

LABEL-FREE БИОСЕНСОРЫ

Борисёнок А. С.

Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники,
Минск, Республика Беларусь

Гога У. Е. – аспирант кафедры МНЭ
Позняк А. А. – канд. физ.-мат. наук, доцент

В данной статье кратко рассмотрены принципы работы *label-free* биосенсоров, их преимущества над *labeled* биосенсорами, проведено сравнение оптических биосенсоров на основе поверхностного плазмонного резонанса (ППР) и неоптических биосенсоров на основе полевых транзисторов с углеродными нанотрубками (*CNT-FET*).

Сенсоры – это устройства, которые обнаруживают физические, химические или биологические изменения и преобразуют их в другие, удобные для измерения данные. Обязательными компонентами сенсора являются рецептор и преобразователь.

Биосенсор – это аналитическое устройство, объединяющее биологический рецептор с физико-химическим преобразователем для быстрого обнаружения и измерения концентрации конкретных веществ биогенного происхождения. Среди многообразия биосенсоров по методу детектирования можно выделить две большие группы: *label-free* и *labeled* биосенсоры.

Для лучшего понимания *label-free* стоит рассмотреть принцип работы *labeled* биосенсоров. Основной работы *labeled* биосенсоров является использование специальных меток для обнаружения определенного аналита. В данном случае сигнал о связывании будет исходить именно от меток. В качестве примера *labeled* биосенсоров рассмотрим биосенсоры, основанные на флуоресценции. В качестве меток используют флуорофоры, которые испускают свет при поглощении энергии (как правило, при облучении ультрафиолетом). Основным ограничением таких систем является потребность модификации молекул аналита, что увеличивает временные затраты и расходы на материалы. Стремление избежать трудоемкого этапа мечения молекул аналита привело к активному развитию *label-free* биосенсоров.

Label-free биосенсоры классифицируются по типу физического отклика на две основные категории: неоптические (электрические, механические) и оптические. Как следует из названия, каждый из этих типов регистрирует изменения соответствующих параметров: электрических (сопротивления, ёмкости или тока), механических (напряжения, деформации или частоты колебаний) или оптических (показателя преломления, спектра или оптической мощности).

Современные концепции *label-free* биосенсоров.

Биосенсоры на основе полевых транзисторов на основе углеродных нанотрубок (*carbon nanotube field-effect-transistor-based, CNT-FET*) являются перспективным направлением в *label-free* анализе. Эффективность биосенсоров данного типа достигается благодаря выдающимся электрическим свойствам и уникальной морфологии одностенных углеродных трубок (*carbon nanotube, CNT*). Благодаря их одномерной структуре, поверхность из атомов углерода находится на предельно малом расстоянии от затвора, вследствие чего каждое связывание молекулы аналита будет способно оказывать максимальное влияние на проводимость транзистора.

Полупроводниковая *CNT* представляет собой проводящий канал между истоком и стоком. Роль затвора выполняет подложка. При иммобилизации биологических рецепторов на поверхности *CNT* и последующем связывании молекул аналита будет происходить локальное изменение заряда, из-за чего изменится и проводимость нанотрубки. Также немаловажную роль играет модуляция барьера Шоттки [1], возникающего на контактах между нанотрубкой и металлическими электродами. Изменение высоты данного барьера при адсорбции молекул также влияет на проводимость (рисунок 1).

Также для повышения эффективности и селективности данной технологии были разработаны биосенсоры на основе полевых транзисторов с плавающим электродом. Их главное отличие заключается в разделении области связывания и проводящего канала. Как показано в [1], молекулы ДНК адсорбируются только на поверхности плавающего электрода, в то время как сток, исток и *CNT* покрыты фоторезистом для предотвращения неспецифической адсорбции целевых молекул, то есть нежелательного взаимодействия, приводящего к ложным сигналам и снижению точности анализа.

Биосенсоры на основе поверхностного плазмонного резонанса (ППР) являются одной из самых популярных и развитых технологий оптического *label-free* анализа. Принцип работы данного типа биосенсоров заключается в возбуждении поверхностных плазмон-поляритонов (или поверхностных плазменных волн), которые являются электромагнитными волнами, распространяющимися вдоль границы раздела металлического слоя и исследуемого диэлектрика (образца). Постоянная распределения такой волны очень чувствительна к изменению показателя преломления части диэлектрика, которая находится вблизи границы раздела металл – диэлектрик.

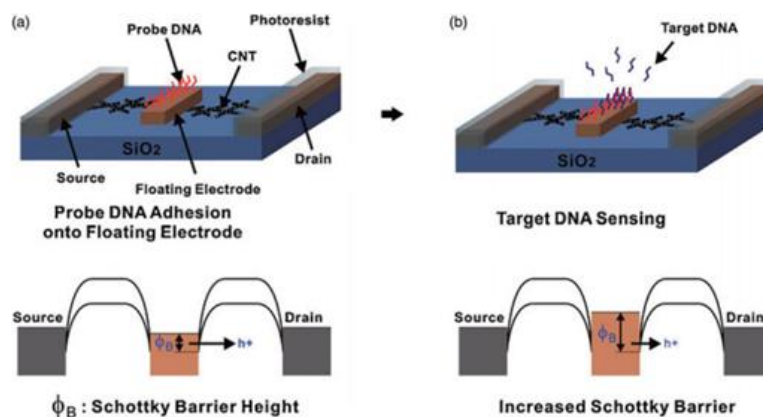


Рисунок 1 – Конфигурация *CNT-FET* биосенсора с плавающим электродом и схематическое представление барьера Шоттки до (а) и после (b) взаимодействия с аналитом [1]

В биосенсорах данный принцип применяется с помощью иммобилизации рецепторов на поверхности металла. Специфическое связывание целевых молекул с рецепторами приводит к локальному изменению показателя преломления и, как следствие, к изменению постоянной распространения, что может быть зарегистрировано специальными приборами. Схематическое изображение биосенсора на основе ППР показана на рисунке 2.

Также существуют разные конфигурации биосенсоров, которые различаются принципом возбуждения поверхностных плазмон–поляритонов:

- В конфигурациях, основанных на призматическом соединении, луч света проходит через призму с высоким показателем преломления и полностью отражается от границы раздела призма – металл, создавая плазменную волну, которая проникает через металл. Характеристики такой волны можно регулировать с помощью изменения угла падения света.

- В конфигурациях на основе оптических волноводов световая волна направляется по оптическому волноводу и, попадая в область с тонким металлическим слоем, постепенно проникает сквозь металлический слой, возбуждая плазменную волну на его внешней границе.

- Также существуют конфигурации на основе дифракционной решётки. Механизм работы таких

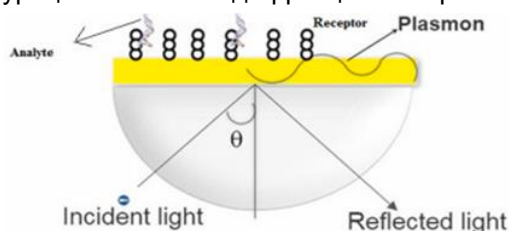


Рисунок 2 – Схематическое изображение биосенсора на основе ППР [2]

биосенсоров заключается во взаимодействии дифрагированных лучей с плазменной волной. Такое взаимодействие приводит к изменению параметров как луча, так и плазменной волны.

Специфика применения разных видов *label-free* биосенсоров.

Вышеупомянутые различия в конфигурации и типах регистрируемых сигналов разных типов *label-free* биосенсоров определяют области их применения. Выбор конкретной платформы определяется не столько способом связывания, сколько размером аналита и требованиями к чувствительности системы. Биосенсоры на основе ППР считаются довольно универсальными, но наивысшая степень их эффективности достигается при детектировании крупных аналитов (например, бактерий), сигнал для связывания мелких и средних аналитов же требует усиления [3]. Напротив, биосенсоры на основе полевых транзисторов с углеродными трубками обеспечивают более высокую чувствительность для мелких аналитов [4].

Также обе поверхности требуют модификации поверхности биологическими рецепторами, но способы модификации разнятся для разных типов биосенсоров. Это также должно быть учтено при выборе типа биосенсоров для определенной задачи.

Список использованных источников:

1. Progress of new label-free techniques for biosensors: a review / Sang S., Wang Y., Feng Q. [et al.] // *Critical Reviews in Biotechnology*. – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 465–481.
2. Samuel, V. R. A review on label free biosensors / V. R. Samuel, K. J. Rao // *Biosensors and Bioelectronics: X*. – 2022. – Vol. 11, Art. № 100216.
3. Homola, J. Present and future of surface plasmon resonance biosensors / J. Homola // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. – 2003. – Vol. 377. – P. 528–529.
4. Allen, B. L. Carbon Nanotube Field-Effect-Transistor-Based Biosensors / B. L. Allen, P. D. Kichambare, A. Star // *Advanced Materials*. – 2007. – Vol. 19, № 11. – P. 1439–1451.