

*Forschen und Wissen – Mikrosystemtechnik*

Marc Dominic Schlenso

## **Entwicklung und Charakterisierung eines Love-Wellen Biosensors**

### **Kurzfassung**

In dieser Arbeit wird die Entwicklung und Charakterisierung eines Biosensors vorgestellt, der auf einem massensensitiven *Love*-Wellen Sensor basiert. Durch die Immobilisierung von Aptameren auf die Oberfläche des Sensors werden selektiv deren kognitive Analyte gebunden. Diese spezifische Massenbelastung wird vom Sensor detektiert und in ein elektrisches Signal umgewandelt.

Die *Love*-Wellen Sensoren wurden durch Verfahren der Mikrosystemtechnik hergestellt. Dünne Schichten wurden durch Kathodenzerstäuben abgeschieden und lithografisch strukturiert. Die abgeschiedenen Au- und SiO<sub>2</sub>-Schichten wurden hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften charakterisiert. Zusätzlich wurden die elektrischen Eigenschaften der SiO<sub>2</sub>-Schichten bestimmt.

Zur Charakterisierung der Sensoren und zum Durchführen von biochemischen Messungen wurde ein Messsystem entwickelt. Dieses besteht aus einer Multiplexerplatine zum Ansteuern der Sensoren und einem Fluidiksystem zur Führung der Pufferlösungen und zur Injektion des gelösten Analyts. Zum Aufzeichnen und Verarbeiten der Messdaten wurde ein Datenerfassungsprogramm geschrieben.

Die elektrischen Eigenschaften und die Massensensitivität der *Love*-Wellen Sensoren wurden in Abhängigkeit des Sensordesigns bestimmt. Außerdem wurde der Einfluss von Änderungen der Umgebungstemperatur und von der Viskosität und Leitfähigkeit von Pufferlösungen auf das Sensorsignal charakterisiert.

Die Thrombinaptamer-beschichteten Biosensoren wurden durch die Bindung von fluoreszenzmarkiertem Thrombin kalibriert. Im Thrombinaptamer-Thrombin System wurden die Biosensoren hinsichtlich ihrer Sensitivität gegen Biomoleküle, ihrer Selektivität und ihrer Regenerierbarkeit charakterisiert. Auf die *Love* -Wellen Sensoren wurde einzelsträngige Desoxyribonukleinsäure immobilisiert und ein Fragment des Gegenstrangs gebunden, während das Sensorsignal aufgezeichnet wurde.

**ISBN 3-89863-145-1**

**39,50 EUR**

**GCA-Verlag, Herdecke**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung und Aufgabenstellung</b>	<b>1</b>
<b>2. Grundlagen und Literaturübersicht</b>	<b>3</b>
2.1. Physikalische Grundlagen . . . . .	3
2.1.1. Akustische Wellen in Kristallen . . . . .	3
2.1.2. Piezoelektrizität in Kristallen . . . . .	11
2.2. Sensoren und Biosensoren . . . . .	15
2.2.1. Begriffsdefinition und Kenngrößen . . . . .	15
2.2.2. Akustische-Wellen Sensoren . . . . .	17
2.2.2.1. Mathematische Beschreibung der Kenngrößen . . . . .	18
2.2.2.2. Klassifizierung von Akustischen-Wellen Sensoren . . . . .	20
2.2.2.3. Designparameter eines <i>Love</i> -Wellen Sensors . . . . .	24
2.2.3. Oberflächenplasmomen-Resonanz Sensoren . . . . .	31
2.3. Rezeptoren . . . . .	32
2.3.1. Aptamere . . . . .	34
2.3.2. Immobilisierung von Rezeptoren . . . . .	36
2.4. Konzeption des Biosensors . . . . .	38
<b>3. Experimentelles</b>	<b>39</b>
3.1. Materialien und Prozesstechniken zur Herstellung der Biosensoren	39
3.1.1. Auswahl geeigneter piezoelektrischer Kristalle . . . . .	39
3.1.1.1. Quarz . . . . .	39
3.1.1.2. Lithiumtantalat . . . . .	41
3.1.2. Verfahren der Mikrosystemtechnik . . . . .	43
3.1.2.1. Kathodenzerstäuben . . . . .	43
3.1.2.2. Optische Lithografie . . . . .	46
3.1.2.3. Ätzverfahren . . . . .	47
3.1.3. Auswahl und Immobilisierung der Rezeptoren . . . . .	48
3.1.3.1. Thrombinaptamer, Thrombin und Elastase . . . . .	48
3.1.3.2. Desoxyribonukleinsäure (DNS) . . . . .	49
3.2. Charakterisierung der abgeschiedenen Schichten . . . . .	50

3.2.1.	Mechanische Eigenschaften . . . . .	50
3.2.2.	Homogenität der Schichtdicke . . . . .	51
3.2.3.	Elektrische Eigenschaften . . . . .	52
3.2.4.	Stöchiometrie . . . . .	52
3.3.	Charakterisierung der Sensoren . . . . .	53
3.3.1.	Einfügungsdämpfung und Dämpfungsfaktor . . . . .	54
3.3.2.	Massensensitivität und Detektionslimit . . . . .	56
3.3.3.	Querempfindlichkeiten . . . . .	57
3.3.4.	Kalibrierung durch Fluide . . . . .	59
3.3.5.	Sensitivität, Selektivität und Regenerierbarkeit der Biosensoren . . . . .	61
3.4.	Anwendung der <i>Love</i> -Wellen Sensoren als Biosensoren und als DNS-Sensoren . . . . .	62
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>63</b>
4.1.	Aufbau des Messsystems . . . . .	63
4.1.1.	Elektronik . . . . .	63
4.1.2.	Fluidik und Durchflusszelle . . . . .	66
4.1.3.	Software . . . . .	66
4.2.	Entwicklung dünner Schichten zur Herstellung von <i>Love</i> -Wellen Sensoren . . . . .	68
4.2.1.	Entwicklung und Charakterisierung von Au-Schichten . . . . .	68
4.2.2.	Entwicklung und Charakterisierung von SiO <sub>2</sub> -Schichten . . . . .	71
4.2.2.1.	Nichtreaktives Abscheiden von einem SiO <sub>2</sub> -Target . . . . .	71
4.2.2.2.	Reaktives Abscheiden von einem Si-Target . . . . .	72
4.3.	Herstellung der <i>Love</i> -Wellen Biosensoren . . . . .	76
4.3.1.	Herstellung der Interdigitalwandler . . . . .	77
4.3.2.	Herstellung der Führungsschicht und der Abschirmung . . . . .	78
4.3.3.	Vereinzeln der Sensoren . . . . .	80
4.3.4.	Immobilisierung der Aptamere . . . . .	80
4.3.5.	Prozessfehler bei der Herstellung der Sensoren . . . . .	83
4.4.	Charakterisierung der <i>Love</i> -Wellen Sensoren als physikalische Übertrager . . . . .	85
4.4.1.	Spektren und Kennwerte von Scherwellen-Sensoren . . . . .	85
4.4.2.	Spektren und Kennwerte von <i>Love</i> -Wellen Sensoren mit unterschiedlich dicken Führungsschichten . . . . .	92
4.4.3.	Massensensitivität und Detektionslimit . . . . .	98
4.4.4.	Querempfindlichkeiten auf Umgebungsänderungen . . . . .	99
4.4.5.	Kalibrierung durch Fluide . . . . .	102
4.4.6.	Vergleich mit Sensoren auf LiTaO <sub>3</sub> -Substraten . . . . .	105
4.5.	Charakterisierung der <i>Love</i> -Wellen Biosensoren . . . . .	107

4.5.1. Bestimmung der Sensitivität für Thrombin . . . . .	107
4.5.2. Bindung von Thrombin und Elastase . . . . .	108
4.5.3. Regenerierbarkeit der Oberfläche . . . . .	110
4.5.4. Anwendung des Biosensors zum Erstellen einer Titrationskurve . . . . .	113
4.5.5. Anwendung des Biosensors als DNS-Sensor . . . . .	114
<b>5. Diskussion und Ausblick</b>	<b>117</b>
5.1. Vergleich mit alternativen Messverfahren . . . . .	117
5.2. Entwicklung eines Kalibrierungsverfahrens . . . . .	118
5.3. Optimierung des Herstellungsprozesses . . . . .	119
5.4. Ansätze zur Weiterentwicklung der <i>Love</i> -Wellen Biosensoren . .	120
5.5. Erweiterung des Sensorarrays . . . . .	121
5.6. Erweiterung des Messaufbaus . . . . .	122
5.7. Einsatzgebiete des <i>Love</i> -Wellen Biosensors . . . . .	123
5.8. Einsatz des <i>Love</i> -Wellen Sensors zum Messen physikalischer Größen	124
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>125</b>
<b>A. Physikalische Kenngrößen von Quarz und Lithiumtantalat</b>	<b>127</b>
<b>B. Berechnung der Sensitivität aus einer Viskositätsänderung</b>	<b>129</b>
<b>C. Bedienungsanleitung des Datenerfassungsprogramms</b>	<b>131</b>
<b>D. Maskensatz zur Herstellung der <i>Love</i>-Wellen Sensoren</b>	<b>139</b>
<b>E. Verzeichnis der verwendeten Symbole</b>	<b>143</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>147</b>