



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Σχολή Μηχανικών Μεταλλείων Μεταλλουργών

**"Μοντελοποίηση βιοαισθητήρα ανίχνευσης
SARS-COV-2 με χρήση COMSOL Multiphysics"**

Διπλωματική Εργασία

Του

ΧΑΤΖΗΘΕΟΔΩΡΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

ΕΠΙΒΛΕΨΗ: ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΧΡΙΣΤΟΦΟΡΟΥ

Καθηγητής Ε.Μ.Π.

ΑΘΗΝΑ, Σεπτέμβριος 2023



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

Σχολή Μηχανικών Μεταλλείων Μεταλλουργών
Κατεύθυνση Επιστήμης και Τεχνολογίας Υλικών
Ηλεκτρονικά Υλικά

"Μοντελοποίηση βιοαισθητήρα Ανίχνευσης SARS-COV-2 με χρήση COMSOL Multiphysics"

Διπλωματική Εργασία

Του

ΧΑΤΖΗΘΕΟΔΩΡΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ

Επιβλέπων Καθηγητής: Ευάγγελος Χριστοφόρου

Εγκρίθηκε από την τριμελή επιτροπή στις/...../.....

Ευάγγελος Χριστοφόρου, Καθηγητής

Πέτρος Τσακιρίδης, Καθηγητής

Αθηνά Τσετσέκου, Καθηγήτρια

ΑΘΗΝΑ, Οκτώβριος 2023

Πρόλογος-Ευχαριστίες

Σε αυτή την ενότητα θα ήθελα να ευχαριστήσω τα κύρια πρόσωπα που συνέβαλλαν ώστε να πραγματοποιηθεί η παρούσα διπλωματική εργασία.

Αρχικά, ευχαριστώ τον επιβλέποντα καθηγητή, κ. Ευάγγελο Χριστοφόρου, για την εύρεση του θέματος της διπλωματικής διατριβής, την επιστημονική του υποστήριξη κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης της διπλωματικής μου εργασίας αλλά και την παροχή γνώσεων και ενδιαφέροντος για τα ζητήματα των ηλεκτρονικών υλικών κατά τη διάρκεια της φοίτησης μου στη σχολή Μηχανικών Μεταλλείων-Μεταλλουργών. Πρόκειται για ένα πρόσωπο που από τα πρώτα μαθήματα του που παρακολουθούσα ξύπνησε το ‘μικροηλεκτρονικό δαιμόνιο’ μέσα μου και ήταν μεγάλη μου προσδοκία και χαρά να συνεργαστώ μαζί του στο τελευταίο στάδιο της φοίτησής μου.

Ως δεύτερο πρόσωπο που αξίζει αναμφισβήτητα εύσημα, ευχαριστώ την υποψήφια διδάκτορα, κα. Αθανασία Χούσου . Η καθοδήγησής της για τη συγγραφή του παρόντος κείμενου αλλά και στην στρατηγική εκτέλεσης των προσομοιώσεων μαρτυρεί την εμπειρία και τη μεθοδικότητά της, στοιχεία που με βοήθησαν ώστε να ξεπεραστούν τα εμπόδια που παρουσιάστηκαν με τον καλύτερο τρόπο.

Ευχαριστώ θερμά των Διδάκτορα Αντώνη Γεωργά ο οποίος μου παρείχε τη δυνατότητα να συνεργαστώ μαζί του στα πλαίσια της διδακτορικής του διατριβής. Με τις γνώσεις του σε βάθος αλλά και με τις θεωρητικές του γνώσεις με καθοδήγησε κατά τη διάρκεια της συγγραφής της παρούσας διπλωματικής εργασίας με σκοπό την επιτυχή υλοποίησή της.

Επίσης, τις ευχαριστίες μου θα απευθύνω στο προσωπικό του Εργαστηρίου Ηλεκτρονικών αισθητηρίων του Τομέα Επικοινωνιών, Ηλεκτρονική και συστημάτων Πληροφορικής της σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών ηλεκτρονικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών του Ε.Μ.Π. για τη συμβολή τους στην εκπόνηση της εργασίας μου.

Τέλος, είμαι ευγνώμον για την ηθική υποστήριξη που είχα όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μου από την οικογένειά μου και από άλλα κοντινά μου πρόσωπα.

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract.....	7
Θεωρητικό Μέρος.....	8
Εισαγωγή.....	8
1.Αισθητήρες.....	11
1.1 Κατηγορίες Αισθητήρων.....	11
1.2 Βιοαισθητήρες.....	16
1.3 Αισθητήρες Ενδοδιαπλεκόμενων Ηλεκτροδίων.....	19
1.4 Αισθητήρας SARS-COV-2.....	21
2.Λογισμικό COMSOL Multiphysics.....	23
2.1 Εισαγωγή.....	23
2.1. Μοντέλο Ηλεκτροστατικής (Electrostatics Module).....	24
2.2. Μοντέλο Ηλεκτρικού Ρεύματος (Electric Currents module).....	30
3. Προσομοιώσεις αισθητήρα ανίχνευσης SARS-COV-2.....	31
3.2. Υλικά.....	35
3.3. Το πλέγμα (Mesh).....	36
4. Αποτελέσματα-Συμπεράσματα.....	39
4.3 Συμπεράσματα.....	48
Βιβλιογραφία.....	50

Περίληψη

Αυτή η εργασία θα εστιάσει στην προσομοίωση ενός αισθητήρα σε περιβάλλον προγράμματος. Ο COVID-19 είναι μια ασθένεια που προκαλείται από τον ιό SARS-COV-2. Πρώτο-Ανακαλύφθηκε στα τέλη του 2019 στο Wuhan της Κίνας και αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στην Κίνα από τις 11 Μαρτίου 2020. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας την κήρυξε πανδημία το 2020. Παρόλο που ανακηρύχθηκε πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020, δεν είναι πλέον πανδημία. Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει μέτρια συμπτώματα που προκαλούνται από τον ιό. Το 14% είναι σοβαρά και το 5% είναι κρίσιμα. Λόγω της σοβαρότητας της πανδημίας COVID-19, η πλειονότητα των χωρών σε όλο τον κόσμο έχουν εφαρμόσει μέτρα για την ελαχιστοποίηση της μετάδοσης του ιού, όπως η αναγκαστική χρήση μάσκας και η απαγόρευση της κυκλοφορίας. Για τον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού SARS-COV-2, ο διαγνωστικός έλεγχος των ατόμων που ενδέχεται να φιλοξενούν τον ιό, ώστε να απομονωθούν και να εντοπιστούν οι επαφές τους, αποτελεί βασική τεχνική για τη μείωση της εξάπλωσης του SARS-COV-2. Για τον σκοπό αυτό, η δοκιμή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής RT-PCR και η δοκιμή γρήγορου αντιγόνου είναι οι δύο κύριες μέθοδοι διάγνωσης. Η κατασκευή ενός βιοαισθητήρα που βασίζεται στην ακινητοποίηση του ενζύμου ACE2 σε ένα ενδοκυτταρικό πυκνωτή, ηλεκτροδίων και η επακόλουθη μέτρηση της μεταβολής της πολυπλοκότητας της αντίστασης μετά την εφαρμογή του δείγματος είναι το επίκεντρο της παρούσας διατριβής. Για την προσομοίωση του παραπάνω αισθητήρα, στα πλαίσια της παρούσας εργασίας χρησιμοποιήθηκε το περιβάλλον COMSOL Multiphysics.

Abstract

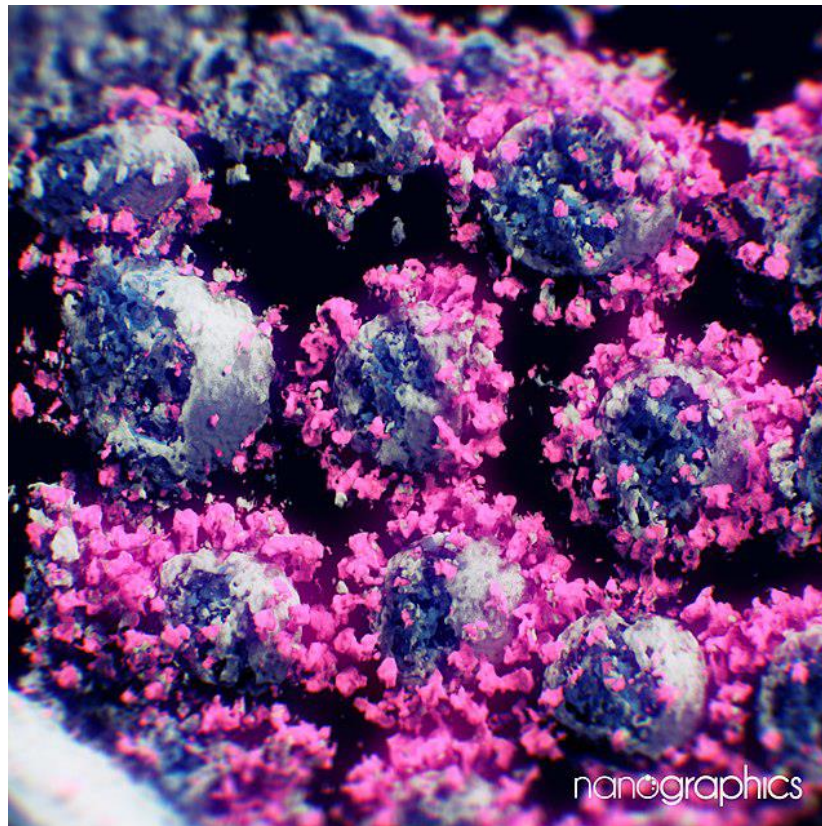
This thesis will focus on the simulation of a sensor in a program environment. COVID-19 is a disease caused by the SARS-COV-2 virus. It was discovered in late 2019 in Wuhan, China, and is the leading cause of death in China as of 11 March 2020. The World Health Organization declared it a pandemic in 2020. Although it was declared a pandemic on 11 March 2020, it is no longer a pandemic. The majority of patients experience moderate symptoms caused by the virus. 14% are severe and 5% are critical. Due to the severity of the COVID-19 pandemic, the majority of countries around the world have implemented measures to minimize transmission of the virus, such as mandatory mask use and curfews. To limit the spread of SARS-COV-2, screening of individuals who may be harboring the virus to isolate and identify their contacts is a key technique to reduce the spread of SARS-COV-2. To this end, RT-PCR reverse transcription polymerase chain reaction and rapid antigen test are the two main diagnostic methods. The construction of a biosensor based on the immobilization of the ACE2 enzyme in an intracellular capacitor, electrode and the subsequent measurement of the change in resistance complexity after sample application is the focus of this thesis. The COMSOL Multiphysics environment was used for the development and modeling of the sensor within this work.

Θεωρητικό Μέρος

Εισαγωγή

Ο SARS-COV-2, από τα αρχικά Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2, είναι ένας ιός της κατηγορίας των κορωνοϊών, που πρωτοεμφανίστηκε στη Γουχάν της Κίνας στα τέλη του 2019 και προκαλεί την ασθένεια COVID-19 (αγγλ. CoronaVirus Disease-19) [1]. Τα πιο συχνά συμπτώματα του ιού είναι σοβαρή αναπνευστική δυσφορία, πυρετός, κούραση, πονοκέφαλος, βήχας και απώλεια γεύσης και οσμής.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας στις 11 Μαρτίου του 2020 χαρακτήρισε την εξάπλωση του ιού ως πανδημία [2], [3].

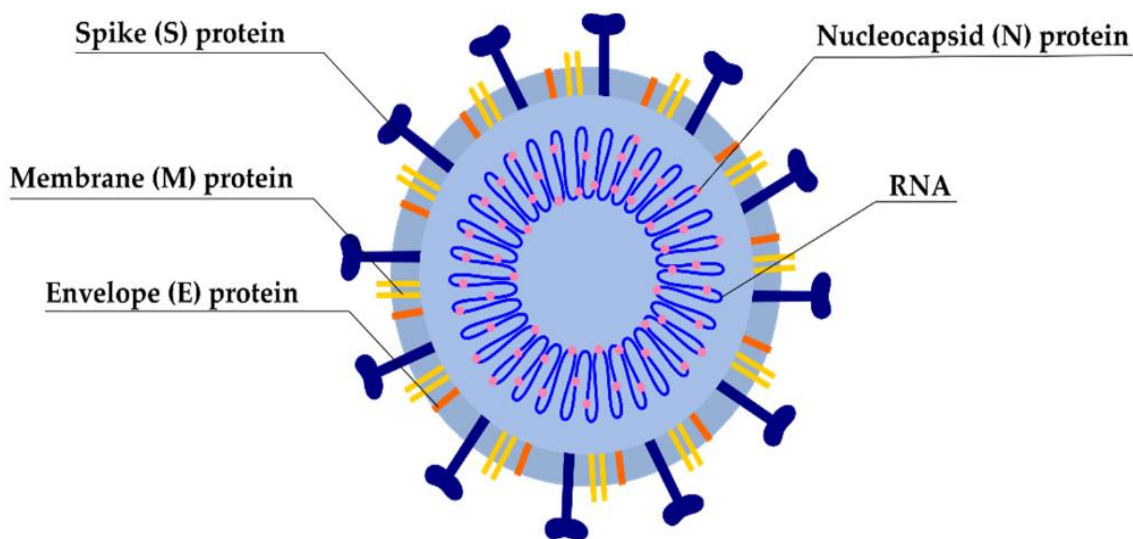


Εικόνα 1. Φωτογραφία του SARS-COV-2 με χρήση ηλεκτρονικής κρυτομογραφίας [4].

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο SARS-COV-2 χρησιμοποιεί το ένζυμο ACE2 ως υποδοχέα κυτταρικής εισόδου. Το ACE2 αποτελεί επίσης υποδοχέα για τον SARS-COV, με τον οποίο ο SARS-COV-2 εμφανίζει πολλές ομοιότητες [5].

Δομή του SARS-COV-2

Ο SARS-COV-2 είναι ένας ιός που ως γονιδίωμα έχει μονόκλωνο RNA. Το όνομα της οικογένειας των κορωνοϊών προέρχεται από το χαρακτηριστικό τους σχήμα που μοιάζει με στέμμα και οφείλεται στην γλυκοπρωτεΐνη S (Spike, ακίδα). Είναι μέλος της οικογένειας Coronaviridae και είδους Nidovirales. Είναι, επίσης, μέλος της υποοικογένειας Coronavirinae της οποίας τα μέλη χωρίζονται σε (α) τους α κορωνοϊούς, που περιλαμβάνουν τους ανθρώπινους κορωνοϊούς (HCOV), (β) τους β κορωνοϊούς, μεταξύ των οποίων είναι οι SARS και οι MERS, (γ) τους γ κορωνοϊούς, που περιλαμβάνουν ιούς από πουλιά και φάλαινες, (δ) τους δ κορωνοϊούς, που προέρχονται από πουλιά και χοίρους. Ο SARS-COV-2 ανήκει στους β κορωνοϊούς.



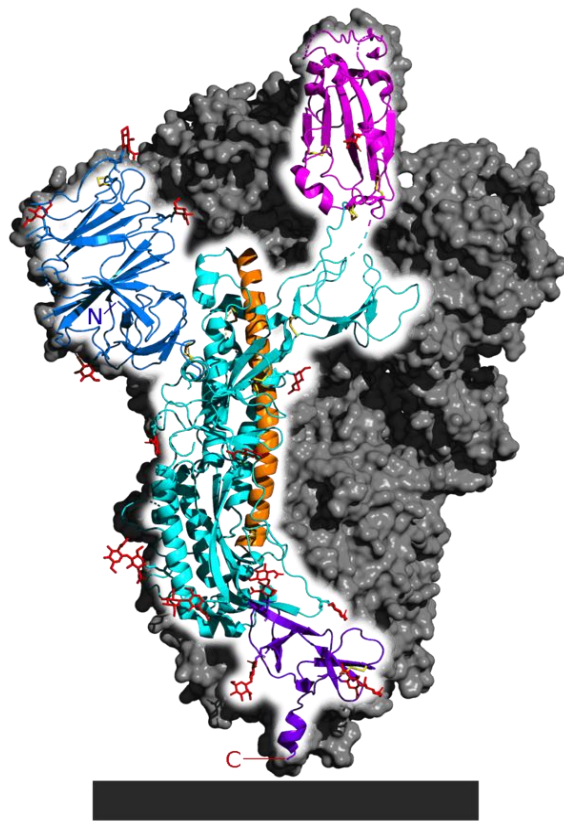
Εικόνα 2. Η δομή του SARS-COV-2 [5]

Έχει διάμετρο 50-200nm και περιέχει 4 δομικές πρωτεΐνες, την S (Spike), την E (Envelop), την M (Membrane) και την N (Nucleocapsid), όπως φαίνονται στην Εικόνα 1.2 . Η N πρωτεΐνη συγκρατεί το RNA γονιδίωμα ενώ οι υπόλοιπες αποτελούν μέρος του φλοιού. Η πρωτεΐνη M λαμβάνει ρόλο

στην αναπαραγωγή του ιού ενώ η E μεταξύ άλλων έχει δομικό χαρακτήρα [6].

Γλυκοπρωτεΐνη

Καθοριστικό ρόλο για τη λειτουργία του ιού είναι η πρωτεΐνη S (Εικόνα 1.3). Αυτή η πρωτεΐνη είναι υπεύθυνη για την είσοδο του ιού στα κύτταρα ξενιστές. Το είδος της πρωτεΐνης S καθορίζει ποιους οργανισμούς μπορεί να μολύνει ο ιός. Ο SARS-COV-2 όπως και ο SARS-COV αλληλοεπιδρούν με το μετατρεπτικό ένζυμο -2 της αγγειοτενσίνης (ACE2). Το ACE2 μπορεί να βρίσκεται είτε πάνω σε κυτταρικές μεμβράνες (mACE2) είτε σε διαλυμένη μορφή (sACE2). Το ACE2 μεταξύ άλλων παίζει ρόλο στη μείωση της αρτηριακής πίεσης λαμβάνοντας μέρος στη ρύθμιση της αγγειοδιαστολής. Το ομόλογο του ACE2 είναι το ACE, το οποίο προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Έρευνες έχουν δείξει ότι η πρωτεΐνη S του SARS-COV-2 έχει 10-20 φορές μεγαλύτερη δύναμη πρόσδεσης στο ACE2, συγκριτικά με την πρωτεΐνη S του SARS-COV. [6-8].



Εικόνα 3. Δομή της πρωτεΐνης S του SARS-COV-2. Με χρώμα μωβ, φαίνεται ο υποδοχέας του ACE2 [9].

ACE2

Το ACE2 είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στην επιφάνεια πολλών κυττάρων και είναι υπεύθυνο για τη δημιουργία πρωτεϊνών. Στο αναπνευστικό σύστημα, το ACE2 βρίσκεται κυρίως στα τύπου ΙΙ κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα και λιγότερο στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων του στοματικού

και ρινικού βλεννογόνου και στον ρινοφάρυγγα. Τα κύτταρα αυτά είναι υπεύθυνα για την απορρόφηση του οξυγόνου και την απελευθέρωση του διοξειδίου του άνθρακα. Εκτός από τον πνεύμονα, συναντώνται επίσης στις αρτηρίες, την καρδιά, τα έντερα και τα νεφρά. [6-8], [10].

PBS

Το PBS είναι ένα ισοτονικό ρυθμιστικό διάλυμα που χρησιμοποιείται συχνά σε βιολογικές εφαρμογές, όπως πλύσεις κυττάρων, μεταφορά ιστών και αραιώσεις. Το PBS μιμείται στενά το pH, την οσμωτικότητα και τις συγκεντρώσεις ιόντων του ανθρώπινου σώματος. Δεδομένου ότι δεν είναι τοξικό για τα κύτταρα, χρησιμοποιείται ευρέως για την έκπλυση δοχείων κυττάρων και άλλων παρασκευασμάτων, που ενδέχεται να αφήσουν κατάλοιπα. Είναι απλό στην παρασκευή του και έχει καλή διάρκεια ζωής, ωστόσο καθιζάνει παρουσία ιόντων ψευδαργύρου [11], [12].

1. Αισθητήρες

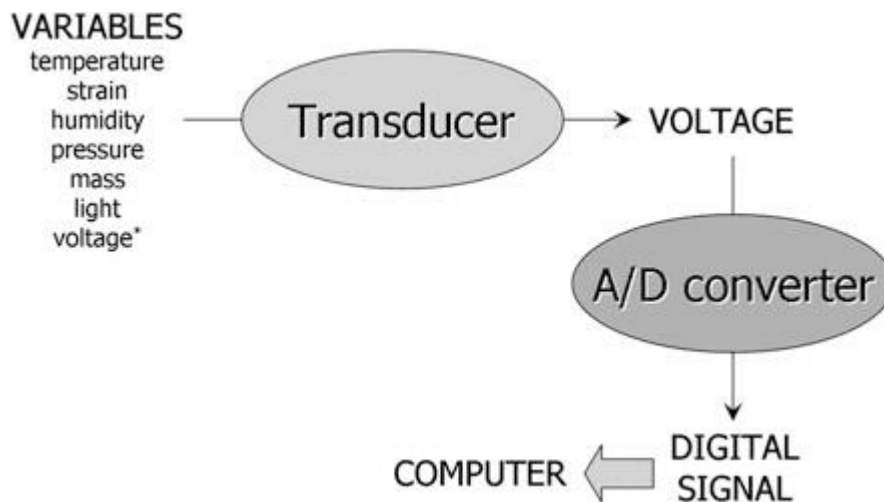
1.1 Κατηγορίες Αισθητήρων

Ένας αισθητήρας ορίζεται συχνά ως μια "συσκευή που λαμβάνει και ανταποκρίνεται σε ένα σήμα ή ερέθισμα". Ο ορισμός αυτός είναι ευρύς. Στην πραγματικότητα, είναι τόσο ευρύς που καλύπτει σχεδόν τα πάντα, από το ανθρώπινο μάτι μέχρι τη σκανδάλη ενός πιστολιού. Ως αισθητήρας, πιο συγκεκριμένα, μπορεί να οριστεί "μία συσκευή οι οποία λαμβάνει ένα ερέθισμα και απαντά με ένα ηλεκτρικό σήμα". Ενδεικτικά, ένα ερέθισμα μπορεί να περιλαμβάνει: τη θερμοκρασία, την υγρασία, την πίεση, την μάζα, το φως και την τάση. Αυτά αποτελούν φυσικά ερεθίσματα [13].

Για να ανιχνεύσουμε αυτές τις μεταβλητές, πρέπει να τις μετατρέψουμε σε ένα καθολικά και εύκολα προσβάσιμο σήμα - συνήθως τάση (V). Αυτό το σήμα τάσης αλλάζει συνεχώς με το χρόνο,

και είναι ευθέως ανάλογο προς μια αντίστοιχη φυσική μεταβλητή. Ένα εξάρτημα που είναι υπεύθυνο για αυτή τη μετατροπή είναι ένας μετατροπέας (transducer). Η προκύπτουσα τάση είναι συνήθως ένα αναλογικό σήμα [14].

Οι αισθητήρες διακρίνονται συνήθως από τον μετατροπέα (transducer) που χρησιμοποιείται για να ανιχνευθεί το σήμα. [15] Ο όρος αισθητήρας πρέπει να διακρίνεται από τον όρο μετατροπέας. Ο μετατροπέας, μετατρέπει οποιονδήποτε τύπο ενέργειας ή ιδιότητας σε άλλον τύπο ενέργειας ή ιδιότητας, ενώ ο αισθητήρας τη μετατρέπει σε ηλεκτρικό σήμα. Παράδειγμα ενός μετατροπέα είναι ένα μεγάφωνο το οποίο μετατρέπει ένα ηλεκτρικό σήμα σε μεταβλητό μαγνητικό πεδίο και, στη συνέχεια, σε ακουστικά κύματα [13].



Εικόνα 4. Ένας τυπικός αισθητήρας. [14]

Οι αισθητήρες ταξινομούνται σε γενικές γραμμές σε διάφορες κατηγορίες ανάλογα με το φυσικό μέγεθος (ουσία) ή τον αναλύτη που πρόκειται να μετρηθεί, όπως (α) πηγή ενέργειας (ενεργητικοί και παθητικοί αισθητήρες), (β) φυσική επαφή (αισθητήρες επαφής και μη επαφής), (γ) συγκρισιμότητα (απόλυτοι και σχετικοί αισθητήρες), (δ) αναλογικοί και ψηφιακοί αισθητήρες και (ε) ανίχνευση σήματος (φυσικό, χημικό, θερμικό και βιολογικό) [16] [17]. Οι λεπτομέρειες κάθε ταξινόμησης έχουν ως εξής.

1. Ενεργοί και παθητικοί αισθητήρες: Για παράδειγμα, τα μικρόφωνα, τα θερμίστορ, οι μετρητές τάσης και οι χωρητικοί και επαγωγικοί αισθητήρες. Αυτοί οι τύποι αισθητήρων ονομάζονται παραμετρικοί αισθητήρες (η έξοδος είναι συνάρτηση της παραμέτρου).

Οι παθητικοί αισθητήρες παράγουν τα σήματά τους αλλά δεν απαιτούν εξωτερική ενέργεια, για παράδειγμα, θερμοστοιχεία, πιεζοηλεκτρικοί αισθητήρες, φωτοδίοδοι. Αυτοί οι τύποι αισθητήρων ονομάζονται αυτοπαραγόμενοι αισθητήρες.

2. Αισθητήρες επαφής και μη επαφής: Οι αισθητήρες επαφής απαιτούν φυσική επαφή με ένα ερέθισμα, για παράδειγμα, οι αισθητήρες θερμοκρασίας, ενώ οι αισθητήρες μη επαφής δεν απαιτούν φυσική επαφή, όπως οι οπτικοί και μαγνητικοί αισθητήρες και τα υπέρυθρα θερμόμετρα.
3. Απόλυτοι και σχετικοί αισθητήρες: Οι απόλυτοι αισθητήρες, όπως το θερμίστορ και ο μετρητής τάσης (strain gauge), αντιδρούν σε ένα ερέθισμα σε απόλυτη κλίμακα. Οι σχετικοί αισθητήρες αντιλαμβάνονται το ερέθισμα σε σχέση με μια σταθερή ή μεταβλητή αναφορά, όπως ένα θερμοστοιχείο που μετρά τη διαφορά θερμοκρασίας και η πίεση που μετράται σε σχέση με την ατμοσφαιρική πίεση.
4. Αναλογικοί και ψηφιακοί αισθητήρες: Ένας αναλογικός αισθητήρας μετατρέπει ένα μετρούμενο φυσικό μέγεθος σε αναλογική μορφή. Τα θερμοστοιχεία, οι ανιχνευτές θερμοκρασίας αντίστασης (RTD) και τα μετρητικά τάσης ανήκουν σε αυτή την κατηγορία αναλογικών αισθητήρων. Ένας ψηφιακός αισθητήρας παράγει έξοδο με τη μορφή παλμού. Οι κωδικοποιητές ανήκουν στην κατηγορία των ψηφιακών αισθητήρων.
5. Ανίχνευση σήματος: Με βάση τη μορφή ανίχνευσης σήματος, οι αισθητήρες μπορούν να διαχωριστούν σε (i) φυσικούς, (ii) χημικούς, (iii) θερμικούς και (iv) βιολογικούς αισθητήρες.
 - i. Φυσικοί αισθητήρες: Οι φυσικοί αισθητήρες μετρούν ένα φυσικό μέγεθος και το μετατρέπουν σε σήμα, το οποίο μπορεί να αναγνωριστεί από τον χρήστη. Αυτοί οι αισθητήρες μπορούν να ανιχνεύσουν περιβαλλοντικές αλλαγές, όπως δύναμη, επιτάχυνση, ρυθμό ροής, μάζα, όγκο, πυκνότητα και πίεση. Οι φυσικοί αισθητήρες έχουν χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο βαθμό στον τομέα της βιοϊατρικής, ιδίως με την πρόοδο της

τεχνολογίας των μικροηλεκτρομηχανικών συστημάτων (MEMS) για την ανάπτυξη πιο ακριβών και συμπαγών αισθητήρων, μαζί με την ανάπτυξη νέας τεχνολογίας μέτρησης.

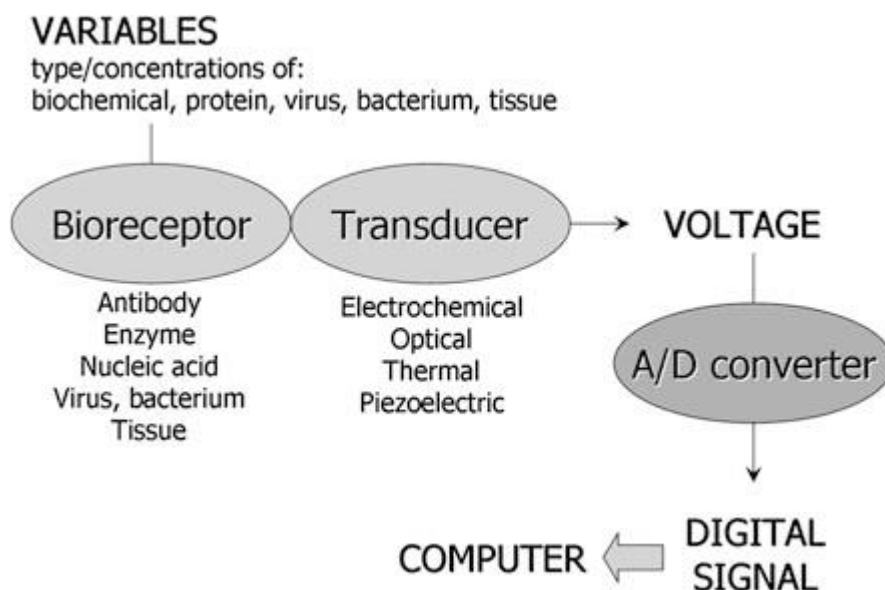
- ii. Χημικοί αισθητήρες: Σύμφωνα με τη Διεθνή Ένωση Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας (IUPAC), ένας χημικός αισθητήρας ορίζεται ως: "μια συσκευή που μετατρέπει τις χημικές πληροφορίες σε ένα αναλυτικά χρήσιμο σήμα που κυμαίνεται από τη συγκέντρωση ενός συγκεκριμένου συστατικού του δείγματος έως την ανάλυση της συνολικής σύνθεσης". Ο χημικός αισθητήρας χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της δραστηριότητας ή της συγκέντρωσης των αντίστοιχων χημικών ειδών στην αέρια ή υγρή φάση. Χρησιμοποιούνται επίσης για την παρακολούθηση της περιβαλλοντικής ρύπανσης, την ανάλυση τροφίμων και φαρμάκων και την παρακολούθηση δοκιμών οργανοφωσφορικών ενώσεων. Μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για κλινικούς διαγνωστικούς σκοπούς.
- iii. Θερμικοί αισθητήρες: Μετατρέπουν τα δεδομένα εισόδου σε ηλεκτρονικά δεδομένα για την καταγραφή ή την παρακολούθηση του σήματος των μεταβολών της θερμοκρασίας. Παραδείγματα αισθητήρων θερμοκρασίας είναι τα θερμοστοιχεία, τα θερμίστορ και τα RTD.
- iv. Βιολογικοί αισθητήρες: Οι βιολογικοί αισθητήρες παρακολουθούν βιομοριακές διεργασίες, όπως αλληλεπιδράσεις αντισωμάτων/αντιγόνων, αλληλεπιδράσεις DNA, ενζυμικές αλληλεπιδράσεις ή διεργασίες κυτταρικής επικοινωνίας. Οι βιολογικοί αισθητήρες μπορούν να αναφέρονται εν συντομία ως βιοαισθητήρες [16].

Τα φαινόμενα που ανιχνεύουν οι αισθητήρες παρουσιάζονται και διαχωρίζονται στον πίνακα 1.

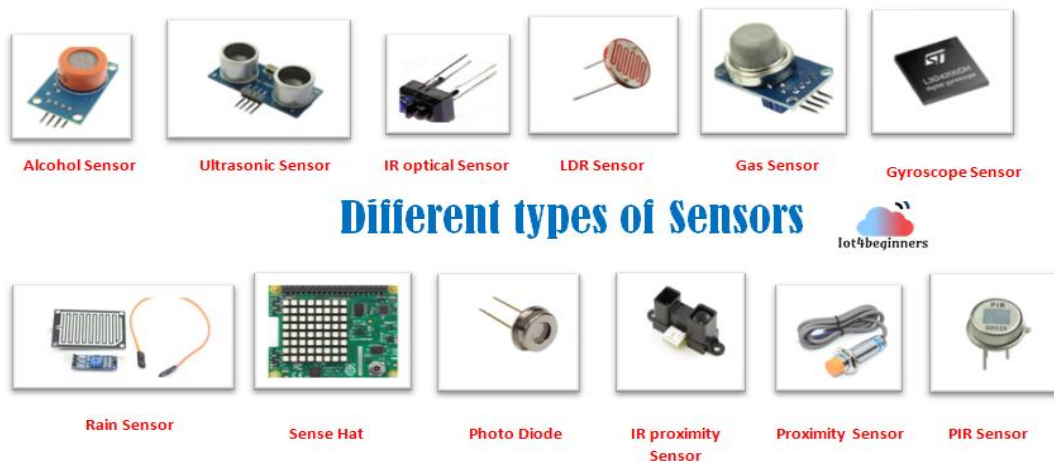
Φυσικά φαινόμενα	Θερμοηλεκτρικό Φωτοηλεκτρικό Φωτομαγνητική Μαγνητοηλεκτρικό Ηλεκτρομαγνητική Θερμοελαστική Ηλεκτροελαστική Θερμομαγνητική Θερμοοπτική Φωτοελαστική Άλλα	Χημικά Φαινόμενα	Χημικός μετασχηματισμός Φυσικός μετασχηματισμός Ηλεκτροχημική διεργασία Φασματοσκοπία Άλλα
		Βιολογικά Φαινόμενα	Βιοχημικός μετασχηματισμός Φυσικός μετασχηματισμός Επίδραση στον οργανισμό δοκιμής Φασματοσκοπία Άλλες

Πίνακας 1. Διαχωρισμός Φαινομένων ανίχνευσης [13].

Οι ηλεκτροχημικοί αισθητήρες είναι ουσιαστικά ηλεκτροχημικοί μετατροπείς, όπου οι συγκεντρώσεις των ιόντων ή χημικών ουσιών μετατρέπονται σε ηλεκτρική τάση (ποτενσιομετρία), ηλεκτρικό ρεύμα (αμπερομετρία) ή ηλεκτρική αντίσταση/αγωγιμότητα. Εάν οι ηλεκτροχημικοί αισθητήρες χρησιμοποιούνται μαζί με βιοϋποδοχείς (ένζυμα ή αντισώματα), μετατρέπονται σε ηλεκτροχημικούς βιοαισθητήρες [14].



Εικόνα 5. Ένας τυπικός βιοαισθητήρας [14]



Εικόνα 6. Διάφοροι αισθητήρες που χρησιμοποιούνται σήμερα. [18]

1.2 Βιοαισθητήρες

Οι βιολογικές και βιοχημικές διεργασίες είναι απαραίτητες σε κλινικές διαγνωστικές, σε ιατρικές εφαρμογές, στον έλεγχο ποιότητας των τροφίμων, στη γεωργία, στον έλεγχο των εργοστασιακών υδάτων, στην εξόρυξη και στον τομέα της στρατιωτικής άμυνας. Η μετατροπή βιολογικών δεδομένων σε ηλεκτρικά σήματα είναι μια πολύ χρονοβόρα διαδικασία, γι' αυτό οι βιοαισθητήρες διερευνώνται ευρέως. Ως βιοαισθητήρας μπορεί να οριστεί μία συσκευή που συνδυάζει ένα βιολογικό αισθητήριο στοιχείο με έναν μετατροπέα [19]. Οι βιοαισθητήρες μετατρέπουν βιοχημικές διαδικασίες σε μετρήσιμα σήματα. Για την απόκτηση ενός χρήσιμου σήματος εξόδου που μπορεί να συσχετιστεί με την ποσότητα ή συγκέντρωση του αναλύτη που υπάρχει στο μέσο, πρέπει να λάβουν χώρα πολλαπλά γεγονότα διαδοχικά. Εν συντομία, ένα πρώτο χημικό ή φυσικό σήμα με ξεχωριστή μοριακή αναγνώριση από το βιοδραστικό στρώμα μετατρέπεται από τον μετατροπέα σε ένα δεύτερο σήμα, γενικά ηλεκτρικό, με τρόπο μετατροπής που μπορεί να είναι ηλεκτροχημικός, θερμικός, οπτικός ή βασισμένος στη μεταβολή της μάζας. Η επιλεκτική μοριακή αναγνώριση του μορίου-στόχου μπορεί θεωρητικά να επιτευχθεί με διάφορα είδη συστημάτων συγγένειας. Παραδείγματα αποτελούν τα παρακάτω:

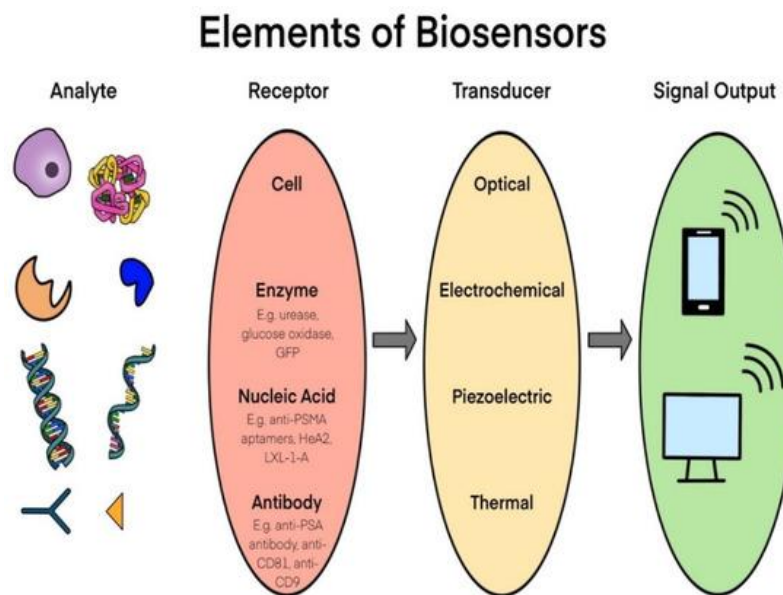
Ένζυμο για υπόστρωμα

Αντίσωμα για αντιγόνο

Λεκτίνη για το σάκχαρο

Νουκλεϊκό οξύ για συμπληρωματική αλληλουχία

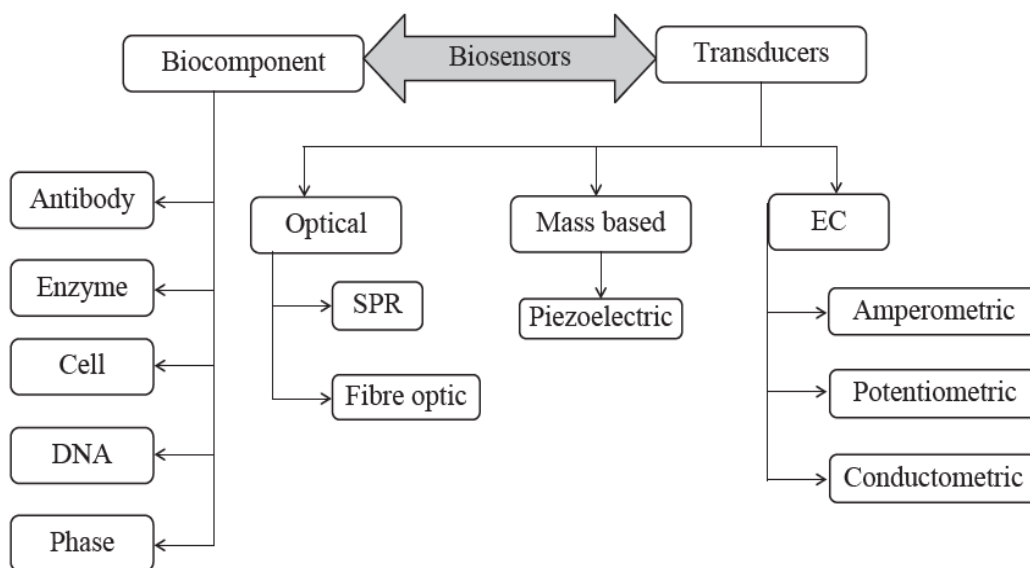
Η βασική διαφορά ανάμεσα στους βιοαισθητήρες και τους φυσικό/χημικούς αισθητήρες είναι η αναγνώριση του βιολογικού στοιχείου. Με την πρόοδο της τεχνολογίας, η χρήση των βιοαισθητήρων έχει αυξηθεί και μπορούν να ανιχνεύσουν πράγματα που πολύ συμβατικοί αισθητήρες δεν μπορούν. Σήμερα, οι βιοαισθητήρες παράγονται βιομηχανικά και χρησιμοποιούνται σε μεγάλης κλίμακας συστήματα με πολλές μεταβλητές. Γίνεται μεγάλη έρευνα στον τομέα με αύξηση που υπολογίζεται στο 60% κάθε χρόνο. Μεγάλη συμβολή έχει η βιομηχανία της υγείας [20-22].



Εικόνα 7. Γενικό σχήμα αρχής λειτουργίας βιοαισθητήρα. [23]

Γενικά, ο βιοαισθητήρας είναι μια αναλυτική συσκευή που περιλαμβάνει ένα βιολογικό στοιχείο, το οποίο μπορεί να είναι ένζυμο, αντίσωμα ή νουκλεϊκό οξύ, και έναν φυσικοχημικό μετατροπέα που μετράει την ευαισθησία μιας βιοχημικής αντίδρασης για να παραδώσει σύνθετες

βιοαναλυτικές μετρήσεις με έναν απλό και εύχρηστο τρόπο [20]. Οι μεταβλητές ενδιαφέροντος στους βιοαισθητήρες είναι συνήθως ο τύπος και η συγκέντρωση ενός συγκεκριμένου αναλύτη, ο οποίος μπορεί να είναι μία απλή βιοχημική ένωση (π.χ. γλυκόζη), μια αλληλουχία νουκλεϊκού οξέος (DNA ή RNA), μία συγκεκριμένη πρωτεΐνη, ένα σωματίδιο ιού, ένα βακτήριο κ.ο.κ. Αυτές οι μεταβλητές δεν μπορούν να προσδιορίζονται με τους συμβατικούς αισθητήρες που συζητήθηκαν προηγουμένως (θερμοκρασίας, πίεσης κλπ). Επομένως, χρειαζόμαστε ένα άλλο στοιχείο γνωστό ως βιοϋποδοχέας (Bioreceptor) [24]. Αυτός ο βιοϋποδοχέας είναι ένα βιολογικό ή ένα βιομιμητικό υλικό, το οποίο περιλαμβάνει αντισώματα, ένζυμα, νουκλεϊκά οξέα, ιούς, βακτήρια, ιστούς κ.λπ. Η διαδικασία πρόσδεσης μεταξύ του βιοϋποδοχέα και των στοχευόμενων βιομορίων είναι πολύ συγκεκριμένη. Πολλές φορές ένα αντίσωμα αλληλεπιδρά με έναν μόνο ιό, δίνοντας το επιθυμητό ηλεκτρικό σήμα. Άλλοι ιοί ή βακτήρια δεν επηρεάζουν τον αισθητήρα [14].



Εικόνα 8. Μπλοκ διάγραμμα που δείχνει την ταξινόμηση των βιοαισθητήρων (DNA: deoxyribonucleic acid; SPR: surface plasmon resonance; and EC: electrochemical) [20].

Οι μετατροπείς (transducers) που χρησιμοποιούνται στους βιοαισθητήρες είναι συνήθως είτε ηλεκτροχημικοί μετατροπείς είτε οπτικοί μετατροπείς. Οι ηλεκτροχημικοί μετατροπείς συνήθως μετρούν πολύ μικρές αλλαγές στην τάση (ποτενσιομετρία), στο ρεύμα (αμπερομετρία), ή αντίσταση/αγωγιμότητα (μέτρηση αγωγιμότητας). Η ποτενσιομετρία περιλαμβάνει συνήθως την χρήση ενός ηλεκτροδίου που είναι ευαίσθητο σε

ένα χημικό είδος και χρησιμοποιείται ως αυτόνομος χημικός αισθητήρας χωρίς τη χρήση βιο-υποδοχέων.

Η αμπερομετρία και η μέτρηση αγωγιμότητας συνήθως περιλαμβάνουν τη χρήση δύο ηλεκτροδίων σε μορφή πλακών. Σε αυτές, εφαρμόζεται τάση η οποία ακινητοποιεί τα αντισώματα που βρίσκονται πάνω τους. Οι οπτικοί μετατροπείς μετράνε την τάση των σημάτων που προέρχονται από τους μετατροπείς φωτός. Συνήθως, απαιτείται μία πηγή φωτός, ένα Led ή μία δίοδος λέιζερ.

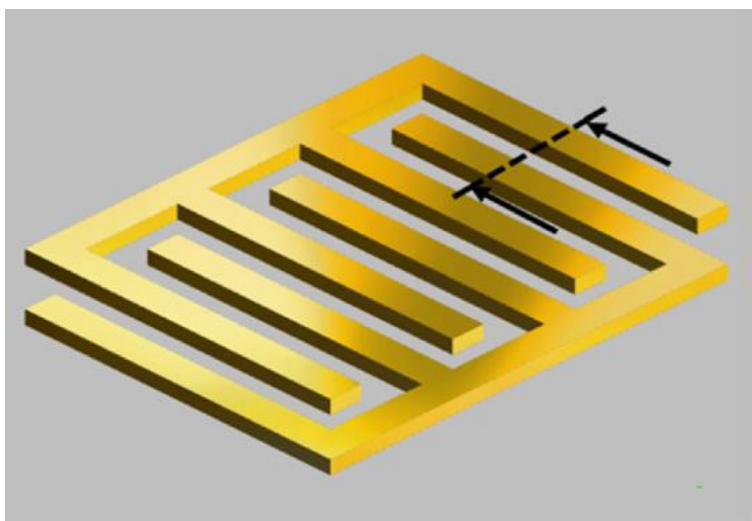
Οι πιεζοηλεκτρικοί μετατροπείς χρησιμοποιούνται επίσης στο πεδίο των βιοαισθητήρων παρόλο που δεν είναι τόσο δημοφιλείς όσο οι ηλεκτροχημικοί και οι οπτικοί μετατροπείς. Αρχικά δρούσαν ως ανιχνευτές νάνο-μάζας, ωστόσο μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ανιχνεύσουν αντιγόνα, νουκλεϊκά οξέα και άλλα μόρια ακινητοποιώντας αντισώματα, ένζυμα, νουκλεϊκά οξέα και κύτταρα στην επιφάνεια των μετατροπέων [14], [25].

1.3 Αισθητήρες Ενδοδιαπλεκόμενων Ηλεκτροδίων

Η ανάγκη για συλλογή δειγμάτων προς ανάλυση οδήγησε στην κατασκευή μη επεμβατικών αισθητήρων. Με τους μη επεμβατικούς αισθητήρες, τα δείγματα μπορούν να συλλεχθούν χωρίς να υπάρχει επέμβαση στο σώμα, για να συλλεχθούν υγρά όπως αίμα, ορός ή νωτιαίο υγρό. Αυτοί οι αισθητήρες μπορούν να αναλύσουν δείγματα από δάκρυα, σάλιο, ιδρώτα και από το δερματικό διάμεσο υγρό. Το πλεονέκτημα της ανάλυσης δείγματος σάλιου ή ιδρώτα είναι η συχνότητα και η ευκολία λήψης δείγματος.

Τα Ενδοδιαπλεκόμενα ηλεκτρόδια (Interdigitated Electrodes ή IDEs) χρησιμοποιούνται σε διάφορες συσκευές ανίχνευσης, συμπεριλαμβανομένων των αισθητήρων επιφανειακών ακουστικών κυμάτων, τους χημικούς αισθητήρες και τους βιοαισθητήρες MEMS (Micro Electro-Mechanical System). Ο τρόπος λειτουργίας των βιοαισθητήρων που χρησιμοποιούν ενδοδιαπλεκόμενα ηλεκτρόδια μπορεί να είναι είτε φαρανταϊκός είτε μη φαρανταϊκός. Υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ φαρανταϊκών και μη φαρανταϊκών βιοαισθητήρων. Η Φαρανταϊκή διαδικασία είναι μια διαδικασία ροής ρεύματος ως αποτέλεσμα ηλεκτρονιακής μεταφοράς ενώ η μη φαρανταϊκή διαδικασία είναι η διαδικασία όπου η ροή ρεύματος προκύπτει ως αποτέλεσμα της χωρητικής φύσης ενός ηλεκτροδίου, η οποία ονομάζεται χωρητικότητα διπλού στρώματος [26].

Οι βιοαισθητήρες που λειτουργούν σε φαρανταϊκή λειτουργία βασίζονται συχνά στη φασματοσκοπία ηλεκτροχημικής εμπέδησης (Electrochemical Impedance Spectroscopy ή EIS) με τη μέτρηση της αντίστασης μεταφοράς ηλεκτρονίων και της χωρητικότητας διπλής στιβάδας σε ένα εύρος συχνοτήτων. Η μη φαρανταϊκή λειτουργία, βασίζεται στις μεταβολές της χωρητικότητας μεταξύ των ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων για να υποδείξει γεγονότα μοριακής σύνδεσης στην επιφάνεια των ηλεκτροδίων [27].



Εικόνα 9. Διάταξη ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων. [27]

Για τους σκοπούς αυτής της πτυχιακής εργασίας θα αναλύσουμε το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε κατά την προσομοίωση και αναπτύχθηκε από τους Rui Igreja και C.J. Dias. Πρόκειται για το μοντέλο πυκνωτή ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων (Intedigitated Capacitance Sensors ή IDC-S) που φαίνεται στη εικόνα 9. Το μοντέλο αυτό αναπτύχθηκε με σκοπό την δημιουργία αισθητήρα για διαδυσκτική και σε πραγματικό χρόνο παρακολούθηση του προφίλ αρώματος κατά τη διάρκεια της ζύμωσης του οίνου.

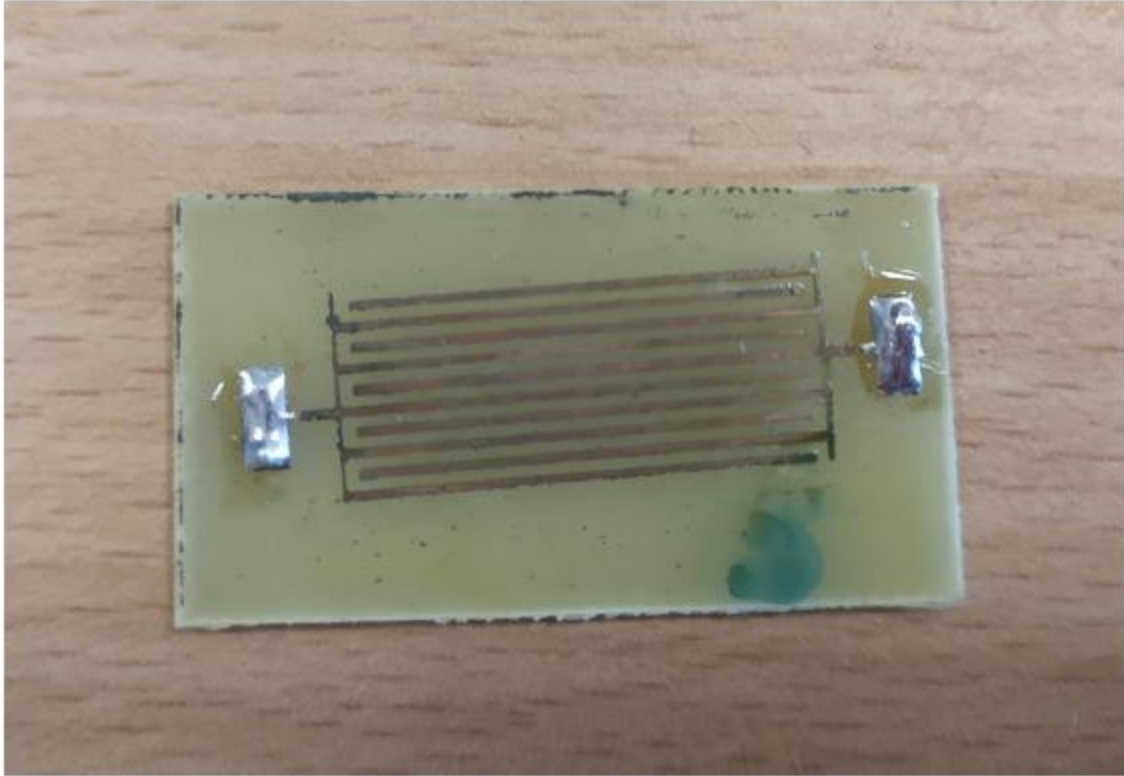
Οι τυπικοί αισθητήρες IDC-S δημιουργούνται από ένα αδρανές στρώμα, πάνω στο οποίο αποτίθενται τα ενδοδιαπλεκόμενα ηλεκτρόδια. Ένα χημικά ευαίσθητο στρώμα, αποτίθεται πάνω στα ηλεκτρόδια. Συνήθως, χρησιμοποιούνται πολυμερή ως υλικά εναπόθεσης, λόγω της ικανότητάς τους να παρουσιάζουν αναστρέψιμη απορρόφηση υδρατμών και μπορούν να

αποτεθούν ως παχιά ή λεπτά φιλμ, με χρήση ποικίλων τεχνικών [28]. Η αλλαγή της χωρητικότητας σε αυτούς τους αισθητήρες εξαρτάται από την αλλαγή της διηλεκτρικής διαπερατότητας καθώς και στη διόγκωση του πολυμερούς (ευαίσθητου) στρώματος, λόγω προσθήκης/απορρόφησης του αναλύτη. Ο σωστός σχεδιασμός ενός IDC-S απαιτεί εκφράσεις κλειστής μορφής για τον υπολογισμό της χωρητικότητας, με βάση τη γεωμετρία του αισθητήρα και τις ιδιότητες του υποστρώματος και του χημικά ευαίσθητου στρώματος(-ων) [29].

1.4 Αισθητήρας SARS-COV-2

Ο αισθητήρας που χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση του κορονοϊού και που παρουσιάζεται στην προσομοίωση είναι ο βιοχημικός αισθητήρα που φαίνεται στην εικόνα 9 . Πρόκειται για αισθητήρες που ανιχνεύει αναλύτες χαμηλού μοριακού βάρους, όπως ένζυμα, αντισώματα, νουκλεϊκά οξέα και πρωτεΐνες.

Ο αισθητήρας της παρούσας εργασίας είναι αισθητήρας μέτρησης χωρητικότητας. Η αρχή λειτουργίας των αισθητήρων αυτού του τύπου είναι η χρήση ενός ηλεκτροδίου εργασίας και ενός αντισταθμιστικού ηλεκτροδίου για τη μέτρηση ρεύματος ως συνάρτηση της συγκέντρωσης του προς ανάλυση δείγματος. Το ηλεκτρόδιο που χρησιμοποιείται είναι συνήθως από χρυσό ή χαλκό ή πλατίνα. Στόχος της παρούσας εργασίας είναι η προσομοίωση της λειτουργίας του αισθητήρα που δημιουργήθηκε από τους A. Georgas et al. [34].



Εικόνα 10. Ο αισθητήρας που δημιουργήθηκε και με τον οποίο έγιναν οι μετρήσεις

Για τη μοντελοποίησή του χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό COMSOL Multiphysics. Για τον υπολογισμό της χωρητικότητας του πυκνωτή απαιτήθηκε η εύρεση της διηλεκτρικής σταθεράς του ιού COVID-19. Παρόλα αυτά η διηλεκτρική σταθερά του ιού δεν έχει υπολογιστεί. Η συνένωση με την S-Protein και το C-DNA μας δίνει τη δυνατότητα να έχουμε τις διηλεκτρικές σταθερές αυτών γνωστές. Για την S-Protein είναι γνωστό ότι η διηλεκτρική σταθερά μπορεί να είναι από 1 έως 4, ενώ για το C-DNA, γνωρίζουμε ότι η διηλεκτρική σταθερά είναι ανάμεσα στο 1 και το 64. Έτσι για τον υπολογισμό της διηλεκτρικής σταθεράς του ιού μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε τιμές $k=4,10,12$ [35].

2.Λογισμικό COMSOL Multiphysics

2.1 Εισαγωγή

Το COMSOL Multiphysics είναι ένα διαδραστικό περιβάλλον που χρησιμοποιείται για τη μοντελοποίηση και επίλυση όλων των ειδών των επιστημονικών και τεχνολογικών προβλημάτων, που βασίζονται σε μερικές διαφορικές εξισώσεις (Partial Differential Equations ή PDEs). Με αυτό το λογισμικό επεκτείνονται τα συμβατικά μοντέλα για έναν τύπο φυσικής σε πολυφυσικά μοντέλα, που επιλύουν συζευγμένα φυσικά φαινόμενα και μάλιστα ταυτόχρονα. Δεν απαιτείται βαθιά γνώση των μαθηματικών ή της αριθμητικής ανάλυσης. Χάρη στις ενσωματωμένες λειτουργίες φυσικής, είναι δυνατή η δημιουργία μοντέλων με τον ορισμό των σχετικών φυσικών μεγεθών, όπως οι ιδιότητες των υλικών, τα φορτία και οι παράμετροι και όχι με τον ορισμό των υποκείμενων εξισώσεων. Οι μεταβλητές, οι εκφράσεις ή οι αριθμοί εφαρμόζονται απευθείας σε στερεά πεδία, όρια, ακμές και σημεία ανεξάρτητα από το υπολογιστικό πλέγμα. Στη συνέχεια, το COMSOL Multiphysics συντάσσει εσωτερικά ένα σύνολο PDEs, που αντιπροσωπεύουν ολόκληρο το μοντέλο.

Με τη χρήση αυτού του περιβάλλοντος μπορούν να πραγματοποιηθούν:

1. Σταθερή και χρονικά εξαρτώμενη ανάλυση
2. Γραμμική και μη γραμμική ανάλυση και
3. Ανάλυση ιδιοσυχνότητας

Κατά την επίλυση των PDEs, το COMSOL Multiphysics χρησιμοποιεί την μέθοδο πεπερασμένων στοιχείων (finite element method ή FEM). Το λογισμικό εκτελεί την ανάλυση πεπερασμένων στοιχείων με χρήση προσαρμοζόμενου πλέγματος (mesh) και κάνει έλεγχο σφαλμάτων χρησιμοποιώντας μια ποικιλία αριθμητικών επιλυτών [30], [31].

Κάποια από τα φαινόμενα που μπορούν να μοντελοποιηθούν και να επιλυθούν με τη βοήθεια του COMSOL Multiphysics είναι Ακουστική, Βιοεπιστήμες, Χημικές αντιδράσεις, Διάχυση, Ηλεκτρομαγνητική, Δυναμική των ρευστών, Κυψέλες καυσίμου και ηλεκτροχημεία, Γεωφυσική, Μεταφορά θερμότητας, Μικροηλεκτρομηχανικά συστήματα (MEMS), Μηχανική μικροκυμάτων, Φωτονική, Ροή πορώδους μέσου, Κβαντομηχανική, Στοιχεία ραδιοσυχνοτήτων, Συσκευές ημιαγωγών, Δομική μηχανική, Φαινόμενα μεταφοράς, Διάδοση κυμάτων [31].

2.1. Μοντέλο Ηλεκτροστατικής (Electrostatics Module)

Το πρόβλημα της ηλεκτρομαγνητικής ανάλυσης σε μακροσκοπικό επίπεδο είναι η επίλυση των εξισώσεων Maxwell που υπόκεινται σε ορισμένες οριακές συνθήκες. Οι εξισώσεις Maxwell είναι ένα σύνολο εξισώσεων, γραμμένων σε διαφορική ή ολοκληρωτική μορφή, που δηλώνουν τις σχέσεις μεταξύ των θεμελιωδών ηλεκτρομαγνητικών μεγεθών. Οι ποσότητες αυτές είναι οι εξής:

Η ένταση του ηλεκτρικού πεδίου, E

Η ηλεκτρική μετατόπιση ή πυκνότητα ηλεκτρικής ροής, D

Η ένταση του μαγνητικού πεδίου, H

Η πυκνότητα μαγνητικής ροής, B

Η πυκνότητα ρεύματος, J

Η πυκνότητα ηλεκτρικού φορτίου, ρ

Παρακάτω παρουσιάζονται σε διαφορική μορφή.

$$\nabla \times H = J + \frac{\partial D}{\partial t} \quad (1)$$

$$\nabla \times E = -\frac{\partial B}{\partial t} \quad (2)$$

$$\nabla \cdot D = \rho \quad (3)$$

$$\nabla \cdot B = 0 \quad (4)$$

Οι δύο πρώτες εξισώσεις αναφέρονται επίσης ως νόμος των Maxwell-Ampere και νόμος του Faraday, αντίστοιχα. Οι δύο τελευταίες (Εξισώσεις 3 και 4) είναι μορφές του νόμου του Gauss στην ηλεκτρική και μαγνητική μορφή, αντίστοιχα.

Μια άλλη θεμελιώδης σχέση είναι η εξίσωση της συνέχειας:

$$\nabla \cdot J = -\frac{\partial \rho}{\partial t} \quad (5)$$

Από αυτές τις πέντε εξισώσεις μόνο οι τρεις είναι ανεξάρτητες. Οι δύο πρώτες σε συνδυασμό είτε με την ηλεκτρική μορφή του νόμου του Gauss είτε με την εξίσωση της συνέχειας αποτελούν ένα ανεξάρτητο σύστημα.

Για να δημιουργηθεί ένα κλειστό σύστημα, χρειάζονται τις καταστατικές σχέσεις που περιγράφουν τις μακροσκοπικές ιδιότητες του μέσου. Αυτές είναι:

$$D = \epsilon_0 E + P \quad (6)$$

$$B = \mu_0 (H + M) \quad (7)$$

$$J = \sigma E \quad (8)$$

όπου μ_0 είναι η διαπερατότητα του κενού, ϵ_0 είναι η διαπερατότητα του κενού και f είναι η ηλεκτρική αγωγιμότητα. Στο σύστημα SI η διαπερατότητα του κενού είναι $4 \cdot 10^{-7} \text{ H/m}$.

Η ηλεκτροστατική είναι το υποπεδίο της ενότητας του ηλεκτρομαγνητισμού στο Comsol Multiphysics που περιγράφει το ηλεκτρικό πεδίο που προκαλείται από στατικά (μη κινούμενα) φορτία. Ξεκινώντας από τον ελεύθερο χώρο, υποθέτοντας μια πυκνότητα φορτίου χώρου, ρ , η σχέση με το ηλεκτρικό πεδίο, E , είναι:

$$\nabla \cdot E = \frac{\rho}{\epsilon_0} \quad (9)$$

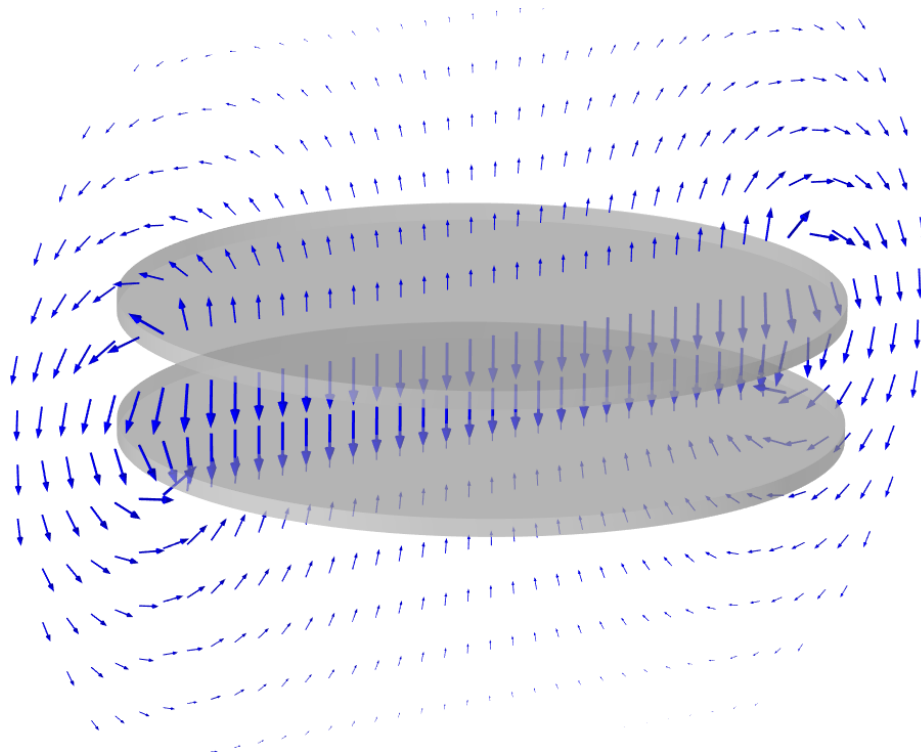
όπου ϵ_0 είναι μια καθολική σταθερά της φύσης που ονομάζεται διαπερατότητα του ελεύθερου χώρου.

Αυτή η σχέση σημαίνει ότι, στην ηλεκτροστατική, η πυκνότητα φορτίου χώρου δρα σαν πηγή όγκου.

Η σχέση φορτίου-πεδίου δεν είναι αρκετή, αλλά οι εξισώσεις του Maxwell υπονοούν την πρόσθετη απαίτηση ότι το ηλεκτρικό πεδίο είναι μη περιστροφικό (χωρίς καμπύλωση):

$$\nabla \times E = 0 \quad (10)$$

που είναι η στατική εκδοχή του νόμου του Faraday.



Εικόνα 11. Το στατικό ηλεκτρικό πεδίο, E , που περιβάλλει δύο πλάκες πυκνωτή είναι ένα παράδειγμα μη περιστροφικού διανυσματικού πεδίου [32].

Για ένα μη περιστροφικό πεδίο, υπάρχει ένα κλιμακωτό δυναμικό, το οποίο οδηγεί στον ορισμό του ηλεκτρικού δυναμικού :

$$-\nabla V = E \quad (11)$$

Η διανυσματική ταυτότητα:

$$\nabla \times \nabla V = 0 \quad (12)$$

είναι αληθής για κάθε επαρκώς ομαλό κλιμακωτό πεδίο για και εξασφαλίζει ότι το πεδίο είναι μη περιστροφικό. Το αρνητικό πρόσημο για το ηλεκτρικό δυναμικό είναι μια παλιά σύμβαση. Συνδυάζοντας τα παραπάνω, η πληροφορία που περιέχεται στις εξισώσεις του Maxwell για την ηλεκτροστατική μπορεί να κωδικοποιηθεί σε μία μόνο εξίσωση:

$$-\nabla \cdot \nabla V = \frac{\rho}{\epsilon_0} \quad (13)$$

Το ηλεκτρικό πεδίο μετατόπισης, D , ορίζεται ως εξής:

$$D = \epsilon_0 E + P \quad (14)$$

Με τη χρήση αυτού του ορισμού ο Νόμος του Gauss γίνεται:

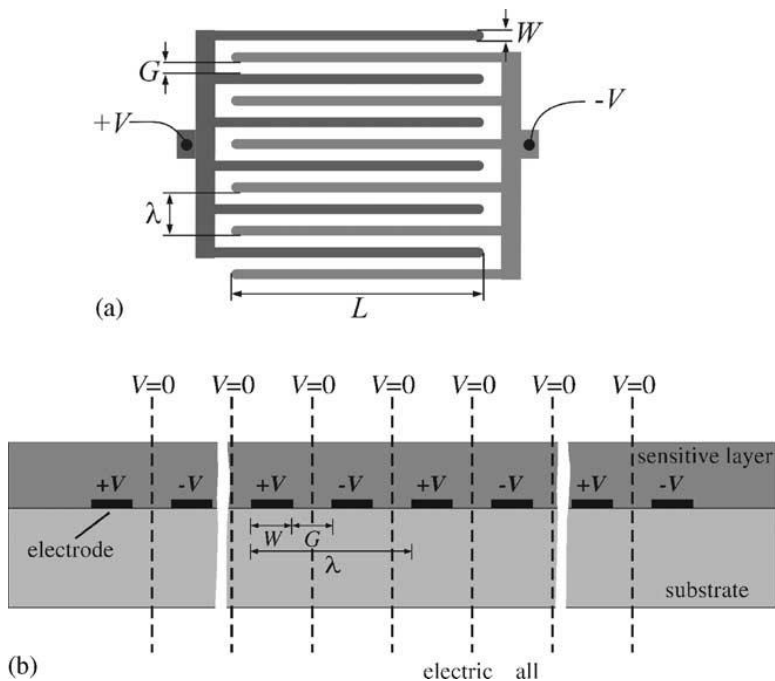
$$\nabla \cdot D = \rho \quad (15)$$

Για να περιγραφούν πλήρως τα φαινόμενα ηλεκτροστατικής, πρέπει να εξακολουθεί να ισχύει η συνθήκη ότι το ηλεκτρικό πεδίο είναι μη περιστροφικό (νόμος του Faraday). Εφόσον η συνθήκη αυτή είναι κωδικοποιημένη στο ηλεκτρικό δυναμικό, οι εξισώσεις της ηλεκτροστατικής μπορούν να συνδυαστούν σε μια ενιαία εξίσωση [32]:

$$-\nabla \cdot (\epsilon_0 \nabla V - P) = \rho \quad (16)$$

2.1.1 Μοντέλο Ηλεκτροστατικής για τον αισθητήρα ανίχνευσης SARS-COV-2

Στην παρακάτω εικόνα φαίνεται η διατομή ενός αισθητήρα - πυκνωτή ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων. Η διάταξη αυτή αποτελεί το πρωτότυπο για τη δημιουργία του αισθητήρα που προσομοιώθηκε. Περιλαμβάνονται δύο ηλεκτρόδια με μορφή χτένας τα οποία αλληλοδιαπλέκονται. Με βάση αυτή τη διάταξη θα αναλυθούν οι φυσικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα.



Εικόνα 12. (α) Διάταξη του επιπέδου ηλεκτροδίων (β) διατομή ενός περιοδικού IDC-S που δείχνει την κατανομή των οριακών επιπέδων ηλεκτρικού δυναμικού. [29]

Τα κενά μεταξύ των ηλεκτροδίων έχουν πλάτος G , ενώ τα “Δάχτυλα” έχουν πλάτος W . Κάθε ηλεκτρόδιο κτένας είναι συνδεδεμένο με ένα σταθερό δυναμικό (είτε $+V$ είτε $-V$) και έχει αριθμό δακτύλων με μήκος L . Τα ηλεκτρόδια, τα οποία συνήθως κατασκευάζονται από χρυσό, εναποτίθενται σε υπόστρωμα του οποίου το πάχος είναι πολύ μεγαλύτερο από το χωρικό μήκος κύματος του IDC-S ($\lambda = 2(W+G)$). Ένα ευαίσθητο στρώμα εναποτίθεται πάνω από το ηλεκτρόδια. Η χωρητικότητα του IDC-S μεταβάλλεται μόνο εφόσον μεταβάλλονται και οι χωρητικές ιδιότητες του ευαίσθητου στρώματος ή του πάχους του.

Επομένως ο ρυθμός μεταλλοποίησης είναι:

$$\eta = \frac{W}{W} + G = 2 \frac{W}{\lambda} \quad (17)$$

Αυτή η αδιάστατη παράμετρος, η (π.χ. $\eta = 0,5$ σημαίνει 50% της μεταλλοποίησης), έχει μεγάλη σημασία, δεδομένου ότι η χωρητικότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από αυτή. Λόγω συμμετρίας, τα κάθετα επίπεδα στη μέση της διαδρομής μεταξύ των ηλεκτροδίων είναι ισοδυναμικά επίπεδα με $V = 0$ (γείωση). Αυτό ισχύει για μία άπειρη περιοδική κατασκευή που

υπακούει στην εξίσωση Laplace (δηλαδή χωρίς ηλεκτρικά φορτία) και της οποίας τα “δάχτυλα” των ηλεκτροδίων έχουν άπειρο μήκος.

Κάνοντας τις παρακάτω παραδοχές είναι δυνατό να προκύψει αναλυτική λύση για τη χωρητικότητα του αισθητήρα και περιγράφεται αναλυτικότερα στην δημοσίευση [29]

- Το πάχος των ηλεκτροδίων είναι αμελητέο.
- Το μήκος των ηλεκτροδίων είναι πολύ μεγαλύτερο από το μήκος κύματος των σημάτων που διεγείρουν τον πυκνωτή.
- Οι δυναμικές γραμμές του ηλεκτρικού πεδίου διέρχονται κάθετες στα επίπεδα που διχοτομούν κάθετα, ως προς το επίπεδο του πυκνωτή, το χωρίο ανάμεσα στα ηλεκτρόδια.

Η βασική εξίσωση σύμφωνα με την οποία αλλάζει η χωρητικότητα του πυκνωτή είναι [34]:

$$C = \epsilon_0 \epsilon_r \frac{A}{D} \quad (18)$$

Όπου:

C είναι η χωρητικότητα σε Farads

A είναι η αλληλεπικαλυπτόμενη περιοχή των πλακών σε τετραγωνικά μέτρα

ϵ_0 είναι η ηλεκτρική σταθερά του κενού

ϵ_r είναι η σχετική διηλεκτρική σταθερά του μέσου ανάμεσα στις πλάκες και

D είναι η απόσταση μεταξύ των πλακών σε μέτρα.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η αλλαγή που παρατηρείται στην προσομοίωση οφείλεται στην αλλαγή της διηλεκτρικής σταθεράς ϵ_r του διαλύματος PBS/L-Cystein/ACE2/COVID-19. Στον Πραγματικό αισθητήρα που δημιουργήθηκε και κατασκευάστηκε από τους A.Georgas et al. [34] η διαφορά στη χωρητικότητα του πυκνωτή οφείλεται και στη δέσμευση της S-πρωτεΐνης με το ACE2, εκτός από την αλλαγή της διηλεκτρικής σταθεράς του μέσου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία δεσμευμένων μορίων στην επιφάνεια του αισθητήρα και ενδιάμεσα των ηλεκτροδίων με αποτέλεσμα τη μείωση της χωρητικότητας του [34].

2.2. Μοντέλο Ηλεκτρικού Ρεύματος (Electric Currents module)

Το περιβάλλον ηλεκτρικών ρευμάτων επιλύει ένα πρόβλημα διατήρησης του ρεύματος για το κλιμακωτό ηλεκτρικό δυναμικό V για τρισδιάστατα και δισδιάστατα σε ένα επίπεδο. Η ηλεκτρόλυση και ο υπολογισμός των αντιστάσεων των πλακών γείωσης είναι παραδείγματα που περιλαμβάνουν αγωγή μέσα με ηλεκτρικές αγωγιμότητες και ηλεκτρικά ρεύματα. Οι εξισώσεις που επιλύονται στα ηλεκτρικά ρεύματα σε σταθερή κατάσταση ξεκινούν από τη εξίσωση της συνέχειας (Εξίσωση 5). Σε ένα σταθερό σύστημα συντεταγμένων ο νόμος το Ohm για ένα σημείο είναι:

$$J = \sigma E + J_e \quad (19)$$

Όπου σ είναι η ηλεκτρική αγωγιμότητα (S.I. μονάδες: S/m) και J_e η πυκνότητα ρεύματος (S.I. μονάδες: A/m²). [31], [30], [33]

2.2.1 Μοντέλο Ηλεκτρικών Ρευμάτων για τον αισθητήρα SARS-COV-2.

Το μοντέλο επιλύει την εξίσωση:

$$Y(\omega) = G + j\omega C \quad (20)$$

Όπου ω είναι η γωνιακή συχνότητα της διέγερσης σε rad, Y . Από την εξίσωση αυτή παρατηρείται ότι καθώς αυξάνεται η συχνότητα, η φανταστική συνιστώσα, η χωρητική συνεισφορά, γίνεται πολλές τάξεις μεγέθους μεγαλύτερη από την πραγματική συνιστώσα, την αγωγιμη συνεισφορά. Στο περιβάλλον του COMSOL Multiphysics δίνεται η δυνατότητα επίλυσης ως προς C και άρα εύρεσης της χωρητικότητας του πυκνωτή.

3. Προσομοιώσεις αισθητήρα ανίχνευσης SARS-COV-2

Η γεωμετρία, τα υλικά και το πλέγμα που παρουσιάζονται στο παρόν κεφάλαιο χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις προσομοιώσεις που έγιναν.

3.1 Γεωμετρία

Στο COMSOL Multiphysics η δημιουργία αντικειμένων σε μια διάσταση (1D), δύο διαστάσεις (2D) και τρεις διαστάσεις (3D) γίνεται με τη μοντελοποίηση στερεών (solid modeling) ή τη μοντελοποίηση ορίων (boundary modeling).

Κατά τη διάρκεια της μοντελοποίησης στερεών αντικειμένων σχηματίζεται μια γεωμετρία ως συνδυασμός στερεών αντικειμένων, χρησιμοποιώντας πράξεις “Boolean” όπως η ένωση, η τομή και η διαφορά. Τα αντικείμενα, που σχηματίζονται από το συνδυασμό μιας συλλογής υπάρχοντων στερεών με τη χρήση πράξεων Boolean, είναι γνωστά ως σύνθετα στερεά αντικείμενα (*composite solid objects*). Το boundary modeling είναι η διαδικασία ορισμού ενός στερεού σώματος από την άποψη των ορίων του. Ένα τέτοιο στερεό μπορεί να συνδυαστεί με γεωμετρικά πρωτότυπα - κοινά σχήματα μοντελοποίησης στερεών, όπως ορθογώνια, κύκλους, τετράγωνα, κώνους και σφαίρες.

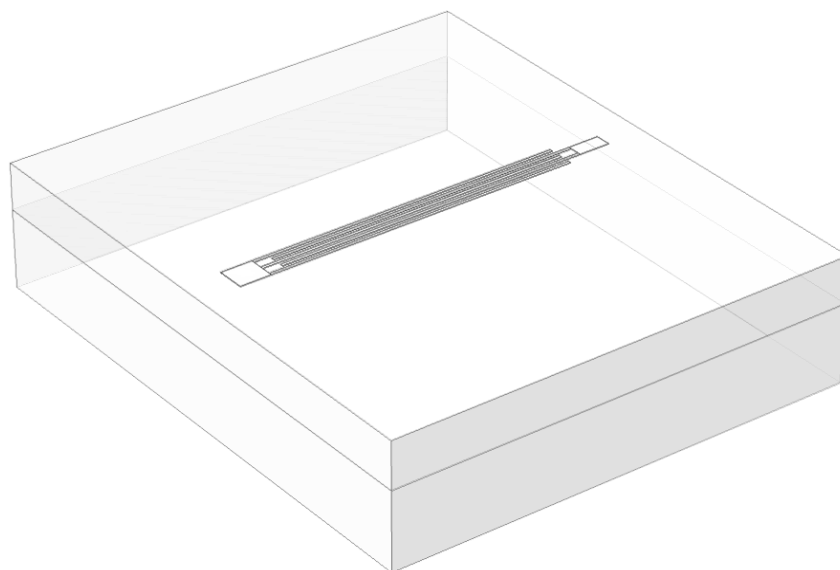
Στο 3D υπάρχει η δυνατότητα σχηματισμού τρισδιάστατων στερεών αντικειμένων ορίζοντας 2D στερεά σε επίπεδα εργασίας (work planes) και στη συνέχεια μετατρέποντάς τα σε 3D στερεά, με τη χρήση της δυνατότητας εξώθησης (extrude). Είναι επίσης δυνατή η ενσωμάτωση αντικειμένων 2D στην τρισδιάστατη γεωμετρία [31].

Τα γενικά βήματα για τη δημιουργία μιας γεωμετρίας περιλαμβάνουν:

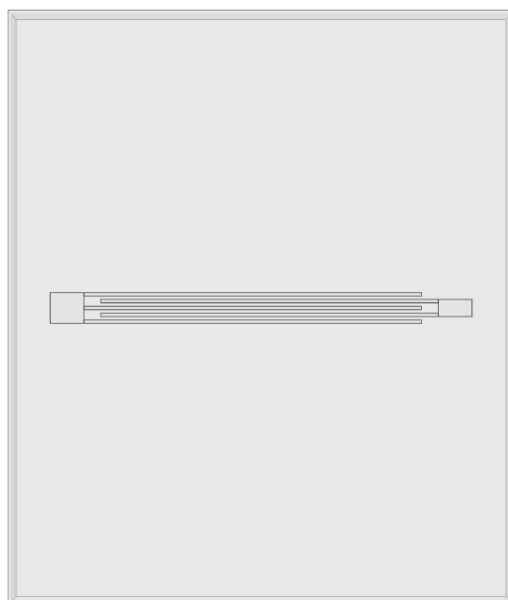
1. Δημιουργία γεωμετρικών πρωτοτύπων που αντιστοιχούν στη χωρική διάσταση του μοντέλου
2. Χρήση γεωμετρικών πράξεων (όπως οι πράξεις Boolean, κατάτμησης και μετασχηματισμού) για τον χειρισμό υφιστάμενων γεωμετριών σε μια νέα γεωμετρία
3. Ένδειξη του τρόπου με τον οποίο το λογισμικό θα πρέπει να χειριστεί τα επικαλυπτόμενα αντικείμενα με τη χρήση των μορφών Form Union ή Form Assembly

Μερικές φορές, μπορεί να είναι πιο αποδοτικό να δημιουργηθούν γεωμετρικά πρωτότυπα σε χαμηλότερες διαστάσεις χρησιμοποιώντας επίπεδα εργασίας και στη συνέχεια να επεκταθούν στη διάσταση που δεν είχε αρχικά ληφθεί υπόψη [36].

Παρακάτω παρουσιάζεται η γεωμετρία του αισθητήρα ανίχνευσης SARS-COV-2.



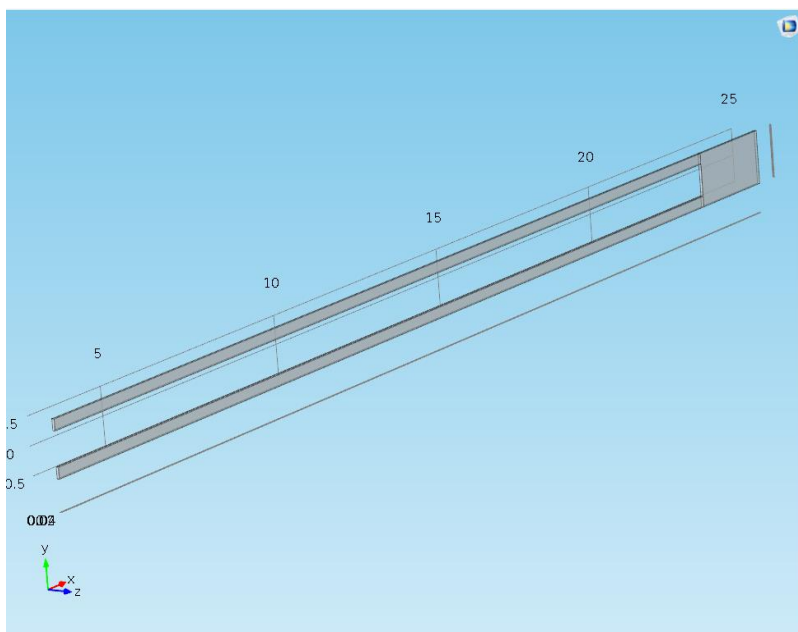
Εικόνα 13. Πλάγια όψη προσομοίωσης αισθητήρα.



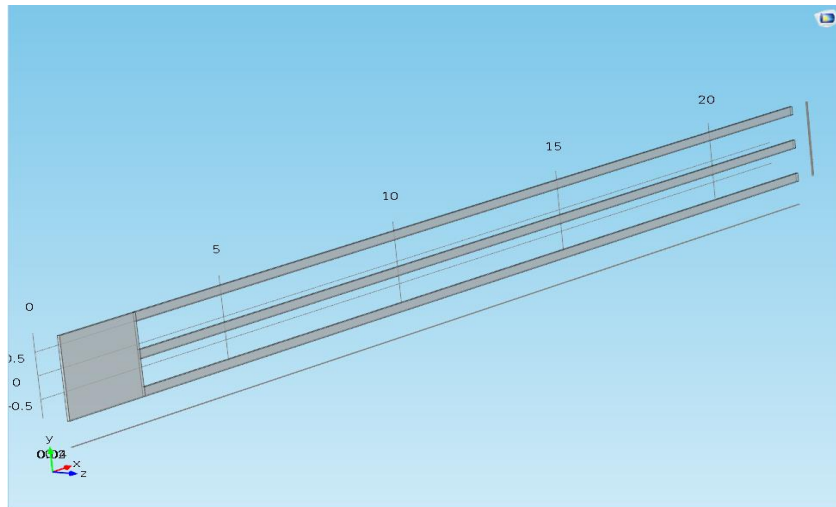
Εικόνα 14. Κάτοψη γεωμετρίας αισθητήρα.

Για τη δημιουργία της παραπάνω γεωμετρίας δημιουργήθηκαν 7 διαφορετικές γεωμετρίες. Ο συνδυασμός τους δίνει το αποτέλεσμα το οποίο φαίνεται στις εικόνες. Αναλυτικότερα, για το υπόστρωμα του αισθητήρα και τον ίδιο τον αισθητήρα, δημιουργήθηκαν:

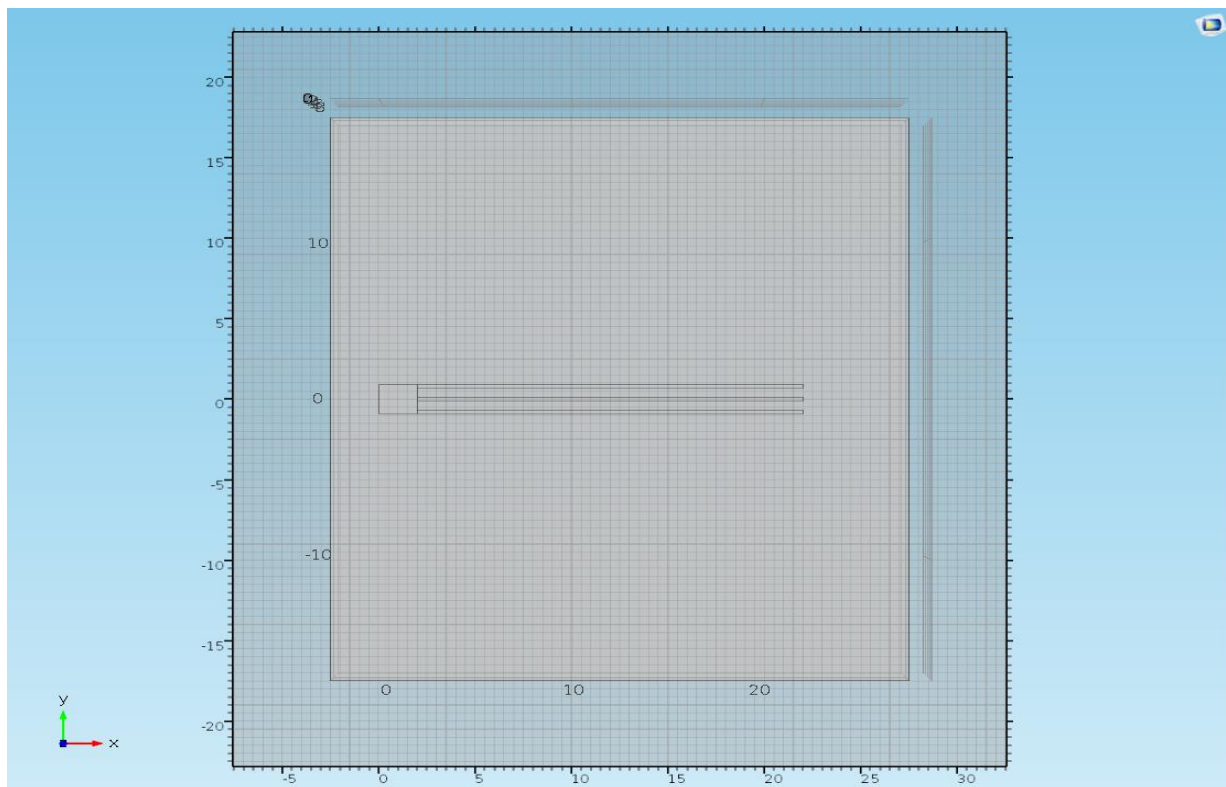
1. Ένα στρώμα $30\mu\text{m} \times 35\mu\text{m} \times 5\mu\text{m}$ στο οποίο δόθηκαν οι ιδιότητες του πυριτίου.
2. Ένα στρώμα $30\mu\text{m} \times 35\mu\text{m} \times 3\mu\text{m}$ στο οποίο δόθηκαν οι ιδιότητες του διοξειδίου του πυριτίου
3. Το ηλεκτρόδιο που λειτουργεί ως θετικός πόλος (άνοδος) και το ηλεκτρόδιο που λειτουργεί ως γείωση. Το μήκος των ηλεκτροδίων είναι $20\mu\text{m}$ ενώ το πλάτος κάθε ηλεκτροδίου είναι $0,2\mu\text{m}$. Το διάκενο μεταξύ δύο ηλεκτροδίων είναι $0,2\mu\text{m}$. Κάθε ηλεκτρόδιο έχει τις ιδιότητες του Χρυσού (Au) στην πρώτη μοντελοποίηση και Χαλκού (Cu) στην δεύτερη.
4. Τα διάφορα στρώματα (layers) τα οποία αντιπροσωπεύουν τις βιολογικές ουσίες που αποτίθενται στον αισθητήρα κατά τη διάρκεια κάθε μέτρησης. Για τη δημιουργία των στρωμάτων έγινε παραδοχή ότι δεν είναι ρευστά υλικά. Η επιφάνεια του αισθητήρα είναι $40\mu\text{m}^2$. Ο αριθμός των ηλεκτροδίων στον πόλο της γείωσης είναι δύο ηλεκτρόδια και στον πόλο εργασίας τρία ηλεκτρόδια.



Εικόνα 15. Ο πόλος γείωσης που αποτελείται από δύο ηλεκτρόδια (κάθοδος)



Εικόνα 16. Πόλος εργασίας που αποτελείται από τρία ηλεκτρόδια (άνοδος).



Εικόνα 17. Workplane. Επιφάνεια εργασίας για την κατασκευή του προσχεδίου του αισθητήρα που στη συνέχεια θα γίνει extrude.

3.2. Υλικά

Το COMSOL Multiphysics υποστηρίζει τέσσερις κύριες ομάδες υλικών:

1. Ανομοιογενή υλικά
2. Ανισότροπα υλικά
3. Μη γραμμικά υλικά
4. Διασκορπιστικά υλικά

Ένα υλικό μπορεί να ανήκει σε μία ή περισσότερες από αυτές τις ομάδες.

Τα ανομοιογενή υλικά είναι τα λιγότερο περίπλοκα. Ένα ανομοιογενές μέσο είναι ένα μέσο στο οποίο οι καταστατικές παράμετροι μεταβάλλονται με τις συντεταγμένες του χώρου, έτσι ώστε να επικρατούν διαφορετικές ιδιότητες πεδίου σε διαφορετικά μέρη της δομής του υλικού.

Για ανισότροπα υλικά οι σχέσεις πεδίου σε οποιοδήποτε σημείο διαφέρουν για διαφορετικές κατευθύνσεις διάδοσης. Αυτό σημαίνει ότι ένας τανυστής 3×3 είναι απαραίτητος για τον ορθό ορισμό των καταστατικών σχέσεων. Εάν αυτός ο τανυστής είναι συμμετρικός, το υλικό αναφέρεται συχνά ως αμοιβαίο. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορείτε να περιστρέψετε το σύστημα συντεταγμένων έτσι ώστε να προκύψει ένας διαγώνιος πίνακας. Εάν δύο από τις διαγώνιες καταχωρήσεις είναι ίσες, το υλικό είναι μονοαξονικά ανισότροπο. Εάν κανένα από τα στοιχεία δεν έχει την ίδια τιμή, το υλικό είναι διαξονικά ανισότροπο.

Σε ορισμένα μη γραμμικά υλικά η διαπερατότητα ή η επιτρεπτότητα εξαρτώνται από την ένταση του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου. Η μη γραμμικότητα περιλαμβάνει επίσης φαινόμενα υστέρησης, όπου όχι μόνο οι υπάρχουσες εντάσεις του πεδίου επηρεάζουν τις φυσικές ιδιότητες ενός υλικού, αλλά παίζει ρόλο και το ιστορικό της κατανομής του πεδίου.

Στη συγκεκριμένη προσομοίωση χρησιμοποιήθηκαν πυρίτιο (Si), διοξείδιο του πυριτίου (SiO_2), χρυσός (Au) ή χαλκός (Cu), για την κατασκευή του αισθητήρα.

Ως υπόστρωμα χρησιμοποιήθηκε το διοξείδιο του πυριτίου. Το διοξείδιο του πυριτίου, είναι ένα άμορφο υλικό που χρησιμοποιείται ως διηλεκτρικό σε πυκνωτές και τρανζίστορ, ως μονωτής για την απομόνωση διαφόρων ηλεκτρονικών στοιχείων και ως δομικό στρώμα σε πολλές διεργασίες μικροεπεξεργασίας. Λεπτά υμένα οξειδίου αναπτύσσονται ή εναποτίθενται εύκολα σε πλακίδια

πυριτίου με διάφορες τεχνικές. Τα υψηλής ποιότητας υμένια οξειδίων παρέχουν εξαιρετική ηλεκτρική μόνωση με τιμές ειδικής αντίστασης έως και $10^{10} \frac{\Omega}{m}$. Τα υμένια οξειδίων είναι επίσης καλοί θερμομονωτές, με χαμηλή θερμική αγωγιμότητα περίπου $1,4 \frac{W}{mK}$ [37]. Αυτές οι ιδιότητες το χρήζουν κατάλληλο για να είναι σε επαφή με τον αισθητήρα. Τα ηλεκτρόδια κατασκευάστηκαν από χρυσό σαν πρώτη μοντελοποίηση και χαλκό ώστε να γίνει σύγκριση των δύο. Ο χρυσός μπορεί να μεταφέρει αποτελεσματικά τη θερμότητα και τον ηλεκτρισμό, και αυτή η ικανότητα ξεπερνιέται μόνο από το ασήμι και το χαλκό, αλλά σε αντίθεση με αυτά τα μέταλλα, ο χρυσός δεν διαβρώνεται, γεγονός που τον καθιστά ζωτικής σημασίας στα ηλεκτρονικά. Η ειδική ηλεκτρική αντίσταση του χρυσού είναι $0,022 \frac{\mu Ohm}{m}$ στους $20 \text{ }^\circ\text{C}$ και η θερμική του αγωγιμότητα είναι $310 \text{ Wm}^{-1} \text{ K}^{-1}$ στην ίδια θερμοκρασία. Η αντοχή του χρυσού στη διάβρωση είναι ενδεχομένως μια από τις πιο πολύτιμες ιδιότητές του [38].

Όσον αφορά στα βιολογικά υλικά που αποτέθηκαν στον αισθητήρα κατά την διάρκεια των μετρήσεων, χρησιμοποιήθηκαν τα εξής: L-Cysteine, ACE2, S-Protein και PBS.

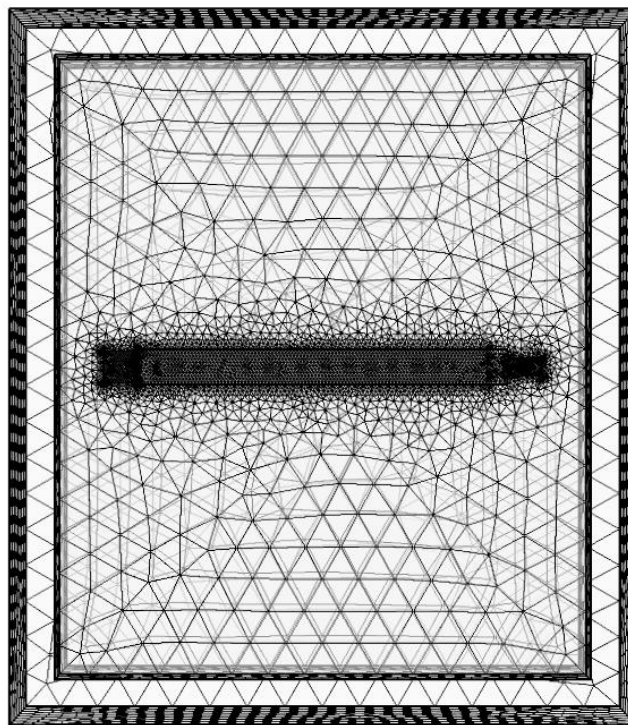
3.3. Το πλέγμα (Mesh)

Ένα πλέγμα (mesh) είναι μια κατάτμηση του μοντέλου γεωμετρίας σε μικρές μονάδες απλών σχημάτων. Δύναται η δημιουργία ελεύθερων, χαρτογραφημένων, εξωθημένων, περιστρεφόμενων, σαρωμένων και πλεγμάτων οριακού στρώματος. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί η γεννήτρια πλεγμάτων (mesh generator) που δημιουργεί ελεύθερα πλέγματα, η οποία αναφέρεται επίσης ως ελεύθερο πλέγμα (Free Mesh) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλους τους τύπους γεωμετρικών αντικειμένων.

Για το 3D μοντέλο, η γεννήτρια πλέγματος χωρίζει τις υποπεριοχές σε τετραεδρικά, εξαεδρικά ή πρισματικά στοιχεία πλέγματος, των οποίων οι επιφάνειες, οι ακμές και οι γωνίες ονομάζονται επιφάνειες πλέγματος, ακμές πλέγματος και κορυφές πλέγματος, αντίστοιχα. Τα όρια της γεωμετρίας διαμερίζονται σε τριγωνικά ή τετραγωνικά συνοριακά στοιχεία. Οι ακμές της γεωμετρίας χωρίζονται σε στοιχεία ακμών. Οι απομονωμένες κορυφές της γεωμετρίας γίνονται κορυφές πλέγματος.

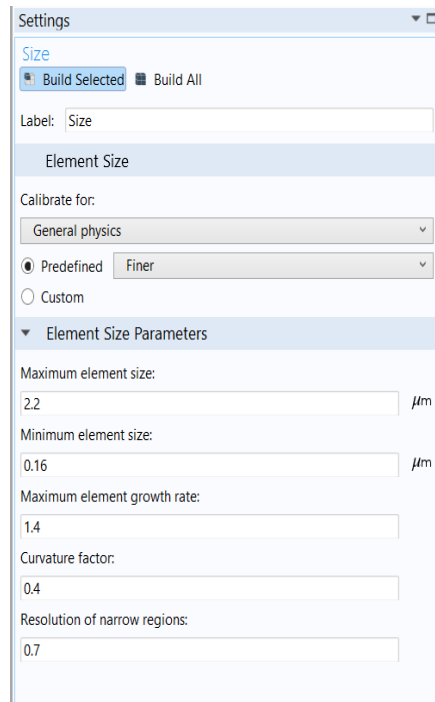
Όταν δημιουργείται ένα ελεύθερο πλέγμα, ο αριθμός των στοιχείων του πλέγματος καθορίζεται από το σχήμα της γεωμετρίας και τις διάφορες παραμέτρους του πλέγματος. Δίνεται η δυνατότητα ελέγχου των παραμέτρων πλέγματος για το ελεύθερο πλέγμα. Με τις παραμέτρους πλέγματος καθορίζονται τα τοπικά μεγέθη των στοιχείων πλέγματος και να ελέγχεται η κατανομή των στοιχείων. Όλες οι παράμετροι πλέγματος αποσκοπούν στην προδιαγραφή του μέγιστου επιτρεπόμενου μεγέθους στοιχείου πλέγματος. Αυτό σημαίνει ότι το μέγεθος ενός στοιχείου πλέγματος δεν πρέπει να είναι μεγαλύτερο από το ελάχιστο προδιαγεγραμμένο τοπικό μέγεθος στοιχείου που καθορίζεται από όλες τις παραμέτρους πλέγματος [31].

Για την προσομοίωση που έλαβε χώρα στο περιβάλλον του Comsol Multiphysics στα πλαίσια της παρούσας εργασίας δημιουργήθηκε πλέγμα το οποίο παρουσιάζεται στην εικόνα.

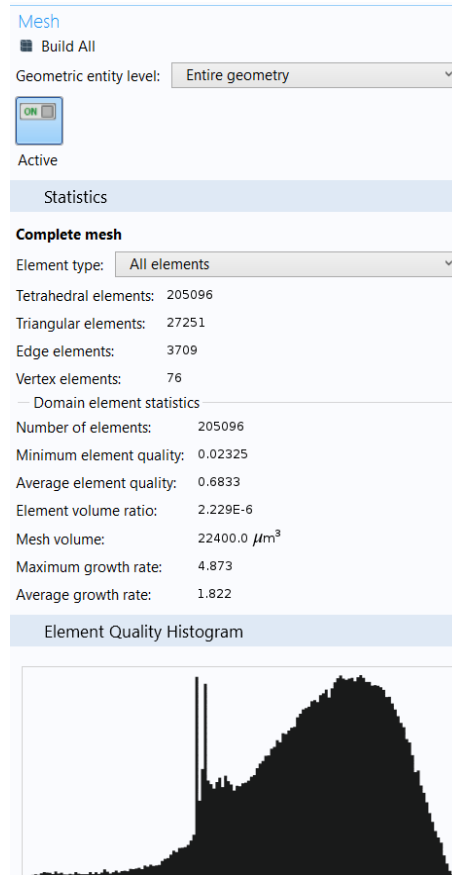


Εικόνα 18. Το πλέγμα που δημιουργήθηκε στο COMSOL Multiphysics.

Με τη χρήση του πλέγματος που παρουσιάζεται στην παραπάνω εικόνα επιτυγχάνεται ο λεπτομερής υπολογισμός της χωρητικότητας του αισθητήρα. Το πλήθος των στοιχείων είναι 205.096.



Εικόνα 19. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για τη δημιουργία του πλέγματος (Mesh)



Εικόνα 20. Τα στατιστικά του πλέγματος.

4. Αποτελέσματα-Συμπεράσματα

Με τη χρήση του μοντέλου που σχεδιάστηκε στο COMSOL Multiphysics και περιγράφηκε παραπάνω, προσομοιώθηκε σε ιδανικό περιβάλλον η λειτουργία του βιοαισθητήρα ανίχνευσης. Για την πραγματοποίηση της ηλεκτροστατικής προσομοίωσης χρησιμοποιήθηκαν πειραματικά δεδομένα, τα οποία αντλήθηκαν από την Διπλωματική εργασία του Α. Σκούφια [6].

Για την εύρεση των τιμών της διηλεκτρικής σταθεράς που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διεξαγωγή των προσομοιώσεων χρησιμοποιήθηκαν τα δεδομένα που δίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Υλικά	C ₁ (μF)	C ₂ (μF)
Cysteine	4.650	3.940
ACE2	5.180	4.900
SPIKE (μετά από 8 λεπτά)	3.900	3.800
Washed	4.340	4.070

Πίνακας 2. Χωρητικότητα των πυκνωτών με χρυσά ηλεκτρόδια. [6]

Με τη χρήση των παραπάνω πειραματικών μετρήσεων, υπολογίστηκαν οι τιμές της διηλεκτρικής σταθεράς ϵ για κάθε διάλυμα αναλυτή που τοποθετείται πάνω στα ενδοδιαπλεκόμενα ηλεκτρόδια.

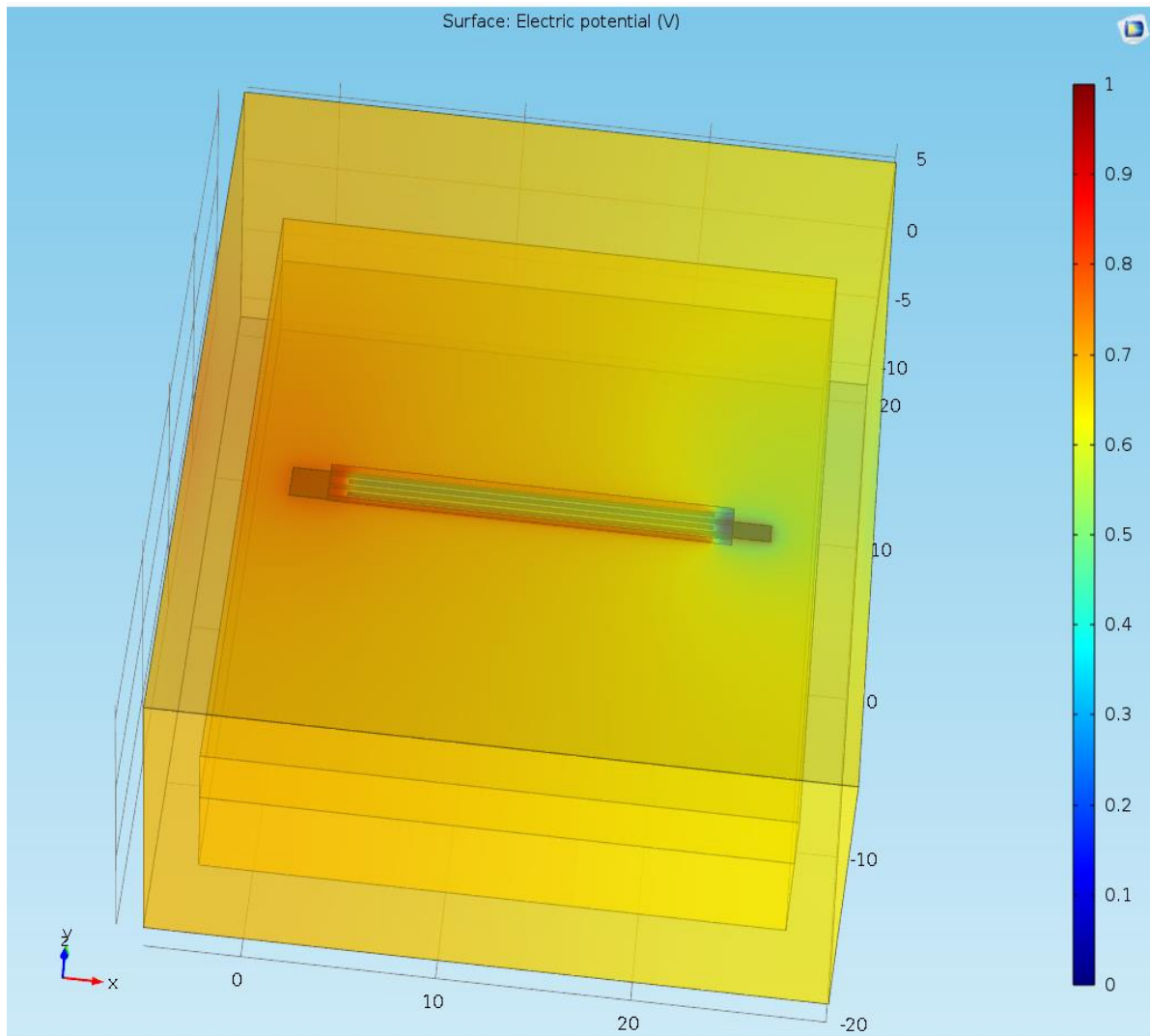
Αναλύτης	Διηλεκτρική Σταθερά ϵ
Cysteine	$21,182 * 10^{-3}$
ACE2	$27,849 * 10^{-3}$
SPIKE (μετά από 8 λεπτά)	$20,430 * 10^{-3}$
Washed	$21,881 * 10^{-3}$

Πίνακας 3. Οι Διηλεκτρικές σταθερές που βρέθηκαν μετά τη χρήση των πειραματικών δεδομένων.

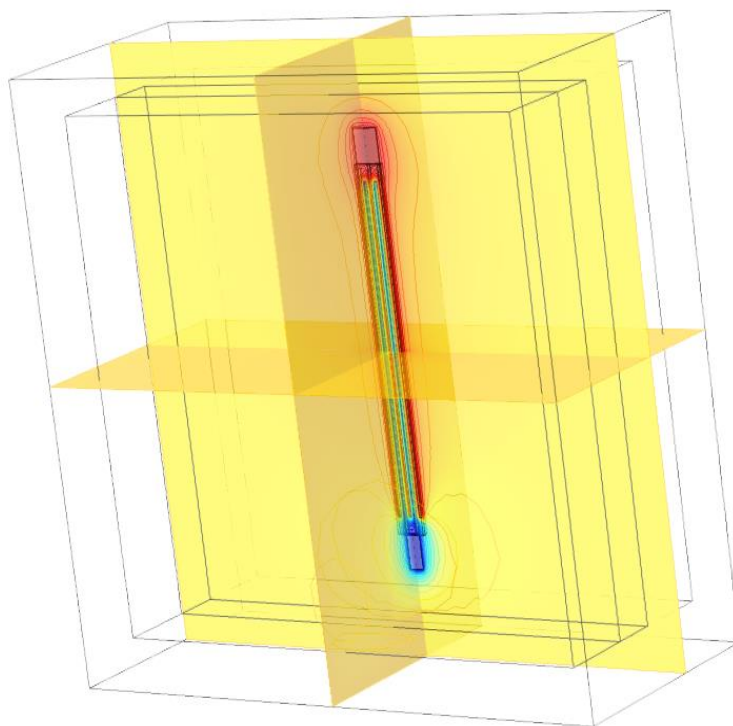
Κατά τις μετρήσεις ο πυκνωτής αρχικά είχε αέρα. Τοποθετήθηκε διάλυμα PBS, στη συνέχεια τοποθετήθηκε η Κυστεΐνη (L-Cystein), το ACE2 (ACE2) και τέλος η spike S-Protein (SPIKE) η οποία και δεσμεύεται από το ACE2. Τέλος ο αισθητήρας ξεπλύθηκε με PBS (WASHED).

4.1 Ηλεκτροστατική Προσομοίωση

Οι προσομοιώσεις που έγιναν ηλεκτροστατικά, είχαν σκοπό την εύρεση της χωρητικότητας του αισθητήρα σε κάθε μία από τις παραπάνω περιπτώσεις. Ο αισθητήρας μοντελοποιήθηκε με υλικό ηλεκτροδίων χρυσό και χαλκό.

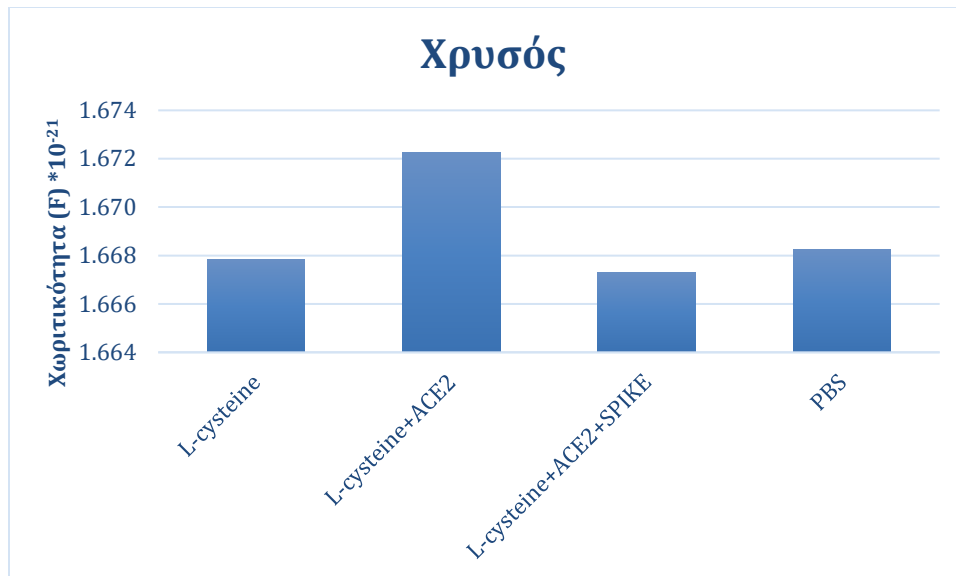


Εικόνα 21. Το ηλεκτρικό δυναμικό του αισθητήρα.

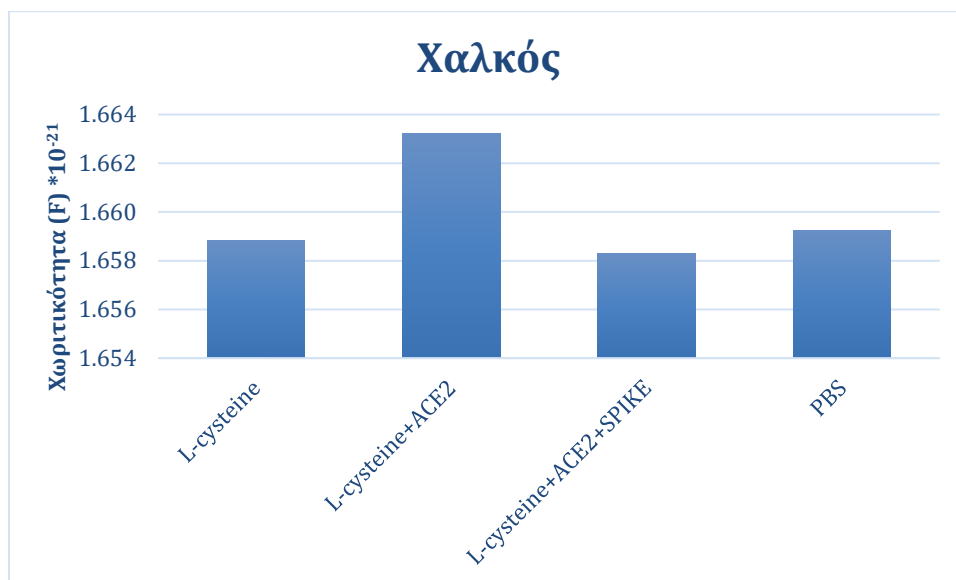


Εικόνα 22. Το ηλεκτρόδιο γείωσης, το θετικό ηλεκτρόδιο καθώς και το ηλεκτρικό πεδίο γύρω από τον αισθητήρα.

Στα παρακάτω γραφήματα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της προσομοίωσης Ηλεκτροστατικά.

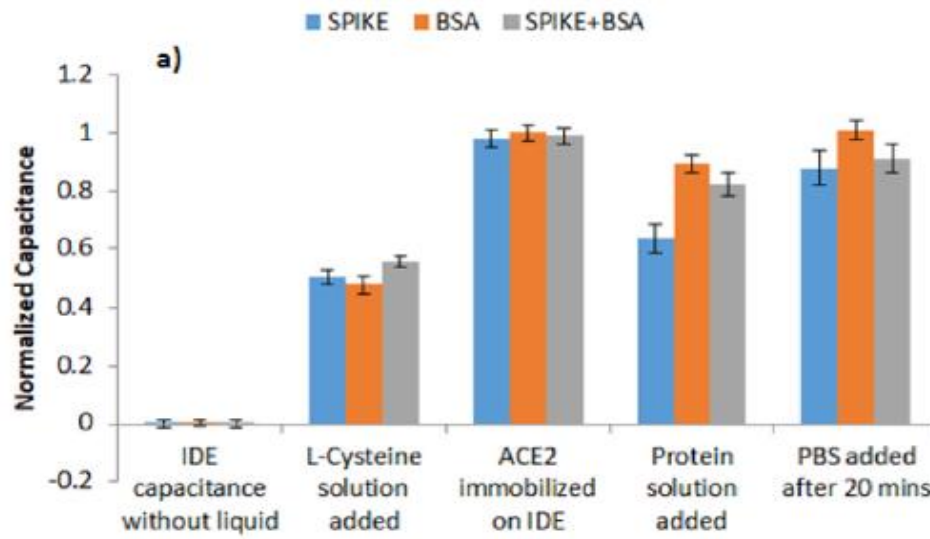


Γράφημα 1. Η χωρητικότητα όπως υπολογίστηκε ηλεκτροστατικά για ηλεκτρόδια χρυσού.

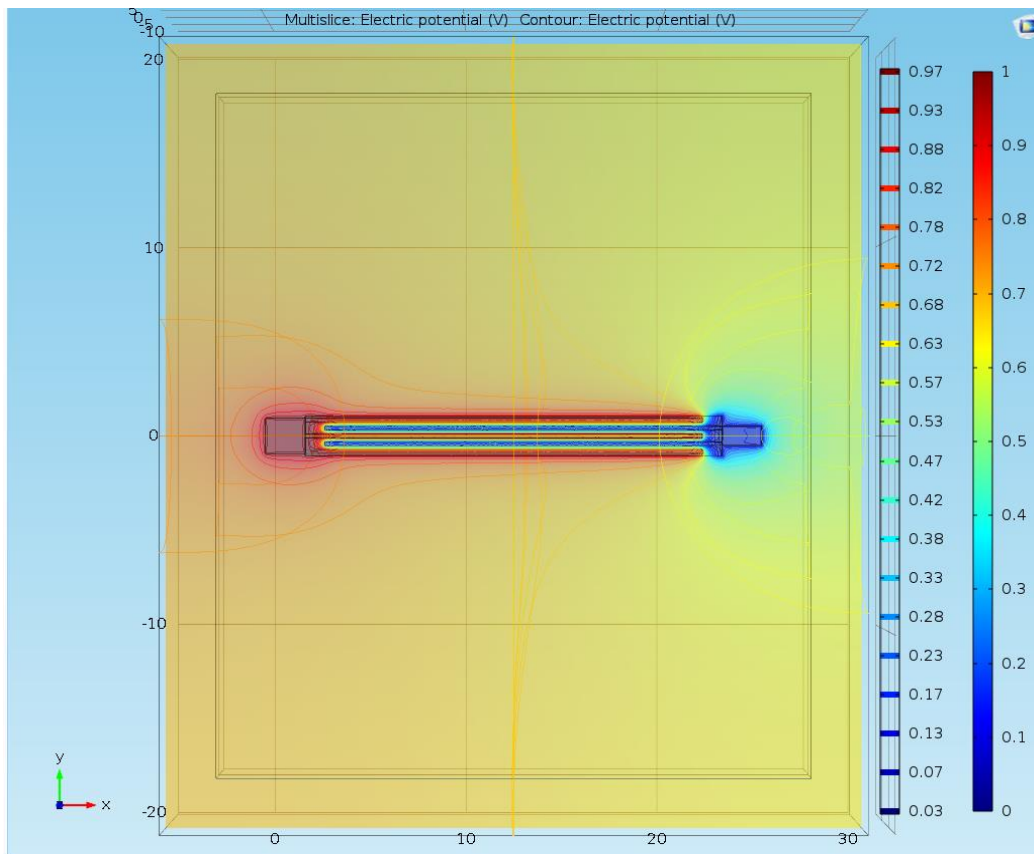


Γράφημα 2. Η χωρητικότητα όπως υπολογίστηκε ηλεκτροστατικά για ηλεκτρόδια χαλκού.

Από τις παραπάνω γραφικές παραστάσεις παρατηρείται πως είτε σε ηλεκτρόδια χρυσού είτε σε ηλεκτρόδια χαλκού, η απόκριση του αισθητήρα είναι παρόμοια. Η διηλεκτρική σταθερά του εκάστοτε υλικού επηρεάζει ελάχιστα την τελική χωρητικότητα που μετράται, ενώ εξαρτάται από τα βιολογικά υλικά που έχουν τοποθετηθεί στην επιφάνεια των ηλεκτροδίων. Παρατηρείται επίσης μια απότομη αύξηση κατά την προσθήκη του ACE2 τόσο στον χρυσό όσο και στον χαλκό. Επίσης, παρατηρείται μείωση κατά την προσθήκη της S-protein. Αυτό το αποτέλεσμα συμφωνεί με την βιβλιογραφία όπως φαίνεται στην εικόνα 23 [34].



Εικόνα 23. Η χωρητικότητα αλλάζει με την πρωτεΐνη S. Επιλεκτική απόκριση του αισθητήρα έναντι της BSA και της πρωτεΐνης S [34].

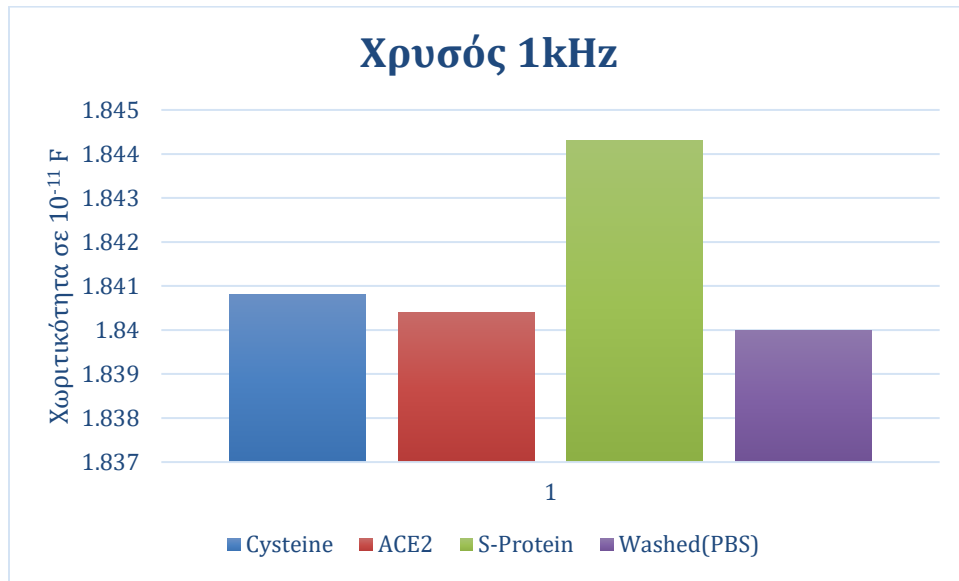


Εικόνα 24. Τομή κάτοψης του αισθητήρα κατά την ηλεκτροστατική προσομοίωση. Διακρίνεται ο θετικός και ο αρνητικός πόλος και οι γραμμές του ηλεκτρικού πεδίου που δημιουργείται.

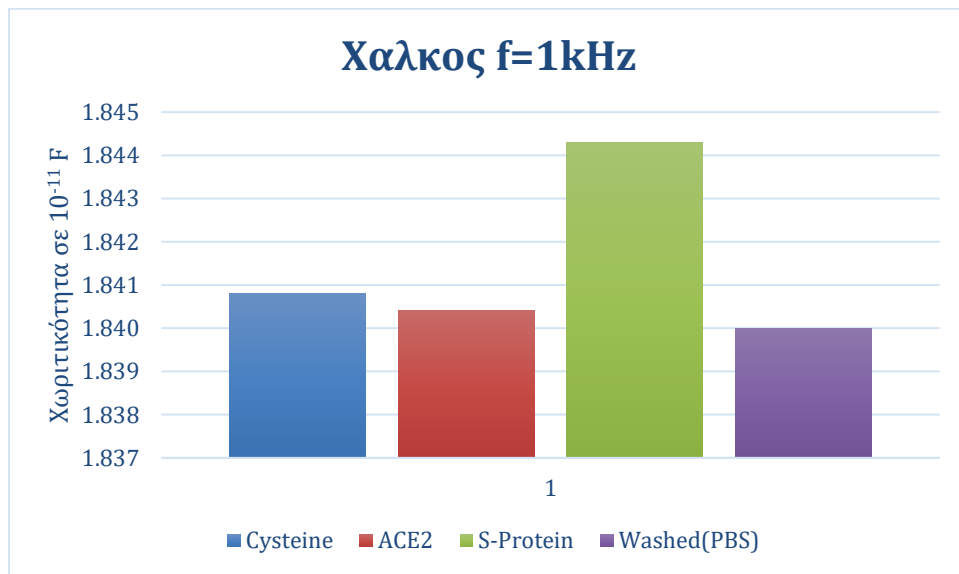
4.2 Προσομοίωση Ηλεκτρικής Αγωγιμότητας

Η τάση που εφαρμόστηκε στον αισθητήρα είναι 1V και οι συχνότητες διέγερσης είναι 1kHz, 10kHz, 20kHz.

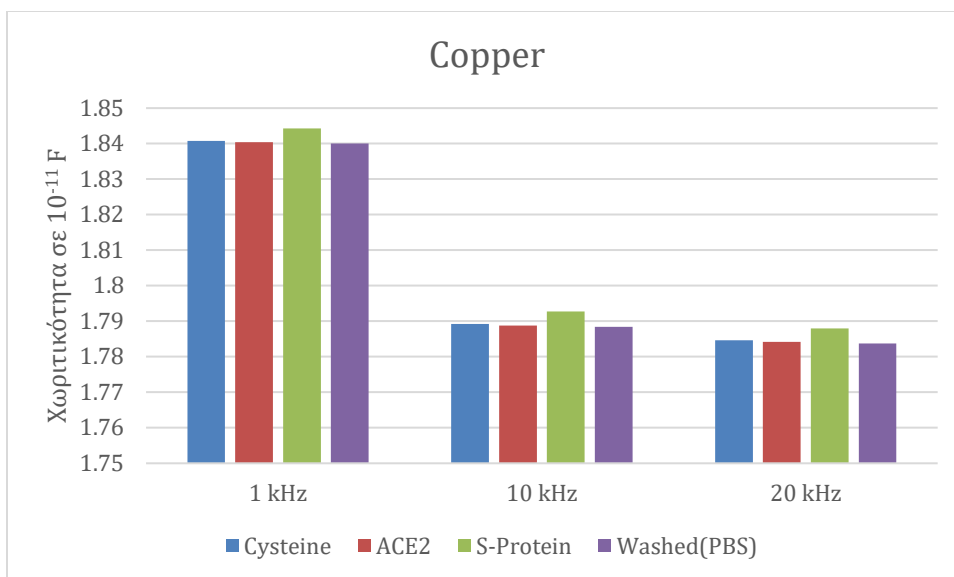
Βιβλιογραφικά η συχνότητα διέγερσης είναι 1kHz σε τάση 50mV [34]. Στα παρακάτω γραφήματα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της προσομοίωσης στα διαγράμματα.



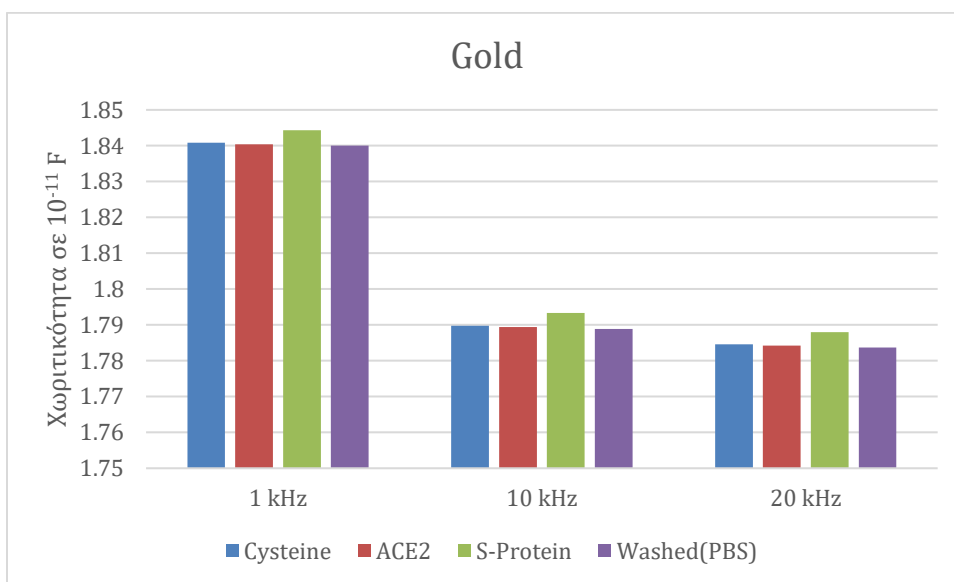
Γράφημα 3. Η χωρητικότητα όπως υπολογίστηκε για συχνότητα 1kHz και ηλεκτρόδια χρυσού.



Γράφημα 4. Η χωρητικότητα όπως υπολογίστηκε για συχνότητα 1kHz και ηλεκτρόδια χαλκού.



Γράφημα 5. Η χωρητικότητα του αισθητήρα όπως υπολογίστηκε για συχνότητες 1, 10 και 20 kHz και ηλεκτρόδια χαλκού.



Γράφημα 6. Η χωρητικότητα του αισθητήρα όπως υπολογίστηκε για συχνότητες 1, 10 και 20 kHz και ηλεκτρόδια χρυσού.

Παρατηρώντας τις αλλαγές που συμβαίνουν για 1 kHz είναι εμφανές ότι με την προσθήκη της S-protein υπάρχει αλλαγή στην χωρητικότητα του αισθητήρα. Τόσο για χρυσό όσο και για χαλκό τα αποτελέσματα είναι παρόμοια λόγω της ομοιότητας της ηλεκτρικής αγωγιμότητας των 2 υλικών. Παρατηρούμε ότι με αύξηση της συχνότητας υπάρχει μείωση της χωρητικότητας του αισθητήρα. Για τα παραπάνω διαγράμματα δεν υπάρχουν πειραματικά αποτελέσματα που μπορούν να συγκριθούν.

4.3 Συμπεράσματα

Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας δημιουργήθηκαν προσομοιώσεις ενός αισθητήρα ανίχνευσης SARS-COV-2. Το μοντέλο που δημιουργήθηκε είχε ηλεκτρόδια χρυσού και ηλεκτρόδια χαλκού. Κατά την προσομοίωση στην επιφάνεια του αισθητήρα τοποθετήθηκαν αρχικά L-Cysteine στη συνέχεια ACE2 και τέλος PBS. Παρατηρώντας τα γραφήματα φαίνεται ότι η ηλεκτροστατική προσομοίωση έχει αντίστοιχα αποτελέσματα με τα αποτελέσματα του πραγματικού αισθητήρα. Δηλαδή, παρατηρείται μία απότομη αύξηση της χωρητικότητας του αισθητήρα κατά την προσθήκη του ACE2 και μείωσή της όταν προσδένεται η πρωτεΐνη S. Στην παρούσα προσομοίωση αυτό οφείλεται εξολοκλήρου στην αλλαγή της διηλεκτρικής σταθεράς η οποία είναι αποτέλεσμα των πειραματικών δεδομένων. Από φυσικής άποψης η χωρητικότητα αλλάζει και εξαιτίας της δημιουργίας νέων μορίων στο διάκενο των πλακών κατά τη δέσμευση. Τα αποτελέσματα της προσομοίωσης δείχνουν μείωση της χωρητικότητας με την απόπλυση αλλά η διαφορά είναι πολύ μικρή.

Με τη χρήση της φυσικής ηλεκτρικών ρευμάτων προσομοιώνεται η ηλεκτρική συχνότητα στον αισθητήρα. Κατά τη διάρκεια της προσομοίωσης η τάση παρέμεινε σταθερή στο 1V. Για συχνότητα 1kHz οι διαφορές στην χωρητικότητα που υπάρχουν είναι πολύ μικρές αλλά υποστηρίζουν τη θεωρία που επιβεβαιώσαμε με την ηλεκτροστατική προσομοίωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι για συχνότητα 5kHz υπήρχε αύξηση της χωρητικότητας του πυκνωτή. Δεν υπήρξαν μεγάλες διαφορές λόγω έλλειψης βιβλιογραφικών δεδομένων όσον αφορά τη ηλεκτρική αγωγιμότητα των βιο-υλικών.

Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Το μοντέλο του αισθητήρα που χρησιμοποιήθηκε είναι εξιδανικευμένο. Το επόμενο βήμα στην υλοποίηση της πλήρους προσομοίωσης θα ήταν η δημιουργία μίας νέας φυσικής σε εναλλασσόμενο ρεύμα για τάση 50mV και συχνότητα 1kHz με τις πλήρεις τιμές για την ηλεκτρική αγωγιμότητα των υλικών που χρησιμοποιήθηκαν.

Η προσομοίωση των αντιδράσεων που συμβαίνουν πάνω στον αισθητήρα πριν και κατά τη διάρκεια της προσθήκης του COVID-19 θα μπορούσε να αποτελέσει επόμενο σημείο ενασχόλησης.

Βιβλιογραφία

- [1] E. Janik, M. Bartos, M. Niemcewicz, L. Gorniak, and M. Bijak, ‘SARS-COV-2: Outline, Prevention, and Decontamination’, *Pathogens*, vol. 10, no. 2, p. 114, Jan. 2021, doi: 10.3390/pathogens10020114.
- [2] D. Cucinotta and M. Vanelli, ‘WHO Declares COVID-19 a Pandemic’, *Acta Bio Medica Atenei Parm.*, vol. 91, no. 1, pp. 157–160, Mar. 2020, doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- [3] WHO, ‘Coronavirus diseases (COVID-19)’, World Health Organization. Accessed: Nov. 23, 2021. [Online]. Available: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
- [4] ‘Nanographics Images’, Nanographics, “Real SARS-COV-2 virion in 3D.” Accessed: Jun. 19, 2023. [Online]. Available: <https://nanographics.at/projects/coronavirus-3d/>
- [5] M.-Y. Wang, R. Zhao, L.-J. Gao, X.-F. Gao, D.-P. Wang, and J.-M. Cao, ‘SARS-COV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development’, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 10, p. 587269, Nov. 2020, doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
- [6] Α. ΣΚΟΥΦΙΑΣ, ‘ΑΙΣΘΗΤΗΡΑΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΚΟΡΟΝΟΪΟΥ’, Thesis, National Technical University of Athens, 2021.
- [7] W. Ni et al., ‘Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19’, *Crit. Care*, vol. 24, no. 1, p. 422, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.
- [8] G. M. Ubi, E. V. Ikpeme, and I. S. Essien, ‘Essentials of the COVID-19 coronavirus’, in *Data Science for COVID-19*, Elsevier, 2022, pp. 1–25. doi: 10.1016/B978-0-323-90769-9.00020-7.
- [9] Wikimedia commons, ‘5-HT2AR, “6VSB spike protein SARS-COV-2 monomer in homotrimer.”’ Accessed: Oct. 25, 2023. [Online]. Available: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:6VSB_spike_protein_SARS-COV-2_monomer_in_homotrimer.png
- [10] J. Bian and Z. Li, ‘Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-COV-2 receptor and RAS modulator’, *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 11, no. 1, pp. 1–12, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.apsb.2020.10.006.
- [11] AAT Bioquest, ‘PBS (Phosphate Buffered Saline)’, AAT Bioquest. Accessed: Nov. 23, 2021. [Online]. Available: <https://www.aatbio.com/resources/buffer-preparations-and-recipes/pbs-phosphate-buffered-saline>

- [12] SigmaAldrich, 'Phosphate Buffer saline (PBS)'. Accessed: Nov. 23, 2021. [Online]. Available: <https://www.sigmaaldrich.com/GR/en/products/chemistry-and-biochemicals/biochemicals/biological-buffers/phosphate-buffer-saline-pbs>
- [13] J. Fraden, *Handbook of Modern Sensors: Physics, Designs, and Applications*. Cham: Springer International Publishing, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-19303-8.
- [14] J.-Y. Yoon, *Introduction to Biosensors*. Cham: Springer International Publishing, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-27413-3.
- [15] V. Perumal and U. Hashim, 'Advances in biosensors: Principle, architecture and applications', *J. Appl. Biomed.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–15, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.jab.2013.02.001.
- [16] R. M. White, 'A Sensor Classification Scheme', *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control*, vol. 34, no. 2, pp. 124–126, Mar. 1987, doi: 10.1109/T-UFFC.1987.26922.
- [17] 'Khanna: Introduction to nanosensors'. Accessed: Jun. 19, 2023. [Online]. Available: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Introduction+to+nanosensors&author=Khanna,+V.K.&publication_year=2012&pages=37%E2%80%9340
- [18] M. Macharla, 'List of Commonly used Sensors in the Internet of Things (IoT) Devices you need to know', *IoTEDU*. Accessed: Jun. 19, 2023. [Online]. Available: <https://iot4beginners.com/commonly-used-sensors-in-the-internet-of-things-iot-devices-and-their-application/>
- [19] 'Biosensor Principles and Applications by Pierre R. Coulet (Editor) Loïc J. Blum (Editor) (z-lib.org).pdf'.
- [20] B. D. Malhotra and C. M. Pandey, *Biosensors: fundamentals and applications*. Shawbury, Shrewsbury, Shropshire, United Kingdom: Smithers Rapra, 2017.
- [21] I. E. Tothill and A. P. F. Turner, 'BIOSENSORS', in *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, Elsevier, 2003, pp. 489–499. doi: 10.1016/B0-12-227055-X/01374-2.
- [22] M. C. Goldschmidt, 'Biosensors – Scope in Microbiological Analysis', in *Encyclopedia of Food Microbiology*, Elsevier, 2014, pp. 274–287. doi: 10.1016/B978-0-12-384730-0.00041-0.
- [23] S. Mummareddy, S. Pradhan, A. K. Narasimhan, and A. Natarajan, 'On Demand Biosensors for Early Diagnosis of Cancer and Immune Checkpoints Blockade Therapy Monitoring from Liquid Biopsy', *Biosensors*, vol. 11, no. 12, Art. no. 12, Dec. 2021, doi: 10.3390/bios11120500.

- [24] A. P. F. Turner, I. Karube, and G. S. Wilson, Eds., *Biosensors: fundamentals and applications*. Oxford [Oxfordshire] ; New York: Oxford University Press, 1987.
- [25] K. Santoro and C. Ricciardi, 'Biosensors', in *Encyclopedia of Food and Health*, Elsevier, 2016, pp. 430–436. doi: 10.1016/B978-0-12-384947-2.00072-6.
- [26] N. S. Mazlan et al., 'Interdigitated electrodes as impedance and capacitance biosensors: A review', presented at the 3RD ELECTRONIC AND GREEN MATERIALS INTERNATIONAL CONFERENCE 2017 (EGM 2017), Krabi, Thailand, 2017, p. 020276. doi: 10.1063/1.5002470.
- [27] L. Wang, M. Veselinovic, L. Yang, B. J. Geiss, D. S. Dandy, and T. Chen, 'A sensitive DNA capacitive biosensor using interdigitated electrodes', *Biosens. Bioelectron.*, vol. 87, pp. 646–653, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.bios.2016.09.006.
- [28] *Sensors update*. 2. Weinheim: VCH, 1996.
- [29] R. Igreja and C. J. Dias, 'Analytical evaluation of the interdigital electrodes capacitance for a multi-layered structure', *Sens. Actuators Phys.*, vol. 112, no. 2–3, pp. 291–301, May 2004, doi: 10.1016/j.sna.2004.01.040.
- [30] A. Georgas et al., 'ACE2-based capacitance sensor for rapid native SARS-COV-2 detection in biological fluids and its correlation with real-time PCR', *Biosens. Bioelectron.*, vol. 202, p. 114021, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.bios.2022.114021.
- [31] V. D. Wangkheirakpam, B. Bhowmick, and P. D. Pukhrambam, 'Detection of SARS-COV-2 using dielectric modulated TFET-based biosensor', *J. Mater. Sci. Mater. Electron.*, vol. 33, no. 13, pp. 10323–10334, May 2022, doi: 10.1007/s10854-022-08020-3.
- [32] COMSOL, 'Comsol Multiphysics Reference Manual'. [Online]. Available: https://doc.comsol.com/5.5/doc/com.comsol.help.comsol/COMSOL_ReferenceManual.pdf
- [33] 'COMSOLMultiphysicsUsersGuide.pdf'. Accessed: Oct. 03, 2023. [Online]. Available: https://blogs.ethz.ch/ps_comsol/files/2020/05/COMSOLMultiphysicsUsersGuide.pdf
- [34] 'An Introduction to the Theory of Electrostatics'. Accessed: Oct. 03, 2023. [Online]. Available: <https://www.comsol.com/multiphysics/electrostatics-theory>
- [35] A. Halliday, 'Creating a Model Geometry in COMSOL Multiphysics®', *Creating a Model Geometry in COMSOL Multiphysics®*. [Online]. Available: <https://www.comsol.com/blogs/creating-a-model-geometry-in-comsol-multiphysics/>
- [36] M. L. Reed and G. K. Fedder, 'Photolithographic Microfabrication', in *Handbook of Sensors and Actuators*, vol. 6, Elsevier, 1998, pp. 13–61. doi: 10.1016/S1386-2766(98)80003-0.
- [37] S. Baily, 'Gold - Physical, Mechanical, Thermal, and Electrical Properties', *Gold - Physical, Mechanical, Thermal, and Electrical Properties*. [Online]. Available: <https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=5147>

