

СТВОРЕННЯ МАГНІТНИХ БІОСЕНСОРІВ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ

У статті вирішуються проблеми визначення сучасного стану розробки принципів побудови біосенсорів на основі магнітних принципів вимірювального перетворення.

Вступ

Домінуючою тенденцією розвитку сучасних сенсорних пристроїв є розширення їх функціональних можливостей, підвищення точності вимірювання та мінімізація масогабаритних параметрів. Найвищою ступінню такого розвитку стали автоматизовані сенсори, визначальними характеристиками яких є самодіагностика, термостабілізація, автоматичний вибір функції перетворення тощо.

Метою даної роботи є визначення сучасного стану розробки принципів побудови, схемотехнічних рішень та програмного забезпечення автоматизованих магнітних біосенсорів для діагностики інфекційних захворювань.

В узагальнюючому виді процес розробки біосенсорів для діагностики інфекційних захворювань може бути представленим складовими, які охоплюють:

1. Фізичні структури первинних перетворювачів.
2. Хімічні та біохімічні структури (субстанції) первинних перетворювачів.
3. Актюатори процесів вимірювального перетворення.
4. Засоби обробки сигналу та представлення результатів вимірювань.
5. Методики діагностики на основі вимірювань.

Магнітні принципи розглядаються не лише, як засоби вимірювання магнітних полів в структурі біосенсорів, але і як засоби взаємодії магнітного поля з досліджуваною субстанцією.

Роботи по створенню біосенсорів на магнітних принципах первинного перетворення були започатковані провідними науковими колективами порівняно недавно (в межах останніх десяти років). В рамках цих робіт проводиться вивчення механізмів виникнення збурень магнітного поля в певних біологічних процесах, дослідження методів вимірювання цих збурень, розробка концепцій створення сенсорів нового покоління для ідентифікації біологічних проб з використанням магнітних полів.

Аналіз задач

Структурна схема типової біосенсорної системи наведена на рис. 1. Основним її елементом є біосенсор, який виготовлено по мікроелектронній технології. Біосенсор складається з біологічно активного шару (biological receptors) і мікроелектронного перетворювача (transducer) та електронних засобів обробки інформації, в т.ч. її передачі, відображення, зберігання тощо.

За типом біологічно активного шару біосенсори класифікуються на дві групи. В першу входять сенсори, в яких активним шаром для розпізнавання досліджуваної речовини служать ферменти. В сенсорах другої групи для цієї мети використовується реакція „антиген-антитіло”.

В якості мікроелектронного перетворювача в біосенсорах, здебільшого, використовують пристрої на поверхнево-акустичних хвилях, мікроваги, пристрої на ефекті поверхневого плазмового резонансу, іонно-селективні транзистори, магнітні сенсори тощо.

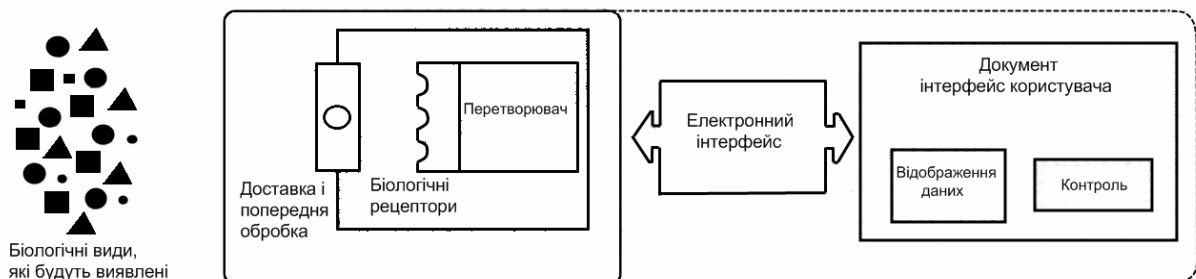


Рис. 1. Структурна схема типової біосенсорної системи

Приклад структури біосенсора на основі поверхнево-акустичних хвиль наведено на рис. 2. Пристрій призначено для діагностики раку простати. Молекули антитіл, які зв'язують простатичні антигени, фіксуються на золотій пластинці з допомогою полімерного покриття з силану або тіолу. В свою чергу, золота пластинка розміщена на кремнієвій підкладці. При експрес-аналізі має місце захоплення простатичних антигенів.

Внаслідок цього змінюється маса структури, що призводить до відповідної зміни резонансної частоти поверхнево-акустичних хвиль. По величині зміни цієї частоти визначають концентрацію антигенів, що дозволяє достатньо точно повести діагностику ракової пухлини.

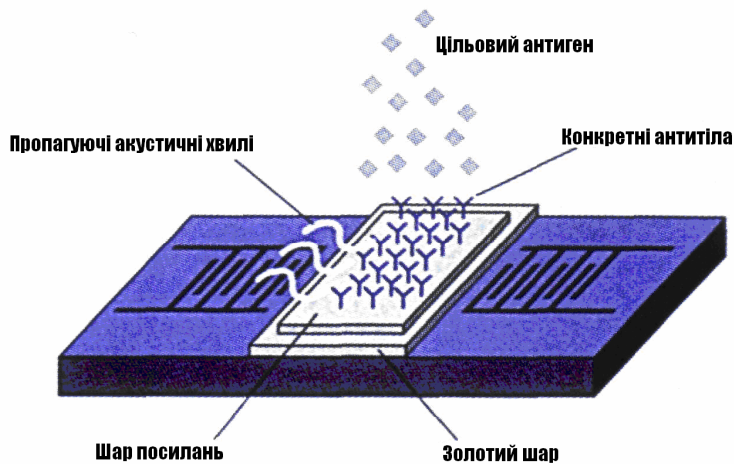


Рис. 2. Біосенсор на основі поверхнево-акустичних хвиль

Близьким за принципом функціонування є біосенсори з мікроелектронним перетворювачем типу мікроваги. В цьому випадку золота пластинка з молекулами антитіл розміщується на кварцовій підкладці. Резонансна частота механічних коливань цієї підкладки є інформативним параметром маси захоплених антигенів. Розробка таких біосенсорних систем поведена в Institut für Microtechnik, Mainz.

Дуже висока точність визначення об'єму захоплених антигенів забезпечується пристроями на ефекті поверхневого плазмового резонансу. Суть поверхневого плазмового резонансу полягає в наступному. Якщо промінь світла проходить через прозоре середовище з відносно великим значенням коефіцієнту променезаломлення, наприклад через скляну призму, а далі під певним кутом падає на тонку золоту чи срібну плівку, яка нанесена по поверхню призми, то частина світлового променя проникає в метал, розповсюджуючись в ньому у виді швидко затухаючих електромагнітних хвиль. Ці хвилі в металічній плівці збуджують вільні електрони, які утворюють так звану електронну плазму, а в ній – поверхневі плазмони. Важливим є щоб світло було поляризованим, кут падіння променя світла на плівку був більшим за кут повного внутрішнього відбивання, а товщина плівки була не більше 0.2 мкм. Крім того, необхідно щоб:

- 1) по-перше, в результаті поляризації електричний вектор світла знаходився в площині його падіння, а магнітний – був паралельним поверхні металічної плівки;
- 2) по-друге, проекція k_x хвильового вектора k фотонів світла на площину плівки була приблизно рівною хвильовому вектору плазмона.

При виконанні цих умов значна частина енергії світла перетворюється в енергію плазмонів, що приводить до значного зменшення інтенсивності відбитого від металічної плівки променя світла. Це явище, яке було відкрито порівняно недавно, отримало назву поверхневого плазмового резонансу.

Конструкція біосенсорів Spreeta-R, в яких реалізовано механізм поверхневого плазмового резонансу наведена на рис. 3.

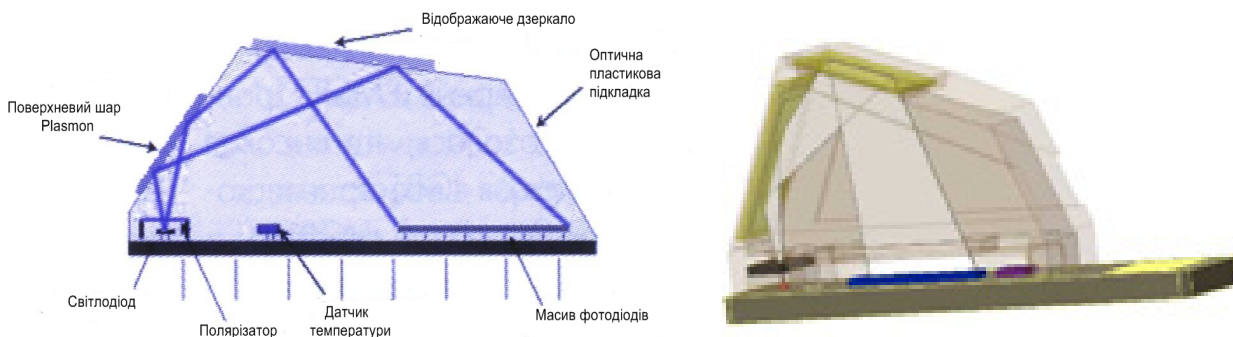


Рис. 3. Принцип функціонування біосенсорів Spreeta-R

Такі біосенсори, які розроблені фірмою Spreeta, відповідно до ліцензійної угоди випускаються відомою компанією Texas Instruments, USA. Сенсор складається з інфрачервоного світлодіоду, поляризатора, дзеркала, металічної плівки з лігандом на її поверхні, лінійки з 128 фотодетекторів, термістора та мікрокамери для

розміщення досліджуваних розчинів. Типова характеристика зменшення інтенсивності променя внаслідок поверхневого плазмового резонансу наведена на рис. 4, а приклад залежності сигналів лінійки фотодетекторів від типу розчину в досліджуваній мікро камері – на рис. 5.

Біосенсори Spreeta-R поставляються компанією Texas Instruments в наборі з іншими компонентами вимірювальної системи, в який крім набору перетворювачів входять плати обробки сигналів, інтерфейс та програмне забезпечення (Spreeta Evaluation Module and Upgrade Kits). Останнє забезпечує розрахунок концентрації або маси адсорбованої біологічної речовини. Можна вважати, що в даний час біосенсори Spreeta-R є одними з найбільш чутливими що до маси біоречовини. Їх чутливість становить 5×10^{-6} RIU, де RIU – Refractive Index Unit (коефіцієнт заломлення), що в перерахунку на масу становить одиниці піктограма на квадратний міліметр.

Проблемою є лише те, що вартість такого оціночного комплексу системи (рис. 6) становить понад 5 тисяч доларів США, а окремо сенсори не поставляються. Тому придбання цих пристроїв для виконання науково-дослідної роботи по створенню біосенсорів в рамках даного проекту з фінансової точки зору не представляється можливим.

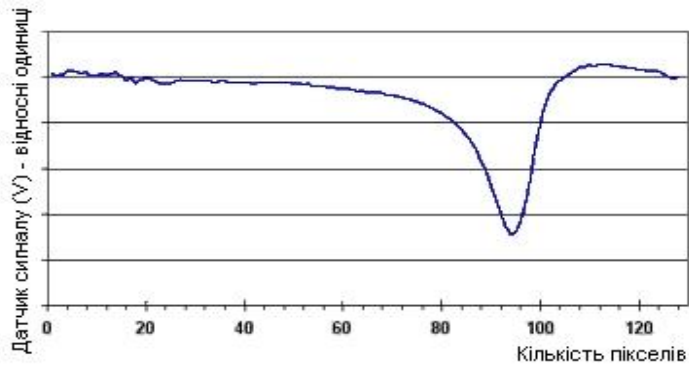


Рис. 4. Ефект поверхневого плазмового резонансу

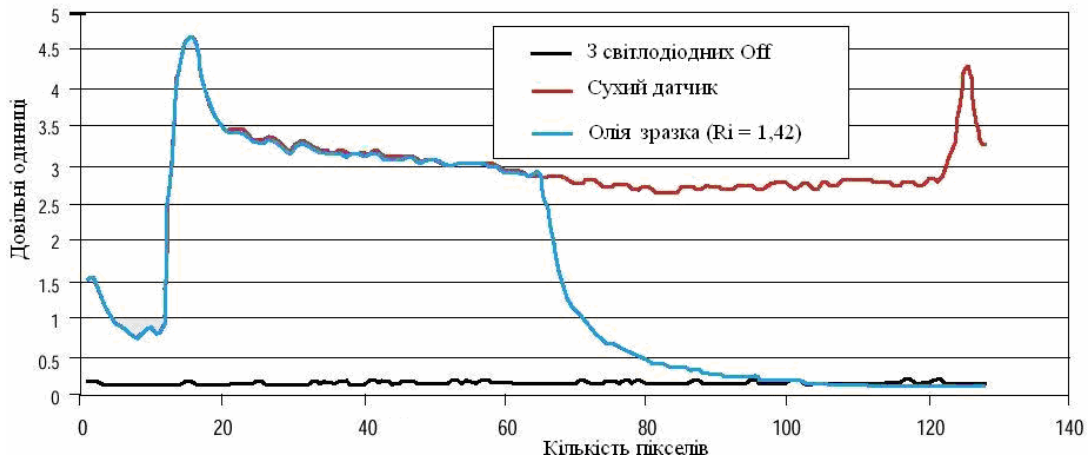


Рис. 5. Результат вимірювання з допомогою біосенсорів Spreeta-R

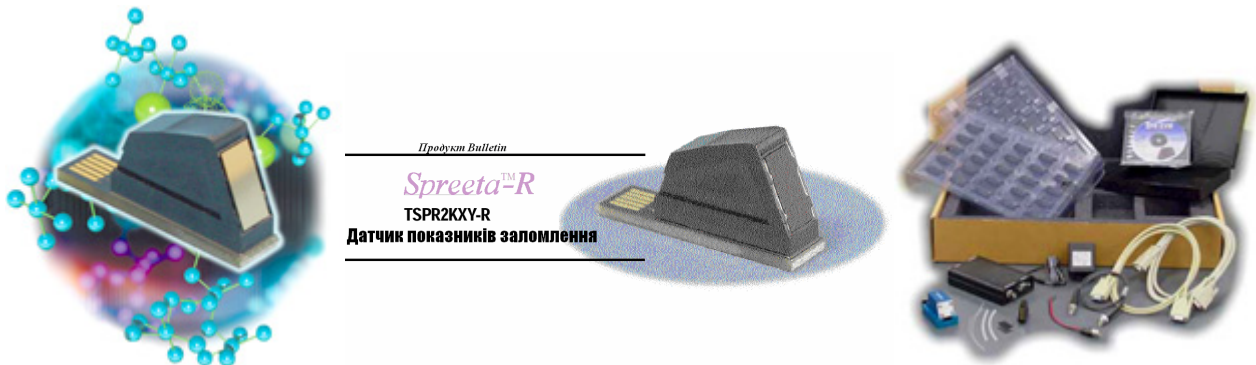


Рис. 6. Комплект вимірювальної системи біосенсорів Spreeta-R

Іншим типом мікроелектронних перетворювачів в біосенсорах є іонно-селективні польові транзистори (ІСПТ). З одного боку такі ІСПТ характеризуються перевагами напівпровідникової технології: масове виробництво, низька собівартість, висока надійність, низьке енергоспоживання, а з другого боку, завдяки



Рис. 8. Інтегральна схема з матрицею сенсорів

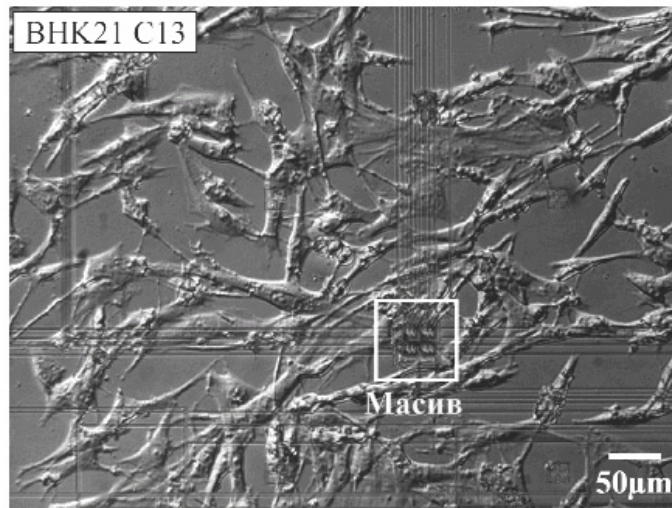


Рис. 9. Біоречовина на фоні однокристалічної матриці сенсорів

Роботи в напрямку створення сенсорних пристроїв біохімічного призначення на основі ІСПТ проводилися спільно з Лабораторією Аналізу та Архітектур Систем (Тулуза, Франція). Структура ІСПТ наведена на рис. 10, а. Враховуючи, що в кремнії рухливість електронів типово втричі більше за рухливість дірок, була використана технологія польових транзисторів з індукованим p каналом. ІСПТ виготовлялися на підкладці p типу провідності (500 $\Omega\cdot\text{cm}$) з орієнтацією (100). Для покращення ізоляції активних областей транзисторів від електроліту, ІСПТ формувалися в “кишенях” p типу провідності (рис. 10, а). Разом з ІСПТ в цих же “кишенях” формувалися традиційні польові транзистори з ідентичними параметрами. Фотографія однієї з отриманих структур “ІСПТ – польовий транзистор” наведена на рис. 10, б. Такі поєднання транзисторів є ефективним рішенням проблеми термостабілізації хімічних сенсорів на основі ІСПТ.

Підзатворний діелектрик складається з термічно вирошеного оксиду кремнію товщиною 50nm та з нітриду кремнію тієї ж самої товщини, який формується методом хімічного нанесення з газової фази при низькому тиску. Така структура підзатворного діелектрика характеризується високою чутливістю до іонів водню. Для створення хімічних сенсорів, які здатні вимірювати хімічну активність інших іонів, було проведено комплекс робіт по формуванню на структурах $\text{SiO}_2/\text{Si}_3\text{N}_4$ іонно-селективних мембран. В ІСПТ можуть використовуватися різноманітні мембрани, зокрема з селективною чутливістю до іонів нітрату NO_3^- чи амонію NH_4^+ .

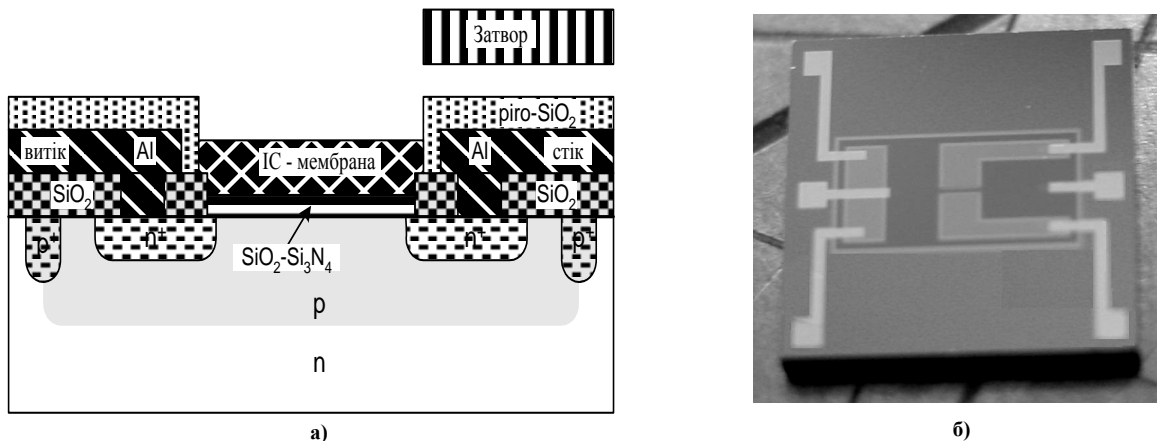


Рис. 10. Структура (а) та фотографія (б) ІСПТ

Основними компонентами іонно-чутливих мембран є: триметоксисиліл пропіл метакрилату, іонофор, калій тетракіс [3,5-ді(трифлуорометил)феніл] борат, сілопен К1000 та тетрагідрофуран (ТГФ). Іонофор відповідає за чутливість хімічного сенсора до певного типу іону. Так для виявлення іонів амонію використовується нонактин як іонофор, а для іонів нітрату - тетрадодециламоніак. Для покращання адгезії іонно-селективної мембрани до діелектрика здійснюється силанізація поверхні сенсора, після чого на підзатворному діелектрику $\text{SiO}_2/\text{Si}_3\text{N}_4$ методом фотолітографії формується плівка polyНЕМА товщиною 25 мікрон.

Для забезпечення чутливості до конкретних речовин, тобто забезпечення селективності, мембрани ІСПТ виготовляють з спеціальних хімічних речовин чи біосполук. Приклад фрагменту пластини з ІСПТ з сформованими фотолітографічним способом мембран наведено на рис. 11. Такі унікальні роботи по фотолітографічним методам формування селективних мембран проводяться в Лабораторії Аналізу та Архітектур Систем, Тулуза, Франція.

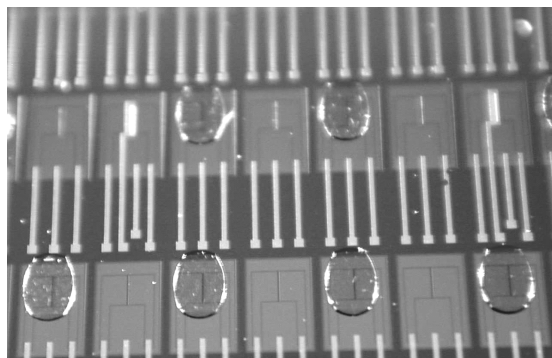


Рис. 11. Селективні мембрани на структурах ІСПТ

Значну перспективу при розробці біосенсорів мають магнітні перетворювачі. Здебільшого в таких перетворювачах використовуються субстанції на основі магнітних мікро- або нано-частинкок, поверхня яких покривається спеціальними органічними сполуками – біореагентами. Ці сполуки забезпечують дві основні функціональні характеристики, по-перше – високу текучість субстанції (аналогічно до вже добре відомих магнітних рідин), і по-друге – хімічну чи біологічну активність поверхні магнітних частинок.

Прикладом новітніх наукових досліджень в галузі біомедичних сенсорів на магнітних рідинах, наночастинки якої покриваються біореагентами, є роботи компанії Liquids Research Ltd. науково-технологічного парку Mentec Technology Centre (Bangor, UK). Блок-схема процесу сепарації антитіл з допомогою магнітних рідин з біореагентами наведено на рис. 12 [1].

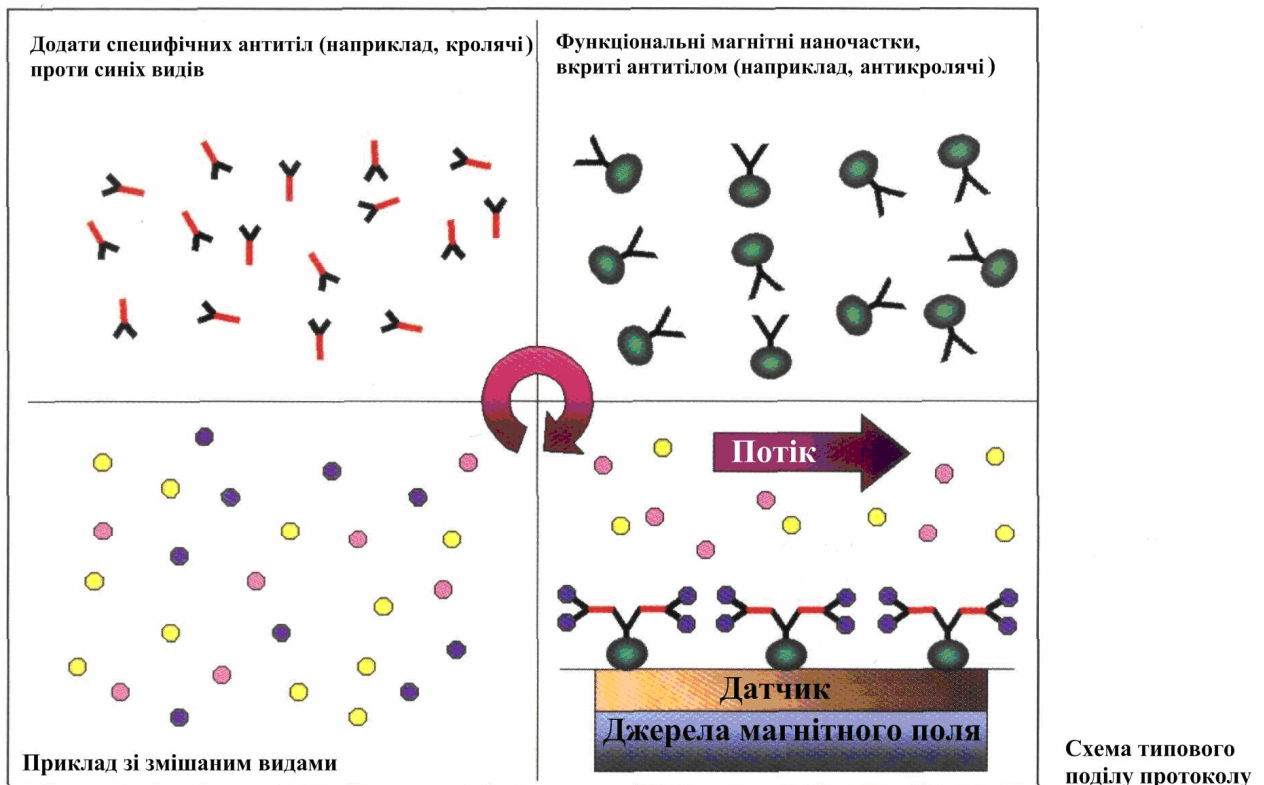


Рис. 12. Механізм вимірювання в магнітних біосенсорах

Найбільші перспективи в розвитку біосенсорів на основі магнітних перетворювачів пов'язують з BARC пристроями. BARC (Beard ARray Counter) це однокристальні сенсорні пристрої, які виконують функцію підрахунку кількості магнітних бусинок (beard), які завдяки спеціальним біопокриттям локалізуються на поверхні матриці магнітних сенсорів.

Розробляються різноманітні гальваноманітні сенсори, які відрізняються від традиційних Холлівських сенсорів високою прецизійністю та просторовою роздільною здатністю, можливістю 3D вимірювань, багатоканальністю, працездатністю при екстремальних умовах експлуатації тощо. Фотографія одного з таких новітніх гальваноманітних сенсорів наведено на рис. 13.

Крім того, в учасників даного проекту є значний досвід в створенні однокристальних магнітосенсорних схем на основі магнітотранзисторів. Останні характеризуються дуже високою чутливістю та можливістю інтегрування в однокристальні сенсорні пристрої магнітного поля, наприклад в однокристальні багатоканальні сканери. Такі сканери можуть стати хорошою основою магнітних перетворювачів біосенсорних пристроїв. Фотографії магнітотранзистора та однієї з магнітосенсорних інтегральних схем на його основі наведені на рис. 14.

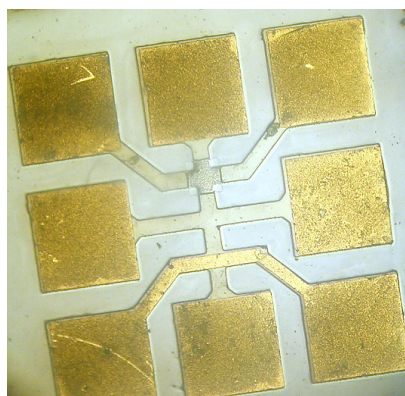


Рис. 13. Багатофункціональний тонкоплівковий сенсор магнітного поля

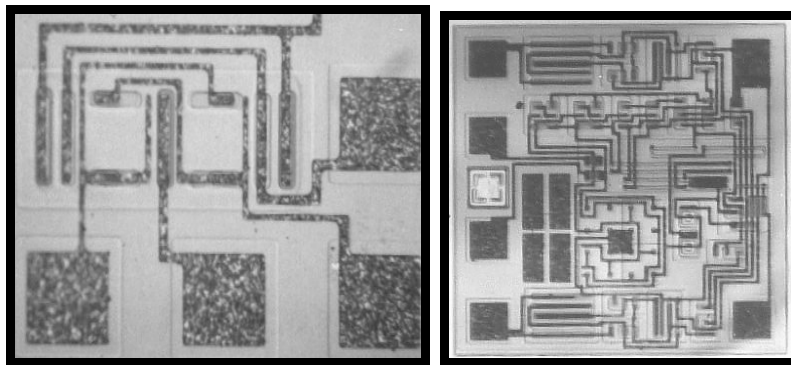


Рис. 14. Однокристалльні магнітосенсорні схеми

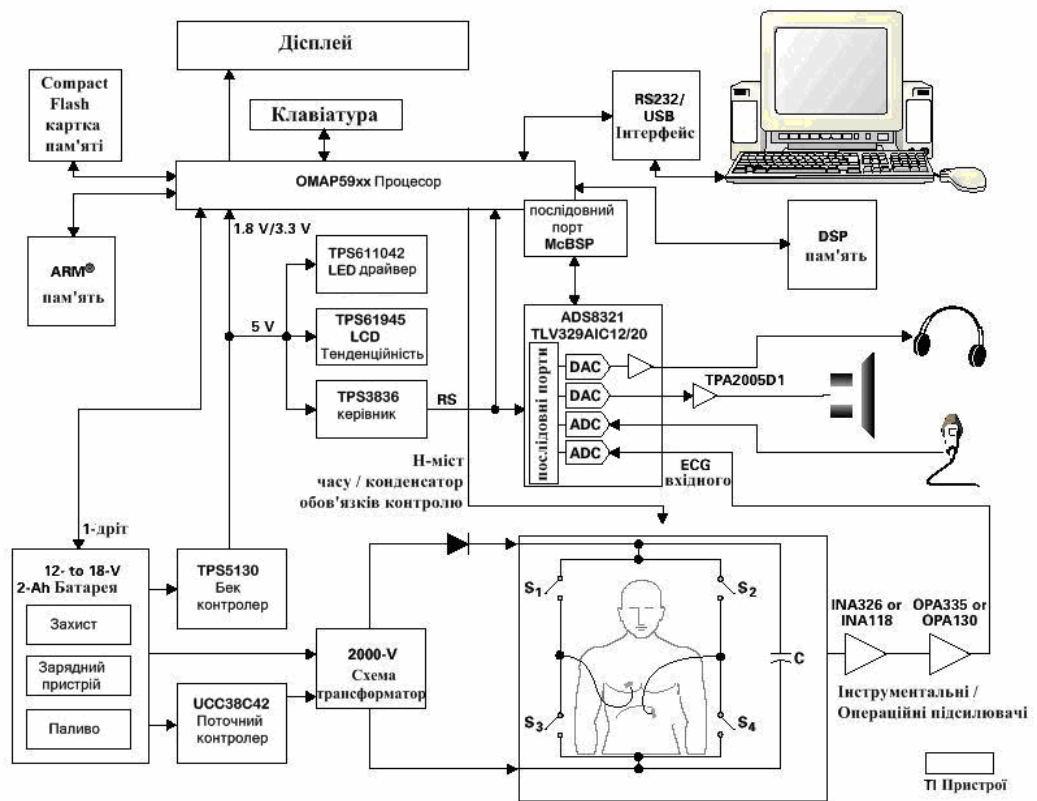
В якості магнітних перетворювачів біосенсорних пристроїв є дуже перспективними сенсори на явищі гігантського магнітоопору (ГМО). Це явище, яке полягає в сильних змінах поверхневого опору багатшарових магнітних плівок при зміні орієнтації магнітних моментів у цих шарах, було відкрито біля десяти років тому. На відміну від традиційного магніторезистивного ефекту ГМО характеризується суттєво вищою чутливістю – поверхневий опір багатшарової плівки змінюється на 10% і більше при дії на неї порівняно невеликих магнітних полів (порядку 10 мТ).

Хоча за останні роки було проведено багато досліджень, значні проблеми при створенні сенсорних пристроїв на явищі ГМО залишилися невирішеними. Такими проблемами, зокрема, є: недостатньо висока якість, відтворюваність та стабільність параметрів структур ГМО, вузький діапазон магнітного поля, в якому спостерігається висока магніточутливість, значна нелінійність та гістерезис польової характеристики, відсутність інформації про функціонування структур ГМО в екстремальних умовах експлуатації. Таким чином, розвиток сенсорних пристроїв на явищі ГМО вимагає подальших досліджень питань фізичного, конструктивно-технологічного та схематичного характеру.

Особливого прогресу слід очікувати завдяки використанню структур ГМО в якості чутливих елементів нового покоління сенсорів – BARC біосенсорів. В таких сенсорах структури ГМО формують на кремнієвому чіпі з виготовленими в ньому мультиплексами сигналів ГМО, кількість яких може досягати сотень тисяч. Первинними актуаторними елементами BARC біосенсорів є покриті відповідними біологічними речовинами магнітні бусинки. Принцип вторинного перетворення BARC біосенсорів полягає у вимірюванні розподілу та кількості зв'язаних з молекулами досліджуваного розчину магнітних бусинок.

У зв'язку з вищесказаним нами налагоджена співпраця з інститутом мікросистем та сенсорних систем (Institut für Mikro- und Sensorsysteme, Magdeburg) [2]. Роботи в цьому інституті в напрямку наноструктурних ГМО, якими керує проф. Edmund Burte, мають значну перспективу при створенні біосенсорів. Питання фінансування спільного проекту цим інститутом та нашою організацією в даний час знаходяться на розгляді в міністерствах урядів Німеччини та України.

На рис. 15 наведено блок-схему одного з діагностичних пристроїв та як цей пристрій може бути реалізованим на елементній базі компанії Texas Instruments [3].



AED блок діаграми

Рис. 15. Блок-схема діагностичного пристрою компанії Texas Instruments

І останнє питання, яке безпосередньо стосується проблеми створення біосенсорів – схемотехніка та електронні засоби обробки інформації. Серед задач сенсорної техніки, вирішення яких має пріоритетність, і здебільшого вирішується на схемотехнічному рівні, є підвищення точності вимірювань, забезпечення багатофункціональності, сумісність з комп'ютерною технікою, зниження енергоспоживання та собівартості сенсорних пристроїв. Принципово новою вимогою до сучасних сенсорних пристроїв є можливість функціонування з низьковольтними однополярними джерелами живлення. Основою вирішення цих проблем є спеціалізовані твердотільні ІС. Базуючись на спеціальних алгоритмах функціонування, передових технологіях та засобах автоматизованого проектування, формується новий науково-технічний напрям інтегральної електроніки – створення спеціалізованого класу твердотільних аналогових ІС для сенсорної техніки. Вершиною цього напрямку є інтелектуальні сенсорні пристрої, які характеризуються такими функціями, як самодіагностика, самокорекція, автоматичний перехід з робочого стану в стан очікування, що суттєво зменшує енергоспоживання та довговічність, можливість передавати дані по уніфікованих протоколах обміну тощо.

Висновки

1. Дана науково-дослідна робота представляє собою лише першу пошукову частину комплексної програми по створенню серії сенсорів біомедичного застосування, для виконання якої в повній мірі необхідне залучення спеціалістів та організацій з хімічної, біологічної та медичної галузей.

2. Оновні роботи будуть зосереджені на проблемі інтелектуалізації процесу вимірювання. Новизною виконання даної роботи є вперше продемонструвати можливість розробки спеціалізованого контролера для забезпечення складних алгоритмів вимірювання в магнітних біосенсорах з допомогою мікроелектронної елементної бази нового покоління, і зокрема – мікроконверторів (MicroConverter®) фірми Analog Devices.

Список використаних джерел

1. www.liquidsresearch.com
2. <http://www.ttz.uni-magdeburg.de>
3. www.ti.com/medical