



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116472302 A

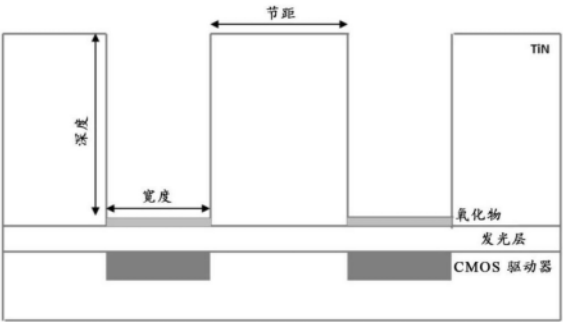
(43) 申请公布日 2023. 07. 21

(21) 申请号 202180055103.6
(22) 申请日 2021.07.06
(30) 优先权数据
63/048,888 2020.07.07 US
(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2023.03.07
(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/040567 2021.07.06
(87) PCT国际申请的公布数据
W02022/010934 EN 2022.01.13
(71) 申请人 特韦斯特生物科学公司
地址 美国加利福尼亚州
(72) 发明人 杰里米·拉奇 斯科特·英德穆勒
大卫·多德 斯蒂芬·皮奇
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 李健 张奎燕
(51) Int.Cl.
C08G 61/12 (2006.01)

权利要求书4页 说明书33页 附图16页

(54) 发明名称
用于光引导聚合物合成的装置和方法

(57) 摘要
本文提供了用于生成和使用基于生物分子的信息用于存储的组合物、装置、系统和方法。进一步提供了包括可寻址LED阵列以控制多核苷酸合成(脱保护、延伸或裂解等)的装置。本文所描述的组合物、装置、系统和方法提供了改进的基于生物分子的信息的存储、密度和检索。



1. 一种用于聚合物合成的装置,其包括:
载体,其中所述载体包括多个孔,其中所述孔中的每一个包括:
 - a) 定位于所述孔中的每一个的底部区域中的合成表面;
 - b) 与所述合成表面可寻址通信并且位于所述合成表面下方的发光层;以及
 - c) 定位于与所述发光层可寻址通信中的CMOS驱动器。
2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述发光层是发光二极管(LED)。
3. 根据权利要求2所述的装置,其中所述LED是有机LED(OLED)。
4. 根据权利要求2所述的装置,其中所述LED是微LED。
5. 根据权利要求1所述的装置,其中所述发光层发射紫外(UV)光。
6. 根据权利要求5所述的装置,其中所述UV光的波长为约350nm。
7. 根据权利要求5所述的装置,其中所述UV光的波长为约365nm。
8. 根据权利要求5所述的装置,其中所述UV光的波长为约400nm。
9. 根据权利要求1所述的装置,其中所述发光层发射可见光。
10. 根据权利要求9所述的装置,其中所述可见光的波长为约405nm。
11. 根据权利要求9所述的装置,其中所述可见光的波长为约450nm。
12. 根据权利要求1所述的装置,其中所述发光层发射红外(IR)光。
13. 根据权利要求12所述的装置,其中所述IR光的波长为约800nm。
14. 根据权利要求1所述的装置,其中所述载体包括密度为至少 10×10^6 个可寻址座位/ cm^2 的可寻址座位。
15. 根据权利要求1所述的装置,其中所述载体包括密度为 10×10^6 至 100×10^9 个可寻址座位/ cm^2 的可寻址座位。
16. 根据权利要求1所述的装置,其中所述载体包括可寻址座位,并且每个可寻址座位的直径高达约1000nm。
17. 根据权利要求1所述的装置,其中所述孔中的每一个的深度高达约1000nm。
18. 根据权利要求1所述的装置,其中所述孔中的每一个的深度为100nm至1000nm。
19. 根据权利要求1所述的装置,其中所述孔中的每一个的最长横截面直径为100nm至1000nm。
20. 根据权利要求1所述的装置,其中所述孔中的每一个的最长横截面直径为约2 μm 。
21. 根据权利要求1所述的装置,其中所述孔中的每一个的最长横截面直径为约5 μm 。
22. 根据权利要求1所述的装置,其中所述孔中的每一个是圆筒形的。
23. 一种用于合成聚合物的方法,其包括:
 - a) 提供包括表面的载体;
 - b) 在所述表面上沉积至少一种核苷,其中所述至少一种核苷与附接至所述表面的多核苷酸偶联,其中所述偶联包括通过发光层光引导的脱保护步骤,并且其中所述发光层定位于所述表面下方;以及
 - c) 重复步骤b),以在所述表面上合成多个多核苷酸,其中所述表面上具有不同序列的多核苷酸以至少 100×10^6 个多核苷酸/ cm^2 的密度存在。
24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述发光层是发光二极管(LED)。
25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述LED是有机LED(OLED)。

26. 根据权利要求24所述的方法,其中所述LED是微LED。
27. 根据权利要求23所述的方法,其中所述发光层发射紫外(UV)光。
28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述UV光的波长为约350nm。
29. 根据权利要求27所述的方法,其中所述UV光的波长为约365nm。
30. 根据权利要求27所述的方法,其中所述UV光的波长为约400nm。
31. 根据权利要求23所述的方法,其中所述发光层发射可见光。
32. 根据权利要求31所述的方法,其中所述可见光的波长为约405nm。
33. 根据权利要求31所述的方法,其中所述可见光的波长为约450nm。
34. 根据权利要求23所述的方法,其中所述发光层发射红外(IR)光。
35. 根据权利要求34所述的方法,其中所述IR光的波长为约800nm。
36. 根据权利要求23所述的方法,其中所述载体包括密度为至少 10×10^6 个可寻址座位/ cm^2 的可寻址座位。
37. 根据权利要求23所述的方法,其中所述载体包括密度为 10×10^6 至 10^9 个可寻址座位/ cm^2 的可寻址座位。
38. 根据权利要求23所述的方法,其中所述载体包括可寻址座位,并且其中每个可寻址座位的直径高达约1000nm。
39. 根据权利要求23所述的方法,其中所述脱保护步骤使5'-羟基脱保护。
40. 根据权利要求39所述的方法,其中所述5'-羟基由以下式的保护基团保护:



4

未被取代,或为氢。

41.根据权利要求39所述的方法,其中所述5'-羟基由硝基苯基丙氧羰基(NPPOC)保护基团保护。

42.根据权利要求16所述的方法,其中所述5'-羟基由2, (3,4-亚甲二氧基-6-硝基苯基)丙氧羰基(MNPPOC)基团保护。

用于光引导聚合物合成的装置和方法

交叉引用

[0001] 本申请要求2020年7月7日提交的美国临时申请第63/048,888号的权益,其通过引用以其整体并入。

背景技术

[0002] DNA的光引导合成通常具有使用物理掩模或数字微镜装置(DMD)投射至芯片上的光源。这种过程的缺点是阵列密度被衍射极限所限制。需要更可扩展、自动化、高度精确且高效的系统来从头生成生物分子。

通过引用并入

[0003] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请通过引用并入本文,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被明确且单独地表明通过引用并入。

发明内容

[0004] 本文提供了用于聚合物合成的装置,其包括:载体,其中载体包括多个孔,其中孔中的每一个包括:a)定位于孔中的每一个的底部区域中的合成表面;b)与合成表面可寻址通信并且位于合成表面下方的发光层;以及c)定位于与发光层可寻址通信中的CMOS驱动器。本文进一步提供了装置,其中发光层是发光二极管(LED)。本文进一步提供了装置,其中LED是有机LED(OLED)。本文进一步提供了装置,其中LED是微LED。本文进一步提供了装置,其中发光层发射紫外(UV)光。本文进一步提供了装置,其中UV光的波长为约350nm。本文进一步提供了装置,其中UV光的波长为约365nm。本文进一步提供了装置,其中UV光的波长为约400nm。本文进一步提供了装置,其中发光层发射可见光。本文进一步提供了装置,其中可见光的波长为约405nm。本文进一步提供了装置,其中可见光的波长为约450nm。本文进一步提供了装置,其中发光层发射红外(IR)光。本文进一步提供了装置,其中IR光的波长为约800nm。本文进一步提供了装置,其中载体包括密度为至少 10×10^6 个可寻址座位/ cm^2 的可寻址座位。本文进一步提供了装置,其中载体包括密度为 10×10^6 至 10^9 个可寻址座位/ cm^2 的可寻址座位。本文进一步提供了装置,其中可寻址座位的直径高达约1000nm。本文进一步提供了装置,其中孔中的每一个的深度高达约1000nm。本文进一步提供了装置,其中孔中的每一个的深度为100nm至1000nm。本文进一步提供了装置,其中孔中的每一个的最长横截面直径为100nm至1000nm。本文进一步提供了装置,其中孔中的每一个的最长横截面直径为约2 μm 。本文进一步提供了装置,其中孔中的每一个的最长横截面直径为约5 μm 。本文进一步提供了装置,其中孔中的每一个是圆筒形的。

[0005] 本文提供了用于合成聚合物的方法,其包括:a)提供包括表面的载体;b)在表面上沉积至少一种核苷,其中至少一种核苷与附接至表面的多核苷酸偶联,其中偶联包括通过发光层光引导的脱保护步骤,并且其中发光层定位于表面下方;以及c)重复步骤b),以在表面上合成多个多核苷酸,其中表面上具有不同序列的多核苷酸以至少 100×10^6 个多核苷酸/ cm^2 的密度存在。本文进一步提供了方法,其中发光层是发光二极管(LED)。本文进一步

提供了方法,其中LED是有机LED(OLED)。本文进一步提供了方法,其中LED是微LED。本文进一步提供了方法,其中发光层发射紫外(UV)光。本文进一步提供了方法,其中UV光的波长为约350nm。本文进一步提供了方法,其中UV光的波长为约365nm。本文进一步提供了方法,其中UV光的波长为约400nm。本文进一步提供了方法,其中发光层发射可见光。本文进一步提供了方法,其中可见光的波长为约405nm。本文进一步提供了方法,其中可见光的波长为约450nm。本文进一步提供了方法,其中发光层发射红外(IR)光。本文进一步提供了方法,其中IR光的波长为约800nm。本文进一步提供了方法,其中载体包括密度为至少 10×10^6 个可寻址座位/ cm^2 的可寻址座位。本文进一步提供了方法,其中载体包括密度为 10×10^6 至 10^9 个可寻址座位/ cm^2 的可寻址座位。本文进一步提供了方法,其中可寻址座位的直径高达约1000nm。本文进一步提供了方法,其中脱保护步骤使5'-羟基脱保护。本文进一步提供了方法,其中脱保护步骤去除硝基苯基丙氧羰基(NPPOC)保护基团。本文进一步提供了方法,其中脱保护步骤去除2-(3,4-亚甲二氧基-6-硝基苯基)丙氧羰基(MNPPOC)基团。

附图说明

[0006] 本发明的新颖特征在所附权利要求中特别阐述。通过参照以下阐述说明性实施方案的详细描述,将更好地理解本发明的特征和优点,其中利用了本发明原理,并且在附图中:

[0007] 图1示出了无掩模阵列合成(MAS)中的亚磷酰胺合成循环。

[0008] 图2A示出了具有两个反应室的有机发光二极管(OLED)光引导聚合物合成装置的简化横截面图。图2B示出了具有两个反应室的微发光二极管(LED)光引导聚合物合成装置的简化横截面图。

[0009] 图3A示出了左侧的互补金属氧化物半导体(CMOS)驱动器的光子发射,其照射左侧的反应室。图3B示出了右侧的CMOS驱动器的光子发射,其照射右侧的反应室。

[0010] 图4A示出了包括(从下至上)基底、阳极、空穴注入层(HIL)、空穴传输层(HTL)、发光层、阻挡层(BL)、电子传输层(ETL)和阴极的基本OLED单元结构。图4B示出了包括(从上至下)OLED堆栈、CMOS顶部金属层、互连层和有源CMOS的本发明的OLED示例堆栈。

[0011] 图5示出了计算机系统的实例。

[0012] 图6是示出计算机系统的体系结构的框图。

[0013] 图7是示出配置为合并多个计算机系统、多个移动电话和个人数据助理以及网络附加存储(NAS)的网络的图。

[0014] 图8是使用共享虚拟地址内存空间的多处理器计算机系统的框图。

[0015] 图9A和图9B示出了GaN微LED芯片的规格。特征标记为(从上至下)氧化物、微LED和CMOS驱动像素。

[0016] 图10A和图10B示出了具有未粗化和粗化表面的晶片的DC I-V图。x轴以1伏间隔表示-5至8伏的电压(V)。y轴以对数刻度表示 1×10^{-11} 至 1×10^{-2} 的电流(A)。

[0017] 图11示出了10个晶片样品的峰值外部量子效率测量值。x轴以对数刻度表示1至1000的J(A/ cm^2)。y轴以0.02间隔表示0.07至0.29的EQE。

[0018] 图12(左)示出了封装芯片的图像。图12(右)示出了DNA合成所需的流体学系统的图像。

- [0019] 图13A和13B示出了在405nm下可裂解的5'-光不稳定dT亚酰胺的UV光谱。
- [0020] 图14A示出了对照实验的化学反应。图14B示出了概念验证实验的化学反应。
- [0021] 图15示出了使用芯片上1 μ m微LED DNA合成进行的对照反应的图像。
- [0022] 图16示出了对照反应导致流动池泄漏,并且染料可视化为背景。
- [0023] 图17示出了使用芯片上1 μ m微LED DNA合成进行的概念验证反应的图像。
- [0024] 图18示出了概念验证实验在用4V电池暴露1min后产生染料荧光。

具体实施方案

[0025] 本文提供了用于使用光引导脱保护化学反应合成生物聚合物的方法、组合物、装置和系统。本文还提供了通过使用光引导聚合物合成增加序列密度和减少周转时间来提高生物聚合物合成产量的方法。

定义

[0026] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域普通技术人员的通常理解相同的含义。

[0027] 在整个本发明中,数字特征以范围格式呈现。应理解,范围格式的描述仅仅是为了方便和简洁,而不应被解释为对任何实施方案的范围的硬性限制。因此,除非上下文另有明确规定,否则范围的描述应被认为已经具体公开了所有可能的子范围以及在该范围内至下限单位的十分之一的单个数值。例如,范围的描述(例如1至6)应被认为具有具体公开的子范围(例如1至3、1至4、1至5、2至4、2至6、3至6等),以及该范围内的单个值(例如1.1、2、2.3、5和5.9)。无论范围的宽度如何,这都适用。这些中间范围的上限和下限可独立地包括在较小范围内,并且也涵盖在本发明内,在所述范围中受到任何明确排除的限制。除非上下文另外明确规定,否则在所述范围包括一个或两个限制的情况下,排除那些包括的限制中的任一个或两个的范围也包括在本发明中。

[0028] 本文所用的术语仅仅是为了描述特定实施方案,而不旨在限制任何实施方案。如本文所用,除非上下文另有明确指示,否则单数形式“一种”、“一个”和“该”也旨在包括复数形式。将进一步理解,术语“包括”和/或“包含”在本说明书中使用指定所述特征、整数、步骤、操作、元件和/或组件的存在,但不排除一个或多个其他特征、整数、步骤、操作、元件、组件和/或其组合的存在或添加。如本文所用,术语“和/或”包括相关所列项目中的一个或多个的任何和所有组合。

[0029] 除非特别说明或从上下文显而易见,否则如本文所用,关于数量或数量范围的术语“约”应理解为是指所述数量及数量 $\pm 10\%$,或者对于范围所列的值低于所列下限的10%和高于所列上限的10%。

[0030] 如本文所用,术语“预选序列”、“预定序列”或“预置序列”可互换使用。该术语是指在聚合物合成或组装之前已知并选择了聚合物的序列。特别地,本文描述了本发明的各个方面,主要关于核酸分子的制备,在核酸分子合成或组装之前已知并选择了多核苷酸的序列。

[0031] 本文提供了用于生产合成(即从头合成或化学合成)生物聚合物的方法和组合物。生物聚合物包括但不限于多核苷酸、寡核苷酸、肽、肽缀合物、寡糖或以受控方式合成的任何聚合物或生物分子。除非另有说明,否则本文所述的多核苷酸序列可包括DNA或RNA。化学

修饰的DNA或RNA可包括但不限于2'-F、2'-MOE、硫代磷酸酯、非天然碱基修饰、硼烷磷酸酯或吗啉代修饰的DNA或RNA。

基于载体的光引导生物聚合物合成和存储

[0032] 本文描述了基于载体的光引导生物聚合物合成和存储的方法、组合物、装置和系统。在一些情况下,使用如本文所述的基于载体的光引导方法从头合成多核苷酸。在一些情况下,多核苷酸在光引导合成后存储在载体上。在一些情况下,如本文所述的基于载体的光引导方法仅用于存储。

[0033] 本文描述了用于基于载体的光引导生物聚合物合成和存储的装置、系统和方法,其中将一个或多个生物聚合物合成器组件集成至载体中。组件或组件的功能等效物可包括温度控制单元、可寻址电极、半导体表面(例如,互补金属氧化物半导体)、流体贮存器、流体学、合成表面、电源、发光二极管(LED)、有机发光二极管(OLED)或用于合成聚合物的其他组件。集成组件的任何组合适用于本文所述的装置、系统和方法。在一些情况下,一个或多个组件在载体外部(非集成)。

[0034] 在一些情况下,通过核苷添加步骤、脱保护步骤或影响核苷偶联反应效率的其他步骤来控制偶联。在一些情况下,使用光不稳定脱保护化学反应对多核苷酸进行脱保护,使得多核苷酸可用于与核苷偶联。

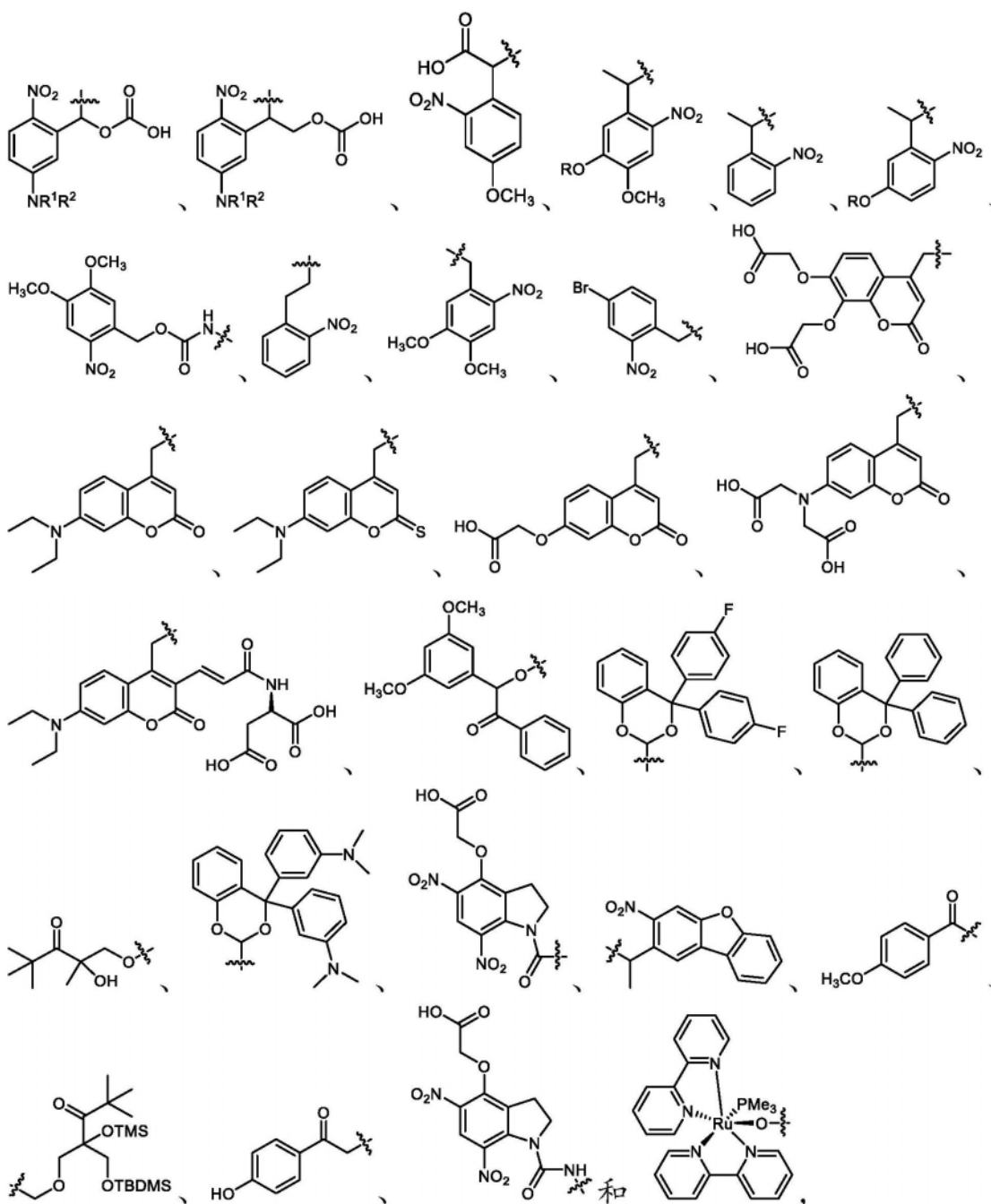
[0035] 原位光引导生物聚合物合成在亚磷酰胺组合化学中使用光不稳定的5'-羟基保护基团。图1示出了使用光不稳定的5'-羟基保护基团和光引导脱保护化学反应的亚磷酰胺合成循环。亚磷酰胺合成循环与核酸固相合成中使用的循环相似。在有机碱的存在下,使用(例如,来自汞的I线或发光二极管的)UV光对5'-OH进行脱保护。在循环中不需要亚磷酸酯的氧化,因为它们不暴露于酸。最后的化学脱保护步骤不必从表面裂解核酸。

[0036] 在一些情况下,使用通过置于合成表面上的物理掩模图案化的曝光来制造微阵列。在一些情况下,微阵列使用无掩模阵列合成(MAS),其中使用数字微镜装置(DMD)代替光掩模,以递送图案化紫外光。将微镜装置上展示的图案转移至合成表面,其中阵列布图和寡核苷酸序列通过选择性去除微阵列上末端亚磷酰胺5'端上的光可裂解保护基团来确定。

[0037] 本文描述了用于包括载体的生物聚合物合成的装置、系统和方法,其中载体包括多个孔,其中孔中的每一个包括可寻址座位,该可寻址座位进一步包括:定位于孔中的每一个的底部区域中的合成表面;发光层;以及可寻址半导体装置。本文公开的装置的孔包括位于发光层顶部并与发光层接触的氧化物层。发光层进一步位于CMOS驱动器的顶部并与CMOS驱动器接触。可控制单独的CMOS驱动器以产生电流,其导致来自发光层的光子发射。发光层的光子发射照射反应室,以光裂解末端亚磷酰胺5'端上的5'-光不稳定保护基团。

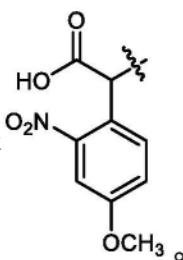
[0038] 本发明的光引导生物聚合物合成利用末端亚磷酰胺5'端上的5'-光不稳定保护基团。在一些情况下,5'-光不稳定保护基团是硝基苯基丙氧羰基(NPPOC)、2, (3,4-亚甲二氧基-6-硝基苯基)丙氧羰基(MNPPOC)、苯甲酰基-NPPOC或苯硫基-NPPOC。

[0039] 在一些情况下,光不稳定保护基团可以是邻硝基苄基衍生物、香豆素衍生物或另一种化学保护基团。示例性光不稳定基团包括但不限于:

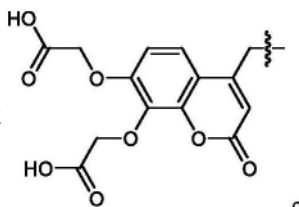


其中每个R、R¹和R²独立地选自：-C(O)R³、-C(O)OR³、-C(O)NR³R⁴、-SOR³、-SO₂R⁴、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或杂环基，其中的每一个独立地被取代或未被取代，或为氢，或R¹和R²与R¹和R²所结合的氮原子一起形成环，其中环被取代或未被取代；其中每个R³和R⁴独立地为-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁵R⁶、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁵R⁶、-NR⁵C(O)R⁶、-OC(O)R⁵、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或杂环基，其中的每一个独立地被取代或未被取代，或为氢或卤素；其中每个R⁵和R⁶独立地为烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或杂环基，其中的每一个独立地被取代或未被取代，或为氢。

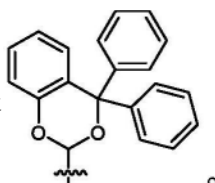
[0040] 在一些实施方案中,光不稳定基团是



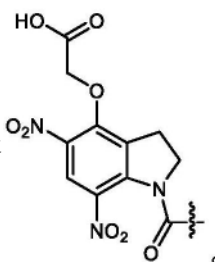
[0041] 在一些实施方案中,光不稳定基团是



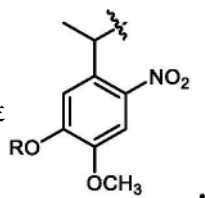
[0042] 在一些实施方案中,光不稳定基团是



[0043] 在一些实施方案中,光不稳定基团是



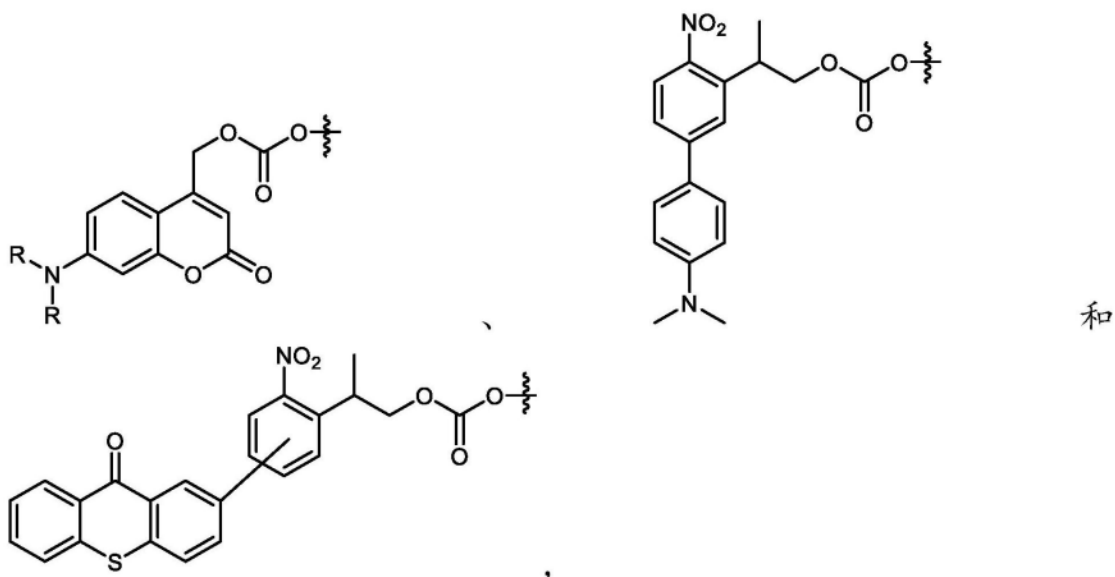
[0044] 在一些实施方案中,光不稳定基团是



其中R为 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C$

$(O)NR^3R^4$ 、 $-SOR^3$ 、 $-SO_2R^4$ 、烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中的每一个独立地被取代或未被取代,或为氢;其中每个 R^3 和 R^4 独立地为烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中的每一个独立地被取代或未被取代,或为氢。在一些实施方案中,R为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中,R为取代或未取代的芳基。在一些实施方案中,R为取代或未取代的杂芳基。

[0045] 示例性光不稳定基团还包括但不限于:



其中R为如上定义的变量。

[0046] 本文提供了光引导生物聚合物合成方法,其包括 $0.01\text{J}/\text{cm}^2$ 至 $100\text{J}/\text{cm}^2$ 剂量范围,以光裂解光不稳定保护基团。在一些情况下,使用 $1\text{J}/\text{cm}^2$ 至 $20\text{J}/\text{cm}^2$ 的光光裂解光不稳定保护基团。在一些情况下,使用 $1\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $2\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $3\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $4\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $5\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $6\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $7\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $8\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $9\text{J}/\text{cm}^2$ 或 $10\text{J}/\text{cm}^2$ 的光光裂解光不稳定保护基团。在一些情况下,使用 $4\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $5\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $6\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $7\text{J}/\text{cm}^2$ 或 $8\text{J}/\text{cm}^2$ 的光光裂解光不稳定保护基团。在一些情况下,使用 $5\text{J}/\text{cm}^2$ 或 $6\text{J}/\text{cm}^2$ 的光光裂解光不稳定保护基团。

[0047] 本文提供了光引导生物聚合物合成方法,其中通过在紫外(UV)、可见光或IR波长下施加电磁辐射(EMR)进行光不稳定保护基团的裂解。在UV、可见光或IR波长下的EMR由公开的装置(例如,LED或OLED)的发光层提供。通过在约 100nm 至约 800nm 、约 100nm 至约 400nm 或约 200nm 至约 300nm 的波长下施加EMR来裂解光不稳定保护基团。

[0048] 在一些情况下,通过在UV波长下施加EMR来裂解光不稳定保护基团。在一些情况下,通过在约 300nm 至约 400nm 的UV波长下施加EMR来裂解光不稳定保护基团。在一些情况下,在约 300nm 的波长下施加EMR。在一些情况下,在约 350nm 的波长下施加EMR。在一些情况下,在约 365nm 的波长下施加EMR。在一些情况下,在约 400nm 的波长下施加EMR。在一些情况下,通过在可见光波长下施加EMR来裂解光不稳定保护基团。在一些情况下,通过在约 400nm 至约 800nm 的波长下施加EMR来裂解光不稳定保护基团。在一些情况下,在约 405nm 的波长下施加EMR。在一些情况下,在约 450nm 的波长下施加EMR。在一些情况下,在约 500nm 的波长下施加EMR。在一些情况下,通过在IR波长下施加EMR来裂解光不稳定保护基团。在一些情况下,通过在约 800nm 的波长下施加EMR来裂解光不稳定保护基团。

[0049] 本文提供了光引导生物聚合物合成方法,其中发光系统包括CMOS驱动器和发光层,其由本领域熟知的材料制成。材料可包括金属、非金属、混合金属氧化物、氮化物、碳化物、硅基材料或其他材料。

[0050] 发光系统可具有任何形状,包括圆盘、杆、孔、柱、基本上平坦的形状,或适于生物聚合物合成的任何其他形式。每个发光系统的横截面面积根据用于生物聚合物合成的座位大小而变化,但在一些情况下高达 $500\mu\text{m}^2$ 、 $200\mu\text{m}^2$ 、 $100\mu\text{m}^2$ 、 $75\mu\text{m}^2$ 、 $50\mu\text{m}^2$ 、 $25\mu\text{m}^2$ 、 $10\mu\text{m}^2$,或小于 $5\mu\text{m}^2$ 。在一些情况下,每个发光系统的横截面面积为约 $500\mu\text{m}^2$ 至 $10\mu\text{m}^2$ 、约 $100\mu\text{m}^2$ 至 $25\mu\text{m}^2$,

或约 $150\mu\text{m}^2$ 至 $50\mu\text{m}^2$ 。在一些情况下,每个发光系统的横截面面积为约 $150\mu\text{m}^2$ 至 $50\mu\text{m}^2$ 。

[0051] 本文提供的装置包括发光系统,其直径根据用于生物聚合物合成的座位大小而变化。示例性发光系统直径包括但不限于高达 $500\mu\text{m}$ 、 $200\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $75\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $25\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$,或小于 $5\mu\text{m}$ 。在一些情况下,每个发光系统的直径为约 $500\mu\text{m}$ 至 $10\mu\text{m}$ 、约 $100\mu\text{m}$ 至 $25\mu\text{m}$ 、约 $100\mu\text{m}$ 至约 $200\mu\text{m}$ 、约 $50\mu\text{m}$ 至约 $200\mu\text{m}$,或约 $150\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$ 。在一些情况下,每个发光系统的直径为约 $200\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$ 。在一些情况下,每个发光系统的直径为约 $200\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 。在一些情况下,每个发光系统的直径高达 500nm 、 200nm 、 100nm 、 75nm 、 50nm 、 25nm 、 10nm ,或小于 5nm 。在一些情况下,每个发光系统的直径为约 500nm 至 10nm 、约 100nm 至 25nm 、约 100nm 至约 200nm 、约 50nm 至约 200nm ,或约 150nm 至 50nm 。在一些情况下,每个发光系统的直径为约 200nm 至 50nm 。在一些情况下,每个发光系统的直径为约 200nm 至 100nm 。

[0052] 每个发光系统的厚度根据用于生物聚合物合成的座位大小而变化,但在一些情况下为约 10nm 、 20nm 、 30nm 、 40nm 、 50nm 、 100nm 、 200nm 、 500nm 、 750nm 、 1000nm 、 1200nm 、 1500nm 、 2000nm 、 2500nm 、 3000nm 或约 3500nm 。在一些情况下,发光系统的厚度为至少 50nm 、 100nm 、 200nm 、 500nm 、 750nm 、 1000nm 、 1200nm 、 1500nm 、 2000nm 、 2500nm 、 3000nm ,或至少 3500nm 。在一些情况下,发光系统的厚度为至少 $1\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$,或至少 $75\mu\text{m}$ 。在一些情况下,发光系统的厚度为约 $1\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 或约 $75\mu\text{m}$ 。在一些情况下,发光系统的厚度高达 $1\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}$ 、 $3\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$,或高达 $75\mu\text{m}$ 。在一些情况下,发光系统的厚度高达 50nm 、 100nm 、 200nm 、 500nm 、 750nm 、 1000nm 、 1200nm 、 1500nm 、 2000nm 、 2500nm 、 3000nm ,或高达 3500nm 。在一些情况下,发光系统的厚度为约 20nm 至 3000nm 、约 50nm 至 2500 、约 100nm 至 750nm 、约 400nm 至 750nm 、约 500nm 至 3000nm ,或约 1000nm 至 3000nm 。在一些情况下,发光系统的厚度为约 $10\mu\text{m}$ 至约 $20\mu\text{m}$ 。在一些情况下,发光系统的厚度为约 $5\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $30\mu\text{m}$ 、约 $15\mu\text{m}$ 至约 $25\mu\text{m}$,或约 $30\mu\text{m}$ 至约 $50\mu\text{m}$ 。在一些情况下,发光系统涂覆有附加材料,例如半导体或绝缘体。在一些情况下,发光系统涂覆有用于生物聚合物附接和合成的材料。

[0053] 每个发光系统可控制用于生物聚合物合成的一个或多个不同座位,其中每个用于合成的座位具有生物聚合物的密度。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,并且密度为至少1个寡核苷酸/ 10nm^2 、 20nm^2 、 50nm^2 、 100nm^2 、 200nm^2 、 500nm^2 、 $1,000\text{nm}^2$ 、 $2,000\text{nm}^2$ 、 $5,000\text{nm}^2$,或至少1个寡核苷酸/ $10,000\text{nm}^2$ 。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,并且密度为约1个寡核苷酸/ 10nm^2 至约1个寡核苷酸/ $5,000\text{nm}^2$ 、约1个寡核苷酸/ 50nm^2 至约1个寡核苷酸/ 500nm^2 ,或约1个寡核苷酸/ 25nm^2 至约1个寡核苷酸/ 75nm^2 。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,并且多核苷酸的密度为约1个寡核苷酸/ 25nm^2 至约1个寡核苷酸/ 75nm^2 。

[0054] 合成循环中每一步骤的持续时间可以在 100ms - 2min 范围内。在一些情况下,合成循环中每一步骤的持续时间可以在 100ms - 500ms 范围内。在一些情况下,合成循环中每一步骤的持续时间可以在 500ms - 800ms 范围内。在一些情况下,合成循环中每一步骤的持续时间可以在 30sec - 60sec 范围内。在一些情况下,光脱保护步骤为约 20sec 、 30sec 、 40sec 、 50sec 、 60sec 、 70sec 、 80sec 或 90sec 。在一些情况下,光脱保护步骤为约 40sec 、 50sec 、 60sec 、 70sec 或 80sec 。在一些情况下,光脱保护步骤为约 60sec 。

[0055] 本文所述的流体进出表面的运动可包括防止不希望的流体运动或其他现象的改性或条件。例如,在一些情况下,流体运动导致形成气泡或气穴,其限制了流体与组件(例如

表面或多核苷酸)的接触。通过本文所述的方法和系统预期了控制或最小化气泡形成的各种方法。这种方法包括控制流体压力、孔的几何形状或表面材料/涂层。孔的几何形状可用于最小化气泡。例如,使孔、通道或其他表面逐渐变窄可减少或消除流体流动期间的气泡形成。具有特定润湿特性的表面材料可用于减少或消除气泡形成。例如,本文所述的表面包括疏水性材料。在一些情况下,本文所述的表面包括亲水性材料。

[0056] 压力可用于控制流体运动期间的气泡形成。在一些情况下,将压力局部施加至组件、表面区域、毛细管/通道,或施加至整个系统。在一些情况下,将压力施加在流体运动方向的后面或前面。在一些情况下,施加背压,以防止气泡的形成。用于防止气泡形成的合适压力的范围可取决于流体、规模、流动几何特性和所用的材料。例如,在系统中维持5至10个大气压。在一些情况下,施加至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、20或超过50个大气压。在一些情况下,施加高达2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、20或高达50个大气压。在一些情况下,施加约2至约10、约2至约8、约2至约5、约4至约10、约4至约12、约5至约15、约5至约7、约7至约20、约8至约15或约10至约20个大气压。

[0057] 本文所述的装置可利用控制单元来调节环境条件,例如温度。温度控制单元通常用于制备或维持存储包括生物聚合物的载体的条件。生物聚合物的存储条件可影响其长期稳定性,这直接影响所检索的数字存储信息的质量。生物聚合物任选地在低温(例如,10℃、4℃、0℃或更低)下存储在载体上,其中温度控制单元维持该载体温度。载体上生物聚合物的存储媒介(例如溶剂化或干燥)也影响存储稳定性。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,并且存储在溶液中,例如水溶液或微滴缓冲液。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,并且冻干(干燥)存储。

[0058] 在一些情况下,温度控制单元提高芯片温度,以促进附接至其上的生物聚合物的干燥。在一些情况下,温度控制单元还提供对载体上可寻址位置处的加热的局部控制。在一些情况下,在将包括生物聚合物的微滴添加至载体后,干燥载体。在一些情况下,干燥的载体随后被拆分。在一些情况下,载体被存储供以后使用。在一些情况下,载体进一步包括生物聚合物的索引图。在一些情况下,载体进一步包括元数据。

[0059] 本文所述的装置可包括用于给装置的各个组件供电的电源。载体中的合成组件任选地由外部电源或集成至载体中的电源供电。电源可包括电池、太阳能电池、热电发电机、感应(无线)功率单元、动能充电器、移动电话、平板或适用于本文所述的合成组件或装置的其他电源。在一些情况下,本文所述的合成组件、表面或装置是便携式的。

[0060] 在合成表面上沉积包括试剂、洗涤溶剂或其他合成组件的流体。在一些情况下,未使用的流体(在与合成表面接触之前)或废流体(在与合成表面接触之后)存储在集成至载体中的一个或多个隔室中。可替代地或组合地,将生物聚合物移入或移出载体,用于外部分析或存储。例如,合成的生物聚合物以微滴形式从载体上的座位裂解,所得微滴从外部运动至载体的合成区域。任选地干燥微滴,用于存储。在一些情况下,流体存储在载体外部。在一些情况下,本文所述的装置包括具有多个流体学端口的载体,其允许流体进出载体的运动。在一些情况下,端口定向在载体的侧面上,通过其他配置也适于将流体递送至合成表面。这种装置通常包括例如至少1、2、5、10、20、50、100、200、500、1000、2000、5000个或至少10,000个端口/mm长度的载体。在一些情况下,本文所述的装置包括约100至约5000个端口/mm/长度的载体。

[0061] 本文描述了用于基于载体的生物聚合物合成和存储的装置、组合物、系统和方法，其中载体具有变化的尺寸。在一些情况下，载体的大小为约40至120mm×约25至100mm。在一些情况下，载体的大小为约80mm×约50mm。在一些情况下，载体的宽度为至少或约10mm、20mm、40mm、60mm、80mm、100mm、150mm、200mm、300mm、400mm、500mm或超过500mm。在一些情况下，载体的高度为至少或约10mm、20mm、40mm、60mm、80mm、100mm、150mm、200mm、300mm、400mm、500mm或超过500mm。在一些情况下，载体的平坦表面面积为至少或约100mm²；200mm²；500mm²；1,000mm²；2,000mm²；4,500mm²；5,000mm²；10,000mm²；12,000mm²；15,000mm²；20,000mm²；30,000mm²；40,000mm²；50,000mm²或更多。在一些情况下，载体的厚度为约50mm至约2000mm、约50mm至约1000mm、约100mm至约1000mm、约200mm至约1000mm，或约250mm至约1000mm。载体厚度的非限制性实例包括275mm、375mm、525mm、625mm、675mm、725mm、775mm和925mm。在一些情况下，载体的厚度为至少或约0.5mm、1.0mm、1.5mm、2.0mm、2.5mm、3.0mm、3.5mm、4.0mm，或超过4.0mm。

[0062] 本文描述了装置，其中组装了两个或更多个载体。在一些情况下，载体在较大单元上连接在一起。连接可包括流体交换、电信号或载体之间的其他交换媒介。该单元能够与任意数量的服务器、计算机或联网装置连接。例如，多个载体集成至机架单元上，其方便地插入服务器机架中或从服务器机架中移除。机架单元可包括任意数量的载体。在一些情况下，机架单元包括至少1、2、5、10、20、50、100、200、500、1000、2000、5000、10,000、20,000、50,000、100,000或超过100,000个载体。

[0063] 在一些情况下，通过从载体的全部或一部分裂解生物聚合物来访问生物聚合物（例如，核酸）信息。在一些情况下，裂解包括暴露于化学试剂（氨或其他试剂）、电势、辐射、热、光、声音或能够操纵化学键的其他能量形式。在一些情况下，通过给多核苷酸附近的一个或多个电极充电而发生裂解。在一些情况下，UV光形式的电磁辐射用于裂解生物聚合物，例如多核苷酸。在一些情况下，灯用于裂解生物聚合物，并且掩模介导UV光暴露于表面的位置。在一些情况下，激光用于裂解生物聚合物，并且快门打开/关闭状态控制UV光暴露于表面。在一些情况下，访问生物聚合物（例如，核酸）信息（包括机架、载体、试剂、核酸或其他组件的去除/添加）是完全自动化的。

[0064] 如本文所述的载体包括有源区域。在一些情况下，有源区域包括用于生物聚合物合成的可寻址区域或座位。在一些情况下，有源区域包括用于生物聚合物存储的可寻址区域或座位。

有源区域包括变化的尺寸。例如，有源区域的尺寸为约1mm至约50mm×约1mm至约50mm。在一些情况下，有源区域的宽度为至少或约0.5mm、1mm、1.5mm、2mm、2.5mm、3mm、5mm、7mm、10mm、12mm、14mm、16mm、18mm、20mm、25mm、30mm、35mm、40mm、45mm、50mm、60mm、70mm、80mm，或超过80mm。在一些情况下，有源区域的高度为至少或约0.5mm、1mm、1.5mm、2mm、2.5mm、3mm、5mm、7mm、10mm、12mm、14mm、16mm、18mm、20mm、25mm、30mm、35mm、40mm、45mm、50mm、60mm、70mm、80mm，或超过80mm。

[0065] 本文描述了用于基于载体的生物聚合物合成和存储的装置、系统和方法，其中载体具有许多用于合成或存储的位点（例如，点（spot））或位置。在一些情况下，载体在区域中包括多达或约10,000×10,000个位置。在一些情况下，载体在区域中包括约1000至20,000×约1000至20,000个位置。在一些情况下，载体在区域中包括至少或约10、30、50、75、100、

200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000、12,000、14,000、16,000、18,000、20,000个位置×至少或约10、30、50、75、100、200、300、400、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10,000、12,000、14,000、16,000、18,000、20,000个位置。在一些情况下,面积高达0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5或2.0平方英寸。

[0066] 在一些情况下,载体包括节距为至少或约0.1 μm 、0.2 μm 、0.25 μm 、0.3 μm 、0.4 μm 、0.5 μm 、1.0 μm 、1.5 μm 、2.0 μm 、2.5 μm 、3.0 μm 、3.5 μm 、4.0 μm 、4.5 μm 、5 μm 、6 μm 、7 μm 、8 μm 、9 μm 、10 μm 或超过10 μm 的可寻址座位。在一些情况下,载体包括节距为约5 μm 的可寻址座位。在一些情况下,载体包括节距为约2 μm 的可寻址座位。在一些情况下,载体包括节距为约1 μm 的可寻址座位。在一些情况下,载体包括节距为约0.2 μm 的可寻址座位。在一些情况下,载体包括节距为约0.2 μm 至约10 μm 、约0.2 μm 至约8 μm 、约0.5 μm 至约10 μm 、约1 μm 至约10 μm 、约2 μm 至约8 μm 、约3 μm 至约5 μm 、约1 μm 至约3 μm 或约0.5 μm 至约3 μm 的可寻址座位。在一些情况下,载体包括节距为约0.1 μm 至约3 μm 的可寻址座位。在一些情况下,载体包括节距小于0.5 μm 的可寻址座位。

[0067] 如本文所述的用于生物聚合物合成或存储的载体包括用于存储数据的高容量。例如,载体的容量为至少或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000或超过1000拍字节。在一些情况下,载体的容量为约1至约10拍字节,或约1至约100拍字节。在一些情况下,载体的容量为约100拍字节。在一些情况下,数据作为微滴存储为可寻址的数据包阵列。在一些情况下,数据作为点上的微滴存储为可寻址的数据包阵列。在一些情况下,数据作为干燥孔存储为可寻址的数据包阵列。在一些情况下,可寻址阵列包括至少或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200或超过200吉字节的数据。在一些情况下,可寻址阵列包括至少或约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200或超过200太字节的数据。在一些情况下,信息项存储在数据背景中。例如,信息项编码约10至约100兆字节的数据,并且存储在1拍字节的背景数据中。在一些情况下,信息项编码至少或约1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、300、400、500或超过500兆字节的数据,并且存储在1、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、150、200、300、400、500或超过500拍字节的背景数据中。

[0068] 本文提供了用于基于载体的生物聚合物合成和存储的装置、系统和方法,其中在合成后,将生物聚合物作为一个或多个微滴收集在数据包中。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,其作为一个或多个微滴收集在数据包中并存储。在一些情况下,微滴的数量为至少或约1、10、20、50、100、200、300、500、1000、2500、5000、75000、10,000、25,000、50,000、75,000、100,000、100万、500万、1000万、2500万、5000万、7500万、1亿、2.5亿、5亿、7.5亿或超过7.5亿个微滴。在一些情况下,微滴体积的直径为5 μm 、10 μm 、15 μm 、20 μm 、25 μm 、30 μm 、35 μm 、40 μm 、45 μm 、50 μm 、55 μm 、60 μm 、65 μm 、70 μm 、75 μm 、80 μm 、85 μm 、90 μm 、95 μm 、100 μm ,或超过100 μm (微米)。在一些情况下,微滴体积的直径为1 μm -100 μm 、10 μm -90 μm 、20 μm -80 μm 、30 μm -70 μm ,或40 μm -50 μm 。

[0069] 在一些情况下,收集在数据包中的生物聚合物包括相似的序列。在一些情况下,生物聚合物进一步包括用作标签或条形码的非同一性序列。例如,使用非同一性序列来索引存储在载体上的生物聚合物,随后基于非同一性序列搜索特定的生物聚合物。示例性标签或条形码长度包括条形码序列,其长度包括但不限于约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25

或更多个碱基。在一些情况下,标签或条形码的长度包括至少或约10、50、75、100、200、300、400或超过400个碱基对。

[0070] 本文提供了用于基于载体的生物聚合物合成和存储的装置、系统和方法,其中生物聚合物收集在包括冗余的数据包中。例如,数据包包括约100至约1000个拷贝的每种多核苷酸。在一些情况下,数据包包括至少或约50、75、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1200、1400、1600、1800、2000或超过2000个拷贝的每种多核苷酸。在一些情况下,数据包包括约1000X至约5000X的合成冗余。在一些情况下,合成冗余为至少或约500X、1000X、1500X、2000X、2500X、3000X、3500X、4000X、5000X、6000X、7000X、8000X,或超过8000X。使用如本文所述的基于载体的方法合成的生物聚合物(例如,多核苷酸)包括各种长度。在一些情况下,生物聚合物是合成并进一步存储在载体上的多核苷酸。在一些情况下,生物聚合物长度约为100至约1000个碱基。在一些情况下,生物聚合物的长度包括至少或约10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600、1700、1800、1900、2000或超过2000个碱基。

基于生物聚合物的信息存储

[0071] 本文提供了用于基于生物聚合物的信息(数据)存储的装置、组合物、系统和方法。在一些情况下,生物聚合物是核酸。在一些情况下,生物聚合物是肽。在第一步骤中,接收编码信息项(即,由计算机处理的二进制代码的数字信息)的数字序列。应用加密方案将数字序列从二进制代码转换为核酸序列。选择用于核酸延伸的表面材料、用于生物聚合物(例如,核酸)延伸的座位(也称为布置点)设计以及用于生物聚合物合成的试剂。制备结构的表面用于生物聚合物合成。进行生物聚合物从头合成。存储合成的全部或部分生物聚合物,并可用于后续释放。一旦释放,对全部或部分生物聚合物进行测序,进行解密以将核酸序列转换回数字序列。然后组装数字序列,以获得编码原始信息项的比对。

[0072] 任选地,本文公开的数据存储过程的早期步骤包括获得或接收初始代码形式的一个或多个信息项。信息项包括但不限于文本、音频和视觉信息。信息项的示例性来源包括但不限于书籍、期刊、电子数据库、医疗记录、信件、表格、录音、动物记录、生物图谱、广播、胶片、短视频、电子邮件、簿记电话日志、互联网活动日志、绘图、绘画、印刷品、照片、像素化图形和软件代码。信息项的示例性生物图谱来源包括但不限于基因文库、基因组、基因表达数据和蛋白质活性数据。信息项的示例性格式包括但不限于:.txt、.PDF、.doc、.docx、.ppt、.pptx、.xls、.xlsx、.rtf、.jpg、.gif、.psd、.bmp、.tiff、.png和.mpeg。以数字格式编码信息项的单个文件大小或编码信息项的多个文件的量包括但不限于高达1024字节(等于1KB)、1024KB(等于1MB)、1024MB(等于1GB)、1024GB(等于1TB)、1024TB(等于1PB)、1艾字节、1泽字节、1尧字节、1约字节(xenottabyte)或更多。在一些情况下,数字信息的量为至少1吉字节(GB)。在一些情况下,数字信息的量为至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000或超过1000吉字节。在一些情况下,数字信息的量为至少1太字节(TB)。在一些情况下,数字信息的量为至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000或超过1000太字节。在一些情况下,数字信息的量为至少1拍字节(PB)。在一些情况下,数字信息的量为至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000或超过1000拍字节。

用于生物聚合物合成的结构

[0073] 本文提供了用于生物聚合物合成的刚性或柔性结构。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸。在刚性结构的情况下,本文提供了具有用于生成多核苷酸文库的结构的装置。在一些情况下,结构包括板。示例性结构具有与标准96孔板大致相同大小的尺寸:140mm×90mm。该结构包括以24个区域或子场分组的簇,每个子场包括256个簇的阵列。单个簇的Y轴簇节距(从中心到相邻簇中心的距离)可以为1079.210um或1142.694um,X轴簇节距为1125um。说明性簇的Y轴座位节距(从中心到相邻座位中心的距离)为63.483um,X轴座位节距为75um。最长部分处的座位宽度(例如,圆形座位的直径)可以为50um,并且座位之间的距离可以为24um。座位可以是平面、孔或通道。示例性通道布置具有板,其包括主通道和多个与主通道连接的通道。主通道和多个通道之间的连接为从主通道到多个通道中的每一个的流动路径提供流体连通。本文所述的板可包括多个主通道。多个通道共同形成主通道内的簇。

[0074] 在柔性结构的情况下,本文提供了装置,其中柔性结构包括缠绕在一个或多个固定结构(例如,一对辊)周围的连续环或缠绕在分开的固定结构(例如,一对卷盘)周围的非连续柔性结构。在一些情况下,结构包括用于生物聚合物合成的多个区域。示例性结构具有板,其包括用于生物聚合物合成的不同区域。不同区域可通过断裂或切割而分开。不同区域中的每一个可被进一步释放、测序、解密和读取或存储。替代结构具有磁带,其包括用于生物聚合物合成的不同区域。不同区域可通过断裂或切割而分开。不同区域中的每一个可被进一步释放、测序、解密和读取或存储。本文提供了具有表面的柔性结构,该表面具有多个用于生物聚合物延伸的座位。柔性结构的一部分中的每个座位可以是基本上平坦的点(例如,平面)、通道或孔。在一些情况下,结构的每个座位的宽度为约10um,并且每个结构的中心之间的距离为约21um。座位可包括但不限于环形、矩形、锥形或圆形。可替代地或组合地,结构是刚性的。在一些情况下,刚性结构包括用于生物聚合物合成的座位。在一些情况下,刚性结构包括用于生物聚合物合成的基本上平坦的区域、通道或孔。

[0075] 在一些情况下,本文所述孔的宽度与深度(或高度)的比率为1至0.01,其中宽度是孔最窄区段处的宽度的测量值。在一些情况下,本文所述孔的宽度与深度(或高度)的比率为0.5至0.01,其中宽度是孔最窄区段处的宽度的测量值。在一些情况下,本文所述孔的宽度与深度(或高度)的比率为约0.01、0.05、0.1、0.15、0.16、0.2、0.5或1。本文提供了用于生物聚合物(例如,多核苷酸)合成的结构,其包括用于生物聚合物合成的多个离散座位。座位的示例性结构包括但不限于基本上平坦的区域、通道、孔或突起。本文所述的结构可包括多个簇,每个簇包括多个孔、座位或通道。可替代地,本文描述的可包括孔、座位或通道的均匀布置。本文提供的结构可包括高度或深度为约5μm至约500μm、约5μm至约400μm、约5μm至约300μm、约5μm至约200μm、约5μm至约100μm、约5μm至约50μm或约10μm至约50μm的孔。在一些情况下,孔的高度小于100μm、小于80μm、小于60μm、小于40μm或小于20μm。在一些情况下,孔高度为约10μm、20μm、30μm、40μm、50μm、60μm、70μm、80μm、90μm、100μm、200μm、300μm、400μm、500μm或更多。在一些情况下,孔的高度或深度为至少10nm、25nm、50nm、75nm、100nm、200nm、300nm、400nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900nm、1000nm,或超过1000nm。在一些情况下,孔的高度或深度在约10nm至约1000nm、约25nm至约900nm、约50nm至约800nm、约75nm至约700nm、约100nm至约600nm或约200nm至约500nm范围内。在一些情况下,孔的高度或深度在约

50nm至约1 μ m范围内。在一些情况下,孔高度为约10nm、20nm、30nm、40nm、50nm、60nm、70nm、80nm、90nm、100nm、200nm、300nm、400nm、500nm、700nm、800nm、900nm或约1000nm。

[0076] 本文提供的用于生物聚合物(例如,多核苷酸)合成的结构可包括通道。通道的宽度与深度(或高度)的比率为1至0.01,其中宽度是微通道最窄区段处的宽度的测量值。在一些情况下,本文所述通道的宽度与深度(或高度)的比率为0.5至0.01,其中宽度是微通道最窄区段处的宽度的测量值。在一些情况下,本文所述通道的宽度与深度(或高度)的比率为约0.01、0.05、0.1、0.15、0.16、0.2、0.5或1。

[0077] 本文描述了用于生物聚合物合成的结构,其包括多个离散座位。结构包括但不限于用于生物聚合物合成的基本上平坦的区域、通道、突起或孔。在一些情况下,提供了本文所述的结构,其包括多个通道,其中通道的高度或深度为约5 μ m至约500 μ m、约5 μ m至约400 μ m、约5 μ m至约300 μ m、约5 μ m至约200 μ m、约5 μ m至约100 μ m、约5 μ m至约50 μ m,或约10 μ m至约50 μ m。在一些情况下,通道的高度小于100 μ m、小于80 μ m、小于60 μ m、小于40 μ m或小于20 μ m。在一些情况下,通道高度为约10 μ m、20 μ m、30 μ m、40 μ m、50 μ m、60 μ m、70 μ m、80 μ m、90 μ m、100 μ m、200 μ m、300 μ m、400 μ m、500 μ m或更多。在一些情况下,通道的高度或深度为至少10nm、25nm、50nm、75nm、100nm、200nm、300nm、400nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900nm、1000,或超过1000nm。在一些情况下,通道的高度或深度在约10nm至约1000nm、约25nm至约900nm、约50nm至约800nm、约75nm至约700nm、约100nm至约600nm或约200nm至约500范围内。本文所述的通道可成簇或作为均匀场布置在表面上。

[0078] 本文所述的用于生物聚合物合成的结构表面上座位的宽度可以为约0.1 μ m至约500 μ m、约0.5 μ m至约500 μ m、约1 μ m至约200 μ m、约1 μ m至约100 μ m、约5 μ m至约100 μ m,或约0.1 μ m至约100 μ m,例如,约90 μ m、80 μ m、70 μ m、60 μ m、50 μ m、40 μ m、30 μ m、20 μ m、10 μ m、5 μ m、1 μ m或0.5 μ m。在一些情况下,座位的宽度小于约100 μ m、90 μ m、80 μ m、70 μ m、60 μ m、50 μ m、40 μ m、30 μ m、20 μ m或10 μ m。在一些情况下,座位的宽度为至少10nm、25nm、50nm、75nm、100nm、200nm、300nm、400nm、500nm、600nm、700nm、800nm、900nm、1000nm,或超过1000nm。在一些情况下,座位的宽度在约10nm至约1000nm、约25nm至约900nm、约50nm至约800nm、约75nm至约700nm、约100nm至约600nm或约200nm至约500范围内。在一些情况下,座位的宽度在约50nm至约1000nm范围内。在一些情况下,两个相邻座位的中心之间的距离为约0.1 μ m至约500 μ m、0.5 μ m至约500 μ m、约1 μ m至约200 μ m、约1 μ m至约100 μ m、约5 μ m至约200 μ m、约5 μ m至约100 μ m、约5 μ m至约50 μ m,或约5 μ m至约30 μ m,例如,约20 μ m。在一些情况下,座位的总宽度为约5 μ m、10 μ m、20 μ m、30 μ m、40 μ m、50 μ m、60 μ m、70 μ m、80 μ m、90 μ m或100 μ m。在一些情况下,座位的总宽度为约1 μ m至100 μ m、30 μ m至100 μ m,或50 μ m至70 μ m。在一些情况下,两个相邻座位的中心之间的距离为约0.5 μ m至约2 μ m、0.5 μ m至约2 μ m、约0.75 μ m至约2 μ m、约1 μ m至约2 μ m、约0.2 μ m至约1 μ m、约0.5 μ m至约1.5 μ m、约0.5 μ m至约0.8 μ m,或约0.5 μ m至约1 μ m,例如,约1 μ m。在一些情况下,座位的总宽度为约50nm、0.1 μ m、0.2 μ m、0.3 μ m、0.4 μ m、0.5 μ m、0.6 μ m、0.7 μ m、0.8 μ m、0.9 μ m、1 μ m、1.1 μ m、1.2 μ m、1.3 μ m、1.4 μ m或1.5 μ m。在一些情况下,座位的总宽度为约0.5 μ m至2 μ m、0.75 μ m至1 μ m,或0.9 μ m至2 μ m。

[0079] 在一些情况下,每个座位支持具有与在另一座位上生长的多核苷酸群体不同的序列的生物聚合物群体的合成。本文提供了表面,其包括至少10、100、256、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、20000、

30000、40000、50000或更多个簇。本文提供了表面,其包括超过2,000;5,000;10,000;20,000;30,000;50,000;100,000;200,000;300,000;400,000;500,000;600,000;700,000;800,000;900,000;1,000,000;5,000,000;或10,000,000或更多个不同的座位。在一些情况下,每个簇包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、130、150、200、500或更多个座位。在一些情况下,每个簇包括50至500、50至200、50至150或100至150个座位。在一些情况下,每个簇包括100至150个座位。在一些情况下,每个簇包括109、121、130或137个座位。

[0080] 本文提供了座位,其在最长区段处的宽度为 $5\mu\text{m}$ 至 $100\mu\text{m}$ 。在一些情况下,座位在最长区段处的宽度为约 $30\mu\text{m}$ 、 $35\mu\text{m}$ 、 $40\mu\text{m}$ 、 $45\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $55\mu\text{m}$ 或 $60\mu\text{m}$ 。在一些情况下,座位是具有多个区段的通道,其中每个区段的中心到中心距离为 $5\mu\text{m}$ 至 $50\mu\text{m}$ 。在一些情况下,每个区段的中心到中心距离为约 $5\mu\text{m}$ 、 $10\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 或 $25\mu\text{m}$ 。

[0081] 在一些情况下,在本文所述的结构表面上合成的不同生物聚合物的数量取决于基底中可用的不同座位的数量。在一些情况下,基底簇内的座位密度为至少或约1个座位/ mm^2 、10个座位/ mm^2 、25个座位/ mm^2 、50个座位/ mm^2 、65个座位/ mm^2 、75个座位/ mm^2 、100个座位/ mm^2 、130个座位/ mm^2 、150个座位/ mm^2 、175个座位/ mm^2 、200个座位/ mm^2 、300个座位/ mm^2 、400个座位/ mm^2 、500个座位/ mm^2 、1,000个座位/ mm^2 、 10^4 个座位/ mm^2 、 10^5 个座位/ mm^2 、 10^6 个座位/ mm^2 或更多。在一些情况下,基底包括约10个座位/ mm^2 至约 500mm^2 、约25个座位/ mm^2 至约 400mm^2 、约50个座位/ mm^2 至约 500mm^2 、约100个座位/ mm^2 至约 500mm^2 、约150个座位/ mm^2 至约 500mm^2 、约10个座位/ mm^2 至约 250mm^2 、约50个座位/ mm^2 至约 250mm^2 、约10个座位/ mm^2 至约 200mm^2 ,或约50个座位/ mm^2 至约 200mm^2 。在一些情况下,基底包括约 10^4 个座位/ mm^2 至约 10^5mm^2 。在一些情况下,基底包括约 10^5 个座位/ mm^2 至约 10^7mm^2 。在一些情况下,基底包括至少 10^5 个座位/ mm^2 。在一些情况下,基底包括至少 10^6 个座位/ mm^2 。在一些情况下,基底包括至少 10^7 个座位/ mm^2 。在一些情况下,基底包括约 10^4 个座位/ mm^2 至约 10^5mm^2 。

[0082] 在一些情况下,基底簇内的座位密度为至少或约1个座位/ μm^2 、10个座位/ μm^2 、25个座位/ μm^2 、50个座位/ μm^2 、65个座位/ μm^2 、75个座位/ μm^2 、100个座位/ μm^2 、130个座位/ μm^2 、150个座位/ μm^2 、175个座位/ μm^2 、200个座位/ μm^2 、300个座位/ μm^2 、400个座位/ μm^2 、500个座位/ μm^2 、1,000个座位/ μm^2 或更多。在一些情况下,基底包括约10个座位/ μm^2 至约 $500\mu\text{m}^2$ 、约25个座位/ μm^2 至约 $400\mu\text{m}^2$ 、约50个座位/ μm^2 至约 $500\mu\text{m}^2$ 、约100个座位/ μm^2 至约 $500\mu\text{m}^2$ 、约150个座位/ μm^2 至约 $500\mu\text{m}^2$ 、约10个座位/ μm^2 至约 $250\mu\text{m}^2$ 、约50个座位/ μm^2 至约 $250\mu\text{m}^2$ 、约10个座位/ μm^2 至约 $200\mu\text{m}^2$,或约50个座位/ μm^2 至约 $200\mu\text{m}^2$ 。

[0083] 在一些情况下,簇内两个相邻座位的中心之间的距离为约 $10\mu\text{m}$ 至约 $500\mu\text{m}$ 、约 $10\mu\text{m}$ 至约 $200\mu\text{m}$,或约 $10\mu\text{m}$ 至约 $100\mu\text{m}$ 。在一些情况下,相邻座位的两个中心之间的距离大于约 $10\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $40\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $60\mu\text{m}$ 、 $70\mu\text{m}$ 、 $80\mu\text{m}$ 、 $90\mu\text{m}$ 或 $100\mu\text{m}$ 。在一些情况下,两个相邻座位的中心之间的距离小于约 $200\mu\text{m}$ 、 $150\mu\text{m}$ 、 $100\mu\text{m}$ 、 $80\mu\text{m}$ 、 $70\mu\text{m}$ 、 $60\mu\text{m}$ 、 $50\mu\text{m}$ 、 $40\mu\text{m}$ 、 $30\mu\text{m}$ 、 $20\mu\text{m}$ 或 $10\mu\text{m}$ 。在一些情况下,两个相邻座位的中心之间的距离小于约 10000nm 、 8000nm 、 6000nm 、 4000nm 、 2000nm 、 1000nm 、 800nm 、 600nm 、 400nm 、 200nm 、 150nm 、 100nm 、 80nm 、 70nm 、 60nm 、 50nm 、 40nm 、 30nm 、 20nm 或 10nm 。在一些情况下,每平方米的本文所述结构允许至少 10^7 、 10^8 、 10^9 、 10^{10} 、 10^{11} 个座位,其中每个座位支持一个多核苷酸。在一些情况下,在小于约6、5、4、3、2或 1m^2 的本文所述结构上支持 10^9 个多核苷酸。

[0084] 在一些情况下,本文所述的结构为超过2,000;5,000;10,000;20,000;30,000;50,000;100,000;200,000;300,000;400,000;500,000;600,000;700,000;800,000;900,000;1,000,000;1,200,000;1,400,000;1,600,000;1,800,000;2,000,000;2,500,000;3,000,000;3,500,000;4,000,000;4,500,000;5,000,000;10,000,000或更多个非同一性生物聚合物(例如,多核苷酸)的合成提供支持。在一些情况下,结构为超过2,000;5,000;10,000;20,000;50,000;100,000;200,000;300,000;400,000;500,000;600,000;700,000;800,000;900,000;1,000,000;1,200,000;1,400,000;1,600,000;1,800,000;2,000,000;2,500,000;3,000,000;3,500,000;4,000,000;4,500,000;5,000,000;10,000,000或更多个编码不同序列的生物聚合物的合成提供支持。在一些情况下,生物聚合物的至少一部分具有同一性序列或配置为用同一性序列合成。在一些情况下,结构为具有至少50、60、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500个碱基或更多的生物聚合物的生长提供表面环境。在一些布置中,本文所述的用于生物聚合物合成的结构包括均匀布置的用于生物聚合物合成的位点。

[0085] 在一些情况下,在结构的不同座位上合成生物聚合物,其中每个座位支持生物聚合物群体的合成。在一些情况下,每个座位支持具有与在另一座位上生长的生物聚合物群体不同的序列的生物聚合物群体的合成。在一些情况下,结构的座位定位于多个簇内。在一些情况下,结构包括至少10、500、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000、10000、11000、12000、13000、14000、15000、20000、30000、40000、50000或更多个簇。在一些情况下,结构包括超过2,000;5,000;10,000;100,000;200,000;300,000;400,000;500,000;600,000;700,000;800,000;900,000;1,000,000;1,100,000;1,200,000;1,300,000;1,400,000;1,500,000;1,600,000;1,700,000;1,800,000;1,900,000;2,000,000;300,000;400,000;500,000;600,000;700,000;800,000;900,000;1,000,000;1,200,000;1,400,000;1,600,000;1,800,000;2,000,000;2,500,000;3,000,000;3,500,000;4,000,000;4,500,000;5,000,000;或10,000,000或更多个不同的座位。在一些情况下,每个簇包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、120、130、150或更多个座位。在一些情况下,每个簇包括50至500、100至150或100至200个座位。在一些情况下,每个簇包括109、121、130或137个座位。在一些情况下,每个簇包括5、6、7、8、9、10、11或12个座位。在一些情况下,来自一个簇内不同座位的生物聚合物(例如,多核苷酸)具有在组装时编码预置序列的连续较长生物聚合物(例如,多核苷酸)的序列。

结构大小

[0086] 在一些情况下,本文所述的结构约是板(例如,芯片)的大小,例如约40至120mm×约25至100mm。在一些情况下,本文所述的结构直径小于或等于约1000mm、500mm、450mm、400mm、300mm、250mm、200mm、150mm、100mm或50mm。在一些情况下,基底的直径为约25mm至1000mm、约25mm至约800mm、约25mm至约600mm、约25mm至约500mm、约25mm至约400mm、约25mm至约300mm,或约25mm至约200。基底大小的非限制性实例包括约300mm、200mm、150mm、130mm、100mm、84mm、76mm、54mm、51mm和25mm。在一些情况下,基底的平坦表面面积为至少100mm²;200mm²;500mm²;1,000mm²;2,000mm²;4,500mm²;5,000mm²;10,000mm²;12,000mm²;15,000mm²;20,000mm²;30,000mm²;40,000mm²;50,000mm²或更多。在一些情况下,厚度为约50mm至约2000mm、约50mm至约1000mm、约100mm至约1000mm、约200mm至约1000mm,或约250mm至约

1000mm。厚度的非限制性实例包括275mm、375mm、525mm、625mm、675mm、725mm、775mm和925mm。在一些情况下,厚度为至少或约0.5mm、1.0mm、1.5mm、2.0mm、2.5mm、3.0mm、3.5mm、4.0mm,或超过4.0mm。在一些情况下,厚度随直径而变化,并且取决于基底的组成。例如,包括除硅以外的材料的结构可具有与相同直径的硅结构不同的厚度。结构厚度可由所用材料的机械强度决定,并且结构必须足够厚,以支持其自身重量而不会在操作期间破裂。在一些情况下,结构在任何一个维度上都超过约1、2、3、4、5、10、15、30、40、50英尺。

材料

[0087] 本文提供了装置,其包括表面,其中表面改性为在预定位置处支持生物聚合物合成,并且具有低错误率、低漏失率、高产率和高聚合物表征。在一些情况下,本文提供的用于生物聚合物合成的装置表面由能够改性以支持生物聚合物从头合成反应的多种材料制成。在一些情况下,装置足够导电,例如,能够在装置的全部或一部分上形成均匀电场。本文所述的装置可包括柔性材料。示例性柔性材料包括但不限于改性尼龙、未改性尼龙、硝化纤维素和聚丙烯。本文所述的装置可包括刚性材料。示例性刚性材料包括但不限于玻璃、熔融二氧化硅、硅、二氧化硅、氮化硅、塑料(例如,聚四氟乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯及其共混物)和金属(例如,金、铂)。本文公开的装置可由包括硅、聚苯乙烯、琼脂糖、葡聚糖、纤维素聚合物、聚丙烯酰胺、聚二甲硅氧烷(PDMS)、玻璃或其任何组合的材料制成。在一些情况下,本文公开的装置用本文所列材料的组合或本领域已知的任何其他合适材料制造。

[0088] 本文所述的装置可包括具有一定范围的拉伸强度的材料。具有一定范围的拉伸强度的示例性材料包括但不限于尼龙(70MPa)、硝化纤维素(1.5MPa)、聚丙烯(40MPa)、硅(268MPa)、聚苯乙烯(40MPa)、琼脂糖(1-10MPa)、聚丙烯酰胺(1-10MPa)、聚二甲硅氧烷(PDMS)(3.9-10.8MPa)。本文所述载体的拉伸强度可以为1至300、1至40、1至10、1至5,或3至11MPa。本文所述载体的拉伸强度可以为约1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、20、25、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、270或更多MPa。在一些情况下,本文所述的装置包括用于多核苷酸合成的载体,其是能够以连续环或卷盘存储的柔性材料形式,例如磁带或柔性片。

[0089] 杨氏模量测量材料在负载下对弹性(可恢复)变形的抗性。具有一定范围的杨氏模量刚度的示例性材料包括但不限于尼龙(3GPa)、硝化纤维素(1.5GPa)、聚丙烯(2GPa)、硅(150GPa)、聚苯乙烯(3GPa)、琼脂糖(1-10GPa)、聚丙烯酰胺(1-10GPa)、聚二甲硅氧烷(PDMS)(1-10GPa)。本文所述载体的杨氏模量可以为1至500、1至40、1至10、1至5,或3至11GPa。本文所述载体的杨氏模量可以为约1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、20、25、40、50、60、70、80、90、100、150、200、250、400、500GPa或更多。由于柔性和刚度之间的关系彼此相反,因此柔性材料具有低杨氏模量,并且在负载下其形状显著变化。在一些情况下,本文所述的载体具有至少尼龙柔性的表面。

[0090] 在一些情况下,本文公开的装置包括二氧化硅基底和氧化硅表面层。可替代地,装置可具有氧化硅基底。本文提供的装置表面可以是纹理化的,这导致用于多核苷酸合成的总表面面积增加。在一些情况下,本文公开的装置包括至少5%、10%、25%、50%、80%、90%、95%或99%的硅。在一些情况下,本文公开的装置由绝缘体上硅(SOI)晶片制成。

[0091] 结构可由适于本文所述的本发明的方法和组合物的多种材料制成。在实例中,制造本发明的基底/载体的材料表现出低水平的多核苷酸结合。在一些情况下,可采用对可见光和/或UV光透明的材料。可利用足够导电的材料,例如可在本文所述的基底/载体的全部

或一部分上形成均匀电场的材料。在一些情况下,这种材料可与电接地连接。在一些情况下,基底或载体可以是导热的或绝缘的。材料可以是耐化学的和耐热的,以支持化学或生物化学反应,例如一系列多核苷酸合成反应。对于柔性材料,感兴趣的材料可包括:改性和未改性的尼龙、硝化纤维素、聚丙烯等。

[0092] 对于刚性材料,感兴趣的具体材料包括:玻璃;熔融二氧化硅;硅,塑料(例如聚四氟乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯及其共混物等);金属(例如,金、铂等)。结构可由选自硅、聚苯乙烯、琼脂糖、葡聚糖、纤维素聚合物、聚丙烯酰胺、聚二甲氧硅烷(PDMS)和玻璃的材料制成。基底/载体或微观结构、其中的反应器可用本文所列材料的组合或本领域已知的任何其他合适材料制造。

[0093] 在一些情况下,本文公开的基底包括计算机可读材料。计算机可读材料包括但不限于磁性媒介、卷盘式磁带、卡式磁带、盒式磁带、软盘、纸质媒介、胶片、缩微胶片、连续磁带(例如,带(belt))和适于存储电子指令的任何媒介。在一些情况下,基底包括磁性卷盘式磁带或磁性带。在一些情况下,基底包括柔性印刷电路板。

[0094] 本文所述的装置和系统的发光层可以是发光二极管(LED)、有机LED(OLED)、聚合物LED(PLED)或磷光有机发光二极管(PHOLED)。本文所述的装置和系统的发光层也可以是背光LED或使用荧光共振能量转移(FRET)(例如,量子点)。LED可包括氮化镓(InGaN)、磷化铝镓(InAlGaP)、砷化铝镓(AlGaAs)或磷化镓(GaP)。OLED可包括有机金属螯合物(例如, Alp_3)、荧光和磷光染料或缀合的树枝状聚合物。PLED可包括电致发光导电聚合物,包括聚(对亚苯基亚乙烯基)、聚芴、聚(萘亚乙烯基)的衍生物、水溶性聚合物或缀合的聚电解质。PHOLED可包括聚合物,例如聚(N-乙烯基吡啶)、铱配合物(例如, $Ir(mppy)_3$)、多面体低聚倍半硅氧烷(POSS)或其他重金属配合物。在一些情况下,本文公开的装置用本文所列材料的组合或本领域已知的任何其他合适材料制造。在一些情况下,发光层是包括氮化镓(GaN)的微LED。

[0095] 装置的半导体层可包括元素半导体、II-VI族化合物半导体、III-V族化合物半导体或IV-IV族化合物半导体。在一些情况下,装置的半导体层包括元素半导体,例如Si或Ge。在一些情况下,装置的半导体层包括II-VI族化合物半导体,例如氧化锌(ZnO)、碲化锌(ZnTe)和硫化锌(ZnS)。在一些情况下,装置的半导体层包括III-V族化合物半导体,例如磷化铟(InP)基半导体(例如,InGaAsP)、砷化镓(GaAs)基半导体(例如,GaAs、AlGaAs、GaAsSb、InGaAs)或氮化镓基半导体(例如,GaN、InGaN、AlGaN)。在一些情况下,装置的半导体层包括IV-IV族化合物半导体,例如碳化硅(SiC)或Si-Ge合金。

[0096] 本文所述的结构可对可见光和/或UV光透明。在一些情况下,本文所述的结构具有足够的导电性,以在结构的全部或一部分上形成均匀电场。在一些情况下,本文所述的结构是导热的或绝缘的。在一些情况下,结构是耐化学的和耐热的,以支持化学反应,例如生物聚合物合成反应。在一些情况下,基底是磁性的。在一些情况下,结构包括金属或金属合金。

[0097] 用于生物聚合物合成的结构可在任何维度上超过1、2、5、10、30、50或更多英尺长。在柔性结构的情况下,柔性结构任选地以缠绕状态(例如,以卷盘)存储。在的大刚性结构(例如,长度大于1英尺)的情况下,刚性结构可垂直或水平存储。

表面制备

[0098] 本文提供了支持生物分子在基底上固定的方法,其中本文所述的结构表面包括促

进与生物分子的偶联反应以附接的材料和/或涂覆有该材料。为了制备用于生物分子固定的结构,可采用表面改性,其通过加成过程或减成过程化学地和/或物理地改变基底表面,以改变基底表面或表面选定位点或区域的一个或多个化学和/或物理特性。例如,表面改性涉及(1)改变表面的润湿特性,(2)使表面官能化,即提供、改性或取代表面官能团,(3)使表面去官能化,即去除表面官能团,(4)另外(例如,通过蚀刻)改变表面的化学组成,(5)增加或降低表面粗糙度,(6)在表面上提供涂层,例如,表现出不同于表面润湿特性的润湿特性的涂层,和/或(7)在表面上沉积颗粒。在一些情况下,结构的表面选择性官能化,以在结构上产生两个或更多个不同的区域,其中至少一个区域具有与相同结构的另一区域不同的表面或化学特性。这种特性包括但不限于表面能、化学终止、化学部分的表面浓度等。

[0099] 在一些情况下,本文公开的结构表面改性为包括一个或多个有源官能化表面,其配置为结合至基底的表面和生物分子两者,从而支持与表面的偶联反应。在一些情况下,表面也用不有效结合生物分子的无源材料官能化,从而防止生物分子附接在结合无源官能化试剂的位点处。在一些情况下,表面包括仅限定生物分子支持的不同座位的有源层。

[0100] 在一些情况下,表面与任何不同比率的官能化基团的混合物接触。在一些情况下,混合物包含至少2、3、4、5或更多种不同类型的官能化试剂。在一些情况下,混合物中至少两种类型的表面官能化试剂的比率为约1:1、1:2、1:5、1:10、2:10、3:10、4:10、5:10、6:10、7:10、8:10、9:10,或实现两个基团的所需表面表征的任何其他比率。在一些情况下,通过提供具有合适比率的官能化试剂的基底表面来实现所需表面张力、润湿性、水接触角和/或其他合适溶剂的接触角。在一些情况下,混合物中的试剂选自合适的反应性和惰性部分,从而将反应性基团的表面密度稀释至下游反应所需的水平。在一些情况下,官能化试剂的混合物包含一种或多种结合至生物分子的试剂和一种或多种不结合至生物分子的试剂。因此,试剂的调节允许控制不同官能化区域发生的生物分子结合的量。

[0101] 在一些情况下,用于基底官能化的方法包括将硅烷分子沉积至基底的表面上。硅烷分子可沉积在基底的高能表面上。在一些情况下,高表面能区域包括无源官能化试剂。本文所述的方法提供硅烷基团以结合表面,而分子的其余部分提供距表面的距离和生物分子附接的末端处的游离羟基。

[0102] 在一些情况下,硅烷是有机官能化烷氧基硅烷分子。有机官能化烷氧基硅烷分子的非限制性实例包括二甲基氯-十八烷基-硅烷、甲基二氯-十八烷基-硅烷、三氯-十八烷基-硅烷和三甲基-十八烷基-硅烷、三乙基-十八烷基-硅烷。在一些情况下,硅烷是氨基硅烷。氨基硅烷的实例包括但不限于11-乙酰氧基十一烷基三乙氧基硅烷、正癸基三乙氧基硅烷、(3-氨丙基)三甲氧基硅烷、(3-氨丙基)三乙氧基硅烷,缩水甘油氧基丙基/三甲氧基硅烷和N-(3-三乙氧基甲硅烷基丙基)-4-羟基丁酰胺。在一些情况下,硅烷包括11-乙酰氧基十一烷基三乙氧基硅烷、正癸基三乙氧基硅烷、(3-氨丙基)三甲氧基硅烷、(3-氨丙基)三乙氧基硅烷,缩水甘油氧基丙基/三甲氧基硅烷和N-(3-三乙氧基甲硅烷基丙基)-4-羟基丁酰胺或其任何组合。在一些情况下,有源官能化试剂包括11-乙酰氧基十一烷基三乙氧基硅烷。在一些情况下,有源官能化试剂包括正癸基三乙氧基硅烷。在一些情况下,有源官能化试剂包括缩水甘油氧基丙基三乙氧基硅烷(GOPS)。在一些情况下,硅烷是氟硅烷。在一些情况下,硅烷是烃硅烷。在一些情况下,硅烷是3-碘-丙基三甲氧基硅烷。在一些情况下,硅烷是辛基氯硅烷。

[0103] 在一些情况下,硅烷化通过与有机官能化烷氧基硅烷分子自组装在表面上进行。有机官能化烷氧基硅烷根据其有机官能团进行分类。硅氧烷官能化试剂的非限制性实例包括羟烷基硅氧烷(甲硅烷基化表面,用乙硼烷官能化并通过过氧化氢氧化醇)、二醇(二羟烷基)硅氧烷(甲硅烷基化表面,并水解为二醇)、氨基烷基硅氧烷(胺不需要中间官能化步骤)、缩水甘油氧基硅烷((3-缩水甘油氧基丙基-二甲基-乙氧基硅烷、缩水甘油氧基-三甲氧基硅烷)、巯基硅烷(3-巯丙基-三甲氧基硅烷、3-4环氧环己基-乙基三甲氧基硅烷或3-巯丙基-甲基-二甲氧基硅烷)、二环庚烯基-三氯硅烷、丁醛基-三甲氧基硅烷或二聚仲氨基烷基硅氧烷。示例性羟烷基硅氧烷包括变成3-羟丙基的烯丙基三氯硅烷,或变成8-羟辛基的7-辛-1-烯基三氯硅烷。二醇(二羟烷基)硅氧烷包括缩水甘油基三甲氧基硅烷衍生的(2,3-二羟基丙氧基)丙基(GOPS)。氨基烷基硅氧烷包括变成3-氨丙基(3-氨丙基-三乙氧基硅烷、3-氨丙基-二乙氧基-甲基硅烷、3-氨丙基-二甲基-乙氧基硅烷或3-氨丙基-三甲氧基硅烷)的3-氨丙基三甲氧基硅烷。在一些情况下,二聚仲氨基烷基硅氧烷是变成双(甲硅烷基氧基丙基)胺的双(3-三甲氧基甲硅烷基丙基)胺。

[0104] 有源官能化区域可包括一种或多种不同种类的硅烷,例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多种硅烷。在一些情况下,一种或多种硅烷中的一种以大于另一种硅烷的量存在于官能化组合物中。例如,具有两种硅烷的混合硅烷溶液中一种硅烷与另一种硅烷的比率为99:1、98:2、97:3、96:4、95:5、94:6、93:7、92:8、91:9、90:10、89:11、88:12、87:13、86:14、85:15、84:16、83:17、82:18、81:19、80:20、75:25、70:30、65:35、60:40、55:45。在一些情况下,有源官能化试剂包括11-乙酰氧基十一烷基三乙氧基硅烷和正癸基三乙氧基硅烷。在一些情况下,有源官能化试剂包括11-乙酰氧基十一烷基三乙氧基硅烷和正癸基三乙氧基硅烷,比率为约20:80至约1:99,或约10:90至约2:98,或约5:95。

[0105] 在一些情况下,官能化包括通过任何沉积技术将官能化试剂沉积至结构上,该沉积技术包括但不限于化学气相沉积(CVD)、原子层沉积(ALD)、等离子体增强CVD(PECVD)、等离子体增强ALD(PEALD)、金属有机CVD(MOCVD)、热丝CVD(HWCVD)、引发式CVD(iCVD)、改性CVD(MCVD)、气相轴向沉积(VAD)、外部气相沉积(OVD)、物理气相沉积(例如,溅射沉积、蒸发沉积)和分子层沉积(MLD)。

[0106] 以下官能化过程中的任何步骤或组件可根据最终官能化基底的所需特性而省略或改变。在一些情况下,将附加组件和/或过程步骤添加至本文实施的过程 workflow 中。在一些情况下,首先例如使用食人鱼溶液清洁基底。清洁过程的实例包括在升高的温度(例如,120℃)下,将基底浸泡在食人鱼溶液(例如,90% H_2SO_4 , 10% H_2O_2)中,并洗涤(例如,水)和干燥基底(例如,氮气)。该过程任选地包括食人鱼后处理,其包括将经食人鱼处理的基底浸泡在碱性溶液(例如, NH_4OH)中,随后进行水性洗涤(例如,水)。在一些情况下,任选地,在食人鱼浸泡和任选的食人鱼后处理后,对结构的表面进行等离子体清洁。等离子体清洁过程的实例包括氧等离子体蚀刻。在一些情况下,在蒸发后,用有源官能化试剂沉积表面。在一些情况下,在例如通过食人鱼处理和/或等离子体清洁进行清洁之前,对基底进行有源官能化。

[0107] 用于表面官能化的过程任选地包括抗蚀剂涂层和抗蚀剂剥离。在一些情况下,在有源表面官能化后,用抗蚀剂(例如,SPRTM3612正性光致抗蚀剂)旋涂基底。在各种情况下,用于表面官能化的过程包括具有图案化官能化的光刻。在一些情况下,在涂覆抗蚀剂后进

行光刻。在一些情况下,在光刻之后,目视检查表面的光刻缺陷。在一些情况下,用于表面官能化的过程包括清洁步骤,由此例如通过等离子体清洁或蚀刻去除基底的残留物。在一些情况下,在光刻步骤之后的一些步骤中进行等离子体清洁步骤。

[0108] 在一些情况下,例如,在官能化之后和/或在光刻之后,处理涂覆有抗蚀剂的表面,以去除抗蚀剂。在一些情况下,用溶剂(例如,用包含N-甲基-2-吡咯烷酮的剥离溶液)去除抗蚀剂。在一些情况下,抗蚀剂剥离包括声处理或超声波处理。在一些情况下,涂覆并剥离抗蚀剂,随后对曝光区域进行有源官能化,以产生所需的差异官能化图案。

[0109] 在一些情况下,本文所述的方法和组合物涉及在选择性区域中施加光致抗蚀剂来产生改性表面特性,其中光致抗蚀剂的施加依赖于限定光致抗蚀剂空间分布的表面的流体特性。不受理论束缚,与施加的流体相关的表面张力效应可限定光致抗蚀剂的流动。例如,表面张力和/或毛细管作用效应可促进在抗蚀剂溶剂蒸发之前以受控方式将光致抗蚀剂拉制成小结构。在一些情况下,抗蚀剂接触点被锋利边缘钉住,从而控制流体的前进。底层结构可基于在制造和官能化过程期间用于施加光致抗蚀剂的所需流动图案来设计。溶剂蒸发之后留下的固体有机层可用于进行制造过程的后续步骤。结构可设计为通过促进或抑制芯吸效应来控制流体流入相邻流体路径。例如,结构设计为避免顶部和底部边缘之间的重叠,其便于将流体保持在顶部结构中,从而允许抗蚀剂的特定布置。在替代实例中,顶部和底部边缘重叠,导致施加的流体芯吸至底部结构中。根据抗蚀剂的期望应用,可相应地选择合适的设计。

[0110] 在一些情况下,本文所述的结构具有表面,其包括厚度为至少或至少0.1nm、0.5nm、1nm、2nm、5nm、10nm或25nm的材料,该材料包括能够结合核苷的反应性基团。示例性包括但不限于玻璃和硅,例如二氧化硅和氮化硅。在一些情况下,示例性表面包括尼龙和PMMA。

[0111] 在一些情况下,UV光形式的电磁辐射用于表面图案化。在一些情况下,灯用于表面图案化,并且掩模介导UV光暴露于表面的位置。在一些情况下,激光用于表面图案化,并且快门打开/关闭状态控制UV光暴露于表面。激光布置可与能够运动的柔性结构组合使用。在这种布置中,激光暴露和柔性结构运动的协调用于产生具有不同核苷偶联能力的一种或多种试剂的图案。

[0112] 本文描述了用于多核苷酸合成的表面,其可重复使用。在合成和/或裂解多核苷酸之后,可将表面浸浴、洗涤、清洁、烘烤、蚀刻或以其他方式官能化恢复至适于后续多核苷酸合成的状态。表面重复使用的次数和用于再循环/制备表面以重复使用的方法根据随后的应用而变化。在一些情况下,为重复使用制备的表面重复使用至少1、2、3、5、10、20、50、100、1,000或更多次。在一些情况下,测量或预测表面适于重复使用的剩余“寿命”或次数。

材料沉积系统

[0113] 在一些情况下,合成的生物聚合物存储在基底(例如载体)上。生物聚合物试剂可以连续方法沉积在基底上。生物聚合物试剂也可以非连续或按需滴定的方法沉积在基底表面上。

[0114] 生物聚合物试剂可使用连续方法沉积在基底上。这种方法的实例包括在流动池反应器中进行的方法。生物聚合物试剂也可以非连续或按需滴定的方法沉积在基底表面上。这种方法的实例包括机电传递法、电热传递法和静电吸引法。在机电传递法中,通过电脉冲

变形的压电元件导致微滴喷射。在电热传递法中,在装置的室中生成气泡,气泡的膨胀力导致微滴喷射。在静电吸引法中,静电吸引力用于将微滴喷射至基底上。在一些情况下,滴定频率为约5KHz至约500KHz;约5KHz至约100KHz;约10KHz至约500KHz;约10KHz至约100KHz;或约50KHz至约500KHz。在一些情况下,频率小于约500KHz、200KHz、100KHz或50KHz。

[0115] 分配的微滴大小与装置的分辨率相关。在一些情况下,装置以约0.01p1至约20p1、约0.01p1至约10p1、约0.01p1至约1p1、约0.01p1至约0.5p1、约0.01p1至约0.01p1或约0.05p1至约1p1的大小沉积试剂微滴。在一些情况下,微滴大小小于约1p1、0.5p1、0.2p1、0.1p1或0.05p1。

[0116] 在一些布置中,生物聚合物合成系统的配置允许连续的生物聚合物合成过程,该过程利用基底的柔性以卷盘式过程行进。该合成过程以连续生产线方式操作,其中使用一个或多个卷盘旋转基底的位置,使基底行进通过生物聚合物合成的各个阶段。在示例性情况下,生物聚合物合成反应包括卷起基底:通过溶剂浴,在用于亚磷酰胺沉积的沉积装置下方,通过氧化剂浴,通过乙腈洗涤浴,以及通过光引导去封闭过程。任选地,磁带也穿过加帽浴。卷盘式过程允许包括合成生物聚合物的基底成品容易聚集在卷带盘上,在卷带盘上其可被运输用于进一步处理或存储。

[0117] 在一些布置中,当连续柔性磁带沿传送带系统传送时,生物聚合物合成以连续过程进行。与卷盘式过程相似,连续磁带上的生物聚合物合成以生产线方式操作,其中基底在传送期间行进通过生物聚合物合成的各个阶段。然而,在传送带过程中,连续磁带重新进行生物聚合物合成步骤,而不像在卷盘式过程中那样卷起和展开磁带。在一些布置中,将生物聚合物合成步骤划分为区域,并且连续磁带在循环中被传送通过每个区域一次或多次。例如,多核苷酸合成反应可包括(1)在循环中,将基底传送通过溶剂浴,在用于亚磷酰胺沉积的沉积装置下方,通过氧化剂浴,通过乙腈洗涤浴,以及通过光引导去封闭过程;然后(2)重复循环,以获得预定长度的合成多核苷酸。在生物聚合物合成之后,将柔性基底从传送带系统中移除,并任选地卷起用于存储。卷起可围绕卷盘,用于存储。在一些情况下,包括热塑性材料的柔性基底涂覆有单体偶联试剂。涂层图案化为座位,使得每个座位直径为约10 μ m,其中两个相邻座位之间的中心到中心距离为约21 μ m。在这种情况下,座位大小足以在生物聚合物合成沉积步骤期间容纳0.2p1的固着液滴体积。在一些情况下,座位密度为约22亿个座位/ m^2 (1个座位/ $441 \times 10^{-12} \text{m}^2$)。在一些情况下,4.5 m^2 的基底包括约100亿个座位,每个座位的直径为10 μ m。

[0118] 在一些布置中,用于在合成反应期间将一种或多种试剂施加至基底的装置配置为沉积用于基于核苷亚磷酰胺的合成的试剂和/或核苷单体。用于多核苷酸合成的试剂包括用于多核苷酸延伸的试剂和洗涤缓冲液。作为非限制性实例,装置沉积清洁试剂、偶联试剂、加帽试剂、氧化剂、乙腈、气体(例如氮气)及其任何组合。另外,装置任选地沉积用于制备和/或维持基底集成度的试剂。在一些情况下,生物聚合物合成器以小于约1000、500、100、50或20p1的体积沉积直径小于约200 μ m、100 μ m或50 μ m的液滴。在一些情况下,多核苷酸合成器沉积约1至10000、1至5000、100至5000或1000至5000个微滴/秒。

[0119] 本文描述了再循环或重复使用用于生物聚合物合成的试剂的装置、方法、系统和组合物。试剂的再循环可包括收集、存储和使用未使用的试剂,或纯化/转化使用过的试剂。例如,将试剂浴再循环,并用于相同或不同表面上的生物聚合物合成步骤。本文所述的试剂

可再循环1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多次。可替代地或组合地,过滤包含反应副产物的试剂溶液,以去除副产物,并将试剂溶液用于另外的生物聚合物合成反应。

[0120] 许多集成或非集成元件通常与生物聚合物合成系统一起使用。在一些情况下,生物聚合物合成系统包括一个或多个可用于合成生物聚合物的下游处理的元件。作为实例,系统包括温度控制元件,例如热循环装置。在一些情况下,温度控制元件与多个分辨反应器一起使用,以进行核酸组装(例如PCA)和/或核酸扩增(例如PCR)。

生物聚合物从头合成

[0121] 本文提供了用于在短时间内在基底上合成高密度生物聚合物的系统和方法。在一些情况下,基底是柔性基底。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,并且在一天内合成至少 10^{10} 、 10^{11} 、 10^{12} 、 10^{13} 、 10^{14} 或 10^{15} 个碱基。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,并且在一天内合成至少 10×10^8 、 10×10^9 、 10×10^{10} 、 10×10^{11} 或 10×10^{12} 个多核苷酸。在一些情况下,每个合成的多核苷酸包括至少20、50、100、200、300、400或500个核碱基。在一些情况下,合成这些碱基的总平均错误率小于约1/100;200;300;400;500;1000;2000;5000;10000;15000;20000个碱基。在一些情况下,这些错误率是针对至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、99.5%或更多的合成的多核苷酸。

[0122] 在一些情况下,这些至少90%、95%、98%、99%、99.5%或更多的合成的多核苷酸与它们编码的预置序列无差异。在一些情况下,使用本文所述的方法和系统在基底上合成生物聚合物的错误率小于约1/200。在一些情况下,使用本文所述的方法和系统在基底上合成生物聚合物的错误率小于约1/1,000。在一些情况下,使用本文所述的方法和系统在基底上合成生物聚合物的错误率小于约1/2,000。在一些情况下,使用本文所述的方法和系统在基底上合成生物聚合物的错误率小于约1/3,000。在一些情况下,使用本文所述的方法和系统在基底上合成生物聚合物的错误率小于约1/5,000。个别类型的错误率包括在基底上合成的多核苷酸的错配、缺失、插入和/或取代。术语“错误率”是指合成的生物聚合物(例如,多核苷酸)的总量与预置生物聚合物序列的总计的比较。在一些情况下,合成的生物聚合物是本文公开的多核苷酸,其包括12至25个碱基的系链。在一些情况下,系链包括10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50或更多个碱基。

[0123] 用于在本发明的基底上合成生物聚合物(例如,多核苷酸)的合适方法是亚磷酰胺方法,其包括在偶联步骤中将亚磷酰胺构建单元(即核苷亚磷酰胺)受控添加至生长的多核苷酸链,该偶联步骤在亚磷酰胺构建单元和结合至基底的核苷之间形成亚磷酸三酯键。在一些情况下,将核苷亚磷酰胺提供至活化的基底。在一些情况下,用活化剂将核苷亚磷酰胺提供至基底。在一些情况下,以超过基底结合的核苷1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、50、60、70、80、90、100倍或更多的量将核苷亚磷酰胺提供至基底。在一些情况下,核苷亚磷酰胺的添加在无水环境中进行,例如,在无水乙腈中进行。在偶联步骤中添加和连接核苷亚磷酰胺后,任选地洗涤基底。在一些情况下,偶联步骤重复一次或多次,任选地在核苷亚磷酰胺添加至基底之间进行洗涤步骤。在一些情况下,本文所用的多核苷酸合成方法包括1、2、3或更多个连续偶联步骤。

[0124] 在许多情况下,在偶联之前,通过去除保护基团使与基底结合的生物聚合物(例如,核苷)脱保护,其中保护基团起到防止聚合的作用。保护基团可包括防止生物聚合物链

延伸的任何化学基团。保护基团用电磁辐射(例如光)去除。在一些情况下,5'-光不稳定保护基团是硝基苯基丙氧羰基(NPPOC)、2, (3,4-亚甲二氧基-6-硝基苯基)丙氧羰基(MNPPOC)、苯甲酰基-NPPOC或苯硫基-NPPOC。在一些情况下,光不稳定保护基团可以是邻硝基苄基衍生物、香豆素衍生物或另一种化学保护基团。

[0125] 在偶联后,亚磷酰胺生物聚合物合成方法任选地包括加帽步骤。在加帽步骤中,用加帽试剂处理生长的生物聚合物。加帽步骤通常用于在偶联后封闭未反应的基底结合的5'-OH基团以免进一步链延伸,从而防止形成具有分子内碱基缺失的生物聚合物。此外,用1H-四唑活化的亚磷酰胺通常在很小程度上与鸟苷的O6位反应。

[0126] 在添加核苷亚磷酰胺后,并且任选地在加帽和一个或多个洗涤步骤之后,本文所述的基底包括可被氧化的结合生长核酸。氧化步骤包括将亚磷酸三酯氧化为四配位的磷酸三酯,其是天然存在的磷酸二酯核苷间键的受保护前体。在一些情况下,亚磷酸三酯被电化学氧化。在一些情况下,生长的生物聚合物的氧化通过任选地在弱碱(例如吡啶、二甲基吡啶或可力丁)的存在下,用碘和水处理来实现。有时在无水条件下使用叔丁基过氧化氢或(1S)-(+)-(10-樟脑磺酰基)-氧杂吡丙啶(CSO)进行氧化。在一些方法中,在氧化后进行加帽步骤。第二加帽步骤允许基底干燥,因为可能持续存在的氧化残留水可抑制随后的偶联。氧化后,任选地洗涤基底和生长的生物聚合物。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,并且氧化步骤被硫化步骤取代,以得到多核苷酸硫代磷酸酯,其中任何加帽步骤可在硫化之后进行。许多试剂能够进行有效硫转移,包括但不限于3-(二甲氨基亚甲基)氨基-3H-1,2,4-二噻唑-3-硫酮、DDTT、3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮1,1-二氧化物(也称为Beaucage试剂)和二硫化N,N,N',N'-四乙基秋兰姆(TETD)。

[0127] 为了通过偶联进行核苷掺入的后续循环,去除基底结合的生长多核苷酸的受保护的5'端(或3'端,如果合成以5'至3'方向进行),使得伯羟基可与下一个核苷亚磷酰胺反应。本文所述的方法和组合物提供了使用UV照射的受控去封闭条件。在一些情况下,在去封闭之后洗涤基底结合的生物聚合物。在一些情况下,去封闭之后的有效洗涤有助于合成错误率低的生物聚合物。

[0128] 本文所述的用于在基底上合成生物聚合物的方法可涉及以下步骤的迭代顺序:将受保护的单体施加至基底特征表面,以与表面、接头或与先前脱保护的单体连接;使施加的单体脱保护,使得其可与随后施加的受保护单体反应;以及施加另一种受保护的单体用于连接。一个或多个中间步骤包括氧化和/或硫化。在一些情况下,一个或多个洗涤步骤在步骤中的一个或全部之前或之后。

[0129] 本文所述的在基底上合成生物聚合物的方法可包括氧化步骤。例如,方法涉及以下步骤的迭代顺序:将受保护的单体施加至基底特征表面,以与表面、接头或与先前脱保护的单体连接;使施加的单体脱保护,使得其可与随后施加的受保护单体反应;施加另一种受保护的单体用于连接,以及氧化和/或硫化。在一些情况下,一个或多个洗涤步骤在步骤中的一个或全部之前或之后。

[0130] 本文所述的用于在基底上合成生物聚合物的方法可进一步包括以下步骤的迭代顺序:将受保护的单体施加至基底特征表面,以与表面、接头或与先前脱保护的单体连接;使施加的单体脱保护,使得其可与随后施加的受保护单体反应;以及氧化和/或硫化。在一些情况下,一个或多个洗涤步骤在步骤中的一个或全部之前或之后。

[0131] 本文所述的用于在基底上合成生物聚合物的方法可进一步包括以下步骤的迭代顺序：将受保护的单体施加至基底特征表面，以与表面、接头或与先前脱保护的单体连接；以及氧化和/或硫化。在一些情况下，一个或多个洗涤步骤在步骤中的一个或全部之前或之后。在一些情况下，该方法不需要氧化步骤。

[0132] 本文所述的用于在基底上合成生物聚合物的方法可进一步包括以下步骤的迭代顺序：将受保护的单体施加至基底特征表面，以与表面、接头或与先前脱保护的单体连接；使施加的单体脱保护，使得其可与随后施加的受保护单体反应；以及氧化和/或硫化。在一些情况下，一个或多个洗涤步骤在步骤中的一个或全部之前或之后。在一些情况下，该方法不需要氧化。

[0133] 在一些情况下，生物聚合物用光不稳定的保护基团合成，其中表面上生成的羟基被光不稳定的保护基团封闭。当表面（例如通过本发明的LED发光系统）暴露于UV光时，可在表面上生成游离羟基的图案。根据亚磷酰胺化学反应，这些羟基可与光保护的核苷亚磷酰胺反应。可施加第二光刻掩模，并且可将表面暴露于UV光以生成羟基的第二图案，随后与5'-光保护的核苷亚磷酰胺偶联。同样，可生成图案，并且可延伸低聚物链。不受理论束缚，光可裂解基团的不稳定性取决于所用溶剂的波长和极性，光裂解速率可能受曝露持续时间和光强度的影响。该方法可利用许多因素，例如LED灯的对准精度、光保护基团的去除效率和亚磷酰胺偶联步骤的产率。此外，可使光意外泄漏至相邻位点最小化。每个点的合成低聚物的密度可通过调节合成表面上前导核苷的负载来监测。

[0134] 本文所述的为生物聚合物合成提供支持的基底表面可化学改性为允许从表面裂解合成的生物聚合物链。在一些情况下，在生物聚合物脱保护的同时裂解生物聚合物链。在一些情况下，在生物聚合物脱保护之后裂解生物聚合物链。在示例性方案中，三烷氧基甲硅烷基胺（例如 $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_3\text{Si}-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ ）与基底表面SiOH基团反应，随后与琥珀酸酐和胺反应，以产生酰胺键和游离OH，在其上支持核酸链生长。裂解包括用氨或甲胺进行气体裂解。在一些情况下，裂解包括用电生成的试剂（例如酸或碱）进行接头裂解。在一些情况下，生物聚合物是多核苷酸，并且一旦从表面释放，多核苷酸就组装成更大的核酸，其被测序和解码，以提取存储的信息。

[0135] 本文所述的表面可在生物聚合物裂解之后重复使用，以支持另外的生物聚合物合成循环。例如，接头可重复使用而无需另外的处理/化学改性。在一些情况下，接头非共价结合至基底表面或生物聚合物。在一些实施方案中，在从表面裂解之后，接头保持附接至生物聚合物。在一些实施方案中，接头包括可逆共价键，例如酯、酰胺、缩酮、β取代的酮、杂环化合物或能够可逆裂解的其他基团。在一些情况下，这种可逆裂解反应通过添加或去除试剂，或者通过由电极控制的电化学过程来控制。任选地，在多个循环后再生化学接头或表面结合的化学基团，以恢复反应性并去除在这种接头或表面结合的化学基团上形成的不需要的副产物。

[0136] 本文所述的装置和方法可用于生物聚合物的酶促合成。末端脱氧核苷酸转移酶（TdT），也称为DNA末端核苷酸转移酶（DNMT）或末端转移酶，是在未成熟、前-B或前-T淋巴细胞和急性成淋巴细胞性白血病/淋巴瘤细胞中表达的特异性DNA聚合酶。TdT催化核苷酸添加至DNA分子的3'端。与大多数DNA聚合酶不同，TdT不需要模板。

[0137] 本文公开的装置和方法可与TdT一起用于合成多核苷酸，其中光不稳定保护基团

被光裂解,以使反应性羟基脱保护。在一些情况下,TdT可用于在本文所述的受控从头合成方案中添加单独的碱基。在一些情况下,TdT分子与单一脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP)分子缀合,TdT可掺入引物中。在掺入系住的dNTP之后,引物的3'端保持与TdT共价结合,并且其他TdT-dNTP分子无法接近。裂解TdT和掺入的核苷之间的键释放引物,并允许后续延伸。

组装

[0138] 生物聚合物可设计为共同跨越编码信息的预置序列的大区域。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸。在一些情况下,通过连接反应生成较大的多核苷酸,以连接合成的多核苷酸。连接反应的一个实例是聚合酶链组装(PCA)。在一些情况下,多核苷酸的至少一部分设计为包括作为基底用于通用引物结合的附加区域。对于PCA反应,预合成的多核苷酸包括彼此重叠(例如,具有重叠序列的4、20、40或更多个碱基)。在聚合酶循环期间,多核苷酸退火为互补片段,然后由聚合酶填充。因此,每个循环随机增加各个片段的长度,这取决于哪些多核苷酸找到彼此。片段之间的互补性允许形成完整大跨度的双链DNA。在一些情况下,在PCA反应完成之后,使用错配修复检测酶进行错误校正步骤,以去除序列中的错配。一旦生成靶序列的较大片段,就可以扩增它们。例如,在一些情况下,用聚合酶链反应(PCR)扩增包括5'和3'端衔接子序列的靶序列,聚合酶链反应包括与衔接子序列杂交的修饰的引物。在一些情况下,修饰的引物包括一个或多个尿嘧啶碱基。使用修饰的引物允许通过以靶向修饰的碱基和/或由酶留下的间隙为中心的酶促反应去除引物,该酶从片段上裂解修饰的碱基对。剩下的是双链扩增产物,其缺乏残余的衔接子序列。以此方式,可用同组引物并行生成多个扩增产物,以生成不同的双链DNA片段。

[0139] 可对合成的多核苷酸和/或组装的产物进行错误校正。错误校正的示例性策略涉及通过重叠延伸PCR进行定点诱变以校正错误,其任选地与两轮或更多轮克隆和测序相结合。在某些情况下,从正确合成的核酸群体中选择性去除具有错配、凸起和小环、化学改变的碱基和/或其他异源双链体的双链核酸。在一些情况下,使用蛋白质/酶进行错误校正,该蛋白质/酶识别并结合或紧邻双链核酸内的错配或未配对碱基,以产生单链或双链断裂或引发链转移转座事件。用于错误校正的蛋白质/酶的非限制性实例包括核酸内切酶(T7核酸内切酶I、大肠杆菌核酸内切酶V、T4核酸内切酶VII、绿豆核酸酶、细胞、大肠杆菌核酸内切酶IV、UVDE)、限制酶、糖基化酶、核糖核酸酶、错配修复酶、解离酶、解旋酶、连接酶、错配特异性抗体及它们的变体。特异性错误校正酶的实例包括T4核酸内切酶7、T7核酸内切酶1、S1、绿豆核酸内切酶、MutY、MutS、MutH、MutL、裂解酶、CELI和HINF1。在一些情况下,DNA错配结合蛋白MutS(水生栖热菌)用于从合成的产物群体中去除失败产物。在一些情况下,使用酶Correctase进行错误校正。在一些情况下,使用SURVEYOR核酸内切酶(Transgenomic)进行错误校正,SURVEYOR核酸内切酶是错配特异性DNA核酸内切酶,其扫描异源双链DNA的已知和未知突变和多态性。

测序

[0140] 在从结构表面提取和/或扩增生物聚合物之后,可采用合适的测序技术对生物聚合物进行测序。在一些情况下,生物聚合物是DNA,DNA序列在基底上或在结构特征内读取。在一些情况下,提取存储在基底上的多核苷酸,任选地组装成较长的核酸,然后测序。

[0141] 合成并存储在本文所述结构上的生物聚合物编码可通过读取合成的多核苷酸的序列并将该序列转化为计算机可读的二进制代码来解释的数据。在一些情况下,序列需要

组装,并且组装步骤可能需要在核酸序列阶段或在数字序列阶段。

[0142] 本文提供了检测系统,其包括能够直接在结构上和/或在从主结构移除后对存储的生物聚合物进行测序的装置。在结构是柔性材料的卷盘式磁带的情况下,检测系统包括用于保持结构并使结构前进通过检测位置的装置,以及设置在检测位置附近的检测器,该检测器用于在磁带的一部分位于检测位置时检测来源于该部分的信号。在一些情况下,信号指示多核苷酸的存在。在一些情况下,信号指示生物聚合物的序列(例如,荧光信号)。在一些情况下,当磁带被连续传送通过与计算机可操作连接的检测器时,计算机读取连续磁带上的生物聚合物内编码的信息。在一些情况下,生物聚合物是多核苷酸,并且检测系统包括计算机系统,该计算机系统包括多核苷酸测序装置、用于存储和检索与多核苷酸序列相关数据的数据库、用于将多核苷酸序列的DNA代码转换为二进制代码的软件、用于读取二进制代码的计算机,或其任何组合。

[0143] 本文提供了测序系统,其可集成至本文所述的装置中。各种测序方法是本领域熟知的,包括“碱基调用(base calling)”,其中鉴定靶多核苷酸中碱基的身份。在一些情况下,在从合成表面裂解之后,对使用本文所述的方法、装置、组合物和系统合成的多核苷酸进行测序。在一些情况下,测序发生在多核苷酸合成期间或同时发生,其中在核苷单体进入生长的多核苷酸链延伸之后或之前立即发生碱基调用。碱基调用的方法包括测量由聚合酶催化将碱基添加至模板链产生的电流。在一些情况下,合成表面包括酶,例如聚合酶。在一些情况下,这种酶系至电极或合成表面。

计算机系统

[0144] 在各个方面,本文所述系统中的任一种可操作地连接至计算机,并且任选地通过计算机本地或远程地自动化。在各种情况下,本发明的方法和系统进一步包括计算机系统上的软件程序及其使用。因此,用于同步分配/真空/再填充功能(例如协调和同步材料沉积装置运动、分配行动和真空致动)的计算机控制在本发明的范围内。在一些情况下,计算机系统编程为在用户指定的碱基序列和材料沉积装置的位置之间进行连接,以将正确的试剂递送至基底的指定区域。

[0145] 图5所示的计算机系统500可被理解为能够从媒介511和/或网络端口505读取指令的逻辑设备,其可任选地连接至具有固定媒介512的服务器509。该系统可包括CPU 501、磁盘驱动器503、任选的输入装置(例如键盘515和/或鼠标516)以及任选的显示器507。可通过所示的通信媒介实现与本地或远程位置服务器的数据通信。通信媒介可包括传输和/或接收数据的任何手段。例如,通信媒介可以是网络连接、无线连接或互联网连接。这种连接可提供万维网上的通信。预期与本发明相关的数据可在这种网络或连接上传输,以便由一方522接收和/或检查。

[0146] 图6是示出可结合本发明的示例情况使用的计算机系统的第一示例体系结构的框图。如图5所示,示例计算机系统可包括用于处理指令的处理器602。处理器的非限制性实例包括: Intel Xeon™处理器、AMD Opteron™处理器、Samsung 32-bit RISC ARM 1176JZ (F)-S v1.0™处理器、ARM Cortex-A8 Samsung S5PC100™处理器、ARM Cortex-A8 Apple A4™处理器、Marvell PXA930™处理器或功能等效处理器。多个执行线程可用于并行处理。在一些情况下,也可使用多个处理器或具有多个核的处理器,无论是在单个计算机系统中、在簇中,还是在包括多个计算机、移动电话和/或个人数据助理装置的网络上的系统上分

布。

[0147] 如图6所示,高速缓存器604可连接至或并入处理器602,以为处理器602最近或频繁使用的指令或数据提供高速内存。处理器602通过处理器总线608连接至北桥606。北桥606通过内存总线612连接至随机存取内存(RAM) 610,并管理处理器602对RAM 610的访问。北桥606还通过芯片组总线616连接至南桥614。南桥614又连接至外围总线618。外围总线可以是例如PCI、PCI-X、PCI Express或其他外围总线。北桥和南桥通常被称为处理器芯片组,并且管理处理器、RAM和外围总线618上的外围组件之间的数据传递。在一些替代体系结构中,北桥的功能可并入处理器中,而不是使用单独的北桥芯片。

[0148] 在一些情况下,系统600可包括与外围总线618附接的加速器卡622。加速器可包括现场可编程门阵列(FPGA)或用于加速某些处理的其他硬件。例如,加速器可用于自适应数据重组或评估扩展组处理中使用的代数表达式。

[0149] 软件和数据存储在外部存储器624中,并且可加载至RAM 610和/或缓存器604中,以供处理器使用。系统600包括用于管理系统资源的操作系统;操作系统的非限制性实例包括:Linux、Windows™、MACOS™、BlackBerry OS™、iOS™和其他功能等效的操作系统,以及根据本发明的示例实施方案在操作系统上运行的用于管理数据存储和优化的应用软件。

[0150] 在该实例中,系统600还包括用于向外部存储器提供网络接口的与外围总线连接的网络接口卡(NIC) 620和621,例如网络附加存储(NAS)和可用于分布式并行处理的其他计算机系统。

[0151] 图7是示出具有多个计算机系统702a和702b、多个移动电话和个人数据助理702c以及网络附加存储(NAS) 704a和704b的网络700的图。在示例实施方案中,系统702a、702b和702c可管理数据存储,并优化对存储在网络附加存储(NAS) 704a和704b中的数据的数据访问。数学模型可用于数据,并使用计算机系统702a和702b以及移动电话和个人数据助理系统702c上的分布式并行处理进行评估。计算机系统702a和702b以及移动电话和个人数据助理系统702c还可为存储在网络附加存储(NAS) 704a和704b中的数据的自适应数据重组提供并行处理。图7仅示出了实例,可结合本发明的各种实施方案使用多种其他计算机体系结构和系统。例如,刀片式服务器可用于提供并行处理。处理器刀片可通过底板连接,以提供并行处理。存储器还可通过单独的网络接口与底板连接或作为网络附加存储(NAS)。

[0152] 在一些示例实施方案中,处理器可维持单独的内存空间,并且通过网络接口、底板或其他连接器来传输数据,以供其他处理器并行处理。在其他实施方案中,处理器中的一些或全部可使用共享虚拟地址内存空间。

[0153] 图8是根据示例实施方案的使用共享虚拟地址内存空间的多处理器计算机系统800的框图。该系统包括可访问共享内存子系统804的多个处理器802a-f。该系统在内存子系统804中合并了多个可编程硬件内存算法处理器(MAP) 806a-f。每个MAP 806a-f可包括内存808a-f和一个或多个现场可编程门阵列(FPGA) 810a-f。MAP提供了可配置的功能单元和特定的算法,或者可向FPGA810a-f提供算法的一部分,用于与相应的处理器紧密协调地进行处理。例如,在示例实施方案中,MAP可用于评估关于数据模型的代数表达式,并进行自适应数据重组。在该实例中,为了这些目的,处理器中的全部可全球访问每个MAP。在一种配置中,每个MAP可使用直接内存访问(DMA)来访问相关内存808a-f,从而允许其独立于相应微处理器802a-f且与其异步地执行任务。在该配置中,MAP可将结果直接反馈至另一MAP,用于

流水线和并行执行算法。

[0154] 上述计算机体系结构和系统仅是实例,并且可结合示例实施方案使用多种其他计算机、移动电话以及个人数据助理体系结构和系统,包括使用通用处理器、协同处理器、FPGA和其他可编程逻辑装置、芯片上系统(SOC)、专用集成电路(ASIC)以及其他处理和逻辑元件的任何组合的系统。在一些实施方案中,计算机系统的全部或一部分可用软件或硬件来实现。可结合示例实施方案使用任何种类的数据存储媒介,包括随机存取内存、硬盘驱动器、闪存、磁带驱动器、磁盘阵列、网络附加存储(NAS)以及其他本地或分布式数据存储装置和系统。

[0155] 在示例实施方案中,计算机系统可使用在上述中任一种或其他计算机体系结构和系统上执行的软件模块来实现。在其他实施方案中,系统的功能可部分或完全在固件、可编程逻辑装置(例如现场可编程门阵列(FPGA))、芯片上系统(SOC)、专用集成电路(ASIC)或其他处理和逻辑元件中实现。例如,组处理器和优化器可通过使用硬件加速器卡用硬件加速来实现。

[0156] 阐述以下实施例,以向本领域技术人员更清楚地说明本文公开的实施方案的原理和实践,并且不应解释为限制任何要求保护的实施方案的范围。除非另有说明,否则所有份数和百分比均基于重量。

实施例

实施例1:包括TiN反应室和底板照射的装置

[0157] 将装置官能化,以支持多核苷酸的附接和合成。该装置包括孔阵列或反应室。从装置的黑色窗格照射单独的孔或反应室,并通过集成的CMOS单独寻址。反应室的尺寸设计为消除特征之间的串扰。反应室可以是零模波导,以将光限制在反应室中。

[0158] 图2A示出了具有两个反应室的OLED光引导聚合物合成装置的简化横截面图。图2B示出了具有两个反应室的微LED光引导聚合物合成装置的简化横截面图。反应室由氮化钛(TiN)制成,并且包括两个反应室。每个反应室的底部包括氧化物材料,其位于发光层的上方。CMOS驱动器位于发光层下方并与发光层接触。将反应室的发光层单独寻址,以照射单独的反应室。

实施例2:单独反应室的照射

[0159] 实施例1的照射装置用于合成两个寡核苷酸序列。逻辑输入控制单独的CMOS驱动器,并且产生的电流导致来自发光层的光子发射,其去除了5'-光不稳定基团并控制序列。

[0160] 图3A示出了左侧的CMOS驱动器的光子发射,其照射左侧的反应室。左侧的反应室被照亮,并且脱保护步骤用于合成序列A。图3B示出了右侧的CMOS驱动器的光子发射,其照射右侧的反应室。右侧的反应室被照亮,并且脱保护步骤用于合成序列B。

实施例3:具有包括OLED堆栈的发光层的聚合物合成装置。

[0161] 用OLED堆栈构建使用光引导脱保护化学反应的聚合物合成装置。有机发光二极管(OLED)是单片固态装置,其由夹在两个薄膜导电电极之间的一系列薄膜组成。当将电施加至OLED时,在电场的影响下,电荷载流子(空穴和电子)从电极迁移至有机薄膜中,直到它们在发射区重新结合形成激子。一旦形成,这些激子就通过发射光和/或不需要的热松弛至较低的能级。

[0162] 基本OLED单元结构由夹在导电阳极和导电阴极之间的薄有机层的堆栈组成。OLED

结构包括：

- 基底:OLED的基础(例如,塑料、玻璃或金属箔)；
- 阳极:带正电,以将空穴(不存在电子)注入构成OLED装置的有机层中;可以是透明的;
- 空穴注入层(HIL):沉积在阳极顶部;HIL从阳极接收空穴并将它们更深地注入装置中;
- 发光层:由掺杂至主体中的颜色限定的发射体组成;将电能直接转换为光;
- 阻挡层(BL):将电子(电荷载流子)限制至发光层;
- 电子传输层(ETL):支持电子传输至发光层;
- 阴极:带负电,以将电子注入构成OLED装置的有机层中,可以是透明的。

[0163] 图4A示出了包括阳极、空穴注入层、发光层、阻挡层、电子传输层和阴极的基本OLED单元结构。

[0164] OLED堆栈包括4层,从上至下:1) OLED堆栈;2) CMOS顶部金属;3) 互连层;以及4) 有源COMS (OLED-驱动晶体管)。每层与随后的层接触,并在发光OLED堆栈上方制造反应室。反应室通过沉积SiO₂薄层,随后沉积TiN,然后蚀刻穿过TiN层并在SiO₂层上停止来制造。SiO₂表面可选择性官能化,用于后续DNA合成化学反应。TiN可被特别地钝化,以防止结垢。通过选择用于顶层的特定有机材料来获得所需波长,并且将光照射至反应室中(箭头)。CMOS顶部金属限定OLED像素结构。

[0165] 图4B示出了包括OLED堆栈、CMOS顶部金属层、互连层和有源CMOS的本发明的OLED示例堆栈。

实施例4:具有包括微LED堆栈的发光层的聚合物合成装置。

[0166] 用微LED结构构建使用光引导脱保护化学反应的聚合物合成装置。微LED面板包括单晶Si基底(1302)和至少部分地制造在基底(1302)中的多个驱动电路(1304)。驱动电路(1304)中的每一个包括基于MOS的集成电路。驱动电路(1304)可具有超过一个的MOS结构。MOS结构(1306)包括第一源极/漏极区(1306-1)、第二源极/漏极区(1306-2)以及第一和第二源极/漏极区之间形成的沟道区(1306-3)。MOS结构(1306)进一步包括栅极(1306-4)以及栅极(1306-4)和沟道区(1306-3)之间形成的栅极介电层(1306-5)。形成第一和第二源极/漏极触点(1306-6和1306-7),以电偶联至第一和第二源极/漏极区(分别为1306-1和1306-2),用于将第一和第二源极/漏极区(1306-1和1306-2)电偶联至LED面板的其他部分。

[0167] 微LED堆栈具有12×9mm显示器,2.5μm节距和5000行×4000列。有源CMOS底板与InGaN/AlGaN晶片结合,以实现365nm的照射波长。在发光层上方制造反应室。反应室通过沉积TiN,蚀刻穿过TiN层以形成孔或流动池,并在孔或流动池的底部沉积氧化物来制造。反应室也可通过沉积TiN,蚀刻穿过TiN层以形成孔或流动池,并用微LED直接官能化孔或流动池来制造。SiO₂表面可选择性地官能化,用于后续DNA合成化学反应。TiN可被特别地钝化,以防止结垢。

[0168] 在发光OLED堆栈上方制造反应室。反应室通过沉积SiO₂薄层,随后沉积TiN,然后蚀刻穿过TiN层并在SiO₂层上停止来制造。SiO₂表面可选择性地官能化,用于后续DNA合成化学反应。TiN可被特别地钝化,以防止结垢。通过选择用于顶层的特定有机材料来获得所需波长。将光照射至反应室中(箭头)。CMOS顶部金属限定OLED像素结构。

实施例5:包括GaN反应室的装置

[0169] 使用GaN半导体开发聚合物合成器。外部量子效率(EQE)是为光敏装置定义的量,如撞击将产生电子-空穴对的光反应性表面的光子的百分比。EQE是装置对光的电灵敏度的精确测量值。装置的总亮度为 $>30\times$ OLED,并且外部量子效率(EQE)大于70%。装置允许像素节距小于100nm。将GaN晶片粘合至CMOS底板允许开发大小高达300mm的晶片。使用高达4兆像素和 $2.5\mu\text{m}$ 的CMOS芯片。

图9A和图9B示出了GaN微LED芯片的规格。 SiO_2 层用于覆盖GaN微LED,参见图9A。芯片的表面用CVD,随后用非常薄的DNA膜(nm)官能化。流动池附接至表面,以允许流体学工作。LED波长为405nm。微LED芯片的第二阶段通过形成400nm厚的壁来分离像素,参见图9B。

实施例6:GaN on Si(硅基氮化镓)微LED聚合物合成装置

[0170] 制备GaN on Si微LED聚合物合成装置。 SiO_2 表面用缩水甘油氧基丙基三甲氧基硅烷(GOPS)官能化,用于DNA合成。表1示出了GaN on Si微LED聚合物合成装置的像素和发射面积测量值。

表1

阵列	装置上的 阵列数	阵列像素 LR 直径 (μm)	阵列像素 数	总 LR 发 射面积 (μm^2)	总 BL 发 射面积 (μm^2)
A9	25	1	4225	3318	53093

[0171] GaN on Si芯片用于生长外延层,以实现405nm发射。在GaN上沉积450nm的氧化物,得到用于测试的粗化和未粗化表面。未粗化和粗化装置的均匀性都差。装置的均匀性差是由并联的像素阵列导致的。染料是电压驱动的,电压的任何微小变化都导致像素亮点。

[0172] 图10A示出了具有未粗化表面的晶片的DC I-V图。图10B示出了具有粗化表面的晶片的DC I-V图。每个晶片具有25个芯片,并且芯片中只有少数具有粘合或封装问题。如图10A和10B的I-V图所示,其余芯片表现出一致的行为。与未粗化装置相比,从粗化装置观察到更多的光(即,外部量子效率;EQE)。

[0173] 对于具有未粗化表面的晶片,405nm落射荧光的峰值EQE测量值为约10%,对于具有粗化表面的晶片为17%。表2示出了两个晶片样品的EQE测量结果。数据显示出具有粗化表面的装置(即,表2,晶片1)比具有未粗化表面的装置(即,表2,晶片2)具有更高的EQE。平均来说,具有粗化表面的装置的峰值EQE(%)比具有未粗化表面的装置的峰值EQE高约1.8倍。

表2

晶片	装置	辐射效率			发光效率			EQE		
		峰值 (%)	J (A/cm ²)	If (mA)	峰值 (lm/W)	J (A/cm ²)	IF (mA)	峰值	J (A/cm ²)	IF (mA)
1	2	9.316	31.85	16.91	0.640	31.85	16.91	0.135	124.1	65.90
	3	9.624	61.95	32.89	0.660	61.95	32.89	0.138	124.1	65.90
	4	9.124	61.95	32.89	0.630	31.85	16.91	0.134	124.1	65.90
2	5	9.437	61.95	32.89	0.660	61.95	32.89	0.137	124.1	65.89
	6	9.743	61.95	32.89	0.670	31.85	16.91	0.141	124.1	65.90
	2	17.51	31.85	16.91	1.200	31.85	16.91	0.270	124.1	65.89
	3	16.40	31.85	16.91	1.140	31.85	16.91	0.263	61.95	32.89
	4	17.00	31.85	16.91	1.170	31.85	16.91	0.259	61.95	32.89
	5	16.92	31.85	16.91	1.140	31.85	16.91	0.259	124.1	65.89
	6	16.93	31.85	16.91	1.170	31.85	16.91	0.257	61.95	32.89
	7	16.93	31.85	16.91	1.170	31.85	16.91	0.257	61.95	32.89
	8	16.93	31.85	16.91	1.170	31.85	16.91	0.257	61.95	32.89
	9	16.93	31.85	16.91	1.170	31.85	16.91	0.257	61.95	32.89

[0174] 图11示出了10个晶片样品的峰值外部量子效率测量值。EQE是所得光子通量除以LED电子通量。在积分球上测量EQE。

实施例7:合成所需的表面化学反应和流体学

[0175] 图12(左)示出了封装芯片的图像。图12(右)示出了DNA合成所需的流体学系统的图像。使用O₂等离子体、水和三甲氧基(3-(环氧乙烷-2-基甲氧基)丙基)硅烷进行表面涂层。由于流动池交替换位,因此只有中间的9个阵列是有线的。

实施例8:5'-光不稳定dT亚酰胺的合成

[0176] 图13A和13B示出了在405nm下可裂解的5'-光不稳定dT亚酰胺的UV光谱。图13A示出了((2R,3S,5R)-5-(3-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(((2-氰基乙氧基)(二异丙氨基)磷烷基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲基((2-(二乙氨基)-7-氧代-7,8-二氢-1 λ^3 -色烯-5-基)甲基)碳酸酯的UV光谱。图13B示出了((2R,3S,5R)-5-(3-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-5-甲基-2,4-二氧-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(((2-氰基乙氧基)(二异丙氨基)磷烷基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲基(2-(4'-(二甲氨基)-4-硝基-[1,1'-联苯]-3-基)丙基)碳酸酯的UV光谱。

实施例9:概念验证实验

[0177] 图14A示出了对照实验的化学反应。使包括羟基的表面与包括保护基团(PG)的亚磷酰胺活化基团反应。表面连接的受保护的核苷酸进一步与包括染料的亚磷酰胺基团反应。在对照实验中,表面连接的受保护的核苷酸基团保持未反应。

[0178] 图14B示出了概念验证实验的化学反应。使包括羟基的表面与包括保护基团(PG)的亚磷酰胺活化基团反应。通过在405nm下照射表面连接的受保护的核苷酸部分来使表面

连接的受保护的核苷酸光脱保护。脱保护的核苷酸进一步与染料连接的亚磷酰胺活化剂反应。在概念验证实验中,用染料标记表面连接的核苷酸。

[0179] 图15示出了使用芯片上1 μ m微LED DNA合成进行的图14A的对照反应的图像。染料是Cy3。图16示出了图14A和图15的对照反应具有流动池泄漏,并且染料可视化为背景。

[0180] 图17示出了使用芯片上1 μ m微LED DNA合成进行的图14B的概念验证反应的图像。图18示出了图14B和图17的实验在4V暴露1min后产生染料荧光。

实施例10:用壁图案化芯片或构建中继透镜用于串扰测试

[0181] 制备其中DNA合成不直接在芯片上进行的装置。光源与芯片分离,并且DNA合成在一次性基底(例如,玻璃基底)上进行。微LED COMS芯片用约400nm厚的壁图案化和/或构建中继透镜用于串扰测试。

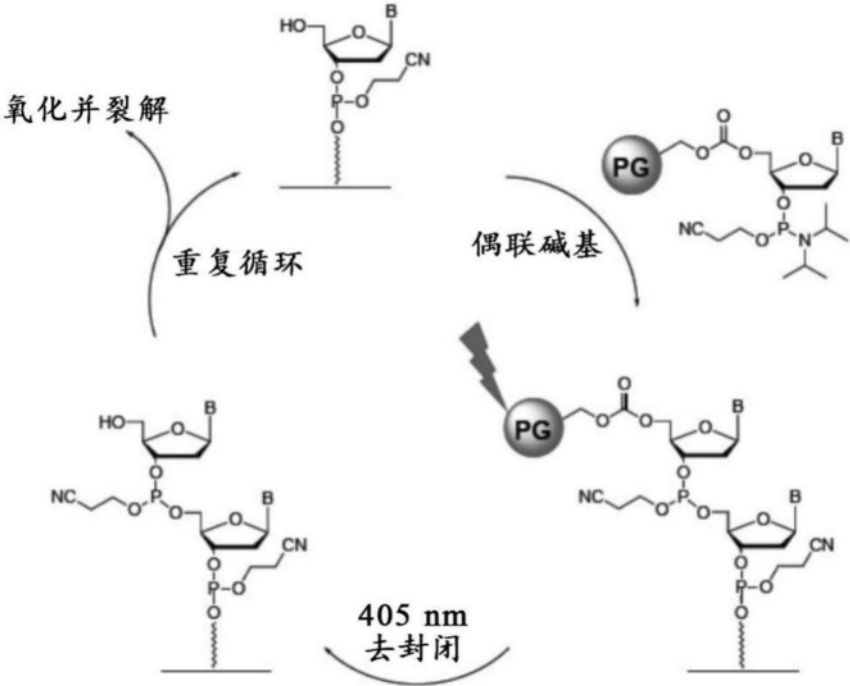


图1

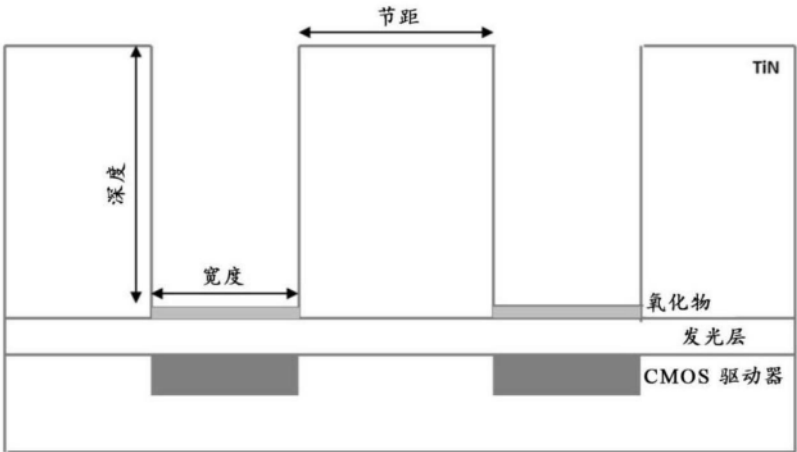


图2A

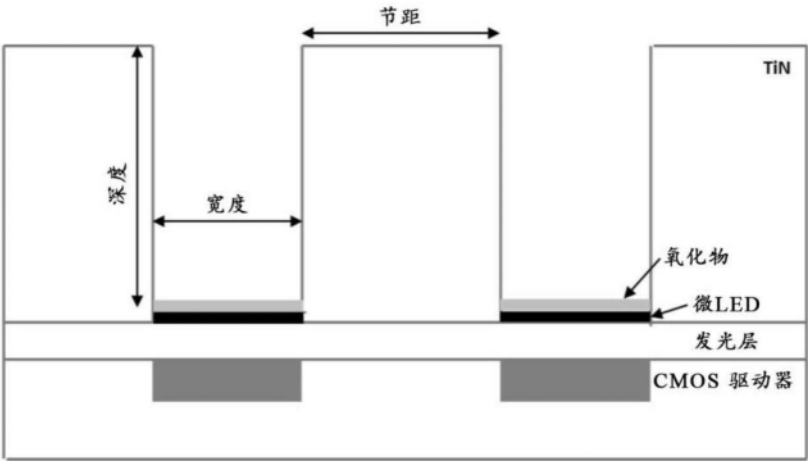


图2B

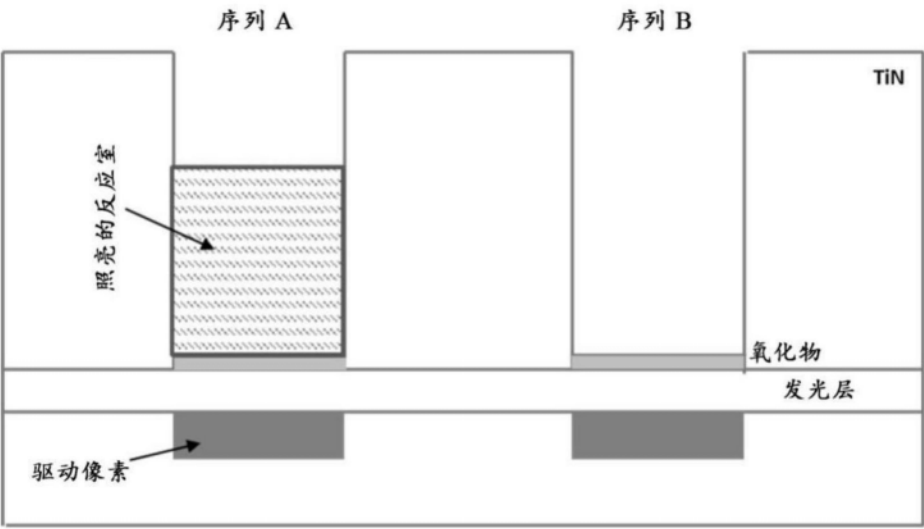


图3A

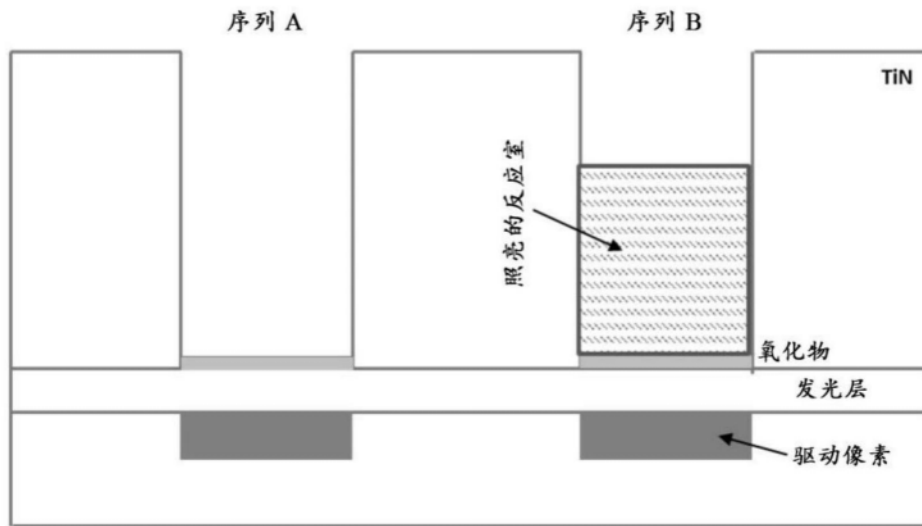


图3B

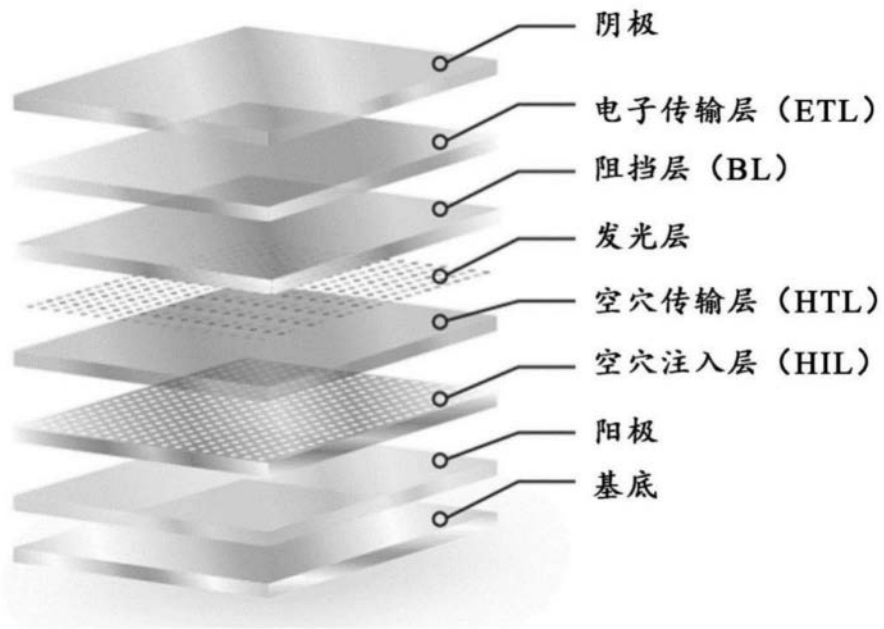


图4A

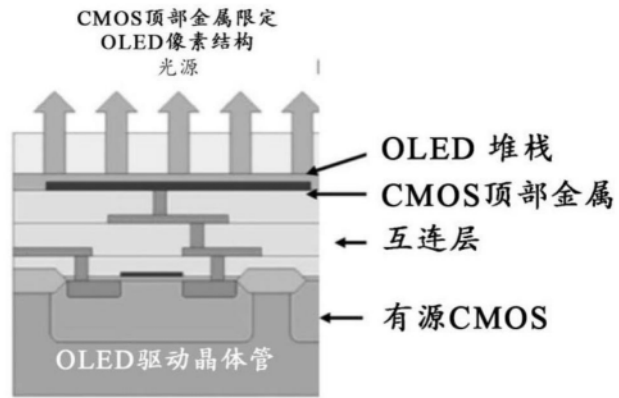


图4B

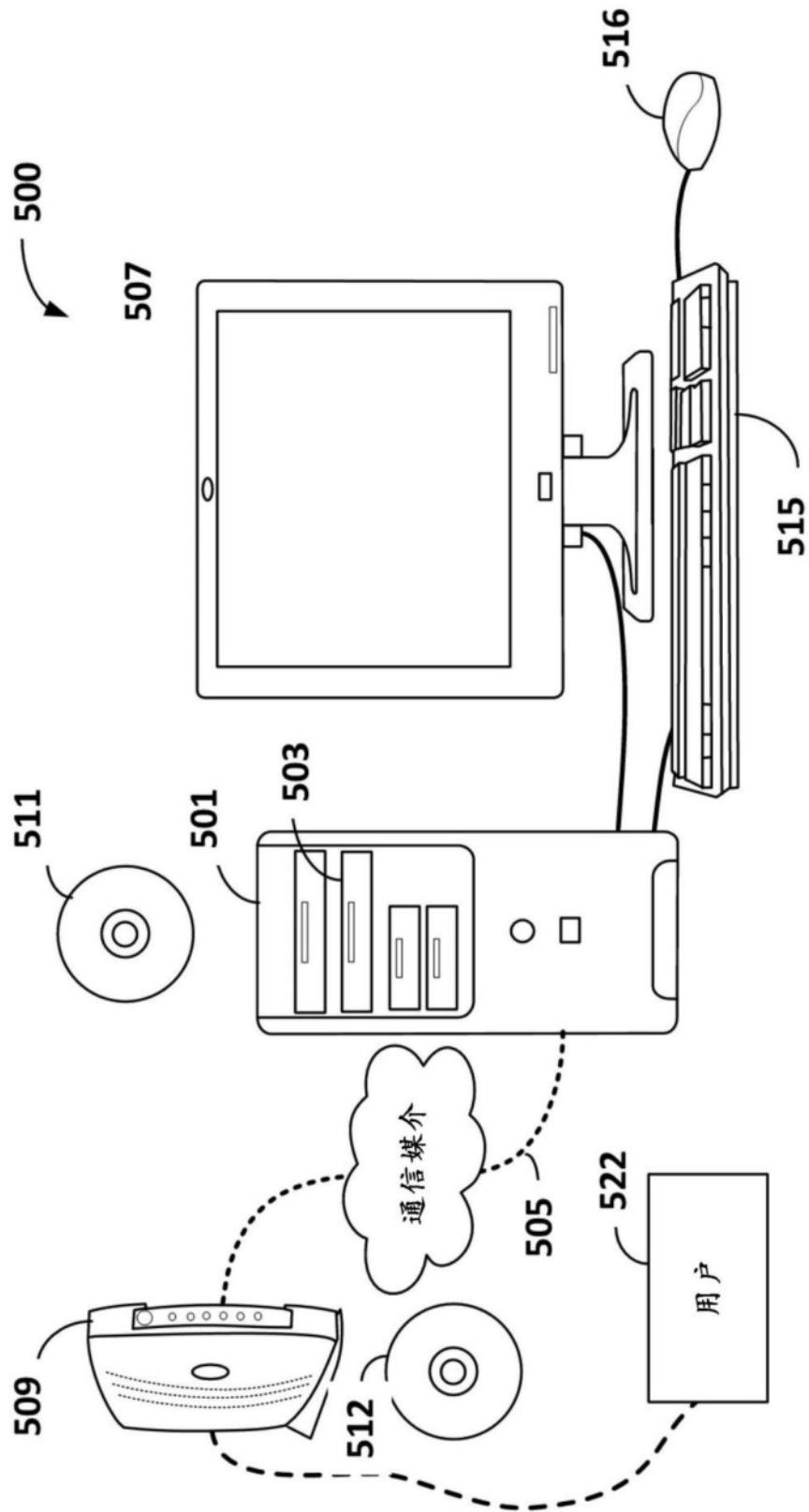


图5

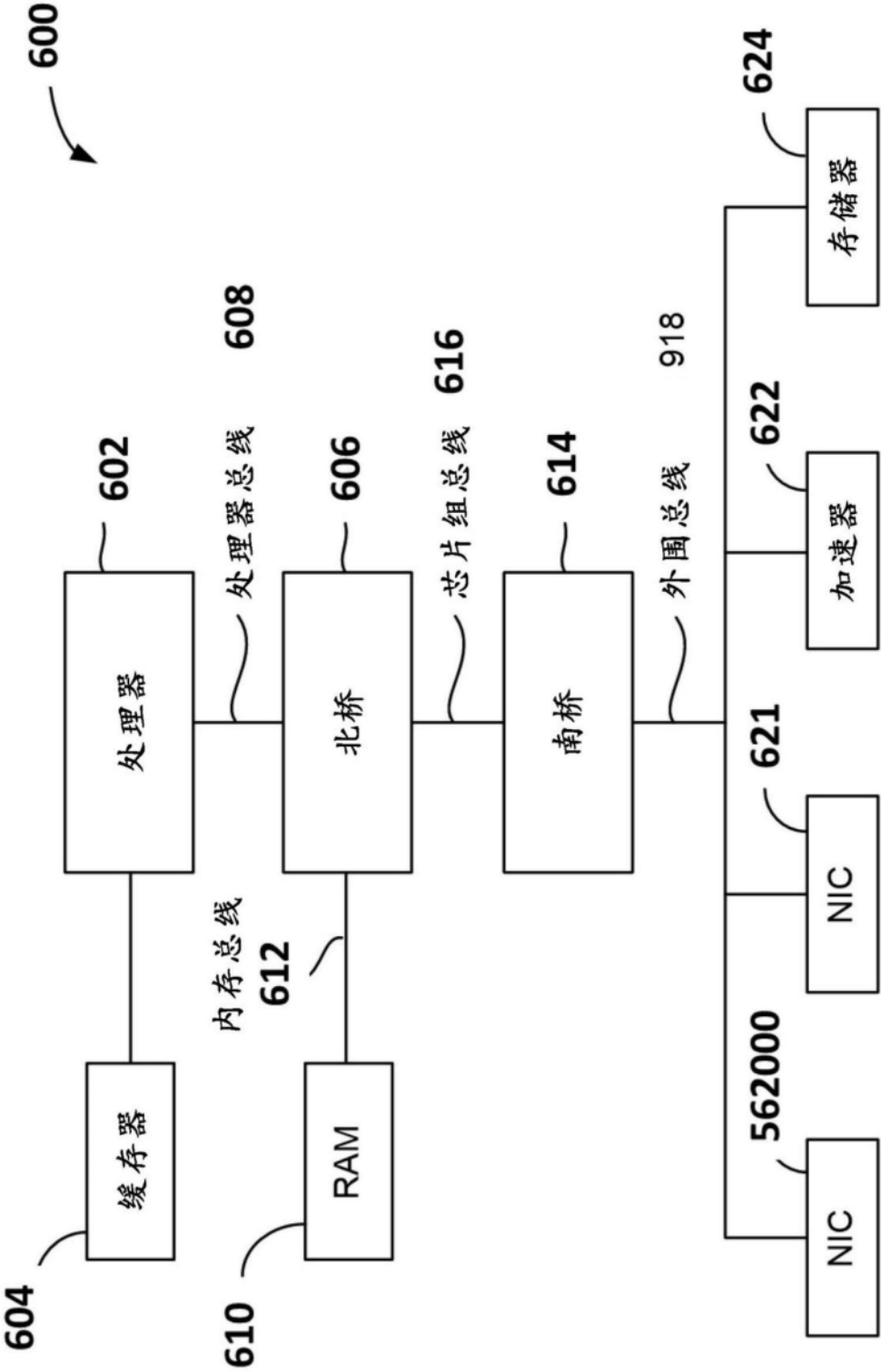


图6

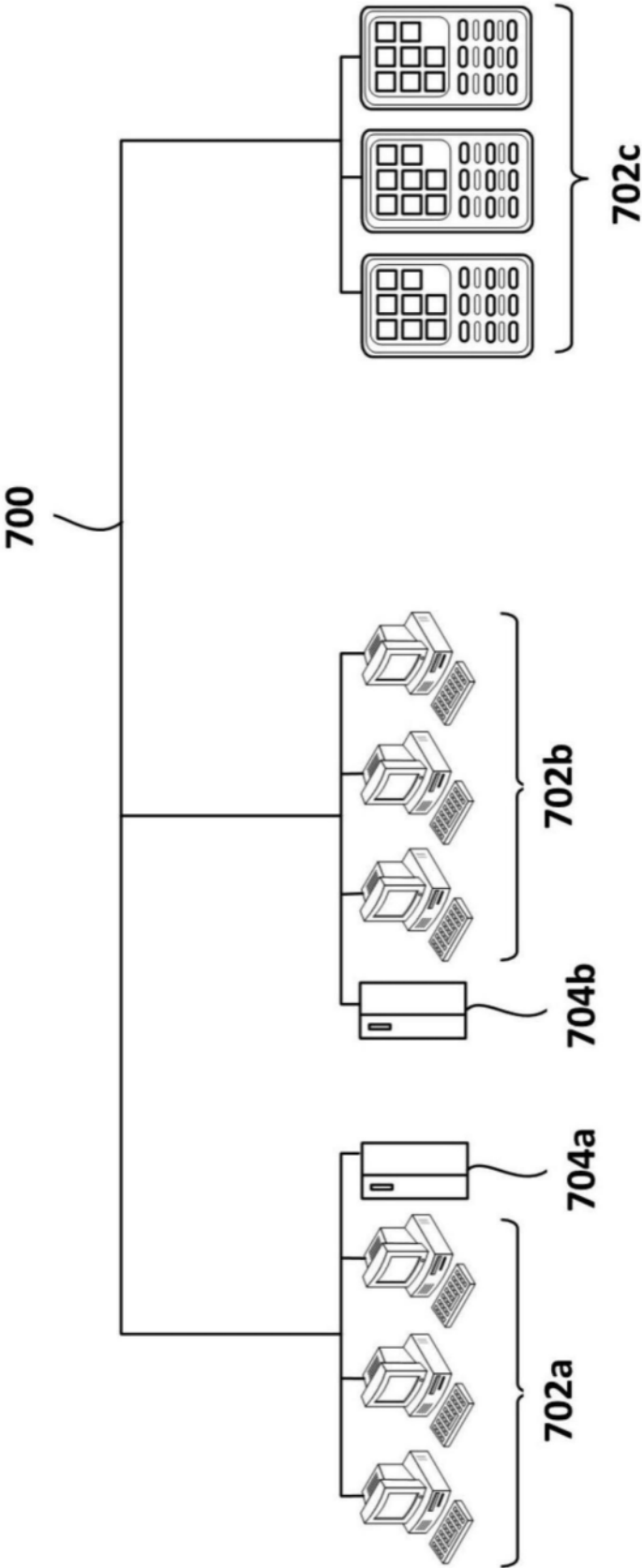


图7

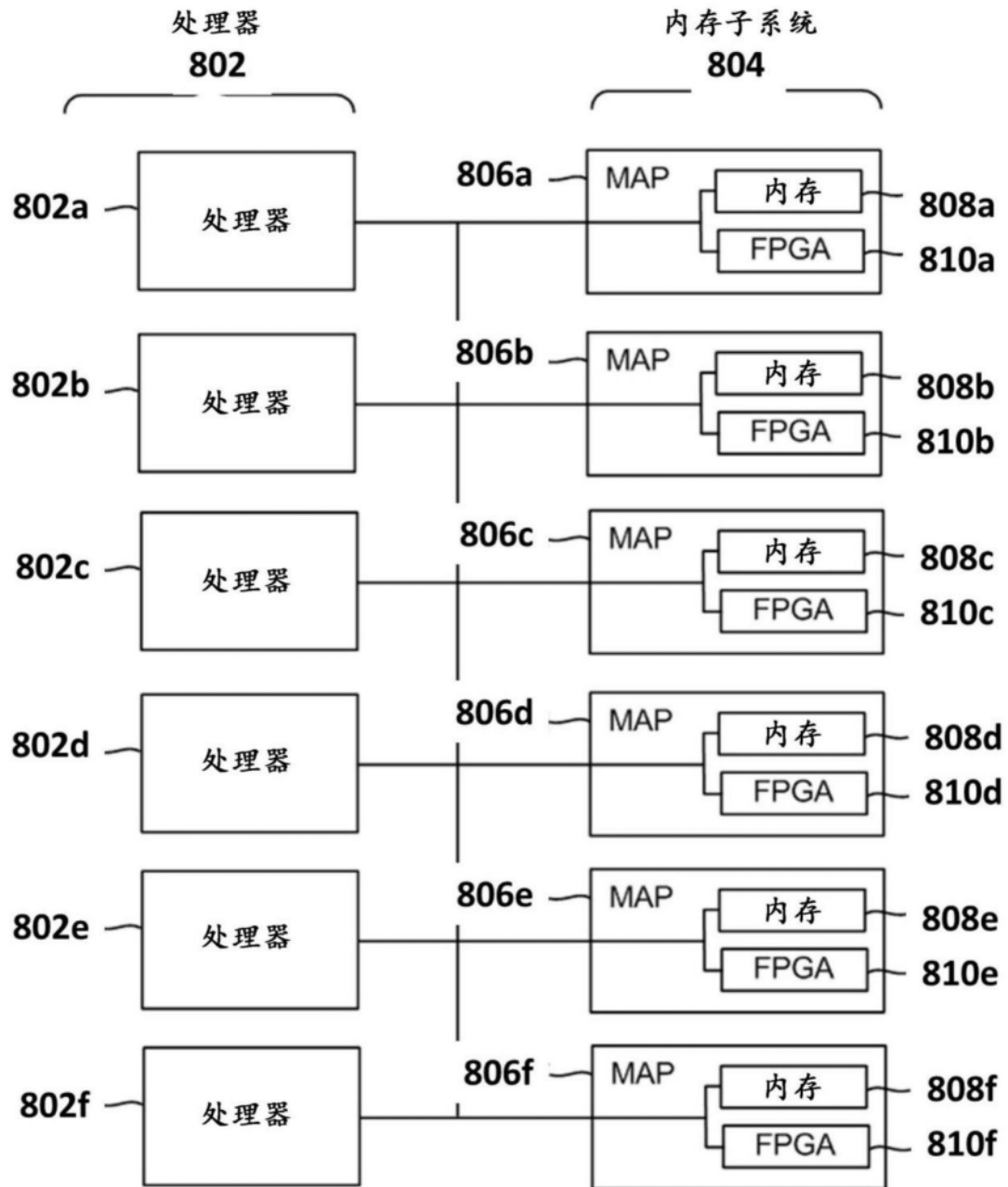


图8

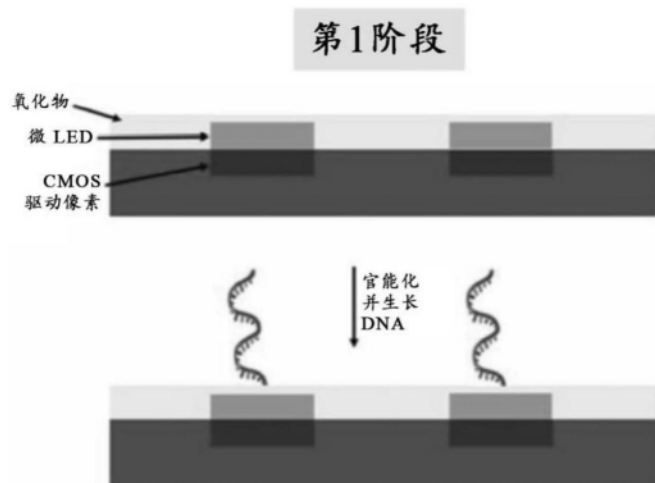


图9A

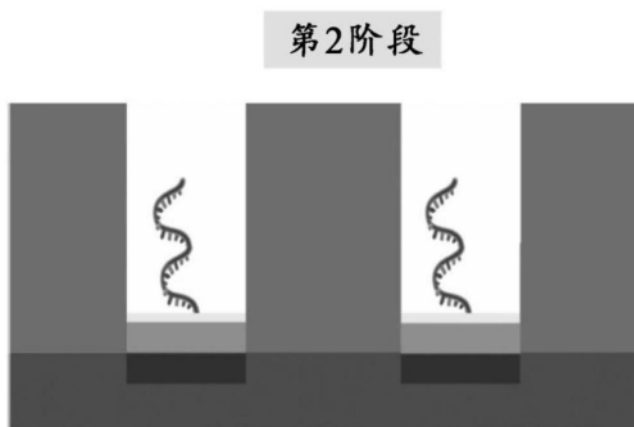


图9B

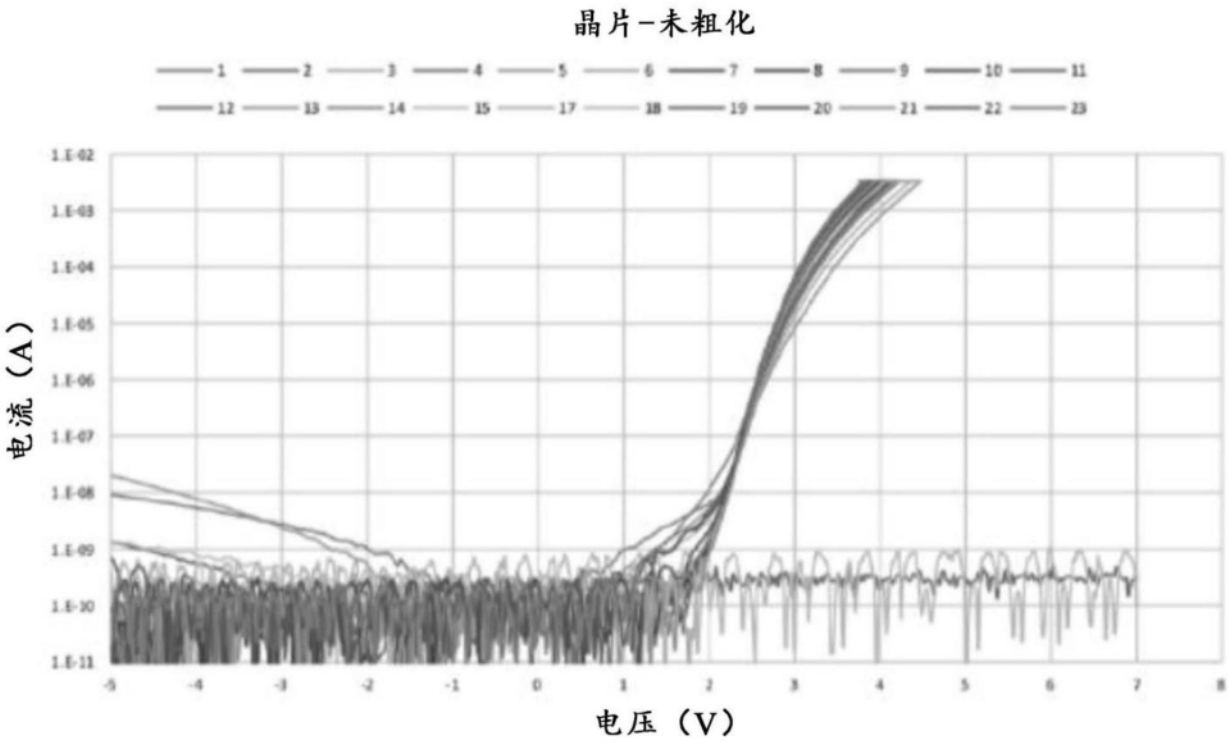


图10A

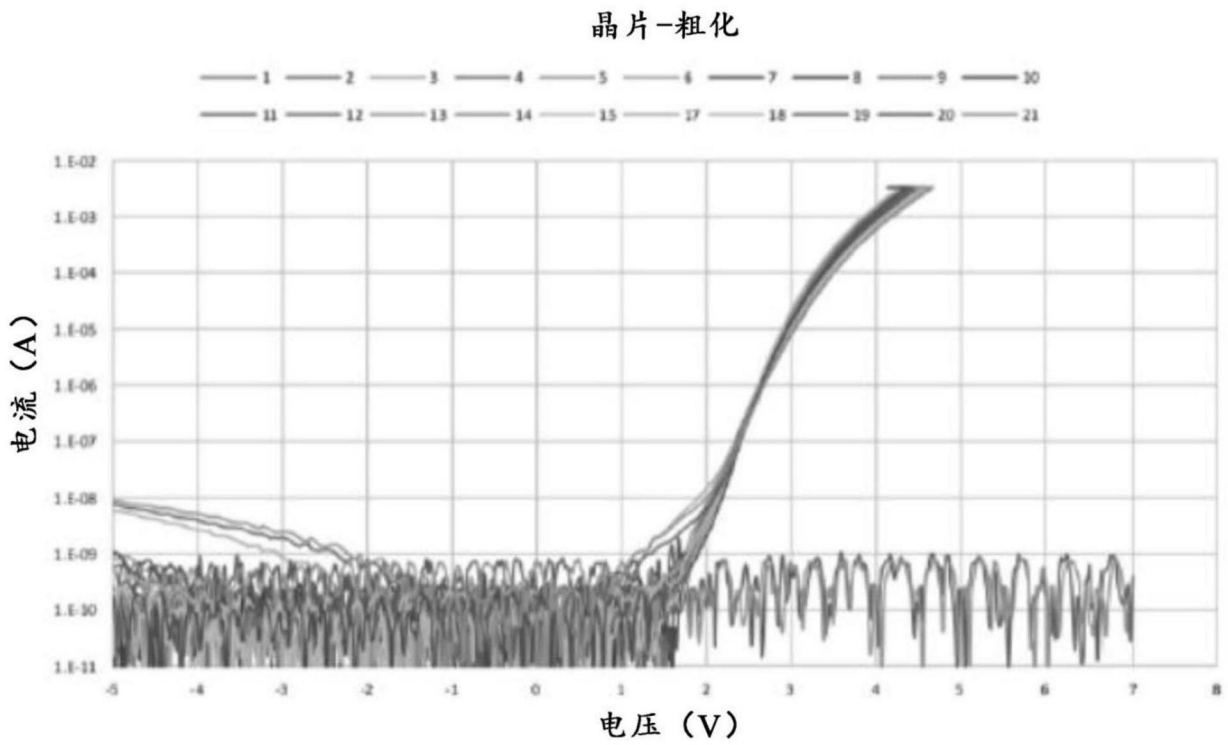


图10B

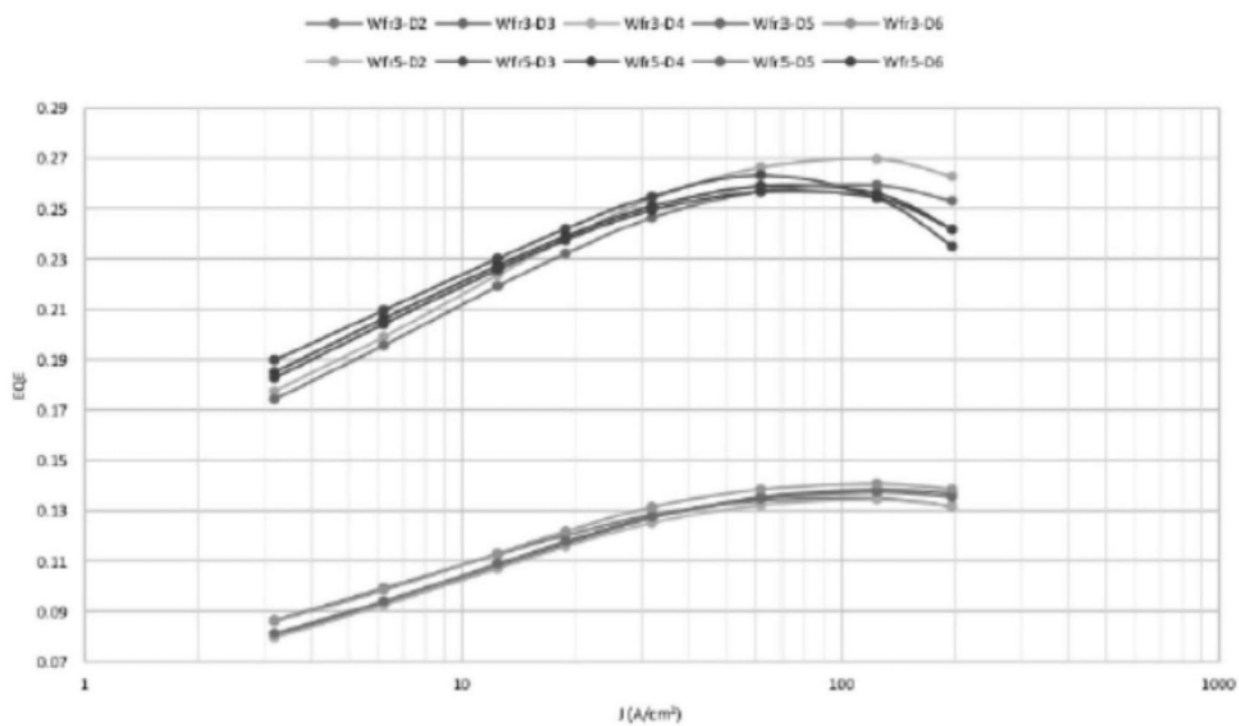
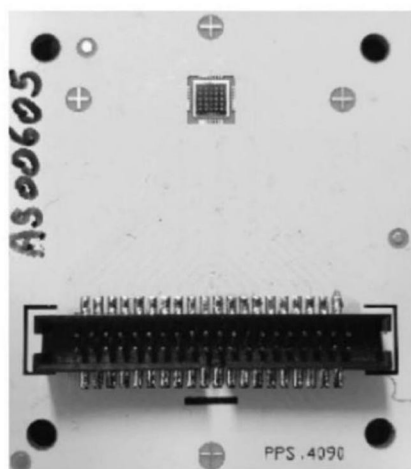


图11



- 1) O_2 等离子体
- 2) H_2O

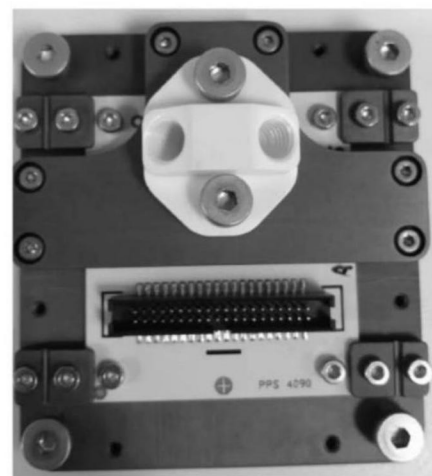
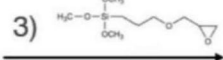


图12

总量: 8 g

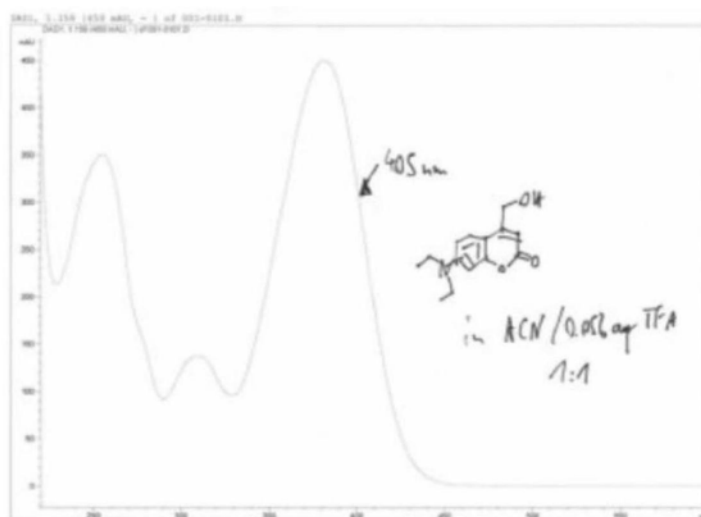
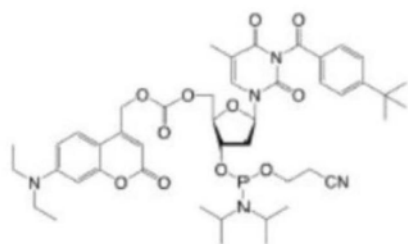


图13A

总量: 10 g

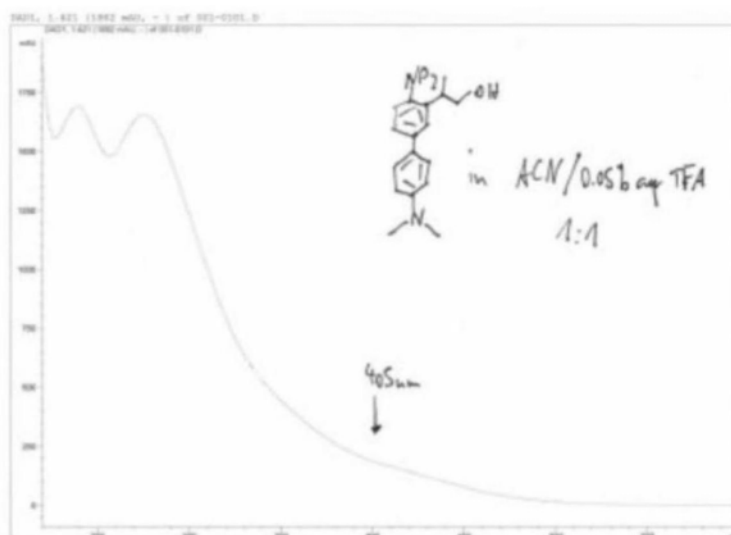
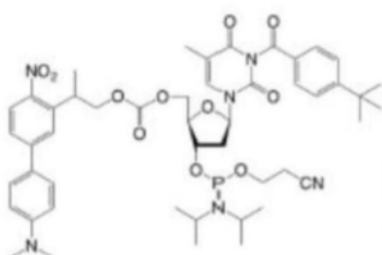


图13B

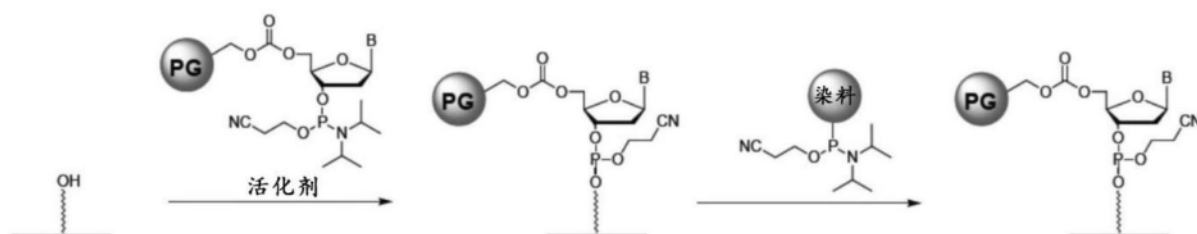


图14A

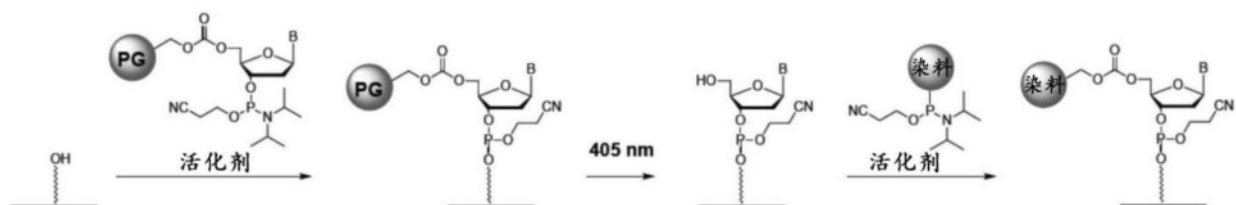


图14B

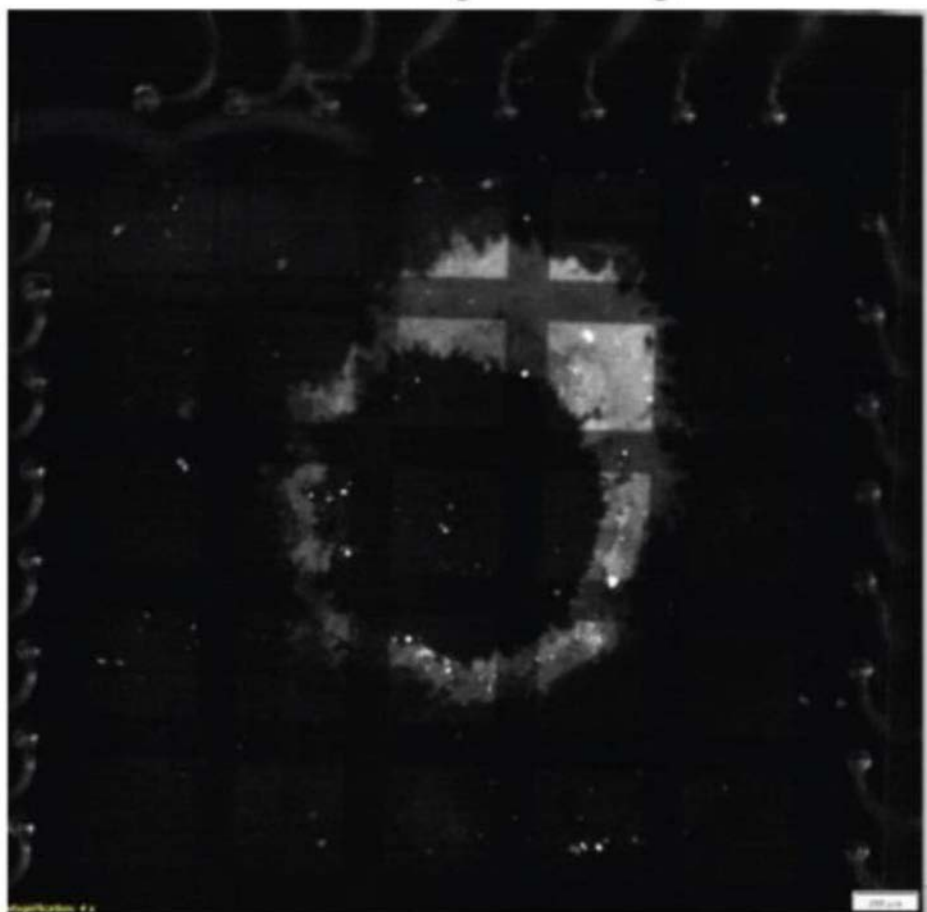


图15

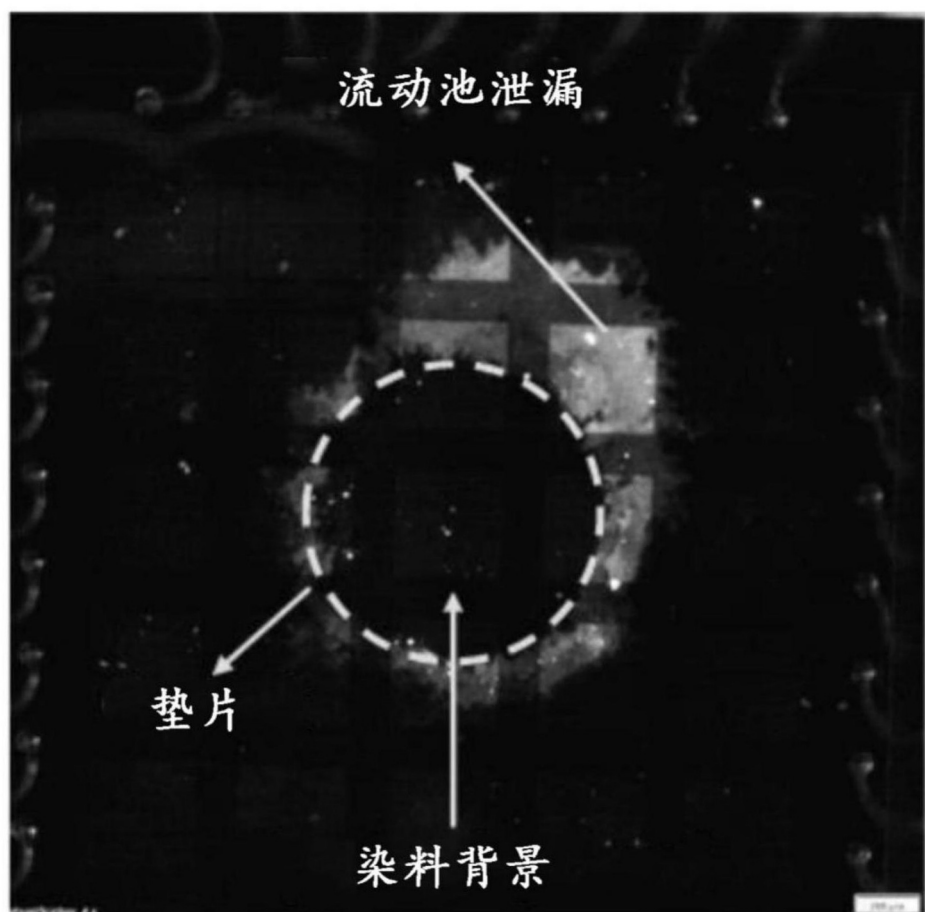


图16

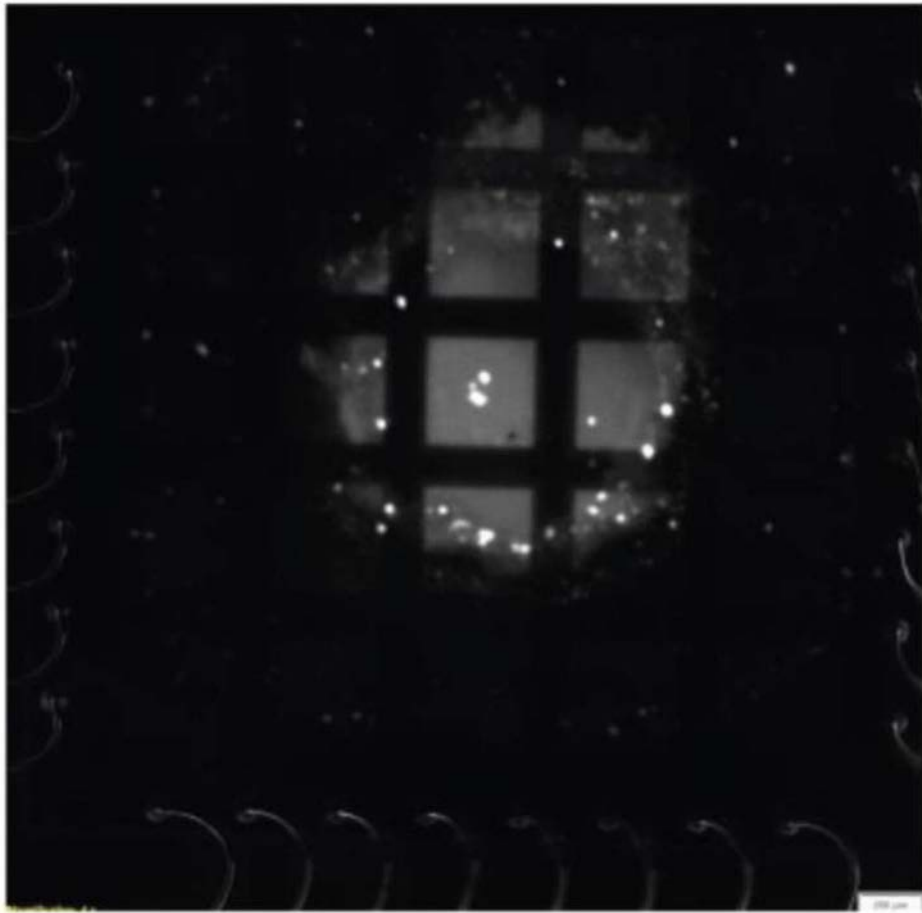


图17

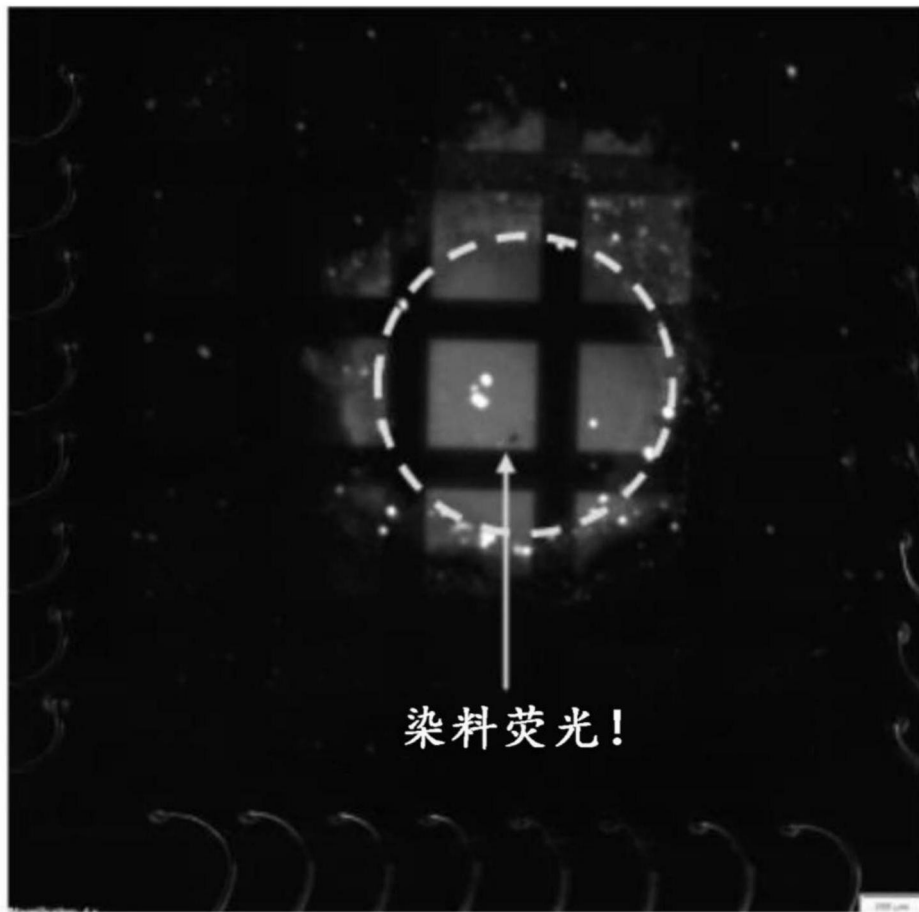


图18