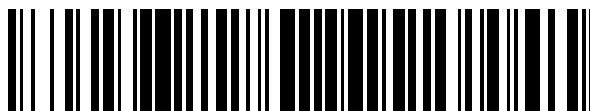


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 230**

51 Int. Cl.:

B01L 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2011 E 18172354 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2020 EP 3378564**

54 Título: **Soporte para dispositivo fluídico**

30 Prioridad:

10.01.2011 US 201161431429 P
10.01.2011 US 201161431425 P
11.01.2011 US 201161431440 P
11.01.2011 US 201161431439 P
01.02.2011 US 201161438530 P
01.02.2011 US 201161438486 P
01.02.2011 US 201161438567 P
14.10.2011 US 201113273666

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.11.2020

73 Titular/es:

ILLUMINA INC. (100.0%)
5200 Illumina Way
San Diego, CA 92122, US

72 Inventor/es:

REED, MARK T.;
WILLIAMSON, ERIK;
CRANE, BRYAN;
LEUNG, PATRICK;
BUERMANN, DALE;
KINDWALL, ALEXANDER P.;
ERIE, FREDERICK;
PRATT, MARK;
HARRIS, JASON;
CARSON, ANDREW JAMES;
HONG, STANLEY S.;
BRYANT, JASON;
WANG, MARK y
VERKADE, DREW

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 793 230 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Soporte para dispositivo fluídico

5 Antecedentes de la invención

Las realizaciones de la presente invención se refieren generalmente a sistemas de análisis químico o biológico y, más particularmente, a sistemas analíticos que tienen dispositivos fluídicos, conjuntos ópticos y/u otros aparatos que pueden utilizarse para detectar las reacciones deseadas en una muestra.

10 Varios protocolos analíticos utilizados para la investigación biológica o química están relacionados con la realización de una gran cantidad de reacciones controladas. En algunos casos, las reacciones controladas se realizan en superficies de soporte. Entonces, las reacciones deseadas pueden observarse y analizarse para ayudar a identificar las propiedades o características de los químicos implicados en la reacción deseada. Por ejemplo, en algunos
15 protocolos, un resto químico que incluye una etiqueta identificable (por ejemplo, etiqueta fluorescente) puede unirse selectivamente a otro resto químico en condiciones controladas. Estas reacciones químicas pueden observarse excitando las etiquetas con radiación y detectando las emisiones de luz de las etiquetas. Las emisiones de luz también pueden proporcionarse a través de otros medios, tales como quimioluminiscencia.

20 Entre los ejemplos de este tipo de protocolos se incluye la secuenciación de ADN. En un protocolo de secuenciación por síntesis (SBS), los grupos de amplicones clonados se forman a través de PCR de puente en una superficie de un canal de flujo. Después de generar los grupos de amplicones clonados, los amplicones pueden "linealizarse" para formar ADN monocatenario (ADNmc). Se hace fluir una serie de reactivos a la cubeta de lectura para completar un ciclo de secuenciación. Cada ciclo de secuenciación extiende el ADNmc por un solo nucleótido (por ejemplo, A, T, G,
25 C) que tiene una etiqueta fluorescente única. Cada nucleótido tiene un terminador reversible que permite que solo se produzca una incorporación de base única en un ciclo. Después de agregar los nucleótidos a los grupos de ADNmc, se toma una imagen en cuatro canales (es decir, una para cada etiqueta fluorescente). Después de la obtención de la imagen, la etiqueta fluorescente y el terminador se escinde químicamente del ADNmc y la cadena de ADN en crecimiento está lista para otro ciclo. Se pueden repetir varios ciclos de administración de reactivos y detección
30 óptica para determinar las secuencias de los amplicones clonados.

Sin embargo, los sistemas configurados para realizar dichos protocolos pueden tener capacidades limitadas y pueden no ser rentables. De este modo, existe una necesidad general de sistemas mejorados, métodos y aparatos que son capaces de funcionar o usarse durante los protocolos analíticos, como el protocolo SBS descrito
35 anteriormente, de manera rentable, más simple o mejorada de otra forma.

El documento EP 0 492 326 A2 divulga un sistema de análisis de portador de prueba para analizar un componente de una muestra líquida, particularmente un fluido corporal. El sistema incluye tres componentes, en concreto, portadores de prueba, portadores de código y un dispositivo de evaluación.
40

El documento US 2006/0180489 A1 divulga un aparato y un método para cargar una bandeja que contiene una pluralidad de portaobjetos en un sistema de obtención de imágenes, y para verificar la alineación y orientación de la bandeja en el sistema de obtención de imágenes.

45 El documento WO 2009/105609 A1 divulga un portador para sostener un dispositivo microfluídico que incluye un sustrato con una pluralidad de picillos.

El documento posterior a la fecha de esta publicación WO 2011/071772 A2 divulga cartuchos para pruebas analíticas que tienen una cámara de detección, preferentemente con electrodos integrados y otros componentes fluídicos que pueden incluir cámaras de muestras, cámaras de residuos, conductos, respiraderos, trampas de burbujas, cámaras de reactivos, zonas de pastillas de reactivos secos y similares. Los cartuchos están adaptados para recibir una muestra analizada recogida en un aplicador.
50

Breve descripción de la invención

55 De conformidad con la invención, se proporciona un soporte de dispositivo fluídico de acuerdo con la reivindicación 1. Asimismo, se proporciona un método para orientar una muestra de acuerdo con la reivindicación 12. Se describe un dispositivo fluídico para analizar muestras. El dispositivo fluídico incluye una cubeta de lectura que tiene orificios de entrada y salida y un canal de flujo que se extiende entre medias. La cubeta de lectura está configurada para
60 contener una muestra de interés. El dispositivo fluídico también incluye una carcasa que tiene un espacio de recepción que está configurado para recibir la cubeta de lectura. El espacio de recepción está dimensionado y conformado para permitir que la cubeta de lectura flote en relación con la carcasa. El dispositivo fluídico también incluye una junta que está acoplada a la carcasa. La junta tiene pasos de entrada y salida y comprende un material compresible. La junta se posiciona en relación con el espacio de recepción de modo que los orificios de entrada y salida de la cubeta de lectura estén aproximadamente alineados con los pasos de entrada y salida de la junta,
65 respectivamente.

Asimismo, se describe un cartucho extraíble configurado para contener y facilitar el posicionamiento de una cubeta de lectura para la obtención de imágenes. El cartucho incluye una carcasa extraíble que tiene un espacio de recepción configurado para contener la cubeta de lectura sustancialmente dentro de un plano de objeto. La carcasa incluye un par de lados de carcasa que indican en direcciones opuestas. El espacio de recepción se extiende a lo largo de al menos uno de los lados de carcasa para que la cubeta de lectura quede expuesta al exterior de la carcasa a través de dicho al menos uno de los lados de carcasa. El cartucho también incluye un miembro de cubierta que está acoplado a la carcasa e incluye una junta. La junta tiene pasos de entrada y salida y comprende un material compresible. La junta está configurada para montarse sobre una porción expuesta de la cubeta de lectura cuando la cubeta de lectura está contenida por la carcasa.

Asimismo, se describe un método para posicionar un dispositivo fluídico para el análisis de muestras. El método incluye posicionar un dispositivo fluídico extraíble en una superficie de soporte de un sistema de obtención de imágenes. El dispositivo tiene un espacio de recepción, una cubeta de lectura situada dentro del espacio de recepción y una junta. La cubeta de lectura se extiende a lo largo de un plano de objeto en el espacio de recepción y puede flotar en relación con la junta dentro del plano de objeto. El método también incluye mover la cubeta de lectura dentro del espacio de recepción mientras está en la superficie de soporte para que los orificios de entrada y salida de la cubeta de lectura queden aproximadamente alineados con los pasos de entrada y salida de la junta.

Asimismo, se describe un método para posicionar un dispositivo fluídico para el análisis de muestras. El método incluye proporcionar un dispositivo fluídico que tiene una carcasa que incluye un espacio de recepción y una cubeta de lectura flotante situada dentro del espacio de recepción. La carcasa tiene rebajes que se encuentran inmediatamente adyacentes al espacio de recepción. El método también incluye posicionar el dispositivo fluídico sobre una estructura de soporte que tiene miembros de alineación. Los miembros de alineación se insertan a través de rebajes correspondientes. El método también incluye mover la cubeta de lectura dentro del espacio de recepción. Los miembros de alineación enganchan los bordes de la cubeta de lectura cuando la cubeta de lectura se mueve dentro del espacio de recepción.

Asimismo, se divulga un soporte de dispositivo fluídico que está configurado para orientar un área de muestra con respecto a los ejes X, Y y Z, perpendiculares entre sí. El soporte del dispositivo incluye una estructura de soporte que está configurada para recibir un dispositivo fluídico. La estructura de soporte incluye una superficie de base que indica en una dirección a lo largo del eje Z y está configurada para que el dispositivo se posicione sobre ella. El soporte del dispositivo también incluye una pluralidad de superficies de referencia en direcciones respectivas a lo largo de un plano XY y un conjunto de alineación que incluye un accionador y un brazo localizador móvil que está operativamente acoplado al accionador. El brazo localizador tiene un extremo de enganche. El accionador mueve el brazo localizador entre las posiciones retraída y desviada para mover el extremo de enganche hacia y lejos de las superficies de referencia. El brazo localizador está configurado para sostener el dispositivo contra las superficies de referencia cuando el brazo localizador está en la posición desviada.

Asimismo, se describe un soporte de dispositivo fluídico que incluye una estructura de soporte que tiene una región de carga para recibir un dispositivo fluídico. La estructura de soporte incluye una superficie de base que define parcialmente la región de carga y está configurada para tener el dispositivo posicionado sobre ella. El soporte del dispositivo incluye un conjunto de cubierta que está acoplado a la estructura de soporte y está configurado para montarse de forma extraíble sobre el dispositivo. El conjunto de cubierta incluye una carcasa de cubierta que tiene patas de carcasa y una porción de puente que une las patas de la carcasa. Las patas de la carcasa se extienden en una dirección común y tienen un espacio de visualización que se encuentra entre medias. El espacio de visualización se posiciona por encima de la región de carga.

Asimismo, se divulga un método para orientar un área de muestra con respecto a los ejes X, Y y Z perpendiculares entre sí. El método incluye proporcionar un conjunto de alineación que tenga un brazo localizador móvil que tenga un extremo de enganche. El brazo localizador se puede mover entre las posiciones retraída y desviada. El método también incluye posicionar un dispositivo fluídico en una superficie de base que indica en una dirección a lo largo del eje Z y entre una pluralidad de superficies de referencia que indican en direcciones respectivas a lo largo de un plano XY. El dispositivo tiene un área de muestra. El método también incluye mover el brazo localizador hasta la posición desviada. El brazo localizador presiona el dispositivo contra las superficies de referencia de modo que el dispositivo se mantenga en una posición fija.

Asimismo, se describe un conjunto óptico que incluye una placa de base que tiene un lado de soporte y un espacio de recepción de componentes a lo largo del lado de soporte. El espacio de recepción de componentes está definido al menos parcialmente por una superficie de referencia. El conjunto óptico también incluye un componente óptico que tiene una superficie óptica que está configurada para reflejar luz o transmitir luz a su través. El conjunto óptico también incluye un dispositivo de montaje que tiene un retenedor de componentes y un elemento de desviación que está acoplado operativamente al retenedor. El retenedor sujeta el componente óptico de modo que una porción del espacio de la superficie óptica mire a la superficie de referencia y una porción de trayectoria de la superficie óptica se extienda más allá del lado de soporte hacia una trayectoria óptica. El elemento de desviación proporciona una fuerza de alineación que mantiene la superficie óptica contra la superficie de referencia. En realizaciones

particulares, el espacio de recepción de componente es una cavidad de componentes que se extiende una profundidad en la placa de base desde el lado de soporte de la placa de base. Las superficies ópticas y de referencia pueden tener contornos predeterminados que están configurados para posicionar la superficie óptica en una orientación predeterminada.

5 Asimismo, se divulga un método para ensamblar un tren óptico. El método incluye proporcionar una placa de base que tenga un lado de soporte y un espacio de recepción de componentes a lo largo del lado de soporte. El espacio de recepción de componentes está definido al menos parcialmente por una superficie de referencia. El método también incluye insertar un componente óptico en el espacio de recepción de componente. El componente óptico
10 tiene una superficie óptica que está configurada para reflejar luz o transmitir luz a su través. La superficie óptica tiene una porción de espacio que indica hacia la superficie de referencia y una porción de trayectoria que se extiende más allá del lado de soporte hacia una trayectoria óptica. El método también incluye proporcionar una fuerza de alineación que sostenga la superficie óptica contra la superficie de referencia. En realizaciones particulares, el espacio de recepción de componente es una cavidad de componentes que se extiende una profundidad en la placa
15 de base desde el lado de soporte de la placa de base. Las superficies ópticas y de referencia pueden tener contornos predeterminados que están configurados para posicionar la superficie óptica en una orientación predeterminada.

20 Asimismo, se divulga un sistema de obtención de imágenes ópticas que incluye un soporte de objeto para sostener y mover un objeto y un detector para detectar señales ópticas del objeto en la superficie del detector. El sistema de obtención de imágenes también incluye un tren óptico que está configurado para dirigir las señales ópticas sobre la superficie del detector. El tren óptico tiene un plano de objeto próximo al soporte de objeto y un plano de imagen próximo a la superficie del detector. El tren óptico incluye un espejo que puede girar entre una posición de imagen y una posición de enfoque. El sistema de obtención de imágenes también incluye un módulo de análisis de imágenes
25 que está configurado para analizar una imagen de prueba detectada en la superficie del detector cuando el espejo está en la posición de enfoque. La imagen de prueba tiene un grado óptimo de enfoque en una ubicación enfocada en la imagen de prueba. La ubicación enfocada en la imagen de prueba es indicativa de una posición del objeto con respecto al plano de objeto. El soporte de objeto está configurado para mover el objeto hacia el plano de objeto en función de la ubicación enfocada.

30 Asimismo, se describe un método para controlar el enfoque de un sistema de obtención de imágenes ópticas. El método incluye proporcionar un tren óptico que esté configurado para dirigir señales ópticas sobre la superficie del detector. El tren óptico tiene un plano de objeto que está próximo a un objeto y un plano de imagen que está próximo a la superficie del detector. El tren óptico incluye un espejo que puede girar entre una posición de imagen y una posición de enfoque. El método también incluye girar el espejo a la posición de enfoque y obtener una imagen de prueba del objeto cuando el espejo está en la posición de enfoque. La imagen de prueba tiene un grado óptimo de enfoque en una ubicación enfocada en la imagen de prueba. La ubicación enfocada es indicativa de una posición del objeto con respecto al plano de objeto. El método también incluye mover el objeto hacia el plano de objeto en función de la ubicación enfocada.

40 Asimismo, se divulga un sistema de obtención de imágenes ópticas que incluye un soporte de muestra configurado para contener una cubeta de lectura. La cubeta de lectura incluye un canal de flujo que tiene un área de muestra. El sistema de obtención de imágenes también incluye un sistema de flujo que está acoplado a la cubeta de lectura y configurado para dirigir reactivos a través del canal de flujo al área de muestra. El sistema de obtención de imágenes también incluye un tren óptico que está configurado para dirigir la luz de excitación sobre el área de muestra y las fuentes de luz primera y segunda. Las fuentes de luz primera y segunda tienen posiciones fijas con respecto al tren óptico. Las fuentes de luz primera y segunda proporcionan señales ópticas primera y segunda, respectivamente, para excitar las biomoléculas. El sistema de obtención de imágenes también incluye un controlador del sistema que está acoplado comunicativamente a las fuentes de luz primera y segunda y al sistema de flujo. El controlador está
50 configurado para activar el sistema de flujo para que los reactivos fluyan al área de muestra y activar las fuentes de luz primera y segunda después de un período de tiempo de síntesis predeterminado. Las fuentes de luz pueden ser, por ejemplo, láseres o fuentes de luz semiconductoras (SLS), tales como diodos láser o diodos emisores de luz (LED).

55 Asimismo, se divulga un método para realizar una prueba analítica biológica. El método incluye reactivos que fluyen a través de un canal de flujo que tiene un área de muestra. El área de muestra incluye biomoléculas que están configuradas para reaccionar químicamente con los reactivos. El método también incluye iluminar el área de muestra con las fuentes de luz primera y segunda. Las fuentes de luz primera y segunda proporcionan señales ópticas primera y segunda, respectivamente. Las biomoléculas proporcionan emisiones de luz indicativas de una reacción de unión cuando son iluminadas por las fuentes de luz primera o segunda. El método también incluye detectar las emisiones de luz del área de la muestra. Las fuentes de luz pueden ser, por ejemplo, láseres o fuentes de luz semiconductoras (SLS), tales como diodos láser o diodos emisores de luz (LED).

65 Asimismo, se divulga una cubeta de lectura que incluye una primera capa que tiene una superficie de montaje y una superficie exterior que indican en direcciones opuestas y que definen un espesor entre ellas. La cubeta de lectura también incluye una segunda capa que tiene una superficie de canal y una superficie exterior que indican en

direcciones opuestas y que definen un espesor entre medias. La segunda capa tiene una parte ranurada que se extiende a lo largo de la superficie de canal. La superficie de canal de la segunda capa está fijada a la superficie de montaje. La cubeta de lectura también incluye un canal de flujo que está definido por la parte ranurada de la superficie de canal y una sección plana de la superficie de montaje. El canal de flujo incluye una porción de obtención de imágenes. El espesor de la segunda capa es sustancialmente uniforme a lo largo de la porción de obtención de imágenes y está configurado para transmitir señales ópticas a su través. El espesor de la primera capa es sustancialmente uniforme a lo largo de la porción de obtención de imágenes y está configurado para permitir la transferencia uniforme de energía térmica a su través.

Asimismo, se divulga un módulo de fuente de luz que incluye un marco de módulo que tiene un paso de luz y una fuente de luz que está fijada al marco de módulo y orientada para dirigir las señales ópticas a través del paso de luz a lo largo de una trayectoria óptica. El módulo de fuente de luz también incluye un componente óptico que está fijado al marco del módulo y tiene una posición fija y una orientación predeterminada con respecto a la fuente de luz. El componente óptico está situado dentro del paso de luz de manera que el componente óptico está dentro de la trayectoria óptica.

Asimismo, se divulga un módulo de luz de excitación que incluye un marco de módulo y unas fuentes de luz de semiconductores (SLS) primera y segunda que están fijadas al marco del módulo. Las SLS primera y segunda tienen posiciones fijas entre sí. Las SLS primera y segunda están configuradas para proporcionar diferentes señales ópticas de excitación. El módulo de luz de excitación también incluye un componente óptico que está fijado al marco del módulo y tiene una posición fija y una orientación predeterminada con respecto a las SLS primera y segunda. El componente óptico permite que las señales ópticas de la primera SLS se transmitan a su través y refleja las señales ópticas de la segunda SLS. Las señales ópticas reflejadas y transmitidas se dirigen a lo largo de una trayectoria común fuera del marco del módulo.

Asimismo, se divulga un método para realizar una prueba analítica biológica o química. El método incluye establecer una conexión de fluido entre un dispositivo fluídico que tiene un área de muestra y una unidad de almacenamiento de componentes de reacción que tiene una pluralidad de componentes de reacción diferentes para realizar una o más pruebas analíticas. Los componentes de reacción incluyen componentes de generación de muestras y componentes de análisis de muestras. El método también incluye generar una muestra en el área de muestra del dispositivo fluídico. La operación de generación incluye hacer fluir diferentes componentes de generación de muestra al área de muestra y controlar las condiciones de reacción en el área de muestra para generar la muestra. El método también incluye analizar la muestra en el área de la muestra. La operación de análisis incluye hacer fluir al menos un componente de análisis de muestra al área de muestra. Dicho al menos un componente de análisis de muestra reacciona con la muestra para proporcionar señales ópticamente detectables indicativas de un evento de interés. Las operaciones de generación y análisis se llevan a cabo de manera automatizada por el sistema analítico.

Asimismo, se divulga un sistema analítico que incluye un soporte de dispositivo fluídico que está configurado para contener un dispositivo fluídico y establecer una conexión de fluido con el dispositivo fluídico. El sistema analítico también incluye una red fluidica que está configurada para conectar de forma fluidica el dispositivo fluídico a una unidad de almacenamiento de componentes de reacción. El sistema analítico también incluye un sistema de control de fluidos que está configurado para hacer fluir selectivamente fluidos desde la unidad de almacenamiento a través del dispositivo fluídico. Adicionalmente, el sistema analítico incluye un controlador del sistema que tiene un módulo de control fluídico. El módulo de control fluídico está configurado para ordenar al sistema de control fluídico que (a) haga fluir diferentes componentes de generación de muestras desde la unidad de almacenamiento al área de muestras y controle las condiciones de reacción en el área de muestras para generar una muestra; y (b) haga fluir al menos un componente de análisis de muestra desde la unidad de almacenamiento al área de muestra. Dicho al menos un componente de análisis de muestras está configurado para reaccionar con la muestra para proporcionar señales ópticamente detectables indicativas de un evento de interés. El sistema analítico también incluye un sistema de obtención de imágenes que está configurado para detectar las señales ópticamente detectables de la muestra. El controlador del sistema está configurado para generar automáticamente la muestra y analizar la muestra controlando selectivamente el soporte del dispositivo fluídico, el sistema de control fluídico y el sistema de obtención de imágenes.

Asimismo, un método para realizar una prueba analítica biológica o química es. El método incluye: (a) proporcionar un dispositivo fluídico que tiene un área de muestra y una unidad de almacenamiento de componentes de reacción que tiene una pluralidad de componentes de reacción diferentes para realizar una o más pruebas analíticas, incluyendo los componentes de reacción componentes de generación de muestras y componentes de análisis de muestras; (b) componentes de generación de muestras que fluyen de acuerdo con un protocolo predeterminado para generar una muestra en el área de muestra; (c) controlar selectivamente las condiciones de reacción en el área de muestra para facilitar la generación de la muestra; (d) hacer fluir componentes de análisis de muestras al área de muestra; y (e) detectar señales ópticas emitidas desde el área de muestra, siendo las señales ópticas indicativas de un evento de interés entre los componentes de análisis de muestras y la muestra; en donde (b)-(e) se llevan a cabo de manera automatizada.

Breve descripción de los dibujos

ES 2 793 230 T3

- La figura 1 es un diagrama de bloques de un sistema analítico para realizar pruebas analíticas biológicas o químicas formado de conformidad con una realización.
- 5 La figura 2 es una vista lateral de una estación de trabajo configurada para realizar pruebas analíticas biológicas o químicas de conformidad con una realización.
- La figura 3 es una vista frontal de la estación de carga de la figura 2.
- 10 La figura 4 es un diagrama de una red fluidica formada de conformidad con una realización.
- La figura 5 es una vista en perspectiva de una cubeta de lectura formada de conformidad con una realización.
- 15 La figura 6 es una sección transversal de la cubeta de lectura que se muestra en la figura 5 tomada a lo largo de la línea 6-6 en la figura 5.
- La figura 7 es una vista en planta de la cubeta de lectura de la figura 5.
- 20 La figura 8 es una vista ampliada de un segmento curvado de un canal de flujo.
- La figura 9 es una vista en perspectiva de un dispositivo fluidico formado de conformidad con una realización.
- La figura 10 es otra vista en perspectiva del dispositivo fluidico de la figura 9.
- 25 La figura 11 es una sección transversal del dispositivo fluidico de la figura 9 tomada a lo largo de las líneas 11-11 de la figura 9.
- La figura 12 es una vista en perspectiva de un dispositivo fluidico formado de conformidad con otra realización.
- 30 La figura 13 es una vista en perspectiva del dispositivo fluidico de la figura 12.
- La figura 14 es una vista en planta de un dispositivo fluidico formado de conformidad con una realización.
- 35 La figura 15 es una vista lateral en perspectiva del dispositivo fluidico de la figura 14.
- La figura 16 es una vista parcialmente despiezada de un soporte de dispositivo formado de conformidad con una realización.
- 40 La figura 17 es una vista en perspectiva del soporte ensamblado de la figura 16.
- La figura 18 es una vista en perspectiva de una estructura de soporte que puede usarse en el soporte de la figura 16.
- 45 La figura 19 es una vista en planta superior del soporte de la figura 16.
- La figura 20 es una vista en perspectiva del soporte de la figura 16 que tiene un conjunto de cubierta en una posición abierta.
- 50 La figura 21 es una vista en planta ampliada del soporte de la figura 16.
- La figura 22 es una vista en perspectiva de un conjunto de cubierta que puede usarse en el soporte de la figura 16.
- 55 La figura 23 es una sección transversal del conjunto de cubierta tomada a lo largo de la línea 23-23 que se muestra en la figura 22.
- La figura 24 es una vista en perspectiva de un sistema de flujo que puede usarse con el soporte de la figura 16.
- 60 La figura 25 es un diagrama de bloques de un método de posicionamiento de un dispositivo fluidico para el análisis de muestras de conformidad con una realización.
- La figura 26 es un diagrama de bloques que ilustra un método de posicionamiento de un dispositivo fluidico para el análisis de muestras de conformidad con una realización.
- 65 La figura 27 es un diagrama de bloques que ilustra un método para orientar un área de muestra de conformidad con una realización.

- La figura 28 es una vista en perspectiva de un sistema de almacenamiento de fluidos formado de conformidad con una realización.
- 5 La figura 29 es una sección transversal lateral del sistema de almacenamiento de fluidos de la figura 28.
- La figura 30 es una vista en perspectiva de un conjunto de extracción que puede usarse con el sistema de almacenamiento de fluidos de la figura 28.
- 10 La figura 31 es una vista en perspectiva de una bandeja de componentes de reacción formada de conformidad con una realización.
- La figura 32 es una vista en planta superior de la bandeja que se muestra en la figura 31.
- 15 La figura 33 es una vista lateral de la bandeja que se muestra en la figura 31.
- La figura 34 es una vista frontal de la bandeja que se muestra en la figura 31.
- 20 La figura 35 es una sección transversal lateral de un pocillo de componentes que se puede usar con la bandeja de la figura 31.
- La figura 36 es una vista en perspectiva inferior del pocillo de componentes de la figura 35.
- 25 La figura 37 es una vista en perspectiva de un pocillo de componentes que se puede usar con la bandeja de la figura 31.
- La figura 38 es un diagrama de un sistema de obtención de imágenes ópticas de conformidad con una realización.
- 30 La figura 39 es una vista en perspectiva de un sistema de control de movimiento de conformidad con una realización.
- La figura 40 es una vista en perspectiva de los componentes que pueden usarse con el sistema de control de movimiento de la figura 39.
- 35 La figura 41 es una vista en perspectiva de una placa de base óptica que puede usarse en el sistema de obtención de imágenes de la figura 38.
- La figura 42 es una vista en planta de la placa de base de la figura 41.
- 40 La figura 43 es una vista en perspectiva de un componente óptico formado de conformidad con una realización que puede usarse en el sistema de obtención de imágenes de la figura 38.
- La figura 44 es una vista en perspectiva recortada del componente óptico de la figura 43.
- 45 La figura 45 es una vista frontal del componente óptico de la figura 43.
- La figura 46 es una vista lateral del componente óptico de la figura 43 durante una operación de montaje.
- 50 La figura 47 es un diagrama de bloques que ilustra un método para ensamblar un tren óptico de conformidad con una realización.
- La figura 48 es una vista en perspectiva de un módulo de fuente de luz formado de conformidad con una realización.
- 55 La figura 49 es una vista lateral del módulo de fuente de luz de la figura 48.
- La figura 50 es una vista en planta del módulo de fuente de luz de la figura 48.
- 60 La figura 51 es una vista en planta de un sistema de enfoque de imágenes de conformidad con una realización.
- La figura 52 es una vista en perspectiva de un conjunto de espejo giratorio que puede usarse en el sistema de enfoque de imágenes de la figura 51.
- 65 La figura 53 es un diagrama esquemático de un espejo giratorio en una posición de imagen que puede usarse en el sistema de enfoque de imágenes de la figura 51.

Las figuras 54 y 55 ilustran imágenes de muestra que pueden obtenerse mediante el sistema de enfoque de imágenes de la figura 51.

5 La figura 56 es un diagrama esquemático del espejo giratorio de la figura 53 en una posición de enfoque.

Las figuras 57 y 58 ilustran imágenes analíticas que pueden obtenerse mediante el sistema de enfoque de imágenes de la figura 51.

10 La figura 59 es un diagrama de bloques que ilustra un método para controlar el enfoque de un sistema de obtención de imágenes ópticas.

La figura 60 ilustra un método para realizar una prueba analítica para análisis biológicos o químicos.

15 La figura 61 ilustra un método para realizar una prueba analítica para análisis biológicos o químicos.

Descripción detallada de la invención

20 Las realizaciones descritas en el presente documento incluyen diversos sistemas, métodos, conjuntos y aparatos utilizados para detectar reacciones deseadas en una muestra para análisis biológicos o químicos. En algunas realizaciones, las reacciones deseadas proporcionan señales ópticas que son detectadas por un conjunto óptico. Las señales ópticas pueden ser emisiones de luz de etiquetas o pueden ser luz de transmisión que ha sido reflejada o refractada por la muestra. Por ejemplo, las realizaciones pueden usarse para realizar o facilitar la realización de un protocolo de secuenciación en el que el ADNmc se secuencian en una cubeta de lectura. En realizaciones
25 particulares, las realizaciones descritas en el presente documento también pueden realizar un protocolo de amplificación para generar una muestra de interés para la secuenciación.

30 Tal y como se usa en el presente documento, una "reacción deseada" incluye un cambio en al menos una de propiedad o cualidad química, eléctrica, física y óptica de una sustancia que responde a un estímulo. Por ejemplo, la reacción deseada puede ser una transformación química, un cambio químico o una interacción química. En realizaciones particulares, las reacciones deseadas son detectadas por un sistema de obtención de imágenes. El sistema de obtención de imágenes puede incluir un conjunto óptico que dirige las señales ópticas a un sensor (por ejemplo, del tipo CCD o CMOS). Sin embargo, en otras realizaciones, el sistema de obtención de imágenes puede detectar las señales ópticas directamente. Por ejemplo, se puede montar una cubeta de lectura en un sensor CMOS.
35 Sin embargo, las reacciones deseadas también pueden ser un cambio en las propiedades eléctricas. Por ejemplo, la reacción deseada puede ser un cambio en la concentración de iones dentro de una solución.

40 Las reacciones a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, reacciones químicas como la reducción, oxidación, adición, eliminación, redistribución, esterificación, amidación, eterificación, ciclación o sustitución; interacciones de unión en las que un primer químico se une a un segundo químico; reacciones de disociación en las que dos o más productos químicos se separan entre sí; fluorescencia; luminiscencia; quimioluminiscencia; y reacciones biológicas, como la replicación de ácido nucleico, amplificación de ácido nucleico, hibridación de ácido nucleico, ligadura de ácido nucleico, fosforilación, catálisis enzimática, unión a receptor o unión a ligando. La reacción deseada también puede ser la adición o eliminación de un protón, por ejemplo, detectable como un cambio en el pH de una solución o
45 entorno circundante.

50 El estímulo puede ser al menos uno de físico, óptico, eléctrico, magnético y químico. Por ejemplo, el estímulo puede ser una luz de excitación que excita los fluoróforos en una sustancia. El estímulo también puede ser un cambio en un entorno circundante, como un cambio en la concentración de ciertas biomoléculas (por ejemplo, enzimas o iones) en una solución. El estímulo también puede ser una corriente eléctrica aplicada a una solución dentro de un volumen predefinido. De manera adicional, el estímulo puede proporcionarse agitando, haciendo vibrar o moviendo una cámara de reacción donde se encuentra la sustancia para crear una fuerza (por ejemplo, fuerza centrípeta). Tal y como se usa en el presente documento, la locución "en respuesta a un estímulo" ha de interpretarse de manera amplia e incluye respuestas más directas a un estímulo (por ejemplo, cuando un fluoróforo emite energía de una longitud de onda específica después de absorber la luz de excitación incidente) y respuestas más indirectas a un estímulo en el sentido de que el estímulo inicia una cadena de eventos que finalmente resultan en la respuesta (por ejemplo, incorporación de una base en pirosecuenciación que termina resultando en quimioluminiscencia). El estímulo puede ser inmediato (por ejemplo, luz de excitación incidente sobre un fluoróforo) o gradual (por ejemplo, cambio en la temperatura del ambiente circundante).
60

65 Tal y como se usa en el presente documento, la locución "actividad que es indicativa de una reacción deseada" y sus variantes incluyen cualquier evento detectable, propiedad, calidad o característica que puede usarse para facilitar la determinación de si se ha producido una reacción deseada. La actividad detectada puede ser una señal luminosa generada en fluorescencia o quimioluminiscencia. La actividad detectada también puede ser un cambio en las propiedades eléctricas de una solución dentro de un volumen predefinido o a lo largo de un área predefinida. La actividad detectada puede ser un cambio de temperatura.

Diversas realizaciones incluyen proporcionar un componente de reacción a una muestra. Tal y como se usa en el presente documento, un "componente de reacción" o "reactivo" incluye cualquier sustancia que pueda usarse para obtener una reacción deseada. Por ejemplo, los componentes de reacción incluyen reactivos, enzimas, muestras, otras biomoléculas y disoluciones amortiguadoras. Los componentes de reacción se entregan típicamente a un sitio de reacción (por ejemplo, un área donde se encuentra la muestra) en una solución o se inmovilizan dentro de un sitio de reacción. Los componentes de reacción pueden interactuar directa o indirectamente con la sustancia de interés.

En realizaciones particulares, las reacciones deseadas se detectan ópticamente a través de un conjunto óptico. El conjunto óptico puede incluir un tren óptico de componentes ópticos que cooperan entre sí para dirigir las señales ópticas a un dispositivo de obtención de imágenes (por ejemplo, CCD, CMOS, o tubos fotomultiplicadores). Sin embargo, en realizaciones alternativas, la región de muestra puede posicionarse inmediatamente adyacente a un detector de actividad que detecta las reacciones deseadas sin el uso de un tren óptico. El detector de actividad puede detectar eventos predeterminados, propiedades, cualidades o características dentro de un volumen o área predefinidos. Por ejemplo, un detector de actividad puede capturar una imagen del volumen o área predefinidos. Un detector de actividad puede detectar una concentración de iones dentro de un volumen predefinido de una solución o a lo largo de un área predefinida. Los detectores de actividad a modo de ejemplo incluyen dispositivos de carga acoplada (CCD) (por ejemplo, cámaras CCD); tubos fotomultiplicadores (PMT); dispositivos o detectores de caracterización molecular, tales como los utilizados con nanoporos; disposiciones de microcircuitos, tales como los descritos en la patente de EE. UU. n.º 7.595.883; y sensores fabricados de CMOS que tienen transistores de efecto campo (FET), incluidos los transistores de efecto campo químicamente sensibles (chemFET), transistores de efecto campo sensibles a iones (ISFET) y/o transistores de efecto campo semiconductores de óxido de metal (MOSFET).

Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "componentes ópticos" incluye varios elementos que afectan la propagación de señales ópticas. Por ejemplo, los componentes ópticos pueden ser al menos uno de redireccionar, filtrar, conformar, aumentar o concentrar las señales ópticas. Las señales ópticas que pueden verse afectadas incluyen las señales ópticas que están aguas arriba de la muestra y las señales ópticas que están aguas abajo de la muestra. En un sistema de detección de fluorescencia, los componentes aguas arriba incluyen aquellos que dirigen la radiación de excitación hacia la muestra y los componentes aguas abajo incluyen aquellos que dirigen la radiación de emisión lejos de la muestra. Los componentes ópticos pueden ser, por ejemplo, reflectores, dicroicos, divisores de haz, colimadores, lentes, filtros, cuñas, prismas, espejos, detectores y similares. Los componentes ópticos también incluyen filtros de paso de banda, cuñas ópticas y dispositivos ópticos similares a los descritos en el presente documento.

Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "señales ópticas" o "señales luminosas" incluye energía electromagnética capaz de ser detectada. La expresión incluye emisiones de luz de sustancias biológicas o químicas etiquetadas y también incluye luz transmitida que es refractada o reflejada por sustratos ópticos. Las señales ópticas o luminosas, incluyendo la radiación de excitación que incide sobre la muestra y las emisiones de luz que proporciona la muestra, pueden tener uno o más patrones espectrales. Por ejemplo, más de un tipo de etiqueta puede excitarse en una sesión de obtención de imágenes. En tales casos, los diferentes tipos de etiquetas pueden excitarse mediante una fuente de luz de excitación común o pueden excitarse mediante diferentes fuentes de luz de excitación en diferentes momentos o al mismo tiempo. Cada tipo de etiqueta puede emitir señales ópticas que tienen un patrón espectral que es diferente del patrón espectral de otras etiquetas. Por ejemplo, los patrones espectrales pueden tener diferentes espectros de emisión. Las emisiones de luz se pueden filtrar para detectar por separado las señales ópticas de otros espectros de emisión.

Tal y como se usa en el presente documento, cuando el término "diferente" se utiliza con respecto a las emisiones de luz (incluidos los espectros de emisión u otras características de emisión), el término puede interpretarse de manera amplia para incluir las emisiones de luz que son distinguibles o diferenciables. Por ejemplo, los espectros de emisión de las emisiones de luz pueden tener intervalos de longitud de onda que se solapan al menos parcialmente, siempre que al menos una parte de un espectro de emisión no se solape completamente con el otro espectro de emisión. Los diferentes espectros de emisión también pueden tener los mismos intervalos de longitud de onda o similares, pero tienen diferentes intensidades que son diferenciables. Se pueden distinguir diferentes señales ópticas en función de las diferentes características de la luz de excitación que produce las señales ópticas. Por ejemplo, en obtención de imágenes de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET, por sus siglas en inglés), las emisiones de luz pueden ser las mismas pero la causa (por ejemplo, señales ópticas de excitación) de las emisiones de luz puede ser diferente. Más específicamente, se puede usar una primera longitud de onda de excitación para excitar un fluoróforo donador de un par donador-aceptador de manera que la FRET produzca la emisión del aceptador y la excitación del aceptador directamente también dé como resultado la emisión del aceptador. Por tanto, la diferenciación de las señales ópticas puede basarse en la observación de una señal de emisión en combinación con la identificación de la longitud de onda de excitación utilizada para producir la emisión. Las diferentes emisiones de luz pueden tener otras características que no se superponen, tales como anisotropía de emisión o vida útil de fluorescencia. Es más, cuando se filtran las emisiones de luz, los intervalos de longitud de onda de los espectros de emisión pueden reducirse.

Los componentes ópticos pueden tener posiciones fijas en el conjunto óptico o pueden ser selectivamente móviles.

Tal y como se usa en el presente documento, cuando el término "selectivamente" se usa junto con "móvil" y términos similares, la locución significa que la posición del componente óptico puede cambiarse de la manera deseada. Al menos una de las ubicaciones y la orientación del componente óptico pueden modificarse. Por ejemplo, en realizaciones particulares, un espejo giratorio se mueve selectivamente para facilitar el enfoque de un sistema de obtención de imágenes ópticas.

Los diferentes elementos y componentes descritos en el presente documento pueden estar acoplados de forma extraíble. Tal y como se usa en el presente documento, cuando dos o más elementos o componentes están "acoplados de forma extraíble" (o "montados de forma extraíble", y otras expresiones similares) los elementos son fácilmente separables sin destruir los componentes acoplados. Por ejemplo, los elementos pueden separarse fácilmente cuando los elementos pueden separarse entre sí sin un esfuerzo excesivo, sin el uso de una herramienta (es decir, a mano), o sin una cantidad significativa de tiempo dedicado a separar los componentes. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones, un dispositivo óptico puede estar montado de forma extraíble en una placa de base óptica. De manera adicional, las cubetas de lectura y los dispositivos fluidicos pueden montarse de forma extraíble en un soporte de dispositivo.

Las sesiones de obtención de imágenes incluyen un período de tiempo en el que se captura al menos una parte de la muestra. Una muestra puede sufrir o estar sujeta a múltiples sesiones de obtención de imágenes. Por ejemplo, una muestra puede estar sujeta a dos sesiones de obtención de imágenes diferentes en las que cada sesión de obtención de imágenes intenta detectar señales ópticas de una o más etiquetas diferentes. Como un ejemplo específico, una primera exploración a lo largo de al menos una porción de una muestra de ácido nucleico puede detectar etiquetas asociadas con los nucleótidos A y C y una segunda exploración a lo largo de al menos una porción de la muestra puede detectar etiquetas asociadas con los nucleótidos G y T. En las realizaciones de secuenciación, pueden producirse sesiones separadas en ciclos separados de un protocolo de secuenciación. Cada ciclo puede incluir una o más sesiones de obtención de imágenes. En otras realizaciones, la detección de señales ópticas en diferentes sesiones de obtención de imágenes puede incluir la exploración de diferentes muestras. Diferentes muestras pueden ser del mismo tipo (por ejemplo, dos chips de micromatriz) o de diferentes tipos (por ejemplo, una cubeta de lectura y un chip de micromatriz).

Durante una sesión de obtención de imágenes, se observan señales ópticas proporcionadas por la muestra. Se pueden usar varios tipos de imágenes con las realizaciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, las realizaciones descritas en el presente documento pueden utilizar un procedimiento de "paso y disparo" en el que las regiones de un área de muestra se fotografían individualmente. Las realizaciones también se pueden configurar para realizar al menos una de obtención de imágenes epifluorescentes y obtención de imágenes de fluorescencia de reflectancia interna total (TIRF). En otras realizaciones, el generador de imágenes de muestra es un sistema de integración de retardo de tiempo de exploración (TDI). Adicionalmente, las sesiones de obtención de imágenes pueden incluir "exploración en línea" de una o más muestras de modo que se explore una región focal lineal de luz a través de la(s) muestra(s). Algunos métodos de exploración de líneas aparecen descritos, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 7.329.860 y en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2009/0272914. Las sesiones de obtención de imágenes también pueden incluir mover una región focal de luz puntual en un patrón de trama a través de la(s) muestra(s). En realizaciones alternativas, las sesiones de obtención de imágenes pueden incluir la detección de emisiones de luz que se generan, sin iluminación y en función completamente de las propiedades de emisión de una etiqueta dentro de la muestra (por ejemplo, un componente radioactivo o quimioluminiscente en la muestra). En realizaciones alternativas, las cubetas de lectura pueden montarse en un generador de imágenes (por ejemplo, CCD o CMOS) que detecta las reacciones deseadas.

Tal y como se usa en el presente documento, el término "muestra" o la expresión "muestra de interés" incluye varios materiales o sustancias de interés que se someten a una sesión de obtención de imágenes donde se observan señales ópticas del material o sustancia. En realizaciones particulares, una muestra puede incluir sustancias biológicas o químicas de interés y, opcionalmente, un sustrato óptico o estructura de soporte que soporta las sustancias biológicas o químicas. Por tanto, una muestra puede incluir o no un sustrato óptico o una estructura de soporte. Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "sustancias biológicas o químicas" puede incluir varias sustancias biológicas o químicas que son adecuadas para obtener imágenes o examinarse con los sistemas ópticos descritos en el presente documento. Por ejemplo, las sustancias biológicas o químicas incluyen biomoléculas, tales como nucleósidos, ácidos nucleicos, polinucleótidos, oligonucleótidos, proteínas, enzimas, polipéptidos, anticuerpos, antígenos, ligandos, receptores, polisacáridos, hidratos de carbono, polifosfatos, nanoporos, orgánulos, capas lipídicas, células, tejidos, organismos y compuestos químicos biológicamente activos tales como análogos o miméticos de las especies anteriormente mencionadas. Otras sustancias químicas incluyen etiquetas que pueden usarse para identificación, cuyos ejemplos incluyen etiquetas fluorescentes y otros expuestos con más detalle a continuación.

Los diferentes tipos de muestras pueden incluir diferentes sustratos ópticos o estructuras de soporte que afectan la luz incidente de diferentes maneras. En realizaciones particulares, las muestras que se han de detectar se pueden unir a una o más superficies de un sustrato o estructura de soporte. Por ejemplo, las cubetas de lectura pueden incluir uno o más canales de flujo. En las cubetas de lectura, los canales de flujo pueden estar separados del entorno circundante por las capas superior e inferior de la cubeta de lectura. De este modo, las señales ópticas que se han

de detectar se proyectan dentro de la estructura de soporte y pueden transmitir a través de múltiples capas de material que tienen diferentes índices de refracción. Por ejemplo, al detectar señales ópticas desde una superficie inferior interior de un canal de flujo y al detectar señales ópticas desde arriba del canal de flujo, las señales ópticas que se desean detectar pueden propagarse a través de un fluido que tiene un índice de refracción, a través de una o más capas de las cubetas de lectura que tienen diferentes índices de refracción, y a través del entorno ambiental que tiene un índice de refracción diferente.

Tal y como se usa en el presente documento, un "dispositivo fluídico" es un aparato que incluye uno o más canales de flujo que dirigen el fluido de una manera predeterminada para llevar a cabo las reacciones deseadas. El dispositivo fluídico está configurado para acoplarse de manera fluídica a una red fluídica de un sistema analítico. A modo de ejemplo, un dispositivo fluídico puede incluir cubetas de lectura o dispositivos de nanolaboratorio. Las cubetas de lectura generalmente contienen una muestra a lo largo de una superficie para obtener imágenes mediante un sistema de obtención de imágenes externo. Los dispositivos de nanolaboratorio pueden contener la muestra y realizar funciones adicionales, tales como detectar la reacción deseada usando un detector integrado. Los dispositivos fluídicos pueden incluir opcionalmente componentes adicionales, tales como carcasas o generadores de imágenes, que están operativamente acoplados a los canales de flujo. En realizaciones particulares, los canales pueden tener superficies de canal donde se encuentra una muestra, y el dispositivo fluídico puede incluir un material transparente que permita obtener imágenes de la muestra después de que se produzca una reacción deseada.

En realizaciones particulares, los dispositivos fluídicos tienen canales con dimensiones microfluídicas. En tales canales, la tensión superficial y las fuerzas cohesivas del líquido que fluye a su través y las fuerzas adhesivas entre el líquido y las superficies del canal tienen al menos un efecto sustancial sobre el flujo del líquido. Por ejemplo, un área de sección transversal (tomada en perpendicular a una dirección de flujo) de un canal microfluídico puede ser de aproximadamente $10 \mu\text{m}^2$ o menos.

En realizaciones alternativas, los sistemas de obtención de imágenes ópticas descritos en el presente documento pueden usarse para explorar muestras que incluyen micromatrices. Una micromatriz puede incluir una población de diferentes moléculas de sonda que están unidas a uno o más sustratos de modo que las diferentes moléculas de sonda se puedan diferenciar entre sí según la ubicación relativa. Una matriz puede incluir diferentes moléculas de sonda, o poblaciones de las moléculas de sonda, que se sitúan en una ubicación direccionable diferente en un sustrato. Como alternativa, una micromatriz puede incluir sustratos ópticos separados, como microesferas, cada una con una molécula de sonda diferente, o población de las moléculas de sonda, que pueden identificarse según las ubicaciones de los sustratos ópticos en una superficie a la que están unidos los sustratos o según las ubicaciones de los sustratos en un líquido. Las matrices a modo de ejemplo en las que se sitúan sustratos separados en una superficie incluyen, sin limitación, una matriz BeadChip disponible por parte de Illumina®, Inc. (San Diego, California, EE. UU.) u otros que incluyen microesferas en pocillos como los descritos en las patentes de EE. UU. n.º 6.266.459, 6.355.431, 6.770.441, 6.859.570 y 7.622.294; y en la publicación PCT n.º WO 00/63437. Otras matrices que tienen partículas en una superficie incluyen las expuestas en los documentos US 2005/0227252; WO 05/033681; y WO 04/024328.

Se puede usar cualquiera de varias micromatrices conocidas en la técnica. Una micromatriz típica contiene sitios, a veces denominados características, cada uno con una población de sondas. La población de sondas en cada sitio es típicamente homogénea y tiene una sola especie de sonda, pero en algunas realizaciones, las poblaciones pueden ser heterogéneas. Los sitios o las características de una matriz suelen ser discretos, estando separados. Los sitios separados pueden ser contiguos o pueden tener espacios entre sí. El tamaño de los sitios de la sonda y/o el espacio entre los sitios puede variar de tal manera que las matrices pueden ser de alta densidad, densidad media o baja densidad. Las matrices de alta densidad se caracterizan por tener sitios separados por menos de aproximadamente $15 \mu\text{m}$. Las matrices de densidad media tienen sitios separados por aproximadamente 15 a $30 \mu\text{m}$, mientras que las matrices de baja densidad tienen sitios separados por más de $30 \mu\text{m}$. Una matriz útil en la invención puede tener sitios que están separados por menos de $100 \mu\text{m}$, $50 \mu\text{m}$, $10 \mu\text{m}$, $5 \mu\text{m}$, $1 \mu\text{m}$ o $0,5 \mu\text{m}$. Se puede usar un aparato o método de una realización de la invención para obtener imágenes de una matriz a una resolución suficiente para distinguir los sitios en las densidades o intervalos de densidad anteriores.

Otros ejemplos de micromatrices disponibles comercialmente que pueden usarse incluyen, por ejemplo, una micromatriz Asymetrix® GeneChip® u otra micromatriz sintetizada de conformidad con las técnicas a veces denominadas tecnologías VLSIPS™ (síntesis de polímeros inmovilizados a gran escala, por sus siglas en inglés) tal y como se describe, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 5.324.633; 5.744.305; 5.451.683; 5.482.867; 5.491.074; 5.624.711; 5.795.716; 5.831.070; 5.856.101; 5.858.659; 5.874.219; 5.968.740; 5.974.164; 5.981.185; 5.981.956; 6.025.601; 6.033.860; 6.090.555; 6.136.269; 6.022.963; 6.083.697; 6.291.183; 6.309.831; 6.416.949; 6.428.752 y 6.482.591. Una micromatriz de dos canales también se puede usar en un método de acuerdo con una realización de la invención. Una micromatriz de dos canales a modo de ejemplo es una matriz CodeLink™ disponible por parte de Amersham Biosciences. Otra micromatriz que es útil es una que se fabrica utilizando métodos de impresión de inyección de tinta, como la tecnología SurePrint™ disponible por parte de Agilent Technologies.

Los sistemas y métodos expuestos en el presente documento pueden usarse para detectar la presencia de una molécula objetivo particular en una muestra contactada con la micromatriz. Esto se puede determinar, por ejemplo,

en función de la unión de un analito objetivo etiquetado a una sonda particular de la micromatriz o debido a una modificación dependiente del objetivo de una sonda particular para incorporar, eliminar o modificar una etiqueta en la ubicación de la sonda. Se puede usar una cualquiera de tantas pruebas analíticas para identificar o caracterizar objetivos utilizando una micromatriz tal y como se describe, por ejemplo, en las publicaciones de solicitud de patente de EE. UU. n.º 2003/0108867; 2003/0108900; 2003/0170684; 2003/0207295; o 2005/0181394.

Adicionalmente, los sistemas ópticos descritos en el presente documento pueden incorporarse para incluir diversos componentes y conjuntos tal y como se describe en la solicitud de PCT PCT/US07/07991, titulada "System and Devices for Sequence by Synthesis Analysis", presentada el 30 de marzo de 2007 y/o para incluir varios componentes y conjuntos tal y como se describe en la publicación internacional n.º WO 2009/042862, titulada "Fluorescence Excitation and Detection System and Method", presentada el 26 de septiembre de 2008. En realizaciones particulares, los sistemas ópticos pueden incluir diversos componentes y conjuntos tal y como se describe en la patente de EE. UU. n.º 7.329.860 y en el documento WO 2009/137435. Los sistemas ópticos también pueden incluir diversos componentes y conjuntos tal y como se describe en la solicitud de patente de EE. UU. n.º 12/638.770, presentada el 15 de diciembre de 2009.

En realizaciones particulares, los métodos y sistemas ópticos descritos en el presente documento pueden usarse para secuenciar ácidos nucleicos. Por ejemplo, los protocolos de secuenciación por síntesis (SBS) son particularmente aplicables. En SBS, se utiliza una pluralidad de nucleótidos modificados etiquetados con fluorescencia para secuenciar una pluralidad de grupos de ADN amplificado (posiblemente millones de grupos) presentes en la superficie de un sustrato óptico (por ejemplo, una superficie que define al menos parcialmente un canal en una cubeta de lectura). Las cubetas de lectura pueden contener muestras de ácido nucleico para secuenciación donde las cubetas de lectura se colocan dentro de los soportes de cubetas de lectura apropiados. Las muestras para secuenciación pueden adoptar la forma de moléculas de ácido nucleico individuales que están separadas entre sí para que puedan resolverse individualmente, poblaciones amplificadas de moléculas de ácido nucleico en forma de grupos u otras características, o microesferas que están unidas a una o más moléculas de ácido nucleico. En consecuencia, la secuenciación puede llevarse a cabo en una matriz tal como la expuesta anteriormente en el presente documento. Los ácidos nucleicos pueden prepararse de manera que comprendan un cebador oligonucleotídico adyacente a una secuencia objetivo desconocida. Para iniciar el primer ciclo de secuenciación de SBS, uno o más nucleótidos etiquetados de manera diferente y ADN polimerasa, etc., pueden fluir hacia/a través de la cubeta de lectura mediante un subsistema de flujo de fluido (no mostrado). Se puede agregar un solo tipo de nucleótido a la vez, o los nucleótidos utilizados en el procedimiento de secuenciación se pueden diseñar especialmente para poseer una propiedad de terminación reversible, permitiendo de este modo que cada ciclo de la reacción de secuenciación se produzca simultáneamente en presencia de varios tipos de nucleótidos etiquetados (por ejemplo, A, C, T, G). Los nucleótidos pueden incluir restos de etiqueta detectables tales como fluoróforos. Donde los cuatro nucleótidos se mezclan conjuntamente, la polimerasa puede seleccionar la base correcta para incorporar y cada secuencia se extiende por una sola base. Los nucleótidos no incorporados pueden descartarse haciendo fluir una solución de lavado a través de la cubeta de lectura. Uno o más láseres pueden excitar los ácidos nucleicos e inducir fluorescencia. La fluorescencia emitida por los ácidos nucleicos se basa en los fluoróforos de la base incorporada, y diferentes fluoróforos pueden emitir diferentes longitudes de onda de emisión de luz. Se puede agregar un reactivo de desbloqueo a la cubeta de lectura para eliminar grupos terminadores reversibles de las cadenas de ADN que se extendieron y detectaron. El reactivo de desbloqueo se puede descartar haciendo fluir una solución de lavado a través de la cubeta de lectura. La cubeta de lectura está entonces lista para un ciclo adicional de secuenciación que comienza con la introducción de un nucleótido etiquetado tal y como se ha expuesto anteriormente. Las etapas fluidica y de detección se pueden repetir varias veces para completar una secuencia de secuenciación. Hay ejemplos de métodos de secuenciación que aparecen descritos, por ejemplo, en Bentley et al., *Nature* 456: 53-59 (2008), WO 04/018497; US 7.057.026; WO 91/06678; WO 07/123744; US 7.329.492; US 7.211.414; US 7.315.019; US 7.405.281 y US 2008/0108082.

En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos pueden unirse a una superficie y amplificarse antes de o durante la secuenciación. Por ejemplo, la amplificación se puede llevar a cabo utilizando la amplificación de puente para formar grupos de ácido nucleico en una superficie. Métodos útiles de amplificación de puente aparecen descritos, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 5.641.658; en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2002/0055100; en la patente de EE. UU. n.º 7.115.400; en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2004/0096853; en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2004/0002090; en la publicación de patente de EE. UU. n.º 2007/0128624; y en la patente de EE. UU. n.º 2008/0009420. Otro método útil para amplificar ácidos nucleicos en una superficie es la amplificación de círculo rodante (RCA), por ejemplo, tal y como se describe en Lizardi et al., *Nat. Genet.* 19:225-232 (1998) y US 2007/0099208 A1. También se puede usar PCR de emulsión en microesferas, por ejemplo, tal y como se describe en Dressman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:8817-8822 (2003), en el documento WO 05/010145 o en las publicaciones de patente de EE. UU. n.º 2005/0130173 o 2005/0064460.

Otras técnicas de secuenciación que son aplicables para el uso de los métodos y sistemas expuestos en el presente documento son la pirosecuenciación, la secuenciación de nanoporos y la secuenciación por ligadura. Ejemplos de técnicas de pirosecuenciación y muestras que son particularmente útiles aparecen descritos en los documentos US 6.210.891; US 6.258.568; US 6.274.320 y Ronaghi, *Genome Research* 11:3-11 (2001). Las técnicas y muestras a modo de ejemplo de nanoporos que también son útiles aparecen descritas en Deamer et al., *Acc. Chem. Res.*

35:817-825 (2002); Li et al., Nat. Mater. 2:611-615 (2003); Soni et al., Clin Chem, 53:1996-2001 (2007) Healy et al., Nanomed. 2:459-481 (2007) and Cockroft et al., J. am. Chem. Soc. 130:818-820; y en el documento US 7.001.792. En particular, estos métodos utilizan etapas repetidas de suministro de reactivos. Un instrumento o método expuesto en el presente documento puede configurarse con depósitos, válvulas, líneas fluidicas y otros componentes fluidicos
 5 junto con sistemas de control para esos componentes con el fin de introducir reactivos y detectar señales ópticas de acuerdo con un protocolo deseado como los expuestos en las referencias citadas anteriormente. Puede usarse cualquiera de varias muestras en estos sistemas, tales como sustratos que tienen microesferas generadas por PCR de emulsión, sustratos que tienen guías de onda en modo cero, sustratos que tienen detectores CMOS integrados, sustratos que tienen nanoporos biológicos en bicapas lipídicas, sustratos de estado sólido que tienen nanoporos
 10 sintéticos, y otros conocidos en la técnica. Dichas muestras se describen en el contexto de diversas técnicas de secuenciación en las referencias citadas anteriormente y posteriormente en los documentos US 2005/0042648; US 2005/0079510; US 2005/0130173; y WO 05/010145.

Las etiquetas a modo de ejemplo que pueden detectarse de conformidad con diversas realizaciones, por ejemplo, cuando están presentes en o dentro de una estructura de soporte incluyen, pero sin limitación, un cromóforo; luminóforo; fluoróforo; nanopartículas codificadas ópticamente; partículas codificadas con una red de difracción; etiqueta electroquimioluminiscente como Ru(bpy)³²⁺; o resto que puede detectarse en función de una característica óptica. Los fluoróforos que pueden ser útiles incluyen, por ejemplo, complejos de lantánidos fluorescentes, incluidos los de europio y terbio, fluoresceína, rodamina, tetrametilrodamina, eosina, eritrosina, cumarina, metil-cumarinas, pireno, verde malaquita, Cy3, Cy5, estilbena, amarillo de Lucifer, azul Cascade™, rojo Texas, tintes Alexa, ficoeritina, bodipy y otros conocidos en la técnica como los descritos en Haugland, Molecular Probes Handbook, (Eugene, OR) 6th Edition; The Synthegeen catalog (Houston, TX.), Lakowicz, Principles of Fluorescence Spectroscopy, 2nd Ed., Plenum Press New York (1999), o el documento WO 98/59066. En algunas realizaciones, un par de etiquetas puede ser excitable por una primera longitud de onda de excitación y otro par de etiquetas puede ser excitable por una segunda longitud de onda de excitación.
 15
 20
 25

Aunque las realizaciones se ejemplifican con respecto a la detección de muestras que incluyen sustancias biológicas o químicas soportadas por un sustrato óptico, se entenderá que se pueden obtener imágenes de otras muestras mediante las realizaciones descritas en el presente documento. Otras muestras a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, especímenes biológicos como células o tejidos, chips electrónicos como los utilizados en procesadores de ordenador y similares. Ejemplos de algunas de las aplicaciones incluyen microscopía, escáneres satelitales, reprografía de alta resolución, adquisición de imágenes fluorescentes, análisis y secuenciación de ácidos nucleicos, secuenciación de ADN, secuenciación por síntesis, obtención de imágenes de micromatrices, obtención de imágenes de micropartículas codificadas holográficamente y similares.
 30
 35

La figura 1 es un diagrama de bloques de un sistema analítico 100 para análisis biológico o químico formado de conformidad con una realización. En algunas realizaciones, el sistema analítico 100 es una estación de trabajo que puede ser similar a un dispositivo de sobremesa u ordenador de escritorio. Por ejemplo, al menos la mayoría de los sistemas y componentes para llevar a cabo las reacciones deseadas pueden estar dentro de una carcasa común 117 del sistema analítico 100. En otras realizaciones, el sistema analítico 100 incluye uno o más componentes, conjuntos o sistemas que se sitúan remotamente respecto del sistema analítico 100 (por ejemplo, una base de datos remota). El sistema analítico 100 puede incluir varios componentes, conjuntos y sistemas (o subsistemas) que interactúan entre sí para realizar uno o más métodos predeterminados o protocolos de pruebas analíticas para análisis biológico o químico.
 40
 45

Por ejemplo, el sistema analítico 100 incluye un controlador de sistema 102 que puede comunicarse con los diversos componentes, conjuntos y sistemas (o subsistemas) del sistema analítico 100. Tal y como se muestra, el sistema analítico 100 tiene un conjunto óptico 104, un conjunto de fuente de excitación 106, un conjunto detector 108 y un soporte de dispositivo fluidoico 110 que soporta uno o más dispositivos fluidoicos 112 que tienen una muestra sobre el mismo. El dispositivo fluidoico puede ser una cubeta de lectura, tal como la cubeta de lectura 200 descrita a continuación, o el dispositivo fluidoico 112 puede ser el dispositivo fluidoico 300 descrito a continuación.
 50

En algunas realizaciones, el conjunto óptico 104 está configurado para dirigir la luz incidente desde el conjunto de fuente de excitación 106 al dispositivo o dispositivos fluidoicos 112. El conjunto de fuente de excitación 106 puede incluir una o más fuentes de luz de excitación que están configuradas para excitar etiquetas asociadas a la muestra. El conjunto de fuente de excitación 106 también puede configurarse para proporcionar luz incidente que se refleja y/o refracta por las muestras. Tal y como se muestra, las muestras pueden proporcionar señales ópticas que incluyen emisiones de luz 116 y/o luz de transmisión 118. El soporte del dispositivo 110 y el conjunto óptico 104 pueden moverse el uno con respecto al otro. En algunas realizaciones, el soporte del dispositivo 110 incluye un conjunto de motor 132 que mueve el dispositivo fluidoico 112 con respecto al conjunto óptico 104. En otras realizaciones, el conjunto óptico 104 puede moverse, además o como alternativa, al soporte del dispositivo 110. El conjunto óptico 104 también puede configurarse para dirigir las emisiones de luz 116 y/o la luz de transmisión 118 al conjunto detector 108. El conjunto detector 108 puede incluir uno o más detectores de imágenes. Los detectores de imágenes pueden ser, únicamente a modo de ejemplo, cámaras CCD o CMOS, o tubos fotomultiplicadores.
 55
 60
 65

También, como se muestra, el sistema analítico 100 puede incluir un sistema de control fluidoico 134 para controlar el

flujo de fluido a través de una red fluidica 135 (indicada por las líneas continuas) del sistema analítico 100. El sistema de control fluidoico 134 puede suministrar componentes de reacción (por ejemplo, reactivos) u otros fluidos al dispositivo fluidoico 112 durante, por ejemplo, un protocolo de secuenciación. El sistema analítico 100 también puede incluir un sistema de almacenamiento de fluidos 136 que está configurado para contener fluidos que puede usar el sistema analítico 100 y un sistema de control de temperatura 138 que regula la temperatura del fluido. El sistema de control de temperatura 138 también puede regular generalmente una temperatura del sistema analítico 100 usando, por ejemplo, módulos térmicos, disipadores de calor y sopladores.

También, como se muestra, el sistema analítico 100 puede incluir una interfaz de usuario 140 que interactúa con el usuario. Por ejemplo, la interfaz de usuario 140 puede incluir una pantalla 142 para visualizar o solicitar información de un usuario y un dispositivo de entrada de usuario 144 para recibir entradas de usuario. En algunas realizaciones, la pantalla 142 y el dispositivo de entrada de usuario 144 son el mismo dispositivo (por ejemplo, una pantalla táctil). Tal y como se tratará con más detalle más adelante, el sistema analítico 100 puede comunicarse con varios componentes para realizar las reacciones deseadas. El sistema analítico 100 también puede configurarse para analizar los datos de detección para proporcionar al usuario la información deseada.

El sistema de control fluidoico 134 está configurado para dirigir y regular el flujo de uno o más fluidos a través de la red fluidica 135. El sistema de control fluidoico 134 puede incluir, por ejemplo, bombas y válvulas que funcionan selectivamente para controlar el flujo de fluido. La red fluidica 135 puede estar en comunicación de fluido con el dispositivo fluidoico 112 y el sistema de almacenamiento de fluidos 136. Por ejemplo, algunos fluidos pueden extraerse del sistema de almacenamiento de fluidos 136 y dirigirse al dispositivo fluidoico 112 de manera controlada, o los fluidos pueden extraerse del dispositivo fluidoico 112 y dirigirse hacia, por ejemplo, un depósito de residuos en el sistema de almacenamiento de fluidos 136. Aunque no se muestra, el sistema de control fluidoico 134 también puede incluir sensores de flujo que detectan un caudal o presión de los fluidos dentro de la red fluidica. Los sensores pueden comunicarse con el controlador del sistema 102.

El sistema de control de temperatura 138 está configurado para regular la temperatura de fluidos en diferentes regiones de la red fluidica 135, el sistema de almacenamiento de fluidos 136 y/o el dispositivo fluidoico 112. Por ejemplo, el sistema de control de temperatura 138 puede incluir un termociclador 113 que interactúa con el dispositivo fluidoico 112 y controla la temperatura del fluido que fluye a lo largo del dispositivo fluidoico 112. Aunque no se muestra, el sistema de control de temperatura 138 puede incluir sensores para detectar la temperatura del fluido u otros componentes. Los sensores pueden comunicarse con el controlador del sistema 102.

El sistema de almacenamiento de fluidos 136 está en comunicación de fluido con el dispositivo fluidoico 112 y puede almacenar diversos componentes de reacción o reactivos que se usan para llevar a cabo las reacciones deseadas en el mismo. El sistema de almacenamiento de fluidos 136 puede almacenar fluidos para lavar o limpiar la red fluidica 135 o el dispositivo fluidoico 112 y también para diluir los reactivos. Por ejemplo, el sistema de almacenamiento de fluidos 136 puede incluir varios depósitos para almacenar reactivos, enzimas, otras biomoléculas, disoluciones amortiguadoras, soluciones acuosas y no polares, y similares. Adicionalmente, el sistema de almacenamiento de fluidos 136 también puede incluir depósitos de residuos para recibir productos residuales.

El soporte del dispositivo 110 está configurado para enganchar uno o más dispositivos fluidoicos 112, por ejemplo, al menos de una manera de entre mecánica, eléctrica y fluidica. El soporte del dispositivo 110 puede sostener el dispositivo o dispositivos fluidoicos 112 en una orientación deseada para facilitar el flujo de fluido a través del dispositivo fluidoico 112 y/u obtener imágenes del dispositivo fluidoico 112.

El controlador del sistema 102 puede incluir cualquier sistema basado en procesador o microprocesador, incluidos los sistemas que utilizan microcontroladores, ordenador de conjunto de instrucciones reducido (RISC), circuitos integrados de aplicación específica (ASIC), matriz de puerta programable de campo (FPGA), circuitos lógicos y cualquier otro circuito o procesador capaz de ejecutar las funciones descritas en el presente documento. Los ejemplos anteriores son solo a modo de ejemplo y, de este modo, no están destinados necesariamente a limitar la definición y/o significado del término controlador del sistema. En la realización a modo de ejemplo, el controlador del sistema 102 ejecuta un conjunto de instrucciones que se almacenan en uno o más elementos de almacenamiento, memorias o módulos para obtener al menos uno de obtener y analizar datos de detección. Los elementos de almacenamiento pueden darse en forma de fuentes de información o elementos de memoria física dentro del sistema analítico 100.

El conjunto de instrucciones puede incluir varios comandos que dan órdenes al sistema analítico 100 para realizar operaciones específicas tales como los métodos y procesos de las diversas realizaciones descritas en el presente documento. El conjunto de instrucciones puede darse en forma de un programa de *software*. Tal y como se usa en el presente documento, los términos "*software*" y "*firmware*" son intercambiables e incluyen cualquier programa informático almacenado en la memoria para su ejecución por un ordenador, incluyendo memoria RAM, memoria ROM, memoria EPROM, memoria EEPROM y memoria RAM no volátil (NVRAM). Los tipos de memoria anteriores son solo a modo de ejemplo y, de este modo, no limitan los tipos de memoria utilizables para el almacenamiento de un programa informático.

El *software* puede tener diversas formas, como *software* de sistema o *software* de aplicación. Asimismo, el *software* puede tener la forma de un grupo de programas separados o un módulo de programa dentro de un programa más grande o una parte de un módulo de programa. El *software* también puede incluir programación modular en forma de programación orientada a objetos. Después de obtener los datos de detección, los datos de detección pueden procesarse automáticamente por el sistema analítico 100, procesarse en respuesta a las entradas del usuario, o procesarse en respuesta a una solicitud realizada por otra máquina de procesamiento (por ejemplo, una solicitud remota a través de un enlace de comunicación).

El controlador del sistema 102 puede estar conectado a los otros componentes o subsistemas del sistema analítico 100 a través de enlaces de comunicación (indicados por líneas discontinuas). El controlador del sistema 102 también puede estar conectado comunicativamente a sistemas o servidores externos. Los enlaces de comunicación pueden ser cableados o inalámbricos. El controlador del sistema 102 puede recibir entradas o comandos del usuario, desde la interfaz de usuario 140. El dispositivo de entrada de usuario 144 puede incluir un teclado, un ratón, un panel de pantalla táctil y/o un sistema de reconocimiento de voz, y similares. De manera adicional, o como alternativa, el dispositivo de entrada de usuario 144 también puede ser la pantalla 142.

La figura 1 también ilustra un diagrama de bloques del controlador del sistema 102. En una realización, el controlador del sistema 102 incluye uno o más procesadores o módulos que pueden comunicarse entre sí. El controlador del sistema 102 se ilustra conceptualmente como un grupo de módulos, pero puede implementarse utilizando cualquier combinación de placas de *hardware* dedicadas, un procesador digital de señales, procesadores, etc. Como alternativa, el controlador del sistema 102 puede implementarse utilizando un PC listo para su uso con un único procesador o múltiples procesadores, con las operaciones funcionales distribuidas entre los procesadores. Como una opción adicional, los módulos descritos a continuación pueden implementarse utilizando una configuración híbrida en la que ciertas funciones modulares se realizan utilizando *hardware* dedicado, mientras que las funciones modulares restantes se realizan utilizando un PC estándar y similares. Los módulos también pueden implementarse como módulos de *software* dentro de una unidad de procesamiento.

El controlador del sistema 102 puede incluir una pluralidad de módulos 151-158 que se comunican con un módulo de control del sistema 150. El módulo de control del sistema 150 puede comunicarse con la interfaz de usuario 140. Aunque los módulos 151-158 se muestran como comunicación directa con el módulo de control del sistema 150, los módulos 151-158 también pueden comunicarse directamente entre sí, la interfaz de usuario 140 u otros sistemas. Es más, los módulos 151-158 pueden comunicarse con el módulo de control del sistema 150 a través de los otros módulos.

La pluralidad de módulos 151-158 incluye módulos de sistema 151-153 que se comunican con los subsistemas. El módulo de control fluidoico 151 puede comunicarse con el sistema de control fluidoico 134 para controlar las válvulas y los sensores de flujo de la red fluidoica 135 para controlar el flujo de uno o más fluidos a través de la red fluidoica 135. El módulo de almacenamiento de fluidos 152 puede notificar al usuario cuando los líquidos son bajos o cuando el depósito de residuos debe ser reemplazado. El módulo de almacenamiento de fluidos 152 también puede comunicarse con el módulo de control de temperatura 153 para que los fluidos puedan almacenarse a la temperatura deseada.

La pluralidad de módulos 151-158 también puede incluir un módulo de análisis de imagen 158 que recibe y analiza los datos de detección (por ejemplo, datos de imagen) del conjunto detector 108. Los datos de detección procesados pueden almacenarse para su posterior análisis o pueden transmitirse a la interfaz de usuario 140 para mostrar la información deseada al usuario. Los módulos de protocolo 155-157 se comunican con el módulo de control del sistema 150 para controlar la operación de los subsistemas cuando se realizan protocolos analíticos predeterminados. Los módulos de protocolo 155-157 pueden incluir conjuntos de instrucciones para dar órdenes al sistema analítico 100 para que realice operaciones específicas de acuerdo con protocolos predeterminados.

El módulo de protocolo 155 puede configurarse para emitir comandos para generar una muestra dentro del dispositivo fluidoico 112. Por ejemplo, el módulo de protocolo 155 puede dirigir el sistema de almacenamiento de fluidos 136 y el sistema de control de temperatura 138 para generar la muestra en un área de muestra. En una realización particular, el módulo de protocolo 155 puede emitir comandos para realizar la PCR de puente donde se forman grupos de amplicones clonados en áreas localizadas dentro de un canal (o carril) de una cubeta de lectura.

El módulo de protocolo 156 puede ser un módulo de secuenciación por síntesis (SBS) configurado para emitir varios comandos para realizar procesos de secuenciación por síntesis. En algunas realizaciones, el módulo de SBS 156 también puede procesar datos de detección. Después de generar los amplicones a través de la PCR de puente, el módulo de SBS 156 puede proporcionar instrucciones para linealizar o desnaturalizar los amplicones para hacer ADNmc y agregar un cebador de secuenciación de modo que el cebador de secuenciación pueda hibridarse con una secuencia universal que flanquea una región de interés. Cada ciclo de secuenciación extiende el ADNmc por una sola base y se logra mediante la ADN polimerasa modificada y una mezcla de cuatro tipos de entrega de nucleótidos que pueden recibir órdenes del módulo SBS 156. Los diferentes tipos de nucleótidos tienen etiquetas fluorescentes únicas, y cada nucleótido tiene un terminador reversible que permite que solo se produzca una incorporación de base única en cada ciclo. Después de agregar una sola base al ADNmc, el módulo de SBS 156 puede indicar una

etapa de lavado para eliminar los nucleótidos no incorporados haciendo fluir una solución de lavado a través de la cubeta de lectura. El módulo de SBS 156 puede dar órdenes adicionalmente al conjunto de fuente de excitación y al conjunto de detector para realizar una(s) sesión(ones) de obtención de imágenes para detectar la fluorescencia en cada uno de los cuatro canales (es decir, una para cada etiqueta fluorescente). Después de la obtención de la imagen, el módulo de SBS 156 puede ordenar la administración de un reactivo de desbloqueo para escindir químicamente la etiqueta fluorescente y el terminador del ADNmc. El módulo de SBS 156 puede indicar una etapa de lavado para eliminar el reactivo de desbloqueo y los productos de la reacción de desbloqueo. Puede seguirla otro ciclo de secuenciación similar. En tal protocolo de secuenciación, el módulo de SBS 156 puede ordenar al sistema de control fluidoico 134 que dirija un flujo de reactivo y soluciones enzimáticas a través del dispositivo fluidoico 112.

En algunas realizaciones, el módulo de SBS 157 puede configurarse para emitir varios comandos para realizar las etapas de un protocolo de pirosecuenciación. La pirosecuenciación detecta la liberación de pirofosfato inorgánico (PPi) a medida que se incorporan nucleótidos particulares en la cadena naciente (Ronaghi, M. et al. (1996) "Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release". *Analytical Biochemistry* 242(1), 84-9; Ronaghi, M. (2001) "Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing". *Genome Res.* 11(1), 3-11; Ronaghi, M. et al. (1998) "A sequencing method based on real-time pyrophosphate". *Science* 281(5375), 363; patente de EE. UU. n.º 6.210.891; patente de EE. UU. n.º 6.258.568 y patente de EE. UU. n.º 6.274.320. En pirosecuenciación, el PPi liberado se puede detectar al convertirse inmediatamente en trifosfato de adenosina (ATP) por la sulfúrilasa de ATP, y el nivel de ATP generado se detecta a través de fotones producidos por la luciferasa. En este caso, el dispositivo fluidoico 112 puede incluir millones de pocillos en los que cada pocillo tiene una sola microesfera de captura que tiene ADNmc amplificado por clonación sobre el mismo. Cada pocillo también puede incluir otras microesferas más pequeñas que, por ejemplo, pueden transportar enzimas inmovilizadas (por ejemplo, ATP sulfúrilasa y luciferasa) o facilitan mantener la microesfera de captura en el pocillo. El módulo de SBS 157 puede configurarse para emitir comandos al módulo de control fluidoico 151 para realizar ciclos consecutivos de fluidos que transportan un solo tipo de nucleótido (por ejemplo, primer ciclo: A; segundo ciclo: G; tercer ciclo: C; cuarto ciclo: T; quinto ciclo: A; sexto ciclo: G; séptimo ciclo: C; octavo ciclo: T; y así sucesivamente). Cuando se incorpora un nucleótido en el ADN, se libera pirofosfato, lo que provoca de ese modo una reacción en cadena en la que se genera un estallido de luz. El estallido de luz puede detectarse mediante un detector de muestras del conjunto detector. Los datos de detección pueden comunicarse al módulo de control del sistema 150, el módulo de análisis de imágenes 158 y/o el módulo de SBS 157 para procesamiento. Los datos de detección pueden almacenarse para su posterior análisis o pueden ser analizados por el controlador del sistema 102 y se puede enviar una imagen a la interfaz de usuario 140.

En algunas realizaciones, el usuario puede proporcionar entradas de usuario a través de la interfaz de usuario 140 para seleccionar un protocolo analítico para ser ejecutado por el sistema analítico 100. En otras realizaciones, el sistema analítico 100 puede detectar automáticamente el tipo de dispositivo fluidoico 112 que se ha insertado en el soporte del dispositivo 110 y confirmar con el usuario el protocolo analítico que se ha de ejecutar. Como alternativa, el sistema analítico 100 puede ofrecer un número limitado de protocolos analíticos que podrían ejecutarse con el tipo determinado de dispositivo fluidoico 112. El usuario puede seleccionar el protocolo analítico deseado, y el sistema analítico 100 puede realizar el protocolo analítico seleccionado basándose en instrucciones preprogramadas.

Las figuras 2 y 3 ilustran una estación de trabajo 160 formada de conformidad con una realización que está configurada para el análisis biológico y químico de una muestra. Tal y como se muestra, la estación de trabajo 160 está orientada con respecto a los ejes X, Y y Z perpendiculares entre sí. En la realización ilustrada, una fuerza gravitacional g se extiende en paralelo al eje Z. La estación de trabajo 160 puede incluir un alojamiento 162 de estación de trabajo (o carcasa de estación de trabajo) que se muestra con transparencias en las figuras 2 y 3. El alojamiento 162 está configurado para contener los diversos elementos de la estación de trabajo 160. Por ejemplo, la estación de trabajo 160 puede incluir elementos similares a los descritos anteriormente con respecto al sistema analítico 100 (figura 1). Tal y como se muestra, la estación de trabajo 160 tiene una plataforma óptica 164 que tiene una pluralidad de componentes ópticos montados en la misma. Los componentes ópticos pueden ser parte de un conjunto óptico, tal como el conjunto óptico 602 descrito con referencia a la figura 38, entre otras. La plataforma óptica 164 puede tener una posición fija con respecto al alojamiento 162.

La estación de trabajo 160 también puede incluir una plataforma de muestra 166 que está acoplada de forma móvil a la plataforma óptica 164. La plataforma de muestra 166 puede tener una plataforma deslizante 168 que soporta un dispositivo fluidoico sobre la misma que tiene una muestra de interés. En la realización ilustrada, el dispositivo fluidoico es el dispositivo fluidoico 300 que se describe con mayor detalle a continuación. La plataforma 168 está configurada para deslizarse con respecto a la plataforma óptica 166 y, más específicamente, con respecto a una lente de obtención de imágenes del conjunto óptico 602. Con este fin, la plataforma 168 puede deslizarse bidireccionalmente a lo largo del eje X para que el dispositivo fluidoico 300 pueda posicionarse en la plataforma de muestra 166 y para que la lente de obtención de imágenes pueda deslizarse sobre el dispositivo fluidoico 300 para obtener imágenes de la muestra en el mismo. En otras realizaciones, la plataforma 168 puede ser estacionaria y la plataforma de muestra 166 puede deslizarse bidireccionalmente a lo largo del eje X para posicionar el dispositivo fluidoico 300 con respecto a una lente de obtención de imágenes del conjunto óptico 602. De este modo, la plataforma y la plataforma de muestra pueden moverse entre sí debido al movimiento de la plataforma de muestra, de la plataforma, o ambas.

También, como se muestra, la estación de trabajo 160 puede incluir una interfaz de usuario 172, un sistema

informático 174 (figura 2) y unidades de almacenamiento de fluidos 176 y 178 (figura 4). La interfaz de usuario 172 puede ser una pantalla táctil que está configurada para mostrar información a un usuario y también recibir entradas de usuario. Por ejemplo, la pantalla táctil puede recibir comandos para realizar protocolos analíticos predeterminados o recibir consultas del usuario. El sistema informático 174 puede incluir procesadores y módulos, tales como el controlador del sistema 102 y los módulos 151-158 descritos con referencia a la figura 1. Las unidades de almacenamiento de fluido 176 y 178 pueden ser parte de un sistema de almacenamiento de fluido más grande. La unidad de almacenamiento de fluidos 176 puede servir para recoger los residuos que resultan de realizar los análisis y la unidad de almacenamiento de fluidos 178 puede incluir una disolución amortiguadora.

La figura 4 es un diagrama de una red fluidica 552 que puede usarse en la estación de trabajo 160 (figura 2). Tal y como se usa en el presente documento, los fluidos pueden ser líquidos, geles, gases o una mezcla de los mismos. Es más, un fluido puede ser una mezcla de dos o más fluidos. La red fluidica 552 puede incluir una pluralidad de componentes fluidicos (por ejemplo, líneas de fluido, bombas, cubetas de lectura u otros dispositivos fluidicos, colectores, depósitos) configurados para que uno o más fluidos fluyan a su través. Tal y como se muestra, la red fluidica 552 incluye una pluralidad de componentes fluidicos 553-561 interconectados a través de líneas de fluido (indicadas mediante líneas continuas). En la realización ilustrada, la red fluidica 552 incluye un recipiente de disolución amortiguadora 553, una bandeja de reactivos 554, una válvula de múltiples orificios 555, una válvula de derivación 556, un sensor de caudal 557, una cubeta de lectura 558, otro sensor de caudal 559, una bomba 560 y un depósito de residuos 561. Las direcciones de flujo de fluido se indican mediante flechas a lo largo de las líneas de fluido. Además de los componentes fluidicos 553-561, la red fluidica también puede incluir otros componentes fluidicos.

La bandeja de reactivos 554 puede ser similar a la bandeja de componentes de reacción (o unidad de almacenamiento de componentes de reacción) 1020 descrita con mayor detalle a continuación. La bandeja 1020 puede incluir varios recipientes (por ejemplo, viales o tubos) que contienen componentes de reacción para realizar pruebas analíticas con las realizaciones descritas en el presente documento. La operación de la válvula de múltiples orificios 555 puede controlarse mediante un sistema analítico, tal como el sistema analítico 100, para hacer fluir selectivamente diferentes fluidos, incluyendo sus mezclas, a la cubeta de lectura 558. La cubeta de lectura 558 puede ser la cubeta de lectura 200 o el dispositivo fluidico 300, que se describen con mayor detalle a continuación, u otros dispositivos fluidicos adecuados.

Las figuras 5-60, que se describen con mayor detalle más adelante, ilustran varios elementos (por ejemplo, componentes, dispositivos, conjuntos, sistemas y similares) y métodos que pueden usarse con la estación de trabajo 160. Estos elementos pueden cooperar entre sí para obtener imágenes de una muestra, analizar los datos de detección y proporcionar información a un usuario de la estación de trabajo 160. Sin embargo, los siguientes elementos y métodos también se pueden utilizar de forma independiente, en otros aparatos, o con otros aparatos. Por ejemplo, la cubeta de lectura 200 y el dispositivo fluidico 300 pueden usarse en otros sistemas analíticos. El conjunto óptico 602 (y sus elementos) pueden usarse para examinar otros artículos, tales como microcircuitos. Adicionalmente, el soporte del dispositivo 400 puede usarse para contener otros dispositivos fluidicos, tales como dispositivos de nanolaboratorio. Los sistemas analíticos con estos dispositivos pueden incluir o no un conjunto óptico para detectar las reacciones deseadas.

Las figuras 5-7 ilustran una cubeta de lectura 200 formada de conformidad con una realización. Tal y como se muestra en las figuras 5-7, la cubeta de lectura 200 está orientada en relación con los ejes X, Y y Z. La cubeta de lectura 200 está configurada para contener una muestra de interés 205 en un canal de flujo 206. La muestra 205 se ilustra como una pluralidad de grupos de ADN de los que se pueden obtener imágenes durante un protocolo de SBS, pero se pueden usar otras muestras en realizaciones alternativas. Aunque solo se ilustra el único canal 206 de flujo en forma de U, realizaciones alternativas pueden incluir cubetas de lectura que tienen múltiples canales de flujo con trayectorias de formas diferentes. La cubeta de lectura 200 puede estar en comunicación de fluido con un sistema fluidico (no mostrado) que está configurado para suministrar reactivos a la muestra 205 en el canal de flujo 206. En algunas realizaciones, la muestra 205 puede proporcionar características detectables (por ejemplo, a través de fluorescencia o quimioluminiscencia) después de que ocurran las reacciones deseadas. Por ejemplo, la cubeta de lectura 200 puede tener una o más áreas o regiones de muestra (es decir, áreas o regiones donde se encuentra la muestra 205) desde donde se emiten las señales ópticas. En algunas realizaciones, la cubeta de lectura 200 también puede usarse para generar la muestra 205 para realizar un análisis biológico o químico. Por ejemplo, la cubeta de lectura 200 se puede usar para generar los grupos de ADN antes de realizar el protocolo de SBS.

Tal y como se muestra en las figuras 5-7, la cubeta de lectura 200 puede incluir una primera capa 202 y una segunda capa 204 que están fijadas conjuntamente y definen el canal de flujo 206 entre medias. La primera capa 202 tiene una superficie de montaje 208 y una superficie externa o exterior 210 (figuras 5 y 6). Las superficies de montaje y exterior 208 y 210 se enfrentan en direcciones opuestas a lo largo del eje Z y definen un espesor T_1 (figuras 5 y 6) entre medias. El espesor T_1 es sustancialmente uniforme a lo largo de un plano XY, pero puede variar en realizaciones alternativas. La segunda capa 204 tiene una superficie de canal 212 (figura 6) y una superficie externa o exterior 214. Las superficies de canal y exterior 212 y 214 indican en direcciones opuestas a lo largo del eje Z y definen un espesor T_2 (figura 6) entre medias.

Es más, como se muestra en la figura 5, la primera capa 202 tiene una dimensión o longitud L_1 medida a lo largo del eje X y otra dimensión o ancho W_1 medida a lo largo del eje Y. En algunas realizaciones, la cubeta de lectura 200 puede caracterizarse como un microdispositivo. Los microdispositivos pueden ser difíciles de sostener o mover por las manos de un individuo. Por ejemplo, la longitud L_1 de la cubeta de lectura 200 puede tener aproximadamente 5 100 mm, o aproximadamente 50 mm, o menos. En realizaciones particulares, la longitud L_1 es de unos 30 mm o menos. En algunas realizaciones, el ancho W_1 puede ser de unos 35 mm, o de unos 25 mm o menos o, más particularmente, el ancho W_1 puede ser de unos 15 mm o menos. Adicionalmente, una altura combinada o total H_T que se muestra en la figura 7 (por ejemplo, una suma de espesores T_1 y T_2) puede ser de aproximadamente 10 mm, o aproximadamente 5 mm o menos. Más específicamente, la altura H_T puede ser de aproximadamente 2 mm o 10 aproximadamente 1,5 mm o menos.

La cubeta de lectura 200 incluye bordes 231-234 que son lineales en la realización ilustrada. Los bordes 231 y 233 están espaciados por el ancho W_1 y se extienden por la longitud L_1 de la cubeta de lectura 200. Los bordes 232 y 234 están espaciados por la longitud L_1 y se extienden a lo largo del ancho W_1 . También, como se muestra, 15 la segunda capa 204 puede tener una dimensión o longitud L_2 medida a lo largo del eje X y otra dimensión o ancho W_2 medida a lo largo del eje Y. En la realización ilustrada, los bordes 231-234 definen un perímetro de la cubeta de lectura 200 y se extienden a lo largo de un plano de cubeta común que se extiende en paralelo al plano XY. También, como se muestra, la segunda capa 204 puede tener bordes 241-244 que están orientados de manera similar a los bordes 231-234 tal y como se muestra en la figura 5. 20

En la realización ilustrada, el ancho W_1 es sustancialmente mayor que el ancho W_2 , y la segunda capa 204 se posiciona solo en una porción de la superficie de montaje 208. Por tanto, la superficie de montaje 208 incluye porciones de agarre expuestas 208A y 208B en lados opuestos de la segunda capa 204. El ancho W_2 se extiende 25 entre las porciones de agarre 208A y 208B. La cubeta de lectura 200 también puede tener lados de cubeta 256 y 258 que indican en direcciones opuestas a lo largo del eje Z. En la realización ilustrada, el lado de cubeta 256 incluye las porciones de agarre 208A y 208B y la superficie exterior 214, y el lado de cubeta 258 incluye la superficie exterior 210. También, como se muestra, la cubeta de lectura 200 puede extenderse longitudinalmente entre los extremos opuestos de cubeta primero 246 y segundo 248. En la realización ilustrada, los bordes 232 y 242 están sustancialmente alineados entre sí en el primer extremo de la cubeta 246, y los bordes 234 y 244 están 30 sustancialmente alineados entre sí en el segundo extremo opuesto de cubeta 248.

Tal y como se muestra en la figura 6, la segunda capa 204 tiene al menos una porción ranurada 216 que se extiende a lo largo de la superficie de canal 212. En la realización ilustrada, la superficie de canal 212 está grabada para formar la porción ranurada 216, pero la parte ranurada 216 puede estar formada por otros procesos, como mediante 35 mecanizado de la superficie de canal 212. Para ensamblar la cubeta de lectura 200, la superficie de canal 212 de la segunda capa 204 se monta y se fija a la superficie de montaje 208 de la primera capa 202. Por ejemplo, las superficies de canal y de montaje 212 y 208 pueden unirse entre sí usando un adhesivo (por ejemplo, resina activada por luz) que evita fugas de la cubeta de lectura 200. En otras realizaciones, las superficies de canal y de montaje 212 y 208 pueden fijarse entre sí mediante otros adhesivos o interbloquearse mecánicamente y/o 40 sostenerse conjuntamente. De este modo, la primera capa 202 está configurada para cubrir la porción ranurada 216 de la segunda capa 204 para formar el canal de flujo 206. En la realización ilustrada, la porción ranurada 216 puede ser una sola ranura continua que se extiende sustancialmente a lo largo de la longitud L_2 hacia el primer extremo, se curva y luego se extiende sustancialmente por la longitud L_2 hacia el segundo extremo. De este modo, el canal de flujo 206 puede tener sustancialmente forma de U. 45

En las figuras 5-7, la muestra 205 se muestra como situada solo a lo largo de la superficie de montaje 208. Sin embargo, en otras realizaciones, la muestra 205 puede situarse en cualquier superficie que defina el canal de flujo 206. Por ejemplo, la muestra 205 también puede situarse en la superficie coincidente 212 de la porción ranurada 216 que define parcialmente el canal de flujo 206. 50

En la realización ilustrada, el canal de flujo 206 puede incluir una pluralidad de segmentos de canal 250-252. Los diferentes segmentos de canal pueden tener diferentes dimensiones con respecto al segmento de canal inmediatamente aguas arriba o aguas abajo. En la realización ilustrada, el canal de flujo 206 puede incluir un segmento de canal 250, que también puede denominarse segmento de obtención de imágenes 250. El segmento de 55 canal 250 puede tener un área de muestra que está configurada para obtener imágenes mediante un sistema de obtención de imágenes (no mostrado). El canal de flujo 206 también puede tener segmentos de canal 251 y 252, que también pueden denominarse segmentos de no obtención de imágenes 250 y 252. Tal y como se muestra, los segmentos de canal 250 y 252 se extienden en paralelo entre sí a través de la cubeta de lectura 200. Los segmentos de canal 251 y 252 del canal de flujo 206 pueden estar dimensionados y conformados con respecto al segmento de canal 250 para controlar el flujo de fluido y gases que pueden fluir a su través. 60

Por ejemplo, la figura 7 también ilustra las secciones transversales C_1 - C_3 de los segmentos de canal 250-252, respectivamente, que se toman en perpendicular a una dirección de flujo F_1 . En algunas realizaciones, las secciones transversales C_1 - C_3 pueden tener un tamaño diferente (es decir, diferentes áreas de sección transversal) para controlar el flujo de fluido a través del canal de flujo 206. Por ejemplo, la sección transversal C_1 es de mayor tamaño que las secciones transversales C_2 y C_3 . Más específicamente, los segmentos de canal 250-252 del canal de flujo 65

206 pueden tener una altura sustancialmente igual H_1 medida entre la porción ranurada 216 de la superficie de canal 212 (figura 6) y la superficie de montaje 208. Sin embargo, los segmentos de canal 250-252 del canal de flujo 206 pueden tener diferentes anchos W_3 - W_5 , respectivamente. El ancho W_3 es mayor que los anchos W_4 y W_5 . El segmento de canal 251 puede constituir un segmento curvado o acodado que se une de manera fluidica a los segmentos de canal 250 y 252. La sección transversal C_3 es más pequeña que las secciones transversales C_1 y C_2 . Por ejemplo, el ancho W_5 es menor que los anchos W_3 y W_4 .

La figura 8 es una vista ampliada del segmento curvado 251 y porciones de los segmentos de canal 250 y 252. Tal y como se ha descrito anteriormente, los segmentos de canal 250 y 252 pueden extenderse en paralelo entre sí. Dentro del canal de flujo 206, puede ser deseable tener un flujo uniforme a través del área de la muestra. Por ejemplo, el fluido puede incluir porciones de corriente F_2 - F_4 . Las dimensiones de los segmentos de canal 250-252 pueden configurarse de modo que las porciones de flujo F_2 - F_4 tengan caudales sustancialmente iguales en el área de la muestra. En dichas realizaciones, diferentes secciones o porciones de la muestra 205 (figura 5) pueden tener una cantidad de tiempo sustancialmente igual para reaccionar con los componentes de reacción dentro del fluido.

Con este fin, el segmento curvado 251 del canal de flujo 206 puede tener un contorno no continuo que se une de forma fluidica a los segmentos de canal 250 y 252. Por ejemplo, tal y como se muestra en la figura 8, el segmento curvado 251 puede incluir una porción cónica 270, una porción intermedia 276 y una porción aguas abajo 278. Tal y como se muestra, la porción cónica 270 tiene un ancho W_{5A} que se reduce gradualmente de tamaño. Más específicamente, el segmento curvado 251 puede incluir paredes laterales 272 y 274 que se extienden hacia dentro la una hacia la otra en un ángulo sustancialmente igual. La porción intermedia 276 se curva desde la porción cónica 270 hasta la porción aguas abajo 278. La porción intermedia 276 tiene un ancho W_{5B} que se reduce de tamaño y luego comienza a aumentar de tamaño. La porción aguas abajo 278 tiene un ancho sustancialmente uniforme W_{5C} a lo largo y se extiende a lo largo de una trayectoria sustancialmente lineal desde la porción intermedia 276 hasta el segmento de canal 252. Dicho de otra forma, las paredes laterales 272 y 274 pueden extenderse en paralelo entre sí a lo largo de la porción aguas abajo 278.

Volviendo a la figura 7, la cubeta de lectura 200 incluye orificios de entrada y salida 222 y 224, respectivamente. Los orificios de entrada y salida 222 y 224 se forman solo a través de la segunda capa 204. Sin embargo, en realizaciones alternativas, los orificios de entrada y salida 222 y 224 pueden formarse solo a través de la primera capa 202 o a través de ambas capas 202 y 204. El canal de flujo 206 está en comunicación de fluido con y se extiende entre los orificios de entrada y salida 222 y 224. En realizaciones particulares, los orificios de entrada y salida 222 y 224 se encuentran próximos entre sí en el extremo de cubeta 248 de la cubeta de lectura 200 (o cerca de los bordes 234 y 244). Por ejemplo, un espaciado 282 que separa los orificios de entrada y salida 222 y 224 puede ser aproximadamente igual al ancho W_3 . Más específicamente, el espaciado 282 puede ser de aproximadamente 3 mm, aproximadamente 2 mm o menos. Adicionalmente, los segmentos de canal 250 y 252 pueden estar separados por un espaciado 280. El espaciado 280 puede ser menor que el ancho W_3 del segmento de canal 250 o, más particularmente, menor que el ancho W_4 del segmento de canal 252. De este modo, una trayectoria del canal de flujo 206 puede tener sustancialmente forma de U y, en la realización ilustrada, tener un contorno no continuo a lo largo del segmento curvado 251.

En realizaciones alternativas, el canal de flujo 206 puede tener varias trayectorias de manera que los orificios de entrada y salida 222 y 224 tengan ubicaciones diferentes en la cubeta de lectura 200. Por ejemplo, el canal de flujo puede formar un solo carril que se extiende desde el orificio de entrada en un extremo de la cubeta de lectura hasta el orificio de salida en el extremo opuesto de la cubeta de lectura.

Con respecto a la figura 6, en algunas realizaciones, el espesor T_2 (figura 6) de la segunda capa 204 es sustancialmente uniforme a lo largo de la porción de obtención de imágenes 250. El espesor uniforme T_2 a lo largo de la porción de obtención de imágenes 250 puede configurarse para transmitir señales ópticas a su través. Adicionalmente, el espesor T_1 de la primera capa 202 es sustancialmente uniforme a lo largo de la porción de obtención de imágenes 250 y está configurado para permitir la transferencia uniforme de energía térmica a través del canal de flujo 206.

Las figuras 9-11 ilustran un dispositivo fluidico 300 formado de conformidad con una realización. Con fines ilustrativos, el dispositivo fluidico 300 está orientado con respecto a los ejes X, Y y Z perpendiculares entre sí se muestran en las figuras 9 y 10. Las figuras 9 y 10 son vistas en perspectiva del dispositivo fluidico 300. Tal y como se muestra en las figuras 9 y 10, el dispositivo fluidico 300 incluye un cartucho (o portador de cubeta de lectura) 302 y la cubeta de lectura 200. El cartucho 302 está configurado para sostener la cubeta de lectura 200 y facilitar la orientación de la cubeta de lectura 200 para una sesión de obtención de imágenes.

En algunas realizaciones, el dispositivo fluidico 300 y el cartucho 302 pueden ser extraíbles de manera que el cartucho 302 pueda extraerse de un sistema de obtención de imágenes (no mostrado) por un individuo o máquina sin dañar el dispositivo fluidico 300 o el cartucho 302. Por ejemplo, el cartucho 302 puede configurarse para insertarse y extraerse repetidamente en el sistema de obtención de imágenes sin dañar el cartucho 302 o hacer que el cartucho 302 no sea adecuado para su propósito previsto. En algunas realizaciones, el dispositivo fluidico 300 y el cartucho 302 pueden estar dimensionados y conformados para que un individuo los pueda manipular.

Adicionalmente, el dispositivo fluídico 300 y el cartucho 302 pueden estar dimensionados y conformados para ser transportados por un sistema automatizado.

5 Tal y como se muestra en las figuras 9 y 10, el cartucho 302 puede incluir una carcasa o armazón portador 304 y un miembro de cubierta 306 que está acoplado a la carcasa 304. La carcasa 304 tiene una carcasa o lados de soporte 303 y 305 que indican en direcciones opuestas a lo largo del eje Z y tienen una altura H_2 (mostrada en la figura 11) que se extiende entre medias. Tal y como se muestra en la figura 9, la carcasa 304 incluye un miembro de puente 324 en un extremo de carga 316 del dispositivo fluídico 300 y un miembro de base 326 en un extremo receptor opuesto 318 del dispositivo fluídico 300. La carcasa 304 también incluye un par de extensiones de pata espaciadas 10 328 y 330 que se extienden entre el puente y los miembros de base 324 y 326. El miembro de puente 324 se extiende entre y se une a las extensiones de pata 328 y 330. El miembro de puente 324 puede incluir un rebaje 321 (mostrado en la figura 10) que se abre a un exterior del dispositivo fluídico 300. Tal y como se muestra en la figura 9, las extensiones de pata 328 y 330 pueden tener una pluralidad de miembros de agarre 371-374 que están configurados para agarrar el lado de cubeta 256 de la cubeta de lectura 200.

15 Es más, como se muestra en la figura 9, el dispositivo fluídico 300 puede tener una ventana de dispositivo 315 que pase completamente a través del cartucho 302 a lo largo del eje Z. En la realización ilustrada, la ventana del dispositivo 315 está sustancialmente enmarcada por el miembro de puente 324, el miembro de cubierta 306 y las extensiones de pata 328 y 330. La ventana del dispositivo 315 incluye un espacio de recepción 308 y una pluralidad de rebajes 320 y 322 que están inmediatamente adyacentes al espacio de recepción 308. El espacio de recepción 20 308 está configurado para recibir la cubeta de lectura 200. Cuando la cubeta de lectura 200 se posiciona dentro del espacio de recepción 308, la cubeta de lectura 200 está expuesta a un exterior del dispositivo fluídico 300 de tal manera que la cubeta de lectura 200 puede verse o acoplarse directamente a lo largo del lado de la carcasa 303 y también del lado de la carcasa 305. Por ejemplo, el lado de cubeta 258 (también mostrado en la figura 11) que indica en una dirección opuesta a lo largo del eje Z en relación con el lado de cubeta 256. El lado de cubeta 256 puede ser visto por el sistema de obtención de imágenes o directamente conectarse por otro componente a lo largo del lado de la carcasa 303. De igual manera, el lado de cubeta 258 puede ser visto por el sistema de obtención de imágenes o directamente conectarse por otro componente a lo largo del lado de la carcasa 305.

30 Con respecto a las figuras 9 y 10, el miembro de cubierta 306 puede incluir un cuerpo de cubierta 340 y una junta 342 que están acoplados entre sí. La junta 342 incluye pasos de entrada y salida 346 y 344 (mostrados en la figura 9) que se encuentran próximos entre sí. En la realización ilustrada, el cuerpo de la cubierta 340 y la junta 342 están moldeados conjuntamente en una estructura unitaria. Cuando se forma, el cuerpo de la cubierta 340 y la junta 342 pueden tener diferentes propiedades compresibles. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la junta 342 puede comprender un material que es más compresible que el material del cuerpo de la cubierta 340. Sin embargo, en realizaciones alternativas, el cuerpo de la cubierta 340 y la junta 342 pueden ser partes separadas que están acopladas entre sí (por ejemplo, mecánicamente o usando un adhesivo). En otras realizaciones, el cuerpo de la cubierta 340 y la junta 342 pueden ser diferentes porciones o regiones de una sola estructura continua.

40 El miembro de cubierta 306 puede estar acoplado de forma móvil a la cubierta 304. Por ejemplo, el miembro de cubierta 306 puede estar acoplado de manera giratoria al miembro de base 326 de la carcasa 304. En dichas realizaciones, la junta 342 puede girar alrededor de un eje de rotación R_1 entre una posición montada (mostrada en la figura 9) y una posición desenganchada (mostrada en la figura 10). En otras realizaciones en las que el miembro de cubierta 306 está acoplado de forma móvil a la carcasa 304, el miembro de cubierta 306 puede ser desmontable respecto de la carcasa 304. Por ejemplo, cuando se une a la carcasa 304, el miembro de cubierta desmontable puede estar en una posición montada que es similar a la posición montada tal y como se muestra en la figura 9. Cuando no está unido a la carcasa 304, el miembro de cubierta desmontable puede extraerse completamente en una posición desenganchada.

50 Es más, como se muestra en la figura 10, la carcasa 304 puede definir una cavidad de cartucho 338 (figura 10) que es accesible cuando el miembro de cubierta 306 está en la posición desenganchada. En algunas realizaciones, un transmisor de identificación 336 puede posicionarse dentro de la cavidad del cartucho 338. El transmisor de identificación 336 está configurado para comunicar información sobre la cubeta de lectura 200 a un lector. Por ejemplo, el transmisor de identificación 336 puede ser una etiqueta de identificación por radiofrecuencia. La información proporcionada por el transmisor de identificación 336 puede, por ejemplo, identificar la muestra en la cubeta de lectura 200, un gran número de la cubeta de lectura o muestra, una fecha de fabricación y/o el protocolo analítico que se realizará cuando la cubeta de lectura 200 se inserte en el sistema de obtención de imágenes. El transmisor de identificación 336 también puede comunicar otra información.

60 La figura 11 es una sección transversal del dispositivo fluídico 300 visto a lo largo del eje Y. En algunas realizaciones, el espacio de recepción 308 está dimensionado y conformado en relación con la cubeta de lectura 200 de modo que la cubeta de lectura 200 se retenga en el espacio, pero al menos algunas configuraciones pueden flotar en su interior. Tal y como se usa en el presente documento, el término "flotar" y términos similares incluyen el componente al que se le permite moverse una distancia limitada en al menos una dirección (por ejemplo, a lo largo de los ejes X, Y o Z). Por ejemplo, la cubeta de lectura 200 puede ser capaz de desplazarse dentro del espacio de recepción 308 a lo largo del plano XY. La cubeta de lectura 200 también puede ser capaz de moverse en una

dirección a lo largo del eje Z dentro del espacio de recepción 308. Adicionalmente, la cubeta de lectura 200 también puede ser capaz de girar ligeramente dentro del espacio de recepción 308. En realizaciones particulares, la carcasa 304 permite que la cubeta de lectura 200 se desplace, se mueva y gire ligeramente dentro del espacio de recepción 308 con respecto a cualquiera de los ejes X, Y y Z.

5 En algunas realizaciones, el espacio de recepción 308 también puede caracterizarse como el espacio en el que el dispositivo fluídico 300 permite que la cubeta de lectura 200 se mueva libremente dentro cuando el dispositivo fluídico 300 está sosteniendo la cubeta de lectura 200. De este modo, las dimensiones del espacio de recepción 308 pueden basarse en las posiciones de las superficies de referencia del dispositivo fluídico 300 que pueden engancharse directamente a la cubeta de lectura 200. Las superficies de referencia pueden ser superficies de la carcasa 304 o del miembro de cubierta 306, incluida la junta 342. Por ejemplo, la figura 11 ilustra una pluralidad de superficies de referencia 381-387. Las superficies de referencia 381 y 382 de los miembros de agarre 371 y 372, respectivamente, y la superficie de referencia 383 de la junta 342 pueden limitar el movimiento de la cubeta de lectura 200 más allá de un nivel predeterminado cuando la cubeta de lectura 200 se mantiene dentro del espacio de recepción 308. La superficie de referencia 384 de la junta 342 y la superficie de referencia 385 del miembro de puente 324 pueden limitar el movimiento de la cubeta de lectura 200 a lo largo del plano XY. Adicionalmente, las superficies de referencia 386 y 387 del miembro de puente 324 y el miembro de cubierta 306, respectivamente, también pueden limitar el movimiento de la cubeta de lectura 200 a lo largo del eje Z. Sin embargo, las superficies de referencia 381-387 son solo a modo de ejemplo y el dispositivo fluídico 300 puede tener otras superficies de referencia que limitan el movimiento de la cubeta de lectura 200.

Para ensamblar el dispositivo fluídico 300, la cubeta de lectura 200 puede cargarse en el espacio de recepción 308. Por ejemplo, la cubeta de lectura 200 puede avanzar hacia la ventana del dispositivo 315 a lo largo del lado de la carcasa 305. El borde 234 (figura 5) puede hacerse avanzar entre los miembros de agarre 372 y 373 y la junta 342. El lado de la cubeta 256 puede girarse entonces hacia los miembros de agarre 371-374 de modo que los miembros de agarre 371-374 interactúen con el lado de la cubeta 256. El borde 232 (figura 5) puede entonces moverse hacia el miembro de puente 324 y, más específicamente, la superficie de referencia 385 del miembro de puente 324. En algunas realizaciones, el miembro de puente 324 puede desviarse o doblarse para proporcionar más espacio para posicionar el extremo de la cubeta 246 (figura 5) sobre el mismo. Cuando la cubeta de lectura 200 se carga en el cartucho 302, la carcasa 304 y el miembro de cubierta 306 pueden agarrar eficazmente el perímetro de la cubeta de lectura 200 de manera que la cubeta de lectura 200 esté confinada para moverse solo dentro del espacio de recepción 308.

En realizaciones alternativas, el extremo de la cubeta 246 puede insertarse primero posicionado por el miembro de puente 324 y luego la junta 342. En otras realizaciones, la cubeta de lectura 200 puede acercarse al lado de la carcasa 303. Los miembros de agarre 371-374 pueden tener superficies cónicas o biseladas que permiten que la cubeta de lectura 200 se encaje en su posición dentro del espacio de recepción 308.

Antes, después o durante la carga de la cubeta de lectura 200, el miembro de cubierta 306 puede moverse a la posición desenganchada para que el transmisor de identificación 336 (figura 10) pueda posicionarse con la cavidad del cartucho 338 (figura 10). Cuando la junta 342 está en la posición montada, los pasos de entrada y salida 346 y 344 pueden tener una ubicación y orientación predeterminadas con respecto a la carcasa 304 y el espacio de recepción 308. La junta 342 puede montarse sobre la cubeta de lectura 200 a lo largo de una porción expuesta de la cubeta de lectura 200 (es decir, el lado de la cubeta 256). Los pasos de entrada y salida 346 y 344 pueden estar generalmente alineados con los orificios de entrada y salida 224 y 222 (figura 5).

Sin embargo, debe observarse que el dispositivo fluídico ilustrado 300 es solo una realización particular, y el dispositivo fluídico 300 puede tener diferentes configuraciones en realizaciones alternativas. Por ejemplo, en realizaciones alternativas, la cubeta de lectura 200 puede no exponerse al exterior del dispositivo fluídico 300 a lo largo de cada uno de los lados de carcasa 303 y 305. En su lugar, la cubeta de lectura 200 puede estar expuesta al exterior a lo largo de solo uno de los lados de carcasa (por ejemplo, el lado de la carcasa 303). Adicionalmente, en realizaciones alternativas, el miembro de cubierta 306 puede no estar acoplado de manera giratoria a la carcasa 304. Por ejemplo, el miembro de cubierta 306 puede ser completamente desmontable.

Las figuras 12-15 ilustran dispositivos fluídicos 900 y 920 formados de conformidad con realizaciones alternativas que también pueden usarse en sistemas analíticos, tales como el sistema analítico 100 (figura 1) y la estación de trabajo 160 (figura 2). Los dispositivos fluídicos 900 y 920 pueden incluir características similares a las del dispositivo fluídico 300. Por ejemplo, tal y como se muestra, en las figuras 12 y 13, el dispositivo fluídico 900 puede incluir un cartucho (o portador de cubeta de lectura) 902 y la cubeta de lectura 200. El cartucho 902 está configurado para sostener la cubeta de lectura 200 y facilitar la orientación de la cubeta de lectura 200 para una sesión de obtención de imágenes. El cartucho 902 incluye una carcasa 904 y un miembro de cubierta 906 que está montado de forma móvil en la carcasa 904. El miembro de cubierta 906 está en la posición montada en la figura 12 y en la posición desacoplada en la figura 13.

Tal y como se muestra también en las figuras 12 y 13, el dispositivo fluídico 900 puede incluir un miembro de sellado 910 que cubre los orificios de entrada y salida 222 y 224 (figura 13) de la cubeta de lectura 200. En algunas

realizaciones, el miembro de sellado 910 está configurado para facilitar la retención de fluido dentro del canal de flujo 206 de modo que la muestra 205 (figura 5) dentro del canal de flujo 206 permanezca en un entorno fluido. Sin embargo, en algunas realizaciones, el miembro de sellado 910 puede configurarse para evitar que entren materiales no deseados en el canal de flujo 206. Tal y como se muestra en las figuras 12 y 13, el miembro de sellado 910 es un solo trozo de cinta que se extiende entre los extremos de la cubeta 246 y 248 (figura 13). Una porción sobresaliente 912 puede extenderse lejos del extremo de la cubeta 246. En realizaciones alternativas, el miembro de sellado 910 puede ser más de un trozo de cinta (por ejemplo, un trozo de cinta para cada uno de los orificios de entrada y salida 222 y 224) o el miembro de sellado 910 pueden ser otros elementos capaces de cubrir los orificios de entrada y salida 222 y 224. Por ejemplo, el miembro de sellado 910 podría incluir tapones.

En algunas realizaciones, el miembro de sellado 910 cubre los orificios de entrada y salida 222 y 224 cuando el dispositivo fluido 900 no está montado en un sistema analítico. Por ejemplo, el miembro de sellado 910 puede usarse cuando el dispositivo fluido 900 se está almacenando o transportando, o cuando una muestra se está desarrollando o generando dentro de la cubeta de lectura 200. En tales circunstancias, el miembro de sellado 910 se puede asegurar a la cubeta de lectura 200 y la carcasa 904 tal y como se muestra en la figura 13. Más específicamente, el miembro de sellado 910 puede acoplarse y extenderse a lo largo del lado de la cubeta 256 y cubrir los orificios de entrada y salida 222 y 224. El miembro de sellado 910 también puede acoplarse a un miembro de base 914 de la carcasa 904. El miembro de cubierta 906 se puede mover entonces a la posición montada tal y como se muestra en la figura 12, de modo que el miembro de sellado 910 se intercale entre los orificios de entrada y salida 222 y 224 y el miembro de cubierta 906. El miembro de cubierta 906 puede facilitar evitar que el miembro de sellado 910 se retire accidentalmente. En realizaciones alternativas, el miembro de sellado 910 puede cubrir los pasos de entrada y salida 916 y 918 del miembro de cubierta 906.

Las figuras 14 y 15 ilustran el dispositivo fluido 920, que también puede tener características similares a los dispositivos fluidos 300 y 900. Tal y como se muestra, el dispositivo fluido 920 incluye un cartucho (o portador de cubeta de lectura) 922 y la cubeta de lectura 200. El cartucho 922 incluye una carcasa 924 y un miembro de cubierta 925 que está montado de forma móvil en la carcasa 924. El miembro de cubierta 925 solo se muestra en la posición montada en las figuras 14 y 15. La carcasa 924 y el miembro de cubierta 925 pueden ser similares a las carcasas 204 y 904 y al miembro de cubierta 306 y 906 descritos anteriormente.

Sin embargo, la carcasa 924 también puede incluir proyecciones de aletas 926 y 928. Las proyecciones de aletas 926 y 928 están dimensionadas y conformadas para ser agarradas por un dispositivo individual o robótico, tal como cuando el dispositivo fluido 920 se está insertando o retirando de un soporte de dispositivo (no mostrado). En algunas realizaciones, las proyecciones de aletas 926 y 928 pueden evitar que el conjunto de cubierta (no mostrado) se mueva a la posición cerrada si el dispositivo fluido 920 no está posicionado correctamente. Las proyecciones de aletas 926 y 928 pueden incluir características táctiles 927 y 929 que están configuradas para ser agarradas por el individuo. En la realización ilustrada, las proyecciones de aletas 926 y 928 están situadas en un extremo receptor 930 del dispositivo fluido 920. El miembro de cubierta 925 puede extenderse entre las proyecciones de aletas 926 y 928. Sin embargo, las proyecciones de aletas 926 y 928 pueden tener otras ubicaciones a lo largo del cartucho 902.

Las figuras 16-24 muestran diversas características de un soporte 400 de dispositivo fluido formado de conformidad con una realización. La figura 16 es una vista parcialmente despiezada del soporte 400. Cuando se monta, el soporte 400 se puede usar para sostener el dispositivo fluido 300 (figura 9) y la cubeta de lectura 200 (figura 5) en una orientación deseada durante una sesión de obtención de imágenes. Adicionalmente, el soporte 400 puede proporcionar una interfaz entre el dispositivo fluido 300 y el sistema de obtención de imágenes (no mostrado) en el que el soporte 400 puede estar configurado para dirigir fluidos a través de la cubeta de lectura 200 y proporcionar o eliminar energía térmica de la cubeta de lectura 200. Aunque el soporte 400 se muestra como sosteniendo el dispositivo fluido 300, el soporte 400 puede estar configurado para sostener otros dispositivos fluidos, tales como dispositivos de nanolaboratorio o cubetas de lectura sin cartuchos.

Tal y como se muestra en la figura 16, el soporte 400 puede incluir un conjunto de cubierta extraíble 404 y una estructura de soporte 402. En algunas realizaciones, el soporte 400 también puede incluir una estructura de placa 406 y una plataforma móvil 408. La estructura de placa 406 está operativamente acoplada al conjunto de cubierta 404 e incluye una abertura 410 a su través. De igual manera, la plataforma 408 incluye una abertura 412 a su través. La estructura de soporte 402 puede incluir un dissipador de calor 414 y un módulo térmico (o termociclador) 416 que está montado en el dissipador de calor 414. El módulo térmico 416 incluye una porción de base 418 y un pedestal 420. Cuando se monta el soporte 400, la estructura de soporte 402, la plataforma 408 y la estructura de placa 406 quedan apiladas entre sí. Por tanto, la abertura 412 está dimensionada y conformada para recibir la porción de base 418, y la abertura 410 está dimensionada y conformada para recibir el pedestal 420. Cuando se monta, el conjunto de cubierta 404 puede estar acoplado operativamente a la estructura de placa 406 y la estructura de soporte 402.

La figura 17 muestra el soporte ensamblado 400. En la realización ilustrada, un panel 424 se posiciona sobre la estructura de placa 406 (figura 16). Tal y como se muestra en las figuras 16 y 17, el conjunto de cubierta 404 incluye una carcasa de cubierta 435 que está acoplada a la estructura de placa 406. La carcasa de la cubierta 435 puede tener sustancialmente forma de U que tiene un par de patas de carcasa espaciadas 436 y 438 que se extienden en

una dirección común. Las patas de carcasa 436 y 438 pueden estar acopladas de forma giratoria a la estructura de placa 406 en las juntas 437 y 439. La carcasa de cubierta 435 también puede incluir una porción de puente 440 que se extiende entre las patas de carcasa 436 y 438 y se une a ellas. De esta manera, el conjunto de cubierta 404 puede configurarse para proporcionar un espacio de visualización 442 (figura 17). El espacio de visualización 442 puede estar dimensionado y conformado para permitir que una lente de obtención de imágenes (no mostrada) se mueva en una dirección D_x (figura 17) a lo largo de y sobre la cubeta de lectura 200.

En la realización ilustrada, el conjunto de cubierta 404 puede moverse con respecto a la estructura de placa 406 o la estructura de soporte 402 entre una posición abierta (mostrada en la figura 16) y una posición cerrada (mostrada en la figura 17). En la posición abierta, el conjunto de cubierta 404 se retira o retrae para permitir el acceso a una región de carga 422 (mostrada en la figura 18) del soporte 400 de modo que el dispositivo fluidoico 300 pueda retirarse o insertarse en la región de carga 422. En la posición cerrada, el conjunto de cubierta 404 está montado sobre el dispositivo fluidoico 300. En realizaciones particulares, el conjunto de cubierta 404 establece una conexión de fluido con el dispositivo fluidoico 300 en la posición cerrada y presiona la cubeta de lectura 200 contra la estructura de soporte 402.

Tal y como se muestra en la figura 16, en algunas realizaciones, el soporte 400 incluye un mecanismo de acoplamiento 450 para facilitar la sujeción del conjunto de cubierta 404 en la posición cerrada. Por ejemplo, el mecanismo de acoplamiento 450 puede incluir un elemento controlado por el operador 452 que incluye un botón 453 que está acoplado a un par de aberturas de enganche 456 y 458. El mecanismo de acoplamiento 450 también incluye un par de extremos de enganche 454 y 455 que sobresalen de una cara coincidente 460 de la carcasa de cubierta 435. La carcasa de cubierta 435 puede estar desviada hacia la posición abierta por elementos de resorte 464 y 466. Cuando el conjunto de la cubierta 404 se mueve a la posición cerrada por parte de un individuo o máquina, los extremos de enganche 454 y 455 se insertan en las aberturas de enganche 456 y 458, respectivamente, y agarran el elemento controlado por el operador 452. Para mover el conjunto de cubierta 404 a la posición abierta, el individuo o la máquina pueden accionar el botón 453, por ejemplo, presionando el botón 453 hacia dentro. Como la carcasa de la cubierta 435 está desviada por los elementos de resorte 464 y 466, la carcasa de la cubierta 435 se gira alejándose del panel 424 (figura 17) alrededor de las juntas 437 y 439.

En realizaciones alternativas, el mecanismo de acoplamiento 450 puede incluir otros elementos para facilitar mantener el conjunto de cubierta 404 en la posición cerrada. Por ejemplo, los extremos de enganche 454 y 455 pueden reemplazarse por elementos magnéticos o elementos que forman un ajuste de interferencia con las aberturas.

La figura 18 es una vista en perspectiva aislada del módulo térmico 416 y el disipador de calor 414 de la estructura de soporte 402. El módulo térmico 416 puede configurarse para controlar una temperatura de la cubeta de lectura 200 durante períodos de tiempo predeterminados. Por ejemplo, el módulo térmico 416 puede configurarse para elevar la temperatura de la cubeta de lectura 200 para que el ADN en la muestra pueda desnaturalizarse. Adicionalmente, el módulo térmico 416 puede configurarse para eliminar energía térmica, disminuyendo de ese modo la temperatura de la cubeta de lectura 200. Tal y como se muestra, el pedestal 420 incluye una superficie de base 430 que está dimensionada y conformada para interactuar con la cubeta de lectura 200 (figura 5). La superficie de base 430 indica en una dirección a lo largo del eje Z. El pedestal 420 también puede incluir una pluralidad de miembros de alineación 431-433 que se posicionan alrededor de la superficie de base 430. En la realización ilustrada, los miembros de alineación 431-433 tienen posiciones fijas con respecto a la superficie de base 430. Los miembros de alineación 431-433 tienen superficies de referencia correspondientes que están configuradas para enganchar la cubeta de lectura 200 y facilitar el posicionamiento de la cubeta de lectura 200 para la obtención de imágenes. Por ejemplo, las superficies de referencia de los miembros de alineación 431-433 pueden orientarse en direcciones respectivas a lo largo del plano XY y, por tanto, pueden configurarse para limitar el movimiento de la cubeta de lectura 200 a lo largo del plano XY. La estructura de soporte 402 puede incluir al menos una porción de la región de carga 422. La región de carga 422 puede estar parcialmente definida por la superficie de base 430 y las superficies de referencia de los miembros de alineación 431-433.

Las figuras 19 y 20 ilustran un conjunto de alineación 470 que se puede usar con el soporte 400 de conformidad con una realización. La figura 19 es una vista en planta del soporte 400 en el que la carcasa de la cubierta 435 se muestra con transparencias para ilustrar el conjunto de alineación 470. La figura 20 es una vista en perspectiva del soporte 400 en el que el conjunto de cubierta 404 está en la posición abierta. (En ambas figuras 19 y 20, el panel 424 (figura 17) se ha eliminado con fines ilustrativos).

El dispositivo fluidoico 300 se carga en la región de carga 422 en las figuras 19 y 20. Cuando se carga el dispositivo fluidoico 300, la cubeta de lectura 200 se coloca sobre la superficie de base 430 (figura 18) y los miembros de alineación 432, 433 y 431 se hacen avanzar a través de los rebajes 320, 322 y 321 (figuras 9 y 10) del cartucho 302. Más específicamente, la ventana del dispositivo 315 (figura 9) a lo largo del lado de la carcasa 305 puede estar dimensionada y conformada para ser mayor que un perímetro de la superficie de la base 430. Por tanto, se puede permitir que el cartucho 302 o la carcasa 304 caigan alrededor de la superficie de la base 430, pero se evita que la cubeta de lectura 200 caiga por la superficie de base 430. De esta manera, el lado de cubeta 258 de la cubeta de lectura 200 puede presionarse contra la superficie de la base 430 para que el módulo térmico 416 pueda controlar la

temperatura de la cubeta de lectura 200. Cuando la cubeta de lectura 200 está montada en la superficie de base 430, las superficies de referencia 381-383 (figura 11) del cartucho 302 se presionan contra el lado de la cubeta 256 (figura 1111). En este momento, un plano de cubeta de la cubeta de lectura 200 que se extiende a lo largo de la muestra 205 puede alinearse sustancialmente con un plano de objeto del sistema de obtención de imágenes.

5 En la realización ilustrada, cuando el dispositivo fluídico 300 se carga en la región de carga 422, un lector de identificación del sistema analítico puede detectar información del transmisor de identificación 336 (figura 10). Por ejemplo, el soporte 400 puede incluir un lector de identificación (no mostrado) en la estructura de placa 406 próxima al transmisor de identificación 336. La lectura de identificación puede ocurrir antes de que el conjunto de cubierta 10 404 se monte en el dispositivo fluídico 300.

Con referencia a las figuras 19 y 20, el conjunto de alineación 470 incluye varios elementos que cooperan juntos para orientar y posicionar la cubeta de lectura 200 para la obtención de imágenes. Por ejemplo, el conjunto de alineación 470 incluye un brazo localizador móvil 472 y un accionador 474 que está acoplado operativamente al 15 brazo localizador 472. Tal y como se muestra, el accionador 474 incluye una palanca 476 y un elemento de pasador 478 que está acoplado a la carcasa de cubierta 435. En la realización ilustrada, la palanca 476 puede girar alrededor de un eje de rotación R_2 (figura 19). La palanca 476 puede tener forma de L y tener una primera extensión 480 configurada para enganchar el elemento de pasador 478 y una segunda extensión 482 configurada para enganchar el brazo localizador 472. El brazo localizador 472 también puede girar alrededor de un eje de rotación R_3 (figura 19) 20 e incluye un dedo 484 que tiene un extremo de enganche 486. El conjunto de alineación 470 también incluye un elemento de desviación 490 (por ejemplo, un resorte helicoidal) que engancha el dedo 484. El extremo de enganche 486 está configurado para enganchar el cartucho 302 del dispositivo fluídico 300. En realizaciones alternativas, el extremo de enganche 486 puede configurarse para enganchar directamente la cubeta de lectura 200.

25 El conjunto de alineación 470 está en una disposición enganchada en la figura 19 y en una disposición retirada en la figura 20. El brazo localizador 472 está en una posición retraída cuando el conjunto de alineación 470 está en la disposición retirada y en una posición desviada cuando el conjunto de alineación 470 está en la disposición enganchada. Para alinear la cubeta de lectura 200 en la región de carga 422, el conjunto de alineación 470 cambia de la disposición retirada a la disposición enganchada. Por ejemplo, cuando la carcasa de la cubierta 435 se mueve 30 a la posición abierta que se muestra en la figura 20, el elemento de pasador 478 se aplica a la primera extensión 480 de la palanca 476 haciendo que la palanca 476 gire alrededor del eje R_2 en sentido antihorario (tal y como se muestra en la figura 19). La carcasa de cubierta 435 puede mantenerse en la posición abierta por los elementos de resorte 464 y 466 (figura 16). Cuando se gira la palanca 476, la segunda extensión 482 gira alrededor del eje R_2 y engancha el brazo localizador 472. El brazo localizador 472 gira sobre el eje R_3 en el sentido horario (tal y como se muestra en la figura 19). Cuando se gira el brazo localizador 472, el brazo localizador 472 se mueve a la posición 35 retraída. Cuando se mueve a la posición retraída, el extremo de enganche 486 se aleja de las superficies de referencia de los miembros de alineación 431-433.

40 Para cambiar el conjunto de alineación 470 de la disposición retirada a la disposición enganchada, la carcasa de cubierta 435 puede girarse hacia el dispositivo fluídico 300 y montarse sobre la cubeta de lectura 200. Cuando la carcasa de cubierta 435 se mueve hacia el dispositivo fluídico 300, el elemento de pasador 478 se gira lejos de la primera extensión 480 de la palanca 476. Cuando la segunda extensión 482 se aleja del brazo localizador 472, la energía potencial almacenada en el elemento de desviación 490 puede hacer que el brazo localizador 472 gire en el sentido antihorario de tal manera que el extremo de enganche 486 presione contra el cartucho 302. Por tanto, el 45 brazo localizador 472 se mueve a la posición desviada. Cuando se mueve a la posición desviada, el extremo de enganche 486 se mueve hacia las superficies de referencia de los miembros de alineación 431-433.

La figura 21 es una vista en planta ampliada del dispositivo fluídico 300 en la región de carga 422 cuando el extremo de enganche 486 del brazo localizador 472 se presiona contra el cartucho 302. El extremo de enganche 486 puede 50 configurarse para moverse dentro del plano XY entre las posiciones retraída y desviada. Cuando el extremo de enganche 486 se mueve hacia la posición desviada y presiona contra el cartucho 302, el extremo de enganche 486 proporciona una fuerza F_{XY} contra el cartucho 302. El cartucho 302 puede desplazarse a lo largo del plano XY y/o presionar la cubeta de lectura 200 contra las superficies de referencia de los miembros de alineación 431-433. La fuerza F_{XY} tiene un componente X y un componente Y. El componente X puede presionar la cubeta de lectura 200 55 contra el miembro de alineación 431, y el componente Y puede presionar la cubeta de lectura 200 contra los miembros de alineación 432 y 433. Por tanto, el miembro de alineación 431 puede detener el movimiento de la cubeta de lectura 200 en una dirección a lo largo del eje X, y los miembros de alineación 432 y 433 pueden detener el movimiento de la cubeta de lectura 200 en una dirección a lo largo del eje Y.

60 Antes de que el conjunto de alineación 470 se cambie a la disposición enganchada, los pasos de entrada y salida 346 y 344 del miembro de cubierta 306 pueden estar aproximadamente alineados con los orificios de entrada y salida 224 y 222 (figura 7), respectivamente, de la cubeta de lectura 200. Después de que el conjunto de alineación 470 se cambie a la disposición enganchada, los pasos de entrada y salida 346 y 344 están efectivamente (u operativamente) alineados con los orificios de entrada y salida 224 y 222 para que el fluido pueda fluir efectivamente 65 a su través.

En consecuencia, el conjunto de cubierta 404 puede estar acoplado operativamente al conjunto de alineación 470 de tal manera que una etapa o acción haga que el conjunto de alineación 470 se enganche al dispositivo fluídico 300. Más específicamente, a medida que el conjunto de cubierta 404 se monta sobre el dispositivo en la posición cerrada, el accionador 474 mueve el brazo localizador 472 a la posición desviada. En la posición desviada, el brazo localizador 472 mantiene la cubeta de lectura 200 contra las superficies de referencia de los miembros de alineación 431-433 en una posición fija a lo largo del plano XY. Cuando el conjunto de cubierta 404 está en la posición cerrada, el espacio de visualización 442 (figura 17) puede situarse sobre la cubeta de lectura 200 de modo que una lente de obtención de imágenes pueda moverse a lo largo de la cubeta de lectura 200 para obtener imágenes del canal de flujo 206. A medida que el conjunto de cubierta 404 se mueve a la posición abierta, el accionador 474 mueve el brazo localizador 472 a la posición retraída. Sin embargo, en la realización ilustrada, la cubeta de lectura 200 permanece en posición cuando el brazo localizador 472 se retrae. En consecuencia, la cubeta de lectura 200 puede flotar en relación con varios elementos. Por ejemplo, la cubeta de lectura 200 puede flotar con respecto al miembro de cubierta 306 y la junta 342 cuando el miembro de cubierta 306 está en la posición montada. La cubeta de lectura 200 también puede flotar en relación con el conjunto de cubierta 404 y la superficie de base 430.

En algunas realizaciones, el conjunto de alineación 470 y el conjunto de cubierta 404 pueden funcionar en una secuencia predeterminada. Por ejemplo, en realizaciones particulares, el brazo localizador 472 está configurado para mantener la cubeta de lectura 200 contra los miembros de alineación 431-433 en la posición fija antes de que el conjunto de cubierta 404 alcance la posición cerrada. Cuando el conjunto de cubierta 404 alcanza la posición cerrada, el conjunto de cubierta 404 puede facilitar presionar la cubeta de lectura 200 contra la superficie de base 430 y también presionar los pasos de entrada y salida 346 y 344 contra los orificios de entrada y salida 224 y 222. En general, el conjunto de alineación 470 se puede configurar para posicionar la cubeta de lectura 200 en las dimensiones x e y después de que la superficie de base 430 posicione la cubeta de lectura 200 en la dimensión z. Como alternativa, se puede configurar un conjunto de alineación para posicionar la cubeta de lectura 200 primero en las dimensiones x e y y luego en la dimensión z. De este modo, la alineación en las dimensiones x, y y z se puede producir secuencialmente y en varios órdenes en respuesta a una sola etapa o movimiento realizado por un usuario.

En realizaciones alternativas, el conjunto de alineación 470 puede no estar acoplado operativamente al conjunto de cubierta 404 tal y como se ha descrito anteriormente. En su lugar, el conjunto de alineación 470 y el conjunto de cubierta 404 pueden funcionar independientemente el uno del otro. Por tanto, se le puede requerir a un individuo que realice una pluralidad de etapas para alinear la cubeta de lectura 200 y acoplar de forma fluídica la cubeta de lectura 200. Por ejemplo, el conjunto de alineación 470 puede ser accionado por separado por un individuo moviendo de ese modo el brazo localizador 472 para alinear la cubeta de lectura 200. Después de que la cubeta de lectura 200 esté alineada, el individuo puede entonces bajar el conjunto de cubierta 404 sobre la cubeta de lectura 200. Adicionalmente, el conjunto de alineación 470 puede comprender componentes adicionales y/u otros componentes distintos a los descritos anteriormente.

La figura 22 es una vista en perspectiva aislada del conjunto de cubierta 404 en la posición cerrada. La figura 22 ilustra las dimensiones del espacio de visualización 442. Tal y como se muestra, la cubierta 435 puede tener una superficie superior 492. El espacio de visualización 442 puede tener una profundidad D_P que se mide desde la superficie superior 492 hasta el dispositivo fluídico 300 o la cubeta de lectura 200. El espacio de visualización 442 también puede tener un ancho W_6 medido a lo largo del eje Y y una longitud L_6 medida a lo largo del eje X. Las dimensiones del espacio de visualización 442 pueden dimensionarse de modo que una lente de obtención de imágenes (no mostrada) pueda moverse a través de la cubeta de lectura 200. Más específicamente, una lente de obtención de imágenes puede entrar en el espacio de visualización 442 a través de una abertura de acceso 443 y moverse en una dirección a lo largo del eje X sobre la cubeta de lectura 200.

La figura 23 es una sección transversal del conjunto de cubierta 404 tomada a lo largo de la línea 23-23 de la figura 22. En la realización ilustrada, el conjunto de cubierta 404 puede incluir una pluralidad de brazos de compresión 494 y 496. Los brazos de compresión 494 y 496 están configurados para proporcionar las respectivas fuerzas de compresión F_{C1} y F_{C2} contra el lado de la carcasa 303 del dispositivo fluídico 300. En la realización ilustrada, los brazos de compresión 494 y 496 presionan contra el cartucho 302. Sin embargo, en realizaciones alternativas, los brazos de compresión 494 y 496 pueden presionar contra la cubeta de lectura 200.

Las fuerzas de compresión F_{C1} y F_{C2} presionan la carcasa 304 del dispositivo fluídico 300 presionando de ese modo el lado de la cubeta 256 (figura 9) de la cubeta de lectura 200 contra el módulo térmico 416. Por tanto, la cubeta de lectura 200 puede mantener un contacto estrecho con la superficie de base 430 para transferir energía térmica entre medias. En la realización ilustrada, los brazos de compresión 494 y 496 funcionan independientemente el uno del otro. Por ejemplo, cada uno de los brazos de compresión 494 y 496 está acoplado operativamente a los respectivos resortes de compresión 495 y 497.

Tal y como se muestra en la figura 23, los brazos de compresión 494 y 496 se extienden hacia el espacio de visualización 442 y la región de carga 422. Los brazos de compresión 494 y 496 pueden enganchar el lado de carcasa 303 cuando el conjunto de cubierta 404 se mueve a la posición cerrada. Cuando los brazos de compresión 494 y 496 presionan contra el lado de la carcasa 303, la resistencia del lado de la carcasa 303 puede hacer que los brazos de compresión 494 y 496 giren alrededor de los ejes R_4 y R_5 . Cada uno de los resortes de compresión 495 y

497 puede resistir la rotación del brazo de compresión respectivo, proporcionando de ese modo la fuerza de compresión correspondiente F_C contra el lado de la carcasa 303. En consecuencia, los brazos de compresión 494 y 496 están desviados independientemente entre sí.

5 La figura 24 es una vista en perspectiva aislada de un conjunto de flujo 500 del conjunto de cubierta 404 (figura 16). El conjunto de flujo 500 incluye un cuerpo de colector 502 y líneas de flujo aguas arriba y aguas abajo 504 y 506. Tal y como se muestra en la figura 16, el cuerpo de colector 502 puede extenderse entre las patas de carcasa 436 y 438. Volviendo a la figura 24, las líneas de flujo 504 y 506 están acopladas mecánicamente y de forma fluidica al cuerpo de colector 502 en los orificios del cuerpo 508 y 510, respectivamente. Las líneas de flujo 504 y 506 también
10 incluyen extremos de línea 514 y 516 que están configurados para insertarse en los pasos de entrada y salida 346 y 344 de la junta 342.

Tal y como se muestra en la figura 24, el conjunto de flujo 500 está en una posición montada con respecto a la junta 342. En la posición montada, los extremos de línea 514 y 516 se insertan en los pasos de entrada y salida 346 y 344, respectivamente, para que el fluido pueda fluir a través de la cubeta de lectura 200. Adicionalmente, en la
15 posición montada, el conjunto de flujo 500 puede presionar la junta 342 (figura 9) contra la cubeta de lectura 200 para que la conexión de fluido quede sellada eficazmente. Con este fin, el conjunto de flujo 500 puede incluir resortes de desviación 520 y 522. Los resortes de desviación 520 y 522 están configurados para presionar contra un interior de la carcasa de cubierta 435 (figura 16) y proporcionar una fuerza F_{C3} contra la junta 342. El mecanismo de
20 acoplamiento 450 (figura 16) puede facilitar el mantenimiento del sello contra la junta 342.

En consecuencia, el conjunto de cubierta 404 puede presionar contra la carcasa 304 del dispositivo fluidico 300 en tres puntos de compresión separados. Más específicamente, la junta 342 puede constituir un primer punto de compresión P_1 (se muestra en la figura 24) cuando los extremos de línea 514 y 516 se enganchan, y los brazos de compresión 494 y 496 pueden contactar con el dispositivo fluidico 300 en el segundo y tercer punto de compresión
25 P_2 y P_3 (se muestra en la figura 23). Tal y como se muestra en las figuras 22-24, los tres puntos de compresión P_1 - P_3 se distribuyen alrededor de la cubeta de lectura 200. Además, el conjunto de cubierta 404 proporciona independientemente las fuerzas de compresión F_{C1} - F_{C3} en los puntos de compresión P_1 - P_3 . Por tanto, el conjunto de cubierta 404 puede configurarse para proporcionar una fuerza de compresión sustancialmente uniforme contra el
30 dispositivo fluidico 300 de modo que la cubeta de lectura 200 se presione uniformemente contra la superficie de base 430 y la conexión fluidica esté sellada frente a las fugas.

La figura 25 es un diagrama de bloques de un método 530 de posicionamiento de un dispositivo fluidico para análisis de muestras. El método 530 incluye posicionar en 532 un dispositivo fluidico extraible en una superficie de base. El dispositivo fluidico puede ser similar al dispositivo fluidico 300 descrito anteriormente. Por ejemplo, el dispositivo fluidico puede incluir un espacio de recepción, una cubeta de lectura situada dentro del espacio de recepción y una junta. La cubeta de lectura puede extenderse a lo largo de un plano de objeto en el espacio de recepción y flotar en relación con la junta dentro del plano de objeto. El método 530 también incluye mover la cubeta de lectura en 534 dentro del espacio de recepción mientras está en la superficie de base de modo que los orificios de entrada y salida de la cubeta de lectura estén aproximadamente alineados con los pasos de entrada y salida de la junta. La operación de movimiento 534 puede incluir accionar un brazo localizador para presionar la cubeta de lectura contra los miembros de alineación.

La figura 26 es un diagrama de bloques que ilustra un método 540 de posicionamiento de un dispositivo fluidico para el análisis de muestras. El dispositivo fluidico 300 puede ser similar al dispositivo fluidico 300 descrito anteriormente. El método 540 incluye proporcionar un dispositivo fluidico en 542 que tiene una carcasa de dispositivo que incluye un espacio de recepción y una cubeta de lectura flotante situada dentro del espacio de recepción. La carcasa del dispositivo puede incluir rebajes que se encuentran inmediatamente adyacentes al espacio de recepción. El método también incluye posicionar en 544 el dispositivo fluidico sobre una estructura de soporte que tiene miembros de alineación. Los miembros de alineación pueden insertarse a través de los rebajes correspondientes. Adicionalmente, el método 540 puede incluir mover la cubeta de lectura en 546 dentro del espacio de recepción. Cuando la cubeta de lectura se mueve dentro del espacio de recepción, los miembros de alineación pueden enganchar los bordes de la cubeta de lectura. La operación de movimiento 546 puede incluir accionar un brazo localizador para presionar la cubeta de lectura contra los miembros de alineación.

La figura 27 es un diagrama de bloques que ilustra un método 550 para orientar un área de muestra con respecto a los ejes X, Y y Z perpendiculares entre sí. El método 550 incluye proporcionar un conjunto de alineación en 552. El conjunto de alineación puede ser similar al conjunto de alineación 470 descrito anteriormente. Más específicamente, el conjunto de alineación puede incluir un brazo localizador móvil que tiene un extremo de enganche. El brazo localizador puede moverse entre las posiciones retraída y desviada. El método 550 también incluye posicionar un dispositivo fluidico en 554 en una superficie de base que indica en una dirección a lo largo del eje Z y entre una pluralidad de superficies de referencia que indican en direcciones respectivas a lo largo de un plano XY. Adicionalmente, el método 550 puede incluir mover en 556 el brazo localizador a la posición desviada. El brazo localizador puede presionar el dispositivo contra las superficies de referencia de modo que el dispositivo se mantenga en una posición fija.

Las figuras 28-37 ilustran varias características de un sistema de almacenamiento de fluidos 1000 (figura 28). El sistema de almacenamiento 1000 está configurado para almacenar y regular una temperatura de diversos fluidos que pueden usarse durante análisis predeterminados. El sistema de almacenamiento 1000 puede ser utilizado por la estación de trabajo 160 (figura 2) y quedar encerrado por el alojamiento 162 (figura 3). Tal y como se muestra en la figura 28, el sistema de almacenamiento 1000 incluye un recinto 1002 que tiene una cobertura de base (o primera cobertura) 1004 y una cobertura superior (o segunda cobertura) 1006 que están acopladas entre sí y definen una cavidad del sistema 1008 entre medias. El recinto 1002 también puede incluir una puerta del sistema 1010 que está configurada para abrir y proporcionar acceso a la cavidad del sistema 1008. También, como se muestra, el sistema de almacenamiento 1000 puede incluir un conjunto de control de temperatura 1012 que está acoplado a una parte trasera del recinto 1002 y un motor de accionamiento del elevador 1014 que está situado en la cobertura superior 1006.

La figura 29 es una sección transversal lateral del sistema de almacenamiento 1000 e ilustra la cavidad del sistema 1008 en mayor detalle. El sistema de almacenamiento 1000 también puede incluir una bandeja de componentes de reacción (o unidad de almacenamiento de componentes de reacción) 1020 y un conjunto de extracción de fluidos 1022 que incluye un mecanismo elevador 1024. La bandeja 1020 está configurada para contener una pluralidad de tubos o recipientes para almacenar fluidos. El mecanismo elevador 1024 incluye el motor de accionamiento 1014 y está configurado para mover componentes del conjunto de extracción 1022 bidireccionalmente a lo largo del eje Z. En la figura 29, la bandeja 1020 está situada en una posición de extracción de fluidos de modo que el fluido retenido por la bandeja 1020 pueda extraerse y enviarse a, por ejemplo, un dispositivo fluido para realizar una reacción deseada o para lavar los canales de flujo del dispositivo fluido.

También, como se muestra, el conjunto de control de temperatura 1012 puede proyectarse en la cavidad del sistema 1008. El conjunto de control de temperatura 1012 está configurado para controlar o regular una temperatura dentro de la cavidad del sistema 1008. En la realización ilustrada, el conjunto de control de temperatura 1012 incluye un conjunto de enfriamiento termoeléctrico (TEC).

La figura 30 es una vista en perspectiva del conjunto de extracción 1022. Tal y como se muestra, el conjunto de extracción 1022 puede incluir un par de rieles de guía opuestos 1032 y 1034. Los rieles de guía opuestos 1032 y 1034 están configurados para recibir y dirigir la bandeja 1020 a la posición de extracción de fluido que se muestra en la figura 29. Los rieles de guía 1032 y 1034 pueden incluir características proyectadas o crestas 1035 que se extienden longitudinalmente a lo largo de los rieles de guía 1032 y 1034. Los rieles de guía 1032 y 1034 están configurados para fijarse a la cobertura de base 1004 (figura 28). El conjunto de extracción 1022 también incluye vigas de soporte (o montantes) 1036 y 1038 que se extienden en una dirección a lo largo del eje Z. Una placa de guía 1040 del conjunto de extracción puede estar acoplada a las vigas de soporte 1036 y 1038 a una distancia elevada D_z y proyectarse desde allí a lo largo del plano XY. En la realización ilustrada, la placa de guía 1040 está fijada a las vigas de soporte 1036 y 1038.

El mecanismo elevador 1024 incluye soportes estructurales 1041 y 1042, un tornillo de avance 1044 que se extiende entre los soportes estructurales 1041 y 1042 y un conjunto de platina 1046 que incluye una plataforma de transporte 1048. Los soportes estructurales 1041 y 1042 están fijados a los extremos opuestos de las vigas de soporte 1036 y 1038 y están configurados para soportar el mecanismo elevador 1024 durante la operación. Las roscas del tornillo de avance 1044 están acopladas operativamente al conjunto de platina 1046 de tal manera que cuando se gira el tornillo de avance 1044, el conjunto de platina 1046 se mueve en una dirección lineal a lo largo del eje Z (indicado por las flechas dobles).

La plataforma de transporte 1048 está configurada para contener una matriz de tubos succionadores 1050. Los tubos succionadores 1050 pueden estar en comunicación de fluido con una bomba del sistema (no mostrada) que está configurada para dirigir un flujo de fluido a través de los tubos succionadores 1050. Tal y como se muestra, los tubos succionadores 1050 incluyen porciones distales 1052 que están configuradas para insertarse en los pocillos de componentes 1060 (mostrados en la figura 31) de la bandeja 1020. Las porciones distales 1052 se extienden a través de las aberturas correspondientes 1053 de la placa de guía 1040.

El mecanismo elevador 1024 está configurado para mover los tubos succionadores 1050 entre los niveles retirados y depositados. En el nivel depositado (mostrado en las figuras 50 y 51), las porciones distales 1052 de los tubos succionadores 1050 se insertan en los pocillos de componentes 1060 para extraer el fluido de la plataforma. En el nivel retirado, las porciones distales 1052 se retiran por completo de la bandeja 1020 de modo que la bandeja 1020 se puede retirar de la cavidad del sistema 1008 (figura 28) sin dañar los tubos succionadores 1050 o la bandeja 1020. Más específicamente, cuando el motor de accionamiento 1014 gira el tornillo de avance 1044, el conjunto de platina 1046 se mueve a lo largo del eje Z en una dirección que está determinada por una dirección de rotación del tornillo de avance 1044. Por consiguiente, la plataforma de transporte 1048 se mueve a lo largo del eje Z mientras sujeta los tubos succionadores 1050. Si la plataforma de transporte 1048 avanza hacia la placa de guía 1040, las porciones distales 1052 se deslizan a través de las aberturas correspondientes 1053 de la placa de guía 1040 hacia la bandeja 1020. La placa de guía 1040 está configurada para evitar que las porciones distales 1052 se desalineen con los pocillos de componentes 1060 antes de que las porciones distales 1052 se inserten en su interior. Cuando el mecanismo elevador 1024 mueve el conjunto de platina 1046 lejos de la placa de guía 1040, una distancia (ΔZ)

entre la plataforma de transporte 1048 y la placa de guía 1040 aumenta hasta que las porciones distales 1052 se retiran de los pocillos de componentes 1060 de la bandeja 1020.

La figura 30 ilustra características adicionales para operar el mecanismo elevador 1024. Por ejemplo, el conjunto de platina 1046 también puede incluir un pasador de guía 1058 (también mostrado en la figura 29) que está fijado a y se extiende desde la plataforma de transporte 1048 en una dirección que es paralela a los tubos succionadores 1050. El pasador de guía 1058 también se extiende a través de una abertura correspondiente 1053 de la placa de guía 1040. En la realización ilustrada, el pasador de guía 1058 se extiende a una distancia mayor que los tubos succionadores 1050, de modo que el pasador de guía 1058 alcanza la bandeja 1020 antes de que los tubos succionadores 1050 se inserten en los pocillos de componentes 1060. De este modo, si la bandeja 1020 está desalineada con respecto a los tubos succionadores 1050, el pasador de guía 1058 puede enganchar la bandeja 1020 y ajustar la posición de la bandeja 1020 de modo que los pocillos de componentes 1060 estén alineados correctamente con los correspondientes tubos succionadores 1050 antes de que los tubos de sorbedores 1050 se inserten en su interior.

Además de lo expuesto anteriormente, el conjunto de extracción 1022 puede incluir un sensor de posición 1062 y un sensor de ubicación (no mostrado). El sensor de posición 1062 está configurado para recibir una bandera 1063 (mostrada en la figura 34) de la bandeja 1020 para determinar que la bandeja 1020 está presente en la cavidad del sistema 1008 (figura 28) y al menos aproximadamente alineada para recibir los tubos succionadores 1050. El sensor de ubicación puede detectar una bandera 1064 del conjunto de platina 1046 para determinar un nivel del conjunto de platina 1046. Si la bandera 1064 no ha alcanzado un nivel de umbral a lo largo del eje Z, el sensor de ubicación puede comunicarse con la estación de trabajo 160 (u otro sistema analítico) para notificar al usuario que la bandeja 1020 no está lista para ser retirada. La estación de trabajo 160 también podría evitar que el usuario abra la puerta del sistema 1010.

Adicionalmente, cuando las porciones distales 1052 de los tubos succionadores 1050 se insertan inicialmente en los pocillos de componentes 1060, los tubos succionadores 1050 pueden perforar láminas protectoras que cubren los pocillos de componentes 1060. En algunas circunstancias, las láminas pueden agarrar los tubos succionadores 1050. Cuando los tubos succionadores 1050 se retiran posteriormente de los pocillos de componentes correspondientes 1060, el agarre de las láminas protectoras puede levantar en conjunto la bandeja 1020. Sin embargo, en la realización ilustrada, las crestas 1035 están configuradas para agarrar una base de bandeja 1070 (figura 31) y evitar que la base de bandeja 1070 se levante en una dirección a lo largo del eje Z. Por ejemplo, las crestas 1035 pueden agarrar un labio 1071 de la base de la bandeja 1070.

Las figuras 31-34 ilustran diferentes vistas de la bandeja 1020. La bandeja 1020 está configurada para contener una pluralidad de pocillos de componentes 1060. Los pocillos de componentes 1060 pueden incluir diversos componentes de reacción, tales como, pero sin limitación, una o más muestras, polimerasas, cebadores, desnaturalizantes, mezclas de linealización para linealizar ADN, enzimas adecuadas para una prueba analítica particular (por ejemplo, amplificación de grupo o SBS), nucleótidos, mezclas de escisión, protectores oxidantes y otros reactivos. En algunas realizaciones, la bandeja 1020 puede contener todos los fluidos que son necesarios para realizar una prueba analítica predeterminada. En realizaciones particulares, la bandeja 1020 puede contener todos los componentes de reacción necesarios para generar una muestra (por ejemplo, grupos de ADN) dentro de una cubeta de lectura y realizar análisis de muestras (por ejemplo, SBS). El análisis puede realizarse sin eliminar ni reemplazar ninguno de los pocillos de componentes 1060.

Los pocillos de componentes 1060 incluyen pocillos de componentes rectangulares 1060A (mostrados en las figuras 35-36) y pocillos de componentes tubulares 1060B (mostrados en la figura 37). La bandeja 1020 incluye una base de bandeja 1070 y una cubierta de bandeja 1072 acoplada a la base de bandeja 1070. Tal y como se muestra en las figuras 31 y 32, la cubierta de la bandeja 1072 incluye un asa 1074 que está dimensionada y conformada para ser agarrada por un usuario de la bandeja 1020. La cubierta de la bandeja 1072 también puede incluir un rebaje de agarre 1076 que está dimensionado y conformado para recibir uno o más dedos del usuario.

Tal y como se muestra en las figuras 31 y 32, la cubierta de la bandeja 1072 puede incluir una pluralidad de aberturas de tubo 1080 que están alineadas con los correspondientes pocillos de componentes 1060. Las aberturas de tubo 1080 pueden estar conformadas para dirigir los tubos succionadores 1050 (los tubos succionadores a modo de ejemplo 1050 se muestran en la figura 31) dentro de los pocillos de componentes 1060 correspondientes. Tal y como se muestra en la figura 32, la cubierta de bandeja 1072 también incluye una abertura de pasador 1082 que está dimensionada y conformada para recibir el pasador de guía 1058. El pasador de guía 1058 está configurado para proporcionar ajustes menores a la posición de la bandeja 1020 si el pasador de guía 1058 se acerca y entra en la abertura del pasador 1082 de manera desalineada. También, como se muestra, la bandeja 1020 puede incluir una etiqueta de identificación 1084 a lo largo de una superficie de la cubierta de la bandeja 1072. La etiqueta de identificación 1084 está configurada para ser detectada por un lector para proporcionar al usuario información con respecto a los fluidos contenidos por los pocillos de componentes 1060.

Tal y como se muestra en las figuras 33 y 34, las aberturas de tubo 1080 están definidas al menos parcialmente por los rebordes 1086 que se proyectan desde una superficie 1073 de la cubierta de bandeja 1072. Los rebordes 1086

se proyectan a una pequeña distancia de la superficie

1073 para evitar la mezcla accidental de fluidos que se depositan accidentalmente en la cubierta de la bandeja 1072. De igual manera, la etiqueta de identificación 1084 puede estar unida a una porción elevada 1088 de la cubierta de la bandeja 1072. La porción elevada 1088 también puede proteger la etiqueta de identificación 1084 contra el contacto accidental de fluidos.

La figura 35 muestra una vista lateral en sección transversal del pocillo de componentes 1060A, y la figura 36 muestra una vista en perspectiva inferior del pocillo de componentes 1060A. Tal y como se muestra, el pocillo de componentes 1060A incluye los extremos opuestos primero y segundo 1091 y 1092 y un depósito 1090 (figura 35) que se extiende entre medias. El depósito 1090 tiene una profundidad D_R (figura 35) que aumenta a medida que el depósito 1090 se extiende desde el segundo extremo 1092 hasta el primer extremo 1091. El pocillo de componentes 1060A está configurado para recibir el tubo succionador 1050 en una porción más profunda del depósito 1090. Tal y como se muestra en la figura 36, el pocillo de componentes 1060A incluye una pluralidad de proyecciones 1094 a lo largo de una superficie exterior que están configuradas para reposar sobre una superficie de la base de bandeja 1070.

La figura 37 es una vista en perspectiva del pocillo de componentes 1060B. Tal y como se muestra, el pocillo de componentes 1060B también puede incluir una pluralidad de proyecciones 1096 alrededor de una superficie exterior del pocillo de componentes 1060B. El pocillo de componentes 1060B se extiende a lo largo de un eje longitudinal 1097 y tiene un perfil que se estrecha a medida que el pocillo de componentes 1060B se extiende longitudinalmente a una parte inferior 1098. La parte inferior 1098 puede tener una superficie sustancialmente plana.

La figura 61 ilustra un método 960 para realizar una prueba analítica para análisis biológico o químico. En algunas realizaciones, la prueba analítica puede incluir un protocolo de generación de muestras y un protocolo de análisis de muestras. Por ejemplo, el protocolo de generación de muestras puede incluir la generación de grupos de ADN a través de la amplificación de puente y el protocolo de análisis de muestras puede incluir el análisis de secuenciación por síntesis (SBS) usando los grupos de ADN. Las operaciones de generación y análisis de muestras pueden realizarse dentro de un sistema analítico común, tal como el sistema analítico 100 o la estación de trabajo 160, y sin intervención del usuario entre las operaciones. Por ejemplo, un usuario puede cargar un dispositivo fluídico en el sistema analítico. El sistema de análisis puede generar automáticamente una muestra para análisis y llevar a cabo las etapas para realizar el análisis.

Con respecto a la figura 61, el método 960 incluye establecer en 962 una conexión de fluido entre un dispositivo fluídico que tiene un área de muestra y una unidad de almacenamiento de componentes de reacción que tiene una pluralidad de componentes de reacción diferentes. Los componentes de reacción se pueden configurar para realizar una o más pruebas analíticas. El dispositivo fluídico puede ser, por ejemplo, el dispositivo fluídico 300 o la cubeta de lectura 200 descritos anteriormente. En algunas realizaciones, el área de muestra incluye una pluralidad de componentes de reacción (por ejemplo, cebadores) inmovilizados en esta. La unidad de almacenamiento puede ser, por ejemplo, la unidad de almacenamiento 1020 descrita anteriormente. Los componentes de reacción pueden incluir componentes de generación de muestras que están configurados para su uso para generar la muestra, y componentes de análisis de muestras que están configurados para su uso para analizar la muestra. En realizaciones particulares, los componentes de generación de muestras incluyen componentes de reacción para realizar la amplificación de puente tal y como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, en realizaciones particulares, los componentes de análisis de muestras incluyen componentes de reacción para realizar análisis de SBS tal y como se ha descrito anteriormente.

El método 960 también incluye generar en 964 una muestra en el área de muestra del dispositivo fluídico. La operación de generación 964 puede incluir hacer fluir diferentes componentes de generación de muestra al área de muestra y controlar las condiciones de reacción en el área de muestra para generar la muestra. Por ejemplo, se puede usar un termociclador para facilitar la hibridación de ácidos nucleicos. Sin embargo, se pueden utilizar métodos isotérmicos si se desea. Adicionalmente, se puede controlar un caudal de los fluidos para permitir la hibridación u otras reacciones químicas deseadas. En realizaciones particulares, la operación de generación 964 incluye realizar múltiples ciclos de amplificación de puente para generar un grupo de ADN.

Un protocolo a modo de ejemplo para la amplificación de puente puede incluir las siguientes etapas. Se coloca una cubeta de lectura en comunicación de fluido con una unidad de almacenamiento de componentes de reacción. La cubeta de lectura incluye una o más superficies a las que se unen pares de cebadores. Una solución que tiene una mezcla de ácidos nucleicos objetivo de diferentes secuencias se pone en contacto con un soporte sólido. Los ácidos nucleicos objetivo pueden tener sitios de cebado comunes que son complementarios a los pares de cebadores en la superficie de la cubeta de lectura, de modo que los ácidos nucleicos objetivo se unen a un primer cebador de los pares de cebadores en la superficie de la cubeta de lectura. Se puede introducir una solución de extensión que contenga polimerasa y nucleótidos en la cubeta de lectura de manera que un primer producto de amplificación, que es complementario al ácido nucleico objetivo, se forma por extensión del primer cebador. La solución de extensión se puede eliminar y reemplazar con una solución de desnaturalización. La solución de desnaturalización puede incluir desnaturalizantes químicos tales como hidróxido de sodio y/o formamida. Las condiciones de

- desnaturalización resultantes liberan la cadena original del ácido nucleico objetivo, que luego se puede eliminar de la cubeta de lectura eliminando la solución de desnaturalización y reemplazándola por la solución de extensión. En presencia de la solución de extensión, el primer producto de amplificación, que se une al soporte, luego puede hibridarse con un segundo cebador de los pares de cebadores unidos a la superficie de la cubeta de lectura y puede
- 5 formarse un segundo producto de amplificación que comprende una secuencia de ácido nucleico unida complementaria al primer producto de amplificación por extensión del segundo cebador. La administración repetida de la solución de desnaturalización y la solución de extensión puede usarse para formar grupos del ácido nucleico objetivo en ubicaciones discretas en la superficie de la cubeta de lectura. Aunque el protocolo anterior se ejemplifica usando desnaturalización química, se entenderá que la desnaturalización térmica puede llevarse a cabo, aunque con
- 10 cebadores y ácidos nucleicos objetivo similares. Se proporciona una descripción adicional de los métodos de amplificación que se pueden usar para producir grupos de moléculas de ácido nucleico inmovilizado, por ejemplo, en la patente de EE. UU. n.º 7.115.400; en la publicación de EE. UU. n.º 2005/0100900; en el documento WO 00/18957; o en el documento WO 98/44151.
- 15 El método 960 también incluye analizar en 966 la muestra en el área de muestra. En general, la operación de análisis 966 puede incluir detectar cualquier característica detectable en el área de muestra. En realizaciones particulares, la operación de análisis 966 incluye hacer fluir al menos un componente de análisis de muestra al área de muestra. El componente de análisis de muestra puede reaccionar con la muestra para proporcionar señales ópticamente detectables que son indicativas de un evento de interés (o reacción deseada). Por ejemplo, los
- 20 componentes de análisis de muestra pueden ser nucleótidos etiquetados con fluorescencia usados durante el análisis de SBS. Cuando la luz de excitación incide sobre la muestra que tiene nucleótidos etiquetados con fluorescencia incorporados, los nucleótidos pueden emitir señales ópticas que son indicativas del tipo de nucleótido (A, G, C o T), y el sistema de obtención de imágenes puede detectar las señales ópticas.
- 25 Un protocolo SBS particularmente útil aprovecha los nucleótidos modificados que tienen bloques 3' extraíbles, por ejemplo, tal y como se describe en los documentos WO 04/018497, US 2007/0166705A1 y US 7.057.026. Se pueden administrar ciclos repetidos de reactivos SBS a una cubeta de lectura que tiene ácidos nucleicos objetivo unidos a ella, por ejemplo, como resultado del protocolo de amplificación de puente expuesto anteriormente. Los grupos de ácido nucleico se pueden convertir a una forma monocatenaria utilizando una solución de linealización. La
- 30 solución de linealización puede contener, por ejemplo, una endonucleasa de restricción capaz de escindir una cadena de cada grupo. Se pueden usar otros métodos de escisión como alternativa a las enzimas de restricción o las enzimas de corte, incluyendo, entre otros, la escisión química (por ejemplo, escisión de un enlace diol con peryodato), escisión de sitios abásicos por escisión con endonucleasa (por ejemplo, "USER", según lo aporta NEB, Ipswich, Massachusetts, EE. UU., número de referencia M5505S), por exposición al calor o álcali, escisión de ribonucleótidos incorporados en productos de amplificación compuestos por desoxirribonucleótidos, escisión
- 35 fotoquímica o escisión de un conector peptídico. Después de la etapa de linealización, se puede administrar un cebador de secuenciación a la cubeta de lectura en condiciones de hibridación del cebador de secuenciación a los ácidos nucleicos objetivo que se van a secuenciar.
- 40 La cubeta de lectura puede ponerse en contacto con un reactivo de extensión SBS que tiene nucleótidos modificados con bloques 3' extraíbles y etiquetas fluorescentes en condiciones para extender un cebador hibridado a cada ácido nucleico objetivo mediante una sola adición de nucleótidos. Solo se agrega un solo nucleótido a cada cebador porque una vez que el nucleótido modificado se ha incorporado a la cadena de polinucleótidos en crecimiento complementaria a la región de la plantilla que se está secuenciando, no hay un grupo 3'-OH libre
- 45 disponible para dirigir una mayor extensión de secuencia y, por lo tanto, la polimerasa no puede agregar más nucleótidos. El reactivo de extensión SBS se puede eliminar y reemplazar con reactivo de exploración que contiene componentes que protegen la muestra bajo excitación con radiación. Los componentes a modo de ejemplo para el reactivo de exploración se describen en la publicación de EE. UU. US 2008/0280773 A1 y el documento de EE. UU. con n.º de serie 13/018.255. Los ácidos nucleicos extendidos pueden detectarse fluorescentemente en presencia de
- 50 reactivo de exploración. Una vez que se ha detectado la fluorescencia, el bloque 3' puede eliminarse utilizando un reactivo de desbloqueo apropiado para el grupo de bloqueo utilizado. Los ejemplos de reactivos de desbloqueo que son útiles para los respectivos grupos de bloqueo se describen en los documentos WO04018497, US 2007/0166705A1 y US7057026. El reactivo de desbloqueo se puede descartar dejando ácidos nucleicos objetivo hibridados con cebadores extendidos que tienen grupos 3'-OH que ahora son competentes para la adición de un
- 55 nucleótido adicional. En consecuencia, los ciclos de adición de reactivo de extensión, reactivo de exploración y reactivo de desbloqueo, con lavados opcionales entre una o más de las etapas, pueden repetirse hasta que se obtenga la secuencia deseada. Los ciclos anteriores se pueden llevar a cabo utilizando una sola etapa de suministro de reactivo de extensión por ciclo cuando cada uno de los nucleótidos modificados tiene una etiqueta diferente unida al mismo, que se sabe que corresponde a la base particular. Las diferentes etiquetas facilitan la discriminación entre
- 60 las bases agregadas durante cada etapa de incorporación. Como alternativa, cada ciclo puede incluir etapas separadas de suministro de reactivos de extensión seguidas de etapas separadas de suministro y detección de reactivos de exploración, en cuyo caso dos o más de los nucleótidos pueden tener la misma etiqueta y pueden distinguirse según el orden de entrega conocido.
- 65 Continuando con el ejemplo de los grupos de ácido nucleico en una cubeta de lectura, los ácidos nucleicos pueden tratarse adicionalmente para obtener una segunda lectura desde el extremo opuesto en un método conocido como

secuenciación de extremos emparejados. La metodología para la secuenciación de extremos emparejados se describe en la publicación PCT WO07010252, en la solicitud PCT con n.º de serie PCTGB2007/003798 y en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. US 2009/0088327. En un ejemplo, una serie de etapas se puede realizar de la siguiente manera; generar grupos tal y como se ha expuesto anteriormente, linealizar tal y como se ha expuesto anteriormente, hibridar un primer cebador de secuenciación y realizar ciclos repetidos de extensión, exploración y desbloqueo, también como se ha expuesto anteriormente, "invertir" los ácidos nucleicos objetivo en la superficie de la célula de flujo sintetizando una copia complementaria, linealizar la cadena resintetizada, hibridar un primer cebador de secuenciación y realizar ciclos repetidos de extensión, exploración y desbloqueo, también tal y como se ha expuesto anteriormente. La etapa de inversión puede llevarse a cabo mediante la entrega de reactivos tal y como se ha expuesto anteriormente para un solo ciclo de amplificación de puente.

Aunque la operación de análisis se ha ejemplificado anteriormente con respecto a un protocolo de SBS particular, se entenderá que se pueden llevar a cabo otros protocolos para secuenciar cualquiera de varios otros análisis moleculares según se desee. La modificación apropiada del aparato y los métodos para tener espacio para varios análisis serán evidentes en vista de la enseñanza expuesta en el presente documento y de lo que se conoce sobre el método de análisis particular.

En algunas realizaciones, el método 960 está configurado para realizarse con una mínima intervención por parte del usuario. Las operaciones de generación y análisis 964 y 966 pueden llevarse a cabo de manera automatizada por un sistema analítico. Por ejemplo, en algunos casos, un usuario solo puede cargar el dispositivo fluido y la unidad de almacenamiento y activar el sistema analítico para realizar el método 960. En algunas realizaciones, durante las operaciones de generación y análisis 964 y 966, la unidad de almacenamiento y el dispositivo fluido permanecen en comunicación de fluido desde el comienzo de la operación de generación y durante toda la operación de análisis hasta que la muestra se analice suficientemente. Dicho de otra forma, el dispositivo fluido y la unidad de almacenamiento pueden permanecer en comunicación de fluido desde antes de que se genere la muestra hasta después de que se analice la muestra. En algunas realizaciones, el dispositivo fluido es sostenido continuamente por el soporte del dispositivo desde el comienzo de la operación de generación y durante toda la operación de análisis hasta que la muestra se analice suficientemente. Durante ese tiempo, el soporte del dispositivo y una lente de obtención de imágenes pueden moverse automáticamente el uno con respecto a la otra. La unidad de almacenamiento y el dispositivo fluido pueden permanecer en comunicación de fluido cuando el dispositivo fluido y la lente de obtención de imágenes se mueven automáticamente el uno con respecto a la otra. En algunas realizaciones, el sistema analítico está contenido dentro de una carcasa de estación de trabajo y las operaciones de generación y análisis 964 y 966 se llevan a cabo exclusivamente dentro de la carcasa de la estación de trabajo.

La figura 38 es una ilustración esquemática de un sistema de obtención de imágenes ópticas 600 formado de conformidad con una realización. El sistema de obtención de imágenes 600 incluye un conjunto óptico 602, un módulo o conjunto de fuente de luz (o luz de excitación) 604, una cubeta de lectura 606 que tiene un área de muestra 608 y detectores de imágenes 610 y 612. El módulo de fuente de luz 604 incluye fuentes de luz de excitación primera y segunda 614 y 616 que están configuradas para iluminar el área de muestra 608 con espectros de excitación diferentes. En realizaciones particulares, las fuentes de luz de excitación primera y segunda 614 y 616 comprenden fuentes de luz de semiconductores primera y segunda (SLS). Las SLS pueden incluir diodos emisores de luz (LED) o diodos láser. Sin embargo, se pueden usar otras fuentes de luz en otras realizaciones, tales como láseres o lámparas de arco. Las SLS primera y segunda pueden tener posiciones fijas con respecto al conjunto óptico 602.

Tal y como se muestra, el conjunto óptico 602 puede incluir una pluralidad de componentes ópticos. Por ejemplo, el conjunto óptico 602 puede incluir lentes 621-627, filtros de emisión 631-634, filtros de excitación 635 y 636 y espejos 641-645. La pluralidad de componentes ópticos están dispuestos para al menos uno de (a) dirigir la luz de excitación hacia el área de muestra 608 de la cubeta de lectura 606 o (b) recoger la luz de emisión del área de muestra 608. También, como se muestra, el sistema de obtención de imágenes 600 también puede incluir un sistema de flujo 652 que está en comunicación de fluido con la cubeta de lectura 606 y un controlador del sistema 654 que está acoplado comunicativamente a las fuentes de luz de excitación primera 614 y segunda 616 y el sistema de flujo 652. El controlador 654 está configurado para activar el sistema de flujo 652 para que los reactivos fluyan al área de muestra 608 y activen las SLS primera y segunda después de un período de tiempo predeterminado.

Por ejemplo, la figura 60 ilustra un método 900 para realizar una prueba analítica para análisis biológico o químico. En realizaciones particulares, la prueba analítica puede incluir un protocolo de secuenciación por síntesis (SBS). El método 900 incluye reactivos que fluyen a través de un canal de flujo de una cubeta de lectura en 902. La cubeta de lectura puede tener un área de muestra que incluye una muestra con biomoléculas configuradas para reaccionar químicamente con los reactivos. El método 900 también incluye iluminar el área de muestra en 904 con las fuentes de luz de semiconductores primera y segunda (SLS). Las SLS primera y segunda proporcionan los espectros de excitación primero y segundo, respectivamente. Las biomoléculas de la muestra pueden proporcionar emisiones de luz que son indicativas de una reacción de unión cuando se iluminan con las SLS primera o segunda. Adicionalmente, el método 900 incluye detectar las emisiones de luz del área de muestra en 906. Opcionalmente, el método 900 puede incluir mover la cubeta de lectura en 908 con respecto a una lente de obtención de imágenes y repetir las operaciones de iluminación y detección 904 y 906. Las etapas mostradas en la figura 60 y ejemplificadas

anteriormente pueden repetirse para múltiples ciclos de un método de secuenciación.

Las figuras 39 y 40 ilustran diversas características de un sistema de control de movimiento 700 formado de conformidad con una realización que puede usarse con el sistema de obtención de imágenes 600. El sistema de control de movimiento 700 incluye una placa de base óptica 702 y una plataforma de muestra 708 que está acoplada de forma móvil a la placa de base 702. Tal y como se muestra, la placa de base 702 tiene un lado de soporte 704 y un lado inferior 705. Los lados de soporte e inferior 704 y 705 están orientados en direcciones opuestas a lo largo del eje Z. La placa de base 702 está configurada para soportar la mayoría de los componentes ópticos del conjunto óptico 602 (figura 38) en el lado de soporte 704. La placa de base 702 y la plataforma de muestra 708 pueden estar acopladas de manera móvil entre sí mediante un soporte intermedio 715 y una placa de cara 722 de modo que el soporte de muestra 650 pueda girar sustancialmente alrededor de los ejes X e Y, desplazarse a lo largo del eje Y y deslizarse a lo largo del eje X.

La figura 40 es una vista en perspectiva aislada del soporte intermedio 715, un conjunto de motor 724 y una plataforma móvil 726 de la plataforma de muestra 708 (figura 39). El conjunto de motor 724 está acoplado operativamente a la plataforma 726 y está configurado para deslizar la plataforma 726 bidireccionalmente a lo largo del eje X. Tal y como se muestra, el soporte intermedio 715 incluye un extremo trasero 728 y un extremo de obtención de imágenes 730. El soporte intermedio 715 puede incluir pasadores 746 y 748 próximos al extremo de obtención de imágenes 730 que se proyectan alejados entre sí a lo largo del eje Y. Próximo al extremo de obtención de imágenes 730, el soporte intermedio 715 puede incluir una abertura de lente 750 que está dimensionada y conformada para permitir que la lente de obtención de imágenes 623 (figura 38) se extienda a su través. En la realización ilustrada, los pasadores 746 y 748 tienen una línea común 755 que se extiende a través de la misma que también se extiende a través de la abertura de lente 750.

Volviendo a la figura 39, la plataforma 726 está acoplada al lado inferior 705 a través del soporte intermedio 715. En consecuencia, la placa de base 702 puede soportar un peso de la plataforma de muestra 708. Adicionalmente, el sistema de control de movimiento 700 puede incluir una pluralidad de dispositivos de alineación 733, 735, 737 y 739 que están configurados para posicionar el soporte de muestra 650. En la realización ilustrada, los dispositivos de alineación 733, 735, 737 y 739 son micrómetros. El dispositivo de alineación 733 está acoplado operativamente al extremo trasero 728 del soporte intermedio 715. Cuando el dispositivo de alineación 733 está activado, el extremo trasero 728 puede moverse en una dirección a lo largo del eje Z. Por consiguiente, el soporte intermedio 715 puede girar alrededor de los pasadores 746 y 748 (figura 40) o, más específicamente, alrededor de la línea 755. Cuando los dispositivos de alineación 735 y 737 están activados, el soporte de muestra 650 puede desplazarse a lo largo del eje Y según se dirija. Cuando el dispositivo de alineación 739 está activado, el soporte de muestra 650 puede girar alrededor de un eje de rotación R_7 que se extiende en paralelo al eje X.

Las figuras 41-42 muestran una vista en perspectiva y una vista en planta, respectivamente, de la placa de base óptica 702 que se puede usar con el sistema de obtención de imágenes 600 (figura 38). En algunas realizaciones del sistema de obtención de imágenes 600, uno o más de los componentes ópticos 621-627, 631-636 y 641-645 (figura 38) pueden tener una posición fija en el conjunto óptico 602 de modo que el componente óptico fijo (o estático) no se mueva durante la operación del sistema de obtención de imágenes 600. Por ejemplo, la placa de base 702 está configurada para soportar una pluralidad de componentes ópticos y otras partes del sistema de obtención de imágenes 600. Tal y como se muestra, la placa de base 702 constituye una estructura sustancialmente unitaria que tiene un lado (o superficie) de soporte 704 que indica en una dirección a lo largo del eje Z. En la realización ilustrada, el lado de soporte 704 no es continuamente liso, sino que puede tener varias plataformas 716-718, depresiones (o espacios de recepción) 719-721 y espacios de recepción de componentes 711-714 que están situados para disponer el conjunto óptico 602 en una configuración predeterminada. Tal y como se muestra en la figura 42, cada uno de los espacios de recepción de componentes 711-714 tiene superficies de referencia respectivas 781-784. En algunas realizaciones, las superficies de referencia 781-784 pueden facilitar la orientación y retención de los componentes ópticos correspondientes en las posiciones deseadas.

Las figuras 43 y 44 muestran una vista en perspectiva frontal y una vista en perspectiva posterior en corte, respectivamente, de un dispositivo óptico 732. Tal y como se muestra en la figura 43, el dispositivo óptico 732 está orientado en relación con los ejes perpendiculares entre sí 791-793. El eje 791 puede extenderse a lo largo de una dirección de fuerza gravitacional y/o paralela al eje Z ilustrado anteriormente. En realizaciones particulares, el dispositivo óptico 732 está configurado para posicionarse dentro del espacio de recepción de componentes 713 (figura 43) de la placa de base 702 (solo una parte de la placa de base 702 se muestra en las figuras 43 y 44).

El espacio de recepción de componentes 713 tiene una o más superficies que definen una región espacial accesible donde se puede mantener un componente óptico. Estas una o más superficies pueden incluir la(s) superficie(s) de referencia que se describe(n) a continuación. En la realización ilustrada, el espacio de recepción de componentes 713 es una cavidad de componentes de la placa de base 701 que se extiende a una profundidad dentro de la placa de base 702. Sin embargo, la placa de base 702 puede formar el espacio de recepción de componentes de otras maneras. Por ejemplo, de una manera similar a la que la placa de base 702 puede formar una cavidad, la placa de base 702 también puede tener una o más plataformas elevadas que incluyen superficies que rodean y definen el espacio de recepción de componentes. En consecuencia, la placa de base 702 puede estar conformada para

proporcionar parcial o exclusivamente el espacio de recepción de componentes. La placa de base 702 puede incluir la superficie de referencia. En realizaciones alternativas, las paredes laterales pueden montarse en la placa de base 702 y configurarse para definir la región espacial. Adicionalmente, otros dispositivos ópticos montados en la placa de base 702 pueden definir los espacios de recepción de componentes. Tal y como se usa en el presente documento, cuando un elemento "define" un espacio de recepción de componentes, el elemento puede definir exclusivamente el espacio de recepción de componentes o solo puede definir parcialmente el espacio de recepción de componentes.

El dispositivo óptico 732 puede montarse de forma extraíble en la placa de base 702 en el espacio de recepción de componentes 713, pero puede configurarse para permanecer en una posición fija durante la operación del sistema de obtención de imágenes. Sin embargo, en una realización alternativa, el dispositivo óptico 732 no está posicionado dentro del espacio de recepción de componentes 713, sino que puede posicionarse en otro lugar, tal como en una plataforma del lado de soporte 704. En la realización ilustrada, el dispositivo óptico 732 incluye un dispositivo de montaje 734 y un componente óptico 736 que está configurado para reflejar y/o transmitir luz a su través. El dispositivo de montaje 734 está configurado para facilitar mantener el componente óptico 736 en una orientación deseada y también montar de forma extraíble el componente óptico 736 en la placa de base 702. El dispositivo de montaje 734 incluye un retenedor de componente 738 y un elemento de desviación 740 que está acoplado operativamente al retenedor 738.

En la realización ilustrada, el componente óptico 736 comprende un filtro óptico que transmite señales ópticas a través del mismo mientras filtra por un espectro predeterminado. Sin embargo, otros componentes ópticos pueden usarse en realizaciones alternativas, tales como lentes o espejos. Tal y como se muestra, el componente óptico 736 puede incluir superficies ópticas 742 y 744 que indican en direcciones opuestas y definen un espesor T_3 del componente óptico 736 entre medias. Tal y como se muestra, las superficies ópticas 742 y 744 pueden ser superficies continuamente lisas y planas que se extienden en paralelo entre sí de manera que el espesor T_3 sea sustancialmente uniforme. Sin embargo, las superficies ópticas 742 y 744 pueden tener otros contornos en realizaciones alternativas. El componente óptico 736 puede tener una pluralidad de bordes de componente 751-754 (figura 43) que definen un perímetro o periferia. La periferia rodea las superficies ópticas 742 y 744. Tal y como se muestra, la periferia es sustancialmente rectangular, pero se pueden usar otras geometrías en realizaciones alternativas (por ejemplo, circulares).

El retenedor 738 facilita mantener el componente óptico 736 en una orientación deseada. En la realización ilustrada, el retenedor 738 está configurado para enganchar la superficie óptica 742 y extenderse alrededor de al menos una porción de la periferia para retener el componente óptico 736. Por ejemplo, el retenedor 738 puede incluir una porción de pared 756 y una extensión de marco 758 que se extiende desde la porción de pared 756 a lo largo de la periferia del componente óptico 736 (por ejemplo, el borde del componente 752 (figura 43)). En la realización ilustrada, la extensión de marco 758 puede formar una sujeción que limita el movimiento del componente óptico 736. Más específicamente, la extensión del marco 758 puede incluir un brazo proximal 760 y un brazo distal 762. El brazo proximal 760 se extiende desde la porción de pared 756 a lo largo del borde del componente 752 y el eje 791. El brazo distal 762 se extiende desde el brazo proximal 760 a lo largo del borde del componente 751. El brazo distal 762 incluye una proyección o característica 764 que se extiende hacia el componente óptico 736 y se acopla con él. También, como se muestra, el retenedor 738 puede incluir un miembro de agarre 766 que está situado en oposición a la extensión del marco 758. El miembro de agarre 766 y la extensión del marco 758 pueden cooperar limitando el movimiento del componente óptico 736 a lo largo del eje 793. El retenedor 738 puede agarrar una porción de la periferia del componente óptico 736.

Tal y como se muestra en las figuras 43 y 44, la porción de pared 756 está configurada para enganchar la superficie óptica 742. Por ejemplo, la porción de pared 756 tiene una superficie coincidente 770 (figura 43) que indica hacia el componente óptico 736. En algunas realizaciones, la porción de pared 756 incluye una pluralidad de características de orientación 771-773 (figura 43) a lo largo de la superficie coincidente 770. Las características de orientación 771-773 están configuradas para enganchar directamente la superficie óptica 742 del componente óptico 736. Cuando las características de orientación 771-773 se enganchan directamente a la superficie óptica 742, la superficie óptica 742 (y, por consiguiente, el componente óptico 736) se posiciona en una orientación deseada con respecto al retenedor 738. Tal y como se muestra en la figura 43, la superficie de referencia 783 del espacio de recepción de componentes 713 también incluye una pluralidad de características de orientación 761-763. Las características de orientación 761-763 están configuradas para enganchar directamente la superficie óptica 744. Adicionalmente, las características de orientación 761-763 pueden disponerse de manera que cada una de las características de orientación 761-763 generalmente se opongan a una de las características de orientación 771-773 correspondientes.

Es más, como se muestra en la figura 44, la porción de pared 756 tiene una superficie no coincidente 774 que indica en una dirección opuesta con respecto a la superficie coincidente 770 (figura 43). La porción de pared 756 incluye una proyección de elemento 776 que se extiende lejos de la superficie no coincidente 774 y el componente óptico 736. El elemento de desviación 740 está configurado para acoplarse a la proyección del elemento 776. En la realización ilustrada, la proyección del elemento 776 y el elemento de desviación 740 se extienden en una hendidura 778 del espacio de recepción de componentes 713. La hendidura 778 está dimensionada y conformada para recibir el elemento de desviación 740. La hendidura 778 tiene una superficie de elemento 780 que se aplica al elemento de desviación 740.

La figura 45 muestra una vista frontal aislada del dispositivo óptico 732, y la figura 46 muestra cómo el dispositivo óptico 732 puede montarse de forma extraíble en la placa de base 702. Para montar de forma extraíble el componente óptico 736, el componente óptico 736 puede posicionarse dentro de un espacio de recepción de componentes 789 del dispositivo de montaje 734 que generalmente se define por la porción de pared 756 (figura 46), la extensión del marco 758 y el miembro de agarre 766. En realizaciones particulares, cuando el componente óptico 736 se posiciona dentro del dispositivo de montaje 734, el componente óptico 736 se mantiene libremente dentro del espacio de recepción de componentes 789. Por ejemplo, el componente óptico 736 puede no formar un ajuste de interferencia con el retenedor 738. En su lugar, durante una operación de montaje, el componente óptico 736 puede mantenerse dentro del espacio de recepción de componente 789 por la porción de pared 756, la extensión del marco 758, el miembro de agarre 766 y, por ejemplo, la mano de un individuo. Sin embargo, en realizaciones alternativas, el componente óptico 736 puede formar un ajuste de interferencia con el retenedor 738 o puede estar confinado dentro de un espacio que está definido solo por el retenedor 738.

Con respecto a la figura 46, durante la operación de montaje, el elemento de desviación 740 se puede comprimir inicialmente para que el dispositivo de montaje 734 pueda despejar e insertarse en el espacio de recepción de componentes 713. Por ejemplo, el elemento de desviación 740 puede comprimirse con el dedo de un individuo para reducir el tamaño del dispositivo óptico 732, o el elemento de desviación 740 puede comprimirse presionando primero el elemento de desviación 740 contra la superficie del elemento 780 y luego haciendo avanzar el retenedor 738 hacia el espacio de recepción de componentes 713. Una vez que el dispositivo óptico 732 se coloca dentro del espacio de recepción de componentes 713, la energía mecánica almacenada del elemento de desviación comprimido 740 puede mover el retenedor 738 y el componente óptico 736 hacia la superficie de referencia 783 hasta que la superficie óptica 744 se enganche directamente con la superficie de referencia 783. Más específicamente, la superficie óptica 744 puede enganchar directamente las características de orientación 761-763 (figura 43) de la superficie de referencia 783. Tal y como se muestra en la figura 46, cuando el componente óptico 736 está montado, puede existir un pequeño hueco G_1 entre la superficie óptica 742 y la superficie coincidente 770 (figura 43) debido a las características de orientación 771-773 (figura 43) y puede existir un pequeño hueco G_2 entre la superficie óptica 744 y la superficie de referencia 783 debido a las características de orientación 761-763 (figura 43).

En la posición montada, el elemento de desviación 740 proporciona una fuerza de alineación F_A que sostiene la superficie óptica 744 contra la superficie de referencia 783. Las superficies ópticas y de referencia 744 y 783 pueden configurarse para posicionar el componente óptico 736 en una orientación predeterminada. La fuerza de alineación F_A es suficiente para mantener el componente óptico 736 en la orientación predeterminada durante toda la operación del sistema de obtención de imágenes. Dicho de otra forma, el dispositivo de montaje 734 y la superficie de referencia 783 pueden evitar que el componente óptico 736 se mueva en una dirección a lo largo del eje 792. Adicionalmente, en la posición montada, la proyección 764 (figura 43) puede presionar contra el borde del componente 751 (figura 43) para evitar que el componente óptico 736 se mueva en una dirección a lo largo del eje 791. La extensión del marco 758 y el miembro de agarre 766 pueden evitar o limitar el movimiento del componente óptico 736 en una dirección a lo largo del eje 793. En consecuencia, el espacio de recepción de componentes 713 y el dispositivo de montaje 734 pueden configurarse entre sí para mantener el componente óptico 736 en una orientación predeterminada durante las sesiones de obtención de imágenes.

Tal y como se muestra en la figura 45, cuando el componente óptico 736 está en la posición montada, una porción espacial 798 de la superficie óptica 744 puede estar orientada e interactuar con la superficie de referencia 783, y una porción de trayectoria 799 de la superficie óptica 744 puede extenderse más allá del lado de soporte 704 en una trayectoria óptica tomada por señales ópticas. Es más, como se muestra en la figura 46, el espacio de recepción de componentes 713 puede extender una profundidad D_C en la placa de base 702 desde el lado de soporte 704.

El elemento de desviación 740 puede comprender cualquier miembro elástico capaz de almacenar energía mecánica para proporcionar la fuerza de alineación F_A . En la realización ilustrada, el miembro elástico comprende un resorte helicoidal que empuja la superficie óptica 744 contra la superficie de referencia 783 cuando se comprime. Sin embargo, en realizaciones alternativas, el miembro elástico y el espacio de recepción de componentes pueden configurarse de tal manera que el miembro elástico tire de la superficie óptica contra la superficie de referencia cuando se extiende. Por ejemplo, un resorte helicoidal puede tener extremos opuestos en los cuales un extremo está unido a la superficie del elemento en una hendidura que se extiende desde la superficie de referencia y otro extremo está unido al retenedor. Cuando se extiende el resorte helicoidal, el resorte helicoidal puede proporcionar una fuerza de alineación que tira del componente óptico contra la superficie de referencia. En esta realización alternativa, también se puede usar una banda de caucho.

En realizaciones alternativas, el dispositivo de montaje 734 puede usarse para fijar el componente óptico 736 a la placa de base 702 usando un adhesivo. Más específicamente, el componente óptico 736 puede mantenerse contra la superficie de referencia 783 por el dispositivo de montaje 734. Se puede depositar un adhesivo en el hueco G_2 entre la superficie óptica 744 y la superficie de referencia 783. Después de que el adhesivo se cure, el dispositivo de montaje 734 puede retirarse mientras el componente óptico 736 permanece fijado a la superficie de referencia 783 por el adhesivo.

La figura 47 es un diagrama de bloques que ilustra un método 800 para ensamblar un tren óptico. El método 800 incluye proporcionar una placa de base óptica en 802 que tiene un espacio de recepción de componentes. La placa de base y el espacio de recepción de componentes pueden ser similares a la placa de base 702 y al espacio de recepción de componentes 713 descritos anteriormente. El método 800 también incluye insertar un componente óptico en 804 en el espacio de recepción de componentes. El componente óptico puede ser similar al componente óptico 736 descrito anteriormente e incluir una superficie óptica que está configurada para reflejar o transmitir luz a su través. La superficie óptica puede tener una porción de espacio que se enfrenta a una superficie de referencia del espacio de recepción de componentes y una porción de trayectoria que se extiende más allá del lado de soporte en una trayectoria óptica. El método 800 también incluye proporcionar una fuerza de alineación en 806 que mantiene la superficie óptica contra la superficie de referencia para orientar el componente óptico. Las superficies óptica y de referencia pueden configurarse para mantener el componente óptico en una orientación predeterminada cuando se proporciona la fuerza de alineación. En algunas realizaciones, el método 800 también puede incluir la eliminación del componente óptico en 808 y, opcionalmente, insertar un componente óptico diferente en 810 en el espacio de recepción de componentes. El componente óptico diferente puede tener las mismas o diferentes cualidades ópticas. Dicho de otra forma, el componente óptico diferente puede ser un reemplazo que tenga las mismas cualidades ópticas o el componente óptico diferente puede tener cualidades ópticas diferentes.

Las figuras 48 y 49 proporcionan una vista en perspectiva y una vista lateral, respectivamente, de la fuente de luz (o módulo de luz de excitación) 604. Tal y como se usa en el presente documento, un módulo de fuente de luz incluye una o más fuentes de luz (por ejemplo, láseres, lámparas de arco, LED, diodos láser) que se fijan a un marco de módulo y también incluyen uno o más componentes ópticos (por ejemplo, lentes o filtros) que están fijados al marco del módulo en una posición fija y predeterminada con respecto a dicha una o más fuentes de luz. Los módulos de fuente de luz pueden configurarse para acoplarse de forma extraíble dentro de un sistema de obtención de imágenes de modo que un usuario pueda instalar o reemplazar relativamente rápido el módulo de fuente de luz. En realizaciones particulares, el módulo de fuente de luz 604 constituye un módulo de SLS 604 que incluye las SLS primera y segunda 614 y 616. Tal y como se muestra, el módulo de SLS 604 incluye un marco de módulo 660 y una cubierta de módulo 662. Se puede fijar una pluralidad de componentes de obtención de imágenes al marco del módulo 660 en posiciones fijas entre sí. Por ejemplo, las SLS primera y segunda 614 y 616, el filtro de excitación 635 y las lentes 624 y 625 pueden montarse en el marco del módulo 660. De manera adicional, el módulo de SLS 604 puede incluir disipadores de calor primero y segundo 664 (figura 48) y 666 que están configurados para transferir energía térmica desde las SLS primera y segunda 614 y 616, respectivamente.

El módulo de SLS 604 y el marco del módulo 660 pueden estar dimensionados y conformados de manera que un individuo pueda sostener el módulo de SLS 604 con las manos del individuo y manipularlo fácilmente para instalarlo en el sistema de obtención de imágenes 600. Por tanto, el módulo de SLS 604 tiene un peso que un individuo adulto podría soportar.

El módulo de SLS 604 está configurado para colocarse dentro del espacio de recepción del módulo 719 (figura 41) y acoplarse de forma extraíble a la placa de base 702 (figura 41). Tal y como se muestra, el marco del módulo 660 tiene una pluralidad de lados que incluyen un lado de montaje 670 y una cara de enganche 671 (figura 48). En la realización ilustrada, el marco del módulo 660 es sustancialmente rectangular o en forma de bloque, pero el marco del módulo 660 puede tener otras formas en realizaciones alternativas. El lado de montaje 670 está configurado para montarse en la placa de base 702 dentro del espacio de recepción del módulo 719. Por tanto, al menos una porción del espacio de recepción del módulo 719 puede estar conformada para recibir y retener el módulo de SLS 604. De manera similar al espacio de recepción de componentes 713, el espacio de recepción del módulo 719 puede estar definido por una o más superficies que proporcionan una región espacial accesible donde se puede mantener el módulo de SLS 604. La(s) superficie(s) puede(n) ser de la placa de base 702. Por ejemplo, en la realización ilustrada, el espacio de recepción del módulo 719 es una depresión de la placa de base 702. El lado de montaje 670 puede tener un contorno que complementa sustancialmente la placa de base 702 y, más específicamente, el espacio de recepción del módulo 719. Por ejemplo, el lado de montaje 670 puede ser sustancialmente plano e incluir un pasador de guía 672 (figura 49) que se proyecta desde el mismo que está configurado para insertarse en un orificio correspondiente (no mostrado) en la placa de base 702. El pasador de guía 672 puede ser una fijación (por ejemplo, tornillo) configurada para facilitar el acoplamiento extraíble del marco del módulo 660 a la placa de base 702. En realizaciones particulares, el pasador de guía 672 se inserta en la placa de base 702 en un ángulo no ortogonal. Tal y como se muestra en la figura 49, el disipador de calor 666 puede estar acoplado al marco del módulo 660 de modo que exista un desplazamiento 676 desde el lado de montaje 670 al disipador de calor 666.

El marco del módulo 660 puede incluir unos pasos de luz primero y segundo 682 y 684 que se cruzan entre sí en una intersección de paso 685. Las SLS 614 y 616 pueden estar fijadas al marco del módulo 660 y tener posiciones fijas entre sí. Las SLS 614 y 616 están orientadas de tal manera que las señales ópticas se dirijan sustancialmente a lo largo de trayectorias ópticas a través de los respectivos pasos de luz 682 y 684 hacia la intersección de paso 685. Las trayectorias ópticas pueden dirigirse hacia el filtro de excitación 635. En la realización ilustrada, las trayectorias ópticas son perpendiculares entre sí hasta llegar al filtro de excitación 635. El filtro de excitación 635 está orientado para reflejar al menos una porción de las señales ópticas generadas por la SLS 616 y transmitir al menos una parte de las señales ópticas generadas por la SLS 614. Tal y como se muestra, las señales ópticas de cada uno de las

SLS 614 y 616 se dirigen a lo largo de una trayectoria común y salen del módulo de SLS 604 a través de una ventana de módulo común 674. La ventana del módulo 674 se extiende a través de la cara de enganche 671.

La figura 50 es una vista en planta del módulo de SLS 604 montado en la placa de base 702. En la realización ilustrada, el módulo de SLS 604 está configurado para reposar sobre la placa de base 702 de modo que la fuerza gravitacional g facilite sostener el módulo de SLS 604 sobre la misma. Por tanto, el módulo de SLS 604 puede proporcionar un dispositivo integrado que se puede extraer o separar fácilmente del conjunto óptico 600. Por ejemplo, después de extraer una carcasa (no se muestra) del sistema analítico o después de recibir acceso al conjunto óptico, el módulo de SLS 604 puede ser agarrarlo un individuo y ser extraído o reemplazado. Cuando el módulo de SLS 604 está situado en la placa de base 702, la cara de enganche 671 puede enganchar un dispositivo óptico 680. El dispositivo óptico 680 puede ser adyacente a la ventana del módulo 674 de modo que las señales ópticas generadas por el módulo de SLS 604 se transmitan a través del dispositivo óptico 680.

Aunque la realización ilustrada se describe como el uso de un módulo de SLS con unas SLS primera y segunda, la luz de excitación puede dirigirse a la muestra de otras maneras. Por ejemplo, el módulo de SLS 604 puede incluir solo una SLS y otro componente óptico (por ejemplo, lente o filtro) que tienen posiciones fijas entre sí en un marco de módulo. De igual manera, se pueden utilizar más de dos SLS. De manera similar, los módulos de luz pueden incluir solo un láser o más de dos láseres.

Sin embargo, las realizaciones descritas en el presente documento no se limitan a tener solo sistemas de excitación modulares, como el módulo de SLS 604. Por ejemplo, el sistema de obtención de imágenes 600 puede usar una fuente de luz que no esté montada en un marco de módulo. Más específicamente, un láser podría montarse directamente en la placa de base u otra parte del sistema de obtención de imágenes o puede montarse en un marco que, a su vez, está montado dentro del sistema de obtención de imágenes.

Volviendo a la figura 38, el sistema de obtención de imágenes 600 puede tener un sistema de enfoque de imágenes 840 que incluye el soporte de objeto o de muestra 650, un tren óptico 842 y el detector de imágenes 610. El tren óptico 842 está configurado para dirigir señales ópticas desde el soporte de muestra 650 (por ejemplo, emisiones de luz desde el área de muestra 608 de la cubeta de lectura 606) a una superficie del detector 844 del detector de imágenes 610. Tal y como se muestra en la figura 38, el tren óptico 842 incluye los componentes ópticos 623, 644, 634, 633, 621, 631 y 642. El tren óptico 842 puede incluir otros componentes ópticos. En la configuración ilustrada, el tren óptico 842 tiene un objeto o plano de muestra 846 situado cerca del soporte de muestra 650 y un plano de imagen 848 situado cerca de la superficie del detector 844. El detector de imágenes 610 está configurado para obtener imágenes de objetos o muestras en la superficie del detector 844.

En algunas realizaciones, el sistema de enfoque de imágenes 840 está configurado para mover el plano de imagen 848 en relación con el detector 610 y capturar una imagen de prueba. Más específicamente, el plano de imagen 848 puede moverse de modo que el plano de imagen 848 se extienda de manera no paralela con respecto a la superficie del detector 844 e interseque la superficie del detector 844. Se puede determinar una ubicación de la intersección analizando la imagen de prueba. La ubicación puede usarse luego para determinar un grado de enfoque del sistema de obtención de imágenes 600. En realizaciones particulares, el sistema de enfoque de imágenes 840 utiliza un espejo giratorio que está acoplado operativamente a un accionador para mover el espejo giratorio. Sin embargo, el sistema de enfoque de imágenes 840 puede mover otros componentes ópticos que dirigen las señales ópticas a la superficie del detector 844, o el sistema de enfoque de imágenes 840 puede mover el detector 610. En cualquier caso, el plano de imagen 848 puede moverse relativamente con respecto a la superficie del detector 844. Por ejemplo, el sistema de enfoque de imágenes 840 puede mover una lente.

En realizaciones particulares, el detector de imágenes 610 está configurado para obtener imágenes de prueba usando un espejo giratorio 642 para determinar un grado de enfoque del sistema de obtención de imágenes 600. Como resultado del determinado grado de enfoque, el sistema de obtención de imágenes 600 puede mover el soporte de muestra 650 de modo que el objeto o la muestra se sitúe dentro del plano de muestra 846. Por ejemplo, el soporte de muestra 650 puede configurarse para mover el área de muestra 608 en una dirección z una distancia predeterminada (como se indica mediante Δz).

La figura 51 es una vista en planta que ilustra varios de los componentes en el sistema de enfoque de imágenes 840. Tal y como se muestra, el sistema de enfoque de imágenes 840 incluye un conjunto de espejo giratorio 850 que incluye el espejo 642, un conjunto de montaje 852 que tiene el espejo 642 montado sobre el mismo y un accionador o mecanismo de rotación 854 que está configurado para girar el conjunto de montaje 852 y el espejo 642 alrededor de un eje de rotación R_6 . El espejo 642 está configurado para reflejar señales ópticas 863 que se reciben desde el área de muestra 608 (figura 38) hacia el detector de imágenes 610 y sobre la superficie del detector 844. En la realización ilustrada, el espejo 642 refleja las señales ópticas 863 directamente sobre la superficie del detector 844 (es decir, no hay componentes ópticos intermedios que redirijan las señales ópticas 863). Sin embargo, en realizaciones alternativas, puede haber componentes ópticos adicionales que afectan la propagación de las señales ópticas 863.

En la realización ilustrada, el sistema de enfoque de imágenes 840 también incluye topes positivos 860 y 862 que

están configurados para evitar que el espejo 642 gire más allá de las posiciones de rotación predeterminadas. Los topes positivos 860 y 862 tienen posiciones fijas con respecto al eje R_6 . El conjunto de montaje 852 está configurado para pivotar alrededor del eje R_6 entre los topes positivos 860 y 862 dependiendo de si se están obteniendo imágenes de muestra o imágenes de prueba. En consecuencia, el espejo 642 puede girarse entre una posición de prueba (u orientación) y una posición de obtención de imágenes (u orientación). Únicamente a modo de ejemplo, el espejo 642 puede girarse de aproximadamente 5° a aproximadamente 12° alrededor del eje R_6 entre las diferentes posiciones de rotación. En realizaciones particulares, el espejo 642 se puede girar aproximadamente 8° alrededor del eje R_6 .

La figura 52 es una vista en perspectiva del conjunto de espejo 850. Tal y como se muestra, el conjunto de montaje 852 incluye un marco interior 864 y una sujeción de soporte 866. El marco interior 864 está configurado para acoplarse al espejo 642 y también a la sujeción de soporte 866. El marco interior 864 y la sujeción de soporte 866 pueden interactuar entre sí y con una pluralidad de tornillos de fijación 868 para proporcionar ajustes menores a la orientación del espejo 642. Por tanto, el conjunto de montaje 852 puede constituir un conjunto de montaje de espejo de cardán. También, como se muestra, el conjunto de montaje 852 está acoplado al mecanismo de rotación 854. En la realización ilustrada, el mecanismo de rotación 854 comprende un motor de accionamiento directo. Sin embargo, se puede utilizar varios mecanismos de rotación alternativos, tales como motores de corriente continua (CC), controladores de solenoide, accionadores lineales, motores piezoeléctricos y similares. Es más, como se muestra en la figura 52, el tope positivo 860 puede tener una posición fija con respecto al mecanismo de rotación 854 y el eje R_6 .

Tal y como se ha analizado anteriormente, el mecanismo de rotación 854 está configurado para girar o pivotar el espejo 642 alrededor del eje R_6 . Tal y como se muestra en la figura 52, el espejo 642 tiene un centro geométrico C que se extiende a lo largo del eje R_6 . El centro geométrico C del espejo 642 está desplazado con respecto al eje R_6 . En algunas realizaciones, el mecanismo de rotación 854 está configurado para mover el espejo 642 entre la posición de prueba y la posición de obtención de imágenes en menos de 500 milisegundos. En realizaciones particulares, el mecanismo de rotación 854 está configurado para mover el espejo 642 entre la posición de prueba y la posición de obtención de imágenes en menos de 250 milisegundos o menos de 160 milisegundos.

La figura 53 es un diagrama esquemático del espejo 642 en la posición de obtención de imágenes. Tal y como se muestra, las señales ópticas 863 del área de muestra 608 (figura 38) son reflejadas por el espejo 642 y dirigidas hacia la superficie del detector 844 del detector de imágenes 610. Dependiendo de la configuración del tren óptico 842 y la posición z del soporte de muestra 610, el área de muestra 608 puede estar suficientemente enfocada o no suficientemente enfocada (es decir, desenfocada). La figura 53 ilustra dos planos de imagen 848A y 848B. El plano de imagen 848A coincide sustancialmente con la superficie del detector 844 y, por tanto, la imagen de muestra correspondiente tiene un grado de enfoque aceptable o suficiente. Sin embargo, el plano de imagen 848B está espaciado de la superficie del detector 844. En consecuencia, la imagen de muestra obtenida cuando el plano de imagen 848B está espaciado de la superficie del detector 844 puede no tener un grado de enfoque suficiente.

Las figuras 54 y 55 ilustran imágenes de muestra 870 y 872, respectivamente. La imagen de muestra 870 es la imagen detectada por el detector de imágenes 610 cuando el plano de imagen 848A coincide con la superficie del detector 844. La imagen de muestra 872 es la imagen detectada por el detector de imágenes 610 cuando el plano de imagen 848B no coincide con la superficie del detector 844. (Las imágenes de muestra 870 y 872 incluyen grupos de ADN que proporcionan emisiones de luz fluorescente cuando son excitadas por espectros de excitación predeterminados). Tal y como se muestra en las figuras 54 y 55, la imagen de muestra 870 tiene un grado de enfoque aceptable en el que cada uno de los grupos a lo largo de la imagen de muestra 870 está claramente definido, y la imagen de muestra 872 no tiene un grado de enfoque aceptable en el que cada uno de los grupos está claramente definido.

La figura 56 es un diagrama esquemático del espejo 642 en la posición de enfoque. Tal y como se muestra, el espejo 642 en la posición de enfoque se ha girado alrededor del eje R_6 un ángulo θ . De nuevo, las señales ópticas 863 del área de muestra 608 (figura 38) son reflejadas por el espejo 642 y dirigidas hacia la superficie del detector 844 del detector de imágenes 610. Sin embargo, el tren óptico 842 en la figura 56 está dispuesto de modo que el plano de imagen 848 se ha movido con respecto a la superficie del detector 844. Más específicamente, el plano de imagen 848 no se extiende en paralelo a la superficie del detector 844 y, en su lugar, interseca la superficie del detector 844 en una intersección de plano PI. Mientras el espejo 642 está en la posición de enfoque, el sistema de obtención de imágenes 600 puede obtener una imagen de prueba del área de muestra 608. Tal y como se muestra en la figura 56, las intersecciones de plano PI se pueden producir en diferentes ubicaciones en la superficie del detector 844 dependiendo del grado en que el área de muestra 608 esté enfocada durante una sesión de obtención de imágenes.

Por ejemplo, las figuras 57 y 58 ilustran las imágenes de prueba 874 y 876, respectivamente. La imagen de prueba 874 representa la imagen obtenida cuando el área de muestra 608 está enfocada, y la imagen de prueba 876 representa la imagen obtenida cuando el tren óptico 842 está desenfocado. Tal y como se muestra, la imagen de prueba 874 tiene una región o ubicación enfocada FL_1 que se encuentra a una distancia XD_1 lejos de un borde de referencia 880, y la imagen de prueba 876 tiene una región o ubicación enfocada FL_2 que se encuentra a una

distancia XD_2 lejos de un borde de referencia 880. Las ubicaciones enfocadas FL_1 y FL_2 pueden determinarse mediante un módulo de análisis de imagen 656 (figura 38).

5 Para identificar las ubicaciones enfocadas FL_1 y FL_2 en las imágenes de prueba 874 y 876, el módulo de análisis de imagen 656 puede determinar la ubicación de un grado de enfoque óptimo en la imagen de prueba correspondiente. Más específicamente, el módulo de análisis 656 puede determinar un índice de enfoque para diferentes puntos a lo largo de la dimensión x de las imágenes de prueba 874 y 876. El módulo de análisis 656 puede calcular la puntuación de enfoque en cada punto en función de uno o más parámetros de calidad de imagen. Entre los ejemplos de parámetros de calidad de imagen se incluyen contraste de imagen, tamaño de punto, relación señal/ruido de imagen y el error cuadrático medio entre píxeles dentro de la imagen. A modo de ejemplo, al calcular una puntuación de enfoque, el módulo de análisis 656 puede calcular un coeficiente de variación en contraste dentro de la imagen. El coeficiente de variación en contraste representa una cantidad de variación entre las intensidades de los píxeles en una imagen o una parte seleccionada de una imagen. Como ejemplo adicional, al calcular una puntuación de enfoque, el módulo de análisis 656 puede calcular el tamaño de un punto derivado de la imagen. El punto puede representarse como un punto gaussiano y el tamaño puede medirse como la anchura a media altura (FWHM), en cuyo caso, el tamaño de punto más pequeño generalmente se correlaciona con un enfoque mejorado.

20 Después de determinar la ubicación enfocada FL en la imagen de prueba, el módulo de análisis 656 puede medir o determinar la distancia XD en la que la ubicación enfocada FL está espaciada o separada del borde de referencia 880. La distancia XD puede correlacionarse entonces con una posición z del área de muestra 608 con respecto al plano de muestra 846. Por ejemplo, el módulo de análisis 656 puede determinar que la distancia XD_2 que se muestra en la figura 58 corresponde al área de muestra 608 situada a una distancia Δz del plano de muestra 846. Por tanto, el soporte de muestra 650 puede moverse entonces la distancia Δz para mover el área de muestra 608 dentro del plano de muestra 846. En consecuencia, las ubicaciones enfocadas FL en las imágenes de prueba pueden ser indicativas de una posición del área de muestra 608 con respecto al plano de muestra 846. Tal y como se usa en el presente documento, la locución "ser indicativo de una posición del objeto (o muestra) con respecto al plano de objeto (o muestra)" incluye el uso del factor (por ejemplo, la ubicación enfocada) para proporcionar un modelo o algoritmo más adecuado para determinar la distancia Δz .

30 La figura 59 es un diagrama de bloques que ilustra un método 890 para controlar el enfoque de un sistema de obtención de imágenes ópticas. El método 890 incluye proporcionar un tren óptico en 892 que tiene un espejo giratorio que está configurado para dirigir señales ópticas sobre una superficie del detector. La superficie del detector puede ser similar a la superficie del detector 844. El tren óptico puede tener un plano de objeto, como el plano de muestra 846, que esté cerca de un objeto. El tren óptico también puede tener un plano de imagen, como el plano de imagen 848, que esté cerca de la superficie del detector. El espejo giratorio puede ser giratorio entre una posición de imagen y una posición de enfoque.

40 El método 890 también incluye girar el espejo en 894 a la posición de enfoque y obtener una imagen de prueba del objeto en 896 cuando el espejo está en la posición de enfoque. La imagen de prueba puede tener un grado de enfoque óptimo en una ubicación enfocada. La ubicación enfocada puede ser indicativa de una posición del objeto con respecto al plano de objeto. Adicionalmente, el método 890 también puede incluir mover el objeto en 898 hacia el plano de objeto en función de la ubicación enfocada.

45 Debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Por ejemplo, las realizaciones descritas anteriormente (y/o sus aspectos) pueden usarse en combinación entre sí. De manera adicional, se pueden hacer muchas modificaciones a las realizaciones sin apartarse del alcance de la invención para adaptarse a una situación o material particular. Si bien los componentes y procesos específicos descritos en el presente documento están destinados a definir los parámetros de las diversas realizaciones, de ninguna manera son limitantes y son realizaciones a modo de ejemplo. Muchas otras realizaciones serán evidentes para los expertos en la materia tras revisar la descripción anterior. El alcance de la invención se determina con referencia a las reivindicaciones adjuntas. En las reivindicaciones adjuntas, las expresiones "que incluye" y "en que", se usan como equivalentes claros de inglés de las expresiones respectivas "que comprende" y "en donde". Además, en las siguientes reivindicaciones, los términos "primero", "segundo", y "tercero", etc. se usan simplemente como etiquetas y no tienen la intención de imponer requisitos numéricos a sus objetos. Asimismo, las limitaciones de las siguientes reivindicaciones no están escritas en formato de medios más funciones y no están destinadas a ser interpretadas basándose en 35 U.S.C. § 112, sexto párrafo, a menos y hasta que tales limitaciones de las reivindicaciones utilicen expresamente la locución "medios para" seguida de una declaración de función sin estructura adicional.

REIVINDICACIONES

1. Un soporte de dispositivo fluídico configurado para orientar un dispositivo fluídico (300, 200) con respecto a los ejes X, Y y Z perpendiculares entre sí, comprendiendo el soporte de dispositivo (400):

5 una estructura de soporte (402) configurada para recibir un dispositivo fluídico (300, 200), incluyendo la estructura de soporte (402) una superficie de base (430) que indica en una dirección a lo largo del eje Z y está configurada para tener el dispositivo fluídico (300, 200) posicionado sobre ella;
 10 una pluralidad de superficies de referencia que indican en direcciones respectivas a lo largo de un plano XY;
 un conjunto de alineación (470) que comprende un accionador (474) y un brazo localizador móvil (472) que está acoplado operativamente al accionador (474), teniendo el brazo localizador (472) un extremo de enganche (486), moviendo el accionador (474) el brazo localizador (472) entre las posiciones retraída y desviada para mover el extremo de enganche (486) lejos de y hacia las superficies de referencia, en donde el brazo localizador (472) está configurado para sostener el dispositivo fluídico (300, 200) contra las superficies de referencia cuando el brazo localizador (472) está en la posición desviada;
 15 un conjunto de cubierta extraíble (404) que está acoplado operativamente al accionador (474), moviendo el accionador el brazo localizador a la posición desviada a medida que el conjunto de cubierta se monta sobre el dispositivo fluídico, moviendo el accionador (474) el brazo localizador (472) a la posición retraída a medida que el conjunto de cubierta (404) se desmonta del dispositivo fluídico (300, 200), en donde el conjunto de cubierta (404) está configurado para enganchar y sostener el dispositivo fluídico (300, 200) contra la superficie de base (430), en donde el conjunto de cubierta (404) incluye una carcasa de cubierta (435) que tiene patas de cubierta (436, 438) y una porción de puente (440) que une las patas de cubierta (436, 438), extendiéndose las patas de carcasa (436, 438) en una dirección común y teniendo un espacio de visualización (442) situado entre medias, estando posicionado el espacio de visualización (442) sobre la superficie de base (430).

25 2. El soporte de dispositivo fluídico según la reivindicación 1, en donde el extremo de enganche (478) se mueve dentro del plano XY cuando el brazo localizador (472) se mueve entre las posiciones retraída y desviada.

30 3. El soporte de dispositivo fluídico según la reivindicación 1, en donde las superficies de referencia incluyen superficies de referencia primera y segunda, deteniendo la primera superficie de referencia el movimiento del dispositivo fluídico (300, 200) en una dirección a lo largo del eje X y deteniendo la segunda superficie de referencia el movimiento del dispositivo fluídico (300, 200) en una dirección a lo largo del eje Y, moviéndose el extremo de enganche (486) en una dirección a lo largo de los ejes X e Y.

35 4. El soporte de dispositivo fluídico según la reivindicación 1, en donde el brazo localizador (472) está configurado para sostener el dispositivo (399, 200) contra las superficies de referencia en una posición fija a lo largo del plano XY antes de que el conjunto de cubierta (404) sostenga el dispositivo fluídico contra la superficie de base (430).

40 5. El soporte de dispositivo fluídico según las reivindicaciones 1 o 4, en donde el conjunto de cubierta extraíble (404) incluye un sistema de flujo (500) que tiene orificios fluídicos (508, 510), estando configurados los orificios fluídicos (508, 510) para enganchar los orificios de entrada y salida (344, 346) correspondientes del dispositivo fluídico (300, 200) cuando el conjunto de cubierta (404) está montado sobre el dispositivo fluídico (300, 200).

45 6. El soporte de dispositivo fluídico según las reivindicaciones 1, 4 o 5, en donde el conjunto de cubierta extraíble (404) incluye un lector de identificación, estando configurado el lector de identificación para posicionarse cerca de un transmisor de identificación (336) cuando el conjunto de cubierta (404) está montado sobre el dispositivo fluídico (300, 200).

50 7. El soporte de dispositivo fluídico según la reivindicación 1, en donde la estructura de soporte (402) comprende un módulo térmico (416) que tiene la superficie de base (430), estando configurado el módulo térmico (416) para transferir energía térmica a través de la superficie de base (430).

8. El soporte de dispositivo fluídico según la reivindicación 7, en donde el módulo térmico (416) incluye miembros de alineación (431, 432, 433) que tienen las superficies de referencia, teniendo los miembros de alineación (431, 432, 433) posiciones fijas con respecto a la superficie de base (430).

9. El soporte de dispositivo fluídico según la reivindicación 1, en donde el brazo localizador (472) está configurado para enganchar directamente una carcasa (304) del dispositivo fluídico (300) y las superficies de referencia están configuradas para enganchar directamente una cubeta de lectura (200) que es mantenida de manera flotante por la carcasa (304).

10. El soporte de dispositivo fluídico según la reivindicación 1, en donde las patas de carcasa (436, 438) están acopladas de forma giratoria a la estructura de soporte (402), de modo que la porción de puente (440) pueda moverse hacia y desde la estructura de soporte (402).

65 11. El soporte de dispositivo fluídico según las reivindicaciones 1 o 10, en donde el conjunto de cubierta (404)

incluye una pluralidad de brazos de compresión (494, 496) que se extienden desde la carcasa de cubierta (435) hacia una región de carga (422), estando configurados los brazos de compresión (494, 496) para presionar el dispositivo fluídico (300, 200) hacia la superficie de base (430) y desviándose independientemente entre sí.

- 5 12. Un método para orientar un área de muestra de un dispositivo fluídico (300, 200) con respecto a los ejes X, Y y Z perpendiculares entre sí, que utiliza un soporte de dispositivo fluídico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo el método:

- 10 posicionar el dispositivo fluídico (300, 200) en la superficie de base (430) de la estructura de soporte (402);
acoplar operativamente el conjunto de cubierta extraíble (404) al accionador (474), en donde el accionador mueve el brazo localizador a la posición desviada cuando el conjunto de cubierta está montado sobre el dispositivo fluídico, presionando el brazo localizador (472), en la posición desviada, el dispositivo (300, 200) contra las superficies de referencia, de modo que el dispositivo (300, 200) es mantenido en una posición fija.

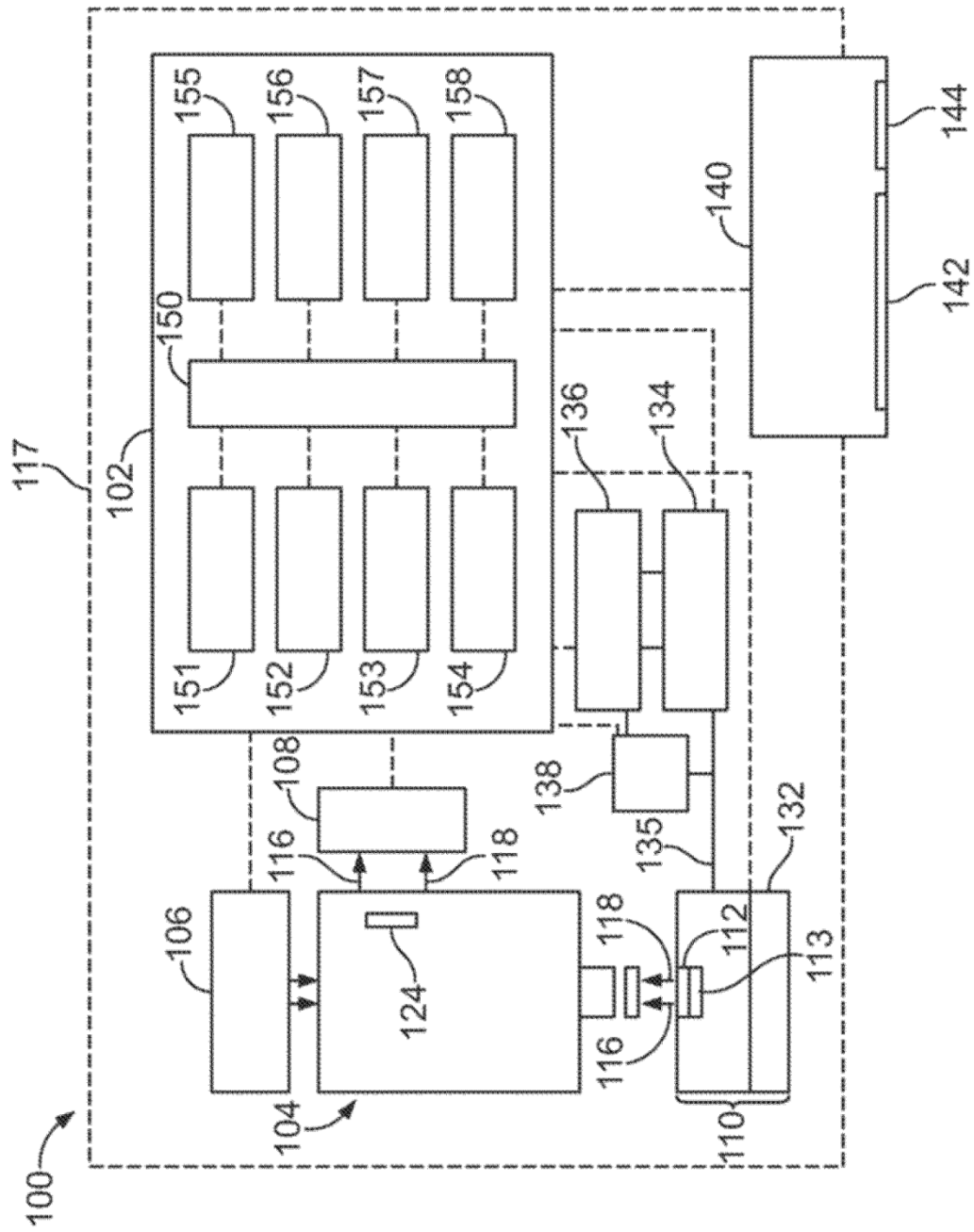


FIG. 1

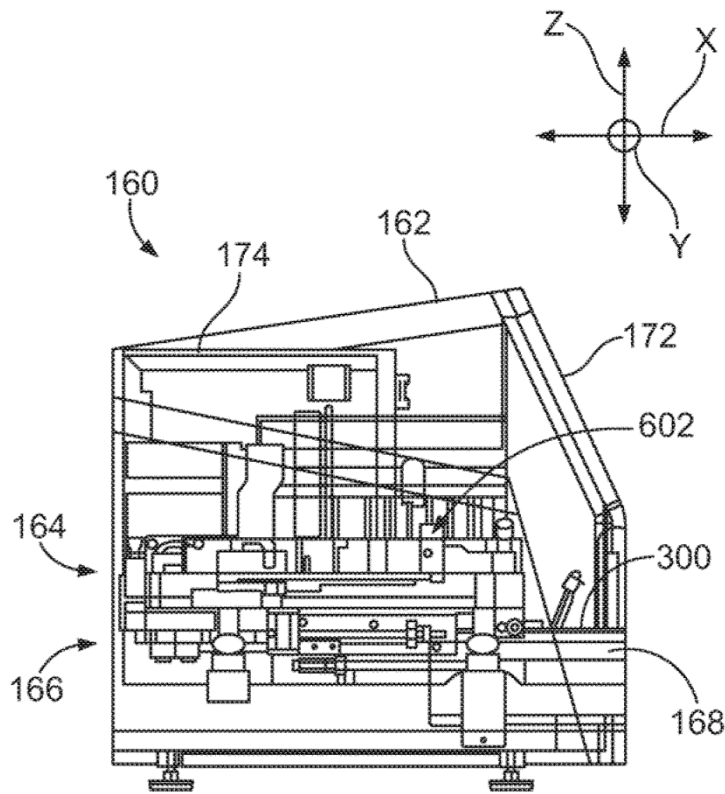


FIG. 2

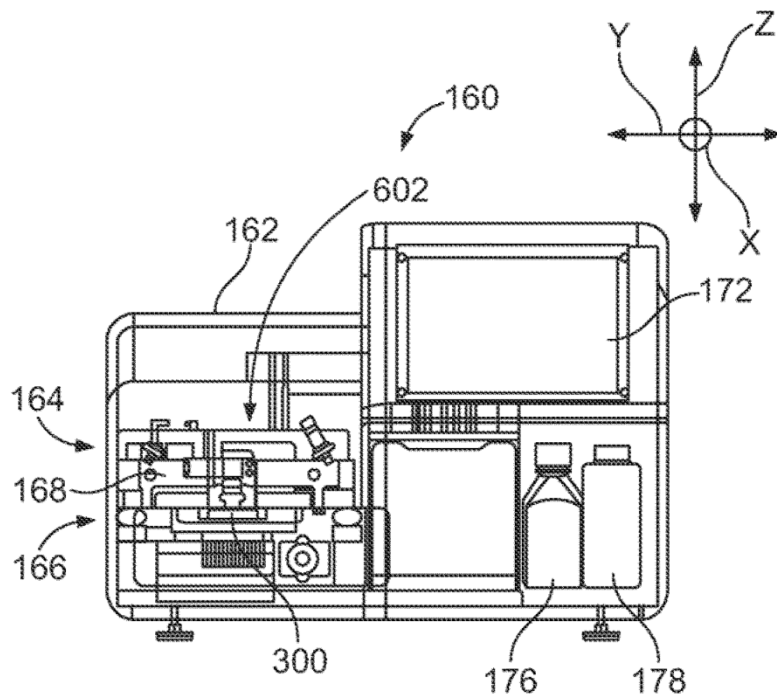


FIG. 3

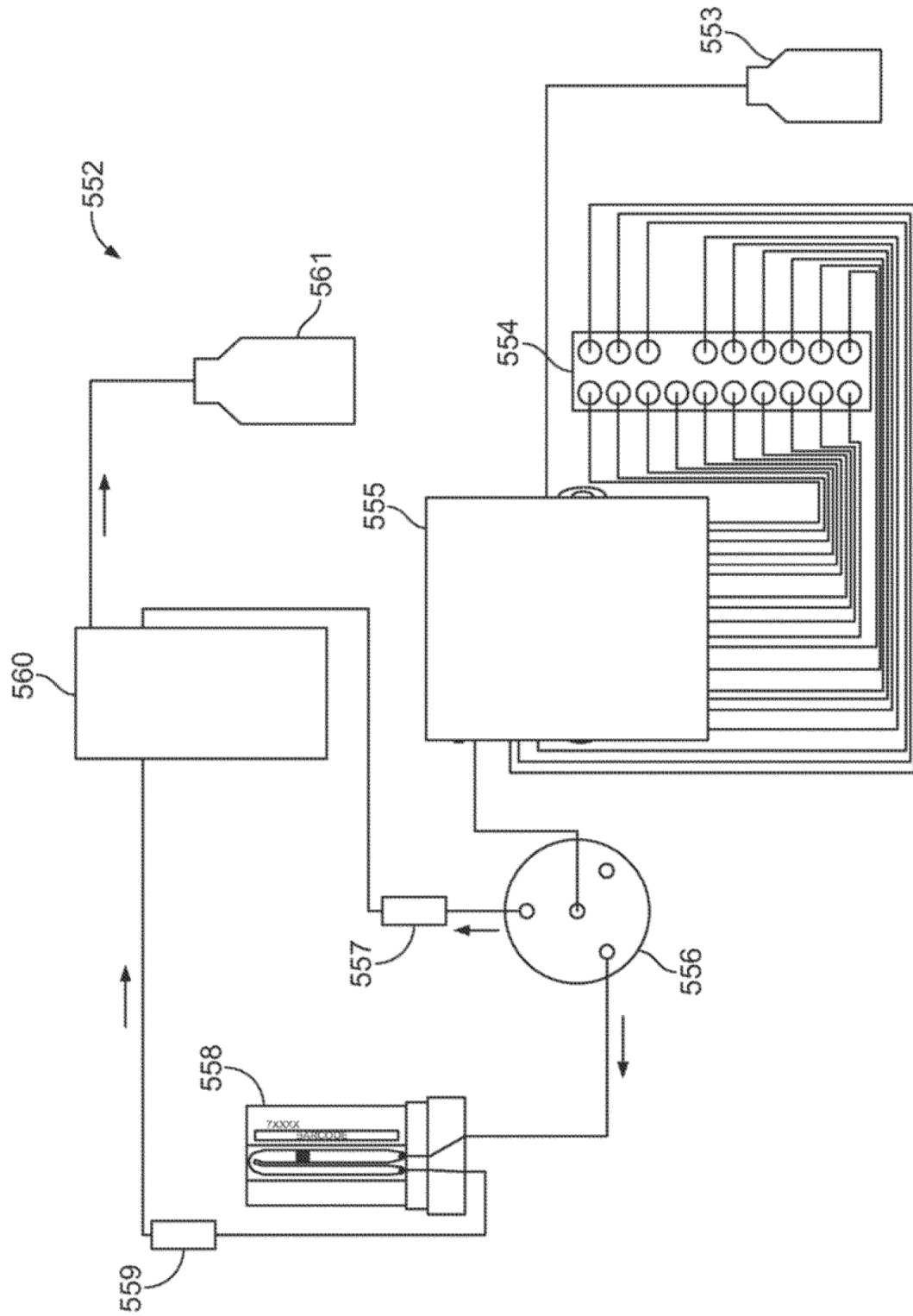


FIG. 4

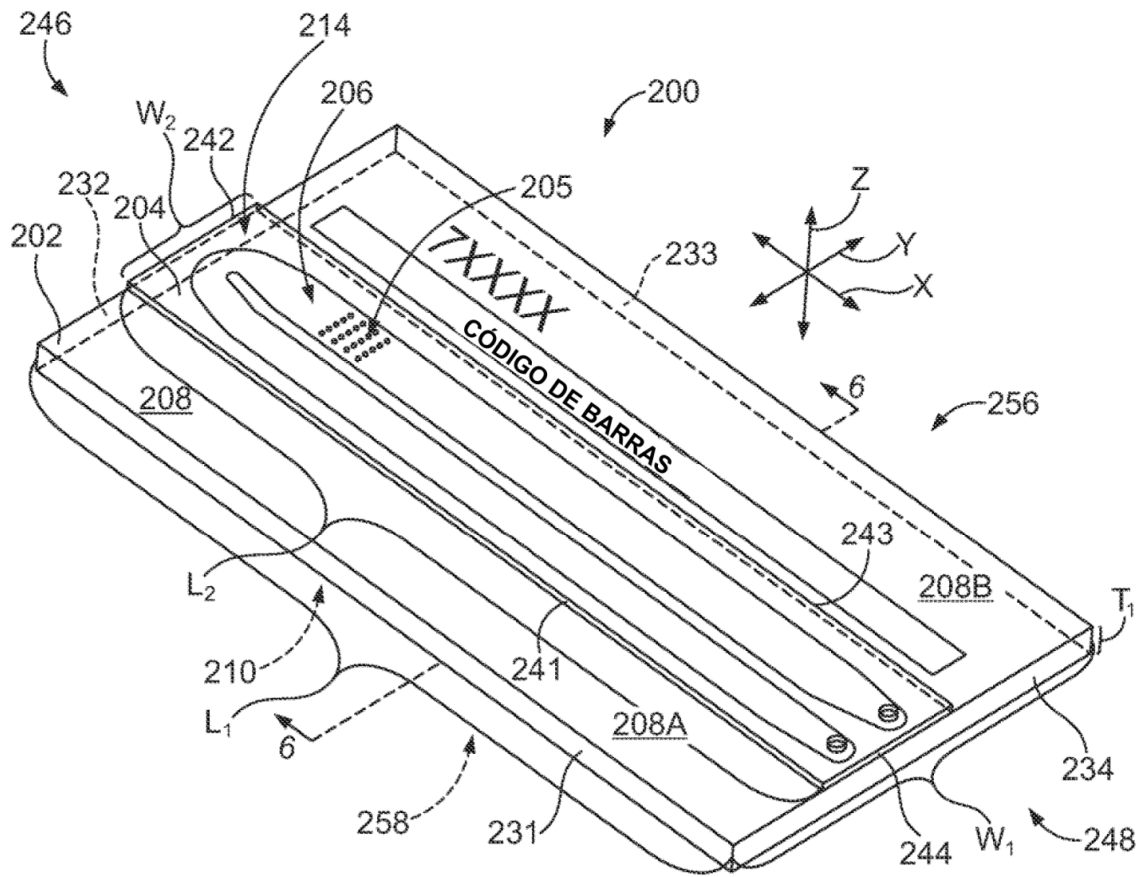
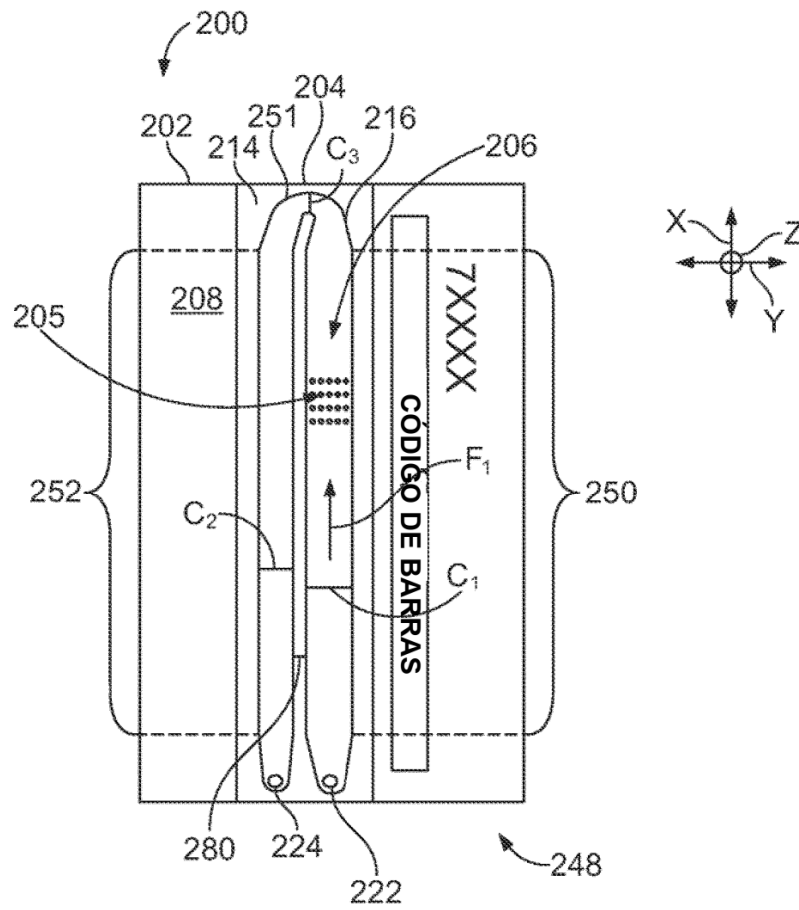
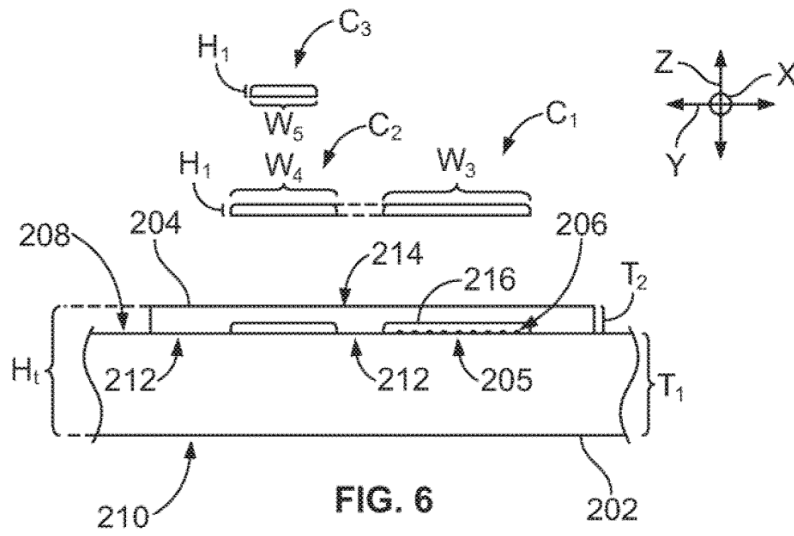


FIG. 5



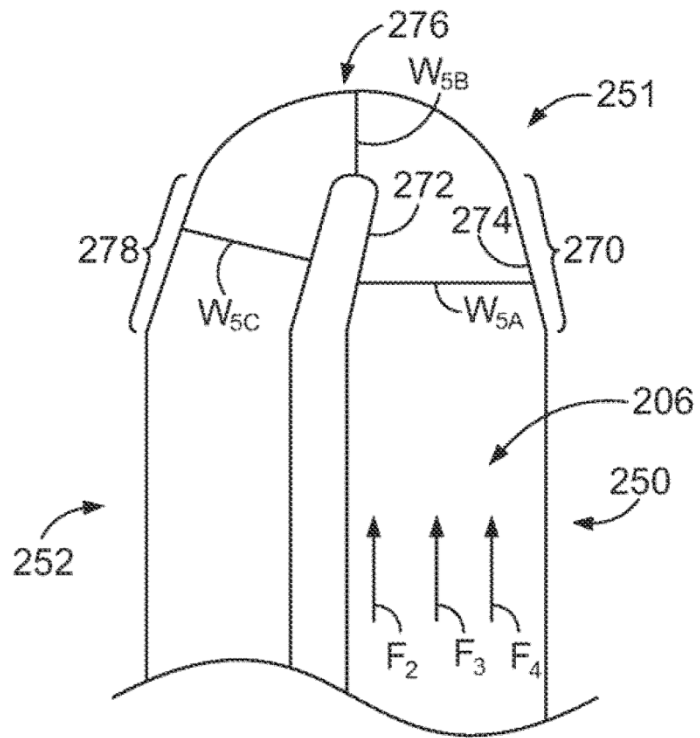
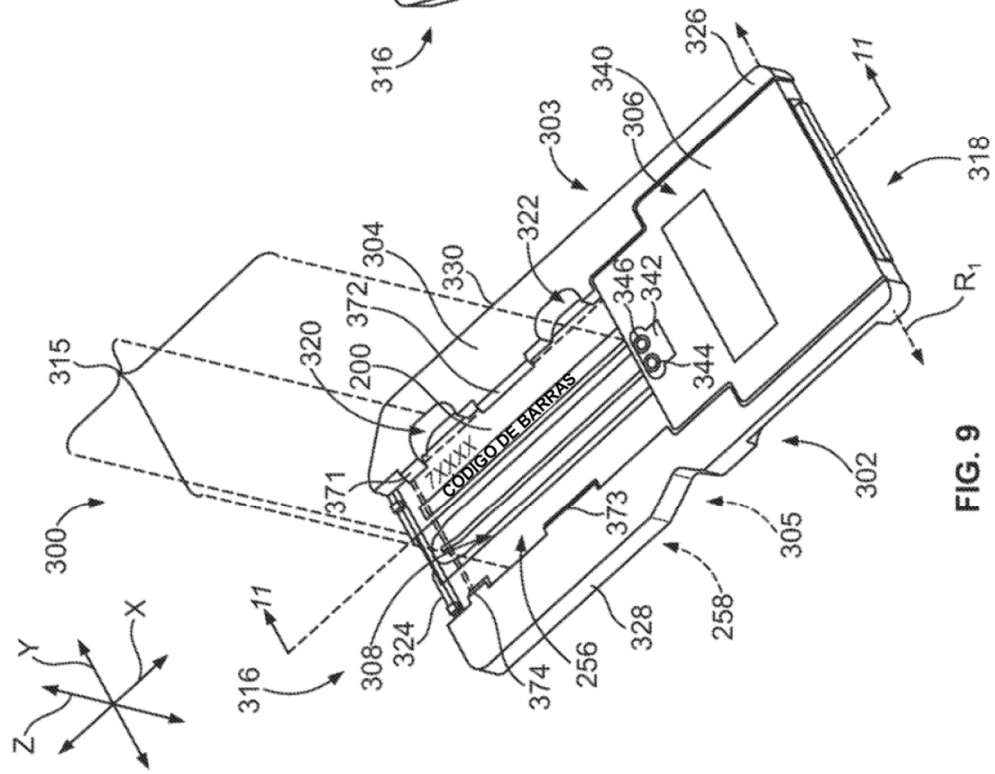
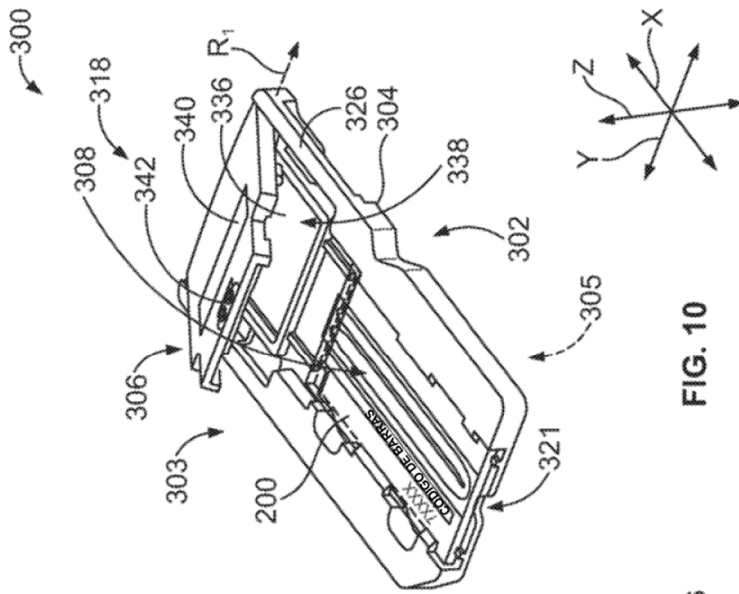


FIG. 8



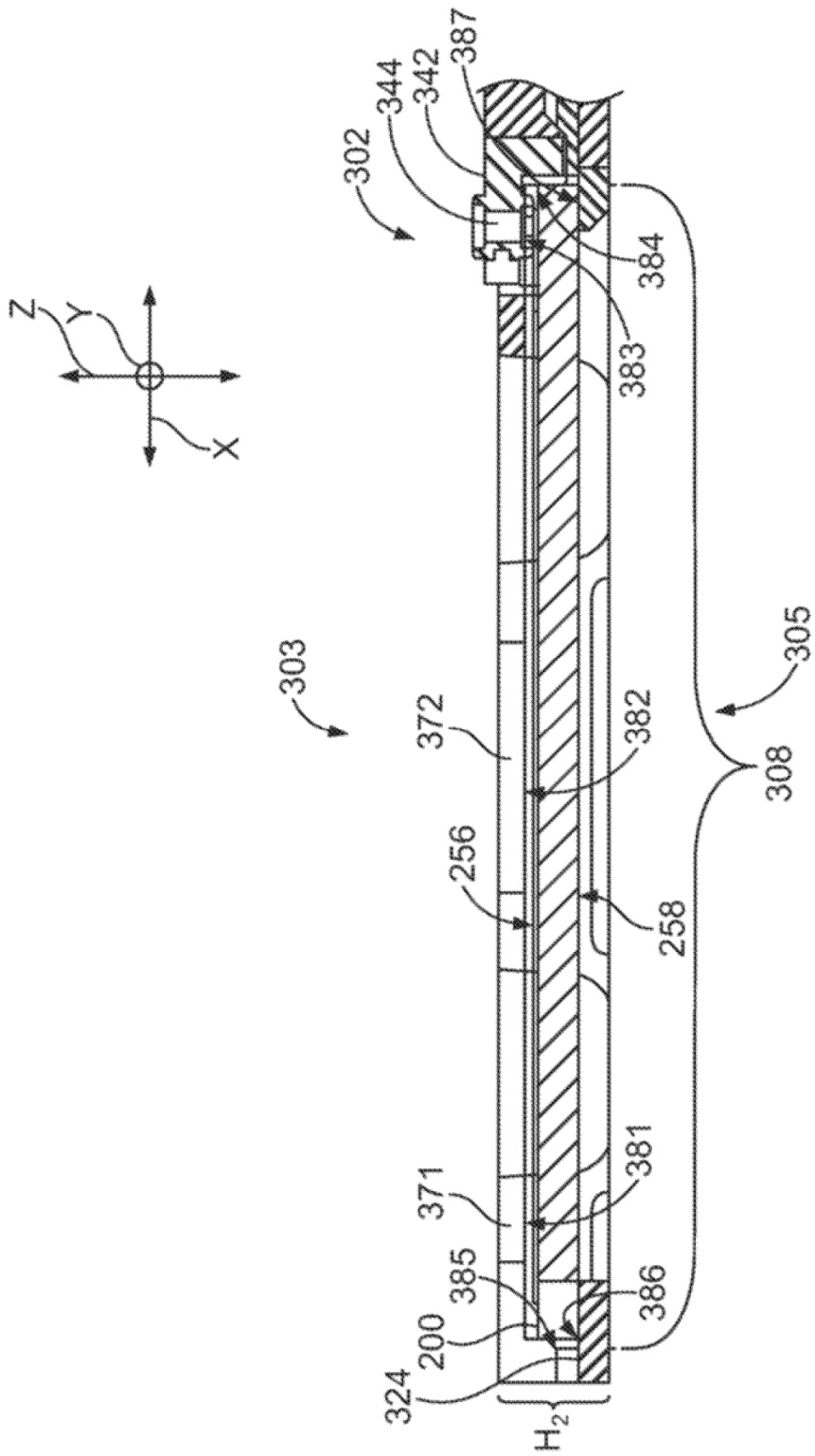


FIG. 11

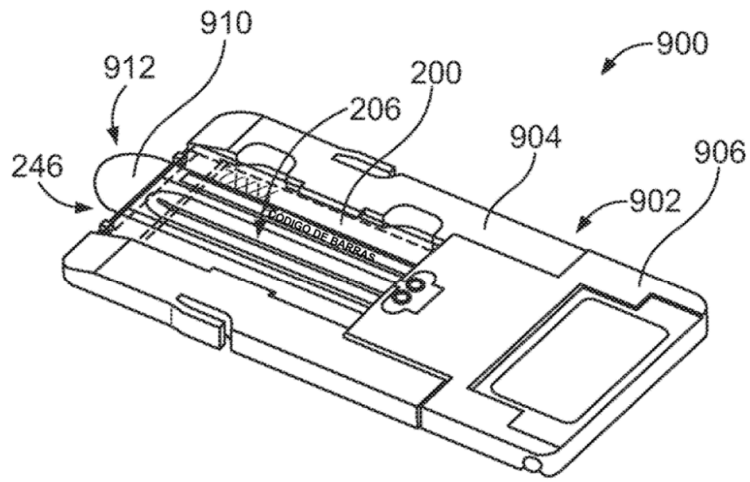


FIG. 12

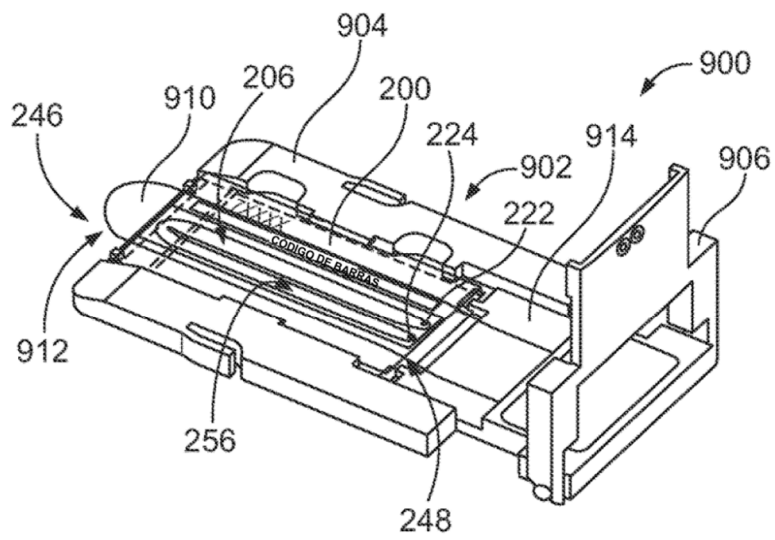


FIG. 13

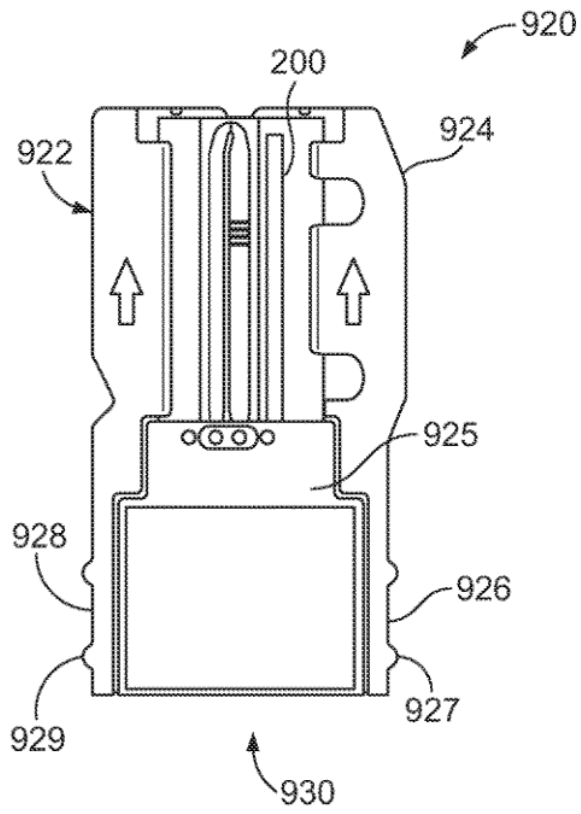


FIG. 14

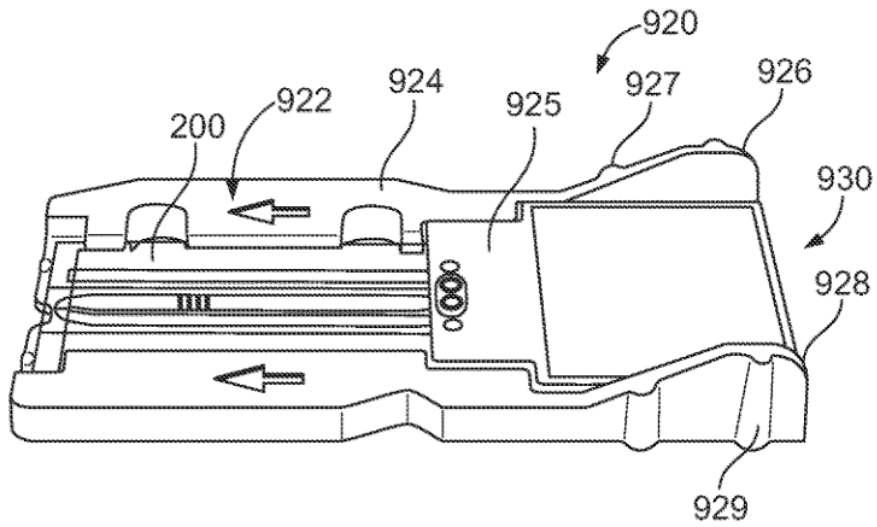


FIG. 15

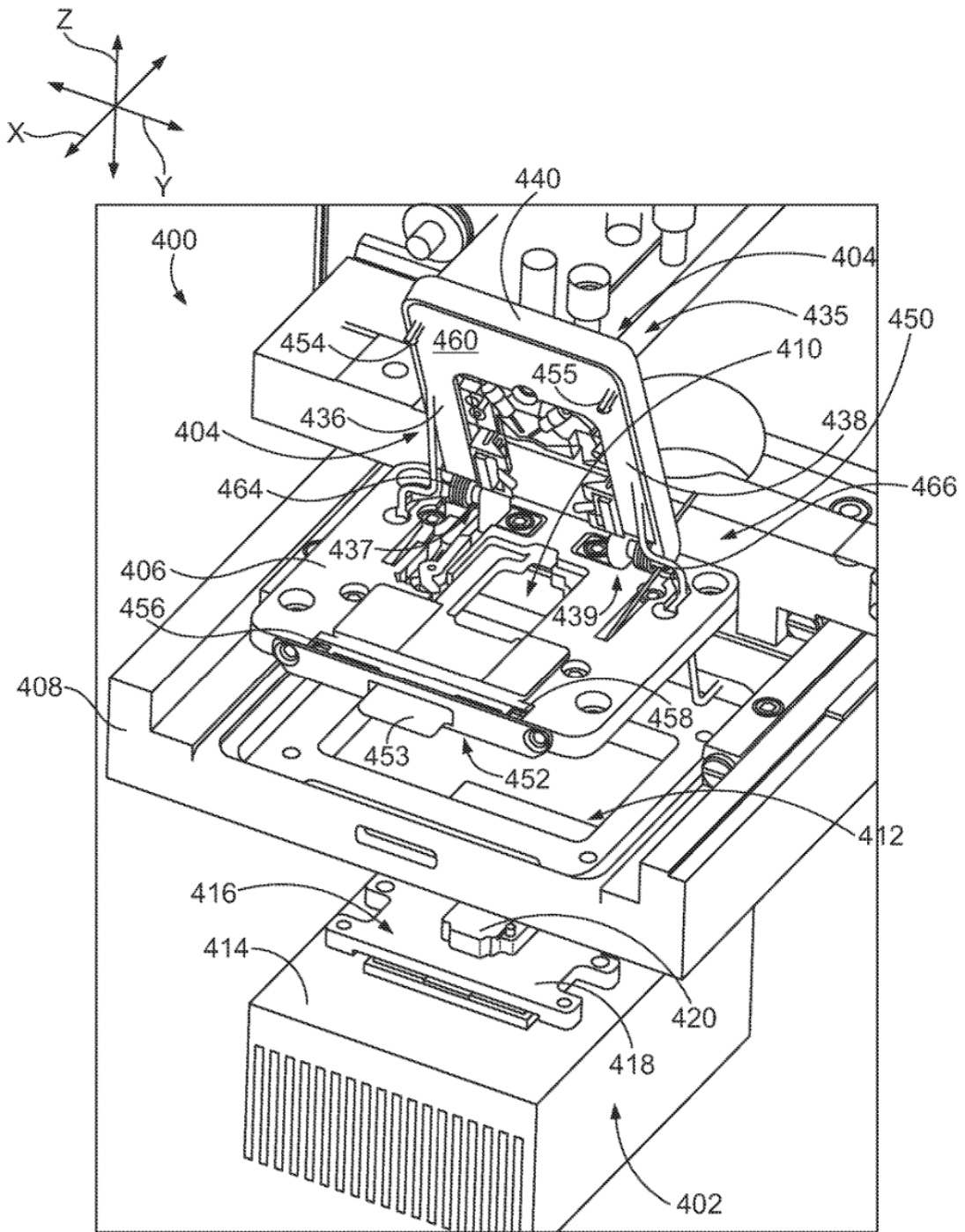


FIG. 16

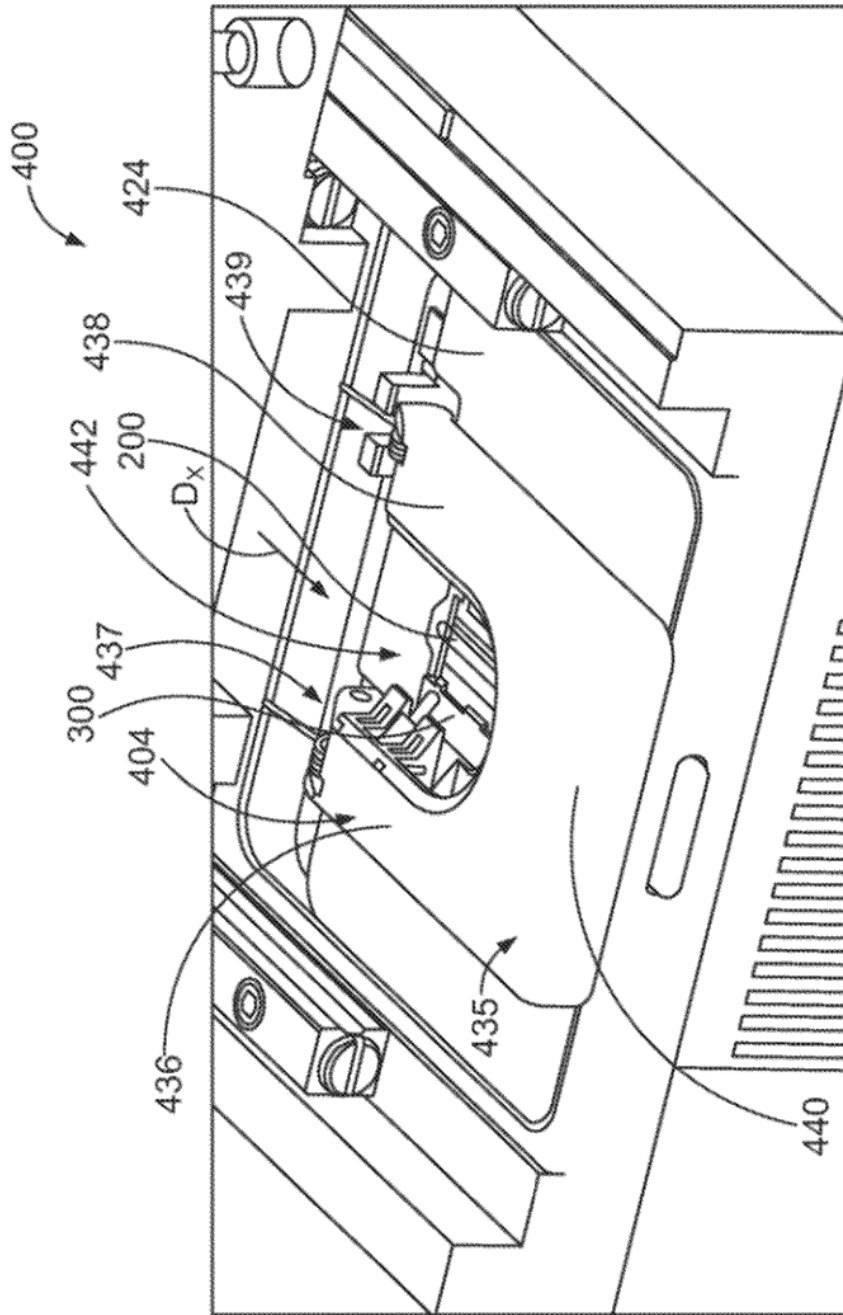


FIG. 17

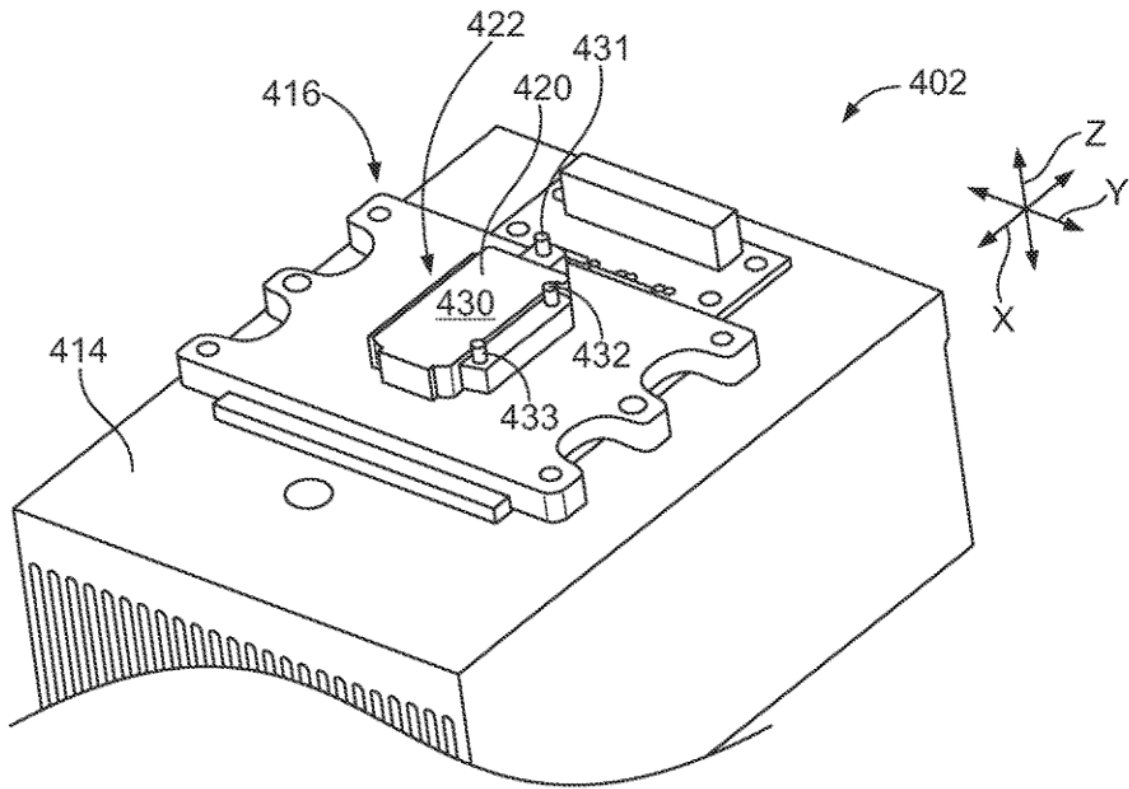


FIG. 18

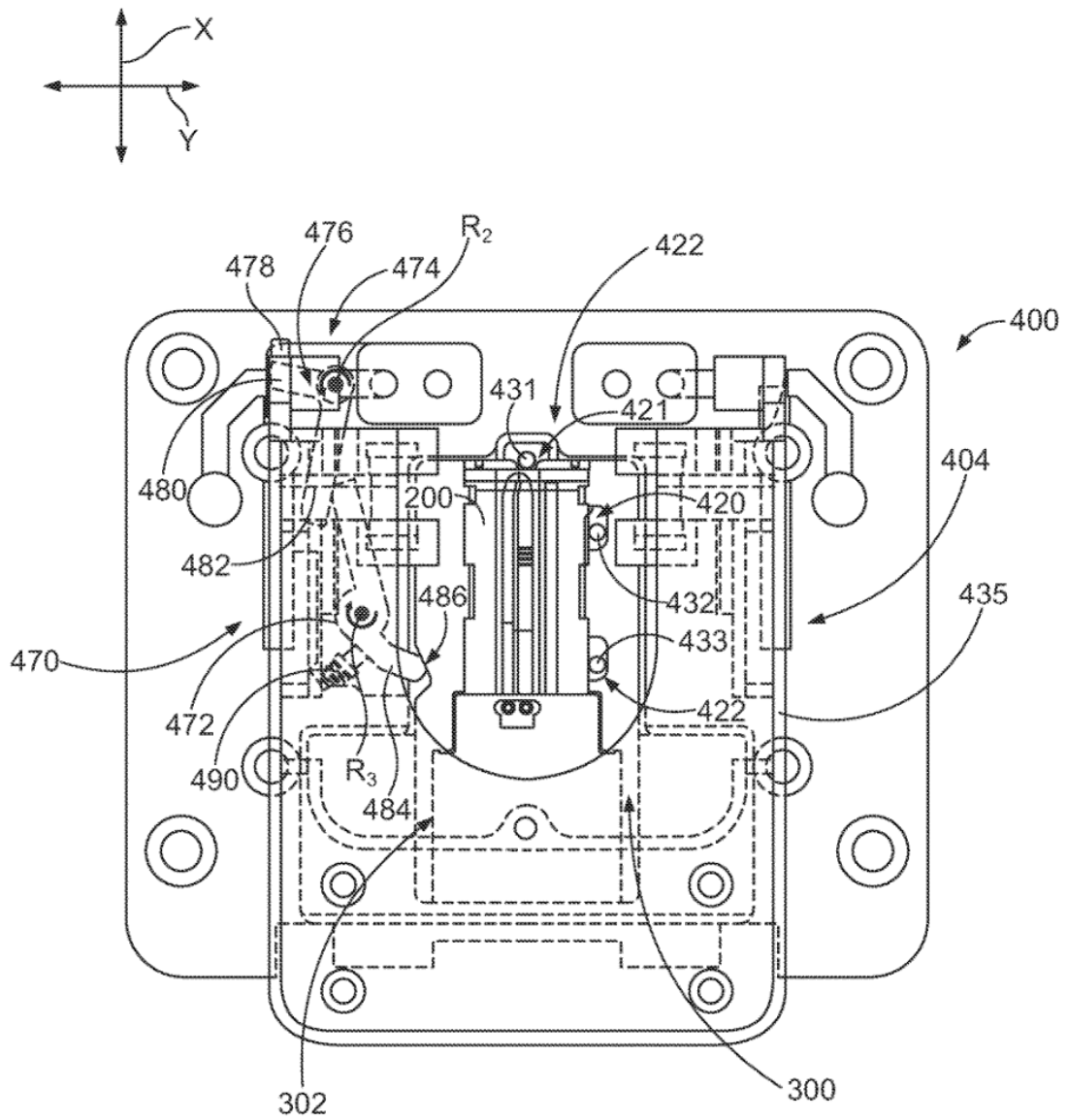


FIG. 19

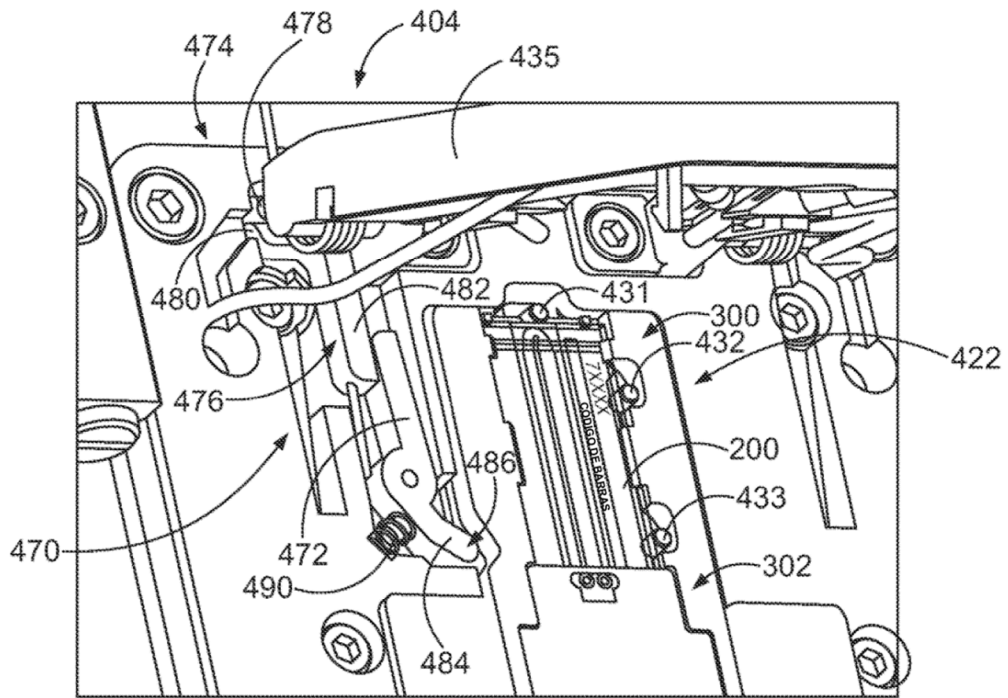


FIG. 20

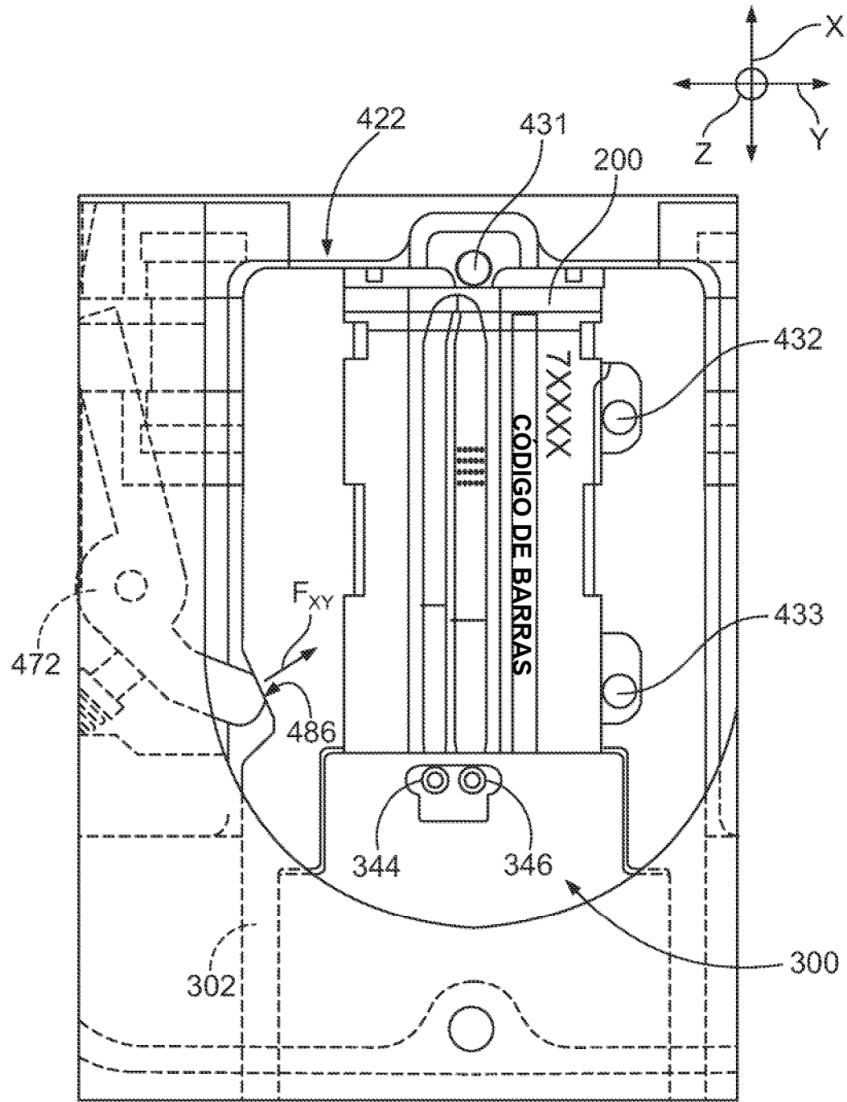


FIG. 21

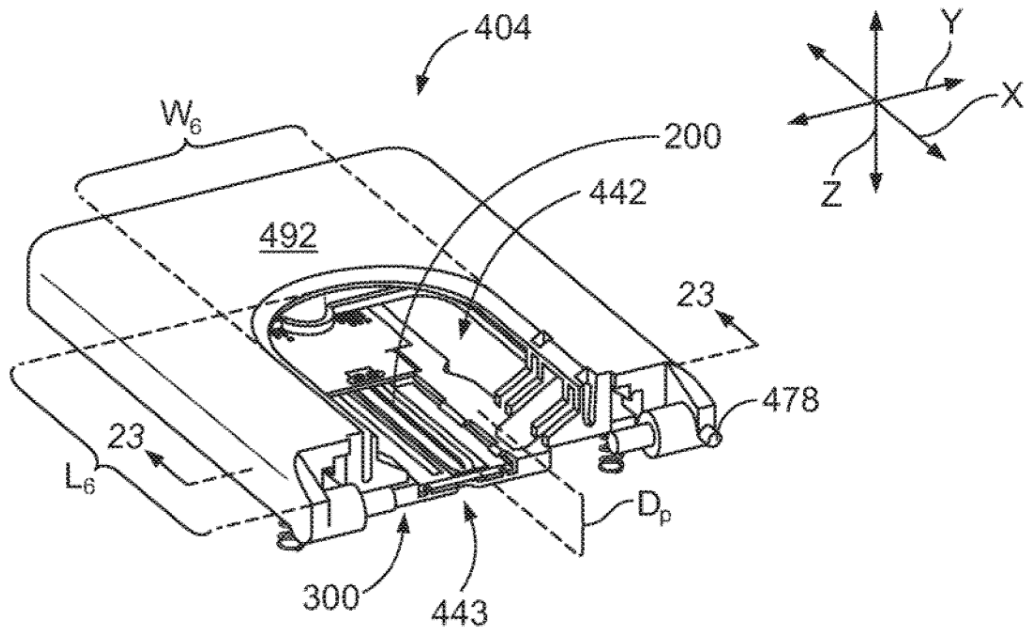


FIG. 22

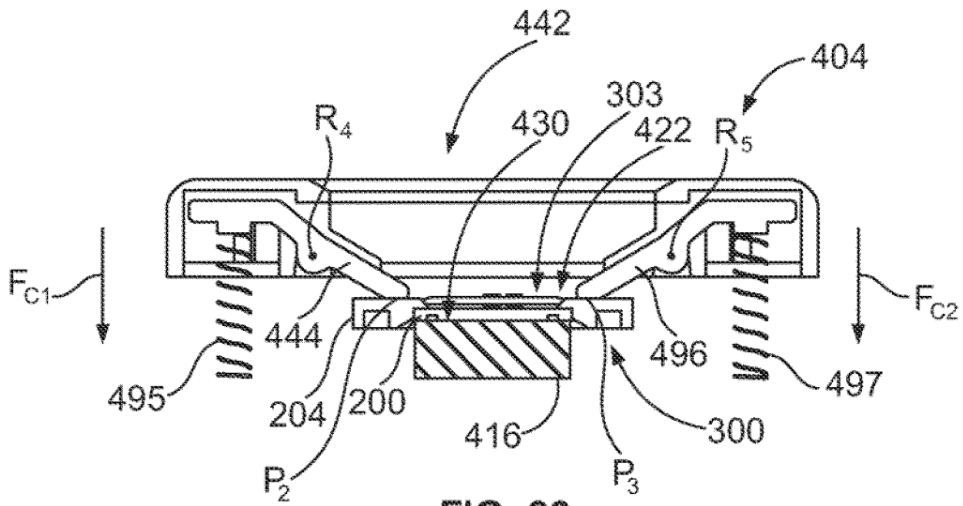


FIG. 23

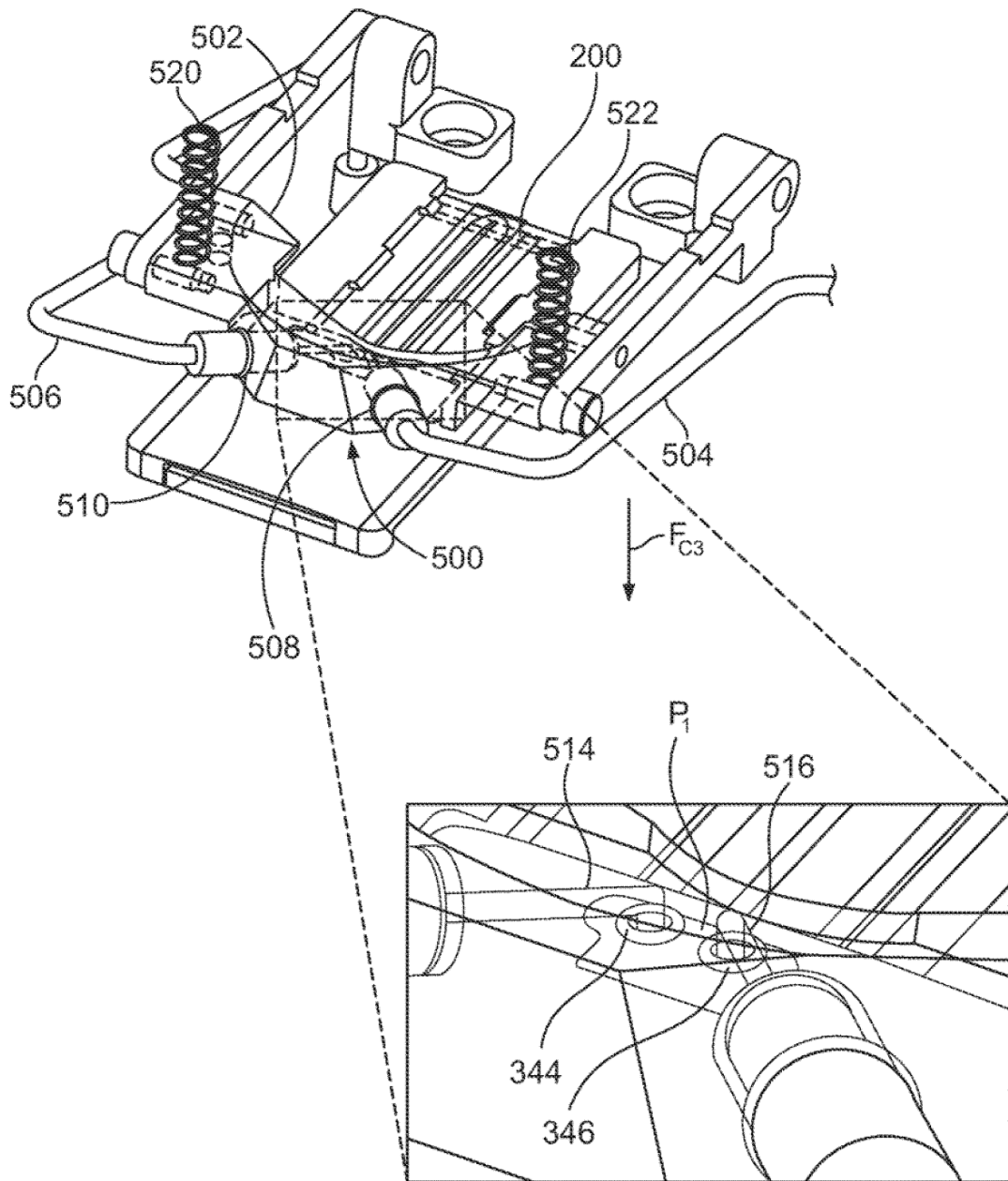


FIG. 24

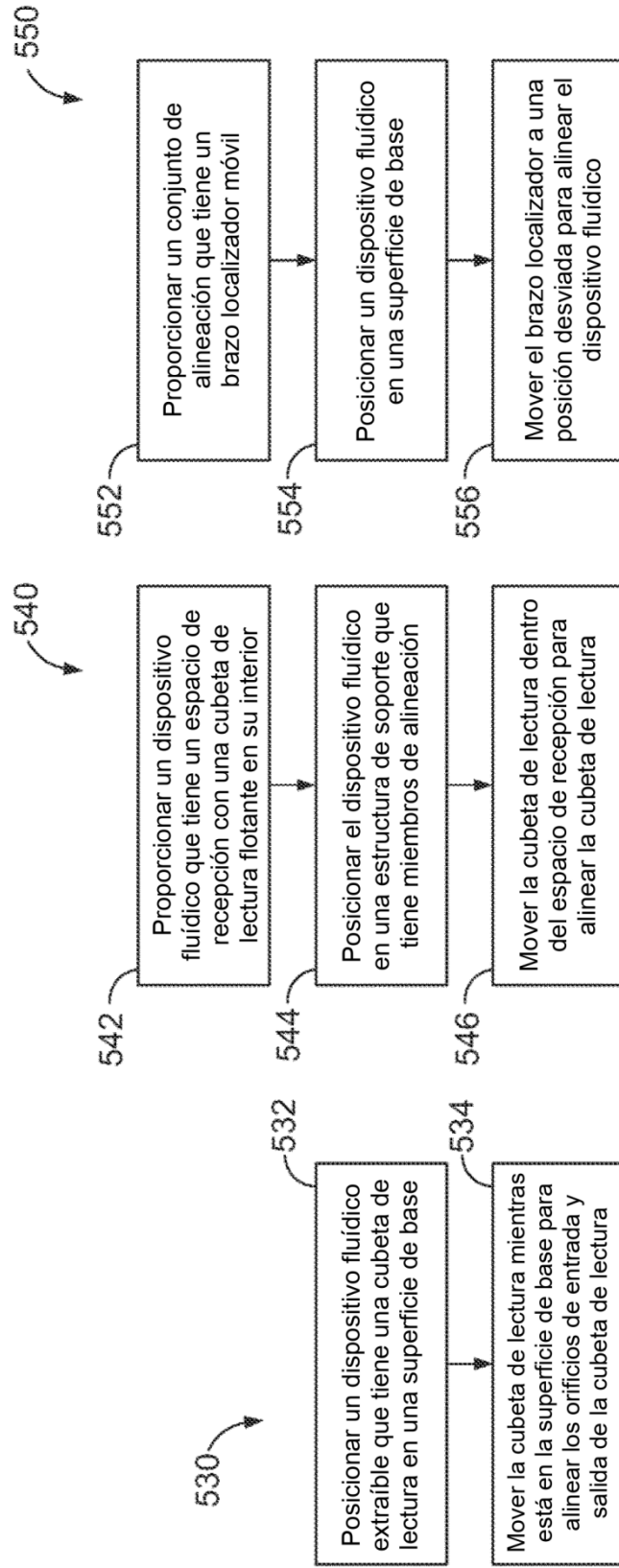


FIG. 25

FIG. 26

FIG. 27

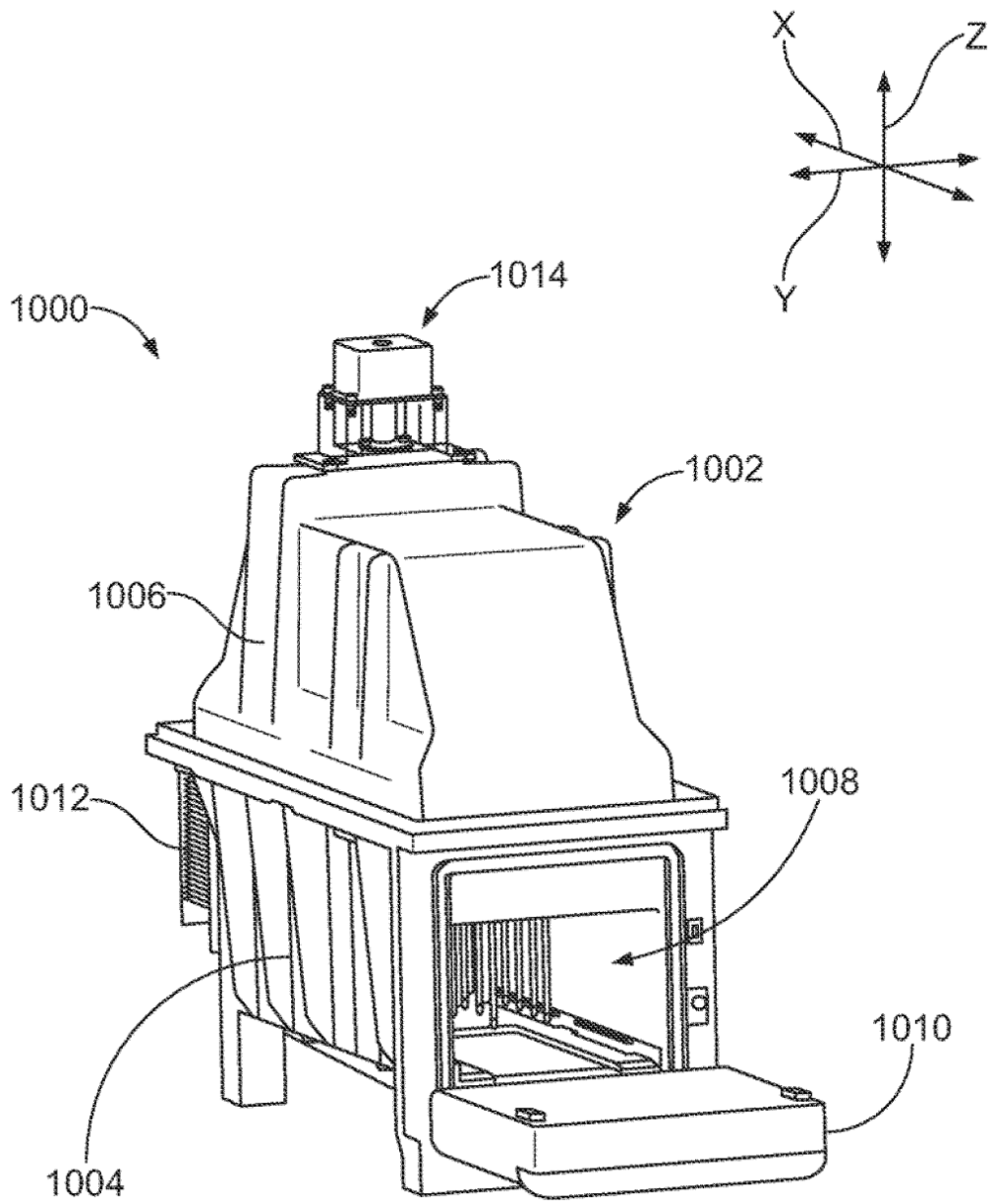


FIG. 28

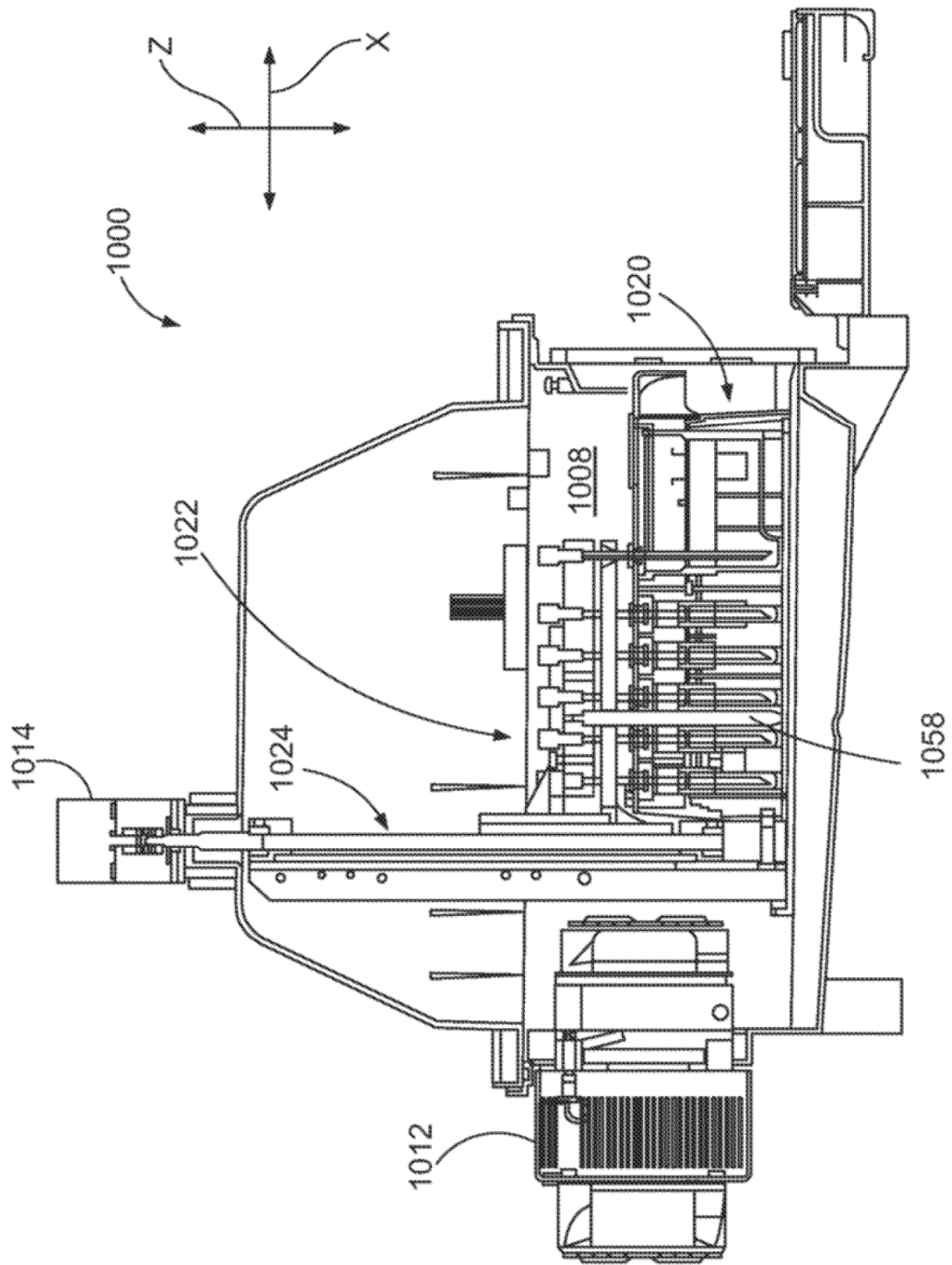


FIG. 29

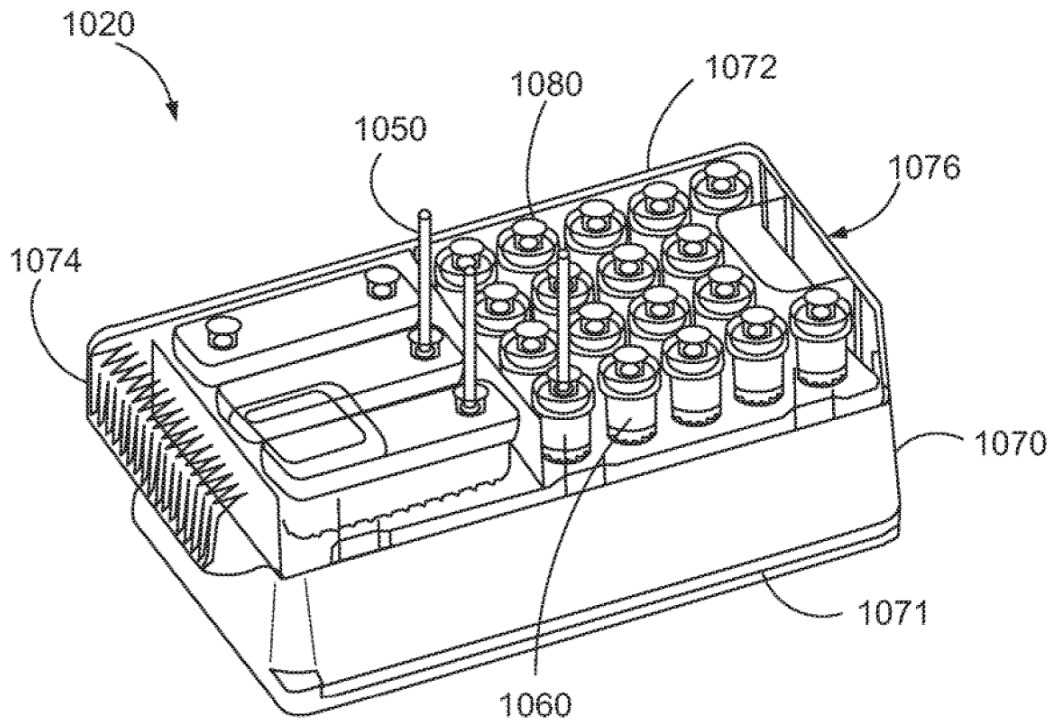


FIG. 31

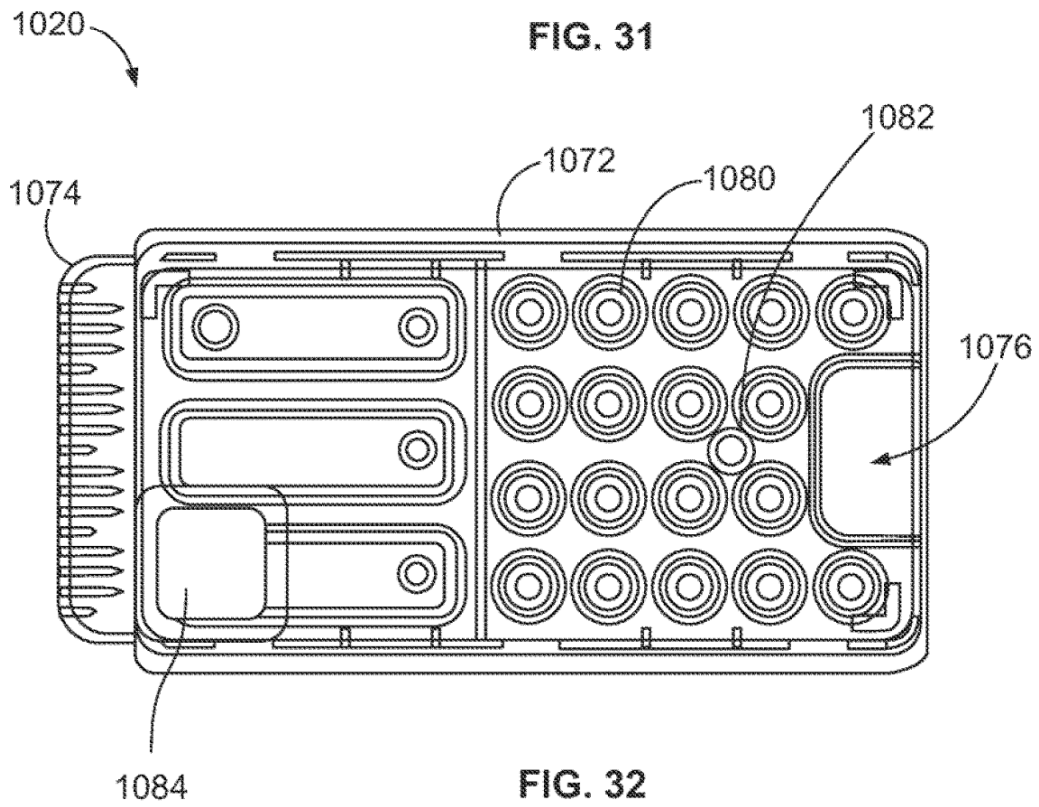


FIG. 32

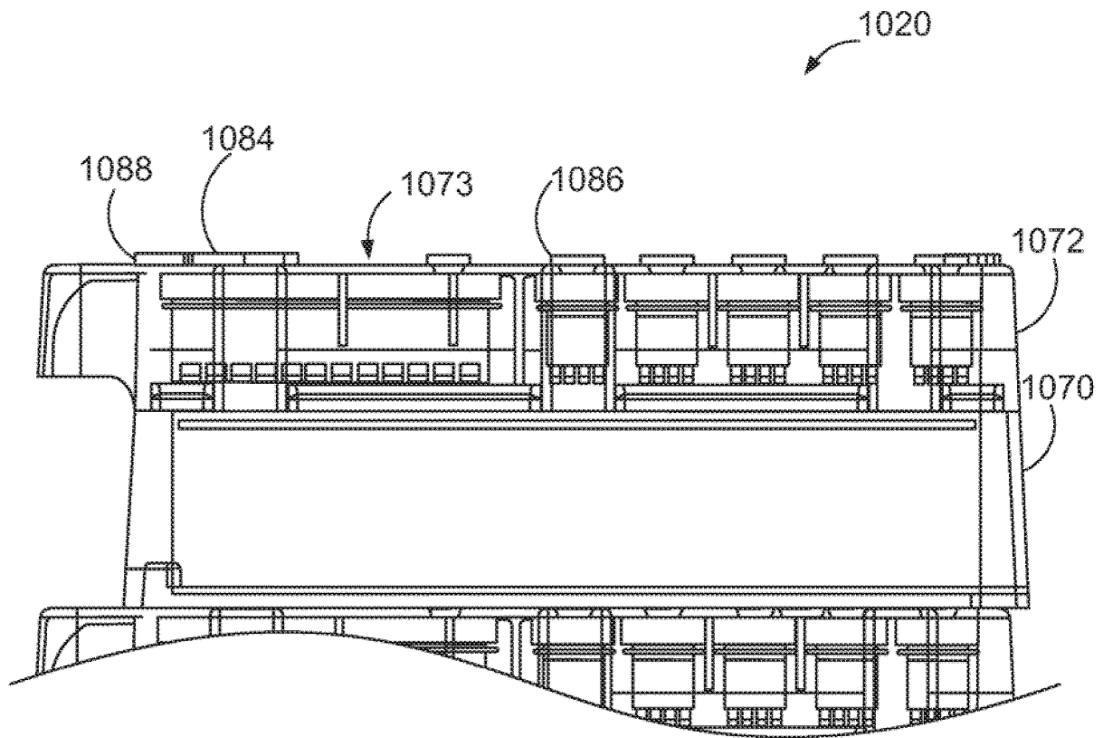


FIG. 33

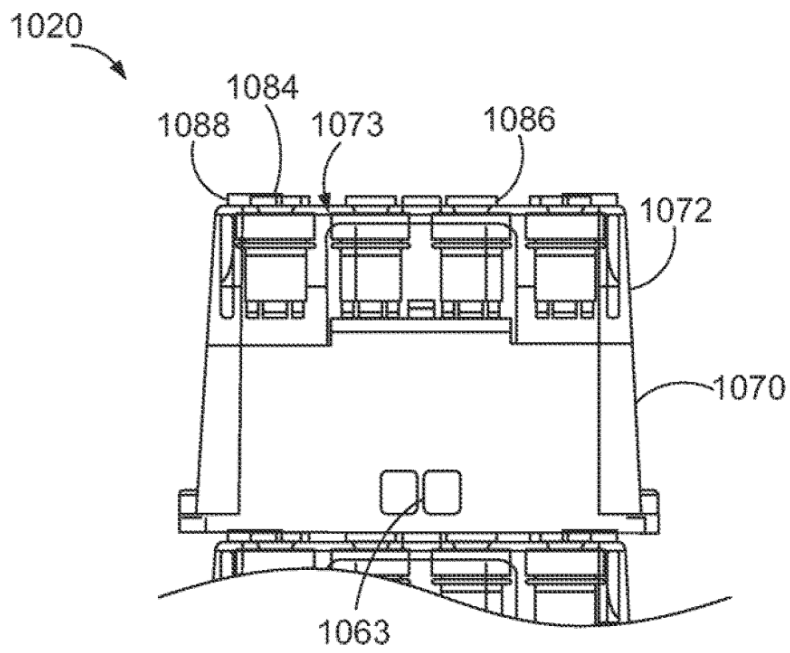


FIG. 34

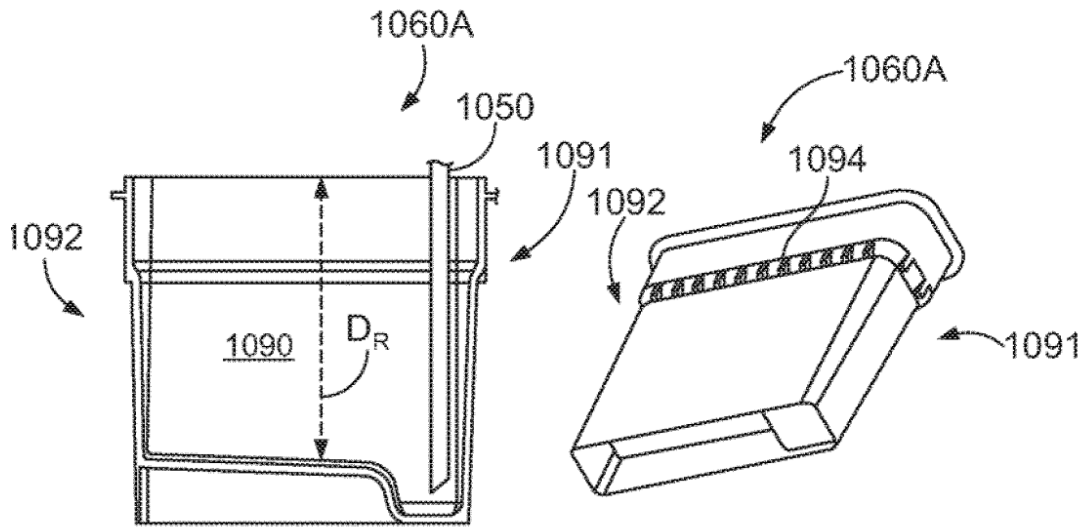


FIG. 36

FIG. 35

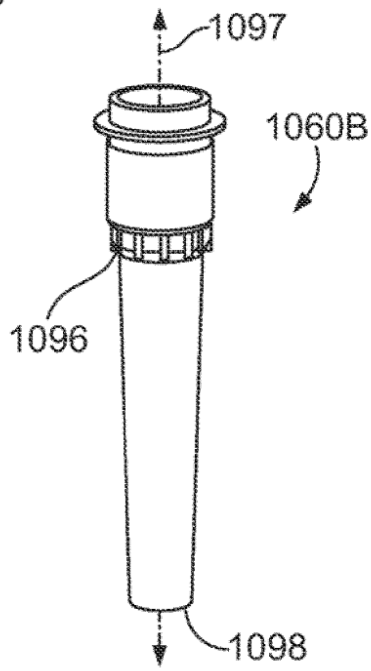


FIG. 37

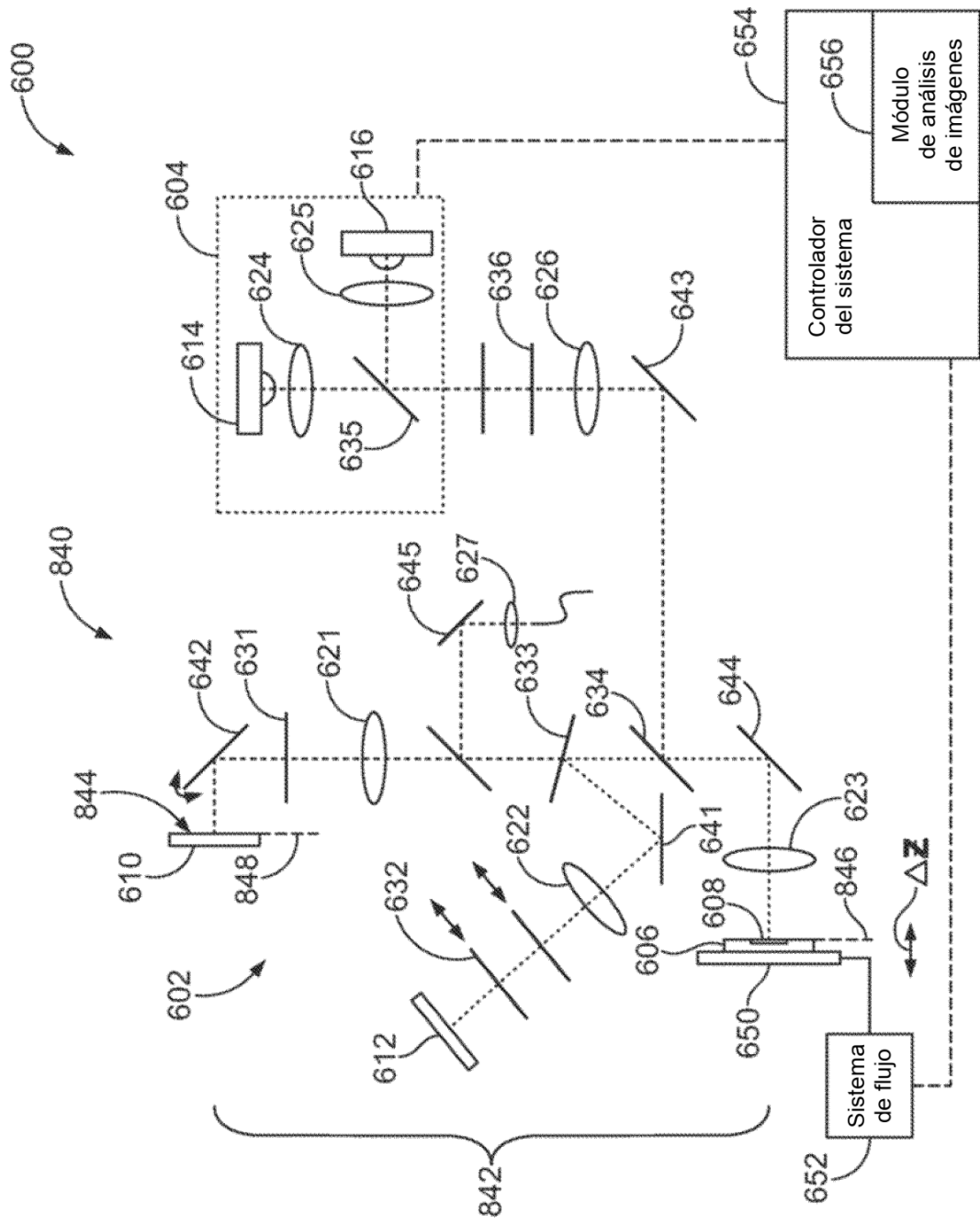


FIG. 38

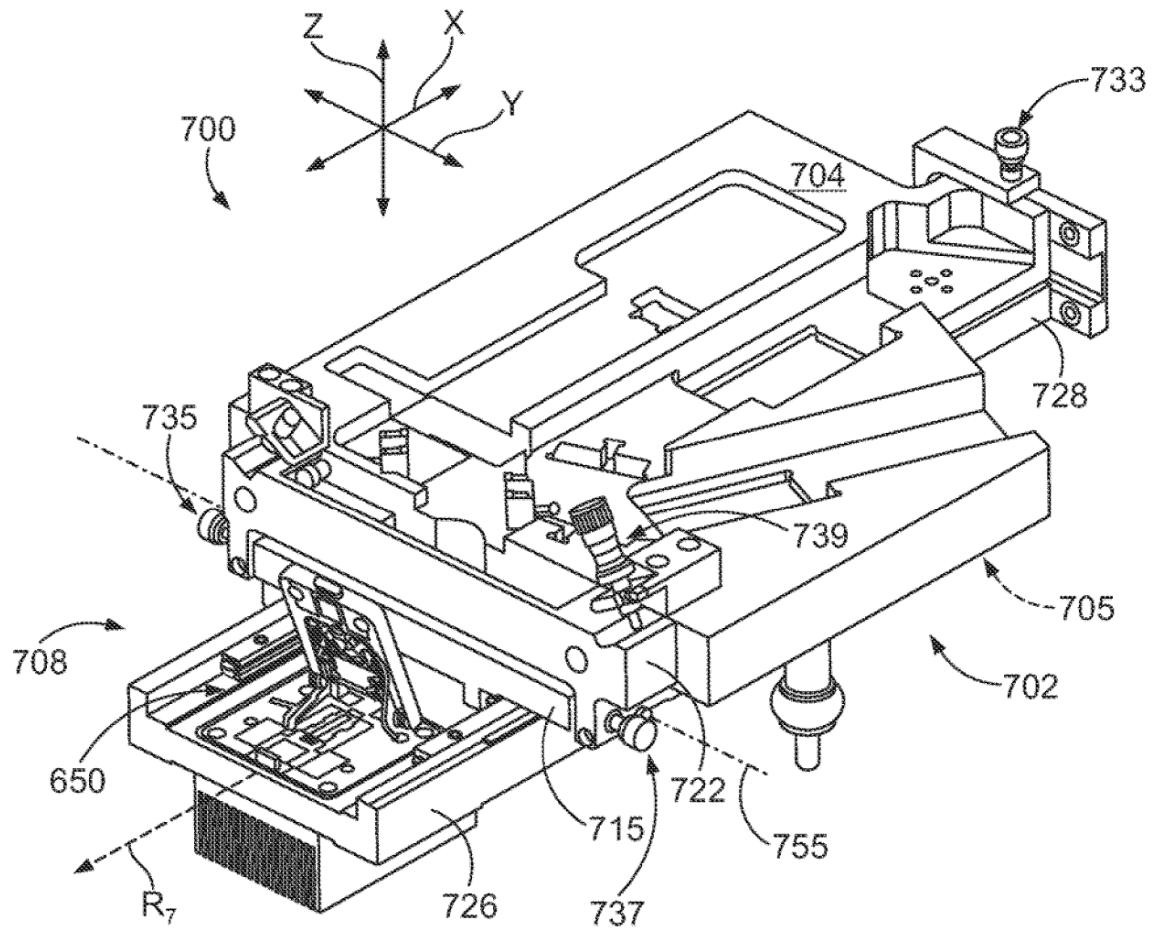


FIG. 39

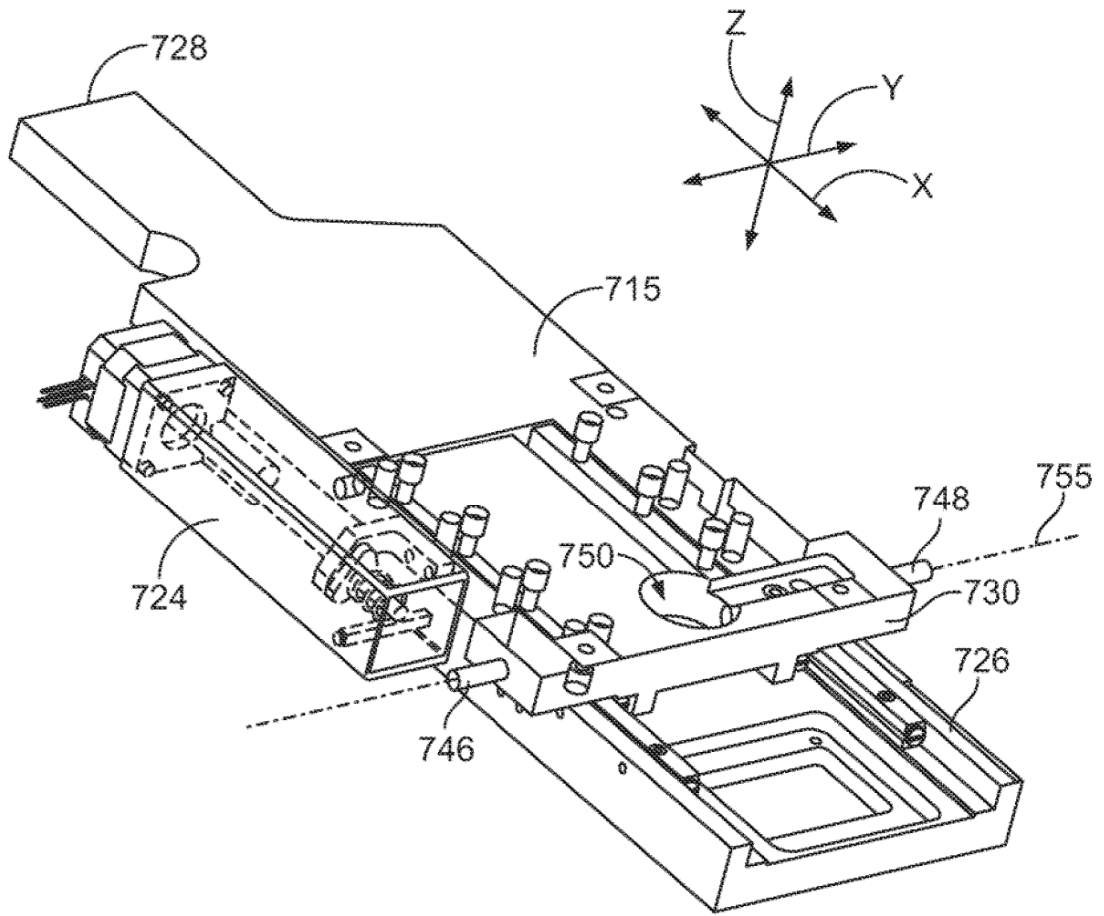


FIG. 40

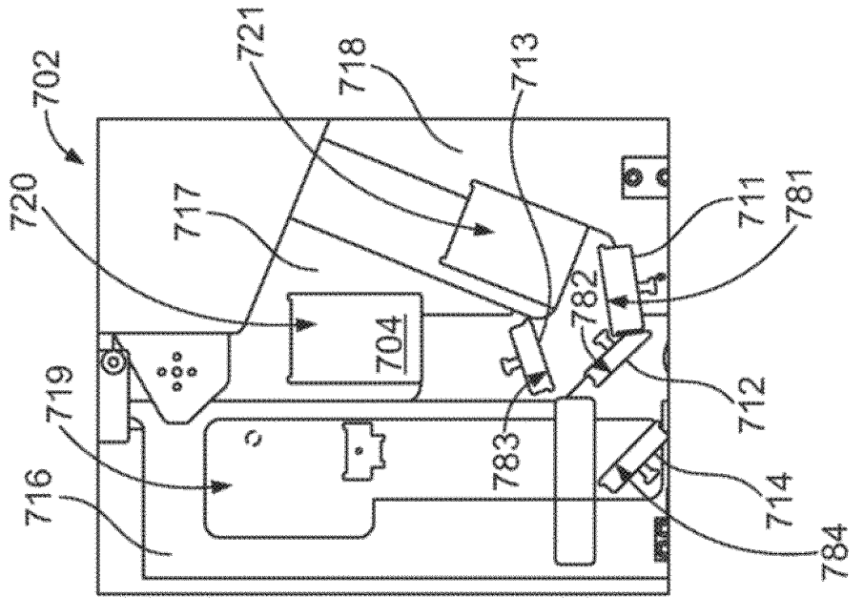


FIG. 42

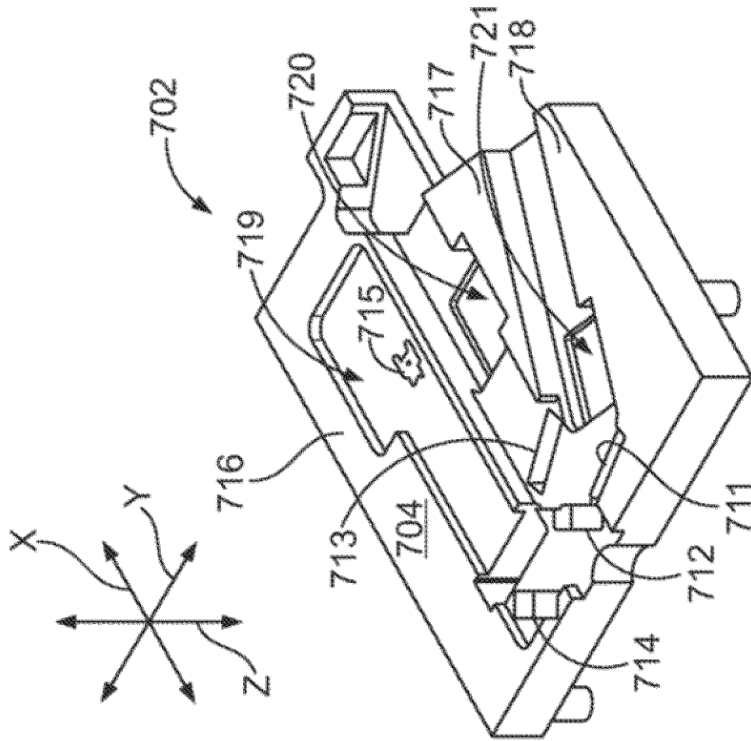


FIG. 41

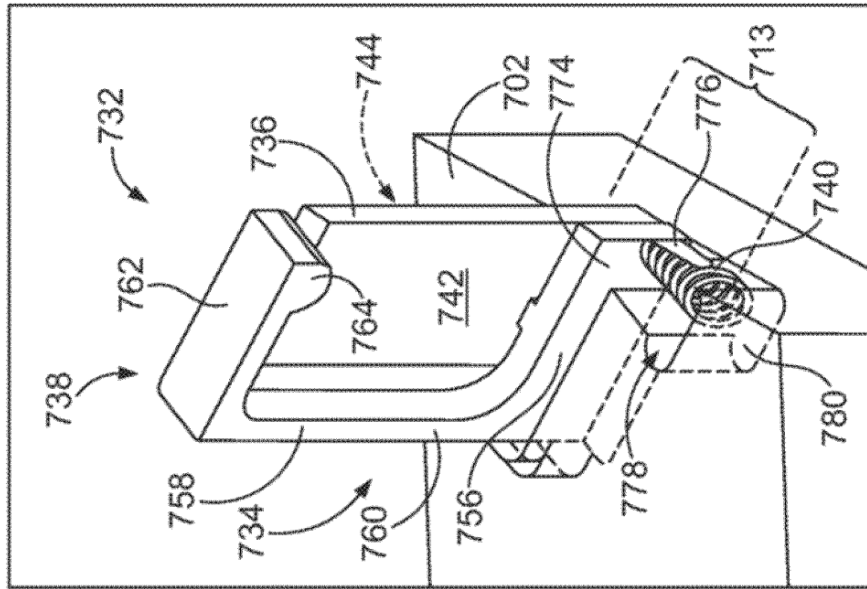


FIG. 44

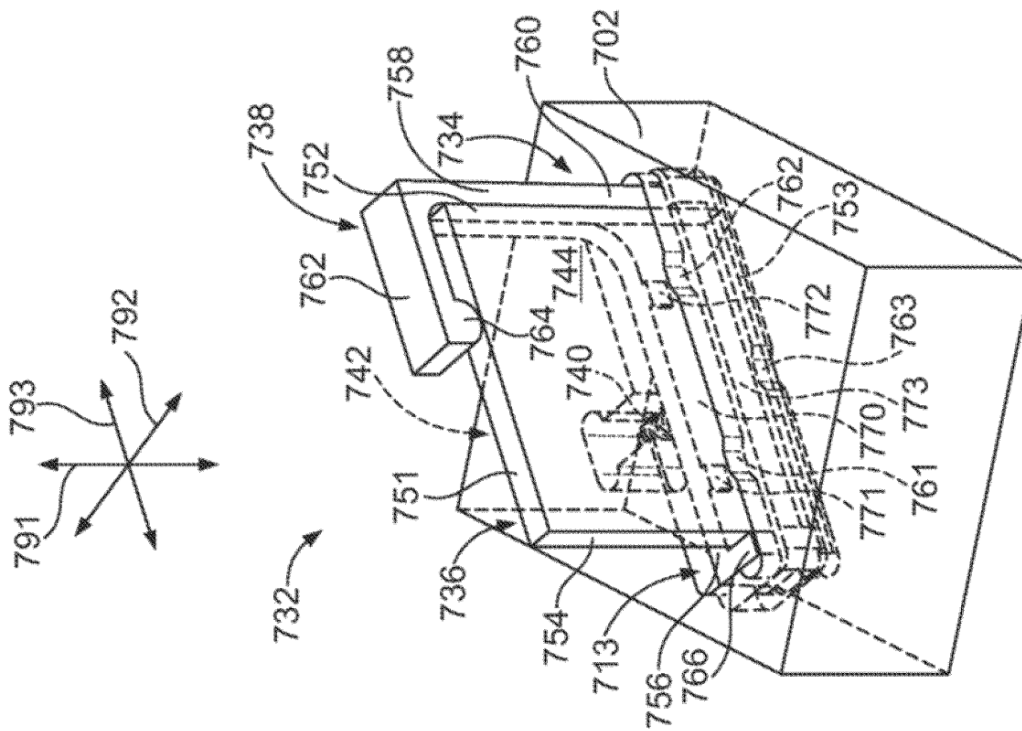


FIG. 43

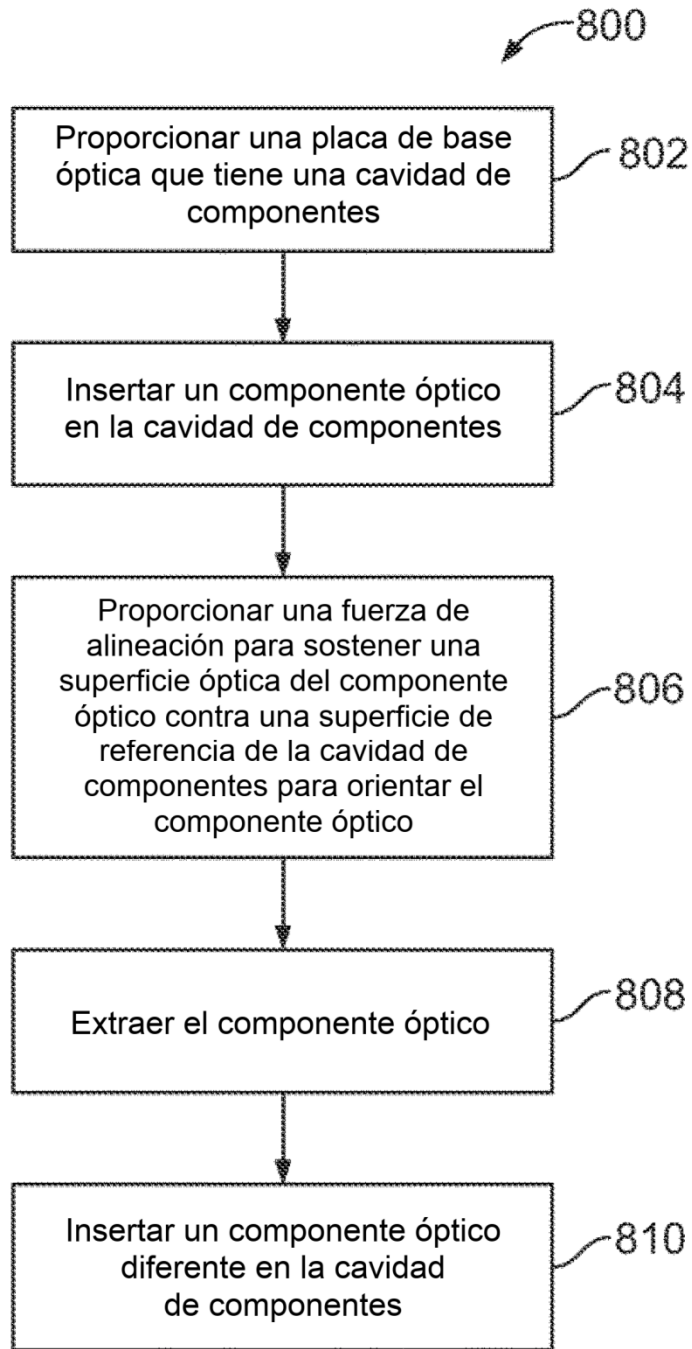


FIG. 47

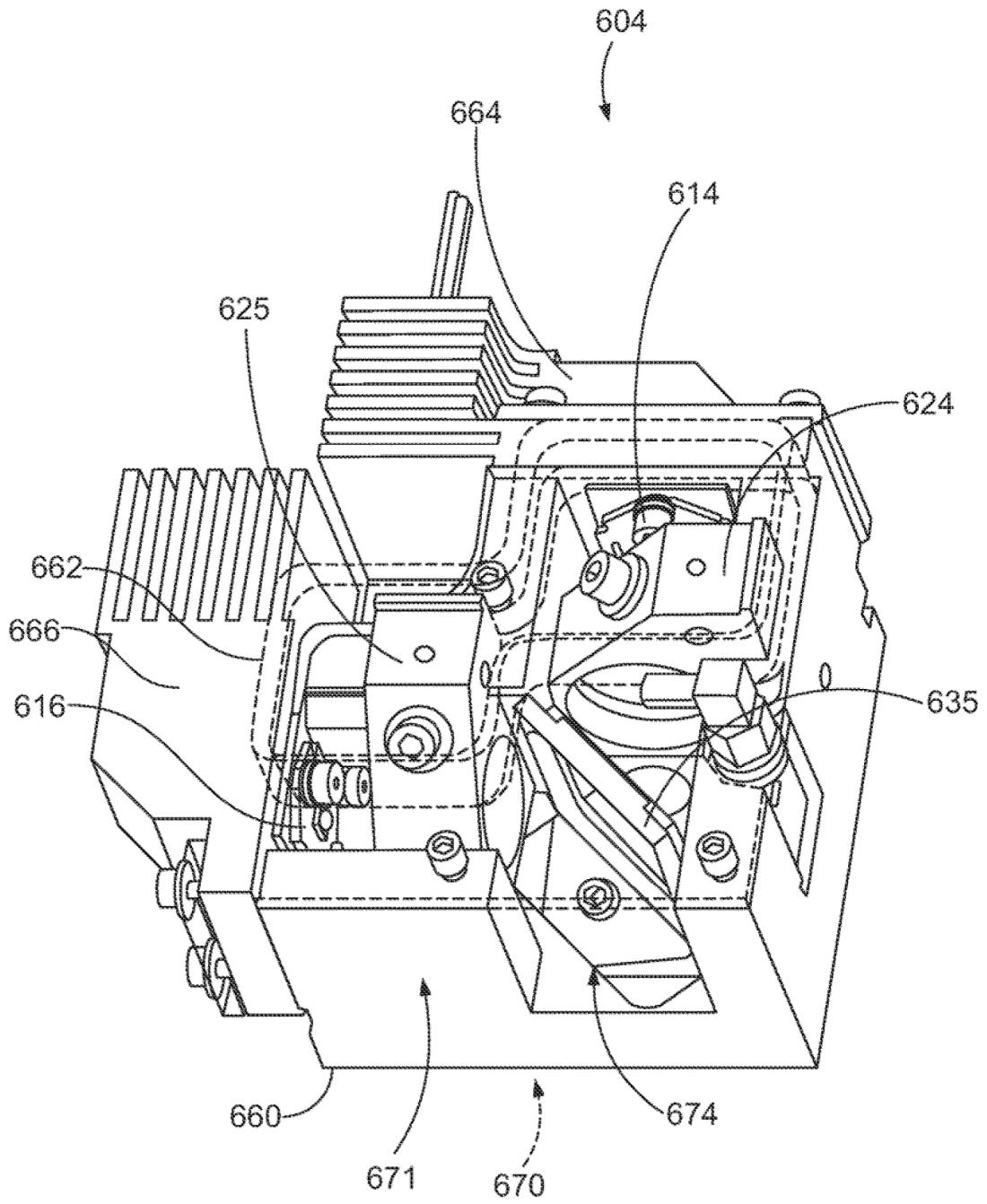


FIG.48

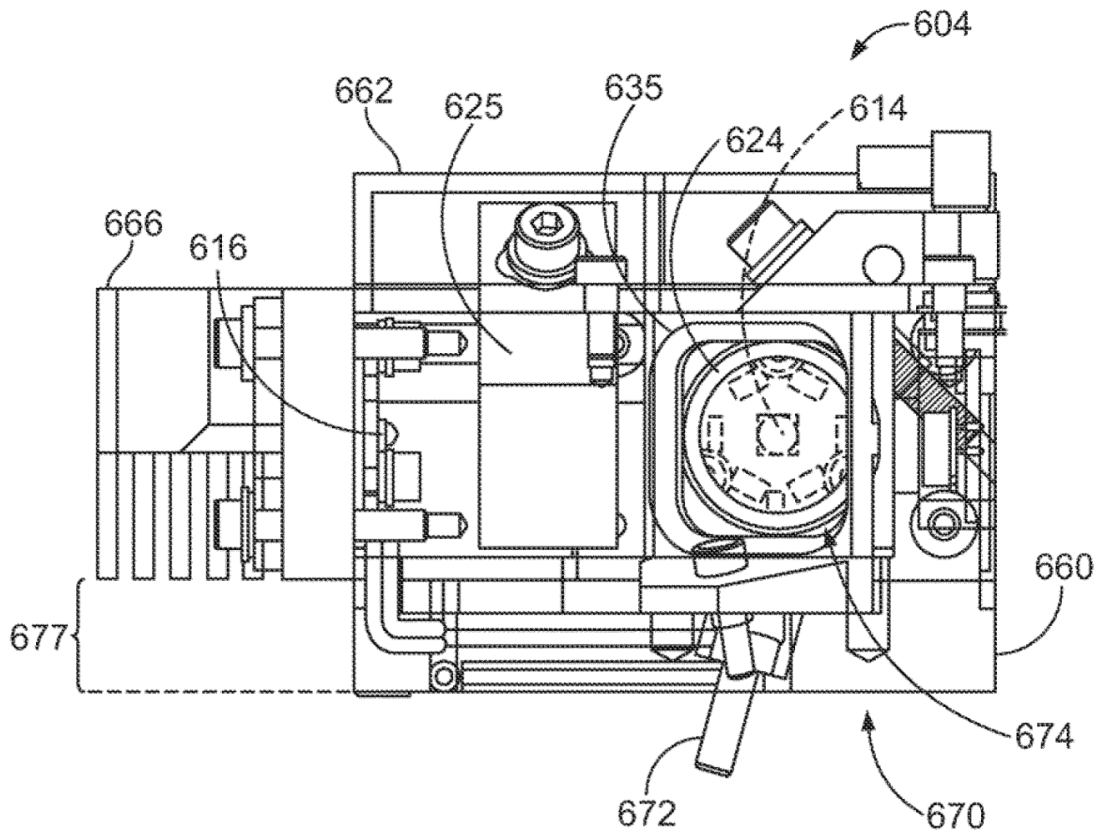


FIG. 49

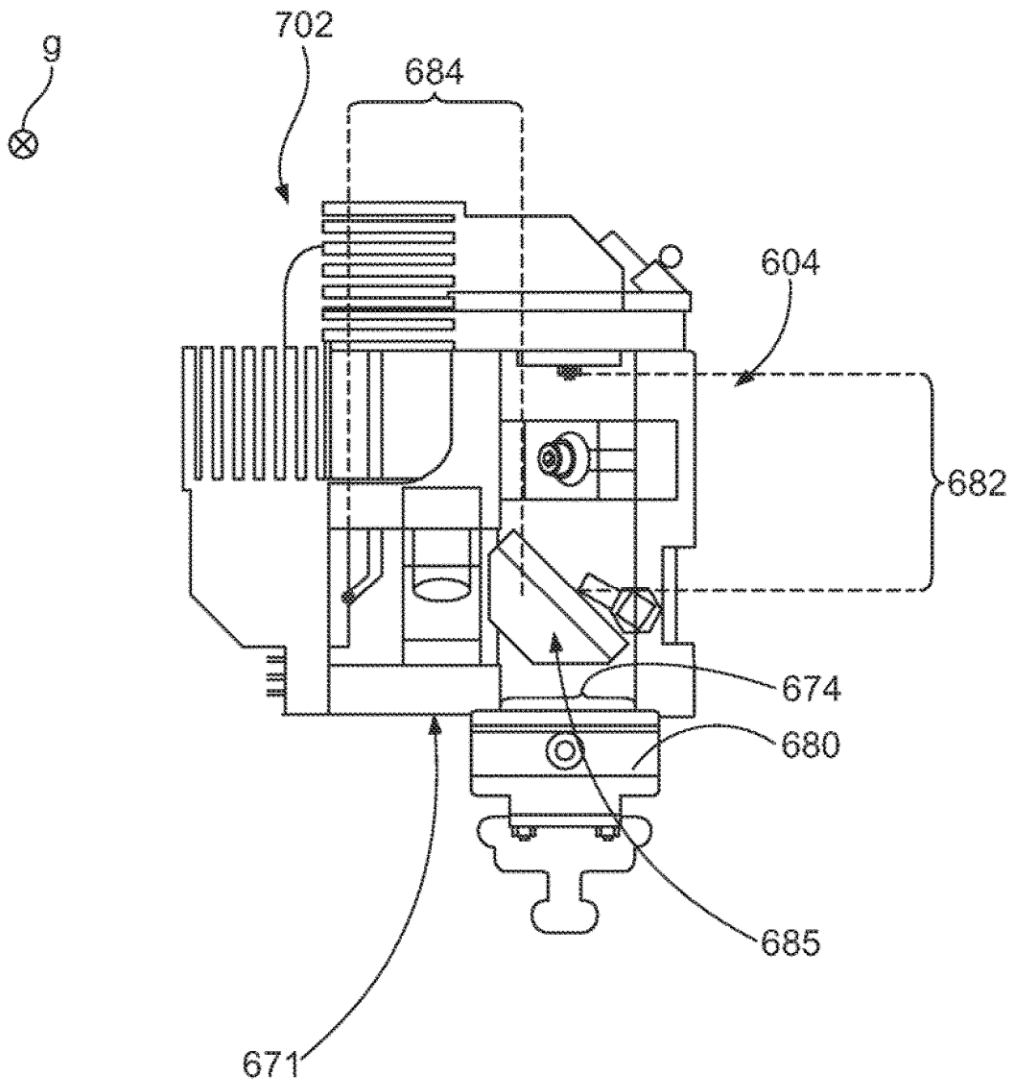


FIG. 50

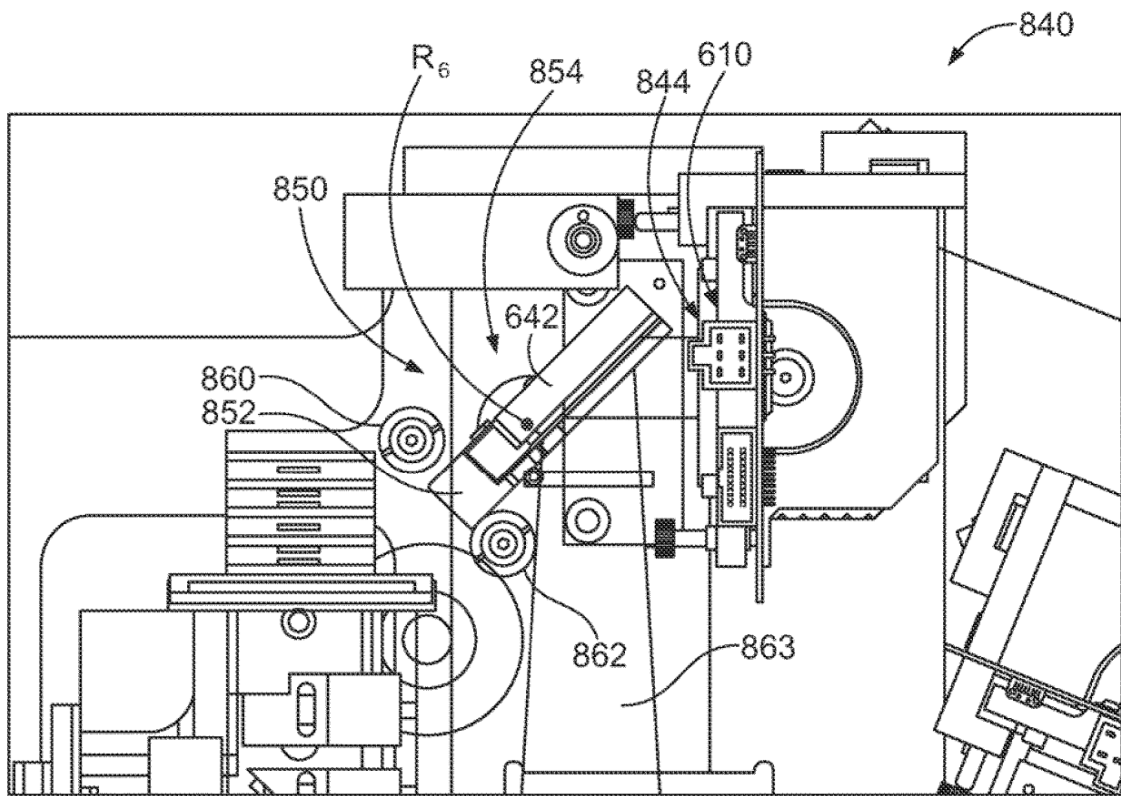


FIG. 51

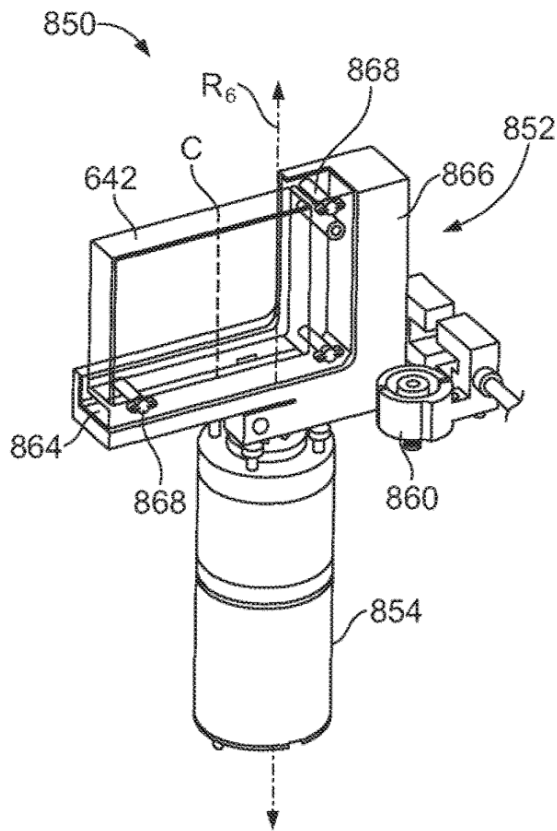


FIG. 52

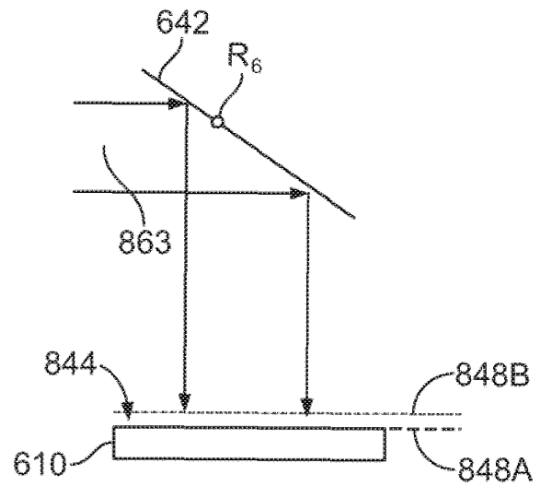


FIG. 53

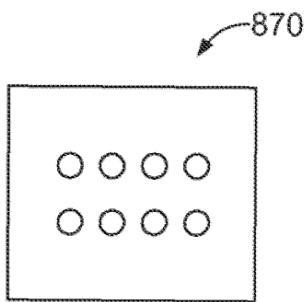


FIG. 54

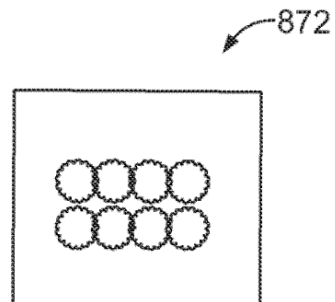


FIG. 55

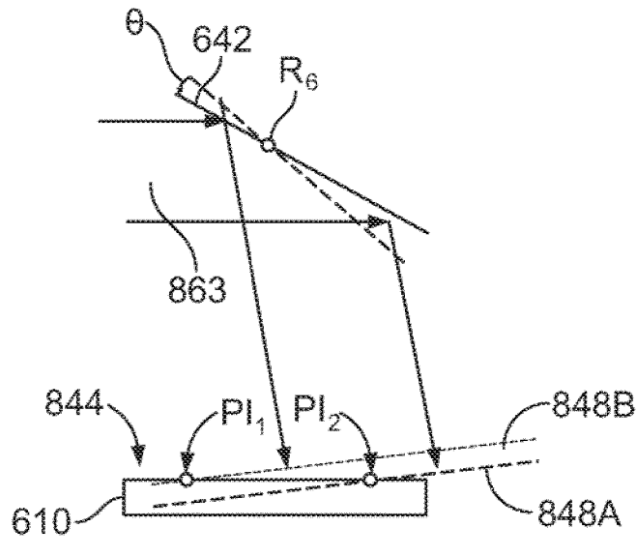


FIG. 56

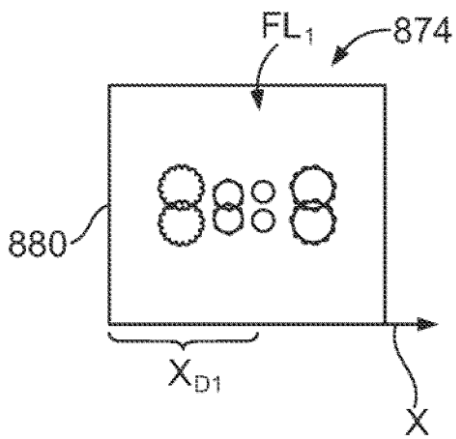


FIG. 57

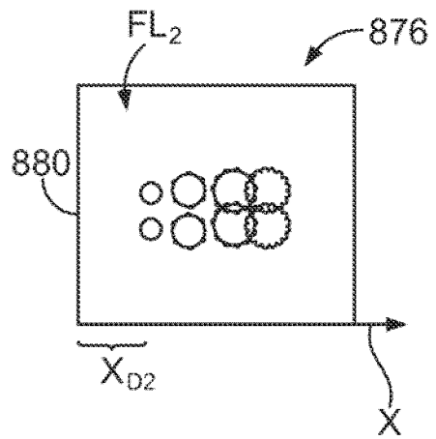


FIG. 58

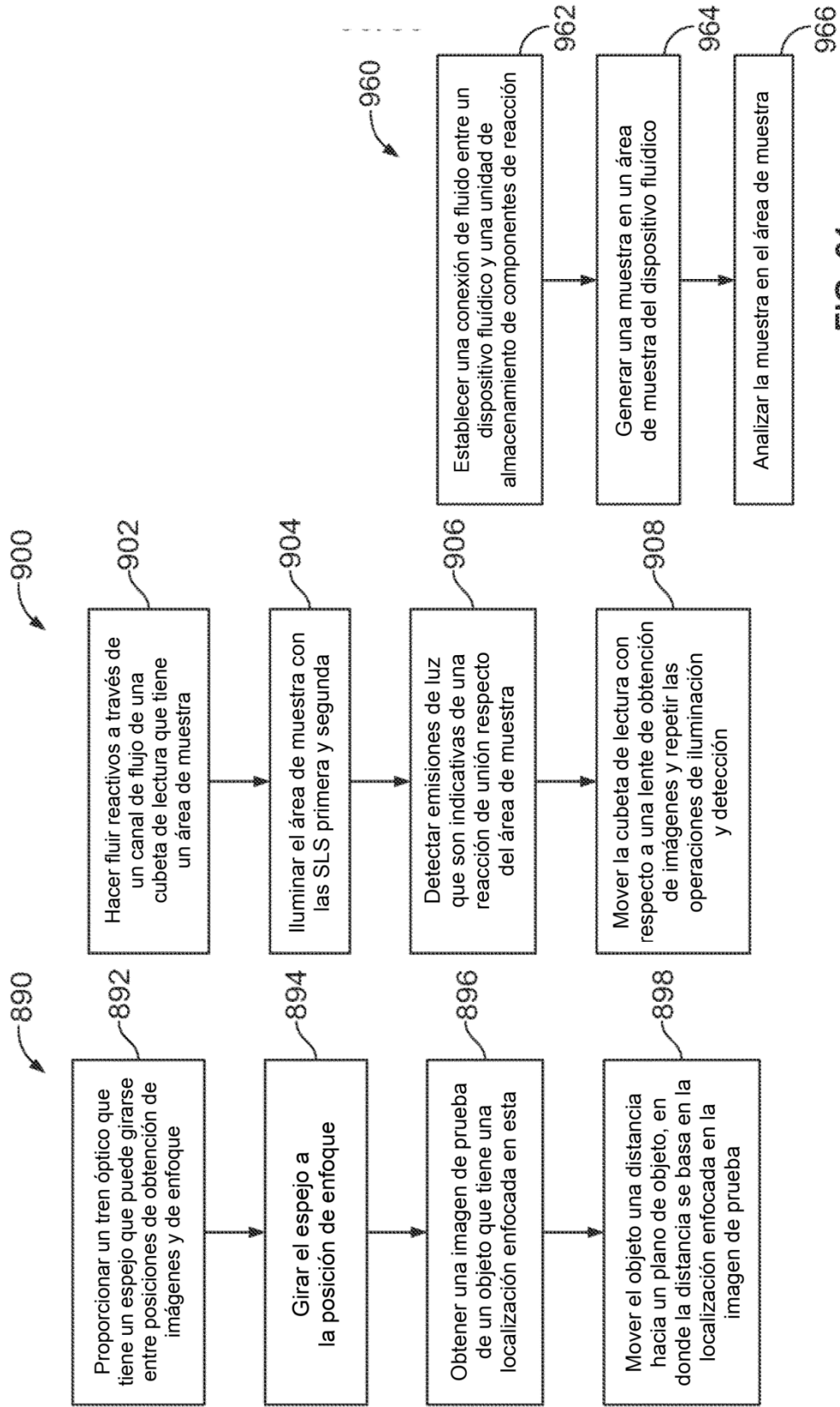


FIG. 59

FIG. 60

FIG. 61