

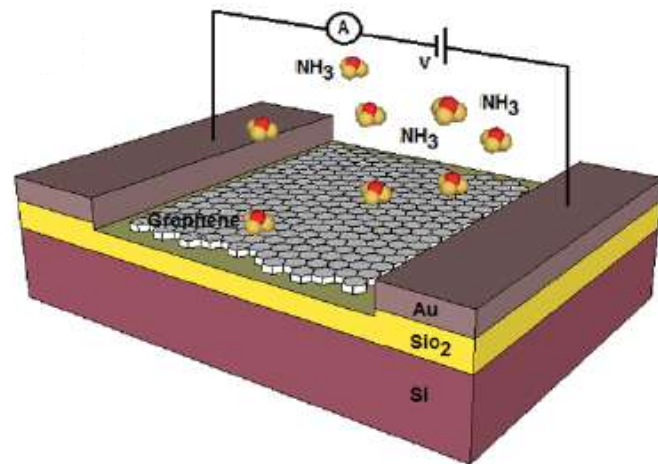
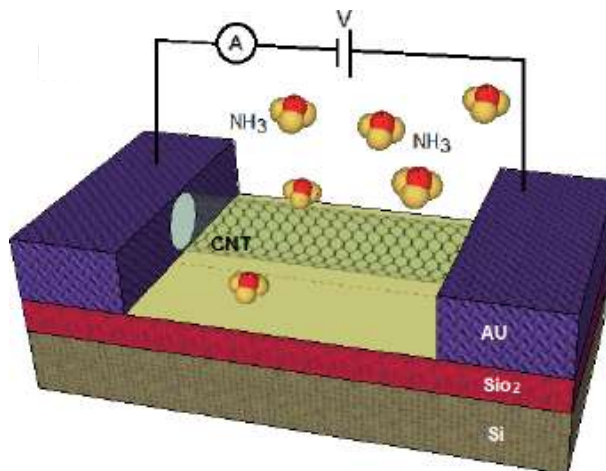
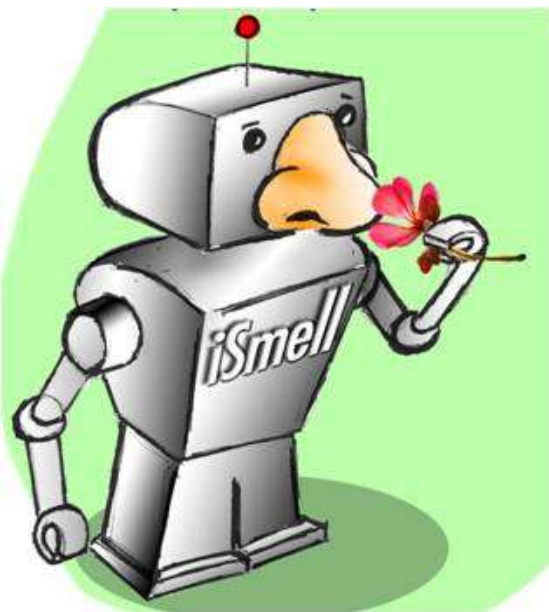


Senzory a biosenzory

prof. Ing. Miroslav Husák, CSc.

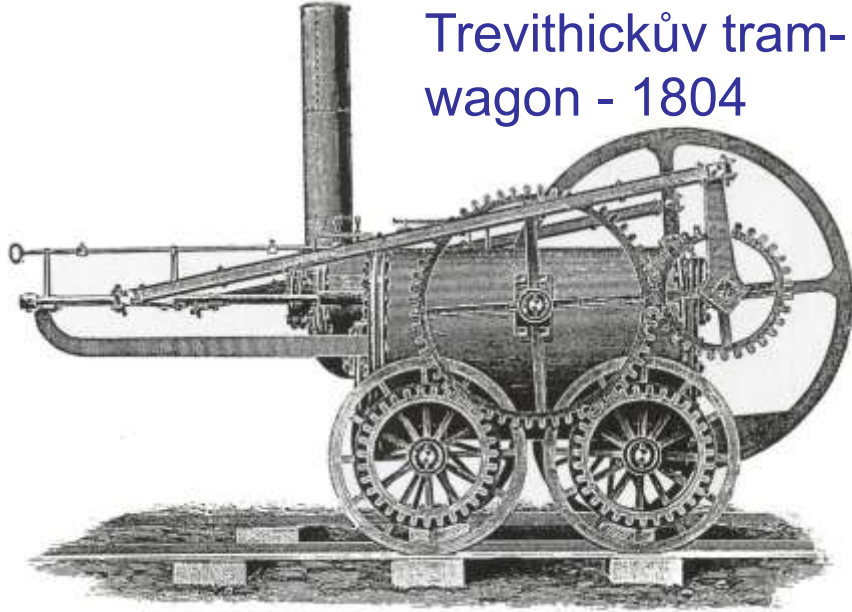
husak@fel.cvut.cz

<http://micro.fel.cvut.cz>



Rozvoj mechaniky

Trevithickův tram-
wagon - 1804



<https://www.youtube.com/watch?v=K40XrR67fas>

Stephensonova
Rocket - 1829



Škoda 1960



https://www.youtube.com/watch?v=yNn0LC_9imY



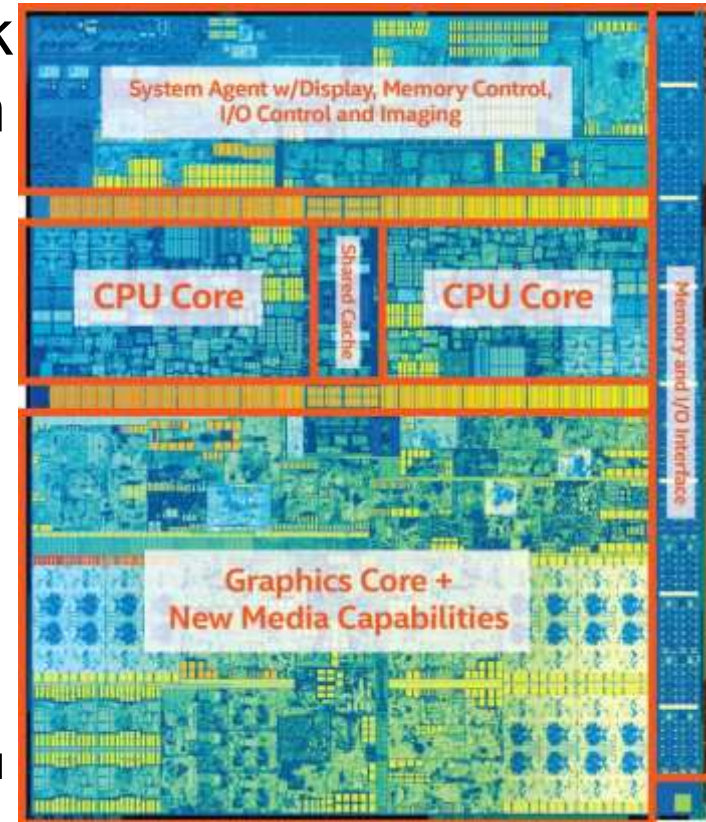
Vývoj elektroniky za více než 75 let

Od jednoduchých k
výrazně složitějším
systémům

1947 tranzistor
(Baardeen, J. et al.)

2020 Xeon Ice Lake
(10 µm Intel technologie)

Více než 10^9 tranzistorů



Intel® Core™ Microarchitecture	Intel® Core™ Microarchitecture codename Nehalem		Intel® Microarchitecture codename Sandy Bridge		
Penryn	Nehalem	Westmere	Sandy Bridge	Ivy Bridge	
NEW Process Technology 45nm	NEW Microarchitecture 45nm	NEW Process Technology 32nm	NEW Microarchitecture 32nm	NEW Process Technology 22nm	
2007				2012	
TICK	TOCK	TICK	TOCK	TICK	

Kaby Lake	Xeon Ice Lake
14 nm	10 nm
2017	2020

Intel

Vývoj elektroniky za více než 74 let

1949 první
tranzistor mimo
Bell laboratoří

substitute transistors one-for-one for vacuum tubes. In summary talk, Jack Morton supercharged attendees to take a BTL transistor technology to the outside world.

The first very aggressive firm which appreciated the potential of semi-conductors for advanced electronic system was Hughes Aircraft Company. Si Ramo, Dean Wooldridge and Burt Miller of Hughes hired Harper Q. North, who was previously with MIT Radiation Laboratory and General Electric to start Hughes Advanced Electronic Development Laboratory. In April 1949 North hired a young engineer Sanford H. Barnes to duplicate Bell Laboratories' point-contact transistor. Barnes worked for six months; he had no germanium crystals so he was using large crystalline grain from polycrystalline germanium which he polished. This was a very difficult process and Barnes was able to demonstrate only some feasibility of a new device; however no device really worked as a transistor. The project was scrubbed by the end of 1949.

The first point-contact transistors built successfully outside Bell Laboratories (and before Bell released details about technology) were designed by Helmar Frank and Jan Tauc in Prague. They had only limited information published by Bell scientists in Physical Review, but they had germanium crystals of very good quality which the Germans used for microwave diodes in their radar research. Professor Frank actually developed a more advanced method of "contact sharpening" than the method developed by Pfann. Frank and Tauc transistors did not need any contact adjusting and there was no window to access point contacts. (Fig. 1.24). Some of these devices survived until now and they are still working⁷.

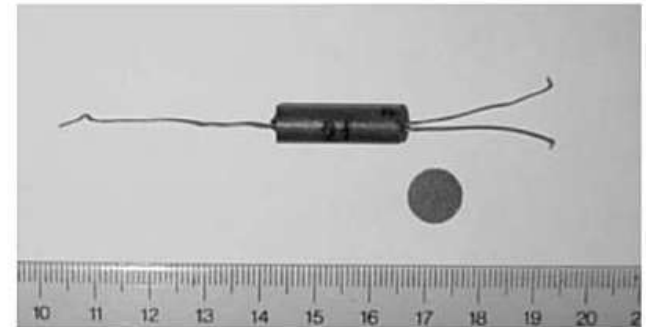


Fig. 1.24. The first European point contact transistor designed by H. Frank and J. Tauc in 1949. "dot" is unpolished Germanium sample

⁷ The author "inherited" germanium samples from Prof. Frank, and learned how to build point-contact transistor from scratch. The whole procedure takes about sixty minutes. No really special tools are needed.



Jak je rychlý rozvoj ostatních oblastí

1948

- Rychlost 100 km/hod
- Spotřeba 12 l/100 km
- Nosnost 5 lidí
- Cena 30 tis. Kčs



1948

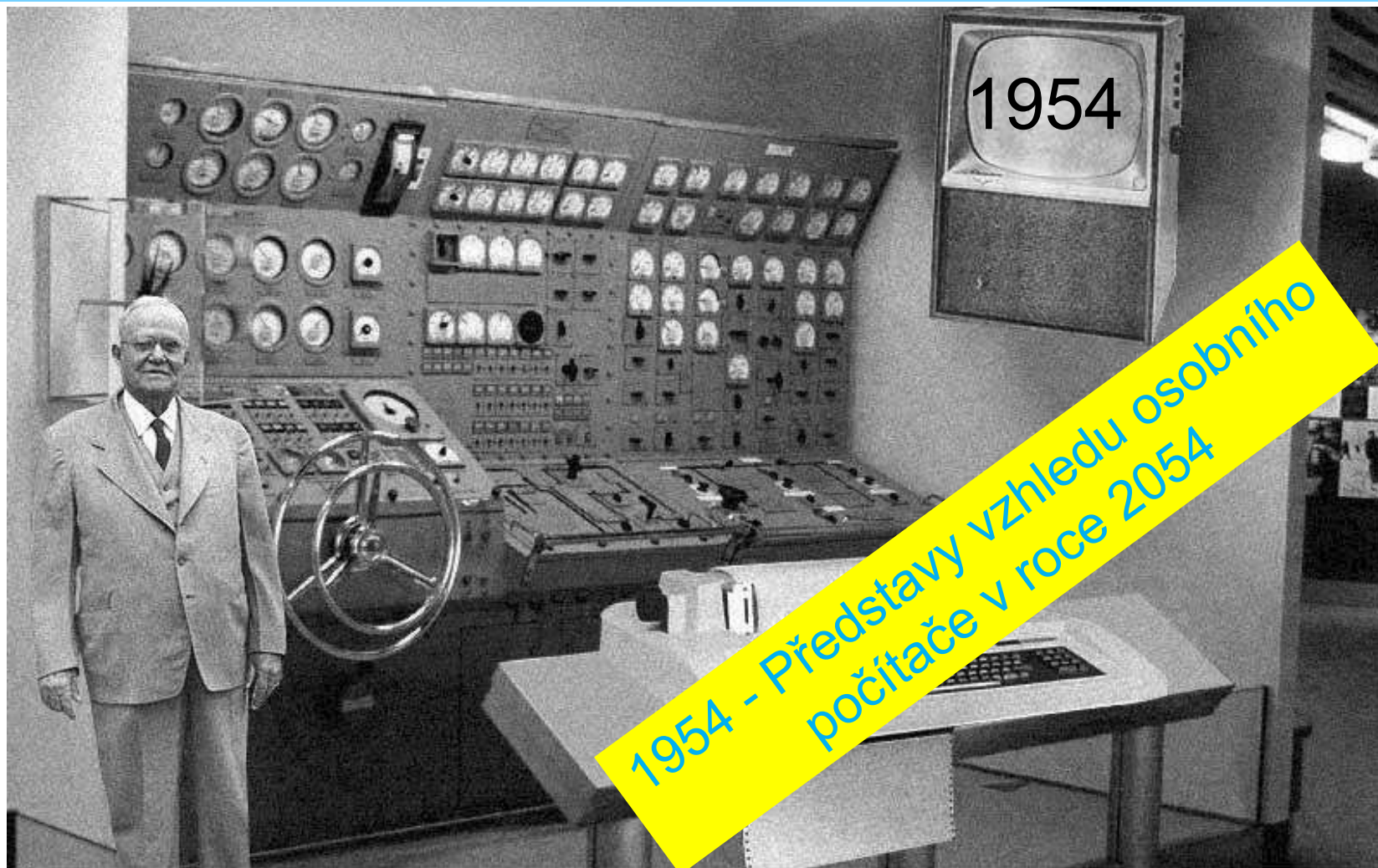
2024

- Rychlost 16 000 km/hod?
- Spotřeba 0,2 l/100 km?
- Nosnost 10^6 lidí?
- Cena 3,60 Kč?



2024

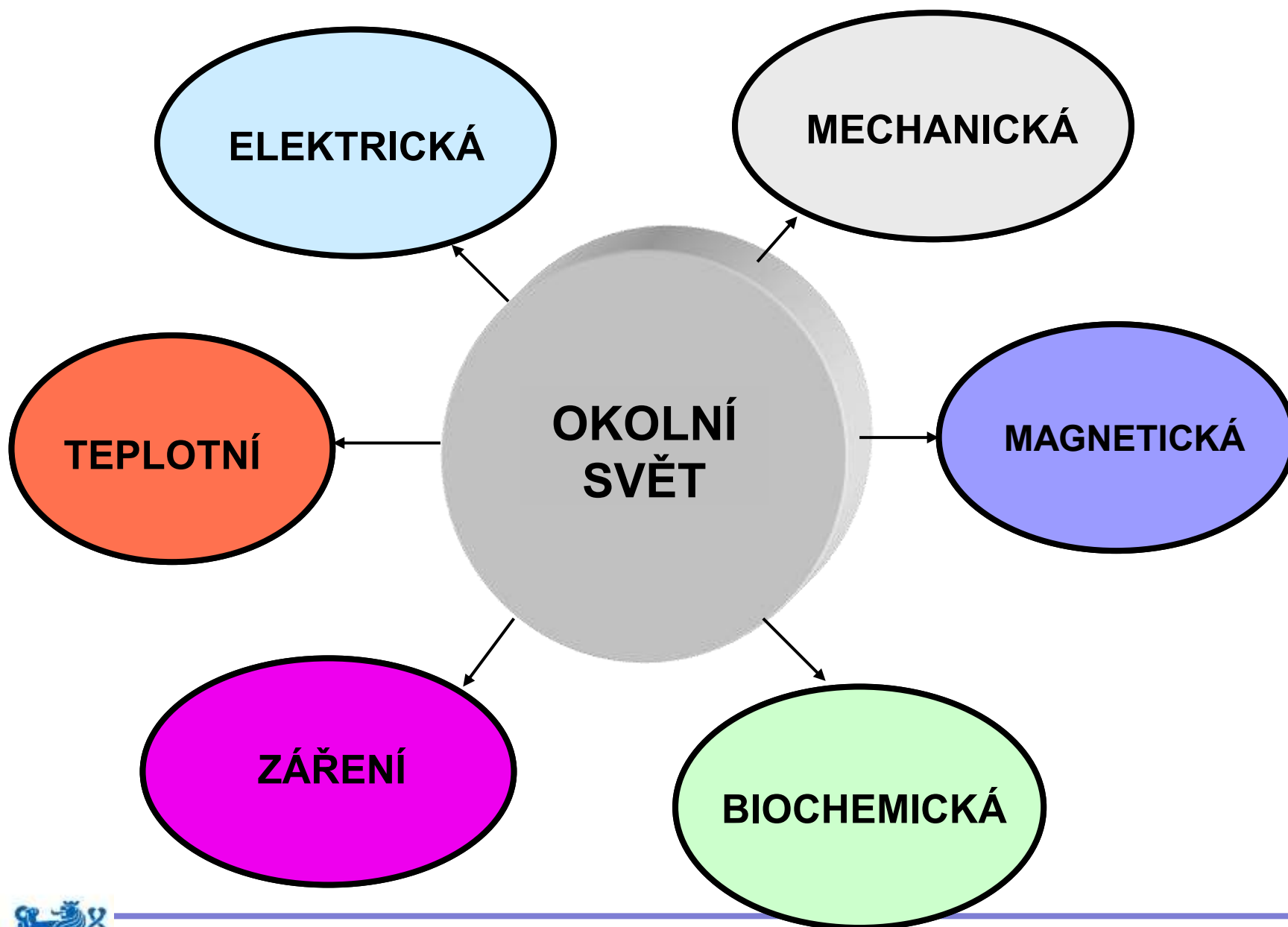
Rozvoj výpočetní techniky



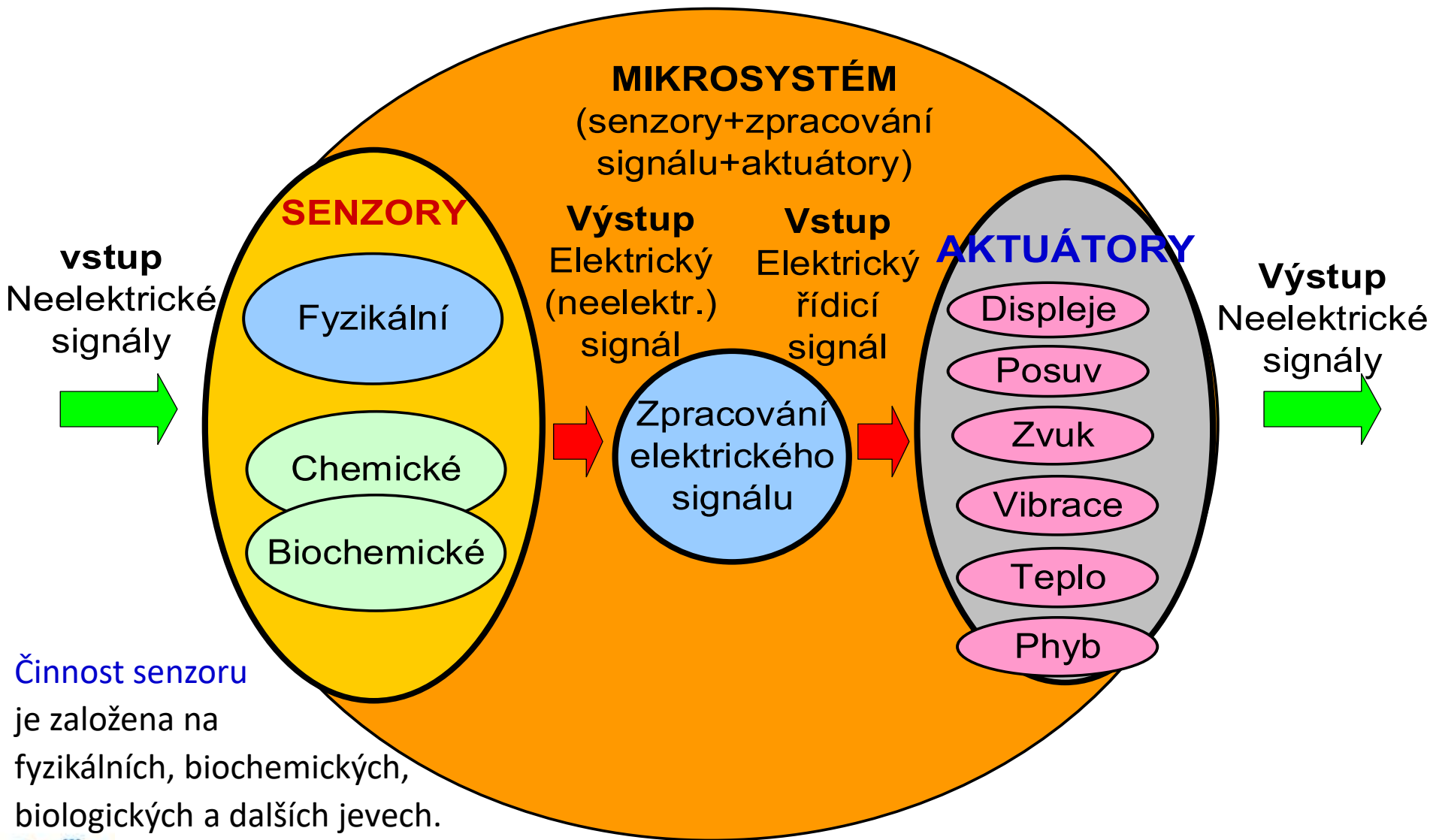
Článek z časopisu "Popular Mechanics" z roku 1954:

Vědci ze společnosti RAND vytvořili model "domácího počítače", jak by mohl vypadat v roce 2004. Potřebné technologie však nebudou pro průměrnou domácnost ekonomicky dosažitelné. Vědci též přiznávají, že tento počítač bude ke své skutečné činnosti potřebovat dosud ne vynalezené technologie, ale dá se očekávat, že technický pokrok tyto problémy za 50 let vyřeší. S teletextovým rozhraním a zazykem Fortran bude tento počítač pro každého snadno použitelný. Co dodat? Snad jen, že **místo kormidla máme myši!** ;)

Energetické (signálové) domény

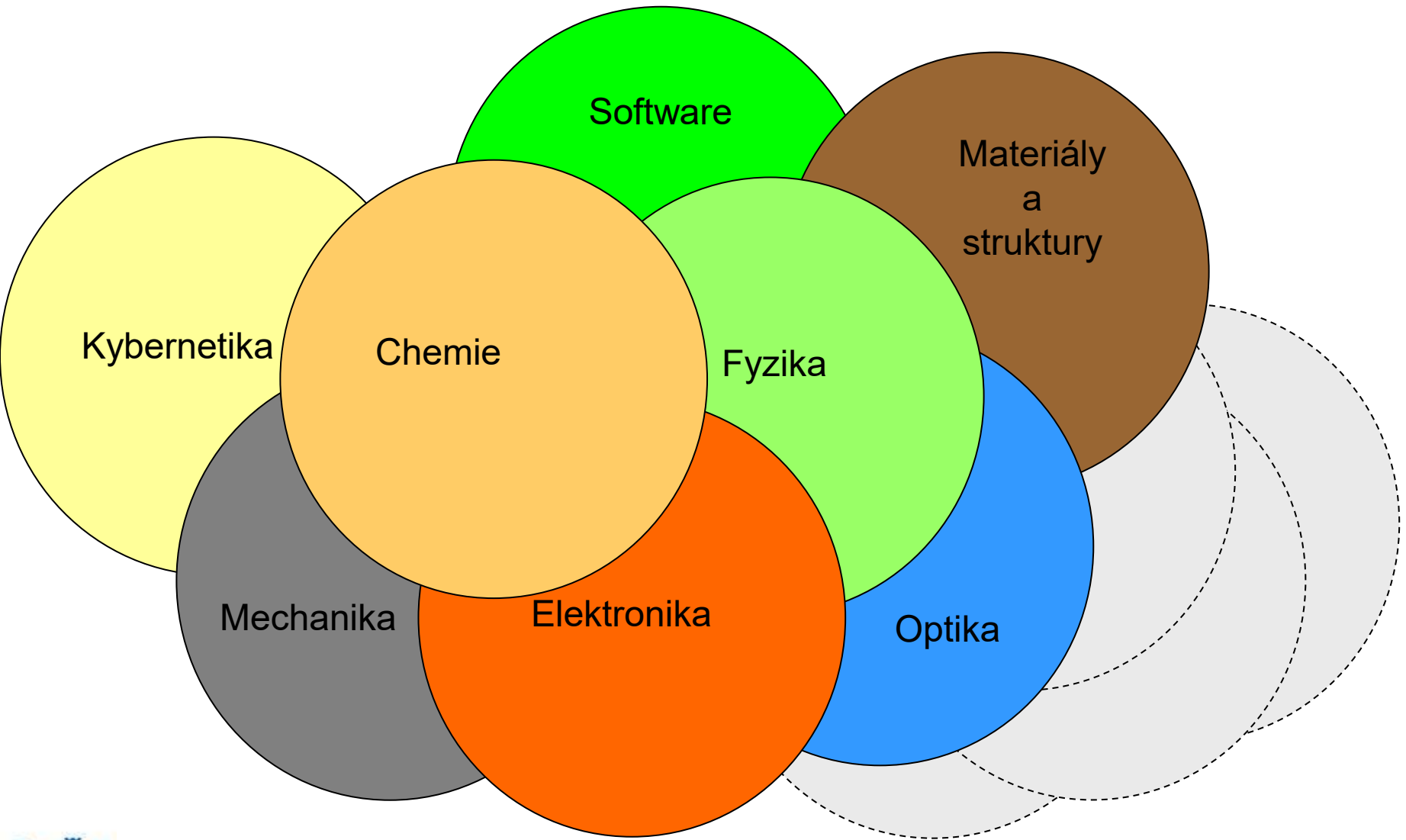


Mikrosystém – měření a akční působení na neelektrické signály

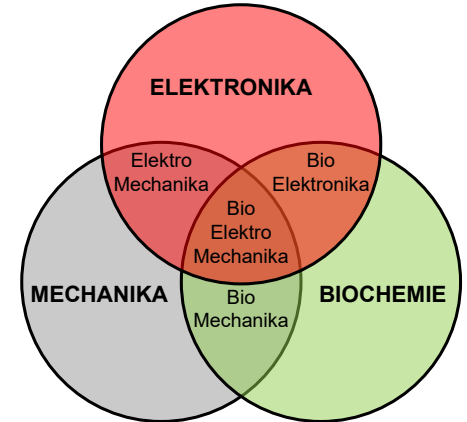
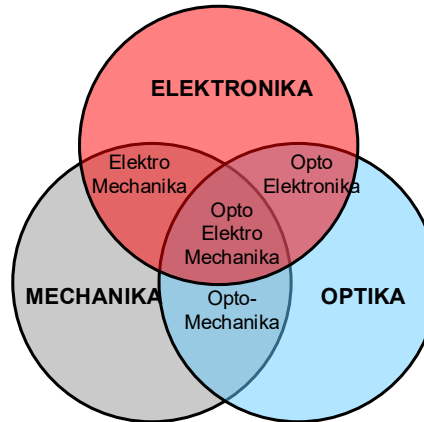
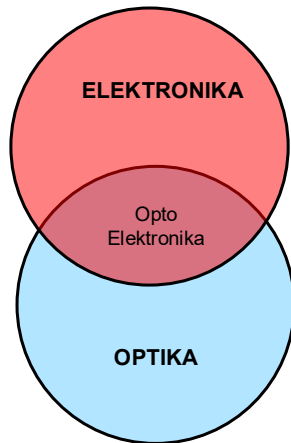
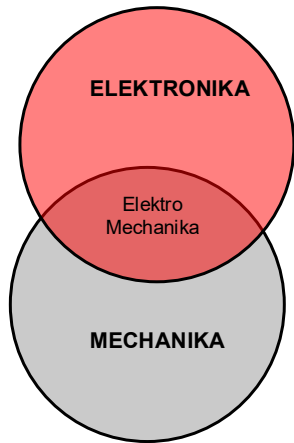


Senzor – činnost je založena na využití různých oborů

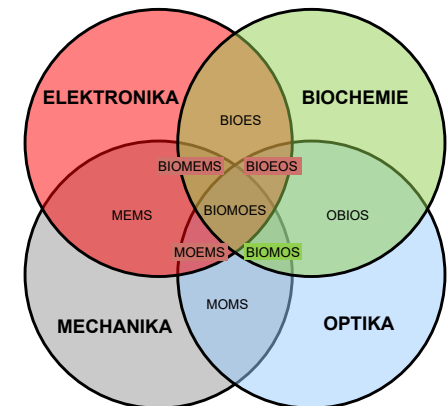
Příroda funguje v souvislostech, tj. **ne** diskrétně.



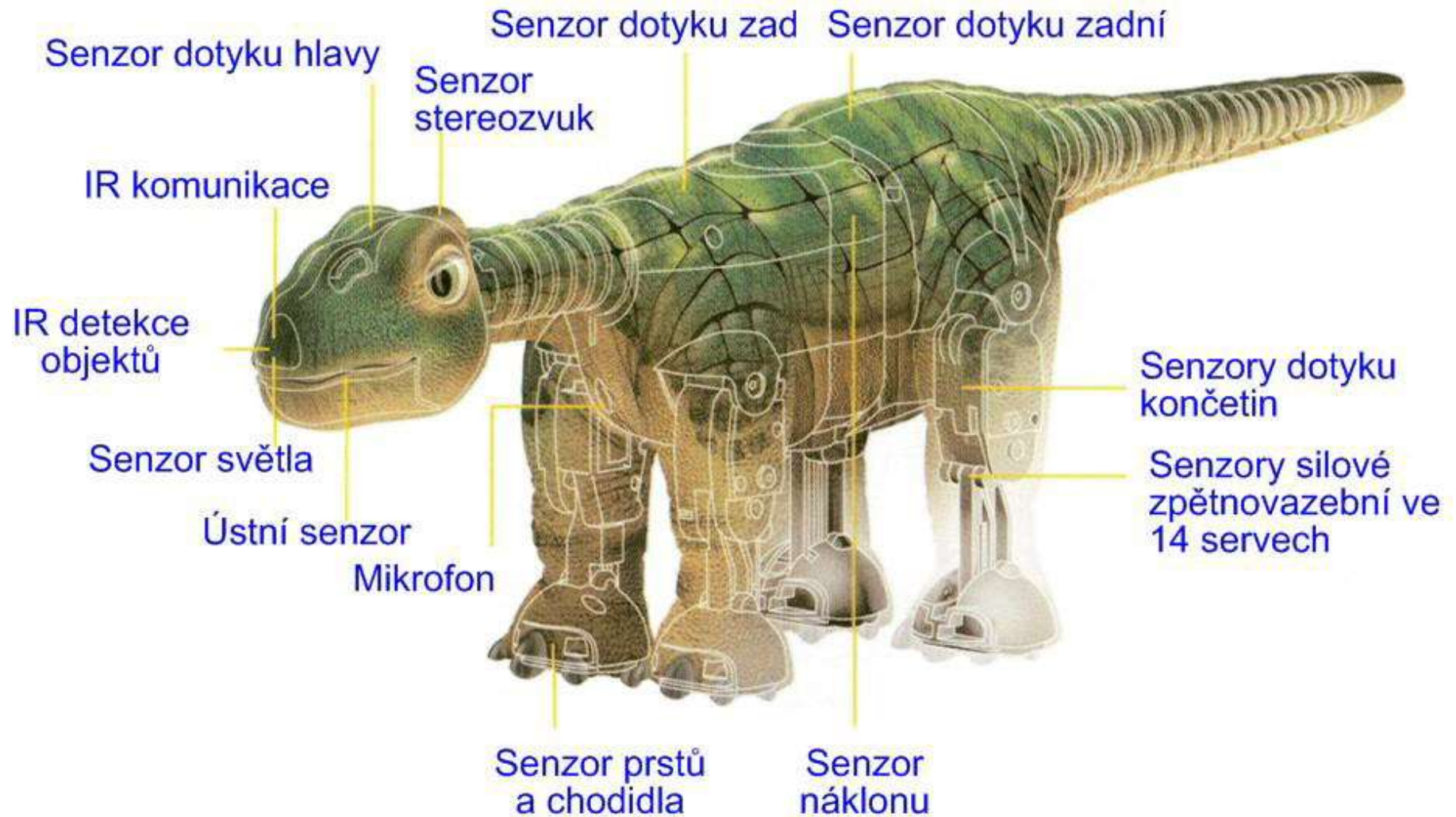
Senzor - Propojení různých signálových (energetických) domén - *multidisciplinarita*



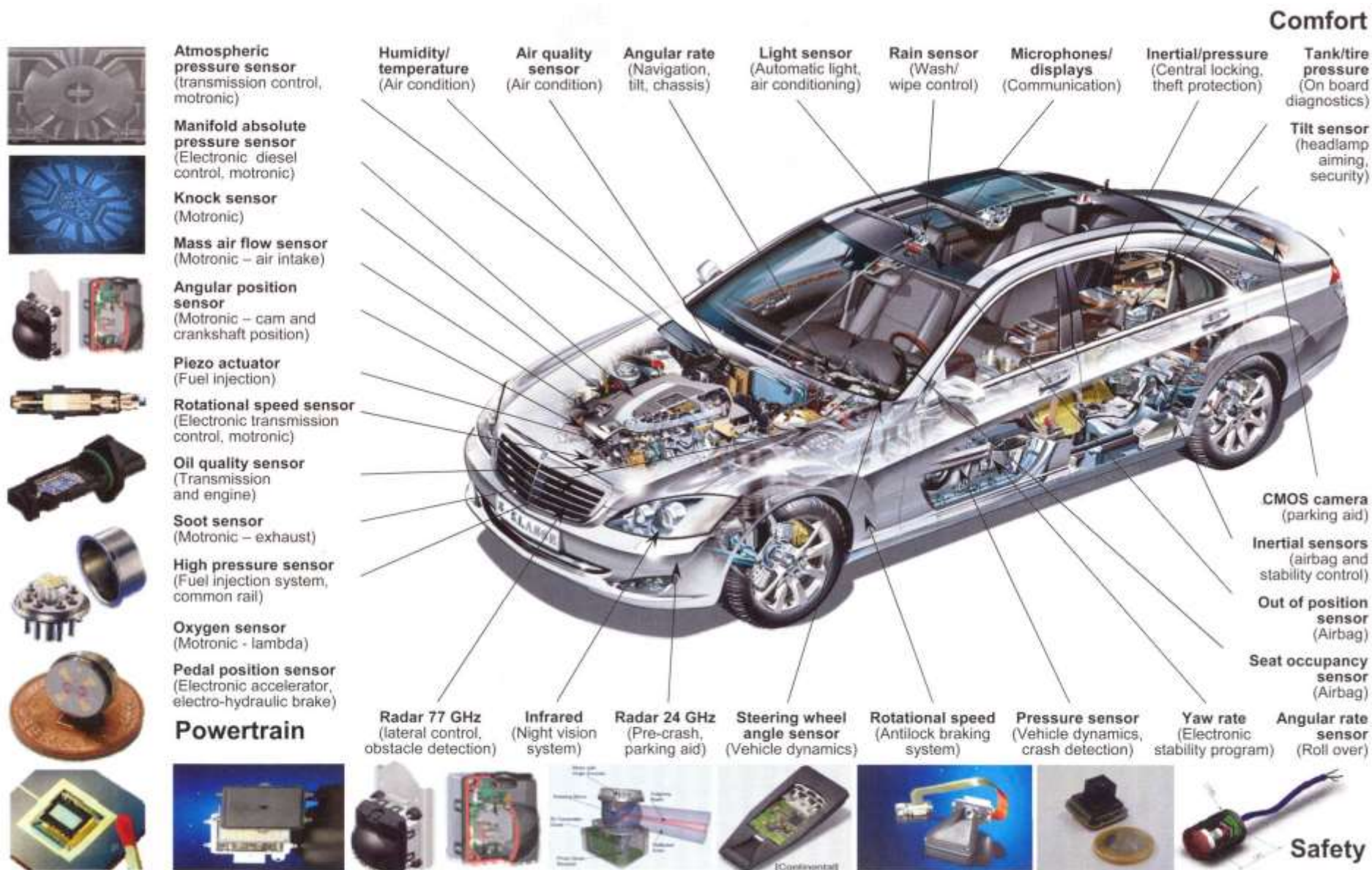
MEMS	Mikro-elektro-mechanický systém
MOEMS	Mikro-opto-elektro-mechanický systém
MOES	Mikro – opto – elektrický systém
MOMS	Mikro – opto - mechanický systém
BIOMEMS	Mikro-bio- elektro-mechanický systém



Aplikace senzorů - robotika



Aplikace senzorů - automobilismus



Aplikace senzorů a biosenzorů - biomedicína

www.meas-spec.com

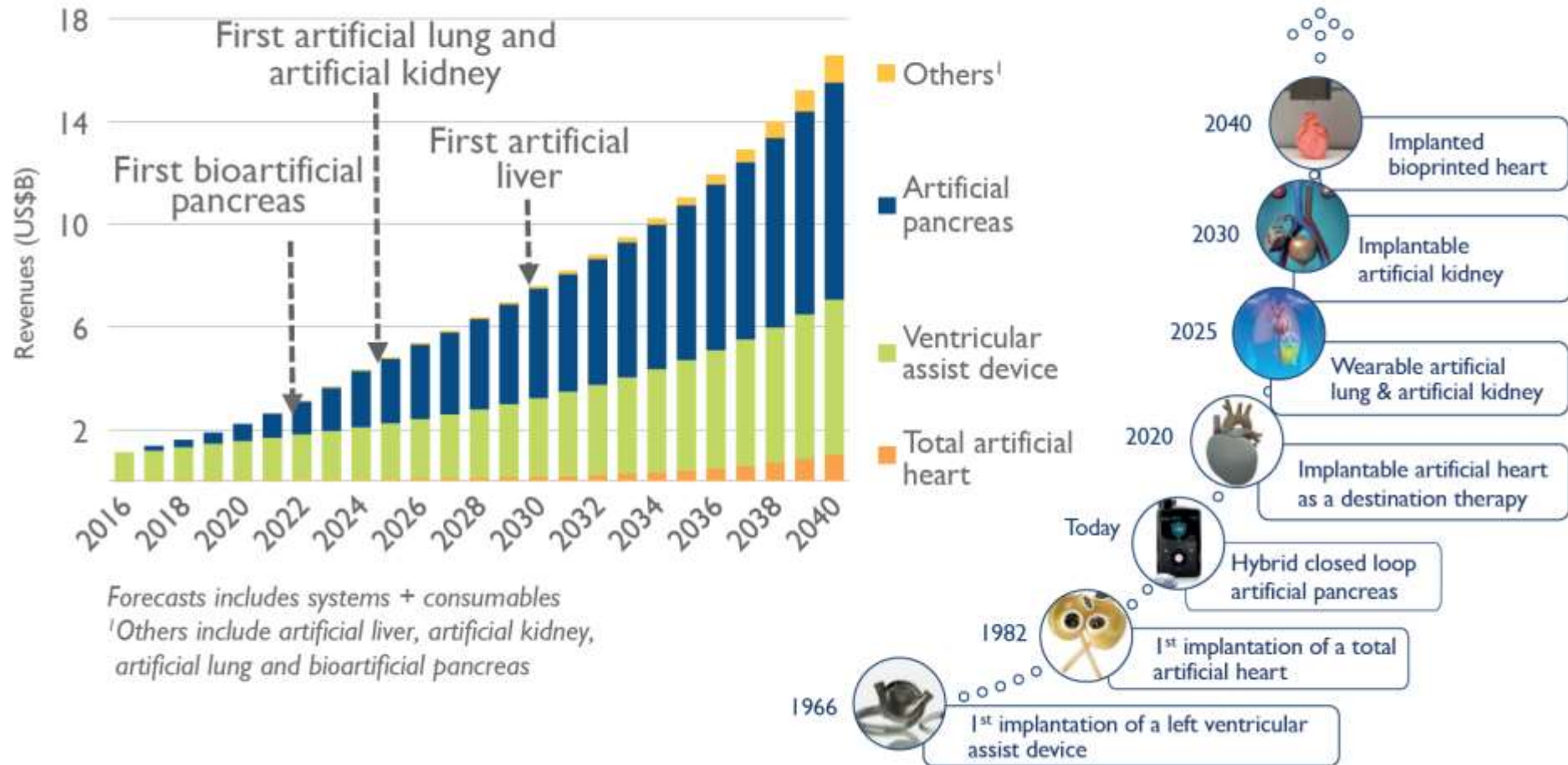


Senzory a biosenzory –

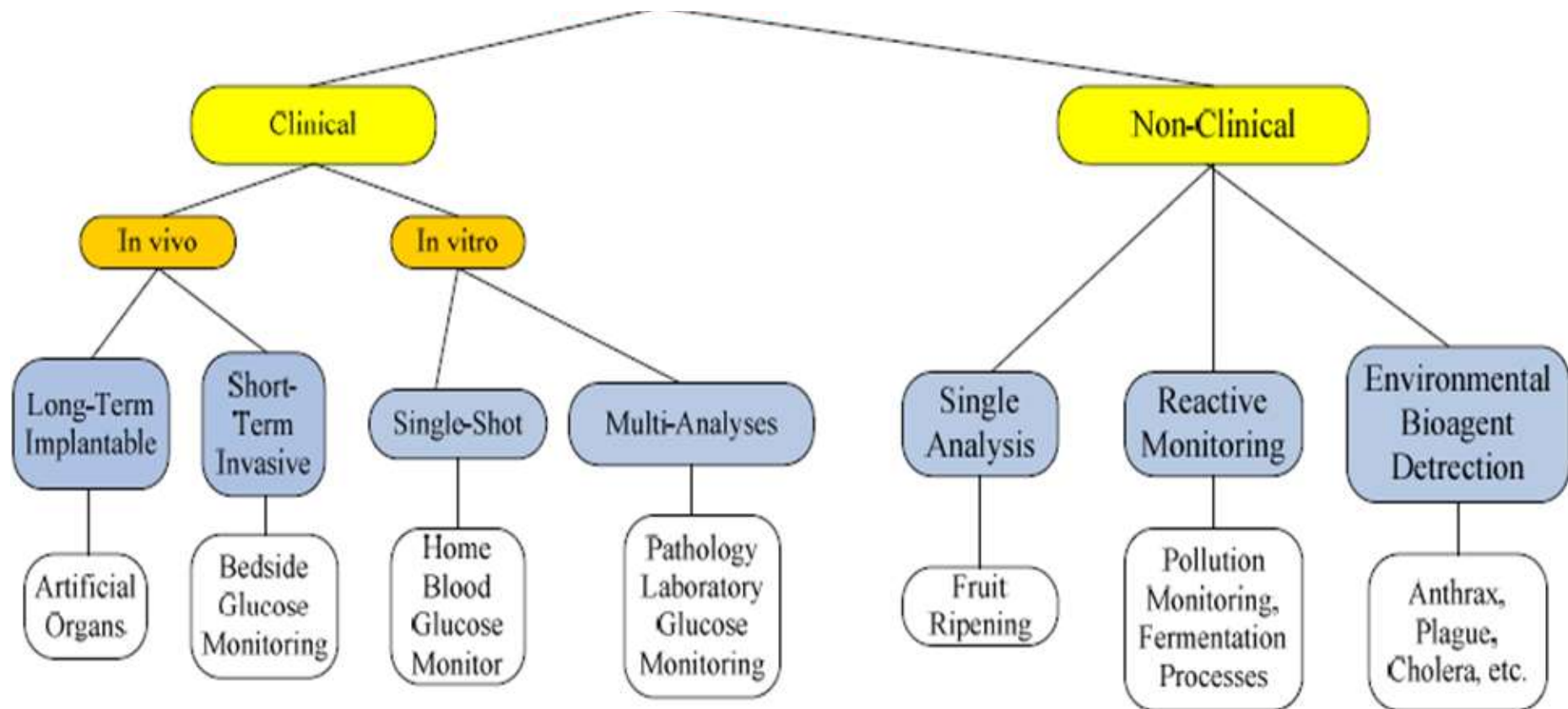


Aplikace senzorů a akčních členů – biomedicína

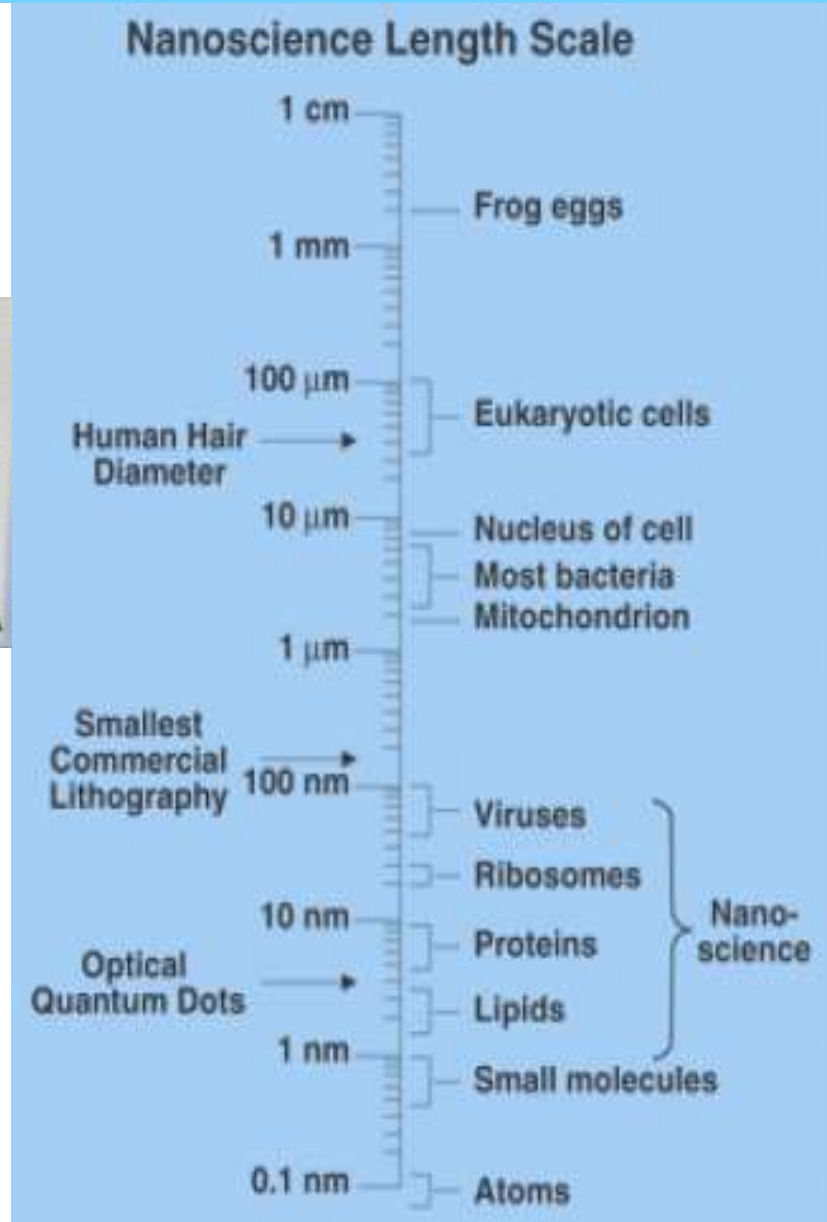
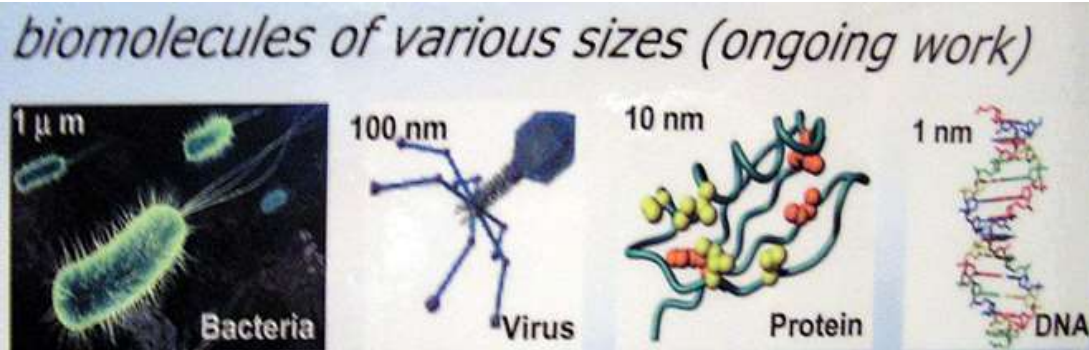
Artificial organ market and roadmap - 2016-2040 forecasts



BIOSENSORS



S jakými rozměry biosenzor pracuje



Biosenzory – rozpoznávací procesy

❑ Velké množství „bio – rozpoznávacích“ procesů ➔ velké množství biosenzorů:

- Biologicko-chemické
- Anorganické
- Buněčné
- Tkáňové
- Obsahující organismy
- atd.

❑ Biosenzory využívají různé principy:

- Chemicky citlivé polovodiče
- Optická vlákna
- Termistory
- SAW
- Piezoelektrické jevy
- a další

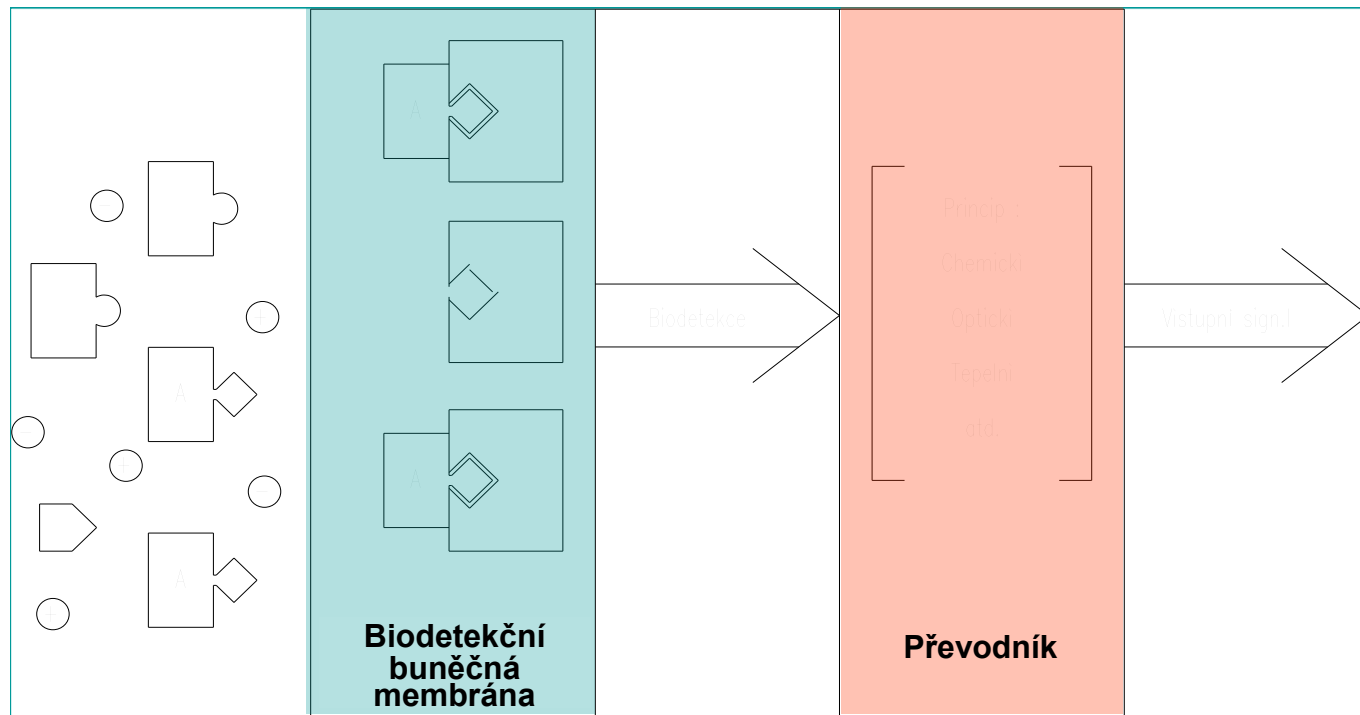
Princip činnosti

- Biosenzory využívají chemických reakcí k detekci určitých molekul v analyzovaných látkách
- Analyzovaná molekula reaguje s detekční, biologicky aktivní molekulou biosenzoru

Biosenzory lze využít k detekci téměř všech typů látek a reakcí probíhajících v biologických systémech



Biosenzor s membránou – základní části

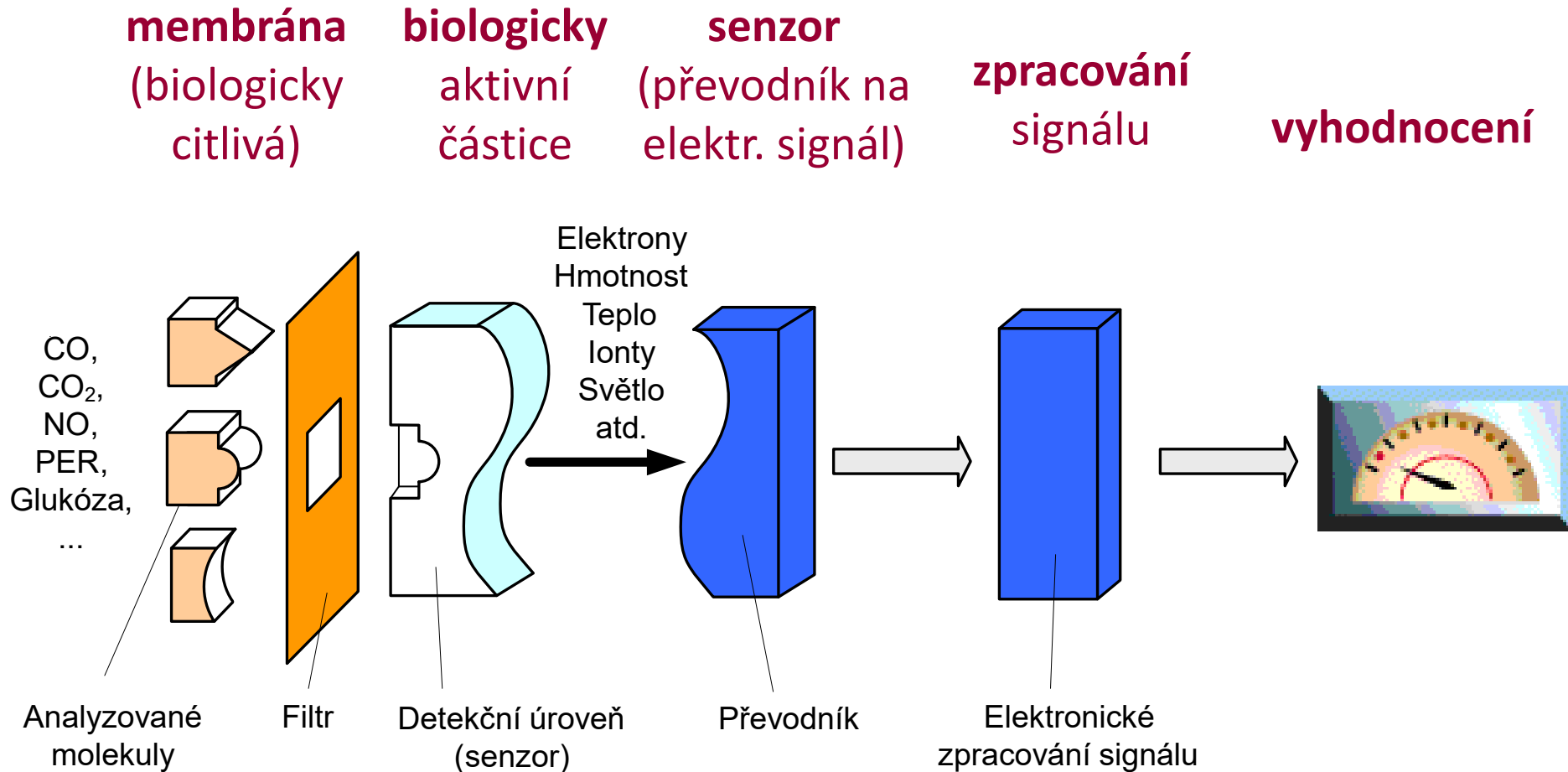


Biologicky citlivá „membrána“ - obsahuje **biologicky aktivní molekuly**, které rozpoznají analyzovanou molekulu na základě **vzájemné reakce**, **specifické adsorbce** nebo na základě **dalších chemických či fyzikálních procesů**.

Převodník na signál z jiné domény (elektrický) – převádí signál z membrány (chemický - změna koncentrace, fyzikální, optický nebo tepelný - teplo uvolněné při reakci) na výstupní signál, většinou elektrický.



Biosenzor - obecné schéma

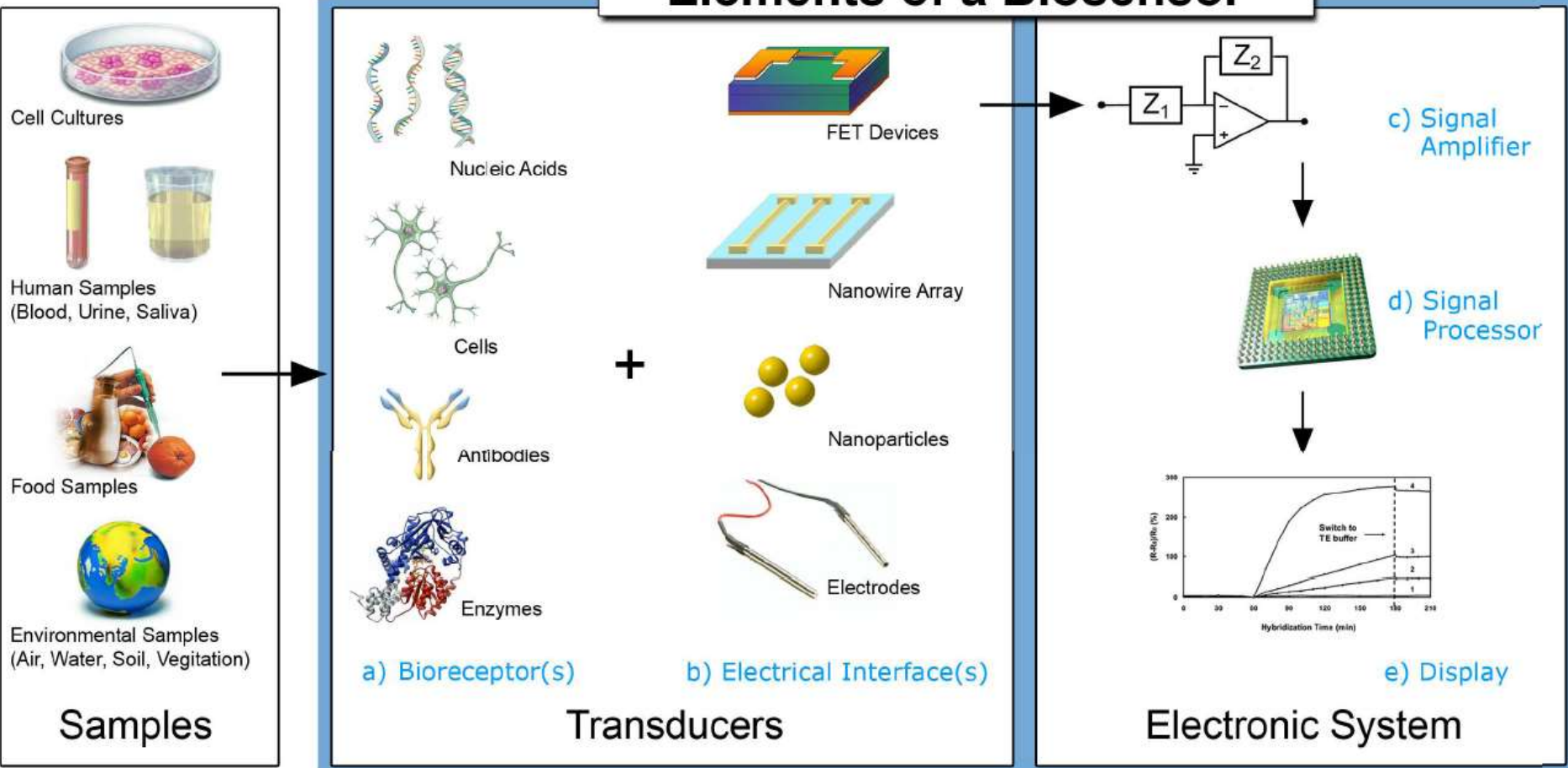


Biosenzor – biologicky citlivá membrána



Prvky a vybrané komponenty typického biosenzoru

Elements of a Biosensor



Bio-rozpoznávací procesy

Tvarově-specifické-slučování

- Rozpoznávání molekul **na základě jejich tvaru**.
- Vazbu tvoří molekuly, které mají komplementární tvar, tj. pro detekci určité molekuly se ve snímací membráně použijí **molekuly tvarově komplementární**.

a) Slučovací princip

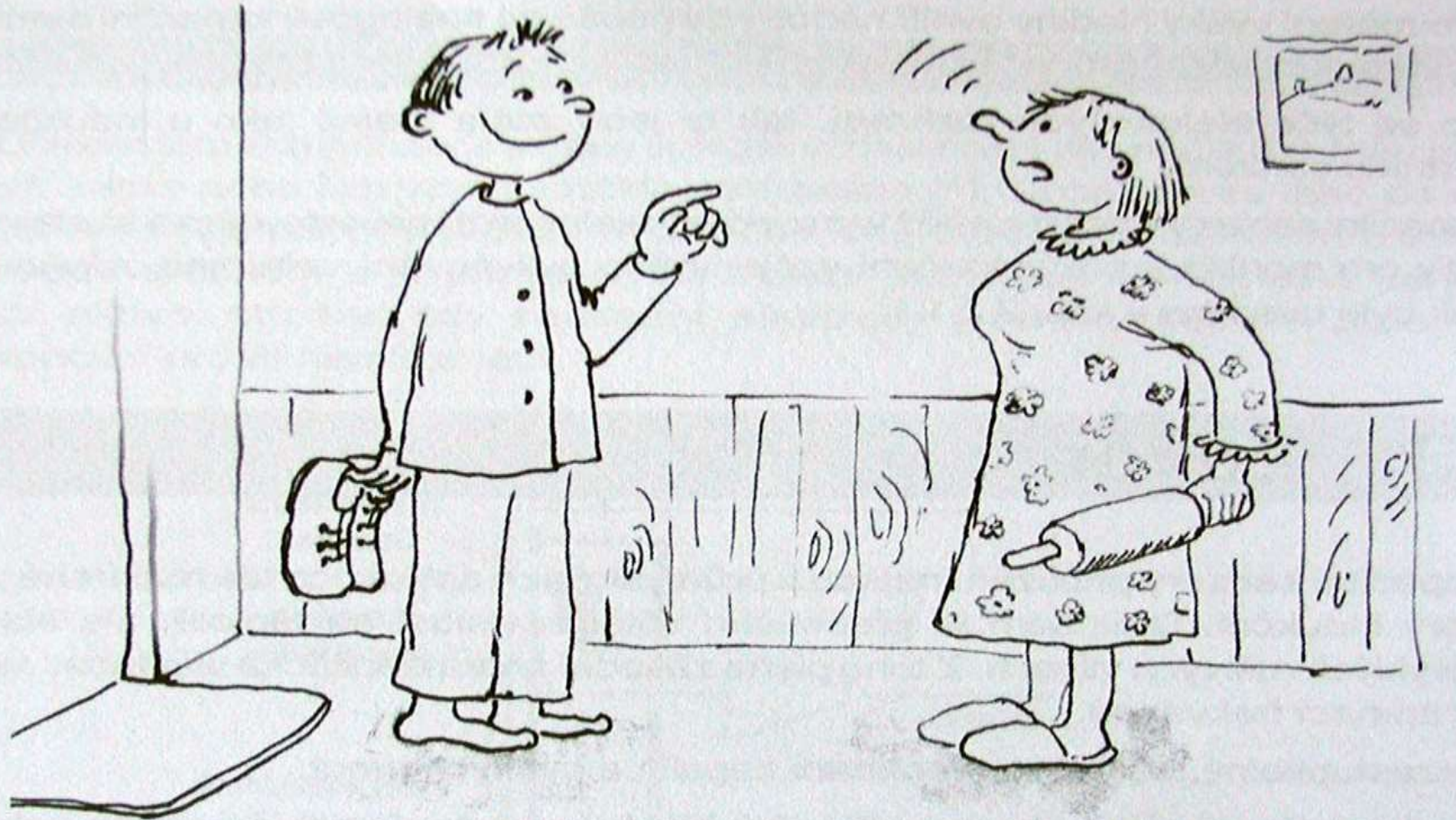
- Reakcí bioaktivní a analyzované molekuly se vytvoří velmi **silná vazba**.
- Převodník vyhodnocuje **množství párů** tvořených bioaktivní receptorovou a analyzovanou molekulou.

b) Metabolický princip

- Reakcí bioaktivní a analyzované molekuly vznikne **jiná molekula**.
- Převodník vyhodnocuje **přítomnost nových molekul**, vedlejších **produktů** nebo **teplo** vzniklé při reakci.



Bio-rozpoznávací procesy



Můj biosenzor se nemýlí!
Osm piv a dva rumy!

Fixace biologicky aktivních detekčních molekul

Fixace: udržení biologicky citlivých detekčních molekul na povrchu převodníku, (ovlivňuje citlivost a životnost biosenzoru).

Fixace fyzickým držením

Polopropustná membrána
(selektivně propustná)

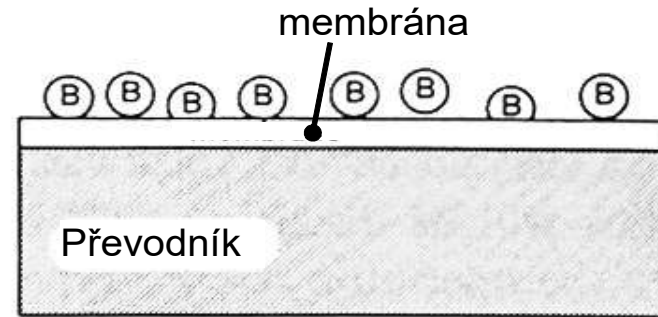


a) zachycení membránou (selektivně propustná membrána)

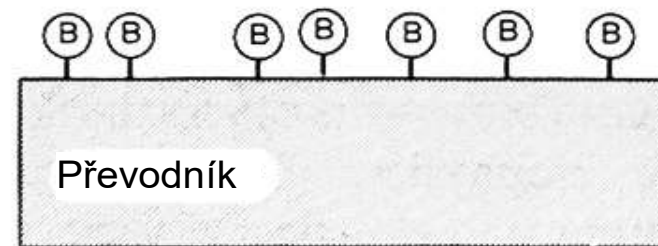


b) zachycení v membránových maticových pastích (porézní materiál)

Fixace chemickou vazbou



c) adsorpce do materiálu membrány (Van der Wallsovy a hydroponické síly a iontové vazby)



d) kovalentní vazba (s detekčními molekulami)

Poznámka: B označuje bioaktivní molekuly



Principy snímání reakcí na bioaktivních elementech - převodník

- **Mnoho metod** pro převod signálu z biologicky aktivní snímací membrány na měřicí signál
- **Neexistuje ideální metoda** snímání pro všechny bio-rozpoznávací procesy

Základní používané typy převodu s využitím „elektrikářských“ metod

1) Elektrochemický

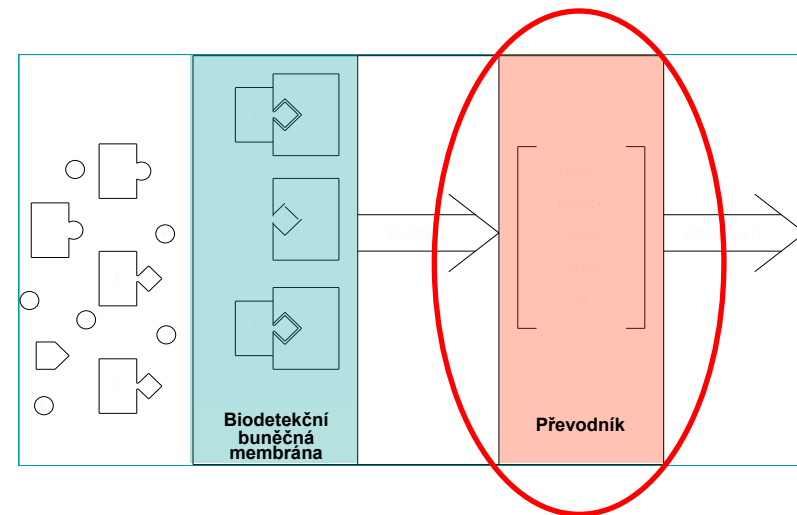
- a) Potenciometrický (potenciálový, napěťový)
- b) Amperometrický (proudový)
- c) Impedometrický (impedanční)

2) Optický

3) Tepelný

4) Rezonanční

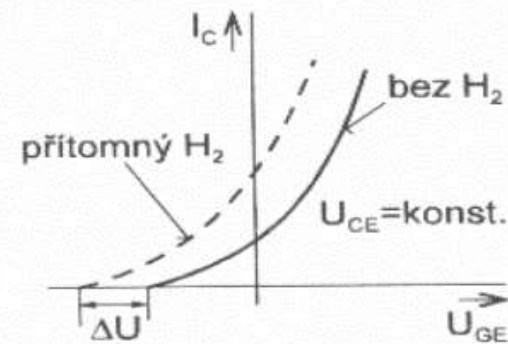
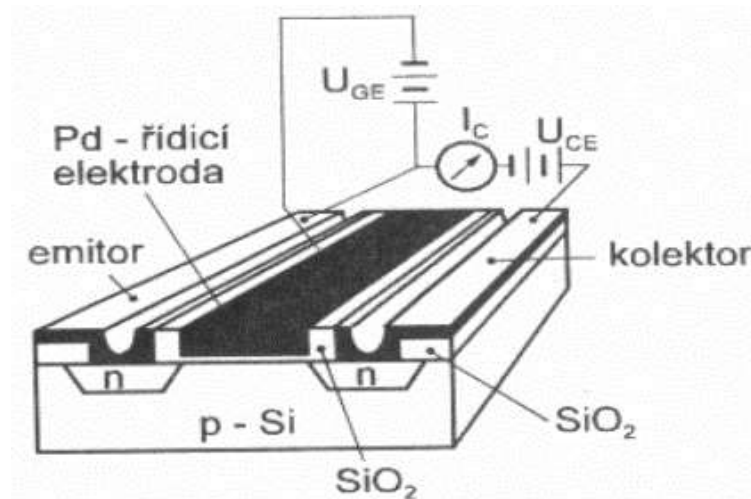
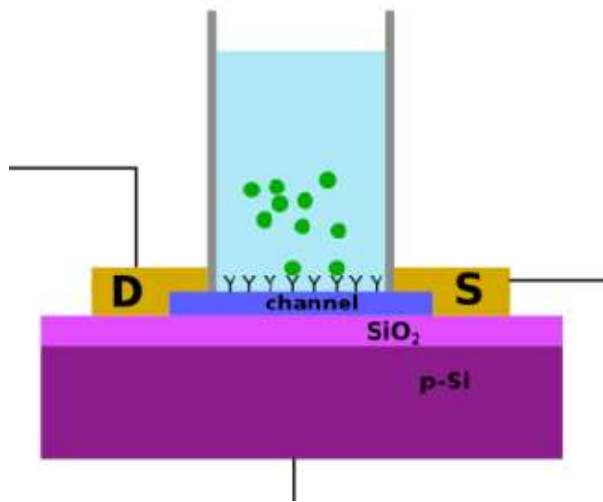
5) a další



Polovodičové biosenzory - ChemFET

ChemFET (*C*hemically *S*ensitive *F*ield *E*ffect *T*ranzistor)

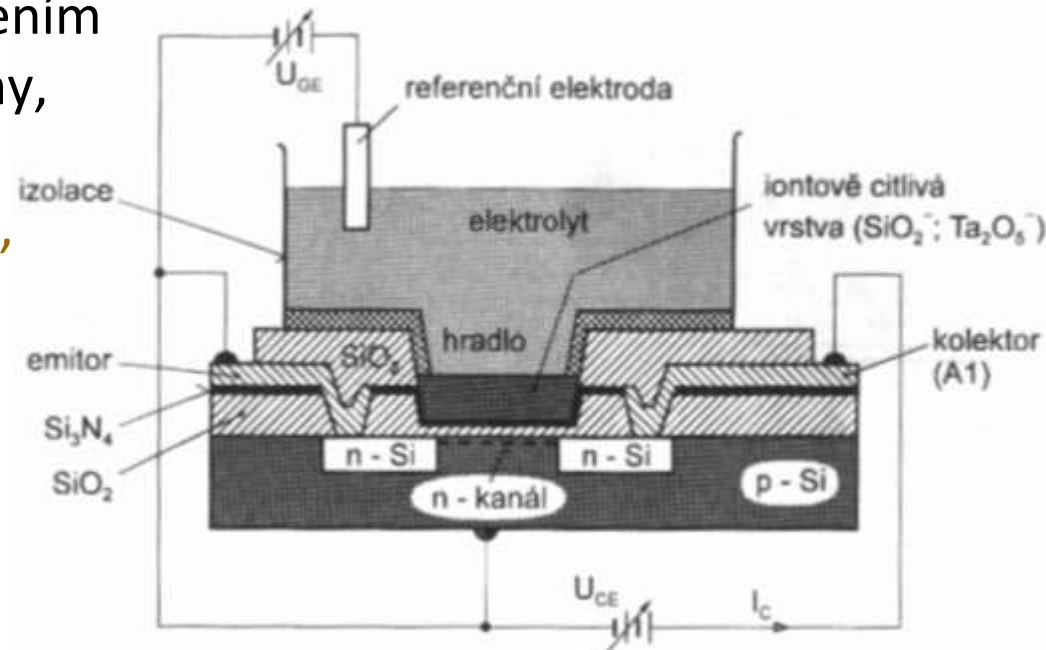
- Řízení hradla - elektrickou dvojvrstvou na rozhraní kov-polovodič v závislosti na absorpci některých plynů.
- Absorpční kov hradla - nejčastěji **Pd** (citlivé na vodík a na plyny, z nichž je možné vodík odštěpit (H_2 , H_2S , NH_3 aj)).



Polovodičové biosenzory - ISFET

(Ion Sensitive FET)

- Hradlová oblast - přechod elektrolyt / iontově citlivá vrstva (ve vrstvě dochází k elektrochemické reakci měřených iontů)
- Referenční elektroda - vložena spolu se senzorem do elektrolytu
- Citlivá vrstva hradla – volbou vhodného materiálu lze dosáhnout selektivity na určitý iont nebo molekulu
- Selektivitu lze zlepšovat nanesením selektivně propustné membrány, která propouští k vrstvě oxidů pouze vybraný druh iontů (Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Cl^- , NH_4^+ , NO_3^-)

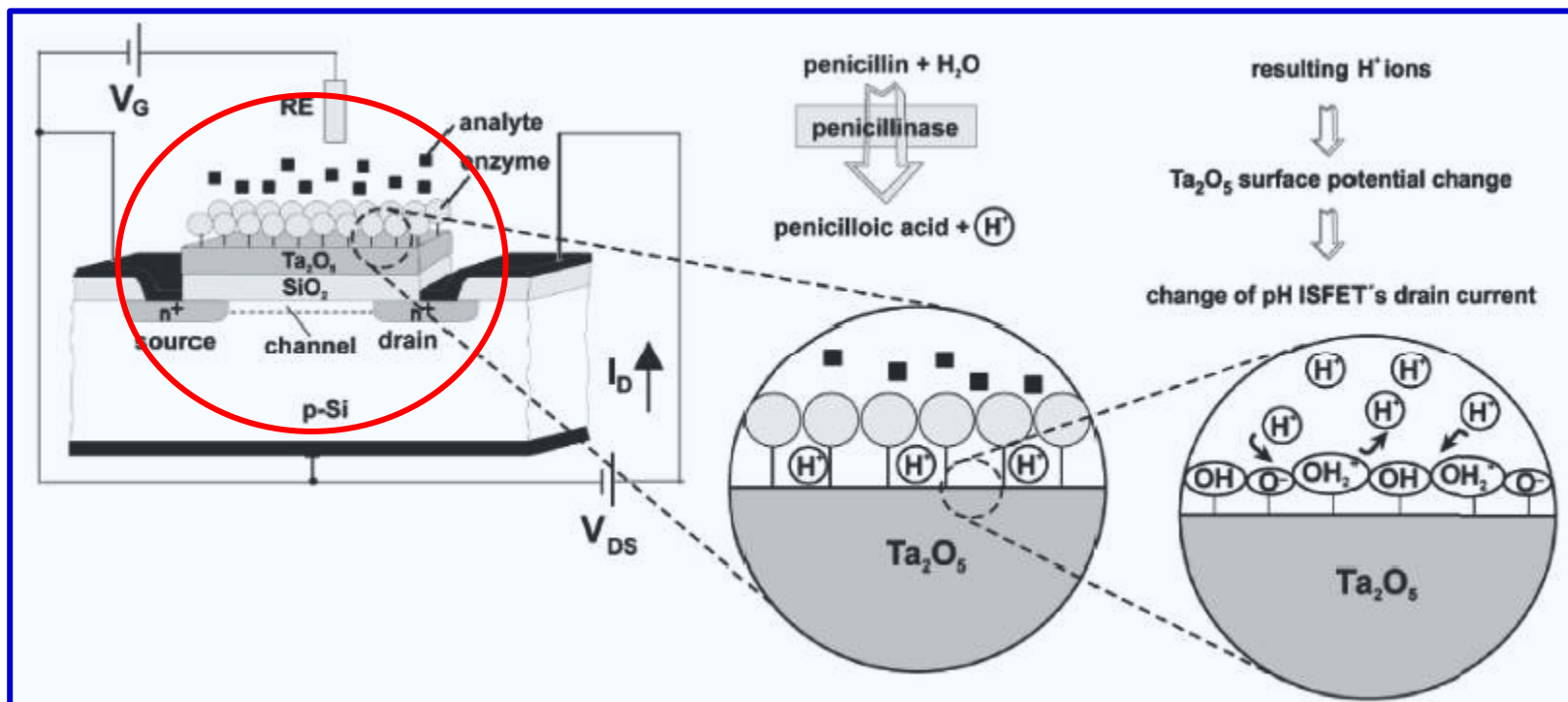


Nejčastější aplikace ISFET
senzor pH s iontově citlivou
vrstvou z SiO_2 nebo Ta_2O_5



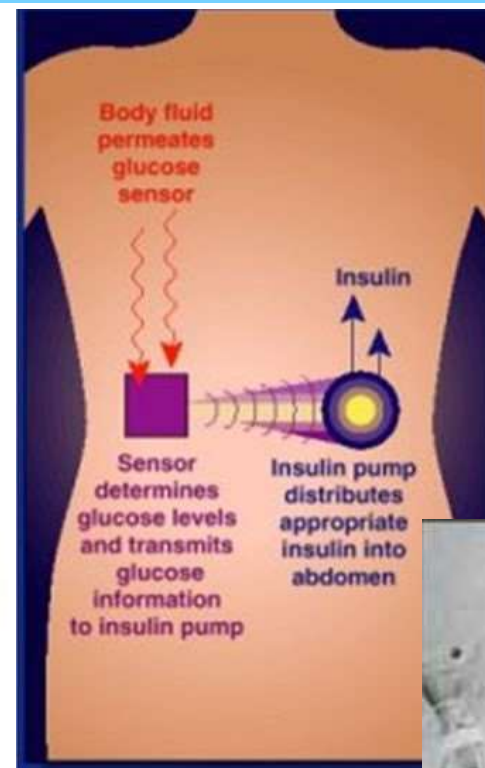
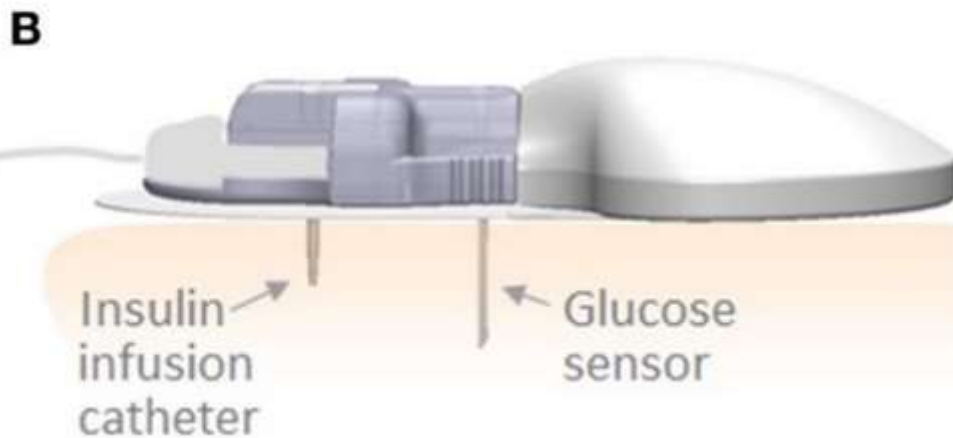
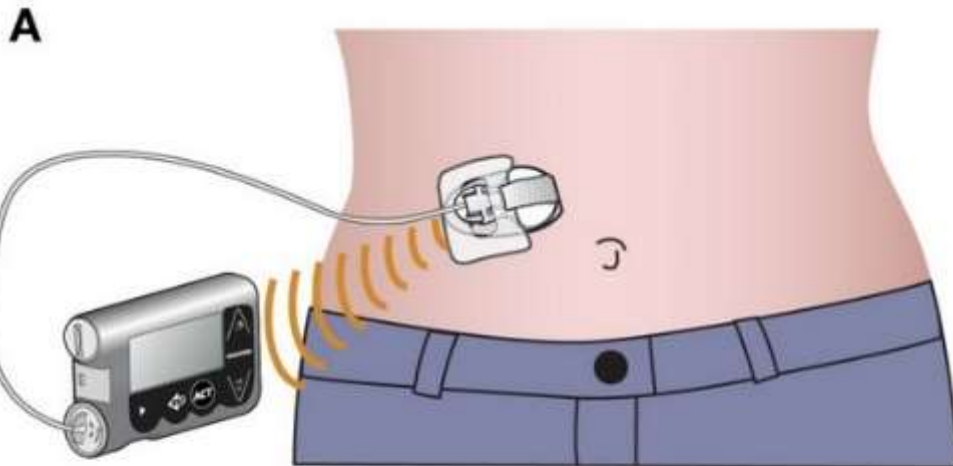
EnFET citlivý na penicilin

- Enzym penicilináza je imobilizován na pH-senzitivním povrchu Ta_2O_5 .
- Většina současných aplikací EnFET zahrnuje analýzu penicilinu, glukózy a močoviny, ale i další analyty.

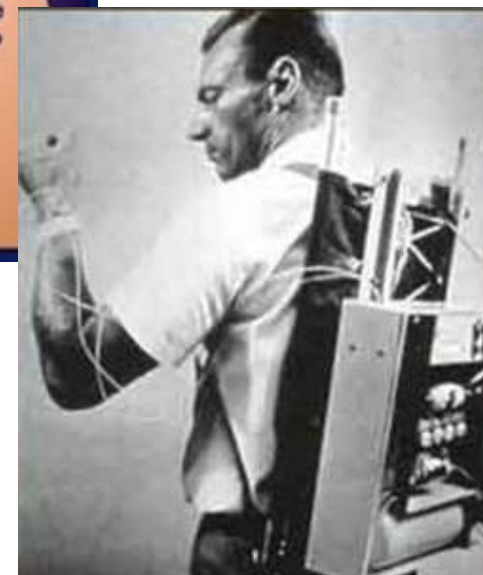


Schoning, M. J.; Poghossian, A. Recent advances in biologically sensitive field-effect transistors (biofets). *Analyst* 2002, 127(9), 1137–1151.

Inzulínová pumpa



rok 1963



<http://www.diabetesaustralia.com.au/conquest/0204-insulin-pump-therapy.htm>
www.pnl.gov/energyscience/06-01/ws.htm



Polovodičové biosenzory – modifikace ISFET

REFET (Reference FET)

Oxid na povrchu hradlové oblasti upraven pro maximálnímu **potlačení citlivosti na pH** (iontovou implantací do oxidu nebo přidáním krycí vrstvy (např. Parylenu).

Použití - například jako **referenční ISFET** v diferenciálních měřicích obvodech.

IMFET (Immuno FET)

ISFET s přizpůsobeným povrchem hradlové oblasti pro sledování **protilátek a antigenů** v měřené látce.

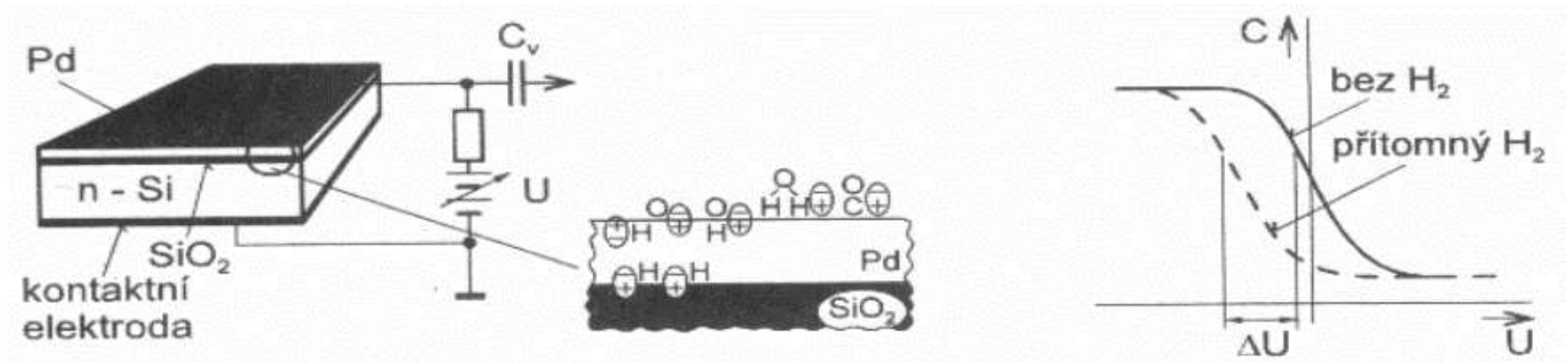
BIOFET

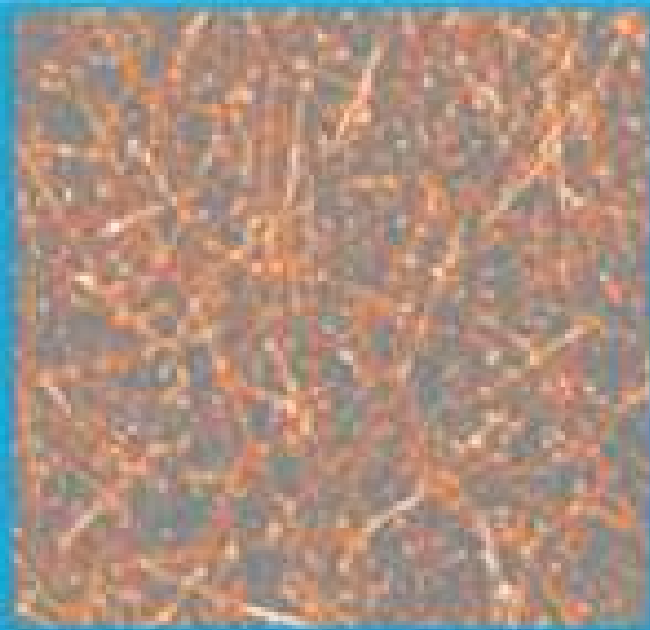
Biologický receptor s velice selektivním monitorováním chemické nebo biochemické látky. **Chemický** konvertor **nahrazen biochemickým** nebo tzv. bioreaktorem (obsahuje různé druhy biologicky aktivních látek, včetně bakterií, celých buněk a živých tkání).



Polovodičové biosenzory – kondenzátor

Vyhodnocování změny kapacity (C-V měření)



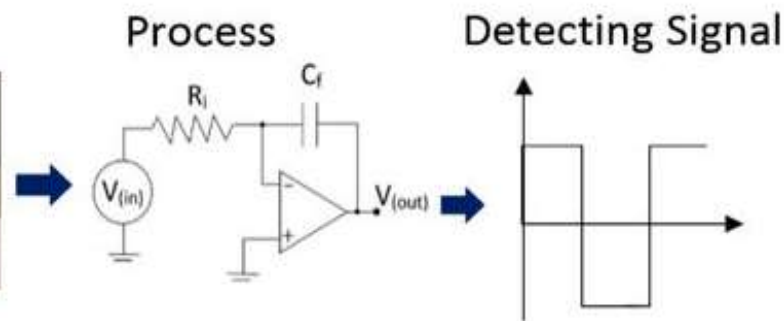
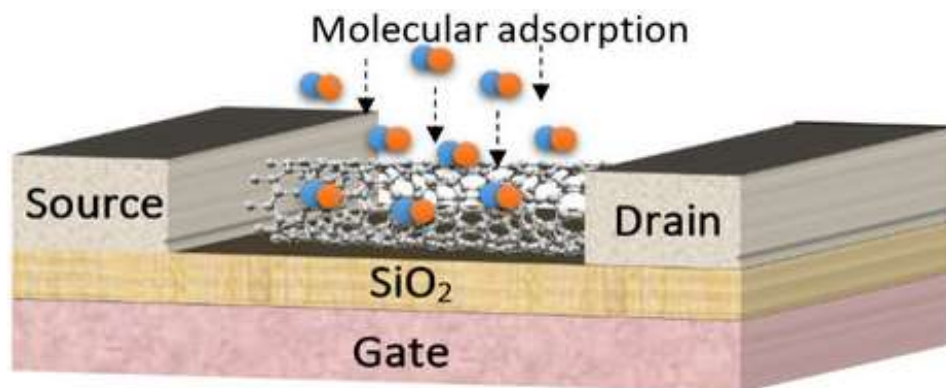
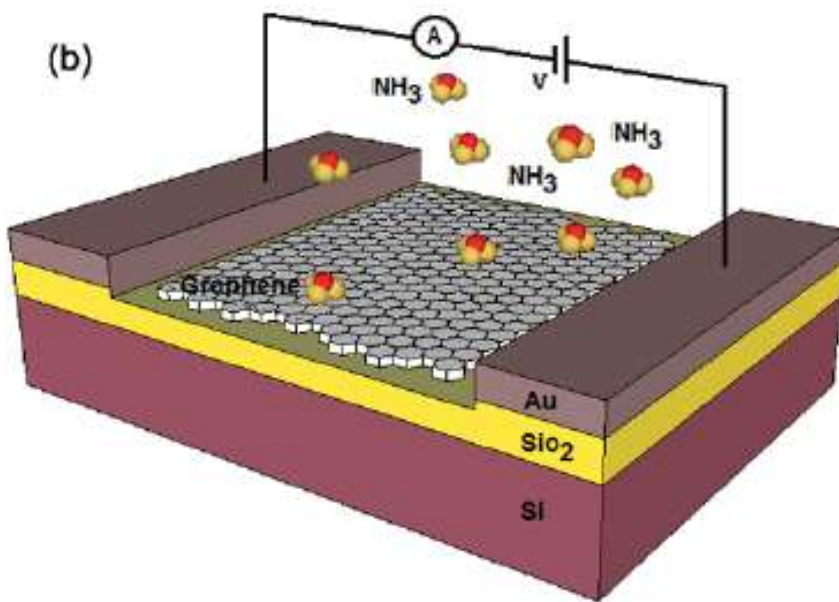
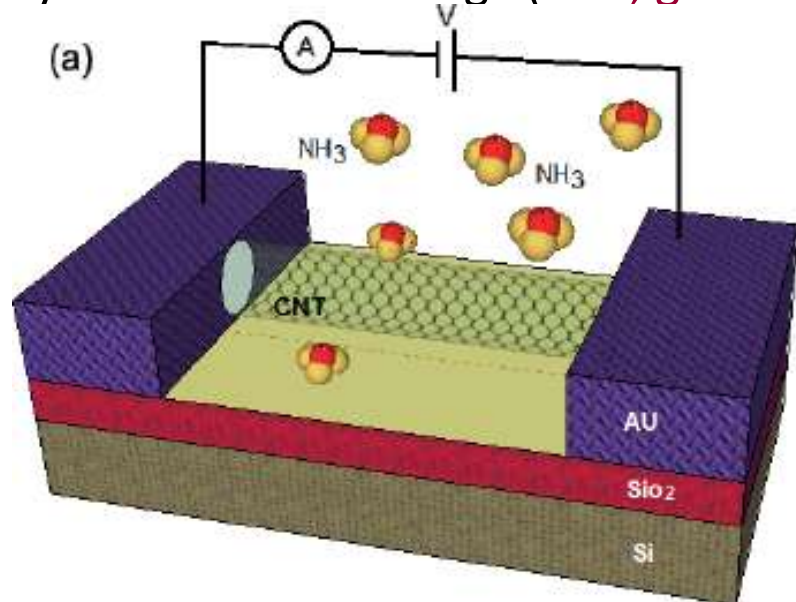


Bio-Chem
Sensors. Networks of carbon nanotubes are being developed for extremely sensitive, low-power sensor arrays to detect and identify chemical warfare agents.

Chemotranzistor (FET): GASFET

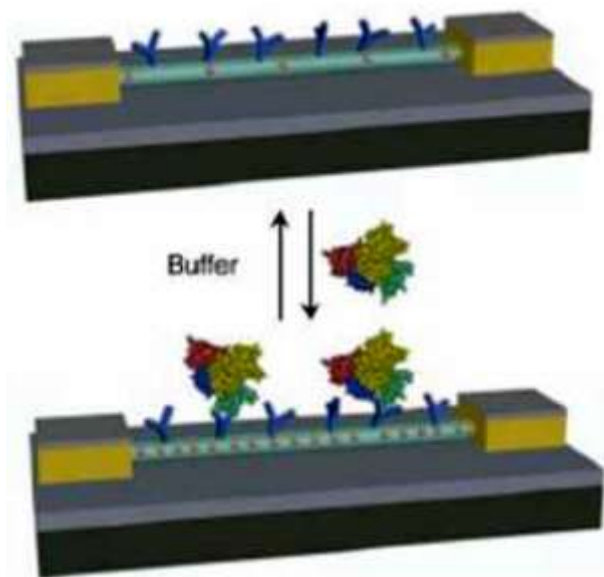
GASFET - senzor plynů

Využití nanotechnologií (CNT, grafen)

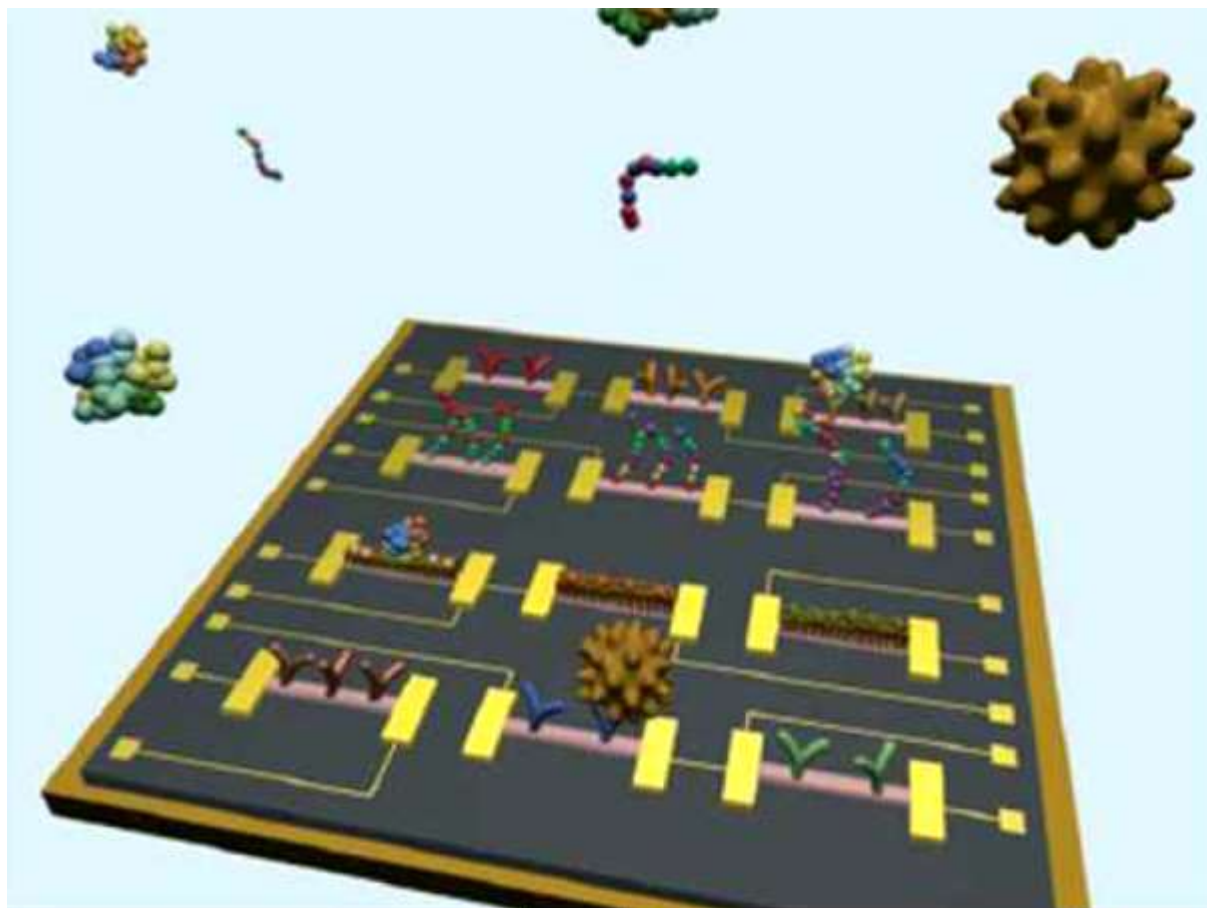


Biosnímání na bázi nanodrátů

Princip biosnímání s nanodrátem

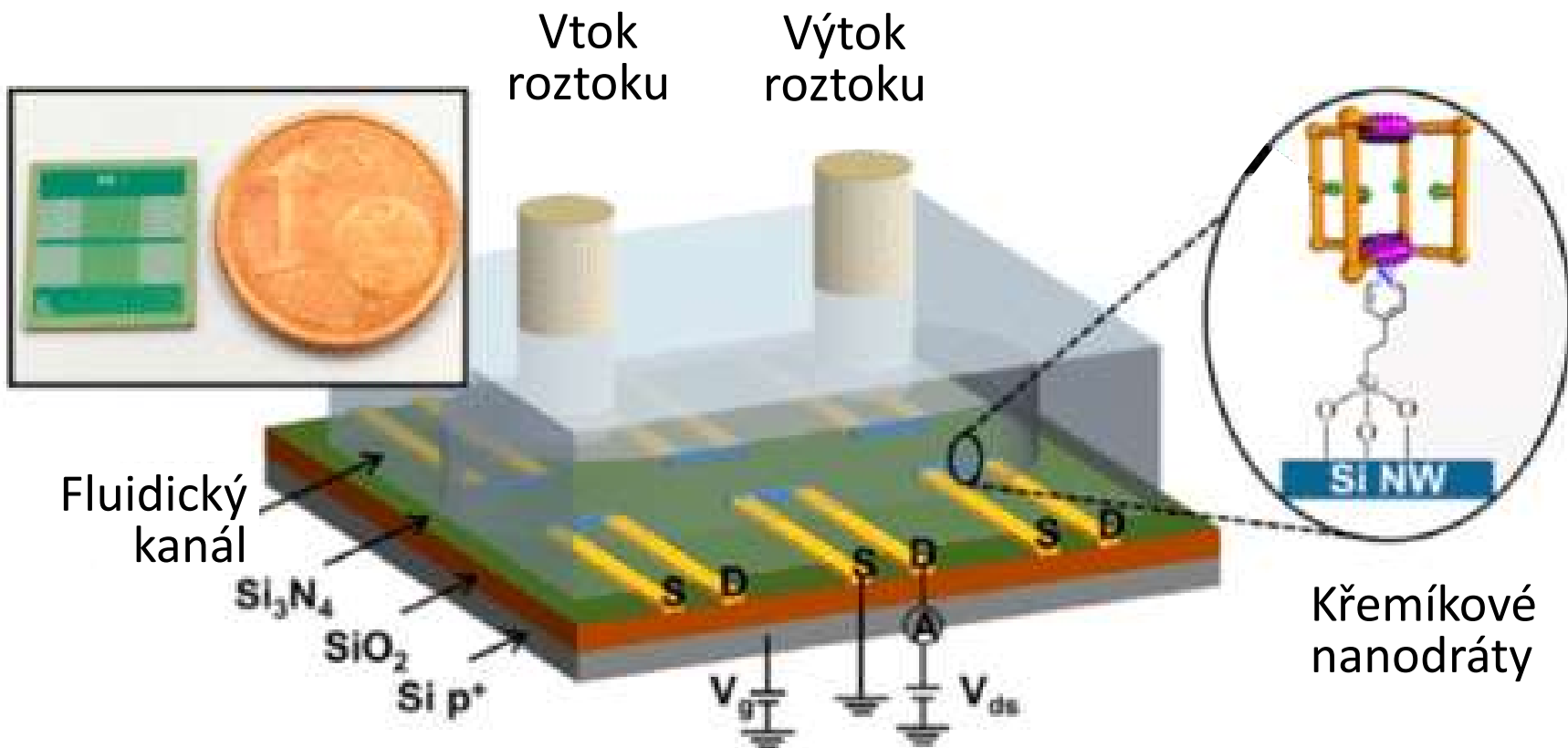


Multi-analytické biosnímání s nanodráťovými konfiguracemi



Patolsky, F.; Timko, B. P.; Zheng, G. F.; Lieber, C. M.
Nanowire-based nanoelectronic devices in the life
sciences. *MRS Bulletin* 2007, 32(2), 142–149

ChemFET - Matice (řady)



Elektronický nos (e-nos)

E-nos - kombinace chemických (biochemických) senzorů umožňujících současnou detekci širokého spektra různých plynných chemických nebo biochemických látek.

Vyhodnocování informace - neuronovými sítěmi nebo statisticky založenými vícerozměrnými metodami.

Realizace 1) Čip s polem nanosenzorů z různých materiálů

Různé „**nanomateriály**“, např. nanovodiče z In_2O_3 , SnO_2 a ZnO doplněné jednovrstvými uhlíkovými nanotrubkami (SWNT). Každý nanosenzor reaguje na odlišné chemické látky. Senzor má dobrou rozlišovací schopnost pro různé látky.

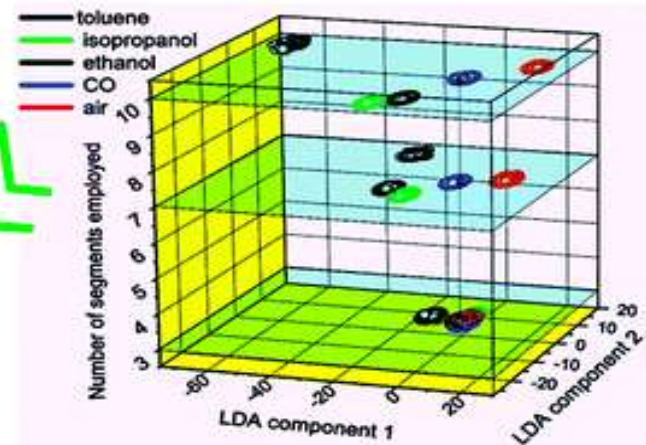
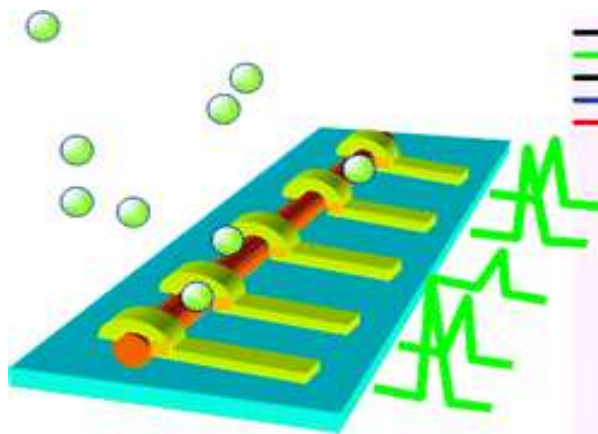
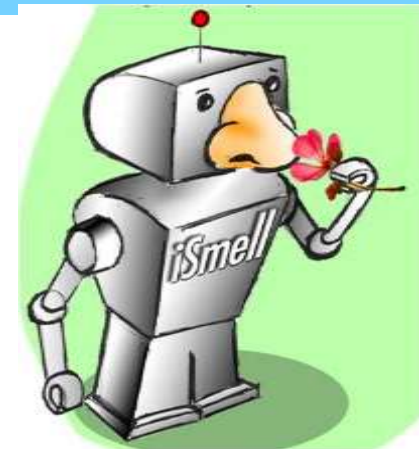
☹ Náročný na výrobu, velmi drahý.

Realizace 2) Čip s nanosenzory různých tvarů, rozměrů a teplotních gradientů

Pole nanovodičů ze stejného materiálu (SnO_2), s různými délkami a průměry.

Selektivní sensorová řada.

😊 Výrazně vhodnější pro komerci.



<http://automatizace.hw.cz/vyuziti-nanovodicu-pro-konstrukci-chemicky-senzoru>



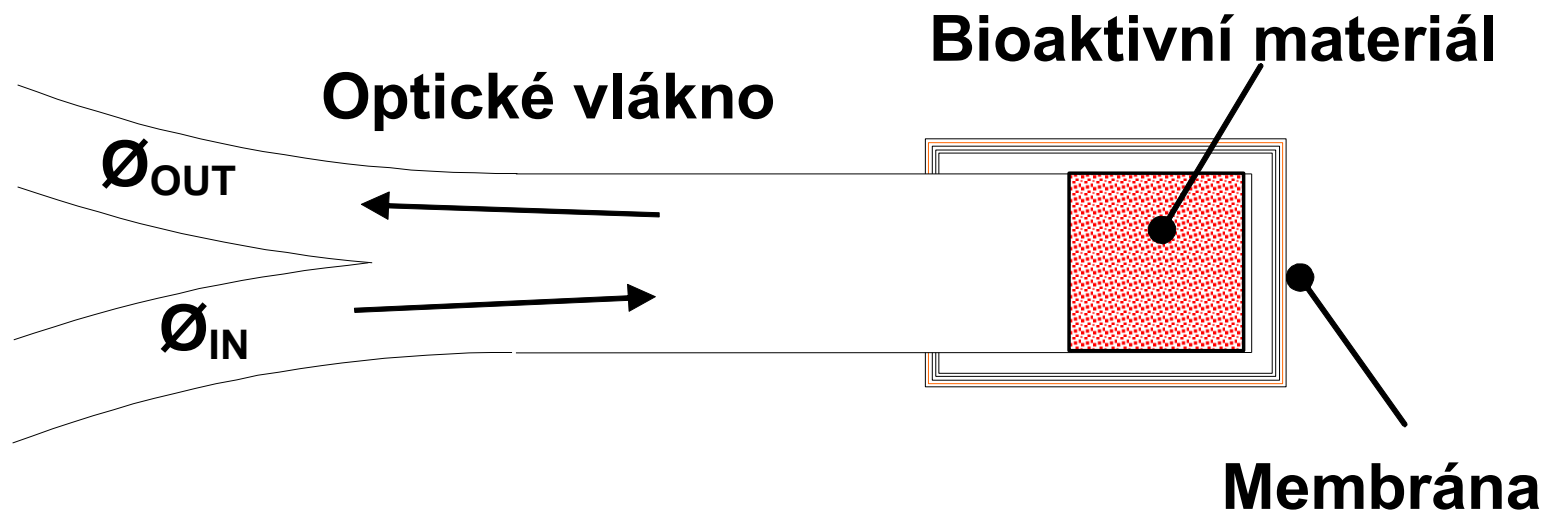
Optický převod signálu

- Změna vlastností záření, které prochází biologicky aktivní látkou, která reaguje s analyzovanou biochemickou látkou.
- Biologicky aktivní látka mění optické vlastnosti (útlum, polarizace, apod).
- Optická detekce měří změny *optické absorbce* nebo *optické emise*
- Spektra: infračervené (IR) a ultrafialové viditelné (UV - VIS)
- Dvě metody:
 - a) přímá optická detekce
 - b) nepřímá optická detekce

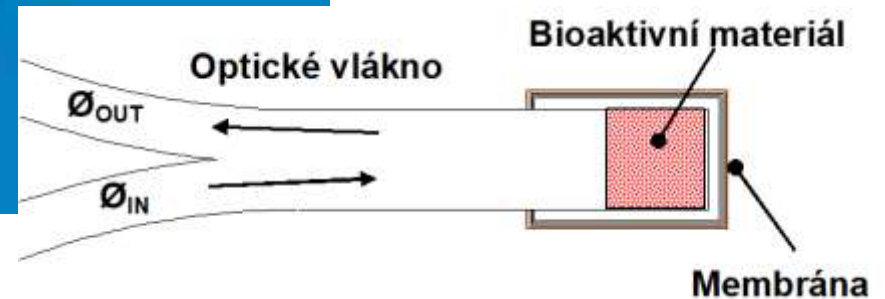
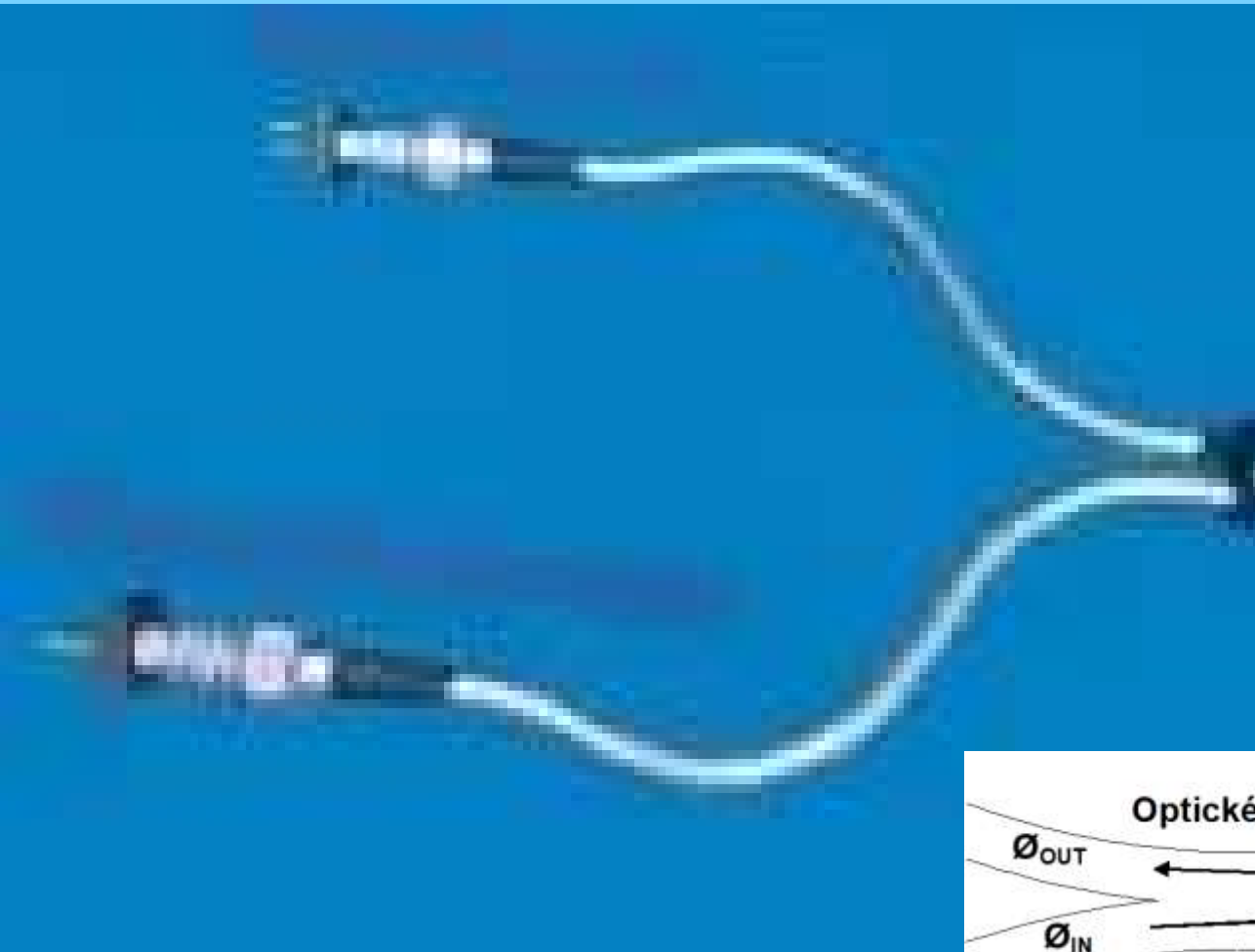


Optické vláknové biosenzory s měřením velikosti zpětného optického signálu

- **Princip** - na konci optického vlákna je bioaktivní barvivo nebo fluorophor.
- Selektivně propustná membrána vytvořena okolo bioaktivního materiálu.
- **Měření** – velikost optického signálu procházejícího zpětně do druhé části vlákna.

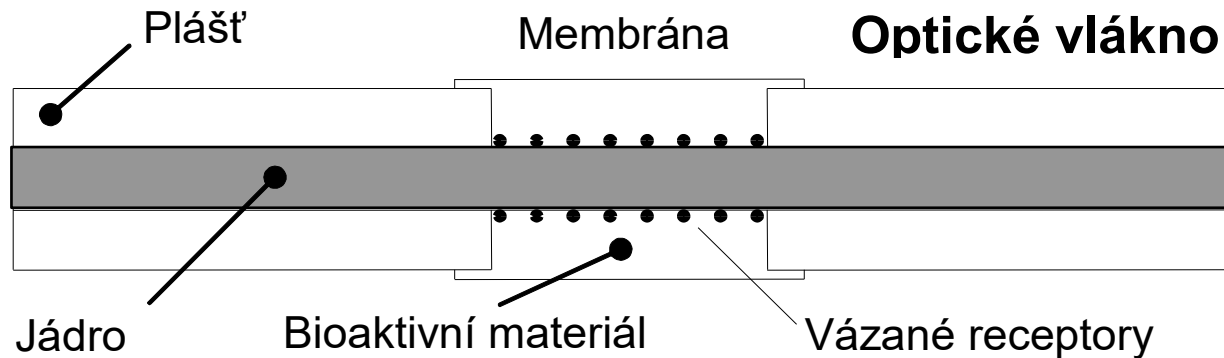


Optické vláknové biosenzory s měřením velikosti zpětného optického signálu



Optické vláknové biosenzory s měřením útlumu vlákna

- Bioaktivní materiál pokrývá jádro v měřicí části OVS
- Analyzované molekuly mění útlum vlákna
- Vlnové délky - plastová 450 nm, skleněná 380 nm
- Zdroje záření - LED, laser
- Detektory záření - fotodiody a fototranzistory



Tepelný převod signálu

- Tepelná detekce měří **entalpii** detekované reakce.
- **Teplotní senzor** – používají se **termistory**, umístěné v tepelně izolovaných kalorimetrech.
- **Bioaktivní detekční látka** – (jedná se obvykle o enzymy) je fixována na skleněných korálcích uvnitř **kalorimetrické trubice**.
- **Princip činnosti** - analyzovaný roztok teče nejprve přes tepelný výměník, kde získá počáteční teplotu a teprve pak postupuje do kalorimetrické trubice. Teplotní senzor měří teplotu roztoku vytékajícího z trubice.

☹ **Nevýhody:**

- Větší **rozměry** než ostatní typy biosenzorů
- Složité **udržování konstantní teploty** analyzovaného roztoku
- **Interference** chemických reakcí a procesů v kalorimetru, které snižují množství uvolněného tepla.

😊 **Výhoda** - velký **rozsah** lineární odezvy a velká **ampl. výstup. signálu**



Rezonanční metody převodu signálu

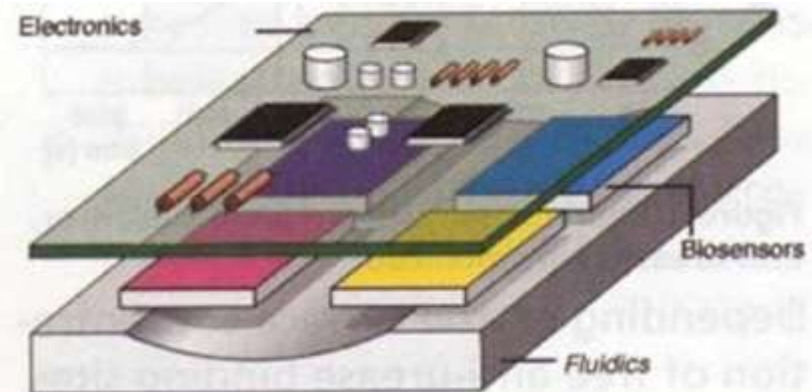
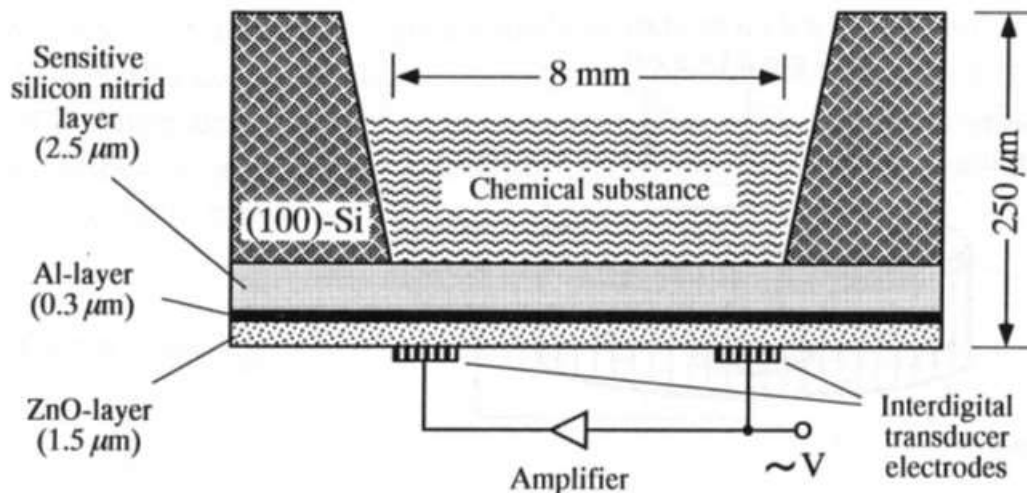
Rezonanční metoda – převod biochemických detekčních reakcí na změnu rezonanční frekvence **mechanického rezonátoru**.

Změna rezonanční frekvence – způsobena adsorbcí analyzovaných molekul na povrchu biologicky aktivní membrány převodníku.

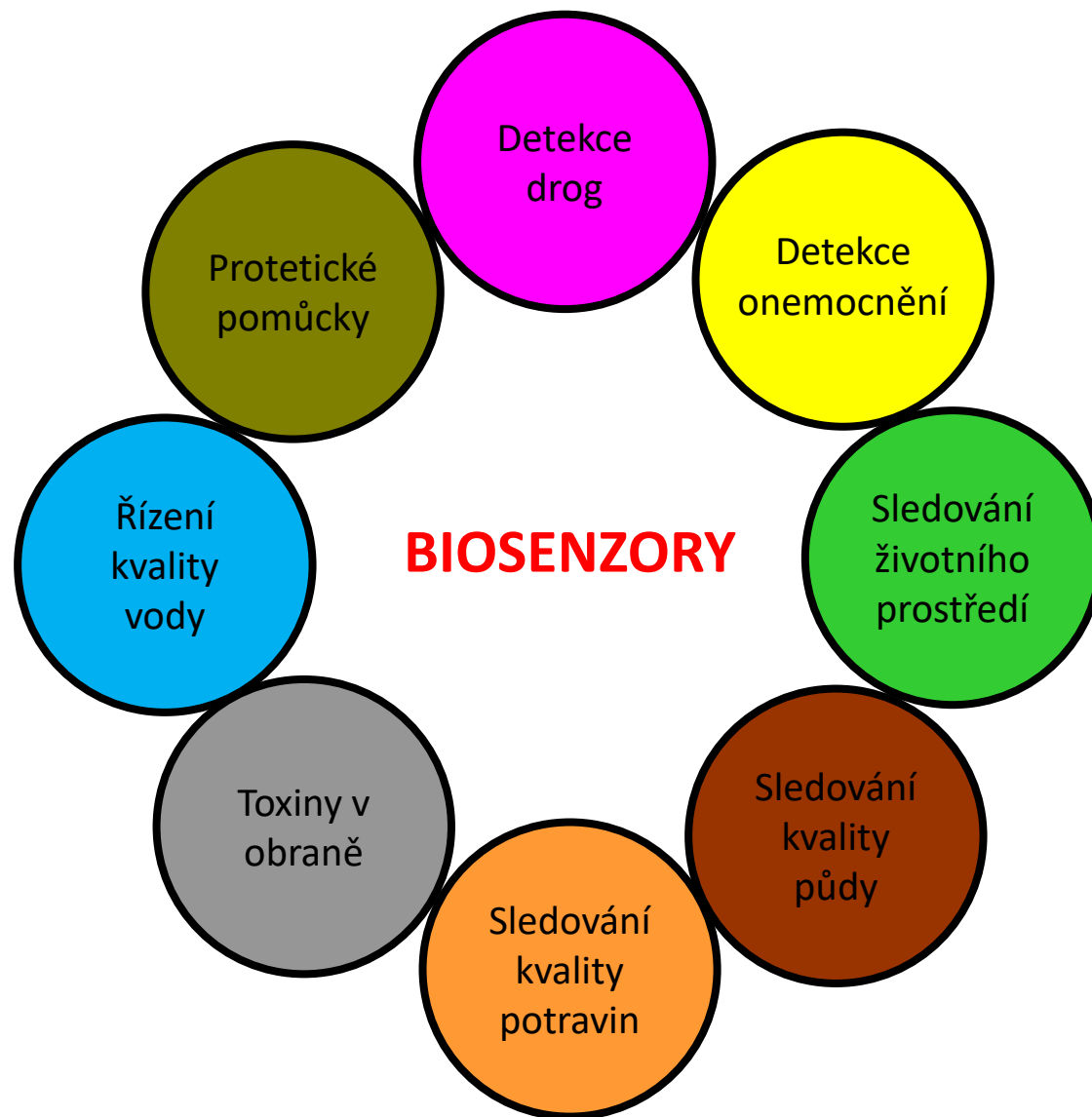
Dva základní typy rezonátorů :

a) Oscilátor s objemovou vlnou (BAW, Bulk Acoustic Wave)

b) Oscilátor s povrchovou akustickou vlnou (SAW, Surface Acoustic Wave)



Biosenzory – oblasti využití



Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

Testovací zařízení typu „point-of-care“ (PoCT)

Nemocnice
(Centrální
Laboratoř)



Point-of-use
(Bench-top)



Lékař



Výroba potravin



Farma

Point-of-use
(Handheld)



Testovací proužek



Poloautomatický handheld



Lab-on-chip

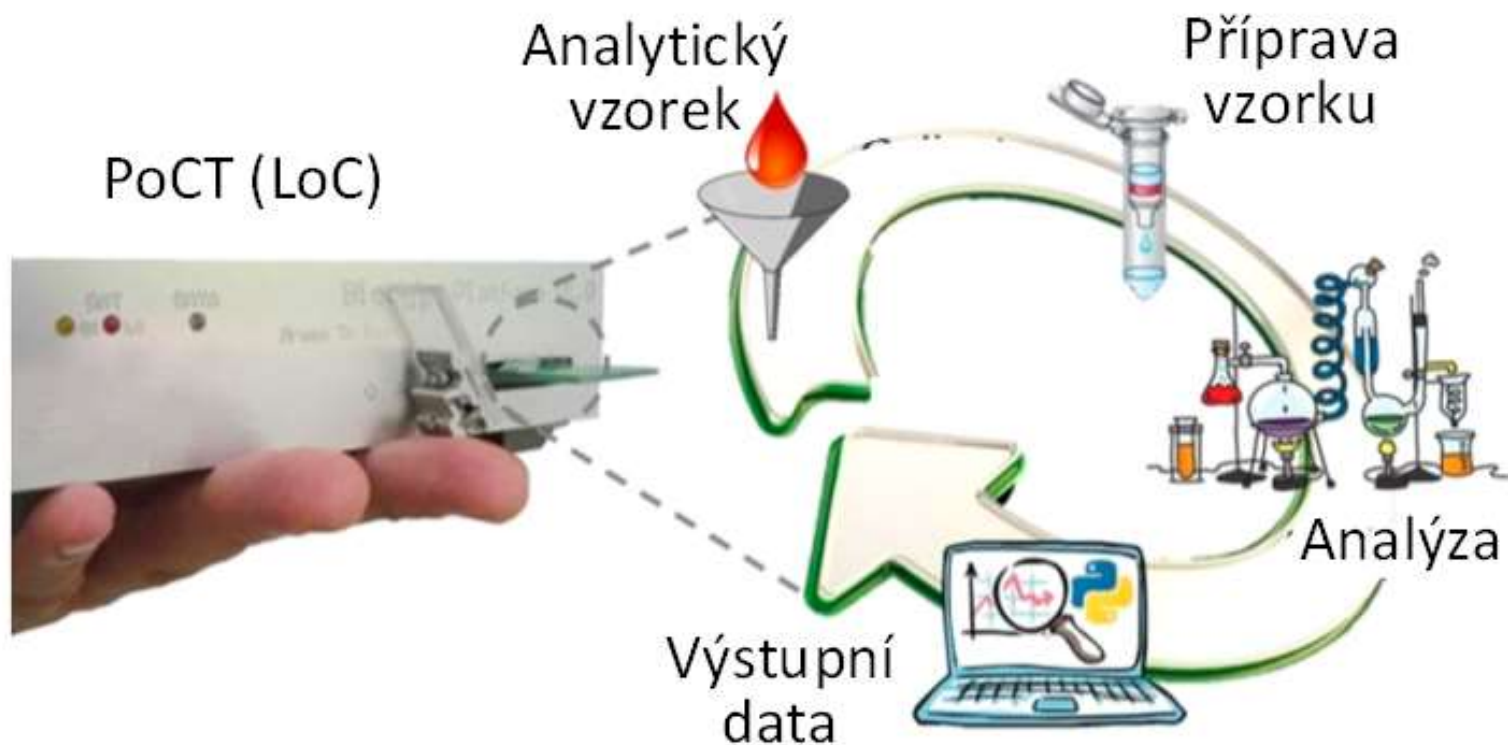
Bench-top - zmenšení velkých nemocničních centrálních laboratoří. Podobné výstupy jako objemné laboratoře, také potřebují pro provoz vyškolený personál.

Handheld

- malé příruční zařízení, od jednoduchých testovacích proužků až po mnohostranné miniaturizované systémy typu lab-on-chip (LoC)
- určeny k automatizovanému vyhodnocování bez kvalifikované obsluhy
- poskytují rychlé kvalitativní nebo kvantitativní analýzy
- LoC jsou zmenšená automaticky řízená zařízení pracující s mikrofluidikou



Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

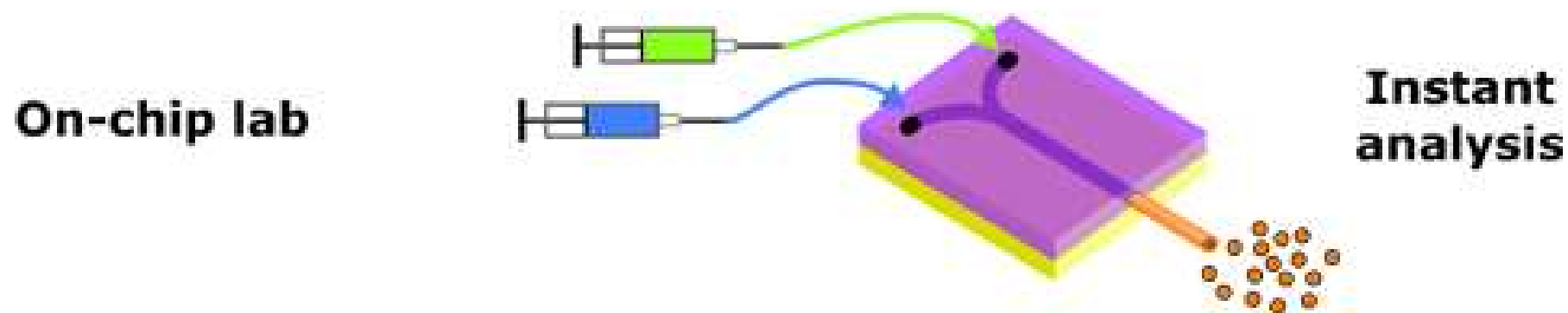
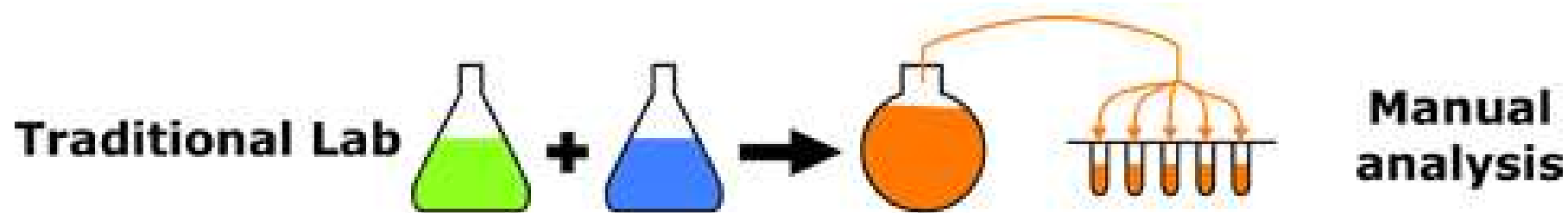


Elementy - základem většiny zařízení Lab-on-a-chip jsou **mikrofluidika** (pumpy, ventily, průtokoměry, viskozimetry, multiplexery, dávkovače), řídí tok tekutiny v systému.

Využití - chemická analýza, monitorování měřeného prostředí, diagnostika v medicíně, analýza DNA, syntetická chemie ve farmacii apod.

Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

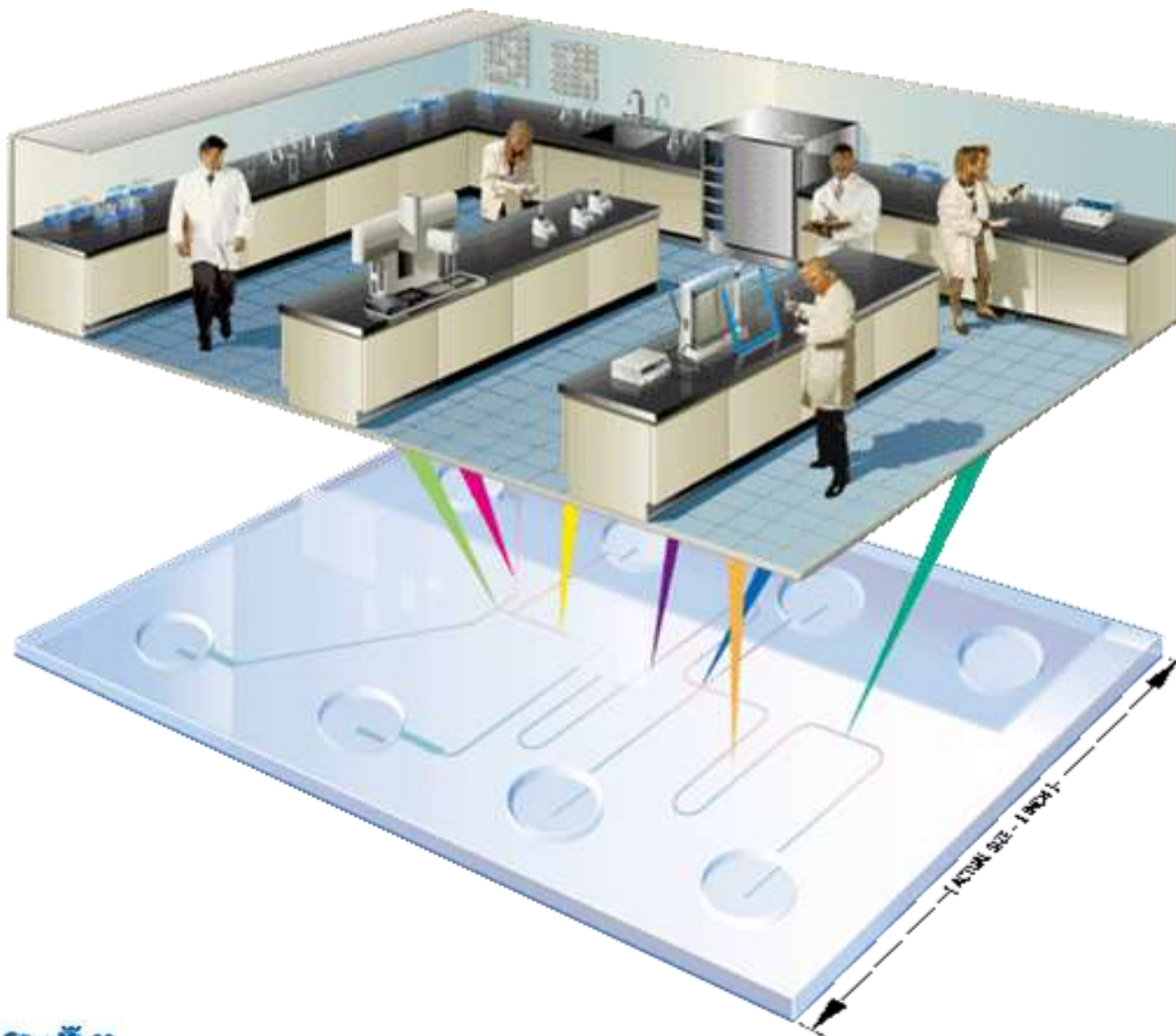
Idea Lab-on-Chip



Redrawn from: Brivio, M., Verboom, W., & Reinhoudt, D. N. (2006). Miniaturized continuous flow reaction vessels: influence on chemical reactions. *Lab on a Chip*, 6, p. 329.

Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

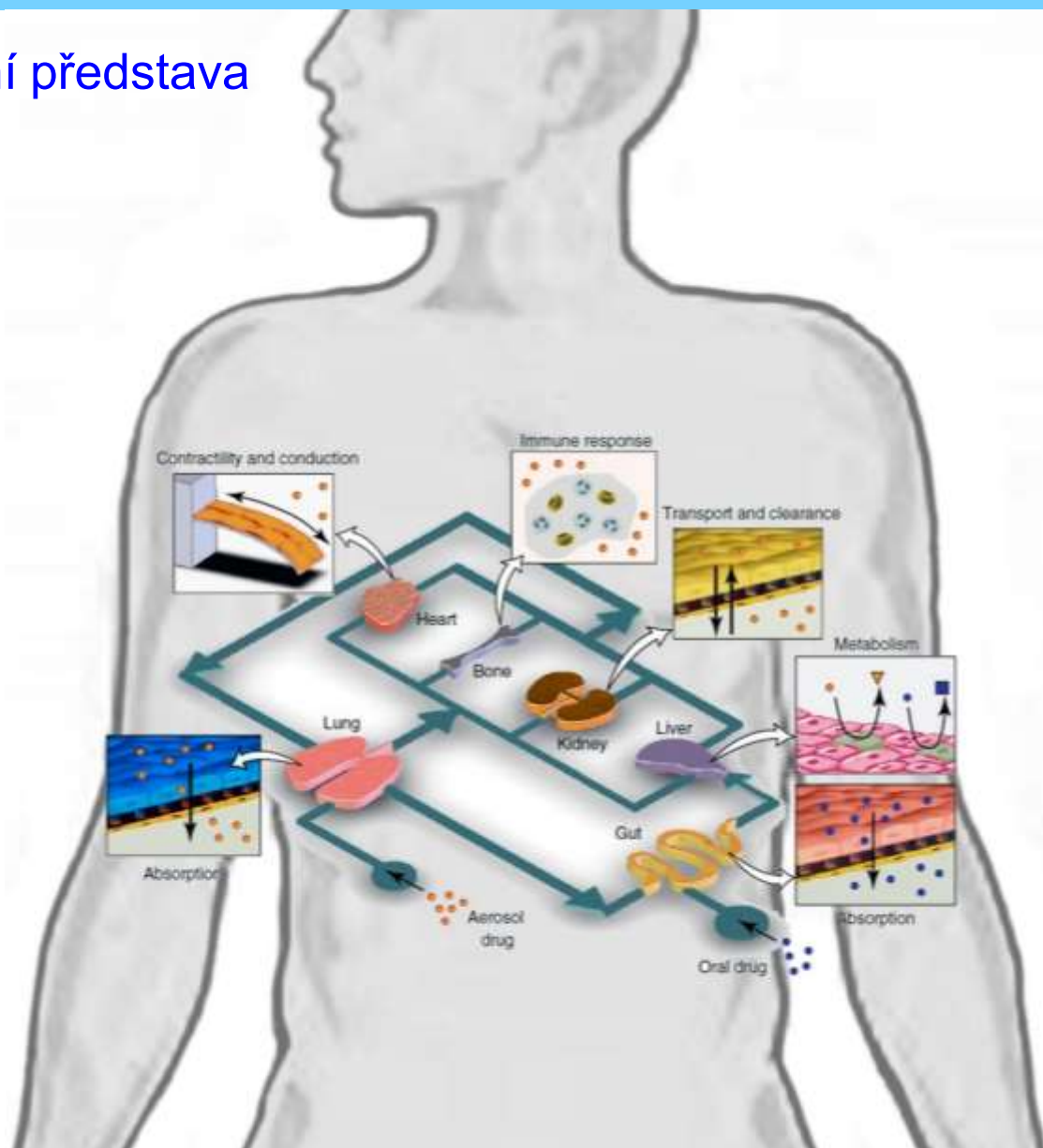
Idea Lab-on-Chip



Idea - objemné a drahé laboratorní vybavení převést do miniaturní podoby, ideálně na čipu tak, aby zařízení bylo pro dané účely dostatečně přesné, analýza rychlá s malým objemem fluidika, široce dostupné díky mobilitě a dostupné ceně. **Lab-on-chip** je systém, který integruje jednu nebo více laboratorních funkcí na čipu s rozměry mm² až cm².

Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

Lab-on-Chip – koncepční představa
využití u člověka **in-vivo**



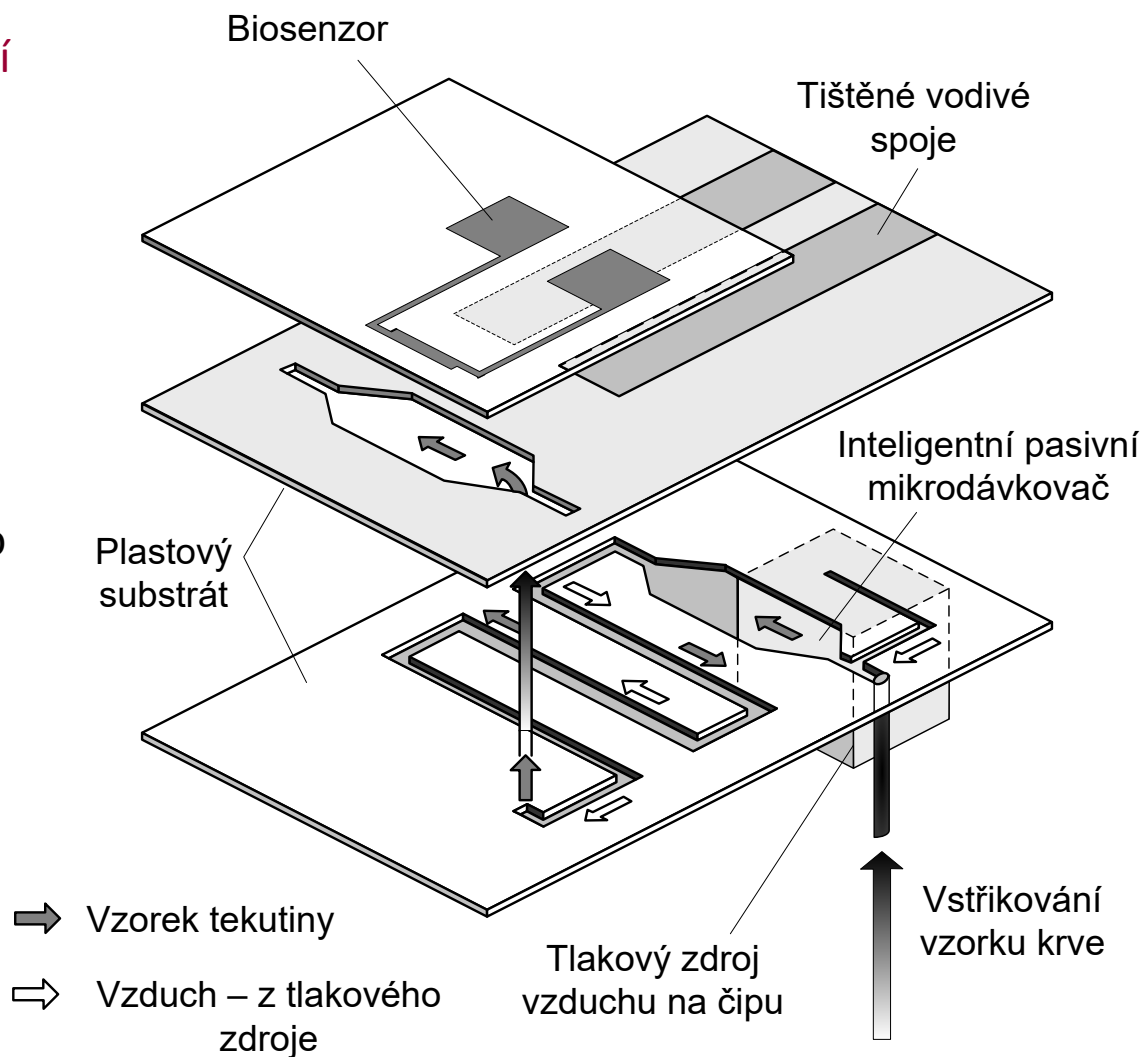
Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

Inteligentní Lab-on-Chip pro analýzu krve pro jedno použití

Detekce a identifikace - pO_2 parciální tlak kyslíku, laktáty a glukóza z krve (méně než 100 nl)

Kazetového uspořádání Lab-on-Chip pro analýzu krve - technologie tvarování plastu mikrovštrikováním a spojováním plast-plast.

Pasivní mikrotekutinový dávkovač měří přesné množství analyzovaného vzorku, pomocí tlaku vzduchu se měřený vzorek přesune ze zásobníku dávkovače přes mikrotekutinový kanál do senzorové části vybavené uspořádáním vhodných biosenzorů



Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

😊 Výhody

- Minimální množství tekutiny k vyšetření (μl až pL).
- Rychlost analýzy - mnohem rychlejší díky vysoké integraci.
- Vyšší účinnost - v důsledku malých objemů zapotřebí pouze minimální energie.
- Lepší kontrola a řízení celého procesu díky rychlejší odezvě celého systému.
- Odpadají potřeby manuální manipulace se vzorky a možností případné otravy nebo znečištění životního prostředí díky kompaktnosti LOC systému.
- Bezpečnost - nízké napájecím napětím nebo jeho absencí.

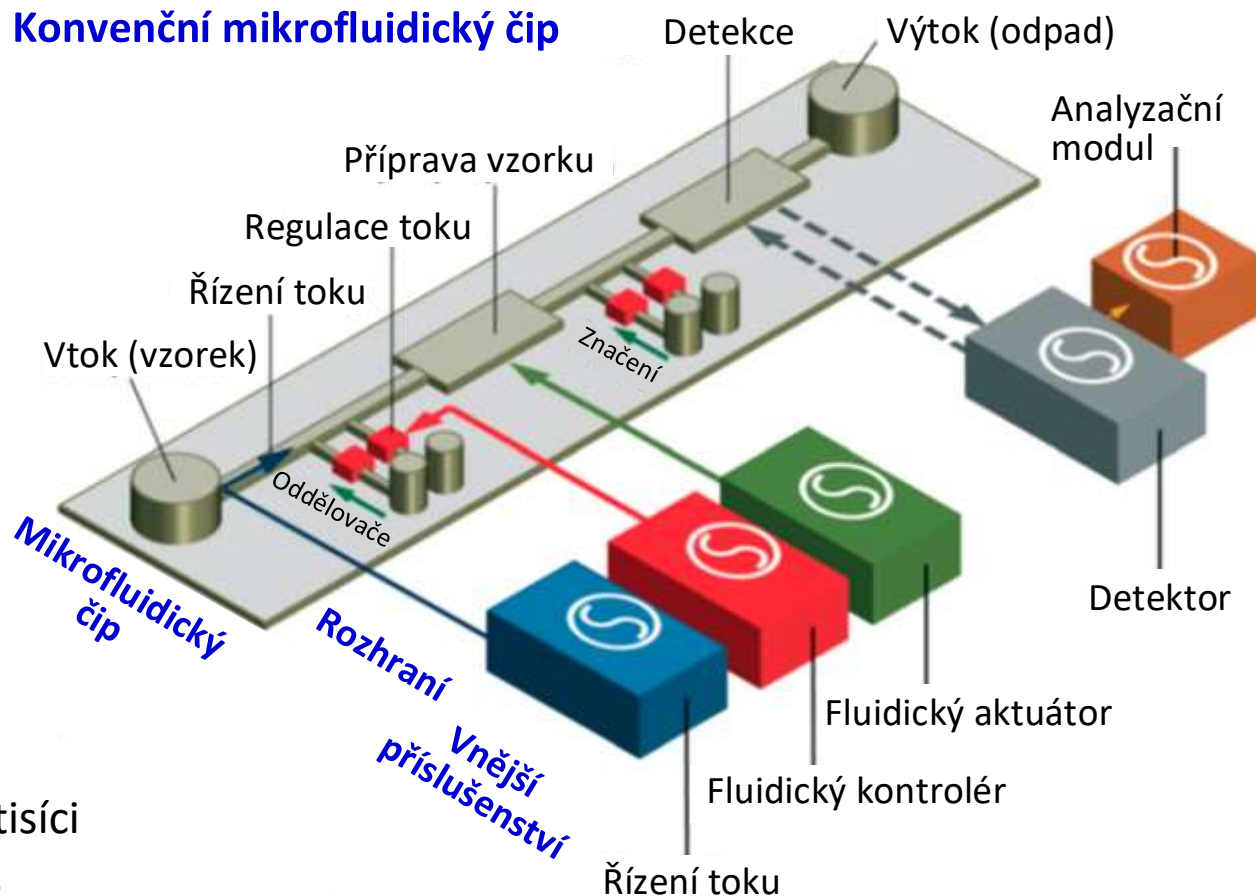


Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

Koncept integrovaného mikrofluidického čipu s automatizovaným systémem

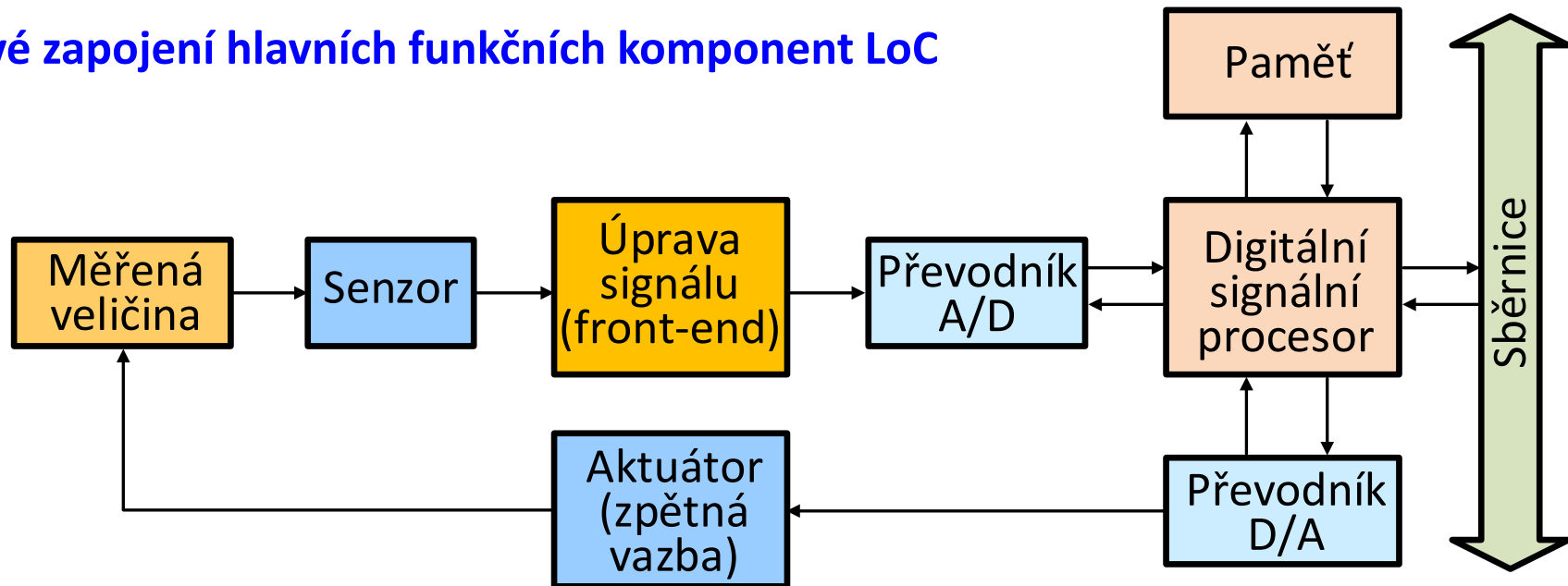
Základní prvky na čipu

- prvky fluidického řízení (např. mikropumpy)
 - prvky řízení toku (např. ventily průtokoměry)
 - aktuátory (např. ohřívače, směšovače, dávkovače)
-
- **Automatizované procesy** na čipu
 - **LSI integrace mikrofluidik** s tisíci mechanickými mikroventily, mikropumpami, dávkovači
 - **Paralelní testy** pro urychlení



Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

Blokové zapojení hlavních funkčních komponent LoC



- **Monolitické** s integrovanou elektronikou v mikrofluidickém čipu nebo **hybridní** na oddělených deskách s obvody, které lze k čipu připojit.
- Analyzovaná data mohou být posílána přes sběrnici do externího počítače pro následné zpracování nebo např. vizualizována na integrovaném LoC displeji.
- LoC zařízení jsou analogická elektronickým systémům na čipu (elektrická doména), LoC však využívá více energetických (signálových) domén.

Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

Bioanalyzér LOCAD-PTS firmy Agilent

Charles River Laboratories v Charlestonu vyvinuly LOC systém pro kosmické použití s označením LOCAD-PTS (Lab-On-a-Chip Application Development–Portable Test System)

Mini-laboratoř detekuje přítomnost bakterií nebo plísní na povrchu kosmické lodi

Zařízení bylo posláno do vesmíru 9. prosince 2006 na palubě vesmírné lodi Discovery a přeloženo na vesmírnou stanici ISS.



Laboratoř na čipu (Lab-on-Chip)

Lab-on-Chip – určení

- **Biochemické testy** jako PCR v reálném čase, imunoanalýza, dielektroforéza pro detekci rakovinných buněk a bakterií atd.
- **Chemické aplikace** jako separace molekul od směsí, chemické reaktory, chemické detekce atd.
- **Biologické aplikace** jako buněčná kultura, biosenzory, screening léků, analýza jednotlivých buněk atd.
- **Klinické hodnocení na čipu** zahrnuje: analýzu buněk, cytometrii, analýzu krve, zesílení nukleových kyselin, genetické mapování, enzymatické testy, analýzu peptidů, separaci proteinů, analýzu toxicity a biologické testy.
- **Nové léky:** LoC nacházejí nové aplikace při objevování léků.
- **Výzkum léčiv:** Ve farmacii se LoC postupně stává cenným v oblasti výzkumu léčiv s důrazem na buňky, klinická hodnocení, syntézu léčiv, farmaceutické formulace a procesy řízení produktů.
- **Analýza léčiv:** LoC má velké možnosti při analýze léčiv a stanovení optimálních dávek.



Možná již brzo budeme v restauraci používat...

Děkuji za pozornost



JÍDLA BYLA VÝBORNÁ. ZEJMÉNA STABILIZÁTOR E250, BARVIVO E150, KYPŘÍČÍ LÁTKA E503
A DOBRĚ PROPEČENÉ BYLY I EMULGÁTORY E471 A E322.