



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103201696 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 23

(21) 申请号 201180050892. 0

GO1K 11/00(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 08. 23

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/376, 185 2010. 08. 23 US

US 2009127589 A1, 2009. 05. 21, 说明书第 29-31、37、121、294、340、385、.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 04. 22

US 7118917 B2, 2006. 10. 10, 说明书第 14 栏第 8-44 行、第 8 栏第 7-13 行、.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/048840 2011. 08. 23

US 2003138829 A1, 2003. 07. 24, 说明书第 13-14、81、116-119、125、129 段 .

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/027391 EN 2012. 03. 01

US 7015030 B1, 2006. 03. 21, 说明书第 12 栏第 5-25 行、第 18 栏第 2-22 行、说明书第 19 栏第 7-10 行、说明书第 27 栏第 32-46 行 .

(73) 专利权人 生命科技股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

US 5641400 A, 1997. 06. 24, 全文 .

US 2003089606 A1, 2003. 05. 15, 全文 .

CN 101196750 A, 2008. 06. 11, 全文 .

JP H07121248 A, 1995. 05. 12, 全文 .

(72) 发明人 T·里尔里克 J·乔丹 J·诺比雷

W·J·米莱斯基 L·霍

审查员 朱永盛

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 沈端

(51) Int. Cl.

G05D 23/20(2006. 01)

GO1N 31/00(2006. 01)

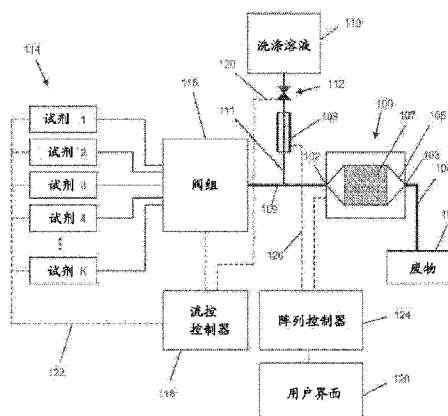
权利要求书2页 说明书12页 附图9页

(54) 发明名称

化学检测系统的温度控制

(57) 摘要

可以提供一种用于检测化学反应的装置。所述装置可以包括化学检测装置。所述化学检测装置可以包括化学传感器,所述化学传感器可以安装在所述化学检测装置上。所述装置可以另外包括阀组。所述阀组可以将多个试剂容器与所述化学检测装置流体地联接。所述装置可以另外包括热交换器和控制器。所述控制器可以控制所述阀组和所述化学检测装置之间的流体连接。所述控制器还可以构造成,经由热交换器调节来自多个试剂容器的选定试剂的温度。可以在所述选定试剂进入所述化学检测装置之前调节其温度。



1. 一种装置,所述装置包括:

化学检测装置,所述化学检测装置包括安装在其上的化学传感器;

阀组,其将多个试剂容器与所述化学检测装置流体地联接;

热交换器;和

用于控制所述阀组和所述化学检测装置之间的流体连接的控制器,其中所述控制器构造造成,在来自所述多个试剂容器的选择的试剂进入所述化学检测装置之前,经由所述热交换器调节所述试剂的温度;

其中所述阀组构造造成将来自所述多个试剂容器中储存的那些试剂的选择的试剂提供给所述化学检测装置;以及

所述化学检测装置包括散热器,其中所述热交换器包括第一通道和第二通道,所述第一通道与所述阀组的输出和所述化学检测装置的入口流体地联接,且所述第二通道与所述散热器流体地联接,且其中所述第一通道和第二通道彼此未流体地联接。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述化学检测装置包括具有风扇或泵并且被空气或流体冷却的散热器。

3. 根据权利要求1所述的装置,其中所述热交换器是散热器型金属块,其放置成紧邻所述阀组,以通过热辐射加热所述阀组。

4. 根据权利要求1所述的装置,其中所述多个试剂容器中的每一个包括各自的温度传感器,所述温度传感器与所述控制器电学地联接。

5. 根据权利要求1所述的装置,其中所述化学检测装置包括:含有多个形成在电路支持基质中的传感器的传感器芯片,和设置在所述电路支持基质上的微孔阵列,

其中每个传感器包含具有浮动栅的化学敏感场效应晶体管(chemFET),并且

其中所述 chemFET 构造造成产生至少一种与在其附近的一种或多种反应产物的浓度或存在有关的电信号,并且每个微孔设置在至少一个传感器上。

6. 根据权利要求5所述的装置,其中所述传感器芯片具有用于流体流入的入口和用于所述流体流出的出口。

7. 根据权利要求6所述的装置,其中所述传感器芯片具有:放置在所述入口处的第一温度传感器、放置在所述出口处的第二温度传感器以及放置在所述传感器芯片的2个相对角处的第三温度传感器和第四温度传感器,且其中所述4个温度传感器与所述控制器联接。

8. 根据权利要求1所述的装置,其中所述热交换器包括一个或多个加热元件以加热在其中穿过的流体。

9. 根据权利要求1所述的装置,其中所述控制器构造造成,在所述选择的试剂进入所述化学检测装置之前,调节所述试剂的温度,以减少所述试剂和所述化学传感器之间的温度梯度。

10. 根据权利要求1所述的装置,其中所述控制器构造造成,将所述化学检测装置的温度维持在预定范围内。

11. 根据权利要求1所述的装置,其中所述控制器构造造成,通过调节流动穿过所述化学检测装置的选择的试剂的流速,控制所述化学检测装置的温度。

12. 一种用于控制流动穿过化学检测装置的流体的温度的方法,所述方法包括:

从要递送给所述化学检测装置的多种试剂中选择一种试剂；
监测所述化学检测装置的温度；
监测所述流体的温度；和

在所述流体流动穿过所述化学检测装置之前，调节所述流体的温度，其中所述调节包括：在所述流体流动穿过所述化学检测装置之前，使用来自所述化学检测装置的废热来加热所述流体。

13. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述使用废热包括：在所述流体流入所述化学检测装置之前，使所述废热在热交换器中循环以加热所述流体。

14. 根据权利要求 13 所述的方法，其中所述流体在流动穿过所述化学检测装置之前在所述热交换器内部在第一通道中循环，所述第一通道与所述废热在其中循环的第二通道邻近，但是流体地分离。

15. 根据权利要求 12 所述的方法，所述方法另外包括：使用阀组，从多种试剂中选择所述流体。

16. 根据权利要求 12 所述的方法，其中所述化学检测装置包括：含有多个形成在电路支持基质中的传感器的传感器芯片，和设置在所述电路支持基质上的微孔阵列，

其中每个传感器包含具有浮动栅的化学敏感场效应晶体管 (chemFET)，

其中所述 chemFET 构造成产生至少一种与在其附近的一种或多种反应产物的浓度或存在有关的电信号，并且每个微孔设置在至少一个传感器上；并且

其中所述监测所述化学检测装置的温度包括：监测在流体入口处、在流体出口处和在传感器芯片的 2 个相对角处的温度。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，所述方法另外包括：控制在所述传感器芯片上的加热元件，以加热所述传感器芯片。

18. 根据权利要求 16 所述的方法，所述方法另外包括：通过增加或降低所述传感器芯片的偏倚电流、偏倚电压或工作频率，电学地操纵所述传感器芯片以升高或降低温度。

19. 根据权利要求 12 所述的方法，所述方法另外包括：维持所述化学检测装置和所述流体的温度在彼此的预定范围内。

20. 根据权利要求 12 所述的方法，所述方法另外包括：调节流动穿过所述化学检测装置的流体的流速。

化学检测系统的温度控制

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求以前于 2010 年 8 月 23 日提交的美国临时专利申请系列号 61/376, 185 的优先权权益, 并通过引用将其公开内容作为整体并入。

[0003] 本申请也通过引用将于 2010 年 5 月 24 日提交的美国专利申请系列号 12/785, 667 作为整体并入。

背景技术

[0004] 电化学检测是有吸引力的, 因为它会提供高灵敏度、小尺寸、低成本、快响应和与微制造工艺的相容性 (参见, 例如, Hughes 等人, Science, 254:74-80(1991); Mir 等人, Electrophoresis, 30:3386-3397(2009); Trojanowicz, Anal. Chim. Acta, 653:36-58(2009); 和, Xu 等人, Talanta, 80:8-18(2009).)。这些特征已经导致基于电流信号、电位信号或阻抗信号的多种传感器的开发以及它们装配进用于化学、生物化学和细胞用途的阵列中 (参见, 例如, Yeow 等人, Sensors and Actuators B44:434-440(1997); Martinoia 等人, Biosensors & Bioelectronics, 16:1043-1050(2001); Hammond 等人, IEEE Sensors J., 4:706-712(2004); Milgrew 等人, Sensors and Actuators B103:37-42(2004); Milgrew 等人, Sensors and Actuators B, 111-112:347-353(2005); Hizawa 等人, Sensors and Actuators B, 117:509-515(2006); Heer 等人, Biosensors and Bioelectronics, 22:2546-2553(2007); Barbaro 等人, Sensors and Actuators B, 118:41-46(2006); 和 erson 等人, Sensors and Actuators B, 129:79-86(2008); Rothberg 等人, U. S. patent publication 2009/0127589; 和, Rothberg 等人, U. K. patent application GB24611127.)。通常, 在这样的系统中, 将分析物随机地分布在诸如微孔 (在本文中也称作“孔”) 或反应室等限制区的阵列中, 并由流控系统 将试剂递送至这样的区域, 所述流控系统引导试剂流过含有传感器阵列的流动池。通过一个或多个与每个微孔关联的电子传感器, 可以监测在其中发生反应的微孔以及在 其中不发生反应的空孔。

[0005] 这样的系统容易发生许多相关的现象, 所述现象使得高灵敏度测量面临挑战。这样的现象包括: 就生物反应效率而言非最佳的温度, 在传感器阵列和流动池的不同位置之间的热梯度, 和没有处于热平衡中的系统部件。这些现象会影响收集的信号的质量。

[0006] 目前, 用于控制这些现象的常规实践包括: 依赖于来自流控系统的流体而降低总体表面芯片温度, 使用在更低温度运行的更小的半导体传感器, 包含被动机械式散热器 (例如, 金属导体), 和添加主动式散热器 (例如, 冷却风扇)。其它常见的技术包括: 使用常规的温度控制装置, 诸如 Peltier 装置等。其它技术包括: 使用温度参照传感器, 记录由阵列内的温度差引起的输出信号中的噪音, 如在 Rothberg 等人 (上面引用的公开的专利申请) 中所述。然后通过常规信号处理技术从输出信号中减去这样的噪音。但是, 所有这些方法不能主动地控制总体系统温度, 因此, 它们最终会降低生物反应的总效率。

[0007] 考虑到上述内容, 有利的是, 可以获得这样的方法和装置: 其用于控制和优化包括半导体传感器的系统的温度, 通过调节和监测所述系统的不同部件的温度, 使得所述温度

在生物学上与反应所需的温度匹配。

附图说明

- [0008] 图 1 解释了根据本教导的一个实施方案的流体系统的组件。
- [0009] 图 2 解释了根据本教导的一个实施方案的用于测序仪的温度控制系统的框图。
- [0010] 图 3A-3C 解释了根据本教导的一个实施方案的阀组 (valve block) 的一个实施方案。
- [0011] 图 4A 解释了根据本教导的另一个实施方案的用于测序仪的温度控制系统的框图。
- [0012] 图 4B 解释了根据本教导的另一个实施方案的用于测序仪的温度控制系统的框图。
- [0013] 图 5 解释了根据本教导的一个实施方案的温度控制过程的流程图。
- [0014] 图 6 解释了根据本教导的另一个实施方案的温度控制过程的流程图。
- [0015] 图 7 解释了根据本发明的一个实施方案的控制器。

具体实施方式

[0016] 当生物反应所处的温度在所述反应中到处一致时,所述生物反应最好地进行。生物反应可以对温度变化是非常敏感的。甚至 1 度或 2 度的温度差可以对生物反应产生显著影响。例如,在错误的温度,细胞可以在微生物学水平受到创伤。细胞中的 DNA 可能变得缠乱或爆裂。使生物反应具有受控的且一致的热环境,会允许生物反应以更佳且一致的方式进行,同时还会简化生物反应的分析。

[0017] 但是,当使用传感器时,从传感器产生的热可以向生物反应添加热量。由于热量从传感器阵列递送至流体,随着由流控系统递送的流体从传感器阵列的流动室的入口流至出口,流体会升高温度。这可以导致在传感器阵列的流动室的不同位置之间的热梯度。由于生物反应的热环境在传感器阵列的流动室内存在差异,生物反应可以变化,它们用于总体分析的价值下降。

[0018] 在一个实施方案中,在测序仪内包含计算机芯片,所述计算机芯片包括传感器阵列和流控系统,所述流控系统 will 试剂递送至传感器阵列。测序仪控制流体经过传感器阵列的流动室的流动,收集从各个传感器检测到的数据,并对收集的数据执行某些处理后分析算法,然后将它最终向外输出。构成测序仪的电子器件会产生过量的热,所述热会增加芯片和周围环境的环境温度。

[0019] 公开的实施方案可以在不同的环境中工作。在一个实施方案中,所述环境是这样的环境:其将多种试剂递送至多个反应,所述反应在大规模电子传感器阵列上面进行并通过后者进行监测。所述环境包括:半导体传感器(“传感器”)、在所述传感器上面流过的流体、和读出所述传感器的机器。

[0020] 在一个实施方案中,所述环境包括传感器阵列。所述传感器阵列可以包括电荷耦合器件、化学场效应晶体管 (chemFET)、离子敏感的场效应晶体管 (ISFET) 或浮动栅 ISFET,在其上面存在由流动池限定的流动路径。传感器类型的该列表不应当视作限制性的,而是仅仅视作示例性的。

[0021] 根据本发明的一个实施方案的化学检测系统可以包括下述的：(a) 传感器阵列，其包含形成在电路支持基质中的多个传感器，所述阵列的每个传感器包含具有浮动栅的 chemFET，所述 chemFET 被构造成产生至少一个与在其附近的一种或多种反应产物的浓度或存在有关的电信号；和微孔阵列，其设置在所述电路支持基质上，使得每个微孔被设置在至少一个传感器上，其中一个或多个微孔含有分析物；和 (b) 用于递送试剂给微孔阵列的流控系统，所述流控系统包含具有一个入口、一个出口和一个流动室的流动池，所述流动室限定试剂从入口至出口所经过的流动路径，其中所述流动室被构造成在微孔的开放部分上面在流动路径中横向地递送试剂。

[0022] 一个实施方案包括，用于控制和优化在其中发生生物反应的环境的温度的方法和装置。实施方案也解决了在传感器的不同位置提供一致的且可控的温度的问题。一个实施方案如下解决了该问题：除了别的以外，使用得自其它系统组件的“废”热来补偿流体、传感器和机器之间的固有热失配。通过这样做，会允许在整个传感器表面的不同位置之间优化生物反应，并使得结果在运行和外环境之间是一致的。

[0023] 本发明的一个实施方案可以提供一种装置。所述装置可以包括化学检测装置。所述化学检测装置可以包括化学传感器，所述化学传感器可以安装在所述化学检测装置上。所述装置可以另外包括阀组。所述阀组可以使多个试剂容器在流体学上与所述化学检测装置联接。所述装置可以另外包括热交换器和控制器。所述控制器可以控制阀组和化学检测装置之间的流体连接。所述控制器也可以构造成经由热交换器调节来自多个试剂容器的选定试剂的温度。可以在所述试剂进入化学检测装置之前调节选定试剂的温度。

[0024] 在图 1 中图解了在本发明的一个实施方案内的测序仪的组件。流动池和传感器阵列 100 包含与传感器阵列可操作地关联的反应限制区阵列（其可以包含微孔阵列），所以，例如，每个微孔具有适用于检测目标分析物或反应性质的传感器。微孔阵列可以与传感器阵列集成为单个芯片，如下面更完整地解释的。流动池可以具有多种用于控制试剂在微孔阵列上面的路径和流速的设计。在有些实施方案中，流动池是微流控装置。也就是说，它可以用微型加工技术或精确模塑来制造，以包括额外的流体通道、室等。在一个方面，流动池包含入口 102、出口 103 和流动室 105，所述流动室 105 用于限定试剂在微孔阵列 107 上面的流动路径。下面更完整地描述了流动池的实施方案。

[0025] 在离开流动池和传感器阵列 100 以后，试剂被排入废物容器 106 中。根据一个实施方案，所述测序仪的功能是，将不同的试剂以预定的次序、预定的流速递送至流动池和传感器阵列 100 预定的持续时间，并测量微孔中的物理和 / 或化学参数，所述参数会提供关于在微孔中发生的反应的状态的信息，或在空孔的情况下，提供关于流动池中的物理和 / 或化学环境的信息。为此，流控控制器 118 通过线 120 和 122 来控制多个试剂 114 的驱动力和常规仪器控制软件（例如 Lab View (National Instruments, Austin, TX)）对阀门（例如，112 和 116）的操作。通过泵、气压或其它常规方法，可以驱动所述试剂穿过流体通道、阀门和流动池。

[0026] 在将单个参比电极 108 设置在流动池和传感器阵列 100 上游的实施方案中，在整个多步骤反应过程中，使单个流体或试剂接触参比电极 108。这通过图 1 所示的构型来实现，其中阀组 116 将试剂 1 至 K114 穿过通道 109 引导至流动池 105。当那些试剂流动时，阀门 112 被关闭，从而防止任何洗涤溶液流入通道 109 中。尽管洗涤溶液的流动被停止，在

参比电极 108、通道 109 和传感器阵列 107 之间仍然存在不间断的流体和电通信。在大多数情况下,试剂 1 至 K 当流过通道 109 时会扩散进通道 111 中,但是选择参比电极 108 与通道 109 和 111 的连接点之间的距离,使得在共同通道 109 中流动的试剂几乎没有或不会到达参比电极 108。该实施方案的其它组件包括阵列控制器 124,其用于提供偏压电压(bias voltage)和计时和控制信号给传感器阵列(如果这样的组件没有集成在传感器阵列中),并用于收集和/或处理输出信号。通过用户界面 128,可以显示和输入来自流动池和传感器阵列 100 的信息以及仪器设置和控制。

[0027] 在一个或多个实施方案中,控制所述系统的温度,使得它与生物反应所需的温度匹配。

[0028] 如下解决传感器阵列的热敏感性:在预定温度维持传感器阵列,所述预定温度适合延伸反应,且允许测量氢离子浓度和/或 pH 的变化。在一个方面,这样的温度是在 25℃ 至 75℃ 范围内。在一个实施方案中,在整个多步骤反应过程中,预定温度是恒定的。

[0029] 现在参考图 2,图 2 解释了根据本教导的一个实施方案的用于测序仪 200 的温度控制系统的框图。所述测序仪 200 可以包括控制器 206、化学检测装置 204、热交换器 202、阀组 230 和多个试剂容器 224.1 ~ 224.K(K 是大于 1 的整数数字)。所述多个试剂容器 224.1 ~ 224.K 可以通过各自的通道 228.1 ~ 228.K 与阀组 230 流体地联接。所述控制器 206 可以监测和调节化学检测装置 204、热交换器 202、阀组 230 和被包含在多个试剂容器 224.1 ~ 224.K 内的试剂的温度。在一个或多个实施方案中,所述控制器 206 可以是计算装置,其包括 CPU、内存、非易失性存储器(例如,硬驱)和其它外围设备。

[0030] 所述化学检测装置 204 可以是测序仪 200 的读数器系统。所述化学检测装置 204 可以包括传感器芯片 208,且可以读出来自传感器芯片 208 的数据。所述传感器芯片 208 可以包括图 1 的流动池和传感器阵列 100。所述化学检测装置 204 可以产生热,其中控制器 206 通过放置在化学检测装置 204 上的温度传感器 234 可以监测所述化学检测装置 204 的温度。所述控制器 206 可以控制所述化学检测装置 204 的温度,使得它不会影响传感器芯片 208 中的化学反应。

[0031] 所述传感器芯片 208 可以包括用于流体(例如,选择的试剂和它的反应产物)流入的入口 218 和用于流体流出的出口 220。当空闲时或在特定频率运行时,所述传感器芯片 208 可以生成热。产生的热的量可以取决于晶体管的数目、过程节点(例如,0.18 μm CMOS 技术)、传感器芯片 208 的工作电压和工作频率。所述传感器芯片 208 可以包括:放置在入口 218 附近的第一温度传感器 216、放置在出口 220 附近的第二温度传感器 210 以及放置在所述传感器芯片 208 的 2 个相对角处的第三温度传感器 214 和第四温度传感器 212。所述 4 个温度传感器 210、212、214 和 216 可以与控制器 206 电学地联接,使得可以监测在传感器芯片 208 的不同位置处的温度。在一个实施方案中,所述传感器芯片 208 可以安装在化学检测装置 204 上。

[0032] 可能需要监测在多个试剂容器 224.1 ~ 224.K 中的试剂的温度,因而,包含的每种试剂可以具有一个对应的温度传感器 226,后者与控制器 206 电学地联接。在一个实施方案中,阀组 230 可以选择所述试剂之一以流入传感器芯片 208 中。所述选择的试剂可能需要处于就特定生物反应而言最适的温度,且可能需要与机器温度和传感器表面温度密切地匹配。在没有温度控制的情况下,可能存在温度梯度,所述温度梯度会降低生物反应的总体反

应效率。

[0033] 所述热交换器 202 可以将热从所述系统的一个组件传递至另一个组件,在必要时向所述系统添加热或从所述系统除去热。所述热交换器 202 可以使用由一些或所有在上面列出的组件产生的热源(例如,废热)。在一个实施方案中,所述热交换器 202 可以经由通道 232 与化学检测装置 204 的温度控制装置流体地联接,以从化学检测装置 204 或从传感器芯片 208 得到废热。此外,所述热交换器 202 可以包括一个或多个加热元件(未显示)以产生外来热,或可以将外来热输出至外部排出装置。所述热交换器 202 可以不是特定组件,而是可以替代性地由多个组件来代表,在控制器 206 的控制下,所述多个组件将热从一个组件传递至另一个组件,或者向所述系统添加热或从所述系统除去热。在一个实施方案中,所述热交换器 202 可以包括温度传感器 222,以帮助控制器 206 监测热交换器 202 的温度。

[0034] 所述热交换器 202 可以由控制器 206 控制。所述控制器 206 可以输入来自温度传感器的模拟或数字信号,所述温度传感器散布地安装在测序仪中(例如,温度传感器 210、212、214、216、234、222、226.1 ~ 226.K)。所述输入模拟或数字信号可以代表由各个温度传感器感知的温度。参考图 2,所述控制器 206 可以通过温度传感器 210、212、214 或 216 之一接收代表传感器芯片 208 的温度的信号。并且,所述控制器 206 可以通过温度传感器 234 接收代表化学检测装置 204 的温度的信号。此外,所述控制器 206 可以通过温度传感器 226.1 ~ 226.K 接收代表试剂的温度的信号。并且,所述控制器 206 可以通过温度传感器 222 接收代表热交换器 202 的各个组件的温度的信号。所述控制器 206 可以控制热交换器 202,以将热从具有过多热的系统组件传递至需要添加热的系统组件。

[0035] 所述控制器 206 可以采取各种动作,并控制所述系统的不同组件,以便管理所述系统的温度。传感器芯片 208 的基座或化学检测装置 204 可以包括可被控制器 206 控制的温度控制装置。例如,在一个实施方案中,所述化学检测装置 204 可以包括散热器,所述散热器具有使用空气或流体进行热控制的风扇或泵。所述控制器 206 可以如下控制化学检测装置 204 的温度:开启或关闭温度控制装置,以维持化学检测装置 204 的温度在预定范围内(例如,就特定化学反应而言最佳的中心温度 $\pm$ 几度)。热交换器 202 使用空气或其它适当的流体,可以传递热。在一个实施方案中,所述系统可以包括用于控制组件温度的单独流控系统。所述单独流控系统可以用于冷却传感器芯片 208 和产生热的其它组件,诸如化学检测装置 204。相同的流体可以用于加热在试剂容器 224.1 ~ 224.K 中的试剂流体,使得它们可以保持在最佳温度。在另一个实施方案中,作为用于控制温度的单独流控系统的替代,使用空气系统和风扇或泵,可以将热从一个组件传递至另一个组件。

[0036] 在一个实施方案中,所述热交换器 202 可以是散热器型金属块。来自化学检测装置 204 和传感器芯片 208 的废热可以经由通道 234 传递至热交换器 202。所述废热可以在散热器型热交换器 202 中冷却。在一个实施方案中,所述热交换器 202 可以放置在与阀组 230 紧密靠近处,使得它可以用于加热选定的试剂流体,所述选定的试剂流体当前正在进入传感器芯片 208 的入口 218。在另一个实施方案中,热交换器 202、阀组 230 和化学检测装置 204 可以被包封在同一个隔室中。

[0037] 各种试剂(例如,流体)还可以在热交换器 202 中自己冷却。控制器 206 使用从各个温度传感器接受到的信息,可以控制冷却或加热的类型。

[0038] 在一个实施方案中,放置在传感器芯片 208 上的 4 个温度传感器(例如,温度传感器 210、212、214 和 216)可以能够检测在传感器芯片 208 上的温度梯度,其中控制器 206 然后可以用于尝试管理所述系统和所述热交换器 202。例如,所述控制器 206 可以采取这样的动作,所述动作将从传感器芯片 208 除去热,或者向递送至传感器芯片 208 的选定流体添加热,以便使芯片表面和流体达到更接近的热平衡。所述控制器 206 还可以采取这样的动作,所述动作在必要时可以向传感器芯片 208 添加热。这样的动作可以包括,控制在传感器芯片 208 上的加热器元件,所述加热器元件将自加热传感器芯片。所述控制器 206 还可以通过增加或降低传感器芯片的偏倚电流、电压或频率,电学地操纵传感器芯片 208 以升高或降低温度。就最适性能而言,所述控制器 206 可以向上或向下改变传感器芯片的温度,这取决于正在发生的生物反应的类型或阶段。所述控制器 206 可以避免对在传感器芯片 208 上进行的任何生物反应可能有害的任何温度陡变。

[0039] 在另一个实施方案中,随着来自试剂容器的流体流过传感器芯片 208,所述控制器 206 可以调节所述流体的流速。所述流速可以控制传感器芯片 208 的吸收或释放热的速率。更快的流速可以降低传感器芯片 208 的温度梯度,因为从入口 218 至出口 220 流过传感器芯片的流体会使温度增加或降低更小的量。在一个实施方案中,就在试剂流体之间使用的“洗涤”溶液而言,所述控制器 206 可以使用增加的流速。因为生物反应的最适性能需要特定流速,控制器 206 可以切换至对于流过传感器芯片 208 的每种试剂流体而言生物学上最适合的流速。

[0040] 在另一个实施方案中,可以存在位于每个组件上的温度感知装置(例如,传感器芯片 208、试剂容器 226.1 ~ 226.K 和化学检测装置 204),且所述控制器 206 可以构造成独立地改变每个组件的温度。位于测序仪 200 上的控制器 206 可以使用它的温度输入来调节每个组件的温度,使得总系统温度是最适的。所述控制器 206 如下实现该目的:确定传感器的类型和在系统中的流体;测量每个组件在期望的流体流速时的温度;确定哪个组件没有处于适当的温度;计算每个组件可能具有的“废”热的量;将“废”热从一个组件传递至另一个组件;如果没有废热可供利用,那么经由一些外部装置产生或除去热;和重复至实现所有组件的期望温度。所述用于产生或除去热的外部装置可以包括:就传感器芯片 208 而言,增加或降低电压和/或频率;就流体而言,增加或降低流速,和/或开启加热器或冷却器;就测序仪而言,开启加热器或冷却器。

[0041] 在一个或多个实施方案中,不同的传感器(例如,取决于元件或过程节点的数目)将具有不同的温度规范。所述控制器将能够根据传感器类型或存在的流体来调节它的控制和读出方法。

[0042] 图 3A-3C 解释了根据本发明的一个实施方案的阀组,其中多个入口中的每一个与中枢流控结点连接,并通过平面通道网络与废物端口连接。图 3A-3C 的阀组可以是这样的流控回路:其将 5 种输入试剂组成平面回路结构。图 3A-3C 的阀组可以用作图 2 或 4 中的阀组 230。

[0043] 图 3A 是含有流控回路 302 的透明主体或外壳 300 的顶视图。外壳 300 可以由多种材料构成,包括金属、玻璃、陶瓷、塑料等。透明的材料包括聚碳酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯等。入口(或输入端口)304、306、308、310 和 312 通过通道连接至它们各自的连接槽 314,所述连接槽 314 位于外壳 300 的底侧(显示为与入口同心的双环),试剂从这里进入流控回

路 302。入口 304、306、308、310 和 312 分别与通道 305、307、309、311 和 313 流体连通,所述通道又分别连接至曲线通道 324、326、328、330 和 332。每个曲线通道由 2 条腿组成,诸如 336 和 338,识别为在“T”连接点 335 处的曲线通道 324,也识别为唯一曲线通道 324。一条腿是内腿(例如 338),将其的各个入口连接至结点(或多用途中央口)301,另一条腿是外腿(例如 336),将其的各个入口连接至废物通道(或环)340。每个通道可以具有流体阻力。在一个实施方案中,可以选择曲线通道的内腿和外腿的横截面面积和长度以提供流体阻力,使得来自各个入口的流体流在“T”连接点 335 处和在结点 301 处平衡。

[0044] 穿过通道 344,废物通道(或管道)340 与废物端口 345 流体连通,所述废物端口通过在主体 300 底侧上的连接槽 346 连接至废物蓄池(未显示)。结点 301 通过通道 361 与孔 360 流体连通,所述通道 361 在该实施方案是在主体 300 的外部,且用虚线来图解。在其它实施方案中,通道 361 可以形成在主体 300 中,使得不需要结点 301 和孔 360 的连接槽。孔 360 通过通道 363 连接至洗涤溶液入口 362,在这里形成“T”连接点,并连接至连接槽 364,所述连接槽 364 又提供了通向流动池、反应室等的导管。

[0045] 图 3B 和 3C 图解了使用该流控回路来向流动池分配流体的 3 个示例性模式中的 2 个。由与每个入口试剂和与洗涤溶液关联的阀门 350,实现工作模式。在第一个工作模式(选择的试剂阀门是打开的,所有其它试剂阀门被关闭,洗涤溶液阀门被关闭)(图 3B),选择的试剂被递送至流动池;在第二个工作模式(选择的试剂阀门是打开的,所有其它试剂阀门被关闭,洗涤溶液阀门是打开的)(图 3C),启动流控回路来递送选择的试剂;在第三个工作模式(所有试剂阀门被关闭,洗涤溶液阀门是打开的)(未显示),洗涤流控回路中的所有通道。

[0046] 如上所述,阀门 350 与每个入口关联,所述阀门 350 可以被打开,以允许流体穿过它各自的入口进入流控回路 302(如图 3B 中关于阀门 352 所示),或被关闭,以阻止流体进入回路 302(如关于除了阀门 352 以外所有阀门所示的)。在每种情况下,当一个入口的阀门被打开且其它入口的阀门(包括洗涤溶液阀门)被关闭时,如在图 3B 中关于入口 370 所示,流体穿过通道 354 流至“T”连接点 356,在这里它被分成 2 个流,其中的一个被引导至废物通道 340、然后到达废物端口 345,其中的另一个被引导至结点 301。从结点 301,该第二个流再次分成多个流,其中的一个穿过通道 361 离开结点 301,然后穿过通道 363 并到达流动池,其它流则流过连接结点 301 和其它入口的每个通道,然后流至废物通道 340 和废物端口 345。所述后面的流穿过其它入口,携带从这里扩散或泄漏的任何物质,并引导它至废物端口 345。

[0047] 通过打开选择的试剂的阀门,并同时关闭所有未选择的试剂和洗涤溶液的阀门,可以将一系列不同的试剂引导至流动池。在一个实施方案中,这样的序列可以通过流控回路的工作模式序列来实现,诸如:洗涤,投入第一试剂,递送所述试剂,洗涤,投入第二试剂,递送所述第二试剂,洗涤,以此类推。试剂投入工作模式如图 3C 所示。象在试剂递送模式中一样,除了与选择的试剂相对应的阀门以外,所有试剂进入阀门都被关闭。但是,不同于试剂递送模式,洗涤溶液阀门是打开的,并选择选择的试剂流和洗涤溶液流的相对压力,使得洗涤溶液流动穿过通道 361 并进入结点 301,然后它在这里穿过连通废物通道 340 的所有通道离开,除了连通选择的试剂入口的通道以外。

[0048] 图 4A 解释了根据本教导的另一个实施方案的用于测序仪 400 的温度控制系统的

框图。所述测序仪 400 可以与测序仪 200 类似,且可以具有相同的试剂容器 224.1 ~ 224.K、阀组 230 和化学检测装置 204(包括传感器芯片 208)。图 4A 的与图 2 中的那些附图标记相同的附图标记代表相同的组件。所述测序仪 400 可以具有不同于热交换器 202 的热交换器 402。所述热交换器 402 可以具有温度传感器 422 和一个或多个加热元件(未显示)。

[0049] 如图 4A 所示,所述热交换器 402 可以具有一个与阀组 230 的输出流体地联接的入口和一个与传感器芯片 208 的入口 218 流体地联接的出口。在一个实施方案中,所述热交换器 402 可以具有在阀组 230 和传感器芯片 208 的入口 218 之间流体地联接的第一通道(未显示)。此外,所述热交换器 402 可以具有经由通道 232 与化学检测装置 204 或传感器芯片 208 流体地联接的第二通道(未显示)。因而,所述热交换器 402 可以接收来自通道 232 的携带废热的空气或流体。所述携带废热的空气或流体可以穿过第二通道,所述第二通道可以与所述第一通道并列排列,但是与所述第一通道流体分离,并且所述废热可以传递给经过第一通道的另一种流体。

[0050] 图 4B 解释了根据本教导的另一个实施方案的用于测序仪 450 的温度控制系统的框图。所述测序仪 450 可以与测序仪 200 类似,且可以具有相同的试剂容器 224.1 ~ 224.K、阀组 230 和化学检测装置 204(包括传感器芯片 208)图 4B 的与图 2 中的那些附图标记相同的附图标记代表相同的组件。

[0051] 所述测序仪 450 可以包括不同于热交换器 202 的热交换器 452。所述热交换器 452 可以具有温度传感器 454 和一个或多个加热元件(未显示)。如图 4B 所示,所述测序仪 450 的阀组 230 的出口可以与化学检测装置 204(例如,与传感器芯片 208 的入口 218)直接联接。所述测序仪 450 可以另外包括隔室 456,所述隔室 456 包封热交换器 452、化学检测装置 204(包括传感器芯片 208)和阀组 230。因而,所述热交换器 452 既没有与阀组 230 也没有与传感器芯片 208 流体地联接。在该实施方案中,所述热交换器 452 可以加热从阀组 230 至化学检测装置 204(包括传感器芯片 208)的流体线,使得进入化学检测装置 204(包括传感器芯片 208)的流体的温度与化学检测装置 204(和传感器芯片 208)的温度基本上相同,从而减少化学检测装置 204(或传感器芯片 208)和进入该装置的流体之间的温度梯度。

[0052] 图 5 解释了根据本教导的一个实施方案的温度控制过程 500 的流程图。所述温度控制过程 500 可以用于控制穿过化学检测装置的流体的温度。在块 502 处,可以监测化学检测装置的温度。然后,在块 504 处,可以控制化学检测装置的温度。如上所述,所述控制器 206 可以监测化学检测装置 204 的温度,并如下控制温度:在流体流入化学检测装置 204 之前,至少部分地使用来自化学检测装置 204 的废热来加热所述流体。

[0053] 图 6 解释了根据本教导的另一个实施方案的另一个温度控制过程 600 的流程图。所述控制器 206 可以构造成执行温度控制过程 600。在块 602 处,可以从多种要递送给化学检测装置的试剂中选择试剂。如上所述,阀组 230 可以选择一种递送给化学检测装置 204 的试剂。在块 604 处,可以监测化学检测装置的温度。例如,化学检测装置 204 的温度,可以由放置在化学检测装置 204 和传感器芯片 208 上的各个温度传感器进行监测。

[0054] 在块 606 处,可以监测选择的试剂的温度。在块 608 处,可以在选择的试剂流入化学检测装置之前调节它的温度。例如,所述控制器 206 可以如下控制调节选择的试剂的温度:在选择的试剂流入化学检测装置之前,至少部分地使用来自化学检测装置的废热来加热所述试剂。在块 608 处,可以控制热交换器和化学检测装置之间的流体连接。在一个实施

方案中,联接热交换器(例如,202或402)和化学检测装置204的通道232,可以由一个或多个阀门进行控制。所述控制器206可以构造成控制所述阀门。在另一个实施方案中,所述控制器206可以构造成启动或停止风扇或泵,所述风扇或泵如下冷却化学检测装置204:吹动空气或驱动冷却流体经由通道232在热交换器中循环。在另一个实施方案中,可以在热交换器中冷却所述试剂,从而冷却环境或传感器芯片。在另一个实施方案中,所述控制器可以构造成设定系统温度(例如,化学检测装置或传感器芯片的温度)。也就是说,所述控制器可以构造成驱动系统温度至特定值(例如,在生物反应的最佳温度范围诸如25℃至75℃内)。

[0055] 图7解释了根据本发明的一个实施方案的控制器700。所述控制器700可以是计算机,诸如计算机。所述控制器700可以包括处理器702、内存704和输入/输出装置706。所述处理器702与内存704和输入/输出装置706连接。这些连接是直接连接,或经由其它内部电子电路或组件。

[0056] 所述处理器702是可编程的处理器,其执行在内存704中停留的指令,以经由输入/输出装置706接收和发送数据。所述指令可以执行应用上下文(例如,图5的流程图500和图6的流程图600)的操作和本文所述的规则库UI控制。本文使用的术语可编程的处理器是可对数字数据进行运算的任意可编程的微处理器或处理器、或者微处理器或处理器的组合,其可以是联接成从机器可读介质接收数据和指令以及将数据和指令传送给机器可读介质的专门用途或一般用途处理器。根据本发明的一个实施方案,所述处理器702可以是**Intel®**微处理器。

[0057] 内存704是存储由处理器702处理过的数据的机器可读介质。本文使用的术语机器可读介质是存储数字数据的任何可寻址的存储装置,包括任何计算机程序产品、装置和/或器件(例如,随机存取内存(RAM)、只读内存(ROM)、磁盘、光盘、可编程逻辑器件(PLD)、磁带、硬驱、RAID存储装置、闪存或这些器件的任意组合)。这可以包括外部机器可读介质,其经由一个或多个输入/输出装置706与处理器702连接。

[0058] 所述输入/输出装置706可以包括一个或多个输入/输出装置(例如,触摸屏、网络适配器)和接口,其从外部装置接收数字数据和/或将数字数据发送给外部装置。本文使用的接口是与外部装置(在这里接收或发送数字数据)的任意存取点,包括端口、缓冲器、队列、它们的子集、或与外部装置的任意其它接口。

[0059] 使用硬件元件、软件元件或二者的组合,可以实现各个实施方案。硬件元件的实例可以包括处理器、微处理器、电路、电路元件(例如,晶体管、电阻器、电容器、电感器、诸如此类)、集成电路、专用集成电路(ASIC)、可编程逻辑器件(PLD)、数字信号处理器(DSP)、现场可编程门阵列(FPGA)、逻辑门、寄存器、半导体装置、芯片、微芯片、芯片集、诸如此类。软件的实例可以包括软件构件、程序(programs)、应用软件(applications)、计算机程序、应用程序(application programs)、系统程序、机器程序、操作系统软件、中间件、固件、软件模块、例程、子例程、函数、方法、规程、软件接口、应用程序接口(API)、指令集、计算代码、计算机代码、代码段、计算机代码段、词、值、符号或它们的任意组合。确定是否使用硬件元件和/或软件元件实现一个实施方案,可以随任意数目的因素而变化,所述因素例如希望的计算速率、功率水平、耐热性、处理循环预算、输入数据速率、输出数据速率、内存资源、数据总线速度和其它设计或性能限制。

[0060] 一些实施方案可以例如使用计算机可读介质或产品来实现,所述介质或产品可存储指令或指令集,所述指令或指令集如果被机器执行,会使所述机器执行根据实施方案(例如,图 5 的流程图 500 和图 6 的流程图 600)的方法和/或操作。这样的机器可包括例如:任何适当的处理平台、计算平台、计算装置、处理装置、计算系统、处理系统、计算机、处理器等,并且可使用硬件和/或软件的任何适当组合来实现。所述计算机可读介质或产品可包括例如:任何适当类型的存储器单元、存储器装置、存储器产品、存储器介质、存储装置、存储产品、存储介质和/或存储单元,例如存储器、可移动或不可移动介质、可擦除或不可擦除介质、可写或可重写介质、数字或模拟介质、硬盘、软盘、光盘只读存储器(CD-ROM)、可记录光盘(CD-R)、可重写光盘(CD-RW)、光盘、磁介质、磁光介质、可移动存储卡或盘、各种类型的数字多功能光盘(DVD)、磁带、盒式磁带等。所述指令可以包括任何适当类型的代码,例如源代码、编译代码、解释代码、可执行代码、静态代码、动态代码、加密代码等,所述代码使用任何适当的高级的、低级的、面向对象的、可视的、编译的和/或解释的编程语言来实现。

[0061] 本文具体地解释和描述了本发明的几个实施方案。但是,应当理解,上述教导覆盖本发明的改进和变体。在其它情况下,没有详细描述公知的操作、组件和电路,以免影响对实施例的理解。可以理解,本文所公开的具体结构和功能细节可以是代表性的,而不一定限制实施方案的范围。例如,与 CMOS 技术一起描述了一些实施方案。技术人员会理解,使用 CMOS 技术制造的装置可以是 PMOS 装置或 NMOS 装置。

[0062] 本领域技术人员从前面的描述可以理解,本发明可以以多种形式实现,且各个实施方案可以单独地或组合地实现。因此,尽管已经结合其具体实施例描述了本发明的实施方案,不应如此限制本发明的实施方案和/或方法的真实范围,因为熟练的从业人员在研究附图、说明书和下述权利要求以后会明白其它修改。

[0063] “扩增子”是指多核苷酸扩增反应的产物。也就是说,多核苷酸的克隆群体,所述多核苷酸可以是单链的或双链的,它们从一个或多个起始序列复制得到。一个或多个起始序列可以是相同序列的一个或多个拷贝,或它们可以是含有被扩增的共同区域的不同序列的混合物,所述共同区域例如在从样品提取的 DNA 片段的混合物中存在的特定外显子序列。通过扩增单个起始序列,形成扩增子。扩增子可以通过多个扩增反应来生成,所述扩增反应的产物包括一个或多个起始核酸或靶核酸的复制。在一个方面,生成扩增子的扩增反应是“模板-驱动的”,因为反应物(核苷酸或寡核苷酸)的碱基配对具有在模板多核苷酸中的补体,所述补体是建立反应产物所必需的。在一个方面,模板-驱动的反应是核酸聚合酶的引物延伸或核酸连接酶的寡核苷酸连接。这样的反应包括、但不限于:聚合酶链式反应(PCR)、线性聚合酶反应、基于核酸序列的扩增(NASBA)、滚环扩增等,它们公开在通过引用并入本文的下述参考文献中:Mullis 等人,美国专利号 4,683,195、4,965,188、4,683,202 和 4,800,159(PCR);Gelfand 等人,美国专利号 5,210,015(使用“taqman”探针的实时 PCR);Wittwer 等人,美国专利号 6,174,670;Kacian 等人,美国专利号 5,399,491(“NASBA”);Lizardi, 美国专利号 5,854,033;Aono 等人,日本专利公开 JP4-262799(滚环扩增);等。在一个方面,通过 PCR 来生产扩增子。本文使用的术语“扩增”是指进行扩增反应。“反应混合物”是指含有进行反应必需的所有反应物的溶液,所述反应物可以包括、但不限于:在反应过程中维持 pH 在选择的水平的缓冲剂、盐、辅因子、清

除剂等。“固相扩增子”是指固相支持物(诸如颗粒或珠子),其具有连接的核酸序列克隆群体,其已经通过诸如乳液 PCR 方法或类似技术来生产。

[0064] “分析物”是指目标分子或生物细胞,其直接地影响在样品保留区(诸如微孔)处的电子传感器,或通过反应的副产物间接地影响这样的电子传感器,所述反应涉及位于这样的样品保留区或反应限制区(诸如微孔)中的这样的分子或生物细胞。在一个方面,分析物是进行测序反应的核酸模板,所述测序反应又产生影响电子传感器的反应副产物,诸如氢离子。术语“分析物”也包括连接到固体支持物(诸如珠子或颗粒)上的分析物(诸如蛋白、肽、核酸等)的多个拷贝。在一个实施方案中,术语“分析物”是指核酸扩增子或固相扩增子。

[0065] “微流控装置”是指一个或多个互连的且流体连通的室、孔和管道的集成系统,并设计成单独地或与其它装置或仪器协同地实现分析反应或过程,所述其它装置或仪器会提供支持功能,诸如样品导入、流体和 / 或试剂驱动装置、温度控制、检测系统、数据收集和 / 或集成系统等。微流控装置可以另外包括阀门、泵和在内壁上的专门的功能涂层,例如以防止样品组分或反应物的吸附、促进试剂的电渗移动等。这样的装置通常制造在固体基质中或制造成固体基质,所述固体基质可以是玻璃、塑料或其它固体聚合材料,且通常具有平面形式,以便于检测和监测样品和试剂运动,特别是通过光学或电化学方法。微流控装置的部件通常具有小于几百平方微米的横截面尺寸,且通道通常具有毛细管尺寸,例如具有约 $0.1\ \mu\text{m}$ 至约 $500\ \mu\text{m}$ 的最大横截面尺寸。微流控装置通常具有在几 nL (例如 10–100nL) 至 $1\ \mu\text{L}$ 范围内的容积容量。微流控装置的制造和工作是本领域众所周知的,如在通过引用并入本文中的下述参考文献中所例证的:Ramsey, 美国专利号 6,001,229、5,858,195、6,010,607 和 6,033,546;Soane 等人,美国专利号 5,126,022 和 6,054,034;Nelson 等人,美国专利 6,613,525;Maher 等人,美国专利号 6,399,952;Ricco 等人,国际专利公开 W002/24322;Bjornson 等人,国际专利公开 W099/19717;Wilding 等人,美国专利号 5,587,128、5,498,392;Sia 等人,Electrophoresis, 24:3563–3576 (2003);Unger 等人,Science, 288:113–116 (2000);Enzelberger 等人,美国专利号 6,960,437。

[0066] 与“反应室”互换使用的“微孔”是指“反应限制区”的特殊情况,也就是说,固体基质的物理或化学属性允许限制目标反应。反应限制区可以是特异性地结合目标分析物的基质表面的离散区域,诸如具有共价地连接在这样的表面上的寡核苷酸或抗体的离散区域。通常,反应限制区是具有界限清楚的形状和容积的穴或孔,它们生产在基质中。这后一类反应限制区在本文中称作微孔或反应室,且可以使用常规微制造技术来制造,例如公开在下述参考文献中:Doering 和 Nishi 编,Handbook of Semiconductor Manufacturing Technology, 第 2 版 (CRC Press, 2007);Saliterman, Fundamentals of BioMEMS and Medical Microdevices (SPIE Publications, 2006);Elwenspoek 等人, Silicon Micromachining (Cambridge University Press, 2004);等。微孔或反应室的构型(例如间距、形状和容积)公开在:Rothberg 等人,美国专利公开 2009/0127589;Rothberg 等人,英国专利申请 GB24611127,它们通过引用并入。微孔可以具有正方形、矩形或八角形的横截面,且在表面上排列成直线阵列。微孔也可以具有六角形横截面,并排列成六角形阵列,与直线阵列相比,其允许在单位面积上设置更高密度的微孔。示例性的微孔构型具有 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 或 10^7 个反应室。

[0067] 本文使用的“阵列”是诸如传感器等元件或孔的平面排列。阵列可以是一维的或二维的。一维阵列是这样的阵列：其具有在第一维的一个元件列（或行），和在第二维的多个列（或行）。在第一维和第二维中的列（或行）的数目可以相同或不同。所述阵列可以包括例如至少 100,000 个室。此外，每个反应室具有高径比为约 1:1 或更小的水平宽度和垂直深度。例如，所述反应室之间的间距不超过约 10 微米。简而言之，在一个实施方案中，可以如下制造微孔阵列：在形成传感器阵列的半导体结构以后，将微孔结构施加于半导体管芯的这种结构上。也就是说，可以在管芯上形成微孔结构，或可以单独形成，然后安装到管芯上。

[0068] 为了在管芯上形成微孔结构，可以使用不同的制造方法。例如，整个管芯可以针包被例如负性光刻胶，诸如 Microchem 的 SU-82015 或正性阻蚀胶(resist)/聚酰亚胺诸如 HD Microsystems HD8820，达到希望的微孔高度。通过在一个或多个层中以预定速率（这可以通过参考文献和生产商手册来找到，或根据经验）旋涂适当的阻蚀胶，可以达到希望的在光刻胶层中的孔高度（例如，在每孔一个像素的实例中，约 3-12 μm ，尽管通常不限于此）。（通常根据传感器像素的侧面尺寸，选择孔高度，例如标称的 1:1 - 1.5:1 高径比，高度：宽度或直径）。或者，可以施加多层不同的光刻胶，或可以沉积另一种形式的电介质材料。不同类型的化学气相沉积也可以用于构筑适合在其中形成微孔的材料层。在一个实施方案中，在四乙基原硅酸盐 (TEOS) 中形成微孔。本发明包括这样的装置，其包含至少一个反应室二维阵列，其中每个反应室偶联至化学敏感的场效应晶体管（“chemFET”），且每个反应室的体积不大于 $10\text{ }\mu\text{m}^3$ （即，1pL）。每个反应室的体积不大于 0.34pL，不大于 0.096pL，或甚至 0.012pL。反应室在顶部的横截面面积可以任选地是 0.5^2 、 1 、 2^2 、 3^2 、 4^2 、 5^2 、 6^2 、 7^2 、 8^2 、 9^2 或 10^2 平方微米。所述阵列可以具有至少 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 或更多个反应室。所述反应室可以与 chemFET 电容式偶联。

[0069] “引物”是指天然的或合成的寡核苷酸，其在与多核苷酸模板形成双链体以后，能够起核酸合成的开始点的作用，并从它的 3' 末端沿着模板延伸，从而形成延伸的双链体。引物的延伸通常用核酸聚合酶（诸如 DNA 或 RNA 聚合酶）来进行。加入延伸过程中的核苷酸序列，由模板多核苷酸序列决定。一般而言，用 DNA 聚合酶延伸引物。引物通常具有在 14-40 个核苷酸范围内或在 18-36 个核苷酸范围内的长度。引物被用于多种核酸扩增反应中，例如，使用单一引物的线性扩增反应，或采用两种或更多种引物的聚合酶链式反应。关于选择用于特定用途的引物的长度和序列的指南，是本领域普通技术人员众所周知的，如通过引用并入本文的下述参考文献所证实的：Dieffenbach, 编, PCR Primer: A Laboratory Manual, 第 2 版 (Cold Spring Harbor Press, New York, 2003)。

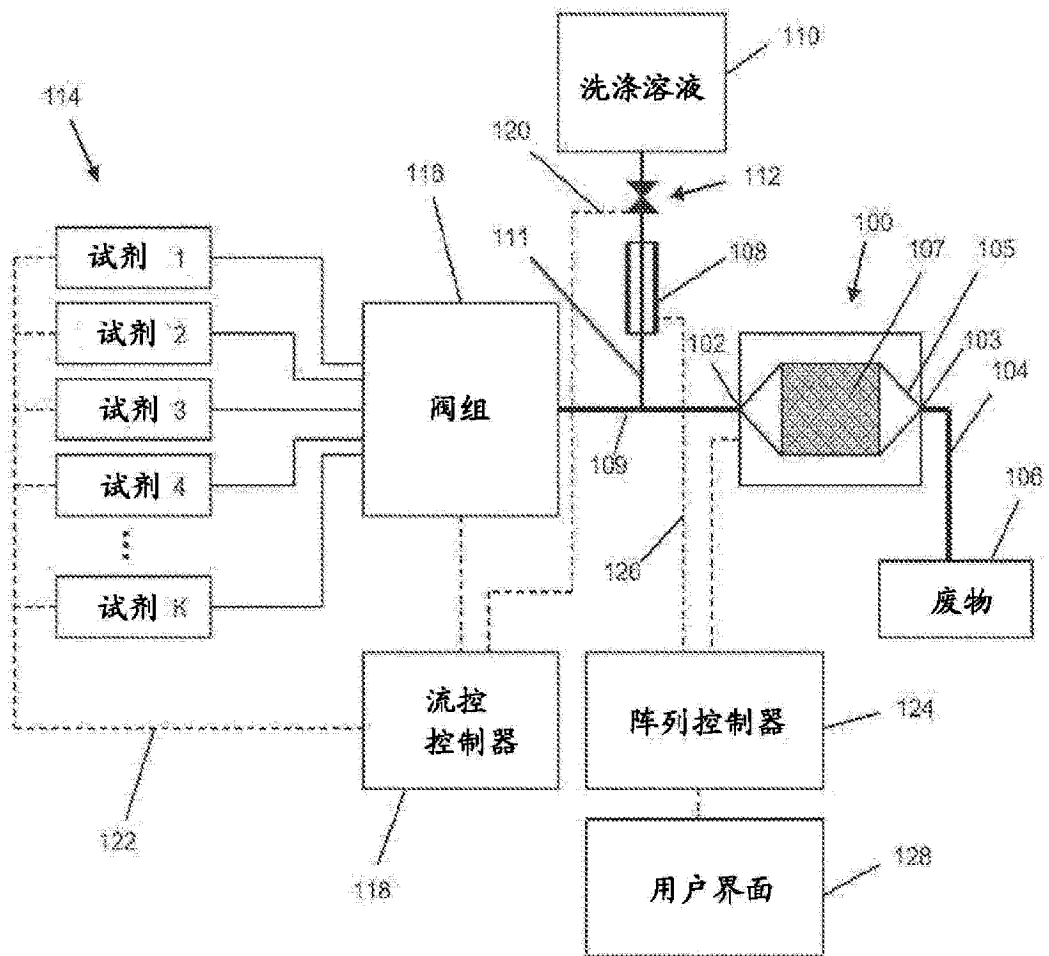


图 1

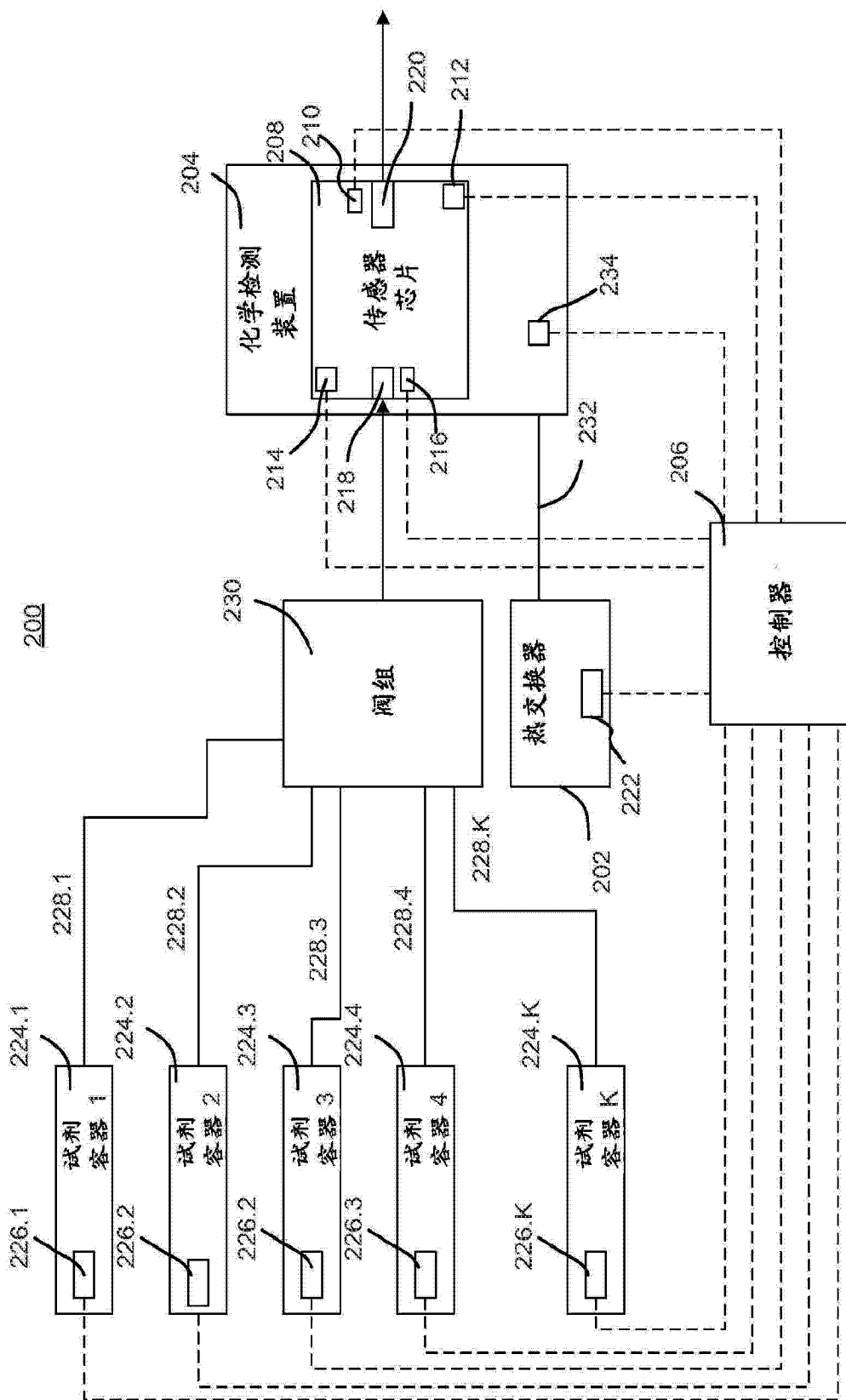


图 2

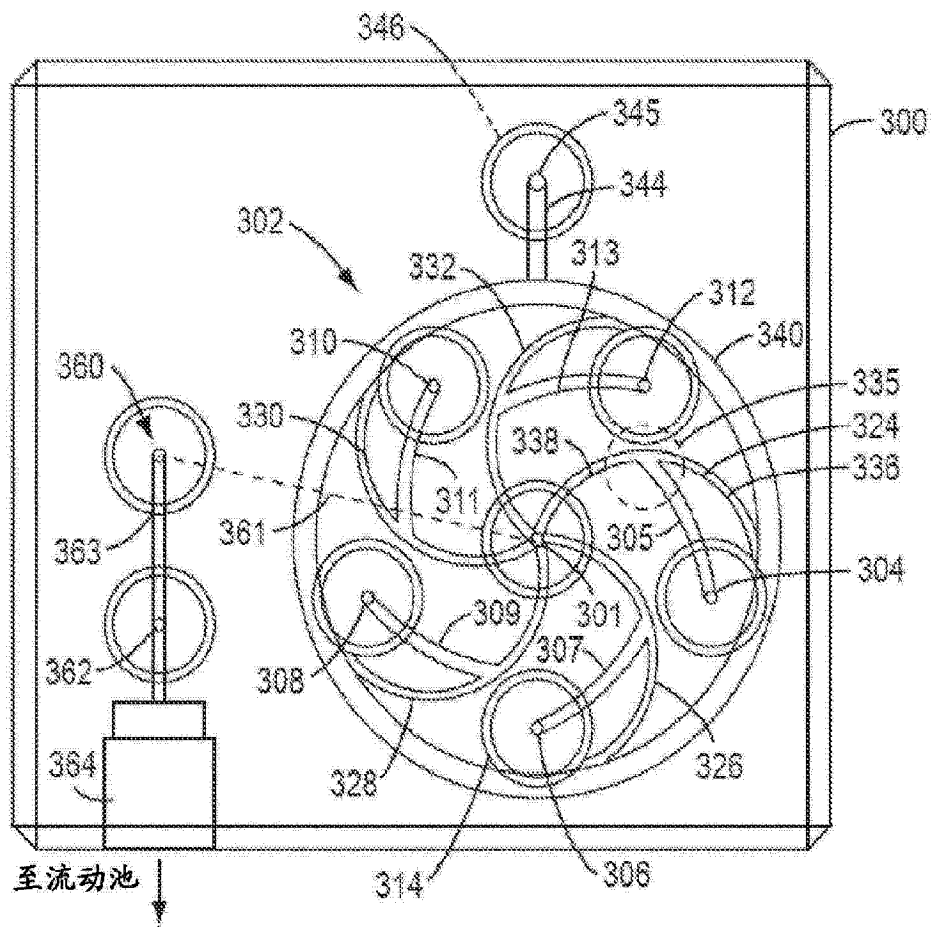


图 3A

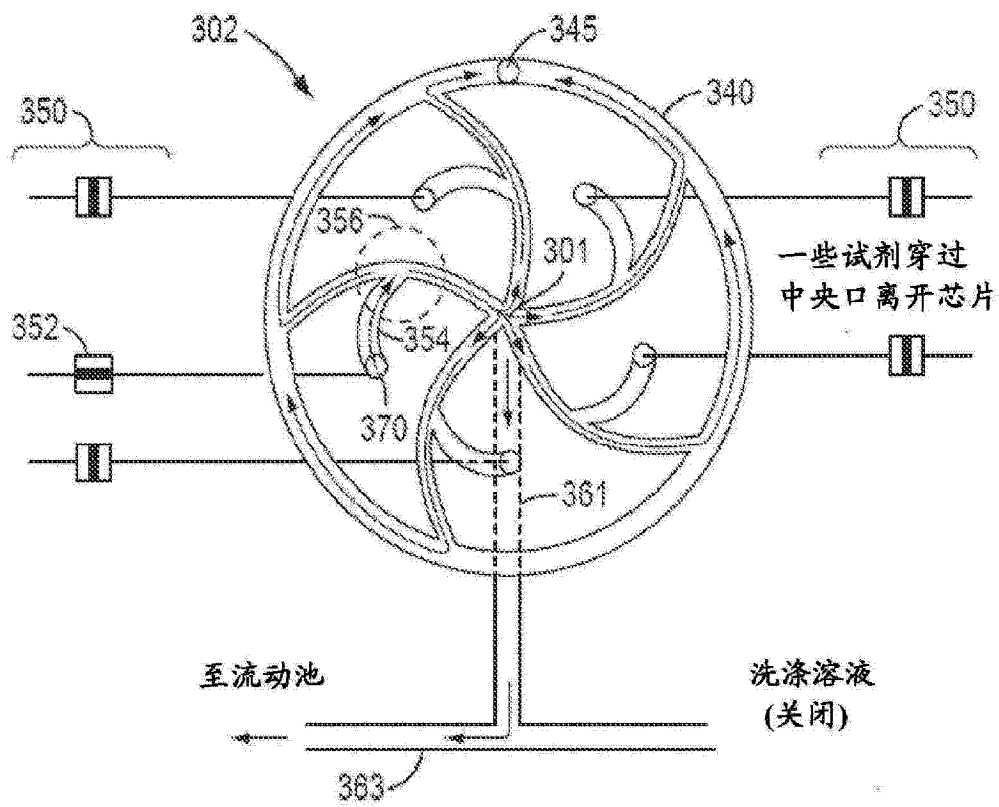


图 3B

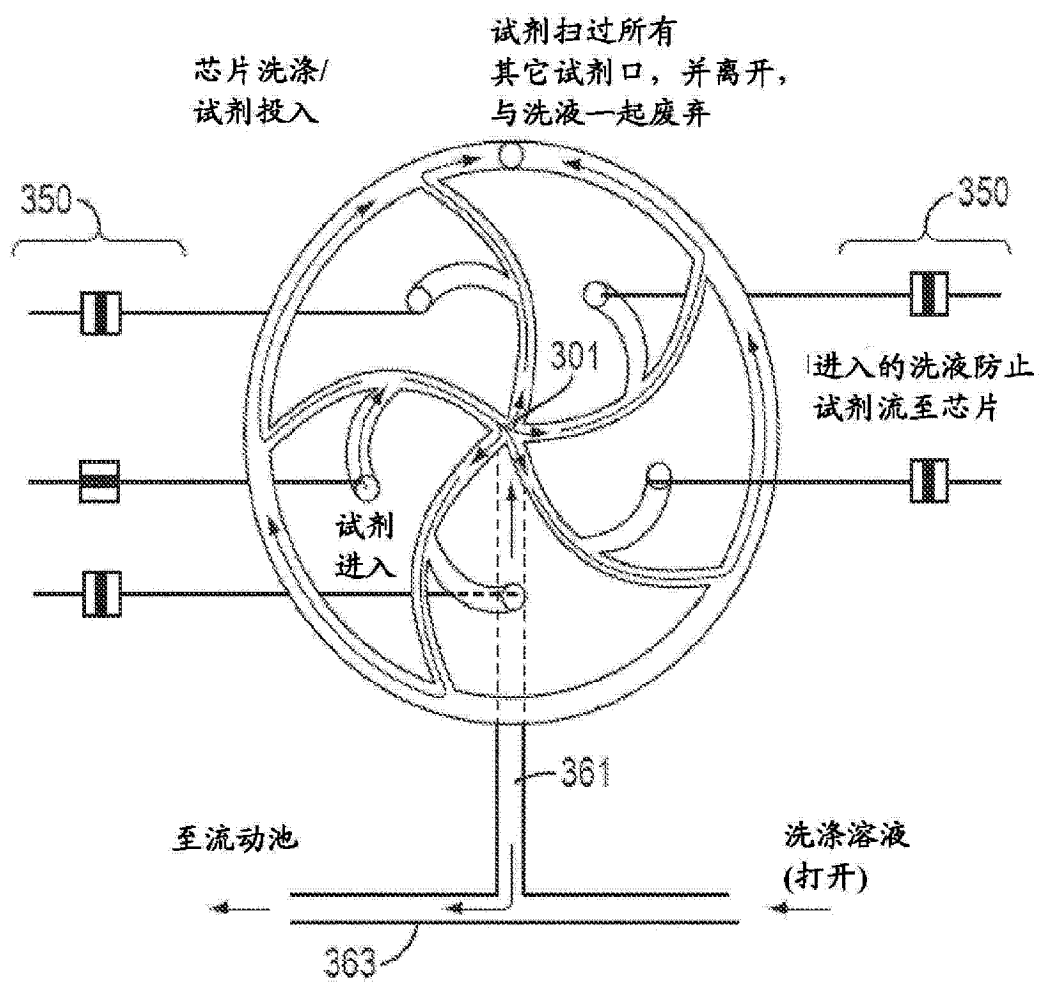


图 3C

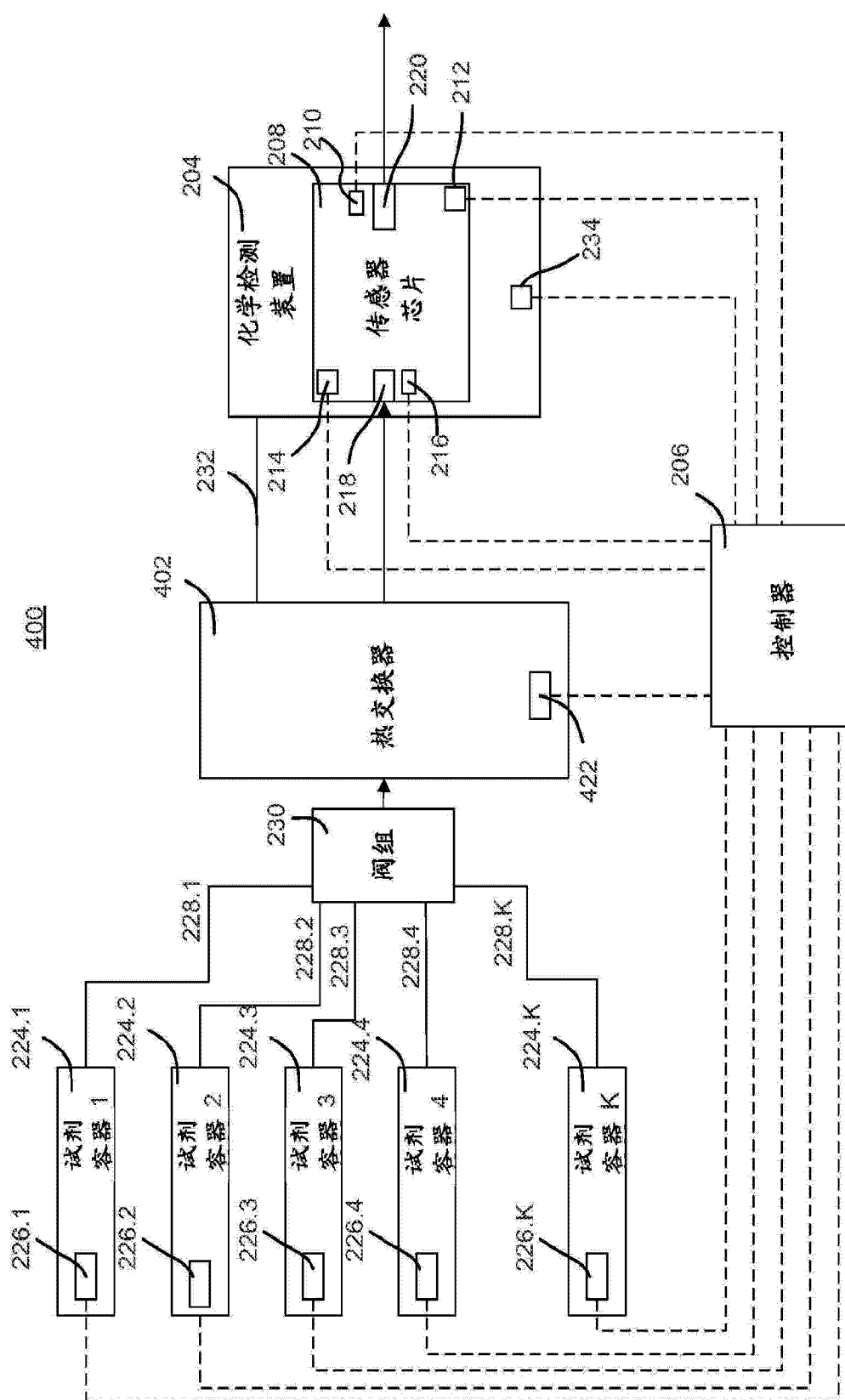


图 4A

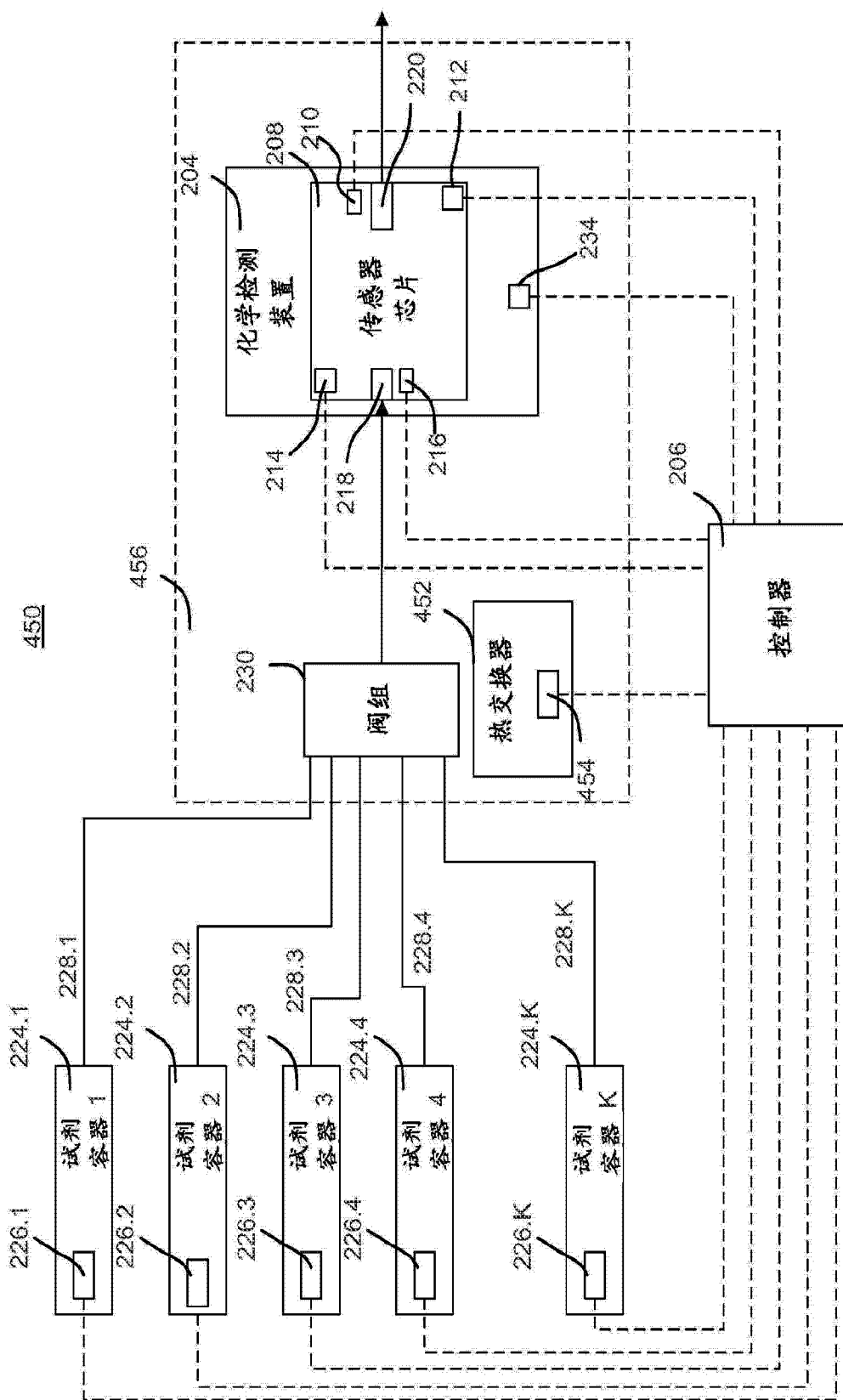


图 4B

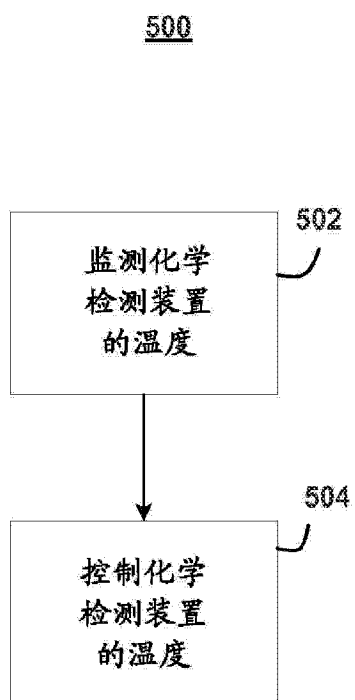


图 5

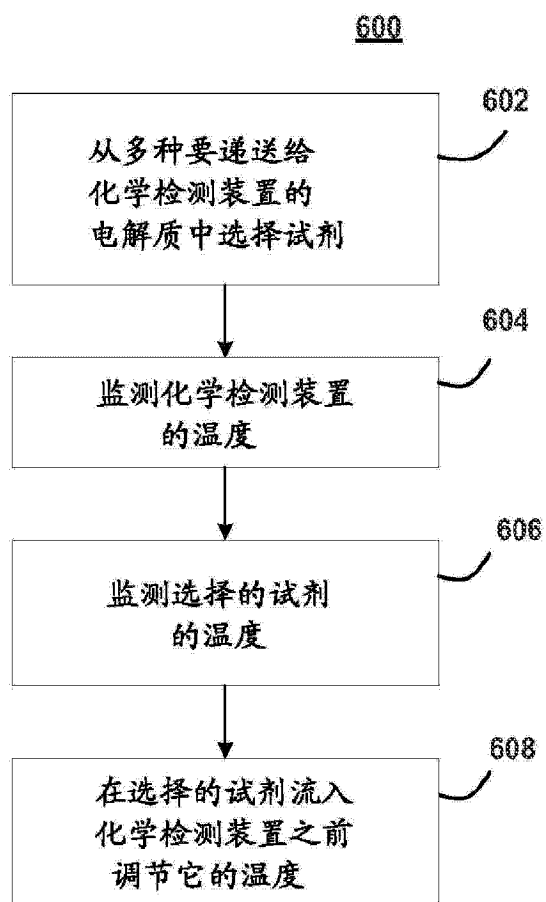


图 6

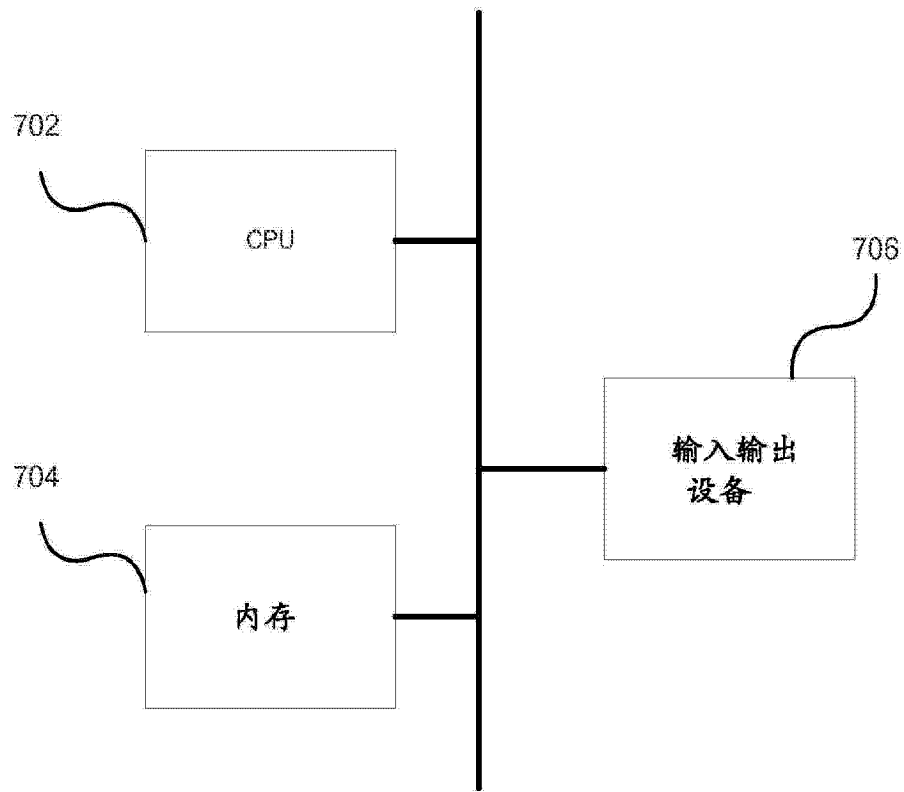
700

图 7