

生物感測器



第三組

B96502013 電機四 林宇聲

B96502112 電機四 簡正邦

B96901178 電機四 張正義

生物感測器的定義



- 使用**固定化的生物分子** (immobilized biomolecules) 結合**換能器**，用來偵測生體內或生體外的環境化學物質或與之起特異性交互作用後產生回應的一種裝置。
- 生物感測器由兩個主要關鍵部份所構成：
 - 1) 一為來自於生物體分子、組織部份或個體細胞的分子辨認元件，此一元件為生物感測器信號接收或產生部份。
 - 2) 另一為屬於硬體儀器元件部份，主要為物理信號轉換元件。

第一代生物感測器



- 1962年Clark和Lyon兩人提出**酵素電極**的觀念，YSI公司即積極投入商品化開發與生產，開啟了第一世代生物感測器於1979年投入醫檢市場，最早的商品為**血糖測試用酵素電極**。
- Medisense公司於1988年成功的開發出**調節 (mediator) 分子**來加速回應時間與增強測試靈敏度，並以**筆型 (Pen 2)**及**信用卡型 (companion 2)**之攜帶型小型生物感測器產品上市，立即襲捲70%以上的第一代產品市場，成為生物感測企業的盟主。

第二代生物感測器



- 第二世代的生物感測器定義為使用**抗體或受體蛋白**當分子識別元件，換能器的選用則朝向更為多樣化，諸如場效半導體 (FET)，光纖 (FOS)，壓電晶體 (PZ)，表面聲波器 (SAW) 等。
- Pharmacia公司於1985年成功地開發出**表面薄膜共振技術** (SPR, Surface Plasma Resonance)，利用此一光學特性開發出可以於 10^{-6} g/ml到 10^{-11} g/ml之低濃度下，進行生物分子間交互作用的即時偵測式生物感測儀器。

第三代生物感測器



- 第三世代定位在更具**攜帶式**，**自動化**，與**即時測定**功能，集偵測/信號輸出/控制/自我組合/自我修補與複製等功能於一身的生物感測器。
- 主要應用包括：
 - 1) 醫藥及動物藥品
 - 2) 生物科技
 - 3) 食品與農業
 - 4) 環境監測
 - 5) 軍事防禦用途

生物感測器的類型



- 由**信號產生方式** (mode of signal generation) 的不同，可以將生物感測器區分成兩種主要類型：
 - 1) 生物催化型感測器 (Biocatalytic sensors)
 - 2) 生物親和性感測器 (Bioaffinity sensors)

生物催化型感測器



- 當固定化分子與待測物反應後，產生**生化代謝物質**，經特定**電極**偵測特定代謝物後以電子訊號表現出來。
- 兩個主要研究發展方向為：
 - 1) 使用**酵素共軛物** (enzyme conjugates)、**環系酵素群** (cycling enzymes) 和**系列酵素**來組合生物感測器。
 - 2) 使用**微生物細胞**或動、植物**組織切片**或可滲透性細胞 (permealized cells) 等來當作分子辨認元件。

生物親和性感測器



- 當固定生物元件與待測定之分析物發生親和性結合 (bioaffinity binding) 時，造成生物分子形狀改變或引起諸如電荷、厚度、質量、熱量或光學等物理量的變化。
- 此種經由分子辨認—結合類型的生物感測器有免疫感測器、化學受體感測器等。
- 其分析可為荷爾蒙、蛋白質、醣類、抗原或抗體，而相對應的受體可為荷爾蒙受體、染劑、外源凝集素 (lectins)、抗體或抗原等。

矽奈米線場效電晶體



- Large surface to volume ratio
- ➔ 廣泛被發展用於高靈敏度生物感測器和化學感測器的轉換器
- 單晶矽奈米線場效電晶體(single-Si NW FET)
 - a. 免標籤(label free)、直接、高靈敏度、即時(real-time)
 - b. 微影技術：top-down & bottom-up

使用先進的光學或電子束微影工具定義奈米線圖案

➔ 成本高

使用金屬催化來成長奈米線

➔ 金屬汙染

➔ 高成本、高困難度，限制其大量生產的可能性

多晶矽奈米線場效電晶體

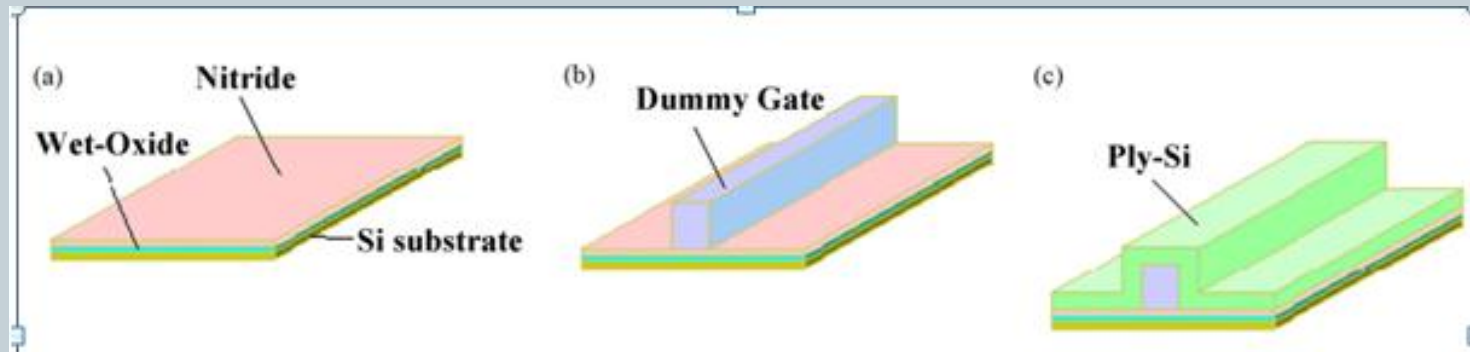


- 多晶矽側壁空間層技術
(poly-silicon sidewall spacer technique)
 - 低成本、可量產
 - 在水溶液中有極好的電特性
- ➡ 在生物感測領域有很大的潛力

多晶矽奈米線場效電晶體的製造



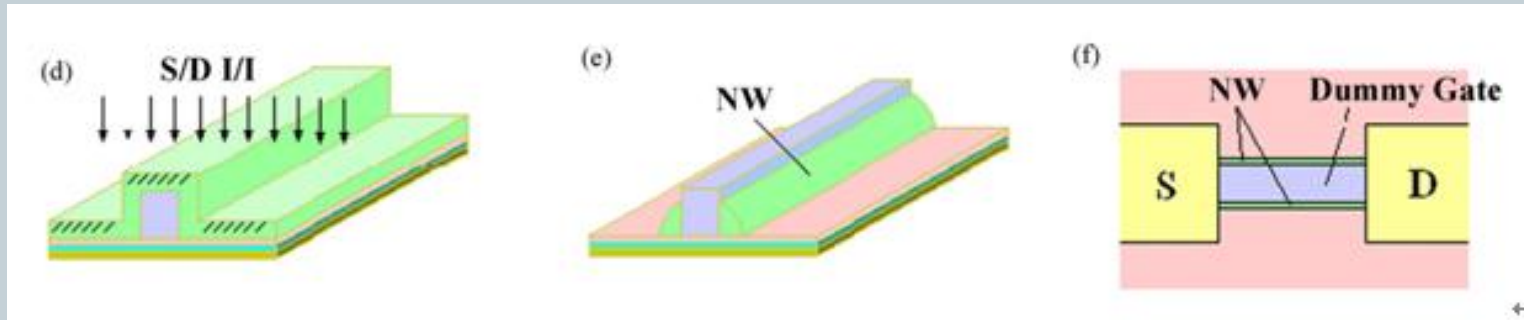
- 使用底閘極(bottom gate)的結構 (圖(a))
氧化層及氮化矽層當作閘極介電質
- 在氮化矽層上成長偽閘極(dummy gate) (圖(b))
- 使用低壓化學氣相沉積(LPCVD)來沉積一層非結晶形矽(amorphous silicon) (圖(c))



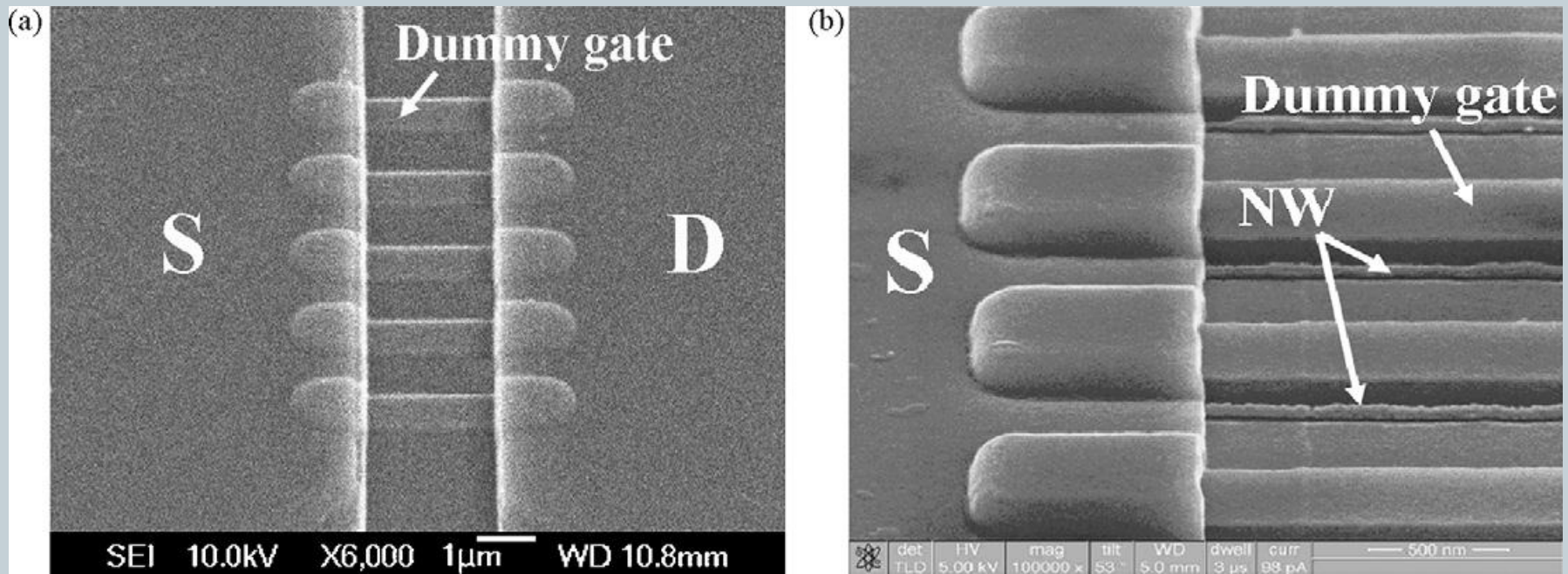
多晶矽奈米線場效電晶體的製造



- 使用離子佈植形成源極和汲極 (圖(d))
- 定義源極和汲極的光阻圖案，使用電漿蝕刻的方法去除多晶矽層，形成側壁矽通道(sidewall Si channel) (圖(e))



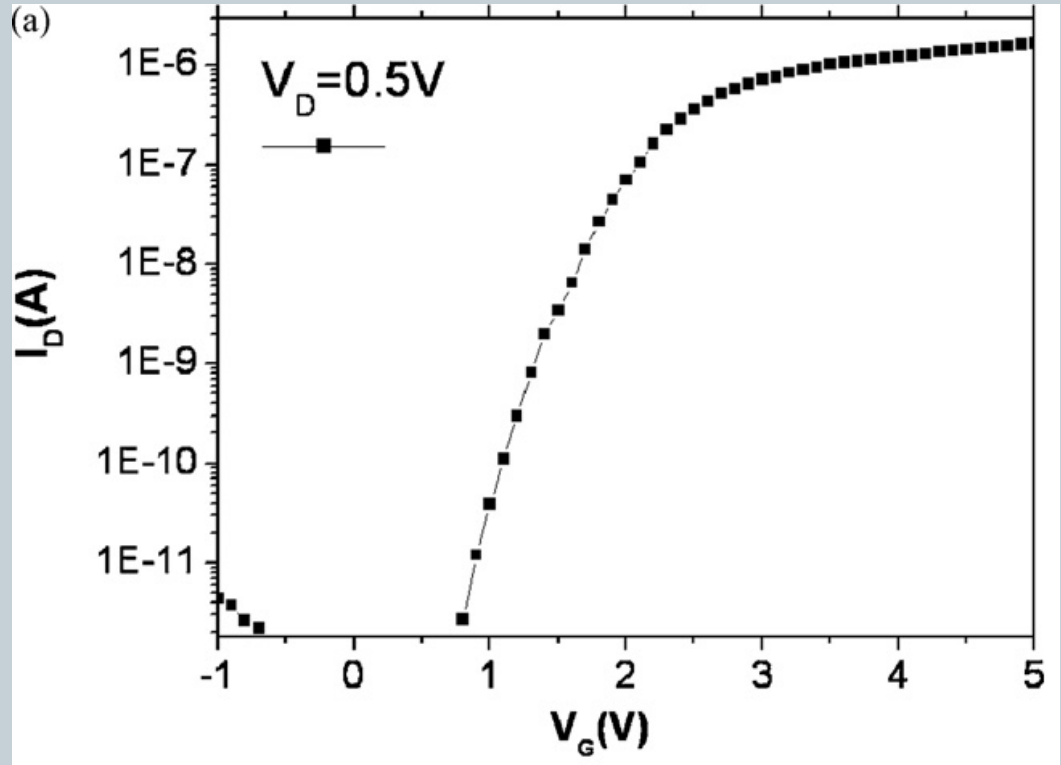
掃描式電子顯微鏡影像



多晶矽奈米線場效電晶體的電特性



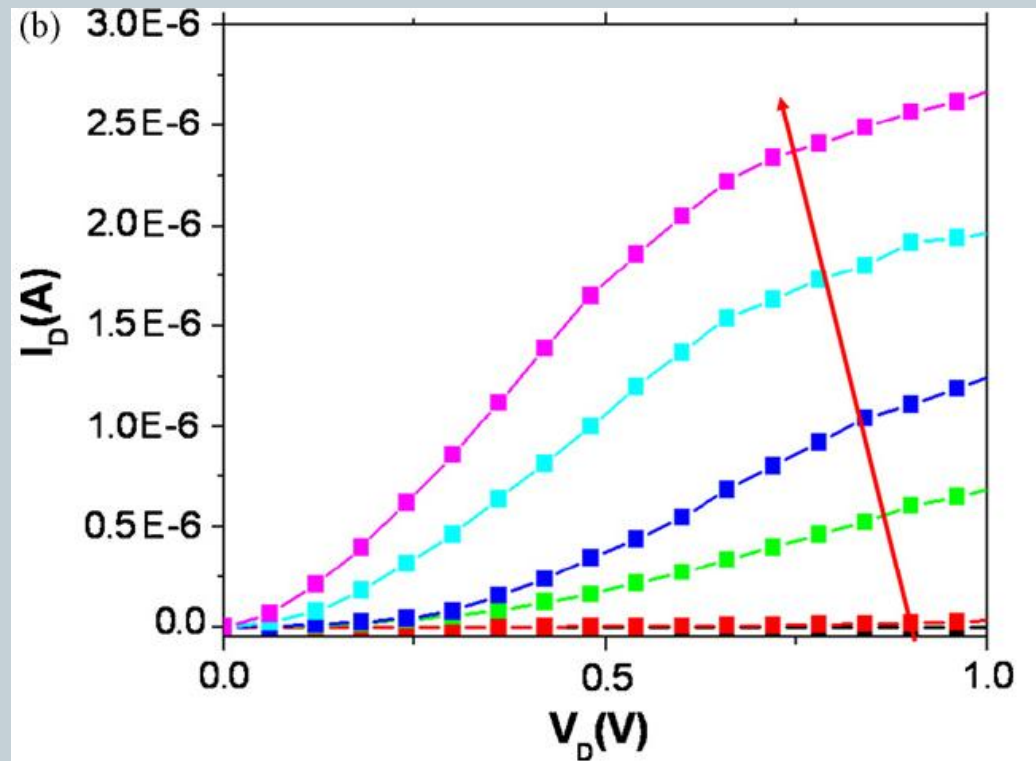
- I_D - V_G curve when $V_D = 0.5V$
- High on/off current ratio
- Like NMOS



多晶矽奈米線場效電晶體的電特性



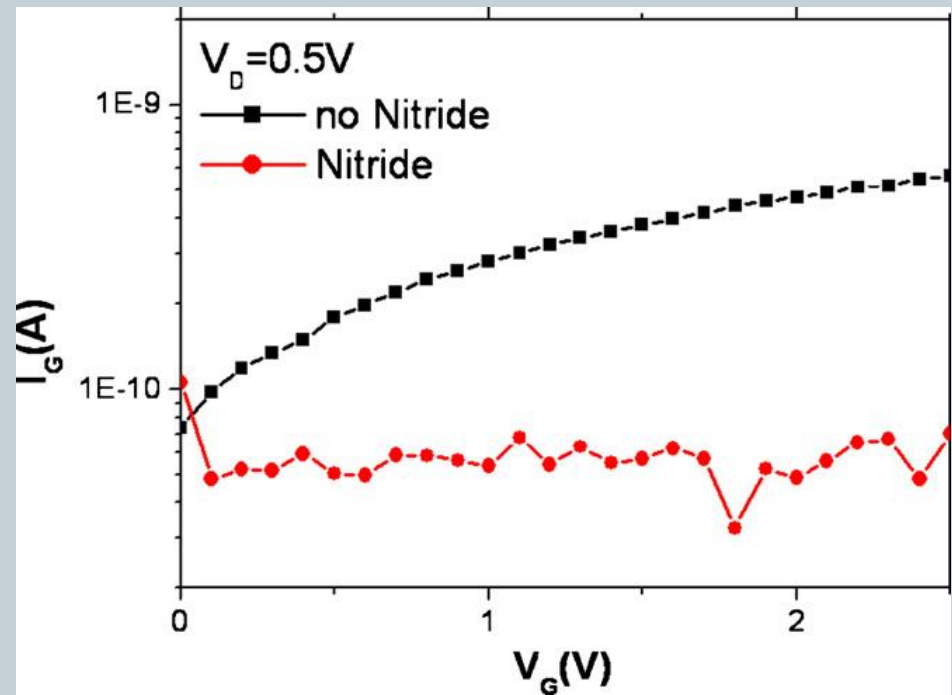
- I_D - V_G curve when $V_G = 0-5V$
- Well-saturated behavior



多晶矽奈米線場效電晶體的電特性



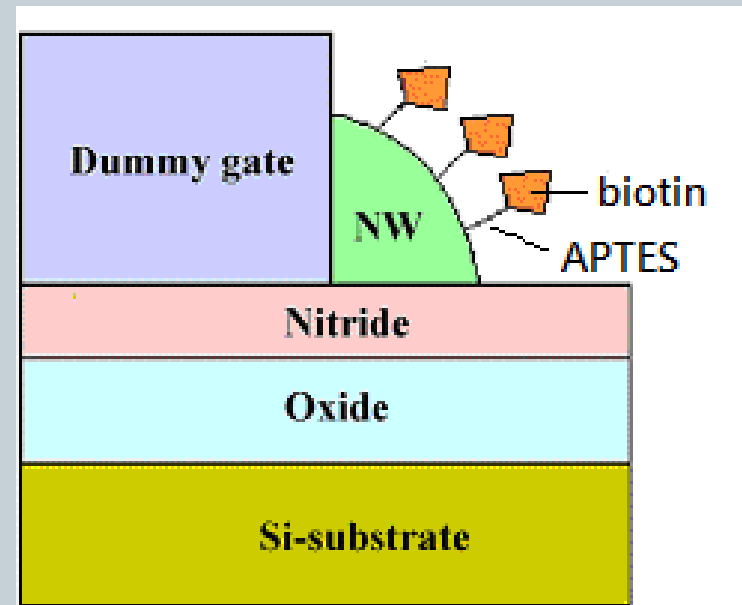
- I_G - V_G curve with/without nitride
- 氮化矽層確實能減少閘極漏電流，此特性對於電晶體需在水溶液中操作時非常重要。



多晶矽奈米線表面的官能基化及其電反應



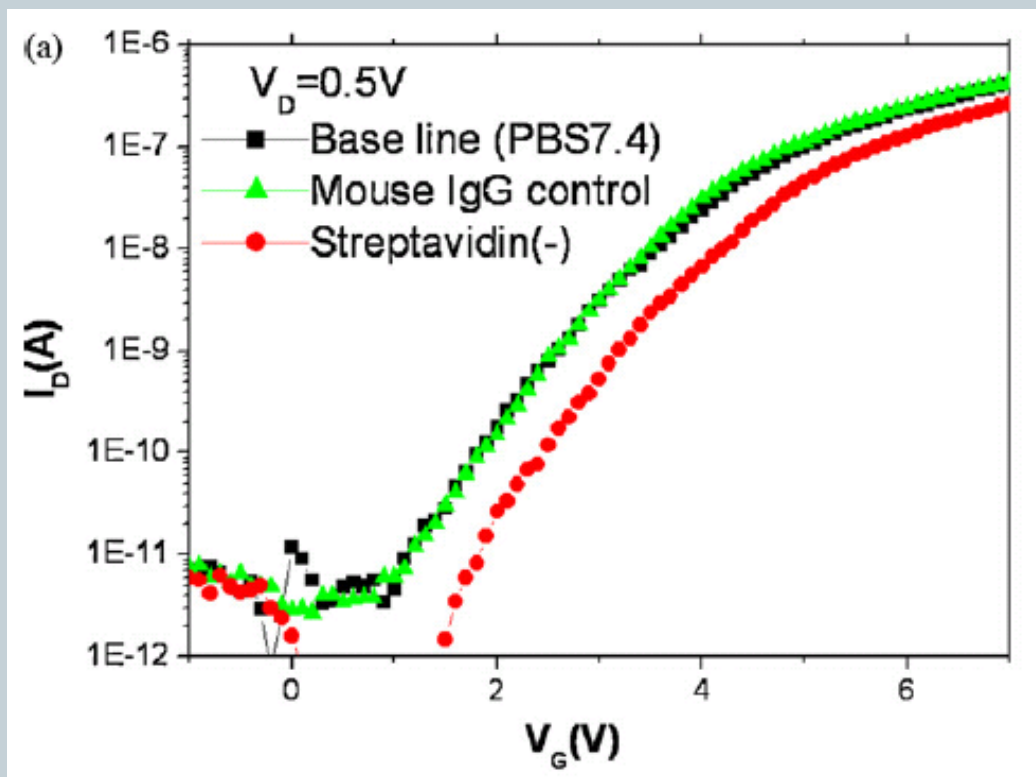
- 利用biotin-avidin/streptavidin model來檢驗poly-Si NW FET作為生物感測器的靈敏度及專一性
- 使用APTES將biotin固定在nanowire的表面



多晶矽奈米線表面的官能基化及其電反應



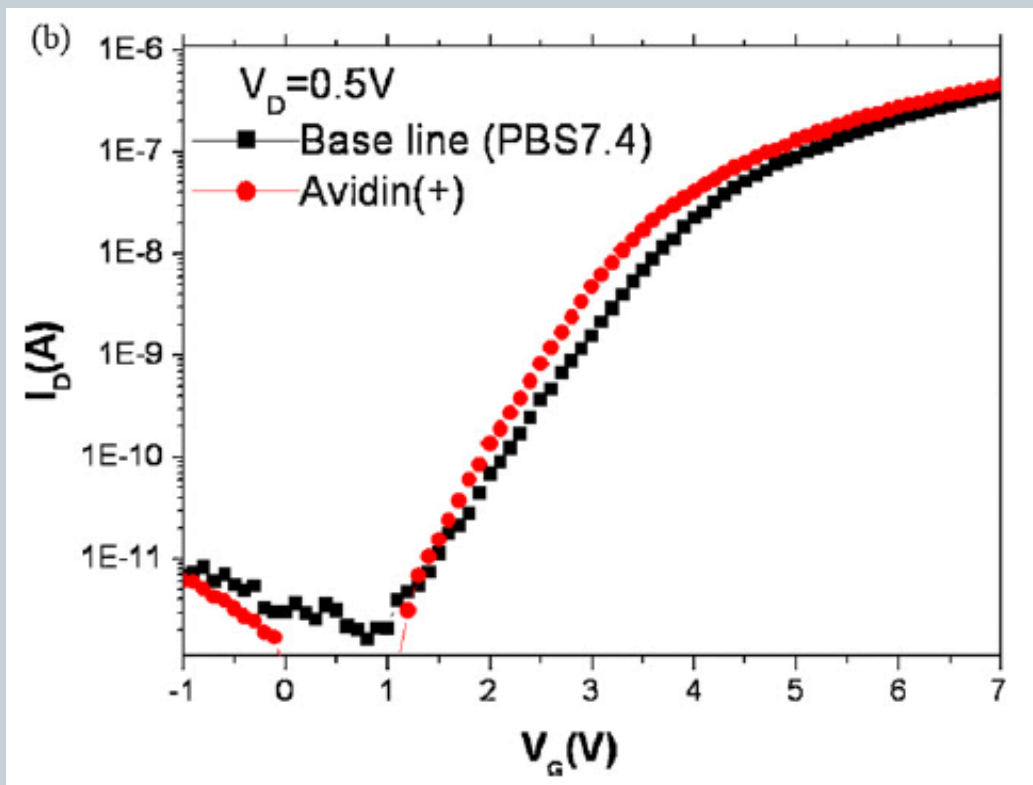
- 在pH7.4的緩衝溶液中加入streptavidin (pI = 10) , 會使得電流變小。



多晶矽奈米線表面的官能基化及其電反應



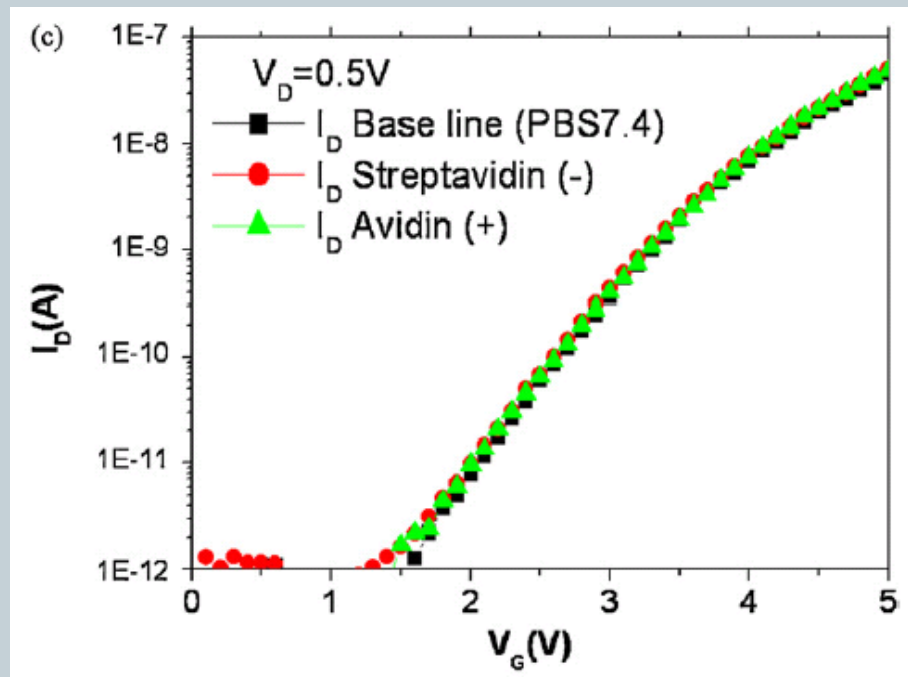
- 在pH7.4的緩衝溶液中加入avidin (pI = 5)，會使得電流變大。



多晶矽奈米線表面的官能基化及其電反應



- 未經修飾的NW FET在不同溶液的 I_D-V_G curve
- 只有avidin/streptavidin和biotin的專一性鍵結才會導致電晶體曲線的改變。



結論



- 在多晶矽奈米線的表面固定不同的辨識分子便可檢測不同的生物分子，例如在多晶矽奈米線的表面固定禽流感病毒的辨識DNA，便可即時地檢測禽流感病毒。
- 多晶矽側壁空間層技術不需要昂貴的微影工具，並可與現在商業的半導體製程相容，因此具有低成本、可量產的特性。
- 因此poly-Si NW FET在生物醫學分析領域的確有很大的潛力。

- The End -



Thank You ~