



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106483310 B

(45)授权公告日 2019.01.08

(21)申请号 201610824982.5

(22)申请日 2013.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106483310 A

(43)申请公布日 2017.03.08

(30)优先权数据

61/640,243 2012.04.30 US

61/668,938 2012.07.06 US

61/700,003 2012.09.12 US

(62)分案原申请数据

201380033717.X 2013.03.14

(73)专利权人 生命技术公司  
地址 美国加利福尼亚

(72)发明人 K·巴比 R·琼斯  
S·麦克卡斯克 M·卡尔皮诺

J·利蒙 J·舒尔茨

J·霍施扎基

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专  
利商标事务所 11038

代理人 胡海滔

(51)Int.Cl.

G01N 35/00(2006.01)

G01N 35/10(2006.01)

B04B 5/04(2006.01)

(56)对比文件

CN 1727072 A, 2006.02.01,

CN 102202776 A, 2011.09.28,

US 5045047 A, 1991.09.03,

US 3951334 A, 1976.04.20,

审查员 刘梅

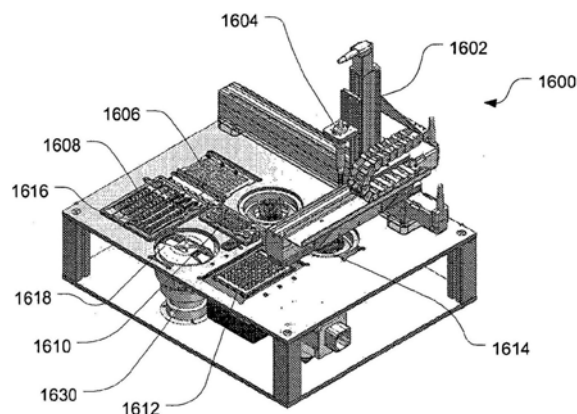
权利要求书2页 说明书17页 附图30页

(54)发明名称

用于机器人多核苷酸样品制备系统的模块  
和校准方法

(57)摘要

一种设备包括给可操作以接收移液管尖端并便于流体移进移出移液管尖端的臂提供沿三个正交方向位移的机器人系统。另外,该设备包括用于接收移液管尖端的托盘、用于接收管的接收部、用于形成乳液的装置、用于破乳的离心机、用于形成含有多核苷酸拷贝的颗粒的装置、用于浓缩该颗粒的装置、以及用于将所述颗粒装载到传感器阵列上的装置。所述设备还包括用于保持试剂溶液的容器的接收部。任选地,所述机器人除移液管接收臂之外还包括一个夹持器臂。一种用于校准驱动移液管尖端的平移装置的Z-位置的方法被包含。摄像系统被用于评估移液管尖端的附接。



1. 一种离心机装置,包括:

可操作以沿第一方向和沿相反于所述第一方向的第二方向旋转的电机;

被联接到所述电机的转子,所述转子响应于所述电机在一个平面内沿所述第一方向或所述第二方向旋转,所述转子具有凹槽和从所述凹槽的侧部伸出的轴;以及

可滑动地且枢转地被联接到所述轴的载体,所述载体包括在第一侧上的第一凸舌和在第二侧上的第二凸舌,所述载体能沿着所述轴滑动并绕所述轴转动离开所述平面,并且响应于所述转子沿所述第一方向的旋转以第一角度利用所述第一凸舌接合所述转子,所述载体能沿着所述轴滑动并绕所述轴转动离开所述平面,并且响应于所述转子沿所述第二方向的旋转以第二角度利用所述第二凸舌接合所述转子。

2. 根据权利要求1所述的离心机装置,其中所述载体被配置以接收包含两个流体端口的测序部件。

3. 根据权利要求2所述的离心机装置,其中所述两个流体端口向内面对所述转子的旋转轴线。

4. 根据权利要求2所述的离心机装置,还包括将所述测序部件固定到所述载体的紧固件。

5. 根据权利要求4所述的离心机装置,其中所述紧固件包括接合所述测序部件的两个流体端口的元件。

6. 根据权利要求1-5之一所述的离心机装置,其中所述第一角度相对于所述平面在 $70^{\circ}$ 至 $110^{\circ}$ 的范围内。

7. 根据权利要求6所述的离心机装置,其中所述第一角度相对于所述平面在 $80^{\circ}$ 至 $95^{\circ}$ 的范围内。

8. 根据权利要求1-5之一所述的离心机装置,其中所述第二角度相对于所述平面在 $20^{\circ}$ 至 $65^{\circ}$ 的范围内。

9. 根据权利要求8所述的离心机装置,其中所述第二角度相对于所述平面在 $35^{\circ}$ 至 $50^{\circ}$ 的范围内。

10. 根据权利要求1-5之一所述的离心机装置,其中所述轴至少部分地延伸穿过所述凹槽,在所述转子静止时所述载体至少部分地位于所述凹槽内。

11. 一种操作权利要求1-10中任一项所述的离心机装置的方法,所述方法包括:

在平面内沿第一方向旋转转子,载体通过轴被联接到所述转子,所述载体沿所述轴沿第二方向滑动并绕所述轴转动,从而响应于所述转子沿第一方向的旋转以第一角度利用第一凸舌接合所述转子;以及

在所述平面内沿第二方向旋转所述转子,所述载体沿所述轴沿第一方向滑动并绕所述轴转动,从而响应于所述转子沿所述第二方向的旋转以第二角度利用第二凸舌接合所述转子,所述第一角度大于所述第二角度。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述载体被配置以接收包含两个流体端口的测序部件。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述两个流体端口向内面对所述转子的旋转轴线。

14. 根据权利要求13所述的方法,还包括接合紧固件以将所述测序部件固定到所述载

体。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中所述紧固件包括接合所述测序部件的两个流体端口的元件。

16. 根据权利要求12所述的方法, 还包括在旋转之前将含有多核苷酸珠的溶液插入测序部件。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其中当以所述第二角度旋转时, 所述溶液的一部分离开所述两个流体端口的至少一个。

18. 根据权利要求11-17之一所述的方法, 其中所述第一角度相对于所述平面在 $70^{\circ}$ 至 $110^{\circ}$ 的范围内。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述第一角度相对于所述平面在 $80^{\circ}$ 至 $95^{\circ}$ 的范围内。

20. 根据权利要求11-17之一所述的方法, 其中所述第二角度相对于所述平面在 $20^{\circ}$ 至 $65^{\circ}$ 的范围内。

21. 根据权利要求20所述的方法, 其中所述第二角度相对于所述平面在 $35^{\circ}$ 至 $50^{\circ}$ 的范围内。

22. 根据权利要求11-17之一所述的方法, 其中所述转子具有凹槽, 所述轴至少部分地延伸穿过所述凹槽, 在所述转子静止时所述载体至少部分地位于所述凹槽内。

## 用于机器人多核苷酸样品制备系统的模块和校准方法

[0001] 本分案申请是基于中国发明专利申请号201380033717.X(国际申请号PCT/US2013/031640)、发明名称“用于机器人多核苷酸样品制备系统的模块和校准方法”、申请日2013年3月14日的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求2012年4月30日提交的美国专利临时申请NO.61/640,243的优先权,其作为参考文献被全部纳入本文。

[0004] 本申请要求2012年7月6日提交的美国专利临时申请NO.61/668,938的优先权,其作为参考文献被全部纳入本文。

[0005] 本申请要求2012年9月12日提交的美国专利临时申请NO.61/700,003的优先权,其作为参考文献被全部纳入本文。

### 技术领域

[0006] 本方发明总体上涉及以扩增多核苷酸颗粒装载传感器基片的设备和方法。

### 背景技术

[0007] 分子生物学上的最新进展(特别是测序技术)依赖于生物分子增强颗粒在感测设备(比如基片上传感器阵列)的表面上的沉积。具体地,通过孔内pH值的微小变化探测核苷酸增加的技术依赖于含有目标多核苷酸的拷贝的颗粒的沉积。所述具有目标多核苷酸的拷贝的颗粒能通过乳液聚合酶链反应(PCR)技术被形成。

### 发明内容

[0008] 在第一方案中,一种校准系统的方法包括:将移液管尖端附接到注射泵,所述注射泵被联接到平移装置;开启经所述移液管尖端的流体流动;利用所述平移装置将所述移液管尖端朝接触面移动;以及当所述注射泵探测到压力变化时,根据所述平移装置的位置校准所述系统。

[0009] 在第二方案中,一种离心机装置包括:可操作以沿第一方向和沿相反于所述第一方向的第二方向旋转的电机;被联接到所述电机的转子。所述转子响应于所述电机在一个平面内沿所述第一方向或所述第二方向旋转。所述转子具有凹槽和从所述凹槽的侧部伸出的轴。所述离心机装置还包括可滑动地且枢转地被联接到所述轴的载体。所述载体包括在第一侧上的第一凸舌和在第二侧上的第二凸舌。所述载体能沿着所述轴滑动并绕所述轴转动离开所述平面,并且响应于所述转子沿所述第一方向的旋转以第一角度利用所述第一凸舌接合所述转子。所述载体能沿着所述轴滑动并绕所述轴转动离开所述平面,并且响应于所述转子沿所述第二方向的旋转以第二角度利用所述第二凸舌接合所述转子。

[0010] 在第三方案中,一种方法包括:在平面内沿第一方向旋转转子。载体通过轴被联接到所述转子。所述载体沿所述轴滑动并绕所述轴旋转,从而响应于所述转子沿第一方向的旋转以第一角度利用第一凸舌接合所述转子。所述方法还包括:在所述平面内沿第二方向

旋转所述转子。所述载体沿所述轴滑动并绕所述轴旋转,从而响应于所述转子沿所述第二方向的旋转以第二角度利用第二凸舌接合所述转子。所述第一角度大于所述第二角度。

[0011] 在第四方案中,一种离心机包括:在平面内旋转的转子;载体;上板;在第一端处被枢转地联接到所述上板的第一臂,所述第一臂的第二端被枢转地联接到所述载体。所述离心机还包括在第一端处被枢转地联接到转子的第二臂。所述第二臂的第二端在所述第一臂上的在所述第一臂的第一端和第二端之间的位置处被枢转地联接到所述第一臂。所述载体相对于所述平面的角度根据所述上板的位置而改变。

[0012] 在第五方案中,一种离心机包括:在平面内旋转的转子;被定位在所述转子的中心轴线上的抛掷器,所述抛掷器包含接收端口和具有与所述接收端口流体连通的远侧开口的臂;以及被枢转地联接到所述转子的载体单元,所述载体单元包括管的接收部,所述载体单元的重量被设计成在所述转子静止时将所述管定位在接近竖直的位置,并响应于所述转子的旋转将所述管倾斜定位使得所述管的开口指向所述抛掷器的远侧开口。

[0013] 在第六方案中,一种方法包括:使移液管系统的远端降低以接合托盘上的移液管尖端;升高所述远端;用摄像机拍摄所述远端;和比较来自拍摄影像的特征和预期的尖端特征。

[0014] 在第七方案中,一种系统包括:被联接到移液管尖端的注射泵;驱动所述移液管尖端的平移装置;浓缩系统;和离心机装置。浓缩系统包括:混合管;和相对于所述混合管可移动的磁性装置。离心机装置包括:转子;和固定测序装置的桶。所述平移装置将移液管尖端定位到所述混合管的附近和所述测序装置的附近。

[0015] 在第八方案中,一种用于准备测序装置所述的方法包括:使用被联接到注射泵的平移装置将含有被扩增颗粒的水分散体输送到浓缩管;浓缩所述被扩增颗粒;将浓缩后的被扩增颗粒输送到放置在离心装置的托盘上的测序装置;然后对所述测序装置进行离心分离。

## 附图说明

[0016] 通过参考下面的附图,本领域技术人员可以更好地理解本发明,以及清楚本发明的许多特征和优点。

[0017] 图1包括用以目标多核苷酸的拷贝所强化的颗粒装载传感器阵列的示范性设备的图像。

[0018] 图2包括用于图1的示范性设备中的示范性装置套件的图像。

[0019] 图3包括用于图1的示范性设备中的示范性离心机装置的图像。

[0020] 图4包括在用于给传感器阵列装载的设备中使用的示范性装置套件的图像。

[0021] 图5包括示范性离心机装置的图像。

[0022] 图6包括用于图5中所示的示范性离心机的示范性阵列装载托盘的图像。

[0023] 图7包括在图5所示的示范性离心机中所述使用的示范性离心桶插件。

[0024] 图8包括用于增强并浓缩颗粒的示范性装置套件的图像。

[0025] 图9和图10包括示范性试剂管保持器的图像。

[0026] 图11和图12包括在浓缩程序中所使用的示范性磁性系统的图像。

[0027] 图13包括示范性热循环装置的图像。

- [0028] 图14包括示范性移液管保持器的图像。
- [0029] 图15包括用于接收用过的移液管尖端的示范性接收部的图像。
- [0030] 图16、图17、和图18包括示范性样品制备系统的图像。
- [0031] 图19包括示范性试剂保持器的图像。
- [0032] 图20包括示范性PCR装置的图像。
- [0033] 图21、图22、图23、图24、图25、图26、图27、图28、图29、图30、图31、图32、以及图33包括示范性离心机装置的图像。
- [0034] 图34和图35包括示范性真空收集系统的图像。
- [0035] 图36包括示范性浓缩系统的图像。
- [0036] 图37和图38包括示范性测序装置装载装置的图像。
- [0037] 图39包括示范性试纸的图像。
- [0038] 图40包括示范性样品制备系统的图像。
- [0039] 图41、图42、和图43包括示范性离心机转子的图像。
- [0040] 图44-46包括示范性离心机转子的图像。
- [0041] 图47包括示范性载体桶的图像。
- [0042] 图48包括装置的示范性布置的图像。
- [0043] 图49包括示范性热循环器的图像。
- [0044] 图50包括在浓缩过程中所使用的示范性磁性系统的图像。
- [0045] 图51包括能接收电子部件的示范性热板的图像。
- [0046] 图52和图53包括示范性成像系统的图像。
- [0047] 图54包括示范性校准工具的图像。
- [0048] 图55-57包括用于校准系统的示范性方法的流程图。
- [0049] 在不同的附图中采用相同的附图标记表示相同的项目。

### 具体实施方式

[0050] 在示范性实施例中,一种设备包括给一个臂提供沿三个正交方向的位移的平移装置,以及可操作的以接收移液管尖端并促进流体流入和流出移液管尖端的注射泵。此外,该设备包括用于接收移液管尖端的托盘、用于接收管的接收部、用于形成乳液的设备、用于形成包含多核苷酸的拷贝的颗粒的装置、用于浓缩所述颗粒的装置、以及用于将所述颗粒装载到测序装置(比如含有传感器阵列的芯片)上的设备。所述设备还包括用于保持试剂溶液的容器的接收部。任选地,所述平移装置除了移液管接收臂之外还包括夹持器臂。在一个例子中,乳液形成装置包括混合器,比如IKA Turrax装置,或者具有能形成乳液的移液管功能。在另一个例子中,该帮助给所述阵列装载的装置包括离心机。此外,所述离心机能被用于破乳和分离其他溶液。

[0051] 在示范性方法中,一种设备接收含有一个或多个目标多核苷酸的样品、含有颗粒的溶液、以及其他试剂。所述样品和颗粒被纳入包含水相的乳液中,聚合酶链反应(PCR)能在所述水相中发生。所述乳液被输送到热循环装置以经受规定的一组热循环。乳液能利用化学破乳法、机械破乳法、或它们的组合被破乳。具体地,乳液利用离心机和破乳溶液的组合作破乳。任选地,上述溶液被浓缩以去除不包含所述目标多核苷酸的拷贝的颗粒。该溶液

例如通过离心机被装载到传感器阵列上,并通过移液管将颗粒移到该阵列上。

[0052] 图1包括具有外壳102和门104的示范设备100的图像。外壳102的内部是平移装置110,比如xyz-机器人,平移装置110具有移液管臂、一套托盘和用于浓缩或扩增多核苷酸增强颗粒的设备106、以及用于以所述增强颗粒装载测序装置(比如传感器阵列的芯片)的装置(比如离心机108)。具体地,平移装置能沿三个正交方向驱动移液管臂。任选地,该臂还包括夹持器。

[0053] 所述装置被定尺寸以被放置在工作台顶面上。所述设备还包括控制电路和用于操作该平移装置和移液系统的泵。该设备还包括触屏式用户界面。在其他的例子中,该设备包括条形码扫描器,从而使样品与具有代表唯一识别号码的条形码的特定芯片相关联。

[0054] 在另一个例子中,该设备包括UV源以在使用后对包壳102进行消毒。在另一个例子中,该设备包括烟雾洗涤器。在另一个例子中,该平移装置可以包括具有第二移液管系统、夹持器或两者的第二臂。门104可以是容易接近整个平台的一种竖直滑动门,其包括部件106和108。在另一个例子中,该设备包括空气过滤系统,比如用于空气流入的HEPA过滤器和用于空气流出该设备的活性炭过滤器。该设备包括环境控制器以控制包壳102内的温度和湿度。一个或多个单元或托盘106是被控制温度的,例如为聚合酶和其他酶而冷却,或者为PCR提供热循环。

[0055] 图2包括装置106的套件的图像。在一个例子中,所述设备包括移液管尖端架202、试剂瓶架204、较大容量试剂瓶架(比如15mL试剂瓶架208)、浓缩站210、热循环装置212、废物容器架214、以及乳液生成站216,比如IKA Turrax装置。在一个例子中,包含注射泵的机械臂能从尖端架202上选择移液管尖端,从架子204和208上的一个或多个位置吸取试剂,然后通过乳液生成器216形成乳液。乳液被分配给位于热循环装置212上的一块板。热循环后,通过任选地使用移液管将乳液移到离心机108上的容器内,以及任选地从试剂架204和208上的一个或多个位置提供其他试剂,使乳液被破乳。乳液被破乳后,所述样品从乳液中被分离,并被应用于浓缩系统210内的管。浓缩之后,被浓缩的颗粒被应用于设置在离心机托盘上的测序装置(比如传感器阵列基片)上。

[0056] 例如,图3包括离心机108的图像。离心机108包括用于接收液体样品的管302。具体地,所述管302被用于分离溶液以及破乳。此外,该离心机108包括接收具有传感器阵列的芯片或基片的托盘304。

[0057] 在一个替换例中,图4中所示的平台400包括离心机402、接收用过的移液管尖端的接收部404、保持移液管尖端和管的盒子408、接收管(特别是存储试剂的管)的另外托盘410、以及热循环板412。所述接收用过的移液管尖端的接收部404包括孔眼406。被附接到用过的移液管的臂将移液管尖端插入所述孔眼406的较大开口,然后将该移液管尖端滑动到孔眼406的较小侧的下方并抬起,从而移除所述用过的移液管尖端。具体地,孔眼406的较大开口大于移液管尖端的较大端,孔眼406的较小开口小于移液管尖端的较大端。被移除的移液管尖端落入一个接收部内,比如图15中所示的接收部。

[0058] 如图5所示,离心机402包括用于接收容纳有各种尺寸的管的插件的桶502,还包括用于接收测序装置(比如含有传感器阵列的基片或芯片)的托盘504。例如,如图6所示,托盘504接收芯片602,传感器阵列被设置在该芯片上。任选地,适配器604被设置在所述芯片上方。该适配器604被用于将所述芯片固定到托盘504。在另一个例子中,适配器604在装载过

程中被使用。在一个特定例子中,适配器604包括漏斗结构以引导流体进入芯片602的入口,从而允许平移装置的移液臂所造成的低精确度。

[0059] 在图7所示的另一个例子中,插件702被配置以装配在离心桶502内,并包括具有多种尺寸的接收部704或706以接收不同大小的管。在所述程序开始之前,插件702被放置在离心桶502内。或者,一个或多个插件702被设置成更靠近托盘和系统的装置404、408、410、或412,在管被插入该插件702后,所述插件702被夹住并放置在离心机402内。

[0060] 图8包括示范性系统平台的另一种图像。该系统平台包括具有孔眼406的移液管移除站、移液管和管接收站408、试剂接收站410、以及热循环器412。接收站408包括开口814以接收移液管尖端,并能接收管的托盘816。试剂接收站410能以各种容器尺寸接收各种试剂。如图所示,热循环器412被配置以接收96个PCR管、96孔板、或两者。

[0061] 在图9所示的具体例子中,试剂管保持器410包括接收较大试剂管(比如5mL管)的较大开口902。所述试剂管保持器410还包括接收较小管(比如容积在1.5mL到2mL的管)的开口904。图9中所示的开口是圆形的。在另一个例子中,所述开口是方形,或者包含组合开口。例如,图10是示范性试剂保持器1002的图像。该试剂保持器1002包括较大开口1004和较小开口1006。此外,接收移液管尖端的开口1008被形成在试剂管保持器1002上。

[0062] 在具体的例子中,以多个目标多核苷酸的拷贝进行扩增的颗粒被浓缩,以从溶液中除去不含多核苷酸的颗粒。在一个例子中,所述颗粒与磁性颗粒相联,并通过一个将该磁性颗粒固定在孔内的程序被移除,同时从溶液中冲洗出不含目标多核苷酸的颗粒。在一个例子中,所述方法利用在邻近孔中的磁体来固定磁性颗粒。在具体的例子中,上述系统能采用磁体。例如,图11包括被配置以装配在试剂管保持器1002的开口之一内的磁体1104的图像。在一个例子中,磁体1104被配置以装配在较大开口1004之一内。浓缩过程在相邻的较小开口内被执行。

[0063] 如图12中所示,磁体1104包括永磁体1206和被设置在永磁材料上的盖帽1208。所述盖帽1208包括边沿1210以使夹持器能将磁体转移进和转移出试剂管保持器1002。

[0064] 或者,固定磁体或螺线管磁体被用于取代所述可移动磁体。例如,螺线管磁体被放置在管保持器下方,并能被开启与停止从而在浓缩过程期间固定和释放磁性颗粒。

[0065] 此外,所述系统包括热循环器。图13是示范性热循环装置1302的图像,热循环装置1302包括电源和控制器界面,还包括正的和负的热负载。例如,正的热负载包括加热样品的电阻式加热器。示范性的负的热负载例如包括在热循环期间用于冷却所述电阻式加热器的风扇1304与空气入口或者冷却翅片1306。

[0066] 示范性的管与移液管保持器408在图14中示出,其具有用于接收移液管尖端的开口1402,以及用于接收管(比如PCR管)的托盘的开口1404。任选地,保持器408还包括温度控制器(比如制冷部件),以使特定试剂(比如酶)保持低温。

[0067] 在图15中所示的另一个例子中,接收部404包括接收用过的移液管尖端并帮助处置所述用过的移液管尖端的可移除接收部,比如接收部1502。

[0068] 在示范方法中,包含一组目标多核苷酸的样品溶液被提供。此外,试剂溶液包括含有颗粒分散体的溶液和不能与水溶液混溶的溶液。示范的不混溶溶液包括油。此外,所述系统包括含有酶、核苷酸、以及用于聚合酶链式反应(PCR)和重组酶聚合酶扩增(RPA)的各种化学制剂和辅因子的试剂溶液。或者,所述酶和其他组分被纳入含有所述颗粒的溶液中。

[0069] 所述颗粒溶液、样品溶液、任选的组分溶液以及不混溶溶液被提供给乳液生成装置。在一个例子中,该乳液生成装置是机械式乳液生成装置,比如IKA Turrax。在另一个例子中,该乳液生成装置包括隔膜和槽型密封圈(channel gaskets)组,从而通过使混合物经槽型密封圈组的沟槽往复流过隔膜而产生乳液。在另一个例子中,通过移液系统经移液管尖端往复振荡不混溶溶液以在不混溶连续相内产生水乳液滴而生成所述乳液。

[0070] 当采用移液的方式来生成乳液时,包含颗粒、目标多核苷酸和其他PCR组分的水溶液和不混溶相(比如水性不混溶流体,比如油)被放置在管内。所述溶液被快速地连续吸入和排出移液管,从而产生乳液,在所述乳液中所述水相形成了在连续油相内的分散区域。例如,所述溶液以10Hz到10000Hz的频率被循环,比如100Hz到6000Hz的频率、500Hz到4000Hz的频率、或者甚至是500Hz到2500Hz的频率。所述溶液通过移液管尖端被循环3到1000个循环,比如5到750个循环、5到600个循环、5到400个循环、5到200个循环、5到100个循环、或者甚至5到50个循环。所述移液管尖端可以具有在20号规格到26号规格之间的开口,比如20号规格到24号规格之间的开口、或者甚至是20号规格到22号规格之间的开口。所产生的乳液包括具有5 $\mu$ m到15 $\mu$ m的主峰的水相液滴,比如5 $\mu$ m到12 $\mu$ m的主峰、或者甚至是5 $\mu$ m到10 $\mu$ m的主峰。主峰是多峰分布内的最高峰。

[0071] 在一个例子中,所述乳液被分配到热循环装置上方的管或孔中。乳液的温度被循环以利于PCR或被保持在适合RPA的恒定温度。所以,在所述乳液液滴内的颗粒与目标多核苷酸的拷贝进行共轭。

[0072] 通过对该乳液使用破乳剂来对所述乳液进行破乳。乳液还通过使用离心机装置被进一步破乳。在一个例子中,破乳溶液包含在水溶液中的表面活性剂。在另一个例子中,破乳溶液包含可操作的以促进相分离的聚合物族。还可以通过离心作用促进所述相分离。在所述乳液被破乳后,油相与水相分离。所述水相包含被扩增的具有多个目标多核苷酸拷贝的颗粒。

[0073] 任选地,所述颗粒溶液被继续浓缩以除去不含有目标多核苷酸拷贝的颗粒。在一个例子中,含有目标多核苷酸拷贝的颗粒与磁性颗粒相联。含有与所述磁性颗粒相联的颗粒的溶液被移动到靠近磁体的位置。所述被联接到磁性颗粒的颗粒被固定在邻近磁体的管内,而没有被联接到磁性颗粒的其他颗粒通过清洗剂溶液被从管中冲走或清洗掉。清洗之后,磁体被移走或者所述管被从磁体附近移开,从而释放所述磁性颗粒。所述被联接到磁性颗粒的颗粒可以采用化学方法与磁性颗粒断开关联。所述磁体能被用于固定没有被联接到具有目标多核苷酸拷贝的颗粒的磁性颗粒。包含具有目标多核苷酸拷贝的颗粒的溶液被取出并被装载到测序装置(比如包含传感器阵列的芯片)上。

[0074] 在一个例子中,包含被联接到目标多核苷酸拷贝的颗粒的溶液被应用到所述阵列的上方。在离心分离之前,该溶液能以单个等份试样(aliquot)的方式被应用,或者以部分等份试样(portion)的方式被应用。在一个例子中,所述阵列由被放置在离心机上托盘内的基片形成。在每次应用包含具有目标多核苷酸拷贝的颗粒的溶液的等份试样之后,所述基片被离心分离以促进所述颗粒在所述阵列上的沉积。所以,在没有人为接触干涉的情况下,通过含有目标多核苷酸组的样品提供了一种被装载的传感器阵列。

[0075] 在另一个实施例中,图16、图17、和图18示出了用于样品制备和测序装置装载的示范性系统。图40示出了替换性构型。所述系统1600包含平移装置,比如可操作的从而在三个

正交轴的范围内移动注射泵1604的xyz-机器人1602。所述系统1600还包括用于存储注射泵1604所使用的移液管尖端的尖端架1606。所述系统1600还包括存储空管或存储试纸管(比如试纸1608)的管架1616。在其他例子中,所述系统1600包括用于存储温度敏感试剂(比如酶)的冷冻单元。所述系统1600还包括热循环器1612、一个或多个破乳离心机1614、以及带有电机1630的珠装载离心机1618。所述系统1600还包括光学传感器1722或尖端移除装置1720。

[0076] 在操作中,平移装置1602操控注射泵1604的位置以从尖端架1606上获取尖端,并执行系统1600的各种功能。例如,注射泵1604和试剂架1616的试剂被一起使用,从而形成含有酶和处于被不混溶连续相所包围的水性不连续相的样品的乳液。例如,所述样品和酶溶液被存储在冷冻单元1610内。所述乳液在试剂架1616上的一个管内被形成。具体地,所述乳液通过快速移液被生成。在另一个例子中,所述乳液通过移液管来穿过节流孔(restriction)被生成。

[0077] 在乳液形成之后,该乳液通过平移装置1602和注射泵1604被输送到热循环器1612上的热循环板。热循环板1612被用于执行聚合酶链式反应(PCR)或重组酶聚合酶扩增(RPA)。在PCR反应完成后,该乳液从热循环器1612被输送到破乳离心机1614之一。该乳液被注入破乳离心机1614,该离心机包含具有表面活性剂溶液的管。随着离心机的旋转,该乳液被注入离心机。当所述乳液接触离心机1614的管内的表面活性剂时,水相组分被驱入溶液,同时油相组分被从管中去除。

[0078] PCR或RPA程序能产生含有大量目标多核苷酸的被扩增珠。所述被扩增珠能通过浓缩系统被清洗并与其他水溶液组分分离。具体地,试剂架1616能利用磁体系统被改造,从而允许利用结合到被扩增珠的磁性颗粒进行浓缩。

[0079] 在浓缩之后,所述珠通过装载离心机1618被输送并被装载到测序装置上,比如被配置用于探测测序副产物的芯片。例如,包含被扩增珠的溶液的等份试样能被注入设置在装载离心机1618内的架子上的测序装置的端口。所述离心机1618能转动以促进所述装载。该过程被重复一次或多次以提高装载密度。因此,装载有扩增颗粒(所述颗粒含有来自所述样品的被扩增的目标核苷酸)的测序装置具有最小的人为干扰。

[0080] 在整个过程中,注射泵1614能使用从移液管尖端架1606所获取的多种移液管尖端。另外,尖端能帮助磁体运动、帮助破乳离心机1614内管的装载、或提供其他功能。为了帮助从注射泵1604上移除所述尖端,尖端移除装置1720被提供。尖端能被插入所述尖端移除装置1720的较大直径开口,然后滑动到较小直径开口下方。当注射泵被平移装置1602沿竖直方向驱动时,所述尖端被从注射泵1604上取下。或者,注射泵1604被选择为具有自动的或内置的尖端移除装置。

[0081] 另外,所述系统1600以一种依据移液管尖端的重复获取和移除以及用于执行各种功能的移液管尖端的可靠定位的自动方式运行。所述系统1600包括光学传感器1722。该光学传感器1722能辅助确定移液管尖端是否已经被固定到注射泵1604,或者移液管尖端是否已经成功地被从注射泵1604上移除。在另一个例子中,该光学传感器1722被用以校准由平移装置1602引起的注射泵1604的位移。

[0082] 破乳离心机1614还可以使用真空系统用于在破乳之后收集所述油相。如图18所示,所述系统1600还包括真空收集系统1824。

[0083] 图19示出了示范的冷冻试剂架1900,比如冷冻试剂架1610。试剂架1900包括冷冻本体1902,其中设置有接收试剂管的孔1904。另外,所述系统包括用于接收不同直径的管的一个或多个孔1906。所述冷冻单元1902通过流体被冷却,比如冷冻流体。在另一个例子中,冷冻单元1902通过Peltier冷却器被冷却。具体地,冷冻试剂架1900被用于存储测序聚合酶、试剂、样品、乳液、或它们的组合。

[0084] 如图20所示,示范热循环器2000包括热板2002和冷源2004。在特定的例子中,所述热板2002能使用由各种电子控制器件操作的热电冷却器,所述电子控制器件通过热循环算法控制温度。热循环板2006被应用在热板2002的上方,所述热板2002循环热循环板2006的温度且将余热散发到冷源2004中。任选地,热循环器2000包括能被移动到热循环板2006上方位置的机械化盖子。该机械化盖子被使用以保持热循环板2006靠住热板2002,从而增进热循环板2006和热板2002之间的热接触。在另一个例子中,所述机械化盖子被用于在PCR或RPA期间隔离样品。

[0085] 在利用所述热循环系统执行PCR或RPA之后,乳液利用破乳离心机被破乳。图21-23包括示范性破乳离心机的图像。示范性离心机2100包括被联接到电机2104的转子2102。转子2102被配置以保持能根据转子2102的转动而改变位置的管2106和2108。具体地,在转动时转子2102将管旋转到2106所示的位置,在转子2102静止时允许所述管竖直地落入2108所示的位置。当转子2102旋转且所述管处于2106所示的位置时,乳液被应用于所述系统,比如通过移液管2116。乳液落入含有表面活性剂的管内,从而乳液被破乳并沿着所述管的长度驱动水相组分。油相组分被甩出所述管并被唇缘2110所捕获。被甩出的油能被一个通过管2112可接近的真空系统捕获。

[0086] 任选地,离心机2100包括盖子2114。所述盖子2114能自动地下降就位,或者是一种被固定设置的盖子2114。所述盖子2114包括居中的凹槽2118以允许移液管尖端接近转子2102。

[0087] 在一个例子中,移液管尖端2116能给抛掷器2318提供乳液,如图23所示。所述抛掷器2318将乳液分配给一个或两个管。如图24中所示,抛掷器包括臂2420。当转子2102不运动时,所述管2108被悬在一个竖直位置并且能经过抛掷器2318的所述臂被接近。但是,如图25所示,当所述管在转动期间被旋转上升后,所述臂2420伸入所述管内,从而允许被应用于所述圆筒体2318内的任何流体流入倾斜的管2106中。具体地,所述臂2420包括流出端口2622,如图26所示。乳液被应用于抛掷器2318后,在转子2102的旋转期间乳液通过该流出端口2622离开抛掷器2318进入处于倾斜位置的所述管内。

[0088] 在一个具体的实施例中,所述盖子2114是一种在整个运行期间都被固定到系统的被永久应用的盖子。如图26、图28、图29、图30、图31、图32和图33所示,管能通过适配的移液管尖端被插入离心机2100和转子2102以及移出离心机2100和转子2102。例如,适配的移液管尖端2730能固定用于插入转子2102的管2728。所述盖子2114包括开口2724,在该开口与转子2102对准时,开口用于插入管。在一个例子中,转子2102上的开口2726通过盖子2114的开口2724能接收管2728。所述开口2724包括用于接收管的较大部分,还包括受限部分2732以捕获所述管2728同时允许所述适配移液管尖端2730被移除,从而将管2728留在转子2102的开口2726内。

[0089] 如图30所示,当转子2102被定位以使得所述开口2726通过盖子2114上开口2724的

较大部分可接近时,通过开口2726应用所述管2728。转子2102和开口2726被移动到靠近盖子2114上的开口2724的受限部分2732的位置。如图32和图33进一步所示,移液管尖端2730被撤出,留下所述管2728在转子2102内。图33还示出了用于固定管的示范性适配移液管尖端3334。如所示,该适配移液管尖端3334包括被楔入所述管的圆锥部分内的球形部,从而将所述管从所述系统上移除或者将所述管应用于所述系统。替换地,在将管送入和移出离心机2110期间也能使用固定管的其他方案。

[0090] 所述离心机系统还被附接到真空系统,用于接收破乳之后的所述不混溶相,比如油。如图34和图35所示,真空系统通过管3406被联接到离心机3402。管3406包括从离心机3402的上唇缘排出油的部分。另外,该管包括从围绕转子的油槽排出油的部分。被收入管3406中的油流入接收部3408。真空腔3410被设置在所述接收部3408的上方。具体地,适配器3514通过管3406接收油,将所述油沉降到接收部3408内并通过适配器3514将真空腔3410内吸成真空。所述真空腔包括端口3512用于接收通往真空泵的管。

[0091] 所述系统还包括用于存储试剂的架子,所述架子用于在比如乳液生成或浓缩的过程中保持将要被使用的管。例如,如图36所示,架子3602包括被配置以接收管坯3606的开口3604。在一个例子中,所述管坯3606能存储试剂。在另一个实施例中,所述管坯3606包括用于执行各种功能的空管,比如清洗或浓缩。

[0092] 当被用于浓缩系统中时,所述试剂管保持器3602还可以包括作为使用磁性颗粒的浓缩过程的一部分而被使用的磁性系统。例如,所述磁性系统包括被固定到轨道系统3612并能通过旋动装置3610沿该轨道系统3612往复移动的可移动磁性板3608。虽然旋动装置3610被示出,但是其他的系统(比如气动装置、弹簧能动装置、或其他机构)能被使用,从而驱动该磁性板3608靠近或远离所述试剂保持器3602。同时所述磁性板被示出为将磁体应用在所述管的侧部。但是,替换地,该磁体能被应用于所述管的底部。

[0093] 任选地,所述试剂保持器3602是一种温度受控的试剂管保持器,比如包括加热器。具体地,被加热的试剂管保持器能帮助融化和其他功能。

[0094] 所述系统还包括装载离心机。例如,如图37和图38所示,桶3704被配置以保持测序装置3706比如测序芯片,并被固定到珠装载离心机的转子3702。如图38所示,通过改变桶3808的构型操控芯片3810的开口的定向。替换地,所述桶被配置以保持多个不同的芯片构型。转子上的结构防止所述桶和测序装置的内旋。替换地,转子上的结构允许所述桶外旋从而将角度从竖直变为小于竖直。

[0095] 任选地,所述系统还通过使用试剂盒被简化。所述试剂盒被配置以装配在试剂保持器内。在一个例子中,所述试剂盒被用于形成乳液或包含清洗溶液。在另一个实施例中,所述试剂盒被配置用于执行浓缩功能。还包括存储被用于破乳离心机的表面活性剂溶液的其他试剂盒。任选地,所述试剂盒被预填充并被箔片密封,从而使该试剂盒在使用者几乎没有额外动作的情况下就被投入所述装置内。在具体的实施例中,图39中所示的试剂盒包括管3904形成在其中的条3902。所述条包括通过条延伸部3908与一组管3904分开的其他管3906。

[0096] 在实践中,工作流程包括预备一种主混合物。例如,水、扩增混合物、酶、库、和共轭颗粒被输送到管并混合。所述试剂能被存储在试剂架1616上或者冷冻试剂架1610上,如图17所示。

[0097] 乳液能被形成。例如,不混溶液体(比如油)被输送到乳化管。主混合物也被输送到该乳化管,通过重复地抽吸和沉积该混合物形成乳液。形成后,乳液被输送到被设置在热循环器1612上的PCR板。任选地,乳化和装板被执行不止一次。

[0098] 所述过程还包括扩增以将样品库扩增到共轭颗粒上。例如,在放置乳液的PCR板的每个孔的上方应用油。任选地,实体盖子被应用在PCR板上方。热循环器1612能热循环以执行PCR。PCR后,所述油从每个孔的顶部被吸走。

[0099] 所述过程还包括破乳和清洗乳液。例如,所述系统能以回收溶液(比如表面活性剂溶液)装填转子管。所述转子管被收纳在破乳离心机内。所述离心机能旋转,额外的回收溶液被应用于转子顶部的抛掷器。在离心机达到所需转速后,所述管通过给抛掷器应用回收溶液而被注满回收溶液。

[0100] 被扩增乳液能从PCR板的孔被吸出,并被分散到抛掷器内。随着乳液从PCR板的每个孔被获取并被应用到离心机中,被扩增颗粒能在转子管的底部形成球珠。额外的回收溶液被应用于抛掷器。另外,清洗溶液被应用于抛掷器。所述离心机能被停止。任选地,部分回收溶液能被取出且所述球珠能被重新悬浮。被扩增颗粒已经被重新悬浮后,该颗粒被从离心机中取出。

[0101] 另外,被扩增颗粒能被浓缩。例如,能通过在磁性珠附近对管应用磁体从而将磁性珠吸附在管壁上而冲洗磁性珠。来自破乳离心机的被扩增颗粒被应用于磁性珠。磁体被从系统移走,所述被扩增颗粒与磁性珠混合从而将被扩增颗粒捕获在磁性珠上。被附接到磁性珠的被扩增颗粒通过磁体被捕获,所述溶液以清洗溶液被清洗。磁体被移走,管以冲洗溶液被重新填充。所述过程被重复几次,以清洗没有被扩增的颗粒以及从系统中去除其他杂质。变性剂被加入以从被扩增颗粒中分离出磁性颗粒。磁性颗粒利用磁体被捕获,被扩增颗粒被输送到不同的管。

[0102] 任选地,还通过将所述颗粒应用于破乳离心机管中,旋转所述被扩增颗粒,然后小心取出清洗溶液,来进一步清洗被扩增颗粒。被浓缩的被扩增颗粒能被重新悬浮。

[0103] 在准备测序时,引物被加入所述颗粒。所述颗粒被送到热单元,使引物与被扩增颗粒上的目标多核苷酸混合。聚合酶也能被加入。

[0104] 以湿润剂对被设置在装载离心机1616上的测序装置进行冲洗。从测序装置上收集多余的湿润剂。所述测序装置还以退火缓冲液进行冲洗,多余的退火缓冲液被收集并弃置。为测序所准备的被扩增颗粒的等份试样能通过输送等份试样、去除多余等份试样以及离心分离等份试样的各种组合被输送到测序装置。

[0105] 在一个实施例中,一种系统包括联接到移液管尖端的注射泵、驱动该移液管尖端的平移装置、浓缩装置、以及离心装置。所述浓缩装置包括混合管以及相对于该混合管可移动的磁性装置。所述离心装置包括转子和固定测序装置的桶。所述平移装置将移液管尖端定位到所述混合管的附近和所述测序装置的附近。

[0106] 在另一个实施例中,一种设备包括电机、转子、以及被附接到所述转子且被配置以接收测序装置的桶。在一个例子中,图41、图42、和图43示出了附接到离心机电机以将球珠装载到测序装置上的示范转子4100。所述转子4100包括至少两个桶4102,所述桶能从平行于转子4100的旋转平面的水平位置移动到接近垂直于转子4100的旋转平面的位置,或者甚至是倒置且接近平行于转子4100的旋转平面的位置。

[0107] 在所举例子中,当上板4104相对于下板4106被驱动时,杠杆臂4112控制所述桶4102的位置。例如,上板4104能被外置附接的致动器4108驱动。所述致动器是一种线性致动器、螺旋致动器、或者它们的任意组合。具体地,下臂4110被枢转地联接到下板4106,并且在与下臂4110被联接到下板4106的端部相反的端部被枢转地联接到杠杆臂4112或上臂4114。上臂4114在与上臂4110被联接到下板4106的位置相反的位置上被枢转地联接到上板4104。杠杆臂4112在与它被联接到所述桶4102的端部相反的端部被枢转地联接到上板4104。下臂4110能在上板4104处的接点和桶4102处的接点之间的位置被联接到杠杆臂4112。

[0108] 当上板4104被驱动远离下板4106时,下臂4110朝着转子4100的旋转轴线向内移动。因此,下臂4112被驱动到更加竖直的位置,同时所述桶4102被驱动到水平位置。当上板4104被朝着下板4106驱动时,下臂4110背离转子4100的旋转轴线被向外驱动,致使下臂4112移动到更加水平的位置,从而将所述桶4102提升到相对于水平线倾斜的位置。虽然图41、图42和图43中所示的例子示出了一种两个桶系统,但是所述系统可以包括四个桶、六个桶或更多。

[0109] 在使用中,测序装置(比如带流动单元的测序芯片)能被放置在转子桶4102内。含有扩增珠的溶液的等份试样能被放置在测序装置的流动单元内。转子4100能被转动且所述上板4104被操控,从而将所述桶4102和所述测序装置定位到水平位置或其他位置,以有利于将球珠装载到测序装置的孔内。在一个例子中,所述桶4102能处于接近水平的位置,或者作为驱使含有球珠的溶液往复穿过测序装置表面的过程的一部分能在小于90°位置或大于90°位置之间被往复驱动。

[0110] 在一个替换性实施例中,芯片桶和芯片在离心分离期间所保持的角度通过偏重的桶和基于方向的止挡被操控。例如,图44、图45和图46示出了包含通过轴4408被联接到桶或载体4404的转子板4402的示范转子4400。所述轴4408能延伸穿过转子板4402上的凹槽或部分地延伸穿过该凹槽。在另一个例子中,轴4408由从转子板4402伸入所述凹槽内的两个圆柱延伸部构成。所述桶或载体4404被可滑动地附接到该轴4408,并且能依据转子4402的运动方向沿轴4408滑动。另外,所述载体或桶4404能围绕该轴4408转动。具体地,所述桶或载体4404偏重,从而当转子板4402旋转时,所述桶或载体4404绕轴线4408朝着垂直于转子板4402的旋转平面的位置转动。

[0111] 所述桶或载体4404被配置以接收电子装置4416,比如测序装置。该电子装置4416任选地能通过夹持器4406被固定在载体或桶4404内。所述载体或桶4404还包括定位凸舌或止挡4410和4412。所述定位凸舌4410和4412根据转子板4402的旋转方向限制绕轴4408的转动程度。例如,如图45所示,当转子板4402顺时针转动时,所述桶或载体4404沿轴4408以逆时针方向滑动。所述定位凸舌4410能接合转子板4402,从而设定所述桶或载体4404的位置并限制桶或载体绕轴4408相对于旋转平面的转动。定位凸舌4412被配置从而在所述桶或载体4404沿轴4408以逆时针方向滑动时,使所述定位凸舌4412不接合转子板4402。

[0112] 在图46所示的另一个例子中,转子4402沿逆时针方向转动。所述载体或桶4404沿轴4408以顺时针方向滑动。定位凸舌4412接合转子板4402,从而限制桶或载体4404绕轴4408的旋转程度。定位凸舌4410能随意转动并且不接合转子板4402。因此,通过所述定位凸舌4410和4412的位置和转子板4402的转动方向限定芯片或电子装置在离心分离期间在所述桶内的角度。

[0113] 在一个例子中,当转子沿一个方向旋转时,所述载体4404转动第一角度,当转子沿第二方向旋转时所述载体转动第二角度。第一角度相对于转子的旋转平面在 $70^{\circ}$ 至 $110^{\circ}$ 的范围内。例如,所述第一角度相对于所述平面在 $80^{\circ}$ 至 $95^{\circ}$ 的范围内。在另一个例子中,第二角度相对于所述平面在 $20^{\circ}$ 至 $65^{\circ}$ 的范围内。例如,第二角度相对于所述平面在 $35^{\circ}$ 至 $50^{\circ}$ 的范围内。

[0114] 图47包含示范性载体或桶4702的图像。所述载体或桶4702能在4710处接合轴。此外,所述桶或载体4702被配置以接收电子装置4704,比如测序装置。所述电子装置4704包括流体端口4712或4714。夹持器4706能接合该电子装置4704从而将该电子装置4704固定到载体4702。具体地,所述夹持器4706包含接合电子装置4704的流体端口4712或4714的部分。所述桶或载体4702包括基于旋转方向限制所述桶或载体4702相对于离心机旋转平面的转动的定位凸舌,比如凸舌4708。

[0115] 在其他的示范实施例中,图48示出了系统4800中所使用的部件的示范性布置。例如,系统4800包括干净尖端架4802、冷却器单元4804、以及试剂单元4806。任选地,所述冷却器单元4804和试剂架4806是温度受控的。

[0116] 另外,所述系统包括热循环器4810。所述热循环器4810能循环乳液或溶液的温度。替换地,所述热循环器4810在一段时间内被保持在恒定的温度下。所述热循环器包括在操作期间夹在热循环器上方的盖子4818。

[0117] 另外,所述系统4800包括芯片装载离心机4808,所述芯片装载离心机包括转子和接收电子装置的桶。系统4800还包括一个或多个离心机4814。具体地,离心机4814被用于破乳和清洗溶液。任选地,所述离心机4808或4814包括在运行时设置在离心机上方的盖子。

[0118] 系统4800还包括浓缩模块4812。具体地,浓缩模块4812包括利于通过磁性颗粒进行浓缩的磁性装置。所述系统4800还包括用过的尖端架4816。

[0119] 图49包含示范性热循环器4900的图像。所述热循环器4900包括托盘4906,多孔板、管组、或其他的热板被设置在该托盘上。温度由Peltier装置驱动。所述热循环器还包括冷源4902和风扇4904。

[0120] 图50包含示范性浓缩模块5000的图像。浓缩模块5000包括磁性板5002,磁性板5002相对于机架5006内的管被自动化机构5004驱动就位。在就位后,形成贯穿3至8个管的磁场。另外,该浓缩模块5000包括加热器5008。在实践中,溶液被放置在所述机架上或者所述机架5006上的所述管内。热量能通过加热器5008被施加,或者可以通过所述自动化机构5004将磁场定位在所述管附近。

[0121] 图51包含配合热循环器使用的替换板的图像。例如,所述板5102被配置以接收电子装置5104,比如测序装置。在一个例子中,该板包括模仿管的带图案表面5106,从而增进与热循环器的接触。通过移液系统,溶液被用于该电子装置5104和退出该电子装置5104。电子装置5104的温度被控制,且任选地通过热循环器设备被循环。所述板被用于芯片上的PCR或RPA。在所述例子中,之前所述的扩增溶液被直接用于该测序装置,任选地不含珠。测序装置的温度被控制以利于PCR或RPA。然后所述测序装置被清洗并为在测序系统中的使用做准备。

[0122] 如图52所示,轨道系统5202提供三维移动以定位移液系统5206的端部,移液系统按需要抽吸和沉积溶液。所述系统还包括带有底座和存储装置的平台5204,所述存储装置

存储执行该系统的功能所要使用的尖端、管和试剂。另外，摄像机系统5208被安装在移液系统5206的附近。摄像机5208能构成用于校准和控制轨道系统5202的移动的观测系统的一部分，能对被设置在平台5204上的耗材执行装载检查，以及能检查尖端到移液系统5206的正确附接与脱离。

[0123] 在一个例子中，该系统能使用摄像机5208来检查耗材已经为在系统运行期间的使用被正确地装载。例如，摄像机5208能拍摄架子或装置。该系统能分析这些影像，例如，识别影像中的特征比如管或尖端的圆形特征。在一个例子中，所述影像可以被过滤，过滤后的影像中的特征被分析。具体地，能基于一列地址顺序地提供表示管或尖端的存在或缺失的一串Boolean值。该串Boolean值被提供给处理器，处理器能确定耗材是否已经被正确地装载在架子托盘上。在发现错误时向用户报警。

[0124] 在另一个例子中，该系统能执行卸料检查，以确定用过的耗材是否已经在系统清理之前被移除。例如，系统能使用摄像机5208来拍摄架子或装置的影像，从而探测应当被移除的耗材是否存在。在一个具体的例子中，该系统能在用过的耗材尚未从系统工作台上移除时阻止系统自动清洁的发生。

[0125] 在图53所示的另一个例子中，该系统能执行尖端检查以确定移液管尖端到移液管系统的正确附接。例如，摄像机5304拍摄尖端5302的影像。在具体的例子中，摄像机5304被倾斜以获得该尖端5302的透视图。倾斜角度相对于竖直线在 $1^{\circ}$ 至 $20^{\circ}$ 之间，比如 $1^{\circ}$ 至 $10^{\circ}$ 之间或者 $2^{\circ}$ 至 $7^{\circ}$ 之间。通过尖端5302的透视图，摄像机和系统能确定尖端的端部宽度和尖端的长度，从而确定该尖端是否以一个相对于穿过移液管系统的轴线的角度被设置，或者确定尖端已经被附接。

[0126] 另外，该观测系统能被校准以确定轨道系统在三个方向上的位置。例如，如图54所示，该系统包括校准孔5402。移液管系统的端部被定位在该校准孔内，并且当移液管端部位于校准孔5402内时系统的影像被拍摄。当移液管系统沿Z-方向（竖直）上移同时保持X-和Y-方向（水平）不变时，另外的影像能被拍摄。

[0127] 例如，如图55所示，一种方法5500包括将移液管器械指向校准孔，如5502所示。该移液管器械被人工地或电子地指向校准孔。所述校准孔代表Z-方向上的零高度。当移液管沿Z-方向移动时，如5504所示，校准孔的影像被拍摄，如5506所示。相应的影像和Z-位置被用于校准该系统的竖直定位，如5508所示，从而通过该观测系统控制轨道系统的竖直移动。

[0128] 回到图54，另一个校准板5404包括校准标记5406。如图54所示，所述校准标记5406是暗斑。能使用其他的校准标记，比如十字、直线、条形码、或网格。

[0129] 如图56所示，一种用于校准的方法5600包括拍摄校准板，如5602所示。根据摄像机的角度，校准板的影像可以表现出与水平距离相关的扭曲。

[0130] 校准板的影像能被用于校准距离定位，如5604所示。例如，远离摄像机的管或托盘可能看起来是被扭曲的。通过该校准，摄像机能确定到所述管或托盘的距离。例如，当向一个孔移动时，该系统对该孔进行拍摄，如5606所示，并通过使用该校准过的距离定位来帮助处理该孔的影像以确定到该孔的距离，如5608所示。然后该系统向该孔移动所确定的距离。

[0131] 在另一个例子中，该系统使用影像来校准离心机转子的定位。例如，离心机可被引导到一个起始刻度。该系统拍摄转子的影像，并确定相对于所需位置的角度偏差。该角度偏差被用于确定将系统从起始刻度移动到所需位置的转动计数。所述计数被存储在离心机的

编码器内。通过所述方式,离心机能被引导到一个起始刻度,然后被驱动到所需位置。

[0132] 额外地或替换地,当移液管尖端被固定到移液管系统后,Z-轴校准能被实施。例如,通过调节轨道系统的高度直到移液管尖端触及校准面来确定移液管尖端的终点。在具体例子中,该系统能通过使用移液管系统进行压力变化的测试来探测到移液管尖端触及校准面。

[0133] 例如,所述系统可以移动到移液管尖端架,移液管系统能被附接到移液管尖端。影像系统能确定正确的尖端被附接,并评估该尖端是否以竖直的位置被附接。然后所述系统将移液管尖端移动到校准点。如图57所示,一种方法5700包括开启穿过移液管尖端的流体流动,如5702所示。例如,移液管系统可以通过移液管尖端吸取或排出气体。然后所述系统将所述尖端沿Z-方向移动到触垫,如5704所示。

[0134] 当移液管系统探测到压力变化时,所述系统停止沿Z-方向的移动,如5706所示。具体地,当该尖端接近并接触校准面时,经该尖端的流体流动引起压力变化。例如,如果移液管系统正在通过尖端排出气体,该系统在所述尖端接触校准面时经历压力增加。在另一个实施例中,当移液管系统正通过移液管尖端吸入空气时,该系统在所述尖端接触校准面时可能经历压力下降。

[0135] 当压力变化被探测到时,所述系统利用轨道系统的定位能校准移液管尖端的终点的Z-轴位置,如5708所示。在一个例子中,该校准面是一个平坦表面。该表面是一种硬表面或一种弹性表面。在另一个例子中,该表面是管或孔的底部。

[0136] 在另一个实施例中,一种用于准备测序装置的方法包括使用被联接到注射泵的平移装置将含有被扩增颗粒的水分散体输送到浓缩管,浓缩所述被扩增颗粒,将浓缩后的被扩增颗粒输送到被放置在离心装置的托盘上的测序装置,然后对该测序装置进行离心分离。

[0137] 所公开的系统和方法提供了包括使扩增程序、浓缩程序、和装载程序中的可变性降低的技术优点。变化上的这种降低对与测序性能相关联的参数有明显的影响。具体地,所述装置和相关的方法提供来自指定传感器阵列的AQ17读数的增加数量。

[0138] 在第一方案中,一种校准系统的方法包括将移液管尖端附接到被联接到平移装置的注射泵,开启经该移液管尖端的流体流动,利用该平移装置将该移液管尖端朝接触面移动,当注射泵探测到压力变化时根据该平移装置的位置校准该系统。

[0139] 在第一方案的一个例子中,所述平移装置能沿三个正交方向驱动注射泵。

[0140] 在第一方案的另一例子和上述例子中,开启流体流动包括利用注射泵经该移液管尖端吸入空气。例如,所述压力变化包括压力下降,该方法还包括当所述压力下降被探测到时停止朝接触面移动所述移液管尖端。

[0141] 在第一方案的另一例子和上述例子中,开启流体流动包括利用注射泵经该移液管尖端排出流体。例如,所述压力变化包括压力上升,该方法还包括当所述压力上升被探测到时停止朝接触面移动所述移液管尖端。

[0142] 在第一方案的另一例子和上述例子中,将所述移液管尖端附接到注射泵包括利用平移装置将注射泵的远端下降到移液管尖端内。

[0143] 在第一方案的另一例子和上述例子中,所述接触面是弹性表面。

[0144] 在第一方案的另一例子和上述例子中,所述接触面位于管或孔内。

[0145] 在第二方案中,一种离心机装置包括可操作以沿第一方向和沿相反于第一方向的第二方向旋转的电机,以及被联接到电机的转子。所述转子响应于所述电机在一个平面内沿第一方向或第二方向旋转。所述转子具有凹槽和从该凹槽的侧部伸出的轴。所述离心机装置还包括可滑动地且枢转地被联接到所述轴的载体。所述载体包括在第一侧上的第一凸舌和在第二侧上的第二凸舌。所述载体能沿着所述轴滑动并绕所述轴转动离开所述平面,还响应于转子沿第一方向的旋转以第一角度使转子接合第一凸舌。所述载体能沿着所述轴滑动并绕所述轴转动离开所述平面,还响应于转子沿第二方向的旋转以第二角度使第二凸舌接合转子。

[0146] 在第二方案的一个例子中,所述载体被配置以接收包含两个流体端口的测序部件。例如,所述两个流体端口向内面对转子的旋转轴线。在另一个例子中,所述离心机装置还包括将所述测序部件固定到所述载体的紧固件。在一个例子中,所述紧固件包括接合所述测序部件的两个流体端口的元件。

[0147] 在第二方案的另一个例子和上述例子中,所述第一角度相对于所述平面在 $70^{\circ}$ 至 $110^{\circ}$ 的范围内。例如,第一角度相对于所述平面在 $80^{\circ}$ 至 $95^{\circ}$ 的范围内。

[0148] 在第二方案的另一个例子和上述例子中,所述第二角度相对于所述平面在 $20^{\circ}$ 至 $65^{\circ}$ 的范围内。例如,第二角度相对于所述平面在 $35^{\circ}$ 至 $50^{\circ}$ 的范围内。

[0149] 在第二方案的另一个例子和上述例子中,所述轴至少部分地延伸穿过所述凹槽,在转子静止时所述载体至少部分地位于该凹槽内。

[0150] 在第三方案中,一种方法包括在一个平面内沿第一方向旋转转子。一个载体通过轴被联接到转子。该载体沿轴滑动并绕轴旋转,从而响应于转子沿第一方向的旋转通过第一凸舌以第一角度接合转子。所述方法还包括在所述平面内沿第二方向旋转转子。所述载体沿轴滑动并绕轴旋转,从而响应于转子沿第二方向的旋转通过第二凸舌以第二角度接合转子。所述第一角度大于所述第二角度。

[0151] 在第三方案的一个例子中,所述载体被配置以接收包含两个流体端口的测序部件。例如,所述两个流体端口向内面对转子的旋转轴线。在另一个例子中,所述方法还包括接合一个紧固件以将所述测序部件固定到所述载体。例如,所述紧固件包括接合所述测序部件的两个流体端口的元件。在另一个例子中,所述方法还包括在旋转之前将含有多核苷酸珠的溶液插入测序部件。在一个具体的例子中,当以第二角度旋转时,所述溶液的一部分离开所述两个流体端口的至少一个。

[0152] 在第三方案的另一个例子和上述例子中,所述第一角度相对于所述平面在 $70^{\circ}$ 至 $110^{\circ}$ 的范围内。例如,第一角度相对于所述平面在 $80^{\circ}$ 至 $95^{\circ}$ 的范围内。

[0153] 在第三方案的另一个例子和上述例子中,所述第二角度相对于所述平面在 $20^{\circ}$ 至 $65^{\circ}$ 的范围内。例如,第二角度相对于所述平面在 $35^{\circ}$ 至 $50^{\circ}$ 的范围内。

[0154] 在第三方案的另一个例子和上述例子中,所述轴至少部分地延伸穿过所述凹槽,在转子静止时所述载体至少部分地位于该凹槽内。

[0155] 在第四方案中,一种离心机包括在平面内旋转的转子、载体、上板、在第一端部处被枢转地联接到所述上板的第一臂。所述第一臂的第二端被枢转地联接到所述载体。所述离心机还包括在第一端部处被枢转地联接到转子的第二臂。所述第二臂的第二端在第一臂上的一个在第一臂的第一端和第二端之间的位置处被枢转地联接到第一臂。所述载体相对

于所述平面的角度根据所述上板的位置而改变。

[0156] 在第四方案的一个例子中,所述方法还包括被联接到所述上板从而沿垂直于所述平面的方向驱动该上板的致动器。

[0157] 在第四方案的另一个例子和上述例子中,所述载体被配置以接收包含两个流体端口的测序部件。例如,所述两个流体端口向内面对转子的旋转轴线。在另一个例子中,所述离心机还包括将所述测序部件固定到所述载体的紧固件。例如,所述紧固件包括接合所述测序部件的两个流体端口的元件。

[0158] 在第四方案的另一个例子和上述例子中,所述离心机还包括第三臂和第四臂。所述第三臂在该第三臂的第一端处被枢转地联接到所述上板。所述第三臂的第二端被枢转地联接到第四臂的第一端。所述第四臂的第二端被枢转地联接到转子。

[0159] 在第五方案中,一种离心机包括在平面内旋转的转子、被定位在转子的中心轴线上的抛掷器、以及被枢转地联接到转子的载体单元,所述抛掷器包含一个接收端口和具有与所述接收端口流体连通的远侧开口的臂,所述载体单元包括管的接收部。所述载体单元的重量被设计成在转子静止时将所述管定位在接近竖直的位置,并随着转子的旋转将所述管倾斜定位使得该管的开口指向抛掷器的远侧开口。

[0160] 在一个例子中,所述离心机还包括盖子。例如,所述盖子包括开口,该开口的一个边缘被定尺寸以接收所述管,该开口的第二边缘的尺寸被确定为小于所述管的唇缘。

[0161] 在第六方案中,一种方法包括使移液管系统的远端降低以接合托盘上的移液管尖端,升高所述远端,用摄像机拍摄该远端,然后比较来自影像的特征和预期的尖端特征。

[0162] 在一个例子中,所述特征是在移液管尖端的终点处的宽度。在另一个例子中,所述特征表示移液管尖端的长度。在另一个例子中,所述特征表示移液管尖端相对于注射泵的角度。

[0163] 在另一个例子中,所述摄像机被定位从而以一个相对于竖直线在 $1^{\circ}$ 至 $10^{\circ}$ 范围内的角度进行拍摄。

[0164] 在第七方案中,一种系统包括被联接到移液管尖端的注射泵、驱动移液管尖端的平移装置、浓缩系统、以及离心机装置。所述浓缩系统包括混合管和相对于该混合管可移动的磁性装置。所述离心机装置包括转子和固定测序装置的桶。所述平移装置将移液管尖端定位到所述混合管的附近和所述测序装置的附近。

[0165] 在第八方案中,一种用于准备测序装置的方法包括使用被联接到注射泵的平移装置将含有被扩增颗粒的水分散体输送到浓缩管,浓缩所述被扩增颗粒,将浓缩后的被扩增颗粒输送到被放置在离心装置的托盘上的测序装置,然后对该测序装置进行离心分离。

[0166] 注意到不是所有的在前面的一般说明或例子中被描述过的动作都是必要的,有些动作的一部分可能是不需要的,而且除了所描述过的之外一个或多个其他的动作可能被执行。另外,列出所述动作的顺序不是这些动作必须被执行的顺序。

[0167] 在前面的说明书中,参考具体实施例描述了原理。但是,本领域技术人员明白在不脱离下面权利要求所限定的本发明范围的前提下能实施各种改动和改变。所以,说明书和附图被认为是示意性的而不是限制性的,所有的改动都被包含在本发明的范围内。

[0168] 在本文中,术语“包括”、“包含”、“具有”或它们的其他变型是指一种非排他性的包含。例如,包含所列举特征的程序、方法、物件、或设备不是被限制为仅包含这些特征,而是

可能还包含没有列举出的其他特征或所述程序、方法、物件、或设备所固有的特征。另外，除非有明确的相反表示，“或”是指一种包含性的或而不是排他性的或。例如，条件A或B通过以下任何一条被满足：A为真（或存在）且B为假（或不存在）、A为假（或不存在）且B为真（或存在）、以及A和B均为真（或存在）。

[0169] 同样地，使用不定冠词“a”或“an”来描述本文中所述的元件和部件。这样做仅仅是为了方便和给出本发明范围的一个大概认知。上述描述应当被理解为包含一个或至少一个，另外单数形式也包含多个，除非明显有其他表示。

[0170] 在前面已经参考具体实施例描述了好处、其他优点、以及问题解决方案。但是所述的好处、优点、问题解决方案、以及可能使任何好处、优点、或解决方案被产生或者变得更加显著的任何特征并不构成任何或所有权利要求的关键、必要、或基本特征。

[0171] 在阅读了说明书以后，本领域技术人员将明白为了清楚而在本文的分散实施例的语境下被描述某些特征也可能以被组合在一个实施例中的形式被提供。反之，为了简要而在一个实施例的语境下被描述各种特征也可能分散地或者以任何分组合的形式被提供。另外，以范围的形式所提及到的值包括该范围内的每个值。

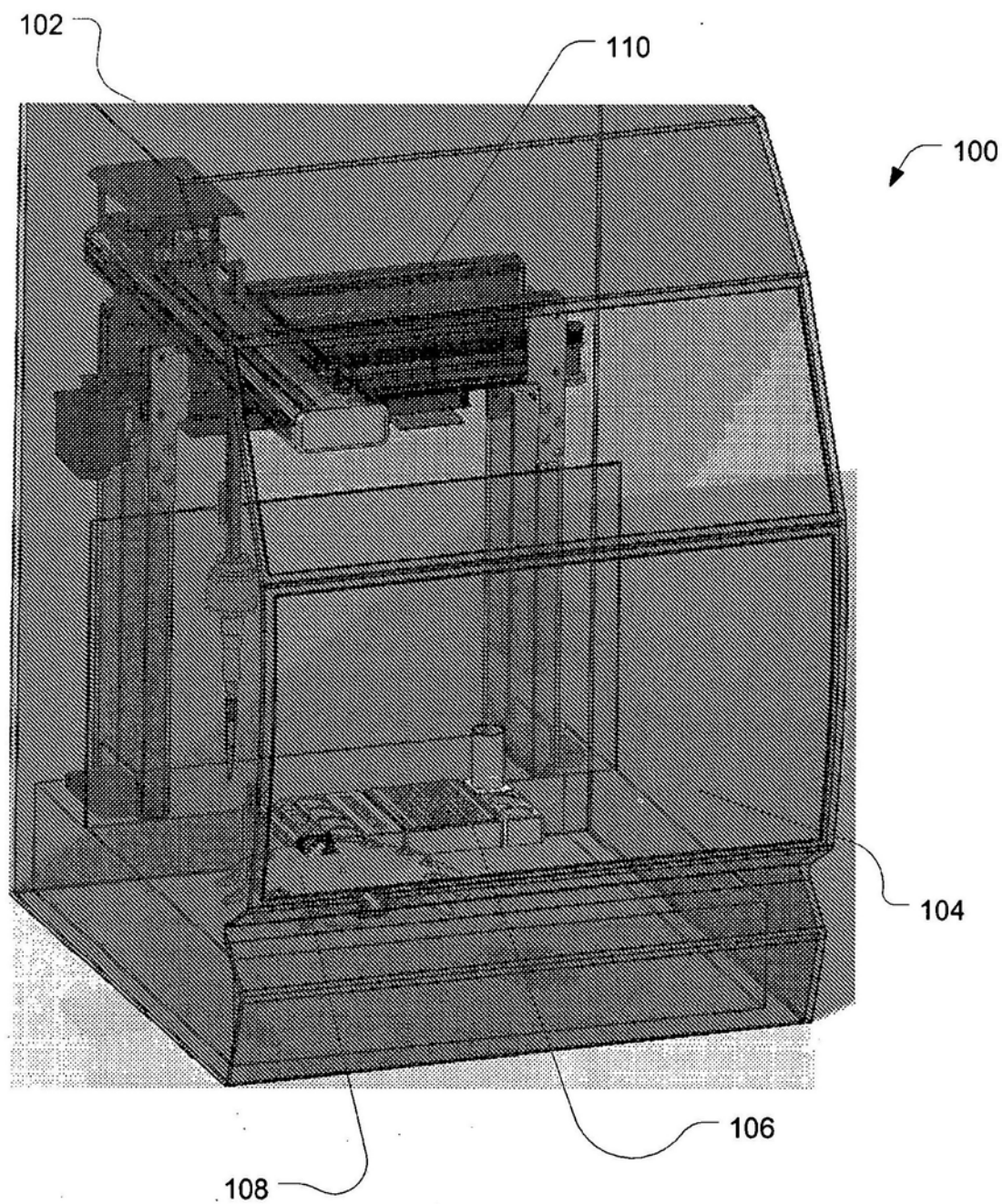


图1

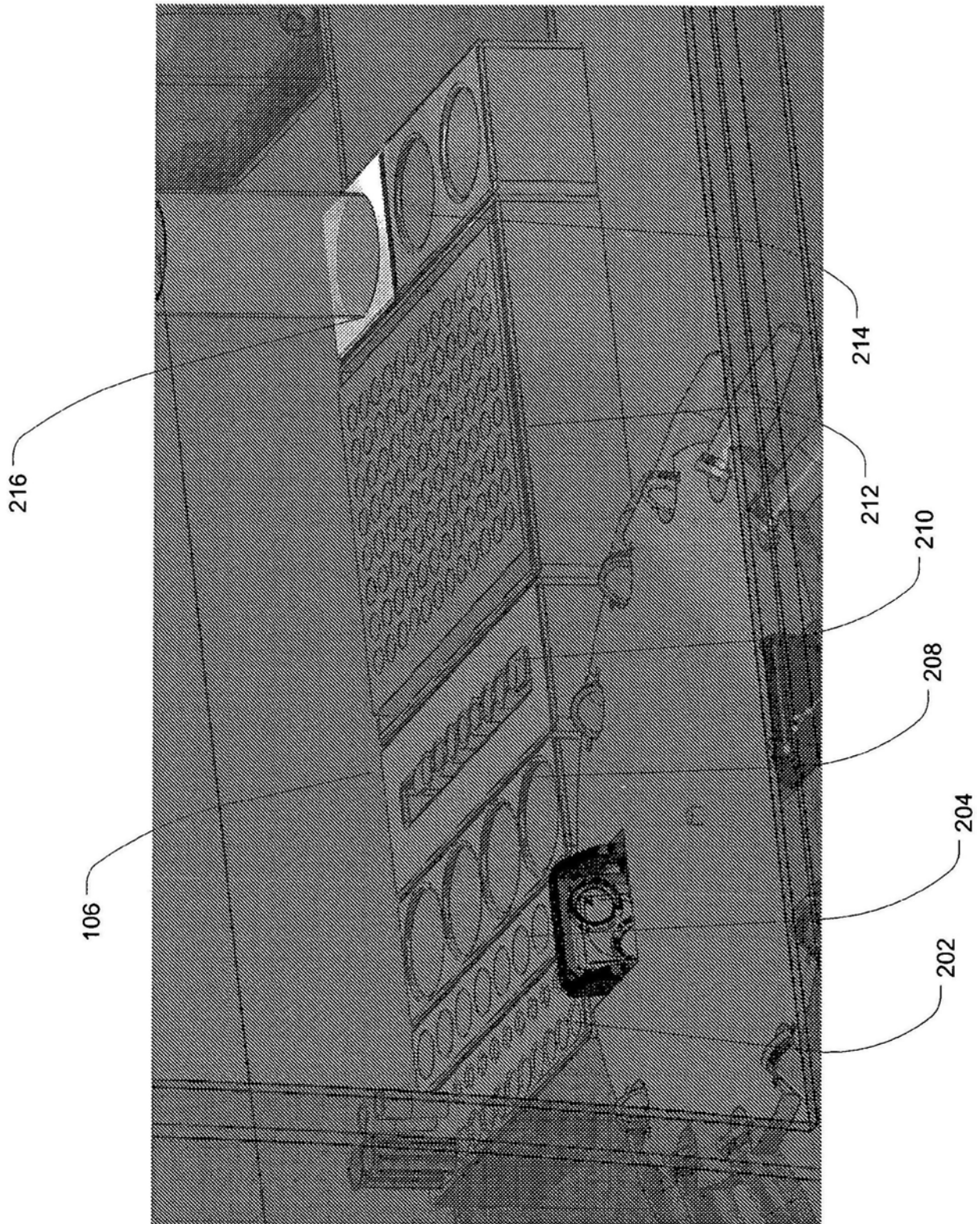


图2

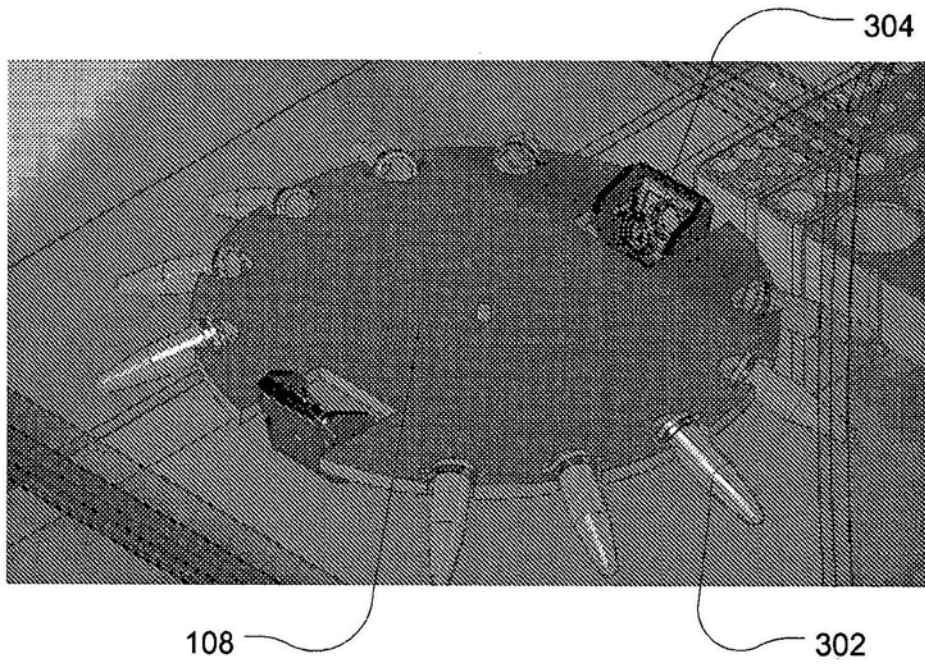


图3

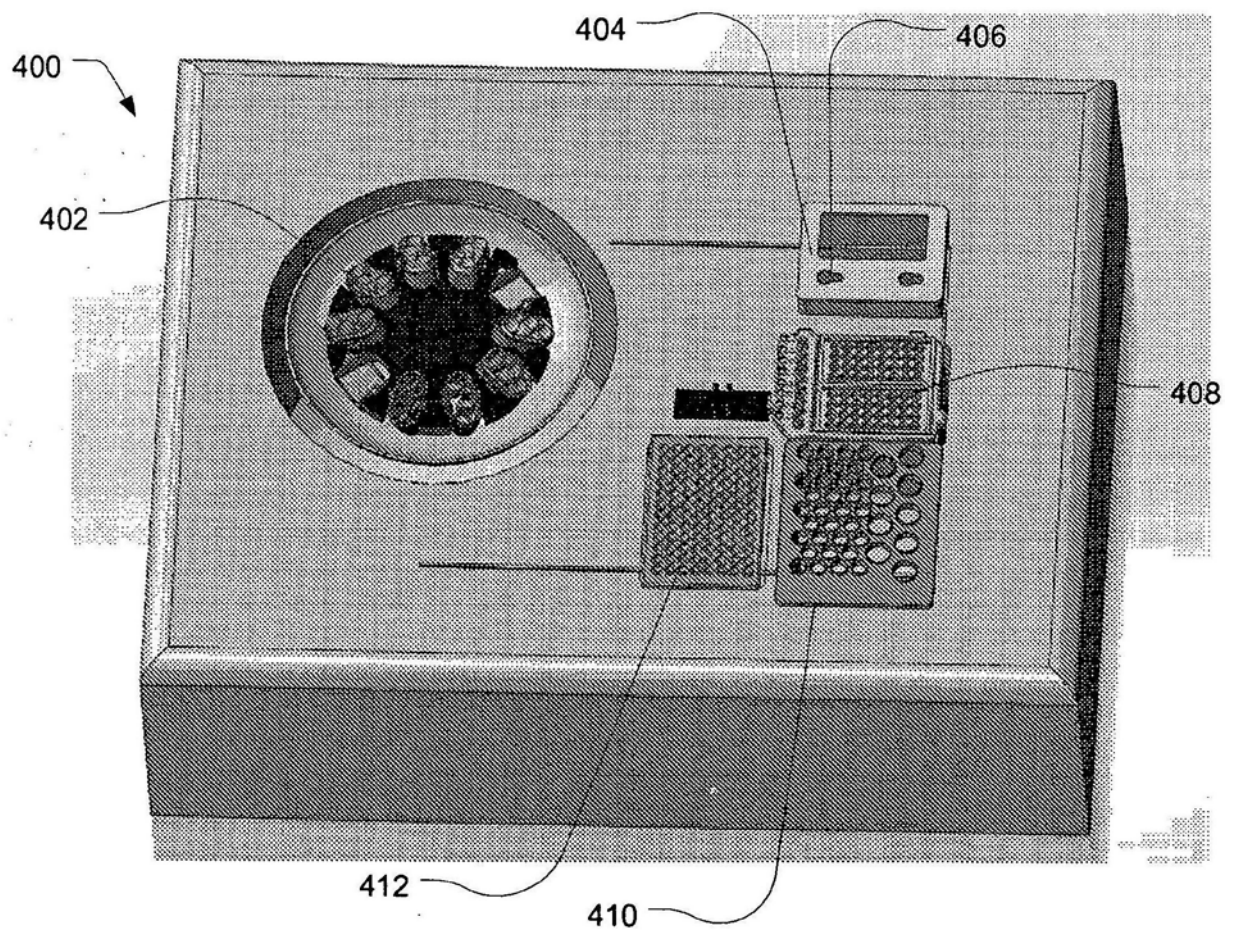


图4

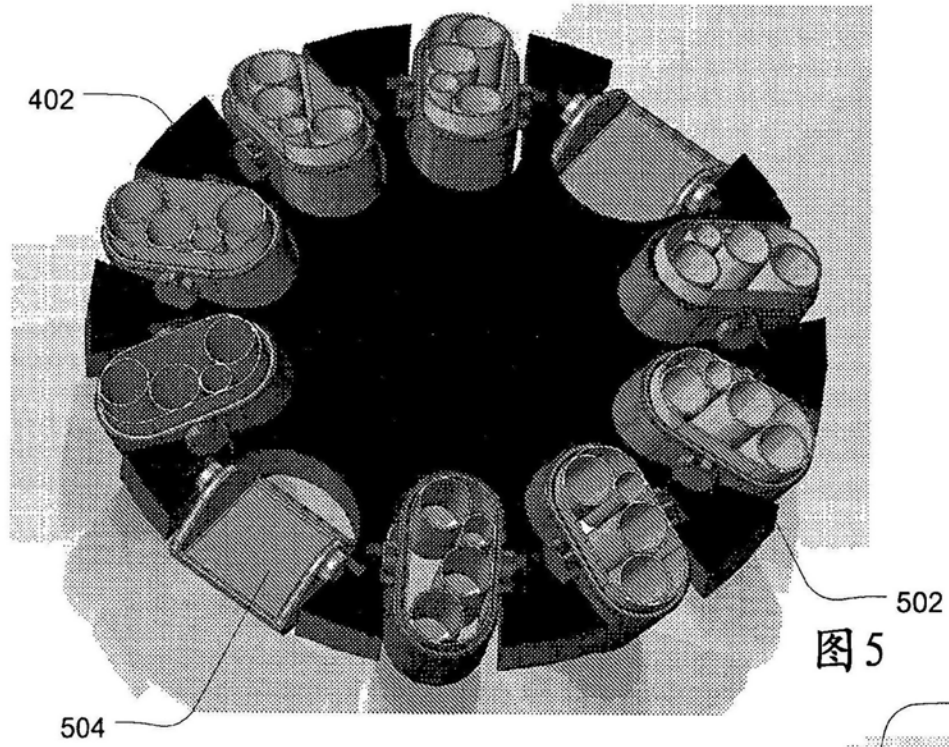


图 5

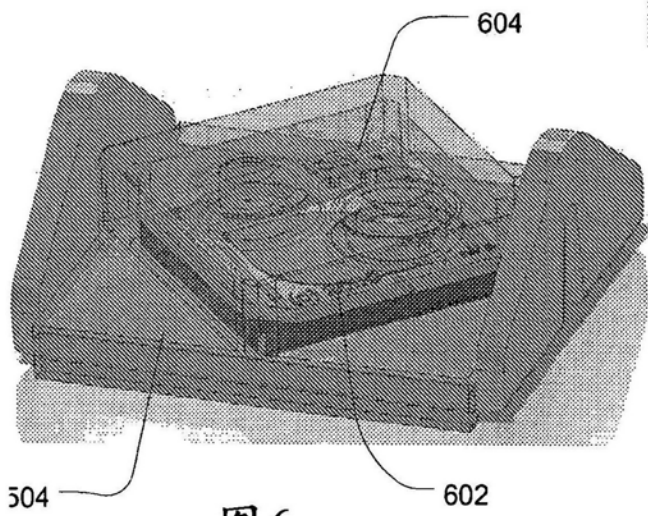


图 6

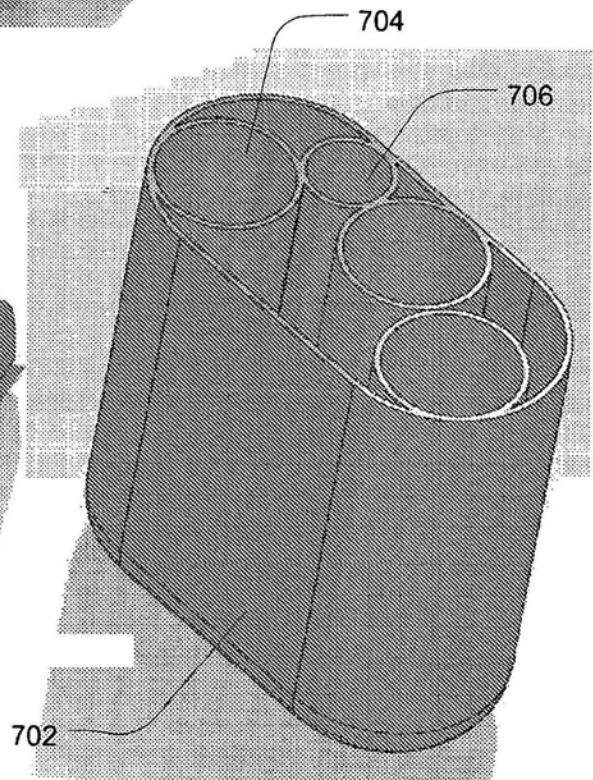


图 7

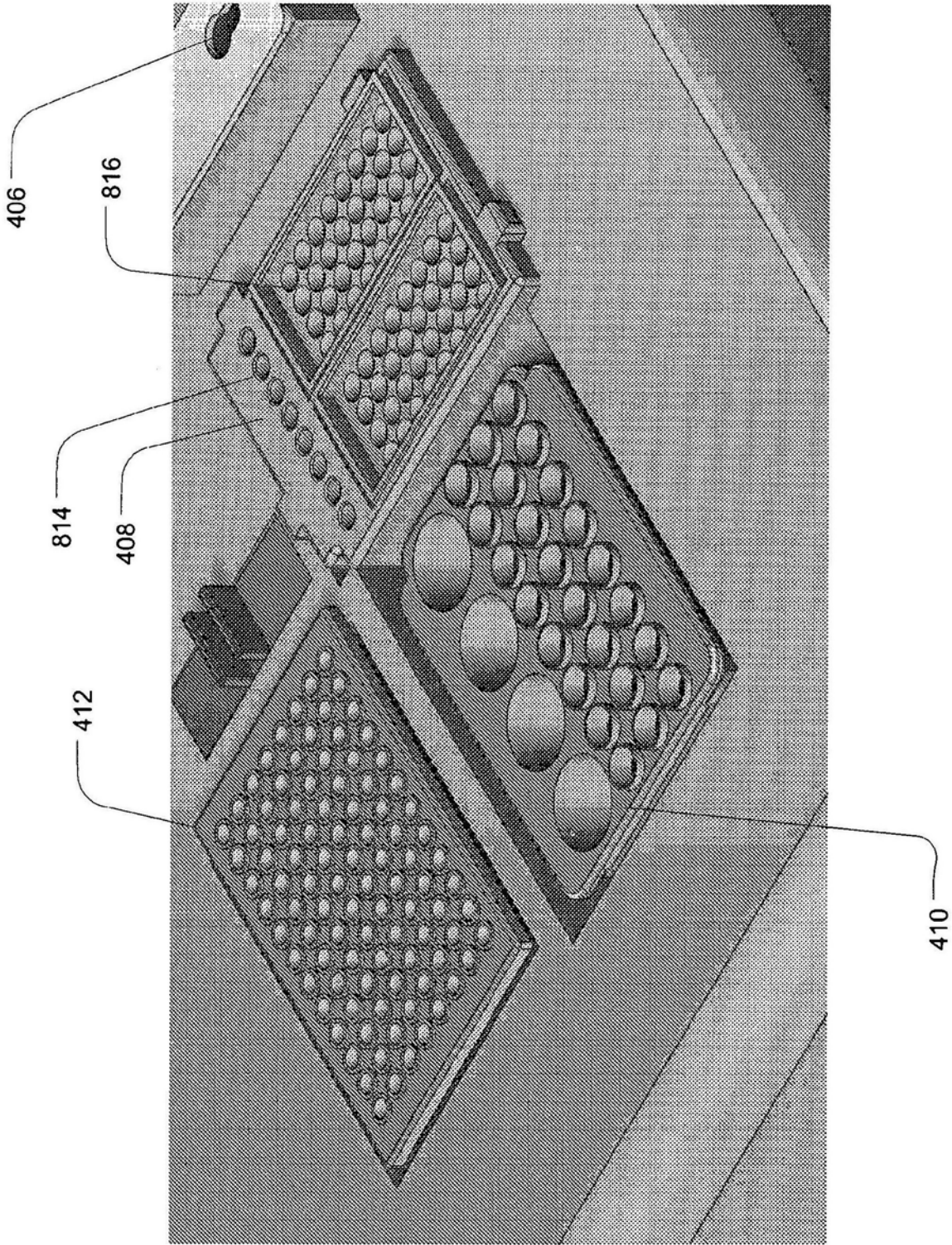


图8

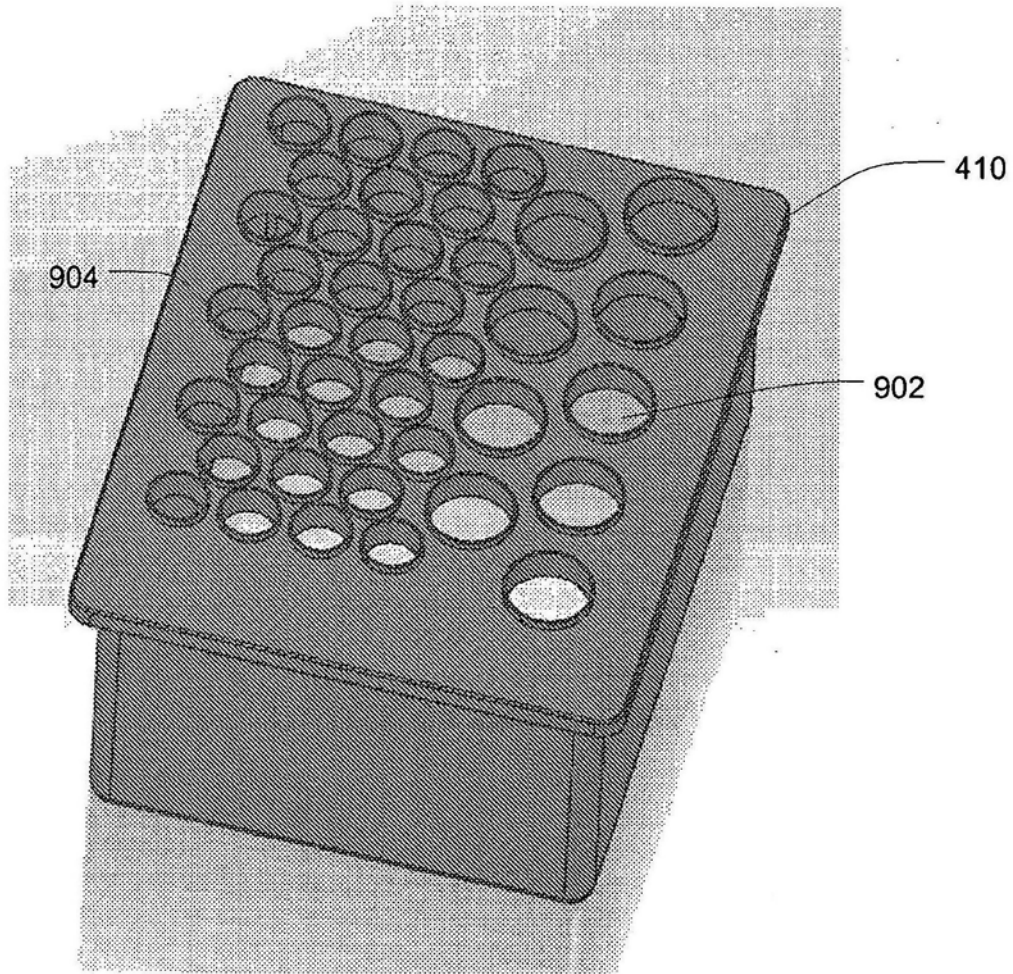


图9

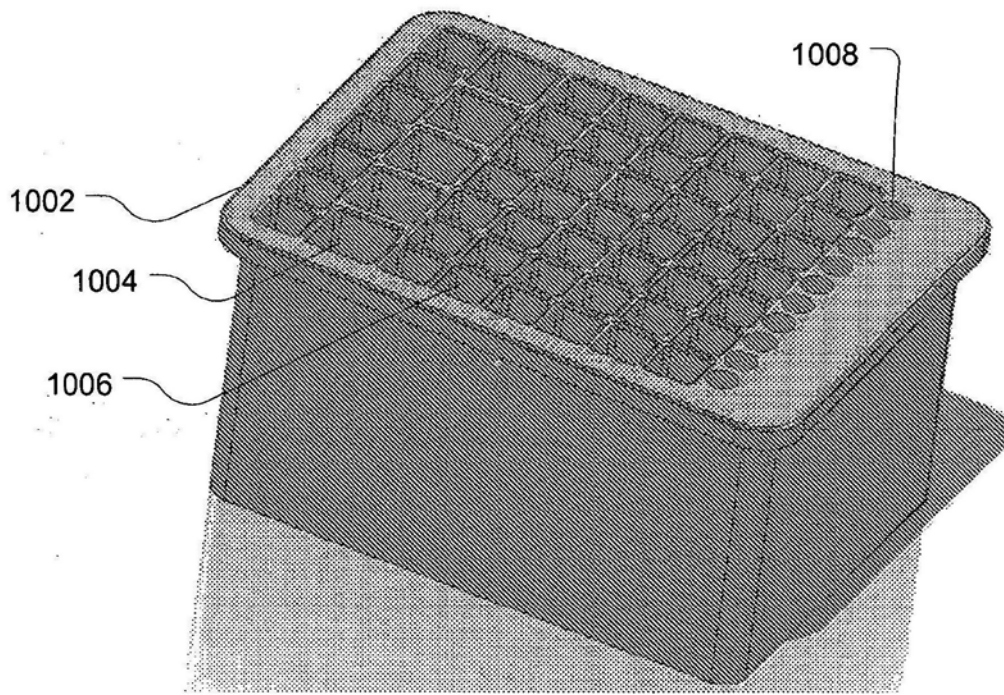


图10

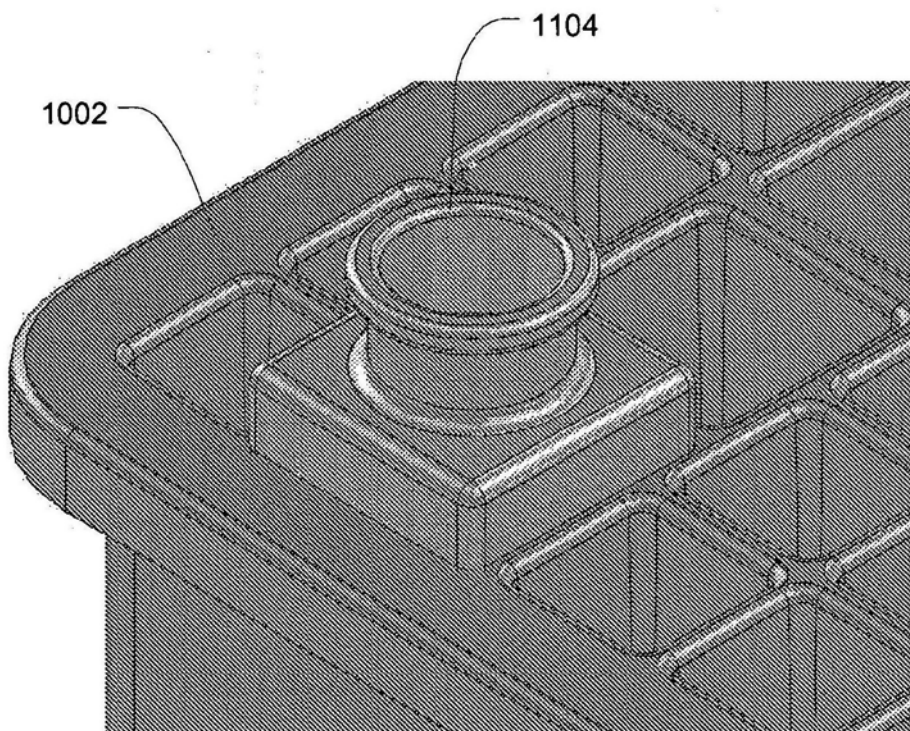


图11

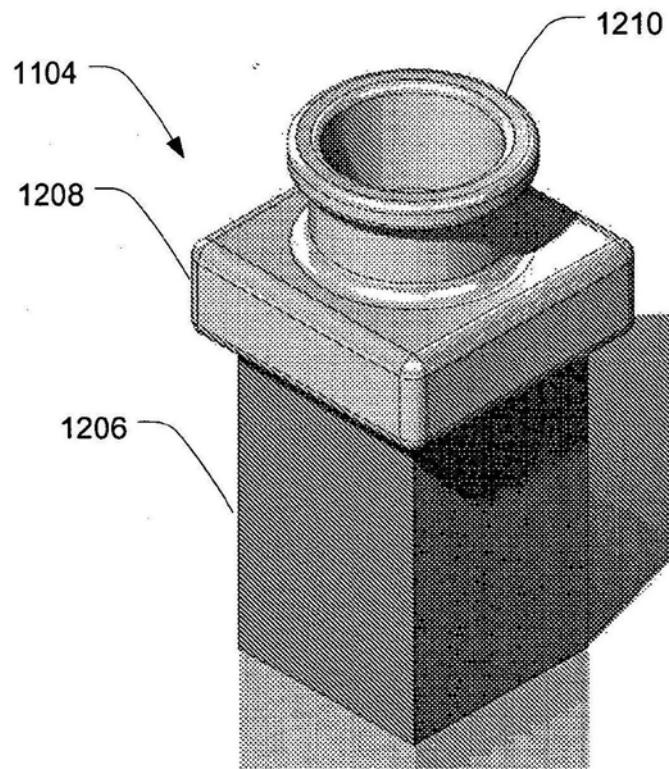


图12

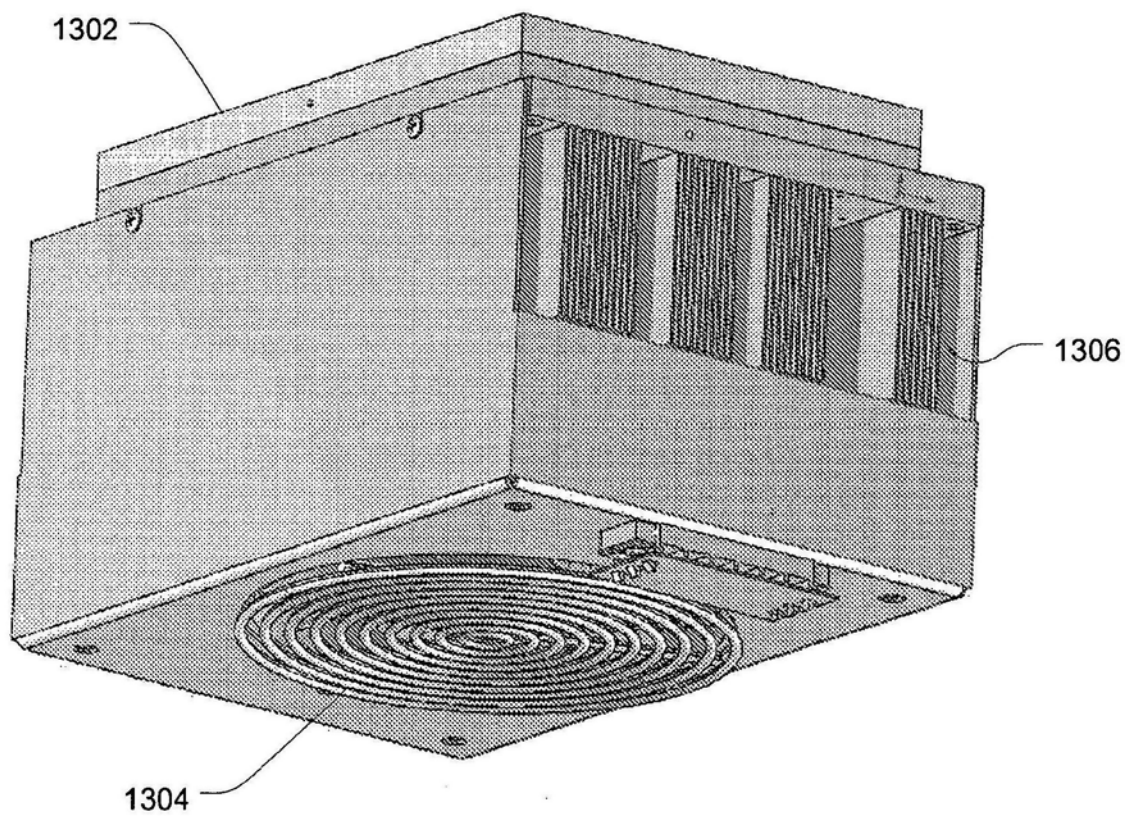


图13

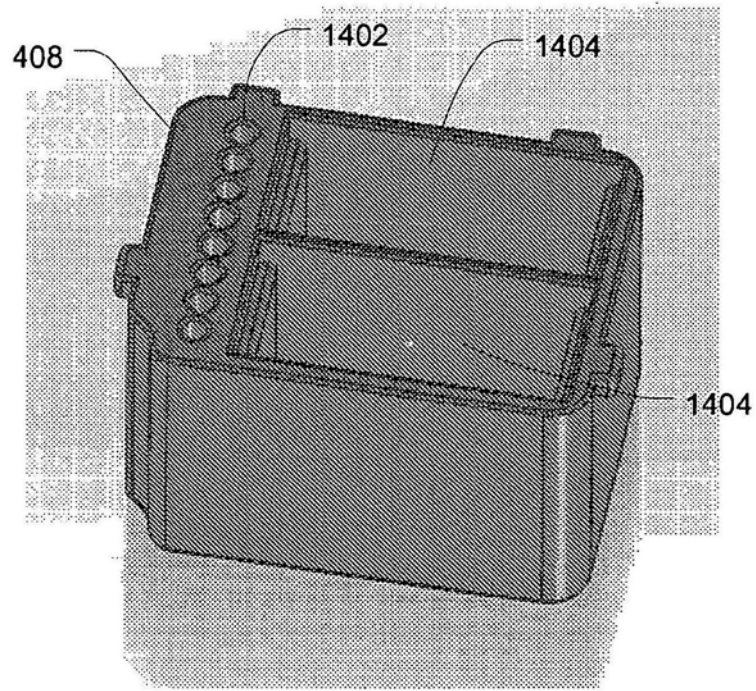


图14

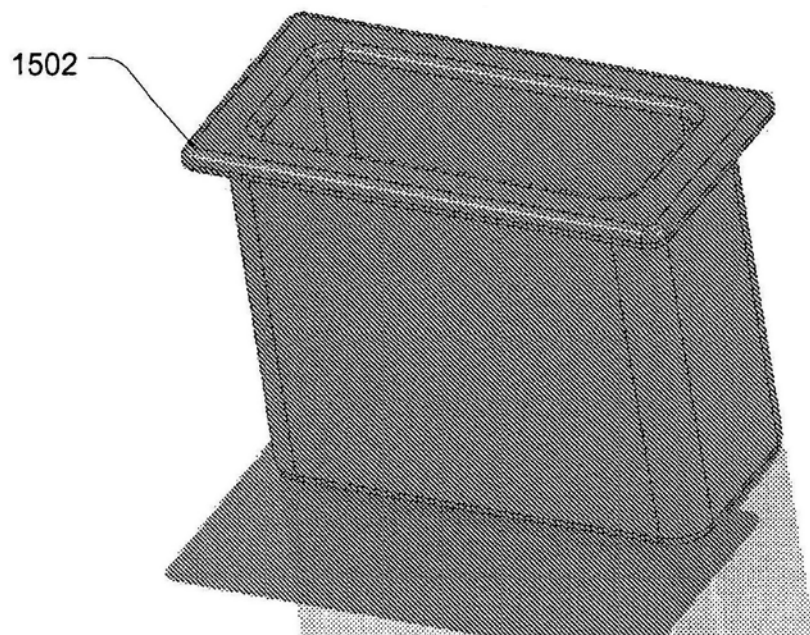
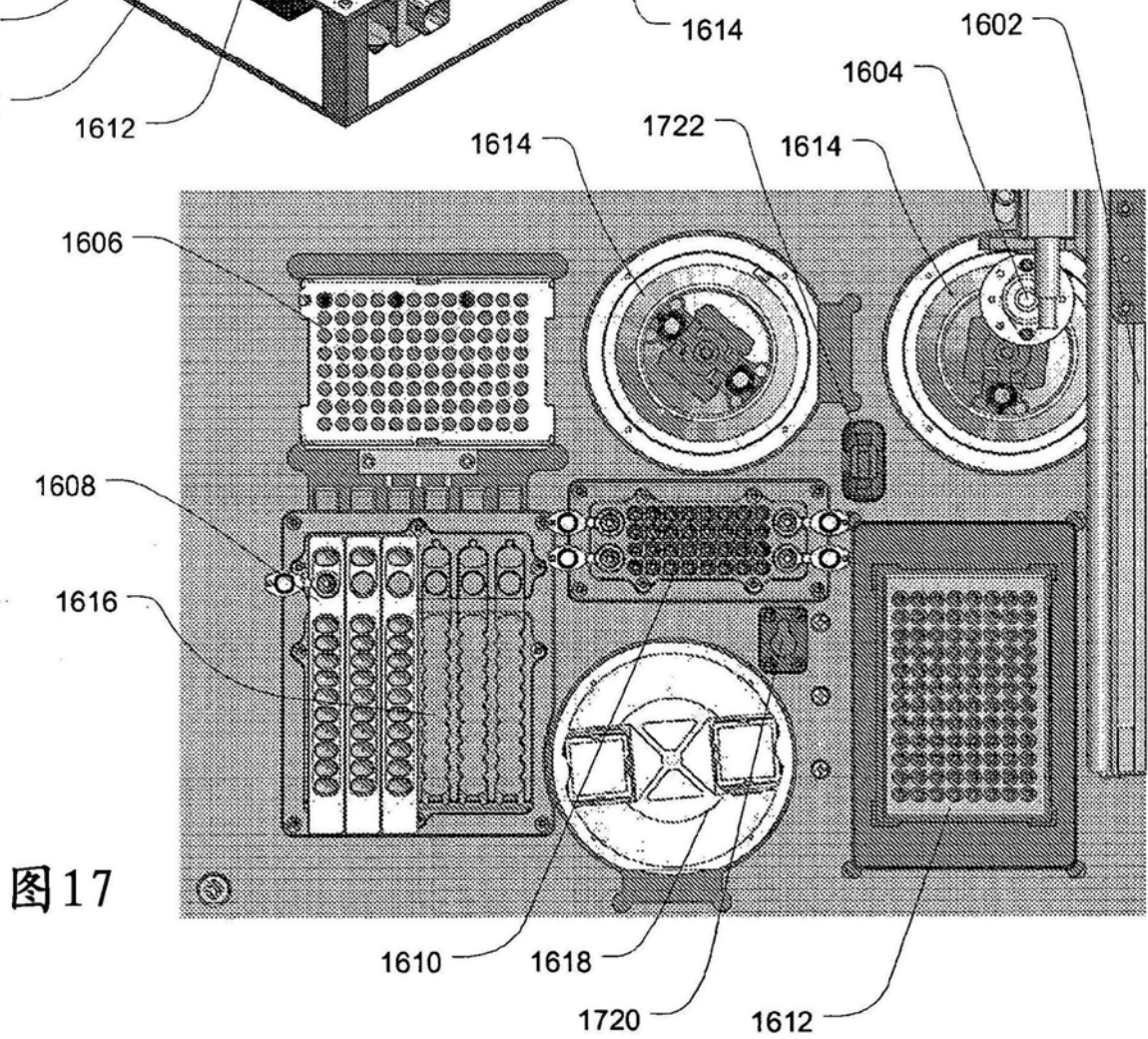
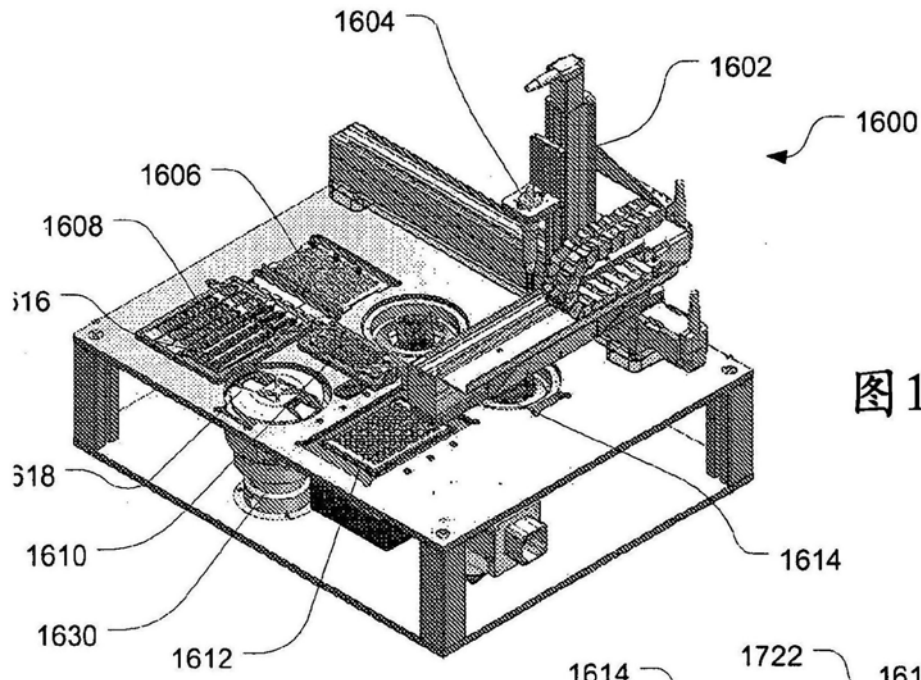


图15



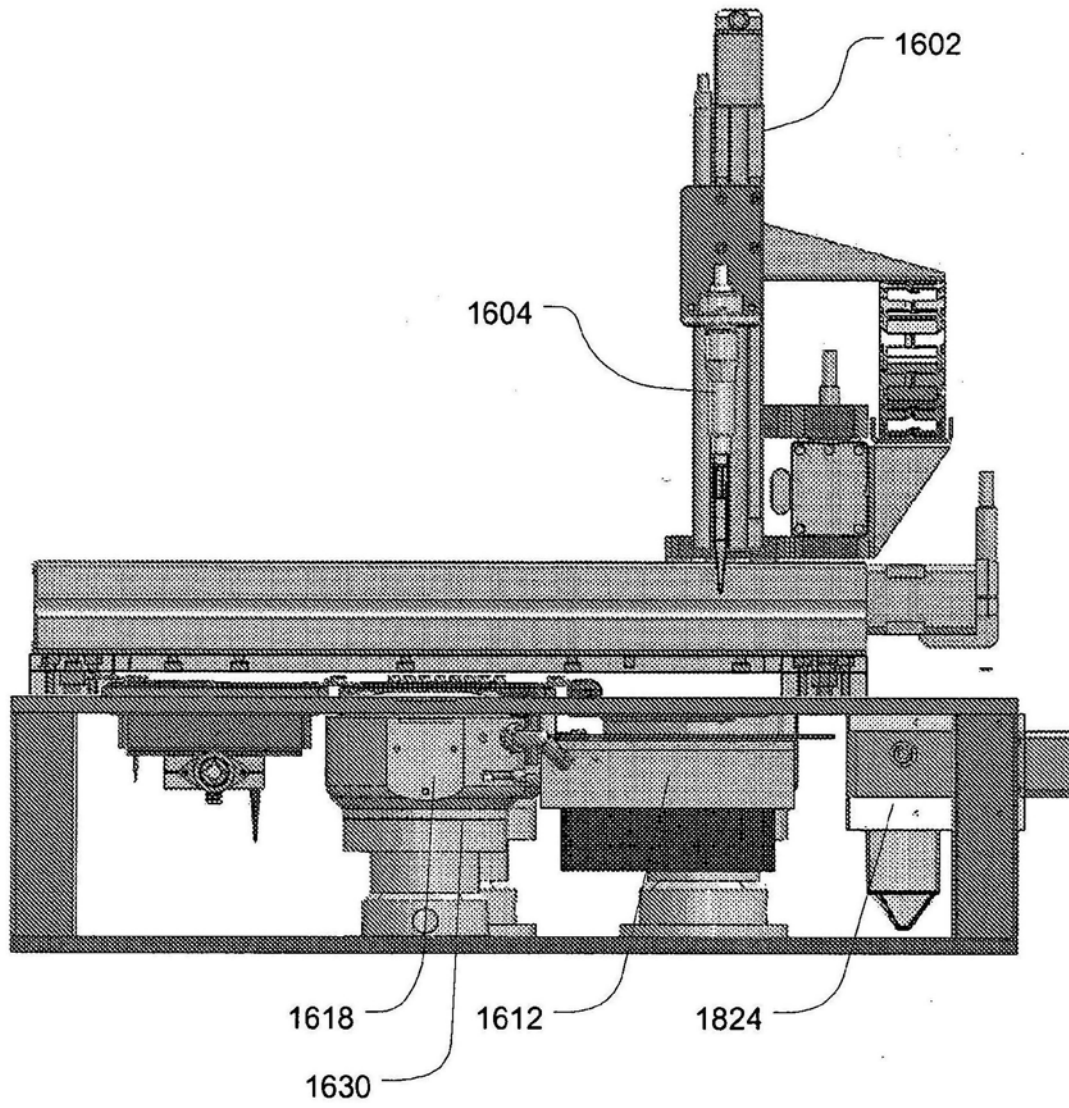


图18

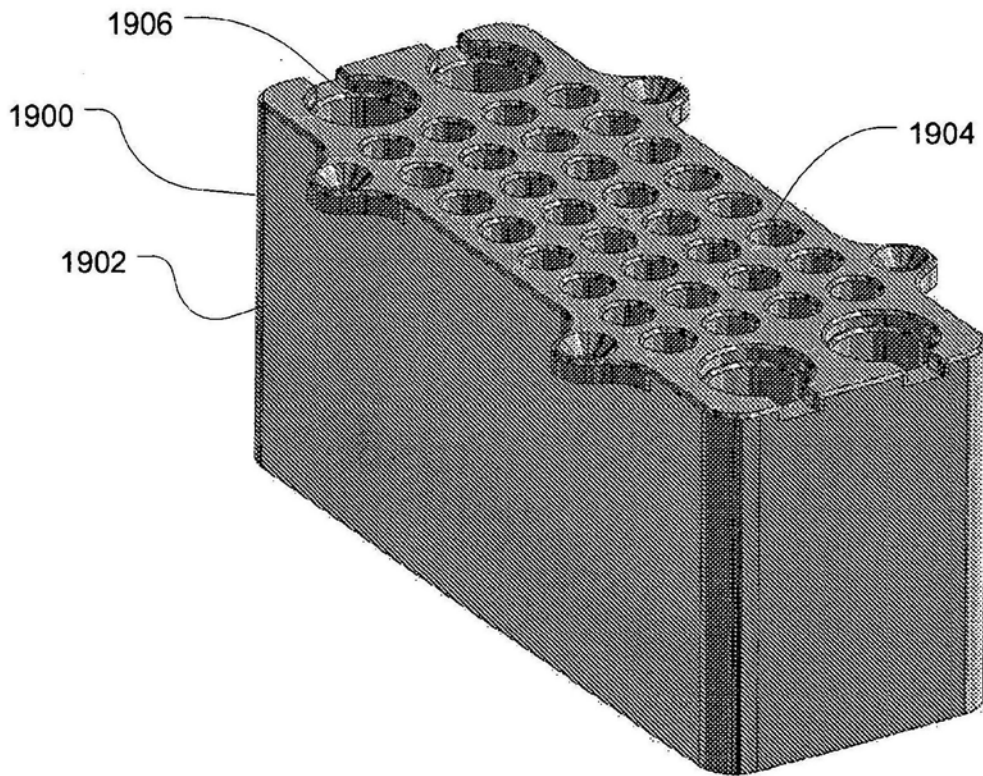


图19

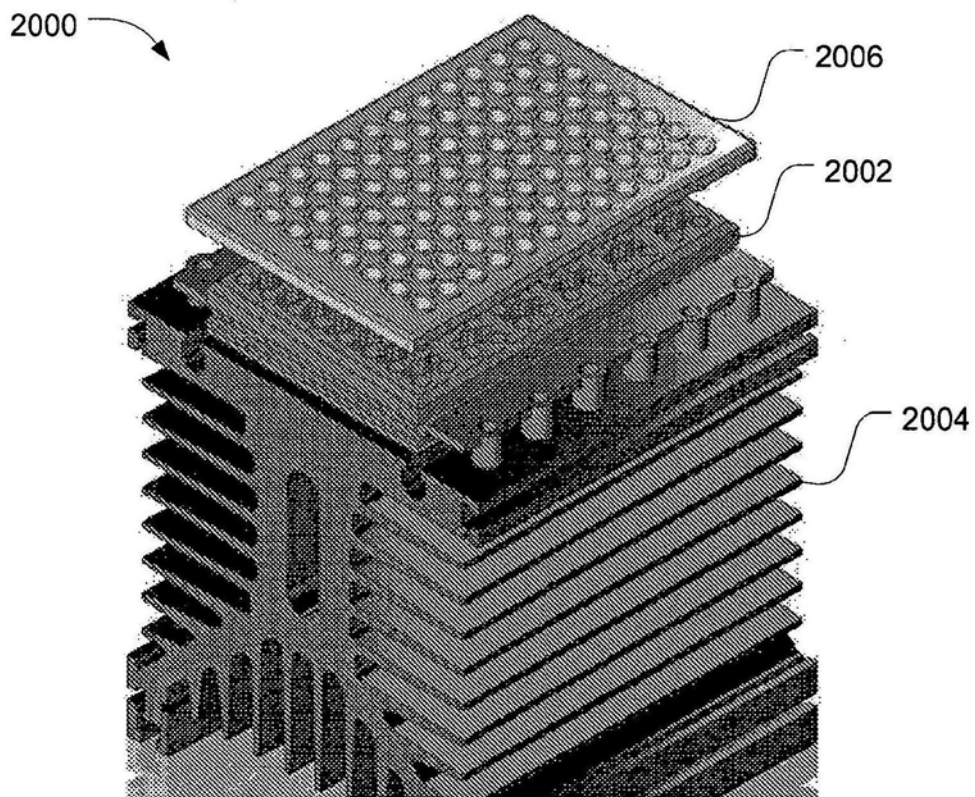


图20

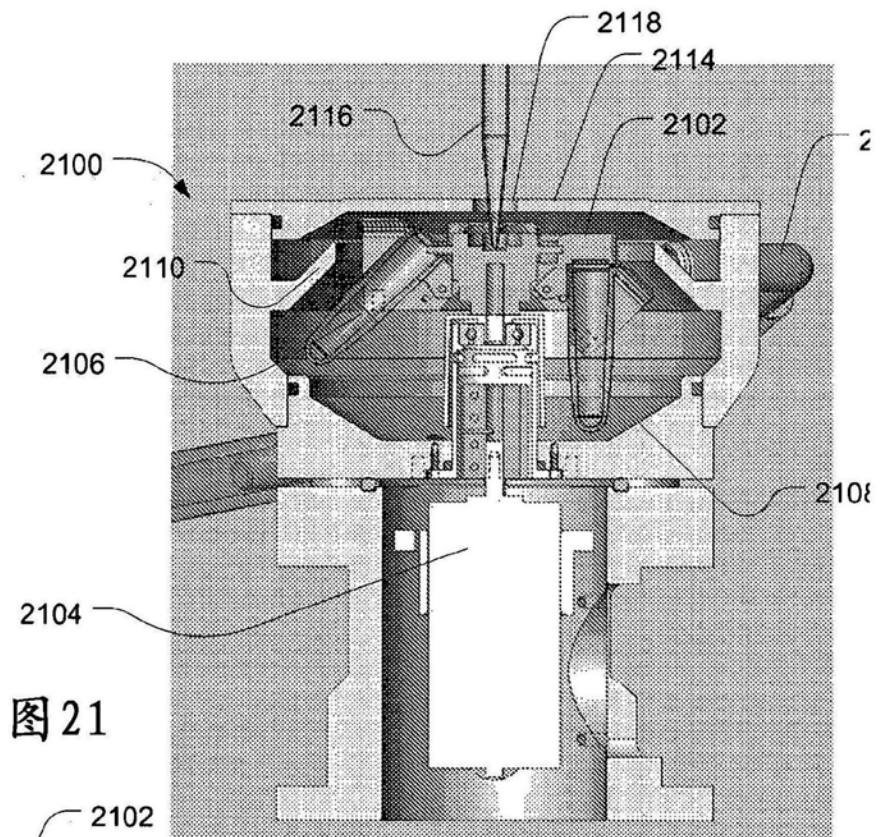


图 21

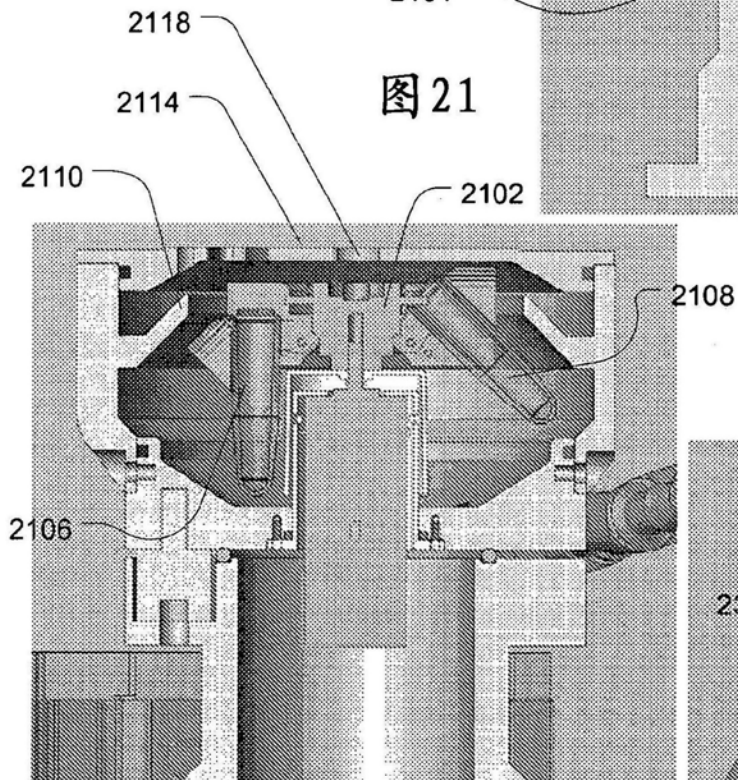
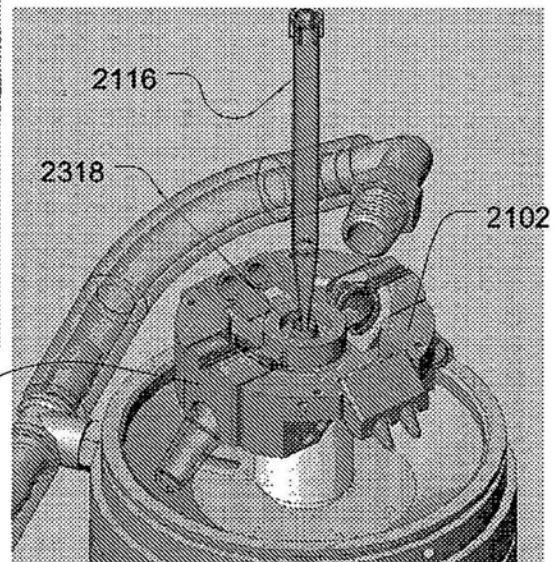


图 22

图 23



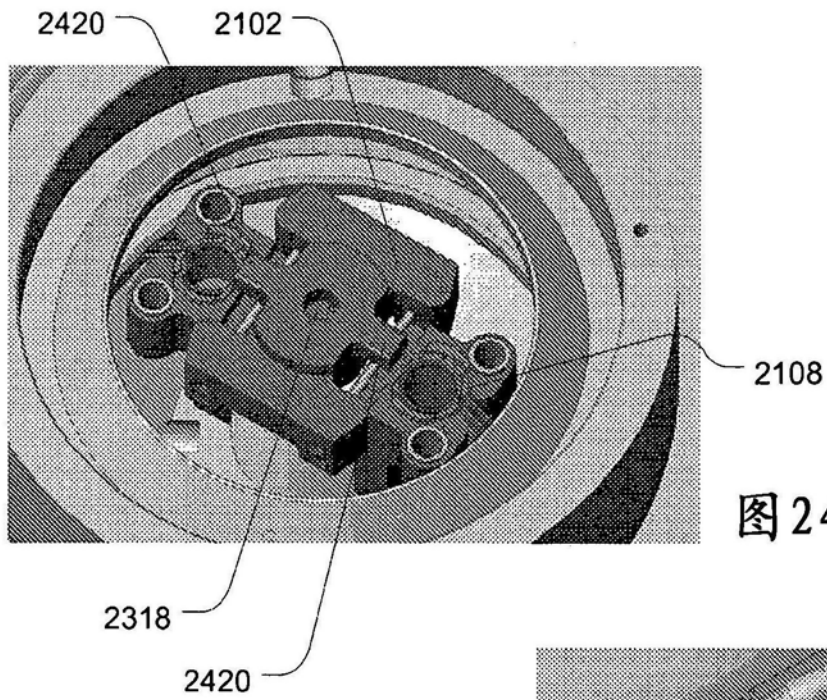


图 24

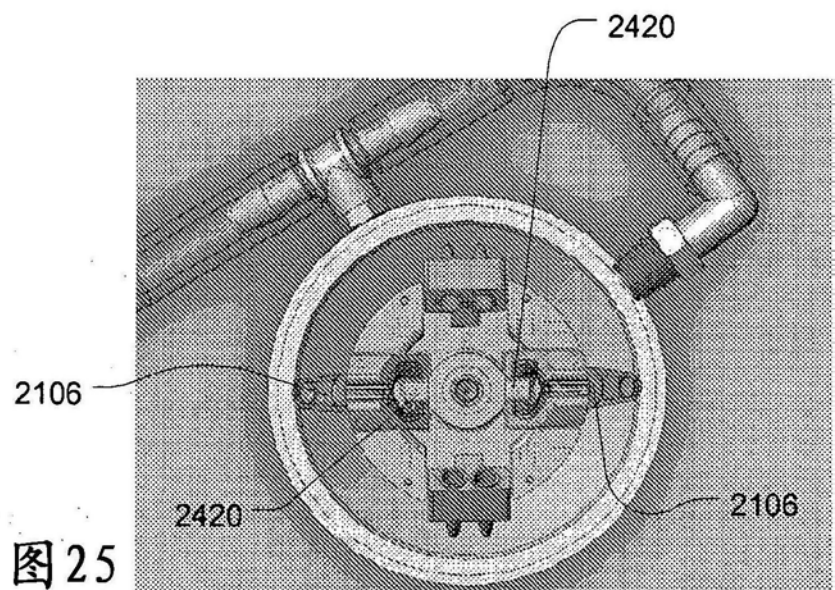


图 25

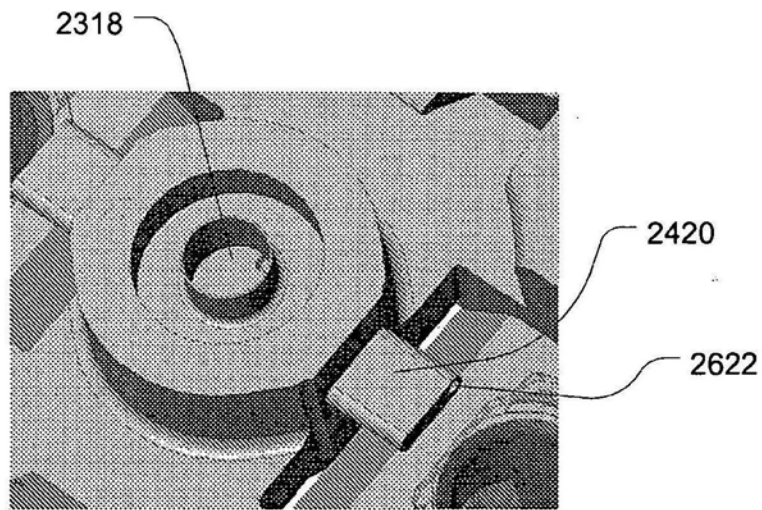


图26

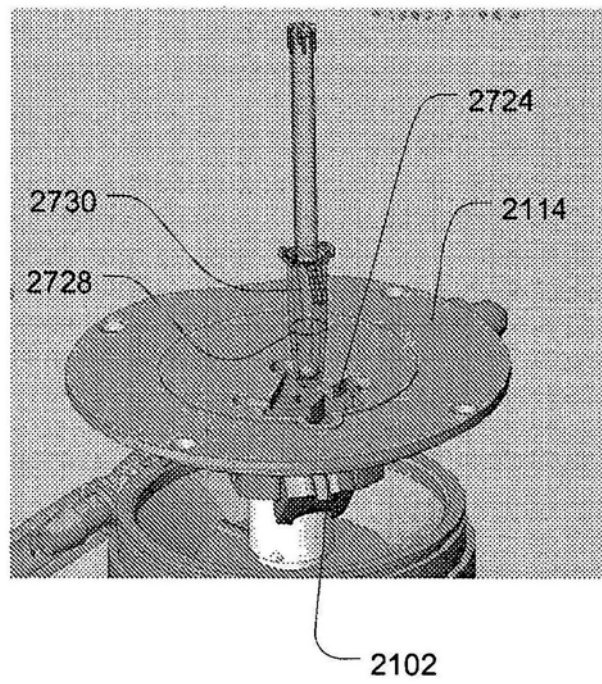


图27

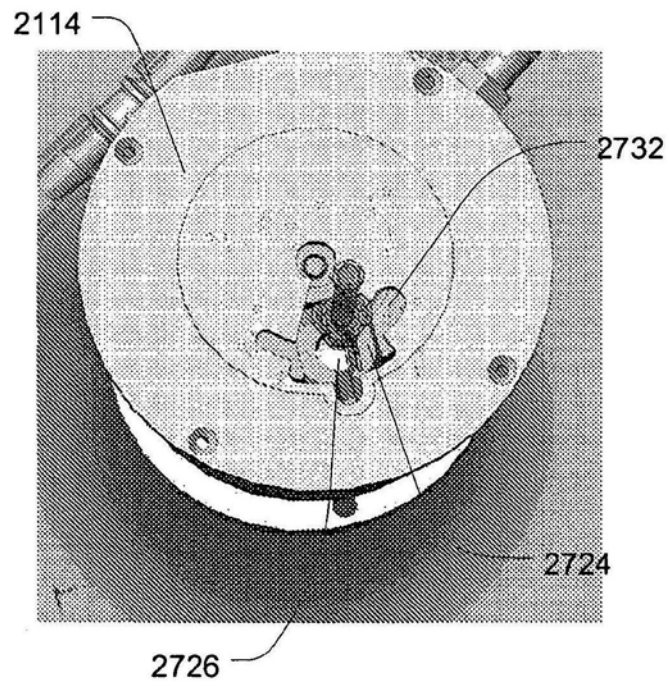


图28

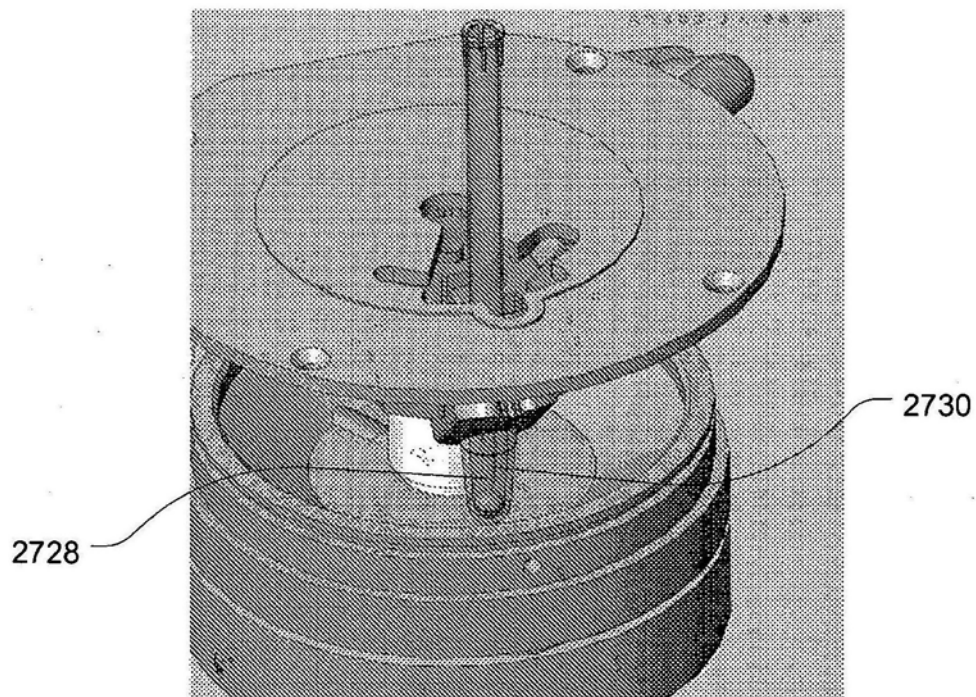


图29

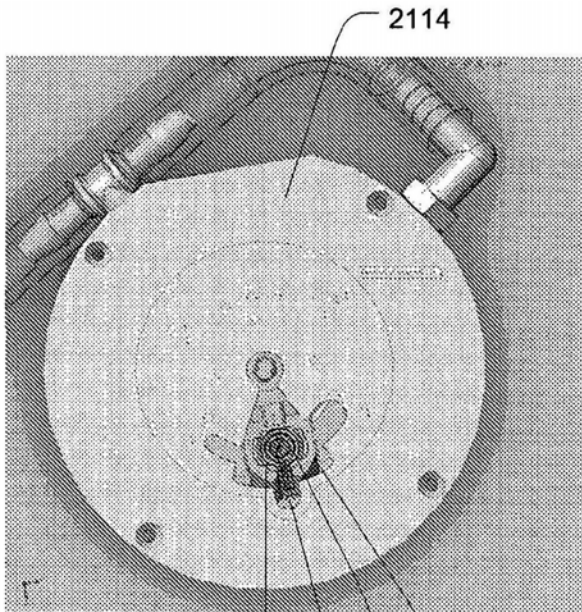


图 30

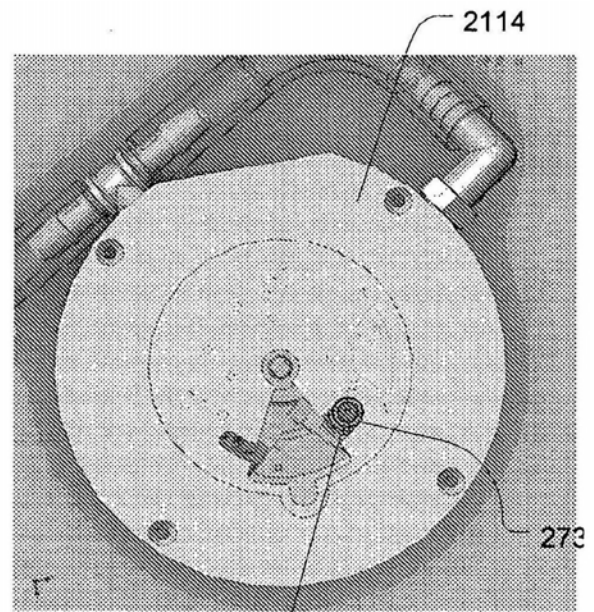


图 31

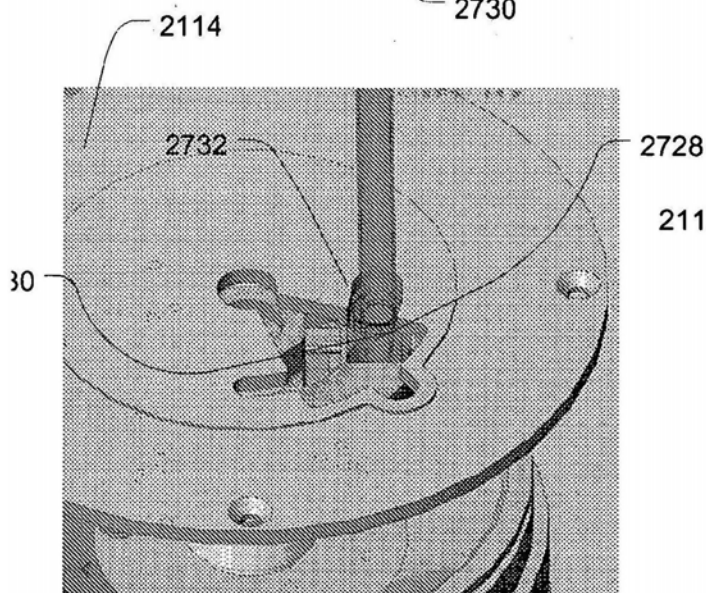


图 32

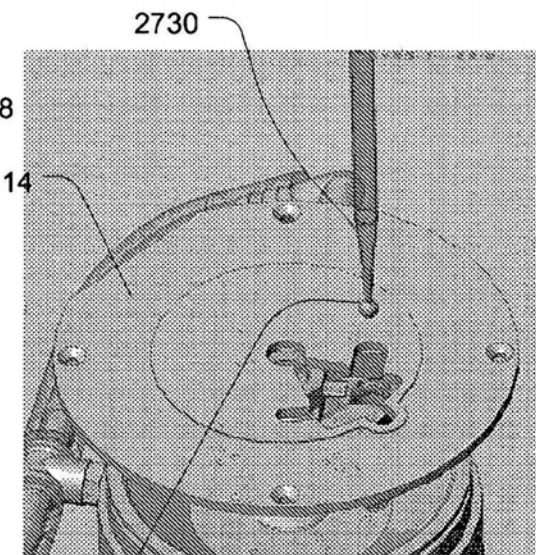


图 33

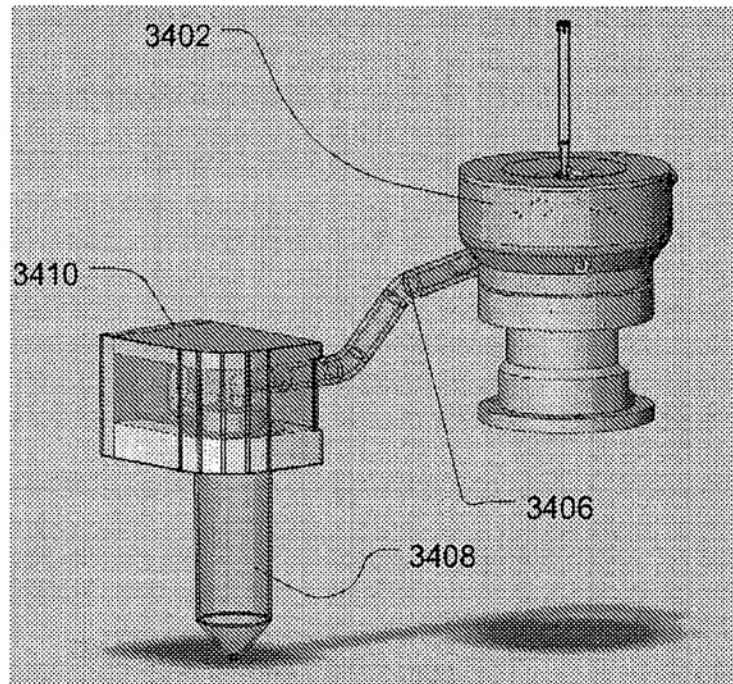


图34

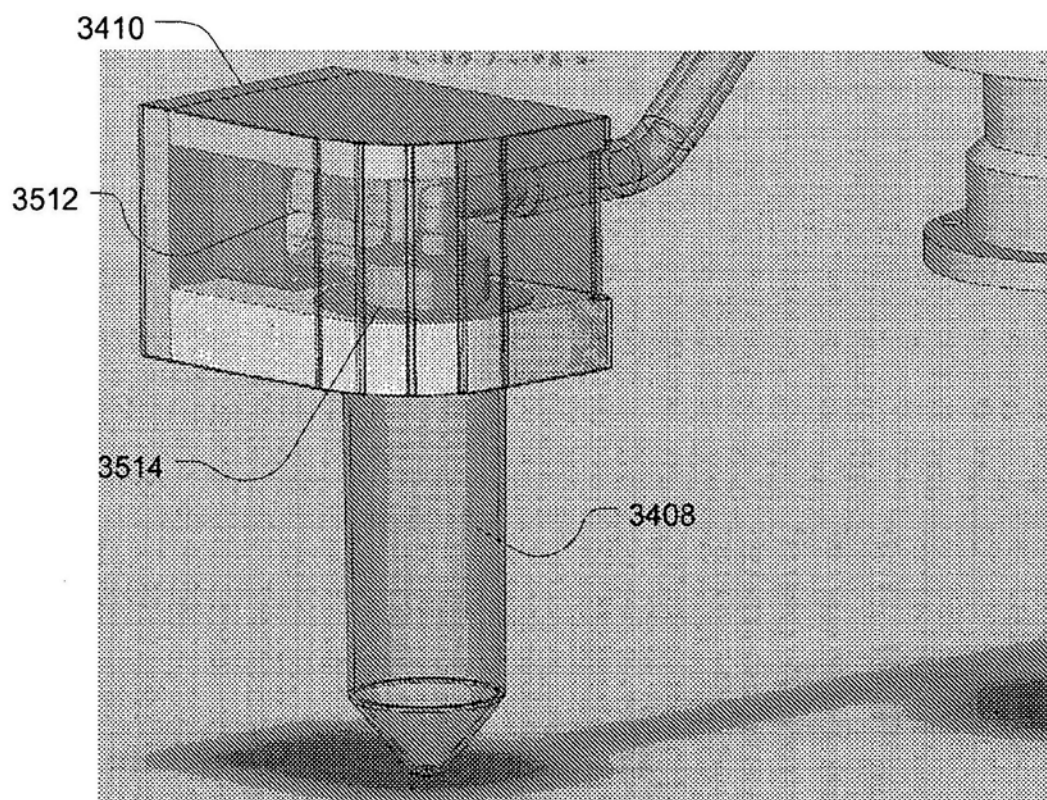


图35

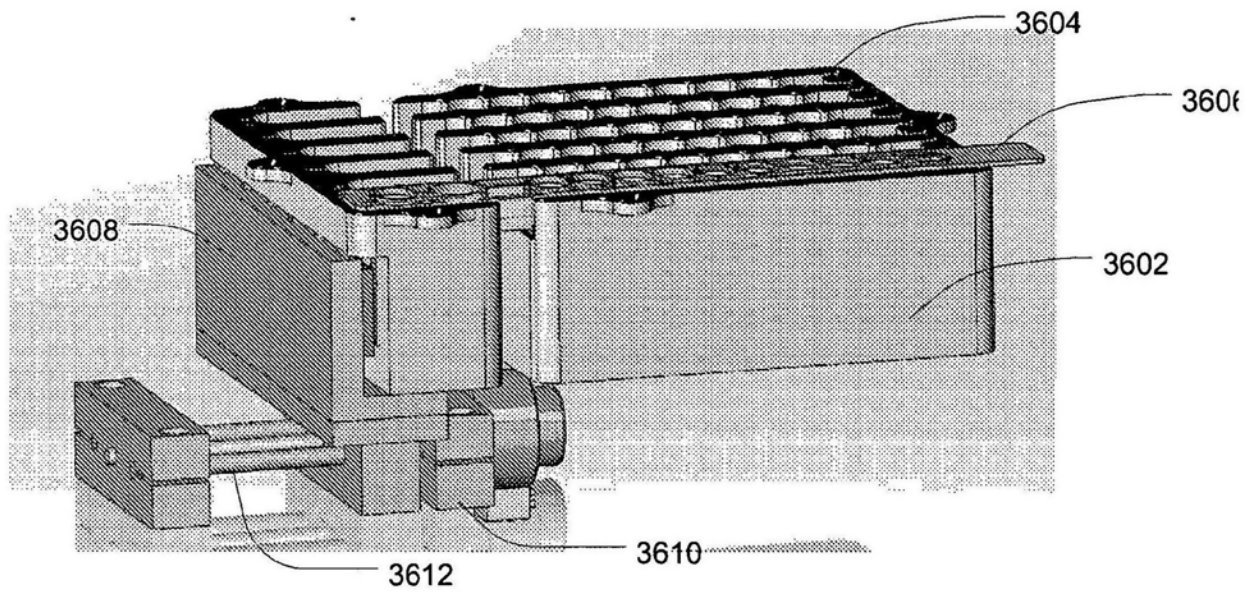


图36

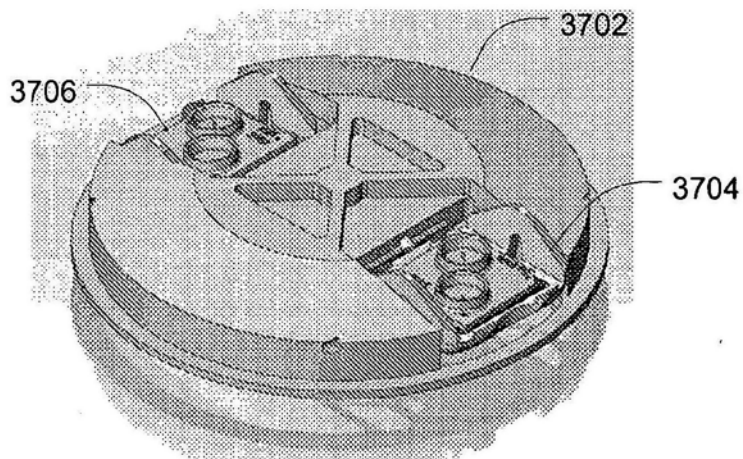


图 37

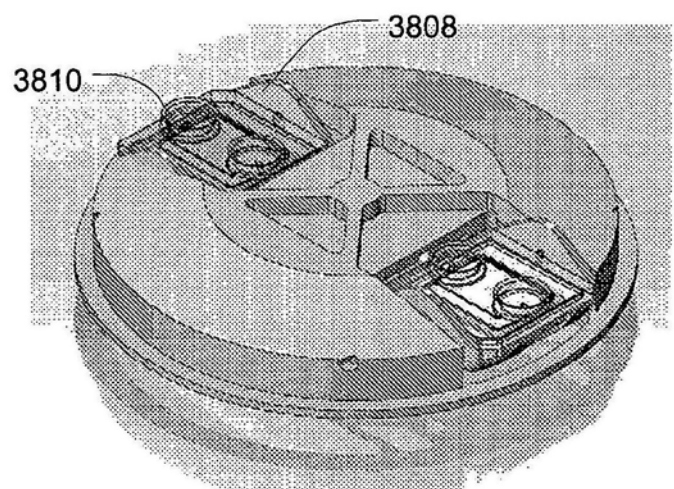


图 38

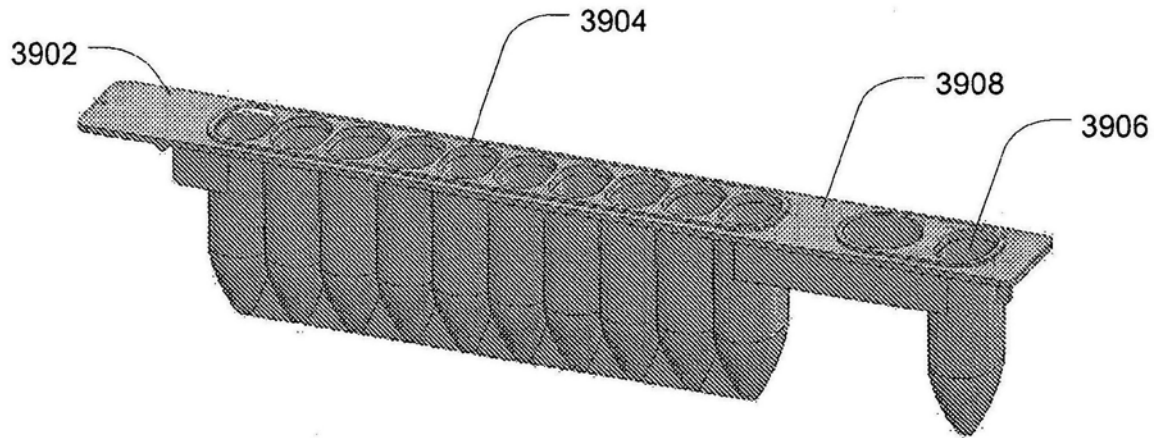


图39

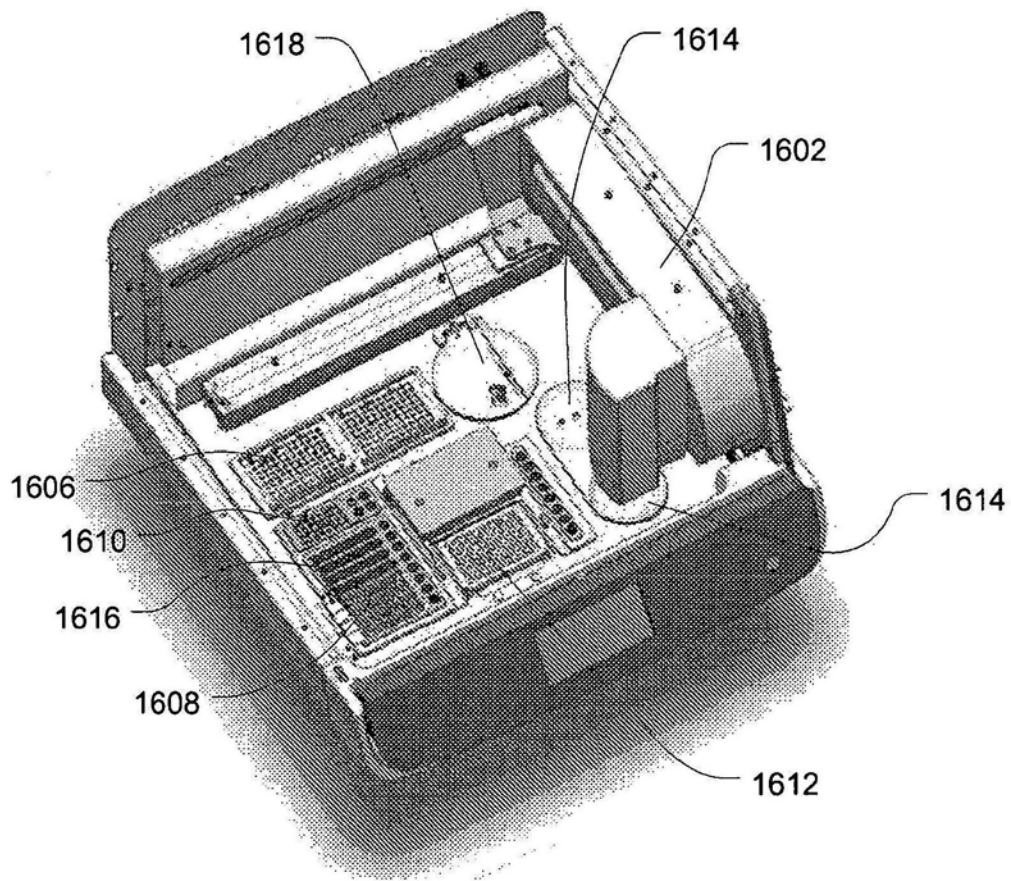


图40

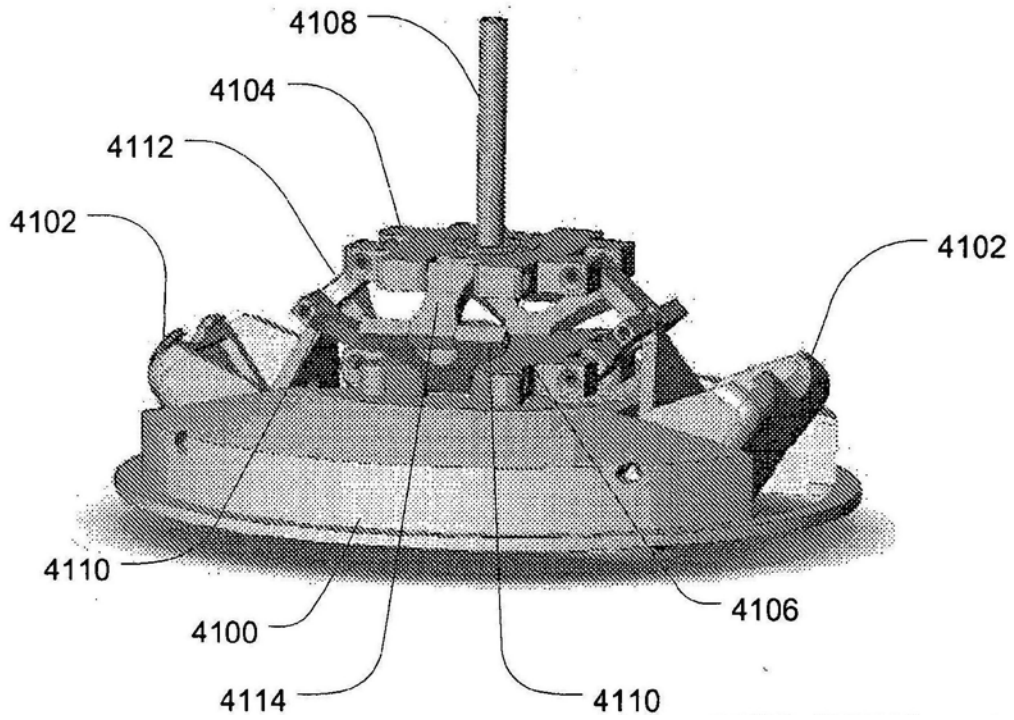


图41

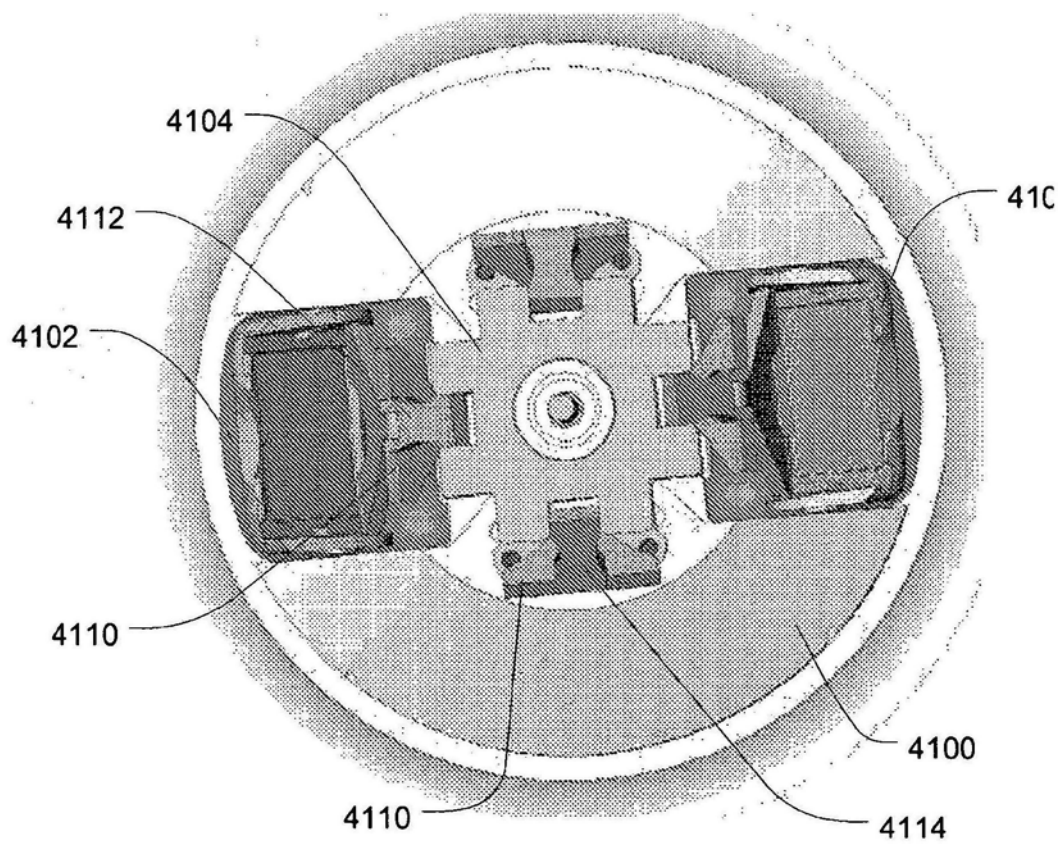


图42

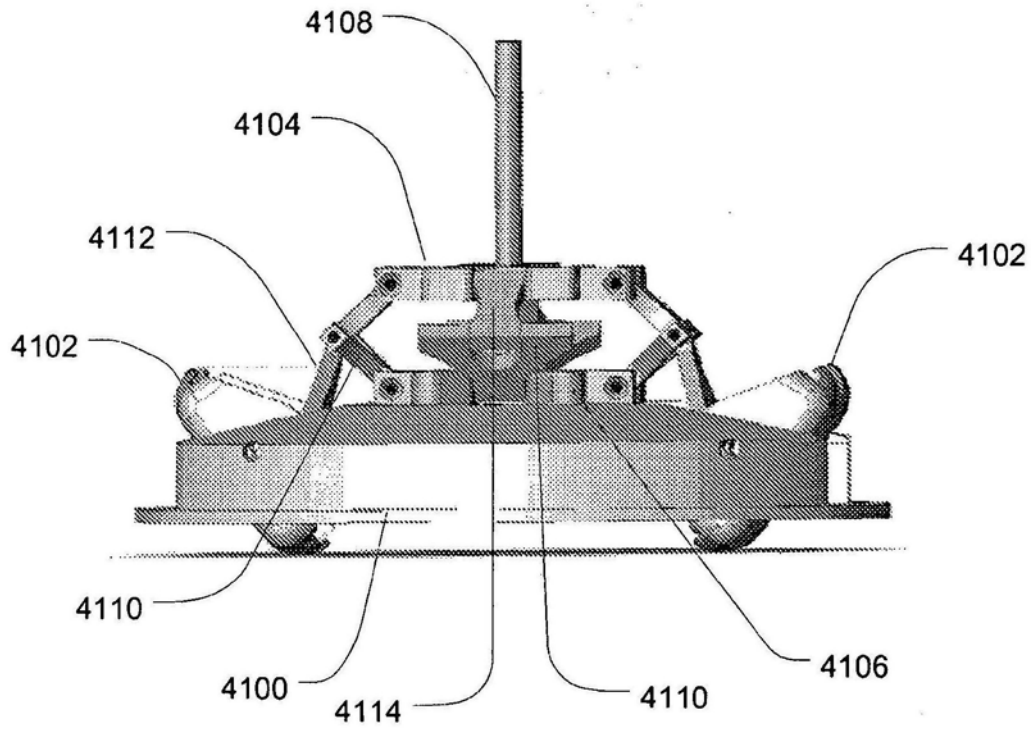


图43

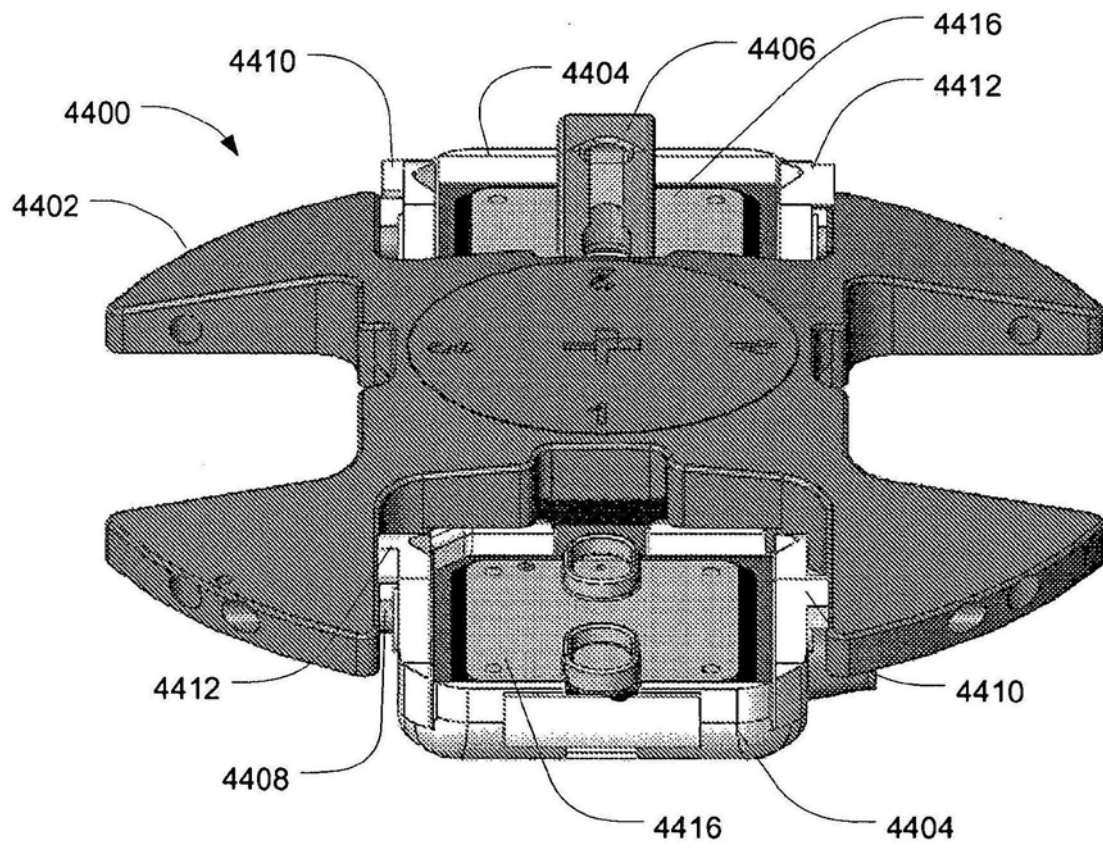


图44

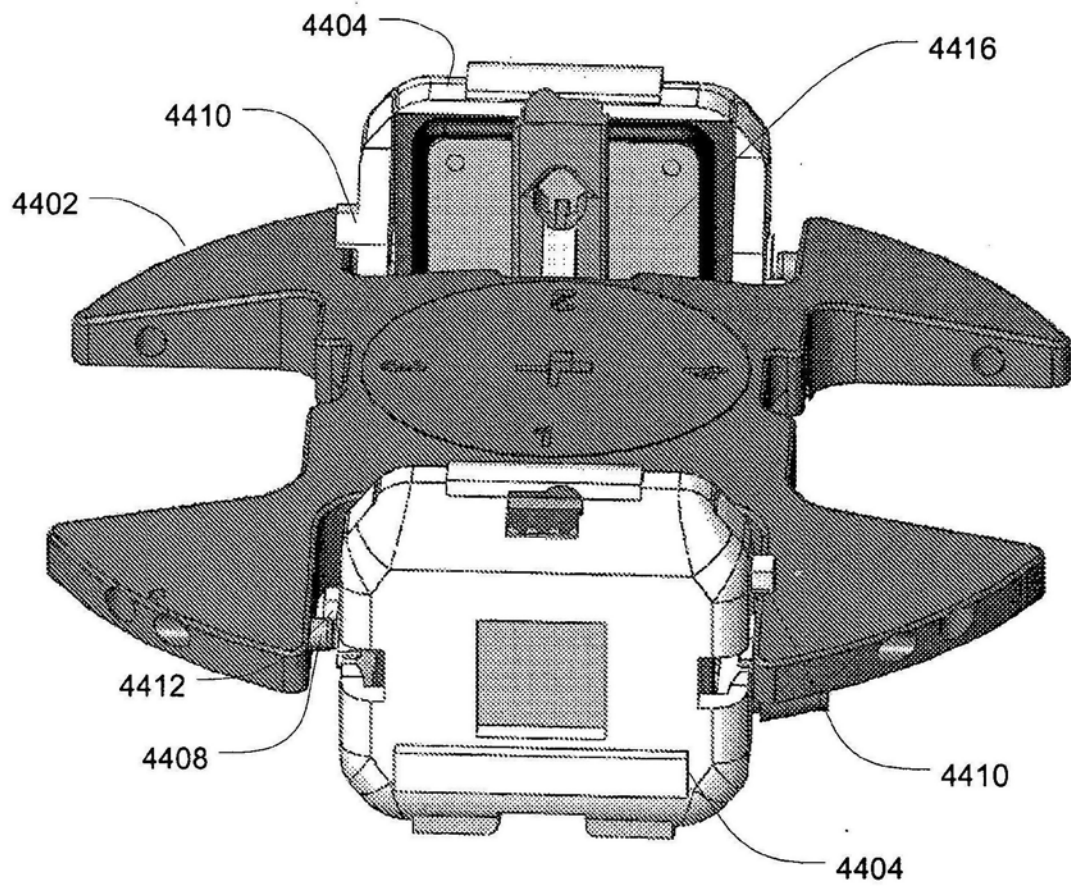


图45

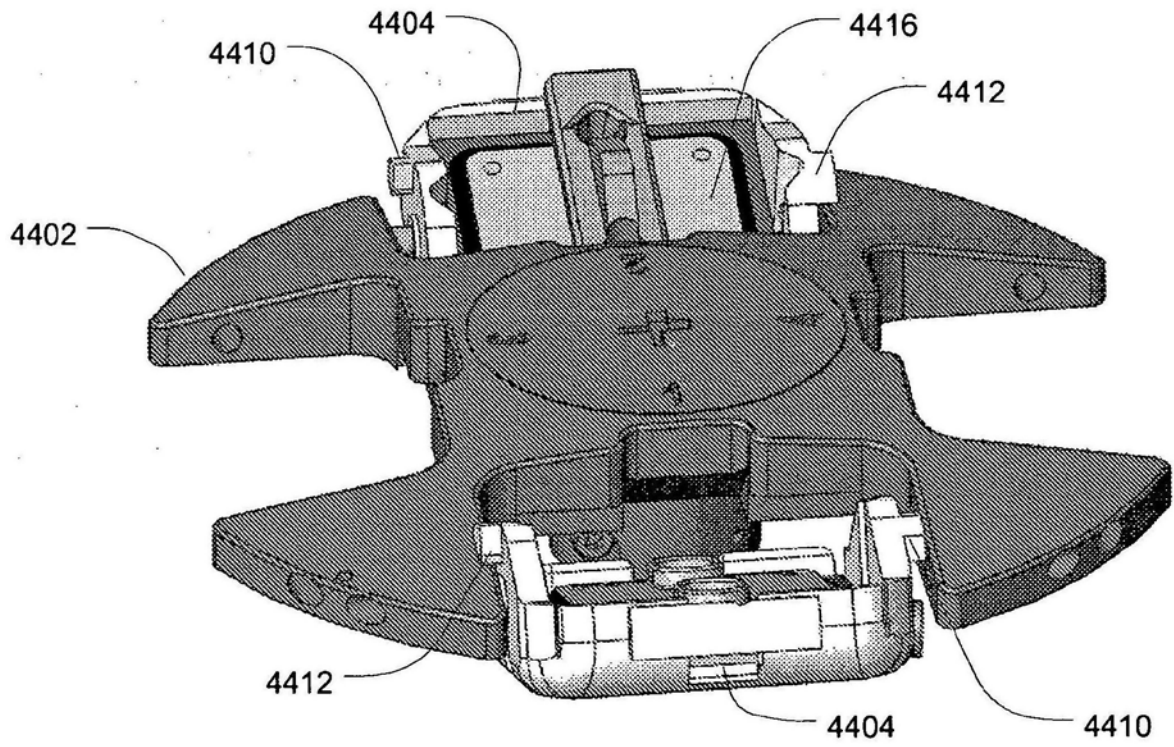


图46

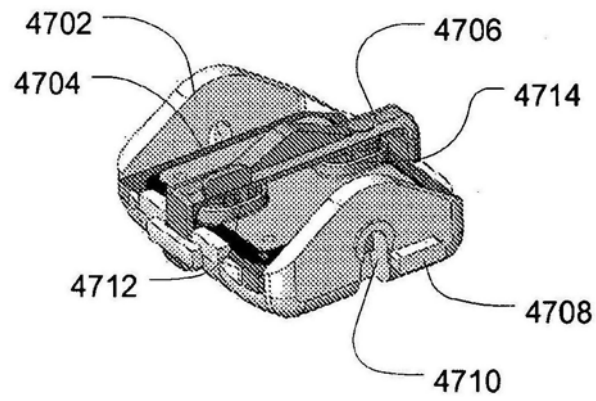


图47

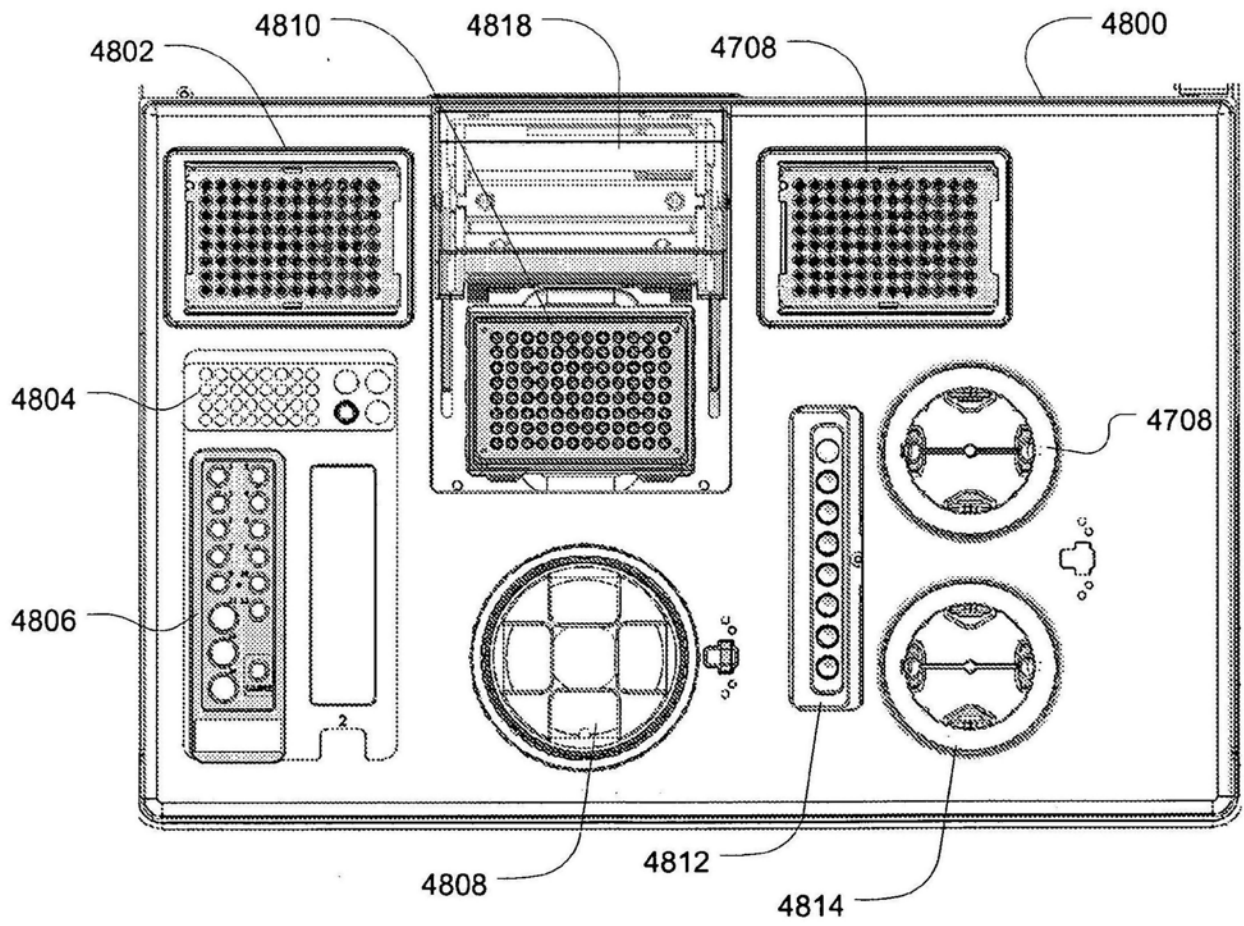


图48

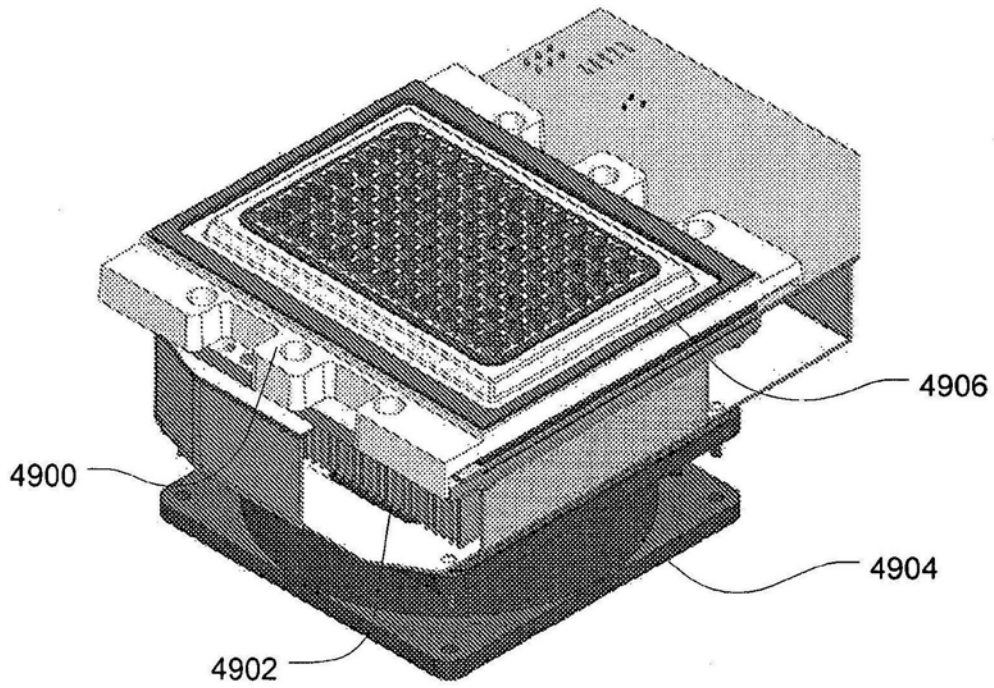


图49

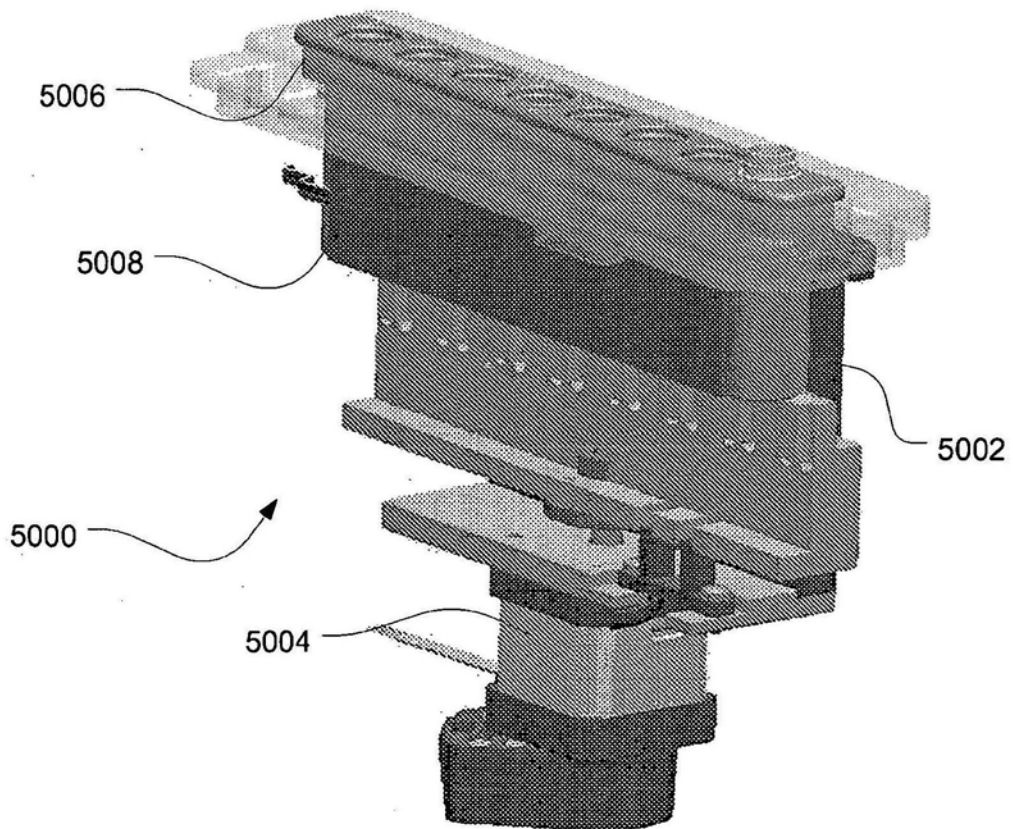


图50

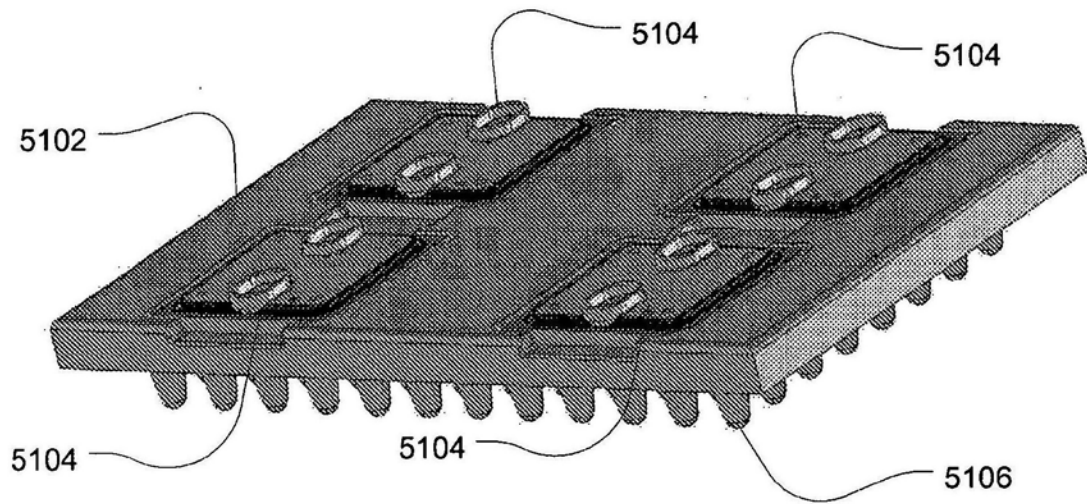


图51

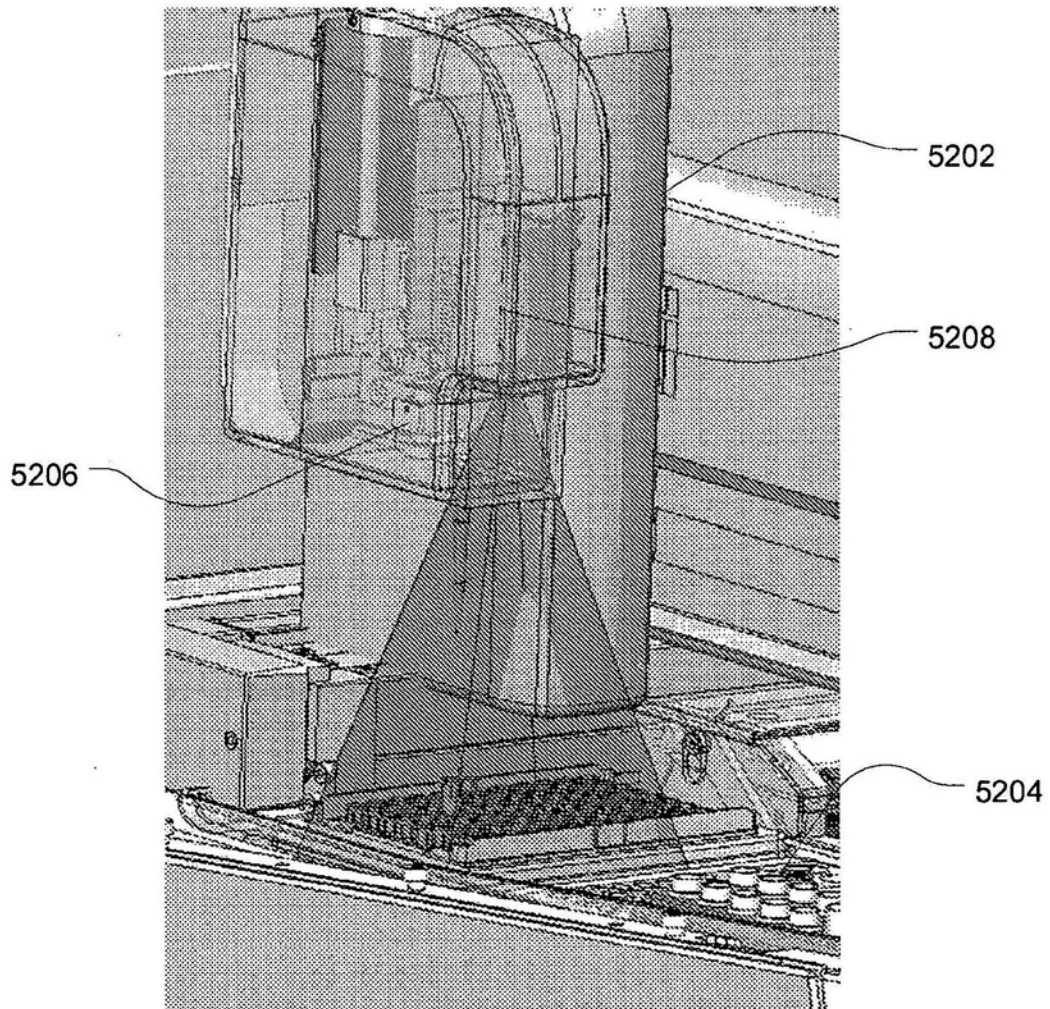


图52

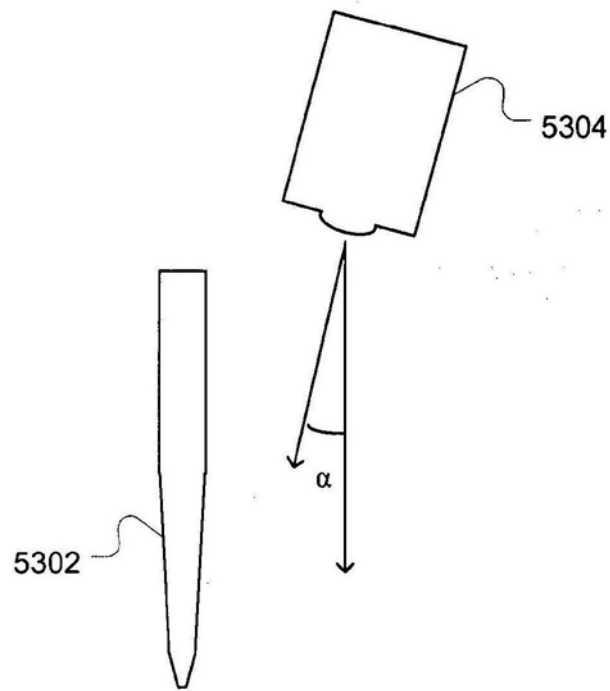


图53

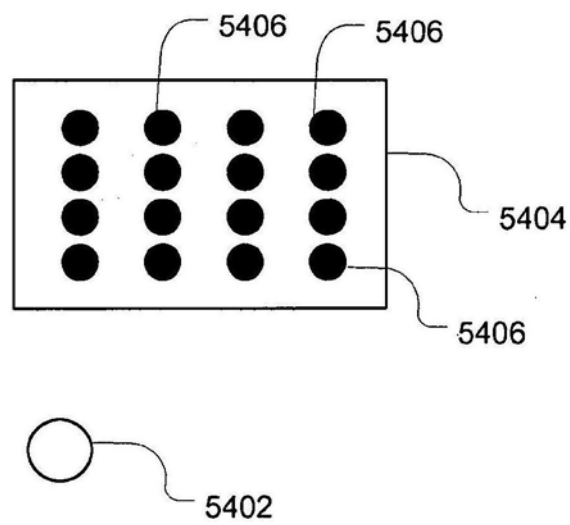


图54

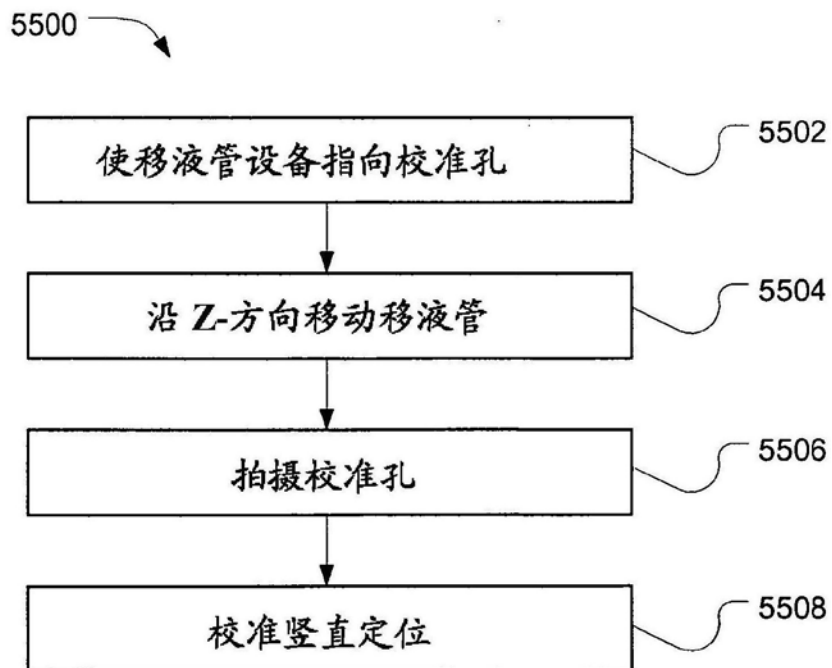


图55

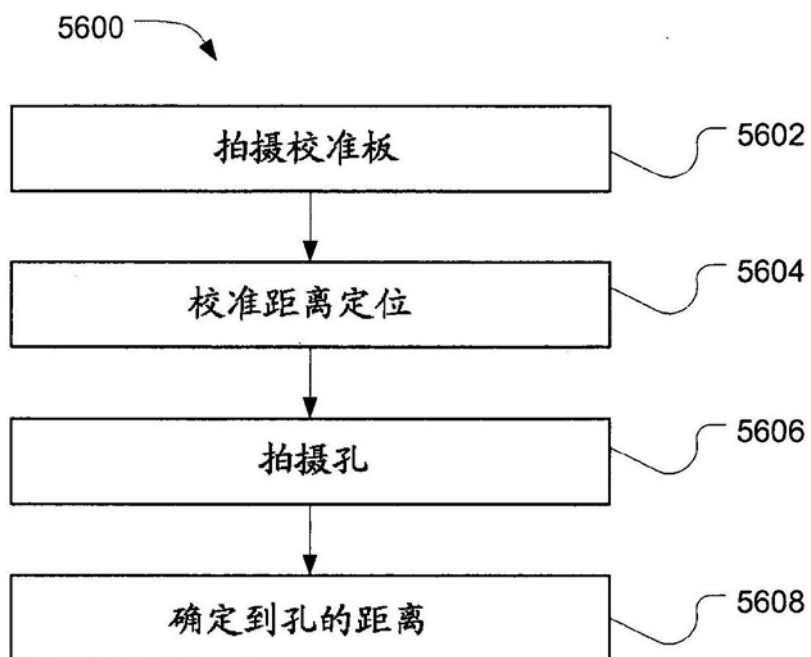


图56

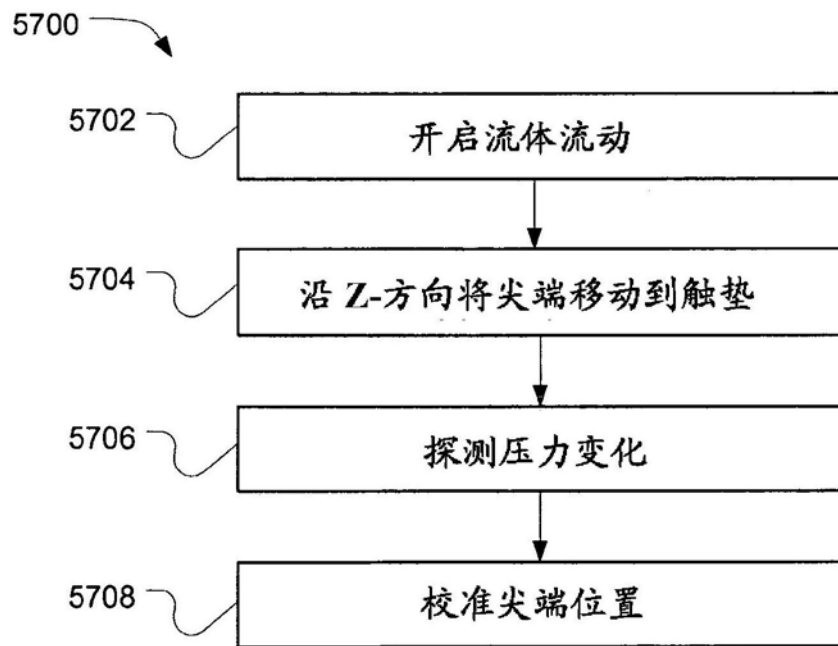


图57