

Nghiên cứu và phát triển cảm biến sinh học tại Việt Nam: hiện trạng và triển vọng

Nguyễn Lê Huy¹, Nguyễn Hải Bình², Nguyễn Văn Anh¹, Trần Đại Lâm²

¹ Trường Đại học Bách khoa Hà Nội

² Viện Khoa học vật liệu, Viện Hàn lâm KH&CN Việt Nam

Với sự tiến bộ gần đây của công nghệ micro - nano, cảm biến sinh học đã giao thoa với công nghệ nano và tạo ra một lĩnh vực mới là cảm biến nano sinh học (cảm biến sinh học ở kích thước nano). Ngày nay, cảm biến nano sinh học đã thâm nhập vào các lĩnh vực ứng dụng y tế, sinh học và môi trường. Trong bối cảnh đó, các nghiên cứu, chế tạo cảm biến sinh học đã và đang được các nhà khoa học trong nước triển khai và dần tạo lập được các tập thể nghiên cứu nhiều triển vọng. Tuy nhiên, việc biến các tiềm năng trở thành những sản phẩm công nghệ hữu ích đòi hỏi sự nỗ lực không ngừng nghỉ của các nhà khoa học và cả sự hỗ trợ mạnh mẽ của cơ quan quản lý. Bài viết trình bày một cái nhìn tổng quát về cảm biến sinh học, hiện trạng và triển vọng trong nghiên cứu và phát triển lĩnh vực này.

Từ khóa: cảm biến sinh học, công nghệ nano.

Chỉ số phân loại 1.8

RESEARCH AND DEVELOPMENT OF BIOSENSORS IN VIETNAM: CURRENT SITUATION AND PROSPECTS

Summary

With the recent advances of micro and nano technology, biosensor has interfered with the nanotechnology and created a new area called nanobiosensor where we can see biosensors at the nano-scale dimensions. Nowadays, nanobiosensing prospects have penetrated in the field of medical, biological and environmental applications. In this context, research and development of biosensors and nanobiosensors in Viet Nam has achieved encouraging results. Some promising research teams have been established. Nevertheless, transforming potentialities into useful technological products requires the continuous endeavour from scientists and the strong support from managing authorities. This article presents an overview on current situation and future perspectives of research and development of biosensors.

Keywords: biosensor, nanotechnology.

Classification number 1.8

Mở đầu

Cảm biến được coi là kỹ thuật nền tảng cho sự phát triển của khoa học và công nghệ hiện đại, được đánh giá là một trong mười công nghệ làm thay đổi cuộc sống. Bên cạnh sự có mặt của các loại cảm biến trong các ngành công nghiệp, cảm biến ứng dụng trong đời sống như một thiết bị dân dụng đã và đang hiện diện ngày một nhiều hơn. Đó có thể là các cảm biến gia tốc, cảm biến ánh sáng, cảm biến khoảng cách, cảm biến lực và con quay hồi chuyển... trong các thiết bị di động thông minh; cảm biến lưu lượng, cảm biến áp suất, cảm biến nhiệt độ... trong ô tô; cảm biến báo cháy, cảm biến chuyển động, cảm biến quang học trong văn phòng và gia đình... Có thể thấy rằng, cảm biến đo lường các đại lượng vật lý đã có những bước phát triển mạnh mẽ với độ tin cậy cao, nhỏ gọn và giá thành ngày càng giảm. Trong khi đó, cảm biến sinh học vẫn còn ở những bước nghiên cứu khởi đầu, đòi hỏi sự đầu tư, nghiên cứu để biến các ý tưởng thành các sản phẩm ứng dụng, phục vụ đời sống. Bài viết này giới thiệu tổng quát về tình hình nghiên cứu, cập nhật xu thế phát triển của cảm biến sinh học trên thế giới cũng như tại Việt Nam.

Cảm biến sinh học, nguyên lý và ứng dụng

Nếu như cảm biến hóa học sử dụng các vật liệu và kỹ thuật đo thích hợp nhằm phát hiện các dạng chất hóa học, thì cảm biến sinh học sử dụng một hay nhiều tác nhân sinh học như một yếu tố nhận biết các dạng chất hóa học và cả các dạng sinh học như vi khuẩn, vi rút, chuỗi ADN hay kháng nguyên - kháng thể. Một dạng được coi là cảm biến sinh học đơn giản nhất đã

được áp dụng đó là việc tận dụng các đối tượng sinh học, vốn có các giác quan nhạy cảm hơn con người nhiều lần, để phát hiện các yếu tố nguy hại như việc sử dụng chim hoàng yến trong các hầm lò để phát hiện các khí độc như cacbon monoxit, metan; sử dụng cá hồi để phát hiện ô nhiễm nước; hay sử dụng chó để đánh hơi phát hiện hay lần theo dấu vết tội phạm.

Năm 1962, lần đầu tiên khái niệm về cảm biến sinh học hiện đại đã được hai GS L.C. Clark và C. Lyons đề cập đến trong báo cáo về chế tạo điện cực dùng enzym glucosơ oxidaza để định lượng glucosơ. Từ đó tới nay, chủ điểm cảm biến sinh học đã trở thành một trong những nội dung nghiên cứu nổi bật thu hút được nhiều nhóm nghiên cứu và phát triển công nghệ thuộc nhiều lĩnh vực tham gia. Dù đã hơn 50 năm, nhưng thực sự cảm biến sinh học vẫn đang ở những bước đi ban đầu nhằm tiến tới ước mơ trở thành một phương pháp phân tích mới, thay thế một phần hay toàn bộ cho các thiết bị và phương pháp phân tích truyền thống vốn có giá thành cao, tốn nhiều thời gian, vận hành phức tạp, sử dụng nhiều dung môi, hóa chất. Với sự phát triển của khoa học và công nghệ nano, công nghệ sinh học nano, công nghệ vi cơ điện tử... và sự giao thoa ngày một mạnh mẽ của các ngành khoa học, việc nghiên cứu và phát triển các thế hệ cảm biến hóa - sinh ngày một tinh vi và hiệu quả hơn.

Một cách cơ bản, có thể hiểu cảm biến sinh học hoạt động dựa trên việc đo (trực tiếp hoặc gián tiếp) các tương tác giữa thành phần sinh học (phần tử dò) được gắn kết trên bề mặt cảm biến với tác nhân cần phát hiện (phần tử đích). Thành phần sinh học được sử dụng chủ yếu là enzym, ADN, ARN, kháng nguyên - kháng thể. Mỗi phần tử nhận biết sinh học khác nhau chỉ cho phép nhận biết một loại đối tượng phân tích; nếu không phù hợp với thành phần cảm nhận sinh học thì không có sự thay đổi tín hiệu ở đầu ra của cảm biến. Chính vì vậy, cảm biến sinh học có độ chọn lọc rất cao. Dựa vào bản chất của thành phần nhận biết sinh học có thể phân biệt các loại cảm biến, đó là cảm biến enzym (enzyme sensor), cảm biến ADN (DNA sensor), cảm biến miễn dịch (immunosensor) hay cảm biến aptame (aptasensor). Tương tác giữa thành phần sinh học và tác nhân cần phát hiện sẽ gây ra sự thay đổi các tín hiệu hoá - sinh và được nhận biết bằng các kỹ thuật khác nhau như quang học, điện hóa, khối lượng, từ trường... Đây là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến độ nhạy và tính hiệu quả của cảm biến. Mỗi kỹ thuật đều có những ưu điểm và nhược điểm riêng, tùy thuộc vào những điều kiện cụ thể mà có thể áp dụng riêng rẽ các kỹ thuật hoặc kết hợp chúng lại để đem lại hiệu quả tối ưu [1].

Nguyên lý đo điện hóa và nguyên lý quang học là hai cách tiếp cận khá thành công trong chế tạo cảm biến sinh học dân dụng. Sản phẩm que thử nhanh dựa theo nguyên lý chỉ thị màu có thể quan sát được bằng mắt thường là một dạng cảm biến đơn giản mà hiệu quả đã được ứng dụng như sản phẩm thương mại. Que thử dạng kiểm tra nhanh có cấu tạo và cách sử dụng rất đơn giản, chỉ dưới dạng một "que nhúng" có kích thước 2x7 cm, cho kết quả nhanh từ 5-10 phút, có thể sử dụng để kiểm tra tại hiện trường. Các que thử này đã và đang được các nhà khoa học tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam và Cục Hóa sinh và tài liệu nghiệp vụ (Bộ Công an) nghiên cứu và chế tạo với nhiều chủng loại sản phẩm khác nhau. Đó là các que thử phát hiện ma túy, độc tố trong vi khuẩn tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*), *E.coli*, *Salmonella*, vi rút đốm trắng trên tôm... và gần đây là que thử nhanh ung thư gan. Nguyên lý của que thử nhanh là dựa trên kỹ thuật sắc ký miễn dịch định tính bằng phương pháp dòng chảy một chiều. Để phát hiện sự có mặt của kháng nguyên trong mẫu (yếu tố lạ xâm nhập vào cơ thể), trên kit được phủ một lớp kháng thể đơn dòng kháng kháng nguyên ở khoang gắn kết. Trong quá trình phản ứng, mẫu phân tích thẩm thấu theo màng và di chuyển nhờ các mao dẫn, gặp và phản ứng với các kháng thể trên lớp màng và tạo ra vạch màu. Sự có mặt của vạch màu ở đường/vạch thử (test line) - kết quả của phản ứng giữa kháng nguyên với phức hợp kháng thể đặc hiệu gắn hạt nano vàng xảy ra - cho biết kết quả dương tính, ngược lại trong trường hợp không có vạch màu ở vùng này là kết quả âm tính. Một vạch màu luôn luôn xuất hiện tại đường/vạch chứng (control line) cho biết phức hợp kháng thể đặc hiệu gắn hạt nano vàng không tham gia phản ứng (do không có kháng nguyên) hoặc đã phản ứng (nhưng vẫn còn dư kháng thể) và như vậy sẽ khẳng định tính xác thực của quy trình phản ứng. Ưu điểm của kit thử nhanh là tiện lợi và nhanh chóng, tuy nhiên, chỉ mang tính định tính. Ngoài ra, do độ nhạy và độ đặc hiệu không cao nên nhiều trường hợp kit cho kết quả không chính xác, thường là dương tính giả.



Hình 1: mô tả một bộ que thử nhanh

Cảm biến sinh học điện hóa có thể mua trên thị trường hiện nay là bộ thiết bị đo đường huyết với giá thành khoảng hơn 1 triệu đồng/bộ sản phẩm. Thiết bị cho phép định lượng tức thời hàm lượng đường trong máu của người bệnh tại bất cứ đâu, bất cứ thời điểm nào mà không cần phải đến các cơ sở y tế. Sản phẩm là một bộ thiết bị điện tử có thể hiển thị kết quả có tính định lượng sử dụng các điện cực dùng một lần. Một số sản phẩm cảm biến khác định lượng cholesterol hay axit uric trong máu cũng bước đầu được giới thiệu, tuy nhiên hiệu quả ứng dụng vẫn còn nhiều hạn chế. Các bộ thiết bị này là sản phẩm nhập khẩu hoàn toàn và chưa sản xuất được tại Việt Nam.



Hình 2: mô tả một bộ thiết bị đo đường huyết

Nghiên cứu và phát triển cảm biến sinh học

Bên cạnh các sản phẩm thương mại đã được sản xuất hàng loạt, các nghiên cứu nâng cao hiệu năng và mở rộng phạm vi ứng dụng của cảm biến hóa - sinh đã và đang thu hút được nhiều sự quan tâm của các nhà khoa học và các công ty phát triển công nghệ. Dưới đây trình bày một số hướng nghiên cứu nhận được nhiều sự quan tâm trong chế tạo cảm biến.

Các cảm biến sinh học dựa theo nguyên lý quang học trên cơ sở cảm biến thể rắn và công nghệ sợi quang tích hợp sử dụng hiện tượng như phát xạ huỳnh quang, lân quang; ánh sáng tử ngoại - khả kiến, bức xạ hồng ngoại hoặc tia laser để phát hiện sự thay đổi khi có sự tương tác giữa phân tử dò và phân tử đích trên bề mặt cảm biến. Các cảm biến dạng này là các thiết bị có bộ nhân quang điện tử cho phép đo các tín hiệu với độ nhạy cao và có thể định lượng một cách chính xác. Một hệ cảm biến sử dụng những kháng thể có gắn chỉ dấu huỳnh quang ứng dụng công nghệ xét nghiệm miễn dịch đã được phát triển thành các bộ kit với quy trình chuẩn hóa

đã được nhiều hãng thiết bị y - sinh cung cấp cùng thiết bị, ứng dụng tại các phòng xét nghiệm ở các bệnh viện. Hầu hết các chỉ dấu sinh học sớm của bệnh ung thư đều có thể xét nghiệm bằng kỹ thuật này, thời gian phân tích nhanh, độ đặc hiệu cao. Ứng dụng hiệu ứng truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang FRET dựa trên các chấm lượng tử hay hiệu ứng cộng hưởng plasmon bề mặt SPR của các hạt nano được kỳ vọng đem lại hiệu quả hơn trong kỹ thuật này. Các chấm lượng tử (QDs) là các nano tinh thể trên cơ sở bán dẫn bắt đầu được các nhà vật lý chú ý tới từ ba thập kỷ gần đây bởi các tính chất lượng tử đặc biệt của chúng. Với tính chất quang lý, đặc biệt là phát huỳnh quang phụ thuộc vào kích thước, có hiệu suất phát quang cao và rất bền nên khá nhiều nghiên cứu đã sử dụng QDs như là một chất đánh dấu cho các quá trình dò tìm tương tác sinh học. Với sự chức năng hóa bề mặt các QDs (CdS, CdSe), các QDs này có thể phân tán tốt trong nước và tương thích sinh học. Các QDs khi đó được gắn với ADN, kháng thể hay enzyme nhờ liên kết cộng hóa trị. Khi có sự tương tác đặc hiệu của phân tử sinh học dò với đích sẽ giữ các chấm lượng tử lại trên bề mặt đế. Tín hiệu huỳnh quang khi đó sẽ được sử dụng như tín hiệu chỉ thị sự có mặt của tác nhân đích trong mẫu. Một kỹ thuật nâng cao trong ứng dụng QDs trong phân tích y sinh đó là sự truyền năng lượng cộng hưởng Förster hay truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang (FRET). FRET được ứng dụng trong các cảm biến sinh học để đo khoảng cách và phát hiện các tương tác phân tử. Bên cạnh đó, FRET còn được sử dụng để đo khoảng cách giữa các vùng trong một protein và do đó có được các thông tin về cấu hình của protein....

Hiệu ứng cộng hưởng bề mặt plasmon (SPR) là một kỹ thuật khác trong cảm biến đo theo nguyên lý quang học. Khi tần số sóng ánh sáng tới trùng với tần số dao động riêng của plasmon thì hiện tượng cộng hưởng sẽ xảy ra và sóng plasmon cộng hưởng sẽ lan truyền trên biên phân cách giữa điện môi và kim loại, hoặc bức xạ ra không gian tự do SPR là cơ sở của nhiều thiết bị đo sự hấp phụ của các vật liệu trên bề mặt kim loại (chủ yếu là vàng và bạc do hai kim loại này có đỉnh SPR nằm trong vùng nhìn thấy). Hiệu ứng này cũng là nguyên lý của nhiều sensor chỉ thị mẫu và sensor dạng vi lưu (microfluidic). Trong các sensor này, đỉnh kích thích plasmon được xác định bằng sự thay đổi cường độ của ánh sáng phản xạ từ bề mặt màng kim loại theo góc chiếu hoặc theo bước sóng ánh sáng. Kỹ thuật này được sử dụng để quan sát sự thay đổi của độ dày màng chính xác tới nano mét, sự thăng giáng của mật độ vật chất hoặc sự hấp phụ của các phân tử như protein, ADN...

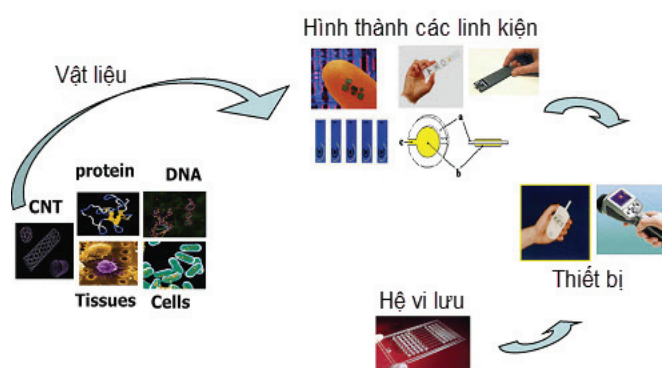
Lợi thế của nguyên lý quang học trong chế tạo cảm biến là độ nhạy cao và có khả năng nghiên cứu sâu về các quá trình sinh học phân tử, thì nhược điểm của nó là giá thành cao, việc chuyển đổi tín hiệu từ quang sang điện để hiển thị làm thiết bị cấu tạo phức tạp và tiêu tốn nhiều năng lượng hơn. Chính vì lẽ đó, cảm biến sinh học điện hóa là một hướng nghiên cứu được chú ý hơn cả, đặc biệt với các nhóm phát triển công nghệ trong mục tiêu chế tạo được các thiết bị nhỏ gọn thực hiện xét nghiệm tại điểm chăm sóc (POC). Có thể thấy rằng nếu như sự tương tác giữa enzyme và cơ chất là phản ứng oxy hóa - khử, thì sự lai hóa của các chuỗi đơn ADN, hoặc tương tác kháng nguyên - kháng thể cũng sẽ gây những thay đổi mật độ các ion tích điện, làm thay đổi trở kháng hay độ dẫn của bề mặt cảm biến với môi trường điện ly. Nhờ đó, áp dụng nguyên lý điện hóa sẽ nhận các tín hiệu điện sinh học là trực tiếp nên thiết kế sẽ đơn giản hơn và thời gian đáp ứng nhanh hơn. Tuy nhiên, các tín hiệu điện hóa này là khá nhỏ, vì thế đòi hỏi các kỹ thuật biến tính nâng cao nhằm khuếch đại và chọn lọc tín hiệu ở đầu ra. Các kỹ thuật điện hóa có độ nhạy cao như von-ampe sóng vuông, xung vi phân, tổng trở điện hóa, công nghệ transistor hiệu ứng trường (FET) hay sử dụng các vật liệu nano như nano cacbon, nano vàng, nano oxit sắt từ, vật liệu polyme dẫn điện chức năng... là một trong nhiều giải pháp nhằm khuếch đại và tăng độ ổn định cho cảm biến sinh học điện hóa. Các hạt nano có thể được coi như chất đánh dấu điện hóa, do các hạt nano có tính chất xúc tác, nên giới hạn phát hiện được mở rộng hơn nhiều so với trường hợp không có vật liệu nano. Điều này là do diện tích bề mặt riêng của vật liệu rất lớn cũng như dòng electron giữa bề mặt phân tử sinh học và hạt nano dễ dàng hơn.

Nguyên lý khối lượng trong cảm biến sử dụng vi cân tinh thể thạch anh có ưu điểm là độ nhạy cao do có thể xác định được cỡ picogram nhờ vào sự thay đổi tần số dao động khi lực tác dụng lên nó. Linh kiện vi cân tinh thể thạch anh có thể xác định rất chính xác chiều dày của các lớp bề mặt, nó được sử dụng trong nghiên cứu chế tạo cảm biến khí và cảm biến sinh học, đặc biệt là cảm biến nghiên cứu sự lai hóa ADN hay tương tác kháng nguyên - kháng thể. Tại Trung tâm Nghiên cứu và đào tạo thiết kế vi mạch TP Hồ Chí Minh (ICDREC), linh kiện vi cân tinh thể thạch anh đã được chế tạo thành công và bước đầu đã thử nghiệm chế tạo cảm biến miễn dịch xác định kháng thể kháng vi khuẩn *E. coli* O157.

Từ các cảm biến đơn lẻ phát triển thành dạng chuỗi (array), từ đó kết hợp với các công nghệ vi mạch và xử lý hình thành các chip. Các chip này lại kết hợp với công nghệ vi lưu (microfluidic) để hình

thành hệ vi phân tích tổng hợp (Micro Total Analysis System - μ TAS) hay còn được gọi là Lab-on-a-chip (LOC, phòng thí nghiệm trên chip). Ở vi kích thước, cảm biến sẽ phóng đại độ phân giải không gian đến mức độ phân tử, thời gian lưu của các chất phản ứng rất ngắn do kích thước các kênh dòng chảy, không gian phản ứng, không gian khuếch tán được giảm xuống tối thiểu. Trên thực tế, vi lưu khống chế và điều khiển dòng chất lỏng trong một không gian siêu nhỏ cỡ dưới micromet, thậm chí nanomet với một thể tích chỉ vài chục microlit và thúc đẩy các phản ứng xuống mili giây [2].

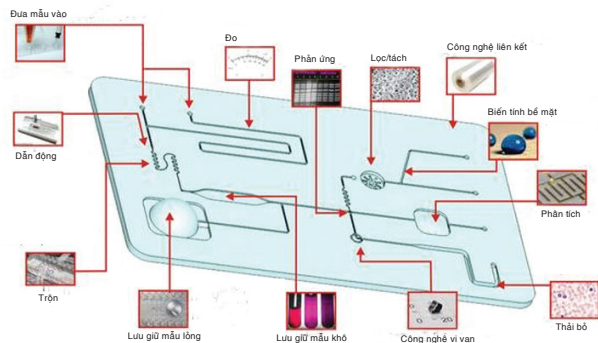
Ngày nay, các nghiên cứu này phát triển theo hai xu hướng tạm gọi là “phần cứng” (hardware) và “phần mềm” (software), trong đó chiến lược phát triển “phần mềm” tập trung chủ yếu vào quá trình cô lập (isolation), nhận biết (recognition) và khuếch đại cả về độ chọn lọc và cường độ của các tín hiệu (do các phản ứng sinh hóa đặc trưng giữa enzym - cơ chất; kháng nguyên - kháng thể... gây nên). Và sự phát triển “phần cứng” bao gồm việc thiết kế các vi thiết bị hiệu quả hơn, đồng thời tối ưu hóa quá trình chế tạo và tích hợp các thiết bị này trên các vật liệu tương sinh. Song song với quá trình này là việc cải tiến phương pháp đóng gói (packaging) các hệ này cũng như cách tương tác với thiết bị bên ngoài.



Hình 3: mô hình chung của quá trình thiết kế/xây dựng hệ thiết bị cảm biến sinh học kết hợp hệ vi lưu

Các thành tựu trong lĩnh vực nano sinh học và công nghệ hệ thống micro/nano cơ điện tử (MEMS/ NEMS - Micro/Nano ElectroMechanical System) đã chứng tỏ triển vọng to lớn của chúng ứng dụng trong chế tạo cảm biến. Công nghệ MEMS/NEMS là công nghệ thiết kế - chế tạo các vi hệ thống với kích thước hoạt động nhỏ hơn μ m. Vật liệu bán dẫn (silic), hữu cơ (polyme) hay kim loại (vàng, bạc, nhôm) là những nguyên liệu chính dùng để chế tạo các bộ phận MEMS ở kích cỡ micromet bằng phương pháp ăn mòn laze (laser ablation), ăn mòn hóa học (chemical etching) hay quang khắc (photolithography). Các bộ phận được chế tạo bằng

MEMS được gắn vào đèn nội soi để quan sát các cơ quan trong cơ thể, hay các bộ cảm ứng y học giá rẻ dùng một lần để giúp chẩn đoán bệnh chính xác và trị bệnh hiệu quả. Đặc biệt, hệ thống “lab-on-a-chip” gồm các bộ phận MEMS, mạng vi lưu với kích thước từ vài mm đến cm, về lý thuyết có khả năng tiến hành các thí nghiệm sinh - hóa tương đương với chức năng của nhiều phòng thí nghiệm hợp lại, có chức năng thực hiện một loạt quy trình một cách tự động, thông qua các mô đun khác nhau: lấy mẫu, vận chuyển mẫu, chia mẫu, trộn mẫu, phân tích, tính toán, hiển thị và lưu trữ để từng bước thay thế dần các phương pháp phân tích truyền thống.

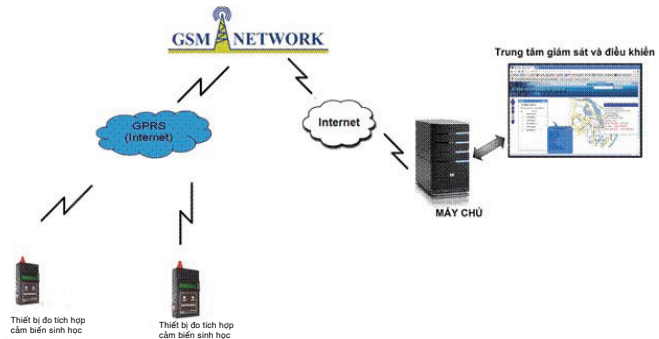


Hình 4: mô tả thiết kế các mô đun chức năng trong hệ cảm biến vi lưu

Hiện nay, các nghiên cứu còn hướng tới tích hợp các cảm biến, chip với công nghệ viễn thông hình thành một hệ thống thiết bị cảm biến tích hợp không dây ứng dụng trong kiểm soát sức khỏe, an toàn thực phẩm, phân tích ô nhiễm môi trường nhờ khả năng giám sát liên tục theo thời gian thực tại nhiều địa điểm cùng lúc. Việc thu thập dữ liệu và truyền dữ liệu tới máy tính (AIDC) không chỉ là các thiết bị đầu cuối không dây mà còn phải được tích hợp với công nghệ nhận dạng tần số sóng vô tuyến (RFID) hay các công nghệ thu thập dữ liệu khác hiện đại và hiệu quả hơn. Một bộ các tiêu chuẩn thống nhất trong nhận diện và quản lý các thiết bị di động trong đó có các cảm biến đã được đưa ra. Đó là gồm các thông số đo đạc, đơn vị đo đạc, xác định dữ liệu, độ chính xác cần thiết.

Mô hình hệ thống tích hợp cảm biến sinh học và truyền dữ liệu không dây cơ bản gồm các thành phần chính sau: các thiết bị cảm biến tích hợp mô đun truyền dữ liệu không dây GSM/GPRS; máy chủ tại trung tâm giám sát cài đặt IP tĩnh; phần mềm thu thập dữ liệu trên máy chủ. Sau mỗi khoảng thời gian nhất định, phần mềm sẽ gửi thông tin dữ liệu đo cảm biến về trên máy chủ Server qua giao thức TCP/IP. Trên máy chủ Server, được cài đặt dịch vụ

Socket TCP/IP Services với địa chỉ IP tĩnh được lập trình để thu thập và xử lý các gói thông tin từ thiết bị trạm gửi về [3].



Hình 5: mô hình hệ cảm biến đo tại thực địa kết hợp truyền dẫn dữ liệu không dây

Tiềm năng ứng dụng

Như trên đã nêu, việc kết hợp nhiều công nghệ, liên kết đa ngành, đa lĩnh vực là một đòi hỏi tất yếu để tạo ra những sản phẩm cảm biến hóa - sinh đa năng, tiện ích. Cảm biến sinh học là công cụ nghiên cứu và xác định các tương tác sinh học phân tử như các tương tác protein - protein, phản ứng kháng nguyên - kháng thể, lai ghép ADN-ADN và nghiên cứu tế bào. Đồng thời hỗ trợ các nghiên cứu về dược học và độc chất trong việc tìm ra cơ chế, hình thái đặc trưng, tối ưu hóa các quá trình điều trị, đảm bảo sức khỏe cộng đồng. Dưới đây sẽ trình bày một số xu hướng nghiên cứu tiềm năng đã và đang được các nhóm nghiên cứu mạnh trên thế giới triển khai. Trong đó, tập trung vào các ứng dụng y - sinh; kiểm soát môi trường; an toàn vệ sinh thực phẩm; an ninh, quốc phòng.

Trong lĩnh vực y - sinh: từ chiếc cảm biến sinh học đơn lẻ đầu tiên định lượng glucosơ được giới thiệu năm 1962, các hệ thống cảm biến tích hợp đa kênh hướng tới microchip và kết hợp với công nghệ truyền dẫn, xử lý hay còn được gọi là “hệ thống vi phân tích y - sinh học thông minh cho chẩn đoán bệnh” đang từng bước được nghiên cứu. Các cảm biến được thu nhỏ cho phép cấy vào cơ thể người bệnh nhằm theo dõi liên tục các chỉ số sinh học của người bệnh, các giá trị có thể được đọc qua thiết bị di động cầm tay và được truyền dẫn dữ liệu về cơ sở y tế nhằm tìm ra phác đồ điều trị thích hợp nhất cho người bệnh. Các nhà khoa học Thụy Điển tại Đại học Khoa học tổng hợp và Đại học Uppsala đã nghiên cứu cảm biến hiệu ứng trường (ống cacbon nano/sợi nano Si) trên nền hệ vi lưu để phát hiện những tế bào ung thư đơn lẻ hiện diện tuần hoàn trong huyết thanh người bệnh (circulating tumor cell - CTC), từ đó không chỉ chẩn đoán sớm được bệnh

ung thư mà còn giúp cho các nhà khoa học hiểu sâu sắc sự di chuyển của các tế bào ác tính này trong cơ thể. Các nhà khoa học Hoa Kỳ thuộc Bệnh viện Massachusetts đã sáng chế ra thiết bị CTC-iChip (circulating tumor cell-iChip) nhỏ gọn, giúp các bác sĩ phát hiện nhanh chóng những tế bào CTC để sớm chữa trị trước khi di căn xảy ra, do đó quá trình trị liệu sẽ thành công cao hơn nhiều. Công trình này đã được đăng tải trên Tạp chí Science. Một cách ngắn gọn, hoạt động của thiết bị CTC-iChip gồm ba bước. Trong bước 1, các hồng cầu và các tiểu cầu được lọc ra khỏi huyết tương, do đó chỉ còn các tế bào ung thư và các bạch cầu tiếp tục đi qua thiết bị. Trong bước 2, các tế bào còn lại được đẩy vào những kênh dẫn có hình dạng phù hợp và được sắp xếp thành từng hàng, hàng nọ sau hàng kia. Trong bước 3, các hạt nano từ được cho vào để liên kết với các protein đặc biệt trên các bạch cầu, giúp các bạch cầu này tiếp tục được tách ra khỏi dòng chảy. Như vậy, chỉ còn lại những tế bào CTC trong dòng chảy và việc phát hiện chúng trở nên rất dễ dàng. Theo các tác giả, kỹ thuật này cũng có thể sử dụng để phân tích dòng lưu chuyển của các tế bào bất thường có mối liên hệ với những căn bệnh cụ thể, cũng như tìm hiểu lý do tại sao khi di chuyển trong cơ thể có một số tế bào ung thư lại gây di căn, trong khi những tế bào ung thư khác lại không [4]. Tại Đại học Stanford, một loại microchip trong nghiên cứu thuốc cũng đã được báo cáo. Người ta lấy các protein mục tiêu (protein ung thư) đưa lên microchip và theo dõi sự tương tác giữa thuốc gắn nanotag và protein. Khả năng và mức độ gắn kết sẽ chỉ ra sự hiệu quả của thuốc với từng căn bệnh cụ thể. Kết quả sẽ phán đoán được những ảnh hưởng đa dạng của thuốc mà không cần đưa thuốc vào cơ thể người bệnh. Microchip được chế tạo bằng công nghệ vi cơ điện tử với 1.000 cảm biến trên một cm^2 . Nhóm nghiên cứu cũng đang phát triển chip thành mô hình 3D với hơn 100.000 cảm biến trên một cm^2 như là một công nghệ nền tảng trong vi mảng cảm biến thế hệ tiếp theo. Trong dự án BIOTEX của châu Âu, người ta tích hợp các cảm biến đa năng trên quần áo để phân tích các chất dịch từ cơ thể và đưa ra những phán đoán tốt hơn về sức khỏe của người mặc. Các thử nghiệm đầu tiên hướng tới đối tượng các bệnh nhân bị tiểu đường và các vận động viên cần theo dõi để đề ra chế độ chăm sóc phù hợp.

Trong tương lai, công nghệ cảm biến sẽ làm thay đổi mô hình chăm sóc sức khỏe, khi đó kết hợp với tính toán, mô phỏng tin - sinh - y (Biomedical informatics) để phát triển các liệu trình điều trị cá nhân hóa (personalized medicine). Nhờ có các cảm biến thông minh, cung cấp dữ kiện chính xác về cơ

thể một cách thường xuyên, liên tục sẽ mô phỏng hóa được vấn đề y sinh ở cấp phân tử và tế bào, tìm ra giải pháp điều trị bệnh tối ưu với từng cá nhân, đặc biệt là các bệnh như ung thư, tiểu đường, cao huyết áp, các bệnh tim mạch... Cảm biến cũng sẽ làm thay đổi quan niệm về vai trò bệnh viện, điều trị ngoại trú, gia đình và các hoạt động xã hội thông thường sẽ ít tách biệt hơn. Người ta có thể hình dung một xã hội tương lai, nơi có các hệ thống giám sát bệnh truyền nhiễm được đặt tại sân bay, ga tàu và các nơi tập trung đông người, giúp kiểm soát các dịch bệnh nguy hiểm ảnh hưởng đến cộng đồng. Tại các gia đình, hệ thống chăm sóc sức khỏe được kích hoạt cho phép các bác sĩ có thể kiểm soát các thông số sinh lý để có được những đơn thuốc phù hợp cho mỗi người bệnh. Cảm biến áp suất máu thông minh sẽ quản lý thuốc cho bệnh nhân với chứng bệnh cao huyết áp, trực tiếp gửi báo động cho trung tâm theo dõi khi cảm biến tích hợp chức năng tim mạch và dấu hiệu quan trọng cho thấy khi có vấn đề đột ngột xảy ra. Thêm nữa, một hệ thống cảm biến thông minh tích hợp với bộ lưu trữ thuốc nano cho phép tự động kích hoạt dẫn thuốc vào cơ thể khi xảy ra tình huống nguy cấp như giải phóng insulin khi có biến động bất thường về đường huyết hoặc khi phát hiện sự mất cân bằng hóa học và kích hoạt tiêm cho bệnh nhân liều thuốc phù hợp.

Trong lĩnh vực kiểm soát môi trường và an toàn

thực phẩm: các sản phẩm biến đổi gen, hay ô nhiễm bởi các hợp chất hữu cơ khó phân hủy, thuốc bảo vệ thực vật... là vấn đề có tính toàn cầu. một số kit thử nhanh chỉ thị màu đã được phát triển, tuy nhiên không đạt được độ tin cậy cần thiết trong phân tích. Công nghệ sinh học phân tử cho phép tinh sạch các enzyme và các loại kháng nguyên tái tổ hợp giảm độc lực để tạo kháng thể đơn dòng cho phép chế tạo được những cảm biến sinh học phân tích một số dạng chất ô nhiễm trong môi trường và thực phẩm. Các nhà khoa học tại Đại học Jerusalem đã phát triển chip sinh học (Dip Chip) vi lưu sử dụng một loại vi khuẩn đặc biệt (loại vi khuẩn biến đổi gen để tạo ra phản ứng sinh hóa khi tiếp xúc với hóa chất độc hại bất kỳ) cố định trên cảm biến điện hóa. Tín hiệu hóa học này được chuyển đổi thành tín hiệu điện nhờ các điện cực. Từ việc phân tích đầu ra của điện cực, thiết bị có thể chẩn đoán chính xác thực phẩm có bị nhiễm độc hay không. Trong khi đó, các nhà khoa học Nhật Bản lại phát triển một cảm biến cấu trúc nano trên đế kính, để theo dõi sự biến đổi của chất lượng không khí dựa vào màu sắc hiển thị trên cảm biến. Các hợp chất có sẵn trong các lỗ siêu nhỏ trên cảm biến sẽ tương tác với khí độc và thay đổi màu sắc tùy thuộc vào nồng độ các chất đó. Màu sắc của cảm biến được ghi nhận

nhờ camera có trên các điện thoại di động và phân tích bằng các ứng dụng cài đặt trên máy. Các bộ cảm biến phân tích dư lượng thuốc bảo vệ thực vật trong thực phẩm, nước và đất theo nguyên lý ức chế enzym acetylcholinesterase, enzym tyrosinase hay kháng thể đơn dòng đặc hiệu đang trong giai đoạn phát triển để trở thành một sản phẩm thương mại. Một số thử nghiệm đã được tiến hành và các nhà khoa học kỳ vọng một bộ thiết bị cầm tay cho phép đo và lấy kết quả ngay có thể cung cấp đến người sử dụng với giá thành chỉ khoảng 2 triệu đồng Việt Nam.

Trong lĩnh vực an ninh, quốc phòng: cảm biến sinh học cho phép phát hiện các chất ma túy, thuốc nổ và các tác nhân gây chiến tranh sinh hóa. Tại Trung tâm Nghiên cứu an ninh và vũ khí hỗn hợp Pháp - Đức, đã nghiên cứu công cụ có khả năng phát hiện mùi thuốc nổ TNT và các chất nổ khác với hàm lượng rất thấp được gọi là mũi điện tử. Các cuộc thử nghiệm cho thấy thiết bị cảm biến trên cơ sở các cấu trúc silic nano có khả năng phát hiện chất nổ TNT với hàm lượng chưa tới 1/1.000 tỉ. Trong khi đó tại Đại học Connecticut (Mỹ), một lớp màng nano có thể “ngửi” được mùi bốc ra từ các chất nổ trong lòng đất và thông báo qua phản ứng phát quang cho phép phát hiện bằng mắt thường. Học viện Kỹ thuật Massachusetts thì sử dụng kỹ thuật vi cơ điện tử nhằm tạo ra một thiết bị cảm biến theo nguyên lý sắc ký khí - khối phổ với kích thước chỉ bằng bao diêm. Dựa theo nguyên lý phân tách các hợp chất dễ bay hơi của sắc ký khí và nguyên tắc phân mảnh ion trong máy khối phổ, các tác nhân độc hại và tác nhân chiến tranh hóa học sẽ được xác định nhờ thư viện phổ chuẩn được cài sẵn trong máy. Trong tương lai, các bộ cảm biến siêu nhạy sẽ được định vị trên không có thể “đánh hơi” được khí thải từ các nhà máy sản xuất hóa chất, những tàu thủy trình sát điện tử có khả năng lần theo dấu vết tên lửa đạn đạo khi chúng đang bay trên bầu trời. Hiện nay, Mỹ là nước đứng đầu thế giới trong việc phát triển công nghệ và những phương pháp mới để giám sát tại hiện trường có hiệu quả.

Nghiên cứu và phát triển cảm biến sinh học tại Việt Nam

Tại Việt Nam, ngay từ năm 1997, GS.VS Nguyễn Văn Hiệu đã phát động nghiên cứu về nano và đây được coi là dấu mốc cho nghiên cứu phát triển công nghệ cao tại Việt Nam, trong đó lĩnh vực cảm biến sinh học là một trong những nội dung nghiên cứu quan trọng. Gần đây, Chính phủ đã phê duyệt danh mục công nghệ cao và sản phẩm công nghệ cao được ưu tiên đầu tư phát triển theo Quyết định số 49/2010/QĐ-TTg của Thủ tướng Chính phủ, trong

đó cảm biến và chip sinh học là một trong những sản phẩm được khuyến khích phát triển. Các hướng nghiên cứu ứng dụng vi lưu trong lọc tách tế bào, khuếch đại ADN; tích hợp vi lưu với cảm biến sinh học điện hóa sử dụng vật liệu nano cho chẩn đoán cận lâm sàng và lâm sàng; kiểm soát môi trường và an toàn thực phẩm; an ninh, quốc phòng đã được đề xuất và nhận được sự tài trợ thông qua các chương trình và đề tài nghiên cứu. Rõ ràng, việc chủ động nghiên cứu, tiếp cận và tiến tới giải mã công nghệ của thế giới đang rất được quan tâm và khuyến khích. Tất nhiên, công nghệ cao và vật liệu tiên tiến thường có chi phí đầu tư cao nhưng những giá trị và tiện ích mà nó đem lại là không thể tính được, đặc biệt trong lĩnh vực y - sinh học và an ninh quốc phòng.

Tuy điều kiện nguồn lực còn hạn chế, một số kết quả nghiên cứu, chế tạo cảm biến sinh học được thực hiện tại Viện Đào tạo quốc tế về khoa học vật liệu (ITIMS); Phòng thí nghiệm trọng điểm về công nghệ nano (LNT) và Viện Khoa học vật liệu thuộc Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (IMS) đã cho những kết quả rất đáng khích lệ. Tại ITIMS và LNT, với việc sở hữu phòng sạch, hai đơn vị này có thể mạnh trong triển khai nghiên cứu các linh kiện điện tử trong chế tạo cảm biến như cảm biến nhạy ion hiệu ứng trường (ISFET), cảm biến dựa trên cấu trúc kim loại - oxit - bán dẫn hiệu ứng trường (MOSFET), cảm biến hiệu ứng trường dùng ống cacbon nano (CNT FET) [5-7]. Các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào công nghệ và tối ưu quy trình chế tạo phần cứng, từ đó nâng cao hiệu năng của cảm biến.

Tại Viện Khoa học vật liệu, một số kết quả nổi bật đã được công bố trên nhiều tạp chí khoa học trong và ngoài nước với chỉ số trích dẫn cao. Các nghiên cứu tiếp cận xu thế thế giới với hướng phát triển cảm biến điện hóa tích hợp dạng chuỗi trên cơ sở vật liệu tiên tiến như polyme dẫn điện cấu trúc nano kết hợp các vật liệu nano như ống nano cacbon, graphen, hạt nano oxit sắt từ. Đặc biệt, một số vật liệu mới, đa chức năng mà nhóm tiên phong nghiên cứu và phát triển như polydiaminonaphthalen, polyjuglon, graphen tổng hợp *in-situ* tạo ra sự khác biệt lớn so với các nhóm nghiên cứu khác [8-12]. Trong phát triển phần cứng, chế tạo bộ thiết bị điện hóa có khả năng truyền dẫn dữ liệu không dây và chế tạo hệ vi lưu điện hóa cũng bước đầu được nhóm nghiên cứu phát triển. Xét về mặt đối tượng phân tích, các nghiên cứu của nhóm cũng tập trung vào các vấn đề có tính mới và tính thời sự. Đó là cảm biến ADN xác định vi rút HIV [13], vi rút bệnh lao [10], cảm biến aptame xác định vi rút HPV gây ung thư cổ tử cung

[14], cảm biến microARN xác định ung thư tiền liệt tuyến [11], xác định độc tố aflatoxin M1 trong sữa [15], cảm biến miễn dịch xác định chọn lọc dư lượng thuốc trừ cỏ atrazin [12], cảm biến enzym xác định cholesterol, glucozo và lactozo [8, 9, 16, 17].

Kết luận

Tính liên ngành trong nghiên cứu và khả năng ứng dụng cao của cảm biến sinh học chỉ có thể thực hiện được tốt khi có sự liên kết, tập hợp các nhà khoa học, hợp tác trong nước/quốc tế sâu rộng để tạo dựng những trung tâm nghiên cứu tiên tiến về cảm biến. Trong quá trình đó, việc lựa chọn những công đoạn cụ thể để vừa tận dụng được các nghiên cứu đã có trước đây, vừa phù hợp với điều kiện Việt Nam sẽ rút ngắn được quá trình phát triển một loại cảm biến hữu ích, mang giá trị công nghệ cao cho sản phẩm Việt.

Lời cảm ơn

Các tác giả xin gửi lời cảm ơn đặc biệt tới GS.VS Nguyễn Văn Hiệu, người luôn dõi theo và động viên từng bước sự phát triển của nhóm cảm biến sinh học tại Viện Khoa học vật liệu, cảm ơn sự hỗ trợ kinh phí của các đề tài quỹ NAFOSTED 103.02-2012.71 (N.V.A), 104.04-2014.36 (T.Đ.L).

Tài liệu tham khảo

- [1] Nguyễn Hải Bình, Nguyễn Lê Huy, Nguyễn Văn Chúc và cộng sự (2013), "Cảm biến sinh học: Một số kết quả nghiên cứu bước đầu tại Viện Khoa học vật liệu", *Tạp chí Khoa học và Công nghệ*, **51(2A)**: p. 128-148.
- [2] Pamela N. Nge, Chad I. Rogers, Adam T. Woolley (2013), "Advances in Microfluidic Materials, Functions, Integration, and Applications", *Chemical Reviews*, **113(4)**: p. 2550-2583.
- [3] Dermot Diamond, Shirley Coyle, Silvia Scarmagnani, Jer Hayes (2008), "Wireless Sensor Networks and Chemo-/Biosensing", *Chemical Reviews*, **108(2)**: p. 652-679.
- [4] Emre Ozkumur, Ajay M. Shah, Jordan C. Ciciliano, Benjamin L. Emmink, et al (2013), "Inertial Focusing for Tumor Antigen - Dependent and - Independent Sorting of Rare Circulating Tumor Cells", *Science Translational Medicine*, **5(179)**: p. 179-247.
- [5] Tran Quang Huy, Nguyen Thi Hong Hanh, Nguyen Thanh Thuy, et al (2011), "A novel biosensor based on serum antibody immobilization for rapid detection of viral antigens", *Talanta*, **86(0)**: p. 271-277.
- [6] Nguyen Thi Thuy, Phuong Dinh Tam, Mai Anh Tuan, et al (2012), "Detection of pathogenic microorganisms using biosensor based on multi-walled carbon nanotubes dispersed

in DNA solution", *Current Applied Physics*, **12(6)**: p. 1553-1560.

- [7] Pham Van Binh, Pham Xuan Thanh Tung, Dang Ngoc Thuy Duong, et al (2011), "Detection of DNA of genetically modified maize by a silicon nanowire field-effect transistor", *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, **2(2)**: p. 025010.
- [8] Nguyen Hai Binh, Nguyen Van Chuc, Nguyen Van Tu, et al (2013), "Development of the layer-by-layer biosensor using graphene films: application for cholesterol determination", *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, **4(1)**: p. 015013.
- [9] Nguyen Hai Binh, Nguyen Van Chuc, Nguyen Van Tu, et al (2012), "Graphene patterned polyaniline-based biosensor for glucose detection", *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, **3(2)**: p. 025011.
- [10] Nguyen Le Huy, Nguyen Tuan Dung, Tran Vinh Hoang, Dang Thi Thu Huyen, Tran Dai Lam (2014), "Functionalization of reduced graphene oxide by electroactive polymer for biosensing applications", *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, **5(3)**: p. 035005.
- [11] H.V. Tran, B. Piro, S. Reisberg, L.D. Tran, H.T. Duc, M.C. Pham (2013), "Label-free and reagentless electrochemical detection of microRNAs using a conducting polymer nanostructured by carbon nanotubes: Application to prostate cancer biomarker miR-141", *Biosensors and Bioelectronics*, **49(0)**: p. 164-169.
- [12] H.V. Tran, R. Yougnia, S. Reisberg, B. Piro, N. Serradji, T.D. Nguyen, L.D. Tran, C.Z. Dong, M.C. Pham (2012), "A label-free electrochemical immunosensor for direct, signal-on and sensitive pesticide detection", *Biosensors and Bioelectronics*, **31(1)**: p. 62-68.
- [13] Lam Dai Tran, Binh Hai Nguyen, Nguyen Van Hieu, et al (2011), "Electrochemical detection of short HIV sequences on chitosan/Fe₃O₄ nanoparticle based screen printed electrodes", *Materials Science and Engineering: C*, **31(2)**: p. 477-485.
- [14] Lam Dai Tran, Dung Tuan Nguyen, Binh Hai Nguyen, Quan Phuc Do, Huy Le Nguyen (2011), "Development of interdigitated arrays coated with functional polyaniline/MWCNT for electrochemical biodetection: Application for human papilloma virus", *Talanta*, **85(3)**: p. 1560-1565.
- [15] Binh Hai Nguyen, Lam Dai Tran, Quan Phuc Do, Huy Le Nguyen, Ngoc Huan Tran, Phuc Xuan Nguyen (2013), "Label-free detection of aflatoxin M1 with electrochemical Fe₃O₄/polyaniline-based aptasensor", *Materials Science and Engineering: C*, **33(4)**: p. 2229-2234.
- [16] Nguyen Le Huy, Nguyen Hai Binh, Nguyen Ngoc Thinh, Nguyen Tuan Dung, Tran Dai Lam (2012), "Portable cholesterol detection with polyaniline-carbon nanotube film based interdigitated electrodes". *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, **3(1)**: p. 015004.
- [17] Le Trong Huyen, Trinh Ngoc Thang, Nguyen Le Huy, Nguyen Hai Binh, Nguyen Van Anh, Tran Dai Lam, Nguyen Tuan Dung (2013), "Electrosynthesis of polyaniline - multiwalled carbon nanotube nanocomposite films in the presence of sodium dodecyl sulfate for glucose biosensing", *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, **4(2)**: p. 025014.