



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109313926 B

(45) 授权公告日 2023. 06. 09

(21) 申请号 201780033121.8
 (22) 申请日 2017.05.26
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 109313926 A
 (43) 申请公布日 2019.02.05
 (30) 优先权数据
 62/342,731 2016.05.27 US
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日
 2018.11.28
 (86) PCT国际申请的申请数据
 PCT/US2017/034776 2017.05.26
 (87) PCT国际申请的公布数据
 W02017/205796 EN 2017.11.30
 (73) 专利权人 生命技术公司
 地址 美国加利福尼亚州
 (72) 发明人 奈弗蒂塔·苏米·马朱木达尔
 (74) 专利代理机构 北京世峰知识产权代理有限公司 11713
 专利代理师 卓霖 张春媛

(51) Int.Cl.
 G16B 45/00 (2019.01)
 (56) 对比文件
 CN 105556525 A, 2016.05.04
 CN 105073004 A, 2015.11.18
 CN 104968776 A, 2015.10.07
 CN 102630250 A, 2012.08.08
 CN 101872386 A, 2010.10.27
 CN 1940949 A, 2007.04.04
 CN 101004765 A, 2007.07.25
 US 2014282160 A1, 2014.09.18
 US 2011252353 A1, 2011.10.13
 US 2014236496 A1, 2014.08.21
 Ana Arribas-Gil等. Shape outlier detection and visualization for functional data: the outliergram. 《Biostatistics》. 2014, 第15卷(第4期), (续)

审查员 罗倩

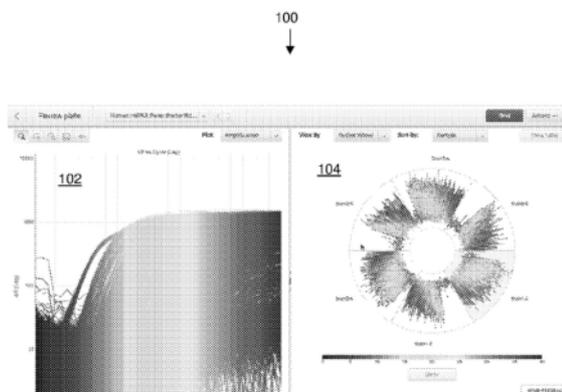
权利要求书3页 说明书12页 附图17页

(54) 发明名称
 用于生物数据的图形用户界面的方法和系统

(57) 摘要

本发明在一个示例性实施方案中提供了一种用于生成图形用户界面(GUI)的异常值轮(outlier wheel)数据可视化的计算机实现的方法。所述方法包括接收来自多个扩增反应的发射数据。所述方法进一步包括使用所述发射数据生成异常值轮数据可视化,所述异常值轮数据可视化包括多条线,其中包括在所述异常值轮数据可视化中的每条线表示来自所述多个扩增反应中的扩增反应的发射数据,并且每条线具有长度和视觉指示器。每条线的所述长度表示所述发射数据的荧光强度的增长,并且所述视觉指示器指示所述发射数据的关联循环数量。另外,每条线与

角位置相关联,使得所述多条线配置为圆形。所述方法包括将所述异常值轮数据可视化显示在GUI上。



CN 109313926 B

[接上页]

(56) 对比文件

K Lekadir等.Outlier detection and handling for robust 3-D active shape models search.《IEEE Transactions on

Medical Imaging》.2007,第26卷(第2期),
申世川.PPV、PRV和PCV-2三重PCR与PCV-2
LAMP检测方法的建立及初步应用.《中国优秀硕
士学位论文全文数据库农业科技辑》.2014,

1. 一种用于生成图形用户界面GUI的异常值轮数据可视化的计算机实现的方法,所述方法包括:

接收来自多个扩增反应的发射数据;

使用所述发射数据生成异常值轮数据可视化,所述异常值轮数据可视化包括多条线,其中每条线表示来自所述多个扩增反应中的扩增反应的发射数据,每条线具有长度和视觉指示器,其中每条线的所述长度表示所述发射数据的荧光强度的增长,并且所述视觉指示器指示所述发射数据的关联循环数量,其中每条线与角位置相关联,使得所述多条线被配置为圆形;以及

将所述异常值轮数据可视化显示在GUI上。

2. 根据权利要求1所述的计算机实现的方法,进一步包括:

使用荧光的发射数据与扩增循环数量生成扩增曲线图;以及

将所述扩增曲线图与所述异常值轮数据可视化一起显示在GUI上。

3. 根据权利要求1所述的计算机实现的方法,其中与每条线相关联的角位置基于关联的扩增反应在板中的位置。

4. 根据权利要求1所述的计算机实现的方法,其中与每条线相关联的角位置基于与所述线相关联的所述发射数据的特征。

5. 根据权利要求2所述的计算机实现的方法,进一步包括:

接收来自用户的对所述多条线的一部分的选择;以及

动态调整所述扩增曲线图,以显示与所述选择相对应的扩增曲线。

6. 根据权利要求1所述的计算机实现的方法,进一步包括:

接收对所述多个扩增反应的特征选择;以及

动态过滤所述异常值轮数据可视化,以包括满足所述特征选择的所述多条线。

7. 根据权利要求6所述的计算机实现的方法,其中所述特征选择选自由以下项组成的组:

子阵列、样本、扩增状态、靶标、Cq、端点Rn和扩增得分。

8. 一种用于生成图形用户界面GUI的异常值轮数据可视化的系统,所述系统包括:

存储器;和

处理器,所述处理器配置为:

接收来自多个扩增反应的发射数据;

使用所述发射数据生成异常值轮数据可视化,所述异常值轮数据可视化包括多条线,其中包括在所述异常值轮数据可视化中的每条线表示来自所述多个扩增反应中的扩增反应的发射数据,每条线具有长度和视觉指示器,其中每条线的所述长度表示所述发射数据的荧光强度的增长,并且所述视觉指示器指示所述发射数据的关联循环数量,其中每条线与角位置相关联,使得所述多条线被配置为圆形;并且

将所述异常值轮数据可视化显示在GUI上。

9. 根据权利要求8所述的系统,其中所述处理器进一步配置为:

使用荧光的发射数据与扩增循环数量生成扩增曲线图;并且

将所述扩增曲线图与所述异常值轮数据可视化一起显示在GUI上。

10. 根据权利要求8所述的系统,其中与每条线相关联的角位置基于关联的扩增反应在

板中的位置。

11. 根据权利要求8所述的系统,其中与每条线相关联的角位置基于与所述线相关联的所述发射数据的特征。

12. 根据权利要求9所述的系统,其中所述处理器进一步配置为:

接收来自用户的对所述多条线的一部分的选择;并且
动态调整所述扩增曲线图,以显示与所述选择相对应的扩增曲线。

13. 根据权利要求8所述的系统,其中所述处理器进一步配置为:

接收对所述多个扩增反应的特征选择;并且
动态过滤所述异常值轮数据可视化,以包括满足所述特征选择的所述多条线。

14. 根据权利要求13所述的系统,其中所述特征选择选自由以下项组成的组:

子阵列、样本、扩增状态、靶标、C_q、端点R_n和扩增得分。

15. 一种用于生成图形用户界面GUI的异常值轮数据可视化的计算机实现的方法,所述方法包括:

接收来自多个扩增反应的发射数据;

使用所述发射数据生成异常值轮数据可视化,所述异常值轮数据可视化包括多条线,其中每条线表示来自所述多个扩增反应中的扩增反应的发射数据,每条线具有长度和视觉指示器,其中每条线的所述长度表示所述发射数据的荧光强度的增长,并且所述视觉指示器指示所述发射数据的关联循环数量,其中所述线中的每一条沿从公共点出发的多条径向线的一条径向线设置;以及

将所述异常值轮数据可视化显示在GUI上。

16. 根据权利要求15所述的计算机实现的方法,进一步包括:

使用荧光的发射数据与扩增循环数量生成扩增曲线图;以及
将所述扩增曲线图与所述异常值轮数据可视化一起显示在GUI上。

17. 根据权利要求15所述的计算机实现的方法,其中与每条线相关联的角位置基于关联的扩增反应在板中的位置。

18. 根据权利要求15所述的计算机实现的方法,其中与每条线相关联的角位置基于与所述线相关联的所述发射数据的特征。

19. 根据权利要求16所述的计算机实现的方法,进一步包括:

接收来自用户的对所述多条线的一部分的选择;以及
动态调整所述扩增曲线图,以显示与所述选择相对应的扩增曲线。

20. 根据权利要求15所述的计算机实现的方法,进一步包括:

接收对所述多个扩增反应的特征选择;以及
动态过滤所述异常值轮数据可视化,以包括满足所述特征选择的所述多条线。

21. 根据权利要求20所述的计算机实现的方法,其中所述特征选择选自由以下项组成的组:

子阵列、样本、扩增状态、靶标、C_q、端点R_n和扩增得分。

22. 一种用于生成图形用户界面GUI的异常值轮数据可视化的系统,所述系统包括:

存储器;和

处理器,所述处理器配置为:

接收来自多个扩增反应的发射数据；

使用所述发射数据生成异常值轮数据可视化，所述异常值轮数据可视化包括多条线，其中包括在所述异常值轮数据可视化中的每条线表示来自所述多个扩增反应中的扩增反应的发射数据，每条线具有长度和视觉指示器，其中每条线的所述长度表示所述发射数据的荧光强度的增长，并且所述视觉指示器指示所述发射数据的关联循环数量，其中所述线中的每一条沿从公共点出发的多条径向线的一条径向线设置；并且

将所述异常值轮数据可视化显示在GUI上。

23. 根据权利要求22所述的系统，其中所述处理器进一步配置为：

使用荧光的发射数据与扩增循环数量生成扩增曲线图；并且

将所述扩增曲线图与所述异常值轮数据可视化一起显示在GUI上。

24. 根据权利要求22所述的系统，其中与每条线相关联的角位置基于关联的扩增反应在板中的位置。

25. 根据权利要求22所述的系统，其中与每条线相关联的角位置基于与所述线相关联的所述发射数据的特征。

26. 根据权利要求23所述的系统，其中所述处理器进一步配置为：

接收来自用户的对所述多条线的一部分的选择；并且

动态调整所述扩增曲线图，以显示与所述选择相对应的扩增曲线。

27. 根据权利要求22所述的系统，其中所述处理器进一步配置为：

接收对所述多个扩增反应的特征选择；并且

动态过滤所述异常值轮数据可视化，以包括满足所述特征选择的所述多条线。

28. 根据权利要求27所述的系统，其中所述特征选择选自由以下项组成的组：

子阵列、样本、扩增状态、靶标、C_q、端点R_n和扩增得分。

用于生物数据的图形用户界面的方法和系统

技术领域

[0001] 用于分析生物数据的常规系统包括被配置为获得生物数据的某种类型的设备或模态。然后,通常可通过某种形式的计算机应用或应用程序来采集和分析该数据。此外,在此类常规系统中,每种类型的数据需要不同的应用程序,要求用户在应用程序之间来回切换以查看不同类型的数据,使得交叉关联生物样本的不同数据类型具有挑战性(例如)。

[0002] 因此,应当清楚的是,在此类常规系统中,交叉关联数据、执行质量保证检查、检测数据中的模式、查看大量数据、提供流线型工作流程等能力有限。生物学研究通常涉及收集和比较各种生物数据集。虽然此类常规系统和应用程序已经使此类研究变得容易很多,但是上述限制要求用户手动比较各种类型的生物数据,并且由于此类系统限制,此类应用程序的全部潜力或希望无法得到充分发挥。

[0003] 例如,一位用户可能运行各种基于qPCR的实验来收集研究目标基因的不同类型生物数据,例如基因分型数据或基因表达数据。用户还可能运行测序实验。如果用户想要使用常规技术在这些不同类型的数据集中比较特定样本或靶标的的数据,那么用户通常需要在应用程序之间手动切换以找到相关数据(例如,相同样本,然后手动分析或比较这些数据集)。因此,组合并确认、执行详细分析、发现新的生物学联系以及理解应急模式主要由研究人员通过繁琐的手动工作流程完成。此类过程涉及无关的手动工作,容易出错,并且在当今信息泛滥的世界中受到限制。

[0004] 概要

[0005] 在一个示范性实施方案中,提供了一种用于生成图形用户界面(GUI)的异常值轮(outlier wheel)数据可视化的计算机实现的方法。该方法包括接收来自多个扩增反应的发射数据。该方法进一步包括使用发射数据生成异常值轮数据可视化,该异常值轮数据可视化包括多条线,其中包括在异常值轮数据可视化中的每条线表示来自所述多个扩增反应中的一个扩增反应的发射数据,并且每条线具有长度和视觉指示器。每条线的长度表示发射数据的荧光强度的增长,并且视觉指示器指示发射数据的相关联的循环数。另外,每条线与角位置相关联,使得所述多条线被配置为圆形或椭圆形,或者所述线中的每一条沿从公共点出发的多条径向线的一条径向线设置。该方法包括将异常值轮数据可视化显示在GUI上。

[0006] 在另一个示范性实施方案中,提供了一种用于生成图形用户界面(GUI)的异常值轮数据可视化的系统。该系统包括处理器和存储器。处理器被配置为:接收来自多个扩增反应的发射数据;使用发射数据生成异常值轮数据可视化,该异常值轮数据可视化包括多条线,其中包括在异常值轮数据可视化中的每条线表示来自所述多个扩增反应中的一个扩增反应的发射数据。每条线具有长度和视觉指示器。每条线的长度表示发射数据的荧光强度的增长,并且视觉指示器指示发射数据的相关联的循环数。每条线与角位置相关联,使得所述多条线被配置为圆形或椭圆形。在一些实施方案中,所述线中的每一条沿从公共点出发的多条径向线的一条径向线设置。例如,所述多条线可被配置为形成圆形或椭圆形拱。处理器被进一步被配置为将异常值轮数据可视化显示在GUI上。

[0007] 在另一个示例性实施方案中,提供了一种对基因分型数据进行归一化的计算机实现的方法。该方法包括接收来自一组发射数据,其中发射数据包括第一染料的强度和第二染料的强度。第一染料指示第一靶等位基因的存在,并且第二染料指示第二靶等位基因的存在。该方法进一步包括:通过对第一染料的强度对第二染料的强度作图,生成发射数据集的图;以及基于角比例因子对图中的发射数据进行归一化。

[0008] 在另一个示例性实施方案中,提供了一种用于对基因分型数据进行归一化的系统。该系统包括处理器和存储器。处理器被配置为接收一组发射数据,其中发射数据包括第一染料的强度和第二染料的强度。第一染料指示第一靶等位基因的存在,并且第二染料指示第二靶等位基因的存在。处理器被进一步配置为:通过对第一染料的强度对第二染料的强度作图,生成发射数据集的图;以及基于角比例因子对图中的发射数据进行归一化。

附图说明

[0009] 图1示出了根据本文所述的各种实施方案的GUI的示例性异常值轮数据可视化。

[0010] 图2示出了根据本文所述的各种实施方案的GUI的示例性异常值轮数据可视化内的数据选择。

[0011] 图3示出了根据本文所述的各种实施方案如何将扩增曲线转换为异常值轮构造。

[0012] 图4示出了根据本文所述的各种实施方案的异常值轮的视觉指示器,这些视觉指示器指示扩增曲线形状。

[0013] 图5示出了根据本文所述的各种实施方案的异常值轮中的数据的不同的可排序数据特征。

[0014] 图6示出了根据本文所述的各种实施方案的扩增曲线与对应的异常值轮数据可视化的同步。

[0015] 图7A-7C示出了根据本文所述的各种实施方案的异常值轮基于数据过滤的动态变化。

[0016] 图8示出了根据本文所述的各种实施方案的簇归一化的一个实例。

[0017] 图9A示出了根据本文所述的各种实施方案的簇归一化的示例性工作流程。

[0018] 图9B-9C示出了根据本文所述的各种实施方案的簇归一化的另一个实例。

[0019] 图10示出了根据本文所述的各种实施方案的簇归一化的另一个实例。

[0020] 图11示出了根据本文所述的各种实施方案的簇归一化的另一个实例。

[0021] 图12示出了根据本文所述的各种实施方案的簇归一化的另一个实例。

[0022] 图13示出了根据本文所述的各种实施方案使用簇归一化方法对准确度的改善。

[0023] 图14示出了根据本文所述的各种实施方案使用簇归一化方法对准确度的改善。

[0024] 图15示出了用于实现本文所述的各种实施方案的示例性计算系统。

[0025] 图16示出了根据本文所述各种实施方案的一个示例性分布式网络系统。

具体实施方式

[0026] 为了提供对各种实施方案的更透彻理解,以下描述阐述许多特定细节,例如特定配置、参数、实例等。应当认识到,此类描述并非旨在将所述实施方案限制为特定实施方式、配置等。并且描述也不一定提供实施方案的完整描述。因此,为了便于解释,可能在各种实

实施方案的描述中省略某些方面、特征、组件等。

[0027] 在本文所述的系统和方法中,用户可从多个设备或模态获得数据、分析数据、创建数据的多种可视化、触发数据可视化的各种交互功能、交叉关联数据、启动各种应用程序以查看、分析或操纵数据,所有这些操作均从单个平台和界面中实现。可采集的生物数据的类型的示例包括但不限于技术载体、生物分子载体以及被配置为利用这些载体的各种应用程序的输出数据。技术载体的示例可包括但不限于CE测序、NGS测序、qPCR、dPCR、熔解、微阵列以及它们的组合。生物分子载体的示例可包括但不限于DNA、RNA、蛋白质、miRNA等。基于这些载体产生输出数据的应用程序的示例可包括但不限于基因分型应用程序、基因表达应用程序、绝对定量应用程序、拷贝数变异(CNV)分析应用程序、单核苷酸多态性(SNP)阵列分析应用程序、高分辨率熔解(HRM)分析应用程序、存在-缺失分析应用程序等。因此,这些应用程序的输出也可以是生物数据,这些生物数据可与本文所述的系统和方法一起使用。可被视为生物数据的其他信息是元数据,诸如指示疾病信息或治疗效果的数据也可与本文所述的系统和方法一起使用。

[0028] 定量聚合酶链反应(qPCR)仪器或扩增仪允许在PCR过程的每个循环期间采集数据。可使用qPCR仪器内的光学系统在每个循环采集PCR数据,该光学系统可检测由连接到由qPCR仪器分析的每个核酸样本的一个或多个标记探针所发射的电磁辐射。在这些实例中,PCR数据包括每个样本在每个循环或与循环相关联的每个时间点的一个或多个标记探针强度值。

[0029] 本领域的普通技术人员应当了解,在热循环仪上执行PCR分析,该热循环仪具有用于通过多个热循环以便扩增靶核酸的各种方案。在本发明教示的各种实施方案中,针对扩增所执行的循环次数可在约20-40次循环之间。在本发明教示的各种实施方案中,针对扩增所执行的循环次数可大于40次循环。为扩增靶核酸,热循环仪可在特定循环时间执行PCR实验的第一热循环,该循环时间可与第一热循环数相关联。

[0030] 异常值轮数据可视化

[0031] 根据本文所述的各种实施方案,用于图形用户界面(GUI)的异常值数据可视化可用于以允许更明显地识别离群扩增数据的方式呈现生物数据。异常值轮也以允许高效过滤和直观深入挖掘信息的方式表示生物数据,这些信息可能在传统类型的数据可视化中并不明显。

[0032] 图1示出了根据本文所述的各种实施方案的示例性GUI 100,该示例性GUI包括异常值轮数据可视化104。图1示出多个扩增反应的生物学扩增数据的扩增曲线图102。所述多个扩增反应可包括来自一个生物样品的多次重复测定和/或来自多个生物样品的多次重复测定的扩增数据。扩增曲线图102对来自每个样品的荧光数据与扩增循环数作图。在扩增曲线图102中,各条扩增曲线可对应于各个扩增反应,诸如PCR仪的反应限制区域(例如,通孔、孔、微孔等等)内的反应。扩增曲线图102中的扩增曲线的数量使得难以从扩增曲线图102收集有用的数据。对于大量扩增反应,对数据作图产生拥挤的图,引起难以辨别各条扩增曲线或扩增曲线的子组的趋势或特征的问题。

[0033] 与扩增曲线图102一起显示的是根据本文所述的各种实施方案的异常值轮数据可视化104。异常值轮数据可视化104以不同方式显示来自扩增曲线图102的数据。因此,可更容易地辨别数据的不同特征。此外,异常值轮数据可视化104包括动态和交互功能,使得能

够高效地选择和过滤可视化数据。在另一个实施方案中,扩增曲线图102和异常值轮数据可视化104之间的交互协调提供了附加的数据视图,使用户能够进行趋势或模式检测。

[0034] 图2示出了根据本文所述的各种实施方案的GUI 100的示例性异常值轮数据可视化104内的数据选择。用户可能想要按样本类型和/或扩增状态对生物数据进行可视化。例如,扩增状态可包括未扩增、扩增或无结果。扩增状态可能之前已经由处理器确定。例如,来自扩增反应的PCR数据(例如,在预定数量的PCR循环中检测到的荧光)可能已经由处理器进行了分析,使得检测状态算法处理PCR数据以确定扩增状态。在该实施方案中,可实施任何合适的检测状态算法。

[0035] 在该实例中,来自生物样本的生物数据被选择为显示在扩增曲线图102和异常值轮数据可视化104中。在选择待显示的生物样本时,动态调整扩增曲线图102和异常值数据可视化104以显示与所选生物样本相关联的扩增曲线。

[0036] 图3示出了根据本文所述的各种实施方案如何能够将扩增曲线转换为异常值轮构造。在该例示的实施方案中,通过将扩增曲线投射到直线上并且布置在异常值轮周围来生成异常值数据可视化。可为每个扩增反应(例如,孔、通孔或数据点)分配唯一的角(α)。例如,将360度除以用扩增曲线的总数,以确定绘制在异常值轮上的每条扩增曲线的角度空间的步长大小。在一些实施方案中,可基于选择用于对轮排序的属性来确定圆上的扩增反应位置(例如,分配的角度)。在图1所示的实例中,异常值轮按样本类型布置。

[0037] 异常值轮数据可视化使用视觉指示器诸如颜色以及长度来表示扩增曲线数据。在例示的实施方案中,视觉指示器表示循环数,并且长度表示该循环的荧光强度增长。重新参见图1,扩增曲线图102中的每条扩增曲线对应于异常值轮数据可视化104中的一条线。在圆形异常值轮数据可视化104的每个角度,一条扩增曲线由特定长度(例如,与荧光信号成比例)的彩色线条表示。在图3中,扩增曲线302在异常值轮数据可视化306中显示为单个线条304。线条304表示与扩增曲线302相同的数据。在例示的实施方案中,线条的总长度表示所有扩增循环中荧光的总增长幅度。单个线条304的每种颜色对应于特定的扩增循环,并且每个彩色区段的长度表示对应的扩增循环中的增长。在其他实施方案中,其他线条特征诸如线条粗细和/或线条样式(例如,实线、虚线、点线、波浪线等)可表示例如扩增曲线/扩增反应的任何其他合适的变量、度量或值。例如,颜色、长度、粗细和/或线条样式中的任一种都可表示扩增循环、增长(例如,在扩增循环期间)、噪声值、检测到的荧光的二阶导数以及任何其他合适的值或特征。

[0038] 尽管已经使用描绘所述多条线的圆形描述了各种实施方案和附图,但是本领域的普通技术人员基于本公开和教导内容应当理解,所述多条线可被配置为任何其他合适的取向或形状。例如,所述多条线(例如,包括不同颜色的区段)可沿线条取向,该线条可具有水平、垂直或成角度的取向。在此类构造中,所述多条线可垂直于构造线并且/或者可按照类似于本文所示的圆形构造的方式围绕构造线进行分组。本领域的普通技术人员将易于理解,所述多条线可配置为其他合适的形状(例如,正方形、矩形、其他多边形等)。

[0039] 用户还可能希望按特定特征对数据进行排序。重新参见图2,用户能够在下拉框202中选择要排序的特征的类型。在图2所示的实例中,异常值轮数据构造104按扩增状态显示数据。在异常值轮204的一部分中,显示确定为无结果的扩增曲线。在异常值轮206的另一部分中,显示确定为未扩增的扩增曲线。

[0040] 在异常值轮数据构造104中显示排序数据的另一个实例在图5中示出。下拉框202示出了排序选项：子阵列、样本、靶标、扩增状态、定量循环(C_q)、终点运行和扩增分数。可根据从下拉框202中选择的排序选项对图5中所示的异常值轮数据(可类似于图2中所示)进行动态排序。例如,图5所示的下拉菜单中的列表可包括标记为“子阵列”的选择,选择此项将根据反应室位置(例如,在扩增底物诸如通孔板或包含孔的芯片内的位置)改变关于轮的生物数据的排序。类似地,下拉菜单可以包括标记为“定量循环”的另一个选择,选择此项将根据定量循环改变关于轮的生物数据的排序。下拉菜单还可包括标记为“靶标”的另一个选择,选择此项将根据特定靶标(例如,靶核酸)对生物数据进行排序。图1和图7示出了按样本排序的异常值轮数据构造104。

[0041] 图4示出了根据本文所述的各种实施方案的异常值轮的视觉指示器,这些视觉指示器各自指示扩增曲线形状。异常值轮数据可视化404的视觉指示器指示扩增曲线图402中扩增曲线的形状。例如,由于视觉指示器诸如颜色对应于循环数,因此异常值轮数据可视化404中的颜色可指示反应在早期扩增循环还是在后期扩增循环中得到扩增。

[0042] 图6示出了根据本文所述的各种实施方案的扩增曲线图602与对应的GUI 600的异常值轮数据可视化604的同步。在该实例中,用户选择异常值轮数据可视化604中的生物数据606的一部分。在用户选择部分606时,扩增曲线图602动态调整以突出显示对应于来自异常值轮数据可视化604中的部分606的生物数据的扩增曲线。例如,对应的扩增曲线可显示为彩色,而剩余的扩增曲线(非对应于来自部分606的数据)显示为灰度,其亮度降低、或具有不同的阴影或不同的颜色组。在另一个实例中,对应的扩增曲线可显示在扩增曲线图602的前景,而剩余的扩增曲线被推送至背景。在另一个实例中,扩增曲线图602可动态调整以仅显示对应于来自部分606的生物数据的扩增曲线。

[0043] 图7A-7C示出了根据本文所述的各种实施方案基于数据过滤动态和同步改变异常值轮数据可视化704和扩增曲线图702的实例。在一些实施方案中,异常值轮数据可视化704可对应于应用过滤器后的异常值轮数据可视化604。例如,可选择异常值轮数据可视化604的部分606,使得异常值轮被过滤为仅显示来自部分606的数据。在该实例中,来自所选部分606的数据分布在异常值轮数据可视化704的约360°。此类过滤选择可通过选择部分606作为特征过滤器来完成,例如通过双击异常值轮的该部分和/或拖动有关数据的光标以定义待选择的角度范围。在该实例中,按扩增无结果状态或所选角度范围(对应于部分606的特征)来过滤异常值轮数据可视化704。一旦过滤完成,即可根据各种数据特征对异常值轮数据可视化704中显示的生物数据进行排序,如参考图5和下拉框202所述。

[0044] 图7B-7C示出了过滤异常值轮数据可视化的另一个实施方案。在图7B中,异常值轮数据可视化704中的生物数据按扩增状态排序。部分706对应于具有无结果扩增状态的生物数据。可选择部分706作为异常值轮数据可视化704的特征过滤器。在图7C中,已根据部分706对异常值轮数据可视化704中的生物数据进行了过滤,即筛选出具有无结果扩增状态的生物数据。过滤器指示器708显示应用于异常值轮数据可视化704的一个或多个过滤器的状态指示。在过滤后,按样品对异常值轮数据可视化704进行排序,如图7C中所示。

[0045] 一旦应用了过滤器,即可选择过滤的异常值轮的另外的部分作为过滤器以进一步调整所显示的数据。例如,异常值轮数据可视化704的部分710对应于来自样品5的生物数据。可选择部分710作为特征过滤器,然后筛选异常值轮数据可视化704中具有无结果扩增

状态的生物数据和来自样品5的数据。在该实例中,对应于按样品进行过滤的过滤器指示器邻近过滤器指示器708显示。在将两个过滤器应用于异常值数据可视化704后,可根据各种数据特征对过滤后的数据进行排序(如参考图5和下拉框202所述),并且可选择更多过滤器以继续调整显示在异常值轮中的数据。

[0046] 此外,应当认识到,数据选择和过滤不仅在扩增曲线702和异常值数据可视化704中同步进行,而且还可动态地改变显示在标准孔表中的数据,该数据识别每个样本以及孔板中对应的位置。在一些实施方案中,选择异常值轮数据可视化704中显示的生物数据的一部分将改变扩增曲线图702,以仅显示所选的对应的生物数据,并且进一步仅在对应的孔表中显示所选的对应的数据。

[0047] 簇归一化

[0048] 在基因分型应用中,将来自不同等位基因靶的扩增数据绘制在一起以鉴别不同的等位基因靶。这种类型的图被称为等位基因鉴别图。等位基因鉴别图指示哪些样本仅包括第一等位基因、仅包括第二等位基因、同时包括第一等位基因和第二等位基因或者不包括等位基因。然而,在将来自其他底物(例如,微量滴定板、样本卡、样本板、样本芯片等等)的样本组合时,已知这些基因分型簇位置在荧光空间中发生偏移,导致所得的基因分型簇分散性增加。这可能导致覆盖历史数据的问题,可能例如限制历史数据的使用。

[0049] 根据本文所述的各种实施方案,对基因分型数据进行归一化,以改善处理器比较不同组的基因分型的能力。由于一些物理过程不影响所分析的生物学特征,因此基因分型数据可在等位基因鉴别图中经过一定的转化。该物理过程可包括运行间变异、批次间变异(大量消耗品、试剂和/或分析剂)、仪器间变异以及其他合适的变异。根据各种实施方案,逆变换可校正这种影响。

[0050] 在一个实施方案中,簇归一化包括选择两个基因分型数据集之间的锚定点。例如,可从第一底物产生第一数据集,并且可从第二底物产生第二数据集。可将单个变换应用于第一数据集的x轴和y轴上的所有点,以对齐锚定点。根据一个实施方案,基因分型数据可仅在角度上被归一化。在另一个实施方案中,基因分型数据可在角度和幅值上被归一化。在另一个实施方案中,锚可旋转到目标底物和参考底物之间最常见的簇的中心。在另一个实施方案中,确定最密集的区域并且将锚旋转到该点。在这些实例中,给定数据集的锚旋转到所确定的点包括对给定数据集的x轴和y轴上的所有数据点执行相同的旋转。

[0051] 图8示出了根据本文所述的各种实施方案的簇归一化的一个实例。图802示出了包括多个数据集的原始等位基因鉴别图。图804示出了根据本文所述的各种实施方案的角度按角度进行归一化的图802。图806示出了根据本文所述的各种实施方案的角度按角度和幅值两者进行归一化的图802。

[0052] 图9A示出了根据本文所述的各种实施方案的簇归一化的示例性工作流程。该方法从步骤902开始,使用包括在正在比较的多个数据集集中的数据找到荧光限值。在一些实施方案中,数据集可包括来自多个底物的扩增数据,所述多个底物包括多个反应室(例如,包括孔、微孔或通孔的板或芯片)。例如,反应室中可包含试剂,诸如一种或多种靶核酸和用于扩增分析的试剂。当所述多个底物经受热循环时,反应室发射荧光,该荧光指示一种或多种靶核酸的扩增。在一些实施方案中,用于扩增分析的试剂可包括多种染料,诸如VIC™和FAM®,其中第一染料指示第一靶标的扩增,第二染料指示第二靶标的扩增。

[0053] 在一些实施方案中,从所述多个底物接收的发射数据集可包括第一染料的荧光数据(强度)和第二染料的荧光数据(强度)。第一染料可指示第一靶等位基因的存在,并且第二染料可指示第二靶等位基因的存在。通过对第一染料的强度对第二染料的所述强度作图,可生成发射数据集的图。图8示出了使用与由此类发射数据产生的两个靶等位基因相关联的两种染料的荧光值的图。

[0054] 在一个实施方案中,可基于两种染料的荧光值生成 5×5 网格。例如,可从所述多个数据集中确定第一染料的最小荧光值和最大荧光值(或强度)以及第二染料的最小荧光值和最大荧光值。对于各种染料,可将这些最小值和最大值分成5个箱或组,使得形成 5×5 网格。例如,对于作图的染料中的每一者,基于所确定的5个箱或组的值,可将 5×5 网格叠加到图802上。在其它实施方案中,可实施 $M \times N$ 网格,其中M和N可包括任何合适的值。例如,给定数据点的分布或数据点的预测分布(例如,基于多个靶标或分析设计),数据点的密度或数据点的预测密度以及图的其他属性或预测属性、网格的其他合适的尺寸可改善所执行的归一化。

[0055] 在步骤904中,对于每个底物,计算 5×5 网格中每个网格内的点的频率。例如,对于多个底物中的每一个(对于从所述多个底物中的每一个检测到的荧光数据),可计算 5×5 网格中每个网格内的点的频率。在步骤906中,选择随机底物上具有最高密度的数据点的 5×5 网格中的网格。例如,可选择具有从随机底物生成的最大数量的数据点的 5×5 网格中的网格。所选网格可以被称为锚定网格。在步骤908中,对于所选网格,计算每个底物的标准偏差。例如,对于多个基板中的每一个(对于从多个基板中的每一个检测到的荧光数据),可计算所选网格内的数据点的标准偏差。

[0056] 在步骤910中,选择所选网格中具有最小数据标准偏差的底物作为参考底物。在步骤912中,选择参考底物的第95百分位信号作为比例因子。在一些实施方案中,比例因子可与旋转一起实施以对数据集进行归一化。在实施时,可利用第95百分位信号(例如,检测到的荧光水平)作为比例因子。对于剩余底物中的每一者(除参考底物以外),在步骤914中,施加一系列旋转,并且在一些实施方案中,施加步骤912中所确定的比例因子。例如,程序可基于旋转角度(θ)的范围对来自所选网格中的目标底物的数据进行迭代变换,这些迭代包括在每次变换时逐步改变旋转角度。在步骤916中,识别属于目标底物和参考底物的锚定网格的数据点。在步骤918中,使用在步骤916中识别的数据计算总标准偏差。例如,对于使用逐步改变的旋转角度的每次迭代,可计算所识别的数据点的标准偏差。最后,在步骤920中,选择产生最小标准偏差的旋转角度(θ)。

[0057] 在一些实施方案中,预定的锚点可用作数据变换的参考点而不是所选的锚定网格。例如,基于多个输入,诸如用于扩增的分析、仪器、试剂、染料以及任何其他合适的输入,可预先确定用于数据变换的锚定点。在一些实施方案中,可使用预测的荧光值范围来确定预定的锚定点。在该实例中,预定的锚定点可独立于所生成的数据集,从而可减小多个实验之间所选变换的变异。

[0058] 在一些实施方案中,所得的数据点的变换可由下列公式表示: $X_{\text{归一化}} = TM \times X_{\text{原始}}$;并且 $Y_{\text{归一化}} = TM \times Y_{\text{原始}}$ 。变换(TM)可由公式 $TM = \text{信号比例因子} \times [(\cos(\theta) - \sin(\theta)); (\sin(\theta) \cos(\theta))]$ 来表示。在实施比例因子的实施方案中,该因子可由下列公式表示:信号比例因子 = 目标底物信号强度的前95百分位/目标底物信号强度的前95百分位。

[0059] 图9B-9C示出了对应于图9A中所述的示例性工作流程的簇归一化的实例。在例示的实例中,产生来自两个底物的两种染料的荧光数据,并显示对应的簇922和924。在归一化之前,由于检测到的扩增数据的差异,簇被标记为不同的等位基因,如图9B所示。在使用图9A所述的工作流程进行归一化之后,对来自簇924的数据进行变换(例如,使用所选的旋转和比例因子)并且得到数据簇926。如图9B所示,在归一化之后,簇922和926被标记为相同的等位基因。

[0060] 图10、图11和图12示出了根据本文所述的各种实施方案的簇归一化的附加实例。参考图10,曲线图1002示出了包括多个数据集的原始等位基因鉴别图。曲线图1004示出了根据本文所述的各种实施方案的角度按角度进行归一化的曲线图1002。曲线图1006示出了根据本文所述的各种实施方案的角度按角度和幅值(比例因子)两者进行归一化的曲线图1002。

[0061] 曲线图1004中的最左侧曲线示出了归一化,该归一化使用所选的角度(例如,无比例因子)变换数据,并且在执行归一化时实施用户所选的参考底物和数据调用。例如,与基于标准偏差选择底物(如图9A中所述)相反,该归一化可基于用户选择的参考底物。此外,与确定锚定网格(如图9A中所述)相反,在确定用于变换的锚定点时可实施自动化数据调用。例如,可基于自动化数据调用来识别簇,并且所识别的簇的中心可用作变换的锚定点。曲线图1004中的中间曲线示出了归一化,该归一化使用所选的角度(例如,无比例因子)变换数据并且实施用户所选的参考底物,但是不实施数据调用。曲线图1004中的最右侧曲线示出了归一化,该归一化使用所选的角度(例如,无比例因子)变换数据并且基于标准偏差实施所选的参考底物,但是不实施数据调用。

[0062] 曲线图1006中的最左侧曲线示出了归一化,该归一化使用所选的角度和比例因子变换数据,并且在执行归一化时实施用户所选的参考底物和数据调用。曲线图1006中的中间曲线示出了归一化,该归一化使用所选的角度和比例因子变换数据并且实施用户所选的参考底物,但是不实施数据调用。曲线图1006中的最右侧曲线示出了归一化,该归一化使用所选的角度和比例因子变换数据并且基于标准偏差实施所选的参考底物,但是不实施数据调用。

[0063] 参考图11,曲线图1102示出了包括多个数据集的原始等位基因鉴别图。曲线图1104示出了根据本文所述的各种实施方案的角度按角度进行归一化的曲线图1102。曲线图1106示出了根据本文所述的各种实施方案的角度按角度和幅值(比例因子)两者进行归一化的曲线图1102。对曲线图1104和1106中最左侧、中间和最右侧的曲线所实施的归一化技术对应于参考曲线图1004和1006中的最左侧、中间和最右侧的曲线所述的归一化技术。

[0064] 参考图12,曲线图1202示出了包括多个数据集的原始等位基因鉴别图。曲线图1204示出了根据本文所述的各种实施方案的角度按角度进行归一化的曲线图1202。曲线图1206示出了根据本文所述的各种实施方案的角度按角度和幅值两者进行归一化的曲线图1202。对曲线图1204和1206中最左侧、中间和最右侧的曲线所实施的归一化技术对应于参考曲线图1004和1006中的最左侧、中间和最右侧的曲线所述的归一化技术。

[0065] 为评估簇归一化等位基因鉴别图相比于原始簇归一化等位基因鉴别图的改进,对标准偏差、检出率、检出准确度进行比较。

[0066] 簇的标准偏差由下式确定:

$$[0067] \quad \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \|z_i - c\|^2}$$

$$[0068] \quad \|z_i - c\|^2 = (x_i - c_x)^2 + (y_i - c_y)^2$$

$$[0069] \quad c = (c_x, c_y)$$

[0070] 在上面的公式中, x 和 y 对应于不同荧光标记数据的荧光值(例如, VIC™和 FAM®染料值), c 对应于计算其标准偏差的网格的中心, 并且 n 对应于网格内数据点的数量。

[0071] 检出率[UND=Conf.<95%]由下式确定:

$$[0072] \quad = (\#HETS + \#HOMO2 + \#HOMO1) / \#TOTAL$$

[0073] 例如, 检出率可基于杂合数据调用、第一类纯合数据调用和第二类纯合数据调用的总和来计算, 其中将总和除以数据点的总数(包括其他检出, 诸如无扩增、无效和无结果检出)。准确度与基于每个底物检出的检出一致性有关。

[0074] 图13显示了数据集的百分比, 其示出改善的准确度, 其中

[0075] RCA: +用户选择的参考底物+自动化数据调用(仅角度)

[0076] RCAA: +用户选择的参考底物+自动化数据调用(角度与幅值或比例因子)

[0077] RA: +用户选择的参考底物(仅角度), 无自动化数据调用

[0078] RAA: +用户选择的参考底物(角度与幅值或比例因子), 无自动化数据调用

[0079] 答: (仅角度), 无用户选择的参考底物, 无自动化数据调用

[0080] AA: (角度与幅值或比例因子), 无用户选择的参考底物, 无自动化数据调用

[0081] 在该实例中对准确度的评估是基于从用于分析的单一底物所获得的自动化检出。假设不存在覆盖许多数据集的噪声, 簇之间具有足够高的分离度以实现准确检出。标记为“相同”的条的长度表示对于不同归一化方案中的每一者, 其中归一化后的多底物检出和单一底物检出之间的一致性与未经归一化的多底物检出和单一底物检出之间的一致性相同的情况的数量。换句话说讲, “相同”条表示其中检出准确度没有提高, 但也没有因归一化而变差的情况。“改进”条表示归一化后的多底物检出和单一底物检出之间的一致性优于未归一化的多底物检出和单一底物检出之间的一致性的情况。图14示出了其中扩增状态检出得到改善、保持不变或变差的情况的数量, 按检出准确度的百分比变化进行分级。

[0082] 图15是示出根据一个示例实施方案配置的示例系统1500的图。在系统1500中, 可配置一个或多个服务器1522以运行分析应用程序, 这些分析应用程序用于分析由一个或多个设备或模态1540产生的数据集。包括在数据集中的数据可存储在一个或多个存储设备1550中。一旦数据集被上传到服务器1522, 则服务器1522上运行的多个应用程序可用于从任意地方操纵、分析和显示数据集。例如, 本地客户端设备1530可用于例如通过集线器或路由器1526来访问服务器1522。同时, 可通过远程客户端设备1502或远程客户端服务器1512远程访问数据, 其中远程客户端设备1502与服务器1522连接, 例如经由网关/集线器/隧道-服务器/等1510实现连接, 其本身经由某种因特网服务提供商(ISP)连接1510连接至互联网1508, 并且其中远程客户端服务器1512与服务器1522连接, 例如经由因特网1508和经由ISP连接1514实现连接。

[0083] 还应当指出的是, 设备1540可直接与服务器1522连接, 例如通过互联网实现连接。在此类实施方案中, 采集应用程序和功能可驻留在服务器1522上、设备1540上或两者。在其

他实施方案中,设备1540可与客户端设备1502或1512连接。在此类实施方案中,采集应用程序和功能可驻留在客户端设备1502或1512、设备1540或两者上。

[0084] 客户端设备1502、1512和1530可为可用于访问服务器1522的任何类型的计算设备。因此,这些设备可为膝上型计算机、台式计算机或掌上计算机、终端、移动计算设备诸如智能电话或平板电脑等。服务器1522可包括一个或多个处理器、服务器、路由器、协处理器、用户接口等,无论协同定位还是位于不同位置。简而言之,服务器1522可包括执行本文所述的功能所需的所有资源,包括硬件和软件。下面参考图3描述了可用于实施如图15所示的部件的计算机系统和资源的更详细的描述。

[0085] 所属领域的技术人员将认识到,各种实施例的操作可以按需要使用硬件、软件、固件或其组合来实施。举例来说,可以在软件、固件或硬连线逻辑的控制下使用处理器或其它数字电路执行一些处理。(本文的术语“逻辑”是指如所属领域的技术人员所公认的用以执行所阐述功能的固定硬件、可编程逻辑和/或其适当组合。)软件和固件可存储在非暂态计算机可读介质上。如所属领域的一般技术人员所熟知,可以使用模拟电路来实施一些其它处理。另外,在本发明的实施例中可以采用存储器或其它存储装置以及通信组件。

[0086] 图15是示出根据各种实施方案的计算机系统1500的框图,该计算机系统可用于执行处理功能,并且实现本文所述的系统的各种部件或子系统。例如,系统1500可包括设备1640、客户端设备1602、1612或1630、服务器1622等中的全部或一部分。计算系统1600可包括一个或多个处理器,例如处理器1604。例如,处理器1604可使用通用或专用处理引擎,诸如微处理器、控制器或其他控制逻辑部件来实现。在本实例中,处理器1604连接至一条总线1602或其他通信媒介。

[0087] 此外,应当理解,图15的计算系统1500可以体现为若干形式中的任一者,例如机架式计算机、大型主机、超级计算机、服务器、客户端、桌上型计算机、膝上型计算机、平板计算机、手持式计算装置(例如,PDA、蜂窝电话、智能电话、掌上电脑等)、群集栅格、上网本、嵌入式系统、或可以合乎需要或适合于给定应用或环境的任何其它类型的专用或通用计算装置。另外,计算系统1500可包括常规网络系统,所述网络系统包括客户端/服务器环境和一或多个数据库服务器,或与LIS/LIMS基础设施整合。包括局域网(LAN)或广域网(WAN)并且包括无线和/或有线组件的多种常规网络系统是所属领域中已知的。另外,客户端/服务器环境、数据库服务器和网络在所属领域中是有据可查的。根据本文所述的各种实施例,计算系统1500可以被构造成用于连接至分布式网络中的一个或多个服务器。计算系统1500可接收来自分布式网络的信息或更新。计算系统1500还可以传输待存储于分布式网络内的信息,该信息可以由连接至分布式网络的其它客户端来访问。

[0088] 计算系统1500可包括用于传达信息的总线1502或其他通信机构,以及与总线1502耦合以用于处理信息的处理器1504。

[0089] 计算系统1500还包括存储器1506,其可以是随机存取存储器(RAM)或其他动态内存,所述存储器与总线1502耦合以便存储有待通过处理器1504执行的指令。存储器1506还可用于在执行将由处理器1504执行的指令的过程中存储临时变量或其他中间信息。计算系统1500另外包括与总线1502耦合以用于存储用于处理器1504的静态信息和指令的只读存储器(ROM)1508或其它静态存储装置。

[0090] 计算系统1500还可包括存储设备1510,如磁盘、光盘或固态驱动器(SSD),其被提

供并耦合于总线1502以用于存储信息和指令。存储设备1510可包括介质驱动器和可移动存储接口。介质驱动器可包括支持固定或移动存储介质的驱动器或其他机构,如硬盘驱动器、软盘驱动器、磁带驱动器、光盘驱动器、CD或DVD驱动器(R或RW)、闪盘驱动器或其他可移动或固定介质驱动器。如这些示例所示,存储介质可包括计算机可读存储介质,该计算机可读存储介质中具有特定的计算机软件、指令或数据。

[0091] 在替代实施例中,存储设备1510可包括用于允许计算机程序或其他指令或数据加载到计算系统1500上的其他类似工具。此类工具可包括诸如可移动存储单元和接口,例如程序盒式存储器和盒式存储器接口、移动存储器(例如,闪速存储器或其他可移动存储模块)和存储器插槽,以及用于允许将软件和数据从存储设备1510传送至计算系统1500的其他移动存储单元和接口。

[0092] 计算系统1500还可包括通信接口1518。通信接口1518可用于允许软件和数据在计算系统1500和外部设备之间传输。通信接口1518的实例可包括调制解调器、网络接口(例如以太网或其他NIC卡)、通信端口(例如USB端口、RS-232C串行端口)、PCMCIA插槽和PCMCIA卡、蓝牙等。通过通信接口1518传送的软件和数据可以是能够由通信接口1518接收的电子、电磁、光学及其他信号的形式。这些信号可以由通信接口1518通过诸如无线介质、线材或线缆、光纤、或其他通信介质的信道来发送和接收。信道的一些示例包括电话线、蜂窝电话链路、RF链路、网络接口、局域网或广域网及其他通信信道。

[0093] 计算系统1500可以经由总线1502耦合到显示器1512,如阴极射线管(CRT)或液晶显示器(LCD),以用于向计算机用户显示信息。例如,包括字母数字键及其他键的输入设备1514耦合到总线1502,该设备用于将信息和命令选择传输至处理器1504。输入设备还可以是具有触摸屏输入功能的显示器,例如LCD显示器。另一类型的用户输入装置是用于将方向信息和命令选择传送到处理器1504且用于控制显示器1512上的光标移动的光标控制件1516,如鼠标、轨迹球或光标方向键。这一输入装置通常具有在两个轴(第一轴(例如,x)和第二轴(例如,y))上的两个自由度,其允许所述装置指定平面中的位置。计算系统1500提供数据处理并且提供关于此类数据的置信水平。与本发明教示的实施例的某些实施方案相符,计算系统1500回应于执行存储器1506中包含的一个或多个指令的一个或多个序列的处理器1504提供数据处理和置信度值。此类指令可以从另一计算机可读媒体(如存储装置1510)读取到存储器1506中。存储器1506中含有的指令序列的执行使得处理器1504能执行本文所描述的处理状态。或者,可以使用硬连线电路代替或结合软件指令来实施本发明教示的实施例。因此,本发明教示的实施例的实施方案不限于硬件电路和软件的任何特定组合。

[0094] 如本文所用的术语“计算机可读媒体”和“计算机程序产品”一般是指与向处理器1504提供用于执行的一个或多个序列或一个或多个指令有关的任何媒体。这些指令,一般称为“计算机程序代码”(其可以用计算机程序或其它分组的形式来分组),在被执行时,使得计算系统1500能够执行本发明的实施例的特征或功能。这些及其它形式的非暂态计算机可读介质可采取多种形式,包括但不限于非易失性介质、易失性介质和传输介质。非易失性媒体包括例如固态盘、光盘或磁盘,如存储装置1510。易失性媒体包括动态存储器,如存储器1506。传输媒体包括同轴电缆、铜线和光纤,包括包含总线1502的电线。

[0095] 计算机可读媒体的常见形式包括例如软盘、软磁盘、硬盘、磁带或任何其它磁性媒

体、CD-ROM、任何其它光学媒体、穿孔卡片、纸带、具有孔洞图案的任何其它物理媒体、RAM、PROM和EPROM、FLASH-EEPROM、任何其它存储器芯片或盒带、如下文所描述的载波，或计算机可以从中进行读取的任何其它媒体。

[0096] 各种形式的计算机可读媒体可以参与将一个或多个指令的一个或多个序列载送到处理器1504以便执行。举例来说，指令可以首先承载在远程计算机的磁盘上。远程计算机可以将指令加载到其动态存储器中，并使用调制解调器经由电话线发送指令。计算系统1500本地的调制解调器可以接收电话线上的数据并使用红外发射器将数据转换成红外信号。耦合到总线1502的红外检测器可以接收红外信号中所载送的数据并将数据放置于总线1502上。总线1502将数据载送到存储器1506，处理器1504从所述存储器检索并执行指令。由存储器1506接收的指令可以任选地在通过处理器1504执行之前或之后存储在存储装置1510上。

[0097] 应了解，为清楚起见，以上说明已经参考不同功能单元和处理器描述了实施例。然而，将显而易见的是，在不偏离本发明的情况下可以使用在不同功能单元、处理器或域之间的任何合适的功能分布。例如，示出的由独立的处理器或控制器执行的功能可以由相同的处理器或控制器来执行。因此，对特定功能单元的引用仅应视为对提供所述功能的合适装置的引用，而非指示一个严格的逻辑或物理结构或组织。

[0098] 虽然本文已相对于某些示例性实施方案、实例和应用描述了多种实施方案，然而对于本领域技术人员显而易见的是，在不脱离本教导内容的情况下可以进行各种修改和变化。

100
↓

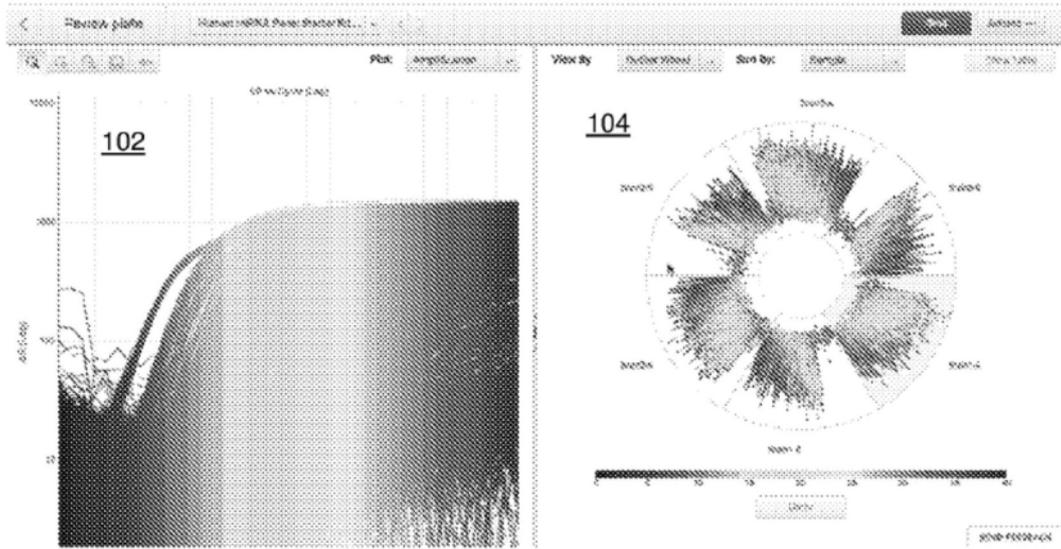


图1

100
↓

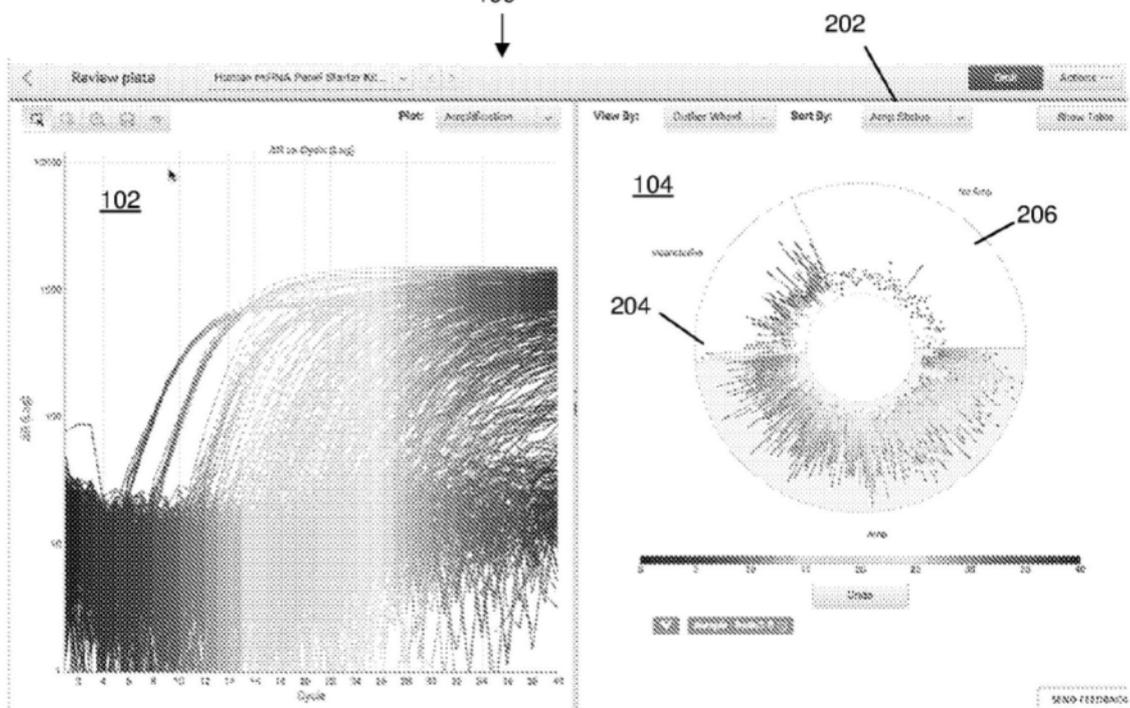


图2

扩增曲线 (运行 vs 循环)

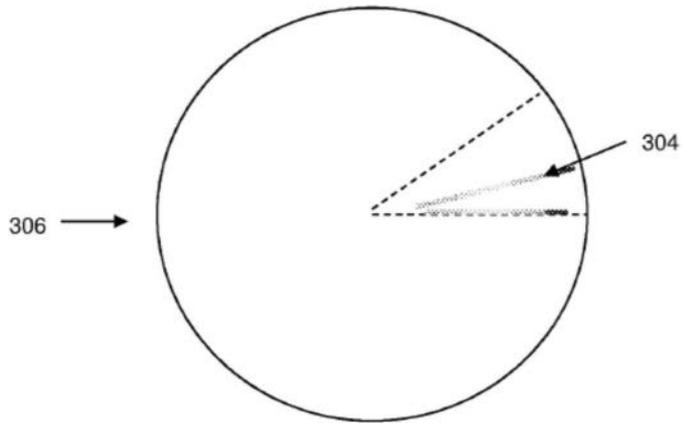
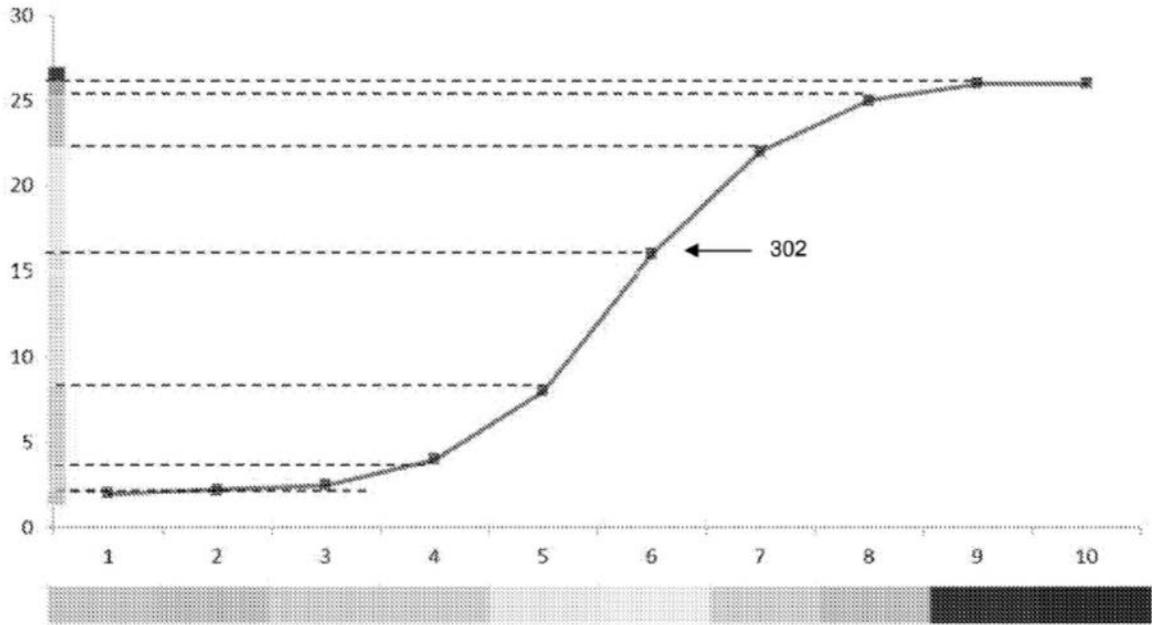
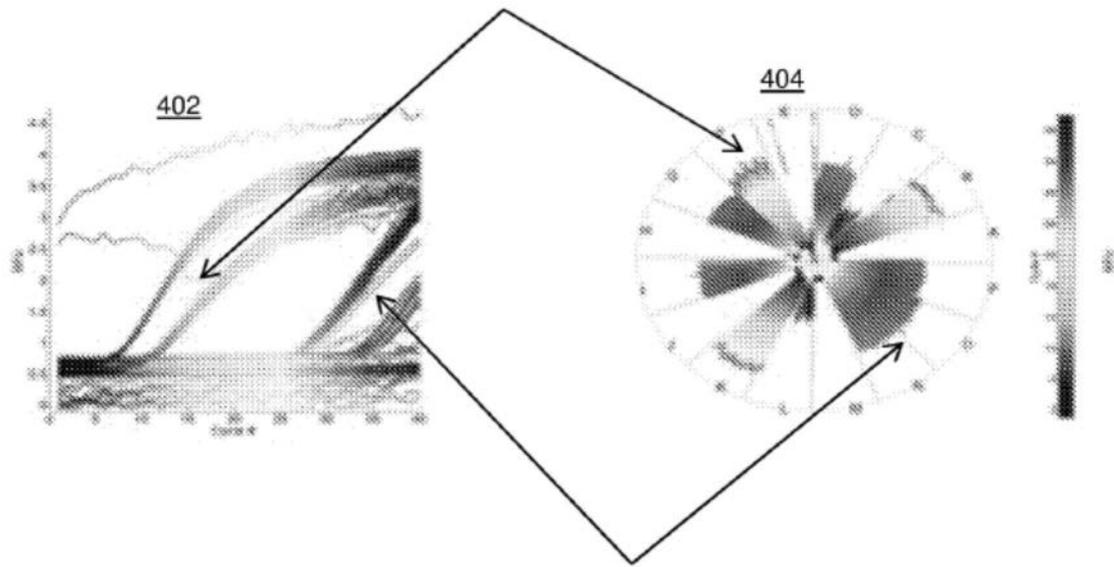


图3

早期上引主要呈蓝色



晚期上引主要呈红色

304

图4

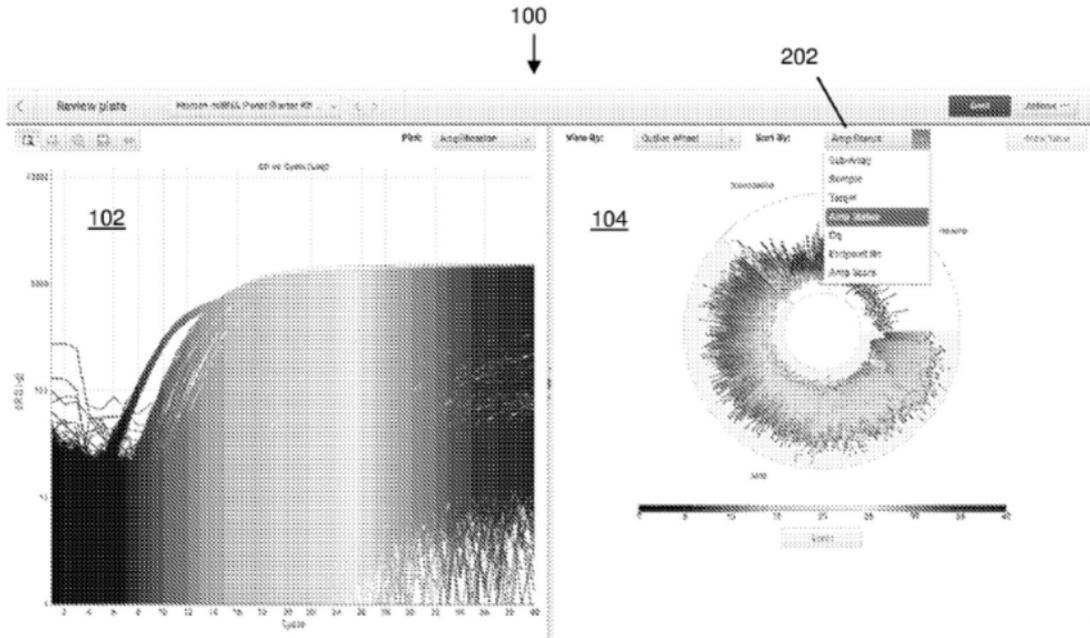


图5

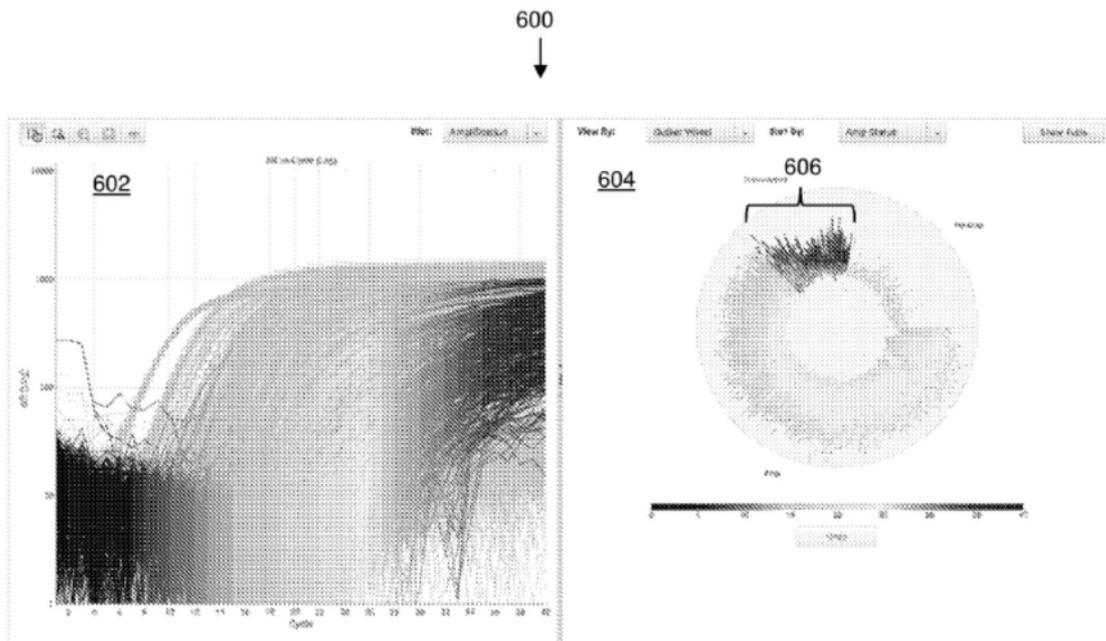


图6

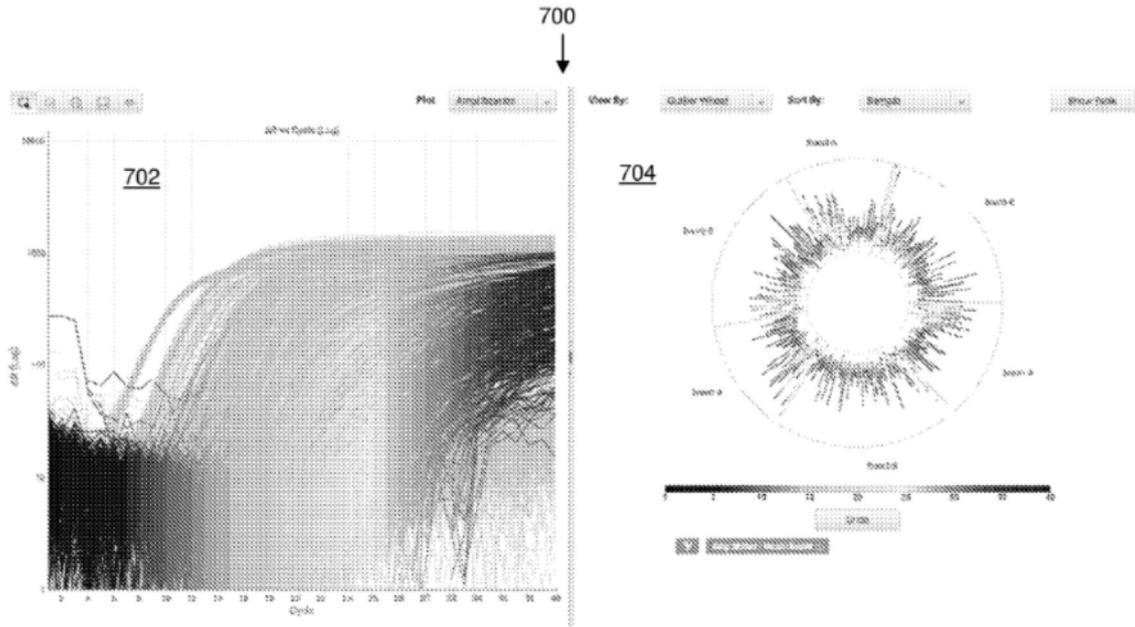


图7A

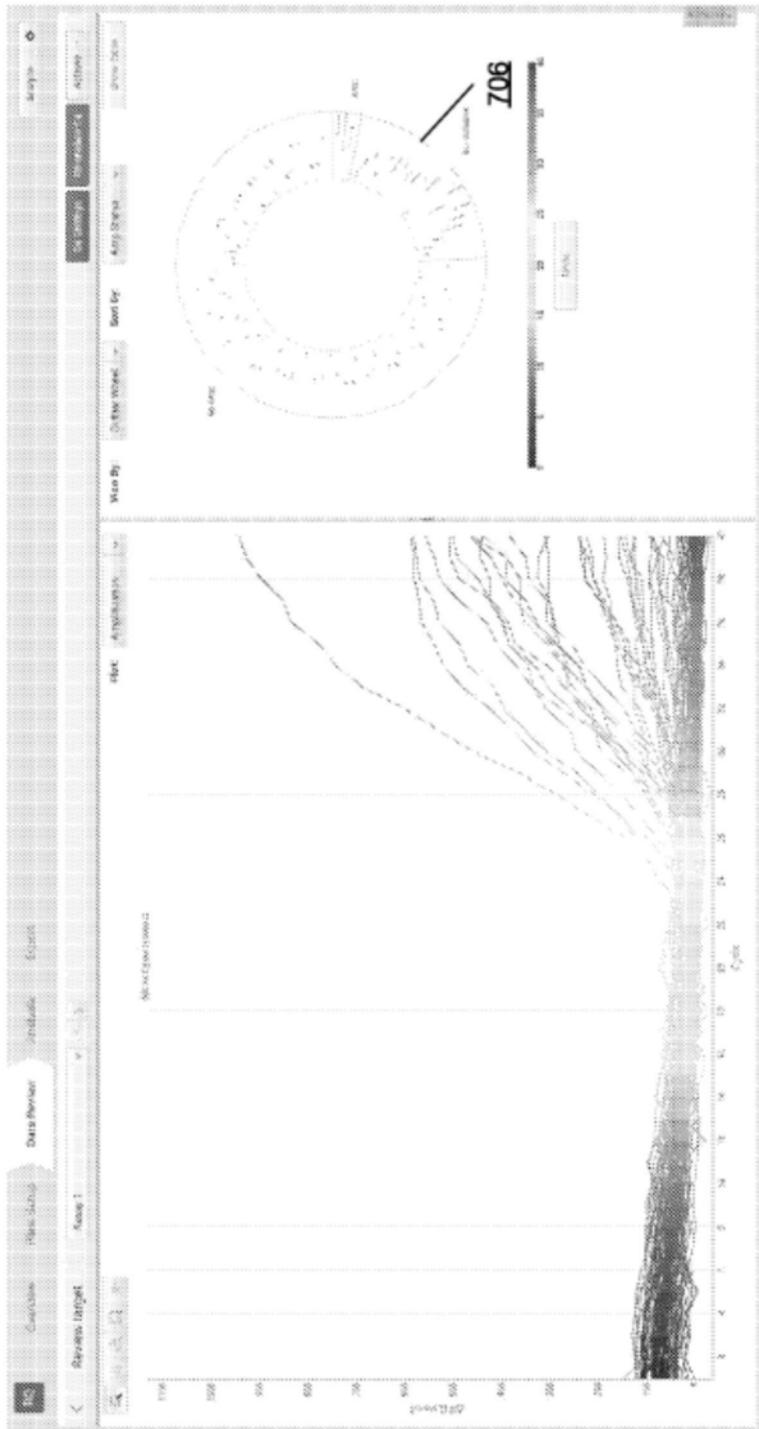


图7B

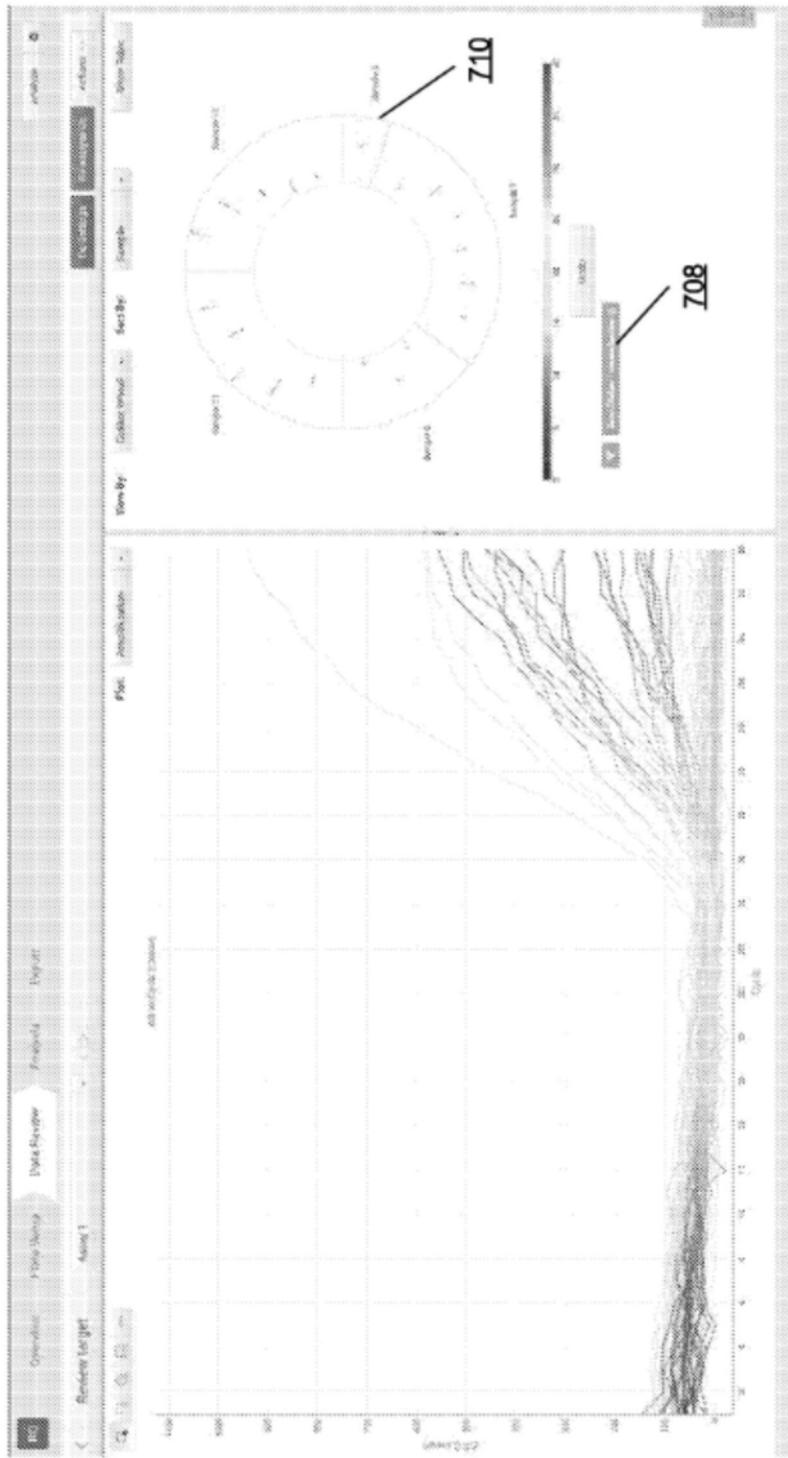


图7C

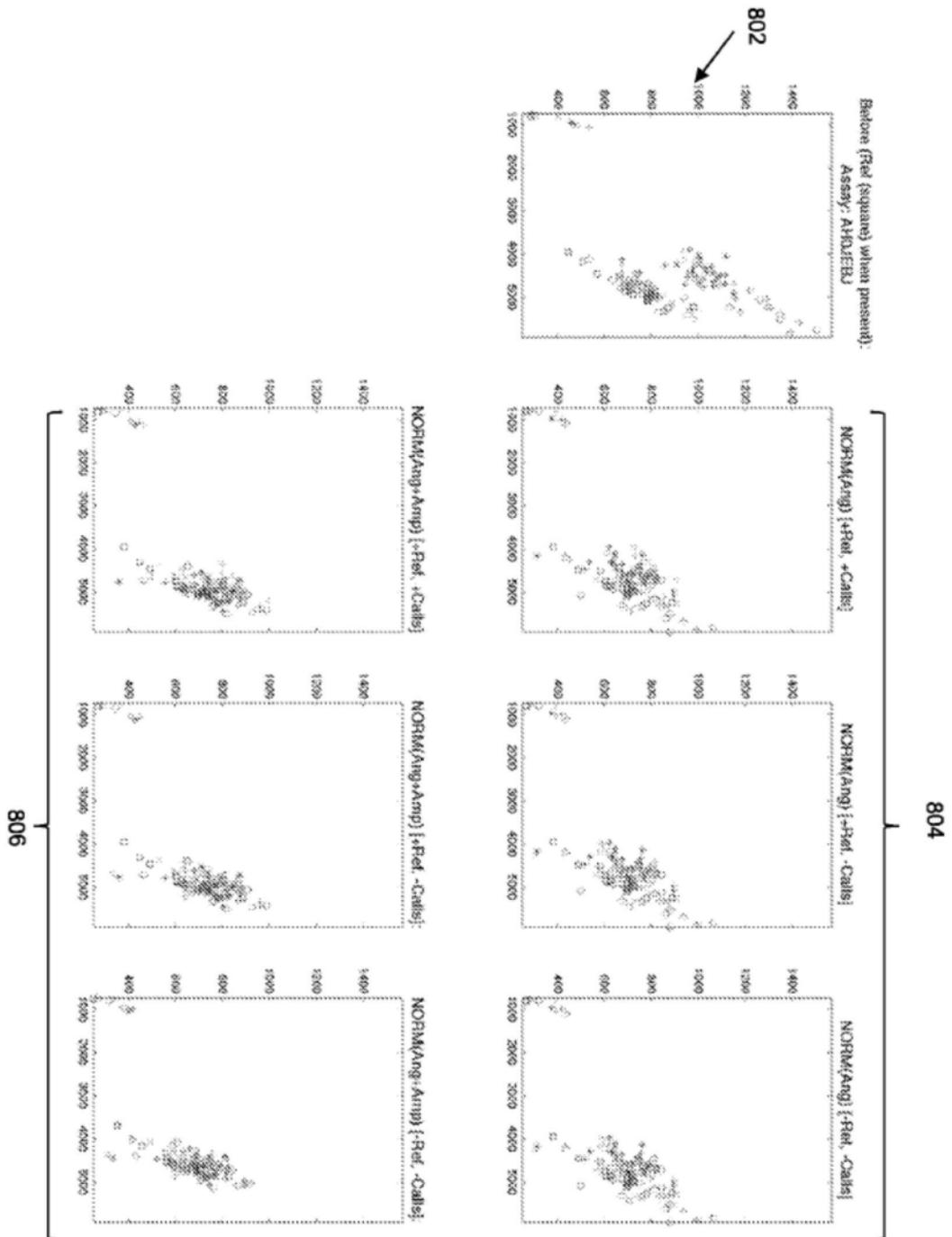


图8

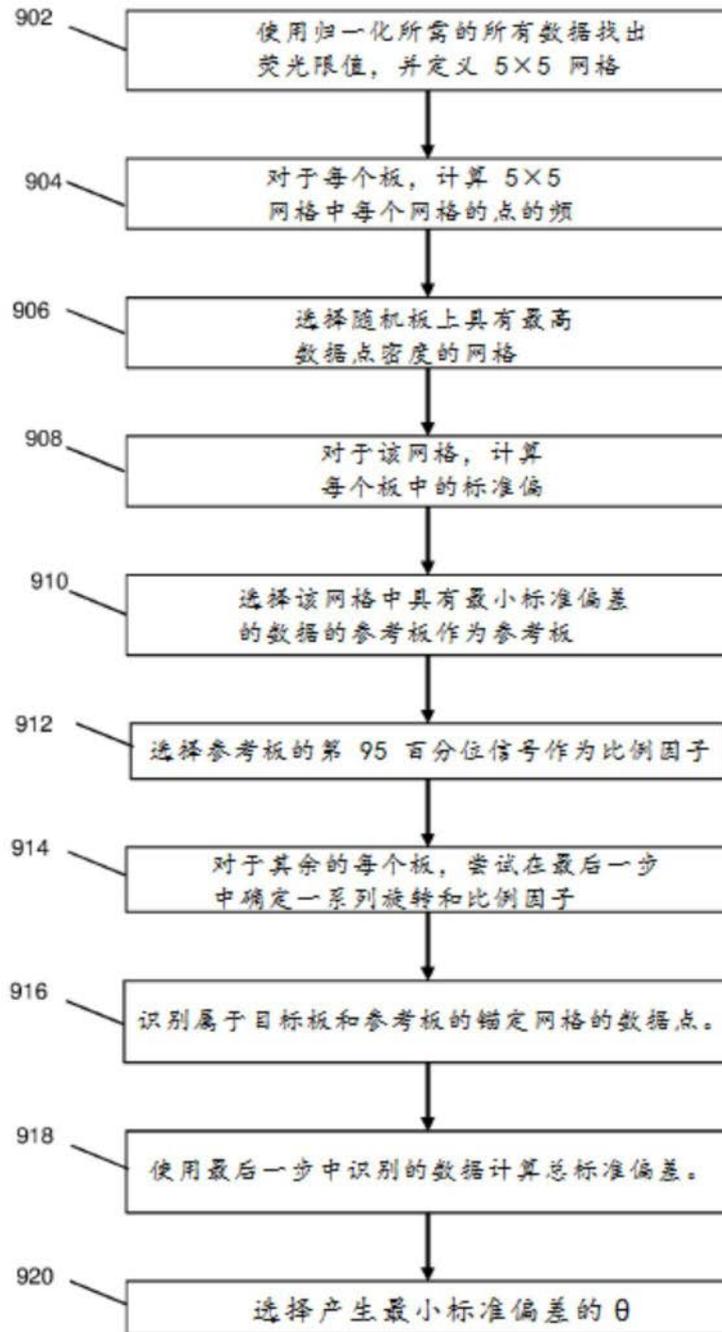


图9A

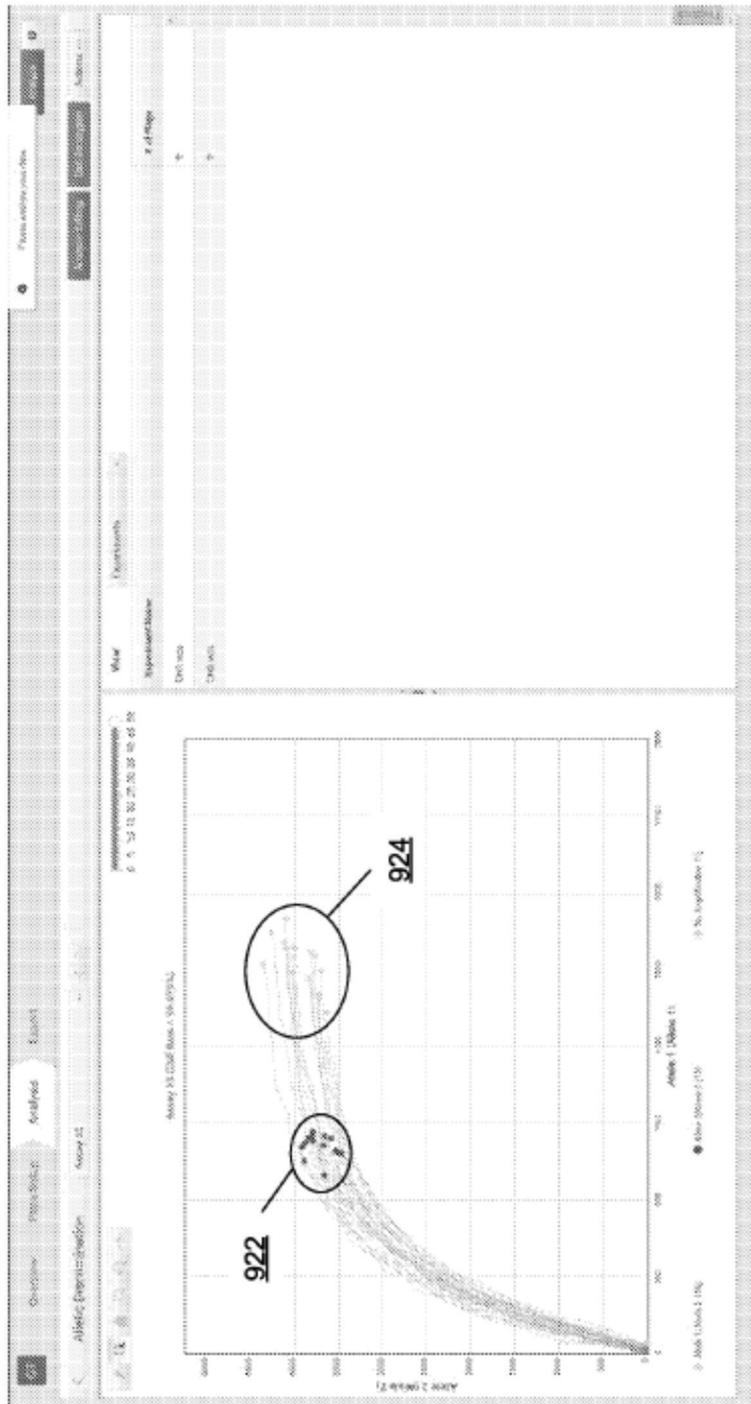


图9B

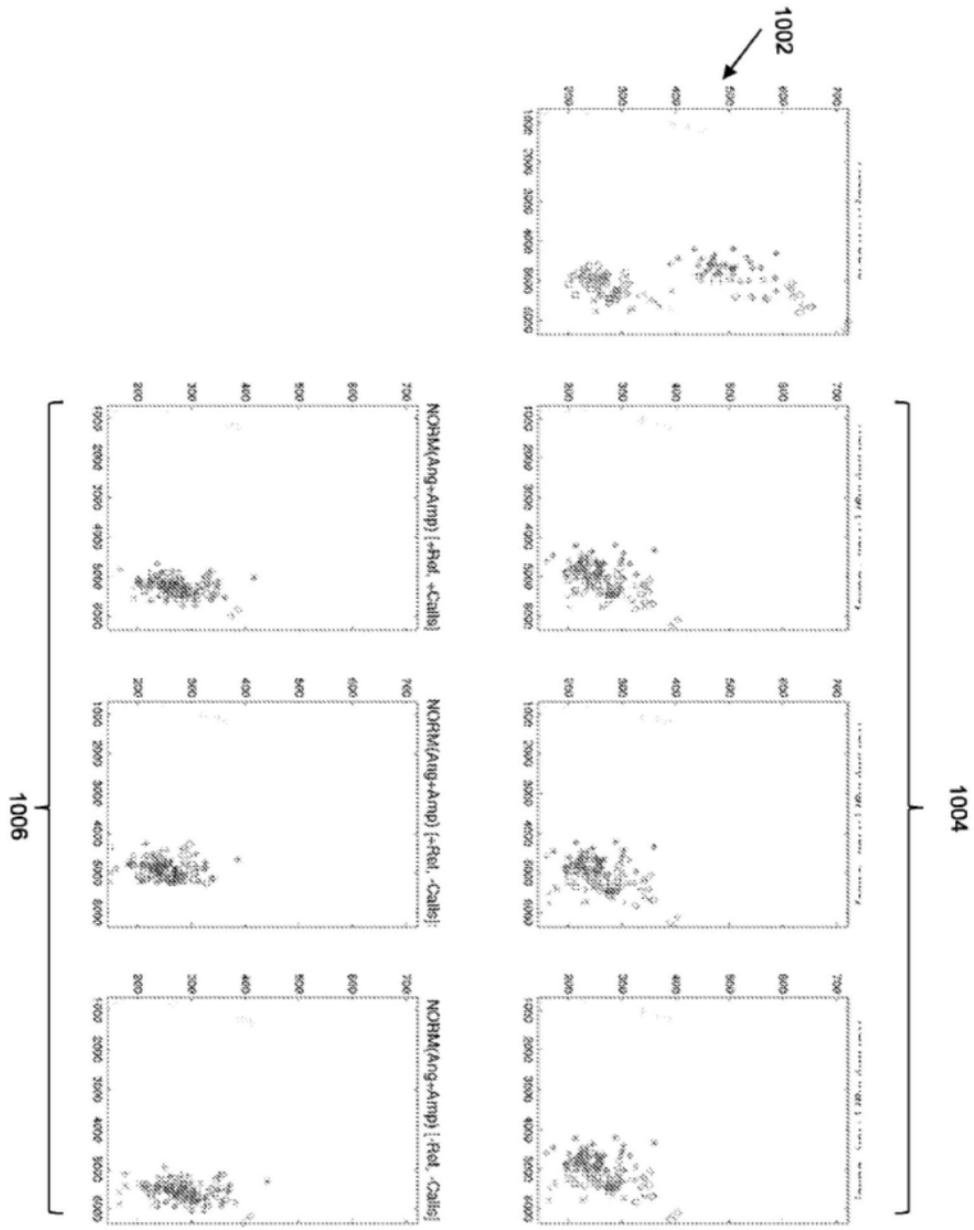


图10

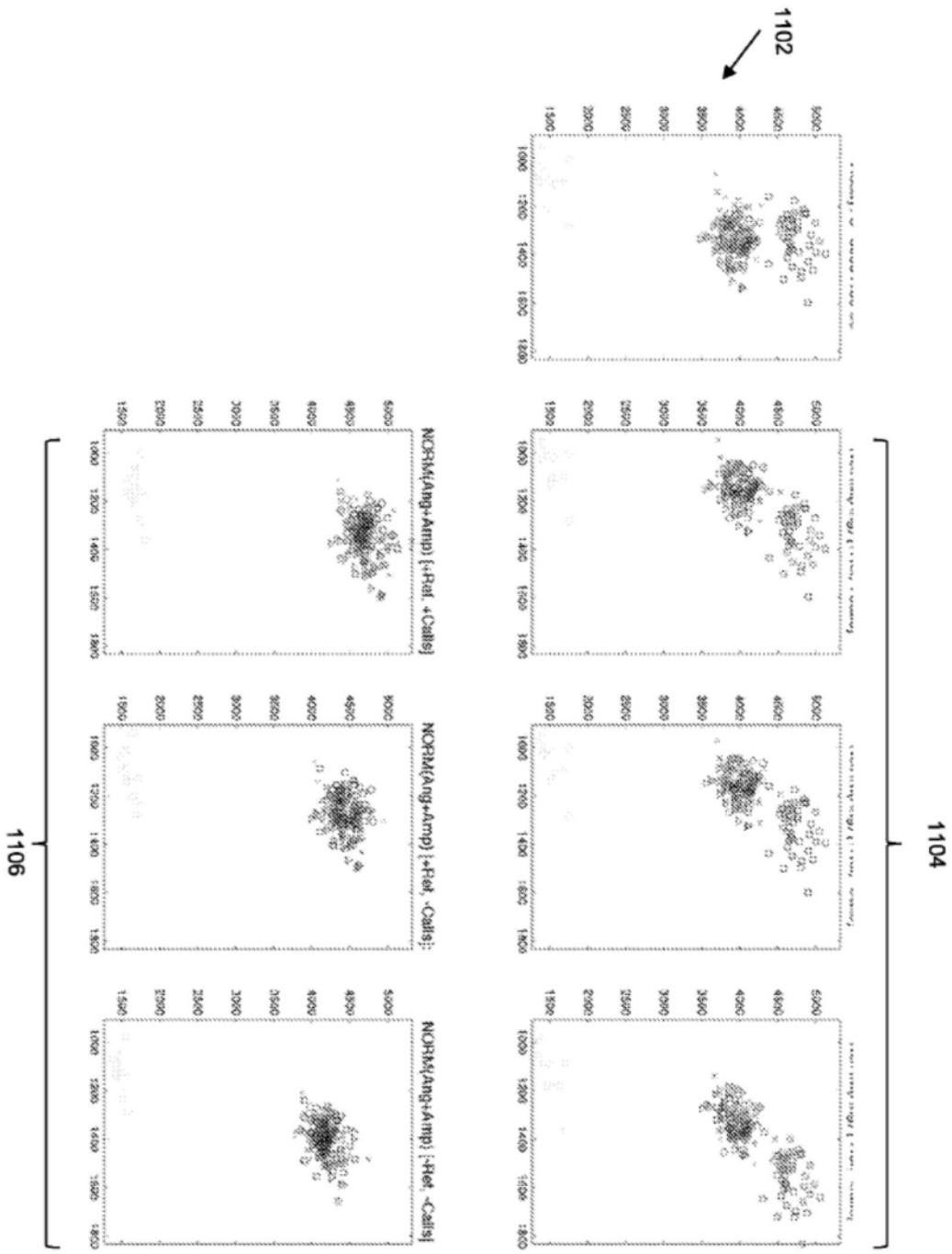


图11

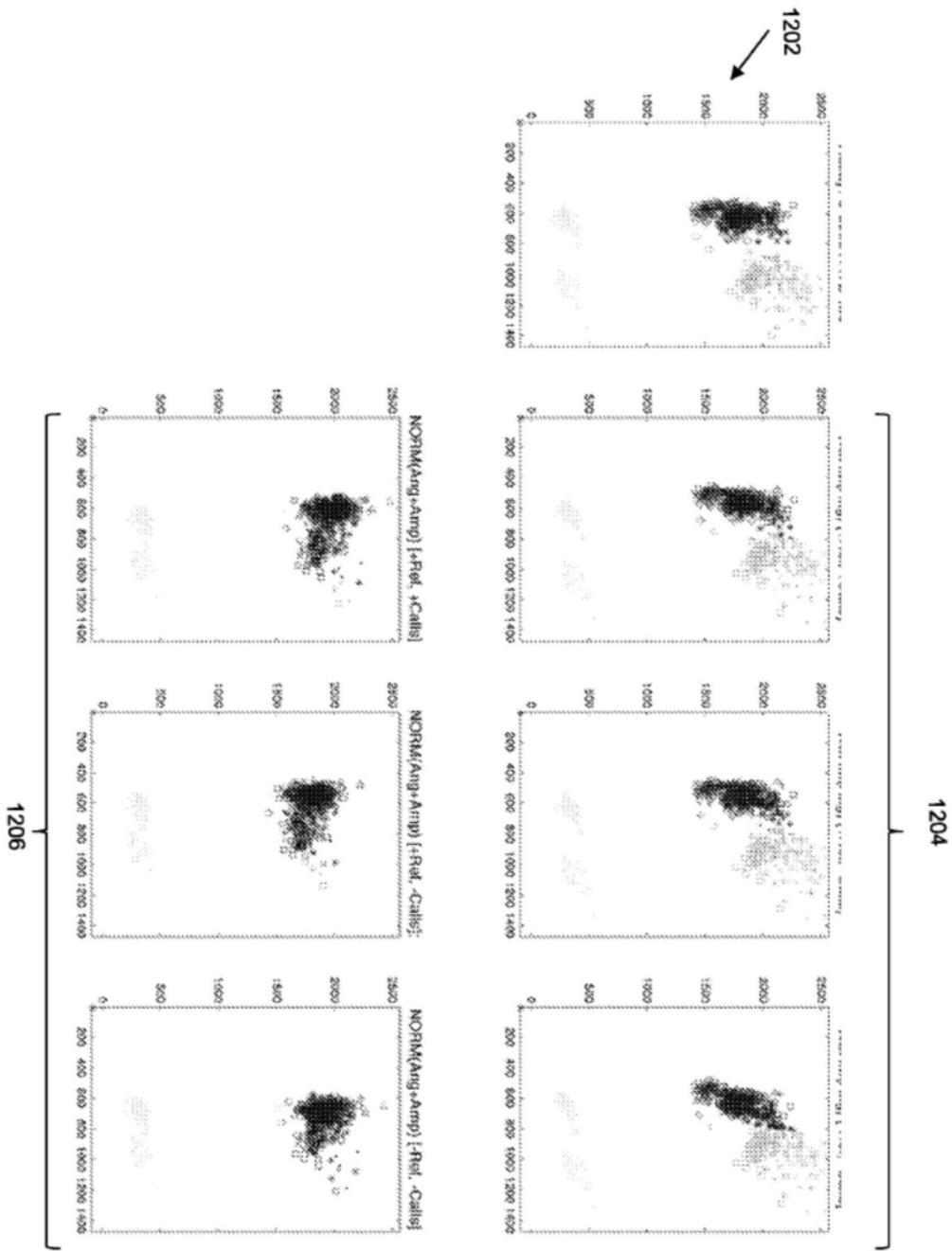


图12

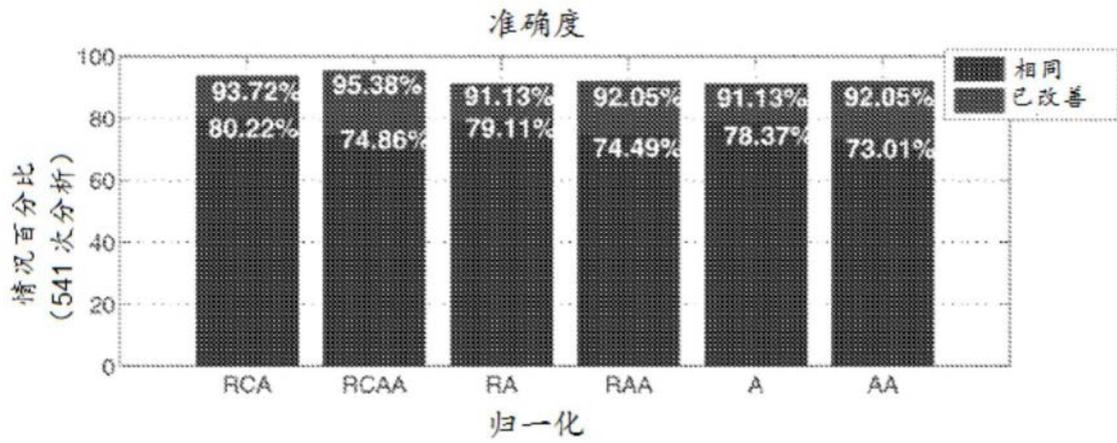


图13

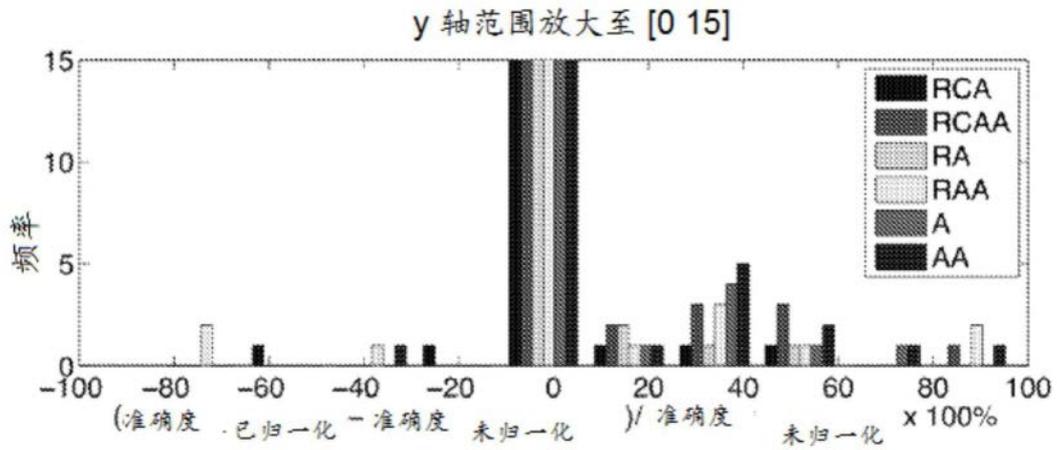


图14

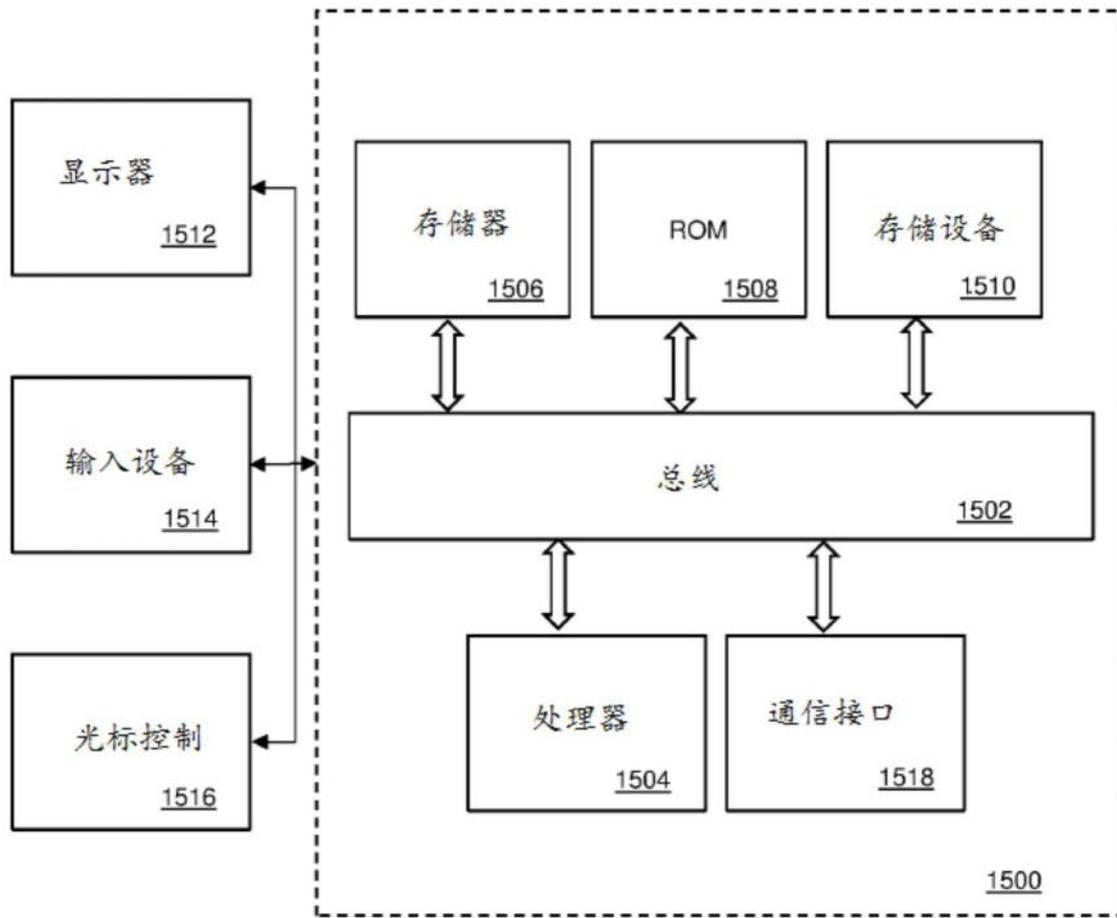


图15

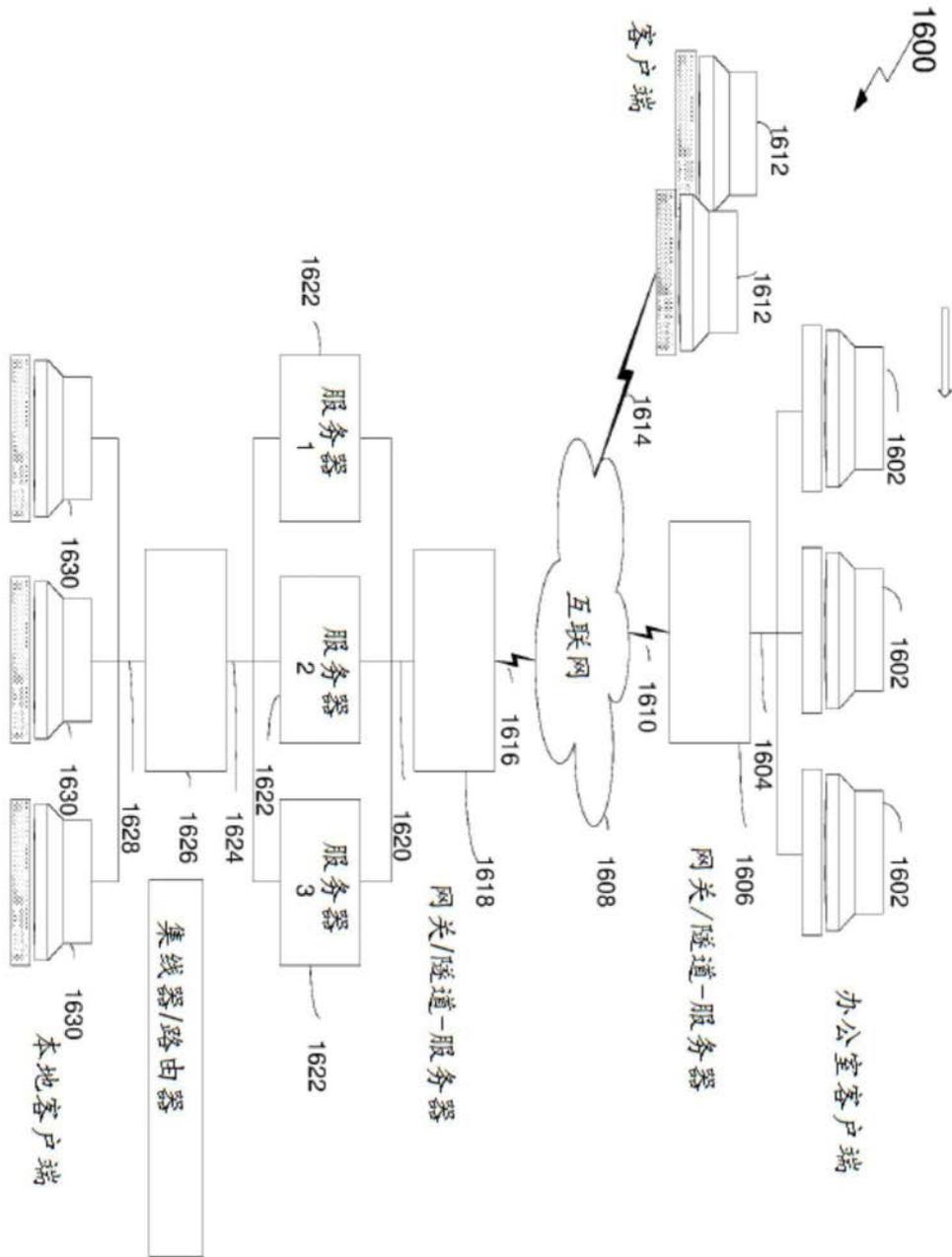


图16