

Наносенсоры

Виталий ГРИБАЧЕВ
reshebnik@rambler.ru

Реалии биологической жизни на нашей планете таковы, что мы постоянно находимся в окружении разнообразных и весьма чувствительных природных наносенсоров. И все эти устройства при весьма малых размерах обладают потрясающими техническими характеристиками, общая совокупность которых все еще недостижима для большинства современных технологических устройств.

Например, известно, что насекомые и пингвины видят в ультрафиолете, пчелы различают мелькания частотой до 300 раз в секунду. Кроме того, пчелы, как и креветки, видят в поляризованном свете. А отдельные виды креветок даже способны различать линейную и круговую поляризацию.

Бабочки вида *Silkworm Moth* могут почувствовать запах при содержании пахучего вещества $1/10^{17}$ молекул воздуха. Тараканы способны замечать движения с амплитудой всего 2×10^{-4} мм (величина, примерно равная длине цепочки из 2000 атомов водорода), а электрочувствительные органы акул-молотов могут ощущать перепады напряжения около 0,005 мкВ/см, что позволяет им улавливать импульсы, исходящие от работающих жаберных мускулов рыб, находящихся под слоем песка толщиной около 20 см [1].

Человек тоже не лыком шит и в этом ряду природных рекордсменов занимает далеко не последнее место. Например, в безлунную ночь он может заметить горящую спичку на расстоянии до 5 км. В медицинской литературе в качестве казуистики описывались случаи сверхострого зрения — до 60 единиц. Такая зоркость давала возможность без оптических приборов наблюдать спутники Юпитера [2, 3]. Кроме того, в отличие от многих видов животных, мы, как и прочие приматы, способны различать цвета, а за счет хорошо развитого стереоскопического зрения способны визуально определять расстояние до предметов у нас развита лучше, чем у многих живых организмов. Благодаря пьезоэлектрическим свойствам костной ткани человек ощущает электромагнитные поля [4], а чувствительность мышечных рецепторов позволяет определить разницу в весе предметов даже в один грамм.

Примечательно, что абсолютное большинство биологических чувствительных элементов очень малы. Например, фасеточные элементы (омматидии) в глазу насекомого не превышают 0,03 мм [5]. В качестве электрических сенсорных органов рыб могут служить клетки или группы клеток, непосредственными чувствительными элементами которых являются отдельные молекулы.

Особенности развития современных технологий таковы, что человечество постоянно испытывает потребность в совершенствовании средств регистрации и измерения. Существует объективная необходимость в уменьшении размеров сенсорных элементов, расширении диапазона чувствительности и качественном изменении их конструкций, позволяющих фиксировать и оценивать прежде недоступные непосредственным измерениям параметры процессов. Таким образом, переход к производству наноразмерных датчиков надо считать вполне закономерным следствием технологического прогресса человечества. Причем, судя по всему, пионерами будут датчики разнообразных биосовместимых применений. Если датчик достаточно мал, то разумно «запустить» его внутрь человеческого тела и что-нибудь там измерить. С помощью наносенсоров можно с высокой точностью регистрировать изменения объема или концентрации веществ, смещений и скоростей, гравитационной силы, электромагнитных взаимодействий, давления, температуры в каком-либо объеме вплоть до клетки. Кроме того, наносенсоры позволяют человеку значительно расширить границы чувственного восприятия — видеть в ультрафиолете и в полной темноте, слышать ультра- и инфразвуки, без всяких приборов ощущать радиацию [6]. Такие возможности можно рассматривать как вполне приемлемую альтернативу неторопливому ходу естественной эволюции. Уже очевидно, что без нанодатчиков не обойдется следующее поколение встраиваемых в тело человека компьютеров и искусственная роботизированная кровь. С развитием технологий станет обыденной реальностью многое, о возможности существования чего мы сейчас даже не подозреваем. И, по оценкам ведущих футурологов, произойдет это намного быстрее, чем нам представляется.

С уменьшением размеров датчиков меняется и идеология их использования. Нанодатчики связаны с регистрирующими макроразмерными устройствами дистанционно, а иногда и абсолютно автономны. Они могут свободно циркулировать в потоке крови, скапливаясь

вблизи клеток-мишеней или возле определенных молекул, обнаруживая, например, генетические дефекты в ДНК, молекулы токсических веществ или поврежденные клетки.

В современном приборостроении наносенсоры окажутся полезны везде, где есть ограничения по размеру и массе устройства или требуется высокая точность измерений. Широкое применение наносенсоры найдут в авиастроении, производстве космических спутников. Также у них большое будущее в качестве устройств для регистрации выбросов токсических веществ при промышленных авариях.

До недавнего времени обнаружить токсические вещества в воздушной среде можно было только в результате химического анализа. Даже при наличии готовых наборов химических анализаторов военного образца для этого требовались десятки минут и непосредственное присутствие человека в зараженной зоне.

В выпуске журнала Американского химического общества от 6 апреля 2005 года была описана конструкция нанодатчика для быстрого анализа газовой смеси, созданная на основе проводящих полимерных пленок из наночастиц полианилина [7]. Будучи электропроводящим полимером, полианилин замечателен тем, что его цепи в нормальных условиях несут небольшой положительный заряд. Одновременно положительно заряженные частицы отталкиваются друг от друга, поэтому не образуют плотной однородной массы. После выпаривания раствора наночастиц полианилина остается губчатая полианилиновая пленка, способная эффективно адсорбировать молекулы разных газов. Конструкция полианилинового газоанализатора показана на рис. 1. На изолирующую подложку кладется пластинка нагревательного элемента и покрывается пленкой из полианилина.

Принцип действия этого наносенсора заключается в том, что проводимость полианилиновой пленки при нагревании меняется в зависимости от состава газовой смеси, молекулы которой полианилин адсорбирует.

Идея измерения электрических характеристик нанодатчика используется во множестве других устройств. Например, в сенсоре на ос-

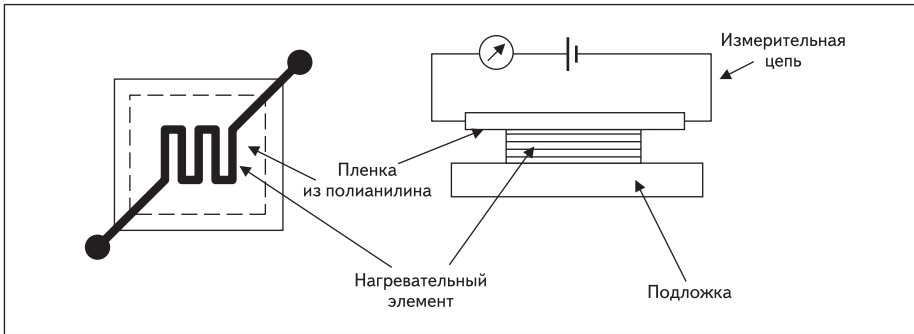


Рис. 1. Схема газового наносенсора на основе полианилина

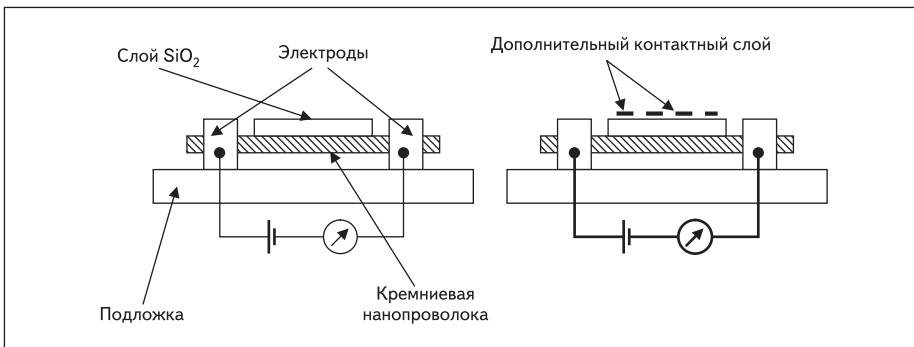


Рис. 2. Конструкция сенсора на основе кремниевой нанопроволоки

нове кремниевой нанопроволоки, конструкция которого изображена на рис. 2. Как известно, кремний на воздухе окисляется, покрываясь слоем SiO_2 . Вследствие этого меняются его электрические характеристики, в частности проводимость. Если поместить окисленную кремниевую нанопроволоку в газовую или жидкую среду, то на слой SiO_2 будут осаждаться молекулы газа или растворенных в жидкой среде веществ, что также меняет проводимость наносенсора. В общем случае изменение проводимости малопредсказуемо и зависит от типа и количества осажденных из среды молекул. Однако если предварительно покрыть окисленную кремниевую нанопроволоку специально подобранным веществом, получится датчик, позволяющий измерять определенную характеристику среды и обнаруживать искомые молекулы.

Так, например, для создания датчика, определяющего кислотность среды, достаточно покрыть поверхность нанопроволоки 3-аминопропил-этоксисиланом (АПЭТС) [8].

Это вещество образует монослой толщиной в одну молекулу с выступающими нару-

жу группами NH_2 . В зависимости от кислотности среды аминогруппы отдают в раствор или присоединяют из него один протон, изменяя величину поверхностного заряда монослоя, что тотчас же сказывается на величине кондактанса (I/U) сенсора. Таким образом, получается очень маленький и очень точный датчик pH. Если необходимо фиксировать присутствие в среде каких-либо определенных веществ, например белков, можно покрыть нанопроволоку слоем антител, специфичных только к этим белкам, и аналогично следить за изменением кондактанса.

На практике довольно часто приходится детектировать определенную молекулу в газовой смеси или тот или иной белок в растворе. Это можно сделать и более изящными способами. В Ливерморской национальной лаборатории (Lawrence Livermore National Laboratory) разработали двухкомпонентную систему для быстрого определения в растворах различных ядохимикатов, в частности биологического оружия. Сначала по специальной технологии изготавливаются никелевые нанонити, на которые электрохимичес-

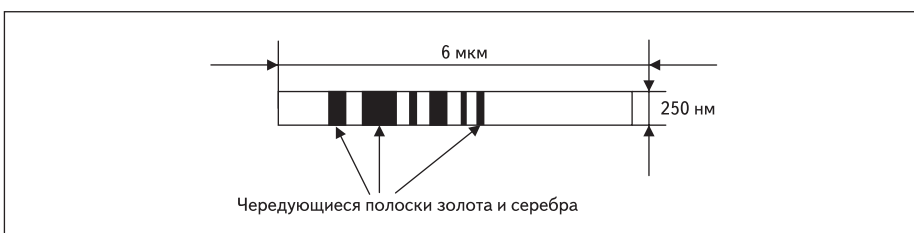


Рис. 3. Нанонити из Ni, меченные штрих-кодом

ким методом осаждается штрих-код из чередующихся золотых и серебряных полосок. Информация кодируется шириной и расположением полосок вдоль нити — как в привычных для нас магазинных штрих-кодах.

Затем нанонити связываются с комплексами антител, специфичными к определенным молекулам веществ или патогенов. При соединении с молекулами-мишенями эти комплексы начинают светиться в ультрафиолетовом диапазоне. Далее в раствор, содержащий смесь комплексов «нанонить + антитело», помещают исследуемое вещество. Если в образце есть искомые молекулы, они связываются с этими комплексами, в результате в ультрафиолетовом диапазоне регистрируется свечение. В итоге, для того чтобы определить присутствие каких-либо ядовитых веществ, достаточно сделать два снимка: в видимом диапазоне и в ультрафиолетовых лучах. При сравнении этих снимков компьютер без особого труда одновременно идентифицирует в образце сотни различных вредных веществ — это все равно что повесить на каждую обнаруженную молекулу бирку. Таким способом можно детектировать не только ядовитые вещества, но и вирусы или крупные молекулы вроде ДНК.

Альтернативный метод детектирования инфекционных агентов, основанный на строгом соответствии размера и вида вируса, был предложен научной группой из университета Рочестера (University of Rochester, New York) [9]. В качестве наносенсора использовалась система из кремниевой пластины и лазерного излучателя.

В кремниевой пластине методом электронно-лучевой литографии проделываются поры, диаметром 240 нм. Если обработать пластину раствором, содержащим вирусные частицы, то часть из них, соответствующих по диаметру, окажется внутри пор. Затем поверхность пластины сканируется лазерным лучом. Находящиеся на дне пор вирусные частицы по-разному рассеивают свет — в зависимости от размера. На основании изменений в спектре отраженного от кремниевой пластины лазерного луча устанавливаются размеры и виды попавших в отверстия вирусов.

В разработанном в университете штата Иллиной варианте использования кремниенитридной пластины с нанопорой последняя служит главным рабочим элементом для качественного анализа генов или секвениро-

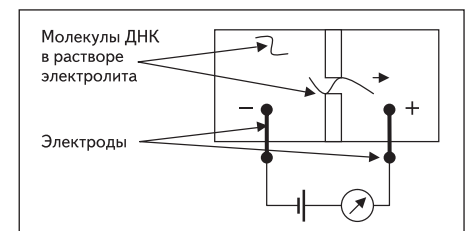


Рис. 4. Конструкция устройства для анализа ДНК на основе нанопоры

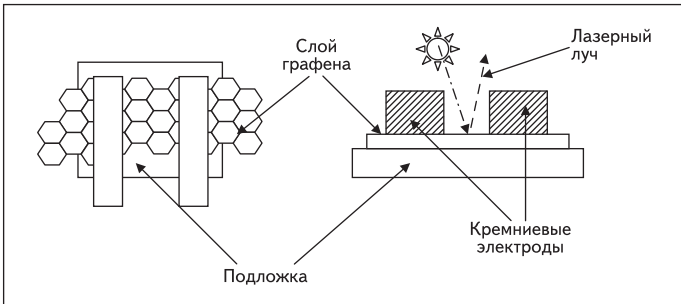


Рис. 5. Схема устройства резонатора на основе графена

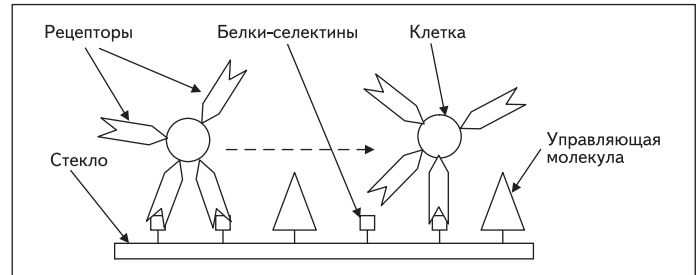


Рис. 7. Использование механизма перекатки клеток для передачи выбранным клеткам управляющих биохимических команд

вания ДНК. В резервуаре, содержащем молекулы ДНК и раствор электролита KCl, установлена кремний-нитридная пластина с прорезанным с помощью лазера одним отверстием.

С помощью двух Ag/AgCl электродов в резервуаре создается градиент напряжения, под воздействием которого молекулы ДНК втягиваются в нанопору и перемещаются в другую часть резервуара, как показано на рис. 4.

Момент прохождения молекулы через нанопору отмечается временным прекращением транспортировки ионов электролита из одной части резервуара в другую и, как следствие, колебаниями величины силы тока в измерительной цепи. Оригинальная идея устройства заключается в размещении в нанопоре сигнальных молекул, например специальных белков, или участков неоднородности, взаимодействие с которыми ДНК будет свидетельствовать о наличии в цепочке характерных фрагментов. Это позволяет детектировать в исследуемой ДНК определенные гены или проводить быстрое секвенирование. Достаточно вспомнить, что современные методики секвенирования ДНК являются слишком медленными, что явилось причиной таких длительных сроков работы по первому прочтению человеческого генома. И, несмотря на постоянное совершенствование аппаратуры, портативные секвенаторы ДНК еще не скоро можно будет увидеть в каждой районной поликлинике.

Любопытно, что, судя по экспериментальным данным, молекулы ДНК под влиянием электромагнитного поля могут протискиваться через нанопору, даже если их диаметр значительно больше диаметра отверстия.

К системам со вспомогательным лазерным излучателем можно отнести также резонатор на основе графеновой пленки. Эта пленка представляет собой слой атомов углерода, образующих шестигранные структуры. (Формально это разрезанная вдоль оси углеродная трубка и раскатанная на плоскости слоем толщиной в один атом.)

Если приложить к электродам переменное напряжение, то графеновая пленка будет вибрировать, что хорошо заметно по неравномерному отражению лазерного луча от поверхности пленки. Пленка после моду-

лирования колебаниями лазерного луча резонирует с той же частотой, а на электродах появляется переменное напряжение. В экспериментах резонатор устойчиво работал на частотах от 1 до 170 МГц.

Точная настройка на определенную частоту достигается нанесением дополнительных слоев графена. Достоинством этого резонатора, помимо чрезвычайно малых размеров, является высокая точность, поскольку графеновая пленка, как и углеродные трубки, обладает высокой жесткостью и почти не вибрирует после снятия напряжения. Подобные резонаторы можно с успехом использовать также в качестве точных детекторов силы или массы, причем взвешивать можно даже отдельные молекулы. Высокая точность является, пожалуй, одним из основных преимуществ нанoeлектронных компонентов.

Ученым из Токийского технологического института в Японии удалось создать амперметр, позволяющий фиксировать электрический ток с точностью до одного электрона. Обычно создавать такие измерительные устройства мешает так называемая проблема обратного рассеивания: единичный электрон, вылетевший из источника, иногда отражается от приемника и уходит обратно в источник, поэтому измерительное устройство не может зафиксировать наличие электрического тока. Устройство для сверхточных измерений электрического тока, предложенное японскими учеными, позволяет в какой-то мере обойти эту проблему [8]. Схема такого амперметра показана на рис. 6.

По сути дела, это одноэлектронный транзистор, между стоком и истоком которого последовательно расположены квантовые точки 1 и 2. Электрон, путешествуя от истока к стоку, вызывает испускание фотонов кван-

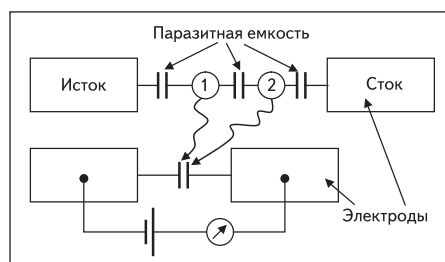


Рис. 6. Схема сверхточного амперметра

товыми точками, что можно наблюдать визуально. Эти фотоны влияют на проводимость участка между электродами измерительной цепи. Такая конструкция позволяет с высокой точностью измерять ток от нескольких attoампер до десятков attoампер ($1 \text{ aA} = 10^{-18} \text{ A}$). На базе этой схемы возможно также создание нанодетектора света и магнитных полей.

Судя по всему, пришло время менять традиционное отношение к датчикам как к пассивным и относительно стационарным компонентам. Наряду с уменьшением размеров расширяются функции нанодатчиков, кроме того у них появляются возможности активного воздействия на объект измерения. Представьте себе маленький наносенсор, прикрепленный к стенке кровеносного сосуда, который распознает в кровотоке определенные клетки, например, раковые или иммунные, и передает им какой-либо биохимический сигнал [10]. Подобное устройство могло бы работать на основе механизма «перекатки клеток» (cell rolling). Каждая дифференцированная клетка в организме имеет на мембране так называемые рецепторы или специфические белки, по которым ее можно отличить от других клеток. Согласно исследованиям научной группы американской компании CellTraffix, клетки эпителия сосудов способны вырабатывать особые белки — селектины (P- и E-селектины), способные замедлять движение выбранных клеток в потоке крови и даже останавливать их, взаимодействуя с клеточными рецепторами (рис. 7). Это выглядит так, как будто клетка, приблизившись к стенке сосуда, словно испытывая трение или примагничиваясь, останавливается. Установлено, что селектины, нанесенные на поверхность предметного стекла, позволяют наблюдать перекатку клеток, если по стеклу пустить каплю крови или жидкость, содержащую взвесь клеток.

Однако селектины плохо удерживаются на стекле и быстро смываются потоком жидкости. Для более прочного связывания селектинов со стеклом используются молекулы полиэтиленгликоля (PEG). Комплексы «PEG + селектин», оставаясь на стекле, позволяют устройству бесперебойно функционировать как минимум месяц — этого времени вполне достаточно для успешной имплантации прототипа в живой организм. Для передачи клет-

кам управляющих сигналов можно использовать управляющие молекулы, внедряемые между комплексами «PEG + селектин». Перекачиваясь по поверхности, клетки неминуемо вступают в контакт с управляющими молекулами.

Таким образом, подобный наносенсор способен детектировать определенные типы клеток, например раковые, иммунные, стволовые или бактериальные, выхватывать их из кровотока и удерживать или передавать им определенный сигнал. Например, раковым клеткам можно передавать сигнал к самоубийству и тем самым эффективно очищать от них кровеносную систему. Прототип наносенсора в настоящее время уже проходит испытания на животных. Следует отметить, что после небольшой доработки это устройство сможет также определять содержание того или иного вещества в захваченных клетках, даже если оно ничтожно мало. Так, исследователями из Иллинойского университета предложено устройство на основе углеродной нанотрубки с намотанной на нее спиралью ДНК. В присутствии незначительного количества кальция, натрия или ртути ДНК меняет форму, и это отражается на спектре ее флуоресценции под воздействием инфракрасного света.

Что касается технологий производства, то существуют всего три метода получения наносенсоров. Электронно-лучевая литогра-

фия, самосборка из более мелких наночастиц, а также ручная или полуавтоматическая сборка с помощью наноманипулятора, например, атомно-силового микроскопа. Большинство современных наносенсоров собираются с помощью литографии, которая на данный момент является единственным методом, обеспечивающим серийное производство. Однако естественные ограничения этой технологии не позволяют перейти к объемному синтезу и самосборке. Обычно таким способом собирают гибридные устройства, включающие как микро-, так и нанокомпоненты.

Технологии объемной самосборки в настоящее время находятся в зачаточном состоянии. Пока их пытаются использовать в основном для получения устройств на основе таких биологических компонентов, как ДНК или белки. Методом ручной или полуавтоматической манипуляции с помощью атомно-силового микроскопа можно собирать только опытные исследовательские образцы. Между тем технологические перспективы создания наносенсоров просто огромны. Относительная стоимость материалов для производства наносенсоров весьма незначительна. На небольшой площади можно разместить огромные массивы из сотен, тысяч и даже миллионов этих чувствительных элементов. Причем одновременно допускается исполь-

зование датчиков множества разных целевых молекул, если речь идет о биомедицинском или химическом применении. Для анализа требуется очень мало материала. В результате, по оценкам некоторых экспертов, рынок наносенсоров к 2010 году может достигнуть \$3,5 млрд. И это только для использования в биотехнологиях [11, 12]. ■

Литература

1. <http://mindhobby.com/udivitelnye-zhivotnye>
2. <http://viditglaz.ru/work/2/193>
3. <http://www.newsvm.com/print/2003/05/30/zrenie.html>
4. <http://slovari.yandex.ru/dict/krugosvet/article/55/1000290.htm>
5. http://aimatrix.nm.ru/KBogdanov/b01_016.htm
6. <http://www.membrana.ru/articles/global/2004/11/02/225900.html>
7. <http://www.upakovano.ru/materials/events/news/436.php>
8. Нанотехнологии. Наноматериалы. Наносистемная техника. Мировые достижения — 2008 год / Под ред. П. П. Мальцева. М.: Техносфера, 2008.
9. <http://medlog.org.ua/2008/01/01/post:596>
10. <http://www.membrana.ru/articles/health/2007/10/30/200100.html>
11. <http://www.aiche.org/uploadedFiles/CEP/Issues/2008-06/060808a.pdf>
12. <http://en.wikipedia.org/wiki/Nanosensor>