



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112930476 A

(43) 申请公布日 2021.06.08

(21) 申请号 201980071659.7

(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
11332

(22) 申请日 2019.08.29

代理人 谭营营 胡彬

(30) 优先权数据

62/724,167 2018.08.29 US

(51) Int.Cl.

G01N 21/64 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C12Q 1/6869 (2006.01)

2021.04.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/048824 2019.08.29

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2020/047262 EN 2020.03.05

(71) 申请人 宽腾矽公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 班杰明·西普里亚尼

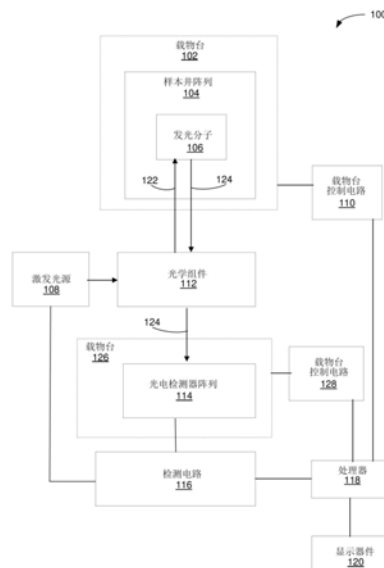
权利要求书5页 说明书25页 附图14页

(54) 发明名称

使用光子计数光电探测器以检测寿命的系统及方法

(57) 摘要

本发明描述使用被配置以执行光子计数的光电探测器来检测发光分子的寿命的系统及方法。所述系统及方法可涉及用于检测从可包含所述发光分子的样本发射的光子的光电探测器阵列及与该光电探测器阵列相关联的检测电路。该检测电路可被配置以在至少第一时间周期及第二时间周期期间计数该光电探测器阵列中的光电探测器处的入射光子数量。



1. 一种系统,其包括:
光电检测器阵列;及
检测电路,其与该光电检测器阵列相关联,该检测电路被配置以在使用激发光来照射发光分子之后的第一时间周期及第二时间周期期间计数该光电检测器阵列的光电检测器从该发光分子接收的入射光子数量。
2. 如权利要求1的系统,其中该检测电路被配置以计数在该第一时间周期及该第二时间周期期间入射至该光电检测器阵列的单光子。
3. 如权利要求1或任何其他前述权利要求的系统,其中该检测电路被进一步配置以产生识别该发光分子的信号。
4. 如权利要求1或任何其他前述权利要求的系统,其中该检测电路被进一步配置以产生区分不同类型的发光分子的信号,所述信号包含识别第一类型的发光分子的第一信号及识别第二类型的发光分子的第二信号。
5. 如权利要求4或任何其他前述权利要求的系统,其中所述不同类型的发光分子与不同核苷酸相关联,且该检测电路被配置以产生识别一系列核苷酸的一组信号。
6. 如权利要求5或任何其他前述权利要求的系统,其中识别该系列核苷酸的该组信号使模板核酸分子定序。
7. 如权利要求6或任何其他前述权利要求的系统,其中由该组信号识别的该系列核苷酸是与该模板核酸分子互补的核酸分子的一系列核苷酸。
8. 如权利要求7或任何其他前述权利要求的系统,其中使用所述不同类型的发光分子来标记该系列核苷酸中的不同类型的核苷酸。
9. 如权利要求1或任何其他前述权利要求的系统,其中该检测电路被进一步配置以产生指示该发光分子的寿命的信号。
10. 如权利要求1或任何其他前述权利要求的系统,其中该检测电路具有与该阵列中的光电检测器相关联的至少两个光子计数电路且被配置以计数由该光电检测器接收的该入射光子数量。
11. 如权利要求10或任何其他前述权利要求的系统,其中该检测电路被进一步配置以产生指示在该第一时间周期及该第二时间周期期间由该光电检测器接收的该入射光子数量的信号。
12. 如权利要求11或任何其他前述权利要求的系统,其中由该检测电路产生的所述信号包含识别在该第一时间周期期间由该光电检测器接收的第一入射光子数量的第一信号及识别在该第二时间周期期间由该光电检测器接收的第二入射光子数量的第二信号。
13. 如权利要求12或任何其他前述权利要求的系统,其中所述至少两个光子计数电路包含第一光子计数电路及第二光子计数电路,且其中该第一光子计数电路被配置以产生该第一信号且该第二光子计数电路被配置以产生该第二信号。
14. 如权利要求12或任何其他前述权利要求的系统,其中该检测电路被配置以产生包含该第一信号及该第二信号的读出信号。
15. 如权利要求12或任何其他前述权利要求的系统,其中该第一时间周期及该第二时间周期是非重叠时间周期。
16. 如权利要求1或任何其他前述权利要求的系统,其中该检测电路被配置以接收指示

参考时间的控制信号且响应于接收该控制信号而执行光子计数。

17. 如权利要求1或任何其他前述权利要求的系统,其中该检测电路被配置成从被配置以发射该激发光的脉冲的光源接收控制信号且响应于接收该控制信号而执行光子计数。

18. 如权利要求1或任何其他前述权利要求的系统,其进一步包括:

至少一光源,其被配置以发射该激发光;及

电路,其被配置以控制该至少一光源发射激发光的脉冲且产生对应于所述发射脉冲的控制信号,其中与该阵列中的光电检测器相关联的该检测电路被配置以响应于从该电路接收所述控制信号的至少一个而执行光子计数。

19. 如权利要求1或任何其他前述权利要求的系统,其进一步包括:

样本井阵列,其中该样本井阵列中的个别样本井被配置以接收样本。

20. 如权利要求19或任何其他前述权利要求的系统,其中该样本井阵列与该光电检测器阵列的对准位置包含被定位以与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准的第一样本井子集及被定位以不与该光电检测器阵列中的光电检测器光学对准的第二样本井子集。

21. 如权利要求20或任何其他前述权利要求的系统,其中该第一样本井子集包含在处于该对准位置中时与该光电检测器阵列中的至少一列光电检测器光学对准的该样本井阵列中的至少一列样本井。

22. 如权利要求20或任何其他前述权利要求的系统,其中该第一样本井子集包含该样本井阵列中的第一列样本井及第二列样本井,其中该第一列及该第二列由该第二样本井子集中的至少一列样本井隔开。

23. 如权利要求19或任何其他前述权利要求的系统,其进一步包括:

至少一光学器件,其被定位以指引从该样本井阵列发射的光子朝向该光电检测器阵列。

24. 如权利要求23或任何其他前述权利要求的系统,其中所述至少一光学器件被定位以指引从该样本井阵列的一样本井发射的光子至该光电检测器阵列中的一光电检测器。

25. 如权利要求23或任何其他前述权利要求的系统,其中所述至少一光学器件被配置以使从该样本井阵列的一样本井发射的光子对准以与该光电检测器阵列中的一光电检测器的检测区域重叠。

26. 如权利要求23或任何其他前述权利要求的系统,其中所述至少一光学器件包含被定位以指引由至少一光源发射的光朝向该样本井阵列且将由该发光分子发射的光传输至该光电检测器阵列的二向色镜。

27. 如权利要求23或任何其他前述权利要求的系统,其中所述至少一光学器件包含配置成中继透镜配置的多个透镜。

28. 如权利要求19或任何其他前述权利要求的系统,其进一步包括:

至少一波导,其中该样本井阵列中的至少部分样本井被定位以从所述至少一波导接收光。

29. 如权利要求28或任何其他前述权利要求的系统,其中该样本井阵列及所述至少一波导整合于样本芯片上,该样本井阵列配置于该样本芯片的表面上。

30. 如权利要求29或任何其他前述权利要求的系统,其中该样本芯片进一步包括被配

置以从外部光源接收光并且将光光学耦合至所述至少一波导中的光栅耦合器。

31. 如权利要求1或任何其他前述权利要求的系统,其中该光电检测器阵列包括单光子雪崩光电二极管阵列。

32. 一种装置,其包括:

检测电路,其包括光电检测器阵列,该检测电路被配置以计数由该光电检测器阵列从发光分子接收的入射光子以区分与并入至核酸分子中的不同核苷酸相关联的所述发光分子。

33. 如权利要求32的装置,其中该检测电路被进一步配置以在将个别核苷酸并入至该核酸分子中时产生识别一系列核苷酸的信号。

34. 如权利要求33或任何其他前述权利要求的装置,其中所述发光分子标记不同类型的核苷酸。

35. 如权利要求32或任何其他前述权利要求的装置,其进一步包括被配置以接收模板核酸分子的多个样本井,其中该阵列中的一光电检测器被定位以从所述多个样本井中的一个接收光。

36. 如权利要求35或任何其他前述权利要求的装置,其中该核酸分子与该模板核酸分子互补。

37. 一种光检测方法,其包括:

由光电检测器阵列中的光电检测器从发光分子接收光子;及

使用检测电路来计数在第一时间周期及第二时间周期期间入射至该光电检测器的光子数量。

38. 如权利要求37的光检测方法,其进一步包括:

产生识别该发光分子的信号,其中所述信号指示在该第一时间周期期间由该光电检测器接收的第一光子数量及在该第二时间周期期间由该光电检测器接收的第二光子数量。

39. 如权利要求37或任何其他前述权利要求的光检测方法,其进一步包括:

使用激发光的脉冲来照射样本,并且其中响应于使用激发光的脉冲来照射该样本而发生计数该光子数量。

40. 一种至少一非暂时性计算机可读存储介质,其存储处理器可执行指令,所述处理器可执行指令在由至少一硬件处理器执行时引起该至少一硬件处理器执行光检测方法,该光检测方法包括:

从被配置以控制至少一光源的电路接收对应于由所述至少一光源发射的光的脉冲的控制信号;及

响应于接收该控制信号而控制被配置以执行入射至光电检测器阵列中的光电检测器的光子的计数的检测电路,其中所述计数包含计数在第一时间周期及第二时间周期期间由该检测器接收的入射光子数量。

41. 如权利要求40的至少一非暂时性计算机可读存储介质,其中该检测电路被进一步配置以产生指示在该第一时间周期及该第二时间周期期间由该光电检测器接收的该入射光子数量的信号。

42. 如权利要求40或任何其他前述权利要求的至少一非暂时性计算机可读存储介质,其中由该检测电路产生的所述信号包含识别在该第一时间周期期间由该光电检测器接收

的第一入射光子数量的第一信号及识别在该第二时间周期期间由该光电检测器接收的第二入射光子数量的第二信号。

43. 一种用于使样本井阵列与光电检测器阵列对准的方法,该方法包括:

使用该光电检测器阵列来检测从该样本井阵列入射至该光电检测器阵列的光;及

基于检测的光来调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的定位以允许该样本井阵列中的至少部分样本井与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准。

44. 如权利要求43的方法,其中由该光电检测器阵列中的个别光电检测器检测的光量指示该样本井阵列与该光电检测器阵列的对准程度。

45. 如权利要求43或任何其他前述权利要求的方法,其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包含使该样本井阵列从第一位置移动至第二位置,其中当该样本井阵列处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列中的第一光电检测器子集检测到较多光子。

46. 如权利要求45或任何其他前述权利要求的方法,其中当该样本井阵列处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列中的第二光电检测器子集检测到较少光子。

47. 如权利要求43或任何其他前述权利要求的方法,其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括将该样本井阵列中的至少一列样本井定位成与该光电检测器阵列中的至少一列光电检测器光学对准。

48. 如权利要求43或任何其他前述权利要求的方法,其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括使该样本井阵列和/或该光电检测器阵列在平移方向上移动。

49. 如权利要求43或任何其他前述权利要求的方法,其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括使该样本井阵列和/或该光电检测器阵列按一角度旋转。

50. 如权利要求43或任何其他前述权利要求的方法,其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括比较该检测光的图案与对准图案,该对准图案使至少一光电检测器检测到低于临限值的光量。

51. 一种系统,其包括:

载物台;

光电检测器阵列,其被配置以检测光;

检测电路,其与该光电检测器阵列相关联并且被配置以产生指示入射至该光电检测器阵列的光子的信号;及

电路,其被配置以执行一种方法,该方法包括:

从该检测电路接收所述信号;及

基于所述接收信号来调整该载物台相对于该光电检测器阵列的定位以允许该样本井阵列中的至少部分样本井与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准。

52. 如权利要求51的系统,其中该电路包括:

至少一处理器;及

至少一计算机可读存储介质,其使用计算机可执行指令来编码,所述计算机可执行指令在被执行时执行该方法。

53. 如权利要求51或任何其他前述权利要求的系统,其中所述接收信号指示由该光电

检测器阵列中的个别光电检测器检测的光量,且该光量指示该样本井阵列与该光电检测器阵列的对准程度。

54.如权利要求51或任何其他前述权利要求的系统,其中调整该载物台相对于该光电检测器阵列的定位进一步包括将该载物台的位置从第一位置调整至第二位置,其中当该载物台处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列的第一光电检测器子集检测到较多光子。

55.如权利要求52或任何其他前述权利要求的系统,其中当该样本井阵列处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列的第二光电检测器子集检测到较少光子。

56.如权利要求53或任何其他前述权利要求的系统,其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的定位包括将该样本井阵列中的至少一列样本井定位成与该光电检测器阵列中的至少一列光电检测器对准。

使用光子计数光电检测器以检测寿命的系统及方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35 U.S.C. §119 (e) 的规定主张题为“SYSTEM AND METHODS FOR DETECTING LIFETIME USING PHOTON COUNTING PHOTODETECTORS”且2018年8月29日申请的美国临时专利申请案第62/724,167号的权利,该案的全部内容以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本申请涉及用于通过执行生物及化学样本的平行分析来检测这些样本中的分子的系统、方法及技术。

背景技术

[0004] 可通过使用发光卷标标记样本来执行生物及化学样本的检测及分析,发光标签响应于使用激发发光卷标的光来照射样本而发射具有特性波长的光。被定位以检测发射光的光电检测器可产生可用于分析样本的信号。

发明内容

[0005] 一些实施例旨在一种系统,其包含光电检测器阵列及与该光电检测器阵列相关联的检测电路。该检测电路被配置以在使用激发光来照射发光分子之后的第一时间周期及第二时间周期期间计数从该光电检测器阵列的光电检测器处的该发光分子接收的入射光子数量。

[0006] 在一些实施例中,该检测电路被配置以计数在该第一时间周期及该第二时间周期期间入射至该光电检测器阵列的单光子。在一些实施例中,该检测电路被进一步配置以产生识别该发光分子的信号。

[0007] 在一些实施例中,该检测电路被进一步配置以产生区分不同类型的发光分子的信号,其包含识别第一类型的发光分子的第一信号及识别第二类型的发光分子的第二信号。在一些实施例中,所述不同类型的发光分子与不同核苷酸相关联,且该检测电路被配置以产生识别一系列核苷酸的一组信号。在一些实施例中,识别该系列核苷酸的该组信号使模板核酸分子定序。在一些实施例中,由该组信号识别的该系列核苷酸是与该模板核酸分子互补的核酸分子的一系列核苷酸。在一些实施例中,使用所述不同类型的发光分子来标记该系列核苷酸中的不同类型的核苷酸。

[0008] 在一些实施例中,该检测电路被进一步配置以产生指示该发光分子的寿命的信号。

[0009] 在一些实施例中,该检测电路具有与该阵列中的光电检测器相关联的至少两个光子计数电路且被配置以计数由该光电检测器接收的该入射光子数量。在一些实施例中,该检测电路被进一步配置以产生指示在该第一时间周期及该第二时间周期期间由该光电检测器接收的该入射光子数量的信号。在一些实施例中,由该检测电路产生的所述信号包含识别在该第一时间周期期间由该光电检测器接收的第一入射光子数量的第一信号及识别

在该第二时间周期期间由该光电检测器接收的第二入射光子数量的第二信号。在一些实施例中,所述至少两个光子计数电路包含第一光子计数电路及第二光子计数电路,且该第一光子计数电路被配置以产生该第一信号及该第二光子计数电路被配置以产生该第二信号。在一些实施例中,该检测电路被配置以产生包含该第一信号及该第二信号的读出信号。在一些实施例中,该第一时间周期及该第二时间周期是非重叠时间周期。

[0010] 在一些实施例中,该检测电路被配置以接收指示参考时间的控制信号且响应于接收该控制信号而执行光子计数。在一些实施例中,该检测电路被配置以自被配置以发射该激发光的脉冲的光源接收控制信号且响应于接收该控制信号而执行光子计数。

[0011] 在一些实施例中,该系统进一步包括:至少一光源,其被配置以发射该激发光;及电路,其被配置以控制该至少一光源发射激发光的脉冲且产生对应于所述发射脉冲的控制信号。与该阵列中的光电检测器相关联的该检测电路被配置以响应于从该电路接收所述控制信号的至少一个而执行光子计数。

[0012] 在一些实施例中,该系统进一步包括样本井阵列,其中该样本井阵列中的个别样本井被配置以接收样本。在一些实施例中,该样本井阵列与该光电检测器阵列的对准位置包含被定位以与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准的第一样本井子集及被定位以不与该光电检测器阵列中的光电检测器光学对准的第二样本井子集。在一些实施例中,该第一样本井子集包含在处于该对准位置中时与该光电检测器阵列中的至少一列光电检测器光学对准的该样本井阵列中的至少一列样本井。在一些实施例中,该第一样本井子集包含该样本井阵列中的第一列样本井及第二列样本井,其中该第一列及该第二列由该第二样本井子集中的至少一列样本井隔开。

[0013] 在一些实施例中,该系统进一步包括至少一光学器件,其被定位以指引从该样本井阵列发射的光子朝向该光电检测器阵列。在一些实施例中,该至少一光学器件被定位以将从该样本井阵列的一样本井发射的光子指引至该光电检测器阵列中的一光电检测器。在一些实施例中,该至少一光学器件被配置以使从该样本井阵列的一样本井发射的光子对准以与该光电检测器阵列中的一光电检测器的一检测区域重叠。在一些实施例中,该至少一光学器件包含二向色镜,其被定位以指引由至少一光源发射的光朝向该样本井阵列且传输由该发光分子发射的光至该光电检测器阵列。

[0014] 在一些实施例中,该系统进一步包括至少一波导,其中该样本井阵列中的至少部分样本井被定位以从该至少一波导接收光。在一些实施例中,该样本井阵列及该至少一波导整合于样本芯片上,该样本井阵列配置于该样本芯片的表面上。在一些实施例中,该样本芯片进一步包括被配置以自外部光源接收光且将光光学耦合至该至少一波导的光栅耦合器。在一些实施例中,该至少一光学器件包含配置成中继透镜配置的多个透镜。

[0015] 在一些实施例中,该光电检测器阵列包括单光子雪崩光电二极管阵列。

[0016] 一些实施例旨在一种装置,其包含检测电路,该检测电路包括光电检测器阵列。该检测电路被配置以计数由该光电检测器阵列自发光分子接收的入射光子以区分与并入至核酸分子中的不同核苷酸相关联的所述发光分子。

[0017] 在一些实施例中,该检测电路被进一步配置以在将个别核苷酸并入至该核酸分子中时产生识别一系列核苷酸的信号。在一些实施例中,所述发光分子标记不同类型的核苷酸。

[0018] 在一些实施例中,该装置进一步包括被配置以接收模板核酸分子的多个样本井,其中该阵列中的一光电检测器被定位以从该多个样本井中的一个接收光。在一些实施例中,该核酸分子与该模板核酸分子互补。

[0019] 一些实施例旨在一种光检测方法,其包含:由光电检测器阵列中的光电检测器自发光分子接收光子;及使用检测电路来计数在第一时间周期及第二时间周期期间入射至该光电检测器的光子数量。

[0020] 在一些实施例中,该光检测方法进一步包括产生识别该发光分子的信号,其中所述信号指示在该第一时间周期期间由该光电检测器接收的第一光子数量及在该第二时间周期期间由该光电检测器接收的第二光子数量。在一些实施例中,该光检测方法进一步包括使用激发光的脉冲来照射样本,且其中响应于使用激发光的脉冲来照射该样本而发生计数该光子数量。

[0021] 一些实施例旨在一种至少一非暂时性计算机可读存储介质,其存储处理器可执行指令,所述处理器可执行指令在由至少一硬件处理器执行时引起该至少一硬件处理器执行光检测方法,该光检测方法:从被配置以控制至少一光源的电路接收对应于由所述至少一光源发射的光的脉冲的控制信号;及响应于接收该控制信号而控制被配置以执行入射至光电检测器阵列中的光电检测器的光子的计数的检测电路,其中所述计数包含计数在第一时间周期及第二时间周期期间由该检测器接收的入射光子数量。

[0022] 在一些实施例中,该检测电路被进一步配置以产生指示在该第一时间周期及该第二时间周期期间由该光电检测器接收的该入射光子数量的信号。在一些实施例中,由该检测电路产生的所述信号包含识别在该第一时间周期期间由该光电检测器接收的第一入射光子数量的第一信号及识别在该第二时间周期期间由该光电检测器接收的第二入射光子数量的第二信号。

[0023] 一些实施例旨在一种用于使样本井阵列与光电检测器阵列对准的方法,该方法包括:使用该光电检测器阵列来检测从该样本井阵列入射至该光电检测器阵列的光;及基于该检测光来调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的定位以允许该样本井阵列中的至少部分样本井与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准。

[0024] 在一些实施例中,由该光电检测器阵列中的个别光电检测器检测的光量指示该样本井阵列与该光电检测器阵列的对准程度。在一些实施例中,调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包含使该样本井阵列从第一位置移动至第二位置,其中当该样本井阵列处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列中的第一光电检测器子集检测到较多光子。在一些实施例中,当该样本井阵列处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列中的第二光电检测器子集检测到较少光子。

[0025] 在一些实施例中,调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括将该样本井阵列中的至少一系列样本井定位成与该光电检测器阵列中的至少一系列光电检测器光学对准。在一些实施例中,调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括使该样本井阵列和/或该光电检测器阵列在平移方向上移动。在一些实施例中,调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括使该样本井阵列和/或该光电检测器阵列按一角度旋转。在一些实施例中,调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括比较该检测光的图案与对准图案,该对准图案使至少一光电检测器检测到低于临限值的光量。

[0026] 一些实施例旨在一种计算机可读存储介质,其上存储有指令,所述指令在由处理器执行时执行光检测方法,该光检测方法包括:从被配置以控制至少一光源的电路接收对应于由该至少一光源发射的光的脉冲的控制信号;及响应于接收该控制信号而控制被配置以执行入射至光电检测器阵列中的光电检测器的光子的计数的检测电路。所述光子计数包含计数在第一时间周期及第二时间周期期间由该检测器接收的入射光子数量。

[0027] 一些实施例旨在一种用于使样本井阵列与光电检测器阵列对准的方法。该方法包含:使用该光电检测器阵列来检测从该样本井阵列入射至该光电检测器阵列的光;及基于该检测光来调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的定位以允许该样本井阵列中的至少部分样本井与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准。

[0028] 一些实施例旨在一种系统,其包含:载物台;光电检测器阵列,其被配置以检测光;检测电路,其与该光电检测器阵列相关联且被配置以产生指示入射至该光电检测器阵列的光子的信号;及电路。该电路被配置以执行一种方法,该方法包含:从该检测电路接收所述信号;及基于所述接收信号来调整该载物台相对于该光电检测器阵列的定位以允许样本井阵列中的至少部分样本井与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准。

[0029] 在一些实施例中,该电路包括:至少一处理器;及至少一计算机可读存储介质,其使用计算机可执行指令来编码,所述计算机可执行指令在被执行时执行该方法。

[0030] 在一些实施例中,所述接收信号指示由该光电检测器阵列中的个别光电检测器检测的光量,且该光量指示该样本井阵列与该光电检测器阵列的对准程度。在一些实施例中,调整该载物台相对于该光电检测器阵列的该定位进一步包括将该载物台的位置从第一位置调整至第二位置,其中当该载物台处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列的第一光电检测器子集检测到较多光子。在一些实施例中,当该样本井阵列处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列的第二光电检测器子集检测到较少光子。在一些实施例中,调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括将该样本井阵列中的至少一列样本井定位成与该光电检测器阵列中的至少一列光电检测器对准。

附图说明

[0031] 将参考下图来描述本申请的各种方面及实施例。应了解,这些图未必按比例绘制。出现于多个图中的项目在其中出现所述项目的所有图中由相同组件符号指示。

[0032] 图1是示出根据本发明的一些实施例的检测系统的方块图。

[0033] 图2是示出根据本发明的一些实施例的可包含于检测系统中的示例性光学组件的示意图。

[0034] 图3是示出根据本发明的一些实施例的电门随时间的操作的曲线图。

[0035] 图4A是根据本发明的一些实施例的可包含于检测电路中的示例性类型的电路的示意图。

[0036] 图4B是根据本发明的一些实施例的用于获得光子计数的说明性程序的流程图。

[0037] 图5是根据本发明的一些实施例的单光子雪崩光电二极管阵列的光谱光子检测效率的曲线图。

[0038] 图6是根据本发明的一些实施例的单光子雪崩光电二极管的光谱光子检测效率的曲线图。

[0039] 图7是根据本发明的一些实施例的具有不同发射衰减特性的两个不同发光分子的发射机率曲线的曲线图。

[0040] 图8是根据本发明的一些实施例的发射光子的光子计数的曲线图。

[0041] 图9是根据本发明的一些实施例的一系列光学脉冲的曲线图。

[0042] 图10是根据本发明的一些实施例的可发生于样本井内的示例性生物反应的示意图。

[0043] 图11是根据本发明的一些实施例的具有一列样本井的示例性样本芯片的横截面图的示意图。

[0044] 图12A是示出根据本发明的一些实施例的样本井阵列与光电检测器阵列的光学对准的平面图。

[0045] 图12B是示出根据本发明的一些实施例的样本井阵列与光电检测器阵列的间的平移失准的平面图。

[0046] 图12C是示出根据本发明的一些实施例的样本井阵列与光电检测器阵列的间的旋转失准的平面图。

[0047] 图13是根据本发明的一些实施例的用于使样本井阵列与光电检测器阵列对准的说明性程序的流程图。

[0048] 图14是可用于实施本发明的一些实施例的说明性运算器件的方块图。

具体实施方式

[0049] 本申请的方面涉及用于平行分析样本的系统及相关方法,其包含样本内的单分子的识别及核酸的定序。样本的分析可包含使用一个或多个发光标签(例如荧光分子)来标记样本中的分子,其可用于检测样本和/或识别样本的单分子(例如识别个别核苷酸作为核酸定序的部分)。发光分子(诸如使用发光分子所标记的分子或否则可发射光的分子)可响应于使用激发光(例如具有可激发发光分子至激发状态的特性波长的光)来照射发光分子而受激发且在发光分子受激发时发射发射光(例如具有由发光分子通过从激发状态恢复至基态所发射的特性波长的光)。发射光的检测可允许使用光的一个或多个特性(包含发光分子发射的光的时间特性(例如发光分子的发射衰减时间周期或“寿命”)、特性发射波长及特性吸收波长)来识别发光分子。可通过使用激发光照射发光分子且确定与光电检测器在照射之后从发光分子接收光子的时间相关联的时间来识别光的时间特性。光的典型时间特性可在从数皮秒至数百奈秒的范围内。

[0050] 识别光的时间特性的限制可源自光子在达到激发状态之后从发光分子发射的短时间标度及一些光电检测器无法在这些时间标度上以允许检测光子的方式操作。这些限制可在单分子检测的背景中变得更显著,其中发光分子的识别可因使用单一发光分子或少数发光分子来标记单分子及发光分子响应于受激发而发射光的机率而受限制。在某种程度上,可通过执行样本的重复照射及发射光子的检测来克服这些限制,其中可累积不同照射事件之后的相同时间周期期间所检测的光子以识别以从特定样本发射的光为特征的时间分布。然而,与此重复照射及光子检测相关联的时序在一些方面受所使用的光电检测器限制。例如,一些光电检测器仅能够检测照射样本之后的一个时间周期内所接收的光子,因为光电检测器可能缺乏在检测光的时间特性(其可从数皮秒至数百奈秒的范围内)所需的短

时框内的多个检测时间周期内自配置的能力。这些类型的限制可导致发射光的不完全或不准确时间分布,其可导致将分子不正确地识别为存在于样本中或特定分子不存在于样本中的指示。在实时核酸定序的背景(其中使用所识别的发光分子来标记并入至互补核酸链中的核苷酸或核苷酸类似物)中,进一步限制可源自并入事件的时序,其可在10ms至1000ms的范围内。一些已知光电检测器可能缺乏执行重复光子检测(与此时间标度内的重复照射时间同步)的能力且因此缺乏以期望的准确度检测个别并入事件的属性(例如荧光寿命)的能力。

[0051] 发明人已认识到及了解,识别照射样本之后的多个时间周期期间所接收的光子可改进存在于样本中的发光分子的时间特性的检测。本申请的方面涉及光电检测器及相关检测电路,检测电路被配置以检测在参考时间(其可为与照射样本的激发光的脉冲相关联的时间)之后的多个时间周期内由光电检测器接收的光子数量。在一些实施例中,检测电路可计数在使用激发光来照射发光分子之后的第一时间周期及第二时间周期期间由光电检测器从发光分子接收的入射光子数量。检测电路可包含与光电检测器相关联的至少第一光子计数电路及第二光子计数电路且可产生指示分别在第一时间周期及第二时间周期期间所接收的入射光子数量的信号。由检测电路产生的读出信号可包含第一信号及第二信号。以此方式,从检测电路所得的读出信号可提供由发光分子发射的光的时间特性(例如寿命)的指示。在一些实施例中,光电检测器是单光子雪崩光电二极管,且检测电路可响应于接收入射光子而基于由单光子雪崩光电二极管产生的电信号来执行光子计数。

[0052] 发明人已认识到及了解,实施光电检测器及相关检测电路(其被配置以在多个时间周期期间执行光子计数,如本文所描述)可提供改进发光分子的时间特性的检测的各种益处。这些益处包含检测照射样本的单一实例之后的多个时间周期期间所接收的光子数量的能力。此可允许改进以发光分子的时间特性为特征的时间分布的识别,其可导致更准确检测存在于样本中的发光分子。如本文所描述,这些光电检测器及检测电路可尤其有益于涉及在短时间标度(诸如执行实时核酸定序所需的时间标度)内检测发光分子的应用。特定言之,与个别并入事件相关联的时间约束可限制检测由用于标记并入至生长核酸链中的核苷酸或核苷酸类似物的发光分子发射的光子所允许的持续时间。通过实施光电检测器及检测电路(其被配置以在多个时间周期期间执行光子计数及累积),可需要比使用仅可检测照射之后的单一时间周期内的光子的已知光电检测器时更少重复的照射(其后进行光子检测)来达成相同或类似时间分布。另外,在其中读出帧包含与光子计数在多次照射重复中的累积相关联的信号的模式中操作光电检测器及检测电路可提高信噪比,其也可降低达成期望的信噪比所需的照射强度。

[0053] 本申请的一些实施例涉及用于检测发光分子的检测系统,其包含光电检测器及被配置以在多个时间周期期间执行光子计数的检测电路,如本文所描述。检测系统可包含样本井阵列,其中阵列中的个别样本井被配置以接收样本(例如模板核酸分子)。检测系统可包含被配置以发射光(其可激发存在于样本中的发光分子)的一个或多个光源及被配置以指引光朝向样本井阵列的一个或多个光学组件。根据一些实施例,一个或多个光源可被配置以发射光的脉冲且由检测电路执行的光子计数的时序可取决于光的脉冲的时序。特定言之,与一个或多个光源相关联的控制电路可产生对应于发射光的个别脉冲的时间的控制信号,且检测电路可响应于接收控制信号而开始执行光子计数。以此方式,由光源发射的光的

脉冲可充当检测电路开始执行光子计数的外部触发。

[0054] 样本井阵列可整合为样本芯片的部分,样本芯片可与检测系统的另一组件(诸如载物台)对接。载物台可用于使样本井阵列相对于光电检测器定位。样本芯片可移除地附接至组件,其可允许单独样本芯片在操作期间用于不同样本。因此,本申请的方面旨在用于以允许从不同样本井发射的光子基于哪个光电检测器用于检测发射光子来彼此区分的方式使样本井阵列与光电检测器阵列对准的技术。样本井阵列与光电检测器阵列的对准可涉及使两个阵列相对于彼此定位(例如调整光电检测器阵列的载物台和/或样本井阵列的载物台的定位),使得一些或所有样本井与至少一些光电检测器光学对准。在一些实施例中,样本井阵列与光电检测器阵列的对准可涉及使两个阵列相对于彼此定位,使得个别样本井与个别光电检测器的间存在一一对应性。

[0055] 发明人已进一步认识到及了解,配置样本井阵列及光电检测器阵列使得并非所有光电检测器与样本井光学对准可在对准处理期间提供特定益处。特定言之,光电检测器阵列中的光电检测器的配置及样本井阵列中的样本井的配置可使得当一些样本井与光电检测器光学对准时,存在一些光电检测器不与样本井光学对准。在这些情况中,用于使样本井阵列与光电检测器阵列对准的技术可涉及基于指示由光电检测器检测的光量的信号来调整两个阵列的相对定位,使得一光电检测器子集在后一位置中检测到较多光子,而另一光电检测器子集在后一位置中检测到较少光子。以此方式,一些光电检测器可指定为被定位以接收光的光电检测器(其可指称“亮”光电检测器),而其他光电检测器可指定为被定位以不接收光的光电检测器(其可指称“暗”光电检测器,因为其在呈对准时检测不到光子或检测到少量光子)。例如,样本井阵列中的样本井列和/或行的定位及光电检测器阵列中的光电检测器列和/或行的定位可使得当一些光电检测器列或行与样本井光学对准时,存在其他光电检测器列或行不与样本井光学对准。在这些情况中,用于使样本井阵列与光电检测器阵列对准的程序可涉及调整样本井阵列相对于光电检测器阵列的位置,使得一些光电检测器列或行检测到较多光子,而其他光电检测器列或行检测到较少光子。这些对准技术可克服使样本井阵列与光电检测器阵列光学对准中的特定困难。例如,将一些光电检测器指定为“暗”可促进更精细调整,因为检测不到光学信号或检测到较少光学信号可比检测光学信号何时增加更容易。这些光学对准技术可在样本井的数目较大时(诸如在样本井的数目在100至100,000的范围内时)特别适用。

[0056] 下文将进一步描述上述方面及实施例及额外方面及实施例。这些方面和/或实施例可个别、全部一起或以两者个或更多者的任何组合使用,因为本申请在此方面不受限制。

[0057] 图1是示出根据一些实施例的可检测存在于样本中的发光分子的分子检测系统100的方块图。检测系统100可包含具有样本井的样本井阵列104,样本井被配置以接收包含样本的分子(例如模板核酸)及发光分子106(例如荧光标记核苷酸)的分子。检测系统100可包含激发光源108,其发射可激发发光分子106的光122。当发光分子定位于样本井阵列104内且接收光122时,发光分子可响应性发射发射光124。检测系统100可包含被配置以从样本井阵列104检测光124(其包含由发光分子106发射的光124)的光电检测器阵列114。阵列114中的个别光电检测器可对应于阵列104中的样本井,使得由特定光电检测器检测的光经识别为源自特定样本井。检测系统100可包含可检测由光电检测器阵列114中的光电检测器产生的信号的检测电路116,其中信号指示由光电检测器检测的入射光子。在一些实施例中,

光电检测器可产生对应于由光电检测器接收的入射光子的电流,且检测电路116可检测电流。以此方式,光电检测器阵列114及检测电路116可允许检测单光子及计数个别光子。在一些实施例中,光电检测器阵列114包含单光子雪崩二极管 (SPAD)。在这些实施例中,SPAD可响应于接收入射光子而产生电荷载子,入射光子可触发具有一持续时间的雪崩电流。检测电路116可检测雪崩电流,且产生指示SPAD接收入射光子的信号。

[0058] 在一些实施例中,光电检测器阵列114中的光电检测器的配置可包含光电检测器的定位,使得光电检测器彼此隔开特定距离,该特定距离可在 $50\mu\text{m}$ 至 $600\mu\text{m}$ 的范围内或为该范围内的任何值或值范围。在一些实施例中,阵列114中的光电检测器的配置可使得光电检测器彼此隔开至少 $500\mu\text{m}$ 的距离。这些类型的光电检测器配置可提高检测系统检测单分子的能力,因为个别光电检测器可被定位以接收从特定区域或位置发射的光。在这些情况中,光电检测器阵列可具有等于小于10%的检测器面积与成像面积百分比。在一些实施例中,检测器面积与成像面积百分比可在1%至5%的范围内。阵列114中的个别光电检测器可具有 $10\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$ 的范围内或该范围内的任何值或值范围的有效直径。在使用本文所描述的积体器件来进行单分子分析的背景中,这些光电检测器配置可促进由阵列114中的个别光电检测器检测从单一样本井发射的光。

[0059] 应了解,这些类型的光电检测器配置可适合于涉及从特定区域检测光的其他光检测及成像技术。在成像技术的背景中,使光电检测器配置具有适当低检测器面积与成像面积(其也可指称具有低填充因子)可允许个别光电检测器充当能够检测源自样本内的特定区域的光的孔隙阵列。特定言之,由于检测源自特定区域处的样本的光的光电检测器的定位,可实施这些光电检测器配置来达成所成像的样本的提高光学分辨率。例如,这些光电检测器配置可提供涉及扫描样本的区域(诸如共焦显微术)的特定类型的成像技术的益处。在已知共焦显微术中,可通过使用点照明一次照射样本中的一个区段且使点照明扫描样本的特定区域以获得样本的区域的影像(其可指称光栅扫描)来达成所成像的样本的光学分辨率。相比而言,可实施具有低填充因子的光电检测器配置以在不必如同已知共焦显微术般执行完整扫描的情况下提供样本的影像的期望的光学分辨率,因为个别光电检测器对应于所成像的样本的特定可辨别区段。不是扫描样本的整个区域来形成影像,而是可移动样本平面或光电检测器阵列,使得个别光电检测器用于扫描样本的区域内的特定区段以形成区域的完整影像。这些技术可提高获得具有类似于共焦影像的光学分辨率的影像的速度,因为影像数据由一些或所有光电检测器在光电检测器阵列及样本相对于彼此的各重新定位期间获取以有效扫描样本的较小区段。接着,可组合所述经扫描较小区段以形成样本中所关注的区域的完整影像。应了解,这些成像技术可应用于不同类型的样本照明,其包含全内反射荧光(TIRF)照明、不同调宽场照明、激光器点阵列照明或任何其他结构化样本照明技术。

[0060] 可实施任何适合光学耦合技术以将由激发光源108发射的光耦合至样本井阵列104,使得阵列104中的一些或所有样本井接收光。在一些实施例中,由激发光源108发射的光束可照射阵列104中的一些或所有样本井。在其中指引光束朝向阵列104的一侧的实施例中,激发光源108相对于样本井阵列104的此定位可被视为背面照明。在一些实例中,相对于激发光源108及样本井阵列104所定位的一个或多个光学组件可用于依允许阵列中的多个样本井接收光122的方式扩展由激发光源108发射的光束的直径。在其他实施例中,样本井

阵列104经整合为光子器件(其可指称“样本芯片”)的部分。样本芯片可包含被配置以将光传播至样本井的一个或多个波导。一个或多个波导可透过包含小面光学耦合器及光栅光学耦合器的任何适合耦合组件来光学耦合至激发光源108。

[0061] 检测系统100可包含光学组件112,其可包含用于指引自样本井阵列104发射的光朝向光电检测器阵列114的任何适合光学器件。在一些实施例中,光学组件112可被定位以将自样本井阵列104中的一样本井发射的光子指引至光电检测器阵列114中的一光电检测器。作为一实例,光学组件112可将光从个别样本井指引至其对应光电检测器,使得从样本井发射的光仅由其对应光电检测器检测。在这些情况中,定位于检测系统100中的光学组件112可使自样本井阵列104中的一样本井发射的光子对准以与光电检测器阵列114中的光电检测器的检测区域光学重叠,使得一些或所有发射光子入射至检测区域。

[0062] 光学组件112可包含一个或多个光学器件,其用于指引由激发光源108发射的激发光122朝向样本井阵列104,使得激发光与样本井阵列104光学耦合。光学组件112的一些组合(其可(例如)不包含以下各项、包含以下各项的一个或多个:透镜、反射镜、光学滤波器、衰减器、光束转向组件、光束整形组件)可被配置以操作光和/或将光自激发光源传递至样本井阵列104。光学组件112可经配置以将光指引至至少一样本井(其可包含待分析的样本)及将光学信号(例如荧光、反向散射辐射)从至少一样本井指引向光电检测器阵列114,其中检测电路116可产生表示所接收的光学信号的一个或多个电信号。在一些实施例中,光学组件112可包含被定位以指引由激发光源发射的光朝向样本井阵列104的二向色镜。二向色镜可允许由发光分子106发射的光透射穿过二向色镜而至光电检测器阵列114,同时减少激发光朝向光电检测器阵列114传输。在一些实施例中,光学组件112可包含配置成中继透镜配置的多个透镜。中继透镜配置可允许阵列104中的个别样本井与光电检测器阵列114中的个别光电检测器的间一一对应。

[0063] 检测系统100可包含载物台及用于使样本井阵列104及光电检测器阵列114相对于彼此定位的相关联载物台控制电路。载物台可被配置以在移动样本井阵列104和/或光电检测器阵列114时提供平移和/或旋转自由度。例如,样本井阵列104可安装至载物台102上且光电检测器阵列114可安装于载物台126上。如图1中所展示,检测系统100可包含用于定位样本井阵列104的载物台122及用于定位光电检测器阵列114的载物台126。耦合至载物台122的载物台控制电路110可提供用于控制载物台122的控制信号,而耦合至载物台126的载物台控制电路128可提供用于控制载物台126的控制信号。载物台102和/或载物台126可被配置以提供样本井阵列104和/或光电检测器阵列114的平移和/或旋转运动。例如,载物台102可被配置以提供样本井阵列104的平移运动,而载物台126可被配置以提供光电检测器阵列114的旋转运动。在又一实例中,载物台102可被配置以提供样本井阵列104的旋转运动,而载物台126可被配置以提供光电检测器阵列114的平移运动。在又一实施例中,载物台102及载物台126两者可被配置以提供旋转及平移两种运动。

[0064] 尽管图1中展示载物台102及126及相关联控制电路110及128,但应了解,本文所描述的检测系统的一些实施例可涉及仅使用一个载物台,诸如用于移动样本井阵列104的载物台或用于移动光电检测器阵列114的载物台。在这些实施例中,载物台可被配置以提供用于使样本井阵列104相对于光电检测器阵列114定位的旋转及平移两种运动。例如,在本文所描述的检测系统的一些实施例中,载物台102可被配置以提供样本井阵列104的平移及旋

转两种运动。作为另一实例,载物台126可被配置以提供光电检测器阵列114的平移及旋转两种运动。

[0065] 在一些实施例中,一些或所有光学组件112可安装至检测系统的一个或多个载物台(诸如安装于载物台102或载物台126上),如图1中所展示。在一些实施例中,激发光源108可安装至检测系统的一载物台,诸如安装于载物台102上。将一些或所有光学组件112和/或激发光源108安装于载物台上可减少在样本井阵列104相对于光电检测器阵列114的定位期间使激发光与样本井阵列104重新对准的需要,其可允许改进样本井阵列104相对于激发光源的光学对准。

[0066] 图2是根据一些实施例的可在检测系统100中用于将发射光自样本井阵列104的样本井204指引至光电检测器阵列114中的光电检测器214的示例性光学组件220、222、224、226及228的示意图。如图2中所展示,光学组件包含透镜220、滤波器222、透镜224、透镜226及透镜228。在一些实施例中,透镜220系60x物镜。在一些实施例中,透镜224系1x镜筒透镜。在一些实施例中,透镜226系具有100mm的焦距的中继透镜。在一些实施例中,透镜228系具有200mm的焦距的中继透镜。滤波器222可被配置以减少或阻挡激发光的传输,其可减少激发光到达光电检测器阵列114中的光电检测器214。

[0067] 与光电检测器阵列114相关联的检测电路116被配置以执行入射至个别光电检测器的光子的光子计数。在一些实施例中,检测电路116可包含被配置以处理来自光电检测器的电信号的信号处理电子器件(例如一个或多个微控制器、一个或多个场可程序化门阵列、一个或多个微处理器、一个或多个数字信号处理器、逻辑门等等)。在操作期间,当光电检测器阵列114被定位以接收从发光分子106发射的光子时,检测电路116可产生识别个别发光分子的信号。由检测电路116产生的信号可允许区分不同类型的发光分子。检测电路116可产生识别第一类型的发光分子的第一信号及识别第二类型的发光分子的第二信号。

[0068] 在一些实施例中,检测电路116可计数在参考时间之后的不同时间周期期间入射至光电检测器阵列114中的光电检测器的光子数量。参考时间可充当检测电路116开始计数入射至阵列114中的光电检测器的光子的触发。检测电路116可从外部器件接收指示参考时间的控制信号且响应于接收控制信号,检测电路116可开始执行入射至阵列114中的光电检测器的光子的光子计数。在一些实施例中,检测电路116被配置以计数在参考时间之后的第一时间周期及第二时间周期期间入射于光电检测器处的光子数量。第一时间周期及第二时间周期可为非重叠时间周期。在一些实施例中,其中入射光子不由检测电路116计数的时间周期可隔开第一时间周期及第二时间周期。此时间周期(其可被视为“延迟时间”)可允许检测电路重装于第一时间周期与第二时间周期的间且可提高检测电路计数光子的准确度。

[0069] 在一些实施例中,检测电路116可包含用于计数入射至光电检测器阵列114中的光电检测器的光子的多个光子计数电路。在这些实施例中,检测电路116可包含与光电检测器阵列114中的个别光电检测器相关联的一个或多个光子计数电路,其中各光子计数电路被配置以计数在第一时间周期期间由其对应光电检测器接收的入射光子数量。当多个光子计数电路与光电检测器阵列中的一光电检测器相关联时,各光子计数电路可对应于计数入射至光电检测器的光子的不同时间周期。在一些实施例中,两个或更多个光子计数电路与光电检测器阵列114中的个别光电检测器相关联且被配置以产生指示在两个或更多个时间周期期间由光电检测器接收的入射光子数量的信号。作为一实例,光电检测器阵列114中的个别

光电检测器可具有两个光子计数电路,其等被配置以产生指示在参考时间之后的第一时间周期及第二时间周期期间入射至光电检测器的光子数量的信号。由光子计数电路产生的信号可包含识别在第一时间周期期间由光电检测器接收的第一入射光子数量的第一信号及识别在第二时间周期期间由光电检测器接收的第二入射光子数量的第二信号。两个光子计数电路可个别产生第一信号及第二信号的一者,使得第一光子计数电路在第一时间周期期间执行光子计数且产生第一信号,且第二光子计数电路在第二时间周期期间执行光子计数且产生第二信号。在这些实施例中,检测电路116可产生包含第一信号及第二信号的读出信号。

[0070] 在检测电路116开始执行光子计数时触发的参考时间可对应于与使用激发光来照射样本并阵列104相关联的时间。此参考时间可允许检测电路116开始计数由发光分子106发射的光子,发光分子106因由激发光照射而受激发。由检测电路116产生的信号可提供发光分子的发射寿命的指示。检测电路116可接收指示多个参考时间的周期性控制信号,且检测电路116可在各个参考时间之后执行光子计数。以此方式,检测电路116可在照射发光分子之后执行重复光子计数,其可改进由系统100检测发光分子。在一些实施例中,激发光源108发射光的脉冲且参考时间对应于与激发光源108发射光的脉冲相关联的时间。在这些实施例中,与激发光源108相关联的电路可产生对应于发射光脉冲的控制信号。控制信号可传输至检测电路116且用作为在检测电路116执行光子计数时触发的一系列参考时间。

[0071] 根据一些实施例,检测电路116可通过在与光子计数时间周期相关联的时间产生控制由光电检测器检测的个别光子是否由检测电路116计数的电信号来执行光子计数。这些电信号可充当电门,使得当电门呈切断OFF状态时,检测电路执行光子计数,及当电门呈接通ON状态时,检测电路不执行光子计数。在其中光电检测器是单光子雪崩光电二极管(其响应于接收入射光子而产生电流)的实施例中,由检测电路116产生的电信号可控制检测电路116是否接收由单光子雪崩光电二极管产生的电流。在多个时间周期内执行光子计数时,检测电路116可操作电门,使得电门在与个别时间周期相关联的时间期间切断及在所述时间周期外的时间期间接通。以此方式,检测电路116可控制光子计数发生的时序。在一些实施例中,检测电路116可被配置以操作多个电门。在这些实例中,检测电路116可具有对应于与光电检测器相关联的各光子计数电路的电门,其中用于特定光子计数电路的电门被配置以控制与光子计数电路何时执行光子计数相关联的时序。

[0072] 电门可取决于可在检测电路外的参考信号的时序,使得电门的接通及切断状态的时序可响应于检测电路116接收参考信号而开始。电门的时序可取决于与由激发光源108发射的光的脉冲相关联的时间。如本文所讨论,激发光源108可产生对应于发射光的脉冲的时间的控制信号且检测电路116可操作电门响应于接收控制信号而执行光子计数。

[0073] 图3是示出检测电路116可如何随时间操作电门301及电门302的示例性作图。如图3中所展示,电门301及302是电压信号,其在电门呈接通状态以防止检测电路116执行光子计数时维持特定电压 V_{ON} 。当电门301及302设定为另一电压 V_{OFF} 时,电门呈切断状态,且检测电路116可执行光子计数。电门设定为切断状态的时序发生于参考时间 T_0 之后,在一些实施例中,参考时间 T_0 可为与由激发光源108发射的光的脉冲相关联的时间。如图3中所展示,在 T_0 之后的时间周期 T_1 内,电门301降低至电压 V_{OFF} 。另外,在时间周期 T_1 之后的时间周期 T_2 内,电门302降低至电压 V_{OFF} 。可在两个时间周期 T_1 及 T_2 期间由检测电路执行光子计数。例如,电

门301可对应于可在时间周期 T_1 期间执行光子计数的第一光子计数电路的电门,且电门302可对应于可在时间周期 T_2 期间执行光子计数的第二光子计数电路的电门。尽管图3中将时间周期 T_1 展示为短于时间周期 T_2 ,但应了解,一些实施例可涉及长于或相同于时间周期 T_2 的时间周期 T_1 。如图3中所展示,时间周期 T_1 与时间周期 T_2 的间可存在延迟时间 T_d 。延迟时间 T_d 可为与允许光电检测器重装(其可改进时间周期 T_2 期间的光子检测)相关联的时间。时间周期 T_1 及时间周期 T_2 可在1.5ns至20ns的范围内或为该范围内的任何值或值范围。延迟时间 T_d 可在0.5ns至10ns的范围内或为该范围内的任何值或值范围。尽管图3中展示两个时间周期,但应了解,检测电路可操作两个以上电门,其取决于用于执行光子计数的时间周期的数目。

[0074] 图4A是根据一些实施例的可包含于检测电路116中的电路类型的示例性示意图。如图4A中所展示,检测电路可包含时钟恢复电路410、锁相环路电路420、时钟1 430、时钟2 440、门电路450、计数器1 460、计数器2 470及重设电路480。时钟恢复电路410可从外部器件(诸如激发光源(例如锁模激光器))接收控制信号且可传输信号至锁相环路电路420,锁相环路电路420可设定执行光子计数的时间周期。锁相环路电路420可传输控制信号至时钟1 430及时钟2 440。在其中锁相环路420共同用于时钟1 430及时钟2 440两者的实施例中,时钟1 430及时钟2 440可具有时钟1 430与时钟2 440之间的用户编程的相位延迟。时钟1 430及时钟2 440可控制门电路450操作电门的时序。特定言之,门电路450可控制光电检测器阵列114以在门控模式中操作,其中时钟1 430及时钟2 440的时序设定由门电路450控制的门操作的时序。光电检测器阵列114可传输指示由光电检测器阵列114检测光子的信号至可执行光子计数的计数器1 460及计数器2 470。由时钟1 430及时钟2 440设定的时序可控制计数器1 460及计数器2 470执行光子计数的时间周期。可从计数器1 460及计数器2 470获得指示光子计数的读出信号。重设电路480可用于重设计数器1 460及计数器2 470,使得计数器1 460及计数器2 470呈执行光子计数的状态。

[0075] 由计数器1 460及计数器2 470执行的光子计数的时序可由传输控制信号至计数器1 460及计数器2 470的门电路450设定,其中由门电路450传输的控制信号的时序由时钟1 430及时钟2 440的时序确定。例如,时钟1 430可设定第一时间周期且门电路450可控制计数器1 460在第一时间周期期间执行光子计数,且时钟2 440可设定第二时间周期且门电路450可控制计数器2 470在第二时间周期期间执行光子计数。应了解,可包含在两个以上时间周期期间执行光子计数的额外时钟及计数器电路。

[0076] 图4B展示根据本发明的一些实施例的用于获得光子计数的说明性处理490的流程图。处理490可至少部分由检测电路116执行。

[0077] 处理490开始于动作491,其中可由触发事件引发光子计数。触发事件可为充当执行光子计数的时间参考的事件。触发事件可为光学脉冲(诸如由激发光源108产生的光学脉冲)或电脉冲(诸如在光学脉冲之后的时间所产生的电脉冲)。触发事件可为单一事件或重复周期性事件。在荧光寿命测量的背景中,触发事件可为产生光激发脉冲以激发一个或多个荧光团。到达光电检测器阵列114的光子可产生电荷载体且检测电路116可执行光生电荷载体的光子计数。

[0078] 处理490进行至动作492,其中时钟1控制门的操作,诸如时钟1 430控制门电路450,如图4A中所展示。时钟1可设定第一时间周期,在第一时间周期期间,门呈切断状态,使

得光电检测器阵列114中的一些或所有光电检测器可响应于在第一时间周期期间接收光子而产生信号。接着,处理490进行至动作493,其中计数器1在第一时间周期期间执行光子计数,使得在第一时间周期期间由阵列114中的光电检测器检测的光子由计数器1计数。一些实施例可包含用于阵列114中的个别光电检测器的计数器1,使得由不同光电检测器检测的光子在第一时间周期期间由不同计数器单独计数。在一些实施例中,门可在第一时间周期过去之后达到接通状态,诸如通过时钟1在第一时间周期结束时传输信号至门电路450以将电信号设定为接通状态。

[0079] 处理490进行至动作494,其中时钟2控制门的操作,诸如时钟2 440控制门电路450,如图4A中所展示。时钟2可设定第二时间周期,在第二时间周期期间,门呈切断状态,使得光电检测器阵列114中的一些或所有光电检测器可响应于在第二时间周期期间接收光子而产生信号。接着,处理490进行至动作495,其中计数器2在第二时间周期期间执行光子计数,使得在第二时间周期期间由阵列114中的光电检测器检测的光子由计数器2计数。如上文结合计数器1所讨论,一些实施例可包含用于阵列114中的个别光电检测器的计数器2,使得由不同光电检测器检测的光子在第二时间周期期间由不同计数器单独计数。在一些实施例中,门可在第二时间周期过去之后达到接通状态,诸如通过时钟2在第二时间周期结束时传输信号至门电路450。

[0080] 一些实施例可涉及多次重复此处理以获得关于光子在触发事件之后到达的时间周期的统计信息。由计数器1及计数器2获得的光子计数可在多个触发事件内集合以产生表示多个触发事件内的第一时间周期及第二时间周期期间所检测的光子总数的光子计数信号。重复测量能够集合光子计数以提供统计意义结果。例如,在荧光寿命测量的背景中,可预期响应于从荧光团接收的光子的光子检测事件可相对很少发生,诸如约1,000个激发事件中发生一次。

[0081] 一旦已执行触发事件的重复次数,则处理490可进行至动作496:从计数器1及计数器2读出光子计数。在其中存在用于个别光电检测器的单独计数器的实施例中,读出光子计数可包含读出与不同光电检测器相关联的计数器1及计数器2两者的光子计数以针对个别光电检测器获得与计数器1相关联的第一光子计数及与计数器2相关联的第二光子计数。

[0082] 在一些实施例中,一旦已读取光子计数,则处理490可进行至动作497,其中可计数器1及计数器2重设为一状态以允许(诸如)在后续触发事件之后由计数器1及计数器2执行后续光子计数。根据一些实施例,动作497可由图4A中所展示的重设电路480执行。一些实施例可涉及在各触发事件之后执行计数器1及2的重设以针对个别触发事件获得第一时间周期及第二时间周期两者的光子计数。

[0083] 如本文所讨论,光电检测器阵列114中的光电检测器可包含单光子雪崩光电二极管(SPAD)。SPAD可在550nm至650nm之间的光谱范围(其可对应于由发光分子106发射的光)内具有期望的光子检测效率。在一些实施例中,SPAD可在550nm至650nm之间的波长内具有15%至50%的范围内的光子检测效率或该范围内的任何百分比或百分比范围。图5是根据一些实施例的SPAD阵列(其可用作为光电检测器阵列114中的光电检测器)的光谱光子检测效率的曲线图。如图5中所展示,SPAD阵列在550nm至650nm之间的波长范围内具有16%至26%的范围内的光子检测效率。图6是根据一些实施例的SPAD(其可用作为光电检测器阵列114中的光电检测器)的光谱光子检测效率的曲线图。如图6中所展示,SPAD在550nm至650nm

之间的波长范围内具有37%至48%的范围内的光子检测效率。

[0084] 尽管已结合SPAD来描述本发明的方面,但应了解,光电检测器阵列114可包含其他类型的光电检测器,其被配置以使用期望的时序来门控,同时具有允许检测个别光子的信噪比。作为一实例,具有低暗电流及低读取噪声操作同时展现高光子敏感度的光电检测器可实施于本发明中。可实施于光电检测器阵列中的适合光电检测器的实例可包含互补金属氧化物半导体(CMOS)光电检测器(作为CMOS影像传感器(CIS)的部分)、雪崩光电二极管(APD)及组合CMOS光电检测器及APD的方面的光电检测器(例如通过实施放大特征的增益以达成具有较高敏感度的CMOS光电检测器)。CMOS光电检测器的一益处系CMOS处理可允许制造具有高光电检测器密度的光电检测器阵列。一些实施例可包含具有背照式光电检测器的光电检测器阵列114,其可提高光电检测器的有效量子效率。

[0085] 根据一些实施例,被配置以基于发射特性来分析样本的检测系统(诸如检测系统100)可检测不同发光分子的寿命和/或强度差异。作为说明,图7绘制可表示来自两个不同发光分子的发射的两个不同发射机率曲线(A及B)。参考曲线A(展示为虚线),在由短或超短光学脉冲激发之后,来自第一分子的发射的机率 $p_A(t)$ 可随时间衰减,如图中所描绘。在一些情况中,光子随时间发射的机率降低可由指数衰减函数 $p_A(t) = P_{A0}e^{-t/\tau_A}$ 表示,其中 P_{A0} 是初始发射机率且 τ_A 是与以发射衰减机率为特征的第一分子相关联的时间参数。 τ_A 可指称第一发光分子的“发射寿命”或“寿命”。其他发光分子可具有不同于曲线A中所展示的发射特性的发射特性。例如,另一发光分子可具有不同于单指数衰减的衰减分布,且其寿命可以半衰期值或一些其他度量为特征。

[0086] 第二发光分子可具有指数级但具有显著不同寿命的衰减分布。在图7中,具有曲线B的发射机率的发光分子可具有指数衰减函数 $p_B(t) = P_{B0}e^{-t/\tau_B}$,其中 P_{B0} 是初始发射机率且 τ_B 是与以发射衰减机率为特征的第二发光分子相关联的时间参数。在所展示的实例中,曲线B的第二发光分子的寿命短于曲线A的第一发光分子的寿命,且在激发由曲线B表示的第二发光分子之后不久,发射的机率高于由曲线A表示的第一发光分子。在一些实施例中,不同发光分子可具有自约0.1ns至约20ns的范围内的寿命或半衰期值。

[0087] 基于寿命(而非(例如)发射波长)来识别发光分子可简化检测系统的方面。作为一实例,当基于寿命来识别发光分子时,波长鉴别光学器件(诸如波长滤波器、各波长的专用检测器、不同波长处的专用脉冲光源和/或绕射光学器件)可数目减少或消除。在一些情况中,以单一特性波长操作的单一脉冲光源可用于激发在光谱的相同波长区域内发射但具有显著不同寿命的不同发光分子。使用单一脉冲光源而非以不同波长操作的多个光源来激发及辨别在相同波长区域中发射的不同发光分子的检测系统可操作及维护不复杂、更小型及成本制造更低。

[0088] 尽管基于寿命分析的检测系统可具有特定益处,但可通过允许额外检测技术来增加由检测系统获得的信息量和/或检测准确度。例如,一些检测系统可另外被配置以基于发射波长和/或发射强度来辨别样本的一个或多个性质。

[0089] 再次参考图7,根据一些实施例,可使用光电检测器及相关联检测电路(其被配置以执行在激发发光分子之后入射至光电检测器的光子的光子计数)来区分不同发射寿命。光子计数可发生于读出事件之间的单一时间隔开期间,在该时间隔开期间,检测电路计数

多个时间周期期间所接收的光子数量。图8中以图形介绍通过光子计数来确定发射寿命的概念。在恰在 t_1 之前的时间 t_e ，由短或超短光学脉冲激发发光分子。与检测由发光分子发射的光子的光电检测器相关联的检测电路可在相对于发光分子的激发时间来时间解析的多个时间周期(诸如图8中所指示的 t_1 至 t_2 之间的时间周期1及 t_3 至 t_4 之间的时间周期2)期间计数光子。通过加总多个激发事件,各时间周期内的光子数量可近似于图8中所展示的衰减强度曲线,且可用于区分不同发光分子。

[0090] 根据一些实施例,检测系统100中的激发光源108可包括被配置以产生激发光的脉冲的一个或多个锁模激光器模块。图9描绘来自示例性锁模激光器模块的输出脉冲的时间强度分布。在一些实施例中,发射脉冲的峰值强度值可近似相等,且分布可具有高斯(Gaussian)时间分布,但其他分布(诸如 sech^2 分布)也可行。在一些情况中,脉冲可不具有对称时间分布,而是可具有其他时间形状。各脉冲的持续时间可以半峰全宽(FWHM)值为特征,如图9中所指示。根据锁模激光器的一些实施例,超短光学脉冲可具有小于100皮秒(ps)的FWHM值。在一些情况中,FWHM值可介于约5ps至约30ps之间。

[0091] 在一些实施例中,激发光源108可包含被配置以产生激发光的脉冲的一个或多个增益切换激光器模块。2018年7月24日申请的名称为“HAND-HELD, MASSIVELY-PARALLEL, BIO-OPTOELECTRONIC INSTRUMENT”的美国专利申请案第16/043,651号中描述适合增益切换激光器模块的实例,该案的全部内容以引用的方式并入。

[0092] 输出脉冲可由规定时间间隔 T 隔开。例如, T 可由输出耦合器与激光器模块的腔端镜之间的往返行进时间确定。根据一些实施例,脉冲隔开时间间隔 T 可在约1ns至约30ns的范围内或为该范围内的任何值或值范围。在一些情况中,脉冲隔开时间间隔 T 可在约5ns至约20ns的范围内,其对应于约0.7米至约3米之间的激光器腔长度(激光器模块的激光器腔内的光轴的近似长度)。

[0093] 根据一些实施例,期望的脉冲隔开时间间隔 T 及激光器腔长度可由样本井的数目、发射特性及用于从检测电路116读取数据的数据处置电路的速度的组合确定。发明人已认识到及了解,不同发光分子可由其不同发射衰减速率或特性寿命区分。因此,需要足够脉冲隔开时间间隔 T 来收集选定发光分子的足够统计以区分其不同衰减速率。另外,若脉冲隔开时间间隔 T 太短,则数据处置电路无法适应由大量样本井收集的大量数据。

[0094] 根据一些实施方案,光束转向模块可从锁模激光器模块接收输出脉冲且被配置以至少调整光学脉冲至具有样本阵列的样本芯片的光学耦合器(例如光栅耦合器)上的位置及入射角。在一些情况中,来自锁模激光器模块的输出脉冲可由光束转向模块操作以另外或替代地改变光学耦合器处的光束形状和/或光束旋转。在一些实施方案中,光束转向模块可进一步提供输出脉冲光束至光学耦合器上的聚焦和/或偏振调整。2016年5月20日申请的名称为“PULSED LASER AND BIOANALYTIC SYSTEM”的美国专利申请第15/161,088号中描述光束转向模块的一实例,该案以引用的方式并入本文中。2017年12月14日申请的单独美国专利申请案第15/843,720号“COMPACT BEAM SHAPING AND STEERING ASSEMBLY”中描述光束转向模块的另一实例,该案以引用的方式并入本文中。

[0095] 在涉及将检测系统100用于核酸定序的实施例中,发光分子106可包含与不同类型的核苷酸或核苷酸类似物相关联的不同类型的发光分子,诸如通过使用不同类型的发光分子来标记不同类型的核苷酸或核苷酸类似物。样本井阵列104中的个别样本井可被配置以

接收模板核酸分子及标记核苷酸和/或核苷酸类似物。图10中描绘发生于样本井中的定序反应的非限制性实例。在此实例中,将核苷酸和/或核苷酸类似物依序并入至与目标核酸互补的生长链中发生于样本井中。可检测依序并入以使一系列核酸(例如DNA、RNA)定序。根据一些实施例,聚合酶1020可位于样本井内(例如附接至样本井的一基底)。聚合酶可占用目标核酸(例如自DNA导出的核酸的部分),且使互补核酸的生长链定序以产生DNA的生长链。使用不同发光分子所标记的核苷酸和/或核苷酸类似物可散布于样本井上方或样本井内的溶液中。

[0096] 如图10中所描绘,当标记核苷酸和/或核苷酸类似物1010并入至互补核酸的生长链中时,一个或多个附接发光分子1030可由耦合至样本井中的光能的脉冲重复激发。在一些实施例中,发光分子1030可通过任何适合连接符1040来附接至一个或多个核苷酸和/或核苷酸类似物1010。并入事件可持续高达约100ms的时间周期。在此时间期间,可使用光子计数光电检测器来检测源自来自激发源(诸如锁模激光器)的脉冲激发发光分子的发射光的脉冲。通过将具有不同发射特性(例如发射衰减速率、强度)的发光分子附接至不同核苷酸(A、C、G、T)或核苷酸类似物,检测及区分不同发射特性,同时DNA链并入核酸且能够确定DNA的生长链的核苷酸序列。

[0097] 检测电路116可被配置以计数由光电检测器阵列114从样本井阵列104接收的入射光子以区分与并入至核酸分子中的不同核苷酸和/或核苷酸类似物相关联的发光分子。检测电路116可产生对应于不同类型的发光分子的信号,且一组信号可识别使用不同类型的发光分子所标记的一系列核苷酸且可用于使模板核酸分子定序。特定言之,由检测电路116产生的信号组识别的核苷酸系列可对应于与模板核酸链互补的核酸分子的一系列核苷酸。作为一实例,四个不同荧光团可用于标记四种不同类型的核苷酸(例如具有碱基腺嘌呤“A”、鸟嘌呤“G”、胞嘧啶“C”及胸腺嘧啶“T”的核苷酸)且检测电路116可产生四种不同类型的信号,其等用于区分四个荧光团且识别四个核苷酸的哪个并入至与经定序的模板核酸分子互补的核酸分子中。特定言之,四个不同荧光团的荧光寿命和/或强度分布可变动,使得由检测电路116产生的信号可基于其荧光寿命和/或强度分布来区分四个荧光团。由检测电路116产生的一组示例性信号可将一系列核苷酸识别为ATTACAGG,其可用于将互补核苷酸系列识别为存在于模板核酸分子中的TAATGACC。

[0098] 在使用本文所描述的检测系统来执行样本分析之前,需要达成样本井阵列及光电检测器阵列的对准,使得至少一些样本井相对于光电检测器阵列的至少一些光电检测器光学定位以接收从各自样本井发射的光。因此,本申请的一些实施例涉及用于使样本井阵列相对于光电检测器阵列光学对准的技术。

[0099] 再次参考图1,在一些实施例中,由检测电路116产生的信号可用于使样本井阵列104相对于光电检测器阵列114对准。在这些实施例中,处理器118可处理由检测电路116产生的信号以产生用于重新定位样本井阵列104的载物台控制信号且传输载物台控制信号至载物台控制电路110。载物台控制电路110可用于响应于接收载物台控制信号而移动载物台102,且载物台102上的样本井阵列104可改变相对于光电检测器阵列114的位置。另外或替代地,处理器118可产生用于重新定位光电检测器阵列114的载物台控制信号且传输载物台控制信号至载物台控制电路128。载物台控制电路128可用于响应于接收载物台控制信号而移动载物台126,且光电检测器阵列114可改变相对于样本井阵列104的位置。载物台102和/

或载物台126可被配置以在任何适合数目个轴(包含平移轴及旋转轴)上移动。在一些实施例中,载物台102可为被配置以具有沿三个不同轴的移动范围的压电载物台。在一些实施例中,载物台126可为安装于测角器上的载物台,其可允许载物台126以特定角倾斜。

[0100] 尽管图1中展示载物台102及126及相关联控制电路110及128,但应了解,一些实施例可涉及仅使用一个载物台(诸如用于移动样本井阵列104的载物台或用于移动光电检测器阵列114的载物台),且可仅包含用于控制载物台定位的载物台控制电路。另外或替代地,一些实施例可涉及用于定位样本井阵列104和/或光电检测器阵列114的载物台102及126的一个或两个的手动控制(例如由使用者机械定位的可旋转旋钮)。

[0101] 由检测电路116产生的信号可提供至处理器118,处理器118可使用信号来执行分析。处理器118可包含被配置以经由一个或多个数据通信链路来传输数据至外部器件及自外部器件接收数据的数据传输硬件。在一些实施例中,处理器118可使用信号来产生影像数据且传输影像数据至显示器件120,且显示器件120可使用影像数据来显示影像。显示于显示器件120上的影像可允许用户观看样本井阵列104是否与光电检测器阵列114适当对准。

[0102] 在一些实施例中,样本井阵列104整合为样本芯片的部分,其中样本井阵列104配置于样本芯片的表面上。样本芯片可包含用于传递激发光122至样本井阵列104的个别样本井的一个或多个光学组件。样本芯片可包含一个或多个波导,其相对于样本井定位,使得阵列中的一些或所有样本井被定位以从一个或多个波导接收光。在一些实施例中,样本芯片可包含被配置以接收光且将光光学耦合至一个或多个波导中的一个或多个光栅耦合器。在这些实施例中,可指引入射激发光束至与具有样本井的区域隔开的样本芯片的区域。光学组件112可被配置以指引激发光束122朝向样本芯片上的一个或多个光栅耦合器,其可允许将激发光耦合至一个或多个波导中。

[0103] 图11是根据一些实施例的示例性样本芯片1100的横截面图。样本芯片1100包含配置于样本芯片1100的表面的多个样本井204。图11所展示的样本井列204定位成与波导1108相距距离D以允许与波导1108光学耦合。距离D可在50nm至500nm的范围内,其包含该范围内的任何值或值范围。在一些实施例中,距离D介于100nm至200nm之间,其包含该范围内的任何值或值范围。尽管图中展示5个样本井,但应了解,在样本芯片1100的横截面图中,样本芯片1100可包含任何适合数目个样本井。在一些实施例中,样本井204相对于波导1108定位以允许消逝光场在光沿波导1108传播时将光能耦合至个别样本井204。样本芯片1100可包含光栅耦合器1106,其可将激发光122(图11中由虚线箭头展示)耦合至波导1108。在操作期间,激发光束122可被定位以与光栅耦合器1106耦合(诸如通过图1中所展示的光学组件112),且光可沿波导1108传播而耦合至沿波导1108定位的一些或所有样本井204。定位于特定样本井204内的发光分子可自波导1108接收激发光,且可响应性发射可由光电检测器阵列114中的光电检测器214检测的光124。

[0104] 图12A是示出样本井204与光电检测器214的光学对准的示意性平面图。样本井204经展示为圆形且光电检测器214经展示为方形。然而,应了解,样本井及光电检测器可具有任何适合横截面形状且本申请的方面不受限于图12A中所展示的样本井204及光电检测器214的形状。光学组件112可被配置以调整样本井阵列的光学平面与光电检测器阵列的光学平面之间的相对放大,使得至少部分样本井与至少一些光电检测器光学重叠。阵列中的样本井的配置(包含沿一系列的样本井之间及样本井列之间的距离)及阵列中的光电检测器的

配置(包含光电检测器之间及光电检测器列之间的距离)可具有允许一些或所有样本井与个别光电检测器光学对准的配置。如图12A中所展示,个别样本井204与个别光电检测器214之间的相对间距可允许样本井阵列中的至少一些样本井列与一些光电检测器列光学对准。在一些实施例中,光学对准可涉及使一系列中的样本井之间的距离相同或类似于一系列中的光电检测器之间的距离。

[0105] 可在包含样本井的光学平面中和/或包含光电检测器的光学平面中考虑光学对准。在一些实施例中,样本井的光学平面可具有约5微米的沿一系列的个别样本井之间及沿一系列的个别光电检测器之间的距离 D_w 。在一些实施例中,光电检测器的光学平面可具有约150微米的沿一系列的个别样本井之间及沿一系列的个别光电检测器之间的距离 D_w 。个别光电检测器可具有在呈光学对准时样本井在其内光学重叠的尺寸 w 。在一些实施例中,在包含样本井的光学平面中,尺寸 w 可为约1微米。在一些实施例中,在包含光电检测器的光学平面中,尺寸 w 可为约30微米。样本井列的间的距离 D_s 及光电检测器列的间的距离 D_p 可允许光学对准。在一些实施例中,在样本井的光学平面中,距离 D_s 可在约7.5微米至约225微米的范围内或为该范围内的任何值或值范围。在一些实施例中,在样本井的光学平面中,距离 D_p 可在约5微米至约150微米的范围内或为该范围内的任何值或值范围。在一些实施例中,在样本井的光学平面中,距离 D_p 可为约150微米。

[0106] 一些实施例可涉及使沿波导定位的样本井与一系列光电检测器光学对准。如图12A中所展示,样本井(包含样本井204a)沿波导1108a定位且与一系列光电检测器(包含光电检测器214a)光学对准。而另一列样本井(诸如沿波导1108b定位的样本井列,其包含样本井204b)不与个别光电检测器(诸如包含光电检测器214b及214c的光电检测器列)光学对准。此类型的配置可允许改进样本井与光电检测器的易对准性,因为一些光电检测器用于检测样本井何时对准,而其他光电检测器用于检测样本井何时不对准。调整样本井阵列相对于光电检测器阵列的定位可包含将一个或两个阵列移动至其中第一光电检测器子集检测到较多光子而第二光电检测器子集检测到较少光子的位置。

[0107] 图12B是示出样本井204与光电检测器214的光学失准的平面图。特定言之,图12B绘示样本井204沿x方向自光电检测器214偏移的平移失准。校正此平移失准可涉及沿x方向逐渐移动样本井阵列,直至一系列光电检测器检测到特定数量的光子(诸如大量的光子或高于限值的光子量)以达成图12A中所展示的对准。

[0108] 在一些实例中,样本井阵列及光电检测器阵列的光学失准可包含旋转失准。图12C是示出样本井204与光电检测器214的旋转失准的平面图,其中样本井204与光电检测器214失准角度 θ 。在此旋转失准位置中,沿个别波导的样本井可仅与一系列光电检测器中的一些光电检测器重叠,且可通过使样本井阵列相对于光电检测器阵列旋转或通过光电检测器阵列相对于样本井阵列旋转来校正或减少失准,使得列中的更多光电检测器检测到光。例如,如图12C中所展示,沿波导1108的仅一些样本井与包含光电检测器214a的一系列中的光电检测器光学重叠,使得仅与样本井光学重叠的所述光电检测器被定位以接收光子。此旋转失准的校正可涉及使样本井阵列相对于光电检测器阵列逐渐旋转,使得更多光电检测器被定位以检测到光。

[0109] 另外,如上文所讨论,样本井阵列及光电检测器阵列可被设计使得并非所有样本井列与光电检测器对准,其中这些光电检测器可被视为“暗”光电检测器。在这些实施例中,

校正旋转失准可涉及使样本井阵列相对于光电检测器阵列定位,使得一些样本井列不与光电检测器重叠。例如,旋转失准可涉及其中单列样本井被定位以与多列光电检测器重叠的情形。如图12C中所展示,光电检测器214b及214d位于光电检测器阵列中的单独列中,且沿波导1108b定位的样本井204b及204d分别与光电检测器214b及214d重叠。校正此类型的旋转失准可涉及使样本井阵列相对于光电检测器阵列旋转,使得沿波导1108b的样本井列与一列光电检测器对准或不与任何光电检测器对准。由于此类型的失准由具有检测光的至少一光电检测器的相邻光电检测器列观察,所以校正可涉及重新定位样本井阵列及光电检测器阵列,直至被定位以自样本井阵列接收光的光电检测器列由被定位以不自样本井阵列接收光的一个或多个列光电检测器隔开。在这些实例中,对准处理可涉及比较对准处理的任何特定阶段中检测光的光电检测器阵列中的光电检测器的图案与由光电检测器阵列检测的光的期望的图案以确定是否需要额外对准步骤来达成期望的图案。作为一实例,相对于图12A、图12B及图12C的检测光的光电检测器的期望的图案可描述为交替于检测光的一列光电检测器或“亮”光电检测器与不检测光的一列光电检测器或“暗”光电检测器之间。接着,可比较此图案与对准处理期间的光检测的图案以确定样本井阵列及光电检测器阵列是否已适当对准。在一些实施例中,暗光电检测器图案可识别样本井阵列的特定定向且用于调整对准。例如,旋转不对称图案(诸如暗光电检测器的L形图案)可用于确定样本井阵列及光电检测器阵列不旋转对准。

[0110] 图13是根据本发明的一些实施例的用于使样本井阵列与光电检测器阵列光学对准的说明性处理1300的流程图。处理1300开始于动作1310,其中使用光电检测器阵列(诸如光电检测器阵列114)来检测从样本井阵列(诸如样本井阵列104)中的样本井发射的光。由个别光电检测器检测的光量可提供样本井阵列与光电检测器阵列的对准程度的指示。使用光电检测器阵列来检测光可涉及检测电路(诸如检测电路116)执行个别光电检测器处所接收的入射光子的光子计数。在一些实施例中,对准可涉及指引激发光朝向样本井阵列中的样本井(例如沿样本芯片中的波导传播光)及使用光电检测器阵列来检测从样本井发射的光。

[0111] 接着,处理1300进行至动作1320,其中基于检测光来调整样本井阵列和/或光电检测器阵列的定位,使得至少一些样本井与至少一些光电检测器光学对准。调整样本井阵列和/或光电检测器阵列的定位可涉及针对样本井阵列与光电检测器阵列之间的旋转和/或平移失准的调整。调整样本井阵列的定位可包含使样本井阵列从第一位置移动至第二位置,其可涉及使用载物台(诸如载物台102)。调整光电检测器阵列的定位可包含使光电检测器阵列从第一位置移动至第二位置,其可涉及使用载物台(诸如载物台126)。第一组光电检测器可在处于第二位置而非第一位置中时检测到较多光子。第二组光电检测器可在处于第二位置而非第一位置中时检测到较少光子。在一些实施例中,调整样本井阵列相对于光电检测器阵列的定位可涉及调整其相对位置,使得一个或多个样本井与一个或多个光电检测器光学对准。应了解,样本井阵列、光电检测器阵列或两者可在动作1320期间重新定位。

[0112] 接着,处理1300可进行至动作1330,其中调整样本井阵列至检测器阵列的聚焦。此处理可涉及调整系统中的一个或多个光学器件(诸如光学组件112),以使样本井阵列的影像平面与光电检测器的检测区域的平面对准。

[0113] 接着,处理1300可进行至动作1340,其中比较由光电检测器阵列检测的光图案与期望的光图案。特定言之,当光电检测器阵列中存在指定为“暗”光电检测器的一组光电检测器时,动作1340可包含于对准处理中。比较由光电检测器阵列检测得的给定光图案与期望的图案可涉及使由光电检测器阵列中的个别光电检测器检测的光与期望的光检测图案内的其对应位置一一比较和/或比较给定光图案与总体期望的图案以获得对准程度。

[0114] 一些实施例可涉及重复步骤1310、1320、1330和/或1340以达成样本井阵列与光电检测器阵列的间的期望的光学对准量。在一些实施例中,在动作1320中调整样本井阵列、光电检测器阵列或两者的位置可以是逐渐改变位置,其随后可评估重新定位是否通过使用光电检测器阵列检测来自样本井阵列的光来改进对准。若新位置改进光学对准,则可保持新位置。若新位置未改进光学对准,则系统可恢复至先前位置。以此方式,样本井阵列与光电检测器阵列的对准可逐渐进行。

[0115] 在一些实施例中,处理1300的部分或全部可由任何适合运算器件(例如单一运算器件、共置于单一实体位置中或位于彼此远离的多个实体位置中的多个运算器件等等)执行,因为本发明的方面在此方面不受限制。在一些实施例中,处理1300的部分或全部可通过用户操作检测系统(诸如检测系统100)的一个或多个组件来执行。例如,载物台102、载物台126或两者可由一个或多个运算器件控制,运算器件可产生及传输控制信号至载物台。

[0116] 应了解,可在形成单块器件时实施用于使光电检测器阵列与样本井阵列对准的本文所描述的技术,其中形成单块器件涉及将两个单独基板接合在一起:一基板具有光电检测器阵列且另一基板具有样本井阵列或被配置以自特定位置发射光的其他阵列。在此背景中,形成单块器件可涉及使两个基板相对于彼此定位,使得在接合两个基板之前,第一基板上的一些或所有光电检测器与第二基板上的样本井或其他关注点光学对准。在形成单块器件中的此步骤中,可实施本文所描述的对准技术以达成所得单块器件的期望的功能性程度。在一些实施例中,可使两个基板实体接触且可使用由光电检测器阵列检测的光来调整光电检测器阵列与样本井阵列的对准。在一些实施例中,这些对准技术可用于使光学组件(诸如微透镜阵列及光纤阵列)与光源阵列(例如垂直腔表面发射激光器(VCSEL))对准。

[0117] 额外方面

[0118] 在一些实施例中,可使用一个或多个运算器件来实施本发明。实施例不受限于使用任何特定类型的运算器件来操作。

[0119] 图14是可用于实施控制电路的说明性运算系统1400的方块图,控制电路用于控制光电检测器阵列、检测电路、一个或多个光源、用于定位样本井阵列的载物台或用于执行来自光电检测器阵列的数据的分析。运算系统1400包含处理器1410及包括非暂时性计算机可读存储介质(例如内存1420及一个或多个非易失性存储介质1430)的一个或多个制品。处理器1410可控制以任何适合方式写入数据至内存1420及非易失性存储器1430及自内存1420及非易失性存储器1430读取数据,因为本发明的方面在此方面不受限制。为执行本文所描述的任何功能性,处理器1410可执行存储于一个或多个非暂时性计算机可读存储介质(例如内存1420)中的一个或多个处理器可执行指令,非暂时性计算机可读存储介质可充当存储由处理器1410执行的处理器可执行指令的非暂时性计算机可读存储介质。

[0120] 运算系统1400也可包含运算系统1400可经由其来与其他运算器件(例如经由网络)通信的网络输入/输出(I/O)接口1440。运算系统1400可包含运算系统1400可经由其来

提供输出至使用者及自使用者接收输入的使用者输入/输出(I/O)接口1460。用户I/O接口1460可包含器件,诸如键盘、鼠标、麦克风、显示器件(例如监视器或触控屏幕)、扬声器、摄影机及或各种其他类型的I/O器件。

[0121] 可以以各种方式的任何一个实施上述实施例。例如,可使用硬件、软件或其等的组合来实施实施例。当实施于软件中时,可在任何适合处理器(例如微处理器)或处理器集合上执行软件码,无论提供于单一运算器件中或分布于多个运算器件之间。应了解,执行上述功能的任何组件或组件集合一般可被视为控制上文所讨论的功能的一个或多个控制器。一个或多个控制器可以以各种方式实施,诸如通过专用硬件或通过使用微码或软件来程序化以执行上文所叙述的功能的通用硬件(例如一个或多个处理器)。

[0122] 在此方面,应了解,本文所描述的实施例的一实施方案包括使用计算机程序(例如多个可执行指令)(其在执行于一个或多个处理器上时执行一个或多个实施例的上文所讨论的功能)所编码的至少一计算机可读存储介质(例如RAM、ROM、EEPROM、闪存或其他内存技术、CD-ROM、数字多功能光盘(DVD)或其他光盘存储器、卡式磁带、磁带、磁盘存储器或其他磁性存储器件或其他有形、非暂时性计算机可读存储介质)。计算机可读介质可运输,使得其上所存储的程序可加载至任何运算器件上以实施本发明的方面。另外,应了解,参考计算机程序(其在被执行时执行上文所讨论的功能的任何者)不限于为在主计算机上运行的应用程序。确切而言,术语“计算机程序及软件”在本文中用于是指可用于编程一个或多个处理器实施本发明的方面的任何类型的计算机码(例如应用软件、韧体、微码或任何其他形式的计算机指令)。

[0123] 所描述的实施例可以各种组合实施。实例性配置包含以下配置(1)至(36)、(40)至(42)及(51)至(56)及方法(37)至(39)及(43)至(50)。

[0124] (1)一种系统,其包括光电检测器阵列及与该光电检测器阵列相关联的检测电路,该检测电路被配置以在使用激发光来照射发光分子之后的第一时间周期及第二时间周期期间计数该光电检测器阵列的光电检测器从该发光分子接收的入射光子数量。

[0125] (2)如配置(1)的系统,其中该检测电路被配置以计数在该第一时间周期及该第二时间周期期间入射至该光电检测器阵列的单光子。

[0126] (3)如配置(1)或(2)的系统,其中该检测电路被进一步配置以产生识别该发光分子的信号。

[0127] (4)如配置(1)至(3)中任一项的系统,其中该检测电路被进一步配置以产生区分不同类型的发光分子的信号,所述信号包含识别第一类型的发光分子的第一信号及识别第二类型的发光分子的第二信号。

[0128] (5)如配置(4)的系统,其中所述不同类型的发光分子与不同核苷酸相关联,且该检测电路被配置以产生识别一系列核苷酸的一组信号。

[0129] (6)如配置(5)的系统,其中识别该系列核苷酸的该组信号使模板核酸分子定序。

[0130] (7)如配置(6)的系统,其中由该组信号识别的该系列核苷酸是与该模板核酸分子互补的核酸分子的一系列核苷酸。

[0131] (8)如配置(7)的系统,其中使用所述不同类型的发光分子来标记该系列核苷酸中的不同类型的核苷酸。

[0132] (9)如配置(1)至(8)中任一项的系统,其中该检测电路被进一步配置以产生指示

该发光分子的寿命的信号。

[0133] (10) 如配置(1)至(9)中任一项的系统,其中该检测电路具有与该阵列中的光电检测器相关联的至少两个光子计数电路且被配置以计数由该光电检测器接收的该入射光子数量。

[0134] (11) 如配置(10)的系统,其中该检测电路被进一步配置以产生指示在该第一时间周期及该第二时间周期期间由该光电检测器接收的该入射光子数量的信号。

[0135] (12) 如配置(11)的系统,其中由该检测电路产生的所述信号包含识别在该第一时间周期期间由该光电检测器接收的第一入射光子数量的第一信号及识别在该第二时间周期期间由该光电检测器接收的第二入射光子数量的第二信号。

[0136] (13) 如配置(12)的系统,其中所述至少两个光子计数电路包含第一光子计数电路及第二光子计数电路,且其中该第一光子计数电路被配置以产生该第一信号且该第二光子计数电路被配置以产生该第二信号。

[0137] (14) 如配置(12)或(13)的系统,其中该检测电路被配置以产生包含该第一信号及该第二信号的读出信号。

[0138] (15) 如配置(12)至(14)中任一项的系统,其中该第一时间周期及该第二时间周期是非重叠时间周期。

[0139] (16) 如配置(1)至(15)中任一项的系统,其中该检测电路被配置以接收指示参考时间的控制信号且响应于接收该控制信号而执行光子计数。

[0140] (17) 如配置(1)至(16)中任一项的系统,其中该检测电路被配置成从被配置以发射该激发光的脉冲的光源接收控制信号且响应于接收该控制信号而执行光子计数。

[0141] (18) 如配置(1)至(17)中任一项的系统,其中该系统进一步包括:至少一光源,其被配置以发射该激发光;及电路,其被配置以控制该至少一光源发射激发光的脉冲且产生对应于所述发射脉冲的控制信号,其中与该阵列中的光电检测器相关联的该检测电路被配置以响应于从该电路接收所述控制信号的至少一个而执行光子计数。

[0142] (19) 如配置(1)至(18)中任一项的系统,其中该系统进一步包括样本井阵列,其中该样本井阵列中的个别样本井被配置以接收样本。

[0143] (20) 如配置(19)的系统,其中该样本井阵列与该光电检测器阵列的对准位置包含被定位以与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准的第一样本井子集及被定位以不与该光电检测器阵列中的光电检测器光学对准的第二样本井子集。

[0144] (21) 如配置(20)的系统,其中该第一样本井子集包含在处于该对准位置中时与该光电检测器阵列中的至少一列光电检测器光学对准的该样本井阵列中的至少一列样本井。

[0145] (22) 如配置(20)或(21)的系统,其中该第一样本井子集包含该样本井阵列中的第一列样本井及第二列样本井,其中该第一列及该第二列由该第二样本井子集中的至少一列样本井隔开。

[0146] (23) 如配置(19)至(22)中任一项的系统,其中该系统进一步包括被定位以指引从该样本井阵列发射的光子朝向该光电检测器阵列的至少一光学器件。

[0147] (24) 如配置(23)的系统,其中所述至少一光学器件被定位以指引从该样本井阵列的一样本井发射的光子至该光电检测器阵列中的一光电检测器。

[0148] (25) 如配置(23)或(24)的系统,其中所述至少一光学器件被配置以使从该样本井

阵列的一样本井发射的光子对准以与该光电检测器阵列中的一光电检测器的检测区域重叠。

[0149] (26) 如配置 (23) 至 (25) 中任一项的系统, 其中该至少一光学器件包含被定位以指引由至少一光源发射的光朝向该样本井阵列且传输由该发光分子发射的光至该光电检测器阵列的二向色镜。

[0150] (27) 如配置 (23) 至 (26) 中任一项的系统, 其中该至少一光学器件包含配置成中继透镜配置的多个透镜。

[0151] (28) 如配置 (19) 至 (27) 中任一项的系统, 其中该系统进一步包括至少一波导, 其中该样本井阵列中的至少部分样本井被定位以从该至少一波导接收光。

[0152] (29) 如配置 (28) 的系统, 其中该样本井阵列及所述至少一波导整合于样本芯片上, 该样本井阵列配置于该样本芯片的表面上。

[0153] (30) 如配置 (29) 的系统, 其中该样本芯片进一步包括被配置以从外部光源接收光且将光光学耦合至该至少一波导的光栅耦合器。

[0154] (31) 如配置 (1) 至 (30) 中任一项的系统, 其中该光电检测器阵列包括单光子雪崩光电二极管阵列。

[0155] (32) 一种装置, 其包括检测电路, 该检测电路包括光电检测器阵列, 该检测电路被配置以计数由该光电检测器阵列从发光分子接收的入射光子以区分与并入至核酸分子中的不同核苷酸相关联的所述发光分子。

[0156] (33) 如配置 (32) 的装置, 其中该检测电路被进一步配置以在将个别核苷酸并入至该核酸分子中时产生识别一系列核苷酸的信号。

[0157] (34) 如配置 (32) 或 (33) 的装置, 其中所述发光分子标记不同类型的核苷酸。

[0158] (35) 如配置 (32) 至 (34) 中任一项的装置, 其中该装置进一步包括被配置以接收一模板核酸分子的多个样本井, 其中该阵列中的一光电检测器被定位以从该多个样本井中的一个接收光。

[0159] (36) 如配置 (35) 的装置, 其中该核酸分子与该模板核酸分子互补。

[0160] (37) 一种光检测方法, 其包括: 由光电检测器阵列中的光电检测器从发光分子接收光子; 及使用检测电路来计数在第一时间周期及第二时间周期期间入射至该光电检测器的光子数量。

[0161] (38) 如 (37) 的光检测方法, 其进一步包括: 产生识别该发光分子的信号, 其中所述信号指示在该第一时间周期期间由该光电检测器接收的第一光子数量及在该第二时间周期期间由该光电检测器接收的第二光子数量。

[0162] (39) 如 (37) 或 (38) 的光检测方法, 其进一步包括: 使用激发光的脉冲来照射该样本, 且其中响应于使用激发光的脉冲来照射该样本而发生计数该光子数量。

[0163] (40) 一种至少一非暂时性计算机可读存储介质, 其存储处理器可执行指令, 所述处理器可执行指令在由至少一硬件处理器执行时引起该至少一硬件处理器执行光检测方法, 该光检测方法包括: 从被配置以控制至少一光源的电路接收对应于由所述至少一光源发射的光的脉冲的控制信号; 及响应于接收该控制信号而控制被配置以执行入射至光电检测器阵列中的光电检测器的光子的计数的检测电路, 其中该计数包含计数在第一时间周期及第二时间周期期间由该检测器接收的入射光子数量。

[0164] (41) 如 (40) 的至少一非暂时性计算机可读存储介质, 其中该检测电路被进一步配置以产生指示在该第一时间周期及该第二时间周期期间由该光电检测器接收的该入射光子数量的信号。

[0165] (42) 如 (40) 或 (41) 的至少一非暂时性计算机可读存储介质, 其中由该检测电路产生的所述信号包含识别在该第一时间周期期间由该光电检测器接收的第一入射光子数量的第一信号及识别在该第二时间周期期间由该光电检测器接收的第二入射光子数量的第二信号。

[0166] (43) 一种用于使样本井阵列与光电检测器阵列对准的方法, 该方法包括: 使用该光电检测器阵列来检测从该样本井阵列入射至该光电检测器阵列的光; 及基于该检测光来调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的定位以允许该样本井阵列中的至少部分样本井与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准。

[0167] (44) 如 (43) 的方法, 其中由该光电检测器阵列中的个别光电检测器检测的光量指示该样本井阵列与该光电检测器阵列的对准程度。

[0168] (45) 如 (43) 或 (44) 的方法, 其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包含使该样本井阵列从第一位置移动至第二位置, 其中当该样本井阵列处于该第二位置而非该第一位置中时, 该光电检测器阵列中的第一光电检测器子集检测到较多光子。

[0169] (46) 如 (45) 的方法, 其中当该样本井阵列处于该第二位置而非该第一位置中时, 该光电检测器阵列中的第二光电检测器子集检测到较少光子。

[0170] (47) 如 (45) 至 (46) 中任一项的方法, 其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括将该样本井阵列中的至少一列样本井定位成与该光电检测器阵列中的至少一列光电检测器光学对准。

[0171] (48) 如 (45) 至 (47) 中任一项的方法, 其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括使该样本井阵列和/或该光电检测器阵列在平移方向上移动。

[0172] (49) 如 (45) 至 (48) 中任一项的方法, 其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括使该样本井阵列和/或该光电检测器阵列按一角度旋转。

[0173] (50) 如 (45) 至 (49) 中任一项的方法, 其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的该定位包括比较该检测光的图案与对准图案, 该对准图案使至少一光电检测器检测到低于临限值的光量。

[0174] (51) 一种系统, 其包括: 载物台; 光电检测器阵列, 其被配置以检测光; 检测电路, 其与该光电检测器阵列相关联且被配置以产生指示入射至该光电检测器阵列的光子的信号; 及电路, 其被配置以执行一种方法, 该方法包括: 从该检测电路接收所述信号; 及基于所述接收信号来调整该载物台相对于该光电检测器阵列的定位以允许样本井阵列中的至少部分样本井与该光电检测器阵列中的至少部分光电检测器光学对准。

[0175] (52) 如配置 (51) 的系统, 其中该电路包括: 至少一处理器; 及至少一计算机可读存储介质, 其使用计算机可执行指令来编码, 所述计算机可执行指令在被执行时执行该方法。

[0176] (53) 如配置 (51) 或 (52) 的系统, 其中所述接收信号指示由该光电检测器阵列中的个别光电检测器检测的光量, 且该光量指示该样本井阵列与该光电检测器阵列的对准程度。

[0177] (54) 如配置 (51) 至 (53) 中任一项的方法, 其中调整该载物台相对于该光电检测器

阵列的该定位进一步包括将该载物台的位置从第一位置调整至第二位置,其中当该载物台处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列的第一光电检测器子集检测到较多光子。

[0178] (55) 如配置(54)的系统,其中当该样本井阵列处于该第二位置而非该第一位置中时,该光电检测器阵列的第二光电检测器子集检测到较少光子。

[0179] (56) 如配置(55)的系统,其中调整该样本井阵列相对于该光电检测器阵列的定位包括将该样本井阵列中的至少一列样本井定位成与该光电检测器阵列中的至少一列光电检测器对准。

[0180] 因此,尽管已描述本申请的技术的若干方面及实施例,但应了解,本领域技术人员应易于想到各种更改、修改及改进。这些更改、修改及改进意欲在本申请中所描述的技术的精神及范畴内。因此,应了解,上述实施例仅供例示且在随附申请专利范围及其等效物的范畴内,可依除具体所描述的方式的外的方式实践本发明实施例。另外,本文所描述的两个或更多个特征、系统、对象、材料、配套和/或方法的任何组合包含于本发明的范畴内,只要这些特征、系统、对象、材料、配套和/或方法不相互矛盾。

[0181] 另外,如所描述,一些方面可体现为一种或多种方法。执行为方法的部分的动作可依任何适合方式排序。因此,可构造其中动作以不同于所绘示的顺序的顺序执行的实施例,其等可包含同时执行一些动作,即使在说明性实施例中展示为依序动作。

[0182] 本文所界定及使用的所有定义应被理解为取决于词典定义、以引用的方式并入的文件中的定义和/或界定术语的一般含义。

[0183] 除非明确指示相反,否则本说明书及申请专利范围中所使用的不定冠词“a”和“an”应被理解为意谓“至少一个”。

[0184] 本说明书及权利要求中所使用的词组“和/或”应被理解为意谓所结合的组件的“任一个或两个”,即,在一些情况中同时存在及在其他情况中单独存在的组件。

[0185] 如本说明书及权利要求中所使用,涉及一个或多个组件的列表的词组“至少一个”应被理解为意谓选自组件列表中的任何一个或多个组件的至少一组件,但未必包含组件列表内具体所列的每一组件的至少一个且不排除组件列表中的组件的任何组合。此定义也允许视情况存在除词组“至少一个”涉及的组件列表内所具体识别的组件的外的组件,无论与具体识别的组件有关或无关。

[0186] 在权利要求中,使用序数术语(诸如“第一”、“第二”、“第三”等等)来修饰一权利要求组件本身不隐含权利要求组件相对于彼此的任何优先权、位次或顺序或执行方法的时间顺序,而是仅用作区分具有特定名称的一权利要求组件与具有相同名称(但使用序数术语)的另一组件以区分权利要求组件的卷标。

[0187] 在权利要求及以上说明书中,所有过渡词组(诸如“包括”、“包含”、“携带”、“具有”、“含有”、“涉及”、“保持”、“由…构成”及其类似者)应被理解为开放式的,即,意谓“包含(但不限于)”。过渡词组“由…组成”及“基本上由…组成”应分别为封闭式或半封闭式过渡词组。

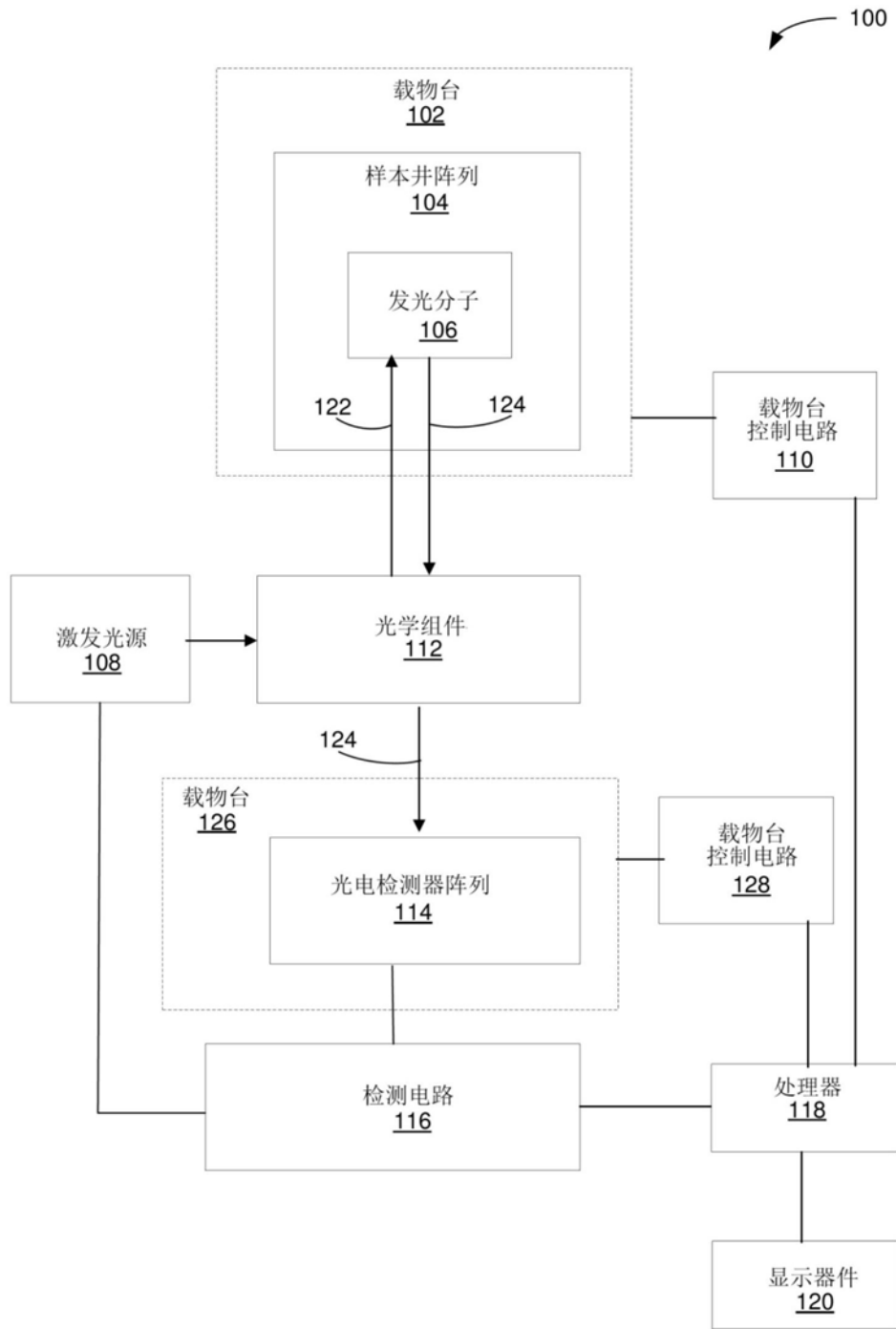


图1

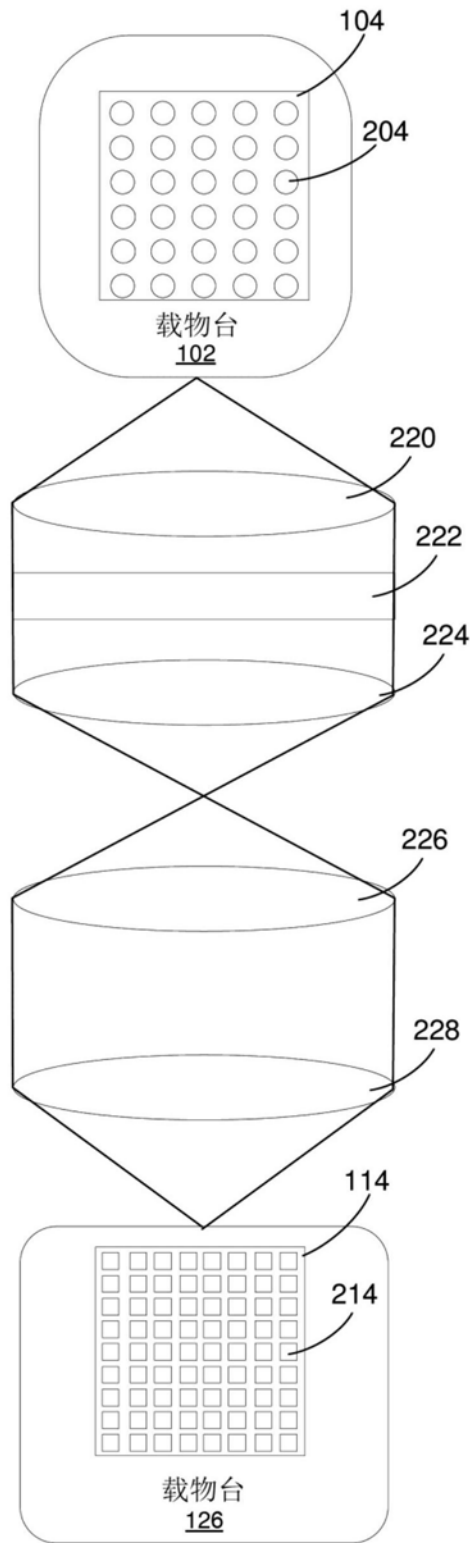


图2

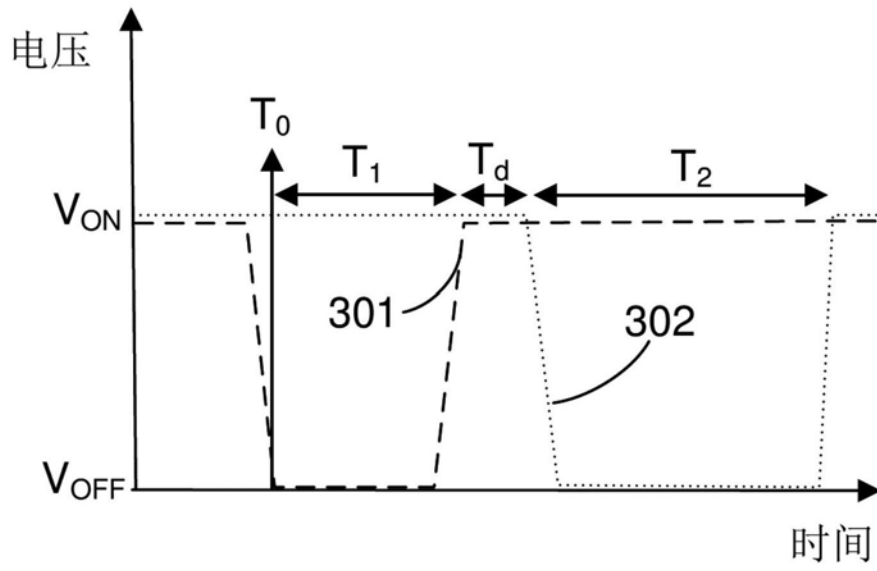


图3

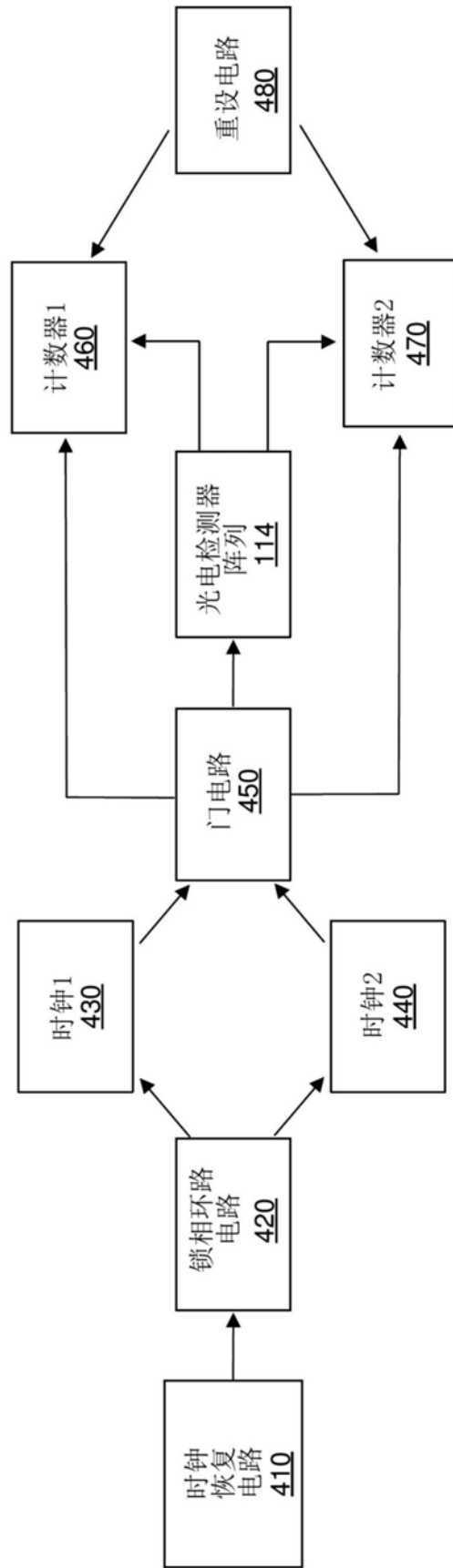


图4A

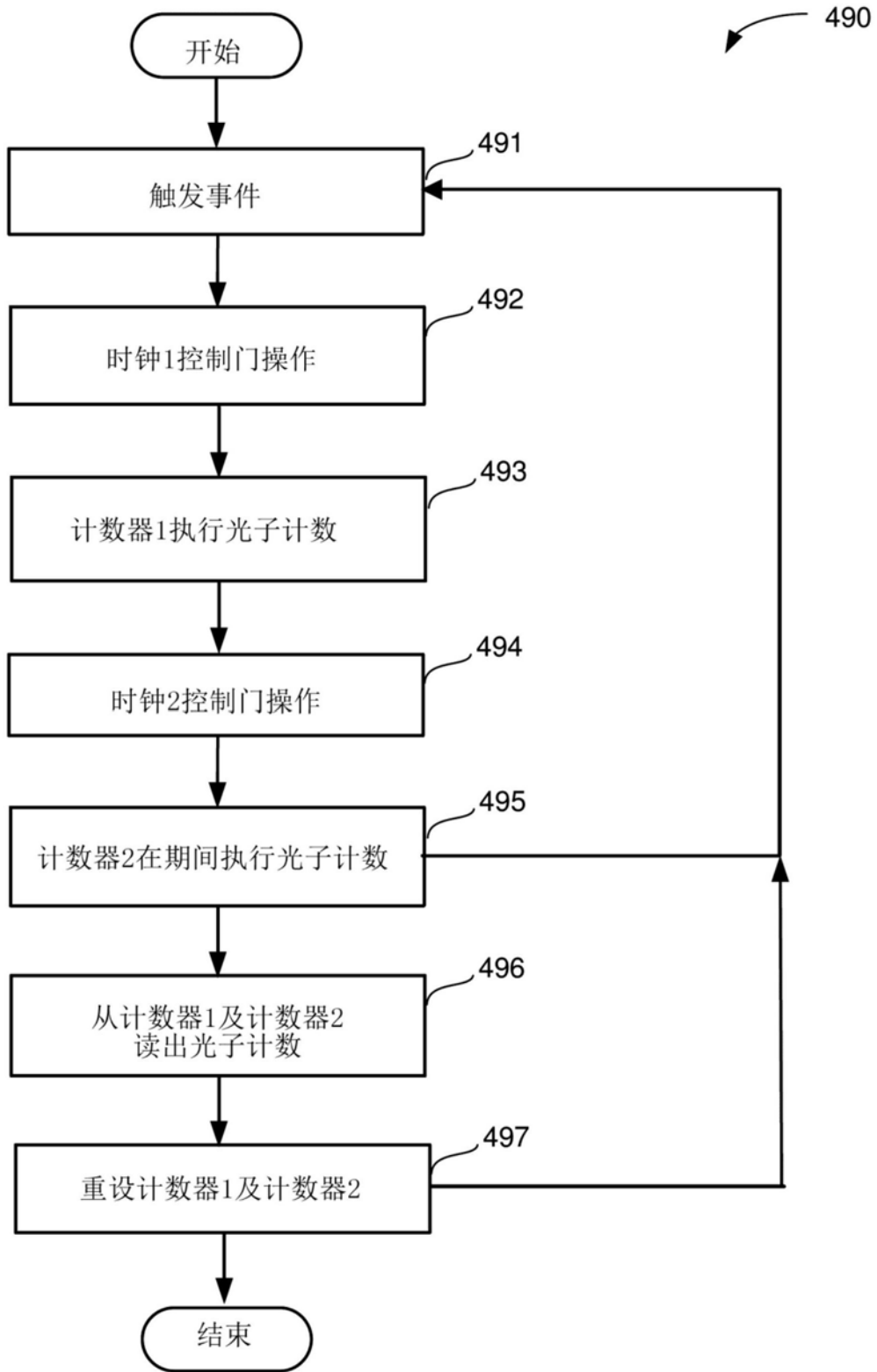


图4B

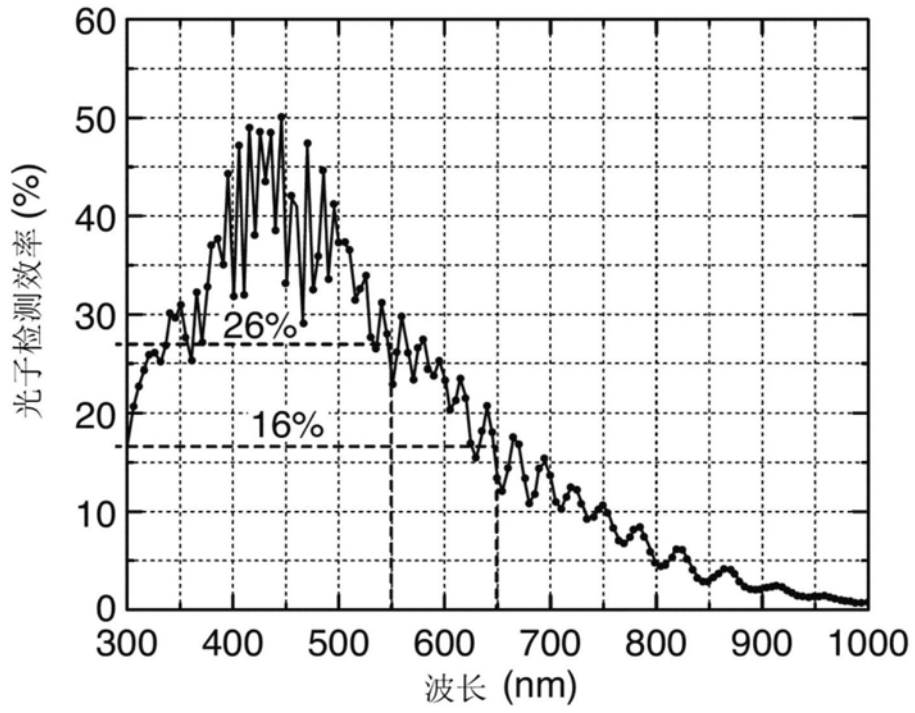


图5

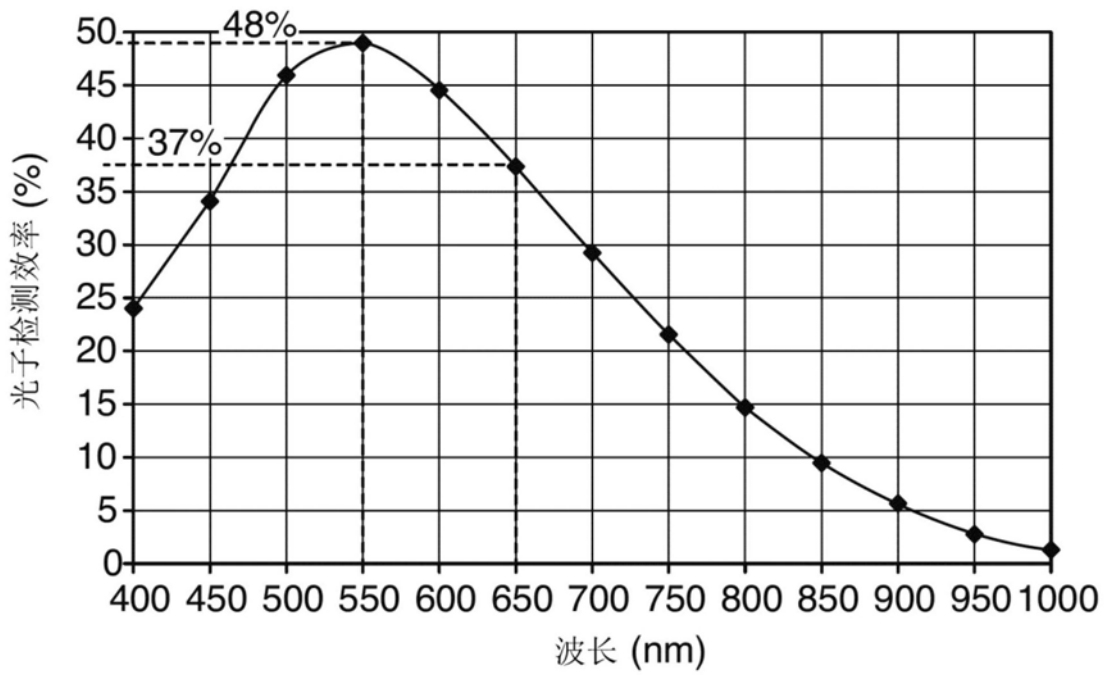


图6

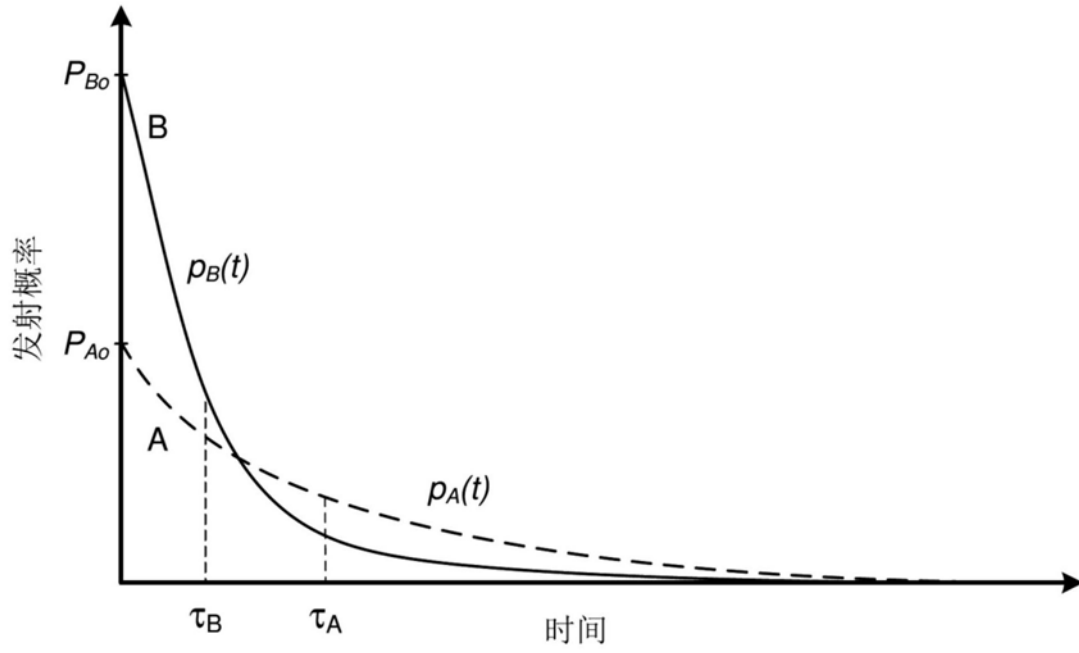


图7

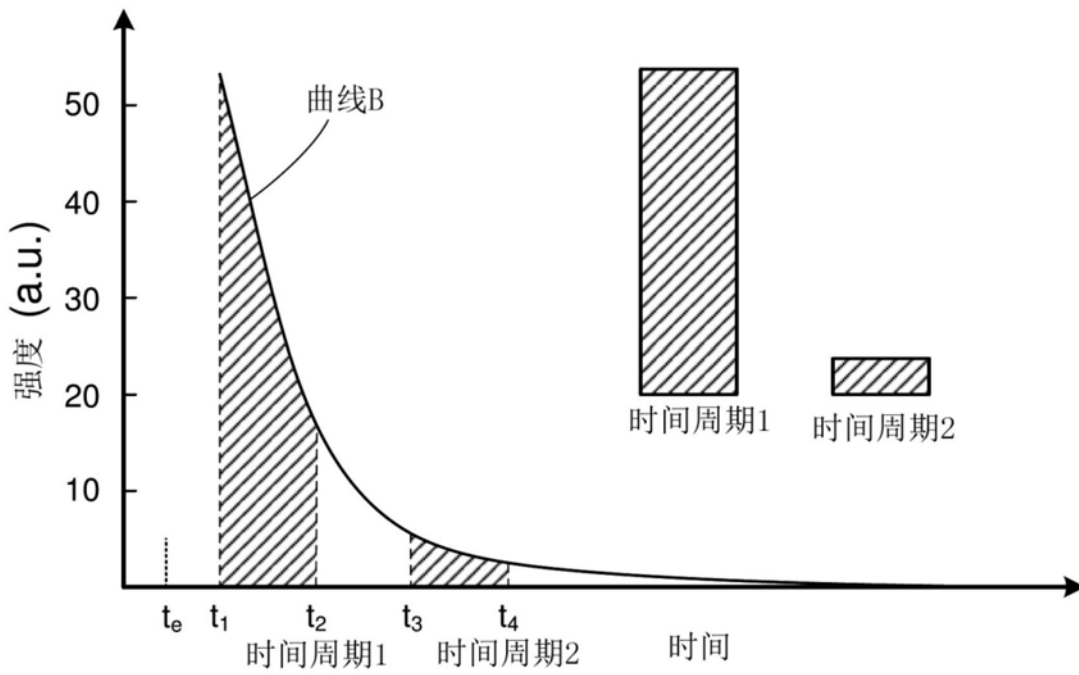


图8

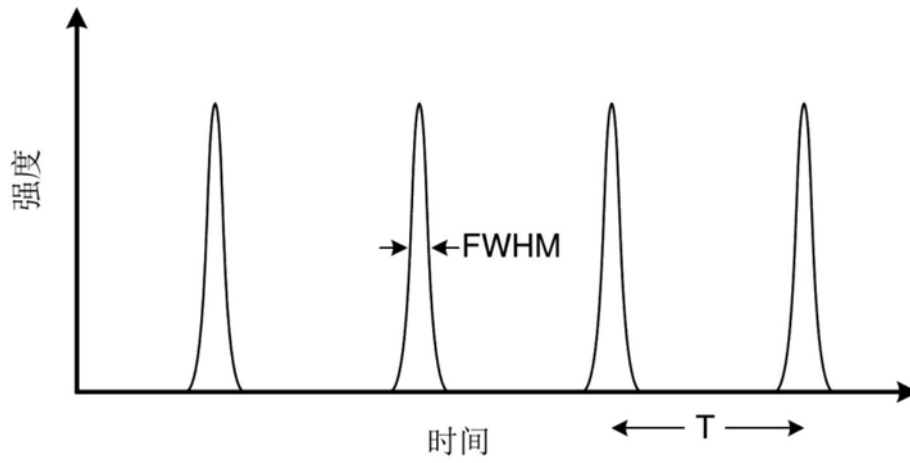


图9

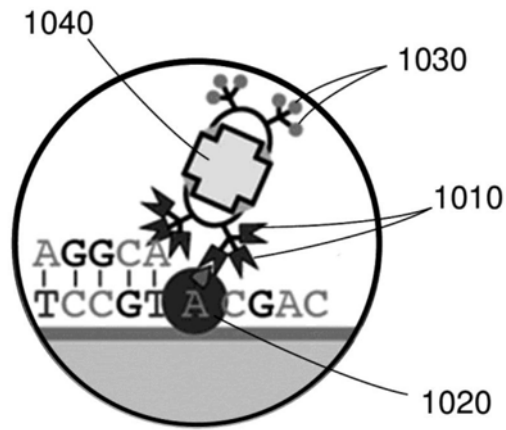


图10

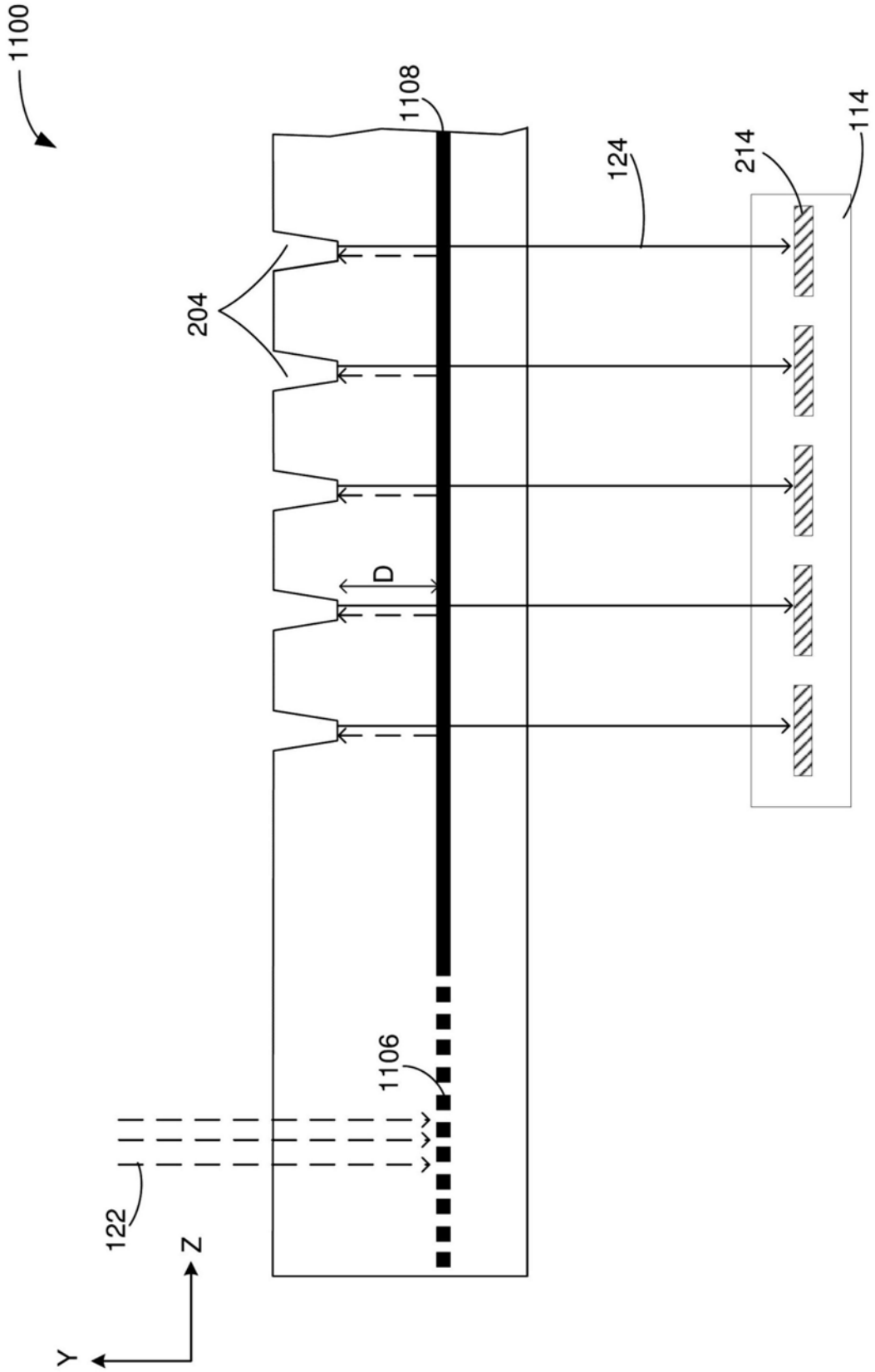


图11

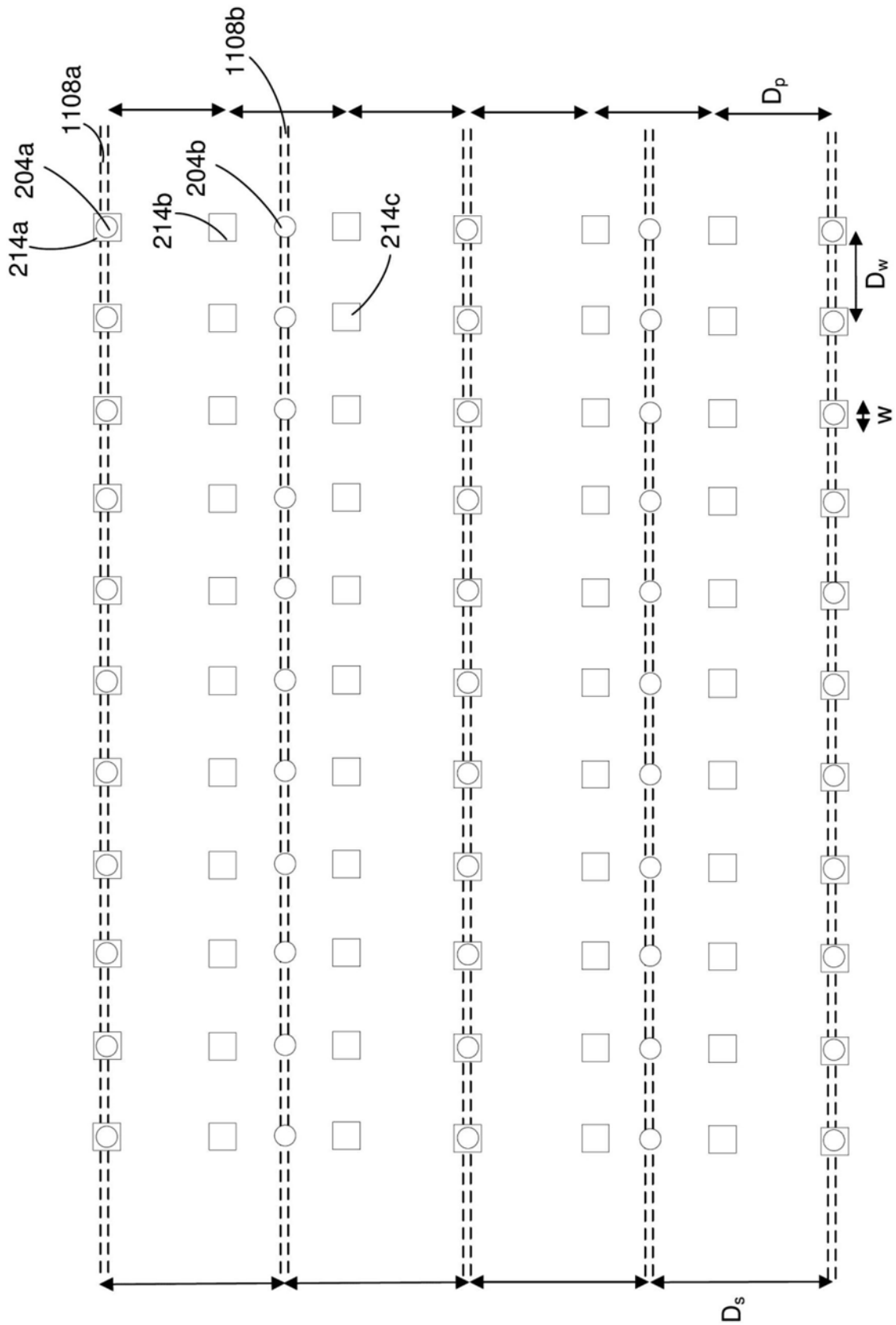


图12A

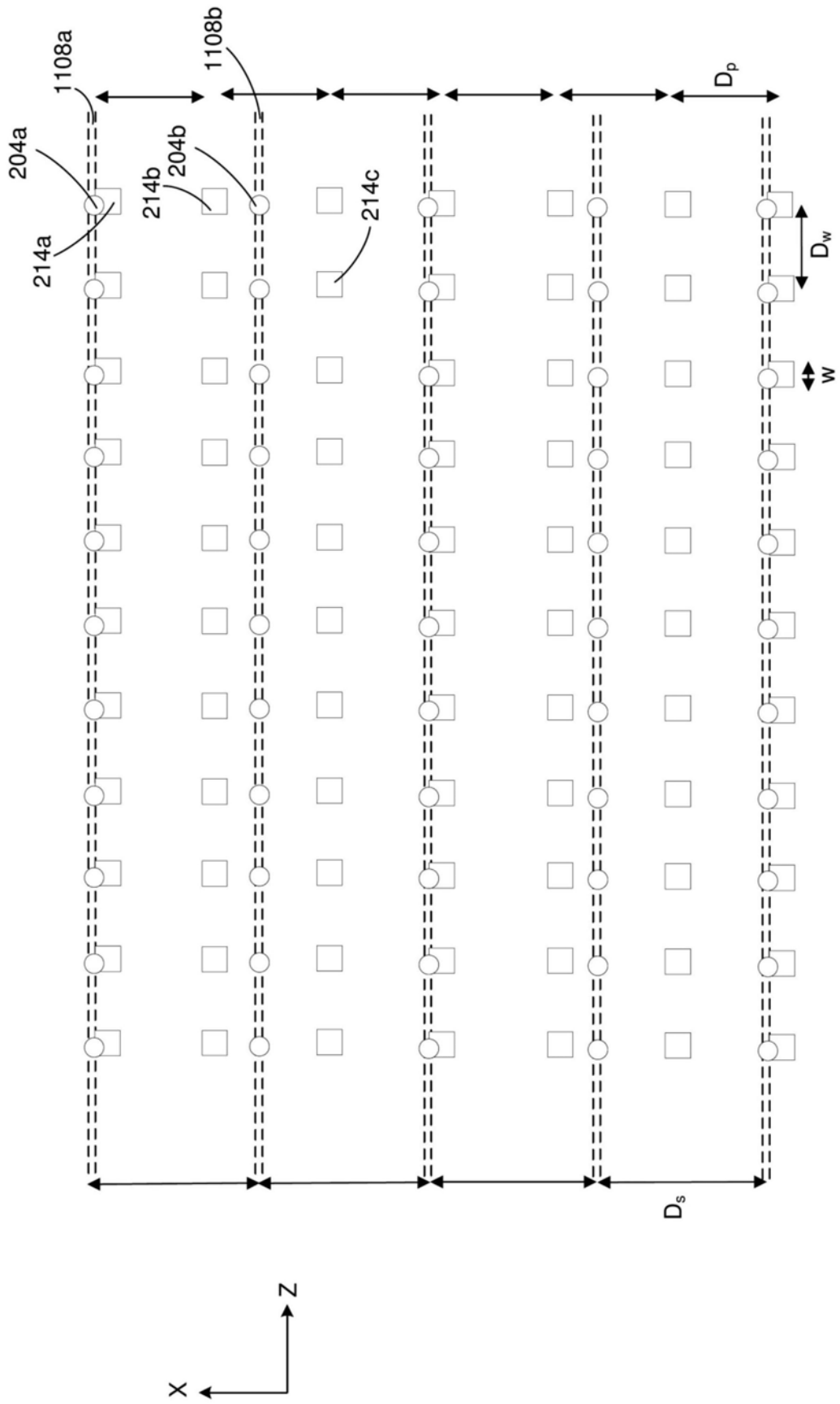


图12B

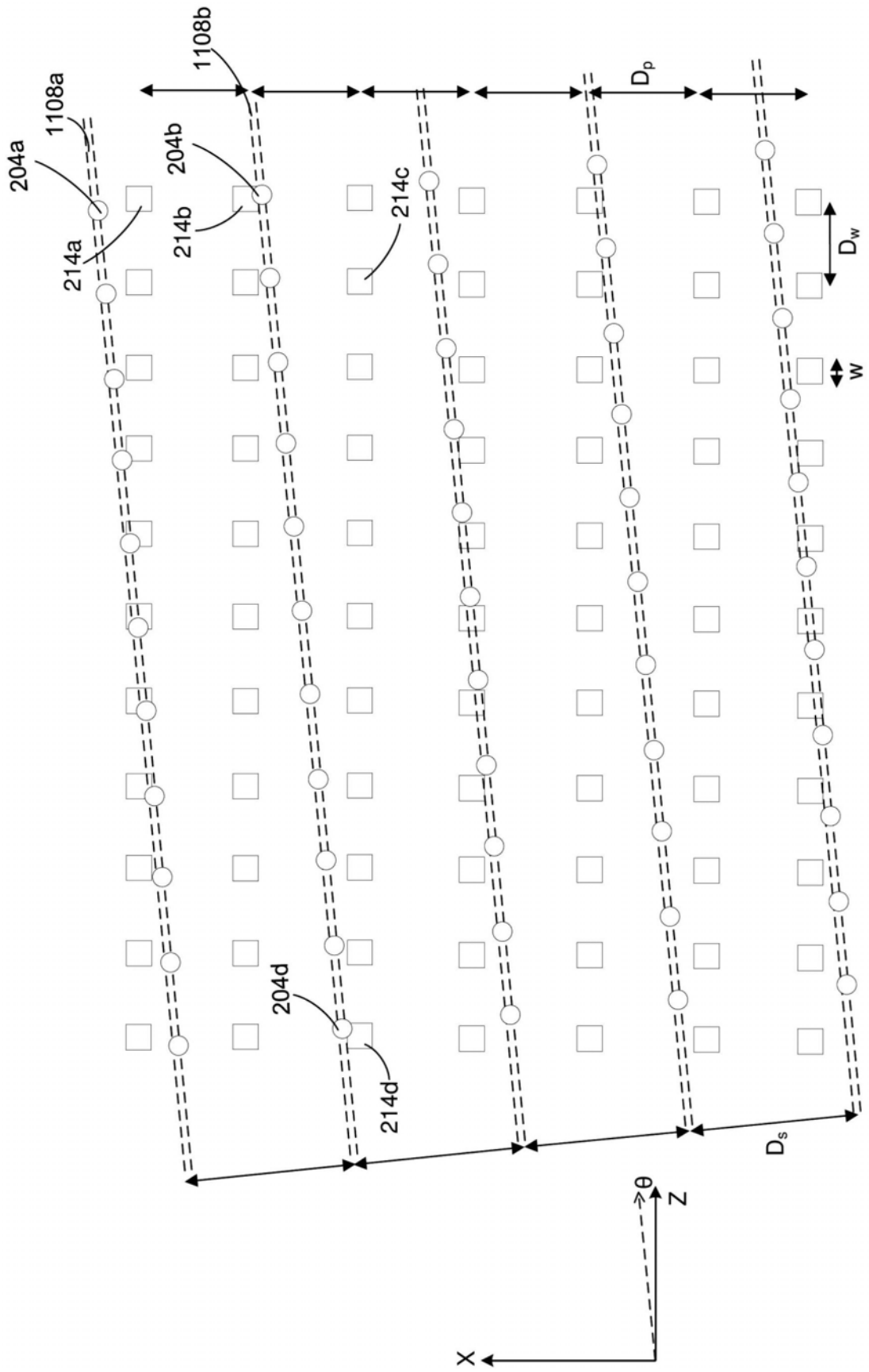


图12C

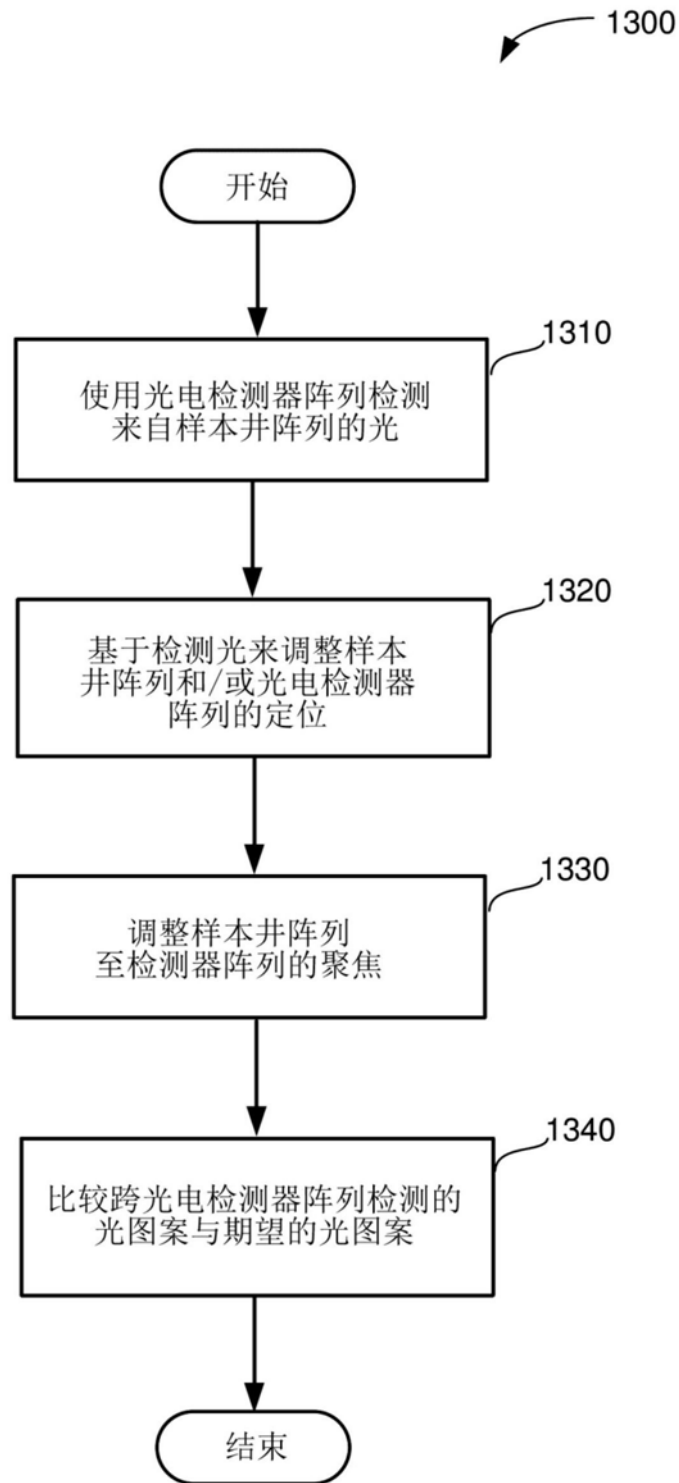


图13

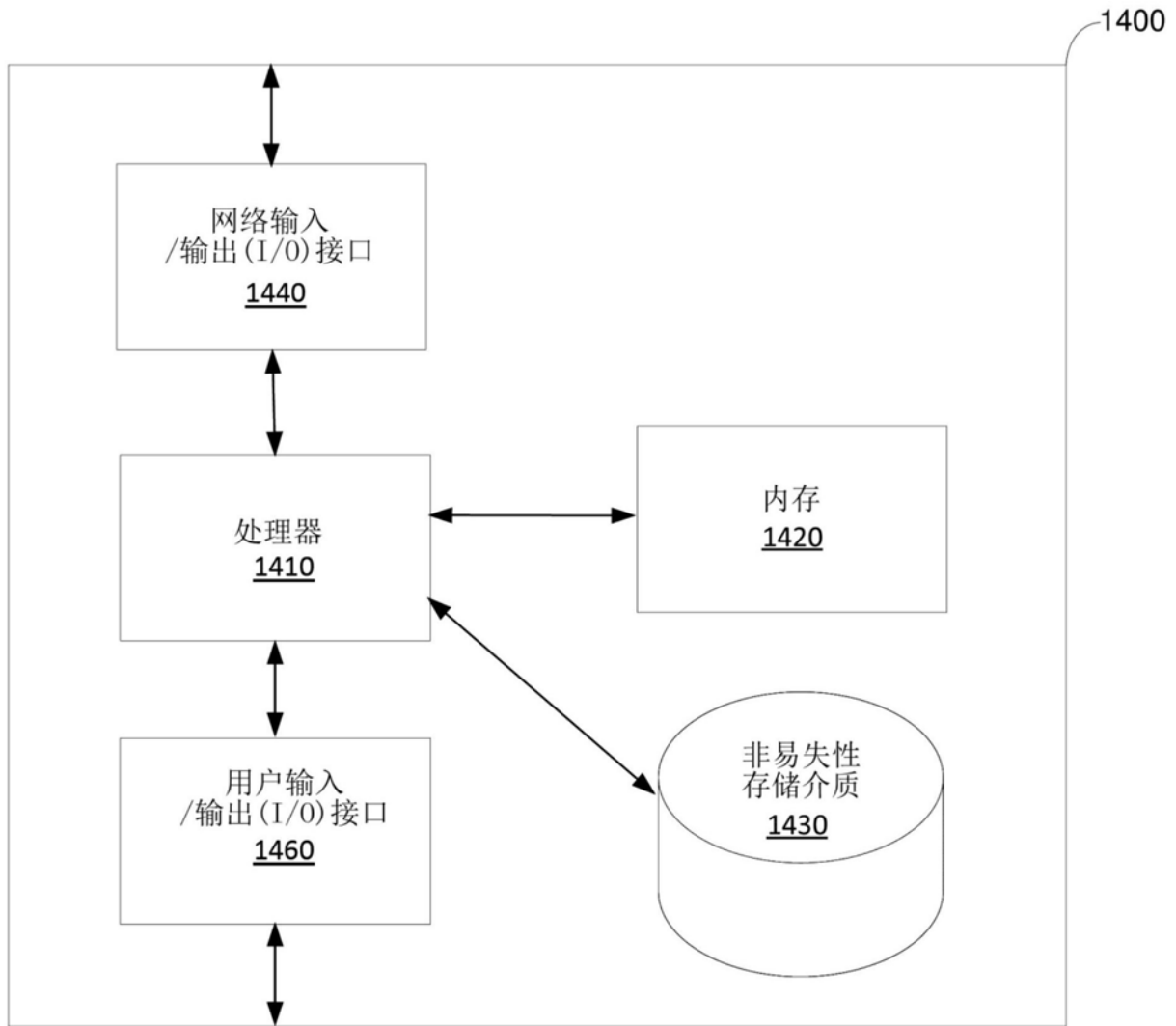


图14