



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월10일

(11) 등록번호 10-2499300

(24) 등록일자 2023년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
B01L 3/00 (2023.01) B01L 7/00 (2023.01)
F16K 99/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
B01L 3/502738 (2013.01)
B01L 7/52 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7004451(분할)

(22) 출원일자(국제) 2015년06월03일

심사청구일자 2022년02월11일

(85) 번역문제출일자 2022년02월09일

(65) 공개번호 10-2022-0025193

(43) 공개일자 2022년03월03일

(62) 원출원 특허 10-2017-7000260
원출원일자(국제) 2015년06월03일

심사청구일자 2020년05월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2015/034053

(87) 국제공개번호 WO 2015/187868

국제공개일자 2015년12월10일

(30) 우선권주장
62/008,276 2014년06월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2006078276 A*

WO2014008381 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

일루미나, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 92122 샌디에고 일루미나 웨이 5200

(72) 발명자

봄, 세바스찬

미국 92122 캘리포니아 샌디에고 일루미나 웨이 5200

아라바니스, 알렉스

미국 94158 캘리포니아 샌 프란시스코 일리노이스 스트리트 499 스위트 210

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 조상진

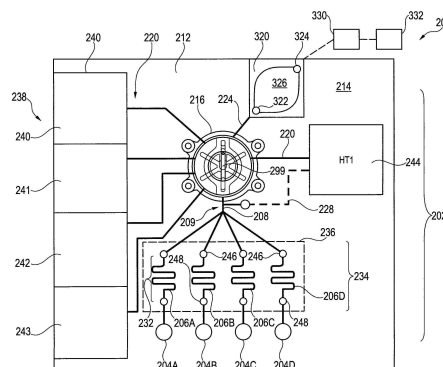
(54) 발명의 명칭 시료 또는 시료 분석 중 적어도 하나를 위한 회전 밸브를 포함하는 시스템들 및 방법들

(57) 요약

본 발명은 시료 채널, 반응 챔버 및 저장부를 갖는 유체 네트워크를 포함하는 지정된 반응들을 수행하기 위한 시스템들 및 방법들에 관한 것이다. 시료 채널은 시료 포트와 유동 연통한다. 시스템은 유동 채널을 가지며 제 1 밸브 포지션과 제 2 밸브 포지션 사이에서 회전하도록 구성되는 회전 밸브를 또한 포함한다. 유동 채널은, 회전

(뒷면에 계속)

대표도 - 도2



밸브가 제 1 밸브 위치에 있을 때 반응 챔버 및 시료 채널을 유체 커플링하고 회전 밸브가 제 2 밸브 위치에 있을 때 저장부 및 반응 챔버를 유체 커플링한다. 펌프 조립체는 회전 밸브가 제 1 밸브 위치에 있을 때 반응 챔버를 향한 생체 시료의 유동을 유도하고, 회전 밸브가 제 2 밸브 위치에 있을 때 저장부로부터 반응 챔버를 향한 반응 컴포넌트의 유동을 유도한다.

(52) CPC특허분류

F16K 99/0013 (2013.01)

F16K 99/0015 (2013.01)

F16K 99/0028 (2013.01)

B01L 2300/0867 (2013.01)

B01L 2400/0487 (2013.01)

B01L 2400/0644 (2013.01)

B01L 2400/0655 (2013.01)

F16K 2099/0084 (2013.01)

(72) 발명자

시아오, 알렉산더

미국 90025 캘리포니아 로스 엔젤레스 캠던 애비뉴
1658 아파트먼트 104

자반마르디, 베남

미국 94158 캘리포니아 샌 프란시스코 일리노이스
스트리트 499 스위트 210

쿠라나, 타룬

미국 92122 캘리포니아 샌 프란시스코 일리노이스
스트리트 499 스위트 210

트란, 하이, 추앙

미국 92122 캘리포니아 샌디에고 일루미나 웨이
5200

아가바바자데, 마지드

미국 94158 캘리포니아 샌 프란시스코 일리노이스
스트리트 499 스위트 210

보웬, 엠., 세인

미국 92122 캘리포니아 샌디에고 일루미나 웨이
5200

보야노브, 보얀

미국 92122 캘리포니아 샌디에고 일루미나 웨이
5200

부르만, 데일

미국 92122 캘리포니아 샌디에고 일루미나 웨이
5200

명세서

청구범위

청구항 1

유동 채널을 갖는 회전 밸브를 제 1 밸브 위치선으로 회전시키는 단계—상기 유동 채널은 상기 제 1 밸브 위치선에 있을 때 반응 챔버와 유동 연통함—;

상기 회전 밸브가 상기 제 1 밸브 위치선에 있을 때 시료 채널 또는 제 1 저장부로부터 생체 시료를 상기 유동 채널을 통해 상기 반응 챔버로 유동시키는 단계;

상기 회전 밸브를 제 2 밸브 위치선으로 회전시키는 단계—상기 유동 채널은 상기 제 2 밸브 위치선에 있을 때 제 2 저장부 및 상기 반응 챔버를 유체 커플링함—;

상기 제 2 저장부로부터 상기 유동 채널을 통해 상기 반응 챔버로 반응 컴포넌트를 유동시키는 단계—상기 반응 컴포넌트는 상기 반응 챔버 내에서 상기 생체 시료와 상호 작용함—; 및

열순환기(thermocycler)를 사용하여, 상기 유동 채널 내의 상기 생체 시료 또는 상기 유동 채널 내의 상기 반응 컴포넌트의 온도를 제어하는 단계를 포함하고,

상기 회전 밸브는 축을 중심으로 회전하고, 피드 포트는 상기 유동 채널 및 상기 반응 챔버를 유체 커플링하며, 상기 축은 상기 피드 포트를 통해 연장하는,

방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 반응 챔버 내에서 상기 반응 컴포넌트와 상기 생체 시료 사이의 지정된 반응들을 검출하는 단계를 더 포함하는,

방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 지정된 반응들을 검출하는 단계는 상기 반응 챔버로부터의 광 신호들을 검출하는 단계를 포함하며, 상기 광 신호들은 상기 지정된 반응들을 나타내는,

방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 회전 밸브를 제 3 밸브 위치선으로 회전시키고, 제 3 저장부로부터 상기 반응 챔버로 세척액을 유동시키는 단계를 더 포함하고, 상기 방법은 상기 회전 밸브를 상기 제 2 밸브 위치선으로 회전시키고, 상기 제 2 저장부로부터 상기 반응 챔버로 상기 반응 컴포넌트를 유동시키는 단계를 더 포함하는,

방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 방법은 합성에 의한 시퀀싱(sequencing-by-synthesis)(SBS) 프로토콜의 반복 사이클들을 실행하는 단계를 포함하는,

방법.

청구항 6

시스템으로서,

본체 측, 및 서플라이 포트와 피드 포트(feed port)를 포함하는 유체 네트워크를 갖는 미세유체 본체-상기 서플라이 포트는 상기 본체 측으로 개방됨-;

상기 본체 측에 회전 가능하게 장착 되는 회전 밸브-상기 회전 밸브는 제 1 채널 포트, 제 2 채널 포트, 및 상기 제 1 채널 포트와 상기 제 2 채널 포트 사이를 연장하는 유동 채널을 가지며, 상기 회전 밸브는 제 1 밸브 포지션과 제 2 밸브 포지션 사이에서 회전하도록 구성되며, 상기 제 1 채널 포트는 상기 회전 밸브가 상기 제 1 밸브 포지션에 있을 때 상기 미세유체 본체의 서플라이 포트와 유동 연통하며, 상기 제 1 채널 포트는 상기 회전 밸브가 상기 제 2 밸브 포지션에 있을 때 상기 미세유체 본체에 의해 밀봉됨-;

상기 회전 밸브가 상기 제 1 밸브 포지션에 있을 때 상기 서플라이 포트를 통해 상기 유동 채널로 유체의 유동을 유도하도록 구성되는 펌프 조립체; 및

상기 회전 밸브에 대해 위치되며, 상기 유동 채널 내에서 상기 유체가 겪게되는 온도를 제어하는, 열순환기(thermocycler)를 포함하고,

상기 회전 밸브는 축을 중심으로 회전하도록 구성되고, 상기 제 2 채널 포트 및 상기 피드 포트는 상기 축과 정렬되는,

시스템.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 미세유체 본체는 상기 본체 측으로 개방되고 저장부와 유동 연통하는 저장부 포트를 포함하고, 상기 회전 밸브는 상기 제 1 채널 포트 및 상기 저장부 포트가 정렬되는 제 3 밸브 포지션으로 회전 가능하며, 상기 펌프 조립체는 상기 저장부 포트를 통해 상기 저장부로의 상기 유동 채널에서의 유체의 유동을 유도하도록 구성되는,

시스템.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 펌프 조립체는 상기 저장부로부터 상기 유동 채널을 통해 그리고 상기 미세유체 본체의 피드 포트를 통해 상기 유체의 유동을 유도하도록 구성되는,

시스템.

청구항 9

제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피드 포트와 유동 연통하는 반응 챔버, 및 상기 반응 챔버 내에서 지정된 반응들을 검출하도록 위치되는 검출 디바이스를 더 포함하는,

시스템.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 반응 챔버는 상기 회전 밸브에 대해 원격 로케이션을 갖는,

시스템.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

유동 셀은 상기 반응 챔버를 포함하고, 상기 검출 디바이스는 상기 유동 셀에 인접하게 포지셔닝되는 이미징 검출기인,
시스템.

청구항 12

제 6 항에 있어서,

상기 피드 포트와 유동 연통하는 피드 채널을 더 포함하며,

상기 피드 채널은 상기 피드 포트를 반응 챔버에 유체 커플링하고, 상기 시스템은 상기 반응 챔버, 및 상기 반응 챔버 내에서 지정된 반응들을 검출하도록 위치되는 검출 디바이스를 포함하는,
시스템.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 반응 챔버는 상기 회전 밸브에 대해 원격 로케이션을 갖는,
시스템.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

유동 셀은 상기 반응 챔버를 포함하고, 상기 검출 디바이스는 상기 유동 셀에 인접하게 위치되는 이미징 검출기인,
시스템.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원의 실시예들은 일반적으로 생화학적 분석을 위한 시료들을 생성하고 및/또는 생화학적 반응들을 수행하기 위한 시스템들 및 방법들 및 보다 구체적으로 회전 밸브를 활용하는 시스템들 및 방법들에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 다양한 생화학적 프로토콜들은 지지 표면들 상에서 또는 지정된 반응 챔버들 내에서 다수의 제어된 반응들을 수행하는 것을 포함한다. 제어된 반응들은 생체 시료를 분석하거나 추후 분석을 위한 생체 시료를 준비하기 위하여 수행될 수 있다. 분석은 반응들에 포함된 화학물질들의 특징들을 식별하거나 드러낼 수 있다. 예컨대, 어레이-기반, 순환 시퀀싱 어레이(array-based, cyclic sequencing assay)(예컨대, SBS(sequencing-by-synthesis))에서, DNA 피쳐들(예컨대, 템플릿 핵산)의 조밀한 어레이는 효소 조작의 반복 사이클들을 통해 시퀀싱된다. 각각의 사이클 후, 이미지는 캡처되고 그리고 추후 DNA 피쳐들의 시퀀스를 결정하기 위하여 다른 이미지들을 사용하여 분석될 수 있다. 다른 생화학적 어레이에서, 식별가능 라벨(예컨대, 형광 라벨)을 가진 알려지지 않은 분석물은 어레이 내에 미리 결정된 어드레스들을 가진 알려진 프로브들의 어레이에 노출될 수 있다. 프로브들과 알려지지 않은 분석물 사이에서 발생하는 화학 반응들을 관찰하는 것은 분석물의 특징들을 식별하거나 드러내는 것을 도울 수 있다.

[0003] 시스템이 사용자에게 의한 더 적은 작업, 또는 사용자와의 관련을 요구하는 앞서 설명된 것들 같은 어레이들을 자동으로 수행하는 시스템들에 대해 일반적인 요구가 있어왔다. 현재, 대부분의 플랫폼들은 사용자가

생체 시료를 분석용 시스템에 로딩하기 전에 생체 시료를 별도로 준비하는 것을 요구한다. 사용자가 하나 또는 그 초과 생체 시료들을 시스템에 로딩하고, 시스템에 의한 실행을 위해 어세이를 선택하고, 그리고 미리 결정된 시간 기간, 이를테면 하루 또는 그 미만 내에 분석으로부터 결과들을 가지는 것이 바람직할 수 있다. 오늘날 사용되는 적어도 일부 시스템들은 충분한 품질 레벨을 가지며 특정 비용 범위 내의 데이터를 제공하는 특정 프로토콜들, 이를테면 전체 게놈 시퀀싱을 실행할 수 없다.

[0004] 본원 발명의 배경기술로는 W02014/008381(2014.01.09. 공개) 및 JP2006/078276A(2006.03.23. 공개)이 있다.

발명의 내용

[0005] [0004] 일 실시예에 따르면, 시료 채널, 반응 챔버 및 저장부를 포함하는 유체 네트워크를 포함하는 시스템이 제공된다. 시료 채널은 생체 시료를 수용하도록 구성되는 시료 포트와 유동 연통한다. 시스템은 또한 유체 네트워크와 유동 연통하도록 구성되는 펌프 조립체를 포함한다. 시스템은 또한 유동 채널을 포함하고 제 1 밸브 포지션과 제 2 밸브 포지션 사이에서 회전하도록 구성되는 회전 밸브를 포함한다. 유동 채널은 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 반응 챔버와 시료 채널을 유체 커플링하고 회전 밸브가 제 2 밸브 포지션에 있을 때 저장부와 반응 챔버를 유체 커플링한다. 펌프 조립체는 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 반응 챔버를 향한 생체 시료의 유동을 유도하고, 회전 밸브가 제 2 밸브 포지션에 있을 때 저장부로부터 반응 챔버를 향한 반응 컴포넌트의 유동을 유도한다.

[0006] [0005] 일 실시예에서, 유동 채널을 갖는 회전 밸브를 제 1 밸브 포지션으로 회전시키는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 유동 채널은 제 1 밸브 포지션에 있을 때 반응 챔버와 유동 연통한다. 방법은 또한 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 시료 채널 또는 제 1 저장부로부터 생체 시료를 유동 채널을 통해 그리고 반응 챔버로 유동시키는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 또한 회전 밸브를 제 2 밸브 포지션으로 회전시키는 단계를 포함할 수 있다. 유동 채널은 제 2 밸브 포지션에 있을 때 제 2 저장부 및 반응 챔버를 유체 커플링한다. 방법은 또한 제 2 저장부로부터 반응 챔버로 반응 컴포넌트를 유동시키는 단계를 포함할 수 있다. 반응 컴포넌트는 반응 챔버 내에서 생체 시료와 상호 작용한다.

[0007] [0006] 일 실시예에서, 유체 네트워크 및 유체 네트워크와 유동 연통하는 펌프 조립체를 갖는 유동 제어 시스템을 포함하는 시스템이 제공된다. 유체 공학 네트워크는 생체 시료, 복수 개의 저장부들 및 반응 챔버를 수용하도록 구성되는 시료 채널을 포함한다. 시스템은 또한 유동 채널을 갖는 회전 밸브를 포함한다. 회전 밸브는 반응 챔버를 시료 채널 또는 저장부들 중 하나의 저장부에 유체 커플링하기 위해 상이한 밸브 포지션들로 회전하도록 구성된다. 시스템은 또한 어세이 프로토콜 동안 반응 챔버로부터 광 신호들을 검출하도록 구성되는 검출 디바이스를 포함한다. 시스템은 또한 회전 밸브 및 펌프 조립체를 제어하여 시료 채널로부터 그리고 반응 챔버로 생체 시료를 유동하도록 구성되는 시스템 제어기를 포함한다. 시스템 제어기는 복수 개의 프로토콜 사이클들 동안 회전 밸브, 펌프 조립체 및 검출 디바이스를 제어하도록 또한 구성되며, 프로토콜 사이클들 각각은: (a) 반응 챔버가 복수 개의 저장부들 중 제 1 저장부와 유동 연통하도록 회전 밸브를 제 1 저장부 밸브 포지션으로 회전시키는 단계; (b) 제 1 저장부로부터 반응 챔버로의 유체의 유동을 유도하도록 펌프 조립체를 제어하는 단계; (c) 반응 챔버가 복수 개의 저장부들 중 제 2 저장부와 유동 연통하도록 회전 밸브를 제 2 저장부 밸브 포지션으로 회전시키는 단계; (d) 제 2 저장부로부터 반응 챔버로의 유체의 유동을 유도하도록 펌프 조립체를 제어하는 단계; 및 (e) 제 2 저장부로부터의 유체가 반응 챔버를 통해 유동하는 동안 또는 제 2 저장부로부터의 유체가 반응 챔버를 통해 유동한 이후에 반응 챔버로부터 광 신호들을 검출하도록 검출 디바이스를 제어하는 단계를 포함한다.

[0008] [0007] 일 실시예에 따르면, 미세유체 본체 및 회전 밸브를 제공하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 미세유체 본체는 본체 측 및 서플라이 포트와 피드 포트를 포함하는 유체 네트워크를 갖는다. 서플라이 포트는 본체 측에 개방된다. 회전 밸브는 본체 측에 회전 가능하게 장착된다. 회전 밸브는 제 1 채널 포트, 제 2 채널 포트, 및 제 1 채널 포트와 제 2 채널 포트 사이에서 연장하는 유동 채널을 갖는다. 방법은 또한 제 1 채널 포트가 미세유체 본체의 서플라이 포트와 유동 연통하는 제 1 밸브 포지션으로 회전 밸브를 회전시키는 단계를 포함한다. 방법은 또한 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때, 제 1 채널 포트를 통해 그리고 유동 채널로 생체 시료를 유동시키는 단계를 포함한다. 방법은 또한 제 1 채널 포트가 본체 측에 의해 밀봉되도록 유동 채널 내의 생체 시료와 함께 회전 밸브를 제 2 밸브 포지션으로 회전시키는 단계를 포함한다. 방법은 또한 유동 채널의 생체 시료의 온도를 선택 온도로 변화시키기 위해 열 순환 작동을 수행하는 단계를 포함한다.

[0009] [0008] 일 실시예에 따르면, 본체 측, 및 서플라이 포트와 피드 포트를 포함하는 유체 네트워크를 갖는 미세유체 본체를 포함하는 시스템이 제공된다. 서플라이 포트는 본체 측에 개방된다. 시스템은 또한 본체 측에 회전

가능하게 장착 되는 회전 밸브를 포함한다. 회전 밸브는 제 1 채널 포트, 제 2 채널 포트, 및 제 1 채널 포트와 제 2 채널 포트 사이를 연장하는 유동 채널을 갖는다. 회전 밸브는 제 1 밸브 위치선과 제 2 밸브 위치선 사이에서 회전하도록 구성된다. 제 1 채널 포트는 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 미세유체 본체의 서플라이 포트와 유동 연통한다. 제 1 채널 포트는 회전 밸브가 제 2 밸브 위치선에 있을 때 미세유체 본체에 의해 밀봉된다. 시스템은 또한 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 서플라이 포트를 통해 그리고 유동 채널로 유체의 유동을 유도하도록 구성되는 펌프 조립체를 포함한다. 시스템은 또한 회전 밸브에 대해 포지셔닝 되고 회전 밸브가 제 2 밸브 위치선에 있을 때 유동 채널 내에서 유체가 겪게되는 온도를 제어하도록 구성되는 열순환기를 포함한다.

[0010] [0009] 일 실시예에 따르면, 입구 포트, 출구 포트 및 시료 저장부를 갖는 유체 네트워크를 갖는 미세유체 본체를 포함하는 시스템이 제공된다. 시스템은 또한 미세유체 본체에 회전 가능하게 커플링되는 회전 밸브를 포함한다. 회전 밸브는 제 1 채널 세그먼트 및 제 2 채널 세그먼트를 갖는다. 제 1 채널 세그먼트는 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 입구 포트 및 시료 저장부를 유체 커플링한다. 제 2 채널 세그먼트는 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 출구 포트 및 시료 저장부를 유체 커플링한다. 시스템은 또한 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 유체를 입구 포트 및 제 1 채널 세그먼트를 통해 시료 저장부로 유동시킴으로써 구성된 펌프 조립체를 포함한다. 회전 밸브는 시료 저장부가 회전 밸브에 의해 밀봉되는 제 2 밸브 위치선으로 이동하도록 구성된다. 시스템은 또한 회전 밸브가 제 2 밸브 위치선에 있을 때 시료 저장부에 열에너지를 제공하기 위해 미세유체 본체에 대해 포지셔닝되는 열순환기를 포함할 수 있다.

[0011] [0010] 일 실시예에 따르면, 시료 저장부 및 별도의 어세이 채널(assay channel)을 갖는 유체 네트워크를 갖는 미세유체 본체를 포함하는 시스템이 제공된다. 어세이 채널은 제 1 포트와 제 2 포트 사이에서 연장된다. 유체 네트워크는 또한 피드 포트를 포함한다. 시스템은 또한 미세유체 본체의 열 제어 영역에 인접하게 포지셔닝되는 열순환기를 포함할 수 있다. 어세이 채널은 열 제어 영역을 통해 연장한다. 열순환기는 열 제어 영역에 열 에너지를 제공하도록 구성된다. 시스템은 또한 미세유체 본체에 회전 가능하게 커플링되고 제 1 밸브 위치선과 제 2 밸브 위치선 사이를 이동하도록 구성되는 회전 밸브를 포함할 수 있다. 회전 밸브는 브리지 채널 및 별도의 유동 채널을 갖는다. 브리지 채널은 시료 저장부 및 어세이 채널의 제 1 포트를 유체 커플링하고, 유동 채널은 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 어세이 채널의 제 2 포트 및 피드 포트를 유체 커플링한다. 회전 밸브는 어세이 채널의 제 1 포트 및 제 2 포트를 밀봉하기 위해 제 2 밸브 위치선으로 이동하도록 구성된다.

도면의 간단한 설명

[0012] [0011] 도 1은 생화학적 분석 또는 시료 준비 중 적어도 하나를 수행하도록 구성된 실시예에 따라 형성된 시스템의 개략도이다.

[0012] 도 2는 도 1의 시스템에 사용될 수 있는 실시예에 따라 형성된 유동-제어 시스템의 평면도이다.

[0013] 도 3은 도 2의 유동-제어 시스템에 사용될 수 있는 제 1 상태 또는 조건에서의 밸빙 기구의 단면도이다.

[0014] 도 4는 제 2 상태 또는 조건에서 도 3의 밸빙 기구의 단면도이다.

[0015] 도 5는 도 2의 유동-제어 시스템에 사용될 수 있는 제 1 상태 또는 조건에서의 밸빙 기구의 단면도이다.

[0016] 도 6은 제 2 상태 또는 조건에서 도 5의 밸빙 기구의 단면도이다.

[0017] 도 7은 도 2의 유동-제어 시스템에 사용될 수 있는 제 1 상태 또는 조건에서의 밸빙 기구의 단면도이다.

[0018] 도 8은 제 2 상태 또는 조건에서 도 7의 밸빙 기구의 단면도이다.

[0019] 도 9는 실시예에 따라 미세유체 본체에 장착된 회전 밸브의 단면도이다.

[0020] 도 10은 도 9의 미세유체 본체의 평면도이다.

[0021] 도 11은 반응 챔버로부터의 지정된 반응들을 검출하기 위하여 사용될 수 있는 검출 조립체의 단면도이다.

- [0022] 도 12는 실시예에 따른 방법의 흐름도이다.
- [0023] 도 13은 미세유체 본체에 회전 가능하게 장착된 실시예에 따라 형성된 회전 밸브의 평면도이다.
- [0024] 도 14는 미세유체 본체에 회전 가능하게 장착된 도 13의 회전 밸브의 단면도이다.
- [0025] 도 15a-15l은 어셈블리 프로토콜의 상이한 스테이지들 동안 회전 밸브의 상이한 회전 위치들을 예시한다.
- [0026] 도 16은 실시예에 따라 형성된 회전 밸브의 평면도이다.
- [0027] 도 17은 증폭 프로토콜 동안 도 16의 회전 밸브의 평면도이다.
- [0028] 도 18은 실시예에 따라 형성된 회전 밸브의 평면도이다.
- [0029] 도 19는 실시예에 따른 방법이다.
- [0030] 도 20은 회전 밸브 및 미세유체 본체를 포함하는 실시예에 따라 형성된 유동-제어 시스템의 사시도이다.
- [0031] 도 21은 회전 밸브가 증폭 프로토콜 동안 지정된 위치에 있을 때 도 20의 유동-제어 시스템의 사시도이다.
- [0032] 도 22는 도 20의 유동-제어 시스템의 격리된 단면도이다.
- [0033] 도 23은 생화학적 분석 또는 시료 준비 중 적어도 하나를 수행하도록 구성된 실시예에 따라 형성된 시스템의 개략도이다.
- [0034] 도 24는 브리지 채널들을 활용하는 실시예에 따라 형성된 유동-제어 시스템의 평면도이다.
- [0035] 도 25는 도 24의 유동-제어 시스템의 부분적 분해 사시도이다.
- [0036] 도 26은 실시예에 따른 회전 밸브의 저면 사시도이다.
- [0037] 도 27은 도 26의 회전 밸브의 측면 사시도이다.
- [0038] 도 28은 도 26의 회전 밸브의 단면도를 예시한다.
- [0039] 도 29는 도 26의 회전 밸브의 확대된 단면도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] [0040] 본원에서 제시되는 실시예들은 시료 준비 및/또는 생화학적 분석을 위한 지정된 반응들을 수행하는데 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "생화학적 분석"이라는 용어는 생체 분석 또는 화학적 분석 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 도 1은 생화학적 분석 및/또는 시료 준비를 수행하도록 구성된 시스템(100)의 개략도이다. 시스템(100)은 베이스 인스트루먼트(102) 및 베이스 인스트루먼트(102)와 분리 가능하게 맞물리도록 구성된 제거 가능한 카트리지(104)를 포함한다. 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)는 서로 상호 작용하여 생체 시료를 시스템(100) 내의 상이한 위치들로 이송하고, 후속 분석을 위한 생체 시료를 준비하기 위해 생체 시료를 포함하는 지정된 반응들을 수행하고, 선택적으로는 생체 시료와의 하나 또는 그 초과 이벤트들을 검출하도록 구성될 수 있다. 이벤트들은 생체 시료와의 지정된 반응을 나타낼 수 있다. 제거 가능한 카트리지(104)는 2014년 5월 27일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/003,264호에 도시되고 설명된 것과 같은 통합형 미세유체 카트리지와 유사할 수 있으며, 이는 그 전체가 인용에 의해 본원에 참조로 포함된다. 그러나 본원에서 제시되는 실시예들은 집적 디바이스들에 제한되는 것이 아니라 더 큰 시스템에도 또한 사용될 수 있다.
- [0014] [0041] 이하 도 1에 도시된 바와 같이 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)를 참조하고 있지만, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)는 시스템(100)의 단지 예시적 일 실시예를 예시하며 다른 실시예들이 존재하는 것이 이해된다. 예컨대, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)는 집합적으로, 생체 시료를 준비하고 그리고/또는 생체 시료를 분석하기 위한 다수의 작동들을 실행하는 다양한 컴포넌트들 및 피쳐들을 포함한다. 예시된 실시예에서, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104) 각각은 소정의 기능들을 수행할 수 있다. 그러나, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)는 상이한 기능들을 수행할 수 있고 그리고/또는 이러한 기능들을 공유할 수 있음이 이해된다. 예컨대,

예시된 실시예에서, 제거 가능한 카트리지(104)는 검출 조립체(예컨대, 이미징 디바이스)를 사용하여 지정된 반응들을 검출하도록 구성된다. 대안의 실시예들에서, 베이스 인스트루먼트(102)는 검출 조립체를 포함할 수 있다. 다른 예로서, 예시된 실시예에서, 베이스 인스트루먼트(102)는 제거 가능한 카트리지(104)에 액체들을 제공하고, 수용하거나 교환하지 않는 "건식" 인스트루먼트이다. 대안의 실시예들에서, 베이스 인스트루먼트(102)는 예컨대, 제거 가능한 카트리지(104)에 의해 후속적으로 소비되는(예컨대, 지정된 반응들에서 사용되는) 제거 가능한 카트리지(104)에 시약들 또는 다른 액체들을 제공할 수 있다.

[0015] [0042] 본원에 사용되는 바와 같이, 생체 시료는 하나 또는 그 초과와 생체 또는 화학적 물질들, 예컨대, 뉴클레오사이드, 핵산, 폴리뉴클레오타이드, 올리고뉴클레오타이드, 단백질, 효소, 폴리펩타이드, 항원, 리간드, 수용체, 다당류, 탄수화물, 폴리인산염, 나노포어, 유기체, 지질 층, 세포, 조직, 유기체 및/또는 상기 중의 유사체 또는 모방체와 같은 생물학적으로 활성인 화합물(들)을 포함할 수 있다. 일부 예들에서, 생체 시료는 전혈, 임파액, 혈장, 혈장, 땀, 눈물, 타액, 객담, 뇌척수액, 양수 액, 정액, 질 분비물, 장액 액, 활액, 심낭액, 복막 액, 담즙산, 소변, 위액, 장액, 대변 샘플, 단일 또는 다중 세포를 포함한 액체, 세포 기관, 유동화 조직, 유동화 생물, 다세포 생물을 포함한 액체, 생물학적 면봉 및 생물학적 세척을 포함할 수 있다.

[0016] [0043] 일부 실시예들에서, 생체 시료는 물, 탈 이온수, 식염수, 산성 용액, 염기성 용액, 세제 용액 및/또는 pH 완충액과 같은 추가 재료를 포함할 수 있다. 추가 재료는 또한 생화학 반응들을 수행하기 위해 지정된 어셈블리 프로토콜 동안 사용될 시약들을 포함할 수 있다. 예컨대, 추가 액체들은 생체 시료와 함께 다중 중합 효소 연쇄 반응(PCR) 사이클들을 수행하는 재료를 포함할 수 있다.

[0017] [0044] 그러나, 분석되는 생체 시료는 시스템(100)에 로딩된 생체 시료와 상이한 형태 또는 상태일 수 있음이 이해되어야 한다. 예컨대, 시스템(100) 내로 로딩된 생체 시료는 준비된 핵산을 제공하기 위해 연속적으로 (예를 들어, 분리 또는 증폭 절차들을 통해) 처리되는 전혈 또는 타액을 포함할 수 있다. 이후, 준비된 핵산은 시스템(100)에 의해 분석(예컨대, PCR에 의해 정량화되거나 SBS에 의해 시퀀싱)될 수 있다. 따라서, 용어 "생체 시료"가 PCR과 같은 제 1 작동을 설명하면서 사용되며 시퀀싱과 같은 후속하는 제 2 작동을 설명하면서 다시 사용될 때, 제 2 작동의 생체 시료는 제 1 작동 이전 또는 제 1 작동 중에 생체 시료에 대해 수정될 수 있음이 이해된다. 예컨대, 시퀀싱 단계(예컨대, SBS)는 선행 증폭 단계(예컨대, PCR)에서 증폭되었던 템플릿 핵산으로부터 생성되었던 앰플리콘 핵산 상에서 실행될 수 있다. 이 경우에, 앰플리콘들은 템플릿들의 복제물이며, 앰플리콘들은 템플릿들의 양에 비해 더 많은 양으로 존재한다.

[0018] [0045] 일부 실시예들에서, 시스템(100)은 사용자에게 의해 제공된 물질(예컨대, 전혈 또는 타액)에 기반하여 생화학 분석을 위한 시료를 자동으로 준비할 수 있다. 그러나, 다른 실시예들에서, 시스템(100)은 사용자에게 의해 분석을 위해 부분적으로 또는 예비적으로 준비되는 생체 시료들을 분석할 수 있다. 예컨대, 사용자는 전혈로부터 이미 격리된 그리고/또는 증폭된 핵산들을 포함하는 용액을 제공할 수 있다.

[0019] [0046] 본원에서 사용되는 바와 같은 "지정된 반응"은 관심-분석물(analyte-of-interest)의 화학적, 전기적, 물리적, 또는 광학적 특징(또는 품질) 중 적어도 하나에서의 변화를 포함한다. 특정 실시예들에서, 지정된 반응은 연관적 결합 이벤트(예컨대, 관심-분석물과의 형광 라벨 생체 분자의 혼성)이다. 지정된 반응은 분리적 결합 이벤트(예컨대, 관심-분석물로부터의 형광 라벨 생체 분자의 탈리)일 수 있다. 지정된 반응은 화학적 변환, 화학적 변화, 또는 화학적 상호작용일 수 있다. 지정된 반응은 또한 전기적 특징들의 변화일 수 있다. 예컨대, 지정된 반응은 용액 내에서의 이온 농도의 변화일 수 있다. 예시적 반응들은, 화학적 반응들, 이를테면, 환원, 산화, 추가, 제거, 재배열, 에스테르화, 아미드화, 에테르화, 고리화, 또는 치환; 제 1 화학이 제 2 화학에 결합되는 결합 상호작용들; 2개 또는 그 초과와 화학물질들이 서로 분리되는 분리 반응들; 형광; 발광; 생물발광; 화학 발광; 및 생물학적 반응들, 이를테면 핵산 복제, 핵산 증폭, 핵산 혼성화, 핵산 리게이션, 인산화, 효소 촉매작용, 수용체 결합, 또는 리간드 결합을 포함한다(그러나, 이에 한정되지 않음). 지정된 반응은 또한, 예컨대 주변 용액 또는 환경의 pH의 변화로서 검출 가능한 프로톤의 추가 또는 제거일 수 있다. 추가적인 지정된 반응은, 멤브레인(예컨대, 천연 또는 합성 이중 레이어 멤브레인)에 걸친 이온들의 유동을 검출하는 것일 수 있는데, 예컨대 이온들이 멤브레인을 통해 유동함에 따라 전류가 단절되고, 그 단절이 검출될 수 있다. 하전된 태그들의 필드 감지가 또한, 열적 감지 및 당해 기술분야에 알려진 다른 분석적 감지 기법들로서 사용될 수 있다.

[0020] [0047] 특정 실시예들에서, 지정된 반응은 분석물에 대해 형광-라벨 분자의 혼성을 포함한다. 분석물은 올리고뉴클레오타이드일 수 있고, 형광-라벨 분자는 뉴클레오타이드일 수 있다. 지정된 반응은, 라벨 뉴클레오타이드를 갖는 올리고뉴클레오타이드를 향해 여기 광이 지향될 때 검출될 수 있고, 형광단은 검출 가능한 형광 신호를 방출

한다. 대안적인 실시예들에서, 검출된 형광은 화학 발광 또는 생물 발광의 결과이다. 지정된 반응은 또한, 예컨대, 도너 형광단(donor fluorophore)을 수용체 형광단 가까이 가져감으로써 FRET(fluorescence(또는 Foerster) resonance energy transfer)를 증가시키거나, 도너와 수용체 형광단들을 분리시킴으로써 FRET를 감소시키거나, 켄차(quencher)를 형광단으로부터 분리시킴으로써 형광을 증가시키거나, 또는 켄차와 형광단을 병치(co-locating)함으로써 형광을 감소시킬 수 있다.

[0021] [0048] 본원에서 사용되는 바와 같은 "반응 컴포넌트"는 지정된 반응을 획득하기 위해 사용될 수 있는 임의의 물질을 포함한다. 예컨대, 반응 컴포넌트들은 시약들, 촉매제들, 이블테면, 효소들, 반응을 위한 반응물들, 시료들, 다른 생체분자들의 반응의 생성물들, 염들, 금속 코펙터들, 킬레이트제들 및 버퍼 용액들(예컨대, 수소화 반응 버퍼)을 포함한다. 반응 컴포넌트들은 용액들에서 개별적으로 또는 하나 또는 그 초과와 혼합물에서 결합되어 유체 네트워크의 다양한 위치들로 전달될 수 있다. 예컨대, 반응 컴포넌트는, 생체 시료가 고정된 반응 챔버에 전달될 수 있다. 반응 컴포넌트들은 생체 시료와 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용할 수 있다. 일부 실시예들에서, 제거 가능한 카트리지(104)에는, 지정된 어세이 프로토콜을 수행하기 위해 필요한 반응 컴포넌트들 중 하나 또는 그 초과가 프리로딩된다. 프리로딩은 (예컨대, 고객의 설비에서) 사용자에게 의한 카트리지(104)의 수용 전에 하나의 위치(예컨대, 제조 설비)에서 발생할 수 있다.

[0022] [0049] 일부 실시예들에서, 베이스 인스트루먼트(102)는 세션마다 하나의 제거 가능한 카트리지(104)와 상호작용하도록 구성될 수 있다. 세션 후에, 제거 가능한 카트리지(104)는 다른 제거 가능한 카트리지(104)로 대체될 수 있다. 다른 실시예들에서, 베이스 인스트루먼트(102)는 세션마다 하나보다 많은 수의 제거 가능한 카트리지(104)와 상호작용하도록 구성될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "세션"은 시료 준비 및/또는 생화학 분석 프로토콜 중 적어도 하나를 수행하는 것을 포함한다. 시료 준비는, 준비된 생체 시료가 분석에 적합하도록, 생체 시료의 하나 또는 그 초과와 컴포넌트들을 분리, 격리, 변형 및/또는 증폭하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 세션은, (a) 지정된 수의 반응들이 실시될 때까지, (b) 지정된 수의 이벤트들이 검출될 때까지, (c) 지정된 시스템 시간 기간이 경과될 때까지, (d) 신호-대-잡음이 지정된 임계치까지 떨어질 때까지; (e) 타겟 컴포넌트가 식별될 때까지; (f) 시스템 장애 또는 오작동이 검출될 때까지, 그리고/또는 (g) 반응들을 실시하기 위한 자원들 중 하나 또는 그 초과가 고갈될 때까지, 다수의 제어된 반응들이 실시되는 연속적인 활동을 포함할 수 있다. 대안적으로, 세션은 시간 기간(예컨대, 수분, 수시간, 수일, 수주) 동안 시스템 활동도를 일시정지시키고, 나중에 (a) 내지 (g) 중 적어도 하나가 발생할 때까지 세션을 완료하는 것을 포함할 수 있다.

[0023] [0050] 어세이 프로토콜은 지정된 반응들을 실시하고, 지정된 반응들을 검출하고, 그리고/또는 지정된 반응들을 분석하기 위한 작동들의 시퀀스를 포함할 수 있다. 집합적으로, 제거 가능한 카트리지(104) 및 베이스 인스트루먼트(102)는 상이한 작동들을 실시하기 위해 필요한 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 어세이 프로토콜의 작동들은 유체공학적 작동들, 열적-제어 작동들, 검출 작동들, 및/또는 기계적 작동들을 포함할 수 있다. 유체공학적 작동은 시스템(100)을 통한 유체(예컨대, 액체 또는 가스)의 유동을 제어하는 것을 포함하고, 이는 베이스 인스트루먼트(102)에 의해 그리고/또는 제거 가능한 카트리지(104)에 의해 작동될 수 있다. 예컨대, 유체공학적 작동은 반응 챔버로의 생체 시료 또는 반응 컴포넌트의 유동을 유도하도록 펌프를 제어하는 것을 포함할 수 있다. 열적-제어 작동은 시스템(100)의 지정된 부분의 온도를 제어하는 것을 포함할 수 있다. 예로서, 열적-제어 작동은, 생체 시료를 포함하는 액체가 저장되는 PCR(polymerase chain reaction) 구역의 온도를 상승시키는 것 또는 하강시키는 것을 포함할 수 있다. 검출 작동은 검출기의 활성화를 제어하는 것 또는 생체 시료의 미리 결정된 특징들, 품질들, 또는 특성들을 검출하기 위해 검출기의 활동도를 모니터링하는 것을 포함할 수 있다. 일 예로서, 검출 작동은, 지정된 영역으로부터의 형광 방출들을 검출하기 위해 생체 시료를 포함하는 지정된 영역의 이미지들을 캡처하는 것을 포함할 수 있다. 검출 작동은 생체 시료를 조명하기 위해 광원을 제어하는 것 또는 생체 시료를 관찰하기 위해 검출기를 제어하는 것을 포함할 수 있다. 기계적 작동은 지정된 컴포넌트의 이동 또는 포지션을 제어하는 것을 포함할 수 있다. 예컨대, 기계적 작동은 제거 가능한 카트리지(104)의 이동 가능한 밸브와 작동 가능하게 맞물리는 베이스 인스트루먼트(102)의 밸브-제어 컴포넌트를 이동시키기 위해 모터를 제어하는 것을 포함할 수 있다. 일부 경우들에서, 상이한 작동들의 조합이 동시에 발생할 수 있다. 예컨대, 펌프가 반응 챔버를 통한 유체의 유동을 제어할 때, 검출기는 반응 챔버의 이미지들을 캡처할 수 있다. 일부 경우들에서, 상이한 생체 시료들을 향해 지향된 상이한 작동들이 동시에 발생할 수 있다. 예컨대, 제 1 생체 시료가 증폭(예컨대, PCR)을 겪을 수 있는 동안, 제 2 생체 시료는 검출을 겪을 수 있다.

[0024] [0051] 유사하거나 동일한 유체 엘리먼트들(예컨대, 채널들, 포트들, 저장부들 등)은 유체 엘리먼트들을 보다 쉽게 구별하기 위해 상이하게 라벨링될 수 있다. 예컨대, 포트들은 저장부 포트들, 서플라이 포트들, 네트워크

포트들, 서플라이 포트 등으로 지칭될 수 있다. 상이하게 라벨링된 2개 또는 그 초과 유체 엘리먼트들(예컨대, 저장부 채널, 시료 채널, 유동 채널, 브리지 채널)은 유체 엘리먼트들이 구조적으로 상이한 것을 요구하지 않는다고 이해된다. 더욱이, 청구항들은 청구항들에서 그러한 유체 엘리먼트들을 보다 용이하게 구별하기 위해 그러한 라벨들을 추가하도록 보장될 수 있다.

[0025] [0052] 본원에 사용되는 것과 같은 "액체"는, 상대적으로 비압축성이고, 물질을 보유하는 컨테이너 또는 채널의 형태에 꼭맞게 하기 위한 그리고 유동하게 하기 위한 성능을 갖는 물질이다. 액체는, 수성 기반일 수 있고, 액체를 함께 보유하는 표면 장력을 나타내는 극성 분자들을 포함할 수 있다. 액체는 또한 비-극성 분자들, 이를테면, 유성-기반 또는 비-수성 물질을 포함할 수 있다. 본 출원서 내의 액체에 대해 인용들은 2개 또는 그 초과 액체들의 조합으로부터 형성되었던 액체를 포함할 수 있다는 점이 이해된다. 예컨대, 별도의 시약 용액들은 지정된 반응들을 수행하기 위해 나중에 조합될 수 있다.

[0026] [0053] 제거 가능한 카트리지(104)는 베이스 인스트루먼트(102)에 분리 가능하게 맞물리거나 또는 제거 가능하게 커플링하도록 구성된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어들 "분리 가능하게 맞물린" 또는 "제거 가능하게 커플링된"(또는 등)이 제거 가능한 카트리지와 베이스 인스트루먼트 사이의 관계를 설명하는데 사용될 때, 이 용어는 제거 가능한 카트리지와 베이스 인스트루먼트 사이의 접촉이 베이스 인스트루먼트를 파괴하지 않고 쉽게 분리 가능하다는 것을 의미하도록 의도된다. 이에 따라, 제거 가능한 카트리는, 베이스 인스트루먼트의 전기적 콘택들이 파괴되지 않도록, 전기 방식으로 베이스 인스트루먼트에 분리 가능하게 맞물릴 수 있다. 제거 가능한 카트리는, 제거 가능한 카트리를 보유하는 베이스 인스트루먼트의 특징들이 파괴되지 않도록, 기계적인 방식으로 베이스 인스트루먼트에 분리 가능하게 맞물릴 수 있다. 제거 가능한 카트리는, 베이스 인스트루먼트의 포트들이 파괴되지 않도록, 유체공학적 방식으로 베이스 인스트루먼트에 분리 가능하게 맞물릴 수 있다. 베이스 인스트루먼트는, 예컨대, 오직 컴포넌트에 대한 간단한 조절(예컨대, 재정렬(realigning)) 또는 간단한 교체(예컨대, 노즐 교체)만이 요구되는 경우에는, "파괴된(destroyed)" 것으로 간주되지 않는다. 컴포넌트들을 분리하는데 상당한 양의 시간 또는 과도한 노력을 소비하지 않고도 서로 분리될 수 있을 때, 컴포넌트들(예컨대, 제거 가능한 카트리지(104) 및 베이스 인스트루먼트(102))은 쉽게 분리될 수 있다. 일부 실시예들에서, 제거 가능한 카트리지(104) 및 베이스 인스트루먼트(102)는, 제거 가능한 카트리지(104) 또는 베이스 인스트루먼트(102) 중 하나를 파괴하지 않고 쉽게 분리할 수 있다.

[0027] [0054] 일부 실시예들에서, 제거 가능한 카트리지(104)는 베이스 인스트루먼트(102)와의 세션 동안 영구적으로 수정되거나 또는 부분적으로 손상될 수 있다. 예를 들어, 액체들을 홀딩하는 컨테이너들은 시스템(100)을 통해 액체가 유동하도록 허용하도록 천공된 포일 커버들을 포함할 수 있다. 이러한 실시예들에서, 포일 커버들이 손상될 수도 있어서, 손상된 컨테이너를 다른 컨테이너와 교체할 필요가 있을 수 있다. 특정 실시예들에서, 제거 가능한 카트리지(104)는 일회용 카트리지여서, 제거 가능한 카트리지(104)는 1회 사용 이후에 교체되고 선택적으로 배치될 수 있다.

[0028] [0055] 다른 실시예들에서, 제거 가능한 카트리지(104)는 베이스 인스트루먼트(102)와 맞물려 있는 동안 하나 초과 세션 동안 사용될 수 있고 그리고/또는 베이스 인스트루먼트(102)로부터 제거되고, 시약들로 재로딩되고, 그리고 베이스 인스트루먼트(102)에 다시-맞물려서 추가 지정 반응들을 수행할 수 있다. 이에 따라, 동일한 제거 가능한 카트리지(104)가 상이한 소모품들(예컨대, 반응 컴포넌트들 및 생체 시료들)과 함께 사용될 수 있도록, 제거 가능한 카트리지(104)는 일부 경우들에서 리퍼브될(refurbished) 수 있다. 리퍼브하는 것은, 카트리지가 고객 시설에 위치한 베이스 인스트루먼트로부터 제거된 후에 제조 시설에서 수행될 수 있다.

[0029] [0056] 도 1에 도시된 바와 같이, 제거 가능한 카트리지(104)는 유체들(예컨대, 액체들 또는 기체들)을 홀딩하고 그것을 통해 지향시킬 수 있는 유체 네트워크(106)를 포함한다. 유체 네트워크(106)는 유체를 저장할 수 있고 그리고/또는 그것을 통해 유체가 유동하도록 허용할 수 있는 복수의 상호접속된 유체공학 엘리먼트들을 포함한다. 유체공학 엘리먼트들의 비-제한적 예시들은, 채널들, 채널들의 포트들, 캐비티들, 저장 모듈들, 저장 모듈들의 저장부들, 반응 챔버들, 폐기 저장부들, 검출 챔버들, 반응 및 검출을 위한 다용도 챔버들 등을 포함한다. 유체공학 엘리먼트들은, 시스템(100)이 시료 준비 및/또는 분석을 수행할 수 있도록, 지정된 방식으로 서로 유체 커플링될 수 있다.

[0030] [0057] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유체 커플링된"(또는 등)은, 액체 또는 기체가 2개의 공간 구역들 사이에 지향될 수 있도록, 함께 연결되어 있는 2개의 공간 구역들을 지칭한다. 일부 경우들에서, 유체 커플링은 2개의 공간 구역들 사이에서 유체가 앞뒤로 지향되도록 허용한다. 다른 경우들에서, 유체 커플링은, 2개의 공간 구역들 사이에서 유동의 오직 하나의 방향이 존재하도록, 단방향이다. 예컨대, 어레이 저장부는, 액체가 어

세이 저장부로부터 채널로 운반될 수 있도록, 채널과 유체 커플링될 수 있다. 그러나, 일부 실시예들에서, 채널 내의 유체를 어세이 저장부에 다시 지향시키는 것은 불가능할 수 있다. 특정 실시예들에서, 유체 네트워크들(106)은 생체 시료를 수용하고 그리고 시료 준비 및/또는 시료 분석을 통해 생체 시료를 안내하도록 구성된다. 유체 네트워크(106)는 생체 시료 및 다른 반응 컴포넌트들을 폐기물 저장부로 향하도록 안내할 수 있다.

[0031] [0058] 하나 또는 그 초과 실시예들은, 생체 시료가 분석되는 지정된 위치에서 생체 시료(예컨대, 템플릿 핵산)를 보유하는 것을 포함할 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "보유된(retained)"은, 생체 시료에 대하여 사용될 때, 생체 시료를 표면에 실질적으로 부착시키거나 또는 지정된 공간 내에 생체 시료를 한정시키는 것을 포함한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "고정화된(immobilized)"은, 생체 시료에 대하여 사용될 때, 생체 시료를 고체 지지체 내의 또는 상의 표면에 실질적으로 부착하는 것을 포함한다. 고정화는 분자 수준의 생체 시료를 표면에 부착하는 것을 포함할 수 있다. 예컨대, 생체 시료는, 비공유적 상호작용(non-covalent interaction)들(예컨대, 정전기력들, 반 데르 발스, 및 소수성 인터페이스들의 탈수) 및 공유적 결합 기술들(여기서는, 작용기들 또는 링커들이 생체 시료를 표면에 부착시키는 것을 용이하게 함)을 포함하는 흡착 기술들을 사용하여 기관의 표면에 고정화될 수 있다. 생체 시료를 기관의 표면에 고정화시키는 것은, 기관의 표면의 특성들, 생체 시료를 반응하는 액체 매질, 및 생체 시료 자체의 특성들에 기반할 수 있다. 일부 경우들에서, 생체 시료를 기관 표면에 고정시키는 것을 용이하게 하기 위해 기관 표면이 기능화(예컨대, 화학적으로 또는 물리적으로 변형)될 수 있다. 기관 표면은 먼저 표면에 결합된 작용기들을 갖도록 변형될 수 있다. 작용기들은 그 후 생체 시료에 결합하여 그 위에 생체 시료를 고정시킬 수 있다. 일부 경우들에서, 예컨대, US 특허 공개 제 2011/0059865 A1호 및 제 2014/0079923 A1호(이들 각각은 그 전체가 인용에 의해 본원에 포함됨)에 설명된 바와 같이, 생체 시료는 젤을 통해 표면에 고정화될 수 있다.

[0032] [0059] 일부 실시예들에서, 핵산들은 표면에 고정화될 수 있고 그리고 브리지 증폭을 사용하여 증폭될 수 있다. 유용한 브리지 증폭 방법들은, 예컨대, U.S 특허 No.5,641,658; WO 07/010251, U.S 특허 No.6,090,592; U.S 특허 공개 No.2002/0055100 A1; U.S 특허 No.7,115,400; U.S 특허 공개 No.2004/0096853 A1; U.S 특허 공개 No.2004/0002090 A1; U.S 특허 공개 No.2007/0128624 A1; 및 U.S 특허 공개 No.2008/0009420 A1(이들 각각은 그 전체가 인용에 의해 본원에 포함됨)에 설명된다. 표면 상의 핵산들을 증폭시키기 위한 다른 유용한 방법은, 예컨대, 아래의 추가적인 상세에 설명된 방법들을 사용하는, RCA(rolling circle amplification)이다. 일부 실시예들에서, 핵산들은 표면에 부착될 수 있고 하나 또는 그 초과 프라이머 쌍들을 사용하여 증폭될 수 있다. 예컨대, 프라이머들 중 하나는 용액 상태일 수 있고, 다른 프라이머는 표면 상에 고정화될 수 있다(예컨대, 5'-부착됨). 예시에 의해, 핵산 분자는 표면 상의 프라이머들 중 하나에 혼성화한 후 고정화된 프라이머의 연장하여 핵산의 제 1 복제를 생성할 수 있다. 그 후, 용액 내 프라이머는, 핵산의 제 1 복제를 템플릿으로서 사용하여 연장될 수 있는 핵산의 제 1 복제에 혼성화한다. 선택적으로, 핵산의 제 1 복제가 생성된 후, 오리지널 핵산 분자는 표면 상의 제 2 고정화된 프라이머에 혼성화될 수 있고 용액 내 프라이머가 연장된 후 또는 동시에 연장될 수 있다. 임의의 실시예에서, 용액 내 프라이머 및 고정화된 프라이머를 사용하는 연장(예컨대, 증폭)의 반복적인 라운드들은 핵산의 다수의 복제들을 제공한다. 일부 실시예들에서, 생체 시료는 생체 시료의 증폭 동안(예컨대, PCR) 사용되도록 구성된 반응 컴포넌트들로 미리 정해진 공간 내에 한정될 수 있다.

[0033] [0060] 본원에서 제시되는 하나 또는 그 초과 실시예들은 증폭(또는 PCR) 프로토콜이거나 이를 포함하는 어세이 프로토콜을 실행하도록 구성될 수 있다. 증폭 프로토콜 동안, 저장부 또는 채널 내의 생체 시료의 온도는 생체 시료(예컨대, 생체 시료의 DNA)를 증폭시키도록 변경될 수 있다. 예로서, 생체 시료는 (1) 약 75초 동안 약 95℃의 예열 단계; (2) 약 15초 동안 약 95℃의 변성 단계; (3) 약 45초 동안 약 59℃의 어닐링-연장 단계; 및 (4) 약 60초 동안 약 72℃의 온도 유지 단계를 겪을 수 있다. 실시예들은 다수의 증폭 사이클들을 실행할 수 있다. 상기 사이클은 단지 하나의 특정 실시예를 설명하며 대안적인 실시예들이 증폭 프로토콜에 대한 수정들을 포함할 수 있다는 점이 주목되어야 한다.

[0034] [0061] 본원에서 제시되는 방법들 및 시스템들은 예컨대, 적어도 약 10 피처/cm², 100 피처/cm², 500 피처/cm², 1,000 피처/cm², 5,000 피처/cm², 10,000 피처/cm², 50,000 피처/cm², 100,000 피처/cm², 1,000,000 피처/cm², 5,000,000 피처/cm² 또는 그 초과를 포함하는 다양한 밀도들 중 임의의 밀도로 피처들을 갖는 어레이들을 사용할 수 있다. 본원에서 제시되는 방법들 및 장치는 이러한 예시된 밀도들 중 하나 또는 그 초과로 개별 피처들을 분해하기에 적어도 충분한 분해능을 갖는 검출 컴포넌트들 또는 디바이스들을 포함할 수 있다.

[0035] [0062] 예시된 실시예에서, 제거 가능한 카트리지(104)는 복수의 하우징 측들(111-114)을 갖는 카트리지 하우징(110)을 포함한다. 하우징 측들(111-114)은 비-정합 측들(111-113) 및 정합 측(114)을 포함한다. 정합 측

(114)은 베이스 인스트루먼트(102)와 맞물림하도록 구성된다. 예시된 실시예에서, 카트리지 하우징(110)은 실질적으로 단일형 구조를 형성한다. 대안적인 실시예들에서, 카트리지 하우징(110)은 시스템(100)의 사용자에게 의해 조합된 하나 또는 그 초과와 서브-컴포넌트들에 의해 구성될 수 있다. 서브-컴포넌트들은, 제거 가능한 카트리지(104)가 베이스 인스트루먼트(102)에 분리 가능하게 맞물리기 전 또는 서브-컴포넌트들 중 하나가 베이스 인스트루먼트(102)에 분리 가능하게 맞물린 후에 조합될 수 있다. 예컨대, 저장 모듈(150)은 제 1 서브 하우징(미도시)에 의해 홀딩될 수 있고, 제거 가능한 카트리지(104)의 나머지(예컨대, 유체 네트워크 및 이미징 디바이스)는 제 2 서브 하우징(미도시)을 포함할 수 있다. 제 1 및 제 2 서브 하우징들은 카트리지 하우징(110)을 형성하도록 조합될 수 있다.

[0036] [0063] 유체 네트워크(106)는 카트리지 하우징(110)에 의해 홀딩되고 그리고 비-정합 측(112)에 개방된 복수의 시료 포트들(116)을 포함한다. 대안적인 실시예들에서, 시료 포트들(116)은 비-정합 측들(111 또는 113)을 따라 위치될 수 있거나 또는 정합 측(114)을 따라 위치될 수 있다. 시료 포트들(116) 각각은 생체 시료를 수용하도록 구성된다. 단지 예시에 의해, 생체 시료는 전혈이거나 또는 타액일 수 있다. 일부 실시예들에서, 생체 시료는 핵산들 및 PCR을 수행하기 위한 다른 재료들(예컨대, 시약들, 버퍼들 등)일 수 있다. 이러한 시료 포트들(116)이 도 1a에 도시되지만, 실시예들은 오직 하나의 시료 포트, 2개의 시료 포트들, 또는 3개 초과와 시료 포트들을 포함할 수 있다.

[0037] [0064] 유체 네트워크(106)는 또한, 정합 측(114)에 개방되고 카트리지 하우징(110)의 외부에 노출된 유체공학-커플링 포트(118)를 포함한다. 유체공학-커플링 포트(118)는 베이스 인스트루먼트(102)의 시스템 펌프(119)에 유체 커플링하도록 구성된다. 유체공학-커플링 포트(118)는, 유체 네트워크(106)의 일부인 펌프 채널(133)과 유동 연통한다. 시스템(100)의 작동 동안, 시스템 펌프(119)는 펌프 채널(133)을 통해 그리고 유체 네트워크(106)의 나머지를 통해 유체의 유동을 유도하기 위한 네거티브 압력을 제공하도록 구성된다. 예컨대, 시스템 펌프(119)는 생체 시료의 유동을 시료 포트(116)로부터 시료 준비 구역(132)으로 유도할 수 있고, 여기서 생체 시료는 후속 분석을 위해 준비될 수 있다. 시스템 펌프(119)는 생체 시료의 유동을 시료 준비 구역(132)으로부터 반응 챔버(126)로 유도할 수 있고, 여기서 생체 시료의 데이터(예컨대, 이미징 데이터)를 획득하기 위해 검출 작동들이 수행된다. 시스템 펌프(119)는 또한 유체의 유동을 저장 모듈(150)의 저장부들(151, 152)로부터 반응 챔버(126)로 유도할 수 있다. 검출 작동들이 수행된 후, 시스템 펌프(119)는 유체의 유동을 폐기물 저장부(128) 내부로 유도할 수 있다.

[0038] [0065] 유체 네트워크(106)에 추가하여, 제거 가능한 카트리지(104)는 베이스 인스트루먼트(102)에 의해서 제어될 수 있는 하나 또는 그 초과와 기계적 인터페이스들(117)을 포함할 수 있다. 예컨대, 제거 가능한 카트리지(104)는 유체 네트워크(106)에 작동 가능하게 커플링된 복수의 유동 제어 밸브들(121-123)을 갖는 밸브 조립체(120)를 포함할 수 있다. 유동 제어 밸브들(121-123) 각각은 베이스 인스트루먼트(102)에 의해서 제어되는 기계적 인터페이스(117)를 나타낼 수 있다. 이를테면, 유동 제어 밸브들(121-123)은 유체 네트워크(106) 내에서의 유체의 유동을 제어하기 위해서, 시스템 펌프(119)의 선택적인 활성화와 함께, 베이스 인스트루먼트(102)에 의해 선택적으로 활성화되거나 제어될 수 있다.

[0039] [0066] 예컨대, 예시된 실시예에서, 유체 네트워크(106)는 시료 포트들(116)로부터 바로 하류에 있고 그 시료 포트들(116)과 유동 연통하는 시료 채널(131)을 포함한다. 단지 단일 시료 채널(131)이 도 1에 도시되어 있지만, 대안적인 실시예들은 다수의 시료 채널들(131)을 포함할 수 있다. 시료 채널(131)은 시료 준비 구역(132)을 포함할 수 있다. 밸브 조립체(120)는 한 쌍의 채널 밸브들(121, 122)을 포함하며, 이는 또한 유동 제어 밸브들로서 지칭될 수 있다. 채널 밸브들(121, 122)은 시료 채널(131)을 통한 유체의 유동을 지연시키거나 차단하기 위해서 베이스 인스트루먼트(102)에 의해 선택적으로 활성화될 수 있다. 특정 실시예들에서, 채널 밸브들(121, 122)은 시료 채널(131)의 시료 준비 지역(132) 내에 지정된 용적의 액체를 보유하는 시일을 형성하기 위해서 활성화될 수 있다. 시료 준비 지역(132) 내의 지정된 용적은 생체 시료를 포함할 수 있다.

[0040] [0067] 밸브 조립체(120)는 또한 이동 가능한 밸브(123)를 포함할 수 있다. 이동 가능한 밸브(123)는 대응하는 포트들 사이에서 연장하는 적어도 하나의 유동 채널(140)을 포함할 수 있는 밸브 본체(138)를 갖는다. 밸브 본체(138)는 포트들을 유체 네트워크(106)의 대응하는 포트들과 정렬시키기 위해 상이한 위치들 사이에서 이동할 수 있다. 예컨대, 이동 가능한 밸브(123)의 위치는 반응 챔버(126)로 유동하는 유체의 타입을 결정할 수 있다. 제 1 위치에서, 이동 가능한 밸브(123)는 생체 시료를 반응 챔버(126)에 제공하기 위해서 시료 채널(131)의 대응하는 포트와 정렬할 수 있다. 제 2 위치에서, 이동 가능한 밸브(123)는 저장 모듈(150)의 저장부들(151, 152)과 각각 유동 연통하는 저장부 채널들(161, 162)의 하나 또는 그 초과와 대응하는 포트들과 정렬할 수 있다. 각각의 저장부(151, 152)는 지정된 반응들을 수행하기 위해 사용될 수 있는 반응 컴포넌트를 저

장하도록 구성된다. 저장부 채널들(161, 162)은 각각 저장부들(151, 152)로부터 하류에 로케이팅되어 그들과 유동 연통한다. 일부 실시예들에서, 이동 가능한 밸브(123)는 저장부 채널들의 대응하는 포트들과 정렬하기 위해서 상이한 위치들로 개별적으로 이동할 수 있다.

[0041] [0068] 예시된 실시예에서, 이동 가능한 밸브(123)는 축(142)을 중심으로 회전하도록 구성되는 회전 밸브(또는 회전 가능한 밸브)이다. 이동 가능한 밸브(123)는 회전 밸브(216)(도 2에 도시됨)와 유사할 수 있다. 그러나, 대안적인 실시예들은 상이한 포지션들로 회전하지 않는 이동 가능한 밸브들을 포함할 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 그러한 실시예들에서, 이동 가능한 밸브는 대응하는 포트들을 정렬하기 위해서 하나 또는 그 초과 선형 방향으로 슬라이딩할 수 있다. 본원에서 기술된 회전 밸브들 및 선형-이동 밸브들은 2013년 3월 15일에 출원된 국제 출원 번호 제PCT/US2013/032309호에 설명된 장치와 유사할 수 있고, 그 국제 출원은 그 전체가 인용에 의해 본원에 통합된다.

[0042] [0069] 일부 실시예들에서, 생체 시료는 베이스 인스트루먼트(102)의 광원(158)에 의해서 조사된다. 대안적으로, 광원(158)은 제거 가능한 카트리지(104)와 통합될 수 있다. 예컨대, 생체 시료는 적절한 파장을 갖는 광에 의해서 여기될 경우 광 방출들을 제공하는 하나 또는 그 초과 파장단들을 포함할 수 있다. 예시된 실시예에서, 제거 가능한 카트리지(104)는 광학 경로(154)를 갖는다. 광학 경로(154)는 베이스 인스트루먼트(102)의 광원(158)으로부터의 조사 광(156)이 반응 챔버(126) 내의 생체 시료 상에 입사되게 허가하도록 구성된다. 따라서, 반응 챔버는 하나 또는 그 초과 파장적으로 투명한 측들 또는 윈도우들을 가질 수 있다. 광학 경로(154)는 조사 광(156)을 반응 챔버(126)에 활성적으로 지향시키는 하나 또는 그 초과 파장 엘리먼트들, 이를테면 렌즈들, 반사기들, 광섬유 라인들 등을 포함할 수 있다. 예시적 실시예에서, 광원(158)은 LED(light-emitting diode)일 수 있다. 그러나, 대안적인 실시예들에서, 광원(158)은 레이저들 또는 램프들과 같은 다른 타입들의 광 생성 디바이스들을 포함할 수 있다.

[0043] [0070] 일부 실시예들에서, 검출 조립체(108)는 이미징 검출기(109) 및 반응 챔버(126)를 포함한다. 이미징 검출기(109)는 반응 챔버(126) 내에서의 지정된 반응들을 검출하도록 구성된다. 일부 실시예들에서, 이미징 검출기(109)는 반응 챔버(126)로부터의 광 신호들(예컨대, 흡광, 반사/굴절, 또는 광 방출들)을 검출하도록 반응 챔버(126)에 관해 포지셔닝될 수 있다. 이미징 검출기(109)는 하나 또는 그 초과 파장 이미징 디바이스들, 이를테면 CCD(charge-coupled device) 카메라 또는 CMOS(complementary-metal-oxide semiconductor) 이미저를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 이미징 검출기(109)는 화학 발광으로부터 방출되는 광 신호들을 검출할 수 있다. 또 다른 실시예들에서, 검출 조립체(108)는 이미징 애플리케이션들로 제한되지 않을 수 있다. 예컨대, 검출 조립체(108)는 액체의 전기 특성을 검출하는 하나 또는 그 초과 전극들일 수 있다.

[0044] [0071] 본원에서 기술된 바와 같이, 베이스 인스트루먼트(102)는 제거 가능한 카트리지(104)에 작동 가능하게 맞물리도록 그리고 지정된 반응들을 수행하기 위해서 그리고/또는 생체 시료의 데이터를 획득하기 위해서 제거 가능한 카트리지(104) 내에서의 다양한 작동들을 제어하도록 구성된다. 이를 위해서, 베이스 인스트루먼트(102)가 제거 가능한 카트리지(104)의 하나 또는 그 초과 컴포넌트들의 작동을 제어하게 허가 또는 허용하도록, 정합 측(114)이 구성된다. 예컨대, 정합 측(114)은 밸브들(121-123)이 베이스 인스트루먼트(102)에 의해서 제어되게 허가하는 복수의 역세스 개구들(171-173)을 포함할 수 있다. 정합 측(114)은 베이스 인스트루먼트(102)의 열순환기(186)(예컨대, 열 또는 열 전달 블록)을 수용하도록 구성되는 역세스 개구(174)를 또한 포함할 수 있다. 예시된 실시예에서, 열순환기(186)는 열 블록이다. 역세스 개구(174)는 시료 채널(131)을 따라 연장한다. 도시된 바와 같이, 역세스 개구들(171-174)은 정합 측(114)에 개방된다.

[0045] [0072] 일부 실시예들에서, 유체 네트워크(106) 및 밸브 어셈블리(123)는 유동 제어 시스템(164)을 구성할 수 있다. 유동 제어 시스템(164)은 하나 또는 그 초과 지정된 동작들을 실행하기 위해 시스템(100) 또는 보다 구체적으로는, 제거 가능한 카트리지(104)를 통해 하나 또는 그 초과 유체들의 유동을 제어하도록 협력하는 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 유동 제어 시스템(164)은 다른 실시예들에서 시스템 펌프(119)와 같은 추가 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 유동 제어 시스템(164)은 (도 2에 도시된) 유동 제어 시스템(200)과 유사하거나 동일할 수 있다.

[0046] [0073] 베이스 인스트루먼트(102)는 제거 가능한 카트리지(104)의 정합 측(114)에 분리 가능하게 맞물리도록 구성되는 제어 측(198)을 갖는다. 제거 가능한 카트리지(104)의 정합 측(114) 및 베이스 인스트루먼트(102)의 제어 측(198)은 집합적으로 시스템 인터페이스(195)를 규정할 수 있다. 시스템 인터페이스(195)는 제거 가능한 카트리지(104)와 베이스 인스트루먼트(102) 간의 공통 경계를 나타내는데, 이를 통해 베이스 인스트루먼트(102)와 제거 가능한 카트리지(104)는 작동 가능하게 맞물린다. 더 상세하게는, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제

거 가능한 카트리지(104)는, 베이스 인스트루먼트(102)가 정합 측(114)을 통해 제거 가능한 카트리지(104)의 다양한 피쳐들을 제어할 수 있도록, 시스템 인터페이스(195)를 따라 작동 가능하게 맞물린다. 이를테면, 베이스 인스트루먼트(102)는 제거 가능한 카트리지(104)의 대응하는 컴포넌트들을 제어하는 하나 또는 그 초과와 제어 가능한 컴포넌트들을 가질 수 있다.

[0047] [0074] 예시된 실시예에서는, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)가 시스템 인터페이스(195)를 통해 설정되는 전기 커플링, 열 커플링, 광학 커플링, 밸브 커플링, 또는 유체 커플링 중 적어도 하나를 통해 시스템 인터페이스(195)에서 서로 고착되도록, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)는 작동 가능하게 맞물린다. 예시된 실시예에서, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)는 전기 커플링, 열 커플링, 밸브 커플링 및 광학 커플링을 갖도록 구성된다. 더 상세하게는, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)는 전기 커플링을 통해서 데이터 및/또는 전기 전력을 통신할 수 있다. 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)는 열 커플링을 통해서 서로에 그리고/또는 서로로부터 열 에너지를 전달할 수 있고, 베이스 인스트루먼트(102) 및 제거 가능한 카트리지(104)는 광학 커플링을 통해서 광 신호들(예컨대, 조사 광)을 통신할 수 있다.

[0048] [0075] 예시된 실시예에서, 시스템 인터페이스(195)는 단일-측 인터페이스(195)이다. 예컨대, 제어 측(198) 및 하우징 측(114)은 일반적으로 평탄하고 반대 방향으로 향한다. 시스템 인터페이스(195)는, 제거 가능한 카트리지(104) 및 베이스 인스트루먼트(102)가 정합 측(114) 및 제어 측(198)을 통해서만 서로 작동 가능하게 커플링되도록, 단일-측이다. 대안적인 실시예들에서, 시스템 인터페이스는 다중-측 인터페이스일 수 있다. 예컨대, 제거 가능한 카트리지의 적어도 2, 3, 4 또는 5개의 측들이 베이스 인스트루먼트와 커플링하도록 구성되는 정합 측들일 수 있다. 다수의 측들은 평탄할 수 있으며, 직교적으로 배열되거나 서로 대향할 수 있다(예컨대, 직사각형 용적 전체 또는 부분을 둘러쌈).

[0049] [0076] 제거 가능한 카트리지(104)의 작동들을 제어하기 위해서, 베이스 인스트루먼트(102)는 유동 제어 밸브들(121-123)에 작동 가능하게 맞물리도록 구성되는 밸브 액츄에이터들(181-183), 시료 준비 지역(132)으로부터의 열 에너지를 제공하고 그리고/또는 제거하도록 구성되는 열순환기(186), 및 전기적 콘택들의 콘택 어레이(188)를 포함할 수 있다. 베이스 인스트루먼트(102)는 제어 측(198)을 따라 포지셔닝되는 광원(158)을 또한 포함할 수 있다. 베이스 인스트루먼트(102)는 제어 측(198)을 따라 포지셔닝되는 제어 포트(199)를 가진 시스템 펌프(119)를 또한 포함할 수 있다.

[0050] [0077] 시스템(100)은 잠금 기구(176)를 또한 포함할 수 있다. 예시된 실시예에서, 잠금 기구(176)는 제거 가능한 카트리지(104)의 래치 맞물림 엘리먼트(178)에 맞물리도록 구성되는 회전 가능한 래치(177)를 포함한다. 대안적으로, 제거 가능한 카트리지(104)는 회전 가능한 래치(177)를 포함할 수 있고, 베이스 인스트루먼트(102)는 래치 맞물림 엘리먼트(178)를 포함할 수 있다. 제거 가능한 카트리지(104)가 베이스 인스트루먼트(102)에 장착될 경우, 래치(177)는 회전되어 래치 맞물림 엘리먼트(178)에 맞물릴 수 있다. 잠금 기구(176)에 의해 생성되는 캐밍 효과는 제거 가능한 카트리지(104)를 베이스 인스트루먼트(102)에 고착시키기 위해서 베이스 인스트루먼트(102) 쪽으로 제거 가능한 카트리지(104)를 유도하거나 구동할 수 있다.

[0051] [0078] 베이스 인스트루먼트(102)는, 지정된 어세이 프로토콜을 실시하기 위한 사용자 입력들을 수신하도록 구성되고, 그리고/또는 어세이에 관하여 사용자에게 정보를 통신하도록 구성된 사용자 인터페이스(125)를 포함할 수 있다. 사용자 인터페이스(125)는 베이스 인스트루먼트(102)와 통합될 수 있다. 예컨대, 사용자 인터페이스(125)는, 베이스 인스트루먼트(102)의 하우징에 부착되고, 사용자로부터의 터치 및 터치스크린 상에 디스플레이되는 정보에 관한 터치의 로케이션을 식별하도록 구성된 터치스크린을 포함할 수 있다. 대안적으로, 사용자 인터페이스(125)는 베이스 인스트루먼트(102)에 대하여 원격으로 로케이팅될 수 있다.

[0052] [0079] 베이스 인스트루먼트(102)는 또한, 밸브 액츄에이터들(181-183), 열순환기(186), 콘택 어레이(188), 광원(158), 또는 시스템 펌프(119) 중 적어도 하나의 작동들을 제어하도록 구성된 시스템 제어기(180)를 포함할 수 있다. 시스템 제어기(180)는 회로 모듈들의 집합적 개념으로 예시되지만, 전용 하드웨어 보드들, DSP들, 프로세서들 등의 임의의 조합을 활용하여 구현될 수 있다. 대안적으로, 시스템 제어기(180)는 단일 프로세서, 또는 프로세서들 사이에 기능적 작동들이 분배된 다수의 프로세서들을 갖는 기성품(off-the-shelf) PC를 활용하여 구현될 수 있다. 추가적인 선택으로서, 아래에서 설명되는 회로 모듈들은, 특정한 모듈식 기능들이 전용 하드웨어를 활용하여 수행되는 한편, 나머지 모듈식 기능들은 기성품 PC 등을 활용하여 수행되는 하이브리드 구성을 활용하여 구현될 수 있다.

[0053] [0080] 시스템 제어기(180)는 제거 가능한 카트리지(104) 및/또는 베이스 인스트루먼트(102)의 특정한 컴포넌

트들의 작동을 제어하도록 구성된 복수의 회로 모듈들(190-193)을 포함할 수 있다. 예컨대, 회로 모듈(190)은 유체 네트워크(106)를 통해 유체들의 유동을 제어하도록 구성된 유동 제어 모듈(190)일 수 있다. 유동 제어 모듈(190)은 시스템 펌프(119) 및 밸브 액츄에이터들(181-183)에 작동 가능하게 커플링될 수 있다. 유동 제어 모듈(190)은, 하나 또는 그 초과와 경로들을 통하는 유체의 유동을 유발하고, 그리고/또는 하나 또는 그 초과와 경로들을 통하는 유체의 유동을 차단하기 위해, 시스템 펌프(119) 및 밸브 액츄에이터들(181-183)을 선택적으로 활성화시킬 수 있다.

[0054] [0081] 단지 예로서, 밸브 액츄에이터(183)는 이동 가능한 밸브(123)와 회전 가능하게 맞물릴 수 있다. 밸브 액츄에이터(183)는 밸브 액츄에이터(183)를 구동(예컨대, 회전)하도록 구성된 회전 모터(189)를 포함할 수 있다. 유동 제어 모듈(190)은 이동 가능한 밸브(123)를 제 1 회전 포지션으로 이동시키기 위해 밸브 액츄에이터(183)를 활성화시킬 수 있다. 이동 가능한 밸브(123)가 제 1 회전 포지션에 있으면서, 유동 제어 모듈(190)은 시스템 펌프(119)를 활성화시킬 수 있고, 그에 의해, 시료 준비 구역(132)으로부터 그리고 반응 챔버(126) 내로 생체 시료를 끌어당길 수 있다. 그 후에, 유동 제어 모듈(190)은 이동 가능한 밸브(123)를 제 2 회전 포지션으로 이동시키기 위해 밸브 액츄에이터(183)를 활성화시킬 수 있다. 이동 가능한 밸브(123)가 제 2 회전 포지션에 있으면서, 유동 제어 모듈(190)은 시스템 펌프(119)를 활성화시킬 수 있고, 그에 의해, 대응하는 저장부(들)로부터 그리고 반응 챔버(126) 내로 반응 컴포넌트들 중 하나 또는 그 초과를 끌어당길 수 있다. 일부 실시예들에서, 시스템 펌프(119)는, 유체가 반대 방향으로 활발하게 펌핑되도록, 포지티브 압력을 제공하도록 구성될 수 있다. 그러한 작동들은 공통 저장부 내로 다수의 액체들을 추가함으로써 저장부 내에서 액체들을 혼합하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 유체공학-커플링 포트(118)는 유체(예컨대, 가스)가 카트리지 하우징(110)에서 빠져나가게 허용할 수 있거나, 또는 카트리지 하우징(110) 내에 유체를 수용할 수 있다.

[0055] [0082] 시스템 제어기(180)는 또한, 열 제어 모듈(191)을 포함할 수 있다. 열 제어 모듈(191)은 시료 준비 구역(132)으로부터 열 에너지를 제거하고 그리고/또는 제공하기 위해 열순환기(186)를 제어할 수 있다. 하나의 특정한 예에서, 열순환기(186)는, PCR 프로토콜에 따라, 시료 채널(131) 내에서 생체 시료가 겪게 되는 온도를 증가시킬 수 있고 그리고/또는 감소시킬 수 있다. 도시되지 않았지만, 시스템(100)은 시료 준비 구역(132) 근처에 포지셔닝된 추가적인 열 디바이스들을 포함할 수 있다.

[0056] [0083] 시스템 제어기(180)는 또한, 생체 시료에 관한 데이터를 획득하기 위해 검출 조립체(108)를 제어하도록 구성된 검출 모듈(192)을 포함할 수 있다. 검출 모듈(192)은 콘택 어레이(188)를 통해 검출 조립체(108)의 작동을 제어할 수 있다. 예컨대, 검출 조립체(108)는 정합 측(114)을 따라 전기적 콘택들(196)의 콘택 어레이(194)와 통신 가능하게 맞물릴 수 있다. 일부 실시예에서, 전기적 콘택들(196)은 정합 측(114)으로 그리고 그로부터 리포지셔닝할 수 있는 가요성 콘택들(예컨대, 포고 콘택들 또는 콘택 빔들)일 수 있다. 전기적 콘택들(196)은 카트리지 하우징의 외부에 노출되고, 검출 조립체(108)에 전기적으로 커플링된다. 전기적 콘택들(196)은 입력/출력(I/O) 콘택들이라고 지칭될 수 있다. 베이스 인스트루먼트(102)와 제거 가능한 카트리지(104)가 작동 가능하게 맞물리게 되는 경우에, 검출 모듈(192)은 미리 정해진 시간들에서 또는 미리 정해진 시간 기간들 동안 데이터를 획득하도록 검출 조립체(108)를 제어할 수 있다. 예로서, 검출 모듈(192)은, 생체 시료가 그에 부착된 형광단을 갖는 경우에, 반응 챔버(126)의 이미지를 캡처하도록 검출 조립체(108)를 제어할 수 있다. 다수의 이미지들이 획득될 수 있다.

[0057] [0084] 선택적으로, 시스템 제어기(180)는 시스템(100)의 사용자에게 적어도 부분적인 결과들을 제공하기 위해 데이터를 분석하도록 구성된 분석 모듈(193)을 포함한다. 예컨대, 분석 모듈(193)은 이미징 검출기(109)에 의해 제공되는 이미징 데이터를 분석할 수 있다. 분석은 생체 시료의 핵산들의 시퀀스를 식별하는 것을 포함할 수 있다.

[0058] [0085] 시스템 제어기(180) 및/또는 회로 모듈들(190-193)은, 하나 또는 그 초과와 마이크로제어기들, 프로세서들, RISC(reduced instruction set computer), ASIC(application specific integrated circuit), FPGA(field programmable gate array), 논리 회로들, 및 본원에서 설명되는 기능들을 실행할 수 있는 임의의 다른 회로를 포함하는 하나 또는 그 초과와 논리-기반 디바이스들을 포함할 수 있다. 예시적 실시예에서, 시스템 제어기(180) 및/또는 회로 모듈들(190-193)은 하나 또는 그 초과와 어세이 프로토콜들을 수행하기 위해 이들 에 저장된 명령들의 세트를 실행한다. 저장 엘리먼트들은 베이스 인스트루먼트(102) 및/또는 제거 가능한 카트리지(104) 내의 정보 소스들 또는 물리적 메모리 엘리먼트들의 형태일 수 있다. 어세이 시스템(100)에 의해 수행되는 프로토콜들은, 예컨대, DNA 또는 RNA의 양적 분석, 단백질 분석, DNA 시퀀싱(예컨대, SBS(sequencing-by-synthesis)), 시료 준비, 및/또는 시퀀싱을 위한 프래그먼트 라이브러리들의 준비를 수행하기 위한 것일 수

있다.

- [0059] [0086] 명령들의 세트는 본원에서 설명되는 다양한 실시예들의 방법들 및 프로세스들과 같은 특정한 작동들을 수행하도록 시스템(100)에 명령하는 다양한 커맨드들을 포함할 수 있다. 명령들의 세트는 소프트웨어 프로그램의 형태일 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "소프트웨어" 및 "펌웨어"라는 용어들은 교환가능하고, 컴퓨터에 의한 실행을 위해, RAM 메모리, ROM 메모리, EPROM 메모리, EEPROM 메모리, 및 비-휘발성 RAM(NVRAM) 메모리를 포함하는 메모리에 저장된 임의의 컴퓨터 프로그램을 포함한다. 위의 메모리 타입들은 단지 예시적인 것이고, 따라서, 컴퓨터 프로그램의 저장을 위해 사용 가능한 메모리의 타입들에 대해 제한적이지 않다.
- [0060] [0087] 소프트웨어는 시스템 소프트웨어 또는 애플리케이션 소프트웨어와 같은 다양한 형태들일 수 있다. 추가로, 소프트웨어는 개별적인 프로그램들, 또는 더 큰 프로그램 내의 프로그램 모듈 또는 프로그램 모듈의 부분의 집합의 형태일 수 있다. 소프트웨어는 또한, 객체-지향형 프로그래밍의 형태의 모듈식 프로그래밍을 포함할 수 있다. 검출 데이터를 획득한 후에, 검출 데이터는 시스템(100)에 의해 자동적으로 프로세싱될 수 있거나, 사용자 입력들에 응답하여 프로세싱될 수 있거나, 또는 다른 프로세싱 머신에 의해 행해진 요청(예컨대, 통신 링크를 통한 원격 요청)에 응답하여 프로세싱될 수 있다.
- [0061] [0088] 시스템 제어기(180)는 유선 또는 무선일 수 있는 통신 링크들을 통해 시스템(100)의 다른 컴포넌트들 또는 서브-시스템들에 접속될 수 있다. 시스템 제어기(180)는 또한, 떨어진 시스템들 또는 서버들에 통신 가능하게 접속될 수 있다. 시스템 제어기(180)는 사용자 인터페이스(미도시)로부터 사용자 입력들 또는 커맨드들을 수신할 수 있다. 사용자 인터페이스는 키보드, 마우스, 터치-스크린 패널, 및/또는 음성 인식 시스템 등을 포함할 수 있다.
- [0062] [0089] 시스템 제어기(180)는 소프트웨어 명령들을 저장하고, 해석하고, 그리고/또는 실행하는 것뿐만 아니라, 시스템(100)의 전체 작동을 제어하는 것과 같은 프로세싱 능력들을 제공하는 역할을 할 수 있다. 시스템 제어기(180)는 다양한 컴포넌트들의 전력 양태들 및/또는 데이터를 제어하도록 구성 및 프로그래밍될 수 있다. 시스템 제어기(180)가 도 1에서 단일 구조로서 표현되지만, 시스템 제어기(180)가 시스템(100) 전반에 걸쳐 상이한 로케이션들에 분배된 다수의 개별적인 컴포넌트들(예컨대, 프로세서들)을 포함할 수 있다는 것이 이해된다. 일부 실시예들에서, 하나 또는 그 초과 컴포넌트들이 베이스 인스트루먼트와 통합될 수 있고, 하나 또는 그 초과 컴포넌트들이 베이스 인스트루먼트에 대하여 원격으로 로케이팅될 수 있다.
- [0063] [0090] 도 2는 일 실시예에 따라 형성된 유동 제어 시스템(200)의 평면도이다. 유동 제어 시스템(200)은 시료 준비 및/또는 시료 분석을 위한 (도시되지 않은) 시스템, 이를테면 (도 1에 도시된) 시스템(100)의 일부일 수 있다. 일부 실시예들에서, 유동 제어 시스템(200)은 완전히 집적 디바이스, 이를테면 제거 가능한 카트리지(104)(도 1) 내에 있다. 그러나 다른 실시예들에서, 유동 제어 시스템(200)은 표준 시스템(예컨대, 데스크톱 시스템)의 일부일 수 있다. 도 2에서, 유동 제어 시스템(200)의 컴포넌트들은 국소 영역 내에 로케이팅된다. 다른 실시예들에서, 유동 제어 시스템(200)의 컴포넌트들은 서로 분리되며 상이한 영역들에 분배될 수 있다.
- [0064] [0091] 예시된 실시예에서, 유동-제어 시스템(200)은 유체 네트워크(202)를 포함하며, 유체 네트워크(202)는 유체 네트워크(202)를 통해 유동하는 하나 또는 그 초과 유체들(예컨대, 가스 또는 액체)을 갖도록 구성된다. 유체 네트워크(202)는 상호연결된 유체공학 엘리먼트들의 어레이먼트를 포함한다. 유체공학 엘리먼트들은, 예컨대 유체가, 미리 정해진 조건들에 종속되고 그리고/또는 지정된 반응들을 겪을 수 있는, 유체 네트워크(202) 내의 지정된 구역들로 유체를 지향시키도록 구성될 수 있다. 하나 또는 그 초과 유체공학 엘리먼트들이 동작 동안 하나 또는 그 초과 다른 유체공학 엘리먼트들에 대해 연결해제될 수 있도록, 유체공학 엘리먼트들은 하나 또는 그 초과 밸브들에 의해 선택적으로 상호연결될 수 있다.
- [0065] [0092] 예시된 실시예에서, 유체 네트워크(202)는 시료 포트들(204A-204D), 및 시료 포트들(204A-204D)과 각각 유동 연통하는 시료 채널들(206A-206D)을 포함한다. 시료 채널들(206A-206D)은 대응하는 시료 포트들(204A-204D)로부터 공통 정선 또는 인터섹션(209)으로 연장된다. 유체 네트워크(202)는 또한, 정선(209)으로부터 서플라이 포트(210)(도 9에 도시됨)로 연장되는 결합된 시료 채널(208)을 포함한다. 회전 밸브(216)는 서플라이 포트(210) 위에 로케이팅된다.
- [0066] [0093] 유체 네트워크(202)는 또한 피드 포트(226)(도 9에 도시됨), 및 피드 포트(226)로부터 연장되는 공급 채널(224)을 포함한다. 공급 채널(224)은 유체 네트워크(202)의 피드 포트(226)와 유동 셀(320) 사이에서 연장된다. 유동 셀(320)은 입구 포트(322), 출구 포트(324), 및 입구 포트(322)와 출구 포트(324) 사이에서 연장되는 반응 챔버(326)를 포함한다. 동작 동안, 유체는 공급 채널(224)로부터 입구 포트(322)를 통해 유동하고 그

리고 출구 포트(324)를 통해 반응 챔버(326)를 나갈 수 있다. 반응 챔버(326)를 나간 후에, 유체는 유체 네트워크(202)의 폐기 저장부(330)로 유동될 수 있다. 폐기 저장부(330)는 도 2에서 작은 박스로 표현되지만, 폐기 저장부(330)의 볼륨은, 예컨대 저장부들(240-244)보다 더 클 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0067] [0094] 유체가 반응 챔버(326)를 통해 유동하는 동안, 유체는 반응 챔버(326) 내에 존재하는 재료(예컨대, 분 석물들)와 상호작용할 수 있다. 지정된 반응들이 반응 챔버(326) 내에서 검출될 수 있다. 예컨대, 검출 조립 체(도시되지 않음)는 반응 챔버(326)에 인접하여 포지셔닝되고, 반응 챔버(326)로부터의 광 신호들을 검출할 수 있다.

[0068] [0095] 예시된 실시예에서, 시료 포트들(204A-204D)은, 시료 포트들(204A-204D)이 미세유체 본체(212)의 외부 에 노출되도록, 미세유체 본체(212)의 본체 측 또는 표면(214)에 대해 개방된다. 시료 채널들(206A-206D) 및 결합된 시료 채널(208)은 미세유체 본체(212)를 통해(예컨대, 미세유체 본체(212) 내에서) 연장된다. 서플라이 포트(210)는 본체 측(214)에 대해 개방될 수 있다. 대안적으로, 서플라이 포트(210)는 미세유체 본체(212)의 하부측(도시되지 않음) 또는 측방향 측에 대해 개방될 수 있다. 따라서, 시료 채널들(206A-206D)은 서플라이 포트(210)와 같은 단일 포트와 유동 연통한다. 그러나, 대안적인 실시예들에서, 시료 채널들(206A-206D)은, 본 체 측(214)에 대해 개방되는 별개의 서플라이 포트들과 유동 연통할 수 있다. 이러한 대안적인 실시예들에서, 각각의 시료 채널은 각각의 시료 포트와 각각의 서플라이 포트 사이에서 연장될 수 있다.

[0069] [0096] 예시된 실시예에서, 유체 네트워크(202)는 또한 복수의 저장부 채널들(220)을 포함한다. 저장부 채널 들(220) 각각은 저장부 포트(222)(도 10에 도시됨)와 저장부(240) 사이에 유체공학적으로 개재된다. 저장부 포 트들(222)은 본체 측(214)에 대해 개방된다. 서플라이 포트(210)와 유사하게, 저장부 포트들(222)은 회전 밸브 (216)에 의해 덮일 수 있다. 선택적으로, 유체 네트워크(202)는, 공통 시료 채널(208)과 저장부(230) 사이에 유체공학적으로 개재되는 저장부 채널(228)을 포함할 수 있다.

[0070] [0097] 예시된 실시예에서, 유동-제어 시스템(200)은 미세유체 본체(212)를 포함한다. 미세유체 본체(212)는 유체 네트워크(202)의 유체공학 엘리먼트들을 규정하는 물리적 구조일 수 있다. 예컨대, 미세유체 본체(212)는, 유체 네트워크(202)의 채널들(예컨대, 시료 채널들(206A-206D), 공통 시료 채널(208), 저장부 채 널들(220, 228), 및 공급 채널(224)) 중 하나 또는 그 초과 및 포트들(예컨대, 시료 포트들(204A-204D), 저장부 포트들(222), 서플라이 포트(210), 및 피드 포트(226)) 중 하나 또는 그 초과를 형성하기 위해, 층들 중 하나 또는 그 초과가 에칭 또는 형상화되는 적층형 PCB 층들을 포함할 수 있다. 유동 셀(320)은 미세유체 본체(21 2)에 고착될 수 있다. 이러한 미세유체 본체들은 미국 가출원 번호 제 62/003,264호 및 미국 가출원 번호 제 61/951,462호에 예시 및 설명되어 있다. 이들 가출원들 각각은 인용에 의해 그 전체가 본원에 포함된다. 대안 적으로 또는 PCB 층들에 부가하여, 유리 또는 플라스틱과 같은 다른 재료들이 사용될 수 있다. 대안적인 실시 예들에서, 미세유체 본체(212)는 다수의 본체 컴포넌트들로 집합적으로 형성될 수 있다. 일부 경우들에서, 유 체 네트워크(202)는 적어도 부분적으로 튜빙에 의해 형성된다.

[0071] [0098] 회전 밸브(216)는 상이한 밸브 포지션들(예컨대, 회전 포지션들)에 대해 축(299)을 중심으로 회전하여 유체 네트워크(202)의 상이한 채널들을 유체적으로 커플링하도록 구성된다. 회전 밸브(216)는, 본체 측(214)에 슬라이드 가능하게 커플링될 수 있고, 본체 측(214)에 개방된 다수의 포트들, 이를테면, 저장부 포트들(222), 서플라이 포트(210), 및 피드 포트(226)를 커버하도록 포지셔닝될 수 있다. 회전 밸브(216)는 이산 채널들을 유체공학적으로 연결하도록 구성된 적어도 하나의 유동 채널(218)(도 9에 도시됨)을 포함한다. 예컨대, 회전 밸브(216)가 제 1 밸브 포지션에 있을 때, 유동 채널(218)은 샘플 채널(208)을 공급 채널(224)에 유체공학적으 로 연결할 수 있다. 회전 밸브(216)가 제 2 회전 포지션에 있을 때, 유동 채널(218)은 저장부 채널들(220) 중 하나를 공급 채널(224)에 유체공학적으로 연결할 수 있다.

[0072] [0099] 샘플 포트들(204A-204D) 각각은 대응하는 생체 시료를 수용하도록 구성된다. 예컨대, 유동 제어 시스 템(200)의 사용자, 이를테면, 기술자 또는 실험실 작업자는 시료 포트들(204A-204D) 중 하나 또는 그 초과에 생 체 시료를 적재(예컨대, 피펫팅)할 수 있다. 생체 시료들은 동일한 개체(예컨대, 인간)에 대한 것일 수 있거나 또는 집단(population)으로부터의 다수의 상이한 개체들에 대한 것일 수 있다. 생체 시료는 다른 종들, 이를테 면, 동물들, 식물들, 박테리아, 또는 곰팡이로부터의 것일 수 있음이 이해되어야 한다. 예시된 실시예에서, 시 료 포트들(204A-204D)은 유동 제어 시스템(200)의 외부로부터 역세스되도록 구성된다. 대안적인 실시예들에서, 생체 시료들이 더 큰 유체 네트워크를 통해 시료 포트들(204A-204D)에 전달되도록, 샘플 포트들(204A-204D)은 더 큰 유체 네트워크의 일부일 수 있다.

[0073] [00100] 도 2에 도시된 바와 같이, 시료 채널들(206A-206D) 각각은 시료-준비 구역(232)을 포함할 수 있다. 예

시된 실시예에서, 시료 채널들(206A-206D)은 대응하는 시료-준비 구역(232)을 따라 대응하는 물결모양 또는 구불구불한 모양의 경로들을 갖는다. 물결모양 또는 구불구불한 모양의 경로들은 더 많은 양의 생체 시료가 열-제어 영역(234) 내에 존재하도록 허용할 수 있다. 대안적인 실시예들에서, 시료-준비 구역(232)은 대응하는 시료 채널의 다른 부분들과는 상이한 치수들을 가질 수 있다. 예컨대, 시료-준비 구역(232)은 넓은 챔버 또는 깊이가 증가된 웰(well)을 형성할 수 있다.

[0074] [00101] 샘플-준비 구역(232)에서, 생체 시료는 후속 반응들 및/또는 분석들을 위해 생체 시료를 준비하기 위한 프로세스를 거칠 수 있다. 예컨대, 생체 시료는 압력 및/또는 온도 변화를 경험할 수 있다. 대안적으로 또는 이에 더해, 생체 시료는 시료-준비 구역(232) 내에서 하나 또는 그 초과와 반응 컴포넌트들과 혼합될 수 있다. 일부 실시예들에서, 유동 제어 시스템(200)은 샘플 채널들(206A-206D)의 샘플-준비 구역(232)에 인접하는 열-제어 영역(234)을 따라 연장하는 열-제어 스트립 또는 밴드(236)(점선으로 표시됨)를 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 열-제어 스트립(236)은 가요성 PCB 가열기, 이를테면, 그 전체가 인용에 의해 통합된 U.S. 가출원 제 61/951,462호에 설명된 가요성 PCB 가열기일 수 있다. 가요성 PCB 가열기는, 열-제어 영역(234)을 따라 연장할 수 있고, 전류가 그를 통해 흐르도록 허용될 때 내부에 열을 생성하는 도전성 트레이스들을 가질 수 있다.

[0075] [00102] 열-제어 스트립(236)은, 열-제어 영역(234)을 따라 대응하는 시료 채널들(206A-206D) 내에서 생체 시료들의 온도를 제어하도록 구성된다. 온도는, 증폭 프로토콜 동안 제어될 수 있는데, 증폭 프로토콜에서는 생체 시료들이 생체 시료를 증폭시키도록 미리 정해진 스케줄에 따라 온도의 증가/감소를 경험한다. 이러한 실시예들에서, 생체 시료들은 시약들의 증폭(예컨대, PCR) 혼합을 통해 시료 포트들(204A-204D)에 로딩될 수 있다. 대안적으로, 증폭 혼합은 유체 네트워크(202)를 통해 샘플-준비 구역들(232)에 별도로 전달될 수 있다. 예컨대, 샘플-준비 구역들(232)은, 증폭 혼합이 전달될 수 있는 다른 채널(미도시)과 유동 연통할 수 있다.

[0076] [00103] 일부 실시예들에서, 유동 제어 시스템(200)은 저장 조립체 또는 모듈(238)을 포함한다. 도시된 바와 같이, 저장 조립체(238)는 복수의 저장부들(240-244)을 포함한다. 저장부들(240-244) 각각은 미리 정해진 어셈블리 프로토콜(예컨대, SBS 프로토콜) 동안 사용될 수 있는 반응 컴포넌트를 홀딩하도록 구성된다. 저장부들(240-244) 각각은 저장부 채널들(220) 중 하나를 통해 대응하는 포트와 유동 연통할 수 있다. 본원에 설명된 바와 같이, 회전 밸브(216)는 유체 네트워크(202)의 다른 채널들에 공급 채널(224)을 유체공학적으로 연결하기 위해 미리 정해진 스케줄에 따라 상이한 밸브 포지션들에 대해 회전하도록 구성된다.

[0077] [00104] 일부 실시예들에서, 유동-제어 시스템(200)은 또한, 채널 밸브들(246, 248)을 포함할 수 있다. 도시된 바와 같이, 시료 채널들(206A-206D) 각각은 채널 밸브들(246, 248)의 쌍에 커플링된다. 각각의 시료 채널(206A-206D)에 대한 대응하는 시료-준비 구역(232)은 채널 밸브들(246, 248)의 대응하는 쌍 사이에서 연장된다. 채널 밸브들(246, 248)의 각각의 쌍은, 생체 시료가 상이한 조건들을 겪는 동안에, 시료-준비 구역(232) 내의 대응하는 생체 시료를 밀봉하도록 구성된다. 예컨대, 채널 밸브들(246, 248)은, 생체 시료가 PCR 프로토콜의 열순환을 겪는 동안에, 그 사이에서 대응하는 생체 시료를 밀봉할 수 있다.

[0078] [00105] 유체 네트워크(202) 전체에 걸쳐 유동을 유도하기 위해, 유동-제어 시스템(200)은 펌프 조립체(332)를 포함할 수 있다. 예시된 실시예에서, 유동-제어 시스템(200)은, 반응 챔버(326)로부터 하류에 로케이팅되고 유체 네트워크(202)를 통해 유체를 인입 또는 흡입하는 단일의 펌프만을 포함한다. 대안적인 실시예들에서, 유체 네트워크(202)를 통해 유체를 밀어내기 위해 하나 또는 그 초과와 펌프들이 사용될 수 있다. 예컨대, 하나 또는 그 초과와 펌프들이 저장부들(240-243) 및/또는 저장부(244)에 대하여 상류에 유체공학적으로 포지셔닝될 수 있다. 시료 포트들(204A-204D)이 또한, 시료 채널(208)을 향하여 생체 시료의 유동을 유도하는 상류 펌프에 유체공학적으로 연결될 수 있다.

[0079] [00106] 도 3 내지 도 8은 상이한 밸빙 기구들을 예시하고, 그러한 밸빙 기구들을 통해, 유동-제어 시스템(200)(도 2)이 유체 네트워크(202)(도 2)를 통하는 유동을 제어(예컨대, 조절)할 수 있다. 더 구체적으로, 도 3 및 도 4는 채널 밸브(246)를 포함하는 밸빙 기구(250)의 단면을 예시한다. 하기된 바가 채널 밸브(246)에 대한 것이지만, 채널 밸브(248)(도 2) 및 다른 밸브들이 유사한 또는 동일한 피쳐들을 포함할 수 있다. 도시된 바와 같이, 미세유체 본체(212)는 나란히 적층된 복수의 층들(252-254)을 포함한다. 층들(252-254)은 인쇄 회로 기판(PCB) 층들일 수 있다. 층들(252-254) 중 하나 또는 그 초과는 층들(252-254)이 나란히 적층되는 경우에 미세유체 본체(212)가 시료 채널(206)을 형성하도록 에칭될 수 있다. 시료 채널(206)은 밸브 또는 내부 캐비티(256)를 포함한다.

[0080] [00107] 채널 밸브(246)는 시료 채널(206)을 통하는 유체의 유동을 조절하도록 구성된다. 예컨대, 채널 밸브(246)는, 유체가 방해되지 않으면서 유동할 수 있도록, 최대의 클리어언스를 허용할 수 있다. 채널 밸브(246)

는 또한, 그러한 채널 밸브(246)를 통하는 유체의 유동을 방해할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "방해"는 유체의 유동을 느리게 하는 것 또는 유체의 유동을 완전히 차단하는 것을 포함할 수 있다. 도시된 바와 같이, 시료 채널(206)은 밸브 캐비티(256)와 유동 연통하는 제 1 및 제 2 포트들(258, 260)을 포함한다. 채널은, 유체가 제 1 포트(258)를 통해 밸브 캐비티(256) 내로 유동하고, 제 2 포트(260)를 통해 밸브 캐비티(256) 밖으로 유동하도록 구성된다. 예시된 실시예에서, 채널 밸브(246)는 제 1 및 제 2 조건들 사이에서 플렉싱되는 것이 가능한 가요성 멤브레인을 구성한다. 가요성 멤브레인은 도 3에서 제 1 조건에 있고, 도 4에서 제 2 조건에 있다. 특정한 실시예들에서, 가요성 멤브레인은 가요성 층이다. 가요성 층은 밸브 캐비티(256) 내로 밀리고 제 1 포트(258)를 통하는 유체의 유동을 차단하도록 제 1 포트(258)를 덮도록 구성된다. 대안적인 실시예들에서, 채널 밸브(246)는 유체의 유동을 조절하기 위해 상이한 조건들 또는 포지션들 사이에서 이동하는 것이 가능한 다른 물리적인 엘리먼트일 수 있다.

[0081] [00108] 유동-제어 시스템(200)(도 2)은 또한, 채널 밸브(246)를 활성화시키도록 구성된 밸브 액추에이터(262)를 포함할 수 있다. 예컨대, 밸브 액추에이터(262)는 제 1 및 제 2 조건들 사이에서 가요성 멤브레인을 플렉싱할 수 있다. 밸브 액추에이터(262)는 엑세스 홀 또는 개구(266)를 통해 연장되는 포스트 또는 로드와 같은 세장형 본체(264)를 포함한다. 엑세스 홀(266)은, 밸브 액추에이터(262)로 하여금, 예시된 실시예에서 가요성 멤브레인인 채널 밸브(246)와 직접적으로 맞물리게 허용한다. 도 5에서, 밸브 액추에이터(262)는 제 1 상태 또는 포지션에 있다. 도 6에서, 밸브 액추에이터(262)는 제 2 상태 또는 포지션에 있다. 제 2 포지션에서, 밸브 액추에이터(262)는 채널 밸브(246)와 맞물리게 되고, 제 1 포트(258)를 향하여 거리만큼 이동되었다. 밸브 액추에이터(262)는 채널 밸브(246)가 제 1 포트(258)를 덮도록 채널 밸브(246)를 변형시킬 수 있다. 그에 따라, 제 1 포트(258)를 통하는 유체 유동이 채널 밸브(246)에 의해 차단된다.

[0082] [00109] 도 5 및 도 6은 채널 밸브(272)를 포함하는 밸빙 기구(270)의 단면을 예시한다. 일부 실시예들에서, 채널 밸브(246)(도 2)는 채널 밸브(272)로 대체될 수 있다. 밸빙 기구(270)는 밸빙 기구(250)와 유사할 수 있다. 예컨대, 밸빙 기구는 채널 밸브(272) 및 밸브 액추에이터(274)를 포함한다. 밸브 액추에이터(274)는 엑세스 홀 또는 개구(278) 내로 연장되는 노즐과 같은 세장형 본체(276)를 갖는다. 엑세스 홀(278)은 폐쇄된 또는 밀봉된 챔버를 구성할 수 있다. 예시적 실시예에서, 가요성 멤브레인일 수 있는 채널 밸브(272)는 밸브 액추에이터(274)에 의해 공압식으로 활성화된다. 더 구체적으로, 밸브 액추에이터(274)는 폐쇄된 챔버 내의 압력을 증가시키기 위해 유체(예컨대, 공기)를 제공하여 채널 밸브(272)가 변형되게 하도록 구성된다. 채널 밸브(272)가 변형된 경우에, 채널 밸브는 시료 채널(279)의 포트(277)를 덮을 수 있고, 그에 의해, 시료 채널(279)을 통하는 유동을 차단할 수 있다.

[0083] [00110] 도 7 및 8은, 채널 밸브(282)를 포함하는 밸빙 기구(280)를 예시한다. 밸빙 기구(280)는, 밸빙 기구들(250(도 3), 270(도 5))과 유사한 피쳐들을 포함할 수 있다. 채널 밸브(282)는 밸브 액추에이터(284)에 회전 가능하게 맞물린다. 채널 밸브(282)는, (도 7에 도시된) 제 1 회전 포지션에 있는 경우 시료 채널(286)을 통한 유동을 허용하고, (도 8에 도시된) 제 2 회전 포지션에 있는 경우 시료 채널(286)을 통한 유동을 차단하도록 형상화된 평탄한 본체이다. 더 상세하게, 채널 밸브(282)는, 제 2 회전 포지션에 있는 경우 포트(288)를 덮을 수 있다.

[0084] [00111] 도 9는, 밸브 액추에이터(290)와 작동 가능하게 맞물리는 회전 밸브(216)의 단면을 예시한다. 회전 밸브(216)는, 미세유체 본체(212)의 본체 측(214)에 슬라이드 가능하게 맞물린다. 밸브 액추에이터(290)는, 유체 네트워크(202)(도 1)의 상이한 채널들을 유체 커플링하기 위해 측(299)에 대한 회전 밸브(216)를 지정된 밸브 포지션들(또는 회전 포지션들)로 회전시키도록 구성된다. 회전 밸브(216)는, 유체공학 측(294) 및 작동 측(296)을 갖는 밸브 본체(292)를 포함한다. 작동 측(296)은, 밸브 액추에이터(290)에 맞물리도록 구성된 기계식 인터페이스(298)를 포함할 수 있다. 예시된 실시예에서, 기계식 인터페이스(298)는, 측(299)과 일치하는 평탄한 본체 또는 핀을 포함한다. 밸브 액추에이터(290)는, 밸브 액추에이터(290)가 회전 밸브(216)에 작동 가능하게 맞물리기 위해, 기계식 인터페이스(298)를 수용하도록 구성된 슬롯(300)을 포함한다. 더 상세하게, 밸브 액추에이터(290)는, 밸브 액추에이터(290)가 측(299)에 대해 회전 밸브(216)를 회전시킬 수 있도록 회전 밸브(216)에 맞물릴 수 있다.

[0085] [00112] 본체 측(214)은 서플라이 포트(210) 및 피드 포트(226)를 포함한다. 본체 측(214)은 또한, (도 10에 도시된) 저장부 포트들(222A-222E)을 포함한다. 유동 채널(218)은 제 1 및 제 2 채널 포트들(306, 308) 사이에서 연장된다. 제 1 및 제 2 채널 포트들(306, 308)은 밸브 본체(292)의 유체공학 측(294)으로 개방된다. 예시적 실시예에서, 회전 밸브(216)는, 단지 2개의 채널 포트들(306, 308) 및 단지 하나의 유동 채널(218)을 포함한다. 그러나, 다른 실시예들에서, 회전 밸브(216)는 2개 초과와 채널 포트들 및/또는 1개 초과와 유동 채널을

포함할 수 있다. 그러한 실시예들은, 회전 밸브(216)의 단일 회전 포지션에서 2개 초과의 채널들을 유체공학적 으로 연결시키는 것을 가능하게 할 수 있다.

[0086] [00113] 도 9에 도시된 바와 같이, 피드 포트(226)는, 채널 포트(308)에 정렬되고 유체 커플링되며, 서플라이 포트(210)는 채널 포트(306)에 정렬되고 유체 커플링된다. 회전 밸브(216)의 회전 포지션에 기반하여, 채널 포트(306)는 또한, 저장부 포트들(222A-222E) 중 하나에 유체 커플링될 수 있다. 위에서 나타낸 바와 같이, 회전 밸브(216)는 축(299)에 대해 회전하도록 구성된다. 일부 실시예들에서, 피드 포트(226) 및 채널 포트(308)는, 피드 포트(226) 및 채널 포트(308)가 축(299)과 정렬되도록 포지셔닝된다. 더 상세하게, 축(299)은, 피드 포트(226) 및 채널 포트(308) 각각을 통해 연장된다.

[0087] [00114] 밸브 액츄에이터(290)가 회전 밸브(216)에 작동 가능하게 맞물리는 경우, 밸브 액츄에이터(290)는 본체 축(214)에 대한 방향으로 액츄에이터 힘(310)을 적용할 수 있다. 그러한 실시예들에서, 액츄에이터 힘(310)은, 채널 포트들(306, 308) 사이에 유동 채널(218)을 밀봉하고, 저장부 포트들(222) 및/또는 서플라이 포트(210)를 밀봉하는데 충분할 수 있다.

[0088] [00115] 따라서, 회전 밸브(216)는, 제 1 회전 포지션에서 피드 포트(226)와 서플라이 포트(210)를 유체 커플링 하고, 제 2 회전 포지션에서 피드 포트(226)와 대응하는 저장부 포트(222)를 유체 커플링할 수 있다. 회전 밸브(216)가 상이한 회전 포지션들 사이에서 회전되는 경우, 회전 밸브(216)는 유체 네트워크의 유동 경로를 효율 적으로 변화시킨다.

[0089] [00116] 유체는 유동 채널(218)을 통해 어느 하나의 방향으로 유동할 수 있다. 예컨대, 시스템 펌프(미도시), 이를테면 시스템 펌프(119)(도 1)는 피드 포트(226)와 유동 연통할 수 있다. 시스템 펌프는, 서플라이 포트(210)(또는 대응하는 저장부 포트(222))를 통해 유동 채널(218)로 그리고 피드 포트(226)를 통해 유체를 끌어당 기는 흡입력을 생성할 수 있다. 대안적으로, 시스템 펌프는, 유체가 피드 포트(226)를 통해 유동 채널(218)로 그리고 서플라이 포트(210)(또는 대응하는 저장부 포트(222))를 통해 유동하도록 유동 채널(218) 내의 유체를 변위시키는 양의 압력을 제공할 수 있다.

[0090] [00117] 도 10은 서플라이 포트(210), 피드 포트(226) 및 저장부 포트들(222A-222E)을 예시하는 본체 축(214)의 하향식 도면이다. 도 10에서, 유동 채널(218)은 2개의 상이한 회전 포지션들에서 표현되지만, 유동 채널(218) 이 다른 회전 포지션들을 가질 수 있다는 것이 이해된다. 유동 채널(218)의 회전 포지션들은 회전 밸브(216) (도 2)의 밸브 포지션들과 상관한다. 저장부 포트들(222A-222E)은 대응하는 저장부 채널을 통해 대응하는 저장 부들에 유체 커플링된다. 예컨대, 저장부 포트(222A)는 저장부(243)에 유체 커플링되고; 저장부 포트(222B)는 저장부(242)에 유체 커플링되고; 저장부 포트(222C)는 저장부(241)에 유체 커플링되고; 저장부 포트(222D)는 저 장부(240)에 유체 커플링되고; 그리고 저장부 포트(222E)는 저장부(244)에 유체 커플링된다. 위에서 설명된 바 와 같이, 회전 밸브(216)(도 2)의 회전 포지션에 기반하여, 유동 채널(218)은 피드 포트(226)를 서플라이 포트(210)에 또는 대응하는 저장부 포트들(222A-222E) 중 하나에 유체 커플링시킬 수 있다.

[0091] [00118] 표 1은 SBS(sequencing-by-synthesis) 프로토콜의 다양한 스테이지들을 예시한다. 예시적 실시예에서, 저장부(244)는 수소화반응 버퍼를 포함하고, 저장부(243)는 뉴클레오티드 용액을 포함하고, 저장부(242)는 세척 액을 포함하고, 그리고 저장부(241)는 클리빙 용액을 포함한다. 표 1은 SBS 프로토콜에 대한 스케줄을 제공하 지만, 다양한 스케줄들이 원하는 어셈블리 프로토콜에 기반하여 제공될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 다음의 예에서, 생체 시료들은 PCR 프로토콜에 따라 대응하는 시료-준비 구역(232)(도 2) 내에서 증폭되었다.

[0092] [00119] 스테이지 1에서, 유동 채널(218)은 서플라이 포트(210) 및 피드 포트(226)를 유체 커플링시키는 밸브 포지션을 가진다. 스테이지 1에서, 시료 채널(206A)에 커플링된 채널 밸브들(246, 248)(도 2)은 제 1 생체 시 료가 시료 채널(206A) 및 시료 채널(208)을 통해 유동하게 허가하도록 (예컨대, 제 1 조건에서) 비활성화된다. 그러나, 시료 채널들(206B-206D)에 커플링된 채널 밸브들(246, 248)은 대응하는 시료-준비 구역(232) 내에서 제 2, 제 3 및 제 4 생체 시료들을 밀봉하도록 활성화된다. 따라서, 스테이지 1에서, 펌프 조립체(332)(도 2)는 제 1 생체 시료의 유동을 유동 채널(218)로 유도할 수 있다. 스테이지 2에서, 회전 밸브(216)는 제 2 밸브 포 지션에 대해 회전되는 반면, 제 1 생체 시료는 유동 채널(218) 내에 저장되어서, 유동 채널(218)이 저장부 포트(222E) 및 피드 포트(226)를 유체 커플링시킨다. 제 2 밸브 포지션에서, 펌프 조립체(332)는 제 1 생체 시료가 저장부 포트(222E)를 통해 그리고 수소화반응 버퍼 내로 유동하도록 유동 채널(218) 내에서 유체공학의 유동을 유도할 수 있다.

[0093] [00120] 스테이지 3에서, 회전 밸브(216)는 제 1 밸브 포지션에 대해 다시 회전되고, 채널 밸브들(246, 248)은

제 2 생체 시료가 유동 채널(218)로 유동하도록 허가되는 반면 제 3 및 제 4 생체 시료들이 시료-준비 구역들(232) 내에서 밀봉되도록 선택적으로 활성화된다. 스테이지 4에서, 회전 밸브(216)는 제 2 밸브 포지션에 대해 다시 회전되는 반면, 제 2 생체 시료는 유동 채널(218) 내에 저장되고, 제 2 생체 시료는 제 1 생체 시료를 통해 수소화반응 버퍼에 추가된다. 스테이지들 5-8 동안, 제 3 및 제 4 생체 시료들은 대응하는 시료-준비 구역들로부터 제거되며, 수소화반응 버퍼에 추가된다. 따라서, 4개의 생체 시료들은 수소화반응 버퍼를 가지는 단일 저장부 내에 저장될 수 있다. 저장부(243) 내에 있으면서, 반응들은 생체 시료들 및 SBS 시퀀싱을 위하여 생체 시료들을 준비하는 수소화반응 버퍼에 대해 발생할 수 있다.

[0094]

[00121] 스테이지 9에서, 펌프 조립체(332)는 결합된 생체 시료들/수소화반응 버퍼를 저장부 포트(222E)를 통해, 유동 채널(218)을 통해, 피드 포트(226)를 통해 그리고 반응 챔버(326)(도 2)로 드로우한다. 생체 시료들은 반응 챔버를 규정하는 표면들로 고정화될 수 있다. 예컨대, 클러스터들은 생체 시료들을 포함하는 것으로 형성될 수 있다. 스테이지들 10-13은 시퀀싱 사이클을 표현한다. 스테이지 10에서, 회전 밸브(216)는 뉴클레오티드 용액이 유동 채널(218)을 통해 그리고 반응 챔버로 드로우될 수 있도록 제 3 밸브 포지션에 있을 수 있다. 이러한 시간에서, 뉴클레오티드는 대응하는 생체 시료들(예컨대, 템플릿 핵산들로 어닐링된 프라이머들)로 통합될 수 있다. 스테이지 11에서, 회전 밸브(216)는 세척액이 반응 챔버를 통해 유동하고 반응 챔버로부터 멀어지게 뉴클레오티드 용액을 반송할 수 있도록 제 4 밸브 포지션에 있을 수 있다. 스테이지 11 이후, 반응 챔버는 이미징 검출기, 이를테면, 검출 디바이스(404)(도 11)에 의해 이미징될 수 있다. 클러스터들로부터 방사되는 광의 색은 클러스터들에 의해 통합되는 베이스들을 식별하는데 사용될 수 있다. 스테이지 12에서, 회전 밸브(216)는 클리빙 용액이 반응 챔버를 통해 유동할 수 있고 형광단들(그리고 존재한다면, 만전가능한 종결부 모이어티들)이 클러스터들로부터 제거될 수 있도록 제 4 밸브 포지션에 있을 수 있다. 스테이지 13에서, 회전 밸브(216)는 제 3 밸브 포지션에 다시 있을 수 있고, 세척액은 클리빙 용액을 제거하기 위하여 반응 챔버를 통해 유동할 수 있다. 스테이지들 10-13은 시퀀싱의 완료까지 그리고/또는 시약이 고갈될 때까지 반복될 수 있다.

표 1

[0095]

	포트	유동 채널로의 유체공학 유동의 타입	유동 방향
스테이지 1	210	제 1 생체 시료	피드 포트(226)를 향함
스테이지 2	222E	제 1 생체 시료	피드 포트(226)로부터 멀어짐
스테이지 3	210	제 2 생체 시료	피드 포트(226)를 향함
스테이지 4	222E	제 2 생체 시료	피드 포트(226)로부터 멀어짐
스테이지 5	210	제 3 생체 시료	피드 포트(226)를 향함
스테이지 6	222E	제 3 생체 시료	피드 포트(226)로부터 멀어짐
스테이지 7	210	제 4 생체 시료	피드 포트(226)를 향함
스테이지 8	222E	제 4 생체 시료	피드 포트(226)로부터 멀어짐
스테이지 9	222E	결합된 생체 시료들 + 수소화반응 버퍼	피드 포트(226)를 향함
스테이지 10	222A	뉴클레오티드 용액	피드 포트(226)를 향함
스테이지 11	222B	세척액	피드 포트(226)를 향함
스테이지 12	222C	클리빙 용액	피드 포트(226)를 향함
스테이지 13	222B	세척액	피드 포트(226)를 향함
검출이 완료될 때까지 스테이지들 10-13을 반복			

[0096]

[00122] 도 11은 검출 조립체(400)의 부분의 단면을 예시한다. 예시된 실시예에서, 검출 조립체(400)는 유동 셀(320)과 일체로 형성된다. 보다 구체적으로, 검출 조립체는 유동 셀(320) 및 반응 챔버(326)에 인접하게 포지셔닝되는 검출 디바이스(404)를 포함한다. 유동 셀(320)은 검출 디바이스(404)에 장착될 수 있다. 도시된 실시예에서, 유동 셀(320)은 하나 또는 그 초과와 고착 기구들(예를 들어, 접착제, 본드, 패스너 등)을 통해 검출 디바이스(404)에 직접 부착된다. 일부 실시예들에서, 유동 셀(320)은 검출 디바이스(404)에 제거 가능하게 커플링될 수 있다. 특정 실시예들에서, 검출 디바이스(404)는 반응 챔버(326)로부터의 광 신호들을 검

출하도록 구성된다. 따라서, 일부 실시예들에서, 검출 디바이스(404)는 이미징 검출기로서 지칭될 수 있다. [00123] 예시된 실시예에서, 검출 디바이스(404)는 디바이스 베이스(425)를 포함한다. 특정 실시예들에서, 디바이스 베이스(425)는 복수의 적층된 층들(예를 들어, 실리콘 층, 유전체 층, 금속-유전체 층 등)을 포함한다. 디바이스 베이스(425)는 광 센서(440)의 센서 어레이(424), 광 가이드들(462)의 가이드 어레이(426), 및 대응하는 반응 사이트들(414)을 갖는 반응 리세스들(408)의 반응 어레이(428)를 포함할 수 있다. 특정 실시예들에서, 컴포넌트들은 각각의 광 센서(440)가 단일 광 가이드(462) 및 단일 반응 사이트(414)와 정렬되도록 배열된다. 그러나 다른 실시예들에서, 단일 광 센서(440)는 2개 이상의 광 가이드(462)를 통해 그리고/또는 2개 이상의 반응 사이트(414)로부터 광자들을 수용할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 단일 광 센서는 하나의 픽셀 또는 둘 이상의 픽셀을 포함할 수 있다. 검출 디바이스(404)는 CMOS(complementary-metal-oxide semiconductor) 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 특정 실시예들에서, 검출 디바이스(404)는 CMOS 이미징 검출기이다.

[0097] [00124] "어레이" 또는 "서브-어레이"라는 용어는 검출 디바이스가 가질 수 있는 특정 타입의 각각의 그리고 모든 아이템을 반드시 포함하지는 않는다는 것에 유념한다. 예를 들어, 센서 어레이(424)는 검출 디바이스(404)의 각각의 그리고 모든 광 센서를 포함하지 않을 수 있다. 대신에, 검출 디바이스(404)는 다른 광 센서들(예를 들어, 광 센서들의 다른 어레이(들))을 포함할 수 있다. 다른 예로서, 가이드 어레이(426)는 검출 디바이스의 각각의 그리고 모든 광 가이드를 포함하지 않을 수 있다. 대신에, 광 가이드들(462)과 상이하게 구성되거나 검출 디바이스(404)의 다른 엘리먼트들과 상이한 관계들을 갖는 다른 광 가이드들이 있을 수 있다. 따라서, 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, "어레이"란 용어는 검출 디바이스의 모든 이러한 아이тем들을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다.

[0098] [00125] 예시된 실시예에서, 유동 셀(320)은 측벽(406), 및 측벽(406) 및 다른 측벽들(도시되지 않음)에 의해 지지되는 유동 커버(410)를 포함한다. 측벽들은 검출기 표면(412)에 커플링되고 유동 커버(410)와 검출기 표면(412) 사이에서 연장된다. 일부 실시예들에서, 측벽들은 유동 커버(410)를 검출 디바이스(404)에 본딩하는 경화성 접착층으로부터 형성된다.

[0099] [00126] 유동 셀(320)은 반응 챔버(326)가 유동 커버(410)와 검출 디바이스(404) 사이에 존재하도록 사이징되고 성형된다. 도시된 바와 같이, 반응 챔버(326)는 높이(H_1)를 포함할 수 있다. 단지 예로서, 높이(H_1)는 약 50 내지 400 μm (미크론) 또는 보다 구체적으로 약 80 내지 200 μm 일 수 있다. 예시된 실시예에서, 높이(H_1)는 약 100 μm 이다. 유동 커버(410)는 검출 조립체(400)의 외부로부터 반응 챔버(326) 내로 전파되는 여기 광(401)에 대해 투명한 재료들을 포함할 수 있다. 도 7에 도시된 바와 같이, 여기 광(401)은 비-직교 각으로 유동 커버(410)에 접근한다. 그러나 여기 광(401)은 상이한 각도들로부터 유동 커버(410)에 접근할 수 있기 때문에 이는 단지 예시를 위한 것이다. 반응 챔버(326)는 검출기 표면(412)을 따라 유체를 지향시키도록 사이징 및 성형된다. 반응 챔버(326)의 높이(H_1) 및 다른 치수들은 검출기 표면(412)을 따라 유체의 실질적으로 균일한 유동을 유지하도록 구성될 수 있다. 반응 챔버(326)의 치수들은 또한 버블 형성을 제어하도록 구성될 수 있다.

[0100] [00127] 측벽(406) 및 유동 커버(410)는 서로 커플링되는 별개의 컴포넌트들일 수 있다. 다른 실시예들에서, 측벽(406) 및 유동 커버(410)는, 측벽(406) 및 유동 커버(410)가 재료의 연속적 피스로 형성되도록 일체로 형성될 수 있다. 예로써, 유동 커버(410)(또는 유동 셀(320))는 유리 또는 플라스틱과 같은 투명한 재료를 포함할 수 있다. 유동 커버(410)는 평탄한 외부 표면 및 반응 챔버(326)를 한정하는 평탄한 내부 표면을 갖는 실질적으로 직사각형 블록을 구성할 수 있다. 블록은 측벽들(406) 상에 장착될 수 있다. 대안적으로, 유동 셀(320)은 유동 커버(410) 및 측벽들(406)을 한정하도록 에칭될 수 있다. 예를 들어, 리세스는 투명한 재료로 에칭될 수 있다. 에칭된 재료가 검출 디바이스(404)에 장착될 때, 리세스는 반응 챔버(326)가 될 수 있다.

[0101] [00128] 검출 디바이스(404)는 기능화(예컨대, 지정된 반응들을 수행하기 위한 적절한 방식으로 화학적으로 또는 물리적으로 변형)될 수 있는 검출기 표면(412)을 갖는다. 예컨대, 검출기 표면(412)은 기능화될 수 있고, 복수의 반응 사이트들(414)을 포함할 수 있으며, 이 복수의 반응 사이트들(414)은 그것들에 고정된 하나 또는 그 초과와 생체분자들을 갖는다. 검출기 표면(412)은 반응 리세스들 또는 측면 개방식 반응 리세스들(408)의 어레이를 갖는다. 반응 리세스들(408) 각각은 반응 사이트들(414) 중 하나 또는 그 초과를 포함할 수 있다. 반응 리세스들(408)은 예컨대, 검출기 표면(412)을 따른 깊이의 변화 또는 인텐트에 의해 규정될 수 있다. 다른 실시예들에서, 검출기 표면(412)은 실질적으로 평탄할 수 있다.

[0102] [00129] 도 11에 도시된 바와 같이, 반응 사이트들(414)은 검출기 표면(412)을 따라 패턴으로 분배될 수 있다.

예컨대, 반응 사이트들(414)은 마이크로어레이와 유사한 방식으로 검출기 표면(412)을 따라 행들 및 열들에 위치될 수 있다. 그러나, 반응 사이트들의 다양한 패턴들이 사용될 수 있음이 이해된다. 반응 사이트들은 광 신호들을 방출하는 생체 또는 화학 물질들을 포함할 수 있다. 예컨대, 반응 사이트들의 생체 또는 화학 물질들은 여기 광(401)에 대한 응답으로 광 방출들을 생성할 수 있다. 특정 실시예들에서, 반응 사이트들(414)은 검출기 표면(412) 상에 고정되는 생체분자들(예컨대, 핵산들)의 클러스터들 또는 콜로니들을 포함한다.

[0103] [00130] 도 12는 방법(470)의 흐름도이다. 일부 실시예들에서, 방법(470)은 생체 시료를 준비하는 단계, 및/또는 분석을 위해 생체 시료의 지정된 반응들을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 방법(470)은 예컨대, 본원에서 논의된 다양한 실시예들(예컨대, 시스템들 및/또는 방법들)의 구조들 또는 양태들을 사용할 수 있다. 다양한 실시예들에서, 특정 단계들은 생략되거나 또는 추가될 수 있거나, 특정 단계들은 결합될 수 있거나, 특정 단계들은 동시에 수행될 수 있거나, 특정 단계들은 병렬로 수행될 수 있거나, 특정 단계들은 다수의 단계들로 분할될 수 있거나, 특정 단계들은 상이한 순서로 수행될 수 있거나, 또는 특정한 단계들 또는 단계들의 시리즈는 반복적인 방식으로 재수행될 수 있다.

[0104] [00131] 방법(470)은 유동 제어 시스템(200)(도 2)과 유사하거나 또는 동일한 유동 제어 시스템을 사용하여 수행되거나 또는 실행될 수 있다. 방법(470)은 (472에서) 회전 밸브를 제 1 밸브 위치선으로 회전시키는 단계를 포함한다. 회전 밸브는 적어도 하나의 유동 채널을 갖는다. 제 1 밸브 위치선에서, 유동 채널이 시료 채널(또는 유동 제어 시스템의 다른 저장부)과 유동 연통하고 반응 챔버와 유동 연통하여, 유동 채널은 시료 채널 및 반응 챔버에 유체 커플링될 수 있다. 예컨대, 회전 밸브는 제 1 및 제 2 채널 포트들을 가질 수 있다. 제 1 채널 포트는 포트(예컨대, 서플라이 포트 또는 저장부 포트)와 정렬될 수 있고, 제 2 채널 포트는 피드 포트와 정렬될 수 있다. 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때, 다른 포트들은 유체가 다른 포트들을 통해 흐르는 것이 차단되도록 회전 밸브에 의해 밀봉될 수 있다.

[0105] [00132] 방법(470)은 (474에서) 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 시료 채널(또는 제 1 저장부)로부터 유동 채널으로 생체 시료를 유동시키는 단계를 또한 포함할 수 있다. 예컨대, 생체 시료는 서플라이 포트를 통해 회전 밸브의 유동 채널로 유동할 수 있다. 다른 예시로서, 생체 시료는 저장부, 이를테면, 수소화반응 버퍼를 포함하는 저장부 내에 배치될 수 있다. 생체 시료(수소화반응 버퍼를 가짐)는 저장부 포트를 통해 그리고 유동 채널로 유동할 수 있다.

[0106] [00133] 선택적으로, 생체 시료는 (476에서) 반응 챔버로 유동하는 것을 계속할 수 있다. 대안적으로, 방법(470)은 생체 시료가 유동 채널 내에 배치되는 동안 제 2 밸브 위치선으로 회전 밸브를 (478에서) 회전시키는 단계를 포함할 수 있다. 제 2 밸브 위치선에서, 유동 채널은 다른 저장부, 이를테면, 수소화반응 버퍼를 포함하는 저장부에 유체 커플링될 수 있다. 480에서, 유동 채널 내의 생체 시료는 (예컨대, 펌프 조립체에 의해) 저장부로 유동하도록 유도될 수 있다. 그 다음, 방법(470)은, 원하는 생체 시료들 각각이 공통 저장부 내에 배치될 때까지 단계들(472, 474, 478 및 480)을 반복하는 단계를 포함할 수 있다. 482에서, 수소화반응 버퍼를 갖는 생체 시료들은 동시에 유동 채널을 통해 반응 챔버로 유동할 수 있다.

[0107] [00134] 그에 따라서, 하나 또는 그 초과 생체 시료들은 회전 밸브를 활용하는 반응 챔버로 지향될 수 있다. 대안적인 실시예들에서, 생체 시료(또는 시료들)는 반응 챔버로의 직접적인 채널을 갖고, 회전 밸브를 통해 유동하지 않는다. 선택적으로, 방법(470)은 지정된 반응들을 수행하기 위해 지정된 동작들, 이를테면, 표 1에 대해 설명된 동작들에 걸쳐 사이클링하는 것을 시작할 수 있다. 예컨대, 회전 밸브는 반응 챔버를 지정된 저장부에 유체 커플링하기 위해 다른 밸브 위치선으로 (484에서) 회전될 수 있다. 486에서, 반응 컴포넌트는 반응 챔버로 유동하여, 반응 챔버 내에서 생체 시료(들)와 상호작용할 수 있다. 선택적으로, 488에서, 방법(470)은 반응 챔버 내에서 지정된 반응들을 검출하는 단계를 포함한다. 그 다음, 방법(470)은 단계(484)로 리턴할 수 있다.

[0108] [00135] 도 13은, 미세유체 본체(504)의 본체 측(502)에 회전 가능하게 장착되는 실시예에 따라 형성되는 회전 밸브(500)의 평면도이다. 회전 밸브(500)는 회전 밸브(216)(도 2)와 유사한 특징들을 포함할 수 있다. 미세유체 본체(504)는, 반응 컴포넌트들 및/또는 생체 시료들을 유지하도록 구성된 복수의 저장부들(506-510)을 포함한다. 더 구체적으로, 저장부들(506-509)은 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 생체 시료들(또는 시료 액체들)을 유지한다. 저장부(510)는 수소화반응 버퍼를 포함한다. 저장부들(506-510) 각각은 각각의 저장부 채널(516-520)을 통해 대응하는 포트에 유체 커플링되고, 이는 도 13의 라인들에 의해 표현된다. 도시된 바와 같이, 포트들은, 본체 측(502)에 개방되고 저장부들(506-510)과 유동 연통하는 저장부 또는 서플라이 포트들(526-530)을 포함한다. 미세유체 본체(504)는 또한, 본체 측(502)에 개방되는 피드 포트(524)(도 13에 도시됨)를 포함한다.

- [0109] [00136] 회전 밸브(500)는, 본체 측(502) 및 대향하는 동작 측(514)을 맞물리게 하는 유체공학 측(513)(도 14에 도시됨)을 갖는 밸브 본체(512)를 포함한다. 밸브 본체(512)는 제 1, 제 2, 제 3 및 제 4 유동 채널들(536-539)을 포함한다. 유동 채널들(536-539) 각각은 증폭 또는 PCR 프로토콜 동안 생체 시료를 유지하도록 구성된다. 유동 채널들(536-539) 각각은, 중앙에 로케이팅된 공통 채널 포트(또는 출구 포트)(544)를 갖는다. 다른 실시예들에서, 유동 채널들(536-539)은 동일한 채널 포트를 공유하지 않는다. 공통 채널 포트(544)는 측(542)에 로케이팅되고, 회전 밸브(500)는 그 측(542)을 중심으로 회전한다. 유동 채널들(536-539)은 각각의 제 1 채널 포트들(또는 입구 포트들)(546-549)을 포함한다. 그에 따라서, 유동 채널들(536-539) 각각은 각각의 제 1 채널 포트(546-549)로부터 공통 채널 포트(544)로 연장된다. 회전 밸브(216)(도 2)와 유사하게, 회전 밸브(500)는 저장부들 및 채널들을 유체 커플링하기 위해 상이한 밸브 포지션들로 회전하도록 구성된다. 그러나, 회전 밸브(500)와는 달리, 회전 밸브(500)는 증폭 프로토콜 동안 사용될 수 있다. 더 구체적으로, 밸브 본체(512)는, 생체 시료들이 유동 채널들(536-539) 내에서 유지되는 동안 열순환기(570)(도 14에 도시됨)에 맞물릴 수 있다.
- [0110] [00137] 일부 실시예들에서, 유동 채널들(536-539)은 확산-방지 세그먼트들(545)을 가질 수 있다. 확산-방지 세그먼트들(545)은, 유동 채널들(536-539) 내의 생체 시료가 PCR 프로토콜에 영향을 받는 경우 발생하는 확산 가능성을 감소시키도록 구성된다. 예컨대, 도 13에 도시된 유동 채널들(536-539)은, 비-선형 경로들 및 그 경로를 따라 변하는 치수들을 갖는다. 더 구체적으로는, 유동 채널로서 전후로 랩핑하는 구불구불한 모양 또는 물결모양 경로들을 갖는 유동 채널들(536-539)은, 대응하는 제 1 채널 포트로부터 공통 채널 포트(544) 쪽으로 연장된다. 제 1 채널 포트들(546-549)은 방사상으로 외향 위치들을 갖는다. 유동 채널들(536-539)의 형상에 추가하여, 유동 채널들(536-539)은, 유동 채널들(536-539)이 대응하는 제 1 채널 포트로부터 공통 채널 포트(544)로 연장됨에 따라 감소하는 치수들을 갖는다. 다른 실시예들에서, 확산-방지 세그먼트들(545)은 구불구불한 모양의 경로를 갖지 않는다. 확산-방지 세그먼트(545)를 포함하지 않는 유동 채널들(536-539)의 세그먼트들은, 생체 시료가 온도 변화들과 같은 상이한 조건들을 겪을 수 있는 대응하는 유동 채널의 부분을 표현하는 시료-준비 구역(543)으로 지칭될 수 있다. 그러나, 적어도 일부 실시예들에 대해, 생체 시료는 또한 확산-방지 세그먼트들(545) 내에 존재할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0111] [00138] 도 14는, 열순환기(570)가 작동 측(514)에 장착되는 경우에 대한 회전 밸브(500)의 측면도를 예시한다. 일부 실시예들에서, 열순환기(570)는, 밸브 본체(512)를 미세유체 본체(504)의 본체 측(502)을 향하여 누르는 장착력(572)을 제공할 수 있다. 도 14에 도시되진 않지만, 밸브 본체(512)는, 열순환기(570)에 의해 맞물리는 하나 또는 그 초과 기체적 인터페이스들(예컨대, 핀들과 같은 비-평탄 피쳐들)을 포함할 수 있다. 열순환기(570)는, 유동 채널들(536-539)의 온도를 제어하도록 구성된다. 특정 실시예들에서, 열순환기(570)는, 유동 채널들(536-539) 각각의 온도를 동시에 제어한다. 다른 실시예들에서, 열순환기(570)는, 단일 시간에 유동 채널들 전부보다는 적게 선택적으로 맞물릴 수 있다.
- [0112] [00139] 도 14에 도시된 바와 같이, 공통 채널 포트(544)는 피드 포트(524)에 유체 커플링된다. 측(542)은, 공통 채널 포트(544) 및 피드 포트(524)를 통해 연장된다. 유동 채널(537)의 제 1 채널 포트(547)는 저장부 포트(527)에 유체 커플링된다. 그러나, 유동 채널(539)의 제 1 채널 포트(549)는, 본체 측(502)에 의해 밀봉된다. 따라서, 도 14에 도시된 밸브 포지션에서, 유체(예컨대, 생체 시료를 함유하는 유체)는, 저장부(507)(도 13)로부터 그리고 유동 채널(537) 내로 유동할 수 있다.
- [0113] [00140] 도 15a-15l은 회전 밸브(500)의 평면도들이고, 상이한 작동들이 발생할 수 있는 상이한 밸브 포지션들을 예시한다. 증폭 프로토콜을 준비하기 위해, 시스템 제어기, 이를테면 시스템 제어기(180)(도 1)는, 펌프 조립체(도시되지 않음) 및 회전 밸브(500)를 선택적으로 제어하도록 구성된다. 펌프 조립체는 펌프 조립체(332)와 유사할 수 있고, 하나 또는 그 초과 유동 펌프들을 포함할 수 있다. 일부 실시예들에서, 단일 펌프는 회전 밸브(500)에 대해 하류일 수 있고, 공통 채널 포트(544)(도 15a)를 통해 유체들을 끌어당기도록 구성될 수 있다.
- [0114] [00141] 선택적으로, 유동 채널들(536-539)(도 15a)은, 생체 시료를 수용하기 이전에 유체로 프라이밍(prime)될 수 있다. 예컨대, 도 15a-15d는, 저장부(510)와 유동 연통하는 저장부 포트(530)에 유체 커플링되는 대응하는 유동 채널의 제 1 채널 포트를 도시한다. 따라서, 각각의 유동 채널의 제 1 채널 포트는, 저장부(510)에 개별적으로 커플링될 수 있다. 유동 채널이 저장부(510)와 유동 연통하는 경우, 시스템 제어기는, 펌프 조립체를 선택적으로 활성화하여 저장부(510) 내의 반응 컴포넌트의 유동을 유도함으로써, 반응 컴포넌트가 대응하는 유동 채널 내로 유동하게 할 수 있다.

- [0115] [00142] 따라서, 도 15d 이후에, 유동 채널들(536-539) 각각은 반응 컴포넌트로 프라이밍된다. 반응 컴포넌트가 저장부(510)와 연관되지만, 다른 반응 컴포넌트들이 유동 채널들(536-539)을 프라이밍하기 위해 사용될 수 있다. 예컨대, 유동 채널들(536-539)은, 예컨대, 물 또는 버퍼 용액을 포함하는 별개의 저장부(미도시)에 유체 커플링될 수 있다. 도시된 실시예에서, 유동 채널들(536-539) 각각은 저장부(510)에 개별적으로 커플링된다. 대안적인 실시예들에서, 유동 채널들(536-539) 중 하나 또는 그 초과가 것이 저장부(510)에 또는 별개의 저장부들에 동시에 커플링될 수 있다.
- [0116] [00143] 유동 채널들(536-539)이 프라이밍된 후에, 저장부들(506-509)(도 15e)로부터의 생체 시료는 유동 채널들(536-539)(도 15e)로 각각 로딩될 수 있다. 예컨대, 도 15e에 도시된 바와 같이, 유동 채널(538)은 저장부 포트(528)에 유체 커플링되고, 마찬가지로 저장부(508)와 유동 연통한다. 이때, 유동 채널들(536, 537, 539)은 본체 측(502)에 의해 덮여있다. 펌프 조립체가 저장부(508) 내에서 생체 시료의 유동을 유도할 수 있으므로 생체 시료가 유동 채널(538) 안으로 유동한다. 유동량은 저장부(508) 내의 유체의 양에 기초할 수 있다. 도 15f 내지 도 15h에 도시된 바와 같이, 생체 시료가 유동 채널(538)에 로딩된 후, 회전 밸브(500)가 선택적으로 회전될 수 있고, 펌프 조립체가 유사한 방식으로 선택적으로 활성화되어 저장부들(506, 507 및 509)인 생체 시료들이 각각 유동 채널들(536, 537, 및 539) 내로 로딩될 수 있다.
- [0117] [00144] 각각의 유동 채널들(536-539) 내에 로딩된 생체 시료들을 사용하여, 제 1 채널 포트들(546-549) 각각이 미세유체 본체(504)의 본체 측(502)에 의해 덮이도록 (또는 밀봉되도록) 회전 밸브(500)가 선택적으로 회전될 수 있다. 제 1 채널 포트들(546-549)이 밀봉되는 밸브 포지션이 도 15i에 도시되어있다. 그런 다음, 열 순환기(570)(도 14)가, 지정된 증폭 프로토콜에 따라 온도 변화들을 통해 사이클로 제어될 수 있다. 유동 채널들(536-539)이 일 단부에서 단지 밀봉되지만, 펌프 조립체 및 안티-확산 세그먼트들(545)은 피드 포트(524) 내로 또는 그를 통해 생체 시료(예컨대, PCR 플러그)의 이동 및/또는 확산에 저항할 수 있다(도 14).
- [0118] [00145] 증폭 프로토콜 이후, 생체 시료들이 공통 저장부에 로딩될 수 있다. 예컨대, 도 15j 내지 도 15l에 도시된 바와 같이, 유동 채널들(536-538) 내의 생체 시료들은 저장부(510)에 유체 커플링될 수 있다. 펌프 조립체는 생체 시료의 유동을 저장부(510)로 유도하도록 선택적으로 작동될 수 있다. 도시되지는 않았지만, 유동 채널(536)은 또한 저장부(510)에 유체 커플링될 수 있으므로, 유동 채널(536) 내의 생체 시료가 저장부(510)로 로딩될 수 있다. 따라서, 저장부(506-509)로부터의 생체 시료들 각각이, 증폭 프로토콜 후에 공통 저장부(510)로 로딩될 수 있다. 그런 다음, 펌프 조립체는 피드 포트(524)를 통해 혼합된 생체 시료들의 유동을 유도하기 위해 선택적으로 활성화될 수 있다. 생체 시료들이 반응 챔버, 이를테면, 반응 챔버(326)(도 2)로 유체공학적으로 전달될 수 있다. 그런 다음, 생체 시료들이 본원에 설명된 바와 같이 지정된 반응들을 겪을 수 있다. 특정 실시예들에서, 생체 시료들은 SBS 프로토콜 동안 사용될 수 있다.
- [0119] [00146] 도 16은 미세유체 본체(618)의 본체 측(616)에 탑재된 실시예에 따라 형성된 회전 밸브(600)의 평면도이다. 회전 밸브(600)는 회전 밸브(216)(도 2) 및 회전 밸브(500)(도 13)와 유사한 피쳐들을 포함할 수 있다. 회전 밸브(600)는 유동 채널들(604-606)을 갖는 밸브 본체(602)를 포함한다. 유동 채널들(604-606) 각각은 제 1 채널 포트(또는 입구 포트)(608)와 제 2 채널 포트(또는 출구 포트)(610) 사이에서 연장된다. 회전 밸브(500)와 달리, 유동 채널들(604-606)은 공통 채널 포트와 유동 연통하지 않는다.
- [0120] [00147] 예시된 실시예에서, 유동 채널들(604-606) 각각은 상류 채널(612) 및 하류 채널(614)과 유동 연통한다. 도 16에서, 회전 밸브(600)는, 유동 채널들(604-606) 각각이 대응하는 상류 채널(612)로부터 생체 시료를 수용할 수 있도록 하는 밸브 포지션에 있다. 예컨대, 유동 채널들(604-606)은 대응하는 생체 시료를 동시에 수용할 수 있다. 유동 채널들(604-606)로의 생체 시료들의 유동은 공통 펌프에 의해 유도될 수 있다. 예컨대, 하류 채널들(614)은 함께 합병되고, 단일 펌프에 유체 커플링될 수 있다. 대안적으로, 별개의 펌프들은 흐름 채널들(604-606)에 유체 커플링될 수 있다.
- [0121] [00148] 도 17은 유동 채널들(604-606) 각각에 대한 제 1 및 제 2 채널 포트들(608, 610)이 미세유체 본체(618)의 본체 측(616)에 의해 밀봉되는 밸브 포지션으로 회전 밸브가 회전된 후의 회전 밸브(600)의 평면도이다. 도 17에 도시된 밸브 포지션에서, 열순환기(미도시)는 유동 채널들(604-606) 내에서 경험되는 온도를 제어하기 위해 밸브 본체(602)에 맞물릴 수 있다. 이로써, 생체 시료들은 여기에 설명된 바와 같이 증폭 프로토콜을 겪을 수 있다. 도 13-15에 도시된 실시예와 달리, 유동 채널들(604-606)은 PCR 플러그의 확산 및 이동의 가능성을 감소시키기 위해 단부들 둘 모두에서 밀봉된다.
- [0122] [00149] 도 18은 실시예에 따라 형성된 회전 밸브(620)의 평면도이다. 회전 밸브(620)는 회전 밸브(600)(도 16)와 유사하거나 동일하고, 복수의 유동 채널들(624-626)을 포함할 수 있다. 도시된 바와 같이, 회전 밸브

(600)는 3 개의 열-제어 영역들 또는 구역들(634-636)로 분리된다. 열-제어 영역들(634-636)은 대시 라인들에 의해 표시된 파이-형상 영역들에 의해 표현된다. 각각의 열-제어 영역(634-636)은 하나 또는 그 초과 열순환 기들(미도시)에 의해 제어되는 상이한 온도 범위를 나타낸다. 더 구체적으로, 생체 시료들이 유동 채널들(624-626)로 로딩된 후에, 회전 밸브(620)는 상이한 포지션들로 선택적으로 회전될 수 있다. 열-제어 영역(634) 내의 유동 채널은 핵산들을 변성시키기 위한 지정된 온도를 경험할 수 있다. 열-제어 영역(635) 내의 유동 채널은 어닐링-확장 스테이지에 대해 지정된 온도를 경험할 수 있고, 열-제어 영역(636) 내의 유동 채널은 사전-가열 및/또는 온도 홀딩 스테이지에 대한 지정된 온도를 경험할 수 있다. 시스템 제어기는 다수의 PCR 증폭 스테이지들을 통해 생체 시료들을 사이클링하기 위해 회전 밸브(620)를 3 개의 상이한 밸브 포지션들로 선택적으로 회전시킬 수 있다. 따라서, 회전 밸브(600)의 유동 채널들과 달리, 유동 채널들(624-626)은 상이한 온도들을 경험한다.

[0123] [00150] 도 19는 방법(650)을 예시한 흐름도이다. 일부 실시예들에서, 방법(650)은 생체 시료를 준비하는 것 및, 선택적으로 분석을 위해 생체 시료의 지정된 반응들을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 방법(650)은, 예컨대, 도 13-18에 대하여 설명된 실시예들과 같이, 본원에 설명된 다양한 실시예들(예컨대, 시스템들 및/또는 방법들)의 구조들 또는 양태들을 사용할 수 있다. 다양한 실시예들에서, 특정 단계들이 생략 또는 부가될 수 있거나, 특정 단계들이 결합될 수 있거나, 특정 단계들이 일체화 수행될 수 있거나, 특정 단계들이 동시에 수행될 수 있거나, 특정 단계들이 다수의 단계들로 분할될 수 있거나, 특정 단계들이 상이한 순서로 수행될 수 있거나, 특정 단계들 또는 일련의 단계들이 반복적인 방식으로 재수행될 수 있다.

[0124] [00151] 방법(650)은 미세유체 본체 및 회전 밸브를 제공하는 단계(652)를 포함할 수 있다. 미세유체 본체는 저장부 포트들(526-529)과 같은 서플라이 포트(supply port), 및 피드 포트(feed port)를 포함하는 유체 네트워크 및 본체 측(body side)을 가질 수 있다. 서플라이 포트는 본체 측에 개방될 수 있다. 회전 밸브는 본체 측에 회전 가능하게 장착될 수 있고, 제 1 채널 포트, 제 2 채널 포트 및 제 1 채널 포트와 제 2 채널 포트 사이에서 연장되는 유동 채널을 갖는다. 일부 실시예들에서, 다수의 유동 채널들이 사용될 수 있는데, 이 유동 채널들은 도 16-18의 실시예들과 같은 개별 제 2 채널 포트들을 갖거나 또는 도 13-15의 실시예와 같은 제 2 채널 포트를 공유한다. 제 2 채널 포트가 공유되는 이러한 실시예들에서, 제 2 채널 포트는 공통 채널 포트 로 지칭될 수 있다.

[0125] [00152] 방법(650)은 제 1 밸브 포지션으로 회전 밸브를 회전시키는 단계(654)를 포함할 수 있는데, 이 제 1 밸브 포지션에서, 제 1 채널 포트는 미세유체 본체의 서플라이 포트와 유동 연동한다. 방법(650)은 또한, 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 제 1 채널 포트를 통해 유동 채널로 생체 시료를 유동시키는 단계(656)를 포함할 수 있다. 생체 시료는 제 1 채널 포트로부터 제 2 채널 포트를 향하는 방향으로 유동할 수 있다. 유동시키는 단계(656)는, 생체 시료가 제 2 채널 포트 또는 피드 포트를 지나 실질적으로 유동하지 않도록, 유량(flow rate) 및/또는 유동하는 듀레이션을 선택적으로 제어하는 단계를 포함할 수 있다. 회전 밸브(500)와 같은 다수의 유동 채널들을 포함하는 실시예들에 대해, 단계들(654 및 656)은, 유동 채널들 각각이 그 내부에 대응하는 생체 시료를 가질 때까지 반복될 수 있다. 그러나, 각각의 유동 채널에 대해 회전시키는 단계(654)는 동일한 밸브 포지션에 대한 것이 아니다. 보다 구체적으로, 생체 시료가 대응하는 유동 채널로 유동될 때, 다른 유동 채널들은 한쪽 단부 또는 양쪽 단부들에서 밀봉될 수 있다.

[0126] [00153] 방법(650)은 또한, 제 1 채널 포트가 본체 측에 의해 밀봉되도록 유동 채널 내 생체 시료와 함께 제 2 밸브 포지션으로 회전 밸브를 회전시키는 단계(658) 및 선택 온도로 유동 채널의 생체 시료의 온도를 변화시키기 위해 열순환(thermocycling) 동작을 수행하는 단계(660)를 포함할 수 있다. 수행하는 단계(660)는 미리 정해진 스케줄을 따를 수 있다. 예를 들어, 스케줄은 후속 분석을 위한 생체 시료를 증폭시키도록 PCR 동작을 실행할 수 있다.

[0127] [00154] 선택적으로, 수행하는 단계(660) 이후, 생체 시료 또는 생물학적 샘플들이 저장부에 로딩될 수 있다(662). 예를 들어, 저장부는 후속 분석을 위한 생체 시료를 준비하는 수소화반응 버퍼 용액을 포함할 수 있다. 664에서, 생체 시료(또는 결합된 생체 시료들)는 666에서 후속 분석을 위한 반응 챔버로 전달될 수 있다.

[0128] [00155] 도 20은 미세유체 본체(702) 및 회전 밸브(704)를 포함하는 실시예에 따라 형성된 유동 제어 시스템(700)의 사시도이다. 회전 밸브들(500(도 13), 600(도 16), 및 620(도 18))과 달리, 증폭이 오로지 회전 밸브(704) 내에서만 발생하는 것은 아니다. 대신, 증폭은 미세유체 본체(702) 내에서 적어도 부분적으로 발생한다. 보다 구체적으로는, 미세유체 본체(702)는 반대 방향으로 향하는 제 1 본체 측(706)(도 22에 도시됨)

및 제 2 본체 측(708)(도 22에 도시됨)을 갖는다. 미세유체 본체(702)는 복수의 시료 저장부들(711-714), 대응하는 입구 포트들(731-734)을 갖는 복수의 공급 채널들(721-724) 및 공통 출구 포트(736)를 포함하는 유체 네트워크(705)를 갖는다. 입구 포트들(731-734) 및 출구 포트(736)는 제 1 본체 측(706)(도 22)에 개방된다.

[0129] [00156] 회전 밸브(704)는 제 1 본체 측(706)을 따라 미세유체 본체(702)에 회전 가능하게 장착된다. 예시된 실시예에서, 회전 밸브(704)는 제 1 채널 세그먼트(726) 및 제 2 채널 세그먼트(728)를 갖는다. 제 1 및 제 2 채널 세그먼트들(726, 728)은 회전 밸브(704)의 (도 22에 도시된) 유체공학 측(709)으로 개방될 수 있다. 대안적으로, 제 1 및 제 2 채널 세그먼트들(726, 728)은 유체공학 측(709)으로 개방되는 대응 채널 포트들 사이에서 연장할 수 있다. 제 1 및 제 2 채널 세그먼트들(726, 728)은 서로로부터 분리되며, 유체공학 측(709)의 일부분만을 따라서만 연장한다. 예시적인 실시예에서, 제 2 채널 세그먼트(728)는 회전 밸브(704)의 임의의 회전 포지션에서 출구 포트(736)와 유동 연통한다.

[0130] [00157] 도 20은 시료 저장부(711)가 펌프 조립체와 유동 연통하는 지정된 포지션에서의 회전 밸브(704)를 도시한다. 보다 구체적으로, 제 1 채널 세그먼트(726)는 입구 포트(731)와 시료 저장부(711) 사이에 유체공학적으로 개재된다. 제 2 채널 세그먼트(726)는 시료 저장부(711)와 출구 포트(736) 사이에 유체공학적으로 개재된다. 이와 같이, 공급 채널(721)은 제 1 채널 세그먼트(726), 시료 저장부(711) 및 제 2 채널 세그먼트(728)를 통해 공급 채널(756)과 유동 연통한다.

[0131] [00158] 도시되지는 않았지만, 유동-제어 시스템(700)은, 입구 포트(731) 및 제 1 채널 세그먼트(726)를 통해 시료 저장부(711) 내로 유체의 유동을 유도하도록 구성된 펌프 조립체를 포함할 수 있다. 유체는, 예를 들어, 공급 채널(721)과 유동 연통하는 원격 저장부(미도시) 내에 로딩되는 생체 시료를 포함할 수 있다. 유체의 유동 및 시료 저장부의 치수들은, 생체 시료가 제 2 채널 세그먼트(728)를 통해 시료 저장부(711)를 실질적으로 빠져나오지 않도록 구성될 수 있다. 생체 시료가 시료 저장부(711) 내에 로딩된 후, 회전 밸브(704)는, 제 1 채널 세그먼트(726) 및 제 2 채널 세그먼트(728)가 시료 저장부(712)에 유체 커플링되도록 선택적으로 회전될 수 있다. 시료 저장부(712)에는, 공급 채널(722)로부터 유동하는 생체 시료가 로딩될 수 있다. 유사한 방식으로, 시료 저장부들(713 및 714)에 해당 생체 시료가 로딩될 수 있다.

[0132] [00159] 도 21은 시료 저장부들(711-714)에 해당 생체 시료들이 로딩된 이후의 유동-제어 시스템(700)의 사시도이다. 일부 실시예들에서, 회전 밸브(704)는 도 20에 도시된 가스 저장부들(741-744)을 포함한다. 증폭 프로토콜 동안, 가스 저장부들(741-744)은 시료 저장부들(711-714)과 정렬하도록 구성된다. 예컨대, 도 22에 도시된 바와 같이, 시료 저장부(711) 및 가스 저장부(741)가 결합되어, 시료-준비 챔버(751)를 형성한다. 가스 저장부(741) 내의 가스는 시료-준비 챔버(751)에서 가스 밸리스트로서 기능할 수 있다. 열순환 이후, 생체 시료들은, 출구 포트(736)와 유동 연통하는 공급 채널(756)(도 20)을 통해 유동할 수 있다. 본원에서 설명되는 바와 같이, 생체 시료들은, 지정된 반응들이 일어나고 검출될 수 있는 반응 챔버(326)(도 2)와 같은 반응 챔버로 지향될(directed) 수 있다.

[0133] [00160] 도 23은 일 실시예에 따라 형성되는 시스템(800)의 개략도이다. 시스템(800)은 시스템(100)(도 1)과 유사한 피처들을 포함할 수 있다. 예컨대, 시스템(800)은 유체 네트워크(804)를 갖는 유동-제어 시스템(802)을 포함한다. 유체 네트워크(804)는 다수의 서로 연결된 채널들, 포트들, 저장부들, 및 다른 공간적 영역들을 포함할 수 있으며, 이들은 자신들을 통해 유체 유동을 유지하거나 갖도록 구성된다. 예컨대, 유체 네트워크(804)는 회전 밸브들(806, 808)을 포함한다. 회전 밸브(806)는 시료-준비 단계 동안 사용되도록 구성되고, 회전 밸브(808)는 시료-분석 단계 동안 사용되도록 구성된다. 회전 밸브들(806, 808)은 유체 네트워크(804)의 중간 채널(810)에 의해 유체 커플링된다. 유체 네트워크(804)는 또한, 공급 채널(812), 반응 챔버(814) 및 폐기물 저장부(816)를 포함한다. 유동-제어 시스템(802)은 유체 네트워크(804)와 유동 연통하는 펌프 조립체(818)를 포함한다. 예시된 실시예에서, 펌프 조립체(818)는 단일 펌프를 포함하지만, 다른 실시예들에서는 다수의 펌프들을 포함할 수 있다. 시스템(800)은 본체 측(819)을 갖는 미세유체 본체(표시되지 않음)를 포함할 수 있다. 회전 밸브들(806, 808)은 본체 측(819)에 회전 가능하게 장착된다. 미세유체 본체는 또한, 중간 채널(810) 및 공급 채널(812)을 포함하거나 규정(define)할 수 있다.

[0134] [00161] 유체 네트워크(804)는 복수의 어세이 채널들(821 내지 824) 및 복수의 시료 저장부(831 내지 834)를 또한 포함한다. 각각의 어세이 채널들(821 내지 824)은 상응하는 제 1 및 제 2 포트들(826, 828) 사이에서 연장하고, 중간 채널(810)에 상응하는 시료 저장부를 유체 커플링하도록 구성된다. 도시되는 바와 같이, 어세이 채널들(821 내지 824)은 열-제어 영역(825)을 통해 연장한다. 예시되는 실시예에서, 어세이 채널들(821 내지 824)은 열-제어 영역(825)을 통하는 파형(wavy) 경로들을 가진다. 열-제어 영역(825)을 통하여 연장하는 어세

이 채널들(821 내지 824)의 부분들은 시료-준비 구역들(827)을 구성할 수 있다. 대안적으로 또는 비-선형 경로들 이외에도, 어세이 채널들(821 내지 824)은 상응하는 생체 시료들의 지정된 체적을 유지시키기 위해 상이한 치수들을 가질 수 있다.

[0135] [00162] 회전 밸브(806)는 다중 밸브 포지션들 사이에서 이동하도록 구성된다. 회전 밸브(806)는 브리지(bridge) 채널(840) 및 유동 채널(842)을 포함한다. 브리지 채널(840) 및 유동 채널(842)은 중간 채널(810)에 시료 저장부(831 내지 834) 중 하나를 유체 커플링하도록 구성된다. 예를 들어, 도 23에서 도시되는 바와 같이, 브리지 채널(840)은 어세이 채널(823)의 제 1 포트(826)에 시료 저장부(833)의 저장부 포트(또는 서플라이 포트)(853)를 유체 커플링한다. 동시에, 유동 채널(842)은 중간 포트(856)에 제 2 포트(828)를 유체 커플링한다. 중간 포트(856)는 본체 측(819)을 따라 개방되고, 중간 채널(810)과 유동 연통한다.

[0136] [00163] 이에 따라, 시스템 제어기(미 도시)는 상응하는 어세이 채널들(821 내지 824)에 시료 저장부들(831 내지 834)을 유체공학적으로 각각 커플링하기 위해 회전 밸브(806)를 선택적으로 회전시킬 수 있다. 시스템 제어기는 시료 저장부들 내에 생체 시료들의 유동을 유도하기 위해 펌프 조립체(818)를 선택적으로 제어할 수 있어, 생체 시료들은 어세이 채널들(821 내지 824)의 시료-준비 구역들(827) 내에 배치된다.

[0137] [00164] 생체 시료(또는 시료들)가 상응하는 어세이 채널 내에 로케이팅될 때, 회전 밸브(806)는 다른 밸브 포지션으로 시스템 제어기에 의해 회전될 수 있으며, 이 밸브 포지션에서, 어세이 채널들(821 내지 824)의 각각을 위한 제 1 및 제 2 포트들(826, 828)은 본체 측(819)에 의해 커버되거나 밀봉된다. 밀봉된 어세이 채널(들)에 의해, 생체 시료(들)는 증폭 프로토콜을 겪을 수 있다. 예를 들어, 열순환기(미 도시)는 열-제어 영역(825)에 인접하게 포지셔닝될 수 있고, 증폭 프로토콜에 따라 열 에너지를 적용할 수 있다. 특정 실시예들에서, 생체 시료들의 각각은 동시에 열-제어 영역(825) 내에 포지셔닝될 수 있다. 대안적인 실시예들에서, 생체 시료들의 각각은 별도의 시간들에서 열-제어 영역(825) 내에 포지셔닝될 수 있다.

[0138] [00165] 생체 시료들이 증폭된 후에, 회전 밸브(806)는 유동 채널(842) 내로 상응하는 생체 시료를 로딩하기 위해 상응하는 밸브 포지션들로 복귀될 수 있다. 유동 채널들(842) 내에 배치되는 생체 시료에 의해, 회전 밸브는 유동 채널(842)이 저장부(835)와 유동 연통하는 다른 포지션으로 회전될 수 있다. 저장부(835)는 예를 들어 수소화반응 버퍼 용액을 포함할 수 있다. 생체 시료는 저장부(835) 내로 로딩될 수 있다. 선택적으로, 회전 밸브(806) 및 펌프 조립체(818)는 생체 시료들을 다른 어세이 채널들로부터 저장부(835)로 로딩하기 위해 유사한 방식으로 작동될 수 있다. 생체 시료들은 그 후 다른 스테이지를 향하여 지향될 수 있다. 예를 들어, 생체 시료들은 유동 채널(842)을 통해, 중간 포트(856)를 통해, 그리고 중간 채널(810) 내로 유동할 수 있다. 대안적인 실시예들에서, 생체 시료들은 저장부(835) 내로 우선적으로 로딩됨 없이 회전 밸브(808)를 향하여 지향될 수 있다.

[0139] [00166] 도 23에서 도시되는 바와 같이, 회전 밸브(808)는 유동 채널(870) 및 복수의 시약 저장부들(871 내지 878)을 포함한다. 생체 시료들이 회전 밸브(806)를 사용하여 준비된 후에, 생체 시료들은 반응 챔버(814) 내로 이송될 수 있다. 선택적으로, 생체 시료들이 반응 챔버(814)로 운반되기 전에, 회전 밸브(808)는 반응 챔버(814)에 시약 저장부들(871 내지 878) 중 하나 또는 그 초과 시약 저장부를 유체역학적으로 커플링하도록 회전될 수 있다. 더 구체적으로는, 유동 채널(870)은 반응 챔버(814)에 시약 저장부들(871 내지 878) 중 하나의 시약 저장부에 유체역학적으로 커플링하기 위해 지정된 포지션으로 회전될 수 있다. 이와 같이, 회전 밸브(808)는 생체 시료들을 수용하기 위한 반응 챔버(814)를 준비하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 시약 저장부들(871 내지 878)은 클러스터링(clustering) 시약들, 효소들(enzymes), 및/또는 캡처 프로브들(capture probes)을 포함할 수 있다.

[0140] [00167] 생체 시료들이 반응 챔버(814)로 전달된 후, 회전 밸브(808)가 상이한 밸브 포지션들로 선택적으로 회전될 수 있다. 예를 들어, 회전 밸브(808)는 SBS 프로토콜을 수행하기 위해 반복적으로 반응 컴포넌트를 전달하도록 미리 정해진 사이클에 따라 회전될 수 있다. 사이클은 위의 표 1에서 도시된 사이클과 유사할 수 있다. 상응하게, 회전 밸브(808)는 생체 시료를 수용하기 위한 반응 챔버를 준비하고 그리고/또는 어세이 프로토콜을 수행하기 위해 활용될 수 있다.

[0141] [00168] 도 24 및 25는 브리지 채널을 갖는 회전 밸브를 활용하는 다른 실시예를 예시한다. 도 24는 유동 제어(900)의 평면도이고, 도 25는 유동 제어 시스템(900)의 부분 분해 사시도이다. 도시된 바와 같이, 유동 제어 시스템(900)은 대향하는 제 1 및 제 2 본체 면들(904, 906)을 갖는 미세유체 본체(902)를 포함한다(도 25). 미세유체 본체(902)는 복수의 유동 채널(908) 및 복수의 샘플 저장부(910)를 포함한다. 유동 채널들(908) 각각은 각각의 샘플 저장부(910)에 유체 커플링되도록 구성된다. 유동 채널들(908)은 형상 및 크기가 유동 채널들

(536-539)(도 13)과 유사할 수 있다.

- [0142] [00169] 유동 제어 시스템(900)은 또한 회전 밸브(912)를 포함한다. 회전 밸브(912)는 대응하는 유동 채널들(908)과 시료 저장부(910)를 유체 커플링하도록 구성되는 복수의 브리지 채널들(913-916)을 포함한다. 특정 실시예들에서, 브리지 채널들(913-916) 각각은 회전 밸브(912)의 외면을 따르는 측면 개방식 그루브이다. 대안적인 실시예들에서, 브리지 채널들(913-916)은 측면 개방식이 아니며, 대신에 외면으로 개방된 제 1 포트와 제 2 포트 사이에서 연장한다. 예로서, 도 24의 브리지 채널(916)은, 회전 밸브(912)의 회전 포지션에 기반하여, 대응하는 샘플 저장부(910)를 대응하는 유동 채널(908)에 유체 커플링한다. 생체 시료가 브리지 채널(913)을 통해 유동함에 따라, 다른 브리지 채널들(914-916)은 대응하는 샘플 저장부(910)에 유체 커플링되지 않는다. 더욱 구체적으로, 다른 브리지 채널들(914-916)은 회전 밸브(912)에 의해 밀봉된다.
- [0143] [00170] 다른 실시예들에서 설명된 것과 유사한 방식으로, 열순환기(미도시)는 유동 채널들(908) 내에서 생체 샘플들이 겪는 온도를 변경시킬 수 있다. 예를 들어, 본체 면들(904, 906) 중 하나 또는 둘 모두가 열순환기에 의해 맞물릴 수 있다. 증폭 프로토콜 이후, 생체 시료들은 추가의 수정/준비 및/또는 분석을 위해 다른 공간 구역으로 전달될 수 있다.
- [0144] [00171] 다양한 실시예들에서 전술한 바와 같이, 회전 밸브 및 미세유체 본체는 설계된 방식으로 하나 또는 그 초과 유체들의 유동을 제어하기 위해 협력하는 상이한 유체공학 엘리먼트를 포함할 수 있다. 전술한 실시예들은 단지 예시적이며 제한적이지 않음을 이해해야 한다. 예컨대, 앞서 설명된 실시예들(및/또는 그 양상들)은 서로 조합하여 사용될 수 있다. 추가로, 많은 변경들이, 발명의 대상의 범위를 벗어나지 않고, 다양한 실시예들의 교시에 특정 상황 또는 재료를 적용하도록 행해질 수 있다.
- [0145] [00172] 도 26-29는 실시예에 따라 형성된 회전 밸브(950)의 다양한 뷰들을 예시한다. 회전 밸브(950)는 다양한 실시예들에서 회전 밸브로서, 이를테면 회전 밸브(216)(도 2)로서 사용될 수 있다. 도 26 및 도 27은 회전 밸브(950)의 저면 사시도 및 측면 사시도를 각각 예시한다. 회전 밸브(950)는 유체공학 축(952) 및 작동 축(954)을 포함한다. 작동 축(954)은 밸브 액츄에이터(도시안됨)와 맞물리도록 구성되는 기계적 인터페이스(956)를 포함한다.
- [0146] [00173] 도 28은 회전 밸브(950)의 단면을 도시한다. 도시된 바와 같이, 회전 밸브(950)는 서로에 대해 고정 포지션들에 고착되는 하우징 커버(960) 및 측면 커버(964)를 포함한다. 하우징 커버(960)는 밸브 캐비티(962)를 규정하며, 측면 커버(964)는 유체공학 축(952)을 따라 밸브 캐비티(962)의 일 단부를 폐쇄한다. 회전 밸브(950)는 또한 기계적 인터페이스(956)를 포함하는 회전자 샤프트(966), 밸브 스프링(968), 매니폴드 본체(970), 및 밸브 캐비티(962)내에 각각 배치되는 압축성 멤브레인(972)을 포함한다. 회전자 샤프트(966)는 축(978)을 중심으로 측면 커버(964)와 함께 매니폴드 본체(970) 및 압축성 멤브레인(972)을 회전시키도록 구성된다.
- [0147] [00174] 매니폴드 본체(970)는 한 측이 회전자 샤프트(966)에 고착되고 대향 측이 압축성 멤브레인(972)에 고착된다. 밸브 스프링(968)은 측면 커버(964)의 내부 표면에 대하여 매니폴드 본체(970) 및 압축성 멤브레인(972)을 바이어싱하거나 또는 밀수 있다. 특정 실시예들에서, 압축성 멤브레인(972)은 폴리프로필렌 또는 다른 유사한 재료일 수 있다. 도 26을 간략히 참조하면, 측면 커버(964)는 중앙 유동 포트(980), 드레인 포트(981) 및 외부 유동 포트들(982)을 포함한다. 측면 커버(964)는 중앙 유동 포트(980), 드레인 포트(981) 및 외부 유동 포트들(982)을 표시하기 위하여 도 26에서 부분적으로 투명하다. 총 9개의 외부 유동 포트들(982)이 도시되나 다른 실시예들은 다른 수의 포트들을 포함할 수 있다.
- [0148] [00175] 도 29는 매니폴드 본체(970), 압축성 멤브레인(972) 및 측면 커버(964) 간의 상호작용을 표시하는 회전 밸브(950)의 확장된 단면이다. 도시된 바와 같이, 측면 커버(964) 및 압축성 멤브레인(972)은 그들 사이에서 윤활 저장부(990)를 규정할 수 있다. 윤활 저장부(990)는 축(978) 주위에서 연장할 수 있다. 일부 실시예들에서, 외부 윤활 저장부(991)가 또한 제공될 수 있다. 윤활 저장부들(990)은 또한 도 26에 표시된다. 드레인 포트(981)는 윤활유가 저장부(990)에 로딩될 수 있도록 윤활 저장부(990)와 유동 연통한다. 도시된 바와 같이, 매니폴드 본체(970) 및 압축성 멤브레인(972)은 그들 사이에서 유동 채널(984)을 규정한다. 회전자 샤프트(966)가 압축성 멤브레인(972)과 함께 매니폴드 본체(970)를 회전시킬 때, 유동 채널(984)은 그들과 함께 회전된다. 압축성 멤브레인(972) 및 윤활 저장부(980) 때문에 회전을 방해하는 마찰력들이 감소될 수 있다. 따라서, 회전 밸브(950)의 작동 수명은 다른 공지된 밸브들보다 더 길 수 있다.
- [0149] [00176] 일 실시예에 따르면, 시료 채널, 반응 챔버 및 저장부를 포함하는 유체 네트워크를 포함하는 시스템이 제공된다. 시료 채널은 생체 시료를 수용하도록 구성되는 시료 포트와 유동 연통한다. 시스템은 또한 유체 네

트위크와 유동 연통하도록 구성되는 펌프 조립체를 포함한다. 시스템은 또한 유동 채널을 포함하고 제 1 밸브 포지션과 제 2 밸브 포지션 사이에서 회전하도록 구성되는 회전 밸브를 포함한다. 유동 채널은 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 반응 챔버와 시료 채널을 유체 커플링하고 회전 밸브가 제 2 밸브 포지션에 있을 때 저장부와 반응 챔버를 유체 커플링한다. 펌프 조립체는 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 반응 챔버를 향한 생체 시료의 유동을 유도하고, 회전 밸브가 제 2 밸브 포지션에 있을 때 저장부로부터 반응 챔버를 향한 반응 컴포넌트의 유동을 유도한다.

- [0150] [00177] 일 양태에 있어서, 펌프 조립체는 반응 챔버와 유동 연통하며 반응 챔버에 대해 하류에 로케이팅되는 시스템 펌프를 포함할 수 있다.
- [0151] [00178] 다른 양태에 있어서, 회전 밸브는 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션으로부터 제 2 밸브 포지션으로 회전함에 따라 생체 시료를 유동 채널 내에 보유하도록 구성될 수 있다. 펌프 조립체는 회전 밸브가 제 2 밸브 포지션에 있을 때 저장부 내로의 생체 시료의 유동을 유도하도록 구성될 수 있다.
- [0152] [00179] 선택적으로, 시료 채널은 제 1 시료 채널일 수 있고 생체 시료는 제 1 생체 시료일 수 있다. 유체 네트워크는 제 2 생체 시료를 갖는 제 2 시료 채널을 포함할 수 있다. 회전 밸브는 유동 채널이 제 2 시료 채널과 유동 연통하도록 제 3 밸브 포지션으로 회전하도록 구성될 수 있다. 펌프 조립체는 제 2 시료 채널 내의 제 2 생체 시료의 유동 채널로의 유동을 유도하도록 구성되며, 회전 밸브는 회전 밸브가 제 3 밸브 포지션으로부터 제 2 밸브 포지션으로 회전함에 따라 유동 채널에 제 2 생체 시료를 보유하도록 구성된다. 펌프 조립체는 회전 밸브가 제 2 밸브 포지션에 있을 때 그 내부의 제 2 생체 시료의 유동을 저장부 내로 유도하도록 구성될 수 있다. 일부 실시예들에서, 펌프 조립체는 저장부로부터 반응 챔버를 향해 제 1 생체 시료 및 제 2 생체 시료의 유동을 유도하도록 구성될 수 있다.
- [0153] [00180] 다른 양태에 있어서, 저장부는 제 1 저장부일 수 있다. 유체 네트워크는 제 2 저장부를 더 포함할 수 있고, 회전 밸브는 유동 채널이 제 2 저장부 및 반응 챔버를 유체 커플링하도록 제 3 밸브 포지션으로 이동하도록 구성될 수 있다.
- [0154] [00181] 다른 양태에 있어서, 시료 채널은 제 1 시료 채널일 수 있고 유체 네트워크는 제 2 시료 채널을 포함한다. 선택적으로, 제 1 시료 채널 및 제 2 시료 채널 각각은 공통 서플라이 포트를 통해 회전 밸브와 유동 연통할 수 있다. 선택적으로, 시스템은 또한 시료 채널에 커플링되는 채널 밸브를 포함할 수 있다. 채널 밸브는 제 1 포지션과 제 2 포지션 사이에서 이동하여 시료 채널을 통해 각각, 유동을 차단하고 유동을 허용하도록 구성될 수 있다.
- [0155] [00182] 다른 양태에 있어서, 회전 밸브는 축을 중심으로 회전할 수 있다. 유체 네트워크는 축과 정렬되고 유동 채널 및 반응 챔버를 유체 커플링하는 피드 포트를 포함할 수 있다.
- [0156] [00183] 다른 양태에 있어서, 유체 네트워크는 또한 시약 채널을 포함할 수 있다. 시료 채널 및 시약 채널은 유동 채널에 대해 상류에 로케이팅되는 공통 공급(supply) 포트와 유동 연통할 수 있다. 서플라이 포트는 시료 채널 및 시약 채널을 유동 채널에 유체 커플링할 수 있다.
- [0157] [00184] 다른 양태에 있어서, 시스템은 반응 챔버 내에서 지정된 반응들을 검출하도록 구성되는 검출 조립체를 더 포함할 수 있다. 선택적으로, 검출 조립체는 반응 챔버로부터의 광 신호들을 검출하도록 포지셔닝될 수 있는 이미징 검출기를 포함한다. 선택적으로, 이미징 검출기는 유체 네트워크에 대해 고정된 로케이션을 가질 수 있다.
- [0158] [00185] 다른 양태에 있어서, 합성에 의한 시퀀싱(sequencing-by-synthesis)(SBS) 프로토콜의 반복 사이클들을 수행하도록 회전 밸브 및 펌프 조립체를 자동으로 제어하도록 구성될 수 있는 시스템 제어를 포함한다.
- [0159] [00186] 일 실시예에 있어서, 유동 채널을 갖는 회전 밸브를 제 1 밸브 포지션으로 회전시키는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 유동 채널은 제 1 밸브 포지션에 있을 때 반응 챔버와 유동 연통한다. 방법은 또한 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 시료 채널 또는 제 1 저장부로부터 생체 시료를 유동 채널을 통해 그리고 반응 챔버로 유동시키는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 또한 회전 밸브를 제 2 밸브 포지션으로 회전시키는 단계를 포함할 수 있다. 유동 채널은 제 2 밸브 포지션에 있을 때 제 2 저장부 및 반응 챔버를 유체 커플링한다. 방법은 또한 제 2 저장부로부터 반응 챔버로 반응 컴포넌트를 유동시키는 단계를 포함할 수 있다. 반응 컴포넌트는 반응 챔버 내에서 생체 시료와 상호 작용한다.
- [0160] [00187] 다른 양태에 있어서, 방법은 반응 챔버 내에서 반응 컴포넌트와 생체 시료 사이의 지정된 반응들을 검

출하는 단계를 포함할 수 있다. 선택적으로, 지정된 반응들을 검출하는 단계는 반응 챔버로부터의 광 신호들을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 광 신호들은 지정된 반응들을 나타낼 수 있다.

- [0161] [00188] 다른 양태에 있어서, 방법은 또한 복수 개의 생체 시료들을 저장부로 개별적으로 유동시킴으로써 내부에 생체 시료들을 결합시키는 단계를 포함한다. 생체 시료들은 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 유동 채널을 통해 그리고 반응 챔버로 동시에 유동할 수 있다.
- [0162] [00189] 다른 양태에 있어서, 방법은 또한 회전 밸브를 제 3 밸브 위치선으로 회전시키고, 제 3 저장부로부터 반응 챔버로 세척액을 유동시키는 단계를 포함한다. 방법은 또한 회전 밸브를 제 2 밸브 위치선으로 회전시키고, 제 2 저장부로부터 반응 챔버로 반응 컴포넌트를 유동시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 선택적으로, 방법은 합성에 의한 시퀀싱(sequencing-by-synthesis)(SBS) 프로토콜의 반복 사이클들을 실행하는 단계를 포함한다.
- [0163] [00190] 다른 양태에 있어서, 방법은 또한 생체 시료를 유동 채널을 통해 그리고 반응 챔버로 유동시키기 이전에 시료 채널 또는 저장부 내의 생체 시료를 증폭시키는 단계를 포함한다.
- [0164] [00191] 일 실시예에서, 유체 네트워크 및 유체 네트워크와 유동 연통하는 펌프 조립체를 갖는 유동 제어 시스템을 포함하는 시스템이 제공된다. 유체 공학 네트워크는 생체 시료, 복수 개의 저장부들 및 반응 챔버를 수용하도록 구성되는 시료 채널을 포함한다. 시스템은 또한 유동 채널을 갖는 회전 밸브를 포함한다. 회전 밸브는 반응 챔버를 시료 채널 또는 저장부들 중 하나의 저장부에 유체 커플링하기 위해 상이한 밸브 위치선들로 회전하도록 구성된다. 시스템은 또한 어레이 프로토콜 동안 반응 챔버로부터 광 신호들을 검출하도록 구성되는 검출 디바이스를 포함한다. 시스템은 또한 회전 밸브 및 펌프 조립체를 제어하여 시료 채널로부터 그리고 반응 챔버로 생체 시료를 유동하도록 구성되는 시스템 제어기를 포함한다. 시스템 제어기는 복수 개의 프로토콜 사이클들 동안 회전 밸브, 펌프 조립체 및 검출 디바이스를 제어하도록 또한 구성되며, 프로토콜 사이클들 각각은: (a) 반응 챔버가 복수 개의 저장부들 중 제 1 저장부와 유동 연통하도록 회전 밸브를 제 1 저장부 밸브 위치선으로 회전시키는 단계; (b) 제 1 저장부로부터 반응 챔버로의 유체의 유동을 유도하도록 펌프 조립체를 제어하는 단계; (c) 반응 챔버가 복수 개의 저장부들 중 제 2 저장부와 유동 연통하도록 회전 밸브를 제 2 저장부 밸브 위치선으로 회전시키는 단계; (d) 제 2 저장부로부터 반응 챔버로의 유체의 유동을 유도하도록 펌프 조립체를 제어하는 단계; 및 (e) 제 2 저장부로부터의 유체가 반응 챔버를 통해 유동하는 동안 또는 제 2 저장부로부터의 유체가 반응 챔버를 통해 유동한 이후에 반응 챔버로부터 광 신호들을 검출하도록 검출 디바이스를 제어하는 단계를 포함한다.
- [0165] [00192] 일 양태에서, 시료 채널은 시료 준비 영역을 포함할 수 있다. 시스템은 또한 시료 준비 영역 내의 생체 시료의 온도를 제어하도록 구성되는 열순환기를 포함할 수 있다. 시스템 제어기는 생체 시료를 시료 채널로부터 반응 챔버로 유동시키기 이전에 시료-준비 영역 내의 생체 시료를 증폭시키도록 열순환기를 제어할 수 있다.
- [0166] [00193] 선택적으로, 프로토콜 사이클들 각각은 반응 챔버가 복수 개의 저장부들 중 제 3 저장부와 유동 연통하도록 회전 밸브를 제 3 저장부-밸브 위치선으로 회전시키는 단계 및 제 3 저장부로부터 반응 챔버로의 유체의 유동을 유도하도록 펌프 조립체를 제어하는 단계를 포함한다.
- [0167] [00194] 다른 양태에서, 검출 디바이스는 CMOS 이미징 검출기를 포함한다. 다른 양태에서, 유동 셀이 검출 디바이스에 커플링된다. 유동 셀은 반응 챔버를 규정할 수 있다. 선택적으로, 유동 셀은 검출 디바이스에 대해 고정된 위치선에 고착된다.
- [0168] [00195] 다른 양태에서, 유동 제어 시스템은 본체 측을 갖는 미세유체 본체를 포함한다. 본체 측은 본체 측에 개방된 복수 개의 포트들을 포함할 수 있고, 회전 밸브는 유동 채널이 다른 포트들 중 적어도 하나의 포트에 유체 커플링될 때 복수 개의 포트들을 밀봉한다. 특정 실시예들에서, 시스템은 합성에 의한 시퀀싱(sequencing-by-synthesis)(SBS) 프로토콜을 실행하도록 구성된다.
- [0169] [00196] 일 실시예에 따르면, 미세유체 본체 및 회전 밸브를 제공하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 미세유체 본체는 본체 측 및 서플라이 포트와 피드 포트를 포함하는 유체 네트워크를 갖는다. 서플라이 포트는 본체 측에 개방된다. 회전 밸브는 본체 측에 회전 가능하게 장착된다. 회전 밸브는 제 1 채널 포트, 제 2 채널 포트, 및 제 1 채널 포트와 제 2 채널 포트 사이에서 연장하는 유동 채널을 갖는다. 방법은 또한 제 1 채널 포트가 미세유체 본체의 서플라이 포트와 유동 연통하는 제 1 밸브 위치선으로 회전 밸브를 회전시키는 단계를 포함한다. 방법은 또한 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때, 제 1 채널 포트를 통해 그리고 유동 채널로 생체 시료를 유동시키는 단계를 포함한다. 방법은 또한 제 1 채널 포트가 본체 측에 의해 밀봉되도록 유동 채널

내의 생체 시료와 함께 회전 밸브를 제 2 밸브 위치선으로 회전시키는 단계를 포함한다. 방법은 또한 유동 채널의 생체 시료의 온도를 선택 온도로 변화시키기 위해 열 순환 작동을 수행하는 단계를 포함한다.

- [0170] [00197] 일 양태에서, 미세유체 본체는 본체 측으로 개방되어 저장부와 유동 연통하는 저장부 포트를 포함할 수 있다. 방법은 또한 제 1 채널 포트 및 저장부 포트를 정렬하도록 회전 밸브를 회전시키고, 제 1 채널 포트를 통해 저장부 내로의 유동 채널 내의 생체 시료의 유동을 유도하는 방법을 포함할 수 있다. 선택적으로, 방법은 저장부로부터 유동 채널을 통해 그리고 미세유체 본체의 피드 포트를 통해 생체 시료의 유동을 유도하는 단계를 포함한다.
- [0171] [00198] 다른 양태에서, 제 2 채널 포트는 회전 밸브가 제 2 밸브 위치선에 있을 때 피드 포트와 정렬될 수 있다.
- [0172] [00199] 다른 양태에서, 제 2 채널 포트는 회전 밸브가 제 2 밸브 위치선에 있을 때 본체 측에 의해 밀봉될 수 있다.
- [0173] [00200] 다른 양태에서, 제 1 채널 포트는 제 1 입구 포트이고 유동 채널은 제 1 유동 채널이다. 회전 밸브는 제 2 입구 포트 및 제 2 유동 채널을 포함할 수 있다. 제 2 유동 채널은 제 2 입구 포트와 제 2 채널 포트 사이를 연장할 수 있다.
- [0174] [00201] 다른 양태에서, 제 1 채널 포트는 제 1 입구 포트이고 제 2 채널 포트는 제 1 출구 포트이다. 회전 밸브는 그 사이에서 연장되는 유동 채널을 갖는 제 2 입구 포트 및 제 2 출구 포트를 포함할 수 있다.
- [0175] [00202] 다른 양태에서, 회전 밸브는 반대 방향들을 향하는 유체공학 측 및 작동 측을 포함할 수 있다. 열순환기는 작동 측과 맞물림하여 생체 시료의 온도를 제어할 수 있다.
- [0176] [00203] 다른 양태에서, 방법은 저장부로부터 유동 채널을 통해 그리고 미세유체 본체의 피드 포트를 통해 반응 챔버로 생체 시료의 유동을 유도하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 또한 반응 챔버로부터의 광 신호들을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 선택적으로, 반응 챔버는 회전 밸브에 대해 원격 로케이션을 갖는다.
- [0177] [00204] 다른 양태에서, 유동 셀은 반응 챔버를 포함한다. 반응 챔버로부터의 광 신호들을 검출하는 단계는 플로우 셀에 커플링되는 이미징 검출기를 사용하여 광 신호들을 검출하는 단계를 포함할 수 있다. 선택적으로, 이미징 검출기 및 유동 셀은 서로 고착된다.
- [0178] [00205] 일 실시예에 따르면, 본체 측, 및 서플라이 포트와 피드 포트를 포함하는 유체 네트워크를 갖는 미세유체 본체를 포함하는 시스템이 제공된다. 서플라이 포트는 본체 측에 개방된다. 시스템은 또한 본체 측에 회전 가능하게 장착 되는 회전 밸브를 포함한다. 회전 밸브는 제 1 채널 포트, 제 2 채널 포트, 및 제 1 채널 포트와 제 2 채널 포트 사이를 연장하는 유동 채널을 갖는다. 회전 밸브는 제 1 밸브 위치선과 제 2 밸브 위치선 사이에서 회전하도록 구성된다. 제 1 채널 포트는 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 미세유체 본체의 서플라이 포트와 유동 연통한다. 제 1 채널 포트는 회전 밸브가 제 2 밸브 위치선에 있을 때 미세유체 본체에 의해 밀봉된다. 시스템은 또한 회전 밸브가 제 1 밸브 위치선에 있을 때 서플라이 포트를 통해 그리고 유동 채널로 유체의 유동을 유도하도록 구성되는 펌프 조립체를 포함한다. 시스템은 또한 회전 밸브에 대해 포지셔닝되고 회전 밸브가 제 2 밸브 위치선에 있을 때 유동 채널 내에서 유체가 겪게되는 온도를 제어하도록 구성되는 열순환기를 포함한다.
- [0179] [00206] 일 양태에서, 미세유체 본체는 본체 측으로 개방되고 저장부와 유동 연통하는 저장부 포트를 포함할 수 있다. 회전 밸브는 제 1 채널 포트 및 저장부 포트가 정렬되는 제 3 밸브 위치선에 대해 회전 가능할 수 있다. 펌프 조립체는 저장부 포트를 통해 그리고 저장부 내로의 유동 채널에서의 유체의 유동을 유도하도록 구성될 수 있다. 선택적으로, 펌프 조립체는 저장부로부터 유동 채널을 통해 그리고 미세유체 본체의 피드 포트를 통해 유체의 유동을 유도하도록 구성된다.
- [0180] [00207] 다른 양태에서, 회전 밸브는 축을 중심으로 회전하도록 구성된다. 제 2 채널 포트 및 피드 포트는 축과 정렬될 수 있다.
- [0181] [00208] 다른 양태에서, 유동 채널은 제 1 유동 채널일 수 있다. 회전 밸브는 대응하는 채널 포트들 사이에서 연장되는 제 2 유동 채널을 포함할 수 있다.
- [0182] [00209] 다른 양태에서, 시스템은 피드 포트와 유동 연통하는 반응 챔버, 및 반응 챔버 내에서 지정된 반응들을 검출하도록 포지셔닝되는 검출 디바이스를 포함한다. 선택적으로, 반응 챔버는 회전 밸브에 대해 원격 로케이

션을 갖는다. 선택적으로, 시스템은 상기 반응 챔버를 갖는 유동 셀을 포함한다. 검출 디바이스는 유동 셀에 인접하게 포지셔닝되는 이미징 검출기일 수 있다. 일부 실시예들에서, 이미징 검출기 및 유동 셀은 서로 고착될 수 있다.

[0183] [00210] 일 실시예에 따르면, 입구 포트, 출구 포트 및 시료 저장부를 갖는 유체 네트워크를 갖는 미세유체 본체를 포함하는 시스템이 제공된다. 시스템은 또한 미세유체 본체에 회전 가능하게 커플링되는 회전 밸브를 포함한다. 회전 밸브는 제 1 채널 세그먼트 및 제 2 채널 세그먼트를 갖는다. 제 1 채널 세그먼트는 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 입구 포트 및 시료 저장부를 유체 커플링한다. 제 2 채널 세그먼트는 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 출구 포트 및 시료 저장부를 유체 커플링한다. 시스템은 또한 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 유체를 입구 포트 및 제 1 채널 세그먼트를 통해 시료 저장부로 유동시키도록 구성된 펌프 조립체를 포함한다. 회전 밸브는 시료 저장부가 회전 밸브에 의해 밀봉되는 제 2 밸브 포지션으로 이동하도록 구성된다. 시스템은 또한 회전 밸브가 제 2 밸브 포지션에 있을 때 시료 저장부에 열에너지를 제공하기 위해 미세유체 본체에 대해 포지셔닝되는 열순환기를 포함할 수 있다.

[0184] [00211] 다른 양태에서, 회전 밸브는 봉입된 가스(enclosed gas) 저장부를 포함할 수 있다. 봉입된 가스 저장부는 회전 밸브가 제 2 밸브 포지션에 있을 때 시료 저장부와 정렬될 수 있다. 봉입된 가스 저장부 및 시료 저장부는 반응 챔버를 형성하도록 조합될 수 있다.

[0185] [00212] 다른 양태에서, 시스템은 또한 출구 포트와 유동 연통하는 피드 채널을 포함한다. 피드 채널은 출구 포트를 반응 챔버에 유체 커플링할 수 있다. 시스템은 반응 챔버, 및 반응 챔버 내에서 지정된 반응들을 검출하도록 포지셔닝되는 검출 디바이스를 포함한다.

[0186] [00213] 다른 양태에서, 반응 챔버는 회전 밸브에 대해 원격 로케이션을 가질 수 있다. 선택적으로, 시스템은 반응 챔버를 갖는 유동 셀을 포함할 수 있다. 검출 디바이스는 유동 셀에 인접하게 포지셔닝되는 이미징 검출기일 수 있다.

[0187] [00214] 일 실시예에 따르면, 시료 저장부 및 별도의 어세이 채널(assay channel)을 갖는 유체 네트워크를 갖는 미세유체 본체를 포함하는 시스템이 제공된다. 어세이 채널은 제 1 포트와 제 2 포트 사이에서 연장된다. 유체 네트워크는 또한 피드 포트를 포함한다. 시스템은 또한 미세유체 본체의 열 제어 영역에 인접하게 포지셔닝되는 열순환기를 포함할 수 있다. 어세이 채널은 열 제어 영역을 통해 연장한다. 열순환기는 열 제어 영역에 열 에너지를 제공하도록 구성된다. 시스템은 또한 상기 미세유체 본체에 회전 가능하게 커플링되고 제 1 밸브 포지션과 제 2 밸브 포지션 사이를 이동하도록 구성되는 회전 밸브를 포함할 수 있다. 회전 밸브는 브리지 채널 및 별도의 유동 채널을 갖는다. 브리지 채널은 시료 저장부 및 어세이 채널의 제 1 포트를 유체 커플링하고, 유동 채널은 회전 밸브가 제 1 밸브 포지션에 있을 때 어세이 채널의 제 2 포트 및 피드 포트를 유체 커플링한다. 회전 밸브는 어세이 채널의 제 1 포트 및 제 2 포트를 밀봉하기 위해 제 2 밸브 포지션으로 이동하도록 구성된다.

[0188] [00215] 일 양태에서, 유동 채널은 어세이 채널로부터 생체 시료를 수용하도록 구성될 수 있다. 회전 밸브는 유동 채널이 저장부에 유체 커플링되는 제 3 밸브 포지션으로 회전하도록 구성될 수 있다. 생체 시료는 유동 채널을 통해 저장부로 유동하는 것이 허용될 수 있다.

[0189] [00216] 다른 양태에서, 시스템은 피드 포트와 유동 연통하는 반응 챔버, 및 반응 챔버 내에서 지정된 반응들을 검출하도록 포지셔닝되는 검출 디바이스를 포함한다. 선택적으로, 반응 챔버는 회전 밸브에 대해 원격 로케이션을 가질 수 있다. 선택적으로, 시스템은 또한 반응 챔버를 갖는 유동 셀을 포함한다. 검출 디바이스는 유동 셀에 인접하게 포지셔닝되는 이미징 검출기일 수 있다.

[0190] [00217] 본원에서 사용되는 바와 같이, 단수로 기술된 엘리먼트 또는 단계는 복수의 엘리먼트들 또는 단계들을 배제하지 않는 것으로 (이러한 배제가 명시적으로 언급되지 않는 한) 이해되어야 한다. 더욱이, "일 실시예"에 대한 참조들은 기술된 특징들을 또한 통합한 추가 실시예들의 존재를 배제하는 것으로 해석되도록 의도되지 않는다. 게다가, 달리 반대로 명시적으로 언급하지 않는 한, 특정 특성을 가진 엘리먼트 또는 복수의 엘리먼트들을 "포함하거나" 또는 "가진" 실시예들은 그들이 그 특성을 가지든지 간에 추가 엘리먼트들을 포함할 수 있다.

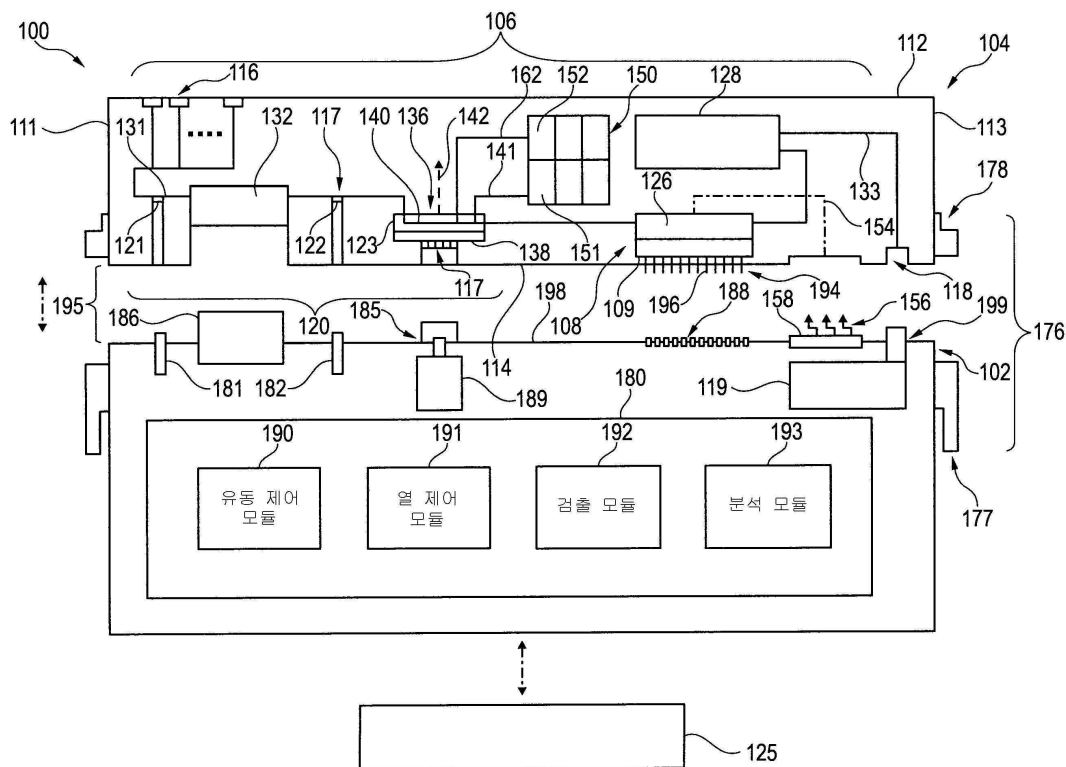
[0191] [00218] 예시된 실시예들의 컴포넌트들의 특정 어레이먼트(예컨대, 갯수, 타입들, 배치 등)가 다양한 대안 실시예들로 수정될 수 있다는 것에 주목해야 한다. 다양한 실시예들에서, 상이한 갯수의 주어진 모듈 또는 유닛이 사용될 수 있거나, 상이한 타입 또는 상이한 타입들의 주어진 모듈 또는 유닛이 사용될 수 있거나, 주어진 모듈 또는 유닛이 추가될 수 있거나 또는 주어진 모듈 또는 유닛이 생략될 수 있다.

[0192] [00219] 앞의 설명은 제한적이 아니라 예시적인 것으로 의도된다는 것이 이해되어야 한다. 예컨대, 앞서 설명된 실시예들(및/또는 이의 양태들)은 서로 조합하여 사용될 수 있다. 게다가, 다양한 실시예들의 범위로부터 벗어나지 않고 다양한 실시예들의 교시들에 특정 상황 또는 재료를 적응시키기 위해 많은 수정들이 이루어질 수 있다. 다양한 컴포넌트들의 치수들, 재료들의 타입들, 배향들, 및 본원에서 설명된 다양한 컴포넌트들의 갯수 또는 위치선들은 특정 실시예들의 파라미터들을 규정하도록 의도되며 결코 제한하는 것이 아니며 단순히 예시적인 실시예들이다. 청구항들의 사상 및 범위 내의 많은 다른 실시예들 및 수정들은 앞의 설명을 검토할 때 당업자에게 명백하게 될 것이다. 따라서, 특허가능한 범위는 첨부된 청구항들이 권리를 가지는 균등물들의 전체 범위와 함께 첨부된 청구항들을 참조로 하여 결정되어야 한다.

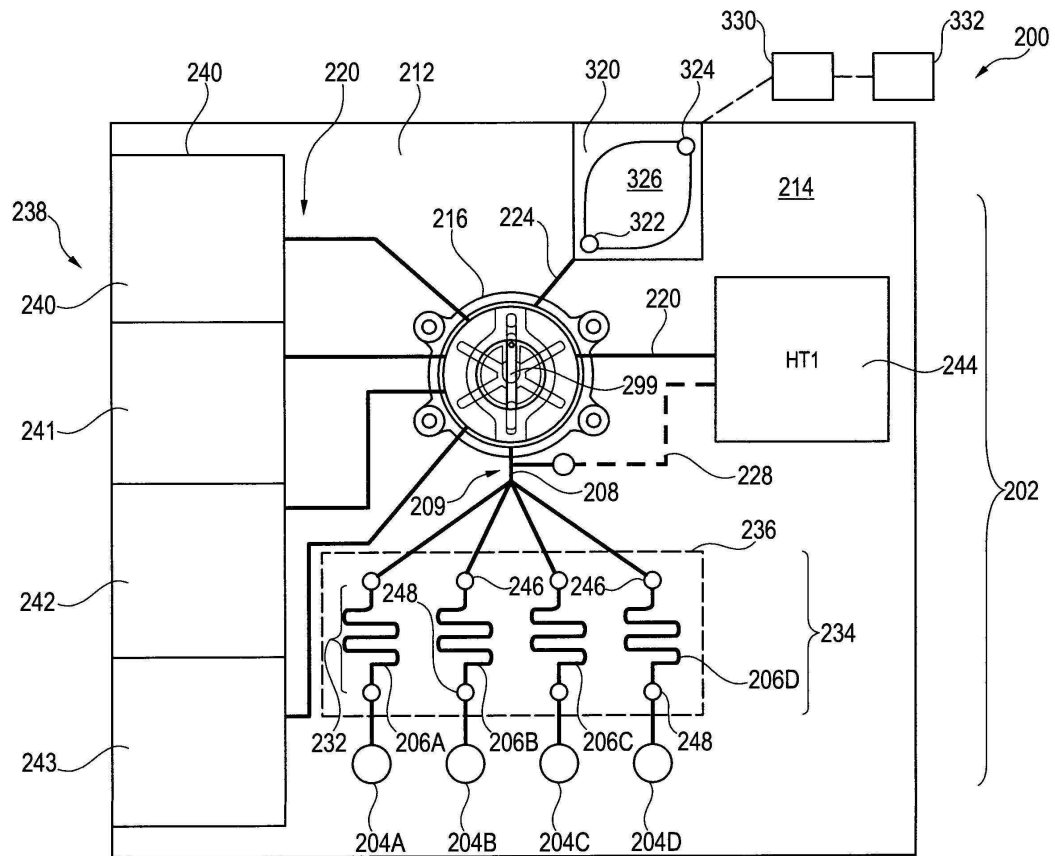
[0193] [00220] 상세한 설명에서 사용되는 바와 같이, "예시적 실시예에서"란 문구 등은 설명된 실시예가 오직 하나의 예임을 의미한다. 문구는 진보적인 청구대상을 그 실시예에 제한하도록 의도되지 않는다. 진보적인 청구대상의 다른 실시예들은 기술된 특징 또는 구조를 포함하지 않을 수 있다. 첨부된 청구항들에서, "포함하는" 및 "여기서"란 용어들은 "구성하는" 및 "여기에서"의 용어들 각각과 분명한 균등물들로서 사용된다. 게다가, 하기의 청구항들에서, "제 1", "제 2" 및 "제 3" 등의 용어들은 단순히 라벨들로서 사용되며, 자신들의 대상에 대하여 수치적 요건들을 부과하는 것으로 의도되지 않는다. 더욱이, 이하의 청구항들의 한정사항들은 기능식 형식으로 쓰여지지 않았으며, 이러한 청구항 한정사항들이 추가 구성이 없이 기능식으로 기술된 "수단"이란 문구를 명백하게 사용하지 않는 한 그리고 이러한 청구항 한정사항들이 추가 구성이 없이 기능식으로 기술된 "수단"이란 문구를 명백하게 사용할 때까지 35 U.S.C. § 112(f)에 기초하여 해석되는 것으로 의도되지 않는다.

도면

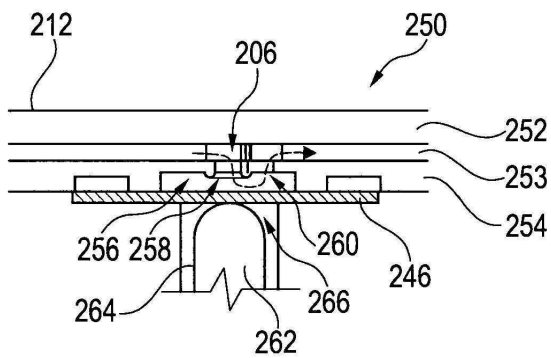
도면1



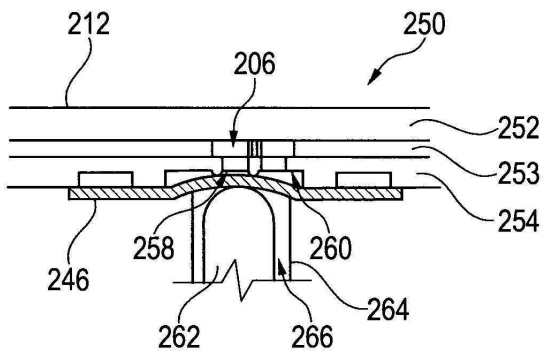
도면2



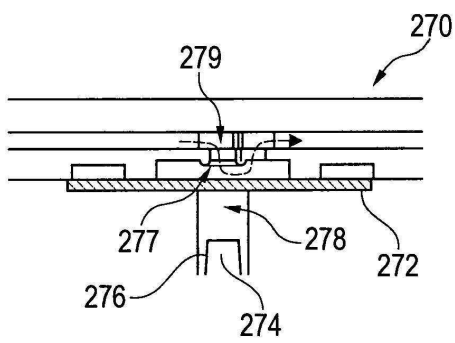
도면3



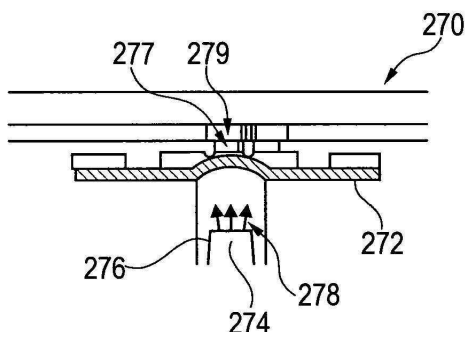
도면4



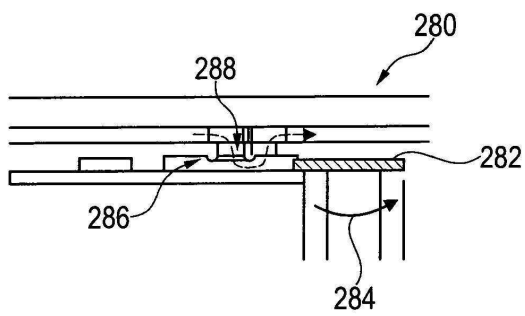
도면5



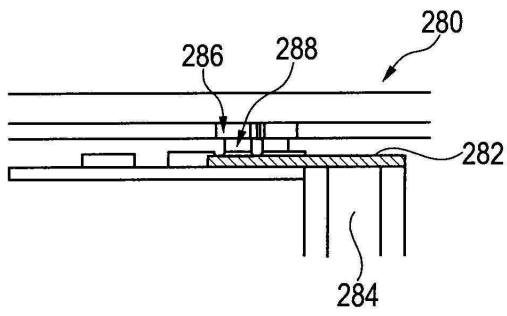
도면6



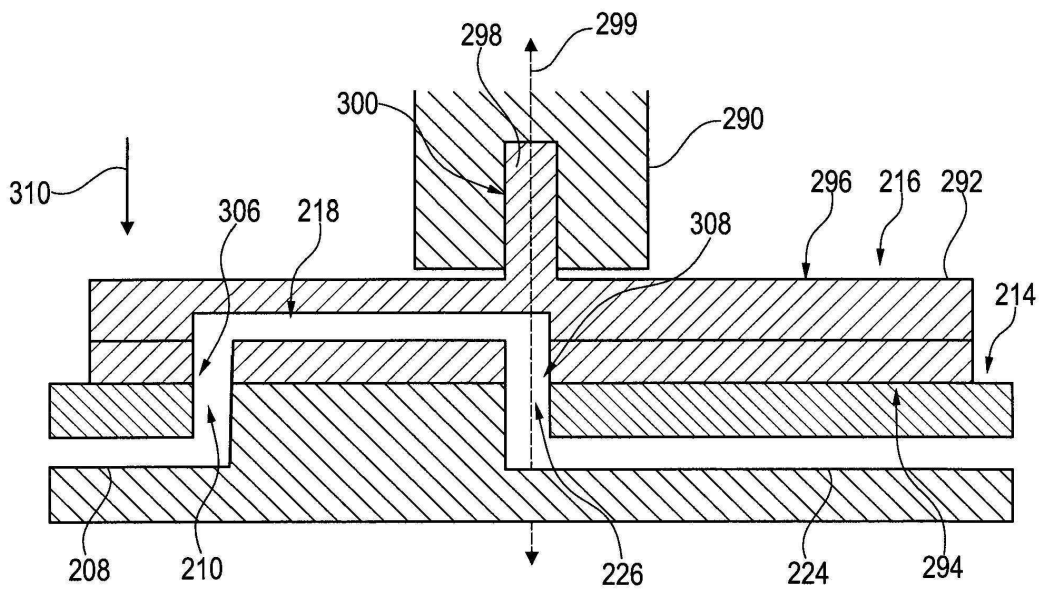
도면7



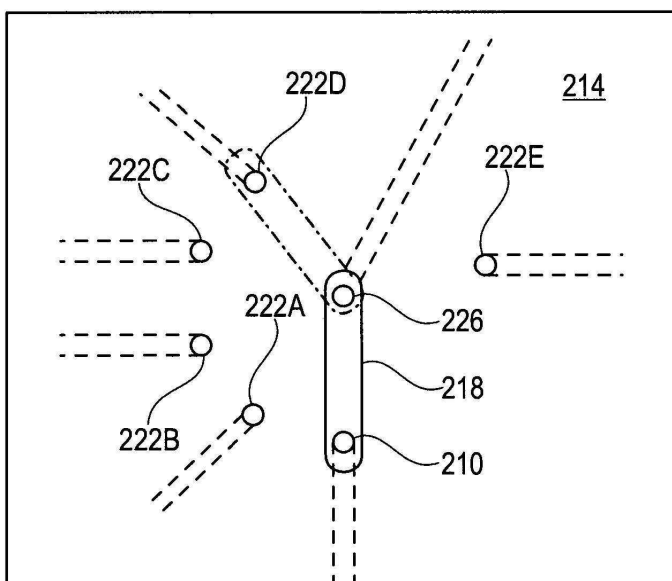
도면8



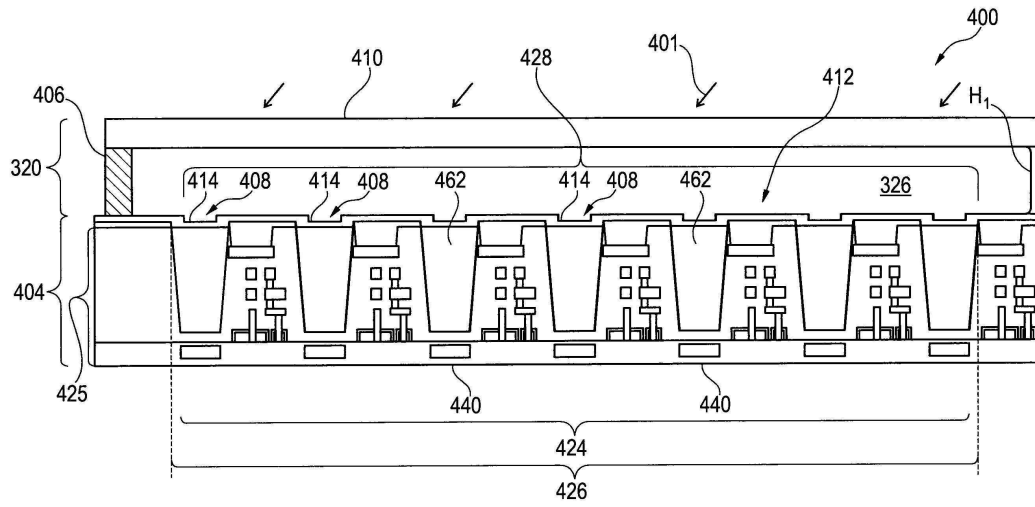
도면9



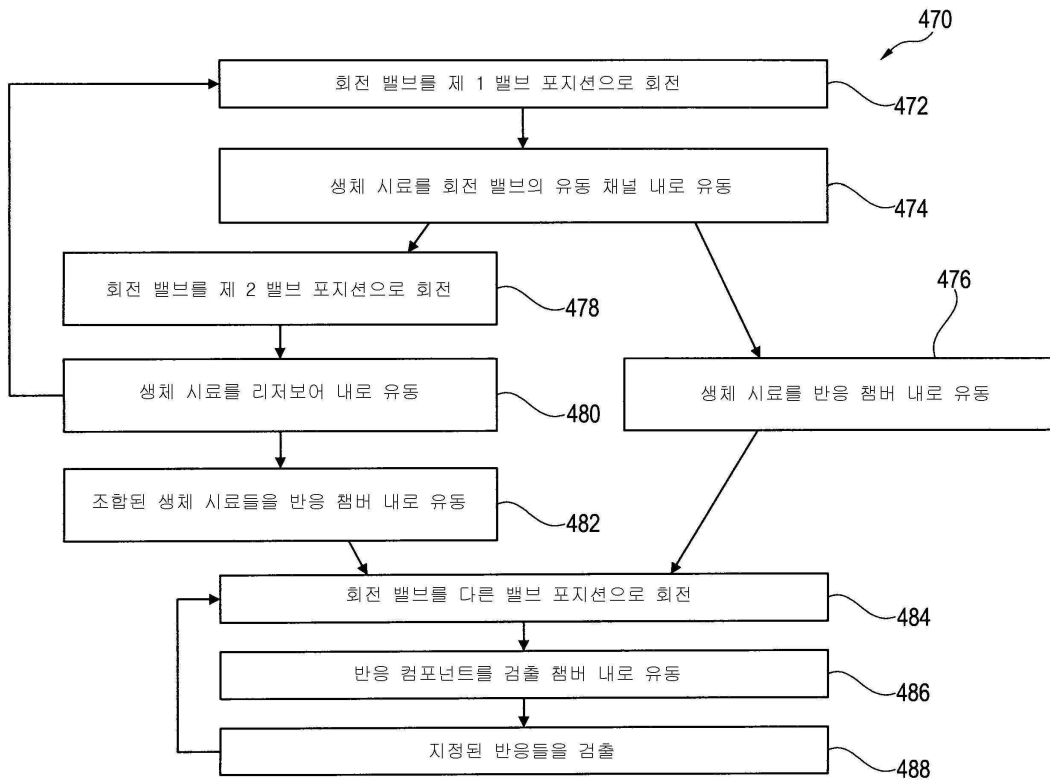
도면10



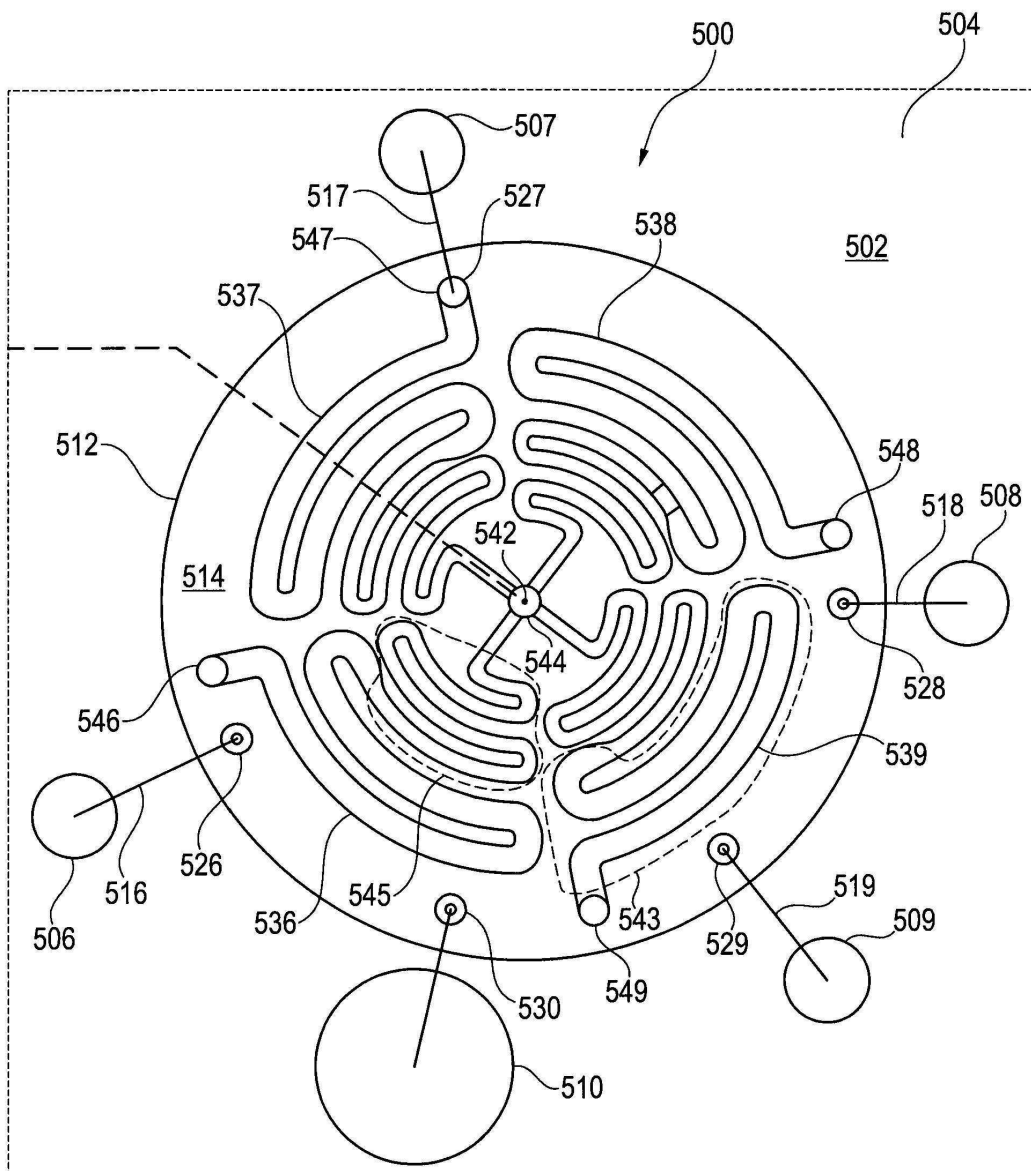
도면11



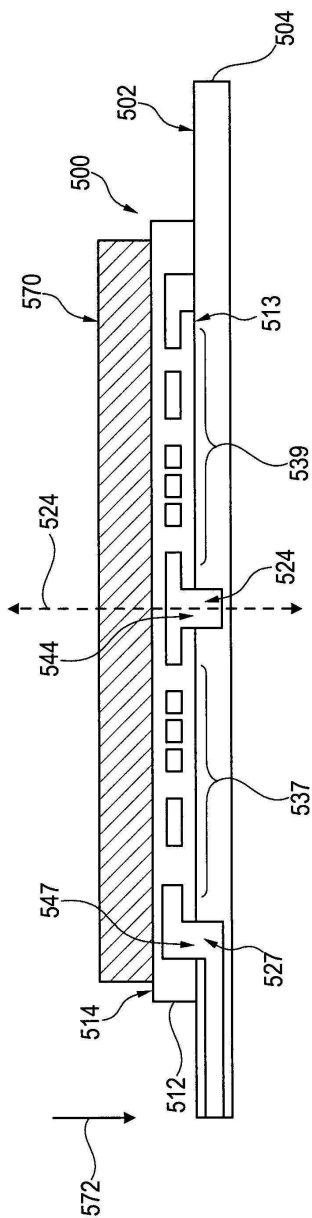
도면12



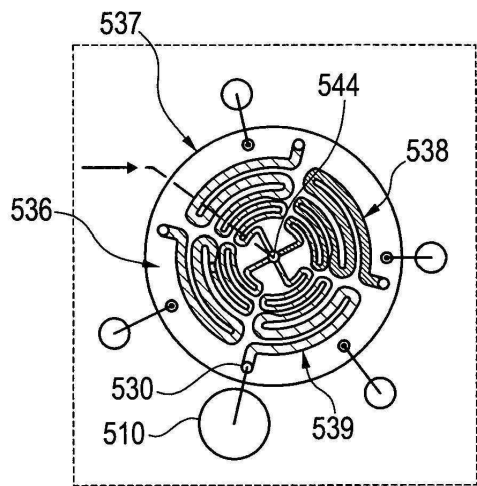
도면13



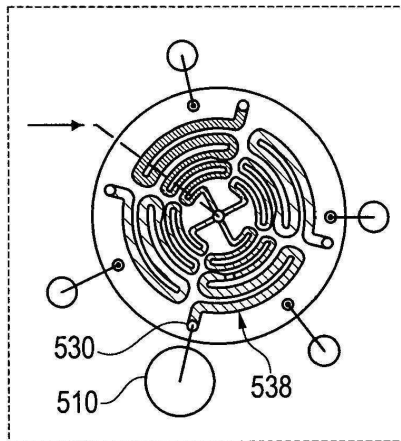
도면14



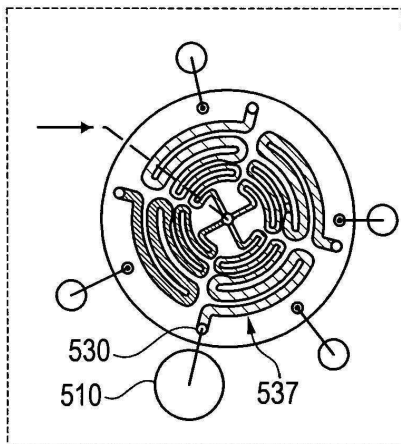
도면15a



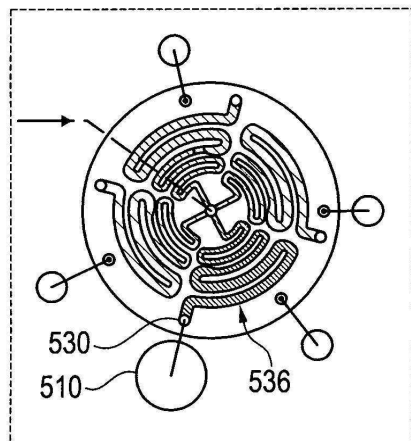
도면15b



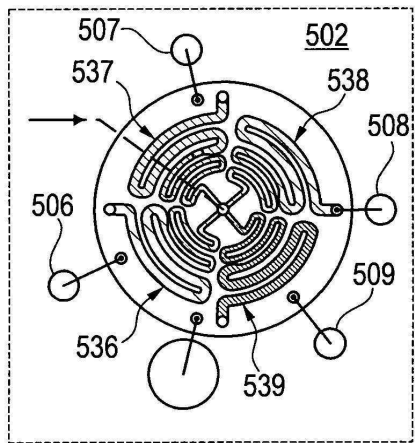
도면15c



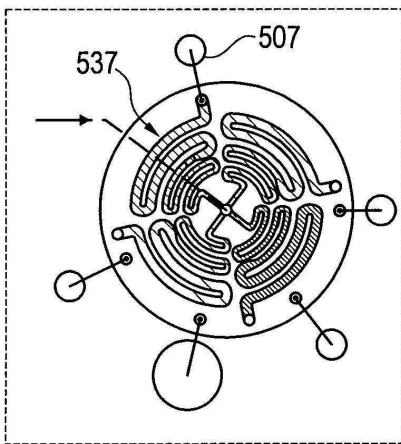
도면15d



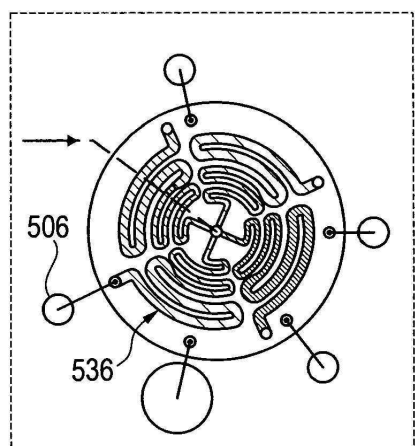
도면15e



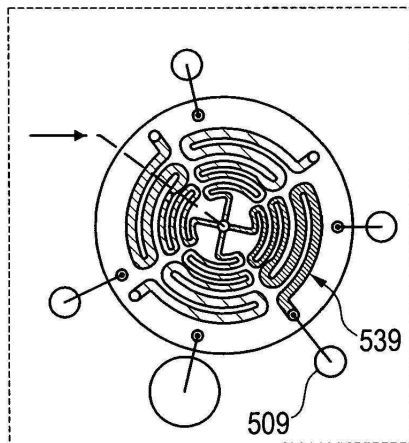
도면15f



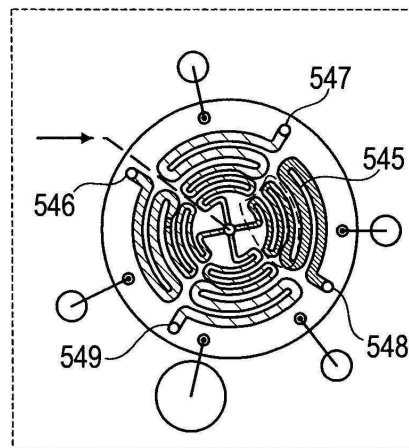
도면15g



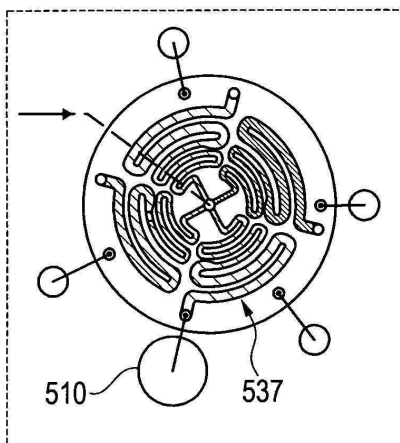
도면15h



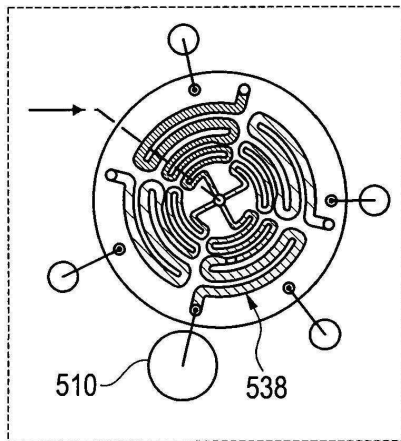
도면15i



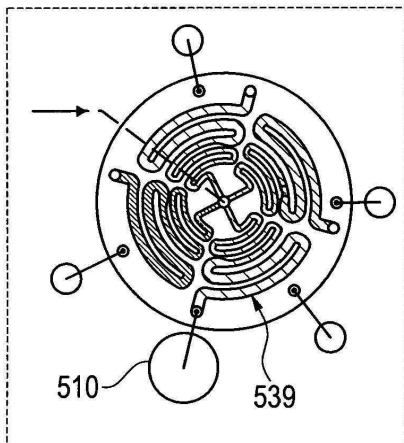
도면15j



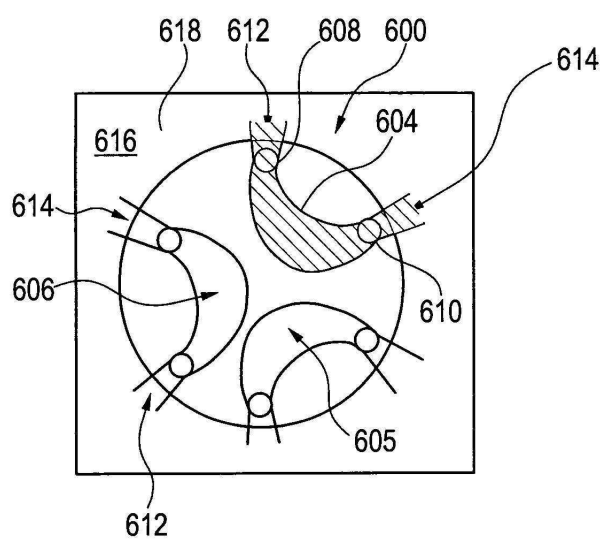
도면15k



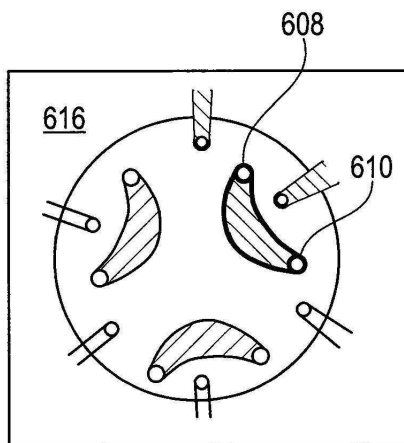
도면15l



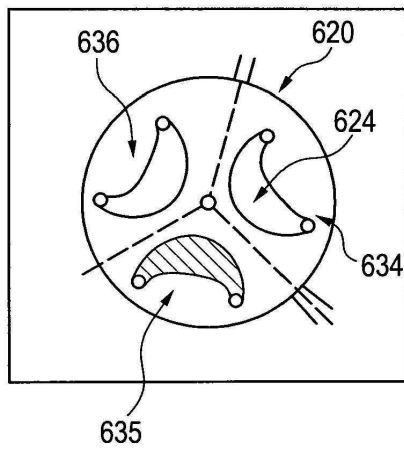
도면16



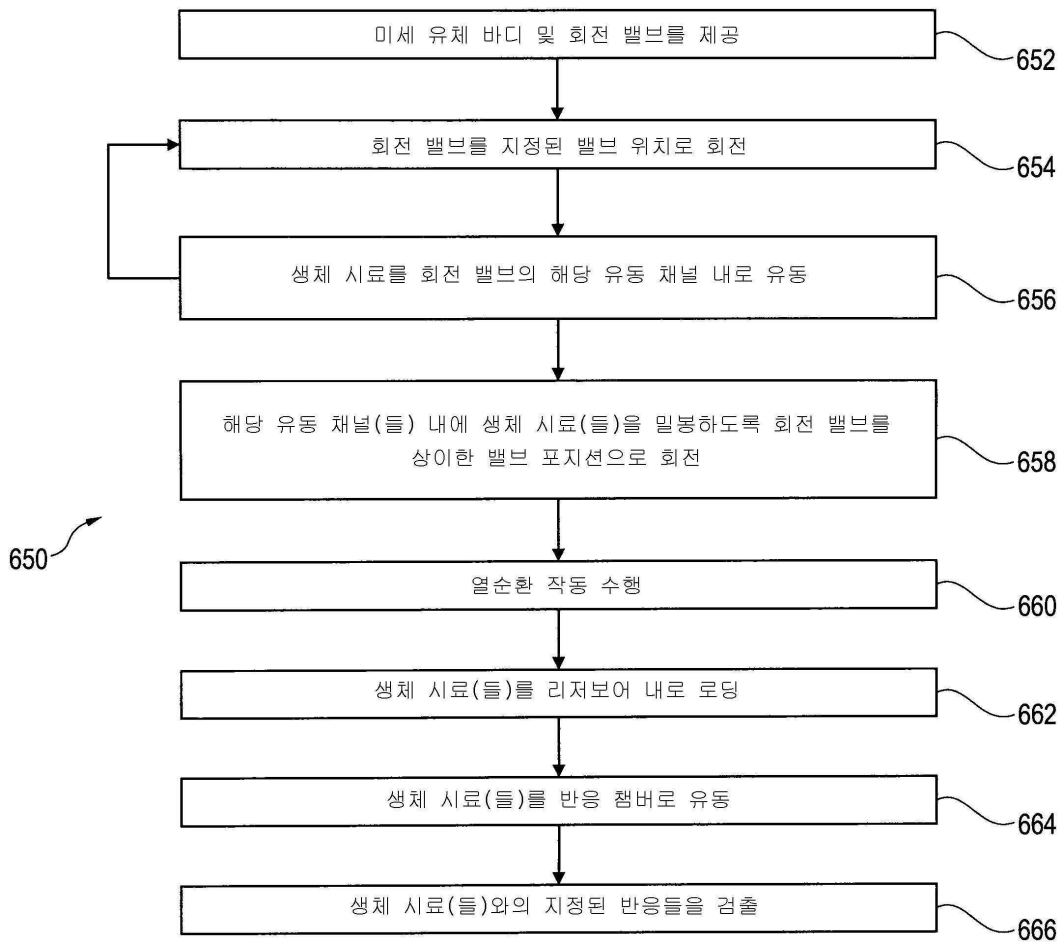
도면17



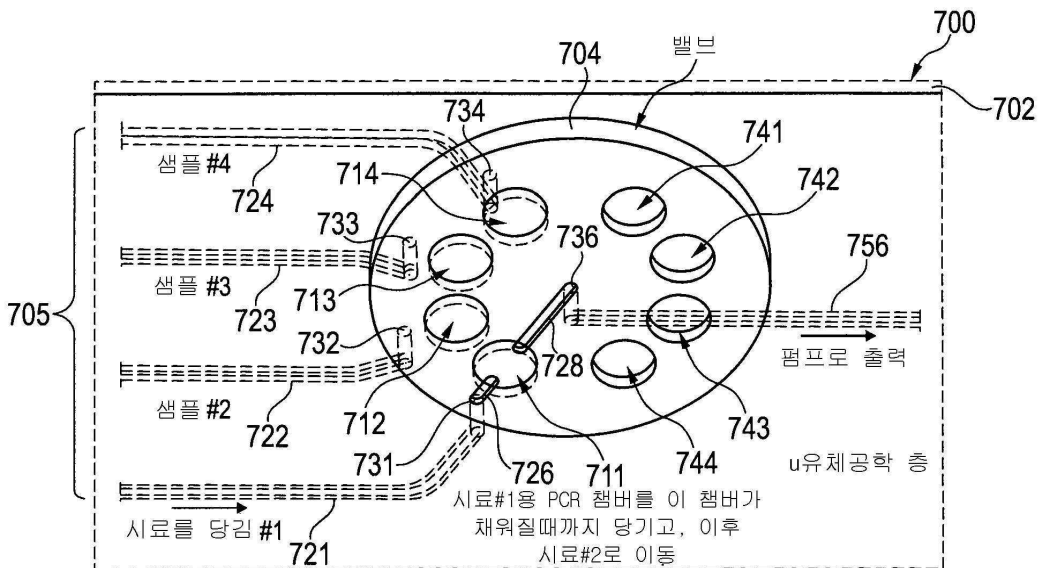
도면18



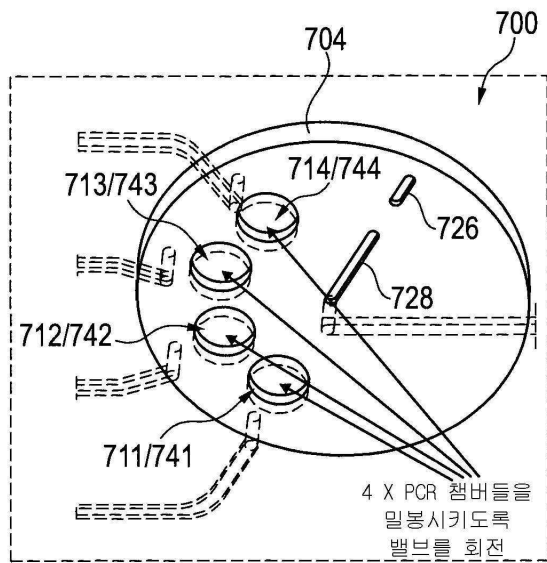
도면19



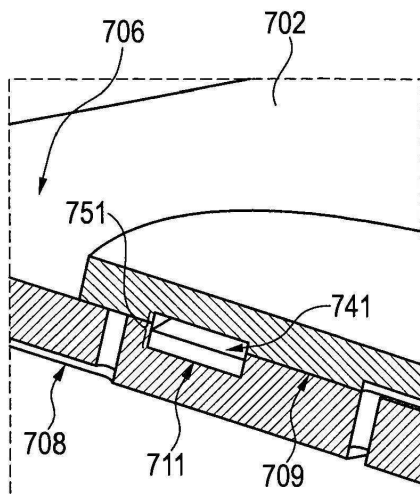
도면20



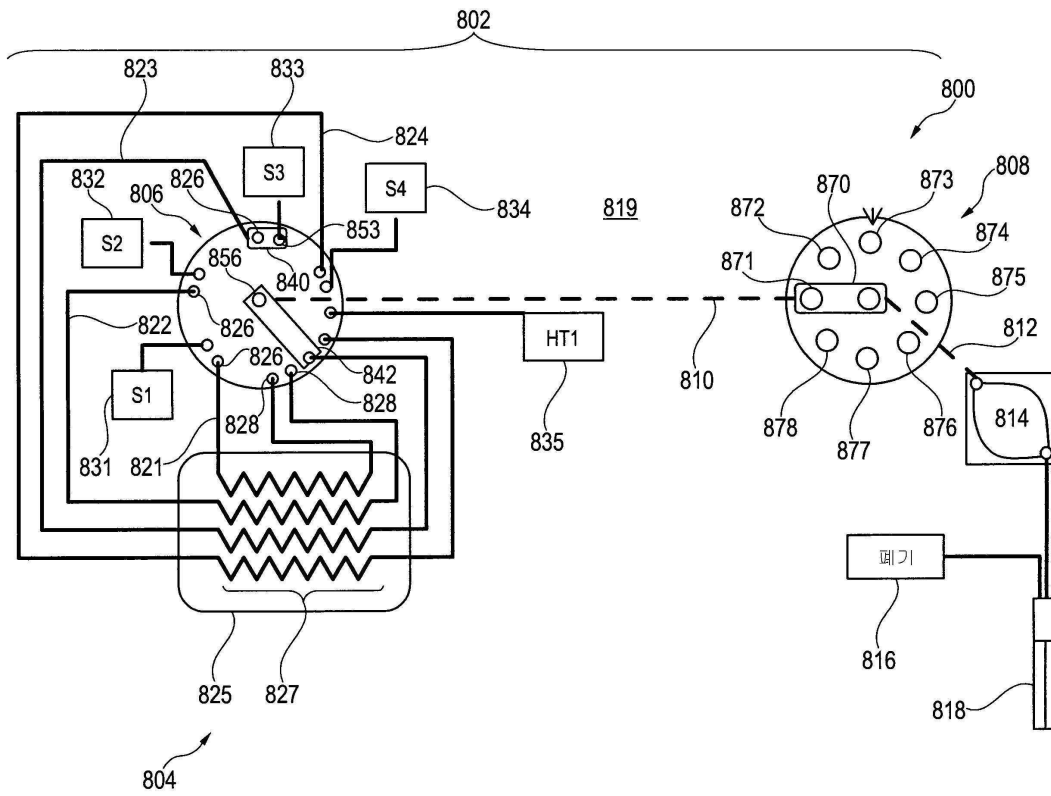
도면21



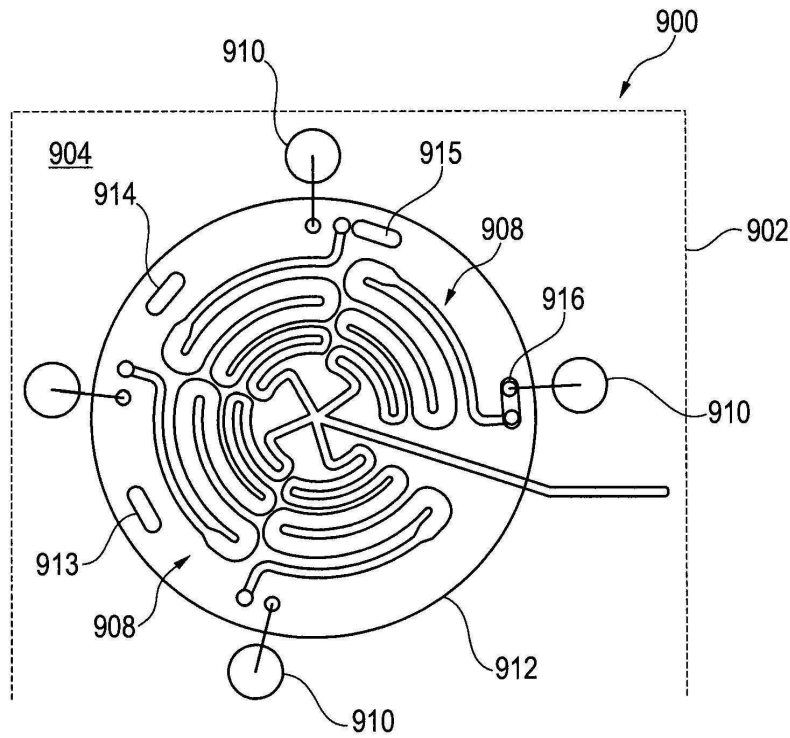
도면22



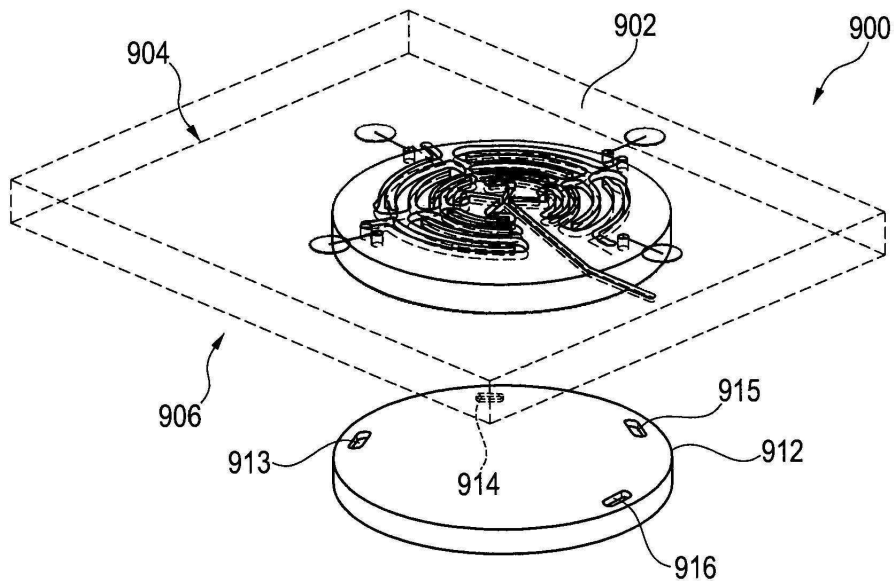
도면23



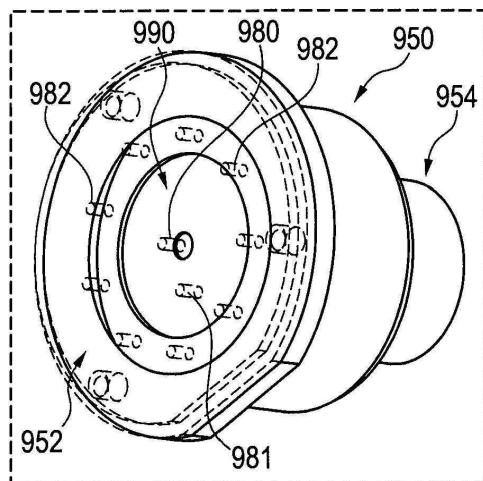
도면24



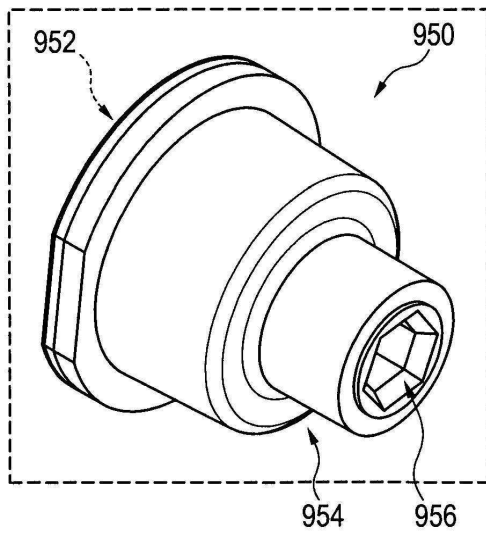
도면25



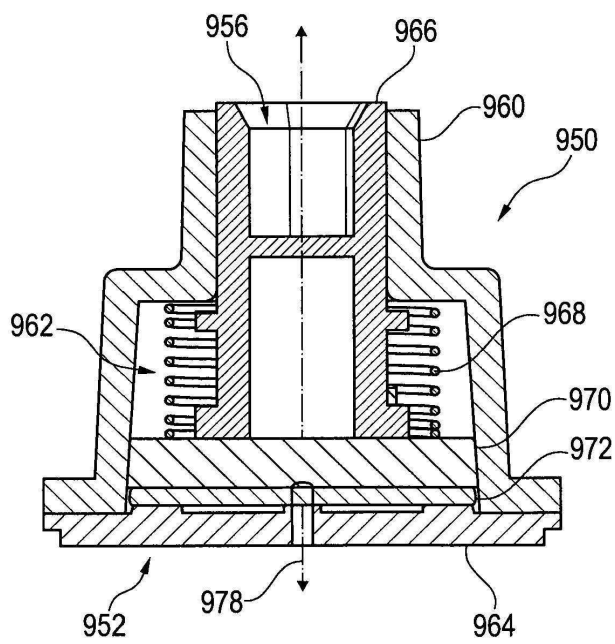
도면26



도면27



도면28



도면29

