



(12) 实用新型专利

(10) 授权公告号 CN 217202759 U

(45) 授权公告日 2022. 08. 16

(21) 申请号 202220066651.0

C12M 1/34 (2006.01)

(22) 申请日 2022.01.11

C12M 1/24 (2006.01)

(73) 专利权人 深圳清华大学研究院

C12M 1/02 (2006.01)

地址 518000 广东省深圳市南山区科技园

C12M 1/00 (2006.01)

高新南七道19号清华研究院

专利权人 安序源生物科技(深圳)有限公司

(ESM) 同样的发明创造已同日申请发明专利

(72) 发明人 林清进 史蒂夫·德雷尔 何药

伊戈尔·伊万诺夫 田晖 徐堃

杨景灏

(74) 专利代理机构 广州嘉权专利商标事务所有

限公司 44205

专利代理师 刘燚

(51) Int.Cl.

C12M 1/38 (2006.01)

C12M 1/36 (2006.01)

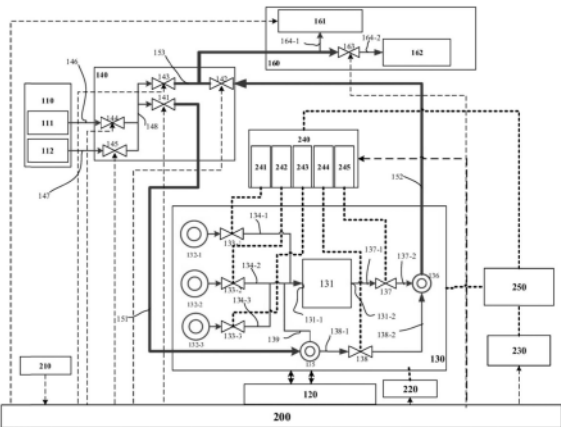
权利要求书2页 说明书12页 附图3页

(54) 实用新型名称

基因测序装置

(57) 摘要

本实用新型公开了基因测序装置,该测序装置包括存储单元、固定单元、泵体及废液回收单元和第一液路、第二液路、第三液路以及液路控制单元。本方案通过单独的液路控制单元对存储单元与受测芯片的第一液路,以及受测芯片与泵体及废液回收单元的第二液路进行控制,同时设置一条单独的液路控制单元与泵体及回收单元直接连接、不经受测芯片的第三液路,并通过液路控制单元对其进行控制,从而自动化完成芯片在测试前的预洗和测试完成后的清洗工作,相比于现有的基因测序装置具有更高的自动化程度,更大程度地减少了人工处理的操作,避免过多人工介入对检测精确性的影响,进一步降低了检测的技术要求。



1. 基因测序装置,其特征在于,包括:  
存储单元,用于存储试剂;  
固定单元,所述固定单元用于固定受测芯片,所述受测芯片包括进样单元和溶液腔,所述进样单元用于向所述溶液腔输入样液,所述溶液腔提供所述样液进行测序反应的空间;  
泵体及废液回收单元,所述泵体及废液回收单元用于提供负压力,并回收产生的废液;  
第一液路、第二液路、第三液路和液路控制单元;  
其中,所述第一液路用于将所述存储单元内的试剂输送到所述溶液腔;  
所述第二液路用于将所述溶液腔的出液输送到所述泵体及废液回收单元;  
所述第三液路用于将所述液路控制单元内的试剂直接输送到所述泵体及废液回收单元;  
所述液路控制单元用于控制所述第一液路、所述第二液路和所述第三液路的通断。
2. 根据权利要求1所述的基因测序装置,其特征在于,所述泵体及废液回收单元包括:  
泵体,所述泵体用于提供负压力;  
废液瓶,所述废液瓶用于回收产生的废液;  
第四液路,所述第四液路连接所述泵体和所述废液瓶,并与所述第二液路、所述第三液路连接;  
泵体控制器,所述泵体控制器控制所述第四液路的通断,用于调节所述泵体及废液回收单元内的流向。
3. 根据权利要求2所述的基因测序装置,其特征在于,所述泵体控制器包括设置在所述第四液路上的泵体控制阀,所述第四液路中所述泵体与所述泵体控制阀之间的部分与所述第二液路和所述第三液路连通。
4. 根据权利要求1所述的基因测序装置,其特征在于,所述液路控制单元包括:  
第一控制阀,所述第一控制阀控制所述第一液路的通断;  
第二控制阀,所述第二控制阀控制所述第二液路的通断;  
第三控制阀,所述第三控制阀控制所述第三液路的通断。
5. 根据权利要求4所述的基因测序装置,其特征在于,所述存储单元包括多个试剂瓶,所述多个试剂瓶用于盛装不同试剂;所述液路控制单元还包括多个试剂控制阀,所述多个试剂控制阀与所述多个试剂瓶一一对应,用于控制所述多个试剂瓶与所述第一液路和所述第三液路的通断。
6. 根据权利要求5所述的基因测序装置,其特征在于,所述液路控制单元还包括试剂流通管路,所述多个试剂控制阀并联在所述试剂流通管路的一端,所述第一控制阀和第三控制阀并联在所述试剂流通管路的另一端。
7. 根据权利要求5所述的基因测序装置,其特征在于,所述多个试剂瓶包括缓冲液试剂瓶和纯水试剂瓶。
8. 根据权利要求1至7任一项所述的基因测序装置,其特征在于,所述基因测序装置还包括加热器,所述加热器用于将所述受测芯片维持在设定温度。
9. 根据权利要求8所述的基因测序装置,其特征在于,所述基因测序装置还包括温度传感器,所述温度传感器用于对所述受测芯片的温度进行监测。
10. 根据权利要求1至7任一项所述的基因测序装置,其特征在于,所述基因测序装置还

包括识别单元。

## 基因测序装置

### 技术领域

[0001] 本申请涉及测序技术领域,尤其是涉及基因测序装置。

### 背景技术

[0002] 基因测序是一种新型基因检测技术,能够从血液、唾液、头发或黏膜中分析测定基因序列,预测罹患多种疾病的可能性、个体行为特征及行为合理性等。基因测序技术能锁定个人病变基因,提前干预或治疗。基因测序技术发展至今,相应的基因测序仪也历经了翻天覆地的变化,从通量、测序准确度、测序周期、读长等方面都在不断提升,应用也越来越广泛,基因测序的最关键部件也主要依赖基因测序芯片完成。近年来,基因测序方面的研究大多是围绕着基因芯片的开发而进行,应用于临床或研究的基因测序仪基本上以荧光检测或电化学检测的测序仪为主,在测试过程中,需要专业的技术人员来进行复杂的人工操作,技术要求相对高。虽然有尝试通过对测序仪的结构进行变化来减少部分人工操作,但改进程度较少,有必要更大程度地减少人工处理以提高自动化的精确度。

### 实用新型内容

[0003] 本申请旨在至少解决现有技术中存在的技术问题之一。为此,本申请提出一种能够更大程度减少人工预处理的基因测序装置。

[0004] 本申请的第一方面,提供一种基因测序装置,包括:

[0005] 存储单元,用于存储试剂;

[0006] 固定单元,用于固定受测芯片,受测芯片包括进样单元和溶液腔,进样单元用于向溶液腔输入样液,溶液腔提供样液进行测序反应的空间;

[0007] 泵体及废液回收单元,用于提供负压力,并回收产生的废液;

[0008] 第一液路、第二液路、第三液路和液路控制单元;

[0009] 其中,第一液路用于将存储单元内的试剂输送到溶液腔;

[0010] 第二液路用于将溶液腔的出液输送到泵体及废液回收单元;

[0011] 第三液路用于将液路控制单元内的试剂直接输送到泵体及废液回收单元;

[0012] 液路控制单元用于控制第一液路、第二液路和第三液路的通断。

[0013] 根据本申请实施例的基因测序装置,至少具有如下有益效果:

[0014] 本方案通过单独的液路控制单元对存储单元与受测芯片的第一液路,以及受测芯片与泵体及废液回收单元的第二液路进行控制,同时设置一条单独的液路控制单元与泵体及回收单元直接连接的第三液路,并通过液路控制单元对这些液路进行控制,从而自动化完成芯片在测试前的预洗和测试完成后的清洗工作,相比于现有的基因测序装置具有更高的自动化程度,更大程度地减少了人工处理的操作,避免过多人工介入对检测精确性的影响,进一步降低了检测的技术要求。

[0015] 在本申请的一些实施方式中,泵体及废液回收单元包括:

[0016] 泵体,用于提供负压力;

[0017] 废液瓶,用于回收产生的废液;

[0018] 第四液路,连接泵体和废液瓶,并与第二液路、第三液路连接;

[0019] 泵体控制器,控制第四液路的通断,用于调节泵体及废液回收单元内的流向。

[0020] 第四液路与第二、第三液路相连,从而使得泵体能够利用其负压将试剂和样液沿第一、第三液路流通,完成清洗或反应等操作。

[0021] 在本申请的一些实施方式中,泵体控制器包括设置在第四液路上的泵体控制阀,第四液路中泵体与泵体控制阀之间的部分与第二液路和第三液路连通。选择第四液路中的特定部分与第二、第三液路相连通,从而可以打开泵体控制阀使泵体与废液瓶连通,并关闭其它液路时,将进入到泵体中的样液或试剂直接排入废液瓶中。可以理解的是,在提供负压供试剂或样液流通时,泵体控制器位于试剂或样液沿正常流通过程的下游。而通过这种方式进行构建,减少了装置中的管路,降低了成本。

[0022] 在本申请的一些实施方式中,液路控制单元包括:

[0023] 第一控制阀,控制所述第一液路的通断;

[0024] 第二控制阀,控制所述第二液路的通断;

[0025] 第三控制阀,控制所述第三液路的通断。

[0026] 在液路控制单元中,通过单独的三个控制阀完成对第一、第二、第三液路的通断的控制,更加简单方便。

[0027] 在本申请的一些实施方式中,由于第二控制阀和第三控制阀所控制的第二液路与第三液路均通向泵体及废液回收单元,所以第二液路和第三液路在沿其流向的下游靠近泵体及废液回收单元的末端可以共享一条管道。

[0028] 在本申请的一些实施方式中,存储单元包括多个试剂瓶,多个试剂瓶用于盛装不同试剂;液路控制单元还包括多个试剂控制阀,多个试剂控制阀与多个试剂瓶一一对应,用于控制多个试剂瓶与第一液路和第三液路的通断。

[0029] 在本申请的一些实施方式中,液路控制单元还包括试剂流通管路,多个试剂控制阀并联在试剂流通管路的一端,第一控制阀和第三控制阀并联在试剂流通管路的另一端。

[0030] 在本申请的一些实施方式中,多个试剂瓶包括缓冲液试剂瓶和纯水试剂瓶。其中,纯水包括但不限于蒸馏水、去离子水、RO水、超纯水等。

[0031] 在本申请的一些实施方式中,进样单元包括若干进样口,样液由进样口进入被测芯片的溶液腔反应。

[0032] 在本申请的一些实施方式中,进样单元包括多个进样口,不同类型的样液分别由不同的进样口进入被测芯片的溶液腔反应。

[0033] 在本申请的一些实施方式中,基因测序装置还包括驱动机构,驱动机构包括移动座,固定有被测芯片的固定单元位于移动座上,移动座带动被测芯片进行移动,从而提高测序的自动化程度。

[0034] 在本申请的一些实施方式中,驱动机构还包括支撑架、电动机和定位装置,移动座设置在支撑架上,电动机的转轴与移动座的连动装置连接,从而控制移动座在支撑架上的移动,定位装置对移动座在支撑架上的相对位置进行定位。

[0035] 在本申请的一些实施方式中,电动机为步进电机。

[0036] 在本申请的一些实施方式中,基因测序装置还包括加热器,加热器用于将被测芯

片维持在设定温度。设定温度是指受测芯片的溶液腔内测序反应正常进行所需的特定温度,通过控制温度,从而保证测序反应的稳定进行。

[0037] 在本申请的一些实施方式中,加热器置于固定单元下方,能够与受测芯片充分接触,有效维持反应温度,确保测序反应的高效进行。

[0038] 在本申请的一些实施方式中,基因测序装置还包括识别单元,用于识别试剂和/或受测芯片。

[0039] 在本申请的一些实施方式中,识别单元为扫码模块,具体可以是能够识别诸如二维码或条形码的扫码模块,通过对试剂和/或受测芯片上的识别码进行识别,进而传输到主板控制单元,确保整个测序流程的正常进行,避免人工读取过程中的失误。

[0040] 在本申请的一些实施方式中,识别单元具有USB或串口界面,设于基因测序装置的外表面。

[0041] 在本申请的一些实施方式中,控制主板单元为多层电路板,包含单片机、温度传感器控制电路、输入/输出界面、阀控制电路、温度控制电路、泵控制电路、直流电机控制电路和步进电机控制电路等。

[0042] 在本申请的一些实施方式中,温度传感器用于监测受测芯片内部的温度,确保加热器的温度维持处于正常状态。

[0043] 本申请还提供应用上述的基因测序装置的测序方法,包括在测序前进行以下测试:

[0044] 贴合度测试:检测受测芯片与固定单元之间的贴合程度;

[0045] 湿润及湿测:存储单元向溶液腔输出缓冲液进行润洗后,检测受测芯片的纳米孔是否被缓冲液填满;

[0046] 成膜及成膜测试:进样单元向溶液腔输入脂质样液后,再由存储单元向溶液腔输出缓冲液进行薄化冲洗,重复若干次,检测纳米孔表面是否形成脂质覆盖层;

[0047] 穿孔及穿孔测试:进样单元向溶液腔输入待检样液后,检测脂质覆盖层是否被穿孔并形成纳米孔。

[0048] 在本申请的一些实施方式中,完成并通过上述测序前的测试后,测序的具体方法为:由进样单元向溶液腔输入寡核苷酸样液后,检测纳米孔的电化学信号。

[0049] 在本申请的一些实施方式中,脂质样液为脂质的有机溶液。

[0050] 在本申请的一些实施方式中,脂质样液的有机溶剂包括高级脂肪烃,如碳原子数在8以上的饱和脂肪烃,进一步如碳原子在8~20的直链或支链烷烃,例如十三烷、十六烷等高碳烷烃和辛烷。

[0051] 在本申请的一些实施方式中,高碳烷烃和辛烷的体积比为1:(1~3)。

[0052] 在本申请的一些实施方式中,脂质选自二植酰磷脂酰胆碱、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰甲酯、二棕榈酰磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、鞘磷脂中的至少一种。

[0053] 在本申请的一些实施方式中,脂质样液中脂质的浓度为1~100mg/mL,进一步在5~50mg/mL、5~20mg/mL、约10mg/mL。

[0054] 在本申请的一些实施方式中,脂质样液中还包括胆固醇。

[0055] 在本申请的一些实施方式中,脂质样液中脂质和胆固醇的总浓度为1~100mg/mL。

- [0056] 在本申请的一些实施方式中,脂质和胆固醇的摩尔比约为1:1。
- [0057] 在本申请的一些实施方式中,缓冲液为4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)和氯盐的缓冲溶液。
- [0058] 在本申请的一些实施方式中,氯盐为氯化钾。
- [0059] 在本申请的一些实施方式中,HEPES和氯盐的摩尔比为1:(5~20)。
- [0060] 在本申请的一些实施方式中,缓冲液为0.3M KCl和0.02M HEPES (pH7.5)的混合液,脂质样液为10mg/mL的1,2-二-o-植烷基-sn-甘油-3-磷酸胆碱磷脂(DOPhPc)的十三烷和辛烷的等体积混合液。
- [0061] 在本申请的一些实施方式中,脂质样液为10mg/mL的1,2-二-o-植烷基-sn-甘油-3-磷酸胆碱磷脂(DOPhPc)的十六烷和辛烷的等体积混合液。
- [0062] 在本申请的一些实施方式中,脂质样液为10mg/mL的DOPhPc和胆固醇摩尔比1:1的十六烷和辛烷体积比1:3的混合液。
- [0063] 在本申请的一些实施方式中,缓冲液为0.15M KCl和0.02M HEPES (pH7.5)的混合液。
- [0064] 在本申请的一些实施方式中,寡核苷酸样液中的寡核苷酸为核苷酸类似物组成。
- [0065] 在本申请的一些实施方式中,贴合度测试通过检测固定单元与受测芯片之间的电信号来确定受测芯片与固定单元之间的贴合程度。
- [0066] 在本申请的一些实施方式中,固定单元中对应受测芯片的四个角落设置有弹性组件(例如弹簧),受测芯片与弹性组件对应的四个方位设置有针脚,可与控制主板上的对应插口实现电性连接,向控制主板传输电信号。当弹性组件下压的力量达到预定数值,即受测芯片与控制主板之间达到预设的贴合度,受测芯片向控制板传输电信号,控制主板检测到电信号可以正常读取;若电信号无法正常读取,则表示受测芯片与固定单元之间的贴合度出现问题。
- [0067] 在本申请的一些实施方式中,成膜测试中薄化冲洗包括第一覆盖层薄化、第二覆盖层薄化、第三覆盖层薄化和第四覆盖层薄化,在第四覆盖层薄化后检测样液覆盖层双侧之间的电容值,根据电容值的大小确定是否形成脂质覆盖层。其中,第一覆盖层薄化、第二覆盖层薄化、第三覆盖层薄化和第四覆盖层薄化的区别在于缓冲液的输入速度不同。
- [0068] 本申请的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出,部分将从下面的描述中变得明显,或通过本申请的实践了解到。

## 附图说明

- [0069] 图1是本申请的一个实施例中的基因测序装置的总体结构示意图。
- [0070] 图2是本申请的图1所示的基因测序装置的局部示意图。
- [0071] 图3至图4是应用本申请的基因测序装置进行测序的流程图。
- [0072] 附图标记:存储单元110、第一试剂瓶111、第二试剂瓶112、试剂瓶架113、固定单元120、受测芯片130、溶液腔131、溶液腔输入端131-1、溶液腔输出端131-2、第一进样口132-1、第二进样口132-2、第三进样口132-3、第一进样控制阀133-1、第二进样控制阀133-2、第三进样控制阀133-3、第一进样通道134-1、第二进样通道134-2、第三进样通道134-3、第四进样口135、芯片出口136、溶液腔输出控制阀137、溶液腔输出流道一段137-1、溶液腔输出

流道二段137-2、芯片输入输出直通控制阀138、芯片输入输出流道一段138-1、芯片输入输出流道二段138-2、试剂流道139、液路控制单元140、第一控制阀141、第二控制阀142、第三控制阀143、第一试剂控制阀144、第二试剂控制阀145、第一试剂输入通道146、第二试剂输入通道147、试剂流通管路148、第一液路151、第二液路152、第三液路153、泵体及废液回收单元160、泵体161、废液瓶162、泵体控制阀163、第四液路一段164-1、第四液路二段164-2、控制主板200、识别单元210、加热器220、电动机230、直流电机240、第一进样控制阀开关241、第二进样控制阀开关242、第三进样控制阀开关243、第四进样控制阀开关244、溶液腔输出控制阀开关245、驱动机构250、底盖310、后盖320、上盖330、前盖340、右盖350、个人电脑410、显示器420、键盘/鼠标430、路由器440、服务器450。

## 具体实施方式

[0073] 以下将结合实施例对本申请的构思及产生的技术效果进行清楚、完整地描述,以充分地理解本申请的目的、特征和效果。显然,所描述的实施例只是本申请的一部分实施例,而不是全部实施例,基于本申请的实施例,本领域的技术人员在不付出创造性劳动的前提下所获得的其他实施例,均属于本申请保护的范围。

[0074] 下面详细描述本申请的实施例,描述的实施例是示例性的,仅用于解释本申请,而不能理解为对本申请的限制。

[0075] 在本申请的描述中,若干的含义是一个以上,多个的含义是两个以上,大于、小于、超过等理解为不包括本数,以上、以下、以内等理解为包括本数。如果有描述到第一、第二只是用于区分技术特征为目的,而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量或者隐含指明所指示的技术特征的先后关系。

[0076] 本申请的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示意性实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本申请的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不一定指的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任何的一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。

[0077] 参照图1,本申请提供一种基因测序装置,该基因测序装置包括存储单元110、固定单元120、泵体及废液回收单元160、液路控制单元140和多个液路。存储单元110用于存储试剂。固定单元120用于固定受测芯片130,受测芯片130包括进样单元和溶液腔131,进样单元用于向溶液腔131中输入样液,溶液腔131提供样液进行测序反应的空间。泵体及回收单元160用于提供负压,从而使得进入液路的试剂、样液等在负压作用下流动,同时泵体及回收单元160还用于回收试剂、样液在流动、反应后产生的废液。多个液路包括第一液路151、第二液路152和第三液路153,其中,第一液路151用于将存储单元110内的试剂输送到溶液腔131,第二液路152用于将溶液腔131的出液输送到泵体及废液回收单元160,第三液路153用于将液路控制单元140内的试剂不经受测芯片120直接输送到泵体及废液回收单元160。可以理解的是,由于液路控制单元140控制第一液路151的通断,其中涉及多条管路,因此,通过第三液路153将这些内部的管路与泵体及废液回收单元160连接,避免后续清洗过程中由于路径过长导致液路控制单元140内可能存在的液体无法在负压作用下完全排出的问题。液路控制单元140用于控制第一液路151、第二液路152和第三液路153的通断,通断的含义



包括控制液路的连通和断开。可以理解的是,由于多个液路流动顺序的差异,液路控制单元140对多个液路通断的控制可以独立控制其中任一液路的通断而不影响其它液路。

[0078] 在其中一些具体的实施方式中,泵体及废液回收单元160包括泵体161、废液瓶162、泵体控制器和第四液路。泵体161用于为基因测序装置提供负压力,以使得进入液路的试剂、样液等在负压作用下按照预设的顺序流动。废液瓶162用于将流动到泵体及废液回收单元160中的、在流动及发生反应后所产生的废液收集。第四液路连接泵体161和废液瓶162,并与第二液路152和第三液路153相连接。泵体控制器控制第四液路的通断,从而能够调节泵体及废液回收单元160内的流向,这里的流向是指进入到泵体及废液回收单元160内的流体的流向,流体包括在预处理的准备阶段、实验过程中以及实验完成后的清洗时进入到泵体及废液回收单元160内的空气、试剂、样液、废液的流向,是直接在负压作用下被吸入到泵体161中或是进入到废液瓶162中。在其中一些具体的实施方式中,泵体控制器包括泵体控制阀163,泵体控制阀163设置在第四液路上,从而将第四液路分隔成泵体161和泵体控制阀163之间的第四液路一段164-1和第四液路二段164-2,第四液路一段164-1与第二液路152和第三液路153相连通。

[0079] 在其中一些具体的实施方式中,液路控制单元140包括第一控制阀141、第二控制阀142和第三控制阀143。第一控制阀141控制第一液路151的通断;当第一液路151连通时,存储单元110的试剂可以输送到溶液腔131,当第一液路151断开时,存储单元110的试剂无法输送到溶液腔131。第二控制阀142控制第二液路152的通断;当第二液路152连通时,溶液腔131的出液可以输送到泵体及废液回收单元160,当第二液路152断开时,溶液腔131的出液无法输送到泵体及废液回收单元160。第三控制阀143控制第三液路153的通断;当第三液路153连通时,存储单元110的试剂可以不经过受测芯片130而直接输送到泵体及废液回收单元160,当第三液路153断开时,存储单元110的试剂无法不经过受测芯片130而直接输送到泵体及废液回收单元160。在液路控制单元140中通过单独的三个控制阀完成对第一液路151、第二液路152和第三液路153的通断的控制,更加简单方便。在其中的一些具体实施方式中,由于第二控制阀142和第三控制阀143所控制的第二液路152与第三液路153均通向泵体及废液回收单元,所以第二液路152和第三液路153在沿其流向的下游靠近泵体及废液回收单元160的末端可以共享一条管道,也即第二控制阀142、第三控制阀143和泵体及废液回收单元160之间通过三叉流通管道连接,泵体及废液回收单元通过该三叉管道由第二控制阀142接入第二液路152与芯片出口136连接,由第三控制阀143接入到液路控制单元140的内部液路并以此与存储单元110连接。进一步在第二控制阀142、第三控制阀143和泵体控制阀163之间通过三叉流通管道连接。其中,下游是指以第一试剂瓶111或第二试剂瓶112为出发点,泵体及废液回收单元160为终点,试剂或样液在其中流向的下方。

[0080] 在其中一些具体的实施方式中,存储单元110包括多个试剂瓶,多个试剂瓶盛装不同试剂。同时,液路控制单元140还包括多个试剂控制阀,多个试剂控制阀与多个试剂瓶一一对应,用于控制多个试剂瓶与第一液路151和第三液路153的通断。在其中一些实施方式中,存储单元110包括第一试剂瓶111和第二试剂瓶112,第一试剂瓶111和第二试剂瓶112盛装不同的试剂,例如,在第一试剂瓶111中盛装缓冲液,在第二试剂瓶112中盛装纯水。缓冲液可以是任选能够用于受测芯片预洗的缓冲类型,在其中一些优选的实施方式中,缓冲液中包括氯离子和4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)。优选的,氯离子可以以氯化钾形式存在。进

一步,缓冲液中HEPES和氯盐的摩尔比为1:(5~20),例如,缓冲液为0.3M KCl和0.02M HEPES的混合液,0.15M KCl和0.02M HEPES (pH7.5)的混合液等。纯水可以是蒸馏水、去离子水、RO水、超纯水等其中至少一种。在其中一些实施方式中,液路控制单元140还包括第一试剂控制阀144和第二试剂控制阀145,第一试剂瓶111和第一试剂控制阀144之间通过第一试剂输入通道146连接,第二试剂瓶112和第二试剂控制阀145之间通过第二试剂输入通道147连接。在其中一些实施方式中,第一试剂控制阀144和第二试剂控制阀145之间通过单独的通道连接第一控制阀141和第三控制阀143,从而接入到第一液路151和第三液路153。在其中一些优选的实施方式中,液路控制单元还包括试剂流通管路148,第一试剂控制阀144和第二试剂控制阀145并联在试剂流通管路148的一端,第一控制阀141和第三控制阀143并联在试剂流通管路148的另一端。

[0081] 参考图1并结合图2,在其中一些实施方式中,基因测序装置还包括识别单元210、加热器220。识别单元210用于识别存储单元110中的试剂和/或受测芯片130。加热器220用于将受测芯片130维持在设定温度,其中,设定温度可以是指受测芯片130的溶液腔131内测序反应正常进行所需的特定温度,通过控制温度,从而保证测序反应的稳定进行。在其中一些具体的实施方式中,识别单元210为扫码模块,具体可以是能够识别诸如二维码或条形码的扫码模块,通过对试剂和/或受测芯片130上的识别码进行识别,确保整个测序流程的正常进行,避免人工读取过程中的失误。在其中一些实施方式中,存储单元110还包括试剂瓶架113,多个试剂瓶如第一试剂瓶111和第二试剂瓶112都安装在试剂瓶架113上。同时,识别单元210也可以安装在试剂瓶架113上。在其中一些具体的实施方式中,加热器220置于固定单元120下方,能够与受测芯片130充分接触,有效维持反应温度,确保测序反应的高效进行。

[0082] 在其中一些实施方式中,基因测序装置还包括驱动机构250,通过驱动机构250调节受测芯片130在基因测序装置中的相对运动,从而提高测序的自动化程度。在其中一些具体的实施方式中,驱动机构250包括移动座,固定有受测芯片130的固定单元120位于移动座上,移动座带动受测芯片130进行移动。在其中一些实施方式中,驱动机构250还包括电动机230,电动机230可以是步进电机。可以理解的是,为了进一步提高受测芯片130的自动定位和紧密贴合的目的,驱动机构250中还可以包括定位装置、传感器等。在其中一些具体的实施方式中,液路控制单元140可以安装在驱动机构250上,从而方便对液路的开关和流向的控制。

[0083] 在其中一些具体的实施方式中,基因测序装置还包括控制主板200,控制主板200接受在个人电脑410运行的测序程序命令,用于控制基因测序装置的实际运作。在其中一些实施方式中,控制主板200是一种多层电路板,并包含单片机、输入/输出界面、固定单元120、阀控制电路、真空泵控制电路、直流电机控制电路、电机控制电路、扫码模块控制电路与缓冲器等。固定单元120上设有探针,用来连接受测芯片130和控制主板200,并传输电信号以进行贴合度测试。驱动机构250受电动机230驱动以控制基因测序装置中的液路与直流电机240的移动,固定及紧密贴合受测芯片130和控制主板200。

[0084] 在其中一些实施方式中,基因测序装置的控制主板200透过USB2.0与USB3.0接口与个人电脑410连接,个人电脑410透过USB2.0接口外接的键盘/鼠标430,透过HDMI接口外接的显示器420,透过LAN网络接口与外部的路由器440连接,路由器440可再与外部的服务

器450连接。

[0085] 在其中一些具体的实施方式中,基因测序装置还包括基座300、底盖310、后盖320、上盖330、前盖340、右盖350,而其余的部件则安装在这些部件所限定出的空间内。具体的,基座300用于承载基因测序装置的零组件,包括控制主板200、泵体161、泵体控制器163和电动机230等。在其中一些实施方式中,废液瓶162安装在右盖350上,底盖310、后盖320、前盖340、右盖350和试剂瓶架113安装在基座330上,上盖330与后盖320、前盖340、右盖350和试剂瓶架113一起组装在一起。

[0086] 在其中一些具体的实施方式中,受测芯片130为一次性使用材料,用于检测基因样本或检体。在其中一些实施方式中,受测芯片130包括进样单元、溶液腔131,第四进样口135、芯片出口136。其中,进样单元包括进样口、进样控制阀、进样通道,在其中一些具体的实施方式中,进样单元包括依次设置的第一进样口132-1、第二进样口132-2、第三进样口132-3,三个进样口分别通过对应的第一进样控制阀133-1、第二进样控制阀133-2、第三进样控制阀133-3控制与对应的第一进样通道134-1、第二进样通道134-2、第三进样通道134-3之间的连通,第一进样通道134-1、第二进样通道134-2、第三进样通道134-3相互并联到溶液腔131的溶液腔输入端131-1。溶液腔131除了溶液腔输入端131-1之外,还包括与外界连通的溶液腔输出端131-2,常规的进样或进试剂的顺序为由溶液腔输入端131-1进入溶液腔131,随后通过溶液腔输出端131-2排出。第四进样口135(即VIN)和芯片出口136(即VOUT)之间包括经过溶液腔131的流路和不经溶液腔131的流路。不经溶液腔131的流路包括芯片输入输出流道,芯片输入输出流道由芯片输入输出直通控制阀138(VBPY控制阀)分隔为芯片输入输出流道一段138-1和芯片输入输出流道二段138-2。经过溶液腔131的流路由第四进样口135经试剂流道139通过溶液腔输入端131-1经过溶液腔131,在溶液腔输出端131-2通过溶液腔输出流道到达芯片出口136,溶液腔输出流道经溶液腔输出控制阀137分隔为溶液腔输出流道一段137-1和溶液腔输出流道二段137-2。第一液路151由第四进样口135接入受测芯片130的溶液腔131,第二液路152由芯片出口136接入受测芯片130的溶液腔131。在其中一些具体实施方式中,第一进样控制阀133-1、第二进样控制阀133-2、第三进样控制阀133-3、溶液腔输出控制阀137、芯片输入输出直通控制阀138由直流电机240中各自对应的第一进样控制阀开关241、第二进样控制阀开关242、第三进样控制阀开关243、第四进样控制阀开关244、溶液腔输出控制阀开关245来控制阀的开闭。

[0087] 本申请还提供应用上述的基因测序装置的测序方法,包括在测序前进行以下测试:

[0088] 贴合度测试:检测受测芯片130与固定单元120之间的贴合程度;

[0089] 湿润及湿测:存储单元110向溶液腔131输出缓冲液进行润洗后,检测受测芯片130的纳米孔是否被缓冲液填满;

[0090] 成膜及成膜测试:进样单元向溶液腔131输入脂质样液后,再由存储单元110向溶液腔131输出缓冲液进行薄化冲洗,重复若干次,检测纳米孔表面是否形成脂质覆盖层;

[0091] 穿孔及穿孔测试:进样单元向溶液腔输入待检样液后,检测脂质覆盖层是否被穿孔。

[0092] 在其中一些具体的实施方式中,完成并通过上述测序前的测试后,测序的具体方法为:由进样单元向溶液腔输入寡核苷酸样液后,检测纳米孔的电化学信号。

[0093] 在其中一些具体的实施方式中,脂质样液为脂质的有机溶液,其中,脂质样液的有机溶剂包括高级脂肪烃,如碳原子数在8以上的饱和脂肪烃,进一步如碳原子在8~20的直链或支链烷烃,例如十三烷和辛烷。优选的,十三烷和辛烷的体积比为1:(1~3)。在其中一些实施方式中,脂质选自二植酰磷脂酰胆碱、棕榈酰油酰磷脂酰胆碱、二油酰磷脂酰甲酯、二棕榈酰磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰丝氨酸、磷脂酸、磷脂酰肌醇、磷脂酰甘油、鞘磷脂中的至少一种。在其中一些实施方式中,脂质样液中脂质的浓度为1~100mg/mL,进一步在5~50mg/mL、5~20mg/mL、约10mg/mL。在其中一些实施方式中,脂质样液中还包括胆固醇,脂质样液中脂质和胆固醇的总浓度为1~100mg/mL,脂质和胆固醇的摩尔比约为1:1。在其中一些具体的实施方式中,缓冲液为4-羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)和氯盐的缓冲溶液,氯盐可以是氯化钾。优选的,HEPES和氯盐的摩尔比为1:(5~20)。在其中一些具体的实施方式中,缓冲液为0.3M KCl和0.02M HEPES (pH7.5)的混合液,脂质样液为10mg/mL的1,2-二-o-植烷基-sn-甘油-3-磷酸胆碱磷脂(DOPhPc)的十三烷和辛烷的等体积混合液;或者脂质样液为10mg/mL的1,2-二-o-植烷基-sn-甘油-3-磷酸胆碱磷脂(DOPhPc)的十六烷和辛烷的等体积混合液;或者脂质样液为10mg/mL的DOPhPc和胆固醇摩尔比1:1的十六烷和辛烷体积比1:3的混合液。在其中一些实施方式中,缓冲液为0.15MKCl和0.02M HEPES (pH7.5)的混合液。在其中一些实施方式中,寡核苷酸样液中的寡核苷酸为dNTP类似物组成。

[0094] 在其中一些具体的实施方式中,贴合度测试通过检测固定单元120与受测芯片130之间的电信号来确定受测芯片130与固定单元120之间的贴合程度。

[0095] 在其中一些具体的实施方式中,固定单元120中对应受测芯片130的四个角落设置有弹性组件(例如弹簧),受测芯片130与弹性组件对应的四个方位设置有针脚,可与控制主板200上的对应插口实现电性连接,向控制主板200传输电信号。当弹性组件下压的力量达到预定数值,即受测芯片130与控制主板200之间达到预设的贴合度,受测芯片130向控制主板200传输电信号,控制主板200检测到电信号可以正常读取;若电信号无法正常读取,则表示受测芯片130与固定单元120之间的贴合度出现问题。

[0096] 在本申请的一些实施方式中,成膜测试中薄化冲洗包括第一覆盖层薄化、第二覆盖层薄化、第三覆盖层薄化和第四覆盖层薄化,在第四覆盖层薄化后检测样液覆盖层双侧之间的电容值,根据电容值的大小确定是否形成脂质覆盖层。其中,第一覆盖层薄化、第二覆盖层薄化、第三覆盖层薄化和第四覆盖层薄化的区别在于缓冲液的输入速度不同。

[0097] 测序方法参考图3和图4,结合图1,进一步说明如下:

[0098] 参考图3,用户操作基因测序装置执行测序时,如果系统尚未开机,首先打开电源让装置先开机,系统开机时,会先自动执行包括加热器220、电动机230(步进电机)、直流电机240、泵体161(真空泵)、液路控制单元140、识别单元210(扫码模块)和泵体控制阀163等的初始化,然后等待个人电脑410连机,以便执行进一步的动作。

[0099] 个人电脑410连机以后,如果有需要安装新的试剂瓶的话,那么先把试剂瓶上的条形码通过扫码模块扫码后再安装到试剂瓶架113上相对应的试剂瓶位置上;接下来把受测芯片130上的条形码通过扫码模块扫码后再放置在固定单元120(受测芯片插座)上,然后透过键盘/鼠标430下指令给个人电脑410执行测序步骤,测序结束后,个人电脑410将测序结果透过显示器420显示出来,并把测序资料保存在电脑硬盘中,必要时还可以透过路由器

440把测序数据报告上传到服务器450做后续的数据分析或集中管理。测序结束后把受测芯片130从基因测序装置中取出,如果还要继续测序,就把新的受测芯片再放到基因测序装置上,否则退出测序程序,并关机结束操作。

[0100] 在本申请的一些实施方式中,参考图4,在测序开始前,首先会读取系统预存的电动机230(步进电机)校正参数,然后根据校正参数转动步进电机,然后读取受测芯片130上的相关参数,如果读取的参数正常,则代表受测芯片130通过与控制主板200的贴合度测试,否则受测芯片230便被判定为不良品,并结束测序步骤。

[0101] 参数的具体检测可以是如下方式:

[0102] 贴合度测试:在驱动机构250内移动座的四个角落设置弹性组件(例如弹簧),固定单元120的四个方位设置有针脚,可让受测芯片130与控制主板200实现电性连接,向控制主板200传输电信号。当移动座下压的距离达到预定数值时,即受测芯片130与控制主板200之间达到预设的贴合度,受测芯片130向控制主板200传输电信号,控制主板200检测到电信号可以正常读取。

[0103] 湿润及湿测:受测芯片130通过贴合度测试后,首先对受测芯片130执行湿测工作,在进行湿测前,要先把整个液路中的空气排掉,打开泵体161和对应的阀让缓冲液从第一试剂瓶111经由第一试剂输入通道146并通过第一试剂控制阀144、由试剂流通管路148通过第一控制阀141、沿第一液路151通过第四进样口135、由芯片输入输出流道一段138-1经芯片输入输出直通控制阀138和芯片输入输出流道二段138-2由芯片出口136沿第二液路152经过第二控制阀142(第三控制阀143处于关闭状态)、最后在第四液路一段164-1中进入泵体161,经过上述整个流通顺序从而让整个液路中排出空气、充满缓冲液,然后才执行湿测的工作。

[0104] 在执行湿测的工作时,首先打开泵体161和对应的阀让缓冲液从第一试剂瓶111经由第一试剂输入通道146并通过第一试剂控制阀144、由试剂流通管路148通过第一控制阀141、沿第一液路151通过第四进样口135进入受测芯片130、由试剂流道139通过溶液腔输入端131-1进入溶液腔131、通过溶液腔输出端131-2经由溶液腔输出流道一段137-1和溶液腔输出控制阀137以及溶液腔输出流道二段137-2、由芯片出口136沿第二液路152经过第二控制阀142(第三控制阀143处于关闭状态)、最后在第四液路一段164-1中进入泵体161,以便让缓冲液流过溶液腔,然后再执行湿测的动作,检测受测芯片130的溶液腔131中的纳米孔表面是否形成脂质覆盖层。如果通过湿测的话,则进入成膜的动作,否则继续添加缓冲液,再做一遍润湿工作,直到通过湿测为止。

[0105] 需要注意的是,在上述的湿润和湿测以及下面的测序准备等过程中,缓冲液、纯水和/或试剂会不断进入到泵体161中,泵体161如果满了或即将不足以进行下一个动作时,需要将泵体内的缓冲液、纯水和/或试剂先排到废液瓶162中。具体操作为,关闭液路控制单元140中的所有阀,打开泵体及废液回收单元的泵体控制阀163,泵体161中的液体沿第四液路一段164-1及第四液路二段164-2排出到废液瓶162中。

[0106] 通过湿测的受测芯片130在进行成膜动作前,首先要把成膜相关参数设置好。打开第一进样控制阀133-1、芯片出口136、第二控制阀142和泵体161等,让第一样液从第一进样口132-1经由第一进样通道134-1、溶液腔输入端131-1进入到受测芯片130的溶液腔131内。

[0107] 受测芯片130充填第一样液后,测序步骤继续进行薄化动作。测序程序首先打开

泵体161和相应的阀让缓冲液从缓冲液从第一试剂瓶111经由第一试剂输入通道146并通过第一试剂控制阀144、由试剂流通管路148通过第一控制阀141、沿第一液路151通过第四进样口135进入受测芯片130、由试剂流道139通过溶液腔输入端131-1进入溶液腔131、通过溶液腔输出端131-2经由溶液腔输出流道一段137-1和溶液腔输出控制阀137以及溶液腔输出流道二段137-2、由芯片出口136沿第二液路152经过第二控制阀142 (第三控制阀143处于关闭状态)、最后在第四液路一段164-1中进入泵体161,以便让缓冲液流过溶液腔131,对受测芯片130进行成膜薄化动作。成膜薄化动作可进行多次,之后测序程序才执行成膜测试的工作。可以理解的是,第一样液即为前文的脂质样液。

[0108] 如果通过成膜测试的话,则继续进样本的动作,以便运行穿孔动作,否则结束测试步骤。

[0109] 通过成膜测试后,测序程序打开第二进样控制阀133-2、芯片出口136、第二控制阀142和泵体161等,让第二样液从第二进样口132-2经由第二进样通道134-2、溶液腔输入端131-1进入到受测芯片130的溶液腔131内,然后关掉控制第二进样控制阀133-2的第二进样控制阀开关242以及控制芯片出口136和泵体161等,从而执行穿孔及穿孔测试,检测脂质覆盖层是否被穿孔并形成纳米孔。

[0110] 如果通过穿孔测试的话,则继续进第三样液的动作,以便运行纳米孔测序动作,否则结束测试步骤。具体而言,通过穿孔测试后,测序程序打开第三进样控制阀133-3、芯片出口136、第二控制阀142和泵体161等,让第三样液从第三进样口132-3经由第三进样通道134-3、溶液腔输入端131-1进入到受测芯片130的溶液腔131内,然后关掉控制第三进样控制阀133-3的第三进样控制阀开关243以及控制芯片出口136和泵体16等,以便执行随后的纳米孔基因测序动作。可以理解的是,第三样液即前文所述的寡核苷酸样液,其可以是单链核酸分子的标准品或待测品,可以通过任选的方式进行修饰以保证其具有合适的过孔速度,例如,由dNPP、dNMP等核苷酸类似物所形成的寡核苷酸样液。

[0111] 参照图1结合图2,基因测序工作结束以后,如果要清洗受测芯片130,首先打开泵体161和相应的阀,让纯水从第二试剂瓶112经由第二试剂输入通道147通过第二试剂控制阀145流过试剂流通管路148、经第一控制阀141流入第一液路151、经第四进样口135通过试剂流道139进入溶液腔131、随后通过溶液腔输出流道一段137-1和溶液腔输出流道二段137-2由芯片出口136进入第二液路152、通过第二控制阀142进入第四液路一段164-1到泵体161中,从而使得纯水流过溶液腔131,完成清洗受测芯片的动作。此时,如果还要继续做下一个测试,则把受测芯片130先退出基因测序仪,更换另一个受测芯片再重复执行测序步骤。

[0112] 而在基因测序仪关机前,需要对整个仪器进行清洗工作,并把仪器内的液体排空。此时先把第一液试剂瓶111从试剂瓶架113上取出,然后打开真空泵和相应的阀让残余的缓冲液经由第一试剂输入通道146并通过第一试剂控制阀144、由试剂流通管路148通过第一控制阀141、沿第一液路151通过第四进样口135、由芯片输入输出流道一段138-1经芯片输入输出直通控制阀138和芯片输入输出流道二段138-2由芯片出口136沿第二液路152经过第二控制阀142 (第三控制阀143处于关闭状态)、最后在第四液路一段164-1中进入泵体161,从而让液路中的缓冲液完全排空。随后打开第二试剂控制阀145让纯水从第二试剂瓶112经过第二试剂输入通道147并通过第二试剂控制阀145、由试剂流通管路148通过第一控

制阀141、沿第一液路151通过第四进样口135、由芯片输入输出流道一段138-1经芯片输入输出直通控制阀138和芯片输入输出流道二段138-2由芯片出口136沿第二液路152经过第二控制阀142(第三控制阀143处于关闭状态)、最后在第四液路一段164-1中进入泵体161,从而让整个液路被纯水清洗过。

[0113] 接着再把纯水试剂瓶从试剂瓶架上取出,然后打开泵体161和相应的阀让残余的纯水从第二试剂输入通道147并通过第二试剂控制阀145、由试剂流通管路148通过第一控制阀141、沿第一液路151通过第四进样口135、由芯片输入输出流道一段138-1经芯片输入输出直通控制阀138和芯片输入输出流道二段138-2由芯片出口136沿第二液路152经过第二控制阀142(第三控制阀143处于关闭状态)、最后在第四液路一段164-1中进入泵体161中,从而将整个液路中的纯水排空。最后打开第二试剂控制阀145以及第三控制阀143,让空气从第二试剂输入通道147并通过第二试剂控制阀145、由试剂流通管路148经第三控制阀143由第三液路153并最终通过泵体控制阀163进入泵体161中,从而清空整个液路控制单元140中的各条管路中可能存在的液体。在测序程序的最后把受测芯片130退出基因测序仪,然后才能关机结束所有测序工作。

[0114] 综合上述说明可以看出,本方案通过单独的液路控制单元对存储单元与受测芯片的第一液路,以及受测芯片与泵体及废液回收单元的第二液路进行控制,同时设置一条单独的液路控制单元与泵体及回收单元直接连接、不经受测芯片的第三液路,并通过液路控制单元对其进行控制,从而自动化完成芯片在测试前的预洗和测试完成后的清洗工作,相比于现有的基因测序装置具有更高的自动化程度,更大程度地减少了人工处理的操作,避免过多人工介入对检测精确性的影响,进一步降低了检测的技术要求。

[0115] 上面结合实施例对本申请作了详细说明,但是本申请不限于上述实施例,在所属技术领域普通技术人员所具备的知识范围内,还可以在不脱离本申请宗旨的前提下作出各种变化。此外,在不冲突的情况下,本申请的实施例及实施例中的特征可以相互组合。

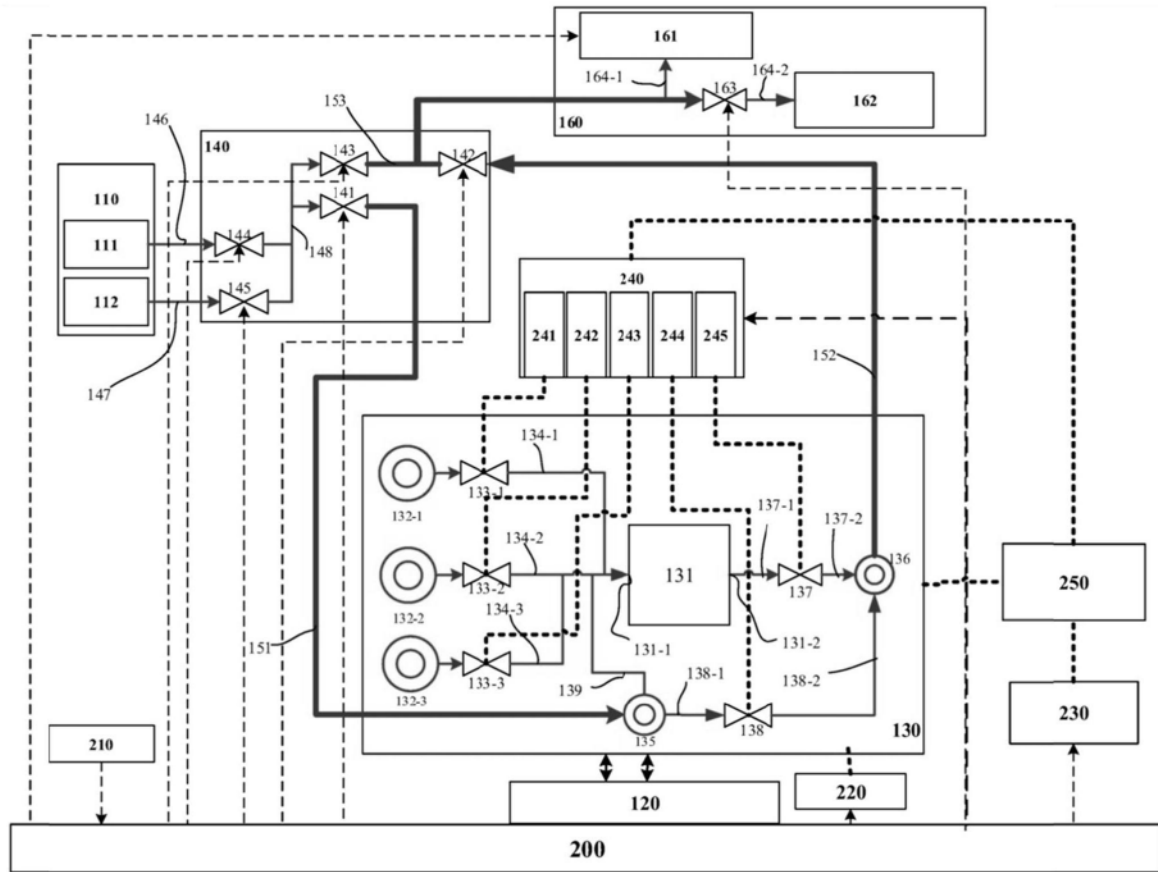


图1

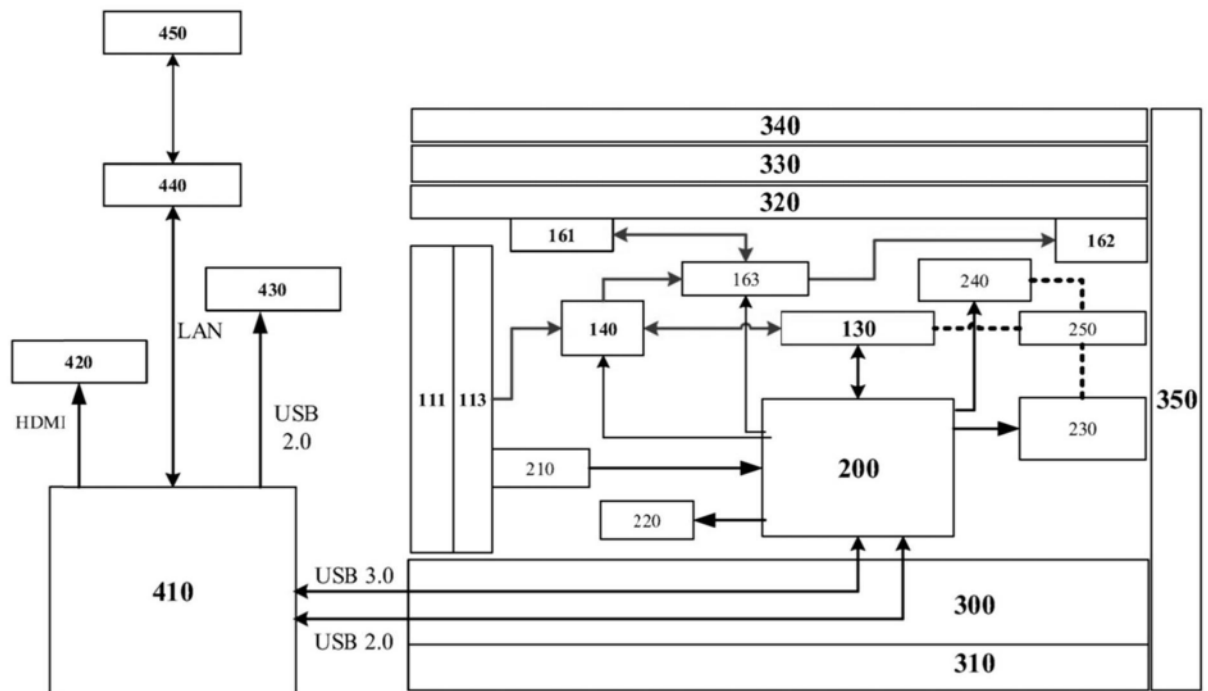


图2



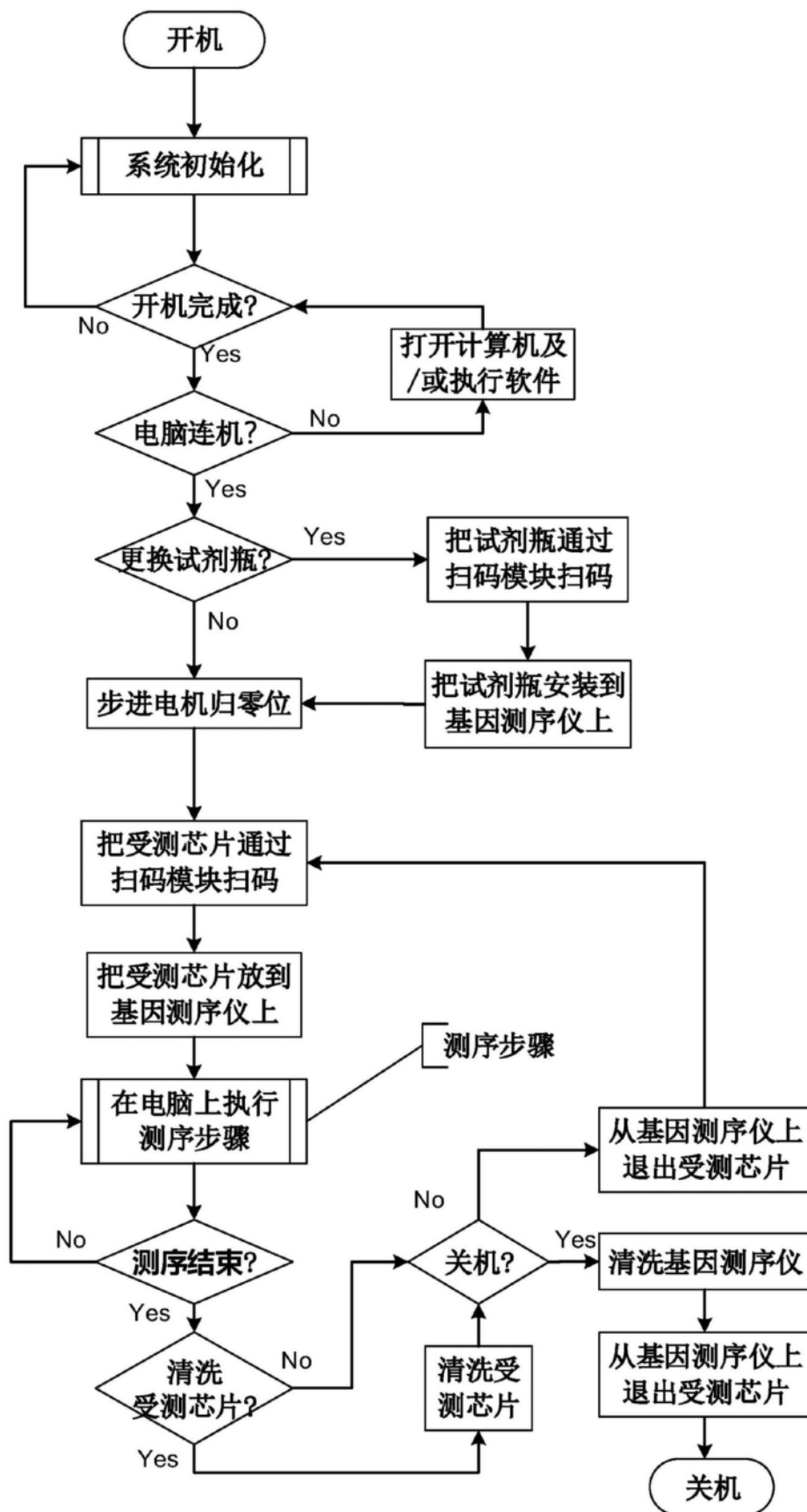


图3

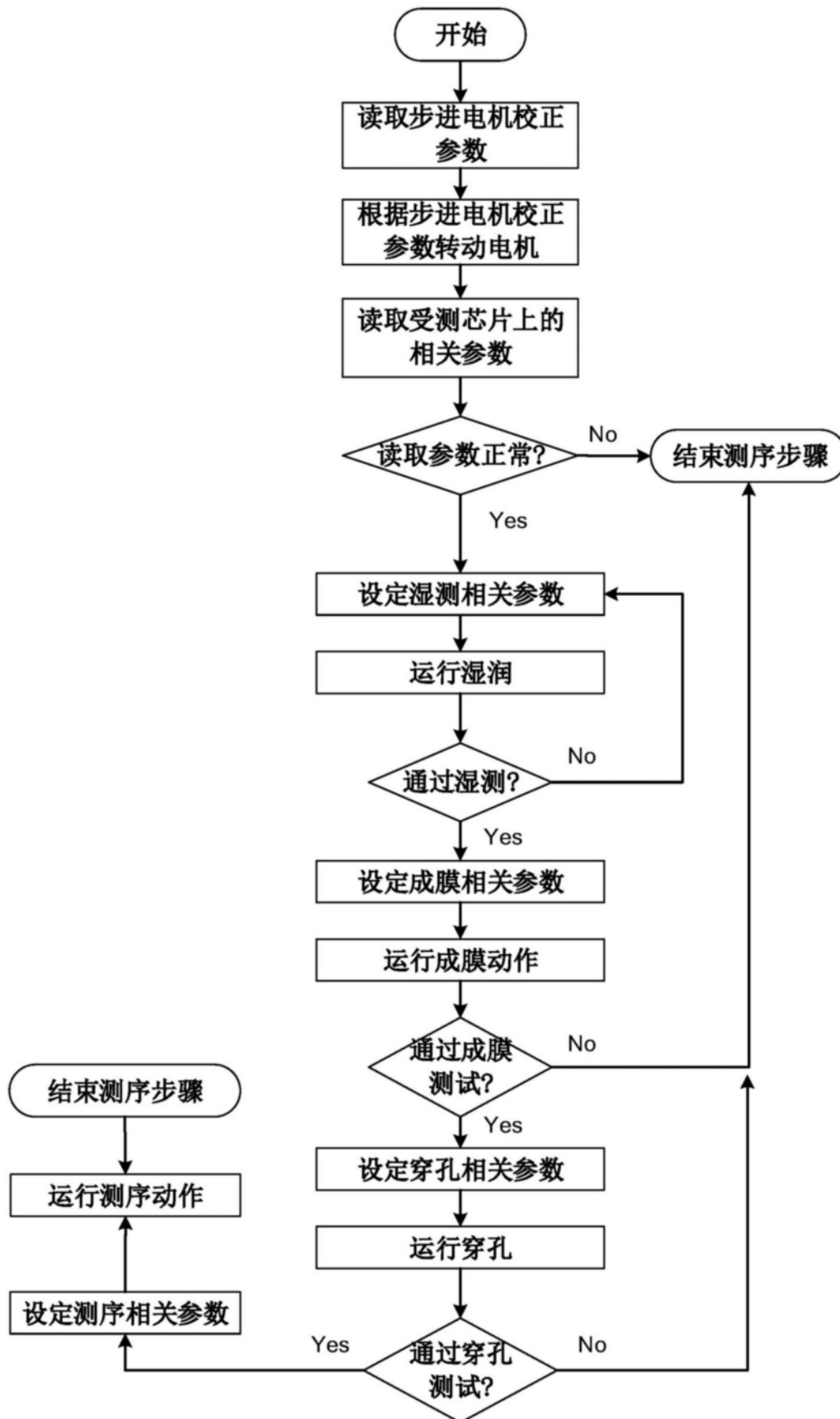


图4