(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115769064 A
(43)申请公布日 2023.03.07

(21)申请号 202180040618.9
(22)申请日 2021.05.24
(30)优先权数据
62/704,963 2020.06.04 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/033882 2021.05.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/247266 EN 2021.12.09
(71)申请人 伊鲁米纳公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 W·考克斯-穆尔纳米
R·潘查帕克桑 A·里瓦尔
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 张维 郑振
(51)Int.Cl.
G01N 21/64(2006.01)
G01N 21/76(2006.01)
G01N 33/483(2006.01)
B01L 3/00(2006.01)

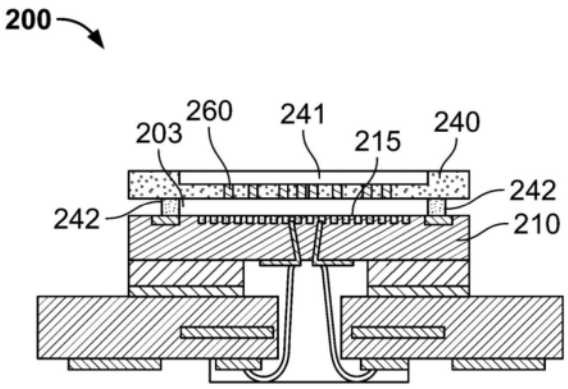
权利要求书4页 说明书18页 附图18页

(54)发明名称

具有带有源表面的传感器的装置

(57)摘要

一种用于使用和制造具有带有源表面的传感器的装置的方面的装置和方法的示例。传感器、封盖以及由该封盖和该传感器的表面界定的流动通道，并且包括照明源、加热器和泵。该方法包括：将第一流通池和第二流通池流体耦接到储存器，使用相应泵将流体从该储存器移动到该第一流通池和该第二流通池的流动通道中；以及使用相应加热器加热该第一流通池和该第二流通池的该流动通道中的流体。该方法包括：在柔性表面上形成第一传感器和第二传感器；以及折叠该柔性表面，直到该第一传感器面向该第二传感器。



CN 115769064 A

1.一种装置,所述装置包括:

传感器,所述传感器具有带有多个反应位点的有源表面;封盖;和流动通道,所述流动通道至少部分地由所述传感器的所述有源表面和所述封盖形成,

其中所述封盖包括照明源和加热器。

2.根据权利要求1所述的装置,其中所述传感器包括互补金属氧化物半导体(CMOS)检测设备。

3.根据权利要求2所述的装置,其中所述CMOS检测设备包括多个检测像素。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的装置,其中所述封盖进一步包括不透明材料。

5.根据权利要求1至3中任一项所述的装置,其中所述封盖进一步包括不透光材料。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的装置,其中所述封盖中进一步包括流体通道,其中所述流体通道与所述流动通道流体连通。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的装置,其中所述封盖进一步包括储存器。

8.根据权利要求7所述的装置,其中所述储存器包括试剂。

9.根据权利要求7或8所述的装置,其中所述储存器包括缓冲液。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的装置,其中所述加热器是电阻加热器。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的装置,其中所述封盖在所述流动通道的与所述传感器的所述有源表面相对的一侧上。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的装置,其中所述照明源包括发光二极管(LED)。

13.根据权利要求1至11中任一项所述的装置,其中所述照明源包括多个LED。

14.根据权利要求1至12中任一项所述的装置,其中所述照明源沿着所述封盖的外周定位。

15.根据权利要求14所述的装置,其中所述封盖包括多个光导,由此所述光导将来自所述照明源的光朝向所述传感器的所述有源表面引导。

16.根据权利要求1至15中任一项所述的装置,其中所述照明源包括薄膜有机LED。

17.根据权利要求1至16中任一项所述的装置,其中所述照明源包括硅基LED。

18.根据权利要求1至17中任一项所述的装置,其中所述照明源在所述封盖的底表面上,其中所述封盖的所述底表面面向所述传感器的所述有源表面。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的装置,所述装置进一步包括泵,其中所述泵流体耦接到所述流动通道。

20.根据权利要求19所述的装置,其中所述泵在所述传感器的下游。

21.根据权利要求19所述的装置,其中所述封盖进一步包括出口端口,其中所述泵与所述封盖的所述出口端口相邻。

22.根据权利要求19至21中任一项所述的装置,其中在所述流动通道和所述泵之间没有可移除的连接。

23.根据权利要求19至22中任一项所述的装置,其中所述泵是具有柔性隔膜元件的压电泵。

24.一种方法,所述方法包括:

将第一流通池和第二流通池流体耦接到储存器,其中所述第一流通池和所述第二流通池各自包括具有带有多个反应位点的有源表面的传感器、封盖、加热器和泵,其中所述封盖

和所述传感器至少部分地形成流动通道,其中所述泵与所述流动通道流体连通;

使用所述第一流通池的所述泵将流体从所述储存器移动到所述第一流通池的所述流动通道中,并且使用所述第二流通池的所述泵将流体从所述储存器移动到所述第二流通池的所述流动通道中;以及

使用所述第一流通池的所述加热器加热所述第一流通池的所述流动通道中的流体,使得所述第一流通池的所述流动通道中的流体处于与所述第二流通池的所述流动通道中的所述流体不同的温度。

25.根据权利要求24所述的方法,其中将流体从所述储存器移动到所述第一流通池的所述流动通道中不发生在将流体从所述储存器移动到所述第二流通池的所述流动通道中时。

26.根据权利要求24至25中任一项所述的方法,其中所述储存器包括试剂。

27.根据权利要求24至26中任一项所述的方法,其中所述储存器包括缓冲液。

28.根据权利要求24至27中任一项所述的方法,所述方法进一步包括照亮所述第一流通池的所述传感器的所述反应位点的至少一部分。

29.根据权利要求24至28中任一项所述的方法,所述方法进一步包括照亮所述第二流通池的所述传感器的所述反应位点的至少一部分。

30.根据权利要求29所述的方法,其中照亮所述第二流通池的所述传感器的所述反应位点的至少一部分不发生在照亮所述第一流通池的所述传感器的所述反应位点的至少一部分时。

31.根据权利要求28至30所述的方法,其中所述第一流通池的所述封盖中的照明源照亮所述第一流通池的所述传感器的所述反应位点的至少一部分。

32.根据权利要求29至31所述的方法,其中所述第二流通池的所述封盖中的照明源照亮所述第二流通池的所述传感器的所述反应位点的至少一部分。

33.根据权利要求24至32中任一项所述的方法,其中在所述第一流通池上执行第一测序运行,并且在所述第二流通池上执行第二测序运行,其中所述第一测序运行和所述第二测序运行在不同时间开始。

34.一种设备,所述设备包括:

传感器,所述传感器具有带有多个反应位点的有源表面;封盖;和流动通道,所述流动通道至少部分地由所述传感器的所述有源表面和所述封盖形成,

其中所述封盖包括加热器。

35.根据权利要求34所述的装置,其中所述加热器是电阻加热器。

36.根据权利要求34至35中任一项所述的装置,其中所述传感器包括互补金属氧化物半导体(CMOS)检测设备。

37.根据权利要求36所述的装置,其中所述CMOS检测设备包括多个检测像素。

38.根据权利要求34至37中任一项所述的装置,所述装置进一步包括泵,其中所述泵流体耦接到所述流动通道。

39.根据权利要求38所述的装置,其中所述泵在所述传感器的下游。

40.根据权利要求38所述的装置,其中所述封盖进一步包括出口端口,其中所述泵与所述封盖的所述出口端口相邻。

41.根据权利要求38至40中任一项所述的装置,其中在所述流动通道和所述泵之间没有可移除的连接。

42.根据权利要求38至41中任一项所述的装置,其中所述泵是具有柔性隔膜元件的压电泵。

43.一种装置,所述装置包括:

第一传感器和第二传感器,其中所述第一传感器和所述第二传感器中的每一者包括具有多个反应位点的有源表面,其中所述有源表面包括多个嵌入式照明源,

其中流动通道至少部分地由所述第一传感器的所述有源表面和所述第二传感器的所述有源表面形成,其中所述第一传感器的所述有源表面面向所述第二传感器的所述有源表面。

44.根据权利要求43所述的装置,其中所述嵌入式照明源嵌入在所述第一传感器和所述第二传感器中的每一者的所述有源表面的所述反应位点之间的空间中。

45.根据权利要求43至44中任一项所述的装置,其中所述嵌入式照明源中的每一者是发光二极管(LED)。

46.根据权利要求43至45中任一项所述的装置,所述装置进一步包括泵,其中所述泵与所述流动通道流体连通。

47.根据权利要求46所述的装置,其中所述泵在所述流动通道的下游。

48.根据权利要求46至47中任一项所述的装置,其中在所述流动通道和所述泵之间没有可移除的连接。

49.根据权利要求46至48中任一项所述的装置,其中所述泵是具有柔性隔膜元件的压电泵。

50.一种方法,所述方法包括:

在柔性表面上形成第一传感器和第二传感器,其中所述第一传感器和所述第二传感器中的每一者包括具有多个反应位点的有源表面,其中所述有源表面包括多个嵌入式照明源;以及

折叠所述柔性表面,直到所述第一传感器面向所述第二传感器,由此在所述第一传感器与所述第二传感器之间形成流动通道。

51.根据权利要求50所述的方法,其中所述照明源嵌入在所述第一传感器和所述第二传感器中的每一者的所述有源表面的所述反应位点之间的空间中。

52.根据权利要求50至51中任一项所述的方法,其中所述嵌入式照明源中的每一者是发光二极管(LED)。

53.根据权利要求50至52中任一项所述的方法,所述方法进一步包括将泵流体耦接到所述流动通道。

54.根据权利要求53所述的方法,其中所述泵在所述流动通道的下游。

55.根据权利要求53至54中任一项所述的方法,其中在所述流动通道和所述泵之间没有可移除的连接。

56.根据权利要求53至55中任一项所述的方法,其中所述泵是具有柔性隔膜元件的压电泵。

57.一种设备,所述设备包括:

传感器、封盖、至少由所述封盖和所述传感器的表面界定的流动通道和以下中的至少一者:照明源、加热器和泵。

具有带有源表面的传感器的装置

[0001] 相关申请部分

[0002] 本申请要求2020年6月4日提交的美国临时专利申请第62/704,963号的权益和优先权,该临时申请的内容全文以引用方式并入本文并用于所有目的。

背景技术

[0003] 生物或化学研究中的各种方案涉及进行受控反应。然后可观察或检测指定的反应,并且随后的分析可有助于识别或揭示反应中所涉及的化学品的特性。在一些多重测定中,具有可识别标记(例如,荧光标记)的未知分析物可在受控的条件下暴露于数千个已知探针。可将每个已知探针放入微孔板的对应孔中。观察孔内的已知探针和未知分析物之间发生的任何化学反应可有助于识别或揭示分析物的特性。此类方案的其他示例包括已知的脱氧核糖核酸(DNA)测序过程,诸如边合成边测序(SBS)或循环阵列测序。

[0004] 在一些荧光检测方案中,光学系统用于将激发光导向到荧光团(例如,荧光标记的分析物)上,并且还用于检测可从具有连接的荧光团的分析物发射的荧光发射信号光。在其他提出的检测系统中,流通池中的受控反应由固态光传感器阵列(例如,互补金属氧化物半导体(CMOS)检测器)检测。这些系统不涉及用于检测荧光发射的大型光学组件。对于使用外部照明的基于CMOS的流通池,流动通道上方的封盖可以是透明的。此外,外部照明源通常与传感器对准,这可以对单个仪器中使用的可移除流通池和/或多个流通池具有特定挑战。外部照明还可以导致由一些流通池的封盖中的入口引起的阴影。

[0005] 一些测序(诸如DNA测序)可以包括移动试剂、缓冲液和/或其它材料通过传感器(诸如CMOS传感器)上方的流动通道,维持和/或修改流动通道内的材料的温度,以及照亮流动通道内的荧光核苷酸。为每个流通池使用共享的试剂资源池可能涉及将流体按需传递到多个流通池的流体溶液。

发明内容

[0006] 因此,可有益的是,可单独寻址的CMOS流通池使得用户能够使用共享试剂体积和随机可访问性将多个隔离样品装载到单个测序运行中,而不需要额外的试剂盒。测序仪器可以在各个可寻址流通池上的若干样品之间使用共享硬件部件而不是1对1方案。共享硬件部件可以允许更高的测序输出,而无需显著增加仪器的相应成本。可单独寻址的流通池可以在测序仪上提供“随机访问”功能,因为可在测序运行期间的任何时间点添加或减少可单独寻址的流通池,从而允许多个测序运行在相同或不同的时间并且甚至在特定测序运行的中间开始和停止,而不会影响其它可单独寻址的流通池的测序运行。用户可以将较小的样品体积装载到流通池和多路复用流通池中,而不是多路复用样品输入,从而减少了用于工厂风格平台的大输出流通池上的过量样品输入的需要。此类具体实施对于产生更小的输入浓度(例如,不含PCR的测定)的测定可能是特别有用的且有益的,就测序的样品种类而言,这些测定仍然转化为工厂规模的需求。

[0007] 本文所述的流通池的示例中的至少一些示例有助于实现“随机访问”测序并在单

个仪器上共享对多个流通池的单独控制。通过装载的流通池按需访问测序试剂的共享桶或储存器，这可以根据针对该特定流通池编程的测序运行的类型在任何时间开始和停止。流通池可以包括单独的传感器诸如CMOS类型成像传感器、加热元件和电控泵。每个流通池可以完全可电寻址，并且可以单独驱动其自身的成像、加热和流体泵送。

[0008] 因此，可克服现有技术的缺点，并且可通过提供用于在传感器系统或仪器中使用的装置来实现如本公开中稍后描述的益处。下文描述了装置的各种示例，并且这些装置(包括和排除下文列举的附加示例)以任何组合(前提条件是这些组合不是不一致的)可克服这些缺点并实现本文所述的有益效果。一个示例装置包括：传感器，该传感器具有带有多个反应位点的有源表面；封盖；和流动通道，该流动通道至少部分地由传感器的有源表面和封盖形成，其中封盖包括照明源。

[0009] 在该装置的一些示例中，传感器包括互补金属氧化物半导体(CMOS)检测设备。

[0010] 在该装置的一些示例中，CMOS检测设备包括多个检测像素。

[0011] 在该装置的一些示例中，封盖进一步包括不透明材料。

[0012] 在该装置的一些示例中，封盖进一步包括不透光材料。

[0013] 在该装置的一些示例中，封盖中进一步包括流体通道，其中流体通道与流动通道流体连通。

[0014] 在该装置的一些示例中，封盖进一步包括储存器。

[0015] 在该装置的一些示例中，储存器包括试剂。

[0016] 在该装置的一些示例中，储存器包括缓冲液。

[0017] 在该装置的一些示例中，封盖进一步包括加热器。

[0018] 在该装置的一些示例中，加热器是电阻加热器。

[0019] 在该装置的一些示例中，封盖在流动通道的与传感器的有源表面相对的一侧上。

[0020] 在该装置的一些示例中，照明源包括发光二极管(LED)。

[0021] 在该装置的一些示例中，照明源包括多个LED。

[0022] 在该装置的一些示例中，照明源沿着封盖的外周定位。

[0023] 在该装置的一些示例中，封盖还可以包括多个光导，由此光导将来自照明源的光朝向传感器的有源表面引导。

[0024] 在该装置的一些示例中，照明源包括薄膜有机LED。

[0025] 在该装置的一些示例中，照明源包括硅基LED。

[0026] 在该装置的一些示例中，照明源在封盖的底表面上，其中封盖的底表面面向传感器的有源表面。

[0027] 在该装置的一些示例中，该装置进一步包括泵，其中泵流体耦接到流动通道。泵可以在传感器的下游。

[0028] 在该装置的一些示例中，封盖进一步包括出口端口，其中泵与封盖的出口端口相邻。

[0029] 在该装置的一些示例中，在流动通道和泵之间没有可移除的连接。

[0030] 在该装置的一些示例中，泵是具有柔性隔膜元件的压电泵。

[0031] 可克服现有技术的缺点，并且可通过执行生物或化学分析的方法来实现如本公开中稍后描述的益处。下文描述了方法的各种示例，并且该方法(包括和排除下文列举的附加

示例)以任何组合(前提条件是这些组合不是不一致的)克服了这些缺点并实现本文所述的有益效果。一个示例方法包括:将第一流通池和第二流通池流体耦接到储存器,其中第一流通池和第二流通池各自包括具有带有多个反应位点的有源表面的传感器、封盖、加热器和泵,其中封盖和传感器至少部分地形成流动通道,其中泵与流动通道流体连通;使用第一流通池的泵将流体从储存器移动到第一流通池的流动通道中,并且使用第二流通池的泵将流体从储存器移动到第二流通池的流动通道中;以及使用第一流通池的加热器加热第一流通池的流动通道中的流体,使得第一流通池的流动通道中的流体处于与第二流通池的流动通道中的流体不同的温度。

[0032] 在该方法的一些示例中,将流体从储存器移动到第一流通池的流动通道中不发生在将流体从储存器移动到第二流通池的流动通道中时。

[0033] 在该方法的一些示例中,储存器包括试剂。

[0034] 在该方法的一些示例中,储存器包括缓冲液。

[0035] 在该方法的一些示例中,该方法进一步包括照亮第一流通池的传感器的反应位点的至少一部分。

[0036] 在该方法的一些示例中,该方法进一步包括照亮第二流通池的传感器的反应位点的至少一部分。

[0037] 在该方法的一些示例中,照亮第二流通池的传感器的反应位点的至少一部分不发生在照亮第一流通池的传感器的反应位点的至少一部分时。

[0038] 在该方法的一些示例中,第一流通池的封盖中的照明源照亮第一流通池的传感器的反应位点的至少一部分。

[0039] 在该方法的一些示例中,第二流通池的封盖中的照明源照亮第二流通池的传感器的反应位点的至少一部分。

[0040] 在该方法的一些示例中,在第一流通池上执行第一测序运行,并且在第二流通池上执行第二测序运行,其中第一测序运行和第二测序运行在不同时间开始。

[0041] 可克服现有技术的缺点,并且可通过提供用于在传感器系统或仪器中使用的装置来实现如本公开中稍后描述的益处。下文描述了装置的各种示例,并且这些装置(包括和排除下文列举的附加示例)以任何组合(前提条件是这些组合不是不一致的)克服这些缺点并实现本文所述的有益效果。一个示例装置包括:传感器,该传感器具有带有多个反应位点的有源表面;封盖;和流动通道,该流动通道至少部分地由传感器的有源表面和封盖形成,其中封盖包括加热器。

[0042] 在该装置的一些示例中,加热器是电阻加热器。

[0043] 在该装置的一些示例中,传感器包括互补金属氧化物半导体(CMOS)检测设备。

[0044] 在该装置的一些示例中,CMOS检测设备包括多个检测像素。

[0045] 在该装置的一些示例中,该装置进一步包括泵,其中泵流体耦接到流动通道。

[0046] 在该装置的一些示例中,泵在传感器的下游。

[0047] 在该装置的一些示例中,封盖进一步包括出口端口,其中泵与封盖的出口端口相邻。

[0048] 在该装置的一些示例中,在流动通道和泵之间没有可移除的连接。

[0049] 在该装置的一些示例中,泵是具有柔性隔膜元件的压电泵。

[0050] 可克服现有技术的缺点，并且可通过提供用于在传感器系统或仪器中使用的装置来实现如本公开中稍后描述的益处。下文描述了装置的各种示例，并且这些装置(包括和排除下文列举的附加示例)以任何组合(前提条件是这些组合不是不一致的)克服这些缺点并实现本文所述的有益效果。一个示例装置包括第一传感器和第二传感器，其中第一传感器和第二传感器中的每一者包括具有多个反应位点的有源表面，其中有源表面包括多个嵌入式照明源，其中流动通道至少部分地由第一传感器的有源表面和第二传感器的有源表面形成，其中第一传感器的有源表面面向第二传感器的有源表面。

[0051] 在该装置的一些示例中，嵌入式照明源嵌入在第一传感器和第二传感器中的每一者的有源表面的反应位点之间的空间中。

[0052] 在该装置的一些示例中，嵌入式照明源中的每一者是发光二极管(LED)。

[0053] 在该装置的一些示例中，该装置进一步包括泵，其中泵流体耦接到流动通道。

[0054] 在该装置的一些示例中，泵在流动通道的下游。

[0055] 在该装置的一些示例中，在流动通道和泵之间没有可移除的连接。

[0056] 在该装置的一些示例中，泵是具有柔性隔膜元件的压电泵。

[0057] 可克服现有技术的缺点，并且可通过提供制造流通池的一部分的方法来实现如本公开中稍后描述的益处。下文描述了方法的各种示例，并且该方法(包括和排除下文列举的附加示例)以任何组合(前提条件是这些组合不是不一致的)克服这些缺点并实现本文所述的有益效果。一个示例方法包括：在柔性表面上形成第一传感器和第二传感器，其中第一传感器和第二传感器中的每一者包括具有多个反应位点的有源表面，其中有源表面包括多个嵌入式照明源；以及折叠柔性表面，直到第一传感器面向第二传感器，由此在第一传感器与第二传感器之间形成流动通道。

[0058] 在该方法的一些示例中，照明源嵌入在第一传感器和第二传感器中的每一者的有源表面的反应位点之间的空间中。

[0059] 在该方法的一些示例中，嵌入式照明源中的每一者是发光二极管(LED)。

[0060] 在该方法的一些示例中，该方法进一步包括将泵流体耦接到流动通道。

[0061] 在该方法的一些示例中，泵在流动通道的下游。

[0062] 在该方法的一些示例中，在流动通道和泵之间没有可移除的连接。

[0063] 在该方法的一些示例中，泵是具有柔性隔膜元件的压电泵。

[0064] 通过本文所述的技术实现附加特征。本文详细描述了其他示例和方面，并且这些示例和方面被视为受权利要求书保护的方面的一部分。通过结合附图对本公开的各个方面进行以下详细描述，本公开的这些和其他目的、特征和优点将变得显而易见。

[0065] 应当理解，前述方面和下文更详细讨论的附加概念(假设此类概念不相互矛盾)的所有组合都被设想为是本发明主题的一部分并用于实现本文所公开的益处优点。

附图说明

[0066] 一个或多个方面被特别指出并且作为示例在本说明书结尾的权利要求中清楚地要求保护。根据以下结合附图的详细描述，一个或多个方面的前述内容和目标、特征和优点将显而易见，其中：

[0067] 图1描绘了包括加热器和泵的流通池的示例的侧视图；

[0068] 图2描绘了图1所示的流通池的示例的俯视图；

[0069] 图3描绘了固定在接纳器内的图1中所示的流通池的示例的侧视图；

[0070] 图4描绘了具有由单个光源照亮的多个流通池的系统的示例；

[0071] 图5描绘了具有流体耦接到共享流体源的多个流通池的系统的示例；

[0072] 图6描绘了具有带有嵌入式光源的封盖的流通池的一部分的示例；

[0073] 图7描绘了具有带有嵌入式光源和加热器的封盖的流通池的一部分的示例；

[0074] 图8描绘了具有在其外表面上具有光源的封盖的流通池的一部分的示例；

[0075] 图9描绘了具有在其外表面上具有光源和带有嵌入式加热器的流通池的一部分的示例；

[0076] 图10描绘了具有加热器和在其外表面上具有光源的封盖的流通池的一部分的示例；

[0077] 图11描绘了具有带有外周光源和波导的封盖的流通池的一部分的示例；

[0078] 图12描绘了具有带有薄膜有机发光二极管的封盖的流通池的一部分的示例；

[0079] 图13描绘了具有硅基发光二极管封盖的流通池的一部分的示例；

[0080] 图14描绘了具有在具有贯穿模具通孔的模具中的传感器的流通池的一部分的示例；

[0081] 图15描绘了具有在具有贯穿模具通孔的模具中的传感器的流通池的一部分的另一示例；

[0082] 图16描绘了具有带有外部销的封盖的流通池的一部分的示例；

[0083] 图17描绘了具有带有外部销的封盖的流通池的一部分的另一示例；

[0084] 图18描绘了具有带有嵌入式流体通道的封盖的流通池的一部分的示例的侧视图；

[0085] 图19描绘了图18中所示的流通池的一部分的示例的俯视图；

[0086] 图20描绘了图18中所示的流通池的一部分的示例的仰视示意图；

[0087] 图21描绘了具有带有嵌入式流体通道和储存器的封盖的流通池的一部分的示例；

[0088] 图22描绘了具有带有共享封盖的多个传感器的流通池的一部分的示例；

[0089] 图23描绘了在其有源表面上具有嵌入式光源的传感器的示例；

[0090] 图24描绘了具有带有嵌入式光源的相对传感器的流通池的一部分的示例；

[0091] 图25描绘了具有带有嵌入式光源的相对传感器的流通池的一部分的另一示例；

[0092] 图26描绘了柔性表面上的传感器的示例；

[0093] 图27描绘了在柔性表面上折叠在一起的传感器的示例；

[0094] 图28描绘了操作具有多个可单独寻址的流通池的仪器的方法的流程图；并且

[0095] 图29描绘了制造具有相对传感器的流通池的方法的流程图。

具体实施方式

[0096] 附图进一步示出了本发明的具体实施，并且与具体实施的详细描述一起用于解释本发明的具体实施的原理，附图中类似的附图标号在整个单独的视图中指代相同或功能上类似的元件，并且附图结合在本说明书中并形成本说明书的一部分。如本领域的技术人员所理解的，提供附图是为了便于理解并示出本发明具体实施的某些示例的各方面。具体实施不限于附图中所描绘的示例。

[0097] 术语“连接”、“连接的”、“接触”、“耦接”等在本文中被广义地定义为涵盖多种分散布置和组装技术。这些布置和技术包括但不限于：(1)一个部件和另一个部件的直接接合，其间没有居间部件(即，部件直接物理接触)；以及(2)一个部件和另一个部件的接合，其间具有一个或多个部件，前提条件是该一个部件“连接到”或“接触”或“耦接到”该另一个部件在某种程度上是与该另一个部件是操作性连通(例如，电气、流体、物理、光学连通等)(尽管期间存在一个或多个附加部件)。应当理解，彼此直接物理接触的一些部件可彼此电接触和/或流体接触或可不彼此电接触和/或流体接触。此外，电连接、电耦接、光学连接、光学耦接、流体连接或流体耦接的两个部件可直接物理接触或可不直接物理接触，并且一个或多个其他部件可设置在这两个部件之间。

[0098] 如本文所用，术语“包括”和“包含”是相同的意思。

[0099] 术语“基本上”、“大约”、“约”、“相对”或可在整个本公开(包括权利要求书)中使用的其他此类类似术语用于描述和说明例如由于处理中的变化而来自参考或参数的小波动。此类小波动也包括来自参考或参数的零波动。例如，它们可以指小于或等于±10％，诸如小于或等于±5％，诸如小于或等于±2％，诸如小于或等于±1％，诸如小于或等于±0.5％，诸如小于或等于±0.2％，诸如小于或等于±0.1％，诸如小于或等于±0.05％。如果在本文中使用，术语“基本上”、“大约”、“约”、“相对”或其他此类类似术语也可指无波动，即±0％。

[0100] 如本文所用，“流通池”可包括具有封盖的设备，该封盖在反应结构上方延伸以在其间形成与反应结构的多个反应位点连通的流动通道，并且可包括检测在反应位点处或附近发生的指定反应的检测设备。流通池还可以包括或另选地包括两个(或更多个)相对的传感器，而没有封盖。流通池可包括固态光检测或“成像”设备，诸如电荷耦合器件(CCD)或互补金属氧化物半导体(CMOS)(光)检测设备。CMOS检测设备或传感器例如可以包括检测入射发射信号的多个检测像素。在一些示例中，每个检测像素对应于反应位点。在其它示例中，可能存在比反应位点的数量更多或更少的像素。同样，检测像素在一些示例中对应于单个感测元件，以产生输出信号。在其它示例中，检测像素对应于多个感测元件，以产生输出信号。作为一个具体示例，流通池可流体耦接、电耦接或同时流体耦接和电耦接到盒(具有集成泵)，该盒可流体耦接、电耦接或同时流体耦接和电耦接到生物测定系统。盒和/或生物测定系统可根据预定方案(例如，边合成边测序)将反应溶液递送到流通池的反应位点，并且执行多个成像事件。另选地，如本文所述，流通池可以含有一些或全部反应溶液以递送到反应位点。例如，盒和/或生物测定系统可引导一种或多种反应溶液通过流通池的流动通道，从而沿着反应位点流动。反应溶液中的至少一种可包含四种类型的具有相同或不同荧光标记的核苷酸。在一些示例中，核苷酸结合至流通池的反应位点，诸如结合至反应位点处的对应寡核苷酸。然后，一些示例中的盒、生物测定系统或流通池本身使用激发光源(例如固态光源，诸如发光二极管(LED))照亮反应位点。在一些示例中，激发光具有一个或多个预定波长，包括波长范围。由入射激发光激发的荧光标记可提供可由流通池的光传感器检测的发射信号(例如，与激发光不同并且可能彼此不同的一个或多个波长的光)。

[0101] 本文所述的流通池执行各种生物或化学过程和/或分析。更具体地，本文所述的流通池可用于期望检测指示指定反应的事件、属性、质量或特征的各种过程和系统中。例如，本文所述的流通池可包括光检测设备、传感器(包括但不限于生物传感器及其部件)，以及与传感器(包括生物传感器)一起操作的生物测定系统，或者与前述设备集成。

[0102] 该流通池促进可单独或共同检测的多个指定反应。该流通池执行多个循环，其中该多个指定反应并行发生。例如，该流通池可用于通过酶操纵和光或图像检测/采集的迭代循环对DNA特征的密集阵列进行测序。因此，流通池可与一个或多个微流体通道流体连通，微流体通道将反应溶液中的试剂或其他反应组分递送到流通池的反应位点。反应位点可以预定方式提供或间隔开，诸如以均匀或重复的模式提供或间隔开。另选地，反应位点可以是随机分布的。反应位点中的每个位点可与一个或多个光导以及检测来自相关联反应位点的光的一个或多个光传感器相关联。在一个示例中，光导包括用于过滤某些波长的光的一个或多个滤光器。光导可以是例如吸收滤光器(例如，有机吸收滤光器)，使得滤光材料吸收特定波长(或波长范围)并且允许至少一个预定的波长(或波长范围)从中通过。在一些流通池中，反应位点可位于反应凹槽或反应室中，这可至少部分地分隔其中的指定反应。此外，指定反应可以涉及或更容易地在除环境温度以外的温度下、例如在高温下进行检测。

[0103] 如本文所用，“指定反应”包括感兴趣的化学或生物物质(例如，感兴趣的分析物)的化学、电、物理或光学性质(或质量)中的至少一者的变化。在特定流通池中，指定反应为阳性结合事件，例如，将荧光标记的生物分子与感兴趣的分析物结合。更一般地，指定反应可以是化学转化、化学变化或化学相互作用。指定反应也可为电属性的变化。在特定流通池中，指定反应包括将荧光标记的分子与分析物结合。分析物可为寡核苷酸，并且荧光标记的分子可为核苷酸。当激发光被导向具有标记核苷酸的寡核苷酸，并且荧光团发出可检测的荧光信号时，可检测到指定反应。在流通池的另一个示例中，检测到的荧光是化学发光或生物发光的结果。指定反应还可例如通过使供体荧光团接近受体荧光团来增加荧光(或Förster)共振能量转移(FRET)，通过分离供体荧光团和受体荧光团来降低FRET，通过分离淬灭基团与荧光团来增加荧光，或通过共定位淬灭基团和荧光团来减少荧光。生物或化学分析可以包括检测指定反应。

[0104] 如本文所用，“下游”是指位于净体积的流体流向的方向上。例如，如果净流量的流体从第一源流动到第二源，使得在相关时间段之后，例如在DNA测序运行之后，更多流体从第一源流动到第二源，第二源在第一源的下游。

[0105] 如本文所用，“电耦接”和“光学地耦接”是指在电源、电极、基板的导电部分、液滴、导电迹线、导线、波导、纳米结构、其他电路片段等的任何组合之间分别传递电能和光波。术语“电耦接”和“光学地耦接”可与直接或间接连接结合使用，并且可经过各种中间物，诸如流体中间物、气隙等。同样，“流体耦接”是指流体在任何源的组合之间的转移。术语“流体耦接”可与直接或间接连接结合使用，并且可经过各种中间物，诸如通道、孔、池、泵等。

[0106] 如本文所用，“反应溶液”、“反应组分”或“反应物”包括可用于获得至少一种指定反应的任何物质。例如，可能的反应组分包括例如试剂、酶、样品、其他生物分子和缓冲液。可将反应组分递送至本文所公开的流通池中的反应位点和/或固定在反应位点处。反应组分可直接或间接地与另一种物质相互作用，诸如固定在流通池的反应位点处的感兴趣的分析物。

[0107] 如本文所用，术语“反应位点”是可发生至少一个指定反应的局部区域。反应位点可包括其上可固定物质的反应结构或基板的支撑表面。例如，反应位点可包括其上具有反应组分(诸如其上的核酸群体)的反应结构的表面(可位于流通池的通道中)。在一些流通池中，群体中的核酸具有相同的序列，例如为单链或双链模板的克隆拷贝。然而，在一些流通

池中，反应位点可仅包含单个核酸分子，例如单链或双链形式。

[0108] 如本文所用，术语“透明”是指允许所有或基本上所有可见和不可见的电磁辐射或感兴趣的光不受阻碍地通过；术语“不透光”是指反射、偏转、吸收或以其它方式阻碍所有或基本上所有可见和不可见的电磁辐射或感兴趣的光通过；并且术语“不透明”是指允许一些但不是全部的可见和不可见的电磁辐射或感兴趣的光不受阻碍地通过。

[0109] 如本文所用，术语“波导”是指通过将能量传输限制到特定方向或方向范围而以最小能量损失来引导波(诸如电磁波)的结构。

[0110] 下面参考附图，为了便于理解，附图未按比例绘制，其中在所有不同的附图中使用相同的参考标号来表示相同或类似的部件。

[0111] 图1描绘了包括加热器和泵的流通池100的示例的侧视图。流通池100包括传感器110，例如成像器传感器，诸如CMOS传感器。传感器110的顶表面形成有源表面115，有源表面可以具有多个反应位点。在传感器110的有源表面115上方是(微)流体流动通道103，该流动通道由一侧上的流通池100的封盖140以及包括传感器110的有源表面115的邻接表面以及任选地从传感器110的有源表面115向外延伸的扇出区域界定。换句话说，封盖140界定流动通道103的至少与传感器110相对的部分。在制造流通池100时，可利用多种模塑过程中的一种或多种模塑过程来在CMOS或其他传感器上方形成该流体流动通道103，该多种复杂模塑过程涉及由多个过程组成的制造技术。如果流体流动通道103未以可用形状形成，则试剂可能未交换(例如，单釜试剂)或可能不能以提供可靠结果的方式交换。因此，期望所得流通池100包括流体流动通道103，该流体流动通道可以与生物传感器工艺一起使用，生物传感器工艺包括但不限于SBS或循环阵列测序。流动通道103流体耦接到流体入口101和流体出口102。

[0112] 图1中所示的传感器110可以附接到基板120，例如印刷电路板(PCB)、陶瓷或其它材料。传感器110可以使用例如管芯附接粘合剂膏或膜附接到基板120，粘合剂膏或膜可以例如在传感器上提供低或超低应力和高温稳定性。管芯附接膏的示例包括(美国)美斯邦(MasterBond)制造的Supreme 3HTND-2DA和EP3HTSDA-1以及美国的德国汉高公司(Henkel Corp.)制造的LOCTITE ABLESTIK ATB-F100E。管芯附接粘合剂膜的示例是德国汉高公司(美国)制造的LOCTITE ABLESTIK CDF100。在一个示例中，传感器110可以直接附接到基板120，而在其它示例中，结构、涂层或层可以插入基板120和传感器110之间。

[0113] 在图1所示的示例中，封盖140包括加热器141。加热器141在被激活时向流动通道103提供热能等。在一些示例中，加热器141是透明的。在将激发光通过封盖140发射到流动通道103中并且发射到传感器110的有源表面115上而作为生物或化学分析的一部分时，封盖140中的透明加热器可能是重要的。在其它示例中，加热器141是不透光的。当没有激发光作为生物或化学分析的一部分时，或者当用作生物或化学分析的一部分的激发光被提供到流动通道103并且提供在传感器110的有源表面115上不必行进通过流通池100的封盖140时，不透光的加热器可以是可接受的。在一些示例中，加热器141是电阻加热器。

[0114] 图1中所示的流通池100还包含泵130，诸如压电隔膜泵。泵130经由通道107以及流体出口102流体耦接到流动通道103，并且可能使流体从流体入口101流动，通过流动通道103并通过流体出口102流出。泵130可以例如通过在流动通道103下游产生净负压来抽吸流体穿过流动通道103。在一些示例中，泵130还可以使流体在相反方向或上游方向上行进通

过流动通道103;即,从流体出口102行进到流体入口101。在一些示例中,基板120包括用于驱动泵130的电路。在其它示例中,泵130是由位于流通池100外部的控制器、通过经由基板120的连接或经由单独的连接来驱动的电控泵。虽然在图1的示例中示出了压电隔膜泵,但是其它类型的泵也可以适用于某些具体实施,包括但不限于注射泵。在一些示例中,流动通道103与泵130之间可能没有可移除的连接。模具180可以封装泵130、传感器110和基板120。如图1所示,模具180还可以形成或封装流体入口101、流体出口102和连接到流动通道103的通道107,并且支撑或以其它方式附接到封盖140。

[0115] 图1中描绘的流通池100可以是可单独寻址的CMOS流通池100。每个流通池100包括CMOS成像表面、压电泵(或其它电控泵)、加热元件、流体入口和出口以及印刷电路板(PCB)以与电耦接仪器连通。在一些示例中,可单独访问的流通池100包括直接嵌入到注塑成型塑料体中的CMOS传感器。使用直接粘合剂或压敏粘合剂是流体地接口连接两个元件的示例方法。包括柔性隔膜元件和振荡电磁体的压电泵可以驱动流体。嵌入式加热元件(无论它们是CMOS表面本身上的电阻元件、是流通池100的封盖140上的透明电阻元件(例如,使用氧化铟锡)还是封盖140中的不透明加热元件)可以按需执行定向加热。组件的塑料体可以使用进行电通信并位于流体入口和出口的弹针阵列直接与仪器接口连接。加热器和泵可以单独控制,从而允许在较大系统或仪器中进行单独寻址的测序。

[0116] 图2描绘了图1所示的流通池100的示例的俯视图。流通池100包括流体耦接到流动通道103的流体入口101。加热器141在流动通道103上示出为两个分立元件。在其它示例中,加热器141可以是单个元件或多于两个元件。在其它示例中,加热器141可以是平面、矩形、椭圆形、线性、圆形或其它形状。通道107将流动通道103流体耦接到泵130,泵又流体耦接到流体出口102。

[0117] 图3描绘了固定在接纳器150内的图1所示流通池100的示例的侧视图。流通池100被示出为固定在接纳器150内。卡扣151可用于可移除地将流通池100物理地约束在接纳器150内。卡扣151的示例包括围绕轴线旋转的弹簧加载构件和具有悬垂部的柔性构件。在其它示例中,在磁力不影响指定反应和/或其检测或分析的情况下,可以使用永磁卡扣或电磁卡扣。电连接部152接触基板120的下侧。流体源153连接到流通池100的流体入口101。流体废物通道154连接到流通池100的流体出口102。在一些示例中,泵130在被激活时从流体源153抽取流体、通过流体入口101进入流动通道103,然后通过通道107、通过泵130,通过流体出口102流出,并且然后进入流体废物通道154。在其它示例中,泵130可以反向运行,在这种情况下,流体从流体废物通道154被抽回,通过流体出口102并朝向流体入口101。例如,当在正向和反向方向上通过流动通道103循环地移动流体时,这可能是有用的,即产生反洗流动分布。尽管在传感器110和流动通道103下游的泵130可以在正向和反向两个方向上操作,但是在一些示例中,净流体流动是从流体源153到流体废物通道154。应当理解,可以在由泵130驱动的同时通过流体源153供应多种不同类型的流体。例如,多个试剂孔可以流体耦接到可切换阀,诸如旋转阀,可切换阀选择性地将流体源153流体耦接到特定试剂孔。试剂孔的此类选择可以由单独形成于基板120上或中的逻辑电路确定。在其它示例中,试剂孔可以由流通池100在接纳器150内所固定到的仪器确定。

[0118] 图4描绘了具有由单个光源160照亮的多个流通池100的系统的示例。光源160发射行进穿过分光器161的光,诸如激发光。分光器161将激发光分配到多个流通池100。在此图4

中，示出了容纳四个流通池100的五个接纳器150。应当理解，其它示例可以包含少于或多于五个接纳器，其中一些或全部接纳器可以容纳流通池，或者在不使用时甚至不容纳流通池。对应于每个接纳器的光闸162(诸如开/关镜)选择性地允许激发光行进并照亮流通池100、具体地是流通池100的流动通道103和反应位点，而作为生物或化学分析的一部分。

[0119] 在一些示例中，仪器与一个或多个可单独寻址的流通池接口连接。每个流通池位于具有电子和流体触点的单独嵌套器或接纳器中。每个流通池的传感器的有源表面上的反应位点由共享或个性化光源160(诸如发光二极管(LED)光源)照亮。光管、镜子或分光器元件可以实现共享的LED源利用。也可以使用自照亮流通池，如本文所述的那些，以实现每个流通池180的甚至更紧凑的大小和指定的可寻址性。

[0120] 图5描绘了具有流体耦接到共享流体源的多个流通池100的系统的示例。类似于图4，示出了容纳四个流通池100的五个接纳器150。应当理解，其它示例可以包括少于或多于五个接纳器，其中一些或全部接纳器可以容纳流通池，或者不使用使甚至不容纳流通池。在此示例中，当驻留在接纳器150内并与其配合时，每个流通池100流体耦接到一个或多个共享流体源，诸如测序试剂和洗涤液。阀163可以选择和/或调节可由每个流通池100访问的流体。因此，例如，每个流通池100的泵130可以通过流体入口101抽吸流体，其中通过阀163(诸如旋转阀)选择递送的特定流体。在其它示例中，利用多个阀在各种流体之间切换。流体出口102可以流体耦接到废物储存器。在一些示例中，废物储存器在流通池100中的每个流通池之间共享。在其它示例中，每个流通池100可以流体耦接到其自身的废物储存器，而与其它的废液储存器不共享。在其它示例中，每个流通池100可以流体耦接到其自身的单独废物储存器，并且每个单独的储存器流体耦接到可以用作溢流储存器的共享废物储存器。

[0121] 由于可单独寻址的流通池100可以利用共享的试剂资源池而不是承载其自身的单个池，可能期望的是按需将流体传递到多个流通池100的流体溶液。具有内置到流通池中的泵允许每个流通池100指示通过其表面的体积的量，这可以取决于特定流通池100的总数据输出。

[0122] CMOS流通池100的内置加热使得每个流通池100能够在测序运行中的不同点处，甚至来自那些相邻的点。利用基于仪器的加热的测序仪器通常涉及在相同温度下寻址的相邻流通池100，并且因此每个流通池100在正被执行的相同测序步骤上对准。流通池100上的内置加热允许随机接入测序仪。

[0123] 可单独寻址的流通池100的内置加热和泵送可以使得能够对流通池执行更多的柔性上游工作流程。例如，如果需要在一个仪器中进行库制备和聚类以及在另一个仪器中进行测序，则可单独寻址的流通池的内置功能将减轻每个仪器的设计要求，从而降低整个仪器成本。

[0124] 图6描绘了具有带有嵌入式光源的封盖240的流通池200的一部分的示例。流通池200包括具有源表面215的传感器210。传感器210在基板220上方并且耦接到该基板。封盖240在传感器210的有源表面215上方，由柱242分开。换句话说，柱242将封盖240支撑在传感器210的有源表面215上方。例如，将粘合剂施加到封盖240和柱242的上表面。粘合剂形成柱242的上表面与封盖240之间的界面。在一些示例中，柱242是单个连续材料。在其它示例中，柱242包括多层材料。在其它示例中，柱242包括多个部件。流动通道203形成在封盖240和有源表面215以及其它部件诸如柱242之间并由它们界定。光源260嵌入在封盖240内。在一些

示例中，光源260是发光二极管。如该示例所示，光源260可以不均匀地分布在整个封盖240中。在其它示例中，光源260均匀地分布在整个封盖240中，即，光源260中的每个光源之间具有相等的距离间距。此外，如此示例中所示，光源260位于封盖240的底表面处或上，其中封盖240的底表面是最接近传感器210的有源表面215的表面。当光源260被激活时，它们将诸如激发光等光发射到流动通道203中。由入射激发光激发的荧光标记可提供可由流通池200的传感器210检测的发射信号(例如，与激发光不同并且可能彼此不同的一个或多个波长的光)。在一些示例中，封盖240是不透光的。在其它示例中，封盖240是透明的。在一些示例中，封盖240可以包括透明玻璃材料。在其它示例中，封盖240可以包括可以不透光的塑性材料。

[0125] 在一些示例中，柱是单个连续材料。在其它示例中，柱包括多层材料。在其它示例中，柱包括多个部件。在其它示例中，柱是模具的延伸部并与其连续。

[0126] 图7描绘了具有带有嵌入式光源和加热器的封盖240的流通池200的一部分的示例。在此示例中，流通池200类似于图6的流通池，并且还包括加热器241。加热器241嵌入在封盖240内、在光源260上方。加热器241可以是不透光的或以其它方式阻挡来自流通池200外部的入射光。加热器241在被激活时可以向流动通道203提供热能，从而加热其中的内容物。当激活时，光源260将光(诸如激发光)发射到流动通道203中。

[0127] 图8描绘了具有在其外表面上具有光源260的封盖240的流通池200的一部分的示例。在此示例中，光源260位于封盖240的外表面上，即，离传感器210的有源表面215最远的表面上。光源260可以是分组在一起的一个或多个分立光源，诸如一个或多个发光二极管。封盖240可以是光学半透明或以其它方式扩散的，使得由光源240发射的光分布在传感器210的所有或基本上所有的有源表面215上。在其它示例中，光源260是均匀或不均匀地分布在封盖240的一些或全部顶表面上的多个光源。

[0128] 图9描绘了具有在其外表面上具有光源和带有嵌入式加热器241的封盖240的流通池200的一部分的示例。在该示例中，流通池200类似于图8的流通池，并且还包括封盖240中的加热器241。加热器241在被激活时可以向流动通道203提供热能，从而加热其中的内容物。在一些示例中，加热器241是透明的。在其它示例中，加热器241不是透明的，但是具有足够小的尺寸以不显著阻挡来自光源260的激发光。例如，加热器241可以是薄电阻加热器，其允许光在加热器元件之间通过，通过封盖240朝向传感器210的有源表面215。

[0129] 图10描绘了具有加热器241和在其外表面上具有光源的封盖240的流通池200的一部分的示例。在该示例中，流通池200类似于图8的流通池，并且还包括位于传感器210下方的加热器241。加热器241在被激活时可以向流动通道203提供热能，从而加热其中的内容物。加热器241可以是不透明的或不透光的，因为其不位于光源260与传感器210的有源表面215之间。然而，由加热器241产生的热能将穿过传感器210到达流动通道203。此类配置可能是不太期望的，其中传感器210对热量敏感，也就是说，由于来自加热器241的热量涉及生物或化学分析，所以传感器的性能在升高的温度下变得降级。

[0130] 图11描绘了具有带有外周光源和波导261的封盖240的流通池200的一部分的示例。流通池200的封盖240包括沿着封盖240的外周的光源260。从光源260发出的光通过波导261导向到流动通道203中。波导261可以是将光源260产生的光分配到流动通道203中的多个波导。在一些示例中，光均匀分布或基本上均匀地分布在传感器210的有源表面215上。在一些示例中，封盖240可以是不透光的。在其它示例中，封盖240可以是透明的或不透明的。

[0131] 在一些示例中，波导261可包括多于一个层，并且这些附加层中的一个层可用作平面化层或用作光学滤光器。为了将光耦接到波导中，可以形成光栅，该光栅将光衍射到波导的传播方向(模)中。此类波导261的示例可以是平面波导。为了实现高效率和高公差空间(在入射在光栅上的光的角度方向上)，耦接结构(例如，光栅)的尺寸起作用；该尺寸可以被设计成较大。

[0132] 图12描绘了具有带有薄膜有机发光二极管的封盖240的流通池200的一部分的示例。封盖240具有薄膜有机LED(OLED)270。OLED是响应于电流而发射光的薄层或膜。OLED 270可以位于封盖240的底表面上；即，OLED 270位于封盖240的最靠近传感器210的有源表面215的表面上。因此，OLED 270至少部分地界定流动通道203。在其它示例中，OLED 270位于封盖240内，使得封盖240的至少一部分位于OLED 270与流动通道203之间。在其它示例中，OLED 270位于封盖240的顶表面上。

[0133] 图13描绘了具有硅基光发射二极管封盖的流通池200的一部分的示例。在此示例中，流通池200的所有或基本上所有的封盖240包括硅基LED 271。硅基LED 271至少部分地界定流动通道203，并且当被激活时，朝向传感器210的有源表面215发射光。在其它示例中，封盖240包括硅基LED 271。

[0134] 图14描绘了具有在具有贯穿模具通孔的模具380中的传感器310的流通池300的一部分的示例。传感器310具有在其上具有多个反应位点的有源表面315。传感器310在模具380内并且电连接到通过模具380延伸到焊盘385的贯穿模具通孔284。封盖340在传感器310的有源表面315上方，由柱342分开。换句话说，柱342将封盖340支撑在传感器310的有源表面315上方。在一些示例中，柱342是单个连续材料。在其它示例中，柱342包括多层材料。在其它示例中，柱342包括多个部件。在其它示例中，柱是模具380的延伸部并与其连续。流动通道303形成在封盖340和有源表面315以及其它部件诸如柱342之间并由它们界定。贯穿模具通孔(TMV)381从模具380的底表面上的焊盘382延伸，穿过模具380，穿过柱342并到达封盖340。在此示例中，封盖340在其底表面上包括薄膜OLED 370。OLED 370电连接到TMV 381。因此，可以通过焊盘382将电流提供给封盖340中的OLED 370。

[0135] 图15描绘了具有在具有贯穿模具通孔381的模具380中的传感器的流通池300的一部分的另一示例。在该示例中，流通池300类似于图14的流通池，并且还包括位于封盖340中的加热器341。加热器341可以通过到TMV 381的直接或间接的电连接供电。在一些示例中，加热器341与光源(诸如OLED 370)连接到相同的TMV 381。在这些示例中，OLED 370和加热器341一起(即同时)被激活或供电。在其它示例中，存在多个TMV381，它们从模具380的底部上的单独的焊盘382延伸到封盖340，以选择性地向OLED 370和加热器341提供电力并激活它们。

[0136] 图16描绘了具有带有外部销383的封盖340的流通池300的一部分的示例。封盖340在传感器310的有源表面315上方，由柱342分开。换句话说，柱342将封盖340支撑在传感器310的有源表面315上方。外部销383延伸穿过封盖340并且电连接到封盖340中的光源，光源在该图中是OLED 370。因此，可以通过销383将电流提供给封盖340中的OLED370。

[0137] 图17描绘了具有带有外部销的封盖340的流通池300的一部分的另一示例。在该示例中，流通池300类似于图16的流通池，并且还包括封盖340中的加热器341。加热器341可以通过到外部销383的直接或间接的电连接供电。在一些示例中，加热器341与光源(诸如OLED

370)连接到相同的销383。在这些示例中,OLED 370和加热器341一起(即同时)被激活或供电。在其它示例中,存在多个销383以选择性地向OLED 370和加热器341提供电力并激活它们。

[0138] 图18描绘了具有带有嵌入式流体通道的封盖440的流通池400的一部分的示例的侧视图。流通池400具有带有源表面415的传感器410。传感器410在模具480中,其中TMV 484延伸穿过模具以将传感器410电连接到焊盘485。封盖440在传感器410的有源表面415上方,由柱442分开。换句话说,柱442将封盖440支撑在传感器410的有源表面415上方。流动通道403形成在封盖440和有源表面415以及其它部件诸如柱442之间并由它们界定。封盖包括光源460。光源460可以位于封盖440的底表面(即,封盖440的最靠近传感器410的有源表面415的表面)上或附近。光源可以是单个LED、多个LED、沿着封盖440的外周的LED(利用波导将光分配在传感器的有源表面415上)、薄膜OLED、硅基LED或其它光源。多个流体源通道404进料到流体入口401中并且流体耦接到流体入口。流体入口401流体耦接到流动通道403,流动通道又流体耦接到流体出口402。在操作中,流体(诸如试剂和洗涤液)流过流体源通道404,通过流体入口401,并流入流动通道403。然后流体行进穿过流体出口402流出。流体可以例如通过泵、诸如本文所述的那些移动。虽然已经描述了本文所描述的流体流在下游方向上从流体入口401流到流体出口402,但是仍然可能的是流动可以沿相反方向行进。虽然此图中示出了五个流体源通道,但是应当理解,取决于特定具体实施,可能存在少于或多于五个流体源通道。

[0139] 图19描绘了图18中所示的流通池400的一部分的示例的俯视图。流通池400包括在容纳传感器(在该图中未示出)的模具480上方的封盖440。流体通过入口端口465提供到连接到流体入口401的通道404。然后流体行进穿过传感器上方的流动通道(在该图中未示出),并且通过流体出口402流出。

[0140] 图20描绘了图18中所示的流通池400的一部分的示例的仰视示意图。传感器410在模具480内。贯穿模具通孔(TMV)484将传感器410连接到模具480的底部的接合焊盘485。虽然该图中示出了八个接合焊盘,但是应当理解,取决于特定具体实施,可能存在少于或多于8个接合焊盘和连接。

[0141] 图21描绘了具有带有嵌入式流体通道和储存器的封盖540的流通池500的一部分的示例。传感器510具有在其上具有多个反应位点的有源表面515。传感器510在模具580内并且电连接到穿过模具580延伸到焊盘582的贯穿模具通孔581。封盖540在传感器510的有源表面515上方,由柱542分开。换句话说,柱542将封盖540支撑在传感器510的有源表面515上方。流动通道503形成在封盖540和有源表面515以及其它部件诸如柱542之间并由它们界定。贯穿模具通孔(TMV)581从模具580的底表面上的焊盘582延伸穿过模具580、穿过柱542并到达封盖540。在此示例中,封盖540在其底表面上包括薄膜OLED 570。OLED 570电连接到TMV581。因此,可以通过焊盘582将电流提供给封盖540中的OLED 570。

[0142] 除了OLED 570之外,在某些示例中(包括图21中所示出的),每个储存器可以经由通道和阀563耦接到入口端口501以调节从每个储存器567到流体入口501的流量。从入口端口501进入的流体行进通过流动通道503而作为生物或化学分析的一部分。在行进通过流动通道503之后,流体通过流体出口502离开。如本文的其它示例中所描述,流体可以通过泵(在该图中未示出)由通道(包括流体入口501、流动通道503)抽吸,并且通过流体出口502抽

出。

[0143] 图22描绘了具有带有共享封盖640的多个传感器610的流通池的一部分的示例。封盖640通过柱642固定到传感器610，每个传感器在模具680内。流动通道603形成在封盖640和每个传感器610的有源表面615以及其它部件诸如柱642之间并由它们界定。流体通过流体入口601进入每个传感器610上方的流动通道603并且通过流体出口602离开。旁路通道608在封盖640内并且在流动通道603上方，该旁路通道提供了另选路线，流体可通过另选路线流过封盖640，而不是通过在传感器610之一上方的流动通道603。流过封盖640的流体可以行进通过旁路通道608或行进到流体入口601中并行进到对应的流动通道603中。流过流动通道603的流体通过流体出口602离开并且与流经旁路通道608且进入朝向下一传感器610的下一流体入口601和旁路通道608的转移通道609中的流体汇合。在流体离开流体出口602和最后一个传感器601的旁路通道608之后，流体离开封盖640。

[0144] 图22中描绘的流体路径示出了与另一流动通道603串联的每个流动通道603。在其它示例中，流动通道603可以平行布置，即，行进通过一个传感器610的流动通道603或旁路通道608的流体不流动通过另一传感器610的流动通道603或旁路通道608。在一些示例中，一些但不是所有传感器在流动通道603上方具有旁路通道608。在一些示例中，封盖640包括围绕流动通道行进、行进到该流动通道侧面或以其它方式不在该流动通道上方行进的旁路通道。进一步地，一些示例包括用于直接或间接向特定传感器递送流体的额外通道。

[0145] 图23描绘了在其有源表面715上具有嵌入式光源的传感器710的示例。示出了具有有源表面715的传感器710的截面视图。有源表面715包括多个反应位点790。在反应位点790之间是包括光源760的间隙区域。在一些示例中，反应位点与光源之间存在一对一的比率。在其它示例中，反应位点与光源之间存在小于一对一的比率。在其它示例中，反应位点与光源之间存在多于一对一的比率。每个传感器710的有源表面715可以同时和/或并行检测指定反应。

[0146] 图24描绘了具有带有嵌入式光源的相对传感器710的流通池的一部分的示例。两个传感器710朝向彼此定向，使得一个传感器710的有源表面715面向另一传感器710的有源表面715。流动通道703形成在传感器710的有源表面715之间的区域中。传感器710的每个有源表面715包括反应位点790和光源760两者。一个传感器710的有源表面715的光源760在激活时照亮另一传感器710的有源表面715的反应位点790。同样，该另一传感器710的有源表面的光源760在激活时照亮该一个传感器710的有源表面715的反应位点790。在一些示例中，每个有源表面715的光源760可以同时(同时地)激活，从而同时(同时地)照亮相对传感器710的两个有源表面715。在其它示例中，每个有源表面715的光源760可以在不同时间被激活，由此照亮其中一个传感器710(而不是另一个传感器)的有源表面715。

[0147] 在一些示例中，传感器710的有源表面715的所有光源760可以发射一个或多个相同波长的光。在其它示例中，传感器710的有源表面715的子集光源760发射波长子集的光，而传感器710的有源表面715的不同子集光源760发射不同子集波长的光。通过进一步的示例，第一传感器710可以具有有源表面715，该有源表面包括发射蓝光的第一组光源760和发射红光的第二组光源760；第二传感器可以具有发射与第一传感器相同或不同波长的光源。

[0148] 图25描绘了具有带有嵌入式光源的相对传感器的流通池的一部分的另一示例。具有有源表面815的第一传感器810在模具880内。具有有源表面815的第二传感器811在第二

模具881内。第一传感器810的有源表面815面向第二传感器811的有源表面815。流动通道803形成在第一传感器810的有源表面815与第二传感器811的有源表面815之间的区域中。容纳第一传感器810的模具880包括流体入口801和流体出口802，该流体入口和该流体出口提供到流动通道803的流体通路。在此示例中，流体入口801和流体出口802各自延伸穿过传感器810的相对两侧的模具880。柱842将模具840和模具841分开，在该示例中，这对应于第一传感器810的有源表面815与第二传感器811的有源表面815之间的距离。

[0149] 图26描绘了柔性表面上的传感器的示例。在制造过程期间，在该示例中，第一传感器810和第二传感器811各自耦接到柔性表面895。在一些示例中，第一传感器810和第二传感器811使用粘合剂耦接到柔性表面985。第一传感器810和第二传感器811各自具有有源表面815。第二传感器811在模具881中。如此图所示，模具881具有与其耦接的柱824。第一传感器810在模具880中。如此图中所示，模具880具有与其耦接的柱842。模具880的柱842与模具881的柱842配合。在其它示例中，模具881没有与其耦接的柱，而是与耦接到相对传感器的模具880的柱842配合。在其它示例中，模具880没有与其耦接的柱，而是与耦接到相对传感器的模具881的柱842配合。在一些示例中，泵(在此图中未示出)耦接到流动通道803。

[0150] 继续参考图26，模具880包括流体入口801和流体出口802。在一些示例中，柔性表面895包括提供通过柔性表面895到流体入口801和流体出口802的流体通路的开口或孔。在其它示例中，流体入口801和流体出口802直接(并且不通过柔性表面895)流体耦接到通道。在其它示例中，模具880不包括流体入口801和流体出口802；相反，流体入口801和流体出口802延伸穿过位于模具880与模具881之间的柱842或围绕其延伸。

[0151] 在一些示例中，柔性表面可以包括由聚酰亚胺膜制成的标准柔性电路。柔性表面的厚度可以变化，例如从10μm至100μm。柔性表面还可以包括用于电耦接到其上的部件(包括例如传感器)的铜电线。

[0152] 图27描绘了在柔性表面上折叠在一起的传感器的示例。放置在柔性表面上的传感器(如图26中所示)可以折叠在一起，使得传感器的有源表面彼此面对，如图27所示。具有有源表面815的第一传感器810在模具880内。具有有源表面815的第二传感器811在第二模具881内。第一传感器810的有源表面815面向第二传感器811的有源表面815。流动通道803形成在第一传感器810的有源表面815与第二传感器811的有源表面815之间的区域中。容纳第一传感器810的模具880包括流体入口801和流体出口802，该流体入口和该流体出口提供到流动通道803的流体通路。在此示例中，流体入口801和流体出口802各自延伸穿过传感器810的相对两侧的模具880。柱842将模具840和模具841分开，在该示例中，这对应于第一传感器810的有源表面815与第二传感器811的有源表面815之间的距离。模具880和881各自例如通过粘合剂耦接到柔性表面895。在模具880与881之间的柔性表面895能够挠曲和弯曲，使得第一传感器810的有源表面815面向第二传感器811的有源表面815。电路径可以从模具880的底表面上的焊盘882延伸穿过柔性表面895到柔性表面895的相对侧上的焊盘896。

[0153] 图28描绘了操作具有多个可单独寻址的流通池的仪器的方法的流程图。第一流通池流体耦接到储存器910。第二流通池流体耦接到储存器912。在一些示例中，第一流通池和第二流通池同时或大约同时流体耦接到储存器。在其它示例中，第一流通池和第二流通池在不同时间(诸如间隔超过一分钟)流体耦接到储存器。在其它示例中，仅第一流通池流体耦接到储存器。在一些示例中，第一流通池和第二流通池耦接到相同储存器。在其它示例

中，第一流通池和第二流通池耦接到不同的储存器。在其它示例中，第一流通池和第二流通池耦接到多个储存器。一个或多个储存器可以含有各种试剂或洗涤液。

[0154] 在第一流通池和/或第二流通池流体耦接到储存器之后，流体从储存器移动到第一流通池的流动通道中920并且从储存器移动到第二流通池的流动通道中922。在一些示例中，来自储存器的流体同时或大约同时移动到第一流通池的流动通道中920和第二流通池的流动通道中922。在其它示例中，来自储存器的流体在不同时间(诸如间隔超过一分钟)移动到第一流通池的流动通道中920和第二流通池的流动通道中922。第一流通池的流动通道被加热930。第二流通池的流动通道被加热932。在一些示例中，第一流通池的流动通道被加热930，而第二流通池的流动通道不被加热，使得第一流通池的流动通道中的流体处于与第二流通池的流动通道中的流体不同的温度。在其它示例中，第一流通池的流动通道和第二流通池的流动通道同时或大约同时加热。

[0155] 第一流通池的流动通道被照亮，并且例如通过捕获流动通道的图像或以其它方式检测来自流通池的传感器的有源表面上的反应位点的发射光来检测/获取信号940。第二流通池的流动通道被照亮，并且例如通过捕获流动通道的图像或以其它方式检测来自流通池的传感器的有源表面上的反应位点的发射光来检测/获取信号942。在一些示例中，第一流通池的流动通道被照亮，并且在第二流通池的流动通道被照亮并且检测/获取信号942的同时或大约同时检测/获取信号940。在其它示例中，第一流通池的流动通道被照亮，并且在第二流通池的流动通道被照亮并且检测/获取信号942时在不同时间检测/获取信号940。

[0156] 将流体移动到第一流通池的流动通道中920和/或第二流通池的流动通道中922、加热第一流通池的流动通道930和/或第二流通池的流动通道932以及照亮和检测来自第一流通池的流动通道的信号940和/或第二流通池的流动通道的信号942的过程可以形成酶促操作和光或信号检测或采集的迭代循环。在一些示例中，迭代循环包括将流体移动到第一流通池的流动通道中920和/或第二流通池的流动通道中922，以及照亮和检测来自第一流通池的流动通道的信号940和/或第二流通池的流动通道的信号942，但不包括加热第一流通池的流动通道930和/或第二流通池的流动通道932。多个这些迭代循环可以形成测序运行，诸如DNA测序运行。测序运行可以发生在单个流通池上。多个测序运行可以发生在多个流通池上。在一些示例中，第一流通池上的测序运行在与第二流通池上的测序运行不同的时间开始。在一些示例中，每个流通池包括其自身的泵，由此流体可以从储存器移动并通过流通池。在一些示例中，流通池包括逻辑电路和/或电子存储器和处理器以执行存储在电子存储器上的指令以致动流通池上的泵。在进一步的示例中，流通池可以包括逻辑电路和/或电子存储器和处理器以执行存储在电子存储器上的指令，以致动流通池可移除地耦接到的仪器上的一个或多个阀。

[0157] 图29描绘了制造具有相对传感器的流通池的方法的流程图。在此示例中，该方法包括在柔性表面上形成第一传感器和第二传感器951，其中第一传感器和第二传感器中的每个传感器包括具有多个反应位点的有源表面，其中有源表面包括多个嵌入式照明源；以及折叠柔性表面，直到第一传感器面向第二传感器952，由此在第一传感器与第二传感器之间形成流动通道。该方法可以进一步包括将泵流体耦接到流动通道953。

[0158] 在一些示例中，流通池包括具有光学不透明或不透光特征的顶层，包括但不限于电气部件(例如，电极)或物理结构(例如，人字形沟槽)。这些性能增强特征的集成可有助于

实现更快的SBS动力学，并且正面地影响集成了顶层的流通池的性能。

[0159] 在一些示例中，柱是单个连续材料。在其它示例中，柱包括多层材料。在其它示例中，柱包括多个部件。在其它示例中，柱是模具的延伸部并与其连续。

[0160] 附图中的流程图和框图示出了根据本发明具体实施的各种示例的系统、方法和计算机程序产品的可能具体实施的架构、功能和操作。就这一点而言，流程图或框图中的每个框可表示指令的模块、片段或部分，包括用于实现指定逻辑功能的一个或多个可执行指令。在一些另选的具体实施中，框中注明的功能可以不按照图中注明的顺序发生。例如，连续示出的两个框实际上可基本上同时执行，或者这些框有时可以相反的顺序执行，具体取决于所涉及的功能。还应当注意，框图和/或流程图图示中的每个框以及框图和/或流程图图示中的框的组合可由执行指定功能或动作或执行专用硬件和计算机指令的组合的基于专用硬件的系统来实现。

[0161] 本文所用的术语仅出于描述特定示例的目的，并非旨在进行限制。如本文所用，除非上下文另有明确指示，否则单数形式“一个”、“一种”和“该”旨在也包括复数形式。还应当理解，当在本说明书中使用时，术语“包括”和/或“包含”指定所述特征、整数、步骤、过程、操作、元件和/或部件的存在，但不排除一个或多个其他特征、整数、步骤、过程、操作、元件、部件和/或其组的存在或添加。

[0162] 以下权利要求中的对应结构、材料、动作和所有装置或步骤加上功能元件的等同物(如果有的话)旨在包括用于执行与具体要求保护的其他要求保护的元件组合的功能的任何结构、材料或动作。已经出于例示和描述的目的呈现了对一个或多个示例的描述，但并非旨在穷举或限制为所公开的形式。许多修改形式和变型形式对于本领域的普通技术人员将是显而易见的。选择和描述任何示例是为了最好地解释各个方面和实际应用，并且使得本领域的其他普通技术人员能够理解具有适合于所设想的特定用途的各种修改形式的各种示例。

[0163] 应当理解，前述概念和下文更详细讨论的附加概念(假设此类概念不相互矛盾)的所有组合都被设想为是本文所公开的主题的一部分以至少实现如本文所述的有益效果。具体地讲，出现在本公开末尾的要求保护的主题的所有组合都被设想为是本文所公开的主题的一部分。还应当理解，本文明确采用的也可出现在以引用方式并入的任何公开中的术语应被赋予与本文所公开的特定概念最一致的含义。

[0164] 该书面描述使用示例来公开本主题，并且还使本领域的任何技术人员能够实践本主题，包括制造和使用任何设备或系统以及执行任何结合的方法。本主题的可取得专利的范围由权利要求限定，并且可包括本领域的技术人员想到的其他示例。如果此类其他示例具有与权利要求的字面语言无差异的结构元件，或者如果它们包括与权利要求的字面语言无实质差异的等同结构元件，则这些其他示例旨在落入权利要求的范围内。

[0165] 应当理解，以上描述旨在为例示性的而非限制性的。例如，上述示例(和/或其各方面)可彼此结合使用。此外，在不脱离各种示例的范围的情况下，可以进行许多修改以使特定情况或材料适应各种示例的教导内容。虽然本文所述的材料的尺寸和类型旨在限定各种示例的参数，但它们决不是限制性的并且仅以举例的方式提供。在查看上述描述时，许多其他示例对于本领域的技术人员而言将是显而易见的。因此，各种示例的范围应参考所附权利要求以及这些权利要求赋予的等同物的全部范围来确定。在所附权利要求中，术语“包

括”和“在其中”用作相应术语“包含”和“其中”的通俗英语等同物。此外，在以下权利要求中，术语“第一”、“第二”和“第三”等仅用作标签，并非旨在对其对象施加数字要求。本文中术语“基于”的形式涵盖其中元件部分地基于的关系以及其中元件完全地基于的关系。术语“定义”的形式涵盖元件被部分定义的关系以及元件被完全定义的关系。此外，以下权利要求的限制不是以手段加功能的格式书写的，并且不旨在基于35U.S.C.§112第六段来解释，除非并且直到这些权利要求限制明确地使用短语“用于.....的装置”后面接没有其他结构的功能陈述。应当理解，不一定可根据任何特定示例来实现上述所有此类目的或优点。因此，例如，本领域的技术人员将认识到，本文所述的系统和技术可以实现或优化本文所教导的一个优点或一组优点而不一定实现本文可教导或建议的其他目的或优点的方式来实施或执行。

[0166] 虽然仅结合有限数量的示例详细描述了本主题，但应当容易理解，本主题不限于此类所公开的示例。相反，可修改本主题以结合此前未描述但与本主题的实质和范围相当的任何数量的变型、更改、替换或等同布置。另外，虽然已经描述了本主题的各种示例，但是应当理解，本公开的各方面可包括所述示例中的仅一些。另外，虽然一些示例被描述为具有一定数量的元件，但是应当理解，本主题可以用小于或大于一定数量的元件来实践。因此，本主题不应被视为受前述描述的限制，而是仅受所附权利要求的范围的限制。

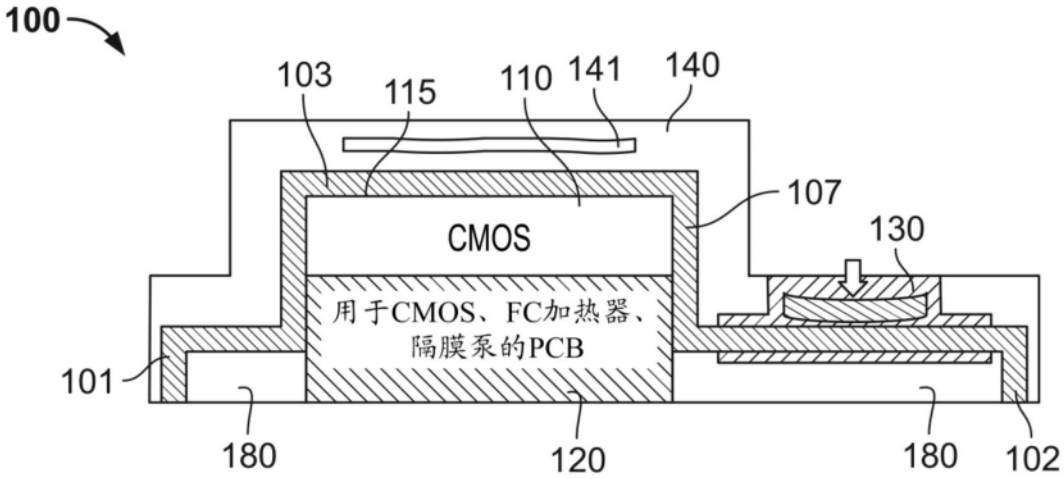

100
103
115
110
141
140
107
130
CMOS
用于CMOS、FC加热器、
隔膜泵的PCB
101
180
120
180
102

图1

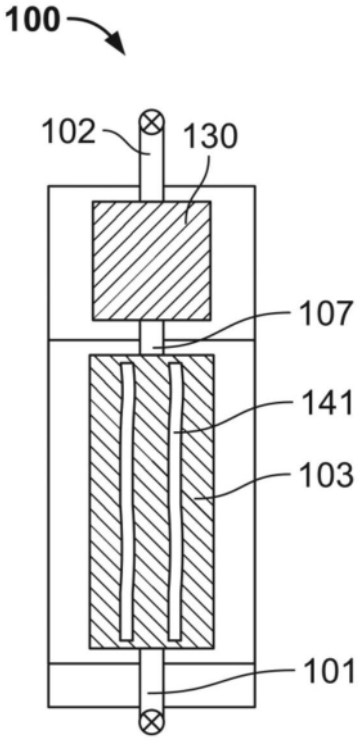

100
102
130
107
141
103
101

图2

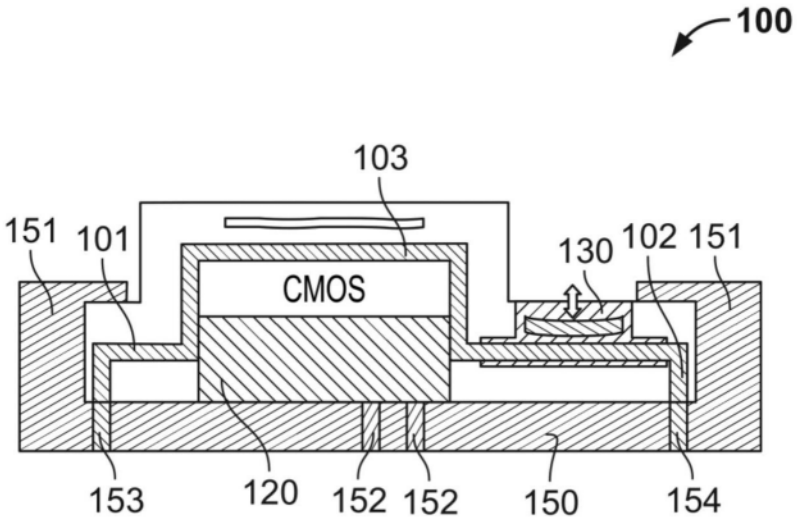

100
103
151
101
CMOS
130
102
151
153
120
152
152
150
154

图3

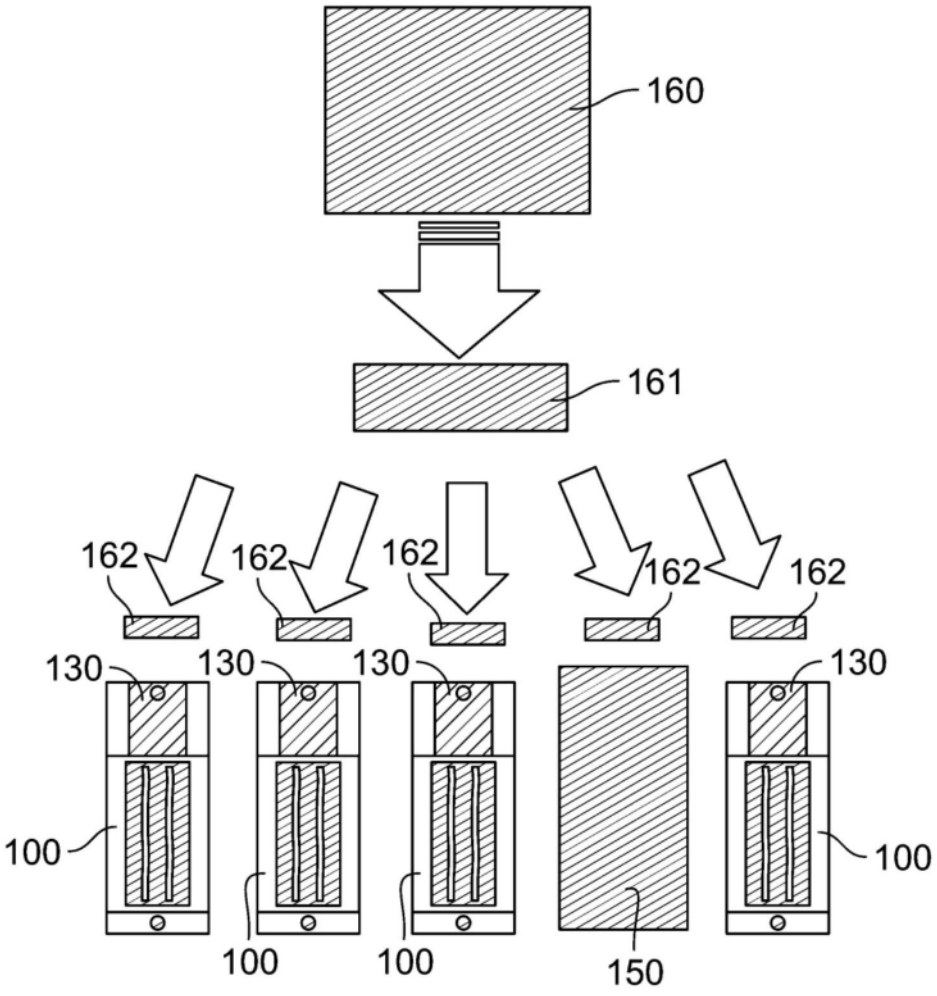

160
161
162
162
162
162
162
130
130
130
130
100
100
100
150
100

图4

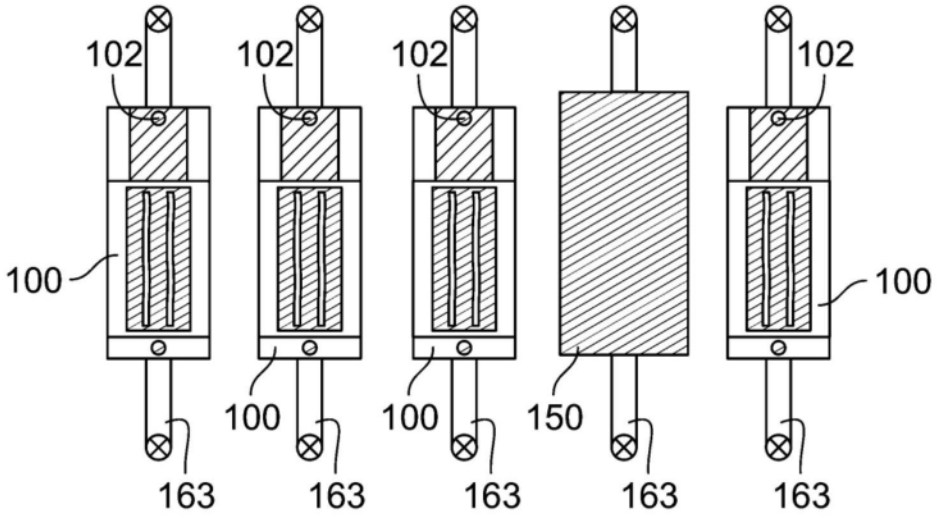

102
102
102
102
100
100
100
100
150
163
163
163
163
163

图5

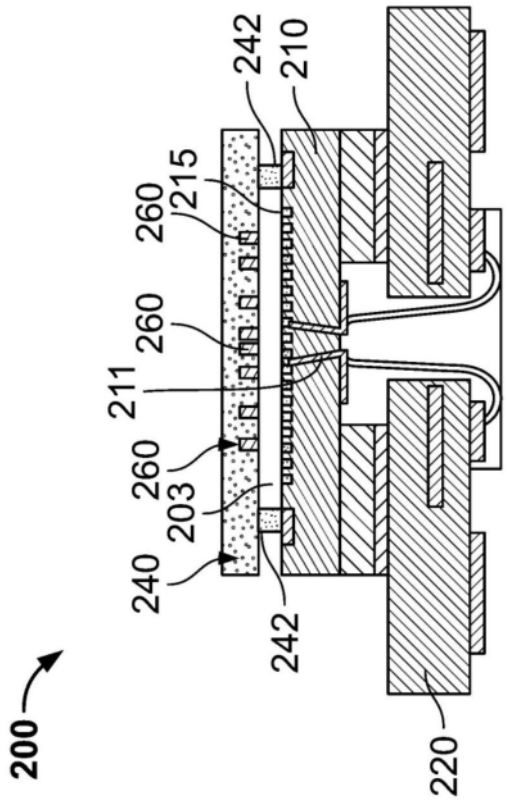

242
210
215
260
260
211
260
203
240
242
200
220

图6

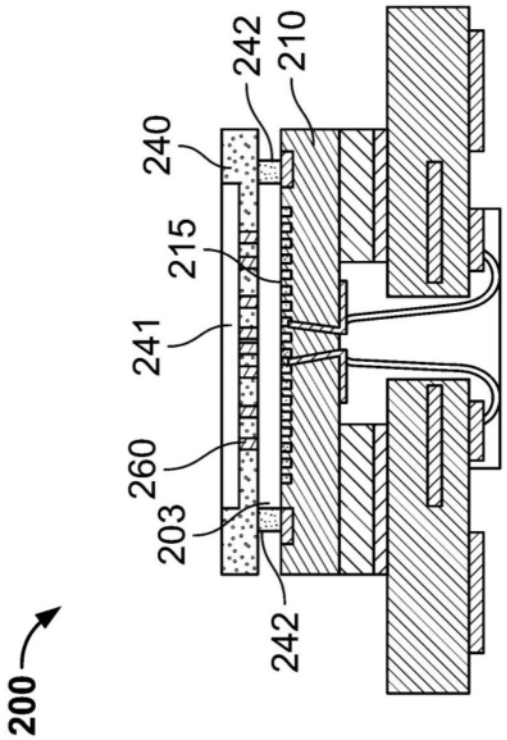


图7

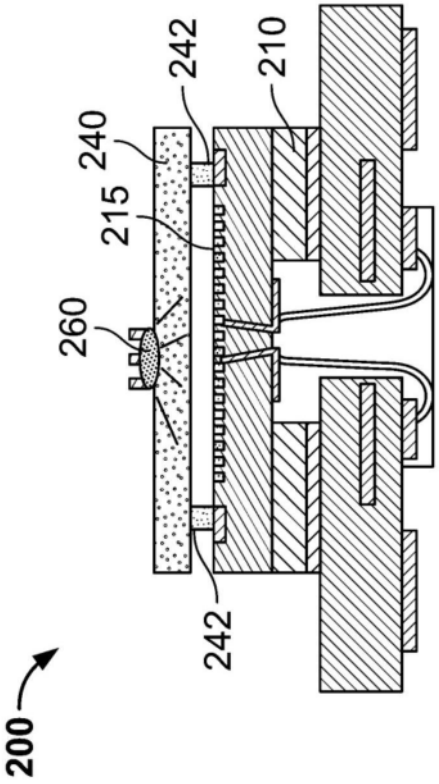


图8

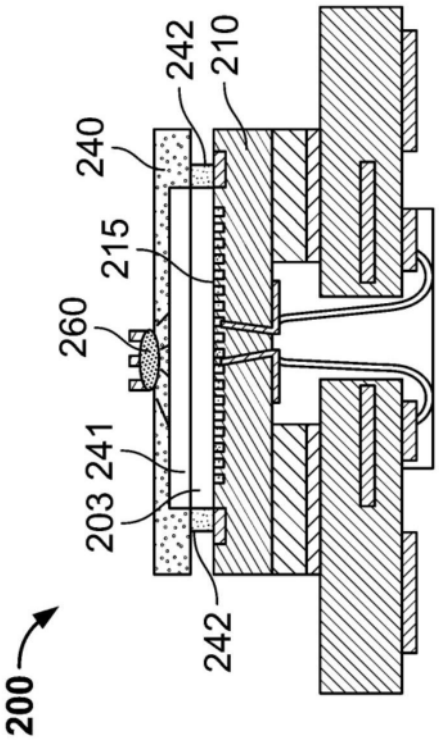

242
210
240
215
260
241
203
242
200

图9

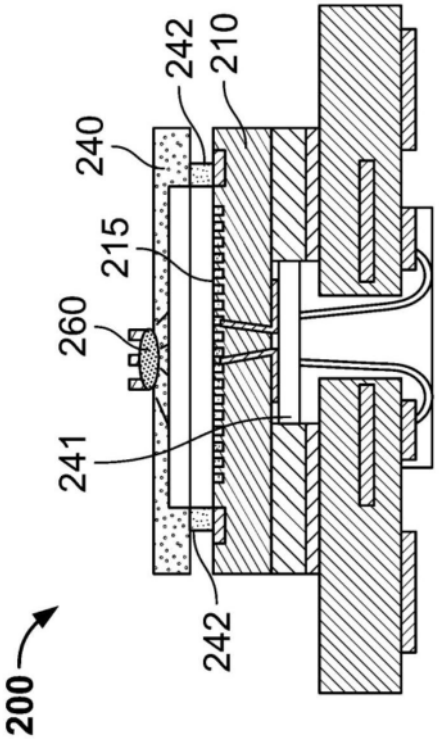

242
210
240
215
260
241
242
200

图10

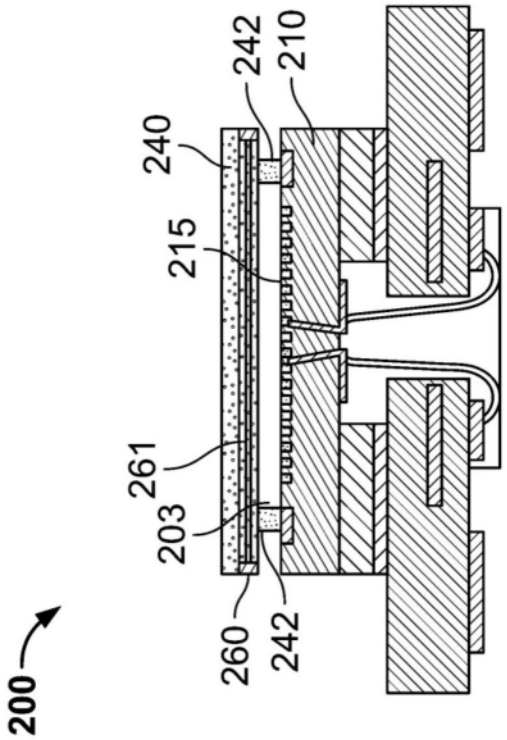

242
210
240
215
261
203
260
242
200

图11

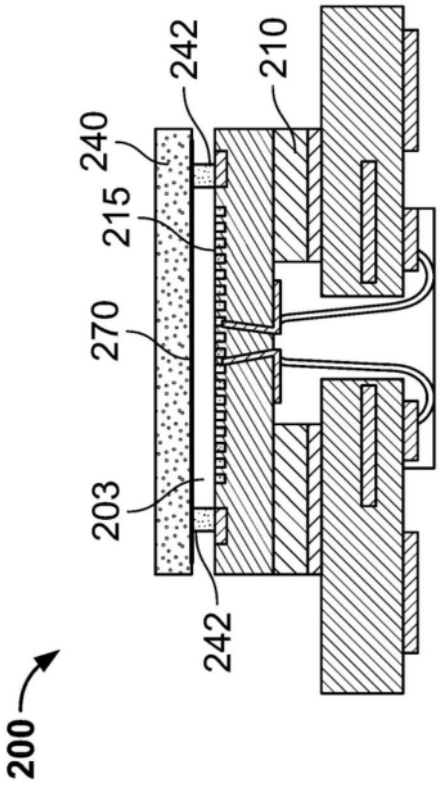

242
210
240
215
270
203
242
200

图12

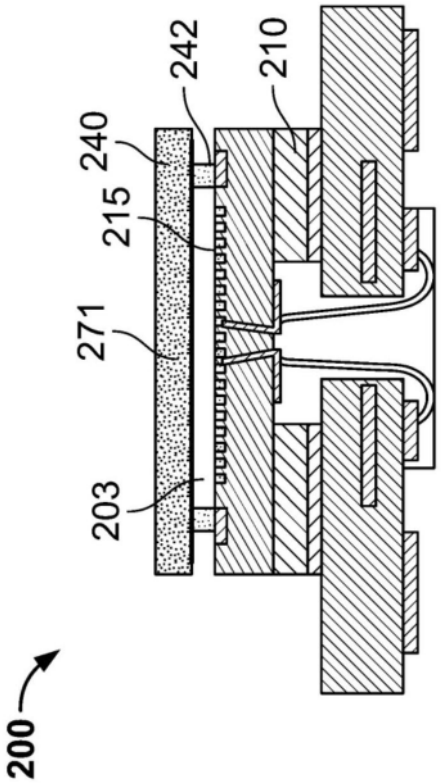


图13

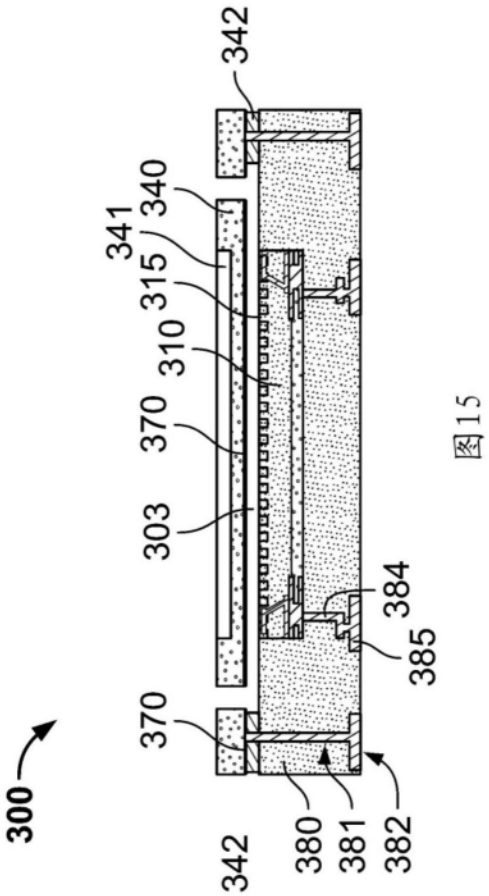

300
342
341
340
315
310
370
303
384
385
370
380
381
382

图15

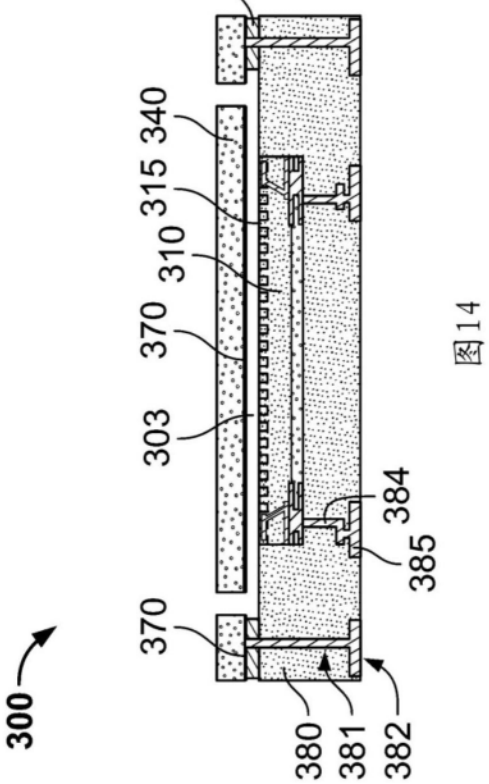

300
342
340
315
310
370
303
384
385
370
380
381
382

图14

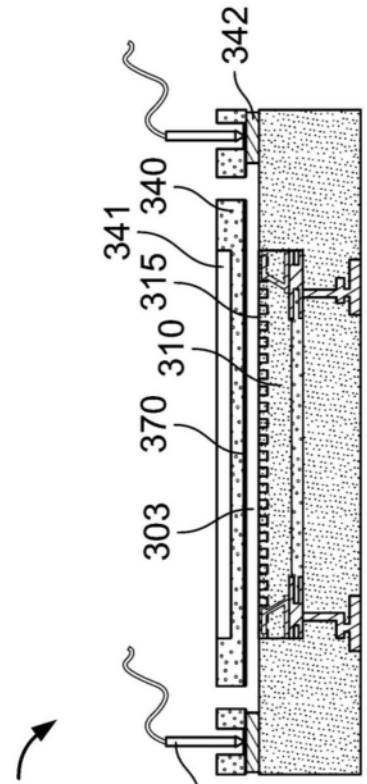

300
383
303
370
310
315
340
341
342

图17

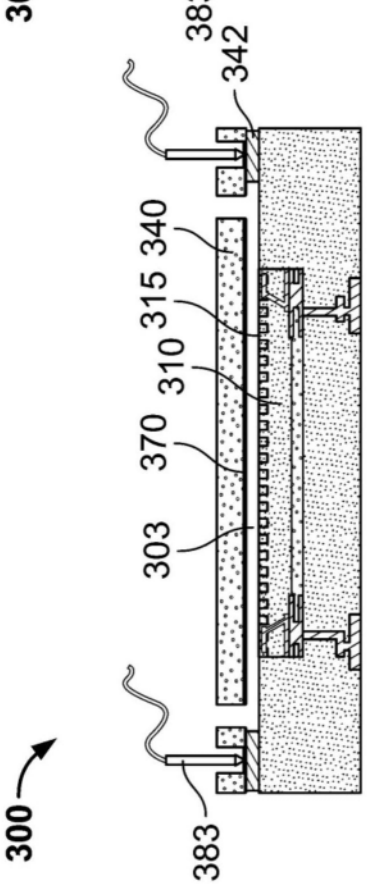

300
383
303
370
310
315
340
342

图16

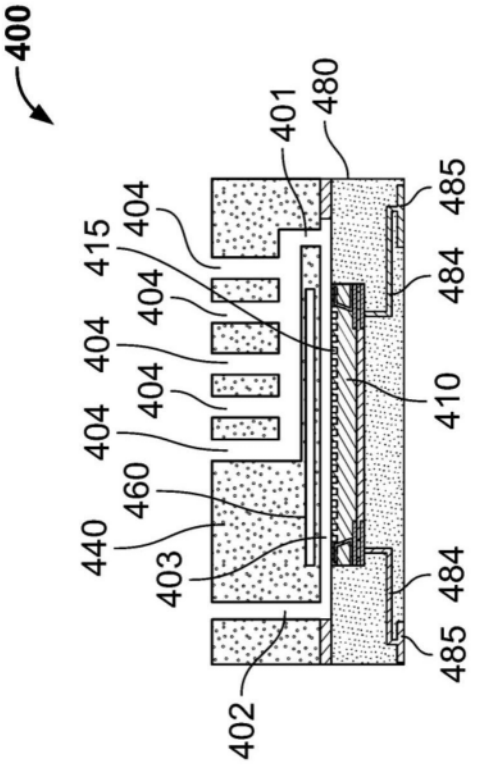

400
401
480
485
404
415
404
484
404
404
410
404
404
460
440
403
484
485
402

图18

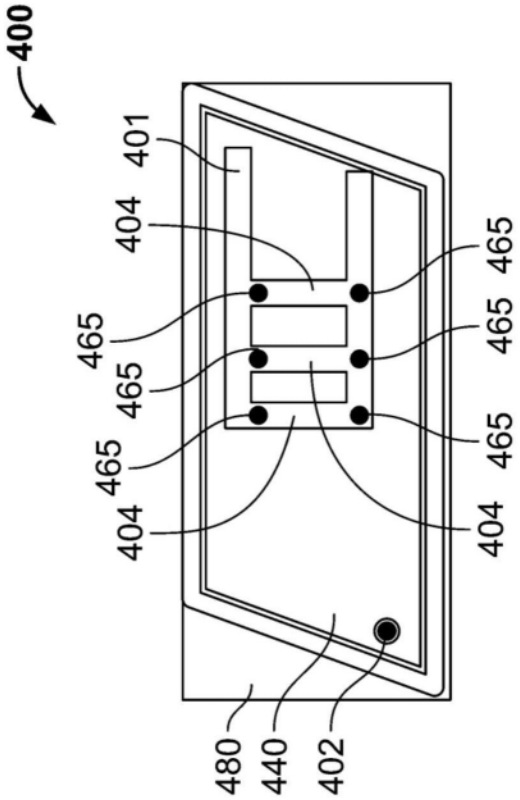

400
401
404
465
465
465
465
465
465
404
404
480
440
402

图19

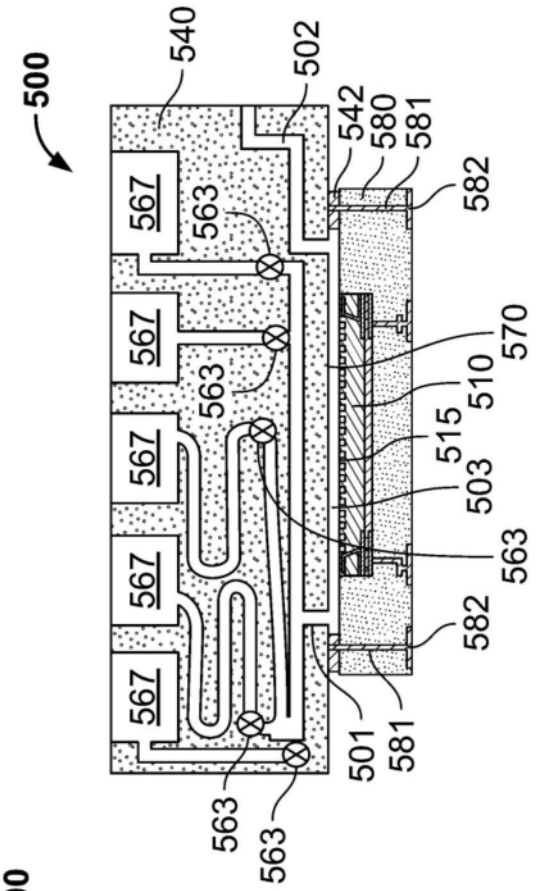

500
540
502
542
580
581
582
567
563
570
510
515
503
501

图21

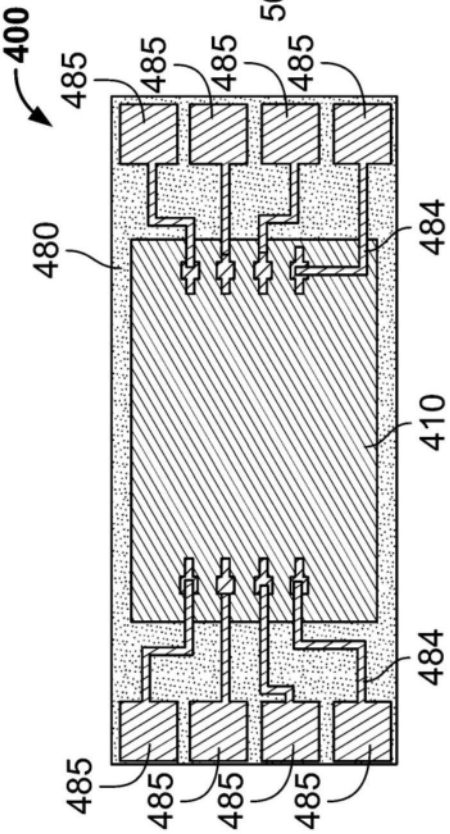

400
485
480
484
410

图20

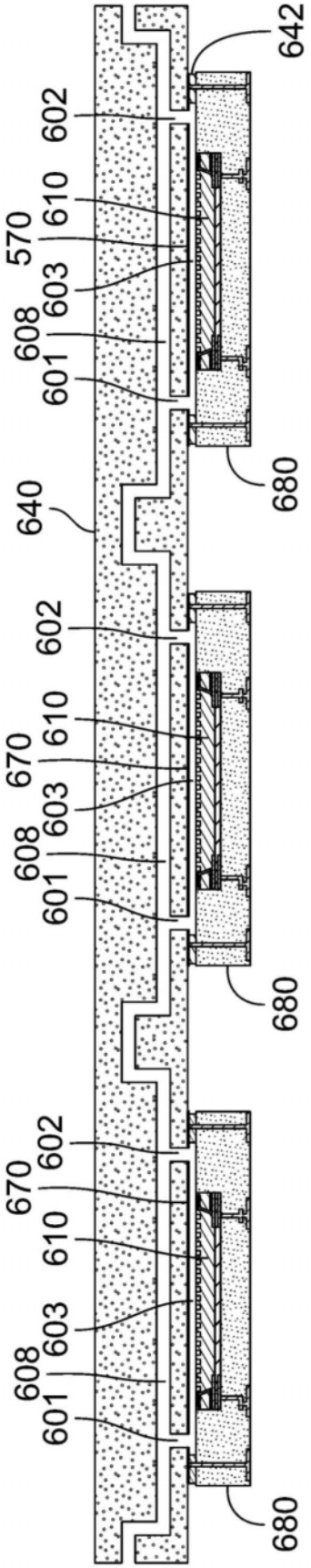

642
602
610
570
603
608
601
680
640
602
610
670
603
608
601
680
602
670
610
603
608
601
680

图22

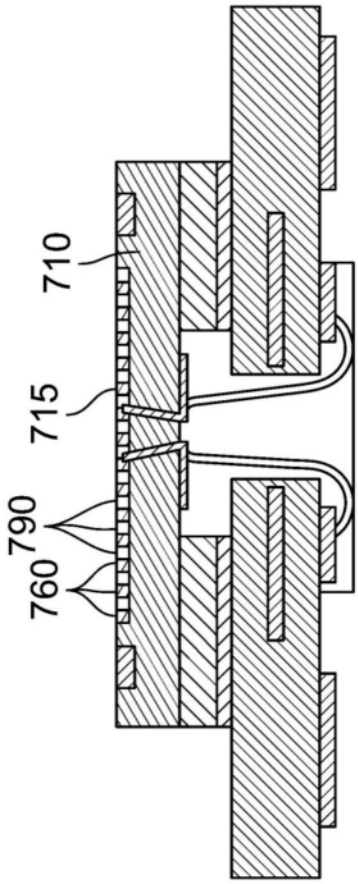


图23

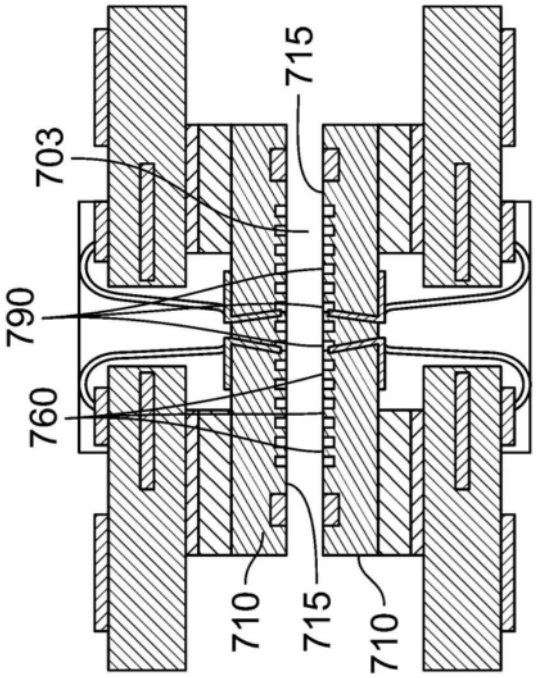


图24

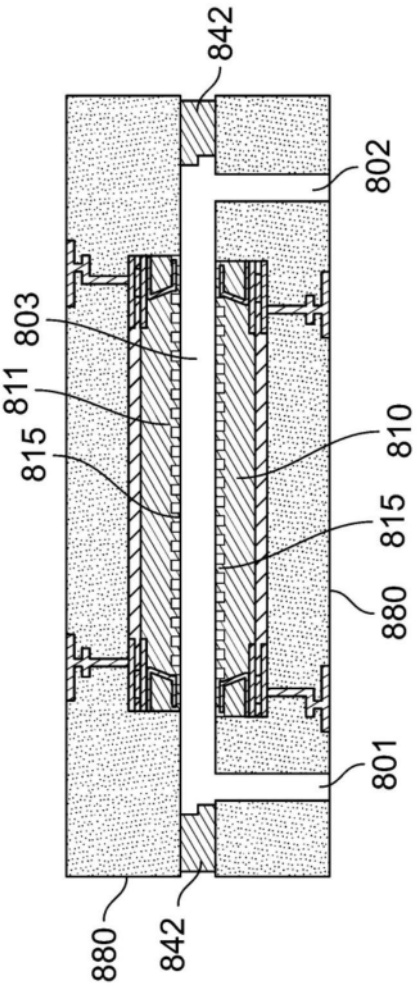


图25

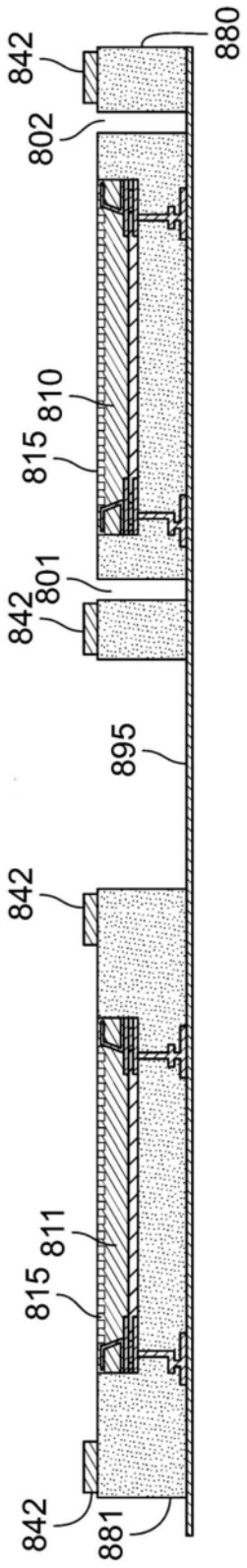


图26

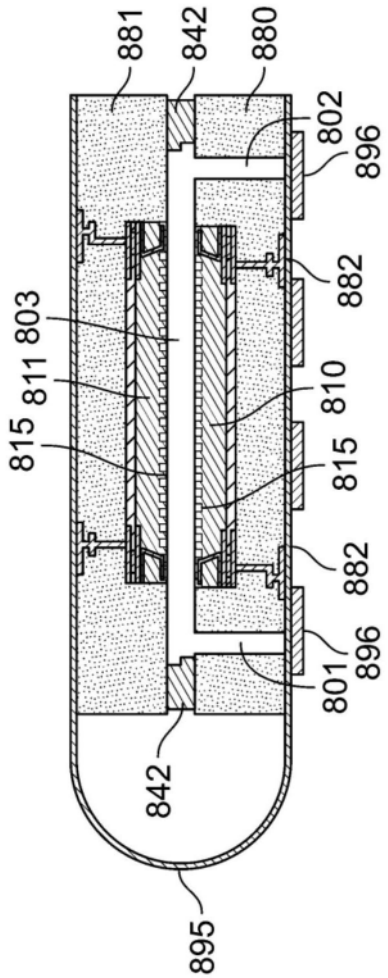


图27

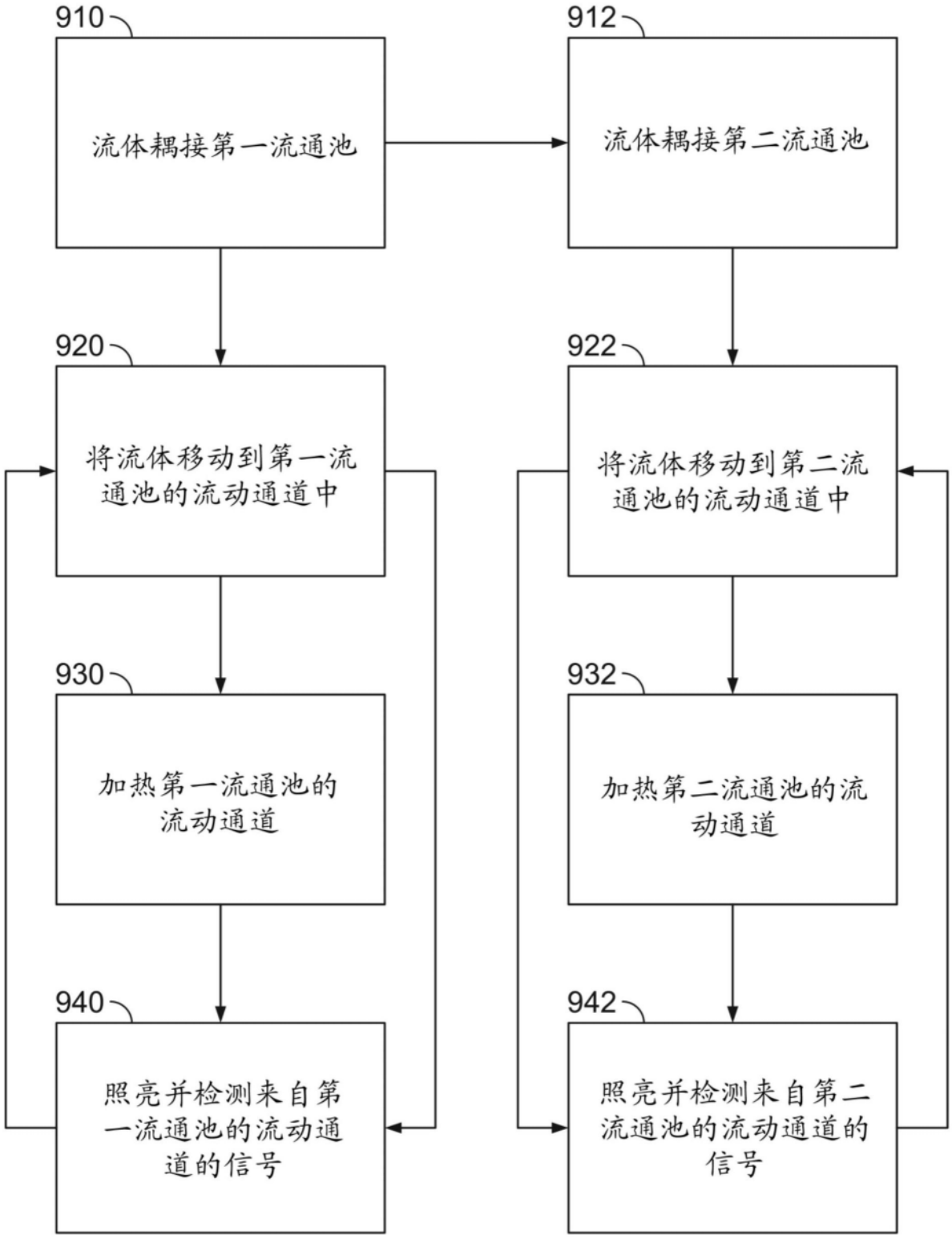

910
流体耦接第一流通池
912
流体耦接第二流通池
920
将流体移动到第一流通池的流动通道中
922
将流体移动到第二流通池的流动通道中
930
加热第一流通池的流动通道
932
加热第二流通池的流动通道
940
照亮并检测来自第一流通池的流动通道的信号
942
照亮并检测来自第二流通池的流动通道的信号

图28

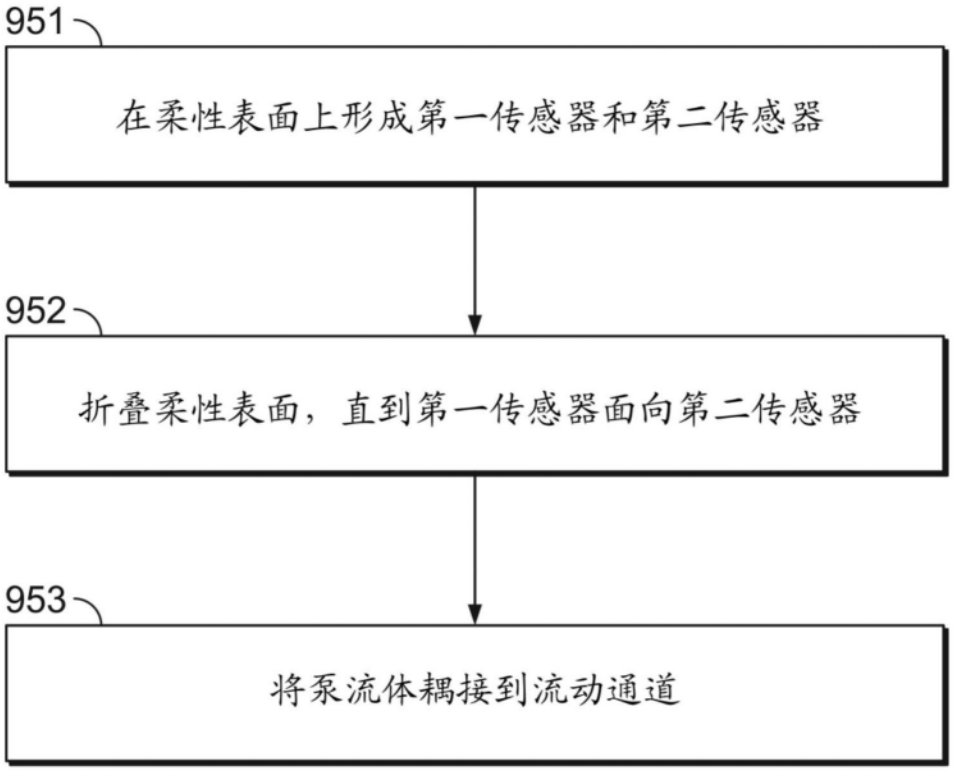

951
在柔性表面上形成第一传感器和第二传感器
952
折叠柔性表面，直到第一传感器面向第二传感器
953
将泵流体耦接到流动通道

图29