



Development of the first
chip-sized optical microscope
with superresolution capabilities



2020-03-06

ChipScope: un nuevo enfoque para la microscopía óptica

Durante medio milenio, las humanidades han tratado de mejorar la visión humana por medios técnicos. Si bien el ojo humano es capaz de reconocer características en una amplia gama de tamaños, alcanza sus límites al mirar objetos a distancias gigantes o en el micro- y nano-mundo. Los investigadores del proyecto ChipScope, financiado por la UE, están desarrollando una estrategia completamente nueva hacia la microscopía óptica.

Para obtener información sobre esos mundos anteriormente ocultos, el potencial de aumento de las superficies curvadas de vidrio - lentes - se reconocieron y describieron por primera vez en la Edad Media. El primer microscopio óptico fue desarrollado por Z. Jansen en 1595 optimizando aún más este principio en una configuración robusta. Hoy en día, una amplia gama de disciplinas científicas y ramas industriales dependen de la capacidad de resolver estructuras del tamaño de micrómetros e inferiores, desde biología y medicina hasta la industria moderna de chips. En consecuencia, la necesidad de dispositivos de alta resolución todavía continúa, llevando a innovaciones continuas en este viejo campo de investigación.

El microscopio óptico convencional subyace a las leyes fundamentales de la óptica. Su resolución está limitada por difracción comúnmente conocido como "límite de Abbe": las características estructurales más pequeñas que un mínimo de 200 nm no se pueden resolver con este tipo de microscopio. Para ir más allá, se debe experimentar un cambio fundamental en la elección de los principios de muestreo, por ejemplo, utilizando electrones en lugar de luz visible. Esto se realiza en un microscopio electrónico y proporciona una resolución de hasta algunos nanómetros. O, incluso basándose en la luz como sonda, en las últimas décadas se han desarrollado estrategias refinadas para superar los límites de la difracción. Esas estrategias se basan en la fluorescencia, un proceso en el que pequeños marcadores conectados a la muestra son excitados por la luz de una determinada longitud de onda y reemiten la luz a una longitud de onda más alta. Mediante el uso de diferentes láseres para la activación y posterior desactivación, el área excitada de la muestra puede reducirse por debajo del límite de difracción, como se realiza en la llamada microscopía STED.

Sin embargo, en todas esas tecnologías, para ir más allá del límite de Abbe dependen de configuraciones complejas, con componentes voluminosos e infraestructura de laboratorio avanzada. Incluso un microscopio óptico convencional, en la mayoría de las configuraciones, no es adecuado como dispositivo móvil para realizar investigaciones en el campo o en áreas remotas. En el proyecto **Chipscope** financiado por la UE, un equipo de investigadores de diferentes instituciones europeas explora una estrategia completamente nueva hacia la microscopía óptica. En la microscopía óptica clásica, el área de muestra analizada se ilumina simultáneamente, recogiendo la luz que se dispersa

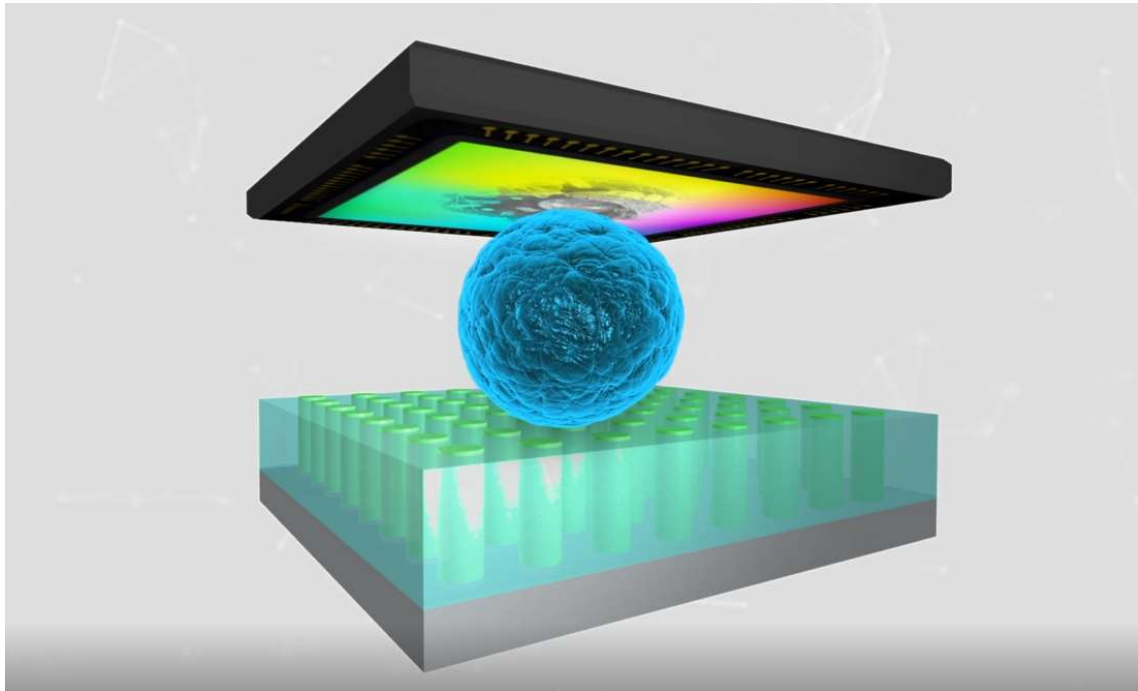
desde cada punto con un detector selectivo de área, p.e el ojo humano o el sensor de una cámara. En cambio, en la idea de **Chipscope**, se utiliza una fuente de luz estructurada con elementos pequeños direccionables individualmente. Como se muestra en la figura a continuación, la muestra se encuentra muy cerca en la parte superior de esta fuente de luz. Cada vez que se activan emisores individuales, la propagación de la luz depende de la estructura espacial de la muestra, muy similar a lo que se conoce como imágenes de sombra en el mundo macroscópico. Para obtener una imagen, la cantidad total de luz que se transmite a través de la región de muestra es detectada por un fotodetector, activando los elementos de luz secuencialmente escaneando así la muestra. Si los elementos de luz tienen tamaños en el régimen de nanómetros y la muestra está en contacto cercano con ellos, el campo óptico cercano es relevante y pudiéndose formar una imagen de súper resolución con una configuración basada en chip.

Para realizar esta idea alternativa, se requiere un montón de tecnología innovadora. Varios socios en el proyecto **ChipScope** aportan experiencia en diversos campos de investigación. La fuente de luz estructurada se realiza mediante pequeños diodos emisores de luz (LED), que se desarrollan en la Universidad Tecnológica de Braunschweig, Alemania. Debido a sus características superiores en comparación con otros sistemas de iluminación, como la bombilla clásica o los emisores basados en halógenos, los LED han conquistado el mercado para aplicaciones de iluminación general en las últimas décadas. Sin embargo, hasta la fecha, no se encuentran disponibles comercialmente conjuntos de LED estructurados con píxeles direccionables individualmente en el régimen de la sub-micra. Esta tarea es responsabilidad de TU Braunschweig dentro del marco del proyecto **ChipScope**. Los investigadores ya han demostrado las primeras matrices de LED con tamaños de píxeles de hasta $1\ \mu\text{m}$, como se muestra en la figura. Se basan en nitruro de galio (GaN), un material semiconductor que se usa comúnmente para LED azules y blancos. La estructuración controlada de tales LED hasta el régimen sub-micra es extremadamente difícil. Se lleva a cabo mediante litografía de haz de electrones, donde las estructuras en el semiconductor se definen con alta precisión mediante haces de electrones enfocados.

Como componente adicional, se requieren detectores de luz altamente sensibles para el prototipo del microscopio. Aquí, el grupo del Dr. A. Dieguez de la Universidad de Barcelona tiene un alto nivel de conocimiento y desarrolla los llamados detectores de avalancha de fotón único (SPAD), que pueden detectar intensidades de luz muy bajas hasta fotones individuales. Las primeras pruebas con esos detectores integrados en un prototipo del microscopio **ChipScope** ya se han realizado y han mostrado resultados prometedores. Además, una forma de acercar las muestras a las proximidades de la fuente de luz estructurada es vital para el funcionamiento adecuado del microscopio. Una tecnología establecida para realizar esto utiliza canales microfluídicos, donde un sistema fino de canales está fabricados en una matriz polimérica. Mediante bombas de alta precisión, una cantidad diminuta de líquido (micro- y nano- litros) es impulsada a través de este sistema y lleva la muestra a la posición deseada. Esta parte del ensamblaje del microscopio es aportada por el Instituto Austriaco de Tecnología AIT. Además, el proyecto **ChipScope** esta completado por equipos de la Universidad Médica de Viena, de la Universidad de Roma Tor Vergata, de la Universidad Ludwig-Maximilians en Munich y el FSRM, Suiza.

El proyecto **ChipScope**, financiado en el marco del programa Horizonte 2020 de la UE, se lanzó en 2017 y se ejecutará hasta finales de 2020. Hasta ahora, se han logrado muchos avances en los diferentes subáreas involucradas en el proyecto, incluyendo un prototipo del microscopio propuesto. Los grupos de investigación involucrados confían en que la tecnología puede ser impulsada durante el período

final del proyecto y que los fundamentos de la tecnología de microscopio **ChipScope** serán explorados, así como un prototipo más poderoso con mayor resolución.



Modelo del microscopio ChipScope: el espécimen posicionado sobre la matriz de nanoLEDs es escaneado ópticamente y la imagen de su sombra es capturada.

Contacto:

Proyecto ChipScope financiado por la UE

Coordinador del Proyecto: Dr. Angel Dieguez, Universidad de Barcelona

adieguez@el.ub.edu

www.chipscope.eu/



El proyecto ChipScope está financiado por el Programa de Investigación Horizonte 2020 de la Unión Europea.