

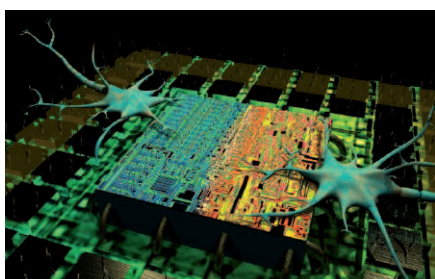


MEMS-y sięgnęły DNA

Jak działają biochipy

**TEMAT
NUMERU**

Do niedawna traktowana jak opowiadania science fiction technologia MEMS daje nam coraz większe możliwości. Poza czysto elektronicznymi zastosowaniami, na których skupiliśmy się przede wszystkim w tym numerze EP, podzespoły wykonywane w technologii MEMS znalazły ogromny obszar aplikacyjny w diagnostyce medycznej i analizach chemicznych. Można wręcz stwierdzić, że MEMS-y zrewolucjonizowały te dziedziny...



...pozwalając na uzyskiwanie szybkich i dokładnych wyników pomiarów, a dzięki niewielkim wymiarom czujników urządzenia analityczne są mniejsze niż dotychczas i coraz częściej są dostępne ich przenośne wersje. Biochipami szybko zainteresowało się wojsko – amerykańska agencja finansująca projekty militarne DARPA (*Defense Advanced Research Projects Agency*) rozpoczęła już na początku lat '80 projekty badawcze mające na celu opracowanie osobistych systemów detekcji zagrożeń chemicznych i biologicznych. Weszły one po latach udoskonalień w indywidualne wyposażenie żołnierzy amerykańskich, pozwalając im samodzielnie w warunkach polowych badać krew, m.in. pod kątem obecności toksyn emitowanych przez broń chemiczną, a także wirusów i bakterii pochodzących z broni biologicznej.

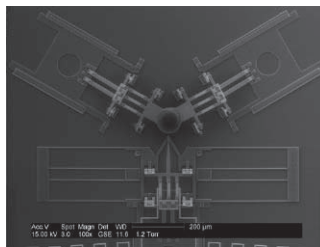
Prace nad biochipami – półprzewodnikowymi czujnikami chemicznymi (często

nazywanymi *lab-on-chip* lub biosensorami) – rozpoczęły się na Uniwersytecie Stanford już w połowie lat '70 ubiegłego wieku. Wtedy to technologia produkcji półprzewodników umożliwiła wykonanie w monolitycznej strukturze krzemowej gazowego czujnika chromatograficznego. Po latach intensywnych badań sukces odnieśli naukowcy z firmy Agilent (wcześniej Hewlett-Packard), którzy na początku lat '90 opracowali i wdro-



Fot. 1. Biochipowe laboratorium VereFlu opracowane przez firmę Veredus Labs

Biochipy to kompletne, miniaturowe laboratoria fizyko-chemiczne składające się z wykonanych w krzemowej technologii MEMS (Micro Electro-Mechanical Systems) ultraminiaturowych pomp, zaworów, kapilar, elementów grzejnych i chłodzących, wirówek, mieszaczy itp. Elementy te są sterowane elektrycznie za pomocą elektrod wyprowadzonych na zewnątrz biochipa, zasilanych przez sterownik analizatora.

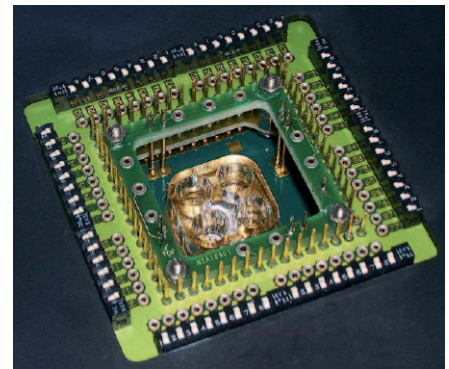
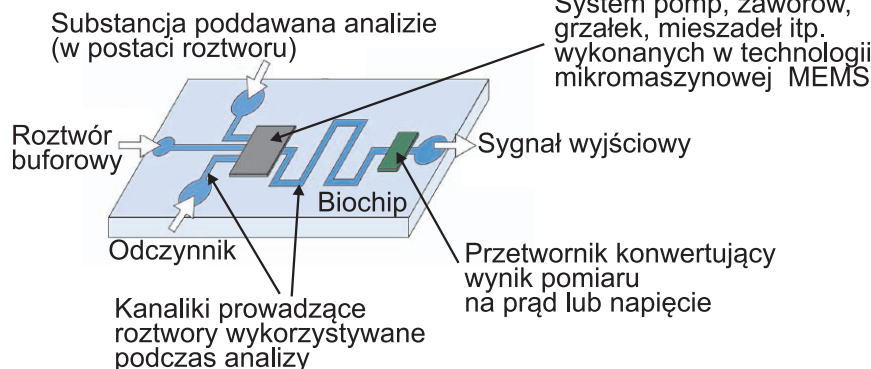


Związek chemiczny poddawany analizie jest wprowadzany do biochipa w postaci roztworu, następnie podlega działaniu roztworu buforującego, odczynników, jest także – jeśli to konieczne - wirowany, poddawany elektroforezie, podgrzewaniu i innym zabiegom, dokładnie tak samo jak odbywa się to w klasycznym laboratorium. Zabiegi te mają na celu rozseparowanie substancji wchodzących w skład związku chemicznego, co umożliwia dokładne zmierzenie ich zawartości w związku, którego skład jest poddawany analizie. Po uzyskaniu rozseparowanych substancji tworzących związek, ich objętości są mierzone za pomocą wyspecjalizowanych przetworników konwertujących wielkości fizyczne (np. objętość) na elektryczne (np. napięcie), które można łatwo zmierzyć i – po obróbce uzyskanych danych - na tej podstawie określić skład.

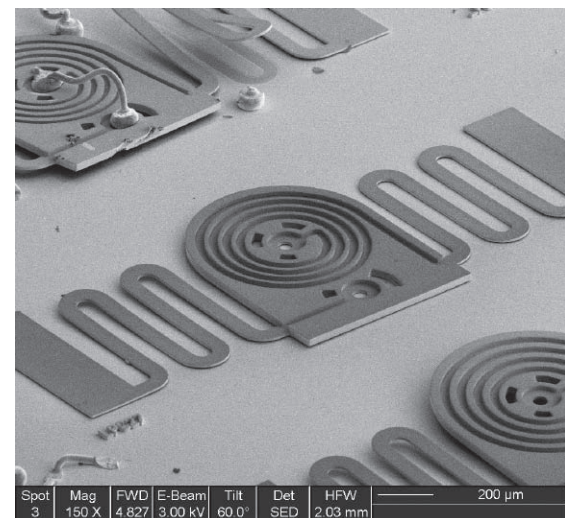
Zaletą rozwiązania wykorzystującego biochipy jest możliwość operowania bardzo małymi objętościami roztworów, dzięki czemu czas trwania analizy jest znacznie krótszy niż ma to miejsce w przypadku metod tradycyjnych. Przykładowo do weryfikacji składu chemicznego krwi wystarczy kropelka o objętości ok. 8 ml.

Ze względu na trudności technologiczne nie są obecnie produkowane uniwersalne biochipy, za pomocą których można analizować skład dowolnych związków chemicznych. Dostępne są wyłącznie wyspecjalizowane czujniki, przystosowane do wykonywania określonych analiz, jak na przykład wykrywanie wirusów grypy lub innych chorób, wykrywanie trujących związków chemicznych itp.

Uproszczony schemat blokowy pojedynczego toru pomiarowego zintegrowanego w strukturze biochipa analitycznego



rych średnica wynosi ok. 8 mm. Powierzchnia czujnika, na której umieszczono wymienione elementy, wynosiła zaledwie 70 mm², dzięki czemu próbki badanych substancji mogły mieć niewielką objętość, a przez to czas trwania analizy można było radykalnie skrócić. Ze względu na kłopoty technologiczne poza strukturą biochipów długi czas znajdowały się mikropompy, służące do transportowania badanej substancji po strukturze czujnika.



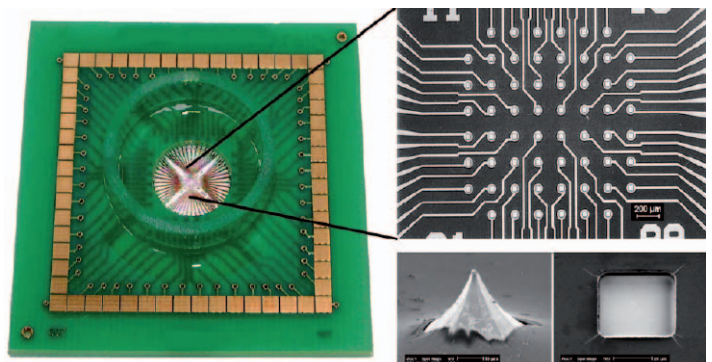
Problem ten udało się jednak rozwiązać: na początku 2008 roku – w grupie profesora Martin Bazanta z MIT powstały działające prototypy kompletnych jednochipowych, czyli zasługujących na miano „prawdziwych” lab-on-chip, czujników analitycznych. Znajdą one powszechne zastosowania nie tylko do badań krwi (w tym zakażeń, pomiaru poziomu glukozy lub cholesterolu), wykrywania wirusów lub bakterii w żywych organizmach, ale także

żyli do produkcji stację analiz chemicznych ChemLab, w której zastosowano czujniki półprzewodnikowe. Zintegrowano w nich –

oczywiście w miniaturze – praktycznie kompletne laboratorium analityczne, wyposażone w mikromaszynowe wirówki i zawory, grzałki, ultradźwiękowe myjki oraz pipety przystosowane do operowania na pojedynczych komórkach krwi, któ-



Fot. 2. W analizatorze VereFlu zastosowano czujnik MEMS produkowany przez firmę STMicroelectronics





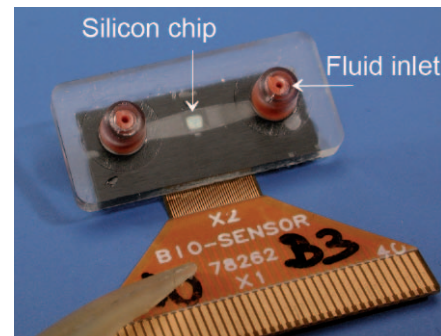
Fot. 3. Czujniki do badań DNA firmy Affymetrix

do testów genetycznych (DNA i RNA) i opartych na nich coraz doskonalszych próbach wykrywania nowotworów, monitorowania jakości wody pitnej i jedzenia.

Spektakularnym, mocno nagłośnionym medialnie pod koniec 2008 roku, pokazem możliwości współczesnej elektroniki medycznej była diagnostyka zatruc niemowląt melaminą, którą chińscy producenci dodawali do rozcieńzanego wodą mleka, chcąc „zwiększyć” w nim zawartość białka. Ze względu na charakter zatruc i ich masowość (w krótkim czasie diagnostyce poddano blisko 60000 dzieci), standardowe analizy fizykochemiczne okazały się zbyt czasochłonne, do pracy zatrudniono więc biochipy. Dzięki nim wiarygodne wyniki analiz można było uzyskać w czasie nawet 10 razy krótszym niż za pomocą metod klasycznych, a każda analiza kosztowała co najmniej 20 razy mniej niż tradycyjna. Podobne wyniki osiągnięto także w 2007 roku podczas epidemii ptasiej grypy, dzięki czemu zminimalizowano zagrożenie chorobowe Indonezyjczyków. Równie optymistyczne dane podali naukowcy podczas konferencji Nanobiosensors 2009 zorganizowanej przez American Society of Civil Engineers. Jednym z prezentowanych na niej

osiągnięć było przenośne urządzenie Vere-Flu (fot. 1), opracowane przez firmę Veredus Labs, służące do wykrywania w próbkach krwi wirusów grypy i określania ich rodzaju w czasie nie przekraczającym 2 godzin, zamiast kilku dni. Jeden z wariantów tego urządzenia (wykorzystano w nim czujnik MEMS opracowany przez firmę STMicroelectronics – fot. 2) był stosowany w niektórych krajach Unii Europejskiej podczas zeszłorocznej historii „grypowej”, ułatwiając szybką diagnozę przyczyn zachorowań. Biochipy znalazły także zastosowanie podczas badań i analiz DNA, w czym przodują MEMS-owe opracowania firmy Affymetrix (fot. 3) oraz inne rozwiązanie tej firmy – ChipInspector, także wykorzystujący technologię MEMS.

Od kilku lat testom klinicznym są poddawane także MEMS-owe rozwiązania umożliwiające dostarczanie chorym leków bezpośrednio w przewodzie pokarmowym. Zazwyczaj, niezależnie od faktycznych potrzeb i możliwości organizmu pacjenta, lekarze dobierają dawki leków z zakresu od „homeopatycznej” do „zabójczej” z gradacją ustaloną przez producentów leków. Nowatorskie podejście do dawkowania leków – czyli podajemy tylko tyle, ile jest konieczne – zaproponowali między innymi naukowcy z firmy Philips, w laboratoriach której powstała „inteligentna” pigułka o nazwie iPill (fot. 4). W jej wnętrzu zintegrowano zbiornik na lek, pompę dozującą odpowiednie dawki, czujniki temperatury, ciśnienia i współczynnika pH, dzięki czemu lekarz może określić kiedy i w jakich dawkach lek ma być dozowany, może o tym decydować także samodzielnie CPU kapsułki, na podstawie wyników analizy prowadzonych przez pokładowy biochip i za pomocą odpowiedniego programu. W stacjonarnych, „biochipowych” laborato-



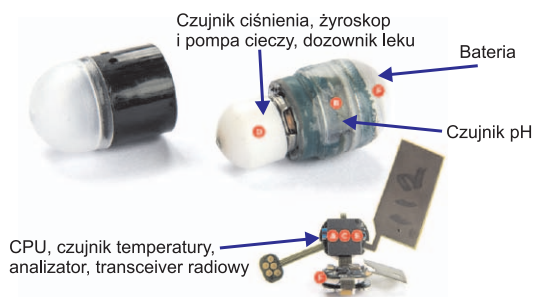
Fot. 5. Wygląd eksperymentalnego „biochipowego” czujnika BioTec firmy Philips

riach analitycznych opracowywanych w firmie Philips są stosowane nieco większe czujniki BioTec (fot. 5). Zastosowanie takiego czujnika w miejsce tradycyjnych rozwiązań pozwala skrócić czas analiz średnio o 30%, pozwalając jednocześnie zminimalizować objętość analizowanej substancji o ponad 60%.

Przedstawione w artykule rozwiązania – na razie – ograniczają się do diagnostyki i nieśmiałych prób leczenia, głównie schorzeń przewodu pokarmowego. Dalsza miniaturyzacja elementów MEMS pozwoli na zbudowanie kapsulek diagnostycznych wstrzykiwanych bezpośrednio w krwioobieg. Ich możliwości, także dzięki wbudowanej zaawansowanej „inteligencji”, pozwolą na skuteczniejsze leczenie i pewniejszą diagnostykę. Wszak to krew niesie – często z dużym wyprzedzeniem – informację o stanie naszego zdrowia.

Kiedy to nastąpi? Na razie 731 milionów tranzystorów pracuje w procesorach z rodziny i7 firmy Intel na powierzchni 263 mm², co jest możliwe dzięki zastosowaniu ultranowoczesnej technologii półprzewodnikowej o wymiarze charakterystycznym 45 nm. W aplikacjach medycznych tranzystorów potrzeba wielokrotnie mniej...

Piotr Zbysiński, EP
piotr.zbysinski@ep.com.pl



Fot. 4. Budowa półprzewodnikowego „lekarza” iPill firmy Philips

