

З.С. МКРТУМЯН, Г.А. КАРДАШЯН

**СИСТЕМА ИЗМЕРЕНИЯ МАЛЫХ ТОКОВ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ
БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ**

Представлена реализация микрочиповой системы измерений малых токов для биомедицинских приложений с использованием емкостной обратной связи, которая реагирует на среднеквадратичный шум 190 фА в полосе шириной 1 кГц . Частота дискретизации выборочная до 100 кГц .

Ключевые слова: биологические жидкости, емкость, электроды, обратная связь, интегратор, отверстия.

Интегрированные многоканальные системы измерения низких токов становятся чрезвычайно важными компонентами биологических исследований. Система измерения малых токов используется для исследования воздействия препаратов или медицинского вмешательства на ионные каналы. Во время одноканальной записи уровень тока может быть порядка десятка пикоамперов при полосе $1...10 \text{ кГц}$ и емкости электродов 50 нФ . Данная система может также использоваться в исследованиях ДНК, где пары оснований, проходящие через нанопоры, могут быть обнаружены с использованием измерений тока в диапазоне $10...100 \text{ нА}$ при полосе 10 кГц и входной емкости 60 нФ [1].

Двуслойная липидная мембрана - это искусственная мембрана, которая состоит из двух зеркальных противоположных слоев фосфолипидов. Двуслойная мембрана, полученная в результате распространения по всем отверстиям, делится на два водных компонента и иммунизирует другие мембраны, которые обычно доступны, такие как углеводы, холестерин, белки и ионы металлов [2]. Использование двуслойной липидной мембраны в биологических исследованиях резко увеличилось с момента ее внедрения. Основными преимуществами этой системы являются прямое измерение одноканальных ионных токов, беспрепятственный химический и электрический доступ к двум мембранам, отсутствие потребности живой клетки и возможность работы с клеточными белками, которые недоступны в иных случаях. На рис. 1 показан пример применения двуслойной липидной мембраны.

В этой схеме небольшая апертура в субстрате разъединяется на два отверстия с хорошо заполненным буферным раствором. Электроды помещаются в отверстия, и система измерения малых токов, представленная здесь схемой операционного усилителя (ОУ) с емкостной обратной связью, исполь-

зается для измерения параметров мембраны путем зажима желаемого напряжения на одном электроде относительно заземляющего электрода и измерения итогового тока.

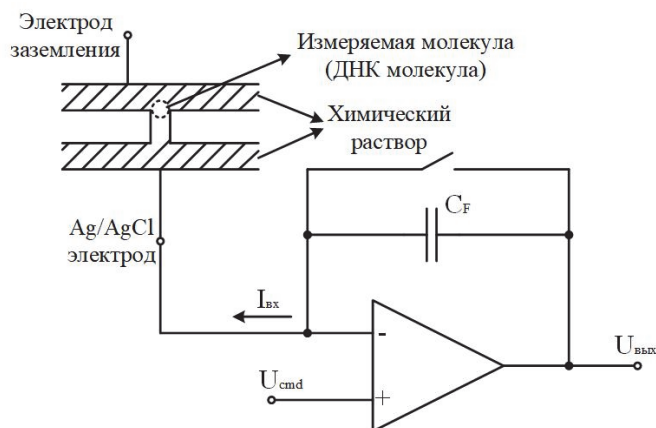


Рис. 1. Биомедицинский измерительный прибор для измерения малых токов

Все эти измерения требуют компактного устройства, которое имеет очень низкий уровень входного шума при высокой частоте дискретизации из-за величины и скорости измеряемых сигналов. Очень сложно разработать измерительную систему малых токов, которая будет высокоскоростной (10 кГц) с низким уровнем шума (<1 нА).

Желательно иметь интегрированную систему с высоким динамическим диапазоном, которая может использоваться при записи во всех этих приложениях.

В настоящее время существуют коммерческие системы с выше-представленным усилителем, такие как Axopatch 200B Molecular Devices и НЕКА ЕРС-8, но эти системы громоздки, дороги и не особенно подходят для параллельных и многоканальных автоматических измерений, что является особенностью высокопроизводительных и автоматизированных параллельных систем [3,4].

Несмотря на то, что существует много литературы по потенциостатам [5], многие из этих систем работают на уровне нА или мкА или только достигают низкого уровня шума при измерении на низких частотах ниже требований этих приложений. Некоторые приборы работают на уровне нА [6] или ниже [7], они не реагируют на низкий уровень шума при высоких частотах дискретизации. А те, которые реагируют на низкий уровень шума [8], не реагируют на низкий уровень собственного шума на частотах до 10 кГц. Кроме

того, многие из существующих приложений используют низкую емкость входной нагрузки или измеряют внутренние токовые сигналы и не показывают реального результата измерения тока. Полагаем, что точная характеристика должна включать в себя измеряемый шум, ширину полосы, а также диапазон измерения, линейность, энергопотребление и размер.

В интегрированной системе, способной измерять в диапазоне nA при 4 кГц [9], используется аналого-цифровой преобразователь (АЦП) с большей дискретизацией, который уменьшает шумы измерения, но не дает детальной теоретической модели ее производительности.

Целью работы является разработка интегрированной системы, способной регистрировать целые клеточные эксперименты, а также одноканальные эксперименты. Это малозумящая интегрированная измерительная система с невысокой точностью, которая характеризуется высокой пропускной способностью, чувствительностью и динамическим диапазоном для измерения двунаправленных токов в диапазоне, необходимом для биомедицинской записи, с возможностью управления напряжением на входе, известном как зажим напряжения, и может расширяться для использования в интегрированной многоканальной системе.

Представлена теоретическая модель измерения шума. На рис. 2 показана структурная схема первой фазы интегратора мощности.

Архитектура системы, показанная на рис. 2, имеет интегратор тока с управляемым усилением для первого этапа, за которым следует инвертирующая постусилительная ступень. Емкость обратной связи интегратора - 100 фФ или 1 пФ , а пост-усилитель может обеспечить дополнительный коэффициент усиления, равный 10 в зависимости от диапазона измеряемого входного тока. Фильтр нижних частот используется для фильтрации высокочастотного шума, который выше, чем выбранная частота дискретизации. В этой системе усилитель с емкостной обратной связью используется для привязки приложенного напряжения к тестируемой ячейке. Может быть выбрана резистивная или емкостная обратная связь, каждая из которых имеет свои преимущества и недостатки. Резистивная система обратной связи обеспечивает непрерывную запись времени, в то время как емкостная система обратной связи представляет собой дискретную систему времени, потому что она требует сброса конденсатора, чтобы избежать усиления насыщения.

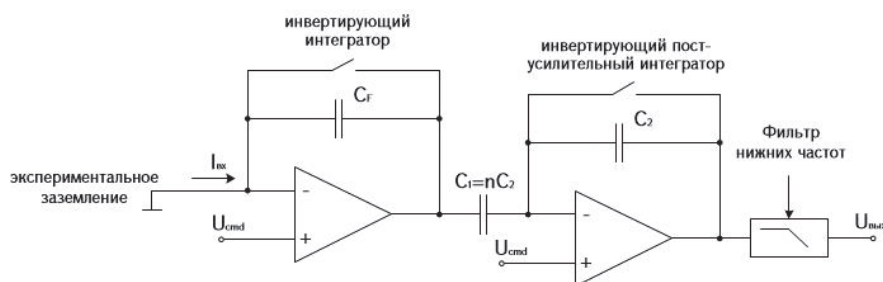


Рис. 2. Системная блок-схема интегратора тока для первого этапа, за которым следует инвертирующая постусилительная ступень

Емкостная обратная связь была выбрана потому, что резистивная система обратной связи добавляет тепловой шум из-за сопротивления.

Интегратор имеет две фазы: сброс и интеграцию. Во время фазы сброса переключатель между отрицательной входной клеммой усилителя тока, управляемым напряжением, и ее выходом закрыт, происходит замыкание конденсатора обратной связи и установка выходного напряжения на U_{cmd} . В этой фазе единственным источником шума является операционный усилитель. Во время фазы интеграции переключатель разомкнут, конденсатор обратной связи имеет начальный заряд нуля и интегрирует входной ток. В результате выходное напряжение этой ступени в идеале будет

$$U_{\text{вых}} = \frac{1}{C_F} \int_0^{T_{\text{инт}}} i(t) dt [V], \quad (1)$$

где C_F - выбранный интегральный конденсатор, 100 фФ или 1 нФ ; $T_{\text{инт}}$ - время интегрирования; $i(t)$ - измеряемый входной ток.

Эффекты смещения и переключения ОУ, связанные с синхронизацией и подачей заряда, устраняются вне кристалла посредством коррелированной двойной выборки (КДВ). Функция КДВ уменьшает влияние низкочастотного шума на операцию вычитания. Поскольку тепловой шум не коррелирован, тепловой шум удваивается. Это является причиной того, что усилитель тока, управляемый напряжением, демонстрирует низкий тепловой шум.

Поскольку время интегрирования диктуется частотой дискретизации и C_F ограничено пределами производственного процесса, для отбора выходного напряжения может потребоваться больше усиления. Для этой цели можно активировать пост-усилитель. Инвертирующая конфигурация выбирается так, чтобы уменьшить потребность в частотном диапазоне входного напряже-

ния. Коэффициент усиления пост-усилителя определяется отношением n , где $C_1 = nC_2$.

Фильтр нижних частот используется для уменьшения составляющей шума выше половины частоты дискретизации и имеет коэффициент усиления постоянного тока 1.

Входной ток можно определить по выходному напряжению датчика путем первого деления на усиление напряжения на каждом этапе пост-усиления n для определения выходного напряжения интегратора, а затем преобразования этого напряжения в ток с использованием соотношения

$$I_{\text{вх}} = \frac{C_F}{n} \cdot \frac{dU_{\text{вых}}}{dt} [A]. \quad (2)$$

Для выполнения ранее описанной функции КДВ в цифровом виде принимаются два образца напряжения: один после сброса V_i и один в конце времени интегрирования V_f . В течение известного времени Δt между двумя образцами входной ток можно легко вычислить по формуле

$$I_{\text{вх}} = \frac{C_F}{n} \cdot \frac{U_f - U_i}{\Delta t} [A]. \quad (3)$$

Заключение. Показано, что усилители, использующие емкостную обратную связь, полезны для интеграции в низкоточные измерительные системы с напряжением. Представлены система измерения малого тока на основе усилителя тока, управляемого напряжением, и его теоретическая модель шума, хорошо согласуемая со сфабрикованной системой, которая может быть полезной в биомедицинских исследованиях. Предполагается, что емкостная обратная связь должна обеспечивать очень низкий уровень шума.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Continuous base identification for single-molecule nanopore DNA sequencing / **J. Clarke, H. Wu, L. Jayasinghe, et al** // Nature Nanotechnol. -2009. - Vol. 4, no. 4. - P. 265-270.
2. **Tien H.T., Ottova A.L.** The lipid bilayer concept and its experimental realization: From soap bubbles, kitchen sink, to bilayer lipid membranes // J. Membr. Sci. - 2001. - Vol. 189, no. 1. – P. 83-117.
3. **Wood C., Williams C.** Patch-clamping by numbers // Drug Disc. Today. - 2004. - Vol. 4. – P. 434-441.
4. **Ferrari G., Gozzini F., Molari A., Sampietro M.** Transimpedance amplifier for high sensitivity current measurements on nanodevices // IEEE J. Solid-State Circuits. - May 2009. - Vol. 44, N 5. – P. 1609-1616.

5. **Hwang S., Sonkusale S.** CMOS VLSI potentiostat for portable environmental sensing applications // IEEE Sensors J. - Apr. 2010. - Vol. 10, no. 4. – P. 820-821.
6. **Narula H., Harris J.** A time-based VLSI potentiostat for ion current measurements // IEEE Sensors J. - Apr. 2006. - Vol. 6, no. 2. - P. 239-247.
7. **Gore A., Chakrabartty S., Pal S., Alocilja E.** A multichannel femtoampere-sensitivity potentiostat array for biosensing applications // IEEE Trans. Circuits Syst. I. Reg. Papers. - Nov. 2006. - Vol. 53, no. 11. – P. 2357-2363.
8. **Ayers S., Gillis K., Lindau M., Minch B.** Design of a CMOS potentiostat circuit for electrochemical detector arrays // IEEE Trans. Circuits Syst. I, Reg. Papers. - Apr. 2007. - Vol. 54, N 4. – P. 736-744.
9. A sub-pa delta-sigma current amplifier for single-molecule nanosensors / **M. Bennati, F. Thei, M. Rossi, M. Crescentini, et al** // Proc. IEEE Int. Solid-State Circuits Conf., Dig. Tech. Papers. - Feb. 2009. – P. 348-349.

Չ.Ա. ՄԿՐՏՈՒՄՅԱՆ, Գ.Ա. ԿԱՐԴԱՇՅԱՆ

ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ԼՈՒԾՈՒՅԹՆԵՐԻ ՀԵՏԱԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՒՄ ԿԻՐԱՌՎՈՂ ՓՈՔՐ ՀՈՍԱՆՔՆԵՐԻ ԶԱՓՄԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳ

Ներկայացված է կենսաբժշկական սարքերում փոքր հոսանքների չափման միկրո-չիպային համակարգ, որի մեջ կիրառվում է ունակային հետադարձ կապ, որը 1 μg հա-ճախային շերտում զգում է միջին քառակուսային աղմուկի 190 fA հոսանքը: Դիսկրետ-տացման հաճախությունը հնարավոր է ընտրել մինչև 100 kHz :

Առանցքային բառեր. կենսաբանական հեղուկներ, ունակություն, էլեկտրոդներ, հետադարձ կապ, ինտեգրիչ, խոռոչներ:

Z.S. MKRTUMYAN, G.A. KARDASHYAN

A SYSTEM FOR MEASURING LOW CURRENTS APPLIED AT INVESTIGATIONING THE BIOLOGICAL FLUIDS

A microchip implementation of low current measurement system for biomedical applications, by using a capacitive feedback is introduced, which exhibits 190 fA of RMS noise in a 1 kHz bandwidth. The discrete frequency can be selected up to 100 kHz .

Keywords: biological fluids, capacitance, electrodes, feedback, integrator, chambers.