

Ολοκληρωμένος Βιοχημικός Μικροαισθητήρας

Κυριακή Τσαντικίδου
ktsantik@ece.auth.gr

Χρήστος Χουτουρίδης
cchoutou@ece.auth.gr

20 Ιανουαρίου 2020

Περίληψη

Το θέμα που θα παρουσιαστεί σε αυτό το άρθρο είναι ο ολοκληρωμένος βιοχημικός μικροαισθητήρας. Αρχικά, παρατίθενται οι τεχνολογίες-ορόσημα που βοήθησαν στην εξέλιξη αυτής της τεχνολογίας. Έπειτα, επεξηγείται η αρχή λειτουργίας ορισμένων από αυτών έτσι ώστε να γίνουν κατανοητά τα προτερήματα και τα μειονεκτήματα του καθενός. Οι τεχνολογίες που θα παρουσιαστούν είναι τα *ISFET* καθώς και κάποιες παραλλαγές αυτών, τα *ChemFET* και τα *EnzymeFET*, που επίσης έχουν βασιστεί πάνω στην τεχνολογία των *ISFET*. Τέλος, εφόσον αναφερθούν τα γενικά συμπεράσματα όλων των τεχνολογιών αυτών, παρουσιάζεται μια σημαντική εφαρμογή της τεχνολογίας αυτής η οποία είναι ικανή να ανιχνεύσει το *DNA* ή *RNA* διαφόρων μικροοργανισμών.

1. Εισαγωγή

Η πρώτη επαναστατική τεχνολογία, βάση της οποίας εξελίχθηκαν και όλες οι υπόλοιπες τεχνολογίες που θα παρουσιαστούν παρακάτω, εμφανίστηκε στις αρχές του 1970 και ονομάστηκε *ISFET*. Την ίδια περίοδο εμφανίστηκαν και αισθητήρια συστήματα βασισμένα σε διακριτά ημιαγωγά υλικά και ηλεκτρόδια, τα οποία προτιμήθηκαν από τα *ISFET*, καθώς ως τεχνολογίες ήταν ποιο προσιτές στον ιατρικό χώρο, αφού δεν απαιτούσαν ιδιαίτερες γνώσεις μικροηλεκτρονικής ή εξεζητημένες τεχνολογίες παρασκευής. Επομένως, οι πρώτες εφαρμογές των *ISFET* άρχισαν να εμφανίζονται αρκετά χρόνια αργότερα, στα τέλη της δεκαετίας του 90 και

χωρίς να υπάρξει ουσιαστική εμπορική εκμετάλλευση.

Από τα έτη 2002, 2008 και έπειτα, αρχίζουν και πραγματοποιούνται περισσότερες έρευνες πάνω στην τεχνολογία αυτή με αποτέλεσμα να εμφανιστούν τα *ChemFETs* και τα *EnzymeFETs*, το καθένα από τα οποία έχει αντίστοιχα προτερήματα και μειονεκτήματα όμως και τα δύο αποτελούν σημαντική εξέλιξη της τεχνολογίας. Στις αρχές του 2010 άρχισαν να παρουσιάζονται έρευνες οι οποίες εξερευνούσαν παραλλαγές πάνω στην τεχνολογία της πύλης ενός *ISFET*. Από το 2015 όμως, ξεκινά η χρήση μικροσκοπικών ηλεκτροδίων στην πύλη των *FET* που σηματοδοτεί και την ανάπτυξη εφαρμογών για την ανίχνευση πρωτεϊνών. Τέλος αξίζει να ανα-

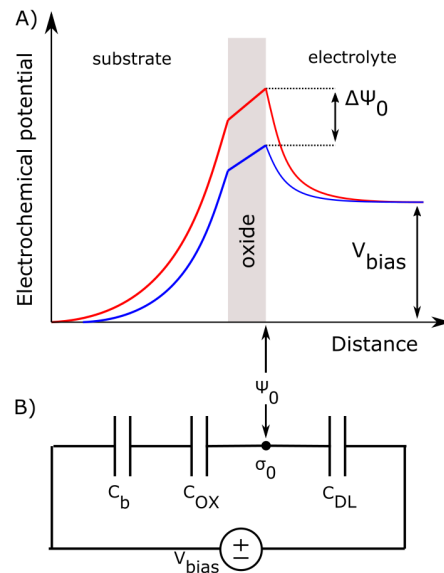
φέρουμε πως μετά το 2010, εμφανίζεται και η τεχνολογία των **nanofluidics**. Πρόκειται για μηχανολογική κατεργασία σε μικροσκοπικό επίπεδο που σκοπό της έχει να δημιουργήσει ελεγχόμενα κανάλια ροής του προς εξέταση υλικού στον αισθητήρα. Τα **nanofluidics**, αν και αποτελούν σημαντικό κομμάτι του κλάδου αυτού δεν θα αναλυθούν στο παρόν άρθρο.

2. Τεχνολογίες αισθητήρων

2.1. ISFET

Η έννοια του **ion-sensitive FET** ή αλλιώς **ISFET** που παρουσιάστηκε στις αρχές της δεκαετίας του 1970 από τον P. Bergveld [3] βασίστηκε στην τεχνολογία των **metal-oxide-semiconductor FET (MOSFET)**. Η γενική αρχή του στηρίζεται στην ιδέα ότι ένα **MOSFET** του οποίου η μεταλλική πύλη έχει αφαιρεθεί και το οποίο έχει βυθιστεί σε ένα διάλυμα, με την παράλληλη χρήση ενός ηλεκτροδίου αναφοράς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ανιχνεύσει ιόντα. Δεδομένης της σπουδαιότητας των ιόντων υδρογόνου οι αρχικές έρευνες στράφηκαν στην ανίχνευσή του.

Στο σχήμα 1 παρουσιάζεται η αρχή λειτουργίας. Εδώ το διάλυμα εμφανίζεται ως χωρητικότητα C_{DL} - **Double-layer**. Το δυναμικό ψ_0 'βλέπει' χωρητικότητες τόσο προς το FET όσο και προς το διάλυμα και είναι αυτό που ελέγχει τη ροή ρεύματος στο FET. Η διαφορά $\Delta\psi_0$ παρατηρείται από δύο διαλύματα με διαφορετικό βαθμού ιονισμού. Με αυτό τον τρόπο η μέτρηση του βαθμού ιονισμού ή του **pH** ενός διαλύματος ισοδυναμεί με τη μέτρηση της χωρητικότητας C_{DL} .



Σχήμα 1:

A) Απλουστευμένο μοντέλο ενός ηλεκτροχημικού αισθητήρα με οξείδιο ως υλικό διαπαφής. Το φορτίο στην επιφάνεια προκαλεί τη μεταβολή στο δυναμικό $\Delta\psi_0$.

B) Το ισοδύναμο κύκλωμα του μοντέλου του αισθητήριου, όπου C_{DL} , C_{OX} και C_b είναι οι χωρητικότητες του διαλύματος, του οξειδίου και της περιοχής εξάντλησης αντίστοιχα, όπως περιγράφονται από τους *Shoorideh-Chui* [4].

2.2. Τεχνολογία CMOS

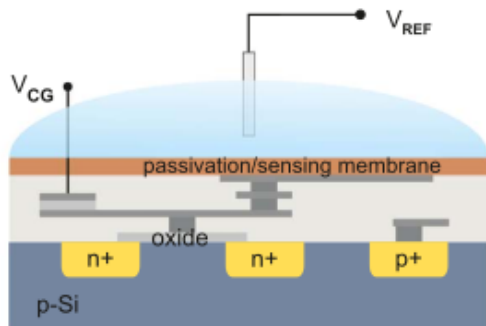
Ένα σημαντικό βήμα στην εξέλιξη των **ISFET** ήταν η χρησιμοποίηση της κλασικής μεθόδου κατασκευής **CMOS** ώστε να δημιουργηθούν συστοιχίες αισθητήρων **pH** [5]. Η υπάρχουσα τεχνολογία **CMOS**, μη τροποποιημένη, είναι πολύ αξιόπιστη και βελτιστοποιημένη, επιτρέποντας την παραγωγή αισθητήρων με χαμηλή κατανάλωση και ευελιξία στην κατασκευή. Τα **ISFET** που παράγονται με αυτή την τεχνική, κατασκευάζονται επεκτείνοντας το μέταλλο της πύλης του FET ώστε αυτό να φτάσει στην επιφάνεια του ολοκληρωμένου. Δυστυχώς αυτή η προσέγγιση,

αν και εύκολη στην παρασκευή, προσθέτει μια επιπλέον χωρητικότητα σε σειρά μεταξύ του διαλύματος και της πύλης, μειώνοντας τελικά την ευαισθησία και το εύρος μέτρησης [6].

2.3. Διαφοροποιήσεις

Με την πάροδο του χρόνου και με γνώμονα την προσπάθεια για αισθητήρες με καλύτερη ακρίβεια ή επιλεξιμότητα, προτάθηκαν αρκετές παραλλαγές της παραπάνω μεθόδου. Μια τέτοια παραλλαγή είναι το **floating-gate FET** όπως παρουσιάστηκε το 2003 [7], αλλά και με διάφορες παραλλαγές και μεταγενέστερα.

Όπως φαίνεται και στο σχήμα 2 αυτού του είδους ο αισθητήρας έχει δύο πύλες. Η μία χρησιμοποιείται για ανίχνευση και η άλλη για έλεγχο. Ηλεκτρικά και οι δύο έχουν ανάλογη λειτουργία και είναι χωρητικά συζευγμένες στον ίδιο ακροδέκτη. Έτσι αλλαγές στο φορτίο οποιασδήποτε πύλης επηρεάζουν το δυναμικό στο οξειδίο.



Σχήμα 2: *Floating-gate FET*

Μια άλλη διαφοροποίηση είναι το **double-gate ISFET**. Αυτό έχει παρόμοια δομή με το **floating-gate**, με τη διαφορά ότι υλοποιεί τη δεύτερη πύλη στο πίσω μέρος αυξάνοντας την απόκριση του αισθητήρα. Η μορφή αυτή μελετήθηκε κυρίως για εφαρμογές από ανάλυση

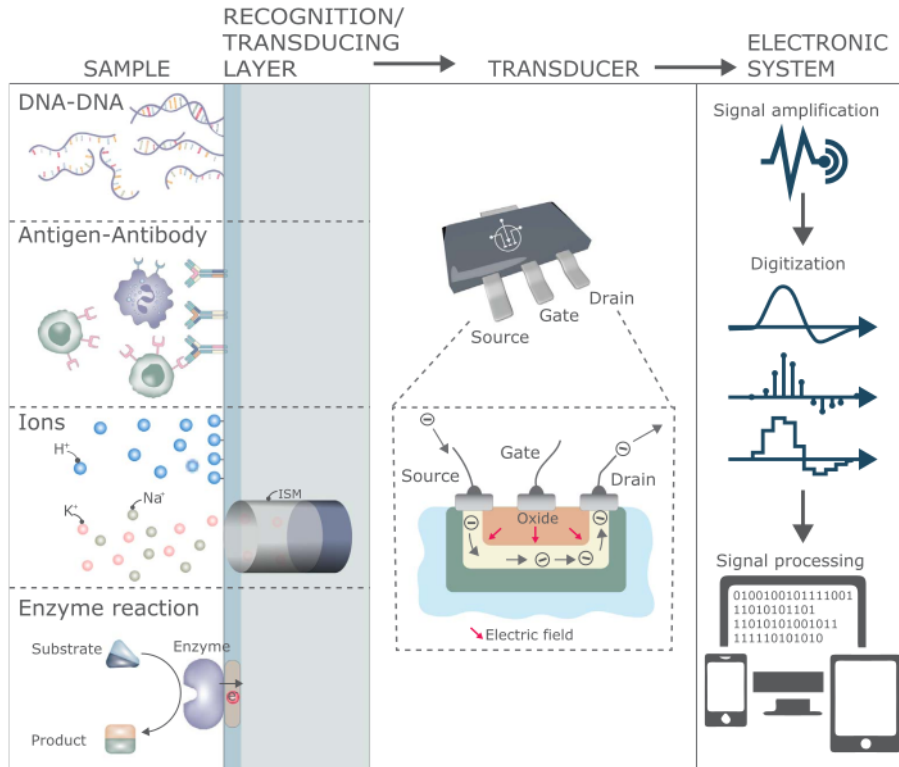
pH μέχρι ανίχνευση DNA και χρησιμοποιεί τεχνολογία τρανζίστορ λεπτού φίλμ [8], [9].

2.4. ChemFETs

Ένα ISFET το οποίο έχει τροποποιηθεί ώστε να είναι ευαίσθητο σε ιόντα διαφορετικά του H^+ , ονομάζεται **chem-FET** [10]. Το βασικό συστατικό το οποίο επιτρέπει την επιλεξιμότητα του αισθητηρίου σε ορισμένα ιόντα έναντι άλλων που τυχόν θα παρενέβαιναν της διαδικασίας είναι μία μεμβράνη ISM (**ion-sensitive membrabe**). Αυτή τοποθετείται πάνω στην πύλη και δημιουργεί μια μη πολωμένη διεπαφή με το διάλυμα. Στην ιδανική περίπτωση, η μεμβράνη είναι διαπερατή μόνο σε από κάποιο συγκεκριμένο ιόν, αλλά στην πράξη, τα διάφορα ιόντα παρεμβάλλονται και μεταφέρουν ένα πρόσθετο φορτίο στην πύλη μέσω της μεμβράνης, περιορίζοντας έτσι την εκλεκτικότητά της και αυξάνοντας το όριο ανίχνευσης. Στο σχήμα 3 φαίνονται διάφορες κατηγορίες **chemFET**.

2.5. EnzymeFETs

Για την ανίχνευση ποιο σύνθετων μορίων απαιτείται μια διαφορετική προσέγγιση. Για το σκοπό αυτό έχουν παρουσιαστεί διάφορες τεχνολογίες. Μία από αυτές αφορά στη χρήση οξειδοαναγωγικής επιφάνειας με την ταυτόχρονη χρήση μορίων-ενζύμων τα οποία ακινητοποιούνται πάνω σε αυτή. Συνήθως τα προς ανίχνευση μόρια αντιδρούν με τα ένζυμα και αυτά με τη σειρά τους με την επιφάνεια μεταφέροντας εντέλει φορτίο στην πύλη. Τα ένζυμα μπορούν ακόμα να ακινητοποιηθούν και απευθείας πάνω στην πύλη του FET. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές όπως φυσική και χημική απορρόφηση, παγίδευση εντός πολυμερών, ο-



Σχήμα 3: Κατηγορίες *chemFETs*

μοιοπολική σύνδεση, σταυροσύνδεση και μικτή φυσικοχημική μεθόδου [10].

Το πρώτο **EnzymeFET** δημιουργήθηκε με εναπόθεση μεμβράνης στην πύλη με διασταυρούμενη συνδεδεμένη πενικιλινάση. Όταν υπάρχει πενικιλίνη στο δείγμα, το ένζυμο καταλύει την υδρόλυση της πενικιλίνης σε πενικιλιοϊκό οξύ. Τα πρωτόνια που απελευθερώνονται κατά τη διάρκεια της αντίδρασης αλλάζουν το pH κοντά στην πύλη, και αυτή η αλλαγή μπορεί να ανιχνευθεί [12], [11].

3. Προβλήματα

Τα FET ως αισθητήρες, όπως και όλα τα ηλεκτρονικά γενικά παρουσιάζουν προβλήματα κατά τη λειτουργίας τους. Κάποια πολύ βασικά προβλήματα τα οποία παρουσιάζονται

σε όλες τις κατηγορίες των αισθητηρίων είναι η ολίσθηση τάσης και ο ροζ θόρυβος.

3.1. Ολίσθηση

Με τον όρο ολίσθηση τάσης εννοούμε την αλλαγή της τάσης εξόδου της διάταξης με την πάροδο του χρόνου. Τα ISFET συνήθως κατασκευάζονται χρησιμοποιώντας κάποιο οξείδιο ως αισθητήρια επιφάνεια. Αυτές οι επιφάνειες έχουν μια μονοτονική ολίσθηση στην που οφείλονται στο στρώμα οξειδίου [13]. Αυτή η ολίσθηση είναι συνήθως ισχυρότερη όταν ο αισθητήρας εκτίθεται σε κάποιο διάλυμα και αρχίζει να σταθεροποιείται στη συνέχεια. Οι τεχνικές αντιστάθμισης για την ολίσθηση περιλαμβάνουν αλγόριθμους διόρθωσης [14], ειδικά σχεδιασμένα κυκλώματα

front-end [6] και άλλα.

3.2. Ροζ θόρυβος

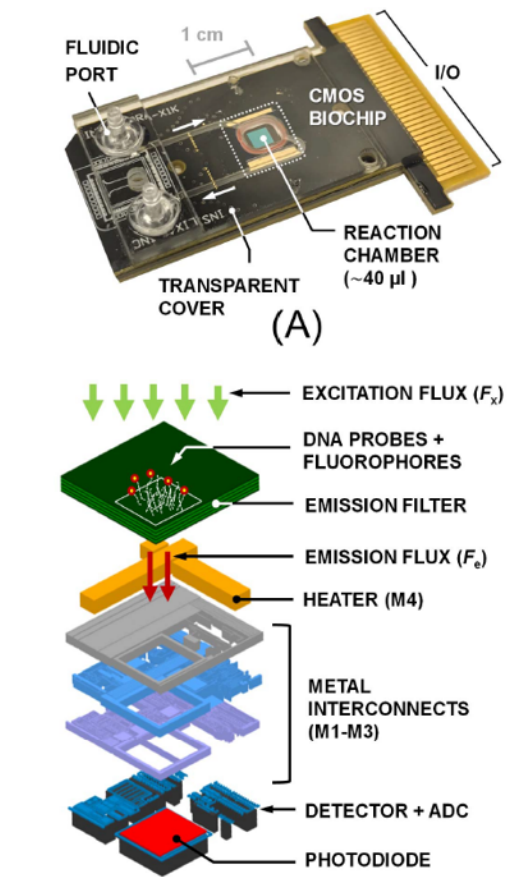
Ένα ακόμα φαινόμενο που παρατηρείται κατά τη λειτουργία των ISFET είναι ο ροζ θόρυβος ή αλλιώς $1/f$ noise. Αυτός εκδηλώνεται ως ολίσθηση που προκαλείται από τυχαίες διακυμάνσεις σε μεγάλα χρονικά διαστήματα. Ωστόσο ο θόρυβος αυτός έχει κληρονομηθεί στα ISFET από την τεχνολογία CMOS [15].

4. Έλεγχος DNA και RNA

Μια εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου βιοχημικού μικροαισθητήρα πάνω σε τεχνολογία CMOS για τον έλεγχο του DNA ή RNA παθογόνων μικροοργανισμών όπως Influenza A, Influenza B, Polio και διαφόρων άλλων ιών παρουσιάστηκε στην εργασία "A Fully Integrated CMOS Fluorescence Biochip for DNA and RNA Testing" [2]. Ο μικροαισθητήρας αυτός χρησιμοποιεί έναν ΣΔ current-sensing modulator ως ανιχνευτή και μια CMOS δίοδο ανάστροφης πόλωσης ως μετατροπέα φωτονίων σε ηλεκτρόνια. Στη συνέχεια θα γίνει αναλυτικότερη εξήγηση της αρχής λειτουργίας του κυκλώματος εφόσον πρώτα παρουσιαστεί η γενική αρχή λειτουργίας ανίχνευσης μικροοργανισμών.

4.1. Αρχή λειτουργίας

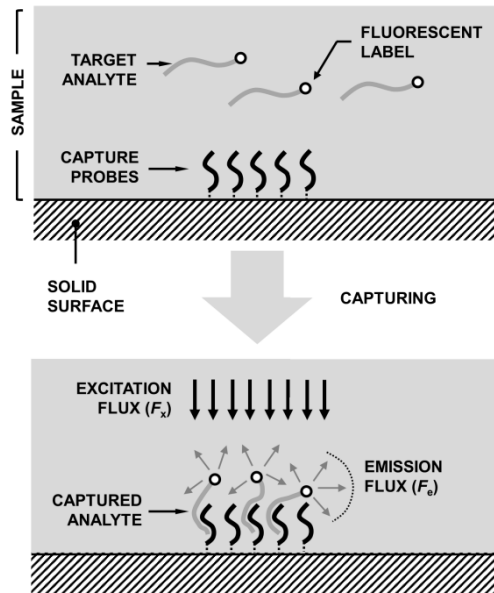
Η γενική αρχή λειτουργίας τέτοιου είδους μικροαισθητήρων προϋποθέτει την ύπαρξη μιας μεμβράνης στην πύλη πάνω στην οποία βρίσκονται ακινητοποιημένοι ανιχνευτές (probes), όπως φαίνεται και στο σχήμα 5. Αυτοί οι ανιχνευτές δεσμεύουν τον προς αναζήτηση μικροοργανισμό και τον ακινητοποιούν σε μια συγκεκριμένη τοποθεσία. Στο



Σχήμα 4: Πρωτότυπη συσκευή ελέγχου DNA και RNA [2]

διάλυμα μέσα στο οποίο θέλουμε να ανιχνεύσουμε κάποιον μικροοργανισμό τοποθετούμε ορισμένα φθορίζοντα μόρια τα οποία αντιδρούν χημικά με τον μικροοργανισμό και ενώνονται στην άκρη του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, σε κάθε μικροοργανισμό να υπάρχει αυτή η ταμπέλα (φθορίζον μόριο) στην οποία όταν προσπέσει συγκεκριμένη συχνότητα φωτός, αρχίζει και αυτή να με τη σειρά της εκπέμπει φως το οποίο τελικά μπορεί να ανιχνευτεί από τη φωτοδίοδο. Επομένως, αν φωτίσουμε το συγκεκριμένο σημείο στο οποίο υπάρχουν οι ακινητοποιημένοι ανιχνευτές ανάλογα με το φως που θα εντοπίσει η φωτοδίοδος μπορούμε να βγάλουμε συμπεράσματα

για την ύπαρξη ή όχι των μικροοργανισμών που μας ενδιαφέρουν καθώς και για την περιεκτικότητα στο διάλυμα του προς ανίχνευση μικροοργανισμού.



Σχήμα 5: Αρχή λειτουργίας του ανιχνευτή DNA

4.2. Προϋποθέσεις

Για την υλοποίηση αυτής της διαδικασίας πρέπει να πληρούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Αρχικά θα πρέπει το στρώμα του διοξειδίου του πυριτίου (SiO_2) να έρχεται σε επαφή με το υδατικό δείγμα. Επίσης, θα πρέπει να επικρατεί μια θερμική σταθερότητα η οποία είναι αναγκαία για την επιτυχή πραγμάτωση των χημικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα μέσα στο διάλυμα. Η μέγιστη πυκνότητα των ανιχνευτών είναι η τελευταία προϋπόθεση που πρέπει να πληρείται και είναι 6 με 9 nm .

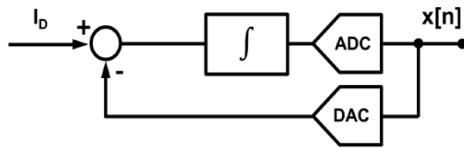
4.3. Υλοποίηση

Το ολοκληρωμένο, όπως φαίνεται και στο σχήμα 4, αποτελείται από επίπεδα στρωμάτων ενώ το ολοκληρωμένο έχει μέγεθος 100μ m . Στο πρώτο πάνω στρώμα υπάρχουν ακινητοποιημένοι οι ανιχνευτές που δεσμεύουν τους μικροοργανισμούς του διαλύματος που εξετάζουμε. Στο αμέσως επόμενο στρώμα παρακάτω υπάρχει ένα φίλτρο που φιλτράρει το φως που εκπέμπουν τα φθορίζον μόρια έτσι ώστε να μπορεί να εντοπίζεται πιο εύκολα από την φωτοδίοδο. Στο επόμενο επίπεδο, υπάρχει ένας heater με τον οποίο επιτυγχάνεται τόσο η θερμική σταθερότητα που απαιτείται για την διαδικασία όσο και η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) Έπειτα, υπάρχουν οι μεταλλικές διασυνδέσεις και στο τέλος υπάρχει η φωτοδίοδος και ο ΣΔ modulator (ο ανιχνευτής). Ουσιαστικά, το φως που εκπέμπεται από τις ταμπέλες των μικροοργανισμών φτάνει μέχρι το τελευταίο επίπεδο που βρίσκεται η φωτοδίοδος και εκεί γίνεται η διαδικασία της μετατροπής του αναλογικού σήματος (ένταση φωτός) σε ψηφιακό σήμα.

4.4. Το κύκλωμα του ανιχνευτή

Όπως φαίνεται και στο σχήμα 6, ο ανιχνευτής υλοποιείται με έναν πρώτης τάξης ΣΔ current-sensing modulator , ο οποίος αποτελείται από έναν ολοκληρωτή (Σ operator) και έναν Αναλογικό σε Ψηφιακό Μετατροπέα (Analog – Digital Converter) . Επίσης, ο βρόχος κλείνει με έναν Ψηφιακό σε Αναλογικό Μετατροπέα (Digital – Analog Converter) , ο οποίος είναι ο ‘Δ’ operator και επιστρέφει πίσω σήμα που χρειάζεται για την σωστή μετατροπή του αναλογικού σήματος σε ψηφιακό. Το σημαντικό είναι πως αυτό το κύκλωμα δέχεται ως είσοδο το αναλογι-

κό σήμα της φωτοδιόδου και επιστρέφει μια ψηφιακή έξοδο.

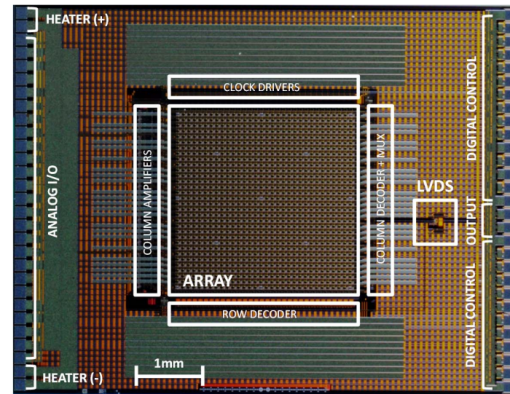


Σχήμα 6: ΣΔ current-sensing modulator

4.5. Διαδικασία ανίχνευσης

Στο πρώτο στάδιο, με την βοήθεια του heater, αυξομειώνουμε την θερμοκρασία στο διάλυμα ώστε να επιτευχθεί η πολλαπλή αντιγραφή του DNA ή RNA του μικροοργανισμού. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction – PCR) και αντιγράφει το γενετικό υλικό του μικροοργανισμού μέχρι και 2^{30} φορές. Εδώ πρέπει να αναφερθεί πως στη συγκεκριμένη εφαρμογή ακολουθείται μια τροποποιημένη διαδικασία από αυτή που περιγράφηκε στην γενική αρχή λειτουργίας. Πιο συγκεκριμένα, το φθορίζον μόριο βρίσκεται στην άκρη του ακινητοποιημένου ανιχνευτή και εκπέμπει συνεχώς φως. Επιπλέον, μέσα στο διάλυμα υπάρχουν συγκεκριμένα μόρια (primers) τα οποία όταν πλησιάσουν τα φθορίζοντα μόρια του ανιχνευτή προκαλούν την προσωρινή ελάττωση του φωτός που εκπέμπεται. Η διαδικασία της δέσμευσης πραγματοποιείται εφόσον σταθεροποιήσουμε την θερμοκρασία λίγο πιο κάτω από τους 60°C .

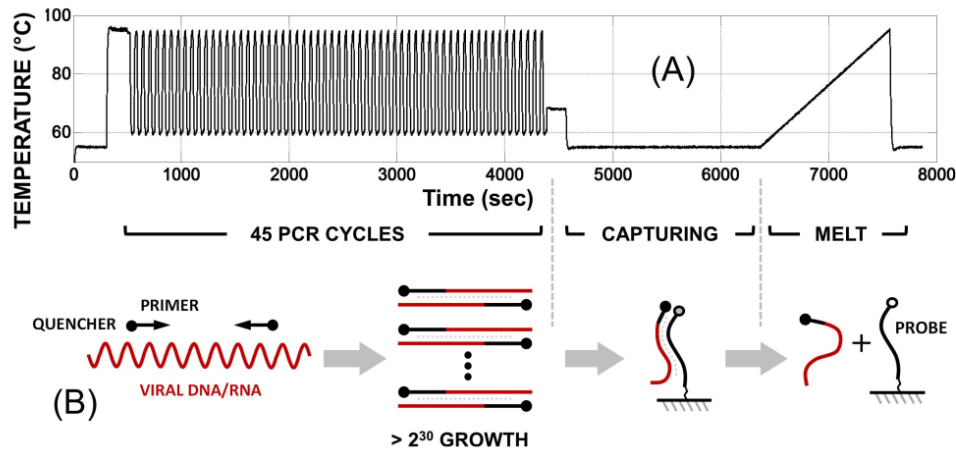
Για να επιτευχθεί η ταυτόχρονη ανίχνευση διαφορετικών μικροοργανισμών μέσα στο διάλυμα χρησιμοποιούνται πολλοί μικροαισθητήρες $100\mu\text{m}$. Πιο συγκεκριμένα, στην συγκεκριμένη εφαρμογή, χρησιμοποιούνται 32×32 μικροαισθητήρες (32×32 array), ο



Σχήμα 7: Μικρογραφία του ολοκληρωμένου

καθέναν από τους οποίους περιέχει διαφορετικούς ανιχνευτές (probes) οι οποίοι δεσμεύουν διαφορετικούς μικροοργανισμούς. Εφόσον τα μόρια (primers) ενωθούν στη μία άκρη του κάθε αντίγραφου του γενετικού υλικού που έχουν δημιουργηθούν και καθώς διανύουν όλα τα 32×32 κουτάκια με τους διαφορετικούς μικροαισθητήρες, δεσμεύονται από τους κατάλληλους ανιχνευτές και ακινητοποιούνται. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα στο συγκεκριμένο κουτάκι να ελαττώνεται η ένταση φωτός που εκπέμπεται. Επομένως, γνωρίζοντας ποιος μικροοργανισμός θα έπρεπε να δεσμεύεται θεωρητικά σε κάθε κουτάκι και αντίστοιχα εξετάζοντας αν έχει μειωθεί η ένταση φωτός μέσω της φωτοδιόδου του καθενός του κουτιού, επιτυγχάνεται η ανίχνευση του μικροοργανισμού.

Όταν ολοκληρωθεί η διαδικασία της σύλληψης, πραγματοποιείται μια αντίστροφη διαδικασία μέσω της οποίας μπορούμε να επιβεβαιώσουμε τα συμπεράσματα στα οποία φτάσαμε. Ειδικότερα, κάθε ένωση μεταξύ ενός ανιχνευτή και του γενετικού υλικού του κάθε μικροοργανισμού έχει μια μοναδική καμπύλη τήξης (melt curve), κατά την οποία ο αντίστοιχος μικροοργανισμός απομακρύνε-



Σχήμα 8:

A) Θερμοκρασιακό προφίλ για *PCR cycling, capturing* και *melt*.

B) Περιγραφή των βημάτων

ται από τον ανιχνευτή που τον έχει δεσμεύσει και η φωτοδίοδος συνεχίζει να δέχεται ως είσοδο το φως που εκπέμπεται από το φθορίζον μόριο του ανιχνευτή. Έτσι, αξιοποιώντας την μοναδικότητα αυτή μπορούμε να επιβεβαιώσουμε την ύπαρξη ενός συγκεκριμένου μικροοργανισμού σε κάθε ένα από τα κουτάκια εξετάζοντας την καμπύλη τήξης κατά την οποία άρχισε η φωτοδίοδος να ανιχνεύει πάλι φως. Αυτή η διαδικασία επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης της θερμοκρασίας από τους 55°C μέχρι τους 95°C και έτσι ουσιαστικά δημιουργείται μια συνεχόμενη καμπύλη τήξης κατά την οποία σε διαφορετικές χρονικές στιγμές οι αντίστοιχοι μικροοργανισμοί θα αποδεσμεύσουν τους ανιχνευτές.

5. Συμπεράσματα

Οι ολοκληρωμένοι αισθητήρες που παρουσιάστηκαν στο παρόν άρθρο αποτελούν μόνο ένα μικρό δείγμα αυτών που έχουν μελετηθεί και κατασκευαστεί. Παρά τις σημαντικές προσπάθειες, η συνολική πρόοδος προς την ε-

μπορική εκμετάλλευση ήταν μέτρια. Σε αυτό συνέβαλε η δυσκολία προσαρμογής των ηλεκτρονικών σε υγρό περιβάλλον. Στο εργαστήριο τέτοιου είδους προσαρμογές έχουν επιτευχθεί αλλά η τελική τους επικράτηση και μαζική παραγωγή παραμένει ακόμα ασαφής. Επιπροσθέτως, αν και αυτοί οι αισθητήρες υπόσχονται χαμηλό κόστος και απλότητα, κάθε εφαρμογή απαιτεί περισσότερους του ενός για να επιτύχει το στόχο του.

Παρά τις προκλήσεις, πολλές εταιρείες στοχεύουν στο προσεχές μέλλον να κυκλοφορήσουν προϊόντα βασισμένα στους ολοκληρωμένους αισθητήρες. Για παράδειγμα, η DNAe αναπτύσσει μια συσκευή δοκιμής σήψης βασισμένη σε ISFET που κατασκευάζεται με τη χρήση μη τροποποιημένης διαδικασίας CMOS. Επιπλέον, η Quantum MDx έχει ξεκινήσει την διάθεση της διαγνωστικής συσκευής χειρός Q-POC. Πολλές ακόμα εταιρίες ακολουθούν και αρκετές ακόμα αναμένεται να ακολουθήσουν στο μέλλον. Μια επικράτηση αυτής της τεχνολογίας θα οδηγήσει ίσως σε μαζική παραγωγή συ-

σχευών που θα φτάσουν στο κάθε σπίτι και θα προσφέρουν στοχευμένα και έγκαιρη διάγνωση εύκολα και ανώδυνα.

Αναφορές

- [1] M. Kaisti, "Detection principles of biological and chemical FET sensors", *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 98, pp. 437-448, 2017.
- [2] A. Manickam, R. Singh, M. W. McDermott, N. Wood, S. Bolouki, P. Naraghi-Arani, Kirsten A. Johnson, Robert G. Kuimelis, G. Schoolnik, A. Hassibi, "A Fully Integrated CMOS Fluorescence Biochip for DNA and RNA Testing", *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, vol. 52, No. 11, Nov. 2017
- [3] P. Bergveld, "Development of an Ion-Sensitive Solid-State Device for Neurophysiological Measurements", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. BME-17, issue 1, pp. 70-71, Jan. 1970.
- [4] Shoorideh, K., Chui, C.O., "On the origin of enhanced sensitivity in nanoscale fet-based biosensors", *Proc. Natl. Acad. Sci*, vol. 111, pp. 5111-5116, Apr. 8 2014.
- [5] Bausells, J., Carrabina, J., Errachid, A., Merlos, A., "Ion-sensitive field-effect transistors fabricated in a commercial cmos technology", *Sens. Actuators B: Chem.*, vol. 57, pp. 56-62, 1999.
- [6] Hu, Y., Georgiou, P., "A robust isfet ph-measuring front-end for chemical reaction monitoring", *IEEE Trans. Biomed. Circuits Syst.*, vol. 8, pp. 177-185. 2014.
- [7] Shen, N.Y.-M., Liu, Z., Lee, C., Minch, B.A., Kan, E.C.-C., "Charge-based chemical sensors: a neuromorphic approach with chemoreceptive neuron mos (C v MOS) transistors", *IEEE Trans. Electron Devices*, vol. 50, pp. 2171-2178, 2003.
- [8] Spijkman, M., Smits, E.C.P., Cillessen, J.F.M., Biscarini, F., Blom, P.W.M., de Leeuw, D.M., "Beyond the nernst-limit with dual-gate zno ion-sensitive field-effect transistors", *Appl. Phys. Lett.*, vol. 98, 043502, 2011a.
- [9] Spijkman, M.-J., Myny, K., Smits, E.C.P., Heremans, P., Blom, P.W.M., de Leeuw, D.M., "Dual-gate thin-film transistors, integrated circuits and sensors", *Adv. Mater*, vol. 23, pp. 3231-3242, 2011b.
- [10] Schoning, M.J., Poghossian, A., "Recent advances in biologically sensitive field-effect transistors (biofets)", *Analyst*, vol. 127, pp. 1137-1151. 2002.
- [11] van der Schoot, B.H., Bergveld, P., "Isfet based enzyme sensors", *Biosensors*, vol. 3, issue 3, pp. 161-186. 1987.
- [12] Dzyadevych, S.V., Soldatkin, A.P., El'skaya, A.V., Martelet, C., Jaffrezic-Renault, N., "Enzyme biosensors based on ion-selective field-effect transistors", *Anal. Chim. Acta*, vol. 568, pp. 248-258. 2006.

- [13] Jamasb, S., Collins, S., Smith, R.L., "A physical model for drift in ph IS-FETs", *Sens. Actuators B: Chem.*, vol. 49, pp. 146–155. 1998.
- [14] Hammond, P.A., Ali, D., Cumming, D.R.S., "A system-on-chip digital ph meter for use in a wireless diagnostic capsule", *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, vol. 52, pp. 687–694. 2005.
- [15] Jakobson, C.G., Nemirovsky, Y., "1/f noise in ion sensitive field effect transistors from subthreshold to saturation", *IEEE Trans. Electron Devices*, vol. 46, pp. 259–261, 1999.