

Biossensores Químicos

Gabriel Fernandes, Giovani de Medeiros, Guilherme Aoki e Gustavo Simas
Engenharia Eletrônica | DEEL | Centro Tecnológico



Sumário

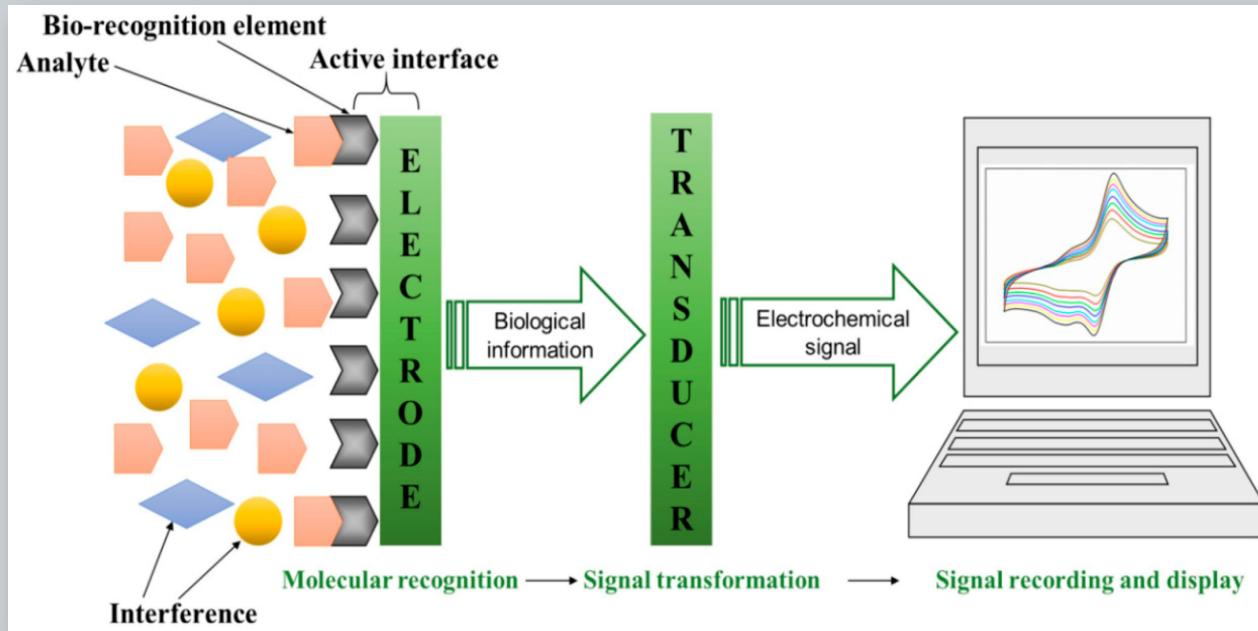
- Introdução - Biossensores
- Sensores eletroquímicos
- Funcionamento do dispositivo e construção
- História e diferenças entre o MOSFET
- Sensores de glicose
- Considerações Finais
- Referências

Introdução

- Classe de biossensores que utilizam transdutores eletroquímicos, convertem sinal bioquímico em elétrico (mensurável/analítico)
- Detectam materiais biológicos como [6]:
 - Enzimas
 - Células
 - DNA
 - Etc.
- Podem também detectar materiais não-biológicos

Biosensores - Diagrama

- Diagrama de transdução [4]

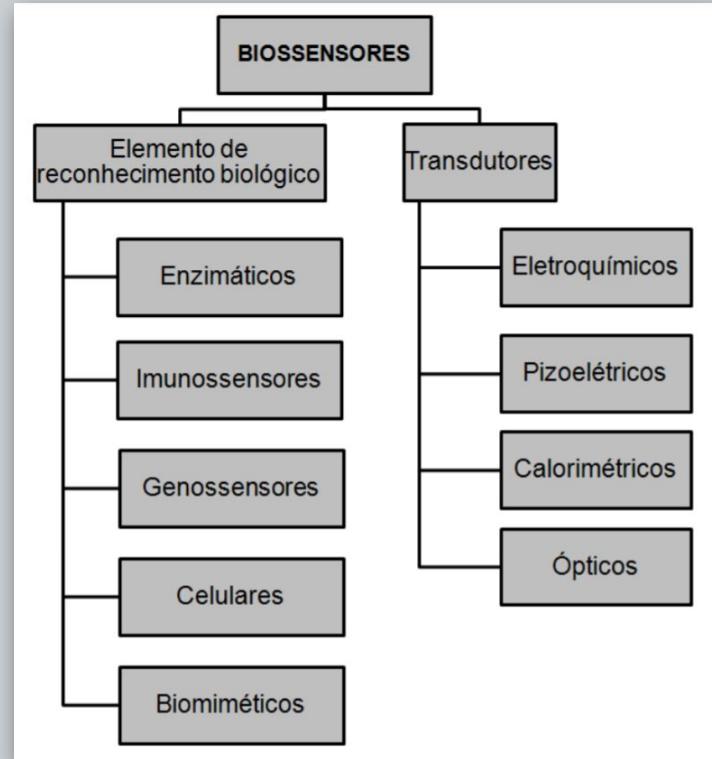


Sensores eletroquímicos - Características ideais

Característica	Descrição
Tempo de análise	Análises rápidas com resposta do analito em “tempo real”
Sensibilidade	Alta sensibilidade para detecção de baixas concentrações do analito
Seletividade	Permite distinção entre analito alvo e demais espécies
Precisão	Alta acurácia, redução de falsos-positivos e falsos-negativos
Robustez	Insensibilidade às condições ambientais

Biossensores - Aplicações

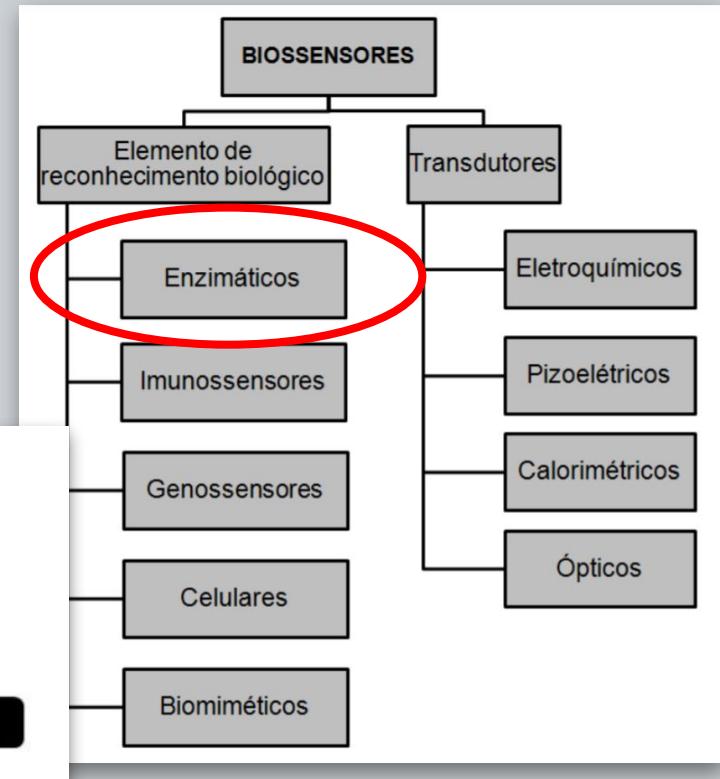
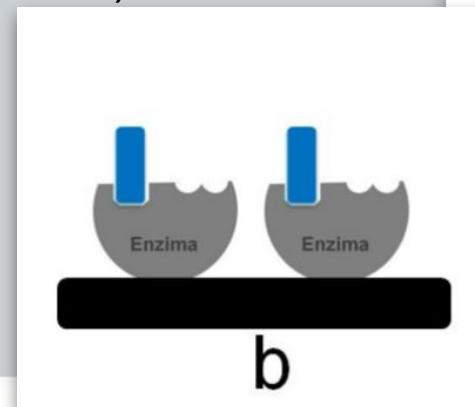
- Podem ser classificados a partir de:
 - Elemento de reconhecimento
 - Transdutores
- Aplicações:
 - Diagnóstico e monitoramento de doenças
 - Segurança alimentar
 - Monitoramento ambiental
 - Análise forense



Biosensores - Enzimáticos

- Enzimáticos:

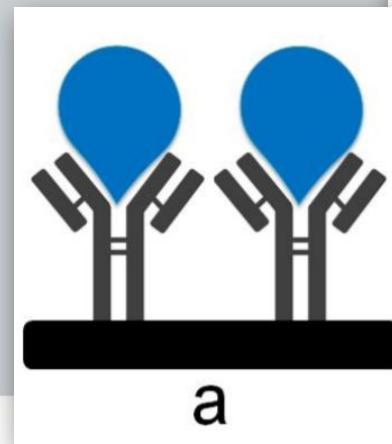
- Biocatalisadores eficientes (reconhecem seus substratos e possibilitam transformação)
- Enzima glicose oxidase (primeiros biosensores enzimáticos)



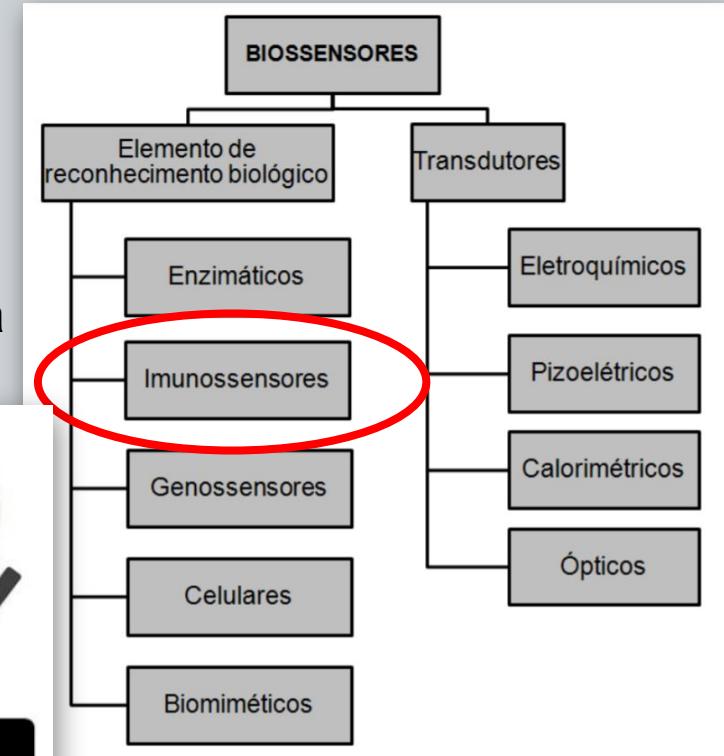
Biossensores - Imunossensores

- Imunosensores:

- Monitoram interação antígeno-anticorpo
- Detecção rápida
- Aplicações na saúde pública, química clínica, qualidade alimentos

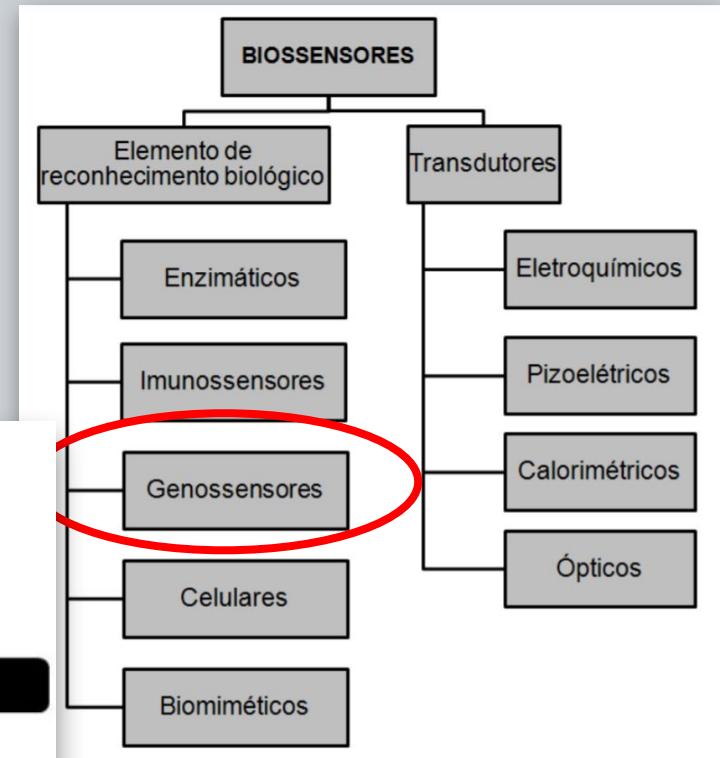
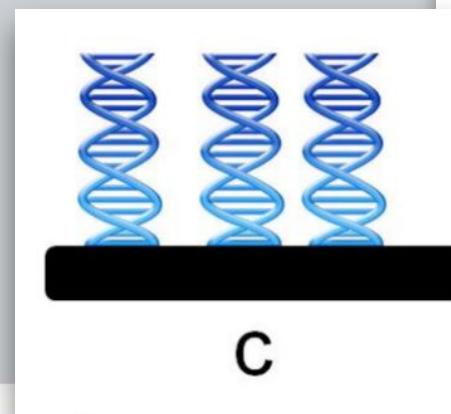


a



Biossensores - Genossensores

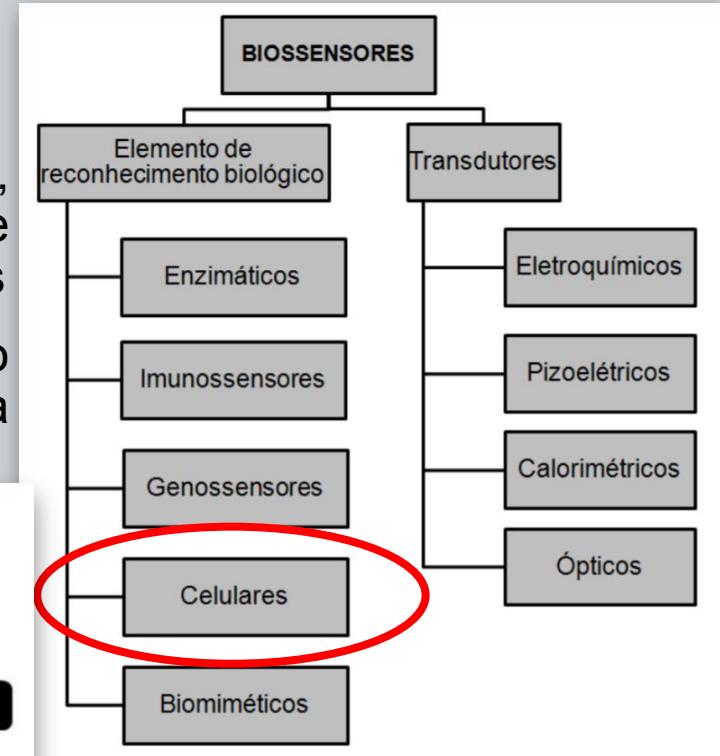
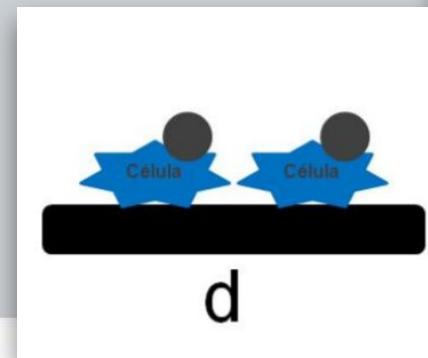
- Genossensores:
 - Reconhecimento de ácidos nucleicos (DNA, RNA)
 - Alta especificidade, aplicações para detecção de doenças genéticas



Biossensores - Celulares

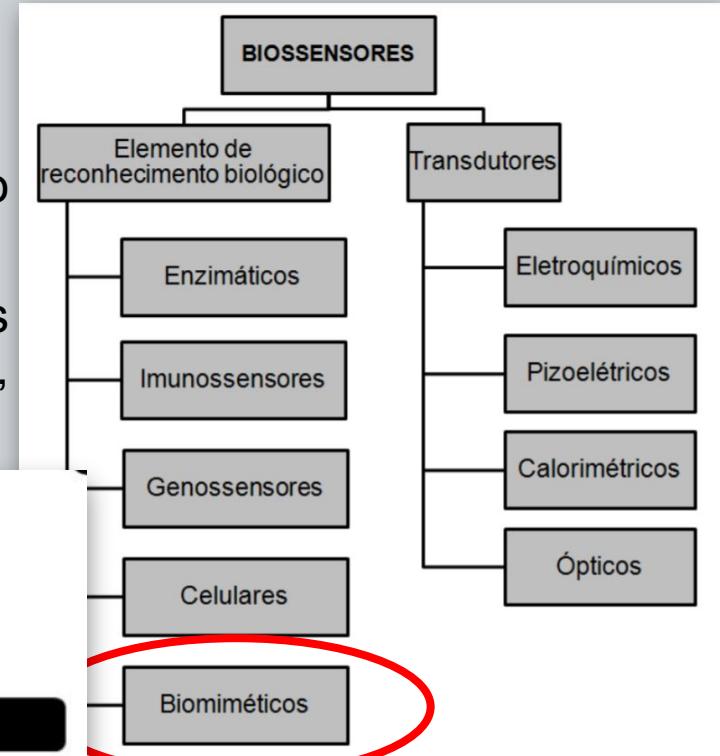
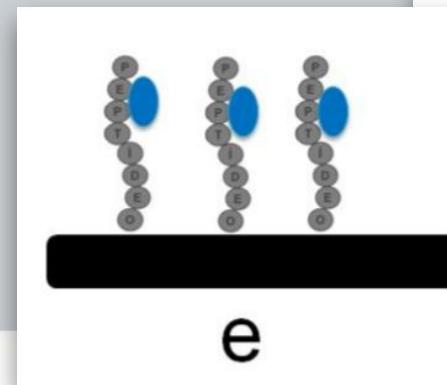
- Celulares:

- Biossensores microbianos, microorganismos como fungos e bactérias são utilizados como receptores
- Aplicações para monitoramento ambiental, indústria alimentícia (fermentação)



Biossensores - Biomiméticos

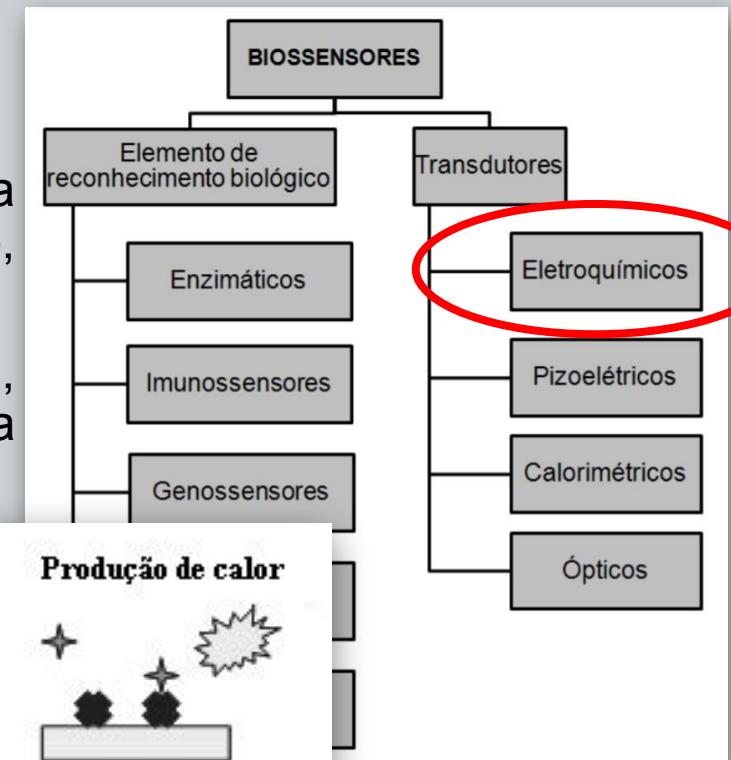
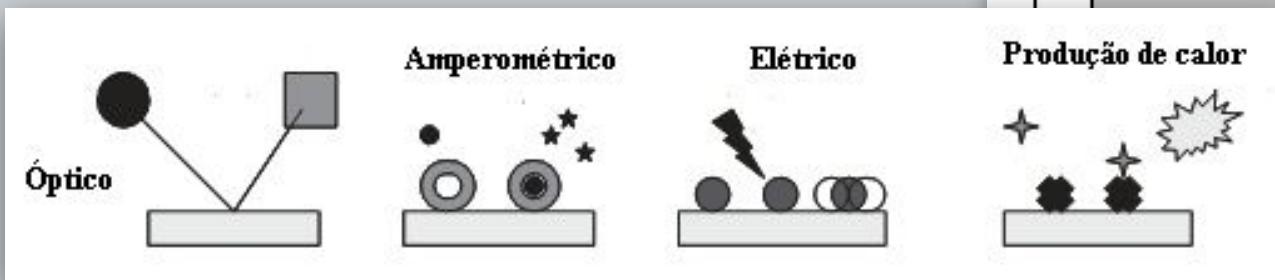
- Biomiméticos:
 - Biomoléculas sintéticas/artificiais como reconhecedores
 - Aplicado como biossensores ópticos para detecção de anticorpos de vírus, detecção de imunoglobina, etc.



Biossensores - Eletroquímicos

- Eletroquímicos:

- Concentração do analito altera propriedade elétrica (corrente, tensão, condutividade, impedância, etc.)
- Potenciométricos, amperométricos, espectroscopia de impedância eletroquímica

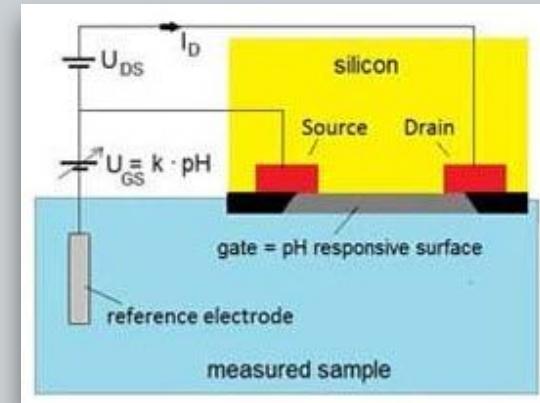
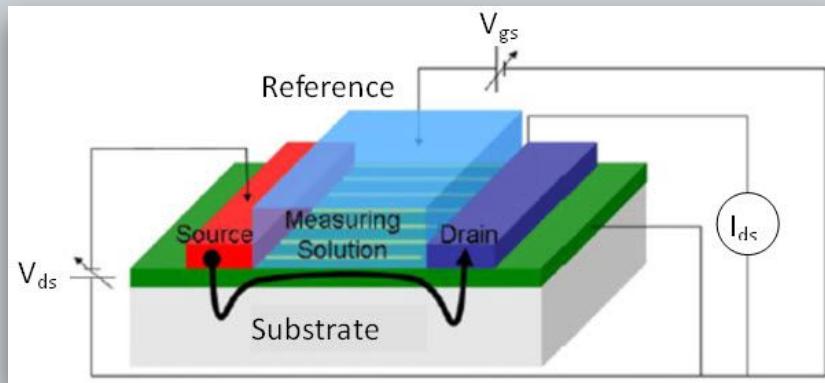


Sensores eletroquímicos

- Vantagens [5]:
 - Baixo custo
 - Sensibilidade
 - Seletividade
 - Possibilidade de miniaturização
- Desvantagens:
 - Aquisição sinal (SNR)
 - Sensibilidade não-exclusiva (seletividade)
- Campo de pesquisa em expansão (desde desenvolvimento de biossensor para detectar glicose por Clark e Lyon em 1962)

Princípio Funcionamento ISFET

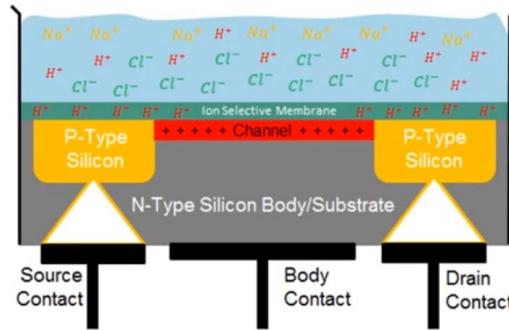
- A sensibilidade química do ISFET é totalmente controlada pelas propriedades do eletrólito
- Existem diferentes tipos de materiais orgânicos para sensores de pH como Al₂O₃, Si₃N₄, Ta₂O₅, têm propriedades melhores do que o SiO₂ e com mais sensibilidade, baixa deriva.



Princípio Funcionamento ISFET

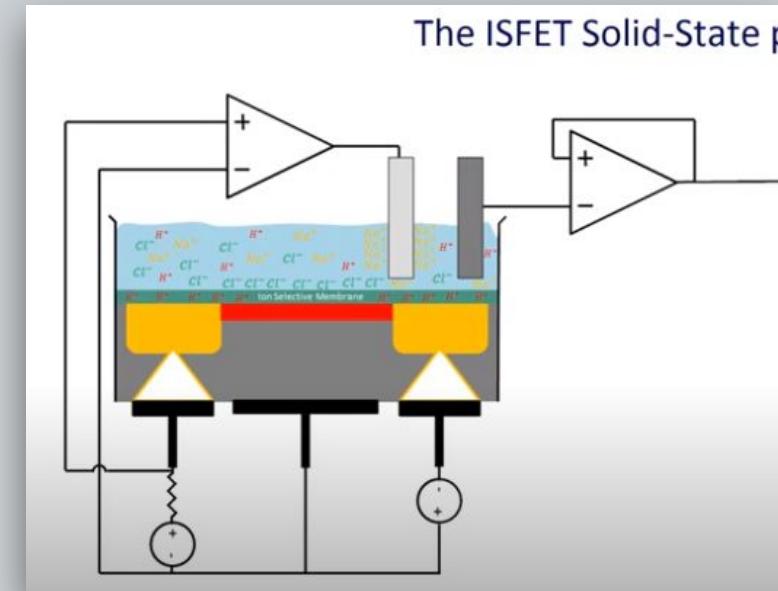


ISFET: Ion Selective Field Effect Transistor



Cross-section of an idealized P-Channel ISFET when turned on

Definitions:
N-Type – Silicon with extra negative charge (electrons)
P-Type – Silicon with extra positive charge ('holes')



Equações ISFET

E_{ref} -> queda de potencial no eletrodo de referência

χ_{sol} -> potencial superficial da solução

ψ -> diretamente relacionado com o pH da solução

Para cada troca de eletrólito, o ISFET e o eletrodo de referência passaram por um enxágue com uma solução de pH = 7.

$$I_{DS} = C_{ox} \mu \frac{W}{L} \left[(V_{GS} - V_T) V_{DS} - \frac{V_{DS}^2}{2} \right]$$

$$V_T = E_{ref} - \psi + \chi_{sol} - \phi_{Si} + \frac{qN_A d_{máx}}{C_{ox}} + 2\phi_F - \frac{Q_{SS}}{C_{ox}} \quad (2.5)$$

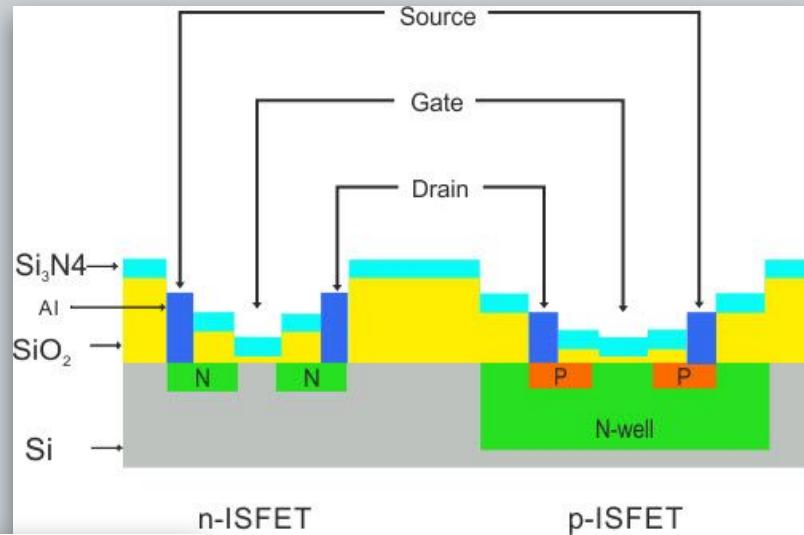
Sensibilidade do Eletrodo

Pt, Ag e Au nas medidas de pH. Como resultado, observou-se que os pseudoeletrodos de Pt e Ag apresentaram sensibilidades compatíveis com o eletrodo de referência padrão de Ag/AgCl ($\sim 50\text{mV/pH}$) para pH ácido na faixa de 1 a 3.

Já o pseudoeletrodo de Au, manteve um comportamento aproximadamente linear ao longo de toda a faixa de pH estudada (1 a 10), porém, com sensibilidade inferior na faixa de 32 à 34mV/pH.

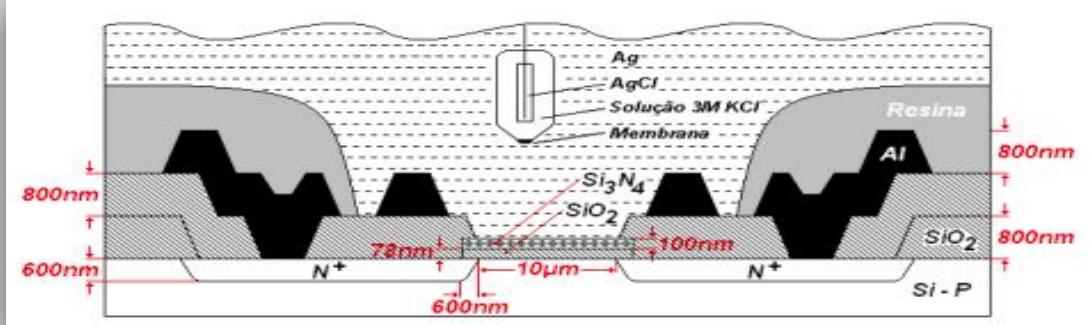


Fabricação ISFET



n-ISFET

p-ISFET

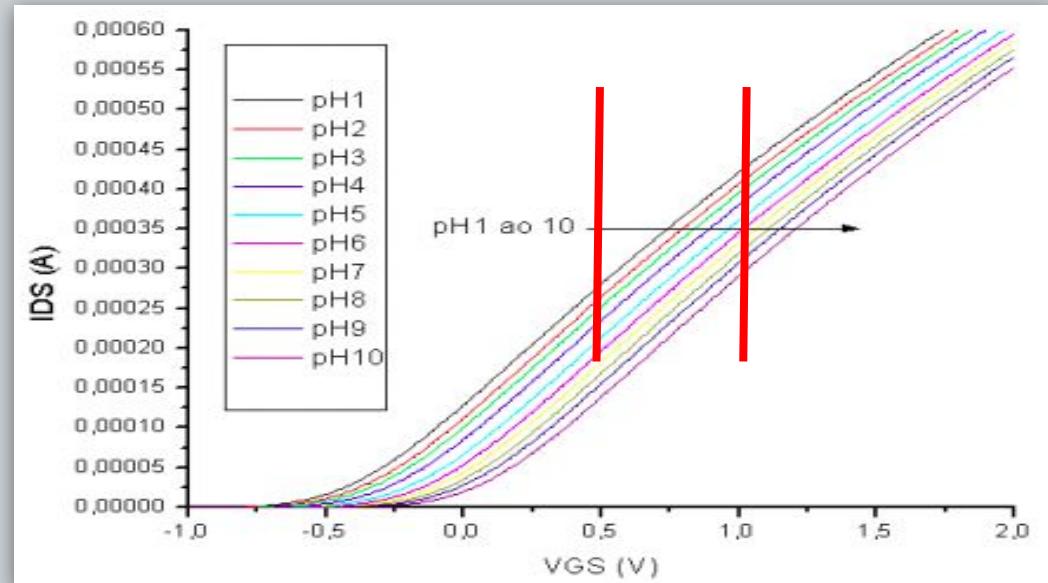


GM

Curva ISFET 131

Curva I_{ds} X V_{gs} para $V_{ds} = 0,2V$
eletrodo de referência Ag/AgCl
em KCl(3M)

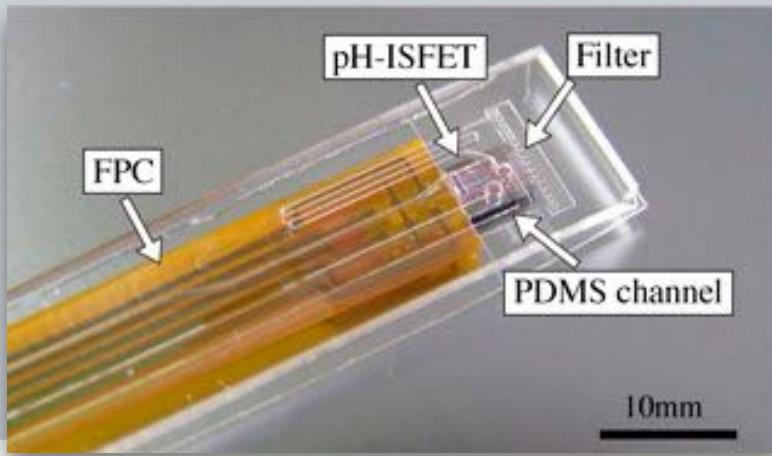
ISFET 131 da CNM - Espanha



ISFET no mundo real

Vantagens do ISFET

- A resposta é bem rápida.
- Simplicidade de integração com a eletrônica.
- Reduz a dimensão da biologia de sonda

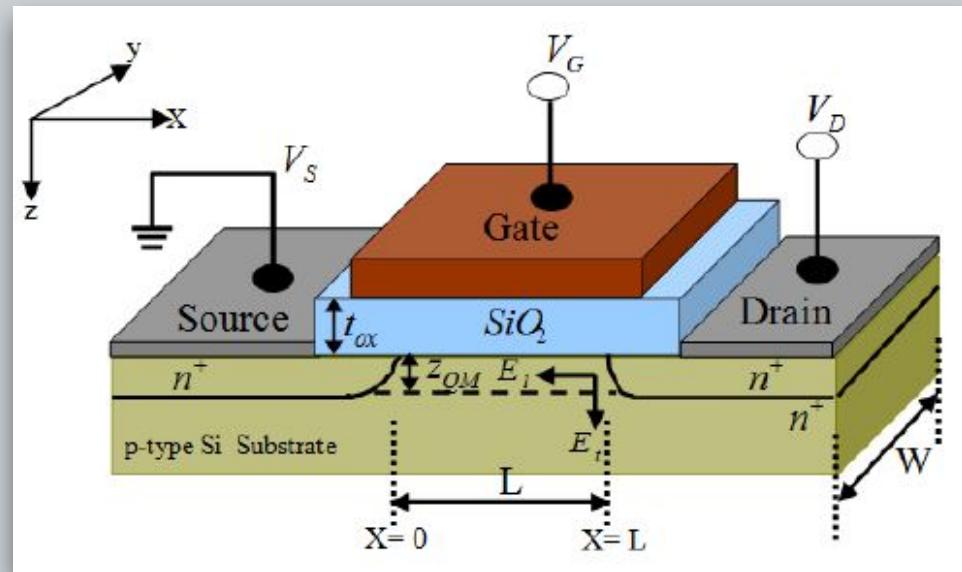
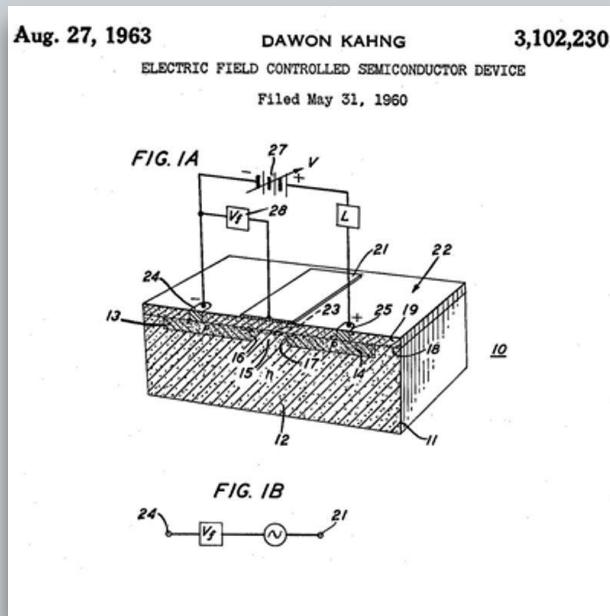


Desvantagens do ISFET

- A grande deriva requer encapsulamento inflexível das bordas do chip e com cabos de ligação
- Mesmo que as propriedades de amplificação do transistor deste dispositivo sejam muito boas. Para produtos químicos de detecção, a responsabilidade da membrana isolante com o envenenamento ecológico e subsequente quebra do transistor proibiu o ISFET de ganhar popularidade nos mercados comerciais.

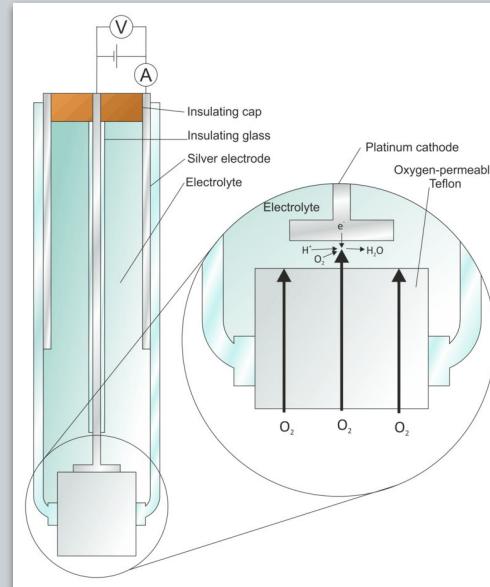
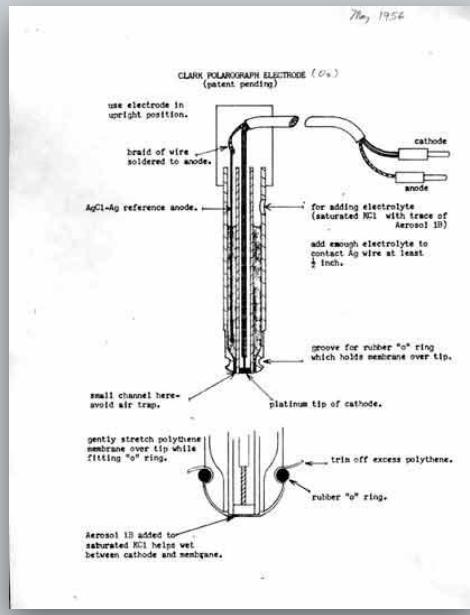
História

1959 - Invenção do MOSFET por Atalla e Kahng nos Bell Labs



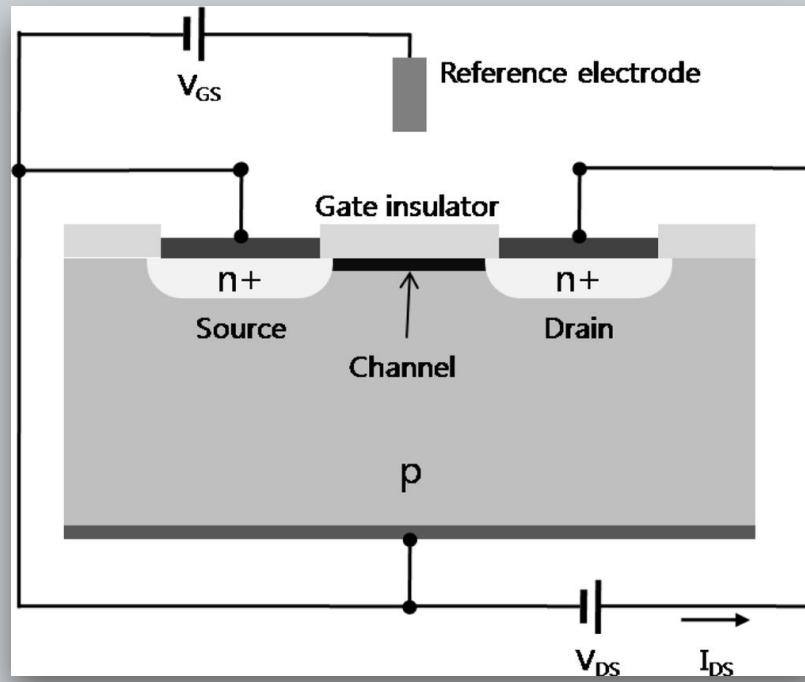
História

1962 - Invenção do biosensor por Clarke e Lyons



História

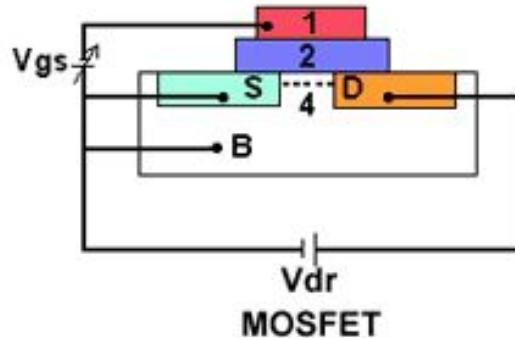
1975 - Invenção do primeiro ISFET (BioFET) , por Bergveld



Diferenças MOSFET e ISFET

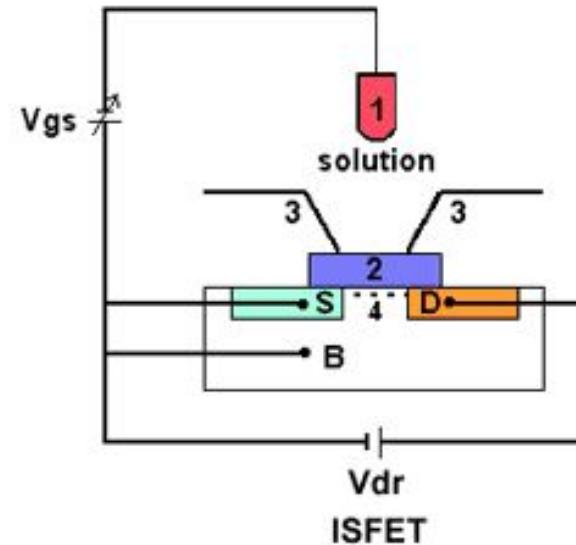
1: reference
2: gate oxide
3: insulating resin
4: channel
S: source
D: drain
B: bulk

a)

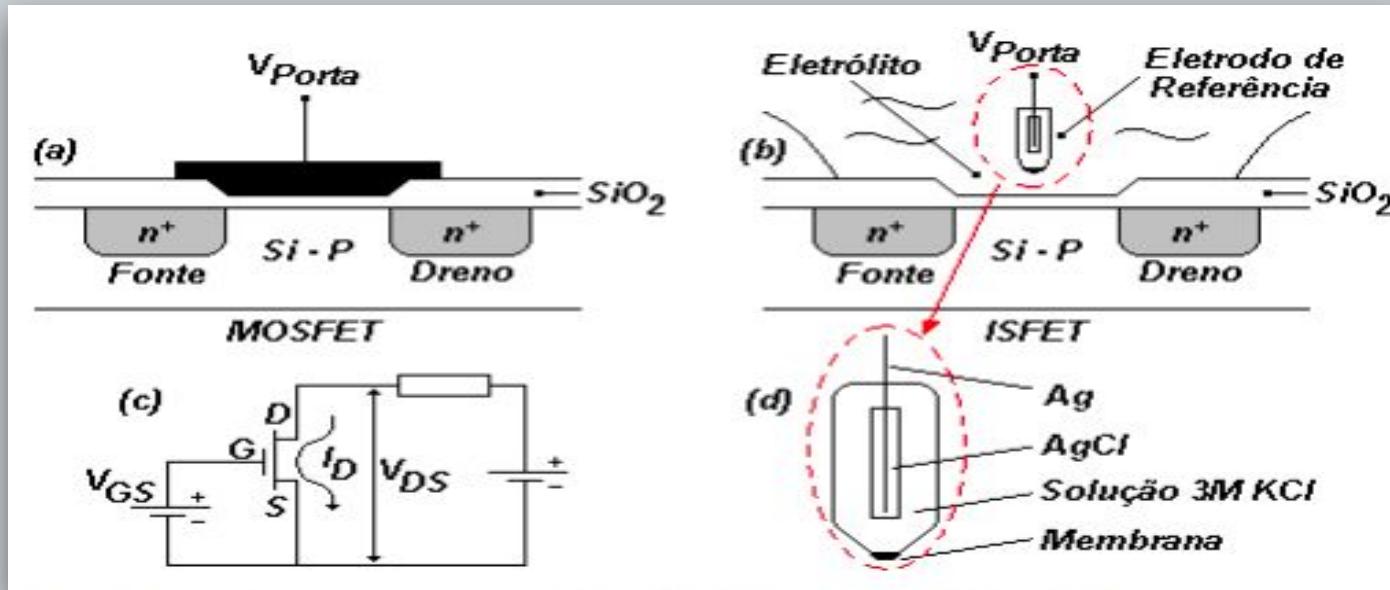


MOSFET

b)

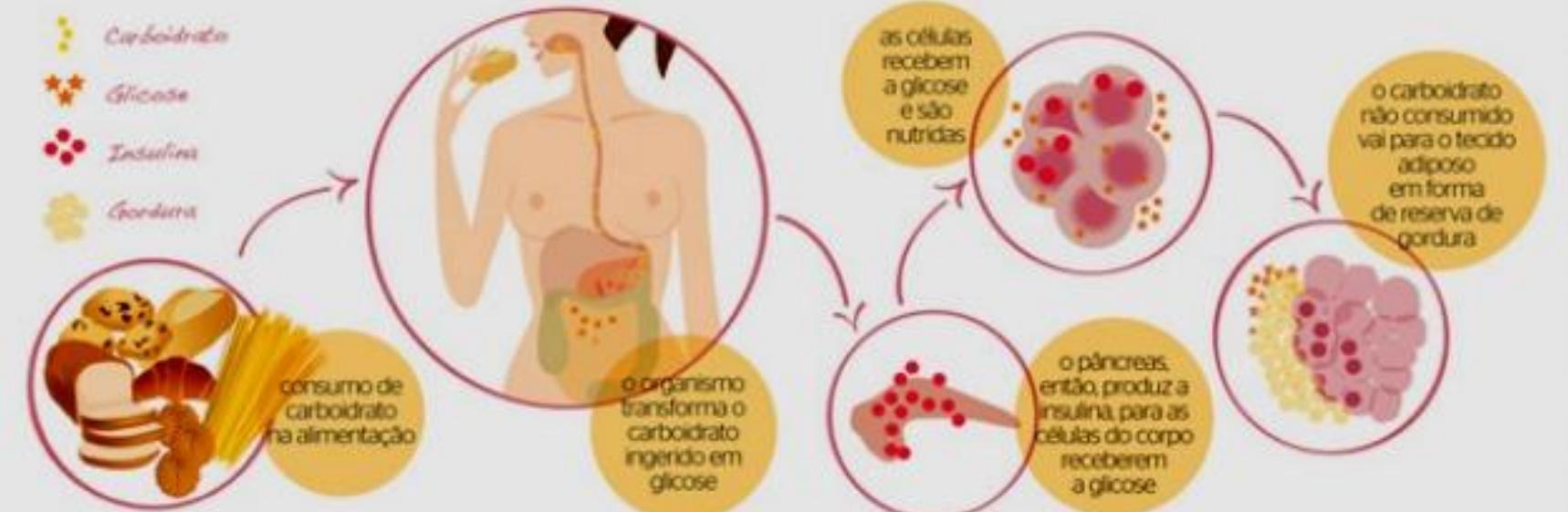


Diferença MOSFET



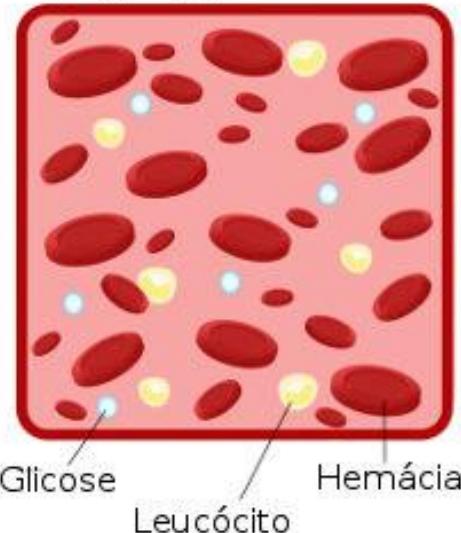
Glicose

AÇÃO DA INSULINA NO ORGANISMO

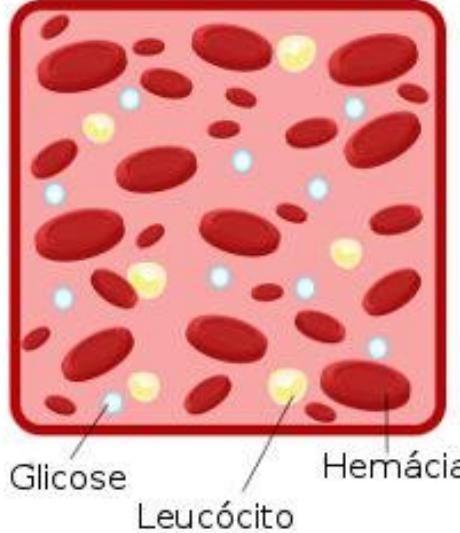


Glicose

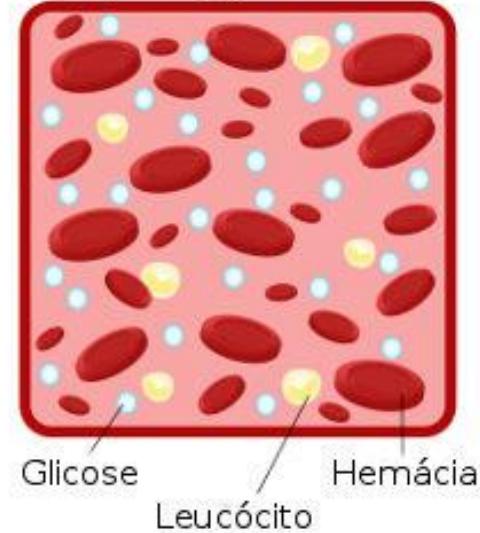
Hipoglicemia



Normal



Hiperglicemia



Hipoglicemia

Hipoglicemia pode causar:

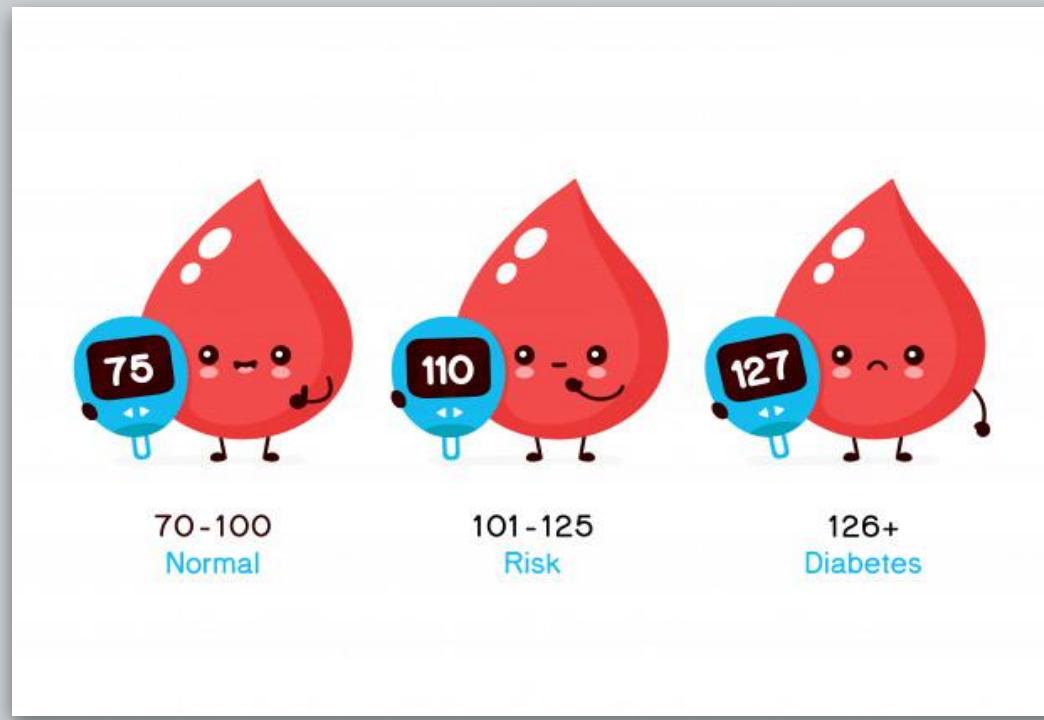
- Taquicardia
- Sudorese
- Tremores
- Palidez

Hiperglycemia

A hiperglycemia é o excesso de açúcar no sangue, e causa:

- Cansaço
- Visão turva
- Polidipsia(sede em demasia)
- Poliúria (aumento do volume urinário)

Diabetes



Diabetes

Tipo 1

- Pâncreas perde a capacidade de produzir insulina em decorrência de um defeito do sistema imunológico.
- 5 a 10% dos pacientes com diabetes

Tipo 2

- Diminuição da secreção de insulina e resistência à insulina
- 90% dos pacientes com diabetes

Medição

- Glicosímetro
- FGM: Monitoração de Glicose Instantânea
- CGM: Monitoração Contínua de Glicose

Medição

Glicemia Capilar

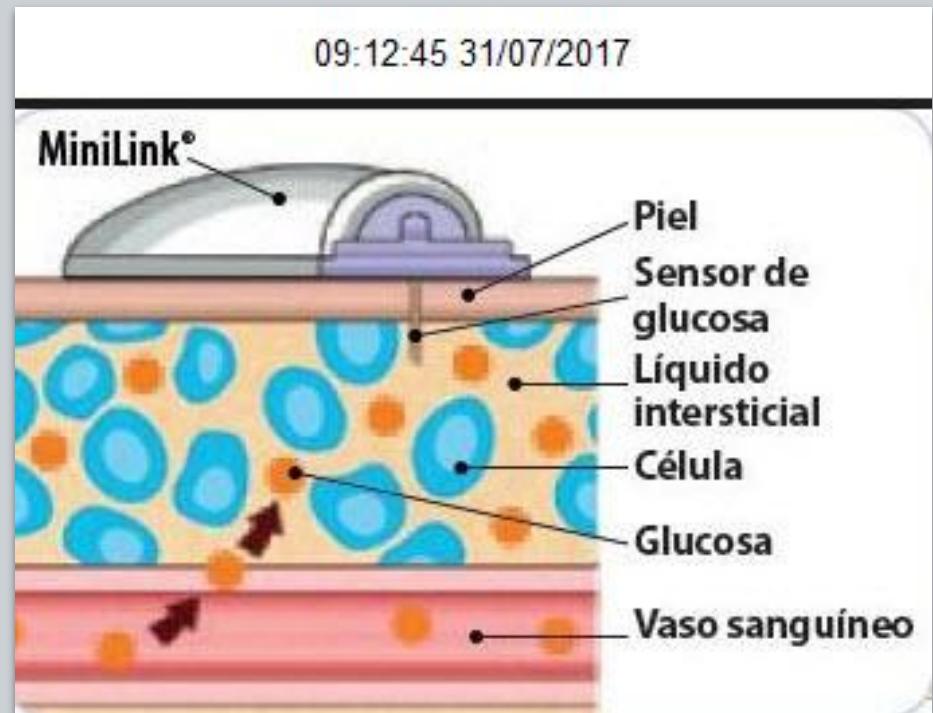
- Obtida do sangue
- Glicose (mg) existente em cada decilitro de sangue



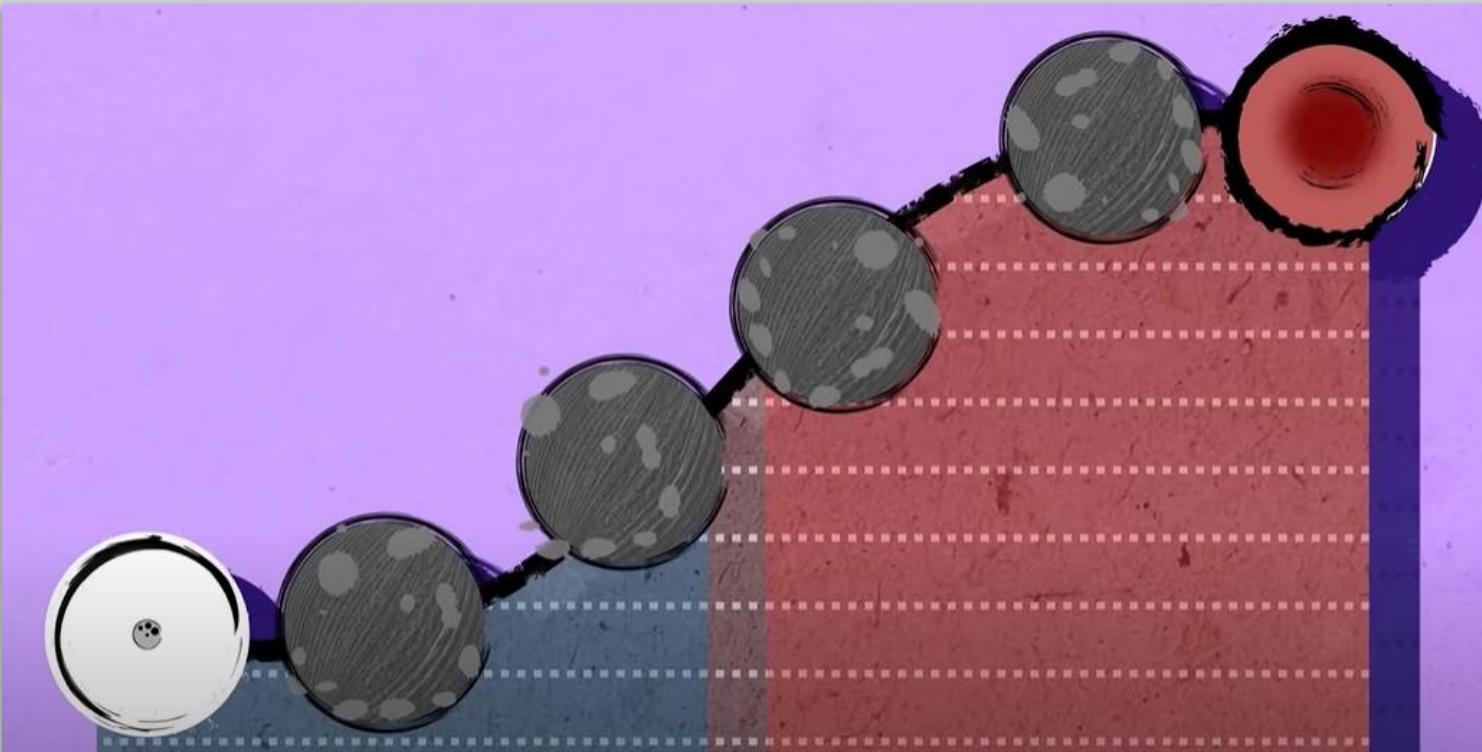
Medição

Glicemia do líquido intersticial

- Líquido entre as células



Glicemia Capilar X Glicemia do líquido intersticial



GA

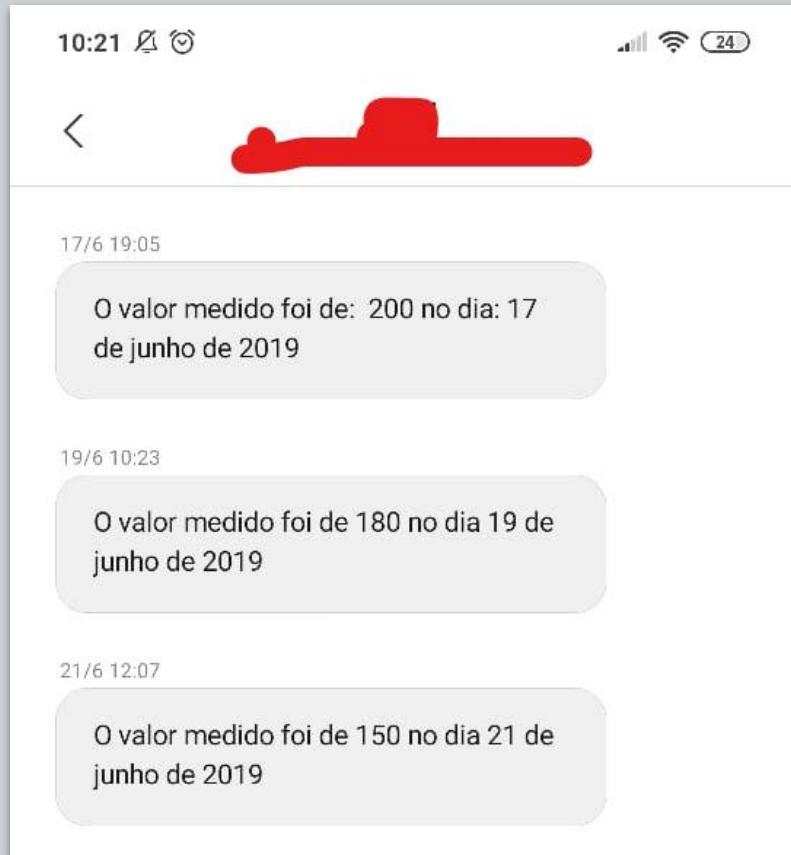
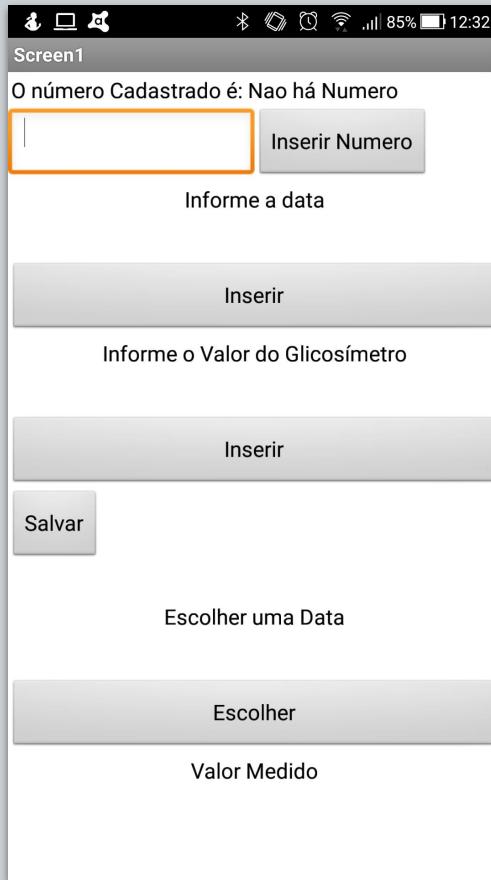
Glicosímetro

- Glicosímetro
- Lancetador
- Fita reagente

Glicemia Capilar



App



FGM

- Glicemia do líquido intersticial
- Envia ao aproximar do sensor(15min)
- 8 horas de Leitura



Imagen ilustrativa

CGM

- Glicemia do líquido intersticial
- Transmite continuamente (5min)
- Problema: Enlite - Brasil - Funciona apenas nos próprios aparelhos





R\$65,00 aparelho
R\$55,00 por 50 fitas



R\$240,00 por 1 unidade
Validade: 15 dias

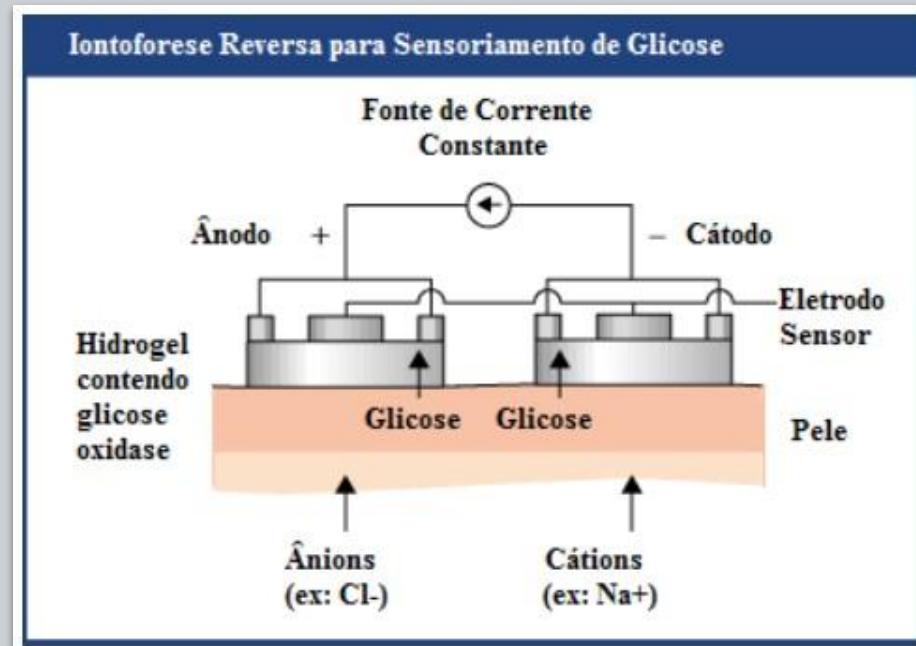


R\$1850,00 por 5 sensores
Validade: 6 dias

Curiosidade

Iontoforese Reversa

- Minimamente invasivo
- Corrente baixa (tipicamente < 0,5 mA/cm²) para extrair glicose através da pele



Curiosidade

Glucowatch

- Aplicava uma corrente elétrica durante 3 minutos (Irritação)
- Concentração de glicose nos 7 minutos seguintes
- Warm-up de 2horas



Considerações Finais

- Desafios e aperfeiçoamentos:
 - Aprimoramento de robustez, regeneração de biossensores
 - Minituarização e redução de custos (BioMEMS)
 - Automatização e melhoramento de interface com usuário
- Novas Aplicações:
 - Dispositivos wearables
 - Agricultura (patógenos bacterianos e virais)
 - Otimização de processo produção biocombustível
 - Demais aplicações em Big Data e IoT

Referências

- [1] Ion Sensitive Field-Effect Transistor – ISFET Working Principle. Disponível em: <https://www.elprocus.com/ion-sensitive-field-effect-transistor-isfet-working-principle/#:~:text=Working%20Principle%20of%20ISFET,by%20the%20ion%2Dsensitive%20membrane.>
Acesso em 19 out. 2020
- [2] SCAFF, Robson. [CARACTERIZAÇÃO ELÉTRICA DE DISPOSITIVOS TIPO ISFET COM ESTRUTURA Si/SiO₂/Si₃N₄ PARA MEDIÇÃO DE pH UTILIZANDO PSEUDO ELETRODO](#)
- [3] BERGVELD, Piet. Thirty years of ISFETOLOGY: What happened in the past 30 years and what may happen in the next 30 years. Sensors and Actuators B: Chemical, v. 88, n. 1, p. 1-20, 2003. <https://ris.utwente.nl/ws/files/6501237/Bergveld03thirty.pdf>

Referências

- [4] BERGVELD, Piet. ISFET, theory and practice. In: IEEE Sensor Conference, Toronto. 2003. <http://ieee-sensors.org/wp-content/uploads/2011/08/ISFET-Bergveld.pdf>
- [5] Alves, Lívia Maria. [Desenvolvimento de biosensor eletroquímico para detecção de glutamato](#) - 2014.
- [6] [What are Electrochemical Biosensors?](#). Disponível em: <https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Electrochemical-Biosensors.aspx>. Acesso em 19 out. 2020.
- [7] [Explaining the ISFET pH Sensor](#). Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=D-malae4448>. Acesso em 19 out. 2020.

Contato

E-mail: gustavosimassilva@gmail.com
k.gabriel.fernandes@gmail.com
giovanimj1997@gmail.com
guiyaoki@gmail.com

