

White Paper : 纳米压印光刻在 NGS (Next Generation Sequencer) 芯片量产中的应用

1. Executive Summary

Nanoimprint 技术原本是作为半导体的精细图案形成技术在 25 年前开发的。最初开始就作为能够进行 10nm 级分辨率的技术被关注。近年来,以移动设备为首,自动驾驶、机器人、智能识别等光学传感器、AR (扩展现实) 玻璃导光板等成为主要的应用领域。纳米压印由于可以加工这类应用领域需要的 100nm ~ 数 um 级的 DOE、MLA 等结构而受到关注。在这里提出的纳米压印技术的应用是针对基因测序芯片的量产;在检查芯片的读取部分加工具有微孔的结构。

2. Introduction

可以高速读取基因碱基序列的设备被称为下一代测序仪:NGS,该设备于 2000 年中期在美国上市。使用 NGS,可以并行读取碱基序列的 DNA 片段的数量要比传统 DNA 测序仪的数量级大几个数量级,从而可以以极低的成本在短时间内分析基因组(遗传信息)。NGS 设备市场预计将在 2016 年至 10 年之间翻两番(来自 SEED Planning 资料)。当前的 NGS 市场由美国最大的 DNA 测序仪 Illumina 领导。着眼于“新的下一代”的测序仪的开发也主要在美国和中国活跃。下一代测序仪通常通过扩增 DNA 并用光学检测荧光标记来读出碱基序列,而相比之下,“新的下一代”的测序仪的 DNA 不被扩增,碱基序列一次电读出一个分子,该方法引起了人们的注意。原则上,与当前的下一代测序仪相比,可以更快,更低成本读取基本序列。

你能用 NGS 做什么?

首先,它可以确定核苷酸序列。例如,对基因组进行测序和对转录物(mRNA)进行全面测序。随着下一代测序仪性能的提高和价格的降低,这些测序仪现在已经达到了可以由个人进行测试的水平。另一个是了解数量的能力。下一代测序仪可以确定各种混合状态下的 DNA 的核苷酸序列。这是因为多样化的 DNA 在机器中可以被分离成单个分子。结果,输入的 DNA 中含有的 DNA 被大量输出,而含有的 DNA 被少量输出。因此,也有可能知道碱基序列的频率。利用这一特点,业界已经开发了各种应用。例如,可以研究基因的表达水平。此外,元基因组学,即对土壤和水中的生物体的基因组进行测序,可以用来确定土壤中存在哪些种类的生物体及其程度。此外,通过研究转录因子,如 iPS 细胞著名的 Yamanaka 4 因子,在基因组 DNA 中的结合位置,也可以研究哪些基因参与了基因表达的调控。业界还开发了其他方法,根据基因组中 SNPs 的多样性和频率来预测生物体随时间的进化。

NGS 在癌症医学领域产生了特别大的影响。下一代测序仪可用于全面分析癌症基因信息,从而开发出针对关键基因异常的药物(分子靶向药物)。有一个越来越大的运动,不是在研究中而是在日常实践中引入这种技术。

3. Thesis Questions

在 NGS 行业,虽然几年前测序的成本已降至大约 1,000 美元,但还需要进一步降低成本,同时还需高速处理,提高准确性。在这种情况下,不仅需要降低测序仪设备的成本,更需要降低每个标本的检测成本,即芯片的加工成本。这将扩大 NGS 的应用范围,包括临床应用等市场也有望增长。因此,业界正在探索高精确的同时低成本的制造方法。

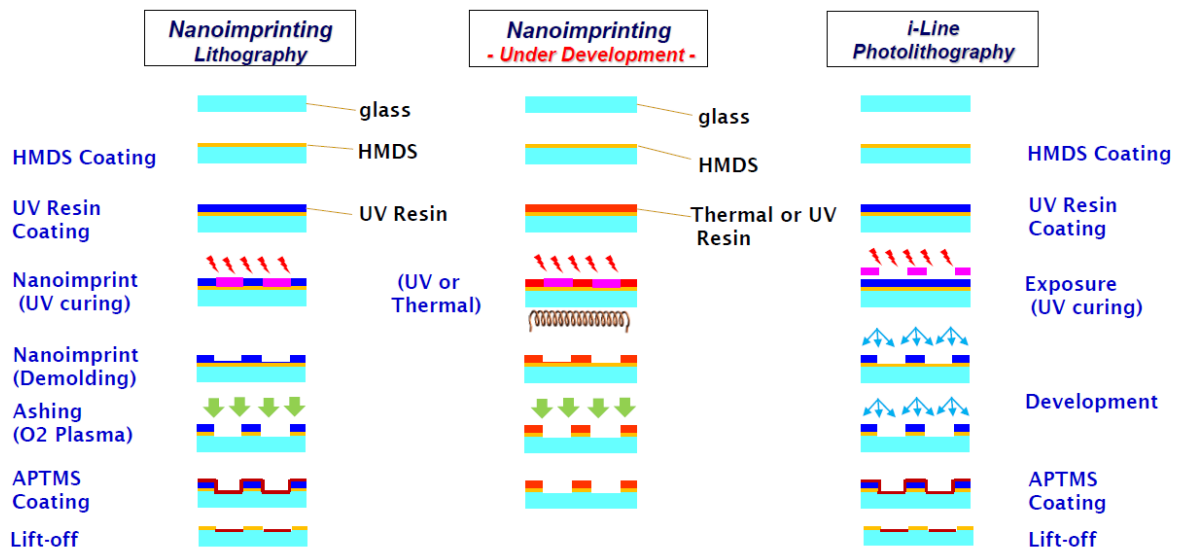
4. Solutions

处于开发阶段的 NGS 设备及其专用芯片,具有独特的井式结构。孔结构通常为 0.5-1umφ,孔的内部是亲水的,而孔的其余部分是疏水的,允许 DNA 或聚合酶被添加到亲水部分,DNA 输入溶液选择性地粘附在孔部分。通常情况下,对于这种尺寸的孔,使用除 Nanoimprint 以外的 i-line 曝光系统也可以进行类似的成型,但 Nanoimprint 在两个主要方面更有优势。

首先,当要求孔径小于 0.5um 时,使用 i-line 曝光系统很难成型,但在 Nanoimprint 的情况下,只要使用用于半导体曝光的准分子激光光源就可以形成模具。其次是工艺简单,容易达到预期的效果,降低了大规模生产的成本。

5. Products Info

SCIVAX 已经开发出一套材料和工艺用于 NGS 芯片的大规模生产。主要技术特点：在玻璃晶片上创建亲水的 APTMS 孔区，周围则是疏水的 HMDS 区域。此外，对于更高要求的 NGS 客户，我们正在开发一种新工艺：用一种对自发荧光没有影响的树脂在玻璃片上形成疏水井的三维孔结构。



6. Conclusion

如上所述，纳米压印技术已被公认为是 NGS 技术和商业发展必不可少的大规模生产技术。SCIVAX 已经推出了一条代工服务线，使用自主研发开发的量产加工设备、材料和工艺，可大规模生产 NGS 芯片。