反应室;以及被布置成接收来自反应室的光的光学检测器。仪器以电子学方法并以光学方式与生物光电芯片(在其被置放于容器中时)接合(interface),以向几万个反应室或更多反应

室同时提供短光学脉冲且接收由反应室处的荧光发射而产生的用于样本分析的电子信号。在一些实施例中，仪器可用于基因测序。

[0009] 一些实施例涉及一种手持式生物分析仪器，其包含对准结构、与对准结构配准的脉冲光源、形成于对准结构中且被适配成容纳封装生物光电芯片的芯片容器、以及与对准结构配准且被适配成将来自脉冲光源的光学脉冲束导引至封装生物光电芯片的光束导引组件，其中对准结构形成手持式生物分析仪器之中或之上的至少一个包围壁(enclosing wall)的大部分。

[0010] 一些实施例涉及一种用于识别样本内的不同生物化学试样的系统。系统可以包括手持式生物分析仪器，该手持式生物分析仪器包含：激光二极管，其被配置成在单一特征波长下操作；驱动电路，其连接至激光二极管，该驱动电路使得激光二极管输出具有单一特征波长的光学脉冲；以及芯片容器，其被适配成容纳具有多个反应室(在其中含有多个样本)的封装生物光电芯片，且被适配成与封装芯片上的多个插脚电气接触以便在多个反应室处接收由光检测器产生的多个电信号。仪器可进一步包括紧凑光束导引组件，其被配置成将来自激光二极管的光学脉冲导引至生物光电芯片，并且自动保持光学脉冲至生物光电芯片上的光学耦合器的对准。仪器可进一步包括对准结构，其能够实现仪器内的光学和电子组件的准确对准以及生物光电芯片至仪器中的光学部件的准确对准且配准。

[0011] 可从结合附图的以下描述更完全地理解本教导的前述及其他方面、实施方案、动作、功能、特征以及实施例。

附图说明

[0012] 熟习此项技术者将理解，本文所描述的图仅出于说明的目的。应理解，在一些情况下，可放大或扩大地示出本发明的各种方面以有助于本发明的理解。在图中，遍及各图，相同附图标记一般指相同特征、功能上类似和/或结构上类似的元件。图未必为按比例的，相反，重点在于说明教导内容的原理。图不意欲以任何方式限制本教导内容的范围。

[0013] 图1-1为根据一些实施例的部件及其在手持式生物光电仪器中的布置的简化描绘。

[0014] 图1-2描述根据一些实施例的一连串光学脉冲。

[0015] 图1-3描述根据一些实施例的并行反应室的实例，所述并行反应室可经由一个或多个波导及用于每个腔室的对应检测器通过脉冲激光来以光学方式激发。

[0016] 图1-4说明根据一些实施例的来自波导的反应室的光学激发。

[0017] 图1-5描述根据一些实施例的集成式反应室、光波导及时间分仓(time-binning)光检测器的其他细节。

[0018] 图1-6描述根据一些实施例的可在反应室内出现的生物反应的实例。

[0019] 图1-7描述具有不同衰变特性的两种不同荧光团的发射概率曲线。

[0020] 图1-8描述根据一些实施例的荧光发射的时间分仓检测。

[0021] 图1-9描述根据一些实施例的时间分仓光检测器。

[0022] 图1-10A描述根据一些实施例的来自样本的荧光发射的脉冲激发及时间分仓的检测。

[0023] 图1-10B描述根据一些实施例的在样本的重复脉冲激发之后各个时间仓中的积累

荧光光子计数的直方图。

[0024] 图1-11A至图1-11D描述根据一些实施例的可对应于四种核苷酸(T、A、C、G)或核苷酸类似物的不同直方图。

[0025] 图2-1A说明根据一些实施例的用于增益切换(gain switching)的光泵脉冲及输出脉冲。

[0026] 图2-1B说明根据一些实施例的弛豫振荡。

[0027] 图2-1C描述根据一些实施例的示出尾部的光学输出脉冲。

[0028] 图2-2A描述根据一些实施例的脉冲半导体激光二极管。

[0029] 图2-2B描述根据一个实施例的用于增益切换激光二极管的简化电路示意图。

[0030] 图2-2C说明根据一些实施例的传递至激光二极管的电流的改良。

[0031] 图2-3描述根据一些实施例的脉冲驱动电路。

[0032] 图2-4A描述根据一些实施例的脉冲发生器。

[0033] 图2-4B描述根据一些实施例的可在脉冲发生器的逻辑门处接收的波形及输出脉冲波形。

[0034] 图2-4C描述根据一些实施例的脉冲发生器。

[0035] 图2-5A描述根据一些实施例的二极管驱动器电路的第一级。

[0036] 图2-5B描述根据一些实施例的二极管驱动器电路的第二级。

[0037] 图2-5C描述根据一些实施例的二极管驱动器电路的第三级。

[0038] 图2-6描述根据一些实施例的增益切换激光二极管的输出脉冲。

[0039] 图3-1A描述根据一些实施例的用于手持式生物分析仪器的对准结构的透视图。

[0040] 图3-1B描述根据一些实施例的用于手持式生物分析仪器的对准结构的底侧透视图。

[0041] 图3-2A描述根据一些实施例的生物分析仪器的光学系统的布局。

[0042] 图3-2B描述转镜座架及透镜座架的实例。

[0043] 图3-3描述根据一些实施例的生物分析仪器的光束导引组件。

[0044] 图3-4A描述根据一些实施例的脉冲源板。

[0045] 图3-4B描述根据一些实施例的脉冲光源及导热元件的方面。

[0046] 图3-5说明根据一些实施例的感应式传感器。

[0047] 图3-6A说明根据一些实施例的光束导引组件中的万向座架的Y至X耦合。

[0048] 图3-6B说明根据一些实施例的光束导引组件中的万向座架的X至Y耦合。

[0049] 图3-7描述根据一些实施例的附接至印刷电路板的板加固构件。

[0050] 图3-8说明根据一些实施例的使用感应传感器的光束导引组件的长期稳定性。

[0051] 图3-9A为根据一些实施例的形成于对准结构的配准平台中的芯片引导件的近视图。

[0052] 图3-9B描述置放于图3-9A的芯片引导件中的插入件的底侧视图。

[0053] 图3-10A描述根据一些实施例的手持式生物光电仪器中的部件的布置。

[0054] 图3-10B描述根据一些实施例的手持式生物光电仪器中的部件的另一布置。

[0055] 图3-10C描述根据一些实施例的手持式生物光电仪器中的部件的布置。

[0056] 图4-1描述根据一些实施例的脉冲激光束至生物光电芯片上的光学耦合器的对

准。

[0057] 图4-2描述根据一些实施例的用于将来自脉冲激光二极管的光学脉冲耦合至生物光电芯片的多个波导中的检测及控制电路。

[0058] 图4-3描述根据一些实施例的与将来自脉冲激光二极管的光学脉冲耦合至生物光电芯片的多个波导中的方法相关的动作。

[0059] 本发明的特征及优势将根据下文结合图所阐述的实施方式而变得更显而易见。在参考图描述实施例时，可使用方向参考(“在...上方(above)”、“在...下方(below)”、“顶部的(top)”、“底部的(bottom)”、“左侧(left)”、“右侧(right)”、“水平(horizontal)”、“竖直(vertical)”等)。此类参考仅意欲作为读者在正常定向上观看图的辅助。这些方向参考不意欲描述实施器件的特征的优选或唯一定向。器件可使用其他定向来实施。

具体实施方式

[0060] I.介绍

[0061] 本发明人已意识且认识到，能够进行大规模并行样本分析的手持式仪器可高度适用于护理点服务，诸如患者试样分析或针对病毒或其他活生物体的基因测序。如果此仪器可为紧凑的、易于携带且易于操作，则医师或助理可易于在办公室中使用该仪器或在较远位置护理患者时将仪器带到现场。根据一些实施例，受极少训练(例如，视频或在线指导或由医师指导)的使用者可操作该手持式仪器。结果可由医师(不论在办公室访问或在线查询期间)或由在线资源解释。尽管手持式仪器可有助于测试及分析，但使大规模并行的生物分析仪器紧凑仍具有若干显著挑战。

[0062] 优选地，能够进行大规模并行的样本分析的仪器应能够同时处置几万个样本或更多样本。在一些实施中，手持式仪器可同时处置较大量的样本。本发明人已意识且认识到，为了在紧凑仪器中实现此数目的样本，应将样本槽或反应室集成至在仪器内可更换的芯片上。另外，本发明人已意识且认识到，应使用形成于芯片上的集成式光学器件将激发光传递至反应室，以改良反应室的照射的均一性且减少另外可能需要的大量外部光学部件。另外，本发明人已意识且认识到，来自反应室的荧光发射将优选地在与每个反应室处的集成式光检测器相同的芯片上检测，以改良检测效率且减少另外可能需要的光收集部件的数目。此外，本发明人已意识且认识到，优选的是具有快速关断(例如，在自峰值小于500ps内)的脉冲激发源，以使得可在存在待检测的足够荧光光级而不被激发光压制(overwhelm)(例如，充满)时，在激发之后的时间检测来自反应室的发射信号。举例而言，优选的是，在光检测器不由激发光充满时的时间出现荧光检测。与生物光电芯片相关的这些条件可对手持式仪器施加显著约束条件。

[0063] 一些约束条件涉及光源。其应紧凑又能够传递足够光功率(例如，约2mW与约6mW之间)，以足够激发数以万计的反应室中的试样。在较高功率水平以及更大功率或多个光源时，可在手持式仪器中照射更多反应室，例如，多达一百万个反应室。还应存在紧凑驱动电路，例如其可产生在至多500ps的关断时间内低于脉冲峰值至少40dB的水平的短光学脉冲(例如，脉冲持续时间不超过约100ps)。另外，对于合理数据采集时间而言，应以例如约50MHz与约200MHz之间的重复率来提供光学脉冲。在一些实施例中，可使用不同功率水平、脉冲持续时间、关断动态及脉冲重复率。在一些情况下，可使用低至10MHz的脉冲重复率。

[0064] 额外约束条件涉及获得且保持将来自光源的输出脉冲准确对准至紧凑封装中的生物光电芯片，其不需要由熟练技术员操作。举例而言，来自光源的输出光束需要以微米级准确度对准至生物光电芯片上的光学耦合器，且以微米级精确度保持在对准位置处超过数小时时段的时间。另外，光学脉冲的射束至光学耦合器上的入射角可能需要对准成低于一度的准确度且保持数小时。此外，光学耦合器上的光斑大小应稳定于小于5％变化达数小时。另外，来自光源的激发波长应保持稳定在2nm内达数小时。

[0065] 其他约束条件涉及仪器内的温度控制。举例而言，可能有必要耗散由驱动电子件及光源产生的热，以使得热并不有害地影响仪器的光学对准或脉冲操作。此外，对于一些试样而言，诸如基因组，可能有必要保持反应室中的样本的所需温度，以使得进行反应。在一些情况下，可能有必要例如使用与激光二极管热接触置放的热电冷却器和/或散热部件(诸如散热片)来控制激光二极管的温度。激光二极管的热控制可延长激光二极管的使用寿命，且可稳定并控制来自激光二极管的发射波长。因为可能在现场中使用仪器，所以热控制及散热可能需要适应广泛范围的周围环境。

[0066] 额外挑战涉及区分来自反应室的用信号传送不同试样的不同特性的不同发射。举例而言，在一些生物分析应用中，诸如基因测序或大规模并行的试验，将来自光源的光学激发能量递送至多个反应室，所述反应室可含有在一段时间内经历多个生物化学反应的试样。根据一些实施例，试样(或与试样相互作用的分子)可能被标记有发荧光的一或多个荧光团，或者试样可在激发之后自身发荧光。对来自反应室的荧光发射的检测及分析提供关于室内的试样的信息。在存在可在不同时间进入反应室的不同类型的试样或反应物时，必须存在区分不同类型的试样或反应物的一些方式，所述试样或反应物优选用相同光源(即具有相同特征波长的光学脉冲)激发。

[0067] 本发明人已构想用于制造及操作能够进行大规模并行的样本分析的紧凑手持式生物光电仪器的设备及方法。在概述中及根据一些实施例，仪器包含短波长激光二极管及相关驱动电路、紧凑光束导引和成形模块、封装生物光电芯片的温控容器、以及对准结构，该对准结构提供仪器中的光学及电子部件的准确配准以及提供散热功能。对准结构也可形成仪器的壳体的部分，从而允许将热量直接地耗散至仪器的外部。

[0068] 对于诸如基因测序的应用而言，仪器可使用具有相同特征波长的光学激发脉冲来区分至少四种不同类型的试样或反应物。诸如药物、病毒或病原体检测的其他应用可能不需要区分至少四种不同类型的试样，且少于四种不同类型的试样的识别可能是足够的。仪器也可被适配成传递具有多个不同特征波长的光学激发脉冲，以允许检测高达四种或多于四种不同类型的试样。

[0069] 在描述所选择仪器部件的细节之前，在基因测序的上下文中提供仪器的概述。尽管出于解释性目的使用基因测序，但在其他实施例中，该仪器可用于各种类型的生物化学试验。

[0070] 在概述中及现参看图1-1，手持式生物分析仪器1-100可包含脉冲源板1-110、紧凑光束导引和成形组件1-115、以及对准结构1-102，该对准结构具有其中可安装封装的生物光电芯片1-140的容器引导件1-107。仪器可进一步包括转镜1-121、聚焦透镜1-127、一个或多个热柱(post)1-185、控制板1-180及散热元件1-190。转镜1-121可安装于附接至平台1-102的可调节镜面座架1-106中，且聚焦透镜1-127也可安装于附接至平台1-102的可调节透

镜座架1-108中。脉冲源板1-110、紧凑光束导引及成形组件1-115、转镜1-121、聚焦透镜1-127及封装的生物光电芯片1-140全部可与对准结构1-102配准，以提供来自脉冲源板1-110的光束(通过虚线指示)至封装的生物光电芯片1-140的光学部件的准确及稳定光学对准。

[0071] 在操作中，可将来自脉冲源板1-110的光学脉冲1-122导向且聚焦至光学耦合器(未展示)上，该光学耦合器位于包含在封装的生物光电芯片1-140内的生物光电芯片1-141上。芯片的封装可包括帮助光束对准(例如，转镜)及样本保留的特征。生物光电芯片1-141上的集成式光子部件可将来自每个所接收的光学脉冲的激发辐射划分且传递至位于生物光电芯片1-141上的数以万计的反应室。在反应室处，激发辐射可激发待分析的荧光团或试样，且由激发产生的信号可由各反应室处的光检测器检测。可以在或可以不在生物光电芯片1-141上部分地处理检测信号。可将信号传输至控制板1-180以供数据储存及数据处理和/或透射至外部器件。在一些实施中，可将信号(原始或经处理)传输至计算器件的网络，诸如因特网，在那里可将数据路由至被配置成分析数据的服务器。

[0072] 尽管光学脉冲1-122在图1-1中描绘为具有单一横向光学模式，但在一些实施例中，来自脉冲源板1-110的光学输出可具有多模式横向分布。举例而言，输出光束的横向强度分布可具有多个强度峰值及最小值。在一些实施例中，横向多模输出在耦合至生物光电芯片1-141时可(例如，通过扩散光学仪器)均质化。在一些实施中，多模输出可耦合至生物光电芯片1-141中的多个波导。举例而言，多模输出中的每个强度峰可耦合至生物光电芯片1-141上的单独波导或单独波导组。允许脉冲激光器以多横向模式状态操作可实现来自脉冲激光器的较高输出功率。将不同横向模式耦合至芯片1-141上的不同波导可避免芯片的光学降解，若所有功率都耦合至单一波导中，则该光学降解可能以其他方式在较高光学强度下出现。

[0073] 图1-2描述可由脉冲源板1-110产生的一连串光学脉冲1-122的瞬时强度分布。在一些实施例中，发射脉冲的峰强度值可大致相等，且该分布可具有高斯状瞬时分布。在一些情况下，脉冲1-122可不具对称瞬时分布且可具有其他瞬时形状。每个脉冲的持续时间可以通过半峰全宽(full-width-half-maximum，FWHM)值来表征，如图1-2中所指示。根据脉冲激光器的一些实施例，光学脉冲1-122可具有介于50皮秒(ps)与200ps之间的FWHM值。在一些实施中，例如，在荧光团使用寿命和/或激发波长过滤准许更长激发时间时，可使用至多1纳秒的脉冲持续时间。

[0074] 光学脉冲1-122可由规则间隔T分隔开。根据一些实施例，脉冲分隔间隔T可介于约1ns与约100ns之间。在一些情况下，脉冲分隔间隔T可介于约5ns与约20ns之间。脉冲分隔间隔T可以由用来使脉冲源板1-110上的光源发出脉冲的驱动频率f_d来确定。

[0075] 根据一些实施例，所需脉冲分隔间隔T及驱动频率f_d可以通过芯片1-141上的反应室的数目、荧光发射特征及数据处理电路从生物光电芯片1-141读取数据的速度的组合来确定。本发明人已意识且认识到，不同荧光团可以通过其不同的荧光衰变速率来区分开。因此，需要存在足够脉冲分隔间隔T以收集所选择荧光团的适当统计数据来区分其不同衰变速率。另外，若脉冲分隔间隔T太短，则生物分析仪器1-100中的数据处理电路无法跟上由大量数目的反应室收集的大量数据。本发明人已意识且认识到，介于约5ns与约20ns之间的脉冲分隔间隔T适合于具有约2ns的衰变速率的荧光团且适合于处置来自介于约30,000个与600,000个反应室之间的反应室的数据。根据一些实施例，较长衰变速率(例如，至多约7ns)

可需要较长脉冲分隔间隔(例如,介于约15ns与约30ns之间)。

[0076] 参考图1-3,光学脉冲1-122可耦合至生物光电芯片1-141上的一或多个光波导1-312中。(一个或多个)波导1-312可邻近于多个反应室1-330运行且将光学激发能量传递至反应室。在一些实施例中,尽管在一些情况下,可使用至生物光电芯片上的光波导的端部的耦合,但光学脉冲1-122可经由光栅耦合器1-310耦合至一或多个波导1-312。根据一些实施例,四象限(quad)检测器1-320可位于光栅耦合器1-310附近的半导体基板1-305(例如,硅基板)上,以供辅助将光学脉冲1-122的光束对准至光栅耦合器1-310。在一些实施中,一或多个光检测器1-322可用于感测激发辐射且帮助将光学脉冲1-122的光束对准至光栅耦合器1-310。一或多个波导1-312及反应室1-330可集成在与基板、波导、反应室与光检测器1-322之间的居间介电层(例如,二氧化硅层,未展示)相同的半导体基板上。

[0077] 各波导1-312可包括反应室1-330下方的锥形(tapered)部分1-315,该锥形部分使沿波导耦合至反应室的光功率均等化。减小锥形可迫使波导的核心外部的更多光能不断增加地耦合至反应室且补偿沿波导的光学损失,包括耦合至反应室中的光损失。第二光栅耦合器1-317可位于各波导的端部处,以将光能导向至集成式光电二极管1-324。集成式光电二极管可检测沿波导向下耦合的功率的量且将电信号提供至例如控制光束导引模块1-115的反馈电路。

[0078] 反应室1-330可与波导的锥形部分1-315对准且凹入槽(tub)1-340中。可存在位于各反应室1-330的半导体基板1-305上的光检测器1-322(例如,时间分仓光检测器或单光子雪崩光电二极管(single-photon avalanche photodiode))。样本分析像素可包含要在其中分析样本的单一反应室1-330、将激发光传递至反应室的波导1-312的一部分、以及被布置成接收来自反应室的荧光发射的对应光检测器1-322。金属涂层和/或多层涂层1-350可围绕反应室且在波导上方形成,以防止光学激发不在反应室中(例如,分散于反应室上方的溶液中)的荧光团。金属涂层和/或多层涂层1-350可升高超出槽1-340的边缘,以减小各波导的输入及输出端部处的波导1-312中的光能的吸收性损失。在一些实施中,多层光学结构可形成于各光检测器1-322上方且被配置成优选地减弱来自荧光团的发射上的激发辐射。

[0079] 生物光电芯片1-141上可存在多排波导1-312、反应室1-330及光检测器1-322。举例而言,在一些实施方式中,对于总共32,768个反应室而言,可存在64排,每一排具有512个反应室。其他实施方式可包括更少或更多反应室,且可包括其他布局配置。来自脉冲源板1-110的光功率可经由一或多个星型耦合器或多模干涉耦合器(未展示)分布至多个波导1-312,或可以通过任何其他构件定位于光学耦合器1-310与多个波导1-312之间。

[0080] 图1-4说明根据一些实施例的自波导1-315内的光学脉冲1-122至反应室1-330的光能耦合。已根据光学波的电磁场模拟产生了该绘图,该电磁场模拟考虑波导尺寸、反应室尺寸、不同材料的光学特性及波导1-315距反应室1-330的距离。波导例如可由二氧化硅的周围介质1-410中的氮化硅形成。波导、周围介质及反应室可以通过2015年8月7日提交的标题为“Integrated Device for Probing,Detecting and Analyzing Molecules”的美国申请案第14/821,688号中所描述的微型制造方法形成。根据一些实施例,消逝光场1-420将通过波导传输的光能耦合至反应室1-330。

[0081] 图1-5中描绘在反应室1-330中发生的生物反应的非限制性实例,但在其他应用中可使用其他反应物或试样。在此实例中,在反应室1-330中发生将核苷酸或核苷酸类似物连

续并入至与靶核酸1-510互补的生长链1-512中。可采用单分子检测来检测连续并入且对DNA进行测序。尽管下文在DNA测序的上下文中描述单分子检测，但针对其他应用，诸如用于蛋白质组研究的蛋白质的检测，可使用本文中所描述的设备及方法来采用单分子检测。蛋白质检测可采用如由SomaLogic,Inc.(2013),Doc.第SSM-002号,DCN 13-038发行的标题为“SOMAscan™ Proteomic Assay”的技术白皮书中所描述的由修饰的核苷酸构成的蛋白质捕获的慢解离速率的经修饰适体试剂，该文献以全文引用的方式并入本文中。例如，可以使用DNA定量技术在反应室1-330中量化试验中来自最后洗脱步骤的剩余的适体试剂。另外或可替代地，本文中所描述的设备及方法可用于执行大规模并行的代谢试验。举例而言，在一些实施中，生物分析仪器1-100可接收来自安装于仪器中的封装的生物光电芯片1-140的数据，且分析数据以确定关于DNA的信息(例如DNA序列和/或量化信息)。在一些情况下，生物分析仪器1-100可接收来自安装于仪器中的封装的生物光电芯片1-140的数据，且分析数据以确定关于反应室1-330中的蛋白质的信息。在一些实施例中，生物分析仪器1-100可接收来自安装于仪器中的封装的生物光电芯片1-140的数据，且分析数据以确定关于代谢反应的信息。

[0082] 反应室可具有介于约150nm与约250nm之间的深度以及介于约80nm与约160nm之间的直径。金属化层1-540(例如，针对电参考电势的金属化)可图案化在光检测器上方，以提供阻挡来自邻近反应室以及其他不想要的轴外光源的杂散光的孔径(aperture)。根据一些实施例，聚合酶1-520可位于反应室1-330内(例如，附接至室的基底)。聚合酶可溶解靶核酸1-510(例如，来源于DNA的一部分核酸)，且对互补核酸的生长链进行排序，以产生DNA生长链1-512。标记有不同荧光团的核苷酸或核苷酸类似物1-610(描绘于图1.6)可分散于反应室1-330上方的溶液中且进入反应室。

[0083] 在将经标记的核苷酸或核苷酸类似物1-610并入至互补核酸生长链中时，如图1-6中所描绘，一或多个附接的荧光团1-630可以通过从波导1-315耦合至反应室1-330中的光能脉冲反复激发。在一些实施例中，一或多个荧光团1-630可以利用任何适合的链接体(linker)1-620附接至一或多个核苷酸或核苷酸类似物1-610。并入事件可持续至多约100ms的一段时间。在此时间期间，可用光检测器1-322检测由(一个或多个)荧光团的激发产生的荧光发射脉冲。通过将具有不同发射特征(例如，荧光衰变速率、强度、荧光波长)的荧光团附接至不同核苷酸(A、C、G、T)，在将DNA链1-512并入各核酸时检测且区分不同发射特征，能够确定DNA生长链的基因序列。

[0084] 根据一些实施例，被配置成基于荧光发射特征来分析样本的生物分析仪器1-100可检测不同荧光分子之间的荧光使用寿命和/或强度的差异和/或不同环境中的相同荧光分子的使用寿命和/或强度之间的差异。藉助于解释，图1-7绘制两种不同荧光发射概率曲线(A和B)，其例如可代表来自两种不同荧光分子的荧光发射。参考曲线A(虚线)，在通过短或超短光学脉冲激发之后，来自第一分子的荧光发射的概率$p_A(t)$可随时间衰变，如所描绘。在一些情况下，所发射的光子的概率随时间的减小可由指数衰变函数$p_A(t) = P_{Ao}e^{-t/\tau_1}$来表示，其中$P_{Ao}$为初始发射概率且$\tau_1$为与表征发射衰变概率的第一荧光分子相关的时间参数。τ_1可称为第一荧光分子的“荧光使用寿命”、“发射使用寿命”或“使用寿命”。在一些情况下，τ_1的值可以通过荧光分子的局部环境而改变。其他荧光分子可具

有与曲线A中所展示的发射特征不同的发射特征。举例而言，另一荧光分子可具有与单一指数衰变不同的衰变分布，且其使用寿命可通过半衰期值或一些其他度量值来表征。

[0085] 第二荧光分子可具有指数的衰变分布，但具有可测量的不同使用寿命τ_2，如图1-7中的曲线B所描绘。在所展示的实例中，曲线B的第二荧光分子的使用寿命比曲线A的使用寿命短，且发射的概率在激发第二分子之后不久即高于曲线A的。在一些实施例中，不同荧光分子可具有范围介于约0.1ns至约20ns的使用寿命或半衰期值。

[0086] 本发明人已意识且认识到，荧光发射使用寿命的差异可用于辨别存在不同荧光分子或不存在不同荧光分子和/或可用于辨别荧光分子经历的不同环境或条件。在一些情况下，基于使用寿命(而不是例如发射波长)辨别荧光分子可简化生物分析仪器1-100的方面。作为一实例，在基于使用寿命辨别荧光分子时，可减少波长辨别光学仪器(诸如波长滤波器、各波长的专用检测器、不同波长下的专用脉冲光源和/或绕射光学仪器)的数目或除去所述波长识别光学仪器。在一些情况下，在单一特征波长下操作的单一脉冲光源可用于激发不同荧光分子，所述荧光分子在光谱的相同波长范围内发射但具有可测量的不同使用寿命。在不同波长下使用单一脉冲光源而非多个源以激发且辨别在相同波长区域中发射的多个不同荧光分子的生物分析系统可易于操作并保持更紧凑，且可以以较低成本制造。

[0087] 尽管基于荧光使用寿命分析的分析系统可具有某些益处，但通过分析系统所获得的信息的量和/或检测准确度可以通过允许额外检测技术而增加。举例而言，一些生物分析系统1-100可另外被配置成基于荧光波长和/或荧光强度辨别样本的一或多个特性。

[0088] 再次参考图1-7，根据一些实施例，可用光检测器1-322区分不同荧光使用寿命，该光检测器被配置成在荧光分子激发之后对荧光发射事件进行时间分仓。时间分仓可出现在光检测器1-322的单一电荷累积周期期间。电荷累积周期是读出事件之间的间隔，在间隔期间，将光生载流子累积于时间分仓光检测器的仓中。通过发射事件的时间分仓确定荧光使用寿命的概念在图1-8中以图形方式来介绍。在恰好在时间t_1之前的激发时间t_e处，通过短或超短光学脉冲来激发荧光分子或相同类型(例如，对应于图1-7的曲线B的类型)的整组荧光分子。对于大的整组荧光分子而言，发射强度可具有类似于曲线B的时间分布，如图1-8中所描绘。

[0089] 然而，对于单分子或少数分子而言，对于此实例，荧光光子的发射根据图1-7中的曲线B的统计数据出现。时间分仓光检测器1-322可将由发射事件产生的载流子累积至分散时间仓(图1-8中所指示的三者)中，所述分散时间仓相对于(一个或多个)荧光分子的激发时间在时间上进行分辨(resolve)。举例而言，第一仓(仓1)可记录出现在时间t_1与时间t_2之间的发射事件。第二仓(仓2)可记录出现在时间t_2与时间t_3之间的发射事件，且第三仓(仓3)可记录出现在时间t_3与时间t_4之间的发射事件。在其他实施例中可使用更多或更少仓。

[0090] 在大量发射事件被总计时，结果所得的时间仓可接近于展示于图1-8中的衰变强度曲线，且分仓的信号可用于区分不同荧光分子或者荧光分子所位于的不同环境。在一些实施例中，分仓的信号可用于区分不同生物化学和生物力学自由度。

[0091] 时间分仓光检测器1-322的实例实施例描述于2015年8月7日提交的标题为“Integrated Device for Temporal Binning of Received Photons”的美国专利申请案14/821,656和2017年12月22日提交的标题为“Integrated Photodetector with Direct Binning Pixel”的美国专利申请案15/852,571中，所述申请案均以全文引用的方式并入本

文中。出于解释目的，在图1-9中描绘时间分仓光检测器的非限制性实施例。单一时间分仓光检测器1-322可包含光子吸收/载流子产生区域1-902、载流子排出通道1-906以及全部形成于半导体基板上的多个载流子储存仓1-908a、1-908b。载流子传输通道1-907可连接在光子吸收/载流子产生区域1-902与载流子储存仓1-908a、1-908b之间。在所说明实例中，展示两个载流子储存仓，但可存在更多或更少载流子储存仓。可存在连接至载流子储存仓的读出通道1-910。光子吸收/载流子产生区域1-902、载流子排出通道1-906、载流储存仓1-908a、1-908b以及读出通道1-910可以通过局部掺杂半导体和/或形成邻近绝缘区域来形成，以提供载流子的光检测能力、限制及传输。时间分仓光检测器1-322还可包括形成于基板上的多个电极1-920、1-921、1-922、1-923、1-924，所述多个电极被配置成在装置中产生电场以传输该载流子穿过装置。

[0092] 在操作中，将来自脉冲光源1-108(例如，锁模激光器)的激发脉冲1-122的一部分传递至时间分仓光检测器1-322上方的样本槽1-330。最初，一些激发辐射光子1-901可到达光子吸收/载流子产生区域1-902且产生载流子(展示为亮阴影圆)。还可存在与激发辐射光子1-901一起到达且产生对应载流子(展示为暗阴影圆)的一些荧光发射光子1-903。最初，由激发辐射产生的载流子的数目与由荧光发射产生的载流子的数目相比可以大很多。例如，时间间隔$|t_e-t_1|$期间产生的初始载流子可以通过以第一电极1-920将其选通至载流子排出通道1-906中来排除。

[0093] 在稍后时间，大部分荧光发射光子1-903到达光子吸收/载流子产生区域1-902且产生载流子(指示为暗阴影圆)，所述载流子提供代表来自样本槽1-330的荧光发射的有用及可检测信号。根据一些检测方法，稍后可以选通第二电极1-921和第三电极1-923以将稍后(例如，在第二时间间隔$|t_1-t_2|$期间)产生的载流子引导至第一载流子储存仓1-908a。随后，稍后(例如，在第三时间间隔$|t_2-t_3|$)期间可以选通第四电极1-922及第五电极1-924，以将载流子引导至第二载流子储存仓1-908b。对于大量激发脉冲而言可在激发脉冲之后以此方式继续电荷累积，以在各载流子储存仓1-908a、1-908b中累积相当多数目的载流子和信号电平。稍后，可从仓读出信号。在一些实施方式中，对应于各储存仓的时间间隔按亚纳秒时间标度来计，但在一些实施例中(例如，在荧光团具有更长衰变时间的实施例中)可使用更长时间标度。在此实例中，仅使用两个时间仓。

[0094] 在激发事件(例如，来自脉冲光源的激发脉冲)之后产生载流子且对载流子进行时间分仓的过程可在单一激发脉冲之后出现一次或可在时间分仓光检测器1-322的单一电荷累积周期期间于多个激发脉冲之后被重复多次。在完成电荷累积之后，载流子可经由读出通道1-910从储存仓读出。举例而言，适当偏置序列可应用于电极1-923、1-924且至少可应用于电极1-940以从储存仓1-908a、1-908b移除载流子。电荷累积及读出过程可在大规模并行的操作中出现在光电芯片1-140上，从而产生数据帧。

[0095] 尽管结合图1-9的所描述的实例包括多个电荷储存仓1-908a、1-908b，但在一些情况下，作为代替可使用单一电荷储存仓。举例而言，仅仓1可存在于时间分仓光检测器1-322中。在此情况下，可以以可变时间选通方式来操作单一储存仓1-908a，以在不同激发事件之后以不同时间间隔来查看。举例而言，在第一系列激发脉冲中的脉冲之后，可以选通用于储存仓1-908a的电极，以收集在第一时间间隔期间(例如，在第二时间间隔$|t_1-t_2|$期间)产生的载流子，且可以在第一预定数目个脉冲之后读出累积的信号。在相同样本槽处的后续一

系列激发脉冲中的脉冲之后，可以选通用于储存仓1-908a的相同电极，以收集在不同间隔期间(例如，在第三时间间隔|t_2-t_3|期间)产生的载流子，且可以在第二预定数目个脉冲之后读出累积的信号。若需要，则可在稍后时间间隔期间以类似方式来收集载流子。以此方式，可使用单一载流子储存仓来产生在激发脉冲到达样本槽处之后的不同时段期间对应于荧光发射的信号电平。

[0096] 在一些实施中，各光检测器1-322可在此类光电二极管的阵列中包含单光子雪崩光电二极管(SPAD)。SPAD可感测单光子的到达且以高速度(例如，亚纳秒时间标度)操作。在一些实施例中，各SPAD可用信号传达各个荧光光子的到达，且指示发射事件(例如，相对于激发光学脉冲的时间)的出现时间。发射事件的出现时间可在数据采集期间按时间仓来分仓，供用于与发射统计数据或参考值进行比较。

[0097] 在大量激发事件之后，可以读出各时间仓中的累积信号，以例如提供具有表示荧光发射衰变速率和/或强度的对应仓的直方图。此类过程绘示于图1-10A及图1-10B中。直方图的仓可指示在激发(一个或多个)荧光团之后在每个时间间隔期间在反应室中检测到的大量光子。在一些实施例中，将累积在大量光学激发脉冲之后仓的信号，如图1-10A中所描绘。激发脉冲可在由脉冲间隔时间T分隔开的时间t_{e1}、t_{e2}、t_{e3}、……、t_{eN}处出现。在电子储存仓中的信号累积期间可以存在应用于反应室的10^5个与10^7个之间的光学激发脉冲。在一些实施例中，一个仓(仓0)可被配置成检测使用各光学脉冲传递的激发能量的振幅，且可用作参考信号(例如，以将数据标准化)。在一些实施方式中，可以不使用参考仓(仓0)。

[0098] 在一些实施中，在激发事件之后平均仅有单个光子从荧光团发射，如图1-10A中所描绘。在时间t_{e1}处的第一激发事件之后，时间t_{f1}处的发射光子可以在第一时间间隔内出现，以使得所得电子信号例如累积于第一电子储存仓(促成仓1)。在时间t_{e2}处的后续激发事件中，时间t_{f2}处的发射光子可在第二时间间隔内出现，以使得所得电子信号促成仓2。

[0099] 在大量激发事件和信号累积之后，例如可以读出时间分仓光检测器1-322的电子储存仓，以提供反应室的多值信号(例如，两个或多于两个值的直方图、N维向量等)。每个仓的信号值可部分取决于荧光团的衰变速率，而且也可取决于相关光检测器1-322的脉冲响应。举例而言，且再次参考图1-8，具有衰变曲线B的荧光团将具有比具有衰变曲线A的荧光团更高的仓1与仓2的信号比率。在一些实施例中，每个仓的信号值可进一步取决于光检测器的脉冲响应。可以分析来自仓的值且与校准值、阈值和/或彼此进行比较，以确定特定荧光团的身份(identity)，这进而识别当在反应室中时链接至荧光团的核苷酸或核苷酸类似物(或所关注的任何其他分子或试样)。对于单光子雪崩光电二极管而言，分仓的脉冲计数(基于脉冲到达时间)可用于产生对应于荧光发射的两个仓或多于两个仓。

[0100] 为了进一步帮助理解信号分析，可以将累积的多仓的值绘制为直方图，例如如图1-10B中所描绘，或可以将累积的多仓值记录为N维空间中的向量或位置。可单独地执行校准运行以获得链接至四种核苷酸或核苷酸类似物的四个不同荧光团的多值信号的校准值(例如，校准直方图)。作为一实例，校准直方图可如图1-11A(与T核苷酸相关联的荧光标记)、图1-11B(与A核苷酸相关联的荧光标记)、图1-11C(与C核苷酸相关联的荧光标记)及图1-11D(与G核苷酸相关联的荧光标记)中所描绘的那样来呈现。所测量的多值信号(对应于图1-10B的直方图)与校准多值信号的比较可以确定被并入至DNA生长链中的核苷酸或核苷酸类似物的身份“T”(图1-11A)。在一些情况下，可以围绕每个荧光标记基于校准统计数据

来建立边界，以使得落入边界内的N维空间中的直方图、向量或位置可根据该边界内的荧光标记来分类。尽管图1-11A至图1-11D中描绘三个信号仓，但在一些实施例中，可使用仅两个信号仓来区分三种、四种或更多种不同荧光团。

[0101] 在一些实施中，可另外或可替代地使用荧光强度来区分不同荧光团。举例而言，即使一些荧光团的衰变速率可以是类似的，这些荧光团也可以以显著不同的强度发射或其激发概率具有显著差异(例如，至少约35％的差异)。使分仓信号(仓1至3)参考测量的激发能量仓0，能够基于强度水平来区分不同荧光团。

[0102] 在一些实施例中，可将相同类型的不同数目个荧光团链接至不同核苷酸或核苷酸类似物，以使得可基于荧光团强度来识别核苷酸。举例而言，可将两个荧光团链接至第一核苷酸(例如，“C”)或核苷酸类似物，且可将四个或多于四个荧光团链接至第二核苷酸(例如，“T”)或核苷酸类似物。由于不同数目个荧光团，所以可存在与不同核苷酸相关联的不同激发和荧光团发射概率。举例而言，在信号累积间隔期间可存在更多的“T”核苷酸或核苷酸类似物的发射事件，以使得仓的视在(apparent)强度显著高于“C”核苷酸或核苷酸类似物的。

[0103] 本发明人已意识且认识到，基于荧光团衰变速率和/或荧光团强度区分核苷酸或任何其他生物或化学试样能够简化生物分析仪器1-100中的光学激发和检测系统。举例而言，可使用单一波长源(例如，产生一种特征波长的源而非多个源或在多个不同特征波长下操作的源)执行光学激发。另外，如通常在使用不同波长下发射的不同荧光团的情况下，检测系统中可以不需要波长区分光学仪器和滤波器。此外，单一光检测器可用于每个反应室以检测来自不同荧光团的发射。

[0104] 词组“特征波长”或“波长”用以指在限制辐射带宽内的中心波长或主要波长(例如，通过脉冲光源输出的20nm带宽内的中心波长或峰值波长)。在一些情况下，“特征波长”或“波长”可用以指通过源输出的总辐射带宽内的峰值波长。

[0105] 本发明人已意识且认识到，具有在约560nm与约900nm之间的范围内的发射波长的荧光团可以提供时间分仓光检测器(可以使用CMOS过程将其制造在硅晶圆上)或单光子雪崩光电二极管所要检测的充足量的荧光。可将这些荧光团链接至所关注的生物分子，诸如核苷酸或核苷酸类似物。在此波长范围内的荧光发射可以在基于硅的光电探测器中以比处于较长波长的荧光高的响应度来检测。另外，此波长范围中的荧光团及相关联的链接体可以不干扰核苷酸或核苷酸类似物被并入至DNA生长链中。本发明人也已意识且认识到，可以用单一波长源以光学方式激发具有在约560nm与约660nm之间的范围内的发射波长的荧光团。此范围中的实例荧光团为Alexa Fluor 647，其可购自马萨诸塞州沃尔瑟姆市(Waltham)的Thermo Fisher Scientific公司。在一些情况下，可使用非常接近于试样而链接的两个不同荧光团来获得更长发射波长。一个荧光团可以通过脉冲光源激发且将其能量以非辐射形式(例如，经由Forster共振能量转移--FRET)传递至将转而例如以长于660nm的波长辐射的第二荧光团。本发明人也已意识且认识到，脉冲激光器可能需要较短波长(例如，介于约500nm与约650nm之间)处的激发能量来激发在介于约560nm与约900nm之间的波长下发射的荧光团。在某些实施例中，时间分仓光电探测器可例如通过将其他材料(诸如Ge)并入至光电探测器有源区中而高效地检测来自样本的较长波长发射。

[0106] 本发明人也已意识且认识到，对于上文所描述的检测方案，来自脉冲激光器的光学脉冲应该快速熄灭，以使得激发能量不压制或干扰后续检测的荧光信号。在一些实施例

中，且再次参考图1-5，在波导1-315与时间分仓光检测器1-322之间可以不存在波长滤波器。然而，在一些实施例中，光学滤波器可形成于光检测器1-322上方，以区分来自光学激发脉冲的辐射。在一些情况下，当发射波长显著长于激发波长时，可将简单光学滤波器并入光检测器上方，以进一步减小激发脉冲对时间分仓光检测器的影响。

[0107] 为了避免光学激发能量干扰后续荧光信号收集，光学激发脉冲的强度可优选地自光学激发脉冲的峰值在不长于±500ps内减小不低于40dB。举例而言，若激发光学脉冲的峰值为1瓦，则脉冲强度应在不长于±500ps内降至约0.0001瓦。在一些实施方式中，激发脉冲的强度可自激发脉冲的峰值在不长于±500ps内减小不低于60dB。根据一些实施例，若将激发能量引导远离荧光信号的检测设备，则脉冲之间的激发能量的强度的减小可另外减小20dB或更多。举例而言，可将激发能量传递于波导中，如图1-3中所描绘，以与荧光检测路径(竖直)不同的方向(水平)传播。在一些实施方式中，两种路径的方向可如附图中所描绘的大致正交。脉冲之间的激发能量中的减小也可经由波导材料研发及器件制造(例如，呈现散射损失减小和荧光减小的波导材料和产生光滑波导侧壁的蚀刻工艺)来实现。另外，可基于电磁模拟的结果，通过室几何形状、材料及包围结构的几何形状来减小离开反应室的激发能量的散射。若将激光波长拒波滤波器并入光检测器1-322上方，则可容许较慢关断时间，例如，强度自光学激发脉冲的峰值在不长于±500ps内减少不低于20dB至30dB。

[0108] 本发明人也已意识且认识到，脉冲激光器应提供每个脉冲的足够能量，以激发每个激发脉冲的生物光电芯片上的反应室中的每个反应室中的至少一个荧光团。针对包括约32,000个反应室的芯片且考虑整个系统的光学损失，本发明人已确定脉冲激光器应在激发波长下提供约4mW或更多的平均光功率。

[0109] 本发明人已进一步意识且认识到，脉冲激光器的光束质量应为高(例如，小于1.5的M^2值和至多λ/4峰谷的波前失真)，以使得可实现高效耦合至光学耦合器及能量均一分布至生物光电芯片1-141的多个波导。在一些实施中，波前失真可为至多λ/10峰谷。对于手持式仪器而言，激光二极管可为优选光源。然而，激光二极管的发射器区域处在微米数量级，且可能需要光束的大的扩大(扩大多于20倍)以将能量充分耦合至生物光电芯片1-141上的多个波导中。在保持光束质量的同时在紧凑仪器中实现此类大的光束扩大造成技术挑战。另外，需要设备来调节和导引光束以进行改良并稳定耦合至封装的生物光电芯片1-140。

[0110] 接着将描述可以从激光二极管以短关断时间产生光学脉冲且提供高质量可导引光束以用于耦合至封装的生物光电芯片的手持式生物分析系统1-100的其他细节。

[0111] II.脉冲光源

[0112] 在一些实施例中，增益切换激光二极管可用作生物分析仪器1-100的脉冲源板1-110上的光源。增益切换激光器通常无法实现锁模激光器的超短脉冲持续时间，但可具有较小复杂度、通常大小更小且可以以较低成本制造。与在实验室芯片、使用寿命区分、大规模并行的生物分析应用的上下文中的增益切换激光二极管相关联的挑战获得用于使用寿命分析的够短的光学脉冲持续时间且获得用于将激发能量耦合至芯片上的适当光束质量并将能量均一地分布至大量反应室。

[0113] 本发明人已构想用于从激光二极管产生短光学脉冲及超短光学脉冲的脉冲驱动电路及技术。根据一些实施例，脉冲驱动电路及激光二极管可装配于脉冲源板1-110上。脉冲驱动电路及激光二极管可产生具有约100ps(FWHM)数量级的脉冲持续时间以及约4mW的

平均功率的一系列光学脉冲。在一些情况下，脉冲持续时间可介于40ps与250ps之间。在一些实施方式中，脉冲持续时间可介于40ps与150ps之间。光学脉冲可在自脉冲的峰值不超过500ps内关断至低于脉冲峰值至少40dB。在一些情况下，光学脉冲可在自脉冲的峰值不超过600ps内关断至低于脉冲峰值不低于40dB。可由使用者将脉冲的重复率选择为例如50MHz与200MHz之间的任何值。在一些实施例中，单极电流波形在脉冲驱动电路中产生，且用于驱动激光二极管以输出光学脉冲。

[0114] 通过引入增益切换，图2-1A至图2-1C描述与激光器中的增益切换相关的激光动力学。图2-1A说明根据一些实施例的代表应用于以光学方式泵送的增益切换激光器的增益介质的光学泵功率的泵功率曲线2-110。如所描绘，泵功率可在短暂持续时间(描绘为大致0.6微秒)应用至激光器的增益介质。在高速实施例(诸如激光二极管的增益切换)中，持续时间可以短得多。对于半导体激光二极管而言，泵功率的应用可包含跨激光二极管的有源区中的p-n结或多个量子井(MQW)应用偏压电流达小于一纳秒的持续时间。泵功率脉冲可以以规律地间隔开的时间间隔重复应用，例如以脉冲分隔间隔或脉冲重复时间T重复应用。

[0115] 在应用泵功率脉冲期间，激光器中的光学增益增加直至增益开始超出激光器空腔中的光学损失为止。在此点之后，激光器可开始发出激光(亦即，通过刺激发射的过程放大穿过增益介质的光子)。放大过程使得激光光快速增大且消耗增益介质中的激发状态，以产生如图示中所描绘的至少一个输出脉冲2-130。在一些实施例中，泵功率脉冲2-110在时间上被确定为在出现输出脉冲的峰值的大致相同的时间关断。关断泵功率脉冲终止进一步发出激光，以使得输出脉冲2-130熄灭。在一些实施例中，输出脉冲2-130可具有比泵脉冲2-110更短的持续时间，如附图中所描绘。举例而言，由增益切换产生的输出脉冲2-130可小于泵脉冲2-110的持续时间的1/5。

[0116] 若不关断泵功率脉冲，则可出现图2-1B中所描绘的动力学。在此情况下，将泵功率曲线2-140描绘为应用于半导体激光二极管的电流密度I的阶跃函数。在时间t＝0时应用约激光阈值电流密度I_{th}两倍的泵电流密度I，且随后保持开启。图表示出通过所应用的泵送电流密度来激发增益介质，其在激光二极管的增益区中产生载流子密度N。图表示出半导体增益区域的载流子密度N的增加直至激光器的光学增益超过空腔中的损失为止。在此点之后，第一脉冲2-161逐步建立，将载流子密度和光学增益消耗至小于空腔损失的值，使得发射第一脉冲2-161。随后，第二脉冲2-162逐步建立，消耗载流子密度N且第二脉冲2-162被发射。该逐步建立以及载流子密度的消耗重复若干循环，直至使激光器稳定成连续波操作(例如，在此实例中，在约7纳秒之后)为止。脉冲(脉冲2-161、脉冲2-162及后续脉冲)的循环称为激光器的弛豫振荡。

[0117] 本发明人已意识且认识到，在增益切换时激光二极管产生超短脉冲的挑战用来避免持续弛豫振荡的不利影响。举例而言，若不足够快速地终止泵功率脉冲2-110，则至少第二光学脉冲2-162(由于弛豫振荡)可开始在激光空腔中逐步建立且将尾部2-172添加至增益切换输出脉冲2-170，如图2-1C中所描绘。本发明人已意识且认识到，此尾部在一些应用中可能时不想要的，诸如旨在基于荧光使用寿命来区分荧光分子的应用。若不足够快速地减小激发脉冲的尾部，则除非采用波长过滤，否则激发辐射可占满检测器。可替代地或另外，激发脉冲上的尾部可继续激发荧光分子且可使荧光使用寿命的检测复杂化。

[0118] 若足够快速地减小激发脉冲的尾部(例如，通过在脉冲峰值之后不超过500ps减小

至低于脉冲峰值至多40dB)，则可存在在荧光发射期间存在的可忽略或可管理的激发辐射。在此等实施方式中，在检测荧光发射期间过滤激发辐射可能并非是检测荧光发射且区分荧光分子使用寿命所必须的。在一些情况下，消除激发过滤可显著简化并减小生物光电芯片1-141的成本以及允许系统的更紧凑配置。举例而言，在不需要滤波器来在荧光发射期间遏制激发波长时，激发源与荧光检测器可紧密邻近地定位(例如，在相同电路板或集成式器件上，以及甚至彼此数微米内)。

[0119] 本发明人也已意识且认识到，在一些情况下，可以容许和/或可以通过沉积在时间分仓光检测器1-322与样本槽1-330之间的低成本波长区分薄膜或多层薄膜堆叠来滤除一定量的来自激发脉冲的辐射。举例而言，生物光电芯片1-141可具有允许将薄膜波长滤波器并入至检测光学路径中的光学配置。可以选择波长滤波器以排除检测光学路径中的激发波长，以使得检测器1-322接收来自生物样本的可计量荧光。因此，来自脉冲光源的激发辐射可以不压制检测到的荧光。在此类情况下，波长滤波器可包含形成于反应室1-330与其相关光检测器1-322之间的单层或多层光学涂层。

[0120] 在一些实施例中，荧光分子的发射使用寿命τ可以通过1/e强度值来表征，尽管在一些实施例中可使用其他度量值(例如，$1/e^2$、发射半衰期等)。确定荧光分子的使用寿命的准确度在用于激发荧光分子的激发脉冲具有小于荧光分子的使用寿命的持续时间时被改良。优选地，激发脉冲具有小于荧光分子的发射使用寿命至少三倍的FWHM持续时间。具有更长持续时间或带有显著能量的尾部2-172的激发脉冲可在被评估为衰变发射时的期间继续激发荧光分子，且使对荧光分子使用寿命的分析复杂化。为了改良在此类情况下的荧光使用寿命确定，可使用去卷积技术来对来自检测荧光的激发脉冲分布进行去卷积。

[0121] 根据一些实施例，脉冲分隔间隔T(参见图1-2)还可为脉冲激光系统的重要方面。举例而言，在使用脉冲激光器来评估和/或区分荧光分子的发射使用寿命时，激发脉冲之间的时间优选长于被检荧光物种的任何发射使用寿命，以便允许发射使用寿命的足够准确的确定。举例而言，后续脉冲不应在从先前脉冲激发的激发荧光分子或整组荧光分子具有合理量的时间来发荧光之前到达。在一些实施例中，间隔T需要足够长以确定激发荧光分子的激发脉冲与在激发脉冲终止之后和下一激发脉冲之前通过荧光分子发射的后续光子之间的时间。

[0122] 尽管激发脉冲之间的间隔T应足够长以确定荧光物种的衰变性质，但也期望脉冲分隔间隔T足够短以允许在短时间段内进行多个测量。藉助于实例而非限制性，用于一些应用的荧光分子的发射使用寿命(1/e值)可在介于约100皮秒至约10纳秒范围内。因此，取决于所使用的荧光分子，可使用与约200ps一样短的脉冲分隔间隔，而对于较长使用寿命荧光分子而言，可使用大于约20纳秒的脉冲分隔间隔T。因此，根据一些实施例，用于激发荧光以进行荧光使用寿命分析的激发脉冲可具有介于约25皮秒与约2纳秒之间的FWHM持续时间。

[0123] 图2-2A中描绘脉冲激光二极管2-200的实例。根据一些实施例，脉冲激光二极管2-200可包含形成于基板2-208上的市售或定制半导体激光二极管2-201。激光二极管可封装于外壳2-212中，该外壳包括用于将驱动信号应用至激光二极管2-201的电连接件或插脚2-224。可存在包括有封装件的一个或多个光学元件2-205(例如，窗口和/或一或多个透镜)，以传输、重成形和/或改变来自激光二极管的输出光束的发散。

[0124] 激光二极管2-201可由脉冲驱动电路2-210驱动，该脉冲驱动电路可通过电缆或导

电互连件2-226及至少一个布线2-220(例如,封装件中的接合线)将一系列电流脉冲提供至激光二极管2-201。在一些情况下,可将脉冲驱动电路集成于与激光二极管2-201相同的板上。来自脉冲驱动电路2-210的驱动电流可产生从激光二极管发射的一连串光学脉冲2-222。在一些实施方式中,光学脉冲的大小可随着其自激光二极管2-201的发射表面行进而扩大。

[0125] 根据一些实施例,激光二极管2-201可包含半导体结,该半导体结包含具有第一导电型(例如,p型)的第一层2-202和具有相反导电型的第二层2-206。可存在形成于第一层与第二层之间的一个或多个中间层2-204。举例而言,中间层可包含在其中将从第一层和第二层注入的载流子重组以产生光子的多个量子井(MQW)层。在一些实施例中,中间层可包括帮助将电子和空穴保持在它们可重组且发射光子的二极管的有源区中的电子和/或空穴阻挡层。在一些实施中,激光二极管可包含无机材料和/或有机半导体材料。可以选择材料以获得所需的发射波长。举例而言且对于无机半导体而言,第III族氮化物组合物可用于在小于约500nm的波长下发射的激光,且第III族氮化物、第III族砷化物或第III族磷化物组合物可用于在大于约500nm的波长下发射的激光。可以使用任何适合类型的激光二极管2-201,包括但不限于竖直空腔表面发射激光器(VCSEL)、边缘发射的激光二极管或平板耦合光波导激光器(SCOWL)。

[0126] 在一些实施例中,可使用激光二极管,诸如绿光激光二极管、可购自德国里根斯堡的OSRAM Opto Semiconductors GmbH的型号PL 520B,但在其他实施例中可使用其他激光二极管。根据一些实施例,激光二极管可以以介于515nm与530nm之间的范围内的单一特征波长发射,且可以被提供于板可安装的封装件(例如,TO金属罐封装件)中。根据一些实施例,此封装件可直接地安装或焊接至脉冲源板1-110。举例而言,电连接件2-224可包含从外壳2-212的底部延伸的插脚。在一些实施例中,插脚可直接地焊接至该脉冲源板1-110上的导电互连件,或在其他实施例中可插入至焊接到脉冲源板上的导电互连件的插座承接器中。

[0127] 本发明人已意识且认识到,一些常规激光二极管及电流驱动器可如图2-2B中所描绘的那样建模。举例而言,脉冲驱动电路2-210可包含被配置成将电流脉冲传递至激光二极管2-201的脉冲电压源2-230。可经由可接合至激光二极管2-201上的接触垫的单一接合布线2-220至少部分完成至激光二极管的连接。至激光二极管的连接可包括串联电感L1和串联电阻R1。该连接还可包括与接触件和/或二极管结相关的小的结电容(未展示)。在高驱动频率下,电感L1可限制供应至激光二极管2-201的电流量。

[0128] 本发明人已意识且认识到,增大布线接合(例如,在连接器2-224与激光二极管2-201之间)的数目可减小至激光二极管2-201的连接的电感和/或电阻。电感和/或电阻的此减小可实现激光二极管的较高速度的电流调节和较短输出脉冲。根据一些实施例,单一布线接合2-220可被多个并行布线接合置换以改良激光二极管的速度。举例而言,布线接合的数目可增加至三个或更多个。在一些实施方式中,对于激光二极管,可存在至多50个布线接合。

[0129] 本发明人已研究了增加布线接合2-220的数目对市售激光二极管的影响。在图2-2C中说明来自增加大量布线接合的数值模拟的结果。对于该模拟而言,考虑了市售激光二极管(现可购自加利福尼亚柏树(Cypress,California)的Ushio Oclaro激光二极管,型号

HL63133DG)。该模拟将布线接合的数目从对于市售器件的单一接合(曲线2-250)增加至三个布线接合(曲线2-252)以及增加至36个布线接合(曲线2-254)。在三种不同情况的频率范围内确定传递至固定18V脉冲的激光二极管的平均驱动电流。该结果指示较高数目的布线接合允许在较高频率下将较多电流传递至激光二极管。举例而言,在1GHz下,使用仅三个布线接合(曲线2-252)允许比单一布线接合多四倍的电流被传递至激光二极管。因为短脉冲及超短脉冲需要较高带宽(较高频率分量以形成短脉冲),所以添加多个布线接合允许较高频率分量以比单一布线接合更短的脉冲来驱动激光二极管。在一些实施方式中,多个布线接合可延伸于激光二极管上的单一接触垫或多个接触垫与激光二极管封装件上的适配器或连接器2-224之间。连接器可被配置成用于连接至外部标准化电缆(例如,连接至50ohmBNC或SMA电缆)或可包含直接安装至脉冲源板1-110的插脚。

[0130] 在一些实施例中,布线接合的数目及布线接合配置可经选择以匹配连接至激光二极管的适配器和/或电路的阻抗。举例而言,根据一些实施例,包含布线接合的激光二极管的输入阻抗可与连接器2-224、电缆2-226或连接至激光二极管的电路的阻抗匹配,以减小自激光二极管至电流驱动器的功率反射。在其他实施例中,布线接合的阻抗可故意与激光二极管的输入阻抗失配。失配可在正电流驱动脉冲之间产生负脉冲。选择激光二极管的封装方法(例如,选择连接至激光二极管的大量布线接合)可改良在较高频率下供应至激光二极管的电流调节。这可使得激光二极管更强响应于高速增益切换信号,且可实现更短光学脉冲、在脉冲峰之后更快减小光功率和/或增加的脉冲重复率。

[0131] 在图2-3中描绘根据一些实施例的脉冲驱动电路2-210的实例。脉冲驱动电路可包含脉冲发生器2-380和二极管驱动器电路2-390。脉冲发生器2-380可接收来自或来源于例如系统时钟的一或多个时钟信号,且可将一系列电脉冲输出至二极管驱动器电路2-390。该脉冲系列中的电脉冲可以是自基准等级信号在单一方向上延伸的除任何瞬时和低等级振铃(例如,小于脉冲振幅的10%)之外的单极脉冲。二极管驱动器电路2-390可在来自脉冲发生器2-380的电脉冲上操作且可将对应电流脉冲注入至激光二极管中。通过激光二极管将电流脉冲转化成光学脉冲。因此,来自激光二极管的输出光学脉冲可与系统时钟同步。还可提供系统时钟或来源于其的时钟以操作以及用于操作生物光电芯片1-141上的数据采集电子件。以此方式,样本的光学激发和数据采集可同步。

[0132] 根据一些实施例,脉冲发生器2-380可由被动电子组件和数字电子组件的组合形成。在一些情况下,脉冲发生器2-380可包括模拟电路组件。脉冲发生器2-380可形成于脉冲源板1-110上或单独板上。在其他实施例中,脉冲发生器2-380的一部分可形成于与二极管驱动器电路2-390相同的板上,且脉冲发生器2-380的一部分可形成于远离二极管驱动器电路2-390的单独板上。二极管驱动器电路2-390可由被动、模拟和数字电子组件形成,且可形成于与脉冲发生器2-380或脉冲发生器的部分相同或不同的电路板上。在一些实施方式中,脉冲发生器2-380和/或二极管驱动器电路2-390可包括发射器耦合的逻辑元件。光源(激光二极管)可以被包括在具有二极管驱动器电路2-390的电路板上,或可位于系统中且通过高速电缆(例如,SMA电缆)连接至二极管驱动器电路2-390。根据一些实施例,脉冲发生器2-380、二极管驱动器电路2-390和激光二极管2-201可集成至相同印刷电路板、层压件或集成电路上。举例而言,脉冲发生器2-380、二极管驱动器电路2-390和激光二极管2-201可集成至脉冲源板1-110上,该脉冲源板可为生物分析仪器1-100中的使用者可替换的板。

[0133] 图2-4A及图2-4C中描绘根据一些实施例的脉冲发生器2-380、2-381的其他细节。根据实施例，脉冲发生器2-380可包括产生两个差分时钟输出的第一级，一个时钟输出相对于另一个时钟输出延迟。该第一级可接收时钟输入且包含扇出型芯片2-481和信号延迟2-483。该扇出型芯片可包含被布置成产生时钟信号的两个复本和时钟信号的两个反向(inverted)复本的逻辑驱动器和逻辑反向器。根据实施例，该时钟可具有对称的占空比，但在一些情况下可使用不对称的占空比。一个复本和一个反向复本可形成差分频率输出$(\mathrm{CK1},\ \overline{\mathrm{CK1}})$且可以通过延迟组件2-483相对于第二复本和第二反向复本$(\mathrm{CK2},\ \overline{\mathrm{CK2}})$来延迟。延迟元件可包含任何适合的可变或固定延迟元件。延迟元件的实例包括RF延迟线路和逻辑门延迟。在一些实施方式中，第一对时钟信号$(\mathrm{CK1},\ \overline{\mathrm{CK1}})$相对于第二对时钟信号$(\mathrm{CK2},\ \overline{\mathrm{CK2}})$延迟时钟周期的至少一部分。除部分周期之外，延迟还可包括一或多个完整周期。在各对时钟信号内，反向信号可与其对应部分同步，以使得时钟的上升沿和下降沿基本上同时出现。

[0134] 本发明人已发现，可以通过调节来自脉冲发生器2-380的电流驱动电脉冲的持续时间且保持脉冲的固定振幅而非调节超短电流驱动脉冲的振幅来更可靠地控制激光二极管的超短脉冲。调节电流驱动脉冲的长度会调节每脉冲传递至激光二极管的能量的量。在一些实施例中，高速电路根据一些实施方式允许信号相位(例如，通过利用模拟或数字延迟元件2-483调节延迟或相位)的高分辨率控制，其可用于获得脉冲长度的高分辨率控制。

[0135] 根据一些实施例，延迟的时钟信号CK1、CK2以及其反向信号可经由高速传输线传输至高速逻辑门2-485。对于经由板之间的电缆的信号传输而言，时钟脉冲可由于电缆而劣化。举例而言，传输线的受限带宽可使时钟脉冲不同地失真且产生不等时序。在一些实施方式中，相同类型的电缆或传输线可用于所有时钟信号，以使得传输失真等同地影响四个时钟信号。举例而言，在四个时钟信号的信号失真及时序偏移基本上相同时，通过接收逻辑门2-485而产生的所得驱动脉冲将与在时钟信号的传输不存在信号失真时基本上相同。因此，可在不影响驱动脉冲持续时间的情况下容许经由一英尺或更多的距离来传输时钟信号。这对产生与系统时钟同步且具有精细可调节脉冲持续时间(例如，可以以约3ps的增量调节)的超短驱动脉冲有用。

[0136] 若二极管驱动器电路2-390的时钟信号在驱动器电路附近(例如，在与二极管驱动器电路2-390相同的板上)局部产生，则与时钟信号的传输相关的信号失真可以不显著，且传输线可在一定程度上不同。在此情况下，可以不需要两个差分时钟信号，且脉冲发生器2-380可具有不同电路结构。

[0137] 根据一些实施例，两个差分时钟信号可以是与电容器C_1耦合且提供至高速逻辑门2-485的数据输入段的AC。可在时钟2-430的输出逻辑标准与逻辑门2-485的输入逻辑标准之间存在差异的情况下使用AC耦合。电容器C_1可具有约10nF与约1μF之间的电容。根据一些实施例，逻辑门可包含发射器耦合逻辑(ECL)、双输入、差分AND/NAND门。逻辑门2-485的实例包括可购自East Greenwich,Rhode Island的ON Semiconductor的型号MC100EP05。在一些实施例中，时钟2-430与逻辑门2-485之间可以不存在AC耦合，例如，在时钟的输出逻辑标准匹配逻辑门的输入逻辑标准时。

[0138] 提供至逻辑门2-485的数据输入$(D1, \overline{D1}, D2, \overline{D2})$的差分时钟信号的AC耦合信号可如图2-4B中所描绘呈现，其中水平虚线指示零电压电平。图2-4B中的描绘并不包括通过传输线引入的失真。失真可使信号分布的形状成圆形且改变所述形状，但在将相同类型及长度的电缆用于各时钟信号时可以不影响时钟信号的相对相位。延迟元件2-483可提供通过图2-4B中的竖直虚线指示的延迟Δt，其可以以与3ps一样小的增量可调节。在一些实施方式中，延迟元件2-483可以以值在1ps与10ps之间的增量来提供可调节延迟。逻辑门2-485可处理所接收时钟信号，且在对应于通过延迟元件2-483引入的延迟的输出端口Q处产生输出信号。

[0139] 在小延迟Δt的情况下，来自逻辑门2-485的非反向输出的输出信号可包含一系列短脉冲或超短脉冲，如图2-4B的下部迹线中所描绘。在高速逻辑门2-485的情况下，脉冲持续时间在一些实施例中可介于约50ps与约2ns之间(FWHM)，在一些实施例中可介于约50ps与约0.5ns之间，在一些实施例中可介于约50ps与约200ps之间，且又在一些实施例中可介于约50ps与约100ps之间。来自端口Q的驱动脉冲由于ECL逻辑门2-485的高速转换速率而可具有基本上方形分布。在一些实施例中，偏压电路2-487可连接至输出端口Q以及施加于正发射器耦合逻辑的电压V_1。偏压电路2-487可包含串联连接于电压源V_1与参考电势(例如，接地)之间的分压电阻器R_1和R_2。自脉冲发生器2-380的输出端子P_{out}提供的输出脉冲根据一些实施例可包括DC偏移。

[0140] 在一些情况下，脉冲发生器2-381的第一级可包含代替扇出型芯片2-481及延迟2-483的双输出时钟2-430，如图2-4C中所描绘。双输出时钟2-430可产生两个差分时钟信号，且可在两个差分时钟信号之间提供可调节相位延迟。在一些实施方式中，可调节相位延迟可具有少至3ps的对应时间分辨率。参考图2-4B，Δt的此调节增量提供输出电脉冲的持续时间的精细时间控制。

[0141] 在一些实施方式中，两个差分时钟信号可并行提供至并行布置的两个高速逻辑门2-485的数据输入端，如图2-4C中所描绘。在并行连接两个或多于两个高速逻辑门2-485时，逻辑门可以相同且可并行操作以在脉冲发生器的输出端P_{out}处提供更大电流驱动能力。本发明人已意识且认识到，一个逻辑门2-485或多个逻辑门需要提供高速切换(即快速上升和下降时间以产生超短驱动脉冲)，且需要提供足够输出电流以驱动二极管驱动器电路2-390中的至少一个晶体管。在一些实施方式中，并行连接逻辑门2-485会提供脉冲驱动电路的改良效能，且允许产生低于100ps的光学脉冲。

[0142] 取决于二极管驱动器电路2-390的结构，可以根据一或多个逻辑门2-485来得到非反向或反向输出。针对图2-4C中所展示的实施例而言，使用反向输出。在此实施例中，下拉网络2-488可连接于来自脉冲发生器的输出端口与参考电势(例如，接地)之间。反向输出可随后通过二极管驱动器电路2-390中的放大器来反向。

[0143] 在一些实施例中，二极管驱动器电路2-390可包含串联连接的多个放大级。二极管驱动器电路2-390的实例级描绘于图2-5A、图2-5B及图2-5C中，但二极管驱动器电路不仅仅限于电子组件的所描绘配置。根据一些实施例，二极管驱动器电路的第一级2-510(图2-5A)可包含反向且为从脉冲发生器2-380接收到的信号S_1提供电压增益的共源极FET放大器。二极管驱动器电路2-390的第二级2-520可包含源极跟随器，如图2-5B中所描绘。源极跟随器

可提供驱动二极管驱动器电路2-390的第三级2-530中的大功率晶体管M3所需的电压和电流。

[0144] 根据一些实施方式且参考图2-5A，二极管驱动器电路2-390的第一级可包含在共源极或共射极放大器配置中连接的高速晶体管M1。在一些实施方式中，晶体管M1可包含高电子迁移率晶体管(HEMT)，诸如可购自San Jose,California的Broadcom®Limited的pHEMT，型号ATF-331M-BLK，但可使用其他高速晶体管。AC耦合输入网络(C_3、R_3、R_4)可连接至晶体管M1的栅极。根据一些实施例，C_3的值可介于0.25微法拉(μF)与4μF之间，R_3的值可介于10欧姆与200欧姆之间，且R_4的值可介于5欧姆与100欧姆之间。在一些情况下，C_3的值在1μF的20％内，R_3的值在50欧姆的20％内，且R_4的值在20欧姆的20％内。电感器L_1可与电阻器R_5串联连接在电源电势V_1与晶体管的漏极之间。根据一些实施例，电感器可具有介于10毫微亨利(nH)与200nH之间的值，且R_5的值可介于10欧姆与200欧姆之间。在一些情况下，L_1的值在47nH的20％内，且R_5的值在50欧姆的20％内。在一些实施方式中，晶体管M1的漏极可连接至3.3V电源或5V电源，但可使用大致这些值的其他电压源。举例而言，3.3V电源电压可用于减小晶体管M1的功率消耗，条件是二极管驱动器电路提供二极管的适当脉冲操作。举例而言，5V电源电压可用于从二极管驱动器电路2-390的第一级2-510提供较高增益。可能需要该较高增益以改良二极管激光器的增益切换性能和/或增加的光输出。旁路电阻器(R_6、C_4)可连接于晶体管的源极与参考电势之间以用于晶体管的稳定偏压。根据一些实施例，R_6的值可介于2欧姆与20欧姆之间，且C_4的值可介于0.25μF与5μF之间。在一些情况下，R_6的值在5欧姆的20％内，且C_4的值在1μF的20％内。在一些方面中，输出网络(C_5、R_7)可连接于晶体管M1的输出端与参考电势之间。根据一些实施例，C_5的值可介于0.5皮法(pF)与10pF之间，且R_7的值可介于2欧姆与50欧姆之间。在一些情况下，C_5的值在1.8pF的20％内，且R_7的值在10欧姆的20％内。在一些实施方式中，电感器L_1可帮助在关断晶体管M1时对电容器C_5快速充电，以更快速地增加输出脉冲电压。

[0145] 因为第一级2-510使输入信号S_1反向且放大输入信号S_1，所以来自第一级的输出信号S_2可包含一系列短电脉冲。这些脉冲根据一些实施例可具有不超过500ps的脉冲持续时间。这些脉冲的持续时间可以通过调节脉冲发生器电路2-380中的延迟Δt来以电子学方式调节。如上文所解释，调节这些脉冲的持续时间可控制注入至激光二极管中的电流的量。

[0146] 二极管驱动器电路2-390的第二级2-520可包含在源极跟随器或射极跟随器配置中连接的第二晶体管M2，如例如图2-5B中所描绘。AC耦合和偏压输入网络(C_3、R_8、R_9、C_6)可连接至第二晶体管的栅极。根据一些实施例，C_3的值可介于0.25μF与5μF之间，R_8的值可介于25欧姆与400欧姆之间，R_9的值可介于2欧姆与50欧姆之间，且C_6的值可介于0.025μF与0.5μF之间。在一些情况下，C_3的值在1μF的20％内，R_8的值在100欧姆的20％内，R_9的值在10欧姆的20％内，且C_6的值在0.1μF的20％内。根据一些实施例，值介于0.025μF与0.5μF之间的分路电容器C_7可连接至晶体管M2的漏极，且漏极可连接至电压源V_2。在一些情况下，分路电容器C_7的值在0.1μF的20％内。分路电容器C_7可帮助在接通时将电流提供至晶体管M2。在一些实施例中，第二级2-520中的M2的电源V_2可以为与第一级2-510的电源V_1相同的电源。旁路电阻器网络(R_{10}、R_{11}、C_8)可连接于第二晶体管M2的源极与参考电势之间以用于晶体管M2的稳定偏压。根据一些实施例，R_{10}的值可介于5欧姆与100欧姆之间，R_{11}的值可介于10欧姆与200欧姆之间，且C_8的值可介于0.25μF与5μF之间。在一些情况下，R_{10}的值在20欧姆的20％内，R_{11}的

值在50欧姆的20％内，且C_8的值在1μF的20％内。

[0147] 根据一些实施例，可将电压应用至第二级2-520中的偏压插脚P1。因为第二晶体管M2被配置为电压跟随器，所以除了从M1接收到的短脉冲系列外，减去晶体管中的较小压降的偏压电压也将传递至M2的输出端。在一些实施例中，偏置电压可用于将二极管驱动电路2-390的第三级2-530中的激光二极管2-201偏置至其激光发出阈值附近。通过将激光二极管偏置至其阈值附近，可实现来自激光二极管的光学脉冲的更快速接通时间。在一些实施方式中，偏置电压可用于将二极管驱动电路2-390的第三级2-530中的晶体管M3偏置至恰好低于其接通电压。将晶体管M3偏置至恰好低于其接通电压可提供晶体管的更快接通以及随后的激光二极管2-201的更快接通。

[0148] 可将来自第二级2-520的输出直接地提供至位于二极管驱动器电路2-390的第三级2-530(图2-5C)的高功率晶体管M3的栅极。高功率晶体管的一个实例为可购自El Segundo,California的Efficient Power Conversion Corporation的增强模式GaN功率晶体管，型号EPC2037。功率晶体管M3可经由激光二极管2-201来连接以切换电流。举例而言，激光二极管可连接于晶体管M3的漏极与高电压源V_{1d}(例如，大于12V的电源)之间。电阻器R_{14}可与激光二极管串联连接以限制应用于激光二极管2-201的电流。根据一些实施例，电阻器R_{14}的值可介于4欧姆与60欧姆之间。在一些情况下，R_{14}的值在15欧姆的20％内。为了增加激光二极管2-201的接通速度，可跨激光二极管和晶体管M3来连接电荷储存电容器C_9。根据一些实施例，电荷储存电容器C_9的值可介于100pF与1200pF之间。在一些情况下，C_9的值在440pF的20％内。在接通晶体管M3时，电容器C_9中的累积电荷可向激光二极管2-201提供初始电流。

[0149] 根据一些实施例，旁路电感器L_2可与电阻器R_{13}串联连接在激光二极管2-201两端。根据一些实施例，旁路电感器L_2的值可介于10nH与120nH之间，且电阻器R_{13}的值可介于5欧姆与100欧姆之间。在一些情况下，L_2的值在30nH的20％内，且R_{13}的值在25欧姆的20％内。旁路电感器L_2可以通过在功率晶体管M3关断(停止导电)时将瞬时反向偏压提供至激光二极管来减小激光二极管2-201的关断时间。

[0150] 在一些实施方式中，监测端口可经由高阻抗电阻器R_{12}连接至功率晶体管M3的漏极。根据一些实施例，R_{12}的值可为大致5千欧姆。监测端口可用于监测应用于激光二极管2-201的电脉冲持续时间。本发明人亦已意识且认识到，第二级2-520的监测端口及偏压端口可用于评估激光二极管2-201的健康状态。举例而言，在不将脉冲信号应用于激光二极管时，偏置电压可在至第二级2-250的偏压输入端处被扫频。可测量晶体管M3的漏极的电压，可根据该电压来确定跨激光二极管2-201施加的电压和通过激光二极管的电流。在一些实施方式中，另外，光电二极管(未展示)可用于监测来自激光二极管2-201的光输出，以分析激光二极管的健康状态。

[0151] 来自用如图2-4C中所描绘的脉冲发生器2-380电路和如图2-5A至2-5C中所描绘的脉冲驱动电路2-390驱动的激光二极管2-201(可购自德国里根斯堡的OSRAM Opto Semiconductors GmbH，型号PL520B)的输出光学脉冲的时间分布被绘制于图2-6中。对于此演示，将激光二极管偏压于20V下，且平均输出光功率为约2.8mW。光功率自约62dB的峰值在约550ps内下降40dB。减小平均输出光功率(通过缩减所应用的电脉冲的持续时间)缩短激光二极管2-201的关断时间。举例而言，在平均光功率在20V的相同偏压下减小至约1mW时，

关断时间减小至约490ps。对于所展示驱动电路而言，关断时间在大范围输出功率(接近输出功率的三倍的变化)内高度稳定。

[0152] 视需要，激光二极管2-201可被修改以进一步减小光学脉冲的关断时间。一个修改可包含在电路板的导电互连件或插脚与激光二极管芯片之间添加另外的并行布线接合，如结合上文图2-2C所描述。另一修改可包含将来自激光二极管的输出提供至饱和吸收器，该饱和吸收器为衰减低剂量辐射高于衰减高剂量辐射的非线性光学元件。在一些实施方式中，饱和吸收器可包含集成至与激光二极管相同的芯片上的半导体器件。根据一些实施例，饱和吸收器可形成为饱和吸收器镜，该饱和吸收器镜形成于激光二极管的光学空腔的一端处。

[0153] 根据一些实施例，饱和吸收器可包含半导体p-n结且可包括被配置成跨该结而施加偏压的偏压电源。偏压电源可用于在各光学脉冲之后将载流子扫出有源区且可用于改良饱和吸收器的反应。在一些实施例中，可调节(例如，以脉冲重复率调节)偏压，以使饱和恢复时间为时间依赖性的。此调节可进一步改良脉冲特征。举例而言，在饱和吸收器的恢复时间足够时，饱和吸收器可以通过在低强度下有差异地较高吸收来遏制脉冲尾部。此差异吸收也可减小脉冲长度。饱和吸收器的恢复时间可以通过将反向偏压应用于饱和吸收器或增大至饱和吸收器的反向偏压来调节。

[0154] III.将光学脉冲耦合至生物光电芯片

[0155] 本发明人已意识且认识到，将来自激光二极管2-201的输出脉冲1-122以光学和机械方式可靠地耦合至位于封装的生物光电芯片1-140内的数以万计的反应室1-330或更多是具有挑战性的，使用者可以将封装的生物光电芯片1-140插入手持式生物分析仪器1-100并且可以从手持式生物分析仪器1-100移除封装的生物光电芯片。在耦合至芯片时，光功率被有效耦合且均一地分布在数以万计的反应室中是重要的。此光学耦合可能需要生物光电芯片的光学耦合器1-310上的激光二极管的输出光束在长达数小时的时段(例如，在基因测序运行期间)的微米级或亚微米级定位精度。此外，手持式仪器1-100必须能够在封装的生物光电芯片1-140的各安装之后，在极少或无使用者干预的情况下，将来自激光二极管2-201的光束可靠地定位于光学耦合器1-310上。这可能需要光束的长距离及粗略定位控制和角度调节(十分之一毫米和十分之一度)，以将光束恰当地定向在光学耦合器1-130的位置处。

[0156] 本发明人已设计能够在封装芯片1-140的各安装之后，将来自激光二极管2-201的光束可靠定位于生物光电芯片1-141的光学耦合器1-310上，且提供光束的精细定位控制以保持仪器操作数小时稳定对准的光学机电系统。再次参考图1-1，生物分析仪器1-100的光学机电系统可包含对准结构1-102、紧凑光束导引组件1-115和安装在对准结构1-102上的一或多个可调节光学部件(1-121、1-127)的组合。对准结构1-102可提供用于准确对准生物分析仪器1-100的光学和电子组件的配准结构。另外，传感器(例如，一或多个光电二极管、四象限检测器等)可位于生物光电芯片1-141上，且可提供用于控制光束导引组件1-115以保持将光束准确对准至生物光电芯片1-141上的光学耦合器1-310的反馈信号。此反馈回路可实施于硬件、软件或其组合中，作为比例-积分-导数(PID)控制回路。

[0157] 对准结构1-102的实例描绘于图3-1A中，但可制造具有不同于所展示的那些的形状和特性的对准结构。根据一些实施例，对准结构1-102包含被形成为提供手持式生物分析

仪器1-100中的光学及电子部件(诸如封装生物光电芯片1-140)的结构支撑和经配准的对准的固体材料。举例而言且再次参考图1-1,对准结构1-102可被适配成在准确对准的情况下将其安装于光束导引组件1-115、脉冲源板1-110及光学部件(例如,转镜1-121和聚焦透镜1-127)上,所述光学部件对来自脉冲源板1-110的光束进行操作。这些光学部件和光束导引组件1-115可将来自激光二极管2-201的输出光束引导至封装的生物光电芯片1-140。

[0158] 对准结构1-102可进一步包括用于将封装的生物光电芯片1-140与对准结构配准的特征,该对准结构有助于在由用户将封装芯片1-140插入至仪器中之后将来自激光二极管2-201的光束可复制且稳定光学对准至生物光电芯片1-141上的光学耦合器1-310和微米级波导。举例而言,对准特征可形成于与封装的生物光电芯片1-140和/或诸如插入件的居间部件上的特征啮合的对准结构上。对准特征可帮助在安装于生物分析仪器1-100中时将各封装的生物光电芯片1-140可靠地配准至相对于对准结构1-102的相同位置。生物光电芯片1-141可以高精度安装于封装件内,以使得在封装的生物光电芯片1-140置放于仪器1-100中时,各生物光电芯片1-141配准至大致相同定向。以此方式,也与对准结构配准的来自激光二极管的光束可在将各封装芯片1-140插入于生物分析仪器1-100中之后,可靠且可再重复地定位于距光学耦合器1-310的对准位置10微米内。在位于对准位置10微米内时,生物分析仪器1-100上的自动对准例程可以实现以微米或亚微米级最终对准而无需使用者干预。对准结构1-102可提供用于保持激光二极管2-201、光束导引组件1-115、耦合光学部件(例如,转镜1-121和聚焦透镜1-127)和封装芯片1-140在操作仪器期间相对于彼此呈对准配置的机械稳定性。

[0159] 根据一些实施方式,对准结构1-102还可提供散热功能,以帮助去除来自光源和生物光电芯片1-141的热量。在一些情况下,对准结构1-102还可形成生物分析仪器1-100的壳体的至少一部分。通过形成仪器的壳体的部分,对准结构1-102可将热直接地消散至仪器的外部。

[0160] 在其他细节中且现参看图3-1A,在一些实施方式中,对准结构1-102可包含配准平台3-102。图3-1A展示对准结构1-102的顶侧透视图。配准平台3-102可由任何适合的材料加工、浇筑或模制,且可包含光学部件和封装的生物光电芯片1-140被安装至的对准结构1-102的一部分。举例而言,配准平台3-102可包含对准结构1-102的盘状部分。在一些情况下,对准结构1-102可由铝、铝合金或任何适合的金属加工或浇筑。在其他实施例中,对准结构可由硬质塑料模制。在一些实施例中,对准结构可由帮助耗散来自被安装至对准结构的部件的热量的导热材料(诸如铝或铝合金)形成。举例而言,热量可以行进通过对准结构1-102至外壁3-150,在所述外壁处热量可耗散到仪器的外部。在一些情况下,配准平台3-102和/或对准结构1-102上的附加特征(例如,壁、肋状物)包含在安装于生物分析仪器1-100中时帮助引导或阻断仪器内的风流的挡扳的至少部分。

[0161] 可存在形成于对准结构1-102中的多个特征,所述特征可用于将光学和电子部件与平台配准以及彼此配准。举例而言,可存在第一运动(kinematic)凹部3-140(例如,锥孔),其可用于将转镜座架1-106对准至对准结构1-102。另外,可存在形成于配准平台中的光学调节轨3-130。透镜座架1-108可安装至光学轨中且可手动地调节。对准结构1-102可进一步包括安装孔3-142,以使得对准结构可安装至生物分析仪器1-100的其他组件(例如,紧固至基底壳)。

[0162] 对准结构1-102可包括芯片开口3-120和形成于配准平台3-102中的凹入芯片引导件3-110。根据一些实施例，芯片开口及凹入芯片引导件可将接收及对准封装生物光电芯片1-140的对准容器提供至配准平台3-102。在芯片引导件3-110内，可存在固位孔3-112，所述固位孔可容纳芯片固位部件(在一些情况下，诸如磁体)。

[0163] 根据一些实施例，对准结构1-102的底面的额外细节可见于图3-1B中。在一些情况下，可存在位于配准平台的底面上的第二运动凹部3-160。第二运动凹部3-160可用于在安装至平台时可重复地将光束导引组件1-115对准至配准平台3-102。可存在穿过配准平台3-102的光学通孔3-170，以使得来自脉冲源板1-110的光束可穿过平台至配准平台3-102的顶面。

[0164] 根据一些实施例，对准结构1-102可包括可向配准平台3-102提供硬度的壁3-150。壁3-150可在平台1-102的外围处，但一些实施方式可包括行至和/或跨过平台的内部区域的壁。壁3-150可延伸远离(例如，与该配准平台竖直或成角度远离)配准平台3-102。在一些实施例中，对准结构可另外或可替代地包括加固肋状物3-155，所述加固肋状物可行至配准平台3-102的内部区域中和/或跨过所述内部区域。

[0165] 在一些实施方式中，将来自激光二极管2-201的光束引导至封装生物光电芯片1-140的光学部件可沿配准平台3-102中心地定位于对准结构的弯曲或扭转模式或热膨胀的基本上中间的位置。沿配准平台3-102中心地定位光学部件可减小温度变化、应力变化及扭转振动对于光束对准的影响。

[0166] 图3-2A中描绘生物分析仪器1-100的实例光学系统3-205。在一些情况下，光学系统3-205包含三个透镜及一个转镜，但在一些实施例中可使用更少或更多光学部件。举例而言，可存在通过板透镜座架3-205安装至脉冲源板1-110的第一透镜3-210。第一透镜3-210可安装于板透镜座架3-205中，小心地对准于激光二极管2-201上方，且经由板透镜座架3-205黏附或以其他方式附接至脉冲源板1-110。第二透镜3-220可安装至光束导引组件1-115内的翻转倾斜万向座架。在一些实施方式中，代替安装于万向座架中的第二透镜3-220，相反可使用光学平板(未展示)。在此等实施方式中，脉冲源板1-110与封装的生物光电芯片1-140之间可仅需要两个透镜。光束导引组件1-115及脉冲源板1-110可使用运动凹部3-160对准且安装至对准结构1-102的底面。根据实施例，转镜1-121和聚焦透镜1-127可对准且安装至配准平台3-102的顶面。

[0167] 尽管图3-2A展示安装于脉冲源板1-110上的激光二极管2-201，但其他实施例可具有安装于生物分析仪器1-100内部或外部的其他处的一或多个激光二极管或发光二极管，且光纤可用于将激发辐射传递至图3-2A中所描绘的激光二极管2-201的位置。举例而言，一或多个激光二极管(具有相同或不同波长)可耦合至一或多个光纤。来自光纤的输出可合并至单一光纤上。单一光纤的端部可安装在激光二极管2-201的位置且指向第一透镜3-210。在一些情况下，渐变折射率透镜可耦合至单一光纤的端部且代替第一透镜3-210使用。

[0168] 在一些实施方式中，一个或多个经光纤耦合的激光器可位于生物分析仪器1-100外部。在此类情况下，(一个或多个)时钟信号可来源于(一个或多个)经光纤耦合的激光器的驱动电子件或来源于自(一个或多个)经光纤耦合的激光器输出的光学脉冲。(一个或多个)时钟信号可提供至生物光电芯片1-141且可用于触发芯片1-141上的数据采集。举例而言，(一个或多个)时钟信号可用于确定芯片1-141上的时间分仓光检测器1-322的电荷累积

仓的时序。

[0169] 在一些实施方式中，第一透镜3-210可包含收集来自激光二极管2-201的辐射且将该辐射部分准直的短焦距(不超过10mm)的非球面透镜。焦距可介于2mm与5mm之间。根据一些实施方式，第一透镜3-210可具有大致3mm的焦距。第一透镜3-210可距激光二极管2-201的发射表面一定距离安装，该距离在第一透镜的焦距的5％内。第一透镜之后的光束可以发散。在一些实施例中，第一透镜3-210具有较大数值孔径(NA)，例如，不小于0.5。在一些情况下，NA介于0.5与0.9之间。在一些方面中，第一透镜3-210的NA可经选择以大致匹配激光二极管2-201的NA。第一透镜3-210可以被防反射涂敷以供激光二极管2-201发出激光波长λ，且可提供不超过λ/4峰谷的波前失真。在一些情况下，第一透镜3-210可提供不超过λ/10峰谷的波前失真。

[0170] 光学系统3-205的第二透镜3-220(或在一些实施例中，光学平板)可距第一透镜3-210近距离安装于光束导引组件1-115的翻转倾斜万向座架中。第二透镜3-220(或光学平板)可绕两个轴(绕图3-2中的X轴及Y轴)旋转，以侧向地移位出射光束3-201，使得Y及X分别在生物光电芯片1-141上平移。第二透镜之后的光束3-201可接近准直(例如，被准直在3度内)。在一些情况下，第二透镜可以是被防反射涂敷以供激光二极管2-201发出激光波长λ且有助于不超过λ/4峰谷的波前失真的平凸形透镜。在一些情况下，第二透镜3-220可提供不超过λ/10峰谷的波前失真。

[0171] 在一些实施例中，第二透镜3-220可具有比第一透镜3-210显著更长的焦距及更小的NA。举例而言，第二透镜3-220可具有40mm与80mm之间的焦距及0.02与0.1之间的NA。根据一些实施例，第二透镜3-220可位于第一透镜3-210的10mm内。举例而言，第二透镜3-220可沿光束路径距第一透镜达第二透镜的聚焦长度距离来去间隔。第二透镜的去间隔可多至第二透镜3-220的焦距的80％。通过对第二透镜3-220进行去间隔，第二透镜的旋转可基本上提供生物光电芯片1-141上的光学耦合器1-310处的光束的位置的以光学耦合器处的光束的方向角度的不显著变化量的移位。

[0172] 生物分析仪器1-100的光学系统3-205可进一步包括第一转镜1-121，该转镜使用第一运动凹部3-140及转镜座架1-106自对准且安装至对准结构1-102顶面。在一些实施例中，转镜座架1-106可手动地调节且使用相反对立的螺钉锁定在适当的位置。图3-2A中描绘可手动地调节的转镜座架3-225的实例。转镜1-121的手动调节可用于提供仪器的初始工厂对准和现场服务对准(在需要时)。根据一些实施例，可调节三个螺钉3-227以翻转、倾斜、升高及降低转镜1-121。举例而言，三个螺钉可包含与配准平台3-102的三点接触。转镜1-121可位于距第三透镜1-127大致第三透镜1-127的一个焦距处。因此，转镜1-121的翻转及倾斜调节可改变来自激光二极管的光束在生物光电芯片1-141的光学耦合器上的侧向位置。升高及降低转镜可改变光束自第三透镜1-127的离开角度，且因此改变生物光电芯片1-141的光学耦合器上的光束的俯仰入射角(参考图1-3，θ_i)。相反对立的螺钉(与调节螺钉相反)可用于在获得粗略对准之后将转镜座架锁定在适当的位置。根据一些实施例，第一转镜1-121是相对于促成不超过λ/4峰谷的波前失真的入射光束大致45度定向的光学平板。在一些情况下，第一转镜1-121可提供不超过λ/10峰谷的波前失真。

[0173] 第三聚焦透镜1-127还可使用手动单轴或多轴可调节透镜座架1-108以及一或两个光学调节轨3-130安装至配准平台3-102的顶面。图3-1A描述具有单轴可调节透镜座架1-

108的实施例。图3-2B描述其中实施双轴可调节透镜座架3-208的实施例。第三透镜1-127可沿(一个或多个)光学调节轨3-130滑动且可用螺钉锁定在适当的位置。根据一些实施例,第三透镜的位置的调节可在初始工厂对准期间或在现场服务期间进行。

[0174] 根据一些实施例,可调节第三透镜1-127的横偏角度(yaw angle)。举例而言,透镜座架1-108可提供第三透镜的旋转。调节第三透镜的横偏可用于调节生物光电芯片1-141的光学耦合器上的光束的横偏入射角(参考图1-3,Φ_i)。在其他实施例中,如图3-2B中所描绘,第三透镜的横偏角度不可调节,且相反第三透镜1-127的侧向运动可调节。尽管将透镜座架3-208及转镜座架3-225的调节说明为手动螺钉调节,但转镜1-121和/或第三透镜1-127可使用自动或半自动可调节座架来调节。在此类实施例中,致动器(例如,线性运动致动器、机动螺钉致动器、压电致动器、音圈驱动器等)可用于进行转镜1-121和/或第三透镜1-127的调节。

[0175] 在一些实施方式中,第三透镜1-127可具有与第二透镜3-220相同的设计,但在其他实施例中,第三透镜可具有与第二透镜3-220不同的焦距及NA。第三透镜可位于距第二透镜50mm内,以使得第三透镜1-127与生物光电芯片的光学耦合器之间的距离约等于第三透镜的焦距。在一些情况下,第三透镜1-127可以被防反射涂敷以供激光二极管2-201发出激光波长λ且促成不超过λ/4峰谷的波前失真的平凸形透镜。在一些情况下,第三透镜1-127可提供不超过λ/10峰谷的波前失真。在一些实施方式中,第三透镜1-127可自圆形透镜切成具有圆形短端部的矩形或半矩形形状,如图3-2B中所描绘,以减小第三透镜所需要的高度的量。

[0176] 根据一些实施例,第二转镜3-240可位于封装的生物光电芯片1-140中。因此,第二转镜3-240以及封装的生物光电芯片1-140可插入至在其中分析各样本的生物分析仪器1-100中且自该生物分析仪器取出。

[0177] 在一些实施方式中,光学系统3-205放大自激光二极管2-201输出的光束。生物光电芯片1-141上的光学耦合器1-310处的聚焦光束的放大率可介于10与30之间。另外,放大光束可具有良好匹配于光学耦合器的椭圆横向强度剖面。在一些实施例中,光学耦合器1-310处的焦斑可具有大致1:3(例如,25微米比70微米)的纵横比。可将椭圆的长轴定向以将辐射均一地分布至位于生物光电芯片1-141的表面上的多个并行波导中。根据一些实施例,椭圆光束的长轴在生物光电芯片1-141的表面上可具有50微米与150微米之间的长度。在一些情况下,可期望生物光电芯片处的光束的进一步延长,例如以增加耦合至增加数目的波导中的功率的量。在此类情况下,一或多个圆柱形透镜或棱镜可被包括在第一转镜1-121之后的光学系统中。

[0178] 根据一些实施例,在图3-3中描绘光束导引组件1-115的其他细节。光束导引组件1-115可包含支撑可旋转X盘3-320和可旋转Y框3-330的光束导引罩壳3-305。第二透镜3-220可安装至X盘3-320中的透镜座架3-360。X盘的旋转可使在X方向上穿过第二透镜的光束移位,且Y框3-330的旋转可使在Y方向上穿过第二透镜的光束移位。X盘3-320可以通过附接至Y框3-330的X轴承3-325支撑。根据一些实施例,Y框3-330可以通过Y轴承3-335连接至光束导引罩壳3-305。在一些情况下,Y框3-330可以通过Y轴承3-335连接至脉冲源板110或另一电路板。可存在两个X轴承3-325和两个Y轴承3-335。在一些实施例中,X盘3-320和Y框3-330绕其旋转轴在重量上平衡,因此由于重量而存在任一盘的可忽略或无优选的旋转。

[0179] 可存在位于X盘3-320下方的两个或多于两个音圈3-340，所述音圈用于驱动X盘3-320及Y框3-330的旋转。可存在非常接近于位于X盘3-320的底面上的音圈3-340而固定的铁磁性材料或磁性棒。在被激活时，音圈3-340可在铁磁性材料或磁性棒上提供电动力以旋转X盘3-320及Y框3-330中的任一者或两者。在一些实施方式中，为了感测X盘3-320及Y框3-330的移动，可存在随着X盘或Y框的旋转而改变电容的叉指电极3-350。(例如，使用共振LC电路)以电子方式检测这些电极中的电容的量可确定X盘3-320及Y框3-330的位置和/或偏转光束3-201的位置。在其他实施例中，感应传感器可用于感测X盘或Y框的旋转，如下文中进一步描述。

[0180] 为了帮助将光束导引组件1-115对准至对准结构1-102，可存在机械加工至光束导引罩壳3-305中的第三运动凹部3-310。第一、第二及第三运动凹部可包含机械加工至相应部件的表面中的圆锥凹部。第三运动凹部3-310可对准至形成于对准结构1-102的底面上的第二运动凹部3-160(参见图3-1B)。对于所展示的实例而言，平台1-102上存在三个第二运动凹部3-160和机械加工于光束导引罩壳3-305的顶面上的三个配对第三运动凹部3-310。在装配期间，三个滚珠轴承可置放于配对的运动凹部对之间，且在光束导引组件附接至对准结构时，可提供光束导引组件1-115与配准平台3-102的精确对准。转镜座架1-106可使用相同方法安装至配准平台3-102的顶面。根据一些实施方式，脉冲源板1-110随后可对准且附接(经由插脚和/或螺钉)至光束导引罩壳3-305的底面，如图3-3中所描绘。

[0181] 根据一些实施例，脉冲源板1-110的额外细节展示于图3-4A中。附图展示脉冲源板1-110的平面图。根据一些实施例，板透镜座架3-205和音圈3-340可安装在脉冲源板1-110的中心附近。对于图3-4A中所描绘的实施例而言，包含电感器3-450的两个感应传感器用于感测X盘3-320和Y框3-330的旋转。

[0182] 在操作中，来自激光二极管2-201(位于板透镜座架3-205内)的光束将通过第一透镜3-210收集，该第一透镜安装于板透镜座架3-205中且经由第二透镜引导，该第二透镜通过光束导引组件1-115的X盘3-320中的第二透镜座架3-360支撑。由于第二透镜3-220经由X盘3-320和Y框3-330的旋转来翻转及倾斜，所以来自激光二极管2-201的光束将在X方向及Y方向上偏转。

[0183] 通常，将不试图将光源(例如，激光二极管2-201)定位于与光束导引组件1-115的X盘3-320和Y框3-330的致动器相同的印刷电路板上，其中需要微米级对准容限，这是因为由驱动器或致动器施加的力可使PCB变形且有害地影响来自光源的光束对准至生物光电芯片1-141。然而，将驱动器定位于不同PCB上将需要仪器内的额外空间。如下文所描述，本发明人已实施加固构件，所述加固构件可减小由于致动器的操作(例如，音圈3-340的操作)PCB的不期望的运动。

[0184] 脉冲源板1-110的一些实施例可包括导热元件3-430，该导热组件被布置成耦合至光源且去除来自该光源的热量。实例导热元件3-430的额外细节在图3-4B中说明。导热组件3-430可由提供高热导率的金属或金属的组合形成。此类金属包括但不限于金、铝及铜。导热元件3-430可以通过任何适合手段(例如，黏合剂、固定件、压配件或其组合)附接至脉冲源板1-110。根据一些实施例，导热元件3-430的第一部分3-431可跨越脉冲源板1-110表面延伸且接触其中安装了激光二极管2-201的组件。举例而言，第一部分3-431可接触其中安装了激光二极管2-201的罐封装件。热环氧树脂3-440可应用于激光二极管组件及导热元件

3-430的第一部分3-431的接面(junction)处,以改良导热元件3-430的热传递。在一些情况下,含有激光二极管2-201的封装件或外壳2-212与导热元件3-430之间的压缩向导热元件3-430提供足够散热,以使得可以不使用热环氧树脂。激光二极管封装可经由插脚3-420安装至脉冲源板,例如,以向激光二极管2-201提供电连接。在一些情况下,激光二极管封装的情况可包含电连接至激光二极管2-201,且导热元件3-430可另外用作将电压或参考电势应用至激光二极管2-201的电极。

[0185] 导热元件3-430的第二部分3-433可延伸穿过脉冲源板1-110,以便提供经由板1-110将热量传递至背侧导热及加固元件3-710。在下文结合图3-7描述加固元件3-710的特征。

[0186] 本发明人已意识且认识到,激光二极管光束的位置感测、光束导引组件1-115的操作及其制造可使用感应传感器而非电容叉指电极3-350来改良。举例而言,本发明人发现,电容随着可旋转级的运动的变化处于若干皮法的数量级,该变化难以用高分辨率测量。

[0187] 感应感测的实例描绘于图3-5中。在此类实施例中,电感器3-450可代替叉指电极3-350置放于针对各旋转轴的脉冲源板1-110上。小电感器3-450(例如,Wurth电感器)可直接地安装至X盘3-320及Y框3-330(展示于图3-3中)的可移动部分附近的脉冲源板1-110。另外,导电元件3-550(诸如导电杯或二价铁杯)可附接至X盘3-320及Y框3-330的可移动部分。导电元件3-550可在电感器3-450上向上移动或向下移动。参考图3-3,导电元件3-550可安装于X盘3-320的底面中的凹部内,且可装配于图3-4A的右侧所说明的X感测电感器3-450上。类似地,导电元件3-550可安装于Y框3-330的底面中的凹部内,且可装配于图3-4A的左下方上所说明的Y感测电感器3-450上。

[0188] 在操作中,可将交流电信号应用至电感器3-450。随着导电元件3-550在电感器上向上及向下移动,变化的电磁场可在导电元件3-550中产生涡电流,所述涡电流返回作用于电感器3-450上且改变电感器3-450的电感。可以通过例如将电感器3-450包括于共振LC电路中且追踪共振频率来感测电感的变化。本发明人已意识且认识到,对于叉指电极3-350而言,电感的变化显著多于电容的变化,且可使用感应感测来测量显著较高分辨率的万向移动及光束位置。

[0189] 如图3-3中所描绘,万向座架的潜在影响是运动轴之间可会存在交叉耦合。举例而言,指示音圈绕Y轴旋转X盘3-320可使得Y框绕X轴少量旋转。实施测量以确定此交叉耦合的量。图3-6A为展示如图3-5中所描绘的在各轴上使用感应传感器的万向光束导引组件1-115的典型Y与X耦合的曲线。该曲线展示在X盘保持固定且Y框在其范围内移动时,来自激光二极管2-201的聚焦激光束在X方向上的感测偏差。曲线展示Y框可移动400μm而X偏差小于约2μm。展示典型X与Y耦合的曲线展示于图3-6B中。此曲线展示在激光二极管光束的X位置移动超过400μm时可忽略的Y位置移动。

[0190] 本发明人已发现,具有激活的音圈3-340的脉冲源板1-110在操作期间可对共振振动敏感。举例而言,在激活音圈3-340以使用主动反馈回路来使万向支架(gimbal)和激光束的位置稳定时,可在脉冲源板1-110中激发机械共振。这可导致激光束的位置在生物光电芯片1-141的位置处振荡若干微米。根据一些实施例,板加固构件3-710可安装至脉冲源板1-110的背面(如图3-7中所描绘),以防止在脉冲源板1-110中激发共振机电振动。

[0191] 根据一些实施例,板加固构件3-710可由铝或硬质塑料形成。在一些情况下,板加

固构件3-710可被配置成跨越印刷电路板的未受支撑区域且附接至印刷电路板上的若干位置。举例而言，板加固构件3-710可跨越大部分脉冲源板1-110且附接至脉冲源板上的若干未受支撑位置并附接至脉冲源板1-110的外围。在一些情况下，板加固构件3-710可附接至脉冲源板1-110的背面上的音圈3-340附近的位置。在一些实施例中，板加固构件3-710可为导热的并且还附接至激光二极管2-201附近的脉冲源板1-110的背面。在此类实施例中，除提供脉冲源板1-110的机械稳定性之外，板加固构件3-710还可帮助去除来自激光二极管2-201的热量。

[0192] 本发明人已针对电容传感器及感应传感器两者测量光束导引组件1-115中的X、Y万向座架的长期稳定性。在使用感应传感器以保持X盘3-320及Y框3-330的恒定位置时，X轴漂移及Y轴漂移两者的结果的实例曲线展示于图3-8中。对于此测量而言，将激光二极管光束聚焦于成像阵列上，且追踪随时间推移该阵列上的光束位置。该图展示光束位置在接近2小时的时间段内偏离不超过1μm，展示使用感应传感器的光束导引组件1-115的极佳长期稳定性。在使用电容传感器时，光束漂移被测量为在相同时间段内多达8μm。认为电容传感器的更大漂移是由于其较低的感测分辨率。

[0193] 根据一些实施例，将聚焦光束3-201可靠且使用者友好地对准至生物光电芯片1-141上需要将芯片与对准结构1-102可重复的配准。根据一些实施例，容纳封装生物光电芯片1-140的对准结构1-102的区域的近视图描绘于图3-9A中。照片中可见的是可经由配准平台3-102中的芯片开口3-120看见的芯片接口模块1-145的一部分。在芯片开口3-120的中心中的是提供与封装生物光电芯片1-140的热接触且提供从该封装生物光电芯片1-140的热移除的热柱1-185。热柱1-185的底侧可与诸如热电冷却器的散热元件1-190(参见图1-1)紧密接触。根据一些实施例，散热元件1-190可安装在主要控制板1-180的簧片上，以使得在封装生物光电芯片1-140安装于生物分析仪器1-100中时，热柱1-185可相对于主要控制板1-180抵着弹簧力移动。热柱1-185可由任何适合的材料或材料的组合形成，所述材料提供高导热性，诸如但不限于铝、铜、金、石墨、钨和锌。在一些情况下，热柱1-185可由非导电材料形成，诸如陶瓷或氧化铝。

[0194] 为了帮助将封装生物光电芯片1-140光学对准至来自激光二极管2-201的光束3-201，凹入的芯片引导件3-110形成于对准结构1-102的配准平台3-102中。凹入芯片引导件3-110可提供在由用户将封装生物光电芯片1-140插入仪器中时封装生物光电芯片1-140与对准结构的配准且与光学部件的配准，所述光学部件还与配准平台3-102配准。以此方式，在可靠对准至光束3-201的情况下，生物光电芯片可更换。

[0195] 凹入芯片引导件3-110可进一步提供插入件3-930(图3-9B中所描绘)与芯片接口模块1-145的对准及配准。举例而言，可存在形成于凹入芯片引导件3-110中的插入件引导件3-920，该插入件引导件与插入件3-930上的对应插入件突片(tab)3-950匹配。插入件引导件3-920、插入件突片3-950及凹入芯片引导件3-110可帮助用户相对于底层芯片接口模块1-145定向插入件3-930。在使用者将插入件插入至凹入芯片引导件3-110中时，插入件对准插脚3-961、3-962可啮合在对应孔3-963、3-964(图中略微可见)中，所述孔3-963、3-964位于芯片接口模块1-145中。插入件对准插脚3-961、3-962可以提供插入件上的多个簧片插脚3-940与位于芯片接口模块1-145上的对应导电垫3-942的准确对准。

[0196] 为了将插入件3-930保持在适当的位置，磁性保持器3-910、3-912可位于凹入芯片

引导件3-110的外围和插入件3-930的外围周围，以将插入件簧片插脚3-940吸引成与芯片接口模块1-145上的对应导电垫3-942紧密接触。根据一些实施例，磁性保持器可为例如安装于固位孔3-112(参见图3-1A)中的磁体对或磁体以及对应铁磁性材料。在封装生物光电芯片1-140置放于生物分析仪器1-100中时，封装生物光电芯片上的电插脚可抵靠插入件3-930上的插脚按压，从而提供生物光电芯片1-141与生物分析仪器1-100之间的多个电接触。另外，封装生物光电芯片1-140上的热垫可抵靠热柱1-185按压，从而提供与位于芯片接口模块1-145下方的散热元件1-190的紧密热接触及热传导。根据一些实施例，生物分析仪器1-100的封盖可抵靠封装生物光电芯片1-140按压，从而改良与插脚的电接触以及与热柱1-185的热接触。根据一些实施例，插入件3-930的顶面上的凹入芯片引导件3-110和/或对准特征可提供用于将封装生物光电芯片1-140(例如，在几十微米内)对准至生物分析仪器1-100的配准平台3-102及光学系统3-205的准确对准的特征。

[0197] 在一些实施方式中，生物光电芯片1-141及其封装可为一次性的，而在其他实施方式中，芯片可为可重复使用的。在芯片被仪器容纳时，该芯片可经由多个接触垫3-942与仪器1-100电通信且与仪器的光学系统3-205和激光二极管2-201光通信。主要控制板1-180可包括电路和信号处理电路，该电路被配置成将电功率、一或多个时钟信号以及控制信号提供至封装生物光电芯片1-140，该信号处理电路被布置成接收代表由光检测器在反应室处检测到的荧光发射的信号。主要控制板1-180和/或芯片接口模块1-145还可包括被配置成接收与耦合至生物光电芯片1-141的波导中的光学脉冲1-122的光学耦合和功率水平相关的反馈信号的电路。自生物光电芯片返回的数据可由仪器1-100部分或全部处理，但在一些实施方式中，数据可经由网络连接传输至一或多个远程数据处理器。

[0198] 就此而言，主要控制板1-180可包括计算和图形资源以在显示器(例如，可安装在生物分析仪器上的触控屏或LCD显示器)上呈现用户接口。用户接口可允许用户选择例如用于将激发脉冲传递至封装生物光电芯片1-140的光源。用户接口可允许用户选择仪器的电源(例如，板载电池组或线路电源)。在一些情况下，用户接口可允许用户将生物分析仪器配置于生物分析仪器的网络中，以使得其可对样本或不同样本进行并行操作。网络连通性还可允许对从生物光电芯片1-141接收到的数据的较快外部计算资源存取，以使得可更快速地执行样本分析。

[0199] 图3-10A及图3-10B中描绘可如何布置手持式生物光电仪器的组件的其他细节。图3-10A中所展示的组件布置类似于图1-1中所描绘的布置，但未展示对准结构1-102。根据一些实施例，芯片接口模块1-145可位于容器引导件1-107附近，且被配置成与封装生物光电芯片1-140电连接。根据一些实施方式，散热片元件1-190可安装至芯片接口模块1-145，且热柱1-185可穿过芯片接口模块1-145。

[0200] 在实施例中，芯片接口模块1-145可包含印刷电路板及电子组件(例如，集成电路芯片和分散组件，诸如电阻器、电容器、二极管、晶体管、电感器等)。芯片接口模块可与封装生物光电芯片1-140电连接(例如，经由插入件3-930)且可被配置成执行与芯片相关的各种功能。此类功能包括但不限于：将功率分布至生物光电芯片1-141，评估及控制芯片温度，评估及控制光束与芯片的对准，将一或多个时钟信号提供至芯片以进行数据采集，从芯片接收数据，封装和/或格式化来自芯片的数据以便经由数据链路传输至处理器以供进一步分析，以及评估芯片装载状态且控制可在芯片不在仪器中时或在芯片上方的封盖敞开时禁用

激光器的激光器的安全连锁。

[0201] 电连接器3-1005可用于在控制板1-180、电池3-1010、芯片接口模块1-145、脉冲源板1-110与光束导引组件1-115之间传送功率和/或数据。在一些实施例中，冷却扇3-1020可安装至罩壳3-1030(描绘为虚线)且位于脉冲源板1-110附近，以帮助移除来自光源的热量。绞接进出端口3-1035(由虚线指示)可敞开以提供至容器引导1-107的进出，以供插入和移除封装生物光电芯片1-140。

[0202] 根据一些实施例，电池3-1010可包含一或多个可再充电电池，当用于远程位置时(例如，在线路电源或发电机电源不可用时)，该一或多个可再充电电池可用于对手持式生物光电仪器供电若干小时。在一些实施方式中，电池3-1010可包含不超过八个型号18650、3.7V锂离子电池的组件。在一些实施例中，电池3-1010可安装至仪器罩壳3-1030内部，如图3-10A中所描绘。

[0203] 在其他实施例中，如图3-10B中所描绘，仪器的电池3-1010可安装在仪器罩壳3-1030外部。外部安装可提供更紧凑的仪器且允许易于更换电池包，以使得仪器可在电池电源下操作更长持续时间。在一些情况下，电力储存元件(例如，电容器，未展示)可被包括于仪器内，以允许在操作仪器期间进行电池3-1010的热交换，以使得可在更换电池期间在极少或无中断的情况下继续生物分析。

[0204] 在大量反应室被包括于生物光电芯片1-141中时，光学激发源的大小可增大且数据处理容量将增大。数据处理容量的增大可导致较大仪器控制板1-180。光源的大小或数目的增大可引起仪器内的热增加，该热增加可不合需要地影响与生物光电芯片的光学对准。在一些实施例中，脉冲源板1-110及其上安装的一或多个光源可远离光束导引组件1-115且更接近扇3-1020移动。另外，散热元件3-1050(例如，冷却片或导热盘)可安装至脉冲源板1-110，以帮助去除来自光源的热。通过将脉冲源板1-110和光束导引组件1-115分开，仪器控制板1-180的大小可增大以适应更多电子组件。仪器控制板1-180可包括允许来自光源1-110的光束穿过光束导引组件1-115的孔。仪器组件的其他布置也是可能的。

[0205] 图3-10C说明生物分析仪器1-100中的组件的另一布置。在此说明中，在剖视图中说明对准结构1-102，以使得可看到通过对准结构1-102部分包围的上部室3-1090中的组件。上部室3-1090可基本上由对准结构1-102和仪器控制板1-180包围，该仪器控制板安装至对准结构。上部室3-1090可含有大部分仪器电子件。

[0206] 在所说明的实施例中，将至少一个光学部件附接至对准结构1-102的配准平台3-102的上部表面。举例而言，转镜1-121、转镜座架3-225、第二透镜1-127和第二透镜座架3-208可与配准平台3-102的顶面配准。此外，封装生物光电芯片1-140可与相同表面配准。光束导引组件1-115和具有激光二极管2-201的脉冲源板1-110可与配准平台1-102的相对底面配准，以使得所有这些部件及光学部件可以被对准且保持稳定对准，如上文所描述。可以通过位于凹入芯片引导件3-110中的插入件3-930来容纳封装的生物光电芯片1-140，如上文结合图3-9A及图3-9B所描述。插入件3-930可在封装芯片1-140上的接触件与芯片接口模块1-145上的接触件之间提供电连接。

[0207] 为了移除来自生物光电芯片1-141的热量，芯片可与经由插入件3-930及芯片接口模块1-145中的开口来传递热量的一或多个热柱1-185热接触安装。热柱1-185还可延伸穿过仪器控制板1-180中的开口且热接触安装于仪器的下部室3-1091中的散热元件3-1052。

在一些实施方式中，热柱1-185可热接触散热片元件1-190(例如，热电冷却器)，该散热片组件热接触散热元件3-1052，如图3-10C中所说明。以此方式，来自生物光电芯片1-141的大部分热量可以从芯片和上部室3-1090传输至下部室3-1091中的散热元件3-1052。

[0208] 冷却扇3-1020可位于下部室中且迫使空气流(由图3-10C中的宽箭头指示)在任何适合的方向上通过下部室。为了改良散热，多个散热片3-1053可跨散热元件3-1052而定位。散热元件3-1052可由任何适合的材料或具有高热导率的材料的组合来形成，所述材料诸如但不限于铝。在一些实施方式中，空气流可以通过仪器控制板1-180而大部分限制于下部室3-1091。举例而言，仪器控制板1-180可包含形成生物分析仪器1-100中的室3-1091的至少一个壁的延长表面的大部分。在所说明实例中，仪器控制板1-180基本上形成下部室3-1091的上壁或顶板，且帮助将空气流含于下部室内。

[0209] 为了移除来自激光二极管2-201及脉冲源板1-110的热量，导热加固元件3-710可热耦合至位于下部室3-1091中的第二散热元件3-1050。第二散热元件3-1050也可包括多个冷却片3-1051，空气在所述冷却片上流动。在一些情况下，加固元件3-710可与第二散热元件3-1050直接地接触。在其他情况下，加固元件3-710可热接触散热片元件1-190(例如，热电冷却器)，该散热片元件热接触第二散热元件3-1050，如图3-10C中所说明。

[0210] 根据一些实施方式，用于对仪器供电的一或多个电池组3-1010可位于下部室3-1091中。随着这些电池组放电，其可产生热量。来自放电电池组的热量可以通过下部室3-1091中的空气流移除。

[0211] 在一些实施方式中，对准结构1-102可参与热移除或提供用于热移除的一些构件。举例而言，来自邻近于对准结构1-102安装或安装在由对准结构至少部分包围的室3-1090内的电子组件的热量可辐射至对准结构1-102且可被该对准结构吸收。余热可随后耗散至生物分析仪器1-100外部(例如，通过位于仪器的外围处或附近的壁1-103耗散)。

[0212] 在一些实施方式中，对准结构1-102可形成生物分析仪器1-100内的室3-1090的至少一个壁表面的大部分。在一些情况下，对准结构1-102可形成生物分析仪器的外部壳体的至少一部分。在一些情况下，对准结构1-102和/或配准平台3-102可以形成引导或阻断仪器中的空气流的壁的至少一部分。举例而言，对准结构1-102(配准平台可形成于其中)的上壁或顶板可将从下部室接收到的任何空气流引导返回下部室，且排出扰流空气流并阻断扰流空气流到达光束路径(由虚线指示)，在该光束路径处，此扰流可有害地影响将光束与生物光电芯片1-141对准。在一些情况下，空气流可容许进入室3-1090中，该室通过对准结构1-102的一或多个壁而至少部分包围，且该一或多个壁可在生物分析仪器1-100外部提供散热。

[0213] 根据一些实施例，手持式生物光电仪器1-100可具有小尺寸且易于携带。举例而言，仪器1-100可具有不超过30cm的外部尺寸，且仪器的重量可不超过3千克，或在一些情况下不超过2千克，包括电池重量。在一些实施例中，仪器1-100可具有不超过25cm的外部尺寸，且仪器的重量可不超过2千克，包括电池重量。在一些实施例中，仪器1-100可具有不超过20cm的外部尺寸，且仪器的重量可不超过2千克，包括电池重量。仪器的总体形状可为矩形。

[0214] IV.将光束自动对准至生物光电芯片。

[0215] 根据一些实施例，自动对准程序及设备可用于将来自脉冲源板1-110的激光束对

准至生物光电芯片1-140上的耦合器1-310(例如,光栅耦合器)。对准程序可包含对光栅耦合器1-310执行螺旋搜索,如图4-1中所描绘。可以通过旋转光束导引组件1-115中的X盘3-320及Y框3-330以使光束在芯片1-141的表面上的x方向及y方向上偏转来执行螺旋搜索。举例而言,在将封装芯片1-140装入生物分析仪器1-100中且接通脉冲激光二极管之后,激光束可冲击图4-1中标记为"A"的位置处的芯片的表面。在此位置处,可以不存在通过位于芯片1-141上的四象限检测器1-320所检测到的信号。可以执行螺旋搜索路径4-110,同时监测来自四象限检测器的信号。在位置"B"处,四象限检测器可开始记录来自其检测器的光束的x,y位置信号。控制电路可随后相对于四象限检测器的中心确定光束的位置,取消螺旋路径的执行,且操作音圈3-340以将光束导引至四象限检测器1-320的中心,点"C"。耦合器1-310可大致中心地位于四象限检测器的上。随后,可进行精细定位和入射角调节,以增加耦合至波导1-312或多个波导中的光能的量。在一些实施例中,监测来自多个波导1-312的端部处的多个集成式光电二极管1-324的光功率,以使得可对光栅耦合器处的激光束进行精细调节,以增加耦合至多个光波导中的功率的均一性。

[0216] 其他方法及设备可用于搜索四象限检测器1-320且将聚焦光束3-205对准至光栅耦合器1-310。在一些实施例中,可改良四象限检测器1-320的敏感性以扩大可以被检测的激光束的范围。举例而言,来自具有在大功率(例如,完全接通)下的激光功率的四象限检测器的信号可以与来自在具有低设置(例如,关断或接近关断)下的激光功率的四象限检测器的信号进行比较。另外,在激光束可位于距四象限检测器相当远距离处时,可对在更长时段内的信号积分,以改良四象限检测器的位置检测敏感性。

[0217] 在一些实施例中,光散射元件(图4-1中未展示)可围绕四象限检测器1-320制造于芯片1-141上。在聚焦光束不对准且处于远离四象限检测器的外周位置时,散射元件可将来自聚焦光束的光朝向四象限检测器1-320散射。所检测到的散射光可随后指示光束的位置。

[0218] 在一些实施方式中,宽度类似于预期聚焦光束大小的狭窄、线性散射元件或管线检测器可穿过四象限检测器的中心(或以相对于四象限检测器的任何适合的定向)置放,且显著超出四象限检测器的相对边缘延伸(例如,延伸至大于初始光束偏移误差的合理期望的距离)。因为已通过设计知晓此元件或检测器的定向,所以可以首先在垂直于元件的方向上扫描聚焦光束,直至光束照射元件或检测器,且通过散射至四象限检测器1-320或直接地通过管线检测器正面检测到为止。随后可在另一方向上扫描光束,以寻找四象限检测器1-320。

[0219] 在一些实施方式中,光检测器1-322可用于将光束对准至生物光电芯片1-141上的光学耦合器1-310。举例而言,随着通过光束导引组件1-115扫描脉冲光束,一或多个光检测器1-322可用于感测传递至一或多个反应室1-330的激发辐射的量。在一些情况下,光检测器1-322的子组(例如,位于阵列的中心处的光检测器的组)可用于监测耦合至反应室的激发辐射。

[0220] 在对准之后,可将入射激光束有效地保持在对准位置中。举例而言,可使用来自四象限检测器的反馈以及音圈3-340的激活来有效地保持在相对于四象限检测器1-320初始对准之后所确定的光束的x,y位置,以将光束保持在大致固定位置中。另外,耦合至波导中的功率的量可在整个测量中通过例如调节至激光二极管2-201的注入电流来保持在大致恒定水平。

[0221] 根据一些实施例，光束对准及功率稳定的实例电路描绘于图4-2中。将四象限检测器1-320表示为四个光电二极管，且将波导光电二极管1-324表示为附图中的第五光电二极管。在一些实施方式中，可存在从单一光栅耦合器1-310耦合光功率的大量多个波导。因此，在具有连接至控制电路4-230的信号输出端的波导的端部处可存在大量多个波导光电二极管1-324。放大电路4-210可被布置成检测由二极管的光导产生的电压。根据一些实施例，放大电路4-210可包含将模拟信号转化成数字信号的CMOS电子件(例如，FET、取样电路、模拟-数字转化器)。在其他实施例中，可以将模拟信号从放大电路提供至控制电路4-230。

[0222] 在一些实施例中，控制电路可包含以下元件中的一者或组合：模拟和数字电路、ASIC、FPGA、DSP、微控制器与微控制器代码以及微处理器与代码。控制电路4-230可被配置成处理来自一个或多个波导光电二极管的所接收信号，以确定各波导中的光功率水平。控制电路4-230可进一步被配置成处理来自四象限检测器1-320的所接收信号，以确定光束相对于四象限检测器的x，y位置。在一些实施方式中，控制电路4-230被配置成检测耦合至各波导中的功率，且将控制信号提供至致动器以移动激光束，以使得功率被等分于波导中或在各波导之中具有最高均一性。

[0223] 可以例如通过被适配成执行以下算法的控制电路4-230来确定激光束在x方向上的位置：

[0224] $S_x=[(V_{Q2}+V_{Q3})-(V_{Q1}+V_{Q4})]/V_T$

[0225] 其中S_x为对应于x方向的标准化信号电平，V_{Qn}为从四象限检测器的第n个光电二极管接收到的信号电平(例如，电压)，且V_T为通过对来自所有四个光电二极管的信号进行求和而接收到的总信号电平。另外，可例如使用以下算法来确定激光束在y方向的位置：

[0226] $S_y=[(V_{Q3}+V_{Q4})-(V_{Q1}+V_{Q2})]/V_T$。

[0227] 耦合至芯片1-141上的所有波导中的平均功率可以通过对来自所有光电二极管1-324的信号进行求和来确定，所述光电二极管被布置成检测芯片上的波导中的每个波导中的功率。

[0228] 可以由控制电路4-230响应于所检测到的光束在x及y中的位置且响应于通过一个或多个光电二极管在生物光电芯片1-141的一或多个波导中所检测到的功率水平来产生控制信号。控制信号可作为数字信号经由通信链路(SM1、SM2)提供至光束导引组件1-115的音圈3-340，且经由通信链路DP提供至控制激光二极管功率的量的脉冲源板1-110。

[0229] 在一些实施方式中，一个或多个波导中的功率可以通过使用以硬件、软件或其组合实施的PID控制回路而保持在基本上恒定值。可以通过被布置成从一个或多个波导接收光的一或多个光电二极管来感测一个或多个波导中的功率。可以将来自PID控制回路的输出提供至光束导引组件1-115，以进行将在一个或多个波导中保持基本上恒定功率水平的精细调节。

[0230] 根据一些实施例，可以使用以硬件、软件或其组合实施的PID控制回路来稳定从光源传递的功率。举例而言，来自激光二极管2-201的功率可以用光电二极管来监测且作为输入信号提供至PID控制回路。光电二极管可在激光二极管封装件2-212内部或可安装在封装件外部，且被定位成检测来自诸如转镜1-121的转镜的散射激发光或部分透射光。

[0231] 图4-3中说明用于将脉冲激光束对准至生物光电芯片1-141上的光学耦合器(例如，光栅耦合器)以及保持该对准的实例方法4-300。根据一些实施例，生物分析仪器1-100

内的控制电路4-230可被配置成检测(动作4-305)仪器中的封装生物光电芯片1-140的装载。在装载新芯片时,其光学耦合器可能不会精确对准至来自脉冲激光二极管2-201的聚焦激光束,但可处于对准位置的10微米内。举例而言,响应于装载的检测,控制电路4-230可操作光束导引组件1-115以在生物光电芯片的表面上执行(动作4-310)脉冲激光束的螺旋扫描(或上文所描述的任何其他适合扫描方法),如图4-1中所描绘。控制电路可以操作脉冲源板1-110上的音圈3-340以在螺旋路径4-110或任何其他适合路径中移动光束。当在芯片的表面上扫描脉冲激光束时,可以通过控制电路4-230监测(动作4-315)来自四象限检测器1-320的信号以确定是否检测到激光束的位置。

[0232] 若来自四象限检测器的信号指示(动作4-320)尚未检测到脉冲激光束的位置,则控制电路可在生物光电芯片的表面上继续扫描(动作4-310)激光束。可替代地,若已检测到光束的位置,则可停止螺旋扫描,且可驱动光束导引组件的音圈以将脉冲激光束大致定位于四象限检测器1-320上方中心(动作4-325)。根据一些实施例,光栅耦合器1-310可大致定位于四象限检测器上方中心,以使得将激光束定位于四象限检测器上方中心,大致将该光束对准至光栅耦合器。在脉冲激光束处于光栅耦合器的接近位置的情况下,控制电路可以驱动脉冲源板1-110的音圈3-340以在光栅耦合器的紧接附近执行(动作4-330)x-y扫描。举例而言,可以驱动光束导引组件以在x方向上执行连续线性扫描,以寻找第一最佳耦合值,且随后在y方向上执行线性扫描以寻找第二最佳耦合值。在扫描激光束时,可监测来自四象限检测器1-320以及一个或多个波导光电二极管1-324的输出信号(动作4-335)。

[0233] 随着在光栅耦合器附近扫描脉冲激光束,从自一个或多个波导光电二极管1-324检测的功率可增大及减小。在一些实施例中,可存在对应于脉冲激光束的第一x_1,y_1位置(如通过四象限检测器1-320所确定)的耦合至波导中的最大总功率(通过一个或多个波导光电二极管1-324所检测)。在一些情况下,可存在连接至光栅耦合器的多个波导中所检测到的功率水平大致相等(例如,在±20%内或甚至在±10%内)的脉冲激光束的第二x_2,y_2位置。在第二位置处,耦合至波导中的总功率可小于耦合至第一位置中的波导中的量。

[0234] 根据一些实施例,控制电路4-230可被适配成移动脉冲激光束,直至实现耦合至波导中的最高总功率在跨各波导的预定均匀性(例如,±15%)内为止。对应位置可以为第一优化位置x_3,y_3,该第一最佳位置可以与第一位置x_1,y_1和第二位置x_2,y_2不同。在一些实施方式中,可容许波导中的较大功率变化(例如,功率变化可以被标准化在结果所得数据之外)。在此等实施方式中,第一优化位置x_3,y3可以是进入波导中的总功率被最大化的位置。

[0235] 若控制电路4-230确定(动作4-340)尚未发现第一优化位置x_3,y_3,则控制电路可继续操作脉冲源板1-110的音圈3-340以在光栅耦合器1-310附近执行(动作4-330)脉冲激光束的x-y扫描。若已发现第一优化耦合位置,则控制电路4-230可以通过操作音线圈3-340来保持激光束的位置(动作4-345),以将激光束保持在通过四象限检测器1-320所感测的固定位置处。

[0236] 在脉冲激光束的位置被保持的情况下,可开始对生物光电芯片1-141进行测量。在一些实施例中,可以在测量期间相对于四象限检测器1-320保持脉冲激光束的位置,该测量可持续10分钟、10小时或更长。举例而言,可采用主动反馈以感测(使用四象限检测器1-320)光学耦合器处的光束的位置,且将脉冲激光束保持在感测位置处(例如,通过操作音圈3-340来补偿系统中的漂移或振动)。

[0237] 随着测量开始，还可保持反应室中的光功率水平(动作4-370)。根据一些实施例，保持光功率水平可包含用位于一个或多个波导的端部处的一或多个波导光电二极管1-324来监测波导功率水平，且通过改变注入至脉冲激光系统1-110上的激光二极管2-201中的电流的量来补偿光功率的变化。如上文所描述，可以通过改变应用于激光二极管的电脉冲的持续时间来改变注入电流的量。以此方式，可显著减小将以其他方式出现在反应室中的功率波动。

[0238] 在一些实施例中，控制电路4-230可在测量结束时从生物光电芯片1-141或生物分析仪器1-100接收测量结束信号。若控制电路未检测到测量结束信号(动作4-375)，则可保持光束位置及功率水平。若控制电路检测到测量结束信号(动作4-375)，则该过程可结束。在一些实施例中，结束该过程可包含将脉冲源板1-110、其音圈3-340及激光二极管2-201断电。

[0239] 生物分析仪器的各种配置是可能的。一些实例配置列举如下。

[0240] (1)一种用于识别样本内的不同生物化学试样的系统，系统包括具有以下各项的手持式仪器：激光二极管，其被配置成在单一特征波长下操作；驱动电路，其连接至激光二极管，该驱动电路使得激光二极管输出具有单一特征波长的光学脉冲光束；芯片容器，其被适配成容纳封装生物光电芯片，该封装生物光电芯片包含包括多个样本分析像素的生物光电芯片，其中芯片容器包括第一多个接触件，该第一多个接触件电连接至封装生物光电芯片上的第二多个接触件，以便接收由多个样本分析像素产生的多个电子信号；以及光束导引组件，其被适配成将来自激光二极管的光学脉冲光束导引至封装生物光电芯片，且以自动方式保持将光学脉冲光束对准至生物光电芯片上的光学耦合器。

[0241] (2)如配置1的系统，其中手持式仪器被配置成响应于激发链接至三种不同生物化学试样且仅以具有单一特征波长的光学脉冲来激发的荧光团而接收到来自多个样本分析像素的各样本分析像素的三个不同电子信号，它们区分三种不同生物化学试样。

[0242] (3)如配置2的系统，其中三种不同生物化学试样是选自以下的组群的三种不同生物化学试样：核苷酸以及核苷酸类似物。

[0243] (4)如配置1至3中任一者的系统，其中单一特征波长具有介于505nm与535nm之间的值。

[0244] (5)如配置1至4中任一者的系统，其中手持式仪器的重量不超过三千克。

[0245] (6)如配置1至5中任一者的系统，其中手持式仪器具有不长于25厘米的最大边缘长度。

[0246] (7)如配置1至6中任一者的系统，其中光束导引组件提供不多于一微米漂移的光学耦合器处的光束位置的稳定性长达两个小时的时段。

[0247] (8)如配置1至7中任一者的系统，其中手持式仪器包含其中形成有针对芯片容器的凹部的对准结构。

[0248] (9)如配置(8)的系统，其中对准结构包括将光束导引组件、封装生物光电芯片和居间光学部件配准且对准至对准结构以及配准且对准至从激光二极管延伸至封装生物光电芯片的光束路径的特征。

[0249] (10)一种用于识别样本内的不同生物化学试样的系统，该系统包括具有以下的手持式仪器：激光二极管，其被配置成在单一特征波长下操作；驱动电路，其连接至激光二极

管，该驱动电路使得激光二极管输出具有单一特征波长的光学脉冲光束；芯片容器，其被适配成容纳包含生物光电芯片的封装生物光电芯片，该生物光电芯片具有其中包含有多个样本的多个反应室；光束导引组件，其被配置成将来自激光二极管的光学脉冲光束导引至生物光电芯片，且以自动方式保持将光学脉冲对准至生物光电芯片上的光学耦合器，其中驱动电路形成于印刷电路板上且包括音圈，所述音圈激活光束导引组件中的光学部件；以及对准结构，其中光束导引组件和封装生物光电芯片对准且安装至对准结构。

[0250] (11)一种用于识别样本内的不同生物化学试样的系统，该系统包括具有以下的手持式仪器：激光二极管，其被配置成在单一特征波长下操作；驱动电路，其连接至激光二极管，该驱动电路使得激光二极管输出具有单一特征波长的光学脉冲光束；芯片容器，其被适配成容纳包含生物光电芯片的封装生物光电芯片，该生物光电芯片具有其中包含有多个样本的多个反应室；以及光束导引组件和光学系统，其被适配成将来自激光二极管的光学脉冲光束引导至生物光电芯片，且以自动方式保持将光学脉冲对准至生物光电芯片上的光学耦合器，其中光束导引组件和光学系统包括三个透镜，它们中的一个被翻转和倾斜以改变光学脉冲光束在生物光电芯片上的位置。

[0251] (12)一种在仪器中被支撑的印刷电路板，该印刷电路板包含：音圈，其被布置成在磁体或铁磁性材料邻近于印刷电路板定位时操作；以及板加固部件，其被附接至印刷电路板的一或多个未被支撑的区域，以便防止印刷电路板的机电振荡。

[0252] (13)一种手持式生物分析仪器，其包含：对准结构；脉冲光源，其与对准结构配准；芯片容器，其被形成于对准结构中且被适配成容纳封装生物光电芯片；以及光束导引组件，其与对准结构配准且被适配成将来自脉冲光源的光学脉冲光束导引至封装生物光电芯片，其中对准结构形成手持式生物分析仪器中或上的至少一个包围壁的大部分。

[0253] (14)如(13)的生物分析仪器，其中至少一个包围壁耗散在生物分析仪器内产生的热量。

[0254] (15)如(13)或(14)的生物分析仪器，其中至少一个包围壁引导或阻断生物分析仪器内的受迫空气流。

[0255] (16)如(13)至(15)中任一者的生物分析仪器，其中生物分析仪器的重量不超过三千克。

[0256] (17)如(13)至(16)中的任一者的生物分析仪器，其中生物分析仪器具有不长于25厘米的最大边缘长度。

[0257] (18)如(13)至(17)中任一者的生物分析仪器，其中对准结构包含将脉冲光源和光束导引组件配准的配准平台，且进一步包含安装至配准平台的至少一个光学部件，该至少一个光学部件对光学脉冲光束进行操作。

[0258] (19)如(18)的生物分析仪器，其中封装生物光电芯片和至少一个光学部件与配准平台的第一表面配准，且脉冲光源和光束导引组件与同第一表面相对的配准平台的第二表面配准。

[0259] (20)如(19)的生物分析仪器，其进一步包含形成于配准平台的第二表面中的运动凹部，其中光束导引组件经由运动凹部自对准至配准平台。

[0260] (21)如(18)的生物分析仪器，其中对准结构包括加强配准平台的壁或加固肋状物。

[0261] (22)如(13)至(21)中任一者的生物分析仪器，其进一步包含形成生物分析仪器内的室的壁的大部分的印刷电路控制板。

[0262] (23)如(22)的生物分析仪器，其中印刷电路控制板将生物分析仪器内的受迫空气流的大部分限制于室。

[0263] (24)如(22)或(23)的生物分析仪器，其进一步包含：热柱，其邻近于芯片容器定位且被布置成将来自封装生物光电芯片的热量朝向室传递；以及散热元件，其位于室中且热耦合至热柱。

[0264] (25)如(22)至(24)中任一者的生物分析仪器，其进一步包含：导热加固元件，其被附接至其上安装有脉冲光源的电路板且被布置成将来自脉冲光源的热量朝向室传递；以及散热元件，其位于室中且热耦合至导热加固元件。

[0265] (26)如(22)至(25)中的任一者的生物分析仪器，其进一步包含位于室中的至少一个电池。

[0266] (27)如(13)至(26)中任一者的生物分析仪器，其中脉冲光源包含：脉冲源电路板，其上安装有激光二极管；以及用于激光二极管的驱动电路，其形成于脉冲源板上，其中脉冲源板直接地附接至光束导引组件。

[0267] (28)如(27)的生物分析仪器，其进一步包含位于脉冲源电路板上的感应传感器，所述感应传感器感测光束导引组件中的可移动部件的运动。

[0268] (29)如(28)的生物分析仪器，其进一步包含安装至光束导引组件中的可移动部件的导电元件，其随着可移动部件的移动而改变感应传感器的电感。

[0269] (30)如(27)至(29)中任一者的生物分析仪器，其进一步包含：聚光透镜，其安装至脉冲源电路板；以及两个或多于两个音圈，其安装至脉冲源电路板，其中两个或多于两个音圈被配置成激活光束导引组件中的可移动部件。

[0270] (31)如(13)至(30)中任一者的生物分析仪器，其中光束导引组件使光学脉冲光束在芯片容器的位置处的位置的运动稳定为不多于一微米漂移达长至两小时的时段。

[0271] (32)如(30)或(31)的生物分析仪器，其进一步包含光束控制电路，该光束控制电路被配置成从生物光电芯片上的至少一个光电二极管接收信号，且激活两个或多于两个音圈以相对于光学耦合器定位光学脉冲。

[0272] (33)如(27)至(32)中任一者的生物分析仪器，其进一步包含附接至脉冲源电路板的板加固元件，其加强脉冲源板。

[0273] (34)如(33)的生物分析仪器，其中板加固元件热耦合至散热元件。

[0274] (35)如(27)至(34)中任一者的生物分析仪器，其中驱动电路包含：脉冲产生电路，其被配置成产生单极脉冲；以及二极管驱动电路，其将电脉冲输出至激光二极管。

[0275] (36)如(35)的生物分析仪器，其中脉冲产生电路包含逻辑门，该逻辑门被配置成接收差分时钟信号且输出单极脉冲。

[0276] (37)如(35)或(36)的生物分析仪器，其中二极管驱动电路包含：第一晶体管，其作为共源极放大器来连接且被布置成从脉冲产生电路接收单极脉冲；以及第二晶体管，其作为源极跟随器来连接且被布置成从共源放大器接收输出。

[0277] (38)如(37)的生物分析仪器，其中第一晶体管及第二晶体管为高电子迁移率晶体管。

[0278] (39)如(37)或(38)的生物分析仪器，其进一步包含连接于第一晶体管的漏极与第一晶体管的电压源之间的电感器。

[0279] (40)如(35)至(39)中任一者的生物分析仪器，其中二极管驱动电路包含：场效应晶体管，其连接于激光二极管的阴极与参考电势之间；电感器和电阻器，其串联连接于激光二极管的阳极与阴极之间；以及电容器，其连接于所述阳极与参考电势之间。

[0280] (41)如(37)至(40)中任一者的生物分析仪器，其中二极管驱动电路使得激光二极管响应于将单极脉冲中的一单极脉冲应用至场效应晶体管的栅极而输出平均具有介于40ps与250ps之间的瞬时半峰全宽值的光学脉冲。

[0281] (42)如(35)至(41)中任一者的生物分析仪器，其中二极管驱动电路使得激光二极管输出光学脉冲，以使得脉冲的强度自光学脉冲的峰值在至多600ps减小不低于40dB。

[0282] (43)如(13)至(42)中任一者的生物分析仪器，其中光束导引组件包含：透镜；以及万向支架，其支撑透镜且使透镜围绕两个轴旋转以侧向地平移穿过透镜的光束。

[0283] (44)如(13)至(43)中任一者的生物分析仪器，其进一步包含：第一透镜，其邻近于脉冲光源安装；第二透镜，其安装于光束导引组件的可移动部件中；以及第三透镜，其被布置成将来自第二透镜的光束聚焦至生物光电芯片上的光学耦合器上。

[0284] (45)如(44)的生物分析仪器，其中第一透镜、第二透镜和第三透镜为位于脉冲光源与芯片容器之间的仅有的透镜。

[0285] (46)如(44)或(45)的生物分析仪器，其中第一透镜、第二透镜和及第三透镜在激光二极管的发射面处发射的光束的光学耦合器的位置处产生放大光束，其中放大光束的放大倍数介于10与30之间。

[0286] (47)如(44)至(46)中任一者的生物分析仪器，其中第一透镜、第二透镜和第三透镜在光学耦合器的位置处产生椭圆光束。

[0287] (48)如(13)至(47)中任一者的生物分析仪器，其中生物分析仪器被配置成处理从封装生物光电芯片接收到的数据，以确定关于DNA的信息。

[0288] (49)如(13)至(47)中任一者的生物分析仪器，其中生物分析仪器被配置成处理从封装生物光电芯片接收到的数据，以确定关于一种或多种蛋白质的信息。

[0289] (50)如(13)至(47)中任一者的生物分析仪器，其中生物分析仪器被配置成处理从封装生物光电芯片接收到的数据，以确定关于至少一种代谢反应的信息。

[0290] V.结论

[0291] 由此已描述手持式生物分析仪器的若干实施例的若干方面，应了解，熟习此项技术者将易于进行各种更改、修改及改良。此类更改、修改及改良意欲为本发明的一部分，且意欲在本发明的精神及范围内。虽然本教示内容已结合各种实施例及实例进行描述，但并不意欲将本教示内容限于此类实施例或实例。相反，如熟习此项技术者将了解，本教示内容涵盖各种替代方案、修改及等效物。

[0292] 虽然已描述且说明各种发明性实施例，但一般熟习此项技术者将易于设想用于执行功能和/或获得结果和/或所描述的优点中的一或多者的各种其他构件和/或结构，且将此类变化和/或修改中的各者视为在所描述的发明性实施例的范围内。更一般而言，熟习此项技术者将易于了解，所描述的所有参数、尺寸、材料及配置意指为实例，且实际参数、尺寸、材料和/或配置将取决于使用发明性教示的一或多个特定应用。熟习此项技术者仅使用

常规实验便将认识到或能够确定所描述的特定发明性实施例的许多等效物。因此，应理解，前述实施例仅藉助于实例呈现且在随附权利要求书及其等效物的范围内，发明性实施例可以不同于特定描述及主张的其他方式来实践。本发明的发明性实施例可针对所描述的各单独特征、系统、系统升级和/或方法。另外，若此类特征、系统、系统升级和/或方法不相互不一致，则两个或多于两个此类特征、系统和/或方法的任何组合包括于本发明的发明性范围内。

[0293] 另外，尽管可指示本发明的一些优点，但应了解，并非本发明的每一实施例皆将包括每一所描述的优点。一些实施例可不实施描述为有利的任何特征。因此，前文描述及图式仅藉助于实例。

[0294] 在本申请案中所引用的所有文献及类似材料以全文引用的方式明确地并入，包括但不限于以下各者：专利、专利申请案、文章、书籍、论文及网页，不管此等文献及类似材料的格式。在所并入文献及类似材料中的一或多者(包括但不限于所定义的术语、术语用法、所描述的技术等)与本申请案不同或抵触的情况下，以本申请案为准。

[0295] 所使用的章节标题仅出于组织目的而不应视为以任何方式限制所描述的主题。

[0296] 此外，所描述的技术可实施为一种方法，已提供其至少一个实例。作为方法的部分所执行的操作可以任何适合的方式排序。因此，可建构如下实施例：其中操作以不同于所说明的次序的次序执行，亦即，可包括同时执行一些操作，即使此等操作在说明性实施例中展示为连续操作。

[0297] 如所定义及使用的所有定义应理解为控制在辞典定义、以引用的方式并入的文献中的定义和/或所定义术语的普通含义内。

[0298] 在说明书及权利要求书中，数值及范围可描述为近似或准确值或范围。举例而言，在一些情况下，提及值，可使用术语“约”、“大致”及“基本上”。此类参考意欲涵盖提及值以及加上及减去值的合理变化。举例而言，词组“介于约10与约20之间”在一些实施例中欲意指代“介于准确10与准确20之间”，以及在一些实施例中欲意指代“介于10±δ1与20±δ2之间”。值的变化δ1、δ2的量在一些实施例中可小于值的5％、在一些实施例中小于值的10％，且又在一些实施例中小于值的20％。在给定较大的值范围的实施例中，例如，范围包括两个或多于两个数量级，值的变化δ1、δ2的量可高达50％。举例而言，若可操作范围从2延伸至200，则“大致80”可涵盖介于40与120之间的值，且范围可大至介于1与300之间。在意欲指代准确值时，使用术语“准确”，例如，“介于准确2与准确200之间”。

[0299] 术语“邻近”可指紧密邻近彼此布置(例如，在小于约两个组件中的较大者的横向或竖直尺寸的五分之一的距离内)的两个组件。在一些情况下，邻近组件之间可存在居间结构或层。在一些情况下，邻近组件可在无居间结构或组件的情况下紧邻彼此。

[0300] 除非明确相反指示，否则如在本说明书及权利要求书中使用的不定冠词“一”应理解为意指“至少一个”。

[0301] 如在本说明书及权利要求书中所使用的词组“和/或”应理解为意指如此结合的要素的“任一者或两者”，亦即，在一些情况下结合地存在且在其他情况下未结合地存在的要素。使用“和/或”列出的多个要素应以相同方式解释，亦即，如此结合的“一个或多个”要素。可视情况存在除了通过“和/或”短语所确切地识别的要素以外的其他要素，无论与确切地识别的这些要素相关或不相关。因此，作为非限制性实例，参考“A和/或B”在结合诸如“包

含”的开放式措辞使用时，在一个实施例中，可仅指A(视情况包括除了B以外的要素)；在另一实施例中，可仅指B(视情况包括除了A以外的要素)；在又一实施例中，可指A及B两者(视情况包括其他要素)；等。

[0302] 如在本说明书及权利要求书中所使用，“或”应理解为具有与如上文所定义的“和/或”相同的含义。举例而言，当分隔列表中的项目时，“或”或“和/或”应解释为包括性的，亦即，包括大量或一系列要素及(视情况)额外未列出项目的至少一个以及多于一个。仅指示截然相反的术语，诸如“中的仅一者”或“中的恰好一者”或当用于权利要求书中时，“由……组成”将指包括大量或一系列要素中的恰好一个要素。一般而言，当置于排他性术语，诸如“任一者”、“中的一者”、“中的仅一者”或“中的恰好一者”的前时，如所使用的术语“或”应仅解释为表明排他性替代方式(亦即“一者或另一者但非二者皆”)。当用于权利要求书中时，“基本上由……组成”应具有如其在专利法律领域中所使用的普通含义。

[0303] 如本说明书及权利要求书中所用，参考一系列的一或多个要素的词组“至少一个”应理解为意指选自该系列要素中的要素中的任何一或多个的至少一个要素，但未必包括该系列要素内具体列出的各个及每个要素中的至少一者，且未必排除该系列要素中的要素的任何组合。此定义亦允许可视情况存在除词组“至少一个”所指的该系列要素内具体识别的要素以外的要素，而无论与具体识别的彼等要素相关抑或不相关。因此，作为非限制性实例，“A及B中的至少一者”(或等效地“A或B中的至少一者”或等效地“A和/或B中的至少一者”)在一个实施例中可指至少一个(视情况包括多于一个)A而不存在B(且视情况包括除了B以外的要素)；在另一实施例中，指至少一个(视情况包括多于一个)B而不存在A(且视情况包括除了A以外的要素)；在又一实施例中，指至少一个(视情况包括多于一个)A及至少一个(视情况包括多于一个)B(且视情况包括其他要素)；等。

[0304] 在权利要求中以及在上述说明书中，诸如“包含”、“包括”、“携载”、“具有”、“含有”、“涉及”、“拥有”、“由……形成”及其类似者的所有过渡性词组应理解为开放式，亦即，意指包括但不限于。仅过渡词组“由.....组成”和“主要由.....组成”分别应为封闭或半封闭过渡词组。

[0305] 除非陈述为这样的效果，否则权利要求书不应读作限于所描述的顺序或要素。应理解，一般熟习此项技术者可以在不脱离随附权利要求书的精神及范围的情况下作出形式及细节中的各种变化。主张出现在以下权利要求书及其等效物的精神及范围内的所有实施例。

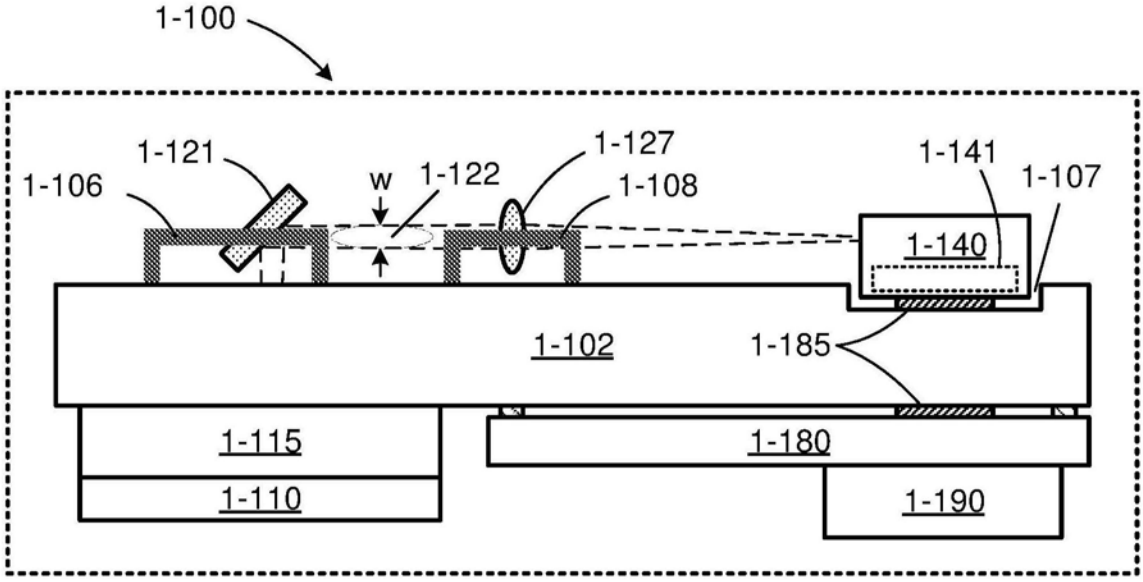

1-100
1-121
1-106
w
1-122
1-127
1-108
1-141
1-107
1-140
1-102
1-185
1-115
1-110
1-180
1-190

图1-1

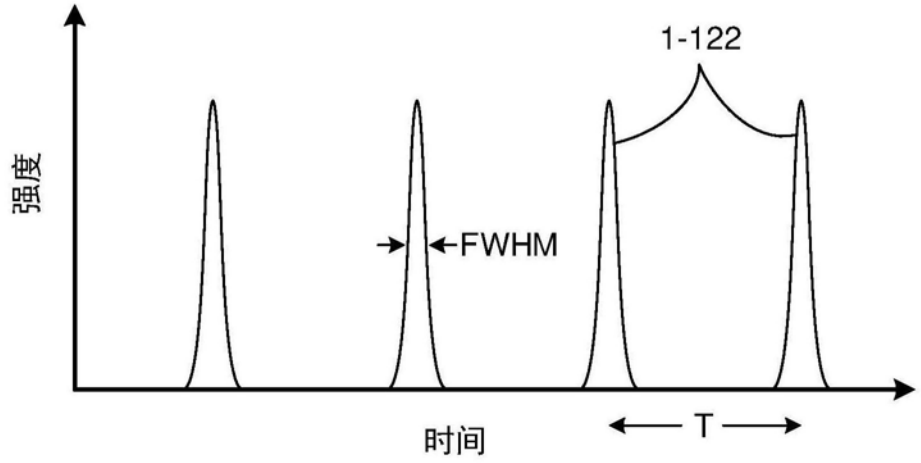

1-122
强度
FWHM
T
时间

图1-2

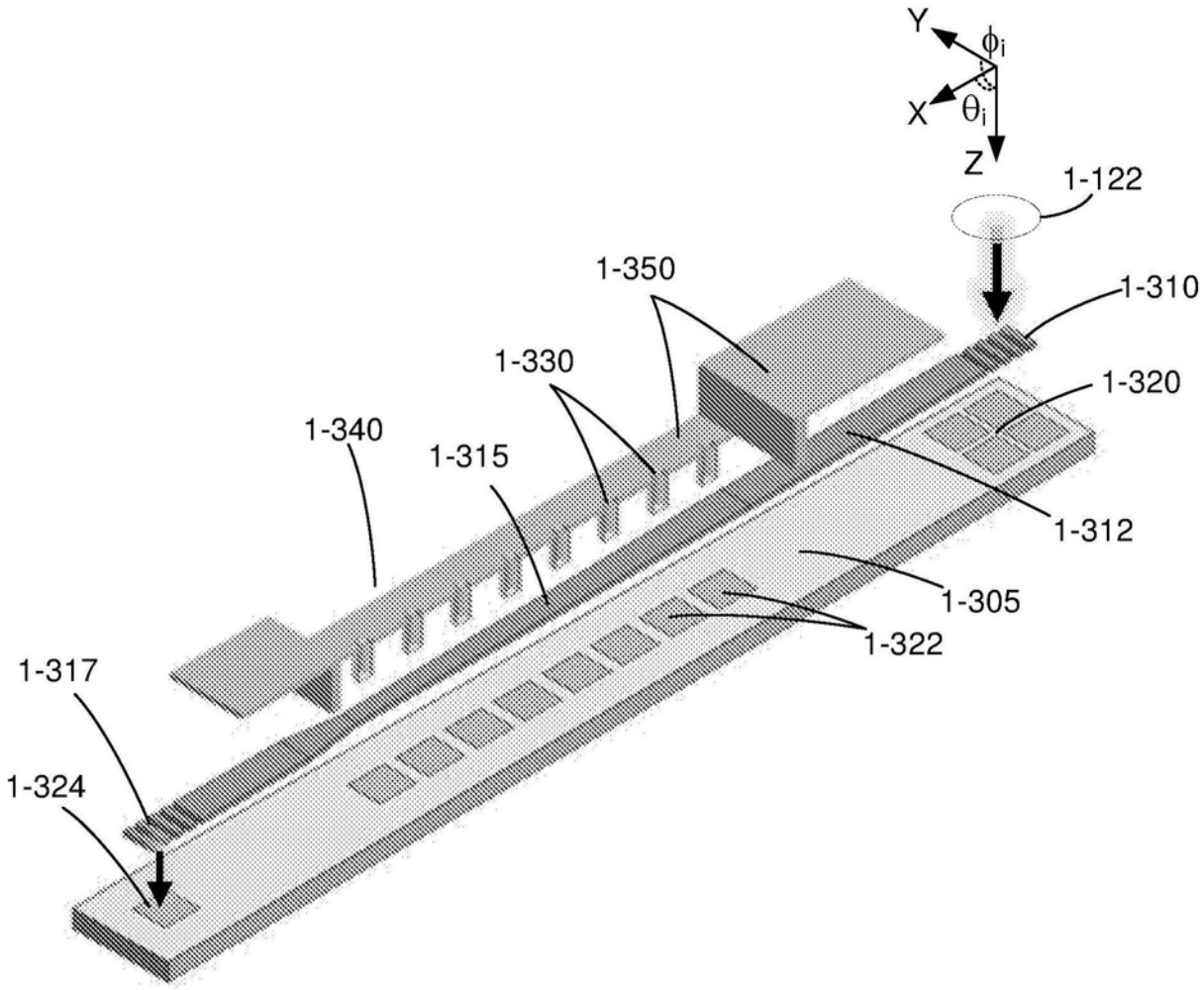

Y
ϕ_i
X
θ_i
Z
1-122
1-350
1-310
1-330
1-320
1-340
1-315
1-312
1-305
1-322
1-317
1-324

图1-3

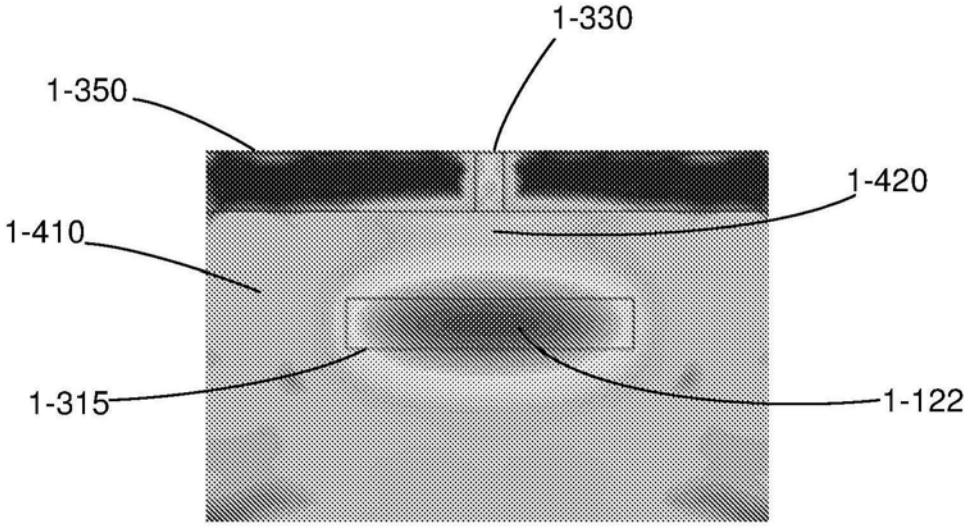

1-330
1-350
1-420
1-410
1-315
1-122

图1-4

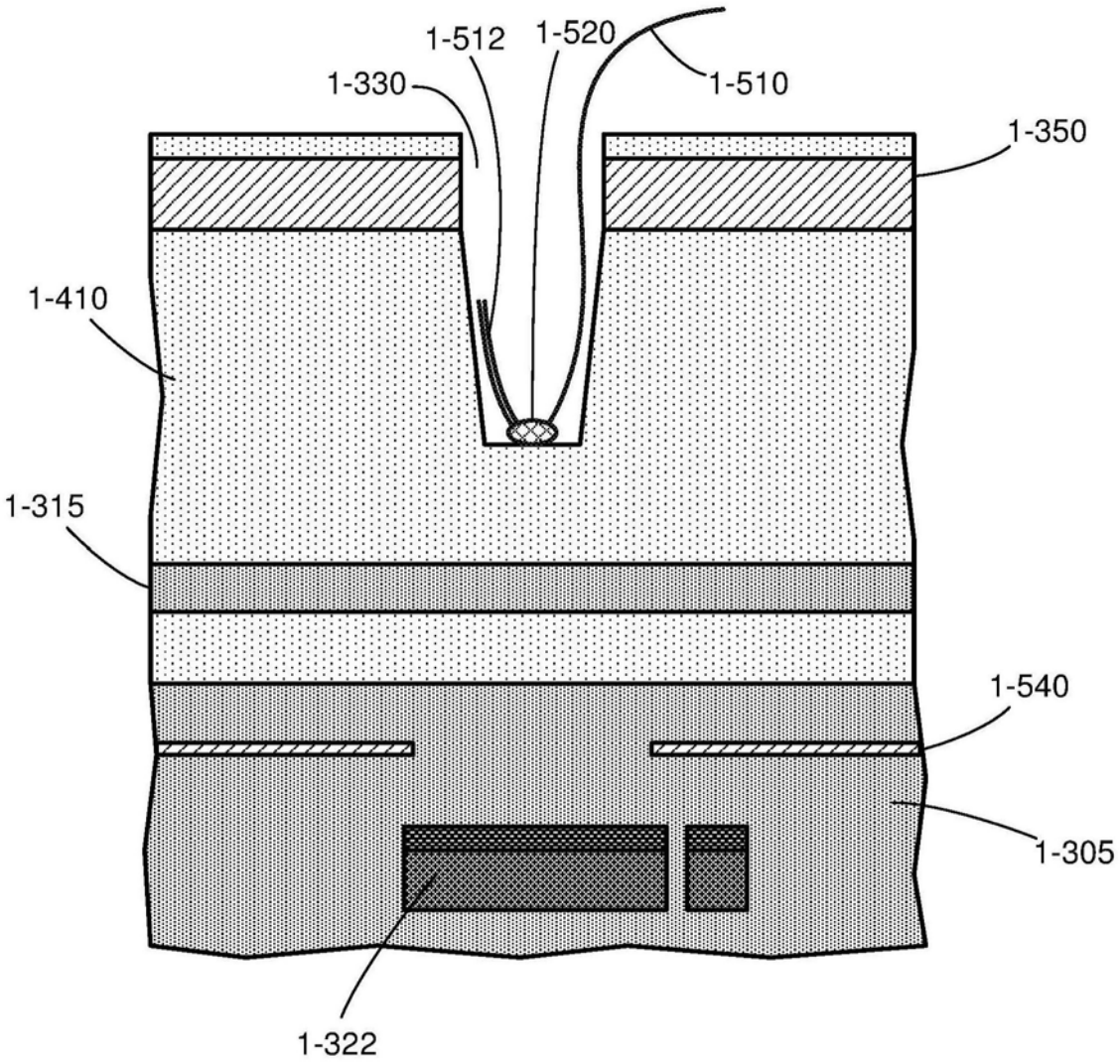

1-512
1-520
1-330
1-510
1-350
1-410
1-315
1-540
1-305
1-322

图1-5

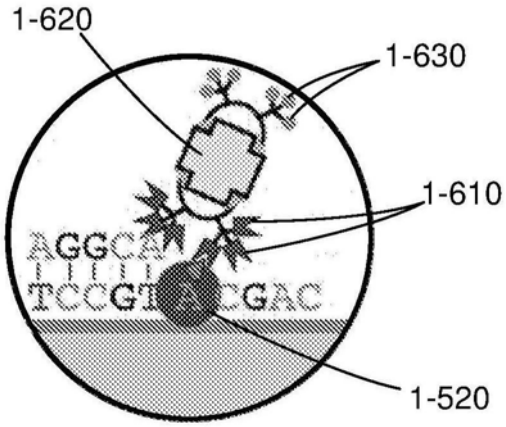

1-620
1-630
1-610
1-520

图1-6

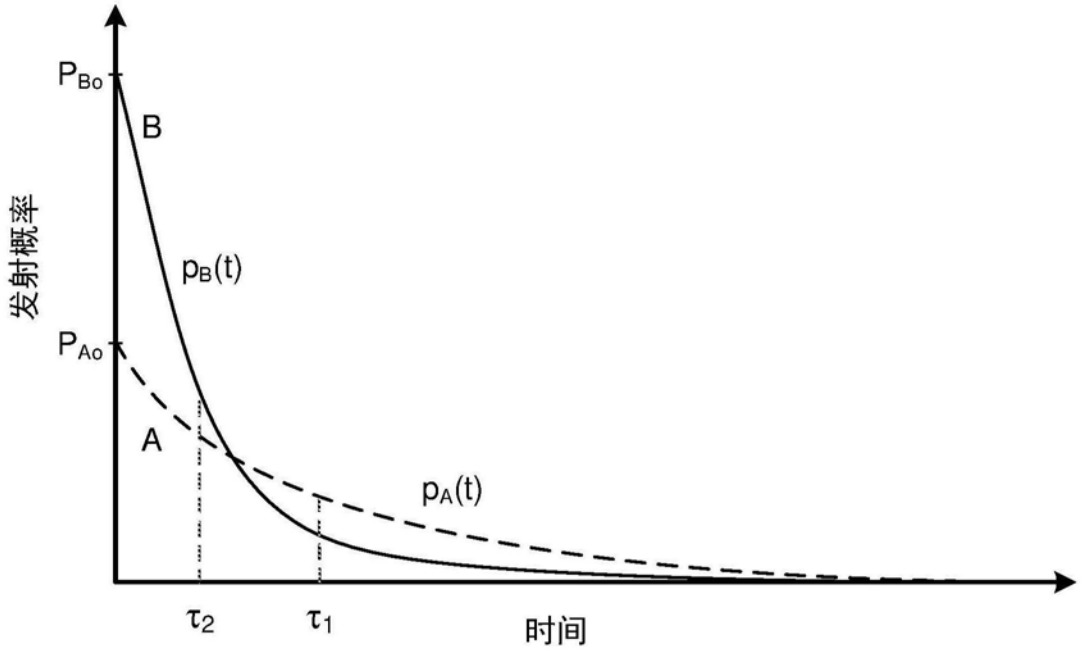

P_{Bo}
B
发射概率
$p_B(t)$
P_{Ao}
A
$p_A(t)$
τ_2
τ_1
时间

图1-7

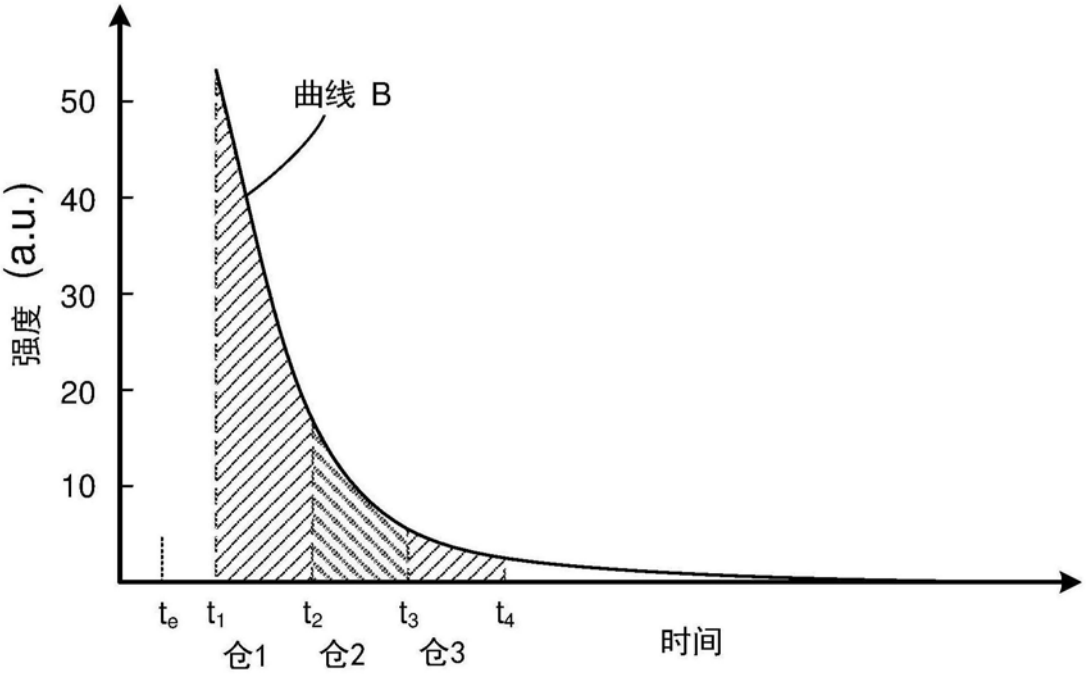

50
40
30
20
10
强度 (a.u.)
曲线 B
t_e
t_1
t_2
t_3
t_4
仓1
仓2
仓3
时间

图1-8

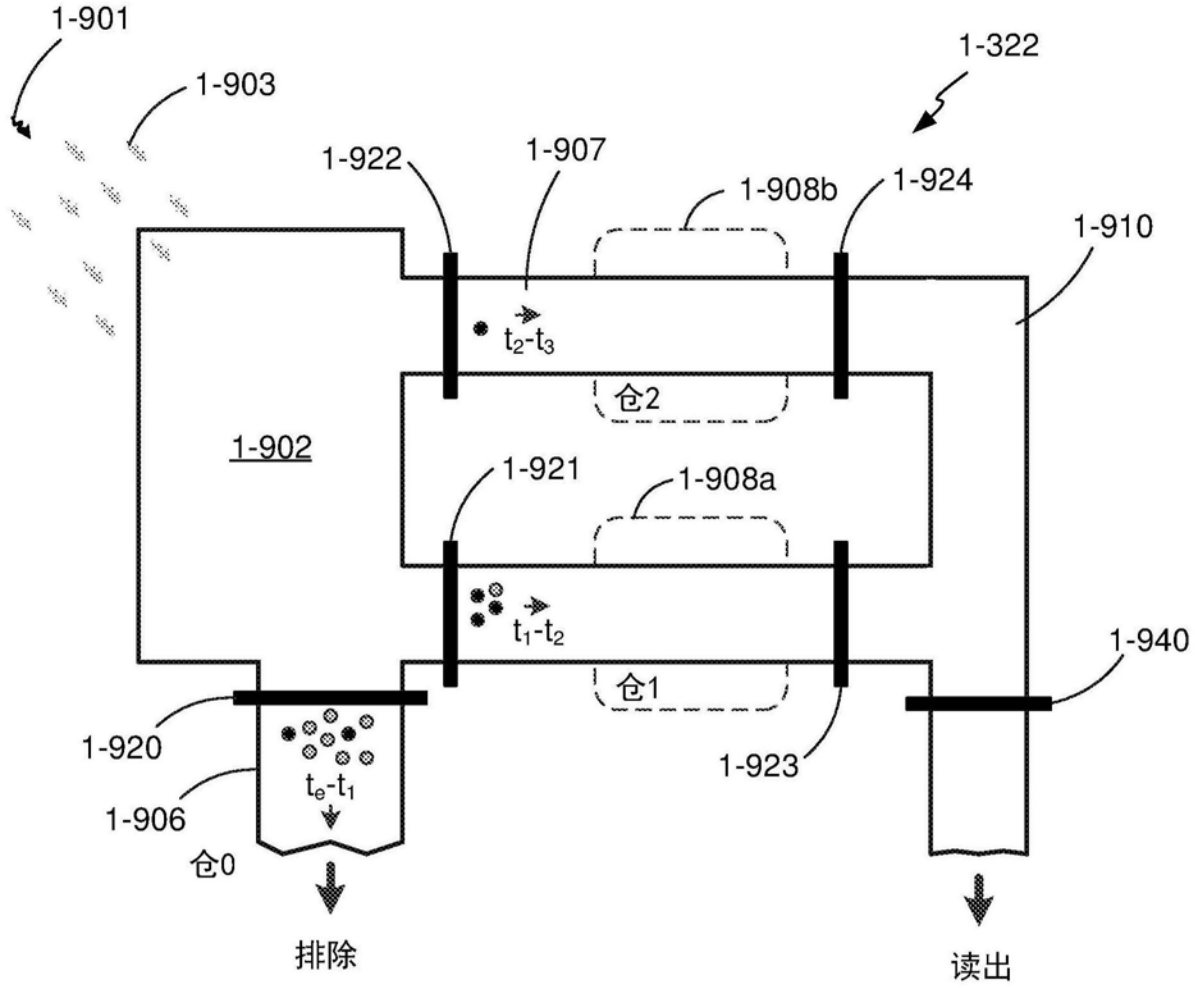

1-901
1-903
1-322
1-922
1-907
1-908b
1-924
1-910
t_2-t_3
仓2
1-902
1-921
1-908a
t_1-t_2
1-940
仓1
1-920
1-923
t_e-t_1
1-906
仓0
排除
读出

图1-9

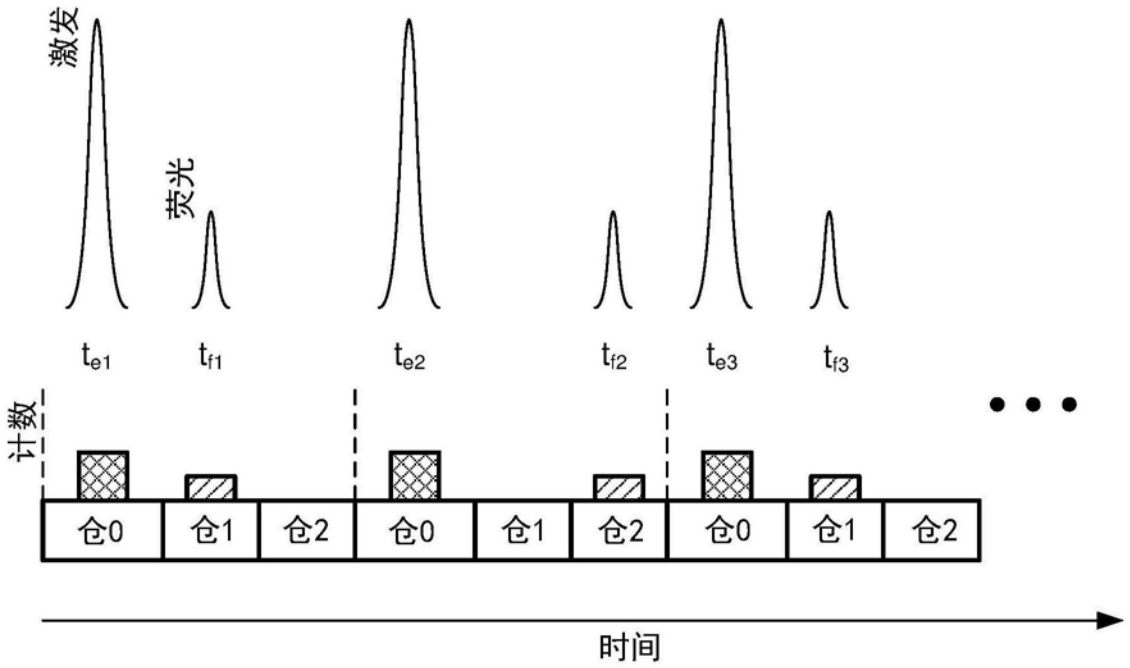


图1-10A

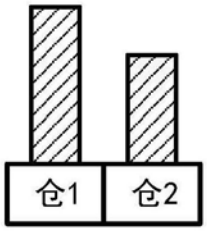


图1-10B

T

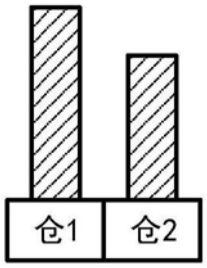


图1-11A

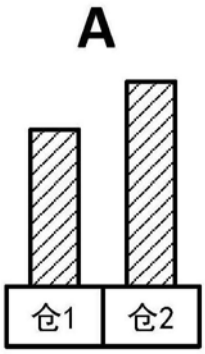


图1-11B

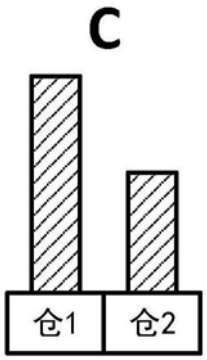


图1-11C

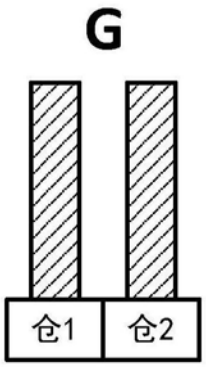


图1-11D

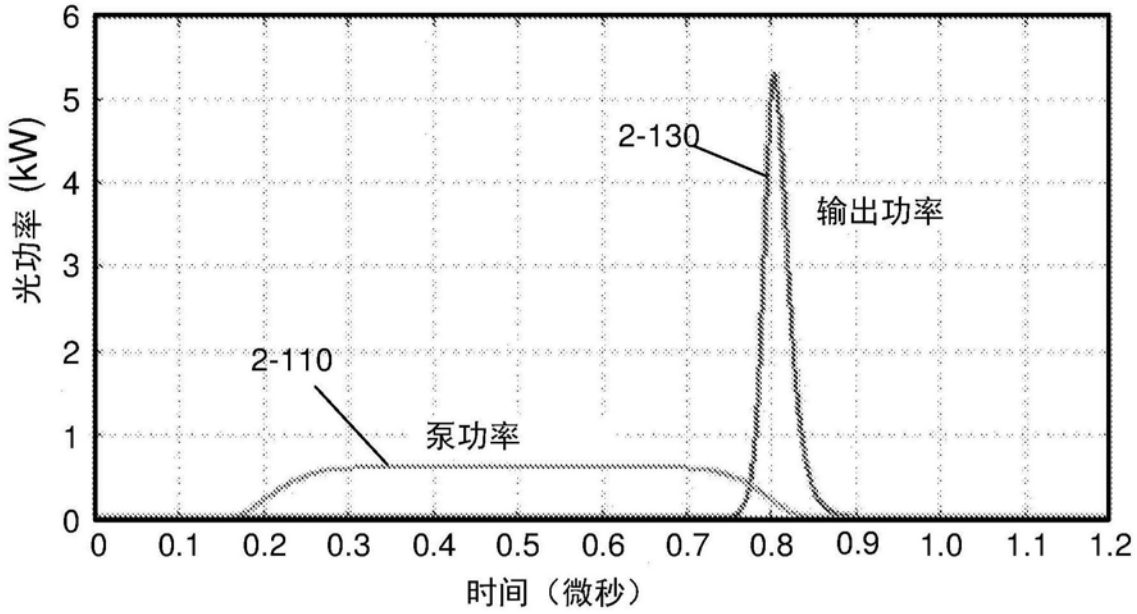

光功率 (kW)
时间（微秒）
2-130
输出功率
2-110
泵功率

图2-1A

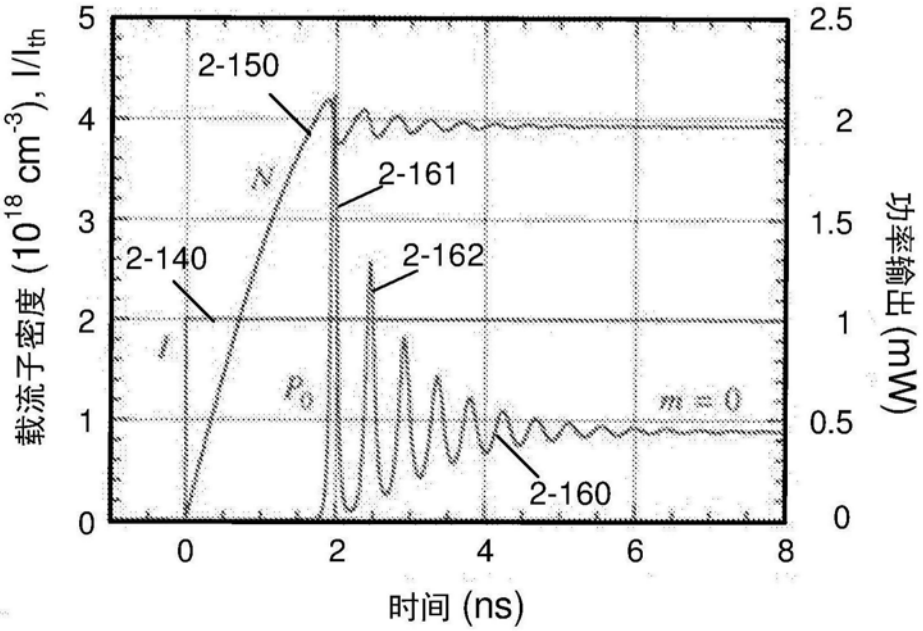

载流子密度 (10^{18} cm^{-3}), I/I_{th}
功率输出 (mW)
时间 (ns)
2-150
N
2-161
2-140
2-162
I
P_0
m = 0
2-160

图2-1B

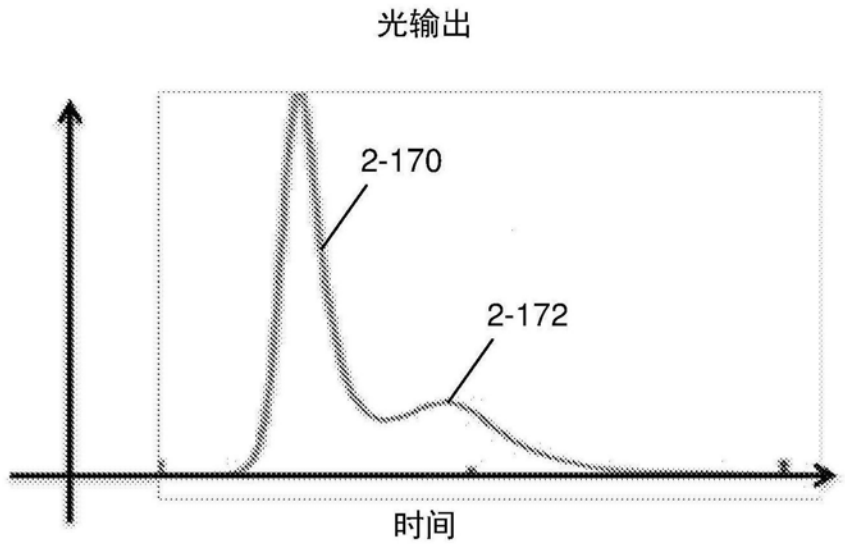

光输出
2-170
2-172
时间

图2-1C

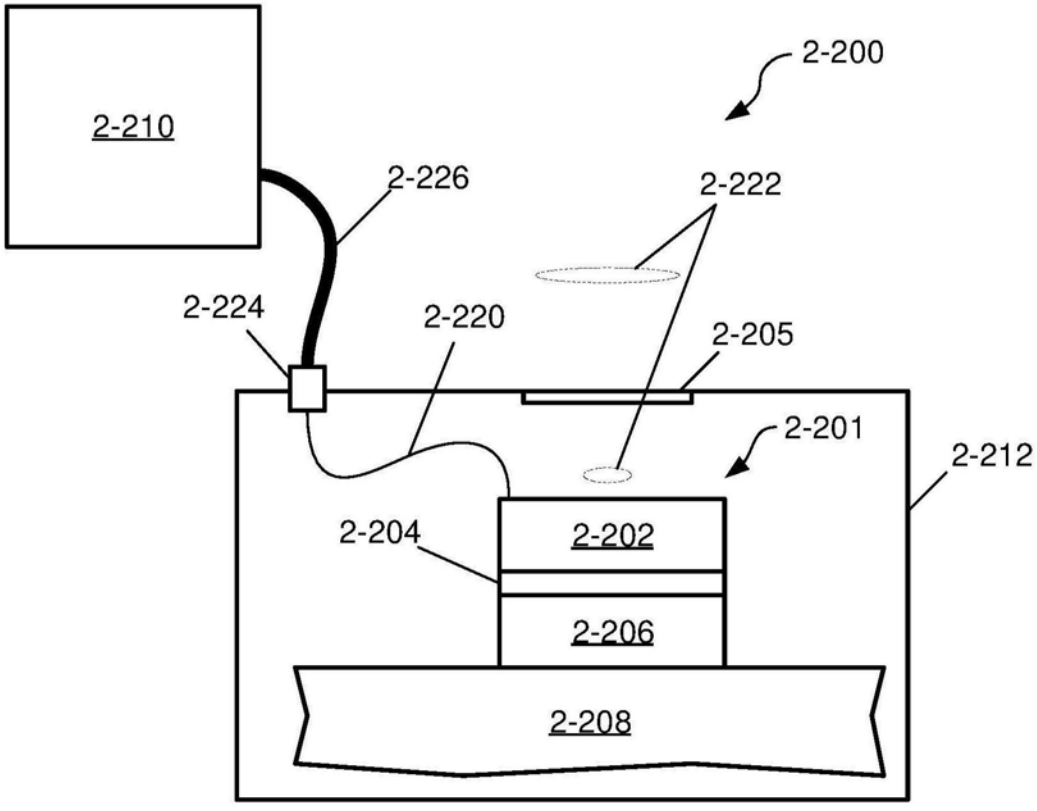

2-210
2-200
2-226
2-222
2-224
2-220
2-205
2-201
2-212
2-204
2-202
2-206
2-208

图2-2A

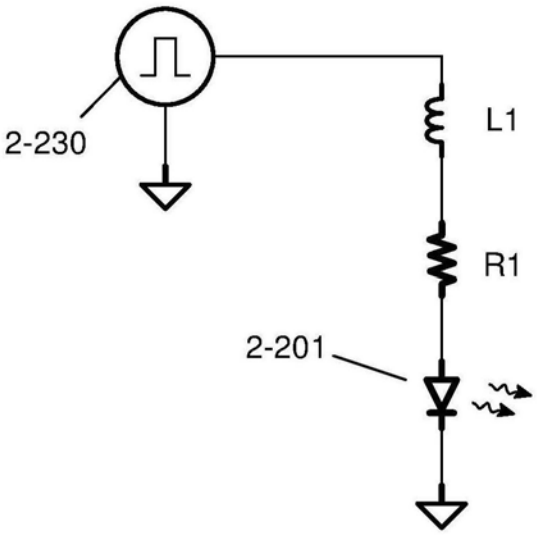

2-230
L1
R1
2-201

图2-2B

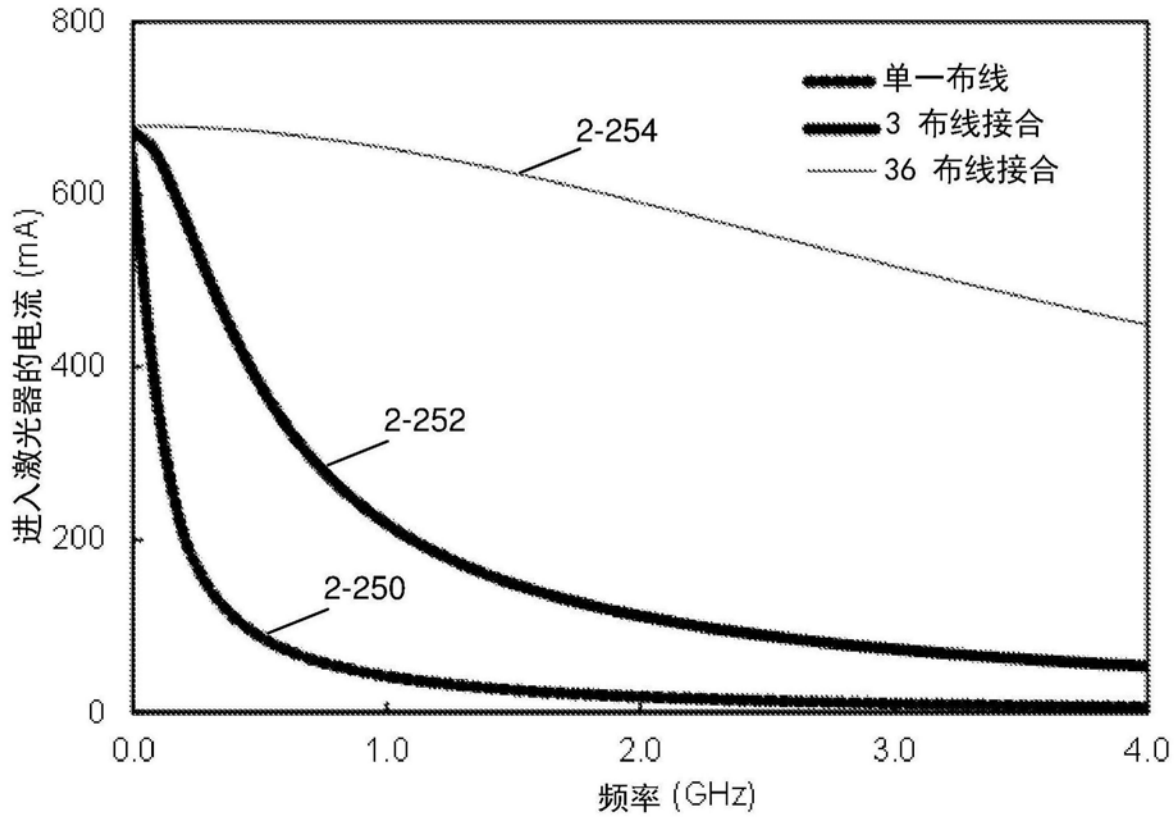

800
600
400
200
0
进入激光器的电流 (mA)
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
频率 (GHz)
单一布线
3 布线接合
36 布线接合
2-254
2-252
2-250

图2-2C

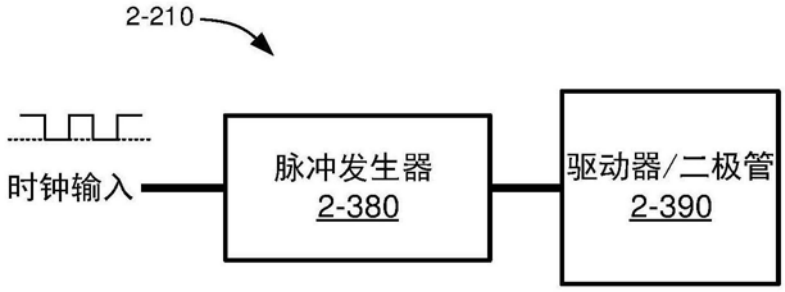


图2-3

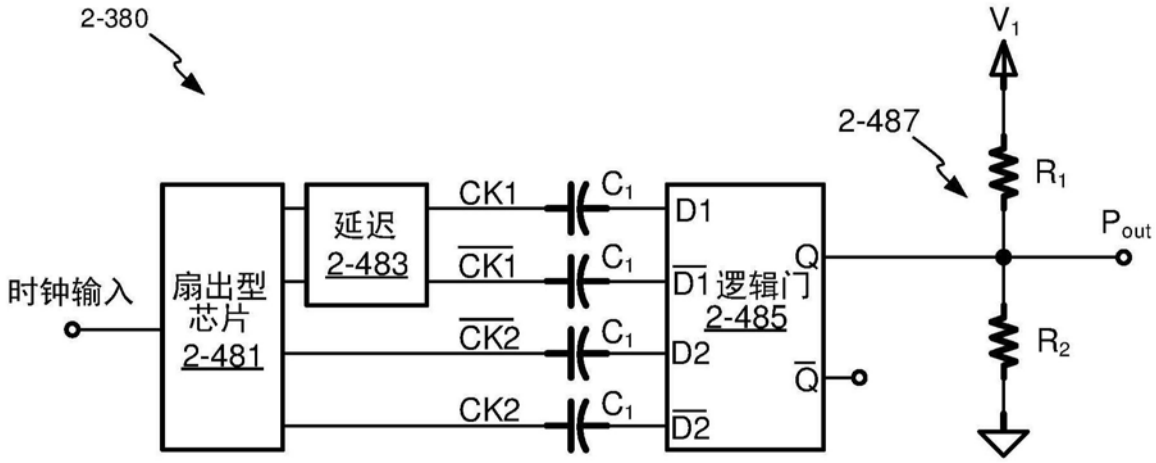


图2-4A

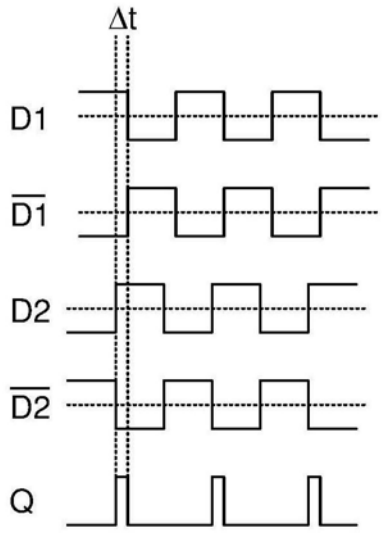


图2-4B

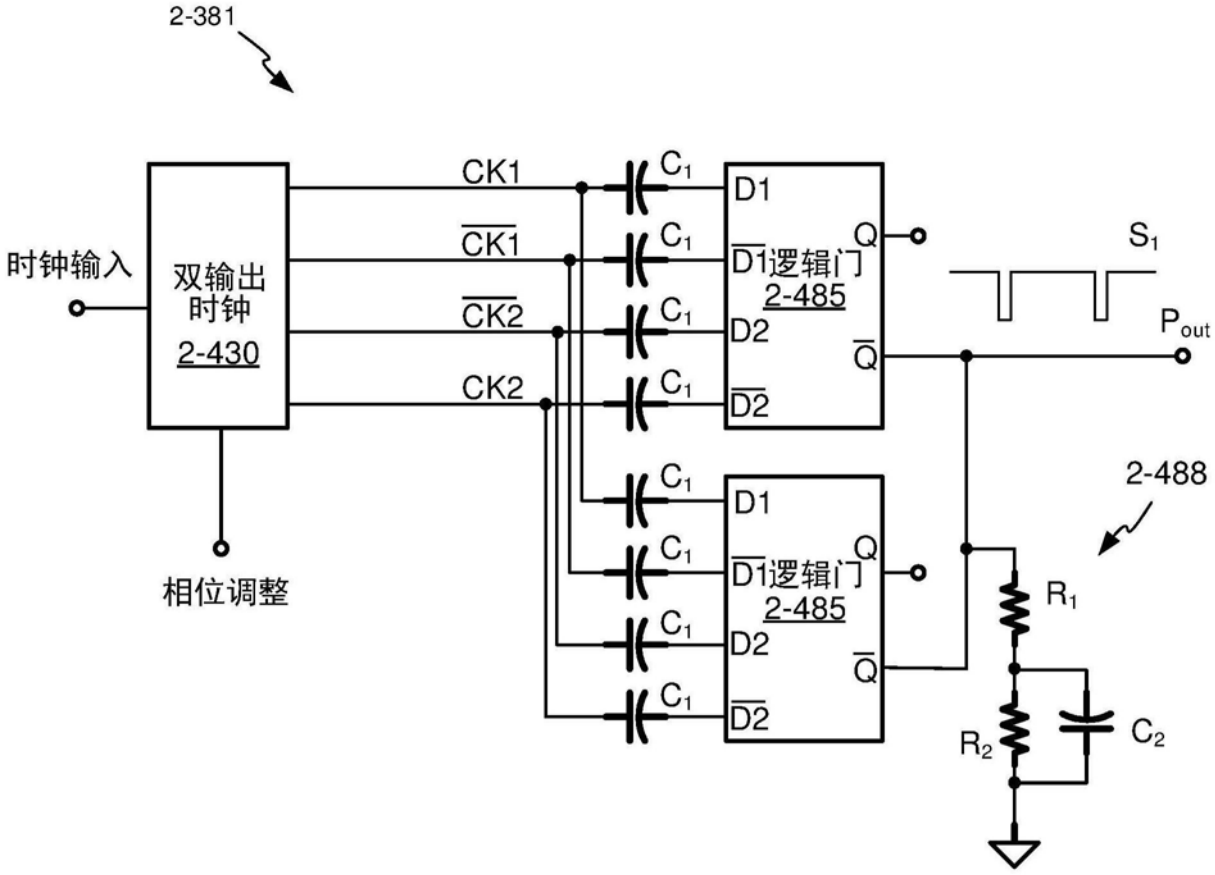

2-381
时钟输入
双输出
时钟
2-430
相位调整
CK1
CK1
CK2
CK2
C1
D1
D1逻辑门
2-485
D2
Q
S1
Pout
2-488
R1
R2
C2

图2-4C

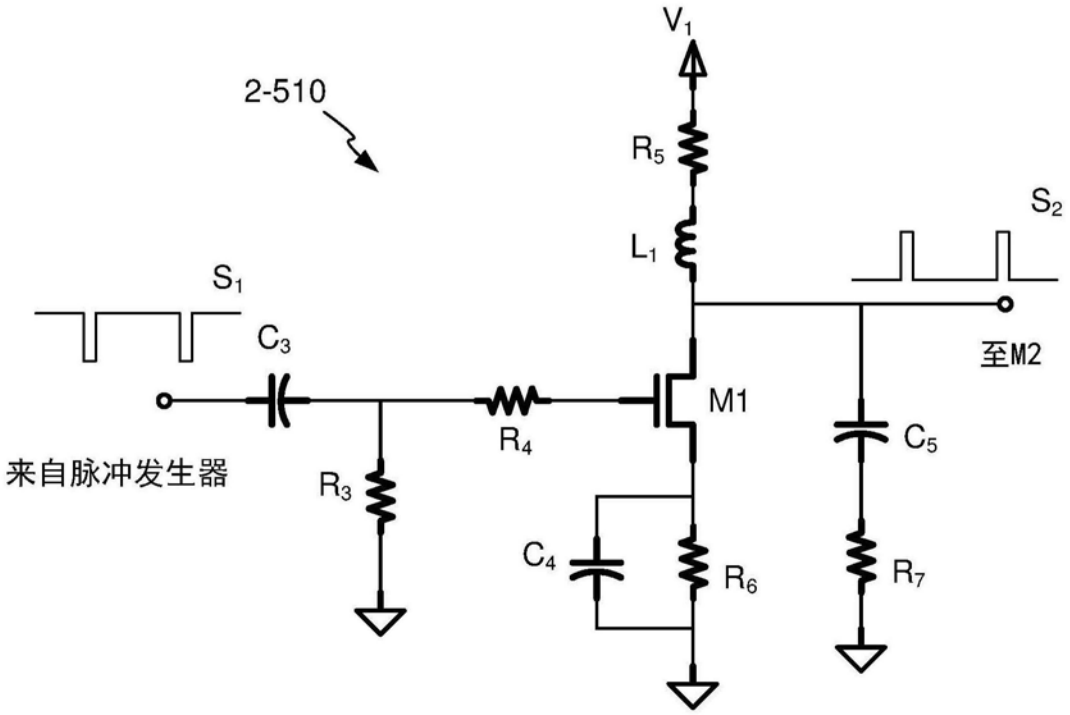

V1
2-510
R5
S2
L1
S1
C3
至M2
M1
来自脉冲发生器
R4
C5
R3
C4
R6
R7

图2-5A

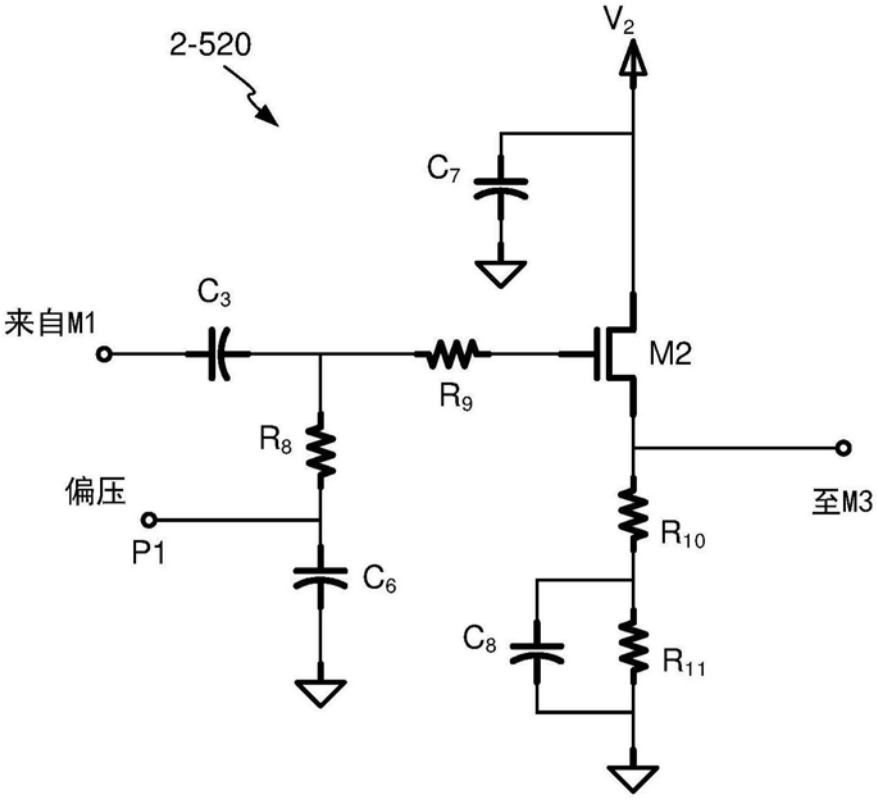

V2
2-520
C7
C3
来自M1
M2
R9
R8
偏压
至M3
P1
R10
C6
C8
R11

图2-5B

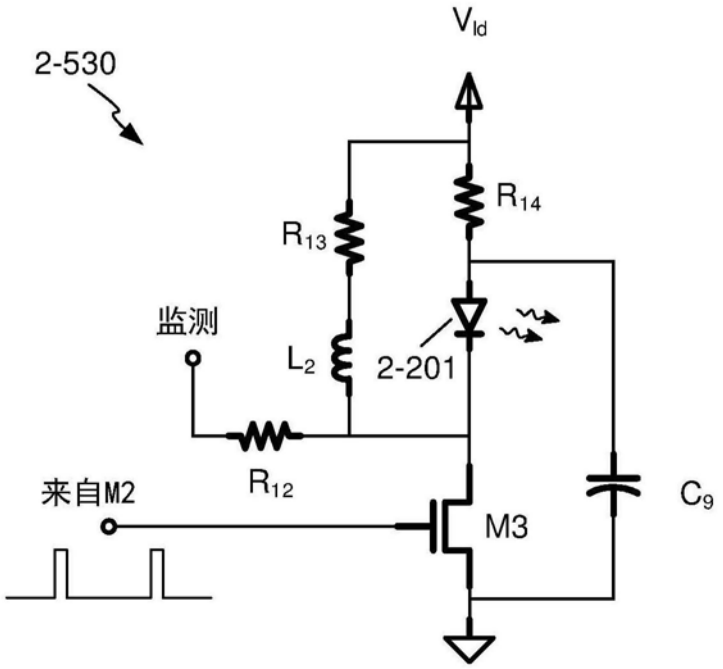

V_{ld}
2-530
R_{14}
R_{13}
监测
L_2
2-201
R_{12}
来自M2
M3
C_9

图2-5C

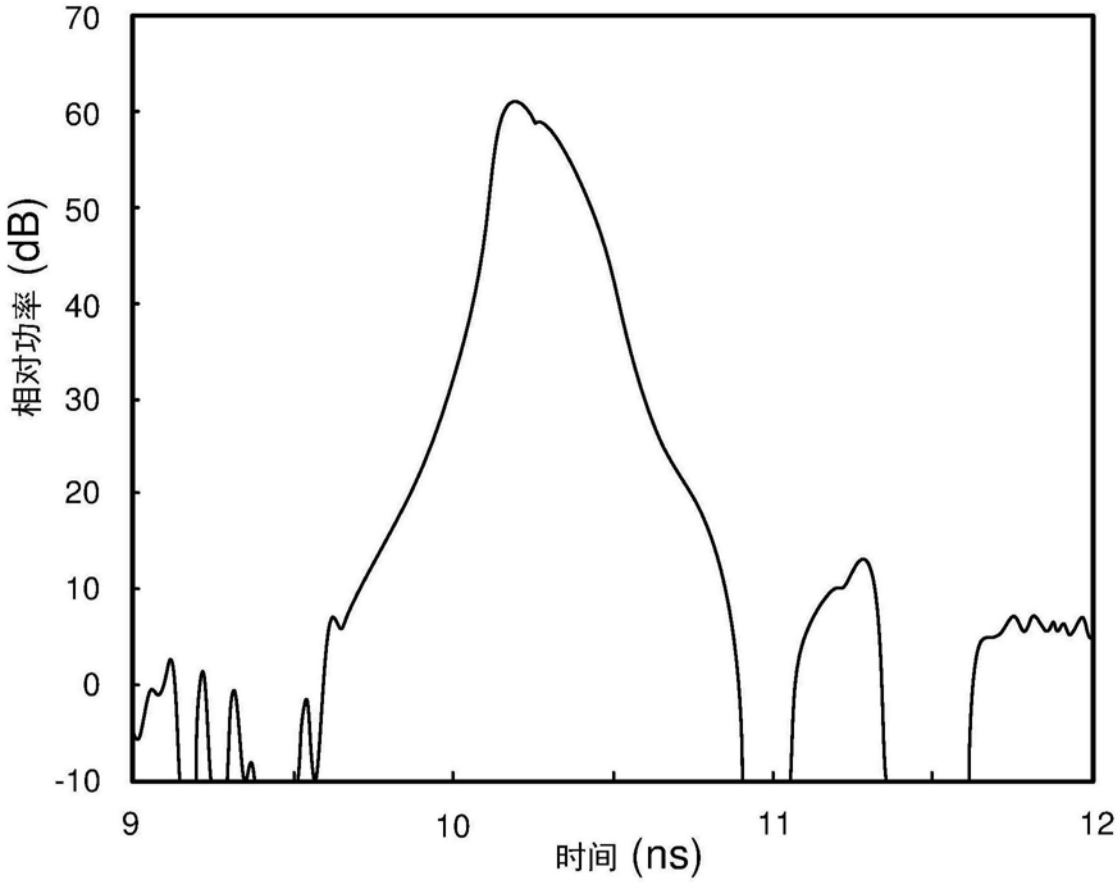

70
60
50
40
30
20
10
0
-10
相对功率 (dB)
9
10
11
12
时间 (ns)

图2-6

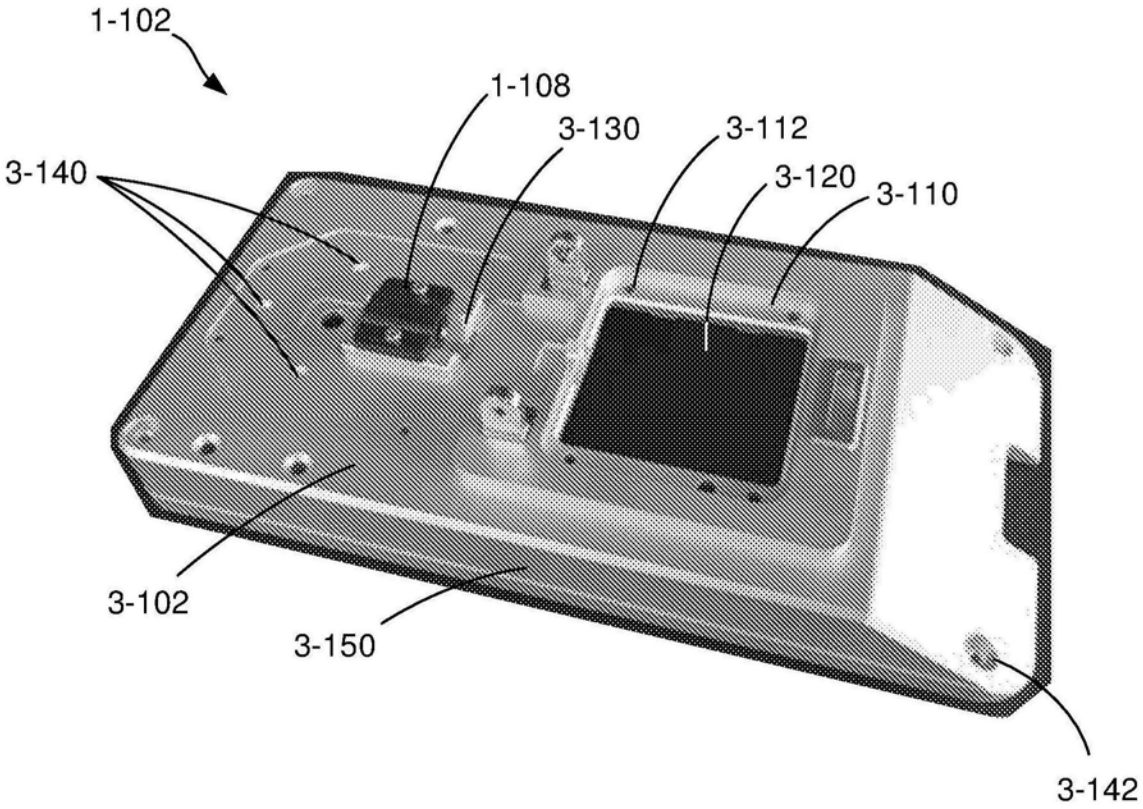


图3-1A

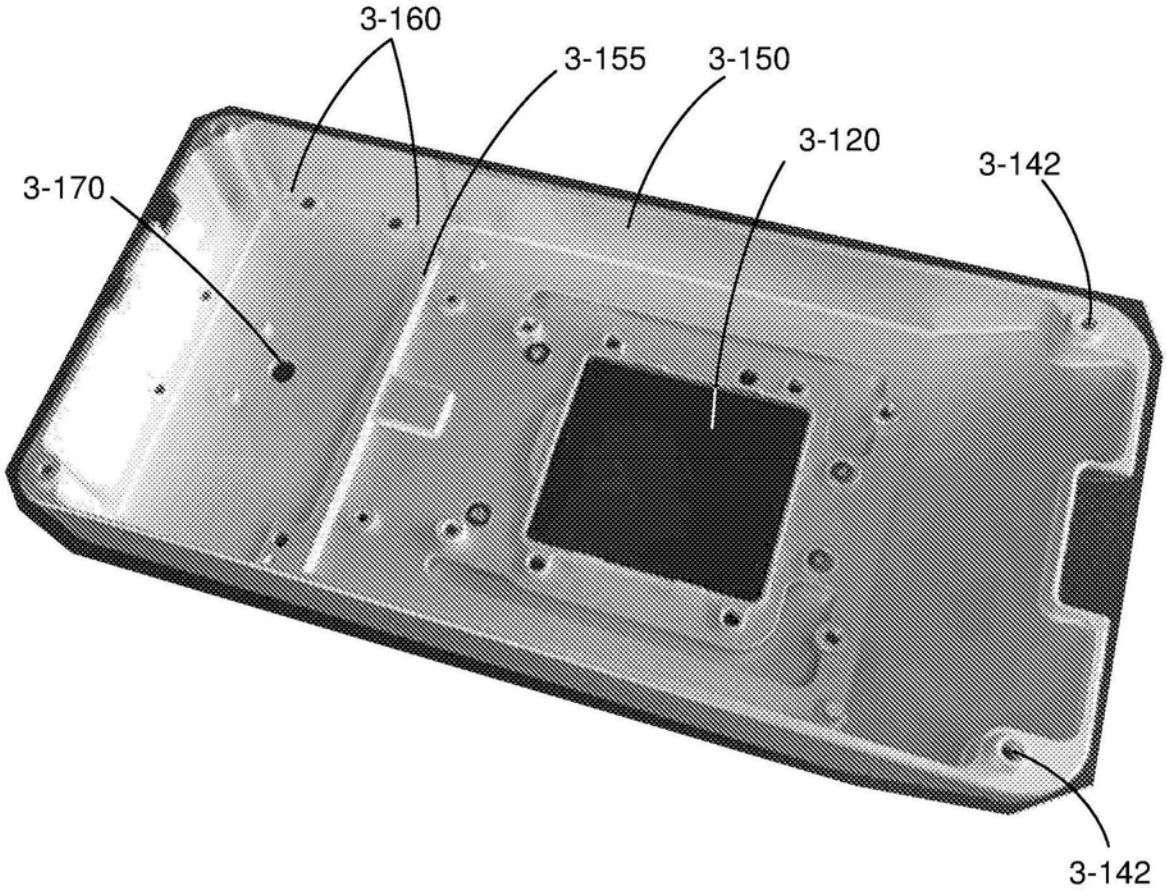

3-160
3-155
3-150
3-120
3-142
3-170
3-142

图3-1B

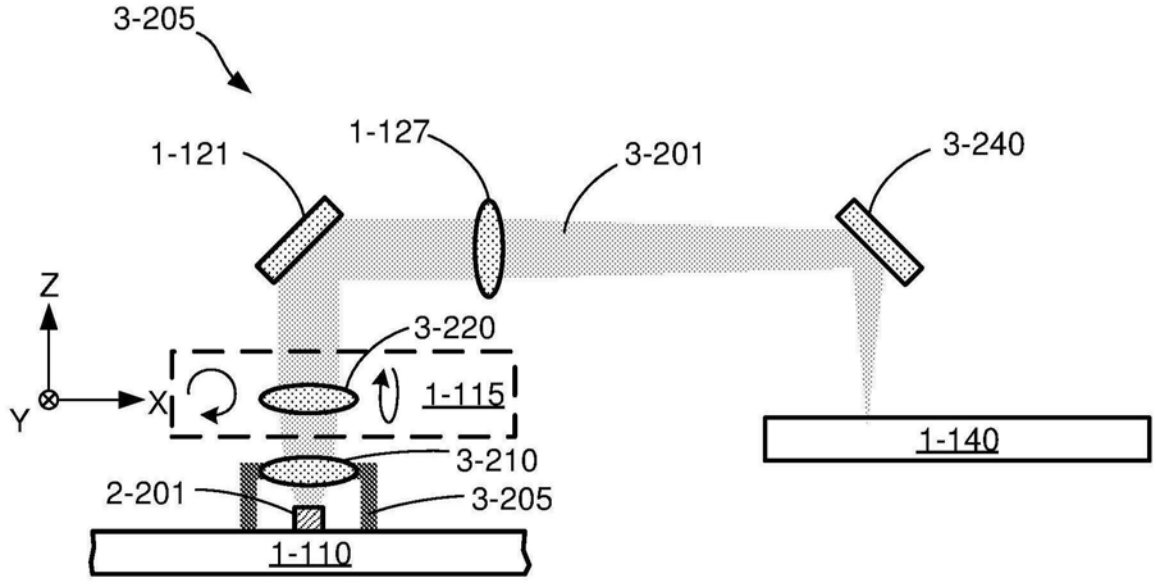

3-205
1-121
1-127
3-201
3-240
Z
Y
X
3-220
1-115
1-140
3-210
2-201
3-205
1-110

图3-2A

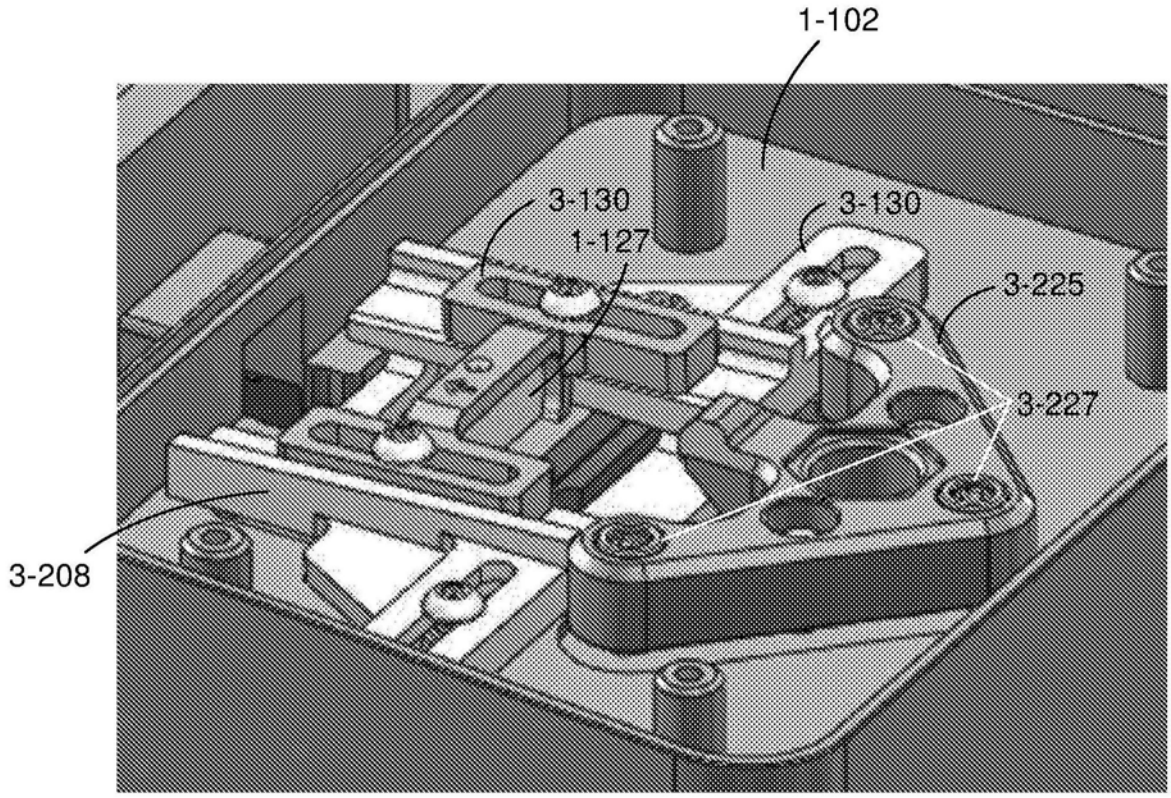

1-102
3-130
1-127
3-130
3-225
3-227
3-208

图3-2B

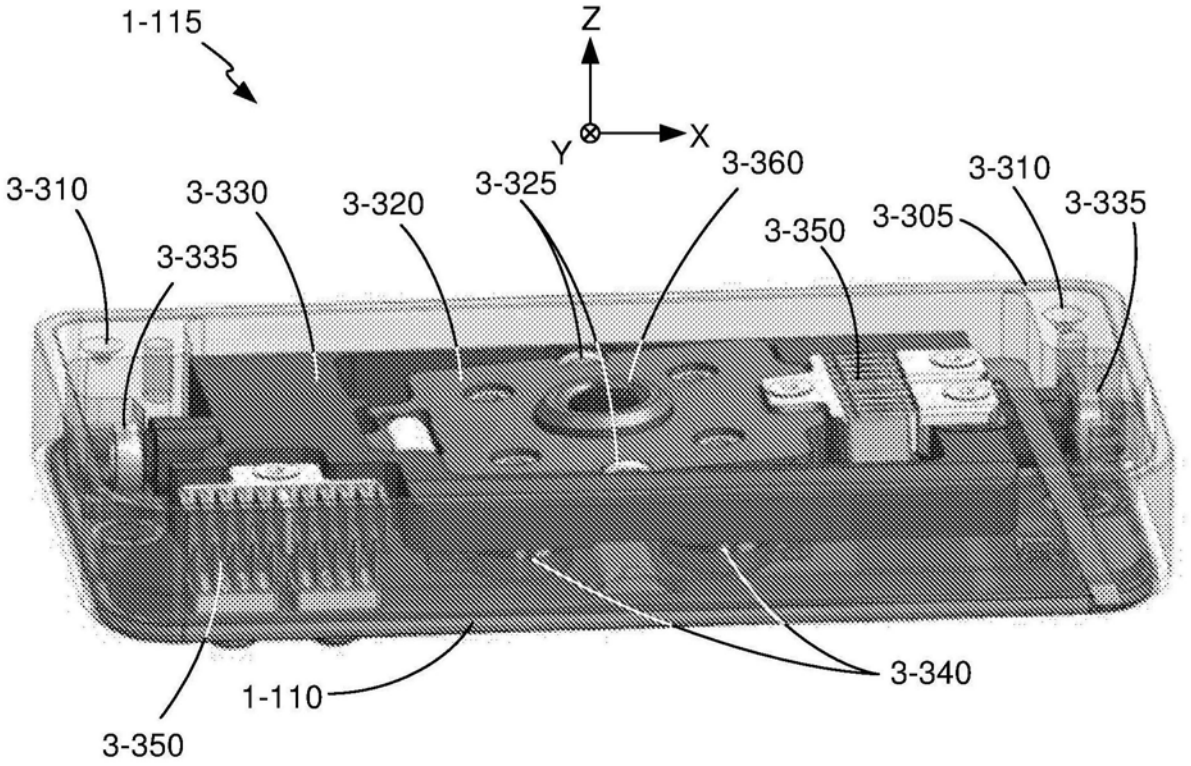

1-115
Z
Y
X
3-310
3-330
3-320
3-325
3-360
3-310
3-335
3-350
3-305
3-335
3-340
1-110
3-350

图3-3

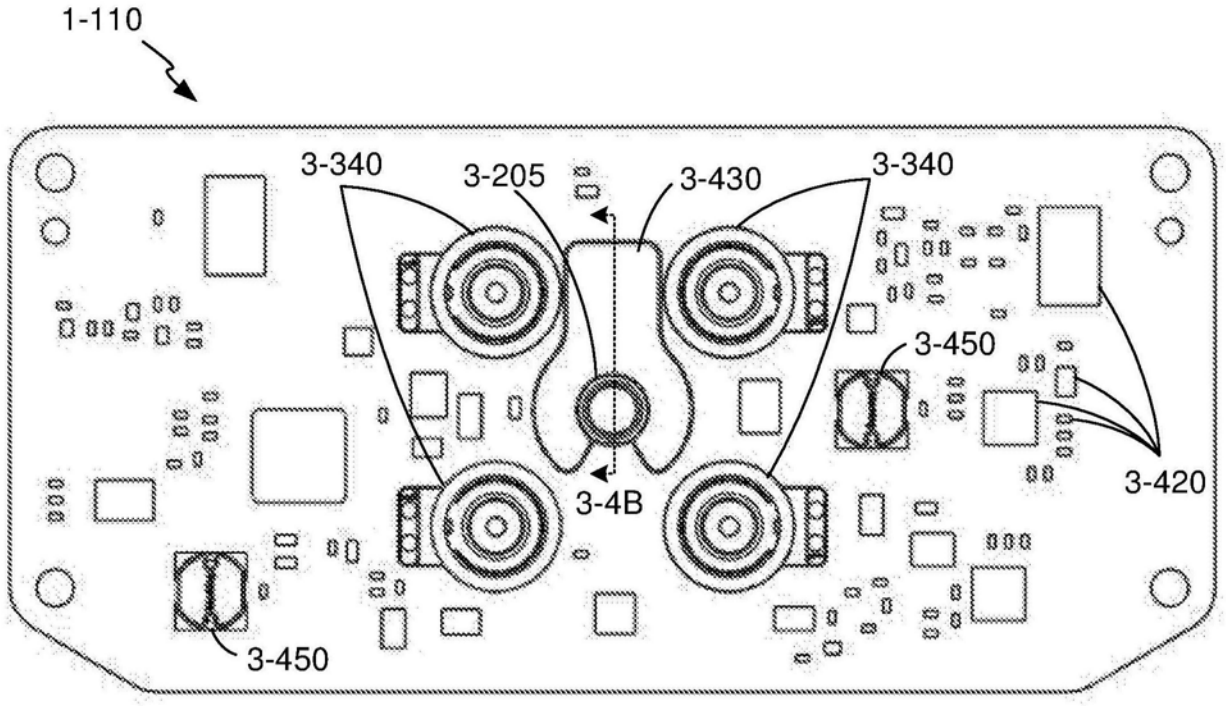

1-110
3-340
3-205
3-430
3-340
3-450
3-420
3-4B
3-450

图3-4A

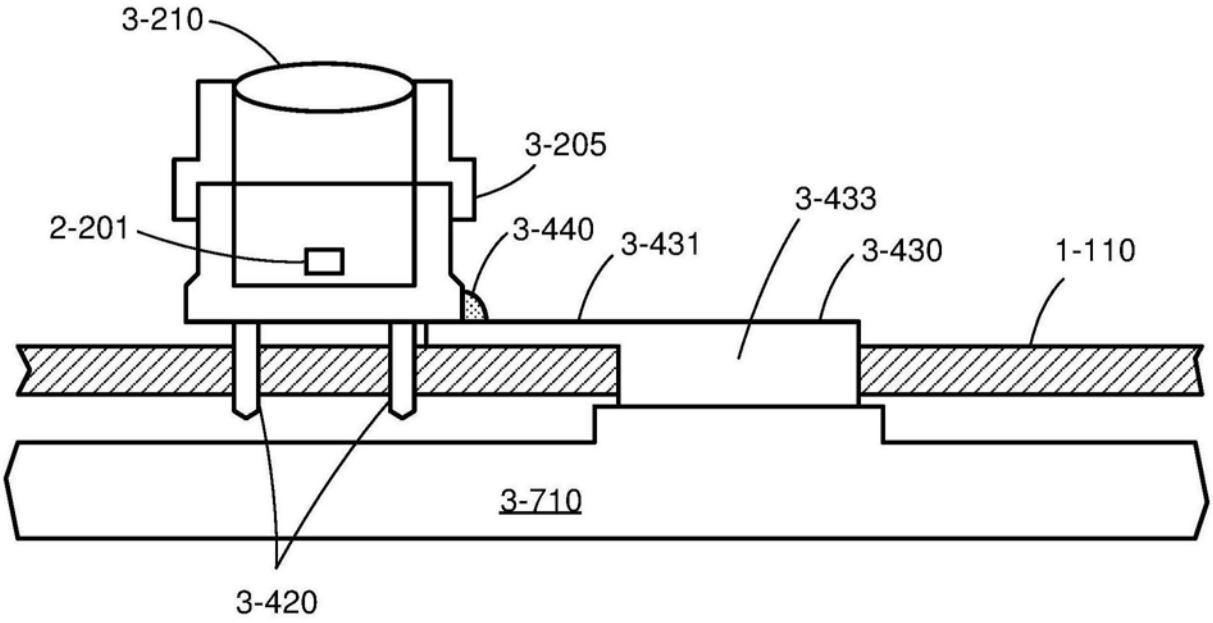

3-210
3-205
2-201
3-440
3-431
3-433
3-430
1-110
3-710
3-420

图3-4B

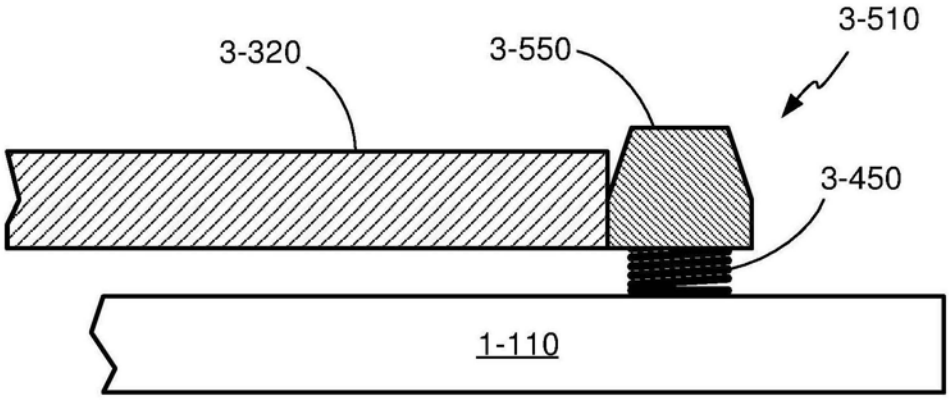


图3-5

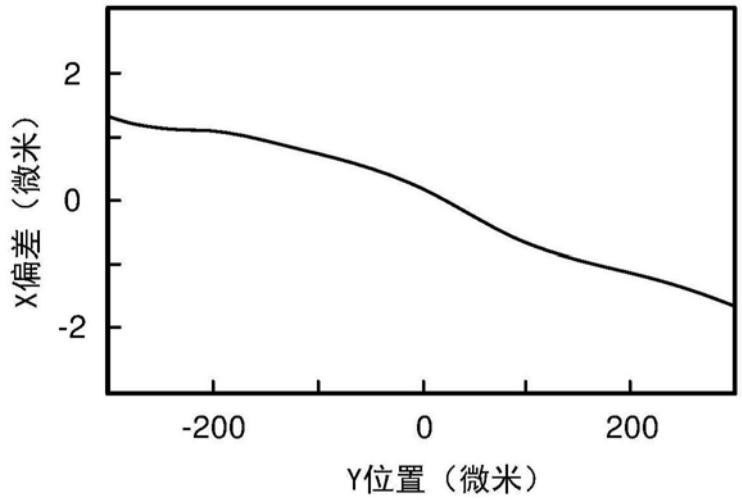


图3-6A

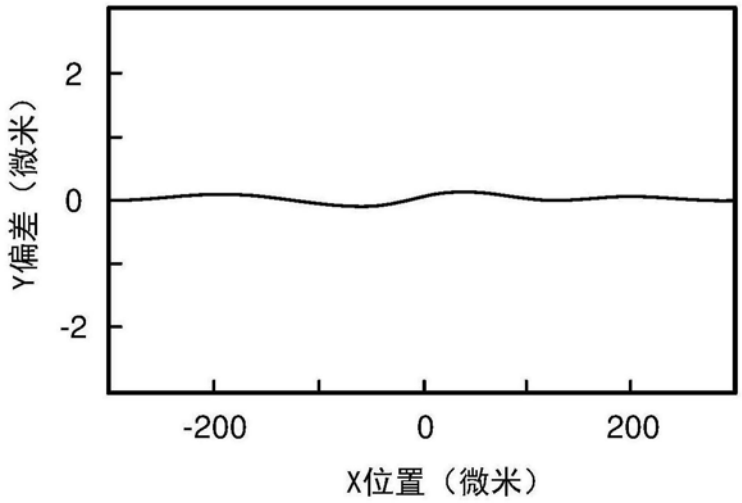


图3-6B

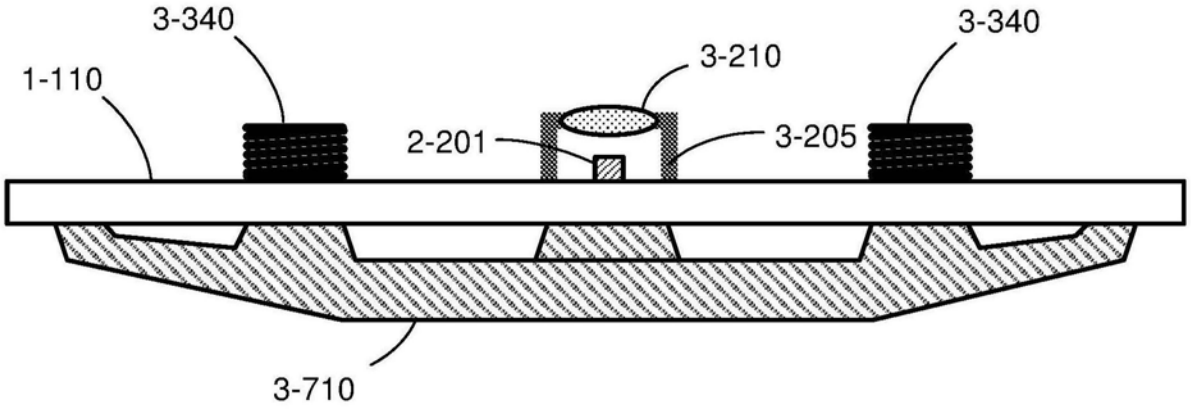

3-340
1-110
3-210
3-340
2-201
3-205
3-710

图3-7

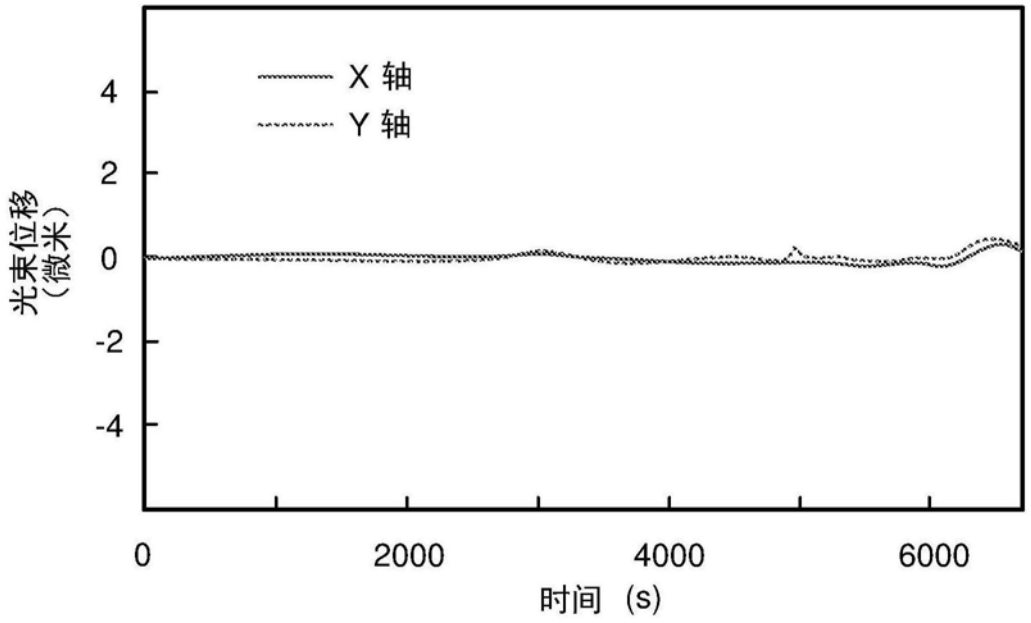

X 轴
Y 轴
光束位移
（微米）
4
2
0
-2
-4
0
2000
4000
6000
时间 (s)

图3-8

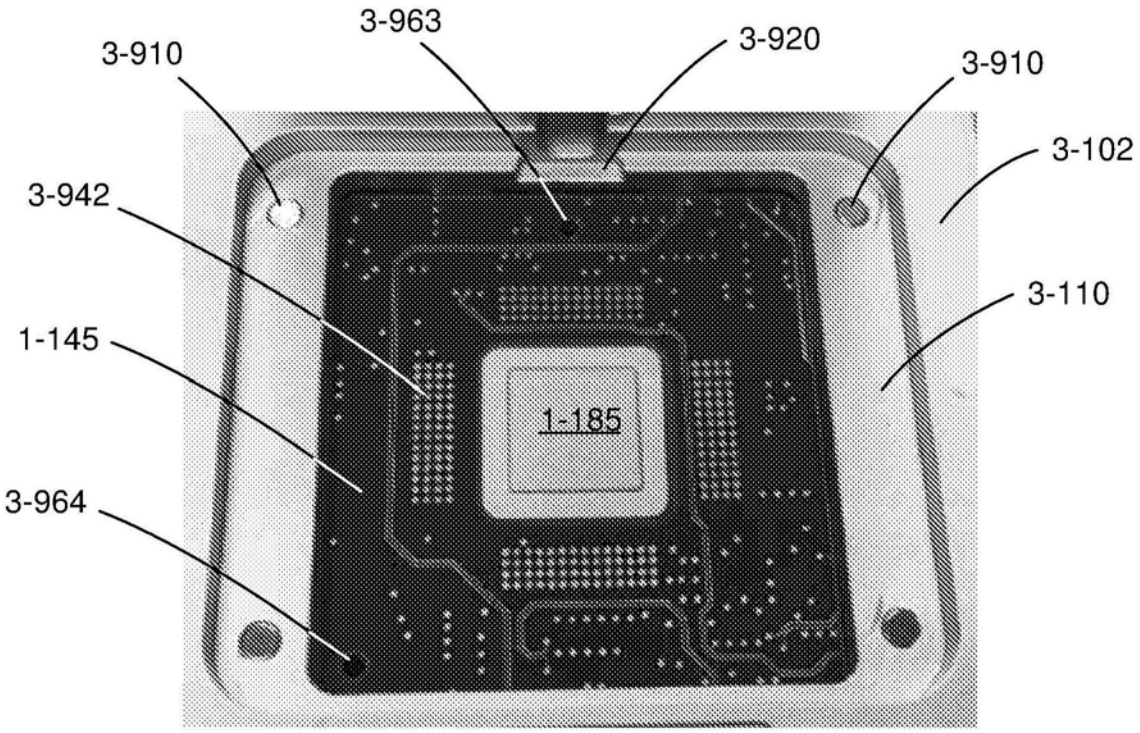

3-963
3-910
3-920
3-910
3-102
3-942
3-110
1-145
1-185
3-964

图3-9A

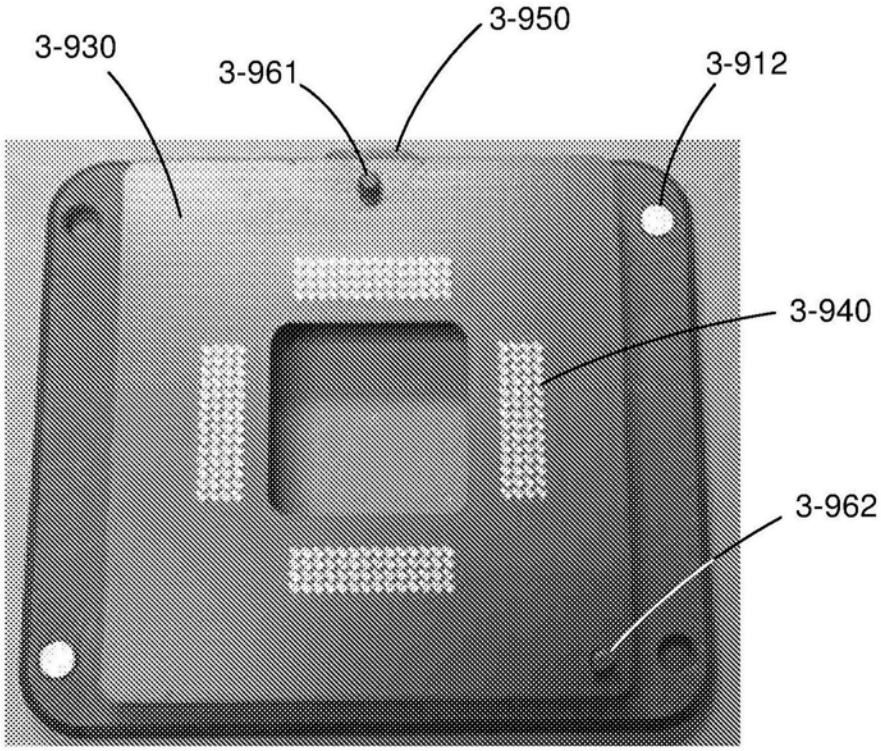

3-930
3-961
3-950
3-912
3-940
3-962

图3-9B

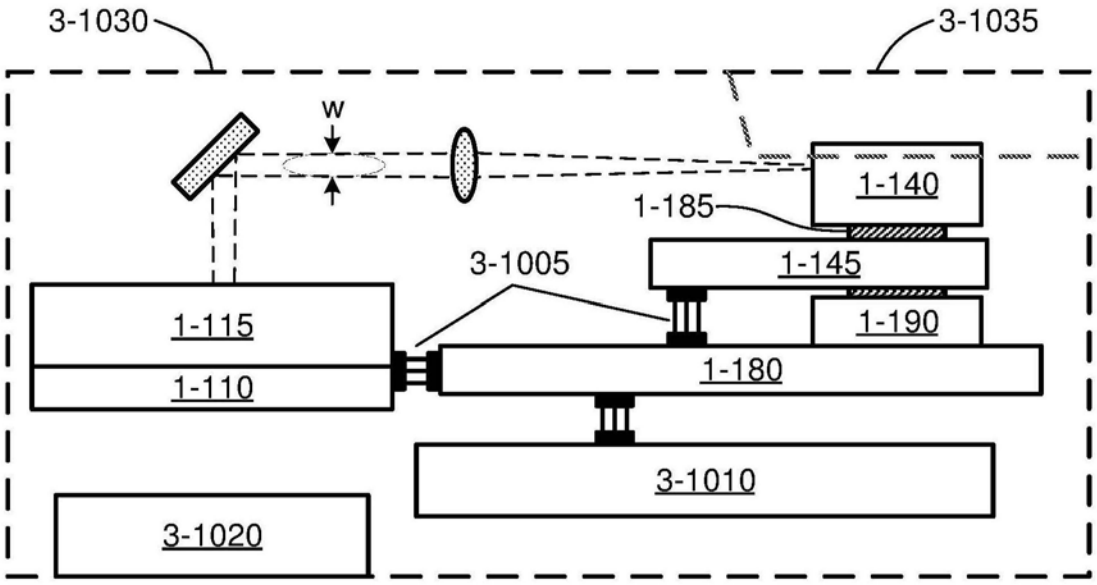

3-1030
3-1035
W
1-140
1-185
1-145
3-1005
1-190
1-115
1-110
1-180
3-1010
3-1020

图3-10A

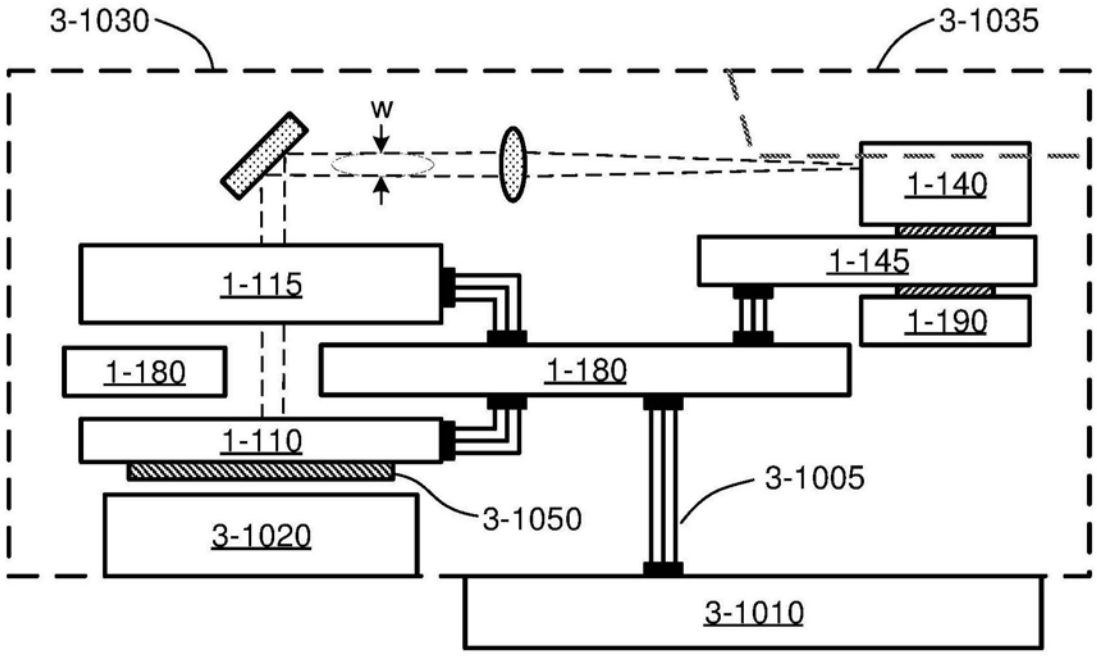

3-1030
3-1035
W
1-140
1-145
1-115
1-190
1-180
1-180
1-110
3-1005
3-1050
3-1020
3-1010

图3-10B

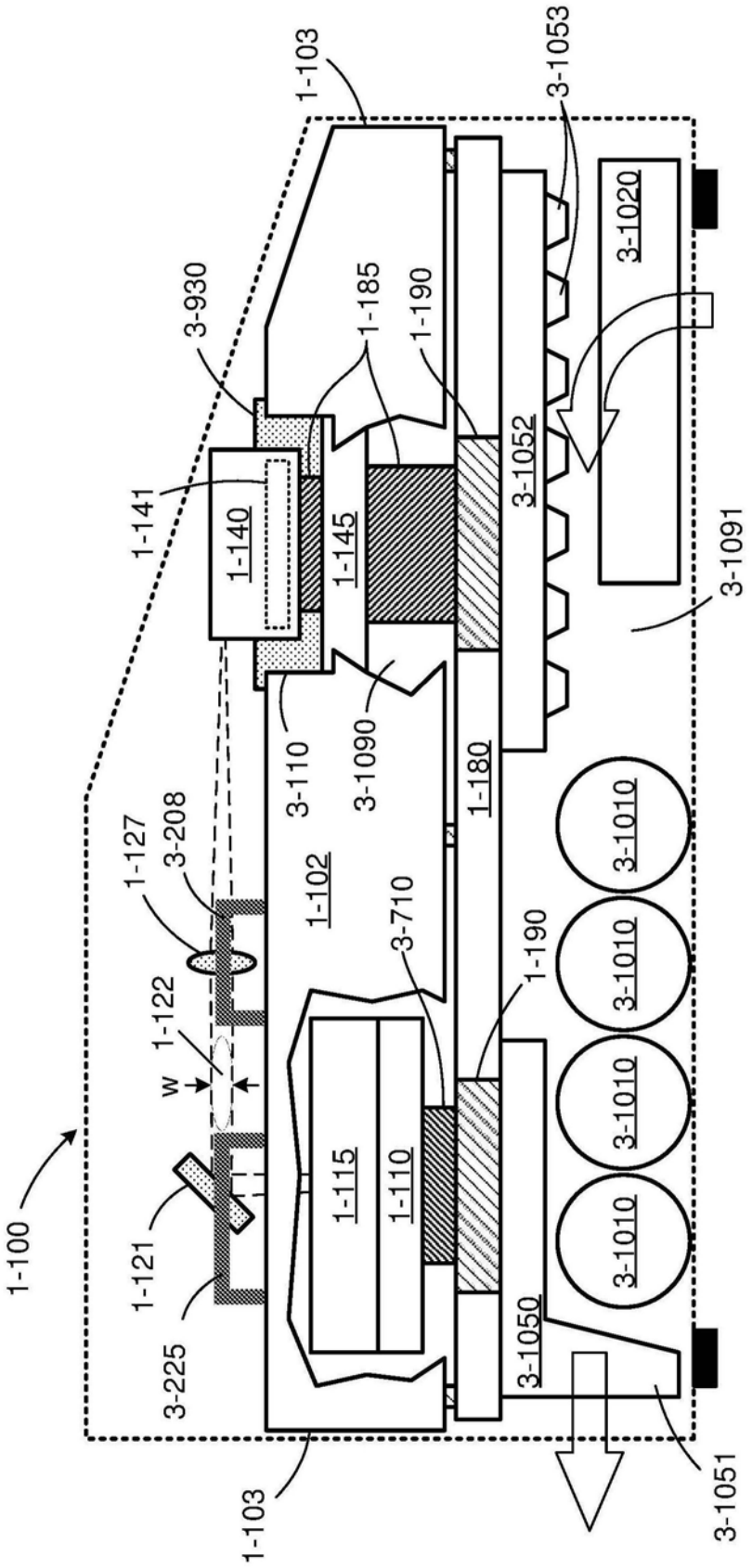

1-103
3-1053
3-930
1-185
1-190
3-1020
1-141
1-140
1-145
3-1052
3-1091
3-110
3-1090
1-180
1-127
3-208
1-102
3-710
3-1010
1-122
w
1-115
1-110
1-100
1-121
3-225
3-1050
1-103
3-1051

图3-10C

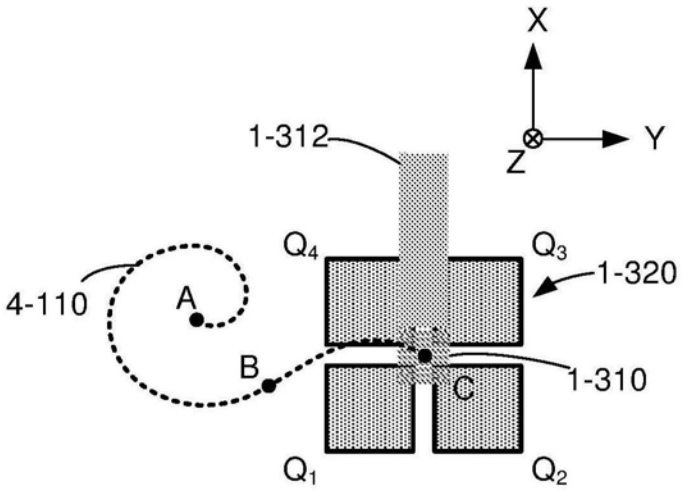

X
Y
Z
1-312
Q4
Q3
1-320
4-110
A
B
C
1-310
Q1
Q2

图4-1

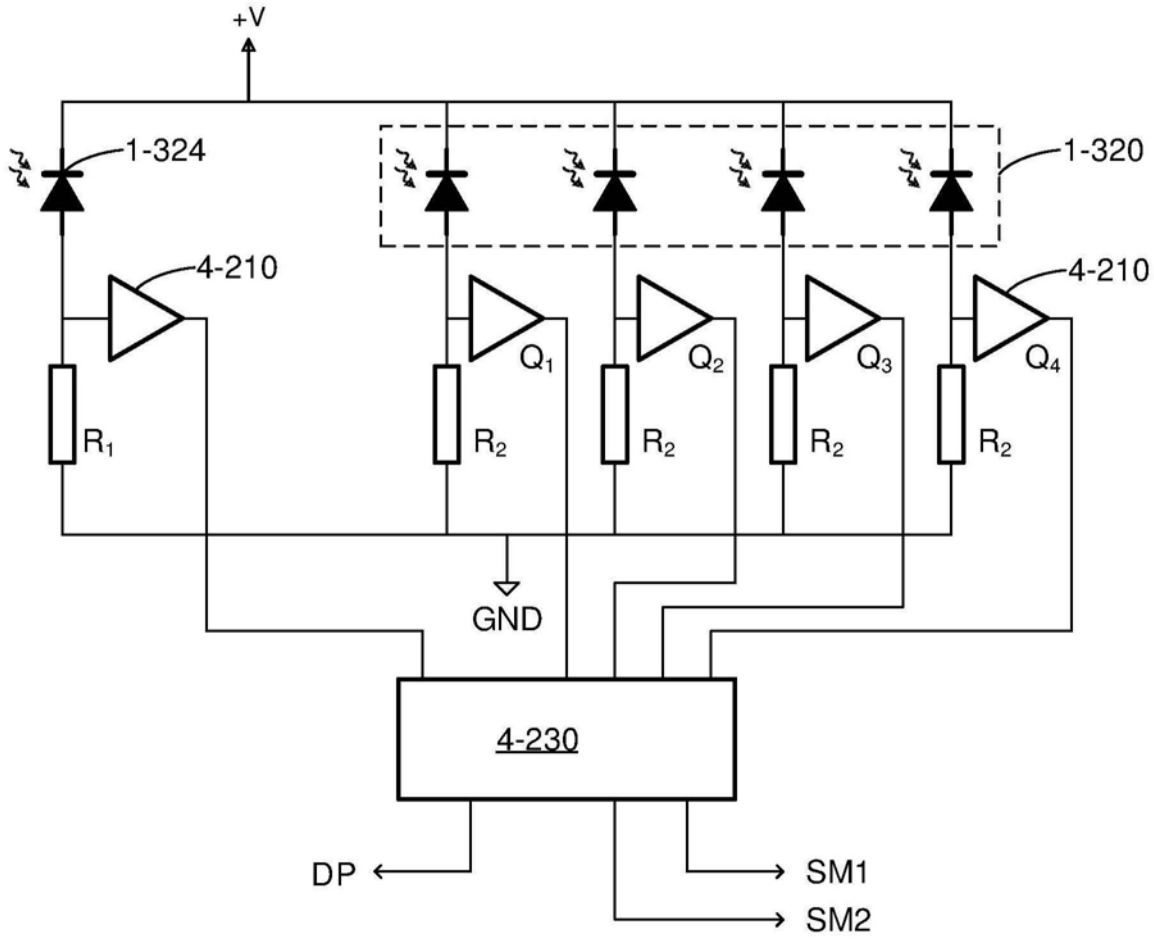

+V
1-324
1-320
4-210
4-210
Q1
Q2
Q3
Q4
R1
R2
R2
R2
R2
GND
4-230
DP
SM1
SM2

图4-2

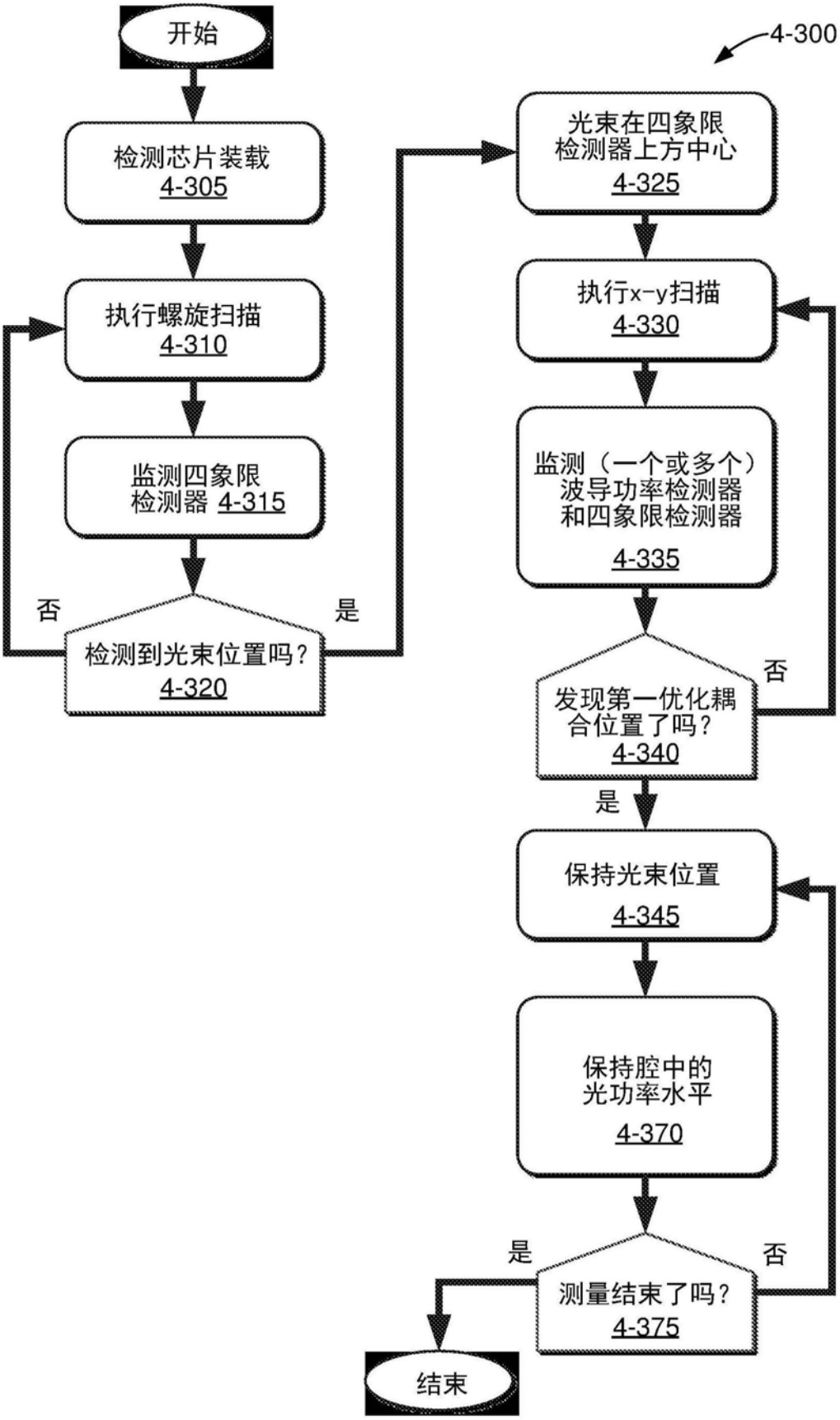

开始
检测芯片装载
4-305
执行螺旋扫描
4-310
监测四象限
检测器 4-315
否
是
检测到光束位置吗?
4-320
4-300
光束在四象限
检测器上方中心
4-325
执行x-y扫描
4-330
监测（一个或多个）
波导功率检测器
和四象限检测器
4-335
发现第一优化耦
合位置了吗?
4-340
否
是
保持光束位置
4-345
保持腔中的
光功率水平
4-370
是
否
测量结束了吗?
4-375
结束

图4-3