



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1894583 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 02

(21) 申请号 200480037178. 8

(22) 申请日 2004. 12. 24

(30) 优先权数据

10/749, 529 2003. 12. 30 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2006. 06. 13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2004/043363 2004. 12. 24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02005/066635 EN 2005. 07. 21

(73) 专利权人 英特尔公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 V·饶 Q·马 M·山川 A·伯林

L·P·王 Y·张

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民 路小龙

(51) Int. Cl.

G01N 33/543 (2006. 01)

G01N 29/02 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 4, 735, 906 A, 1988. 04. 05, 全文.

ZHANG BO ET AL. A novel piezoelectric quartz micro-array immunosensor based on self-assembled monolayer for determination of human chorionic gonadotropin.

BIOSENSORS AND BIOELECTRONICS 19 7. 2003, 19(7), 711-720.

GABL R ET AL. Novel integrated FBRA sensors: a universal technology platform for bio- and gas-detection. IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE ON SENSORS 2 2. 2003, 2(2), 1184-1188.

GABL R ET AL. First results on label-free detection of DNA and protein molecules using a novel integrated sensor technology based on gravimetric detection principles. BIOSENSORS AND BIOELECTRONICS 19 6. 2003, 19(6), 615-620.

审查员 汤丽妮

权利要求书3页 说明书8页 附图3页

(54) 发明名称

利用具有功能化表面的谐振器的生物传感器

(57) 摘要

使用生物传感器来检测样品中的生物分子之存在的系统和方法, 所述生物传感器整合了谐振器, 所述谐振器具有用以与靶生物分子反应的功能化表面。在一个实施方案中, 设备包括具有功能化表面的压电谐振器, 配置该功能化表面用以与靶分子反应, 从而改变谐振器的质量和 / 或电荷, 这因而改变谐振器的频率响应。将谐振器暴露于样品之后的频率响应与基准进行比较, 诸如暴露于样品之前的频率响应、储存的基线频率响应或对照谐振器的频率响应。

CN 1894583 B

1. 一种设备,其包括:

基板,在所述基板上附着一对薄膜体声波谐振器 (FBARs),其由一个检测 FBAR 和一个参比 FBAR 组成,每个 FBAR 包括夹在两个电极之间的一个压电材料层,其中每个 FBAR 的至少一个电极具有暴露表面,并且检测 FBAR 电极的暴露表面包括功能性膜;和

控制电路,其包括信号发生电路和处理电路,所述信号发生电路施加具有多个频率的激励信号至所述一对 FBAR 的每一个的两个电极,所述处理电路测量并比较检测 FBAR 和参比 FBAR 对所述频率的激励信号的阻抗,这样与生物分子特异性反应的靶分子的质量或静电荷或这两者引起检测 FBAR 和参比 FBAR 之间的差异;

其中所述设备被配置以在液体样品中检测包含生物分子的所述靶分子,以及

FBAR 安装在基板上,所述基板包括基板材料层和位于所述基板材料层之上的第一、第二间隔开的绝缘层,所述 FBAR 具有与所述第一绝缘层接触的第一边缘和与所述第二绝缘层接触的第二边缘,其中所述基板材料层、所述间隔开的绝缘层和所述 FBAR 在它们之间限定空区域,所述 FBAR 位于间隔开的绝缘层之间的区域之上并分别与两个绝缘层的上表面接触,该区域为所述限定的空区域;其中所述 FBAR、所述第一和第二绝缘层以及所述基板材料层除了功能化表面之外通过由保护层覆盖不暴露于所述靶分子。

2. 权利要求 1 的设备,其中激励信号包括同相信号。

3. 权利要求 1 的设备,其中激励信号包括异相信号。

4. 权利要求 1 的设备,其中激励信号包括单一频率信号。

5. 权利要求 1 的设备,其中激励信号包括混合频率信号。

6. 权利要求 1 的设备,其中激励信号包括时间-变量信号。

7. 权利要求 1 的设备,其中功能化的表面包括一个或多个生物分子,被配置用以与靶分子结合。

8. 权利要求 7 的设备,其中生物分子包括生物学上有活性的分子。

9. 权利要求 7 的设备,其中生物分子包括生物衍生化的分子。

10. 权利要求 1 的设备,其中功能化表面是通过将生物分子固定化在自组装单分子层上而达到功能化。

11. 权利要求 1 的设备,其中功能化表面是通过将生物分子固定化在有机膜上而达到功能化。

12. 权利要求 11 的设备,其中有机膜被预先涂布在功能化表面上。

13. 权利要求 11 的设备,其中有机膜被化学衍生在功能化表面上。

14. 权利要求 13 的设备,其中有机膜被通过硅烷化化学衍生在功能化表面上。

15. 权利要求 13 的设备,其中有机膜被通过酰化化学衍生在功能化表面上。

16. 权利要求 13 的设备,其中有机膜被通过酯化化学衍生在功能化表面上。

17. 权利要求 13 的设备,其中有机膜被通过烷基化化学衍生在功能化表面上。

18. 权利要求 1 的设备,其中功能化表面是通过直接将生物分子固定化在金属上而达到功能化。

19. 权利要求 1 的设备,其中功能化表面是通过直接将生物分子固定化在非金属无机膜上而达到功能化。

20. 权利要求 1 的设备,其中功能化表面是通过功能化表面上的自组装生物分子层达

到功能化。

21. 权利要求 20 的设备,其中组装生物分子层包括氨基酸衍生化的脂肪酸或脂质。

22. 一种用于在溶液中检测靶分子的系统,其包括:

基板,在所述基板上附着一对薄膜体声波谐振器 (FBARs),其包括一个检测 FBAR 和一个参比 FBAR,其中每个 FBAR 包括:

一个压电材料层

连接于压电材料层相对两侧的一对电极;

其中检测 FBAR 的一个电极的暴露表面用生物分子进行功能化;

进一步包括控制电路,其包括信号发生电路和处理电路,所述信号发生电路施加具有多个频率的激励信号至所述一对 FBAR 的每一个的两个电极,所述处理电路测量并比较检测 FBAR 和参比 FBAR 对所述频率的激励信号的阻抗,这样与生物分子特异性反应的靶分子的质量或静电荷或这两者引起检测 FBAR 和参比 FBAR 之间的差异;

其中所述系统被配置以在液体样品中检测包含生物分子的所述靶分子,以及

FBAR 安装在基板上,所述基板包括基板材料层和位于所述基板材料层之上的第一、第二间隔开的绝缘层,所述 FBAR 具有与所述第一绝缘层接触的第一边缘和与所述第二绝缘层接触的第二边缘,其中所述基板材料层、所述间隔开的绝缘层和所述 FBAR 在它们之间限定空区域,所述 FBAR 位于间隔开的绝缘层之间的区域之上并分别与两个绝缘层的上表面接触,该区域为所述限定的空区域;其中所述 FBAR、所述第一和第二绝缘层以及所述基板材料层除了功能化表面之外通过由保护层覆盖不暴露于所述靶分子。

23. 一种检测靶分子的方法,其包括:

提供第一个谐振器,其中第一个谐振器具有第一个表面,所述第一个表面用第一种生物分子进行功能化,其中靶分子的存在导致第一种生物分子改变第一个谐振器的频率响应;

将第一个谐振器的第一个表面暴露于检测流体;

对第一个谐振器在第一个表面暴露于检测流体之后的频率响应进行测定;

提供第二个谐振器,其中第二个谐振器具有第二个表面,所述第二个表面并未被第一种生物分子功能化;

将第二个谐振器的第二个表面暴露于检测流体;

对第二个谐振器在第二个表面暴露于检测流体之后的频率响应进行测定;并

根据第一个谐振器的频率响应,确定检测流体中是否含有靶分子,其中

谐振器安装在基板上,所述基板包括基板材料层和位于所述基板材料层之上的第一、第二间隔开的绝缘层,所述谐振器具有与所述第一绝缘层接触的第一边缘和与所述第二绝缘层接触的第二边缘,其中所述基板材料层、所述间隔开的绝缘层和所述谐振器在它们之间限定空区域,所述谐振器位于间隔开的绝缘层之间的区域之上并分别与两个绝缘层的上表面接触,该区域为所述限定的空区域;其中所述谐振器、所述第一和第二绝缘层以及所述基板材料层除了功能化表面之外通过由保护层覆盖不暴露于所述靶分子。

24. 权利要求 23 的方法,进一步包括,在将第一个谐振器的第一个表面和第二个谐振器的第二个表面暴露于检测流体之后,在测定第一个和第二个谐振器的频率响应之前,从第一个谐振器的第一个表面和第二个谐振器的第二个表面上除去至少一部分检测流体。

25. 权利要求 23 的方法,进一步包括,将第一个谐振器的第一个表面和第二个谐振器的第二个表面暴露于检测流体之后,在测定第一个和第二个谐振器的频率响应之前,从第一个谐振器的第一个表面和第二个谐振器的第二个表面上除去基本上所有的检测流体。

利用具有功能化表面的谐振器的生物传感器

[0001] 发明背景

发明领域

[0002] 本发明总体上涉及生物传感器,具体而言,涉及整合了谐振器的生物传感器,其中所述谐振器具有功能化的表面,用以结合靶生物分子(target biomolecules)或要不然与靶生物分子反应,其以改变谐振器频率响应(frequency response)的方式结合或反应。

[0003] 背景信息

[0004] 生物传感器一般用于检测生物分子的存在与否和/或生物分子的水平,典型地是在液体样品中的生物分子。例如,生物传感器可用来测定生物液体,如血液中的特定化学物质的水平。从而,具体的传感器可以用来测定血液样品中的葡萄糖、钾、钙、二氧化碳以及其它物质的水平。

[0005] 诸如此类的生物传感器常常使用电化学系统来检测感兴趣的特定物质。所述电化学系统包括诸如酶和氧化还原中间体(redox

[0006] mediator)的物质与感兴趣的物质(靶物质)反应,并从而产生可以承载电流的离子。使用一组电极以产生电势,将离子吸引向电极,形成可以用来对所产生电流进行测量的电路。

[0007] 在一种类型的系统中,生物传感器包括用膜进行固定化的酶。液体样品中的靶物质迁移通过所述的膜并与酶反应。这在液体样品中形成了离子。然后这些离子穿过所述液体样品向系统的电极迁移。离子向电极的迁移产生了电流,对这个电流进行测量。由于电流依赖于样品中靶物质的浓度,测量到的电流随后被转变成靶物质的浓度。

[0008] 这些传统的生物传感器存在许多问题。例如,它们相对较慢。这是由于,起码部分地,由于这个事实:电化学生物传感器中必须经过一段时间,样品中靶物质电离得到的电流才能产生出来。只有允许该电流自己产生出来才能对其进行测量,以提供对靶物质的浓度相当准确的估计。

[0009] 甚至在靶物质的电离所得到的电流被产生和测量之后,得到的对靶物质浓度的估计一般也不像期望的那样准确。这是因为,至少部分地,因为这样的事实:被测样品一般含有多种其它物质,其中的某些可能干扰该过程。例如,这些其它物质中的某些可能在样品中电离,从而增加测量到的电流,导致对靶物质浓度的过高估计。或者,一些化学物质可与靶物质的离子反应,从而减小测量到的电流并引起对靶物质浓度的低估。

[0010] 因此,希望提供这样的系统和方法:它们能够对样品进行检测以确定靶物质是否存在,比使用现有技术系统和方法的一般可能情况更快、更准确。

[0011] 附图简述

[0012] 在阅读下面的详细描述并参考附图之后,本发明的其它目标和优点可以变得很明确。

[0013] 图 1 中的图解说明了依照一个实施方案的示范性谐振器的结构。

[0014] 图 2 中的功能框图说明了依照一个实施方案的生物传感器系统。

[0015] 图 3A-3C 是一组示意图,说明了依照一个实施方案的靶分子与生物传感器的功能化表面的结合作用。

[0016] 图 4 的流程图说明了依照一个实施方案的对样品中是否存在靶分子进行检测的方法。

[0017] 图 5 的流程图说明了依照另一可替换实施方案的对样品中是否存在靶分子进行检测的方法。

[0018] 尽管本发明有各种变化方案和备选形式,仍然通过在图和附带的详细描述中提供例子的方式来展示出本发明的具体实施方案。然而,应该理解这些图和详细描述并不意图将本发明限制于所描述的特定实施方案中。相反,本公开内容意图包含所有落入本发明范围的变化方案、等价方案和备选方案,其中本发明的范围如附带的权利要求所定义。

[0019] 优选实施方案的详细描述

[0020] 上面概述的一种或多种问题可被本发明的多种实施方案解决。泛泛地说,本发明包括对样品中是否存在分子(如生物分子)进行检测的系统和方法,所述系统和方法使用结合了谐振器的传感器,该谐振器具有功能化表面以结合靶分子或否则与靶分子反应,所述结合或反应的方式改变谐振器的频率响应。

[0021] 在本发明的一个实施方案中,设备包括谐振器,该谐振器具有至少一个被配置用以与靶分子反应的功能化表面。靶分子与功能化表面的反应导致了谐振器质量和/或电荷、应力(stress)/应变(strain)、表面能/张力(tension)的改变以及类似性质的改变,这导致谐振器的振动特性上的改变。谐振器振动特性的改变可以通过谐振器电学特性的相应改变显示出来。

[0022] 在一个实施方案中,谐振器由压电材料层和结合到压电材料层相对侧的一对电极组成。其中一个电极形成谐振器的功能化表面。当激励信号(excitation signal)被施加经过电极,可以测定谐振器的频率响应。当靶生物分子与功能化表面接触时,靶生物分子与该功能化表面反应(如结合)并导致谐振器的质量和/或静电荷发生改变。通过对暴露给可能含有靶生物分子的样品之前和之后的谐振器的频率响应进行测定,可以对与质量和/或静电荷改变相关的频率响应的改变进行确定,这对靶生物分子的检测进行了指示。

[0023] 在一个实施方案中,使用的是一对谐振器。除了一个谐振器有功能化表面而另一个没有以外,每个谐振器都基本如上所述。没有功能化表面的谐振器用作对照,另一个谐振器可以与其进行比较。因此,当两个谐振器暴露于样品,任何靶生物分子将会对有功能化表面谐振器的频率响应造成影响,对没有功能化表面的谐振器则没有影响。任何非靶分子将会对两个谐振器以及相应的频率响应产生相等的影响,所以通过比较两个谐振器将会有效地去除非靶分子造成的任何影响。

[0024] 本发明的一个实施方案中的方法包括这些步骤:提供谐振器,其具有以一种类型的生物分子进行功能化的表面,其中靶分子的存在使功能化表面的生物分子改变该谐振器的频率响应;将谐振器的功能化表面暴露于检测液体(test fluid);功能化表面暴露于检测液体之后,对谐振器的频率响应进行测定;以及根据谐振器的频率响应确定检测液体是否含有靶分子。

[0025] 在一个实施方案中,该方法包括另外的步骤:提供不具有功能化表面的第二个谐振器;将第二个谐振器暴露于检测液体;在第二个谐振器暴露于检测液体之后,对第二个

谐振器的频率响应进行测定；并且将第二个谐振器的频率响应与第一个（功能化的）谐振器的频率响应进行比较，以确定靶分子对第一个谐振器的频率响应的影响。

[0026] 很多其它实施方案也是可能的。

[0027] 下面描述了本发明的一个或多个实施方案。应该注意，下述的这些实施方案以及其它任何方案是示范性的，目的是对本发明进行说明而不是进行限制。

[0028] 如在此描述的，本发明的多种实施方案包括使用结合了谐振器的传感器对样品中是否存在分子进行检测的系统和方法，所述谐振器具有功能化表面以结合靶分子或否则与靶分子反应，其结合或反应的方式改变谐振器的频率响应。

[0029] 在一个实施方案中，生物传感器包括具有用以与靶生物分子反应的被功能化的表面的压电谐振器 (piezoelectric resonator)。一个实施方案中，该谐振器由具有一对电极的压电材料层组成，所述一对电极耦合于压电材料层的相对的两侧。一个电极形成谐振器的功能化表面。当激励信号被施加通过电极，谐振器的频率响应可以被测定。当靶生物分子与功能化表面接触，该靶生物分子与所述功能化表面反应（如结合）并引起谐振器质量和 / 或静电荷发生改变。通过对谐振器的频率响应进行测定，测定是在谐振器暴露于可能含有靶生物分子的样品之前和之后进行，可以对与改变的质量和 / 或静电荷相关的频率响应的改变进行确定，这对靶生物分子的检测进行了指示。

[0030] 在一个实施方案中，使用的是一对谐振器。除了一个谐振器具有功能化表面而另一个没有之外，每个谐振器都基本上如上面描述的。没有功能化表面的谐振器是作为对照使用，另一个谐振器可以与它进行比较。从而，当两个谐振器暴露于样品时，任何靶分子会对有功能性表面的谐振器产生影响，对没有功能化表面的谐振器则没有影响。任何非靶分子将会对两个谐振器以及相应的频率响应产生相等的影响，所以通过比较两个谐振器将会有效地去除非靶分子造成的任何影响。

[0031] 参照图 1，其中所示的示意图说明的是依照一个实施方案的示范性谐振器的结构。这个图中所说明的谐振器包括薄膜体声波谐振器 (film bulk acoustic resonator, FBAR) 装置。装置 100 包括夹在电极 121 和电极 122 间的压电材料层 110，这形成了谐振器元件。将这个谐振器元件以其边缘放置在硅 / 二氧化硅基板 130（二氧化硅层 131 置于硅层 132 之上）的上面，以允许该谐振器元件振动。电极 121 的暴露表面用生物学上有活性的或者衍生化材料层 140 进行功能化。所述生物学上有活性或衍生化的材料与靶生物分子相互作用，例如通过该生物分子与层 140 的结合，从而使该层的质量或静电荷发生改变，因而使谐振器元件发生改变。

[0032] 可以使用本领域技术人员已知的技术制造 FBAR 谐振器。例如，在一个实施方案中，可以根据下面的方法制造 FBAR 谐振器。

[0033] 首先提供基板。在一个实施方式中，使用硅片 (silicon wafer) 作为基板，尽管也可以使用用于半导体加工（如砷化镓）中的其它基板材料。然后在基板之上沉积牺牲材料层（保护材料层，layer of sacrificial material）。牺牲材料层可以由各种材料组成，诸如 Al、Cu、NiFe、ZnO 或本领域已知的其它合适的材料。牺牲层可以使用任何合适的方法进行沉积，诸如溅射 (sputtering) 或蒸镀 (vapor deposition)。

[0034] 然后在牺牲层上面形成光致抗蚀剂层。然后使用常规方法在光致抗蚀剂上形成图案 (pattern)。有图案的光致抗蚀剂形成了掩模 (mask)，用来选择性地蚀刻牺牲层。更具

体而言,光致抗蚀剂掩模在牺牲层上覆盖一个区域,这个区域随后会形成位于压电谐振器元件下面的气隙。对牺牲层进行蚀刻以后,在基板上沉积绝缘层 (insulator layer),有效替代之前刻蚀掉的牺牲层。可以通过沉积形成绝缘层或者否则通过使用常规方法形成绝缘层。

[0035] 在沉积绝缘层之后,使用例如剥离工艺 (lift-off process) 除去光致抗蚀剂。光致抗蚀剂上面的绝缘层部分也被去除。这在基板之上得到了有图案的绝缘体和牺牲材料层。换句话说,牺牲材料嵌在绝缘材料中 (或反之亦然),从而在该层中形成图案。牺牲材料在后面的步骤中去除掉以后,该层会形成谐振器元件的支撑结构。

[0036] 任选地,可在有图案的绝缘体 / 牺牲层的上面形成薄膜层 (membrane layer)。如果使用了薄膜层,下文提及的在绝缘体 / 牺牲材料层的上面形成构造应该被解释成在薄膜层的上面形成构造。

[0037] 然后在绝缘体 / 牺牲材料的上面形成导电层 (conductive layer)。该导电层可由任何导电材料组成,诸如金属。合适的金属可以包括 Al、Au、W、Pt 或 Mo。图案化这个导电层以形成谐振器元件的下部电极。然后,在导电层的上面形成压电材料层,压电材料诸如是 AlN 或 ZnO。图案化这个压电材料层以形成压电谐振器的主体。然后在压电层的上面形成第二个导电层。图案化这个导电层以形成谐振器元件上部的电极。以这种方式形成谐振器元件之后,使用例如湿法刻蚀工艺 (wet etch process) 将基板上的、位于谐振器元件下面的牺牲材料去除 (可能需要形成通向牺牲层的导通孔 (via),以完成该材料的去除)。

[0038] 谐振器元件上部电极具有下面和上面,下面结合于压电层,上面暴露。然后对这个暴露的表面进行功能化,使得它可以与靶分子反应 (如被结合)。在一个实施方案中,使用抗体或 DNA 分子对这个电表面 (electric surface) 进行功能化。这可以通过使用化学吸附方法在电极表面形成多种硫醇类化合物或硫化物的自组装单分子层 (self-assembling monolayers) 实现。然后,可以使用激活过程 (activation process) 将抗体或 DNA 分子共价结合于所述自组装的单分子层上。

[0039] 多种可替代的对谐振器表面进行功能化的手段也是可行的。例如,可以通过将生物分子固定在预先覆于该装置表面的有机膜上或者通过化学衍生化来实现 FBAR 装置的功能化,其中化学衍生化诸如是硅烷化、酯化、烷基化或本领域已知的类似方法。也可以通过直接将生物分子固定于装置表面的金属或者其它无机膜上,或者固定于装置表面的自组装生物分子层上来实现 FBAR 装置的功能化,其中自组装生物分子层诸如是氨基酸衍生化的脂肪酸 / 脂质。

[0040] 因为生物传感器可能会在“潮湿”的环境下使用,因此有可能需要对生物传感器的、除了暴露的谐振器表面以外的部分进行保护。换句话说,要被检测以确定靶分子是否存在的样品可能是液态样品。对生物传感器的某些元件来说,暴露于液体样品可能带来问题,这些问题可能使生物传感器失灵。例如,液体样品可能导致谐振器元件的电极之间短路,从而阻碍对谐振器频率响应变化的测量。从而,本发明的一些实施方案也可包括保护层,该保护层覆盖生物传感器的、除了谐振器元件的功能化表面 (以及可能地,相应的对照生物传感器的非功能化电极表面) 以外的其它元件。可以通过在需要保护的元件上形成聚合物膜来提供保护层。

[0041] 应该注意,前面的描述属于单个的、示范性的实施方案。可以使用与已描述方法稍

微不同的步骤来形成替代性实施方案。许多这些变更包括在前述方法中；并且，本领域技术人员在阅读本公开内容之后，容易想到另外的此类变更。例如，在一个可替代的实施方案中，可以通过在表面上覆以离子选择膜 (ion-selective membrane) 对谐振器元件的暴露电极表面进行功能化。然后，可以用诸如葡萄糖氧化酶的酶对所述离子选择膜进行功能化。可选地，离子选择膜可以用功能性膜 (functional membrane) 进行功能化，所述功能性膜提供运输机制，诸如从生物材料或合成的生化物质中提取的载体分子、离子孔或离子通道 (ion pores or channels)。

[0042] 如上所述，在此描述的 FBAR 生物传感器的使用是通过对谐振器的频率响应的改变进行检测，所述改变是由生物传感器在样品中的暴露以及随后的功能化表面与靶分子的反应造成的。提供控制电路 (control circuitry) 用以对谐振器的频率响应进行测定。一个包括 FBAR 生物传感器和相应的控制性电子设备的系统的示范性实施方案显示在图 2 中。

[0043] 参考图 2，显示的功能框图说明了根据一个实施方案的生物传感器系统。在这个实施方案中，系统 200 包括谐振器 210 和控制电路 220。在一个实施方案中，谐振器 210 如上文所述。谐振器 210 与控制电路 220 通过该谐振器的电极连接。所述电极与控制电路 220 的元件：信号发生电路 221 (signal generation circuitry 221) 和处理电路 222 (processing circuitry 222) 连接。

[0044] 配置信号发生器电路 221 (signal generator circuitry 221) 用以产生作用于谐振器 210 的电极的激励信号 (excitation signal)。该激励信号具有引起谐振器的压电材料振动的 AC (交流电) 分量。由于谐振器 210 的物理学特征，所以该谐振器具有特征性的频率响应。谐振器 210 的频率响应以谐振器的电学特征 (如谐振器的阻抗) 的差异性表明了其自身。这些电学特征可以通过处理电路 222 进行测量。

[0045] 谐振器 210 的频率响应所具有的基频谐振 (fundamental resonance) 的频率就是对应波长为谐振器厚度二倍的频率。波长等于压电材料的声速除以频率。压电材料的声速取决于使用的具体材料。例如，AlN 的声速为每秒大约 10,400 米，ZnO 的声速为每秒大约 6,330 米。从而，对于使用 AlN 的谐振器来说，如果谐振器的厚度大约是 2.5 微米，则共振频率约为 2GHz。如果希望将共振频率调整为一个不同的频率，这可以通过，例如改变压电材料或者改变谐振器的厚度来实现。

[0046] 应该注意的是，由于用来制造 FBAR 装置的技术与 Si 和 GaAs 圆片的加工技术是可相容的，将这些技术结合在一起来制造一体的 (all-in-one) 生物传感器是可能的。换句话说，将谐振器和控制电路制造在单个的芯片上是可能的。相比现有技术，这可以提供另外的优点，其在于简化生物传感器各个元件的设计，改善功率效率等等。

[0047] 从而，在一个实施方案中，生物传感器系统 200 的运转是通过产生包含多个频率的激励信号 (不一定是同时产生)，将该激励信号施加于谐振器 210 然后测量谐振器对应每个频率的电学特征。例如，信号发生器电路 221 可以产生包含以时间为函数而变化的单个频率的激励信号。换句话说，信号发生器电路 221 扫描一定范围的频率。然后，处理电路 222 可以测量例如作为频率 (其为时间的函数) 的函数的、经过谐振器 210 的阻抗。可以对这个频率响应 (即作为频率的函数的谐振器 210 的阻抗) 进行数字化、存储并与基线响应 (baseline response) 进行比较，或者可以和以相同方式进行操作的对照谐振器的响应进行比较。

[0048] 应该注意,施加于谐振器的激励信号可以包含不同的分量(如单一的或混合的频率,或时间-变量分量)。相似地,可以根据多种响应分量(例如同相分量和不同相位分量(异相分量, out-of-phase component)) 或者其它响应特征对频率响应进行测量。这些响应特征可以包括:由于质量或静电荷改变而导致的谐振器的稳态频移(steady-state frequency shifts),所述的质量或静电荷改变是由于靶分子与谐振器表面的固定化生物分子发生特异的结合(如抗体-抗原、DNA 杂交、分子受体结合(molecular receptor binding)、分子构型改变(molecular configurational changes)) 而导致的。

[0049] 所述生物传感器在靶分子的检测中很有用处,这是因为在与谐振器功能化表面的反应中,靶分子改变了谐振器的质量和/或静电荷,这两者都对谐振器的共振有影响。换句话说,这些特征改变了谐振器的振动特征。例如,如果靶分子与功能化表面结合并且从而有效地增加了谐振器的质量,则谐振器对所施加的激励信号所产生的力的响应将会趋向于较不迅速。频率响应将因此而是较低的。从而,如果在靶分子结合于功能化表面之前,谐振器在频率 f 下发生共振,则结合于功能化表面的靶分子所添加的质量将会使谐振器在频率 $f - \Delta f$ 下进行共振。如果将谐振器的频率响应看作频率的函数,这与峰值响应(peak response) 向左(较低的频率)移动相符合。

[0050] 参考图 3A-3C,这组图说明了靶分子与依照一个实施方式所示的生物传感器的功能化表面的结合。首先参考图 3A,所示的图说明的是暴露于样品之前的生物传感器。该生物传感器的结构与图 1 所示的结构基本相同,包括:由基板 331 和绝缘层 332 形成的支撑结构;和谐振器元件,由压电层 310 夹在电极 321 和 322 之间形成。谐振器元件的电极 322 被抗体 340 功能化,所述抗体可以例如通过硫醇的自组装单分子层与电极结合。保护性聚合物层 350(图 1 中未示出)覆盖谐振器元件和支撑结构,除了谐振器元件的功能化表面以外。

[0051] 接下来,参考图 3B,所示的图说明了图 3A 中的生物传感器暴露于样品时的情况。如这个图中描述的,样品 360 含有多种不同的生物分子,包括抗原分子(靶分子,在图中用三角形表示)和多种其他分子(非靶分子,在图中用圆形和方形表示)。生物分子分散在样品 360 中,使得一些生物分子与生物传感器的功能化表面接触。当生物分子与功能化表面接触,它们可能与该功能化表面结合,也可能不与该功能化表面结合。更具体而言,如果与功能化表面接触的生物分子是对应于功能化表面上的抗体的抗原,它将会结合到其中一个抗体上。如果生物分子不是与抗体对应的特异性抗原,它将不会结合到功能化表面的抗体上。

[0052] 接下来参考图 3C,所示的图说明的是除去样品之后的图 3A 和图 3B 的生物传感器。从这个图中可以看出,当样品(如生物液体)从生物传感器上被除去,样品中含有的非抗原生物分子也被除去。结合于抗体上的抗原生物分子留了下来。这些抗原对谐振器元件的质量和/或静电荷产生影响,并且因此将会改变谐振器元件的频率响应。因此,通过确定谐振器元件的频率响应是否被改变来对抗原生物分子的存在与否进行检测。这个目标的实现如上文所述。

[0053] 应该注意,在一些情况中,从生物传感器上除去样品并不能保证谐振器元件功能化表面上所有的非靶生物分子都被除去。这些非靶分子可能对谐振器元件的频率响应造成影响,并从而影响对样品中是否存在靶分子进行的判断。在一个实施方式中,通过在检测生

物传感器 (test biosensor) 之外,使用增加的对照生物传感器 (control biosensor) 对这些非靶分子的影响进行补偿。除了谐振器元件的表面没有为了与靶生物分子反应而进行功能化以外,对照生物传感器与检测生物传感器基本相同。检测样品时,检测生物传感器和对照生物传感器都暴露于样品。未从检测生物传感器上去除的任何非靶分子应该也同样未从对照生物传感器上去除。由于对照生物传感器不与靶分子结合,对照生物传感器谐振器元件的频率响应的任何改变都应归因于这些非靶分子的存在。既然从对照生物传感器的频率响应可以知道非靶分子的影响,就可以有效地从检测生物传感器的频率响应的改变中“扣除”这种影响。

[0054] 应该注意,当前述例子描述使用两个生物传感器(一个检测生物传感器和一个对照生物传感器)时,这两个生物传感器可以看作分开的单元或同一生物传感器的不同部分。这两个生物传感器的每一个可以拥有它们各自的控制电路,或者它们可以共用全部或者部分控制电路。在后一种情况中,如果将术语“生物传感器”换成术语“谐振器”,这个例子将会更容易理解。两种情况都属于本发明的范围。

[0055] 参考图 4,所示的流程图说明的是依照一个实施方案的对样品中是否存在靶分子进行检测的方法。在这个实施方式中,使用的是具有单个谐振器的生物传感器。该生物传感器具有将会与样品中靶分子发生反应的功能化表面。该实施方案中的方法包括以下步骤:提供具有功能化表面的谐振器(框 410),在谐振器暴露于样品之前对其频率响应进行测定(框 420),将谐振器暴露于样品(框 430),谐振器暴露于样品之后对其频率响应进行测定(框 440),对谐振器暴露给样品之前和之后的频率响应进行比较(框 450),根据暴露于样品导致的谐振器的频率响应的改变确定是否存在靶分子(框 460)。

[0056] 在这个方法中使用的是单个的谐振器,必须提供基线频率响应(baseline frequency response),由基线频率响应可以确定频率响应的改变。在一个实施方案中,通过测定谐振器暴露于样品之前的频率响应来得到这个基线。在可替代的实施方案中,基线可以如此被提供:通过检测多个相同地制造的谐振器、建立复合频率响应,或者对于具有相同设计的谐振器,建立平均频率响应。在这个实施方案中,复合或平均的频率响应可以存储在连接到处理电路上的存储器中,使得它可以被检索并与谐振器暴露于样品之后测量到的频率响应进行比较。获得基线的多种其它手段也是可能的。

[0057] 参考图 5,所示的流程图说明依照一个可替代的实施方案的对样品中是否存在靶分子进行检测的方法。在这个实施方案中,使用的是具有一对谐振器的生物传感器。一个谐振器起到检测谐振器的作用,另一个起到对照谐振器的作用。如上面描述的,检测谐振器具有功能化表面,而对照谐振器没有。对每个谐振器的频率响应进行测定的信号发生电路和处理电路可以是共用的。即,可以用一组信号发生和处理电路与两个谐振器联用。或者,每个谐振器可以具有独立的信号发生和处理电路。

[0058] 这个替代性方法包括以下步骤:提供具有双(检测和对照)谐振器的生物传感器(框 510),将谐振器暴露于样品(框 520),对检测谐振器和对照谐振器暴露于样品之后的频率响应进行测定(框 530),对检测谐振器和对照谐振器的频率响应进行比较(框 540),以及根据检测谐振器和对照谐振器频率响应的不同确定是否存在靶分子。

[0059] 虽然这个可替代方法是根据检测谐振器的频率响应和对照谐振器的频率响应之间的不同来确定靶分子是否存在,将两个频率响应之中的一个或两个频率响应与基线进行

比较也可能是有用的。举例而言,尽管谐振器可以被设计成相同的(除了控制谐振器的非功能化表面之外),靶分子的存在造成的频率响应的改变仍然可能不是线性的。因此,不但了解检测和对照频率响应之间差异的强度,而且了解非靶分子引起的频率响应改变的强度(即基线,暴露于样品之前的频率响应和对照频率响应之间的不同),可能是有帮助的。

[0060] 如上面指出的,本发明的多种实施方案可提供相对本领域现有技术的许多优点。这些优点可包括相对其它类型生物传感器而言的更高的灵敏度和更快的响应时间;更高的共振频率,其可对质量改变和倒电容(stiffness)改变(由电荷改变造成)提供更高的灵敏度;比其它类型的谐振器(如单晶石英微天平(single-crystal quartz microbalance)和 SAW 谐振器)更简单的结构;高频下更好的功率容量特性(powerhandling characteristics);响应峰更尖锐(由于寄生效应(parasitic effects)的减少);更大的用以检测靶分子的表面面积;以及暴露于湿润环境时或暴露于湿润环境以后对靶分子进行检测的能力。本发明的一些实施方案的另一个优点是它们可以利用相对成熟的技术(如涉及设计和制造 FBAR 装置和集成电路,或对多种表面进行功能化的方法),因此在各个实施方案的设计、实施和/或制造中出现较少的困难。

[0061] 上面涉及具体的实施方案,对本发明可以提供的好处和优点进行了描述。这些好处和优点,以及可以使它们出现或变得更加显著的任何要素或限制都不应被看作任何或所有权利要求的关键的、必须的或基本的特征。如此处所用,“包括(comprise)”、“包括(comprising)”的术语或它们的任何其它变化都意图被解释成非排他性地包括跟随在这些术语之后的要素或限制。因此,包括一组要素的系统、方法或者其它实施方案并不仅限于这些要素,也可以包括其它未明确列出的或所要求保护的实施方案的非固有的要素。

[0062] 尽管使用具体的实施方案对本发明进行了描述,应该理解这些实施方案是说明性的,本发明的范围不局限于这些实施方案。对这些实施方案进行的许多变化、修改、补充和发展都是可能的。这些变化、修改、补充和发展都落入本发明的范围中,附带的权利要求对本发明的范围进行了详细描述。

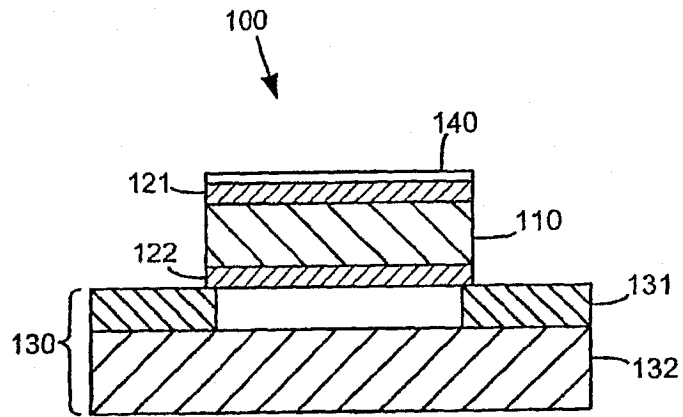


图 1

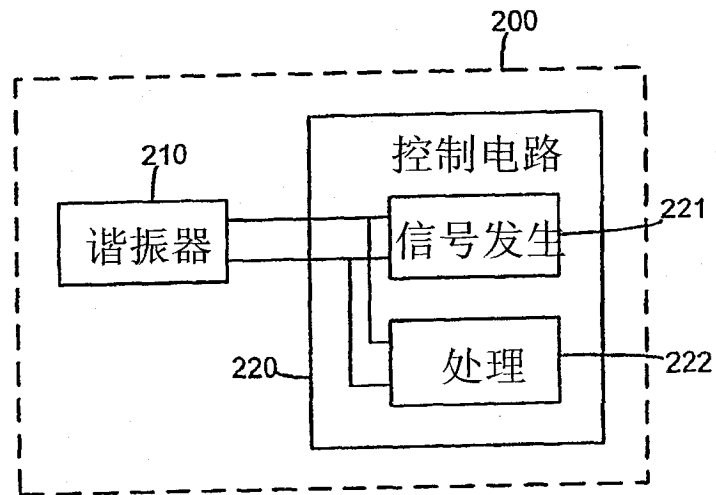


图 2

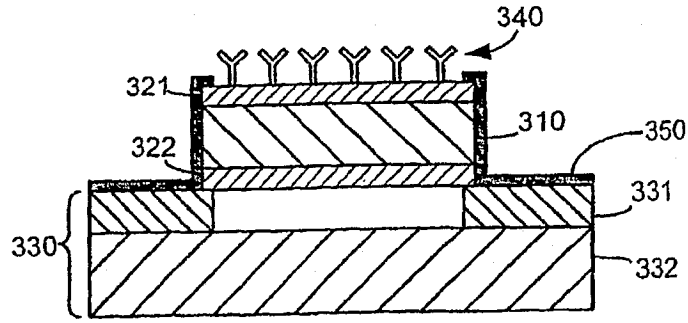


图 3A

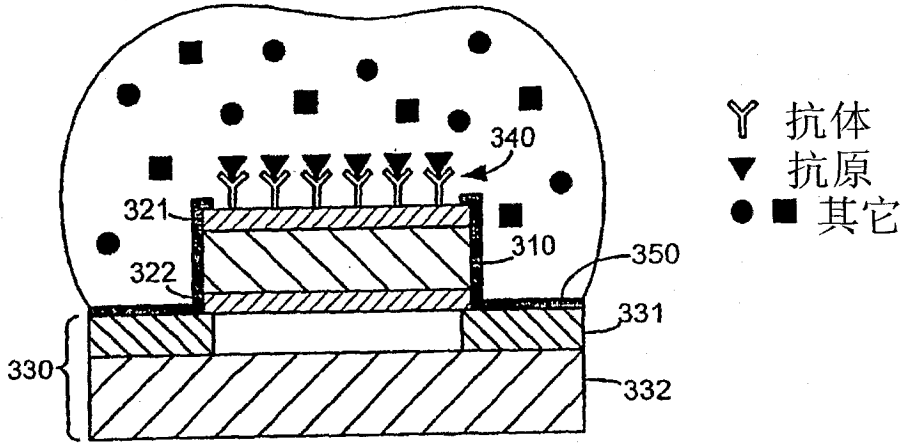


图 3B

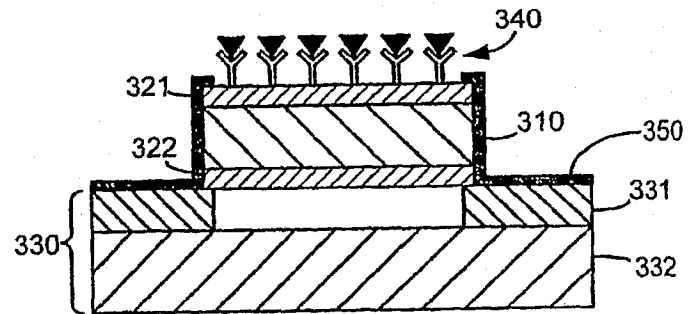


图 3C

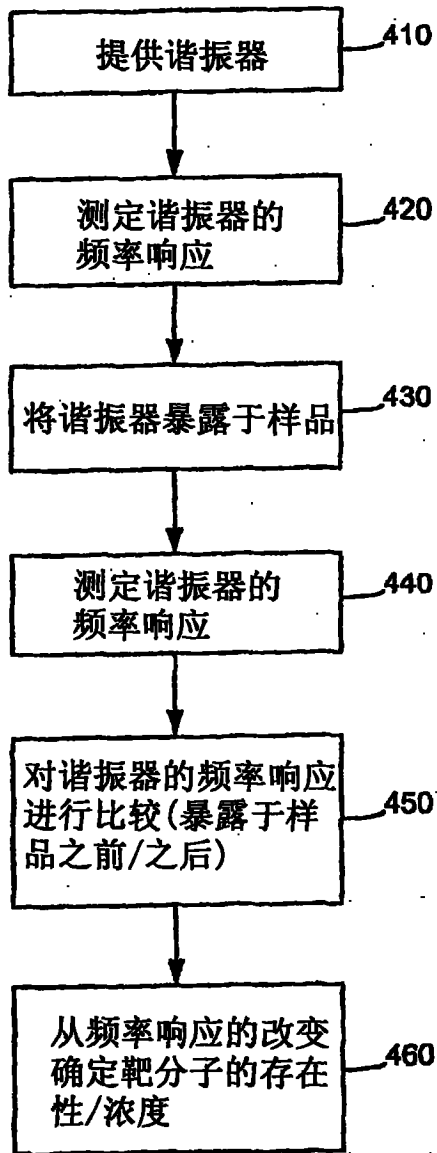


图 4

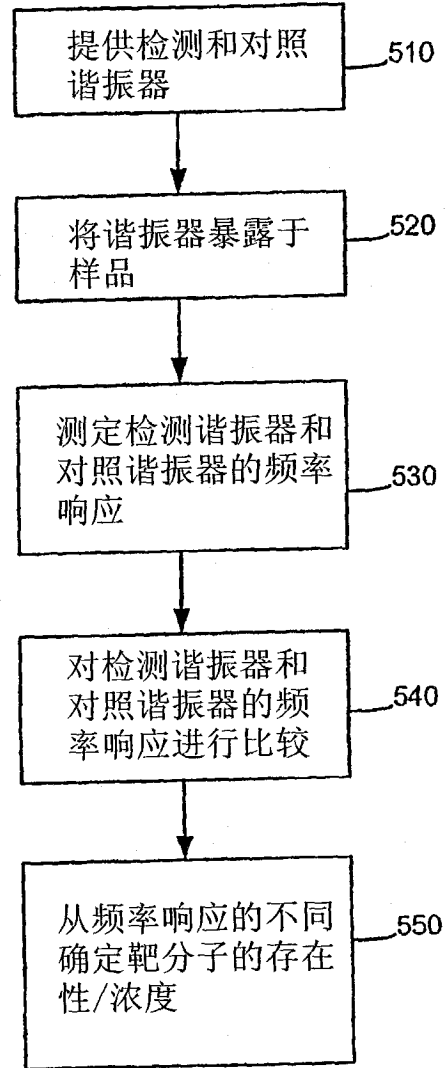


图 5