



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 19 429 T2 2008.01.03

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 360 491 B1

(51) Int Cl.⁸: G01N 33/543 (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 19 429.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB02/00628

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 711 080.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/065123

(86) PCT-Anmeldetag: 13.02.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 22.08.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 12.11.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 11.04.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 03.01.2008

(30) Unionspriorität:

0103464 13.02.2001 GB

0103473 13.02.2001 GB

0104125 20.02.2001 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Pronostics Ltd., Babraham, Cambridge, GB

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(72) Erfinder:

GAREY, Caroline, Cambridge CB4 1BN, GB;
HADLEY, Jodie, Ely CB6 3WL, GB; ENGLAND,
Mark, Cambridge CB4 6DG, GB

(54) Bezeichnung: BIOCHEMISCHES VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR BESTIMMUNG VON EIGENSCHAFTEN
VON PROTEINEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**Gebiet der Erfindung**

[0001] Diese Erfindung betrifft ein biochemisches Verfahren zur Detektion von Proteineigenschaften gemäß der Präambel von beiliegendem Anspruch 1 und auch ein Gerät zur Detektion von Proteineigenschaften gemäß der Präambel von beiliegendem Anspruch 16.

Hintergrund der Erfindung

[0002] In den letzten Jahren hat sich ein beträchtliches Interesse an den Verfahren und damit in Verbindung stehenden Systemen zur Bestimmung von Proteineigenschaften von zahlreichen Arten von Organismen, z.B. Hefe, Bakterien und Säugetiere, sowie Zelllinien ergeben. Derzeit erfordern Tests zur Detektion von Proteineigenschaften eine große Zahl an Versuchsschritten, die nacheinander durchgeführt werden. Die Schritte umfassen zweidimensionale Gel-Elektrophorese (2D-Gele), Post-Elektrophorese-Extraktion der Proteine gefolgt von Massenspektrometrie. Die Verfahren zur Proteinanalyse entwickeln sich in Richtung größerer Automatisierung mit damit in Verbindung stehendem höheren Detektionsdurchsatz. Solche technologischen Entwicklungen sind z.B. vom Human Genome Project veranlasst worden. Dieses Projekt hat gezeigt, dass es im menschlichen Genom tatsächlich 30.000 bis 40.000 Gene gibt. Mit der Entdeckung neuer Eigenschaften hat es auch ein erhöhtes Interesse daran gegeben, zu verstehen, wie/warum verschiedene Proteine produziert werden und wirken. Mit Millionen Proteineigenschaften und Tausenden verschiedenen Spezies, die zu analysieren sind, sind Hochdurchsatzverfahren zur Analyse von Proteineigenschaften für den kontinuierlichen Fortschritt der Proteinwissenschaft sehr wichtig geworden. Es gibt z.B. derzeit einen Bedarf für massive parallele Hochdurchsatztechnologie zur Identifikation und Charakterisierung von Proteinen (Proteomik) in Verbindung mit Arzneimittelforschung und -entwicklung.

[0003] Im Gegensatz zu Genen können Proteine *in vitro* amplifiziert werden, und deshalb sind nur geringe Mengen zur Analyse verfügbar. Daher ist die Entwicklung von Proteinanalyseverfahren, die bessere Empfindlichkeit und Durchsatz bereitstellen, von größter Bedeutung für die wirkungsvolle Verwendung von Proteinsequenzdatenbanken. Trotz dieses Bedarfs an neuen Hochdurchsatztechnologien sind nur wenige Verfahren zur Bestimmung von Proteineigenschaften im Handel verfügbar geworden. Derzeitige Verfahren sind nicht in der Lage, den Durchsatz und die Reaktionsumgebung zu erreichen, die für die Detektion von Proteineigenschaften erforderlich sind.

[0004] Die zur Bestimmung von Proteineigenschaf-

ten verwendeten Verfahren umfassen eine Vielzahl von konstituierenden Versuchen, die individuell markiert sind; wenn die Versuche beendet worden sind, können sie unter Einsatz der assoziierten Markierungen zur Identifikation gelesen werden. Die derzeit verwendeten Markierungen umfassen:

- (a) die Position jedes Versuchs in einer Mikrotrichter-Platte, in einem Röhrchen, auf einem 2D-Gel oder in einem Massenspektrometer injiziert;
- (b) die Position jedes Versuchs auf der Oberfläche einer Membran;
- (c) die Position jedes Versuchs auf der Oberfläche eines integrierten Testschaltkreises, als „Proteinanordnung“ bekannt, und
- (d) Fluoreszenzspektrum oder andere Verfahren zur Identifikation von Teilchen, an welche die Versuche gebunden sind.

[0005] Solche bekannte Verfahren haben den Nachteil, dass sie Komponenten für ihre Ausführung verwenden, die schwierig und teuer herzustellen und zu verwenden sind.

[0006] Wie oben erwähnt ist der Hauptansatz zur Detektion von Proteineigenschaften zweidimensionale (2D-)Gele. Dieses Verfahren hat wie zuvor beschrieben den Nachteil schwieriger Analyse, schlechter Reproduzierbarkeit, Variabilität der Ergebnisse und eingeschränkten Probendurchsatz. Die zweidimensionalen Gele sind sehr arbeitsintensiv und resultieren in der Proteincharakterisierung oft in einer Erfolgsrate von nur 50 %. Zusätzliche Nachteile für 2D-Gele sind, dass nur wenige gleichzeitige Versuche durchgeführt werden können und zusätzliche Verarbeitung durch Massenspektrometrie erforderlich ist, bevor Versuchsergebnisse erreicht werden können.

[0007] Derzeit besteht eingeschränkte kommerzielle Verfügbarkeit von Proteinmikroanordnungen, und die meisten Wissenschaftler verwenden ein „selbstgebrautes“ Verfahren zur Analyse von Proteinen, z.B. Herstellung einer Anordnung durch Anbringen einer Zahl von Proteinen an einen Objekträger. Es überwiegt vermutlich dieser Ansatz, kombiniert mit Verfahren, wie z.B. 2D-Gelen und Massenspektrometrie, wenn kein alternatives Verfahren im Handel erhältlich ist.

[0008] Im US-Patent Nr. US 6.329.209, abgetreten an Zyomyx Inc., ist eine Proteinmikroanordnung beschrieben. Die Mikroanordnung wird zur simultanen Detektion einer Vielzahl von Proteinen verwendet, die Expressionsprodukte, oder Fragmente davon, einer Zelle oder Population von Zellen in einem Organismus sind. Die Mikroanordnung betrifft ein Substrat, dessen Oberfläche in eine Vielzahl von beabstandeten Immobilisierungsregionen mit einer Vielzahl von Proteinfangmitteln darin geteilt ist. Jede Immobilisierungsregion wird von Grenzen umgeben, die ei-

ner nicht-spezifischen Proteinbindung standhalten. Jede Stelle ist durch ihre räumliche Position auf der Oberfläche des Substrats wirksam markiert. Der Proteinprofiling-Biochip von Zymomyc Inc. ist in der Lage, durch parallele Analyse in der Größenordnung von 1200 Proteinen zu analysieren. Während die Verarbeitungsschritte der Proteinanalyse mit dieser besonderen Anordnung verglichen mit traditionellen Verfahren modernisiert werden können, bietet sie nicht notwendigerweise einen Anstieg des Durchsatzes, da viele 2D-Gele bis zu Tausend Proteine trennen können.

[0009] Da die Zahl der getesteten Proben auf derselben Mikroanordnung steigt, macht die Nachfrage nach damit verbundener Miniaturisierung der Produktionsanlagen und der Umgang mit spezialisierten Materialien die Herstellung solcher Mikroanordnungen zunehmend komplex. Die Proteineigenschaften der Proben, die auf solchen Mikroanordnungen beobachtet werden, müssen im Vorhinein bekannt und isoliert sein; ein solches Vorwissen macht es zu einem komplizierten und teuren Verfahren, um für die Anforderungen der Kunden für jeden unterschiedlichen Typ von Organismus oder Spezies, der/die untersucht werden soll, spezifische Mikroanordnungen herzustellen.

[0010] Weiters ist das Ausmaß der Wechselwirkung zwischen einem großen Volumen von Proteinen oder Peptidfragmenten, die auf derselben Oberfläche immobilisiert werden, nicht gut verstanden und könnte eine adäquate Bindung mit der Testprobe verhindern. Dies ist problematisch, da sie deshalb die Empfindlichkeit und/oder Spezifität des Versuchs verringern kann sowie möglicherweise eine erhöhte Menge von Proteinprobe im Test erfordern kann. Weitere Nachteile, die mit dieser Technologie in Zusammenhang stehen, sind geringe Flexibilität, schlechte Reaktionskinetik, lange Herstellungsdurchlaufzeiten, fortschrittliche Lesetechnologie, hohe Kosten und geringe Datenqualität.

[0011] Biotests, die auf Mikroteilchen durchgeführt werden, stellen eine andere Form von massiver paralleler Anordnungstechnologie bereit. Verfahren zur gegenseitigen Trennung verschiedener Proben sind durch Anbringen von Informationsmolekülen an kleine Träger erreicht worden, sodass viele Tests gleichzeitig durchgeführt werden können. Ein System, das dazu verwendet wird, die Träger gegenseitig zu unterscheiden, ist normalerweise Fluoreszenz oder Reflexionsindizes.

[0012] Luminex Corporation und Upstate Biotechnology stellen ein Verfahren zur Detektion von Serin/Threoninkinasen unter Verwendung von basischem Myelinprotein (MBP) bereit, das an eine Reihe von Fluoreszenzträgern gebunden ist. Die festen Träger sind Mikroteilchen und verwenden optische Mar-

kierungen, um mit dem MBP zu reagieren, um eine assozierte Reaktion anzuzeigen. Ein fortschrittliches Sortiergerät wird dann verwendet, um Träger auszusortieren, die reagiert haben, wobei eine solche Sortierung durch unterschiedliche optische Signalintensität erreicht wird, die mit den verschiedenen Trägern in Verbindung steht; wobei die optischen Markierungen lichtemittierend sind und die Mikroteilchenträger abhängig von der Intensität des davon emittierten Lichts sortiert werden. Ein solches Sortierungsverfahren ermöglicht größere Flexibilität als Mikroanordnungen bei der Detektion von Proteineigenschaften durch die Verwendung von unterschiedlich beladenen Mikroteilchen. Jedoch bestehen immer noch Probleme hinsichtlich der Komplexität der Ausstattung mit Instrumenten, die zur Bestimmung der unterschiedlichen Intensitätsausmaße von Licht erforderlich sind, das von den aktivierten Mikroteilchen emittiert wird. Der Durchsatz dieser Technologie ist derzeit auch auf 100 Proben beschränkt, was nicht das Ausmaß von Multiplexing bereitstellt, das für Versuche mit hohen Volumen erforderlich ist.

[0013] In der veröffentlichten internationalen PTC-Anmeldung Nr. WO 00/16893 ist ein Verfahren betreffend der Verwendung von festen Trägern in einem Biotest und ein Verfahren zur Herstellung solcher Träger beschrieben. Die Träger werden aus einem anodisierten Metall, vorzugsweise Aluminium, hergestellt. Die Träger weisen zum Beispiel daran angeheftete Antikörper zur Bindung an Antigene auf.

[0014] WO-A-97/14028 und US-A-5.981.180 offenbart ein Verfahren zur diagnostischen und genetischen Multiplexanalyse von Enzymen, DNA-Fragmenten, Antikörpern und anderen Biomolekülen. Durchflusszytometrie wird zur Klassifizierung von markierten Kugelchen innerhalb einer Kugelchenreihe verwendet.

[0015] WO-A-00/55363 offenbart ein Verfahren zur Detektion und Analyse von Unterschieden zwischen Nucleinsäuren aus zwei Quellen, worin Targetkugelchen mit zwei Nucleinsäuren gemischt werden und durch Durchflusszytometrie gemischt werden.

[0016] EP-A-0126450 offenbart ein Verfahren zur Detektion von Antigenen oder Antikörpern in einem Fluid, worin Populationen von Teilchen voneinander mithilfe einer fluoreszierenden Substanz, der Menge dieser Substanz und der Partikelgröße unterscheiden werden können.

[0017] US-A-5.206.143 offenbart ein Verfahren zur Unterscheidung von multiplen Subpopulationen von biologischen Teilchen in einer Probe basierend auf Unterschieden der Fluoreszenzintensität, die auf ein oder zwei Fluorochrome zurückzuführen sind, mit welchen die biologischen Teilchen markiert sind.

Zusammenfassung der Erfindung

[0018] DE-A-10031028 offenbart ein Verfahren zur Selektion von Teilchen mit einer vorbestimmten Eigenschaft aus einer Population, die eine große Zahl von unterschiedlichen Teilchen umfasst. WO-A-95/32425 offenbart ein Verfahren zum Kodieren von kombinatorischen Bibliotheken unter Einsatz von mit Fluorophor markierten Kugelchen, und US-A-6.096.496 offenbart ein Kugelchen kombinatorischer Chemie, das einen Emittenten von elektromagnetischem Spektrum als einzigartigen Identifikator umfasst. US-A-4.568.630 offenbart ein Verfahren zur Herstellung einer anodisierten Aluminiumdruckplatte.

[0019] US-A-5.519200 offenbart ein Identifikationsgerät, das einen magnetisch-optischen Streifen und einen optischen Barcode umfasst, worin der magnetisch-optische Streifen an einem bekannten Ort relativ zum optischen Barcode positioniert ist, sodass bei visueller Identifikation des Barcodes der Ort des magnetisch-optischen Streifens zu finden ist.

[0020] Eine andere bekannte Anwendung zur Charakterisierung und Identifikation von Proteinen ist die Analyse von Analyten, die mit der Erkrankung in Verbindung stehen. Die Analyse von Analyten wird derzeit unter Einsatz einer Vielzahl von Verfahren durchgeführt, die ELISA (enzymgekoppelte Immunadsorptionsbestimmung), RIA (Radioimmunoassay), chromatogene Tests, HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie), GCMS (Gaschromatographie-Massenspektroskopie), DC (Dünnschichtchromatographie), NIR (Nah-Infrarotanalyse) umfassen. Diese Verfahren haben den Nachteil, dass die Zahl von Analyten eingeschränkt ist, die zu einem beliebigen Zeitpunkt getestet werden kann, dass sie zeitraubend sind und teure Ausrüstung erfordern.

[0021] Ein anderes Problem, das bei heutiger Proteincharakterisierungstechnologie auftritt, ist der Bedarf an gut ausgebildetem Personal, das verschiedene Systemanordnungen versteht, die erforderlich sind, wenn steigende Zahlen von Versuchen zur Bestimmung von Proteineigenschaften durchgeführt werden. Diese Personalerfordernisse führen zu relativ großen anfänglichen Investitionen in die Ausbildung von Personal. Es ist oft notwendig, wegen Validierungserfordernissen und zur Steigerung der Verlässlichkeit der Analyseergebnisse wiederholte Versuche durchzuführen, die eine Kontrolle durch Wissenschaftler erfordern, was die Verfügbarkeit dieser Wissenschaftler für andere Aktivitäten reduziert. Weiters gibt es in vielen Industrien, wie z.B. Arzneimittelforschung und -entwicklung, große Bereiche von Technologien, die im gesamten Verfahren verwendet worden sind, die alle validiert sein müssen, was zu beträchtlichen zeitlichen Erfordernissen und Kosten führt.

[0022] Ein erstes Ziel der Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zur Detektion von Proteineigenschaften bereitzustellen.

[0023] Ein zweites Ziel der Erfindung ist es, ein kostengünstiges Hochdurchsatzverfahren zur Durchführung von Versuchen zur Detektion von Proteineigenschaften bereitzustellen.

[0024] Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, ein verbessertes Gerät zur Detektion von Proteineigenschaften bereitzustellen.

[0025] Gemäß dem ersten Aspekt der Erfindung wird, um eines oder mehrere der zuvor genannten Ziele der Erfindung und andere Ziele zu erreichen, die sich aus der folgenden Beschreibung ergeben, ein wie im beiliegenden Anspruch 1 definiertes Verfahren bereitgestellt.

[0026] Weiters wird gemäß dem zweiten Aspekt der vorliegenden Erfindung zur Erreichung eines oder mehrerer der zuvor genannten Ziele der Erfindung und anderer Ziele, die sich aus der folgenden Beschreibung ergeben, ein Gerät wie in beiliegendem Anspruch 16 definiert bereitgestellt.

[0027] Das Verfahren und Gerät sind von Vorteil insfern, als dass sie in der Lage sind, die zuvor genannten Ziele der Erfindung zu erreichen.

[0028] Daher betrifft der erste Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Detektion von Proteineigenschaften, wo Träger mit spezifischen Barcodes ein Informationsmolekül aufweisen, das an die Hauptoberfläche davon angebracht ist. Das Anbringen der Moleküle an die Träger und das Suspendieren dieser in einem Fluid ermöglicht eine sehr gute Reaktionskinetik, wodurch die Empfindlichkeit verbessert wird sowie das Reaktionsvolumen und die Zeit reduziert werden. Die Probe, die möglicherweise eine Proteineigenschaft aufweist, die detektiert wird, wird zum Fluid zugegeben. Ein Multiplexversuch von Hunderttausenden Tests in einem ist möglich, da eine große Zahl von Trägern mit unterschiedlichen Barcodes und angebrachten Informationsmolekülen gleichzeitig im Biotest vorliegen können. Die Verwendung solcher Moleküle in Kombination mit Trägern verringert den Bedarf, gesammelte oder wiederholte Versuche durchzuführen. Verschiedene Formen von Signalen werden dazu verwendet, die Barcodes der Träger und das Wechselwirkungssignal anzuzeigen, das eine Wechselwirkung mit einer oder mehreren Proteineigenschaften angibt. Ein solcher Ansatz resultiert in weniger fortschrittlichen Lese- und Detektoreneinheiten, die zur Durchführung von Testmessungen erforderlich sind, wodurch möglicherweise Kosten reduziert werden.

[0029] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die Träger vor der Anheftung von Informationsmolekülen daran oxidiert. Eine solche Anbringung ermöglicht der Oberfläche der Träger, über verbesserte mechanische und chemische Anheftungseigenschaften zu verfügen. Alternativ oder zusätzlich dazu sind die Träger mit einem oder mehreren molekularen Bindungsmitteln umhüllt, um die Anbringung des Informationsmoleküls daran zu verstärken.

[0030] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung führt eine Messeinheit die Detektion von signalemittierenden Markierungen und das Lesen der Barcodes im Wesentlichen simultan durch. Diese gleichzeitige Messung verringert das Risiko von falschem Lesen und erhöht den Durchsatz, da fortschrittliche Software nicht zum Nachverfolgen der Träger verwendet wird.

[0031] In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung umfasst das Lesen des Barcodes das Orten einer oder mehrerer Eigenschaften, die anzeigen sollen, wie die gesammelte Information zu interpretieren ist. Dies macht es möglich, die Träger unabhängig von ihrer Position oder Durchflussrichtung durch z.B. ein Durchflusszytometerlesesystem zu identifizieren.

[0032] Eine weitere Ausführungsform der Erfindung verfügt über ein Fluid, das geladene Träger umfasst, die auf ein Substrat platziert sind und in der Folge an ein Substrat angebracht sind. Diese ermöglicht einen mehrfachen Anstieg der Durchsatzkapazität der Standard-Planarleseverfahren, während sie nur geringfügige Anpassungen an bestehende Ausrüstungsanordnungen erfordert.

[0033] Gemäß einem speziellen Ansatz der Erfindung umfasst das Lesen der Messeinheit das Fortbewegen des Substrats mit seinen assoziierten Trägern entlang eines vorgegebenen Wegs. Eine solche Bewegung entlang des Wegs wird bevorzugt durch Bewegung des Substrat mit sich darauf befindenden Trägern erreicht, während die Messeinheit stationär ist. Es ist offensichtlich, dass, alternativ dazu, die Messeinheit bewegt werden könnte, während das Substrat mit Trägern stationär ist. Solche Ansätze sind in der Lage, dazu zu führen, dass im Wesentlichen alle Träger im Fluid analysiert werden. Die entsprechenden Positionen dieser Träger, die sich nur teilweise im Fokusbereich der Messeinheit entlang des Messwegs befinden, sind registriert, sodass sie nur einmal analysiert werden.

[0034] In anderen bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung dienen die detektierten Proteineigenschaften dem Arzneimitteltargeting, der Proteomik oder Analyse von Analyten. Diese Ausführungsformen der Erfindung umfassen ein System zur Durchführung von massiv parallelen multiplen Biotests zum

Arzneimitteltargeting, zur Proteomik und/oder Analyse von Analyten in einer kostengünstigen, schnellen und geeigneten Art und Weise. Ein solches Schema erreicht einen höheren Durchsatz durch die Herstellung einer Suspension, umfassend viele Tausende verschiedene Arten von z.B. mikrobearbeiteter kodierter Träger, die auch Markierungen oder Mikromarkierungen genannt werden. Jeder dieser Träger trägt z.B. Nucleinsäure, Peptidnucleinsäure (PNA), Enzym und/oder Proteininformationsmoleküle. Die Träger mit angehefteten Informationsmolekülen werden mit der Probe gemischt, die potenziell die getestete Proteineigenschaft gemeinsam mit einer signalemittierenden Markierung umfasst, nämlich ein Reportersystem, wie z.B. Fluoreszenz. Nur Träger mit Nucleinsäuren, PNAs, Enzymen und/oder Proteinsonden, die sich an die untersuchten Proteineigenschaften binden, binden an die signalemittierende Markierung, die dann ein Signal, z.B. Fluoreszenz, emittiert.

[0035] Im zweiten Aspekt der Erfindung wird ein Gerät zur Detektion von Proteineigenschaften bereitgestellt, das Detektionsmittel und Identifikationsmittel aufweist, die zwei verschiedene Signaltypen registrieren sollen, wobei das erste Signal mit der Detektion von aktivierten signalemittierenden Markierungen assoziiert ist und das zweite Signal mit dem Lesen von Barcodes von Trägern assoziiert ist. Eine solche Vielfalt von verschiedenen Signaltypen verringert den potenziellen Bedarf, fortschrittliche und teure Bildverarbeitungsausrüstung zu verwenden.

[0036] Eine Ausführungsform eines festen Trägers, der in geeigneter Weise mit dem Gerät in einem biochemischen Arzneimitteltargeting-, Proteomik- oder Analytenanalyse-Test verwendet wird, hat eine im Wesentlichen lineare oder planare Form und eine anodisierte metallische Oberflächenschicht. Die größte Dimension des Trägers ist bevorzugt geringer als etwa 250 µm, noch bevorzugter geringer als 150 µm und am bevorzugtesten geringer als etwa 100 µm lang, wodurch eine wässrige Suspension aus einer Vielzahl von Trägern formbar ist. Dies ermöglicht die Verwendung derselben Form von Biotest für mehrere verschiedene Versuchstypen.

[0037] In weiteren Ausführungsformen weist die Oberflächenschicht des Trägers eine Anodisationsschicht mit einer Zellstruktur mit der Wachstumsrichtung der Zellen der Anodisationsschicht lotrecht zur Ebene der Oberflächenschicht auf. In geeigneter Weise weist der Träger eine Nucleinsäure, PNA, Enzym und/oder Proteininformationsmoleküle (Sonde) auf, die an die Oberflächenschicht gebunden ist/sind. Die Oberflächenschicht des Trägers kann aus Aluminium bestehen und auch porös sein. Weiters wird die Porengröße der Oberflächenschicht geeignet in etwa an die Größe der zu bindenden Nucleinsäure-, PNA-, Enzym- und/oder Proteinmoleküle gebunden.

[0038] Dies stellt den Träger mit exzellenten mechanischen und chemischen Bindungseigenschaften zur Anheftung von Informationsmolekülen bereit.

[0039] Der in den Träger aufgenommene Barcode ist ein räumlich variierendes Muster für Identifikationszwecke. In geeigneter Weise wurde die Messeinheit, z.B. ein optisches Lesegerät, zum Lesen der Muster und Identifizieren der Träger verwendet.

[0040] Es versteht sich, dass Eigenschaften der Erfindung, die im Vorangegangenen beschrieben wurden, in einer beliebigen Kombination kombiniert werden können, ohne vom Schutzmfang der Erfindung abzuweichen.

Beschreibung der Zeichnungen

[0041] Ausführungsformen der Erfindung sind nun durch Beispiele unter Verweis auf die begleitenden Zeichnungen beschrieben, worin:

[0042] [Fig. 1](#) ein Grundriss und eine Seitenansicht eines einzelnen Trägers ist, der einen Barcode umfasst;

[0043] [Fig. 2](#) eine schematische Darstellung eines Bioteests ist, der Träger, Informationsmoleküle und signalemittierende Markierungen umfasst;

[0044] [Fig. 3](#) eine Querschnittsansicht in der Durchflussrichtung eines auf Durchfluss basierenden Lesegeräts ist;

[0045] [Fig. 4](#) ein schematisches Flussdiagramm des Inkubations- und Leseverfahrens eines planarisierten Lesegeräts ist;

[0046] [Fig. 5](#) eine schematische Darstellung ist, die ein planarisiertes Lesegerät zum Abfragen von Trägern auf einem Planarsubstrat darstellt; und

[0047] [Fig. 6a](#), [Fig. 6b](#) schematische Grundrisse eines Planarsubstrats sind, die Beispiele für den von planarisierten Lesegeräten eingeschlagenen Messweg veranschaulichen.

Beschreibung von Ausführungsformen der Erfindung

[0048] In [Fig. 1](#) ist eine Darstellung eines bevorzugten einzelnen Trägers **1** bereitgestellt. Ein solcher Träger wird in der folgenden Beschreibung auch als „Mikromarkierung“ bezeichnet. Der Träger **1** kann aus einer großen Reihe von Materialien, die von Polymeren, Glas bis zu Metalllegierungen reichen, hergestellt werden, wird aber bevorzugt aus einem Metall und am bevorzugtesten aus Aluminium hergestellt. Träger **1** inkorporiert einen Barcode **2**, der in Form von zumindest einer Rille, Kerbe, Vertiefung, Ausstülpung, Fortsatz (oder einer Kombination da-

von) und am bevorzugtesten Loch sein kann. Barcode **2** ist in geeigneter Weise ein optischer Transmissionsbarcode. Barcode **2** wird als räumlich sequentielle Reihe von Löchern eingeführt, die sich durch den Träger **1** erstrecken. Solche Löcher können verschiedener Form und Größe sein. Sie sind auch in der Lage, einen guten optischen Kontrast bereitzustellen, da feste Bereiche von Träger **1** Licht im Wesentlichen nicht übertragen, während Löcher von Barcode **2** Licht höchst wirkungsvoll übertragen, das daran empfangen wird.

[0049] Träger **1** kann verschiedenster Form sein, hat aber bevorzugt eine im Wesentlichen planare Form mit zumindest einer Hauptoberfläche **11**. Jeder Träger **1** dieser Form hat eine größte Dimension **3** von weniger als etwa 250 µm, noch bevorzugter weniger als 150 µm und am bevorzugtesten weniger als etwa 100 µm Länge. Träger **1** weist in geeigneter Weise ein Verhältnis von Breite **4** zu Länge **3** in einem Bereich von etwa 1:2 bis etwa 1:20 auf, obwohl ein Verhältnisbereich von etwa 1:5 bis etwa 1:15 besonders bevorzugt ist. Weiters hat Träger **1** eine Dicke **5**, die bevorzugt geringer ist als etwa 3 µm und noch bevorzugter geringer als etwa 1 µm. Es hat sich erwiesen, dass die Dicke von weniger als etwa 1 µm ausreichend mechanische Trägerstärke bereitstellt, um Träger **1** in Bioteests nutzbar zu machen. Eine bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft Träger **1** mit einer Länge **3** von etwa 100 µm, einer Breite **4** von etwa 10 µm und eine Dicke **5** von etwa 1 µm; solche Träger sind in der Lage, bis zu 100.000 verschiedene Identifikationssequenzbarcodes **2** zu speichern. Es sind Versuchsdemonstrationen von bis zu 100.000 verschiedenen Varianten der Träger **1** zur Verwendung in Bioteests für Proteincharakterisierungsversuche unternommen worden. Träger **1** verschiedener Länge **3** in einem Bereich von 40 bis 100 µm, die zwischen zwei und fünf Dezimalziffern von Daten im Barcode **2** tragen, sind zur Verwendung in verschiedenen Versuchen zur Detektion von Proteineigenschaften hergestellt worden.

[0050] Etwa zehn Millionen solcher Träger **1**, nämlich Mikro-Markierungen, können auf einem einzigen Substrat mit einem Durchmesser von 6 Zoll hergestellt werden, zum Beispiel ein Siliciumwafer, unter Einsatz derzeitiger Herstellungsverfahren. Herkömmliche Photolithographie und Trockenätzverfahren sind Beispiele für solche Herstellungsverfahren, die zur Herstellung und Mustergebung einer anodisierten Aluminiumschicht verwendet werden, um separate feste Träger **1** zu ergeben.

[0051] Ein Verfahren zur Herstellung einer Vielzahl von Trägern, die Träger **1** ähnlich sind, umfasst die folgenden Schritte:

- (1) Abscheiden einer löslichen Trennschicht auf ein planares Substrat;
- (2) Abscheiden einer Schicht eines Aluminiumma-

terials auf der Trennschicht fern vom Substrat;
 (3) Definieren der Trägereigenschaften in der Aluminiummaterialschicht durch photolithographische Verfahren und Ätzverfahren;
 (4) optionale Anodisation der Aluminiummaterialschicht und
 (5) Entfernen der Freisetzungsschicht unter Einsatz eines geeigneten Lösungsmittels, um die Träger zu ergeben, die aus dem Planarsubstrat freigesetzt werden.

[0052] Es versteht sich, dass Schritte (3) und (4) in beiden Reihenfolgen durchgeführt werden können. Weiters kann, wenn erforderlich, Schritt (4) ausgelassen werden. Gegebenenfalls kann Gasanodisation des Aluminiummaterials in Schritt (2) verwendet werden; eine solche Gasanodisation ist in der Lage, den Trägern **1** Anodisationsregionen zu verleihen, die sich tief in Träger **1** erstrecken. Die Trennschicht ist bevorzugt Polymethylmethacrylat (PMMA) oder ein anderer geeigneter Typ von Material, zum Beispiel ein optischer Widerstand, wie er in herkömmlichen Halbleitermikrofabrikation verwendet wird; die Trennschicht wird so ausgewählt, dass sie Eigenschaften zeigt, die der Aluminiummaterialschicht ermöglichen, hinsichtlich des planaren Substrats in den Schritten (3) und (4) an Ort und Stelle gehalten zu werden. Wenn PMMA verwendet wird, umfasst ein geeignetes Lösungsmittel Aceton und/oder Methylisobutylketon (MIBK).

[0053] In [Fig. 2](#) ist ein Verfahren zur Detektion von Proteineigenschaften in Form eines Biotests dargestellt, der im Allgemeinen durch **6** angezeigt wird. Biostest **6** umfasst zwei Bindungsergebnisversuche, die von den gegenseitigen unterschiedlich exponierten molekularen Gruppierungen wie angegeben angezeigt werden. Test **6** umfasst eine Vielzahl von Trägern, wobei jeder Träger Träger **1** ähnlich ist. Weiters wird Test **6** durch Zusammenmischen von Suspensionen von gewählten Reihen aktiver Träger **1** erzeugt. Jeder aktive Träger **1** mit einem entsprechenden spezifischen Barcode **2** hat damit ein einzigartiges Informationsmolekül **7** assoziiert, zum Beispiel eine Nucleinsäure oder PNA-Sonde, die damit assoziiert sind, welches sich an eine spezifische Form von Probenmolekül **8** bindet und/oder damit wechselwirkt, das während nachfolgender Proteincharakterisierungsanalyse detektiert wird. Informationsmoleküle **7** werden in einer generischen Bedeutung verwendet anstatt auf die Bedeutung eines Moleküls in seiner physikalischen oder chemischen Bedeutung beschränkt zu sein. Die Informationsmoleküle **7** können an Träger **1** angeheftet werden, entweder bevor oder nachdem die Träger **1** aus dem entsprechenden planaren Substrat freigesetzt werden, das in ihrer Herstellung verwendet wird. Vermehrte Beschichtung der Informationsmoleküle **7** auf den Träger **1** wird durch Anheftung der Moleküle **7** an die Träger **1** nach deren Freisetzung aus dem assoziierten planaren Herstel-

lungssubstrat erreicht. Signalemittierende Markierungen, zum Beispiel eine Markierung **9**, sind bevorzugt Fluoreszenzmarkierungen. Nur Träger mit Informationsmolekülen **7**, die an das detektierte Proteineigenschaftsprobenmolekül **8** gebunden haben, werden fluoreszieren. Die Fluoreszenzmarkierung **9**, die an das detektierte Probenmolekül **8** gebunden ist, und indirekt das Informationsmolekül **7** verursacht diese Fluoreszenz, die mit **10** bezeichnet wird. Das Probenmolekül **8** umfasst vorzugsweise Materie zur Detektion von Proteineigenschaften. Das Probenmolekül **8** ist vorzugsweise mit den signalemittierenden Markierungen **9** markiert, bevor es in Biostest **6** eingeführt wird, nämlich ein Fluid, vorzugsweise eine flüssige Lösung und am bevorzugtesten eine flüssige Lösung, die Wasser umfasst. Alternativ dazu können die signalemittierenden Markierungen **9** in die flüssige Lösung eingeführt werden, bevor sie zur Probe zugegeben werden, die hinsichtlich der Proteine charakterisiert wird. Das Testergebnis wurde durch den Fluoreszenzgrad verschiedener Typen von Trägern **1** gemessen. Die Fluoreszenzintensität der signalemittierenden Markierung **9** quantifiziert das Ausmaß der detektierten Probenmoleküle **8** mit den im Biostest **6** gegenwärtigen Proteineigenschaften. Versuche, wo eine binäre ja/nein-Reaktionsabfrage bevorzugt ist, erfordern nur die Bestimmung, ob die Träger **1** im Biostest **6** fluoreszierend sind oder nicht.

[0054] Die Informationsmoleküle **7**, die an Träger **1** angeheftet sind, werden bevorzugt in Versuchen zur Detektion von Probenmolekülen mit spezifischen Proteineigenschaften in verschiedenen Ausführungsformen der Erfindung verwendet, z.B. können die Moleküle **7** Folgende sein:

- Enzym-, Protein- und/oder PNA-Moleküle zur Analyse von Analyten;
- Nucleinsäure-, Protein- und/oder PNA-Moleküle zum Arzneimitteltargeting oder
- Nucleinsäure-, Protein- und/oder PNA-Moleküle für Proteomik.

[0055] Es versteht sich, dass die Informationsmoleküle **7** nicht auf die obigen (a) bis (c) beschränkt sind und eine große Reihe von Verbindungen umfassen können, die in der Lage sind, einzigartig unterschieden und identifiziert werden zu können. Ein Beispiel für eine geeignete Verbindung ist ein Peptidfragment, das so geschaffen ist, dass es sich an ein spezifisches Target bindet. Alle Moleküle in diesem großen Bereich und/oder Sonden können an Träger, die durch die Schritte (1) bis (5) oben hergestellt sind, entweder vor oder nach Durchführung von photolithographischen Operationen oder Freisetzung der Träger **1** aus dem planaren Substrat angeheftet werden. Die Informationsmoleküle **7** werden vorzugsweise an nur eine Seite des Trägers **1** angeheftet; alternativ dazu bedecken die Moleküle **7** vorzugsweise Träger **1** im Ganzen oder teilweise.

[0056] Die Moleküle **7** können so angeordnet werden, dass sie sich nur schwach an Träger **1** binden; eine solche schwache Bindung wird durch eine Anordnung erreicht, sodass die Aluminiumoberfläche **11** in einem unbehandelten Zustand ist, wenn sie in einer flüssigen Lösung, z.B. einer wässrigen Lösung, inkubiert wird. Durch Modifikation der Oberfläche **11** der Träger **1** oder der Informationsmoleküle **7** kann eine solche Bindung selektiv verstärkt werden. Anodisation der Anheftungsfläche **11** der Träger **1** ist ein Weg, um eine solche Verstärkung bereitzustellen. Es sind Verfahren zur Züchtung poröser Oberflächen auf Aluminium fachbekannt. Es sind ebenfalls Verfahren zur Versiegelung solcher porösen Oberflächen bekannt. Der Patentanmelder hat dieses Wissen genutzt, um ein relativ einfaches Verfahren zur Züchtung einer absorbierenden Oberfläche mit genau kontrollierter Porosität und Tiefe zu entwickeln. Solche porösen Oberflächen sind in der Lage, sich gut an die bevorzugte Nucleinsäure, PNA, Enzym oder Proteinmoleküle zu binden. Der Einsatz eines Avidin-Biotin-Systems ist ein anderer Ansatz zur Verbesserung der Bindung zwischen den Trägern und ihren assoziierten Informationsmolekülen **7**. Die Oberfläche **11** von Träger **1** kann auch mit einem Polymermaterial, wie z.B. Silan und/oder Biotin, behandelt werden, um die Anheftungseigenschaften weiter zu verstärken. Die Träger **1** haben vorzugsweise Silan auf ihren Oberflächen **11** gebrannt. Die Anheftung von Bindungsmolekülen, z.B. Avidin-Biotin-Sandwichsystem, an die Informationsmoleküle **7** verstärken weiter ihre chemischen und molekularen Anheftungseigenschaften.

[0057] Eine solche verstärkte Anheftung ist wichtig, weil sie den Sondenmolekülen **7** ermöglicht, bei der Herstellung stark an die Trägeroberfläche **11** gebunden zu sein, während schwache nicht-spezifische Bindung von Fluoreszenztargetmolekülen **8** während der Tests beibehalten werden. Weiters wird eine solche verstärkte Anheftung vorzugsweise dadurch erreicht, dass kovalente Bindungen zwischen Anheftungsfläche **11** von Träger **1** und dem Informationsmolekül **7** verfügbar sind. Die kovalenten Bindungen verhindern, dass die Informationsmoleküle **7** von den Trägern **1** abgelöst werden und bei der Analyse störendes Hintergrundrauschen im Biotest **6** verursachen. Es ist festgestellt worden, dass es wichtig ist, die aktiven Träger **1**, wobei diese Träger über daran gehetzte Informationsmoleküle **7** verfügen, nach Anheftung zu waschen, um jegliche überschüssige Informationsmoleküle **7** zu entfernen, die andererseits das Rauschen im Biotest **6** während der Analyse erhöhen könnten. Die Unterscheidung der Tests wird dadurch durch ein besseres Signal-zu-Rausch-Verhältnis verstärkt.

[0058] Wie im Vorangegangenen beschrieben ist jeder andere Barcode **2**, der auf den Trägern **1** hergestellt wird, mit einem einzigartigen entsprechenden

Informationsmolekül **7** verbunden. Der Barcode **2** ist vorzugsweise auf den Trägern **1** als Reihe von Löchern gespeichert, unter Einsatz kodierender Schichten, die jenen ähnlich sind, die auf den herkömmlichen Barcodesystemen zu finden sind, z.B. wie sie zur Markierung von Ware im Einzelhandel verwendet wird. Ein solcher Code ermöglicht die Verwendung von bestehender Lesetechnologie zur Identifikation von Barcodes **2** der Träger **1**, wodurch die anfängliche Investition bei der Einführung der Technologie gemäß der Erfindung verringt wird.

[0059] Es sind nun Lesesysteme zur Verwendung mit dem Biotest **6** und assoziierten Trägern beschrieben.

[0060] Der Patentanmelder hat zwei Klassen von Lesesystemen entwickelt. Diese basieren auf Durchflusszellen zur Handhabung der Träger **1** und auf Planarbildgebung von ausplattierten Trägern **1**.

[0061] Ein durchflussbasiertes Lesesystem, das in der Konstruktion einem Durchflusszytometer ähnelt, kann verwendet werden, um Tausende von Trägern **1** pro Sekunde durchzuziehen, wodurch gleichzeitig Barcode **2** jedes Trägers **1** und die Ergebnisse des assoziierten Testergebnisses gelesen werden. Das Testergebnis wird als binäres ja/nein-Ergebnis oder durch den Grad der Fluoreszenz **10** gemessen. Alternativ dazu kann ein planares Lesesystem verwendet werden, worin:

- (a) die Träger **1** auf ein planares Substrat ausplattiert werden und dann
- (b) Fluoreszenzmikroskopie und assozierte Bildgebungsverarbeitung verwendet werden, um die Barcodes der Träger und die Ergebnisse ihrer assoziierten Tests zu lesen.

[0062] Ausführungsformen des durchflussbasierten Lesesystems und des Planarlesesystems werden nun unter Verweis auf die [Fig. 3](#), [Fig. 4](#), [Fig. 5](#) und 6 detaillierter beschrieben.

[0063] Unter Verweis auf [Fig. 3](#) ist ein Durchflusszellenlesegerät, das im Allgemeinen durch **30** bezeichnet wird, dargestellt. Das Lesegerät **30** umfasst ein Durchflussröhren **31** mit einem Stromauf-Ende und einem Stromab-Ende. Am Stromauf-Ende gibt es innerhalb des Röhrens **31** eine Injektionsdüse **33** in Fluidverbindung mit einer assoziierten Fokussierungszone **32**, wobei die Zone **32** sich außerhalb des Röhrens **31** befindet. Zone **32** läuft spitz zusammen, wo sie sich mit Düse **33** überschneidet. Weiters umfasst Düse **33** an ihrem ferneren Ende innerhalb von Röhren **31** eine Austrittsöffnung **43**.

[0064] Am Stromab-Ende umfasst das Lesegerät **30** eine Messeinheit, die durch **35** angegeben ist, zum Lesen der Träger **1**, die in Betrieb im Fluiddurchfluss von Düse **33** am Stromauf-Ende an das Mess-

gerät 35 am Stromab-Ende abgegeben werden. Das Gerät 35 umfasst eine Lesezone 34, eine Leseeinheit 37, eine Lichtquelle 38, eine Detektoreneinheit 40, eine signalemittierende Einheit 39 und eine Verarbeitungseinheit 36. Die signalemittierende Einheit 39 ist bevorzugt eine Fluoreszenzquelle.

[0065] Der Betrieb des Lesegeräts 30 ist anfänglich im Überblick beschrieben.

[0066] Ein Biostest 6, z.B. eine Flüssigkeit, die eine Vielzahl von Trägern 1 umfasst, die darin dispergiert sind, wird in die Fokussierungszone 32 eingeführt. Weiters wird ein Durchfluss von Fluid 45, Z.B. filtriertes Wasser, entlang Röhrchen 31 in eine Richtung vom Stromauf-Ende in Richtung Stromab-Ende erzeugt. Die Träger 1 in der Fokussierungszone 32 werden durch das verjüngte Profil von Zone 32 gestärkt, um es wie veranschaulicht in einer reihenähnlichen Formation anzurufen. Die Träger 1 werden aus der Austrittsöffnung 43 ausgeworfen und in Durchfluss 45 entlang Röhrchen 31 in die Lesezone 34 und letztlich darüber hinaus geleitet. Wenn einer oder mehrere Träger 1 in die Lesezone 34 eintreten, beleuchtet Licht von Quelle 38 einen oder mehrere Träger 1, sodass sie als Umriss an der Leseeinheit 37 erscheinen. Die Leseeinheit 37 erzeugt ein entsprechendes Umrissignal, das mit der Verarbeitungseinheit 36 für nachfolgende Bildverarbeitung verbunden ist, um den Barcode 2 der Träger 1 zu bestimmen. Die signalemittierende Einheit 39 beleuchtet auch Zone 34 mit Strahlen mit einer Wellenlänge, die ausgewählt ist, um Fluoreszenz in einem oder mehreren aktiven Trägern 1 zu induzieren. Die Detektoreneinheit 39 detektiert eine beliebige Fluoreszenz, die in Zone 34 auftritt, und erzeugt ein entsprechendes Fluoreszenzsignal, das in der Folge von der Verarbeitungseinheit 36 erhalten wird. Für jeden Träger 1, der durch die Zone 34 transportiert wird, wird die Verarbeitungseinheit 36 so programmiert, dass sie den Barcode 2 von Träger 1 mit der entsprechenden Fluoreszenzgröße bestimmt. Weiters ist die Verarbeitungseinheit 36 auch mit einer assoziierten Datenbank verbunden, die Barcode 2 mit einem Test verbindet, der durch seine assoziierten Informationsmoleküle 7 bereitgestellt ist.

[0067] Vorzugsweise ist Fluid 45, das im Betrieb entlang Röhrchen 31 fließt, eine Flüssigkeit. Alternativ dazu kann Fluid 45 ein Gas bei reduziertem Druck in Verbindung mit Düse 33 sein, sodass eine Flüssigkeit, die Träger 1 zur Austrittsöffnung 43 transportiert, an Öffnung 43 verdampft wird, wodurch dazu beigebragen wird, Träger 1 in das Röhrchen 31 zu lancieren. Während es einfacher ist, einen laminaren Durchflussplan innerhalb von Röhrchen 31 zu schaffen, wenn Fluid, das dadurch fließt, eine Flüssigkeit ist, bietet der Gasdurchfluss durch Röhrchen 31 potenziell einen extrem schnellen Träger-1-Durchsatz und assoziiertes Abfragen in der Zone 34.

[0068] Das Design und der Betrieb des Lesegeräts 30 sind nun detaillierter beschrieben.

[0069] Das Lesegerät 30 ist so entworfen, dass es auslöst, dass Träger 1, nämlich Mikromarkierungen, entlang einer Hauptregion eines Röhrchens 31 durch die definierte Abfragezone 34 fließen. Durch die Verwendung einer beschleunigten Hüllenfluid-41-Konfiguration und der Injektionsdüse 33 werden die Träger 1, die in die Hauptregion des Röhrchens 31 injiziert werden, einer hydrodynamischen Fokussierungswirkung 42 unterworfen, die verursacht, dass alle Träger 1 der Länge nach, nämlich axial, angeordnet sind und durch einen gut definierten Fokussierungspunkt 44 in der Abfragezone 34 stromab einer Austrittsöffnung 43 durchgeleitet werden. In Röhrchen 31 gibt es einen laminaren Fluss eines Lesefluids 45, das sich mit der Biostestlösung 6 vermischt, die in Röhrchen 31 durch Injektionsdüse 33 eintritt. Der Abstand zwischen der Austrittsöffnung 43 und der Abfragezone 34 muss ausreichend lang sein, um jede beliebige Turbulenz abzuleiten, die durch Injektionsdüse 33 verursacht wird. Diese ausreichende Länge ermöglicht einen im Wesentlichen laminaren Fluss des Lesefluids 45 und stellt daher Träger 1 mit einer nicht-oszillierenden Bewegung über den Brennpunkt 44 bereit. Wenn erforderlich kann Düse 33 mit einer radial symmetrischen Anordnung von Zufuhrrohren aus der Fokussierungszone 32 bereitgestellt werden, um ein symmetrischeres Geschwindigkeitsprofil innerhalb von Röhrchen 31 zu erhalten. Ein Geschwindigkeitsprofil 61, das in [Fig. 3](#) dargestellt ist, stellt eine Abbildung der Geschwindigkeit des im Wesentlichen laminaren Fluiddurchflusses in Röhrchen 31 bereit; die Fluidgeschwindigkeit steigt von einer Hauptregion von Röhrchen 31 zu einer internen peripheren Oberfläche von Röhrchen 31. In einer Schnittoberflächenregion nahe den peripheren Oberflächen von Röhrchen 31 wird die Fluidgeschwindigkeit an der inneren Oberfläche von Röhrchen 31 progressiv auf im Wesentlichen null reduziert.

[0070] Vor Eintritt in Röhrchen 31 durchfließen die Träger 1 durch die Fokussierungszone 32, die dazu dient, die Träger 1 zur Injektion in Röhrchen 31 anzurufen. Die Träger 1 werden durch Röhrchen 31 an Abfragezone 34 transportiert, wo sie von der Messeinheit 35 abgefragt werden, wenn sie sich am Brennpunkt 44 befinden. Vorzugsweise haben die Träger 1, die im durchflussbasierten Lesesystem 30 verwendet werden, Informationsmoleküle 7, die an zumindest zwei gegenüberliegende Hauptoberflächen 11 der Träger 1 angeheftet sind.

[0071] Die Lichtquelle 38 emittiert Licht, das durch die Lesezone 34 hindurchtritt und Träger 1 am Brennpunkt 44 beleuchtet. Vorzugsweise emittiert Lichtquelle 38 Licht in einer Ebene A-A, die im Wesentlichen lotrecht zur Richtung des Biostest-Durchflusses 45 ist und aus zwei unterschiedlichen radialen Rich-

tungen kommt, wobei die radialen Richtungen vorzugsweise über einen gegenseitigen Winkelabstand verfügen, z.B. mit einem gegenseitigen Winkelabstand von etwa 45° Abstand. Eine solche Anordnung von Träger-1-Beleuchtung im Brennpunkt **44** ermöglicht den Trägern **1**, unabhängig von ihrer Rotationsposition entlang ihrer Längsachse identifiziert zu werden. Die Leseeinheit **37**, die sich im Wesentlichen auf der gegenüber liegenden Seite der Abfragezone **34** im Vergleich zur Lichtquelle **38** befindet, liest das Licht, das durch einen oder mehrere Träger **1** am Brennpunkt **44** hindurchtritt. Die Leseeinheit **37** steht in optischer Verbindung mit den Trägern **1**, wenn sie durch die Abfragezone **34** hindurchtreten. Eine Eigenschaft in Form einer Markierung an einem Ende jedes Trägers **1** wird dazu verwendet, der Leseeinheit **37** anzuzeigen, wie die gelesene Information zu interpretieren ist. Dies ermöglicht Träger **1**, von jeder Richtung entlang ihrer Längsachse gelesen zu werden. Die Markierung ist auch dafür empfindlich, zur Erhöhung der Zahl möglicher Barcodes auf einem Träger **1** zu weit über 100.000 verwendet zu werden. Zum Beispiel ist die Verwendung vier verschiedener Markierungen auf separaten Reihen von Trägern **1** in der Lage, die Zahl von Identifikationskombinationen von Trägern auf etwa 400.000 zu erhöhen. Eine alternative Eigenschaft, um anzugeben, wie die Informationscodes gelesen werden, ist es, jeden Block mit 0 zu beginnen und die Enden der Blöcke mit 1 zu beginnen oder umgekehrt. Weitere Alternativen für diese Eigenschaften sind bevorzugt Fehlerüberprüfungsdaten, für Paritätsbitüberprüfungen und/oder Durchlassfehlerkorrektur, wodurch die Verlässlichkeit des Tests verbessert wird.

[0072] Im Betrieb emittiert die signalemittierende Einheit **39** Strahlung, z.B. Fluoreszenzlicht, das verursacht, dass die Träger **1**, die mit den Probenmolekülen **8** und der signalemittierenden Markierung **9** reagiert haben, die entsprechende Fluoreszenzstrahlung **10** abgeben. Die Detektoreinheit **40** misst das Ausmaß der Intensität der Fluoreszenzstrahlung **10**, die durch die aktivierte Signalmarkierungen **9** auf den Trägern **1** abgegeben werden. Diese Intensität gibt den Grad der Reaktion an, der extrapoliert werden kann, um die Menge des reagierenden Probenmoleküls **8**, das in der Probe des Proteineigenschaftsbiotests **6** gegenwärtig ist, zu bestimmen. Die Verarbeitungseinheit **36** beurteilt dann die Information vom detektierten Barcode **2** der Träger **1**, die von der Leseeinheit **37** gemessen wird, und in welchem Grad diese Träger **1** ein Signal **10** abgegeben haben, das von der Detektoreinheit **40** detektiert wurde. Die Information wird dann mit der entsprechenden Information in einer Datenbank verifiziert, die vorgegebene Information umfasst, die den spezifischen Barcode **2** mit spezifischen Informationsmolekülen **7** verbindet.

[0073] Sobald eine ausreichende Zahl von Trägern

1 gelesen worden ist, berechnet die Verarbeitungseinheit **36** der Messeinheit **35** die Ergebnisse der Tests, die mit den Trägern **1** assoziiert sind. Diese ausreichende Zahl liegt vorzugsweise zwischen 10 und 100 Kopien jeder Form von Trägern **1**; diese Zahl dient vorzugsweise dazu, eine statistische Analyse zu ermöglichen, die an den Testergebnissen durchgeführt werden kann. Zum Beispiel kann eine statistische Analyse wie z.B. eine Berechnung des Mittelwerts und der Standardabweichung für Fluoreszenz **10** ausgeführt werden, die mit jeder Form von gegenwärtigem Informationsmolekül **8** assoziiert ist. Die Verarbeitungseinheit **36** kontrolliert auch das Lesegerät und die Detektoreneinheiten **37**, **40**, sodass jeder einzelne Träger **1** nur einmal analysiert wird. Es kann auch möglich sein, nur Fluoreszenz-10-Träger zu analysieren, die durch das Durchflusslesegerät **30** hindurchtreten, um die Menge der verarbeiteten Information zu verringern.

[0074] In [Fig. 4](#) ist ein Inkubationsverfahren **46** dargestellt, das folgende Schritte umfasst:

- (a) Positionieren der Träger **1** auf einem planaren Substrat **49**, z.B. einem Chip, einem Glasobjektträger oder einer Mikroanordnung, um ein entsprechendes trägerbeladenes Substrat **48** bereitzustellen, und
- (b) Abfragen des trägerbeladenen Substrats **48** unter Einsatz einer wie in [Fig. 3](#) dargestellten und im Vorangegangenen beschriebenen planaren Messeinheit **35**.

[0075] Das Inkubationsverfahren **46** umfasst die Mischung der Träger **1**, die angeheftete Informationsmoleküle **7** tragen, mit einer Probe, die Proteineigenschaftsmoleküle **8** umfassen, in einer flüssigen Biostofflösung **6**. Die Träger **1** werden dann auf dem planaren Substrat **49** abgeschieden und können in der Folge getrocknet werden, um das trägerbeladene Substrat **48** zu erzeugen. Als Nächstes misst die Messeinheit **35** das Ausmaß der Fluoreszenz **10** und auch den Barcode **2** der verschiedenen Träger **1** des trägerbeladenen Substrats **48**. Normalerweise werden alle Träger **1** auf dem beladenen Substrat **48** analysiert, um die Gesamtqualität des Versuches zu verifizieren. In Fällen, wo ein Interesse bestehen könnte, Zeit und/oder Verarbeitungskapazität zu sparen, kann die Software der Verarbeitungseinheit **36** vorzugsweise konfiguriert werden, um nur die Träger **1** zu analysieren, die ein Signal **10** abgeben, z.B. durch eine Fluoreszenzsignalmarkierung **9**, was angibt, dass eine Wechselwirkung mit den Proteineigenschaftsmolekülen **8** aufgetreten ist. Die Analyse des beladenen Substrats **48** unter Einsatz der planaren Messeinheit **35** ist ein sehr kosteneffizienter, einfacher durchzuführender und geeigneter Weg zur Vermehrung der Analysekapazität für niedrige bis mittlere Probenzahlen im Bereich von z.B. einstelligen bis zu ein paar wenigen Tausenden Trägern auf jedem Substrat **48**.

[0076] In [Fig. 5](#) ist ein planares Lesesystem dargestellt und im Allgemeinen mit **62** bezeichnet. Im Lesegerät **62** sind die Träger **1** auf das planare lichtübertragende Substrat **49** ausplattiert, nämlich unbeweglich oder in einer Flüssigkeit abgelagert. Vorzugsweise wird das planare Substrat **49** aus einem Polymer, Glas oder einem auf Silicium basierenden Material hergestellt, z.B. ein Objektträger, und am bevorzugtesten liegt es in Form einer Mikroanordnung vor. Danach wird die Messeinheit **35**, die so arrangiert ist, dass sie herkömmliche Fluoreszenzmikroskopie durchführt, verwendet, um systematisch das trägerplattierte Substrat **49** zu analysieren. Bevorzugte Wege **60** zum systematischen Abfragen des Substrats **49** sind in [Fig. 6a](#) und [Fig. 6b](#) dargestellt. [Fig. 6a](#) ist eine mäanderförmige Darstellung eines Abfrageplans, während [Fig. 6b](#) eine Darstellung eines spiralförmigen Abfrageplans ist. Es gibt natürlich viele andere mögliche Wege **60**, die Fachleuten bekannt sind, z.B. die Bewegung des Substrats **49** in eine entgegengesetzte Richtung zum Weg **60** oder Bewegung des Substrats in einem gewundenen diagonalen Weg. Jedoch sind die Pläne der [Fig. 6a](#), [Fig. 6b](#) wirkungsvoll, um eine erhöhte Träger-1-Lesegeschwindigkeit zu erreichen. Vorzugsweise wird eine durch einen Schrittmotor betätigte Grundplatte **50**, die das Substrat **49** trägt und aufweist, dazu verwendet, Substrat **49** zu bewegen, während die Messeinheit **35** stationär gehalten wird. Die Positionen der Träger **1** werden so festgestellt, dass sie nur einmal analysiert werden.

[0077] Die Leseeinheit **37** der planaren Messeinheit **35** zur Bildverarbeitung wird dazu verwendet, digitale Bilder jedes Bereichs von Substrat **49** einzufangen, an welche Träger **1** angeheftet worden sind. So erhaltene digitale Bilder entsprechen Licht, das durch das Substrat **49** und Grundplatte **50** und dann durch Träger **1** übertragen wird, wobei die Träger **1** im Umriss dargestellt sind; wobei solche Umrisse der Träger **1** durch Leseeinheit **37** in Kombination mit einer Verarbeitungseinheit **55** analysiert werden. Der Barcode **2**, der mit jedem Träger **1** assoziiert ist, wird daher aus seinem übertragenen Lichtprofil durch Leseeinheit **37** identifiziert. Die signalemittierende Einheit **39** erzeugt ein Fluoreszenzsignal, wobei das Signal die Markierungen **9** auf den Trägern **1**, die mit den Proteineigenschaftsmolekülen **8** wechselgewirkt haben, zum Fluoreszieren **10** bringt. Eine Detektoreinheit **40** detektiert die Größe von Fluoreszenz **10** aus aktivierte Trägern **1**, um den Reaktionsgrad zu identifizieren. Das Fluoreszenzsignal **10**, das über die Oberfläche **11** der aktivierten Träger **1** integriert worden ist, wird in Verbindung mit dem Identifikationsbarcode **2** aufgezeichnet, um Datenreihen zu schaffen, die für statistische Analyse zugänglich sind.

[0078] Die Verarbeitungseinheit **55** ist mit der Lichtquelle **38**, der Signaleinheit **39**, der Leseeinheit **37** und der Detektoreinheit **40** und einem Display **56**

verbunden. Weiters umfasst die Verarbeitungseinheit **55** ein Kontrollsyste zur Kontrolle von Lichtquelle **38** und der Signaleinheit **39**. Der Umriss und Fluoreszenzsignale **10** der Träger **1** treten über eine optische Anordnung **51**, z.B. eine Anordnung, die eine oder mehrere Linsen und/oder eine oder mehrere Spiegel umfasst, in Richtung Detektoreinheit **40** und Leseeinheit **37** hindurch. Ein Spiegel **52** wird dazu verwendet, die optischen Signale in zwei Wege zu trennen, und optische Filter **53**, **54** werden dazu verwendet, ungewollte optische Signale basierend auf ihrer Wellenlänge auszufiltern. Alternativ dazu können die Lichtquelle **38** und Signaleinheit **39** in Intervallen auf- und abgedreht werden, z.B. gegenseitig abwechselnd. Signale werden von der Leseeinheit **37** und Detektoreinheit **40** erhalten, die verarbeitet werden, und entsprechende statistische Analyseergebnisse werden auf einem Display **56** dargestellt. Es sind ähnliche Zahlen jeder Form von Trägern **1** erforderlich, um eine optimale statistische Analyse von Versuchen zu ergeben. Eine solche statistische Analyse ist fachbekannt.

[0079] Die bevorzugte Ausführungsform des biochemischen Verfahrens zur Detektion einer oder mehrerer Proteineigenschaften verwendet Träger **1** mit Barcodes **2**, die zuvor beschrieben sind. Das Verfahren umfasst mehrere Schritte, die in mehreren verschiedenen Reihenfolgen verwendet werden können, und ist nun im Detail beschrieben.

[0080] Informationsmoleküle **7** sind an zumindest eine Hauptoberfläche **11** der Träger **1** angeheftet, um die Detektion von potenzieller Proteineigenschaftsmaterie **8** in einer Probe zu ermöglichen. Träger **1** mit zumindest einer Form von Barcode **2** werden dann in einem Fluid **6** suspendiert, um eine dreidimensionale Anordnung zu ermöglichen, wo die Träger **1** in Fluid **6** eingetaucht sind. Die dreidimensionale Anordnung ermöglicht eine sehr gute Reaktionskinetik. Die Anzahl der verschiedenen Formen von Trägern **1**, die im Fluid **6** suspendiert sind, hängt vom Testdurchsatz ab, der erforderlich ist, könnte aber in der Höhe von Hunderten, Tausenden oder sogar Millionen sein. Die Zahl derselben Formen von Trägern **1**, die im Fluid **6** suspendiert sind, ist unter anderem von der Qualität der statistischen Analyse und der leichten Durchführbarkeit der Analyse abhängig.

[0081] Die Probe, die potenzielle Proteineigenschaftsmaterie **8** enthält und analysiert werden soll, wird zum Fluid **6** zugegeben, bevor oder nachdem die Träger **1** im Fluid suspendiert worden sind. Signalemittierende Markierungen **9** werden ebenfalls zum Fluid **6** zugegeben. Diese signalemittierenden Markierungen **9** werden dazu verwendet, eine Wechselwirkung anzuzeigen, z.B. Bindung zwischen den Informationsmolekülen **7** auf den Trägern **1** und der Proteineigenschaftsmaterie **8**, die in der analysierten Probe gesucht wird. Es gibt viele verschiedene Wege

für die Zugabe der signalemittierenden Markierung **9** zum Fluid **6**. Sie können z.B. separat zum Fluid **6** zugegeben werden, an die zu analysierende Proteineigenschaftsmaterie **8** angeheftet werden, bevor die Probe zum Fluid **6** hinzugefügt wird, oder an das Informationsmolekül **7** gebunden werden, vor oder nach ihrer Anheftung an die Träger **1**. Es gibt ebenfalls verschiedene Wege, wie die signalemittierenden Markierungen **9** angeben, dass Wechselwirkung zwischen den Informationsmolekülen **7** und der Proteineigenschaftsmaterie **8** in der analysierten Probe besteht.

[0082] Ein solcher Weg für ein Signal, wie z.B. Fluoreszenz oder Licht einer anderen Wellenlänge (Farbe), ist es, von der signalemittierenden Markierung **9** aktiviert zu werden, wenn eine Wechselwirkung zwischen einem Informationsmolekül **7**, einer übereinstimmenden Proteineigenschaftsmaterie **8** und der signalemittierenden Markierung **9** besteht. Alternativ dazu werden die signalemittierenden Markierungen **9** vor jeglicher Wechselwirkung mit der Proteineigenschaftsmaterie **8** aktiviert. Wenn eine Wechselwirkung zwischen dem Informationsmolekül **7** und der Proteineigenschaftsmaterie **8** besteht, wird die aktive signalemittierende Markierung **9** von anderen Molekülen freigesetzt, die ihr Signal deaktivieren. Dies würde zur einer Detektion führen, die den zuvor erwähnten entgegengesetzt ist, d.h. das Fehlen eines Signals gibt an, dass eine Reaktion auf einem Träger aufgetreten ist, in z.B. einem ja/nein-Versuch. Auf ähnliche Art und Weise kann ein Rückgang des Fluoreszenzsignals **10** ein Indikator für die Menge der Proteineigenschaftsmaterie **8** sein, die in der analysierten Probe gegenwärtig ist, die in das Fluid **6** eingeführt worden ist.

[0083] Das Fluid **6**, das Träger **1** mit Informationsmolekülen **7**, die zu analysierende Probe **8** und die signalemittierenden Markierungen **9** enthält, wird unter Einsatz einer Detektionseinheit **40** und einer Leseeinheit **37** analysiert. Die Leseeinheit **37** liest den Barcode **2** von zumindest jenen Trägern **1** mit Informationsmolekülen **7**, die mit der Proteineigenschaftsmaterie **8** in der analysierten Probe reagiert haben. Es kann auch bevorzugt sein, die Barcodes **2** aller Träger **1** als Qualitätskontrolle der Multiplexversuche abzulesen. Die Detektionseinheit **40** detektiert das Fehlen oder die Gegenwart von Wechselwirkungssignalen **10** der signalemittierenden Markierungen **9**. In einer alternativen Form eines biochemischen Testverfahrens kann mehr als ein Signal auf jedem Träger verwendet werden, was die Gegenwart von zwei oder mehreren Proteineigenschaften **8** in der analysierten Probe angibt. Dies bedeutet, dass zwei oder mehrere verschiedene Informationsmoleküle **7** an denselben Träger **1** angeheftet sind. In einem solchen Fall würden die signalemittierenden Markierungen **9** ein anderes Signal **10** abhängig von der Proteineigenschaftsmaterie **8** abgeben, die an die Informations-

moleküle **7** bindet. Ein anderes bevorzugtes Verfahren, das zur Detektion von Proteineigenschaften verwendet wird, ist es, das kombinierte Signal aus zwei oder mehreren Trägern **1** mit unterschiedlichen Barcodes **2** zu verwenden, um die Gegenwart der Proteineigenschaft anzugeben. Die Signalkombinationen können z.B. ein aktiver Träger A und passiver Träger B, aktiver Träger A und B oder ein passiver Träger B und aktiver Träger A sein, wobei jede andere Kombination von Trägern anzeigt, welche Form von Proteineigenschaften im Fluid detektiert wird.

[0084] Die beabsichtigte Verwendung des biochemischen Tests zur Detektion einer oder mehrerer Proteineigenschaften umfasst Arzneimitteltargeting, Proteomik oder Analyse von Analyten. Diese Verwendung der Biotestverfahren ist auch zur Verwendung im Bereich des Screenings und der Diagnostik geeignet.

[0085] Es versteht sich, dass Modifikationen an den Ausführungsformen der Erfindung vorgenommen werden können, die im Vorangegangenen beschrieben sind, ohne vom Schutzmfang der Erfindung wie in den beiliegenden Ansprüchen definiert abzuweichen.

Patentansprüche

1. Biochemisches Verfahren zur Detektion einer oder mehrerer Proteineigenschaften, worin das Verfahren Träger (**1**) verwendet, deren größte Dimension (**3**) weniger als 250 µm beträgt, und worin jeder Träger (**1**) sequenzielle Identifikationsmittel umfasst (**2**), wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:
 - (a) Anbringen eines Informationsmoleküls (**7**) an einer Hauptoberfläche (**11**) jedes Trägers (**1**);
 - (b) Suspendieren der Träger (**1**) mit dem assoziierten Informationsmolekül (**7**) in einem Fluid;
 - (c) Zugeben einer zu analysierenden Probe (**8**) zum Fluid;
 - (d) Positionieren des Fluids mit den assoziierten Trägern (**1**) und von Probe (**8**) auf einem Substrat (**49**), zur darauf folgenden Abfrage;
 - (e) Detektion von Wechselwirkungssignalen von zumindest einem der Träger (**1**) im Fluid mithilfe von Signaldetektionsmitteln (**40**); und
 - (f) Ablesen der sequenziellen Identifikationsmittel (**2**) der Träger (**1**), die ein Wechselwirkungssignal aussenden, unter Verwendung von Ablesemitteln (**3**), wodurch zumindest eine dieser ein oder mehreren Proteineigenschaften (**8**) detektiert wird,
dadurch gekennzeichnet, dass
 - (g) das Informationsmolekül (**7**) mit zumindest einer dieser ein oder mehreren Proteineigenschaften Wechselwirken kann; und
 - (h) das sequenzielle Identifikationsmittel ein Barcode (**2**) ist und zumindest eines von räumlichen Orientierungsmerkmalen und Fehlerkorrekturmerkmalen zur Unterstützung der Ablesemittel (**3**) zur Bestimmung

der Identitäten der Träger (1) darin integriert aufweist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren weiters einen Schritt des Oxidierens der Träger (1) vor Anbringung der damit assoziierten Informationsmoleküle (7) umfasst.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass entweder einer der Träger (1) mit den assoziierten Informationsmolekülen oder Probe (8) dem Fluid entweder vor, nach oder gleichzeitig mit dem Positionieren des Fluids auf dem Substrat (49) hinzugefügt wird, dadurch, dass Schritt (c) entweder vor, nach oder gleichzeitig mit Schritt (b) durchgeführt wird und dadurch, dass Schritt (f) vor oder nach Schritt (d) durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren weiters einen Schritt des Verwendens einer Messeinheit (35) zur Detektion der Wechselwirkungssignale und zum Ablesen der Barcodes (2) umfasst, worin die Messeinheit (35) so angeordnet wird, dass sie im Wesentlichen gleichzeitig die Wechselwirkungssignale detektiert und die Barcodes (2) abliest, wobei die Messeinheit (35) die Detektions- und Ablesemittel (37, 40) zum Abfragen der Träger (1) umfasst.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass signalaussendende Markierungen (9) dem Fluid zugesetzt werden, wobei diese Markierungen (9) so angeordnet werden, dass sie die Wechselwirkungssignale aussenden, wenn sich die Informationsmoleküle (7) an Moleküle in der Probe binden, die eine oder mehrere Proteineigenschaften aufweisen.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren weiters einen Schritt des Ablesens des Fluids entlang eines vorgegebenen Wegs (60) entlang des Substrats (49) unter Verwendung einer Messeinheit (35) umfasst, die so angeordnet wird, dass sie die Träger (1) detektiert und abliest, wobei dieser Weg (60) so angelegt ist, dass im Wesentlichen das gesamte Fluid aufgenommen wird.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren weiters einen Schritt des lediglich einmaligen Abfragens einzelner Träger (1) umfasst.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Fluid, wobei das Fluid die Träger (1) mit assoziierten Informationsmolekülen (7) umfasst und die Probe Moleküle umfasst, die zumindest eine potenzielle Proteineigenschaft (8) aufweisen, mittels Fokussierungsmitteln zur Anordnung und Trennung von Trägern (1) vor der Abfrage durch eine Abfragezone (34)

einer Messeinheit (35) geleitet wird.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass eine Messeinheit (35) Ablese- und Detektionsinformationen von den Trägern (12) mittels einer Datenbank mit voreingestellten Informationen verifiziert, die spezifische Barcodes (2) mit spezifischen Informationsmolekülen (7) verknüpfen.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Träger (1) auf einer oder mehreren ihrer Hauptoberflächen (11) mit einem Bindungspromotor überzogen sind, um die Molekülübertragung daran zu erleichtern.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Bindungspromotor zumindest eines von Silan oder Avidin-Biotin ist.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass das Fluid eine flüssige Lösung umfasst.

13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere der detektierten Proteineigenschaften Arzneimitteltargeting ist und die spezifischen Typen der Informationsmoleküle (7), die an den Trägern angebracht sind, Nucleinsäure-, Protein- und/oder PNA-Moleküle sind.

14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere der detektierten Proteineigenschaften Proteomik ist und die spezifischen Typen der Informationsmoleküle (7), die an den Trägern angebracht sind, Nucleinsäure-, Protein- und/oder PNA-Moleküle sind.

15. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass eine oder mehrere der detektierten Proteineigenschaften die Analyse von Analyten ist und die spezifischen Typen der Informationsmoleküle (7), die an den Trägern angebracht sind, Enzym-, Protein- und/oder PNA-Moleküle sind.

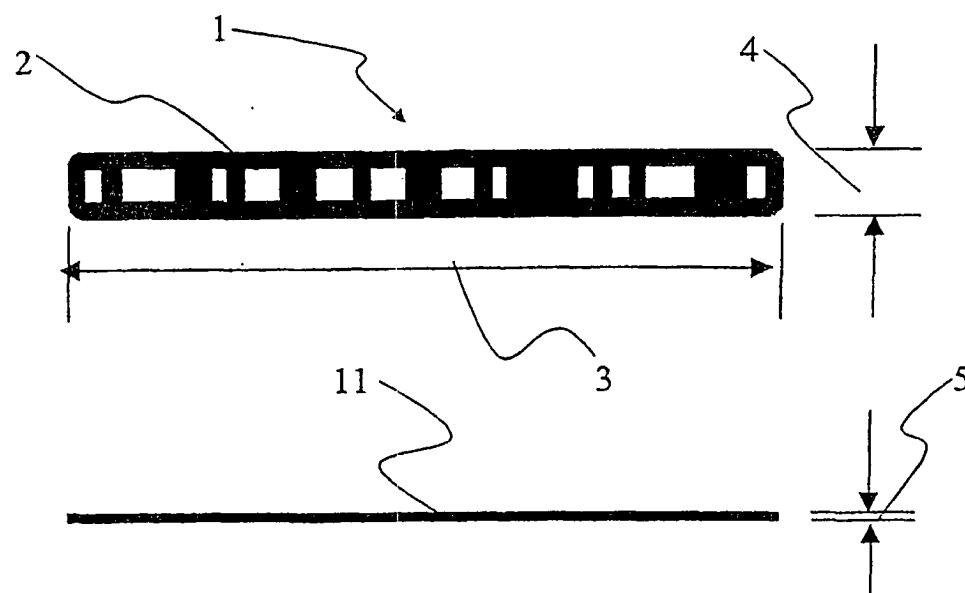
16. Proteineigenschaftsdetektionsgerät zur Analyse eines Fluids, das Träger (1) umfasst, deren größte Dimension weniger als 250 µm beträgt, und worin jeder Träger (1) sequenzielle Identifikationsmittel (2) umfasst, wobei das Gerät ein Substrat (49) zur Positionierung des Träger (1) umfassenden Fluids darauf zur darauf folgenden Abfrage umfasst, wobei das Gerät weiters Detektionsmittel (40) und Ablesemittel (37) zur Detektion einer Vielzahl unabhängiger Signale umfasst, die von jedem Träger (1) erzeugt werden, wenn dieser im Gerät abgefragt wird, worin zumindest die Ablesemittel (37) so angeordnet sind,

dass sie in optischer Verbindung mit den im Fluid suspendierten Trägern (1) stehen, um die sequenziellen Identifikationsmittel (2) der Träger (1) zu detektieren, und die Detektionsmittel so angeordnet sind, dass sie ein Wechselwirkungssignal detektieren, um Wechselwirkung zwischen einem oder mehreren Molekülen mit Proteineigenschaften in einer zu analysierenden Probe und einem Informationsmolekül (7) zu detektieren, das an einer Hauptoberfläche (11) von Trägern (1) angebracht ist, die ein entsprechendes spezifisches sequenzielles Identifikationsmittel (2) umfassen, dadurch gekennzeichnet, dass das sequentielle Identifikationsmittel ein Barcode ist und zumindest eines von räumlichen Orientierungsmerkmalen und Fehlerkorrekturmerkmalen darin integriert aufweist, um die Ablesemittel (37) zu unterstützen, um die Identität der Träger (1) zu bestimmen.

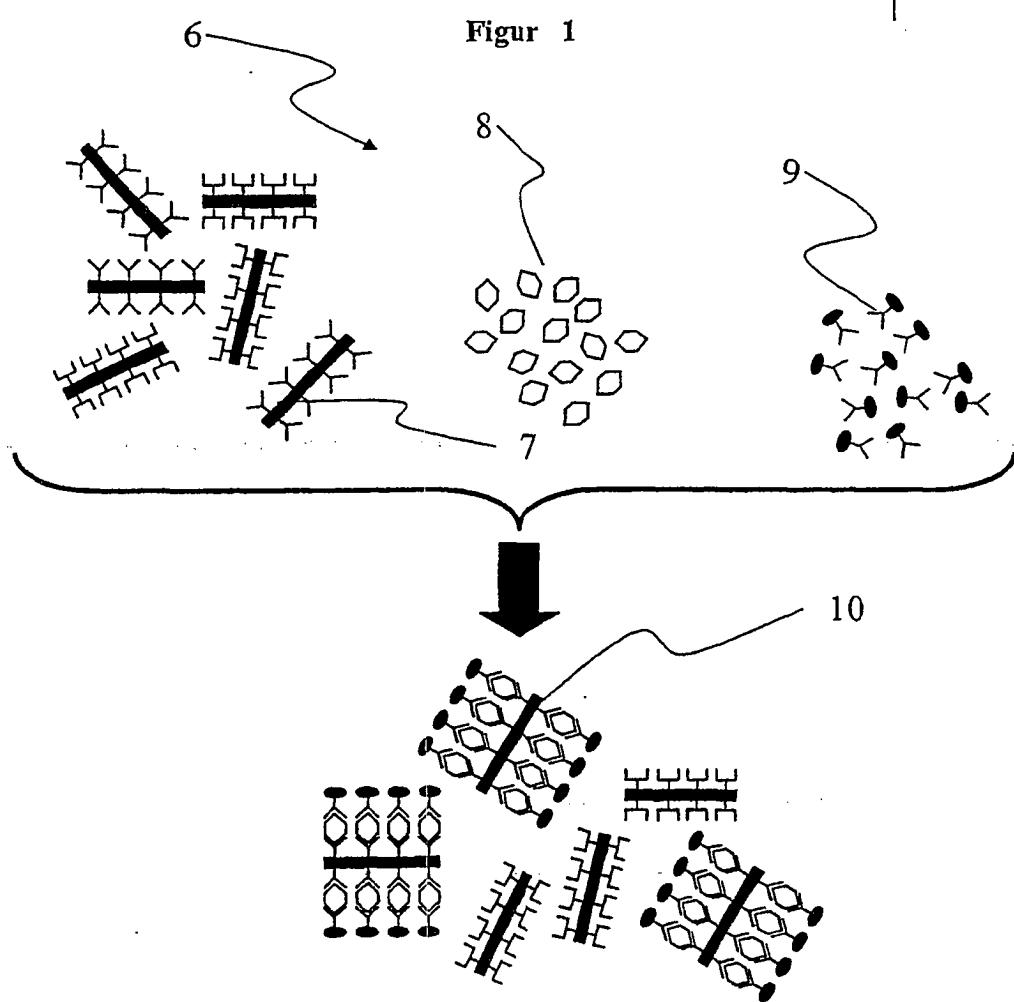
17. Gerät nach Anspruch 16, dass dadurch gekennzeichnet ist, dass das Wechselwirkungssignal von einer signalaussendenden Markierung (9) erzeugt wird, die durch Wechselwirkung zwischen dem Informationsmolekül (7) und dem einen oder den mehreren Molekülen in der analysierten Probe, die Proteineigenschaften zeigen können, aktiviert und deaktiviert werden kann.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

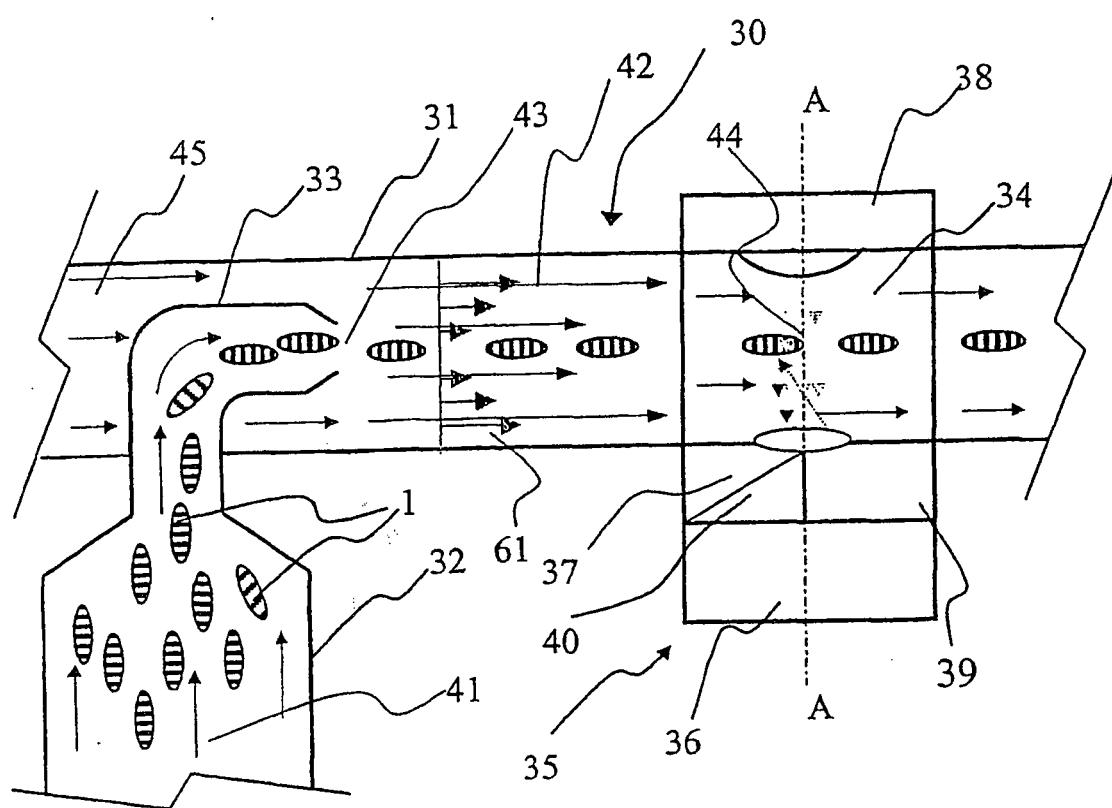
Anhängende Zeichnungen



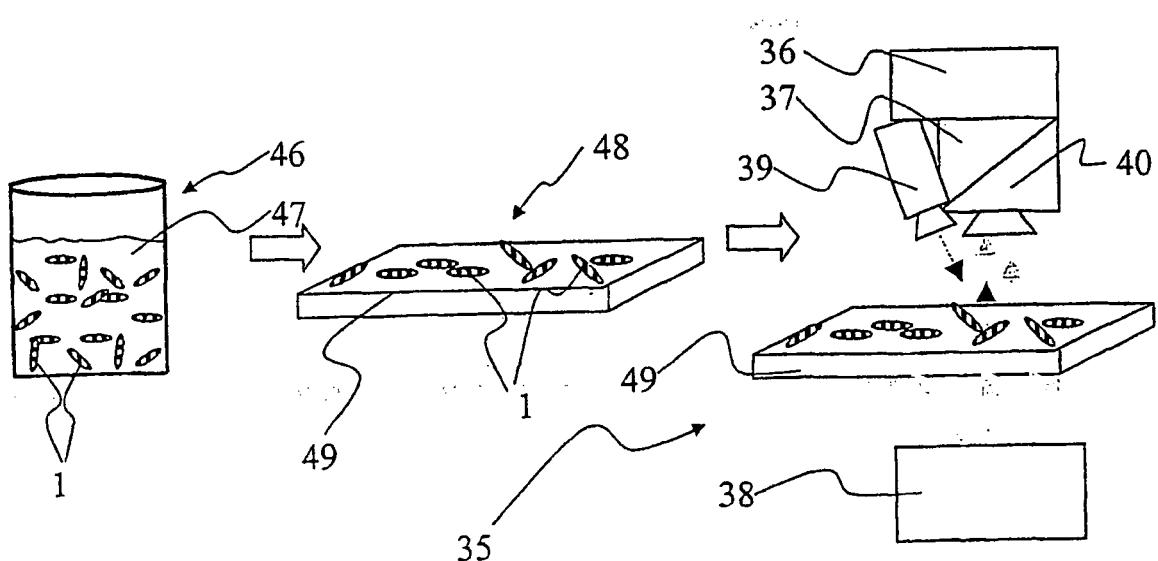
Figur 1



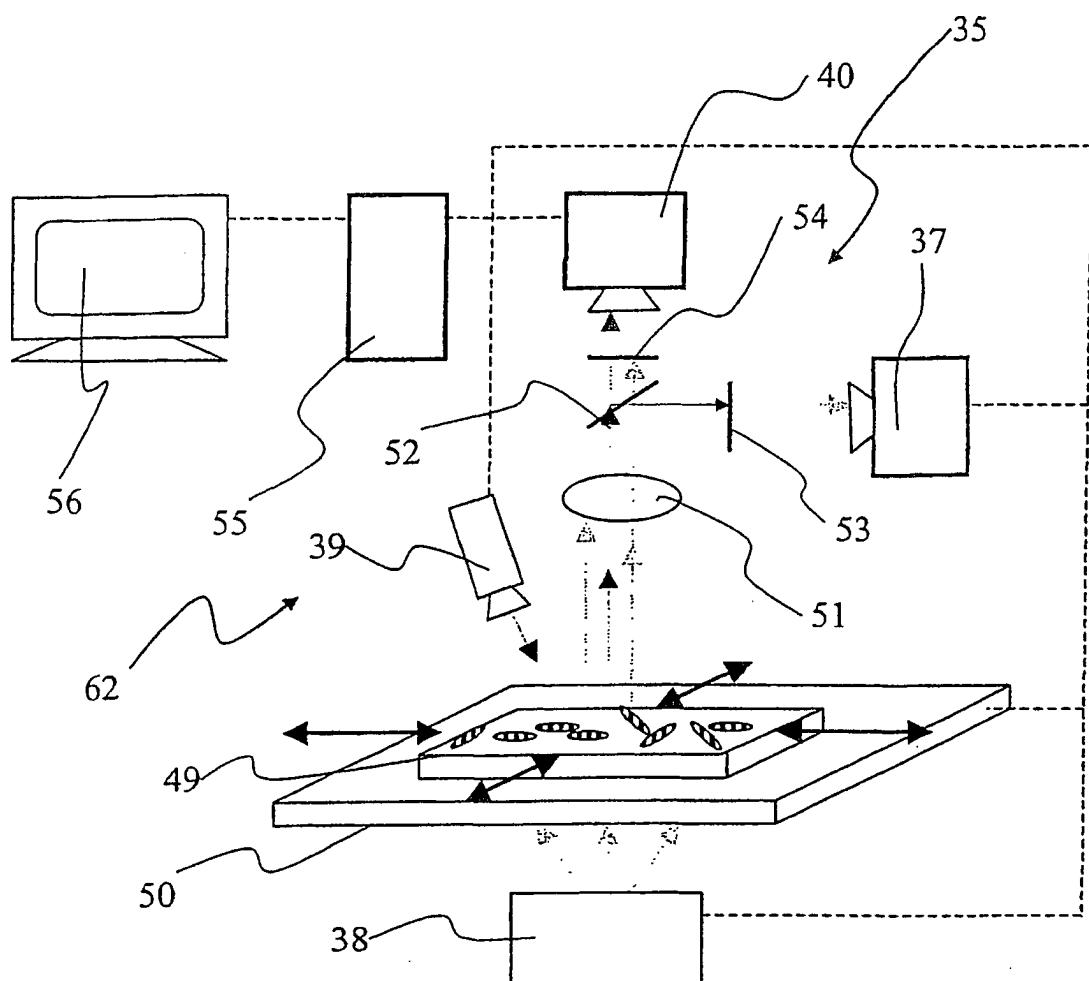
Figur 2



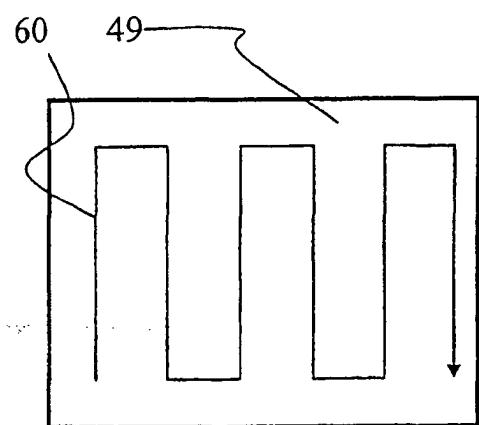
Figur 3



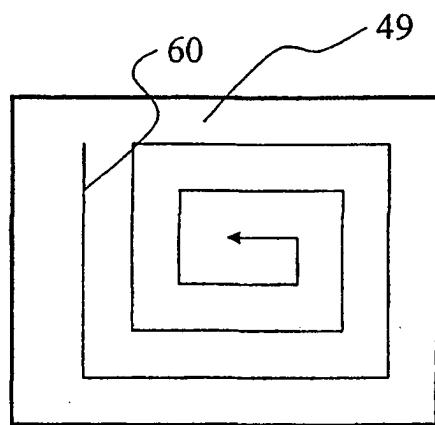
Figur 4



Figur 5



Figur 6a



Figur 6b