

УДК 681.513, 621.382

Применение литографических технологий в биомедицинских исследованиях на клеточном и молекулярном уровнях

В.А. Васин, Е.Н. Ивашов, П.С. Костомаров

Предложены принципиальные схемы реализации литографических технологий в биомедицинских исследованиях на клеточном и молекулярном уровнях. Приведены примеры применения оборудования для формирования топологической структуры микрочипа на подложке и формирования рисунка при промышленном производстве интегральных схем (или предлагаемого оборудования). На основе данной технологии, предложен прототип устройства для выделения лекарственных препаратов, а также возможность создать фотомозаику чипа для фракционирования молекул ДНК.

Ключевые слова: нанотехнология, биология и здравоохранение, снабжение организма лекарственными препаратами, ДНК и РНК, фракционирование ДНК.

A basic scheme for the implementation of lithographic technologies in biomedical research at the cellular and molecular levels. Examples of application equipment for the formation of the topological structure of a microchip on the substrate and forming a pattern in the industrial production of integrated circuits (or proposed equipment). Based on this technology, proposed a prototype device to separate drugs, and the ability to create a photomosaic chip for fractionation of DNA molecules.

Keywords: nanotechnology, biology and health, supply the body of drugs, DNA and RNA, fractionation of DNA.

Нанотехнология позволяет ученым, инженерам и медикам перейти к крупномасштабным исследованиям в области биологии и здравоохранения на клеточном и молекулярном уровнях. Эти исследования приведут к новым биотехнологическим производственным процессам, а также к принципиальным изменениям в методах медицины [1].

Рассмотрим схему реализации оборудования такой технологии [2]. Согласно предложенному техническому решению, источник лазерного излучения выполнен на основе глубокого ультрафиолета с длиной волны $\lambda_0 = 193$ нм. Отражающий шаблон выполнен из алюминия, а фокусирующая линза – из сапфира. На подложке расположена тонкая пленка жидкости высотой $h = 0,3 \dots 0,5$ мм с показателем преломления $n > 1,7$, а обращатель волнового фронта выполнен в виде полого цилиндра с жидкостью $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (трифторметанол).

Сущность технического решения поясняется на рис. 1, где показано устройство формирования топологической структуры микрочипа на подложке [3]. Данное устройство содержит источник лазерного излучения 2, первое полупрозрачное зеркало 3, отражающий



© Авторы, 2013

Владимир Анатольевич

Васин –

к.т.н., Московский институт
электроники и математики
НИУ ВШЭ (Москва)

E-mail: ienmiem@mail.ru

Евгений Николаевич

Ивашов –

д.т.н., Московский институт
электроники и математики
НИУ ВШЭ (Москва)

E-mail: vacuumwa@list.ru

Павел Сергеевич

Костомаров –

аспирант, Московский институт
электроники и математики
НИУ ВШЭ (Москва)

E-mail: pavel.kostomarov@gmail.com



шаблон 4, фокусирующую линзу 6 из сапфира, второе полупрозрачное зеркало 5. На подложке 1 расположена тонкая пленка жидкости 8 высотой $h = 0,3 \dots 0,5$ мм с показателем преломления $n > 1,7$, а обращатель волнового фронта 7 выполнен в виде полого цилиндра 9 с жидкостью $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$.

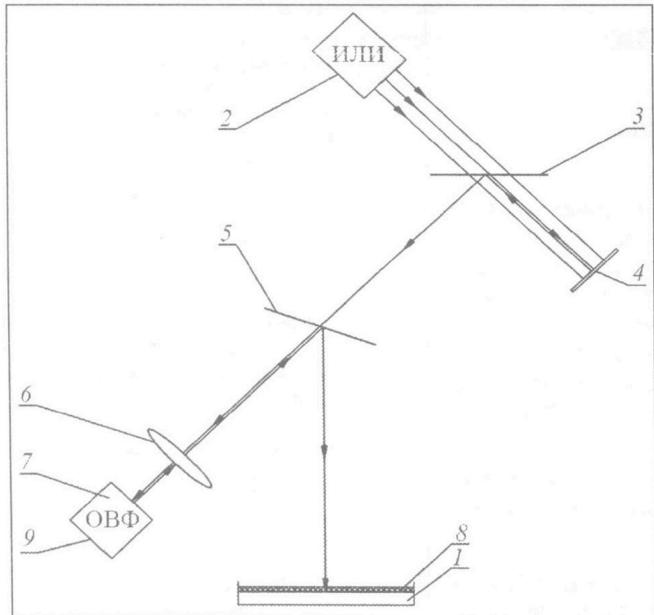


Рис. 1. Принципиальная схема устройства формирования топологической структуры микрочипа на подложке (без изображения элементов оптической системы): ИЛИ – источник лазерного излучения

Устройство формирования топологической структуры микрочипа на подложке работает следующим образом.

Лазерное излучение от источника 2 проходит сквозь полупрозрачное зеркало 3, отражается от шаблона 4, попадает в среду с неоднородными неоднородностями полупрозрачного зеркала 3 и, разделяясь, падает на второе полупрозрачное зеркало 5, после чего фокусируется сапфировой линзой 6. Расходящийся неоднородный пучок, сфокусированный сапфировой линзой 6, попадает в полый цилиндр с жидкостью $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, обладающий эффектом обращения волнового фронта (ОВФ), и обворачивается.

Обращенное излучение подходит к неоднородной среде второго полупрозрачного зеркала 5 и, проходя через нее, становится идеально направленным. Искажения волнового фронта, появившиеся после прохождения первого полупрозрачного зеркала, компенсируются при прохождении второго полупрозрачного зеркала.

Тонкая пленка жидкости 8 высотой $h = 0,3 \dots 0,5$ мм с показателем преломления $n > 1,7$ уменьшает длину волны луча в показатель преломления $\lambda_0 = \lambda/n$.

Применение предлагаемого устройства формирования топологической структуры микрочипа на подложке позволяет обеспечить возможность создания уменьшенного изображения шаблона (при использовании методов повышения разрешающей способности проекционной литографии предполагается получать элементы с проектными нормами не более 32 нм), при рабочей длине волны ультрафиолетового излучения $\lambda_0 = 193$ нм.

В качестве примера можно привести устройство «снабжения» организма лекарственными препаратами в требуемое время (рис. 2). Устройство представляет собой автономный, миниатюрный (твердотельная кремниевая микросхема), имплантируемый механизм, способный по заданной программе выделять содержащееся в нем вещество (или вещества). Очевидно, что такой механизм может выполнять и другие функции (диагностика, химический анализ и т.д.) [1].



Рис. 2. Прототип устройства на микрочипе, выделяющего лекарственные препараты

С уменьшением размеров таких интегральных наносистем усложняется задача наделения их заданным функциональными характеристиками. В живых организмах многие технические задачи решаются с помощью молекулярных двигателей и других внутриклеточных функциональных машин. Изучение таких биологических объектов позволит в дальнейшем объединить их с неорганическими устройствами и создать новые, гибридные наномеханические системы.

В последние несколько лет ученые разработали технологию быстрого картирования генетической информации в молекулах ДНК и РНК, включая определение мутаций и уровней экспрессии. В этой технологии используется матрица микрочипов ДНК, что имеет сходство с литографической технологией формирования рисунка при промышленном производстве интегральных схем [1].

Рассмотрим схему реализации такой технологии [4]. Согласно предложенному устройству для формирования рисунка при промышленном производстве интегральных схем источник лазерного излучения выполнен щелевым, с размером щели $\delta = (2...3) \lambda$ и расстоянием между щелями $\gamma = (4...6) \lambda$ длин волн излучения. Отражатель состоит из двух зеркал, поставленных друг к другу под углом, близким к 180° . Подложка закреплена на подложкодержателе, выполненным в виде кюветы с жидкостью и установленном на шестикоординатном пьезоприводе, закреплённом на неподвижном основании.

Сущность технического решения поясняется на рис. 3, где показано устройство для формирования рисунка при промышленном производстве интегральных схем [5].

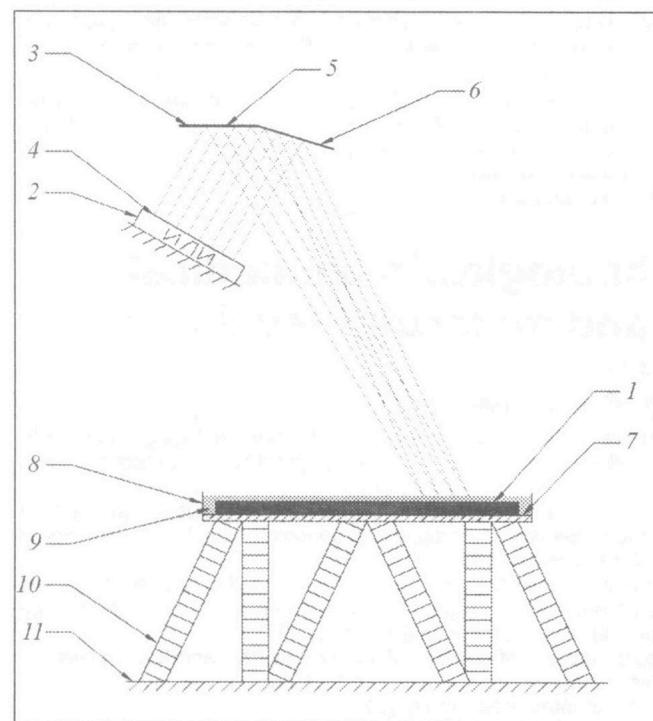


Рис. 3. Принципиальная схема устройства формирования рисунка при промышленном производстве интегральных схем (без изображения элементов оптической системы)

Данное устройство содержит подложку 1, источник лазерного излучения 2 и отражатель 3, причём источник лазерного излучения выполнен щелевым с размером щели 4, $\delta = (2...3) \lambda$ и расстоянием между щелями $\gamma = (4...6) \lambda$ длин волн излучения, отражатель 3 состоит из двух зеркал 5, 6, поставленных друг к другу под углом близким к 180° , подложка 1, закреплена на подложкодержателе 7, выполненным в виде кюветы 8 с жидкостью 9 и установленном на шестикоординатном пьезоприводе 10, закреплённом на неподвижном основании 11.

Устройство для формирования рисунка при промышленном производстве интегральных схем работает следующим образом. Источник лазерного излучения 2 формирует когерентный волновой пучок, который, выходя из источника 2, разделяется щелями 4 на систему лучей, распространяющихся вдоль параллельных прямых, причём расстояние между соседними лучами составляет $\gamma = (4...6) \lambda$ длин волн. Далее излучение, отражаясь от зеркал 5 и 6, проходит слой жидкости 9, уменьшая длину волны пропорционально показателю преломления этой жидкости и попадает на подложку 1. Угол между зеркалами 5 и 6 подобран так, что достигая подложки 1, когерентные лучи интерферируют, образуя череду равноудалённых максимумов интенсивности излучения, в местах которых происходит интенсивный выброс материала подложки 1, что при необходимом перемещении шестикоординатного пьезопривода 10 обеспечивает формирование фотомозаики чипа для фракционирования ДНК. Шаговое перемещение шестикоординатного пьезопривода 10 на величину $(2...3) \lambda$ длины волны в направлении, перпендикулярном сформированным на чипе стойкам, и повторение вышестоящих операций формирования рисунка позволяют ускорить процесс формирования фотомозаики чипа.

Применение предлагаемого устройства для формирования рисунка при промышленном производстве интегральных схем позволяет обеспечить возможность создания фотомозаики чипа для фракционирования ДНК (рис. 4).

В настоящее время технологии такого типа приобретают коммерческое значение и находят применение в биотехнологических исследованиях и производственных процессах. Разработка



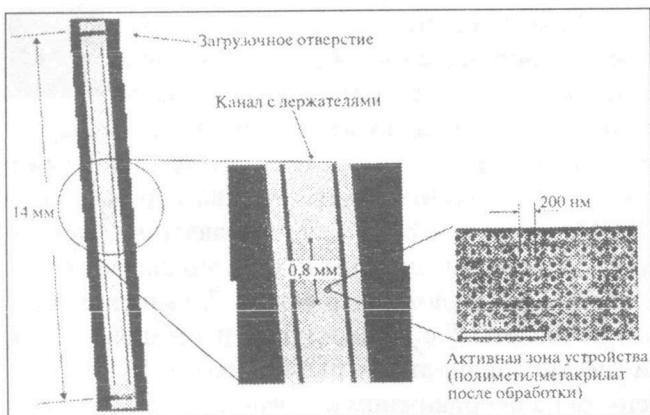


Рис. 4. Фотомозаика чипа для фракционирования ДНК. Изображение составлено из 12 оптических микрофотографий [1]. На врезке показано увеличенное изображение небольшого участка чипа (длиной 0,8 мм), густо покрытого стойками (столбиками), которые играют роль молекулярного сита, разделяя молекулы ДНК по размерам

новых типов химических матриц позволит расширить возможности таких технологий и применить их в биологических устройствах обработки информации или для анализа белков и других биомолекул. Миниатюризация устройств на основе родственных аналитических процессов, в частности электрофореза, повышает эффективность таких технологий и снижает стоимость многих важных аналитических методик, например секвенирования ДНК или создания фингерпринтов (пептидных карт).

В качестве примера можно привести исследование [6], цель которого – заменить утомительный, медленный и дорогой метод секвенирования ДНК в гелевых пластинах на анализ с использованием миниатюрных интегральных систем.

Литература

1. Нанотехнология в ближайшем десятилетии. Прогноз направления исследований. / Под ред. М.К. Роко, Р.С. Уильямса, П. Аливисатоса; пер. с англ. М.: Мир. 2002. 292 с.
2. Костомаров П.С., Корпачев М.Ю., Костомаров П.С., Лучников П.А. Формирование изображения на подложке в иммерсионной литографии // Материалы VII Междунар. науч.-технич. конф. «Фундаментальные проблемы радиоэлектронного приборостроения (INTERMATIC – 2010)». Москва, 23 – 27 ноября 2010 г. М.: Энергоатомиздат. 2010. Ч. 1. С. 306 – 307.
3. Патент № 106969 (Россия). Устройство формирования изображения на подложке / П.С. Костомаров, Е.Н. Ивашов, М.Ю. Корпачев.
4. Ивашов, М.Ю. Корпачев, П.С. Кузнецов, П.А. Лучников. Костомаров П.С., Ивашов Е.Н., Корпачев М.Ю. Формированиеnanoобъектов литографическим методом // Материалы VII Междунар. науч.-техн. конф. «Фундаментальные проблемы радиоэлектронного приборостроения (INTERMATIC – 2010)» Москва, 23 – 27 ноября 2010 г. М.: МИРЭА. 2010. Ч. 2. С. 332 – 333.
5. Патент № 104509 (Россия). Устройство для формирования нанодорожек / П.С. Костомаров, Е.Н. Ивашов, М.Ю. Корпачев.
6. Turner S. W., Perez A. M., Lopez A., Graidhead H. G. Monolithic nanofluid sieving structures for DNA manipulation // J. Vac. Technol. 1998. В 16(6). Р. 3835 – 3840.

Поступила 26 августа 2012 г.

The use of lithographic technologies in biomedical research at the cellular and molecular levels

© Authors, 2013

V.A. Vasin, E.N. Ivashov, P.S. Kostomarov



Nanotechnology allows scientists, engineers and physicians to move to large-scale research in the field of biology and public health at the cellular level and the molecular level. These studies will lead to new biotechnological production processes, as well as to the fundamental changes in the methods of medicine. [1]

The use of the device forming the topological structure of a microchip on the substrate allows for the possibility to create a thumbnail template (using methods to increase the resolution of the projection lithography is proposed to obtain the elements of design rules with no more than 32 nm), the wavelength of ultraviolet radiation λ 193 nm .

An example is the lead device "supply" of the body of drugs at the right time (Fig. 2). The device is a self-contained, miniature (solid-state silicon chip), implantable mechanism able to allocate according to a program contained in it is a substance (or substances). Clearly, such a mechanism may serve other functions (diagnostics, chemical analysis, etc.). [1]

In the past few years, scientists have developed a technology rapid mapping of genetic information in DNA and RNA molecules, including the identification of mutations and expression levels. This technology uses a matrix of DNA microarrays, which is similar to the lithographic patterning technology for the industrial production of integrated circuits [1].

Currently, these types of technologies become commercial importance and are used in biotechnology research and production processes. Development of new types of chemical matrices will expand the capabilities of these technologies and apply them in biological information processing apparatus or for analysis of proteins and other biomolecules. Miniaturization of devices based on related analytical processes, including electrophoresis, the reach of such technology and reduce the cost of many important analytical techniques, such as DNA sequencing or a fingerprint.