



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem
Villamosmérnöki és Informatikai Kar

Új, változtatható felépítésű, elektrokémiai bioérzékelő eszközök konstrukciója és alkalmazásuk

Ph.D. tézisfüzet

Dr. Sántha Hunor

Doktorandusz témavezető:

Prof. Harsányi Gábor



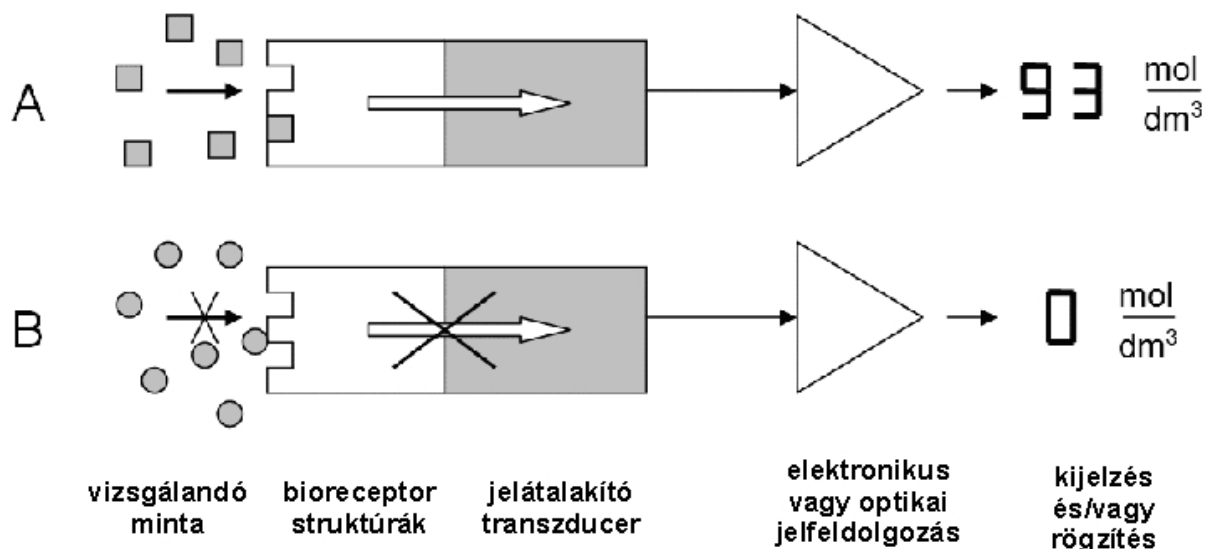
2009

A kutatások előzménye

A bioérzékelőkhöz kapcsolódóan az értekezésben ismertetett eredményekhez vezető kutatómunka három alapgondolatból / stratégiai igényből nőtt ki:

1. az érdeklődésemet felkeltő bioérzékelős kísérleti összeállítások minél kisebb reagensigénnyel (azaz kisebb költséggel, vagy ugyanabból a keretösszegeből több várható eredménnyel) és minél nagyobb flexibilitással történő megvalósítása,
2. az elektrokémiai bioérzékelők közül az előzetes mintajelölést nem igénylő modellek és koncepciók (pl. Elektrokémiai Impedancia Spektroszkópia) mérési módszereinek minél alaposabb és széleskörűbb elsajátítása és fejlesztése,
3. az elektronikai technológia és mikroelektronika nyújtotta lehetőségek és a bioérzékelők közötti szinergia minél több területen történő megtalálása és táplálása, a technika jelen állását meghaladó teljesítőképességű bioérzékelő alapú eszközök megalkotásának az érdekében.

A bioérzékelő alapú eszközök általános struktúrája és működési elve az 1. ábrán látható. A bioérzékelők szelektív koncentrációmérő képességének hátterében az áll, hogy a természetben számtalan specifikus molekuláris szintű felismerési mechanizmus létezik, melyeket mindig egy biomolekula és annak morfológiájához (3 dimenziós struktúra, elektromos töltéseloszlás stb.) illeszkedő komplementer molekula között figyelhetünk meg. Ez az érzékeny és szelektív „kulcs-zár” illeszkedés jellegű molekuláris felismerés aknázható ki, **amennyiben mérhető jelet tudunk generálni a jelenség lejátszódásakor.**



1. ábra: A bioérzékelő alapú eszközök általános struktúrája és működési elve

A bioérzékelő alapú eszközök kutatási és technológiafejlesztési területei

Bármilyen kutatás-fejlesztési tevékenységben az alapvető célok a pontosság, tartósság, reprodukálhatóság, költségigény javítása. E célok elérése érdekében a bioérzékelők struktúrájára vonatkozó kutatási és technológiafejlesztési munka, a 1. ábrán megjelenített séma értelmében, három területre összpontosulhat:

1. Új / továbbfejlesztett „keresett összetevő” felismerő rendszerek (a továbbiakban bioreceptorok) megtalálása vagy megvalósítása. Az ilyen tevékenység elsődlegesen a biológia és a kémia tudományágaihoz kapcsolódik. A kapcsolódó, specializált tudományterületek közt olyanok szerepelnek, mint: molekuláris biológia, genomika, fehérje-áttervezés (*protein-engineering*), proteomika (*proteomics*) és a mikrobiológia.
2. Új / továbbfejlesztett fizikai-kémiai transzducer módszerek megtalálása vagy megvalósítása. Itt az anyagtudományok, az elektronika és az optika a fő tudományágak, melyek kiindulási pontként szolgálhatnak.
3. Új / továbbfejlesztett módszerek megtalálása vagy megvalósítása, egy megfelelő keresett összetevő felismerő rendszernek egy bizonyos fizikai-kémiai transzducer-re történő integrálása céljából. Ez a tevékenység tulajdonképpen az immobilizálási módszerek kutatása, fejlesztése. Az ilyen témákhoz főként szerves-kémiai, biokémiai, anyagtudományi és technológiai ismeretekre van szükség.

A bioérzékelők működését, azaz a bioérzékelő alapú eszközöket tekintve **létezik egy további kutatási és technológiafejlesztési terület**, mégpedig az, amelyik **a bioérzékelők működési folyamatainak és működési körülményeinek javítására** és validálási módszereire koncentrálnak. Ebben a témában mind az elméleti, mind a kísérleti kutatásra szükség van a technológiai fejlettség javításához, ugyanis a bioérzékelő alapú eszközök a bioérzékelő feltalálása óta eltelt közel fél évszázad ellenére még mindig a nem-robustus, rövid élettartamú eszközök közé tartoznak, melyeknél mérsékelt a reprodukálhatóság és hosszú a mérési eredmény előállításához szükséges idő a klasszikus elektronikus érzékelőkhöz képest. Nyilvánvaló, hogy óriási a kontraszt pl. az olyan, „nem bio” jellegű elektronikus érzékelőkkel összehasonlítva, mint egy kapacitív nyomá szenzor vagy egy termisztor-alapú hőmérséklet-szenzor, azonban a mérendő paraméter szelektív megkülönböztetése számos felhasználási területen bőséges kárpótlást jelent a bioérzékelők fent felsorolt alapvető gyengeségeiért, ugyanis technológiától függetlenül általánosságban érvényes, hogy egy jól megkonstruált bioérzékelő alapú eszközt egyedülálló szelektivitás és érzékenység jellemez bármilyen hagyományos „nem-bioszenzor alapú” eszközhöz képest, amennyiben kvázi „egy-méréses” (a nemzetközi terminológiában *'one-shot'*) vagy „helyszínen-végezhető” (*point-of-care*) megoldást keresünk. Egy jó bioérzékelő alapú eszköz akár hosszas laboratóriumi analitikai eljárásokat is képes kiváltani, mégis, a bioérzékelők kutatásának és fejlesztésének jelenlegi helyzetét két sajátosság jellemzi: egyrészt, több száz biofunkcionális felismerőrendszer és több tucat különféle transzducer létezik már, viszont valódi, a bevezetésben leírt definíciónak megfelelő bioérzékelő eszközök csak igen korlátozott számban vannak kereskedelmi forgalomban.

Célkitűzések

Általánosságban, a bioérzékelők eredménykiadási-idejének csökkentése és a kapott eredmény pontosságának növelése számít a legtöbb kihívást tartogató problémakörnek, ezért engem is e két terület foglalkoztatott leginkább. Az én értelmezésemben a nagy pontossághoz első sorban a precizitás szükséges, és csak második közelítésben vizsgálendő a helyesség, ugyanis egy precíz eszköz a kalibráció korrekciója révén megfelelő helyességűvé is tehető általában. A mikroelektronika és a mikrotechnológia / mikrofluidika rohamos fejlődésének köszönhető miniatürizálási lehetőségek és trendek folytán már kutatásaim kezdetétől fogva a bioérzékelő alapú eszközök és a működésük alapját adó bioérzékelők méretezési kérdései érdekelték elsősorban. A dolgozat részletes szakirodalmi áttekintése és a közölt eredmények segítségével többek között arra kívánok rámutatni, hogy egy bioérzékelő alapú eszköz teljesítőképességére nézve nemcsak a bioérzékelő transzducer aktív felülete, hanem a teljes reakcióter szerkezete és a bioérzékelő működési folyamatainak dinamikája, valamint a vizsgálati minta kezelésének időbeli lefolyása is meghatározó, tehát az összehasonlítási módszerek és kísérleti módszerek kutatás-fejlesztését egy, az összes fenti aspektust figyelembe vevő szemlélet szerint célszerű végezni.

A kutatásaim alatt megfogalmazódott egyik fő gondolatkör a bioérzékelő eszközök reakcióterének olyan vizsgálati lehetőségeit érinti, amelyek függetlenek a bioérzékelő aktív felülettől és nem igénylik a reakcióterben levő minta semmilyen előzetes feldolgozását, aspecifikus módosítását, címkéző jelölését. Két előnnyel is járhat egy bioérzékelő-reakcióter ilyen módon történő vizsgálata: 1. A bioérzékelő alapú eszközök pontosságának növelését vagy eredménykiadási-idejének csökkentését a mintában történő transzportfolyamatok felgyorsítása által elérni kívánó kísérletek egy ilyen megoldással független úton kiértékelhetők abban az esetben is, ha maga a bioreceptor-felület valamilyen okból nem pontosan a vártan megfelelően működik. 2. A natív állapotú (jelöletlen) molekulák garantáltan olyan viselkedést mutatnak, mint egy valós mintában.

Ehhez kapcsolódóan 1. tézisem és altézisei az elektrokémiai bioérzékelők kísérleti módszereiben eredményeztek egy széles körben alkalmazható újszerű koncepciót, melyet sikerrel demonstráltam jelöletlen DNS molekulák elektroforetikus manipulációja és a folyamat spektrofotometriás monitorozása révén. Olcsó technológián alapuló, mégis egyedülállóan alkalmazásra-szabható megoldásom reményeim szerint megkönnyítheti azoknak a kreatív bioszenzorkutatóknak a munkáját, akik nem kizárólag kereskedelmi forgalomban készen kapható céleszközökre szakosodtak.

Az affinitás bioérzékelők aktív felületének regenerálása (újra felhasználhatóvá tétele) szintén a jövő automatizált bioérzékelő alapú eszközeinek fontos problémája, hiszen egyes applikációkban csak hátrányokkal alkalmazható a jelenleg legelterjedtebben kutatott módszerre (pH eltolásos regenerálás alapuló, véges térfogatú regenerálóoldat-tartályokból és a szükséges komplex folyadékkezelő mikrofluidikai rendszerből összeállítható megoldás, így a biomakromolekula-manipulációhoz kapcsolódóan végzett munkámat erre a témakörre is kiterjesztettem.

Ehhez kapcsolódóan 2. tézisemben és altéziseiben lefektettem az alapgondolatokat a bioérzékelők reakcióterének *in situ* spektrofotometriás monitorozási lehetőségeivel kapcsolatban, és egyszerűsíttem a számítási módszert egy erre a feladatra célzottan alkalmas anyagjellemző bevezetésével. Az egyszerűsített módszer használatával megterveztem és el is készítettem egy újfajta vizsgálatra alkalmas bioérzékelő-reakciócellát és mérési környezetét.

A kutatásaim alatt megfogalmazódott második gondolatkör egyes transzducer-struktúrák – pl. interdigitális transzducer (IDT) elektród – és egyes előzetes mintajelölést nem igénylő elektrokémiai mérés technikák alkalmazása és összehasonlító vizsgálatai köré szerveződött, szintén az eredménykiadási idő-csökkentés és pontosság-növelés érdekében.

Ehhez kapcsolódóan 3. tézisem és altézisei egy új, első körös összehasonlítás céljára általam alkalmasnak tartott és ezért az elektrokémiai impedancia spektroszkópiás mérés technikájú bioérzékelők esetében használatra javasolt paraméter ($R_{ct 100/0}$) alkalmazását mutatják meg, és egy két paraméter mentén végzett elektrokémiai mérés technikájú összehasonlító kísérletsorozat ('A' paraméter: 4 féle elektród geometria, 'B' paraméter: 3 féle elektródbekötési elrendezés) következtetéseit fogalmazzák meg.

Továbbá ugyanehhez kapcsolódóan 4. tézisem és altézisei egy kutatómunkám elején sok problémát okozó jelenség, a „széli hatás” / „sarokhatás” intuitív alapon történő igábahajtásának és a megfelelő alkalmazási terület beazonosításának köszönhetően tudott megszületni.

Új tudományos eredmények

1. tézis [kapcsolódó publikációk: P1, P2]

Megalkottam és prototípusok szintjén demonstráltam egy Poly-DiMetil-Sziloxán (PDMS) öntési technikára és rétegtechnológiákra alapuló **újfajta, moduláris bioszenzor reakciócella** koncepciót.

- a) A koncepció szerinti reakciócella néhányszor 10 vagy 100 μ l-es nagyságrendben megvalósítható egyedileg meghatározható alakú reakcióterével és helytakarékos fluidikai csatlakozási pontjaival **jól alkalmazkodik** a drága reagenseket igénylő kis mintatérfogatokkal megvalósítandó **kísérletekhez**, és a segítségével vizsgálható **bioszenzor hordozók cserélhető módon vannak összeépítve a reakcióterrel** egy-egy kísérlet idejére.
- b) A koncepció egymástól függetlenül információkat szolgáltató ***in situ* elektrokémiai és optikai spektrofotometriai vizsgálatok egyidejű végzését teszi lehetővé** biomolekulákat tartalmazó oldatok és bioszenzoros érzékelésre alkalmas vagy más célt szolgáló elektródfelületek kölcsönhatásának vizsgálati során különböző oldatösszetételek, **változtatható elektromos gerjesztések és hőmérsékletek** mellett.
- c) Jelöletlen DNS molekulák alacsony térerejű elektroforézisén alapuló biomolekula-manipulációs kísérletek során megmutattam, hogy a koncepciónak megfelelően elkészített prototípusok **jól használhatóak az egyidejű elektromos és spektrofotometriai funkció tekintetében**.
- d) Kísérletileg demonstráltam, hogy a mérési összeállítás **5%-nál kisebb szórással** képes mérni a hozzá illeszthető Avantes optikai-spektrofotométer mikro-merülőszondáival alkotott rendszerben az oldatban lezajló optikai denzitás változásokat, ha azok a **0,028 Absorbance Unit / cm 'minimális detektálási határt'** (a továbbiakban " $\Delta O.D._{min}$ ") elérik vagy azt meghaladják, de **1,103 Absorbance Unit /cm értékű maximális optikai denzitás változások felett már nem használható**, amennyiben a tiszta oldószerre vesszük fel a maximális intenzitásnak megfelelő referenciát, és a **10 mm-es optikai úthosszal** rendelkező szondákat vetjük be.

- e) Kísérletileg demonstráltam, hogy a mérési összeállítás **5%-nál kisebb szórással** képes mérni a hozzá illeszthető Avantes optikai-spektrofotométer mikro-merülőszondáival alkotott rendszerben az oldatban lezajló optikai denzitás változásokat, ha azok a **0,084 Absorbance Unit / cm 'minimális detektálási határt'** (a továbbiakban " $\Delta O.D._{min}$ ") elérik vagy azt meghaladják, de **2,269 Absorbance Unit /cm értékű maximális optikai denzitás változások felett már nem használható**, amennyiben a tiszta oldószerre vesszük fel a maximális intenzitásnak megfelelő referenciát, és a **5 mm-es optikai úthosszal** rendelkező szondákat vetjük be

2. tézis [kapcsolódó publikációk: P2]

A célmolekulát és bioreceptor-molekuláját egységként kezelve, affinitás bioérzékelők bioreceptorrétegével érintkező tömbi folyadékmintában a célmolekulák koncentrációváltozásainak *in situ* optikai-spektrofotometriás vizsgálataihoz bevezettem a bioreceptorként használt molekula és célmolekulájának adataiból kiszámítható '**natív optikai-monitorozhatósági tényezőt**' ("**NOMT**"), és leírtam használatának módját.

- a) A "**NOMT**" Absorbance Unit (A.U.) mértékegységű, és a

$$NOMT = Konst. \times OD_{\text{célmolekula}} \times A.B.F.S._{\text{bioreceptor-célmolekula}}$$

összefüggéssel számítható két tényezőtől:

Egyrészt az optikailag megfigyelni kívánt célmolekulára jellemző '**Optikai Denzitás**' értékéből ($OD_{\text{célmolekula}}$, dimenziója: $[A.U. \cdot cm^{-1} / db \cdot cm^{-3}]$), másrészt a bioérzékelő aktív felületére immobilizált bioreceptormolekula vagy a célmolekula közül a **nagyobbiknak a mérete, valamint az immobilizáció vagy a bekötődés során jelentkező sztérikus gátlás közül a nagyobb mértékű által meghatározott 'aktív bioreceptor felületi sűrűség'** értékéből ($A.B.F.S._{\text{bioreceptor-célmolekula}}$, dimenziója: $[db / cm^{-2}]$). A fenti egyenletben a gyakorlatban elterjedt 100 -es koncentrációjú oldatban 1 cm-es optikai úthossznál mért $OD_{\text{célmolekula}}$ értéket és az $A.B.F.S.$ db / cm^{-2} -ben kifejezett értékét használva a konstans (*Konst.*) értéke:

$$Konst. = \frac{1}{6,022 \times 10^{16}}$$

- b) A "**NOMT**" az alábbi összefüggés szerint

$$\frac{V}{A} \max = \frac{NOMT}{\Delta O.D._{min}}$$

megmutatja, hogy mekkora maximális térfogat / aktív felület (V/A_{max}) aránnyal rendelkező reakciókamra esetén lehetséges még éppen kimutatni egy konkrét, O.D.-ben megadott 'minimális detektálási határral' ($\Delta O.D._{min}$) rendelkező spektrofotometriás

összeállítással az adott affinitás bioérzékelő aktív felületével érintkező folyadékminta tömbi részében az aktív felületen lezajló **célmolekula-bekötődési vagy célmolekula-visszaoldódási esemény végállapotait kísérő optikai denzitás változást.**

$$\frac{V}{A} \max = \frac{NOMT}{\Delta O.D. \min}$$

- c) A **"NOMT"** és a fenti egyenlet figyelembevételével megalkottam egy olyan **csökkentett térfogat / aktív felület (V/A) arányú** csonka gúla alakú bioérzékelő **reakciócellát**, mely 5'-CAC TAC GTC TCG AAT CTC ACT ACG TCT CGA ATC TTT CCA ACT TTC GGA ACC-3' 51 bázis hosszúságú DNS oligonukleotid célmolekulák esetén **alkalmas lehet** DNS bioérzékelő transzducerek **nem reagens-hozzáadás**on alapuló **regenerálási módszereinek vizsgálatára.**

3. tézis [kapcsolódó publikációk: P6]

Bevezetem az elektrokémiai impedancia spektroszkópiát (a továbbiakban: EIS) alkalmazó affinitás bioérzékelők teljesítményének összehasonlíthatóságát és így kutatás-fejlesztését elősegítő **'R_{ct 100/0}' = 'R_{ct 100%}' / 'R_{ct 0%}' paramétert**, ahol **'R_{ct 0%}'** a célmolekulától teljesen mentes (azaz csak az üres bioreceptorréteget tartalmazó) transzduceren mérhető töltésátadási ellenállás, **'R_{ct 100%}'** pedig a célmolekulákkal maximális mértékben beborított (azaz csupa célmolekulával összekapcsolódott bioreceptorot tartalmazó) transzduceren mérhető töltésátadási ellenállás, és méréssorozatokat végeztem 3 lehetséges elektródbekötési elrendezés és 4 féle munkaelektrod geometria **R_{ct 100/0} szerinti összehasonlítására.**

- a) Egységesített tiol-arany kemisorpció immobilizálási technikával DNS bioreceptor rétegeket hoztam létre üveghordozóra felvitt arany-vékonyrétegen. (1. korong geometriájú 5 mm átmérőjű elektródokon, 2. „hagyIDT” elektródokon, 3. „szimIDT” elektródokon és 4. „aszimIDT” elektródokon) és mérési összeállítást terveztem, mely 250 µl oldattérfogat mellett alkalmas egy hagyományos Ag/AgCl vagy SCE (telített kalomel) makroelektrod csúcsának referenciaelektrodként történő befogadására, szükség esetén egy 8 mm átmérőjű gyűrűvé hajlított Pt drót ellenelektrodként történő befogadására és egy kísérletben vagy 1 db 5 mm átmérőjű korong elektród bemérését vagy 4 db 4,0 mm x 2,3 mm-es IDT elektród összehasonlító méréseit teszi lehetővé.
- b) Kísérletileg megmutattam, hogy az EIS szakirodalomban leginkább elterjedt korong alakú munkaelektrod (W), Ag/AgCl referencia-makroelektrod (R) és Pt drótból készített ellenelektrod (C) alkotta mérési összeállításban a méréseimben egységesen használt immobilizálási technika (24 órás szobahőmérsékletű tiol-arany kemisorpció), mérőoldat (10 mM K₃[Fe(CN)₆]/K₄[Fe(CN)₆] tartalom), mérési beállítás (DC = 180mV, AC = 10mV_{pp}), bioreceptormolekula (SHC3-⁵GGT TCC GAA AGT TGG³) és célmolekula (⁵TTC CAA CTT TCG GAA CC³) esetében az általam javasolt összehasonlító paraméter **'R_{ct 100/0}' = 178%** -nak adódott 7% szórással, mely kísérleti eredmény viszonyítási alapként felhasználható a méréstechnikában eszközölt változtatások monitorozásakor.

- c) Elektrodgeometriák tekintetében rámutattam, hogy a korong elektródhoz képest az azonos technikával biofunkcionalizált IDT geometriájú elektródok alkalmazása – esetleges oldalágak jelenlététől függetlenül – nem előnyösebb sem a 'hagyományos' elektródbekötés (W - az egyik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél, R - Ag/AgCl makroelektród, C - Pt drót), sem a 'közösített R&bio-C' elektródbekötés (W - az egyik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél, R és C közösítve - a másik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél), sem a 'biofunkcionalizált C' elektródbekötés (W - az egyik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél, R - Ag/AgCl makroelektród, C - a másik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél) alkalmazása esetén, amennyiben az általam javasolt ' $R_{ct\ 100\%} / R_{ct\ 0\%}$ ' paramétert is és annak szórását is figyelembe vesszük az EIS mérési eredményekben.
- d) IDT elektródok felhasználásával rámutattam a három féle lehetséges elektródbekötés tekintetében, hogy egységesített EIS mérési technika és biokémiai protokoll mellett, a **'hagyományos' elektródbekötéshez képest** (W: az egyik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél, R: Ag/AgCl makroelektród, C: Pt drót) **az ellenelektród (C) biofunkcionalizáltsága** ('biofunkcionalizált C' elektródbekötés: W - az egyik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél, R - Ag/AgCl makroelektród, C - a másik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél)) **3-6 %-os növekedést, a biofunkcionalizált ellenelektród (C) kombinált ellen- és referenciaelektródként (R&C) történő bekötése** ('közösített R&bio-C' elektródbekötés: W - az egyik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél, R és C közösítve - a másik bioreceptorréteggel borított IDT elektródfél) **30-40 %-os növekedést okozott ugyan** az általam javasolt ' $R_{ct\ 100/0}$ ' **paraméter értékében, de eközben a szórás erőteljesen megnőtt.** (Szórás fajlagos növekedése a 'hagyományos' elektródbekötés szórásaira – szimIDT: 5,27% , hagyIDT: 17,63% , aszimIDT: 0,89% – vetítve: 'biofunkcionalizált C' eset: szimIDT: 4,87 x , hagyIDT: 8,80 x , aszimIDT: 7,45 x ; 'közösített R&bio-C' eset: szimIDT: 2,32 x , hagyIDT: 6,69 x , aszimIDT: 20,95 x)

4. tézis Kapcsolódó publikációk: [P3, P4, P5]

Kidolgoztam olyan új interdigitális transzducer (IDT) elektródgeometriákat – más néven fésűs-elektród geometriákat –, melyek a fésűfogakon egymás közé benyúló oldalágakkal rendelkeznek, és a bioérzékelő-előállítási folyamat jobb reprodukálhatósága vagy az érzékenység növekedése által jelentősen pontosabbá tehetnek bizonyos típusú bioérzékelőket az ugyanakkora felületen létrehozható és ugyanazon eszköz- és technológiaparkkal készített hagyományos IDT elektródokhoz képest.

- a) Lézerablációval készített prototípusokon kísérletileg megmutattam, hogy konduktometriás mérési elrendezésben, új IDT elektród geometriáim közül az asszimmetrikus oldalágakkal rendelkező verzió ('aszimIDT') érzékenysége a létrejött aktív felület nagyságára normálva átlagosan 27%-kal haladja meg az ugyanakkora felületen létrehozható és ugyanazon eszköz- és technológiaparkkal készített hagyományos interdigitális elektród geometria ('hagyIDT') érzékenységét, miközben ugyanilyen módszerrel számítva a szimmetrikus oldalágakkal rendelkező verzió ('szimIDT') érzékenysége nem tért el 1%-nál jobban a 'hagyIDT'

teljesítményétől (10 mg/l koncentrációt kiváltó NaCl mennyiség hozzáadásának hatására a pH=7,5-ös foszfát pufferben felvett alapértékéhez képest).

- b) Kísérletileg megmutattam, hogy Proteináz K alapú konduktometriás mérési módszerű biokatalitikus BSA (Bovine Serum Albumin) érzékelőben új IDT elektród geometriáim közül az asszimmetrikus oldalágakkal rendelkező verzió érzékenysége a létrejött aktív felület nagyságára normalva átlagosan 79%-kal haladja meg az ugyanakkora felületen létrehozható és ugyanazon eszköz- és technológiaparkkal készített hagyományos interdigitális elektród geometria érzékenységét, miközben ugyanilyen módszerrel számítva a szimmetrikus oldalágakkal rendelkező verzió ('szimIDT') érzékenysége nem tért el 1%-nál jobban a 'hagyIDT' teljesítményétől (4 mg/l koncentrációt kiváltó BSA mennyiség hozzáadásának hatására a pH=7,5-ös foszfát pufferben felvett alapértékéhez képest).
- c) A prototípusokkal kapott konduktometriás eredményeim szórási adataival rámutattam, hogy lézeres ablációval történő előállítás esetén új IDT elektród geometriáim mindegyikének jobb a reprodukálhatósága, mint az ugyanakkora felületen létrehozható és ugyanazon eszköz- és technológiaparkkal készített hagyományos geometriával rendelkező IDT elektródoké. (Szórások NaCl-oldatban: aszimIDT - 1,5 %, szimIDT - 2,7 %, hagyIDT - 3,6 %. Szórások BSA-oldatban: aszimIDT - 1,3 %, szimIDT - 2,8 %, hagyIDT - 3,6 %.)

A tézispontokhoz kapcsolódó tudományos közlemények

- P1 **Sántha, H.**, Makai, D., Gál, L.: Electronics Suitable for Both Galvanometric and Impedimetric Biosensor Devices, presentation, *ESTC-2006, 1st Electronics Systemintegration Technology Conference*, Dresden, Germany, 2006. szeptember 5-7, pp. 1054-1060
- P2 **Sántha, H.**, Bonyár, A.: Modular Biosensor Reaction-Cell, *Periodica Polytechnica*, 2009 (közlésre elfogadva)
- P3 **Sántha, H.**, Harsányi, G., Balogh, B.: Interdigitális elektród geometria Bejelentés napja: 2006. augusztus 31., **Közzététel (A1):** Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítő 2008. évi 12. szám II. kötet, **2008. december 29.**, Lajstromszám: P0600702
- P4 **Sántha, H.**, Harsányi, G., Balogh, B.: Interdigital electrode geometry Nemzetközi bejelentés napja: 2008.február 27. **Nemzetközi közzététel:** espacenet.com: **2008. december 29.** application number: HU20060000702 20060831 Nemzetközi bejelentési ügyszám PCT HU 2008/000024 Publikációs szám: HU0600702
- P5 Khadro, B., **Santha, H.**, Nagy, P., Harsanyi, G., Jaffrezic-Renault, N.: Comparison of the Performances of Conductometric Microsensors for Different Technologies and Designs of Interdigitated Electrodes, *Sensor Letters*, Volume 6, Number 3 (June 2008) pp. 413–416, ISSN 1546-198X, Online ISSN: 1546-1971
- P6 Bonyár, A., **Sántha H.:** Novel Interdigitated Transducer Structures for Biosensoric Applications, *Proc. of the 32nd International Spring Seminar on Electronics Technology* Brno, Czech Republic 2009. május 13–17., pp. 284–285 (in Abstracts Proceedings), Access Code on Full Papers CD: F10

Dr. Sántha Hunor további tudományos közleményei

Szabadalom

- P7 **Sántha H.:** Szerkezet testrészek komfortos, keringésjavító alátámasztására (Device for support of part of the body improving circulation Bejelentés napja : 1995. március 10, **Közzététel (A) Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítő:** 1997. 07. 28., **Olthatom megadása (B): 2000. október 30.**, lajstromszám: 218613, ügyszám: P9500721

Szabadalmi bejelentés

- P8 **Sántha, H., Harsányi, G., Stubán, N.:** Mikrofluidikai szinteltolós csatorna és eljárás a megvalósítására, valamint e szinteltolós csatornát tartalmazó mikrofluidikai rendszer Bejelentés napja: 2007. október 12. **Közzététel:** *Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítő* **2007. december** Lajstromszám: P0700670
- P9 **Sántha, H., Harsányi, G.:** Drótnélküli adatkommunikációra alkalmas pulzoximetriás mérőfej és a használatával kialakított pulzoximetriás rendszer; Bejelentés napja: 2005. január 31, **Közzététel (A): Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítő: 2006. augusztus 28.**
- P10 **Sántha, H.-Harsányi G.:** Non-invazív in vivo méréseket segítő, élőlényekbe ültethető, vért vagy más szövetnedvek tartalmát magába szívó, ellenőrzött mérési körülményeket teremtő mintavevő tartály („Implantable sampling-unit for blood or other tissue fluid”); Bejelentés napja: 2001. január 12., **Közzététel (A1): Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítő 2002. július 29.**, ügyszám: P0100124
- P11 **Sántha, H.:** Olcsó megoldás járógipszek komfortosabbá tételére („Cheap solution to make plaster casts more comfortable”); Bejelentés napja: 1994. június 2., **Adatközlés (A0): 1994. szeptember 28.**, ügyszám: P9401638
- P12 **Sántha, H.:** Ellenáramú légzési hőcserélő („Heat exchanger of counterflow action for breathing heat”); Bejelentés napja: 1992. június 3., **Adatközlés (A0) Szabadalmi Közlöny és Védjegyértesítő: 1992. szeptember 28.**, ügyszám: P9201845

Nemzetközi szabadalmi bejelentés

- P13 **Sántha, H., Harsányi, G., Stubán, N.:** Microfluidic channel, method for its implementation, and microfluidic system containing said channel Nemzetközi bejelentés napja: 2008.október 10. **Nemzetközi közzététel:** espacenet.com: **2009. április 16.** Publikációs szám: WO2009047573 Nemzetközi bejelentési ügyszám PCT HU 2008000117
- P14 **Sántha, H., Harsányi, G.:** Pulse oximeter sensor-head, measuring system and measuring method with said sensor-head, method and casing for anchoring a sensor-head Bejelentés napja: 2005. január 31. Nemzetközi bejelentés napja: 2006. január 30. **Nemzetközi közzététel:B28** espacenet.com: **2006. augusztus 03.** Publikációs szám: WO2006079862 Nemzetközi bejelentési ügyszám PCT HU 2006/000010

Technical Report:

- P15 **Dr. Sántha Hunor:** A gerinc belső rögzítési technikái, Technical Report a BME Gépgyártástechnológia Tanszék és a Semmelweis Egyetem Központi Könyvtára számára. Elektronikusan is kereshető és letölthető a „www.manuf.bme.hu/letoltesek/targyak/CAD-CAM_az_orvostechikaban” címről. Budapest, 2001. január 31.

Külföldön megjelent idegen nyelvű folyóiratcikk

- P16 **Sántha, H.:** Viewpoint - Medical sensors used for monitoring and diagnosis, *Sensor Review*, Vol. 25 Nr. 4, 2005, pp. 237-238
- P17 Harsányi, G., Ballun, G., Bojta, P., Gordon, P., **Sántha, H.:** Multimedia for MEMS Technologies and Packaging Education, *MSTnews*, vol. 5/03, 2003. november, pp. 10-12

- P18 **Sántha, H.**, Dobay, R., Harsányi, G.: Amperometric uric acid biosensors fabricated of various types of uricase enzymes, *IEEE Sensors Journal*, Vol.3, No.3, 2003, pp. 282-287

Nemzetközi konferencia-kiadványban megjelent idegen nyelvű előadás

International Microelectronics and Technology Society (IMAPS) szervezésű

- P19 **Sántha, H.**, Harsányi, G., Makai, D.: A Microfluidic Electrochemical Cell Based on Microsystem Packaging Technologies Applicable for Biosensor Development, *Proc. of the 15th European Microelectronics & Packaging Conference EMPC 2005 (IMAPS)*, Brugge, Belgium, 2005. június 12-15. pp. 551-556, (2005)

Nemzetközi konferencia-kiadványban megjelent idegen nyelvű előadás

IEEE szervezésű

- P20 Bosznai, I., Ender, F., **Sántha, H.**: Web Server Based Remote Health Monitoring System, *Proc. of the 32nd International Spring Seminar on Electronics Technology* Brno, Czech Republic 2009. május 13–17., pp. 270-271 (in Abstracts Proceedings), Access Code on Full Papers CD: F03
- P21 Szalay K., Ring. B, **Sántha H.**: An Optical Method for Rapid Screening of Blood-borne Pathogens, *Proc. of the 32nd International Spring Seminar on Electronics Technology* Brno, Czech Republic 2009. május 13–17., pp. 296–297. (in Abstracts Proceedings), Access Code on Full Papers CD: F15
- P22 Ender, F., **Sántha, H.**, Székely, V.: Flow Sensor for Microfluidic Applications Based on Standard PWB Technology *Proc. of the 32nd International Spring Seminar on Electronics Technology* Brno, Czech Republic 2009. május 13–17., pp. 322–323 (in Abstracts Proceedings), Access Code on Full Papers CD: G11
- P23 Bonyár, A, **Sántha, H.**: Electrochemical characterization of DNA covered gold thin film electrodes for biosensoric applications *Proc. of the 31st International Spring Seminar on Electronics Technology* Budapest, Hungary 2008. május 7–11., pp 189–194 (in Abstracts Proceedings), Access Code on Full Papers CD: C009
- P24 **Sántha, H.**, Stubán, N., Harsányi, G.: Design Considerations of Small Size Reflective Type Pulse Oximeter Heads in Special Applications, poster, *ESTC-2006, 1st Electronics Systemintegration Technology Conference*, Dresden, Germany, 2006. szeptember 5-7., pp. 404-408.
- P25 Harsányi G., Bojta P., Gordon P., **Sántha, H.**: An Internet Course for Teaching Basic MEMS Technologies and Applications: MEMSEdu, *Proc. of the 55th IEEE Electronic Components and Technology Conference*, Lake Buena Vista, USA, pp. 1935-1942 (2005)
- P26 **Sántha, H.**, Harsányi, G., Sinkovics, B., Makai, D.: A Microfluidic Electrochemical Cell Based on Microsystem Packaging Technologies Applicable for Biosensor Development, *Proc. of the 55th IEEE Electronic Components and Technology Conference*, Lake Buena Vista, USA, pp. 588-592, (2005)
- P27 Berényi, R., Sántha, H., Balogh, B., Harsányi, G.: Utilization of laser technologies in the preparation of the physical structure of a miniature electrochemical cell used for biosensor researches, *Polytronic 2004*, Portland, Oregon, USA, 2004. szeptember, pp. 257-261
- P28 **Sántha, H.**, . Harsányi, G., Sinkovics, A. Takács: Common platform for bipotentiostatic biocatalytic sensors and DNA sensors with electronically addressed immobilization, oral presentation, *Proc. of 27th International Spring Seminar on Electronics Technology*, Sofia, Bulgaria, 2004. május 13-16, pp. 136-140
- P29 Harsányi, G., Ballun, G., Bojta, P., Gordon, P., **Sántha, H.**: Multimedia for MEMS Technologies and Packaging Education, *53rd IEEE Electronic Components and Technology Conference*, New Orleans, Louisiana, USA, 2003. május, pp. 753-759

- P30 Györfly, A., **H. Sántha, H.**, Harsányi, G.: DNA chip with electronically accelerated processes, *Proc. of IEEE 26th International Spring Seminar on Electronics Technology*, Stará Lesná, Slovak Republic, 2003. május 8-11., pp. 189-191
- P31 Harsányi, G., **Sántha, H.**: Polytronics for Biotronics: Unique Possibilities of Polymers in Biosensors and BioMEMS, *Proc. of 2nd International IEEE Conference on Polymers and Adhesives in Microelectronics and Photonics*, Zalaegerszeg, Hungary, 2002. június 23-26., pp. 211-215
- P32 **Sántha, H.**, Dobay, R., Harsányi, G.: Uricase Enzyme Types Immobilized in Poly-N-Methylpyrrole for Biosensor Applications, *Proc. of Polytronics2002 the 2nd International IEEE Conference on Polymers and Adhesives in Microelectronics and Photonics*, Zalaegerszeg, Hungary, 2002. június 23-26., pp. 125-130
- P33 **Sántha, H.**: Reproducibility investigations and different experiments with a new type of electronically-conducting-polymer based bipotentiostatic uric acid sensor, *Proc. of 24th International Spring Seminar on Electronics Technology*, Calimanesti-Caciulata, Romania, 2001. május 5-9, pp. 268-272.
- P34 **Sántha, H.**, Harsányi, G.: Reproducibility investigations and different experiments with a new type of electronically-conducting-polymer based bipotentiostatic uric acid sensor, oral presentation, *Proceedings of Polytronic 2001, the 1st International IEEE Conference on Polymers and Adhesives in Microelectronics and Photonics*, Potsdam, Germany, 2001. október 21-24., pp. 54-59

Nemzetközi konferencia-kiadványban megjelent idegen nyelvű előadás

Egyéb szervezésű

- P35 Stubán N., **Sántha H.**: Miniaturization concept of pulsoximeters, *Inter-Academia2006*, Iasi, Romania, 2006. szeptember 25-28.
- P36 N. Stubán, G. Harsányi, **H. Sántha**: Two development concepts of non-invasive oximeters, *Surface Mount Technology Association - Medical Electronics Symposium (SMTA-MES)*, Minneapolis, USA, 2006. May 15-17
- P37 Harsányi, G., **Sántha, H.**: Polymers in Electrochemical Sensors for Biomedical Applications, oral presentation, *Book of Abstracts of Mátrafüred02, International Conference on Electrochemical Sensors*, Mátrafüred, Hungary, 2002. október 13-18., page 28