

Εθνικό Μετσοβίο Πολυτεχνείο

Σχολή Ηλεκτρολογών Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών Τομέας Επικοινώνιων, Ηλεκτρονικής και Συστηματών Πληροφορικής

## ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ SARS-CoV-2

Διπλωματική Εργασιά

του

Κωνσταντίνου Χ. Αγιάννη

Επιβλέπων: Ευάγγελος Χριστοφόρου Καθηγητής ΕΜΠ

> Εργαστήριο Ηλεκτρονικών Αισθητηρίων Αθήνα, 2022



Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών Τομέας Επικοινωνιών, Ηλεκτρονικής και Συστημάτων Πληροφορικής Εργαστήριο Ηλεκτρονικών Αισθητηρίων

## ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΒΙΟΑΙΣΘΗΤΗΡΑ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ SARS-CoV-2

### Διπλωματική Εργασία

του

Κωνσταντίνου Χ. Αγιάννη

**Επιβλέπων:** Ευάγγελος Χριστοφόρου Καθηγητής ΕΜΠ

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 11<sup>η</sup> Φεβρουαρίου 2022.

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

..... Ευάγγελος Χριστοφόρου Ιωάννης Παπανάνος Καθηγητής ΕΜΠ Καθηγητής ΕΜΠ

Παναγιώτης Τσαραμπάρης Επίκουρος Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Φεβρουάριος 2022

(Υπογραφή)

Κωνσταντίνος Χ. Αγιάννης

.....

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

 $\ensuremath{\mathbb{C}}$  2022 – All rights reserved

Copyright ©–All rights reserved Κωνσταντίνος Χ. Αγιάννης , 2022. Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή κ. Ευάγγελο Χριστοφόρου για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα. Επίσης ευχαριστώ ιδιαίτερα τον υποψήφιο διδάκτορα κ. Αντώνη Γεωργά για την σπουδαία καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας. Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω ακόμα στην οικογένειά μου, που με τη στήριξη και τη στοργή της με βοηθάει να προχωράω μπροστά όλα αυτά τα χρόνια. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου, για τη συμπαράσταση και τις ωραίες στιγμές που μοιραστήκαμε.

> Κωνσταντίνος Αγιάννης ΙΙ Φεβρουαρίου 2022

# Περίληψη

Ο COVID-19 είναι μία ασθένεια που προκαλεί ο ιός SARS-CoV-2. Πρωτοεμφανίστηκε στα τέλη του 2019 στη Γουχάν της Κίνας και από τις 11 Μαρτίου του 2020 χαρακτηρίστηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως πανδημία. Αν και τα συμπτώματα που προκαλεί ο ιός στην πλειοψηφία των ασθενών είναι ήπια, στο 14% είναι σοβαρά, ενώ στο 5% κρίσιμα.

Εξαιτίας της σοβαρότητας της πανδημίας COVID-19, η πλειοψηφία των κρατών ανά τον κόσμο έχει πάρει μέτρα περιορισμού μετάδοσης του ιού που περιλαμβάνουν υποχρεωτική χρήση μάσκας και απαγόρευση κυκλοφορίας.

Για τον περιορισμό την μετάδοσης του ιού SARS-CoV-2, σημαντικό εργαλείο είναι ο διαγνωστικός έλεγχος των ατόμων που πιθανώς φέρουν τον ιό, έτσι ώστε να οδηγούνται σε απομόνωση και οι επαφές του να ιχνηλατούνται . Για τον σκοπό αυτό υπάρχουν 2 κύρια είδη διάγνωσης, η εξέταση αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής RT-PCR και και η γρήγορη εξέταση αντιγώνου.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία εξετάζεται η ανάπτυξη βιοαισθητήρα, που βασίζεται στην ακινητοποίηση του ενζύμου ACE2 επάνω σε έναν πυκνωτή ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων και ακολούθως στη μέτρηση της μεταβολής της σύνθετης αντίστασής του μετά την εφαρμογή δείγματος. Για την υλοποίηση του βιοαισθητήρα αναπτύχθηκε ένας μετρητής LCR βασισμένος σε μικροελεγκτή της οικογένειας STM32. Τέλος έγιναν δοκιμές του αισθητήρα με χρήση της πρωτεΐνης S όπου εξετάστηκε η αποτελεσματικότητά του.

### Λέξεις Κλειδιά

SARS-CoV-2, κορωνοϊός, αντιγώνο, PCR, αισθητήρας, σύνθετη αντίσταση

### Abstract

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-19. It first appeared at the end of 2019 in Wuhan of China and since 11 March 2020 World Health Organisation declared it a pandemic. Even if for most patients symptoms are mild, for 14% of them they are severe and for 5% are critical.

Due to the high severity of COVID-19, the majority of countries around the world took measures to limit the transmission of SARS-CoV-2 including mandatory use of mask and lockdowns.

In order to reduce the transmission of SARS-CoV-2, a very important tool is the testing of people likely carring the virus, so that they enter quarantine and their contacts get tracked. For this purpose there are 2 main types of tests, reverse transcriptace polymerase chain reaction and rapid antigen test.

In the current diploma thesis we examine the development of a biosensor based on the immobilisation of ACE2 on an interdigital capacitor. The impedance of the sensor is later measured after a sample is put on it. For the implementation of the sensor we developed an LCR meter based on a microcontroller of the STM32 family. Finally, we made tests using the S protein in order to assess its effectiveness.

### Keywords

SARS-CoV-2, coronavirus, antigen, PCR, sensor, impedance

# Περιεχόμενα

Eι	νχαρια	στίες	1			
Περίληψη						
Abstract						
Π	εριεχό	μενα	8			
K	ατάλο	γος σχημάτων	10			
K	ατάλο	γος πινάκων	11			
1	Εισα	κγωγή	13			
	1.1	Δομή του SARS-CoV-2	14			
	1.2	Γλυκοπρωτεΐνη S και ACE2	15			
	1.3	Αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19	16			
	1.4	PCR	17			
	1.5	real-time PCR	18			
	1.6	Εξέταση RT-PCR	18			
	1.7	Γρήγορη εξέταση αντιγόνου	18			
	1.8	Εξέταση αντισωμάτων	19			
2	Βιοσ	ασθητήρας SARS-CoV-2	21			
	2.1	Βιοαισθητήρες	21			
	2.2	Χαρακτηριστικά βιοαισθητήρων	21			
		2.2.1 Εκλεκτικότητα	21			
		2.2.2 Επαναληψιμότητα	22			
		2.2.3 Ευστάθεια	22			
		2.2.4 Ευαισθησία	22			
		2.2.5 Γραμμικότητα	22			
	2.3	Πυκνωτής ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων	22			
		2.3.1 Παράδειγμα	24			
	2.4	Κατασκευή του βιοαισθητήρα	25			

3	Κυκ	λώματα μέτρησης σύνθετης αντίστασης	27
	3.1	Σύνθετη αντίσταση	27
	3.2	Συγκεντρωμένα ηλεκτρικά κυκλώματα και πραγματικά στοιχεία	28
	3.3	Πραγματικά στοιχεία	29
	3.4	Εξάρτηση παραμέτρων από τη συχνότητα	30
	3.5	Συντελεστής ποιότητας Q	32
	3.6	Πραγματικά πηνία	32
	3.7	Μέτρηση σύνθετης αντίστασης με χρήση γέφυρας	32
	3.8	Μέτρηση σύνθετης αντίστασης με μέτρηση ρεύματος και τάσης	33
4	Σχεδίαση κυκλώματος μέτρησης αντίστασης		37
	4.1	STM32	38
	4.2	Γεννήτρια παραγωγής ημιτόνων	39
	4.3	Δημιουργία ενδιάμεσης τάσης τελεστικού ενισχυτή	43
	4.4	Ολοκληρωμένο σχηματικό κυκλώματος	43
	4.5	Μέτρηση πλατών και διαφοράς φάσης σημάτων	47
	4.6	Υπολογισμός χωρητικότητας	49
	4.7	Κατασκευή πλακέτας	50
5	Πειραματικό μέρος 5!		
	5.1	Εκτίμηση αβεβαιότητας μετρητή LCR	55
	5.2	Αξιολόγηση βιοαισθητήρα ανίχνευσης SARS-CoV-2	57
6	Επίλ	λογος	63
A٧	αφορ	ές	65

# Κατάλογος σχημάτων

1.1	Φωτογραφία του SARS-CoV-2 με χρήση ηλεκτρονικής κρυοτομογρα- φίας. [7]	14
1.2	Δομή του SARS-CoV-2. [9]	15
1.3	Δομή της πρωτεΐνης S του SARS-CoV-2. Με χρώμα μοβ φαίνεται ο	
	υποδοχέας του ΑCE2. [11]	16
2.1	Πυκνωτής ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων	23
2.2	Ένας πυκνωτής ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων τυπωμένος σε πλακέτα.	24
2.3	Ο πυκνωτής ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων που χρησιμοποιήθηκε.	25
2.4	Η ζυγαριά ακριβείας που χρησιμοποιήθηκε με ικανότητα μέτρησης	
	Ο.1μg	26
2 1		າຍ
3.1 3.2	Availabao raoli quoto rij pe oravoo pa. $[20]$	20 20
2.2 2.2		20
2.2 2.4		30
3.4	20νθετή αντίσταση και Ισσουναμή εν σειρά Αντίσταση πραγματικών	21
2 5	πυκνωτων(οιακεκομμενή) [23]	20
3.5	Ισοουναμο κυκλωμα πραγματικου πηνίου.	32
3.6 2.7	Μετρηση συνθετης αντιστασης με χρηση γεφυρας.	33
3.1	Μετρηση συνθετης αντιστασης με τη μεθοδο Ι-ν	34
3.8	Γοπολογια αυτοματής ισορροπίας.	34
4.1	Μέτρηση σύνθετης αντίστασης με χρήση διαιρέτη τάσης	37
4.2	Η αναπτυξιακή πλακέτα Bluepill	38
4.3	Το περιβάλλον STM32CubeIDE	39
4.4	Βαθυπερατό φίλτρο πολλαπλών αναδράσεων	40
4.5	Το κέρδος του φίλτρου σε dB	42
4.6	Η διαφορά φάσης εισόδου και εξόδου του φίλτρου	42
4.7	Κύκλωμα δημιουργίας ενδιάμεσης τάσης αναφοράς	43
4.8	Διαίρεση τάσης και επιλογή κλίμακας	45
4.9	Τελεστικός ενισχυτής σε σύνδεση απομονωτή	46
4.10	Διασύνδεση οθόνης	46
4.11	Ισοδύναμο κύκλωμα C <sub>s</sub> – R <sub>s</sub>	49

4.12 Ισοδύναμο κύκλωμα C <sub>p</sub> – R <sub>p</sub>	49
4.13 Layout πλακέτας	51
4.14 Στάδιο εμφάνισης	52
4.15 Στάδιο αποχάλκωσης	53
4.16 Μπροστινή πλευρά της πλακέτας	53
4.17 Πίσω πλευρά της πλακέτας	54
5.1 Μεταβολή κανονικοποιημένης Cs χωρητικότητας με το χρόνο	58
5.2 Μεταβολή κανονικοποιημένης Rp αντίστασης με το χρόνο	58
5.3 Μεταβολή κανονικοποιημένης Cp χωρητικότητας με το χρόνο	59
5.4 Μεταβολή κανονικοποιημένου μέτρου σύνθετης αντίστασης με το χρόνο.	59

# Κατάλογος πινάκων

2.1	Χαρακτηριστικά πυκνωτή.	24
5.1	Σύγκριση μετρήσεων πυκνωτών.	55
5.2	Σύγκριση μετρήσεων αντιστάσεων.	56
5.3	Ποσοστιαία μεταβολή παραμέτρων 120 s μετά την τοποθέτηση του	
	δείγματος	60

### Κεφάλαιο 1

## 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 Kίνας 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. Η ραγδαία εξάπλωση του ιού που ξεκίνησε στις αρχές του 2020, οδήγησε πολλές χώρες να λάβουν μέτρα περιορισμού της κυκλοφορίας με σκοπό να μειώσουν την εξάπλωση του ιού. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας στις 11 Μαρτίου του 2020 χαρακτήρισε την εξάπλωση του ιού ως πανδημία. [2] Στην Ελλάδα αυστηρά μέτρα περιορισμού της κυκλοφορίας άρχισαν να εφαρμόζονται κατά περιόδους από τις 23 Μαρτίου του 2020. [3]

Από όσους μολύνονται με τον ιό SARS-CoV-2, το 81% αναπτύσσει ήπια συμπτώματα (έως ήπια πνευμονία), το 14% σοβαρά όπως δύσπνοια και υποξία ενώ το 5% αναπτύσσει κρίσιμα συμπτώματα όπως αναπνευστική ανεπάρκεια, καταπληξία και δυσλειτουργία πολλών οργάνων. [4]

Τουλάχιστον το ένα τρίτο των ασθενών, δεν εμφανίζει εμφανή συμπτώματα με αποτέλεσμα να μην εξετάζεται και να μεταδίδει τον ιό. [5] Επιπλέον, από τη στιγμή που κάποιο άτομο μολυνθεί, έως να αναπτύξει συμπτώματα, διαμεσολαβεί ένα διάστημα της τάξης των 4-5 ημερών.

Τα περισσότερα άτομα που πάσχουν από COVID-19 τελικά ξεπερνούν την ασθένεια. Ωστόσο πολλοί παρουσιάζουν συμπτώματα κούρασης για αρκετό καιρό αφότου αναρρώσουν, για ένα διάστημα που μπορεί να φτάσει τους 6 μήνες. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται long covid. [6]

### 1.1 Δομή του SARS-CoV-2



Σχήμα 1.1: Φωτογραφία του SARS-CoV-2 με χρήση ηλεκτρονικής κρυοτομογραφίας. [7]

Ο SARS-CoV-2 είναι ένας ιός που περιβάλλεται από φάκελο και 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). Στο σχήμα 1.1 φαίνονται οι πρωτεΐνες ακίδα με μοβ χρώμα.

Ο SARS-CoV-2 είναι μέλος της οικογένειας Coronaviridae και είδους Nidovirales. [8] Είναι 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 από πουλιά και χοίρους. Ο SARS-CoV-2 ανήκει στους β κορωνοϊούς.



Σχήμα 1.2: Δομή του SARS-CoV-2. [9]

Έχει διάμετρο 50-200nm και περιέχει 4 δομικές πρωτεΐνες, την S (Spike), την E (Envelop), την M (Membrane) και την N (Nucleocapsid) όπως φαίνονται στο σχήμα 1.2 . Η N πρωτεΐνη συγκρατεί το RNA γονιδίωμα, ενώ οι υπόλοιπες αποτελούν μέρος του φακέλου. Η πρωτεΐνη M λαμβάνει ρόλο στην αναπαραγωγή του ιού ενώ η Ε μεταξύ άλλων έχει δομικό χαρακτήρα.

### 1.2 Γλυκοπρωτεΐνη S και ACE2

Καθοριστικό ρόλο για τη λειτουργία του ιού είναι η πρωτεΐνη S (σχήμα 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 καθώς και ποια είδη κυττάρων μέσα στον ίδιο. Ο ιός SARS-CoV-2 όπως και ο SARS-CoV αλληλεπιδρούν 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. [10]





Το ACE2 συναντάται σε μεγάλο πλήθος κυττάρων σε όλο το σώμα. 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. [10] Αυτός είναι και ο λόγος που ο κορωνοϊός βλάπτει σημαντικά τους πνεύμονες. Επιπλέον το ACE2 εκφράζεται αρκετά σε κύτταρα του μυοκαρδίου, στα νεφρά, στην ουροδόχο κύστη και στο λεπτό έντερο. [10]

### 1.3 Αντιμετώπιση της πανδημίας COVID-19

Για την ασθένεια COVID-19 που προκαλεί ο SARS-CoV-2, δεν υπάρχει ακόμα αρκετά αποτελεσματική θεραπεία. Τα εμβόλια που αναπτύχθηκαν ένα χρόνο μετά την έλευση της πανδημίας έχουν μειώσει αρκετά την εξάπλωση του, αλλά δεν είναι αρκετά. Νέες μεταλλάξεις του SARS-CoV-2 όπως η μετάλλαξη Όμικρον μειώνουν σε πολύ μεγάλο βαθμό την αποτελεσματικότητά τους καθώς έχει μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη S την οποία και στοχεύουν. [12] Εκτός αυτού, τα εμβόλια έχουν μικρή αποτελεσματικότητα σε άτομα που είναι σε ανοσοκαταστολή. Γι' αυτό και οι θεραπευτικές αγωγές είναι απαραίτητες.

Τα φάρμακα που χορηγούνται σε άτομα με σοβαρά συμπτώματα είναι κατά κύριο λόγο αντιφλεγμωνόδη όπως δεξαμεθαζόνη, baricitinib και tocilizumab. [13] Προληπτικά χορηγείται ηπαρίνη που είναι αντιπηκτικό για να αποφευχθούν θρομβώσεις. Επιπλέον χορηγείται ρεμδεσιβίρη που είναι ένα αντιιικό φάρμακο που αναστέλλει τις ιογενείς RNA πολυμεράσες. Σε περίπτωση βακτηριακής πνευμονίας, χορηγούνται και αντιβιοτικά φάρμακα.

Καθώς οι θεραπευτικές αγωγές και τα εμβόλια δεν επαρκούν, ένα σημαντικό όπλο για την αντιμετώπιση της πανδημίας είναι ο φθηνός και ακριβής εντοπισμός των ατόμων που πάσχουν από COVID-19, ακόμη και αν δεν εμφανίζουν συμπτώματα. Οι 2 κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται είναι οι εξετάσεις RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) και αντιγόνων.

### 1.4 PCR

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης PCR είναι μία εργαστηριακή τεχνική πολλαπλασιασμού μίας αλληλουχίας DNA με χρήση ενζύμων και χωρίς τη χρήση κάποιου ζωντανού μικροοργανισμού όπως το βακτήριο E.coli.

Η αντίδραση χωρίζεται σε 3 στάδια: [14]

- Αποδιάταξη (denaturation). Σε αυτό το στάδιο το μείγμα θερμαίνεται στους 94-98 °C για 30-45 sec. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διάσπαση των μορίων του DNA σε 2 κλώνους σπάζοντας τους δεσμούς υδρογόνου ανάμεσα στις αζωτούχες βάσεις.
- Υβριδοποίηση (annealing). Το μείγμα ψύχεται στους 50-65 °C για 30-60 sec έτσι ώστε οι εκκινητές να υβριδοποιηθούν στις συμπληρωματικές τους περιοχές στις δύο αλυσίδες.
- 3. Επιμήκυνση / Σύνθεση (elongation / extension). Το μείγμα θερμαίνεται στους 72 °C για 30-120 sec κατά την οποία η DNA πολυμεράση προσδένεται στους εκκινητές και ακολούθως προσθέτει διαδοχικά ελεύθερα νουκλεοτίδια δημιουργώντας την συμπληρωματική DNA αλυσίδα. Συνήθως ως πολυμεράση χρησιμοποιείται η Taq πολυμεράση που είναι μία πολυμεράση ανθεκτική στη θερμοκρασία και προέρχεται από το βακτήριο Thermus aquaticus (Taq) το οποίο ζει σε πολύ θερμά περιβάλλοντα.

Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται για πολλούς κύκλους όπου σε κάθε κύκλο το πλήθος των αντιγράφων διπλασιάζεται. Για την μεταβολή της θερμοκρασίας σε κάθε φάση της αντίδρασης χρησιμοποιούνται ειδικά μηχανήματα που λέγονται θερμοκυκλωτές (thermal cyclers).

### 1.5 real-time PCR

Η real-time PCR είναι μία εργαστηριακή τεχνική βασισμένη στην PCR μέσω της οποία είναι δυνατή η ποσοτικοποίηση της αρχικής ποσότητα RNA στόχου. Γενικά στην PCR σε κάθε κύκλο το γενετικό υλικό στόχος διπλασιάζεται. Αυτό συμβαίνει όμως μέχρι ενός σημείου όπου αρχίζει να υπάρχει ένας κορεσμός. Για να εκτιμήσουμε την αρχική ποσότητα DNA είναι αναγκαίο να κάνουμε τη μέτρηση στην περιοχή όπου αύξηση του γενετικού υλικού στόχος είναι εκθετική. Για να το πετύχουμε αυτό χρησιμοποιείται μία φθορίζουσα ουσία που συνήθως είναι το φθοριοφόρο και με χρήση μίας κάμερας μετριέται σε κάθε κύκλο το πλήθος του DNA στόχου που έχει πολλαπλασιαστεί.

### 1.6 Εξέταση RT-PCR

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης αντίστροφης μεταγραφής RT-PCR (reverse transcriptance polymerase chain reaction) είναι μία μέθοδος εντοπισμού μικροποσοτήτων RNA. Με χρήση του ενζύμου της ανάστροφης τρανσκριπτάνης, το RNA που θέλουμε να εντοπιστεί μεταγράφεται αντίστροφα σε έναν κλάδο cDNA. Μετά με τη χρήση της μεθόδου real-time PCR αυτό το DNA πολλαπλασιάζεται σε εκατομμύρια ή δισεκατομμύρια αντίγραφα και εκτιμάται η αρχική ποσότητα RNA στόχου. Ολόκληρη η διαδικασία διαρκεί μερικές ώρες.

Μέσω της εξέτασης RT-PCR είναι δυνατός και ο εντοπισμός ιών σε ένα άτομο φορέα. Παίρνοντας δείγμα από το άτομο, ανιχνεύεται απευθείας το γενετικό υλικό του ιού κάνοντας τη μέθοδο να έχει μεγάλη ειδικότητα. Το δείγμα συνήθως είναι ρινοφαρυγγικό επίχρισμα.

### 1.7 Γρήγορη εξέταση αντιγόνου

Μία φθηνότερη και γρηγορότερη εξέταση για την παρουσία ενός ιού είναι η εξέταση αντιγόνου. Αντιγόνο είναι κάθε ουσία που μπορεί να προκαλέσει ανοσολογική απόκριση ενάντιά της. [15] Τα αντιγόνα μπορεί να είναι τοξίνες, βακτήρια, ιοί, ή διάφορα άλλα χημικά. Μέσω της ανοσολογικής απόκρισης ο οργανισμός προσπαθεί να παράξει αντισώματα τα οποία είναι ειδικά για αυτό μόνο το αντιγόνο. Τα γρήγορα τεστ αντιγόνου είναι τεστ τα οποία ψάχνουν για κάποιο αντιγόνο από την επιφάνεια του ιού. Για τον SARS-CoV-2 τα αντιγόνα στόχοι είναι συνήθως οι πρωτεΐνες S και Ν, με προτίμηση για την πρωτεΐνη S γιατί υπάρχει μικρότερη πιθανότητα ψευδούς αναγνώρισης συγγενικού ιού με τον SARS-CoV-2. [16]

Παίρνοντας δείγμα από το άτομο, τοποθετείται σε χάρτινες λωρίδες που περιέχουν τεχνητά αντισώματα για την πρωτεΐνη στόχο. Τα αντισώματα ενώνονται με το αντιγόνο του ιού και δίνεται οπτικό αποτέλεσμα.

Αν και τα τεστ αντιγόνου έχουν μικρότερη ευαισθησία σε σχέση με τα τεστ

PCR γιατί δεν πολλαπλασιάζουν την ουσία στόχο και χαμηλότερη ειδικότητα, αποτελούν ένα πολύ σημαντικό εργαλείο για την πορεία μίας πανδημίας. Καθώς τα τεστ αντιγόνου είναι φθηνά και γρήγορα, μπορούν να γίνονται μαζικά εντοπίζοντας ασυμπτωματικούς φορείς και φορείς που έχουν υψηλό ιικό φορτίο οδηγώντας τους στην απομόνωση. Για επιβεβαίωση μπορεί να γίνεται και μία εξέταση RT-PCR.

### 1.8 Εξέταση αντισωμάτων

Ένα άτομο το οποίο έχει κολλήσει κάποιον ιό, μετά από ένα χρονικό διάστημα περίπου μίας εβδομάδας αρχίζει να παράγει αντισώματα. Με τις εξετάσεις αντισωμάτων είναι δυνατή η εκτίμηση αν ένα άτομο έχει νοσήσει στο παρελθόν με SARS-CoV-2 ή έχει αρκετά αντισώματα ικανά να αποτρέψουν μελλοντική σοβαρή νόσηση. Τα κύρια είδη αντισωμάτων που παράγονται είναι τα IgM και IgG. Τα IgM εμφανίζονται αρχικά κατά τη νόσηση ενώ τα IgG μεταγενέστερα. Έρευνες έχουν δείξει ότι τα IgG αντισώματα ελαττώνονται σημαντικά μετά από 2-3 μήνες. [17]

### Κεφάλαιο 2

## Βιοαισθητήρας SARS-CoV-2

Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα ερευνηθεί η κατασκευή ενός βιοαισθητήρα ανίχνευσης SARS-CoV-2 οποίος έχει ως στόχο να είναι φθηνότερος και ταχύτερος από την εξέταση RT-PCR. Η αρχή λειτουργίας του βασίζεται στην ακινητοποίηση του ενζύμου ACE2 πάνω σε έναν πυκνωτή ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων και ακολούθως στη μέτρηση της μεταβολής χωρητικότητας μετά την εφαρμογή του του δείγματος.

### 2.1 Βιοαισθητήρες

Ένας βιοαισθητήρας είναι μία συσκευή που μετράει την ποσότητα χημικών ουσιών βιολογικού ενδιαφέροντος. Η χημική ουσία που θέλουμε να εντοπίσουμε λέγεται αναλύτης. Οι βιοαισθητήρες βρίσκουν εφαρμογή στην παρακολούθηση ασθενειών, ανακάλυψη φαρμάκων, εντοπισμό ρύπων, παθογόνων μικροοργανισμών και δεικτών που αποτελούν σημάδια εκδήλωσης κάποιας ασθένειας στο σώμα. [18]

Ένας βιοαισθητήρας αποτελείται από:

- Το βιοστοιχείο που είναι ένα μόριο το οποίο αλληλεπιδρά με τον αναλύτη. Το βιοστοιχείο συχνά είναι ένζυμο, αντίσωμα, κύτταρο ή απταμερές.
- Τον μεταλλάκτη που μετατρέπει μια βιολογική ή βιοχημική αναγνώριση σε μετρήσιμο σήμα. Η έξοδος του μεταλλάκτη συνήθως είναι ηλεκτρικό ή οπτικό σήμα.
- Τα ηλεκτρονικά που διαβάζουν το ηλεκτρικό ή οπτικό σήμα του μεταλλάκτη και πραγματοποιούν την τελική μέτρηση του αισθητήρα.

### 2.2 Χαρακτηριστικά βιοαισθητήρων

#### 2.2.1 Εκλεκτικότητα

Με τον όρο εκλεκτικότητα (selectivity) εννοούμε την ικανότητα του βιοαισθητήρα να ανιχνεύει μία συγκεκριμένη ουσία αγνοώντας τυχών άλλες προσμίξεις. Είναι ένα από τα πιο σπουδαία χαρακτηριστικά του αισθητήρα καθώς μικρή εκλεκτικότητα οδηγεί στην λήψη τελείως λάθος αποτελεσμάτων. Κλασικό παράδειγμα της εκλεκτικότητας αποτελεί η σχέση μεταξύ αντιγόνου και αντισώματος στην οποία ένα αντίσωμα είναι ικανό να ενωθεί με μόνο ένα είδους αντιγόνο.

#### 2.2.2 Επαναληψιμότητα

Επαναληψιμότητα είναι η ικανότητα του αισθητήρα να να παράγει ίδια αποτελέσματα σε διαφορετικές χρήσεις του κάτω από ίδιες συνθήκες.

#### 2.2.3 Ευστάθεια

Ένας αισθητήρας έχει μεγάλη ευστάθεια όταν το αποτέλεσμά του δεν εξαρτάται πολύ από τις εξωτερικές συνθήκες. Παραδείγματα εξωτερικών παραγόντων που μπορούν να επηρεάσουν τη μέτρηση είναι η θερμοκρασία, η υγρασία, η ακτινοβολία και η σκόνη. Ένας επιπλέον παράγοντας επιρροής της μέτρησης είναι η μείωση της αποτελεσματικότητας του βιοστοιχείου με τον χρόνο.

#### 2.2.4 Ευαισθησία

Η ευαισθησία ενός βιοαισθητήρας καθορίζεται από την ελάχιστη ποσότητα της χημικής ουσίας στόχου που μπορεί να ανιχνεύσει. Σε πλήθος από εφαρμογές, ένας αισθητήρας πρέπει να είναι σε θέση να ανιχνεύει συγκεντρώσεις ακόμα και της τάξης ng/mL. Παράδειγμα αποτελεί η εξέταση για το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA prostatic-specific antigen) όπου συγκεντρώσεις της τάξης των 4ng/mL συσχετίζονται με τον καρκίνο του προστάτη. [18]

#### 2.2.5 Γραμμικότητα

Γραμμικότητα είναι το χαρακτηριστικό ενός αισθητήρα που δείχνει κατά πόσο παράγει αποτελέσματα που προσεγγίζουν μία ευθεία γραμμή, δηλαδή είναι της μορφής y = ax + b. Η γραμμικότητα είναι αρκετά σπουδαία ιδιότητα όταν η επεξεργασία του σήματος που παράγεται γίνεται με αναλογικό κύκλωμα γιατί απλοποιεί κατά πολύ την υλοποίησή του. Όταν όμως η επεξεργασία γίνεται με ψηφιακό τρόπο, είναι εύκολη η επεξεργασία ακόμη και μη γραμμικών αισθητήρων χρησιμοποιώντας LUT (look up tables). Βασική προϋπόθεση όμως είναι η έξοδος του αισθητήρα να είναι μονότονη.

### 2.3 Πυκνωτής ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων

Ένας πυκνωτής ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων είναι ένας πυκνωτής ορθογώνιου σχήματος που αποτελείται από ηλεκτρόδια μήκους L και πλάτους W σε απόσταση G μεταξύ τους όπως στο σχήμα 2.1



Σχήμα 2.1: Πυκνωτής ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων

Ο ακριβής αναλυτικός υπολογισμός της χωρητικότητας ενός τέτοιου πυκνωτή είναι δύσκολος. Η γενική αρχή πάντως είναι ότι η χωρητικότητα είναι ανάλογη του πλήθους των δακτύλων Ν, του μήκους τους L και αντιστρόφως ανάλογη του κενού ανάμεσά τους G. Η χωρητικότητα όμως εξαρτάται και από τη διηλεκτρική σταθερά των γύρω διηλεκτρικών. Επειδή όμως συνήθως τα διηλεκτρικά εμφανίζονται σε πάνω από μία στρώσεις με διαφορετικά πάχη και με διαφορετική διηλεκτρική σταθερά, ο υπολογισμός της χωρητικότητας είναι δύσκολος. Στη δημοσίευση [19] περιγράφεται ένας αναλυτικός υπολογισμός της χωρητικότητας πυκνωτών ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων που βασίζεται στις εξής βασικές παραδοχές:

- 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.

Κάνοντας αυτές τις παραδοχές είναι δυνατό να προκύψει αναλυτική λύση για τη

χωρητικότητα του πυκνωτή.

#### 2.3.1 Παράδειγμα

Θα εξετάσουμε τώρα ένα παράδειγμα υπολογισμού χωρητικότητας ενός πυκνωτή ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων.

Ο πυκνωτής παρουσιάζεται στην εικόνα 2.2





Ο πυκνωτής έχει τα χαρακτηριστικά του πίνακα 2.1:

Χαρακτηριστικό	Τιμή
N	49
L	4.4 cm
G,W	0.43 mm
ε <sub>r</sub> υποστρώματος	4.4
πάχος υποστρώματος	1.5 mm

Πίνακας 2.1: Χαρακτηριστικά πυκνωτή.

Εκτελώντας τους υπολογισμούς σε ένα πρόγραμμα που αναπτύξαμε γραμμένο στη γλώσσα python και βασισμένο στους υπολογισμούς που περιγράφονται στο [19], προκύπτει ότι η χωρητικότητα του πυκνωτή είναι 50.9pF. Μετρώντας όμως τον πυκνωτή με τη πλακέτα που περιγράφεται στο κεφάλαιο 4, προκύπτει ότι η χωρητικότητά του είναι C<sub>p</sub> = 62pF.

### 2.4 Κατασκευή του βιοαισθητήρα

Ο βιοαισθητήρας της εργασίας χρησιμοποιεί τον πυκνωτή ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων PW-IDEAU50 ο οποίος περιέχει 70 χρυσά ηλεκτρόδια, πλάτος και διάκενο ηλεκτροδίων 50μm και άσπρο πλαστικό διηλεκτρικό. Οι συνολικές διαστάσεις του είναι L 22.8 mm x W 7 mm x H 0.175mm και φαίνεται στην εικόνα 2.3.



Σχήμα 2.3: Ο πυκνωτής ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων που χρησιμοποιήθηκε.

Για την κατασκευή του αισθητήρα, αρχικά ο πυκνωτής βυθίστηκε σε ισοπροπανόλη για 5 λεπτά και μετά ξεπλύθηκε με καθαρό νερό. Έπειτα 30μL (30mM) L-κυστεΐνης αφέθηκαν να κολλήσουν με τα ηλεκτρόδια του πυκνωτή. Όταν το διάλυμα L-κυστεΐνης στέγνωσε, ξεπλύθηκε με ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (PBS) για να αφαιρεθούν τα μη προσκολλημένα υπολείμματα. Ρυθμιστικό είναι ένα διάλυμα στο οποίο αν προστεθεί μικρή ποσότητα οξέος η βάσεως, το pH του διαλύματος δεν μεταβάλλεται σημαντικά. Ύστερα τοποθετήθηκε διάλυμα από 5μL (50ng/μL) ACE2, 5μL (0.877g/mL) EDC (υδροχλωρικό N-(3-διμεθυλαμινοπροπυλ)-Ν'-αιθυλ-καρβοδιιμίδιο), και 10μL (0.1M) MES (α 2-(N-μορφολινο) αιθανοσουλφονικό οξύ) επάνω στην Lκυστεΐνη. Τα PBS, EDC και MES είναι ρυθμιστικά διαλύματα που χρησιμοποιούνται συχνά σε βιολογικές εφαρμογές. Τα MES, EDC ενεργοποιούν την καρβοξυλική ομάδα -COOH του ACE2 έτσι ώστε να ενωθεί με την αμινομάδα -NH2 της L-κυστεΐνης. Μετά αφού ξεπλύθηκε ο αισθητήρας με καθαρό νερό, τοποθετήθηκαν 20μL PBS. Για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων χρησιμοποιήθηκε η ζυγαριά ακριβείας της εικόνας 2.4.



Σχήμα 2.4: Η ζυγαριά ακριβείας που χρησιμοποιήθηκε με ικανότητα μέτρησης 0.1 μg.

### Κεφάλαιο 3

# Κυκλώματα μέτρησης σύνθετης αντίστασης

### 3.1 Σύνθετη αντίσταση

Κατά τη λειτουργία γραμμικών κυκλωμάτων με ημιτονικές διεγέρσεις ίδιας συχνότητας παρατηρούμε το εξής σημαντικό. Μετά από μία αρχική μεταβατική περίοδο, οι τάσεις σε όλους τους κόμβους του κυκλώματος και τα ρεύματα σε όλους τους κλάδους έχουν ημιτονική μορφή με συχνότητα ίδια με αυτή των πηγών. Δηλαδή κάθε τάση V και κάθε ρεύμα I μπορεί να γραφτεί στη μορφή Asin(2πft + θ). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι κατά την επίλυση του γραμμικού κυκλώματος, προκύπτει ένα σύστημα από γραμμικές διαφορικές εξισώσεις με σταθερούς συντελεστές. Η λύση του συστήματος είναι γραμμικός συνδυασμός μίας ομογενούς λύσης που περιλαμβάνει τον όρο e<sup>-t</sup> και μίας ειδικής λύσης που έχει ίδια μορφή με τις διεγέρσεις. Καθώς η ομογενής λύση για μεγάλο t τείνει στο 0, μετά από ένα μικρό χρονικό διάστημα αφότου το κύκλωμα μπει σε λειτουργία οι τάσεις και τα ρεύματα θα έχουν τη μορφή Asin(2πft + θ). Οι μόνοι άγνωστοι σε αυτή τη μορφή είναι το πλάτος Α και η φάση θ. Όταν στο κύκλωμα η ομογενής λύση γίνει αμελητέα, λέμε ότι βρίσκεται στην ημιτονική μόνιμη κατάσταση (HMK).

Για την αναπαράσταση των μεταβλητών αυτής της μορφής, τις περισσότερες φορές καταφεύγουμε στη χρήση μιγαδικών αριθμών. Έτσι κάθε μεταβλητή της μορφής Asin(2πft + θ) την αντιστοιχίζουμε σε έναν μιγαδικό αριθμό της μορφής Ae<sup>jθ</sup> που λέγεται **φασιθέτης** ή **φάσορας** (μετάφραση της αγγλικής phasor). Αυτόν τον μιγαδικό αριθμό μπορούμε να τον σκεφτούμε ως ένα διάνυσμα μήκους A που σχηματίζει γωνία θ με τον άξονα των x.

Γιατί όμως κάνουμε αυτήν την αντιστοίχηση; Γιατί έτσι μπορούμε να λύσουμε ένα γραμμικό κύκλωμα που βρίσκεται στην ΗΜΚ σαν να λειτουργούσε στο συνεχές απλώς κάνοντας πράξεις με μιγαδικούς αριθμούς.

Για να γίνει όμως η επίλυση, πρέπει να βρούμε μία αναπαράσταση για τα παθητικά στοιχεία του κυκλώματος, δηλαδή τις αντιστάσεις τους πυκνωτές και τα

πηνία. Τα αναπαριστούμε με ένα μέγεθος που λέγεται **σύνθετη αντίσταση** ή αλλιώς εμπέδηση (μετάφραση της αγγλικής impedance). Συμβολίζεται με το Ζ και ισχύει ότι  $Z = \frac{V}{I}$ . Δηλαδή έχει μορφή ίδια με το νόμο του Ohm. Τα V και Ι είναι φασιθέτες της τάσης και του ρεύματος αντίστοιχα που αντιστοιχούν στο στοιχείο.

Κάθε στοιχείο σύνθετης αντίστασης Z μπορούμε να το γράψουμε και ως Z = R+jX όπου το R είναι η ωμική αντίσταση και X η άεργος αντίσταση στου στοιχείου. Για τους πυκνωτές η άεργος αντίσταση jX ισούται με  $\frac{1}{j\omega C}$  ενώ στα πηνία με jωL, όπου ω = 2πf.



Σχήμα 3.1: Αναπαράσταση φασιθέτη με διάνυσμα. [20]

Εκτός από τη σύνθετη αντίσταση Ζ (Ω) μπορούμε να ορίσουμε τη **σύνθετη** αγωγιμότητα Υ ως το  $\frac{1}{7}$  (Ω<sup>-1</sup>) κατ' αναλογία της αγωγιμότητας.

### 3.2 Συγκεντρωμένα ηλεκτρικά κυκλώματα και πραγματικά στοιχεία

Τις περισσότερες φορές κατά τη μελέτη των ηλεκτρικών κυκλωμάτων κάνουμε την παραδοχή ότι όλα τα στοιχεία του αυτά είναι συγκεντρωμένα (lumped).

Ένα σύστημα θεωρείται συγκεντρωμένο όταν οι εξαρτημένες μεταβλητές που μας ενδιαφέρουν εξαρτώνται μόνο από το χρόνο. Αντιθέτως το σύστημα θεωρείται κατανεμημένο όταν οι εξαρτημένες μεταβλητές εξαρτώνται επιπλέον και από χωρικές συντεταγμένες.

Κάνουμε αυτή τη διαφοροποίηση γιατί τα συγκεντρωμένα συστήματα μπορούν να λυθούν με συνήθεις διαφορικές εξισώσεις ενώ τα κατανεμημένα απαιτούν τη χρήση μερικών διαφορικών. [21]

Για να θεωρηθεί ένα ηλεκτρικό κύκλωμα ως συγκεντρωμένο, πρέπει να δεχτούμε τις παρακάτω παραδοχές [22] :

 Η μεταβολή της μαγνητικής ροής φ<sub>B</sub> ως προς το χρόνο έξω από κάποιον αγωγό είναι 0. Δηλαδή ότι

$$\frac{\partial \phi_{\rm B}}{\partial t} = 0 \tag{3.1}$$

 Η μεταβολή του φορτίου q ως προς το χρόνο μέσα σε ένα στοιχείο είναι 0. Δηλαδή ότι

$$\frac{\partial q}{\partial t} = 0 \tag{3.2}$$

 Για τις συχνότητες που μας ενδιαφέρουν, ο χρόνος μετάδοσης των ΗΜ κυμάτων μέσα στο κύκλωμα είναι πολύ μικρότερος από την περίοδο του κύματος.

Κάνοντας αυτές τις 3 παραδοχές μπορούμε να εξάγουμε τους 2 κανόνες του Kirchhoff. Για τον νόμο τάσεων του Kirchhoff, άπό την εξίσωση Maxwell-Faraday έχουμε ότι σε έναν κλειστό βρόγχο η τάση είναι:

$$V = \oint_{\partial \Sigma} \mathbf{E} \cdot d\ell = -\frac{d}{dt} \iint_{\Sigma} \mathbf{B} \cdot d\mathbf{S} = -\frac{d}{dt} \phi_{B} = 0$$
(3.3)

. Ο νόμος ρευμάτων του Kirchhoff από την άλλη είναι άμεσο αποτέλεσμα της δεύτερης παραδοχής, αφού σε έναν κόμβο ισχύει:

$$\sum I = \frac{\partial q}{\partial t} = 0 \tag{3.4}$$

Με την τρίτη παραδοχή βεβαιωνόμαστε ότι τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα διαδίδονται στιγμιαία κάτι το οποίο ισχύει όταν η μέγιστη διάσταση του κυκλώματος είναι πολύ μικρότερη από το μήκος κύματος των ΗΜ κυμάτων στη συχνότητα λειτουργίας.

### 3.3 Πραγματικά στοιχεία

Στην πράξη τα ηλεκτρικά στοιχεία δεν είναι ποτέ ιδανικά. Για παράδειγμα, σε όλους τους ηλεκτρικούς αγωγούς εμφανίζεται παρασιτική αντίσταση, χωρητικότητα και αυτεπαγωγή. Για να μοντελοποιήσουμε λοιπόν τα πραγματικά στοιχεία μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε έναν συνδυασμό από ιδανικά συγκεντρωμένα στοιχεία. Έτσι το πιο απλό ηλεκτρικό στοιχείο, ένας αγωγός, μπορεί να μοντελοποιηθεί ως μία αντίσταση με μία αυτεπαγωγή σε σειρά με αυτή (σχήμα 3.2).



Σχήμα 3.2: Απλό ισοδύναμο κύκλωμα αγωγού.

Από την άλλη, ένας πυκνωτής μπορεί να μοντελοποιηθεί ως εξής (σχήμα 3.3).



Σχήμα 3.3: Ένα ισοδύναμο κύκλωμα πραγματικού πυκνωτή.

Στο σχήμα 3.3, το R<sub>leak</sub> είναι το ρεύμα διαρροής του διηλεκτρικού, το ESR (Effective Series Resistance) η ισοδύναμη εν σειρά αντίσταση του και το ESL η ισοδύναμη εν σειρά αυτεπαγωγή του.

Στην πραγματικότητα όμως ένας πυκνωτής είναι ένα κατανεμημένο στοιχείο, τον οποίο για να μελετήσουμε ακριβώς χρειάζεται να καταφύγουμε στη λύση των εξισώσεων του Maxwell ή να κάνουμε χρήση τεράστιου πλήθους ισοδύναμων συγκεντρωμένων στοιχείων. Όμως ένα μοντέλο όπως στο παραπάνω σχήμα, εκτός του ότι είναι αρκετά καλό στην πράξη, απλοποιεί σε τεράστιο βαθμό τους υπολογισμός. Γι' αυτό και η λύση των εξισώσεων Maxwell αποφεύγεται όποτε είναι δυνατό.

### 3.4 Εξάρτηση παραμέτρων από τη συχνότητα

Από το παραπάνω ισοδύναμο κύκλωμα του πυκνωτή μπορούμε να εξάγουμε ότι η σύνθετη αντίστασή του μπορεί να γραφτεί ως εξής:

$$Z_{\rm C} = {\rm ESR} + j\omega L - {\rm R}_{\rm leak} / / \frac{1}{j\omega C}$$
(3.5)

Παρατηρούμε λοιπόν ότι η σύνθετη άεργος αντίσταση του πηνίου για μεγάλα ω υπερτερεί αυτής του πυκνωτή, γιατί όσο αυξάνει η σύχνότητα, η σύνθετη άεργος αντίσταση του πυκνωτή μειώνεται, ενώ του πηνείου αυξάνεται.

Για τις επόμενες πράξεις θα υποθέσουμε ότι το R<sub>leak</sub> είναι πολύ μεγάλο έτσι ώστε να απλοποιηθούν οι πράξεις. Δηλαδή ότι  $R_{leak} / / \frac{1}{j\omega C} = \frac{1}{j\omega C}$ 

Με βάση αυτή την παραδοχή ο πυκνωτής έχει χωρητικό χαρακτήρα, δηλαδή ότι το φανταστικό μέρος της σύνθετης αντίστασης είναι αρνητικό, όταν:

$$\omega L - \frac{1}{\omega C} < 0 \iff \omega^2 < \frac{1}{LC} \iff f < \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$$
 (3.6)

για f > 0

Από την παραπάνω εξίσωση παρατηρούμε ότι κάθε πυκνωτής με το παραπάνω ισοδύναμο μοντέλο έχει μία ανώτατη συχνότητα λειτουργίας η οποία μικραίνει όσο η χωρητικότητα του αυξάνει.
Αυτή η συχνότητα  $\frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$  στην οποία παύει ο πυκνωτής να έχει χωρητικό χαρακτήρα λέγεται συχνότητα συντονισμού πυκνωτή από τον αγγλικό όρο SRF (Self Resonant Frequency).

Επιπλέον η χωρητικότητά του C<sub>x</sub> μπορεί να υπολογιστεί από τον τύπο:

$$-\frac{1}{\omega C_{x}} = \omega L - \frac{1}{\omega C} \iff C_{x} = \frac{1}{\frac{1}{C} - \omega^{2}L}$$
(3.7)

Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι για τη μέτρηση της χωρητικότητας ενός πυκνωτή, μας ενδιαφέρει η συχνότητα λειτουργίας του κυκλώματος, καθώς η χωρητικότητά του εξαρτάται από αυτή.



Σχήμα 3.4: Σύνθετη αντίσταση και Ισοδύναμη εν σειρά Αντίσταση πραγματικών πυκνωτών(διακεκομμένη) [23].

Στο σχήμα 3.4 φαίνεται η εξάρτηση της σύνθετης αντίστασης και της ESR σε σχέση με τη συχνότητα για πυκνωτές διαφορετικής τεχνολογίας. Παρατηρούμε ότι εκτός από την εμπέδηση και η ESR μειώνεται μέχρι τη συχνότητα συντονισμού, μετά από την οποία αρχίζει αυξάνεται.

#### 3.5 Συντελεστής ποιότητας Q

Σε έναν πυκνωτή θέλουμε να έχουμε όσο το δυνατόν μικρότερη επίδραση της ESR. Γι' αυτό το λόγο ορίζουμε ένα μέγεθος, τον συντελεστή ποιότητας Q, που ορίζεται ως εξής: [24]

$$Q = \frac{X_c}{ESR} = \frac{1}{2\pi f CR}$$
(3.8)

όπου X<sub>c</sub> είναι το Im(Z<sub>c</sub>). Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του Q, τόσο ο πυκνωτής προσεγγίζει έναν ιδανικό.

Η αντίστροφη τιμή του συντελεστή ποιότητας είναι ο συντελεστής απωλειών DF (αγγλ. Dissipation Factor) και ισούται με  $\frac{1}{2}$ .

#### 3.6 Πραγματικά πηνία

Σε ένα ιδανικό πηνίο η σύνθετη αντίστασή του Ζ<sub>L</sub> ισούται με jωL.

Παρόλα αυτά σε ένα πραγματικό πηνίο υπάρχει επίσης η αντίσταση του τυλιγμένου σύρματος και η χωρητικότητα ανάμεσα στις σπείρες του. Συνυπολογίζοντας αυτά τα παρασιτικά στοιχεία, καταλήγουμε στο ακόλουθο ισοδύναμο κύκλωμα του σχήματος 3.5.



Σχήμα 3.5: Ισοδύναμο κύκλωμα πραγματικού πηνίου.

Στα πηνία υπάρχουν παρόμοιοι ορισμοί με τους πυκνωτές. Η συχνότητα συντονισμού του πηνίου SRF (Self Resonance Frequency) ισούται με

$$SRF = \frac{1}{2\pi\sqrt{LC}}$$
(3.9)

και ο συντελεστής ποιότητάς του με

$$Q = \frac{2\pi f L}{R}$$
(3.10)

#### 3.7 Μέτρηση σύνθετης αντίστασης με χρήση γέφυρας

Μία από τις πρώτες μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για τη μέτρηση της σύνθετης αντίστασης στοιχείων, είναι η χρήση γέφυρας.



Σχήμα 3.6: Μέτρηση σύνθετης αντίστασης με χρήση γέφυρας.

Κατά τη μέτρηση χρησιμοποιείται μία εναλλασσόμενη πηγή τάσης και διάφορα στοιχεία με τιμή  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$  όπως στο σχήμα 3.6. Το στοιχείο που μετράται, είναι το  $Z_x$ . Για να γίνει η μέτρηση μεταβάλουμε την τιμή του  $Z_2$  έως ότου το ρεύμα που μετράει το αμπερόμετρο γίνει 0. Τότε ξέρουμε ότι έχουμε ισορροπία κατά την οποία ισχύει ότι  $Z_1Z_x = Z_2Z_3$ . Άρα η τιμή του στοιχείου  $Z_x$  ισούται με  $\frac{Z_2Z_3}{Z_1}$ 

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές παραλλαγές του παραπάνω κυκλώματος μέτρησης. Σε όλα όμως τα κυκλώματα αυτού του είδους υπάρχει ένα πλήθος από αρκετά στοιχεία ακριβείας που χρησιμοποιούνται, για να μεταβάλλεται η τιμή του στοιχείου Z<sub>2</sub> και να πετυχαίνεται έτσι η ισορροπία της γέφυρας. Κάτι τέτοιο όμως δυσκολεύει την κατασκευή αυτόματων LCR μετρητών, γιατί σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να χρησιμοποιηθούν διακόπτες, που συνδέουν στο κύκλωμα μέτρησης πολλούς ευαίσθητους κόμβους. [25]

### 3.8 Μέτρηση σύνθετης αντίστασης με μέτρηση ρεύματος και τάσης

Εξαιτίας των μειονεκτημάτων των κυκλωμάτων μέτρησης γέφυρας, πλέον με την έλευση των ψηφιακών κυκλωμάτων, χρησιμοποιούνται κυκλώματα που μετράνε την εμπέδηση μέσω της μέτρησης του ρεύματος και της τάσης που εφαρμόζονται σε ένα στοιχείο. Αυτή η μέθοδος στη βιβλιογραφία ονομάζεται Ι-V.



Σχήμα 3.7: Μέτρηση σύνθετης αντίστασης με τη μέθοδο I-V.

Στο κύκλωμα του σχήματος 3.7 η  $R_s$  είναι μία shunt αντίσταση με μικρή τιμή μέσω της οποίας γίνεται η μέτρηση του ρεύματος που διαρρέει τον κλάδο. Το ρεύμα Ι ισούται με  $\frac{V_s}{R_c}$ .

Αφού γίνει η μέτρηση και ψηφιοποίηση των 2 αυτών μεγεθών, η ζητούμενη τιμή Ζ του μετρούμενου στοιχείου DUT (Device Under Test) ισούται με

$$Z = \frac{|V|}{|I|} e^{j\Delta\phi}$$
(3.11)

όπου Δφ η διαφορά φάσης μεταξύ της τάσης και του ρεύματος η οποία έχει θετικό πρόσημο όταν το ρεύμα προηγείται της τάσης.

Ένα σημαντικό πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι χρησιμοποιεί μία μόνο αντίσταση η οποία έχει ακρίβεια μικρότερη σε σχέση με αυτές της γέφυρας.

Πρέπει να προσέξουμε ότι οι διαφορικοί ενισχυτές δεν είναι απλοί τελεστικοί αλλά instrumentation ενισχυτές.

Μία παραλλαγή της παραπάνω τοπολογίας είναι αυτή του σχήματος 3.8.



Σχήμα 3.8: Τοπολογία αυτόματης ισορροπίας.

Το ρεύμα  $\mathbf{I}_{\mathbf{x}}$ μεταφράζεται στην τάση  $\mathbf{V}_{\mathbf{o}}=\mathbf{I}_{\mathbf{x}}\ast\mathbf{R}_{\mathbf{f}}.$ 

Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου έναντι αυτής στο 3.7 είναι ότι στο σήμα V<sub>x</sub> δεν αφαιρείται η πτώση τάσης της αντίστασης shunt. Έτσι τα σήματα που μετρώνται έχουν μεγαλύτερο πλάτος και άρα το κύκλωμα καλύτερη ευαισθησία.

Το μειονέκτημα όμως της μεθόδου είναι ότι το κύκλωμα μπορεί να γίνει ασταθές. [26]

Υποθέτουμε ότι το DUT είναι ένας πυκνωτής  $\mathsf{C}_X$ 

Η συνάρτηση μεταφοράς της ανάδρασης είναι

$$\frac{1}{\beta} = \frac{V_{o}}{V_{F}} = 1 + R_{F}C_{X}S$$
(3.12)

Παρατηρούμε ότι η συνάρτηση μεταφοράς έχει ένα μηδενικό με  $\omega_Z = 1/(R_F C_X)$ 

Φαίνεται λοιπόν ότι η συχνότητα του μηδενικού εξαρτάται από τη χωρητικότητα C<sub>X</sub>. Επομένως όταν η τιμή του C<sub>X</sub> είναι μεγάλη, η συχνότητα του μηδενικού μειώνεται με αποτέλεσμα το περιθώριο φάσης να προσεγγίζει το 0 και έτσι το κύκλωμα να οδηγείται σε αστάθεια.

Για να αποφευχθούν τέτοιες καταστάσεις αστάθειας, γίνονται διάφορες τροποποιήσεις στο κύκλωμα όπως για παράδειγμα η προσθήκη πυκνωτών αντιστάθμισης.

### Κεφάλαιο 4

# Σχεδίαση κυκλώματος μέτρησης αντίστασης

Για την κατασκευή του κυκλώματος μέτρησης σύνθετης αντίστασης χρησιμοποιήσαμε την τεχνική μέτρησης Ι-V. Το κύκλωμα όμως που χρησιμοποιήσαμε αποτελεί απλοποίηση των παραπάνω. Η γενική ιδέα φαίνεται στο σχηματικό 4.1



Σχήμα 4.1: Μέτρηση σύνθετης αντίστασης με χρήση διαιρέτη τάσης.

Η γενική λειτουργία του κυκλώματος είναι απλή. Μία γεννήτρια σημάτων παράγει ένα ημίτονο το οποίο μετράται στον ακροδέκτη V<sub>src</sub>. Μετράται επιπλέον και η τάση στον ακροδέκτη V<sub>div</sub>.

Γνωρίζοντας λοιπόν τα πλάτη των V<sub>src</sub> και V<sub>div</sub> καθώς και τη διαφορά φάσης μεταξύ τους Δφ μπορούμε να εξάγουμε την σύνθετη αντίσταση Ζ<sub>x</sub> του DUT από τον τύπο:

$$V_{div} = \frac{Z_x}{Z_x + R_{div}} V_{src} \Rightarrow Z_x = \frac{R_{div} V_{div}}{V_{src} - V_{div}}$$
(4.1)

Υποθέτοντας ότι η φάση της V<sub>src</sub> είναι Ο και ότι η διαφοράς φάσης της V<sub>div</sub> σε σχέση με τη V<sub>src</sub> είναι φ, καταλήγουμε μετά από πράξεις ότι:

$$\operatorname{Re}(Z_{x}) = \frac{\operatorname{R}_{\operatorname{div}}|V_{\operatorname{div}}|(V_{\operatorname{src}}\cos\phi - |V_{\operatorname{div}}|)}{V_{\operatorname{src}}^{2} - 2V_{\operatorname{src}}|V_{\operatorname{div}}|\cos\phi + |V_{\operatorname{div}}|^{2}}$$
(4.2)

$$Im(Z_x) = \frac{V_{src}R_{div}|V_{div}|sin\phi}{V_{src}^2 - 2V_{src}|V_{div}|cos\phi + |V_{div}|^2}$$
(4.3)

#### 4.1 STM32

Στην υλοποίηση του κυκλώματος βασικό κομμάτι αποτελεί ο μικροελεγκτής STM32. Χρησιμοποιήσαμε την πλακέτα bluepill που φαίνεται στο σχήμα 4.2 η οποία είναι χαμηλού κόστους και εύκολα διαθέσιμη στην Ελλάδα.



Σχήμα 4.2: Η αναπτυξιακή πλακέτα Bluepill.

Η αρχική υλοποίηση της πλακέτας φέρει τον μικροελεγκτή STM32F103C8T6 ο οποίος έχει έναν μικροεπεξεργαστή Arm Cortex M3 χρονισμένο στα 72MHz, 64KiB Flash, 20KiB SRAM, 2x ADC 12 bit με δειγματοληψία έως 1 MHz, band gap τάση αναφοράς για το ADC καθώς και πλήθος άλλων περιφεριακών. [27] Στην πλακέτα όμως που πήραμε, αν και το τσιπάκι του μικροελεγκτή γράφει ότι είναι STM32, στην πραγματικότητα είναι ο CS32F103. [28] Ο CS32F103 είναι κλόνος του STM32F103C8T6 και χρησιμοποιείται για μείωση του κόστους. Στο υπόλοιπο κείμενο όμως θα αναφέρουμε ότι είναι ο STM32.

Ο κύριος λόγος που χρησιμοποιήθηκε ο STM32 έναντι των αντίστοιχων Atmega και ESP μικροελεγκτών, είναι γιατί το ADC του έχει αρκετά καλύτερες επιδόσεις.

Για παράδειγμα στον Atmega μικροελεγκτή το ADC είναι 10bit, με σφάλμα ±2 LSB, έως 15kHz συχνότητα δειγματοληψίας και χωρίς εσωτερική τάση αναφοράς. [29] Η τάση αναφοράς για το ADC του Arduino Uno είναι η τάση τροφοδοσίας η οποία δεν είναι καθόλου σταθερή. Επιπλέον έχει μόνο 1 ADC, με αποτέλεσμα να απαιτείται πολυπλεξία για την ανάγνωση 2 διαφορετικών pin. Από την άλλη ένας ESP32 παρουσιάζει μερικά άλλα προβλήματα. Μπορεί να διαβάσει τιμές τάσης μόνο στο εύρος 150-2450 mV ή στο 100-1250mV, ο ρυθμός ανάγνωσης με χρήση των βιβλιοθηκών που παρέχονται είναι μόλις 27 kHz [30], έχει μικρή γραμμικότητα και παρουσιάζει μικρή ακρίβεια όταν το WIFI ή το Bluetooth είναι ενεργοποιημένο λόγω παρεμβολών [31].

Στο σχήμα 4.3 φαίνεται το περιβάλλον προγραμματισμού των STM32 μικροελεγκτών.



Σχήμα 4.3: Το περιβάλλον STM32CubeIDE.

#### 4.2 Γεννήτρια παραγωγής ημιτόνων

Δυστυχώς το μοντέλο STM32 που χρησιμοποιήθηκε δεν διαθέτει DAC περιφεριακό. Έτσι για να δημιουργήσουμε το ημίτονο που απαιτείται, χρησιμοποιήθηκαν οι μετρητές που διαθέτει για την παραγωγή PWM σημάτων.

Πιο συγκεκριμένα η πλακέτα bluepill διαθέτει έναν κρύσταλλο με συχνότητα ταλάντωσης 8MHz. Ο μικροελεγκτής μετά με αυτόν τον κρύσταλλο και ένα κύκλωμα PLL που ενσωματώνει, παράγει τη συχνότητα ταλάντωσης 72 MHz, η οποία χρησιμοποιείται ως ρολόι του επεξεργαστή. Για την παραγωγή άλλων σημάτων ο προγραμματιστής μπορεί να χρησιμοποιήσει μετρητές μέσω των οποίων μπορεί να παράξει σήματα με περίοδο ακέραιο πολλαπλάσιο της περιόδου της συχνότητας 72 MHz.

Ενώ θα μπορούσαμε να χρησιμοποιήσουμε ένα PWM σήμα με duty cycle 50% και συχνότητα ίση με τη συχνότητα του παραγόμενου ημιτόνου, το αποφύγαμε. Αυτό γιατί οι αρμονικές αυτού του σήματος είναι σε χαμηλή συχνότητα με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο το φιλτράρισμα του σήματος. Γι' αυτό το λόγο επιλέχθηκε να παράγονται σήματα με ρυθμό 1440 φορές μεγαλύτερο για ημίτονα 1kHz και 144 φορές μεγαλύτερο για ημίτονα 10kHz.

Η παραγωγή αυτών των σημάτων PWM γίνεται με χρήση του DMA (Direct Memory Access) του μικροελεγκτή. Με χρήση ενός απλού προγράμματος σε python παράχθηκαν οι τιμές του duty cycle για κάθε έναν από τους 1440 και 144 παλμούς του σήματος για 1 και 10 kHz αντίστοιχα. Το πλεονέκτημα του DMA είναι ότι ο επεξεργαστής αποδεσμεύεται από το να ρυθμίζει το duty cycle των μετρητών, και άρα έχει περισσότερο χρόνο για να κάνει τις άλλες λειτουργίες.

Αφού παραχθεί το PWM σήμα από τον μικροελεγκτή, περνάει από ένα βαθυπερατό φίλτρο δεύτερης τάξης. Η συχνότητα αποκοπής που επιλέχθηκε είναι αυτή των 13 kHz για να είναι δυνατή με το ίδιο φίλτρο η παραγωγή ημιτόνων όλων των συχνοτήτων έως 10 kHz.

Για το φίλτρο χρησιμοποιήθηκε η τοπολογία Multiple Feedback που παρουσιάζεται στο [32] .

Με βάση το [32], σχεδιάστηκε το κύκλωμα του σχήματος 4.4.



Σχήμα 4.4: Βαθυπερατό φίλτρο πολλαπλών αναδράσεων.

Οι τιμές για τα στοιχεία προκύπτουν από τους ακόλουθους τύπους:

$$R_2 = R, R_1 = -\frac{R_2}{K}$$
(4.4)

$$\sqrt{mn} = \frac{1}{2 \cdot \pi \cdot R \cdot C \cdot FSF \cdot f}$$
(4.5)

$$m = \frac{\sqrt{mn} - Q}{2Q}, n = \frac{\sqrt{mn}^2}{m}$$
(4.6)

$$R_3 = mR, C_1 = C, C_2 = nC$$
 (4.7)

όπου f η συχνότητα αποκοπής του φίλτρου, K το κέρδος του και R,C αυθαίρετες τιμές αντιστάσεων και πυκνωτών. Τα FSF και Q είναι τιμές που καθορίζουν τον τύπο του φίλτρου. Έτσι για FSF = 1, Q = 0.7071 το φίλτρο είναι τύπου Butterworth, για FSF = 1.05 και Q = 0.9565 το φίλτρο είναι τύπου Chebyshev με κορυφή 1 dB, ενώ για FSF = 0.8414 και Q = 1.3049 το φίλτρο είναι τύπου Chebyshev με κορυφή 3 dB.

Στο φίλτρο που υλοποιήθηκε επιλέξαμε τον τύπο Butterworth, κέρδος K = -1, R = 33 kΩ, C = 1 nF, f = 13 kHz. Ο τελεστικός ενισχυτής που επιλέξαμε είναι ο MCP6004, ο οποίος έχεις 4 επιμέρους τελεστικούς, είναι Rail to Rail τόσο στην είσοδο όσο και στην έξοδο, έχει εύρος ζώνης 1MHz και η τάση τροφοδοσίας μπορεί να πάρει τιμές από 1.8V έως 6V. Αυτός είναι ο τελεστικός που θα χρησιμοποιηθεί και στα παρακάτω κυκλώματα.

Χρησιμοποιώντας το λογισμικό ngspice για τις προσομοιώσεις προκύπτει η συνάρτηση μεταφοράς των σχημάτων 4.5 4.6.



Σχήμα 4.5: Το κέρδος του φίλτρου σε dB.



Σχήμα 4.6: Η διαφορά φάσης εισόδου και εξόδου του φίλτρου.

#### 4.3 Δημιουργία ενδιάμεσης τάσης τελεστικού ενισχυτή

Στα κυκλώματα με τελεστικούς ενισχυτές συχνά χρειάζεται να δημιουργηθεί μία ενδιάμεση τάση στο μισό της τάσης τροφοδοσίας που θα χρησιμοποιείται ως εικονική γη (VGND στο σχήμα). Εικονική γιατί στη σχεδίαση μας ως γη θεωρούμε την αρνητική τάση τροφοδοσίας.

Για να το πετύχουμε αυτό, χρησιμοποιούμε έναν διαιρέτη τάσης με 2 αντιστάσεις 100 kΩ και έναν τελεστικό ενισχυτή σε λειτουργία απομονωτή (σχήμα 4.7). Επιπλέον αυτών χρησιμοποιήθηκαν και πυκνωτές για φιλτράρισμα της τάσης.



Σχήμα 4.7: Κύκλωμα δημιουργίας ενδιάμεσης τάσης αναφοράς.

#### 4.4 Ολοκληρωμένο σχηματικό κυκλώματος

Στο παρακάτω σχήμα φαίνεται το τελικό σχηματικό της πλακέτας.



Παρακάτω θα εξετάσουμε μεμονωμένα τα υπόλοιπα υποκομμάτια της πλακέτας.



Σχήμα 4.8: Διαίρεση τάσης και επιλογή κλίμακας.

Στο σχήμα 4.8 φαίνεται το βασικό υποκομμάτι του κυκλώματος. Το σήμα SIGNAL το οποίο είναι η έξοδος του φίλτρου και είναι ημιτονοειδές, οδηγείται σε έναν διαιρέτη τάσης που περιλαμβάνει μία αντίσταση με γνωστή τιμή, η οποία επιλέγεται με τον κατάλληλο διακόπτη. Σε σειρά με τη γνωστή αντίσταση συνδέεται το DUT (Device Under Test). Μετρώντας τις τάσεις SIGNAL και Vmeasure μπορούμε να εξάγουμε τη σύνθετη αντίσταση του DUT.

Επειδή στην κλίμακα των pF οι σύνθετες αντιστάσεις των στοιχείων είναι πολύ μεγάλες, της τάξης των MΩ, χρησιμοποιούμε έναν επιπλέον τελεστικό ενισχυτή ως buffer (σχήμα 4.9) γιατί η αντίσταση εισόδου του ADC είναι αρκετά μικρότερη.



Σχήμα 4.9: Τελεστικός ενισχυτής σε σύνδεση απομονωτή.

Στο σχήμα 4.10 φαίνεται ο τρόπος διασύνδεσης της οθόνης. Τα δεδομένα στέλνονται στους ακροδέκτες D4-D7 και οι εντολές στους Ε και RS. Θέτοντας τον ακροδέκτη R/W στη γη, λέμε στην οθόνη οτι στέλνουμε μόνο δεδομένα. Μεταβάλλοντας την τάση στον ακροδέκτη V0, ρυθμίζουμε την αντίσταση της οθόνης. Αυτό το πετυχαίνουμε με το ποντεσιόμετρο R\_POT1 τιμής 10 kΩ.

Στους ακροδέκτες LED+ και LED- εφαρμόζουμε την τάση για το LED φωτισμού της οθόνης.



Σχήμα 4.10: Διασύνδεση οθόνης

#### 4.5 Μέτρηση πλατών και διαφοράς φάσης σημάτων

Για να υπολογίσουμε τη σύνθετη αντίσταση του DUT, χρειάζεται να μετρήσουμε τα πλάτη και τη διαφορά φάσης των σημάτων SIGNAL και Vmeasure. Για να το πετύχουμε αυτό, θέτουμε τα 2 ADC του STM32 σε λειτουργία DMA και multi-mode. Με αυτή τη λειτουργία ο STM32 διαβάζει ταυτόχρονα και τα 2 ADC και τοποθετεί τις τιμές τους σε έναν πίνακα που ορίζει ο προγραμματιστής. Κάθε τιμή του πίνακα είναι ένας uint32\_t αριθμός, δηλαδή ένας 32bit ακέραιος χωρίς πρόσημο, που στα 16 λιγότερα σημαντικά ψηφία του περιέχεται η τιμή του ενός ADC, και στα 16 περισσότερο σημαντικά του, η τιμή του άλλου. Με την ολοκλήρωση της ανάγνωσης του μισού και ολόκληρου του πίνακα, ο προγραμματιστής ενημερώνεται με διακοπές κατά τις οποίες καλούνται οι διαδικασίες HAL\_ADC\_ConvHalfCplt και HAL\_ADC\_ConvCpltCallback.

Μία επιπλέον παράμετρος προς ρύθμιση του ADC είναι ο χρόνος δειγματοληψίας του. Μεγαλύτερος χρόνος δειγματοληψίας επιτρέπει την ανάγνωση τάσεων από κόμβους μεγαλύτερης εμπέδησης. Το μειονέκτημα όμως είναι ότι η συχνότητα δειγματοληψίας μειώνεται. Επιλέχθηκε ο χρόνος δειγματοληψίας να είναι 1.5 κύκλοι ρολογιού. Προστίθεται όμως σε αυτό τον χρόνο και ο χρόνος μετατροπής που είναι 7.5 κύκλοι ρολογιού. Έτσι για συχνότητα λειτουργία 72MHz, το ρολόι του ADC είναι 12MHz, Έτσι ο ρυθμός δειγματοληψίας είναι 12MHz / (1.5+7.5) = 600kHz.

Για τη μέτρηση των πλατών και της διαφοράς φάσης, η πρώτη ιδέα ήταν να μετρήσουμε το μέγιστο, το ελάχιστο και τη χρονική διαφορά ανάμεσα σε δύο μέγιστα. Αυτή ήταν και η πρώτη μέθοδος που υλοποιήθηκε. Το μειονέκτημα όμως της μεθόδου είναι ότι τα σήματα έχουν αρκετό θόρυβο (ripple λόγω του ότι παράγονται από SPWM και καθώς επίσης και ηλεκτρικός θόρυβος) με αποτέλεσμα οι μετρήσεις να έχουν μεγάλη διασπορά. Γι' αυτό το λόγο χρησιμοποιήσαμε τον διακριτό μετασχηματισμό Fourier για τον υπολογισμό του πλάτους και της φάσης των σημάτων.

Η υλοποίηση του μετασχηματισμού φαίνεται παρακάτω:

```
#define TRIG_BITS 13
#define DEC_BITS 4

typedef struct {
    int16_t cos,sin;
}trig;

typedef struct{
    float avg1,A1,ph1,avg2,A2,ph2;
}DFT;

DFT dft(uint32_t *input, int length)
{
    int o1_real = 0, o1_imag = 0,o2_real = 0,o2_imag = 0;
}
```

```
int avg1 = 0, avg2 = 0;
trig *trig_lut = (length == 600 ? trig_lut_600 : trig_lut_60);
for(size_t a = 0; a < length;a++){</pre>
    int v1 = (int)(input[a] & 0xffff);
    int v2 = (int)(input[a] >> 16);
    int cos_point = trig_lut[a].cos;
    int sin_point = trig_lut[a].sin;
    o1_real += (v1*cos_point)>>(TRIG_BITS-DEC_BITS);
    o1_imag -= (v1*sin_point)>>(TRIG_BITS-DEC_BITS);
    o2_real += (v2*cos_point)>>(TRIG_BITS-DEC_BITS);
    o2_imag -= (v2*sin_point)>>(TRIG_BITS-DEC_BITS);
    avg1 += v1; avg2 += v2;
}
float fo1_real = ((float)o1_real)/length/16.;
float fo1_imag = ((float)o1_imag)/length/16.;
float fo2_real = ((float)o2_real)/length/16.;
float fo2_imag = ((float)o2_imag)/length/16.;
return (DFT) {
    ((float)avg1)/length,
    sqrtf(fo1_real*fo1_real + fo1_imag*fo1_imag),
    atan2f(fo1_imag,fo1_real),
    ((float)avg2)/length,
    sqrtf(fo2_real*fo2_real + fo2_imag*fo2_imag),
    atan2f(fo2_imag,fo2_real)
};
```

Οι τύποι που χρησιμοποιήσαμε είναι οι 4.8, 4.9 :

$$X_{k} = \sum_{n=0}^{N-1} x_{n} \cdot \left[ \cos\left(\frac{2\pi}{N} kn\right) - j \cdot \sin\left(\frac{2\pi}{N} kn\right) \right]$$
(4.8)

Από αυτόν το τύπο μπορούμε να εξάγουμε το πλάτος και τη φάση από τους τύπους

$$A_{k} = \sqrt{\text{Re}(X_{k})^{2} + \text{Im}(X_{k})^{2}}, \varphi = \text{atan2}(\text{Im}(X_{k}), \text{Re}(X_{k}))$$
(4.9)

Εμάς μας ενδιαφέρει όμως μόνο η θεμελιώδης συχνότητα, γι' αυτό εφαρμόζουμε τους τύπους μόνο για k = 1. Επιπλέον πολλαπλασιάζουμε και επί 2 γιατί ο διακριτός μετασχηματισμός Fourier πραγματικού σήματος για k από 1 μέχρι το N/2 έχει ίδιες τιμές με αυτές από N/2+1 μέχρι N-1.

Άρα το ζητούμενο σήμα είναι το  $2A_1 cos(\frac{2\pi}{N}n + \phi)$ 

}

Αφού υπολογίσουμε τα Α<sub>1</sub>, φ επαναλαμβάνουμε τη διαδικασία αρκετές φορές, στην περίπτωσή μας 512, παίρνοντας έτσι το μέσο όρο των μετρήσεων για να πετύχουμε μικρότερη διασπορά των μετρήσεων.

Η αρχική υλοποίηση της συνάρτησης DFT έκανε απλή εφαρμογή του τύπου 4.8 χρησιμοποιώντας αποκλειστικά αριθμούς κινητής υποδιαστολής και καλώντας τις συναρτήσεις cos και sin της βιβλιοθήκης της C. Όμως αυτό αποδείχτηκε αργό για τον μικροελεγκτή, γιατί δε διαθέτει μονάδα κινητής υποδιαστολής. Έτσι κάναμε 2 αλλαγές.

- Κάναμε προϋπολογισμό των τιμών  $cos\left(\frac{2\pi}{N}kn\right)$  και  $sin\left(\frac{2\pi}{N}kn\right)$  στους πίνακες trig\_lut\_600 και trig\_lut\_60 για τις 2 τιμές του N 600 και 60.
- Στον κύριο βρόγχο επανάληψης αντικαταστήσαμε τις πράξεις κινητής υποδιαστολής, με πράξεις σταθερής υποδιαστολής.

Με αυτές τις 2 αλλαγές καταφέραμε να αυξήσουμε θεαματικά το πλήθος των μετρήσεων ανά αποτέλεσμα από 4 σε 512, μία τιμή 128 φορές μεγαλύτερη της παλιάς, και έτσι να πετύχουμε αρκετά μικρή διασπορά στις μετρήσεις.

#### 4.6 Υπολογισμός χωρητικότητας

Αφού εξάγουμε τα πλάτη και τη φάση των 2 σημάτων μπορούμε να υπολογίσουμε τη σύνθετη αντίσταση του στοιχείου από τους τύπους 4.2 4.3.

Για να υπολογίσουμε τη χωρητικότητα του στοιχείου πρέπει να υποθέσουμε ένα ισοδύναμο κύκλωμα για το στοιχείο. Στην πράξη χρησιμοποιούνται 2, τα ισοδύναμα C<sub>s</sub> - R<sub>s</sub> (σχήμα 4.11) και C<sub>p</sub> - R<sub>p</sub> (σχήμα 4.12)



Σχήμα 4.11: Ισοδύναμο κύκλωμα C<sub>s</sub> - R<sub>s</sub>.



Σχήμα 4.12: Ισοδύναμο κύκλωμα  $C_p - R_p$ .

Για τον υπολογισμό των  $\mathsf{C}_{\mathsf{s}}$  και  $\mathsf{R}_{\mathsf{s}}$  έχουμε ότι:

$$Im(Z) = -\frac{1}{\omega C_s}, Re(Z) = R_s$$
 (4.10)

δηλαδή

$$C_{s} = \frac{-1}{\omega lm(Z)}, R_{s} = Re(Z)$$
(4.11)

Για τον υπολογισμό των  $C_p$  και  $R_p$  από τη σχέση 4.12 και υποθέτοντας ότι τα  $C_p$  και  $R_p$  είναι πραγματικοί αριθμοί έχουμε ότι:

$$j\omega C_{p} = \frac{1}{Z} - \frac{1}{R_{p}}$$
 (4.12)

από το οποίο προκύπτει ότι:

$$C_{p} = \frac{-lm(Z)}{\omega|Z|^{2}}$$
(4.13)

$$R_{p} = \frac{|Z|^{2}}{Re(Z)}$$
(4.14)

#### 4.7 Κατασκευή πλακέτας

Αφού σχεδιάσαμε το κύκλωμα μέτρησης σύνθετης αντίστασης, συνεχίσαμε με την κατασκευή του. Σχεδιάσαμε το layout της πλακέτας στο λογισμικό ανοιχτού κώδικα KiCad. Αποφασίστηκε ότι η κατασκευή της πλακέτας θα γίνει στο εργαστήριο και δε θα παραγγελθεί από το εξωτερικό για να μειωθεί ο χρόνος αναμονής.

Με αυτήν την επιλογή μπήκε ο πρόσθετος περιορισμός ότι η πλακέτα θα είναι ενός μόνο επιπέδου, πράγμα που δυσκόλεψε τη διαδικασία του layout.



Σχήμα 4.13: Layout πλακέτας.

Στο σχήμα 4.13 φαίνεται το τελικό layout της πλακέτας.

Αφού σχεδιάσαμε στο KiCad την πλακέτα, τυπώσαμε το ένα επίπεδο του χαλκού σε 2 διαφάνειες τις οποίες βάλαμε τη μία πάνω στην άλλη, έτσι ώστε να πετύχουμε πιο έντονο μαύρο.

Αφού γίνει έκθεση της πλακέτας με φωτοευαίσθητη επίστρωση σε υπεριώδες φως, ακολουθεί το βήμα της **εμφάνισης**. Αρχικά ξεπλένεται με νερό και μετά τοποθετείται σε διάλυμα υδροξείδιου του νατρίου NaOH. Έτσι πετυχαίνουμε να αφαιρέσουμε τις περιοχές που ήταν εκτεθειμένες στο υπεριώδες φως. Στην εικόνα 4.14 φαίνεται το τελικό αποτέλεσμα της διαδικασίας, όπου αρχίζει να αχνοφαίνεται το σχέδιο της πλακέτας.



Σχήμα 4.14: Στάδιο εμφάνισης.

Μετά την εμφάνισή της, η πλακέτα ξεπλένεται και τοποθετείται σε διάλυμα τριχλωριούχου σιδήρου FeCl<sub>3</sub>. Με αυτόν τον τρόπο πετυχαίνουμε **αποχάλκωση** των περιοχών που δεν καλύπτονται από το φωτοευαίσθητο στρώμα. Για να επιταχύνουμε τη διαδικασία, η πλακέτα μαζί με το διάλυμα FeCl<sub>3</sub> τοποθετείται σε μηχάνημα ανάδευσης όπως φαίνεται στην εικόνα 4.15.



Σχήμα 4.15: Στάδιο αποχάλκωσης.

Αφού γίνει η αποχάλκωση, ακολουθήσαμε με το άνοιγμα των τρυπών για τα εξαρτήματα, καθώς είναι through hole. Συνολικά έγιναν 170 τρύπες.

Τέλος κολλήθηκαν τα εξαρτήματα με την τελική πλακέτα να φαίνεται στα σχήματα 4.16, 4.17.



Σχήμα 4.16: Μπροστινή πλευρά της πλακέτας.



Σχήμα 4.17: Πίσω πλευρά της πλακέτας.

Στην εικόνα 4.17 φαίνονται 2 πράσινοι αγωγοί. Τοποθετήθηκαν γιατί το layout δεν μπορούσε να γίνει σε ένα μόνο επίπεδο.

### Κεφάλαιο 5

# Πειραματικό μέρος

#### 5.1 Εκτίμηση αβεβαιότητας μετρητή LCR

Για την εκτίμηση της αβεβαιότητας του οργάνου που σχεδιάσαμε, μετρήσαμε την τιμή διάφορων πυκνωτών και αντιστάσεων του εμπορίου και συγκρίναμε τις τιμές τους με όργανα του εμπορίου. Ως πρότυπο όργανο για τη μέτρηση της χωρητικότητας χρησιμοποιήθηκε ο μετρητής LCR Extech 380193 με αβεβαιότητα 0.7% rdg + 5 dgt για μετρήσεις από 2 nF έως 200 nF, 0.7% rdg + 3 dgt για μετρήσεις από 200 nF έως 20 μF και αβεβαιότητα 1% + 5 dgt για μετρήσεις έως 2 nF. [33] Οι μετρήσεις έγιναν στη συχνότητα 1 kHz και φαίνονται στον πίνακα 5.1.

Ονομαστική τιμή	Εργασία	Extech	Σχετική διαφορά
10 pF	10.5 pF	7.9 pF	-24.76 %
100 pF	104.5 pF	102.5 pF	-1.91 %
l nF	0.999 nF	0.981 nF	-1.80 %
2.2 nF	2.245 nF	2.234 nF	-0.49 %
10 nF	9.918 nF	9.879 nF	-0.39 %
100 nF	103.6 nF	99.83 nF	-3.64 %
1 μF	0.935 µF	0.933 µF	-0.21 %
2.2uf	2.038 μF	2.042 μF	0.20 %
3.3 μF	3.12 μF	3.116 μF	-0.13 %
4.7 μF	Εκτός κλίμακας	4.268 μF	-

Πίνακας 5.1: Σύγκριση μετρήσεων πυκνωτών.

Ως πρότυπο όργανο για τη μέτρηση τιμών αντίστασης χρησιμοποιήθηκε το όργανο Keithley 2000, με ακρίβεια ±100ppm της τιμής που μετρήθηκε και ±10ppm της μέγιστης τιμής της κλίμακας για θερμοκρασία 23°C ± 5° και 1 χρόνο μετά τη βαθμονόμηση. [34] Οι μετρήσεις με τα δύο όργανα φαίνονται στον πίνακα 5.2

Keithley	Εργασία	Σχετική διαφορά
99.5 Ω	99.93 Ω	0.43 %
147.9 Ω	148.25 Ω	0.24 %
324.46 Ω	324.9 Ω	0.14 %
817.9 Ω	819.6 Ω	0.21 %
997.1 Ω	998.5 Ω	0.14 %
1.7773 kΩ	1.779 kΩ	0.10 %
2.639 kΩ	2.647 kΩ	0.30 %
4.6063 kΩ	4.615 kΩ	0.19 %
10.008 kΩ	10.023 kΩ	0.15 %
21.94 kΩ	21.996 kΩ	0.26 %
43.22 kΩ	43.24 kΩ	0.05 %
99.21 kΩ	99.3 kΩ	0.09 %
276.2 kΩ	276.2 kΩ	0.00 %
693.9 kΩ	694.5 kΩ	0.09 %
986.0 kΩ	986.2 kΩ	0.02 %
2.227 MΩ	2.2231 MΩ	-0.18 %
6.843 MΩ	6.841 MΩ	-0.03 %
10.16 MΩ	10.186 MΩ	0.26 %

Πίνακας 5.2: Σύγκριση μετρήσεων αντιστάσεων.

Για την εκτίμηση της αβεβαιότητας κάναμε τις εξής παραδοχές:

- Οι μετρήσεις του πρότυπου οργάνου έχουν μηδενική αβεβαιότητα.
- Οι τιμές μέτρησης του οργάνου που σχεδιάσαμε ακολουθούν κανονική κατανομή γύρω από τη μέτρηση του οργάνου.
- Η τυπική απόκλιση των τιμών γύρω από την τιμή αναφοράς είναι ανάλογη ως προς αυτή.

Και στις δύο περιπτώσεις υπολογίσαμε την κανονικοποιημένη δειγματική διακύμανση.

$$s^{2} = \frac{1}{N-1} \sum_{ref}^{N} \left( \frac{x_{meas} - x_{ref}}{x_{ref}} \right)^{2}$$
 (5.1)

Για την περίπτωση της μέτρησης χωρητικότητας, προκύπτει ότι s = 11.7% η οποία είναι πολύ μεγάλη τιμή καθώς υπάρχει μεγάλη διαφορά στη χωρητικότητα 10pF. Θεωρούμε ότι το όργανό μας έχει μεγαλύτερη ακρίβεια από το Extech σε αυτή την περιοχή τιμών, γι' αυτό και θα αγνοήσουμε αυτή τη μέτρηση. Έτσι προκύπτει ότι s = 1.8%.

Όμως η δειγματική τυπική απόκλιση αποτελεί μόνο μία εκτίμηση της τυπικής απόκλισης σ. Προκύπτει ότι η στοχαστική μεταβλητή  $\frac{(N-1)s^2}{\sigma^2}$  ακολουθεί κατανομή  $\chi^2$  με N-1 βαθμούς ελευθερίας, όπου N ο αριθμός των δειγμάτων. [35] Έτσι έχουμε ότι με πιθανότητα p, το σ βρίσκεται στο διάστημα:

$$\left[\sqrt{\frac{(N-1)s^2}{X_{\frac{1+p}{2},N-1}^2}}, \sqrt{\frac{(N-1)s^2}{X_{\frac{1-p}{2},N-1}^2}}\right]$$
(5.2)

Έτσι προκύπτει ότι u<sub>m</sub> ∈ [1.2%, 3.6%] με πιθανότητα 95%. Η αβεβαιότητα λοιπόν για κάλυψη 95% είναι στο διάστημα [2.4%,7.2%].

Στην περίπτωση της μέτρησης αντίστασης έχουμε τα εξής αποτελέσματα:

s = 0.2 και  $u_m \in [0.15\%, 0.3\%]$  με πιθανότητα 95%. Άρα η αβεβαιότητα για κάλυψη 95% είναι στο διάστημα [0.3%, 0.6%].

#### 5.2 Αξιολόγηση βιοαισθητήρα ανίχνευσης SARS-CoV-2

Για να αξιολογήσουμε τη λειτουργία του αισθητήρα, φτιάξαμε 3 διαφορετικούς αισθητήρες και εξετάσαμε τη μεταβολή της σύνθετης αντίστασής τους με την παρουσία ή όχι της πρωτεΐνης S. Η μέτρηση έγινε με την πλακέτα που κατασκευάσαμε, η οποία έκανε καταγραφή των δεδομένων σε έναν φορητό υπολογιστή μέσω USART επικοινωνίας χρησιμοποιώντας έναν USB to TTL μετατροπέα. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων φαίνονται στα σχήματα 5.1, 5.2, 5.3, 5.4. Στα σχήματα 5.2 και 5.4, επειδή κατά την καταγραφή των δεδομένων υπήρχε ένα σφάλμα στο οποίο τα δεδομένα που αφορούν τις αντιστάσεις δεν αποθηκεύονταν με πολλά ψηφία, έγινε φιλτράρισμα με ένα βαθυπερατό φίλτρο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι τιμές να μην παρουσιάζουν βηματικές μεταβολές.



Σχήμα 5.1: Μεταβολή κανονικοποιημένης Cs χωρητικότητας με το χρόνο.



Σχήμα 5.2: Μεταβολή κανονικοποιημένης Rp αντίστασης με το χρόνο.



Σχήμα 5.3: Μεταβολή κανονικοποιημένης Cp χωρητικότητας με το χρόνο.



Σχήμα 5.4: Μεταβολή κανονικοποιημένου μέτρου σύνθετης αντίστασης με το χρόνο.

Και στα τέσσερα σχήματα φαίνεται ότι η παρουσία της πρωτεΐνης S δημιουργεί μεταβολή στα μετρούμενα μεγέθη η οποία μεγαλώνει με την αύξηση της συγκέντρωσης της.

Στη μέτρηση με συγκέντρωση 1.875 ng/μL, οι αρχικές τιμές των C<sub>s</sub>, R<sub>s</sub>, C<sub>p</sub>, R<sub>p</sub> είναι 655 nF, 968 Ω, 39 nF, 1029 Ω αντίστοιχα. Παρατηρούμε ότι η τιμή του C<sub>s</sub> είναι πολύ μεγαλύτερη από την τιμή του C<sub>p</sub>, ενώ οι αντιστάσεις R<sub>s</sub>, R<sub>p</sub> έχουν αρκετά κοντινές τιμές. Σε έναν πυκνωτή θα περιμέναμε να ισχύει το αντίθετο. Επιπλέον παρατηρούμε ότι το πραγματικό μέρος της σύνθετης αντίστασης (δηλαδή το R<sub>s</sub>) είναι πολύ μεγάλο, μεγαλύτερο από το φανταστικό κατ' απόλυτη τιμή (-242 Ω). Από αυτό συμπεραίνουμε ότι το στοιχείο που κατασκευάσαμε μοιάζει περισσότερο με αντίσταση παρά με πυκνωτή.

Ένα εύλογο ερώτημα είναι ποιο είναι το "σωστό" ισοδύναμο μοντέλο. Μία σημαντική παρατήρηση είναι ότι κανείς δεν μας εγγυάται ότι το στοιχείο είναι γραμμικό. Το ποιο πιθανό είναι ότι δεν θα είναι, καθώς οι βιοχημικές αντιδράσεις είναι πολύπλοκες διαδικασίες. Επομένως έχει νόημα να μιλάμε για ισοδύναμο μοντέλο με γραμμικά στοιχεία μόνο για διεγέρσεις μικρού σήματος. Στην περίπτωσή μας η διέγερση ήταν μεγάλη, της τάξης των 3V. Για να απαντήσουμε λοιπόν στην ερώτηση, ποιο είναι το "σωστό" ισοδύναμο μοντέλο, πρέπει να κάνουμε μετρήσεις σύνθετης αντίστασης σε πολλές διαφορετικές συχνότητες, με διέγερση μικρού σήματος και ακολούθως να δούμε ποιο μοντέλο ταιριάζει καλύτερα σε αυτές. Αυτή η τεχνική στη βιβλιογραφία λέγεται electrochemical impedance spectroscopy (ηλεκτροχημική φασματοσκοπία σύνθετης αντίστασης) και είναι μία συχνή τεχνική της ηλεκτροχημείας. [36] Τα όργανα που χρησιμοποιούνται για αυτή τη δουλειά λέγονται ποτενσιοστάτες.

Με τα δεδομένα που έχουμε συλλέξει, ποια είναι λοιπόν η καλύτερη παράμετρος από τις C<sub>s</sub>, C<sub>p</sub>, R<sub>p</sub> και |Z| για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων; Οι μεταβολές των παραμέτρων 120 s μετά την τοποθέτηση του δείγματος φαίνονται στον πίνακα 5.3.

Πίνακας 5.3: Ποσοστιαία μεταβολή παραμέτρων 120 s μετά την τοποθέτηση του δείγματος.

Συγκέντρωση	Cs	Cp	R <sub>p</sub>	Z
-	-1.4%	1.5%	0.1%	0.0%
1.875ng/µL	-3.2%	1.9%	0.8%	0.7%
6.25ng/µL	-6.0%	3.4%	1.9%	1.5%

Με μία πρώτη ματιά φαίνεται ότι η παράμετρος C<sub>s</sub> παρουσιάζει τη μεγαλύτερη μεταβολή από όλες τις παραμέτρους (6%). Θα πρέπει όμως να έχουμε υπόψη ότι οι παράμετροι είναι παράγωγα μεγέθη των πραγματικά μετρούμενων μεγεθών, που είναι μετρήσεις πλατών και διαφοράς φάσης ημιτόνων. Μπορούμε λοιπόν να ορίσουμε αυθαίρετα μεγέθη με δικούς μας μαθηματικούς τύπους των οποίων τη μεταβολή μπορούμε να μεταβάλουμε όσο θέλουμε. Γι αυτό το λόγο θεωρούμε ότι ένα καλύτερο κριτήριο επιλογής της "καλύτερης" παραμέτρου είναι η γραμμικότητα. Οι καλύτερες παράμετροι λοιπόν φαίνεται ότι είναι οι R<sub>p</sub> και [Z] καθώς ο λόγος μεταβολής στις συγκεντρώσεις 6.25ng/μL και 1.875ng/μL είναι πιο κοντά στο 3.3 και η μεταβολή

στο δείγμα χωρίς spike είναι κοντά στο 0. Βέβαια τα δεδομένα που έχουμε δεν είναι αρκετά για να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα.

## Κεφάλαιο 6

# Επίλογος

Στην παρούσα διπλωματική εργασία σχεδιάσαμε έναν μετρητή LCR βασισμένο στον μικροελεγκτή STM32 και εξετάσαμε τη χρήση του στην ανάγνωση ενός βιοαισθητήρα ανίχνευσης SARS-CoV-2 βασισμένου στην ακινητοποίηση του ενζύμου ACE2 σε έναν πυκνωτή ενδοδιαπλεκόμενων ηλεκτροδίων. Οι μετρήσεις που έγιναν δείχνουν ότι ο αισθητήρας είναι σε θέση να ανιχνεύσει την πρωτεΐνη S σε διάλυμα PBS. Παρόλα αυτά όμως υπάρχουν διάφορες αδυναμίες στην προσέγγισή μας, οι οποίες μπορούν να βελτιωθούν στο μέλλον.

- Η αξιολόγηση της λειτουργίας του αισθητήρα έγινε μόνο με την πρωτεΐνη S και όχι με χρήση δείγματος ιού.
- Δεν εξετάστηκε η επιλεκτικότητα του αισθητήρα στον SARS-CoV-2 σε σχέση με άλλες ουσίες και άλλους ιούς που μπορεί να βρίσκονται στο δείγμα.
- Στη μέτρηση του βιοαισθητήρα έγινε διέγερση με σήμα μεγάλου πλάτους το οποίο πολύ πιθανώς να οδηγεί σε μη γραμμική απόκριση ενώ έγινε μέτρηση μόνο σε μία συχνότητα με αποτέλεσμα να μην έχουμε ασφαλή συμπεράσματα για το είδος του ισοδύναμου μοντέλου του αισθητήρα.

Όσο αφορά τον μετρητή LCR που σχεδιάστηκε, τα αποτελέσματα στο κεφάλαιο 5.1 δείχνουν ότι οι μετρήσεις του είναι αρκετά καλές, ειδικά στην κλίμακα των pF όπου φαίνεται ότι η συμπεριφορά του είναι καλύτερη από μετρητές LCR του εμπορίου. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν μερικές αδυναμίες.

- Ο μετρητής δεν είναι autorange, δηλαδή δεν επιλέγεται αυτόματα η κατάλληλη κλίμακα.
- Η τάση διέγερσης που είναι περίπου στα 3 Vpp, δεν είναι ρυθμιζόμενη. Μπορεί να προστεθεί λειτουργία για μικρότερη τάση διέγερσης για μέτρηση στοιχείων με μεγάλη μη γραμμικότητα μέσω τροποποίησης του λογισμικού.

- Η συχνότητα διέγερσης είναι είτε 1 kHz είτε 10 kHz. Υπάρχει η δυνατότητα με πιο πολύπλοκο λογισμικό να γίνει μέτρηση σε οποιαδήποτε συχνότητα έως τα 10 kHz.
- Ο μετρητής αδυνατεί να μετρήσει χωρητικότητες μεγαλύτερες των 3 μF.

# Αναφορές

- [1] 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," *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 10, p. 587269, 2020, doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
- [2] D. Cucinotta and M. Vanelli, "WHO Declares COVID-19 a Pandemic," Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis, vol. 91, no. 1, pp. 157–160, Mar. 2020, doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- [3] ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΠΟΛΙΤΗ ΥΓΕΙΑΣ ΕΣΩΤΕΡΙΚΩΝ, "Επιβολή του μέτρου του προσωρινού περιορισμού της κυκλοφορίας των πολιτών προς αντιμετώπιση του κινδύνου διασποράς του κορωνοϊού COVID-19. ΦΕΚ β' 986/2020." http://www.et.gr/idocs-nph/ search/pdfViewerForm.html?args=5C7QrtC22wHUdWr4xouZundtvSoClrL8lbagAA\_ k2hZ5MXD0LzQTLf7MGgc023N88knBzLCmTXKa06fpVZ6Lx3UnKl3nP8NxdnJ5r9cmWyJWelDvWS\_ 18kAEhATUkJb0x1LIdQ163nV9K--td6SIuZ0ZpU1SMkpcipkzNMxbPGno9dUHD-qPRVa1kfaFCGE-, 2020.
- [4] CDC, "Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19)," Centers for Disease Control and Prevention. Feb. 2020, Accessed: Jan. 26, 2022. [Online]. Available: https://www.cdc.gov/ coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html.
- [5] Z. Gao et αl., "A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19," Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi, vol. 54, no. 1, pp. 12–16, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
- [6] B. Blomberg et αl., "Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients," Nature Medicine, vol. 27, no. 9, pp. 1607–1613, Sep. 2021, doi: 10.1038/s41591-021-01433-3.
- [7] Nanographics, "Real SARS-CoV-2 virion in 3D." https://nanographics.at/ projects/coronavirus-3d/, 2021.
- [8] Harapan Harapan, Naoya Itoh, Amanda Yufika, Wira Winardi, Synat Keam, Haypheng T, Dewi Megawati, Zinatul Hayati, Abram L. Wagner, and Mudatsir Mudatsir, "Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review." https: //commons.wikimedia.org/wiki/File:Complex\_Impedance.svg, 2020.

- [9] 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, Feb. 2021, doi: 10.3390/pathogens10020114.
- [10] W. Ni et αl., "Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19," Critical Care, vol. 24, no. 1, p. 422, Dec. 2020, doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.
- [11] 5-HT2AR, "6VSB spike protein SARS-CoV-2 monomer in homotrimer." https://commons.wikimedia.org/wiki/File:6VSB\_spike\_protein\_SARS-CoV-2\_ monomer\_in\_homotrimer.png, 2020.
- [12] Torjesen, Ingrid, "Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear," BMJ, vol. 375, 2021, doi: 10.1136/bmj.n2943.
- [13] Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων, Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Επιτροπή Εμπειρογνωμόνων Υπουργείου Υγείας, "Θεραπευτικός αλγόριθμος ενηλίκων νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19." https://eody.gov.gr/wp-content/ uploads/2021/11/covid\_19\_algorithmos-nosileuomenon\_20211116.pdf, 2021.
- [14] Στέλλα Μαγδαληνή, "ΑΛΥΣΙΔΩΤΗ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΠΟΛΥΜΕΡΑΣΗΣ (POLYMERASE CHAIN REACTION, PCR)." http://biologylab.eap.gr/ ASKHSEIS/PCR/%CE%91%CE%BB%CF%85%CF%83%CE%B9%CE%B4%CF%89%CF%84%CE%AE%20% CE%91%CE%BD%CF%84%CE%AF%CE%B4%CF%81%CE%B1%CF%83%CE%B7%20%CE%A0%CE%BF%CE% BB%CF%85%CE%BC%CE%B5%CF%81%CE%AC%CF%83%CE%B7%CF%82%2C%20PCR%20-%20A.pdf.
- [15] National Cancer Institute, "Antigen." https://www.cancer.gov/publications/ dictionaries/cancer-terms/def/antigen.
- [16] Anna MacDonald, "COVID-19 antibody testing: S vs. N
  protein." https://www.technologynetworks.com/diagnostics/blog/
  covid-19-antibody-testing-s-vs-n-protein-340327, 2020.
- [17] Ekaterini S. Goudouris, "Laboratory diagnosis of COVID-19." https://www.ncbi. nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456621/, 2020.
- [18] N. Bhalla, P. Jolly, N. Formisano, and P. Estrela, "Introduction to biosensors," Essays in Biochemistry, vol. 60, no. 1, pp. 1–8, Jun. 2016, doi: 10.1042/EBC20150001.
- [19] R. Igreja and C. J. Dias, "Analytical evaluation of the interdigital electrodes capacitance for a multi-layered structure," Sensors αnd Actuαtors A: Physical, vol. 112, no. 2–3, pp. 291–301, May 2004, doi: 10.1016/j.sna.2004.01.040.
- [20] Inductiveload, "Complex impedance." https://commons.wikimedia.org/wiki/File: Complex\_Impedance.svg, 2009.
- [21] Stefan Bilbao and Julius O. Smith III, "Discrete-time lumped models." https: //ccrma.stanford.edu/~jos/NumericalInt/Lumped\_vs\_Distributed\_Systems.html.
- [22] Anant Agarwal and Jeffrey Lang, "Course materials for 6.002 circuits and electronics. MIT OpenCourseWare (http://ocw.mit.edu/)," 2007. https://ocw.mit.edu/courses/electrical-engineering-and-computer-science/ 6-002-circuits-and-electronics-spring-2007/video-lectures/6002\_11.pdf.
- [23] Wikipedia, "Polymer capacitor Wikipedia, the free encyclopedia." http: //en.wikipedia.org/w/index.php?title=Polymer%20capacitor&oldid=1058564934, 2021.
- [24] Wikipedia, "Capacitor Wikipedia, the free encyclopedia." http://en.wikipedia. org/w/index.php?title=Capacitor&oldid=1057744062, 2021.
- [25] IET Labs, "LCR measurement primer." https://www.ietlabs.com/pdf/ application\_notes/030122%20IET%20LCR%20PRIMER%201st%20Edition.pdf, 2018.
- [26] Texas Instruments, "LCR meter analog front-end reference design." https://www. ti.com/lit/ug/tidueu6a/tidueu6a.pdf, 2020.
- [27] ST, "Medium-density performance line ARM®-based 32-bit MCU with 64 or 128 KB flash, USB, CAN, 7 timers, 2 ADCs, 9 com. Interfaces datasheet." https://www.st.com/resource/en/datasheet/stm32f103c8.pdf, 2015.
- [28] HACKADAY, "STM32 clones: The good, the bad and the ugly." https: //hackaday.com/2020/10/22/stm32-clones-the-good-the-bad-and-the-ugly/, 2020.
- [29] Atmel, "ATmega328P, 8-bit AVR microcontroller with 32K bytes in-system programmable flash DATASHEET." https://ww1.microchip.com/downloads/en/ DeviceDoc/Atmel-7810-Automotive-Microcontrollers-ATmega328P\_Datasheet.pdf, 2015.
- [30] Patrick, "ESP32 ADC speed." https://www.labfruits.com/esp32-adc-speed/, 2018.
- [31] Espressif, "ESP32 series datasheet." https://www.espressif.com/sites/default/ files/documentation/esp32\_datasheet\_en.pdf, 2021.
- [32] Jim Karki, "Active low-pass filter design." https://www.ti.com/lit/an/sloa049b/ sloa049b.pdf, 2002.
- [33] Extech, "Passive Component LCR Meter Model 380193 User's Guide." http: //www.extech.com/products/resources/380193\_UM-en.pdf, 2016.
- [34] Keithley, "Model 2000 6<sup>1</sup>/<sub>2</sub>-Digit Multimeter Datasheet." https://download.tek. com/datasheet/2000-DMM-Data-Sheet-1KW612970.pdf.
- [35] Μανώλης Μαθιουλάκης, ΜΕΤΡΗΣΗ, ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΚΑΙ ΑΒΕΒΑΙΟ-ΤΗΤΑ. Ελληνική Ένωση Εργαστηρίων, 2015, p. 113.
- [36] H. S. Magar, R. Y. A. Hassan, and A. Mulchandani, "Electrochemical Impedance Spectroscopy (EIS): Principles, Construction, and Biosensing Applications," Sensors (Basel, Switzerland), vol. 21, no. 19, p. 6578, Oct. 2021, doi: 10.3390/s21196578.