



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113164963 A

(43) 申请公布日 2021.07.23

(21) 申请号 201980080230.4

(22) 申请日 2019.10.16

(30) 优先权数据

62/746,492 2018.10.16 US

62/746,488 2018.10.16 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/056560 2019.10.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/081700 EN 2020.04.23

(71) 申请人 克里普托斯生物技术有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 奥斯汀·索 孙俊豪

(74) 专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司 44224

代理人 易蛟鹤

(51) Int.Cl.

B01L 7/00 (2006.01)

C12Q 1/6844 (2006.01)

C12Q 1/686 (2006.01)

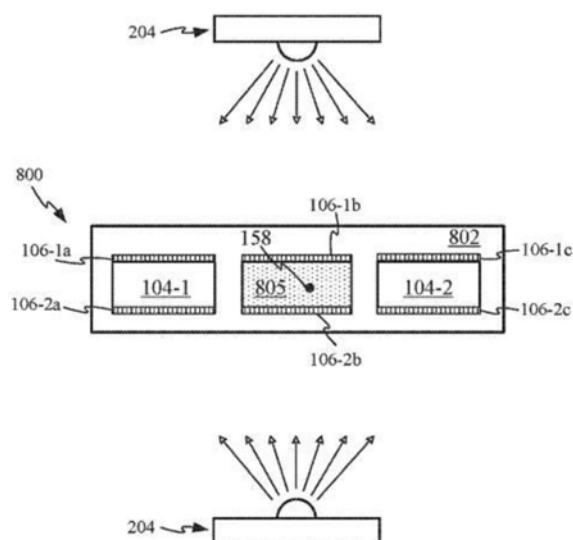
权利要求书3页 说明书22页 附图22页

(54) 发明名称

用于生化反应容器的温度监测的方法和系统

(57) 摘要

实施例包括一种反应容器,具有:第一反应室,该第一反应室填充有第一材料;第一光吸收区域,该第一光吸收区域粘附到第一反应室的面向内部的表面;第二反应室,该第二反应室填充有第二材料;第二光吸收区域,该第二光吸收区域粘附到第二反应室的面向内部的表面;温度传感器,该温度传感器布置在第二反应室内;以及一个或多个能量源,这些能量源被配置为将光引导到第一光吸收区域和第二光吸收区域处。可以采用处理器来从由温度传感器测量的第二材料的第二温度来确定第一材料的第一温度。还公开了制造这种反应容器的方法。



1. 一种反应容器系统,包括:

第一室,所述第一室填充有第一材料;

第一光吸收区域,所述第一光吸收区域粘附到所述第一室的第一面向内部的表面;

第二室,所述第二室填充有第二材料,其中,所述第二材料不同于所述第一材料;

第二光吸收区域,所述第二光吸收区域粘附到所述第二室的第一面向内部的表面;

温度传感器,所述温度传感器布置在所述第二室内,用于测量第二温度;

一个或多个能量源,所述一个或多个能量源被配置为将光引导到所述第一光吸收区域和所述第二光吸收区域处;以及

处理器,所述处理器被配置为基于由所述温度传感器测量的所述第二室的所述第二温度来确定所述第一室的第一温度。

2. 根据权利要求1所述的反应容器系统,还包括一个或多个能量衰减特征,所述一个或多个能量衰减特征被配置为减少传输到所述第二光吸收区域的能量的量。

3. 根据权利要求2所述的反应容器系统,其特征在于,所述一个或多个能量衰减特征包括光漫射层、光反射层、滤光层或光阻挡层。

4. 根据权利要求1至3所述的反应容器系统,其特征在于,所述一个或多个能量源包括第一能量源和第二能量源,所述第一能量源被配置为将光引导到所述第一光吸收区域处,所述第二能量源被配置为将光引导到所述第二光吸收区域处。

5. 根据权利要求1至4所述的反应容器系统,其特征在于,所述第一材料具有与所述第二材料不同的比热。

6. 根据权利要求5所述的反应容器系统,其特征在于,所述第二材料包括聚合材料。

7. 根据权利要求1至6所述的反应容器系统,还包括激发光源组件和发射检测传感器组件,其中,所述激发光源组件包括被配置为引导激发光的激发光源,所述激发光被配置为使所述第一室内的荧光标记发射荧光,并且其中,所述发射检测传感器组件包括被配置为检测所发射的荧光的发射传感器。

8. 根据权利要求1至7所述的反应容器系统,还包括:

第三光吸收区域,所述第三光吸收区域粘附到所述第一室的第二面向内部的表面,其中,所述第一室的所述第二面向内部的表面与所述第一室的所述第一面向内部的表面相对;

第四光吸收区域,所述第四光吸收区域粘附到所述第二室的第二面向内部的表面,其中,所述第二室的所述第二面向内部的表面与所述第二室的所述第一面向内部的表面相对;以及

一个或多个附加能量源,所述一个或多个附加能量源被配置为将光引导到所述第三光吸收区域和所述第四光吸收区域处。

9. 一种反应容器,包括:

第一室,所述第一室填充有第一材料;

第一光吸收区域,所述第一光吸收区域粘附到所述第一室的第一面向内部的表面;

第二室,所述第二室填充有不同于所述第一材料的第二材料;

第二光吸收区域,所述第二光吸收区域粘附到所述第二室的第一面向内部的表面;

温度传感器,所述温度传感器布置在所述第二室内,用于测量第二温度;以及

连接器,所述连接器用于将所述温度传感器联接到处理器,其中,所述温度传感器被配置为将对应于所述第二温度的信号发送到所述处理器,以便确定对应于所述第一室的相关的第一温度;

其中,所述第一光吸收区域和所述第二光吸收区域被配置为吸收来自一个或多个光源的能量。

10. 根据权利要求9所述的反应容器,还包括被配置为减少传输到所述第二光吸收区域的能量的量的一个或多个能量衰减特征。

11. 根据权利要求10所述的反应容器,其特征在于,所述一个或多个能量衰减特征包括光漫射层、光反射层、滤光层或光阻挡层。

12. 根据权利要求9至11所述的反应容器,其特征在于,所述第一光吸收区域被配置为吸收来自第一光源的能量,所述第一光源被配置为将光引导到所述第一光吸收区域,并且其中,所述第二光吸收区域被配置为吸收来自第二光源的能量,所述第二光源被配置为将光引导到所述第二光吸收区域。

13. 根据权利要求9至12所述的反应容器,其特征在于,所述第一材料具有与所述第二材料不同的比热。

14. 根据权利要求9至13所述的反应容器,其特征在于,所述第二材料包括聚合材料。

15. 根据权利要求9至14所述的反应容器,其特征在于,所述第一室被配置为接收来自激发光源组件的激发光,其中,所述激发光被配置为使所述第一室内的荧光标记发射荧光,并且其中,所述第一室还被配置为允许荧光从所述第一室朝向发射检测传感器发射,所述发射检测传感器被配置为检测所发射的荧光。

16. 根据权利要求9至15所述的反应容器,还包括:

第三光吸收区域,所述第三光吸收区域粘附到所述第一室的第二面向内部的表面,其中,所述第一室的所述第二面向内部的表面与所述第一室的所述第一面向内部的表面相对;和

第四光吸收区域,所述第四光吸收区域粘附到所述第二室的第二面向内部的表面,其中,所述第二室的所述第二面向内部的表面与所述第二室的所述第一面向内部的表面相对;并且

其中,所述第三光吸收区域和所述第四光吸收区域被配置为吸收来自一个或多个附加光源的能量,所述一个或多个附加光源被配置为将光引导到所述第三光吸收区域和所述第四光吸收区域处。

17. 一种监测反应室温度的方法,所述方法包括:

测量与反应容器相关联的温度监测室的第一温度,其中,所述温度监测室填充有灌封材料;

将对应于所述第一温度的信号传输到处理器;

由所述处理器确定对应于所述第一温度的第一温度值;以及

基于所述第一温度值估计与所述反应容器内的反应室相关联的第二温度值。

18. 根据权利要求17所述的方法,其特征在于,所述温度监测室容纳在与所述反应容器分开的模块中。

19. 根据权利要求17至18所述的方法,其特征在于,所述估计包括访问使对应于所述温

度监测室的多个温度值与对应于所述反应室的多个温度值相关的查找表。

20. 根据权利要求17至19所述的方法,其特征在于,所述估计包括将函数应用于所述第一温度值以生成所述第二温度值。

21. 根据权利要求17至20所述的方法,其特征在于,所述灌封材料具有与所述反应室内的材料不同的比热。

22. 根据权利要求17至21所述的方法,还包括:基于所述第一温度值调节被配置为加热所述反应室的能量源的功率水平。

23. 一种制造反应容器的方法,所述方法包括:

形成反应容器壳体的第一部分,所述反应容器壳体的所述第一部分具有多个凹陷;

形成所述反应容器壳体的第二部分;

将所述反应容器壳体的所述第一部分和所述第二部分固定到彼此,使得所述凹陷至少部分地限定多个室,所述多个室包括反应室和温度监测室;

将温度传感器放置在所述温度监测室内的期望位置处;

将液体材料引入到所述温度监测室中;以及

使所述液体材料在所述温度监测室内固化。

24. 根据权利要求23所述的方法,其特征在于,所述液体材料包括聚合材料。

25. 根据权利要求23至24所述的方法,其特征在于,所述液体材料包括硅烷改性聚合物,并且其中,使所述液体材料固化包括将UV能量引导到所述温度监测室处。

26. 根据权利要求23至25所述的方法,其特征在于,所述反应容器壳体的所述第二部分具有一个或多个凹陷。

27. 一种反应容器,包括:

具有多个壁的壳体,所述多个壁限定填充有溶液的反应室;

光吸收区域,所述光吸收区域粘附到限定所述反应室的所述多个壁中的第一壁的面向内部的表面;

温度传感器,所述温度传感器嵌入限定所述反应室的所述多个壁中的第二壁内;以及
能量源,所述能量源被配置为穿过所述反应室将光引导到所述光吸收区域处。

28. 根据权利要求27所述的反应容器,其特征在于,所述第一壁不同于所述第二壁。

用于生化反应容器的温度监测的方法和系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年10月16日提交的标题为“METHOD AND SYSTEM FOR TEMPERATURE MONITORING OF A BIOCHEMICAL VESSEL,”的美国临时专利申请号62/746,488和2018年10月16日提交的标题为“METHOD AND SYSTEM FOR REACTION VESSEL WITH MULTISIDED ENERGY SOURCES,”的美国临时专利申请号62/746,492的优先权,据此为了所有目的以引证的方式将上述申请的公开全文并入。

[0003] 同时提交以下常规美国专利申请(包括本申请),并且为了所有目的以引证的方式将其它申请的整个公开并入本申请:

[0004] • 2018年10月16日提交的标题为“METHOD AND SYSTEM FOR REACTION VESSEL WITH MULTISIDED ENERGY SOURCES”(代理人案号:104587-000310US-1156117)的申请号16/654,484;和

[0005] • 2018年10月16日提交的标题为“METHOD AND SYSTEM FOR TEMPERATURE MONITORING OF A BIOCHEMICAL REACTION VESSEL”(代理人案号:104587-000410US-1156135)的申请号16/654,462。

背景技术

[0006] 反应容器通常用于对DNA链执行各种操作,这些操作可以包括例如聚合酶链反应(Polymerase Chain Reaction,PCR)和DNA测序的操作。聚合酶链反应(PCR)已经成为临床实验室、农业科学、环境科学和法医学领域的基本技术。PCR需要热循环或在两个或三个离散温度之间重复改变温度以扩增特定的核酸靶序列。为了实现这样的热循环,常规的台式热循环仪通常使用由珀耳帖(Peltier)元件供电的金属加热块。不幸的是,这种在反应容器内对材料进行热循环的方法可能比期望的慢。由于这些原因,期望改进热循环的速度和/或可靠性的替代装置。

发明内容

[0007] 本公开涉及适用于其中期望温度控制或监测的反应、测定或实验中的方法和设备。公开了许多反应容器和系统、以及操作反应容器和系统的方法和制造反应容器的方法。

[0008] 在一些实施例中,一种反应容器系统可以包括反应容器,该反应容器包括:壳体;第一反应室,该第一反应室由壳体的相对的第一面向内部的表面和第二面向内部的表面限定;第一光吸收层,该第一光吸收层与壳体的第一面向内部的表面一致;以及第二光吸收层,该第二光吸收层与壳体的第二面向内部的表面一致。反应容器系统还可以包括:第一能量源,该第一能量源被配置为穿过壳体将光引导到第一光吸收层处;和第二能量源,该第二能量源被配置为穿过壳体将光引导到第二光吸收层处。在一些实施例中,壳体被配置为在使用时布置在第一能量源与第二能量源之间。在一些实施例中,第一光吸收层和第二光吸收层具有相同的厚度和组成。

[0009] 在一些实施例中,第一光吸收层和第二光吸收层各自包括形成在壳体的相应的第

一面向内部表面和第二面向内部表面上的金属膜。在一些实施例中,金属膜形成在、沉积在、粘附到或以其他方式布置在壳体的第一面向内部的表面和第二面向内部的表面上。

[0010] 在一些实施例中,壳体的至少一部分对于由第一能量源和第二能量源发射的波长的光是光学透明的。在一些实施例中,第一能量源是被配置为发射可见光的发光二极管。在一些实施例中,第一能量源是被配置为发射红外光的发光二极管。

[0011] 在一些实施例中,反应容器系统可以包括激发光源组件和发射检测传感器组件,其中,激发光源组件包括被配置为引导激发光的激发光源,该激发光被配置为使第一反应室内的荧光标记发射荧光,并且其中,发射检测传感器组件包括被配置为检测所发射的荧光的发射传感器。反应容器系统可以包括布置在第一反应室与发射传感器之间的发射滤光器,其中,发射滤光器被配置为允许对应于发射的荧光的一个或多个第一波长的光,并且滤除一个或多个第二波长的光,其中,一个或多个第一波长不同于一个或多个第二波长。反应容器系统可以包括布置在第一反应室与激发光源之间的激发滤光器,其中,激发滤光器被配置为允许被配置为激发荧光标记的一个或多个第三波长的光,并且滤除一个或多个第四波长的光,其中,一个或多个第三波长不同于一个或多个第四波长。

[0012] 在一些实施例中,第一能量源和第二能量源还包括光纤,这些光纤在能量源与壳体之间的距离的至少一部分上承载所发射的荧光。在一些实施例中,第一能量源包括板上芯片LED(Chip on Board, COB LED),其中,COB LED包括被配置为可单独控制的多个LED芯片。

[0013] 在一些实施例中,反应容器系统包括:第二反应室;第三能量源,该第三能量源被配置为穿过壳体将光引导到与第二反应室相邻的第一光吸收层处;以及第四能量源,该第四能量源被配置为穿过壳体将光引导到与第二反应室相邻的第二光吸收层处;其中,第一能量源、第二能量源、第三能量源和第四能量源是可单独控制的。在一些实施例中,第一光吸收层包括与第一反应室相关联的第一离散区域和与第二反应室相关联的第二离散区域,并且其中,第一能量源被配置为将光引导到第一离散区域处,并且第三能量源被配置为将光引导到第二离散区域处。

[0014] 在一些实施例中,第一能量源和第二能量源是联接到单个前体能量源的光纤,其中,来自单个前体能量源的能量在第一能量源与第二能量源之间被划分。

[0015] 在一些实施例中,第一光吸收层和第二光吸收层具有朝向第一反应室的内部定向的内表面和远离第一反应室的内部定向的外表面,并且其中,第一能量源和第二能量源被配置为将光引导到第一光吸收层和第二光吸收层的外表面处。

[0016] 公开了一种操作温度受控的反应容器系统的方法,其中,方法包括:将试剂引入第一反应室,其中,第一反应室包括第一光吸收层和第二光吸收层,第一光吸收层和第二光吸收层具有朝向第一反应室的内部定向的内表面和远离第一反应室的内部定向的外表面;通过第一能量源将第一光朝向第一光吸收层的外表面引导,以便加热第一光吸收层;通过第二能量源将第二光朝向第二光吸收层的外表面引导,以便加热第二光吸收层;以及使来自第一光吸收层和第二光吸收层的热传递至试剂。

[0017] 在一些实施例中,方法包括:将试剂引入第二反应室;使第三能量源将第三光朝向与第二反应室相邻的第一光吸收层的外表面引导;以及使第四能量源将第四光朝向与第二反应室相邻的第二光吸收层的外表面引导。

[0018] 在一些实施例中,第一光吸收层包括与第一反应室相关联的第一离散区域和与第二反应室相关联的第二离散区域,并且其中,第一光被引导朝向第一离散区域,并且第三光被引导朝向第二离散区域。在一些实施例中,第二光吸收层包括与第一反应室相关联的第一离散区域和与第二反应室相关联的第二离散区域,并且其中,第二光被引导朝向第一离散区域,并且第四光被引导朝向第二离散区域。

[0019] 在一些实施例中,方法包括:将来自激发光源的激发光朝向第一反应室引导,其中,激发光被配置为使第一反应室内的荧光标记发射荧光;以及通过发射检测传感器组件检测所发射的荧光。该方法可以包括:利用布置在第一反应室与发射传感器之间的发射滤光器过滤到达发射检测传感器组件的光,其中,过滤包括允许对应于发射的荧光的一个或多个第一波长的光并且滤除一个或多个第二波长的光,其中,一个或多个第一波长不同于一个或多个第二波长。方法可以包括:利用布置在第一反应室与激发光源之间的激发滤光片过滤来自激发光源的光,其中,过滤包括允许被配置为激发荧光标记的一个或多个第三波长的光并且滤除一个或多个第四波长的光,其中,一个或多个第三波长不同于一个或多个第四波长。

[0020] 在一些实施例中,该方法可以包括:通过温度传感器检测与第一反应室相关联的温度;以及在存储器内记录指示所检测的温度的值和对应于所发射的荧光的值(例如,量化所发射的荧光的量的值,或简单地指示是否发射阈值量的荧光的值)。

[0021] 在一些实施例中,一种反应容器系统可以包括:第一室,该第一室填充有第一材料;第一光吸收区域,该第一光吸收区域粘附到第一室的第一面向内部的表面;第二室,该第二室填充有第二材料,其中,第二材料不同于第一材料;第二光吸收区域,该第二光吸收区域粘附到第二室的第一面向内部的表面;温度传感器,该温度传感器布置在第二室内,用于测量第二温度;一个或多个能量源,该一个或多个能量源被配置为将光引导到第一光吸收区域和第二光吸收区域处;以及处理器,该处理器被配置为基于由温度传感器测量的第二室的第二温度来确定第一室的第一温度。

[0022] 在一些实施例中,反应容器系统包括被配置为减少传输到第二光吸收区域的能量的量的一个或多个能量衰减特征。在一些实施例中,一个或多个能量衰减特征选自自由光漫射层、光反射层、滤光层或光阻挡层构成的组。

[0023] 在一些实施例中,一个或多个能量源包括被配置为将光引导到第一光吸收区域处的第一能量源和被配置为将光引导到第二光吸收区域处的第二能量源。

[0024] 在一些实施例中,第一材料具有与第二材料不同的比热。在一些实施例中,第二材料是聚合材料、粘合材料或任何其它合适的材料。

[0025] 在一些实施例中,反应容器系统包括激发光源组件和发射检测传感器组件,其中,激发光源组件包括被配置为引导激发光的激发光源,该激发光被配置为使第一室内的荧光标记发射荧光,并且其中,发射检测传感器组件包括被配置为检测所发射的荧光的发射传感器。

[0026] 在一些实施例中,反应容器系统包括:第三光吸收区域,该第三光吸收区域粘附到第一室的第二面向内部的表面,其中,第一室的第二面向内部表面与第一室的第一面向内部表面相对;第四光吸收区域,该第四光吸收区域粘附到第二室的第二面向内部的表面,其中,第一室的第二面向内部表面与第一室的第一面向内部表面相对;以及一个或多个附加

能量源,这些能量源被配置为将光引导到第三光吸收区域和第四光吸收区域处。

[0027] 在一些实施例中,一种反应容器可以包括:第一室,该第一室填充有第一材料;第一光吸收区域,该第一光吸收区域粘附到第一反应室的第一面向内部的表面;第二室,该第二室填充有第二材料,其中,第二材料不同于第一材料;第二光吸收区域,该第二光吸收区域粘附到第二室的第一面向内部的表面;温度传感器,该温度传感器布置在第二室内,用于测量第二温度;以及连接器,该连接器用于将温度传感器联接到处理器,其中,温度传感器被配置为将对应于第二温度的信号发送到处理器,以便确定对应于第一室的相关的第一温度。第一光吸收区域和第二光吸收区域可以被配置为吸收来自一个或多个光源的能量。在一些实施例中,反应容器可以包括被配置为减少传输到第二光吸收区域的能量的量的一个或多个能量衰减特征。

[0028] 在一些实施例中,公开了一种监测反应室温度的方法。该方法可以包括:测量与反应容器相关联的温度监测室的第一温度,其中,温度监测室填充有灌封材料;将对应于第一温度的信号传输到处理器;由处理器确定对应于第一温度的第一温度值;以及基于第一温度值估计与反应室相关联的第二温度值。在一些实施例中,温度监测室容纳在与反应容器分开的模块中。

[0029] 在一些实施例中,估计包括访问使对应于温度监测室的多个温度值与对应于反应室的多个温度值相关的查找表。在一些实施例中,估计包括将函数应用于第一温度值以生成第二温度值。

[0030] 在一些实施例中,灌封材料具有与反应室内的材料不同的比热。

[0031] 在一些实施例中,该方法包括:基于第一温度调节被配置为加热反应室的能量源的功率水平。

[0032] 在一些实施例中,公开了一种制造反应容器的方法。该方法可包括:形成反应容器壳体的第一部分,反应容器壳体的第一部分具有多个凹陷;形成反应容器壳体的第二部分;将反应容器壳体的第一部分和第二部分固定到彼此,使得凹陷至少部分地限定多个室,多个室包括反应室和温度监测室;将液体材料引入到温度监测室中;将温度传感器放置在温度监测室内的期望位置处;以及使液体材料在温度监测室内固化。

[0033] 在一些实施例中,液体材料是聚合材料。在一些实施例中,液体材料是硅烷改性的聚合物。在这些示例中,可以通过将UV能量引导到温度监测室处来使液体材料固化。

[0034] 在一些实施例中,反应容器壳体的第二部分具有一个或多个凹陷。

[0035] 在一些实施例中,反应容器可以包括:具有多个壁的壳体,这些壁限定填充有溶液(例如,一种或多种化学品或生物制品、试剂)的反应室;光吸收区域,该光吸收区域粘附到限定反应室的多个壁中的第一壁的面向内部的表面;温度传感器,该温度传感器嵌入限定反应室的多个壁中的第二壁内;能量源,该能量源被配置为穿过反应室将光引导到光吸收区域处。在一些实施例中,可基于温度传感器所进行的测量来确定溶液的温度(例如,通过处理器)。在一些实施例中,第一壁不同于第二壁。

[0036] 本发明的其它方面和优点将通过结合附图采取的以下详细描述而变得显而易见,附图以示例的方式例示了所描述的实施例的原理。

附图说明

[0037] 本公开将通过以下结合附图的详细描述来容易地理解,附图中,同样的附图标记指示同样的结构元件,并且附图中:

[0038] 图1A示出了适于与所述实施例一起使用的示例性反应容器;

[0039] 图1B示出了适于与所述实施例一起使用的另一示例性反应容器;

[0040] 图1C示出了气隙区域如何建立减少热在相邻反应容器之间的侧向传递的鲁棒的屏障;

[0041] 图1D示出了以六边形模式布置的壳体部件,其中壳体部件中的一个具有布置在其反应室内的温度传感器;

[0042] 图2A示出了包括可以采用薄金属膜形式的光吸收层的示例性反应容器的横截面示意图;

[0043] 图2B示出了两个光吸收层可以如何定位在壳体的相对的面向内部的表面上或与其相邻,这些表面部分地限定反应室;

[0044] 图3A示出了光吸收层的示例构造,光吸收层可以定位在具有光学元件的壳体的相对的面向内部的表面上或与其相邻,光学元件可以用于改变由能量源生成的光的特性;

[0045] 图3B示出了多个反应室可以如何定位在反应容器的壳体内;

[0046] 图4示出了其中能量源采用板上芯片(COB)LED形式的示例实施例,该COB LED可以很好地适于在反应容器的壳体的相对较大区域上均匀地分布光;

[0047] 图5A示出了具有支撑多个LED的PCB的示例实施例,这些LED可以用于照射反应容器的反应室的相对侧;

[0048] 图5B示出了示例实施例,其中来自单个前体能量源(例如LED)的光能在两个光纤之间被分开以照射反应容器的反应室的相对侧;

[0049] 图5C示出了图5A所描绘的能量源构造,其中添加了激发光源组件和发射检测传感器组件;

[0050] 图6A至图6B示出了来自三个连续加热和冷却测试循环的实验数据,这些数据比较了从一侧加热(单侧加热)的反应室和从两侧加热(双侧加热)的反应室的温度分布;

[0051] 图7例示了用于操作温度受控的反应容器系统的示例方法;

[0052] 图8A示出了具有壳体的示例反应容器,该壳体限定了可以填充有溶液的多个反应室和包括温度传感器的室;

[0053] 图8B示出了包括壳体的反应容器,该壳体限定至少两个反应室、包括温度传感器的室和光漫射层;

[0054] 图8C示出了具有限定与反应室不同的室的壳体的反应容器;

[0055] 图8D示出了具有光漫射层和光反射层的示例反应容器;

[0056] 图8E示出了温度传感器可以嵌入反应容器的壳体內的实施例;

[0057] 图8F示出了示例实施例,其中温度传感器布置在与反应容器的壳体分离且不同的模块內;

[0058] 图9A示出了具有包含温度传感器的室的示例反应容器的横截面的侧面示意图;

[0059] 图9B示出了图9A所描绘的示例反应容器的横截面的俯视示意图,其中室具有联接到处理器的温度传感器;

- [0060] 图10示出了反应容器系统的简化示意图；
- [0061] 图11A示出了来自在聚合物填充室和水填充室上进行的测试的实验数据；
- [0062] 图11B示出了来自使用聚合物填充的参考室作为温度监测室的45个循环的24个连续PCR的实验数据，参考该温度监测室，对所有24个连续PCR执行PCR循环的不同步骤；
- [0063] 图11C至图11D示出了来自使用聚合物填充的温度监测室作为参考以不同的初始DNA模板浓度执行的PCR的实验数据；
- [0064] 图12示出了例示了用于组装温度监测组件的方法的框图；
- [0065] 图13例示了用于制造反应容器的示例方法；以及
- [0066] 图14例示了用于监测反应室温度的示例方法。

具体实施方式

[0067] 在以下详细描述中，参考附图，附图形成描述的一部分，并且在附图中，以例示的方式示出了根据所描述实施例的特定实施例。尽管足够详细地描述了这些实施例以使得本领域技术人员能够实践所描述的实施例，但是应当理解，这些示例不是限制性的；从而可以使用其它实施例，并且可以在不脱离所述实施例的精神和范围的情况下进行改变。

[0068] 微流体系统或装置在化学和生物学中具有广泛的用途。在这样装置中，流体被输送、混合、分离或以其它方式处理。在许多微流体装置中，各种应用依赖于使用毛细力的被动流体控制。在其它应用中，外部致动装置（例如，旋转驱动器）用于流体的定向输送。“主动微流体”指代通过例如微型泵或微型阀的主动（微型）部件对工作流体的限定操纵。微型泵以连续方式供应流体或用于定量给料。微型阀确定所泵送液体的流动方向或移动模式。通常在实验室中进行的过程可以在单个芯片上被小型化，以便提高效率和移动性而且减少样品和试剂体积。微流体结构可以包括微型气动系统，即，用于处理片外流体的微型系统（液体泵、气体阀等）以及用于纳升（nL）和皮升（pL）体积的片上处理的微流体结构（Nguyen和Wereley, Fundamentals and Applications of Microfluidics, Artech House, 2006年）。

[0069] 微流体技术的进步正在彻底改革用于酶分析（例如，葡萄糖和乳酸测定）、DNA分析（例如，聚合酶链反应和高通量测序）和蛋白质组学的分子生物学程序。微流体生物芯片将例如检测的测定操作以及样本预处理和样本制备集成在一个芯片上（Herold和Rasooly, editors, Lab-on-a-Chip Technology: Fabrication and Microfluidics, Caister Academic Press, 2009年；Herold和Rasooly, editors, Lab-on-a-Chip Technology: Biomolecular Separation and Analysis, Caister Academic Press, 2009年）。生物芯片的新兴应用领域是临床病理学，尤其是疾病的即时定点护理诊断。另外，一些基于微流体的装置能够对于生化毒素和其它危险病原体连续取样和实时测试空气/水样品。

[0070] 目前使用许多类型的微流体结构，包括开放式微流体、连续流微流体、基于液滴的微流体、数字微流体、基于纸的微流体和DNA芯片（微阵列）。

[0071] 在开放式微流体中，系统的至少一个边界被去除，这将流体暴露于空气或另一界面（即，液体）（Berthier等人, Open microfluidics, Hoboken, NJ: Wiley, Scrivener Publishing, 2016年；Pföhl等人, Chem Phys Chem. 4:1291-1298, 2003年；Kaigala等人, Angewandte Chemie International Edition. 51:11224-11240, 2012年）。开放式微流体的优点包括可进入流动液体以进行干预、较大的液气表面积和最小化的气泡形成（Berthier

等人,Open microfluidics,Hoboken,NJ:Wiley,Scrivener Publishing,2016年;Kaigala等人,Angew.Chem.Int.Ed.51:11224-11240,2012年;Li等人,Lab on a Chip 17:1436-1441)。开放式微流体的另一个优点是将开放系统与表面张力驱动的流体流整合的能力,这消除了对例如蠕动泵或注射泵的外部泵送方法的需要(Casavant等人,Proc.Nat.Acad.Sci.USA 110:10111-10116,2013年)。开放式微流体装置通过研磨、热成型和热压印制造也是廉价的(Guckenberger等人,Lab on a Chip,15:2364-2378,2015年;Truckenmuller等人,J.Micromechanics and Microengineering,12:375-379,2002年;Jeon等人,Biomed.Microdevices 13:325-333,2010年;Young等人,Anal.Chem.83:1408-1417,2011年)。另外,开放式微流体消除了对胶合或结合用于装置的盖的需要,该盖对于毛细流动可能是有害的。开放式微流体的示例包括开放通道微流体、基于轨道的微流体、基于纸的微流体和基于线的微流体(Berthier等人,Open microfluidics,Hoboken,NJ:Wiley,Scrivener Publishing,2016年;Casavant等人,Proc.Nat.Acad.Sci.USA 110:10111-10116,2013年;Bouaidat等人,Lab on a Chip 5:827,2005年)。

[0072] 连续流微流体基于通过微制造通道的连续液流的操纵(Nguyen等人,Micromachines 8:186,2017年;Antfolk和Laurell,Anal.Chim.Acta 965:9-35,2017年)。液体流的致动通过外部压力源、外部机械泵、集成机械微型泵或通过毛细力和电动机构的组合来实现。连续流装置对于许多明确限定的和简单的生化应用以及对于例如化学分离的某些任务是有用的,但是它们不太适合于需要高度灵活性或流体操纵的任务。连续流系统中的工艺监测能力可以利用基于微机电系统(Micro-electro-mechanical System,MEMS)技术的高灵敏度微流体流量传感器来实现,该技术提供了下至纳升范围的分辨率。

[0073] 基于液滴的微流体以低雷诺数和层流态操纵不混溶相的离散体积的流体(参见以下文献的综述:Shembekar等人,Lab on a Chip 8:1314-1331,2016年;Zhao-Miao等人,Chinese J.Anal.Chem.45:282-296,2017年)。微滴允许方便地操纵微小体积(μl 至 fl)的流体,提供良好的混合、封装、分选和感测,并且适于高通量应用(Chokkalingam等人,Lab on a Chip 13:4740-4744,2013年)。

[0074] 封闭通道连续流系统的替代包括开放结构,其中,使用电润湿在基底上操纵离散的、独立可控的液滴。通过使用离散的单位体积液滴(Chokkalingam等人,Appl.Physics Lett.93:254101,2008年),微流体功能可以降低为一组重复的基本操作,即,在一个单位的距离上移动一个单位的流体。这种“数字化”方法便于将分级的、基于细胞的方法用于微流体生物芯片设计。因此,数字微流体提供了灵活的、可扩展的系统架构以及高容错性。而且,因为可以独立地控制各个液滴,所以这些系统还具有动态可重构性,据此,可以重构微流体阵列中的单位细胞组以在一组生物测定的同时执行期间改变它们的功能性。替代性地,可以在受约束的微流体通道中操纵液滴。数字微流体的一种常见的致动方法是介质上电润湿(Electrowetting-on-Dielectric,EWOD)(参见Nelson和Kim,J.Adhesion Sci.Tech.,26:12-17,1747-1771,2012年)。在使用电润湿的数字微流体范例中已经证明了许多芯片实验室应用。然而,最近,还已经使用磁力((Zhang和Nguyen,Lab on a Chip 17.6:994-1008,2017年)、表面声波、光电润湿、机械致动(Shemesh等人,Biomed.Microdevices 12:907-914,2010年)等证明了用于液滴操纵的其他技术。

[0075] 基于纸的微流体(Berthier等人,Open Microfluidics,John Wiley&Sons,Inc.第

229-256页,2016年)依赖于在多孔介质中的毛细渗透现象。为了在二维和三维上调节流体在例如纸的多孔基底中的渗透,可以控制微流体装置的孔结构、润湿性和几何形状,而液体的粘度和蒸发速率起到更重要的作用。许多这样的装置的特征在于在亲水性纸上的疏水性屏障,这些屏障被动地将水溶液输送到发生生物反应的出口 (Galindo-Rosales,Complex Fluid-Flows in Microfluidics,Springer,2017年)。

[0076] 早期的生物芯片基于DNA微阵列的思想,例如,来自美国昂飞公司 (Affymetrix) 的 GeneChip DNA阵列,它是一块玻璃、塑料或硅基底,上面以阵列附连DNA分子(探针)。与DNA微阵列类似,蛋白质阵列是其中在芯片表面上沉积大量不同捕获剂(例如单克隆抗体)的阵列。捕获剂用于确定例如血液的生物样品中的蛋白质的存在和/或量。对于综述,参见例如 Bumgarner,Curr.Protoc.Mol.Biol.101:22.1.1-22.1.11,2013年。

[0077] 除了微阵列之外,生物芯片已经被设计用于二维电泳、转录组分析和PCR扩增。其它应用包括用于蛋白质和DNA的各种电泳和液相色谱应用、细胞分离(特别是血细胞分离)、蛋白质分析、细胞操纵和分析(包括细胞活性分析和微生物捕获)。

[0078] 反应容器通常用于对DNA链执行各种类型的操作,包括聚合酶链反应(PCR)和DNA测序。反应容器可以并入有上面列出的微流体架构中的一个或多个,但是应当理解,反应容器可以大于微流体装置,并且由于该原因可以不并入上面描述的微流体架构中的任何一个。反应容器的操作通常包括需要在反应容器内进行快速温度变化。例如,在PCR操作中,将含有DNA链的溶液定位在由反应容器限定的反应室内。加热元件用于热循环溶液,以便分解和/或构建各种不同类型的DNA。不幸的是,热循环溶液的常规手段通常比期望的慢,并且不能改变反应容器内的反应室的特定区域的温度。

[0079] 该问题的一种解决方案是将光吸收层定位在反应容器的反应室内,该光吸收层具有光吸收特性(例如,该光吸收特性允许吸收由光吸收层吸收的任何光中50%至90%之间的光子能量)。能量源可被配置为将光引导到光吸收层处,光吸收层从被引导到光吸收层处的光的光子高效地吸收能量。光子能量的吸收可以迅速地提高光吸收层的温度。然后,可以通过热传导和/或对流将光吸收层接收到的该能量传递到反应室内的溶液。

[0080] 在一些实施例中,光吸收层延伸跨越反应室的上表面和下表面两者。这种构造允许光吸收层具有较大的面积,光可以在该区域上被一个或多个能量源接收。例如,能量源可以定位在反应室的上方和下方。虽然光吸收层可延伸跨越形成反应室的任何壁,但是使光吸收层延伸跨越上表面和下表面两者通常将使将热引入反应室内的溶液(例如,一种或多种试剂)的材料量加倍。由于溶液可以从上表面和下表面两者加热,所述构造还降低了在反应室内形成的热梯度,这使得反应室的中心温度升高可能最慢。

[0081] 在一些实施例中,反应容器或反应室的阵列可以被分组在一起,并且温度监测模块可以替换一个反应容器或反应室,以便准确地监测组成阵列的反应容器或反应室的温度。温度监测模块可以具有与其所替换的反应容器或反应室类似的尺寸和形状。温度监测模块可以包括温度传感器,例如热电偶、热敏电阻或电阻温度检测器 (Resistance Temperature Detector,RTD)。温度传感器可以悬浮在具有与其它反应容器或反应室内的溶液的比热类似的比热的材料中。这样,温度监测模块内的材料可以与其它反应容器或反应室内的温度紧密匹配。

[0082] 这种构造的一个益处是,这减少了在用于执行各种化学/生物操作的反应容器或

反应室内悬挂温度传感器的需要。该材料也可以是能够将温度传感器维持在反应容器或反应室内的中心位置处的聚合材料。在一些实施例中,这可以优选将温度传感器放置在活性反应容器或反应室内,其中温度传感器可以直接固定到光吸收层,这可以导致来自温度传感器的读数不反映反应容器或反应室内的平均温度。

[0083] 下面讨论这些和其它实施例;然而,本领域技术人员将容易地理解,本文关于这些附图给出的详细描述仅用于说明目的,而不应被解释为限制性的。

[0084] 图1A示出了适于与所述实施例一起使用的示例性反应容器100的透视图。特别地,反应容器100包括由限定反应室104的光学透明材料形成的壳体部件102。虽然反应室104被描绘为具有基本上圆形的几何形状,但是应当理解,反应室104的所描绘的形状不应当被解释为限制性的,并且例如椭圆形、菱形和矩形的其他形状也是可能的。在一些实施例中,形成壳体部件102的光学透明材料可以仅对用于加热反应室100的那些波长的光是光学透明的。例如,光学透明材料可以是光学透明的,以仅选择可见、红外或紫外频率的光。反应室104可以由第二壳体部件(未描绘)封闭,该第二壳体部件封闭在反应室104内被加热的液体。这样,反应室104内的液体溶液中的DNA链可以经历快速的热循环,并且溶液的任何蒸发部分的至少一部分可以随后在热循环之间或在热循环完成之后冷凝回到溶液中。光吸收层106可以形成在、沉积在、粘附到或以其他方式布置在反应室104的面向内部的表面上。光吸收层106具有良好的光吸收特性,并且可以与布置在反应室104内的任何液体直接接触。例如,光吸收层106可以被配置为吸收入射到光吸收层106的光子能量的大约50-90%。在一些实施例中,光吸收层106可以是由元素金、铬、钛、锆或金合金形成的金属膜,金合金例如为金-锆、金-铬、金-钛、金-铬-锆和金-钛-锆。在一些实施例中,光吸收层106可以是由元素金、铬、钛、锆或金合金形成的多层金属膜,金合金例如为金-锆、金-铬、金-钛、金-铬-锆和金-钛-锆。光吸收层106可以具有约5nm-200nm的厚度。壳体部件102还限定了入口通道108和出口通道110,它们可以用于使各种化学品、引物、DNA链和其它生物材料循环进出反应室104。在一些实施例中,壳体部件152可具有约7mm乘14mm的尺寸;然而,应当理解,该尺寸可以变化。

[0085] 图1B示出了另一示例性反应容器150的透视图。类似于反应容器100,反应容器150包括壳体部件152、反应室104、光吸收层106、入口通道108和出口通道110。装置壳体152包括容纳气隙区域154和156的包括的加宽中心区域。可以使气隙区域154和156为空,以便阻止热侧向传递到相邻的反应容器。在一些实施例中,通过气隙区域154和156的热传递可以通过从气隙区域154和156去除空气来进一步减少。在一些实施例中,壳体部件152的直径可为约5mm;然而,应当理解,该尺寸可以变化。例如,壳体部件152的直径可在2mm至15mm之间变化。

[0086] 图1C示出了壳体部件152的形状如何允许反应容器150紧密地包装成蜂窝或六边形模式。图1C还例示了气隙区域154和156如何能够建立减少相邻反应容器150之间的侧向热传递的鲁棒屏障。当反应容器150的直径为约5mm时,反应室104可保持约10 μ l的溶液,并且具有800 μ m的深度。通常,这些装置被配置为保持2.5 μ l至500 μ l,深度为200-1500 μ m。

[0087] 图1D示出了以六边形模式布置的壳体部件152,其中壳体部件152中的一个具有设置在室805内的温度传感器158。温度传感器158可以被并入在室805内,并且可以用于测量由光吸收层106引入到室805中的热以及来自相邻反应室104的最小量的侧向流动热传递。

由室805内的温度传感器158测量的温度可以用于近似附近反应室104中的溶液的温度,如下进一步详细描述(例如,与图8A至图8F相关联)。

[0088] 图2A示出了示例反应容器200的横截面示意图。如图例示,反应容器200可包括反应室104和布置在壳体202内的光吸收层106。光吸收层106可以布置在与反应室104相邻的位置。例如,光吸收层106可以采用粘附到壳体202的面向内部的表面的薄金属膜的形式(例如,光吸收层106可以形成在、沉积在、粘附到或以其他方式布置在反应室104的面向内部的表面上)。作为另一个示例,光吸收层106可以与反应室104相邻布置,但是可以用基底覆盖。在图2A所示的示例构造中,光吸收层106仅覆盖反应室104的一个表面(例如,底面)。这种构造可以允许由能量源204发射的光的大部分被光吸收层106吸收。来自组成光的光子的能量被转换成热能,然后热能被热传导到反应室104内的溶液中。

[0089] 在一些实施例中,加热在具有仅与一个面向内部的表面相邻的光吸收层106的反应室104内的溶液可以在反应室104内生成从离光吸收层106最远的溶液的一部分到接近光吸收层106的溶液的一部分的热梯度。例如,离光吸收层106最远的溶液的第一部分可能比接近光吸收层106的溶液的第二部分更慢地加热。在一些实施例中,操作者可能想要特别快速地执行热循环,在这种情况下,位于溶液的第一部分(例如,离光吸收层106最远)内的DNA或其他化学品无法被足够快速地加热,并且可能从而导致材料浪费和/或较低的产量。替代性地或另外,溶液的第二部分(例如,接近光吸收层106)可能过热,这可能导致溶液内的材料发生一定量的漂白,这也可能负面影响操作的结果。部分地由于这个原因,在一些实施例中,用两个或更多个不同的能量源(例如,多个LED,单个LED,其发射的能量被分成多个部分以从反应容器的视角有效地产生多个源)照射反应容器的相对侧可能是有益的。这可以通过将第二光吸收层添加到反应室的相对侧来实现。如下面将进一步说明的,添加第二光吸收层提高了加热的均匀性,提高了加热的总体速度,并且提高了加热的能量效率。

[0090] 图2B示出了两个光吸收层106-1和106-2可以如何定位在壳体202的相对的面向内部的表面上或与其相邻,这些表面部分地限定反应室104。光吸收层106可以被配置为接收来自定位于反应容器200的相对侧上的能量源204-1和204-2(例如LED)的光。由于这种构造允许热被引入跨越反应室的更大面积且在反应室的相对侧上,所以与图2A的示例反应室(该反应室仅从一侧加热)相比,反应室104内的溶液可以经历小得多的热梯度。因此,在图2B所例示的构造中的溶液的加热可以比在图2A所例示的构造中更均匀。因此,反应室104内的溶液的过热或欠加热的可能性在任何给定点都可能较小。另外,从多个侧(例如,从两个相对侧,如图2B所示)加热溶液可以导致溶液的更快加热,因此可以增加反应容器的总产量。例如,与通过仅照射图2A所例示构造的单侧可实现的最大速率相比,可以提高反应室104内溶液热循环的最大速率。热循环速率的这种提高至少部分是能够使接收光子能量的表面积和反应室104内的受热膜的体积加倍的结果。在一些实施例中,其它面向内部的表面的至少一部分可被覆盖在非常适于吸收光子能量的光吸收层中。例如,限定反应室104的侧壁的面向内部的表面可以至少部分地被光吸收层覆盖。在一些实施例中,附加的能量源204可以聚焦在这些附加的光吸收层上,以进一步增加能量可以注入反应室104的速率。在一些实施例中,能量源204-1和204-2可以是可调节的,使得它们发射不同的能级,或者是可以其他方式调节的(例如,能量源中的一个比另一个更靠近反应室104),使得光吸收层106-1和106-2接收不同量的能量。在一些实施例中,替代性地或另外地,光吸收层106-1和106-2可

以不同(例如,在组成方面、在例如厚度或表面积的尺寸方面),使得它们被配置为吸收不同量的能量。

[0091] 图3A示出了示例构造,其中光吸收层106-1和106-2可以定位在具有光学元件302-1和302-2的壳体202的相对的面向内部的表面上或与其相邻,光学元件可以用于改变由能量源204-1和204-2生成的光的特性。在一些实施例中,壳体202的这些面向内部的表面可以限定反应室104,并且光吸收层106可以定位在(例如,形成在、沉积在、粘附到或以其他方式布置在)面向内部的表面上,使得光吸收层106可以与反应室104内的溶液直接接触。替代性地,可以将基底布置在光吸收层106-1和106-2中的一个或多个之上,使得它们不与溶液直接接触。图3A还示出了能量源204-1和204-2可以如何包括被配置为将能量源204-1和204-2生成的光聚集到吸收层106-1和106-2上的一个或多个光学元件302-1和302-2。光学元件302-1和302-2可以采用至少部分地准直能量源204-1和204-2所生成的光的一个或多个透镜、光导管或挡板的形式。例如,光学元件302-1和302-2可以包括凸透镜,这些凸透镜用于聚焦由它们各自的能量源生成的光。作为另一示例,光学元件302-1和302-2可以包括被配置为聚焦由它们各自的能量源生成的光的挡板(例如,具有反射器元件)。光学元件302-1和302-2可以帮助减少无用光的发生(例如,通过聚焦由能量源204-1和204-2发射的光,使得几乎所有光入射在光吸收层106-1和106-2上),并且最大化可用于添加到反应室104内的溶液中的功率的量。在一些实施例中,可以使用其他光学元件来帮助将来自能量源204-1和204-2的均匀光朝向反应室104引导。例如,光导管可以用于将光从能量源204-1和204-2直接输送到反应室104上的各个位置。光导管可有利地成形为将大量的光递送到光吸收层106-1和106-2的特定区域。在一些实施例中,光导管可至少部分地在壳体202内延伸。在一些实施例中,如上所述,能量源204-1和204-2可以是可调节的,光吸收层106-1和106-2可以不同,和/或光学元件302-1和302-2可以不同,使得光吸收层106-1和106-2对光的吸收可以被精细调节。

[0092] 图3B示出了多个反应室104-1、104-2和104-3可以如何定位在反应容器300的壳体304内。在一些实施例中,溶液可以通过可以由壳体304限定的内部通道在相邻反应室104-1、104-2和104-3之间转移。这样,一个溶液流可以穿过多个反应室104-1、104-2和104-3。替代性地,反应室104-1、104-2和104-3可以不被物理屏障隔开,由此可见可以不需要通道。例如,图3B所例示的反应室104-1、104-2和104-3可以布置在反应容器300的单个室内,其间没有分隔物。在一些实施例中,如图3B例示,反应室可以具有由几个离散区域(例如106-1a、106-1b和106-1c、106-2a、106-2b和106-2c)组成的光吸收层。在一些实施例中,这些离散区域可以彼此分离。在一些实施例中,这些离散区域中的任一个可具有不同的特性,使得它们具有不同的温度分布。例如,离散区域106-1a和106-2a可以具有与离散区域106-1b和106-2b不同的厚度和/或组成,这允许与反应室104-2相比,能量更快地被吸收到反应室104-1内的溶液中。替代性地或另外地,不同反应室104之间的能量吸收可以通过调节能量源302的功率水平而改变。改变反应室104-1、104-2和104-3之间的能量吸收在需要多步反应的情况下可以是有益的,其中的一个或多个步骤需要不同的温度。例如,单个PCR循环具有需要不同温度的多个步骤(例如,用于使DNA变性、退火和延伸)。

[0093] 在一些实施例中,反应室104-1、104-2和104-3内的温度可以通过为各个反应室104分配多个能量源而改变。这在能量源204可能仅具有开关状态的情况下可能是特别有利

的。例如,三个能量源204可以分配给单个反应室104-1。这些能量源204中的一个或多个可以被打开,并且打开的能量源204的数量将确定递送到反应室104-1的能量的量。通过打开和关闭单独的能量源204,反应室104内的温度可以沿着标度变化。在该示例中,打开所有3个能量源204可导致最高温度值,打开两个能量源204可导致中间温度值,而打开一个能量源204可导致低温度值。在一些实施例中,如图3B例示,能量源204的作用可以不限于单个反应室(例如,反应室104-1)。例如,图3B所例示的最左边的能量源可将能量递送到104-1和104-2两者。由此可见,通过打开或关闭所例示能量源204,可以改变由室104-1、104-2和104-3中的任何一个接收的能量(例如,跨过梯度)。在一些实施例中,能量源204还可以配备有控制器,这些控制器允许施加各种占空比,这些占空比有效地允许由各个能量源204发射的光的量极大地变化。例如,可以向一个能量源204提供脉冲控制信号,这导致能量源204仅在50%的时间内透射光,从而与在100%的时间内透射光的不同能量源204相比,有效地使透射到光吸收层的光量减半。

[0094] 图4示出了其中能量源采用板上芯片(COB)LED 402形式的示例实施例,该COB LED可以很好地适于在反应容器300的壳体304的相对较大区域上均匀地分布光。在一些实施例中,COB LED 402可由表面安装到印刷电路板(Printed Circuit Board,PCB)的多个LED芯片构成。在这些实施例中,可以单独地控制各个LED芯片(或其子集),使得可以控制输出的光能的量和/或输出光能的方向(类似于图3B)。COB LED的一个优点是反应室104可以由任何间隔或图案分开,而不需要重新布置单独的能量源。这种类型的构造还减少了对瞄准特定反应室104的光学元件的需要。然而,在一些实施例中,COB LED 402和404可以包括被配置为防止从COB LED 402和404发射的光被转向到壳体304的任一侧的挡板或光学元件。

[0095] 图5A示出了具有支撑多个LED 504的PCB 502的示例实施例,这些LED可以用于照射反应容器506的反应室104的相对侧。由LED 504发射的光可以由光纤508传输,这些光纤能够接收该光和几乎没有或没有损耗地将光传输到在反应容器506的壳体510的外表面正上方的点。光纤508可以包括接收端507和发送端509,它们分别被配置为有效地收集和传输光。尽管图5A例示了支撑照射反应室的相对侧的两个LED的PCB,但是本公开考虑了支撑照射反应容器的任何数量的合适区域的任何数量的LED的PCB。

[0096] 图5B示出了示例实施例,其中来自单个前体能量源(例如LED 204)的光能在两个光纤508之间被分开以照射反应容器506的反应室104的相对侧。在所例示的示例中,LED 204容纳在LED壳体505内,光纤508的接收端507联接到该壳体。LED壳体505可以用光学元件和/或反射器(例如,沿着其面向内部的表面布置)来优化,以便最大化光透射效率。尽管图5B例示了在两根光纤之间分开来自一个LED的光能以照射反应室的相对侧,但是本公开考虑了在任意数量的光纤之间分开来自任意数量的LED的光能以照射反应容器的任意数量的合适区域。

[0097] 图5C示出了图5A所描绘的能量源构造,其中添加了激发光源组件和发射检测传感器组件。在一些实施例中,激发光源组件可以包括激发LED 512。在一些实施例中,激发LED 512可以被配置为发射可见光谱光,该光能够使反应室104内存在的任何荧光标记(例如,结合到DNA链或核苷酸的荧光标记)发射荧光。在一些实施例中,可选地使用激发滤光器514来去除由激发LED 512生成的在激发荧光标记的波长范围之外的任何波长的光。在一些实施例中,可调节激发滤光器514的波长范围以匹配用于特定实验或反应的荧光标记。在一些实

施例中,发射检测传感器组件可以包括发射检测传感器515,该传感器被配置为检测由反应室内的荧光标记响应于来自激发LED 512的光而发射的荧光。在一些实施例中,发射滤光器516可以可选地用于优化(例如,放大、过滤)传输到发射检测传感器515的光。在一些实施例中,发射检测传感器515可以采用能够接收来自反应室510内的荧光标记的发射的光电二极管、CMOS或CCD传感器的形式。在这些实施例中的一些中,光电二极管、CMOS或CCD传感器可以被校准,使得除了识别荧光标记的存在之外,还可以确定反应室104内荧光标记的位置。应当注意,虽然在一些实施例中,发射检测传感器组件被描绘为在反应室104的与激发光源组件相对的一侧上,但是两个组件可以相对于彼此定位在任何合适的位置(例如,在反应室104的同一侧上)。例如,激发光源组件可以定位于同一侧,但是侧向偏移大约30度。在一些实施例中,发射滤光器516(其可以仅允许某些波长通过)可以用于阻挡或滤除由光纤508发射的光,使得由光纤508发射的光不与来自激发组件(例如,激发LED 512)的光混合,使得发射检测传感器515的传感器读数基于荧光并且不受来自光纤508的光的损害。例如,发射滤光器可以被配置为允许与荧光对应的一个或多个波长的光,并且阻挡或滤除一个或多个其他波长的光(例如,从而滤除或至少显著减少来自光纤508的光)。另外,至少在一些实施例中,来自用于照射光吸收层106的光纤508的光的全部或大部分通常可以通过光吸收层106防止进入反应室104。由此可见,在这些实施例中,混合可能算不上问题。在一些实施例中,与反应容器相关联的系统可以记录(例如,在存储器内)检测到阈值量(例如,高于来自荧光染料的背景伪影信号的量)的荧光的指示、量化所发射的荧光的量的值、在反应容器或室内检测到荧光的位置、检测到荧光的时间点和检测到荧光的时间点时相关联的反应室的温度中的一个或多个。在这些实施例中,记录的数据可以用于合成关于反应、测定或实验的信息。例如,可以绘制例示在测定或反应(例如PCR)期间的温度和荧光曲线的图以用于分析。

[0098] 图6A至图6B示出了来自三个连续加热和冷却测试循环的实验数据,这些数据比较了从一侧加热(单侧加热)的反应室和从两侧加热(双侧加热)的反应室的温度分布。与早期预测相反,双侧加热不能简单地导致反应室以两倍于单侧加热的速度被加热。事实上,不可预知地,双侧加热的上升时间以比单侧加热的上升时间的速度的两倍多得多的速度发生。例如,如图6A的曲线图和图6B的对应表例示,使用双侧加热将反应室从室温加热到约95℃(即,第一测试循环)花费6.81秒,而使用单侧加热的相同温度升高花费27.43秒。由此可见,在该循环中双侧加热比单侧加热快约四倍。类似地,在双侧加热的情况下,第二和第三测试循环中的上升时间快四倍,如图6A至图6B所示。甚至更不可预知地,冷却时间(例如,在此期间能量不传输到反应室的光吸收层以引起反应室中的温度降低)也受到影响。例如,参考图6A至图6B中的第一测试循环,在使用双侧加热来加热的反应室中,反应室从约95℃下降到约65℃花费4.71秒,而在使用单侧加热来加热的反应室中,相同的温度降低花费7.47秒。由此可见,在该循环中,冷却用双侧加热来加热的反应室快约1.6倍。其它循环中的冷却时间对于用双侧加热来加热的反应室来说同样更快。这些不可预测的结果至少部分是由于以下事实:在双侧加热的情况下,从反应室的光吸收层向围绕反应室的壳体耗散较少的热,同时使反应室达到期望的温度。例如,从两侧加热从开始就更快地加热反应室。这种更快的加热的效果在加热周期期间协同地复合,因为花费更少时间的加热转化为更少热损失到反应室周围的壳体(在单侧加热中,额外的热损失将需要在加热周期期间补偿以在反应室中实现期望的温度)。另外,从相对侧引入热用于将热限制在反应室内,从而再次减少热损失。例

如,在单侧加热中,与布置在第二(受热)侧上的光吸收层相对的第一侧可以允许温度梯度,该温度梯度促进来自反应室的热经由第一侧逸出。相反,在双侧加热中不存在这种梯度,从而将热截留在室内,从而加速加热。至于较快的冷却时间,这也至少部分是由于双侧加热中减少的热损失。例如,由于在双侧加热期间周围壳体吸收较少的热量,所以当能量不再被传输到反应室的吸收层时,更多的热量可以从反应室耗散到围绕反应室的壳体。相反,在单侧加热中,由于壳体由于更多的热耗散已经具有相对较高的温度,所以反应室与周围壳体之间的温度梯度小得多。这可能导致从反应室的较慢的热传递,这导致较慢的冷却时间。

[0099] 图7例示了用于操作温度受控的反应容器系统的示例方法700。该方法可以开始于步骤710,其中将试剂引入到第一反应室中,其中第一反应室包括第一光吸收层和第二光吸收层,第一光吸收层和第二光吸收层具有朝向第一反应室的内部定向的内表面和远离第一反应室的内部定向的外表面。在步骤720处,第一能量源可以将第一光朝向第一光吸收层的外表面引导,以便加热第一光吸收层。在步骤730处,第二能量源可以将第二光朝向第二光吸收层的外表面引导,以便加热第二光吸收层。在步骤740处,可以将来自第一和第二光吸收层的热传递到试剂。

[0100] 在适当的情况下,特定实施例可以重复图7的方法的一个或多个步骤。尽管本公开将图7的方法的特定步骤描述和例示为以特定顺序发生,但是本公开考虑了图7的方法的任何合适的步骤以任何合适的顺序发生。而且,尽管本公开描述和例示了用于操作温度受控的反应容器系统的示例方法(包括图7的方法的特定步骤),但是本公开考虑了用于操作温度受控的反应容器系统的任何合适的方法(包括任何合适的步骤),在适当的情况下,该方法包括图7的方法的步骤中的全部、一些或不包括这些步骤。此外,尽管本公开描述和例示了进行图7的方法的特定步骤的特定部件、装置或系统,但是本公开考虑了进行图7的方法的任何合适步骤的任何合适部件、装置或系统的任何合适组合。

[0101] 图8A示出了具有壳体802的示例反应容器800,该壳体限定了可以填充有溶液的多个反应室104和包括温度传感器158的室805。在一些实施例中,可以将溶液(例如,含有核苷酸或试剂的溶液)引入反应容器800的反应室104-1和104-2中。如图例示,反应容器800还可以包括室805,该室包括温度传感器158。在一些实施例中,室805可以填充有粘性流体(例如,液体聚合物)。粘性流体可以帮助将温度传感器158保持在反应室805内的固定位置。在一些实施例中,粘性流体可以采用液体聚合物或粘合剂的形式,其可以被固化(和凝固)以进一步防止温度传感器158在室805内的移动。类似于反应室104,室805可以与一个或多个光吸收层相关联,这些光吸收层被配置为将室805与反应室104一起加热。例如,如图8A例示,反应容器800可具有包括离散区域106-1a、106-1b和106-1c的第一光吸收层和包括离散区域106-2a、106-2b和106-2c的第二光吸收层。在该示例中,离散区域106-1a、106-1c、106-2a和106-2c与反应室104-1和104-2相关联,并且离散区域106-1b和106-2b与室805相关联。在一些实施例中,温度传感器158可以放置在反应室805的中心区域内,这允许收集室805的平均温度。应当注意,在一些实施例中,平均温度可以不在反应室805的绝对中心,并且该位置可以移位(例如,更靠近或更远离光吸收层)以实现期望的温度传感器读数。在一些实施例中,反应室104-1、104-2和805的每一个可以具有类似的尺寸,并且可以从能量源204接收大约相同量的光。由此可见,各个室可以接收大约相同量的光子能量,并且在一些情况下导致反应室104-1、104-2和805内的温度基本上相同。这允许仅使用单个温度传感器158来准

确测量多个反应室内的温度。在一些情况下,尤其是在传热速率极快的情况下(如本文所述的涉及光吸收层的加热机构可以是这种情况下),在室内具有温度传感器可能是特别有利的。将温度传感器放置在反应容器外部(例如,在上面安装反应容器的平台系统内)的常规温度监测系统通常对这种快速加热机构无效,并且由于不准确的实时测量,可能产生过热或欠加热的问题。例如,这样的系统可能包括太多的材料和/或多层(例如,反应容器的壳体和/或平台系统的壳体的材料和/或多层)以致于不能在反应室与温度传感器之间高效地进行热传递。由此可见,在准确地检测温度变化时可能存在延迟。虽然这种延迟在反应室加热相对较慢的情况下是可以容忍的,但是在加热快速发生的情况下是不允许的。通过在室内放置温度传感器以便近似反应室内的条件,实时测量可以是准确的。

[0102] 图8B示出了包括壳体822的反应容器820,该壳体限定至少两个反应室104、包括温度传感器158的室805和光漫射层806。温度传感器158能够测量室805内的内部温度。在一些实施例中,反应室104和室805可被配置为具有相同的尺寸(例如,相同的大小和形状),并且可具有基本上相同的离散区域106-2a、106-2b和106-2c。在其它实施例中,这些特性中的任何一个都可以改变。在一些实施例中,反应室104的内容物可以不同于室805。如在别处所述,室805可填充有灌封材料(例如,粘性流体或固化的聚合物材料),该材料可被配置为预填充室805,使得其防止或减少传感器158在室805内的移动。例如,室805可以填充有聚合物材料,例如硅烷改性聚合物或液体粘合剂,该材料可以通过经历热固化或UV固化操作而被转换为固体。

[0103] 用灌封材料填充室805提供了将温度传感器158固定在反应室104内的适当位置并且将热从光吸收材料传递到温度传感器的能力,使得温度测量更精确。使用可以更接近地模拟反应室104中的溶液的灌封材料而不是水基溶液,具有提供方便的可重用性的额外优点。例如,在一些实施例中,反应容器820可以被配置为在大量不同操作的过程中被重复使用。在这些实施例中,室805可填充有灌封材料(例如,聚合材料),该灌封材料具有允许其经受大量热循环的材料特性。如果室805填充有例如水或水基溶液,则水或水基溶液可能随着时间蒸发(例如,尤其考虑到反应容器内的许多反应可能在高温下进行),使得温度读数随着时间将不精确。而且,室805不能用空气填充,因为空气不是允许高效热传递并且因此不允许准确的温度测量的介质。由此可见,例如聚合材料的灌封材料是特别有效的。

[0104] 虽然灌封材料也可以选择为匹配其它反应室104中的溶液的热导率和比热,但是在一些情况下,精确匹配可能是不可能的。例如,室805中的聚合材料的比热可以显著低于反应室104的内容物(例如,具有DNA、聚合酶的水基PCR溶液),使得室805的温度分布可以不同于反应室104的温度分布。因此,在该示例中,室805中的聚合材料可比其它反应室104中的水基溶液更快地加热,即使光源204a、204b和204c可将相同量的能量朝向反应室104和室805引导。由此可见,在该示例中,由温度传感器158检测的温度值可能不是反应室104内的温度的准确表示。为了纠正加热速率的这种差异,可以在能量源与室805之间将光漫射层806添加到反应容器。例如,如图8B例示,光漫射层806可沿着壳体822的表面布置,使得来自能量源(例如,能量源204b)的光能在其击中离散区域106-2b之前必须行进穿过光漫射层806。在一些实施例中,光漫射层可以是配置为反射或散射入射到光漫射层的光的一部分的材料。在一些实施例中,光漫射层806可被特别地调节,以将入射到光吸收层106-2b的光量减少计算的量,以考虑室805中的灌封材料和其它反应容器104内的(例如,水基)溶液的

比热之间的差异。这种构造减少了在光吸收层106-2b处接收的光量,这可以帮助补偿室805中的灌封材料的较低比热。在一些其它实施例中,光阻挡层可以代替光漫射层使用。例如,光阻挡层可以包括一个或多个不透明部分,这些部分防止由能量源传输的光的片段朝向室805穿过。在其它实施例中,可以采用滤光层来滤除某些波长的光,使得通过滤光层的光具有降低的能量。在例如图8B所示的构造中,也可以减小指向离散区域106-2b的能量源204b的输出,以帮助补偿室805内的灌封材料的热特性。尽管本公开集中于具有比反应室104的内容物低的比热的室805内的灌封材料,但是本公开还考虑了具有比反应室104的内容物高的比热的室805内的灌封材料的实施例。在这些实施例中,可以改变反应容器以增加室805的热能吸收,以便补偿差异。

[0105] 图8C示出了具有限定与反应室104不同的室805的壳体854的反应容器850。如图例示,室805包括被围绕并固定(例如,通过固化的聚合材料)在适当位置的温度传感器158。反应室104可以例如填充有包括各种化学品和/或生物材料的溶液。反应室104可以包括光吸收层的离散区域106-2a和106-2c,用于将来自能源808所发射的光子的能量转换成热能,然后该热能用于通过反应室104内的热传导和/或对流来分布热。室805可以包括用于将热分布到室805的离散区域106-2b。如所描绘的,能量源808可以采用板上芯片(COB)LED的形式,该LED可以很好地适于在大面积上均匀地分布光。

[0106] 图8C还示出了在灌封材料的比热不同于其它反应室104内的溶液的比热的实施例中可以如何改变室805的尺寸。例如,在具有较低比热的聚合材料用于填充室805的情况下,室805的尺寸可以增加。增加室805的尺寸可以增加必须由从离散区域106-2b释放的热能加热的区域和其中的灌封材料的量,从而减慢室805的温度升高的速率。增加室805的尺寸还增加了热到达温度传感器158所必须行进的距离,从而可以进一步降低检测到的温度升高速率。在一些实施例中且如所描绘的,离散区域106-2b的尺寸或组成可变化,使得离散区域106-2b吸收比离散区域106-2a及106-2c少的能量。例如,离散区域106-2b可具有与离散区域106-2a和106-2c(例如,200nm)相比减小的厚度(例如,100nm)。在该示例中,组成离散区域106-2b的材料的体积减小,这进而可以减小可以被存储并热传导到室805中的热量。因此,能量能够被引入到室805中的速率被降低,从而以比反应室104更低的比热补偿室805的灌封材料的特性。作为另一个示例,离散区域106-2b可由与离散区域106-2a和106-2c相比以降低的速率吸收光能的材料组成。在一些实施例中,温度传感器158的位置可以变化以补偿温度分布差异。例如,温度传感器158可被偏置远离离散区域106-2b以减小由温度传感器158测量的加热速率。

[0107] 图8D示出了具有光漫射层806和光反射层810的示例反应容器870。反应容器870可以包括壳体874,该壳体限定多个反应室104和室805,该室805包括灌封材料(例如,固化的聚合材料)和温度传感器158(例如,由固化的聚合材料围绕并固定在适当位置)。反应室104可以填充有溶液,该溶液可以包括各种化学品和/或生物材料。反应容器870可以包括光吸收层,该光吸收层包括多个离散区域106-2a、106-2b和106-2c,用于将来自能源808所发射的光子的能量转换成热能,然后热能通过反应室104内的热传导和/或对流进行分布。如图8D例示,温度传感器158的位置可被偏置远离离散区域106-2b以减小由温度传感器158测量的加热速率。

[0108] 图8D示出了光漫射层806,该光漫射层如上所述可被调节以调节到达离散区域

106-2b的光量。在所例示的示例中,光漫射层806减少能够进入壳体部件874并照射离散区域106-2b的光量。调节到达离散区域106-2b的光量的一种附加方式是(替代性地或另外地)包括光反射层810,该光反射层阻挡所有的光通过壳体874的区域。在一些实施例中,如所描绘的,光反射层可直接定位在温度传感器158下方,这可进一步减少到达温度传感器158的热量。光反射层的其它构造也是可能的,包含更均匀地减少能够进入且穿过光漫射层806的光量的棋盘模式或条纹模式。在一些实施例中,光漫射层806和光反射层810可并入到单个层中。应当注意,任何所描绘的反应容器构造可以包括在图8B至图8D的任何一个中例示的和在相关描述中描述的能量衰减特征(例如,光漫射层、光反射层、光阻挡层、滤光器)的任何组合。尽管所描绘的反应容器显示能量衰减特征在壳体外部(例如,参考图8D,光漫射层806和光反射层810在壳体874外部),但能量衰减特征可布置于任何合适的位置中,包括在壳体内(例如,参考图8D,在壳体874内的在离散区域106-2b与能量源808之间的位置处)。

[0109] 图8E示出了温度传感器可以嵌入反应容器880的壳体884内的实施例。温度传感器可以嵌入在室外部的各种不同位置。例如,参考图8E,温度传感器可以在位置159-1和/或159-2处嵌入壳体884内,如所描绘的。在一些实施例中,温度传感器可以通过将光吸收层直接粘附到温度传感器的顶部而在位置159-2处被嵌入。将温度传感器嵌入这些位置中的任何一个中可以允许所有描绘的反应室104进行正常操作,因为温度传感器不需要在其自己的填充有灌封材料(例如聚合材料)的室(例如,图8A至图8D中描绘的室805)内。由于温度传感器158不与任何反应室104内的溶液直接接触,因此可对其读数应用校准功能,使得温度传感器能够在预定的操作温度范围内提供反应室104之一内的溶液的准确温度读数。在一些实施例中,温度传感器可通过穿过壳体884钻孔、插入温度传感器和相关联的电路(例如,导线)并密封孔而嵌入壳体884内。在其它实施例中,温度传感器可直接模制到壳体884中。

[0110] 图8F示出了示例实施例,其中温度传感器158布置在与反应容器880的壳体884分离且不同的模块890内。如图例示,温度传感器158可以布置在模块890的室805内。室805由模块890的壳体892的壁限定,并且可以如上所述地填充有灌封材料。这样,容器890可以采用单独的温度感测组件的形式。将温度感测组件作为其自身的模块允许温度感测组件根据需要被操纵到相对于反应容器880的不同位置,以实现温度传感器158的适当校准。例如,模块890可以定位成更靠近或更远离能量源808,以考虑围绕温度传感器158的灌封材料与反应容器104内的溶液之间的比热的差异。具有单独的温度感测组件还允许替换温度感测组件,而不必替换或检修并入在大得多的反应容器880内的温度传感器。由此可见,这种模块化分离可以用于降低成本并且提供对与温度监测有关的问题的更方便的解决方案。在一些实施例中,反应容器880和模块890可以联接在一起(例如,通过附接机构直接固定在一起),以在反应容器与能量源808之间实现明确限定的距离(例如,如通过附接机构限定的)。在图8F所例示的示例实施例中,能量源808可将能量朝向反应容器880和模块890引导。由此可见,当能量源808将能量朝向反应容器880和模块890引导时,模块890的离散区域106-2b和反应容器880的离散区域106-2a、106-2d和106-2c可以吸收能量,从而加热反应室104和室805。在一些实施例中,可以使用多个能量源(例如,用于反应容器880的一个或多个LED和用于模块890的单独LED)。

[0111] 尽管图8B至图8F例示了仅包括一个光吸收层的示例反应容器,但是本公开考虑了任何数量的光吸收层(例如,如图8A例示的两个光吸收层)。另外,可以使用任何合适数量的

光源(例如,在反应容器的相对侧上)。而且,尽管图8A至图8F例示了具有包括多个离散区域(其中各个离散区域对应于一个室)的光吸收层的示例反应容器,但是本公开考虑了单个光吸收层可以对应于多个室,并且进一步考虑了多个离散区域可以对应于单个室。

[0112] 图9A示出了具有包含温度传感器158的室805的示例反应容器980的横截面的侧面示意图。在一些实施例中,温度传感器158可以是热电偶、热敏电阻、电阻温度检测器(RTD)或可用于确定温度的任何其它合适的传感器。所例示的室805可以填充有灌封材料(例如,固化的聚合材料),如本文中别处所述。在一些实施例中,反应容器980可以通过将反应容器980的各种部件形成并附连在一起而形成。在一些实施例中,壳体900可以通过例如注塑工艺形成。例如,壳体900的顶部900-1和底部900-2可以单独地注塑。在该示例中,两个部分都可以具有凹陷,当这些部分被固定在一起时,凹陷将限定反应室(例如,反应室104,这些反应室在图9A中不可见)和/或温度监测室(例如,室805)。替代性地,仅第一部分可具有凹陷,在这种情况下,第二部分可简单地覆盖第一部分的凹陷以产生室。光吸收层(例如,包括离散区域106-1和106-2)可以粘附或电镀到间隙上,使得当顶部900-1和底部900-2固定在一起时,光吸收层是所得室(例如,如图例示的室805)的长的面向内部的表面。温度传感器158可以在室805内定位在期望的位置。在一些实施例中,聚合材料(或任何其它合适的灌封材料)可以被注入到室805中。当温度传感器158处于期望位置时,聚合材料可以被固化和凝固,使得温度传感器158被固定在期望位置。顶部900-1和底部900-2可通过任何合适的手段(例如,螺钉、粘合剂、卡扣配合)固定在一起。在一些实施例中,如图9A例示,例如光漫射层806-1和806-2的能量衰减特征可以粘附或以其他方式附连到壳体900,与具有温度传感器(例如,温度传感器158)的室(例如,室805)相邻。

[0113] 图9B示出了图9A所描绘的示例反应容器980的横截面的俯视示意图,其中室805具有联接到处理器910的温度传感器158。如图例示,温度传感器158可联接到处理器910,该处理器可配置为基于由温度传感器158所吸引的温度信号来确定温度值,等等。在一些实施例中,在温度传感器158与处理器910之间可以存在物理连接。在其它实施例中,无线连接可用于将温度信号从温度传感器158传输到处理器910。图9B还例示了反应容器980可以在室805附近包括反应室104,该室的内部温度可以由室805的内部温度近似。在一些实施例中,如图9B例示,处理器910可以在反应容器的壳体900的外部并与其分离。在其它实施例中,处理器910可以在壳体900内或附连到壳体900。

[0114] 图10示出了反应容器系统1000的简化示意图。如图例示,PCB 1010(例如,其可以包括图9B中引用的处理器910)可以与反应容器系统1000的各种元件接口连接。例如,PCB 1010可以与可以驱动一个或多个LED的LED驱动器1020接口连接。在图10所例示的示例系统中,LED驱动器1020驱动LED 1025-1和1025-2。在该示例中,LED 1025-1被配置为将光引导到包括温度传感器158的室805处,并且LED 1025-2被配置为将光引导到反应室104处。室805和反应室104可以在反应容器的壳体内或者可以是分开的(例如,室805可以在单独的模块中)。可以在反应室104内进行一个或多个反应,并且可以通过调节LED 1025-2来调节反应室104内的温度。LED 1025-1可以与LED 1025-2一起调节,使得可以使用室805测量的温度来估计反应室104内的温度。室805内的温度传感器158可以耦合到PCB 1010(例如,耦合到关于图9B描述的处理器910,该处理器可以在PCB 1010内)。在一些实施例中,如图10例示,放大器1040或任何其它合适的电路可布置在其间,以便适当地调制来自温度传感器158

的信号。在一些实施例中,如图10例示,LED驱动器1030可以用于驱动激发LED 1035,该LED可以被配置为发射激发光,该激发光被配置为使得反应室104内的任何荧光标记(例如,其可以结合到靶分子,由此可以用作用于确定在给定时间在室104内的靶分子的存在指示器)发射荧光。发射的荧光可以由光电二极管1028(或任何其他合适的发射传感器)检测。在一些实施例中,如图10例示,一个或多个光学器件(例如,光学器件1027和1037)可以用于过滤或以其他方式修改光信号,如上所述。例如信号监测器1029的电路可以用于处理来自光电二极管1028的信号,并且可以将所得到的信号传输到PCB 1010。在一些实施例中,PCB 1010内的处理器可以进一步处理其(例如,从信号监测器1029和放大器1040)接收的各种信号以确定可以被发送到用户界面/用户体验装置1060(例如,显示装置)的输出。例如,用户界面/用户体验装置1060可以接收指令以显示在温度传感器158处检测到的温度、基于在温度传感器158处检测到的温度的反应室104的估计温度值(例如,通过使用如下所述的校准函数来调节检测到的温度)、所发射的荧光信号的存在和/或位置的指示、以及任何其它合适的参数或值中的一个或多个。在一些实施例中,PCB 1010可驱动反馈回路,该反馈回路能够监测和调节反应容器内的温度。例如,PCB 1010可以连续地或半连续地从温度传感器158接收温度信息,并且可以调节LED 1025-1和1025-2以将温度保持在期望的温度范围内。在一些实施例中,PCB还可以操作风扇1050(或其它合适的冷却装置),该风扇可以用于例如在冷却周期期间帮助冷却反应容器(例如,对于需要较低温度的反应或测定的步骤)。尽管图10例示了与PCB 1010分离的一些元件,但是本公开考虑了这些元件中的一个或多个可以是PCB 1010的一部分。例如,LED驱动器1020和1030、信号监测器1029和放大器1040可以驻留在PCB 1010上。尽管图10例示了特定数量的温度监测室(室805)和反应室(反应室104)、LED、发射检测器等,但是本公开考虑了任何数量的这种元件(例如,用于温度监测的多个室805、多个反应室104、多个LED)。

[0115] 图11A示出了来自在聚合物填充室和水填充室(接近典型反应室的条件,例如,具有DNA的水基溶液)上进行的测试的实验数据。如上所述,温度监测室(例如,如图8A至图8D和图8F例示的室805)内的灌封材料(例如,聚合材料)的比热可以不具有与反应室(例如,如图8A至图8D和图8F所例示的反应室104)内的溶液相同的温度分布。如图11A中可以看到,聚合物填充室和水填充室的温度分布通常追踪彼此,但是稍有不同。例如,测试的聚合物具有比水低的比热,这导致聚合物填充室比水填充室加热得更快(并且比水填充室冷却得更快)。如上所述,系统可以通过调节传输到温度监测室和/或由温度监测室吸收的能量的量(例如,通过改变室或光吸收层的对应离散区域的组成或尺寸,通过改变引导到室的光,通过添加能量衰减特征)来补偿该温度分布差异。

[0116] 另外或替代性地,系统可通过相应地校准系统来补偿温度分布差异。例如,可以进行实验,例如产生图11A中反映的数据的实验,以确定温度监测室与反应室之间的差异。然后可以校准系统以考虑这些差异。例如,系统可以确定用于将温度监测室中检测到的温度值转换为特定反应室的估计温度值的函数。在一些实施例中,可以构造一个或多个查找表以便于转换。例如,可以确定特定温度监测室中的100℃的温度对应于特定反应室中的97℃的温度。

[0117] 图11B示出了来自使用聚合物填充的参考室作为温度监测室的45个循环的24个连续PCR的实验数据,参考该温度监测室,对所有24个连续PCR执行PCR循环的不同步骤。在该

实验中,从聚合物填充室内的温度传感器收集的温度信息用于确定在各个循环期间对于各种PCR步骤何时加热周围的反应室以及加热多长时间。使用该方法在反应室中执行二十四次连续PCR。如图11B所反映的,对于各个连续PCR经历45个循环所花费的时间保持相对一致,标准偏差仅为 ± 1.08 秒。这种一致性是在大量连续PCR循环内重复使用聚合物填充室来监测温度的可靠性的证据。相反,使用水填充室(其中温度传感器布置在包含水基溶液的室内)作为温度监测室不提供相同的一致且可靠的结果。基于水填充室的温度信息执行PCR循环导致关于所重复PCR的PCR热循环时间的显著变化。这至少部分是因为初始酶活化的温度和变性温度(例如,通常可高于 95°C)高得足以在室内生成气泡,这导致温度的不准确测量。因此,依赖于这样的温度测量将导致加热和冷却步骤在不一致的非最佳时间段内执行。例如,在给定的时间点,水填充的温度监测室内的温度传感器可能不正确地记录低于周围反应室的温度的温度。由此可见,基于这种不正确的信息,反应室可能被加热超过所需的时间。当在使用水填充的温度监测室作为参考的实验中执行连续PCR时,所测量的温度将显著变化,导致各个PCR的时间不一致。如图11B所示,聚合物填充的温度监测室不是这种情况,其中24个PCR中的每一个花费大约513.35秒,标准偏差仅为1.08秒。

[0118] 图11C至图11D示出了来自使用聚合物填充的温度监测室作为参考以不同的初始DNA模板浓度执行的PCR的实验数据。图11C至图11D示出了作为PCR循环数的函数的检测的荧光水平。实验用不同的初始DNA模板浓度进行。图11D例示了与图11C相同的数据,其中荧光值沿着对数标度绘制。如图11C至图11D中可以看到,实验用101、102、103、104、105的初始DNA模板浓度和无模板对照(NTC)进行。NTC仅作为对照进行,以证明在没有PCR扩增的情况下,将检测不到荧光信号的增加(与来自荧光染料的背景伪影信号相比),并且事实上,这是以下情况-对于该对照,没有检测到荧光信号的增加,如图11C至图11D例示。在实验中,对各个初始DNA模板浓度执行PCR三次,如图11C至图11D例示。将不同数据点的平均值(例如不同初始DNA模板浓度的循环阈值)与常规PCR方法的类似数据点进行比较,发现数据一致匹配。图11C至图11D所例示的曲线图通常与文献对于用不同的测试初始DNA模板浓度进行的常规PCR示出的曲线图类似。这例示了通过本文公开的反应容器的高速加热机制实现的高速PCR提供了高质量的结果。即,使用公开的高速机制快速执行不同的PCR步骤似乎不会损害各种PCR步骤。结果是更高的通量PCR,具有与较慢的常规PCR装置同样鲁棒的结果。

[0119] 图12示出了例示了用于组装温度监测组件的方法的框图。在1202处,将温度传感器放置在反应容器的反应室内。在一些实施例中,温度传感器可以通过固定装置临时保持在适当位置,该固定装置将温度传感器定位在反应室的中心区域内。在一些实施例中,多个温度传感器可以定位于单个反应室内。这在其中预期反应室的温度在反应室的不同区域中变化的实现方式中是有帮助的。在1204处,将液体粘合或聚合材料注入并填充反应室。在一些实施例中,液体粘合剂可采用硅烷固化粘合剂的形式。在1206处,液体粘合或聚合材料可以经历固化液体粘合或聚合材料的固化操作。一旦确定了温度传感器相对于聚合或粘合材料的位置,就可以在固化操作之前或期间从温度传感器释放固定装置。在1208处,可以校准温度传感器。温度传感器的校准可以以许多方式完成。例如,可以将光漫射或光反射层放置在与反应室相关联的光吸收层和被配置为照射光吸收层的能量源之间。在一些实施例中,温度传感器的校准可以相当于创建查找表,该查找表使来自温度传感器的读数与由校准温度传感器取得的读数相关,这些校准温度传感器用于在校准操作期间监测相邻反应室内的

溶液的温度。应当理解,在组装操作期间,反应室的尺寸和反应室内温度传感器的位置也可以在不同的点进行调节,以实现温度传感器的期望热分布。

[0120] 在适当的情况下,特定实施例可以重复图12的方法的一个或多个步骤。尽管本公开将图12的方法的特定步骤描述和例示为以特定顺序发生,但是本公开考虑了图12的方法的任何合适的步骤以任何合适的顺序发生。而且,尽管本公开描述和例示了用于组装温度监测组件的示例方法(包括图12的方法的特定步骤),但是本公开考虑了用于制造反应容器的任何合适的方法(包括任何合适的步骤),在适当的情况下,该方法包括图12的方法的步骤中的全部、一些或不包括这些步骤。此外,尽管本公开描述和例示了进行图12的方法的特定步骤的特定部件、装置或系统,但是本公开考虑了进行图12的方法的任何合适步骤的任何合适部件、装置或系统的任何合适组合。

[0121] 图13例示了用于制造反应容器的示例方法1300。该方法可以开始于步骤1310,其中可以形成反应容器壳体的第一部分,其中,反应容器壳体的第一部分具有多个凹陷。在步骤1320处,可以形成反应容器壳体的第二部分。在步骤1330处,可以将反应容器壳体的第一部分和第二部分固定到彼此,使得凹陷至少部分地限定多个室,该多个室包括反应室和温度监测室。在步骤1340处,可以将温度传感器放置在温度监测室内的期望位置处。在步骤1350处,可以将液体材料引入到温度监测室中。在步骤1360处,可以使液体材料在温度监测室内固化。

[0122] 在适当的情况下,特定实施例可以重复图13的方法的一个或多个步骤。尽管本公开将图13的方法的特定步骤描述和例示为以特定顺序发生,但是本公开考虑了图13的方法的任何合适的步骤以任何合适的顺序发生。而且,尽管本公开描述和例示了用于制造反应容器的示例方法(包括图13的方法的特定步骤),但是本公开考虑了用于制造反应容器的任何合适的方法(包括任何合适的步骤),在适当的情况下,该方法包括图13的方法的步骤中的全部、一些或不包括这些步骤。此外,尽管本公开描述和例示了进行图13的方法的特定步骤的特定部件、装置或系统,但是本公开考虑了进行图13的方法的任何合适步骤的任何合适部件、装置或系统的任何合适组合。

[0123] 图14例示了用于监测反应室温度的示例方法1400。该方法可以开始于步骤1410,其中测量与反应容器相关联的温度监测室上的第一温度。温度监测室可以填充有灌封材料。在步骤1420处,可以将对应于第一温度的信号传输到处理器。在步骤1430处,处理器可确定对应于第一温度的第一温度值。在步骤1440处,可以基于第一温度值来估计与反应室相关联的第二温度值。

[0124] 在适当的情况下,特定实施例可以重复图14的方法的一个或多个步骤。尽管本公开将图14的方法的特定步骤描述和例示为以特定顺序发生,但是本公开考虑了图14的方法的任何合适的步骤以任何合适的顺序发生。而且,尽管本公开描述和例示了用于监测反应容器室温度的示例方法(包括图14的方法的特定步骤),但是本公开考虑了用于监测反应容器室温度的任何合适的方法(包括任何合适的步骤),在适当的情况下,该方法包括图14的方法的步骤中的全部、一些或不包括这些步骤。此外,尽管本公开描述和例示了进行图14的方法的特定步骤的特定部件、装置或系统,但是本公开考虑了进行图14的方法的任何合适步骤的任何合适部件、装置或系统的任何合适组合。

[0125] 前面的描述为了说明的目的使用特定术语来提供所述实施例的彻底理解。然而,

将对本领域技术人员显而易见的是,不为了实践所述实施例而需要特定细节。因此,为了例示和描述的目的而提出了具体实施例的前面描述。它们并非旨在对所述实施例进行穷尽,或者将所述实施例限于所公开的精确形式。对于本领域的普通技术人员来说将显而易见的是,根据上述示教,许多修改和变化是可能的。

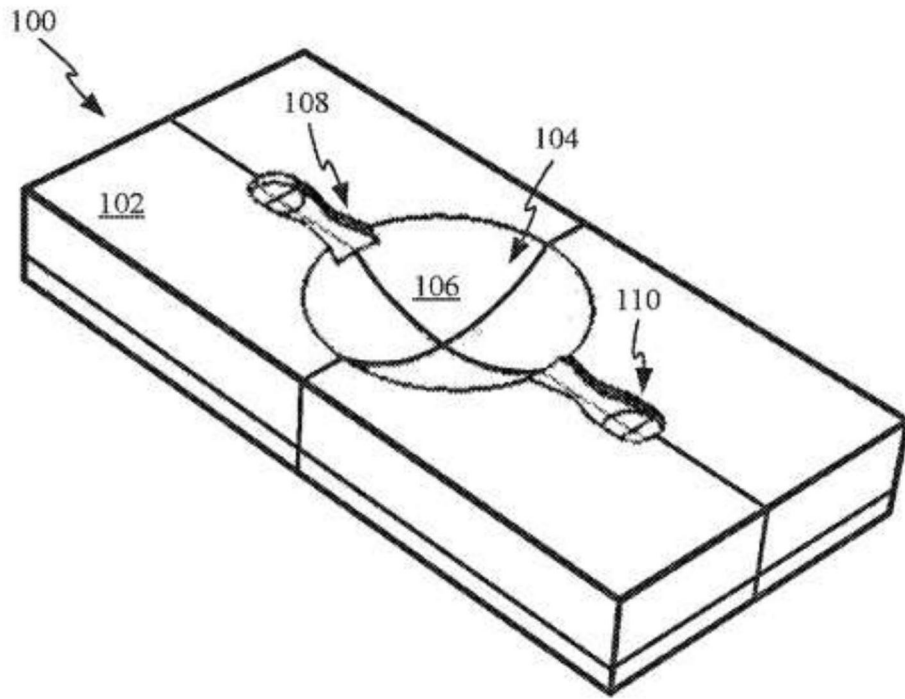


图1A

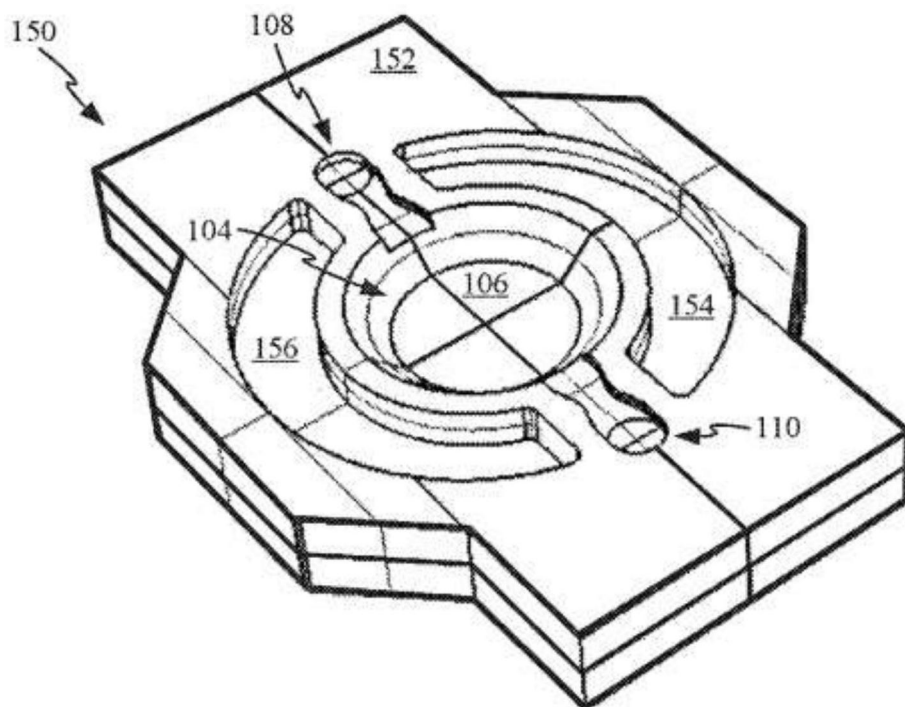


图1B

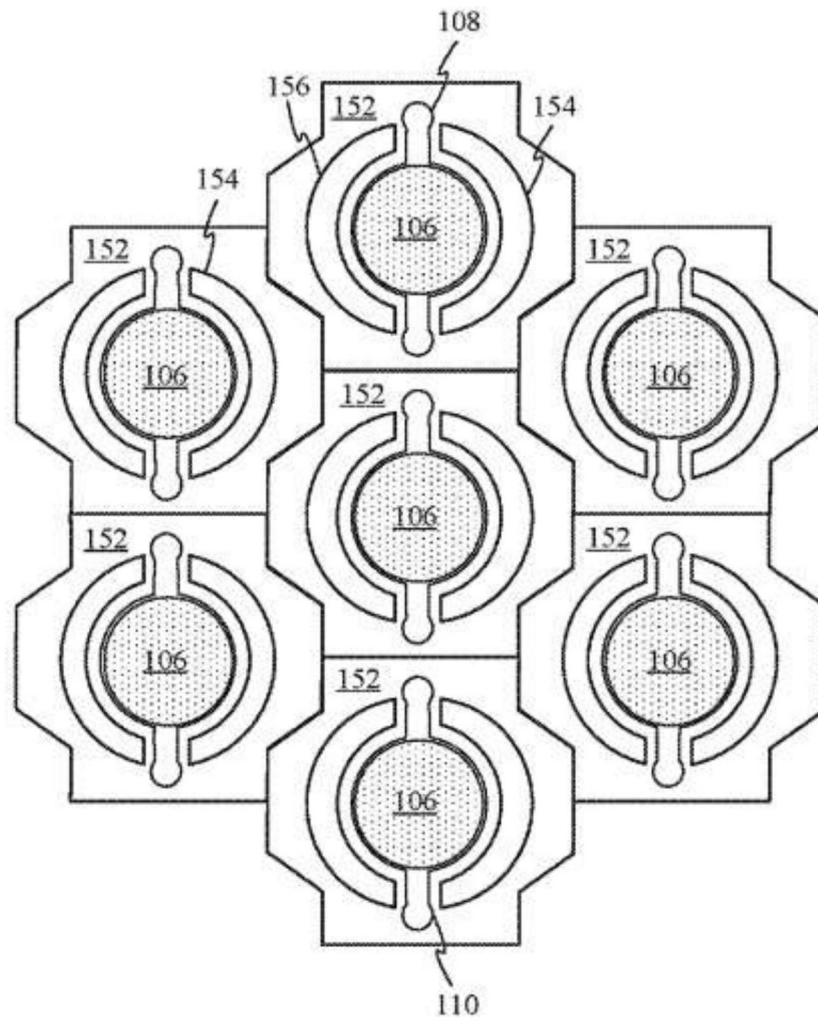


图1C

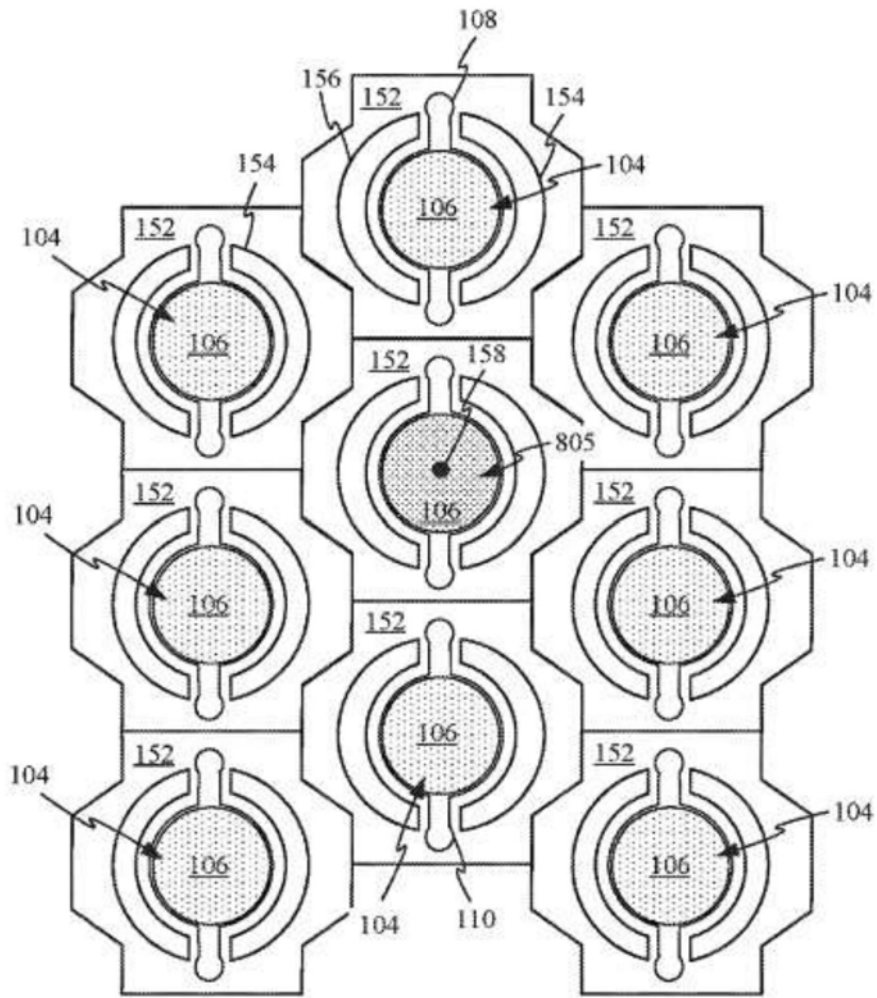


图1D

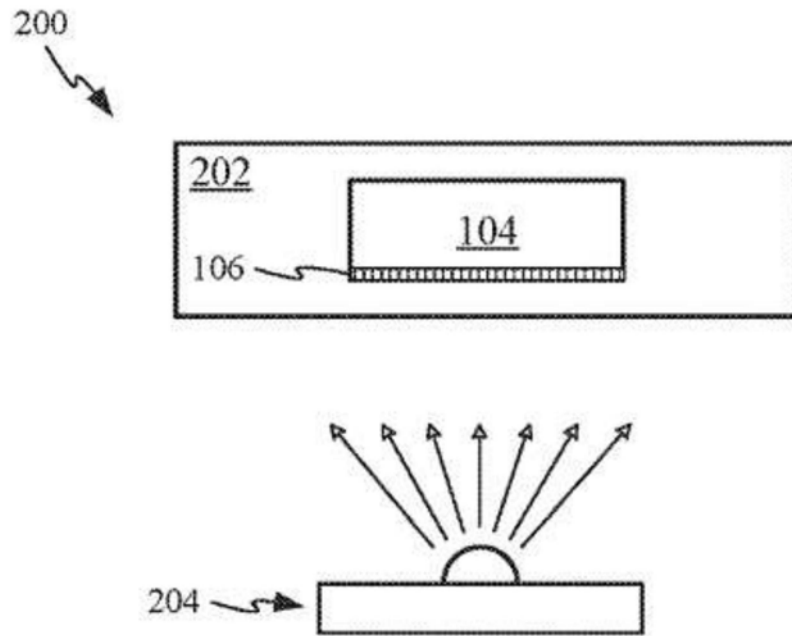


图2A

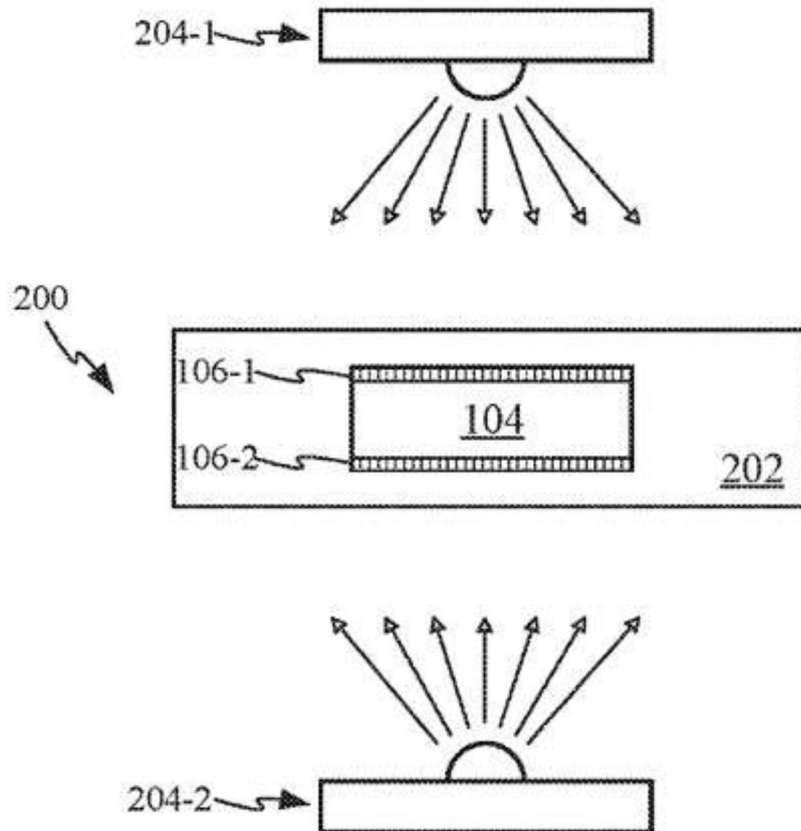


图2B

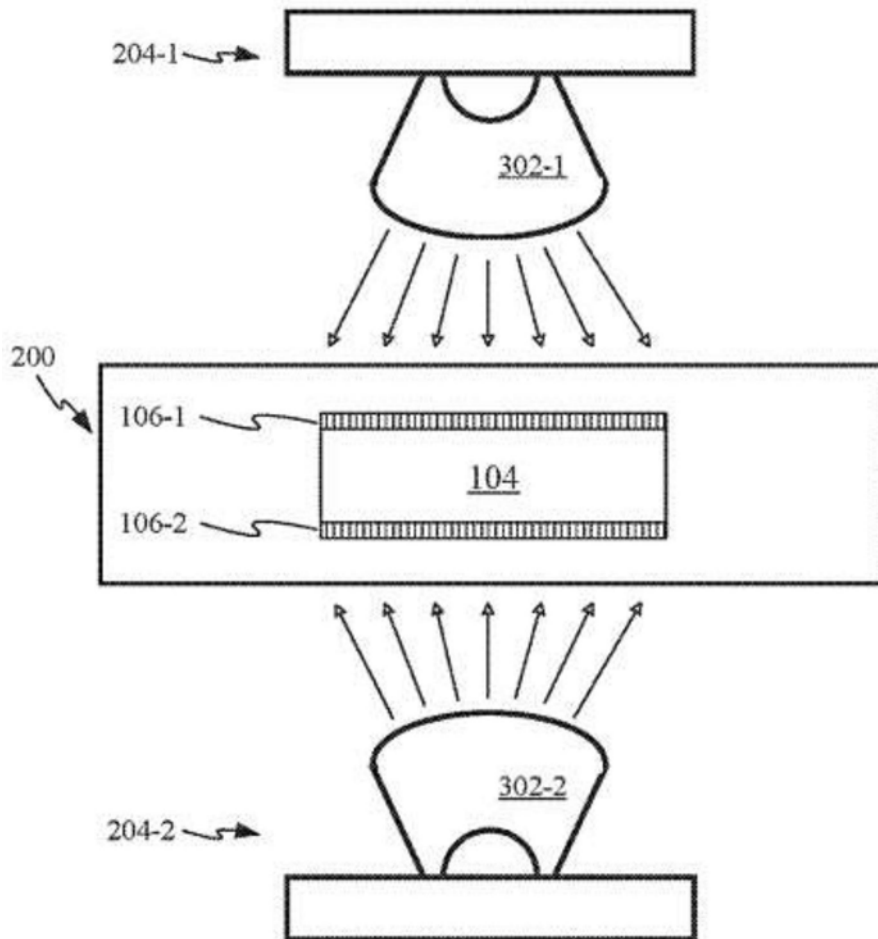


图3A

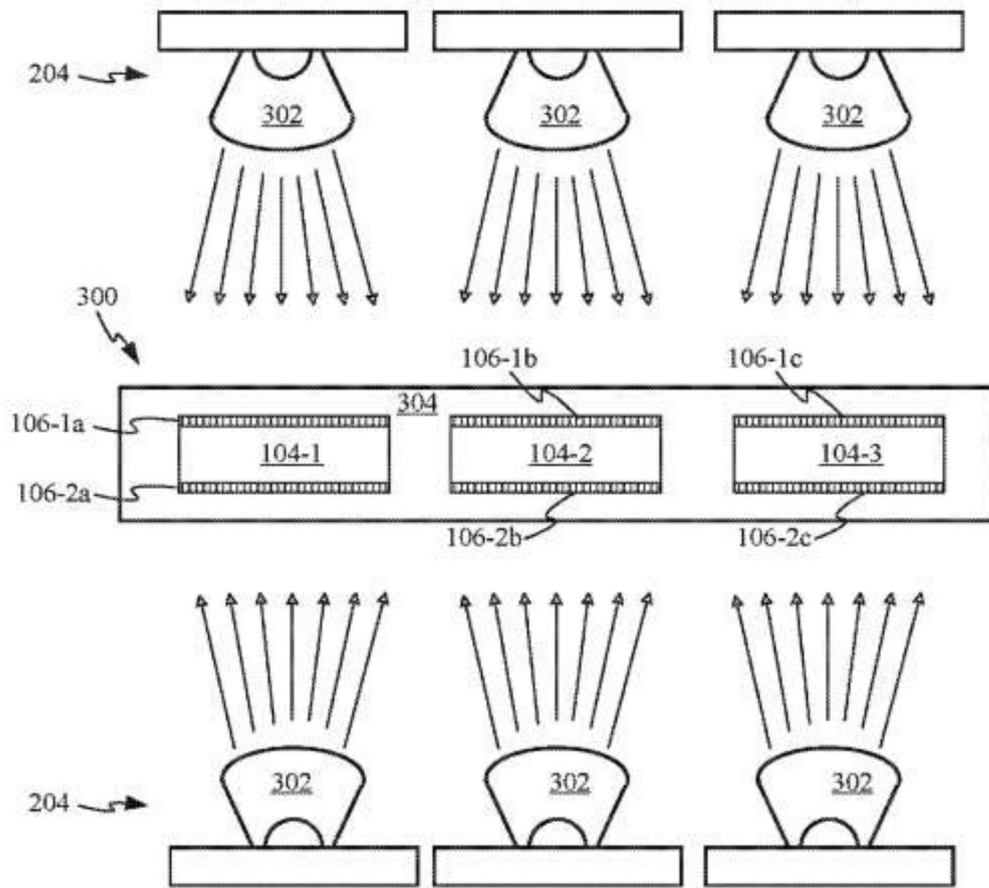


图3B

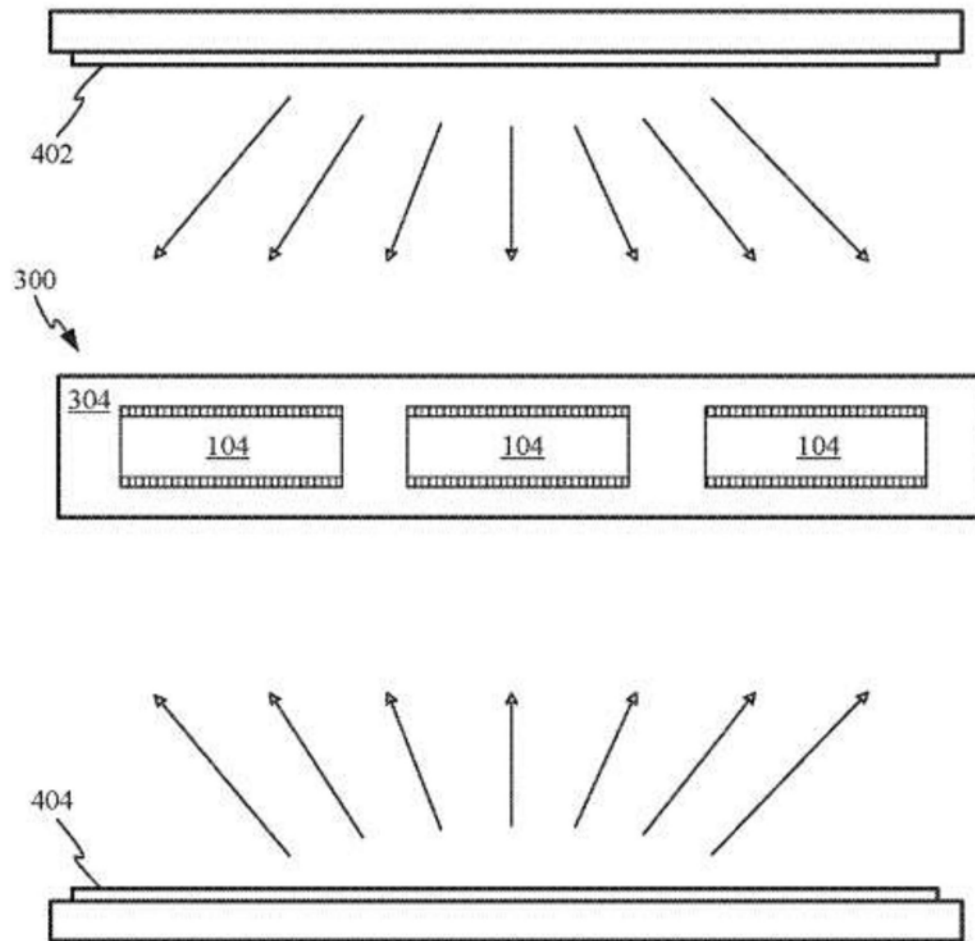


图4

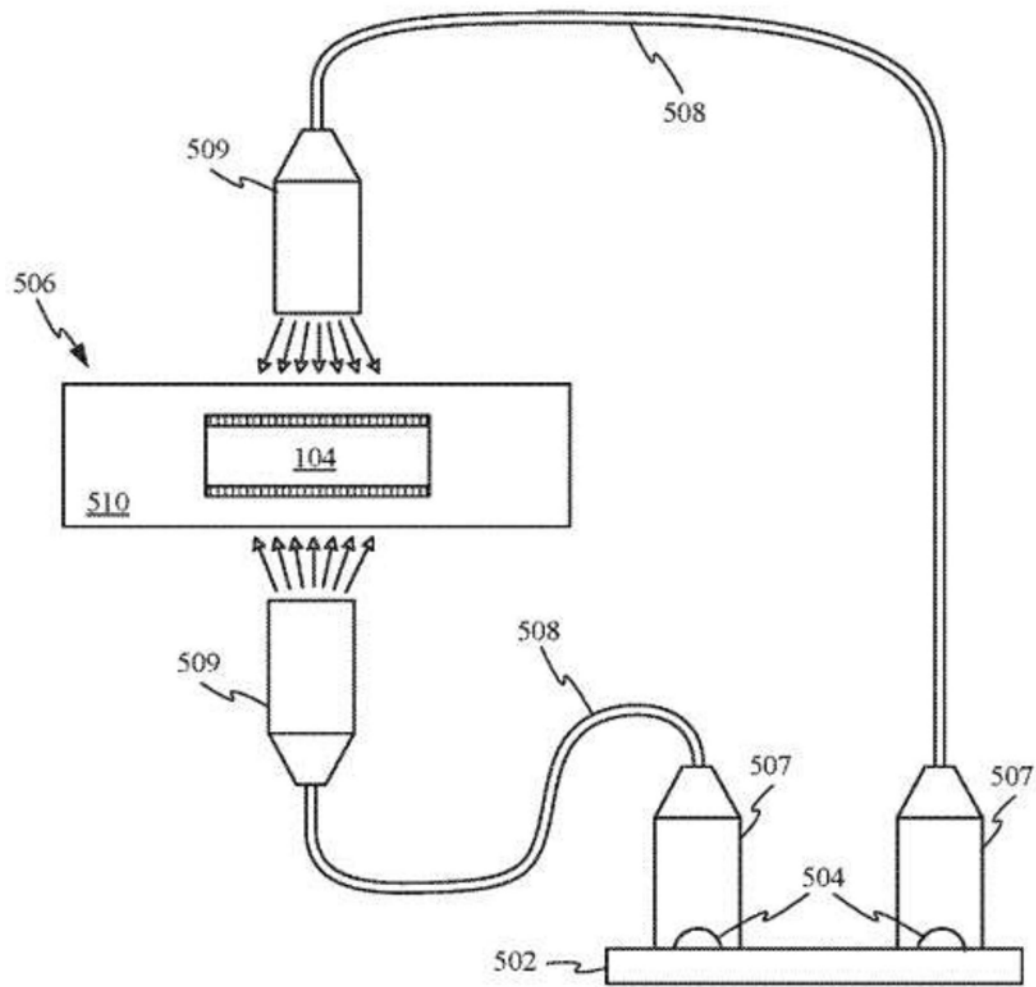


图5A

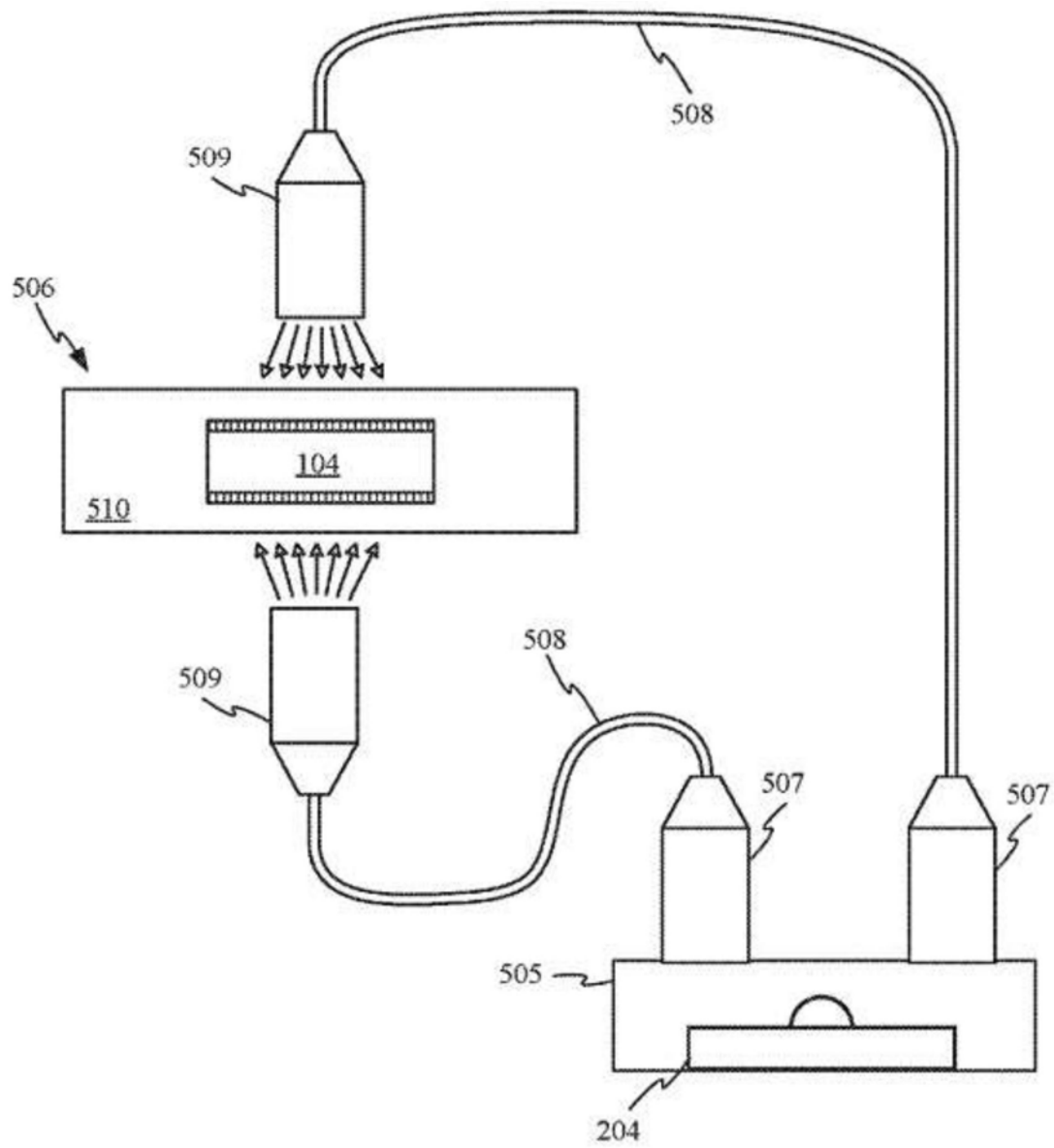


图5B

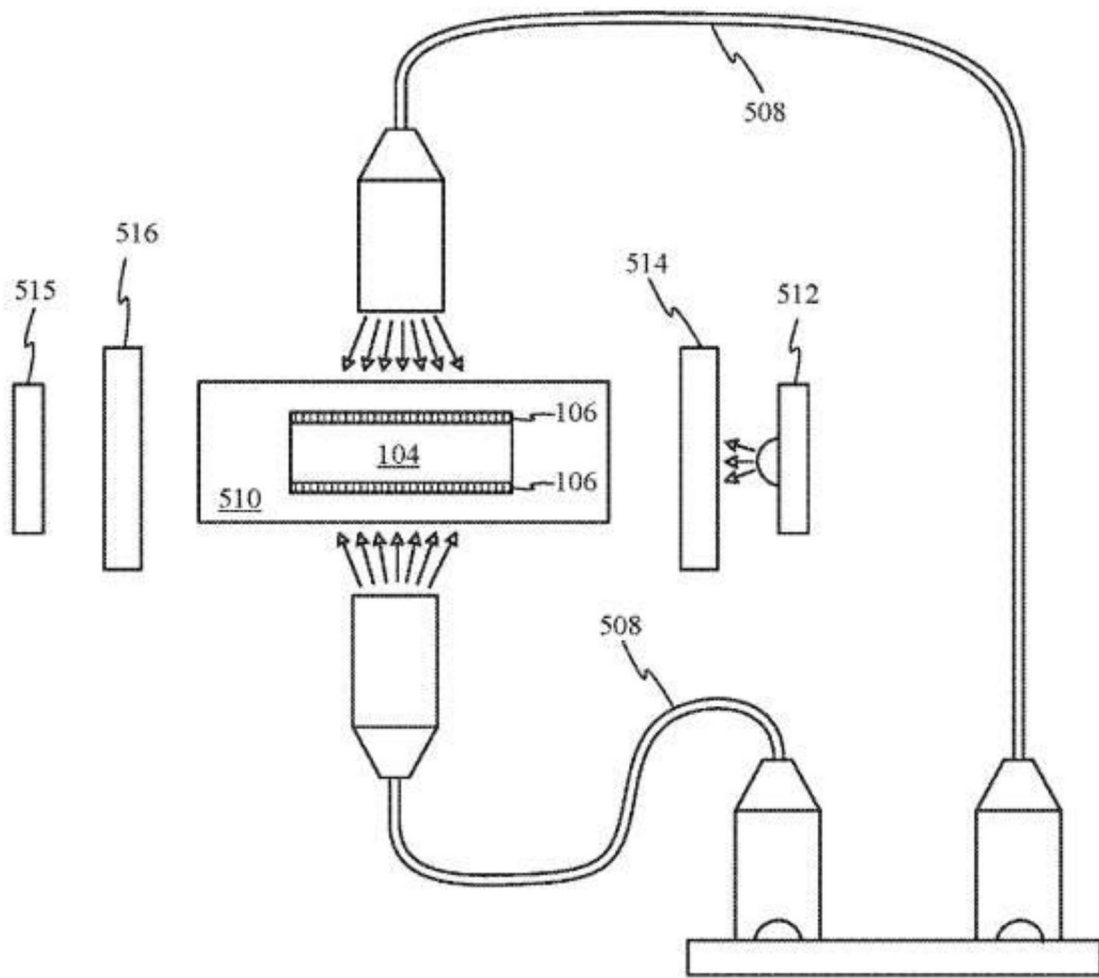


图5C

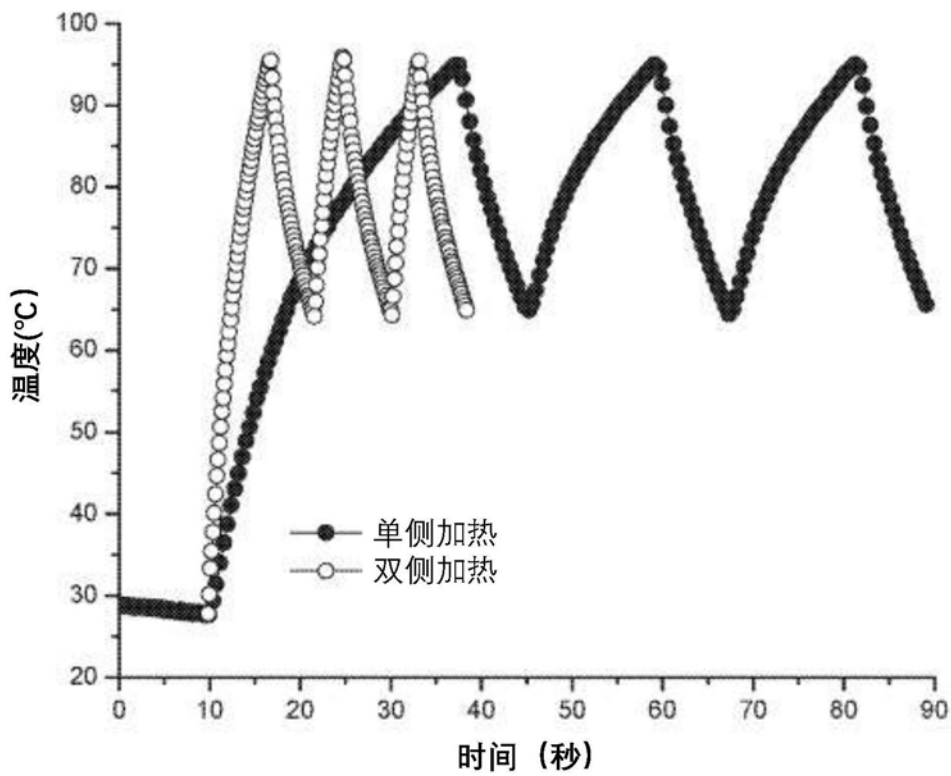


图6A

	单侧加热		双侧加热	
	加热 (秒)	冷却 (秒)	加热 (秒)	冷却 (秒)
第一循环 (室温到95 °C)	27.43	7.47	6.81	4.71
第二循环 (65 °C到 95 °C)	14.23	7.81	3.14	5.23
第三循环 (65 °C到 95 °C)	14.1	7.89	2.9	5.24

图6B

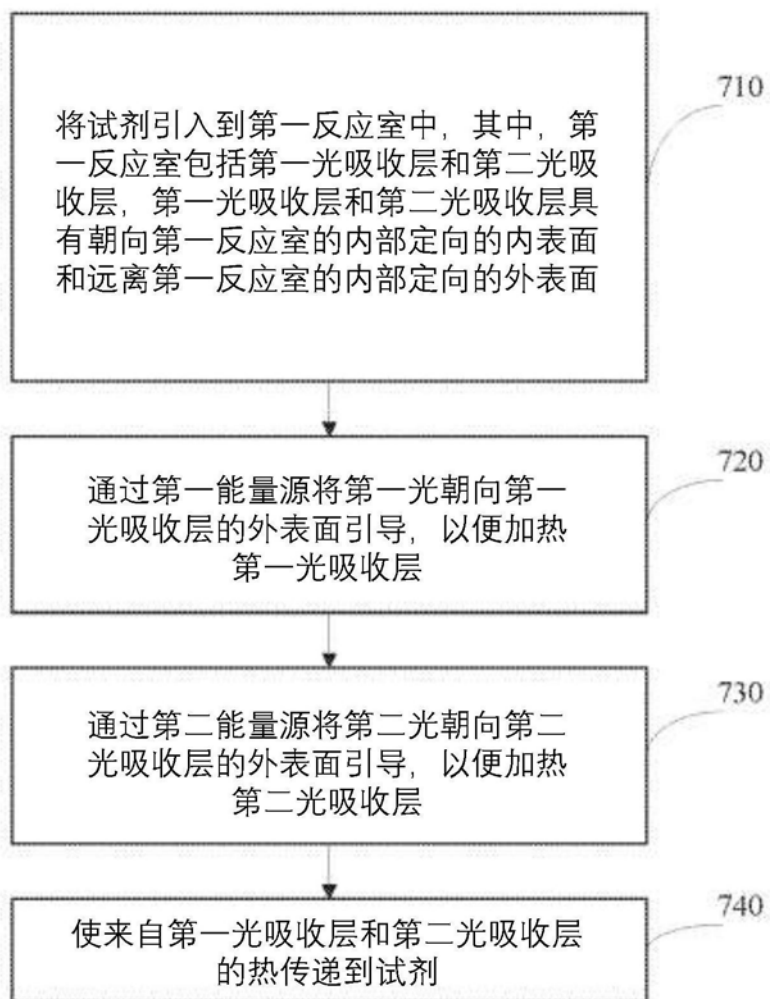
700

图7

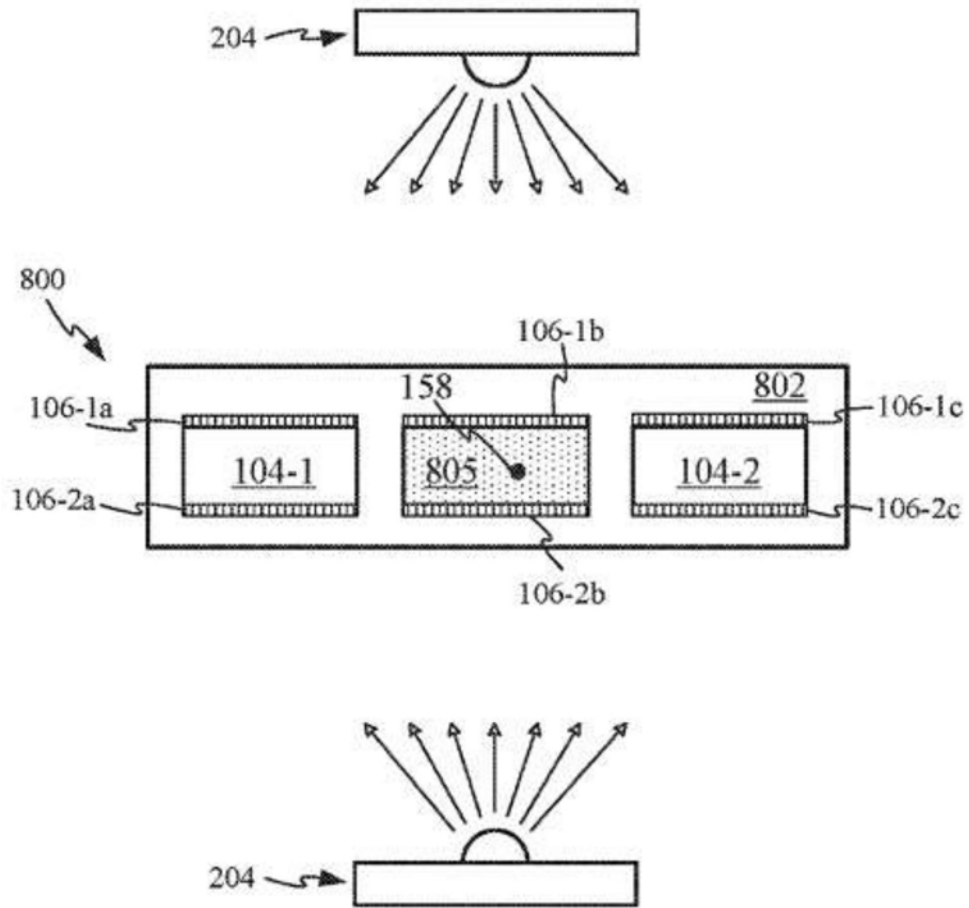


图8A

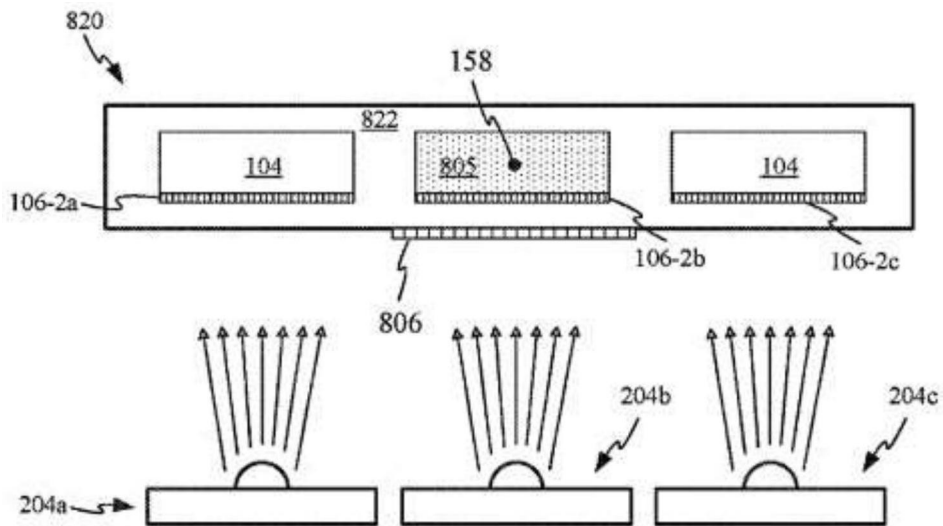


图8B

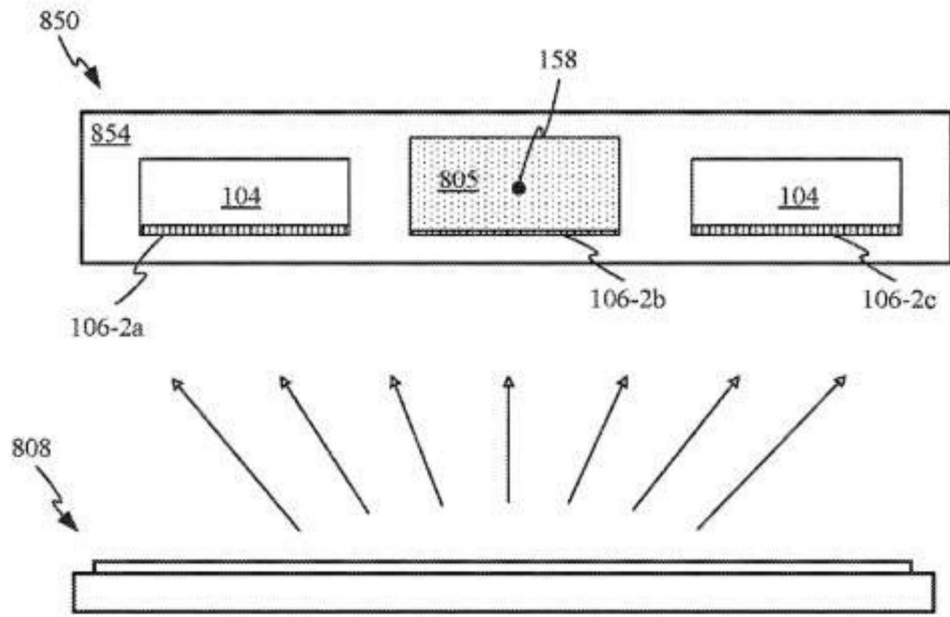


图8C

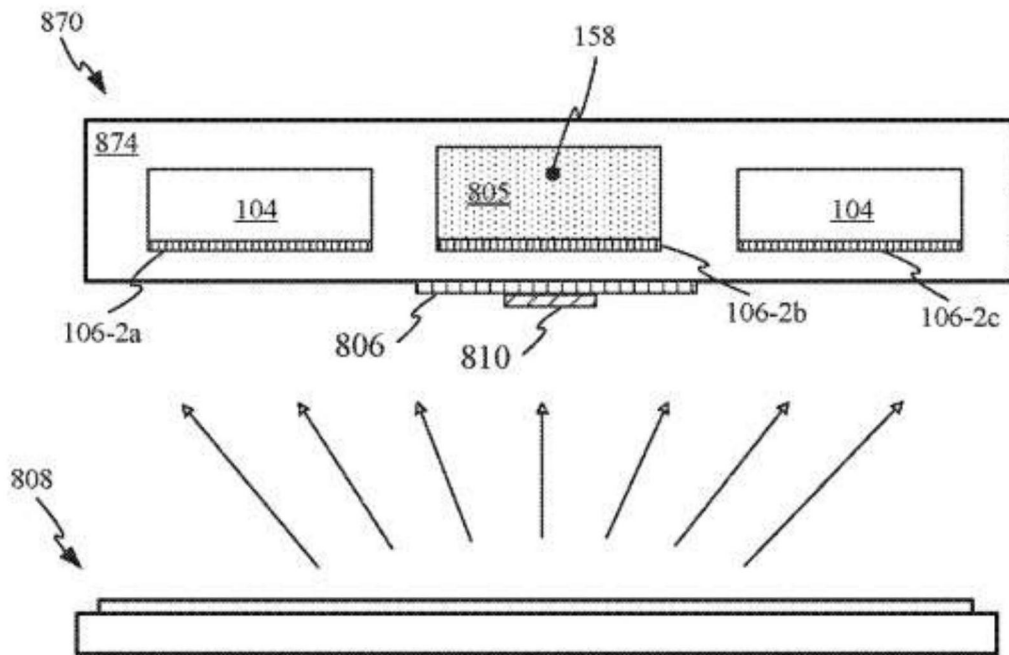


图8D

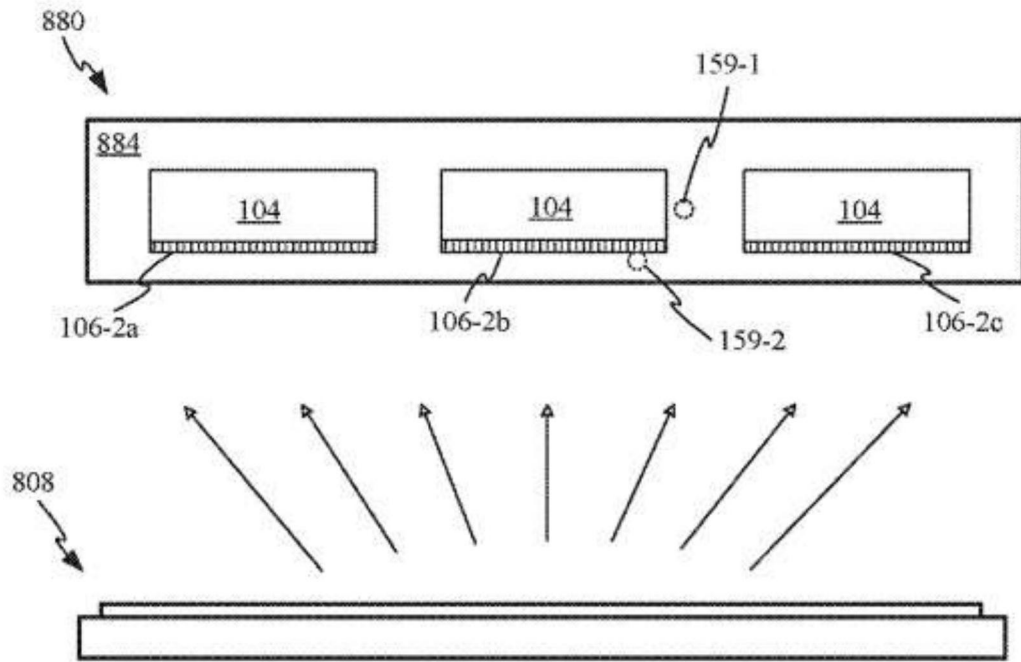


图8E

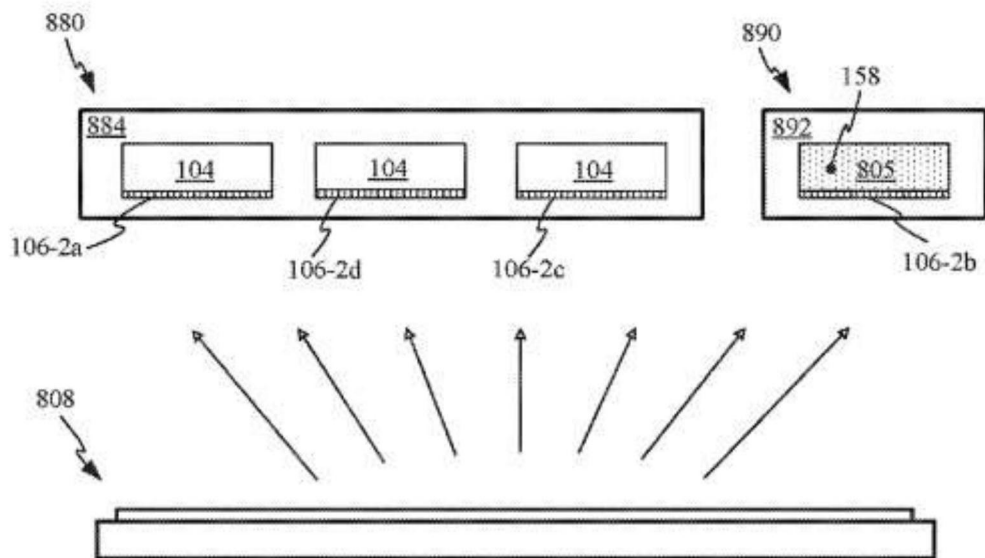


图8F

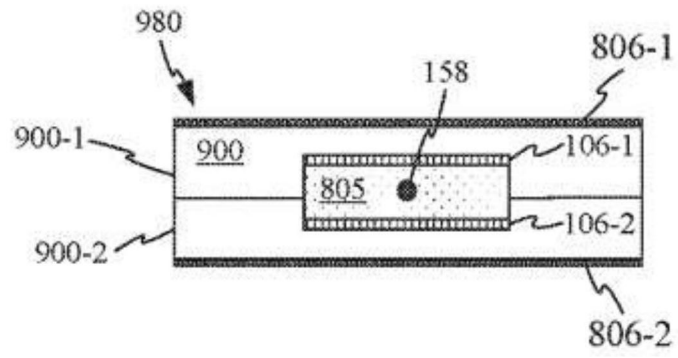


图9A

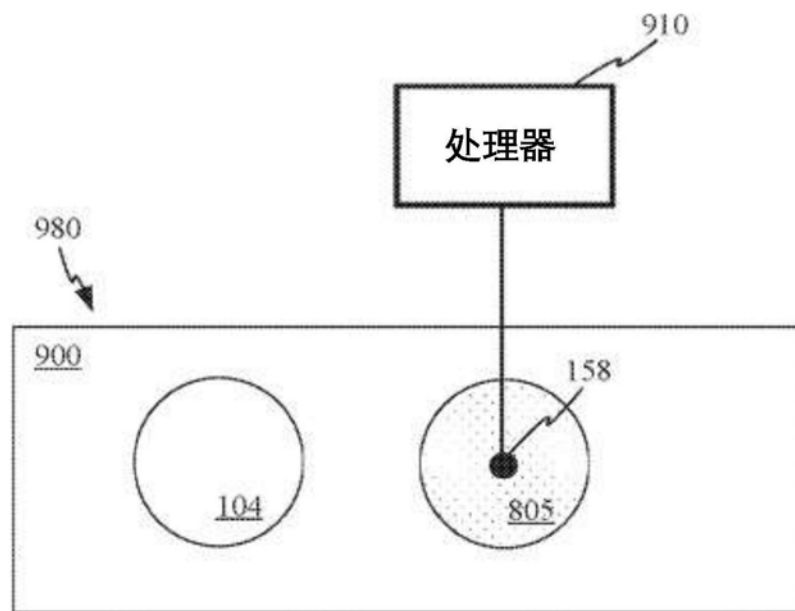


图9B

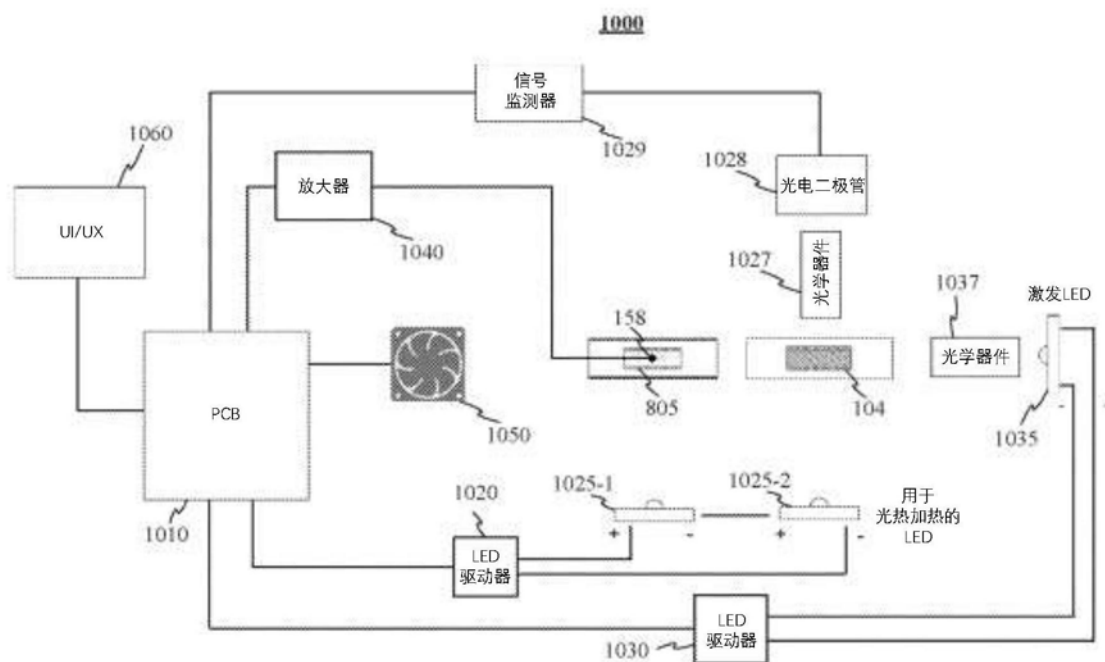


图10

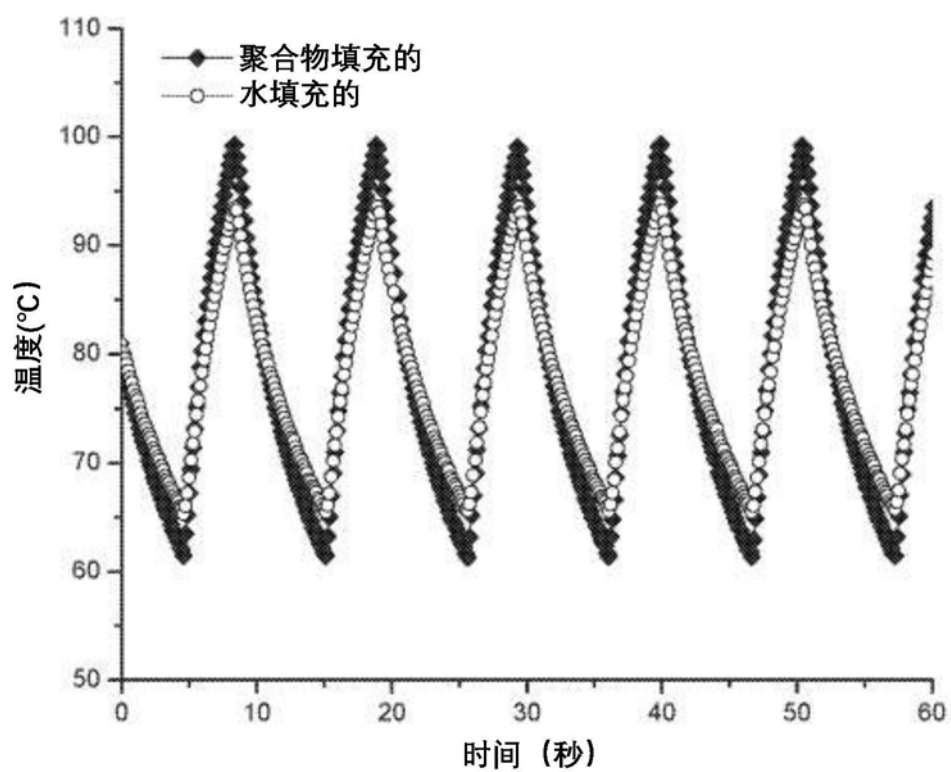


图11A

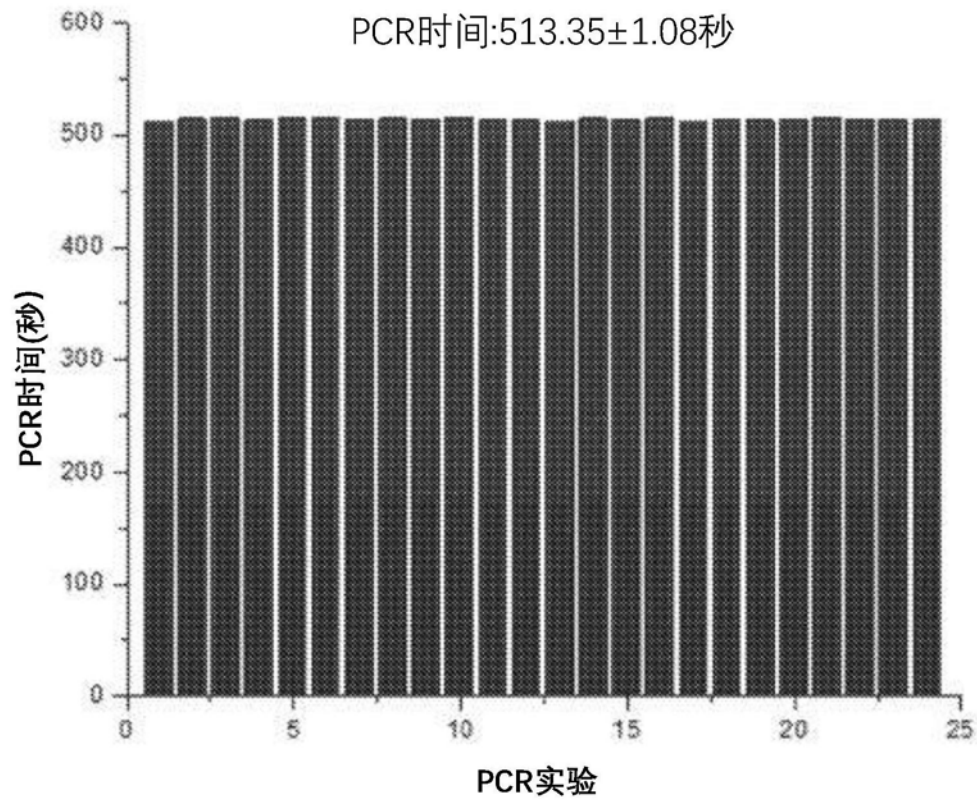


图11B

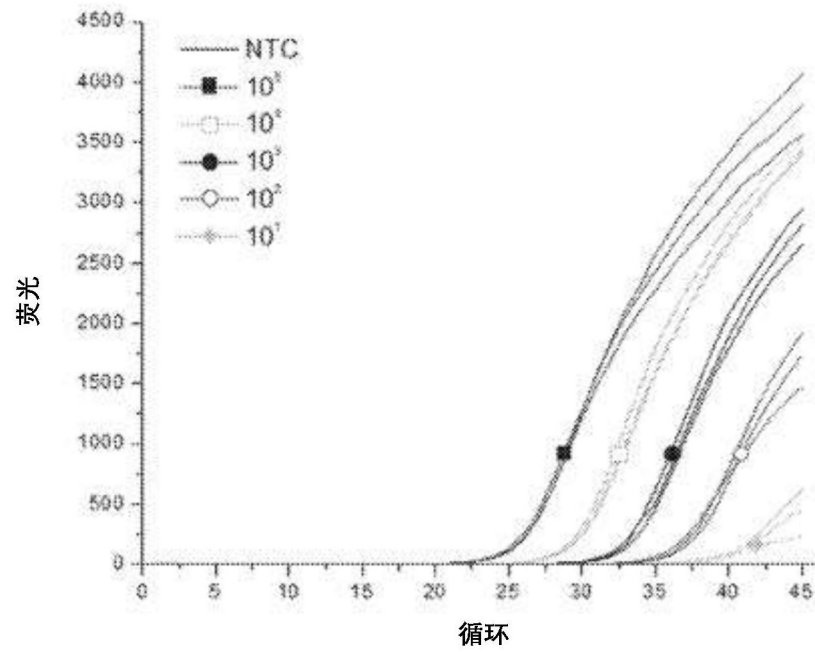


图11C

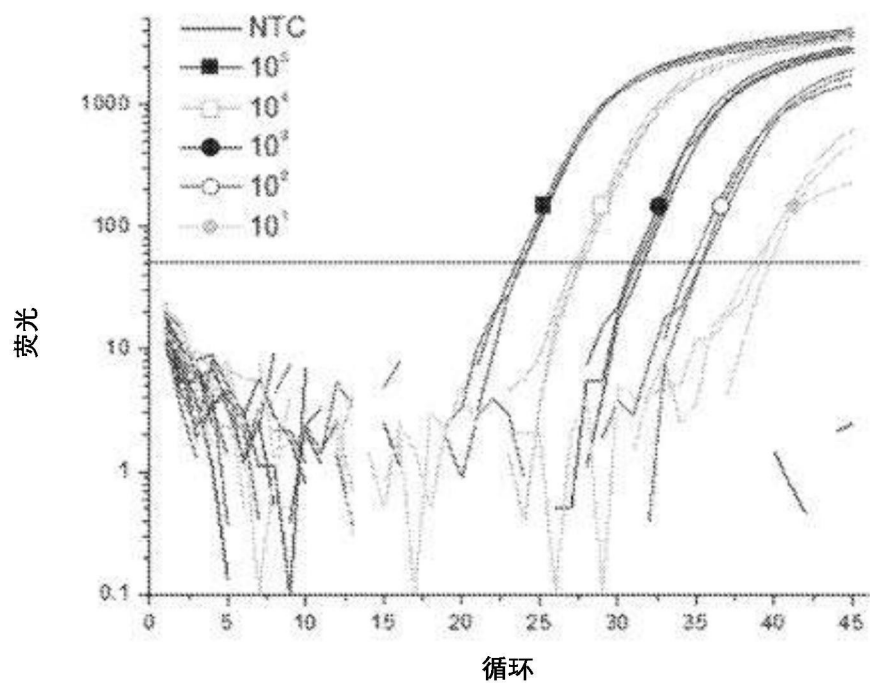


图11D

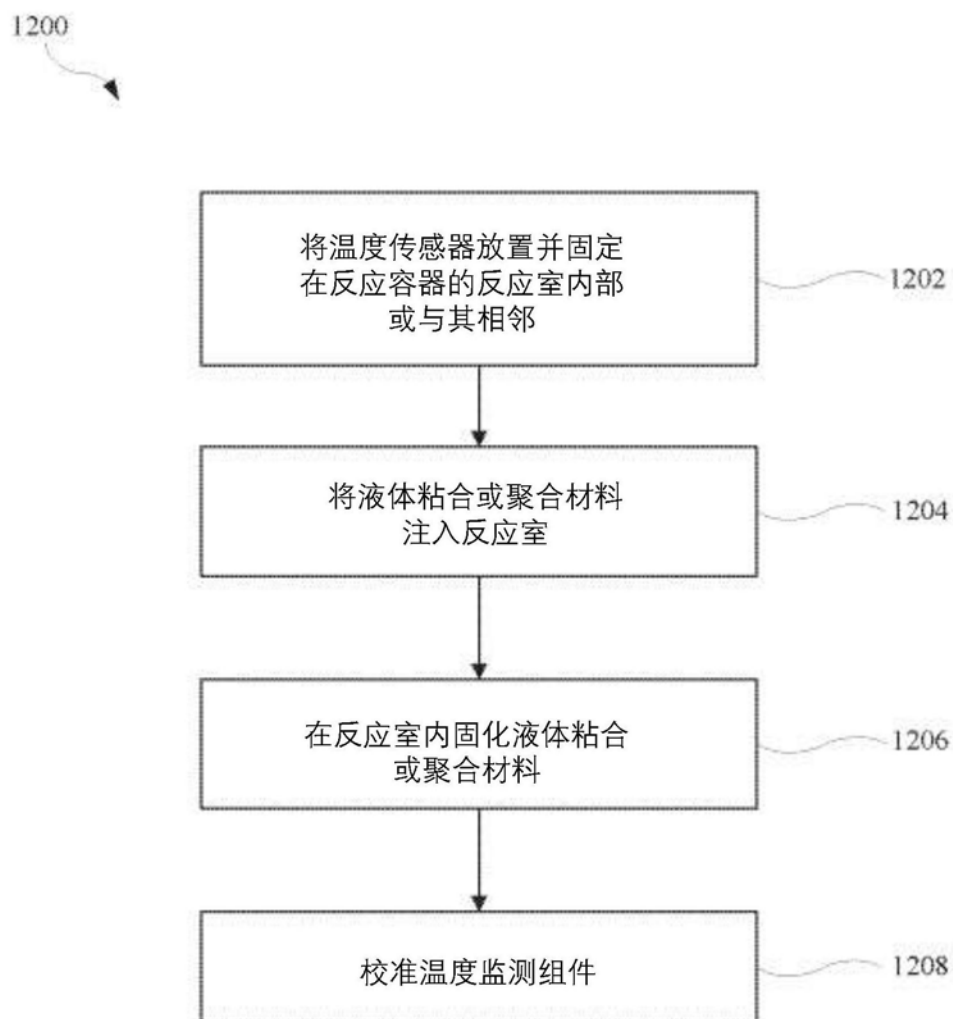


图12

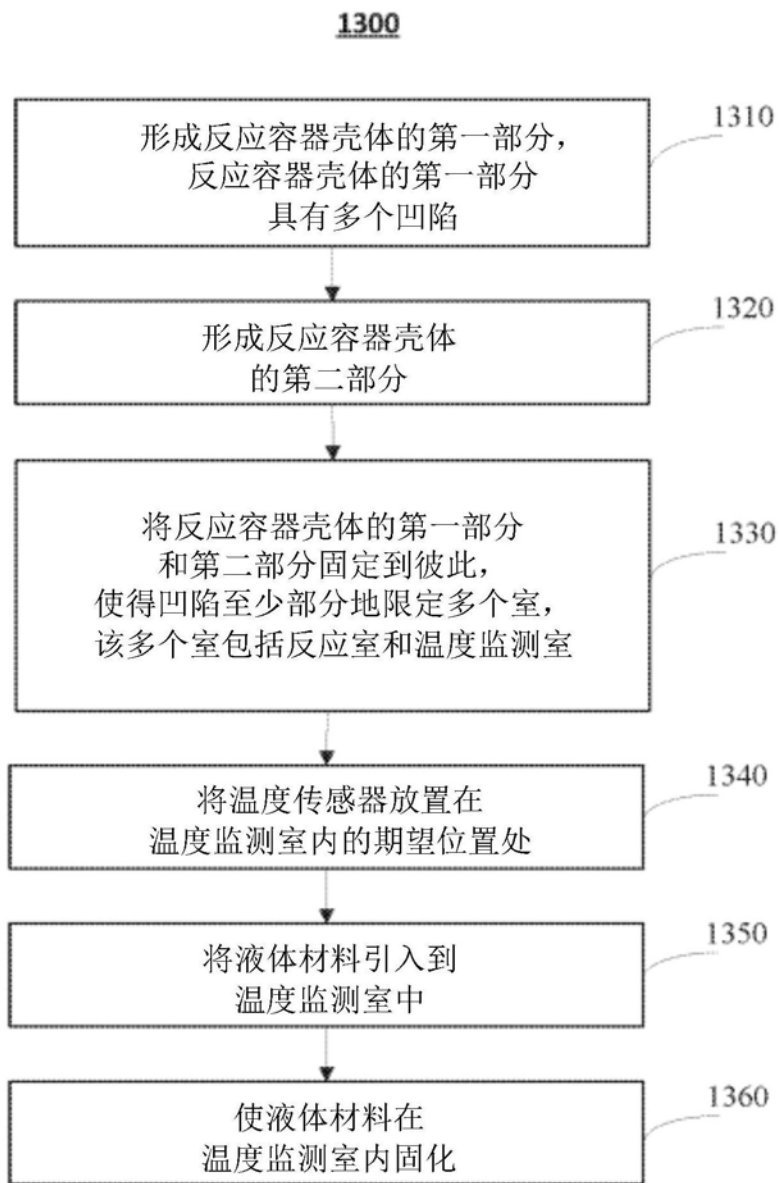


图13

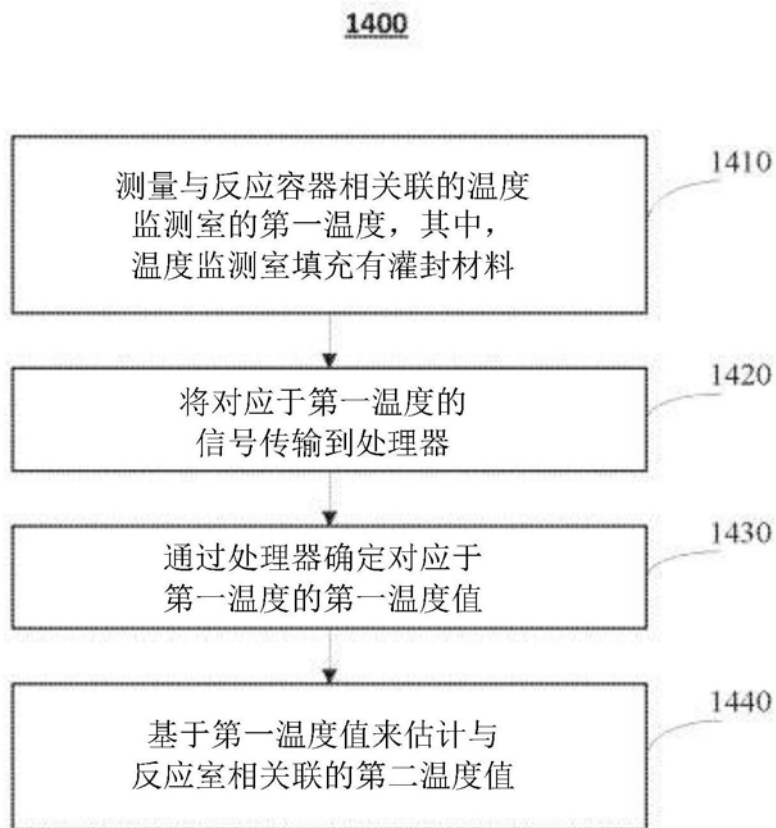


图14