

# A JELÖLÉSMENTES BIOÉRZÉKELEÉS MODERN ESZKÖZEI

Janosov Milán

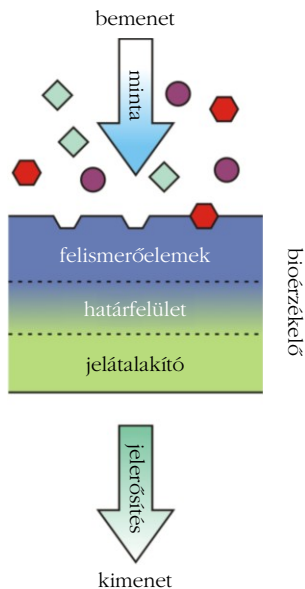
Eötvös Loránd Tudományegyetem, Biológiai Fizikai Tanszék

Kozma Péter

Fraunhofer Institute for Biomedical Engineering, Potsdam, Németország

Egyre gyakoribb, hogy a fizikai tudományok más természettudományokkal együttműködve keresnek választ napjaink tudományos és technikai kihívásaira, megválaszolható kérdéseire. Így az interdiszciplinaritás már nem csupán a kutatásokban és fejlesztésekben, valamint az ezeket tárgyaló nemzetközi szakirodalomban jelenik meg, hanem egyre több példát találhatunk erre az egyetemi képzés- és kurzuskínálatban is. A tudományterületek ilyen jellegű összefonódásának klasszikus képviselői a következőkben bemutatott *bioérzékelők*, amelyek tervezéséhez és megépítéséhez nem csupán biológiai, fizikai és kémiai ismeretek szükségesek, hanem az orvosi szemlélet és a mérnöki látásmód is nélkülözhetetlen.

1962-ben *Clark* és *Lyons* megalkotta az első bioérzékelőt, az enzim elektródot, amelyben elsőként ötvöztek egy biológiai folyamatot, az enzimműködést egy hagyományos elektrokémiai mérés technikával, az amperometriával, hogy ily módon a koszorúérműtétek során lehetővé tegyék a vér oxigéntartalmának folyamatos mérését [1]. Úttörő munkájukkal új tudományterületet indítottak útjára, amelyet ma bioszenzorikaként ismerünk. Az elmúlt fél évszázad során a bioszenzorika számos orvosbiológiai és biotechnológiai alkalmazása látott napvilágot, amelyekkel nem csupán izgalmas alap kutatási kérdésekre adható válasz, de segítségükkel ma már a mindennapi élet is megkönnyíthető. Gondoljunk például a vércukorszintmérőkre vagy az



1. ábra. A bioérzékelők működésének általános vázlatja: a biológiai mintában detektálni kívánt célmolekulákat a felismerőelemek specifikusan megkötik, majd a kölcsönhatás okozta fizikai változásokat a jelátalakító egység feldolgozható jellé alakítja [3].

egyszerű, otthon elvégezhető terhességi tesztekre. Továbbá a drog- és doppingvizsgálatokat is gyakran ilyen eszközökkel végzik, valamint az ipar is széles körben alkalmaz bioszenzorokat, például víz- és élelmiszerminőség ellenőrzésre.

A bioérzékelők első, általánosan elfogadottá vált definícióját megjelenésükhöz képest több mint harminc évvel később, 1987-ben *Turner* adta, aki következőképpen fogalmazott [2]: „A bioérzékelő kompakt analitikai eszköz vagy egység, amelyben biológiai vagy biológiai úton előállított érzékeny felismerőelemeket integrálnak fizikai-kémiai jelátalakítóba.”

E definíció pontos jelentését és a bioérzékelők általános működését az 1. ábra segítségével könnyen megérthetjük. Eszerint a célmolekulákat is tartalmazó biológiai minta (oldat vagy gáz) a felismerőelemekkel borított bioszenzor érzékelőfelületét éri. A felismerőelemek feladata a keresett célmolekulák kizárólagos és hatékony megkötése. A bekötődés fizikai, illetve kémiai változásokat okoz az érzékelőfelületen, amelyeket a jelátalakító egység erősít fel, s alakítja át – például elektromosan – feldolgozható jellé [3]. A bioérzékelők feladata tehát valamilyen célmolekula specifikus kimutatása a vizsgált környezetben (mintában). E célmolekulák lehetnek akár orvosi diagnózist segítő jelzőmolekulák, drogok vagy környezetet veszélyeztető anyagok (például: robbanóanyag-molekulák, mérgezőanyagok).

Az érzékelők fejlesztésének egyik fontos iránya a mérési érzékenység javítása. Ma már lehetséges akár néhány száz daltonos<sup>1</sup> molekulák pikomólos nagyságrendű koncentráció mellett detektálása is. Ahhoz

<sup>1</sup> Da, Dalton: az atomi tömeg egység, a molekuláris jelenségek tanulmányozásakor alkalmazott tömeg egység. Megállapodás szerint a <sup>12</sup>C atom tömegének egytizede részére.

azonban, hogy ilyen csekély mennyiségű célmolekulát érzékeljünk valódi mintákban, amelyekben a célmolekulák mellett akár lényegesen nagyobb mennyiségben számos más molekula is jelen lehet, nem csupán érzékeny, hanem egyúttal specifikus eljárások alkalmazására van szükségünk.

A célmolekulák specifikus felismerésére kétféle stratégiát ismerünk: jelöléses és jelölésmentes technikákat. Jelöléses vizsgálatok során a célmolekulákat, vagy a hozzájuk specifikusan kötődni képes egyéb molekulákat például fluoreszcens, radioaktív vagy mágneses anyaggal megjelölik. Ezt követően a célmolekulákat közvetlenül, e hozzájuk csatolt jelölők segítségével detektálják. A jelöléses módszerek fontos előnye a velük elérhető érzékenység, ugyanis így módon akár egyedi molekulák nyomon követése is lehetővé válik [4]. Komoly hátrányuk azonban, hogy a jelölőmolekulák célmolekulákhoz történő csatolása módosíthatja a mérés eredményét. Továbbá a jelölő eljárások idő-, laboratórium- és költségigényesek. Ennek következménye, hogy a bioszenzorikai kutatások mindinkább a jelölésmentes eljárások felé fordulnak, amelyek – ahogy azt a nevük is mutatja – jelölők nélkül valósítják meg a molekulaérzékelést. A célmolekulák ily módon történő közvetlen detektálására gyakran használnak tömegérzékes, hőmérsékletmérő vagy elektrokémiai módszereket. A mai jelátalakítók többsége azonban optikai elven működik. A következő fejezetekben bemutatjuk a legelterjedtebb biológiai felismerőelemeket, továbbá a leggyakrabban alkalmazott jelátalakító rendszereket.

## Felismerőelemek

### – főbb eljárások ismertetése példákkal

A célmolekula-felismerés alapja minden esetben a köztük és a felismerőelemek között fellépő specifikus, molekuláris kölcsönhatás, amely általában másodlagos kémiai kötésekre vezethető vissza. A másodlagos kötések között három fő típust különböztetünk meg: az ellentétes töltésű ionok vagy molekularészek között fellépő elektrosztatikus vonzást, a hidrogénatomok és egy-egy nagy elektronegativitású atom (általában nitrogén, oxigén vagy fluor) nem kötő elektronpárjai között kialakuló hidrogénhidrat, valamint a semleges molekulák (mint forgó elektromos dipólusok) között fellépő van der Waals-kölcsönhatásokat [5]. Ezen másodlagos kölcsönhatásokon keresztül kapcsolatban álló atompárok nagy száma és a makromolekula térszerkezetének egyedi geometriája specifikus kölcsönhatási mintázatokat eredményez, így alkalmas kötőhelyeket alakít ki a biológiai makromolekulák felületén. E pártenciálból felépülő térbeli mintázatokra igaz, hogy létezik komplementermintázatuk, amely kiemelkedően nagy affinitással képes hozzájuk kötődni. Az ilyen komplementer molekulapárok kiválóan alkalmasak arra, hogy felhasználásukkal specifikus bioérzékelőket készítsünk.

A modern bioérzékelők megalkotásának első lépése az élővilágban előforduló természetes érzékelőmolekulák felismerőelemekként történő alkalmazása volt. Ezt követően a természetben előforduló biológiai rendszerek fokozatosan egyre mélyebb megértése hozzásegítette a kutatókat ahhoz, hogy ezeket biológiailag módosítva építsék be szenzoraikba. Ily módon gyakorlatilag bármilyen célmolekula nagy specificitással történő detektálása megvalósíthatóvá vált. A mai tudomány pedig már a természettől elcsúszt ötleteket felhasználva, sőt akár azokon továbblépve a mesterségesen létrehozott, szintetikus felismerőelemek korát éli. Ezt a gondolatmenetet folytatva a következő alfejezetek néhány fontos példával mutatják be a természetes, módosított, valamint mesterséges felismerőelemeket.

## Természetes felismerőelemek

Az élő szervezetek működéséhez elengedhetetlen, hogy képesek legyenek különféle molekulák specifikus érzékelésére. Ilyen mechanizmusok figyelhetők meg már a koncentráció-gradiens érzékelése útján tápanyagot kereső baktériumok esetén és az egyszerűbb többsejtű szerveződések alkotó sejtek közötti kémiai kommunikáció során is, de éppúgy kulcsfontosságúak a fejlettebb élőlények életében például a szaglás, az ízlelés és az immunrendszer működésében. Ezek a természet által kifejlesztett molekulaérzékelési eljárások – ahogy azt már a fentiekben ismertettük – felhasználhatók bioszenzorikai alkalmazásokra is.

Elsőként említendő a receptormolekulák (latin *receptor* – felfogó szerv), amelyek természetben betöltött szerepe is a célmolekulák specifikus azonosítása. A sejteket határoló membránban, molekulamegkötő alegységükkel az extracelluláris térbe nyúlva helyezkednek el, így a kívülről érkező célmolekulák hatását a sejt belső környezete felé közvetítik (2.a ábra). Az élő sejtekben kifejlődő receptorok a sejtek frakcionalizálásával izolálhatók, majd a szenzorfelü-

letre kémiai úton rögzíthetők, azaz felismerőelemként alkalmazhatók.

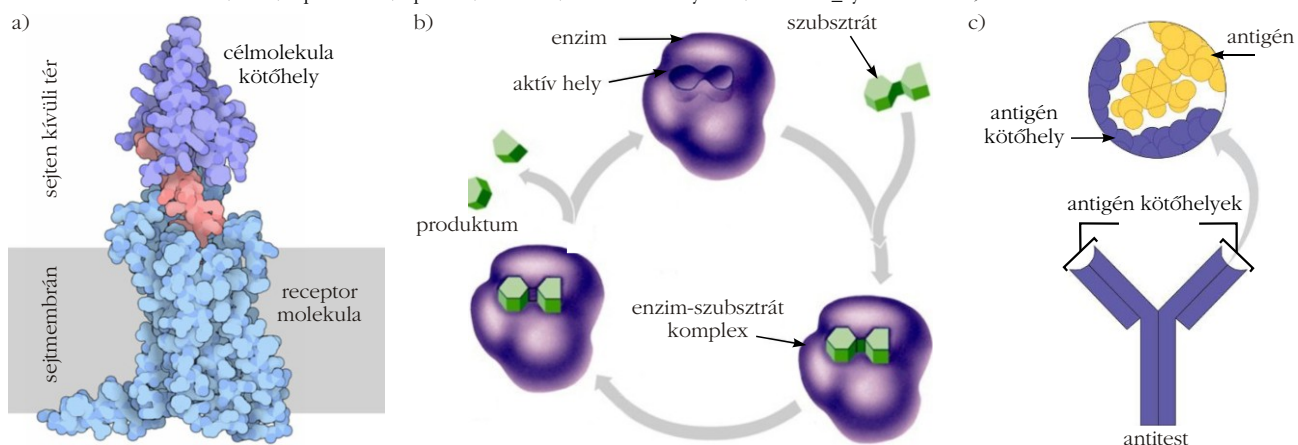
Az enzimek, azaz katalizáló hatású fehérjemolekulák szintén gyakran használt felismerőelemek, amelyek működésük során nagy specificitással kötik meg a terméké (produktum) átalakítandó alapanyagokat (szubsztrátokat). A bekötődés alapja jellemzően a molekulák közti komplementaritás, amely a kölcsönhatási mintázaton keresztül a térszerkezetben jelenik meg (2.b ábra). A mintában előforduló alapanyagok, esetünkben a célmolekulák koncentrációjára pedig az enzimatis kölcsönhatás során keletkező termékek mennyiségének méréséből következtethetünk.

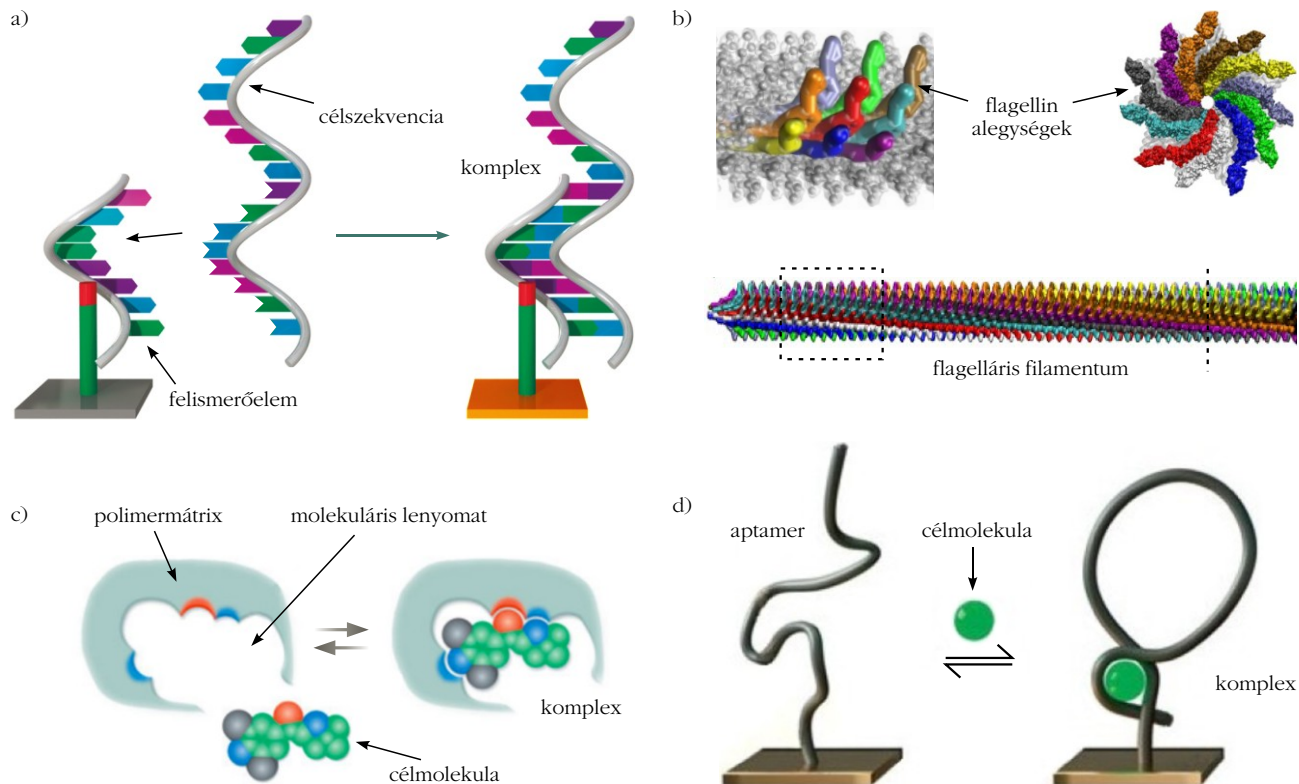
Napjaink legelterjedtebb felismerőelem-típusát azonban az élő szervezetek immunrendszerétől kölcsönöztük. Ismert ugyanis, hogy ha az élő szervezetbe idegen elemek, úgynevezett antigének jutnak be, akkor a szervezet válaszul specifikus antitesteket kezd el termelni, amelyek csakis ezeket ismerik fel, azaz hozzájuk kötődnek, hogy később egyéb szervezetbeli mechanizmusok számára jelölőként szolgálva az antigének lebonthatók legyenek (2.c ábra). Amennyiben tehát egy bizonyos célmolekulára érzékeny antitestcsaládra van szükség, valamilyen gazdaszervezetbe (amely lehet például nyúl, kecske vagy bárány) bejuttatják a célmolekulákat, amelyeket a szervezet antigéneknek tekint, így rájuk specifikus antitesteket kezd termelni. Ezek az antitestek később az állat véréből izolálhatók és szenzorikai célokra felhasználhatók.

## Módosított felismerőelemek

A módosított felismerőelemek a természetes eredetű, általában élő szervezetekből kinyert és biokémiai eljárásokkal módosított biológiai molekulák csoportja. Ide sorolhatjuk az élő sejtekből kivont, majd továbbalakított nukleinsavakat és fehérjéket, vagy akár sejtorganellumokat is. A következőkben ezekre látnunk két példát.

2. ábra. a) A sejtmembránban található receptormolekulák specifikus kötőhelyeik segítségével felismerik a sejtet kívüli térből érkező célmolekulákat ([http://sbkb.org/featuredmolecule/gcgr\\_model.jpg](http://sbkb.org/featuredmolecule/gcgr_model.jpg)). b) Az enzimek működésük során a szubsztrátmolekulákat az aktív helyükön produktumokká alakítják ([http://www.tokresource.org/tok\\_classes/biobiobi/biomenu/enzymes/EScomplex.jpg](http://www.tokresource.org/tok_classes/biobiobi/biomenu/enzymes/EScomplex.jpg)). c) Az antitestek a szervezetbe jutó idegen molekulákat antigén kötőhelyeik segítségével specifikus módon felismerik, azaz hozzájuk kötődnek ([http://drccercone.iculearn.com/bio2/wp-content/uploads/Lectures/immune%20system/Immune\\_system10.html](http://drccercone.iculearn.com/bio2/wp-content/uploads/Lectures/immune%20system/Immune_system10.html)).





3. ábra. a) A keresett célszekvencia detektálása annak komplementerével történő hibridizációja során (<http://eng.thesaurus.rusnano.com/upload/iblock/ca8/biochip1.jpg>). b) A baktériumok mozgásszervét alkotó flagelláris filamentumok több tízezer flagellin alegységből felépülő helikális szerkezetű fehérjepolimerek (<http://www.ks.uiuc.edu/Research/flagellum/images/flag-cg.jpg>, <http://www.ks.uiuc.edu/Research/flagellum/images/hook.jpg>). c) A molekuláris lenyomatok speciális polimermátrixban kialakított mesterséges célmolekula-kötőhelyek (<http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/migrationresource4/G003942.gif>). d) A mesterségesen előállított aptamerek a célmolekulák térszerkezete alapján képesek specifikus felismerésre ([http://www.rsc.org/chemistryworld/sites/default/files/upload/Ferguson\\_gallery-8\\_630.jpg](http://www.rsc.org/chemistryworld/sites/default/files/upload/Ferguson_gallery-8_630.jpg)).

A genetikai információt nukleinsavak, pontosabban dezoxiribonucleinsavak (DNS) és ribonucleinsavak (RNS) hordozzák. A nukleinsavak egymáshoz kapcsolódó molekulák, úgynevezett nukleotidbázisok (adenin, citozin, guanin, DNS-ben timin, míg RNS-ben uracil) lineáris polimerei. Ezen bázisok komplementer párokba rendezhetők (adenin – timin/uracil, citozin – guanin), így minden nukleotidsorozat rendelkezik egy hozzá tartozó komplementerszekvenciával, amellyel hibridizálható. A nukleinsavak ezen elemi tulajdonsága kézenfekvő lehetőséget kínál tetszőleges polinukleotid megkötésére, detektálására: elegendő mindössze a keresett célszekvencia komplementerének megfelelő nukleinsav-molekulákat a szenzorfelülethez rögzítenünk, hogy a bevezetőben bemutatott célmolekula megkötést és bioérzékelést megvalósítsuk (3.a ábra).

A módosított felismerőelemek további perspektivikus képviselői a flagelláris filamentumok, amelyek a baktériumok mozgásszerveinek sejten kívüli, filamentáris elemei (3.b ábra) [6]. Ezen fehérjeszálak több százezer monomer alegységből, flagellinfehérjéből állnak. A fehérjeszálak polimerizációs és degradációs tulajdonságainak vizsgálata során világossá vált, hogy a filamentumokat alkotó flagellinek egyik, a szálból kifelé nyúló alegysége nem vesz részt a szerkezet kialakításában, ezért kiváló célpont génebézészeti beavatkozásokra. Genetikai módosításokkal elérhető,

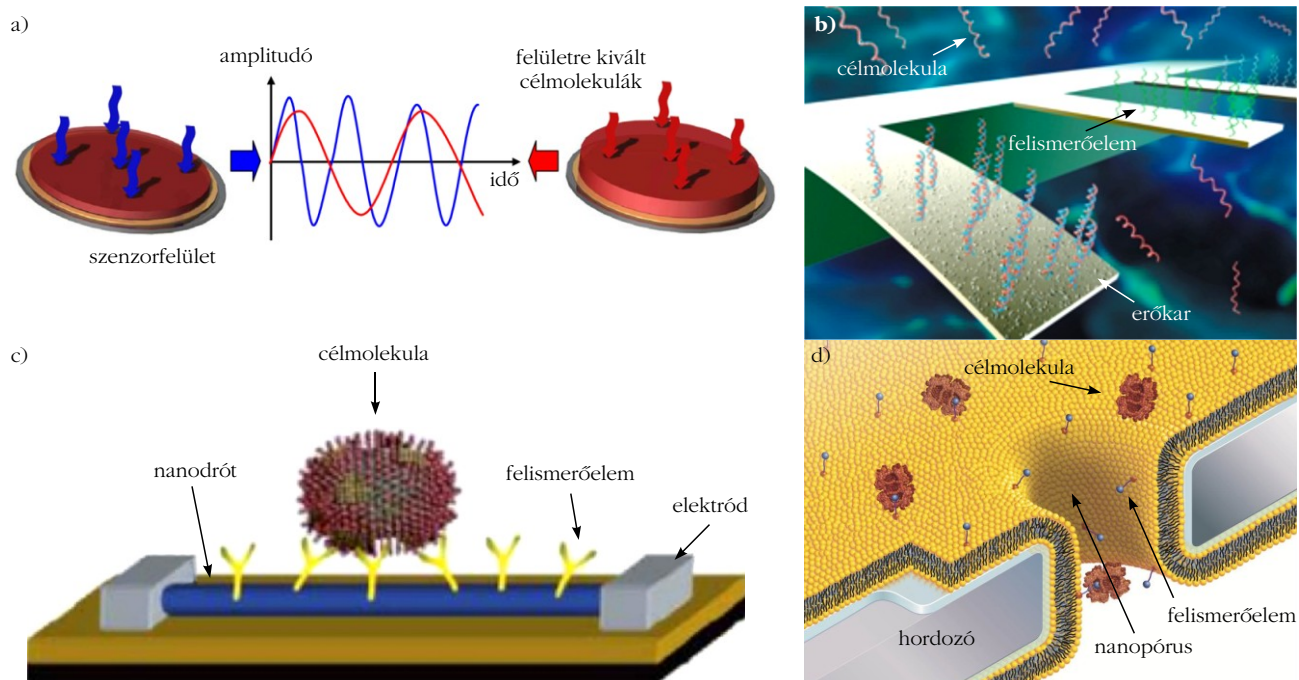
hogy ez a külső egység bizonyos célmolekulák megkötésére specializálódott felismerőelemmé váljék. Ezután a mutáns gént hordozó baktériumokat szaporítják, majd a filamentumokat leválasztják, és nagy felismerőelem-sűrűséggel jellemezhető alkalmazásokban hasznosítják.

### Mesterséges felismerőelemek

A mesterséges felismerőelemek olyan anyagok, amelyeket a már megismert természetes rendszerek mintájára laboratóriumi körülmények között állítanak elő. Ilyenek például a molekula-nyomatok, vagy éppen a különféle szintetikus nukleinsavak és aminosav-polimerek. Ezen modern megoldások számos bioszenzorikai alkalmazása látott már napvilágot.

Felismerőelemként alkalmazhatóak az említett molekuláris lenyomatok (angolul *molecular imprints*), amelyek működésének kulcsa a térszerkezet alapján történő felismerés. Ehhez először egy speciális polimermátrixba lenyomatot készítenek a célmolekuláról, majd az így kapott lenyomatot, mint negatívot használják fel arra, hogy a megfelelő célmolekulát a térszerkezeti komplementaritás alapján megkötse (3.c ábra).

Az aptamerek jellemzően az élő szervezetek genetikai információját kódoló RNS- és DNS-molekulákhoz képest igen rövid, mesterségesen megtervezett



4. ábra. a) A kvarckristály mikromérleg szenzorfelületére kivált célmolekulák eltolják a rendszer rezonanciafrekvenciáját ([http://www.mdpi.com/sensors/sensors-08-00561/article\\_deploy/html/images/sensors-08-00561f6-1024.png](http://www.mdpi.com/sensors/sensors-08-00561/article_deploy/html/images/sensors-08-00561f6-1024.png)). b) A mikro- és nanomechanikus erőkarok a felületükre kivált célmolekulák súlyának hatására lehajlanak, illetve rezonanciafrekvenciájuk eltolódik (<http://www.nature.com/scientificamerican/journal/v285/n3/pdf/scientificamerican0901-66.pdf>). c) A felismerőelemekkel borított nanodrót vezetési tulajdonságait a bekötődő célmolekulák módosítják ([http://cml.harvard.edu/assets/MRSBull\\_32\\_142.pdf](http://cml.harvard.edu/assets/MRSBull_32_142.pdf)). d) A nanopórusok belső felületén található felismerőelemek által megkötött célmolekulák csökkentik az effektív pórusátmérőt, így az átfolyó ionáramot is (<http://ns.umich.edu/Releases/2011/Feb11/nanopore1.jpg>).

és előállított oligonukleotid molekulák; továbbá bizonyos szintetikus aminosav-polimerek, az úgynevezett fehérje-aptamerek is ide sorolhatók. Ezen felismerőelem-típus különlegessége abban rejlik, hogy előállítása során megtervezhető, mely biomolekulák, fehérjék vagy akár sejtek megkötésére legyen képes. A felismerés itt is a molekulák térszerkezetével áll kapcsolatban (3.d ábra). Míg például a nukleinsav-nukleinsav reakcióknál a bázissorrend, addig aptamer-fehérje kölcsönhatás esetén a negyedleges térszerkezet játszik molekulafelismerő szerepet. E felismerőelemek is gyakori eszközei a bioszenzorikai alkalmazásoknak.

## Jelátalakítók – főbb fizikai elvek és mérőberendezések bemutatása

Az előzőekben bemutatott biológiai felismerőelemek a bioszenzorok érzékelőfelületén kémiai rögzített érzékelőréteget alkotnak, amely réteg fizikai tulajdonságai a célmolekulákkal történő kölcsönhatás során módosulnak. E fizikai változások lehetnek akár molekulakomplexek képződése által kiváltott tömegnövekedés, kémiai reakciók során bekövetkezett energetikai változás, illetve a célmolekula jelenlétével kiváltott optikai vagy elektromos tulajdonságok módosulása is, amelyeket a jelátalakító egység formál jellemzően elektronikusan feldolgozható jellé. A következő alfejezetekben a jelátalakítók főbb típusait, működésük fizikai alapjait fogjuk bemutatni.

### Tömegérzékeny jelátalakítók

A tömegérzékeny jelátalakítók által vizsgált fizikai mennyiségek jellemzően a felismerőelemek által megkötött célmolekulák össztömegének függvényei. Ezen mennyiségek lehetnek statikusak vagy dinamikusak, mint például a megnövekedett súlyerő okozta deformáció mértéke vagy valamilyen rezgő rendszer sajátfrekvenciájának elhangolódása.

E jelátalakító-család legismertebb képviselője a kvarckristály mikromérleg (angolul *quartzcrystal microbalance – QCM*). A mérési elrendezés alapját egy AC áramforrás segítségével rezonanciafrekvencián gerjesztett kvarckristály-lapocskára képezi, amely egyben a rendszer felismerőelemekkel bevont érzékelőfelülete is. A rezonanciafrekvencián oszcilláló felülethez kötődő célmolekulák hatására a rezgő kristálylap össztömege megnő, amely a tömegmegváltozással arányosan eltolja annak rezonanciafrekvenciáját, a rezonanciafrekvencia megváltozásának mértékéből pedig következtethetünk a kivált célmolekulák mennyiségére (4.a ábra).

Tömegérzékeny jelátalakító-eszközök a mikro- és nanomechanikus erőkarok (angolul *micro- and nanomechanical cantilevers*). Ezek a mikro-, illetve nanométeres mérettartományba eső, felismerőelemekkel borított rezgő nyelvek a felületükre kötődő célmolekulák súlyának hatására lehajlanak (4.b ábra). A lehajlás mértéke információt szolgáltat a kivált célmolekulák mennyiségéről. Ezen, úgynevezett statikus mérési üzemmódon túl lehetőség van dinami-

kus mérések végzésére is, amelyek során – a QCM-hez hasonlóan – a gerjesztett erőkarok rezonanciafrekvenciájának megváltozását követik nyomon, és ebből következtetnek a kiváló célmolekulák mennyiségére.

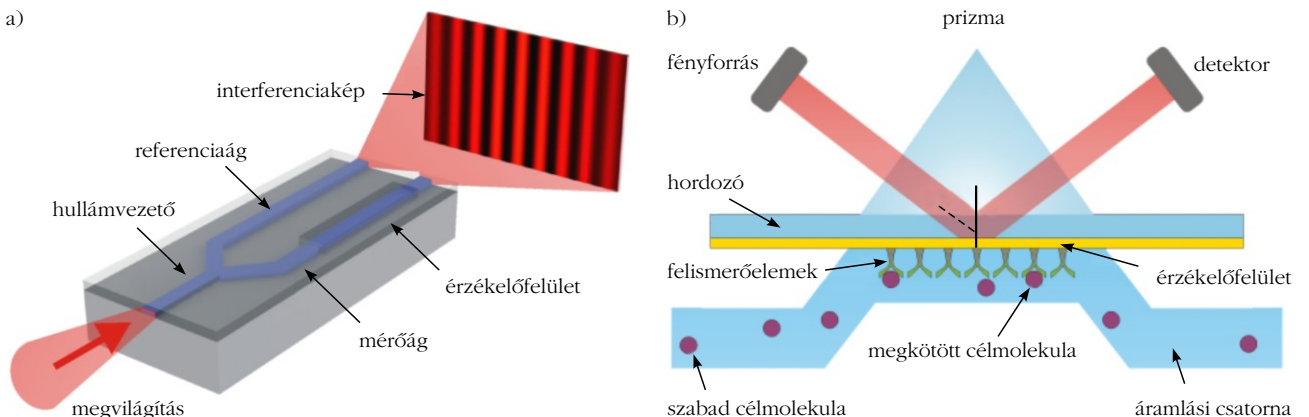
### Elektrokémiai jelátalakítók

A célmolekula – felismerőelem kölcsönhatás következtében jelentkező, a rendszer valamely elektromos tulajdonságának időbeli megváltozását nyomon követő eszközök az elektrokémiai jelátalakítók. A vizsgált tulajdonságok lehetnek a rendszerben ébredő potenciálkülönbség (potenciometria), a benne folyó áram nagysága (amperometria) vagy annak elektromos vezetőképessége (konduktometria).

Fontos elektrokémiai jelátalakító típust képviselnek az elektronikából is jól ismert tervezérlésű tranzisztorok működési elvén alapuló nanodrótok (angolul *nanowire*). Ezen jelátalakítókat egy szubmikrométeres tranzisztor és annak két pólusát összekötő néhány nanométer átmérőjű és néhány száz nanométer hosszúságú félvezető szál alkotja. A szálakat megfelelő felismerőelemekkel funkcionálizálva elérhető, hogy a bekötődő célmolekulák által kapuzott tranzisztort kapjunk (4.c ábra). A szál vezetési tulajdonságait folyamatosan vizsgálva következtetések vonhatók le a bekötött célmolekulák mennyiségéről.

Rendkívül perspektivikus elektrokémiai jelátalakítók a nanocsatornák (angolul *nanopores*). A nanocsatornák lehetnek szilárd testekben (például ionimplantációval) létrehozott, vagy vizes közegben elhelyezkedő, mesterséges membránrendszerekbe integrált csatornafehérjék által alkotott apró pórusok. A rajtuk átfolyó, célmolekulákat tartalmazó elektrolitoldat ionárama a csatorna két oldalán elhelyezett elektródák segítségével mérhető. A nanocsatornák felismerőelemekkel borított belső falán a célmolekulák megkötődnek (4.d ábra). A bekötődés következményeként a csatornák belső átmérője leszűkül, és így az ionáram csökken, amelynek mértéke a megkötött célmolekulák mennyiségét jellemzi.

5. ábra. a) A hullámvezető alapú interferometrikus jelátalakító mérőágában terjedő fénymódus fázisa a mintával történő kölcsönhatás következtében a referenciaágban terjedőéhez képest eltolódik, amelynek mértékére az interferenciaképet változtatásból következtethetünk [3]. b) A klasszikus SPR elrendezésben a gerjesztő fény egy prizma keresztül jut a felismerőelemekkel borított érzékelőfelülethez, amelyen megfelelő beesési szög esetén megvalósul a plazmonkeltés.



### Optikai jelátalakítók

Az optikai jelátalakítók működésének alapja, hogy a vizsgáló fény kölcsönhat a felismerőelemek alkotta réteggel, és ennek következtében megváltozik például az intenzitása, hullámhossza, fázisa vagy polarizációs állapota. Mivel e változás mértéke a felismerőelem-réteg által megkötött célmolekulák mennyiségével arányos, a mért jel feldolgozásával bioszenzorikai vizsgálatokat végezhetünk.

Elterjedt optikai jelátalakítók az optikai hullámvezető interferométer-érzékelők [3], amelyek kihasználják, hogy a környezetéhez képest magas törésmutatójú hullámvezető-vékonyrétegben teljes visszaverődéssel terjedő fénymódus úgynevezett evanescens mezője exponenciálisan lecsengő módon, tipikusan 100-200 nm mélységig behatol a vékonyréteg környezetébe és így kölcsönhat azzal. Amennyiben az evanescens mező által vizsgált felületet (azaz a hullámvezető-vékonyréteg felületét) felismerőelemekkel borítjuk, a bekötődő célmolekulák és az evanescens hullámok kölcsönhatásának következményeképp a terjedő fénymódus fázisa egy referenciamóduséhoz képest eltolódik. E két módus interferenciájából megszülető interferenciakép változásából a célmolekulák mennyiségére következtethetünk (5.a ábra).

Napjaink gyakran hivatkozott bioszenzorikai eljárása az úgynevezett felületplazmon-rezonancia spektroszkópia (angolul *surface plasmon resonance spectroscopy* – SPR). E módszer kihasználja, hogy amennyiben a mintát megvilágító fény frekvenciája egybeesik a minta elektronrendszerének rezonanciafrekvenciájával, az elektronrendszer gerjeszthető. Bioszenzorikai alkalmazások esetén ez a plazmonkeltés egy hordozóra (például üvegprizmára) párologtatott vékony, hozzávetőlegesen 50 nm vastag aranyrétegben történik. Amennyiben az aranyréteg hordozóval átellenes oldalát felismerőelemekkel borítjuk, a célmolekulák bekötődésének hatására a rezonanciafrekvencia elhangolódik (5.b ábra). Ez az elhangolódás például a gerjesztő fény beesési szögének hangolásával kimérhető, és így a célmolekulák mennyisége becsülhető.

## Kitekintés

Az elmúlt több mint ötven év sikerének tekinthető, hogy az előbbiekben bemutatott bioérzékelő-rendszerek és mérőeszközök mára már széles körben elterjedtek. A terület dinamikus fejlődését és térhódítását látva könnyen elképzelhető, hogy ugyanúgy, ahogy ma a mobiltelefonok, a jövőben ezek is mindennapjaink részét képezik majd. Ehhez azonban nem csupán e készülékek érzékenységén és a mérések megbízhatóságán kell javítani, valamint nem elegendő az árakat csökkenteni. Olyan kis méretű alkalmazásokat kell építeni, amelyek folyamatos és nem invazív módon képesek detektálni úgy, hogy mindközben a lehető legkevesebb minta felhasználásával a lehető legtöbb paraméter együttes meghatározását teszik lehetővé. Az ilyen irányú törekvéseket a lab-on-a-chip fejlesztések segítik, amelyek célja a miniatürizált diagnosztikai laboratóriumok chip méretű megvalósítása. Ezen eszközök lehetőséget nyitnak a point-of-care vizsgálatokra is, amelyek a beteg közvetlen közelében, az orvosi rendelőben, a kórházi ágy mellett, otthonainkban vagy akár a mentőautóban is gyors és széleskörű vizsgálatok elvégzését te-

szik lehetővé. A miniatürizált laborkészülékkel akár néhány percen belül elvégezhető helyszíni tesztek a vizsgálatot végző orvos számára azonnali és rendkívül fontos információt szolgáltatnak majd a beteg állapotáról. A gyors és pontos diagnózis alapján történő azonnali beavatkozás pedig életet menthet.

## Köszönetnyilvánítás

A szerzők hálával tartoznak *Horváth Gábornak*, valamint a Balassi Intézetnek a Magyar Állami Eötvös Ösztöndíj keretén belül nyújtott támogatásáért.

## Irodalom

1. L. C. Clark, C. Lyons: Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 102(1962) 29–45.
2. A. P. F. Turner: Preface. In: A. P. F. Turner, I. Karube, G. S. Wilson (eds.): *Biosensors: Fundamentals and Applications*. Oxford Univ. Press (1987) pp. v–vii.
3. P. Kozma, F. Kehl, E. Ehrentreich-Förster, C. Stamm, F. F. Bier: Integrated planar optical waveguide interferometer biosensors: A comparative review. *Biosens. Bioelectron.* 58(2014) 287–307.
4. M. S. Z. Kellermayer: Visualizing and manipulating individual protein molecules. *Physiol. Meas.* 26(2005) R119.
5. I. Derényi: *A biofizika alapjai*. [http://angel.elte.hu/~derenyi/A\\_biofizika\\_alapjai.pdf](http://angel.elte.hu/~derenyi/A_biofizika_alapjai.pdf), 2013.
6. K. Namba, F. Vonderviszt: Molecular architecture of bacterial flagellum. *Q. Rev. Biophys.* 30(1997) 1–65.