



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103364445 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 23

(21) 申请号 201310108249. X

(22) 申请日 2013. 03. 29

(30) 优先权数据

13/435, 773 2012. 03. 30 US

13/464, 165 2012. 05. 04 US

(71) 申请人 国际商业机器公司

地址 美国纽约

(72) 发明人 彭红波

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 于静 张亚非

(51) Int. Cl.

G01N 27/00 (2006. 01)

B82Y 15/00 (2011. 01)

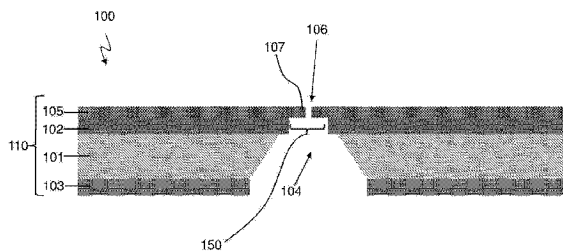
权利要求书3页 说明书11页 附图8页

(54) 发明名称

识别生物分子的纳米器件、方法以及区分碱基的方法

(57) 摘要

本发明涉及识别生物分子的纳米器件、方法以及区分碱基的方法。提供了一种纳米器件技术。通过膜将容器分为两部分。穿过膜形成纳米孔,该纳米孔连接容器的这两部分。纳米孔和容器的两部分被填充有离子缓冲剂。膜包括石墨烯层或氧化石墨烯层。纳米孔的内表面可被氧化为氧化石墨烯。纳米孔中的石墨烯或氧化石墨烯被有机层涂敷,该有机层被配置为以不同的方式与生物分子发生相互作用,以便区分生物分子,该有机层增强生物分子的分辨率和运动控制。监视离子电流的时间迹线以根据生物分子与有机层的各自的相互作用识别生物分子。



1. 一种纳米器件,包括:

通过膜分为两部分的容器;

穿过所述膜形成的纳米孔,所述纳米孔连接所述容器的所述两部分;

其中所述纳米孔和所述容器的所述两部分被填充有离子缓冲剂;

其中所述膜包括石墨烯层或氧化石墨烯层;

其中所述纳米孔内的所述石墨烯层或所述氧化石墨烯层被有机层涂敷,所述有机层被配置为以不同的方式与生物分子发生相互作用,以便区分所述生物分子,所述有机层增强所述生物分子的分辨率和运动控制;以及

其中监视离子电流的时间迹线以根据所述生物分子与所述有机层的各自的相互作用识别所述生物分子。

2. 根据权利要求 1 的纳米器件,其中每个所述生物分子的所述离子电流的所述时间迹线包括所述离子电流的量值和所述离子电流的持续时间。

3. 根据权利要求 1 的纳米器件,其中在施加电压时产生通过所述纳米孔的所述离子电流。

4. 根据权利要求 1 的纳米器件,其中当所述生物分子之一位于所述纳米孔中时,通过所述纳米孔的所述离子电流针对每个所述生物分子而变化以根据所述离子电流的量值和所述离子电流的持续时间识别所述生物分子的类型。

5. 根据权利要求 4 的纳米器件,其中所述生物分子包括第一生物分子、第二生物分子和第三生物分子;

其中所述有机层被配置为与所述第二和第三生物分子相比更强地结合到所述第一生物分子,这样导致所述第一生物分子比所述第二和第三生物分子更长地停留在所述纳米孔中;以及

其中与所述第一生物分子结合更强的所述有机层使所述第一生物分子具有更长的离子电流持续时间,这是因为所述第一生物分子更长地停留在所述纳米孔中。

6. 根据权利要求 5 的纳米器件,其中所述第一生物分子和所述有机层的对分别为抗原和抗体对、DNA 碱基和互补 DNA 碱基对、疏水分子和疏水涂层对以及亲水分子和亲水涂层对中的至少一项。

7. 根据权利要求 1 的纳米器件,其中所述石墨烯层被氧化为氧化石墨烯;

其中所述纳米孔的内表面处的所述氧化石墨烯被所述有机层涂敷。

8. 一种纳米器件,包括:

通过膜分为两部分的容器;

穿过所述膜形成的纳米孔,所述纳米孔连接所述容器的所述两部分;

其中所述纳米孔和所述容器的所述两部分被填充有离子缓冲剂;

其中所述膜包括石墨烯层或氧化石墨烯层;

其中所述纳米孔中的所述石墨烯层或所述氧化石墨烯层被有机层涂敷,所述有机层被配置为以不同的方式与分子的碱基发生相互作用,以便区分所述分子的所述碱基,所述有机层增强所述纳米孔中的所述分子的分辨率和运动控制;以及

其中监视离子电流的时间迹线以根据所述碱基与所述有机层的各自的相互作用识别所述分子的所述碱基。

9. 根据权利要求 8 的纳米器件,其中每个所述碱基的所述离子电流的所述时间迹线包括所述离子电流的量值和所述离子电流的持续时间。

10. 根据权利要求 8 的纳米器件,其中在施加电压时产生通过所述纳米孔的所述离子电流。

11. 根据权利要求 8 的纳米器件,其中当所述碱基之一位于所述纳米孔中时,通过所述纳米孔的所述离子电流针对每个所述碱基而变化以根据所述离子电流的量值和所述离子电流的持续时间二者识别所述碱基的类型。

12. 根据权利要求 11 的纳米器件,其中所述碱基包括腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶中的至少一项。

13. 根据权利要求 11 的纳米器件,其中所述碱基包括腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、尿嘧啶、胸腺嘧啶、假尿苷、甲基化胞嘧啶和鸟嘌呤中的至少一项。

14. 根据权利要求 8 的纳米器件,其中所述石墨烯层被氧化为氧化石墨烯;

其中所述纳米孔的内表面处的所述氧化石墨烯被所述有机层涂敷。

15. 一种用于识别生物分子的方法,所述方法包括:

配置通过膜分为两部分的容器;

形成穿过所述膜的纳米孔,所述纳米孔连接所述容器的所述两部分;

其中所述纳米孔和所述容器的所述两部分被填充有离子缓冲剂;

其中所述膜包括石墨烯层或氧化石墨烯层;

使用有机层涂敷所述纳米孔中的所述石墨烯层或所述氧化石墨烯层,所述有机层被配置为以不同的方式与所述生物分子发生相互作用,以便区分所述生物分子,所述有机层增强所述生物分子的分辨率和运动控制;以及

监视离子电流的时间迹线以根据所述生物分子与所述有机层的各自的相互作用识别所述生物分子。

16. 根据权利要求 15 的方法,其中每个所述生物分子的所述离子电流的所述时间迹线包括所述离子电流的量值和所述离子电流的持续时间。

17. 根据权利要求 15 的方法,其中在施加电压时产生通过所述纳米孔的所述离子电流。

18. 根据权利要求 15 的方法,其中当所述生物分子之一位于所述纳米孔中时,通过所述纳米孔的所述离子电流针对每个所述生物分子而变化以根据所述离子电流的量值和所述离子电流的持续时间二者识别所述生物分子的类型。

19. 根据权利要求 18 的方法,其中所述生物分子包括第一生物分子、第二生物分子和第三生物分子;

其中所述有机层被配置为与所述第二和第三生物分子相比更强地接合到所述第一生物分子,这样导致所述第一生物分子比所述第二和第三生物分子更长地停留在所述纳米孔中;以及

其中与所述第一生物分子结合更强的所述有机层使所述第一生物分子具有更长的离子电流持续时间,这是因为所述第一生物分子更长地停留在所述纳米孔中。

20. 根据权利要求 19 的方法,其中所述第一生物分子和所述有机层的对分别为抗原和抗体对、DNA 碱基和互补 DNA 碱基对、疏水分子和疏水涂层对以及亲水分子和亲水涂层对中

的至少一项。

21. 根据权利要求 15 的方法,进一步包括将所述石墨烯层氧化为氧化石墨烯;
其中所述纳米孔的内表面处的所述氧化石墨烯被所述有机层涂敷。

22. 一种用于区分碱基的方法,包括:

配置通过膜分为两部分的容器;

形成穿过所述膜的纳米孔,所述纳米孔连接所述容器的所述两部分;

其中所述纳米孔和所述容器的所述两部分被填充有离子缓冲剂;

其中所述膜包括石墨烯层或氧化石墨烯层;

将所述纳米孔的内表面氧化为氧化石墨烯;

使用有机层涂敷所述纳米孔中的所述氧化石墨烯,所述有机层被配置为以不同的方式与分子的碱基发生相互作用,以便区分所述分子的所述碱基,所述有机层增强所述纳米孔中的所述分子的分辨率和运动控制;以及

监视离子电流的时间迹线以根据所述碱基与所述有机层的各自的相互作用识别所述分子的所述碱基。

23. 根据权利要求 22 的方法,其中每个所述碱基的所述离子电流的所述时间迹线包括所述离子电流的量值和所述离子电流的持续时间。

24. 根据权利要求 22 的方法,其中在施加电压时产生通过所述纳米孔的所述离子电流。

25. 根据权利要求 22 的方法,其中当所述碱基之一位于所述纳米孔中时,通过所述纳米孔的所述离子电流针对每个所述碱基而变化以根据所述离子电流的量值和所述离子电流的持续时间二者识别所述碱基的类型。

26. 根据权利要求 25 的方法,其中所述碱基包括腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶中的至少一项。

27. 根据权利要求 25 的方法,其中所述碱基包括腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、尿嘧啶、胸腺嘧啶、假尿苷、甲基化胞嘧啶和鸟嘌呤中的至少一项。

28. 根据权利要求 22 的方法,进一步包括将所述石墨烯层氧化为氧化石墨烯;
其中所述纳米孔的内表面处的所述氧化石墨烯被所述有机层涂敷。

识别生物分子的纳米器件、方法以及区分碱基的方法

技术领域

[0001] 本发明一般地涉及分子运动控制以及分子识别或测序。更具体地说,本发明涉及根据分子与石墨烯或氧化石墨烯纳米孔内有机涂层的相互作用控制分子,以及借助通过纳米孔的离子电流识别分子或测序 DNA (利用本文介绍的薄石墨烯层(例如,大约 0.3nm)的高空间分辨率和运动控制机制)。

背景技术

[0002] 纳米孔测序是一种判定核苷酸在脱氧核糖核酸 (DNA) 链上出现次序的方法。纳米孔(也称为孔、纳米通道、洞等)可以是内径约为几纳米的小孔。纳米孔测序的理论是:当纳米孔沉浸在导电流体内以及跨纳米孔施加电势(电压)时会发生什么。在这些条件下,可测量通过纳米孔的离子传导的微弱电流,电流的量对于纳米孔的尺寸和形状非常敏感。如果单个 DNA 碱基或链通过(或部分 DNA 分子通过)纳米孔,则可导致通过纳米孔的电流的量值发生变化。也可在纳米孔周围放置其它电或光传感器以便在 DNA 通过纳米孔时区分 DNA 碱基。

[0003] 可使用各种方法驱动 DNA 通过纳米孔。例如,电场可将 DNA 吸引到纳米孔,并使其最终通过纳米孔。纳米孔的尺寸可强制 DNA 像一长串那样穿过孔,一次穿一个碱基,就像针线穿过针眼那样。最近,有人开始尝试使用纳米孔作为传感器来快速分析诸如脱氧核糖核酸 (DNA)、核糖核酸 (RNA)、蛋白质等之类的生物分子。其中特别专注于针对 DNA 测序的纳米孔应用,因为这项技术有望使测序成本降到 \$1000/ 人类基因组以下。纳米孔 DNA 测序法中存在的两个问题是控制 DNA 通过纳米孔的移动和区分各个 DNA 碱基。

发明内容

[0004] 根据一个实施例,提供一种纳米器件。该纳米器件包括通过膜分为两部分的容器以及穿过膜形成的纳米孔。该纳米孔连接容器的两部分。纳米孔和容器的两部分被填充有离子缓冲剂。膜包括石墨烯层或氧化石墨烯层。纳米孔的内表面被有机层涂敷,该有机层被配置为以不同的方式与生物分子发生相互作用,以便区分生物分子,该有机层增强生物分子的分辨率和运动控制。根据涂层要求,石墨烯纳米孔的内表面可被氧化为氧化石墨烯。监视离子电流的时间迹线以根据生物分子与有机层的各自的相互作用识别生物分子。

[0005] 根据一个实施例,提供一种纳米器件。该纳米器件包括通过膜分为两部分的容器以及穿过膜形成的纳米孔。该纳米孔连接容器的两部分。纳米孔和容器的两部分被填充有离子缓冲剂。膜包括石墨烯层或氧化石墨烯层。纳米孔的内表面可被氧化为氧化石墨烯。纳米孔中的氧化石墨烯或石墨烯表面被有机层涂敷,该有机层被配置为以不同的方式与分子的碱基发生相互作用,以便区分分子的碱基,该有机层增强纳米孔中的分子的分辨率和运动控制。监视离子电流的时间迹线以根据碱基与有机层的各自的相互作用识别分子的碱基。

[0006] 根据一个实施例,提供一种用于识别生物分子的方法。此方法包括配置通过膜分

为两部分的容器以及形成穿过膜的纳米孔。该纳米孔连接容器的两部分。纳米孔和容器的两部分被填充有离子缓冲剂。膜具有石墨烯层或氧化石墨烯层。另外,此方法包括使用有机层涂敷纳米孔中的石墨烯或氧化石墨烯,该有机层被配置为以不同的方式与生物分子发生相互作用,以便区分生物分子,以和/或根据需要,在施加有机涂层之前,将纳米孔的内表面氧化为氧化石墨烯。该有机层增强生物分子的分辨率和运动控制,此方法包括监视离子电流的时间迹线以根据生物分子与有机层的各自的相互作用识别生物分子。

[0007] 根据一个实施例,提供一种用于区分分子的碱基的方法。此方法包括配置通过膜分为两部分的容器,以及形成穿过膜的纳米孔,该纳米孔连接容器的两部分。纳米孔和容器的两部分被填充有离子缓冲剂。膜具有石墨烯层或氧化石墨烯层。另外,此方法包括在需要/希望的情况下,将纳米孔的内表面氧化为氧化石墨烯,以及使用有机层涂敷纳米孔中的石墨烯或氧化石墨烯,该有机层被配置为以不同的方式与分子的碱基发生作用,以便区分分子的碱基。该有机层增强纳米孔中的分子的分辨率和运动控制。此方法包括监视离子电流的时间迹线以根据碱基与有机层的各自的相互作用识别分子的碱基。

[0008] 其它的特征和优点通过本发明的技术实现。本发明的其它实施例和方面在此详细介绍并被视为所声明的发明的一部分。为了更好地理解本发明的优点和特征,请参看下面的描述和附图。

附图说明

[0009] 在本说明书结尾处的权利要求中专门阐述并明确主张被视为本发明的主题。通过结合附图阅读下面的具体实施方式,本发明的上述和其它特征和优点将变得显而易见,其中:

[0010] 图 1 示出根据一个实施例的截面石墨烯纳米孔器件的制造工艺。

[0011] 图 2 示出根据一个实施例用于 DNA 测序的功能化氧化石墨烯纳米孔器件的设置。

[0012] 图 3 示出根据一个实施例的用于生物分子感测的功能化石墨烯或氧化石墨烯纳米孔器件的设置。

[0013] 图 4 是纳米孔的放大图,其中示出根据一个实施例的在纳米孔中时生物分子与有机涂层之间的瞬态结合。

[0014] 图 5 是纳米孔的放大图,其中示出根据一个实施例的在纳米孔中时分子的碱基与有机涂层之间的瞬态结合。

[0015] 图 6 是示出根据一个实施例用于识别生物分子的方法的流程图。

[0016] 图 7 是示出根据一个实施例用于区分和识别纳米孔中的分子的碱基的方法的流程图。

[0017] 图 8 示出具有可包括在实施例中或/或与实施例结合使用的功能的计算机(计算机设置)的实例。

[0018] 图 9 示出根据一个实施例测量的离子电流脉冲的离子迹线的图形。

具体实施方式

[0019] 场效应晶体管传感器已证明可感测生物分子,尤其适合于利用其高敏感性来减少所需的试剂量。但是,尚未使用此方法证明 DNA 测序的单分子精确度和高空间分辨率(例

如,0.7nm(纳米))。

[0020] 所述实施例可以基于氧化石墨烯纳米孔,该纳米孔通过用于生物分子感测和 DNA 测序的有机涂层而功能化。例如,所述实施例可以使用超薄石墨烯和 / 或氧化石墨烯层作为具有穿过其的纳米孔的独立膜。纳米孔的内表面为通过有机涂层功能化的石墨烯或氧化石墨烯。可驱动单分子逐一通过纳米孔,这些单分子可在通过纳米孔时调制通过石墨烯晶体管的电流。这种配置允许具有 0.335nm 的单分子精确度和高空间分辨率(因为石墨烯层或氧化石墨烯层可薄至例如 0.335nm,这足以用于 DNA 测序)的分子检测。可采用各种有机涂层以不同的方式与不同的生物分子和 / 或不同的 DNA 碱基发生作用,这样允许识别生物分子和 DNA 测序。

[0021] 图 1 示出根据一个实施例的截面石墨烯纳米孔器件 100 的制造工艺,其中包含详细的材料层和工序流程(该图未按比例绘制)。石墨烯纳米孔器件 100 为芯片。

[0022] 薄膜 / 层 110 由薄膜 / 层 101、102、103 和 105 制成。存在衬底 101,该衬底可以为硅 (Si) 衬底。层 102 是绝缘层,该层可以为 LPCVD (低压化学气相沉积) Si_3N_4 (厚度约为 30nm)。层 103 是绝缘层,该层可以为 250nm 厚的 Si_3N_4 ,所述 250nm 厚的 Si_3N_4 可以包括 30nm LPCVD Si_3N_4 和 220nm PECVD (等离子体增强化学气相沉积) Si_3N_4 。可使用聚焦离子束或反应离子蚀刻在层 102 中蚀刻孔 104 (例如,尺寸约为 100nm 至 10 μm 宽)。

[0023] 层 105 可以为石墨烯和 / 或氧化石墨烯。石墨烯薄膜可通过在金属上的 CVD (化学气相沉积) 生长,剥离体石墨和 / 或通过高温分解 SiC (碳化硅) 表面并升华 Si,在 SiC 上外延生长石墨烯来形成。在这些方法中,在铜上生长的石墨烯可以制备最大的膜(厚度达到 30 英寸)。可使用氧化剂处理石墨烯(层 105 的石墨烯)来将其氧化为氧化石墨烯。氧化剂的实例包括但不限于氧气 (O_2)、臭氧 (O_3)、过氧化氢 (H_2O_2) 以及其它无机过氧化物。氧化剂还包括氟 (F_2)、氯 (Cl_2) 和其它卤素。氧化剂可以包括硝酸 (HNO_3) 和硝酸盐化合物,可以包括硫酸 (H_2SO_4) 和过硫酸 (H_2SO_5 和 $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_8$),还可以包括 KMnO_4 (高锰酸钾) 溶液等。氧化剂的更具体的实例包括氯酸盐、高氯酸盐,以及其它类似的卤素化合物。

[0024] 可使用铜蚀刻剂将底层的铜蚀刻掉和 / 或可以使用热释放带膜、PMMA (聚甲基丙烯酸甲酯) 或 PDMS (聚二甲基硅氧烷) 将氧化石墨烯转移到目标衬底 101。在本应用中,石墨烯和 / 或石墨烯氧化物薄膜 / 层 105 可以转移到 LPCVD Si_3N_4 层 102 并通过光刻或电子束光刻和随后的基于 O_2 等离子体的反应离子蚀刻 (RIE) (如果必要) 进行构图。穿过石墨烯和 / 或氧化石墨烯薄膜 / 层 105 形成的纳米孔 106 (尺寸在 0.5nm 至 100nm 的范围内) 可以通过 TEM (透射式电子显微镜) 钻孔或其它技术制备。如果层 105 为石墨烯,则纳米孔 106 的内表面可使用氧化剂进行处理以形成氧化石墨烯表面,从而在以后必要 / 需要时,更容易施加有机涂层 107。当层 105 为氧化石墨烯时,纳米孔 106 已经是氧化石墨烯表面。有机涂层 107 被施加到纳米孔 106。有机涂层 107 的一端与纳米孔 106 的石墨烯或氧化石墨烯内表面结合,另一端(功能基团)在纳米孔 106 中是自由的以便与生物分子和 / 或分子的 DNA 碱基相互作用。有机涂层 107 的另一自由端(功能基团)形成与分子碱基和 / 或生物分子的瞬态结合(例如,图 4 和 5 中的瞬态结合 405),如本文描述的那样。由于石墨烯层 105 的厚度可以为 3 至 4 \AA (埃),因此生物分子和 / 或 DNA 分子将在纳米孔 106 中反复移动。但是,有机涂层 107 的瞬态结合阻止生物分子和 / 或 DNA 分子在纳米孔 106 中移动。可施加电压偏置(如在此介绍的那样)以断开瞬态结合,然后根据需要移动生物分子和 / 或 DNA 分

子使其通过纳米孔 106。

[0025] 进一步地,有关有机涂层的信息可从 2012 年 1 月 27 日提交的申请号为:13/359,743,标题为“DNA MOTION CONTROL BASED ON NANOPORE WITH ORGANIC COATING FORMING TRANSIENT BONDING TO DNA”的专利以及 2012 年 1 月 27 日提交的申请号为:13/359,729,标题为“ELECTRON BEAM SCULPTING OF TUNNELING JUNCTION FOR NANOPORE DNA SEQUENCING”的专利中找到,这两个专利在此完全引用,作为参考。下面提供有关有机涂层 107 的进一步介绍。

[0026] 通过创建孔 104,石墨烯(氧化石墨烯)层 105 的部分 150 示出的独立膜被形成为具有穿过其中的纳米孔 106。

[0027] 图 2 示出根据一个实施例用于 DNA (或 RNA)测序的功能化氧化石墨烯纳米孔器件 200 的设置。图 2 示出纳米器件 200 的横截面图。图 1 中描述的元件(例如,元件 100-107 和 150)与图 2 中的元件相同。

[0028] 在图 2 中,顶部容器 208 和底部容器 209 被密封到石墨烯纳米孔器件 100 (芯片)的每一侧上。容器 208 和 209,以及纳米孔然后使用离子缓冲剂 210 进行填充。离子缓冲剂 210 是导电离子流体。作为单链,DNA 分子 211 (碱基被示出为 DNA 碱基 212)被充电。DNA 分子 211 可通过电压源 213 的电压偏置加载到纳米孔 106 中,该电压偏置通过两个分别浸入两个容器 208 和 209 的离子缓冲剂 210 中的电化学电极 214 和 214 而跨纳米孔 106 施加。

[0029] 通过纳米孔 106 的离子电流可通过安培计 (A) 216 进行监视和 / 测量。有机涂层 107 的功能端(通过瞬态结合)将与 DNA 骨架 205 (示出为一条线)和 / 或 DNA 碱基 212 (示出为椭圆形)相互作用,这样会减缓 DNA 分子 211 的运动。此外,有机涂层 107 的功能端(自由端)与不同的 DNA 碱基 212 不同地相互作用(即,具有较强或较弱的结合);这样在 DNA 分子 211 缓慢通过纳米孔 106 时可在安培计上产生用于识别每个 DNA 碱基 212 的不同的离子电流信号,因为不同的 DNA 碱基 212 具有不同的物理尺寸,从而将不同量的离子排出纳米孔 106。需要指出,薄石墨烯或氧化石墨烯(例如,厚度为 0.335nm)导致的高空间分辨率保证一次只有一个 DNA 碱基位于纳米孔中以便感测(对于单链 DNA 而言,各个 DNA 碱基之间的距离为 0.7nm)。通过纳米孔 106 的 DNA 分子 211 的运动可通过调节(即,增加以移动,或降低以减缓)电压源 213 的驱动电压来控制。

[0030] 现在参考图 4,该图是纳米孔 106 放大图,其中示出根据一个实施例在纳米孔 106 中时分子 211 的碱基 212 与有机涂层 107 之间的瞬态结合 405。为简单起见,图 4 仅示出图 2 中的一部分元件,但是可以理解,缺失的元件也是图 4 的一部分。

[0031] 图 4 示出一个已通过纳米孔 106 的 DNA 碱基 212 (沿自上而下的方向),但是现在第二 DNA 碱基 212 位于纳米孔 106 中。与各个 DNA 碱基 212 的瞬态结合 405 的强度根据位于纳米孔 106 中的 DNA 碱基类型而不同。因此,被测离子电流(通过安培计 216)的持续时间(针对量值绘图(plot versus magnitude))对于与有机涂层 107 具有较强瞬态结合 405 的 DNA 碱基 212 而言较长(可从例如计算机 800 的显示器上的图形中看出,本领域的技术人员将理解,该计算机在操作上与安培计 216 和 / 或电压源 213 相连)。由于碱基 212 位于纳米孔 106 中,因此可根据离子电流脉冲强度以及针对给定有机涂层 107 预期的离子电流脉冲持续时间(DNA 碱基通过纳米孔所用的时间)进行识别 / 测序碱基 212。离子电流脉冲的实例在图 9 中示出。

[0032] 有机涂层 107 的实例包括但不限于各个衍生化的核碱基,这些碱基可以在石墨烯或氧化石墨烯上自组装。例如,这些有机涂层 107 可由各具有胺官能性的碱基形成,这些碱基在 70° C 水浴两小时之后,可以结合到氧化石墨烯边缘表面的羧基。由于每个碱基 212 的具有不同于其它三个碱基的氢结合,因此,这些有机涂层 107 可用于感测(即,通过瞬态结合粘附)各个碱基 212。如有必要,在 70° C 下使用蒸馏水(10mL)、联氨溶液(在水中重量比 35%, 40 μ L)和氨溶液(在水中重量比 28%, 36 μ L)组成的混合物处理有机涂层之后,可将氧化石墨烯脱氧为石墨烯而保持有机涂层。

[0033] 图 3 示出根据一个实施例用于生物分子感测的功能化石墨烯或氧化石墨烯纳米孔器件 200 的设置。元件 217、218、219 和 220 为生物分子,例如蛋白质、DNA、RNA 等。当通过功能化石墨烯或氧化石墨烯器件 200 两侧之间的流体压力偏置(如果生物分子 217-220 未充电)或电压源 213 的电压偏置(如果生物分子 217-220 带有电荷)或这二者,驱动生物分子 217、218、219 和 220 分别通过(即,一次一个)纳米孔 106 时,可提取两个参数:(1) 安培计 216 测量的离子电流的变化量,这取决于各个生物分子 217-220 的尺寸;以及(2) 纳米孔 106 内各个生物分子 217-220 的持续时间,这取决于各个生物分子 217-220 与有机涂层 107 的功能端(即,自由端)之间的相互作用。纳米孔 106 内生物分子的持续时间这个参数可由安培计 216 测量的离子电流的时间迹线(time trace)指示。通过绘制(例如,使用软件应用 860)这两个参数(离子电流的变化量对纳米孔内生物分子的持续时间)的散点图(例如,使用本文描述的计算机 800),用户(例如,人类用户或软件应用 860)将能区分(相互区分)和识别每种类型的生物分子 217-220。

[0034] 现在参考图 5,该图是纳米孔 106 的放大图,其中示出根据一个实施例在纳米孔 106 中某时的任一生物分子 217、218、219、220 与有机涂层 107 之间的瞬态结合 405。为简单起见,图 5 仅示出图 3 中的一部分元件,但是可以理解,缺失的元件也是图 5 的一部分。

[0035] 图 5 示出一个生物分子 217、218、219、220 现在位于纳米孔 106 中。与各个生物分子 217、218、219、220 的瞬态结合 405 的强度根据位于纳米孔 106 中的生物分子类型而不同。因此,被测离子电流(通过安培计 216)的持续时间(针对量值绘图)对于与有机涂层 107 具有较强瞬态结合 405 的生物分子(例如,生物分子 217)而言较长(可从例如计算机 800 的显示器上的图形中看出,本领域的技术人员将理解,该计算机在操作上与安培计 216 和/或电压源 213 相连)。在纳米孔 106 中的持续时间基于瞬态结合 405 和特定生物分子 217-220 的各自电荷的组合。因此,对于相同的瞬态结合 405 而言,带有较少电荷的生物分子停留在纳米孔 106 中的时间长于带有较多电荷的生物分子,因此需要更大电压才能将带有较少电荷的生物分子逐出纳米孔 106。

[0036] 对于有机涂层 107 具有多种选择,可选择有机涂层 107 与特定类型的生物分子具有特定的相互作用(即,强结合),这样会增加该特定生物分子的离子电流持续时间。由生物分子和有机涂层 107 组成的对的实例包括但不限于抗原(生物分子)和抗体(有机涂层)对、DNA 碱基(生物分子)和互补 DNA 碱基(有机涂层)对、疏水分子和疏水涂层对,以及亲水分子和亲水涂层对等。

[0037] 当 DNA 碱基 C 与 G 结合时,DNA 碱基 A 与 T 结合。换言之,碱基 A 与 T 互为互补碱基,而碱基 C 与 G 互为互补碱基。

[0038] 在化学中,疏水性是分子(称为疏水物)与排斥一定量的水的物理性质。疏水性分

子偏向于非极性,因此偏爱其它中性分子和非极性溶剂。疏水性分子在水里通常会积聚到一起,从而形成分子团。疏水性分子的实例一般包括烷烃、油、脂肪和多脂物质。疏水性材料用于从水中除油,管理漏油,以及化学分离过程以从极性化合物中去除非极性物质。但是,亲水物是可以被吸引到水和易溶于水的分子或其它分子实体。

[0039] 亲水性分子或分子中的亲水性部分是偏向于与水和其它极性物质发生相互作用或溶于水和其它极性物质的部分。亲水性物质可以像盐(亲水物)那样吸收空气中的水分。糖也是亲水物,就像盐那样用于吸收食物中的水分。细胞膜包含亲水部分和疏水部分。亲水分子或分子的亲水部分通常是能够被充电极化并能够氢结合,并使其对于油或其它疏水性溶剂而言,更容易溶解在水里。亲水性分子和疏水性分子也可分别称为极化分子和非极化分子。有些亲水性物质不会溶解。此类混合物称为胶质。两性分子的肥皂拥有亲水性头和疏水性尾,从而允许其同时溶解在水和油里。

[0040] 图 9 示出根据一个实施例由本文描述的安培计 216 测量的离子电流脉冲的离子迹线(可通过软件应用 860 绘制图形)的图形 900。这只是一个可通过软件应用 860 在计算机 800 的显示器(输入/输出设备 870)上显示的实例。图形 900 在 y 轴上示出离子电流脉冲高度(相对于当纳米孔中没有任何 DNA 或分子时的基线水平)的量值/幅度(例如,以毫微安为单位),在 x 轴上示出离子电流脉冲的持续时间(t)。对于各个生物分子 217、218、219 和 220 和/或各个碱基 212,通过持续时间(t)和强度绘制出相应的离子迹线(当离子位于纳米孔 106 中时测量的离子电流脉冲)。

[0041] 图 6 是示出根据一个实施例用于通过纳米器件 200 单独识别诸如生物分子 217、218、219 和 220 之类的生物分子的方法 600 的流程图。

[0042] 在方框 605,通过膜 105 将容器分为两部分(顶部容器 208 和底部容器 209)。在方框 610,穿过膜 105 形成的纳米孔 106 连接容器的两部分 208 和 209。在方框 615,使用离子缓冲剂 210 填充纳米孔 106 和容器的两部分 208 和 209。膜 105 包括石墨烯层和/或氧化石墨烯层。

[0043] 例如,当膜 105 为石墨烯层时,在方框 620,将纳米孔 106 的内表面氧化为氧化石墨烯;另一情况是,膜 105 已经由形成纳米孔 106 的氧化石墨烯层制成。

[0044] 在方框 625,使用有机涂层 107(有机层)涂敷纳米孔 106 中的氧化石墨烯,该有机层被配置为以不同的方式与不同的生物分子发生相互作用,以便区分生物分子 217-220,该有机层增强纳米孔 106 中的生物分子的分辨率和运动控制。使用有机涂层 107 涂敷纳米孔 106 之后,可在必要时将纳米孔 106 脱氧为石墨烯层。

[0045] 在方框 630,通过安培计 216 监视离子电流的时间迹线以根据生物分子 217-220 与有机涂层 107(有机层)的各自的相互作用识别这些生物分子。

[0046] 每个生物分子的离子电流的时间迹线(例如,图形)包括离子电流的量值和离子电流的持续时间。当电压源 213 施加电压时,产生通过纳米孔 106 的离子电流(通过安培计 216 测量)。当各个生物分子 217-220 逐个位于纳米孔 106 中时,通过纳米孔 106 的离子电流针对每个生物分子进行变化以根据离子电流的量值和离子电流的持续时间识别生物分子的类型。

[0047] 生物分子可以包括第一生物分子(例如,生物分子 217)、第二生物分子(例如,生物分子 218)和第三生物分子(例如,生物分子 219),和/或容器 208 和 209 中可以包含更多或

更少的生物分子。有机涂层 107 被配置为与第二和第三生物分子(当位于纳米孔 106 中时)相比更强地结合到第一生物分子(例如,生物分子 217),这样导致第一生物分子停留在纳米孔 106 中的时间长于第二和第三生物分子(当这些生物分子逐个通过纳米孔 106 时)。另外,由于有机涂层 107 与第一生物分子的结合更强,因此导致第一生物分子具有更长的离子电流持续时间,这是因为第一生物分子更长地停留在纳米孔 106 中。

[0048] 第一生物分子和有机层的对分别为抗原(生物分子)和抗体(有机层)对中的至少一个。

[0049] 图 7 是示出根据一个实施例用于通过纳米器件 200 单独识别 / 区分分子 211 的碱基 212 的方法 700 的流程图。

[0050] 在方框 705,通过膜 105 将容器分为两部分(顶部容器 208 和底部容器 208)。在方框 710,穿过膜 105 形成的纳米孔连接容器的两部分 208 和 209。

[0051] 在方框 715,使用离子缓冲剂 210 填充纳米孔 106 和容器的两部分 208 和 209。膜 105 包括石墨烯层和 / 或氧化石墨烯层。例如,当膜 150 为石墨烯层时,在方框 720 将纳米孔 106 的内表面氧化为氧化石墨烯;另一情况是,膜 105 已经由形成纳米孔 106 的氧化石墨烯层制成。

[0052] 在方框 725,使用有机涂层 107 (有机层)涂敷纳米孔 106 中的氧化石墨烯,该有机层被配置为以不同的方式与不同的碱基 212 发生相互作用,以便相互区分碱基 21,该有机层增强纳米孔 106 中的碱基的分辨率和运动控制。

[0053] 在方框 730,通过安培计 216 监视离子电流的时间迹线以根据碱基与有机涂层 107 的各自的相互作用单独识别碱基 212。

[0054] 每个碱基 212 的离子电流(通过安培计 216 测量)的时间迹线(例如,图形)包括离子电流的量值和离子电流的持续时间。当电压源 213 施加电压时,产生通过纳米孔 106 的离子电流。当一次一个碱基 212 位于纳米孔 106 中时,通过纳米孔 106 的离子电流针对每个不同的碱基 212 (位于纳米孔 106 中)进行变化以根据离子电流的量值和离子电流的持续时间识别碱基 212 的类型。

[0055] 当分子 211 为 DNA 分子时,碱基 212 包括腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶中的至少一项。当分子 211 为 RNA 分子时,碱基 212 包括包括腺嘌呤、胞嘧啶、鸟嘌呤、尿嘧啶、胸腺嘧啶、假尿苷、甲基化胞嘧啶和鸟嘌呤中的至少一项。

[0056] 图 8 示出具有可包括在示例性实施例中的功能的计算机 800(例如,作为用于测试和分析的计算机设置的一部分)的实例。在此描述的各种方法、过程、模块、流程图、工具、应用、电路、元件和技术也可以集成和 / 或使用计算机 800 的功能。此外,计算机 800 的功能可用于实现在此描述的示例性实施例的特征。计算机 800 的一项或多项功能可用于实现,连接到和 / 或支持本文在图 1-7 和图 9 中描述的任何元件(如本领域的技术人员理解的那样)。例如,计算机 800 可以是任何类型的计算设备和 / 或测试设备(包括安培计、电压源、连接器等)。计算机 800 的输入 / 输出设备 870(具有正确的软件和硬件)可以包括和 / 或通过电缆、插头、电线、电极等连接到在此描述的纳米器件。另外,输入 / 输出设备 870 的通信接口包括用于执行以下操作的硬件和软件:与在此描述的电压源、安培计等进行通信,在操作上连接到上述电压源、安培计等,读取离子电流迹线(例如,离子电流的量值和持续时间)等和 / 或控制上述电压源、安培计等。输入 / 输出设备 870 的用户接口例如可以包括轨迹球、

鼠标、指点设备、键盘、触摸屏等,用于与计算机 800 进行交互,例如输入信息,做出选择,独立地控制不同的电压源和 / 或显示、查看和记录每个碱基、分子、生物分子等的离子电流迹线。

[0057] 通常就硬件架构而言,计算机 800 可以包括一个或多个处理器 810、计算机可读存储存储器 820,以及一个或多个借助本地接口(未示出)在通信耦合的输入和 / 或输出 (I/O) 设备 870。本地接口例如可以包括,但不限于一条或多条总线或本领域中公知的其它有线或无线连接。本地接口可以包括附加元件来实现通信,例如控制器、缓冲器(缓存)、驱动器、中继器和接收器。进一步地,本地接口可以包括地址、控制和 / 或数据连接以允许在上述组件之间进行适当的通信。

[0058] 处理器 810 是一种硬件设备,用于执行可存储在存储器 820 中的软件。处理器 810 实际上是任何定制的或商业提供的处理器、中央处理单元 (CPU)、数据信号处理器 (DSP) 或位于与计算机 800 关联的多个处理器之间的辅助处理器,处理器 810 可以是基于半导体的微处理器(采取微芯片的形式)或宏处理器。

[0059] 计算机可读存储器 820 可以包括易失性存储器元件(例如,随机存取存储器 (RAM),例如动态随机存取存储器 (DRAM)、静态随机存取存储器 (SRAM) 等)和非易失性存储器元件(例如,ROM、可擦式可编程只读存储器 (EPROM)、电可擦式可编程只读存储器 (EEPROM)、可编程只读存储器 (PROM)、磁带、压缩磁盘只读存储器 (CD-ROM)、磁盘、软件、盒式存储器、盒式磁带或类似的存储器等)中的任一元件或它们的组合。此外,存储器 820 可以集成电、磁、光和 / 或其它类型的存储介质。需要指出,存储器 820 可以具有分布式架构,其中各个组件相互远离,但是可由处理器 810 进行访问。

[0060] 计算机可读存储器 820 中的软件可以包括一个或多个单独的程序,每个程序包括一系列有序的可执行指令来实现逻辑功能。存储器 820 中的软件包括适当的操作系统 (O/S) 850、编译器 840、源代码 830 和示例性实施例的一个或多个应用 860。如图所示,应用 860 包括多个功能组件来实现示例性实施例的特征、过程、方法、功能和操作。计算机 800 的应用 860 可以表示如在此描述的多种应用、代理、软件组件、模块、接口、控制等,但是应用 860 并非旨在作为限制。

[0061] 操作系统 850 可以控制其它计算机程序的执行,并且提供调度 (scheduling)、输入 - 输出控制、文件和数据管理、内存管理和通信控制以及相关服务。

[0062] 应用 860 可以是源程序、可执行程序(对象代码)、脚本或其它任何包括待执行指令集的实体。当应用为源程序时,通常通过编译器(例如编译器 840)、汇编器、解译器等(可能包括在存储器 820 中,也可能不包括在其中)转换程序,以便结合 O/S 850 正确地执行。此外,应用 860 可以编写为 (a) 面向对象的程序设计语言,该语言可以具有数据类和方法类,或者 (b) 过程式程序设计语言,该语言可以具有例程、子例程和 / 或函数。

[0063] I/O 设备 870 可以包括输入设备(或外围设备),例如包括但不限于鼠标、键盘、扫描仪、麦克风、相机等。此外,I/O 设备 870 还可以包括输出设备(或外围设备),例如包括但不限于打印机、显示器等。最后,I/O 设备 870 可以进一步包括同时通信输入和输出的设备,例如但不限于 NIC 或调制器 / 解调器(用于访问远程设备,其它文件、设备、系统或网络)、射频 (RF) 或其它收发器、电话接口、桥接器、路由器等。I/O 设备 870 还包括用于在诸如因特网或内联网之类的各种网络上通信的组件。I/O 设备 870 可以使用蓝牙连接和电缆(例如通

过通用串行总线 (USB) 端口、串行端口、并行端口、火线 (FireWire)、HDMI (高清晰度多媒体接口) 等) 连接到处理器 810 和 / 或与处理器 810 进行通信。

[0064] 当计算机 800 正在操作时, 处理器 810 被配置为执行存储器 820 内存储的软件, 从而与存储器 820 执行数据往返通信, 并且一般根据软件控制计算机 800 的操作。处理器 810 部分或全部地读取应用 860 和 0/S850, 应用 860 和 0/S850 也可以在处理器 810 中进行缓冲, 然后再执行。

[0065] 当应用 860 通过软件实现时, 需要指出, 应用 860 可以存储在实际任何计算机可读存储介质上, 以便被任何计算机相关的系统或方法使用或与其结合使用。在本文件中, 计算机可读存储介质可以是电、磁、光或其它可以包含或存储计算机程序的物理器件或装置, 该计算机程序可以被任何计算机相关的系统或方法使用或与其结合使用。

[0066] 应用 860 可以包含在被指令执行系统、装置、服务器或器件 (例如基于计算机的系统、包含处理器的系统或其它可以从指令执行系统、装置或器件中提取并执行指令的系统) 使用或与其结合使用的任何计算机可读介质 820 中。在本文件中, “计算机可读存储介质” 可以是任何能够存储、读取、写入、通信或传输程序的装置, 该程序可被指令执行系统、装置或器件使用或与其结合使用。计算机可读介质例如可以是, 但不限于电、磁、光或半导体系统、装置或器件。

[0067] 计算机可读介质 820 的更具体的例子 (非穷举的列表) 包括: 具有一个或多个线的电连接 (电子)、便携式计算机盘 (磁或光)、随机存取存储器 (RAM) (电子)、只读存储器 (ROM) (电子)、可擦式可编程只读存储器 (EPROM、EEPROM 或闪存) (电子)、光纤 (光) 以及便携式紧凑磁盘只读存储器 (CDROM、CD R/W) (光)。

[0068] 在应用 860 通过硬件实现的示例性实施例中, 应用 860 可以使用以下本领域中公知的技术的任意一种或它们的组合实现: 具有根据数据信号实现逻辑函数的逻辑门的离散逻辑电路、具有适当组合的逻辑门的专用集成电路 (ASIC)、可编程门阵列 (PGA)、现场可编程门阵列 (FPGA) 等。

[0069] 将理解, 计算机 800 包括软件和硬件组件的非限制性实例, 这些组件可包括在此处描述的各种设备、服务器和系统中, 并且将理解, 其它软件和硬件组件可以包括在示例性实施例中描述的各种设备和系统中。

[0070] 此处使用的术语只是为了描述特定的实施例并且并非旨在作为本发明的限制。如在此使用的那样, 单数形式 “一”、“一个” 和 “所述” 旨在同样包括复数形式, 除非上下文文明确地另有所指。还将理解, 当在此说明书中使用时, 术语 “包括” 和 / 或 “包含” 指定存在声明的特征、整数、步骤、操作、元素和 / 或组件, 但是并不排除存在或增加一个或多个其它特征、整数、步骤、操作、元素、组件和 / 或它们构成的组。

[0071] 以下的权利要求中的对应结构、材料、操作以及所有功能性限定的装置或步骤的等同替换, 旨在包括任何用于与在权利要求中具体指出的其它单元相组合地执行该功能的结构、材料或操作。所给出的对本发明的描述其目的在于示意和描述, 并非是穷尽性的, 也并非是要把本发明限定到所公开的形式。对于本领域的普通技术人员来说, 在不偏离本发明的范围和精神的情况下, 显然可以做出许多修改和变型。实施例的选择和描述, 旨在最好地解释本发明的原理、实际应用, 当适合于所构想的特定应用时, 可使本技术领域的其他普通人员理解本发明带有各种修改的各种实施例。

[0072] 所属技术领域的技术人员知道,本发明的各方面可以实现为系统、方法或计算机程序产品。因此,本发明的各方面可以具体实现为以下形式,即:可以是完全的硬件实施例、也可以是完全的软件实施例(包括固件、驻留软件、微代码等),还可以是组合了硬件和软件方面的实施例的形式,本文一般称为“电路”、“模块”或“系统”。此外,本发明的各方面还可以实现为在一个或多个计算机可读介质中的计算机程序产品的形式,该计算机可读介质中包含计算机可读的程序代码。

[0073] 可以采用一个或多个计算机可读的介质的任意组合。计算机可读介质可以是计算机可读信号介质或者计算机可读存储介质。计算机可读存储介质例如可以是——但不限于——电、磁、光、电磁、红外线、或半导体的系统、装置或器件,或者任意以上的组合。计算机可读存储介质的更具体的例子(非穷举的列表)包括:具有一个或多个导线的电连接、便携式计算机磁盘、硬盘、随机存取存储器(RAM)、只读存储器(ROM)、可擦式可编程只读存储器(EPROM或闪存)、光纤、便携式紧凑磁盘只读存储器(CD-ROM)、光存储器件、磁存储器件、或者上述的任意合适的组合。在本文件中,计算机可读存储介质可以是任何包含或存储程序的有形介质,该程序可以被指令执行系统、装置或者器件使用或者与其结合使用。

[0074] 计算机可读的信号介质可以包括在基带中或者作为载波一部分传播的数据信号,其中承载了计算机可读的程序代码。这种传播的信号可以采用多种形式,包括——但不限于——电磁信号、光信号或上述的任意合适的组合。计算机可读的信号介质还可以是计算机可读存储介质以外的任何计算机可读介质,该计算机可读介质可以发送、传播或者传输用于由指令执行系统、装置或者器件使用或者与其结合使用的程序。

[0075] 计算机可读介质上包含的程序代码可以用任何适当的介质传输,包括——但不限于——无线、电线、光缆、RF等等,或者上述的任意合适的组合。

[0076] 可以以一种或多种程序设计语言的任意组合来编写用于执行本发明各方面操作的计算机程序代码,所述程序设计语言包括面向对象的程序设计语言—诸如Java、Smalltalk、C++,还包括常规的过程式程序设计语言—诸如“C”语言或类似的设计语言。程序代码可以完全地在用户计算机上执行、部分地在用户计算机上执行、作为一个独立的软件包执行、部分在用户计算机上部分在远程计算机上执行、或者完全在远程计算机或服务器上执行。在涉及远程计算机的情形中,远程计算机可以通过任意种类的网络——包括局域网(LAN)或广域网(WAN)—连接到用户计算机,或者,可以连接到外部计算机(例如利用因特网服务提供商来通过因特网连接)。

[0077] 下面将参照本发明实施例的方法、装置(系统)和计算机程序产品的流程图和/或框图描述本发明的各方面。应当理解,流程图和/或框图的每个方框以及流程图和/或框图中各方框的组合,都可以由计算机程序指令实现。这些计算机程序指令可以提供给通用计算机、专用计算机或其它可编程数据处理装置的处理器,从而生产出一种机器,这些指令通过计算机或其它可编程数据处理装置执行,产生了实现流程图和/或框图中的方框中规定的功能/操作的装置。

[0078] 也可以把这些计算机程序指令存储在能使得计算机、其它可编程数据处理装置或其它设备以特定方式工作的计算机可读介质中,这样,存储在计算机可读介质中的指令就产生出一个包括实现流程图和/或框图中的方框中规定的功能/操作的指令的制造品(manufacture)。

[0079] 也可以把计算机程序指令加载到计算机、其它可编程数据处理装置、或其它设备上,使得在计算机、其它可编程数据处理装置或其它设备上执行一系列操作步骤,以产生计算机实现的过程,从而使得在计算机或其它可编程装置上执行的指令能够提供实现流程图和 / 或框图中的方框中规定的功能 / 操作的过程。

[0080] 如上所述,实施例可以体现为计算机实现的过程和用于实施这些过程的装置的形式。在实施例中,本发明体现为由一个或多个网络元件执行的计算机程序代码。实施例包括位于包含计算机程序代码逻辑的计算机可用介质上的计算机程序产品,该计算机程序代码逻辑包含位于制品之类的有形介质上的指令。用于计算机可用介质的示例性制品可以包括软盘、CD-ROM、硬盘驱动器、通用串行总线 (USB) 闪存驱动器、或其它任何计算机可读存储介质,其中,当计算机程序代码逻辑被加载到计算机上并由计算机执行时,计算机就变成用于实施本发明的装置。实施例包括计算机程序代码逻辑,例如,无论存储在存储介质中,被加载到计算机上和 / 或由计算机执行,还是通过某些传输介质传输,例如通过电气连线或布线,通过光纤,或通过电磁辐射,其中当计算机程序代码逻辑被加载到计算机上并由计算机执行时,计算机就变成用于实施本发明的装置。当在通用微处理器上实现时,计算机程序代码段配置该微处理器以创建特定的逻辑电路。

[0081] 附图中的流程图和框图显示了根据本发明的多个实施例的系统、方法和计算机程序产品的可能实现的体系架构、功能和操作。在这点上,流程图或框图中的每个方框可以代表一个模块、程序段或代码的一部分,所述模块、程序段或代码的一部分包含一个或多个用于实现规定的逻辑功能的可执行指令。也应当注意,在有些作为替换的实现中,方框中所标注的功能也可以以不同于附图中所标注的顺序发生。例如,两个连续的方框实际上可以基本并行地执行,它们有时也可以按相反的顺序执行,这依所涉及的功能而定。也要注意的,框图和 / 或流程图中的每个方框、以及框图和 / 或流程图中的方框的组合,可以用执行规定的功能或操作的专用的基于硬件的系统来实现,或者可以用专用硬件与计算机指令的组合来实现。

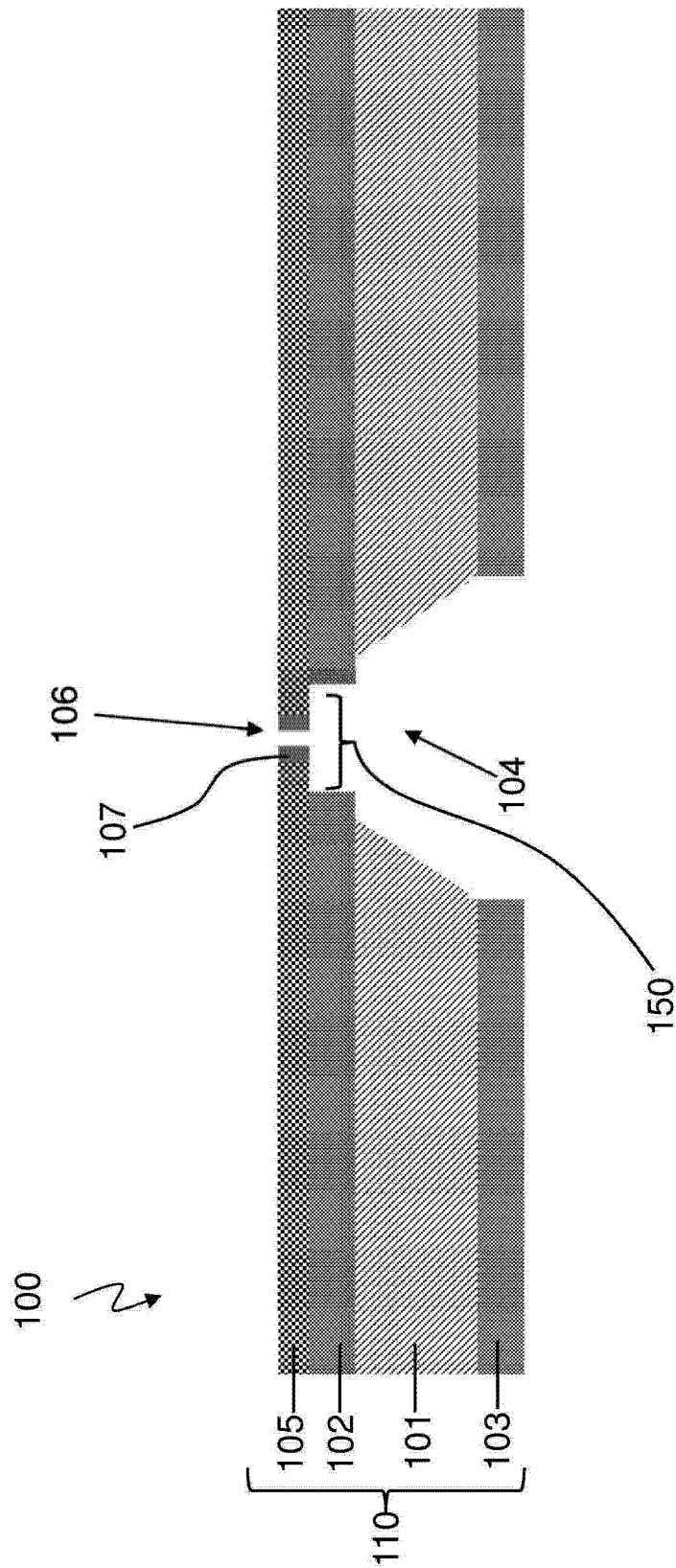


图 1

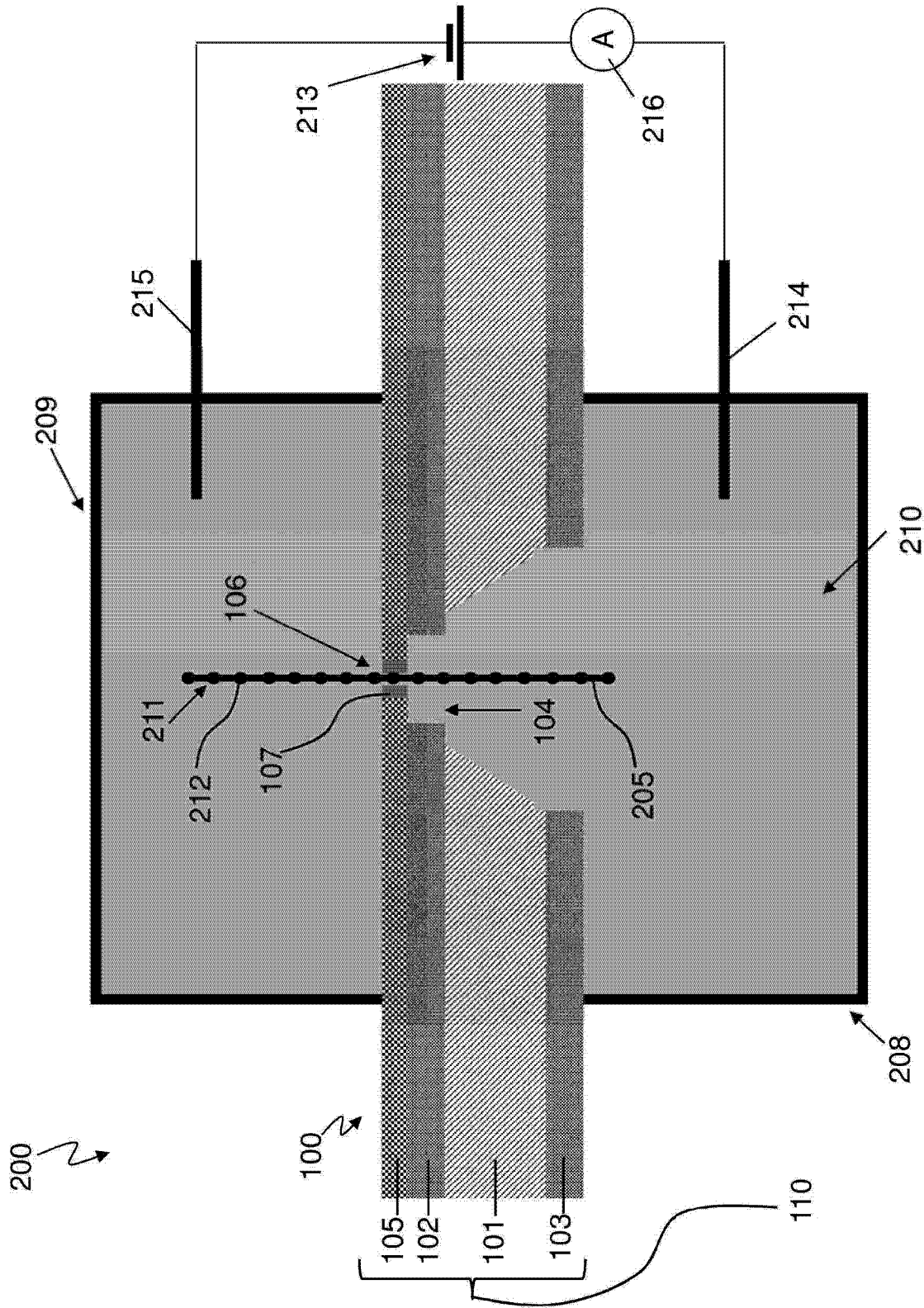


图 2

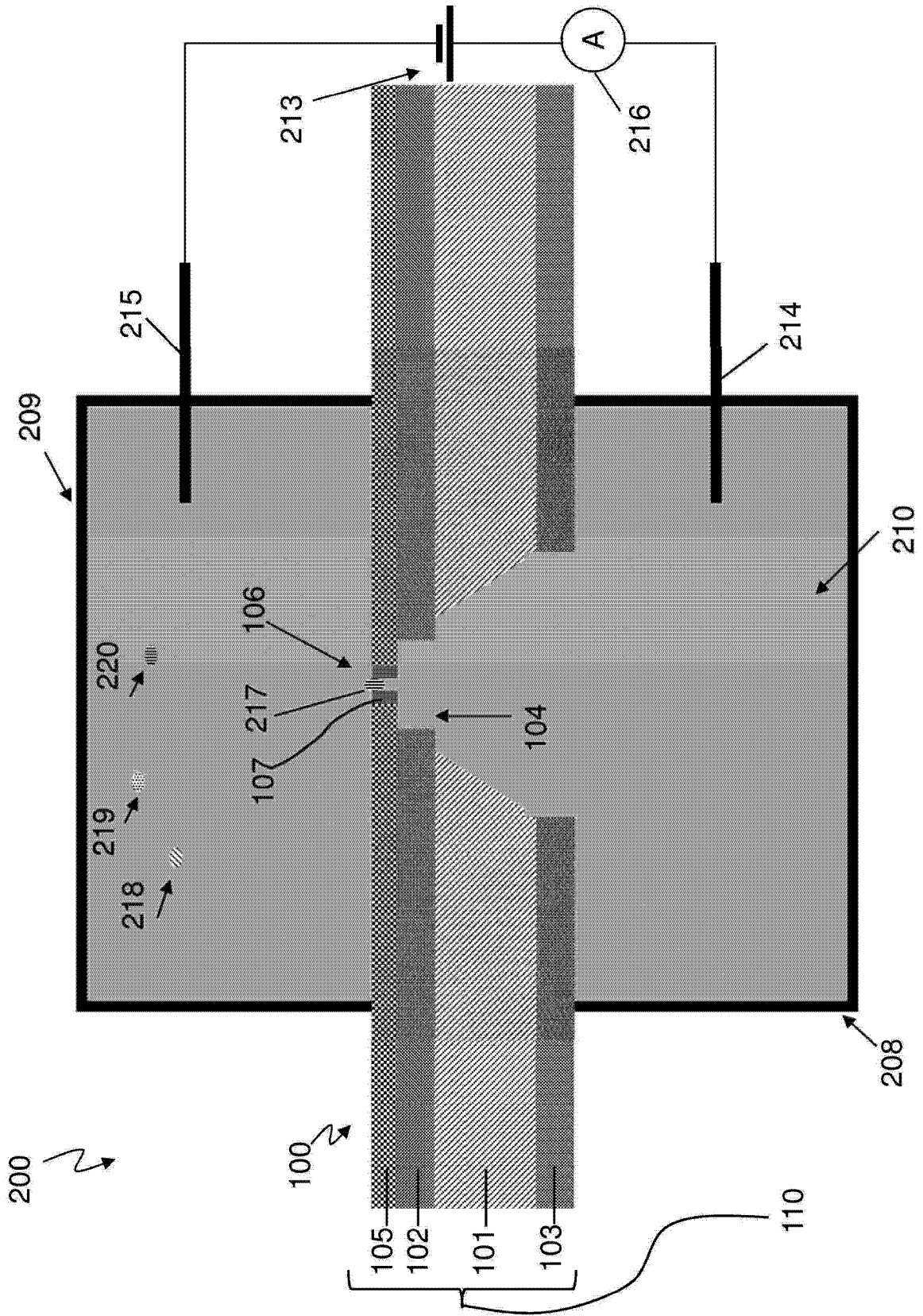


图 3

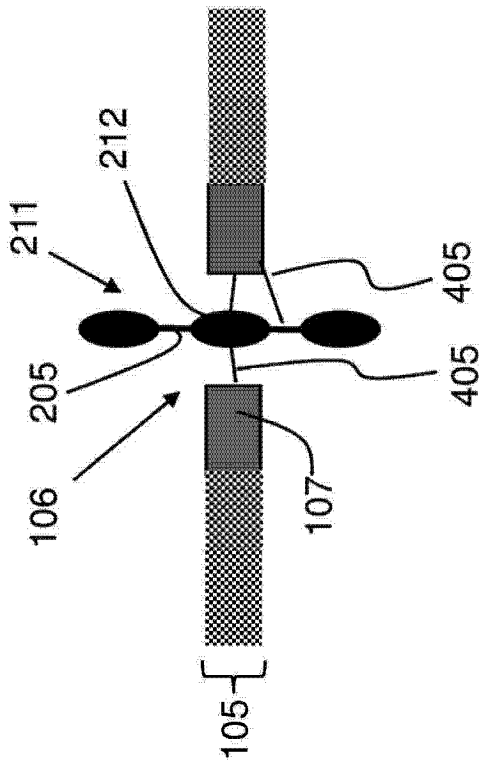


图 4

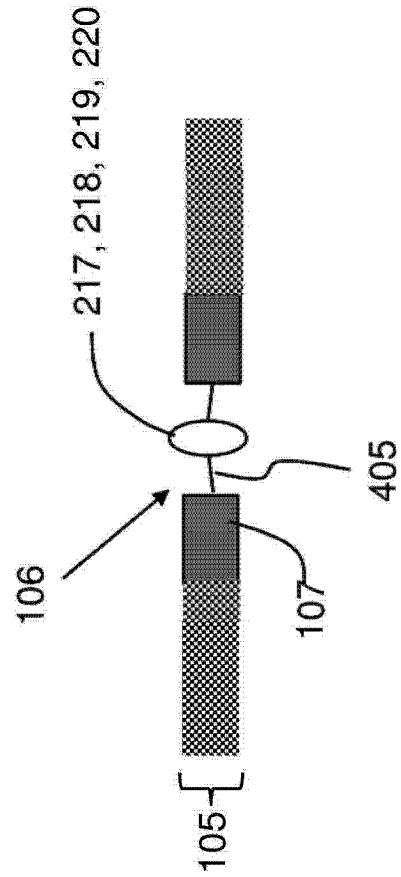


图 5

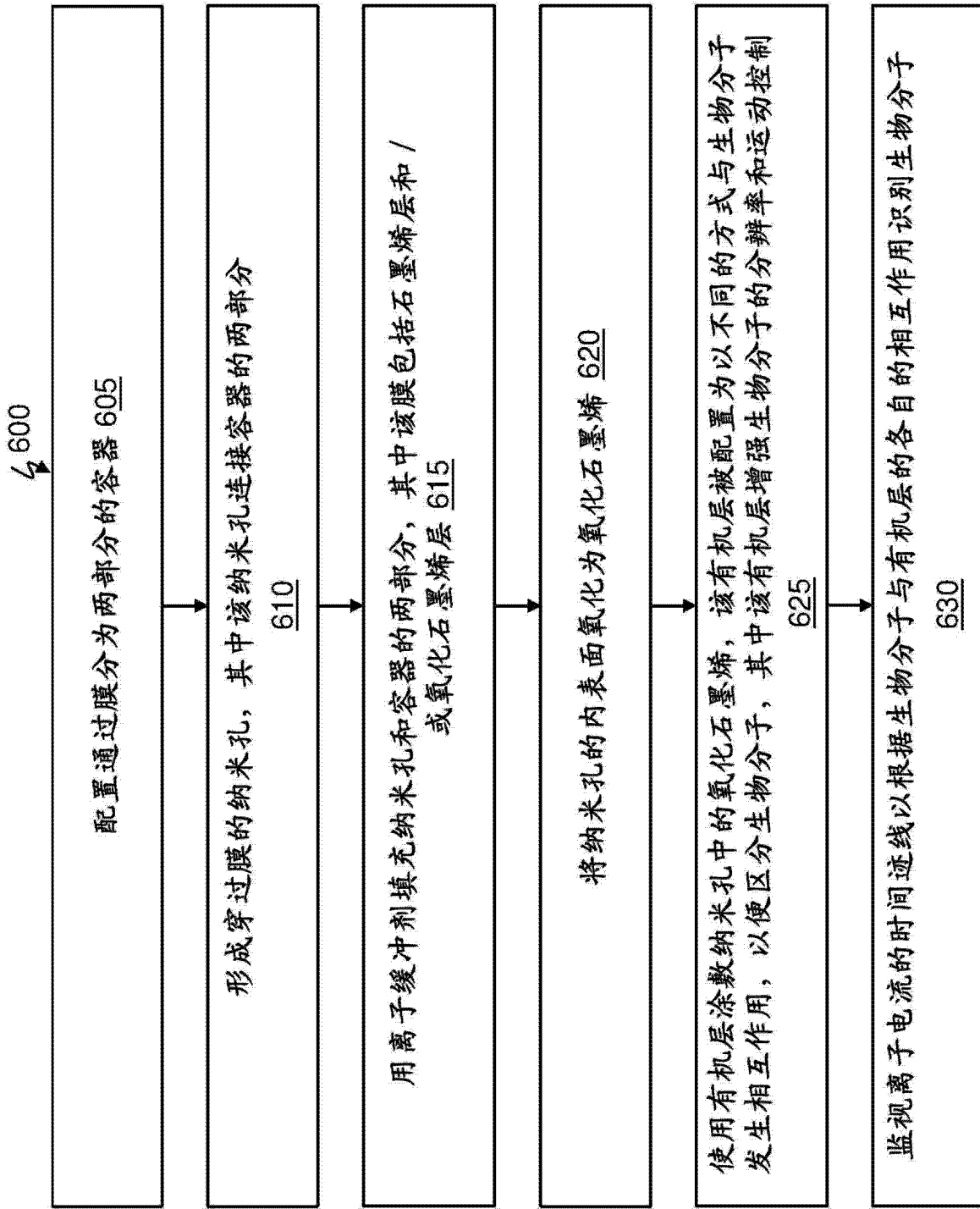


图 6

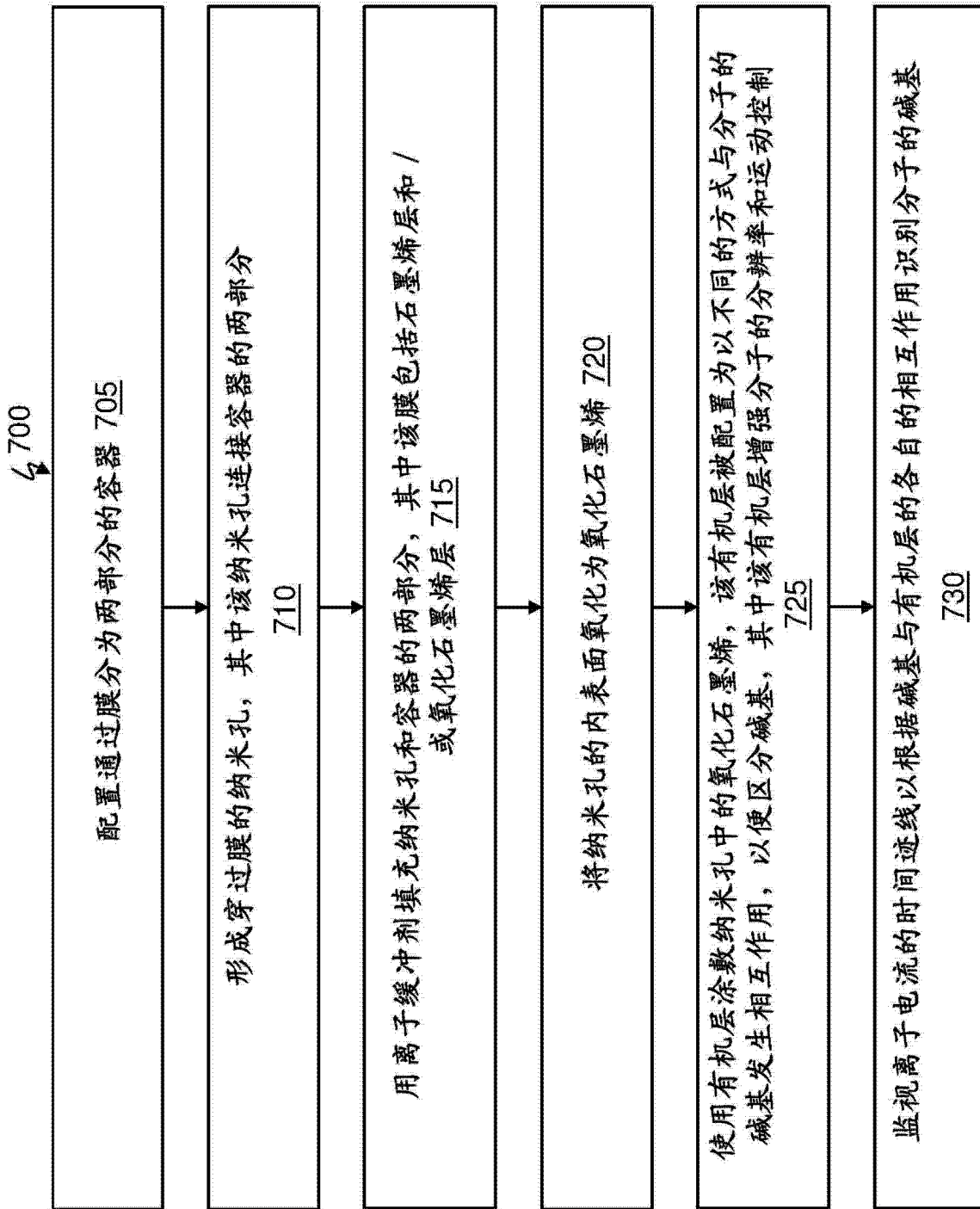


图 7

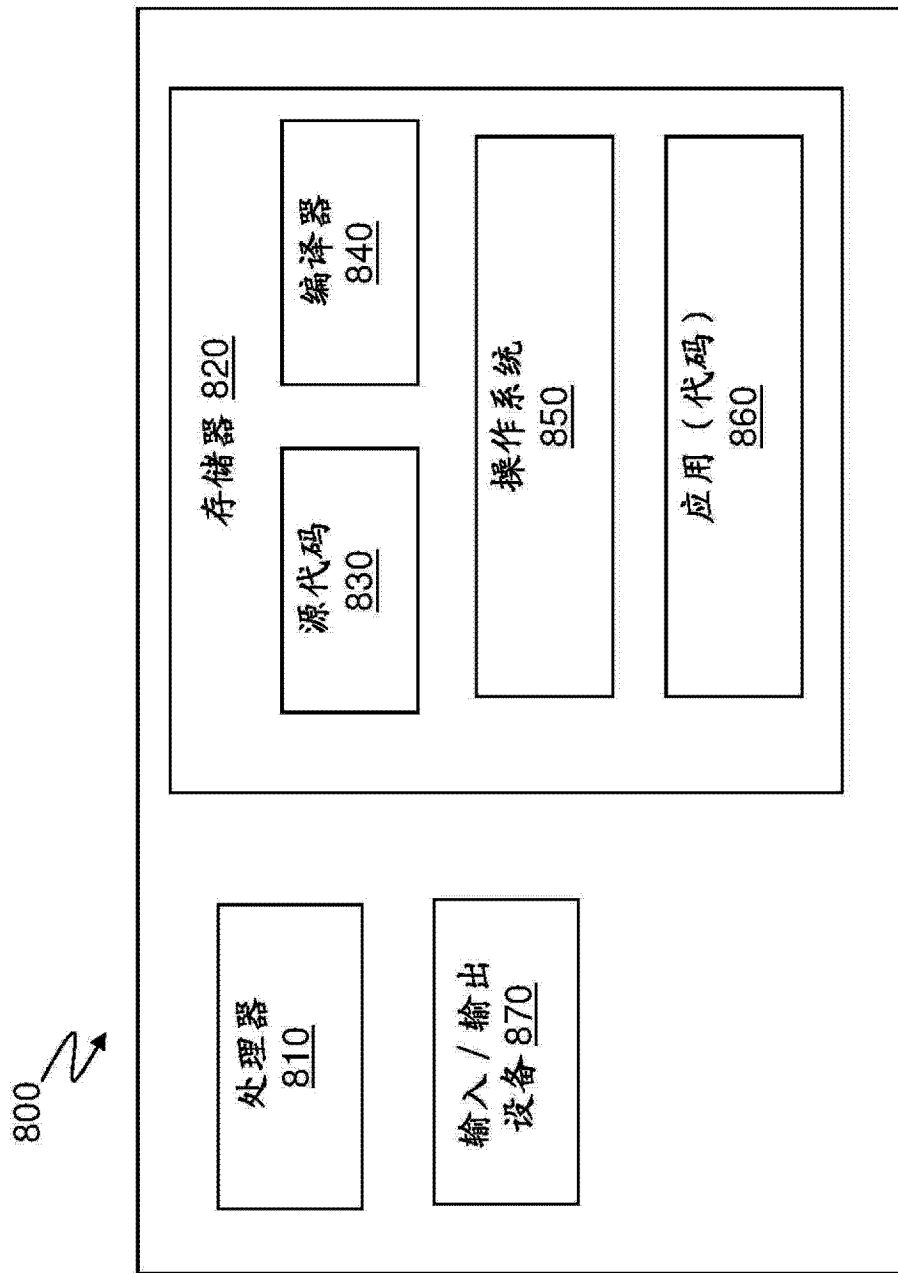


图 8

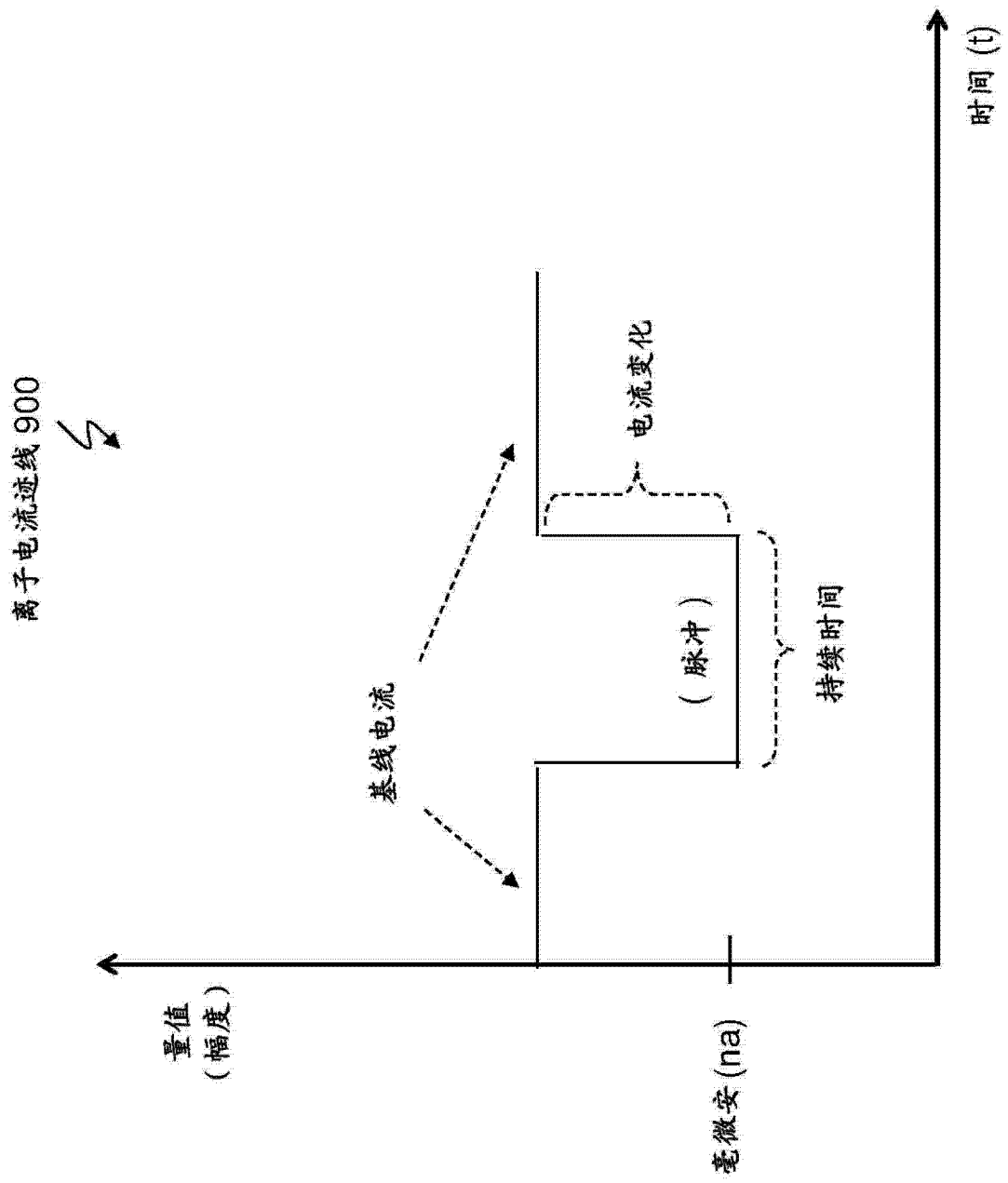


图 9