



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111465858 A

(43)申请公布日 2020.07.28

(21)申请号 201880080533.1

(22)申请日 2018.12.13

(30)优先权数据

62/599,424 2017.12.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.06.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/065539 2018.12.13

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2019/118775 EN 2019.06.20

(71)申请人 生物辐射实验室股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 I·巴拉克

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

代理人 徐倩 钱慰民

(51)Int.Cl.

G01N 35/00(2006.01)

G01N 21/00(2006.01)

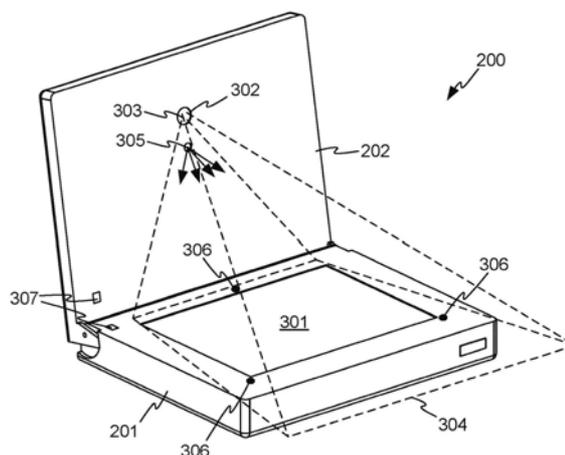
权利要求书3页 说明书8页 附图7页

(54)发明名称

测定的组合成像

(57)摘要

一种组合成像系统包括外壳,该外壳具有基座和盖子,盖子具有抵靠基座的关闭位置并具有打开位置。组合成像系统进一步包括接触区域图像传感器。当盖子处于关闭位置时,盖子为接触区域图像传感器遮挡环境光。成像设备还包括相机。相机包括透镜,并且当盖子处于打开位置时,相机的视场涵盖接触区域图像传感器的成像区域的至少一部分。该设备对以下操作尤其有用:捕获电泳测定结果的化学发光图像,并捕获同一结果的比色图像,使得非化学发光蛋白质标准物可以相对于感兴趣的化学发光分析物定位。



1. 一种组合成像系统,包括:

外壳,所述外壳具有基座和盖子,所述盖子具有抵靠所述基座的关闭位置并具有打开位置;

接触区域图像传感器,其中,当所述盖子处于所述关闭位置时,所述盖子为所述接触区域图像传感器遮挡环境光;

相机,所述相机包括透镜,其中,当所述盖子处于所述打开位置时,所述相机的视场涵盖所述接触区域图像传感器的成像区域的至少一部分。

2. 如权利要求1所述的组合成像系统,其特征在于,所述相机安装在所述盖子中。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的组合成像系统,其特征在于,进一步包括控制器,所述控制器被配置成:

使用所述接触区域图像传感器捕获第一数字图像;以及

使用所述相机捕获第二数字图像。

4. 如权利要求3所述的组合成像系统,其特征在于,所述控制器被进一步配置成将所述第一数字图像和第二数字图像组合成合成数字图像。

5. 如权利要求3或权利要求4所述的组合成像系统,其特征在于,进一步包括由所述控制器控制的光源,其中,所述光源为所述第二数字图像提供照明。

6. 如权利要求5所述的组合成像系统,其特征在于,所述光源安装在所述盖子中。

7. 如权利要求3或权利要求4所述的组合成像系统,其特征在于,所述系统不包括用于为所述第二数字图像提供照明的光源,并且其中,使用环境光捕获所述第二数字图像。

8. 如权利要求3-7中任一项所述的组合成像系统,其特征在于:

所述第一数字图像记录由被放置在所述接触区域图像传感器上的目标的化学发光所发射的光的强度;

所述第二数字图像记录从所述目标反射的光的强度。

9. 如权利要求8中任一项所述的组合成像系统,其特征在于,所述目标是携载着经标记而通过化学发光来发光的蛋白质并且还携载着非化学发光的蛋白质标准物的印迹。

10. 如权利要求1-9所述的组合成像系统,其特征在于,进一步包括盖子传感器,所述盖子传感器感测所述盖子是处于所述关闭位置还是所述打开位置。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的组合成像系统,其特征在于,所述接触区域图像传感器是颜色传感器。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的组合成像系统,其特征在于,所述相机是彩色相机。

13. 一种读取电泳测定的结果的方法,所述方法包括:

将所述电泳测定的输出介质放置在组合成像设备的接触区域图像传感器上;

关闭所述组合成像设备的盖子,从而阻挡环境光到达所述接触区域图像传感器;

使用所述接触区域图像传感器捕获所述输出介质的第一数字图像,所述第一数字图像指示从所述输出介质通过化学发光发射的光的强度;

打开所述盖子;

使用安装在所述盖子中的相机捕获所述输出介质的第二数字图像,当所述盖子处于打开位置时,所述相机的视场涵盖所述输出介质的至少一部分,其中所述第二数字图像指示

从所述输出介质反射的光的强度;以及

将所述第一数字图像和第二数字图像组合成合成数字图像。

14. 如权利要求13所述的方法,其特征在于:

所述输出介质是印迹,所述印迹携载着经标记而通过化学发光来发光的蛋白质并且所述印迹携载着非化学发光但在所述第二数字图像中可见的蛋白质标准物;以及

将所述第一数字图像和第二数字图像组合成合成数字图像包括:将所述第一数字图像和第二数字图像组合成其中被标记的蛋白质的化学发光和非化学发光的蛋白质标准物两者都被示出的数字图像。

15. 如权利要求13或权利要求14所述的方法,其特征在于:

在捕获所述第二数字图像之前捕获所述第一数字图像;或者

在捕获所述第一数字图像之前捕获所述第二数字图像。

16. 如权利要求13-15中任一项所述的方法,其特征在于,所述输出介质是膜。

17. 如权利要求13-16中任一项所述的方法,其特征在于,所述组合成像设备不包括用于为所述第二数字图像提供照明的光源,并且其中,捕获所述第二数字图像包括使用环境光捕获所述第二数字图像。

18. 如权利要求13-16中任一项所述的方法,其特征在于,进一步包括使用所述组合成像设备中的光源将补充光提供给所述输出介质,其中,捕获所述第二数字图像包括使用所述补充光来捕获所述第二数字图像。

19. 如权利要求13-18中任一项所述的方法,其特征在于,进一步包括数字化地调整所述第一数字图像和所述第二数字图像中的至少一个的尺寸,使得所述第一数字图像和第二数字图像具有相同的尺寸。

20. 如权利要求13-19中任一项所述的方法,其特征在于,进一步包括从所述第一数字图像和第二数字图像中的至少一个去除失真。

21. 根据权利要求13-20中任一项所述的方法,其特征在于,进一步包括:

感测所述盖子是处于所述关闭位置还是打开位置;以及

指令所述成像设备的用户打开或关闭所述盖子。

22. 根据权利要求13-21中任一项所述的方法,其特征在于,进一步包括:

将凝胶放置在所述接触区域图像传感器上;以及

使用所述接触区域图像传感器、所述相机或两者捕获所述凝胶的一个或多个图像。

23. 一种组合成像系统,包括:

外壳,所述外壳具有基座和盖子,所述盖子具有抵靠所述基座的关闭位置并具有打开位置;

接触区域图像传感器,其中,当所述盖子处于所述关闭位置时,所述盖子为所述接触区域图像传感器遮挡环境光;

所述盖子中的磷光区域,当所述盖子处于所述关闭位置时,所述磷光区域对应于所述接触区域图像传感器的区域;以及

快门,用于覆盖所述磷光区域。

24. 一种读取电泳测定的结果的方法,所述方法包括:

将所述电泳测定的输出介质放置在组合成像设备的接触区域图像传感器上;

覆盖所述组合图像设备的所述盖子中的磷光区域；

使用所述接触区域图像传感器捕获所述输出介质的第一数字图像,所述第一数字图像指示从所述输出介质通过化学发光发射的光的强度,其中所述第一数字图像是在所述组合成像设备的所述盖子关闭从而阻挡环境光到达所述接触区域图像传感器的情况下被捕获的；

揭开所述组合成像设备的所述盖子中的所述磷光区域；

使用所述接触区域图像传感器捕获所述输出介质的第二数字图像,其中所述第二数字图像指示从所述磷光区域通过所述输出介质传递的光的强度,其中所述第二数字图像是在所述组合成像设备的所述盖子关闭从而阻挡环境光到达所述接触区域图像传感器的情况下被捕获的；

将所述第一数字图像和第二数字图像组合成合成数字图像。

测定的组合成像

关联申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2017年12月15日提交的并且标题为“Combination Imaging of Assays (测定的组合成像)”的美国临时专利申请第62/599,424号的权益,该申请的全部公开内容藉此通过引用并入本申请中,以用于各种目的。

背景技术

[0002] 电泳是一种在分子生物学和其他学科中用于检测混合物中蛋白质或其他分析物的存在的技术。通常,在一些准备步骤之后,将混合物置于凝胶的“孔”中,所述凝胶诸如琼脂糖或聚丙烯酰胺凝胶。对于蛋白质测定,凝胶要经受电场,这会使蛋白质迁移通过凝胶。混合物中特定蛋白质通过凝胶的迁移速度取决于蛋白质的分子量。具有较小分子量的蛋白质倾向于比具有较大分子量的蛋白质迁移地更快。一段时间后,不同的蛋白质被分离,因为它们行进通过凝胶的距离不同。

[0003] 蛋白质可以用抗体标记,使得感兴趣的蛋白质通过化学发光而发光。在某些应用中,例如在众所周知的蛋白质印迹 (Western blotting) 技术中,蛋白质被转移到膜上,诸如聚偏二氟乙烯 (PVDF) 或硝酸纤维素膜上以形成印迹。从历史上看,(经过几个孵育步骤后) 印迹被放置成与大小和印迹大约相同的胶卷接触。化学发光曝光膜的各个部分,使得蛋白质分离的图案永久记录在膜上。近来,电子成像正代替胶卷以达到此目的。

[0004] 无论如何,凝胶的一个或多个“泳道 (lane)”通常保留用于具有一组已知分子量的蛋白质(“蛋白质标准物”)的标准混合物。将标准混合物与被测定的混合物同时分离,使得蛋白质标准物可以提供给定分子量的蛋白质行进通过凝胶的距离的指示。该方法给出了测定的视觉校准。

[0005] 在许多测定中,蛋白质标准物对肉眼可见,但不化学发光,并且因此它们的位置可能无法记录在胶片上或使用记录化学发光的电子传感器而被记录。在现有系统中,用户可能使用化学发光物质在印迹上追踪蛋白质标准物的位置,使得可以在胶片上或以电子方式记录蛋白质标准物的位置。或者,在胶片曝光和显影后,用户可以用标准笔在胶片上标记蛋白质标准物的位置。两种方法都不方便。

[0006] 在另一种称为“凝胶记录 (gel documentation)”或“凝胶成像系统 (geldoc)”的技术中,可以将凝胶直接成像,而无需将蛋白质转移到膜上。

[0007] 化学发光蛋白质标准物是可用的,但比非化学发光的蛋白质标准物贵得多。

发明内容

[0008] 根据一个方面,一种组合成像系统包括具有基座和盖子的外壳,盖子具有抵靠基座的闭合位置并且具有打开位置。组合成像系统进一步包括接触区域图像传感器。当盖子处于关闭位置时,盖子为接触区域图像传感器遮挡环境光。成像设备还包括相机。相机包括透镜,并且当盖子处于打开位置时,相机的视场涵盖接触区域图像传感器的成像区域的至少一部分。在一些实施例中,相机安装在盖子中。在一些实施例中,系统进一步包括控制器,

该控制器被配置成：使用接触区域图像传感器捕获第一数字图像，以及使用相机捕获第二数字图像。在一些实施例中，控制器被进一步配置成将第一数字图像和所述第二数字图像组合成合成数字图像。在一些实施例中，系统进一步包括由控制器控制的光源，其中，光源为第二数字图像提供照明。光源可被安装在盖子中。在一些实施例中，系统不包括用于为第二数字图像提供照明的光源，并且使用环境光捕获第二数字图像。在一些实施例中，第一数字图像记录由被放置在接触区域图像传感器上的目标的化学发光所发射的光的强度，并且第二数字图像记录从目标反射的光的强度。目标可以是携载着经标记而通过化学发光来发光的蛋白质并且还携载着非化学发光的蛋白质标准物的印迹。在一些实施例中，系统进一步包括盖子传感器，该述盖子传感器感测盖子是处于关闭位置还是打开位置。在一些实施例中，接触区域图像传感器是颜色传感器。在一些实施例中，相机是彩色相机。

[0009] 根据另一方面，一种读取电泳测定的结果的方法包括：将电泳测定的输出介质放置在组合成像设备的接触区域图像传感器上，并关闭组合成像设备的盖子，从而阻挡环境光到达接触区域图像传感器。该方法进一步包括使用接触区域图像传感器捕获输出介质的第一数字图像。第一数字图像指示从输出介质通过化学发光发射的光的强度。该方法进一步包括打开盖子，以及使用安装在盖子中的相机捕获输出介质的第二数字图像。当盖子处于打开位置时，相机的视场涵盖输出介质的至少一部分，并且第二数字图像指示从输出介质反射的光的强度。第一数字图像和第二数字图像被组合成合成数字图像。在一些实施例中，输出介质是印迹，该印迹携载着经标记而通过化学发光来发光的蛋白质并且该印迹携载着非化学发光但在第二数字图像中可见的蛋白质标准物；以及将第一数字图像和第二数字图像组合成合成数字图像包括：将所述第一数字图像和第二数字图像组合成其中被标记的蛋白质的化学发光和非化学发光的蛋白质标准物两者都被示出的数字图像。在一些实施例中，在捕获第二数字图像之前捕获第一数字图像；或者在捕获第一数字图像之前捕获第二数字图像。在一些实施例中，输出介质是膜。在一些实施例中，组合成像设备不包括用于为第二数字图像提供照明的光源，并且捕获第二数字图像包括使用环境光捕获第二数字图像。在一些实施例中，该方法进一步包括使用组合成像设备中的光源将补充光提供给输出介质，并且捕获第二数字图像包括使用补充光来捕获第二数字图像。在一些实施例中，该方法进一步包括数字化地调整第一数字图像和第二数字图像中的至少一个的尺寸，使得第一数字图像和第二数字图像具有相同的尺寸。在一些实施例中，该方法进一步包括从第一数字图像和第二数字图像中的至少一个去除失真。在一些实施例中，该方法进一步包括感测盖子是处于所述关闭位置还是打开位置，以及指令成像设备的用户打开或关闭盖子。在一些实施例中，该方法进一步包括将凝胶放置在接触区域图像传感器上，以及使用接触区域图像传感器、相机或两者捕获凝胶的一个或多个图像。

[0010] 根据另一方面，组合成像系统包括：外壳，该外壳具有基座和盖子，盖子具有抵靠基座的关闭位置并具有打开位置；以及接触区域图像传感器。当盖子处于关闭位置时，盖子为接触区域图像传感器遮挡环境光。该系统进一步包括：盖子中的磷光区域，当盖子处于所述关闭位置时，该磷光区域对应于接触区域图像传感器的区域；以及快门，用于覆盖磷光区域。

[0011] 根据另一方面，一种读取电泳测定的结果的方法包括：将电泳测定的输出介质放置在组合成像设备的接触区域图像传感器上；覆盖组合图像设备的盖子中的磷光区域；以

及使用接触区域图像传感器捕获输出介质的第一数字图像。第一数字图像指示从输出介质通过化学发光发射的光的强度,并且第一数字图像是在组合成像设备的盖子关闭从而阻挡环境光到达接触区域图像传感器的情况下被捕获的。该方法进一步包括揭开组合成像设备的盖子中的磷光区域,以及使用接触区域图像传感器捕获输出介质的第二数字图像。第二数字图像指示从磷光区域通过输出介质传递的光的强度,并且第二数字图像是在组合成像设备的盖子关闭从而阻挡环境光到达接触区域图像传感器的情况下被捕获的。该方法进一步包括将第一数字图像和第二数字图像组合成合成数字图像。

附图说明

- [0012] 图1示出了根据本发明实施例的在蛋白质分离和若干孵育步骤之后的典型印迹。
- [0013] 图2示出了处于关闭位置的根据本发明实施例的成像设备。
- [0014] 图3示处于打开位置的图2的成像设备。
- [0015] 图4示出根据本发明实施例的其中目标就位的图2的成像设备。
- [0016] 图5示出根据本发明实施例的处于关闭位置的图2成像设备和示例化学发光数字图像。
- [0017] 图6示出了根据本发明实施例的处于打开位置的图2的成像设备和示例比色数字图像。
- [0018] 图7示出了根据本发明实施例的数字图像到去除了透视失真的校正图像的变换。
- [0019] 图8示出了根据本发明实施例的合成数字图像的构造。
- [0020] 图9示出了根据本发明实施例的图2的成像设备的示意性框图,以及连接到该成像设备的计算机系统。
- [0021] 图10示出了根据本发明实施例的方法的流程图。
- [0022] 图11示出了处于打开位置的根据本发明其他实施例的成像设备。

本发明的详细描述

- [0023] 图1示出了根据本发明实施例的分离蛋白质之后的典型印迹100。印迹的一个泳道101保留用于蛋白质标准物102a-102f。蛋白质标准物102a-102f已在方向103上分离,其中较小分子量的蛋白质标准物102f比较大分子量的蛋白质标准物102a更加远离边缘104。
- [0024] 已在泳道105-110中分离了待测定混合物的样本,从而在泳道105-110中的每条中产生了蛋白质条带111和112。(虚线所示的泳道划分仅为了说明,它们并不出现在印迹上。)蛋白质条带111大致对应于蛋白质标准物102b的分子量,且蛋白质条带112大致对应于蛋白质标准物102e的分子量。因为标准物102b和102e的分子量已知,因此它们的存在提供有关条带111和112处的蛋白质的分子量的信息,以帮助标识条带111和112中的蛋白质。
- [0025] 如图1所示,条带111和112中的蛋白质经由化学发光而发光,而蛋白质标准物102a-102f不发光。
- [0026] 图2示出了根据本发明实施例的成像设备200,其处于关闭位置。图3示出了处于打开位置的成像设备200。
- [0027] 参照图2和图3两幅图,成像设备200包括基座部分201和盖子202。盖子202在图2中被示出为处于关闭位置,而在图3中被示出为处于打开位置。接触区域图像传感器301设置在基座201中。接触区域图像传感器301可以是例如以下专利申请中描述的类型:于2015年6

月18日公开且标题为“Non-Destructive Read Operations with Dynamically Growing Images (具有动态增长图像的无损读取操作)”的Swihart等人的美国专利申请公开第2015/0172526号;于2016年1月7日公开且标题为“Contact Imager (接触成像器)”的Uri等人的美国专利申请公开第2016/0006910号;于2016年1月28日公开且标题为“Digital Masking Pixels with Masked Pixels (具有被掩模像素的数字掩模像素)”的Ran等人的美国专利申请公开第2016/0028976号;于2017年1月19日公布且标题为“Contact Imaging Devices for Fluorescence Applications (用于荧光应用的接触式成像设备)”的Swihart等人的美国专利申请公开第2017/0016829号;这些专利申请的所有公开内容通过引用藉此并入本文,以用于各种目的。

[0028] 接触区域图像传感器301可以是例如电荷耦合器件 (CCD) 传感器、互补金属氧化物半导体 (CMOS) 传感器或另一种合适类型的传感器。通常,这种传感器利用某些半导体材料的特性,即当材料受到光的撞击时,会产生与光强度成比例的自由电子。传感器被划分成特定的感光区域,称为“像素”。为了捕获图像,像素被重置,并随后被曝光达一曝光时间。在曝光时间结束时,测量每个像素中累积的电荷量并将其转换为数值。这些数值的阵列可以被称为“数字图像”,其中阵列中的每个值代表落在对应像素上的光的亮度。

[0029] 在CCD传感器中,累积的电荷从传感器转移到电荷放大器,电荷放大器的输出针对每个像素被数字化。在CMOS传感器中,可以直接从每个像素读取累积的电荷,而无需转移电荷。在某些传感器中,不同的像素对不同的光波段敏感,从而可以进行彩色成像。

[0030] 在此上下文中,“接触式”传感器是一种以1:1的放大倍率直接从目标上接触该传感器表面的位置接收光的传感器,无需任何中间的变倍光学器件。(在接触表面和光敏半导体层之间可以存在其他类型的光学组件,如下文中更详细说明的。)这种感测类似于进行胶片摄影中的“接触印刷”,其中将照相底片放置成与照片纸直接接触并曝光。在纸上形成的图像正好是底片的大小。

[0031] 再次参考图3,接触区域图像传感器301的面积优选地比典型的印迹稍大,例如约为7×10厘米。在其他实施例中,接触区域图像传感器301可以是大约5×7英寸、8×10英寸或9×12英寸,或另一合适的尺寸。接触区域图像传感器301优选地包括数千个或甚至数百万个像素,这些像素足够小以使得由接触区域图像传感器301捕获的数字图像提供放置在传感器上的目标的高分辨率表示。例如,每个像素可以是大约130平方微米,或另一合适的尺寸。具有130微米像素的7X 10厘米传感器将具有总共约414000个像素。

[0032] 成像设备200还包括安装在盖子202中的相机302。相机302优选地包括透镜303和另一电子图像传感器(在图2和3中不可见)。透镜303具有视场304,当盖子202处于图3的打开位置时,该视场304涵盖接触区域图像传感器301的至少一部分,并且优选地涵盖接触区域图像传感器301的全部。视场304是通过透镜303对相机302中的传感器可见的区域。成像设备200优选地包括用于指示盖子202何时处于特定打开位置的机构,例如旋转止动件(stop)、止动器(detent)或其他机构。相机302可以被设计成与基座201、盖子202和接触区域图像传感器301合作,以确保当盖子202处于打开位置时相机302的视场涵盖接触区域图像传感器301中的一些或全部。

[0033] 成像设备200可以可选地包括光源305,光源305可以包括例如一个或多个发光二极管(LED)或其他合适的发光设备。光源305发出的光可以是宽带光、白光、窄带光、单色光、

或者可以具有另一种合适的波长分布。

[0034] 可选地,可以将一个或多个基准标记306放置基座201上处于相机302的视场304内的位置。可以存在盖子传感器307,从而允许自动检测盖子202是处于其关闭位置还是打开位置。

[0035] 尽管图3示出了安装在盖子202中的相机302和光源305,但这不是必需的,这两个组件中的一个或两个可以不同地安装,例如通过某种其他结构悬挂在接触区域图像传感器301上。

[0036] 相机302能够通过捕获从目标反射的光并在相机302内的传感器上形成目标的图像,来从上方在接触区域图像传感器301上拍摄目标。与仅使用由目标通过化学发光发射的光而使用接触区域图像传感器301拍摄的“化学发光”图像相比,用反射光拍摄的图像可以称为“比色”图像。反射光可以来自环境室内光,或者可以由光源305提供,或者可以是环境光和人造光的组合。使用光源305可以是优选的,使得由相机302捕获的图像的质量和均匀性不会受制于环境室内光的变化。光源305可设计成与基座201、盖子202和接触区域图像传感器301合作,使得当盖子202处于打开位置时,接触区域图像传感器301的区域被光源305照亮。

[0037] 图4-图8示出了使用成像设备200的步骤。在图4中,盖子202已经被打开,并且以类似于印迹100的印迹为形式的目标401被放置在接触区域图像传感器301上。目标401包括不发光的蛋白质标准物的泳道402,以及通过化学发光而发光从而指示存在在实验中已经分离的特定蛋白质的多个位置403。尽管在图4中仅可见目标401的顶表面,但是化学发光从两侧发射,并且一些光向下指向接触区域图像传感器301。

[0038] 一旦目标401就位,就将盖子202关闭,如图5所示。当盖子202处于关闭位置时,盖子202为接触区域图像传感器301遮挡环境光。在盖子202处于关闭位置的情况下,使用接触区域图像传感器301捕获数字图像501。

[0039] 可以以任何合适的方式来完成从接触区域图像传感器301的输出生成数字图像501。例如,成像设备200可以包含控制器,该控制器执行所有必要的转换和计算,并且以诸如JPEG(联合图像专家组)、TIFF(标记图像文件格式)、GIF(图形交换格式)、PNG(便携式网络图形)或任何其他合适的标准化或专有格式的标准图像文件格式存储数字图像501。在其他实施例中,信号可以从成像设备200传递到合适的计算机系统,该计算机系统转换信号并生成数字图像文件。可以使用任何可行的架构和任务划分。

[0040] 数字图像501采用以下约定:背景区域(其中未检测到化学发光)显示为白色,而检测到化学发光(对应于感兴趣的蛋白质)的区域显示为黑色。可以采用相反的约定,或者可以以任何其他合适的方式来区分各区域,例如使用灰度级、颜色、假色或其他区分技术。

[0041] 值得注意的是,让数字图像501的最左边部分对应于目标401的蛋白质标准物泳道402,不指示检测到任何光。这是因为蛋白质标准物不是化学发光的,并且不会生成光。

[0042] 将认识到,使用接触区域阵列传感器301进行的图像捕获的以上描述在某种程度上被简化。如Ran等人的美国专利申请公开第20126/0028976号中所描述的,可以利用其他技术来改善化学发光图像的质量,例如,补偿跨接触区域阵列传感器301的暗电流和温度变化,以及如在Swihart等人的美国专利申请公开第2015/0172526号中所讨论的,对中间图像进行无损读取以帮助确定何时结束曝光并减少噪声,这两个专利申请先前都通过引用并入

本文。

[0043] 图6示出了成像设备200,其中盖子202再次处于打开位置。在该位置,通过环境光或使用从诸如光源305之类的光源发出的光,或者通过使用光源的组合,使用相机302捕获另一数字图像601。由于相机302观察接触区域图像传感器301的倾斜角度,目标401看起来为透视失真图像601。然而,因为相机302与目标401的物理关系是已知的,因此可以通过简单的图像处理以数字方式消除透视失真。此外,如果使用了基准标记,则它们可以出现在图像601中,并提供用于数字化反转透视失真的附加提示。同样在图像601中,蛋白质标准物在泳道402中可见。

[0044] 图7示出了去除了透视失真的未校正图像601到经校正相机图像701的变换。此外,图像701优选地被缩放以具有与使用接触区域图像传感器301拍摄到的图像501相同或几乎相同的像素尺寸。在此示例中,图像601中的像素702已被映射到图像701中的像素703。类似地,图像601中的像素704已被映射到图像701中的像素703。图像601中的其他像素基于它们与像素702和704的位置关系被映射到图像701中的对应像素。可能优选的是,相机302中的传感器具有比接触区域阵列传感器301显著更多的像素,使得透视失真校正不会引入令人讨厌的“锯齿”或其他明显的图像伪影。

[0045] 还可以执行其他图像变换,例如:平滑图像的亮度以补偿用于捕获图像601的照明的不均匀性,对比度增强等。最终结果是图像701与图像501的大小相同,并显示了泳道402中的蛋白质标准物。然而,其他泳道中的感兴趣的蛋白质可能在数字图像701中不可见,因为化学发光的光发射相对于用于捕获比色图像601的环境光或人造光而言是微弱的。

[0046] 在其他实施例中,例如,如果使用固定结构将相机302悬挂在接触区域图像传感器301上方,而不是将其安装在盖子202中,则可以简化图像处理,因为相机302能够捕获图像而没有透视失真。

[0047] 最终,如图8所示,数字图像501(使用接触区域阵列传感器301在化学发光中被捕获)和数字图像701(使用相机302比色捕获)被组合为合成数字图像801。例如,如果数字图像使用较暗的区域表示蛋白质标准或感兴趣的蛋白质这一约定,则可以通过为每个像素选择图像501和701中对应像素中的较暗者来构建数字图像801。

[0048] 尽管在读取印迹(诸如蛋白质印迹)的情境中描述了以上示例,但是本发明的实施例也可以用于直接凝胶记录。在凝胶记录中,直接读取电泳凝胶,而无需将分离的蛋白质和蛋白质标准物转移到膜上的步骤。凝胶自身可以被放置在接触区域图像传感器301上,并且使用环境光、来自光源305的光、或者两者的组合被比色成像。无论哪种情况,膜或凝胶都可以视为电泳测定的输出介质,因为膜或凝胶指示测定的结果。除了接触区域图像传感器301之外或代替接触区域图像传感器301,还可以使用相机302对凝胶成像。

[0049] 图9示出了根据本发明的实施例的成像设备200以及连接到成像设备200的计算机系统901的示意图。

[0050] 成像设备200包括接触区域图像传感器301,其一些方面如上所述。更多细节在图9中可见。例如,接触区域图像传感器301可以包括在光敏半导体层903顶上的面板层902。面板层可以包括一束平行的光纤,其轴线垂直排列。光纤可以是梯度折射率透镜或简单的光纤。面板层902具有将在光纤的顶部进入的光传输到光纤的底端的作用,使得在光纤的顶部形成的图像向下平移到光纤的底端。面板层902的底侧与光敏半导体层903基本接触。这种

布置可以为光敏半导体层903及其相关的电路提供保护,并允许在光敏半导体层903上形成图像,而无需使用诸如变倍透镜等之类的其他光学器件。面板层902的顶部形成成像设备的压板,目标被直接在其上。

[0051] 相机302以不同的方式形成其图像。在相机302中,透镜303将压板的图像投影到电子阵列光传感器904上。电子阵列光传感器904可以是例如CMOS传感器、CCD传感器或另一种传感器。电子阵列光传感器904也包括数千或数百万个像素,但是电子阵列光传感器904中的像素优选地比接触区域图像传感器301的像素小得多。例如,电子阵列光传感器904可以包括少至200000个像素或多达几百万个像素,或另一个合适的数量。每个像素的宽度可以是大约1至6微米,也可以是其他合适的尺寸。电子阵列光传感器904可以是颜色传感器,这意味着不同的像素对不同的光波长敏感,从而使相机302能够区分颜色。

[0052] 控制器905耦合到成像设备200的各个组件,包括接触区域图像传感器301、光源305、盖子传感器307和电子阵列光传感器904。控制器905通过任何合适的接口(例如通用串行总线(USB)接口或另一种接口)耦合到计算机系统901。计算机系统901可以向成像设备200提供关于何时捕获化学发光和比色法等指令,并且可以提供用户界面以接受来自系统用户的指令,并将结果呈现给用户。计算机系统901可以与成像设备200协作以提供用于曝光确定、失真校正或其他功能的图像处理。计算机系统901优选地包括处理器和存储的程序,当由处理器执行该存储的程序时,该存储的程序使计算机系统901执行其规定的功能。

[0053] 在其他实施例中,图像处理等可以由成像设备200内的控制器905执行。可以使用成像设备200和计算机系统901之间的任何适当的分工。在其他实施例中,成像设备200可以是包括用户界面和显示器的独立系统,从而可以在不需要外部计算机系统的情况下读取测定。在那种情况下,结果可以存储在可移动存储介质上以传输到其他设备,或者成像设备200可以包括用于将结果发送到远程服务器的网络接口。网络接口也可以用于其他功能,例如下载软件更新和其他功能。

[0054] 图10示出了根据本发明的实施例的方法1000的流程图。在步骤1001中,将电泳测定的输出介质放置在成像设备的接触区域图像传感器上。例如,输出介质可以是蛋白质已经转移到其上的膜。

[0055] 在步骤1002,关闭成像设备的盖子,从而阻止环境光到达接触区域图像传感器。在步骤1003,使用接触区域图像传感器捕获输出介质的第一数字图像。第一数字图像指示通过化学发光从输出介质发射的光的强度,并且可以被称为“化学发光”图像。

[0056] 在步骤1004,打开盖子。在步骤1005,使用相机捕获第二数字图像,该相机可以安装在盖子中。当盖子处于打开位置时,相机的视场涵盖输出介质的至少一部分。第二数字图像指示从输出介质反射的光的强度。

[0057] 在步骤1006中,将第一数字图像和第二数字图像组合成合成数字图像。尽管以上示例已经描述了在比色图像之前捕获化学发光图像,但这不是必需的。可以按任何顺序捕捉图像。本文所使用的术语“第一数字图像”和“第二数字图像”是为了区分两个数字图像,并且不传达任何时间关系。

[0058] 图11示出了根据本发明的其他实施例的组合成像设备1100。组合成像设备1100包括基座1101、盖子1102和接触区域图像传感器1103,类似于上面关于其他实施例描述的那些。

[0059] 组合成像设备1100还包括盖子1102中的磷光区域1104。当盖1102关闭时,磷光区域1104对应于接触区域图像传感器1103的区域。磷光区域1104可以是例如嵌入盖1102中的磷光材料片。快门1105可移动以覆盖或揭开磷光区域1104。快门1105可以是如图所示的机械快门,或者可以是电子快门或另一种快门。当快门1105关闭时,磷光区域1104可以用作接触区域图像传感器1103的背光,从而实现电致发光和比色成像的结合。

[0060] 为了读取使用组合成像设备1100的电泳测定的结果,用户确保磷光区域1104曝光于光达足够长的时间以利用光对其进行“充电”,使得磷光区域1104自发冷光达一定时间。用户随后将测定的输出介质(例如印迹)放在接触区图像传感器1103上,并关闭盖子1102。磷光区域1104产生光以使输出介质背光。使用接触区域图像传感器1103捕获第一图像。输出介质中的任何蛋白质标准物在图像中可见。

[0061] 用户随后关闭快门1105,从而阻止来自磷光区域1104的光到达接触区域图像传感器1103。在盖子1102关闭的情况下,使用接触区域图像传感器1103捕获从输出介质经由化学发光发射的光的第二图像。感兴趣的化学发光分析物将在第二张图像中可见。可以将第一图像和第二图像组合成显示蛋白质标准物和感兴趣的分析物的合成图像。

[0062] 尽管上面描述了首先捕获磷光图像的过程,但是可以按任何顺序捕获图像。可以基于两个图像的预期曝光时间、磷光区域1104可以发射足够的光的时间量以及感兴趣的分析物处的化学发光反应将足够明亮以进行稳健检测的时间量来选择顺序。

[0063] 在所附权利要求中,术语“一个(a)”或“一个(an)”旨在表示“一个或多个”。术语“包括(comprise)”及其变体(诸如“包括(comprises)”和“包括有(comprising)”)当在步骤或要素的叙述之前时旨在表示添加其他步骤或要素是可选的并且不被排除在外。为了清楚和理解的目的,现在已经详细描述了本发明。然而,本领域技术人员将理解,可以在所附权利要求的范围内实践某些改变和修改。

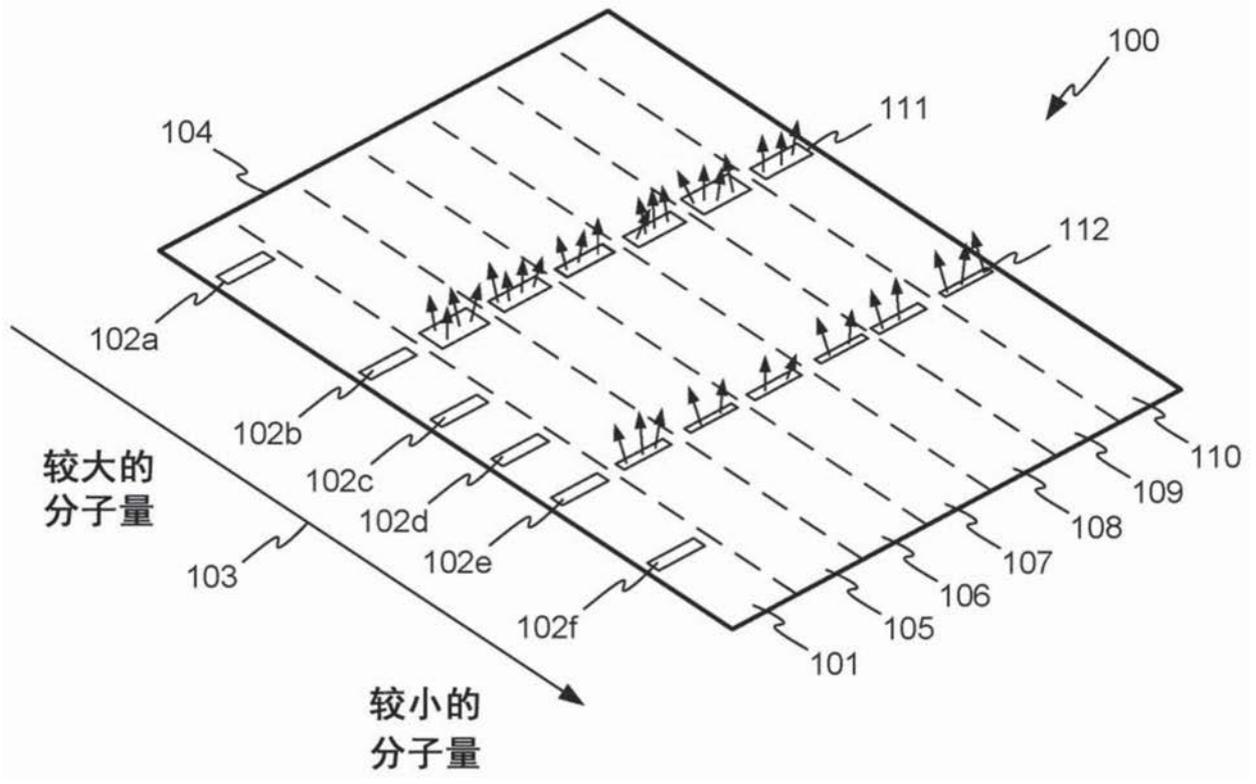


图1

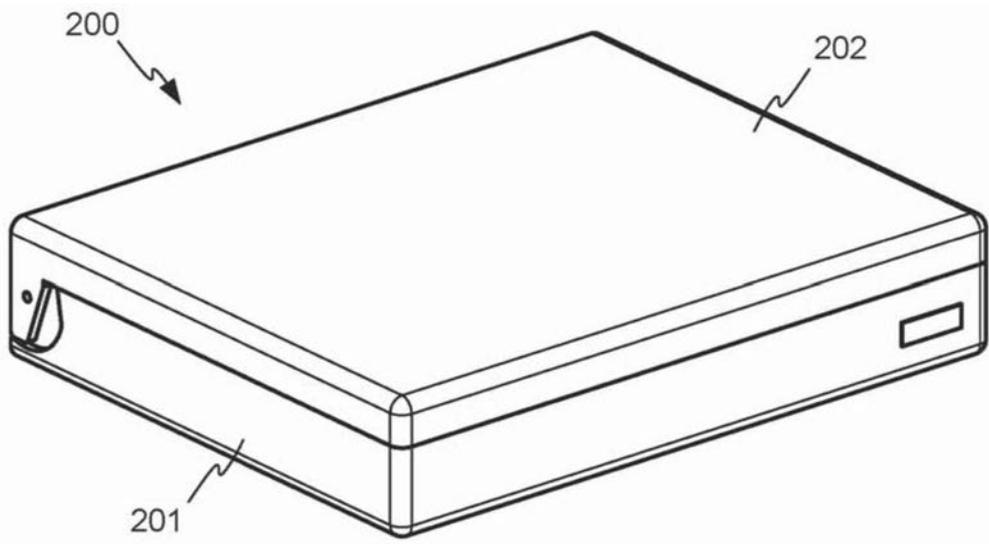


图2

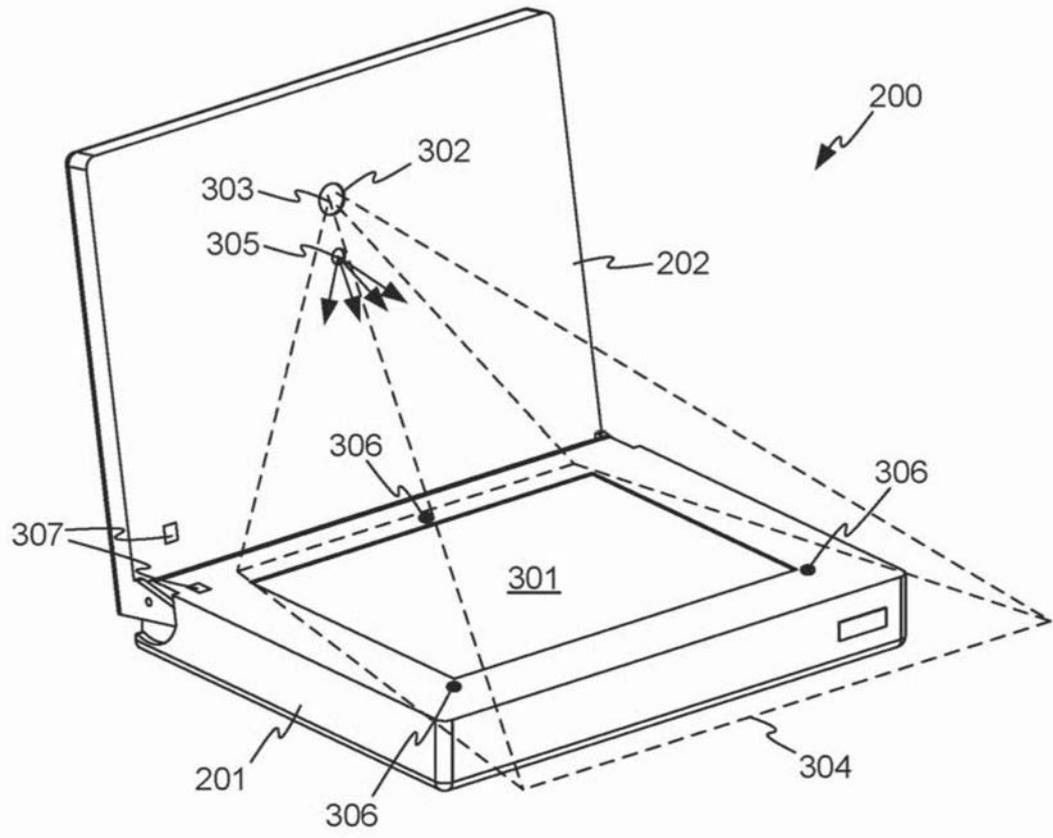


图3

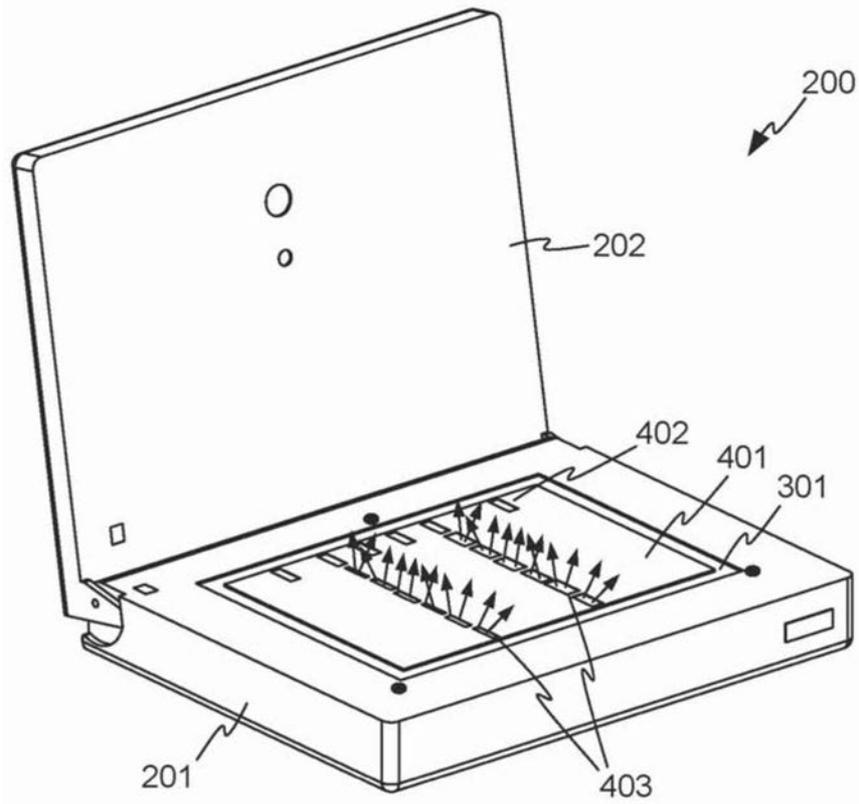


图4

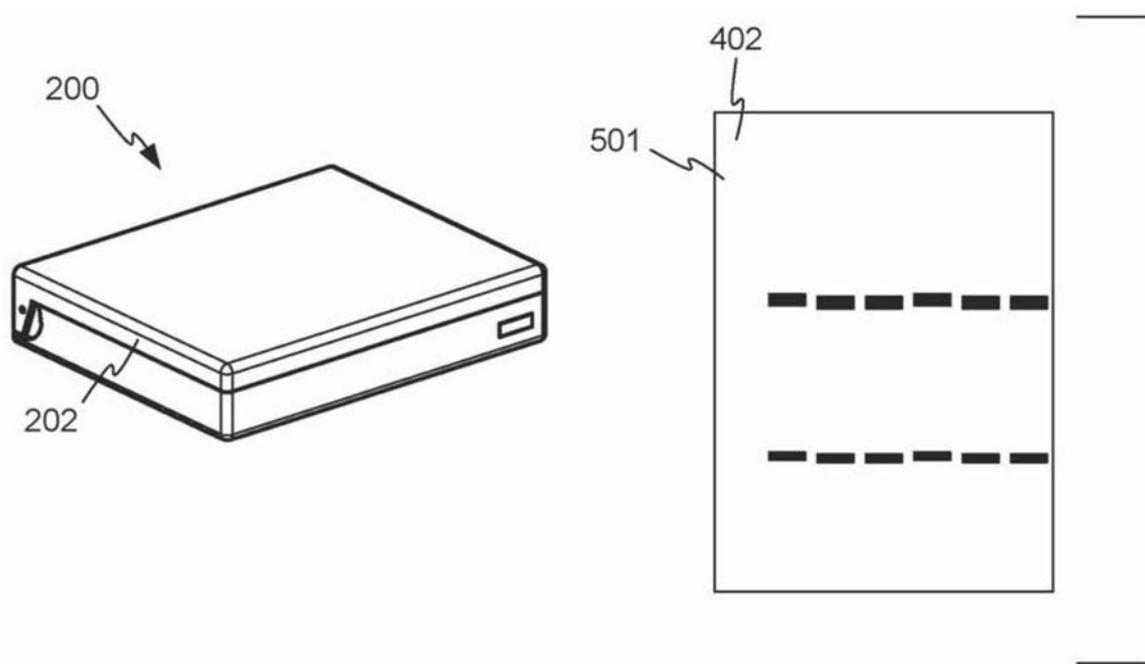


图5

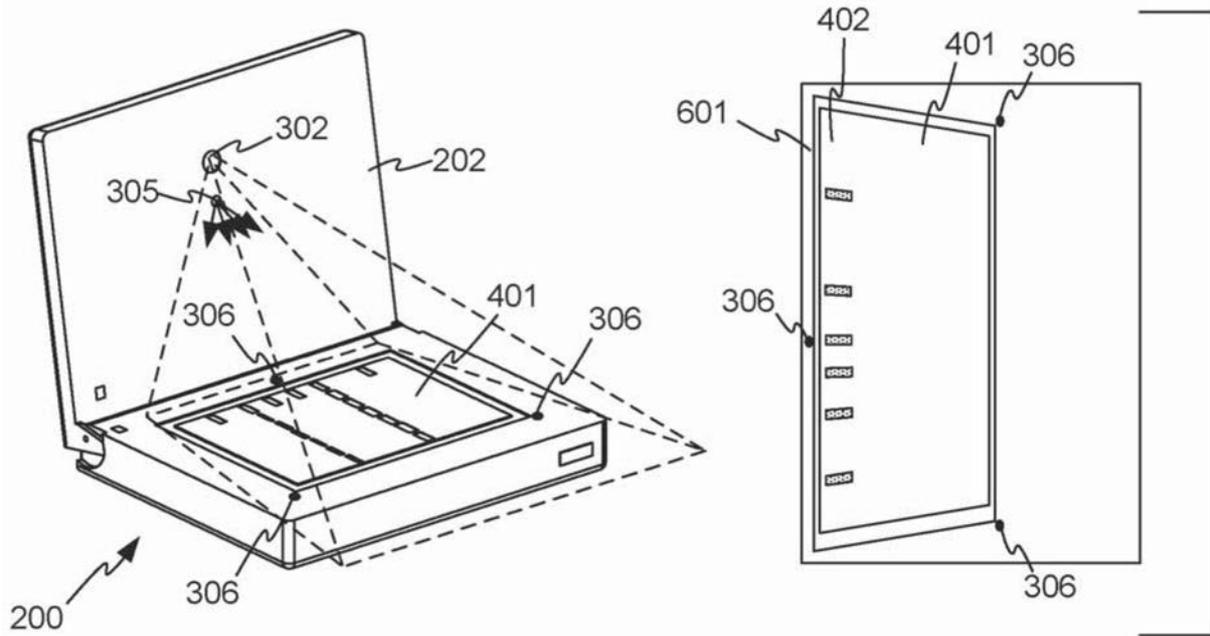


图6

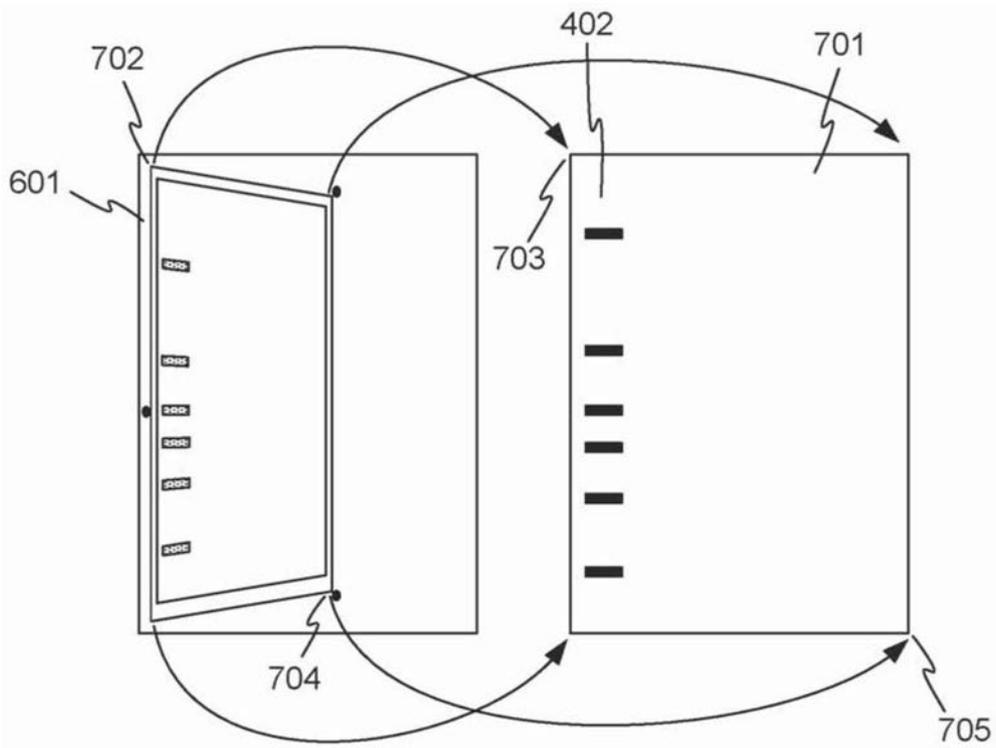


图7

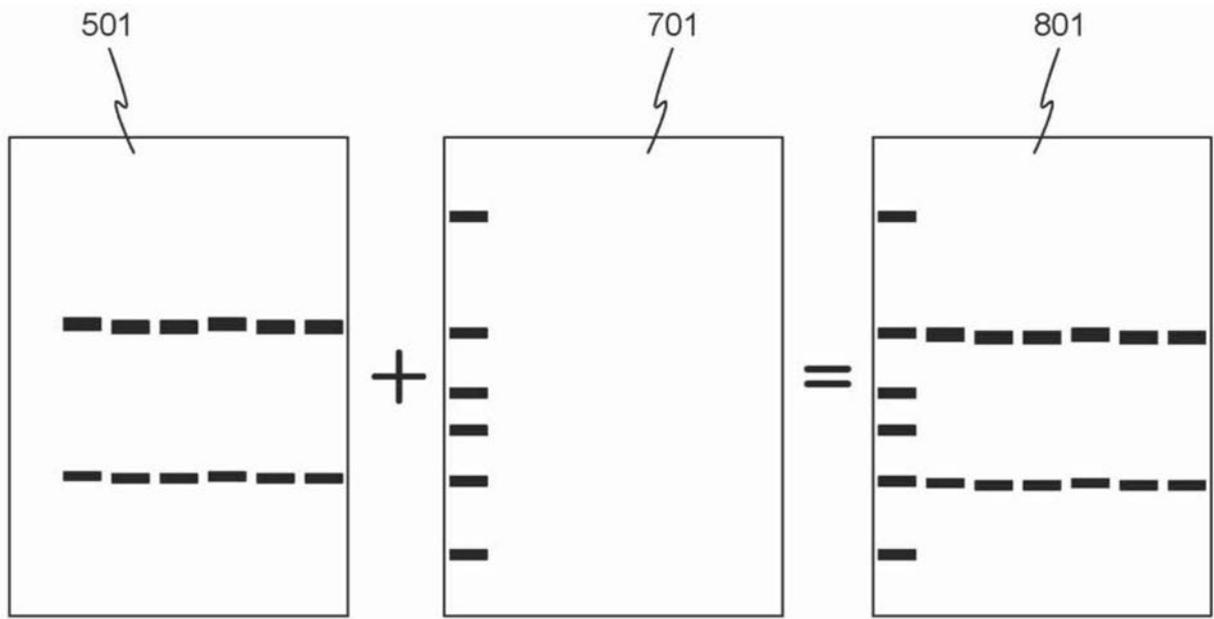


图8

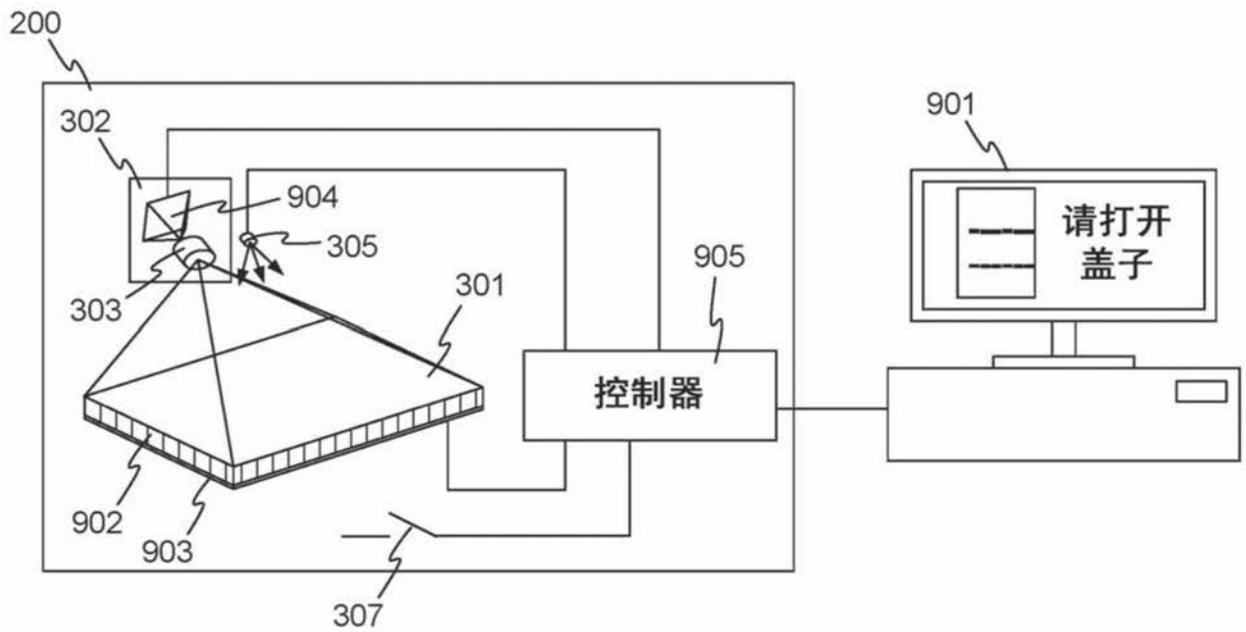


图9

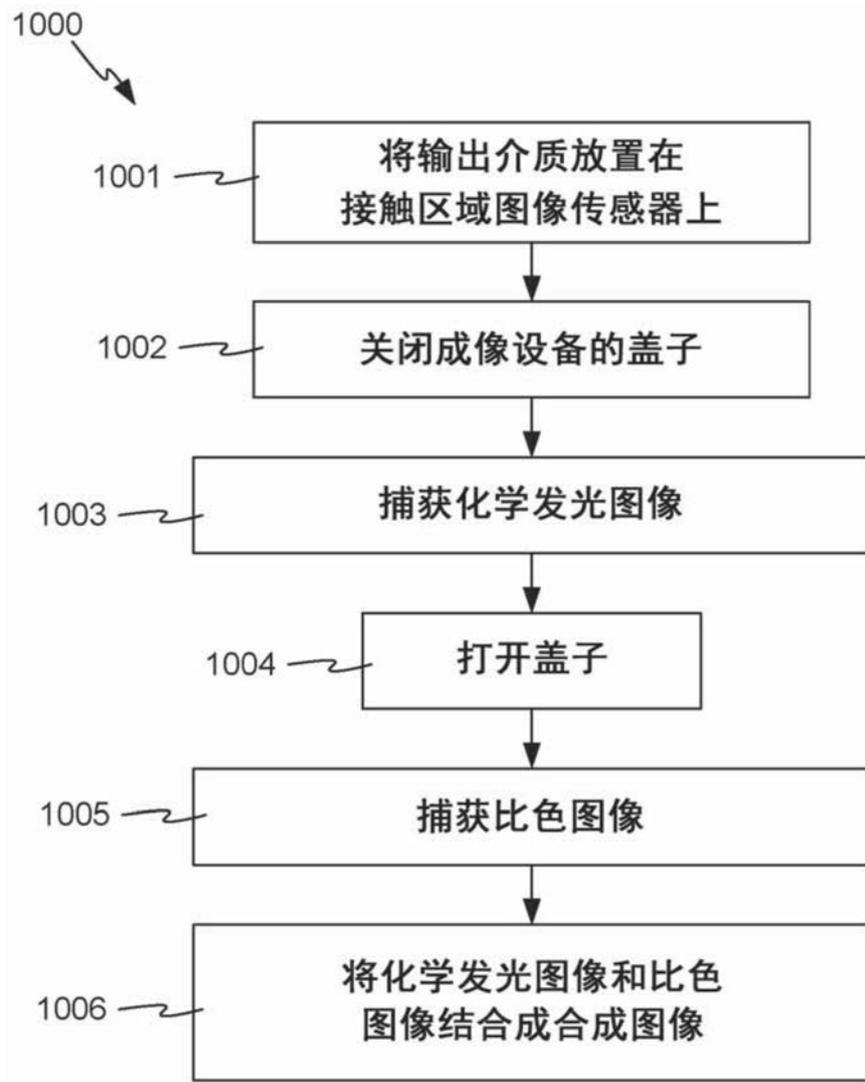


图10

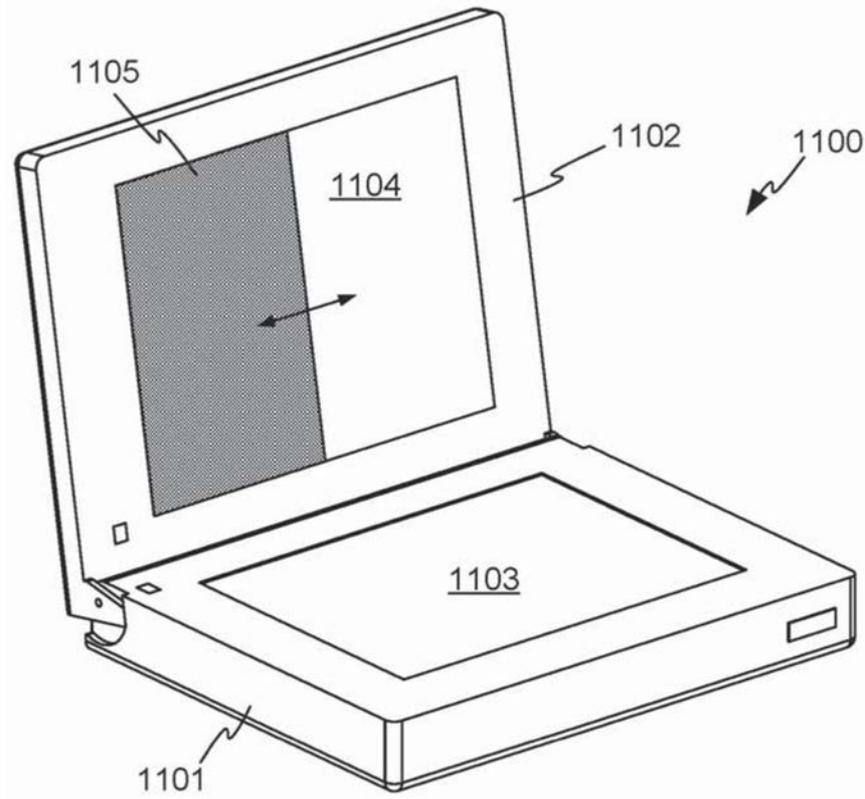


图11