

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

焦耳熱進行矽奈米元件選擇性修飾與鏈抗生物素蛋白

偵測研究

**Selective Modification of Biotin on Silicon  
Nanodevices via Localized Joule Heating for  
Streptavidin Detection**

研 究 生：林于聖 (Yu-Sheng Lin)

指 導 教 授：許鈺宗 教授 (Prof. Jeng-Tzong Sheu)

中 華 民 國 一 百 年 九 月

焦耳熱進行矽奈米元件選擇性修飾與鏈抗生物素蛋白  
偵測研究

Selective Modification of Biotin on Silicon Nanodevices  
via Localized Joule Heating for Streptavidin Detection

研究生：林子聖

Student : Yu-Sheng Lin

指導教授：許鈺宗 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

September, 2011

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國一百年九月

# 焦耳熱進行矽奈米元件選擇性修飾與鏈抗生物素蛋白偵測研究

研究生：林子聖

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

本論文成功利用焦耳熱技術將生物素(biotin)選擇性修飾在矽奈米元件上，並利用生物素與蛋白質(streptavidin)的專一性，即時量測不同濃度蛋白質(streptavidin)；本論文首先控制矽奈米元件參雜濃度不同，製做出矽奈米元件通道中間為低濃度參雜之矽奈米元件結構；結合低濃度參雜區域電阻集中與元件通道低載子濃度區域對表面電位變化靈敏等特性，將焦耳熱技術與生醫感測連結。研究顯示在矽奈米元件上施加 5 微秒短脈衝電壓，利用焦耳熱將覆蓋在矽奈米元件場效電晶體低濃度參雜區域(感測區)上 PMMA 去除，此局部焦耳熱技術也可以用來將金薄膜退火成金奈米粒子，退火時間只要 50 微秒，比起一般快速退火所需時間來的短許多。此項技術成功的在線寬 500 奈米的奈米帶狀元件與線寬 100 奈米元件進行，並觀察研究奈米元件表面溫度分布情形，本實驗更進一步利用 COMSOL 多重物理耦合模擬矽奈米線場效電晶體在低濃度參雜區域經由焦耳熱表面升溫至 780 K 以上，與 PMMA 被燒除所需條件符合( $>400^{\circ}\text{C}$ )。利用矽奈米線上被燒除之 PMMA 區域修飾 APTES 後，進行選擇性修飾 biotin 分子做為即時偵測 streptavidin，經由焦耳熱選擇性修飾之矽奈米線場效電晶體，成功增加偵測低濃度 streptavidin 時的靈敏度，並將 streptavidin 偵測極限推至 150 fM。

# **Selective Modification of Biotin on Silicon Nanodevices via Localized Joule Heating for Streptavidin Detection**

**Student : Yu-sheng Lin**

**Advisor : Prof. Jeng-Tzong Sheu**

**Submitted to Graduate Program for Nanotechnology Department of  
Materials Science and Engineering**

## **Abstract**

In this research, we report the experimental results of selective modification of biotin on silicon nanodevices for streptavidin real-time detection. First, we used localized Joule heating to ablate poly(methyl methacrylate) (PMMA) and generate a template at the lightly doped region (sensing region) on silicon nanodevice channel. The rapid and self-aligned ablation of PMMA via a single electrical pulse (ca. 5  $\mu$ s) can be achieved. This localized Joule heating was also demonstrated to anneal gold film and converted it into gold nanoparticles in 50 $\mu$ s. On the other hand, COMSOL simulations showed that a temperature larger than 780 K can be generated at the lightly doped region, which was confirmed by the experimental results that the temperature is larger than 400  $^{\circ}$ C for the ablation of PMMA. Finally, we immobilized APTES selectively within the template and followed by selective modification of biotin for the detection of streptavidin. The selective modification on sensing area of silicon nanodevice increases sensitivity in low-level concentration of streptavidin and pushes the detection limit down to 150 fM.

## 誌謝

感謝在就讀碩士班短短兩年中有許許多多幫助過我的人使我能順利完成學業，由衷感謝第一位幫助我的人就是我的指導教授許鈺宗老師，老師願意給我進入實驗室學習機會，並提供很好的實驗環境與資源讓我在實驗過程中毫無後顧之憂，教導我們做研究態度不只對實驗有幫助，對於我的人生也有很大的啟發。感謝潘扶民、林鶴南、張鼎張教授在論文與實驗上不吝嗇提出建議與指導，使我的論文與實驗能夠更完整。

在此還要感謝實驗是所有夥伴，首先感謝振嘉學長在實驗上的指導，在我實驗上遇到困難時總是提供我許多寶貴意見，與實驗上思考邏輯讓我實驗更順利；感謝柏均學長提供我元件物理方面建議與指導；感謝皓恆學長沒有藏私的教導我們儀器使用方法與實驗上建議，並且努力維持實驗室融洽氣氛使我能夠抱著愉快心情享受實驗；感謝振翔學長與我一起共同奮戰討論實驗；還要感謝珊聿學姐、明莉學姐、以倫學長、東育學長、志偉學長在實驗經驗上傳承；還要感謝感情很好的同學一起討論實驗俊良、子瑄、新怡、承樺，感謝承樺不顧一切幫忙製做元件，以及感謝學弟妹崇陞、華恩、宜澤、宗翰、珮琳在實驗上的幫忙，很開心能夠有這麼多好學長、好同學好學弟妹在我碩士生涯中增添許多色彩，度過許多歡笑的夜晚，感謝在實驗的這條路上有你們讓我不會孤單；感謝文鴻、模沅、逸群學長在生物實驗上的幫忙，感謝田家炳六樓所有實驗室的夥伴在我需要幫助時伸出援手，感謝中山大學張鼎張老師實驗試學長姐在百忙之中幫忙處理 TEM 試片，因為你們的幫忙使我能夠順利完成我的論文，謝謝曾經幫助過我的所有人，祝福你們實驗能夠順利。

最後要感謝我的家人與慧君，總是無條件的支持我，給我滿滿的關懷與精神上支持。有你們在我背後支持，讓我能夠一步步完成我的學業，沒有你們的支持我將步履蹣跚更無法完成學業，謝謝你們。

# 目錄

中文摘要.....	I
Abstract .....	II
誌謝.....	III
目錄.....	IV
圖目錄.....	VI
表目錄.....	VIII
第一章 緒論.....	1
1-1 前言.....	1
1-2 矽奈米線生物感測器.....	2
1-3 矽奈米線生物感測器的感測限制.....	4
1-4 利用焦耳熱做選擇性修飾.....	6
1-5 焦耳熱模擬相關研究.....	7
1-6 選擇性修飾矽奈米線場效電晶體.....	9
1-7 實驗動機和研究目標.....	11
1-7-1 研究動機.....	11
1-7-2 研究目標.....	11
第二章 矽奈米元件製作及與量測分析.....	12
2-1 元件製作.....	12
2-1-1 矽奈米線場效電晶體元件製作.....	12
2-2 焦耳熱驗證.....	13
2-2-1 焦耳熱模擬之參數設定.....	13
2-2-2 選擇性沉積金薄膜與退火.....	17
2-3 表面修飾.....	20
2-3-1 表面修飾 APTES.....	20
2-3-2 表面修飾 biotin- streptavidin.....	20

2-4 利用焦耳熱選擇性修飾 biotin- streptavidin .....	22
2-5 矽奈米元件量測.....	23
2-5-1 矽奈米線場效電晶體電性量測.....	23
2-5-2 不同酸鹼度緩衝溶液量測 .....	24
2-5-3 即時量測不同濃度 streptavidin.....	25
第三章 實驗結果與討論.....	26
3-1 焦耳熱模擬.....	26
3-2 選擇性沉積金薄膜與退.....	30
3-3 選擇性表面修飾 biotin- streptavidin .....	36
3-4 利用焦耳熱選擇性修飾 biotin- streptavidin .....	39
3-5 矽奈米線場效電晶體元件電性分析.....	43
3-6 矽奈米線場效電晶體即時量測緩衝溶液酸鹼值.....	47
3-7 矽奈米線場效電晶體焦耳熱選擇性修飾即時量測生物分子.....	53
第四章 結論與未來展望.....	60
4-1 結論.....	60
4-2 未來展望.....	61
參考文獻.....	62

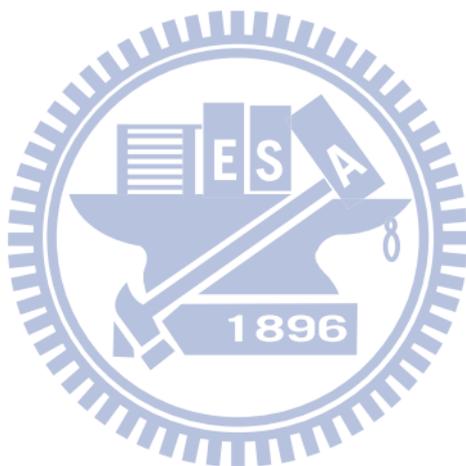
## 圖目錄

圖 1-2-1、哈佛大學團隊 pH 感測之實驗結果。[1].....	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。[1].....	3
圖 1-2-3、哈佛大學團隊蛋白質感測之實驗結果。[1] .....	4
圖 1-3-1、緩衝溶液濃度與 Debye length 的關係圖。[2, 3] .....	5
圖 1-4-1、焦耳熱選擇性修飾流程。[4].....	6
圖 1-4-2、焦耳熱選擇性修飾金奈米粒子。[4].....	7
圖 1-5-1、元件結構圖。[27].....	8
圖 1-5-2、為模擬矽奈米線放熱結果。[27].....	8
圖 2-2-1、nanobelt 結構圖。.....	14
圖 2-2-2、不同參雜區域之參數設定。.....	15
圖 2-2-3、電壓輸入端邊界條件設定。.....	16
圖 2-2-4、接地端邊界條件設定。.....	16
圖 2-2-5、Nanobelt 場效電晶體表面之邊界條件。.....	17
圖 2-2-6、基材之邊界條件。.....	17
圖 2-3-1、修飾 biotin- streptavidin 流程圖(a)修飾 APTES (b)修飾 biotin (c)修飾 streptavidin。 .....	21
圖 2-5-1、元件量測(含微流道)系統(A)示意圖與(B)實際架設圖。.....	23
圖 3-1-1、模擬電位分布圖(a)為 $t=0$ (b)為 $t=60 \mu\text{s}$ 。.....	28
圖 3-1-2、nanobelt 場效電晶體表面溫度模擬：(a)為 $t=0$ s 時(b)為 $t=50 \mu\text{s}$ (c)為 $t=60 \mu\text{s}$ (d) 為 $t=70 \mu\text{s}$ (e)為 $t=80 \mu\text{s}$ (f)為 $t=90 \mu\text{s}$ (g)為 $t=100 \mu\text{s}$ (h)為 $t=110 \mu\text{s}$ 。.....	29
圖 3-2-1、(a)nanobelt 場效電晶體之光學顯微鏡俯視圖(b)nanobelt 之掃描式電子顯微鏡圖 (c)nanobelt 場效電晶體之穿透是顯微鏡圖(d)局部放大 nanobelt。.....	30
圖 3-2-2、施加不同短脈衝電壓後 nanobelt 場效電晶體表面 PMMA 變化情形(a) $10 \text{ V}, t=1 \mu\text{s}$ (b) $20 \text{ V}, t=1 \mu\text{s}$ (c) $30 \text{ V}, t=1 \mu\text{s}$ (d) $40 \text{ V}, t=1 \mu\text{s}$ (e) $50 \text{ V}, t=1 \mu\text{s}$ (f) $40 \text{ V}, t=5 \mu\text{s}$ 。.....	32

圖 3-2-3、Lift-off 前後比較圖(a)lift-off 前(b)lift-off 後。	33
圖 3-2-5、(a)為矽奈米線場效電晶體剖面結構 TEM 圖(b)濺鍍完全薄膜後矽奈米線場效電晶體表面形貌(c)施加 40 V,t=1 s 金奈米薄膜(d)施加 40 V,t=5 s 金奈米薄膜(e)施加 50 V,t=5 s 後金奈米薄膜。	35
圖 3-3-1、選擇性修飾流程(a)塗佈光阻(b)曝光顯影(c)沉積 APTES(d)lift-off(e)修飾 biotin(e)修飾 streptavidin。	37
圖 3-3-2、選擇性修飾帶有螢光之 streptavidin 方塊陣列放大 500 倍之螢光顯微鏡圖，左上角為放大 50 倍之螢光顯微鏡圖。	38
圖 3-4-1、利用焦耳熱選擇性修飾 biotin-streptavidin 流程圖(a)塗佈 PMMA(b)焦耳熱去除覆蓋在感測區上 PMMA(c)沉積 APTES(d)lift-off PMMA(e)修飾 biotin (f)修飾 streptavidin。	40
圖 3-4-3、選擇性修飾帶有螢光之 streptavidin 在矽奈米線上螢光顯微鏡圖(a)整根矽奈米線高離子濃度參雜(b)低濃度參雜區域 500 nm(c)實驗對照組。	42
圖 3-5-1、矽奈米線掃描式電子顯微鏡圖。	44
圖 3-5-2、(a)矽奈米線場效電晶體掃描式電子顯微鏡圖(b)矽奈米線場效電晶體切面穿透是顯微鏡圖。	44
圖 3-5-3、矽奈米線感測區 500 nm 閘極電壓對電流圖。	45
圖 3-5-4、高參雜之矽奈米線場效電晶體閘極電壓對電流圖。	45
圖 3-6-1、矽奈米線場效電晶體感測區 500 nm 即時量測不同酸鹼值緩衝溶液。	49
圖 3-7-1、感測區 500 nm 矽奈米線場效電晶體即時量測電流變化量圖。	54
圖 3-7-2、矽奈米線場效電晶體即時量測電流變化量圖。	55
圖 3-7-3、未選擇性修飾感測區 500 nm 矽奈米線場效電晶體即時量測電流變化量圖。	57
圖 3-7-4、未選擇性修飾矽奈米線場效電晶體即時量測電流變化量圖。	57
圖 3-7-5、經焦耳熱前閘極電壓-電流關係圖。	58

## 表目錄

表 2-5-1、不同 pH 值 PBS 配法。·····	23
表 3-6-1、緩衝溶液配置表。·····	49
表 3-7-1、streptavidin 即時量測電流量測變化量比。·····	58



# 第一章

## 緒論

### 1-1 前言

在 1959 年，美國著名物理學家 Richard Feynman 在美國物理學年會演講題目 “there is plenty of room at the bottom” 中指出「為何我們不能將 24 冊大英百科全書全寫入一根針頭呢？」這是最早奈米科技的概念。「奈米」(Nanometer)是指十億分之公尺， $10^{-9}$  m，奈米材料(nanomaterials)定義為材料尺度在 100nm 以下，舉凡晶粒尺寸、粒子長度、電子元件中線寬、薄膜厚度··等

隨著生物、化學、材料、電子等領域研究的進步，整合兩種以上領域進行的研究更是得到豐碩成果，由其是結合奈米科技與生物科技的生醫奈米機電，可以更靈敏、更快速、更準確，偵測到有害病毒。在看起來無關聯性的半導體元件和生物分子之間，因為半導體元件尺度的奈米化而有了交集，因此在半導體晶片上透過修飾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。以往需耗費大量檢體數才能進行偵測，但是透過元件尺寸不斷縮小，只需極為少量檢體就可進行偵測，更可以直接偵測到專一性生物分子間作用，因為只要些微電荷吸附就會影響矽奈米線的電導，對於未來在醫學上快速篩檢有很大幫助。

## 1-2 矽奈米線生物感測器

Charles M. Lieber 團隊在 2001 年 science 期刊[1]上發表利用矽奈米線製作場效電晶體做生物感測器之應用，其利用 Vapor-Liquid-Solid (VLS) 方法製備矽奈米線，並將製備完成奈米線組裝至晶片表面上之電極形成場效電晶體。並且修飾小分子生物素 ( Biotin ) 至奈米線表面，當具有專一蛋白質例如：Streptavidin 的溶液流經奈米線，會與原本修飾於表面生物素產生鍵結，因此蛋白質所帶電荷很快的影響奈米線的導電 ( Conductance )。

矽奈米線場效電晶體的感測原理首先被應用於 pH 感測器，由於不同 pH 值使矽奈米線場效電晶體表面帶不同電荷，溶液中 $[H^+]$ 愈多，則矽奈米線場效電晶體表面帶愈多正電，則 conductance 愈小；反之 $[OH^-]$ 愈多，則矽奈米線表面帶愈多負電，則 conductance 愈大。Charles M. Lieber 團隊在矽奈米線場效電晶體上修飾 APTMS，使矽奈米線場效電晶體的 conductance 與 pH 有線性關係，如圖 1-1-1，pH 值改變會造成矽奈米線場效電晶體的 conductance 也跟著改變，即成為靈敏的 pH 感測器。

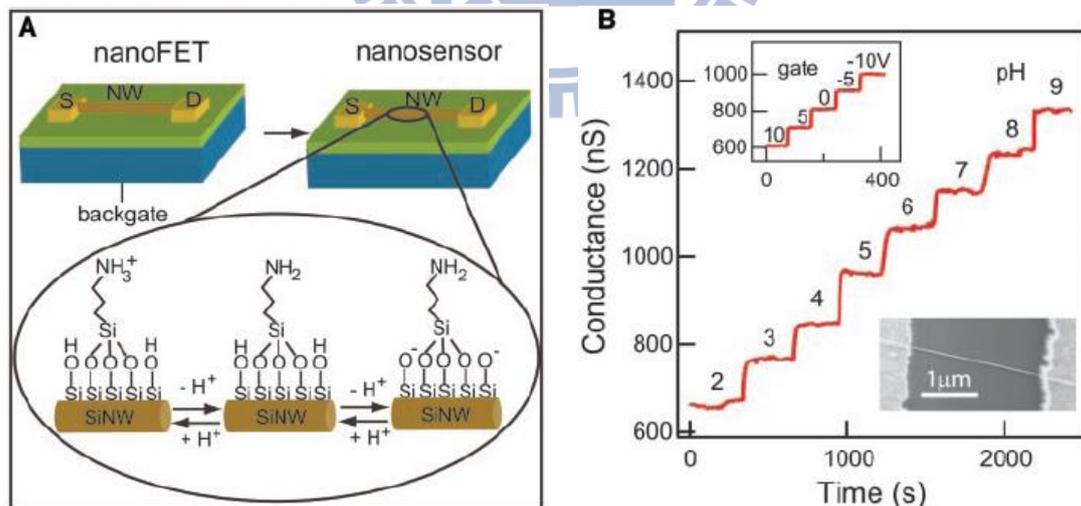


圖 1-2-1、哈佛大學團隊 pH 感測之實驗結果。[1]

矽奈米線場效電晶體應用於生物感測器，是利用對矽奈米線場效電晶體之表面做特定之修飾後，接上具有專一性之帶電微小物質，而形成類似一個閘極的結構，圖 1-1 之示意圖。

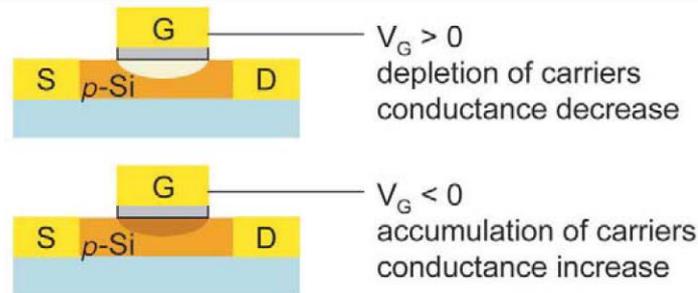


圖 1-2-2、矽奈米線場效電晶體生物感測器之感測機制示意圖。[1]

Charles M. Lieber 團隊使用 P 型矽奈米線場效電晶體，當矽奈米線場效電晶體之物質所帶電荷為正電，則等效於對元件加上一上電極之正電壓，造成 P 型矽載子空乏，而使電晶體之電流及 conductance 因此下降；同理，若接上之物質帶負電，則等效於對元件閘極施加負電壓，造成 P 型矽載子聚集，而使奈米線場效電晶體之電流及 conductance 上升，達到其測分子之目的。

2001 年 Charles M. Lieber 團隊做蛋白質感測之實驗結果，如圖 1-3。感測目標蛋白質為 streptavidin。他們先在矽奈米線場效電晶體表面修飾 BSA-biotin，利用 biotin 與 streptavidin 生物專一性結合，streptavidin 帶負電性使矽奈米線電晶體之 conductance 上升，如圖 1-3B。圖 1-3C 為表面未修飾 BSA-biotin 矽奈米線場效電晶體，若加上 streptavidin，因不會形成鍵結，所以對電性不會有任何影響。圖 1-3D 為表面修飾另一種 BSA-biotin 之矽奈米線場效電晶體，但加入的 streptavidin 會先與四倍濃度的 d-biotin 形成反應，使 streptavidin 的 biotin binding site 被佔滿，因未剩餘的 binding site 很少，所以加入 streptavidin 對電性只有些微影響，利用此結果強調矽奈米線電晶體感測器對生物專一性之良好辨別度。而圖 1-3E 則表示當時此感測器對 streptavidin 濃度之感測極限，為 25pM。

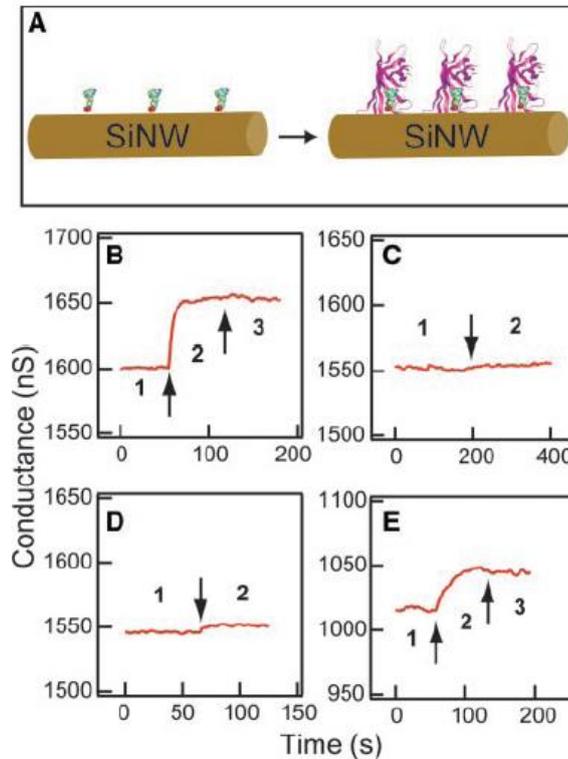


圖 1-2-3、哈佛大學團隊蛋白質感測之實驗結果。[1]

### 1-3 矽奈米線生物感測器的感測限制

Mark.A Reed 團隊在 2007 發表在 Nano Letters 的文章，研究緩衝溶液中離子濃度與 Debye length 的關係[2, 3]，如圖 1-3-1A，為在不同濃度的緩衝溶液中，Debye length 的長度和能感測分子的關係，在一般正常生理環境的離子濃度下 Debye length 為 0.71 nm，所以作者在文章中提到在矽奈米線場效電晶體修飾的專一性分子高度也會大大影響奈米線感測的靈敏性；圖 1-3-1B，是 Mark. A. Reed 團隊做緩衝溶液中離子濃度與 Debye length 的關係之實驗結果，在矽奈米線場效電晶體表面先修飾 biotin，然後在離子濃度為百分之一倍的緩衝溶液中加入 streptavidin，當 streptavidin 和 biotin 產生專一性，生物親合鍵結，再置換不同離子濃度的緩衝溶液觀察電流的變化，發現在低離子濃度的緩衝溶液中，電流的改

變較大，當增加離子濃度時，電流的變化卻變小了，代表在高離子濃度下，靈敏度會降低，當濃度提高到正常生理環境時，電流變化量又更小了，所以代表矽奈米場效電晶體線能感測的範圍變很小，所以能改變矽奈米線場效電晶體的電荷變少了，所以電流變化量也變小。

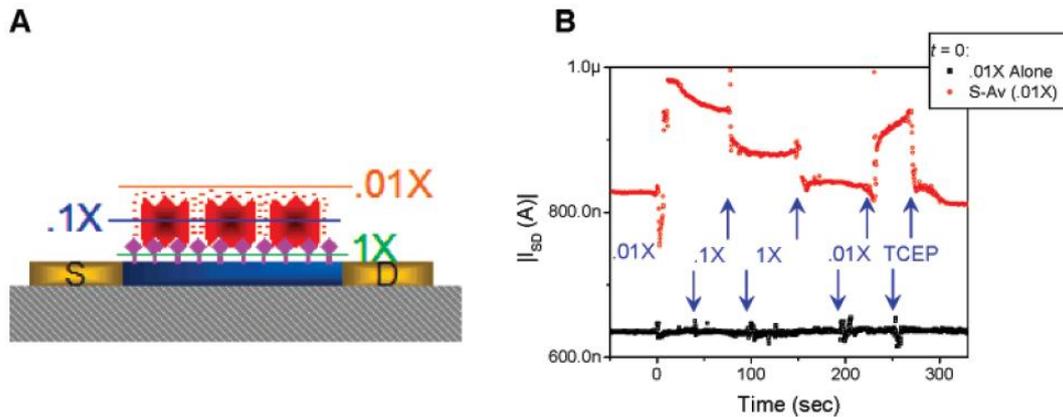


圖 1-3-1、緩衝溶液濃度與 Debye length 的關係圖。[2, 3]

當矽奈米線場效電晶體在量測生物分子時需要在高離子濃度的緩衝溶液中，但是在高離子濃度的緩衝溶液中 Debye length 會縮短，Debye length 公式

$$\lambda_D = \frac{1}{\sqrt{4\pi l_B \sum_i \rho_i z_i^2}} \quad (1.3.1)$$

$$l_B = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon k_B T} \quad (1.3.2)$$

$l_B$  為 Bjerrum length，為在兩個基本電荷間的靜電作用，而兩電荷間會被 Bjerrum length 的距離分開，Bjerrum length 在水中是 0.71 nm，可以藉由增加水中離子濃度使 Bjerrum length 增加； $\sum_i$  表示所有離子的總和、 $\rho_i$  表示  $i$  離子密度、 $z_i$  是  $i$  離子價數。公式(1.3.1)中表示當溶液中離子濃度愈高，Debye length 愈短，則矽奈米線場效電晶體可感測的範圍就愈小，所以靈敏度下降。

## 1-4 利用焦耳熱做選擇性修飾

加州柏克萊大學 Prof. Albert P. Pisano 研究團隊利用焦耳熱在矽奈米線場效電晶體上施加一電壓，將矽奈米線場效電晶體視為一電阻，當電流通過矽奈米線場效電晶體時會使奈米線場效電晶體產生高溫[4-7]，利用此特性將預先覆蓋在矽奈米線場效電晶體上之 PTFE (polytetrafluoroethylene) 加熱燒除，使矽奈米線裸露出來，再利用化學修飾 3-MPTMS (3-mercaptopropyl-trimethoxysilane) [8-15]，此時只有經過焦耳熱處理的矽奈米線上才会有修飾 3-MPTMS；圖 1-4-1。

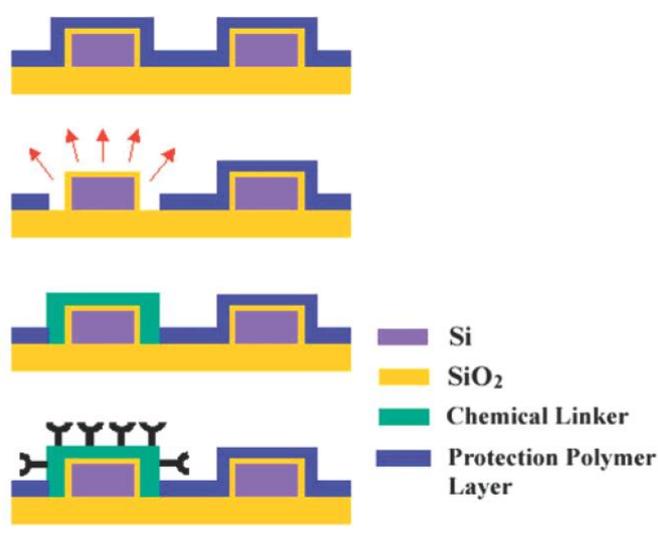


圖 1-4-1、焦耳熱選擇性修飾流程。[4]

作者再利用金奈米粒子對 3-MPTMS 的專一性，來驗證選擇性修飾結果；圖 1-4-2A，只有修飾上 3-MPTMS 的矽奈米線場效電晶體才會因為金奈米粒子外圍所帶的負電和修飾 3-MPTMS 後矽奈米場效電晶體表面帶正電，做專一性的接合，所以只會有經過焦耳熱處理的矽奈米線場效電晶體上才会有金奈米粒子；圖 1-4-2B 為作者在編號 #1 與 #3 矽奈米線場效電晶體進行焦耳熱選擇性修飾，所以金奈米粒子只會附著在 #1 與 #3 矽奈米線場效電晶體上。

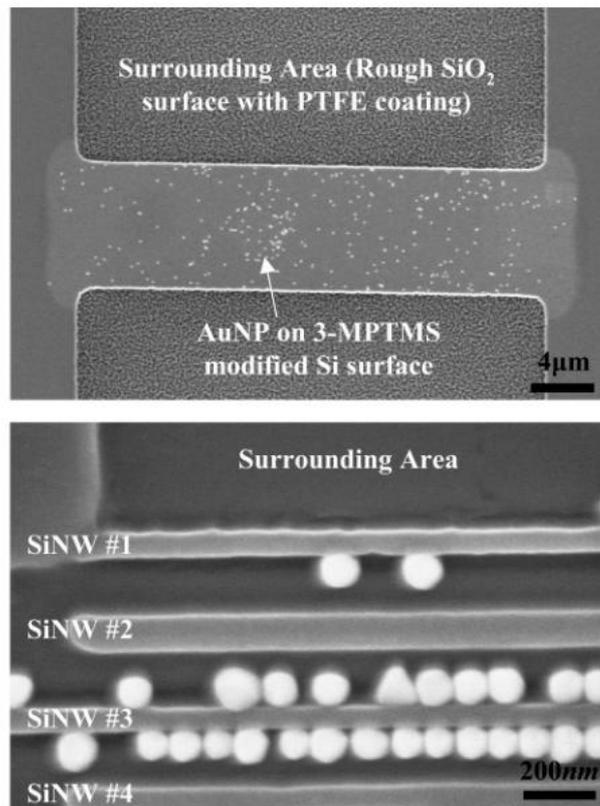


圖 1-4-2、焦耳熱選擇性修飾金奈米粒子。[4]

## 1-5 焦耳熱模擬相關研究

由於要觀察到次米尺度的溫度分布與放熱，目前還沒精確且操作便利的儀器可以觀察，所以大部分文獻在次米甚至奈米尺寸的溫度分部探討都利用模擬來驗證[16-26]。

例如 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，作者將奈米線剖面結構圖，以原始比例輸入程式，再輸入矽奈米線場效電晶體參雜  $5E18 / \text{cm}^3$  的硼與基材還有環境的熱傳導係數、熱容...等邊界條件；圖 1-5-1，帶入熱傳公式 1.5.1[27]

$$\frac{\partial T}{\partial t} = k \frac{\Delta T}{\rho C} + \frac{Q}{\rho C} = \frac{1}{\rho C} (k \Delta T + Q) \quad (1.5.1)$$

k 為熱傳導係數 (thermal conductivity)， $\rho$  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；公式 1.5.2

$$Q = j \cdot E = \frac{j^2}{\sigma} \quad (1.5.2)$$

J 為電流密度，E 為電場， $\sigma$  為導電率。

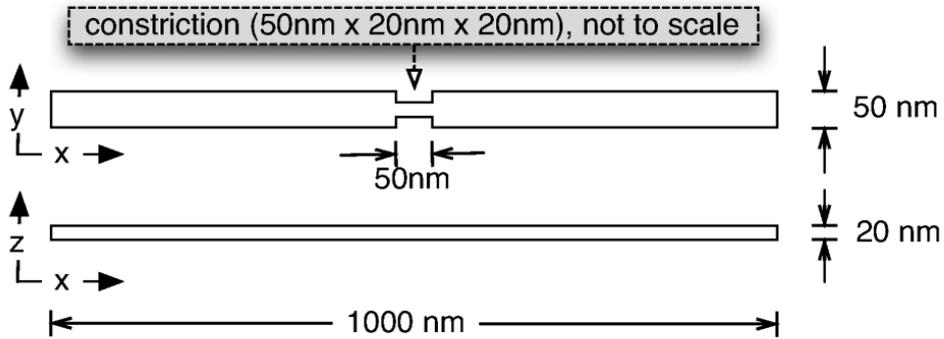


圖 1-5-1、元件結構圖。[27]

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，作者選擇在矽奈米線場效電晶體施加  $10^{12} \text{ A/m}^2$  電流，模擬結果可使矽奈米線溫度升高 150 K 以上；圖 1-5-2。

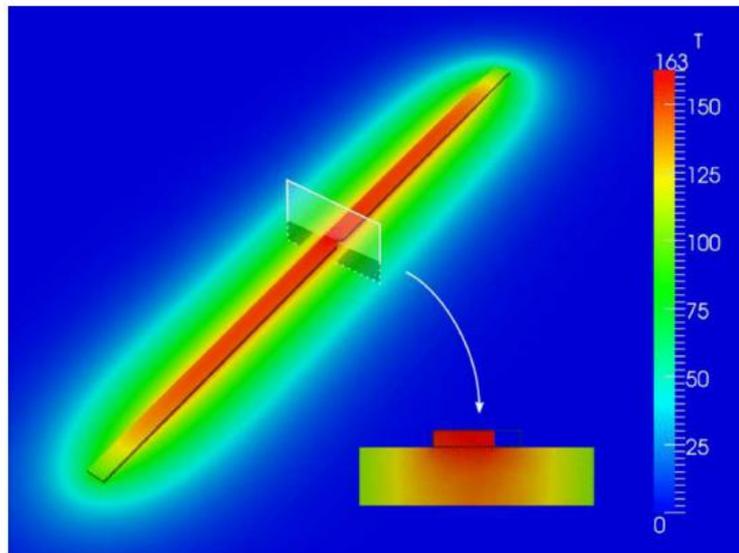


圖 1-5-2、為模擬矽奈米線放熱結果。[27]

## 1-6 選擇性修飾矽奈米線場效電晶體

在 2008 年 Nano Letters 期刊，Xiaolin Zheng 等人利用模擬，探討如何增加矽奈米線場效電晶體電訊號變化量[28]，運用在生物感測上，作者將固定待測生物檢體數量，並模擬流道中溶液對流與擴散，模擬出矽奈米線場效電晶體電訊號變化量，並改變流道結構、選擇性修飾與將矽奈米線場效電晶體製做成懸浮結構觀察結果。

根據作者模擬結果；圖 1-6-1(a)，為矽奈米線場效電晶體表面與周為皆修飾上能與待測生物分子產生專一性鍵結之分子，當通過低濃度待測生物分子時，原本溶液中的生物分子個數已經相當稀少，再與矽奈米線場效電晶體周圍專一性生物分子鍵結，實際上能與矽奈米線場效電晶體表面鍵結之生物分子就更加稀少，維有當溶液不斷注入才能將矽奈米線場效電晶體上鍵結滿生物分子，所以矽奈米線場效電晶體要達到一定電訊號變化量時需要較久時間，並且需耗費大量待測溶液。

圖 1-6-1(b)為只有矽奈米線場效電晶體表面修飾上能與待測生物分子產生專一性鍵結之分子，當通過與先前周為皆修飾上能與待測生物分子產生專一性鍵結之分子相同濃度之測量溶液，此時溶液內待測生物分子較不會吸附在矽奈米線場效電晶體以外地方，因為只有矽奈米線上有修飾上能與待測生物分子產生鍵結分子，待測生物分子與周為表面產生碰撞後並不會吸附在表面，會繼續碰撞直到與矽奈米線場效電晶體表面分子產生鍵結，如此一來要使矽奈米線場效電晶體要達到一定電訊號變化量，所需耗費待測溶液與時間比起沒有選擇性修飾矽奈米線場效電晶體都要來的少。

圖 1-6-1(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，在固定時鍵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。

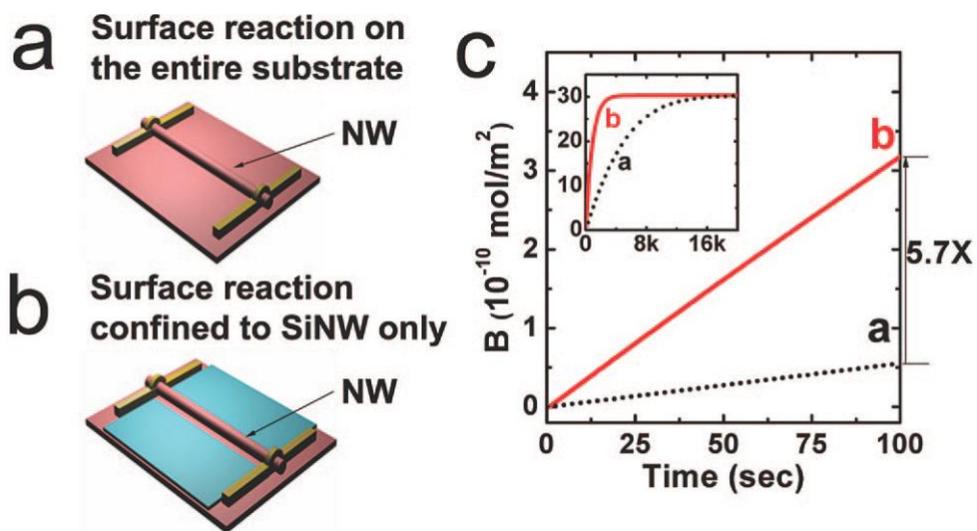


圖 1-6-1、比較選擇性修飾模擬結果。[28]

## 1-7 實驗動機和研究目標

### 1-7-1 研究動機

生物分子感測器之應用在近期研究很熱門，尤其是矽奈米線場效電晶體做為生物感測器方面，由於可以利用半導體製程進行量產，對於人類在醫療方面有極大幫助，但是矽奈米線的靈敏度與生物分子的專一性還有待提升，通常矽奈米線場效電晶體在量測專一性生物分子前，必須先將奈米線表面修飾專一性分子，但是一般都是將矽奈米線場效電晶體上與周圍皆修飾上生物分子，如此一來在量測低濃度的專一性生物分子時，大部分的生物分子將會被吸附在奈米線場效電晶體的周圍，影響量測靈敏度與量測時間，所以如果能在奈米線場效電晶體上選擇性修飾上生物分子就可以提升量測低濃度生物分子時的靈敏度[28]，並降低檢測時間，通常都是利用微影技術來做選擇性修飾，但是如果利用焦耳熱來去除矽奈米線場效電晶體上光阻，能夠省去不少步驟和製作成本。

目前能進行焦耳熱之矽奈米線場效電晶體，需要將奈米線場效電晶體進行高濃度的離子參雜，這會使矽奈米線場效電晶體量測訊號靈敏度降低，訊號變化量很微弱，而本篇論文利用兩區域不同離子參雜濃度來進行焦耳熱選擇性修飾，進一步量測生物分子電訊號變化量。

### 1-7-2 研究目標

本實驗分為兩個部分，首先必須驗證兩區域不同離子參雜濃度之矽奈米線場效電晶體能夠進行焦耳熱實驗，而且放熱區域必須是參雜濃度較低區域，我們利用直觀上的變化、模擬結果來驗證，焦耳熱放熱區域，更進一步利用焦耳熱進行選擇性修飾。第二部分為利用兩區域不同離子參雜濃度之矽奈米線場效電晶體，進行焦耳熱選擇性修飾後量測生物分子電訊號變化量與高離子濃度參雜之矽奈米線場效電晶體進行焦耳熱選擇性修飾後電訊號變化量比較。

## 第二章

### 矽奈米元件製作及與量測分析

#### 2-1 元件製作

本次實驗所選用的是 Silicon on insulator (SOI)(100)之晶片。而 SOI 晶片為 60 nm 的矽在 200 nm 二氧化矽絕緣層之上。奈米線部分是利用電子束微影 (E-beam lithography)來定義出寬 100 nm 長 20  $\mu\text{m}$  的奈米線。

#### 2-1-1 矽奈米線場效電晶體元件製作

##### (1) .定義矽奈米線

利用電子束微影，將塗佈在 SOI 晶片上光阻定義出所需要線寬之奈米線和源極(source)與汲極(drain)，顯影後留下做為阻擋層光阻。利用 TCP 蝕刻蝕刻出矽奈米線和源極(source)與汲極(drain)。

##### (2) .成長氧化層

利用 LPCVD 成長 10 nm 矽氧化層，保護矽奈米線在離子佈值時表面不被破壞。

##### (3) .離子佈值

利用電子束為影定義出參雜區域，以劑量  $2 \times 10^{15} \text{ cm}^{-2}$ ，參雜硼(Boron)，在源極(source)與汲極(drain)。

##### (4) .成長阻擋層

利用 LPCVD 成長 10nm 氮化矽，做為最後蝕刻多晶矽之阻擋層。

##### (5) .快速熱退火

利用 RTA (rapid thermal anneal)，在 1000  $^{\circ}\text{C}$ 、退火 15 秒。

#### (6) .定義金屬接觸

利用電子束微影，定義出金屬接觸區域，利用 BOE 去除氧化層，後熱蒸鍍鋁，再用電子束微影定義出金屬導線位置，後蝕刻鋁。

#### (7) .成長保護層

因為需要架設流道，所以利用 PECVD 成長 250 nm 非晶矽，保護金屬導線避免與溶液接觸造成漏電。

#### (8) 蝕刻感測區域

利用電子束微影定義出感測區域，再浸泡 BOE 蝕刻非晶矽，使原本被非晶矽包覆之奈米線裸露出來。

## 2-2 焦耳熱驗證

### 2-2-1 焦耳熱模擬之參數設定

本研究是利用 COMSOL 多重物理量耦合模擬軟體 4.2 版進行焦耳熱模擬 [23, 29]，依照預先設計完成 nanobelt 場效電晶體元件結構，首先將長 13  $\mu\text{m}$ 、寬 500 nm、厚度 60 nm 之 nanobelt 場效電晶體元件結構輸入畫出結構圖；圖 2-2-1，從軟體內建之材料庫中選取元件結構相對應材料並且輸入。

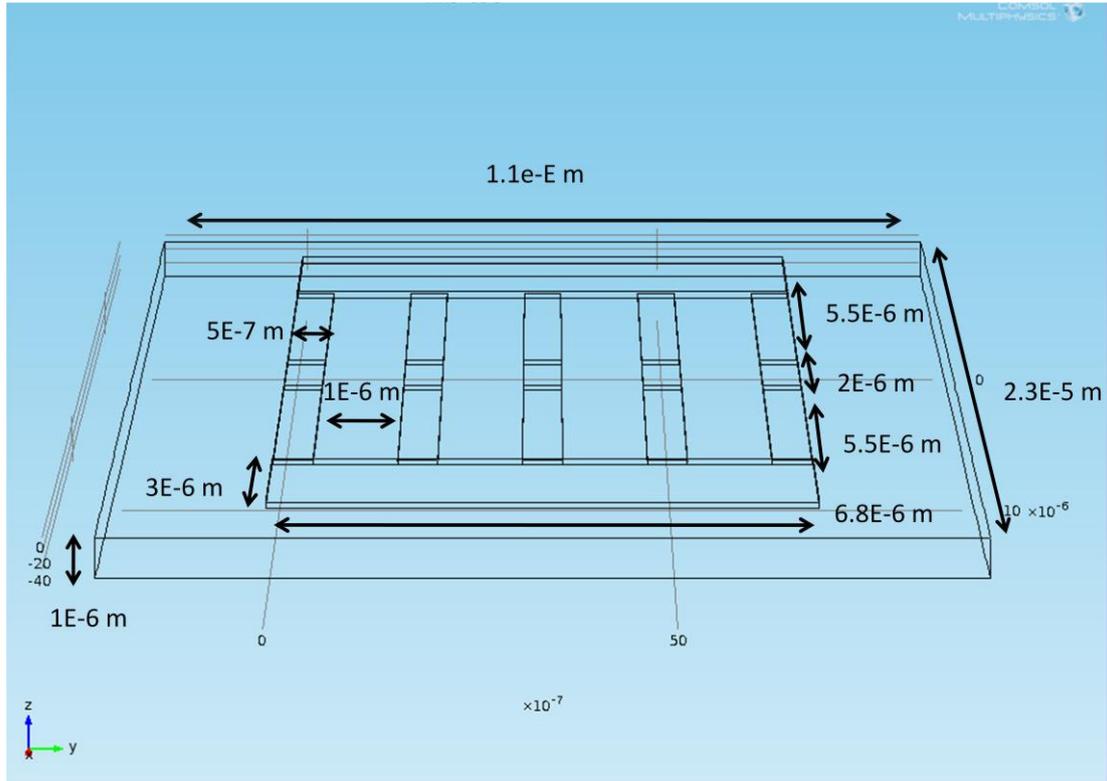


圖 2-2-1、nanobelt 結構圖。

本模擬使用元件結構基材為二氧化矽，nanobelt 場效電晶體為不均勻參雜之多晶矽，nanobelt 效電晶體分為二區域，低濃度參雜區之電阻率為  $1.5E-3$  此區域也就是感測與放熱區域，與高濃度參雜區域之電阻率為  $1.5E-4$ ，分別再設定材料特性時輸入預先量測好與溫度有關電阻率與溫度係數。如圖 2-2-2。

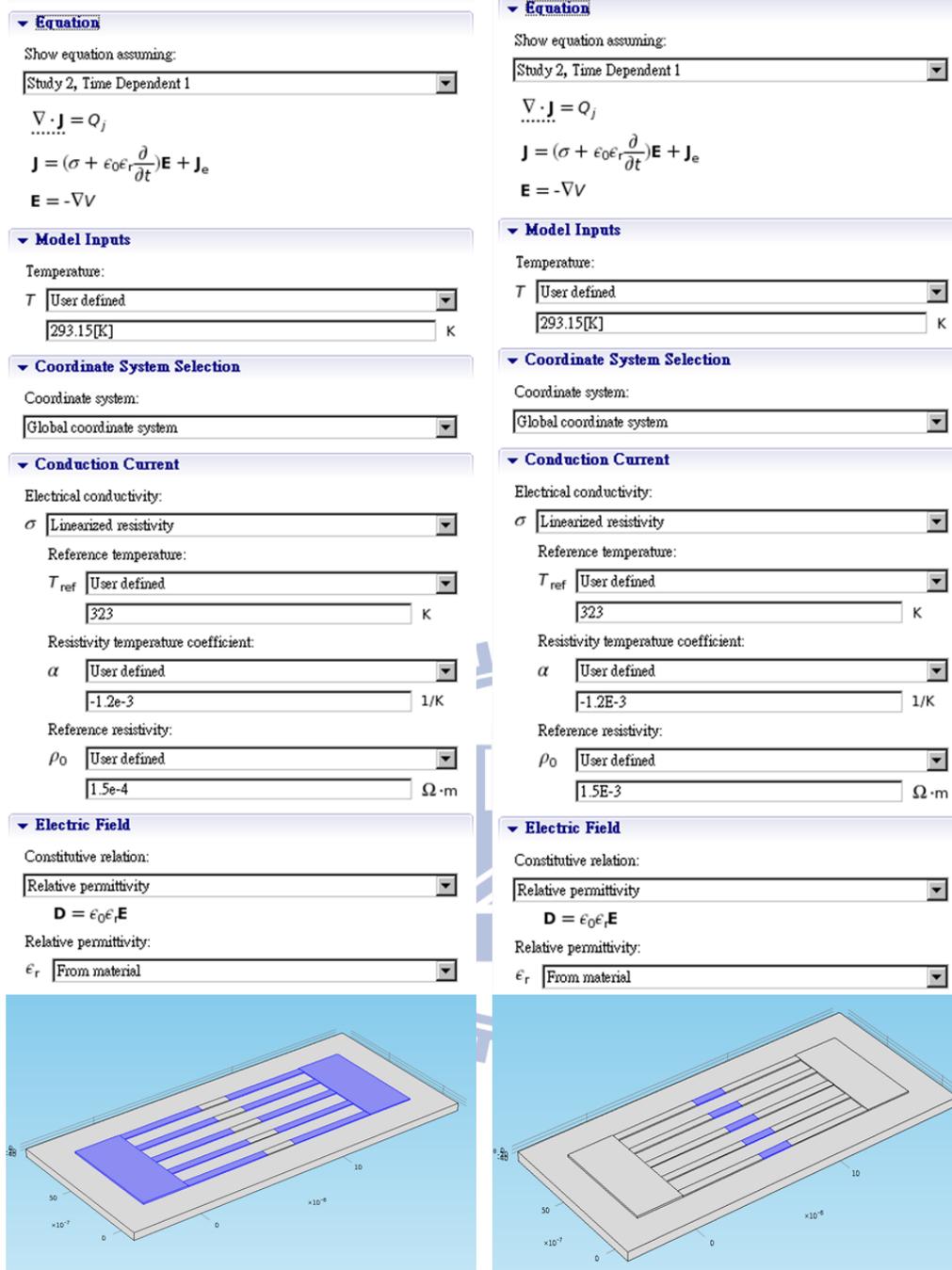


圖 2-2-2、不同參雜區域之參數設定。

當材料參數完成設定後設定邊界條件，焦耳熱是利用 electric currents 模組與 heat transfer 模組耦合，在 electric currents 模組中定義一電壓輸入端；如圖 2-2-3，與接地端；如圖 2-2-4，其餘表面皆為電絕緣層。

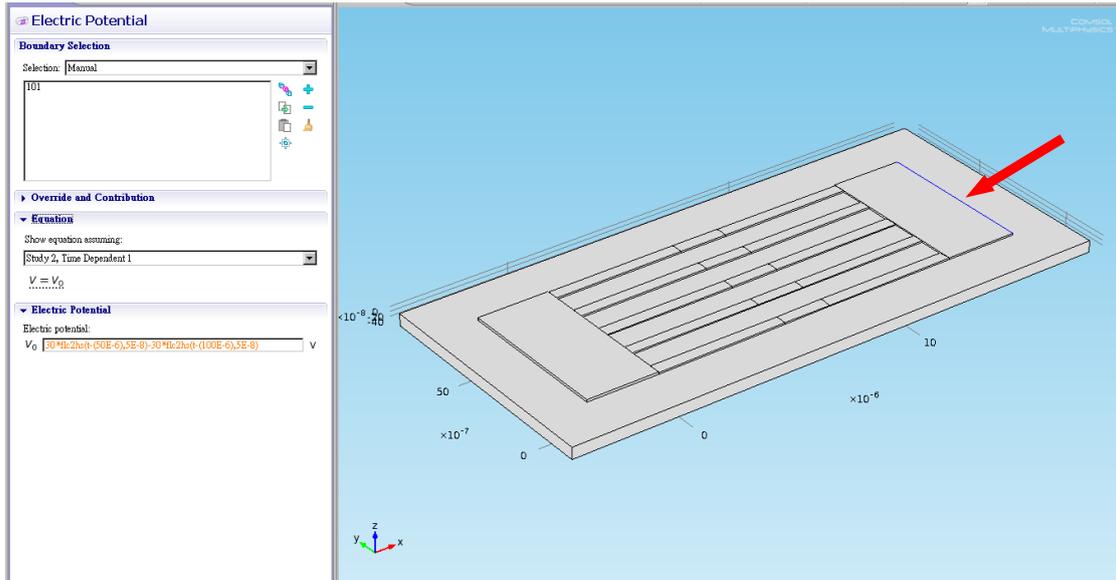


圖 2-2-3、電壓輸入端邊界條件設定。

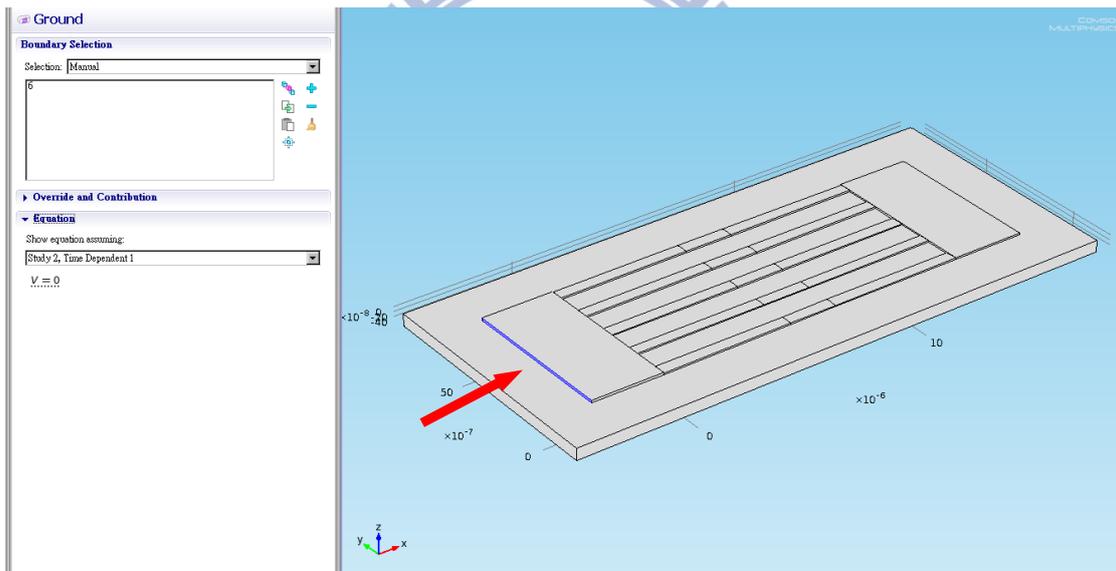


圖 2-2-4、接地端邊界條件設定。

Heat transfer 模組中，首先設定所有區域為固態熱傳，第二步焦耳熱的熱源來自於 electric currents 模組中，所以也必須選取所有區域定義為熱源為 electric currents。nanobelt 場效電晶體表面與空氣接觸所以將其表面邊界條件利用軟體內建空氣垂直對流參數套入；如圖 2-2-5，其餘底層是與晶片連接所以邊界條件設為室溫 298 K；如圖 2-2-6。

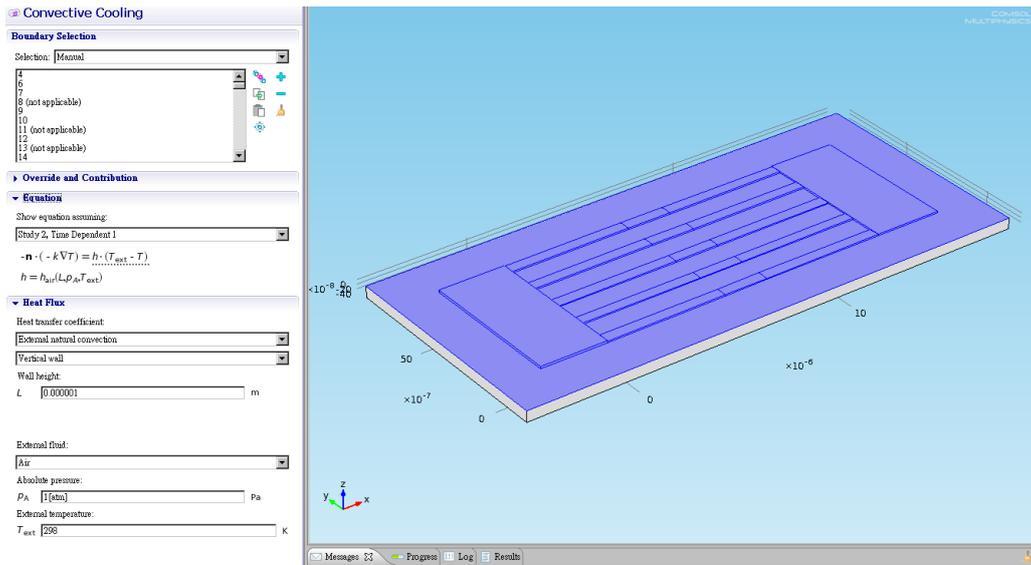


圖 2-2-5、Nanobelt 場效電晶體表面之邊界條件。

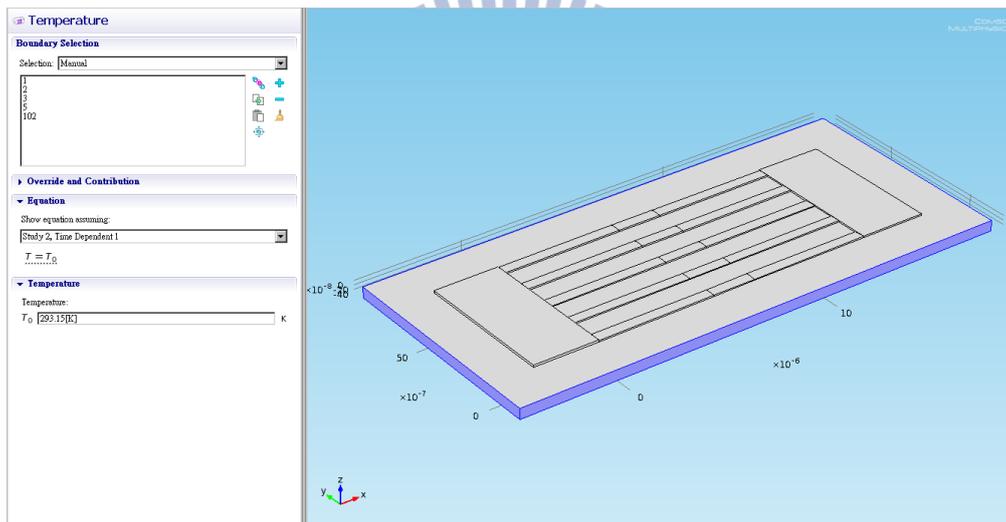


圖 2-2-6、基材之邊界條件。

邊界條件設定完成後將所有區域覆蓋上網格，因為本次模擬所求解與時間有關，所以需設定求暫態解並且設定求解時間區域與間隔，完成設定後就可以求解並輸出 nanobelt 場效電晶體之熱分佈與電位分布。

## 2-2-2 選擇性沉積金薄膜與退火

本次實驗是利用與焦耳熱模擬中，感測區域電阻率相似之 nanobelt 場效電晶體來進行驗證，觀察當施加電壓後是否能讓感測區域迅速升溫，並且溫度到達足

夠去除 poly(methyl methacrylate) (PMMA) 與將金薄膜退火成金奈米粒子。

(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之晶片潔淨。

(2) 塗佈光阻

將晶片以初速 500 rpm 10 秒、末速 6000 rpm 45 秒或是末速 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) 沉積金薄膜

利用離子束濺鍍機，以 8 keV、6 mA，濺鍍 2 nm 金奈米薄膜

(5) Lift-off 製程

將濺鍍好金的晶片浸泡在丙酮中，沉積在 PMMA 上之金薄膜會因為 PMMA 被丙酮溶解，而一併被帶到丙酮溶液中，只有因焦耳熱被去除 PMMA 之區域金薄膜可以直接與 nanobelt 場效電晶體接觸不會被溶到丙酮中。

(6) 焦耳熱

施加一電壓，使感測區域溫度升高，將金薄膜退火成金奈米粒子。圖 2-2-7。

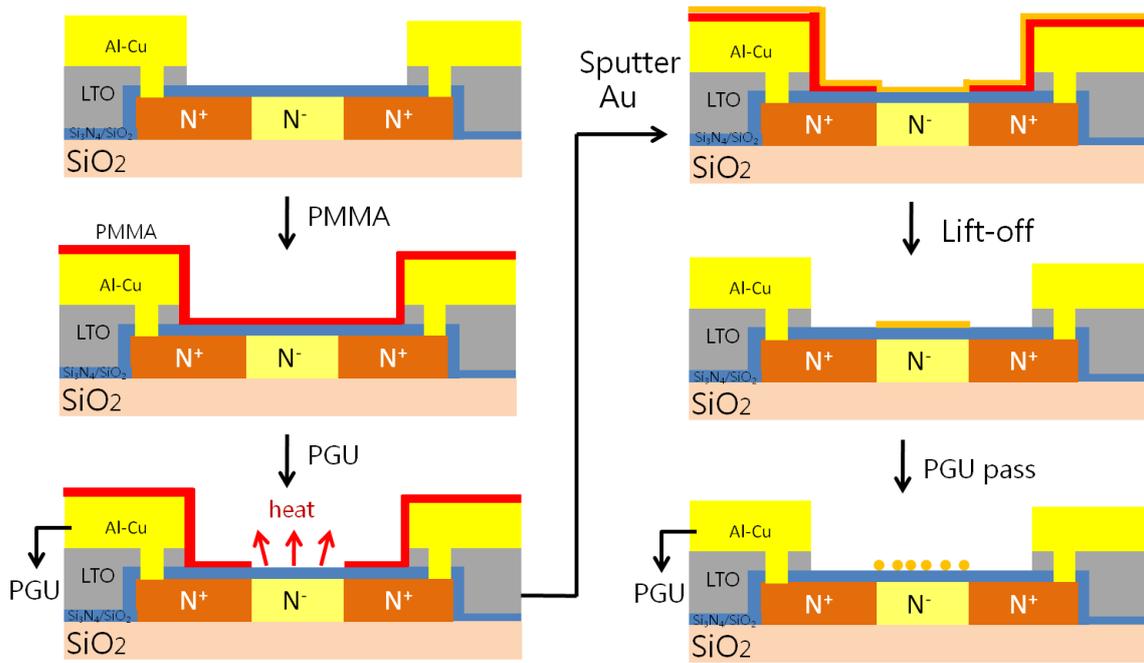
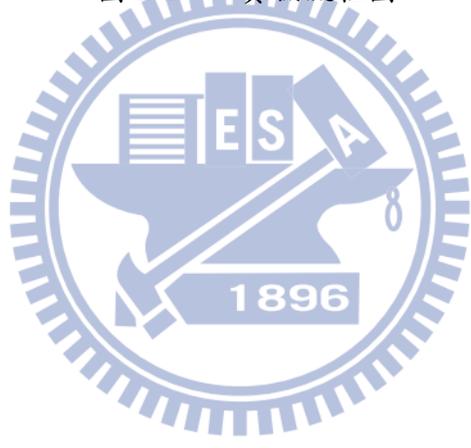


圖 2-2-7、實驗流程圖。



## 2-3 表面修飾

### 2-3-1 表面修飾 APTES

(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之晶片潔淨。

(2) 表面催化

利用 UV Ozone 催化晶片表面 5 分鐘，使表面產生更多 Si-OH。

(3) 沉積 APTES

以體積比 1：100 將 APTES 溶於水中，再將催化好晶片浸泡於溶液中沉積 10 分鐘。

(4) 清洗晶片

將晶片浸泡於去離子水中，並超音波震盪 3 分鐘，循環 3 次，以確保多餘 APTES 已被清洗乾淨，再以氮氣吹乾。

### 2-3-2 表面修飾 biotin- streptavidin

(1) 表面修飾 APTES

將晶片表面以 2-3-1 節之方法修飾上 APTES

(2) 修飾 Biotin

將 NHS-Biotin 溶於 PBS 中，配置成濃度 1mg/ml 之 Biotin 溶液，以滴管吸取適量溶液，滴在晶片表面，並確認晶片表面皆與溶液接觸，反應 2 小時。

(3) 晶片清洗

將晶片以 PBS 溶液沖洗，再以氮氣吹乾。

(4) 修飾 streptavidin

將有接合螢光之 streptavidin 溶於 PBS 中，配成濃度 10  $\mu$ g/ml 之 streptavidin

溶液，再加入 1 % Tween20 至以配置好溶液中均勻混合，以滴管吸取適量  
溶液，滴在晶片表面，並確認晶片表面皆與溶液接觸，反應 1 小時。

(5) 晶片清洗

將 PBS 加入 1 % Tween 20，再以此容易清洗晶片，去除 streptavidin 之非  
專一性鍵結，再以氮氣吹乾。

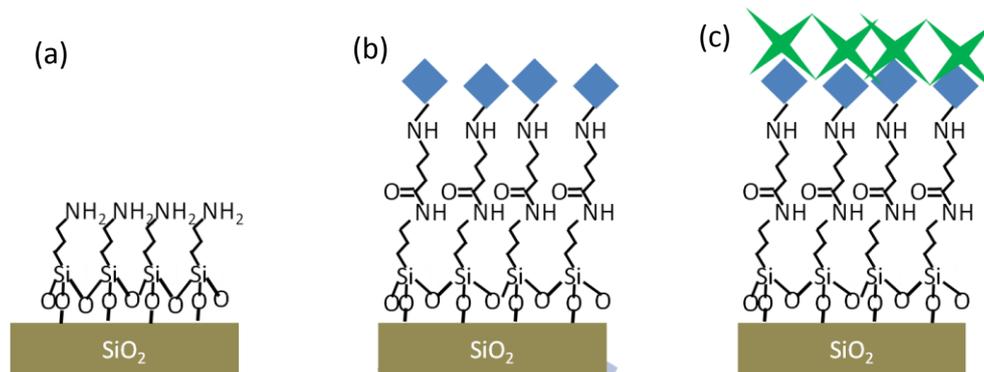


圖 2-3-1、修飾 biotin- streptavidin 流程圖(a)修飾 APTES (b)修飾 biotin (c)修飾 streptavidin。

## 2-4 利用焦耳熱選擇性修飾 biotin-streptavidin

### (1) 焦耳熱

先將晶片塗佈上 PMMA，再利用焦耳熱，將 nanobelt 場效電晶體感測區域上之 PMMA 去除。

### (2) 修飾 APTES

利用 2-3-1 節之方法修飾 APTES

### (3) Lift-off

將修飾好晶片浸泡至丙酮溶液中，超音波震盪 1 分鐘，再以去離子水沖洗，並以去離子水超音波震盪 3 分鐘後氮氣吹乾。

### (4) 修飾 Biotin-streptavidin

利用 2-3-2 節修飾方法將 Biotin 修飾至晶片上後，再以 2-3-2 節修飾 streptavidin 方法將帶有螢光之 streptavidin 修飾至晶片上。

### (5) 螢光觀察

利用螢光顯微鏡觀察，是否只有在焦耳熱區域才有螢光訊號。



## 2-5 矽奈米元件量測

### 2-5-1 矽奈米線場效電晶體電性量測

實驗使用 ICS 程式與 Agilent 4155、Agilent 4156，進行電性上的量測。先將晶片固定於預先製備好電路板上，以打線機將晶片上之集極跟源極金屬導線與電路板上導線連接，將電路板上導線連接至 Agilent 4156 進行量測。

再進行量測時需要 liquid gate 所以需要架設微流道，本實驗利用 polydimethylsiloxane (PDMS) 製作微流道，並且須架設參考電極，整體微流道系統如圖 2-5-1。量測矽奈米線場效電晶體在緩衝溶液下電訊號。

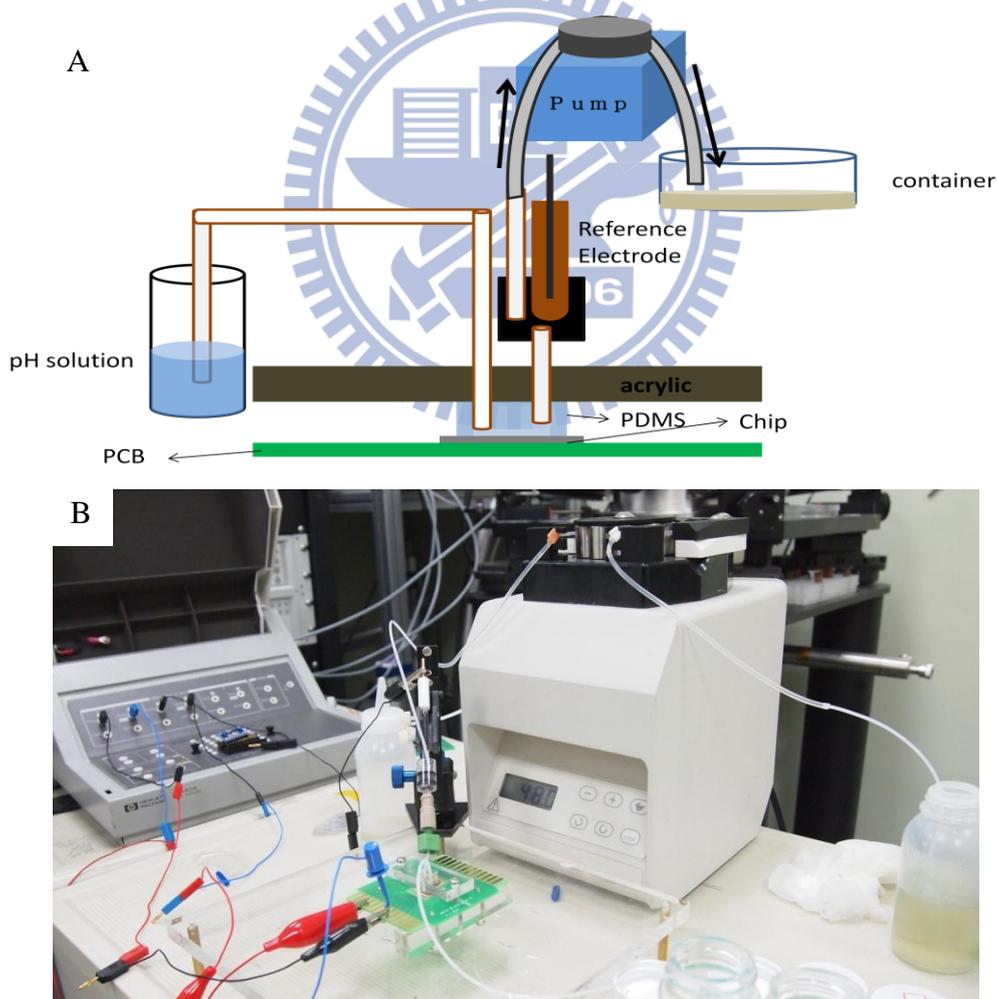


圖 2-5-1、即時量測(含微流道)系統(A)示意圖與(B)實際架設圖。

## 2-5-2 不同酸鹼度緩衝溶液量測

本次實驗是利用 2-5-1 節流道架設法，並且配置不同酸鹼度的緩衝溶液 Phosphate buffered saline (PBS)，先配置 0.1M  $K_2HPO_4$  與 0.1M  $KH_2PO_4$ ，並依照表 2-5-1 配置出 pH6、6.4、6.8、7.2、7.6、8 之 PBS。

本次實驗是即時量測 pH6、6.4、6.8、7.2、7.6、8，六種不同 pH 值之 PBS，每個 pH 值量測 1 分鐘，並且依照 pH6、6.4、6.8、7.2、7.6、8、7.6、7.2、6.8、6.4、6 順序量測奈米線電流變化。

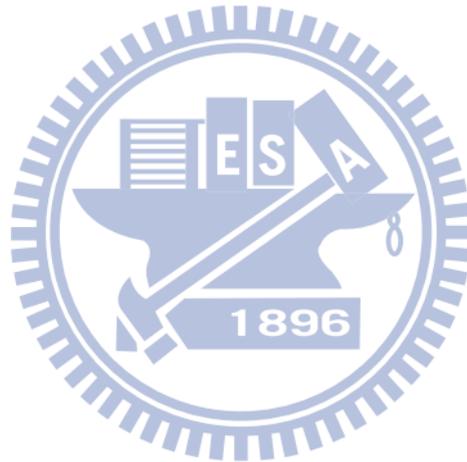
表 2-5-1、不同 pH 值 PBS 配法。

pH	0.1M $K_2HPO_4$ (mL)	0.1M $KH_2PO_4$ (mL)
5.8	8.5	91.5
6.0	13.2	86.8
6.2	19.2	80.8
6.4	27.8	72.2
6.6	38.1	61.9
6.8	49.7	50.3
7.0	61.5	38.5
7.2	71.7	28.3
7.4	80.2	19.8
7.6	86.6	13.4
7.8	90.8	9.2
8	94	6

### 2-5-3 即時量測不同濃度 streptavidin

利用 2-4 節實驗步驟利用焦耳熱在矽奈米線場效電晶體上選擇性修飾上 Biotin 後，再配置 NaCl 濃度 153 mM、pH8 之 PBS 溶液稀釋成 0.005 倍，再用此溶液配置 150 fM、15 pM、1.5 nM 的 streptavidin。

以 2-5-1 節微流道架設方法，即時量測配置三種不同濃度 streptavidin，即時量測前先通入 PBS 做為電流基準線，再由濃度低的 streptavidin 往高濃度 streptavidin 進行量測，觀察矽奈米線場效電晶體電流變化。



# 第三章

## 實驗結果與討論

### 3-1 焦耳熱模擬

焦耳熱是在日常生活中常見的一種現象，就以一般電器用品來說，當你插上插頭打開電器用品開關，使電流通過電器用品，就是提供電器用品電能，而電器用品將電能轉換成各種不同能量，例如電燈是將電能轉換成光和熱，電風扇是將電能轉換成機械能，而電熱水器則是將電能轉換成熱能。

本論文中焦耳熱實驗就類似電熱水器原理，電熱水器可視為一大型電阻，當電流通過電阻時會將電能轉換成熱能，電熱水器就是利用此放出熱能將水加熱。而本實驗設計就是將電阻縮小至微米尺寸或奈米尺寸，製作成 nanobelt 場效電晶體或矽奈米線場效電晶體，再施加一電壓，當電流通過 nanobelt 時將電能轉換成熱能，利用此特性來加熱去除覆蓋在 nanobelt 場效電晶體上 PMMA。

要驗證正焦耳熱概念是否可行，在不知道 nanobelt 場效電晶體表面溫度能升高至多少度，需施加多少電能，許多實驗參數無法確定情況下，為了不浪費有限資源，數值模擬提供一個平台，能夠測試許多參數，對於參數選取範圍能夠有效縮小，雖然模擬只能提供最單純情況下結果，但是具有一定程度參考價值。尤其在微米、奈米尺寸下，因為沒有方便、快速並且準確測量表面溫度儀器，所以模擬結果是本實驗中重要參考依據。

焦耳熱模擬主要是利用直流電/交流電與熱傳模組耦合來進行運算，主要運算公式為 1.5 節之式 1.5.1

$$\frac{\partial T}{\partial t} = k \frac{\Delta T}{\rho C} + \frac{Q}{\rho C} = \frac{1}{\rho C} (k \Delta T + Q) \quad (1.5.1)$$

$k$  為熱傳導係數(thermal conductivity)， $\rho$  為密度， $C$  為熱容， $T$  為溫度， $\Delta T$  為溫度對周為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線表面溫度升高；公式 1.5.2

$$Q = j \cdot E = \frac{j^2}{\sigma} \quad (1.5.2)$$

J 為電流密度，E 為電場， $\sigma$  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 3.1.1

$$\frac{dT}{dt} = \frac{j^2}{\rho C \sigma} \quad (3.1.1)$$

可以利用公式 3.1.1 簡單計算出在熱絕緣情況下施加電流的升溫速率，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 3.1.1 中能夠求得 nanobelt 升溫速率為  $28 \text{ K/ns}$ 。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 nanobelt 基本熱傳考慮進公式中， $k \Delta T = q_0 + q_r + h(T_{inf} - T)$ ， $q_0$  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。

在模擬焦耳熱實驗中利用 COMSOL 多重物理量耦合模擬軟體 4.2 版，依照 2-2-1 參數設定，為了更接近真實實驗參數，再施加一電壓時參數設定  $V=30*\text{flc}2\text{hs}(t-(50E-6),5E-10)-30*\text{flc}2\text{hs}(t-(100E-6),5E-10)$ ，利用一數學函數來模擬電壓脈衝，模擬的脈衝電壓為  $30 \text{ V}$  (已扣除 contact resistance 之電壓)，脈衝寬度為  $50 \mu\text{s}$ ，再求暫態解時間為  $t=0 \text{ s}$  至  $t=110 \mu\text{s}$  每隔  $10 \mu\text{s}$  輸出一張圖。

得到模擬結果後，可以先從電位分布圖來觀察，當  $t=0 \text{ s}$  時 nanobelt 電位皆是  $0 \text{ V}$ ；圖 3-1-1a，當  $t=60 \mu\text{s}$  大部分壓降都落在中間感測區域；圖 3-1-1b。

考慮整體 nanobelt 電阻分佈時，因為 nanobelt 中心區域之電阻率為  $1.5E-3$  相對周圍高參雜區域相對高很多，所以當一電流夾帶電壓通過 nanobelt，大部分壓降都集中在中間低參雜區域，可以預測大部份的電能再中間感測區域轉換成其他能量。

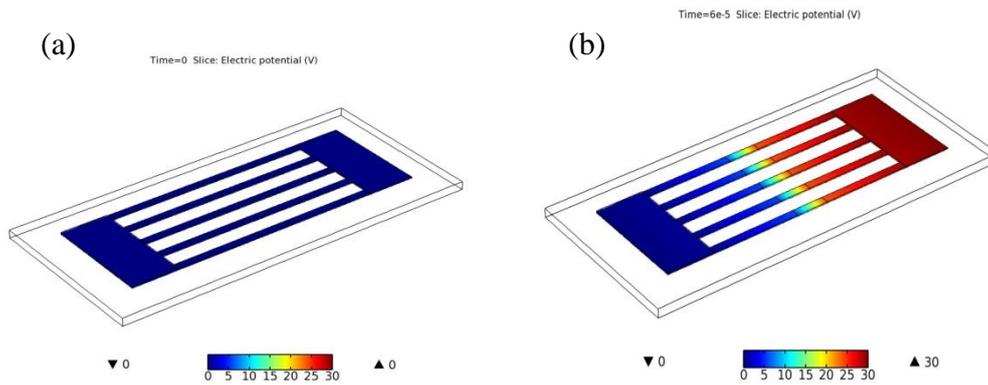


圖 3-1-1、模擬電位分布圖(a)為  $t=0$  (b)為  $t=60 \mu\text{s}$ 。

可以再由輸出表面溫度結果中模擬轉換成熱能的部分，並且在  $t=50 \mu\text{s}$  nanobelt 場效電晶體表面溫度已經升高 40 K；如圖 3-1-2a，在  $t=60 \mu\text{s}$  時 nanobelt 場效電晶體溫度已高達 780 K 以上；圖 3-1-2b，並且從圖中可以觀察放熱區域是從我們預先設定好電阻率較大區域的中心，也就是 nanobelt 場效電晶體的感測區，向外擴散，超過感測區域的表面溫度下降很快，所以熱分佈很集中。在時間  $50 \mu\text{s}$  時 nanobelt 場效電晶體表面溫度最高為 323 K，但是當時間到  $t=60 \mu\text{s}$  時溫度已高達 780 K 以上，在短短  $t=10 \mu\text{s}$  內溫度已升高 400 K 以上，表示 nanobelt 場效電晶體能夠在  $t=10 \mu\text{s}$  時間內升溫至高溫，在  $t=100 \mu\text{s}$  時電壓結束前矽奈米線場效電晶體溫度都維持在 780K 以上；圖 3-1-2，所以接下來就可以利用 nanobelt 場效電晶體可以快速升溫、並且是相對於周圍環境相當高的一個溫度，施加電壓時間與 nanobelt 放熱時間一致...等特性來做實驗的規劃，首先要驗證模擬的結果當結果與實驗符合，就可以進一步利用以上特性進行選擇性沉積金薄膜與修飾實驗。

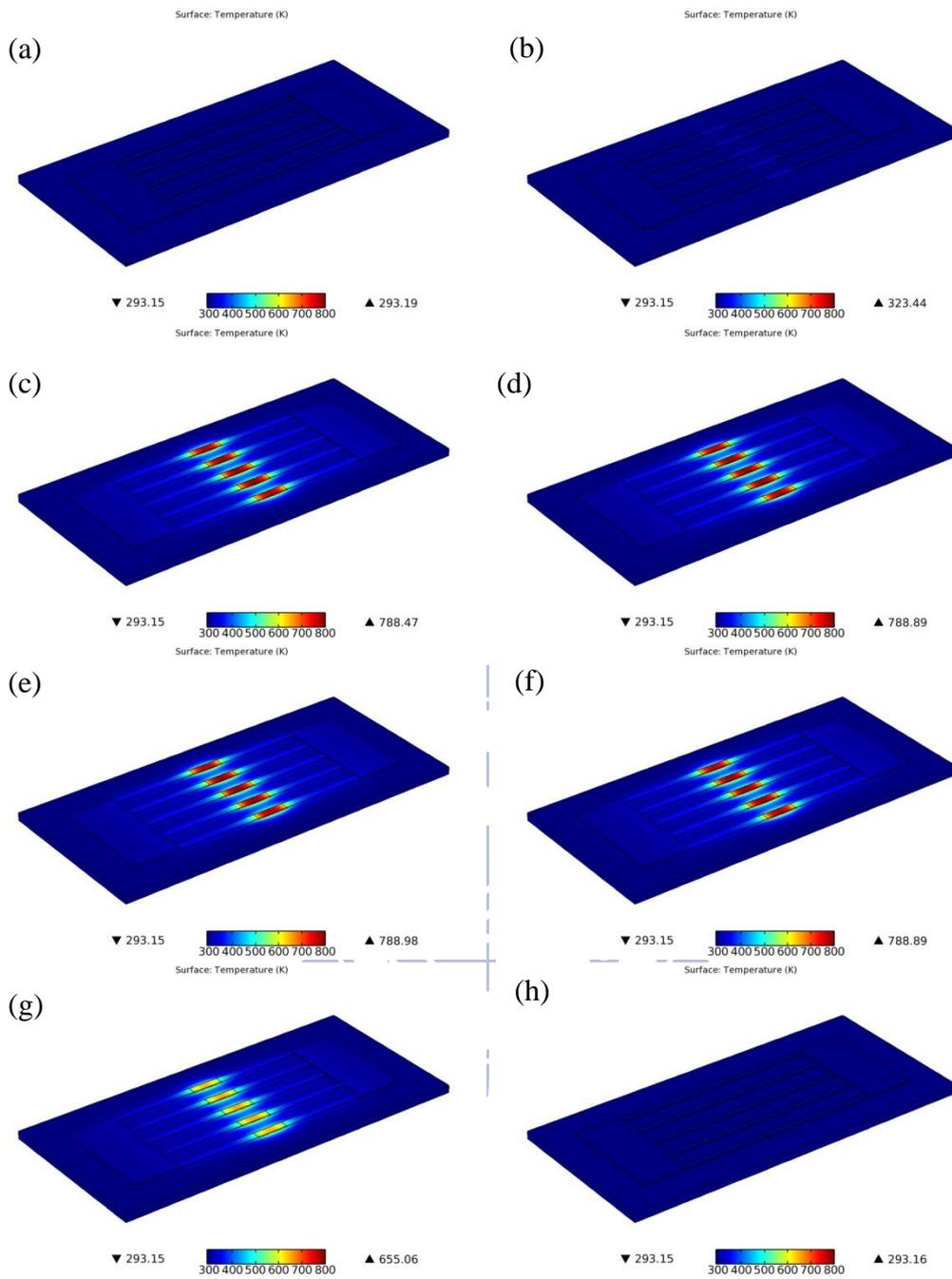
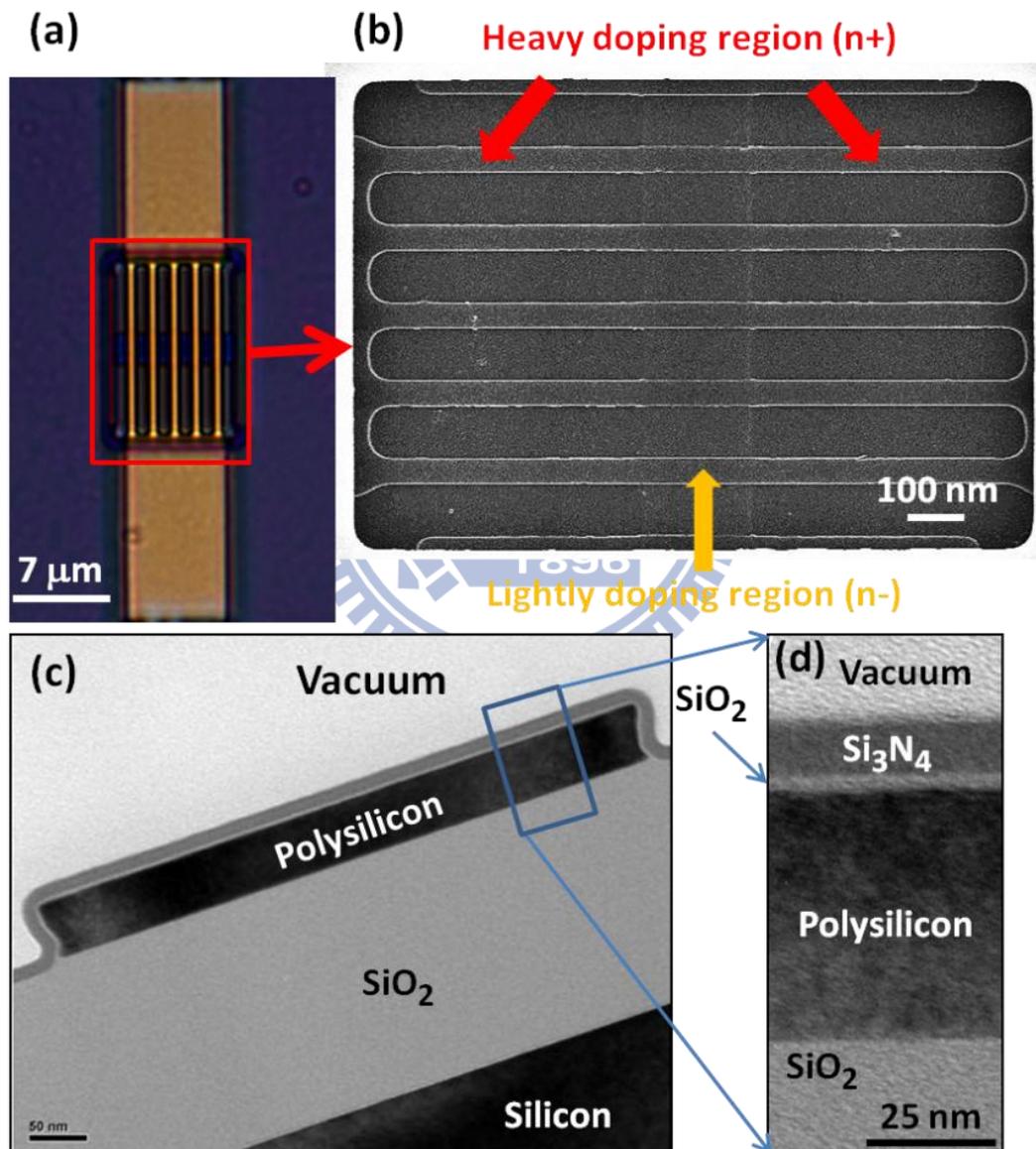


圖 3-1-2、nanobelt 場效電晶體表面溫度模擬：(a)為  $t=0$  s 時 (b)為  $t=50 \mu\text{s}$  (c)為  $t=60 \mu\text{s}$  (d)為  $t=70 \mu\text{s}$  (e)為  $t=80 \mu\text{s}$  (f)為  $t=90 \mu\text{s}$  (g)為  $t=100 \mu\text{s}$  (h)為  $t=110 \mu\text{s}$ 。

### 3-2 選擇性沉積金薄膜與退

本實驗中使用與焦耳熱模擬時電阻率相近且結構相同之多晶 nanobelt 場效電晶體；圖 3-2-1(a)，nanobelt 寬約 500 nm，5 根 nanobelt 並連成一組，nanobelt 中間為 2  $\mu\text{m}$  的低濃度離子參雜區；圖 3-2-1(b)。nanobelt 為多晶矽結構厚度約為 60 nm，上有一層約 4 nm  $\text{SiO}_2$  包覆，在最外圍有 15 nm  $\text{Si}_3\text{N}_4$  的保護層；圖



3-2-1(c)。

圖 3-2-1、(a)nanobelt 場效電晶體之光學顯微鏡俯視圖(b)nanobelt 之掃描式電子顯微鏡圖(c)nanobelt 場效電晶體之穿透是顯微鏡圖(d)局部放大 nanobelt。

依照 2-2-2 節實驗流程，將 nanobelt 場效電晶體塗佈上 PMMA 後，以 10 V、20 V、30 V、40 V、50 V， $t=1\ \mu\text{s}$  的短脈衝電壓施加在 nanobelt 場效電晶體上，並用 SEM(掃描式電子顯微鏡)觀察 PMMA 變化情形。

施加 10V， $1\ \mu\text{s}$  短脈衝電壓 nanobelt 上之 PMMA，沒有明顯變化；圖 3-2-2，代表 nanobelt 場效電晶體溫度還不足夠讓 PMMA 產生變化，PMMA 的熔點為  $160^\circ\text{C}$ ，所以施加 10 V， $t=1\ \mu\text{s}$  短脈衝電壓所造成 nanobelt 場效電晶體溫度達不到  $160^\circ\text{C}$ ，施加 20 V， $t=1\ \mu\text{s}$  短脈衝電壓，nanobelt 場效電晶體中心 PMMA 產生圓形圖案，為 PMMA 被 nanobelt 加熱熔解產生型變；圖 3-2-2(b)，表示 nanobelt 場效電晶體中心在  $1\ \mu\text{s}$  時間裡溫度以上升至能夠使 PMMA 熔解流動的溫度，但是只有感測區中心 PMMA 感產生變形，表示感測區中心溫度最高，根據模擬結果 nanobelt 場效電晶體中間區域以低離子濃度參雜，nanobelt 場效電晶體在此區域有效電阻也最大，當在源極施加電壓時，大部壓降都會落在中間感測區域，並且從模擬結果圖中觀察得知，nanobelt 表面溫度最高位置即為感測區中央，與施加 10V( $1\ \mu\text{s}$ ) 短脈衝電壓後 PMMA 結果吻合。

隨著短脈衝電壓增加，PMMA 熔解範圍也以感測區為中心成橢圓狀熔解；圖 3-2-2(c)(d)(e)，表示感測區溫度至少都大於 PMMA 的熔點，與 3-1 節模擬結果比較，PMMA 熔解形狀與模擬結果 nanobelt 表面熱分佈形狀相似，相互印證之下增加實驗與模擬的可信度。

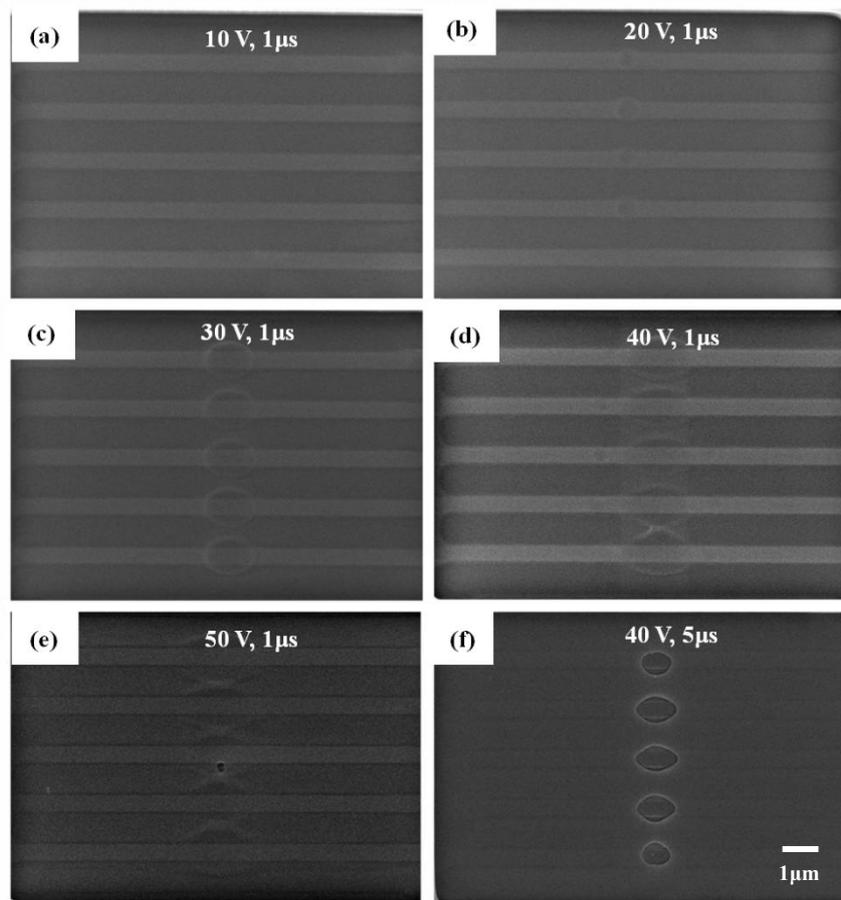


圖 3-2-2、施加不同短脈衝電壓後 nanobelt 場效電晶體表面 PMMA 變化情形

(a) 10 V,  $t=1 \mu\text{s}$  (b) 20 V,  $t=1 \mu\text{s}$  (c) 30 V,  $t=1 \mu\text{s}$  (d) 40 V,  $t=1 \mu\text{s}$  (e) 50 V,  $t=1 \mu\text{s}$   
 (f) 40 V,  $t=5 \mu\text{s}$ 。

由於施加超過 50V 短脈衝電壓，會造成 nanobelt 場效電晶體崩潰，所以增加脈衝時間使熱能累積，使 nanobelt 場效電晶體感測區溫度能高於 PMMA 的沸點，以 40 V,  $t=5 \mu\text{s}$  的短脈衝電壓，能夠使 nanobelt 場效電晶體感測區域上 PMMA 被去除；圖 3-2-2(f)，從 SEM 圖上可以明顯觀察出 nanobelt 場效電晶體感測區上 PMMA 被去除，PMMA 沸點為  $200^\circ\text{C}$ ，表示 PMMA 被去除區域之 nanobelt 場效電晶體表面溫度超過  $200^\circ\text{C}$ 。

為了更確定 PMMA 已被加熱至沸點並去除，利用離子束濺鍍機，濺鍍 2 nm 金奈米薄膜，並用丙酮將金薄膜 lift-off，只有 PMMA 被燒除區域因為金薄膜與

nanobelt 接觸，所以會留下金薄膜；圖 3-2-3(b)。

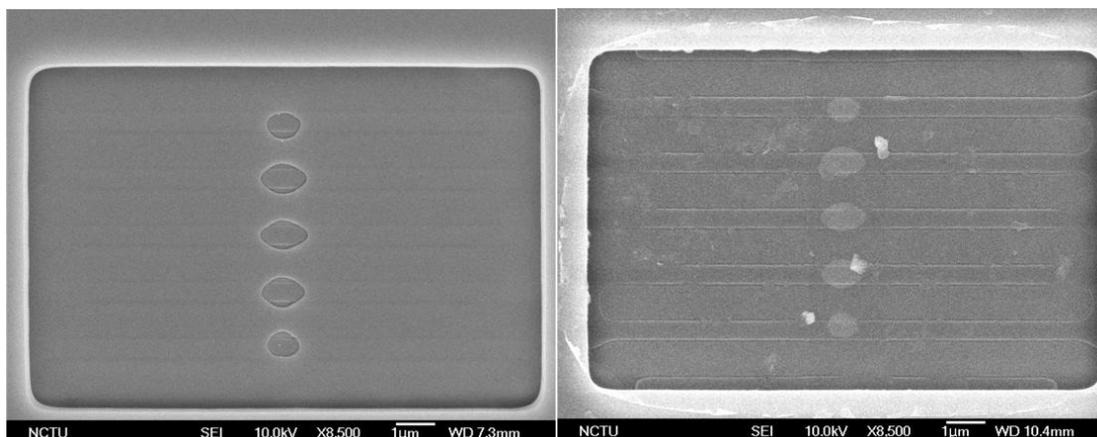


圖 3-2-3、Lift-off 前後比較圖(a)lift-off 前(b)lift-off 後。

能夠將 PMMA 加熱至沸點並去除，只能夠證明 nanobelt 場效電晶體能升溫至 200 °C 以上，要證明 nanobelt 場效電晶體能夠升溫至模擬結果，就利用 lift-off 完 nanobelt 場效電晶體留有金薄膜之 nanobelt 場效電晶體繼續施加短脈衝電壓，觀察 nanobelt 場效電晶體上金薄膜之變化。

本實驗在有金薄膜之 nanobelt 場效電晶體上；圖 3-2-4(a)，施加 40 V,  $t=50 \mu\text{s}$  短脈衝電壓，發現金薄膜已被退火成金米粒子；圖 3-2-4(b)，而要將同樣厚度金薄膜退火成金奈米粒子，需要 RTA(快速退火爐)400 °C 退火 1 秒才能將金薄膜退火成金奈米粒子；圖 3-2-4(c)，表示施加 40 V,  $t=50 \mu\text{s}$  短脈衝電壓，可以將 nanobelt 表面溫度升到 400 °C 以上，根據模擬結果施加 30 V 就可以達到 400 °C 以上，但是模擬只是考慮最單純 nanobelt 場效電晶體狀況，如果將包覆在 nanobelt 場效電晶體外為  $\text{SiO}_2$ 、 $\text{Si}_3\text{N}_4$  與金薄膜相變化所吸收熱等現時情況考慮進去，就必須增加施加在 nanobelt 場效電晶體上電壓才能使 nanobelt 溫度升高至 400 °C 以上。

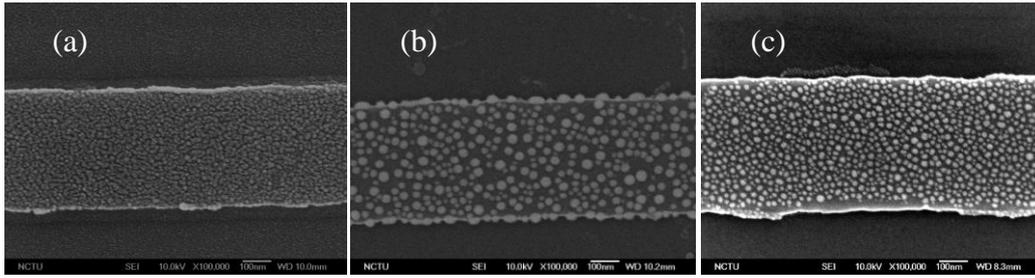


圖 3-2-4、nanobelt 上金薄膜退火成金奈米粒子(a)未退火金奈米薄膜(b)施加 40 V,  $t=50 \mu\text{s}$  後金薄膜退火成金奈米粒子(c)金薄膜 RTA  $400^\circ\text{C}$  後的金奈米粒子。

為了增加場效電晶體在感測時靈敏度，更進一步將 nanobelt 場效電晶體尺度縮小，製造出線寬 100 nm 之矽奈米線場效電晶體；圖 3-2-5(a)，100 nm 線寬的矽奈米線場效電晶體，也是本實驗最主要進行專一性生物分子量測時使用的元件。

依照 2-2-2 節實驗流程，將矽奈米線場效電晶體塗佈上 PMMA 後，施加 50 V， $t=3\text{s}$  將 PMMA 加熱至沸點並去除，濺鍍上 2 nm 金薄膜後；圖 3-2-5(b)，施加不同電壓觀察金薄膜變化，施加 40 V,  $t=1\text{s}$  時矽奈米線場效電晶體溫度不足夠讓金薄膜退火成金奈米粒子，只能使些為金薄膜流動聚集成較大之塊狀；圖 3-2-5(c)，隨著時間拉長至 5 s 矽奈米線溫度還是不足以讓金薄膜退火成金奈米粒子；圖 3-2-5(d)，最後將施加電壓提高至 50 V,  $t=5\text{s}$  才能夠使金薄膜退火成金奈米粒子；圖 3-2-5(e)。

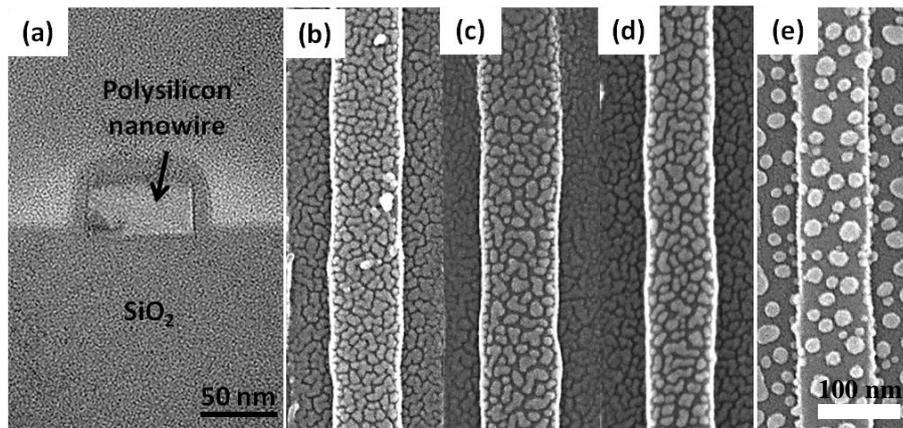


圖 3-2-5、(a)為矽奈米線場效電晶體剖面結構 TEM 圖(b)濺鍍完全薄膜後矽奈米線場效電晶體表面形貌(c)施加 40 V, t=1 s 金奈米薄膜(d)施加 40 V, t=5 s 金奈米薄膜(e)施加 50 V, t=5 s 後金奈米薄膜。

矽奈米線場效電晶體需要施加較長時間才能使溫度升高，因為矽奈米線場效電晶體相對於周圍環境小的許多，所以熱容易被周圍環境吸收，所以需要比較長時間才能累積到足以將金薄膜退火成金奈米粒子溫度。

從矽奈米線場效電晶體焦耳熱選擇性沉積金薄膜實驗結果，可以得到和 nanobelt 場效電晶體一樣的結果，可以在預先設計好低離子濃度參雜區域，利用施加電壓產生焦耳熱將覆蓋在矽奈米線上 PMMA 加熱至沸點並去除，進一步從退火結果更可以得知矽奈米線場效電晶體也可以經由焦耳熱將金奈米薄膜退火成金奈米粒子，矽奈米線場效電晶體施加電壓產生焦耳熱可使表面溫度上升至 400 °C 以上，

### 3-3 選擇性表面修飾 biotin- streptavidin

在進行生物分子電訊號量測時，為了要確定量測得到電訊號變化確實為待測生物分子所造成，並非測量溶液中其他分子造成，所以會進行表面修飾，將表面修飾上具有專一性分子後，通過量測溶液時，溶液中會與表面修飾分子產生專一性生物分子會吸附或鍵結在表面修飾分子上，如此以來就可以確定量測到電訊號變化為待測生物分子所造成，增加實驗可性度。

本研究將在元件表面修飾帶電之生物分子。其中，本實驗將選用 biotin-streptavidin。在修飾 biotin- streptavidin 前須先修飾 APTES，因為 biotin 並不會直接與 nanobelt 表面  $\text{SiO}_2$  鍵結，需要依靠 APTES 當連接層，因為 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,  $-\text{OH}$ )，APTES 分子以氧甲基的一端和二氧化矽的表面進行共價鍵結反應。經過 Ozone 處理之後的二氧化矽表面也會充滿氫氧基，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，形成矽氧矽( $\text{Si-O-Si}$ )之鍵結結構。APTES 末端  $\text{NH}_2$  會攻擊 NHS-biotin 中 NHS 與 Biotin 相接之  $\text{O=C-O-N}$  鍵，形成  $\text{O=C-N}$ ，使 NHS 脫離，讓 biotin 接再 APTES 上。再加入帶有螢光 streptavidin，會與 biotin 產生專一性鍵結。

本實驗先利用 FH-6400 光阻在  $\text{SiO}_2$  空白矽晶片上經過曝光顯影後定義出方塊陣列圖案後；圖 3-3-1(a)(b)。依照 2-3-1 節方式修飾 APTES；圖 3-3-1(c)，再利用丙酮將光阻去除，如此一來只有沉積在矽晶片表面 APTES 會保留下來，而沉積在光阻上之 APTES 會被丙酮帶走；圖 3-3-1(d)，接下來再依照 2-3-2 節步驟將 biotin 修飾在 APTES 上，而沒有 APTES 之  $\text{SiO}_2$  表面不會修飾上 biotin；圖 3-3-1(e)，最後再利 biotin 會與 streptavidin 產生用專一性鍵結特性將帶有螢光之 streptavidin 修飾在 biotin 上；圖 3-3-1(f)。

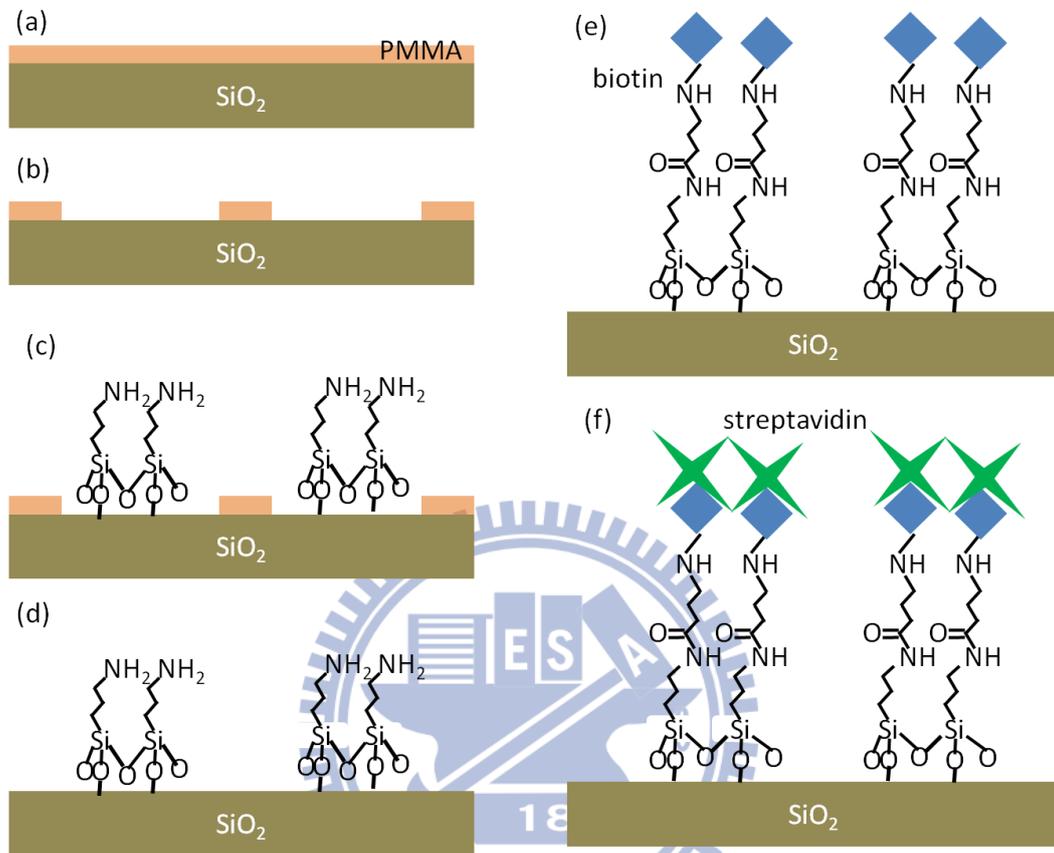


圖 3-3-1、選擇性修飾流程(a)塗佈光阻(b)曝光顯影(c)沉積 APTES(d)lift-off(e)修飾 biotin(e)修飾 streptavidin。

圖 3-3-2，為選擇性修飾完帶有螢光之 streptavidin 螢光顯微鏡圖，左上角為放大 50 倍方塊陣列方塊大小為 20  $\mu\text{m}$ ，發出橘色螢光部分為光阻曝光顯影後定義出方塊陣列，其餘部分再利用丙酮去除前都是被 FH-6400 光阻覆蓋，只有發出橘色螢光區域在沉積 APTES 時矽晶片表面 SiO<sub>2</sub> 能與 APTES 接觸產生反應，所以在沉積 biotin 時只有修飾上 APTES 區域才擁有 NH<sub>2</sub> 能夠與 NHS-biotin 反應，沒修飾上 APTES 區域只會有物理性吸附，利用超音波震盪清洗就可將大部分物理性吸附帶有螢光之 streptavidin 洗掉，而修飾上 biotin 區域才能與 streptavidin 產生專一性鍵結，產生與 SiO<sub>2</sub> 基材之螢光強烈對比。

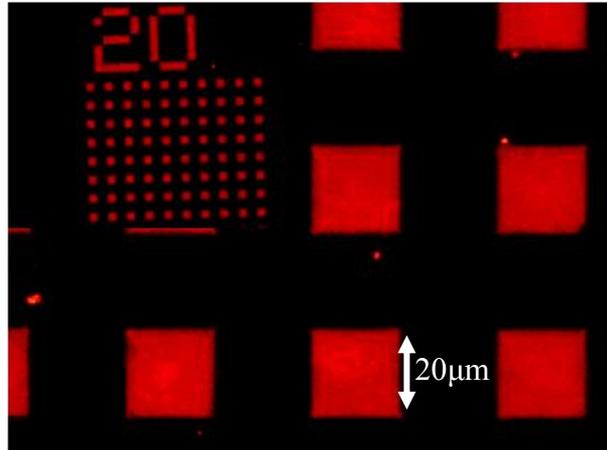


圖 3-3-2、選擇性修飾帶有螢光之 streptavidin 方塊陣列放大 500 倍之螢光顯微鏡

圖，左上角為放大 50 倍之螢光顯微鏡圖。



### 3-4 利用焦耳熱選擇性修飾 biotin- streptavidin

在 nanobelt 場效電晶體設計製作時，將 nanobelt 場效電晶體中間區域以低離子濃度參雜，中間區域載子濃度就會很低，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，也就是 nanobelt 場效電晶體感測區域，如果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。也因為參雜濃度低 nanobelt 場效電晶體在此區域有效電阻也最大，當在源極施加電壓時，根據模擬與 3-2 節實驗結果大部壓降都會落在中間感測區域。

利用 3-2 節結果，在 nanobelt 場效電晶體上塗佈上 PMMA 後；圖 3-4-1(a)，在 nanobelt 上施加電壓，將 PMMA 加熱至沸點並去除後；圖 3-4-1 (b)，再利用 3-3 節得到結果，在 3-3 節中原本是利用 FH-6400 光阻經過曝光顯影來定義選擇性修飾區域，而在這次實驗中則是利用 PMMA 施加電壓後產生焦耳熱去除 PMMA 來定義選擇性修飾區域。

將經過焦耳熱處理過 nanobelt 場效電晶體，依照 2-3-1 節方式修飾 APTES；圖 3-4-1 (c)，利用丙酮將 PMMA lift-off；圖 3-4-1 (d)，沉積 NHS-biotin 時只有 APTES 末端  $\text{NH}_2$  會與 NHS-biotin 發生一級氨反應，形成共價鍵；圖 3-4-1 (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 3-4-1 (f)。

雖然量帶有螢光之 streptavidin 也會有物理吸附在  $\text{SiO}_2$  表面，但是經過超音波震盪清洗後可以去除大部分物理性吸附，最後只會留下有專一性鍵結帶有螢光之 streptavidin 在修飾上 biotin 區域上。

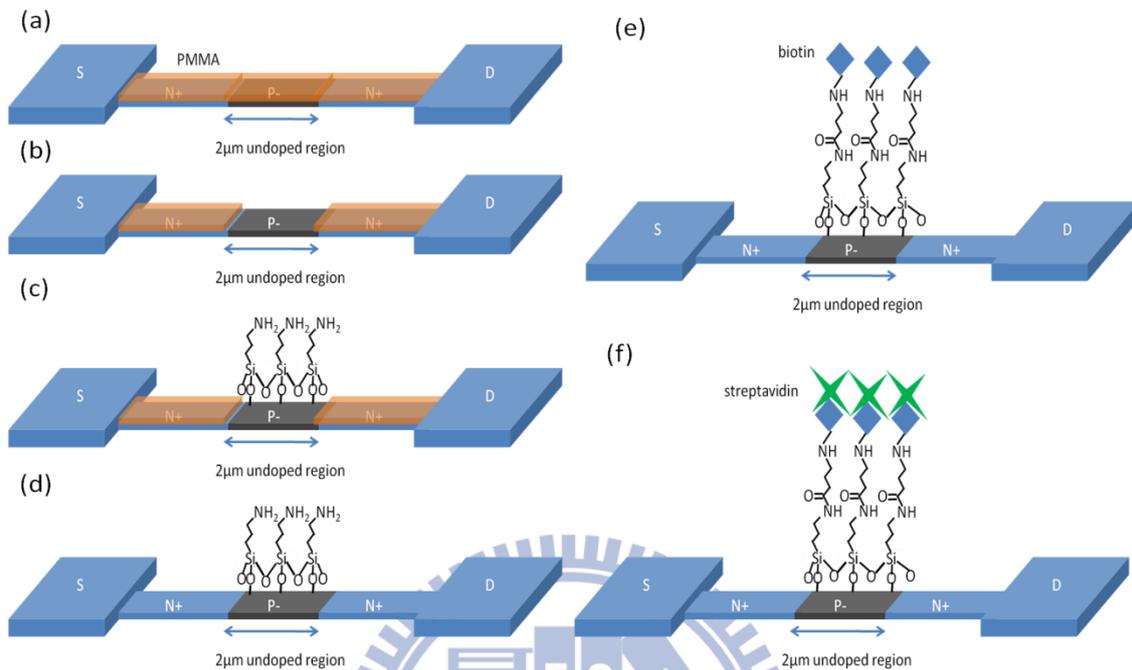


圖 3-4-1、利用焦耳熱選擇性修飾 biotin-streptavidin 流程圖(a)塗佈 PMMA(b)焦耳熱去除覆蓋在感測區上 PMMA(c)沉積 APTES(d)lift-off PMMA(e)修飾 biotin (f)修飾 streptavidin。

首先本次實驗使用感測區長  $2\ \mu\text{m}$  nanobelt 場效電晶體進行實驗，當選擇性沉積完帶有螢光之 streptavidin 後，在螢光顯微鏡下觀察；圖 3-4-2(a)，可以發現整條 nanobelt 中間有發出綠色螢光，而中間區域是利用焦耳熱來選擇性沉積帶有螢光之 streptavidin 區域，代表經過焦耳熱選擇性修飾之後，在預先設計之感測區上修飾上 streptavidin，而其區域幾乎沒有修飾上帶有螢光之 streptavidin，與前一章節利用光阻曝光顯影選擇性修飾達到相同結果，表示焦耳熱確實能達到選擇性修飾結果；圖 3-4-2(b)，為實驗對照組，同樣 nanobelt 沒有經過焦耳熱處理，再經過相同實驗步驟，沉積 APTES 後 lift-off，再修飾 biotin-streptavidin，觀察螢光發現 nanobelt 所有區域都沒有因為修飾上帶有螢光之 streptavidin 而發出螢光，沒有沉積上 APTES nanobelt 區域，則無法修飾 biotin-streptavidin。

將相鄰兩組 nanobelt，位於上方一組利用焦耳熱選擇性修飾，而另一組則是沒有焦耳熱處理與上述對照組相同，因為兩組 nanobelt 場效電晶體在相同晶片上，進行相同實驗步驟修飾 biotin-streptavidin；圖 3-4-2(c)，可以明顯從螢光圖上觀察出，上方有利用焦耳熱選擇性修飾 nanobelt 在感測區域內，有強烈螢光訊號，而下方 nanobelt 卻是沒有螢光訊號，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。

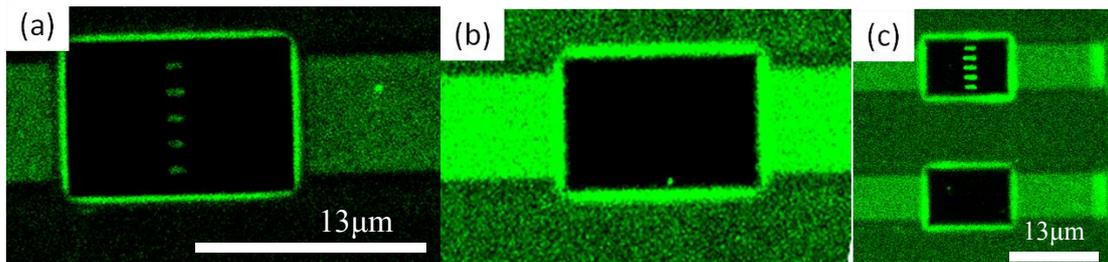


圖 3-4-2、選擇性修飾帶有螢光之 streptavidin 螢光顯微鏡圖(a)焦耳熱選擇性修飾結果(b)未焦耳熱選擇性修飾結果(c)焦耳熱選擇性修飾比較圖。

在前一段文章中可以得知，nanobelt 焦耳熱選擇性修飾上，已經得到初步驗證，能夠將 biotin-streptavidin 修飾在，預先設計好感測區域上，但是要進行低濃度生物分子量測還是需要縮小 nanobelt 尺寸，提高電訊號變化量，將 nanobelt 寬縮小至寬度 100-110 nm，並將原本 nanobelt 場效電晶體從多晶矽材料改成單晶矽奈材料，改變這兩種條件，來增加電訊號變化量。

改變 nanobelt 線場效電晶體寬度後利用先前焦耳熱選擇性修飾結果，套用在新結構之矽奈米線上，觀察帶有螢光之 streptavidin 是否修飾在，預先設計好之感測區上；圖 3-4-3(a)，為全長 20  $\mu\text{m}$  矽奈米線，皆以高濃度離子參雜，所以當施加 80 V,  $t=5$  ms 短脈衝電壓時會讓整根矽奈米線場效電晶體上 PMMA 皆被加熱至沸點並去除，所以在選擇性修飾時整根矽奈米線場效電晶體都會修飾上帶有螢光之 streptavidin；圖 3-4-3(b)，預先在設計矽奈米線場效電晶體感測區域時，設定低濃度參雜區域寬度 500 nm，所以當施加 20 V，7 ms 短脈衝電壓，進行焦耳熱會將感測區上 PMMA 去除，後選擇性修飾 biotin-streptavidin，會後從螢光

顯微鏡上觀察，矽奈米線上感測區域發出螢光強度較高；圖 3-4-3(c)，為實驗對照組，矽奈米線沒經過焦耳熱就進行選擇性沉積 biotin-streptavidin，從螢光顯微鏡圖上觀察，矽奈米線上沒有強度較高螢光訊號，螢光強度也比圖(a)弱很多，表示矽奈米線上只有背景螢光，在螢光顯微鏡下尖銳結構例如矽奈米線邊界會有較明顯背景螢光，但是強度比帶有螢光之 streptavidin 還是相差很大。

由螢光圖比較得知，新設計矽奈米線可以得到與 nanobelt 相同之選擇性修飾結果，無論是整條奈米線場效電晶體為高濃度參雜，或是中間有低濃度參雜之感測區，都能利用焦耳熱選擇性修飾專一性生物分子，對於之後電訊號量測有很大幫助。

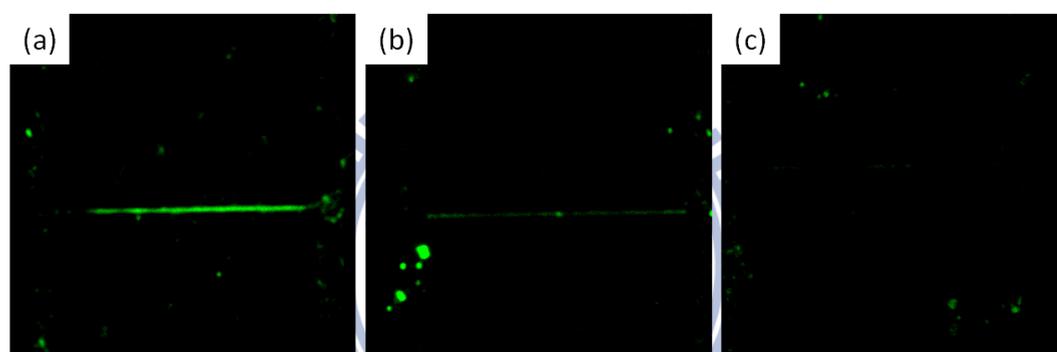


圖 3-4-3、選擇性修飾帶有螢光之 streptavidin 在矽奈米線上螢光顯微鏡圖  
(a)整根矽奈米線高離子濃度參雜(b)低濃度參雜區域 500 nm(c)實驗對照組。

### 3-5 矽奈米線場效電晶體元件電性分析

根據文獻[4]設計能進行焦耳熱選擇性修飾之矽奈米線元件，為整根奈米線皆以高濃度離子參雜來製作矽奈米線場效電晶體，以高濃度參雜來設計矽奈米線場效電晶體雖然可以進行焦耳熱來達到選擇性修飾，但是這樣設計之矽奈米線對於生物分子電訊號量測變化量很小。

所以本實驗所設計之奈米線場效電晶體，主要分為兩區域，矽奈米線兩旁高濃度離子參雜區與矽奈米線中間低濃度離子參雜區，高濃度離子參雜區域，載子濃度很高，不必施加閘極電壓，載子通道已能導通，而低濃度參雜區域，所以此區域中載子濃度低，nanobelt 在此區域只需些微改變閘極電壓，就能夠影響此區域中 nanobelt 內大多數載子，載子變化量就決定電流變化量。

當考慮整體 nanobelt 場效電晶體時，電流變化就是取決於對閘極電壓變化較敏感之低離子參雜區域也就是感測區，本章節進行生物分子及時量測時，量測的就是利用生物分子所帶電荷，吸附在感測區上時就如同改變些為閘極電壓，觀察其造成電流的變化。

經過 2-1-1 節實驗流程，完成矽奈米線場效電晶體；圖 3-3-1，為例用掃描式電子顯微鏡所拍攝矽奈米線俯視圖，矽奈米線全長 20  $\mu\text{m}$ ，中間為低離子濃度參雜區域即感測區域，完成的矽奈米包含 source、drain、矽奈米線、電極。Source、drain 與矽奈米線高離子參雜區域的離子參雜濃度  $10^{20} \text{ cm}^{-3}$ ，感測區為 SOI 矽晶圓制備時已參雜些微離子，電極部分則是使用鋁電極。

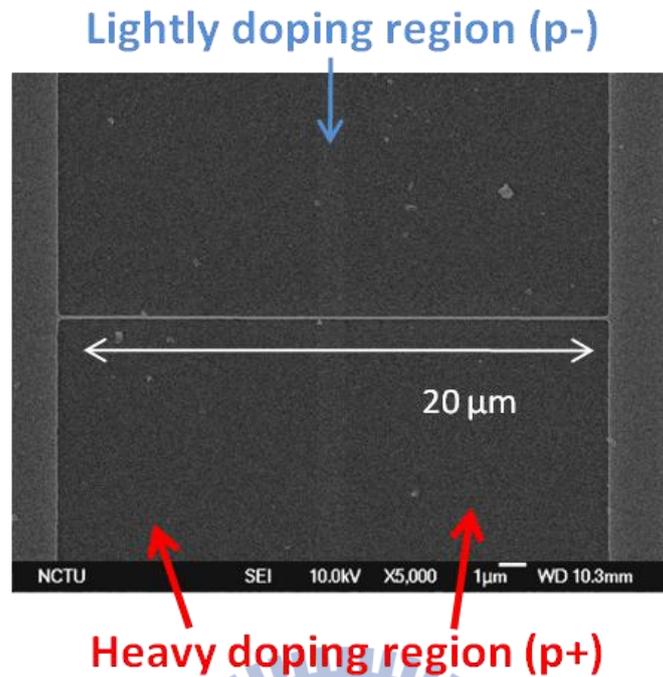


圖 3-5-1、矽奈米線掃描式電子顯微鏡圖。

矽奈米線場效電晶體寬約為 100-110 nm；圖 3-5-2(a)，厚度是 50 nm；圖 3-5-2(b)，中間感測區域設計從 500-800 nm 每隔 100 nm 製作一組矽奈米線場效電晶體。

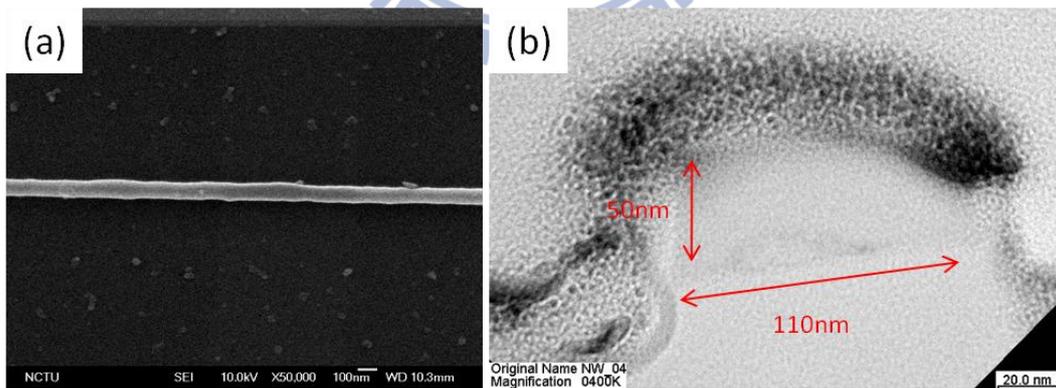


圖 3-5-2、(a)矽奈米線場效電晶體掃描式電子顯微鏡圖(b)矽奈米線場效電晶體切面穿透是顯微鏡圖。

為了比較整根矽奈米線場效電晶體高濃度參雜與有感測區之矽奈米線對於生物分子電訊號變化量，本實驗也設計了整根奈米線場效電晶體皆參雜  $10^{20} \text{ cm}^{-3}$

之矽奈米線場效電晶體。在矽奈米線製作完成後，先量測閘極電壓對電流 ( $I_d$ - $V_g$ ) 關係，確定矽奈米線場效電晶體閘極控制能力，矽奈米場效電晶體電流變化量，並且比較整根矽奈米線場效電晶體高濃度參雜與有感測區之矽奈米線閘極電壓對電流關係。

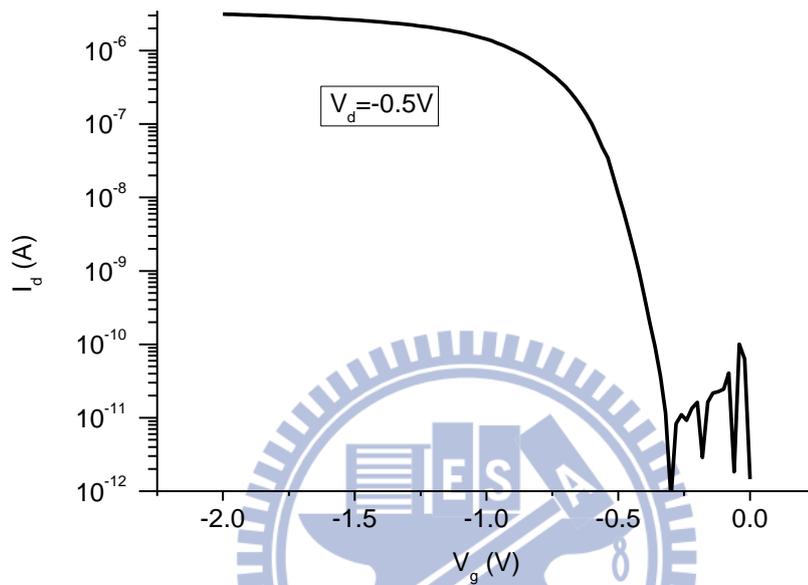


圖 3-5-3、矽奈米線感測區 500 nm 閘極電壓對電流圖。

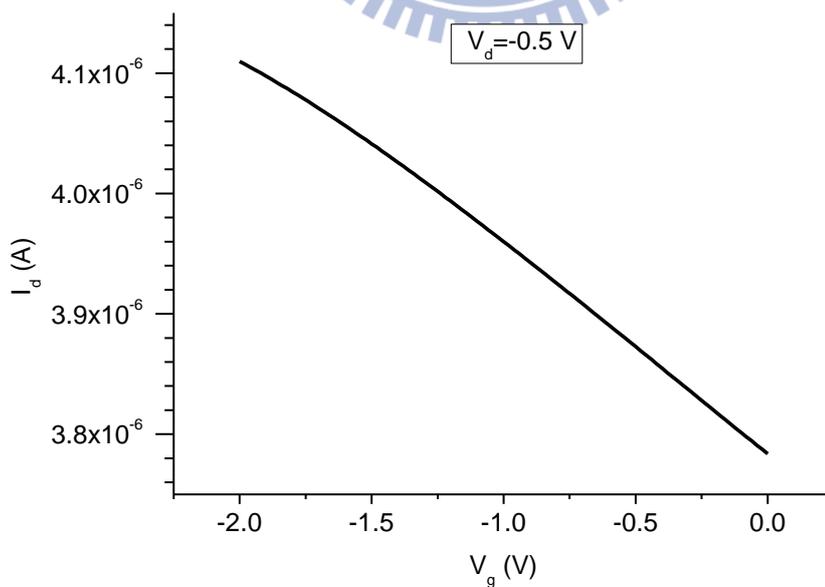


圖 3-5-4、高參雜之矽奈米線場效電晶體閘極電壓對電流圖。

圖 3-5-3 是矽奈米線場效電晶體閘極電壓-電流圖，圖中矽奈米線場效電晶體感測區長度為 500 nm，在  $V_d$  加-0.5 V 時加不同閘極電壓，由於量測生物分子是在溶液環境下，所以是在溶液下利用參考電極施加閘極電壓(liquid gate)，而溶液是利用與量測生物分子時相同之緩衝溶液(PBS)。矽奈米線場效電晶體為參雜硼離子所以需施加負的閘極電壓才能使矽奈米線場效電晶體導通，所以本實驗閘極電壓從 0 V 調動到-2 V。當閘極電壓施加到-0.3 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 3-5-1，根據此公式計算矽奈米線場效電晶體次臨界電斜率為 70，即當閘極電壓操作在次臨界區域時  $I_d$  變化量是最高的，改變 70 mV 閘極電壓可以改變 10 倍電流。

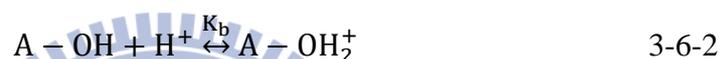
$$S = \left\{ \frac{\partial \log_{10} I_d}{\partial V_g} \right\}^{-1} \quad 3-5-1$$

圖 3-5-4 是整根矽奈米線場效電晶體皆以高離子濃度參雜之閘極電壓-電流圖，在  $V_d$  加-0.5 V 時調動閘極電壓從 0 V 至-2 V，電流沒有經過次臨界電流，就達到導通電流，閘極電壓對  $I_d$  變化量影響也很小，表示此矽奈米線場效電晶體很不靈敏。

### 3-6 矽奈米線場效電晶體即時量測緩衝溶液酸鹼值

確定製作出矽奈米線場效電晶體基本電性後，進行不同緩衝溶液酸鹼值量測，確定矽奈米線場效電晶體對於緩衝溶液中電荷對  $I_d$  的影響[30]。

在 site-binding model 中[30]，提到矽奈米線場效電晶體元件在水溶液中界面會有三種基團，分別為  $A-O^-$ 、 $A-OH$ 、 $A-OH_2^+$ ，A 可代表某種元素或 Si，在一般電中性情況下為  $A-OH$ ，在酸性環境下  $A-OH_2^+$ ，在鹼性環境下  $A-O^-$ ，可以根據公式 3-6-1、3-6-2 得知



$$K_a = \frac{[A-O^-][H^+]_s}{[A-OH]} \quad 3-6-3$$

$$K_b = \frac{[A-OH_2^+]}{[A-OH][H^+]_s} \quad 3-6-3$$

$K_a$ 、 $K_b$  為解離常數， $[H^+]_s$  為  $H^+$  離子在表面濃度，而溶液  $H^+$  濃度為  $[H^+]_b$  兩者關係根據公式 3-6-4

$$[H^+]_s = [H^+]_b e^{\left(\frac{-q\psi_0}{KT}\right)} \quad 3-6-4$$

$\psi_0$  為溶液與表面之電位差，K 為 Boltzmann 常數， $\psi_0$  表面電位是由表面電荷  $\sigma_0$  造成公式 3-6-5

$$\sigma_0 = ([A-OH_2^+][A-O^-]) \quad 3-6-5$$

當溶液在 pH=7 時，表面電荷  $\sigma_0$  為 0，當溶液在酸性環境下  $H^+$  離子濃度很高，會產生公式 3-6-1 與 3-6-2 反應使表面產生  $A-OH_2^+$ ，如此以來表面  $[A-OH_2^+]$  大於  $[A-O^-]$ ，根據公式 3-6-5，表面電位為正，而當溶液在鹼性環境下  $H^+$  離子濃度很低，會產生公式 3-6-1 與 3-6-2 反應使表面產生  $A-O^-$ ，如此以來表面  $[A-OH_2^+]$  小於  $[A-O^-]$ ，根據公式 3-6-5，表面電位為負。

圖 3-6-1，為感測區 500 nm 之矽奈米線場效電晶體，量測不同酸鹼值之緩衝溶液，先施加-0.5 V 閘極電壓，將矽奈米線場效電晶體調整至次臨界區域，再將預先配置好不同酸鹼值緩衝溶液，一般用來培養細胞緩衝溶液 PBS 酸鹼值範圍 pH6-8，在此次實驗中需量測較高範圍酸鹼值，所已配置另一種緩衝溶液，利用 0.1M citrate 與 0.2 M  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  依照表 3-6-1 配置 pH 2.6、3.2、3.8、4.4、5、5.6、6.2、6.8 等 8 種不同酸鹼度緩衝溶液，依照順序，將緩衝溶液注射進入流道內，每一個酸鹼值量測 60 秒，並用 ICS 程式與 Agilent 4156 即時量測電流變化。

本實驗從 pH 2.6 開始量測， $V_d=-0.5\text{ V}$ 、 $V_g=-0.5\text{ V}$ ，隨著 pH 直往上增加，溶液中  $\text{H}^+$  離子濃度減少，矽奈米線場效電晶體表面所帶正電也跟著減少，由於本時驗所使用矽奈米顯場效電晶體為 p-type，需施加負偏壓才能使矽奈米線場效電晶體導通，當表面所帶正電減少就如同閘極電壓相對往負偏壓移動，所以矽奈米線場效電晶體電流增加，如圖 3-6-1，pH 值每增加 0.6 電流就產生一個步階增加，而當 pH 值每減少 0.6 電流就產生一個步階減少。

圖 3-6-2 為整根矽奈米線場效電晶體皆高濃度參雜，雖然當 pH 值每增加 0.6 電流就產生一個步階增加，但是電流的變化量卻很少，有感測區矽奈米線場效電晶體 pH 對閘極電壓關係 29 mV/pH，而高濃度參雜矽奈米線場效電晶體 pH 對閘極電壓關係 21 mV/pH，並且整根皆高濃度參雜之矽奈米線場效電晶體在量測 pH 值有遲滯現象，pH 值由高往低時電流變化明顯變小。由此可見有感測區矽奈米線場效電晶體閘極電壓對電流變化量的影響比整根皆高濃度參雜之矽奈米線場效電晶體大很多，對於未來量測生物分子電訊號時可推測有感測區矽奈米線場效電晶體電流變化量會較大。

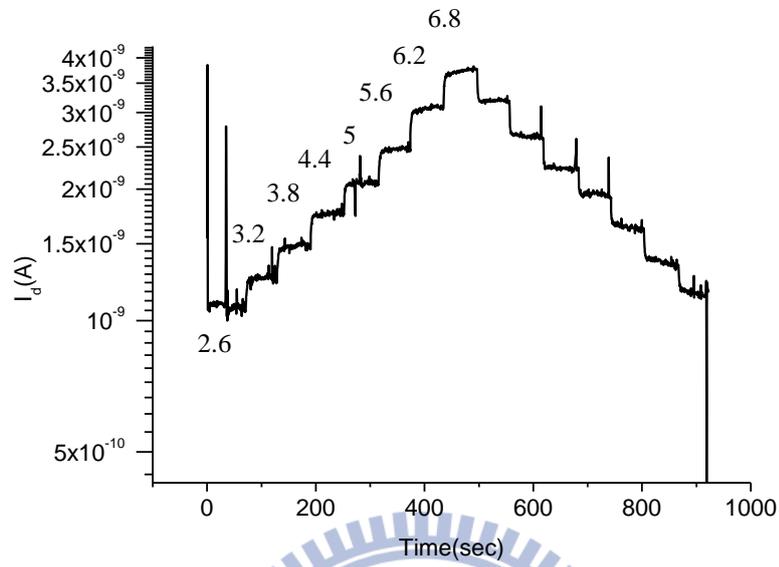


圖 3-6-1、矽奈米線場效電晶體感測區 500 nm 即時量測不同酸鹼值緩衝溶液。

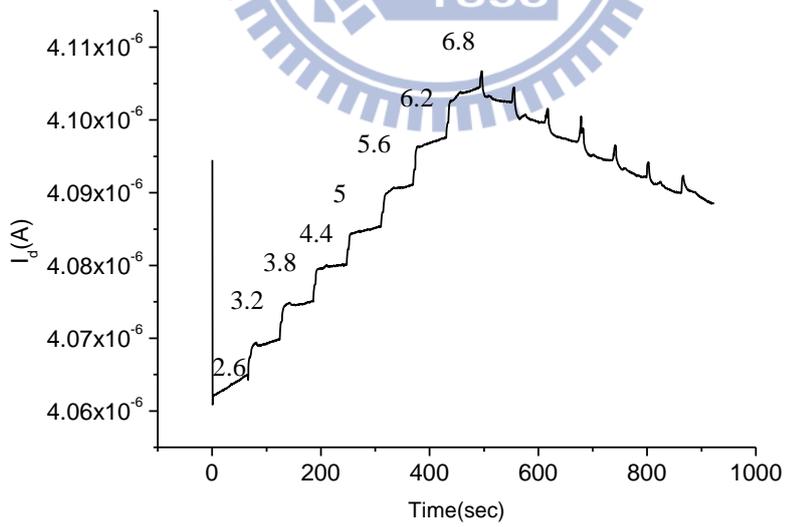


圖 3-6-2、矽奈米線場效電晶體即時量測不同酸鹼值緩衝溶液。

表 3-6-1 緩衝溶液配置表。

0.2 M Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (mL)	0.1 M citrate(mL)	pH
5.4	44.6	2.6
7.8	42.2	2.8
10.2	39.8	3.0
12.3	37.7	3.2
14.1	35.9	3.4
16.1	33.9	3.6
17.7	32.3	3.8
19.3	30.7	4.0
20.6	29.4	4.2
22.2	27.8	4.4
23.3	26.7	4.6
24.8	25.2	4.8
25.7	24.3	5.0
26.7	23.3	5.2
27.8	22.2	5.4
29.0	21.0	5.6
30.3	19.7	5.8
32.1	17.9	6.0
33.1	16.9	6.2
34.6	15.4	6.4
36.4	13.6	6.6
40.9	9.1	6.8
43.6	6.5	7.0

圖 3-6-3 為感測區 500 nm 矽奈米線場效電晶體，即時量測不同酸鹼度緩衝溶液，此次量測緩衝溶液是在量測專一性生物分子時所使用緩衝溶液 PBS，此種緩衝溶液在 pH 6-8 之間有較好緩衝效果，即時量測結果與前一段實驗結果相同，隨著 pH 值增加，矽奈米線場效電晶體電流也跟著增加，但是塗佈上 PMMA 後，緩衝溶液酸鹼性無法影響矽奈米線場效電晶體電流，由圖上得知矽奈米線場效電晶體電流變化不隨著 pH 值改變。

圖 3-6-4 為整根矽奈米線場效電晶體皆高濃度參雜，在此種緩衝溶液中電流變化量一樣遠小於有感測區之矽奈米線場效電晶體，塗佈上 PMMA 後，緩衝溶液酸鹼性一樣無法影響矽奈米線場效電晶體電流，表示 PMMA 有很好的離子遮蔽特性。並且從量測結果可以觀察到，由 pH 6~8 電流變化量與 pH 8~6 不同，這是因為發生遲滯現象 (Hysteresis)，由於 pH 緩衝溶液中帶電離子需要藉由擴散才能抵達矽奈米線場效電晶體表面產生反應，所以需要較長時間才能造成矽奈米線場效電晶體表面電位改變，甚至長達數小時才能達到變化量飽和，所以當量測時間較短的時候，電流變化量未達到飽和所以會發生量測同樣 pH 值卻有不一樣電流變化量現象。

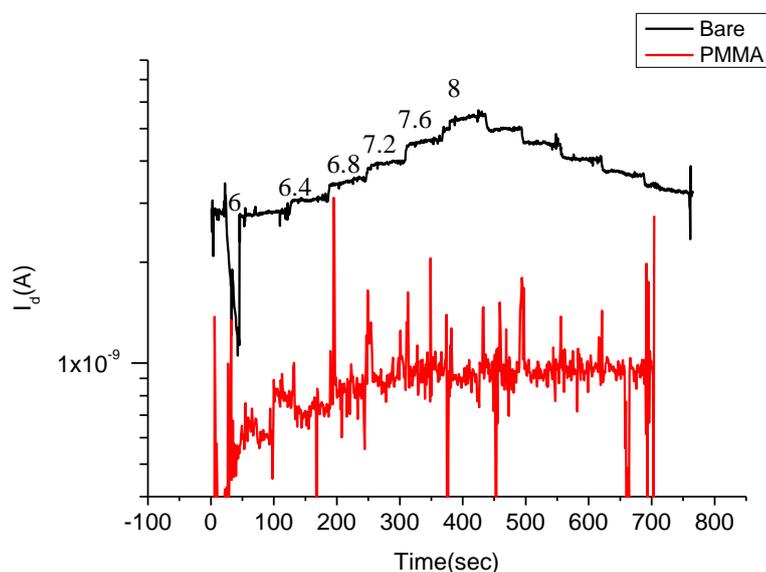


圖 3-6-3、矽奈米線場效電晶體感測區 500 nm 即時量測不同酸鹼值緩衝溶液。

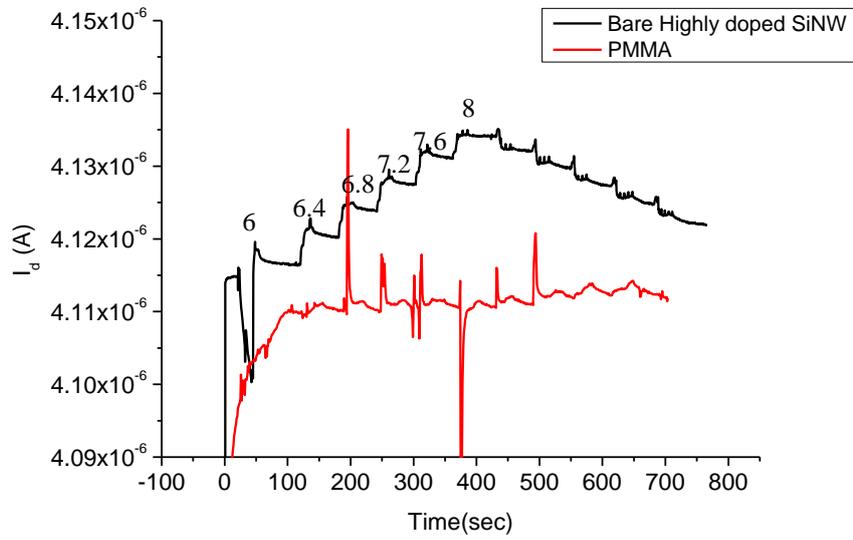


圖 3-6-4、矽奈米線場效電晶體即時量測不同酸鹼值緩衝溶液。



### 3-7 矽奈米線場效電晶體焦耳熱選擇性修飾即時量測生物分子

利用 3-4 章結果，利用焦耳熱選擇性修飾 biotin 在矽奈米線場效電晶體感測區域內，再配置不同濃度 streptavidin，150 fM、15 pM、1.5 nM 之 streptavidin，由最低濃度開始注入流道，一個濃度量測 10 分鐘，最後再利用緩衝溶液清洗未鍵結 streptavidin，並即時量測整個實驗過程電流變化。圖 3-7-1 為感測區 500nm 之矽奈米線場效電晶體，經過焦耳熱選擇性修飾 biotin 後即時量測不同濃度 streptavidin，量測時  $V_d = -0.5$  V、 $V_g = -0.5$  V，將不同濃度 streptavidin 溶在 0.005 倍 PBS 中，一開始先注入 0.005 倍 PBS 建立基準線，等到電流穩定後，開始從 150 fM 之 streptavidin 注入，一個濃度量測 10 分鐘，因為 streptavidin 為帶負電生物分子，當 streptavidin 與修飾在矽奈米線場效電晶體表面之 biotin 產生專一性鍵結時，streptavidin 所帶負電荷會透過介電層吸引矽奈米線場效電晶體內正電載子，使矽奈米線場效電晶體電流增加，當注入 150 fM 之 streptavidin，比起基準線電流增加了 10% 電流，注入 15 pM 之 streptavidin，比起基準線電流增加了 15% 電流，注入 1.5 nM 之 streptavidin，比起基準線電流增加了 18% 電流。因為 PBS 稀釋 500 倍所以 Debye length 約為 10 nm，所以為了確定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，所以最後再注入 PBS 將多餘未鍵結之 streptavidin 沖洗掉，Debye length 內只留下已鍵結之 streptavidin，觀察其電流變化即為與 biotin 專一性鍵結之 streptavidin 所造成之電流變化，為 9%。

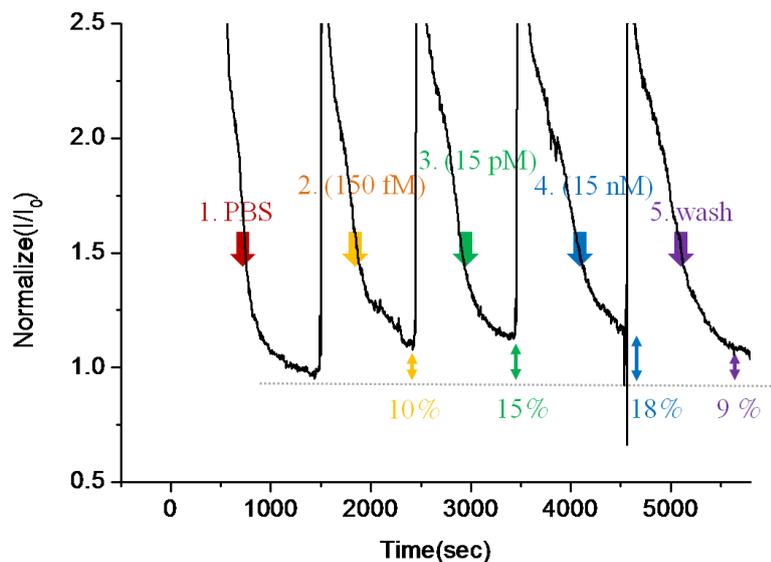


圖 3-7-1、感測區 500 nm 矽奈米線場效電晶體即時量測電流變化量圖。

圖 3-7-2 為整根矽奈米線場效電晶體皆以高離子濃度參雜，在經過焦耳熱選擇性修飾後，即時量測不同濃度 streptavidin，量測時  $V_d = -0.5$  V、 $V_g = -0.5$  V，結果量測不同濃度 streptavidin 電流變化量，與有感測區之矽奈米線場效電晶體相比少了 1000 倍，注入 150 fM、15 pM、1.5 nM 之 streptavidin，電流變化量只有 0.05%、0.12%、0.13%，最後 PSB 沖洗過後電流變化量為 0.15%，因為實驗製備出矽奈米線場效電晶體，在溶液中當  $V_d$  與  $V_g$  不變情況下，電流會有緩慢增加的現象，而在有感測區之矽奈米線場效電晶體也有此現象，但是相對於 streptavidin 所改變電流變化量，電流緩慢增加是可以忽略的，但是在高離子濃度參雜之矽奈米線場效電晶體，因為 streptavidin 所改變電流變化量很小，與電流緩慢增加變化量接近，所以會受到電流緩慢增加影響，所量測電流變化量準確性不高。

由此可見雖然兩種矽奈米線場效電晶體皆可以利用焦耳熱進行選擇性修飾，但有感測區矽奈米線場效電晶體在量測生物專一性物分子上，比起以高濃度參雜之矽奈米線場效電晶體有較好變化量。

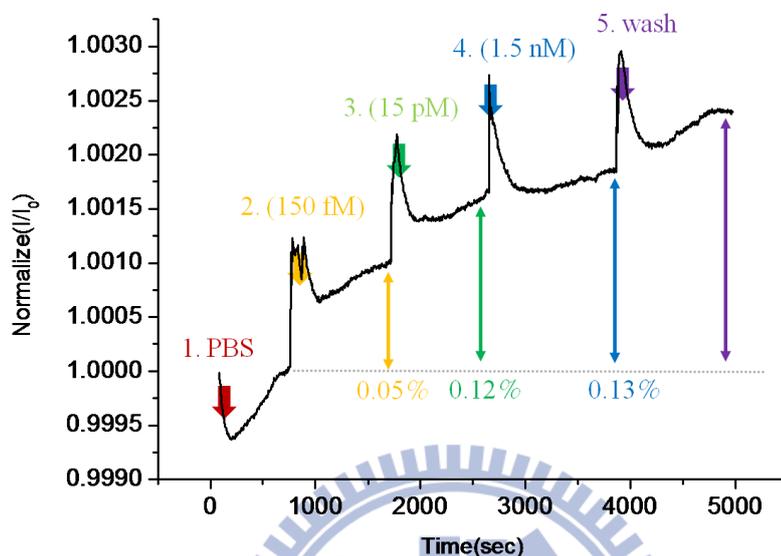


圖 3-7-2、矽奈米線場效電晶體即時量測電流變化量圖。

圖 3-7-3 與 3-7-4 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，一樣是量測 150 fM、15 pM、1.5 nM 之 streptavidin，比較圖 3-7-1 與 3-7-3，雖然隨著 streptavidin 濃度增加，矽奈米線場效電晶體電流變化量也增加，在量測最低濃度 streptavidin 時，經過焦耳熱選擇性修飾矽奈米線場效電晶體電流變化量比未修飾大，因為經過焦耳熱選擇性修飾後只有矽奈米線場效電晶體的感測區上有修飾上 biotin，所以當量測低濃度 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，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 本身所帶電荷影響矽奈米線場效電晶體電流。

假設 streptavidin 碰撞到表面積率為一定數，所以 streptavidin 碰撞到矽奈米線場效電晶體表面機率與周圍區域機率約為表面積比，矽奈米線場效電晶體表面

積與周圍環境面積比相當低，所以能碰撞到矽奈米線場效電晶體 streptavidin 數量也就很低，此情形就如同未經焦耳熱選擇性修飾矽奈米線場效電晶體，奈米線周圍皆因修飾而佈滿 biotin，所以在量測低濃度 streptavidin 時，當低濃度溶液通過晶片表面時 streptavidin 就會與修飾在晶片表面 biotin 產生專一性鍵結，原本低濃度溶液中 streptavidin 數量已經很稀少，而大部份 streptavidin 又與晶片表面鍵產生鍵結，能夠與矽奈米線場效電晶體表面鍵結 streptavidin 相對的又更少，所以矽奈米線場效電晶體在量測低濃度 streptavidin 的電流變化量較小。

但是經過焦耳熱選擇性修飾之矽奈米線場效電晶體，原本因為實驗製備出矽奈米線場效電晶體，在溶液中當  $V_d$  與  $V_g$  不變情況下，電流緩慢增加的現象會更明顯，所以當量測到最高濃度 streptavidin 時電流變化量會比未焦耳熱選擇性修飾小，而且在量測時經過焦耳熱選擇性修飾矽奈米線場效電晶體，容易因為暴露在溶液環境下過久而造成元件通道保護層漏電。

比較圖 3-7-2 與 3-7-4，雖然經過焦耳熱選擇性修飾矽奈米線場效電晶體，對於 streptavidin 濃度增加，電流變化量比未經焦耳熱選擇性修飾矽奈米線場效電晶體好，但是電流緩慢增加的現象也更明顯。

比較圖 3-7-5 與 3-7-6 感測區 500 nm 之矽奈米線場效電晶體，在經過焦耳熱之後，次零界斜率會變大，表示矽奈米線場效電晶體要改變更多閘極電壓才能夠造成相同電流變化，所以再量測生物分子等些微電荷變化時，會變得較不靈敏。

從表 3-7-1 可以得知，經過焦耳熱選擇性修之後矽奈米線場效電晶體在量測低濃度 streptavidin 時的電流變化量，比未經擇性修飾矽奈米線場效電晶體變化量大，而且本實驗設計有低濃度參雜區域之矽奈米線場效電晶體對於量測 streptavidin 時的電流變化量，明顯比一般矽奈米線場效電晶體來的大。

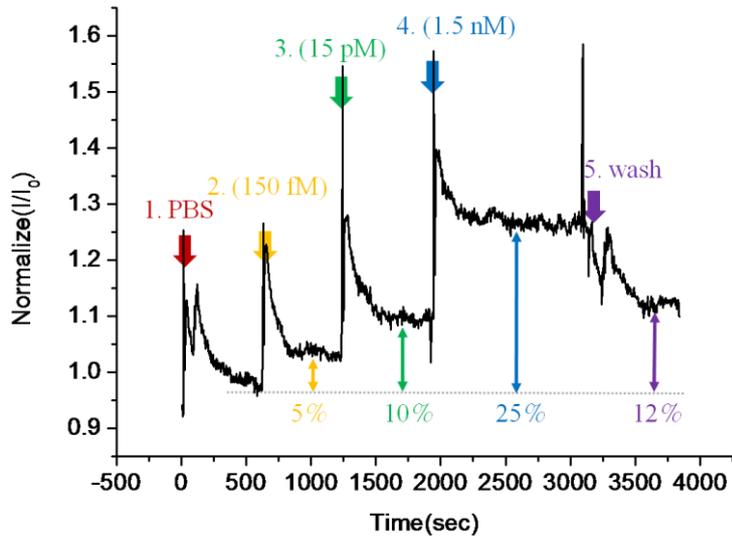


圖 3-7-3、未選擇性修飾感測區 500 nm 矽奈米線場效電晶體即時量測電流變化量

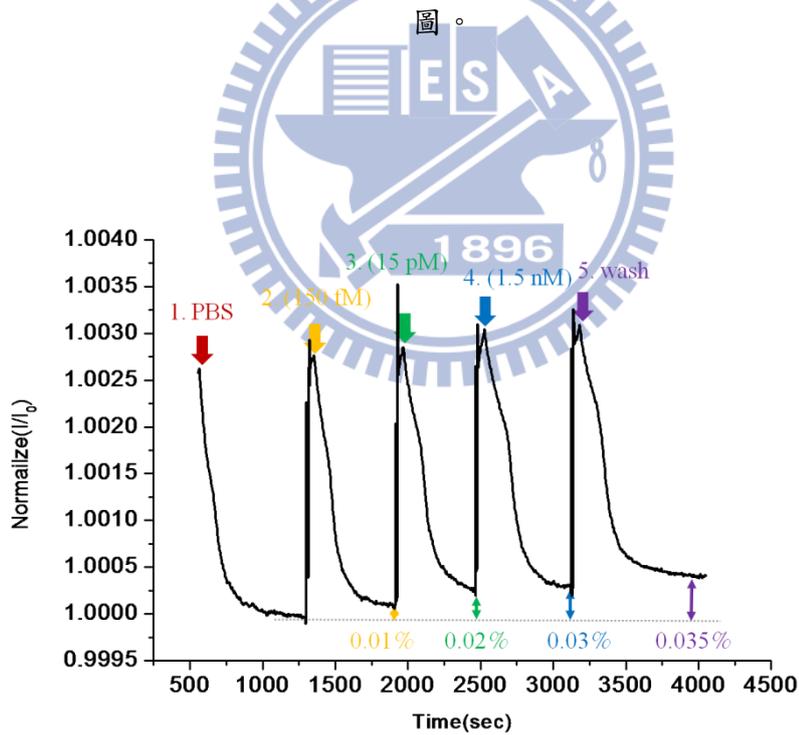


圖 3-7-4、未選擇性修飾矽奈米線場效電晶體即時量測電流變化量圖。

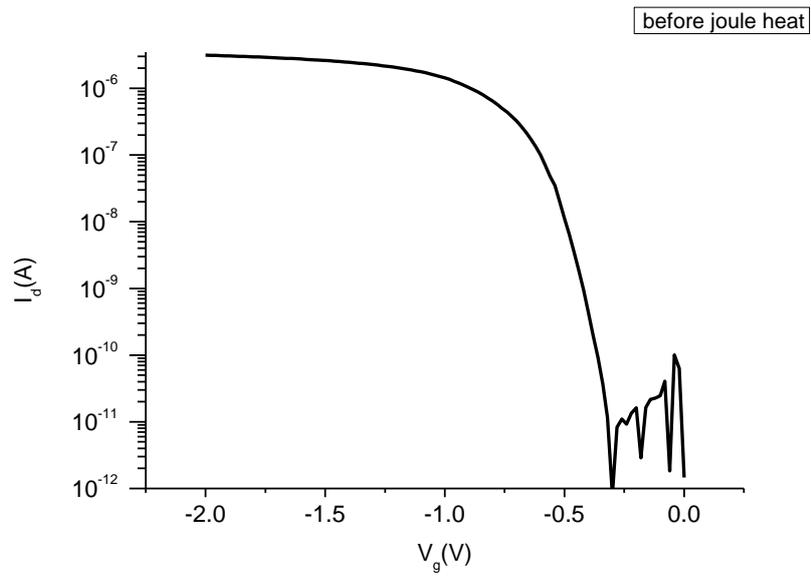


圖 3-7-5、未經焦耳熱前閘極電壓-電流關係圖。

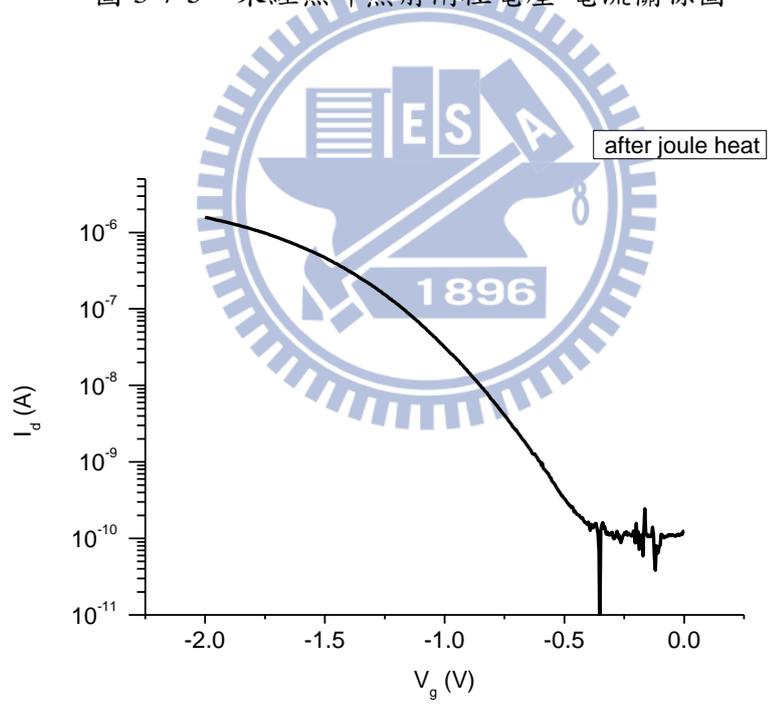
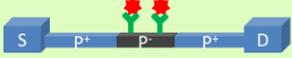


圖 3-7-5、經焦耳熱前閘極電壓-電流關係圖。

表 3-7-1、量測電流變化量比較表。

Streptavidin concentration	150 fM	15 pM	1.5 nM	wash
<b>Device</b> <b>Joule heat</b> 	10%	15%	18%	9%
<b>Without joule heat</b> 	5%	10%	25%	12%
<b>Joule heat</b> 	0.05%	0.12%	0.13%	0.15%
<b>Without joule heat</b> 	0.01%	0.02%	0.03%	0.035%



## 第四章

### 結論與未來展望

#### 4-1 結論

根據以上實驗結果與討論，我們成功模擬出在感測區域離子參雜濃度較低之 nanobelt 場效電晶體，在焦耳熱時表面放熱情形，利用焦耳熱去除 PMMA 與金薄膜退火成金奈米粒子，再次驗證在感測區域離子參雜濃度較低之 nanobelt 場效電晶體放熱情形，與模擬結果相符。

本實驗製作出中間有離子參雜濃度較低區域之矽奈米線場效電晶體，並且開極電壓對電流變化量，較整根矽奈米線場效電晶體皆以高濃度離子參雜之原件來的靈敏，並利用焦耳熱選擇性修飾專一性生物分子，在矽奈米線場效電晶體感測區，與 PMMA 被焦耳熱去除區域。

本實驗製作出中間有離子參雜濃度較低區域之矽奈米線場效電晶體，進行焦耳熱選擇性修飾 biotin，即時偵測出不同濃度 streptavidin，並且電流變化量，相較於文獻中可以進行焦耳熱選擇性修飾的矽奈米線場效電晶體（以高離子濃度參雜整根矽奈米線場效電晶體）更靈敏。

利用製作出中間有離子參雜濃度較低區域之矽奈米線場效電晶體，即時量測出不同濃度 streptavidin，並且量測到 150 fM 之 streptavidin，經過焦耳熱選擇性修飾 biotin 在矽奈米線場效電晶體，在量測低濃度 streptavidin 時電流變化量比整片晶片修飾 biotin 之矽奈米線場效電晶體大。

## 4-2 未來展望

由上一章節所得到結論，矽奈米線場效電晶體經過焦耳熱選擇性修飾之後能夠有助於偵測低濃度生物分子，但是還有很大改進空間，在此對於未來有之工作有幾項建議：

1. 經焦耳熱選擇性修飾 APTES 分子後，可以修飾 PEG 分子將周為保護起來，再修飾 biotin 分子，如此一來會減少 streptavidin 物理性吸附。
2. 可以在矽奈米線場效電晶體中間感測區，找出最適合離子參雜濃度，降低焦耳熱所造成次零界斜率的影響。
3. 量測更低濃度 streptavidin。
4. 進一步設計微流道系統，降低即時量測生物分子時影響實驗變數。



## 參考文獻

- [1] Y. Cui, *et al.*, "Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species," *Science*, vol. 293, pp. 1289-92, Aug 17 2001.
- [2] E. Stern, *et al.*, "Label-free immunodetection with CMOS-compatible semiconducting nanowires," *Nature*, vol. 445, pp. 519-522, 2007.
- [3] E. Stern, *et al.*, "Importance of the Debye screening length on nanowire field effect transistor sensors," *Nano Lett*, vol. 7, pp. 3405-9, Nov 2007.
- [4] I. Park, *et al.*, "Selective Surface Functionalization of Silicon Nanowires via Nanoscale Joule Heating," *Nano Letters*, vol. 7, pp. 3106-3111, 2007.
- [5] L. Maiolo, *et al.*, "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.
- [6] H. Wang, *et al.*, "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.
- [7] G. Begtrup, *et al.*, "Probing Nanoscale Solids at Thermal Extremes," *Physical Review Letters*, vol. 99, 2007.
- [8] M. H. Lin, *et al.*, "Multilength-scale chemical patterning of self-assembled monolayers by spatially controlled plasma exposure: nanometer to centimeter range," *J Am Chem Soc*, vol. 131, pp. 10984-91, Aug 12 2009.
- [9] J. Barriga, *et al.*, "Molecular dynamics study of optimal packing structure of

- OTS self-assembled monolayers on SiO<sub>2</sub> surfaces," *Tribology International*, vol. 40, pp. 960-966, 2007.
- [10] E. Färm, *et al.*, "Self-Assembled Octadecyltrimethoxysilane Monolayers Enabling Selective-Area Atomic Layer Deposition of Iridium," *Chemical Vapor Deposition*, vol. 12, pp. 415-417, 2006.
- [11] D. Janssen, *et al.*, "Static solvent contact angle measurements, surface free energy and wettability determination of various self-assembled monolayers on silicon dioxide," *Thin Solid Films*, vol. 515, pp. 1433-1438, 2006.
- [12] Y. Kanari, *et al.*, "Protein Adsorption on Self-Assembled Monolayers Induced by Surface Water Molecule," *Japanese Journal of Applied Physics*, vol. 46, pp. 6303-6308, 2007.
- [13] J. Mehne, *et al.*, "Characterisation of morphology of self-assembled PEG monolayers: a comparison of mixed and pure coatings optimised for biosensor applications," *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 391, pp. 1783-1791, 2008.
- [14] J. Rundqvist, *et al.*, "Substrate effects in poly(ethylene glycol) self-assembled monolayers on granular and flame-annealed gold," *Journal of Colloid and Interface Science*, vol. 301, pp. 337-341, 2006.
- [15] I. Choi, *et al.*, "In situ observation of biomolecules patterned on a PEG-modified Si surface by scanning probe lithography," *Biomaterials*, vol. 27, pp. 4655-4660, 2006.
- [16] H. Zhang, *et al.*, "Self-aligned nanolithography by selective polymer dissolution," *Nanoscale*, vol. 2, p. 2302, 2010.
- [17] G. Zhang, *et al.*, "Thermoelectric performance of silicon nanowires," *Applied*

- Physics Letters*, vol. 94, p. 213108, 2009.
- [18] G. Zhang, *et al.*, "Time dependent thermoelectric performance of a bundle of silicon nanowires for on-chip cooler applications," *Applied Physics Letters*, vol. 95, p. 243104, 2009.
- [19] A. Evgrafov, *et al.*, "Topology optimization for nano-scale heat transfer," *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, vol. 77, pp. 285-300, 2009.
- [20] O. H. Elibol, *et al.*, "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.
- [21] K. Nagato, *et al.*, "Local Synthesis of Tungsten Oxide Nanowires by Current Heating of Designed Micropatterned Wires," *Applied Physics Express*, vol. 1, p. 014005, 2008.
- [22] A. Yoon, *et al.*, "Fabrication and characterization of directly-assembled ZnO nanowire field effect transistors with polymer gate dielectrics," *J Nanosci Nanotechnol*, vol. 7, pp. 4101-5, Nov 2007.
- [23] M.-H. Bae, *et al.*, "Imaging, Simulation, and Electrostatic Control of Power Dissipation in Graphene Devices," *Nano Letters*, vol. 10, pp. 4787-4793, 2010.
- [24] B. Reddy, *et al.*, "Silicon Field Effect Transistors as Dual-Use Sensor-Heater Hybrids," *Analytical Chemistry*, vol. 83, pp. 888-895, 2011.
- [25] O. H. Elibol, *et al.*, "Localized heating on silicon field effect transistors: Device fabrication and temperature measurements in fluid," *Lab on a Chip*, vol. 9, p. 2789, 2009.
- [26] T. Fuyuki, *et al.*, "Thermal degradation of low temperature poly-Si TFT," *Thin Solid Films*, vol. 487, pp. 216-220, 2005.

- [27] H. Fangohr, *et al.*, "Joule heating in nanowires," *Physical Review B*, vol. 84, p. 054437, 2011.
- [28] D. R. Kim and X. Zheng, "Numerical characterization and optimization of the microfluidics for nanowire biosensors," *Nano Lett*, vol. 8, pp. 3233-7, Oct 2008.
- [29] T. Iwaki, *et al.*, "Design and simulation of resistive SOI CMOS micro-heaters for high temperature gas sensors," *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 15, pp. 27-32, 2005.
- [30] R. Tian, *et al.*, "Ultrasensitive protein detection using lithographically defined Si multi-nanowire field effect transistors," *Lab on a Chip*, vol. 11, p. 1952, 2011.

