



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0080628
(43) 공개일자 2021년06월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 21/64 (2006.01) G01N 21/05 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
G01N 21/645 (2013.01)
G01N 21/05 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7019660(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년12월09일
심사청구일자 2021년06월24일
- (62) 원출원 특허 10-2020-7010895
원출원일자(국제) 2014년12월09일
심사청구일자 2020년05월13일
- (85) 번역문제출일자 2021년06월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/069373
- (87) 국제공개번호 WO 2015/089092
국제공개일자 2015년06월18일
- (30) 우선권주장
61/914,275 2013년12월10일 미국(US)

- (71) 출원인
일루미나, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 92122 샌디에고 일루미나 웨이 5200
- (72) 발명자
중, 첩, 프랭크
미국 94158 캘리포니아 샌프란시스코 일리노이스 스트리트 499 스위트 210
핀켈스타인, 호드
미국 94530 캘리포니아 엘 세리토 테라스 드라이브 7347
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

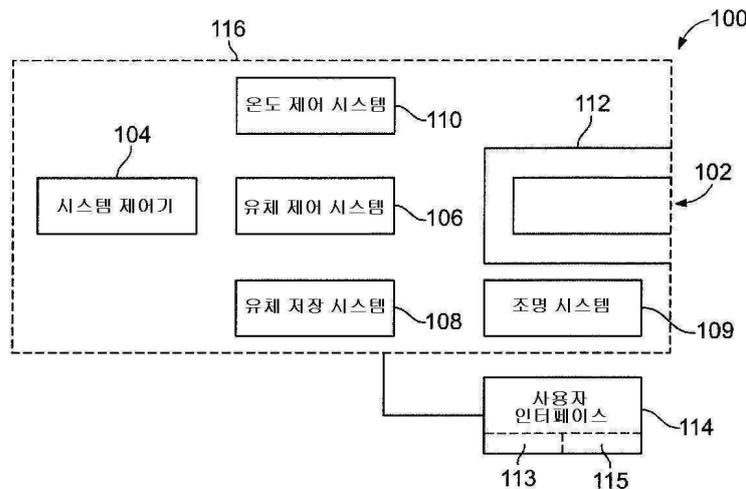
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 생물학적 또는 화학적 분석을 위한 바이오센서들 및 이를 제조하기 위한 방법

(57) 요약

바이오센서는, 광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 포함한다. 광 가이드들은 생물학적 또는 화학적 물질들에 의해 생성되는 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성되는 입력 구역들을 갖는다. 광 가이드들은 대응하는 광 센서들을 향해 디바이스 베이스로 연장되고 필터 재료를 갖는다. 디바이스 베이스는 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함한다. 바이오센서는 또한, 광 방출들이 어퍼처들을 통해 대응하는 입력 구역들로 전달되도록 대응하는 광 가이드들의 입력 구역들에 관련하여 위치되는 어퍼처들을 갖는 실드 층을 포함한다. 실드 층은 인접한 어퍼처들 사이에서 연장되고, 인접한 어퍼처들 사이의 실드 층 상에 입사하는 광 방출들 및 여기 광을 블로킹하도록 구성된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 2021/6441 (2013.01)

G01N 2021/6482 (2013.01)

(72) 발명자

보야노브, 보얀

미국 92122 캘리포니아 샌디에고 일루미나 웨이
5200

델링거, 디트리치

미국 94545 캘리포니아 헤이워드 인터스트리얼 볼
러바드 25861

시갈리, 다렌

미국 92122 캘리포니아 샌디에고 일루미나 웨이
5200

명세서

청구범위

청구항 1

디바이스로서,

광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 포함하고,

상기 디바이스 베이스는 외부 표면을 갖고, 상기 광 가이드들은, 상기 외부 표면에 근접한 생물학적 또는 화학적 물질들에 의해 생성되는 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성되는 입력 구역들을 갖고, 상기 광 가이드들은 상기 입력 구역들로부터 대응하는 광 센서들을 향해 상기 디바이스 베이스로 연장되고 그리고 상기 여기 광을 필터링하고 상기 광 방출들로 하여금 상기 대응하는 광 센서들을 향해 전파되게 허용하도록 구성되는 필터 재료를 갖고, 상기 디바이스 베이스는 상기 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 그리고 상기 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함하고;

상기 디바이스 베이스는 상기 가이드 어레이의 대응하는 광 가이드들을 둘러싸는, 내부에 위치한 주변 혼선 실드들을 포함하고, 상기 혼선 실드들은 인접한 광 센서들 사이의 광학적 혼선을 감소시키기 위해 오류 광선 (errant light ray)들을 블로킹하거나 또는 반사하는 것 중 적어도 하나를 수행하도록 각각의 세로 축을 중심으로 상기 대응하는 광 가이드들을 적어도 부분적으로 둘러싸는, 디바이스.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 디바이스는:

상기 디바이스 베이스의 상기 외부 표면에 걸쳐 연장되고 그리고 상기 광 가이드들 위에 반응 리세스들의 어레이를 형성하는 페시베이션 층을 더 포함하는, 디바이스.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 반응 리세스들은 대응하는 베이스 표면들을 갖고, 상기 베이스 표면들은 상기 디바이스 베이스 내의 일정 깊이에서 상기 광 가이드 위에 위치되는, 디바이스.

청구항 4

디바이스를 제조하는 방법으로서,

디바이스 베이스에 가이드 캐비티(cavity)들을 형성하는 단계 - 상기 디바이스 베이스는, 광 센서들의 센서 어레이 및 상기 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 상기 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하기 위한 디바이스 회로를 갖고, 상기 디바이스 베이스는, 외부 표면 및 상기 외부 표면으로부터 상기 광 센서들을 향해 연장되는 주변 혼선 실드들을 갖고, 상기 가이드 캐비티들은, 상기 가이드 캐비티들이 상기 주변 혼선 실드들에 의해 분리되도록, 대응하는 어퍼쳐들로부터 상기 센서 어레이의 대응하는 광 센서를 향해 연장됨 -;

상기 가이드 캐비티들 내에 필터 재료를 증착하는 단계 - 상기 가이드 캐비티들 내의 상기 필터 재료는 광 가이드들을 형성함 -;

상기 필터 재료를 경화(cure)하는 단계; 및

상기 디바이스 베이스에 걸쳐, 상기 광 가이드들에 걸쳐 연장되는 페시베이션 층을 적용하는 단계를 포함하는, 디바이스를 제조하는 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 방법은:

상기 페시베이션 층을 적용하기 전에 상기 디바이스 베이스의 상기 외부 표면에 대해 실드 층을 적용하는 단계, 및 상기 주변 혼선 실드들 사이에 상기 실드 층을 통해 어퍼쳐들을 형성하는 단계를 더 포함하고,

상기 페시베이션 층은 상기 실드 층을 따라서 그리고 상기 어퍼쳐들을 가로질러 연장되는, 디바이스를 제조하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들의 상호 참조

[0002] [0001] 본 출원은, 2013년 12월 10일 출원되고 동일한 발명의 명칭을 가진 미국 가출원 번호 제61/914,275호를 우선권으로 주장하며, 이 가출원의 전체 내용은 인용에 의해 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003] [0002] 본 개시의 실시예들은 일반적으로 생물학적 또는 화학적 분석에 관한 것이며, 특히 생물학적 또는 화학적 분석을 위해 검출 디바이스를 사용하는 시스템들 및 방법들에 관한 것이다.

[0004] [0003] 생물학적 또는 화학적 연구에서 다양한 프로토콜이 로컬 지지 표면 상 또는 미리 정해진 반응 챔버 내에서 복수의 제어 반응을 수행하는 것을 수반한다. 그 다음 지정된 반응들이 관찰 또는 검출될 수 있고 후속하는 분석이 반응에 수반된 화학물질들의 특성을 식별하거나 밝히는 것을 도울 수 있다. 예를 들어, 몇몇 다중 분석 평가에서, 식별가능한 라벨(예를 들어, 형광 라벨)을 갖는 알려지지 않은 검체가 제어된 조건 하에서 수천 개의 알려진 프로브들에 노출될 수 있다. 각각의 알려진 프로브가 마이크로플레이트의 대응하는 웰에 증착될 수 있다. 웰 내에서 알려진 프로브들과 알려지지 않은 검체 사이에 발생하는 임의의 화학적 반응들을 관찰하는 것은 검체를 식별하거나 검체의 특성들을 밝히는데 도움을 줄 수 있다. 이러한 프로토콜의 다른 예들은, DNA 시퀀싱 프로세스들, 예컨대, 합성에 의한 서열 확인(SBS:sequencing-by-synthesis) 또는 고리형 어레이 시퀀싱을 포함한다.

[0005] [0004] 몇몇 통상적인 형광 검출 프로토콜들에서, 형광적으로 라벨링된 검체들로 여기 광을 지향시키고 검체로부터 방출될 수 있는 형광 신호들을 또한 검출하기 위해 광학 시스템이 사용된다. 그러나 이러한 광학 시스템들은 비교적 고가이고 큰 벤치 탑 풋프린트를 필요로 할 수 있다. 예를 들어, 광학 시스템은 렌즈들, 필터들 및 광 소스들의 배열을 포함할 수 있다. 다른 제안된 검출 시스템들에서, 제어된 반응들이 형광 방출을 검출하기 위해 큰 광학적 어셈블리를 필요로 하지 않은 솔리드 스테이트 영상기(예를 들어, CCD(charged-coupled device) 또는 CMOS(complementary metal-oxide-semiconductor) 검출기) 상에서 즉시 발생한다.

[0006] [0005] 그러나 제안된 솔리드-스테이트 영상 시스템들은 몇몇 제한들을 가질 수 있다. 예를 들어, 여기 광이 또한 솔리드-스테이트 영상기의 광 센서들을 향하여 지향될 때 여기 광으로부터 형광 방출을 구별하는 것이 난제일 수 있다. 게다가, 제어된 방식으로 그리고 전자 디바이스 상에 로케이팅된 검체들에 시약을 유효적으로 전달하는 것은 추가의 난제를 야기할 수 있다. 다른 예로서, 형광 방출은 실질적으로 등방성이다. 솔리드-스테이트 영상기 상의 검체들의 밀도가 증가함에 따라, 인접한 검체들로부터 원치 않는 광의 방출(예를 들어, 혼선)을 관리 또는 처리하는 것이 점점 더 난제가 된다.

발명의 내용

[0007] [0006] 일 실시예에서, 플로우 셀, 및 플로우 셀이 커플링되는 검출 디바이스를 포함하는 바이오센서가 제공된다. 플로우 셀 및 검출 디바이스는 여기 광에 응답하여 광 방출들을 생성하는 생물학적 또는 화학적 물질들을 내부에 갖도록 구성되는 플로우 채널을 형성한다. 검출 디바이스는, 광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 포함한다. 광 가이드들은 플로우 채널로부터의 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성되는 입력 구역들을 갖는다. 광 가이드들은 입력 구역들로부터 대응하는 광 센서들을 향해 디바이스 베이스로 연장되고 여기 광을 필터링하고 광 방출들이 대응하는 광 센서들을 향해 전파되게 허용하

도록 구성되는 필터 재료를 갖는다. 디바이스 베이스는 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함한다. 검출 디바이스는 또한, 플로우 채널과 디바이스 베이스 사이에서 연장하는 실드 층을 포함한다. 실드 층은, 광 방출들이 어퍼쳐들을 통해 대응하는 입력 구역들로 전달되도록 대응하는 광 가이드들의 입력 구역들에 관련하여 위치되는 어퍼쳐들을 갖는다. 실드 층은 인접한 어퍼쳐들 사이에서 연장되고, 인접한 어퍼쳐들 사이의 실드 층 상에 입사하는 광 방출들 및 여기 광을 블로킹하도록 구성된다.

[0008] [0007] 일 실시예에서, 플로우 셀, 및 플로우 셀이 커플링되는 검출 디바이스를 포함하는 바이오센서가 제공된다. 플로우 셀 및 검출 디바이스는 여기 광에 응답하여 광 방출들을 생성하는 생물학적 또는 화학적 물질들을 내부에 갖도록 구성되는 플로우 채널을 형성한다. 검출 디바이스는, 광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 포함할 수 있다. 광 가이드들은 플로우 채널로부터의 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성된다. 광 가이드들 각각은 광 가이드의 입력 구역으로부터 센서 어레이의 대응하는 광 센서를 향해 중심 세로 축을 따라서 디바이스 베이스로 연장된다. 광 가이드들은 여기 광을 필터링하고 광 방출들이 대응하는 광 센서들을 향해 필터 재료를 통해 전파되게 허용하도록 구성되는 필터 재료를 포함한다. 디바이스 베이스는 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함한다. 디바이스 베이스는 가이드 어레이의 대응하는 광 가이드들을 둘러싸는, 내부에 로케이팅된 주변의 혼선 실드들을 포함한다. 혼선 실드들은 인접한 광 센서들 사이의 광학적 혼선을 감소시키기 위해 각각의 세로 축을 중심으로 대응하는 광 가이드들을 적어도 부분적으로 둘러싼다.

[0009] [0008] 일 실시예에서, 바이오센서를 제조하는 방법이 제공된다. 이 방법은, 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로 및 광 센서들의 센서 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 제공하는 단계를 포함한다. 디바이스 베이스는 외부 표면을 갖는다. 이 방법은 또한, 디바이스 베이스의 외부 표면에 실드 층을 적용하는 단계 및 실드 층을 통해 어퍼쳐들을 형성하는 단계를 포함한다. 이 방법은 또한, 대응하는 어퍼쳐들로부터 센서 어레이의 대응하는 광 센서를 향해 연장하는 가이드 캐비티들을 형성하는 단계, 및 가이드 캐비티들 내에 필터 재료를 증착하는 단계를 포함한다. 필터 재료의 부분은 실드 층을 따라서 연장한다. 이 방법은 또한, 필터 재료를 경화하는 단계, 및 실드 층으로부터 필드 재료를 제거하는 단계를 포함한다. 가이드 캐비티들 내의 필터 재료는 광 가이드들을 형성한다. 이 방법은 또한, 페시베이션 층이 어퍼쳐들을 가로질러 그리고 실드 층을 정확히 따라서 연장하도록 실드 층에 페시베이션 층을 적용하는 단계를 포함한다.

[0010] [0009] 일 실시예에서, 광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 가진 바이오센서가 제공된다. 디바이스 베이스는 외부 표면을 갖는다. 광 가이드들은 외부 표면 근처의 생물학적 또는 화학적 물질들에 의해 생성되는 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성되는 입력 구역들을 갖는다. 광 가이드들은 입력 구역들로부터 대응하는 광 센서들을 향해 디바이스 베이스로 연장되고 여기 광을 필터링하고 광 방출들이 대응하는 광 센서들을 향해 전파되게 허용하도록 구성되는 필터 재료를 갖는다. 디바이스 베이스는 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함한다. 바이오센서는 또한, 디바이스 베이스의 외부 표면을 따라서 연장하는 실드 층을 포함한다. 실드 층은, 광 방출들이 어퍼쳐들을 통해 대응하는 입력 구역들로 전달되도록 대응하는 광 가이드들의 입력 구역들에 관련하여 위치되는 어퍼쳐들을 갖는다. 실드 층은 인접한 어퍼쳐들 사이에서 연장되고, 인접한 어퍼쳐들 사이의 실드 층 상에 입사하는 광 방출들 및 여기 광을 블로킹하도록 구성된다.

[0011] [0010] 일 실시예에서, 광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 포함하는 바이오센서가 제공된다. 디바이스 베이스는 외부 표면을 갖는다. 광 가이드들은 외부 표면에 근접한 생물학적 또는 화학적 물질들에 의해 생성된 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성된다. 광 가이드들 각각은 광 가이드의 입력 구역으로부터 센서 어레이의 대응하는 광 센서를 향해 중심 세로 축을 따라서 디바이스 베이스로 연장된다. 광 가이드는 여기 광을 필터링하고 광 방출들이 대응하는 광 센서들을 향해 필터 재료를 통해 전파되게 허용하도록 구성되는 필터 재료를 포함한다. 디바이스 베이스는 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함한다. 디바이스 베이스는 가이드 어레이의 대응하는 광 가이드들을 둘러싸는, 디바이스 베이스에 위치된 주변의 혼선 실드들을 포함한다. 혼선 실드들은 인접한 광 센서들 사이의 광학적 혼선을 감소시키기 위해, 오류 광선들(errant rays)을 블로킹하거나 반사하는 것 중 적어도 하나를 수행하도록 각각의 세로 축을 중심으로 대응

하는 광 가이드들을 적어도 부분적으로 둘러싼다.

[0012] [0011] 다수의 실시예들이 설명되었지만, 개시된 본 발명의 대상의 여전히 다른 실시예가, 개시된 본 발명의 대상의 예시적인 실시예들을 도시하고 설명하는, 이하의 상세한 설명 및 도면들로부터 당업자에게 명백할 것이다. 인식하듯이, 본 발명의 대상은, 설명된 발명의 대상의 사상 및 범위로부터 모두가 벗어나지 않고, 다양한 양상들로 변경될 수 있다. 따라서, 도면들 및 상세한 설명은 성격상 예시적이며 제한적이지 않은 것으로 간주되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0013] [0012] 도 1은 일 실시예에 따라 형성된 생물학적 또는 화학적 분석을 위한 예시적인 시스템의 블록도이다.
 [0013] 도 2는 도 1의 시스템에서 사용될 수 있는 예시적인 시스템 제어기의 블록도이다.
 [0014] 도 3은 일 실시예에 따른 생물학적 또는 화학적 분석을 위한 예시적인 워크스테이션의 블록도이다.
 [0015] 도 4는 일 실시예에 따른 예시적인 카트리지와 예시적인 워크스테이션의 사시도이다.
 [0016] 도 5는 도 4의 복수의 워크스테이션들을 포함하는 예시적인 랙 어셈블리의 전면도이다.
 [0017] 도 6은 예시적인 카트리지의 내부 컴포넌트들을 도시한다.
 [0018] 도 7은 일 실시예에 따라 형성된 바이오센서의 단면도를 도시한다.
 [0019] 도 8은 바이오센서를 더 상세하게 도시하는, 도 7의 단면도의 확대부분이다.
 [0020] 도 9는 바이오센서를 더 상세하게 도시하는, 도 7의 단면도의 다른 확대부분이다.
 [0021] 도 10은 다른 실시예에 따라 형성된 검출 디바이스의 개략적인 단면이다.
 [0022] 도 11은 실시예에 따라 바이오센서를 제조하는 방법을 예시하는 흐름도이다.
 [0023] 도 12a 및 12b는 도 11의 바이오 센서를 제조하는 상이한 단계들을 예시하는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] [0024] 본 명세서에 설명된 실시예들은, 학문적 또는 상업적 분석을 위한 다양한 생물학적 또는 화학적 프로세스들 및 시스템들에 사용될 수 있다. 특히, 본 명세서에 설명된 실시예들은 지정된 반응을 나타내는 이벤트, 특성, 품질 또는 특징을 검출하는 것이 바람직한 경우, 다양한 프로세스들 및 시스템들에 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 설명된 실시예들은 카트리지들, 바이오센서들, 및 이들의 컴포넌트들은 물론 카트리지들 및 바이오센서들과 동작하는 바이오어세이(bioassay)를 포함한다. 특정 실시예들에서, 카트리지들 및 바이오센서들은, 실질적으로 단일 구조로 함께 커플링되는 하나 이상의 센서들 및 플로우 셀을 포함한다.

[0015] [0025] 바이오어세이 시스템들은 개별적으로 또는 총체적으로 검출될 수 있는 복수의 지정된 반응들을 수행하도록 구성될 수 있다. 바이오센서들 및 바이오어세이 시스템들은, 동시에 복수의 지정된 반응들이 발생하는 다양한 사이클들을 수행하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 바이오어세이 시스템들은, 효소 조작 및 이미지 획득의 반복적인 사이클을 통해 DNA 특징부의 밀집 어레이를 시퀀싱하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 카트리지들 및 바이오센서들은 시약 또는 다른 반응 컴포넌트들을 반응 사이트에 전달하는 하나 이상의 미세유동 채널들을 포함할 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 반응 사이트들은 실질적으로 평평한 표면에 걸쳐 랜덤하게 분포된다. 예를 들어, 반응 사이트들은, 몇몇 반응 사이트들이 다른 반응 사이트들보다 서로에 더 근접하게 위치한 균일한 분포를 가질 수 있다. 다른 실시예들에서, 반응 사이트들이 미리 결정된 방식으로 실질적으로 평평한 표면에 걸쳐 패터닝된다. 반응 사이트들 각각은 관련된 반응 사이트로부터의 광을 검출하는 하나 이상의 광 센서들과 관련될 수 있다. 또 다른 실시예들에서, 반응 사이트들은 내부에 지정된 반응들을 구획하는 반응 챔버들에 위치된다.

[0016] [0026] 특정 실시예들의 이하의 상세한 설명은 첨부된 도면들과 함께 읽혀질 때 더 잘 이해될 것이다. 도면들이 다양한 실시예들의 기능적 블록들의 도해를 설명하는 한도까지, 기능적 블록들이 반드시 하드웨어 회로들 사이의 분할을 나타내는 것은 아니다. 따라서, 예를 들어, 기능적 블록들(예를 들어, 프로세서들 또는 메모리들) 중 하나 이상은 단일체의 하드웨어(예를 들어, 범용 신호 프로세서 또는 랜덤 액세스 메모리, 하드디스크 등)에 구현될 수 있다. 유사하게, 프로그램들은 자립형 프로그램들일 수 있고, 운영 시스템에 서브루틴들로서

포함될 수 있고, 인스톨된 소프트웨어 패키지의 기능들 일 수 있는 식이다. 다양한 실시예들이 도면들에 도시된 배열들 및 수단에 제한되지 않는다는 것을 이해해야 한다.

- [0017] [0027] 본 명세서에 설명되듯이, 복수의 배제가 명시적으로 적시되지 않는 한, 단수로 인용된 엘리먼트 또는 단계는 복수의 엘리먼트들 또는 단계들을 배제하지 않음이 이해되어야 한다. 더욱이, "일 실시예"에 대한 참조들은, 인용된 특징들을 또한 포함하는 추가의 실시예들의 존재를 배제하는 것으로 해석되도록 의도되지 않는다. 더욱이, 반대로 명확하게 언급되지 않으면, 특정 특성을 갖는 엘리먼트 또는 복수의 엘리먼트들을 "포함하는" 또는 "갖는" 실시예들은, 이들이 이러한 특성을 갖든 갖지 않든, 추가의 엘리먼트들을 포함할 수 있다.
- [0018] [0028] 본 명세서에 설명되듯이, "지정된 반응"은 관심 검체의 화학적, 전기적, 물리적, 또는 광학적 특성 (또는 품질) 중 적어도 하나에서의 변화를 포함한다. 특정 실시예들에서, 지정된 반응은 포지티브 바인딩 이벤트(positive binding event)(예를 들어, 대상 검체와 형광 라벨링된 생체 분자의 통합)이다. 특히, 지정된 반응은 화학적 변형, 화학적 변화 또는 화학적 상호작용일 수 있다. 지정된 반응은 또한 전기적 특성의 변화일 수 있다. 예를 들어, 지정된 반응은 용액 내 이온 농도의 변화 일 수 있다. 예시적인 반응들은, 비제한적으로, 환원, 산화, 추가, 제거, 재배열, 에스테르화, 아미드화, 에테르화, 고리화 또는 치환; 제 1 화학 물질이 제 2 화학 물질에 결합하는 결합 상호 작용; 2 개 이상의 화학 물질이 서로 분리되는 해리 상호 작용; 형광; 발광; 생물 발광; 화학 발광; 및 화학적 반응들, 예컨대, 핵산 복제, 핵산 증폭, 핵산 혼성화, 핵산 라이게이션, 인산화, 효소 촉매, 수용체 결합 또는 리간드 결합을 포함한다. 지정된 반응은 또한, 예를 들어, 주위 용액 또는 환경의 pH의 변화로서 검출 가능한, 양자의 추가 또는 제거일 수 있다. 추가적인 지정 반응은 멤브레인(예를 들어, 천연 또는 합성 이중 층 멤브레인)을 가로지르는 이온들의 흐름을 검출하는 것일 수 있는데, 예를 들어, 이온들이 멤브레인을 통해 흐름에 따라 전류가 중단되고 방해가 검출될 수 있다.
- [0019] [0029] 특정 실시예들에서, 지정된 반응은 형광 라벨링된 분자의 검체로의 통합을 포함한다. 검체는 올리고뉴클레오티드일 수 있고 형광 라벨링된 분자는 뉴클레오티드일 수 있다. 지정된 반응은, 라벨링된 뉴클레오티드를 갖는 올리고뉴클레오티드를 향해 여기 광이 지향될 때 검출될 수 있고, 형광단이 검출가능한 형광 신호를 방출한다. 대안적인 실시예들에서, 검출된 형광은 화학 발광 또는 생물 발광의 결과이다. 지정된 반응은 또한, 예를 들어, 도너 형광단을 수용체 형광단에 근접하게 가져감으로써 형광단(또는 펄스스터) 공명 에너지 전달(FRET)을 증가시키거나, 도너와 수용체 형광단들을 분리하여 FRET를 감소시키거나, 소광제를 형광단으로부터 분리하여 형광을 증가시키거나, 소광제 및 형광단을 콜로케이팅함으로써 형광을 감소시킬 수 있다.
- [0020] [0030] 본 명세서에 사용되듯이, "반응 컴포넌트" 또는 "반응"은 지정된 반응을 획득하기 위해 사용될 수 있는 임의의 물질을 포함한다. 예를 들어, 반응 컴포넌트들은, 시약, 효소, 샘플들, 다른 생체 분자들 및 버퍼 용액들을 포함한다. 반응 성분은 통상적으로 용액으로 반응 사이트로 전달 및 / 또는 반응 사이트에 고정된다. 반응 컴포넌트들은, 다른 물질, 예컨대, 대상 검체와 직접적으로 또는 간접적으로 상호 반응할 수 있다.
- [0021] [0031] 본 명세서에 사용되듯이, "반응 사이트"라는 용어는 지정된 반응이 발생할 수 있는 로컬화된 구역이다. 반응 사이트는 물질이 고정될 수 있는 기관의 지지 표면을 포함할 수 있다. 예를 들어, 반응 사이트는 핵산의 군체를 갖는 플로우 셀의 채널에 실질적으로 평평한 표면을 포함할 수 있다. 통상적으로, 제한적이지는 않지만, 군체의 핵산은 예를 들어, 외가닥 또는 이중 가닥 템플릿의 클론 복제들인, 동일한 시퀀스를 갖는다. 그러나, 몇몇 실시예들에서, 반응 사이트는, 예를 들어, 외가닥 또는 이중 가닥 형태로 단일 핵산 분자만을 포함할 수 있다. 더욱이, 복수의 반응 사이트들이 지지 표면을 따라서 랜덤하게 분포되거나 미리 결정된 방식(예를 들어, 마이크로어레이에서와 같이 매트릭스에서 나란히)으로 배열될 수 있다. 반응 사이트는 또한, 지정된 반응을 구획하도록 구성된 볼륨 또는 공간 구역을 적어도 부분적으로 한정하는 반응 챔버를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용되듯이, "반응 챔버"라는 용어는 플로우 채널과 유체 연통하는 공간 구역을 포함한다. 반응 챔버는 주위 환경 또는 다른 공간 구역들로부터 적어도 부분적으로 분리될 수 있다. 예를 들어, 복수의 반응 챔버들은 공유된 벽들에 의해 서로 분리될 수 있다. 더욱 특정한 예로서, 반응 챔버는 웰의 내부 표면들에 의해 규정되는 캐비티를 포함하고, 캐비티가 흐름 채널과 유체 연통할 수 있도록 개구 또는 어퍼처를 갖는다. 이러한 반응 챔버들을 포함하는 바이오센서는 2011년 10월 20일 출원된 국제 출원 번호 PCT/US2011/057111에 더욱 상세하게 설명되며, 이 국제 출원의 전체 내용은 인용에 의해 본원에 포함된다.
- [0022] [0032] 몇몇 예들에서, 반응 챔버들은, 그 내부에 고체들이 완전하게 또는 부분적으로 삽입되도록 고체들 (반고체들을 포함함)에 대해 크기 설정 및 형상화된다. 예를 들어, 반응 챔버는 단지 하나의 캡처 비드를 수용하도록 크기 설정 및 형상화될 수 있다. 캡처 비드는 그 상부에 클론적으로 증폭된 DNA 또는 다른 물질을 가질 수 있다. 대안적으로, 반응 챔버는 대략적인 수의 비드들 또는 고체 물질들을 수용하기 위해 크기 설정 및 형

상화될 수 있다. 다른 예로서, 반응 챔버들은 또한, 반응 챔버로 흐를 수 있는 필터 유체들 또는 확산을 제어 하도록 구성된 다공성 겔 또는 물질로 채워질 수 있다.

[0023] [0033] 일부 실시예들에서, 광 센서들(예를 들어, 포토다이오드들)은 대응하는 반응 사이트들과 관련된다. 반응 사이트와 관련된 광 센서는, 지정된 반응이 관련된 반응 사이트에서 발생했을 경우 관련된 반응 사이트로부터의 광 방출을 검출하도록 구성된다. 몇몇 경우에, 복수의 광 선세들(예를 들어, 카메라 디바이스의 몇몇 픽셀들)이 단일 반응 사이트와 관련될 수 있다. 다른 경우에, 단일 광 센서(예를 들어, 단일 픽셀)가 단일 반응 사이트 또는 반응 사이트들의 그룹과 관련될 수 있다. 광 센서, 반응 사이트 및 바이오센서들의 다른 특성들이, 광의 적어도 일부가 반사되지 않고 광 센서에 의해 직접 검출되도록 구성될 수 있다.

[0024] [0034] 본 명세서에 사용되듯이, 두 반응 사이트들에 관하여 사용될 때, "인접"이라는 용어는 다른 어떠한 반응 사이트도 두 반응 사이트들 사이에 위치하지 않음을 의미한다. "인접"이라는 용어는 인접한 검출 경로들 및 인접한 광 센서들에 대해 사용될 때 유사한 의미를 가질 수 있다(예를 들어, 인접한 광 센서들이 이들 사이에 다른 광 센서를 갖지 않음). 몇몇 경우에, 반응 사이트는 다른 반응 사이트에 인접하지 않을 수 있지만, 다른 반응 사이트의 가까운 부근에 여전히 있을 수 있다. 제 1 반응 사이트로부터의 형광 방출 신호들이 제 2 반응 사이트와 관련된 광 센서에 의해 검출될 때, 제 1 반응 사이트는 제 2 반응 사이트의 가까운 부근에 있을 수 있다. 특히, 예를 들어, 제 2 반응 사이트와 관련된 광 센서가 제 1 반응 사이트로부터의 혼선을 검출할 때, 제 1 반응 사이트는 제 2 반응 사이트의 가까운 부근에 있을 수 있다. 인접한 반응 사이트들은 연속할 수 있어서, 이들은 서로 접해 있거나 인접한 사이트들이 비연속적이어서 이들 사이에 개입 공간을 가질 수 있다.

[0025] [0035] 본 명세서에서 사용되듯이, "물질"은 아이템들 또는 고체들, 예컨대 캡처 비트들은 물론 생물학적 또는 화학적 물질을 포함한다. 본 명세서에 사용되듯이, "생물학적 또는 화학적 물질"은 생체 분자들, 대상 샘플들, 대상 검체들 및 다른 화합물(들)을 포함한다. 생물학적 또는 화학적 물질은, 다른 화합물(들)을 검출, 식별 또는 분석하기 위해 사용될 수 있거나 다른 화합물(들)을 연구 또는 분석하기 위해 매개물로서 기능할 수 있다. 특정 실시예들에서, 생물학적 또는 화학적 물질들은 생체 분자를 포함한다. 본 명세서에 사용되듯이, "생체 분자"는, 바이오 폴리머, 뉴클레오타이드, 핵산, 폴리 뉴클레오타이드, 올리고 뉴클레오타이드, 단백질, 효소, 폴리 펩타이드, 항체, 항원, 리간드, 수용체, 다당류, 탄수화물, 폴리인산, 셀, 조직, 유기체 또는 그 단편 또는 임의의 다른 생물학적 활성 화합물(들), 예컨대, 유사체 또는 전술한 종들의 모방체 중 적어도 하나를 포함한다.

[0026] [0036] 추가의 예에서, 생물학적 또는 화학적 물질 또는 생체 분자는, 파이로시퀀싱 반응에서 파이로인산을 검출하는 데 사용되는 효소나 시약 같은 다른 반응 생성물을 검출하기 위해 결합 반응에 사용하는 효소 또는 시약을 포함한다. 파이로인산 검출에 유용한 효소 및 시약이, 예를 들어, 본원에 전체 내용이 포함되는 미국 특허 공개 번호 2005/0244870 A1에서 설명된다.

[0027] [0037] 생체 분자, 샘플 및 생물학적 또는 화학적 물질은, 천연적으로 발생하거나 합성될 수 있고, 공간 구역 내에서 용액 또는 혼합물에 현탁될 수 있다. 생체 분자, 샘플 및 생물학적 또는 화학적 물질들은 또한, 고체 상 또는 겔 물질에 결합될 수 있다. 생체 분자, 샘플, 생물학적 또는 화학적 물질들은 또한 약한 조성물을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 생체 분자, 샘플, 대상의 생물학적 또는 화학적 물질들이 타겟들, 프로브들 또는 검체들로 지칭 될 수 있다.

[0028] [0038] 본원에 사용되듯이, "바이오센서"는 반응 사이트들에서 또는 그에 근접하게 발생하는 지정된 반응들을 검출하도록 구성되는 복수의 반응 사이트들을 갖는 구조물을 포함한다. 바이오센서는, 솔리드-스테이트 영상 디바이스(예를 들어, CCD 또는 CMOS 영상기) 및 선택적으로 이에 장착된 플로우 셀을 포함할 수 있다. 플로우 셀은 반응 사이트들과 유체 연통하는 적어도 하나의 플로우 채널을 포함할 수 있다. 하나의 특정 예로서, 바이오센서는 유체적 및 전기적으로 바이오어세이 시스템에 결합하도록 구성된다. 바이오어세이 시스템은, 이미 정해진 프로토콜(예를 들어, 합성에 의한 서열 확인)에 따라 상기 반응 사이트들에 반응물을 제공하고 복수의 영상 이벤트들을 수행할 수 있다. 예를 들어, 바이오어세이 시스템은 반응 사이트들을 따라서 흐르도록 용액을 지향시킬 수 있다. 용액들 중 적어도 하나는, 동일하거나 상이한 형광 라벨을 갖는 뉴클레오타이드들의 네 가지 유형을 포함할 수 있다. 뉴클레오타이드들은, 반응 사이트들에 위치된 대응하는 올리고 뉴클레오타이드에 결합될 수 있다. 그 다음, 바이오어세이 시스템은 여기 광 소스를 사용하여 반응 사이트들을 조명할 수 있다(예를 들어, 발광 다이오드 또는 LED와 같은 솔리드-스테이트 광원들). 여기 광은 파장들의 범위를 포함하는 미리 결정된 파장 또는 파장들을 가질 수 있다. 여기된 형광 라벨들은 광 센서들에 의해 검출될 수 있는 발광 신호들을 제공한다.

- [0029] [0039] 대안적인 예에서, 바이오센서는 다른 식별 가능한 특성을 검출하도록 구성된 센서들의 다른 유형들 또는 전극들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 센서들은 이온 농도의 변화를 검출하도록 구성될 수 있다. 다른 예에서, 센서들은 멤브레인을 가로지르는 이온 전류 흐름을 검출하도록 구성될 수 있다.
- [0030] [0040] 본 명세서에서 사용되듯이, "카트리지"는 바이오 센서를 유지하도록 구성되는 구조물을 포함한다. 몇몇 실시예들에서, 바이오 센서의 반응 사이트로 여기 광을 제공하도록 구성되는, 카트리지는 광원(예를 들어, LED)과 같은 추가의 특징들을 포함할 수 있다. 카트리지는 또한, 유체 저장 시스템(예를 들면, 시약, 샘플 및 버퍼를 위한 저장소) 및 유체 반응 사이트들로 반응 컴포넌트들, 샘플 등을 유체적으로 수송하기 위한 유체 제어 시스템(예를 들면, 펌프, 밸브, 등)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 바이오센서가 준비 또는 제조된 후에, 바이오센서는 카트리지의 하우징 또는 용기에 커플링될 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 바이오센서 및 카트리지들은 자급식 일회용 유닛들일 수 있다. 그러나, 다른 실시예들은, 사용자가 컴포넌트들 또는 샘플들의 유지 보수 또는 교체를 위해 바이오센서 또는 카트리지의 내부에 액세스할 수 있게 하는 이동식 부품들을 갖는 어셈블리를 포함할 수 있다. 바이오센서 및 카트리지는, 내부에서 제어된 반응들을 수행하는 더 큰 바이오어셈블리 시스템들, 예컨대, 시퀀싱 시스템에 착탈식 결합 또는 체결될 수 있다.
- [0031] [0041] 본 명세서에 사용되듯이, "착탈식" 및 "결합"(또는 "체결")이라는 용어는, 바이오어셈블리 시스템의 인터페이스 또는 시스템 소켓과 바이오센서(또는 카트리지) 사이의 관계를 설명하기 위해 함께 사용되고, 이 용어는 바이오센서(또는 카트리지)와 시스템 소켓 사이의 연결이 시스템 소켓 및/또는 바이오센서(또는 카트리지)를 파괴하거나 손상시키지 않고 용이하게 분리가능하다는 것을 의미하도록 의도된다. 컴포넌트들을 분리하는데 소요되는 현저한 양의 시간 또는 과도한 노력 없이 컴포넌트들이 서로로부터 분리될 수 있을 때, 컴포넌트는 용이하게 분리가능하다. 예를 들어, 바이오센서(또는 카트리지)는 전기적인 방식으로 시스템 용기에 착탈식으로 커플링 또는 체결될 수 있어서, 바이오어셈블리 시스템의 짝 콘택들은 파괴되거나 손상되지 않는다. 바이오센서(또는 카트리지)는 또한 기계적인 방식으로 시스템 용기에 착탈식으로 커플링 또는 체결될 수 있어서, 바이오 센서(또는 카트리지)를 홀딩하는 피쳐들은 파괴되거나 손상되지 않는다. 바이오센서(또는 카트리지)는 또한 유체 방식으로 시스템 용기에 착탈식으로 커플링 또는 체결될 수 있어서, 시스템 용기의 부분들이 파괴되거나 손상되지 않는다. 예를 들어, 컴포넌트에 대한 단순한 조정(예컨대, 재편성) 또는 단순한 대체(예컨대, 노즐 교체)만이 요구되는 경우, 시스템 용기 또는 컴포넌트는 파괴되거나 손상된 것으로 간주되지 않는다.
- [0032] [0042] 본 명세서에 설명되듯이, "유체 연통" 또는 "유체적 결합"이라는 용어는, 액체 또는 가스가 두 공간 구역들 사이에서 흐르도록, 서로 연결되는 두 개의 공간적인 구역들을 지칭한다. 예를 들어, 미세유동 채널은 반응 챔버와 유체 연통할 수 있어서, 유체가 미세유동 채널로부터 반응 챔버로 자유롭게 흐를 수 있다. "유체 연통" 또는 "유체적으로 커플링"이라는 용어는, 시스템을 통한 유체의 흐름을 제어 또는 조정하도록 구성되는 하나 이상의 밸브들, 제한 장치, 또는 다른 유체 컴포넌트들을 통해 두 개의 공간 구역들이 유체 연통하는 것을 허용한다.
- [0033] [0043] 본 명세서에 사용되듯이, 생체 분자, 생물학적 물질 또는 화학적 물질과 관련하여 사용될 때, "고정"이라는 용어는, 표면에 분자 레벨로 생체 분자, 생물학적 물질 또는 화학적 물질을 실질적으로 부착하는 것을 포함한다. 예를 들어, 생체 분자 또는 생물학적 또는 화학적 물질들은, 비공유 결합성 상호 작용들(예를 들어, 정전기력, 반데르발스 및 소수성 인터페이스들의 탈수반응) 및 공유 결합 기술들을 포함하는 흡착 기술들을 이용하여 기관 재료의 표면에 고정될 수 있으며, 여기서, 기능군들 또는 링커들이 생체 분자들이 표면에 부착되는 것을 가능하게 한다. 기관 재료의 표면에 생체 분자 또는 생물학적 또는 화학적 물질들을 고정하는 것은 기관 표면의 특성, 생체 분자 또는 생물학적 또는 화학적 물질들을 전달하는 액체 매체 및 생체 분자, 생물학적 물질 또는 화학적 물질 그 자체들의 특성에 기초할 수 있다. 몇몇 경우에, 기관 표면은 생체 분자들(예를 들어, 생물학적 또는 화학적 물질들)을 기관 표면에 고정하는 것을 가능하게 하도록 기능화(예를 들어, 생물학적 또는 화학적으로 변경)될 수 있다. 기관 표면은 표면에 바운딩되는 기능군들을 갖도록 우선 변경될 수 있다. 그 다음, 기능군들이 이들을 고정하기 위한 생체 분자, 생물학적 물질 또는 화학적 물질에 바인딩될 수 있다. 물질은, 예를 들어, 미국 특허 공개 US 2011/0059865 A1에 설명되는 겔을 통해 표면에 고정될 수 있으며, 이 미국 특허 공개는 인용에 의해 본원에 포함된다.
- [0034] [0044] 몇몇 실시예들에서, 핵산이 표면에 부착될 수 있고, 브리지 증폭을 통해 증폭될 수 있다. 유용한 브리지 증폭 방법들은, 예를 들어, 미국 특허 번호 제5,641,658; WO 07/010251, 미국 특허 번호 제 6,090,592; 미국 특허 공개 번호 제2002/0055100 A1; 미국 특허 번호 제7,115,400; 미국 특허 공개 번호 제2004/0096853 A1; 미국 특허 공개 번호 제2004/0002090 A1; 미국 특허 공개 번호 제2007/0128624 A1; 및 미국 특허 공개 번호 제2008/0009420 A1에 개시되며, 이들 각각의 전체 내용은 본 명세서에 포함된다. 표면 상에 핵산을 증폭시

키기 위한 다른 유용한 방법은, 예컨대 이하에 더욱 상세하게 설명되는 방법들을 이용하는 RCA(rolling circle amplification)이다. 몇몇 실시예들에서, 핵산이 표면에 부착될 수 있고, 하나 이상의 프라이머 쌍들을 이용하여 증폭될 수 있다. 예를 들어, 프라이머들 중 하나는 용액일 수 있고, 다른 프라이머는 표면에 고정(예를 들어, 5'-부착)될 수 있다. 예로서, 핵산 분자는 핵산의 제 1 복제본을 생성하기 위해 고정된 프라이머를 연장하기 전에, 표면의 프라이머 중 하나에 혼성화될 수 있다. 그 다음, 용액의 프라이머는, 템플릿으로서 핵산의 제 1 복제본을 이용하여 연장될 수 있는 핵산의 제 1 복제본에 혼성화된다. 선택적으로, 핵산의 제 1 복제본이 생성된 후, 원래의 핵산 분자는 표면 상의 제 2 고정된 프라이머에 혼성화될 수 있고, 용액의 프라이머가 확장된 후 또는 동시에 확장될 수 있다. 임의의 실시예에서, 용액의 프라이머 및 고정된 프라이머를 이용한 확장(예를 들어, 증폭)의 반복된 라운드들은 핵산의 다수의 복제본들을 제공한다.

[0035] [0045] 특정 실시예들에서, 본 명세서에 설명된 시스템들 및 방법들에 의해 실행되는 어세이 프로토콜들은 천연 뉴클레오티드들 및 또한 천연 뉴클레오티드들과 상호작용하도록 구성된 효소의 사용을 포함한다. 천연 뉴클레오티드들은 예를 들어, 리보뉴클레오티드들 또는 디옥시리보뉴클레오티드들을 포함한다. 천연 뉴클레오티드는 모노-, 디- 또는 트리 포스페이트의 형태 일 수 있고, 아데닌 (A), 티민 (T), 우라실 (U), 구아닌 (G) 또는 시토신 (C)으로부터 선택된 염기를 가질 수 있다. 그러나 비천연 뉴클레오티드들, 변형된 뉴클레오티드들 또는 전술한 뉴클레오티드들의 유사물이 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 유용한 비천연 뉴클레오티드들의 몇몇 예들이 합성 방법들에 의한 가역적 터미네이터 기반 시퀀싱에 관하여 이하에서 설명된다.

[0036] [0046] 반응 챔버들을 포함하는 실시예들에서, 아이템들 또는 고체 물질들(준-고체 물질들을 포함함)은 반응 챔버들 내에 배치될 수 있다. 배치될 때, 아이템 또는 고체는 억지 끼워맞춤, 접촉 또는 인트랩먼트를 통해 반응 챔버 내에 물리적으로 유지 또는 고정될 수 있다. 반응 챔버들 내에 배치될 수 있는 예시적인 아이템들 또는 고체들은, 중합체 비드, 펠렛, 아가로스 겔, 분말, 양자점 또는 반응 챔버 내에 압축 및/또는 유지될 수 있는 다른 고체들을 포함한다. 특정 실시예들에서, 핵산 상부구조, 예컨대 DNA 붙은, 예를 들어, 반응 챔버의 내부 표면에 부착함으로써 또는 반응 챔버 내에 액상으로 체류함으로써 반응 챔버 내에 또는 반응 챔버에 배치될 수 있다. DNA 붙 또는 다른 핵산 상부 구조가 수행될 수 있고 그 다음 반응 챔버 내에 또는 반응 챔버에 배치될 수 있다. 대안적으로, DNA 붙은 반응 챔버에서 인시튜로 합성될 수 있다. DNA 붙은 롤링 써클 증폭에 의해 합성되어서 특정 핵산 시퀀스의 연쇄체를 생성할 수 있고, 연쇄체는 비교적 콤팩트한 볼을 형성하는 조건으로 처리될 수 있다. DNA 붙들 및 이들의 합성을 위한 방법들이 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 제 2008/0242560 A1 또는 2008/0234136 A1에 설명되고, 이들 각각의 전체 내용은 본 명세서에 포함된다. 반응 챔버에 유지 또는 배치되는 물질은 고체, 액체 또는 기체 상태일 수 있다.

[0037] [0047] "바이오어세이"라는 용어는, 생물학적 물질 또는 화학적 물질 중 적어도 하나와 관련된 임의의 정보 또는 데이터를 바이오어세이 시스템(100)이 획득하도록 동작할 수 있는 것으로 제한하려는 의도는 아니다. "바이오어세이"라는 용어는, 생물학적 물질 또는 화학적 물질 중 적어도 하나와 관련된 임의의 정보 또는 데이터를 바이오어세이 시스템(100)이 획득하도록 동작할 수 있는 것으로 제한하려는 의도는 아니다. 몇몇 예들에서, 바이오어세이 시스템(100)은 벤치-탑 디바이스 또는 데스크탑 컴퓨터와 유사할 수 있는 워크스테이션이다. 예를 들어, 지정된 반응들을 수행하기 위한 대부분(또는 모든) 시스템들 및 컴포넌트들이 공통 하우징(116) 내에 있을 수 있다.

[0038] [0048] 특정 실시예들에서, 바이오어세이 시스템(100)은, 비제한적으로, 드 노보 시퀀싱, 전체 게놈들 또는 타겟 게놈 구역들의 리시퀀싱 및 메타게노믹들을 포함하는 다양한 애플리케이션을 위해 구성된 핵산 시퀀싱 시스템(또는 시퀀서)이다. 시퀀서는 DNA 또는 RNA 분석을 위해 또한 사용될 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 바이오어세이 시스템(100)은 또한, 바이오센서에서 반응 사이트들을 생성하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 바이오어세이 시스템(100)은 샘플을 수신하고, 샘플로부터 유도된 클론적으로 증폭된 핵산들의 표면 부착 클러스터들을 생성하도록 구성될 수 있다. 각각의 클러스터는 바이오센서의 반응 사이트를 구성하거나 그 일부일 수 있다.

[0039] [0049] 예시적인 바이오어세이(100) 시스템은, 바이오센서(102) 내에서 지정된 반응들을 수행하기 위해 바이오센서(102)와 상호작용하도록 구성된 시스템 용기 또는 인터페이스(112)를 포함할 수 있다. 도 1과 관련한 이하의 설명에서, 바이오센서(102)가 시스템 용기(112)에 로딩된다. 그러나 바이오센서(102)를 포함하는 카트리지가 시스템 용기(112)에 삽입될 수 있고 몇몇 상태들에서 카트리지가 일시적으로 또는 영구적으로 제거될 수 있다는 것이 이해된다. 전술한 바와 같이, 카트리지는, 특히, 유체 제어 및 유체 저장 컴포넌트들을 포함할 수 있다.

- [0040] [0050] 특정 실시예들에서, 바이오어세이 시스템(100)은 바이오센서(102) 내에서 큰 수의 병렬 반응들을 수행하도록 구성된다. 바이오센서(102)는 지정된 반응들이 발생할 수 있는 하나 이상의 반응 사이트들을 포함한다. 반응 사이트들은, 예를 들어, 바이오센서의 대응하는 반응 챔버들 내에 위치한 비드들(또는 다른 이동가능한 기관들)에 고정되거나 바이오센서의 고체 표면에 고정될 수 있다. 반응 사이트들은, 예를 들어, 클론적으로 증폭된 핵산들의 클러스터들을 포함할 수 있다. 바이오센서(102)는, 솔리드-스테이트 영상 디바이스(예를 들어, CCD 또는 CMOS 영상기) 및 이에 장착된 플로우 셀을 포함할 수 있다. 플로우 셀은 바이오어세이 시스템(100)으로부터 용액을 수용하고 용액을 반응 사이트들로 지향시키는 하나 이상의 플로우 채널을 포함할 수 있다. 선택적으로, 바이오센서(102)는 열 에너지를 플로우 채널로 또는 그로부터 전달하기 위해 열 엘리먼트를 체결하도록 구성될 수 있다.
- [0041] [0051] 바이오어세이 시스템(100)은 다양한 컴포넌트들, 어셈블리들, 및 생물학적 분석 또는 화학적 분석을 위해 검체 프로토콜 또는 미리 정해진 방법을 수행하도록 서로 상호작용하는 시스템들(또는 서브-시스템들)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 바이오어세이 시스템(100)은, 다양한 컴포넌트들, 어셈블리들, 및 바이오어세이 시스템(100)의 서브시스템들과 통신할 수 있는 시스템 제어기(104) 및 바이오 센서(102)를 또한 포함한다. 예를 들어, 시스템 용기(112)에 추가로, 바이오어세이 시스템(100)은 또한, 바이오센서(102) 및 바이오어세이 시스템(100)의 유체 네트워크 전반에 유체의 흐름을 제어하기 위한 유체 제어 시스템(106); 바이오어세이 시스템에 의해 사용될 수 있는 모든 유체들(예컨대, 가스 또는 액체)을 유지하도록 구성된 유체 저장 시스템(108); 유체 네트워크, 유체 저장 시스템(108), 및/또는 바이오센서(102)의 유체의 온도를 조정할 수 있는 온도 제어 시스템(110); 및 바이오센서(102)를 조명하도록 구성된 조명 시스템(111)을 포함할 수 있다. 전술한 바와 같이, 바이오센서(102)를 갖는 카트리지가 시스템 용기(112)로 로딩될 경우, 카트리지는 또한, 유체 제어 및 유체 저장 컴포넌트들을 포함할 수 있다.
- [0042] [0052] 또한 도시되듯이, 바이오어세이 시스템(100)은, 사용자와 상호 작용하는 사용자 인터페이스(114)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 사용자 인터페이스(114)는 사용자로부터의 정보를 디스플레이하거나 요청하기 위한 디스플레이(113) 및 사용자 입력들을 수신하기 위한 사용자 입력 디바이스(115)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 디스플레이(113) 및 사용자 입력 디바이스(115)는 동일한 디바이스이다. 예를 들어, 사용자 인터페이스(114)는 개개의 터치 존재를 검출하고 디스플레이 상에서 터치의 위치를 또한 식별하도록 구성된 접촉-감지 디스플레이를 포함할 수 있다. 그러나 다른 사용자 입력 디바이스들(115), 예컨대 마우스, 터치패드, 키보드, 키패드, 휴대용 스캐너, 음성 인식 시스템, 모션 인식 시스템 등이 사용될 수 있다. 이하에 더욱 상세하게 논의되듯이, 바이오어세이 시스템(100)은, 지정된 반응들을 수행하기 위해 (예를 들어, 카트리지의 형태로) 바이오센서(102)를 포함하는 다양한 컴포넌트들과 통신할 수 있다. 바이오어세이 시스템(100)은 또한, 사용자에게 원하는 정보를 제공하기 위해 바이오센서로부터 획득된 데이터를 분석하도록 구성될 수 있다.
- [0043] [0053] 시스템 제어기(104)는, 마이크로제어기들, RISC(reduced instruction set computers), ASIC들(application specific integrated circuits), FPGA들(field programmable gate array), 논리 회로들, 및 본 명세서에 설명된 기능들을 실행할 수 있는 임의의 다른 회로 또는 프로세서를 이용하는 시스템들을 포함하는 임의의 프로세서 기반 또는 마이크로프로세서 기반 시스템을 포함할 수 있다. 전술한 예들은 단지 예시적이며, 따라서 용어 시스템 제어기의 의미 및/또는 정의를 임의의 방식으로 제한하려는 것은 아니다. 예시적인 실시예에서, 시스템 제어기(104)는, 검출 데이터를 획득하고 분석하는 것 중 적어도 하나를 위해, 하나 이상의 저장 엘리먼트들, 메모리들 또는 모듈들에 저장되는 명령들의 세트를 실행한다. 저장 엘리먼트들은 바이오어세이 시스템(100) 내에 물리적 메모리 엘리먼트 또는 정보 소스들의 형태일 수 있다.
- [0044] [0054] 명령들의 세트는 본 명세서에 설명된 다양한 실시예들의 프로세스들 및 방법들과 같은 특정 동작들을 수행하기 위해 바이오어세이 시스템(100) 또는 바이오센서(102)에 명령하는 다양한 코멘드들을 포함할 수 있다. 명령들의 세트는 소프트웨어 프로그램의 형태일 수 있고, 이는 유형의 비일시적 컴퓨터 판독가능 매체 또는 매체들의 일부를 형성할 수 있다. 본 명세서에 사용되듯이, "소프트웨어" 및 "펌웨어"라는 용어는, 상호교환가능하고, 컴퓨터에 의한 실행을 위해, RAM 메모리, ROM 메모리, EPROM 메모리, EEPROM 메모리, 및 비휘발성 RAM(NVRAM) 메모리를 포함하는 메모리에 저장된 임의의 컴퓨터 프로그램을 포함한다. 전술한 메모리 타입들은 단지 예시적이며, 따라서, 컴퓨터 프로그램의 저장을 위해 사용가능한 메모리의 타입들로 제한하는 것은 아니다.
- [0045] [0055] 소프트웨어는 시스템 소프트웨어 또는 애플리케이션 소프트웨어와 같은 다양한 형태들일 수 있다. 더욱이, 소프트웨어는 개별 프로그램들의 컬렉션의 형태이거나, 큰 프로그램 내의 프로그램 모듈 또는 프로그램 모듈의 일부일 수 있다. 소프트웨어는 또한 객체 지향 프로그래밍의 형태인 모듈 프로그래밍을 포함할 수

있다. 검출 데이터를 획득한 후, 검출 데이터는 자동으로, 바이오어세이 시스템(100)에 의해 프로세싱되거나, 사용자 입력에 의하여 프로세싱되거나, 다른 프로세싱 머신에 의해 행해진 요청(예를 들어, 통신 링크를 통한 원격 요청)에 의하여 프로세싱될 수 있다.

[0046] [0056] 시스템 제어기(104)는 통신 링크들을 통해 바이오센서(102) 및 바이오어세이 시스템(100)의 다른 컴포넌트에 접속될 수 있다. 시스템 제어기(104)는 또한, 사이트 밖의 시스템들 또는 서버들에 통신가능하게 연결될 수 있다. 통신 링크들은 배선 접속되거나 무선일 수 있다. 시스템 제어기(104)는, 사용자 인터페이스(114) 및 사용자 입력 디바이스(115)로부터, 사용자 입력들 또는 코맨드들을 수신할 수 있다.

[0047] [0057] 유체 제어 시스템(106)은 유체 네트워크를 포함하고, 유체 네트워크를 통해 하나 이상의 유체들의 흐름을 지향 및 조정하도록 구성된다. 유체 네트워크는 바이오센서(102) 및 유체 저장 시스템(108)과 유체 연통할 수 있다. 예를 들어, 선택된 유체들은 유체 저장 시스템(108)으로부터 얻어질 수 있고 제어된 방식으로 바이오센서(102)로 지향될 수 있거나, 유체들은 바이오센서(102)로부터 얻어지고 예를 들어, 유체 저장 시스템(108)의 폐기물 저장기를 향해 지향될 수 있다. 도시되지 않았지만, 유체 제어 시스템(106)은 유체 네트워크 내의 유체들의 압력 또는 흐름율을 검출하는 플로우 센서들을 포함할 수 있다. 센서들은 시스템 제어기(104)와 통신할 수 있다.

[0048] [0058] 온도 제어 시스템(110)은 유체 네트워크의 상이한 구역들, 유체 저장 시스템(108) 및/또는 바이오센서(102)에서의 유체들의 온도를 조정하도록 구성된다. 예를 들어, 온도 제어 시스템(110)은 바이오센서(102)와 인터페이스하고 바이오센서(102)의 반응 사이트들을 따라서 흐르는 유체의 온도를 제어하는 서모사이클을 포함할 수 있다. 온도 제어 시스템(110)은 또한, 바이오어세이 시스템(100) 또는 바이오센서(102)의 고체 엘리먼트들 또는 컴포넌트들의 온도를 조절할 수 있다. 도시되지는 않았지만, 온도 제어 시스템(110)은 유체 또는 다른 컴포넌트들의 온도를 검출하기 위한 센서들을 포함할 수 있다. 센서들은 시스템 제어기(104)와 통신할 수 있다.

[0049] [0059] 유체 저장 시스템(108)은 바이오센서(102)와 유체 연통하며, 이 시스템에서 지정된 반응들을 수행하기 위해 사용되는 다양한 반응 컴포넌트들 또는 반응물을 저장할 수 있다. 유체 저장 시스템(108)은 또한, 유체 네트워크 및 바이오센서(102)를 세척 또는 세정하기 위한 그리고 반응물들을 회석하기 위한 유체들을 저장할 수 있다. 예를 들어, 유체 저장 시스템(108)은, 샘플들, 시약들, 효소들, 다른 생체 분자들, 버퍼 용액들, 수용액 및 비극성 용액 등을 저장하기 위한 다양한 저장기를 포함할 수 있다. 더욱이, 유체 저장 시스템(108)은 또한, 바이오센서(102)로부터 폐기물들을 수용하기 위한 폐기물 저장기들을 포함할 수 있다. 카트리지를 포함하는 실시예들에서, 카트리지는 유체 저장 시스템, 유체 제어 시스템 또는 온도 제어 시스템 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 따라서, 이들 시스템들과 관련한 것으로 본 명세서에 설명된 컴포넌트들의 하나 이상은 카트리지 하우징 내에 포함될 수 있다. 예를 들어, 카트리지는, 샘플들, 시약들, 효소들, 다른 생체 분자들, 버퍼 용액들, 수용액 및 비극성 용액, 폐기물 등을 저장하기 위한 다양한 저장기를 가질 수 있다. 따라서, 유체 저장 시스템, 유체 제어 시스템 또는 온도 제어 시스템 중 하나 이상은, 카트리지 또는 다른 바이오센서를 통해 바이오어세이 시스템과 착탈식으로 체결될 수 있다.

[0050] [0060] 조명 시스템(111)은 바이오센서를 조명하기 위해, 광 소스(예를 들어, 하나 이상의 LED들) 및 복수의 광학 컴포넌트들을 포함할 수 있다. 광 소스들의 예들은, 레이저들, 아크 램프들, LED들 또는 레이저 다이오드들을 포함할 수 있다. 광학 컴포넌트들은, 예를 들어, 반사기들, 다이크로익(dichroics), 빔 스플리터, 콜리메이터들, 렌즈들, 필터들, 웨지들, 프리즘들, 거울들, 검출기들 등일 수 있다. 조명 시스템을 사용하는 실시예들에서, 조명 시스템(111)은 여기 광을 반응 사이트들에 지향시키도록 구성될 수 있다. 일례로서, 형광단은 광의 녹색 파장에 의해 여기될 수 있고, 따라서 여기 광의 파장은 약 532nm일 수 있다.

[0051] [0061] 시스템 용기 또는 인터페이스(112)는 기계적, 전기적 및 유체적 방식 중 적어도 하나로 바이오센서(102)를 체결하도록 구성된다. 시스템 용기(112)는 바이오센서(102)를 통한 유체의 흐름을 가능하게 하기 위해 원하는 방향으로 바이오센서(102)를 유지할 수 있다. 시스템 용기(112)는 또한, 바이오어세이 시스템(100)이 바이오센서(102)와 통신하고 그리고/또는 전력을 바이오센서(102)에 제공할 수 있도록, 바이오센서(102)를 체결하도록 구성되는 전기적 콘택트들을 포함할 수 있다. 더욱이, 시스템 용기(112)는 바이오센서(102)를 체결하도록 구성된 유체 포트들(예를 들어, 노즐들)을 포함할 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 바이오센서(102)는 기계적 방식으로, 전기적 방식으로 그리고 또한 유체적 방식으로 시스템 용기(112)에 착탈식으로 커플링된다.

[0052] [0062] 또한, 바이오어세이 시스템(100)은 다른 시스템들 또는 네트워크들과 또는 다른 바이오어세이 시스템들(100)과 원격으로 통신할 수 있다. 바이오어세이 시스템(들)(100)에 의해 획득된 검출 데이터는 원격 데이

터베이스에 저장될 수 있다.

- [0053] [0063] 도 2는 예시적인 실시예의 시스템 제어기(104)의 블록도이다. 일 실시예에서, 시스템 제어기(104)는 서로 통신할 수 있는 하나 이상의 프로세서들 또는 모듈들을 포함한다. 프로세서들 또는 모듈들 각각은, 특정 프로세스들을 수행하기 위해 알고리즘(예를 들어, 유형의 그리고/또는 비일시적 컴퓨터 판독가능 저장 매체 상에 저장된 명령들) 또는 서브알고리즘들을 포함할 수 있다. 시스템 제어기(104)가 모듈들의 집합으로서 개념적으로 도시되었지만, 전용 하드웨어 보드들, DSP들, 프로세서들 등의 임의의 조합을 이용하여 구현될 수 있다. 대안적으로, 시스템 제어기(104)는 단일 프로세서 또는 다수의 프로세서들을 가진 기성품의 PC를 이용하여 구현될 수 있으며, 기능 동작들은 프로세서들 사이에 분산된다. 추가의 옵션으로서, 이하에 설명된 모듈들은 특정 모듈 기능들이 전용 하드웨어를 사용하여 수행되는 하이브리드 구성을 이용하여 실행될 수 있는 한편, 나머지 모듈 기능들은 기성품의 PC 등을 이용하여 수행된다. 모듈들은 또한 프로세싱 유닛 내의 소프트웨어 모듈들로서 실행될 수 있다.
- [0054] [0064] 동작 동안, 통신 링크(120)는 정보(예를 들어, 코멘드들)를 바이오센서(102) (도 1) 및/또는 서버 시스템(106, 108, 110)(도 1)으로 송신할 수 있거나 정보(예를 들어, 데이터)를 바이오센서(102)(도 1) 및/또는 서버 시스템(106, 108, 110)(도 1)으로부터 수신할 수 있다. 통신 링크(122)는 사용자 인터페이스(114)(도 1)로부터 사용자 입력을 수신하고 사용자 인터페이스(114)로 데이터 또는 정보를 송신할 수 있다. 바이오센서(102) 또는 서버시스템(106, 108, 110)으로부터의 데이터는 바이오어세이 세션 동안 실시간으로 시스템 제어기(104)에 의해 프로세싱될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 데이터는 바이오어세이 세션 동안 시스템 메모리에 일시적으로 저장될 수 있고 오프라인 동작으로 또는 실시간보다 느리게 프로세싱될 수 있다.
- [0055] [0065] 도 2에 도시된 바와 같이, 시스템 제어기(104)는 메인 제어 모듈(130)과 통신하는 복수의 모듈들(131-139)을 포함할 수 있다. 메인 제어 모듈(130)은 사용자 인터페이스(114)(도 1)와 통신할 수 있다. 모듈들(131-139)이 메인 제어 모듈(130)과 직접 통신하는 것으로 도시되지만, 모듈들(131-139)은 또한 서로, 사용자 인터페이스(114) 및 바이오센서(102)와 직접 통신할 수 있다. 또한, 모듈들(131-139)은 다른 모듈들을 통해 메인 제어 모듈(130)과 통신할 수 있다.
- [0056] [0066] 복수의 모듈들(131-139)은 서버시스템들(106, 108, 110 및 111)과 각각 통신하는 시스템 모듈들(131-133, 139)을 포함한다. 유체 제어 모듈(131)은 유체 네트워크를 통해 하나 이상의 유체들의 흐름을 제어하기 위해 유체 네트워크의 플로우 센서들 및 밸브들을 제어하도록 유체 제어 시스템(106)과 통신할 수 있다. 유체 저장 모듈(132)은, 유체들이 낮거나 폐기 저장기가 용량이 찼거나 거의 용량이 찬 경우 사용자에게 통지할 수 있다. 유체 저장 모듈(132)은 또한, 유체가 원하는 온도로 저장될 수 있도록 온도 제어 모듈(133)과 통신할 수 있다. 조명 모듈(139)은 프로토콜 동안 원하는 시간에, 예컨대 지정된 반응들(예를 들어, 결합 이벤트들)이 발생한 후, 반응 사이트들을 조명하기 위해 조명 시스템(109)과 통신할 수 있다.
- [0057] [0067] 복수의 모듈들(131-139)은 또한, 바이오센서(102)와 관련된 식별 정보를 결정하는 식별 모듈(135) 및 바이오센서(102)와 통신하는 디바이스 모듈(134)을 포함할 수 있다. 디바이스 모듈(134)은 예를 들어, 바이오센서가 바이오어세이 시스템(100)과 전기적 그리고 유체적 연결을 구축했다는 것을 확인하기 위해 시스템 용기(112)와 통신할 수 있다. 식별 모듈(135)은 바이오센서(102)를 식별하는 신호들을 수신할 수 있다. 식별 모듈(135)은 다른 정보를 사용자에게 제공하기 위해 바이오센서(102)의 식별을 사용할 수 있다. 예를 들어, 식별 모듈(135)은 제품 번호, 제조일 또는 바이오센서(102)와 구동되도록 권장되는 프로토콜을 결정하고 이어 디스플레이할 수 있다.
- [0058] [0068] 복수의 모듈들(131-139)은 또한, 바이오센서(102)로부터 신호 데이터(예를 들어, 이미지 데이터)를 수신 및 분석하는 검출 데이터 분석 모듈(138)을 포함할 수 있다. 신호 데이터는 추후의 분석을 위해 저장될 수 있거나, 사용자에게 원하는 정보를 디스플레이하기 위해 사용자 인터페이스(114)에 송신될 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 검출 데이터 분석 모듈(138)이 신호 데이터를 수신하기 전에, 신호 데이터는 솔리드-스테이트 영상기(예를 들어, CMOS 이미지 센서)에 의해 프로세싱될 수 있다.
- [0059] [0069] 프로토콜 모듈들(136 및 137)은, 미리 정해진 어세이 프로토콜들을 수행할 때 서버시스템들(106, 108 및 110)의 동작을 제어하기 위해 메인 제어 모듈(130)과 통신한다. 프로토콜 모듈들(136 및 137)은 미리 정해진 프로토콜에 따라 특정 동작들을 수행하기 위해 바이오어세이 시스템(100)에 명령하기 위한 명령들의 세트들을 포함할 수 있다. 도시된 바와 같이, 프로토콜 모듈은 합성에 의한 서열 확인(SBS:sequencing-by-synthesis) 프로세스들을 위해 다양한 명령들을 발행하도록 구성된 합성에 의한 서열 확인 모듈(136)일 수 있다. SBS에서, 핵산 템플릿을 따르는 핵산 프라이머의 확장이 템플릿에서 뉴클레오티드의 시퀀스를 결정하기

위해 모니터링된다. 근본적인 화학적 프로세스가 (예를 들어, 폴리머라아제 효소에 의한 촉매작용에 따라) 중합되거나 (예를 들어, 리가 아제 효소에 의해 촉매작용되는) 결합될 수 있다. 특정 폴리머라아제계 SBS 실시예에서, 형광 라벨링된 뉴클레오티드들은, 템플릿 의존 방식으로 프라이머에 부가(그로 인해, 프라이머를 연장)되어서, 프라이머에 부가된 뉴클레오티드의 순서와 타입의 검출이 템플릿의 시퀀스를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 제 1 SBS 사이클을 개시하기 위해, 코멘드들이 하나 이상의 라벨링된 뉴클레오티드들, DNA 폴리머라아제 등을 핵산 템플릿들의 어레이를 하우징하는 플로우 셀로/을 통해 전달하기 위해 주어질 수 있다. 핵산 템플릿들은 대응하는 반응 사이트들에 위치될 수 있다. 프라이머 확장이 라벨링된 뉴클레오티드가 통합되게 하는 이러한 반응 사이트들은 이미징 이벤트를 통해 검출될 수 있다. 이미징 이벤트 동안, 조명 시스템(111)은 여기 광을 반응 사이트들에 제공할 수 있다. 선택적으로, 뉴클레오티드가 프라이머에 부가되면, 뉴클레오티드들은 추가의 프라이머 확장을 종결하는 가역적인 종결 우선권을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 가역적인 종결 모이어티(moiety)를 갖는 뉴클레오티드 아날로그가 프라이머에 부가될 수 있어서, 디블로킹 에이전트가 모이어티를 제거하도록 전달될 때까지 후속 확장이 발생할 수 없다. 따라서, 가역적인 종결을 사용하는 실시예들의 경우, (검출이 발생하기 전에 또는 그 후에) 코멘드가 플로우 셀에 디블로킹 시약을 전달하도록 주어질 수 있다. 하나 이상의 코멘드들이 다양한 전달 단계들 사이의 세척(들)을 초래하기 위해 주어질 수 있다. 그 다음, n개의 뉴클레오티드들에 의해 프라이머를 연장하기 위해 사이클이 n회 반복될 수 있고, 그로 인해, 길이 n의 시퀀스를 검출한다. 예시적인 시퀀싱 기술들이, 예를 들어, Bentley 등에 의한 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, 및 US 2008/0108082에서 설명되며, 이들 각각은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0060] [0070] SBS 사이클의 뉴클레오티드 전달 단계의 경우, 단일 타입의 뉴클레오티드가 한 번에 전달될 수 있거나, 다수의 상이한 뉴클레오티드 타입들(예를 들어, A, C, T 및 G 동반으로)이 전달될 수 있다. 한 번에 단지 단일 타입의 뉴클레오티드만이 존재하는 뉴클레오티드 전달 구성의 경우, 상이한 뉴클레오티드들이 개별화된 전달에서 고유한 일시적인 분리에 기초하여 구별될 수 있기 때문에 상이한 뉴클레오티드들은 별개의 라벨들을 가질 필요가 없다. 따라서, 시퀀싱 방법 또는 장치가 단일의 컬러 검출을 사용할 수 있다. 예를 들어, 여기 소스가, 단일 파장에서 또는 파장들의 단일 범위에서, 단지 여기를 제공할 필요가 있다. 전달이, 다수의 상이한 뉴클레오티드들이 한꺼번에 플로우 셀에 존재하는 것을 초래하는 뉴클레오티드 전달 구성의 경우, 상이한 뉴클레오티드 타입들을 포함하는 사이트들은 혼합물에서 각각의 뉴클레오티드 타입들에 부착되는 상이한 형광 라벨들에 기초하여 구별될 수 있다. 예를 들어, 4개의 상이한 뉴클레오티드들이 사용될 수 있고, 각각은 4개의 형광단들 중 하나를 갖는다. 일 실시예에서, 4개의 상이한 형광단들은 스펙트럼의 4개의 상이한 구역들에서 여기를 사용하여 구별될 수 있다. 예를 들어, 4개의 상이한 여기 발사 소스들이 사용될 수 있다. 대안적으로, 4개 미만의 상이한 여기 소스들이 사용될 수 있지만, 단일 소스로부터의 여기 방사의 광학적 여과가 플로우 셀에서 여기 방사의 상이한 범위들을 생성하기 위해 사용될 수 있다.

[0061] [0071] 몇몇 실시예들에서, 4개 미만의 상이한 컬러들이 4개의 상이한 뉴클레오티드를 갖는 혼합물에서 검출될 수 있다. 예를 들어, 뉴클레오티드들의 쌍들이 동일한 파장에서 검출될 수 있지만, 서로에 비해 쌍의 하나의 멤버에 대한 강도의 차에 기초하여, 또는 쌍의 하나의 멤버에 대해 검출된 신호에 비해 명백한 신호가 나타나거나 사라지게 하는 (예를 들어, 화학적 변경, 광화학적 변경 또는 물리적 변경을 통해) 쌍의 나머지 하나의 멤버에 대한 변경에 기초하여 구별될 수 있다. 4개 미만의 컬러들의 검출을 사용하여 4개의 상이한 뉴클레오티드들을 구별하는 예시적인 장치들 및 방법들이 예를 들어, 미국 특허 출원 시리즈 번호 61/538,294호 및 61/619,878호에 설명되며, 이 미국 특허 출원들의 전체 내용은 인용에 의해 본원에 포함된다. 2012년 9월 21일에 출원된 미국 출원 번호 제13/624,200호의 전체 내용이 또한 인용에 의해 포함된다.

[0062] [0072] 복수의 프로토콜 모듈들은 또한, 바이오센서(102) 내의 생성물을 증폭하기 위해 온도 제어 시스템(110) 및 유체 제어 시스템(106)에 명령들을 발행하도록 구성된 샘플 준비(또는 생성) 모듈(137)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 바이오센서(102)는 바이오어세이 시스템(100)에 체결될 수 있다. 증폭 모듈(137)은 바이오센서(102) 내의 반응 챔버들에 필요한 증폭 컴포넌트들을 전달하기 위해 유체 제어 시스템(106)에 명령을 발행할 수 있다. 다른 실시예들에서, 반응 사이트들은 증폭을 위한 몇몇 컴포넌트들, 예컨대, 템플릿 DNA 및/또는 프라이머들을 이미 포함할 수 있다. 반응 챔버들에 증폭 컴포넌트들을 전달한 이후, 증폭 모듈(137)은 알려진 증폭 프로토콜에 따라 상이한 온도 단계들을 통해 사이클링하도록 온도 제어 시스템(110)에 명령할 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 증폭 및/또는 뉴클레오티드 통합은 등온선상에서 수행된다.

[0063] [0073] SBS 모듈(136)은, 클론적 증폭들의 클러스터들이 플로우 셀의 채널 내의 로컬화된 영역 상에서 수행되는 브리지 PCR을 수행하도록 명령을 발행할 수 있다. 브리지 PCR을 통해 앰플리콘들을 생성한 후, 앰플리콘

들은 외가닥 템플릿 DNA 또는 sstDNA를 형성하기 위해 "선형화"될 수 있고, 시퀀싱 프라이머는 관심 구역을 플랭킹(flank)하는 유니버설 시퀀스에 혼성화될 수 있다. 예를 들어, 합성 방법에 의한 가역적인 터미네이터 기반 시퀀싱이 전술한 바와 같이 또는 이하와 같이 사용될 수 있다.

[0064] [0074] 각각의 시퀀싱 사이클은, 예를 들어, 변경된 DNA 폴리머라아제 및 4개 타입의 뉴클레오티드들의 혼합물을 이용함으로써 달성될 수 있는 단일 베이스에 의해 sstDNA를 확장할 수 있다. 상이한 타입들의 뉴클레오티드들은 고유한 형광 라벨들을 가질 수 있고, 각각의 뉴클레오티드는 오직 단일 베이스 통합이 각각의 사이클에서 발생하게 하는 가역적인 터미네이터를 추가로 가질 수 있다. 단일 베이스가 sstDNA에 부가된 후, 여기 광이 반응 사이트들에 입사할 수 있고 형광 방출이 검출될 수 있다. 검출 후, 형광 라벨 및 터미네이터가 sstDNA로부터 화학적으로 분할될 수 있다. 다른 유사한 시퀀싱 사이클이 후속할 수 있다. 이러한 시퀀싱 프로토콜에서, SBS 모듈(136)은 바이오센서(102)를 통해 시약 및 효소 용액들의 흐름을 지향시키도록 유체 제어 시스템(106)에 명령할 수 있다. 본 명세서에 설명된 장치들 및 방법들과 함께 사용될 수 있는 예시적인 가역적인 터미네이터 기반 SBS 방법들이 미국 특허 출원 공개 번호 제2007/0166705 A1, 미국 특허 출원 공개 번호 제2006/0188901 A1, 미국 특허 번호 제7,057,026, 미국 특허 출원 공개 번호 제2006/0240439 A1, 미국 특허 출원 공개 번호 제2006/0281109 A1, PCT 공개 번호 WO 05/065814, 미국 특허 출원 공개 번호 제2005/0100900 A1, PCT 공개 WO 06/064199 및 PCT 공개 WO 07/010251에 설명되며, 이들 각각의 전체 내용은 인용에 의해 본원에 포함된다. 가역적인 터미네이터 기반 SBS를 위한 예시적인 시약들이 US 7,541,444; US 7,057,026; US 7,414,116; US 7,427,673; US 7,566,537; US 7,592,435 및 WO 07/135368에 설명되며, 이들 각각의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0065] [0075] 몇몇 실시예들에서, 증폭 및 SBS 모듈들은 단일 분석 평가 프로토콜에서 동작할 수 있고, 여기서 예를 들어, 템플릿 핵산이 증폭되고 후속적으로 동일한 카트리지 내에서 시퀀싱된다.

[0066] [0076] 바이오어세이 시스템(100)은 또한 사용자가 분석 평가 프로토콜을 재구성하게 한다. 예를 들어, 바이오어세이 시스템(100)은, 결정된 프로토콜을 변경하기 위해 사용자 인터페이스(114)를 통해 사용자에게 옵션들을 제공할 수 있다. 예를 들어, 바이오센서(102)가 증폭을 위해 사용될 것이라고 결정된 경우, 바이오어세이 시스템(100)은 어닐링 사이클을 위한 온도를 요청할 수 있다. 더욱이, 사용자가 선택된 분석 평가 프로토콜에 대해 대체로 수용할 수 없다는 사용자 입력 제공한 경우, 바이오어세이 시스템(100)은 사용자에게 경고를 발행할 수 있다.

[0067] [0077] 도 3은 일 실시예에 따른 생물학적 또는 화학적 분석을 위한 예시적인 워크스테이션(200)의 블록도이다. 워크스테이션(200)은, 전술한 바이오어세이 시스템(100)과 유사한 특성들, 시스템들 및 어셈블리들을 가질 수 있다. 예를 들어, 워크스테이션(200)은, 유체 네트워크(238)를 통해 바이오센서(또는 카트리지)(235)에 유체적으로 커플링된 유체 제어 시스템, 예컨대 유체 제어 시스템(106)(도 1)을 가질 수 있다. 유체 네트워크(238)는 시약 카트리지(240), 밸브 블록(242), 메인 펌프(244), 디버블러(246), 3웨이 밸브(248), 흐름 제한 장치(250), 폐기물 제거 시스템(252) 및 정화 펌프(254)를 포함할 수 있다. 특정 실시예들에서, 전술한 컴포넌트들의 대부분 또는 컴포넌트들 모두는 공통 워크스테이션 하우징(미도시) 내에 있다. 도시되지는 않았지만, 워크스테이션(200)은 또한, 여기 광을 반응 사이트들에 제공하도록 구성된 조명 시스템, 예컨대 조명 시스템(111)을 포함할 수 있다.

[0068] [0078] 유체의 흐름은 유체 네트워크(238)를 따라서 화살표들에 의해 표시된다. 예를 들어, 시약 용액들은 시약 카트리지(240) 및 밸브 블록(242)을 통한 흐름으로부터 제거될 수 있다. 밸브 블록(242)은 시약 카트리지(240)로부터 카트리지(235)로 흐르는 유체의 체로 데드 볼륨을 생성하는 것을 촉진할 수 있다. 밸브 블록(242)은, 시약 카트리지(240) 내의 하나 이상의 액체들이 유체 네트워크(238)를 통해 흐르게 선택하거나 허용할 수 있다. 예를 들어, 밸브 블록(242)은 콤팩트한 배열을 갖는 솔레노이드 밸브들을 포함할 수 있다. 각각의 솔레노이드 밸브는 단일 저장기 백으로부터의 유체의 흐름을 제어할 수 있다. 몇몇 예들에서, 밸브 블록(242)은 둘 이상의 상이한 액체들이 유체 네트워크(238)로 동시에 흐르게 허용할 수 있어서, 둘 이상의 상이한 액체들이 혼합되게 한다. 밸브 블록(242)를 떠난 후, 유체는 메인 펌프(244)를 통해 디버블러(246)로 흐를 수 있다. 디버블러(246)는 유체 네트워크(238) 내에서 생성되거나 이에 진입한 원치 않는 가스들을 제거하도록 구성된다.

[0069] [0079] 디버블러(246)로부터, 유체는 3웨이 밸브(248)로 흐를 수 있고, 여기서 유체는 카트리지(235)로 지향되거나 폐기물 제거 시스템(252)으로 바이패스된다. 카트리지(235) 내의 유체의 흐름은 카트리지(235)로부터 다운스트림에 위치한 흐름 제한 장치(250)에 의해 적어도 부분적으로 제어될 수 있다. 더욱이, 흐름 제한 장치

(250) 및 메인 펌프(244)는 반응 사이트들에 걸쳐 유체의 흐름을 제어하고 그리고 또는 유체 네트워크(238) 내의 압력을 제어하기 위해 서로 조정할 수 있다. 유체는 카트리지(235)를 통과하여 폐기물 제거 시스템(252)으로 흐를 수 있다. 선택적으로, 유체는 정화 펌프(254)를 통과하여 예를 들어, 시약 카트리지(240) 내의 폐기물 저장기 백으로 흐를 수 있다.

[0070] [0080] 도 3에 또한 도시된 바와 같이, 워크스테이션(200)은, 상이한 컴포넌트들 및 워크스테이션(200)의 서브시스템들의 온도 환경을 조정 또는 제어하도록 구성되는 온도 제어 시스템, 예컨대 온도 제어 시스템(110)을 포함할 수 있다. 온도 제어 시스템(110)은 워크스테이션(200)에 의해 사용되는 다양한 유체들의 온도 요건들을 제어하도록 구성되는 시약 쿨러(264) 및 카트리지(235)의 온도를 제어하도록 구성되는 서모사이클러(266)를 포함할 수 있다. 서모사이클러(266)는 카트리지와 인터페이스하는 열 엘리먼트(미도시)를 포함할 수 있다.

[0071] [0081] 더욱이, 워크스테이션(200)은 전술한 시스템 제어기(104)와 유사한 특성들을 가질 수 있는 SBS 보드(260) 또는 시스템 제어기를 포함할 수 있다. SBS 보드(260)는 워크스테이션(200)의 다양한 컴포넌트들 및 서브시스템들은 물론 카트리지(235)와 통신할 수 있다. 더욱이, SBS 보드(260)는, 예를 들어, 원격 시스템들로부터의 코멘드들을 수신하거나 데이터를 저장하기 위해 원격 시스템과 통신할 수 있다. 워크스테이션(200)은 또한, 단일 보드 컴퓨터(SBC)(272)를 통해 SBS 보드(260)와 동작가능하게 커플링되는 터치 스크린 사용자 인터페이스(262)를 포함할 수 있다. 워크스테이션(200)은 또한, 하나 이상의 사용자 액세스 가능한 데이터 통신 포트들 및/또는 드라이버들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 워크스테이션(200)은, 다른 소프트웨어 외에도 사용자 데이터를 저장하기 위해, 컴퓨터 주변부들, 예컨대, 플래쉬 또는 점프 드라이브, CF(compact-flash) 드라이브 및/또는 하드 드라이브(270)에 대한 하나 이상의 USB(universal serial bus) 연결들을 포함할 수 있다.

[0072] [0082] 도 4는 본 명세서에 설명되듯이, 하나 이상의 바이오센서들(미도시)을 포함할 수 있는 워크스테이션(300) 및 카트리지(302)의 사시도이다. 워크스테이션(300)은 바이오어세이 시스템(100) 및 워크스테이션(200)에 관하여 전술한 바와 유사한 컴포넌트들을 포함할 수 있고, 유사한 방식으로 동작할 수 있다. 예를 들어, 워크스테이션(300)은 카트리지(302)를 수용 및 체결하도록 구성된 시스템 용기(306) 및 워크스테이션 하우징(304)을 포함할 수 있다. 시스템 용기는 카트리지(302)를 유체적이나 전기적인 것 중 적어도 하나로 체결할 수 있다. 워크스테이션 하우징(304)은, 전술한 바와 같이, 예를 들어, 시스템 제어기, 유체 저장 시스템, 유체 제어 시스템, 및 온도 제어 시스템을 유지할 수 있다. 도 4에서, 워크스테이션(300)은 워크스테이션 하우징(304)에 커플링된 디스플레이 또는 사용자 인터페이스를 포함하지 않는다. 그러나 사용자 인터페이스는 통신 링크를 통해 하우징(304) (및 그 내부의 컴포넌트들/시스템들)에 통신가능하게 커플링될 수 있다. 따라서, 사용자 인터페이스 및 워크스테이션(300)은 서로에 대해 원격으로 위치될 수 있다. 사용자 인터페이스 및 워크스테이션(300)(또는 복수의 워크스테이션들)은 함께 바이오어세이 시스템을 구성할 수 있다.

[0073] [0083] 도시된 바와 같이, 카트리지(302)는 카트리지 하우징(308)의 내부에 액세스를 제공하는 적어도 하나의 포트(310)를 갖는 카트리지 하우징(308)을 포함한다. 예를 들어, 제어된 반응들 동안 카트리지(302)에서 사용되도록 구성된 용액은 기술자에 의해 또는 워크스테이션(300)에 의해 포트(310)를 통해 삽입될 수 있다. 카트리지(302)가 시스템 용기(306)의 용기 캐비티(미도시)에 삽입될 수 있도록, 시스템 용기(306) 및 카트리지(302)는 서로에 대해 사이징 및 셰이핑될 수 있다.

[0074] [0084] 도 5는 복수의 워크스테이션들(300)이 로딩되어 있는, 캐비닛 또는 캐리지(314)를 갖는 랙 어셈블리(312)의 전면도이다. 캐비닛(314)은 하나 이상의 워크스테이션들(300)을 수용하도록 구성된 하나 이상이 수용 공간들(318)을 한정하는 하나 이상의 선반들(316)을 포함할 수 있다. 도시되지는 않았지만, 워크스테이션들(300)은, 사용자가 워크스테이션(300)의 동작을 제어하게 허용하는 통신 네트워크에 통신가능하게 커플링될 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 바이오어세이 시스템은 복수의 워크스테이션들, 예컨대, 워크스테이션들(300) 및 다수의 워크스테이션들의 동작을 제어하도록 구성된 단일의 사용자 인터페이스를 포함한다.

[0075] [0085] 도 6은 일 실시예에 따른 카트리지(302)(도 4)의 다양한 특성들을 도시한다. 도시된 바와 같이, 카트리지(302)는 샘플 어셈블리(320)를 포함할 수 있고, 시스템 용기(306)는 광 어셈블리(322)를 포함할 수 있다. 도 6에 도시된 스테이지(346)는, 제 1 및 제 2 서버어셈블리들(320 및 322)이 서로로부터 분리될 때 이들 사이의 공간적 관계를 나타낸다. 스테이지(348)에서, 제 1 및 제 2 서버어셈블리들(320 및 322)이 서로 결합된다. 카트리지 하우징(308)(도 4)은 결합된 제 1 및 제 2 서버어셈블리들(320 및 322)을 엔클로징할 수 있다.

[0076] [0086] 도시된 실시예에서, 제 1 서버어셈블리(320)는 베이스(326) 및 베이스(326) 상에 장착된 반응 컴포넌트 바디(324)를 포함한다. 도시되지는 않았지만, 하나 이상의 바이오센서들이 반응 컴포넌트 바디(324) 및 베이스(326)에 의해 적어도 부분적으로 한정되는 리세스(328)의 베이스(326)에 장착될 수 있다. 예를 들어, 적

어도 4개의 바이오센서들이 베이스(326)에 장착될 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 베이스(326)는, 카트리지가 및 워크스테이션(300)(도 4)의 상이한 컴포넌트들 사이의 통신을 가능하게 하는 회로를 가진 인쇄 회로 기판이다. 예를 들어, 반응 컴포넌트 바디(324)는 로터리 밸브(330) 및 로터리 밸브(330)에 유체적으로 커플링된 시약 저장기들(332)을 포함할 수 있다. 반응 컴포넌트 바디(324)는 또한, 추가의 저장기들(334)을 포함할 수 있다.

[0077] [0087] 제 2 서브어셈블리(322)는 복수의 광 지향 채널(338)을 포함하는 광 어셈블리(336)를 포함한다. 각각의 광 지향 채널(338)은 광 소스(미도시), 예컨대, LED(light-emitting diode)에 광학적으로 커플링된다. 광 소스(들)은 바이오센서들 상의 광 지향 채널(338)에 의해 지향되는 여기 광을 제공하도록 구성된다. 대안적인 실시예들에서, 카트리지(302)는 광 소스(들)를 포함하지 않을 수 있다. 이러한 실시예들에서, 광 소스(들)은 워크스테이션(300)에 위치될 수 있다. 카트리지가 시스템 용기(306)(도 4)에 삽입될 때, 카트리지(302)는 바이오센서들이 조명받을 수 있도록 광 소스(들)와 정렬될 수 있다.

[0078] [0088] 또한 도 6에 도시된 바와 같이, 제 2 서브어셈블리(322)는 포트들(342 또는 344)과 유체적으로 커플링된 카트리지 펌프(340)를 포함한다. 제 1 및 제 2 서브어셈블리들(320 및 322)이 서로 결합될 때, 포트(342)는 로터리 밸브(330)에 커플링되고, 포트(344)는 다른 저장기들(334)에 커플링된다. 카트리지 펌프(340)는 지정된 프로토콜에 따라 저장기들(332 및/또는 334)로부터 바이오센서들로 반응 컴포넌트들을 지향시키도록 활성화될 수 있다.

[0079] [0089] 도 7은 일 실시예에 따라 형성된 예시적인 바이오센서(400)의 일부의 단면도를 도시한다. 바이오센서(400)는 전술한 바이오센서(102)(도 1)와 유사한 특징들을 포함할 수 있고, 예를 들어, 카트리지(302)(도 4)에서 사용될 수 있다. 도시된 바와 같이, 바이오센서(400)는 검출 디바이스(404)에 직접 또는 간접적으로 커플링된 플로우 셀(402)을 포함할 수 있다. 플로우 셀(402)은 검출 디바이스(404)에 장착될 수 있다. 예시된 실시예에서, 플로우 셀(402)은, 하나 이상의 고정 메카니즘(예를 들어, 접착제, 본드, 패스터 등)을 통해 검출 디바이스(404)에 직접 부착된다. 몇몇 실시예들에서, 플로우 셀(402)은 검출 디바이스(404)에 착탈식으로 커플링될 수 있다.

[0080] [0090] 예시적인 실시예에서, 검출 디바이스(404)는 디바이스 베이스(425)를 포함한다. 특정 실시예들에서, 디바이스 베이스(425)는 복수의 스택된 층(예를 들어, 실리콘 층, 유전체 층, 금속-유전체 층 등)을 포함한다. 디바이스 베이스(425)는 광 센서들(440)의 센서 어레이(424), 광 가이드들(462)의 가이드 어레이(426), 및 대응하는 반응 사이트들(414)을 가진 반응 리세스들(408)의 반응 어레이(428)를 포함할 수 있다. 특정 실시예들에서, 각각의 광 센서(440)가 단일 광 가이드(462) 및 단일 반응 사이트(414)와 정렬하도록 컴포넌트들이 배열된다. 그러나 다른 실시예들에서, 단일 광 센서(440)가 둘 이상의 광 가이드(462)를 통해 그리고/또는 둘 이상의 반응 사이트(414)로부터 광자들을 수용할 수 있다. 본 명세서에 사용되듯이, 단일 광 센서는 하나의 픽셀 또는 둘 이상의 픽셀을 포함할 수 있다.

[0081] [0091] 더욱이, "어레이" 또는 "서브어레이"라는 용어는, 검출 디바이스가 가질 수 있는 특정 타입의 아이템들 각각 모두를 반드시 포함하는 것은 아니라는 것이 주목된다. 예를 들어, 센서 어레이(424)는 반응 디바이스(404)의 광 센서 각각 모두를 포함하는 것을 아닐 수 있다. 대신에, 검출 디바이스(404)는 다른 광 센서들(예를 들어, 광 센서들의 다른 어레이(들))을 포함할 수 있다. 다른 예로서, 가이드 어레이(426)는 검출 디바이스의 광 가이드 각각 모두를 포함하는 것은 아닐 수 있다. 대신에, 광 가이드들(462)과 상이하게 구성된 또는 검출 디바이스(404)의 다른 엘리먼트들과 상이한 관계를 갖는 다른 광 가이드들이 존재할 수 있다. 따라서, 달리 명확하게 언급되지 않으면, "어레이"라는 용어는 검출 디바이스의 모든 이러한 아이템을 포함할 수 있거나 이러한 아이템들을 모두 포함하는 것은 아닐 수도 있다.

[0082] [0092] 예시된 실시예에서, 플로우 셀(402)은 측벽(406) 및 측벽(406) 및 다른 측벽들(미도시)에 의해 지지되는 플로우 커버(410)를 포함한다. 측벽들은 검출기 표면(412)에 커플링되고 플로우 커버(410)와 검출기 표면(412) 사이에서 연장한다. 몇몇 실시예들에서, 측벽들은 플로우 커버(410)를 검출 디바이스(404)에 본딩하는 경화성 접착 층으로부터 형성된다.

[0083] [0093] 플로우 채널(418)이 플로우 커버(410)와 검출 디바이스(404) 사이에 존재할 수 있도록 플로우 셀(402)이 사이징 및 셰이핑된다. 도시된 바와 같이, 플로우 채널(418)은 높이(H1)를 포함할 수 있다. 단지 예로서, 높이(H1)는 약 50-400 μ m(마이크론), 또는 보다 구체적으로, 약 80-200 μ m일 수 있다. 예시된 실시예에서, 높이(H1)는 약 100 μ m이다. 플로우 커버(410)는 바이오센서(400)의 외부로부터 플로우 채널(418)로 전파하는 여기 광(401)에 투명한 재료를 포함할 수 있다. 도 7에 도시된 바와 같이, 여기 광(401)은 직각이 아닌 각도로 플로우 커버(410)에 접근한다. 그러나 여기 광(401)이 상이한 각도들로부터 플로우 커버(410)에 접근할 수 있

기 때문에, 이는 단지 예시의 목적을 위한 것임이 또한 주목된다.

- [0084] [0094] 또한 도시되듯이, 플로우 커버(410)는, 다른 포트들(미도시)과 유체적으로 체결하도록 구성되는 인입 및 인출 포트들(420, 422)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 다른 포트들은 카트리지(302)(도 4) 또는 워크스테이션(300)(도 4)으로부터 유래될 수 있다. 플로우 채널(418)은 검출기 표면(412)을 따라서 유체를 지향시키기 위해 사이징 및 셰이핑된다. 플로우 채널(418)의 높이(H1) 및 다른 디멘전들은 검출기 표면(412)을 따르는 유체의 실질적으로 균일한 흐름을 유지하도록 구성될 수 있다. 플로우 채널(418)의 디멘전들은 또한, 버블 형성을 제어하도록 구성될 수 있다.
- [0085] [0095] 측벽들(406) 및 플로우 커버(410)는 서로 커플링되는 개별 컴포넌트들일 수 있다. 다른 실시예들에서, 측벽들(406) 및 플로우 커버(410)가 재료의 연속한 피스로 형성되도록, 측벽들(406) 및 플로우 커버(410)는 일체식으로 형성될 수 있다. 예로서, 플로우 커버(410)(또는 플로우 셸(402))는 투명한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱을 포함할 수 있다. 플로우 커버(410)는 플로우 채널(418)을 한정하는 평평한 내부 표면 및 평평한 외부 표면을 갖는 실질적으로 직사각형 블록을 구성할 수 있다. 블록은 측벽(406) 상에 장착될 수 있다. 대안적으로, 플로우 셸(402)은 플로우 커버(410) 및 측벽(406)을 한정하도록 예칭될 수 있다. 예를 들어, 리세스는 투명한 재료로 예칭될 수 있다. 예칭된 재료가 검출 디바이스(404)에 장착되면, 리세스는 플로우 채널(418)이 될 수 있다.
- [0086] [0096] 검출 디바이스(404)는 기능화(예를 들어, 지정된 반응들을 수행하기 위해 적절한 방식으로 화학적 또는 물리적으로 변경)될 수 있는 검출기 표면(412)을 갖는다. 예를 들어, 검출기 표면(412)은 기능화될 수 있고, 하나 이상의 생체 분자들이 고정되는 복수의 반응 사이트들(414)을 포함할 수 있다. 검출기 표면(412)은 반응 리세스들 또는 측면 개방된 반응 챔버들(408)의 어레이를 갖는다. 반응 리세스들(408) 각각은 반응 사이트들(414) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 반응 리세스들(408)은 예를 들어, 검출기 표면(412)을 따르는 깊이의 변화 또는 인덴트(indent)에 의해 한정될 수 있다. 다른 실시예들에서, 검출기 표면(412)은 실질적으로 평평할 수 있다.
- [0087] [0097] 도 7에 도시된 바와 같이, 반응 사이트들(414)은 검출기 표면(412)을 따르는 패턴으로 분포될 수 있다. 예를 들어, 반응 사이트들(414)은 마이크로어레이와 유사한 방식으로 검출기 표면(412)을 따라서 행 및 열로 위치될 수 있다. 그러나 반응 사이트들의 다양한 패턴들이 사용될 수 있음이 이해된다. 반응 사이트들은 광 신호들을 방출하는 생물학적 또는 화학적 물질들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 반응 사이트들의 생물학적 또는 화학적 물질들은 여기 광(401)에 응답하여 광 방출을 생성할 수 있다. 특정 실시예들에서, 반응 사이트들(414)은 검출기 표면(412)에 고정되는 생체 분자(예를 들어, 올리고뉴클레오티드들)의 군체 또는 클러스터들을 포함한다.
- [0088] [0098] 도 8은 더욱 상세하게 다양한 특징들을 도시하는 검출 디바이스(404)의 확대 단면도이다. 특히, 도 8은 단일 광 센서(440), 광 센서(440)를 향해 광 방출을 지향시키기 위한 단일 광 가이드(462), 및 광 센서(440)에 의해 검출된 광 방출(예를 들어, 광자들)에 기초하여 신호들을 송신하기 위한 관련 회로(446)를 도시한다. 센서 어레이(424)(도 7)의 다른 광 센서들(440) 및 관련된 컴포넌트들이 동일하거나 유사한 방식으로 구성될 수 있음이 이해된다. 그러나 검출 디바이스(404)가 전체에 걸쳐 동일하거나 균일하게 제조될 것이 요구되지는 않는다는 것이 또한 이해된다. 대신에, 하나 이상의 광 센서들(440) 및/또는 관련 컴포넌트들이 상이하게 제조될 수 있거나 서로에 대해 상이한 관계들을 가질 수 있다.
- [0089] [0099] 회로(446)는, 검출된 광자들에 기초하는 데이터 신호들의 송신과 같이 전류를 통전시킬 수 있는 상호 연결된 도전성 엘리먼트들(예를 들어, 도전체들, 트레이스들, 비아들, 인터커넥터들 등)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시예들에서, 회로(446)는 마이크로회로 배열, 예컨대, 미국 특허 번호 제7,595,883호에 설명된 마이크로 회로 배열과 유사하거나 이를 포함할 수 있으며, 이 미국 특허 출원의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다. 검출 디바이스(404) 및/또는 디바이스 베이스(425)는 광 센서들(440)의 평평한 어레이를 갖는 집적 회로를 포함할 수 있다. 검출 디바이스(425) 내에 형성된 회로(446)는 신호 증폭, 디지털화, 저장 및 프로세싱 중 적어도 하나를 위해 구성될 수 있다. 회로는 검출된 광 방출들을 수집 및 분석할 수 있고 검출 데이터를 바이오어세이 시스템에 통신하기 위한 데이터 신호들을 생성할 수 있다. 회로(446)는 또한, 검출 디바이스(404)에서 추가의 아날로그 및/또는 디지털 신호 프로세싱을 수행할 수 있다.
- [0090] [00100] 디바이스 베이스(425)는 집적 회로 제조 프로세스들, 예컨대 CMOS(complementary-metal-oxide semiconductor)들을 제조하기 위해 사용되는 프로세스들을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 디바이스 베이스(425)는, 예시된 실시예에서 실리콘 층 또는 웨이퍼인 센서 층 또는 베이스(431)를 포함하는 복수의 스택된

층들(431-437)을 포함할 수 있다. 센서 층(431)은 센서 층(431)에 형성된 광 센서(440) 및 게이트들(441-443)을 포함할 수 있다. 게이트들(441-443)은 광 센서(440)와 전기적으로 커플링된다. 도 7 및 8에 도시된 바와 같이 검출 디바이스(404)가 완전히 형성된 경우, 광 센서(440)는 게이트들(441-443)을 통해 회로(446)에 전기적으로 커플링될 수 있다.

[0091] [00101] 본 명세서에 사용되듯이, "층"이라는 용어는, 달리 명시하지 않으면, 재료의 단일의 연속한 바디로 한정되지 않는다. 예를 들어, 센서 층(431)은 상이한 재료들인 다수의 서브 층들을 포함할 수 있고 그리고/또는 코팅, 접착제 등을 포함할 수 있다. 또한, 층들(또는 서브 층들) 중 하나 이상이 본 명세서에 설명된 특성들을 제공하기 위해 변경될(예를 들어, 에칭, 재료로 증착 등) 수 있다.

[0092] [00102] 몇몇 실시예들에서, 각각의 광 센서(440)는 약 50 μm^2 미만의 검출 영역을 갖는다. 특정 실시예들에서, 검출 영역은 약 10 μm^2 미만이다. 더욱 특정한 실시예들에서, 검출 영역은 약 2 μm^2 이다. 이러한 경우에, 광 센서(440)는 단일 픽셀을 구성할 수 있다. 광 센서(440)에서 각 픽셀의 평균 관독 잡음은 예를 들어, 약 150 일렉트론 미만일 수 있다. 더욱 특정한 실시예들에서, 관독 잡음은 약 5 일렉트론 미만일 수 있다. 광 센서들(440)의 어레이의 솔루션은 약 0.5메가픽셀(Mpixel)보다 클 수 있다. 더욱 특정한 실시예들에서, 솔루션은 약 5Mpixel보다 크고, 특히 약 10Mpixel보다 클 수 있다.

[0093] [00103] 디바이스 층들은 또한, 복수의 금속 유전체 층들(432-437)을 포함하고, 이들은 이하에서 기판 층들로 지칭된다. 예시된 실시예에서, 기판 층들(432-437) 각각은 금속 엘리먼트들(예를 들어, W(텅스텐), Cu(구리) 또는 Al(알루미늄)) 및 유전체 재료(예를 들어, SiO_2)를 포함한다. 집적 회로 제조를 위해 적절한 다양한 금속 엘리먼트들 및 유전체 재료가 사용될 수 있다. 그러나 다른 실시예들에서, 기판 층들(432-437) 중 하나 이상이 유일한 유전체 재료, 예컨대 SiO_2 의 하나 이상의 층들을 포함할 수 있다.

[0094] [00104] 도 8에 도시된 특정 실시예와 관련하여, 제 1 기판 층(432)은, 유전체 재료(예를 들어, SiO_2) 내에 임베딩된, M1으로 지칭되는 금속 엘리먼트들을 포함할 수 있다. 금속 엘리먼트들(M1)은 예를 들어, W(텅스텐)를 포함한다. 금속 엘리먼트들(M1)은 예시된 실시예에서, 기판 층(432) 전체에 걸쳐 연장한다. 제 2 기판 층(433)은 금속 엘리먼트들(M2) 및 유전체 재료는 물론 금속 인터커넥트들(M2/M3)을 포함한다. 제 3 기판 층(434)은 금속 엘리먼트(M3) 및 금속 인터커넥트들(M3/M4)을 포함한다. 제 4 기판 층(435)은 또한 금속 엘리먼트들(M4)을 포함한다. 디바이스 베이스(425)는 또한, 이하에서 더욱 상세하게 설명되는, 제 5 및 제 6 기판 층들(436, 437)을 포함한다.

[0095] [00105] 도시된 바와 같이, 금속 엘리먼트들 및 인터커넥트들은 회로(446)의 적어도 일부를 형성하기 위해 서로 연결된다. 예시된 실시예에서, 금속 엘리먼트들(M1, M2, M3, M4)은 W(텅스텐), Cu(구리), 및/또는 알루미늄(Al)을 포함하고, 금속 인터커넥트들(M2/M3 및 M3/M4)은 W(텅스텐)을 포함하지만, 다른 재료들 및 구성들이 사용될 수 있다는 것이 이해된다. 도 7 및 8에 도시된 디바이스 베이스(425) 및 검출 디바이스(404)는 단지 예시적인 목적이다. 예를 들어, 다른 실시예들은 도 7 및 8에 도시된 것들보다 더 적거나 추가의 층들 및/또는 금속 엘리먼트들의 상이한 구성들을 포함할 수 있다.

[0096] [00106] 몇몇 실시예들에서, 검출 디바이스(404)는 디바이스 베이스(425)의 외부 표면(464)을 따라서 연장하는 실드 층(450)을 포함한다. 예시적인 실시예에서, 실드 층(450)은 기판 층(437)의 외부 표면(464)을 정확히 따라서 증착된다. 그러나 개재 층은 다른 실시예들에서, 기판 층(437)과 실드 층(450) 사이에 배치될 수 있다. 실드 층(450)은 플로우 채널(418)로부터 전파하는 광 신호들을 블로킹, 반사, 및/또는 현저하게 감소시키도록 구성된 재료를 포함할 수 있다. 광 신호들은 (도 9에 도시된) 여기 광(401) 및/또는 광 방출(466)일 수 있다. 단지 예로서, 실드 층(450)은 텅스텐(W)을 포함할 수 있다.

[0097] [00107] 도 8에 도시된 바와 같이, 실드 층(450)은 이를 관통하는 어퍼처 또는 개구(452)를 포함한다. 실드 층(450)은 이러한 어퍼처(452)의 어레이를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 실드 층(450)은 인접한 어퍼처들(452) 사이에서 연속적으로 연장할 수 있다. 따라서, 플로우 채널(418)로부터의 광 신호들은, 광 센서들(440)에 의한 이러한 광 신호들의 검출을 방지하기 위해, 블로킹, 반사 및/또는 현저하게 감소될 수 있다. 그러나 다른 실시예들에서, 실드 층(450)은 인접한 어퍼처들(452) 사이에서 연속적으로 연장하지 않아서, 어퍼처들(452)이 아닌 하나 이상의 개구들이 실드 층(450)을 빠져나간다.

[0098] [00108] 검출 디바이스(404)는 또한, 어퍼처들(452)을 가로질러 그리고 실드 층(450)을 따라서 연장하는 페시베이션 층(454)을 포함할 수 있다. 실드 층(450)은 어퍼처들(452) 위로 연장하여, 어퍼처들(452)을 직접 또는 간접적으로 커버할 수 있다. 실드 층(450)은 페시베이션 층(454)과 디바이스 베이스(425) 사이에 위치될 수

있다. 접착 또는 프로모터 층(458)이 페시베이션 층(454)과 실드 층(450)의 커플링을 용이하게 하기 위해 이들 사이에 배치될 수 있다. 페시베이션 층(454)은, 플로우 채널(418)의 유체적 환경으로부터 디바이스 베이스(425) 및 실드 층(450)을 보호하도록 구성될 수 있다.

[0099] [00109] 몇몇 경우에, 페시베이션 층(454)은 또한, 생체 분자 또는 다른 관심 검체가 상부에 고정되게 허용하는 솔리드 표면(즉, 검출기 표면(412))을 제공하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 반응 사이트들(414) 각각은 페시베이션 층(454)의 검출기 표면(412)에 고정되는 생체 분자의 클러스터를 포함할 수 있다. 따라서, 페시베이션 층(454)은 반응 사이트들(414)이 여기에 고정되게 허용하는 재료로 형성될 수 있다. 페시베이션 층(454)은 또한, 원하는 형광 광에 적어도 투명한 재료를 포함할 수 있다. 예로서, 페시베이션 층(454)은 실리콘 나이트라이드(Si_3N_4) 및/또는 실리카(SiO_2)를 포함할 수 있다. 그러나 다른 적절한 재료(들)가 사용될 수 있다. 또한, 페시베이션 층(454)은 생체 분자들의 고정을 용이하게 하고 그리고/또는 공 방출들의 검출을 용이하게 하기 위해 물리적으로 또는 화학적으로 변경될 수 있다.

[0100] [00110] 예시된 실시예에서, 페시베이션 층(454)의 일부는 실드 층(450)을 따라서 연장하고, 페시베이션 층(454)의 일부는 광 가이드(462)의 필터 재료(460)를 정확히 따라서 연장한다. 반응 리세스(408)는 광 가이드(462) 바로 위에 형성될 수 있다. 몇몇 경우에, 페시베이션 층(454)이 실드 층(450) 또는 접착 층(458)을 따라서 증착되기 전에, 베이스 홀 또는 캐비티(456)가 디바이스 베이스(425) 내에 형성될 수 있다. 예를 들어, 디바이스 베이스(425)는 베이스 홀들(456)의 어레이를 형성하기 위해 예칭될 수 있다. 특정 실시예들에서, 베이스 홀(456)은 근처의 어퍼쳐(452)로부터 광 센서(440)를 향해 연장하는 세장형 공간이다. 베이스 홀은 중심 세로 축(468)을 따라서 세로로 연장할 수 있다. 베이스 홀(456)의 3차원 공간은 몇몇 실시예들에서 실질적으로 원통형 또는 절두 원뿔형일 수 있어서 도 8의 페이지로 연장하는 평면을 따라서 얻어진 단면은 실질적으로 원형이다. 세로 축(468)은 단면의 기하학적 중심을 통해 연장할 수 있다. 그러나 다른 형상이 대안적인 실시예들에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 단면은 실질적으로 정사각형 모양 또는 8각형일 수 있다.

[0101] [00111] 필터 재료(460)는, 베이스 홀(456)이 형성된 후 베이스 홀(456) 내에 증착될 수 있다. 필터 재료(460)는 광 가이드(462)를 (예를 들어, 경화 후에) 형성할 수 있다. 광 가이드(462)는 여기 광(401)을 필터링하고, 광 방출들(466)이 이를 통해 대응하는 광 센서(440)를 향해 전파되게 허용하도록 구성된다. 광 가이드(462)는 예를 들어, 유기 흡수 필터일 수 있다. 단지 특정한 예로서, 여기 광은 약 532nm이고, 광 방출들은 약 570nm 이상일 수 있다.

[0102] [00112] 몇몇 경우에, 유기 필터 재료는 바이오센서의 다른 재료들과 호환가능하지 않을 수 있다. 예를 들어, 유기 필터 재료는 필터 재료가 현저하게 연장하게 하는 열 팽창 계수를 가질 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 필터 재료는 특정 층들, 예컨대 실드 층(또는 다른 금속 층들)에 충분하게 부착가능하지 않을 수 있다. 필터 재료의 연장은 필터 재료에 인접하거나 필터 재료에 구조적으로 연결된 층들에 기계적 스트레스를 유발할 수 있다. 몇몇 경우에, 연장은 바이오센서의 구조에 크랙들 또는 다른 원치 않는 특성들을 유발할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 설명된 실시예들은, 필터 재료가 연장하는 정도 및/또는 필터 재료가 다른 층들과 콘택하는 정도를 제한할 수 있다. 예를 들어, 상이한 광 가이드들의 필터 재료는 페시베이션 층에 의해 서로 분리될 수 있다. 이러한 실시예들에서, 필터 재료는 금속 층(들)에 콘택하지 않을 수 있다. 더욱이, 페시베이션 층은 연장을 저지할 수 있고 그리고/또는 원치 않는 구조적 특징들(예를 들어, 크랙들)의 발생을 감소시키면서 일부 연장을 허용할 수 있다.

[0103] [00113] 광 가이드(462)는 디바이스 베이스(425)의 주변 재료(예를 들어, 유전체 재료)와 관련하여 광 가이드 구조를 형성하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 광 방출들이 디바이스 베이스(425)의 재료와 광 가이드(462) 사이의 인터페이스에서 실질적으로 반사되도록 광 가이드(462)는 약 2.0의 굴절율을 가질 수 있다. 특정 실시예들에서, 광 가이드(462)는, 여기 광의 흡수 또는 광학 밀도(OD)는 적어도 약 4 OD가 되도록 구성된다. 특히, 필터 재료가 선택될 수 있고 광 가이드(462)는 적어도 4 OD를 달성하도록 치수 설정될 수 있다. 더욱 특정한 실시예들에서, 광 가이드(462)는 적어도 5 OD 또는 적어도 6 OD를 달성하도록 구성될 수 있다. 바이오센서(400)의 다른 특징들이 전기적 및 광학적 혼선을 감소시키도록 구성될 수 있다.

[0104] [00114] 도 9는 검출기 표면(412)에 근접하게 위치한 검출 디바이스(404)(도 7)의 부분들 및 검출기 표면(412)의 확대도를 도시한다. 특히, 페시베이션 층(454), 접착 층(458), 실드 층(450) 및 광 가이드(462)가 도 9에 도시된다. 각각의 층들은 외부(최상부) 표면 또는 내부(바닥) 표면을 가질 수 있고, 인터페이스에서 인접한 층을 따라서 연장할 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 검출기 표면(412)은 어퍼쳐(452)에 근접한 반응 리세스(408)를 형성하도록 구성된다. 반응 리세스(408)는, 예를 들어, 인덴트, 핏, 웰, 그루브, 또는 측면 개방된 챔

버 또는 채널일 수 있다. 대안적으로, 검출기 표면(412)은 도 7-9에 도시된 리세스들 없이 평평할 수 있다. 도시된 바와 같이, 어퍼쳐(452)는 어퍼쳐 또는 층 에지(504)에 의해 한정된다. 층 에지(504)는 방사상으로 안쪽으로 세로 축(468)을 향한다.

[0105] [00115] 검출기 표면(412)은 용기된 부분(502)을 포함할 수 있고, 반응 리세스(408)는 베이스 표면(490)을 포함할 수 있다. 베이스 표면(490)은 실드 층(450)에 실질적으로 평행하게 연장할 수 있다. 검출기 표면(412)은 또한, 검출기 표면(412)의 용기된 부분(502) 및 베이스 표면(490)에 실질적으로 수직하게 연장하는 사이드 표면(492)을 포함할 수 있다. 사이드 표면(492)은 반응 리세스(408)의 주변부를 정의할 수 있다. 비록 용기된 부분(502), 베이스 표면(490) 및 사이드 표면(492)이 개별 표면들로 언급되지만, 표면들이 검출기 표면(412)의 일부들일 수 있다는 것이 이해된다. 더욱이, 제조 공차로 인해, 표면들이 쉽게 구별되지 않을 수 있다는 것이 이해된다. 예를 들어, 다른 실시예들에서, 베이스 표면(490) 및 사이드 표면(492)은 오목한 모양을 가진 실질적으로 단일 표면일 수 있다.

[0106] [00116] 베이스 표면(490)은 반응 리세스(408) 내에서 검출기 표면(412)을 따르는 페시베이션 층(454)의 가장 깊은 부분을 나타낼 수 있다(또는 가장 깊은 부분을 나타내는 포인트를 포함할 수 있다). 예를 들어, 용기된 부분(502)은 표면 평면(P1)을 따라서 연장할 수 있고, 베이스 표면(490)은 표면 평면(P2)을 따라서 연장할 수 있다. 도시된 바와 같이, 표면 평면들(P1 및 P2)은 깊이 또는 거리 D1 만큼 서로에 대해 오프셋된다. 표면 평면(P2)은 표면 평면(P1)보다 광 가이드(462) 또는 광 센서(440)(도 7)에 가깝다. 예시된 실시예에서, 베이스 표면(490)의 깊이(D1)는 베이스 표면(490)이 실질적으로 평평하기 때문에 실질적으로 연속적이다. 그러나 다른 실시예에서, 깊이(D1)는 변할 수 있다. 예를 들어, 베이스 표면(490)은 오목 모양을 가질 수 있어서, 베이스 표면(490)이 그 중심 또는 중앙부를 향해 연장함에 따라 깊이가 증가한다.

[0107] [00117] 반응 리세스(408)는 어퍼쳐(452)를 향해 연장할 수 있거나 그 내부에 위치될 수 있다. 예를 들어, 베이스 표면(490)의 적어도 일부는 어퍼쳐(452) 내에 존재할 수 있다. 실드 층(450)은 페시베이션 층(454)을 향하는 외부 표면(506) 및 디바이스 베이스(425)를 향하는 내부 표면(508)을 가질 수 있다. 외부 표면(506)은 표면 평면(P3)을 따라서 연장하고, 내부 표면(508)은 표면 평면(P4)를 따라서 연장할 수 있다. 표면 평면들(P3 및 P4) 사이의 거리는 실드 층(450)의 두께를 나타낼 수 있다. 도시된 바와 같이, 표면 평면(P3)은 표면 평면들(P1, P2) 사이에 위치될 수 있다. 따라서, 베이스 표면(490)은 층 에지(504)에 의해 한정되는 바와 같이 어퍼쳐(452) 내에서 연장한다. 그러나 다른 실시예들에서, 표면 평면(P2)는 표면 평면(P3) 위에 위치될 수 있어서, 베이스 표면(490)은 어퍼쳐(452) 내에 존재하지 않는다. 더욱이, 몇몇 실시예들에서, 표면 평면(P2)은 표면 평면(P4) 아래에 위치될 수 있어서 베이스 표면(490)이 어퍼쳐(452) 아래에 위치된다.

[0108] [00118] 페시베이션 층(454)은 인터페이스(512)에서 실드 층(450)의 외부 표면(506)을 따라서 연장하는 내부 표면(510) 및 검출기 표면(412)을 포함한다. 몇몇 실시예들에서, 접착 층(458)은 실드 층(450)과 페시베이션 층(454) 사이의 인터페이스(512)를 따라서 연장하고 이를 한정할 수 있다.

[0109] [00119] 예시된 실시예에서, 페시베이션 층(454)은 광 가이드(462)를 정확히 따라서 연장한다. 특히, 페시베이션 층(454)의 내부 표면(510)은 광 가이드(462)의 재료 표면(514)을 직접 체결할 수 있다. 본 명세서에 사용되듯이, 용어 "직접 체결" 등은 두 층들이 서로 직접 콘택하거나 두 층들이 접착 프로모터 재료(들)의 사용을 통해 서로 본딩되는 것을 포함할 수 있다. 광 가이드(462)는 재료 표면(514)을 포함하는 입력 구역(472)을 갖는다. 입력 구역(472)은 광 방출들을 초기에 수용하는 광 가이드(462)의 부분을 나타낼 수 있다.

[0110] [00120] 내부 표면(510)은 인터페이스(516)에서 재료 표면(514)을 직접 체결할 수 있다. 인터페이스(516)는 가이드 캐비티(456)(도 7) 내에 증착된 필터 재료(460)의 재료 레벨을 나타낼 수 있다. 예시된 실시예에서, 인터페이스(516)는 실질적으로 평평해서 인터페이스(516)는 인터페이스 평면(P5)을 따라서 연장한다. 인터페이스 평면(P5)은 표면 평면들(P1, P2, P3, P4) 중 하나 이상에 실질적으로 평행하게 연장할 수 있다. 그러나 다른 실시예들에서, 인터페이스(516)는 오목한 모양을 가질 수 있어서, 인터페이스(516)는 광 센서(440)(도 8)를 향해 굽어지거나 광 센서(440)를 등진 반대 방향으로 굽어진다.

[0111] [00121] 페시베이션 층(454)은 어퍼쳐(452)가 형성될 때 생성되는 보이드를 충전할 수 있다. 따라서, 몇몇 실시예들에서, 페시베이션 층(454)은 어퍼쳐(452) 내에 위치되거나 어퍼쳐(452)에 존재할 수 있다. 특정 실시예들에서, 인터페이스(516)는 디바이스 베이스(425)에 깊이(D2)로 위치될 수 있다. 특정 실시예들에서, 깊이(D2)는, 인터페이스(516)가 도 8에 도시된 바와 같이 어퍼쳐(452) 아래에 위치되도록 구성될 수 있다. 이러한 실시예들에서, 페시베이션 층(454)은, 필터 재료(460)와 실드 층(450)을 고립(예를 들어, 분리)시킬 수 있다. 이러한 실시예들은, 필터 재료(460) 및 실드 층(450)이 호환가능하지 않아서 바이오센서(400)(도 7)의 사용의

제조 동안 크랙들 또는 다른 원하지 않는 피쳐들이 발생될 때 적절할 수 있다. 다른 실시예들에서, 인터페이스(516)의 적어도 일부는 어퍼쳐(452) 내에 위치될 수 있다.

[0112] [00122] 또한 도 9에 도시되듯이, 페시베이션 층(454)은 조인트 또는 코너 구역(519)을 형성할 수 있다. 조인트 구역(519)은 사이드 표면(492)을 포함하고 세로 축(468)을 주위로 연장한다. 조인트 구역(519)은 재료 인터페이스(516)에서 용기된 부분(502)에서 내부 표면(510)으로(또는 표면 평면(P1)과 인터페이스 평면(P5) 사이에서) 연장하는 페시베이션 층(454)의 비교적 두꺼운 부분을 포함할 수 있다. 조인트 구역(519)의 디멘전들은, 지정된 프로토콜들(예를 들어, SBS 시퀀싱) 동안 발생할 수 있는 열 사이클링 동안 그리고/또는 바이오센서(400)의 제조 동안, 필터 재료(460)의 연장에 의해 유발되는 기계적 스트레스를 저지할 수 있다. 도시된 바와 같이, 표면 평면(P1)과 인터페이스 평면(P5) 사이의 두께는 검출기 표면(412)과 인터페이스(512)의 용기된 부분(502) 사이의 두께의 2배를 초과한다.

[0113] [00123] 반응 사이트(414)는 생물학적 또는 화학적 물질들을 포함할 수 있고, 이들은 일반적으로 도 9에서 도트들(520)로 표현된다. 생물학적 또는 화학적 물질들은 검출기 표면(412) 또는 특히 베이스 및 사이드 표면(490, 492)에 고정될 수 있다. 특정 실시예들에서, 광 방출들이 페시베이션 층(454)을 통과하고, 어퍼쳐(452)를 통과하고 그리고 광 가이드(462)의 입력 구역(472)으로 전파하도록, 반응 사이트(414)가 어퍼쳐(452)에 근접하게 위치된다.

[0114] [00124] 몇몇 실시예들에서, 반응 사이트들(414) 또는 그 내부의 생물학적 또는 화학적 물질들(520)은, 반응 사이트들(414) 또는 물질들(520)이 미리 정해진 위치들을 갖도록 패터닝될 수 있다. 예를 들어, 페시베이션 층(454)이 적용된 이후, 반응 사이트들(414) 또는 그 부분들은 페시베이션 층(454)으로 패터닝될 수 있다. 예시적인 실시예에서, 반응 사이트(414)로부터의 광 방출이 대응하는 광 센서(440)로 지향되도록, 각각의 어퍼쳐(452)는 단일의 반응 사이트(414)와 관련된다. 단일 반응 사이트(414)에서 생물학적 또는 화학적 물질들(520)은 유사하거나 동일할 수 있다(예를 들어, 공통 시퀀스를 갖는 올리고뉴클레오티드들의 군체). 그러나 다른 실시예들에서, 둘 이상의 반응 사이트(414)가 어퍼쳐들(452) 중 하나에 대응할 수 있다.

[0115] [00125] 특정 실시예들에서, 반응 사이트들(414)은, 2011년 6월 9일 출원된 미국 가출원 번호 제 61/495,266호 및 2011년 10월 28일 출원된 미국 가출원 번호 제 61/552,712호에 설명된 패드들 또는 금속 구역들을 포함할 수 있다. 미국 가출원 번호 제 61/495,266호('266 출원) 및 미국 가출원 번호 제 61/552,712호('712 출원) 각각의 전체 내용은 인용에 의해 본 명세서에 포함된다. 몇몇 실시예들에서, 반응 사이트들(414)은, 플로우 셀(402)(도 7)이 검출 디바이스(404) 상에 제조된 후 제작될 수 있다.

[0116] [00126] 예시된 실시예에서, 반응 사이트(414)는 올리고뉴클레오티드들이 효과적으로 공통 시퀀스를 갖는 올리고뉴클레오티드들(520)의 군체를 포함한다. 몇몇 실시예들에서, 여기 광(401)이 올리고뉴클레오티드들 내에 포함된 형광단들에 의해 흡수될 때, 올리고뉴클레오티드들 각각은 공통 광 방출을 생성한다. 도시된 바와 같이, 광 방출들(466)은 모든 방향으로(예를 들어, 등방성으로) 방출될 수 있어서, 예를 들어, 광의 일부는 광 가이드(462)로 비향되고, 광의 일부는 실드 층(450)에 반사되도록 지향되고, 광의 일부는 플로우 채널(418) 또는 페시베이션 층(454)으로 지향된다. 광 가이드(462)로 지향된 부분의 경우, 본 명세서에 설명된 실시예들은 광자들의 검출을 용이하게 하도록 구성될 수 있다.

[0117] [00127] 또한, 도 9에 도시된 바와 같이, 디바이스 베이스(425)는 디바이스 베이스(425) 내에 위치된, 주변 혼선 실드들(522, 524)을 포함할 수 있다. 혼선 실드들(522, 524)은 광 가이드(462)에 대해 위치될 수 있고 혼선 실드들(522, 524)이 광 가이드(462) 밖으로 전파하는 광 신호들을 블로킹 또는 반사하도록 구성될 수 있다. 광 신호들은 반사 또는 굴절되는 여기 광(401)을 포함할 수 있고, 그리고/또는 검출기 표면(412)에서 또는 이에 근접하게 생성되는 광 방출들(466)을 포함할 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 혼선 실드들(522, 524)은 또한, 플로우 채널(418)로부터의 여기 광(401)을 직접 블로킹할 수 있다. 따라서, 혼선 실드들(522, 524)은 원치 않는 광 신호들의 검출을 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 혼선 실드들(522, 524)은 인접한 광 센서들(440) 사이의 광학적 혼선을 감소시킬 수 있고, 그리고/또는 대응하는 광 센서(440)의 수집 효율을 향상시킬 수 있다. 혼선 실드들(522, 524)은 예를 들어, 디바이스 베이스(425)의 제조 동안 제작되는 금속 엘리먼트들일 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 회로(446)(도 8)의 M1, M2, M3, M2/M3 및 M3/M4 엘리먼트들을 제조하기 위해 사용되는 프로세스들은 혼선 실드(522, 524)를 제작하는 프로세스들과 유사하거나 동일할 수 있다. 예를 들어, 혼선 실드들(522, 524)은 디바이스 베이스(425)의 유전체 재료(예를 들어, 유전체 층들) 내에 위치될 수 있고, 회로(446)를 제작하기 위해 사용되는 동일한 재료(예를 들어, M1, M2, M3, M2/M3 및 M3/M4 엘리먼트들을 제작하기 위해 사용되는 재료들 중 하나 이상)를 포함할 수 있다. 도시되지는 않았지만, 몇몇 경우에, CMOS 제조의 상이한 스테이지들

은, 혼선 실드들을 또한 형성하면서 데이터 신호들을 송신할 금속 엘리먼트들을 형성하는 것을 포함한다.

- [0118] [00128] 혼선 실드들(522, 524)이 회로(446)와 동일한 방식으로 제조될 수 있지만, 혼선 실드들(522, 524)은 회로(446)로부터 전기적으로 분리될 수 있다. 다시 말해서, 몇몇 실시예들의 경우, 혼선 실드들(522, 524)은 데이터 신호들을 송신하지 않을 수 있다. 그러나 다른 실시예들에서, 혼선 실드들(522, 524)은, 트레이스들이거나 데이터 신호들을 송신하도록 구성된 다른 금속 엘리먼트들일 수 있다. 도 9에 또한 도시된 바와 같이, 혼선 실드들(522, 524)은 상이한 단면 디멘전(예를 들어, 폭, 높이 또는 두께) 및 모양들을 가질 수 있고, 또한 상이한 재료들로 제작될 수 있다.
- [0119] [00129] 예시적인 실시예에서, 혼선 실드들(522, 524)은 단일의 더 크 혼선 실드를 형성하기 위해 서로 커플링된다. 그러나 혼선 실드들(522, 524)은 다른 구성들에서 서로 이격될 수 있다. 예를 들어, 혼선 실드들(522, 524)은 세로 축(468)을 따라서 서로 이격될 수 있다. 예시적인 실시예에서, 혼선 실드들(522, 524)은 페시베이션 층(454)의 부분 및 입력 구역(472)을 적어도 부분적으로 둘러싼다. 혼선 실드(522)는 실드 층(450)을 직접 체결한다. 몇몇 실시예들에서, 혼선 실드들(522, 524)은 광 가이드(462)를 부분적으로만 둘러쌀 수 있다. 다른 예들에서, 혼선 실드들(522, 524)은 전체 광 가이드(462)를 둘레로 둘러싸는 혼선 링들을 구성할 수 있다. 이러한 실시예들은 도 10 및 11과 관련하여 이하에서 더욱 상세하게 설명된다.
- [0120] [00130] 도시된 바와 같이, 가이드 캐비티(456)는 디바이스 베이스(425)의 하나 이상의 내부 표면들(526)에 의해 한정된다. 특정 실시예들에서, 내부 표면들(526)은 기판 층들(432-437)로부터의 유전체 재료(예를 들어, SiO₂)의 표면(들)일 수 있다. 혼선 실드들(522, 524)은 광 가이드에 직접 접해 있을 수 있어서, 금속 엘리먼트들의 부분이 광 가이드(462)에 노출되고 광 가이드(462)의 필터 재료(460)와 직접 체결된다. 그러나 다른 실시예들에서, 혼선 실드들(522, 524)은 광 가이드(462)에 노출되지 않고, 대신에 광 가이드(462)에 바로 인접하게 위치될 수 있어서, 유전체 재료의 부분이 혼선 실드들(522, 524)과 광 가이드(462) 사이에 위치된다. 예를 들어, 예시된 실시예에서, 유전체 재료(528, 530)는 광 가이드(462)와 혼선 실드들(522, 524) 사이에 각각 위치된다. 유전체 재료(528, 530) 각각은 내부 표면(526)의 부분을 포함할 수 있다. 유전체 재료(528, 530)는 분리 거리(SD) 만큼 광 가이드(462)를 각각의 혼선 실드들(522, 524)로부터 분리할 수 있다. 단지 예로서, 분리 거리(SD)는 적어도 약 150nm일 수 있다. 몇몇 예들에서, 분리 거리(SD)는 적어도 약 100nm이다. 분리 거리(SD)는 100nm 미만일 수 있다.
- [0121] [00131] 도 10은 다른 실시예에 따라 형성된 검출 디바이스(602)의 개략적인 단면이다. 검출 디바이스(602)는 검출 디바이스(404)(도 7)와 유사한 특성들을 포함할 수 있으며, 바이오센서, 예컨대 바이오센서(400)(도 7) 또는 바이오센서(102)(도 1)에서 사용될 수 있다. 검출 디바이스(602)는 또한, 집적 회로 제조 기술들을 사용하여 제조될 수 있다. 검출 디바이스(602)가 검출 디바이스들 및 바이오센서들이 가질 수 있는 다른 특성들을 설명하기 위해 설명되고 도시된다. 몇몇 실시예들에서, 검출 디바이스(602)는 단독으로 바이오센서를 구성할 수 있다. 다른 실시예들에서, 검출 디바이스(602)는 바이오센서를 형성하기 위해 플로우 셀에 커플링될 수 있다. 예를 들어, 검출 디바이스(602)는 플로우 셀(402)에 커플링되고 검출 디바이스(602)와 플로우 셀(402) 사이에 플로우 채널을 형성할 수 있다.
- [0122] [00132] 도시된 바와 같이, 검출 디바이스(602)는 검출 디바이스(602)의 페시베이션 층(650)을 집합적으로 형성하는 디바이스 베이스(604), 실드 층(640) 및 다수의 서브 층들(652, 654)을 포함한다. 디바이스 베이스(604)는 광 센서들(608)의 센서 어레이(606) 및 광 가이드들(612)의 가이드 어레이(610)를 포함한다. 광 센서들(608)은 광 센서들(440)과 유사하거나 동일할 수 있으며, 광 가이드들(612)은 광 가이드들(462)과 유사하거나 동일할 수 있다. 예를 들어, 광 가이드들(612)은 여기 광(614) 및 광 방출들(616)을 수용하도록 구성된다. 도시된 바와 같이, 광 방출들(616)은 광이 단일 포인트로부터 방출되는 것으로 도시된다. 광 방출들은 페시베이션 층(650)을 다른 다수의 포인트들로부터 발생될 수 있음이 이해된다. 광 가이드들(612) 각각은, 중심 세로 축(618)을 따라서 광 가이드(612)의 입력 구역(620)으로부터 센서 어레이(606)의 대응하는 광 센서(608)를 향해 디바이스 베이스(604)로 연장한다.
- [0123] [00133] 광 가이드들(462)과 유사하게, 광 가이드들(612)은 여기 광(614)을 필터링하도록 구성된 필터 재료를 포함하고 이를 통해 대응하는 광 센서들(608)을 향해 광 방출들(616)이 전파하게 할 수 있다. 디바이스 베이스(604)는 광 센서들(608)에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출된 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성된 디바이스 회로(미도시)를 포함한다. 도 10 및 11에 도시되지는 않았지만, 디바이스 베이스(604)의 회로는 광 가이드들(462) 사이에 위치한 회로(446)(도 8)와 유사한 광 가이드들(612) 사이에 위치될 수 있다.

- [0124] [00134] 도시된 바와 같이, 디바이스 베이스(604)는 디바이스 베이스(604) 내에 위치한 주변 혼선 실드들(631-634)을 포함한다. 특히, 광 가이드들(612) 각각은 다수의 혼선 실드들(631-634)에 의해 둘러싸인다. 광 가이드들(612) 각각에 대한 혼선 실드들(631-634)은 각각의 세로 축(618)을 따라서 서로 이격되어, 갭들(641-643)이 이들 사이에 형성될 수 있다. 갭들(641-643)의 크기는 실질적으로 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 갭들(643)은 갭들(642)보다 조금 더 크다.
- [0125] [00135] 예시된 실시예에서, 혼선 실드들(631-634)은 광 가이드들(612)을 둘레로 둘러싸도록 구성된다. 본 명세서에 사용되듯이, "둘레로 둘러싸다"는 문구는 광 가이드들(612)이 원형 단면을 갖고 그리고/또는 혼선 실드들(631-634)이 원형 모양을 갖는 것을 요구하도록 의도되지 않는다. 대신에, 혼선 실드가 대응하는 세로 축(618)을 둘러싸는 경우, 혼선 실드는 광 가이드(612)를 둘레로 둘러쌀 수 있다. 혼선 실드는 세로 축(618)을 완전히 둘러싸거나, 세로 축(618)을 부분적으로만 둘러쌀 수 있다. 예를 들어, 혼선 실드들(631-634)은 대응하는 광 가이드(612) 주위로 연속적으로 연장할 수 있거나, 다른 경우에, 혼선 실드들(631-634)은 대응하는 광 가이드를 적어도 부분적으로 둘러싸도록 광 가이드(612) 주위에 개별적으로 분포하는 다수의 서브 엘리먼트들을 포함할 수 있다.
- [0126] [00136] 실드 층(452)과 유사하게, 실드 층(640)은 이를 통하는 어퍼쳐(642)를 형성할 수 있다. 어퍼쳐들(642)은, 광 신호들이 대응하는 입력 구역들(620)로 전과 가능하도록 대응하는 광 가이드들(612) 및 광 센서들(608)과 실질적으로 정렬된다. 서브 층(654)은 실드 층(640) 위에 증착되어, 서브 층(654)의 재료가 어퍼쳐들을 적어도 부분적으로 충전할 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 추가의 서브 층(652)이 페시베이션 층(650)을 형성하기 위해 서브 층(654) 위에 증착된다. 단지 예로서, 서브 층(652) 또는 서브 층(654) 중 하나는 플라즈마 기상 증착(PVD) Ta₂O₅ 또는 플라즈마 강화 화학 기상 증착(PECVD) Si_xN_y를 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 추가의 서브 층은 서브 층들(652, 654) 상에 스택될 수 있다. 특정한 일 예로서, 서브 층(654)은 PVD Ta₂O₅일 수 있고, 서브 층(652)은 PECVD Si_xN_y일 수 있고, 서브 층(652) 상에 스택되는 추가의 층은 PVD Ta₂O₅일 수 있다.
- [0127] [00137] 도 11은 일 실시예에 따라 바이오센서를 제조하는 방법(700)을 예시하는 흐름도이다. 방법(700)은 도 12a 및 12b에 도시된다. 방법(700)은, 예를 들어, 본 명세서에서 논의된 다양한 실시예들(예를 들어, 시스템들 및/또는 방법들)의 구조들 또는 양상들을 채용할 수 있다. 다양한 실시예들에서, 어떤 단계들은 생략되거나 부가될 수 있고, 어떤 단계들은 결합될 수 있고, 어떤 단계들은 동시에 수행될 수 있고, 어떤 단계들은 함께 수행될 수 있고, 어떤 단계들은 다수의 단계들로 분할될 수 있고, 어떤 단계들은 상이한 순서로 수행될 수 있고, 또는 어떤 단계들 또는 일련의 단계들은 반복적인 방식으로 재수행될 수 있다.
- [0128] [00138] 방법(700)은 광 센서들(802)의 센서 어레이를 갖는 디바이스 베이스(800)를 제공하는 단계(702)를 포함할 수 있다. 도시된 바와 같이, 디바이스 베이스(800)는 외부 또는 바깥 표면(801)을 갖는다. 디바이스 베이스(800)는 집적 회로 제조 기술들, 예컨대 CMOS 제조 기술들을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 디바이스 베이스(800)는 그에 내장된, 상이한 변경된 특성들을 갖는 몇몇 기관 층들(예를 들어, 금속 엘리먼트들)을 포함할 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 디바이스 베이스(800)는 가이드 구역들(804) 및 회로 구역들(806)을 포함할 수 있다. 가이드 구역들(804)은 방법(700) 이후에 광 가이드들을 포함할 디바이스 베이스(800)의 부분들에 대응할 수 있다. 인접한 가이드 구역들(804)은, 본 명세서에 개시된 디바이스 회로에 유사할 수 있는, 디바이스 회로(미도시)를 포함하는 회로 구역들(806)에 의해 분리될 수 있다. 특히, 디바이스 회로는 광 센서들(802)에 전기적으로 커플링될 수 있고, 광 센서들(802)에 의해 검출된 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성될 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 가이드 구역들(804)은 가이드 구역들(804)의 기관 재료를 둘러싸는 주변의 혼선 실드들(808)을 포함할 수 있다.
- [0129] [00139] 방법(700)은 또한, 디바이스 베이스(800)의 외부 표면(801)에 실드 층(810)을 적용하는 단계(704) 및 실드 층(810)을 통해 어퍼쳐들(812)을 형성하는 단계(706)를 포함한다. 전술한 바와 같이, 실드 층(810)은 광 신호들을 블로킹하도록 구성된 금속 재료를 포함할 수 있다. 어퍼쳐(812)는 마스크(미도시)를 적용하고 어퍼쳐들(812)을 형성하기 위해 실드 층(810)의 재료를 제거(예를 들어, 스루 에칭)함으로써 형성될 수 있다.
- [0130] [00140] 단계 708에서, 가이드 캐비티들(814)은 디바이스 베이스(800)에 형성될 수 있다. 특히, 가이드 캐비티들(814)이 어퍼쳐들(812) 부근으로부터 대응하는 광 센서들(802)을 향해 연장하도록 가이드 구역들(804) 내의 기관 재료가 제거될 수 있다. 도 12a에 도시된 바와 같이, 기관 재료의 내부 표면(815)은 가이드 캐비티들(814)을 한정할 수 있다. 가이드 캐비티들(814)은, 내부 표면들(815)이 혼선 실드들(808)에 근접하도록 사이징 및 셰이핑될 수 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이, 혼선 실드들(808)은 내부 표면들(815)에 바로 인접할 수 있거나 가이드 캐비티들(814)에서 노출될 수 있다.

- [0131] [00141] 방법(700)은 또한 가이드 캐비티들(814) 내의 필터 재료(820)를 증착하는 단계(710)를 포함할 수 있다. 필터 재료(820)는 예를 들어, 유기 필터 재료일 수 있다. 몇몇 실시예들에서, 필터 재료(820)의 부분은 증착 동작 이후에 실드 층(810)을 따라서 연장할 수 있다. 예를 들어, 디바이스 베이스(800)에 적용된 필터 재료(820)의 양이 가이드 캐비티들(814) 내의 이용가능한 볼륨을 초과할 수 있다. 따라서, 필터 재료(820)는 가이드 캐비티들(814)을 오버플로우하여 실드 층(810)을 따라서 연장할 수 있다.
- [0132] [00142] 몇몇 실시예들에서, 필터 재료(820)를 증착하는 단계(710)는 필터 재료(820)를 가이드 캐비티들(814)로 압축(예를 들어, 시퀴지형(squeegee-like) 컴포넌트를 사용)하는 단계를 포함할 수 있다. 도 12a는 실드 층(810)을 따르는 필터 재료(820)의 균일한 층을 표시하도록 나타난다. 몇몇 실시예들에서, 필터 재료(820)의 층은 균일하지 않을 수 있다. 예를 들어, 실드 층(810)의 부분들만이 그 상부에 필터 재료(820)를 가질 수 있다. 대안적인 실시예들에서, 필터 재료(820)가 가이드 캐비티들(814)을 오버플로우 또는 클리어하지 않게 하도록, 증착 동작은 가이드 캐비티들(814)을 각각을 선택적으로 충전하는 것을 포함할 수 있다.
- [0133] [00143] 단계(712)에서, 필터 재료(820)가 경화될 수 있다. 선택적으로, 방법(700)은 또한, 실드 층(810)으로부터 필터 재료(820)를 그리고 몇몇 경우에, 가이드 캐비티들(814)로부터 필터 재료(820)의 부분들을 제거하는 단계(714)를 포함할 수 있다. 필터 재료(820)의 재료 레벨(830)이 어퍼쳐(812) 내에 위치되거나 실드 층(810) 아래의 깊이에도 있도록, 필터 재료(820)가 가이드 캐비티들(814) 내로부터 제거될 수 있다. 재료 레벨(830)이 실드 층(810) 아래에 있는 실시예들에서, 필터 재료(820)는 실드 층(810)의 임의의 재료에 콘택하지 않을 수 있다. 가이드 캐비티들(814) 내의 필터 재료(820)는 광 가이드들을 형성할 수 있다. 상이한 프로세스들은 실드 층(810)으로부터 필터 재료(820)를 제거하기 위해 구현될 수 있다. 예를 들어, 제거 동작은 필터 재료를 에칭하거나 필터 재료를 화학적으로 폴리싱하는 것 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [0134] [00144] 도 12b에 도시된 바와 같이, 페시베이션 층(832)이 실드 층(810)을 정확히 따라서 그리고 어퍼쳐(812)를 가로질러 연장하도록, 방법(700)은 또한 페시베이션 층(832)을 실드 층(810) 및 광 가이드들의 필터 재료(820)에 적용하는 단계(716)를 포함할 수 있다. 페시베이션 층(832)은, 대응하는 재료 인터페이스(834), 예컨대 재료 인터페이스(516)(도 9)에서 광 가이드들을 정확히 따라서 연장할 수 있다. 예시된 실시예에서, 페시베이션 층(832)은 평면 검출기 표면(836)을 갖는다. 다른 실시예들에서, 검출기 표면(836)은 반응 리세스들의 어레이, 예컨대 반응 리세스들(408)(도 7)을 형성할 수 있다. 반응 리세스들은 대응하는 어퍼쳐들(812)을 향해 연장하거나 대응하는 어퍼쳐들(812) 내부에 위치될 수 있다.
- [0135] [00145] 몇몇 실시예들에서, 페시베이션 층(832)은 다수의 서브 층들(841-843)을 포함한다. 특정 실시예들에서, 서브 층들(841-843) 중 적어도 하나는 탄탈륨을 포함한다. 예를 들어, 서브 층(841)은 탄탈륨 펜톡사이드(Ta₂O₅)를 포함할 수 있고, 서브 층(842)은 저온 막(예를 들어, 실리콘 니트라이드(Si₃N₄))을 포함할 수 있고, 검출기 표면(836)을 가질 수 있는 서브 층(843)은 탄탈륨 펜톡사이드(Ta₂O₅)를 포함할 수 있다. 그러나 서브 층들(841-843)은 예로서만 제공되며, 다른 페시베이션 층들은 더 적은 수의 서브 층들, 더 많은 서브 층들 또는 상이한 재료들을 가진 서브 층들을 포함할 수 있다. 몇몇 경우에, 단지 단일 서브 층이 페시베이션 층에 대해 사용된다.
- [0136] [00146] 선택적으로, 방법(700)은 반응 사이트들(850)을 제공하는 단계(718) 및 플로우 셀(미도시)을 장착하는 단계를 포함할 수 있다. 반응 사이트들(850)을 제공하는 단계는 플로우 셀이 검출 디바이스에 커플링되기 전 또는 그 후에 발생할 수 있다. 반응 사이트들(850)이 검출기 표면(836)을 따르는 미리 결정된 패턴을 갖도록 반응 사이트들(850)이 지정 어드레스들에 위치될 수 있다. 반응 사이트들은 미리 정해진 방식에 대응할 수 있다(예를 들어, 하나의 사이트 대 하나의 광 센서, 하나의 사이트 대 다수의 광 센서들, 또는 다수의 사이트들 대 하나의 광 센서). 다른 실시예들에서, 반응 사이트들은 검출기 표면(836)을 따라서 랜덤하게 형성될 수 있다. 본 명세서에 설명된 바와 같이, 반응 사이트들(850)은 검출기 표면(836)에 고정된 생물학적 또는 화학적 물질들을 포함할 수 있다. 생물학적 또는 화학적 물질들은 여기 광에 응답하여 광 신호들을 방출하도록 구성될 수 있다. 특정 실시예들에서, 반응 사이트들(850)은 검출기 표면(836)에 고정되는 생체 분자(예를 들어, 올리고뉴클레오티드들)의 군체 또는 클러스터들을 포함한다.
- [0137] [00147] 일 실시예에서, 플로우 셀 및 플로우 셀이 커플링되는 검출 디바이스를 포함하는 바이오센서가 제공된다. 플로우 셀 및 검출 디바이스는 여기 광에 응답하여 광 방출들을 생성하는 생물학적 또는 화학적 물질들을 내부에 갖도록 구성되는 플로우 채널을 형성한다. 검출 디바이스는, 광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 포함한다. 광 가이드들은 플로우 채널로부터의 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성되는 입력 구역들을 갖는다. 광 가이드들은 입력 구역들로부터 대응하는 광 센서들을

향해 디바이스 베이스로 연장되고 여기 광을 필터링하고 광 방출들이 대응하는 광 센서들을 향해 전파되게 허용하도록 구성되는 필터 재료를 갖는다. 디바이스 베이스는 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함한다. 검출 디바이스는 또한, 플로우 채널과 디바이스 베이스 사이에서 연장하는 실드 층을 포함한다. 실드 층은, 광 방출들이 어퍼쳐들을 통해 대응하는 입력 구역들로 전달되도록 대응하는 광 가이드들의 입력 구역들에 관련하여 위치되는 어퍼쳐들을 갖는다. 실드 층은 인접한 어퍼쳐들 사이에서 연장되고, 인접한 어퍼쳐들 사이의 실드 층 상에 입사하는 광 방출들 및 여기 광을 블로킹하도록 구성된다.

- [0138] [00148] 일 양상에서, 광 가이드들의 입력 구역들은, 실드 층의 대응하는 어퍼쳐 내에 위치될 수 있거나 디바이스 베이스 내의 깊이에 위치될 수 있다
- [0139] [00149] 다른 양상에서, 검출 디바이스, 실드 층이 페시베이션 층과 디바이스 베이스 사이의 있도록 실드 층을 따라서 연장되는 페시베이션 층을 포함할 수 있다. 페시베이션 층은 어퍼쳐들을 가로질러 연장한다.
- [0140] [00150] 특정한 경우에, 광 가이드들의 필터 재료는 유기 필터 재료일 수 있다. 페시베이션 층은 광 가이드들의 입력 구역들을 정확히 따라서 연장되고 유기 필터 재료를 실드 층으로부터 분리할 수 있다. 재료 인터페이스들은 실드 층의 대응하는 어퍼쳐들 내에 위치되거나 디바이스 베이스 내의 깊이로 위치된다. 특정 실시예들에서, 페시베이션 층은 어퍼쳐들로 연장하고 반응 리세스들의 어레이를 형성한다. 반응 리세스들은 대응하는 어퍼쳐들을 향해 연장하거나 그 내부에 위치될 수 있다.
- [0141] [00151] 특정 실시예들에서, 생물학적 또는 화학적 물질들은 반응 리세스들 내에 위치되도록 구성된다. 특정 실시예들에서, 반응 리세스들은 대응하는 베이스 표면들을 갖는다. 베이스 표면들은 어퍼쳐 내에 위치되거나 디바이스 베이스 내의 깊이에 위치된다.
- [0142] [00152] 다른 양상에서, 디바이스 베이스는 주변 혼선 실드들을 포함한다. 혼선 실드들 각각은 대응하는 광 가이드들 중 하나를 둘러싼다. 혼선 실드들은 인접한 광 센서들 사이의 광학적 혼선을 감소시키도록 구성될 수 있다.
- [0143] [00153] 다른 양상에서, 바이오센서가 초점을 향해 광 방출들을 포커싱하는 광학적 엘리먼트를 포함하지 않도록 바이오센서는 렌즈가 없다.
- [0144] [00154] 일 실시예에서, 플로우 셀 및 플로우 셀이 커플링되는 검출 디바이스를 포함하는 바이오센서가 제공된다. 플로우 셀 및 검출 디바이스는 여기 광에 응답하여 광 방출들을 생성하는 생물학적 또는 화학적 물질들을 내부에 갖도록 구성되는 플로우 채널을 형성한다. 검출 디바이스는, 광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 포함할 수 있다. 광 가이드들은 플로우 채널로부터의 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성된다. 광 가이드들 각각은 광 가이드의 입력 구역으로부터 센서 어레이의 대응하는 광 센서를 향해 중심 세로 축을 따라서 디바이스 베이스로 연장된다. 광 가이드들은 여기 광을 필터링하고 광 방출들이 대응하는 광 센서들을 향해 필터 재료를 통해 전파되게 허용하도록 구성되는 필터 재료를 포함한다. 디바이스 베이스는 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함한다. 디바이스 베이스는 가이드 어레이의 대응하는 광 가이드들을 둘러싸는, 디바이스 베이스에 위치한 주변의 혼선 실드들을 포함한다. 혼선 실드들은 인접한 광 센서들 사이의 광학적 혼선을 감소시키기 위해 각각의 세로 축을 중심으로 대응하는 광 가이드들을 적어도 부분적으로 둘러싼다.
- [0145] [00155] 일 양상에서, 혼선 실드들은 대응하는 광 가이드들의 입력 구역들을 둘러쌀 수 있다.
- [0146] [00156] 다른 양상에서, 혼선 실드들은 대응하는 광 가이드들을 둘레로 둘러싸는 혼선 링들을 포함할 수 있다.
- [0147] [00157] 다른 양상에서, 디바이스 베이스는 CMOS(complementary-metal-oxide semiconductor) 및 디바이스 회로를 포함하며, 혼선 실드들은 상기 디바이스 베이스의 유전체 층들 내에 위치되는 금속 엘리먼트들을 포함할 수 있다. 상기 혼선 실드들은 상기 디바이스 회로로부터 전기적으로 분리될 수 있다.
- [0148] [00158] 다른 양상에서, 실드 층은 플로우 채널과 디바이스 베이스 사이에서 연장할 수 있다. 실드 층은, 가이드 어레이의 대응하는 광 가이드들의 입력 구역들에 관련하여 위치되는 어퍼쳐들을 가질 수 있다. 어퍼쳐들은 광 방출들이 어퍼쳐들을 통해 입력 구역들로 전파되도록 허용할 수 있다. 실드 층은 인접한 어퍼쳐들 사이에서 연장될 수 있고, 인접한 어퍼쳐들 사이의 실드 층 상에 입사하는 광 방출들 및 여기 광을 블로킹하도록 구성된

다. 예를 들어, 광 가이드들의 입력 구역들은, 실드 층의 대응하는 어퍼쳐 내에 위치되거나 디바이스 베이스 내의 깊이에 위치될 수 있다.

- [0149] [00159] 다른 양상에서, 검출 디바이스는 또한, 어퍼쳐들을 가로질러 그리고 페시베이션 층과 디바이스 베이스 사이에 실드 층이 있도록 실드 층을 따라서 연장하는 페시베이션 층을 포함할 수 있다.
- [0150] [00160] 다른 양상에서, 혼선 실드는 실드 층에 접해 있거나 바로 인접해 있다.
- [0151] [00161] 다른 양상에서, 혼선 실드들은 제 1 혼선 실드들이고, 디바이스 베이스는 제 2 혼선 실드들을 포함하며, 여기서, 가이드 어레이의 광 가이드들 각각은 대응하는 제 1 및 제 2 혼선 실드들에 의해 적어도 부분적으로 둘러싸인다. 예를 들어, 제 1 및 제 2 혼선 실드들은 대응하는 세로 축을 따라 서로 이격될 수 있다. 다른 실시예에서, 제 1 및 제 2 혼선 실드들은 상이한 디멘전들을 갖는다.
- [0152] [00162] 일 실시예에서, 바이오센서를 제조하는 방법이 제공된다. 이 방법은, 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로 및 광 센서들의 센서 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 제공하는 단계를 포함한다. 디바이스 베이스는 외부 표면을 갖는다. 이 방법은 또한, 디바이스 베이스의 외부 표면에 실드 층을 적용하는 단계 및 실드 층을 통해 어퍼쳐들을 형성하는 단계를 포함한다. 이 방법은 또한, 대응하는 어퍼쳐들로부터 센서 어레이의 대응하는 광 센서를 향해 연장하는 가이드 캐비티들을 형성하는 단계 및 가이드 캐비티들 내에 필터 재료를 증착하는 단계를 포함한다. 필터 재료의 부분은 실드 층을 따라 연장된다. 이 방법은 또한, 필터 재료를 경화하는 단계 및 실드 층으로부터 필드 재료를 제거하는 단계를 포함한다. 가이드 캐비티들 내의 필터 재료는 광 가이드들을 형성한다. 이 방법은 또한, 페시베이션 층이 어퍼쳐들을 가로질러 그리고 실드 층을 정확히 따라서 연장하도록 실드 층에 페시베이션 층을 적용하는 단계를 포함한다.
- [0153] [00163] 일 양상에서, 실드 층으로부터 필터 재료를 제거하는 단계는, 필터 재료의 재료 레벨이 어퍼쳐 내에 위치되거나 실드 층 아래의 깊이에 있도록 가이드 캐비티들 내의 필터 재료의 부분을 제거하는 단계를 포함한다.
- [0154] [00164] 다른 양상에서, 페시베이션 층은 대응하는 재료 인터페이스들에서 광 가이드들을 정확히 따라서 연장한다. 재료 인터페이스들은 대응하는 어퍼쳐들 내에 위치되거나 디바이스 베이스 내의 깊이로 위치된다.
- [0155] [00165] 다른 양상에서, 필터 재료는 유기 필터 재료이다. 페시베이션 층은 광 가이드들을 정확히 따라서 연장하고 실드 층으로부터 유기 필터 재료를 분리시킨다.
- [0156] [00166] 다른 양상에서, 페시베이션 층은 반응 리세스들의 어레이를 형성한다. 반응 리세스들은 대응하는 어퍼쳐들을 향해 연장하거나 대응하는 어퍼쳐들 내에 위치된다. 예를 들어, 반응 리세스들은 대응하는 베이스 표면들을 가질 수 있다. 베이스 표면들은 어퍼쳐 내에 위치되거나 디바이스 베이스 내의 깊이로 배치될 수 있다.
- [0157] [00167] 다른 양상에서, 이 방법은, 페시베이션 층과 플로우 셀 사이에 플로우 채널을 형성하기 위해 플로우 셀을 디바이스 베이스에 커플링하는 단계를 포함한다.
- [0158] [00168] 다른 양상에서, 실드 층으로부터 필터 재료를 제거하는 단계는, 필터 재료를 에칭하거나 필터 재료를 화학적으로 폴리싱하는 것 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0159] [00169] 다른 양상에서, 페시베이션 층은 탄탈륨 펜톡사이드(Ta_2O_5)를 포함한다. 예를 들어, 페시베이션 층은 다수의 서브 층들을 포함하며, 서브 층들 중 적어도 하나는 탄탈륨 펜톡사이드(Ta_2O_5)를 포함한다. 더욱 특정한 실시예에서, 서브 층들은 두 개의 탄탈륨 펜톡사이드 층을 포함하고, 저온 막이 두 개의 탄탈륨 펜톡사이드 층 사이에 있다.
- [0160] [00170] 다른 양상에서, 디바이스 베이스는 가이드 캐비티를 형성하기 전에 기관 재료를 포함하는 가이드 구역들을 가지며, 인접한 가이드 구역들은 디바이스 회로를 포함하는 회로 구역들에 의해 분리된다. 가이드 캐비티를 형성하는 것은 가이드 구역들의 기관 재료를 제거하는 것을 포함한다.
- [0161] [00171] 다른 양상에서, 디바이스 베이스는 가이드 캐비티들을 형성하기 전에 가이드 구역들을 둘러싸는 주변의 혼선 실드들을 포함할 수 있다. 혼선 실드들은 광 가이드들이 형성된 후 대응하는 광 가이드들을 적어도 부분적으로 둘러쌀 수 있다. 혼선 실드들은 인접한 광 센서들 사이의 광학적 혼선을 감소시키도록 구성될 수 있다.

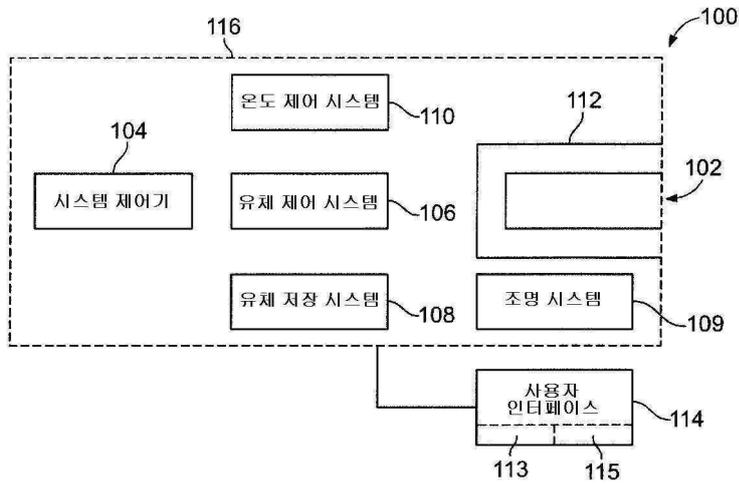
- [0162] [00172] 일 실시예에서, 광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 포함하는 바이오센서가 제공된다. 디바이스 베이스는 외부 표면을 갖는다. 광 가이드들은 외부 표면 근처의 생물학적 또는 화학적 물질들에 의해 생성되는 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성되는 입력 구역들을 갖는다. 광 가이드들은 입력 구역들로부터 대응하는 광 센서들을 향해 디바이스 베이스로 연장되고 여기 광을 필터링하고 광 방출들이 대응하는 광 센서들을 향해 전파되게 허용하도록 구성되는 필터 재료를 갖는다. 디바이스 베이스는 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함한다. 바이오센서는 또한, 디바이스 베이스의 외부 표면을 따라 연장하는 실드 층을 포함한다. 실드 층은, 광 방출들이 어퍼쳐들을 통해 대응하는 입력 구역들로 전달되도록 대응하는 광 가이드들의 입력 구역들에 관련하여 위치되는 어퍼쳐들을 갖는다. 실드 층은 인접한 어퍼쳐들 사이에서 연장되고, 인접한 어퍼쳐들 사이의 실드 층 상에 입사하는 광 방출들 및 여기 광을 블로킹하도록 구성된다.
- [0163] [00173] 일 실시예에서, 광 센서들의 센서 어레이 및 광 가이드들의 가이드 어레이를 갖는 디바이스 베이스를 포함하는 바이오센서가 제공된다. 디바이스 베이스는 외부 표면을 갖는다. 광 가이드들은 외부 표면에 근접한 생물학적 또는 화학적 물질들에 의해 생성된 광 방출들 및 여기 광을 수용하도록 구성된다. 광 가이드들 각각은 광 가이드의 입력 구역으로부터 센서 어레이의 대응하는 광 센서를 향해 중심 세로 축을 따라서 디바이스 베이스로 연장된다. 광 가이드는 여기 광을 필터링하고 광 방출들이 대응하는 광 센서들을 향해 필터 재료를 통해 전파되게 허용하도록 구성되는 필터 재료를 포함한다. 디바이스 베이스는 광 센서들에 전기적으로 커플링되고 광 센서들에 의해 검출되는 광자들에 기초하여 데이터 신호들을 송신하도록 구성되는 디바이스 회로를 포함한다. 디바이스 베이스는 가이드 어레이의 대응하는 광 가이드들을 둘러싸는, 디바이스 베이스에 위치한 주변의 혼선 실드들을 포함한다. 혼선 실드들은 인접한 광 센서들 사이의 광학적 혼선을 감소시키기 위해, 오류 광선들을 블로킹하거나 반사하는 것 중 적어도 하나를 수행하도록 각각의 세로 축을 중심으로 대응하는 광 가이드들을 적어도 부분적으로 둘러싼다.
- [0164] [00174] 본 명세서에 설명된 발명의 대상은 그 응용예를 본 명세서의 설명에 개시되고 그 도면들에 도시된 컴포넌트들의 배열 및 구성의 세부사항에 제한되는 것은 아님이 이해될 것이다. 본 명세서에 설명된 발명의 대상은 다른 실시예들에 적용될 수 있고 다양한 방식으로 실시 또는 수행될 수 있다. 또한 본 명세서에 사용된 표현 및 용어는 설명을 위한 목적이며 제한으로 간주되어서는 안 된다는 것이 이해되어야 한다. "포함하는", "함유하는" 또는 "갖는" 및 그 변형들의 사용은 그 이후에 열거되는 아이템들 및 그 등가물들은 물론 추가적인 아이템들을 망라하는 것으로 의도된다.
- [0165] [00175] 달리 언급되거나 제한되지 않으면, "장착된", "연결된", "지지된" 및 "커플링된"이라는 용어 및 그 변형들이 광범위하게 사용되고 직접 및 간접적인 장착, 연결, 지지 및 커플링을 망라한다. 추가로, "연결된" 및 "커플링된"은 물리적 또는 기계적 연결 또는 커플링에 제한되지 않는다. 또한, 디바이스 또는 엘리먼트 방향(예컨대, 이를 테면, "위", "아래", "앞", "뒤", "왼쪽", "근처" 등)과 관련하여 본 명세서에 사용된 표현 및 용어는 본 명세서에 설명된 하나 이상의 실시예들의 설명을 간략화하기 위해서만 사용되며, 지칭된 디바이스 또는 엘리먼트들이 특정 방향을 가져야 한다는 것을 단독으로 지시하거나 암시하지 않는다는 것을 이해될 것이다. 추가로, "외부" 및 "내부"라는 용어는 설명의 목적으로 본 명세서에 사용되고, 상대적인 중요성 또는 현저성을 나타내거나 암시하려고 의도하지 않는다.
- [0166] [00176] 전술한 설명은 예시적인 것으로 의도되며 제한적이지 않음이 이해될 것이다. 예를 들어, 앞서 설명된 실시예들(및/또는 그 양상들)은 서로 결합하여 사용될 수 있다. 추가로, 많은 변형들이, 발명의 대상의 범위를 벗어나지 않고, 현재 설명된 발명의 대상의 교시에 특정 상황 및 재료를 적용하도록 행해질 수 있다. 본 명세서에 설명된 디멘션들, 재료의 타입들 및 코팅들은 설명된 발명의 대상의 파라미터들을 한정하려고 의도되지만, 이들은 결코 제한적이지 않으며 예시적인 실시예들이다. 많은 다른 실시예들이 전술한 설명을 리뷰할 때 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 대상의 범위는, 첨부된 청구항들이 권리를 주는 등가물들의 전체 범위와 함께, 이 청구항들과 관련하여 결정되어야 한다. 첨부된 청구항들에서, "포함하는(including)" 및 "여기서(in which)"라는 용어는, 각각의 용어, "포함하는(comprising)" 및 "여기서(wherein)"의 통상의 영어와 등가로서 사용된다. 더욱이, 이하의 청구항들에서, "제 1", "제 2" 및 "제 3" 등의 용어는 단지 라벨로서 사용되며, 이들 객체들의 수치적 요건들을 암시할 의도는 아니다. 더욱이, 청구항 제한들이 추가의 구조가 없는 기능의 표현 이전에 "~을 위한 수단"이라는 문구를 명백하게 사용하지 않거나 사용할 때까지, 이하의 청구항들의 제한은, 수단 플러스 기능 포맷으로 기재되지 않으며, 35 U.S.C. § 112 6번째 문장에 기초하여 해설되지 않아야 한다.

[0167]

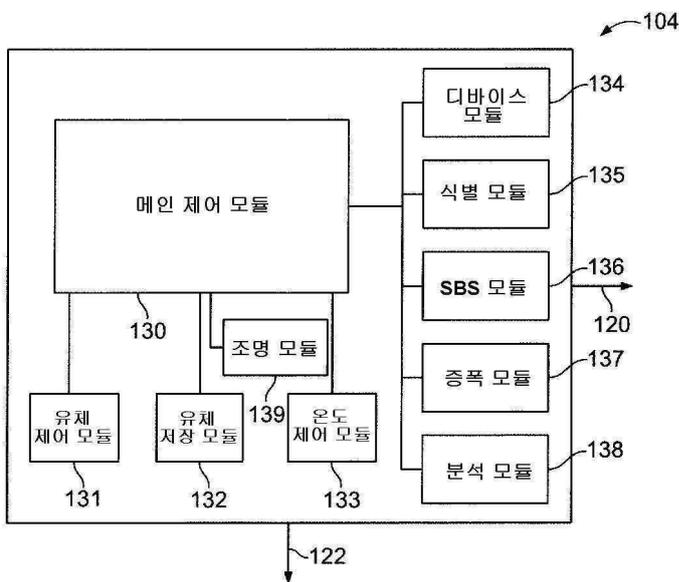
[00177] 이하의 청구항들은 본 발명의 대상의 특정 실시예들의 양상들을 암시하며, 전술한 설명의 일부인 것으로 간주되지 않는다. 이러한 양상들은 서로 결합될 수 있다.

도면

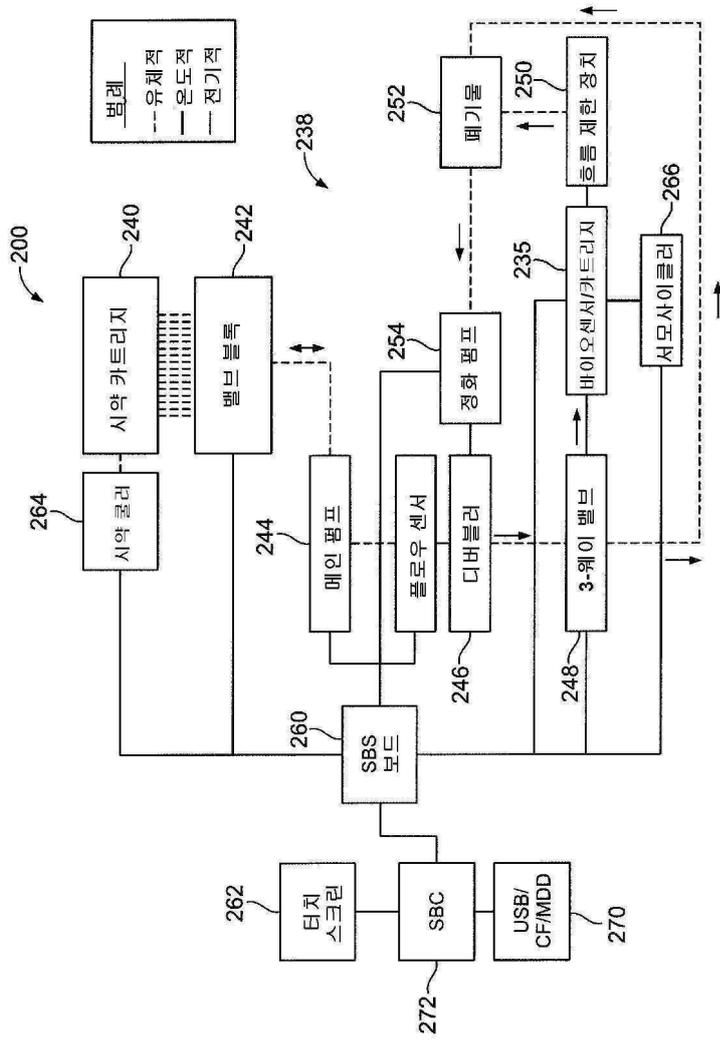
도면1



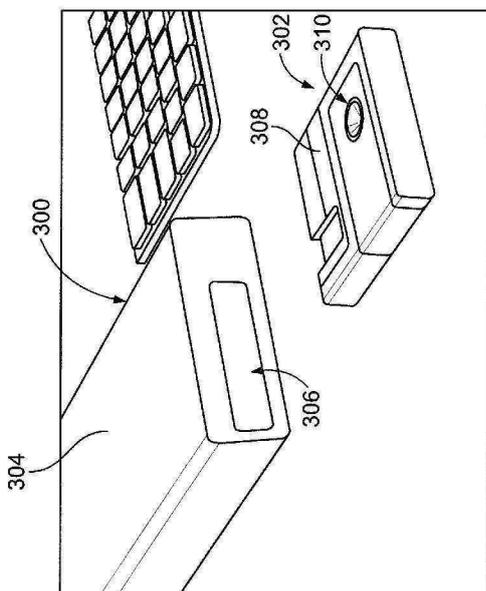
도면2



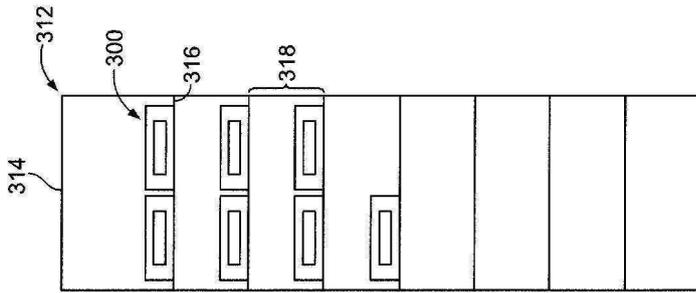
도면3



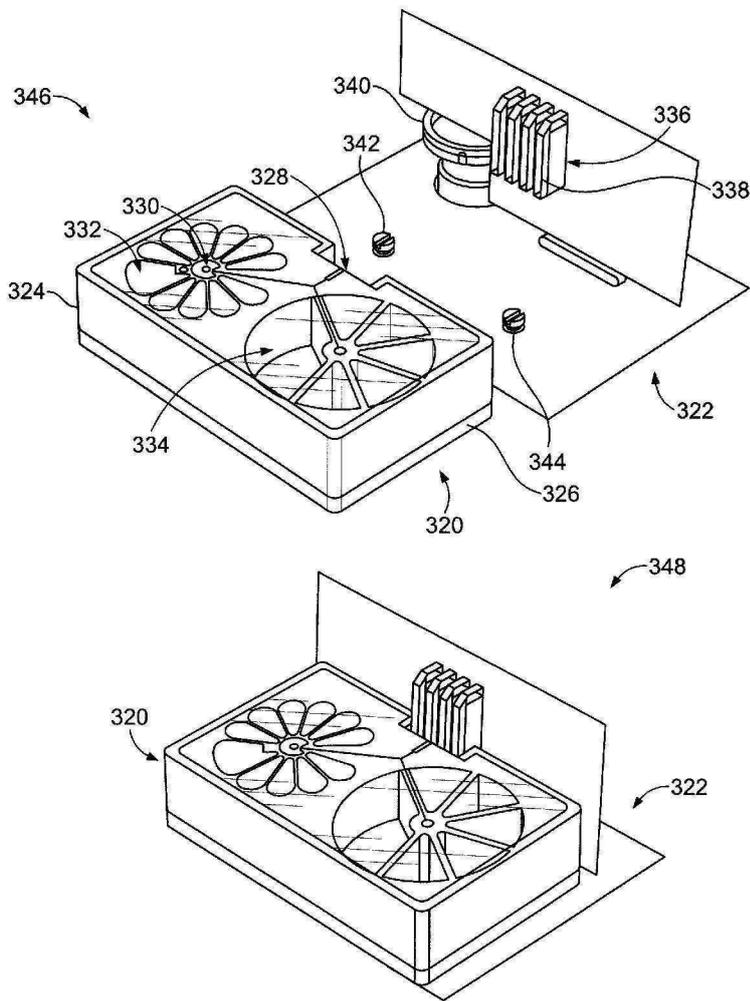
도면4



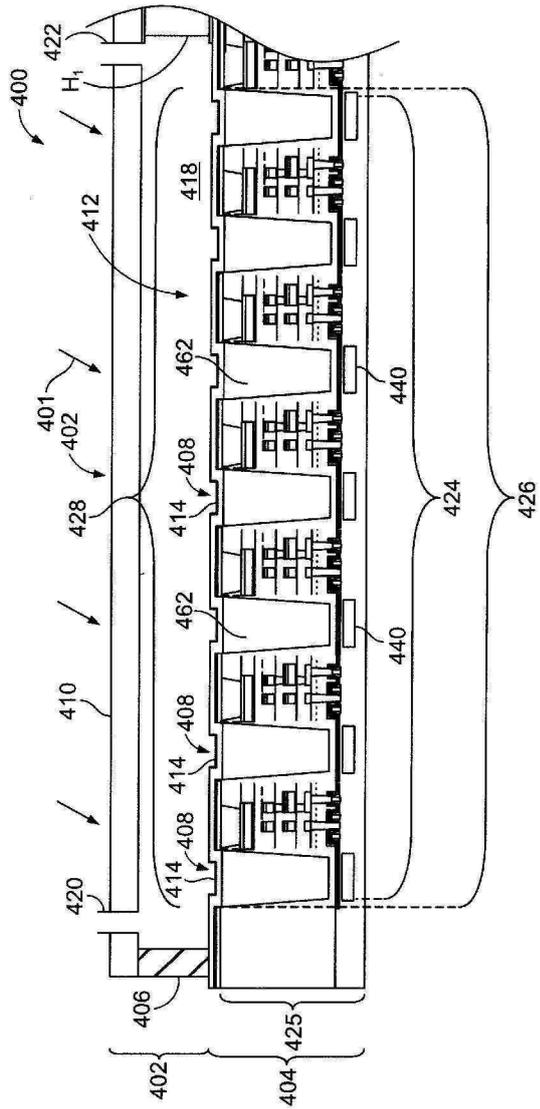
도면5



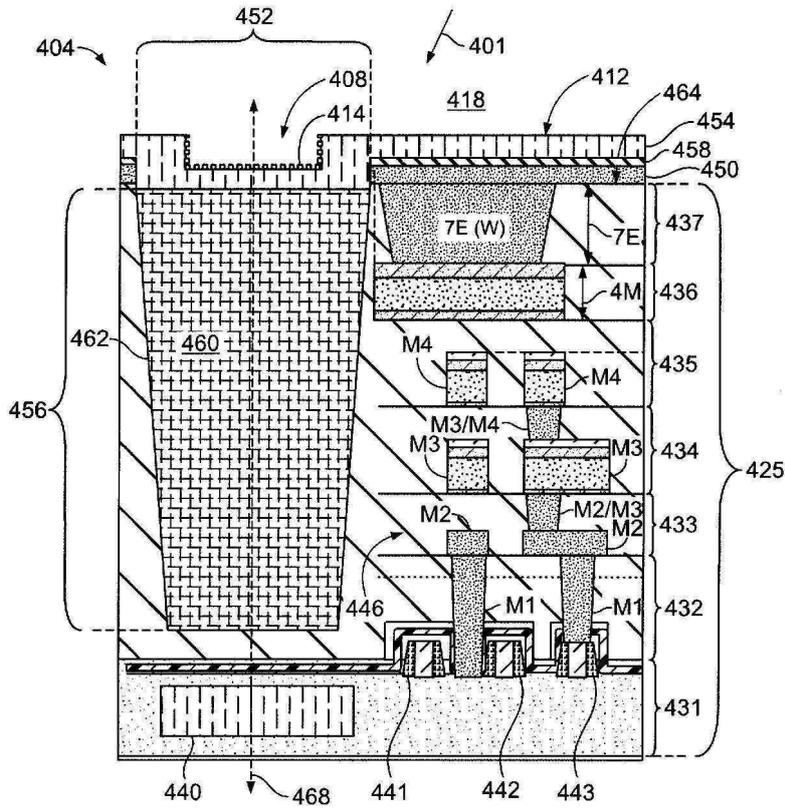
도면6



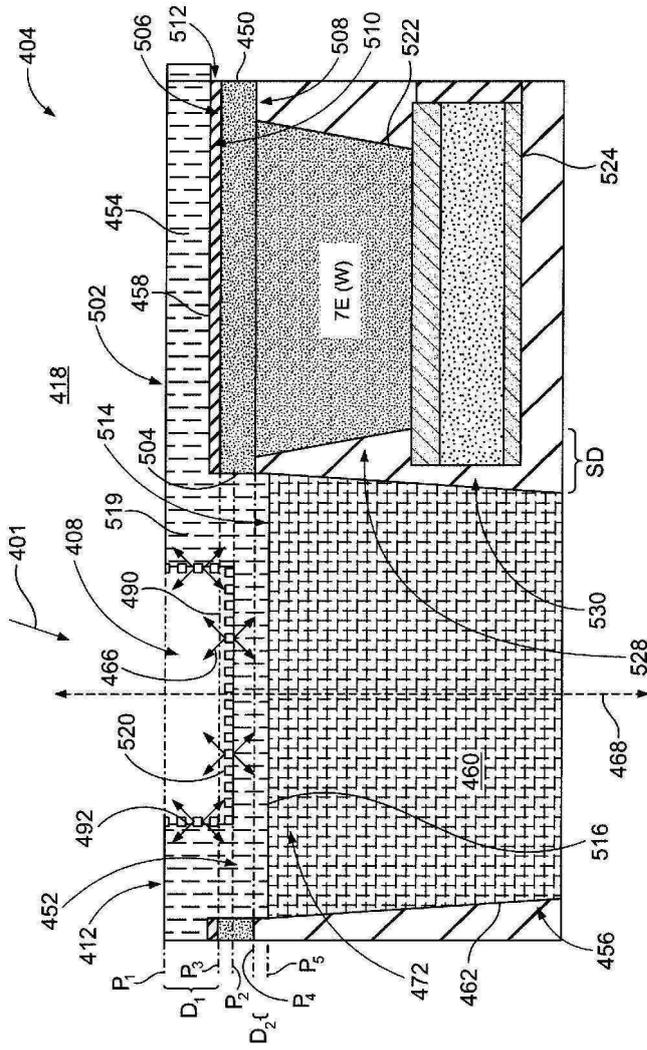
도면7



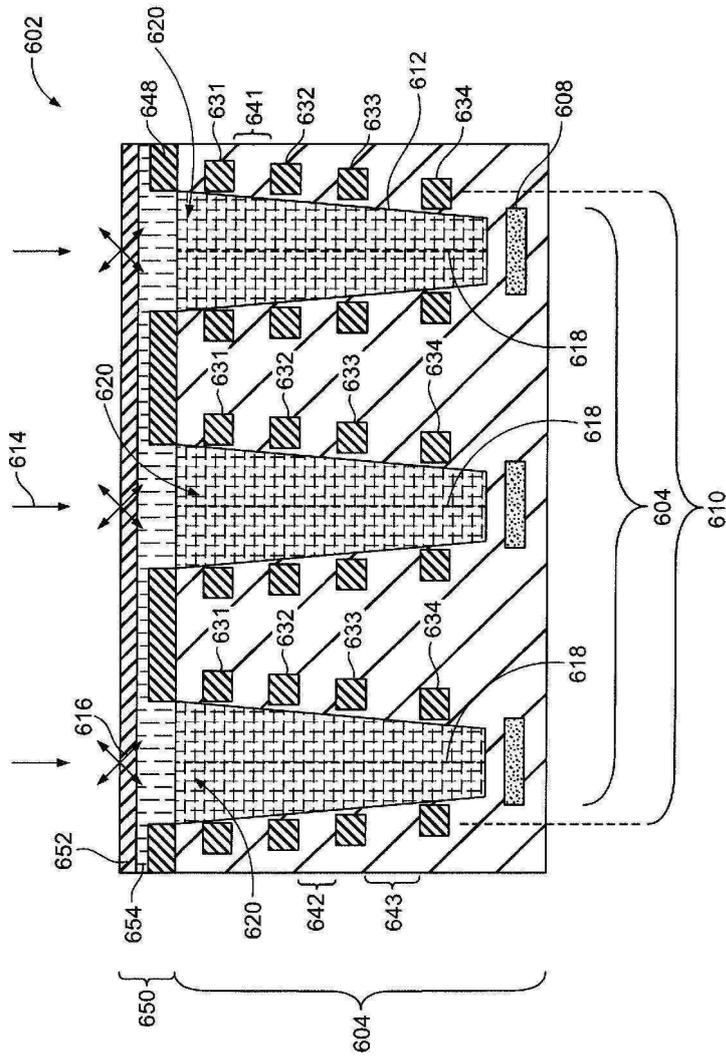
도면8



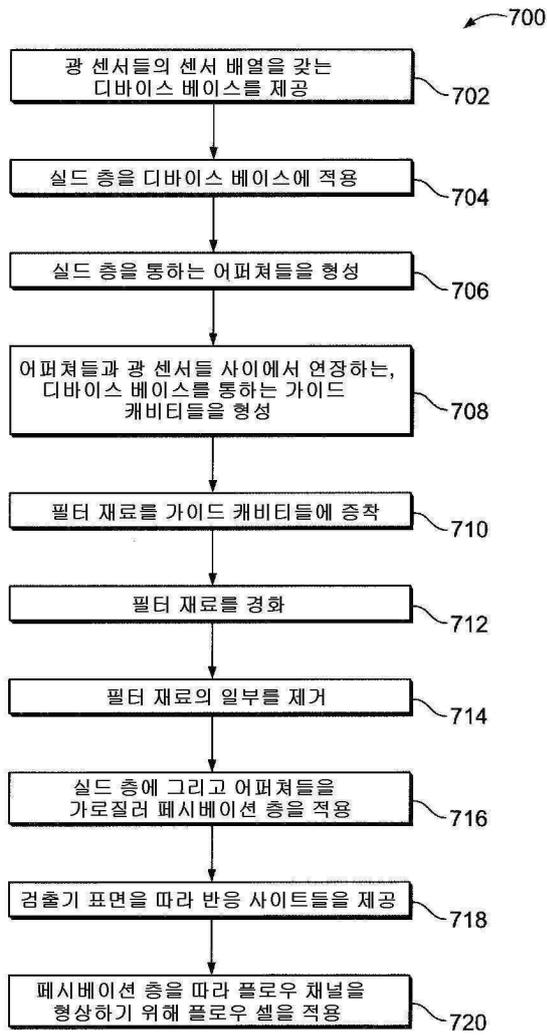
도면9



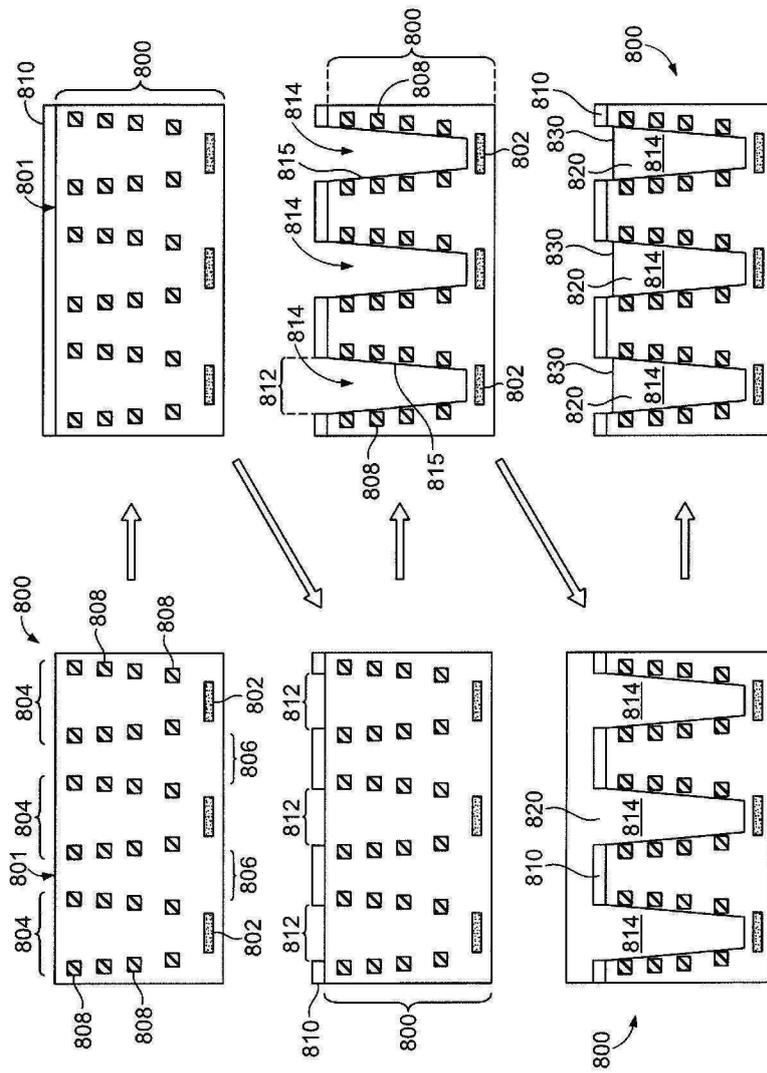
도면10



도면11



도면12a



도면12b

