



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101257966 B

(45) 授权公告日 2012.03.21

(21) 申请号 200680019994.5

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006.06.02

B01J 19/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

11/144,679 2005.06.06 US

(56) 对比文件

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.12.06

US 2001036641 A1, 2001.11.01, 全文 .

US 6251595 B1, 2001.06.26,

US 6251595 B1, 2001.06.26,

US 6280595 B1, 2001.08.28,

(86) PCT申请的申请数据

审查员 谭兴林

PCT/US2006/021650 2006.06.02

(87) PCT申请的公布数据

W02006/133042 EN 2006.12.14

(73) 专利权人 英特尔公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 G·霍尔特 B·巴尼特 V·迪宾

F·格瑟特莱恩

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

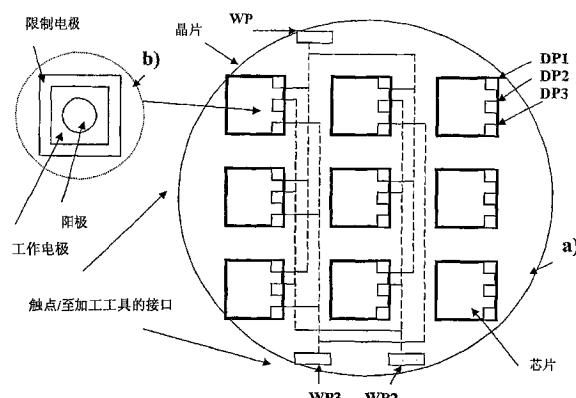
权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图 3 页

(54) 发明名称

使用电化学合成在图案化晶片上制造聚合物
阵列的方法和装置

(57) 摘要

本发明公开了一种晶片，在该晶片上具有多个芯片（也被称为阵列芯片），该芯片具有一个用于产生一种脱保护试剂的电极、一个用于电化学合成一种材料的工作电极、一个邻近于该工作电极的用于限制反应试剂的限制电极、和一个芯片基座，其中，该多个芯片的芯片基座在该晶片上是相互连接的以在多个工作电极上电化学的平行合成该材料。此外，也公开了一种用于多个芯片的晶片规模制造的方法和一种用于在晶片上的多个芯片上通过电化学方式平行合成一种材料的方法。



1. 一种晶片，其包括在所述晶片上的多个芯片和互连线，其中所述多个芯片是所述晶片的部分，所述互连线位于所述晶片上，单个芯片包括工作电极和芯片基座，所述多个芯片的芯片基座作为所述晶片的部分通过所述互连线而相互连接，以在所述多个芯片的多个工作电极上作为所述晶片的部分平行地实施化学反应，设计所述晶片的切割，从而使所述多个芯片在从所述晶片切割下时是可以带电运行的。

2. 如权利要求 1 的晶片，其中所述化学反应是电化学氧化还原反应。

3. 如权利要求 1 的晶片，其中所述多个芯片的芯片基座是在所述晶片上相互连接的以在所述多个工作电极上平行地实施化学反应。

4. 如权利要求 1 的晶片，其中所述芯片包括用于产生脱保护试剂的电极、所述工作电极、邻近于所述工作电极的用于限制还原分子或氧化分子的限制电极和所述晶片上的芯片基座。

5. 如权利要求 4 的晶片，其中所述还原分子或所述氧化分子是自由基。

6. 如权利要求 1 的晶片，其中所述化学反应以电化学方式合成材料。

7. 如权利要求 4 的晶片，其中所述用于产生脱保护试剂的电极是阳极。

8. 如权利要求 1 的晶片，其还包括在所述晶片上的刻线，而所述多个芯片的芯片基座是横穿所述刻线相互连接的。

9. 如权利要求 8 的晶片，其中所述多个芯片的芯片基座横穿所述晶片正面的刻线而连接至所述晶片的晶片基座。

10. 如权利要求 8 的晶片，其中所述多个芯片的芯片基座通过横穿所述刻线的两级或更多级互连线而连接至所述晶片基座。

11. 如权利要求 1 的晶片，其中所述晶片包括通过所述晶片的互连路径，而所述多个芯片的芯片基座是通过所述互连路径而相互连接的。

12. 如权利要求 11 的晶片，其中所述多个芯片的芯片基座通过所述互连路径而连接至所述晶片的晶片基座。

13. 如权利要求 12 的晶片，其中所述多个芯片的芯片基座通过所述互连路径而连接至所述晶片外部的连接点。

14. 如权利要求 1 的晶片，其中所述多个芯片的芯片基座是通过探针板而相互连接的。

15. 如权利要求 1 的晶片，其还包括在所述芯片基座与所述工作电极之间的 CMOS 开关。

16. 如权利要求 4 的晶片，其中所述脱保护试剂是酸、碱或自由基。

17. 如权利要求 1 的晶片，其中所述晶片是硅基片。

18. 如权利要求 1 的晶片，其中所述晶片包括聚合物刷。

19. 如权利要求 1 的晶片，其中所述晶片包括多个靶。

20. 如权利要求 1 的晶片，其中所述晶片包括 cDNA 靶或寡核苷酸靶。

21. 一种由权利要求 1 的晶片切割成的芯片，其包括电极、工作电极、邻近于所述工作电极的限制电极和位于所述芯片的正面的芯片基座和位于所述芯片的背面的电触点，其中所述芯片的正面包括在预定区域内附着于所述芯片的正面的材料。

22. 一种由权利要求 1 的晶片切割成的芯片，其包括电极、工作电极、邻近于所述工作电极的限制电极、位于所述芯片上的芯片基座、刻线和互连线，其中所述互连线与所述刻线相交，而所述芯片包括在预定区域内附着于所述芯片的材料。

23. 如权利要求 21 的芯片,其中所述材料包括寡核苷酸。
24. 如权利要求 21 的芯片,其中所述材料包括纳米材料。
25. 如权利要求 21 的芯片,其中所述材料包括聚合物。
26. 如权利要求 25 的芯片,其中所述聚合物包括两个末端,且只有一个末端附着于所述芯片的正面。
27. 如权利要求 21 的芯片,其还包括在所述芯片的正面与所述芯片的背面之间的互连路径。
28. 如权利要求 26 的芯片,其中所述芯片被安装在基片上,从而使所述芯片的背面上的电触点与所述基片上的导电体电接触。
29. 如权利要求 21 的芯片,其中所述芯片是核酸芯片或蛋白质芯片。
30. 如权利要求 22 的芯片,其中所述芯片是核酸芯片或蛋白质芯片。
31. 一种用于在如权利要求 1 的晶片上的多个芯片上实施化学反应的方法,所述芯片包括用于产生脱保护试剂的电极、工作电极和限制电极,其中所述方法包括:
将所述多个芯片暴露于具有至少一个附着于化学官能团的保护基的至少一个分子,
对所述多个芯片的限制电极施加电势以限制还原分子或氧化分子,
以电化学方式产生所述脱保护试剂,
从所述至少一个分子去除所述保护基,及
将所述至少一个分子的化学官能团键结至所述多个芯片。
32. 如权利要求 31 的方法,其中所述脱保护试剂是酸、碱或自由基。
33. 如权利要求 31 的方法,其中所述化学反应形成聚合物。
34. 如权利要求 31 的方法,其中所述化学反应形成纳米材料。
35. 如权利要求 31 的方法,其中所述化学反应形成寡核苷酸。
36. 如权利要求 31 的方法,其还包括将晶片基座连接至密封的探针板。
37. 如权利要求 31 的方法,其还包括通过位于所述芯片的正面与所述芯片的背面之间的互连路径对位于所述芯片的正面上的芯片基座进行编址。
38. 如权利要求 31 的方法,其中所述键结步骤包括通过杂交和 / 或电化学附着而将功能化的纳米材料附着至所述多个芯片。
39. 如权利要求 31 的方法,其中在晶片上的多个芯片上的化学反应是平行的。
40. 如权利要求 31 的方法,其中所述化学反应是电化学氧化还原反应。
41. 一种制造多个芯片的方法,其包括:
构造一个如权利要求 1 的包含 CMOS 电路的晶片以连接至可单独编址的电极,
构造用于所述晶片上的多个芯片的可单独编址的电极,所述可编址的电极包括用于产生脱保护试剂的电极、用于形成材料的工作电极和用于限制还原分子或氧化分子的限制电极,
通过互连线而相互连接芯片基座以在所述多个芯片的多个工作电极上实施化学反应,在所述多个芯片的工作电极上实施所述化学反应。
42. 如权利要求 41 的方法,其中所述 CMOS 电路用于放大信号和在所述可单独编址的电极上读或写信息。
43. 如权利要求 41 的方法,其中芯片基座是通过横穿所述晶片正面上的刻线的多级互

连线而相互连接的。

44. 如权利要求 41 的方法,其中芯片基座是通过从所述晶片正面横穿至晶片背面的互连路径而相互连接的。

45. 如权利要求 41 的方法,其中所述化学反应不在所述工作电极上的多孔基片内。

46. 如权利要求 41 的方法,其中所述实施化学反应的步骤包括以电化学方式产生与所述工作电极表面上的分子反应的试剂。

47. 如权利要求 41 的方法,其中所述实施化学反应的步骤包括在所述电极上产生酸以通过电化学反应产生脱保护试剂,通过酸催化反应使分子脱保护以形成脱保护的分子,及将所述脱保护的分子键结至所述工作电极。

48. 如权利要求 41 的方法,其中所述实施化学反应的步骤包括对所述限制电极施加特定的电势以限制邻近于所述工作电极的质子并防止质子以受控扩散的方式蔓延至相邻的工作电极。

49. 如权利要求 41 的方法,其中所述实施化学反应的步骤包括提供 (a) 具有自由基生成位点的自由基引发剂或 (b) 聚合终止剂。

50. 如权利要求 41 的方法,其中所述实施化学反应的步骤包括活性自由基聚合。

51. 如权利要求 41 的方法,其中所述实施化学反应的步骤包括提供能够支持聚合物阵列合成的基片。

52. 如权利要求 51 的方法,其中所述基片是多孔基片。

53. 如权利要求 41 的方法,其还包括通过将所述晶片切割成单个的芯片以分离所述多个芯片。

54. 如权利要求 41 的方法,其还包括将所述多个芯片中的一个或多个安装在基片上。

55. 如权利要求 41 的方法,其还包括将所述多个芯片中的一个或多个安装在基片上及通过所述晶片的背面上的触点提供电连接。

56. 如权利要求 41 的方法,其中所述 CMOS 电路包括用于对所述

晶片上的不同工作电极单独编址的开关设计。

57. 如权利要求 1 的晶片,其中所述晶片不是由石英、玻璃或金属制成的。

58. 如权利要求 1 的晶片,其中所述晶片包含硅。

使用电化学合成在图案化晶片上制造聚合物阵列的方法和装置

技术领域

[0001] 本发明的具体实施方案涉及一种通过聚合物在晶片上的电化学合成而在晶片规模上制备的聚合物阵列，以及涉及用于制备这样的阵列的方法和装置。本发明超越几个科学学科，如高分子化学、生物化学、分子生物学、医学和药物诊断学。

背景技术

[0002] 在微阵列芯片上的高密度聚合物阵列的合成是已知的。这种高密度聚合物阵列的实例包括核酸阵列、肽阵列、和碳水化合物阵列。

[0003] 一种在微阵列芯片上制备聚合物阵列的方法包括使用光可分裂保护基团的光刻技术。简要地说，该方法包括将光敏基团附着到一种基片的表面、将该基片选取的区域暴露到光下以活化那些区域、将一种单体与一种光可移动的基团附着到该活化区域、并重复该活化和附着步骤直到预定长度和序列的大分子被合成为止。

[0004] 适用于聚合物阵列合成的另外的方法和技术包括电化学合成。一个实施例，包括，提供一种多孔基片和位于其中的一个电极，将具有一种保护化学基团的分子置于该多孔基片的附近、将一种缓冲溶液放置与该电极和该多孔基片接触以防止以电化学方式产生的试剂离开该电极的位置（通过利用限制电极以防止试剂的扩散也已被描述）、施加电势于该电极以生成能脱保护该分子的保护化学官能团的电化学试剂、将该被脱保护的化学官能团附着到该多孔基片或者将一种分子附着在该基片上、重复上述步骤直到合成预定长度和序列的聚合物为止。

[0005] 以上功能化方法每次制成一个聚合物阵列芯片，由于其在规模性加工上产生的限制，其导致了该聚合物阵列芯片的高单价。对于所关注的许多主要的应用而言，这种高单价可能是禁止的（例如，对于以 DNA 阵列的高容量的利用为基准的疾病诊断学）。本发明的具体实施方案满足了这一需要。

发明内容

[0006] 核酸（DNA 和 RNA）能够通过杂交即互补碱基配对形成双螺旋分子。核酸杂交的特异性使得特定 DNA 或者 RNA 分子能够被标记（例如，用放射性或者荧光标签）从而生成探针，并被用于从很复杂的混合物如全基因组 DNA 或者全细胞 RNA 中分离互补分子（靶）。也可以标记靶而不标记探针或者不对探针和靶同时标记。互补碱基配对的特异性也允许在 DNA 芯片（也被叫作 DNA 阵列）上同时以相同的试验进行成千计的杂交。

[0007] 本发明具体实施方案的聚合物阵列可以是 DNA 阵列（在共同基体上的 DNA 探针的集合），其包括排列在微型支撑体（miniature support）上的密集点网（通常被叫作元件或者基座（pad））。每一点可以表示不同的基因。

[0008] DNA 芯片的探针通常与复杂的 RNA 或者 cDNA 靶杂交，该靶通过标记源自特殊细胞类型（来源）的 RNA 分子的复杂混合物的 DNA 拷贝而生成。该靶的组分反映了该来源中各

个 RNA 分子的水平。在探针和靶杂交之后, 来自 DNA 芯片的 DNA 点的信号强度表示了该来源的基因相对表达水平。

[0009] DNA 芯片可被用于样品(如, 健康组织对病态组织)之间的差异基因表达以查找不同的特殊基因(如与传染物相关的), 或用在基因多态性和表达分析上。特别的, DNA 芯片可用于研究与不同疾病相关联的不同基因的表达, 以发现这些疾病的起因并能够准确治疗。

[0010] 使用本发明聚合物阵列的一个具体实施方案, 可以发现一种基因的特异核酸片段, 即在检测基因中发现具有特定碱基序列的位点。这种检测可以通过使用诊断性寡核苷酸进行, 该寡核苷酸由短的合成组装的单链互补寡核苷酸组成——所述单链互补寡核苷酸是以镜像序列组织的、所述核酸的特异片段通过 A-T 或者 G-C 键可与之附着的(杂交)的碱基链。

[0011] 除非另外指出, 本发明具体实施方案的实施可以采用传统的有机化学、聚合物技术、分子生物学(包括重组技术)、细胞生物学、生物化学、和免疫学技术, 其在本领域技术范围之内。这种传统技术包括聚合物阵列合成、杂交、络合、使用标记的杂交检测。合适技术的具体说明可以参考本文下面的实施例。然而, 其他相当的常规程序当然也可以被采用。

[0012] 说明书和权利要求书中所用的单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数含义, 除非上下文以其他方式作出显而易见的规定。例如, 术语“一种阵列”可以包括复数个阵列, 除非上下文以其他方式作出显而易见的规定。

[0013] “阵列”是有意制造的分子集合, 其可人工合成或者生物合成。在阵列中的分子可以彼此相同或不同。该阵列可以假定多种形式, 例如, 可溶性分子库、束缚到树脂粒的化合物库、硅芯片、或者其他固体支撑体。依赖于在阵列上的样品点的尺寸, 该阵列可以是宏阵列或微阵列。宏阵列通常包含样品点的尺寸大约为 300 微米或者更大, 通过凝胶和布洛扫描器可以容易成像。微阵列通常包含点的尺寸一般少于 300 微米。

[0014] “载体”、“支撑体”和“基片”是指具有一个或多个刚性或者半刚性表面的一种材料或一组材料。在某些方面, 该载体的至少一个表面基本上是平面的, 尽管在某些方面对于不同分子的物理分离合成区域会是适宜的, 并具有, 例如, 井、上升区域、插脚、蚀刻沟等等。在某些方面, 该载体会采用小珠、树脂、凝胶剂、微球体、或其他几何构型的形式。

[0015] 术语“探针”指的是诊断性寡核苷酸, 其典型地为荧光标记的 DNA 或 RNA。

[0016] 术语“靶”指的是附着于该阵列基质上的分子, 其典型地为沉积在该阵列上的 cDNA 或预合成的寡核苷酸。该寡核苷酸靶只需要基因的序列信息, 从而可以利用生物体的基因组序列。在 cDNA 阵列中, 由于基因家族成员间的序列同源性, 会存在交叉杂交。寡核苷酸阵列可以被特异设计成能在基因家族中的高度同源的成员之间以及相同基因的剪接形式(外显子特异的)之间进行区分。本发明的具体实施方案的寡核苷酸阵列还可以被设计成能检测基因和单核苷酸多态性。

[0017] 术语“芯片”、“聚合物阵列芯片”、“DNA 阵列”、“阵列芯片”、“DNA 阵列芯片”、“生物芯片”或“芯片”可互换地使用, 其指的是大量设置在一共同基片上的靶的集合, 该基片可以是一种硅晶片、一种尼龙条或一种玻璃载片的一部分。

[0018] 术语“分子”通常是指此处描述的大分子或聚合物。然而, 包括与大分子或聚合物相反的单分子的阵列也在本发明具体实施方案的范围之内。

[0019] “预定区域”或“点”或“基座”指的是载体上的一个限定区域，其为或确定为用于一种选定分子的形成，并且在此处，另外的，可供选择的，被称作一个“选定”区域。该预定区域可以具有任何适当的形状，例如，圆形的、矩形的、椭圆形的、楔形的等等。在此处出于简便的原因，“预定区域”有时被简单地称为“区域”或“点”。在某些具体实施方案中，预定区域，以及在该区域上每一不同的分子被合成的面积，小于约 1cm^2 或小于 1mm^2 ，并更优选地小于 0.5mm^2 。在最优选的具体实施方案中，该区域具有小于约 $10,000 \mu\text{m}^2$ 或更优选地小于 $100 \mu\text{m}^2$ 的区域。另外，通常可以在任意预先选定的区域内合成该聚合物的多个拷贝。拷贝的数目可以在数千到数百万。更优选地，晶片的一个芯片包括至少 400 点在，例如，一个至少为 20×20 的阵列上。甚至更优选地，该芯片包括至少 2048 个点在，例如，一种至少为 64×32 的阵列上，仍然更加 优选地，该芯片包括至少 204,800 个点在，例如，一种至少为 640×320 的阵列上。

[0020] 点可以包括一个电极用于生成一种电化学试剂、一个工作电极用于合成聚合物以及一个限制电极用于限制该生成的电化学试剂。生成电化学试剂的电极可以是任何形状，包括，例如，环形的、平圆盘形以及半球形。

[0021] 可以用于本发明具体实施方案中的生成电化学试剂的电极、工作电极或限制电极可以由以下但不限于这些材料组成，金属，如铱和 / 或铂、及其他金属，如钯、金、银、铜、汞、镍、锌、钛、钨、铝、以及不同金属的合金、及其他传导材料，如碳，包括玻璃碳、网状的玻璃碳、底面石墨、边刨石墨以及石墨。掺杂氧化物如铟锡氧化物以及半导体如二氧化硅以及砷化镓也是预期的。另外，该电极可以由导电聚合物、金属掺杂聚合物、导电陶瓷以及导电粘土组成。在金属之中，尤其优选铂和钯，由于与它们能够吸收氢（即它们能够在用于本发明的方法之前预先负载氢）相联系的有利性质。

[0022] 该电极可以以任何已知的方法与电源连接。连接电极到电源的优选路径包括 CMOS（互补金属氧化物半导体）转换电路、无线电以及微波频率可编址开关、光可编址开关、从电极直接连接至半导体芯片的圆周上的轴向键基座、及其组合。CMOS 转换电路包括每一电极到 CMOS 晶体管开关的连接。可以通过沿着公用总线向下发送一个电子地址信号到与每个电极关联的 SRAM（静态随机存取存储器）电路而访问该开关。当该开关被置于“on”时，电极连接至电源。无线电和微波频率可编址开关包括通过射频或微波信号转换的电极。其允许这些开关在有和 / 或没有使用转换逻辑的条件下被转动。在无转换逻辑时，可以调整开关以接收特殊的频率或调频和转换。光可编址开关通过光被转换。在该方法中，该电极还可以在有和没有转换逻辑的条件下被转换。在无转换逻辑时，光信号可以被空间定位以提供转换。这可通过如扫描一个经过该电极阵列的激光束而被完成；该电极在每一次激光照明它时被转换。

[0023] 在某些方面，预定区域可通过将该区域（即，小珠、树脂、凝胶剂等等）物理隔离成井、槽等等而实现。

[0024] “保护基”为一个分子的某部分，其被键结至一个分子上并被设计成能阻塞分子上的一个活性位点，但在选择性的暴露于一种活化剂或一种破坏试剂时可被空间地去除。保护基的一些实施例在文献中是已知的。对于特定的合成，保护基（也被称为保护性基团）的适当选择由该合成采用的整个方法决定。活化剂包括，例如，电磁辐射、离子束、极化电场、磁场、电子束、X 射线等等。脱保护试剂可包括，例如，酸、碱或自由基。

[0025] 保护基为束缚于单体、键合分子或预成形分子上以保护该单体上的反应功能性的材料,键合分子或预成形分子,其可在选择性的暴露于一种活化剂如电化学生成试剂时被去除。适应于本发明的一种具体实施方案使用的保护基优选地包括所有对酸和碱不稳定的保护基团。例如,肽胺基优选地通过酸不稳定的叔丁氧羰基 (BOC) 或苄氧羰基 (CBZ)、或者通过碱不稳定的 9- 芬基甲氧羰基 (FMOC) 而被保护。另外,亚磷酰胺上的羟基可通过酸不稳定的二甲氧三苯甲基 (DMT) 而被保护。核昔上的(尤其是亚磷酰胺上的)环外胺基优选通过作为碱不稳定的保护基团的腺嘌呤核昔和鸟嘌呤核昔碱上的二甲基甲酰胺、和胞嘧啶核昔碱上的异丁酰基而被保护。这两种保护方案被称为快速的寡核昔酸脱保护 (FOD)。以如此方式保护的亚磷酰胺被称为 FOD 亚磷酰胺。

[0026] 在合成反应期间,任何未反应的脱保护化学官能团可在任一点被封端,以避免或防止在这种分子上的进一步的键合。封端基团通过,例如,与该未反应的氨基官能团结合形成酰胺来“封端”脱保护官能团。本发明的一种具体实施方案中适用的封端剂包括:乙酸酐、正乙酰基咪唑、甲酸异丙烯酯、荧光胺、3- 硝基邻苯二甲酸酐和 3- 硫代丙酸酐。其中,乙酸酐和正乙酰基咪唑是优选的。

[0027] 另外的适于用在本发明一种具体实施方案中的保护基包括用于保护氨基部分的酸不稳定基团:叔丁基氧羰基、叔戊基氧羰基、金刚基氧羰基、1- 甲基环丁基氧羰基、2-(*p*- 联苯)丙基 (2) 氧羰基、2-(*p*- 苯偶氮基苯基)丙基 (2) 氧羰基、 α, α - 二甲基 -3, 5- 二甲氧基苄氧基 - 羰基、2- 苯丙基 (2) 氧羰基、4- 甲基氧苄氧基羰基、苄氧基羰基、糠基氧羰基、三苯甲基 (三苯甲基)、*p*- 甲苯亚磺酰氨基羰基、二甲基硫脲基、二苯基硫脲基、2- 苯甲酰基 -1- 甲乙烯、*o*- 硝基苯基亚磺酰、和 1- 亚萘基;作为用于保护氨基部分的碱不稳定的基团:9- 芬甲氧羰基、甲基磺酰基乙基氧羰基、和 5- 苯并异偶氮基亚甲基氧羰基;当被还原时,作为用于保护氨基部分的不稳定的基团:二硫代琥珀酰基、*p*- 甲苯磺酰基、和哌啶基 - 氧羰基;当被氧化时,作为用于保护氨基部分的不稳定的基团:(乙硫基) 羰基;作为用于保护氨基部分的对于不同性质的试剂不稳定的基团,合适的试剂被列在基团之后的括号内:邻苯二甲酰 (肼)、三氟乙酰 (哌啶)、和氯乙酰 (2- 氨基苯硫酚);用于保护羧酸类的酸不稳定基团:叔丁基酯;用于保护羟基的酸不稳定基团:二甲基三苯甲基;和用于保护磷酸三酯基团的碱不稳定基团:氰乙基。

[0028] 术语“电化学”指的是一种电和化学相互作用或相互转换的现象。

[0029] “电化学试剂”指的是在一个选定电极处通过对该选定电极施加一个足够的电势而生成的一种化学物质,并且其能够通过电化学方法从一个化学官能团中去除一个保护基。该化学官能团通常附属于一个分子。保护基的去除或“脱保护”,根据本发明,优选地发生在分子的一个特殊的部分,当通过该电极产生的一种化学试剂以脱保护或去除起作用时,例如,来自该分子的酸或碱不稳定保护基团。这种电化学脱保护反应可以是直接的,或者可以包括一种或多种中间化学反应,其归根结底是通过在一个选定电极强加足够的电势驱动或控制的。

[0030] 可以在电极中以电化学方式产生的电化学试剂分为两个较宽的类别:氧化剂和还原剂。可以电化学方式产生的氧化剂,例如,包括碘、碘酸盐、高碘酸、过氧化氢、次氯酸盐、偏钒酸盐、溴酸盐、重铬酸盐、铈 (IV)、和高锰酸盐离子。可以电化学方式产生的还原剂,例如,包括铬 (II)、亚铁氰化物、硫醇、硫代硫酸盐、钛 (III)、砷 (III)、和铁 (II) 离子。两性

试剂包括溴、氯化物、质子和氢氧根离子。在上述的试剂中，质子、氢氧根、碘、溴、氯和硫醇离子是优选的。

[0031] 一种所需类型的化学物类的产生和电化学试剂要求用于产生该电化学试剂的电极的电势具有某一确定值，其可以通过指定电压或者电流来实现。有两种方法可在该电极实现预定的电势：或者可以将电压指定在一个预定值，或者可以将电流如此确定以使它足以提供该预定的电压。介于最小的和最高的电势之间的值可通过选定产生的电化学试剂的类型确定。

[0032] “活化基团”指的是那些基团，当附着于一个特殊的化学官能团或者反应活性位点时，其使得该位点朝着与一个第二化学官能团或反应活性位点形成共价键的反应变得更活泼。

[0033] “聚合物刷 (polymeric brush)”通常指的是包括附着于基片表面的聚合物链的聚合物膜。该聚合物刷可以是一个官能化的聚合物膜，其在聚合物链上的一个或多个预定的区域包括官能团如羟基、氨基、羧基、硫醇、酰胺、氰酸盐、硫氰酸盐、异氰酸酯和异硫氰酸盐基团，或其组合。本发明具体实施方案的聚合物刷是能够附着或分步合成在其上的大分子。

[0034] “键合”分子指的是任何一个在前描述的分子，优选大约 4 到大约 40 个原子长，以提供足够的暴露量。该键合分子可以是，例如，芳基乙炔、包括 2 ~ 10 个单体单位的乙二醇低聚物、二胺、二酸、氨基酸、除了别的以外，及其组合。可替代地，该键合分子可以是合成的相同分子类型（亦即，初生聚合物），如多核苷酸、寡肽、或低聚糖。

[0035] 此处使用的键合分子或基片本身或单体具有一个键合有保护基的官能团。通常，该保护基位于分子的末端或终端。优选地，该保护基位于该键合分子相对于该基片的末端或终端。该保护基可以是一个消极的保护基（即，一旦暴露，该保护基使该键合分子对单体的反应活性更低）或者积极的保护基（即，一旦暴露，该保护基使该键合分子对单体反应活性更高）。在消极的保护基的情况下，可能需要一个另外的再活化步骤。在某些具体实施方案中，这将通过加热而进行。

[0036] 聚合物刷或键合分子在一个中间位置可以具有一个可裂基团，该基团在以电化学方式产生的试剂存在下可以是裂开的。该基团优选在一个不同于被用来去除该保护基的试剂的试剂存在下是裂开的。这可以去除各种合成的聚合物或核酸序列接着合成完成。该可裂的基团可以是乙酸酐、正乙酰基咪唑、甲酸异丙烯酯、荧光胺、3- 硝基邻苯二甲酸酐和 3- 硫代丙酸酐。其中，乙酸酐和正乙酰基咪唑是优选的。

[0037] 聚合物刷或键合分子有足够的长度以允许在完整基片上的聚合物可以与暴露于该基片的键合实体（单体，例如）自由地相互作用。该聚合物刷或键合分子，当使用时，优选足够的长以对该键合实体提供足够的官能团的暴露。该键合分子可以包括，例如，芳基乙炔、包括 2 到 20 个单体单位的乙二醇低聚物、二胺、二酸、氨基酸、及其组合。其他的键合分子可以根据本发明不同的具体实施方案使用，并被本领域熟练的技术人员根据该公开的内容辨别。在一个具体实施方案中，具有一个不在环上的活性酯的酸不稳定的 4,4' - 二甲基氧三苯甲基分子的衍生物可被用于本发明的一个具体实施方案中。更优选地，N- 琥珀酰亚胺基 -4(双 - (4- 甲基苯基) - 氯甲基) 在 DNA 合成期间被用作一个可裂的键合分子。做为选择，其他的裂开方法能被同时用于该全部阵列，如化学试剂、光或加热。

[0038] “自由基引发剂”或“引发剂”是在一定条件如加热、光、或其他的电磁辐射下可以

提供自由基的化合物，其中，自由基可以从一个单体传递到另一个，并由此蔓延一系列的可以形成聚合物的反应。一些自由基引发剂在本领域中是已知的，如偶氮、硝基氧、和过氧化物类型的、或那些包括多组分体系的。

[0039] “活性自由基聚合”定义为一个活性聚合方法，其中，链引发和链增长发生，而没有显著的链终止反应。每一个引发剂分子产生一个生长单体链，其连续地蔓延直到所有的可用的单体都被反应为止。活性自由基聚合不同于传统的自由基聚合，其中，链引发、链增长和链终止反应同时发生，聚合持续到引发剂被用光为止。活性自由基聚合促进了分子量和分子量分布的控制。活性自由基聚合技术，例如，包括在聚合期间可逆的生长链条的封端。一个实施例是原子传递自由基聚合 (ATRP)。

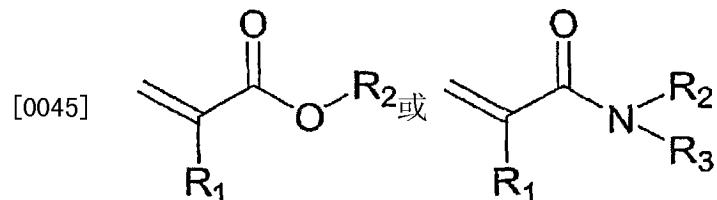
[0040] “自由基生成位置”为引发剂上的一个位点，其中自由基应热或电磁辐射而产生。

[0041] “聚合终止剂”为一种化合物，其防止聚合物链进一步聚合。这些化合物也可以被称为“终止剂”、或“封端剂”或“抑制剂”。本领域中已知各种聚合终止剂。在一方面，不具有自由羟基的单体可以作为一种聚合终止剂。

[0042] 术语“能支撑聚合物阵列合成的”指的是任何体，在其上，聚合物阵列合成可以进行，例如，一种聚合物刷，其在官能团如羟基、氨基、羧基等存在下被官能化。通过充当“附着点”，这些官能团允许大分子的合成。

[0043] 一种给定聚合物或大分子内的单体可以彼此相同或不同。单体可以是一种小或大的分子，与分子量无关。此外，每一单体都可以是被保护成员，其在合成之后被改性。

[0044] 此处使用的“单体”指的是那些被用来形成聚合物的单体。然而，单体的含义从其应用的上下文看也是可以清楚的。对于形成本发明具体实施方案的聚合物的单体，例如，一种聚合物刷或一种键合分子，具有如下的通常结构：



[0046] 其中， R_1 为氢或低级烷基； R_2 和 R_3 分别为氢、或 $-Y-Z$ ，其中， Y 是低级烷基， Z 是羟基、氨基、或 $C(O)-R$ ，其中， R 为氢、低级烷氧基或芳氧基。

[0047] 术语“烷基”指的是那些基团如甲基、乙基、丙基、丁基等等，其可以是直链的、支链的或环状的。

[0048] 术语“烷氧基”指的是基团如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等等，其可以是直链的、支链的或环状的。

[0049] 用于上下文低级烷基或低级烷氧基中的术语“低级”指的是具有一个到六个碳的基团。

[0050] 术语“芳基”指的是一种烷基依附于其上的芳烃环。术语“芳氧基”指的是烷氧基依附于其上的芳烃环。本领域熟练技术人员会很容易地理解这些术语。

[0051] 对于制备本发明具体实施方案的大分子的其他单体在本技术领域是熟知的。例如，当大分子是肽时，该单体包括但不限于例如氨基酸如 L- 氨基酸、D- 氨基酸、合成的和 / 或天然的氨基酸。当大分子是核酸或多核苷酸时，该单体包括任何核苷酸。当大分子是多糖时，该单体可以是任何戊糖、己糖、庚糖、或其衍生物。

[0052] “单体加成循环”是一个包括化学反应的循环，该化学反应是产生单体到初生聚合物或键合的共价连接所必需的，这样以致延长该聚合物具有想要的化学键（例如， $5' - 3'$ 磷酸二酯键、肽键等）。例如，对本发明不构成限制，下列步骤典型地包括一个基于多核苷酸合成亚磷酰胺的单体加成循环：(1) 脱保护，包括从 $5' -$ 保护核苷（其可以是新生的多核苷酸的一部分）除去 DMT 基团，其中 $5' -$ 羟基通过 DMT 的共价连接被阻塞，这样的脱保护通常可使用一种适当的脱保护试剂（例如，白蛋白酸：三氯乙酸或二氯乙酸）处理，并可包括该保护基团（例如，分开的二甲基三苯甲基基团）的物理去除（例如，洗涤，如与乙腈）；(2) 耦合，包括使亚磷酰胺核苷与该脱保护的核苷反应，通常采用四唑活化；(3) 选择性地包括封端，以截断未反应的核苷进一步参与到随后的单体加成循环，例如，通过使乙酸酐和 N- 甲基咪唑反应以乙酰化自由 $5' -$ 羟基；和 (4) 氧化，例如，通过在四氢呋喃 / 水 / 吡啶中的碘，将该三价的亚磷酸三酯键转换成五价的亚磷酸三酯，其随后可以通过与氢氧化铵的反应被转换成磷酸二酯。由此，相对于多核苷酸的亚磷酰胺合成而言，下列试剂对于一个完整的单体加成循环而言通常是必要的：三氯乙酸或二氯乙酸、亚磷酰胺核苷、氧化剂如碘（例如，碘 / 水 / 四氢呋喃 / 吡啶）、和选择性地用于封端的 N- 甲基咪唑。

[0053] “大分子”或“聚合物”包括两个或更多个以共价键连接的单体。单体以一次相连一个或一串多个单体的形式连接，通常被称为“低聚物”。由此，例如，一个单体和一个有五个单体的串相连形成一个具有六个单体的大分子或聚合物，一个具有五十个单体的串可与一个具有一百个单体的串相连形成一个具有一百五十个单体的大分子或聚合物。此处使用的术语聚合物包括，例如，直链的和环状的核酸聚合物、多核苷酸、多核苷酸、聚糖、低聚糖、蛋白质、多肽、肽、磷脂和肽核酸 (PNAs)。肽包括那些具有 $\alpha -$ 、 $\beta -$ 或 $\omega -$ 氨基酸的肽。此外，聚合物包括杂聚物，其中已知的药剂以共价键与上述任何一种键合，聚氨酯、聚酯、聚碳酸酯、聚脲聚酰胺、聚乙烯亚胺、聚亚芳基硫化物、聚硅氧烷、聚酰亚胺、聚醋酸盐、或其他本发明明显已公开的聚合物。

[0054] 此处使用的“纳米材料”指的是具有原子、分子或大分子级别尺寸的结构、设备或系统，长度规模大约在 1 至 100 纳米范围内。纳米材料由于其尺寸具有特性与功能而可以在原子能级上被操纵和控制。

[0055] 本文使用的术语“多核苷酸”或“核酸”指的是具有任何长度的核苷酸（或是核糖核苷酸或是脱氧核糖核苷酸）的聚合形式，所述核苷酸包括嘌呤和嘧啶碱基或其他天然的、化学或生化修饰的、非天然的、或衍生的核苷酸碱基。本发明具体实施方案的多核苷酸包括脱氧核糖多核酸 (DNA)、核糖多核酸 (RNA) 序列、或可从自然资源中分离出来、重组产生或人工合成的核糖多核酸的 DNA 拷贝 (cDNA)。本发明具体实施方案的另一个多核苷酸的例子为聚酰胺多核苷酸 (PNA)。该多核苷酸和核酸可以以单链或双链存在。多核苷酸的主链可包括糖和磷酸基，其在 RNA 或 DNA 中被典型地发现，或修饰的或取代的糖或磷酸基。多核苷酸可包括修饰的核苷酸，如甲基化的核苷酸和核苷酸类似物。核苷酸序列可被非核苷酸组分间断。该聚合物由核苷酸如核酸、多核苷酸组成，本文所指的多核苷酸也可以是“核苷酸聚合物”。

[0056] 术语“核苷酸”包括脱氧核苷酸和及其类似物。这些类似物是那些具有某些与天然存在的核苷酸同样的结构特征的分子，因此，当其被整合进多核苷酸序列时，它们与溶液中互补多核苷酸杂交。典型地，这些类似物通过取代和 / 或修饰碱基、核糖或磷酸二酯部分

而源自于天然存在的核苷酸。所述改变可以特制以稳定化或去稳定化杂交分子形成、或增强与所需的互补多核苷酸序列的杂交的特异性、或增强该多核苷酸的稳定性。

[0057] 该类似物也包括通常用于多核苷酸合成的被保护和 / 或修饰的单体。本领域技术人员所熟知的，多核苷酸合成使用了多种碱基保护核苷衍生物，其中一或多个嘌呤和嘧啶部分的氮通过基团如二甲氨基三苯甲基、苯甲基、叔丁基、异丁基等被保护。

[0058] 例如，结构基团被选择性地加到一个核苷的核糖或碱上用于并入多核苷酸，如该核糖上 2' -O 位置处的甲基、丙基或烯丙基，或替代该 2' -O 基团的氟代基团，或该核糖核苷基上的溴代基团。对于互补的多核苷酸（特别是 RNA）而言，2' -O- 甲基寡核糖核苷酸 (2' -O-MeORNs) 比它们未改性的对应物具有更高的亲合力。做为选择，脱氮杂嘌呤和脱氮杂嘧啶，也可以使用其中该嘌呤或嘧啶杂环的一个或多个 N 原子被 C 原子替代的那些。

[0059] 该多核苷酸的磷酸二酯键、或“糖 - 磷酸盐主链”也可以被取代或改性，例如与膦酸甲酯、O- 磷酸甲基酯或偶磷硫醇盐。包括这种改性键的多核苷酸的另一个实施例，为了其公开的目的，包括“肽多核苷酸”，其中，聚酰胺主链附于多核苷酸基、或改性多核苷酸基。在天然存在的核苷酸发现的包括聚酰胺主链和该基多核苷酸是市场上买得到的。

[0060] 具有改性碱基的核苷酸也可以用在本发明的具体实施方案中。碱基改进的一些实施例包括 2- 氨基腺嘌呤、5- 甲基胞嘧啶、5-(丙炔基) 胞嘧啶、5-(丙炔基) 尿嘧啶、5- 溴尿嘧啶、5- 溴基胞嘧啶、羟甲基胞嘧啶、甲尿嘧啶、羟甲基尿嘧啶、和二羟苯基尿嘧啶，其可加入多核苷酸中以改性对补充的多核苷酸的结合亲合力。

[0061] 基团可以被键结至该核苷糖环上或嘌呤或嘧啶环上不同的位置，其可通过与带负电荷的磷酸盐主链的静电相互作用、或通过主要的和次要的支链之间的相互作用稳定化双螺旋结构。例如，腺嘌呤核苷和鸟嘌呤核苷核苷酸可以在 N² 位置处被一个咪唑基丙基基团取代，增加双螺旋结构的稳定性。也可以包括通用的碱基类似物如 3- 硝基吡咯和 5- 硝基吡咯。适用于本发明具体实施方案的多种改性的多核苷酸已被描述在文献中。

[0062] 当感兴趣的大分子为肽时，该氨基酸可以是任何氨基酸，包括 α、β 或 ω- 氨基酸。当该氨基酸是 α- 氨基酸时，可以使用 L 旋光异构体或 D 旋光异构体。另外，非天然氨基酸，例如，β- 丙氨酸、苯基甘氨酸和高精氨酸也包括在本发明的范围内。这些氨基酸在本领域是熟知的。

[0063] “肽”是一种聚合物，其中单体为氨基酸，并通过酰胺键相连在一起，其也可以被称为多肽。在本说明书的上下文中，它应该被理解为该 氨基酸可以是 L 旋光异构体或 D 旋光异构体。肽为两个或多个氨基酸单体长，且通常大于 20 个氨基酸单体长。

[0064] “蛋白质”为由肽键连接的氨基酸长聚合物，其可以由两个或更多个多肽链组成。更具体地说，术语“蛋白质”指的是由一或多个氨基酸链以特定顺序组成的分子；例如，通过编码该蛋白质的基因的核苷酸的碱基序列确定的顺序。蛋白质因对于体细胞、组织、和器官的结构、功能、和调节是必需的，且每种蛋白质具有唯一的功能。例子是激素、酶、和抗体。

[0065] 术语“序列”指的是大分子内单体的特定顺序，其在本文指该大分子的序列。

[0066] 术语“杂交”指的是两个单链多核苷酸非共价结合以形成稳定双链多核苷酸的过程，三链杂交理论上也是可能的。产生的（通常）双链多核苷酸是“杂交分子”。形成稳定杂交分子的多核苷酸的数目的比例此处被称为“杂交程度”。例如，杂交指的是探针多核苷酸（例如，本发明的包括取代、缺失、和 / 或添加的多核苷酸）和特异靶多核苷酸（例如，分

析物多核苷酸)之间杂交分子的形成,其中所述探针优先地与所述特异靶多核苷酸杂交,且基本上不对由与所述靶多核苷酸基本上不互补的序列组成的多核苷酸杂交。然而,本领域技术人员知道用于与靶多核苷酸的特异杂交所需的多核苷酸的最小长度取决于若干因素:例如G/C含量、错配碱基(如果有的话)的位置、该序列同靶多核苷酸群相比的唯一性程度、和所述多核苷酸(例如,甲基膦酸酯主链、硫代磷酸酯(phosphorothiolate)等等)的化学性质。

[0067] 用于进行多核苷酸杂交分析的方法在本领域中已经得到良好的开发。杂交分析程序和条件将依赖于其应用而变化,并根据本领域已知的通常结合方法选择。

[0068] 已知两个单链多核苷酸杂交的能力取决于因素如它们的互补程度以及该杂交反应条件的严格性。

[0069] 如本文使用的,“严格性”指的是影响多核苷酸杂交程度的杂交反应的条件。选择严格条件,允许多核苷酸双链体基于其错配程度进行区别。高严格性与形成含有错配碱基的双链体的低可能性有关。因此,严格性越高,能形成错配双链体的两个单链的多核苷酸保持单链的可能性越大。反之,在较低的严格性,错配双链体形成的可能性增加。

[0070] 与含有一或多个错配的双链体相比,允许选择完美匹配的双链体(或者与具有较高错配程度的双链体相比,选择特定错配的双链体)的合适的严格性通常凭经验确定。用于调整杂交反应的严格性的方法对于本领域熟练技术人员而言是熟知的。

[0071] “配体”是被特定受体识别的分子。本发明研究的配体的例子包括但不限于细胞膜受体的兴奋剂和拮抗剂、毒素和毒液、病毒表位、激素、激素受体、肽、酶、酶底物、辅因子、药物(例如阿片剂、类固醇等等)、凝集素、糖、多核苷酸、核酸、寡糖、蛋白质、和单克隆抗体。

[0072] “受体”是对给定配体具有亲合力的分子。受体可以是天然存在的或者人造的分子。同时,它们可以以它们未改变的状态或者作为与其他的种类的聚集体使用。受体可以直接或者通过特异结合物质共价或非共价地附着于结合成员(binding member)。本发明可以使用的受体的例子包括但不限于抗体、细胞膜受体、单克隆抗体和与特定抗原决定簇(如在病毒、细胞或者其他材料上的)反应的抗血清、药物、多核苷酸、核酸、肽、辅因子、凝集素、糖、多糖、细胞、细胞膜、和细胞器。受体在本领域中有时指的是反配体(anti-ligand)。本文使用的术语受体,在意义上是没有区别的。当两个大分子通过分子识别而组合形成复合体时,就形成了“配体受体对”。本发明研究的受体的其他例子包括但不限于:

[0073] a) 微生物受体:结合受体的配体的确定,如对微生物的生存必需的特异转运蛋白质或酶,在开发新抗生素中是有用的。特别有用的是针对机会真菌、原生动物以及那些目前正在使用的抗生素具有抗性的细菌的抗生素。

[0074] b) 酶:例如,一种类型的受体为酶如负责裂解神经递质的酶的结合位点;在用于治疗神经传递紊乱的药物的开发中,确定结合某些受体以调节裂解不同神经递质的酶的作用的配体是有用的。

[0075] c) 抗体:例如,本发明可以用于研究与感兴趣的抗原的表位结合的抗体分子上的配体结合位点;确定模拟抗原性表位的序列可以开发疫苗,其中免疫原基于一或多个这种序列,或者开发用于如自身免疫疾病的治疗(例如,通过阻断“抗自身”抗体的结合)有用的相关诊断剂或化合物。

[0076] d) 核酸:核酸序列可以被合成以确定DNA或者RNA结合序列。

[0077] e) 催化多肽 :聚合物, 优选多肽, 其能够促进涉及一种或多种反应物转化成一或多种产物的化学反应。这种多肽通常包括特异于至少一种反应物或者反应中间体的结合位点和紧邻该结合位点的活性官能度, 该官能度能够化学修饰结合的反应物。

[0078] f) 激素受体 :激素受体的例子包括例如胰岛素和生长激素受体。与受体以高亲合力结合的配体的确定在开发如糖尿病患者必须采用的以减轻糖尿病症状的日常注射的口服替代中是有用的。其他的例子是血管收缩激素受体;结合受体的那些配体的确定可以开发利用控制血压的药物。

[0079] g) 阿片受体 :结合大脑中阿片受体的配体的确定在用于开发吗啡和相关药物的更少上瘾的替代物中是有用的。

[0080] 术语“互补”指的是拓扑相容性或者配体分子和其受体的相互作用表面的匹配。因此, 受体和其配体可以被描述为互补的, 此外, 接触表面的特征彼此是互补的。

[0081] “探针板”指的是一种卡片, 其传导部件与环境(例如, 流体试剂)是隔离的。所有的传导面优选地是绝缘的——包括基座和基座与探针之间的连接点。

[0082] “刻线”一般地是一个位于活性芯片之间的“不活泼的”区域, 其提供用于隔离芯片(通常具有一个锯)的区域。经常地, 计量学和定位特征布局在该区域。

[0083] “互连路径”指的是蚀刻在绝缘体夹层内的一个孔, 其然后充满电子导电材料, 优选钨, 以便在层叠的相互连接的能导电的金属线之间提供纵向的电连接。

[0084] 芯片内的“金属线”是相互连接的线。不同于本发明具体实施方案, 金属互连线并不通常都与刻线界线交叉以电连接两个芯片或者, 如本发明某些具体实施方案中的, 连接众多芯片成一个或多个晶片基座。

[0085] 术语“氧化”意思是损失电子以氧化。术语“还原”意思是获得电子以还原。术语“氧化还原反应”指的是任何包括氧化和还原的化学反应。

[0086] 术语“晶片”意思是一个半导体基片。晶片可以被做成不同的尺寸和形状。它可以被作为一个用于微芯片的基片使用。该基片可以被电路覆盖或者嵌入, 例如, 一个基座, 通过, 一个互连线或者一个刻线。该晶片的电路还可以服务于一些目的, 例如, 如微处理器、存储装置、和 / 或通讯能力。该电路可以通过晶片本身上的微处理器控制或者通过该晶片以外的设备控制。

[0087] 本发明涉及一种晶片, 其包括在所述晶片上的多个芯片和互连线, 其中所述多个芯片是所述晶片的集成部分, 所述互连线位于所述晶片上, 单个芯片包括工作电极和芯片基座, 所述多个芯片的芯片基座是作为所述晶片的集成部分通过所述互连线而相互连接的, 以便在所述多个芯片的多个工作电极上作为所述晶片的集成部分实施平行的化学反应, 设计所述晶片的切割, 从而使所述多个芯片在从所述晶片切割下时是可以带电运行的。

[0088] 优选地, 所述化学反应是电化学氧化还原反应。

[0089] 优选地, 所述多个芯片的芯片基座是在所述晶片上相互连接的以便在所述多个工作电极上平行地实施化学反应。

[0090] 优选地, 所述芯片包括用于产生脱保护试剂的电极、所述工作电极、邻近于所述工作电极的用于限制还原分子或氧化分子的限制电极和所述晶片上的芯片基座。

[0091] 优选地, 所述还原分子或所述氧化分子是质子、氢氧根离子、自由基或它们的组合。

- [0092] 优选地，所述化学反应以电化学方式合成材料。
- [0093] 优选地，所述用于产生脱保护试剂的电极是阳极。
- [0094] 优选地，所述晶片还包括在所述晶片上的刻线，而所述多个芯片的芯片基座是横穿所述刻线相互连接的。
- [0095] 优选地，所述多个芯片的芯片基座横穿所述晶片正面的刻线而连接至所述晶片的晶片基座。
- [0096] 优选地，所述多个芯片的芯片基座通过横穿所述刻线的两级或更多级互连线而连接至所述晶片基座。
- [0097] 优选地，所述晶片包括通过所述晶片的互连路径，而所述多个芯片的芯片基座是通过所述互连路径而相互连接的。
- [0098] 优选地，所述多个芯片的芯片基座通过所述互连路径而连接至所述晶片的晶片基座。
- [0099] 优选地，所述多个芯片的芯片基座通过所述互连路径而连接至所述晶片外部的连接点。
- [0100] 优选地，所述多个芯片的芯片基座是通过探针板而相互连接的。
- [0101] 优选地，所述晶片还包括在所述芯片基座与所述工作电极之间的 CMOS 开关。
- [0102] 优选地，所述脱保护试剂是酸、碱或自由基。
- [0103] 优选地，所述晶片是硅基片。
- [0104] 优选地，所述晶片包括聚合物刷。
- [0105] 优选地，所述晶片包括多个靶。
- [0106] 优选地，所述晶片包括 cDNA 靶或寡核苷酸靶。
- [0107] 优选地，所述晶片不是由石英、玻璃或金属制成的。
- [0108] 优选地，所述晶片包含硅。
- [0109] 本发明还涉及一种芯片，其包括电极、工作电极、邻近于所述工作电极的限制电极和位于所述芯片的正面的芯片基座和位于所述芯片的背面的电触点，其中所述芯片的正面包括在预定区域内附着于所述芯片的正面的材料。
- [0110] 本发明还涉及一种芯片，其包括电极、工作电极、邻近于所述工作电极的限制电极、位于所述芯片上的芯片基座、刻线和互连线，其中所述互连线与所述刻线相交，而所述芯片包括在预定区域内附着于所述芯片的材料。
- [0111] 优选地，所述材料包括寡核苷酸。
- [0112] 优选地，所述材料包括纳米材料。
- [0113] 优选地，所述材料包括聚合物。
- [0114] 优选地，所述聚合物包括两个末端，且只有一个末端附着于所述芯片的正面。
- [0115] 优选地，所述芯片还包括在所述芯片的正面与所述芯片的背面之间的互连路径。
- [0116] 优选地，所述芯片被安装在基片上，从而使所述芯片的背面上的电触点与所述基片上的导电体电接触。
- [0117] 优选地，所述芯片是核酸芯片或蛋白质芯片。
- [0118] 优选地，所述芯片是核酸芯片或蛋白质芯片。
- [0119] 本发明还涉及一种用于在晶片上的多个芯片上实施化学反应的方法，所述芯片包

括用于产生脱保护试剂的电极、工作电极和限制电极，其中所述方法包括：

- [0120] 将所述多个芯片暴露于具有至少一个附着于化学官能团的保护基的至少一个分子，
- [0121] 对所述多个芯片的限制电极施加电势以限制还原分子或氧化分子，
- [0122] 以电化学方式产生所述脱保护试剂，
- [0123] 从所述至少一个分子去除所述保护基，及
- [0124] 将所述至少一个分子的化学官能团键结至所述多个芯片。
- [0125] 优选地，所述脱保护试剂是酸、碱或自由基。
- [0126] 优选地，所述化学反应形成聚合物。
- [0127] 优选地，所述化学反应形成纳米材料。
- [0128] 优选地，所述化学反应形成寡核苷酸。
- [0129] 优选地，所述方法还包括将晶片基座连接至密封的探针板。
- [0130] 优选地，所述方法还包括通过位于所述芯片的正面与所述芯片的背面之间的互连路径对位于所述芯片的正面上的芯片基座进行编址。
- [0131] 优选地，所述键结步骤包括通过杂交和 / 或电化学附着而将功能化的纳米材料附着至所述多个芯片。
- [0132] 优选地，在晶片上的多个芯片上的化学反应是平行的。
- [0133] 优选地，所述化学反应是电化学氧化还原反应。
- [0134] 本发明还涉及一种制造多个芯片的方法，其包括：
 - [0135] 构造一个包含 CMOS 电路的晶片以连接至可单独编址的电极，
 - [0136] 构造用于所述晶片上的多个芯片的可单独编址的电极，所述可编址的电极包括用于产生脱保护试剂的电极、用于形成材料的工作电极和用于限制还原分子或氧化分子的限制电极，
 - [0137] 通过互连线而相互连接芯片基座以在所述多个芯片的多个工作电极上实施化学反应，
 - [0138] 在所述多个芯片的工作电极上实施所述化学反应。
 - [0139] 优选地，所述 CMOS 电路用于放大信号和在所述可单独编址的电极上读或写信息。
 - [0140] 优选地，芯片基座是通过横穿所述晶片正面的刻线的多级互连线而相互连接的。
 - [0141] 优选地，芯片基座是通过从所述晶片正面横穿至晶片背面的互连路径而相互连接的。
 - [0142] 优选地，所述化学反应不在所述工作电极上的多孔基片内。
 - [0143] 优选地，所述实施化学反应的步骤包括以电化学方式产生与所述工作电极表面上的分子反应的试剂。
 - [0144] 优选地，所述实施化学反应的步骤包括在所述电极上产生酸以通过电化学反应产生脱保护试剂，通过酸催化反应使分子脱保护以形成脱保护的分子，及将所述脱保护的分子键结至所述工作电极。
 - [0145] 优选地，所述实施化学反应的步骤包括对所述限制电极施加特定的电势以限制邻近于所述工作电极的质子并防止质子以受控扩散的方式蔓延至相邻的工作电极。

[0146] 优选地,所述实施化学反应的步骤包括提供(a)具有自由基生成位点的自由基引发剂或(b)聚合终止剂。

[0147] 优选地,所述实施化学反应的步骤包括活性自由基聚合。

[0148] 优选地,所述实施化学反应的步骤包括提供能够支持聚合物阵列合成的基片。

[0149] 优选地,所述基片是多孔基片。

[0150] 优选地,所述方法还包括通过将所述晶片切割成单个的芯片以分离所述多个芯片。

[0151] 优选地,所述方法还包括将所述多个芯片中的一个或多个安装在基片上。

[0152] 优选地,所述方法还包括将所述多个芯片中的一个或多个安装在基片上及通过所述晶片的背面上的触点提供电连接。

[0153] 优选地,所述CMOS 电路包括用于对所述晶片上的不同工作电极单独编址的开关设计。

[0154] 附图说明

[0155] 图 1(a) 示出了一种晶片的布局,芯片(DP1、DP2、DP3)上的基座穿过刻线与该晶片(WP、WP2、WP3)上的接触基座相互连接。图 1(b) 示出了芯片上电极阵列的一部分,其被称作一个元件、基座、或包含阳极、工作和限制电极的点。图 1(c) 示出了与该晶片的背部相互连接的该晶片的一部分。

[0156] 图 2 示出了一种用于可单独编址的电极的 CMOS 开关方案。

[0157] 图 3 示出了本发明一个具体实施方案的酸催化聚合物合成方案。

[0158] 具体实施方式

[0159] 本发明的具体实施方案涉及在一个基片如一个硅晶片或者一个硅晶片上的材料上的多个预定区域上平行放置分子,其中,该分子通常选自单体、键合分子、聚合物刷、和预形成的分子,包括,特别是核酸。本发明的具体实施方案更特别的是指向在基片上多数预定区域上的平行的聚合物合成,尤其是多肽,通过聚合技术,其通常包括来自紧邻一个电极的分子的保护基的电化学去除。本发明的具体实施方案也特别的涉及通过该公开的聚合技术在基片上选定的预定区域上的合成平行的寡核苷酸和 / 或 DNA。

[0160] 然而,首先考虑下列由发明人提出的在当前用于聚合物阵列(例如, DNA 的阵列)的基于电化学的阵列官能化方法中的问题。设想,一个人想要每年生产 50,000 个芯片,每个芯片在每个极(电极)具有 60-mers 合适的四个核苷酸基。为了制备这种芯片,需要和 60×4 基 = 240 基一样多的加成循环以合成该预定的完整的聚合物。假定每个基加成循环需要 15 分钟,则它将需要 $240 \times 15 = 3,600$ min (60hrs) 或者 2.5 天以加工一个在芯片上具有功能化聚合物的芯片,每个芯片功能化器械每年可以产生 $365/2.5 = 146$ 个芯片。因此将需要约 350 个功能化器械用于一天 24 小时的和一周 7 天的工作以生产 50,000 个芯片。假定一个功能化器械每年运行的成本约为 \$150,000, 包括购买价、运转和修理该器械的化学品消耗成本和人的薪水。在这种情况下,一个运转 350 个功能化器械一次一个生产 50,000 个芯片的工厂的年运行费用约为 \$52M。因此,每个芯片的成本约为 \$1,000。

[0161] 上述例子证明,由于缺少技术以集成在单个晶片上平行的多芯片的加工,用于生产“一次一芯片”的官能化方法导致了该芯片生产很高的单位生产成本。对于许多所关心的主要应用(例如,以大量 DNA 阵列为基准的疾病诊断学),每个芯片的这种高单位成本将

可能是被禁止的。其他的面对“一次一芯片”加工的问题是由功能化器械之间的细微差异引起的功能化芯片间的差异。本发明的具体实施方案通过得到一个新的晶片规模的聚合物阵列的电化学合成，减少了芯片间的差异，并致力于显著地减少芯片生产成本的需求，以实际地适应更大的DNA阵列分析的需要。

[0162] 本发明的具体实施方案的一些特征包括：(1) 晶片每一个独立的芯片的独立的可编址电极，该电极包括一个电极以产生一种电化学试剂（优选地，一个阳极以产生一种酸）、一个工作电极以合成聚合物和一个限制电极以限制质子或氢氧根离子；和 (2) 晶片不同芯片的工作电极上的聚合物的平行合成，通过使用一种以电化学方式产生的脱保护试剂（一种酸、碱或自由基，例如）与该工作电极表面上的分子反应以脱保护、聚合、和 / 或保护该分子，利用一种酸催化聚合物合成法。

[0163] 本发明的一个具体实施方案包括通过横穿刻线构造的多级互连线（两级或多级）将芯片上的基座连接至晶片上的基座，以使晶片多头芯片电极上的聚合物的平行合成成为可能。

[0164] 在不同芯片上具有相同功能性的用于平行编址基座的本发明的另一个具体实施方案包括横亘该晶片正面到背部的互连路径。该互连路径还可以连接至位于加工工具如晶片座内的晶片之外的连接点。

[0165] 本发明的一个具体实施方案是一种装置，其使得在电极上的聚合物的晶片级合成成为可能，该电极包括微电解池，具有一个与对面板通过一个微缝隙隔开的晶片座、一个液体输送、极板贴井壁和控制模块。

[0166] 本发明的另一个具体实施方案包括平行晶片芯片上纳米材料结构的制造，通过对该具有相同功能性的电极平行编址和将功能化的纳米材料（如DNA改性的补充的核苷酸）借助于杂交和 / 或电化学连接附着到这些电极上。

[0167] 本发明的具体实施方案可以使用硅技术构造用于硅芯片的互联，以实现聚合物如DNA、肽、和DNA功能化的补充核苷酸的芯片合成。非必要地，本发明的具体实施方案可以使用晶片处理簇工具（加工器械）用于合成。一般地，在大量硅处理中，一个加工线具有一簇器械（一些相同的器械）。每个可以支持一个加工步骤或多个加工步骤。通过本发明的该具体实施方案，聚合物合成被当做在一个设备加工线上的另一个加工步骤。一簇器械可以被设置在一个设备内以用于实施高效率高容量的晶片级合成加工。

[0168] 在本发明的一个具体实施方案中，晶片基底上多数芯片上的聚合物如下合成。首先，提供具有至少一个反应官能团的单体的一个末端、核苷酸、或键合分子（即，一个将如一个单体或核苷酸“链接”到一个基底的分子），该反应官能团用一个可通过以电化学方式产生的试剂除去的一个保护基保护。该保护基暴露于电极处以电化学方式产生的试剂，并在一个首先选择的区域中从该单体、核苷酸或键合分子上去除以暴露一个反应官能团。该基底然后与该单体或一个预形成分子（被称作第一分子）接触，由此该表面与该单体或该预形成分子的暴露的官能团键合。第一分子也可以带有至少一个可通过以电化学方式产生的试剂去除的保护化学官能团。

[0169] 然后可以以同样的方式将单体或预形成分子脱保护以产生第二反应化学官能团。随后将不同的单体或预成形分子（被称作第二分子）（也可以带有至少一个可通过以电化学方式产生的试剂去除的保护基）引入该基底的附近以与第一分子的第二暴露的官能团

键合。在合成加工期间,任何未反应的官能团可以选择性地在任一点被封端。脱保护和键合步骤可以在基底的多数预定区域上被连续地重复,直到获得预定序列和长度的聚合物或寡核苷酸为止。

[0170] 在本发明的另一个具体实施方案中,晶片基底多数芯片上的聚合物被如下合成。首先,获得一个具有一个或多个带有至少一个键结至多数芯片上的一系列电极上的保护化学官能团的分子的晶片基底。该系列电极与一个缓冲剂或清除溶液接触。接着,用于选择电极的足够的电势的应用产生能脱保护该保护化学官能团的电化学试剂,该系列电极上的分子被脱保护以暴露于反应官能团,从而制备它们用于键合。单体溶液或预形成分子(被称作第一分子),如蛋白质、核酸、多聚糖、和卟啉,然后与该晶片的基底表面接触,该单体或预形成分子在晶片的多数芯片上与多数的脱保护化学官能团并行的键合。

[0171] 另一个足够的电势随后应用于系列中的选择电极,以脱保护该键合分子或该晶片多个芯片上的带有至少一个保护化学官能团的另一个分子上的至少一个化学官能团。不同的单体或具有至少一个保护化学官能团的预形成分子(被称作第二分子)随后键结至该键合分子或位于该晶片多个芯片上的另一个脱保护分子的脱保护化学官能团。该选择性的脱保护和键合步骤可以连续地重复直到获得一个预定序列和长度的聚合物或寡核苷酸为止。该选择性的脱保护步骤通过施加另一个足够的电势实现键合的保护单体或键合的保护分子上的化学官能团的脱保护。附加的单 体或预形成分子随后键结至该脱保护化学官能团直到在该基片上形成至少两个单独的预定长度的聚合物或寡核苷酸为止。

[0172] 为了生产单独的和纯净的聚合物以及为了最小化,以及如果可能的话消除,芯片点之间或晶片上芯片之间的化学串音,保持该反应分子(例如,质子、氢氧根离子、或自由基)限制在直接紧邻一个点的区域是可取的。本发明的优选具体实施方案采用一个限制电极以限制反应分子,其可积极地防止在芯片内或芯片之间以电化学方式产生的离子从一个点到另一个点的蔓延引起的化学串音。例如,当一个暴露于含水的或部分含水的介质的电极偏倚到一个足够地阳性(或阴极)电势时,质子(或氢氧根离子)可以被产生作为水水解的产品。质子,例如,可用于去除来自于一些对组合合成有用的分子的电化学保护基团,如肽、核酸、和多聚糖。

[0173] 本发明的具体实施方案可用于实施聚合物如DNA和肽的电化学合成,按照任何一种本领域熟练技术人员已知的各种方法。例如,任何一种还原/氧化(氧化-还原)反应可被用于电化学的控制定位作用和硅基电极上溶液的pH值,以实现聚合物的附着和延伸。在这种方法中,电流驱动一个合适的分子在阳极的氧化以及另一个分子在阴极的还原,以控制硅基电路上酸催化有机合成的动力学和化学计量学。这种方法也可以用来产生高pH值(碱性的)溶液,以及驱动任何其他的本领域熟练技术人员已知的可能或可能不引起pH值变化的电化学氧化还原反应(例如,也可以用来产生反应的自由基)。

[0174] 在本发明的一个具体实施方案中,以电化学方式产生的酸性溶液也可以实现单体和受体之间的偶联反应,其被广泛的用于合成聚合物如核酸低聚物和肽。

[0175] 本发明的另一个具体实施方案是利用该阵列芯片的电化学检测。例如,各种已公开的方法描述了对DNA键合的检测。一般地,这些方法采用测量流经束缚到硅基片上的一个电路上的DNA单层的电流。当该DNA单层通过一个合适的氧化还原分子标记测试DNA或未标记DNA被键合时,电流特性成比例变化,该DNA用一个特定的键合双螺旋DNA的氧化还

原活性分子相互增加。酶放大方法也可以加入这种试验,以加强由键合作用产生的电化学信号。需要注意的是,这些方法也可以被本领域的熟练技术人员采用,用于测量其他分子种类之间如两个蛋白质或一个蛋白质和一个小分子之间的键合。

[0176] 本发明的具体实施方案涉及用于科学的研究(具有许多不同探针的典型地高密度)和诊断学(典型地低密度,因为通常只寻找用于诊断的样品内的很少的特定分析物)。例如,本发明具体实施方案的阵列芯片可以用于筛选大量聚合物的生物学活性。为了筛选生物学活性,例如,在药物发现领域,将该基质(substrate)暴露于一或多个受体如抗体、整个细胞、小泡(vesicle)上的受体、脂质、或任何一种其他受体。探针优选地用例如电化学标记、电化学发光标记、化学发光标记、荧光标记、放射性标记、或与该探针反应的标记抗体标记。在杂交之后,在基质上探针的位置用例如电化学、荧光或放射自显影技术进行检测。

[0177] 该阵列芯片还可以用于治疗材料研制,即用于药物研制和生物材料研究,也可用于生物医学研究、分析化学、高通量化合物筛选和生物过程监测。一个典型应用包括这样一种应用,其中用于特殊受体的不同已知配体可以被置于该阵列芯片上,在该配体和标记的受体之间进行杂交。

[0178] 本发明具体实施方案的阵列芯片的另一个应用包括例如通过杂交采用测序技术对基因组DNA进行测序。非生物学的应用也是可以预期的,包括用在如半导体设备中的具有不同水平掺杂的有机材料的生产。其他的非生物学用途的例子包括防腐剂、防污剂、和颜料。

[0179] 特别地预期,本发明具体实施方案的阵列芯片和/或加工该阵列芯片的方法可以用于研制新型材料,特别是用于很多目的包括,但不限于抗腐蚀性、电池能量存储、电镀、低压荧光、骨移植物相容性、抗海洋生物污染、超导性、取向延生的晶格匹配、或化学催化的纳米材料。用于这些或其他公用工程的材料可紧邻一个或多个位于硅晶片多个芯片上的平行电极形成,例如。做为选择,材料可以通过以电化学方式产生的试剂改性多个芯片上的一个或多个电极的表面而形成。

[0180] 进一步的预期,本发明具体实施方案的阵列芯片可用于研制用于测试材料的筛选法。即,通过芯片上的一个电极以电化学方式产生的试剂可用于测试紧邻该电极的材料的物理和化学性质。例如,该阵列芯片能被用于测试抗腐蚀性、电镀效率、化学动力学、超导性、电子的化学发光和催化剂寿命。

[0181] 本发明一些具体实施方案的有益特征在下文中的实施例中图解,其仅仅被认为是本发明的示例。

[0182] 本发明具体实施方案的阵列芯片优选地是通过利用硅加工工艺制造的硅生物芯片合类似具有电路的结构,包括电极阵列、解码器、串联外围设备接口、芯片级放大,例如。用于晶片级聚合物合成的硅生物芯片可以通过下列步骤制造,例如,参考图1描述。

[0183] 第一,制造一个图1(a)所示的包括一个连接至可单独编址电极的CMOS电路的晶片。该CMOS电路放大信号,在该可单独编址的电极上读和写信息(即,功能化该可单独编址的电极和读出键合作用),除执行其他的功能之外。

[0184] 第二,制造用于晶片上每个独立芯片的可单独编址电极,包括用于产生酸的阳极、用于合成聚合物的工作电极和用于限制质子的限制电极。这些电极显示在图1(b)中。

[0185] 第三,将晶片芯片上的芯片基座连接至用于工作电极上聚合物平行合成晶片级基

座。在图 1(a) 中, 芯片基座显示为 DP1、DP2、DP3, 晶片基座显示为 WP1、WP2、WP3。芯片基座用于供以动力、信号递送, 例如。芯片基座可以通过利用一个横穿晶片正面的刻线的多级互连线 (两个或更多层) 相互连接, 如图 1(b) 所示, 或者通过利用一个横亘该晶片的正面到该晶片的背部的互连路径相互连接, 如图 1(c) 所示。连接路径可以被连接至该晶片背部上的电触点, 并进一步连接至位于加工工具如晶片座内的晶片外部的一个外触点。图 1(c) 示出了该贯穿晶片互连原理的局部的和通用的截面图。该图示出了一个深感应测井 (ILD) 内的作用电极、控制该电极的 CMOS 电路、和将该 CMOS 电路连接该晶片背部上的基座的 I/O (互连到外部器械的输入 / 输出信号)。当活化时, 电化学合成在该功能化的电极上发生。CMOS 电路, 这儿显示为一个方框图, 解码该输入地址和信号。在缩略为标准的硅设备中, 功率和信号通过一个顶边丝焊基座或焊锡撞击连接输入到该 CMOS 电路, 在该技术中, 通过背部路径产生连接。

[0186] 第四, 在晶片上的一个芯片的不同点或不同芯片的可单独编址工作电极上, 通过利用以电化学方式产生的与该工作电极表面上的分子反应的试剂 (酸碱、自由基、等等), 实施材料如聚合物 (例如 DNA) 或纳米材料的平行合成。图 2 示出了用于晶片上可单独编址的不同工作电极的 CMOS 开关方案。在图 2 中, 每个芯片上的芯片基座分支到一个大的合成电极阵列。这些电极暴露于电解液, 并可被用聚合物 (例如, DNA) 改性。CMOS 开关确保一个给定的电极 (或一整列, 或一整行) 每次可以改性一个碱基对。电压电源和反电极 (电镀工具) 被示出以完成该电路。图 3 显示了一个用于晶片上的可单独编址电极上聚合物合成的示范性的方案, 通过在该电极上产生酸, 利用酸催化聚合物合成方案, 通过一个电化学反应来聚合、保护、和 / 或脱保护聚合物子单元。图 3 的合成方案特别适于用于核酸如 DNA 的制造的酸催化聚合物合成。图 3 示出了, 通过对一个金属电极施加一个电压, 在氧化还原缓冲剂中产生了质子。质子随后催化该 DNA 的合成, 每次一个碱基对, 按照图 3 的合成方案。当实施材料的平行合成时, 优选的对围绕该工作电极的限制电极施加一个特定的电势, 以通过一个电化学方法有效地将质子限制到该工作电极, 以及防止质子蔓延受控分布到相邻的工作电极。另一个具体实施方案包括聚合物如 DNA 在不同芯片的工作或合成电极上的平行合成, 通过利用一个密封探针板连接至晶片上的基座。

[0187] 优选地, 构成与控制合成器械电连接的设备应该与洗涤该晶片的试剂隔离。如果晶片上的连接基座足够地远离该电极, 这将用单晶片水平密封或垫圈完成。背部途径技术和晶片水平基座技术 (具有与中间芯片金属线连接的芯片) 是本发明具体实施方案中构成电连接该控制合成器械到该芯片的实施例。单个的垫圈可以环绕所有的电极, 该器械的连接 / 基座可位于晶片边缘或晶片背部上的垫圈之外。用落在每个芯片的每个基座上的探针板独立地和局部地隔离该电连接也是可能的。在该方案中, 优选不需要连接芯片或该基座的路线连接之间的基座到背部。例如, 如果该晶片具有 100 个芯片, 每个芯片具有 100 个基座, 具有 $100 \times 100 = 10000$ 个连接探针的一个探针板可落在该晶片的每个基座上, 隔离试剂和基座水平垫圈的连接, 并执行该合成。晶片基座可采用密封探针板或晶片级隔离垫圈。

[0188] 然而, 在另一个涉及在晶片的芯片上平行制造纳米材料结构的具体实施方案中, 可以借助于杂交和 / 或电化学附着, 通过平行编址该工作电极和将功能化的纳米材料 (如 DNA 改性的互补核苷酸) 附着到该电极, 实施合成。

[0189] 第五, 将该晶片切割成单独的芯片。

[0190] 最后,通过利用晶片正面的刻线或通过利用晶片背部上的触点,在一个基片上安装该芯片。

[0191] 本申请公开了一些数值范围的限定,其在该公开的数值范围内支持任何范围,即使在该说明书并未精确申明一个精确的范围,因为本发明的具体实施方案可以是贯穿该公开的数值范围的实践。最后,在该申请中参考的专利和出版物的全部公开,如果有的话,在此完全引入作为参考。

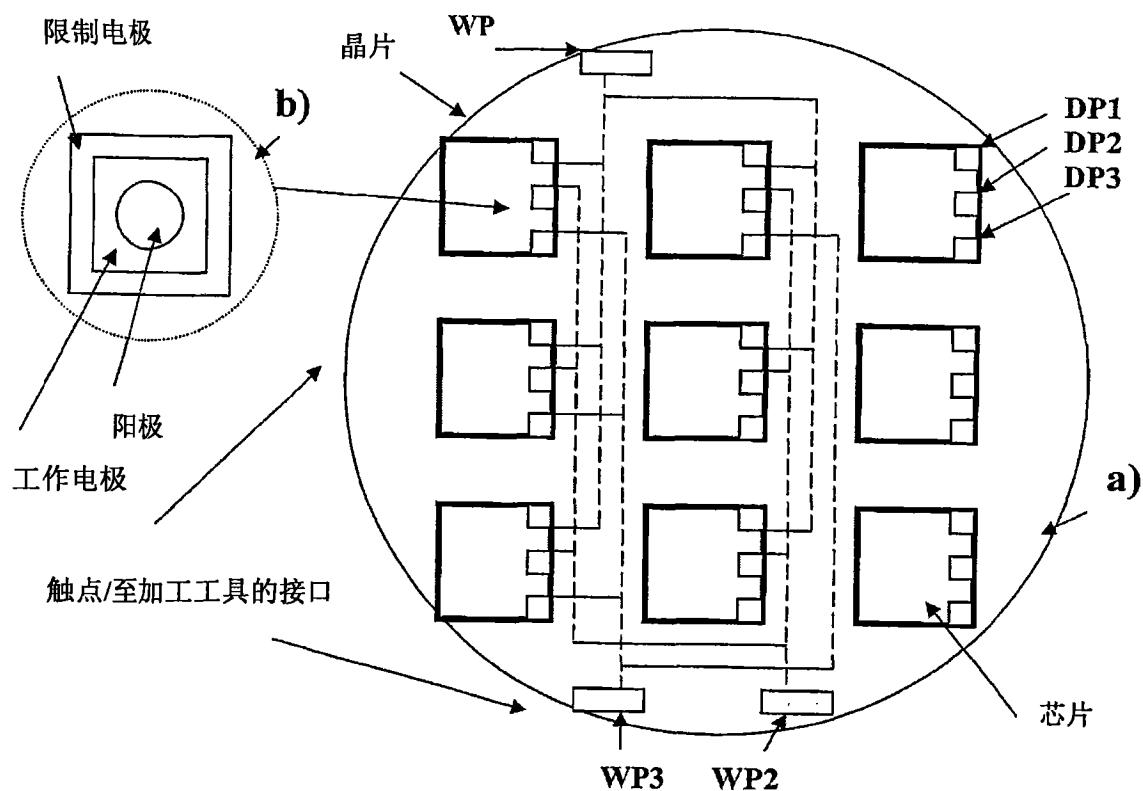


图 1(a) 和 (b) 晶片的俯视图

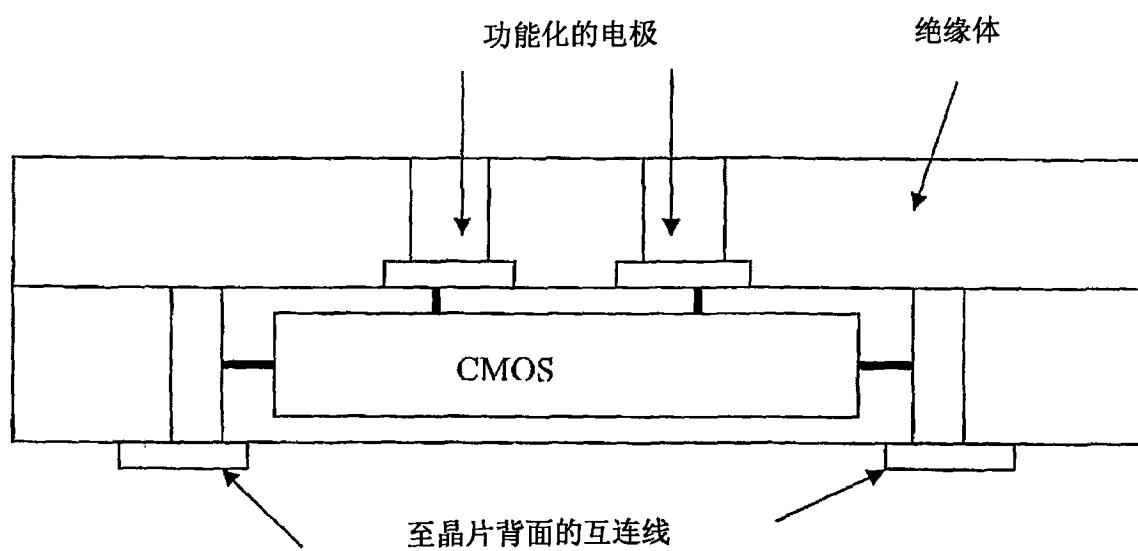


图 1(c)-部分晶片的截面图

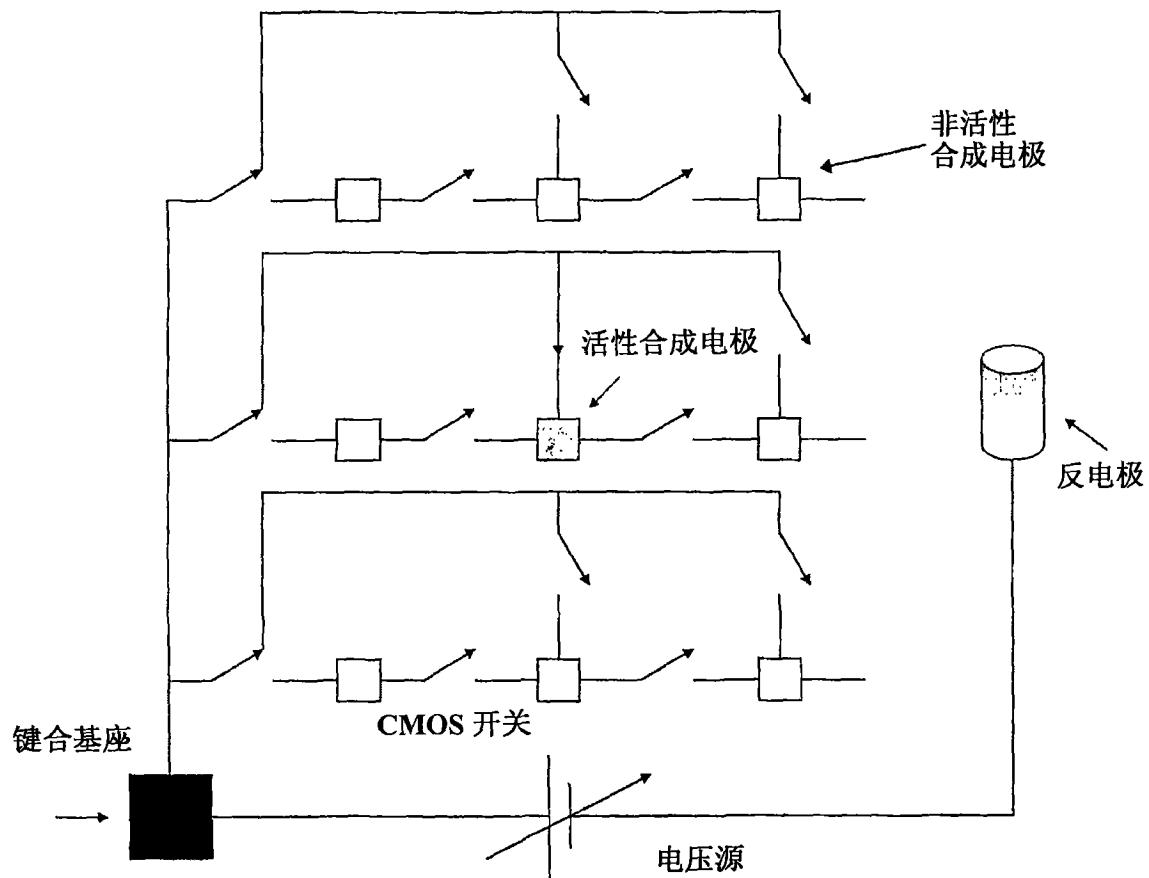
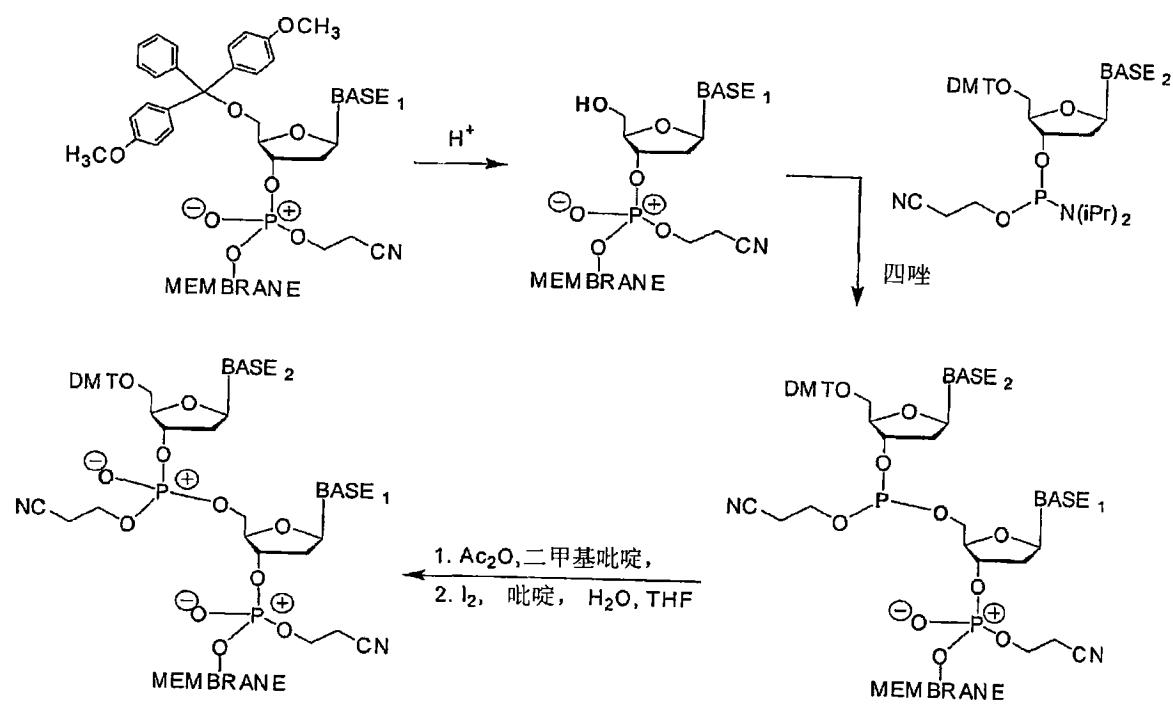


图 2



$\text{BASE} =$ 受保护的 A 或 T 或 G 或 C

$\text{MEMBRANE} =$ 膜

图 3