

國 立 交 通 大 學
材料科學與工程學系
奈米科技碩士班
碩 士 論 文

自組裝單分子層修飾在矽奈米感測器應用
Silicon nanoelectronic sensors with SAMs selective
surface passivation

研究 生：林宗翰 (Tzung-Han Lin)
指 導 教 授：許 鈺 宗 教 授 (Prof. Jeng-Tzong Sheu)
中 華 民 國 一 百 零 一 年 十 一 月

自組裝單分子層修飾在矽奈米感測器應用
Silicon nanoelectronic sensors with SAMs selective
surface passivation

研究生：林宗翰

Student : Tzung-Han Lin

指導教授：許鉅宗 教授

Advisor : Prof. Jeng-Tzong Sheu

國立交通大學

材料科學與工程學系

奈米科技碩士班

碩士論文

A thesis

Submitted to Graduate Program for Nanotechnology

Department of Materials Science and Engineering

College of Engineering

National Chiao Tung University

in partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master

in

Nanotechnology

November, 2012

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國一百零一年十一月

自組裝單分子層修飾在矽奈米感測器應用

研究生：林宗翰

指導教授：許鈺宗 教授

國立交通大學

材料科學與工程學系奈米科技碩士班

中文摘要

本研究主要在於利用焦耳熱效應選擇性移除自組裝單分子層聚乙二醇矽烷(MPEG-sil)以及十八烷基三氯矽烷(OTS)，選擇性修飾目的為降低非偵測區外非專一性吸附來提高低濃度生醫檢測靈敏度。本研究利用離子佈值技術在矽奈米元件通道中間創造出一低離子濃度參雜的元件結構作為進行焦耳熱的加熱區，結合低濃度參雜區域電阻較高以及矽奈米元件中低濃度參雜區域對表面電位變化較為靈敏的特性，成功地將焦耳熱技術與生醫感測結合，並將 streptavidin 以及 DNA 修飾於元件感測區，同時利用自組裝單分子層做保護層有別於傳統利用鐵氟龍或 PMMA，可有效地降低施加焦耳熱效應的功率並維持元件的次臨界擺幅以利後續的生醫感測應用。由原子力顯微鏡的量測證明可以將加熱區表面的單分子層燒除，進而修飾可以捕捉待測物的生物分子，並與帶有螢光的待測物進行結合，螢光出現的位置也與原子力顯微鏡對應，證明選擇性修飾的完整性。對於電性量測而言，因為選擇性修飾可有效地將待測檢體集中於矽奈米元件高靈敏度感測區而提升了偵測速度以及偵測極限，實驗結果證明，有選擇性修飾的元件偵測 streptavidin 極限可以推至 15 pM，而沒有的只能至 150 pM。由本研究的結果我們可以預期此技術將可成功的在早期生醫檢測領域做出重大的貢獻。

Silicon nanoelectronic sensors with SAMs selective surface passivation

Student : Tzung-han Lin

Advisor : Prof. Jeng-Tzong Sheu

Institute of Nanotechnology, Department of Materials Science and Engineering

National Chiao Tung University

Abstract

In this study, selective ablation of self-assembly monolayer methoxy-poly (ethylene glycol) silane (MPEG-sil) and Octadecyltrichlorosilane (OTS) on silicon nanoelectronic devices by localize joule heating was demonstrated for biosensing application. Lightly doped region in a silicon nanoelectronic device is usually functioned as the active channel which is sensitive to the change of surface potential. And, the resistance of this region is higher compared to other regions in a device so that the electric power consumed. SAMs on lightly doped region were ablated during Joule heating leaving the rest area passivated. The subthreshold swing of nanoelectronic device almost kept unchanged after Joule heating. AFM was adopted to characterize the device surface before and after Joule heating and selective biomolecule modifications. Analysis of fluorescent results showed consistency with AFM results that selectivity in surface modofications was achieved. We found that SAM-ablated device possess potential in the increase of sensing response and in the increase of sensitivity for low concentration detection. In streptavidin detection, the device with selective modification exhibited a detection limits of 15 pM, while the device without selective modification showed an order of magnitude higer in its limit of detection.

誌謝

經過了這些令人懷念的日子，要感謝的人實在很多，首先由衷感謝我的指導教授許鉅宗老師，老師給了我們豐富研究資源以及相當自由發揮空間，在研究方面也不斷叮嚀我們實驗的態度以及訓練邏輯思考並且叮嚀我細節地方，除了研究之外老師也關心我們日常生活，謝謝老師。感謝潘扶民、林鶴南、廖奕翰教授在論文與實驗上的指導建議，使我的研究更加完善。

當然一定要感謝實驗室的夥伴們，有了大家一起互相討論才彼此成長，首先感謝振嘉學長，經驗豐富的你在實驗上給予我相當多的建議及方向，即使遭遇挫折，有學長的鼓勵讓我對實驗的藍圖更有概念；感謝皓恆學長教我電性量測並與我一起討論量測結果，並努力維持實驗室大小事，讓大家更放心地做實驗；感謝振翔學長協助我化學修飾實驗，教我化學實驗該注意的地方，並時常開導我，謝謝你；感謝志偉學長在量測時與我討論並給我建議，讓我從中學到不少經驗與方法；感謝東育學長、儒政學長提供矽奈米元件，讓我在元件部分沒有掛慮；感謝健穎學長教導我原子力顯微鏡量測技巧並時常關心我的實驗；感謝可欣學長在即時量測經驗分享以及信仰上支持與鼓勵；感謝我的好同學們華恩、珮琳、宜澤、崇陞一起討論實驗並分享日常生活點滴；感謝碩一學弟妹：嘉哲、筱琳、婉琪以及剛進實驗室的學弟妹提供幫忙；還要由衷感謝廖奕翰教授實驗室逸群學長、好同學紹剛協助我拍攝confocal並提供我光學量測協助；感謝所有田家炳六樓所有實驗室的夥伴提供我實驗建議和歡笑。

感謝我的家人以及我的女朋友雅茹總是無條件支持我，讓我充滿活力。

感謝勝利堂的一切，讓我有很好的周末時光。

感謝我的大學好友，慶幸有你們不斷支持與鼓勵，讓我了解朋友的重要。

目錄

Abstract	II
誌謝	III
目錄	IV
第一章 緒論	1
1-1 前言	1
1-2 砂奈米線生物感測器	2
1-3 自組裝單分子層簡介以及應用	4
1-4 利用修飾 MPEG-sil 減少非專一性蛋白鍵結提高檢測靈敏度	6
1-5 利用修飾 MPEG-sil 保護可提高 biosensor 偵測速度	7
1-6 利用有機砂烷作阻擋層對生物固定化之影響	8
1-7 利用焦耳熱做選擇性修飾	11
1-8 利用焦耳熱做選擇性修飾應用於生醫感測	12
1-9 利用模擬驗證焦耳熱相關研究	14
1-10 利用選擇性修飾可提高砂奈米線場效電晶體偵測速度	16
1-11 實驗動機和研究目標	17
1-11-1 研究動機	17
1-11-2 研究目標	18
1-11-3 研究架構	18
第二章 材料與製程	19
2-1 電阻式 nanobelt 砂奈米元件製作	19

2-1-1 電阻式 nanobelt 砂奈米元件製作流程.....	19
2-2 單晶矽 nanobelt 砂奈米元件製作	20
2-2-1 單晶矽 nanobelt 砂奈米元件製作流程.....	20
2-3 自組裝單分子層分析與鑑定.....	22
2-3-1 表面修飾 methoxy-poly(ethylene glycol) silane (MPEG-sil).....	22
2-3-2 表面修飾 octadecyltrichlorosilane(OTS).....	23
2-3-3 原子力顯微鏡探測表面形貌	23
2-3-4 接觸角測量儀初步判斷表面修飾狀況.....	23
2-4 表面修飾.....	24
2-4-1 表面修飾 APTES	24
2-4-2 表面修飾 biotin- streptavidin	24
2-4-3 表面修飾 deoxyribonucleic acid (DNA).....	25
2-5 焦耳熱實驗.....	27
2-5-1 利用自組裝單分子層可降低施加焦耳熱功率.....	27
2-5-2 焦耳熱效應模擬之參數設定	27
2-5-3 利用焦耳熱選擇性修飾 biotin-streptavidin	31
2-5-4 利用焦耳熱選擇性修飾 deoxyribonucleic acid (DNA)	32
2-6 砂奈米元件生醫感測.....	32
2-6-1 奈米元件場效電晶體電性量測.....	32
2-6-2 即時量測不同酸鹼度緩衝溶液.....	34
2-6-3 即時量不同濃度 streptavidin.....	34
第三章 實驗結果與討論	35

3-1 自組裝單分子層薄膜形成與鑑定	35
3-2 選擇性表面修飾 biotin- streptavidin	43
3-3 選擇性表面修飾 deoxyribonucleic acid (DNA)	46
3-4 焦耳熱原理以及模擬驗證	50
3-5 利用焦耳熱選擇性修飾 biotin- streptavidin	55
3-6 利用焦耳熱選擇性修飾 deoxyribonucleic acid (DNA)	65
3-7 真空中作焦耳熱產生的影響	68
3-8 利用自組裝單分子層可降低施加焦耳熱功率	73
3-9 不同自組裝單分子層在微流道系統行為	75
3-10 選擇性修飾可提高感測速度及降低量測所需時間	76
3-11 nanobelt 砂奈米元件即時量測緩衝溶液酸鹼值	79
3-12 利用單晶砂 nanobelt 砂奈米元件即時量測生物分子	82
第四章 結論與未來展望	85
4-1 結論	86
4-2 未來展望	87
參考文獻	88

圖目錄

圖 1-2-1、矽奈米線場效電晶體 pH 值感測實驗結果。	2
圖 1-2-2、矽奈米線場效電晶體生物感測器之感測機制示意圖。	3
圖 1-2-3、矽奈米線場效電晶體感測 streptavidin 之實驗結果。	4
圖 1-3-1、自組裝單分子層結構模型。	4
圖 1-4-1、MPEG-sil 在不同操作條件下原子力顯微鏡圖。	6
圖 1-4-2、選擇性修飾生物分子流程圖。	7
圖 1-2-7、奈米碳管感測器示意圖。	7
圖 1-2-8、選擇性修飾 MPEG-sil 螢光圖和電性量測圖。	8
圖 1-6-1、不同選擇性修飾流程圖。	9
圖 1-6-2、protocol (I)選擇性修飾螢光圖。	10
圖 1-6-3、protocol (II)選擇性修飾螢光圖。	10
圖 1-6-4、protocol (III)選擇性修飾螢光圖。	10
圖 1-7-1、利用焦耳熱選擇性示意圖。	11
圖 1-7-2、焦耳熱選擇性修飾金奈米粒子。	12
圖 1-8-1、高低參雜電阻式 nanobelt 矽奈米元件結構圖。	13
圖 1-8-2、電阻式 nanobelt 矽奈米元件施加脈衝波選擇性移除 PMMA。	13
圖 1-9-1、矽奈米線場效電晶體模擬結構圖。	15
圖 1-9-2、模擬矽奈米線場效電晶體放熱結果。	15
圖 1-10-1、模擬選擇性修飾結果。	17
圖 2-2-1、電阻式 nanobelt 矽奈米元件示意圖。	21
圖 2-2-2、單晶矽 nanobelt 矽奈米元件示意圖。	21
圖 2-4-2、修飾 biotin- streptavidin 流程圖 (a) 修飾 APTES (b) 修飾 biotin (c) 修飾	

streptavidin。	25
圖 2-4-3、修飾 DNA 流程圖 (a) 修飾 APTES (b) 修飾 Glutaraldehyde (c) 修飾 probe DNA (d) 修飾 target DNA。	26
圖 2-5-2、高低參雜區域之參數設定。	28
圖 2-5-3、電壓輸入端邊界條件設定。	29
圖 2-5-4、接地端邊界條件設定。	29
圖 2-5-5、電阻式 nanobelt 砂奈米元件表面與空氣對流之邊界條件。	30
圖 2-5-6、基材之邊界條件。	30
圖 2-5-7、電阻式 nanobelt 砂奈米元件網格(mesh)分佈。	31
圖 2-6-1、即時量測微流道示意圖。	33
圖 2-6-2、即時量測微流道實際量測圖。	33
圖 3-1-1、MPEG-sil 在不同修飾時間下原子力顯微鏡圖 (a) 未修飾 (b) 6 小時 (c) 12 小時 (d) 18 小時 (e) 24 小時。	36
圖 3-1-2、修飾 MPEG-sil 後 6 小時高度圖。	36
圖 3-1-3、修飾 MPEG-sil 後 12 小時高度圖。	37
圖 3-1-4、修飾 MPEG-sil 後 18 小時高度圖。	37
圖 3-1-5、在一般環境下修飾 MPEG-sil 6 小時原子力顯微鏡形貌圖。	38
圖 3-1-6、修飾 MPEG-sil 不同時間接觸角示意圖 (a) 只有 10nm 氧化層 (b) 經 UV-Ozone treatment 後 (c) 修飾 6 小時 (d) 修飾 12 小時 (e) 修飾 18 小時 (f) 修飾 24 小時 (g) 只將晶片泡入無水甲苯而不修飾。	39
圖 3-1-8、OTS 在不同修飾時間下原子力顯微鏡圖 (a) 未修飾 (b) 15 分鐘 (c) 30 分鐘 (d) 60 分鐘 (e) 90 分鐘。	41
圖 3-1-9、修飾 OTS 不同時間接觸角示意圖 (a) 只有 10nm 氧化層 (b) 經 UV-Ozone treatment 後 (c) 修飾 15 分鐘 (d) 修飾 30 分鐘 (e) 修飾 90 分鐘 (f) 修飾 150 分鐘。..	42
圖 3-2-1、不同自組裝單分子層選擇性修飾 streptavidin 流程 (a) 修飾上 MPEG-sil 並塗佈光阻 (b) 曝光顯影定義圖案 (c) 氧電漿去除未被光阻保護之 MPEG-sil (d) 修飾	

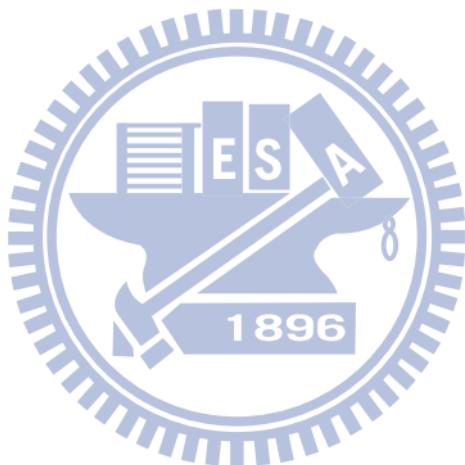
APTES (e) 修飾 biotin (e) 修飾 streptavidin。	44
圖 3-2-2、不同自組裝單分子層選擇性修飾帶有螢光之 streptavidin 方塊陣列圖 (a) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (b) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 1000 倍 (c) 方塊陣列大小 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (d) 方塊陣列大小 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 1000 倍。	45
圖 3-3-1、不同自組裝單分子層選擇性修飾 DNA 流程 (a) 修飾上 MPEG-sil 並塗佈光阻 (b) 曝光顯影定義圖案 (c) 氧電漿去除未被光阻保護之 MPEG-sil (d) 修飾 APTES (e) 修飾 Glutaraldehyde (e) 修飾 probe DNA (f) 修飾 target DNA。	47
圖 3-3-2、不同自組裝單分子層選擇性修飾帶有螢光之 DNA 方塊陣列圖 (a) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (b) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 1000 倍 (c) 方塊陣列大小 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (d) 方塊陣列大小 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 1000 倍。	48
圖 3-3-3、未配對修飾帶有螢光之 DNA 方塊陣列圖 (a) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (b) 提高亮度對比後的螢光圖。	49
圖 3-4-1、模擬電位分布圖 (a) 為 $t=0\text{ s}$ (b) 為 $t=7.5\text{ }\mu\text{s}$ 。	52
圖 3-4-2、電阻式 nanobelt 砂奈米元件表面溫度模擬 (a) $t=0\text{ s}$ 時 (b) $t=5\text{ }\mu\text{s}$ 時 (c) $t=7.5\text{ }\mu\text{s}$ 時 (d) $t=10\text{ }\mu\text{s}$ 時 (e) $t=110\text{ }\mu\text{s}$ 時 (f) 模擬脈衝波示意圖。	54
圖 3-5-1、(a) 電阻式 nanobelt 砂奈米元件之光學顯微鏡俯視圖 (b) nanobelt 之掃描式電子顯微鏡圖。	55
圖 3-5-2、(a) 單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件之光學顯微鏡俯視圖 (b) 單根 nanobelt 之掃描式電子顯微鏡圖。	55
圖 3-5-3、(a) 電阻式 nanobelt 砂奈米元件穿透式顯微鏡圖 (b) 局部放大圖	55
圖 3-5-4、選擇性移除 OTS 側向力顯微鏡圖 (a) LFM 掃描圖 (b) 探針偏移量表示圖。	57
圖 3-5-5、選擇性移除 MPEG-sil 側向力顯微鏡圖 (a) LFM 掃描圖 (b) 探針偏移量表示圖。	57
圖 3-5-6、利用焦耳熱選擇性修飾 biotin-streptavidin 流程圖 (a) 電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件 (b) 修飾 MPEG-sil (c) 焦耳熱去除覆蓋在感測區上的 MPEG-sil (d) 修飾	

APTES (e) 修飾 biotin (f) 修飾 streptavidin。	58
圖 3-5-7、利用焦耳熱選擇性修飾 biotin-streptavidin 流程圖 (a) 電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件 (b) 修飾 OTS (c) 焦耳熱去除覆蓋在感測區上的 OTS (d) 修飾 APTES (e) 修飾 biotin (f) 修飾 streptavidin。	59
圖 3-5-8、單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖 (a) 30 V, 5 μ s (b) 40 V, 5 μ s (c) 50 V, 5 μ s (d) 60 V, 5 μ s。	60
圖 3-5-9、五根並聯電阻式 nanobelt 砂奈米元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖 (a) 30 V, 5 μ s (b) 40 V, 5 μ s (c) 50 V, 5 μ s (d) 60 V, 5 μ s。	61
圖 3-5-10、低參雜區長度 4 μ m 電阻式 nanobelt 砂奈米元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖 (a) 未焦耳熱 (b) 60 V, 5 μ s (c) 未焦耳熱 (d) 60 V, 5 μ s	61
圖 3-5-11、單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖 (a) 40 V, 5 μ s (b) 50 V, 5 μ s (c) 60 V, 5 μ s (d) 70 V, 5 μ s。	62
圖 3-5-12、五根並聯電阻式 nanobelt 砂奈米元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖 (a) 40 V, 5 μ s (b) 50 V, 5 μ s (c) 60 V, 5 μ s (d) 70 V, 5 μ s。	63
圖 3-5-13、低參雜區長度 4 μ m 電阻式 nanobelt 砂奈米元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖 (a) 未焦耳熱 (b) 60 V, 5 μ s (c) 未焦耳熱 (d) 70 V, 5 μ s。	63
圖 3-5-14、不同焦耳熱功率側向力顯微鏡(LFM)和螢光圖 (a)(e) 5 V, 1 min (b)(f) 10 V, 10 s (c)(g) 15 V, 1 ms (d)(h) 20 V, 1 ms。	65
圖 3-6-1、利用焦耳熱選擇性修飾 deoxyribonucleic acid (DNA)流程圖 (a) 電阻式 nanobelt 砂奈米元件 (b) 修飾 MPEG-sil (c) 焦耳熱去除覆蓋在感測區上的 MPEG-sil (d) 修飾 APTES (e) 修飾 Glutaraldehyde (f) 修飾 probe DNA (g) 修飾 target DNA。	67
圖 3-6-2、電阻式 nanobelt 砂奈米元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖 (a) 感測區 2 μ m 單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件 (b) 感測區 2 μ m 五根電阻式 nanobelt 砂奈米元件 (c) 感測區 4 μ m 單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件 (d) 感測區 4 μ m 五根並聯電阻式 nanobelt 砂奈米元件。	68
圖 3-7-1、比較真空和大氣環境下施加焦耳熱效應產生的感測區域大小 (a) 大氣環境下	

施加功率對長度分布圖 (b) 真空環境下施加功率對長度分布圖 (c) 大氣環境下不同功 率螢光圖 (d) 真空還境下不同功率螢光圖。	69
圖 3-7-2、真空中施加焦耳熱效應不同功率時間電性圖 (a) 5 V, 1 min (b) 10 V, 10 s (c) 15 V, 1 ms (d) 20 V, 1 ms (e) 25 V, 1ms。	72
圖 3-7-3、大氣環境下施加焦耳熱效應不同功率時間電性圖 (a) 5 V, 1 min (b) 10 V, 10 s (c) 15 V, 1 ms (d) 20 V, 1 ms。	72
圖 3-8-1、不同焦耳熱功率下 PMMA 變化原子力顯微鏡圖 (a) 40 V, 5 μ s (b) 50 V, 5 μ s (c) 60 V, 5 μ s (d) 70 V, 5 μ s。	74
圖 3-8-2、PMMA 於真空環境下形貌圖。	74
圖 3-9-1、MPEG-sil 和 OTS 量測結果 (a) liquid gate 量測結果 (b) bottom gate 量測結果。	75
圖 3-10-1、選擇性修飾與未選擇性修飾螢光分佈圖 (a) 流入不同次數 streptavidin 螢光圖 (b) 元件低參雜感測區 A-B 線段螢光分佈圖 (c) 元件低參雜感測區不同次數螢光分佈 圖。	77
圖 3-10-2、不同流入 streptavidin 次數電性量測圖 (a) 選擇性修飾 (b) 未選擇性修飾 (c) V_{th} shift 比較圖。	78
圖 3-11-1、電阻式 nanobelt 砂奈米元件感測區量測不同酸鹼值緩衝溶液。	81
圖 3-11-2、單晶砂 nanobelt 砂奈米元件感測區量測不同酸鹼值緩衝溶液。	81
圖 3-12-1、施加焦耳熱效應即時量測不同濃度 streptavidin 電流變化量圖。	83
圖 3-12-2、未經選擇性修飾即時量測不同濃度 streptavidin 電流變化量圖。	84

表目錄

表 2-7-2、配置不同酸鹼值之 PB。	34
表 3-1-7、不同修飾情況的 MPEG-sil 接觸角值(五點平均值)。	39
表 3-1-10、不同修飾情況的 OTS 接觸角值(五點平均值)。	42
表 3-12-1、選擇性修飾與未選擇性修飾元件於不同濃度 streptavidin 偵測時之表面電位改變與電位改變速率比較。	85



第一章

緒論

1-1 前言

隨著社會進步、人類知識水準提高、大型重工業發達，帶來環境衝擊已逐漸對人體產生傷害，若能開發出快速以及準確疾病篩檢必能對社會有所貢獻。而奈米科技探討最早在1959年由美國物理學家Richard Feynman在當年美國物理學會提出前瞻性想法，他認為為何我們不能將24冊的大英百科全書全寫入一根針頭呢？這項觀點使得奈米科技在工程應用有顯著發展，使得世界各國相爭研究奈米科技。「奈米」(Nanometer)是指十億分之公尺， 10^{-9} m，也相當於十個氰原子之直徑長。奈米材料(nanomaterials)之定義材料的特徵長度在100奈米以下，舉凡晶粒尺寸、粒子長度、電子元件中線寬、薄膜厚度··等。

隨著科技進步，對於生物、化學、材料、電子、微流道等領域不斷突破，整合兩種以上領域進行的研究更是必要，尤其是結合奈米科技與生物醫學科技的新領域生醫奈米機電(Bio-Nano Electromechanical System，BioNEMS)，將半導體元件與生醫感測經由微流道設計而結合，在半導體晶片上透過修飾固定化生物分子技術為媒介，已經逐步將生物分子與半導體晶片來連結可將傳統半導體技術與生醫感測結合，更可準確，快速，靈敏偵測檢體。傳統檢測方式例如ELISA或Fluorescence需要耗費大量檢體與時間才可偵測，然而SiNW-FET技術可以只需少量檢體，且由於半導體元件對電荷相當靈敏特性，可快速偵查專一性生物分子更可作即時量測(Real-time response)，對於將來醫學快速篩檢有很大突破。

1-2 砂奈米線生物感測器

首先將矽奈米線場效電晶體應用於生醫感測研究為Charles M. Lieber 團隊 [1]。他們發表於2001 年 science 期刊，其利用雷射成長Vapor-Liquid-Solid (VLS) 方法製備矽奈米線並將製備出來的奈米線相接於兩個電極即為源級 (Source) 及極 (Drain)。其後利用修飾(3-氨基丙基三甲氧基甲矽烷) (APTES) 將小分子生物素 (biotin) 固定於矽奈米線表面，緊接著若流過和biotin具有專一性鍵結的蛋白質 streptavidin，由於 streptavidin 帶電會很快地影響矽奈米線的電導 (Conductance)。

Charles M. Lieber 團隊並將矽奈米線應用於pH值感測器，pH值不同將使得溶液帶電量不同，pH值越低，溶液中 $[H^+]$ 愈多，pH值越高，溶液中 $[OH^-]$ 愈多，且由於矽奈米線場效電晶體對電荷相當靈敏，其中的電導(Conductance)也會隨之改變。他們將矽奈米線修飾APTES，使得矽奈米線場效電晶體的電導 (Conductance)會隨溶液中 $[H^+]$ 和 $[OH^-]$ 改變而和pH值有線性關係而成為好的pH值感測器如圖1-2-1所示。

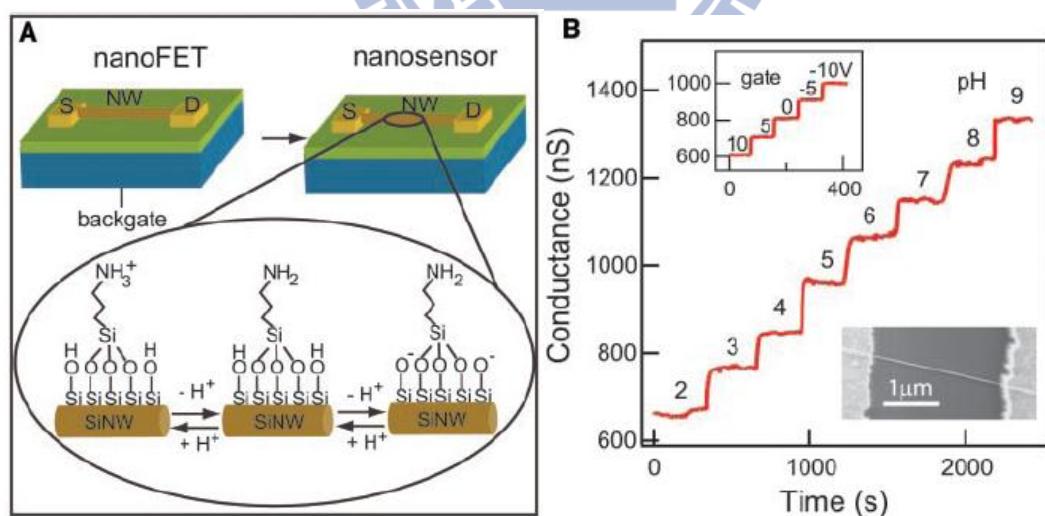


圖 1-2-1、矽奈米線場效電晶體 pH 值感測實驗結果。[1]

矽奈米線場效電晶體之所以可以用於生醫檢測主要原理為將矽奈米線做固定化修飾後，接上專一性鍵結的帶電物質後可以視為上閘極結構，如圖1-2-2之示意圖。

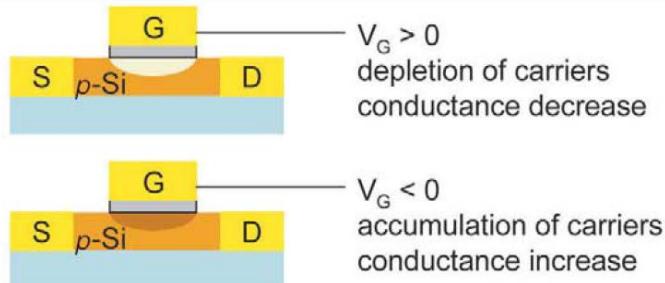


圖 1-2-2、矽奈米線場效電晶體生物感測器之感測機制示意圖。[1]

假設若是P型矽奈米線場效電晶體，經固定化修飾帶電生物分子為正電，等同於將奈米線上閘極施加正電壓，造成P型矽載子空乏，而使矽奈米線場效電晶體之conductance因此下降；同理，若經固定化修飾帶電生物分子為負電，造成P型矽載子聚集，而使奈米線場效電晶體之conductance因而上升，達到其測分子之目的。

2001年Charles M. Lieber 團隊利用矽奈米線場效電晶體做生醫感測之結果，如圖1-2-3(B)所示，他們先於P型矽奈米線場效電晶體表面修飾APTES緊接著修飾biotin，當流過與biotin具有專一性鍵結的streptavidin時會使得矽奈米線場效電晶體的電導上升。若矽奈米線場效電晶體不修飾biotin直接流過streptavidin時由於不產生專一性鍵結，conductance幾乎不會改變，如圖1-2-3(C)。圖1-2-3(D)為將矽奈米線場效電晶體表面修飾biotin後，再流入先與四倍濃度d-biotin反應的streptavidin，由於streptavidin的biotin binding site已經被佔滿，所以剩餘的binding site已經很少，對於矽奈米線場效電晶體的conductance只有些微影響，由此證明streptavidin只能和biotin形成專一性鍵結。圖1-2-3(E)為Charles M. Lieber 團隊製備矽奈米線場效電晶體對streptavidin感測極限為25 pM。

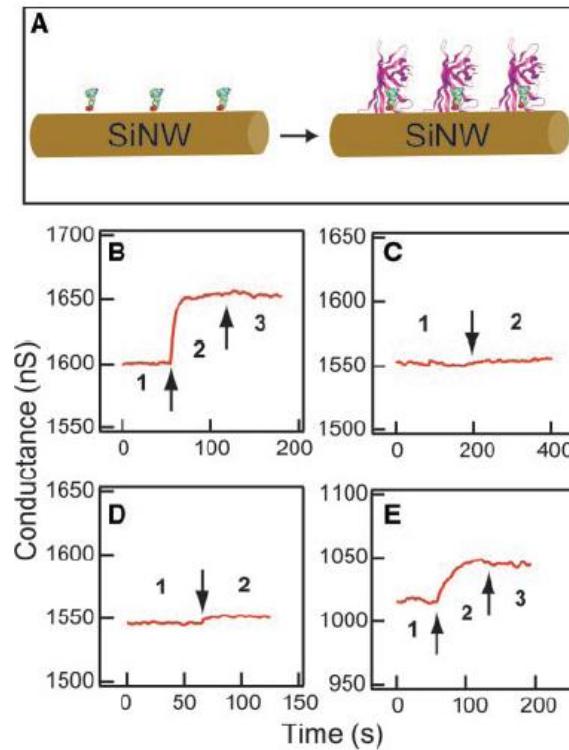


圖 1-2-3、矽奈米線場效電晶體感測 streptavidin 之實驗結果。[1]

1-3 自組裝單分子層簡介以及應用

分子自組裝單分子層被廣泛應用於生醫感測研究之製備方法分為液相與氣相兩種，液相方法是先將特定欲修飾單分子層分子溶於特定溶劑後，將基材浸入反應一段時間，分子會自行排列於基材上，形成整齊排列且緻密的分子薄膜；氣相方法則是將特定分子溶液與基材分別放入兩個特定密閉容器中，藉由控制溫度可將單分子整齊排列於基材中。而本研究是採用液相反應完成自組裝薄膜修飾。

自組裝單分子層結構可分成三部分如圖1-3-1所示[2]。

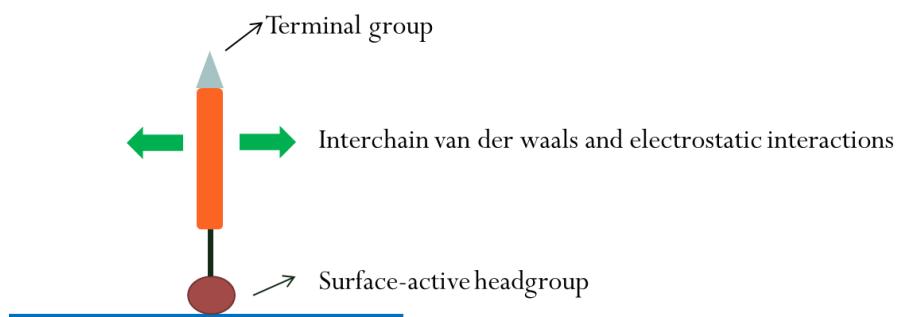


圖 1-3-1、自組裝單分子層結構模型。[2]

(1) 頭端基(head group)：單分子具有不同頭端基可接上不同的基材，能鍵結合自組裝單分子層也不同，會影響其生成條件以及排列方向。本研究是採用有機矽烷分子與二氧化矽表面形成Si-O共價鍵。

(2) 烷基鏈(alkyl chain):當修飾分子頭端基吸附於基材上後，烷基鏈間的凡得瓦爾力會使有機分子形成排列整齊結構而形成緻密的分子薄膜而烷基鏈長短會影響分子薄膜排列緻密度。

(3) 尾端官能基(terminal group):通常為修飾分子最外層部分，決定分子薄膜的種列以及應用，相同的頭端基但不同的尾端官能基即具有不同的化學特性。選擇適當地尾端官能基為修飾單分子層應用最重要議題。

有機矽烷分子在二氧化矽基材反應機制最先由Sagiv等人提出[3]，其研究說明有機矽烷分子單分子層形成步驟包括水解、吸附與聚合等三個步驟。

本研究以Octadecyltrichlorosilane (OTS) 和methoxy-poly(ethylene glycol) silane (MPEG-sil) 為例，其分子會先在表面水膜產生水解反應，OTS中的Si-Cl基會水解成Si-OH基；而MPEG-sil中Si-OMe也會水解成Si-OH基，會和二氧化矽上的-OH基產生共價鍵結為Si-O-Si；並和其他吸附單分子層產生聚合。

影響有機矽烷分子自組裝的主要因素：(1)溶劑中水含量；(2)環境濕度；(3)有機矽烷分子尾端官能基種類以及修飾濃度；(4)基材表面潔淨度；(5)反應溫度和反應時間。

而有機矽烷分子自組裝依據實驗環境條件主要可分為以下兩種模式：第一種是島狀生長模式，修飾的單分子先在基材上聚集形成整齊的膜，在以此模式形成更大的島狀單分子膜，再與其他島狀單分子膜合併，最後基材都會被單分子膜覆蓋；另一種是單分子隨機吸附在基材上而均勻生長，先是有部分單分子層在基材上排列形成，然後再有部分單分子層吸附在旁邊，此時這些單分子層彼此利用凡得瓦爾力排列成緻密薄膜，從原子力顯微鏡觀察是單分子點狀生長而慢慢覆蓋整個基材。

若要完成一個排列整齊且緻密的單分子薄膜，溶劑中水含量和環境濕度佔主要因素，若整體環境中含水量太高則有機矽烷分子會直接在溶劑水中進行聚合反應，造成多層膜或較大島狀分布甚至無法與基材鍵結而影響自組裝反應進行；反之若含水量太低則頭端基不易水解，有機矽烷分子不易形成單分子膜，因此控制環境含水量成為修飾單分子層最重要因素。

1-4 利用修飾 MPEG-sil 減少非專一性蛋白鍵結提高檢測靈敏度

利用修飾methoxy-poly(ethylene glycol) silane (MPEG-sil)可阻擋非專一性待測檢體吸附於未做固定化修飾之處可有效提高偵測速度以及降低偵測靈敏度 [4-7]，2006年韓國首爾大學團隊利用原子力顯微鏡去觀察MPEG-sil鍵結過程 [4]，並判斷是否有加入催化劑以及修飾時間長短對於最後修飾結果的影響，如圖1-4-1所示，此團隊也闡述由於MPEG-sil具有高親水的分子長碳鏈以減少部分蛋白質和基材以疏水作用力產生交互作用力且MPEG-sil排列具空間穩定使得修飾後矽基材的生物相容性提高許多，有效阻止蛋白質非專一性吸附。

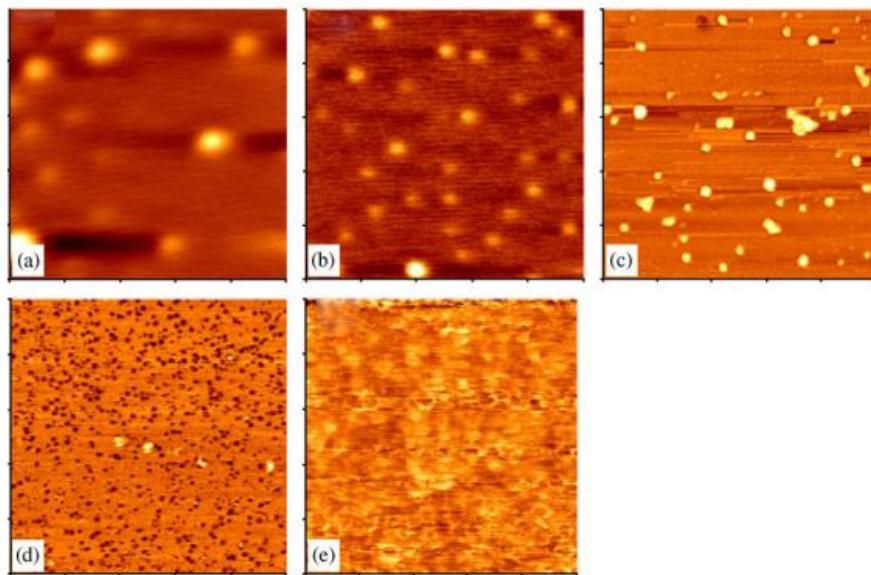


圖 1-4-1、MPEG-sil 在不同操作條件下原子力顯微鏡圖。[4]

除了驗證 MPEG-sil 修飾狀況，此團隊也利用原子力顯微鏡完成不同自組裝單分子層同時修飾在矽晶片上，如圖 1-4-2 所示，先將 MPEG-sil 修飾於矽晶片上，再利用原子力顯微鏡氧化去除矽晶片上的 MPEG-sil，後續修飾上 APTES，最後再修飾上 streptavidin。

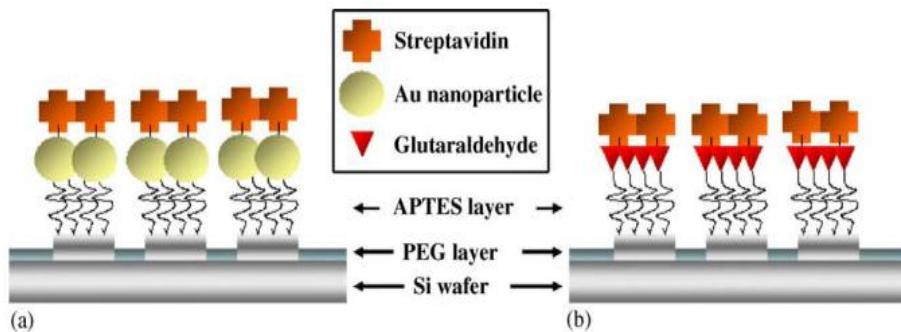


圖 1-4-2、選擇性修飾生物分子流程圖。[4]

1-5 利用修飾 MPEG-sil 保護可提高 biosensor 偵測速度

2012年Ethan D. Minot團隊利用修飾MPEG-sil於奈米碳管基材[8]，有效地將帶正電poly-L-lysine (PLL)集中於帶負電奈米碳管而減少PLL吸附於基材，進而可提高biosensor偵測速度。團隊發現當基材有MPEG-sil保護時奈米碳管偵測到的PLL流量為未做保護時2.5倍，顯示有作選擇性修飾重要性。

Ethan D. Minot團隊將製作出的奈米碳管利用曝光顯影方式將碳管用光阻保護而將基材裸露出來，緊接著將基材修飾MPEG-sil後再將光阻移除而裸露出碳管感測區，如圖1-2-7所示。

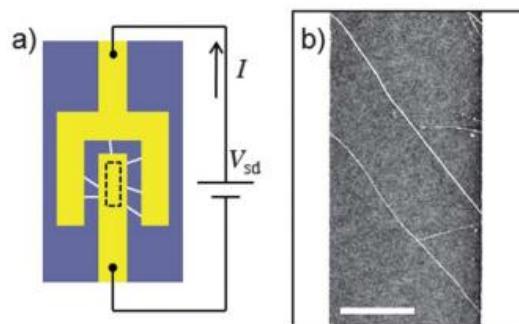


圖 1-2-7、奈米碳管感測器示意圖。[8]

他們並比較了有作MPEG-sil保護和未作MPEG-sil的結果，由於奈米碳管和基材性質相同故均大多數帶負電，故當帶正電的PLL流入時，基材和碳管均會和PLL產生正負電相吸而減少碳管與PLL鍵結；反之若有修飾MPEG-sil保護基材，當帶正電的PLL流入時，由於MPEG-sil會阻止PLL非專一性吸附，可將大多數PLL集中於奈米碳管，且從即時量測(real-time sensing)當有作MPEG-sil保護基材時PLL的反應速率為未作保護的2.5倍，如圖1-2-8所示。

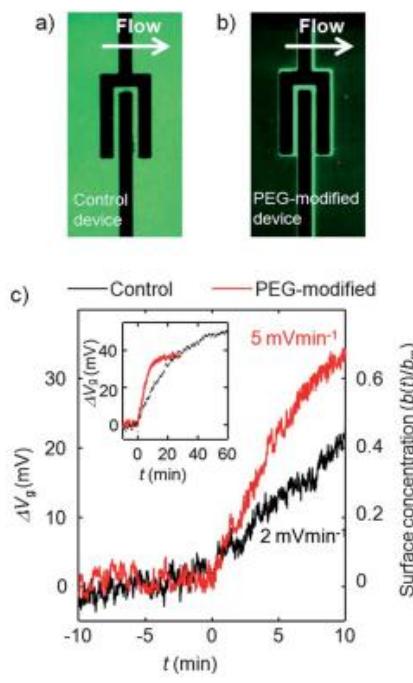


圖 1-2-8、選擇性修飾 MPEG-sil 螢光圖和電性量測圖。[8]

1-6 利用有機矽烷作阻擋層對生物固定化之)影響

2004 年日本早稻田大學 Takashi Tanii 研究團隊利用有機矽烷(octadecyltrimethoxysilane) (ODS)當作阻擋層，隨後利用電子束微影(electron beam lithography)定義圖案後，修飾上 APTES 後再將 probe DNA 固定修飾上，隨後修飾上帶有螢光的 target DNA[9]。由於疏水的 ODS 可以阻擋 DNA 的吸附，因此有好的訊號比。

圖 1-6-1 為三種不同方式修飾 DNA 流程圖，protocol (I)為先將電子束微影光阻塗佈上晶片後，利用電子束微影定義圖案，將 APTES 和 probe DNA 修飾上後，

最後再修飾 target DNA，protocol (II)為將利用電子束微影產生圖案後，再利用化學氣相沉積(CVD)沉積上 octadecyltrimethoxysilane(ODS) ，之後將光阻移除後沉積 APTES 和 probe DNA ，最後再修飾 target DNA ， protocol (III) 則是直接利用化學氣相沉積 ODS ，再利用電子束微影產生圖案，直接修飾 APTES 、 probe DNA 和 target DNA ，並比較其螢光修飾結果。由螢光結果可知 protocol (I) 的螢光圖有擴散現象並且不均勻，推測的原因在於光阻移除時，有部分 APTES 殘留於光阻中並留在二氧化矽上，使得些許帶有螢光的 DNA 可接在殘留 APTES 中，使得選擇性修飾結果並非理想；圖 1-6-2 ，由 protocol (II) 的螢光結果可知有許多電子束微影光阻殘留的螢光背景訊號，使得螢光結果並非理想，而圖 1-6-3 可得知 protocol (III) 的螢光結果最理想，為最簡易的方式既可以完成選擇性修飾還可修飾具保護的單分子層，因此利用自組裝單分子層取代傳統光阻對於提升選擇性修飾是相當必要。

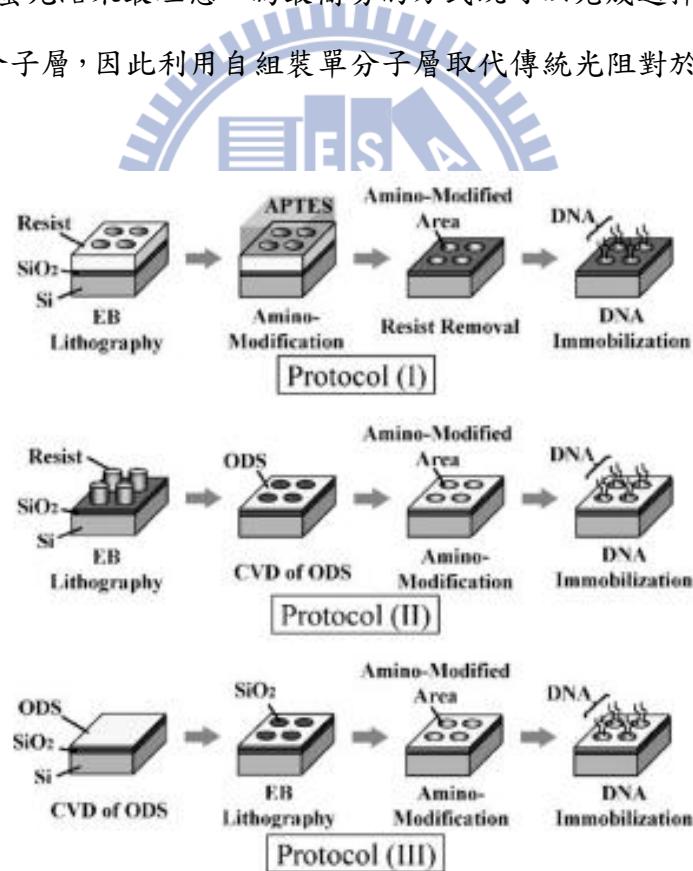


圖 1-6-1 、不同選擇性修飾流程圖。[9]

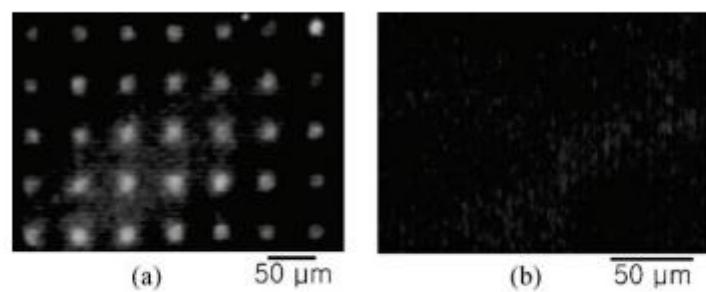


圖 1-6-2、protocol (I)選擇性修飾螢光圖。[9]

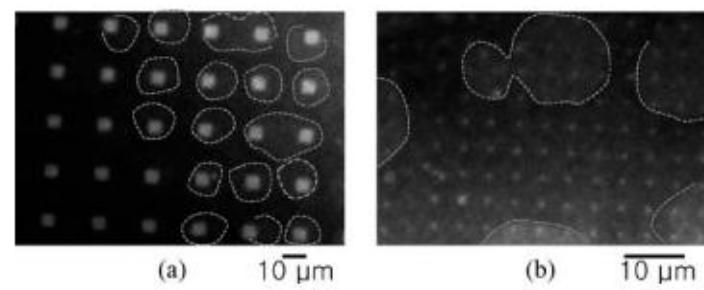


圖 1-6-3、protocol (II)選擇性修飾螢光圖。[9]

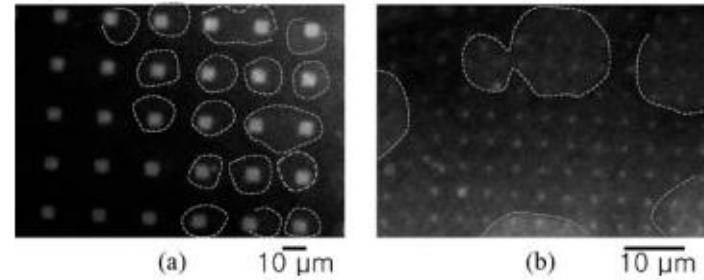


圖 1-6-4、protocol (III)選擇性修飾螢光圖。[9]

1-7 利用焦耳熱做選擇性修飾

首先利用焦耳熱做選擇性修飾為加州柏克萊大學Prof. Albert P. Pisano 研究團隊，他們將矽奈米線場效電晶體上施加一電壓，此時矽奈米線場效電晶體將視為一電阻，當施加電壓立即產生電流通過矽奈米線場效電晶體時會產生熱伴隨高溫[10-16]，可利用此特性將預先覆蓋在矽奈米線場效電晶體上之PTFE (polytetrafluoroethylene) 加熱選擇性剝除，使矽奈米線裸露出來，再利用固定化修飾3-MPTMS，之後再經lift-off過程，使得只有經過焦耳熱處理的矽奈米線上才會有修飾3-MPTMS。緊接著再修飾帶負電金奈米粒子會和帶正電的3-MPTMS作正負電相吸，使得只經焦耳熱處理後的矽奈米線場效電晶體才會有金奈米粒子，如圖1-7-1所示；若在#1與 #3 矽奈米線場效電晶體施加焦耳熱處理，則經選擇性修飾後可以吸附金奈米粒子，如圖1-7-2所示。

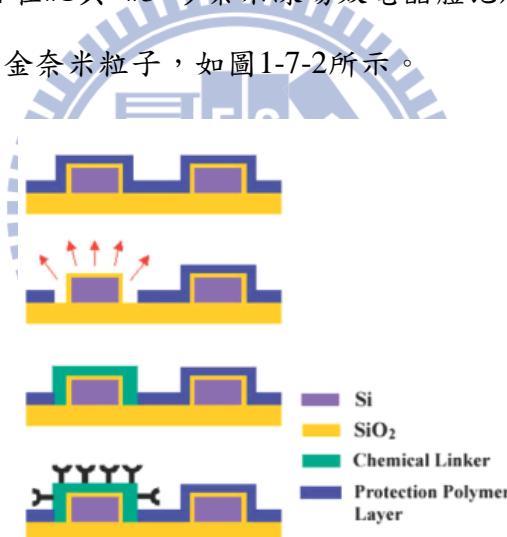


圖 1-7-1、利用焦耳熱選擇性示意圖。[10]

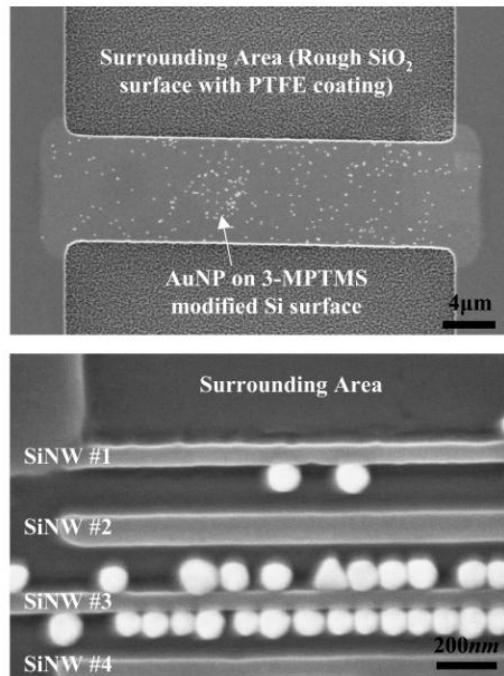


圖1-7-2、焦耳熱選擇性修飾金奈米粒子。[10]

1-8 利用焦耳熱作選擇性修飾應用於生醫感測

2011 年 Jeng-Tzong Sheu 研究團隊成功地創造出結合焦耳熱效應及生醫感測應用[14]，首先使用 PMMA 取代傳統 PTFE 高分子膜，PMMA 的熔點較 PTFE 低，較容易使用焦耳熱效應選擇性剝除，另外 PMMA 也較容易用有機溶劑去除，有利於之後的選擇性修飾；除此之外，團隊有別於傳統元件做出具有高參雜及低參雜的元件；此元件除了可以準確定位焦耳熱效應燒除位置更有助於生醫感測應用，如圖 1-8-1 所示。設計出的元件隨著不同的施加功率將產生不同大小的燒除區域且 R^2 為 0.97，如圖 1-8-2 所示。低參雜區域更可用於生醫感測研究主要原因為低參雜元件具有更長的德拜長度(debye length)，若德拜長度越長則擁有越大電流改變量，最好是大於元件厚度；擁有低參雜區域可以使元件操作於次臨界區(subthreshold region)使元件表面電位改變有較大的電流改變量，使元件操作於較靈敏區。

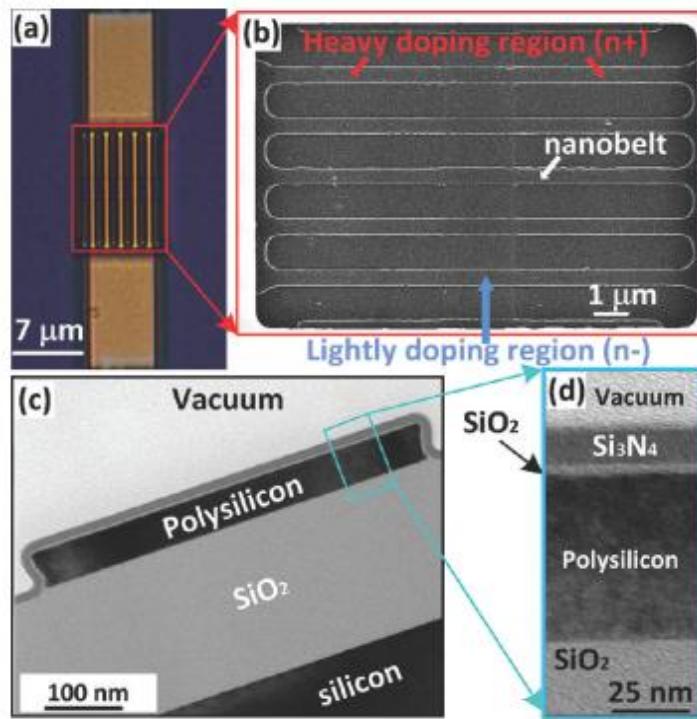


圖 1-8-1、高低參雜電阻式 nanobelt 砂奈米元件。[14]

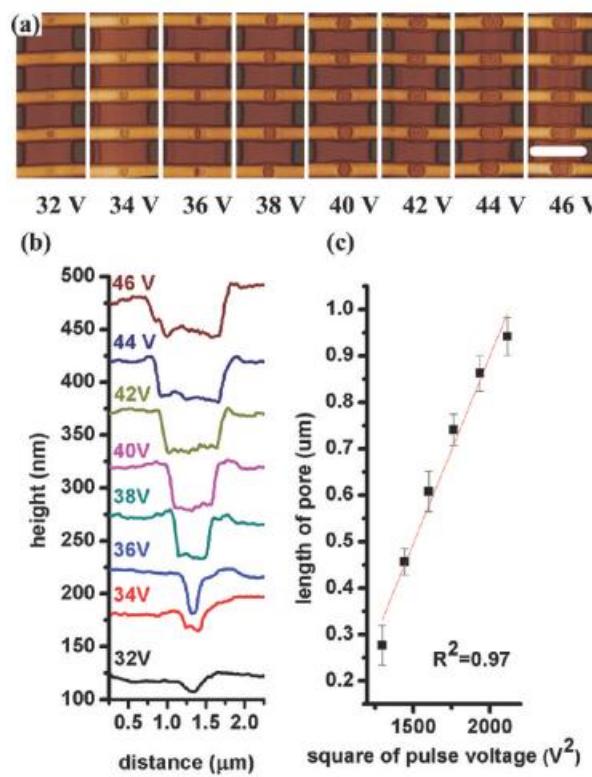


圖 1-8-2、電阻式 nanobelt 砂奈米元件施加脈衝波選擇性移除 PMMA。[14]

1-9 利用模擬驗證焦耳熱相關研究

要觀察在奈米級尺度的焦耳熱效應行為，目前還尚未準確得知其溫度與放熱效應的行為，所以目前大都利用模擬驗證次微米至奈米級尺度的溫度分佈 [16-22]。

2011 年 Hans Fangohr 團隊利用模擬驗證在矽奈米場效電晶體施加一特定電壓後的溫度分佈，他們提出矽奈米線場效電晶體熱傳分為三個階段；首先為施加特定電壓後，矽奈米場效電晶體的溫度隨施加時間呈對數增加；緊接著是矽奈米場效電晶體會維持定溫度並以半球形方式傳至基材；最後當熱傳至基材邊界時，矽奈米線場效電晶體和基材的溫度會快速上升。

Hans Fangohr 團隊也利用模擬矽奈米線場效電晶體在施加一電壓後的溫度分布，作者畫出矽奈米線剖面結構圖，再將矽奈米線場效電晶體參雜硼 $5E18/cm^3$ 還有環境的熱傳導係數、熱容...等邊界條件以原始比例輸入程式，如圖 1-9-1，並帶入熱傳公式 1.9.1[23]

$$\frac{\partial T}{\partial t} = k \frac{\Delta T}{\rho C} + \frac{Q}{\rho C} = \frac{1}{\rho C} (k \Delta T + Q) \quad (1.9.1)$$

k 為熱傳導係數(thermal conductivity)， ρ 為密度， C 為熱容， T 為溫度， Q 為熱源，在焦耳熱的情況下熱源由通過電流提供如公式 1.9.2

$$Q = j \cdot E = \frac{j^2}{\sigma} \quad (1.9.2)$$

J 為電流密度， E 為電場， σ 為導電率。

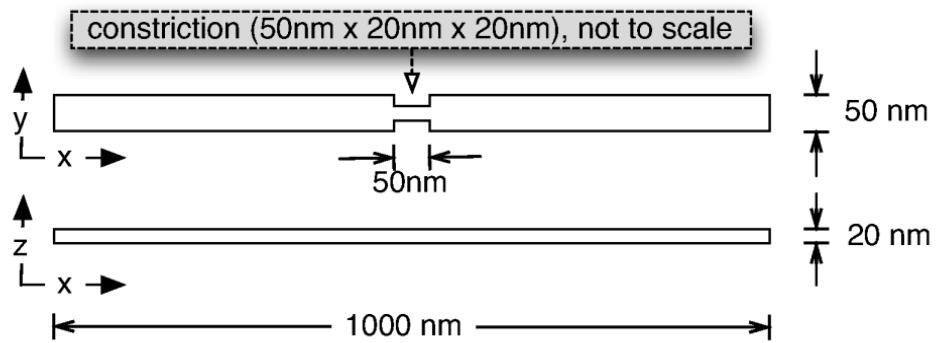


圖 1-9-1、矽奈米線場效電晶體模擬結構圖。[23]

作者選擇在矽奈米線場效電晶體施加 10^{12} A/m^2 電流，當電流通過矽奈米線場效電晶體產生熱，在奈米線場效電晶體周圍環境中產生溫度梯度，模擬結果可使矽奈米線溫度升高 150 K 以上；圖 1-9-2。

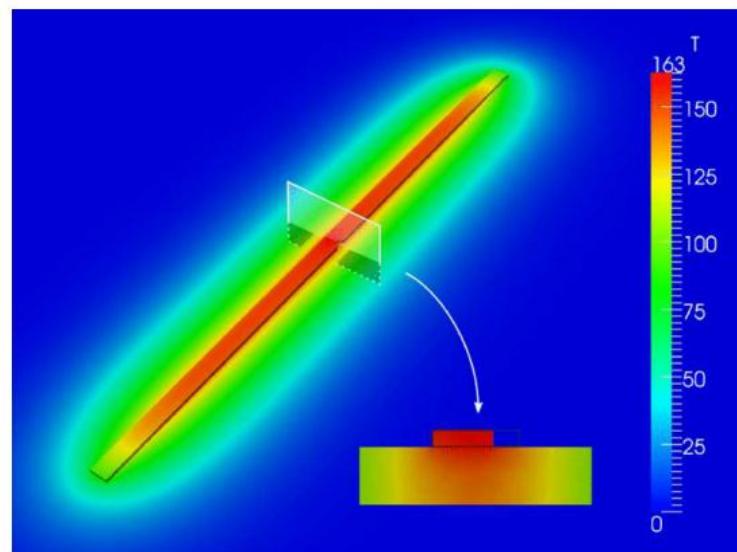


圖 1-9-2、模擬矽奈米線場效電晶體放熱結果。[23]

1-10 利用選擇性修飾可提高矽奈米線場效電晶體偵測速度

2008 年 Xiaolin Zheng 等人利用模擬探討如何降低矽奈米線場效電晶體偵測時間並增加電訊號變化量[24]。作者提出三種方式可以達成此效果分別是對元件基材保護作選擇性修飾、改變微流道結構、將矽奈米線場效電晶體製做成懸浮結構(suspending NWs)；並固定待測檢體數量模擬矽奈米線場效電晶體中流道表面反應、溶液對流與擴散對於生醫感測應用的影響。

根據作者模擬結果；圖 1-10-1(a) 由於矽奈米線場效電晶體表面與基材皆為二氧化矽因此有著相同化學特性；當做固定化修飾並接上待測檢體時，矽奈米線與基材均會鍵結上待測檢體，因此當通過低濃度待測檢體時，原本溶液中的檢體個數已經相當稀少，再與矽奈米線場效電晶體周圍基材產生鍵結，所以實際上能與矽奈米線場效電晶體表面鍵結待測檢體就更加稀少，需要不斷注入待測檢體才能將矽奈米線場效電晶體接滿檢體，所以需要較久時間較多待測溶液才能將矽奈米線場效電晶體要達到一定電訊號變化量。

圖 1-10-1(b)為只有矽奈米線場效電晶體表面才能做固定化修飾並與待測檢體產生專一性鍵結，當通過與先前未做選擇性修飾相同濃度之測量檢體，此時溶液內待測檢體較不會吸附在矽奈米線場效電晶體以外地方，待測檢體與周圍表面產生碰撞後較不會吸附在基材表面，會繼續碰撞直到與矽奈米線場效電晶體表面並產生鍵結，所以可需較少地待測溶液可使矽奈米線場效電晶體要達到一定電訊號變化量；也因為只將鍵結反應集中於矽奈米線場效電晶體在偵測低濃度時有很大地幫助。

圖 1-10-1(c) 為模擬沒有選擇性修飾與選擇性修飾之矽奈米線場效電晶體，在固定時間內表面所吸附帶測生物分子的數量，在短時間內，有選擇性表面修飾矽奈米線場效電晶體表面所吸附帶測生物分子，數量是沒有選擇性修飾矽奈米線場效電晶體表面的 5.7 倍，並且有選擇性表面修飾矽奈米線場效電晶體只需要較

短時間就能將表面專一性生物分子鍵結滿，而沒有選擇性修飾矽奈米線場效電晶體就需要很長時間，對於即時量測矽奈米線場效電晶體電訊號變化，需要很長時間才能達到穩定。

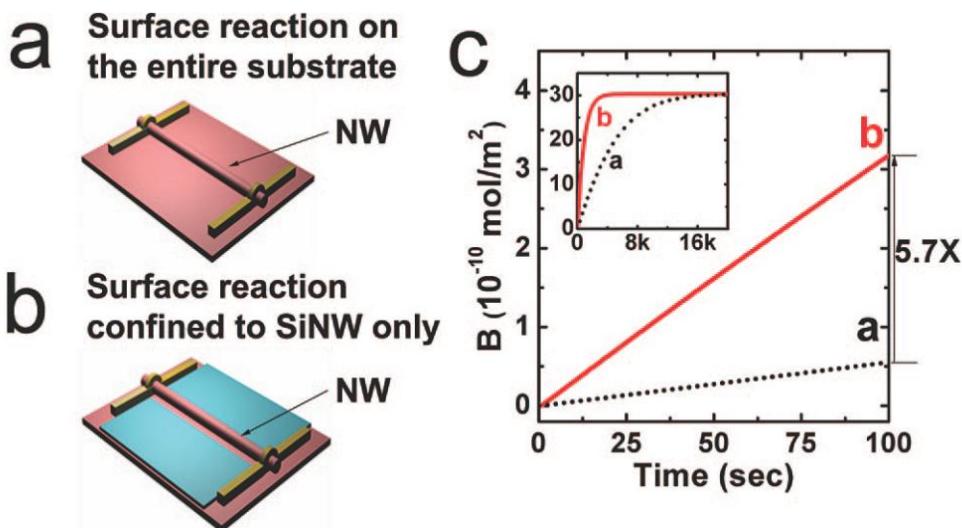


圖 1-10-1、模擬選擇性修飾結果。[24]

1-11 實驗動機和研究目標

1-11-1 研究動機

利用矽奈米現場效電晶體做為生醫感測器近年來相當熱門[1, 25, 26]，主要原因為可利用半導體製程進行量產，對於目前生醫檢測有相當大的助益。但除了奈米元件靈敏度之外，固定化修飾與待測檢體專一性在生醫感測器中非常重要；通常在作固定化修飾時，奈米元件周圍也會修飾上專一性生物分子，因此會大幅降低量測極限；尤其是在低濃度量測時，待測檢體可能會先和基材周圍鍵結而大幅降低碰撞至矽奈米元件的機率而需較久的偵測時間以及大量待測檢體，所以能在矽奈米元件作選擇性修飾而提高待測檢體碰撞機率變得相當重要[24]。傳統是利用黃光微影技術來做選擇性修飾，但需要相當多道製程步驟以及相對高製作成本。而利用焦耳熱來去除矽奈米線場效電晶體上自組裝單分子層，有別於傳統利用焦耳熱去除光阻，單分子層有著使用較低的功率便可燒除以避免高熱對於元

件傷害；另外若單分子層為(MPEG-sil)則更可以有效防止待測檢體非專一性吸附[4]而提高待測檢體碰撞至矽奈米線場效電晶體的機率，而更可提高偵測速度和降低偵測極限。而本篇論文利用兩區域高低離子參雜濃度來進行焦耳熱選擇性修飾，更可兼顧焦耳熱效應作選擇性修飾以及提高物分子電訊號變化量作醫感測應用。

1-11-2 研究目標

近年來奈米級感測器研究應用相當廣泛，對於將奈米元件保護將檢體限制在高靈敏區成為一項重要的課題。傳統研究為利用焦耳熱效應選擇性移除高分子聚合物，但由於施加功率較大可能傷害元件，不利於後續生醫感測應用；本研究利用自組裝單分子層取代傳統高分子聚合物，期望可以降低施加焦耳熱效應功率且未施加焦耳熱區域有自組裝單分子層保護可以減少檢體非專一性吸附(nonspecific binding)，低濃度檢測更可將檢體集中於元件高靈敏度區域而提高偵測速度和靈敏度。

1-11-3 研究架構

本研究主要分成部分，第一部分由於利用自組裝單分子層做保護層，必須初步驗證修飾狀況以確保選擇性修飾的穩定性和均勻性以利後續施加焦耳熱實驗。第二部份要先可以驗證具有高低參雜的矽奈米元件可以進行焦耳熱實驗且施加功率大多必須落於低參雜區域以確保後續生醫感測應用。初步先用 COMSOL 模擬驗證再利用相關實驗資料佐證以確定焦耳熱可行性並確認施加焦耳熱效應後元件特性不被影響，再更進一步作選擇性修飾。第三部分為利用此矽奈米元件作選擇性修飾與未利用焦耳熱效應整個基材修飾比較不同濃度生物分子電訊號變化量。

第二章

材料與製程

2-1 電阻式 nanobelt 砂奈米元件製作

在電阻式 nanobelt 砂奈米元件選用 p 型晶圓(100)上有 100 nm 氧化層並沿(100)方向拋光；緊接著利用低壓化學氣相沈積(LPCVD)沉積 60 nm 多晶矽薄膜。奈米元件部分則利用傳統微影完成。

2-1-1 電阻式 nanobelt 砂奈米元件製作流程

(1) 定義矽奈米元件

將低壓化學氣相沈積(LPCVD)沉積 60 nm 多晶矽薄膜利用光學微影定義出圖案後，顯影留下蝕刻阻擋層光阻，接著利用乾蝕刻完成矽奈米元件、源極(source)和汲極(drain)。

(2) 離子佈值

將定義圖案之低參雜區參雜砷並以劑量 $2.5 \times 10^{14} \text{ cm}^{-2}$ 、20 keV；在高參雜區、源極(source)和汲極(drain)部分則參雜砷 $3 \times 10^{15} \text{ cm}^{-2}$ 、30 keV。

(3) 成長阻擋層

利用低壓化學氣相沈積(LPCVD)沉積氧化層和氮化矽各 4 nm 及 15 nm 作為阻擋層。

(4) 退火處理

利用爐管(furnace)退火 930°C、30 分鐘。

(5) 定義金屬接觸

利用光學微影，定義出金屬接觸區域，去除氧化層和氮化矽後熱蒸鍍鋁，再

用光學微影定義出金屬導線位置，後蝕刻鋁。並利用 Forming gas(氬氣和氮氣混合)作退火 400°C 以維持歐姆接觸(ohmic contact)。

2-2 單晶矽 nanobelt 矽奈米元件製作

單晶矽 nanobelt 矽奈米元件是選用 p-type silicon-on-insulator wafer (SOI)，而晶片是 70 nm 矽在 150 nm 的二氧化矽絕緣層上。奈米元件部分則利用傳統微影完成。

2-2-1 單晶矽 nanobelt 矽奈米元件製作流程

(1) 定義矽奈米元件

將 SOI 晶片經過標準清洗(RCA clean)後，利用低壓化學氣相沈積(LPCVD)成長 8 nm 的氧化層和 100 nm 非晶矽(a-Si) 接著利用光學微影定義出圖案後，顯影留下蝕刻阻擋層光阻，接著利用乾蝕刻完成矽奈米元件和源極(source)和汲極(drain)。

(2) 離子佈值

將定義圖案高參雜區、源極(source)和汲極(drain)參雜砷並以劑量 $3 \times 10^{15} \text{ cm}^{-2}$ 、30 keV。並留下 2 μm 的低參雜區(P⁻ region)

(3) 退火處理

利用爐管(furnace)退火 930°C 、30 分鐘。

(4) 定義金屬接觸

利用光學微影，定義出金屬接觸區域，去除氧化層和非晶矽後熱蒸鍍鋁，再用光學微影定義出金屬導線位置，後蝕刻鋁。並利用 Forming gas(氬氣和氮氣混合)作退火 400°C 以維持歐姆接觸(ohmic contact)。

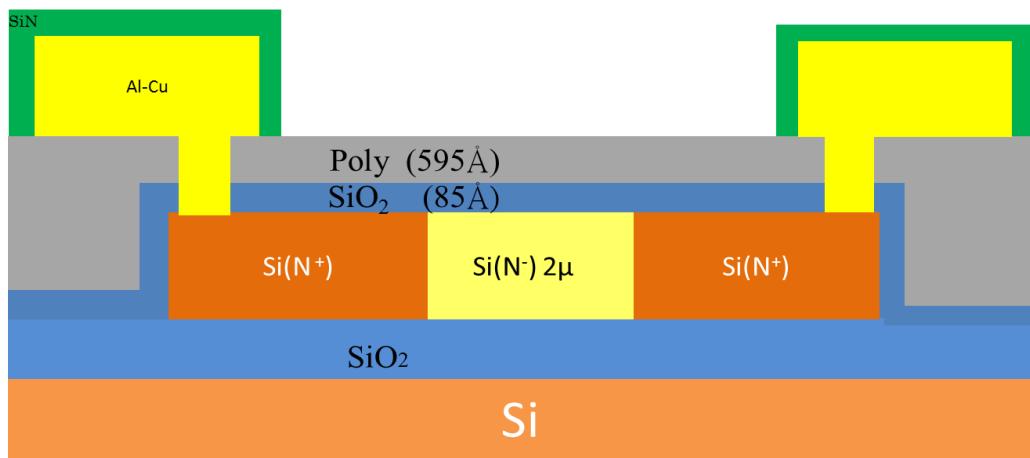


圖 2-2-1、電阻式 nanobelt 硅奈米元件示意圖。

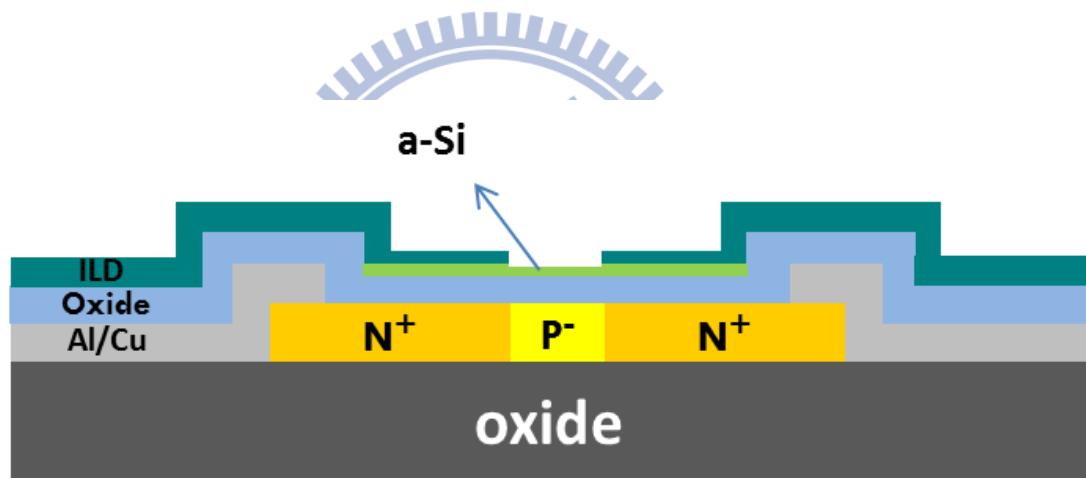


圖 2-2-2、單晶矽 nanobelt 矽奈米元件示意圖。

2-3 自組裝單分子層分析與鑑定

本次實驗是利用將自組裝單分子層修飾於矽奈米場效電晶體元件，實驗上以接觸角測量儀(Contact angle)及原子力顯微鏡(Atomic force microscopy， AFM)來鑑定表面修飾狀況。接觸角測量儀(Contact angle)可提供基材表面親疏水性，初步判斷自組裝單分子薄膜成長狀況。原子力顯微鏡(Atomic force microscopy， AFM)由於具備可至原子級高解析力，可以觀察自組裝單分子成膜過程也可判別薄膜粗糙度以及表面形貌，為鑑別有機矽烷分子最主要研究儀器。

本研究使用的有機矽烷分子為 methoxy-poly(ethylene glycol) silane (MPEG-sil) (Gelest, Morrisville, PA) 和 Octadecyltrichlorosilane(OTS) (Acros Organics, San Diego, CA)，其修飾方法與條件如下

2-3-1 表面修飾 methoxy-poly(ethylene glycol) silane (MPEG-sil)

(1) 初始清洗

為了使表面清潔先將晶片置入丙酮，接著置入異丙醇中，最後置入酒精，均用超音波震盪三分鐘，結束後再用去離子水沖洗使晶片潔淨，最後再用氮氣槍吹乾。

(2) UV/ozone 處理

為了使表面有足夠的氫氧基(hydroxyl group)，將晶片放置 UV/ozone chamber 十分鐘。

(3) 修飾 MPEG-sil

將 MPEG-sil 浸泡於無水甲苯(anhydrous toluene)中配成 6 mM 並加入 1% TEA(Tetraethyl ammonium)當作催化劑，再將經 UV/ozone 處理晶片於加熱 60 °C 手套箱內反應 24 小時，反應完成後以無水甲苯和酒精超音波震盪各五分鐘以去除未和表面鍵結的 MPEG-sil，之後以去離子水沖洗乾淨，最後用氮氣槍吹乾。

2-3-2 表面修飾 octadecyltrichlorosilane(OTS)

(1) 初始清洗

與 2-3-1 節為相同清洗方式。

(2) UV/ozone 處理

與 2-3-1 節為相同清洗方式。

(3) 修飾 OTS

將 OTS 浸泡於無水甲苯(anhydrous toluene)中配成 2 mM，再將經 UV/ozone 處理晶片於手套箱內反應一個半小時，反應完成後以無水甲苯超音波震盪 3 分鐘，再以三氯甲烷超音波震盪 1 分鐘，反應完成後用氮氣槍吹乾。

2-3-3 原子力顯微鏡探測表面形貌

將按照 2-3 節製作出 MPEG-sil 和 OTS 樣品以原子力顯微鏡探測表面形貌以確定修飾狀況，原子力顯微鏡具有原子級解析度可得知薄膜粗糙度及完整性，探針力常數 (force constant)和共振頻率(resonance frequency)分別為 42 N/m、300 kHz，掃描方式採用 tapping mode 並在室溫下掃描，掃描範圍 1 μm *1 μm ，掃描速度(clock speed)為 1 ms，記錄掃描圖形。

2-3-4 接觸角測量儀初步判斷表面修飾狀況

一樣以按照 2-3 節製作出 MPEG-sil 和 OTS 樣品，利用接觸角測量儀檢測樣品接觸角，步驟為將樣品放置於測量儀載台，滴上水滴 1 μl 並調整到適當焦距後擷取影像再由 Fta32 軟體進行接觸角分析。

2-4 表面修飾

2-4-1 表面修飾 APTES

(1) 初始清洗

與 2-3-1 節為相同清洗方式。

(2) 修飾 APTES

以體積比 2：100 將 APTES 溶於去離子水中，再將晶片浸泡 10 分鐘。

(3) 清洗晶片

將修飾過後的晶片浸泡於去離子水中，並超音波震盪 3 分鐘，循環 3 次，確保多餘 APTES 已經被洗乾淨。

2-4-2 表面修飾 biotin- streptavidin:

(1) 表面修飾 APTES

利用 2-4-1 節方式修飾 APTES。

(2) 修飾 Biotin

將 1 mg 之 NHS-Biotin 先溶於 150 μ l DMSO 中，再加入 850 μ l PB 配置成濃度 1 mg/ml 之 Biotin 溶液，再以 pipette 吸取滴入欲修飾的晶片上反應 2 小時。

(3) 晶片沖洗

將修飾好的晶片以去離子水清洗，再用氮氣槍吹乾。

(4) 修飾 streptavidin

將有接合螢光之 streptavidin 溶於 PB 中，配成濃度 10 μ g/ml 之 streptavidin 溶液並加入 1 % Tween20 至配置好溶液中均勻混合，再以 pipette 吸取滴入欲修飾的晶片上，4°C 反應 1 小時。

(4) 晶片清洗

將修飾好的晶片以去離子水清洗，再用氮氣槍吹乾。

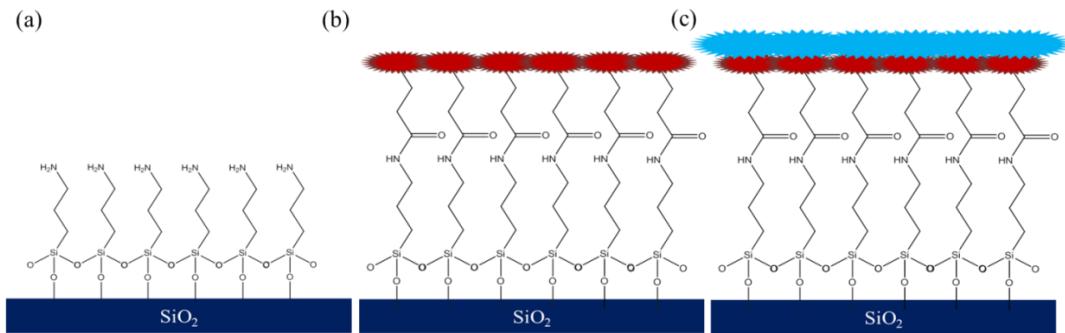


圖 2-4-2、修飾 biotin- streptavidin 流程圖 (a) 修飾 APTES (b) 修飾 biotin (c) 修飾 streptavidin。

2-4-3 表面修飾 deoxyribonucleic acid (DNA):

(1) 表面修飾 APTES

利用 2-4-1 節方式修飾 APTES。

(2) 修飾 Glutaraldehyde

將 Glutaraldehyde 溶於去離子水中配成濃度 2.5% 之後將修飾上 APTES 的晶片浸泡沉積 1 小時。

(4) 修飾 probe DNA

將帶 NH_2 官能基之 probe DNA 溶於稀釋十倍 PB 中，在室溫下沉積 2 小時。

(5) 晶片清洗

將沉積完之晶片以稀釋十倍 PB 沖，再以稀釋一百倍 PB 沖，最後再用 DI 沖。

(6) 修飾 target

將有接合螢光之 target DNA 溶於稀釋十倍 PB 中，在室溫下沉積 1 小時。

(6) 晶片清洗

將沉積完之晶片以稀釋十倍 PB 沖洗，再以稀釋一百倍 PB 沖洗。

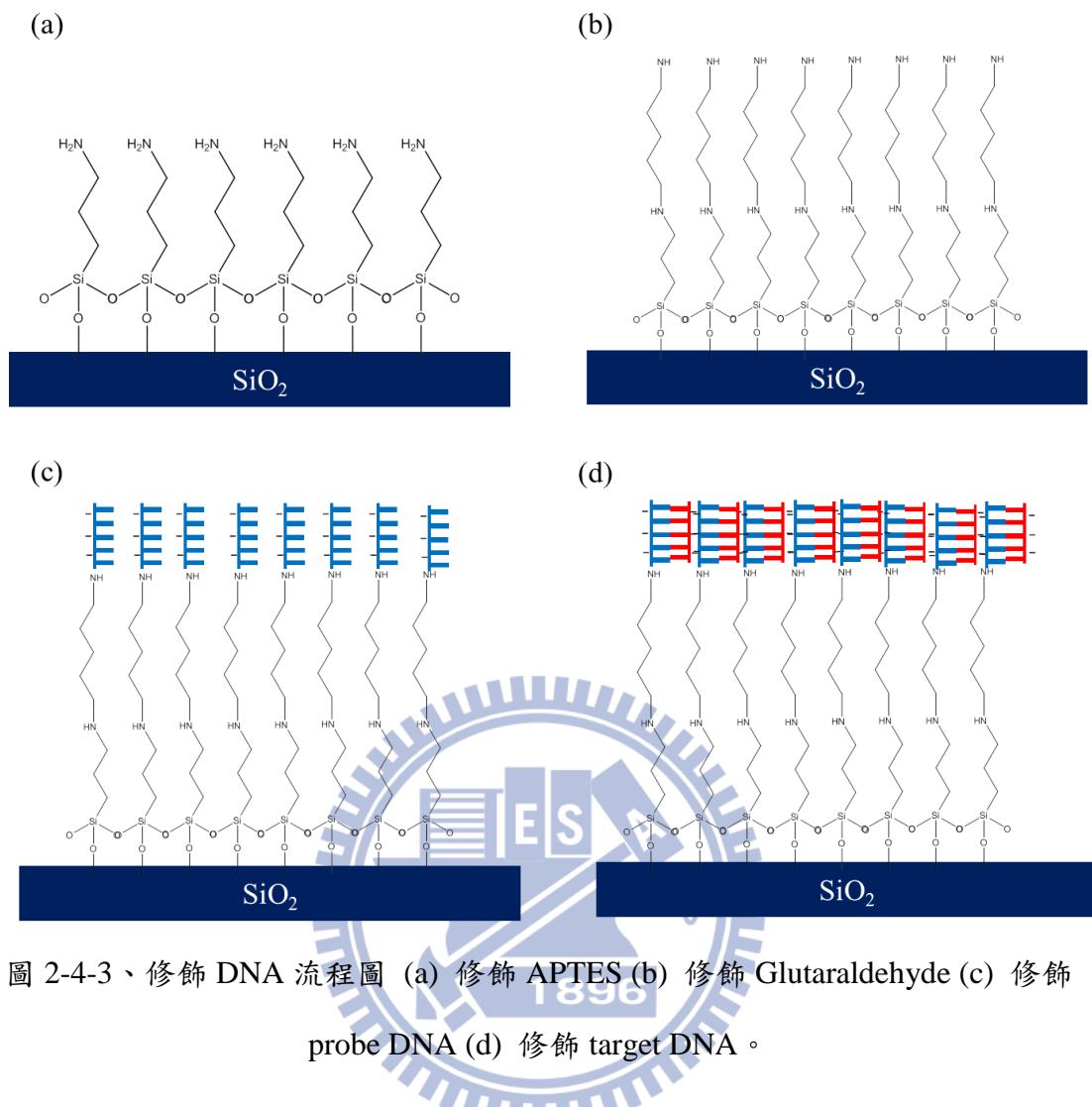


圖 2-4-3、修飾 DNA 流程圖 (a) 修飾 APTES (b) 修飾 Glutaraldehyde (c) 修飾 probe DNA (d) 修飾 target DNA 。

2-5 焦耳熱實驗

2-5-1 利用自組裝單分子層可降低施加焦耳熱功率

本次實驗是利用與焦耳熱模擬中，感測區域電阻率相似之電阻式 nanobelt 砂奈米元件來進行驗證，期望利用自組裝單分子層取代光阻 poly(methyl methacrylate) (PMMA) 可降低施加焦耳熱功率，避免高熱對元件產生傷害。實驗步驟先將 PMMA 塗佈於電阻式 nanobelt 砂奈米元件上，隨後施加不同電壓，再利用原子力顯微鏡觀察元件低參雜區域 PMMA 被剝除情況。

(1) 初始清洗

將實驗須用晶片，沉浸於丙酮中，並且超音波震盪 5 分鐘，結束後再用去離子水沖洗使晶片潔淨。

(2) 塗佈光阻

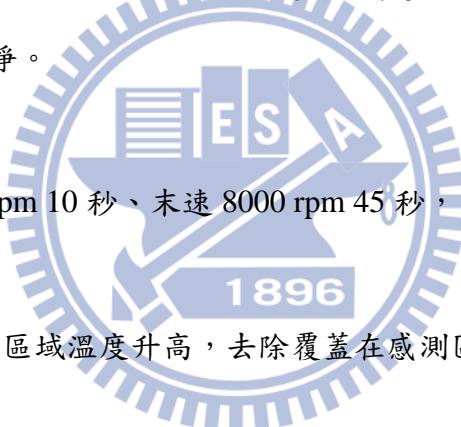
將晶片以初速 500 rpm 10 秒、末速 8000 rpm 45 秒，塗佈上 PMMA

(3) 焦耳熱

施加一電壓，使感測區域溫度升高，去除覆蓋在感測區上之光阻。

(4) 原子力顯微鏡檢測

利用原子力顯微鏡探測元件低參雜區域表面形貌。



2-5-2 焦耳熱效應模擬之參數設定

為了驗證所施加的電壓是否可以準確落於低參雜區，本研究利用了 COMSOL 多重物理量偶合模擬軟體(4.2 版)，按照之前元件製作方式完成電阻式 nanobelt 砂奈米元件，並輸入長 13 μm 、寬 500 nm 、厚度 60 nm 完成結構圖。

關於電阻式 nanobelt 砂奈米元件而言，元件基材為二氧化矽；結構為多晶矽並分為高低參雜兩區域。低參雜區域電阻率為 3.125E-3，此區域為焦耳熱放熱區。

域以及感測區域，高參雜區域電阻率則為 3.125E-4，再輸入預先量測好溫度有關之電阻率和溫度係數。如圖 2-5-2 所示。

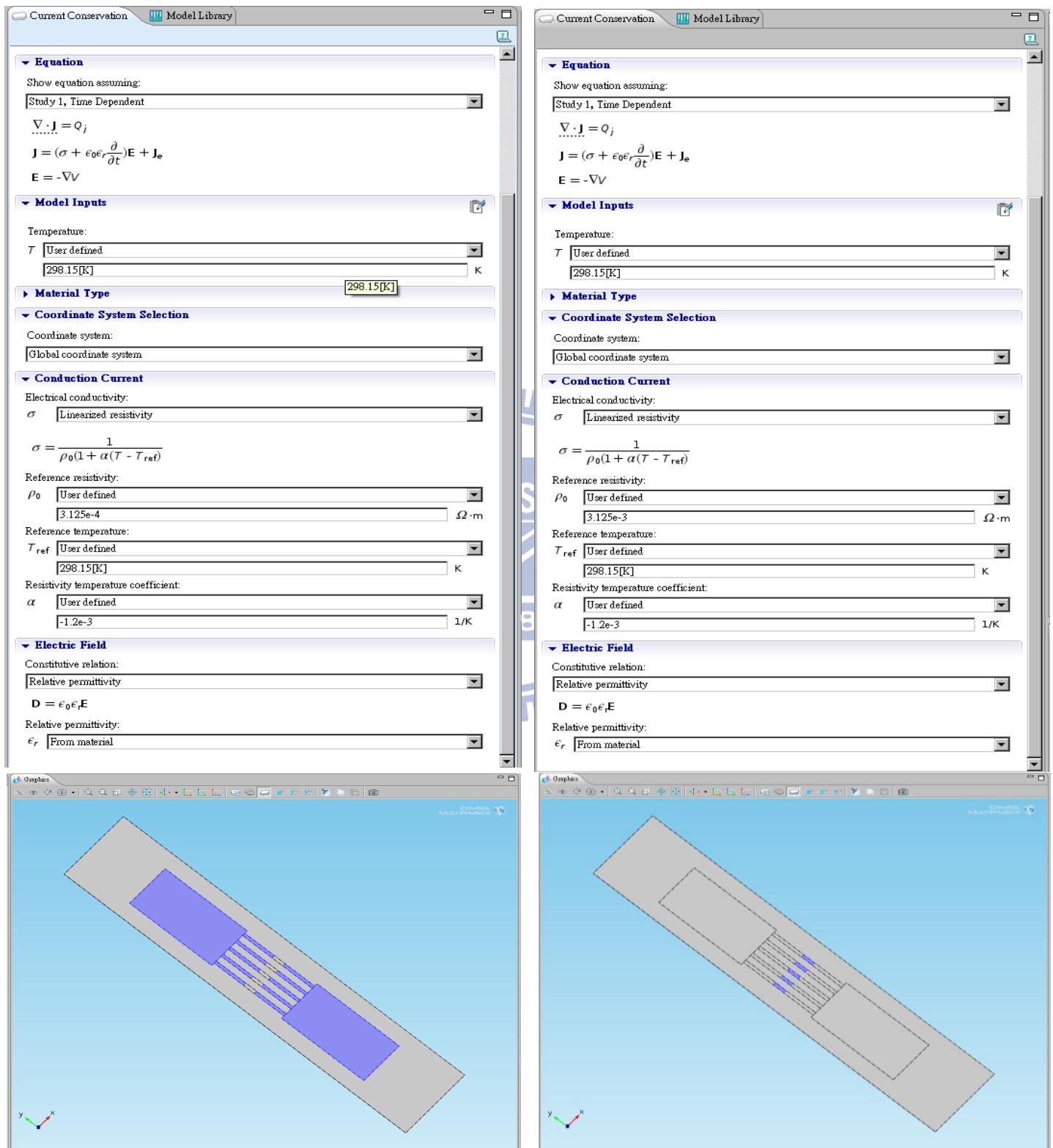


圖 2-5-2、高低參雜區域之參數設定。

當與熱傳相關完成並設定邊界條件，本研究中焦耳熱模擬是用 electric currents 模組與 heat transfer 模組偶合，在 electric currents 模組中定義一電壓輸入端，且是和時間相關的脈衝波；如圖 2-5-3，另一端則為接地端；如圖 2-5-4，其餘表面則設定為電絕緣層。

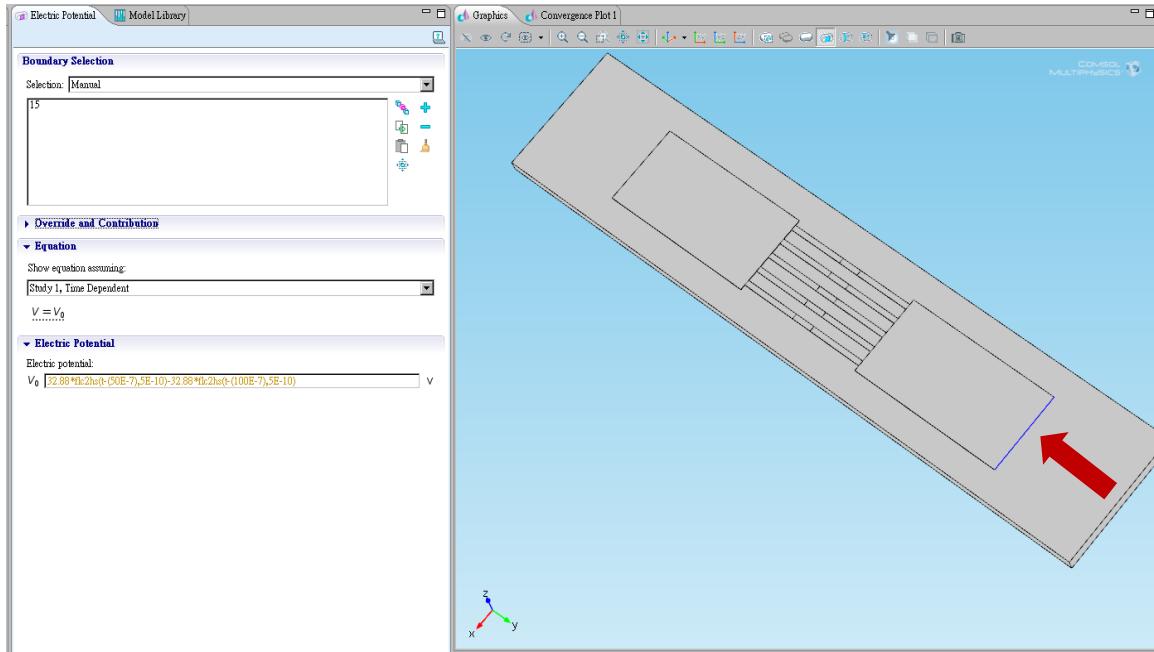


圖 2-5-3、電壓輸入端邊界條件設定。

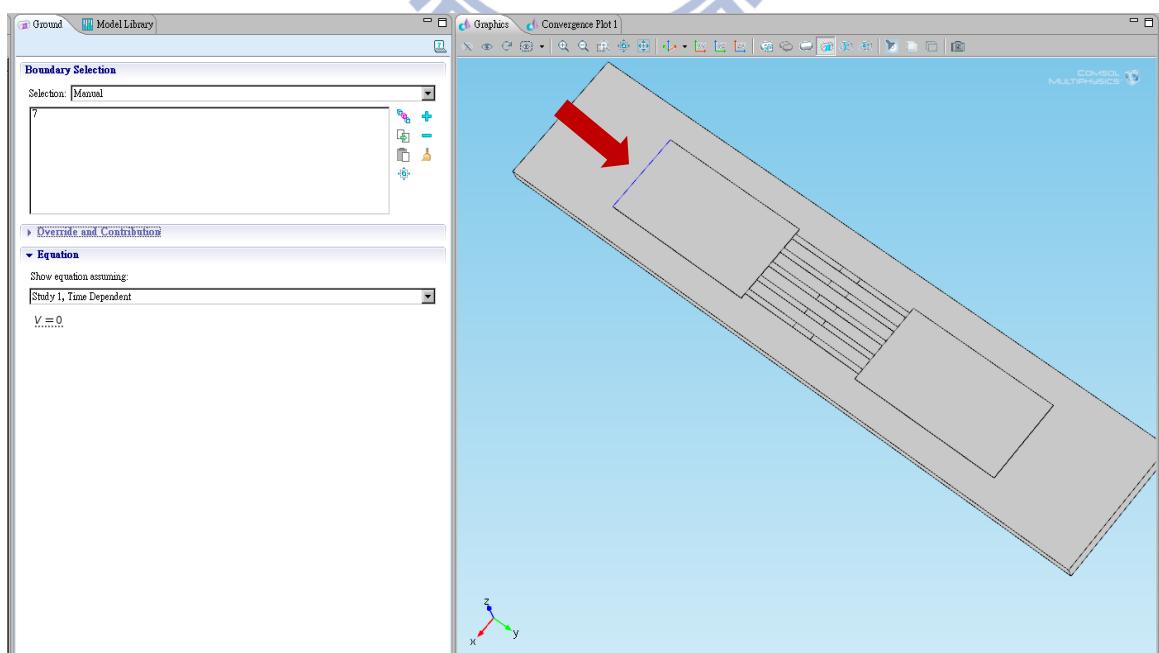


圖 2-5-4、接地端邊界條件設定。

在 heat transfer 模組中，首先設定區域為固態熱傳(steady-state)，第二步輸入 electric currents 模組中電壓值以產生熱源並必須定義所有區域為熱源(electric currents)。電阻式 nanobelt 砂奈米元件表面與空氣接觸因此輸入平面與外界空氣平行對流參數套入；如圖 2-5-5。晶片底層由於未加熱則設為室溫，如圖 2-6-6。

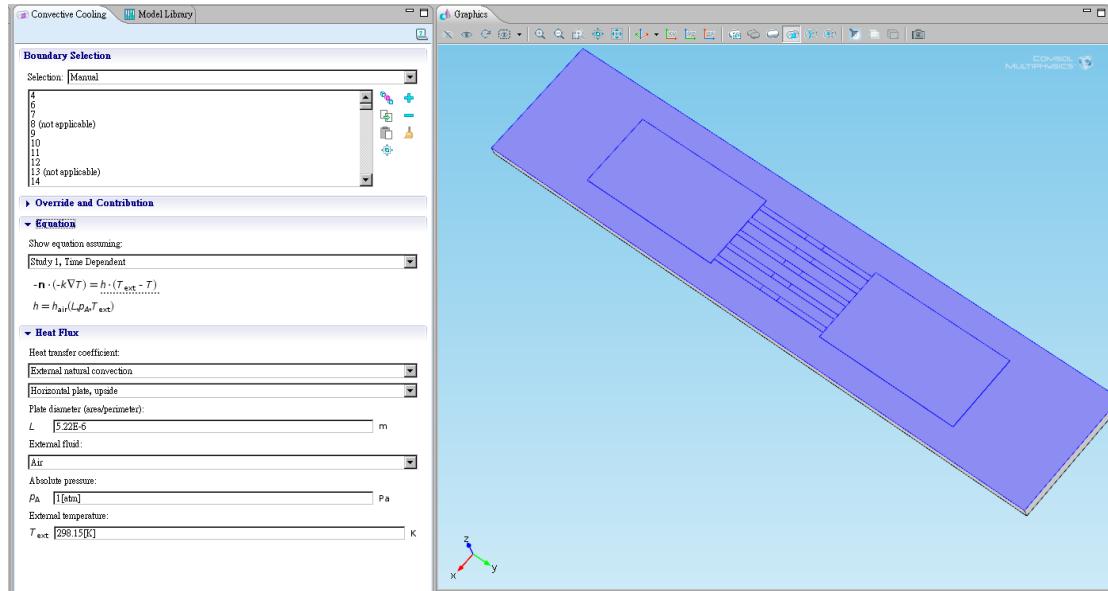


圖 2-5-5、電阻式 nanobelt 砂奈米元件表面與空氣對流之邊界條件。

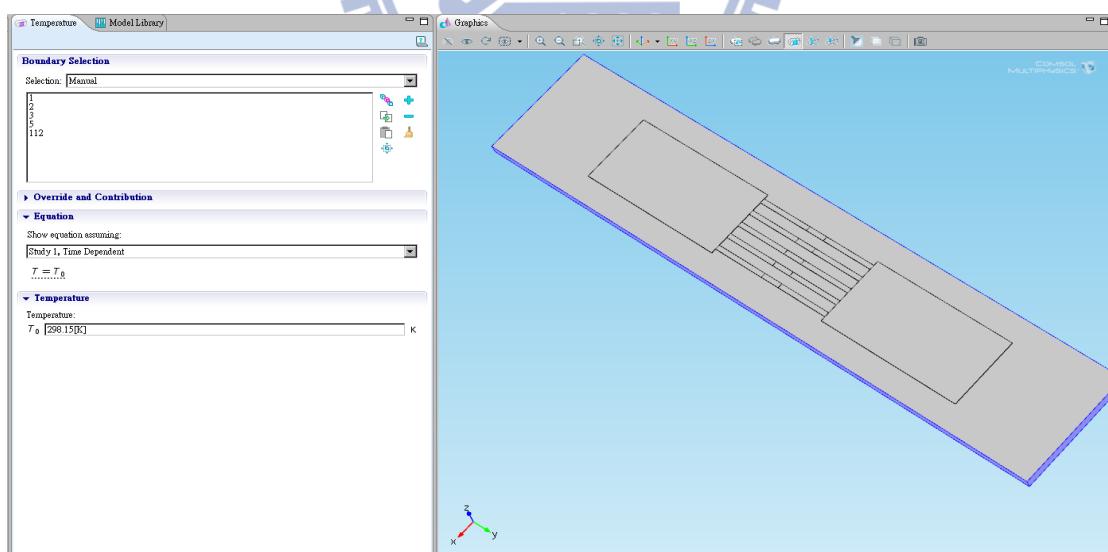


圖 2-5-6、基材之邊界條件。

設定邊界條件後，將所有區域覆蓋上網格(mesh)，網格設定須為時間相關，且在低參雜區域為主要放熱區，故需要加切網格需並設定求暫態解且設定求解時間區域與間隔，如圖 2-5-7 所示，完成設定後便可積分求解得到電阻式 nanobelt 砂奈米元件之溫度分佈和電位分佈。

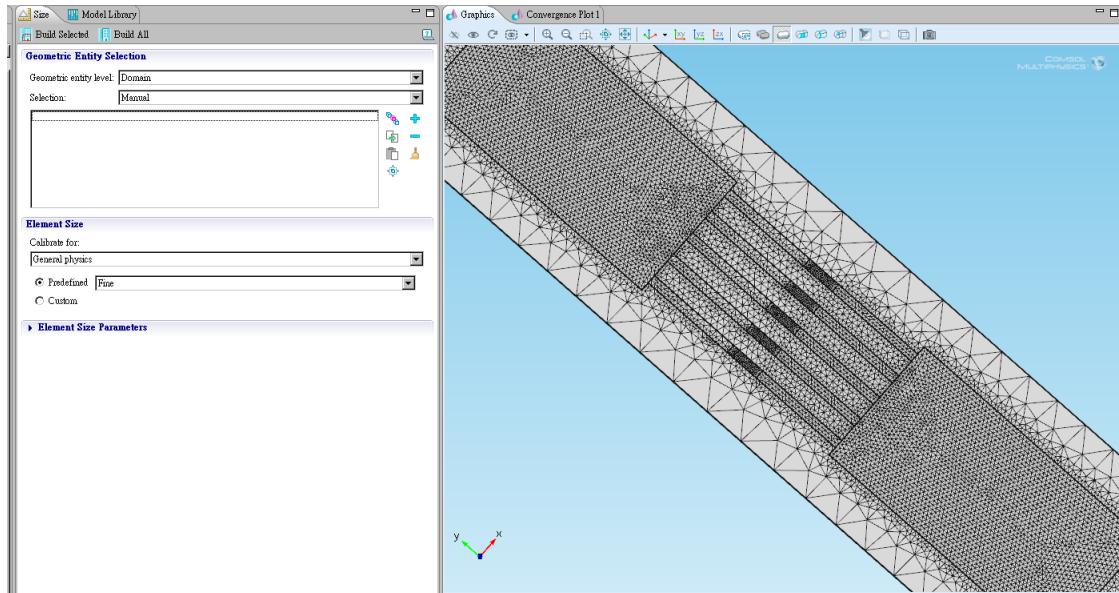


圖 2-5-7、電阻式 nanobelt 砂奈米元件網格(mesh)分佈。

2-5-3 利用焦耳熱選擇性修飾 biotin-streptavidin

(1) 晶片修飾

將電阻式 nanobelt 砂奈米元件修飾 MPEG-sil 或 OTS，方法和 2-3-1 及 2-3-2 相同。

(2) 焦耳熱效應

利用焦耳熱效應將電阻式 nanobelt 砂奈米元件低濃度參雜區上自組裝單分子層移除。

(3) 修飾 APTES

利用 2-4-1 節方式修飾 APTES。

(4) 修飾 Biotin-streptavidin

利用 2-4-2 節修飾方法將 biotin 修飾至晶片上後，再以 2-4-2 節修飾 streptavidin 方法將帶有螢光之 streptavidin 修飾至晶片上。

(5) 螢光觀察

將修飾好的晶片以螢光顯微鏡觀察實驗結果。

2-5-4 利用焦耳熱選擇性修飾 deoxyribonucleic acid (DNA)

(1) 晶片修飾和焦耳熱效應

方法和2-5-3節相同。

(2) 修飾APTES

利用2-4-1節方式修飾APTES。

(3) 修飾probe DNA和target DNA

利用2-4-3節方式修飾probe DNA於晶片上，再利用2-4-3節方式將帶螢光target DNA修飾於晶片表面上。

(4) 螢光觀察

將修飾好的晶片以螢光顯微鏡觀察實驗結果。



2-6 砂奈米元件生醫感測

2-6-1 砂奈米元件場效電晶體電性量測

實驗上分成兩部分，首先必須確認經過施加焦耳熱效應後的元件特性以確保後續即時量測元件穩定性。先將修飾好的晶片先量測 I_D-V_G 後施加焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G 以觀察元件的次臨界擺幅(subthreshold swing)是否改變。

第二部分是將砂奈米元件應用於生醫感測。將修飾好的晶片放置於 PCB 板上，並以打線機將砂奈米元件的源極和汲極金屬導線和 PCB 板上金屬導線相連接而後利用 PDMS 創造出微流道後用壓克力固定再接參考電極，並利用蠕動幫浦置換液體，最後用 Agilent 4155、Agilent 4156 進行電性量測。整體流道架設如

圖 2-6-1 所示，實際量測圖則如圖 2-6-2 所示。

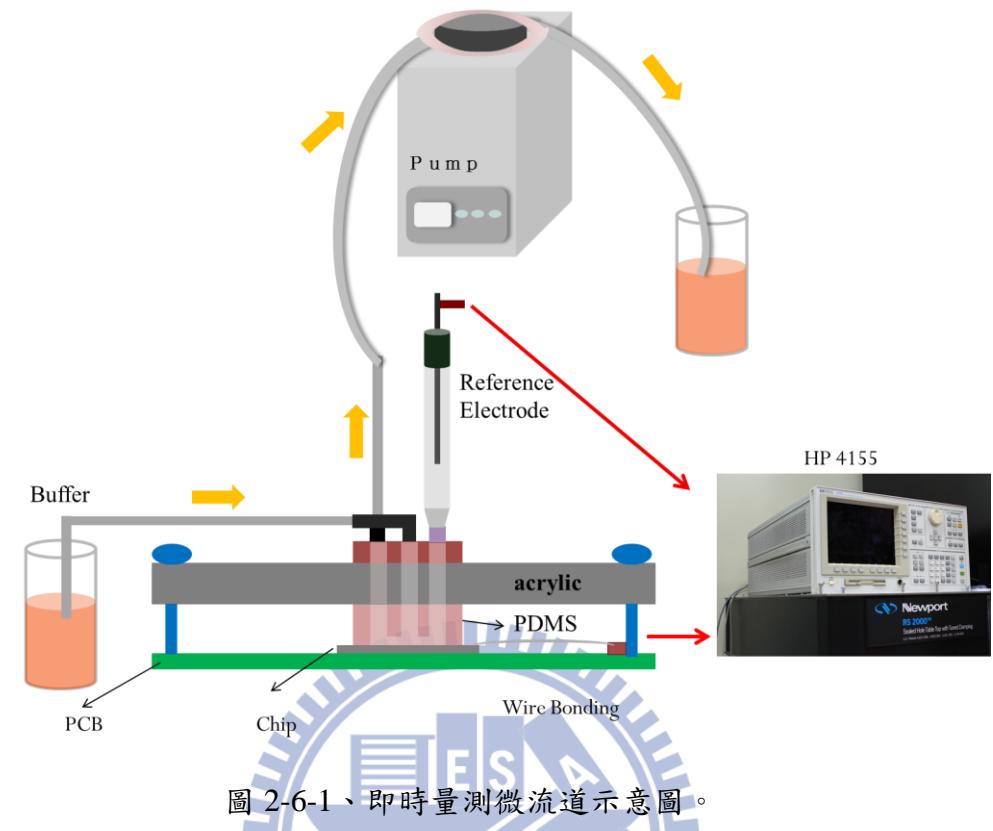


圖 2-6-1、即時量測微流道示意圖。

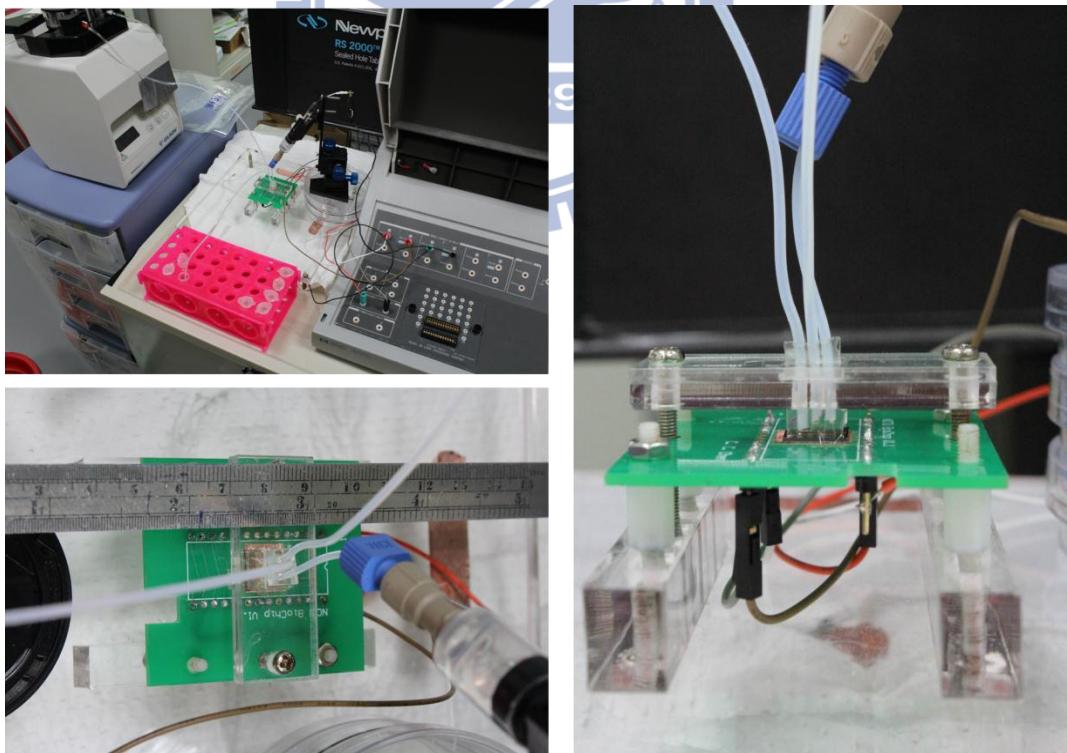


圖 2-6-2、即時量測微流道實際量測圖。

2-6-2 即時量測不同酸鹼度緩衝溶液

本次實驗是利用2-6-1流道架設方法作不同酸鹼度緩衝溶液量測。目的為測試製作出來的元件是否可以對表面電荷改變靈敏。緩衝溶液配法為表2-7-2。

利用配置出 pH 6、6.4、6.8、7.2、7.6、8 之不同酸鹼值的 Phosphate buffered 並即時量測電流對時間變化，每個 pH 值量測 150 秒，並依照 pH 6、6.4、6.8、7.2、7.6、8、7.6、7.2、6.8、6.4、6 順序量測。

表 2-6-2、配置不同酸鹼值之 PB。

pH	0.2M Na ₂ HPO ₄ (mL)	0.2M NaHPO ₄ (mL)
5.8	4.0	46
6.0	6.15	43.85
6.2	9.25	40.75
6.4	13.25	36.75
6.6	18.75	31.25
6.8	24.5	25.5
7.0	30.5	19.5
7.2	36	14.0
7.4	40.5	9.5
7.6	43.5	6.5
7.8	45.75	4.25
8	47.35	2.65

2-6-3 即時量測不同濃度 streptavidin

先將矽奈米元件利用2-5-3節修飾方式將biotin修飾於矽奈米元件上，再利用2-6-1流道架設方法作不同濃度的streptavidin檢測，而緩衝溶液為稀釋1000倍的PBS(Phosphate buffered saline)，而PBS配法為按照表先配成pH 7.4的Sodium phosphate buffer並加上137 mM的NaCl。再用此溶液配置15 pM、150 pM、1.5 nM的streptavidin。利用2-6-1節方法架設微流道後，先以稀釋1000倍的PBS建立baseline，注入streptavidin 1200秒，再置換稀釋1000倍PBS wash，streptavidin濃度分別為15 pM、150 pM、1.5 nM，並觀察單晶矽nanobelt矽奈米元件電流值變化。

第三章

實驗結果與討論

3-1 自組裝單分子層薄膜形成與鑑定

由於本實驗是利用自組裝單分子層取代傳統的高分子(PMMA 或 Teflon)，若能掌握最佳條件使得單分子層薄膜佈滿矽奈米元件以利於後續選擇性修飾且厚度不至於太厚以免耗費大量施加焦耳熱功率而影響元件特性。

實驗則依照 2-3-1 節方式進行將 MPEG-sil 修飾於晶片，晶片為利用爐管成長 10 nm 的氧化層，沉積時間為 6 小時，12 小時，18 小時，24 小時，利用原子力顯微鏡觀察 MPEG-sil 成膜狀況，並比較在手套箱內外操作的差異。

圖 3-1-1(a)為未經修飾 10 nm 的氧化層的形貌圖，其粗糙度為 0.18 nm 且從原子力顯微鏡得知形貌相當平坦；圖 3-1-1(b)為修飾 MPEG-sil 6 小時的形貌圖，圖中較大的顆粒為 MPEG-sil 單分子隨機吸附於晶片上，其粗糙度為 0.21 nm，由圖 3-1-2 可知單分子高度則為 2.14 nm；圖 3-1-1(c)為修飾 MPEG-sil 12 小時的形貌圖，由圖可得知單分子點狀生長增多，單分子與單分子彼此吸附，形成部分單分子薄膜，與原本的氧化層有些許差異，並從圖 3-1-3 可知其單分子厚度為 2.39 nm；圖 3-1-1(d)為修飾 MPEG-sil 18 小時的形貌圖，單分子薄膜生長更密，粗糙度為 0.37 nm 持續上升，但無看到 MPEG-sil 多層膜現象，推測修飾環境有利於成長自組裝單分子薄膜，由圖 3-1-4 可知其單分子厚度為 2.01 nm；圖 3-1-1(e)為修飾 MPEG-sil 24 小時的形貌圖，由圖中幾乎看不到單分子顆粒，推測單分子已經靠著彼此凡得瓦力排成緻密薄膜，粗糙度也降至 0.31 nm，成為理想單分子薄膜。

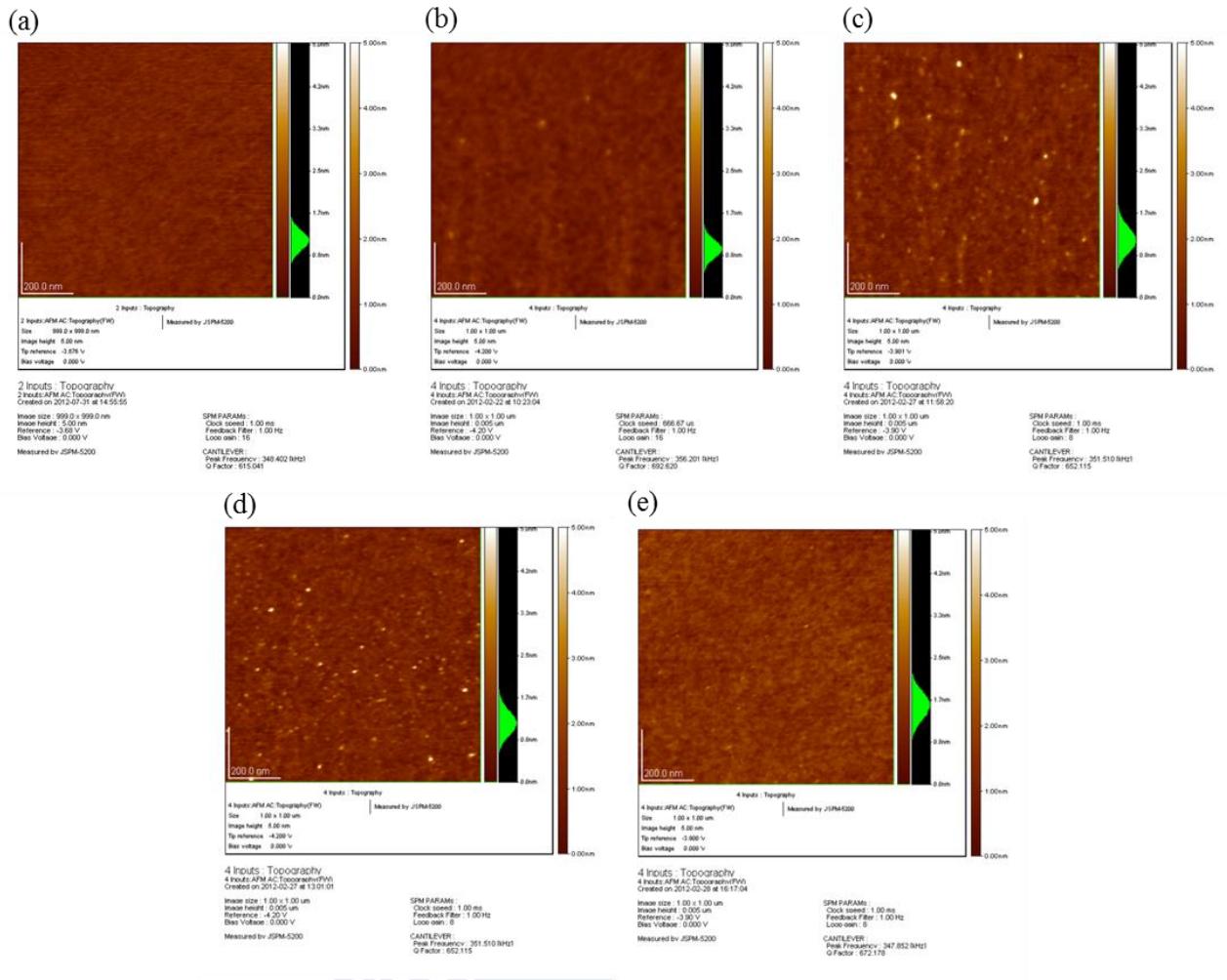


圖 3-1-1、MPEG-sil 在不同修飾時間下原子力顯微鏡圖 (a) 未修飾 (b) 6 小時(c) 12 小時 (d) 18 小時 (e) 24 小時。

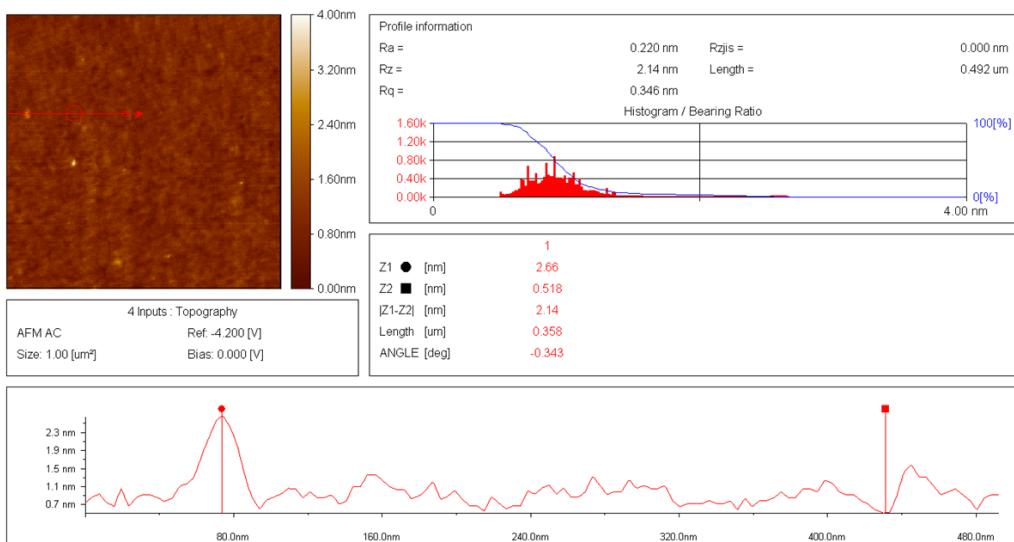


圖 3-1-2、修飾 MPEG-sil 後 6 小時高度圖。

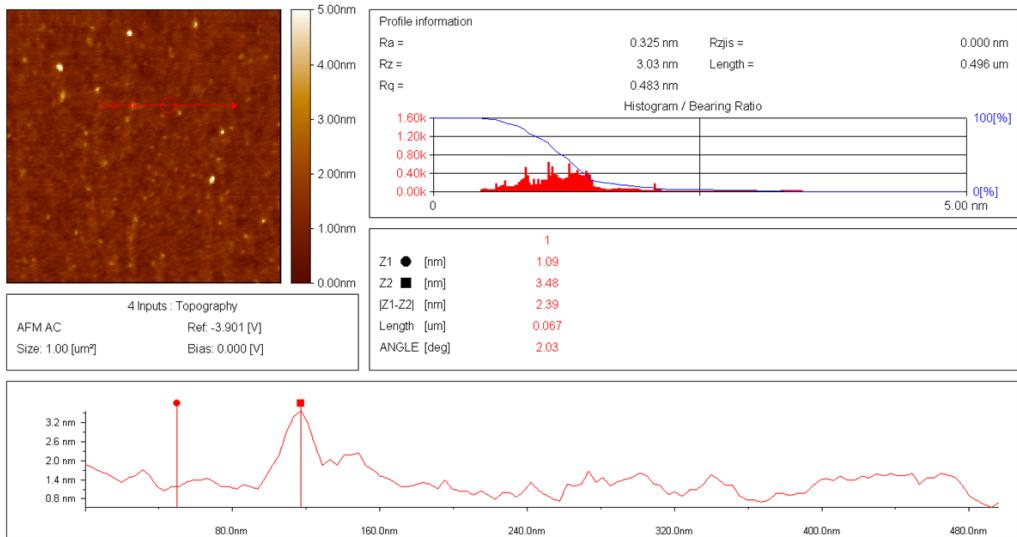


圖 3-1-3、修飾 MPEG-sil 後 12 小時高度圖。

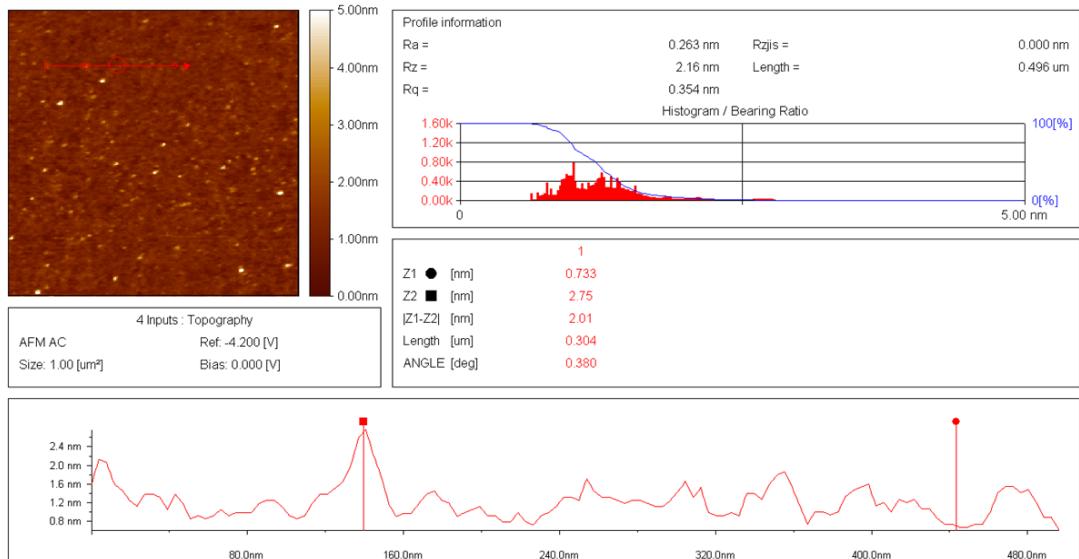


圖 3-1-4、修飾 MPEG-sil 後 18 小時高度圖。

另一組實驗是將 MPEG-sil 修飾不在手套箱內操作，而是在一般環境下修飾，利用原子力顯微鏡來觀測二者差別。由圖 3-1-5 可知，修飾 6 小時候晶片表面出現厚度較大的分子顆粒，其厚度為 3.36 nm 已經高過單分子層的厚度，故進行本實驗期望在手套箱內操作。

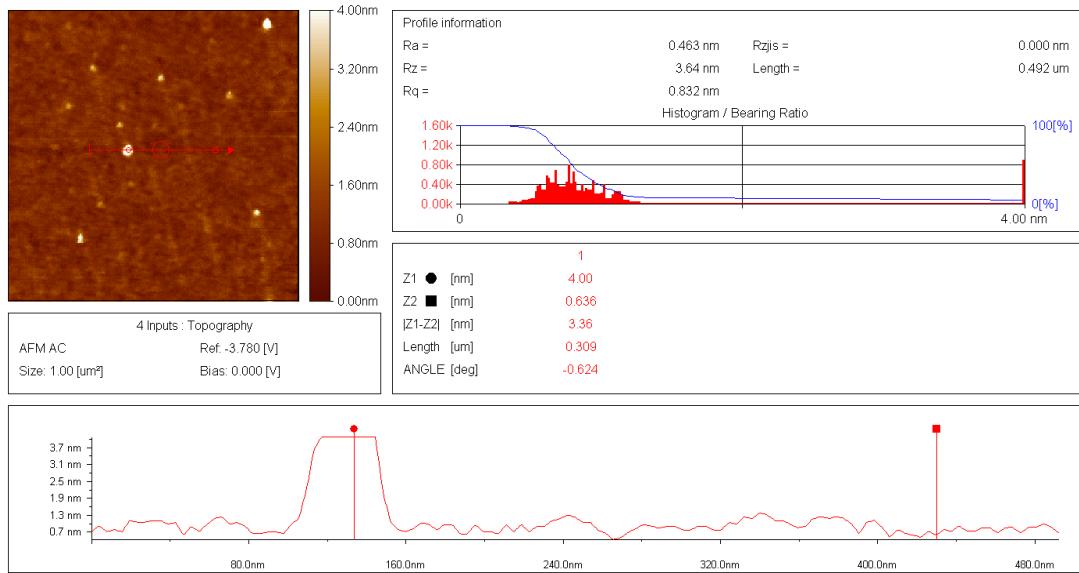


圖 3-1-5、在一般環境下修飾 MPEG-sil 6 小時原子力顯微鏡形貌圖。

除了利用原子力顯微鏡檢測，接觸角測量儀由於可以提供表面親疏水狀態，可以推得自組裝單分層成長情況。實驗一樣依照 2-3-1 節方式進行將 MPEG-sil 修飾於晶片，再將晶片置於載台上，由可調整平行光源 CCD 拍攝影像後，經由擷取卡，將影像儲存於電腦後，利用 Fta32 軟體分析影像。由圖 3-1-6(a)可知 10 nm 氧化的接觸角為 26.3° ；圖 3-1-6(b)為修飾前先經由 UV-Ozone treatment 後接觸角為 5.34° ；圖 3-1-6(c)可知修飾 6 小時的接觸角為 40.68° ；圖 3-1-6 (d)可知修飾 12 小時的接觸角為 43.99° ；圖 3-1-6 (e)可知修飾 18 小時的接觸角為 43.17° ；圖 3-1-6 (e)可知修飾 24 小時的接觸角為 39.44° ，由實驗結果可知有修飾上 MPEG-sil 晶片、未修飾晶片以及只有 UV-Ozone treatment 處理後的晶片接觸角有顯著差異，但不同時間修飾 MPEG-sil 接觸角無顯著差異，推測原因為接觸角只能概括判斷表面型態，當差異程度不明顯時接觸角量測可能無法準確判斷。

為了驗證接觸角的改變是真正來自修飾上 MPEG-sil 變化，一樣將經 UV-Ozone treatment 處理後的晶片直接泡入無水甲苯而不加入 MPEG-sil，其接觸角為 25.92° ，和加入 MPEG-sil 修飾過後的接觸角差異甚大，因此可以判斷接觸角改變為修飾 MPEG-sil 造成，如圖 3-1-6(g)所示，表則為不同修飾條件的接觸角取五點平均值。由接觸角量測結果也大致與文獻相符。[4, 5, 27]

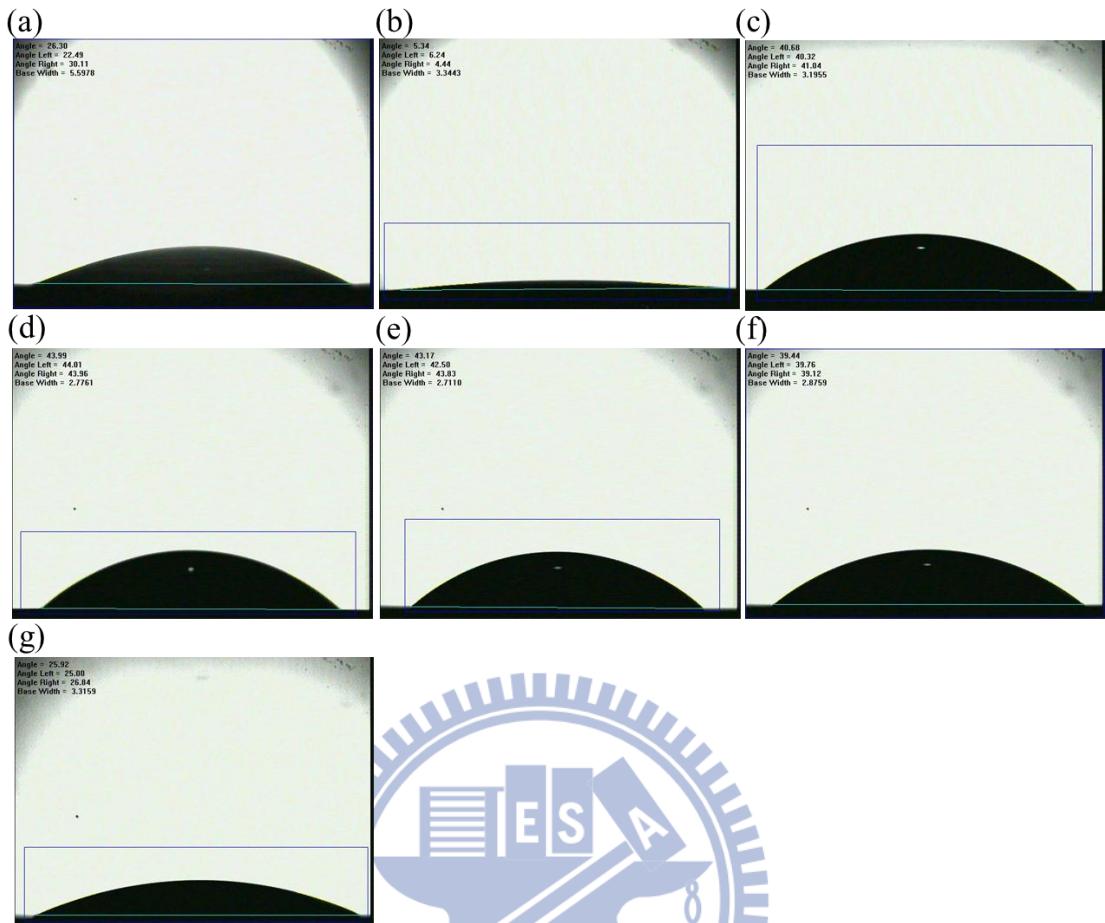


圖 3-1-6、修飾 MPEG-sil 不同時間接觸角示意圖 (a) 只有 10nm 氧化層 (b) 經 UV-Ozone treatment 後 (c) 修飾 6 小時 (d) 修飾 12 小時 (e) 修飾 18 小時 (f) 修飾 24 小時 (g) 只將晶片泡入無水甲苯而不修飾。

表 3-1-7、不同修飾情況的 MPEG-sil 接觸角值(五點平均值)。

Time(min)	Contact angle(degree)
blank	27.6
UV-Ozone treatment	7.6
only toluene treatment	25.3
PEG 6hr	40.2
PEG 12hr	41.9
PEG 18hr	41
PEG 24hr	40.1

修飾 octadecyltrichlorosilane(OTS)則按照實驗 2-3-2 節方式，一樣利用爐管沉積 10 nm 氧化層，修飾時間則為 15 分鐘，30 分鐘，60 分鐘，90 分鐘，一樣利用原子力顯微鏡觀察成膜狀況；圖 3-1-8(a)為 10 nm 氧化層形貌圖，由圖可知成長出來的氧化層相當平坦，粗糙度為有利於後續自組裝薄膜成長觀測；圖 3-1-8 (b)為修飾 OTS 15 分鐘形貌圖，由圖可知已有明顯成膜情形，淺色區域為自組裝單分子層成長區域，深色部分則是基材 10 nm 氧化層，由於 OTS 頭端為-SiCl₃ 水解速度較快，吸附於基材速度較快，因此在 15 分鐘就看見島狀單分子薄膜；圖 3-1-8 (c) 為修飾 OTS 30 分鐘形貌圖，由圖可知成膜狀況更明顯，越來越多島狀單分子薄膜聚集；圖 3-1-8 (d)為修飾 OTS 60 分鐘形貌圖，島狀分子薄膜聚集更趨明顯，但無明顯聚集情況，圖 3-1-8 (e)為修飾 OTS 90 分鐘，由圖可得知基材幾乎已被 OTS 島狀單分子薄膜覆蓋住，基材幾乎沒有缺陷但也沒有聚集現象，推測實驗條件可達成將自組裝薄膜修飾於基材上。



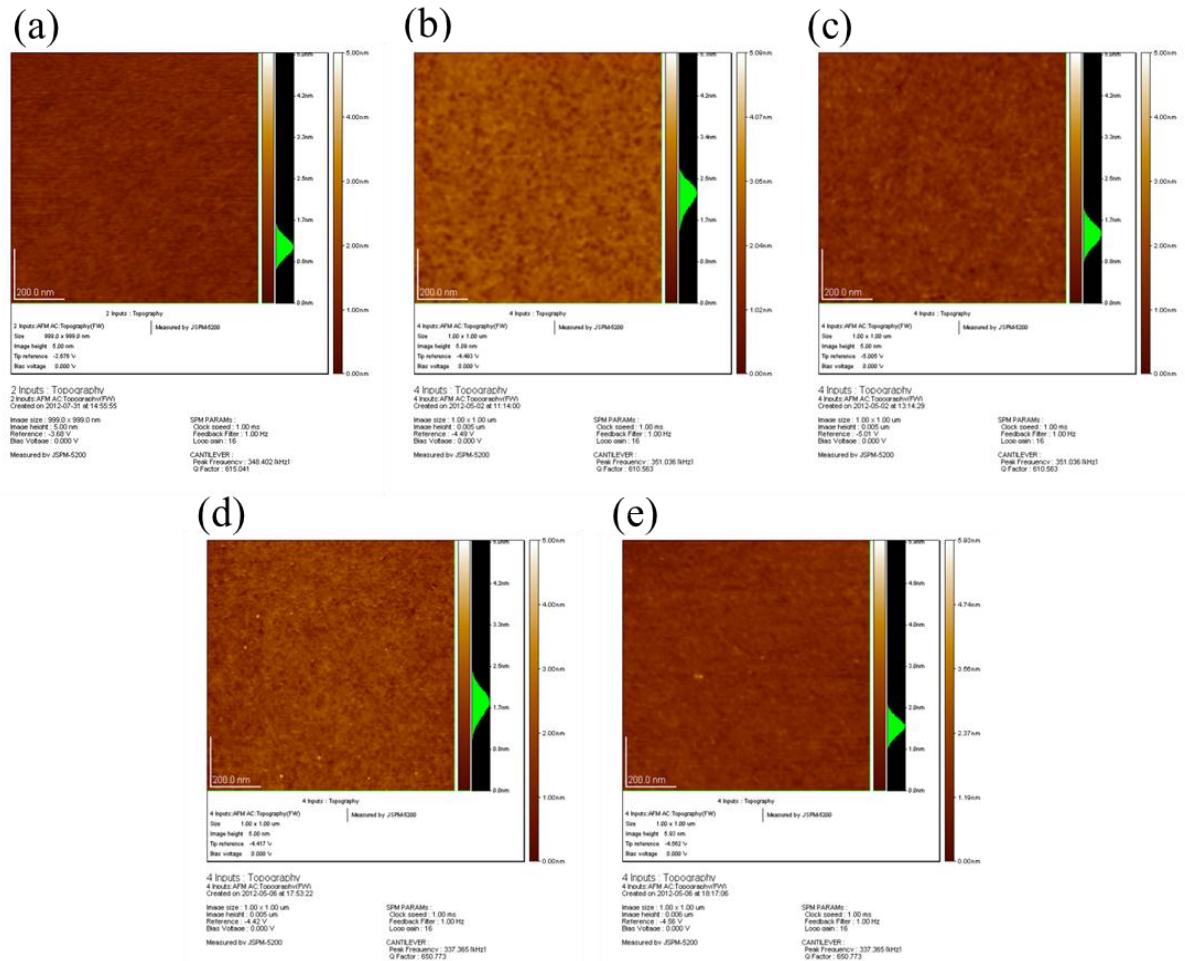


圖 3-1-8、OTS 在不同修飾時間下原子力顯微鏡圖 (a) 未修飾 (b) 15 分鐘 (c) 30 分鐘 (d) 60 分鐘 (e) 90 分鐘。

接觸角量測方面，將修飾上 OTS 的晶片藉由上述方法量測接觸角，由圖 3-1-9 (a) 可知 10 nm 氧化的接觸角為 29.06° ；圖 3-1-9 (b) 為修飾前先經由 UV-Ozone treatment 後接觸角為 6.63° ；圖 3-1-9 (c) 為修飾 OTS 15 分鐘，接觸角為 102.3° ；圖 3-1-9 (d) 為修飾 OTS 30 分鐘，接觸角為 106.76° ；圖 3-1-9 (e) 為修飾 OTS 60 分鐘，接觸角為 109.55° ，由接觸角量測結果可得知隨著修飾時間增加，表面修飾上 OTS 量越來越多使得表面越疏水，接觸角越大。表 3-1-10 為不同修飾時間 OTS 的接觸角取五點平均值，接觸角得到結果也與文獻相符。[28-30]

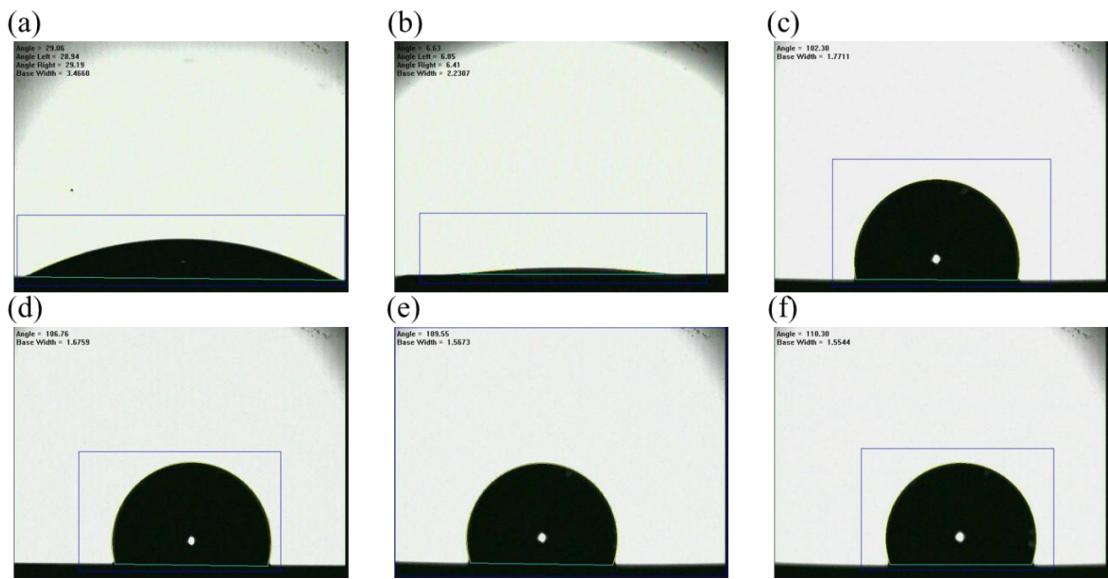


圖 3-1-9、修飾 OTS 不同時間接觸角示意圖 (a) 只有 10 nm 氧化層 (b) 經 UV-Ozone treatment 後 (c) 修飾 15 分鐘 (d) 修飾 30 分鐘 (e) 修飾 90 分鐘 (f)

表 3-1-10、不同修飾情況的 OTS 接觸角值(五點平均值)。

Time(min)	Contact angle(degree)
blank	30.6
UV-Ozone treatment	7.2
OTS 15min	101.8
OTS 30min	108.4
OTS 60min	110.4
OTS 90min	110.5

3-2 選擇性表面修飾 biotin- streptavidin

對於生醫感測應用而言，固定化修飾為重要步驟，目的為確定量測得到電訊號變化確實為待測生物分子所造成，而非在溶液中其他生物分子或非專一性鍵結造成，會在表面進行固定化修飾，若修飾結果具有選擇性驗證，可以確定量測到電訊號變化為待測生物分子所造成，增加實驗準確性。

本研究主要利用 biotin- streptavidin 驗證是否可以在電阻式 nanobelt 砂奈米元件利用焦耳熱效應選擇性修飾二種不同自組裝單分子層，步驟為先修飾 APTES，APTES 在溶解於水中之後，有氧甲基之端會被水解成帶氫氧基(hydroxyl group, -OH)，而晶片經由 UV/ozone 處理會產生氫氧基，氫氧基上面的孤電子對(lone pair)會去攻擊在 APTES 分子上面之矽原子，形成矽氫矽(Si-O-Si)之鍵結結構。緊接著修飾 NHS-biotin，為了使 NHS 脫離，讓 biotin 接在 APTES 上，APTES 末端 NH_2 會攻擊 NHS-biotin 中 NHS 與 Biotin 相接之 $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{N}$ 鍵，形成 $\text{O}=\text{C}-\text{N}$ ，APTES 和 Biotin 相接，再加入帶有螢光 streptavidin，會與 biotin 產生專一性鍵結。

實驗先利用 2-3-1 節修飾上 MPEG-sil，再利用旋轉塗佈機將光阻 FH-6400 塗佈在修飾好的晶片；圖 3-2-1 (a)，接著利用接觸式印像機，將有欲呈現圖案的光罩與晶片上光阻接觸，使用波長 365 nm 與強度 130 mJ/cm^2 的紫外光穿過光罩的透明區進而將接觸的光阻曝光，圖案為方塊陣列其大小為 10 μm 、20 μm ，利用顯影液 FHD 5 將未曝光光阻去除，最後利用去離子水定影；圖 3-2-1 (b)，緊接著利用氧電漿(O_2 Plasma)將曝光顯影定義方塊陣列中 MPEG-sil 去除，功率和時間各為 15(W)30(s)；圖 3-2-1 (c)，接著用丙酮將光阻去除，之後按照 2-4-1 修飾上 APTES；圖 3-2-1 (d)，再按照 2-4-2 節修飾上 biotin；圖 3-2-1 (e)，最後修飾帶有螢光之 streptavidin；圖 3-2-1 (f)，由於 biotin 會與 streptavidin 產生用專一性鍵結，所以只有經由曝光顯影產生陣列才具有螢光反應。

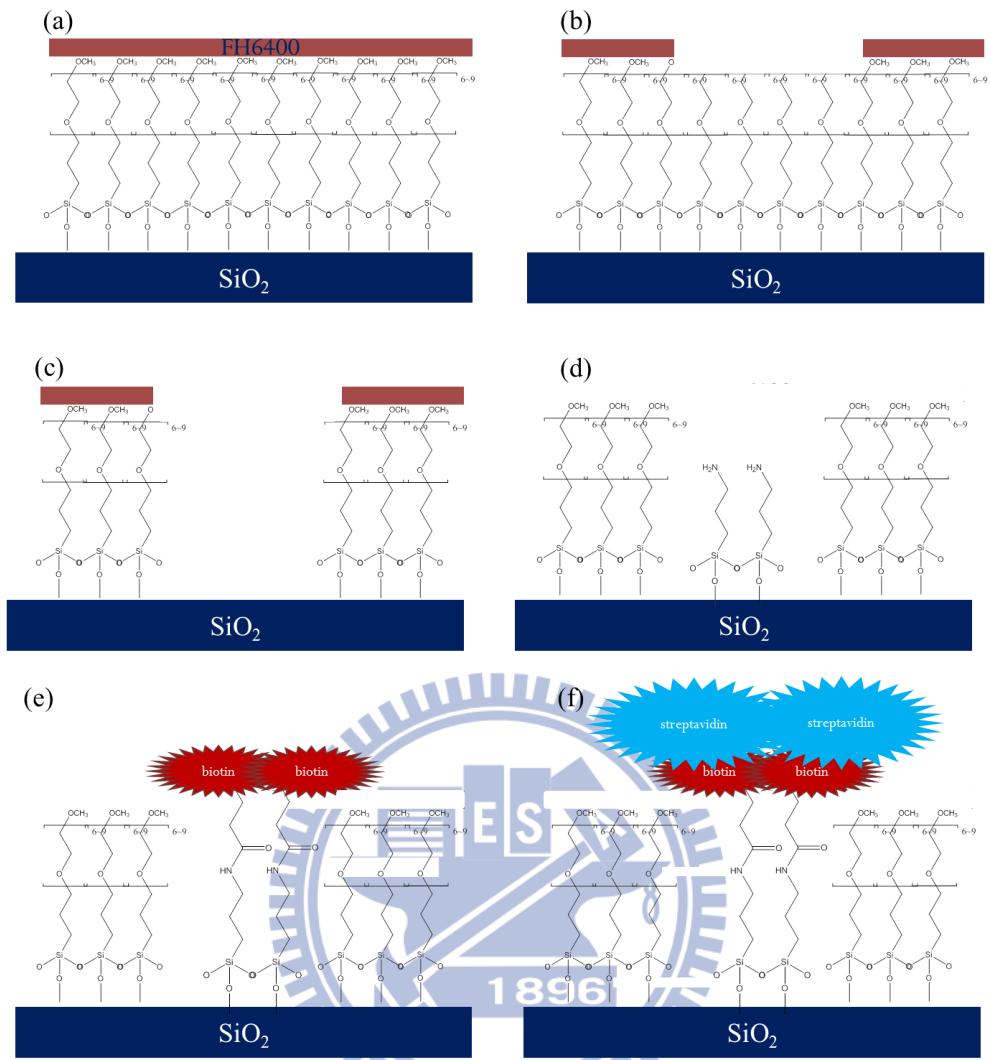


圖 3-2-1、不同自組裝單分子層選擇性修飾 streptavidin 流程 (a) 修飾上 MPEG-sil 並塗佈光阻 (b) 曝光顯影定義圖案 (c) 氧電漿去除未被光阻保護之 MPEG-sil (d) 修飾 APTES (e) 修飾 biotin (e) 修飾 streptavidin 。

圖 3-2-2，為按照上述步驟完成選擇性修飾完帶有螢光之 streptavidin 螢光顯微鏡圖。圖 3-2-2 (a)為放大 100 倍的方塊陣列大小為 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，圖中紅色螢光區域為經由曝光顯影以及氧電漿去除 MPEG-sil 後沉積 APTES 修飾上 biotin 和 streptavidin 的結果，其餘部分則是 MPEG-sil 因為有光阻保護而未被氧電漿去除，由螢光圖可得知 MPEG-sil 可有效抵擋 streptavidin 非專一性吸附，使得帶有螢光 streptavidin 只會在有 biotin 區域而不會殘留在其他地方使得螢光有強烈對比，圖 3-2-2 (b)為放大 1000 倍結果，由圖可得知 streptavidin 可均勻地修飾在 biotin

區域，圖 3-2-2 (c)為放大 100 倍方塊陣列大小為 $20\text{ }\mu\text{m}$ 結果，圖 3-2-2 (d) 為放大 1000 倍方塊陣列大小為 $20\text{ }\mu\text{m}$ 結果，由平面修飾結果我們可期望可將 streptavidin 藉由焦耳熱效應選擇性修飾在電阻式 nanobelt 砂奈米元件。

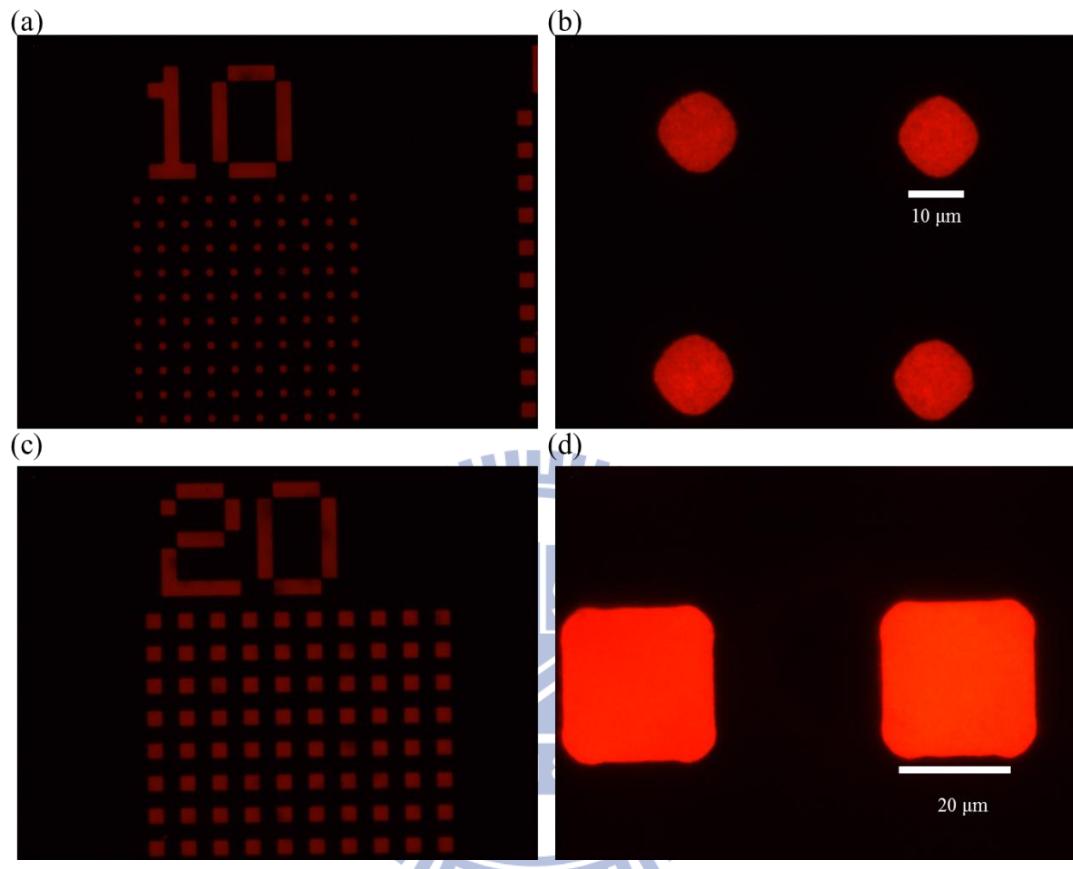


圖 3-2-2、不同自組裝單分子層選擇性修飾帶有螢光之 streptavidin 方塊陣列圖 (a) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (b) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 1000 倍 (c) 方塊陣列大小 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (d) 方塊陣列大小 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 1000 倍。

3-3 選擇性表面修飾 deoxyribonucleic acid (DNA)

在生醫感測領域中，檢測 deoxyribonucleic acid (DNA)的方式主要有兩種，第一種為利用正負電相吸第二種為共價鍵鍵結。以第一種方式為例，當修飾上 APTES 後，其末端(-NH₂)溶於水中會形成 NH₃⁺和 DNA 所帶的負電形成正負電相吸，主要優點為此時 DNA 會在表面延展而產生較大的表面電位，造成較大的電訊號變化，但缺點為無法準確作選擇性量測；第二種方式為利用共價鍵鍵結，在表面作固定化修飾 APTES，再修飾上 DNA，可避免待測 DNA 和 APTES 利用正負電相吸而無選擇性。實驗首先修飾 APTES，緊接著修飾 Glutaraldehyde，其結構為 O=C-C-C-C-C=O，APTES 末端 NH₂ 會攻擊 Glutaraldehyde 的 O=C 鍵，形成 C-N-C 鍵，APTES 和 Glutaraldehyde 相接，欲修飾的 probe DNA 末端帶有 NH₂ 故可和 Glutaraldehyde 另一端 C=O 相接，形成 C-N-C 鍵使得 DNA 可修飾於 APTES 上，最後再將 target DNA 利用氫鍵和 probe DNA 互補相接。

實驗先利用 2-3-1 節修飾上 MPEG-sil，再利用旋轉塗佈機將光阻 FH-6400 塗佈在修飾好的晶片；圖 3-3-1 (a)，接著利用接觸式印像機，使用和 3-2 節相同的紫外光波長與強度並定義圖案，圖案為方塊陣列其大小為 10 μm、20 μm，利用顯影液 FHD 5 將未曝光光阻去除，最後利用去離子水定影；圖 3-3-1 (b)，利用氧電漿(O₂ Plasma)將曝光顯影定義方塊陣列中 MPEG-sil 去除，功率和時間與 3-3 節相同，接著用丙酮將光阻去除；圖 3-3-1 (c)所示，之後按照 2-4-1 修飾上 APTES；圖 3-3-1 (d)所示，再按照 2-4-3 節修飾上 Glutaraldehyde；圖 3-3-1 (e)所示，之後按照 2-4-3 節修飾上 probe DNA，其序列为 5'-AAA AAA AAA ACG TGA CAT CAT GCA TG-3'；圖 3-3-1 (f)所示，最後再修飾上互補之 target DNA，其序列为 5'-AAA AAA AAA ACA TGC ATG ATG TCA CG-3'；圖 3-3-1 (g)所示。

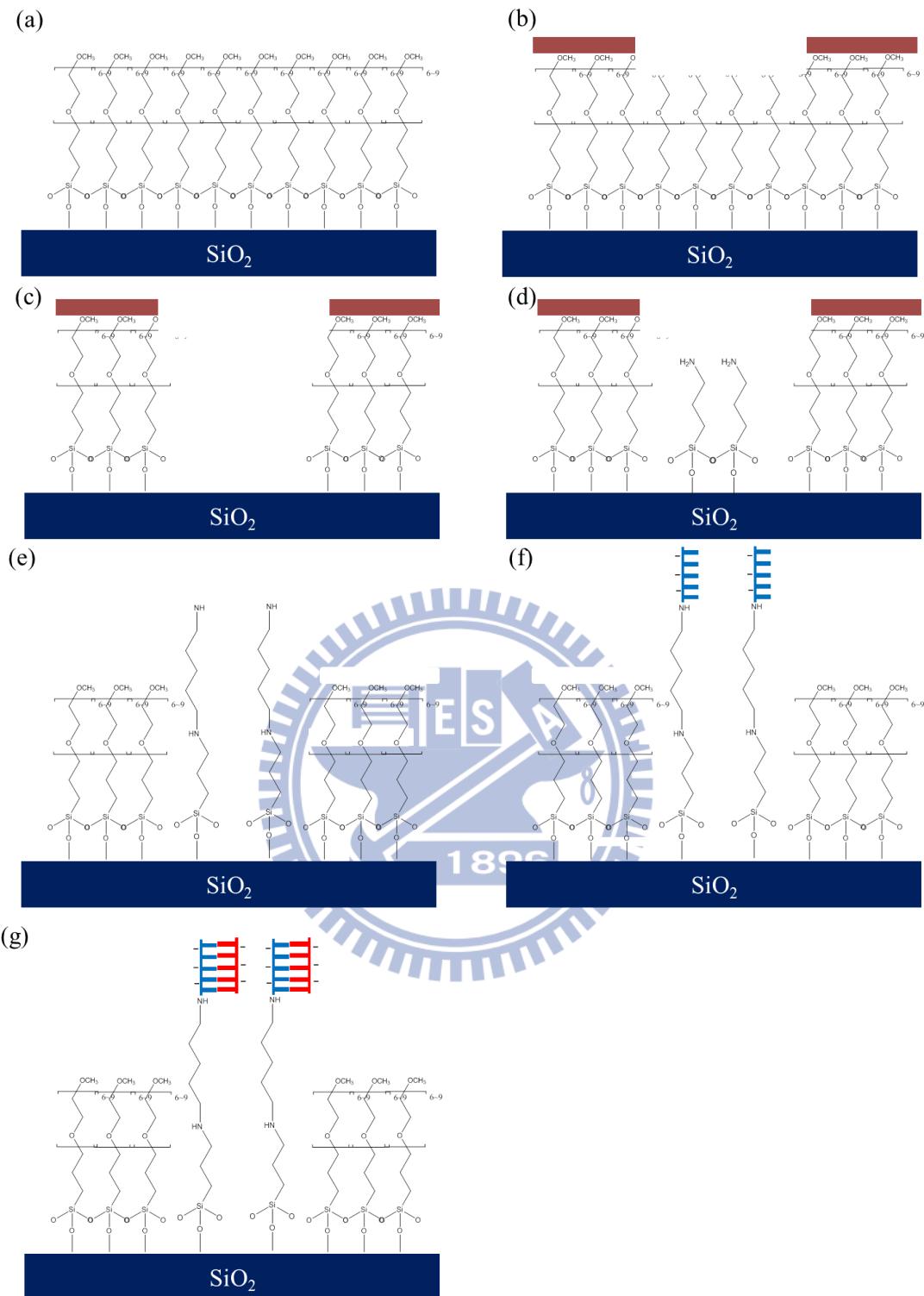


圖 3-3-1、不同自組裝單分子層選擇性修飾 DNA 流程 (a) 修飾上 MPEG-sil 並塗佈光阻 (b) 曝光顯影定義圖案 (c) 氧電漿去除未被光阻保護之 MPEG-sil (d) 修飾 APTES (e) 修飾 Glutaraldehyde (f) 修飾 target DNA。 (g) 修飾 probe DNA。

圖 3-3-2，為按照上述步驟完成選擇性修飾完帶有螢光之 DNA 螢光顯微鏡圖。圖 3-3-2 (a)為放大 100 倍的方塊陣列大小為 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，圖中紅色螢光區域為經由曝光顯影以及氧電漿去除 MPEG-sil 後沉積 APTES 修飾上 DNA 的結果其餘部分則是 MPEG-sil，由螢光圖可得知 DNA 只會修飾在 APTES 的方塊陣列中，其餘部分則無 DNA 螢光表現，證實的確可以選擇性修飾 DNA；圖 3-3-2 (b)為放大 1000 倍結果，由圖可得知 DNA 可經由固定化修飾均勻地修飾在欲定義圖案之處；圖 3-3-2 (c)為放大 100 倍的方塊陣列大小為 $20\text{ }\mu\text{m}$ ；圖 3-3-2 (d)為放大 1000 倍結果，DNA 螢光表現在所定義圖案之處相當均勻。

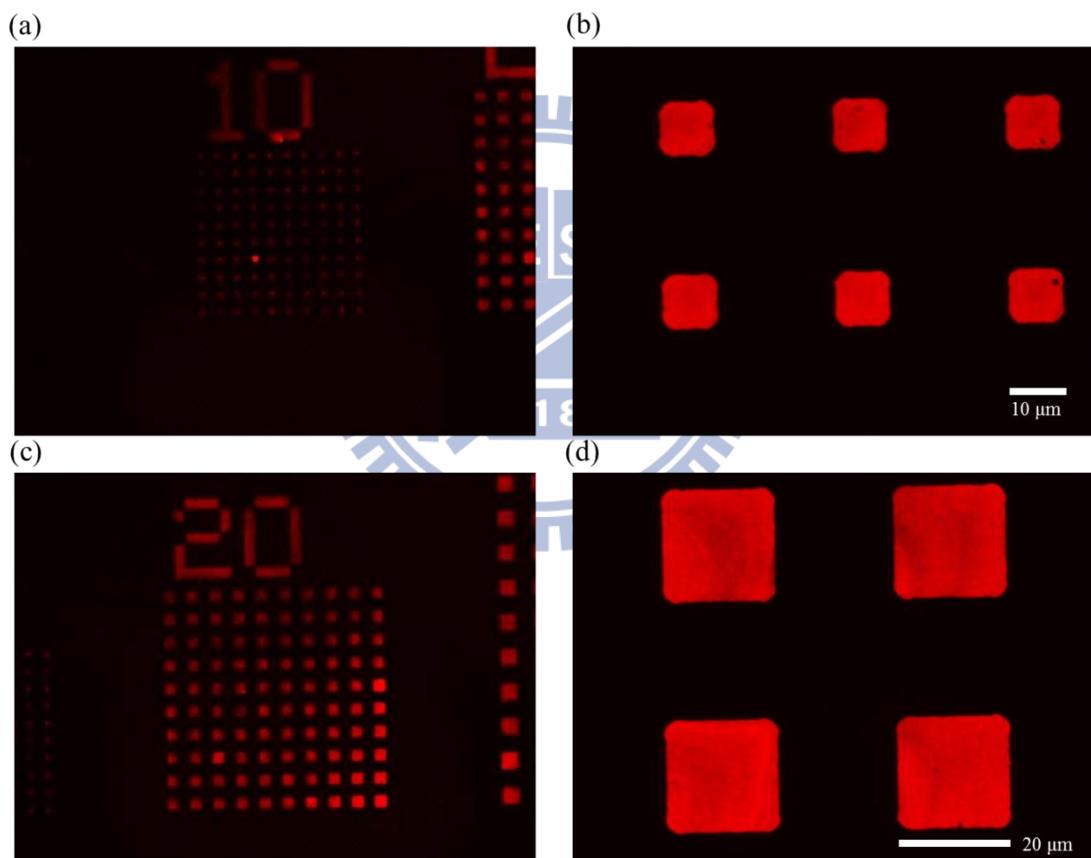


圖 3-3-2、不同自組裝單分子層選擇性修飾帶有螢光之 DNA 方塊陣列圖 (a) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (b) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 1000 倍 (c) 方塊陣列大小 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (d) 方塊陣列大小 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 1000 倍。

基於上述基礎，將實驗設計若修飾上未互補序列 DNA，觀察其螢光表現。按照 3-3 節方式修飾至序列為 5'-AAA AAA AAA ACG TGA CAT CAT GCA TG-3' probe DNA，再修飾未配對之 target DNA 其序列為 5'-AAAAAAA AAC TGG TAT GCG AAT CC-3'，末端為 Alex 488 故帶綠色螢光。

圖 3-3-3，為按照上述步驟完成選擇性修飾完帶有螢光之 DNA 螢光顯微鏡圖。圖 3-3-3 (a)為放大 100 倍的方塊陣列大小為 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，未配對修飾結果，圖中幾乎沒有螢光表現；圖 3-3-3 (b)為將亮度對比調高之結果，由圖可知雖有些許螢光，但量已非常稀少，故可以確定這樣的修飾步驟具有選擇性，只可將有配對的 DNA 修飾於晶片，對於生醫感測研究是非常重要。

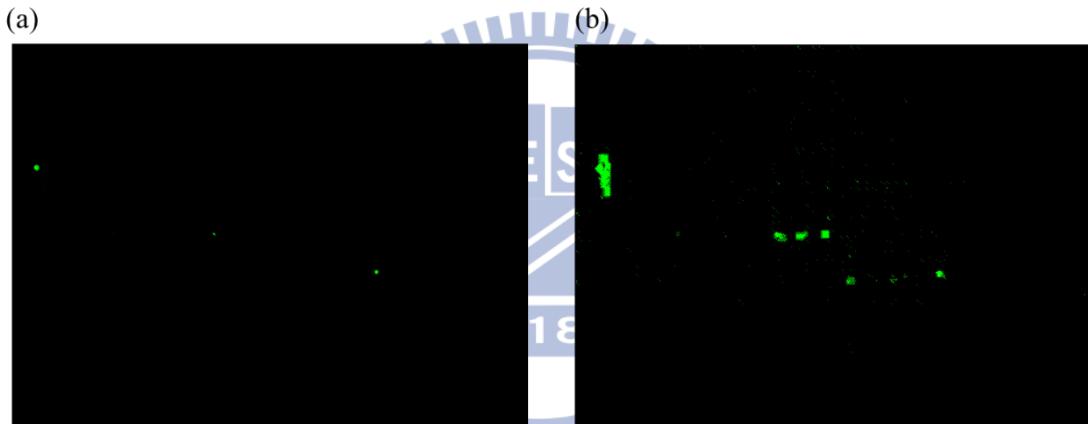


圖 3-3-3、未配對修飾帶有螢光之DNA方塊陣列圖 (a) 方塊陣列大小 $10\text{ }\mu\text{m}$ ，放大 100 倍 (b) 提高亮度對比後的螢光圖。

3-4 焦耳熱原理以及模擬驗證

焦耳熱效應為當電流通過導體時，導體內的原子和電子會產生碰撞因而產生熱，這就是焦耳熱效應產生來源。產生焦耳熱效應的公式為3.4.1

$$P=IV=I^2R=V^2/R \quad (3.4.1)$$

其中P為加熱功率，I為施加電流，R為導體中的電阻，所以由上述公式可以得知焦耳熱效應主要由兩個因素控制，第一個為施加電流，第二個為導體中的電阻值。

本實驗設計就是將電阻縮小至微米尺寸，利用離子佈值不同製作出通道中間阻值較大的電阻式nanobelt矽奈米元件，再施加電壓，此時換產生電流將預先修飾於電阻式nanobelt矽奈米元件上的自組裝單分子層去除，以進行下一步選擇性修飾。

由於製備出來的矽奈米元件尺度太小無法直觀地判斷放熱區域以及產生溫度，但若不知大概的溫度以及加熱區域會不利於後續實驗操作。此時模擬驗證提供初步驗證方法，將所施加的實驗條件和邊界條件輸入，以提供在微觀情況下的初步情形，雖然模擬只能提供最單純情況下結果，但仍具有參考價值，模擬結果也為本研究主要依據。

本研究中焦耳熱模擬主要是利用 COMSOL 多重物理量偶合模擬軟體 4.2 版並設定直流電/交流電與熱傳模組偶合來進行運算，熱傳主要公式為 1.9 節之式 1.9.1

$$\frac{\partial T}{\partial t} = k \frac{\Delta T}{\rho C} + \frac{Q}{\rho C} = \frac{1}{\rho C} (k \Delta T + Q) \quad (1.9.1)$$

k 為熱傳導係數(thermal conductivity)， ρ 為密度， C 為熱容， T 為溫度， ΔT 為溫度對周圍三維空間的分布狀態， Q 為熱源，在本實驗中的熱源為施加電壓所造成矽奈米元件表面溫度升高；公式 1.9.2

$$Q = j \cdot E = \frac{j^2}{\sigma} \quad (1.9.2)$$

J 為電流密度， E 為電場， σ 為導電率。當考慮最簡單情況下，假設矽奈米線為熱絕緣狀，所施加電流皆轉換熱，並且熱不會擴散傳導至周圍環境，所以可以將公式 1.5.1 改寫成公式 3.4.2

$$\frac{dT}{dt} = \frac{j^2}{\rho C \sigma} \quad (3.4.2)$$

可以利用公式簡單計算出在假設熱絕緣情況下施加電流的升溫速率，目的要求得放熱區域是否在元件低參雜位置，以本實驗為例 $j=6E9 \text{ A/m}^2$ 、 $\rho=2320 \text{ kg/m}^3$ 、 $C=678 \text{ J/(kg}\cdot\text{K)}$ 、 $\sigma=1/1.5E-3$ ，帶入公式 1.9.1 中能夠求得 nanobelt 升溫速率為 28 K/ns 。表示 nanobelt 升溫速率很快可以在短時間內將 nanobelt 表溫度提升到很高。

將考慮基本熱傳公式 $k \Delta T = q_0 + q_r + h (T_{inf} - T)$ ， q_0 為輻射傳導， q_r 為熱流傳導， $h (T_{inf} - T)$ 為溫度差導致熱傳，帶入公式 1.5.1 即為模擬焦耳熱基本公式。故在 nanobelt 矽奈米元件熱傳模擬驗證將以此公式作驗證。

將熱傳理論基礎設定完成後，由於施加電壓是給予脈衝波，故電壓設定為 $V=32.88*flc2hs(t-(50E-7), 5E-10)-32.88*flc2hs(t-(100E-7), 5E-10)$ ，利用一數學函數 Heaviside step function 來模擬電壓脈衝，模擬的脈衝電壓為 32.88 V (已扣除 contact resistance 之電壓)，扣除 contact resistance 電壓目的是確保施加電壓落在矽奈米元件部分，脈衝寬度為 $5 \mu\text{s}$ ，再求暫態解時間為 $t=0 \text{ s}$ 至 $t=110 \mu\text{s}$ 每隔 $0.5 \mu\text{s}$ 輸出一張圖，得到模擬結果。

由於實驗設計電阻式 nanobelt 砂奈米元件中間通道電阻值較高，電阻率為 $3.125\text{E-}3$ 相較於周圍高參雜區域高很多，當施加電壓時根據分壓定理，大多數壓降都會落於中間低參雜區域而將電能轉換成熱能，將覆蓋在元件上的單分子層燒除。

按照上述參數設定後得到模擬結果，先從電位分布圖來觀察，當 $t=0\text{ s}$ 時 nanobelt 電位皆是 0 V ；圖 3-4-1(a)，當 $t=7.5\text{ }\mu\text{s}$ 大部分壓降都落在中間低參雜感測區域；圖 3-4-1(b)。

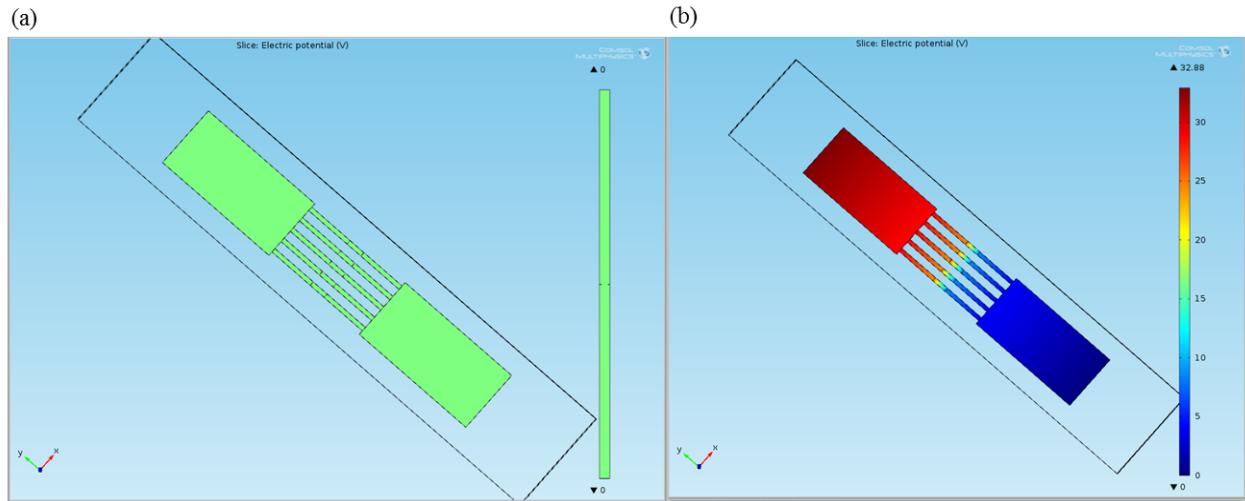


圖 3-4-1、模擬電位分布圖 (a) 為 $t=0\text{ s}$ (b) 為 $t=7.5\text{ }\mu\text{s}$ 。

由模擬結果可得知施加電壓產生的熱能使得表面溫度提升，在 $t=0\text{ s}$ 時，電阻式 nanobelt 砂奈米元件表面溫度為 25°C ；如圖 3-4-2(a)，在 $t=5\text{ }\mu\text{s}$ 時電阻式 nanobelt 砂奈米元件溫為 25.15°C ，並觀察到通道中間低參雜區溫度較兩旁高參雜區高，符合最初實驗設計結果；如圖 3-4-2(b)，在 $t=7.5\text{ }\mu\text{s}$ 時電阻式 nanobelt 砂奈米元件溫度已高達 249.31°C ；如圖 3-4-2(c)，從圖中可以發現溫度較高的放熱區域是在元件電阻率較大區域，也就是電阻式 nanobelt 砂奈米元件的感測區，並且溫度由中心向外擴散，超過感測區域的表面溫度下降很快，幾乎是未施加電

壓的表面溫度 25°C ，由於熱分佈很集中，所以在高參雜區的自組裝單分子層也不會隨著施加電壓被燒除而能持續保護元件以利後續選擇性修飾。由模擬結果並可觀察到 $t=5\ \mu\text{s}$ 時電阻式 nanobelt 砂奈米元件溫為 25.15°C ，在 $t=7.5\ \mu\text{s}$ 時電阻式 nanobelt 砂奈米元件溫度達最高溫度 249.31°C ，在短短 $t=10\ \mu\text{s}$ 內溫度已升高 224°C 以上，表示電阻式 nanobelt 砂奈米元件能夠在 $t=2.5\ \mu\text{s}$ 時間內升溫至高溫且產生的高溫只在砂奈米元件感測區。在 $t=10\ \mu\text{s}$ 時施加電壓結束前電阻式 nanobelt 砂奈米元件溫度仍可達 248.44°C ，最後在 $t=110\ \mu\text{s}$ 時，電阻式 nanobelt 砂奈米元件溫度回到最初 25°C 。由模擬驗證結果可得知電阻式 nanobelt 砂奈米元件可以在施加電壓短時間內升至高溫且放熱區域為元件低參雜區和感測區，當施加電壓結束，電阻式 nanobelt 砂奈米元件又可快速回復至室溫，藉由模擬初步驗證具有高低參雜元件可以施加焦耳熱效應，這樣的元件特性有利於後續施加焦耳熱效應以及生醫感測應用。



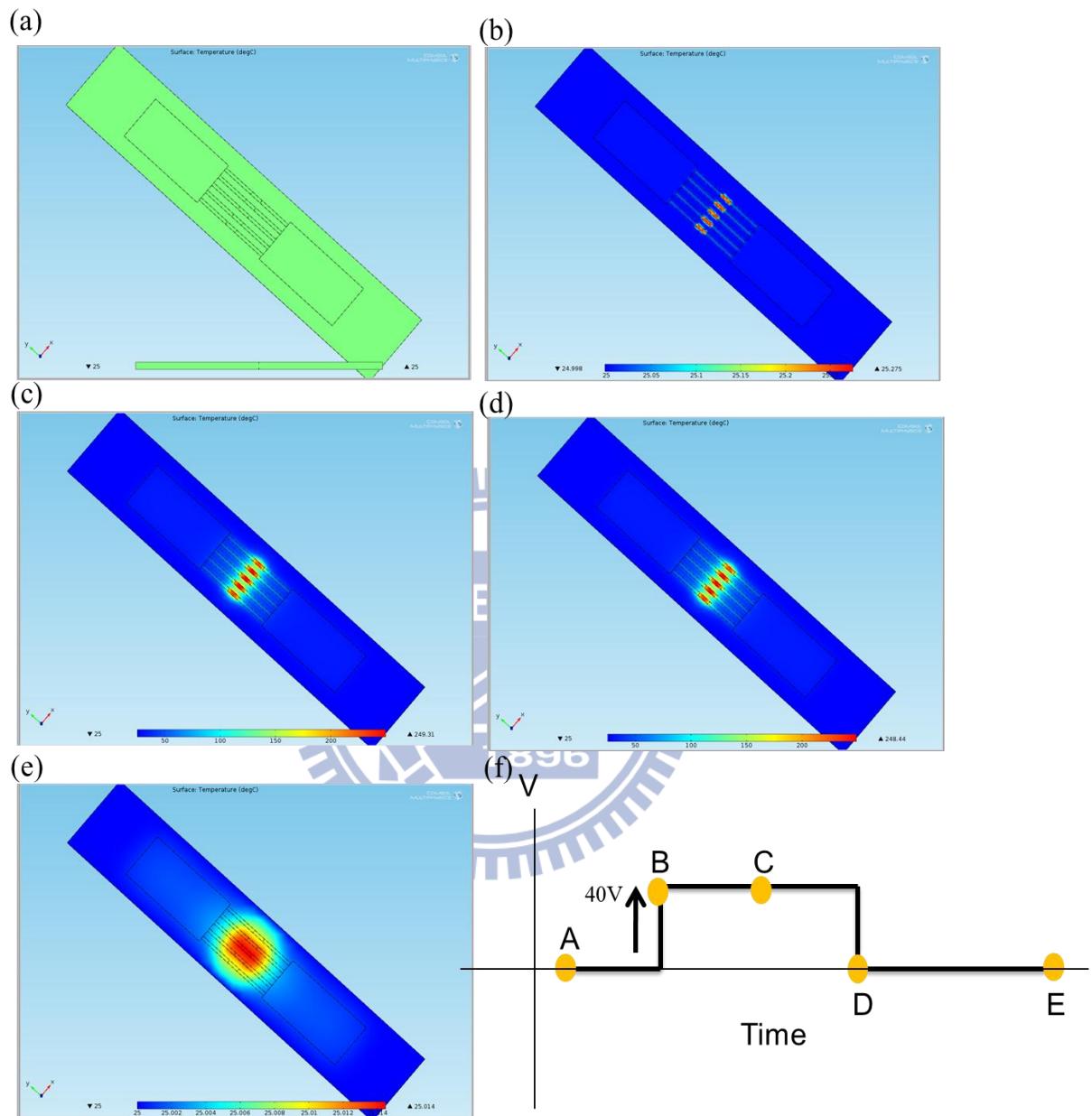


圖 3-4-2、電阻式 nanobelt 砂奈米元件表面溫度模擬 (a) $t=0$ s 時 (b) $t=5$ μ s 時(c) $t=7.5$ μ s 時 (d) $t=10$ μ s 時 (e) $t=110$ μ s 時 (f) 模擬脈衝波示意圖。

3-5 利用焦耳熱選擇性修飾 biotin- streptavidin

利用 2-1-1 節製備出兩種電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件，第一種如圖 3-5-1，nanobelt 寬約 500 nm，五根 nanobelt 並聯成一組，nanobelt 中間為 2 μ m 的低濃度離子參雜區，第二種如圖 3-5-2，單根 nanobelt 元件寬約 500 nm，中間為 2 μ m 的低濃度離子參雜區。圖 3-5-3，電阻式 nanobelt 砂奈米元件為多晶矽結構，厚度約為 60 nm，上有一層約 4 nm SiO_2 包覆，在最外圍有 15 nm Si_3N_4 的保護層。

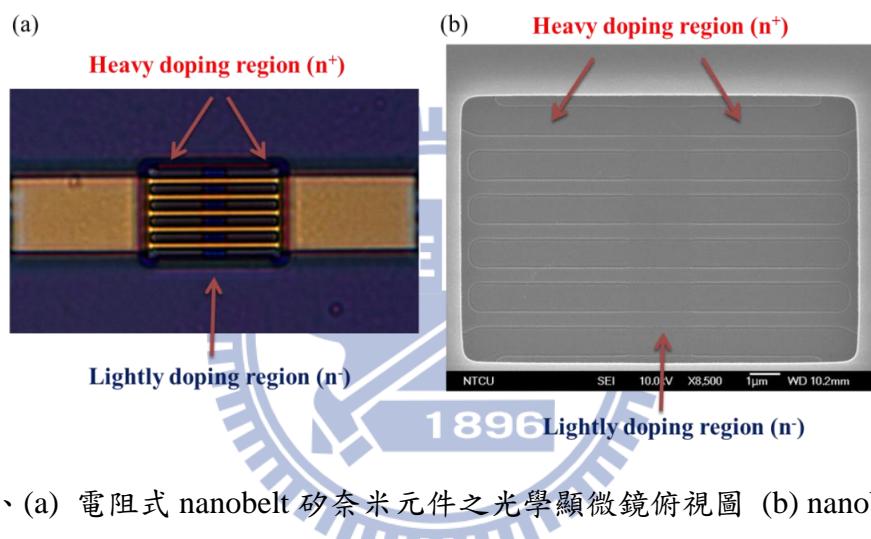


圖 3-5-1、(a) 電阻式 nanobelt 砂奈米元件之光學顯微鏡俯視圖 (b) nanobelt 之掃描式電子顯微鏡圖。

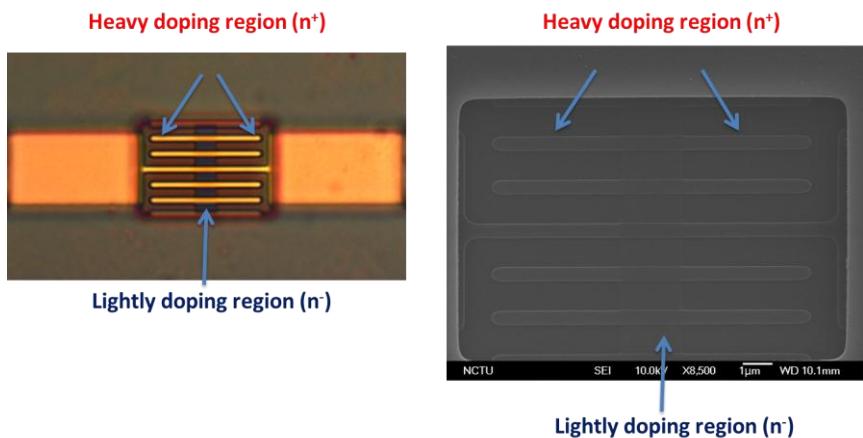


圖 3-5-2、(a) 單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件之光學顯微鏡俯視圖 (b) 單根 nanobelt 砂奈米元件之掃描式電子顯微鏡圖。

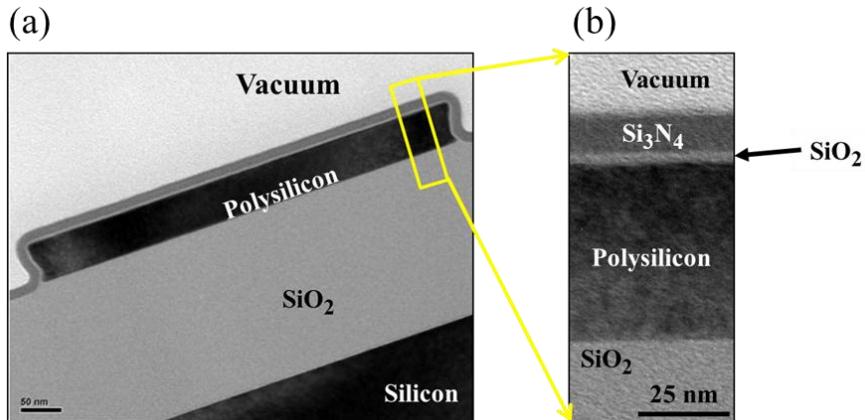


圖 3-5-3、(a) 電阻式 nanobelt 砂奈米元件穿透式顯微鏡圖 (b) 局部放大圖。

電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件電阻率與焦耳熱模擬相近，通道中間參雜濃度低在此區域有效電阻也最大，當在汲極施加電壓時，根據模擬大部分壓降都會落在中間感測區域。由於通道中間參雜濃度低造成載子濃度低，只要表面附著些微帶電分子就能影響此區域內大部分載子，造成較大電流改變，若能將專一性生物分子選擇性修飾在此區域，就能感測出具有與修飾分子專一性之待測生物分子，故元件中間低參雜區為焦耳熱放熱區域和生醫感測區域。

當模擬驗證此元件可施加焦耳熱效應後，將自組裝單分子層利用 2-3-1 節和 2-3-2 節方式將 MPEG-sil 和 OTS 修飾於晶片上。為了驗證所施加的焦耳熱是否可以將修飾於電阻式 nanobelt 砂奈米元件上的自組裝單分子層剝除，施加焦耳熱後，利用側向力顯微鏡(Lateral Force Microscopy, LFM) 掃描，LFM 掃描可同時將基材的表面形貌和材料特性顯現出來，掃描過程 cantilever 擺動方向分為垂直方向和水平方向，垂直方向擺動將呈現出表面形貌，而在水平方向所呈現材料特性，因為物質表面材料特性不同，造成磨擦係數不同，使得 cantilever 左右擺動程度不同而顯現材料特性，由於單分子層的高度只有 2~3 nm 和電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件粗糙度相近，但施加焦耳熱效應區域和未燒除區域材料特性差異甚大，故可用 LFM 判別焦耳熱選擇性剝除自組裝單分子層區域。將修飾於單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件施加 60 V, 5 μ s 的短脈衝電壓後，由 LFM 掃描結果可以看出 OTS 在中間低參雜區域有明顯變化，顏色較淺處摩擦力較大而

顏色較深處磨擦力較小；圖 3-5-4(a)，而摩擦力差異導致探針偏移量 31.64 mV，為對應摩擦力大小的相對指標；圖 3-5-4(b)。若為修飾 MPEG-Sil 於單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件一樣施加 60 V，5 μ s 的短脈衝電壓，在 nanobelt 中間低參雜區仍有較明顯訊號，發現其訊號較元件上修飾 OTS 小很多，推測原因為 MPEG-Sil 較親水，故材料特性差異不大，導致 LFM 訊號變化較小；圖 3-5-5(a)，摩擦力差異導致探針偏移量 3.609 mV；圖 3-5-5(b)。由 LFM 驗證結果可知當在汲極施加電壓時，大部分壓降都會落在中間感測區域，選擇性移除自組裝單分子層區域即為元件低參雜區，與模擬結果圖中觀察得知電阻式 nanobelt 砂奈米元件表面溫度最高位置相同，可相互印證之下增加實驗與模擬的可信度。

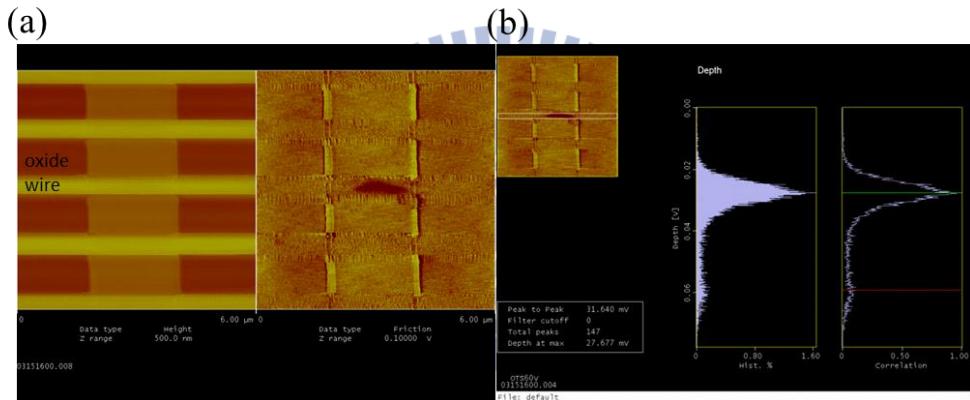


圖 3-5-4、選擇性移除 OTS 側向力顯微鏡圖 (a) LFM 掃描圖 (b) 探針偏移量。

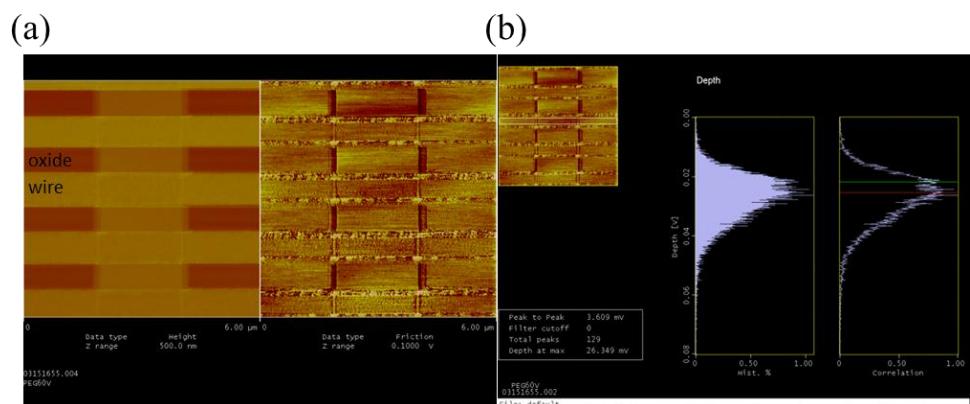


圖 3-5-5、選擇性移除 MPEG-sil 側向力顯微鏡圖 (a) LFM 掃描圖 (b) 探針偏移量。

確定有將自組裝單分子層 MPEG-Sil 修飾於電阻式 nanobelt 砂奈米元件後；圖 3-5-6(b)，便施加 30 V、40 V、50 V、60 V，時間為 5 μ s 的短脈衝電壓施加在電阻式 nanobelt 砂奈米元件上；圖 3-5-6(c)，而後利用 2-4-1 節方式修飾 APTES；圖 3-5-6(d)，修飾 NHS-biotin 時只有 APTES 末端 NH_2 會與 NHS-biotin 發生一級氨基反應，形成共價鍵；圖 3-5-6(e)，最後沉積帶有螢光之 streptavidin，會與 biotin 產生專一性鍵結，所以有修飾上 biotin 區域會與大量帶有螢光之 streptavidin 產生專一性鍵結；圖 3-5-6 (f)。在電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件高參雜區有著自組裝單分子層 MPEG-sil 保護可以減少 streptavidin 非專一性吸附，只需用去離子水沖洗即可，有效地將 streptavidin 集中於感測區，更可進一步運用至微流道系統。

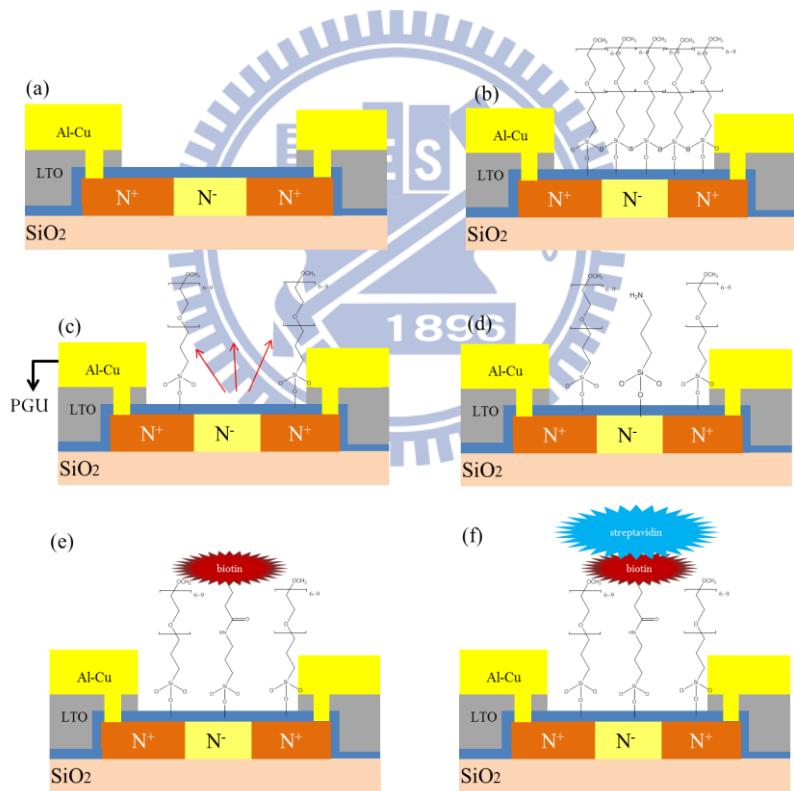


圖 3-5-6、利用焦耳熱選擇性修飾 biotin-streptavidin 流程圖 (a) 電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件 (b) 修飾 MPEG-sil (c) 焦耳熱去除覆蓋在感測區上的 MPEG-Sil (d) 修飾 APTES (e) 修飾 biotin (f) 修飾 streptavidin。

對於自組裝單分子層OTS而言，一樣將其修飾於電阻式nanobelt矽奈米元件後，便施加40 V、50 V、60 V、70 V，時間為5 μ s的短脈衝電壓施加在電阻式nanobelt矽奈米元件上，而後利用先前方式修飾APTES、NHS-biotin，最後沉積帶有螢光之streptavidin，期望可將streptavidin集中於元件感測區。

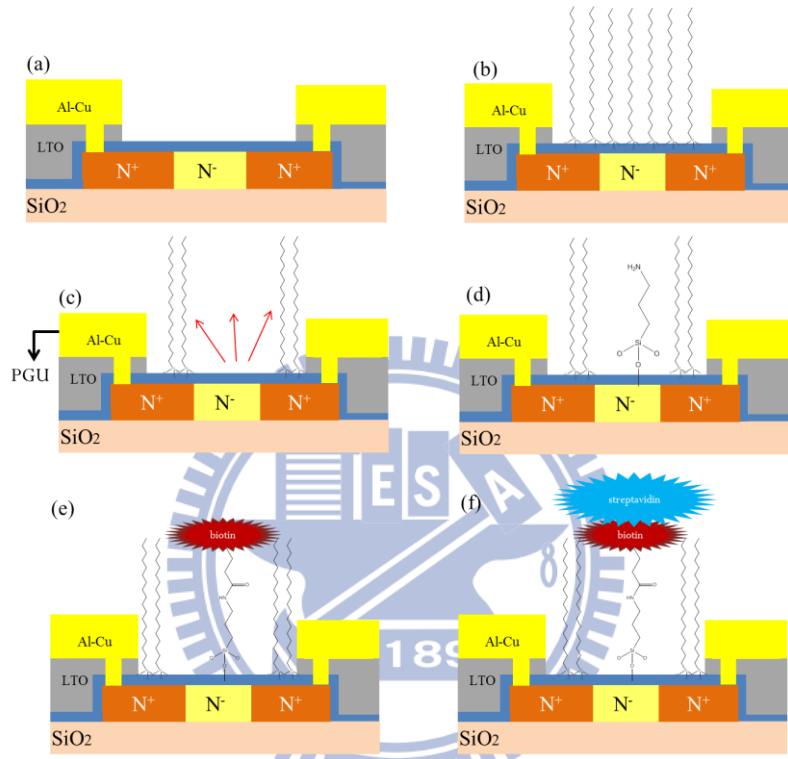


圖 3-5-7、利用焦耳熱選擇性修飾 biotin-streptavidin 流程圖 (a) 電阻式 nanobelt 矽奈米元件元件 (b) 修飾 OTS (c) 焦耳熱去除覆蓋在感測區上的 OTS (d) 修飾 APTES (e) 修飾 biotin (f) 修飾 streptavidin。

本次實驗使用單根電阻式nanobelt矽奈米元件以及並聯五根電阻式nanobelt矽奈米元件，感測區長2 μm 以及4 μm ，當選擇性修飾上biotin後沉積帶有螢光之streptavidin，在螢光顯微鏡下觀察；圖3-5-8(a)，可發現nanobelt中間有發出綠色螢光區域即為元件低參雜區，對於單根電阻式nanobelt矽奈米元件只有中間nanobelt導通，可以施加焦耳熱，在低參雜區有螢光訊號，且螢光訊號隨施加電壓增加而增大，證明所設計的元件可隨施加電壓而控制經焦耳熱產生的感測區大小而其他四根nanobelt因無法施加焦耳熱，故無法修飾上biotin-streptavidin而看到螢光訊號為良好實驗對照組；圖3-5-10，在中間通道為4 μm 的電阻式nanobelt矽奈米元件元件可以觀察到螢光區域即為4 μm 的低參雜區域。

對於並聯五根電阻式nanobelt矽奈米元件而言，螢光區域則在五條nanobelt中間低參雜區域，且隨著施加功率增加，螢光也有逐步增大趨勢；圖3-5-9，在中間通道為4 μm 的電阻式nanobelt矽奈米元件元件一樣可以觀察到選擇性修飾結果；圖3-5-10。

由以上實驗證明利用焦耳熱選擇性修飾，確實能夠將專一性生物分子修飾在預先設計好之感測區域內，未經焦耳熱燒除的自組裝單分層確實能保護元件而無法修飾上APTES，故無法接上biotin-streptavidin而無螢光表現。

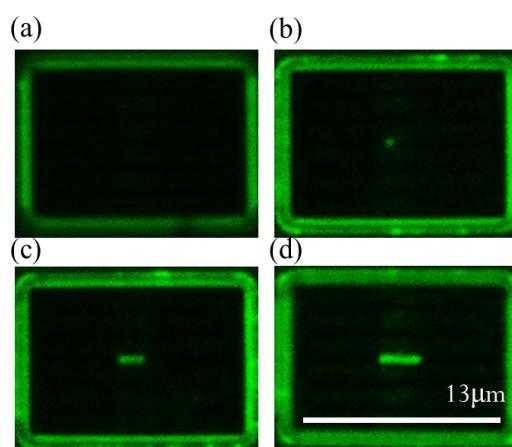


圖 3-5-8、單根電阻式 nanobelt 矽奈米元件元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖(a)30 V, 5 μs (b) 40 V, 5 μs (c) 50 V, 5 μs (d) 60 V, 5 μs 。

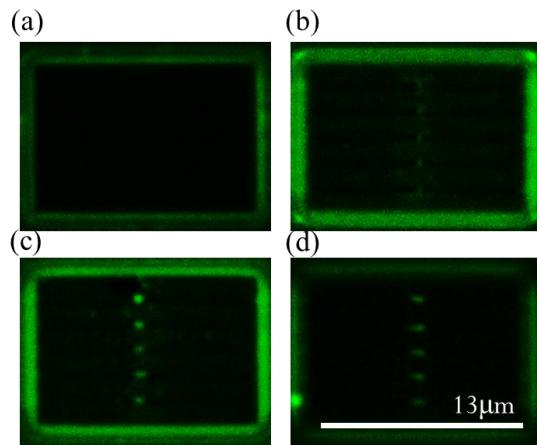


圖 3-5-9、五根並聯電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件選擇性修飾 streptavidin 螢光

圖 (a) 30 V, 5 μs (b) 40 V, 5 μs (c) 50 V, 5 μs (d) 60 V, 5 μs。

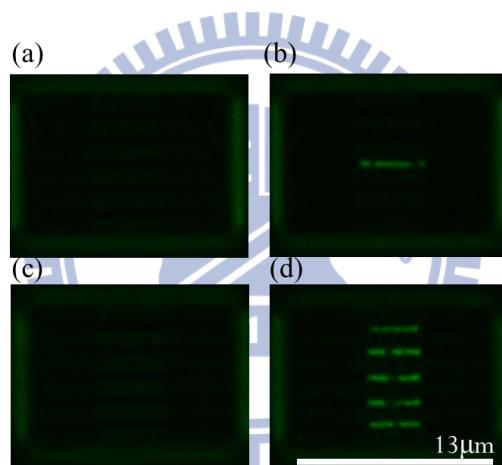


圖 3-5-10、低參雜區長度 4 μm 電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖 (a) 未焦耳熱 (b) 60V, 5μs (c) 未焦耳熱 (d) 60 V, 5 μs。

除了 MPEG-sil , OTS 也可藉由施加焦耳熱效應選擇性修飾 biotin-streptavidin , 元件使用單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件以及並聯五根電阻式 nanobelt 砂奈米元件 , 感測區長 $2\text{ }\mu\text{m}$ 以及 $4\text{ }\mu\text{m}$, 當選擇性修飾上 biotin 後沉積帶有螢光之 streptavidin , 在螢光顯微鏡下觀察。單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件只有中間 nanobelt 導通 , 所以 nanobelt 中間綠色螢光區域即為施加焦耳熱效應燒除覆蓋在元件上的 OTS 選擇性修飾 biotin-streptavidin 結果 ; 圖 3-5-11。單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件感測區長 $4\text{ }\mu\text{m}$ 一樣可以觀察到綠色螢光 ; 圖 3-5-13。

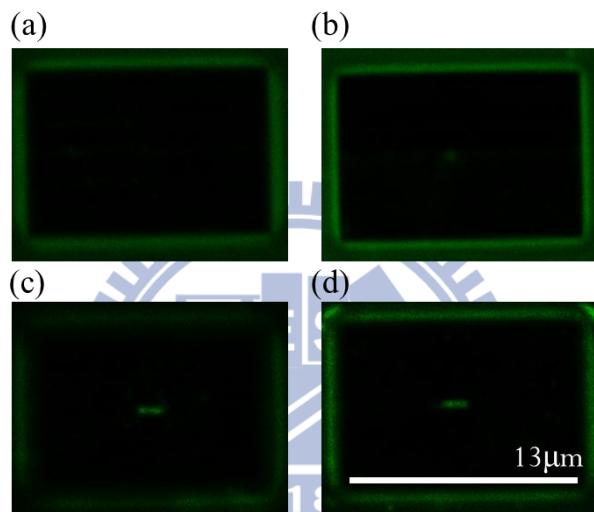


圖 3-5-11、單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖(a) $40\text{ V},\text{ }5\text{ }\mu\text{s}$ (b) $50\text{ V},\text{ }5\text{ }\mu\text{s}$ (c) $60\text{ V},\text{ }5\text{ }\mu\text{s}$ (d) $70\text{ V},\text{ }5\text{ }\mu\text{s}$ 。

對於並聯五根電阻式 nanobelt 砂奈米元件而言 , 螢光區域則在五條 nanobelt 的中間低參雜區域 , 且隨著施加功率增加 , 螢光也有逐步增大趨勢 ; 圖 3-5-12 , 在中間通道為 $4\text{ }\mu\text{m}$ 的電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件一樣可以觀察到選擇性修飾結果 ; 圖 3-5-13。經由上述的實驗結果可得知 OTS 和 MPEG-sil 均可作為單分子阻擋層而有效地做選擇性修飾 , 對於分子級電子元件有相當大地應用。

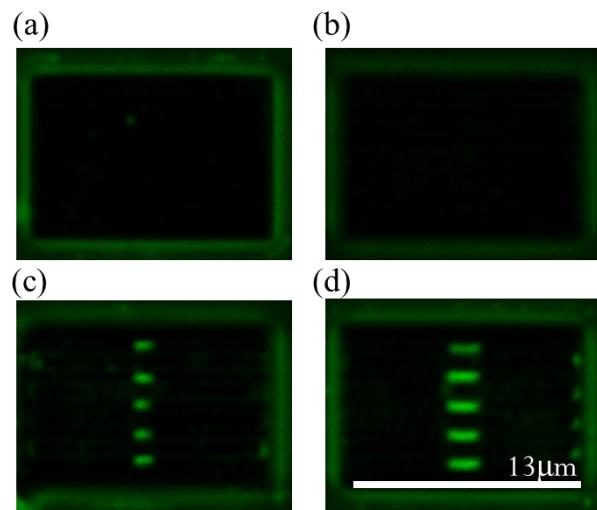


圖 3-5-12、五根並聯電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件選擇性修飾 streptavidin 螢光

圖 (a) 40 V, 5 μ s (b) 50 V, 5 μ s (c) 60 V, 5 μ s (d) 70 V, 5 μ s。

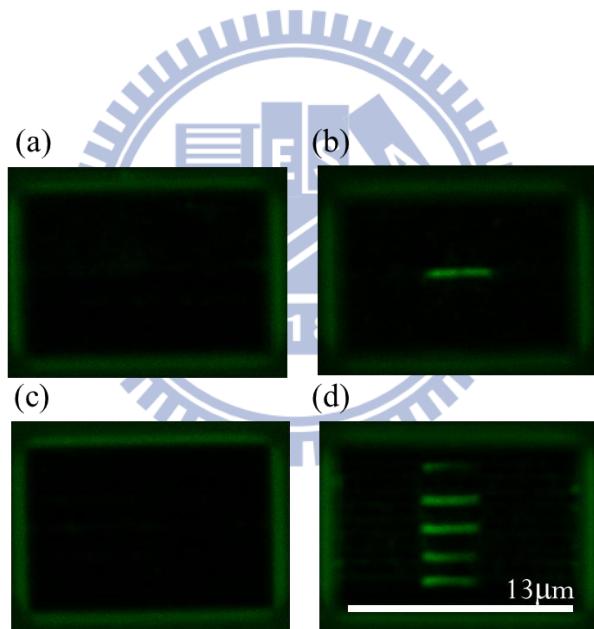


圖 3-5-13、低參雜區長度 4 μ m 電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件選擇性修飾

streptavidin 螢光圖 (a) 未焦耳熱 (b) 60 V, 5 μ s (c) 未焦耳熱 (d) 70 V, 5

μ s。

經由電阻式nanobelt矽奈米元件初步驗證可將biotin-streptavidin修飾在元件低參雜感測區域，但為了提高電訊號變化量，以偵測較低濃度的生物分子，將原本電阻式nanobelt矽奈米元件從多晶矽材料改成單晶矽材料，期望可提高電訊號變化量。

本實驗先將單晶矽nanobelt矽奈米元件先修飾上MPEG-sil，施加焦耳熱後先以LFM驗證是否將MPEG-sil剝除，再利用之前修飾biotin-streptavidin條件，觀察帶有螢光之streptavidin是否修飾在元件低參雜感測區域。圖3-5-14 (a) 為施加5 V， 1 ms由LFM結果發現並沒有MPEG-sil被選擇性剝除；圖3-5-14 (b) 為施加10 V， 10 s也未發現MPEG-sil被選擇性剝除現象；圖3-5-14 (c) 為施加15 V， 1 ms，在靠近汲極端觀察到明顯LFM影像變化，推測由於部分單分子層被燒除後摩擦力和其他有單分子層覆蓋區域不同，為施加焦耳熱移除區域；圖3-5-14 (d) 為施加20 V， 1 ms，由LFM影像得知被燒除區域範圍加大；圖3-5-14 (e) 為施加5 V， 1 ms後選擇性修飾biotin-streptavidin，由螢光顯微鏡觀察並沒有強度較高螢光訊號，代表MPEG-sil具有阻擋APTES吸附也可避免streptavidin非專一性吸附；圖3-5-14 (f) 為施加10 V， 10 s後選擇性修飾biotin-streptavidin，由螢光顯微鏡觀察仍然並沒有強度較高螢光訊號；圖3-5-14 (g) 為施加15 V， 1 ms後選擇性沉積biotin-streptavidin，由螢光顯微鏡可觀察到強烈螢光訊號，且螢光訊號位置和LFM顯示施加焦耳熱效應去除MPEG-sil位置相同；圖3-5-14 (h) 為施加20 V， 1 ms後選擇性修飾biotin-streptavidin，由螢光顯微鏡觀察螢光訊號強度較15 V， 1 ms大，且螢光產生位置和LFM顯示位置相同，由上述LFM和螢光結果可得之施加焦耳熱效應的確可以將單分子層燒除，且後續選擇性修飾的確可集中於被燒除區域，未施加焦耳熱燒除區域則無法看見明顯的LFM影像和螢光訊號，因此我們可以確認上述的修飾條件可應用於後續的生醫感測。

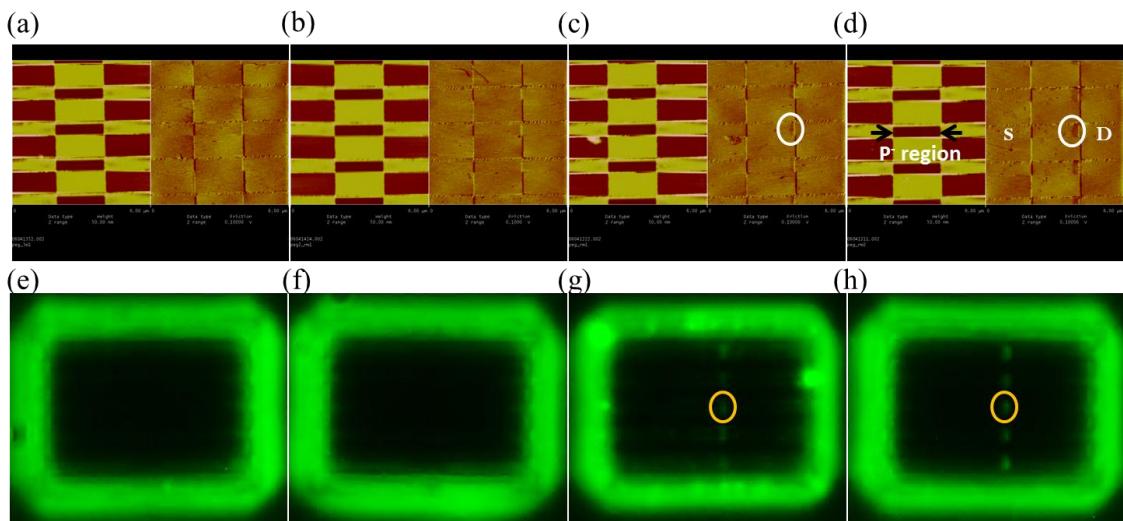


圖 3-5-14、不同焦耳熱功率側向力顯微鏡(LFM)和螢光圖 (a)(e) 5 V , 1 min

(b)(f) 10 V , 10 s (c)(g) 15 V , 1 ms (d)(h) 20 V , 1 ms 。

3-6 利用焦耳熱選擇性修飾 deoxyribonucleic acid (DNA)

除了 biotin-streptavidin 修飾驗證之外，本研究也將 deoxyribonucleic acid (DNA) 利用焦耳熱效應修飾在電阻式 nanobelt 砂奈米元件，實驗一開始先將自組裝單分子層 MPEG-sil 利用 2-3-1 節方式修飾在電阻式 nanobelt 砂奈米元件；圖 3-6-1(b)，施加焦耳熱效應；圖 3-6-1(c)，利用 2-4-1 節方式修飾 APTES；圖 3-6-1(d)，再修飾上 Glutaraldehyde；圖 3-6-1(e)，緊接著修飾 probe DNA；圖 3-6-1(f)，再修飾帶有螢光 target DNA；圖 3-6-1(g)，由於 probe DNA 和 target DNA 會藉由氫鍵結合，故在選擇性修飾區域有螢光表現。

實驗完成後利用螢光顯微鏡觀察，單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件中間低參雜 $2 \mu\text{m}$ 區域才發出紅色螢光，其他區域則未有螢光表現；圖 3-6-2(a)，而五根電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件也是在中間低參雜 $2 \mu\text{m}$ 區域有螢光表現；圖 3-6-2(b)，而單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件中間低參雜 $4 \mu\text{m}$ 也看到螢光表現；圖 3-6-2(c)，而五根電阻式 nanobelt 砂奈米元件也是在中間低參雜 $4 \mu\text{m}$ 區域有螢光表現；圖 3-6-2(d)，由以上結果得知可將 3-3 節曝光顯影作選擇性修飾 DNA 方法利用焦耳熱效應修飾在電阻式 nanobelt 砂奈米元件低參雜感測區，而在元件其他區域則有自組裝單分子層保護因此無螢光表現，具有良好的選擇性修飾。



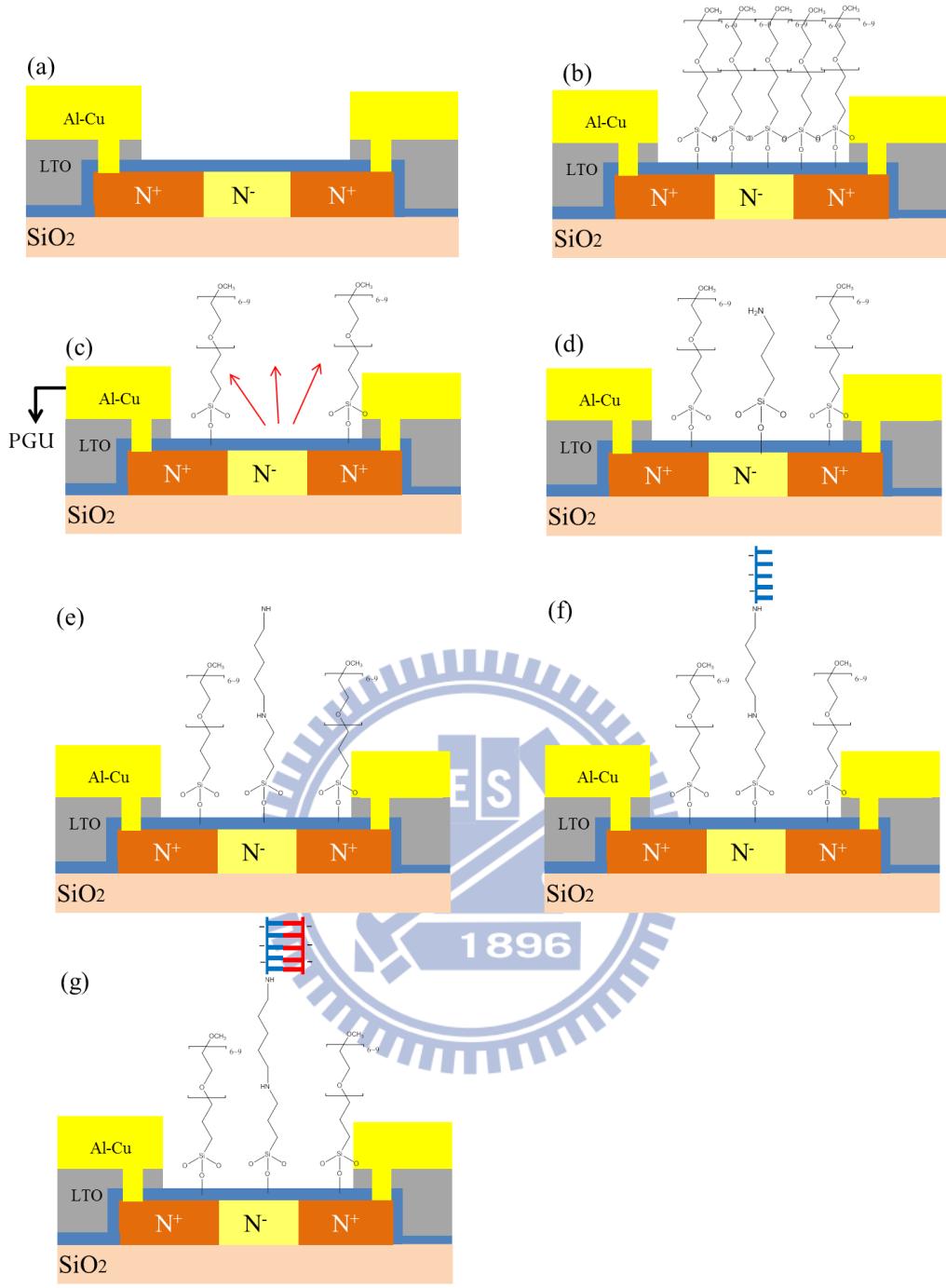


圖 3-6-1、利用焦耳熱選擇性修飾 deoxyribonucleic acid (DNA)流程圖 (a) 電阻式 nanobelt 純奈米元件元件 (b) 修飾 MPEG-sil (c) 焦耳熱去除覆蓋在感測區上的 MPEG-sil (d) 修飾 APTES (e) 修飾 Glutaraldehyde (f) 修飾 probe DNA (g) 修飾 target DNA 。

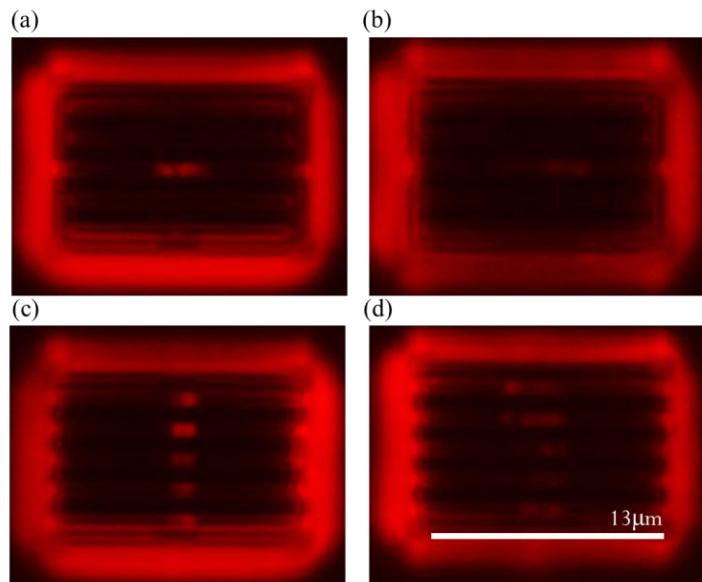


圖 3-6-2、電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件選擇性修飾 streptavidin 螢光圖 (a) 感測區 $2\text{ }\mu\text{m}$ 單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件 (b) 感測區 $2\text{ }\mu\text{m}$ 五根電阻式 nanobelt 砂奈米元件 (c) 感測區 $4\text{ }\mu\text{m}$ 單根電阻式 nanobelt 砂奈米元件 (d) 感測區 $4\text{ }\mu\text{m}$ 五根電阻式 nanobelt 砂奈米元件。

3-7 真空中作焦耳熱產生的影響

若在真空中施加焦耳熱效應可以減少熱傳導，有效地將大多數熱能集中在電阻式 nanobelt 砂奈米元件元件中間低參雜區域，可減少施加焦耳熱效應功率以減少對元件傷害，本實驗為將修飾上 MPEG-sil 晶片放入 4156 probe station 中，利用機械幫浦抽真空後再施加焦耳熱效應並比較在大氣環境以及真空環境下所產生的感測區長度大小。圖 3-7-1(a)為大氣環境中不同焦耳熱功率對產生感測區大小結果；圖 3-7-1 (b)為真空中不同焦耳熱功率對產生感測區大小結果，由圖 3-7-1 (a)(b)結果可知在真空環境下只需 50 V ， $5\text{ }\mu\text{s}$ 即可產生長度大約 $2\text{ }\mu\text{m}$ 的感測區，而在大氣環境下需要 60 V ， $5\text{ }\mu\text{s}$ 才可產生長度大約 $2\text{ }\mu\text{m}$ 的感測區；圖 3-7-1 (c) 則為大氣環境下不同功率焦耳熱效應所產生的感測區螢光圖；圖 3-7-1 (d)為真空

下不同功率焦耳熱效應產生螢光圖，經由實驗結果得知在真空中施加焦耳熱效應的確可降低施加功率。

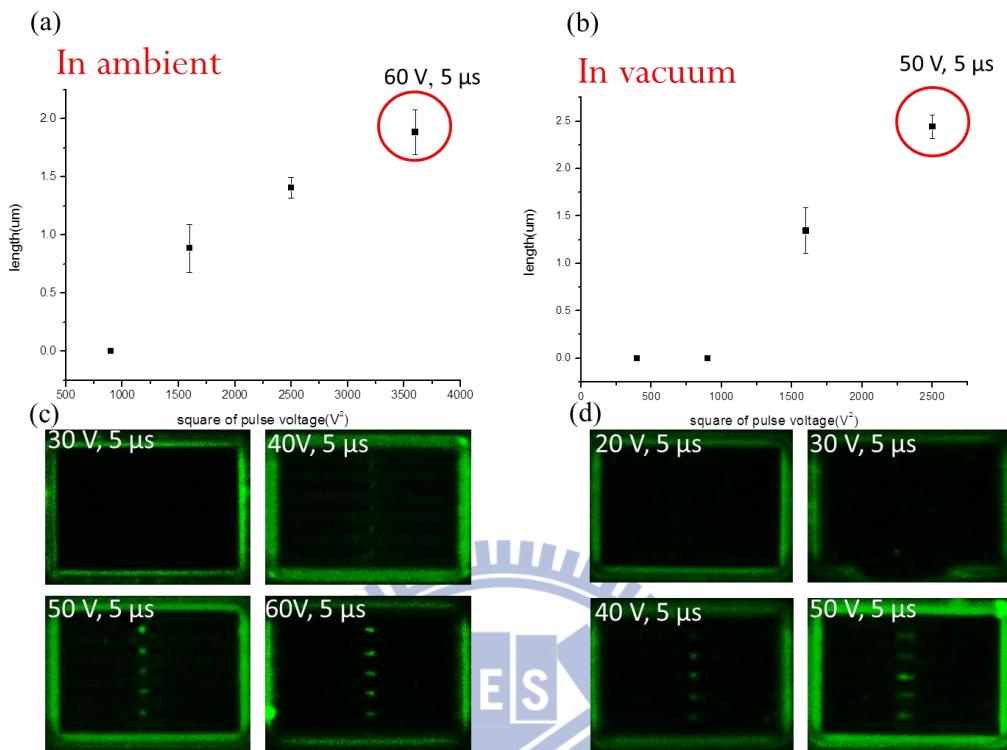


圖 3-7-1、比較真空和大氣環境下施加焦耳熱效應產生的感測區域大小 (a) 大氣環境下施加功率對長度分布圖 (b) 真空環境下施加功率對長度分布圖 (c) 大氣環境下不同功率螢光圖 (d) 真空環境下不同功率螢光圖。

由於已經利用電阻式 nanobelt 砂奈米元件驗證真空中作焦耳熱效應的確可降低施加焦耳熱功率，因此也將單晶砂 nanobelt 砂奈米元件在真空中施加焦耳熱效應探討對元件特性影響，首先將砂奈米元件按照 2-3-1 節修飾上 MPEG-sil 並量測其 I_D-V_G ，之後在真空中施加焦耳熱效應，其功率和時間分別為 5 V, 1 min、10 V, 10 s、15 V, 1 min、20 V, 1 min，且在 3-3 節已有單晶砂 nanobelt 砂奈米元件在上述功率時間下的螢光顯微鏡圖和側向力顯微鏡圖，因此若能確認上述功率時間下對電性的影響，確定施加焦耳熱效應是否會影響單晶砂 nanobelt 砂奈米元件的閘極控制能力，將有助於應用於生醫感測。電性量測部分是利用 liquid gate，而溶液是利用緩衝溶液(PBS)，由於單晶砂 nanobelt 砂奈米元件為 N 型半導體，故閘極電壓從-1 V 調動到 1 V，閘極電壓施加到-0.25 V 時進入次臨界

電流斜率(subthreshold swing)，而次臨界斜率的定義方法在弱反轉區的次臨界電流，取對數除以 V_G 的倒數；公式 3-7-1，根據此公式計算單晶矽 nanobelt 矽奈米元件次臨界電斜率，其值為閘極控制能力指標，值越小元件越靈敏，量測生物分子時可得到較大的電流變化量。

$$S = \left\{ \frac{\partial \log_{10} I_d}{\partial V_g} \right\}^{-1} \quad (3.7.1)$$

圖 3-7-2 (a)為施加 5 V， 1 min 其 I_D-V_G 變化情形，單晶矽 nanobelt 矽奈米元件修飾上 MPEG-sil 後量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 129 mV/dec，之後在真空中作焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 130 mV/dec；圖 3-7-2 (b)為施加 10 V， 10 s 其 I_D-V_G 變化情形，修飾上 MPEG-sil 後量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 127 mV/dec，在真空中作焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 130 mV/dec；圖 3-7-2 (c)為施加 15 V， 1 ms 其 I_D-V_G 變化情形，修飾上 MPEG-sil 後量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 123 mV/dec，在真空中作焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 123 mV/dec；圖 3-7-2 (d)為施加 20 V， 1 ms 其 I_D-V_G 變化情形，修飾上 MPEG-sil 後量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 125 mV/dec，在真空中作焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 126 mV/dec，由上述結果可得知在真空中作焦耳熱效應可維持單晶矽 nanobelt 矽奈米元件的次臨界電斜率，並使得元件的 off current 下降，對於元件的影響較低，因此有利於應用生醫感測，在施加 25 V， 1 ms 時，修飾上 MPEG-sil 後量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 113 mV/dec，在真空中作焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 110 mV/dec，元件雖然次臨界斜率值差異不大，但元件在 off current 部分較未施加焦耳熱效應大；圖 3-7-2 (e)，因此將施加焦耳熱效應最佳功率跟時間定在 20 V， 1 ms，用於後續生醫感測應用。

施加焦耳熱效應使得元件的 off current 下降，推測原因為電洞注入所抑制漏電流(band-to-band hot hole injection)，橫向電場夠大使得電子加速到汲極端所產生電子電洞對，緊接著產生的垂直電場將電洞吸引至氧化層中，降低垂直電場的影響，使得原本導帶會藉由穿隧到達價帶的漏電流更難發生，且注入閘極氧化層的電洞使得 V_{th} 往左偏移，但若汲極端施加電壓太大，使得水平電場過大產生過多電子電洞對，熱應力增加使得元件漏電流增加。

若在大氣環境下施加焦耳熱效應，雖然在單晶矽 nanobelt 矽奈米元件的次臨界電斜率與在真空中相同均不會改變；圖 3-7-3 (a)為施加 5 V， 1 min 其 I_D-V_G 變化情形，單晶矽 nanobelt 矽奈米元件修飾上 MPEG-sil 後量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 125 mV/dec，之後在大氣下作焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 122 mV/dec；圖 3-7-3 (b)為施加 10 V， 10 s 其 I_D-V_G 變化情形，修飾上 MPEG-sil 後量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 124 mV/dec，在大氣下作焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 119 mV/dec；圖 3-7-2 (c)為施加 15 V， 1 ms 其 I_D-V_G 變化情形，修飾上 MPEG-sil 後量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 120 mV/dec，在大氣下作焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 121 mV/dec；圖 3-7-2 (d)為施加 20 V， 1 ms 其 I_D-V_G 變化情形，修飾上 MPEG-sil 後量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 120 mV/dec，在大氣下作焦耳熱效應後再量測 I_D-V_G ，其次臨界電斜率值為 122 mV/dec，但在 15 V， 1 ms 時施加焦耳熱效應後的漏電流較未施加前大，但在 20 V， 1 ms 時施加焦耳熱效應後的漏電流較未施加前小，且在 15 V， 1 ms 時施加焦耳熱效應後有產生明顯 V_{th} shift 現象，而其他功率時間下施加焦耳熱效應則無明顯 V_{th} shift 現象，推測原因為周遭環境對其影響而使得電性不穩定，故期望在真空中施加焦耳熱以減少環境對元件特性影響。

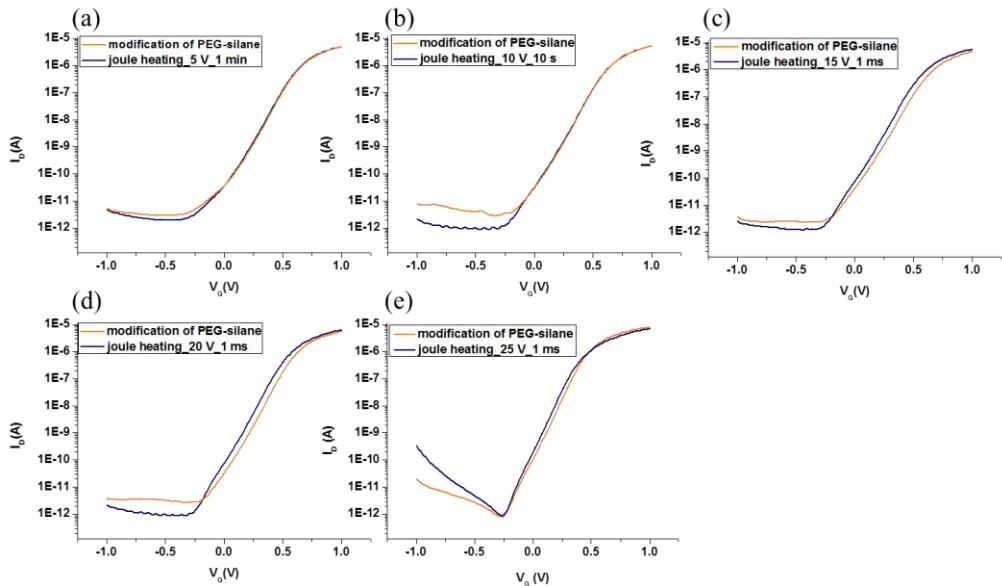


圖 3-7-2、真空中施加焦耳熱效應不同功率時間電性圖 (a) 5 V, 1 min (b) 10 V, 10 s (c) 15 V, 1 ms (d) 20 V, 1 ms (e) 25 V, 1 ms。

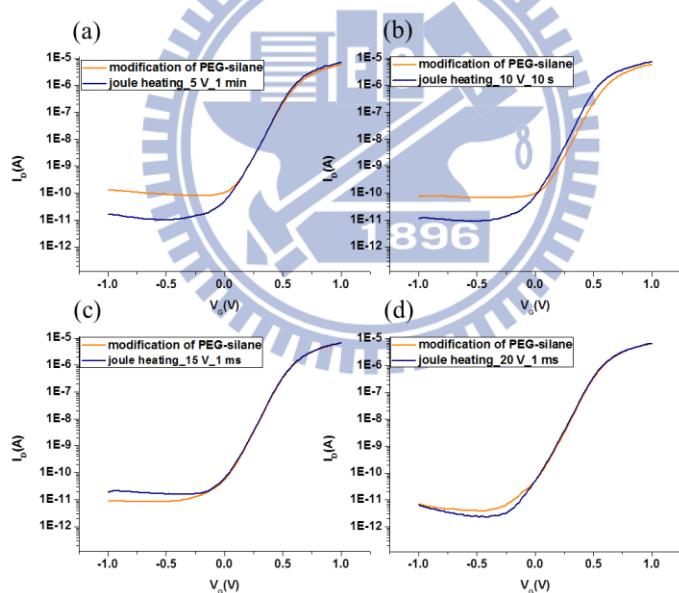


圖 3-7-3、大氣環境下施加焦耳熱效應不同功率時間電性圖 (a) 5 V, 1 min (b) 10 V, 10 s (c) 15 V, 1 ms (d) 20 V, 1 ms。

3-8 利用自組裝單分子層可降低施加焦耳熱功率

本研究主要利用單分子層取代傳統光阻應用在焦耳熱效應，目的為減少施加焦耳熱效應功率，由於自組裝單分子層厚度大約為 3 nm，而光阻 PMMA 利用 2-5-1 節方式塗佈上元件而後施加焦耳熱效應再由原子力顯微鏡觀察結果。

圖 3-8-1 (a)為施加 40 V， 5 μ s 後的原子力顯微鏡圖，由圖可知在元件低參雜區已有部分 PMMA 熔融但還尚未剝除；圖 3-8-1 (b)為施加 50 V， 5 μ s，由圖可知在元件低參雜區 PMMA 熔融增加；圖 3-8-1 (c)為施加 60 V， 5 μ s，圖可知在五根元件低參雜區 PMMA 熔融範圍持續變大，但都未看見 PMMA 被剝除現象；圖 3-8-1 (d) 為施加 70 V， 5 μ s，由 AFM 圖可知五根元件低參雜區 PMMA 熔融範圍持續變大，且部分 PMMA 已經被剝除。由 3-5 節結果可知若是利用自組裝單分子層 MPEG-sil 則在 40 V， 5 μ s 則已經看到螢光表現，代表已有部分 MPEG-sil 已被燒除而可後續作選擇性修飾，相對地 PMMA 只有部分熔融狀，證實利用自組裝單分子層確實可以降低焦耳熱功率。

此外，自組裝單分子層 MPEG-sil 還可在真空中作焦耳熱效應，由 3-3 節可知在 50 V， 5 μ s 可將單參雜感測區長度 2 μ m 全打開，而 PMMA 無法在真空中施加焦耳熱效應，抽真空會使得 PMMA 有部分剝落，如圖 3-8-2，因此利用自組裝單分子層作保護層的確可降低施加焦耳熱功率。

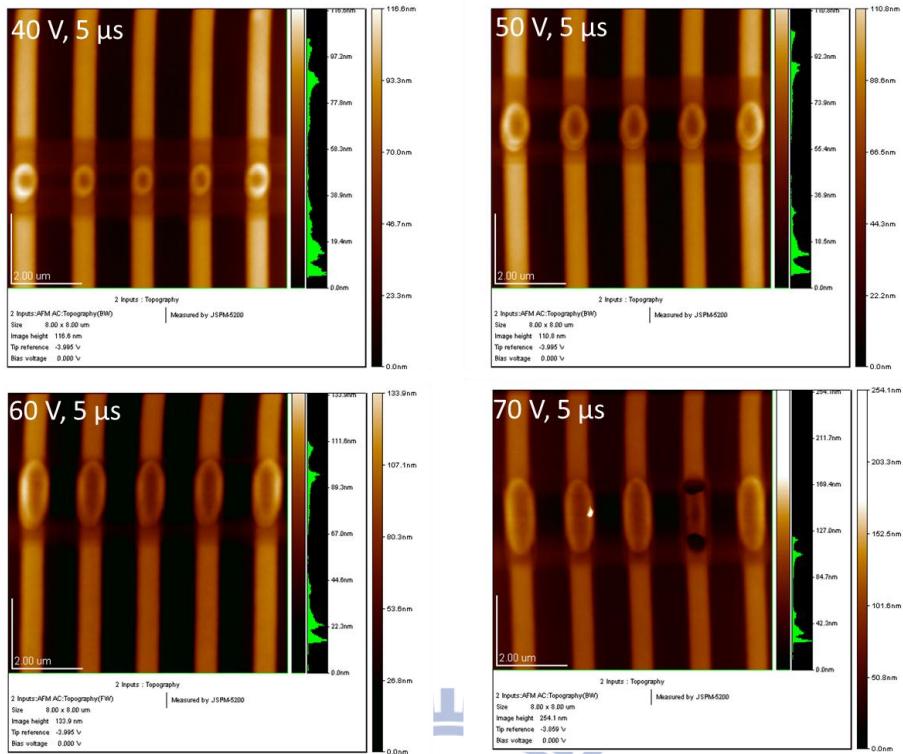


圖 3-8-1、不同焦耳熱功率下 PMMA 變化原子力顯微鏡圖 (a) 40 V, 5 μs (b) 50 V, 5 μs (c) 6V, 5 μs (d) 70 V, 5 μs。

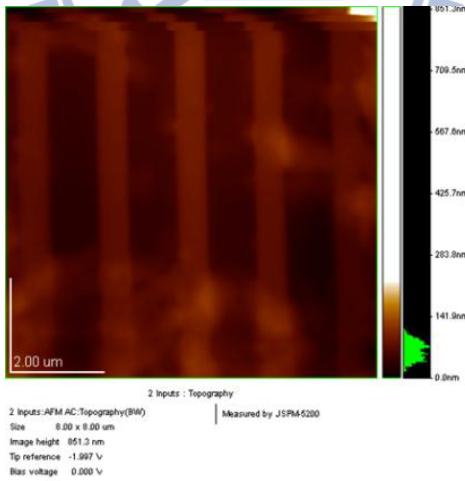


圖 3-8-2、PMMA 於真空環境下形貌圖。

3-9 不同自組裝單分子層在微流道系統行為

本次實驗主要研究兩種自組裝單分子層在微流道系統表現，實驗主要按照2-3-1 節和 2-3-2 節方式將 MPEG-sil 和 OTS 修飾於電阻式 nanobelt 砂奈米元件，並按照 2-6-1 節方式架設微流道，量測元件的特性曲線，比較兩種自組裝單分子層對元件的影響。

圖3-9-1 (a)，為架設微流道後利用 liquid gate 量測 $I_D - V_G$ 結果，由圖可得知修飾OTS後電阻式nanobelt砂奈米元件電流變化量很小，而MPEG-sil則可觀察到電流表現，圖3-9-1 (b)為電阻式nanobelt砂奈米元件由bottom gate 量測 $I_D - V_G$ 結果，由圖可知修飾MPEG-sil和OTS於電阻式nanobelt砂奈米元件均可量到電流，因此可以確定表面修飾OTS無法量測到liquid gate電流，無法應用於生醫感測，因此後續修飾均選用MPEG-sil當作阻擋層。

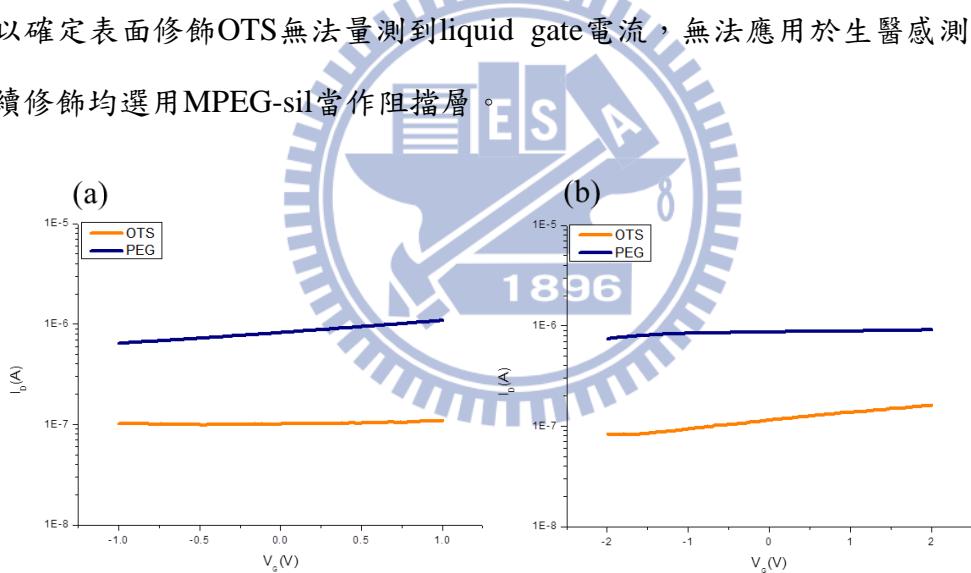


圖 3-9-1、MPEG-sil 和 OTS 量測結果 (a) liquid gate 量測結果 (b) bottom gate 量測結果。

3-10 選擇性修飾可提高感測速度及降低量測所需時間

為了驗證選擇性修飾是否真的可提高感測速度，利用螢光與電性量測作驗證，選擇性修飾部分利用 2-3-1 節將 MPEG-sil 修飾於電阻式 nanobelt 砂奈米元件，施加焦耳熱效應後和另外未做 MPEG-sil 利用 2-4-1 節方法修飾 APTES 後，用 2-4-2 節修飾 biotin，最後利用 2-6-1 節架設流道，流入 streptavidin，流速 $100 \mu\text{l}/\text{min}$ ，濃度 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ，體積 $50 \mu\text{l}$ ，每流一次量測螢光訊號以及 V_{th} shift。圖 3-10-1 (a)為螢光量測圖，上方列為有作選擇性修飾結果，下方列則未作選擇性修飾，由左至右為流入 streptavidin 螢光顯微鏡圖，第一部分為未流入 streptavidin，由圖可知幾乎沒有螢光表現，第二部分為第一次流入 streptavidin，由圖可知有作選擇性修飾的部分在元件低參雜感測區已有螢光表現，未作選擇性修飾部分則幾乎無螢光表現，第三部分為第二次流入 streptavidin 螢光圖，選擇性修飾螢光在低參雜感測區量高於未作選擇性修飾，第四部份為第三次流入 streptavidin 螢光圖，選擇性修飾在低參雜感測區已有相當的 streptavidin 螢光量，未作選擇性修飾在低參雜感測區也有螢光表現，但螢光量還是小於選擇性修飾區域，第五部份為第四次流入 streptavidin 螢光圖，由圖可看出在選擇性修飾在低參雜感測區螢光量已趨於飽和，顯示有大量的 streptavidin 堆積於元件感測區，而未作選擇性修飾低參雜感測區螢光增加量不明顯，第六部份為第五次流入 streptavidin 螢光圖，選擇性修飾在低參雜感測區螢光量不如第四次，推測原因為第四次所鍵結的 streptavidin 已達飽和，所以在第五次流入 streptavidin 時，已無多餘的 streptavidin 可鍵結於元件低參雜感測區，因此在螢光顯微照射下，有部分帶螢光的 streptavidin 螢光衰退，而未作選擇性修飾的差異則不大，因此由螢光圖可知作選擇性修飾的確可將 streptavidin 集中於元件感測區。圖 3-10-1 (b)為第四次流入 streptavidin 時，選擇性修飾低參雜感測區與高參雜區域螢光分佈圖如線 A-B 表示，在元件低參雜感測區由於施加焦耳熱，可將 MPEG-sil 剷除並修飾上

streptavidin，其餘部分則因為無法施加焦耳熱效應而有原先修飾上的 MPEG-sil，故可阻止大多數的 streptavidin 附著，故螢光量幾乎為零，而圖 3-10-1 (c)為流入 streptavidin 不同次數螢光比較圖，由圖可得知作選擇性修飾在感測區的螢光強度均明顯大於未作選擇性修飾區域，有作選擇性修飾的螢光在第五次亮度較第四次弱，推測原因為第四次 streptavidin 鍵結已飽和，因此第五次流入時，已無 streptavidin 可鍵結，但在螢光顯微鏡照射下，有部分的螢光訊號衰退，因此訊號減弱。

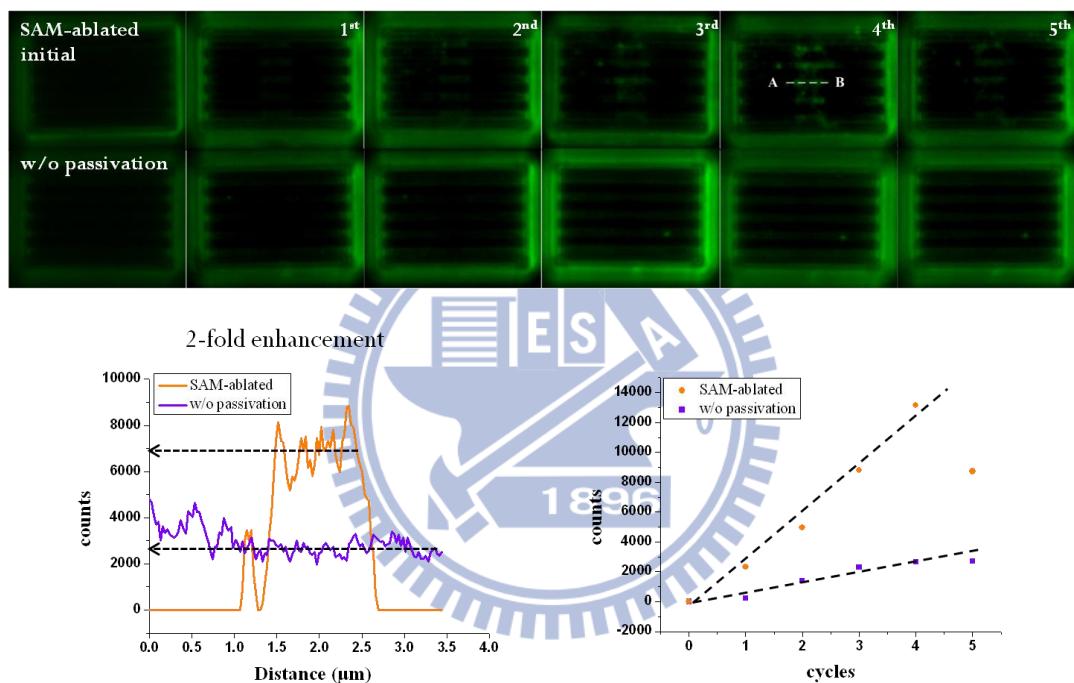


圖 3-10-1、選擇性修飾與未選擇性修飾螢光分佈圖 (a) 流入不同次數 streptavidin 螢光圖 (b) 元件低參雜感測區 A-B 線段螢光分佈圖 (c) 元件低參雜感測區不同次數螢光分佈圖。

除了螢光驗證，電性驗證方面也比較選擇性修飾與未作選擇性修飾 V_{th} shift 差異；圖 3-10-2 (a)為在電阻式 nanobelt 砂奈米元件上修飾 MPEG-sil 後施加焦耳熱效應後每流入一次 streptavidin 量測其 I_D - V_G 圖；圖 3-10-2 (b)為未作選擇性修飾，將電阻式 nanobelt 砂奈米元件修飾上 APTES 後，每流入一次 streptavidin 量測其 I_D - V_G 圖；圖 3-10-2 (c)為將每次流入 streptavidin 後造成 V_G 的改變對流入次數作圖

所得到的結果， V_{th} shift 顯示選擇性修飾元件在第二流入streptavidin時就有顯著改變，而在第五次流入streptavidin時 V_{th} shift 改變減緩，選擇性修飾元件在第四次流入streptavidin時 V_{th} shift 改變量大約為35 mV，而未作選擇性修飾元件在第四次流入streptavidin時 V_{th} shift 改變量大約只有10 mV，因此作選擇性修飾由於可將待測檢體集中於元件感測區，因此對於量測低濃度以及減少量測時間有相當大的助益。

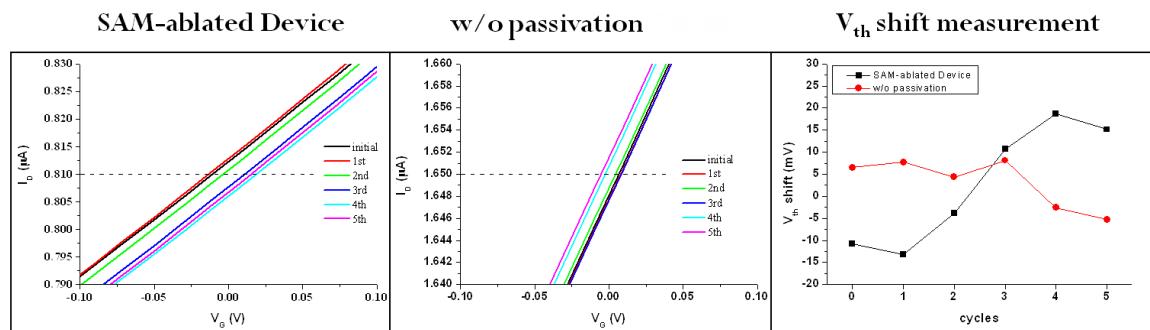


圖 3-10-2、不同流入 streptavidin 次數電性量測圖 (a) 選擇性修飾 (b) 未選擇性修飾 (c) V_{th} shift 比較圖。

3-11 nanobelt 砂奈米元件感測區即時量測緩衝溶液酸鹼值

為了驗證所使用的場效電晶體元件是否可用於生醫感測中，於是先將元件進行不同緩衝溶液酸鹼值量測，確定砂奈米元件在緩衝溶液中電流變化情形。

利用 site-binding model 探討場效電晶體元件在水溶液中界面的情形，可解釋 SiO_2 、 Si_3N_4 、 Al_2O_3 等基材的 pH-ISFET 感測機制，由於感測 pH 值時，介面和感測液發生化學反應，經由熱力學平衡方程式，計算表面平衡電位和溶液電子濃度關係，以砂奈米場效電晶體元件在水溶液中界面為例，其有三種基團，分別為 $\text{A} - \text{O}^-$ 、 $\text{A} - \text{OH}$ 、 $\text{A} - \text{OH}_2^+$ ， A 可代表某種元素或 Si，一般電中性情況下為 $\text{A} - \text{OH}$ ，在酸性環境下 $\text{A} - \text{OH}_2^+$ ，在鹼性環境下 $\text{A} - \text{O}^-$ ，可以根據解離公式 3-11-1、3-11-2 得知



$$K_a = \frac{[\text{A} - \text{O}^-][\text{H}^+]_s}{[\text{A} - \text{OH}]} \quad (3.11.3)$$

$$K_b = \frac{[\text{A} - \text{OH}_2^+]}{[\text{A} - \text{OH}][\text{H}^+]_s} \quad (3.11.4)$$

K_a 、 K_b 為解離常數， $[\text{H}^+]_s$ 為 H^+ 離子在表面濃度，而溶液 H^+ 濃度為 $[\text{H}^+]_b$ 兩者關係根據 Boltzmann 公式 3-11-5

$$[\text{H}^+]_s = [\text{H}^+]_b e^{\left(\frac{-q\Psi_0}{kT}\right)} \quad (3.11.5)$$

Ψ_0 為溶液與表面之電位差， K 為 Boltzmann 常數， σ_0 為表面電荷並造成表面電位 Ψ_0 ，由公式 3-11-6 可得知

$$\sigma_0 = ([\text{A} - \text{OH}_2^+][\text{A} - \text{O}^-]) \quad (3.11.6)$$

當溶液在pH=7時，表面電荷 σ_0 為0，當溶液在酸性環境下 H^+ 離子濃度很高，根公
式3-11-1和公式3-11-2，表面將產生大量 $A - OH_2^+$ 使表面 $[A - OH_2^+]$ 大於 $[A - O^-]$ ，根
據公式3-11-5，表面電位為正，而當溶液在鹼性環境下， OH^- 離子濃度增加， H^+ 離子
濃度很低，根據公式3-11-1與3-11-2反應使表面產生 $A - O^-$ ，使得元件表面 $[A - OH_2^+]$
小於 $[A - O^-]$ ，根據公式3-11-5，表面電位為負，矽奈米場效電晶體感測pH值為利用
上述原理。

圖3-11-1，為電阻式nanobelt矽奈米元件量測不同酸鹼值之緩衝溶液，先將閘極
電壓固定在0 V，利用2-6-2節方式配置酸鹼值緩衝液分別為pH 6、6.4、6.8、7.2、7.6、
8等6種不同酸鹼度緩衝溶液，依照順序利用流道將緩衝溶液流入流道內，每個酸鹼
值量測150秒，利用ICS程式與Agilent 4155即時量測電流變化。

實驗從pH 6開始量測，元件參數設定 $V_D=-0.1$ V、 $V_G=0$ V，由於本實驗所使用電
阻式nanobelt矽奈米元件為n-type，隨著pH值往上增加，溶液中 H^+ 離子濃度減少，電
阻式nanobelt矽奈米元件表面所帶正電也跟著減少，帶正電減少就如同閘極電壓相對
往負偏壓移動，所以電阻式nanobelt矽奈米元件電流減少，由圖3-11-1可知pH值每增
加0.4電流就下降一個步階，而pH值每減少0.4電流就增加一個步階，而閘極對pH關
係為35 mV/pH。

圖3-11-2，為單晶矽nanobelt矽奈米元件量測不同酸鹼值溶液，也利用2-6-2節方
式配置酸鹼值緩衝液分別為pH 6、6.4、6.8、7.2、7.6、8等6種不同酸鹼度緩衝溶液，
依照順序利用流道將緩衝溶液流入流道內，每個酸鹼值量測150秒，利用ICS程式與
Agilent 4155即時量測電流變化。

實驗從pH 6開始量測，元件參數設定 $V_D=0.1$ V、 $V_G=0.7$ V，由於單晶矽nanobelt
矽奈米元件為n-type，表面隨著pH值增加，溶液中 H^+ 離子濃度減少，單晶矽nanobelt
矽奈米元件表面所帶正電也跟著減少，使得通道的conductance減少，由圖3-11-2可知
pH值每增加0.4電流就下降一個步階，而pH值每減少0.4電流就增加一個步階，而閘

極對pH關係為20 mV/pH。

由上述結果可知，由於不同pH值造成元件表面介面勢(surface potential)不同，使得元件通道conductance改變進而影響汲極端電流，成為良好的pH-ISFET。

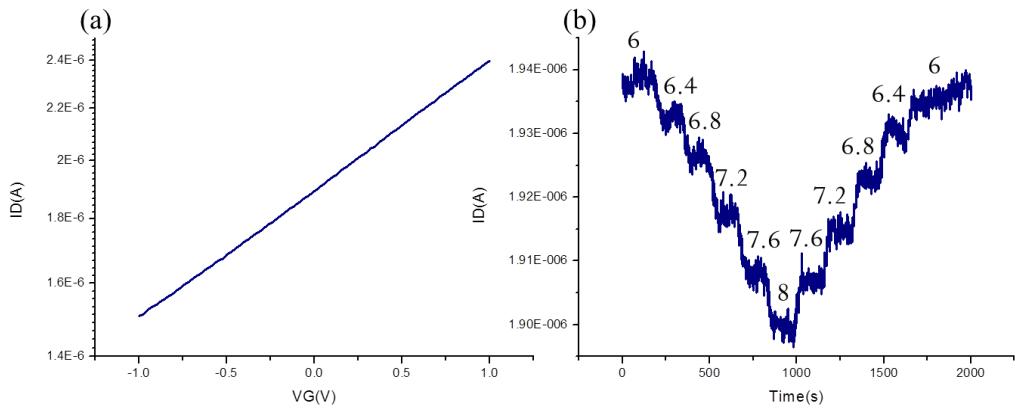


圖 3-11-1、電阻式 nanobelt 砂奈米元件感測區量測不同酸鹼值緩衝溶液。

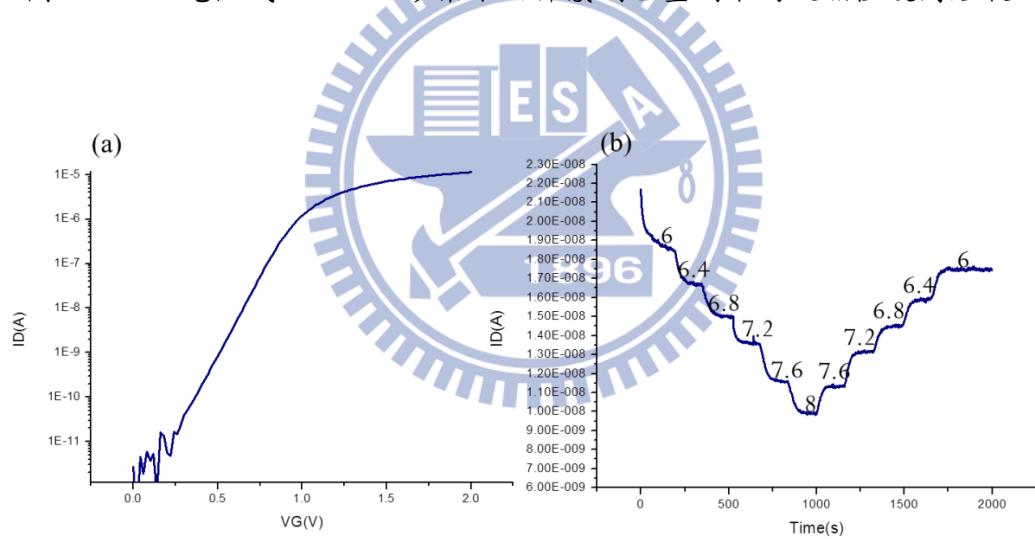


圖 3-11-2、單晶砂 nanobelt 砂奈米元件感測區量測不同酸鹼值緩衝溶液。

3-12 利用單晶矽 nanobelt 矽奈米元件即時量測生物分子

由於先前的實驗已有驗證單晶矽 nanobelt 矽奈米元件可選擇性修飾 streptavidin，於是按照先前步驟修飾上 MPEG-sil，施加 20 V，1 ms 焦耳熱效應後，修飾上 APTES 以及 biotin，將 streptavidin 配置成 15 pM、150 pM、1.5 nM 後，按照 2-6-1 節方式架設微流道系統，剛開始先以 0.001x PBS 建立 baseline，之後流入 streptavidin 15 pM 1200 秒，再利用 0.001x PBS 清洗未鍵結之 streptavidin，緊接著流入 streptavidin 150 pM 1200 秒，再利用 0.001x PBS 清洗未鍵結之 streptavidin，最後流入 streptavidin 1.5 nM 1200 秒，再利用 0.001x PBS 清洗未鍵結之 streptavidin，並利用 Agilent 4155 即時量測汲極電流變化，由圖 3-12-1 可知當 0.001x PBS 建立 baseline 穩定後，流入 15 pM 之 streptavidin，由於 0.001x PBS 的 pH 值為 7.4 而 streptavidin 的 PI 值為 5~6，故 streptavidin 帶負電荷，其所帶的負電荷會透過介電層吸引單晶矽 nanobelt 矽奈米元件內正電載子，使得元件通道內 conductance 下降，當流入 streptavidin 15 pM 並利用 0.001x PBS 清洗後，其表面電位較 baseline 下降 4.9 mV，當流入 streptavidin 150 pM 並利用 0.001x PBS 清洗，表面電位較前次量測 baseline 下降 9 mV，最後流入 streptavidin 1.5 nM 並利用 0.001x PBS 清洗，表面電位較前次量測 baseline 下降 11 mV，量測每個濃度之後均會用 PBS 清洗的原因是確認量測到電流變化為與 biotin 專一性鍵結之 streptavidin，而不是存在 Debye length 內注入溶液中 streptavidin 所貢獻，也確保表面鍵結 streptavidin 的狀態。由圖中也可觀察到當注入不同濃度的 streptavidin 時，其電流變化斜率也不同，15 pM 斜率最緩，150 pM 斜率逐漸變大，而 1.5 nM 斜率變化最大，在流入 0.001x PBS 清洗時會看到部分電流值往下的原因推測為量測時氣泡產生影響，量測時若有氣泡進入，則此時流道內壓力分佈會改變，導致 baseline 穩定度受影響。

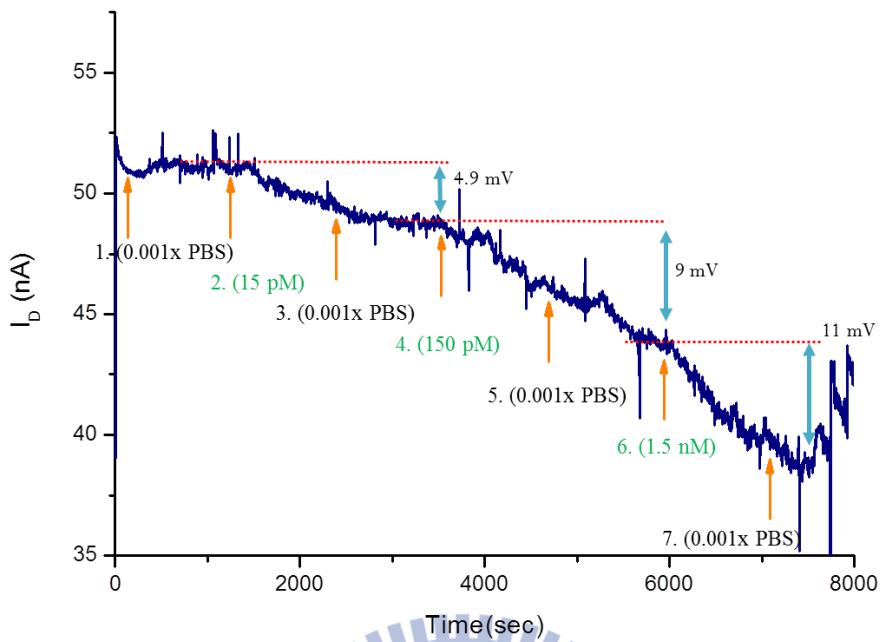


圖 3-12-1、施加焦耳熱效應即時量測不同濃度 streptavidin 電流變化量圖。

圖 3-12-2、為未經過焦耳熱選擇性修飾，而是將整片晶片修飾上 biotin，即時量測不同濃度 streptavidin，按照 2-6-1 節方式架設微流道系統，streptavidin 濃度為 15 pM、150 pM、1.5 nM，streptavidin 注入時間各為 1200 秒，由圖可知在流入 streptavidin 15 pM 時，電流無顯著變化，經過 0.001x PBS 清洗時隨即回到最初的 baseline，因此可以得知表面觀察到的電流變化為存在 Debye length 的 streptavidin 貢獻而不是真正與表面 biotin 鍵結，且電流方向有些許往上，推測原因為沒有做選擇性修飾的元件流經 streptavidin 的數目很少，使得電流改變量很少，所看到的變化來自於元件電流本身時漂效應 (drift effect)，流入 streptavidin 150 pM 並經 0.001x PBS 清洗其表面電位變化為 2.6 mV，流入 streptavidin 1.5 nM 並經 0.001x PBS 清洗其表面電位變化為 3.1 mV，由實驗結果得知經過焦耳熱選擇性修飾單晶矽 nanobelt 矽奈米元件表面電位變化量在各濃度均比未修飾大，且經過焦耳熱選擇性修飾注入 streptavidin 的斜率改變量也大於未經選擇性修飾，原因為當量測低濃度 streptavidin 時，溶液中大部分 streptavidin 不會與晶片其它地方產生專一性鍵結，加上矽奈米元件周圍利用 MPEG-sil 保護可以減少

streptavidin 非專一性吸附，所以大部分 streptavidin 都能夠藉由擴散碰撞抵達矽奈米線場效電晶體感測區，與 biotin 產生專一性鍵結，進一步利用 streptavidin 本身所帶電荷影響單晶矽 nanobelt 矽奈米元件電流。

由表 3-12-1 可得知，在單晶矽 nanobelt 矽奈米元件修飾上 MPEG-sil 並施加焦耳熱效應選擇性修飾在各濃度的表面電位改變量均大於未經選擇性修飾，斜率改變量(sensing rate)而言，有作選擇性修飾在不同濃度的改變量均大於未作選擇性修飾，尤其是在低濃度表現，因此選擇性修飾可以增加量測極限以及減少感測時間。

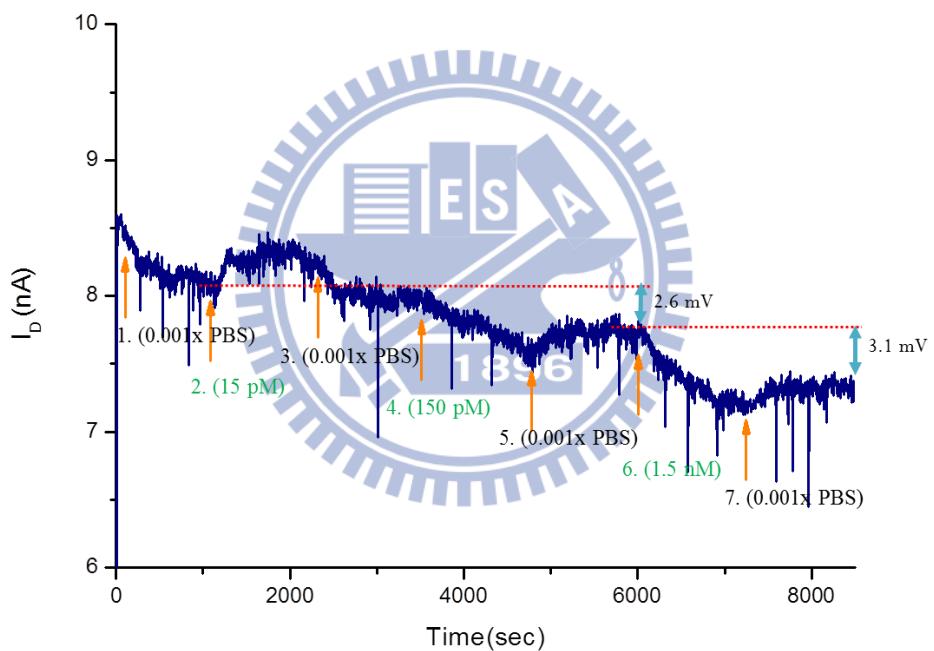


圖 3-12-2、未經選擇性修飾即時量測不同濃度 streptavidin 電流變化量圖。

表3-12-1、選擇性修飾與未選擇性修飾元件於不同濃度streptavidin偵測時之表面電位改變與電位改變速率比較。

	condition	15 pM	150 pM	1.5 nM
Without passivation	Surface potential (mV)	0	2.6	3.1
	Sensing rate (mV/min)	0.106	0.139	0.237
Joule heat	Surface potential (mV)	4.9	9	11
	Sensing rate (mV/min)	0.287	0.401	0.56



第四章

結論與未來展望

4-1 結論

本研究的宗旨是希望藉由焦耳熱效應選擇性修飾可以提升待測檢體在微流道系統量測速度以及低濃度檢測，MPEG-sil 由於可以減少蛋白質非專一性吸附因此被廣泛應用於生醫感測，由 3-1 節原子力顯微鏡量測結果證實我們的確可以將 MPEG-sil 單分子修飾於二氧化矽晶片上並且是單分子薄膜，可取代傳統使用光阻減少施加焦耳熱效應功率，且可以減少待測檢體非專一性吸附有利於後續應用於生醫感測。

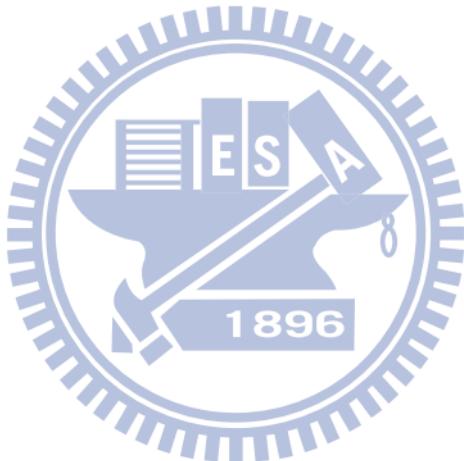
根據本次實驗所得的結果，我們已經成功設計出同時具有施加焦耳熱效應以及生醫感測元件，並利用 COMSOL 模擬驗證元件低參雜感測區的確可施加焦耳熱，且利用原子力顯微鏡驗證確實可將電阻式 nanobelt 矽奈米元件上低參雜感測區的自組裝單分子層去除，同時也驗證與模擬趨勢相同；施加焦耳熱後元件的次臨界斜率值並未改變且 off current 降低，代表元件靈敏度經過焦耳熱效應後並未下降，有利於後續應用於生醫感測。

本研究並可將 biotin-streptavidin 和 DNA 利用焦耳熱效應修飾於電阻式 nanobelt 矽奈米元件元件，並依照此修飾條件將 biotin 修飾於單晶矽 nanonelt 矽奈米元件，即時偵測出不同濃度 streptavidin，利用焦耳熱效應可成功量測至 15 pM 並經 PBS 清洗表面電位變化 4.9 mV，可確認電性改變的確是與 biotin 專一性鍵結之 streptavidin，而不是存在 Debye length 溶液中 streptavidin 所貢獻，而整片晶片修飾量測 15 pM 經 PBS 清洗回到原準位，在 150 pM、1.5 nM 經焦耳熱選擇性修飾的表面電位變化量均大於整面晶片修飾，且選擇性修飾量測不同濃度 streptavidin 其感測速率均高於整面修飾。

4-2 未來展望

由本研究結果可得知經由焦耳熱選擇性修飾有助於增加量測極限以及減少量測時間，但仍有許多方面需要改善，因此就以下逐步討論：

1. 由於本研究流道系統使得液體流動為層流(Laminar flow)，故只有部分檢體可以和晶片表面碰撞產生鍵結，故可進一步設計流道結構(ex: bluff body)增加待測檢體與晶片碰撞機率以增加感測靈敏度。
2. 由於即時感測很容易受到氣泡影響，設計 bubble trapping 結構以減少氣泡影響即時量測準確性。



参考文献

- [1] Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C. M. Lieber, "Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species," *Science*, vol. 293, pp. 1289-92, Aug 17 2001.
- [2] M. Mrksich and G. M. Whitesides, "Using Self-Assembled Monolayers to Understand the Interactions of Man-made Surfaces with Proteins and Cells," *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, vol. 25, pp. 55-78, June 1 1996.
- [3] J. Sagiv, "Organized monolayers by adsorption. 1. Formation and structure of oleophobic mixed monolayers on solid surfaces," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 102, pp. 92-98, Jan 1980.
- [4] I. Choi, S. K. Kang, J. Lee, Y. Kim, and J. Yi, "In situ observation of biomolecules patterned on a PEG-modified Si surface by scanning probe lithography," *Biomaterials*, vol. 27, pp. 4655-60, Sep 2006.
- [5] S. Lan, M. Veiseh, and M. Zhang, "Surface modification of silicon and gold-patterned silicon surfaces for improved biocompatibility and cell patterning selectivity," *Biosens Bioelectron*, vol. 20, pp. 1697-708, Mar 15 2005.
- [6] S. S. Shah, M. C. Howland, L. J. Chen, J. Silangcruz, S. V. Verkhoturov, E. A. Schweikert, A. N. Parikh, and A. Revzin, "Micropatterning of proteins and mammalian cells on indium tin oxide," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 1, pp. 2592-601, Nov 2009.
- [7] Y. Kanari, Y. Shoji, H. Ode, T. Miyake, T. Tanii, T. Hoshino, and I. Ohdomari, "Protein Adsorption on Self-Assembled Monolayers Induced by Surface Water

- Molecule," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 46, pp. 6303-6308, 2007.
- [8] M. R. Leyden, R. J. Messinger, C. Schuman, T. Sharf, V. T. Remcho, T. M. Squires, and E. D. Minot, "Increasing the detection speed of an all-electronic real-time biosensor," *Lab Chip*, vol. 12, pp. 954-9, Mar 7 2012.
- [9] T. Tanii, T. Hosaka, T. Miyake, G.-J. Zhang, T. Zako, T. Funatsu, and I. Ohdomari, "Preferential immobilization of biomolecules on silicon microstructure array by means of electron beam lithography on organosilane self-assembled monolayer resist," *Applied Surface Science*, vol. 234, pp. 102-106, 2004.
- [10] I. Park, Z. Li, A. P. Pisano, and R. S. Williams, "Selective Surface Functionalization of Silicon Nanowires via Nanoscale Joule Heating," *Nano Lett*, vol. 7, pp. 3106-3111, Oct 1 2007.
- [11] G. Begtrup, K. Ray, B. Kessler, T. Yuzvinsky, H. Garcia, and A. Zettl, "Probing Nanoscale Solids at Thermal Extremes," *Physical Review Letters*, vol. 99, 2007.
- [12] L. Maiolo, M. Cuscunà, L. Mariucci, A. Minotti, A. Pecora, D. Simeone, A. Valletta, and G. Fortunato, "Analysis of self-heating related instability in n-channel polysilicon thin film transistors fabricated on polyimide," *Thin Solid Films*, vol. 517, pp. 6371-6374, 2009.
- [13] H. Wang, M. Wang, and Z. Yang, "Finite element analysis of temperature distribution of polycrystalline silicon thin film transistors under self-heating stress," *Frontiers of Electrical and Electronic Engineering in China*, vol. 4, pp. 227-233, 2009.
- [14] C. C. Chen, Y. S. Lin, C. H. Sang, and J. T. Sheu, "Localized joule heating as a

- mask-free technique for the local synthesis of ZnO nanowires on silicon nanodevices," *Nano Lett*, vol. 11, pp. 4736-41, Nov 9 2011.
- [15] H. Zhang, C. L. Wong, Y. Hao, R. Wang, X. Liu, F. Stellacci, and J. T. Thong, "Self-aligned nanolithography by selective polymer dissolution," *Nanoscale*, vol. 2, pp. 2302-6, Oct 2010.
- [16] O. H. Elibol, B. Reddy, and R. Bashir, "Localized heating and thermal characterization of high electrical resistivity silicon-on-insulator sensors using nematic liquid crystals," *Applied Physics Letters*, vol. 93, p. 131908, 2008.
- [17] M. H. Bae, Z. Y. Ong, D. Estrada, and E. Pop, "Imaging, Simulation, and Electrostatic Control of Power Dissipation in Graphene Devices," *Nano Lett*, Jun 3 2010.
- [18] K. Nagato, Y. Kojima, K. Kasuya, H. Moritani, T. Hamaguchi, and M. Nakao, "Local Synthesis of Tungsten Oxide Nanowires by Current Heating of Designed Micropatterned Wires," *Applied Physics Express*, vol. 1, p. 014005, 2008.
- [19] A. Evgrafov, K. Maute, R. G. Yang, and M. L. Dunn, "Topology optimization for nano-scale heat transfer," *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, vol. 77, pp. 285-300, 2009.
- [20] G. Zhang, Q.-X. Zhang, D. Kavitha, and G.-Q. Lo, "Time dependent thermoelectric performance of a bundle of silicon nanowires for on-chip cooler applications," *Applied Physics Letters*, vol. 95, p. 243104, 2009.
- [21] G. Zhang, Q. Zhang, C.-T. Bui, G.-Q. Lo, and B. Li, "Thermoelectric performance of silicon nanowires," *Applied Physics Letters*, vol. 94, p. 213108, 2009.
- [22] H. Fangohr, D. S. Chernyshenko, M. Franchin, T. Fischbacher, and G. Meier,

- "Joule heating in nanowires," *Physical Review B*, vol. 84, p. 054437, 2011.
- [23] D. R. Kim and X. Zheng, "Numerical Characterization and Optimization of the Microfluidics for Nanowire Biosensors," *Nano Lett*, vol. 8, pp. 3233-3237, Oct 8 2008.
- [24] E. Stern, J. F. Klemic, D. A. Routenberg, P. N. Wyrembak, D. B. Turner-Evans, A. D. Hamilton, D. A. LaVan, T. M. Fahmy, and M. A. Reed, "Label-free immunodetection with CMOS-compatible semiconducting nanowires," *Nature*, vol. 445, pp. 519-22, Feb 1 2007.
- [25] F. Patolsky, G. Zheng, and C. M. Lieber, "Fabrication of silicon nanowire devices for ultrasensitive, label-free, real-time detection of biological and chemical species," *Nat Protoc*, vol. 1, pp. 1711-24, 2006.
- [26] Z. Yang, J. A. Galloway, and H. Yu, "Protein Interactions with Poly(ethylene glycol) Self-Assembled Monolayers on Glass Substrates: Diffusion and Adsorption," *Langmuir*, vol. 15, pp. 8405-8411, 1999/11/01 1999.
- [27] S. Pillai and R. K. Pai, "Controlled growth and formation of SAMs investigated by atomic force microscopy," *Ultramicroscopy*, vol. 109, pp. 161-6, Jan 2009.
- [28] Y. Wang and M. Lieberman, "Growth of Ultrasmooth Octadecyltrichlorosilane Self-Assembled Monolayers on SiO₂," *Langmuir*, vol. 19, pp. 1159-1167, Feb 1 2003.
- [29] P. Gao and Y. Cai, "A method for fabricating protein patterns on the octadecyltrichlorosialne(OTS) surface through paper swabbing," *Ultramicroscopy*, vol. 109, pp. 1023-8, Jul 2009.