



[12] 实用新型专利说明书

专利号 ZL 200520017002.8

[45] 授权公告日 2007年9月12日

[11] 授权公告号 CN 200946152Y

[22] 申请日 2005.4.19

[21] 申请号 200520017002.8

[30] 优先权

[32] 2004.4.19 [33] US [31] 10/828,357

[73] 专利权人 安捷伦科技公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 设计人 比尔·J·佩克

埃里克·M·勒普鲁

戴维·R·阿达斯金 陈 广

威廉·G·切斯克

唐纳德·J·施伦普

斯坦利·P·伍兹

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 王允方

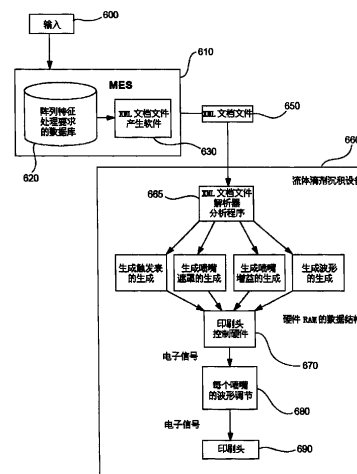
权利要求书 3 页 说明书 46 页 附图 6 页

[54] 实用新型名称

滴剂沉积装置及化学阵列

[57] 摘要

本实用新型提供了一种用于产生一生物聚合物阵列的滴剂沉积装置，所述生物聚合物阵列包含具有不同尺寸的生物聚合物特征，其特征是所述装置包含：至少一个沉积头，其具有与至少一个小孔相关的至少一个储蓄器以用于在一阵列基板上的复数个位置处分配包含用于产生生物聚合物的试剂的液滴；和一小孔喷射器，其与所述小孔相关联并可由一处理器所控制，所述处理器向所述喷射器提供一信号以改变由位于所述基板的所述表面处的所述小孔而沉积的一流量。在某些实施例中，根据本方法制造而成的阵列的至少两个特征具有不同尺寸。实施例也包括具有不同尺寸的特征的化学阵列。本实用新型提供的包括流体沉积装置的实施例，其能够制造具有不同尺寸的特征的化学阵列。



1. 一种用于产生一生物聚合物阵列的滴剂沉积装置，所述生物聚合物阵列包含具有不同尺寸的生物聚合物特征，其特征是所述装置包含：
至少一个沉积头，其具有与至少一个小孔相关的至少一个储蓄器以用于在一阵列基板上的复数个位置处分配包含用于产生生物聚合物的试剂的液滴；和
一小孔喷射器，其与所述小孔相关联并可由一处理器所控制，所述处理器向所述喷射器提供一信号以改变由位于所述基板的所述表面处的所述小孔而沉积的一流体量。
2. 根据权利要求1所述的滴剂沉积装置，其特征是所述生物聚合物包含核酸。
3. 根据权利要求1所述的滴剂沉积装置，其特征是所述流体包含一生物聚合物前体或一活化剂流体。
4. 根据权利要求1所述的滴剂沉积装置，其特征是所述处理器连接到所述小孔喷射器以调制一向一小孔喷射器提供的应用波形以控制由所述小孔喷射器所分配的所述流体量。
5. 根据权利要求3所述的滴剂沉积装置，其特征是所述装置包含一用于调制一施加到所述装置的一喷射器的电压的机构。
6. 根据权利要求1所述的滴剂沉积装置，其特征是所述装置为一脉动式喷射器沉积装置。
7. 根据权利要求1所述的装置，其特征是所述装置进一步包含一其上可安装有所述基板的基板固持器。
8. 根据权利要求1所述的装置，其特征是所述装置包含复数个沉积头。
9. 根据权利要求1所述的装置，其特征是所述喷射器包含一压电元件或一作为一加热元件而操作的电阻，所述喷射器与一电能源相连。
10. 根据权利要求1所述的装置，其特征是所述小孔直径从约1 μm 变化到

约 1 mm。

11. 根据权利要求 1 所述的装置,其特征是所述小孔喷射器连接到所述处理器以在一阵列制造过程之前或期间设定流体沉积的参数。
12. 根据权利要求 1 所述的装置,其特征是所述储蓄器腔室包含一流体。
13. 根据权利要求 11 所述的装置,其特征是所述储蓄器腔室从一多井盘而负载。
14. 根据权利要求 1 所述的装置,其特征是所述装置包含一 XYZ 平移构件以相对于一阵列表面定位所述沉积头。
15. 根据权利要求 1 所述的装置,其特征是所述处理器连接到一制作执行系统的一存储器,且与所述制作执行系统的所述存储器通信。
16. 根据权利要求 14 所述的装置,其特征是所述存储器包括一阵列布局,所述阵列布局被作为一数据文件而存储于所述存储器中。
17. 根据权利要求 1 所述的装置,其特征是进一步包含一用于产生阵列设计参数的一输出的构件。
18. 根据权利要求 1 所述的装置,其特征是所述装置包含与复数个喷射器相关联的复数个小孔,并且所述处理器与所述小孔喷射器相连以为每个喷射器选择性地设定起动信号。
19. 根据权利要求 18 所述的装置,其特征是所述复数个喷射器耦合到所述处理器且由所述处理器独立控制。
20. 根据权利要求 1 所述的装置,其特征是所述装置进一步包含一用于一起一致移动复数个沉积头的头止动器。
21. 根据权利要求 1 所述的装置,其特征是所述装置包括一用于通过一通信模块而与一远程站通信的通信信道,且所述处理器可以访问所述通信信道。
22. 根据权利要求 21 所述的装置,其特征是所述通信信道包含一网络。
23. 一种化学阵列,其特征是包含使用权利要求 1 所述的装置制造而成的复

数个具有不同尺寸的生物聚合物。

滴剂沉积装置及化学阵列

技术领域

本发明涉及一种化学阵列。

背景技术

诸如生物聚合物阵列（如聚核苷酸阵列，诸如 DNA 或 RNA 阵列）的化学阵列为粘合剂（配位体）的阵列且为已知，且用作（例如）诊断或筛选工具，其包括（但不限于）基因表达分析、药物筛选、核酸定序、突变分析等。这些粘合剂或配位体阵列包括以阵列或图案形式被定位于一固体支撑表面上的复数种结合粘合剂。

当这些阵列的配位体为聚合型时（例如，如核酸和多肽阵列中的情况），存在两种制造这些阵列的主要方法，意即经由其中聚合配位体以逐步的方式在基板表面上生长的就地合成，以及经由完整配位体（例如预合成的核酸/多肽、cDNA 片断等）沉积在阵列表面上。

在许多情况下，可能需要阵列具有不同尺寸的特征。特别关心的是以高生产量的方式制造这些阵列的能力。

因此，持续存在对能够制造具有不同尺寸（意即可（例如）以高生产量的方式控制每一阵列特征的尺寸）的特征的生物聚合阵列的方法和装置的发展的关心。特别关心的是为这些能够以每一探针为基础来控制每一特征的方法和装置。

发明内容

本发明提供了一种滴剂沉积装置及化学阵列。

根据本发明的一个实施例，其揭示了一种用于产生一生物聚合物阵列的滴剂沉积装置，所述生物聚合物阵列包含具有不同尺寸的生物聚合物特征，其特征是所述装置包含：至少一个沉积头，其具有与至少一个小孔相关的至少一个储蓄器以用于在一阵列基板上的复数个位置处分配包含用于产生生

物聚合物的试剂的液滴；和一小孔喷射器，其与所述小孔相关联并可由一处理器所控制，所述处理器向所述喷射器提供一信号以改变由位于所述基板的所述表面处的所述小孔而沉积的一流体量。

根据本发明的另一个实施例，其揭示了一种化学阵列，其特征是包含使用如上所述的装置制造而成的复数个具有不同尺寸的生物聚合物。

本发明提供了能精确控制从流体沉积装置的每个小孔分配的流体量的滴剂沉积装置及方法，从而提供了能够制造具有不同尺寸的化学阵列的装置和方法。本发明为所属领域做出了重大贡献。

附图说明

图 1 展示了可用于实践本发明的波形的示范性实施例。

图 2 展示了本发明的示范性实施例的方框图。

图 3 展示了可用于实践本发明的设备的示范性实施例。

图 4 展示了可用于读取根据本方法所产生的阵列的阵列读取器的示范性实施例。

图 5 展示了可根据本方法产生的阵列组合的示范性实施例。

图 6 展示了图 8 展示有不同尺寸的点或特征的一部分的放大图。

图 7-8 展示了根据本发明具有不同尺寸的特征的阵列图案的示范性实施例。

具体实施方式

定义

“生物聚合物”为具有一种或一种以上类型的重复单元的聚合物。生物聚合物通常见于生物系统中且包括（但不限于）多糖（诸如碳水化合物）及肽（此术语用以包括多肽及附着到多糖或不附着到多糖的蛋白质）及聚核苷酸等，诸如那些包含或含有氨基酸类似物或非氨基酸基团或核苷酸类似物或非核苷酸基团的化合物。此包括：聚核苷酸，其中常规主链已置换为一非天然发生或合成的主链；和核酸（或合成或天然发生的类似物），其中一或一

个以上的常规碱基已由能够参加 Watson-Crick 型氢键合相互作用或 Wobble 相互作用的基团(天然或合成)所置换。聚核苷酸包括单股链或多股链构型,其中一或一个以上的股链可能与另一股链对准或不对准。“核苷酸”是指核酸的子单元且具有磷酸基、5个碳原子的糖及含氮碱基以及这些子单元的官能类似物(不论合成或天然发生),呈聚合物形式(聚核苷酸)的这些子单元可以类似于两个天然发生的聚核苷酸的序列特定方式与天然发生的聚核苷酸杂混。例如,如 US 5,948,902 及其所引用的参考(不管其出处)所描述(所有案以引用的方式并入本文中)，“生物聚合物”包括 DNA(包括 cDNA)、RNA、寡核苷酸及 PNA 及其它聚核苷酸。“寡核苷酸”通常是指长度为约 10 至 100 个核苷酸的核苷酸多聚体,而“聚核苷酸”则包括具有任何数目的核苷酸的核苷酸多聚体。

“生物单体”是指单一单元,其可与相同或其它生物单体连接以形成生物聚合物(例如,单氨基酸或具有两个连接基团的核苷酸,上述单氨基酸或核苷酸中的一者或两者可具有可移除的保护基团)。生物单体流体或生物聚物流体是指分别含有生物单体或生物聚合物的液体(通常呈溶液形式)。

化学“阵列”(除非出现相反目的)包括可寻址区域的任意一维、二维或三维排列,所述可寻址区域带有与那个区域相关的特定化学半族(例如,诸如聚核苷酸序列的生物聚合物)。在其中基板为多孔型的情况下,每一区域可延伸入第三维,而在其中基板为无孔型的情况下,则无任何实质的第三维测量(厚度)。阵列是可寻址的,因为其具有不同半族的多个区域(例如,不同聚核苷酸序列)以使得在所述阵列上的特定预定位置处(“寻址”)的区域(所述阵列的“特征”或“点”)将检测特定目标或目标类(尽管一个特征可附带检测那个特征的非目标)。任何给定基板都可携带被置于所述基板前表面上的一个、两个、四个或更多阵列。视使用而定,任一阵列或所有阵列都可彼此相同或不同,并且每一个阵列可含有多个点或特征。

在小于 20 cm^2 或甚至小于 10 cm^2 (例如小于约 5 cm^2 ,包括小于约 1 cm^2 、

小于约 1 mm^2 (例如 $100 \mu^2$ 或更小)) 的面积中, 一个阵列可含有一或一个以上特征, 包括两个以上、十个以上、一百个以上、一千个以上、一万个以上或甚至十万个以上的特征。在某些实施例中, 一阵列可覆盖约 230 cm^2 大或更大 (例如约 930 cm^2 大或更大) 的面积。交替使用的“特征”或“点”意指聚合物, 意即粘合剂, 其存在作为阵列基板表面上的多个聚合物复制物的组合物。所述多个复制物可呈任何形状, 包括圆形或非圆形。

例如, 特征可具有在约 $10 \mu\text{m}$ 至约 1.0 cm 范围内的宽度 (意即, 圆点的直径)。在其它实施例中, 每一特征可具有在约 $1.0 \mu\text{m}$ 至约 1.0 mm 范围内的宽度, 通常约 $5.0 \mu\text{m}$ 至约 $500 \mu\text{m}$, 且更通常约 $10 \mu\text{m}$ 至约 $200 \mu\text{m}$ 范围内的宽度。非圆形特征可具有的面积范围等同于具有前述宽度 (直径) 范围的圆形特征的面积范围。至少一些或所有特征具有不同组合物 (例如, 当排除每一特征组合物的任何重复时, 剩余特征可占特征总数的至少 5%、10%、20%、50%、95%、99% 或 100%)。将通常 (但非基本上) 存在特征间区域, 其并不携带任何核酸 (或包含所述特征的类型其它生物聚合物或化学半族)。但是, 应了解, 特征间区域 (当存在时) 可具有不同尺寸和构型。

每一阵列可覆盖小于 200 cm^2 或甚至小于 50 cm^2 、 5 cm^2 、 1 cm^2 、 0.5 cm^2 或 0.1 cm^2 的面积。在某些实施例中, 携带有一或一个以上阵列的基板可通常成形为一矩形固体 (尽管其它形状也可行), 其具有: 大于 4 mm 且小于 150 mm 的长度, 通常为大于 4 mm 且小于 80 mm , 更通常为小于 20 mm ; 大于 4 mm 且少于 150 mm 的宽度, 通常为小于 80 mm 且更通常为小于 20 mm ; 和大于 0.01 mm 且小于 5.0 mm 的厚度, 通常为大于 0.1 mm 且小于 2 mm 且更通常为大于 0.2 且小于 1.5 mm , 诸如大于约 0.8 mm 且小于约 1.2 mm 。由于具有通过检测荧光而被读取的阵列, 基板可为经激发光照明即可发出低荧光的材料。此外, 在此情况下, 如果聚焦激光光束经过一区域速度太慢, 那么所述基板可相对透明以减少入射照明激光的吸收及随后的加热。例如,

如可跨过此照明光的完整光谱所测量, 或者在 532 nm 或 633 nm 下, 所述基板可透射至少 20% 或 50% (或甚至至少 70%、90% 或 95%) 的入射于前面的照明光。在某些实施例中, 所述基板可包括一镜面。

在阵列的情况下, “目标” 将指待由探针 (“目标探针”) 检测的流动相中的半族 (通常为流体), 所述探针结合到基板的不同区域处。然而, “目标” 或 “目标探针” 中的一者将由另一者评估 (因此, 任一者都可为一种未知的聚核苷酸混合物, 其有待通过与另一者结合而评估)。

“阵列布局” 或 “阵列特性” 是指阵列的一或一个以上的物理、化学或生物特性, 诸如特征定位、一或一个以上的特征维度 (诸如特征尺寸、密度等)、对指定位置处的半族的同一性或官能 (例如化学的或生物的) 的某一指示、应怎样处理阵列 (例如, 阵列暴露于样品所处的条件或阵列读取说明书或样品暴露后的控制) 等。

如本文所用的术语 “杂混” 是指互补或部分互补分子之间的结合, 例如如在双股链 DNA 的有意义链和反意义链之间。所述结合通常为非共价结合, 且足够明确以使得所述结合可用于区分高度互补分子和其它轻度互补分子。高度互补分子的实例包括互补性寡核苷酸、DNA、RNA 等, 其包含以准确补充探针的核苷酸序列排列而成的核苷酸区域; 轻度互补性寡核苷酸的实例包含具有核苷酸序列的寡核苷酸, 其中所述核苷酸序列所包含的一或一个以上核苷酸并不呈准确补充探针寡核苷酸的序列。关于聚核苷酸, “杂混” 和 “结合” 可交替使用。

“阵列组合” 可为一或一个以上的阵列仅加上一个其上沉积有一或一个以上阵列的基板, 尽管所述组合可呈包括其它元件 (诸如具有腔室的外壳) 的封装形式。特定而言, 一阵列组合至少包括其上具有至少一个阵列的基板。

当一物件表示为 “远离” 另一物件时, 此是指所述两个物件至少在不同的建筑物中, 且可至少为 1 英里、10 英里或至少一百英里远。“通信” 信息是指经合适的通信信道 (例如, 私有网络或公共网络) 将表示那信息的数据

传输为电信号。“转递”一个物件是指用以从一个位置到下一位置获取那个物件的任何方法（不论是通过物理传送那个物件还是其它方法（若可能））且其包括（至少在数据的情况下）物理传送携带数据或传达数据的媒体。

“腔室”是指封闭的体积（尽管可通过一或一个以上的口进入腔室）。

也应了解，在整个本申请案中，诸如“前”、“后”、“顶”、“上”和“下”的词仅在相对意义上使用。

本文所使用的“流体”是指液体。

“可能”是指视情况。任何所提到的方法都可以如所叙述的事件的有序序列或任何其它逻辑可行序列进行。“视情况的”或“视情况地”意指随后所描述的情况可能发生或可能不发生，以使得描述内容包括其中所述情况发生的例子和所述情况不发生的例子。

“液滴沉积装置”及类似术语广义上是指可在形成阵列时分配滴剂的任一装置，且其包括（但不限于）脉动式喷射器装置。“脉动式喷射器”通过将压力的脉冲（诸如通过压电或热电元件）输送至邻近出口或孔的液体以使得滴剂将自其分配来操作。

根据基板表面上的区域为“连续的”是指未受那个区域内任何间隙的干扰的区域。然后阵列的明显特征可在所述连续区域上形成。

“探针密度”为关于一个特征内每单位面积的连接分子或探针分子的数目的速记方式。此术语接着可与“特征探针密度”交替使用且与其具有相同意义。因此，在确定探针密度时并不考虑任何基本上缺乏探针的特征间区域。区域中的“探针密度”不同于且独立于特征密度（其为每单元面积的特征数目）。

相对于至少两个特征的尺寸的不同特征尺寸是指参考特征的尺寸，其相差多于约1%或更多，例如多于约5%，例如多于10%、15%、20%或50%或更多。“特征尺寸”意指特征的特征性长度规。例如，特征性长度规可为宽度（圆形特征的直径）等。

可在本文中交替使用术语“目标”、“目标分子”、“目标生物分子”和“分析物”，且其是指样品中或疑似存在于样品中的已知或未知分子。一目标为将结合（例如杂混）到基板表面上的探针的目标（如果目标分子和分子探针互补，例如如果它们含有互补性区域，意即如果它们为特定结合对的成员）。

如本文中所使用的术语“探针”是指粘着到基板的具有已知同一性的分子。

“探针复制物”是指给定探针的准确复制物。

本文中所交替使用的术语“杂混溶液”或“杂混试剂”是指适用于杂混反应的溶液。

结合到表面的“连接层”的厚度可（例如）小于 200 埃或甚至小于 10 埃（或小于 8、6 或 4 埃的厚度）。所述层可具有 10^4 到 10^6 单元/ μ^2 的聚核苷酸、蛋白质、核苷或氨基酸最小结合亲和力。层厚度可使用 UV 或 X-射线椭圆对称法评估。

如本文中所使用的术语“严格检定条件”是指以下条件：适合产生具有足够互补性以提供检定中所需特性水平的核酸结合对（例如，表面结合和溶液相核酸），而不太适合形成具有不足互补性的结合成员之间的结合对以提供所需的特性。严格检定条件为混杂和洗涤条件二者的合计或组合（总体）。

在核酸杂混（例如，如在阵列中，南或北杂混）的情形中的“严格杂混”和“严格杂混洗涤条件”是依序列而定，且在不同实验参数下不同。在本发明的范畴内可用于识别核酸的严格杂混条件可包括：例如，在 42°C 下，在包含 50% 甲酰胺、5×SSC 和 1% SDS 的缓冲液中进行杂混；或在 65°C 下，在包含 5×SSC 和 1% SDS 的缓冲液中进行杂混；二者都伴有在 65°C 下，用 0.2×SSC 和 0.1% SDS 进行洗涤。示范性严格杂混条件还可包括：在 37°C 下，在 40% 甲酰胺、1 M NaCl 和 1% SDS 的缓冲液中进行杂混，且在 45°C 下，在 1×SSC 中进行洗涤。或者，可采用在 65°C 下，在 0.5 M NaHPO_4 、7% 十二烷基硫酸钠 (SDS)、1 mM EDTA 中杂混到过滤器结合的 DNA，且在 68°C

下, 在 $0.1\times\text{SSC}/0.1\%$ SDS 中进行洗涤。然而, 额外的严格杂混条件包括在 60°C 或更高温度下及 $3\times\text{SSC}$ (450 mM 氯化钠/ 45 mM 柠檬酸钠) 中进行杂混或在 42°C 下, 在含有 30% 甲酰胺、 1 M NaCl、 0.5% 肌氨酸钠、 50 mM MES、pH 值为 6.5 中进行培育。所属领域的技术人员将不难认识到, 可以利用替代的但可比较的杂混和洗涤条件以提供具有类似严格性的条件。

在某一实施例中, 洗涤条件的严格性陈述确定核酸是否特定杂混成表面结合核酸的条件。用于识别核酸的洗涤条件可包括(例如): 在 pH 值 7 下和至少约 50°C 或约 55°C 到约 60°C 的温度下的约 0.02 摩尔的盐浓度; 或, 在 72°C 下历时约 15 分钟的约 0.15 M NaCl 的盐浓度; 或, 在至少约 50°C 或约 55°C 到约 60°C 的温度下历时约 15 到约 20 分钟的约 $0.2\times\text{SSC}$ 的盐浓度; 或在室温下, 用具有含 0.1% SDS 的约 $2\times\text{SSC}$ 的盐浓度的溶液将杂混复合物洗涤两次, 历时 15 分钟, 且接着在 68°C 下, 用含有 0.1% SDS 的 $0.1\times\text{SSC}$ 洗涤两次, 历时 15 分钟; 或同等条件。用于洗涤的严格条件也可为(如)在 42°C 下的 $0.2\times\text{SSC}/0.1\%$ SDS。

严格检定条件的特定实例为在 65°C 下, 在具有 1.5 M 的总一价阳离子浓度的基于盐的杂混缓冲液中的旋转杂混(例如, 如在 2000 年 9 月 5 日申请的美国专利申请案第 $09/655,482$ 号中所描述, 其揭示内容以引用的方式并入本文中), 接着为在室温下, 用 $0.5\times\text{SSC}$ 和 $0.1\times\text{SSC}$ 进行洗涤。

严格检定条件为至少如上文代表条件般严格的杂混条件, 其中一给定组的条件被认为与上文特定条件相比较, 至少如在以所述给定组的条件产生缺乏用以提供所需特定性的足够互补性的大体上没有额外结合复合物的情况下那般严格, 借此“大体上不多于”意思是小于约 5 倍, 通常小于约 3 倍。其它严格杂混条件在所属领域中已知并且如果适当也可加以采用。

如本文所使用的术语“配位体”是指能够共价或另外化学地结合相关化合物的半族。配位体可自然出现或人造受体。配位体的实例包括(但不限于)用于细胞膜受体、毒素和毒液、病毒抗原决定部位、激素、鸦片剂、类固醇、

肽、酶底物、余因子、药物、外源凝集素、糖、寡核苷酸、核酸、寡聚糖和蛋白质的促效剂和拮抗剂。

如本文所使用的术语“受体”为对配位体具有亲合性的半族。受体可自然出现或为人造受体。其可在其未改变的状态下被采用或与其它物质集合。可直接或经由特定结合物质来共价或非共价地将受体附着到结合员。受体的实例包括（但不限于）抗体、细胞膜受体、单克隆抗体和与特异性抗原决定子反应的抗血清、病毒、细胞、药物、聚核苷酸、核酸、肽、余因子、外源凝集素、糖、多糖、细胞膜和细胞器。在所属领域中受体有时指抗配位体。如本文所使用术语受体，在意思上并无差别。当已通过分子认可组合两个分子以形成复合物时，形成“配位体受体对”。

如本文所使用的术语“样品”通常指的是（尽管不必要）呈流体形式的含有或疑似含有一种或一种以上相关组份（目标）的材料或材料的混合物。

“基于计算机的系统”指的是用于分析本发明的信息的硬件构件、软件构件和数据存储构件。如与本发明相关的基于计算机的系统的的核心硬件包括中央处理单元（CPU）、输入构件、输出构件和数据存储构件。所属领域的技术人员可不难了解，任何一个目前可用的基于计算机的系统皆适用于本发明中。数据存储构件可包括任何包含如上文所描述的当前信息的记录的产品或可访问此产品的存储器访问构件。

在计算机可读取媒体上“记录”数据、编程或其它信息指的是使用如在所属领域中已知的任何此等方法存储信息的过程。基于用于访问存储信息的构件，可选择任何方便的数据存储结构。多种数据处理器程序和格式皆可用于存储（如）文字处理文本文件、数据库格式等。

“处理器”参考将执行其所需功能的任何硬件和/或软件组合。例如，本文中任何处理器可为可编程数字微处理器，诸如以电子控制器、主机、服务器或个人计算机（台式计算机或便携式计算机）形式可用的可编程数字微处理器。当处理器为可编程的处理器时，可将适当编程从遥远位置传达到处

理器，或先前保存在计算机程序产品（诸如，可读取存储媒体的便携式计算机或固定计算机，不管是基于磁、光或固态装置）中。例如，磁媒体或光盘可执行编程，且可被在其对应台处与每个处理器通信的适当读取器读取。

“起动信号”指的是向喷射器提供的用以起动喷射器的电或其它类似能量。

“波形”指的是可通过绘制电压对时间的值来图表说明的起动信号的形状。

本发明提供了用于制造化学阵列的方法和装置。本方法的实施例包括：确定化学阵列布局，其中这个布局中的每一特征都具有以其组合物为基础而选择的尺寸；和根据此化学阵列布局制造化学阵列。在某些实施例中，根据本方法制造而成的阵列的至少两个特征具有不同尺寸。实施例也包括具有不同尺寸的特征的化学阵列（例如根据本方法制造而成）。本发明又提供了包括流体沉积装置的实施例，其能够制造具有不同尺寸的特征的化学阵列，（例如）以用于实践本方法。在某些实施例中也可提供存在于计算机可读取媒体上以用于实践本方法的算法。本发明的实施例也可包括用于实践本方法的系统和成套工具。

在描述本发明之前，应了解，本发明并不限于所描述的特定实施例，同样当然可改变。还应了解，本文所使用的术语仅为描述特定实施例的目的，且无意具有限制性，因为本发明的范畴将仅受上述权利要求书的限制。

当提供值的范围时，应了解，除非本文清楚地另外规定，否则在所述范围的上限与下限之间和在所述已陈述的范围内的任何其它陈述或介入值都涵盖于本发明。可独立地被包含在较小范围中的这些较小范围的上限与下限也涵盖于本发明，其从属于所陈述的范围中被特定性排除的限度。当所陈述的范围包括所述限度的一者或两者时，排除那些所包括的限度的一者或两者也被包括于本发明。

除非另外定义，否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所

属领域的一般技术人员所通常了解的同意思。尽管也可将类似或等同于本文中所描述的那些方法和材料的任何方法和材料用于实践或测试本发明，但是现在将描述优选方法和材料。以引用的方式并入本文所提及的所有公告以揭示并描述所述方法和/或材料，其中关于方法和/或材料而引用了所述公告。

必须注意，如本文和在上述权利要求书中所使用，单数形式“一”、和“所述”包括复数个指示物，除非本文清楚地另外规定。

在本申请案的申请日之前，仅为其揭示内容而单独提供本文所论述的公告。本文无任何事物可解释为许可：本发明无权因先前发明而先于此公告。另外，所提供的公告的日期可与可能需要独立确定的实际公告的日期不同。

如当阅读此揭示内容时所属领域的技术人员将了解，本文所描述并说明的每个个别实施例各自都具有不连续的组份和特征，其可在不脱离本发明的范畴或精神的情况下不难从任一其它若干实施例的特征相分离或与其结合。

没有必要按比例绘制本文所展示的图，其中为清楚起见扩大了一些组份和特征。

产生化学阵列的方法

如上文所注解，本发明的实施例可包括用于制造诸如生物聚合阵列的化学阵列的方法。具体言之，本发明提供了用于制造能精确控制化学阵列的每个特征的尺寸的方法。因此，可根据具有一个或一个以上特征（包括具有不同大小的所有特征）的本发明制造化学阵列。在某些实施例中，不同尺寸的特征可彼此邻近（如，在阵列的同一列或行中），以使得其间不存在介入特征。在某些实施例中，用于制造阵列的不同尺寸的特征（如，邻近特征）的流体可从滴剂沉积设备的同一小孔中分配。例如，在不中断制造过程的前提下，在制造过程期间，例如，通过调制向与所述小孔相关的小孔喷射器所提供的起动信号可改变从滴剂沉积装置的小孔分配的流体量，以从所述小孔分配不同体积的流体，借此从同一小孔制造具有不同尺寸的特征。

如上文所注解，且将在下文更详细地描述，就广泛意义来说，本发明的

化学阵列为聚合或生物聚合配位体或分子（即，粘合剂或探针）的阵列，其中所述聚合粘合剂可为下列物中的任何一种：肽、蛋白质、核酸、多糖、此等生物聚合粘合剂的合成模拟物等等。在许多相关实施例中，所述阵列为核酸阵列，包括寡核苷酸、聚核苷酸、cDNA、mRNA、其合成模拟物等。如下文将更详细描述，可在阵列检定（如，杂混检定）中采用本发明的化学阵列，其中所述阵列与含有或疑似含有一或一个以上相关目标的样品相接触。一旦接触，并且如果需要进一步处理，那么可检测存在于阵列上的任何探针/目标结合复合物以提供关于在样品中存在一个或一个以上目标的信息。

一般而言，本方法采用流体沉积装置，其包括具有与至少一个小孔（也称作喷嘴）相关的至少一个储蓄器的沉积头（打印头），其中通过所述小孔喷射流体。沉积头的小孔包括喷射器，当其被起动机时，引起流体（如，探针前体（如，亚磷酰胺）、活化剂流体（如，四唑活化剂）等）从所述小孔排出到阵列基板上。

本方法的实施例包括（例如）在自沉积头的流体的每次喷射之前，通过调制向每个个别喷射器所提供的应用起动机信号来控制从沉积头的一个或一个以上的小孔所分配的流体量（即，小液滴尺寸），其中向喷射器所提供的起动机信号与从个别小孔喷射的流体量直接相关，并且因而与每个特征的尺寸直接相关。本发明的实施例包括调制向每个喷射器所提供的应用波形，以控制从一个或一个以上的小孔分配的流体量。

应了解，本文中可广泛使用术语“调制”。例如，可关于振幅、脉冲长度、频率等来调制（例如）应用起动机信号。

本发明的实施例包括调制施加到每个喷射器的电压，因而能够调节从每一阵列特征的沉积头所输送的流体体积，即，提供动态流体体积调节。在许多实施例中，在本发明的实践中所采用的沉积头包括复数个储蓄器和对应小孔，其中每个孔具有个别喷射器。因此，本发明的实施例包括（例如）在自对应小孔每次喷射流体之前，（例如）通过调制施加到每个喷射器的起动机

号来控制从沉积头的每个小孔所分配的流体量。

本发明的实施例至少关于所制备的阵列的每个特征大小而使化学阵列能够制备或“定制”。此定制可通过确定其中化学阵列布局中的每个特征都具有基于其组合物而选择的尺寸的化学阵列布局并根据生物聚合阵列布局制造化学阵列来完成。如下文将更详细地描述，其中可完成此的一种方式是通过向所采用的用以根据阵列布局制造阵列的液滴沉积装置的不同喷射器提供各种起动信号。换句话说，精确控制向沉积头的每个喷射器所提供的特定起动信号能够定制阵列的每个特征的尺寸。当向喷射器所提供的起动信号直接与从和所述特定小孔相关的小孔喷射的流体量有关时，能够使用不同信号而被起动以从其喷射不同的流体量的喷射器提供对所提供的阵列的特征尺寸的精确控制，并且因而能够制造具有各种尺寸的特征的阵列。实施例包括向所采用的用以根据阵列布局制造阵列的液滴沉积装置的不同喷射器提供具有多种波形的信号，从而完成上述制造过程。

出于许多原因，我们希望改变阵列的特征尺寸。举例而言，这样做有利于将所述阵列定制且/或最优化成特殊的样品，使用其来设计将使用的阵列。举例而言，用于设计将使用的阵列的样品中的至少一个目标的丰度水平可能未知，并且因此可采用本发明来设计（例如优化）例如在迭代过程中那个特殊样品的阵列特征。类似地，可采用具有各种特征尺寸的阵列以相对于样品中至少一目标的至少可疑（即已知或预期的）丰度水平来制作阵列，该样品用于设计将使用之阵列。以此方式，可将目标与各个特征结合所获得的信号定制或制作成在样品中存在或可疑存在的量的目标。因此，在某些使用这些定制阵列的实施例中，可制造提供从所得结合复合物（特征/目标结合复合物）获得的信号的特征，所述信号与例如相对于噪声、检测限制等等的系统的限制适应或相称。

如上所述，由本方法来提供控制阵列的每一特征的尺寸的能力。即本方法在例如探针、基座（其与每一打印带栏（swath column）或每一整体基板

或整体基板层基座相对)的每一表面结合配位体的每一个特征(例如,为每一个合成基底)提供定制化学特性或特征尺寸的能力。由于本方法在每一特征基座上提供不同尺寸的特征,可较快制造用于具有不同特征尺寸的阵列,此是因为由于阵列的每一、个别特征的特征尺寸可在每一打印带内控制,所以独立打印带栏无需产生不同的特征尺寸。“带栏”意指基板表面上的完全特征栏或横穿阵列基板的流体沉积装置头的完全通路,在所述阵列基板上流体(亚磷酸胺、活化剂流体及其类似物)从沉积头沉积。举例而言,带可涵盖从基板的第一侧到第二侧的通路。

因此,根据本发明制造的化学阵列可具有不同尺寸的多个特征(或者所有特征尺寸可相同),但是在任何情况下本方法能够控制例如在每个喷射器起动事件之前从沉积头的每个小孔分配的流体量。举例而言,实施例可包括多特征化学阵列的液滴沉积制造方法,所述多特征化学阵列具有在阵列基板的一个区域上形成的第一尺寸的第一特征及在基板的一个区域上形成的第二尺寸的至少一个第二特征,其中不同的特征尺寸至少部分地产生于对在不同尺寸特征的制造中所采用的喷射器的不同应用起动信号。不同尺寸的化学阵列的特征数目可视特定阵列而改变,且可在约2或更大的范围内,其例如可为至少约5、至少约10、至少约100或至少约1000或约2000或更大。在某些实施例中,不同尺寸的特征可直接彼此相邻以便第一尺寸的第一特征可直接紧靠(没有任何插入特征)第二尺寸的第二特征。

如上所述,本方法采用液滴沉积装置来在阵列基板表面上制造一或多个阵列,其中例示性液滴沉积装置包括(但不限于)脉动式喷射沉积装置及其类似物。一般而言,本发明中所采用的设备的实施例包括其上可安装基板的可选基板固定器及沉积探针或探针前体液滴的滴剂沉积系统。前体可控制滴剂沉积系统以便接触来自例如不同探针或探针前体的滴剂沉积系统的具有基板表面上不同位置的流体,并按需要重复这一步骤以便形成所述阵列。处理器也可接收例如探针或探针前体的流体与其接合的基板上不同区域的位

置的指示并且控制滴剂沉积系统来形成具有不同尺寸的特征的阵列。处理器也可控制从沉积头的每个小孔进行分配的流体量以便例如通过基于所要制造的特征尺寸来向每个喷射器提供波形来控制阵列的每个特征的尺寸。

本发明的计算机程序产品可包括其上存储有计算机程序的计算机可读存储媒体，所述程序控制设备来执行本文所描述的方法。本文出于任何目的的任何计算机可读媒体可包括例如光或磁存储器（诸如固定或便携式碟片或其它装置）或固态存储器。

在对本发明的进一步描述中，首先描述可在本方法的实践中采用的例示性设备来提供本方法的基础。

液滴沉积设备

可在本发明的实施中采用任何合适的液滴沉积装置。一般而言，所述装置包括沉积头系统，其含有（例如两个）安装在同一沉积头止动器（例如，参看图3的头止动器208）上的一或多个沉积头。每一个所述沉积头可为通常用于喷墨型打印机中的类型，并且可例如在每两个平行的行中可具有约150个液滴分配孔、用于固定阵列制造的流体的约六个腔室，所述流体例如多核苷酸溶液及其类似物且与位于与相应小孔相对的腔室中的约300个喷射器流通。每个小孔与其相关的喷射器和部分腔室界定了一相应的脉动式喷射机，其具有小孔充当喷嘴。因此，在上述例示性实施例中存在约300个脉动式喷射机，尽管将了解给定头系统可（例如）按需要具有更多或更少（例如，至少约10个或至少约100个脉动式喷射机）的脉动式喷射机。以此方式，将单个电脉冲应用到喷射器使从相应小孔分配小液滴。

孔板中的每一个孔的尺寸可改变，其中小孔可具有在约1 μm 到约1 mm 范围中的出口直径，其例如从约5 μm 到约100 μm ，例如从约10 μm 到约60 μm 。

每一喷射器呈压电喷射器元件的形式（尽管也可使用作为加热元件而操作的电阻器），其电连接到电源上。根据本发明的实施例，向每个喷射器提

供的电能（例如在每次流体喷射之前）是可控制的，以便来输送合适的电脉冲来应需求起动喷射器且喷射特定量的流体。

在前述例示性配置的某些实施例中：每六个储蓄器的组中的约 20 个小孔（其中许多小孔可未经使用，例如被胶水或其类似物堵住）可分配相同的流体。每个喷射头的某些元件可由市场可购得的喷墨打印头装置的部件改装而成。

例如在美国专利第 6,323,043 及 6,461,812 号中描述了本发明的实施中可采用的例示性头系统及其它合适的分配头设计及液滴沉积设备，该案的揭示内容以引用的方式并入本文中。然而，可使用其它头系统配置。

如所了解的，可使用合适的技术将腔室充满流体，其例如任何合适的前装载或后装载技术。举例而言，在某些实施例中，可通过以大量流体接触小孔的出口端且随后通过连接真空源来降低来自小孔的上流压力，从而导致在上流方向上吸引流体穿过小孔而进入腔室来将腔室充满流体。可通过以不同流体接触每个小孔组（与输送腔室流体流通）而将所选不同流体（或含不同材料的流体）吸引到不同的腔室中。也可采用将流体装入腔室中的其它方法。

每个小孔的尺寸可改变，其中小孔具有在约 1 μm 到约 1 mm 范围中的出口直径（或出口对角线取决于装置的特定格式），例如，从约 5 μm 到约 100 μm ，例如，从约 10 μm 到约 60 μm 。给定腔室的流体容量也可改变，并且可在约 0.1 pL 到约 1 mL 或更多的范围内变化，例如，在约 1.0 pL 到约 1 mL 或更多的范围内变化。

如上所述，实施例包括通过控制向喷射器供应的电能的一或多个参数来控制从各个小孔喷射出的流体量。

应理解上述头配置仅为例示性的，且可使用各种其它分配头设计。

制造具有不同尺寸的特征的化学阵列

如上所述，本方法的实施例包括控制（例如用于每次来自每个小孔的每次流体喷射（起动事件））的从分配头的每个小孔喷射出的流体量，来控制

诸如核酸阵列、多肽阵列等等的化学阵列的各个特征的尺寸。因此，本发明的实施例包括调制液滴沉积装置的至少一个参数来选择性地控制从流体分配头的每个喷射器喷射出的流体量，其中可在制造过程前及/或在制造过程中设定所述参数，即所述参数可在阵列的制造过程中改变。可根据本发明来调制任何合适的参数或参数组合。在某些实施例中，此等参数中至少一个为所应用的起动信号，其向阵列制造中所采用的每个沉积头的每个喷射器提供。同样地，某些实施例包括选择性地调整用于沉积装置的每个喷射器的起动信号来分配来自相应特定尺寸的小孔的小液滴。因此，本方法的实施例包括每一次起动（发射）沉积头时提供经唯一调整的喷射器起动信号的步骤。如上所述，可调制每个喷射器的起动信号的波形来在每一次起动（发射）沉积头时提供经唯一调整的波形。

在实施本方法的过程中，液滴沉积装置装载有待在阵列基板表面上沉积的一定量的流体。“装载”意指至少将流体引入装置的一个腔室中。在某些实施例中，采用本装置来沉积包括生物聚合物或其前体、活化剂流体等等的流体。换言之，相关流体包括用于阵列制造的流体且包括（但不限于）生物聚合物或生物单体或其前体、活化剂、连接剂及其类似物。生物聚合物通常为生物分子（例如，在存活有机体或合成模拟剂/其类似物中发现的自然产生的分子），其中相关生物分子包括多肽、多聚糖、核酸及其类似物以及其衍生物，其中在许多实施例中尤其相关的为核酸，其包括低核苷酸及多核苷酸，例如 cDNA 或多肽，例如蛋白质或其碎片。如在此项技术中已知的，生物聚合物前体包括活性单体，其例如在逐步合理的制造协议中采用的活性氨基酸及核苷，其中生物聚合物配位体在基板表面上成长。视待流体中输送的分子性质而定，流体可为水性的或可不为水性的。举例而言，可在水性流体中输送生物聚合物分子，而活性单体需要在非水性流体中输送。

可使用上述任何便利方法将流体装载入给定输送腔室中。因此，可采用将墨水引入喷墨头的常规方法。在采用所述方法处，随着将流体样品装载入

脉动式喷射机分配头，我们需要在使用之前“准备”装置。一种准备装置的方法是向输送腔室中的流体施加足够的压力（或对小孔施加反向负压）以便将一定量的流体强制喷出孔外。

在某些实施例中可采用下文的将流体装载到输送腔室中的“前装载”方法，例如在需要最少浪费流体样品处（例如，流体昂贵或是稀有的 cDNA 样品处）。在流体样品装载的此方法中，小孔与足以使流体流经小孔且流入头之腔室中的条件下的流体接触，其中流体流动在某些实施例中可至少部分归因于毛细管力。为帮助流体流入小孔中，可对头之腔室施加呈吸力形式的后压力（即负压），其中所述后压力可至少为约 0.5，例如至少约 5、例如至少约 10 且甚至高达 100 英寸的 H₂O 或更大。一般而言，每个腔室受到相同的后压力。对于此前装载程序进一步的描述，请参看例如美国专利申请案第 09/302922 号，该案的揭示内容以引用的方式并入本文中。如上所述，也可采用将流体装载到输送腔室中的后装载方法。

装载头所需的流体量通常较小，例如在某些实施例中可不超过多于约 10 μl ，例如在某些实施例中可不超过多于约 5 μl ，且在某些实施例中可不超过多于约 2 μl 。在某些实施例中，可从标准多井盘（例如，96 井微量滴定盘、384 井微量滴定盘及其类似物）将流体快速且有效地装载到沉积头总成的腔室以及储蓄器中。

在例如通过上述前装载或后装载或任何其它合适的方法装载分配头后，采用头来将至少一种流体大量沉积到基板表面上。广义上，本方法可用于将一定量的流体沉积到任何结构上，且特定而言在任何基板表面上，其中在某些实施例中所述基板为平面结构。

为根据本方法将流体沉积到基板表面上，将负载的脉动式喷射头置于相对于所述基板表面成相对关系处（例如，通过 XYZ 平移构件），其中所述小孔处于与阵列表面上需要沉积流体的位置相对的位置处。所述小孔与所述基板表面之间的距离将不会如此之大以致于蛋白质流体的体积无法到达基板

表面且无法以可再生方式产生点。同样，所述小孔与基板表面之间的距离可从约 10 μm 变化到约 10 mm，例如从约 100 μm 变化到约 2 mm，例如从约 200 μm 变化到约 1 mm。

在将所述沉积头置于相对于基板表面的位置内之前、在此期间或在此之后，将一个与待从对应小孔中分配的流体量相当的合适的波形信号施加到脉动式喷射头的各个喷射器上以致动所述喷射器分配流体体积。例如，在许多实施例中，所述喷射器是一种利用压电晶体（例如，锆钛酸铅（“PZT”）材料等）的压电喷射器，当跨过所述压电晶体施加电场时，其改变形状和/或产生振动。因此，跨过压电喷射器而施加的电压致使其调制（例如尺寸增大），从而导致流体从小孔中喷出。下文中予以更详细描述的本方法的实施例的特征包括选择性地调制跨过沉积头的各个压电元件所施加的电压，其又控制从对应小孔中喷出的流体量，从而将特定体积的流体从小孔喷出。

本方法能够将极小体积的流体沉积到基板表面上，在某些实施例中，本方法可用于将微微升量（pico liter quantity）的流体沉积到基板上。“微微升量”是指至少约 0.1 pl 的流体体积，例如至少约 1 pl，例如至少约 10 pl，其中所述体积可高达约 250 pl 或更高，其中在某些实施例中，流体量可不超过约 100 nL，例如可不超过约 1 μl 。例如，在某些实施例中，从点火腔中被挤出或排出的流体的量或体积可自约 0.1 变化到 2000 pl，例如从约 0.5 变化到 500 pl，例如从约 1.0 变化到 250 pl。所述流体从点火腔中排出的速度可为至少约 1 m/s，例如至少约 10 m/s，且可高达约 20 m/s 或更高。

如上文所描述，一旦致动本发明的脉动式喷射头，流体便从小孔中被排出并行进到基板表面。一旦与基板表面相接触，则经沉积的流体在基板表面上通常形成点（特征）。如上文所提及，通过控制被应用到脉动式喷射头的各个喷射器的分配头的某些参数（诸如所施加的起动信号，例如波形），可控制并改变点尺寸（若需要）以使得可产生各种尺寸的点。例如，本方法可用于产生具有特征性长度规的特征，诸如宽度（即，圆形特征的直径）从约

10 μm 变化到约 0.1 cm 的特征。在其中需要十分小的特征的那些实施例中，可产生具有特征性长度规的小的特征，诸如宽度从约 1.0 μm 变化到约 1.0 mm 的特征，例如从约 5.0 μm 变化到约 500 μm ，例如从约 10 μm 变化到 200 μm 。在某些实施例，所述特征可具有一特征性长度规，诸如宽度从约 30 变化到 100 μm 的特征。

如上文所注解，将电脉冲施加到诸如压电喷射器等的喷射器会致使从对应小孔分配出流体液滴，其中所述液滴的尺寸至少部分依赖于施加到喷射器的特定电脉冲。根据本发明的实施例，施加到沉积头的各个喷射器（其可为单一喷射器或复数个喷射器）的起动信号可经调制以被设定成特定起动信号或被调节成特殊起动信号设定，其中分配头的不同喷射器使用不同信号，但其中各个喷射器都能够选择性地被设定成个别起动信号，所述设定独立于为任何其它喷射器所设定的信号。所使用的信号可在一或多个方面有所不同，诸如波形等。可在制造阵列之前的某一时间为各个喷射器设定或调节所述起动信号，例如波形，或可在所述头的每次点火之前，即在脉动式喷射机的每次起动事件之前，设定或调节所述起动信号。换句话说，实施例包括不断改变向沉积头的一或多个喷射器所提供的（例如）关于波形的一或多个起动信号，其中此可在阵列制造程序期间执行一或多次。因此，从相同沉积头的不同脉动式喷射器所排出的流体量可相同或不同，其中此至少部分依赖于向所述喷射器所提供的起动信号，例如独特波形。

确切的起动信号参数可取决于特殊沉积头、喷射器等而有所不同。对于压电喷射器而言，在某些实施例中，电压可从约 10 伏变化到约 150 伏。

可利用的每个条带的不同波形的数目可从约 2 变化到约几千或更多，例如从约 2 变化到约几十万或更多。在许多实施例中，所述波形类似于如图 1 所示的诸如顶帽式轮廓波形的阶跃波形。

例如，流体可如上所述地被负载，且在流体被负载之前、在此期间或在此之后（但在任何情形下，均先于脉动式喷射器的起动事件），可确定并设

定用于制造过程中的沉积头的各个喷射器(某些喷射器可能不用而是可被掩盖)的波形和/或其它信号参数(但无论如何为一可影响从个别小孔分配的体积的参数),其中向任何给定喷射器所提供的波形和/或其它信号参数对于所有起动事件而言可保持相同或对于阵列制造过程中的两个或两个以上的起动事件而言可有所变化。

因此,在先于起动脉动式喷射器的各个喷射器之前的某一时间,确定适用于需要从所用沉积头的各个脉动式喷射器喷出的所要特殊液滴尺寸(特征尺寸)的波形和/或其它信号参数。可通过利用特征尺寸和/或液滴尺寸及对应波形(和/或一或多个其它信号参数)的数据库来确定适当波形和/或一或多个其它信号参数。例如,在制造生物聚合阵列过程中所利用的滴剂沉积设备可包括(可操作地耦合到)波形产生器(诸如波形电路),其可为复数个不同的流体体积存储复数个波形信号,并根据需要将所述波形信号输出到个别喷射器。

实施例包括使用阵列布局。“阵列布局”是指阵列的一或一个以上物理、化学或生物特性,诸如特征定位、一或一个以上的特征维度(诸如特征尺寸、密度等)、对指定位置处的半族的同一性或官能(例如化学的或生物的)的某一指示、应怎样处理阵列(例如,阵列暴露于样品所处的条件或阵列读取说明书或样品暴露后的控制)等。其它特性可包括(但不限于):特征在基板上的定位、一或多个其它特征维度(诸如探针密度、特征密度等)、触发器台、小孔遮罩构型(如果有的话)、喷射器增益、对在一给定位位置处的半族的指示等。在某些实施例中,将阵列布局提供为数据文件,例如可呈文本形式,诸如XML文件或其类似形式存在,其可自动传达到流体沉积设备。

例如,某些实施例可由图2的方框图中说明。本发明的实施例可包括输入600或另外选择包括用于制造阵列的参数的数据,且其可至少包括待制造的阵列的所要特征尺寸。所述数据可呈任何适合的形式,且可如在所属领域中所已知的那样被传达到合适的制作执行系统(MES)610等,其可通常被

描述为在制作过程中用于收集并组织数据的基于软件/硬件的制作系统。所述 MES (如果使用) 可包括阵列特征处理参数的数据库 620, 包括各种特征尺寸、特征组合物的总数等。此也可包括各种特征图案, 其中所述图案可包括 (例如) 跨过基板表面上的已组织的特征的行和列, 例如特征的栅格、跨过基板表面的一系列曲线行, 例如一系列圆, 诸如特征的一系列同心圆或半圆等。

待制造的阵列的特殊特征尺寸可 (但并非必要地) 选自某些实施例中的这个或其它类似数据库。例如, 用户可输入某些一般性或特定的阵列要求, 且所述数据库可用于辅助选择可达成所输入的要求的特定阵列设计参数, 例如通过利用计算机构件达成。XML 文件产生软件 630 或其它类似软件 (或其它合适的方法) 可提供一输出, 其 (例如) 呈一或多个数据文件 (诸如一或多个 XML 文件 650 等) 形式且具有特殊阵列设计参数, 其中一者可为阵列的特征的特征尺寸。而后可确定各个喷射器的特殊起动信号且如果需要对其加以调节, 以 (例如) 通过利用适当的计算机构件实现从个别小孔分配所需的特殊液滴尺寸 (且因而制造特征尺寸)。例如, 而后可手动地或自动地将所述阵列的已确定特征尺寸传达到液滴沉积装置 660, 并且具体而言, 手动地或自动地传达到合适的沉积头控制硬件 670, 并且可手动地或自动地调节 680 各个喷射器的起动信号, 以向所述沉积头的各个喷射器提供所要的起动信号, 从而提供与所要特征尺寸相当的液滴尺寸 (或如果当前所设定之波形为所要波形, 则不必如此)。在某些实施例中, (例如) 作为一或多个数据文件 (例如, 一或多个 XML 文件等) 而存在的相关阵列布局信息可首先由适当的文件分析程序 665 等加以分析。

在某些实施例中, 可关于为其而设计阵列以加以使用的样品中的目标的至少疑似丰度而选择阵列的特征尺寸。例如, 如果目标以低或十分低的丰度量而至少疑似存在于此样品中, 则目标样品待与之接触的特征可相对于具有平均、高或很高目标丰度的目标而在尺寸上可相对于其至少一维度 (诸如宽

度等)制得较小,且反之亦然。

可选择性地为各个喷射器设定起动信号以提供具有特性长度规的特征,例如宽度(即圆形点的直径)在约10 μm 到约1.0 cm范围内的特征。在某些实施例中,特征可具有在约1.0 μm 到约1.0 mm范围内的宽度,例如从约5.0 μm 到约500 μm ,例如从约10 μm 到约200 μm ,例如从约50 μm 到约150 μm 。非圆形特征可具有与具有上述宽度(直径)范围的圆形特征同等的面积范围。因此,在某些实施例中,对于各个起动事件而言,向各个喷射器所提供的起动信号可相同,因而从对应小孔分配相同尺寸的液滴以提供相同尺寸的特征。在某些其它实施例中,向至少两个喷射器所提供的起动信号可不同,因而从对应小孔分配出不同尺寸的液滴以提供不同尺寸的特征。在某些实施例中,所述方法包括确定所述阵列经设计以用于其的样品中的目标的至少一疑似(包括未知)目标丰度且从中确定特征尺寸(和/或液滴尺寸),其中此可手动地或自动地从目标丰度量及对应特征尺寸(和/或液滴尺寸)的适当数据库中实现。

在某些实施例中,需要制造一特征阵列以用于样品中的低或很低的丰度目标。因此,制造相对于针对平均、高或很高丰度目标的特征而言的较大尺寸的特征是具有优势的。因此,适当地设定向特征的喷射器所提供以用于样品中低或很低丰度目标的波形以分配较大的流体量从而提供这些相对较大的特征尺寸(且反之亦然)。例如,其中在样品中的目标量或疑似在样品中的目标量是低或很低丰富的目标,对向适当喷射器所提供的波形加以选择以提供相当于将一圆形特征提供给此目标的流体液滴,所述目标可具有对应于此丰度水平的尺寸,例如可具有从约100 μm 变化到约1 mm的特性长度规(例如可具有宽度等)。在某些实施例中,到高或很高的丰度目标的特征可具有相对于平均、低或很低丰度目标的特征较小的尺寸。例如,当在或疑似在高或很高丰度目标中具有目标量时,选择被提供给合适的喷射器的波形以与将一圆形特征提供给此目标相当来提供液滴,其可具有对应于此丰度水平

的维度，例如可具有从约 5 μm 变化到约 100 μm 的特性长度规（例如可具有宽度等）。

通常根据本发明制造的阵列包括至少两个独特聚合物（即两个独特的探针），（例如）其单体序列不同、被附着到阵列基板表面上的不同或已知位置。如上文所注解，阵列的各个独特聚合序列通常存在为基板表面上聚合物的多个复制物的组合物，例如如基板表面上的点或特征。根据本发明，各个特征的尺寸可精确地或独立地加以控制，以使得特征可无需都具有相同尺寸且某些或全部特征可具有不同尺寸。例如，在某些实施例中，在单体序列方面不同（例如，组合物不同）的阵列特征可具有不同尺寸。实施例亦可包括阵列的特征，所述特征包括相同单体序列或具有相同组合物（即，复制特征），其可具有不同尺寸。

任何给定基板都可携带被置于所述基板表面上的一个、两个、四个或更多阵列。如上文所注解，视使用而定，任一阵列或所有阵列都可彼此相同或不同，并且每一个阵列可含有多个点或特征例如，复数个阵列可稳定地与一个基板相关联，其中所述阵列可在空间上与某些或全部与所述基板相关联的阵列分离。在某些实施例中，一基板可携带至少两个阵列。所述至少两个阵列可包括具有相同组合物的某些或全部特征，但其某些或全部特征在特征尺寸方面可不同。

所述探针可固定于包括柔性或坚硬基板的各种不同基板的表面上。通常所述材料为沉积材料提供物理支持并确保沉积处理条件且确保在特殊阵列使用过程中可能遇到的任何随后处理或处置或加工的条件。阵列基板可采用从简单到复杂的各种构型。因而，基板可具有通常为平面的形状，例如平滑或盘状构型，诸如矩形或方形盘。在诸多实施例中，基板将通常被成形为矩形实体，其长度在约 4 mm 到 200 mm 范围内，通常约为 4 mm 到 150 mm，更通常为约 4 mm 到 125 mm；其宽度在约 4 mm 到约 200 mm 范围内，通常约为 4 mm 到约 120 mm，且更通常为约 4 mm 到约 80 mm；且厚度在约 0.01

mm 到约 5 mm 范围内，通常为从约 0.1 mm 到约 2 mm 且更通常为从约 0.2 mm 到约 1 mm。然而，可使用且能够使用较大或较小的基板。可使用具有其它构型及等同面积的基板。可根据制作、处理及使用考虑因素来选择阵列的构型。

可由任何各种材料制造所述基板。在某些实施例中，诸如（例如）在需要制造结合对阵列以用于研究和相关应用的实施例中，用于制造基板的材料应在杂混事件期间理想地表现出低级不特定结合。在许多情况下，使用对可见光和/或 UV 光透明的材料也受到青睐。对于柔性基板来说，相关材料包括：尼龙（经改质的和未经改质的）、硝化纤维、聚丙烯等，其中在这个实施例中尼龙膜和其衍生物会特别有用。对于坚硬基板来说，相关材料包括：玻璃、熔融硅石、硅、塑料（例如聚四氟乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚碳酸酯和其混合物等）、金属（例如金、铂等）。

其上固定有探针的基板表面可以是平滑的或大体上平坦的或具有不规则性，诸如凹处或隆起。可以用一个或一个以上不同的化合物层来改质基板表面，这些化合物用于以所要方式改质表面的特性。这样的相关改质层包括：无机和有机层，诸如金属、金属氧化物、聚合物、小的有机分子等。相关的聚合物层包括以下的层：缩氨酸、蛋白质、聚核酸或其类似物（例如缩氨酸核酸等）、多糖、磷脂、聚氨酯、聚酯、聚碳酸酯、聚脲、聚酰胺、聚乙烯胺、聚芳硫醚、聚硅氧烷、聚酰亚胺、聚乙酸酯等，其中聚合物可为杂聚合或单聚合，且可以是或不是附着到其的独立官能部分。

本发明的阵列可以部分地或完全自动化制造。举例而言，可使用如图 3 所说明的自动化系统。在制造前的某一点，确定制造程序中所使用的每个喷射器的启动信号且将其传达给合适的启动产生硬件/软件，使得可将独特启动信号施加到每个喷射器，且将和所要的特征尺寸相当的合适的流体体积从所使用的每个脉动式喷射器分配。举例而言，如上文所注解，此自动化设备可包括诸如波形电路等的波形产生器，其存储复数个波形信号，其中每个存

储的波形信号对应于从小孔中喷射出的不同量的流体体积。波形电路将波形信号输出到适当的液滴沉积设备硬件，使得可将特定的波形信号施加到沉积头的特定喷射器，其与需要从给定的起动事件的个别小孔分配的流体量相当。为了实现此，可基于来自波形电路的输出波形信号提供相同或不同电路以用于产生信号并且用于将信号输出到喷射器。

上述方法可大体上或完全自动化，使得可自动地将流体加载和沉积到表面上。同样，本方法经得起高生产量的应用，例如高生产量的制造应用。在本方法的自动化型式中，使用自动化设备且其通常包括用于精确控制一个或多个分配头相对基板表面（XYZ 平移机制）的定位和用于点火所述头的至少一种方式。所属领域的技术人员熟知这样的自动化装置，并且其揭示于美国专利第 6,242,266 号、第 6,232,072 号和第 6,180,351 号以及同在申请中的共同让渡的美国专利申请案第 10/281,408 号中，所述专利和专利申请案以引用的方式并入本文中。

参考图 3 描述了可用于实践本方法的这样一个自动化系统，所述图展示了可执行本发明的方法的设备。尽管所述设备被描述成经配置以与大基板 19 一起使用，其中所述基板随后将被切割成独立基板 10 以提供包括基板 10 和其上的至少一个阵列的阵列组合 15，，但是应了解，所述设备还可用于在基板（随后不会被切割但在制造时可加以使用）上制造一个或一个以上的阵列。所述设备基本上展示了具有两个区：第一可选区，其上可功能化基板 19 的表面 11a（若需要）；和第二区，其中在基板 19（诸如功能化表面）的表面上制造阵列（如果执行）。虽然将此等两个区展示为图 3 中的一设备的一部分，但是应了解，其可以完全独立，其中第一区准备许多被转递到制造区以进行阵列制造的功能化基板 19，且其可为互相远离的一个或一个以上第一区和一个或一个以上第二区。

图 3 设备的第一可选区包括第一基板台 70，其可保持已安装基板 19、第三传送器 70、沉积头止动器 76 和呈脉动式喷射头 78 系统的形式的第一

滴剂沉积系统。脉动式喷射头系统 78 可类似于上文所述的脉动式喷射头系统，且其包括约一个、约两个、约三个或更多（例如约 10 个或更多）的脉动式喷射头，所述脉动式喷射头将流体滴剂输送到基板 19 的整个表面 11a 上以将那个表面功能化。可从头 78 输送滴剂，同时基板 19 通过传送器 70 而在其下方前进，所有都在处理器 140 的控制之下。

图 3 设备的第二区包括基板台 20（某些时候称为“基板固定器”），其上可安装或保持有基板 19。在基板台 20 上可提供插脚或类似构件（未图示），通过上述插脚或类似构件将基板 19 近似对准到其上的标称位置（其中基板 19 上的可选对准标记 18 用于更为精确的对准）。基板台 20 可包括一个连接到合适的真空源（未图示）的真空夹盘以在不对其上施加太多压力的情况下保持基板 19，因为基板 19 可由玻璃制成。可提供可选的泛光灯台 68，其可将基板 19 的整个表面（当基板 19 如图 3 中的虚线所说明被定位在台 68 处时）曝露到通常在就地处理中所使用的流体，且在每个循环过程中（例如氧化剂、去保护剂和清洗缓冲液）所有的特征必须被曝露在其下。在沉积先前所得到的聚核苷酸的情况下，无需存在泛光灯台 68。

第二滴剂沉积系统以分配头 210 的形式而存在，其通过头止动器 208 而保持。如上文所提及，尽管头系统可包括由相同头止动器 208 所保持的一个以上的头 210，使得这些所保持的头可一起作一致的移动。传送器系统可包括支架 62，其连接到可通过线 66 由处理器 140 控制的第一传送器 60 和可通过线 106 由处理器 140 控制的第二传送器 100。传送器 60 和支架 62 用于执行台 20（和因而之已安装基板 19）的面向分配头 210 的一个轴定位，此通过在轴 63 的方向上移动其，同时传送器 100 用于提供头止动器 208（和因而之头 210）在轴 204 方向上的位置（且因此在为轴 204 上的方向上的行程 204a 的方向上移动头 210）的调节。以此方式，可沿着平行线以光栅方式通过使用传送器 100 在轴 204 的方向上沿着基板 19 上的线逐行扫描头 210，同时由传送器 60 提供在轴 63 方向上的基板 19 的线到线的过渡移动。传送

器 60 还可移动基板固定器 20 以将基板 19 定位在泛光灯台 68 中(如通过图 3 中的虚线所展示的基板 19 而说明)。通过另一个合适的传送器(未图示)头 210 视情况还可在垂直方向 202 上移动并且也调节其相对于头 210 的其旋转角度。应了解,在制造阵列期间可使用其它扫描构造。也应了解,传送器 60 和 100 或其中任一者在具有合适的结构时可用于执行头 210 相对于基板 19 的先前扫描。从而,当本应用陈述相对于一元件(诸如头 210)来“定位”、“移动”或类似动词另一元件(诸如台 20 或基板 19 中的任一者),应了解,通过移动每个元件或其两者组合可实现任何所需的移动。头 210、传送器系统和处理器 140 一起充当设备的沉积系统。编码器 30 与处理器 140 进行通信以提供与基板台 20(和因而之基板 19,如果其被正确地定位在基板台 20 上)的准确位置有关的数据,同时编码器 34 提供与固定器 208(和因而之头 210,如果其被正确地定位在固定器 208 上)的准确位置有关的数据。可使用任何能提供关于线性位位置的数据的合适编码器(诸如光学编码器)。

处理器 140 也可通过通信模块 144 访问通信通道 180 以与一远端台进行通信。通信通道 180 可为(例如)广域网(“WAN”)、电话网络、卫星网络或任何其它合适的通信通道。诸如某一波形的阵列参数可经由这样的远端台传达给处理器。

一个或一个以上的头 210 各自可具有上文所述的类型,且可(例如)包括五个或五个以上的分配腔室(例如至少一个用于四个核苷酸亚磷酸胺单体中的每一者的分配腔室加上至少一个用于活化剂溶液的分配腔室),每个腔室与对应组的多个滴剂分配小孔和多个喷射器进行通信,这些喷射器定位于与各自的小孔相对的腔室中。如上文所述,对喷射器施加电脉冲将导致从对应的小孔分配小液滴,通过所施加的电脉冲的幅度可至少部分地确定其尺寸。每一喷射器(例如压电喷射器)都在处理器 140 的控制下,该处理器在合适的软件程序的控制下调节提供给每个喷射器的起动信号,其与待喷射的

特定所要的小液滴的尺寸相当。处理器 140 可与存储器 141 进行通信，该存储器 141 可包括各种小液滴的尺寸和/或特征尺寸（每个对应于特定波形）的数据库。因此，可选择每个喷射器的合适波形且处理器可执行将合适的波形提供给每个喷射器所必需的所有步。可使用多个头来代替单个头 210，其中每个头在构造上都与头 210 类似，且通过相同的传送器可进行一致的移动，或可具有各自的传送器以在处理器 140 的控制下进行独立移动。在这个替代性构型中，每个头可分配一个对应的生物单体（例如，四个核苷酸亚磷酸酰胺中的一者）或活化剂溶液。

所述设备进一步包括显示器 310、扬声器 314 和操作员输入装置 312。操作员输入装置 312 可为（例如）键盘、鼠标等。输入系统可为或可被可操作地耦接到 MES 系统或如上文所述的类似物和/或数据文件（例如，其可为文本（诸如 XML 文件等）的形式），或包括且能够将诸如所要尺寸的阵列参数传达到处理器的任何类似的组件。处理器可能能够从输入装置 312 接收（例如）呈一个或一个以上数据文件（例如，其可呈文本（诸如一个或一个以上 XML 文件等））的形式的阵列布局信息（，且能够分析所述参数（例如参阅图 2）以至少提供所要的特征尺寸，所述数据然后可用于执行确定和将合适的波形提供给每个喷射器所必需的步。

处理器 140 可访问存储器 141，且控制印刷头系统 78 和印刷头 210（明确的说，其中的喷射器的启动）、传送器系统和第三传送器 72 的操作与显示器 310 和扬声器 314 的操作。存储器 141 可为其中处理器 140 可存储和检索数据的任何合适的装置，诸如磁性的、光学的或固态存储装置（包括磁盘或光盘或磁带或 RAM，或任何其它合适的装置，固定的或便携式的）。处理器 140 可包括：通用数字微处理器，其从承载必要的程序代码的电脑可读取媒体进行合适编程以执行本发明所要求的所有步；或是会执行那些或等价步的任何硬件或软件组合。可通过通信通道 180 将编程远程提供给处理器 141，或先前保存在电脑程序产品中，诸如存储器 141 或某一其它的便携式

或固定电脑可读取存储媒体，其使用下文所提到的与存储器 141 有关的任何装置。举例而言，磁盘或光盘 324a 可承载编程，且可由盘写入器/读取器 326 读取。可提供切割机 152 以将基板 19 切割成独立阵列组合 15。

如图 3 所示，基板 19 已安装在基板台 70 上。如果需要表面改质或功能化基板 19，则可在可选的功能台或可选的第一制造台 70 上实现上述愿望。可使用台 70 来提供基板表面上的连接层（例如，参阅美国申请案第 10/281,408 号，其揭示案以引用的方式并入本文中）。台 70 可使用传送器系统 72 来使已安装基板 19 在头系统 78 下方前进，同时在基板上沉积用于（例如）连接层的流体滴剂。举例而言，在通过沉积先前所获得的生物聚合物或通过就地方法来制造阵列的过程中，基板表面上的整个区域（其上将形成有阵列（“阵列区域”））可曝露于一种或一种以上的试剂。举例而言，在任一方法中，阵列区域可曝露于一种或一种以上的连接组合物以在表面上形成合适的连接层，其结合至基板和生物聚合物或生物单体。美国专利 6,319,674 和 6,444,268 揭示了特别有用的连接组合物和方法，其将各种基于硅烷的化合物用作连接剂或其它表面改质剂（例如，以改质表面能量从而控制沉积的滴剂扩散）。

然后可手动地或通过机械臂将具有改质表面（诸如连接层表面（若执行））的基板 19 转移到基板台 20，作为所述台，在基板表面 11a 上将制造一个或一个以上阵列。在这个序列中，应假定已使用必要的布局信息（其至少包括所要的特征尺寸）对处理器 140 进行了编程以在基板表面上制造至少一个阵列。（或者，可向处理器提供与所制造的阵列一起使用的特定样品的特性，所述处理器可然后（例如）基于目标丰度执行使用这些信息所必需的步骤以确定合适的特征尺寸（例如通过访问存储器 141 的数据库），及因此之合适的波形从而实现适当的特征尺寸）。

在头 210 中使用诸如前述阵列布局和脉动式喷气发射器的数量和位置等信息，然后，处理器 140 可判定反应物滴剂沉积图案并针对头 210 的每一

喷射器调整起动信号以相应地提供大小与所述图案的所述大小相当的特征。或者,所述图案可由另一处理器(诸如远端处理器)判定并可经由通信通道 180 或通过转发承载用于由读取器/写入器 326 读出的所述图案数据的便携式存储媒体来与存储器 141 通信。处理器 140 根据所述沉积图案控制制造来在基板 19 的部分上产生一或多个阵列,可将所述基板 19 切割成个别的基板 10 来提供复数个阵列组合 15。

取决于提供给喷射器的特定的起动信号,在扫描期间沿光栅的每一线移动的同时,自所述的头沉积在一或多个阵列的制造中使用的特定大小的流体的滴剂。例如,提供给不同喷射器的不同的波形将导致不同的小滴大小自具有所应用的不同波形的喷射器的孔分配。在线转换期间针对特征或其它不分配滴剂。处理器 140 也为周期干涉或如所需的最终步 将基板 19 发送到可选的喷出台 68,其所有的根据原位阵列中的惯例,例如,以上所描述的多聚核苷酸阵列的制造过程。结果,在基板 19 上制造至少一阵列,其中一阵列可具有不同大小的特征。

然后,可将基板 19 发送到一切割机 152,其中将基板 19 的部分分离成承载一或多个阵列的多个基板 10,以提供多个阵列组合 15。然后,可将一或多个阵列组合 15 放置在封包 340 中并将其转发到一或多个远端使用者以在一阵列分析中使用。

在阵列制造期间,可以 Caren 等人于 1999 年 4 月 30 日提交的美国专利申请案第 09/302898 号“Polynucleotide Array Fabrication”和 US 6,232,072 中所描述的方式的任一种监控并使用错误,将所述揭示案以引用的方式并入本文。又,可将条形码形式的一或多个识别符附加或打印到基板 19 的部分上(例如)来定义诸如所述阵列的特征大小和地址等阵列的特定参数。例如,可在进入可选台 70 之前或离开可选台 70 之后,或在进入制造台 20 之前或离开制造台 20 之后,将所述识别符附加到基板。如果在进入制造台的一者之前存在条形码,那么所述条形码可包括基板上的不同区域的的位置的指

示，将探针或探针前体以不同特征大小制造于所述基板上。然后，可由条形码读取器（未图示）在制造台读取所述条形码，且由处理器 140 来接收所述条形码以然后控制滴剂沉积系统从而形成一或多个阵列，所述阵列具有在相同的或不同的阵列内的不同大小的特征，例如，在区域的一者中具有相同或不同的探针组合物的特征，所述特征以不同特征大小在区域的另一者中重复。可将不同区域上的前述类型的信息的任一者包含于条形码 356（或其它识别符）内或先前连接到所述信息的文件中。不顾前述部分，在图 3 的设备的操作中的任一点处，处理器 140 可将每一阵列与诸如条形码的识别符相关联，所述识别符可承载相同或不同的探针组合物的不同特征大小的指示，或可连接至承载所述信息的文件。可由处理器 140 存储并将所述文件和连接保存到存储器 141 中，或可将所述文件和连接写入便携式存储媒体 324b 上，然后将所述便携式存储媒体 324b 与对应的阵列组合 15 一样放置相同的封包 340 中以运送到一远端客户。实际的指示可采取许多形式。例如，相同基板 10 上的与阵列相关联的条形码的一或多个可确定一阵列与另一诸如阵列的阵列相同，但是承载一阵列的所述区域具有一为另一阵列处的区域的一部分的特征大小。或者，可为每一阵列在其相关联的条形码中提供完全的特征大小。

随意地，可按 US 6,180,351（被以引用方式并入本文）中所描述的方式将被制造的阵列的其它特性包括于应用于阵列基板或外壳的编码中，或可包括于可连接到所述编码的文件中。

应了解，可存在多个用户台（各自远离制造台且彼此远离），在该种状况下，制造台起中央制造台（即，在相同的或不同的时间服务多于一远端用户台的制造台）的作用。一或多个所述用户台可在任何给定时间与制造台通讯。也将了解，可自承载适当的电脑程序的任何电脑可读媒体对处理器 140 和 162 编程序。例如，所述媒体可为诸如连同存储器 141 描述的所述装置的任何存储器装置，且可在本地（诸如由处理器 140 的情况下的读取器/写入

器 326 或在处理器 162 的情况下的写入器/读取器 186) 或通过通讯通道 180 自远端位置读取。

根据本方法可产生各种不同的化学阵列, 包括诸如核酸阵列、缩氨酸阵列、和其类似物等生物聚合阵列。

具有不同尺寸的特征的化学阵列

又由本发明提供核酸(例如, 寡核苷酸、多聚核苷酸)、缩氨酸(例如, 缩多氨酸、蛋白质、抗体)或能够在溶液(例如核酸、蛋白质、等)中粘合目标生物分子的其它分子的化学阵列, 所述阵列可具有不同大小的特征, 例如相关于(例如)一样品中目标的至少预期丰度而经定制的或制作的阵列, 设计所述阵列来针对所述样品进行分析。即, 提供一以“阵列”或图案的形式共价地结合到一基板表面的探针(意即, 本文中的粘合剂或粘合对的成员)的阵列, 其中相对于在一样品中存在或疑似存在的特定目标的总量已制作某些参数, 设计所述阵列来针对所述样品进行分析。所述阵列可在各种不同的领域中使用, 例如基因组学(由杂交进行定序、SNP 侦测、差异基因表达分析、新基因的识别、基因定位、指纹分析、突变分析)、蛋白质组学、和其类似领域。

本阵列一般包括至少两个不同的聚合物, 其由附加到基板表面上的不同的和已知的位置的单体序列来区别。可将阵列的每一不同的聚合体序列呈现为基板表面上的聚合物的多个复本的组合。例如, 呈现为基板的表面上的点或特征, 其中阵列的特征的大小可为相同的或可为不同的。呈现于阵列上的不同的聚合体序列和(因此)点或相似的结构数量可变化, 其中典型的阵列可在小于约 20 cm^2 或甚至小于约 10 cm^2 的区域中包含多于约 10、多于约 100、多于约 1000、多于约 10000 或甚至多于约 100000 个特征。例如, 特征可具有特性长度规, 例如, 特征可具有宽度(即, 对于一原点而言的直径), 其范围从约 $10\text{ }\mu\text{m}$ 到约 1.0 cm 。在其它实施例中, 每一特征可具有一诸如宽度的范围为从约 $1.0\text{ }\mu\text{m}$ 到约 1.0 mm 、(例如)从约 $5.0\text{ }\mu\text{m}$ 到约 $500\text{ }\mu\text{m}$ 、

(例如)从约 $10\mu\text{m}$ 到约 $200\mu\text{m}$ 、(例如)从约 $50\mu\text{m}$ 到约 $150\mu\text{m}$ 的特性长度规。非圆形特征可具有相当于具有前述宽度(直径)范围的圆形特征的区域范围的区域范围。所述特征的至少一些或者全部具有不同的组合物(例如,当排除了每一特征组合物的任何重复的时候,剩余特征可占特征的总的数量的至少约5%、10%或20%)。一般(但是不是本质上的)将呈现不承载任何多聚核苷酸(或组成所述特征的类型其它生物聚合物或化学半族)的特征间区域。呈现于阵列表面的不同的聚合物的点或特征一般呈现为一图案,其中所述图案可呈点的组织化的行和列的状态,例如,基板表面上的点的栅格、基板表面上的一系列曲线行、例如一系列点的同心圆或半圆等。

在某些实施例中,化学阵列为聚合或生物聚合配合基或分子的阵列,即,黏合剂。在许多相关实施例中,阵列为核酸的阵列,包括寡核苷酸、聚核苷酸、cDNA、mRNA、其合成拟态,等等。

每一阵列可覆盖小于约 100cm^2 的区域,或甚至小于约 50cm^2 、 10cm^2 或 1cm^2 的区域。在许多实施例中,一般将承载一或多个阵列的基板定形为一矩形固体(尽管其它形状为可能的),其长度大于约 4mm 且小于约 1m 、通常大于约 4mm 小于约 600mm 、更通常地小于约 400mm ;其宽度大于约 4mm 且小于约 1m 、通常小于约 500mm 且更通常地小于约 400mm ;且其厚度大于约 0.01mm 且小于约 5.0mm 、通常大于约 0.1mm 且小于约 2mm 且更通常地大于约 0.2 且小于约 1mm 。由于由侦测荧光来读取的阵列,基板可为以激发光线照明即可发射低荧光的材料。此外在此情形下,如果经聚集的激光束在一区域上传播得太慢,基板可相对地透明以减少对入射照明激光的吸收和随后的加热。例如,基板可透射至少约20%或约50%(或甚至至少约70%、90%、或95%)的入射于基板上的照明光,如可在所述照明光线的整个完整的光谱上或替代地以 532nm 或 633nm 来测量。

图6、7和8为本发明的化学阵列。图5为阵列组合15,其包括邻近平面基板10,该邻近平面基板10承载一安置于基板10的表面11a上的阵列

112。但是应了解，可将多个阵列（其中的任一者可为相同或不同）呈现于表面 11a 上，在所述阵列之间具有或不具有所述间隔。即，任何给定的基板可承载安置于基板的前表面上的一个、二个、四个或更多的阵列，且取决于所述阵列的用途，阵列的任一者或所有可彼此相同或不同且每一者可包含多个点或特征，其中所述特征中的一些或全部可具有不同的尺寸。一或多个阵列 112 通常只覆盖表面 11a 的一部分，而与基板 10 的相对的面 113c、113d 和前端 113a 和后端 113b 相邻的表面 11a 的区域不被任何阵列 112 覆盖。基板 10 的第二表面 11b 不承载任何阵列 112。可设计每一阵列 112 来对任何类型的样品进行测试，不论是试验样品、参考样品、其组合，还是诸如聚核苷酸等的生物聚合物的已知混合物。如上文所提及，基板 10 可具有任何形状。

化学阵列 112 可包含呈（例如）聚核苷酸的形态的生物聚合物的多个点或特征 116。所有特征 116 可为不同，或一些或全部可为相同，但是在任何事件中，例如，在每一激活事件之前，如上文所描述精确地控制每一特征的特征尺寸。内部特征区域 117 可具有多种尺寸和构型。每一特征承载一预定的生物聚合物，诸如一预定的聚核苷酸（其包括聚核苷酸的混合物的可能性）。

基板 10 可在表面 11a（和/或表面 110b）上承载一类似于上文所描述的识别码，其形式可为（例如）以粘合剂或任何便利的方式来粘贴的纸张或塑料或电气标签为形式的印刷在基板上的条形码 356 等。可使用承载上文所论述的信息的识别符（诸如其它光学或磁性识别符等）来替代条形码。识别码可包含与阵列 112 相关的信息，其中所述信息可包括（但不限于）阵列 112 的识别，即与所述阵列相关的布局信息，包括其特征尺寸和地址等。可通过定位于相邻于所述阵列来将每一识别符与其对应的阵列相关联。然而，（例如）如果提供了使每个条形码与其对应的阵列相关联的其它方式（例如，通过相对的位置），则非必须如此且可将诸如条形码等识别符定位于阵列基板上的其它地方。另外，可提供单一识别符，其与同一基板上多个阵列相

关联，且可将所述的一或多个识别符定位于基板的前端或后端上。基板可进一步具有在阵列制造期间用于对齐目的一或多个基准标记。

图 6 为展示不同特征尺寸的图 5 的阵列 112 的一部分的放大图。如图所示，阵列 112 包括一具有第一尺寸的特征 116a 的第一行 R1、具有第二尺寸的特征 116b 的第二行 R2、具有第三尺寸的特征 116c 的第三行 R3、具有第四尺寸的特征 116d 的第四行 R4 和具有第五尺寸的特征 116e 的第五行 R5。特征的组合物全部可为相同的或特征中的一些或全部可具有不同的组合物（即，为不同的探针）。例如，一给定行可包括不同组合物的特征，且阵列的其它行可为所述不同组合物特征的复制，但是其在尺寸上相异。例如，第一行 R1 可包括不同组合物的特征，在至少一其它行中以不同于第一行 R1 中的特征的尺寸的尺寸来重复所述特征，例如，在行 R2（或 R2...）中重复。尽管以行/列排列来展示阵列 112 的特征，但是应了解，此构型仅为例示性目的，且决不打算限制本发明的范畴，因为阵列的特征可以任何适当的构型来排列。

图 7-8 分别为本发明可提供的例示性阵列 112a 和 112b。尽管展示了阵列 112a 和 112b 位于不同的基板上，但是其可位于相同的基板上，所述基板稍后可或不可切割成个别阵列组合。

图 7 展示了在基板 10a 上具有特征 116 的阵列 112a 的阵列组合 515 的一部分，其中一般将所展示的阵列 112a 的所述部分构造为特征的三个列 C1、C2 和 C3，每一列分别具有特征 116h、116g 和 116f，其在尺寸上不同于任何其它列的特征。特征中的探针组合物可相同或其中的一些可变化。例如，在相同的行上的特征可具有相同的特征组合物但是特征尺寸可不同，且组合物可在相同的列的特征之间为不同。

图 8 展示了在基板 10b 上具有特征 116i-116q 的阵列 112b 的阵列组合 525，一般将其配置成圆形阵列，其中特征 116 中的一些或全部可在尺寸上和/或组合物上相异。

自用于制造所述阵列的协议所获得的本阵列的特征为所述特征中的一些或全部可在尺寸上相异。

应用

本阵列可用于各种不同的应用中，其中这些应用通常为分析物检测应用，其中如果无需定量地检测，那么至少定性地检测给定样品中特定分析物（即，目标）的存在。所属领域的技术人员已经熟知了执行这些化验的协议，这里无需更详细地描述。通常，在分析物足以接合到阵列上存在的其各自接合对成员（即，探针）的情况下，使被怀疑含有所关心的分析物的样品与根据本方法所制造的阵列接触。因此，如果样品中存在所关心的分析物，那么所述分析物在其互补接合成员处接合到阵列并且在阵列表面形成复合物。然后（例如）通过使用信号产生系统（例如，分析物上存在的同位素或荧光标签等）检测阵列表面上此接合复合物的存在。然后从基板表面上接合复合物的检测中推断出样品中分析物的存在。所关心的具体分析物检测应用包括（但不限于）杂混化验，其中采用核酸阵列。

在这些阵列中，可首先准备将与阵列接触的样品，其中准备过程可能包括用可检测的标签来标记目标，所述标签例如信号产生系统的成员。通常，这些可检测的标签包括（但不限于）放射性同位素、荧光剂、化学发光剂、酶、酶底物、酶辅助因子、酶抑制剂、染料、金属离子、金属溶胶、配位体（例如，生物素或者半抗原）等等。因此，在检测步骤之前的某些时间内，如下文描述，可以用可检测的标签来标记初始样品中存在的与所述阵列接触的任何目标分析物。标记可在与阵列接触之前或之后进行。换句话说，与阵列接触的样品中存在的分析物（例如核酸）可在与所述阵列接触（例如杂混）之前或之后标记。在本方法的一些实施例中，用可检测的标签直接标记样品分析物（例如核酸），其中所述标签可共价地或者非共价地附着到样品的核酸上。例如，在核酸的情况下，在暴露于杂混条件下，可用生物素来标记包括目标核苷酸序列的核酸，其中标记过的目标核苷酸序列接合到抗生物素蛋

白标签或抗生物素蛋白生成核素。在一个替代实施例中，用可检测的标签间接标记诸如目标核苷酸序列的目标分析物，其中所述标签可共价地或者非共价地附着到目标核苷酸序列上。例如，可将标签非共价地附着到连接基团，其又 (i) 共价地附着到目标核苷酸序列，或者 (ii) 包含与目标核苷酸序列互补的序列。在另一个实例中，杂混之后，可使用链延长技术或者夹层化验技术延长探针以产生一个可检测的信号（参看，例如美国专利第 5,200,314 号）。

在某些实施例中，所述标签为荧光化合物，即在通过辐射不同于发射辐射波长的波长、或者通过其它激发方式（例如化学或非辐射能量转移）激励时能够发射辐射（可见或不可见的）的化合物。所述标签可能为荧光染料。通常，具有荧光标记的目标包括共价地附着到核酸分子的荧光基团，其能够明确地接合到互补探针核苷酸序列。

在样品准备（标记、预放大等等）之后，可能使用任何方便的协议将样品引入到阵列，例如，可能使用导管、注射器或任何其它合适的引入协议引入样品。在适当条件下将样品与阵列接触，以通过结合表面探针分子与样品中互补目标分子的相互作用而在基板的表面上形成接合复合物。然后可以检测目标/探针复合物（例如杂混复合物）的存在。在杂混化验的情况下，在严格的杂混的条件下将样品与阵列接触，从而在目标核酸之间形成复合物，其中试剂与附着到阵列表面的探针序列互补，即通过探针核酸与样品中存在的其互补目标核酸的相互作用而在基板表面上形成的二倍核酸。在核酸杂混的上下文中（例如，如在阵列、南方或者北方杂混中）“严格的杂混”和“严格的杂混洗涤条件”视序列而定，而且在不同的试验参数下不同。在本发明的范畴内可用于识别核酸的严格杂混条件可以包括（例如）在 42℃ 下的包含 50% 甲酰胺、5×SSC 和 1% SDS 的缓冲器中的杂混，或者在 65℃ 下的包含 5×SSC 和 1% SDS 的缓冲器中的杂混，两者都具有在 65℃ 下的 0.2×SSC 和 0.1% SDS 的洗涤。例示性严格杂混条件也可以包括在 37℃ 下的

40% 甲酰胺、1 M NaCl 和 1% SDS 的缓冲器中的杂混，以及在 45°C 下的 1 × SSC 中的洗涤。或者，可以采用在 65°C 下的 0.5 M M NaHPO₄、7% 十二烷基硫酸钠(SDS)、1 mM EDTA 中的杂混过滤结合 DNA、及在 68°C 下的 0.1 × SSC/0.1% SDS 中的洗涤。又一个额外的严格杂混条件包括在 60°C 或更高温度下和 3 × SSC (450 mM 氯化钠/45mM 柠檬酸钠) 中的杂混或者在 42°C 下的含有 30% 甲酰胺、1M NaCl、0.5% 肌氨酸钠、50 mM MES、pH 6.5 的溶液中的培育。所属领域的技术人员将容易意识到可利用替代的但却类似的杂混和洗涤条件来提供类似严格性的条件。

在某些实施例中，洗涤条件的严格性陈述判断是否将核酸明确地杂混成表面结合核酸的条件。用于识别核酸的洗涤条件可能包括(例如)：pH 7 下约 0.02 克分子的盐浓度和至少约 50°C 或约 55°C 到约 60°C 的温度；或者，72°C 下历经约 1 分钟的约 0.15 M NaCl 的盐浓度；或者，至少约 50°C 或约 55°C 到约 60°C 的温度下历经约 15 到约 20 分钟的约 0.2 × SSC 的盐浓度；或者，在室温下历经 15 分钟用含有 0.1% SDS 的约 2 × SSC 的盐浓度的溶液洗涤杂混复合物两次，并且然后在 68°C 下历经 15 分钟用含有 0.1% SDS 的 0.1 × SSC 洗涤两次；或者，相等的条件。用于洗涤的严格条件也可以为(例如) 42°C 下的 0.2 × SSC/0.1% SDS。

严格化验条件的具体实例为在 65°C 下的具有 1.5 M 的所有一价阳离子浓度的盐基杂混缓冲器中的旋转杂混(例如，如 2000 年 9 月 5 日申请的美国专利申请案第 09/655,482 号所描述，其揭示内容以引用的方式并入本文中)，接着在室温下的 0.5 × SSC 和 0.1 × SSC 的洗涤。

严格化验条件为至少与上文典型条件一样严格的杂混条件，其中如果在 一组给定条件中大体上不产生额外的接合复合物，那么一组给定条件被认为是至少与上文的具体条件相比一样严格的条件，额外的接合复合物缺少足以提供所要特性的互补性，其中“大体上不多于”的意思是少于约 5 倍，通常少于约 3 倍。此项技术中已知其它严格杂混条件，而且也可适当地使用这些

条件。

在适当的阵列化验条件（例如，上文提及的杂混条件）下用样品培育阵列，其中条件可视特定生物聚合阵列和接合对而变化。

培育步骤一旦完成，通常洗涤阵列至少一次，以从基板上移除任何未结合的和未明确结合的样品，通常使用至少两个洗涤循环。此项技术中已知阵列化验中所使用的洗涤剂，并且当然所述洗涤剂可视特定化验中所使用的接合对而变化。例如，在那些采用核酸杂混的实施例中，所关心的洗涤试剂包括（但不限于）不同浓度的诸如钠、磷酸钠（SPP）和钠、氯化钠（SSC）等此项技术已知的盐溶液，并且也可以包括某些表面活性剂。

洗涤程序之后，然后可以询问或读取阵列以检测任何所得表面结合接合对或目标/探针复合物（例如二倍核酸），以获得有关表面结合接合复合物存在的信号数据，即使用比色分析、荧光测定法、化学发光、生物发光方法或其它适当的方法检测标签。从读取中所获得的信号数据可为任何方便的形式，即，可为未加工形式或可为已处理形式。

同样，在使用本发明之方法所得的阵列中，所述阵列通常将暴露于样品（例如，荧光标记分析物，例如含蛋白质样品），然后读取所述阵列。读取所述阵列以获得信号数据可通过照射阵列并且读取所述阵列的每个特征处的所得荧光的位置和强度（如果采用了这种方法）来完成。例如，类似于可自 Agilent Technologies, Palo Alto, CA 购得的 Agilent MICROARRAY SCANNER 的阵列扫描器可用于此目的。用于读取阵列以获得信号数据的其它合适的设备和方法描述于美国专利申请案序号：第 09/846125 号，Dorsel 等人的“Reading Multi-Featured Arrays”；和第 09/430214 号，Dorsel 等人的“Interrogating Multi-Featured Arrays”，其揭示内容以引用的方式并入本文中。然而，可通过不同于前文的任何其它方法或设备读取阵列，其中其它读取方法包括其它光学技术（例如，检测化学发光或电荧发光标签）或电学技术（其中，每个特征具有一个电极，所述电极以美国专利第 6,221,583 号所揭示的

方式检测杂混，所述专利的揭示内容以引用的方式并入本文中以及其它地方)。

图 4 展示了一个用于读取根据本方法所产生的阵列的系统，其说明在单一“用户台”处的阵列读取器，所述用户台可（但未必）远离图 3 的制造台（通常用户台位于安排制造、接收阵列的客户的位置）。用户台包括处理器 162、存储器 184、可读取阵列的扫描器 160、能够写入/读取的数据写入器/读取器 186（与写入器/读取器 326 相同的媒体类型）和也可访问通信通道 180 的通信模块 164。将处理器 162 编程以执行其需要的所有功能。扫描器 160 可包括容纳并且固定阵列组合的固定器 161 以及照射源（例如激光器）和从阵列上的各自特征读取荧光信号作为信号数据的一或多个光感应器 165，通过处理器 162 从光感应器获所述得信号数据。扫描器 160 也包括读取阵列组合 15 上出现的条形码 356 的读取器 163。处理器 162 也能够基于来自读取条形码的读取指示从具有不同特征尺寸的相同探针组合物的读取特征中识别信号数据，并且合并来自条形码的信号数据。

通信模块 164 可为任何类型的合适通信模块，例如结合通信模块 144 所描述的模块。存储器 184 可为任何类型的存储器，例如用于存储器 141 的存储器。扫描器 160 可为用于读取阵列的任何合适设备，例如在暴露于荧光标记样品之后在阵列的每个特征处可读取荧光的位置和强度的设备。例如，所述扫描器可类似于可自 Agilent Technologies, Inc. Palo Alto, CA 购得的 MICROARRAY SCANNER。其它合适设备和方法描述于美国专利申请案：第 09/846125 号，Dorsel 等人的“Reading Multi-Featured Arrays”；和 US 6,406,849。扫描器 160、固定器 161 和读取器 163 的扫描组件可全部含于单一相同设备的相同外壳内。

不管采用何种特定方法和设备来读取阵列，从阵列化验所获得的与阵列设计有关的信息和/或关于特定样品或其目标的信息可并入特征阵列设计。诸如特征尺寸数目、特征尺寸、特征组合、特征间的距离和从各种阵列设计

所获得的信号的信息可用于使阵列制造中所使用的算法更稳固。例如，基于前面的阵列化验结果，可迭代本算法，每次改变一或多个阵列设计参数，直到从阵列获得的信号满足预定标准，例如设计规格等等。

在某些实施例中，如果需要，那么可以将阵列读取的结果（处理过的或未处理过的）转发（例如通过通信）到远端位置，并且在彼处被接收用于进一步使用（例如进一步处理）。“远端位置”意思是除了样品鉴定装置存在且样品鉴定发生的位置以外的位置。例如，远端位置可为相同城市的另一个位置（例如，办公室、试验室等等）、不同城市的另一个位置、不同州的另一个位置、不同国家的另一个位置等等。同样，当将一个物件指示为与另一个物件“较远”，意思就是两个物件至少在不同的建筑物中，且可能距离至少一英里、十英里或至少一百英里。“通信”信息的意思是在合适的通信通道（例如，私人网络或公共网络）上传输表示所述信息为电学信号的数据。“转发”一个物件是指任何从一个位置到下一个位置获取所述物件的构件（无论通过物理地传送所述物件或其它（可能的位置）），并且包括至少在数据的情况下物理地传送载有数据或传达数据的媒体。数据可被传输到远端位置以进一步鉴定和/或使用。可采用任何方便的电信构件用于传输数据，例如传真、调制解调器、因特网等等。

如上文所述，根据本方法产生的阵列可用于各种阵列化验，包括杂混化验。可使用本化验实践的具体杂混化验包括：基因发现化验、差分基因表达分析化验；核酸定序化验等等。在各种专利申请案中描述了使用阵列的方法的专利包括：5,143,854；5,288,644；5,324,633；5,432,049；5,470,710；5,492,806；5,503,980；5,510,270；5,525,464；5,547,839；5,580,732；5,661,028；5,800,992；其揭示内容以引用的方式并入本文中。

所关心的其它阵列化验包括阵列为多肽接合剂的阵列（例如蛋白质阵列）处的阵列化验，其中所关心的具体应用包括分析物检测/蛋白质组研究应用，包括以下美国专利号中所描述的应用：4,591,570；5,171,695；5,436,170；

5,486,452; 5,532,128 和 6,197,599; 以及公开的 PCT 申请案号 WO 99/39210; WO 00/04832; WO 00/04389; WO 00/04390; WO 00/54046; WO 00/63701; WO 01/14425 和 WO 01/40803; 其美国优先权文件的揭示内容以引用的方式并入本文中。

例如, 实施例可包括: 在图 4 的用户台处使用根据本方法所准备的阵列 (例如, 具有两个或两个以上不同大小特征的阵列); 从远端制造台接收封包 340; 和打开封包以检索所准备的阵列和便携式存储媒体 324b (如果存在于封包 340 中)。样品 (例如测试样品) 可以已知方式在已知条件下暴露于一或多个接收阵列。用于杂混的设备和程序描述于 (例如) US 6,258,593 和 US 6,399,394 中, 其揭示内容以引用的方式并入本文中。杂混和洗涤之后, 然后将阵列插入扫描器中的固定器 161 中, 并且通过其读取所述阵列以获得读取结果 (例如表示阵列 12 上荧光模式的信号数据)。扫描器 160 中的读取器 163 也可读取与对应阵列相关联的识别器 356, 同时阵列仍然位于固定器 161 或预先位置。使用识别器 356, 然后处理器 162 可对一或多个阵列从便携式媒体 324b 或从存储器 141 中的此信息的数据库中检索特性数据, 诸如特征尺寸和 (例如) 相关地址及其组合。

一个阵列的所得检索特性数据 (例如, 特征尺寸) 可用于控制阵列的读取或处理从阵列的读取中所获得的信息。例如, 客户可决定 (通过向处理器 162 提供合适的指令) 无需读取特定特征或者可以丢弃来自所述特征的读取的数据, 因为所述特征处的聚核苷酸序列在特定样品杂混的条件下不大可能产生任何可靠数据。

其上存储有一算法的计算机可读取媒体

本发明还提供了存储于计算机可读取媒体上的算法。本算法可在本发明的实践中采用。例如, 实施例包括用于根据本发明制备一阵列的算法, 例如, 接收与所述阵列一起使用的有关特征尺寸和/或特殊样品的信息, 并确定适当的阵列参数, 诸如基于此信息的每个喷射器的应用起动信号, 和/或导引

一液滴沉积装置以根据所述信息制造一阵列，例如，基于所要的特征尺寸通过将适当的波形应用到每个喷射器。

更特定地说，可手动或在一计算构件的帮助下设计阵列，其中采用一算法，所述算法能够（例如）基于存在或至少怀疑存在于一样品中的目标的数目来导引适当的软件/硬件构件以关于阵列的所要特征尺寸来制备一阵列。所述算法通常记录于一计算机可读取存储媒体上，其中所述媒体是所属领域的技术人员所熟知的媒体。更特定地说，本发明的一或一个以上方面可呈计算机可读取媒体形式，其具有一存储于其上以实施本方法中的一些或全部的算法，例如计算机编程。例如，可使用一算法结合一计算分析系统来确定用以提供一阵列的某些特征尺寸的特征尺寸和/或对应的应用起动信号。

因此，本发明的实施例包括计算机可读取媒体，所述媒体具有存储于其上以用于（例如）在起动所述喷射器之前，且在某些实施例中在每次起动之前实施为一沉积头的各喷射器确定适当波形所需的步骤的编程（也通称为计算机控制逻辑）。所述计算机可读取媒体可呈 CD、软盘、磁性“硬卡”、服务器或任何其它能够包含以电子、磁性、光学或通过其它方式所存储的数据等的计算机可读取媒体的形式。可将经存储的编程转移到诸如个人计算机（PC）的计算机（即，可通过研究员等访问），或者可通过 CD、软盘或类似媒体的物理转移而将其转移到诸如流体沉积装置的阵列制造装置，或者可使用一计算机网络、服务器或其它接口连接（例如，因特网）而将其转移。

在本发明的某些实施例中，本发明的系统可包括一计算机或具有一能够执行阵列设计方法的所存储的算法的类似物，即，一计算分析系统。在某些实施例中，所述系统的特征进一步在于其提供一用户接口，其中所述用户接口为用户呈现在一或一个以上不同的（包括多个不同的）输入（例如，所述算法的多个参数值）中进行选择的选择权。可不难修改成本发明的系统的计算系统包括美国专利第 6,251,588 号中所描述的那些计算系统，所述专利的揭示内容以引用的方式并入本文中。

成套工具

最后，本发明还提供了用于实践本发明的成套工具。本成套工具可包括根据本方法制造而成的一或一个以上化学阵列。存在于成套工具中的阵列可具有至少在尺寸上不同的至少两个特征。所述尺寸不同的特征在组合物方面可能相同或不同。

所述成套工具可进一步包括执行一分析物检测化验所必需的一种或一种以上额外组份，诸如样品制备试剂、缓冲液、标签等。同样，所述成套工具可包括一或一个以上容器，诸如小瓶或瓶子，其中每个容器都含有一用于化验的独立组份和用于执行诸如核酸杂混化验等的阵列化验的试剂。所述成套工具也可包括一用于使以下物质变性的变形试剂：分析物、诸如杂混缓冲液的缓冲液、洗涤媒质、酶底物、用于产生诸如经标记的目标核酸样品之经标记的目标样品的试剂、负控制及正控制。

除一或一个以上化学阵列外，本成套工具也可以包括用于在诸如杂混化验或蛋白质结合化验的阵列化验中使用所述化学阵列的书面说明。可将所述说明印刷于诸如纸或塑料等的基板上。同样地，所述说明可存在于作为包装插页的成套工具中、存在于所述成套工具或其组件（即，与所述包装或子包装相关联）之容器的标签中等。在其它实施例中，所述说明存在为一存在于适当计算机可读取存储媒体（如，CD-ROM、软磁盘等）上的电子存储数据文件。在其它实施例中，实际说明并不存在于所述成套工具中，但是提供了用于（例如）经由因特网而从一个远端来源获得说明的方法。这个实施例的实例为一包括一网址的成套工具，在所述网址中可查看说明和/或可从其中下载所述说明。如同所述说明一样，将这个用于获得所述说明的方法记录于一适当的基板上。

如以上所描述，本成套工具也可以包括存在于计算机可读取媒体上的一或一个以上算法，或用于访问所述算法的方法，诸如用于（例如）经由因特网而从一远端来源获得所述算法的方法。也可以在（例如）计算机可读取媒

体上提供数据库。这些数据库可以包括不同波形和对应的特征尺寸和/或小滴尺寸的群。

本成套工具中也可以提供用以根据本发明制造一化学阵列的试剂，例如一种或一种以上以下物质：生物聚合物或其前体、缓冲液、活化剂流体、覆盖流体等。同样地，所述成套工具可包括一或一个以上容器，诸如小瓶或瓶子，其中每个容器都含有一用于一阵列制造协议的独立组份。

在本成套工具的很多实施例中，将所述成套工具的组份包装于一成套工具收容元件中以制成一个单独的、容易处理的单元，其中所述成套工具收容元件（如，盒子或类似结构）可以是或不是一个密封容器（例如）以进一步保存一种或一种以上化学阵列和试剂（如果存在）直到使用为止。

从以上结果及讨论很显然，以上所描述的本发明提供了能精确控制从流体沉积装置的每个小孔分配的流体量的方法和装置。因此，提供了能够制造具有不同尺寸的化学阵列的方法和装置。同样地，本发明代表为所属领域所作的重大贡献。

此说明书中所引用的所有公告案和专利均以引用的方式并入本文中，就如同已特定地和个别地指示将各个公告案或专利案以引用的方式并入一般。任一公告案的引用是用于其申请日之前的揭示内容，且不应将其解释为承认本发明没有资格通过现有发明而先于所述公告案。

尽管已参考本发明的特定实施例而描述了本发明，但所属领域的技术人员应了解，在不背离本发明的精神和范围的情况下，可进行各种改变并可取代均等物。另外，可进行很多修改以适应本发明的目标、精神和范围的特殊情况、材料、物的组合、处理、处理步骤。所有此等修改意欲包括于附加权利要求书的范围内。

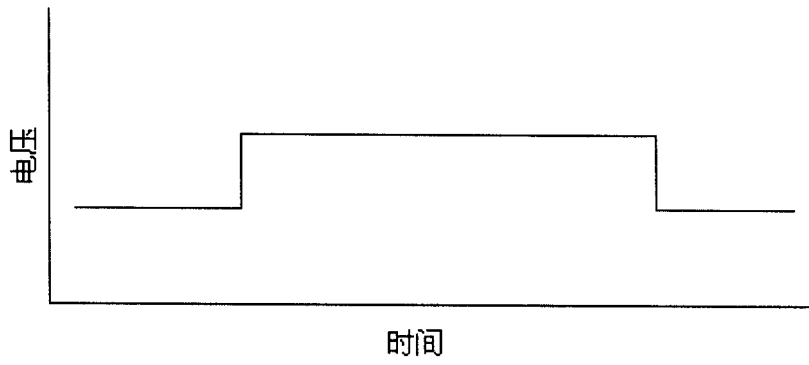


图 1

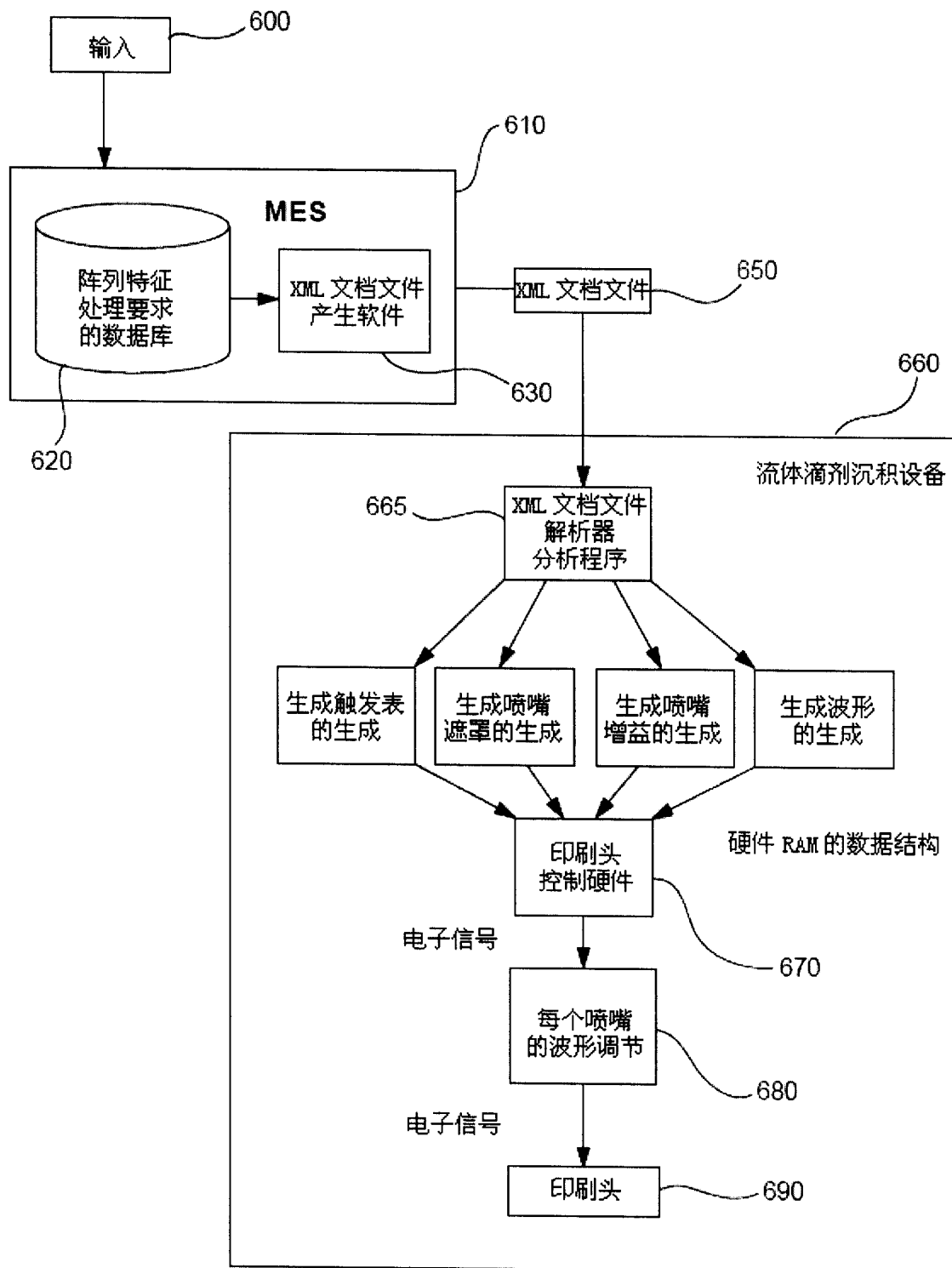


图 2

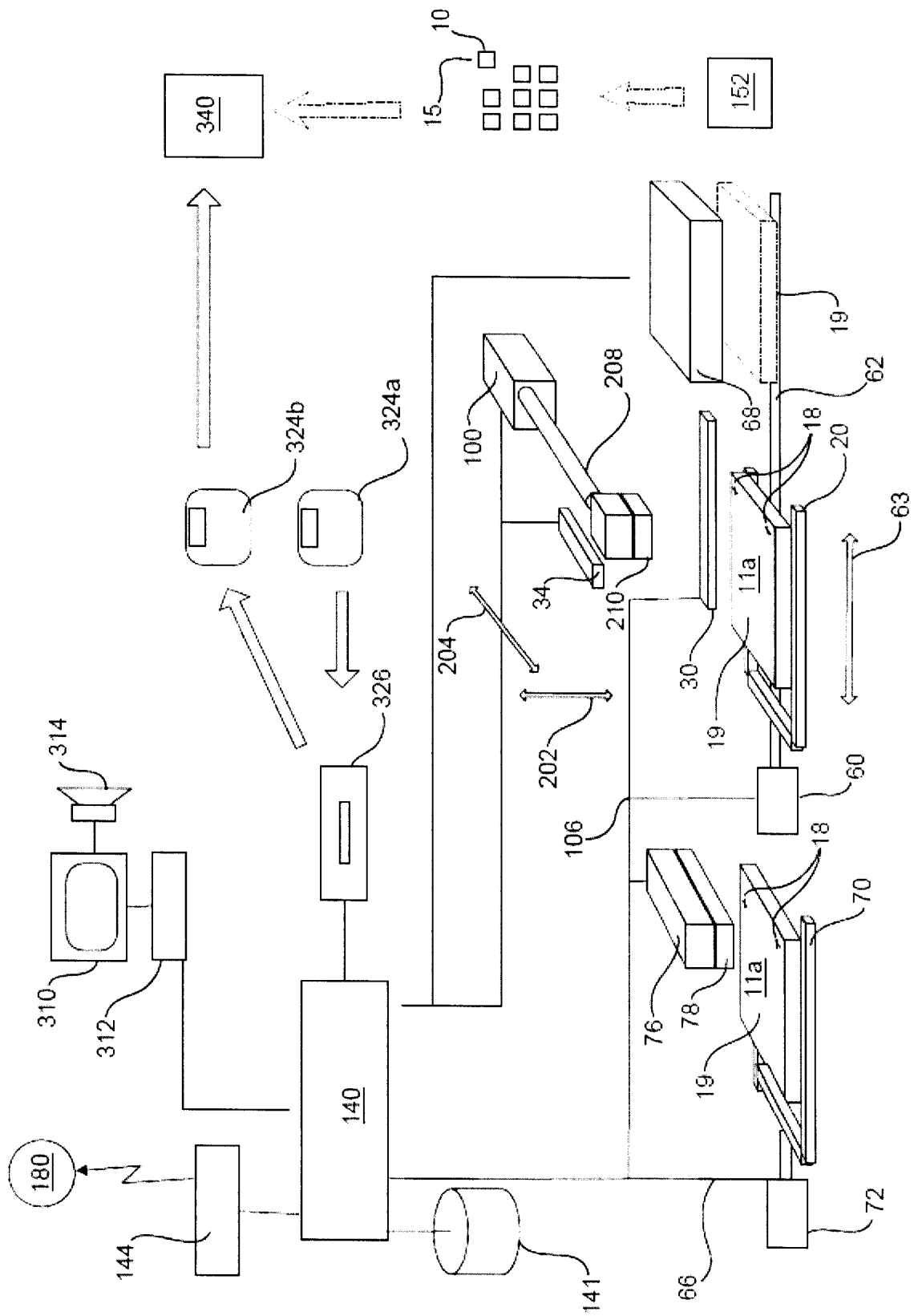


图 3

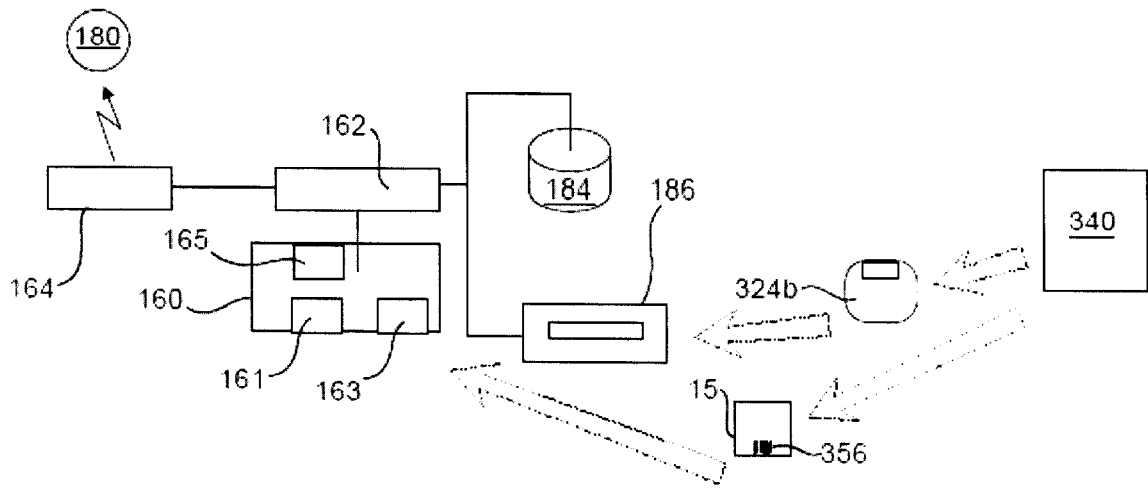


图 4

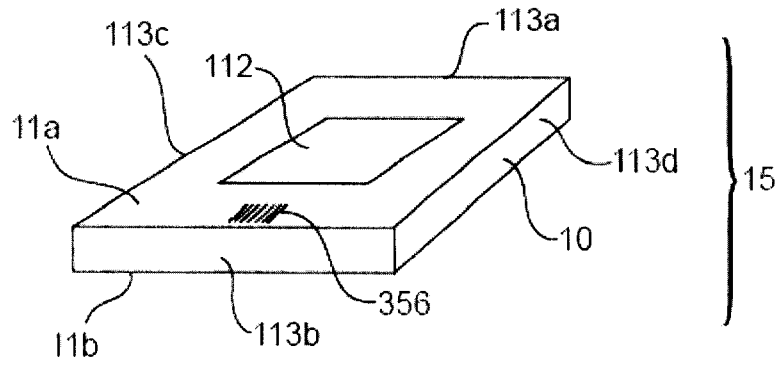


图 5

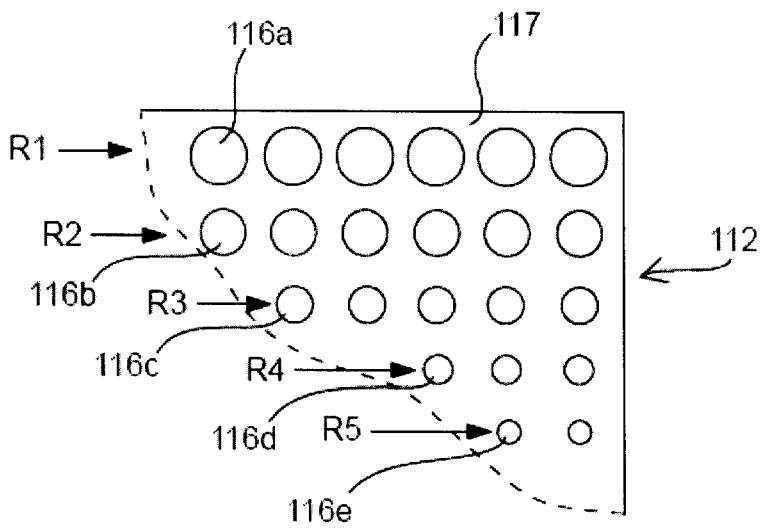


图 6

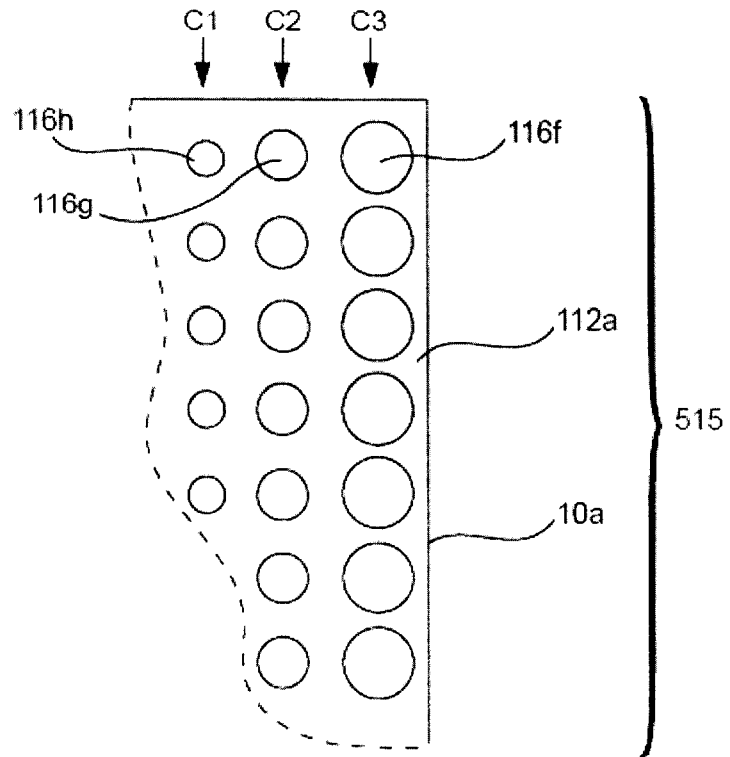


图 7

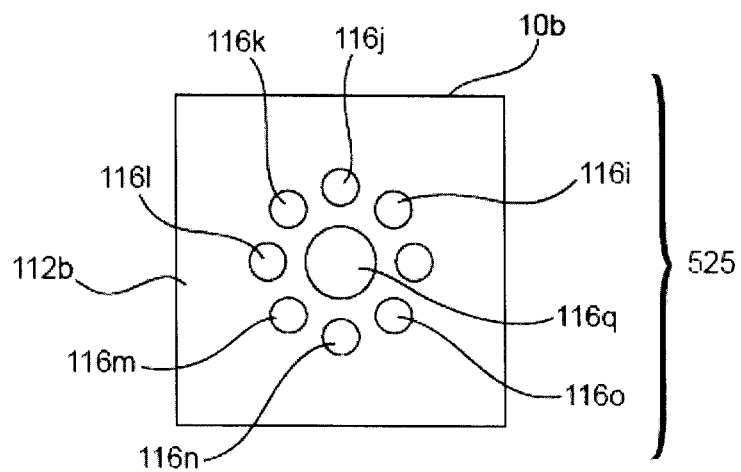


图 8