

微／奈米生物電子元件之發展現況與 前瞻

Development and Prospect of Micro/Nano BioElectronic Devices

李政哲、莊旻傑、林珮羽、楊裕雄

Cheng-Che Lee, Min-Chieh Chuang, Pei-Yu Lin, Yuh-Shyong Yang

隨著半導體工業的蓬勃發展，技術上進入了所謂「奈米」世代，人造元件與生物分子的尺度首度有了交集，於是高靈敏度之「生物分子感測元件」的研究開發與醫檢應用，及多功能性之「生物分子電子元件」的前瞻嘗試與電性研究，標誌著生物科技紀元到來的另一面向。本文並非要廣泛、詳細地介紹各類微／奈米生物電子元件的發展現況，而是利用幾個鮮明的例子，藉著闡述其結構、原理、功能，嘗試給定「生物電子」一個值得投入、發展的可能方向。

The semiconductor industry is facing a new challenge to manufacturing novel nano-scaled electronic device. A unique opportunity in bioelectronics has emerged as the sizes of the electronic device and biomolecule such as DNA, RNA and protein become comparable. A variety of artificially hybrid configurations such as “biomolecular sensors” for highly sensitive and selective detection in biomedical applications and “bio-hybrid devices” possessing both specific biochemical function and brand-new electronic property are innovatively approached where unexpected merit arises in both biochemical and electronics areas. This article gives a few examples to explain what would be anticipated in this cutting-edge domain of bioelectronics. We would describe the fundamentals, characteristics, theories, and corresponding functions and applications that may provide the readers an informative introduction in bioelectronics.

一、前言

網際網路發達的今天，您只須在搜尋引擎輸入「bio + 任何夠拉風的科技學門」，例如 BioElectronics、BioOptics 等，幾乎都可以獲得好幾十個頁面的相關網站，更不用說已被字典收錄為一般名詞

的，像 BioInformatics、BioSensor 等。當然，時尚敏銳度夠高的您還可以冠上 nano，如 NanoBioElectronics、NanoBioInformatics 等，照樣是近百個網站迎面撲來。其中 NanoBioElectronics，即本文所欲探討的「微／奈米生物電子」，更是別具意義，它似乎標誌著一個新興學門，其狹隘的定

義可以是：舉凡「在微／奈米尺度，研究有關生物分子與電子元件之間的交互作用，或以兩者所共同架構的混成電子元件系統」均屬之。值得注意的是，這裡所指的生物分子不應侷限於純化自天然生物體，應擴大解釋成：任何以核糖核酸 (RNA)、去氧核糖核酸 (DNA)、胺基酸 (amino acid)、蛋白質 (protein) 等基本生物建構單元，經由生物體或人工合成修飾之分子結構。本文以這樣的觀點出發，分別針生物分子感測元件與生物分子電子元件 (biomolecular electronic devices) 的技術與發展作一介紹。

二、生物分子感測元件

生物分子感測元件 (biosensing devices) 的設計與操作機制種類繁多，本文擬介紹三種常見的形式，分別是場效電晶體式、電化學式、光二極體式。它們各具特色：如 (1) 場效電晶體式對局部電荷聚集感受敏銳，在感測的第一時間改變導電性便已將訊號放大；(2) 電化學式則善加利用生物反應系統常伴隨的氧化還原反應 (或氧化還原電位)，可分別設計成偵測其電流、電位、阻抗等感測方式；(3) 我們也可以利用或設計待測生化反應系統，使其參與的反應物或產物本身能產生螢光 (或吸收特定波長的光)，藉由光二極體作光電轉換達成以電訊號輸出的目的。針對生物分子感測元件之結構、原理、應用實例分述如下。

1. 場效電晶體式

在場效電晶體 (field effect transistor, FET) 中，金屬—絕緣層—半導體 (MIS) 結構是最普遍應用的形式，其中當絕緣層為氧化物所形成之金—氧—半 (metal-oxide-semiconductor, MOS) 電容結構，是當今積體電路之互補式金—氧—半 (complementary MOS, CMOS) 場效電晶體標準製程的主要邏輯閘元件。不同於雙極電晶體 (bipolar junction transistor, BJT)，場效電晶體並不需要閘極電流來達成電晶體作用 (transistor action)，而是利用電場 (或電位) 控制汲—源極 (source-drain) 電流。金—氧—半場效電晶體可分為 p 型與 n 型兩類，如圖 1 所示為一 n 型金—氧—半場效電晶體的元件架構。

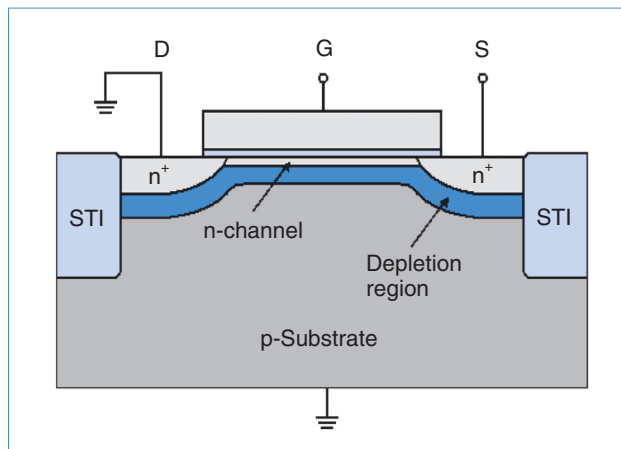


圖 1. n 型金—氧—半場效電晶體基本元件架構。

隨著製程不段提升，元件尺度縮小，即將要標準化的 65 奈米技術世代，其汲—源極間的通道實際距離小於 25 奈米，而閘極氧化層厚度約僅 4—6 個原子層。今以圖 1 來簡單說明 n 型金—氧—半場效電晶體的操作原理。當閘極施以正電壓時，會排斥緊鄰閘極氧化層的 p 型基材 (substrate) 中之載子電洞，使其電子能帶下彎，在 p 型基材介面的區域產生空乏區 (depletion region)。當閘極正電壓增大，此時緊鄰閘極氧化層的 p 型基材之電子能帶更加向下彎曲，甚至使得本徵費米能階 (intrinsic Fermi level) 低於 p 型基材的費米能階，這將容許更多的電子聚集而形成反轉層 (inversion layer)。若閘極電壓再增大，使得 p 型基材介面區域所聚集的電子濃度等於遠離介面之 p 型基材的電洞濃度時，稱為強反轉 (strong inversion)，此時將形成如圖 1 所示 n 型通道 (n -channel)，這時的閘極電壓稱為臨界電壓 (threshold voltage)。

與金—氧—半場效電晶體有著相似架構的離子場效感測器 (ion selective field effect transistor, ISFET，如圖 2 所示)，但是因為要在水溶液的環境下操作，不同於金—氧—半場效電晶體，在架構上，離子場效感測器的介電 (dielectric) 層材料一般以不易被離子穿透的防水材質如氮化矽 (Si_3N_4) 薄膜 (或某些金屬氧化物，如 Ta_2O_5) 取代二氧化矽 (SiO_2) 薄膜，並且外加一參考電極取代閘極。最為普遍的是 Ag/AgCl 參考電極，再於氮化矽薄膜上固定化一層離子感應薄膜。此外，操作的臨界電壓必須加上溶液—介電層的介面電位 (interfacial potential)⁽¹⁾。

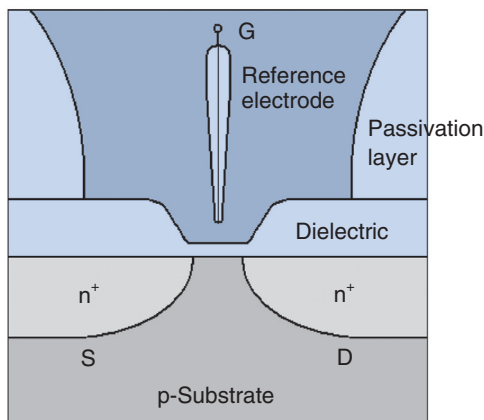


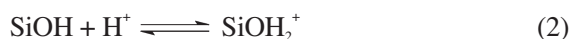
圖 2. n 型離子場效感測器基本元件架構，即以空乏模式操作；若改以 n 型基材，便是在累積模式 (accumulation mode) 下操作。

當溶液中待測物質與感應薄膜上的受器 (receptor) 結合或反應時，使得感應薄膜電荷分布或電位發生變化，進而改變了汲—源極間的導電性，訊號就由汲極輸出。如選用適當的離子感應選擇性材料，便可感應出不同的離子。目前離子場效感測器已經可以感應 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{+2} 、 NH_4^+ 、 Ag^+ 、 Cl^- 、 Br^- 等離子。

離子場效感測器有諸多優點，例如：

- (1) 耐用且設備維護容易，適合長期的量測、監控。
- (2) 反應快可供即時 (real-time) 監測，若降低介電層厚度，則靈敏度與反應速度可進一步提升。
- (3) 可在大範圍的溫度、pH 下操作。
- (4) 利用半導體製程，可輕易微型化，進而做成可測定多種成分的陣列感測器。

若仍以二氧化矽薄膜作為離子場效感測器的介電層材質，則可利用 SiO_2 上的羥基 ($-\text{OH}$) 在待測溶液中進行質子化 (protonate) 與去質子化 (deprotonate) 的可逆反應 (如式 (1)、(2))，隨著溶液的 pH 變化會改變 SiO_2 表面電位。



又 SiO_2 上的羥基 ($-\text{OH}$) 也很適合與有機分子或高分子聚合物反應形成共價鍵，這將有利於更進一步發展生物分子感測的系統。如以固定化酵素或

抗體取代離子感應膜，則此種設計稱為酵素場效電晶體 (enzyme-linked field effect transistor, ENFET) 感測器或免疫型場效電晶體 (immuno field effect transistor, IMFET) 感測器。這類感測器偵測標的物已見諸文獻的有葡萄糖、尿素、乙醯膽鹼 (acetylcholine)、盤尼西林 (penicillin) 等⁽²⁻⁴⁾。

近年來奈米材料如單壁奈米碳管 (single-walled carbon nanotubes, SWCNTs)、半導體奈米線 (semiconductor nanowires, SNWs) 在離子場效感測器的研究與應用受到重視，由於此類材料的高面容比 (surface-to-volume ratio)，使得在表面非常少的電荷改變量就能改變其傳導特性，善加利用此特性，這類離子場效感測器便能夠執行高靈敏度且即時的量測。

Lieber 研究團隊⁽¹⁾ 以硼摻雜的矽奈米線 (boron-doped SiNWs) 製成離子場效感測器；當在表面修飾以鍵結 APTES (3-aminopropyltriethoxysilane) 形成如圖 3 的結構，將同時具有胺基 ($-\text{NH}_2$) 與羥基 ($-\text{OH}$)，利用 $-\text{NH}_2$ 質子化成 $-\text{NH}_3^+$ 與 $-\text{OH}$ 去質子化成 $-\text{O}^-$ 的可逆反應，並控制適當的 APTES 固定化濃度，將可獲得一導電度與 pH 呈線性關係的 pH 離子場效感測器 (如圖 4(b) 所示)。

生物素 (biotin) 是生物體內重要的酵素輔酶 (cofactor)，可協助蛋白質、脂肪、醣類之代謝，及 DNA、RNA 構造單元之合成。卵白素 (streptavidin) 是一個分子量約 60 kDa 的蛋白質，對於生物素有良好的專一性，所形成的卵白素—生物素複合物 (streptavidin-biotin complex)，其結合常數 (K_a) 高達 10^{15} M^{-1} ，十分穩定不易解離。Lieber 團隊⁽⁵⁾ 也將 APTES 修飾後的矽奈米線再固定化生物素製成酵素場效電晶體感測器，其對卵白素專一性

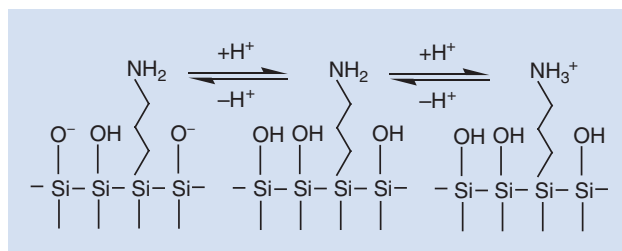


圖 3. pH 矽奈米線離子場效感測器，及其 $-\text{NH}_2$ 質子化與 $-\text{OH}$ 去質子化的可逆反應。⁽¹⁾

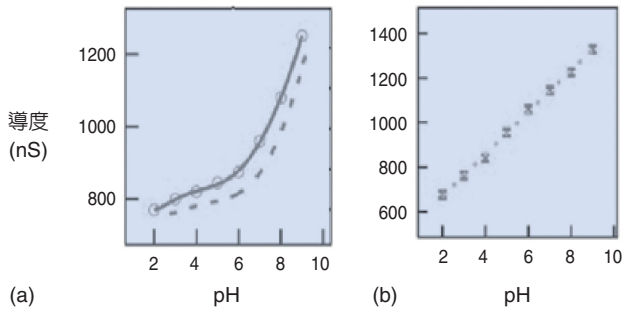


圖 4. pH 矽奈米線離子場效感測器，(a) 僅有羥基 (-OH) (未修飾 APTES)，導電度與 pH 呈兩階段式的線性對應，並在 pH = 6 時產生轉折；(b) 修飾 APTES 後，導電度與 pH 在大範圍 pH = 2–10 都呈線性對應。⁽¹⁾

的高感測靈敏度可偵測至 10 pM 的濃度。這項成就開啟我們對生物感測的新視野，因為生物體的生理變化常常是受微量荷爾蒙所調控，如腦內啡 β -endorphin 其在血清中的濃度僅 10–30 pM。

又 Hewlett-Packard⁽⁶⁾ 實驗室也成功地利用 SOI (silicon-on-insulator) 晶片與 e-beam lithography 方法製造矽奈米線 DNA 感測器，將 12 元單股 DNA 探針 (12-mer ssDNA probe) 固定化在硼或磷摻雜的矽奈米線上，藉由鹼基配對的雜交 (hybrid) 作用，其靈敏度可偵測至 25 pM 標的 DNA 的濃度，其訊雜比 (S/N ratio) 大於 6，且僅有一錯誤鹼基標的之 DNA 其所測得訊號比背景雜訊還低。值得一提的是，HP 矽奈米線 DNA 感測器是利用 top-down 製程完成，好處是感測元件良率與再現性都高，但製作成本高昂是其缺點。

2. 電化學式

在過去的半個世紀中，人們利用電化學技術分析各式各樣的分子，在較早的時期，大多數的研究著重於探討具電化學活性 (即分子本身具氧化還原特性) 物質的電化學行為，當氧化還原反應過程所造成的電子轉移，經電極傳導至外線路後，人們便由所觀察得之電流或電位值來推知反應進行狀況或反應物濃度，分析的精神便涵蓋其中。日後針對生物分子，由於生物分子間常具有特異性關係 (如酵素和基質、抗體和抗原)，研究者便利用其關係來

達成提高選擇性的目的，同時也提高分析的準確度。這些分析的原理、技術、設備終究是架構成一種儀器，分析的過程通常只允許於實驗室進行，使用上亦不甚便利，因此科學家開始朝開發感測器前進，期望能將原本的實驗室分析技術積體化成一感測元件，不再受操作者、操作場地、操作時間的限制。電化學系統簡易 (simplicity) 的特性，同時具有不錯的靈敏度，因此成為一個絕佳的感測元件傳導機制 (transduction)，加上生物分子間的特異性關係，更可解決感測元件經常面臨的選擇性問題。

本節將先介紹電化學感測元件操作的三種傳導機制，包括電流式 (amperometric)、電位式 (potentiometric) 及阻抗式 (impedometric)，所有電化學感測元件操作原理必基於其中之一。其後，本節導論目前常見的三種生物分子感測元件，包括酵素固定化電化學感測器 (electrochemical enzyme-immobilized biosensor)、電化學式免疫感測器 (electrochemical immunoassay) 及電化學式核酸感測器 (electrochemical sensors of nucleic acids)，其深入理論及應用的例子在一些專書及文獻回顧論文中已描述⁽⁷⁻¹⁰⁾，本文將只作基本特性的介紹，提供讀者初步的概念，以利於進階的閱讀。

(1) 電化學感測元件傳導機制

① 電流式

電流式感測是伏安式 (voltammetric) 的應用之一。在一般電化學反應中，反應的電流通常隨著施加在電極上的電位而改變，但當電位達到某一電位範圍時，反應受限於反應物的質傳速率 (diffusion rate)，電流趨近於一個極限值，稱為極限電流 (limiting current)。此電位範圍下，電流不隨著電位而有明顯的變化。當一個電流式感測操作在此極限電流的電位範圍時，電流和待測物濃度的關係可用如下方程式表示：

$$I_{\text{lim}} = \frac{nFDC_a A}{L} \quad (3)$$

其中 I_{lim} 為極限電流， D 為待測物擴散係數， C_a 為待測物濃度， A 為電極活性面積， L 為等效長度，

相當於擴散層厚度， n 為反應電子轉移數， F 為法拉第常數。根據上式，藉由所量得的電流 I_{lim} 可得知待測物的濃度 C_a 。由於具有高靈敏度及良好的線性關係，電流式感測機制已廣泛應用於生化分子感測中 (如本文即將敘述的三種生化分子感測元件)。

② 電位式

在電化學系統中，隨著所處環境的不同，在電極及電解質介面上所產生氧化還原反應的平衡電位 E 隨之變化，因此藉由量測此電位可以描述此環境狀態。當一個氧化還原反應



於電極上進行時，稱為半反應 (half-cell reaction)。式中 Ox 與 Red 分別代表氧化態物質與還原態物質， e 表示電子， n 為一個氧化態物質反應時所轉移的電子數。能斯特方程式 (Nernst equation) 可用於描述此半反應的平衡電位：

$$E = E^\circ + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_{\text{ox}}}{a_{\text{red}}} \quad (5)$$

其中 E 為電極達到平衡的電位， E° 為此電極的標準平衡電位， a_{ox} 及 a_{red} 分別為 Ox 和 Red 的活性， F 為法拉第常數， R 為氣體常數， T 為操作條件下的絕對溫度。根據此能斯特方程式，只要已知 Ox 或 Red 的活性，電極電位可反映出另一物質的活性，進而得知其濃度。

在一個電位式感測元件中，系統的兩個電極上分別發生兩個半反應，然而只有一個電極是暴露於感測環境中，一般稱此電極為感測電極 (sensing electrode)，且感測物質是此半反應的反應物或產物；另一電極則是處在一完全可逆、絕對獨立的狀態，不受其他外界物質的影響，以期能維持此一電極電位的絕對穩定，稱之為參考電極 (reference electrode)，常見的 Ag/AgCl 便是一個很好的例子。生物分子電位式的感測常是使用離子選擇性電極 (ion-selective electrode) 用於感測酵素反應後所產生的離子，進而得知待測生化分子濃度。

電位式感測原理有應答訊號不受電極面積影響的優點，使得製備較為簡易。由能斯特方程式顯示，電位只和待測物活性的對數值成線性關係，因此感測靈敏度不如電流式感測機制，是其限制。

③ 阻抗式

在一般的電化學系統中，測得的阻抗包括了電極表面上及電解質整體之總和。當某一些待測物吸附於電極表面進行反應時，阻抗值將改變，或當某一些待測物存在電解質中，電解質因待測物質的存在，或因待測物的解離導致電導度提高，所量測到的系統整體阻抗亦會變化，因此可藉由此原理來定量待測物濃度。一般阻抗式感測方式可為施加一極小的定電流或定電位於感測元件兩極間，或以變頻或某一特定頻率下施加電流或電位，量測其相對應的電位及電流變化，以得知待測物濃度。

(2) 酵素固定化電化學感測器

酵素固定化生物分子感測技術已發展約四十年之久，目前已有如葡萄糖、尿酸、肌酐酸等商用感測器，但仍以葡萄糖感測器最為成熟及穩定。酵素固定化感測器的感測機制主要是利用固定於感測電極上之酵素特异性催化待測物，並藉由感測催化過程中消耗或產生的電化學活性物質，進而得到訊號，目前最常使用之原理為感測反應過程中所消耗的氧、產生的過氧化氫、二氧化碳或氫離子等。

酵素固定化的生化感測器可依其感測機制的發展區分為三個世代 (generation)。第一世代是利用一般溶氧感測電極 (如 Clark electrode)，感測氧化酵素催化待測物過程中所消耗的溶氧，間接得知待測物濃度；另一種則偵測酵素催化反應的產物，進而得知待測物濃度，此產物必須是具電化學活性之物質，常見的如過氧化氫。圖 5 綜合表示三個世代感測機制的差異，第一世代感測方式包含圖 5 中 (a)、(b) 及 (c) 三部分，即包括待測物、酵素及感測電極。

第二世代酵素固定化感測器和第一世代的差異主要為電子傳遞物 (mediator) 的加入。第一世代中溶氧或產物均必須經過擴散作用才能抵達電極表面進行反應，是造成低電流效率的主要原因。第二世

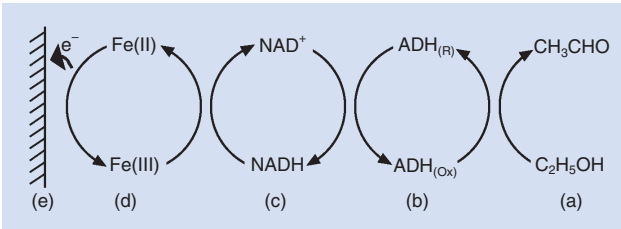


圖 5. 酵素固定化生化感測元件電子傳導路徑示意圖。ADH：alcohol dehydrogenase，NAD：nicotinamide-adenine dinucleotide。

代藉由電子傳遞物提高電子傳遞至電極表面的效率，同時亦可降低感測所需之電位，電子傳遞物本身具有氧化還原可逆的特性，例如在一個氧化的感測過程當中，電子傳遞物接收感測反應所產生的電子並自身還原成還原態，並於電極表面進行氧化反應以順利將電子傳遞給電極形成訊號。另一個優點為電子傳遞物具較低的氧化還原電位，可降低整個感測作用所需的電位，避免因高電位造成其他干擾物質（具電化學活性）的影響。第二世代感測方式則包含圖 5 中 (a)、(b)、(d) 及 (e) 四部分，即是待測物、酵素、電子傳遞物及感測電極。

為期進一步提高感測機制電子傳遞的效率，針對一些具輔助因子 (enzyme cofactor) 的酵素，則加入輔助因子以降低酵素催化氧化或還原反應時電子自酵素傳遞出的阻力，典型的示意圖如圖 6，此稱為第三世代的酵素感測器。最常見的輔助因子如 NAD^+/NADH 及 FAD/FADH_2 ，可將已含有輔助因子的酵素製備固定於充滿電子傳遞物的水溶膠高分子中，電子在其中藉由數個可逆的氧化及還原過程將電子傳遞至電極上 (如圖 5 所示)，研究成果顯示其電子的傳遞效率遠高於前二世代，因此感測器可得較高的靈敏度，但缺點則為製備過程較為複雜。第三世代感測機制包含圖 5 中所有部分。

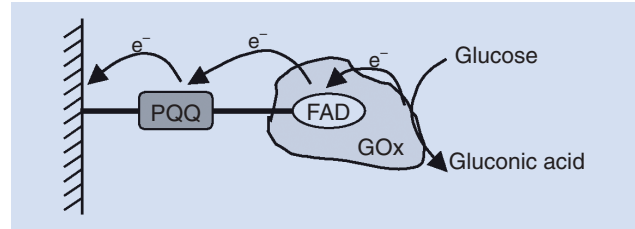


圖 6. 第三世代酵素固定化生化感測元件示意圖。GOx：葡萄糖氧化酶，FAD：flavin adenine dinucleotide，PQQ：pyrroloquinoline quinone。

(3) 電化學式免疫感測器

1951 年，Breyer 與 Radcliff 第一次使用電化學極譜分析法探討已標示之抗原與特定的抗血清之交互作用，之後電化學式免疫感測即不斷地發展創新，免疫感測的主要特點包括：① 使用抗體使其具有極佳特異性，② 使用已標示化的酵素 (labeled enzyme) 催化酵素反應，並偵測具電流放大效應的酵素反應所得產物，達到高靈敏度。因此具有不必使用放射性標示物質的優點，可用於具色澤及混濁樣品的分析，所需的樣品體積亦小於傳統方法，非常適合用於臨床的快速分析而受到重視。

本文將電化學免疫感測分類如表 1 所示，依標定物質區分可分類為酵素標定 (enzyme immunoassay) 及非酵素標定 (nonenzyme immunoassay) 兩種方法，每種方法當中再以是否需分離的步驟可區分為非均相 (heterogeneous) 與均相 (homogeneous) 兩種方式，非均相的感測過程包含了分離步驟。酵素標定式的電化學免疫感測為目前發展最為普遍的方式，其中非均相的酵素免疫分析方法包括競爭式 (competitive assay) 與三明治式 (sandwich assay) 兩種，感測機制如圖 7 所示。競爭式的主要步驟包括：① 將具待測抗原特異性的抗體固定於電極表面，② 同時置入已酵素標定的抗原及待測抗原，

酵素標定	非均相	競爭式：電流訊號和待測抗原濃度成反比關係
	均相	三明治式：電流訊號正比於待測抗原濃度
非酵素標定	非均相	電流訊號 (金屬離子所貢獻) 與待測抗原濃度成反比關係
	均相	標示物和抗原結合後貢獻電流訊號的減少量正比於待測抗原濃度

表 1. 電化學式免疫感測機制。

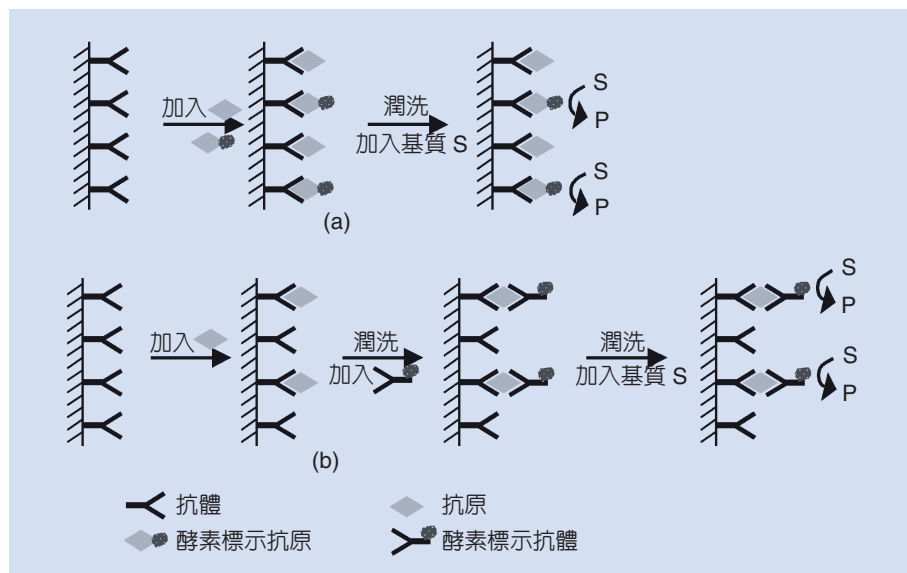


圖 7. 非均相酵素免疫分析方法。(a) 競爭式，(b) 三明治式。

③ 經過潤洗步驟移去未結合的抗原後置入此標定酵素的基質進行催化反應，並產生具電化學活性的產物，④ 藉由偵測此產物進而定量待測抗原。基於此感測原理，所得電流訊號和待測抗原濃度成反比關係；相反地，三明治式的感測機制所得電流訊號則正比於待測抗原濃度。

均相酵素標定免疫分析方法所利用的原理則為：酵素因和待測抗原結合後進而降低酵素催化基質的能力，由酵素反應所貢獻的電流訊號便因此降低，藉由所減少的電流來定量抗原。利用相同的原理，也可利用一些非酵素分子（常見為金屬離子如 Pb^{+2} 、 Zn^{+2} 、 Co^{+2} 、 Bi^{+2} ）標定抗原，即所謂的均相非酵素免疫分析方法。另一方面為非均相非酵素免疫分析方法，其感測機制包括：① 將已金屬離子標定的待測抗原及和待測抗原特異性的抗體同時加入待測抗原溶液中，② 經過一系列離心分離的步驟，③ 最後取得釋出的金屬離子並藉由電化學方式偵測金屬離子濃度，其所得的電流訊號與待測抗原濃度成反比關係。

(4) 電化學式核酸感測器

1958 年，Palecek 第一次發現 DNA 及 RNA 於電化學電極上具有氧化及還原行為，開啟了科學家藉由電流及電位的關係圖探討核酸的特性。在過去的數十年已有相當多的研究利用電化學的技術研究

核酸的各式特性，包括如吸附、脫附、和小分子的結合作用，甚至是 DNA 於電極表面的結構及 DNA 導電度等。基於這些 DNA 的基本電化學特性知識，可發展出其分析技術並製備成感測器，本節將只導論常見核酸感測器，其基本特性分析則可參考專書。

最廣為研究的核酸感測器主要用於偵測 DNA 的雜交 (hybridization)，其主要原理是利用氧化還原指示劑 (redox indicator) 對於單股 DNA 及雙股 DNA 相互作用強度的差異。此領域一般稱此氧化還原指示劑為嵌入劑 (intercalator)，其對於雙股 DNA 有較高的鍵結常數，感測器的製備常將具有和待測 DNA 互補的一段 DNA (稱為 probe DNA) 固定於電極上，當待測 DNA 和此 probe DNA 雜交後，此嵌入於雙股 DNA 中的氧化還原指示劑便於電極上進行氧化還原反應，進而貢獻電流訊號，藉由觀察雜交後電流訊號的增加來定量待測 DNA。

亦可將具電化學活性物質共價鍵結於待測 DNA 的末端，因此當待測 DNA 和固定於電極表面的 probe DNA 進行雜交後，藉由電化學活性物質氧化還原反應所得之電流訊號，偵知待測 DNA 濃度。

另一種為不需指示劑及電化學活性物質的感測機制是利用 DNA 中鹼基 (base) G (guanine) 所具有的電化學氧化特性，將固定於電極上 probe DNA



圖 8. 二極體電路符號，箭頭方向是「電流較易通行的方向」。

中和鹼基 G 互補的鹼基突變成其他，因此當待測 DNA 和 probe DNA 進行雜交後，待測 DNA 上的鹼基 G 無法順利雜交，未結合的鹼基 G 則可進行電化學氧化反應並將電子傳遞至電極上，成為電流訊號。

3. 光二極體式

$p-n$ 接面二極體 ($p-n$ junction diode)⁽¹¹⁾ 是一具有整流功能的元件，它「允許電流有特定較易通行的方向」，其結構由 p 型和 n 型半導體密接而成。 n 型半導體是四價的純矽摻入五價的元素，經由退火 (annealing process) 再鍵結形成共價鍵，此時五價的元素和四價的矽每形成一共價鍵便會多出一個自由電子，這些佔多數的自由電子是 n 型半導體中的多數載子 (carrier)，電洞則為少數載子；反之， p 型半導體則是四價的純矽摻入三價的元素，因此多數載子為電洞，電子則為少數載子。二極體的電路符號如圖 8 所示。

p 型和 n 型半導體密接處會形成一 $p-n$ 接面，由於兩者的載體濃度梯度的驅動力 (driving force)，

使得在 p 型半導體中的電洞會向 n 型半導體擴散，而在 n 型半導體中的電子則會向 p 型半導體擴散。載體的擴散造成 p 型半導體區留下帶負電的受體離子， n 型半導體區則留下帶正電的受體離子。而為了使系統的電位能降到最低，兩邊的帶電離子區會集中在 $p-n$ 接面的兩側，這時，帶電離子在接面處產生一個電場，這個內建電場阻止電子與電洞的進一步擴散，將欲從 n 區擴散到 p 區的電子拉回 n 區；同理，將欲從 p 區擴散到 n 區的電洞拉回 p 區，我們稱這股拉力為飄移作用。最終擴散作用和飄移作用會達到平衡的狀態，平衡時的整個 $p-n$ 接面大致可分為三個區域，如圖 9 所示，包括維持電中性的 p 型區與 n 型區，以及有電場分布的離子區，由於離子區缺乏可移動的載體，一般我們又稱此區為空乏區。

$p-n$ 接面二極體電流—電壓特性 (current-voltage characteristics) 和一般的電阻不一樣，並不是線性關係，其整流效應 (rectifying effect) 之理想的理論模型如圖 10 所示。

在順向偏壓 (forward bias) 時， p 型區接到外加直流電源的正極， n 型區則接到負極，如此使得原來的內建電位部分被抵銷，空乏區的電場也減少， p 型區的電洞和 n 型區的電子就有較高機會克服位障，通過空乏區形成電流。因此 $p-n$ 接面二極體主要可用在整流器 (rectifier)，過濾特定訊號，讓交流電轉換成直流電源。除整流二極體之外，還有很多

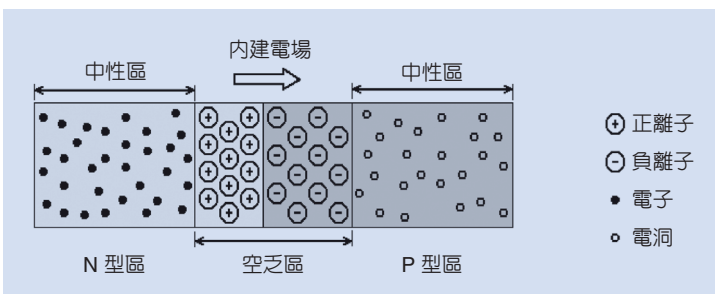


圖 9. $p-n$ 接面二極體的示意圖。 p 型區載子為電洞， n 型區載子為電子；空乏區在 n 端留下被共價鍵束縛的陽離子 (如 As^+ 或 P^+)， p 端被束縛的則是陰離子 (如 B^-)，這固定位置的離子分布形成空乏區的內建電場。

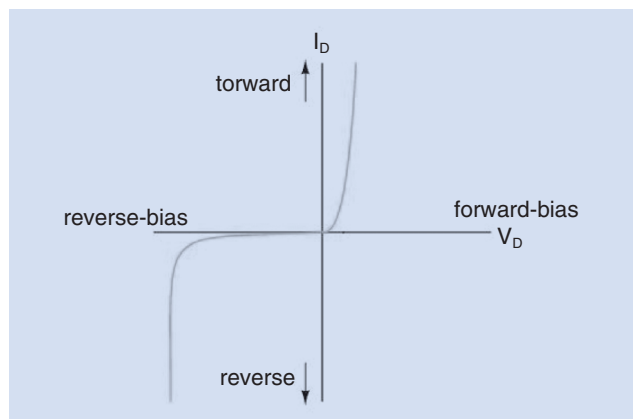


圖 10. 二極體的電流—電壓特性之理想理論模型。(修改自 http://www.allaboutcircuits.com/vol_3/chpt_3/1.html)

特殊功能的二極體，如發光二極體 (light emitting diode, LED) 與雷射二極體 (laser diode)。前者有體積小、耐用等優點，現已逐漸取代傳統的燈泡，可當作一般日常生活的光源；而後者多應用在光纖通訊以及光碟的讀取。光二極體 (photodiode) 則可應用為光偵測器，光二極體較傳統的感光元件—光電倍增管 (photo-multiplier tube) 體積小，節省能源，但卻能有相似的靈敏度，現今已被廣泛地應用。

以下除了簡單闡述光二極體的基本原理，筆者也介紹交通大學近來在生物電子的研發團隊，利用光二極體的生化檢測應用。光二極體 (如圖 11 所示) 特別之處在於其 *p* 型區非常的薄，而 *p* 型區、*n* 型基材和 *n* 型重摻雜 (*n*⁺ doping) 底層的厚度及摻雜濃度，將可決定光二極體所欲偵測波長的光。施予不同的外加電壓，可以改變光二極體的空乏區厚度，當光二極體吸收的光子能量大於其半導體能階時，空乏區會產生電子—電洞對，而施予外加逆向偏壓 (reverse bias) 可使光二極體的空乏區加大，並加速電子—電洞對的分離 (在強內建電場下，電子與電洞將分別被快速地掃向 *n* 型區與 *p* 型區)，因此我們可在外接迴路中，以電流放大器或是電阻來放大訊號，即可推算光致電流之大小。

在自然界中，光學的變化，舉凡螢光發光、冷光發光和物質顏色變換，總是迷人且較易偵測的。而在生物化學的應用層面上，運用酵素催化反應附加的冷光或有色物質的生成，已是一項普遍的技術⁽¹²⁻¹⁵⁾。酵素具有高專一性，對待檢測物可有高度的選擇性；另外酵素催化作用快速，可節省等待時

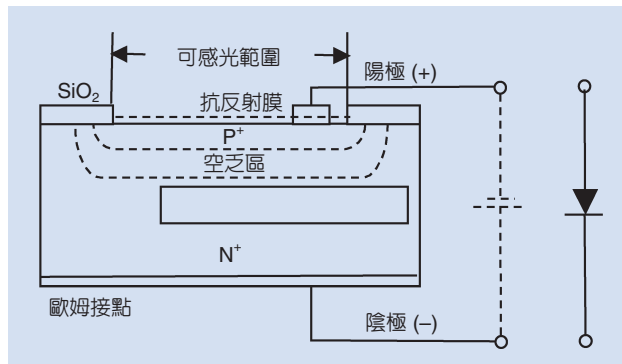
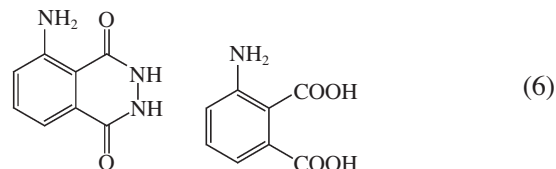
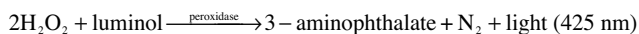


圖 11. 常見的光二極體元件結構。

間。臨床上利用一種過氧化酵素 (peroxidase)—山葵過氧化酵素 (horseradish peroxidase, HRP)，組成的 HRP-luminol-H₂O₂ 平臺，HRP 可催化胺基苯二醯井 (luminol) 和過氧化氫 (H₂O₂) 的反應，當具有自由基的 (free radical) 中間產物 (激態) 轉變成 3-aminophthalate (基態) 時會放出 425 nm 的化學冷光，如方程式 (6) 所示。



藉由 HRP-luminol-H₂O₂ 平臺，我們可以搭配不同的酵素催化反應 (整理如表 2)⁽¹⁴⁾，進行不同待

表 2. 可和 HRP-luminol-H₂O₂ 平臺結合的一些重要的生化反應。

待測物	耦合酵素	產生 H ₂ O ₂ 的反應
Glucose	Glucose oxidase	$\text{Glucose} + \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Glucose oxidase}} \text{Gluconic acid} + 2\text{H}_2\text{O}_2$
Uric acid	Uricase	$\text{Uric acid} + \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Uricase}} \text{Allantoin} + \text{CO}_2 + 2\text{H}_2\text{O}_2$
Cholesterol	Cholesterol oxidase	$\text{Cholesterol} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{Cholesterol oxidase}} \text{Cholesten-3-one} + \text{H}_2\text{O}_2$
Lactate	Lactate oxidase	$\text{L-Lactate} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{Lactate oxidase}} \text{Pyruvate} + \text{H}_2\text{O}_2$
Phospholipids	Phospholipase/Choline oxidase	$\text{Phospholipids} + 2\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Phospholipase}} \text{Fatty acids} + \text{Choline}$
		$\text{Choline} + 2\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Choline oxidase}} \text{Betaine} + 2\text{H}_2\text{O}_2$
Triglycerids/Lipase	Lipase/Glycerol oxidase	$\text{Triglycerides} + 3\text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{Lipase}} \text{Fatty acids} + \text{Glucorol}$
		$\text{Glycerol} + \text{O}_2 \xrightarrow{\text{Glycerol oxidase}} \text{Glyceraldehyde} + \text{H}_2\text{O}_2$

測物的量測。例如：葡萄糖 (glucose) 經葡萄糖氧化酵素 (glucose oxidase, GOD) 氧化後會生成葡萄糖酸 (gluconic acid) 和過氧化氫，此反應生成的 H_2O_2 搭配 HRP-luminol- H_2O_2 平臺，所生之冷光可被光感測器所偵測。

雖然生化螢光 (或光吸收) 反應系統的量測平台已是一般生化實驗室的標準化儀器，如螢光光譜儀 (fluorescence spectrophotometer)、U-V 光譜儀 (ultraviolet-visible spectroscopy)，但是利用嵌入式光二極體之 CMOS 製程所做出的光電感測晶片⁽¹²⁻¹⁵⁾，搭配已有校正實驗曲線的待測生化反應，以生醫檢驗為取向的生物感測器仍有極大發展利基與優勢，也是在目前我們生物電子研究領域中屬於較為應用層面的創新發展。CMOS 因為其省電的電路布局，使得 CMOS 成為目前主流的半導體元件製程，所以更具備了製程標準化、材料標準化的優點，降低生產成本並提高生產率，進而使終端產品具有價格優勢。

糖尿病為國人的常見疾病，而葡萄糖濃度的量測在臨床上都有其指標性的意義，因此選用 HRP-luminol- H_2O_2 平台搭配葡萄糖的氧化反應作為檢測的方法。此生化反應是一個酵素催化冷光反應，我們分別以光電倍增管為感測基準的實驗室標準儀器和嵌入式光二極體之 CMOS 製程的光電感測晶片，比較兩者所測得的酵素催化反應動力曲線之差異，藉此評估此 CMOS 生化光電感測晶片的效能。首先找到該酵素反應的最適化條件，接著在此最適化反應條件下，改變受質 (H_2O_2) 的濃度以觀察 HRP 對 H_2O_2 催化的 K_m 值 (附註 1)。由圖 12 的實驗結果得知：利用實驗室的螢光光譜儀 (F4500, Hitachi) 測得的 K_m 值約 3.9 mM，而利用 CMOS 製程所做的光二極體測得的 K_m 值約 2.35 mM，兩個 K_m 值相近，因此可以確認 CMOS 生化光電感測晶片在醫療檢驗上是可行的。在這個基礎上，我們將繼續朝酵素固定化、微小化實驗架設為目的繼續前進。

三、生物分子電子元件

如眾所周知近代固態半導體元件微小化至奈米尺度時，其所利用的「top-down」微影 (lithographic)

蝕刻製程技術變得越加難以控制，且在傳統架構下由材料特性也預知了元件效能的物理極限，若再加上高昂的儀器設備支出，這勢必終結矽製程積體電路近四十年來所遵循的摩爾定律 (Moore's law) (附註 2)。相較於固態電子元件發展所面臨的限制，分子電子元件⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ 的研究與進展似乎提供我們另一選擇與方向—它允許我們利用「bottom-up」有機化學合成的方式進行組裝，並且能在工程上更有彈性地調整其物理與電學特性，近年來已吸引許多研究團隊相繼投入這個領域。

過去幾年，奈米碳管^(19,20) 與導電性聚合分子 (polymer)⁽²¹⁾ 已是分子電子元件發展上最熱門的兩類材料，然而以導電性聚合分子作為電子元件建構模組有如下的特點：

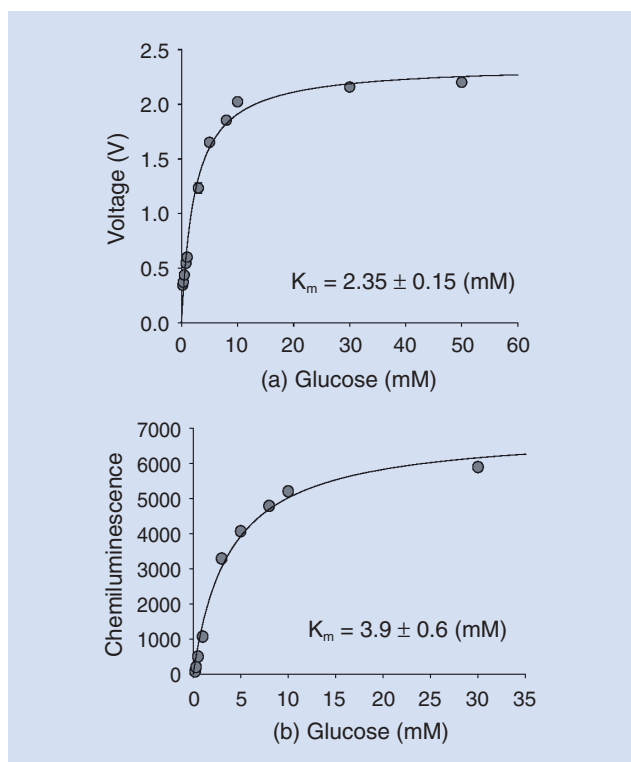


圖 12. (a) 利用 CMOS 光感測晶片與萬用電表 (Agilent 34401A) 量測雙酵素偶聯催化反應 (GOD coupled HRP-luminol- H_2O_2) 系統中葡萄糖濃度改變的檢量線，(b) 利用螢光光譜儀 (F-4500, Hitachi) 量測雙酵素偶聯催化反應 (GOD coupled HRP-luminol- H_2O_2) 統中葡萄糖濃度改變的檢量線。

1. 可達到微小化單一電子元件的尺度極限，並且能擁有極高的功能性密度，如一個切換元件 (switch) 與記憶元件 (memory) 便可以安排在僅單一之單分子層。
2. 可以「bottom-up」自發性、自組裝 (self-

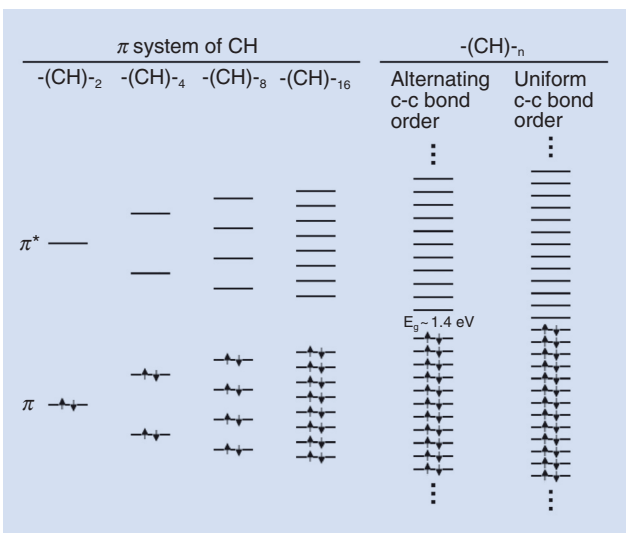


圖 13. 聚乙炔分子能階狀態圖，當共軛長度增加時，能隙 E_g 最隨之變小。

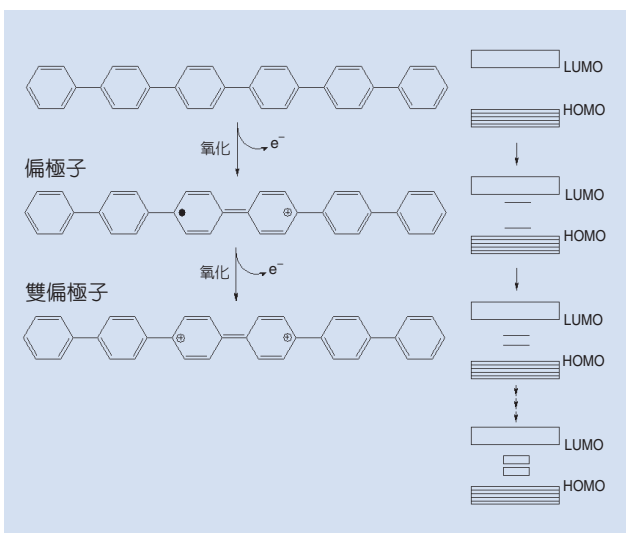


圖 14. 聚對苯分子在氧化作用下依序形成偏極子 (polaron) 及雙偏極子 (bipolaron)；這些介於 LUMO 與 HOMO 之間的分立能階，當氧化 (摻雜) 程度增高時，將在能隙中重疊成雙偏極子能帶。

assemble) 方式布局在具有特定表面親合力 (affinity) 的區塊。

3. 因為分子是完美材料的建構單位，在熱力學平衡下，並無如塊體 (bulk) 材料般所必然存在的晶格缺陷 (defect) 之顧慮。
4. 分子元件如共軛寡聚物 (conjugated oligomer) 系統的電荷傳遞，可藉由共軛 π 鍵非區域化 (delocalization) 達成，如聚對苯類 (poly p-phenylene) 及聚乙炔 (polyacetylene，如圖 13 顯示聚乙炔能隙最低可達 ~ 1.4 eV 或 0 eV，已具半導體或金屬的傳導性質；矽、鍺、砷化鎵的能隙分別是 1.12 eV、0.66 eV、1.424 eV) 就是極好的實施例子⁽²²⁾。
5. 而其 n/p -type 之控制可透過合成時摻雜達成，使共軛寡聚分子主幹上產生電荷加以控制。如要獲得 p -type 共軛寡聚物，可在聚合過程中透過氧化作用使其聚合分子主幹上形成正電荷 (如圖 14、15 所示)，此正電荷會吸引溶液中的陰離子形成穩定的配位狀態。值得注意的是，不同於固態半導體的摻雜，共軛寡聚分子的氧化作用會伴隨分

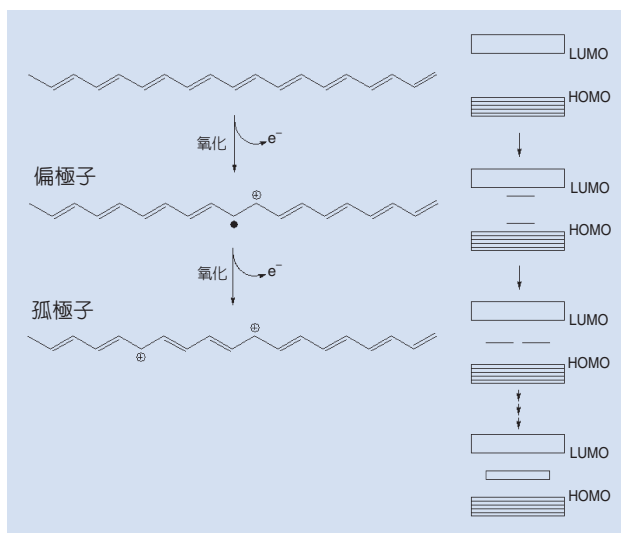


圖 15. 聚乙炔分子在氧化作用下依序形成偏極子及孤立子 (solitons)，又孤立子的形成是兩個正電荷互朝兩個相反位向，以等能共振 (energetically equivalent resonance) 在能隙中形成二重簡併 (two-fold degenerate) 的能階。當氧化 (摻雜) 程度增高時，簡併能階將在能隙中分裂成孤立子能帶。

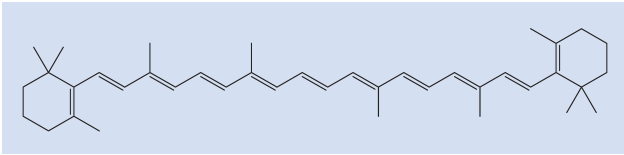


圖 16. β -胡蘿蔔素分子結構。

子構形產生變化。

相對於固態半導體材料的共價帶 (valence band) 與傳導帶 (conduction band)，共軛寡聚物分子也有類似的「最高已填滿分子軌域」(the highest occupied molecular orbital, HOMO) 和「最低未填滿分子軌域」(the lowest unoccupied molecular orbital, LUMO) 與之對應，HOMO 與 LUMO 二者同樣被能隙 E_g (energy band gap) 隔開。但又不像固態材料近乎連續的能階密度，此類鏈狀聚分子在幾何維度上受到限制，因此擁有較為明顯的分立能階。

這類可當作導電材料的寡聚物分子之共軛雙鍵結構，在天然物中也富含具有異戊二烯單元 (isoprene unit) 的生物分子，如維他命 A (vitamin A)、 β -胡蘿蔔素 (β -carotene，如圖 16)、精油中的帖烯類 (terpenes) 分子、黑色素 (melanin，如圖 17)

等，若利用這類分子所形成的電子元件，仍將擁有上述 1-5 之優勢及特點。此外，若以 DNA、核苷 (nucleoside)、電子傳遞蛋白質 (electron transfer proteins, ET proteins) 等作為電子元件的材料，則將使其功能性密度大幅提升，預期可附加的潛在優勢如下：

1. 在適當的生化反應條件下，其自發性、自組裝、定位定向製程及材料的製備 (複製與放大) 更加有效率。
2. 生物分子辨識功能 (biomolecular recognition) 使其能在高靈敏生物感測器與分子計算器的運用上作出貢獻。
3. 生化反應的催化功能 (catalytic function) — 以酵素作為電子元件，可以執行特定的催化反應，甚至可以達成仿生的調控功能。

事實上，生物分子常具有特殊的功能性構形、極性分布、催化活性、分子配對專一等，且呈現多樣的電性特徵與傳導機制，如研究發現：在不同序列與評估條件下，DNA 的導電特性^(23,24) 也將不同，分別是一絕緣體、良導體、寬禁帶之半導體。在結構生物學日益發達的現今，生物分子內的電荷傳遞機制⁽²⁵⁻²⁸⁾ 之基礎研究也漸獲重視。因此筆者認

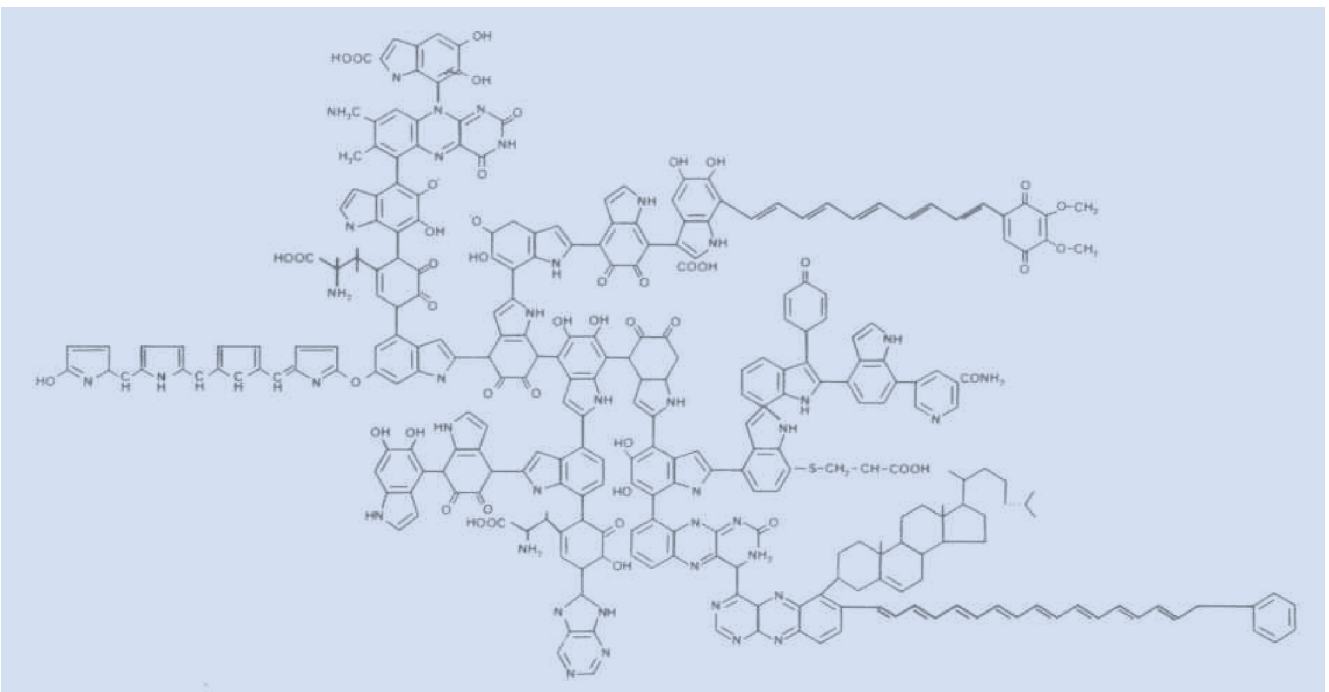
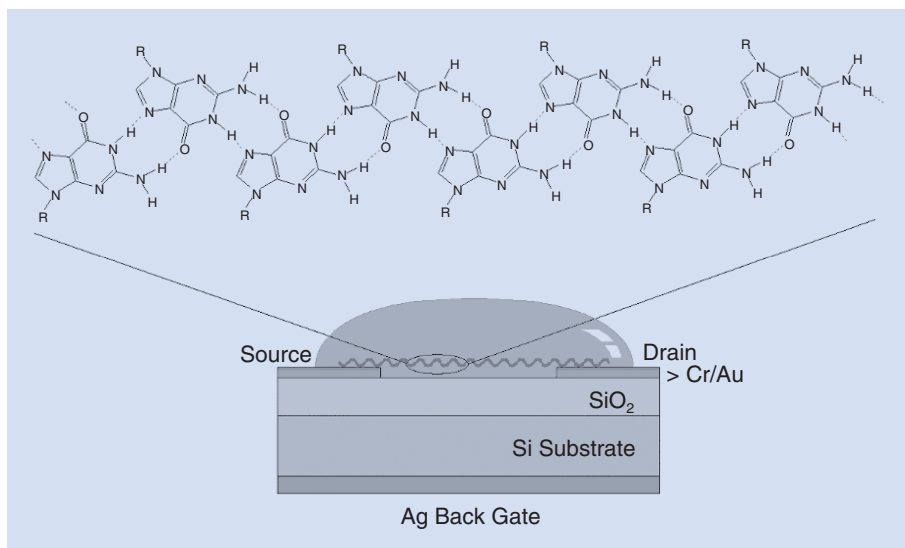


圖 17. 黑色素分子結構。(圖片取自 http://www.rastafarian.net/what_is_melanin.htm)

圖 18.

dG(C₁₀)₂ FET 三端元件自組裝方式—滴一滴 2 mL、3.5 × 10⁻⁴ M 的 dG(C₁₀)₂ 氯仿 (chloroform) 溶液聚於鉻/金汲—源極之間；鳥糞嘌呤鹼基以氫鍵鍵結成長帶狀，此結構具有極性。⁽³¹⁾



為：如何同時利用其電性特徵與生物功能以建構「生物—工程混成元件」，將是奈米、生物電子領域極重要且熱門的研究課題。以下舉三個尚在實驗階段的例子，分別是生物分子在計算工程、電子元件、分子內電荷傳導機制的應用與研究。

1. DNA 計算器 (DNA as a Computer)

可以建構 DNA 計算元件 (DNA computer device)⁽²⁹⁾—各種不同序列的 DNA 片段之分子攜帶待計算資料，利用這些片段與特定的 (DNA probe) 雜交，這個程序近乎是同時完成，其平行處理的消去運算法則跳脫「the directed Hamiltonian path

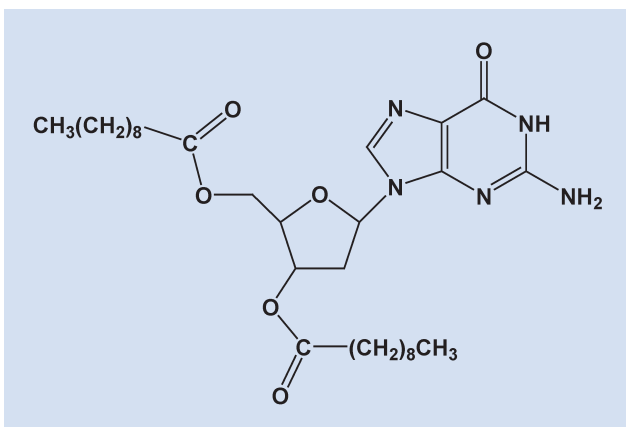


圖 19. 修飾的親脂性去氧鳥糞嘌呤衍生物 dG(C₁₀)₂ 乙之化學結構式。

problem」所需的龐大運算次數的組合問題。另外，Benenson 所建構的⁽³⁰⁾ DNA 計算元件有三個基本的單元分子，分別是：

- (1) 輸入單元分子—攜帶待計算的資料。
- (2) 軟體單元分子—執行程式的程序。
- (3) 硬體單元分子—執行實際上的運算。

他指出：一湯匙 DNA 溶液含有約 1.5 × 10¹⁶ 個 DNA 計算元件，這將可以執行每秒 3.3 × 10¹⁴ 次的運算操作，比目前最快的個人電腦快上 10⁵ 倍之多。

2. DNA 鹼基之場效電晶體 (FET Based on a Modified DNA Base)

Giuseppe Maruccio 研究團隊⁽³¹⁾ 以修飾的親脂性 (lipophilic) 去氧鳥糞嘌呤之衍生物 (deoxyguanosine derivative, dG(C₁₀)₂) 所建構生物分子混成元件 (如圖 18 所示)，它是一個三端的場效電晶體，其鳥糞嘌呤鹼基以氫鍵結合成長帶狀 (long ribbons) 結構並跨接在鉻/金 (6 nm / 35 nm) 汲—源極 (source-drain electrodes) 的兩端，跨接長度約 20—100 nm，整個元件坐落在 SiO₂/Si 的矽晶片上，晶背則覆蓋 Ag 作為背閘極 (back gate)。該實驗所使用的親脂性 (lipophilic) 去氧鳥糞嘌呤 deoxyguanosine derivative, dG(C₁₀)₂ 衍生物之化學結構式如圖 19 所示。

此元件電性呈現 *p*-通道的 MOSFETs，其最大電壓增益 (maximum voltage gain) 為 0.76，雖然仍不及 1，但是已高於文獻上奈米碳管 MOSFETs^(32,33) 的

0.3–0.5 之值。又長帶狀鏈結的鳥糞嘌呤鹼基具有極性，因此通道具整流特性，隨著跨接汲一源極的角度會有變化，平均的整流比約為 3。當然若以此架構作為邏輯元件尚有很多極待克服的地方，如：

- (1) 電流的開／關比值 (on-off ratio) 僅有 5 左右。
- (2) 所製備的元件僅有 30% 具電晶體特性，再現性、良率都不高。
- (3) 以氫鍵作為元件的結構，可靠度 (reliability) 自然不高，該實驗測試顯示：電流值會隨著測試次數而逐漸衰減至 0。

另外值得注意的，雖然此元件的特性載子移動率 (mobility) 為常數，但是和傳統半導體元件極不同的是：起始電壓 (threshold voltage) V_T 值卻線性地隨著閘極電壓 (gate voltage) V_g 增大而增大，且預期的汲一源極飽和電流並未出現 (如圖 20 所示)。

3. 蛋白質之場效電晶體 (Protein Field-Effect Transistors)

取自綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 的 azurin 是一個分子量 14.6 kDa 的藍銅蛋白質 (blue-copper protein)，它的結構 (PDB:1e5y) 呈 β -barrel-structure (如圖 21(a) 所示)，配位一個銅離子且具有兩個穩定的構形— Cu^I 與 Cu^{II} ，這兩個構形幾何上並無明顯變化，藉著可逆氧化還原反應



使其具有電子傳遞 (electron transfer, ET) 的能力；

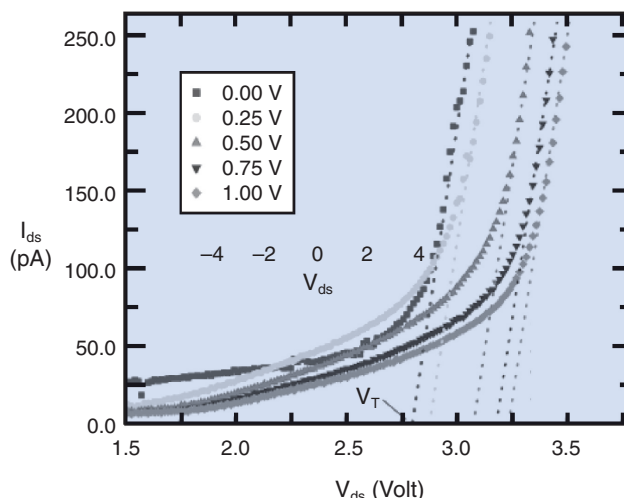


圖 20. 汲一源極間距為 40 nm 的 $dG(C_{10})_2$ FET 之 I - V 特性曲線。⁽³¹⁾

其銅離子的配體 (ligands) — Gly45、His46、Cys112、His117、Met121 以扭曲的三角雙錐 (trigonal bipyramidal, AX_5) 與銅離子產生配位 (如圖 21(b) 所示)。此外，這個分子也具有分子內的長程電子傳遞 (long range intramolecular electron transfer) 機制，又這類機制在光合作用 (photosynthesis) 或呼吸作用 (respiration) 中扮演極重要角色，Farver⁽³⁴⁾ 就利用 pulse radiolysis 研究 azurin 的分子內電子傳遞機制，提出電子傳遞的可能路徑為：從雙硫鍵 (Cys3—Cys26，RSSR) 到銅離子 (Cu(II))，共經過 23 個共價鍵、2 個氫鍵 (Cys3—Thr30，Val49—Phe111)、1 個空間 (van der Waals contact) 跳躍 (Val131—Trp48)，全長約 2.6 nm (如圖 21(c) 所示)。

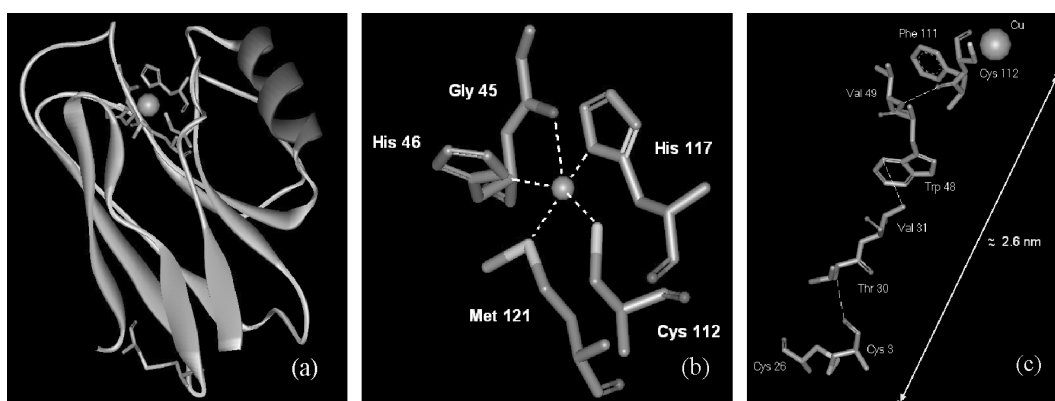


圖 21. Azurin 藍銅蛋白質 (blue-copper protein)，(a) 蛋白質結構呈 β -barrel-structure，離銅離子的另一端有一雙硫鍵；(b) 銅離子配體呈一扭曲的三角雙錐構形；(c) 長程分子內電荷傳遞路徑。

Giuseppe Maruccio 研究團隊⁽³⁵⁾ 利用此 azurin 蛋白質製作 FET，其原型架構 (如圖 22 所示) 之製作程序為：

- (1) 以微影蝕刻定義 Au/Cr (35 nm / 6 nm) 汲—源電極於 SiO₂ (100 mm) / Si 之 *p*-type 晶片上。
- (2) 晶背沉積 Ag 作為閘極。
- (3) 利用 3-mercaptopropyltrimethoxysilane (3-MPTS) 的 -Si-O-CH₃ 基團與 SiO₂ 上的羥基 (-OH) 產生鍵結。
- (4) 利用 3-MPTS 上的硫醇基 (-SH) 與 azurin 蛋白質上的雙硫鍵 (Cys3-Cys26) 產生鍵結。

如此便得到定向單分子層 (oriented monolayer) 的 azurin 蛋白質固定化在 SiO₂ 上。Maruccio 的實驗亦間接證實：固定化的 azurin 並未失活 (denaturation)，且在 100 kV·cm⁻¹ 電場下，其構形也未有明顯轉變；二者確保以 azurin 架構的蛋白質 FET (pro-FET)，可由閘極施加電壓，只改變 azurin 的電位，而不改變其構形與活性 (此處 azurin 活性是其氧化還原傳遞電子的能力)。

Azurin pro-FET 的汲源電流—閘電壓特性曲線 (I_{ds} - V_g curve，圖 23) 顯示：在閘極電壓 1.25 V 時有顯著的共振中心，在此區域轉導 (transconductance) 值由正轉負，峰—谷比值約為 2，半高寬 (full width at half maximum, FWHM) 約為 0.3 V。這個共振現象可以視為在共振前 ($V_g < 1.25$ V) 呈 *n*-MOSFET 特性，共振後 ($V_g > 1.25$ V) 呈 *p*-MOSFET 特性，而加以利用。亦即 azurin pro-FET 可以利用閘極電壓的控制產生 *n*-MOSFET 與 *p*-MOSFET，具有設計、發展成 CMOS 電路架構的潛力。

在解釋 azurin pro-FET 的 I_{ds} - V_g 共振現象之前，扼要說明影響電子傳遞蛋白質的傳遞速率之主要因素，有以下幾點：

- (1) 兩個氧化還原中心的距離。
- (2) 電子授質 (donor) 與電子受器 (acceptor) 間的微觀環境狀態，這會影響虛態 (virtual states) 或者提供中間態 (intermediate states)。
- (3) 電子轉移所需的結構重組能量 (reorganization energy) λ ，這包括反應物本身與微觀環境中有交互作用的分子。
- (4) 電子傳遞所需的驅動力 (driving force)。

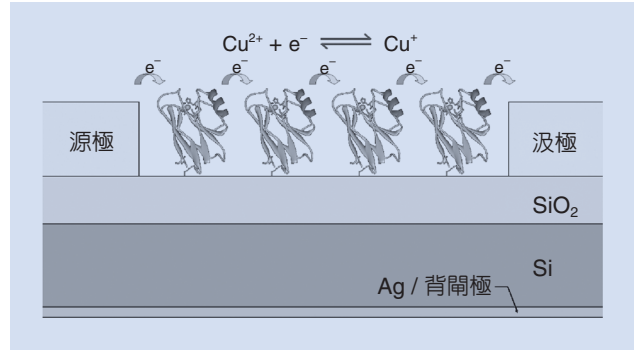


圖 22. Azurin 蛋白質 FET (pro-FET) 架構與其電子傳導示意圖。⁽³⁵⁾

因為 azurin 兩個構形—Cu^I 與 Cu^{II}，幾何差異甚微，降低了結構重組能量，這有利於快速電子傳遞。電子傳遞在 azurin pro-FET 是由還原態 Cu^I azurin 跳躍至鄰近氧化態 Cu^{II} azurin (如圖 22 所示)，兩者形成一組氧化還原配對，必須同時存在。

Maruccio 以近似固態物理的分析手法，解釋 azurin pro-FET 的 I_{ds} - V_g 共振現象—設還原態 Cu^I azurin 與氧化態 Cu^{II} azurin 的存在機率函數分別為 f_{Cu^+} 與 $f_{Cu^{2+}}$ ，則 $f_{Cu^+} = 1 - f_{Cu^{2+}}$ ；若分子間的電子轉移率為 W_{im} ，則 azurin pro-FET 整體電子轉移率為

$$W_{ET}(V_{ds}, V_g) = W_{im}(V_{ds}) f_{Cu^{2+}}(V_g) = W_{im}(V_{ds}) f_{Cu^{2+}}(V_g) [1 - f_{Cu^{2+}}(V_g)] \quad (8)$$

在式 (8) 中有兩個合理的假設：

- (1) 分子間的電子轉移率為 W_{im} ，是汲源極壓差 V_{ds} 的函數，因為 V_{ds} 為電子從還原態 Cu^I azurin 跳躍至氧化態 Cu^{II} azurin 的驅動力。
- (2) Azurin 處在還原態 Cu^I (或氧化態 Cu^{II}) 的機率值 f_{Cu^+} (或 $f_{Cu^{2+}}$) 被閘電壓 V_g 所控制，意即：當閘電壓 V_g 增大，則 azurin 處在還原態 Cu^I 的機率值 f_{Cu^+} 增大；反之，當閘電壓 V_g 減小，則 azurin 處在氧化態 Cu^{II} 的機率值 $f_{Cu^{2+}}$ 增大，

很清楚地，在某一閘電壓 V_g 下，使得 $f_{Cu^{2+}}(V_g) = f_{Cu^+}(V_g) = 0.5$ ，則式 (8) 有最大整體電子轉移率 W_{ET} ，這符合前述汲源電流—閘電壓特性曲線的共振現象 (如圖 23 所示)。

總地來說，從 Benenson、Maruccio 等研究團

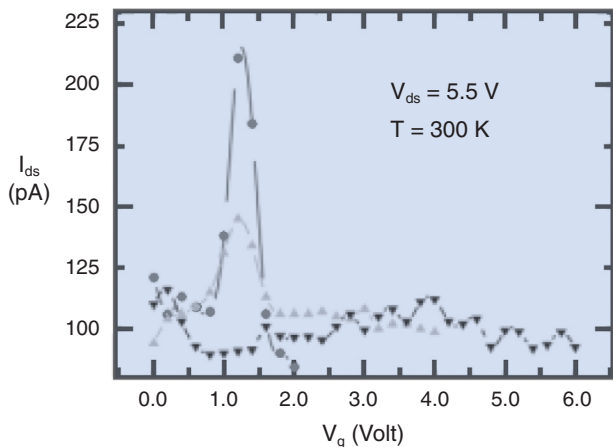


圖 23. Azurin 蛋白質 FET (pro-FET) 在室溫下，汲一源電壓 $V_{ds} = 5.5 \text{ V}$ 所測得汲一源電流對開電壓特性曲線 (I_{ds} - V_g curve)；其中正三角形與倒三角形之數據點為測量數次後的衰減曲線。⁽³⁵⁾

隊在 DNA 計算器、DNA 元件與蛋白質元件的前瞻研究成果，及更多標竿的研究團隊相繼投入 (附註 3)，不難嗅出「生物電子」未來將不再僅是所謂跨領域的研究，而是一個新興學門的誕生，它的核心議題將鎖定在以生物分子為材料的混成人造結構，其多功的生化特性與有別於固態元件的豐富電性表現，絕對是本世紀最值得研究的課題之一。

五、結語

當積體電路元件微小化至奈米尺度時，人們開始發現，過去藉著更替材料 (如由金屬導線鋁—矽銅—合金進化到銅製程；金屬矽化物由 $0.35 \mu\text{m}$ WSi_2 、 $0.25 \mu\text{m}$ SiTi_2 、 $0.18 \mu\text{m}$ SiCo_2 進化至 65 nm SiNi)、製程精進 (如平坦化由 SOG 進化至 CMP；電容由 PIP 進化至 MIM；應用「相位程轉光罩」— phase shifting mask, PSM；「濕浸式微影」— immersion lithography)，以及設備提升 (如機台世代由 6 吋、8 吋至 12 吋；曝光機由 G-line、I-line stepper 至 deep-UV scanner) 等方式，來更新技術世代將日益困難與所費不貲，甚至微小化所帶來的商業目標與價值也逐漸失焦，如 SOC (system-on-chip) 因統合各類電路的技術開發在元件製程上過於艱難，且微小化兼顧散熱問題不易解決，在替代

方案如 SIP (system-in-package) 與覆晶 (flip chip) 技術夾殺下，其價值已不再被神話！

若我們將注意力轉移到生物分子時，微小化元件的終極方法與目標便清楚呈現眼前，不需要如尋找「高溫超導材料」與「high- k 閘介質材料」般地翻遍整張週期表，生物分子僅利用你我熟悉的元素，就能從受精卵發育成正在閱讀本文的「人類」，其奧秘就隱藏在生物分子的功能性結構中。

「人類一思考，上帝就發笑」，猶如隕石撞擊地球結束恐龍紀元般的震撼，上個世紀電晶體也戲劇性地終結真空管雄霸的世代。未來，科技演化的巨輪勢必仍將毫不留情地輾過摩爾定律下的「矽器時代」。目前「生物感測元件」已漸嶄露頭角，其承接成熟的積體電路工藝，好比浩劫後殘存的小型爬蟲類別具生存優勢；而另一方面，「生物分子元件」是否就是「巨獸」倒下後隨之興起的嚙齒哺乳動物？讓我們一起努力並拭目以待！

附註

1. K_m 值是酵素和受質親和力的指標，是能讓酵素達到其對該受質最高催化速度時所需的受質濃度的 50%。一個受質對酵素的 K_m 值越低表示它和酵素間親和力高，催化反應容易進行。
2. 摩爾定律是指一個尺寸相同的晶片上，所容納的電晶體數量，因製程技術的提升，每十八個月會加倍，但售價相同。晶片的容量是以電晶體 (transistor) 的數量多寡來計算，電晶體愈多則晶片執行運算的速度愈快，當然，所需要的生產技術愈高明。
3. 體認到這個發展趨勢，國立交通大學楊裕雄教授與黃調元教授所共同領導的奈米國家型科技計畫—An Artificial-Bio Hybrid Nano-system Capable of Sensing and Regulation，就是要發展一個結合生化感測與調控的研究平台，它將是一個具有酵素分子之混成元件的仿生系統 (bionic system)。

參考文獻

1. P. Bergveold, "ISFET, Theory and Practice", IEEE Sensor Conference Toronto (2003).

2. X. L. Luo, J. J. Xu, W. Zhao, and H. Y. Chen, *Biosens. Bioelectron.*, **19** (10), 1295 (2004).
 3. W. Torbicz, D. G. Pijanowska, and M. Dawgul, *Front. Med. Biol. Eng.*, **10** (2), 139 (2000).
 4. Z. X. Wang, S. Y. Li, L. C. Zhong, and G. X. Li, *Chin. J. Biotechnol.*, **6** (2), 149 (1990).
 5. Y. Cui, Q. Wei, H. Park, and C. M. Lieber, *Science*, **293**, 17 (2001).
 6. Z. Li, Y. Chen, X. Li, T. I. Kamins, K. Nauka, and R. S. Williams, *Nano Lett.*, **4**, 245 (2004).
 7. *Bioelectrochemistry*, vol. 9 of *Encyclopedia of Electrochemistry*, G. S. Wilson ed., Weinheim: Wiley-VCH (2002).
 8. *Bioelectronics: from Theory to Applications*, Willner and E. Katz ed., Weinheim: Wiley-VCH (2005).
 9. S. R. Mikkelsen, *Electroanalysis*, **8**, 15 (1996).
 10. A. Warsinke, A. Benkert, and F. W. Scheller, *Fresenius J. Anal. Chem.*, **366**, 622 (2000).
 11. D. Renker, *Methods Phys. Res.*, **A527**, 15 (2004).
 12. Y. S. Yang, U. Lu, and B. C. P. Hu, *IEEE Circuits Devices Mag.*, **18**, 8 (2002).
 13. U. Lu, B. C. P. Hu, Y. C. Shih, C. Y. Wu, and Y. S. Yang, *Biosens. Bioelectron.*, **19**, 1185 (2004).
 14. U. Lu, B. C. P. Hu, Y. C. Shih, C. Y. Wu, Y. S. Yang, C. J. Yuan, M. D. Ker, T. K. Wu, Y. K. Li, Y. Z. Hsieh, and C. T. Lin, *IEEE Sens. J.*, **3**, 310 (2003).
 15. C. H. Huang, Y. C. Shih, C. Y. Wu, C. J. Yuan, Y. S. Yang, Y. K. Li, and T. K. Wu, *Biosens. Bioelectron.*, **19**, 1627 (2004).
 16. A. Aviram, *Molecular Electronics-Science and Technology*, New York: Am. Inst. of Physics (1991).
 17. R. R. Birge, *Molecular and Biomolecular Electronics*, Washington, DC: Am. Chem. Soc. (1991).
 18. "Molecular Electronics: Science and Technology," *Annals of the New York Academy of Science*, vol. 852. A. Aviram and M. A. Ratner, eds., New York: The New York Academy of Sciences, (1998).
 19. J. Appenzeller, J. Knoch, V. Derycke, R. Martel, S. Wind, and Ph. Avouris, *Phys. Rev. Lett.*, **89**, 126801 (2002).
 20. S. J. Tans, A. R. M. Verschueren, and C. Dekker, *Nature*, **393**, 49 (1998).
 21. A. Dodabalapur, H. E. Katz, L. Torsi, and R. C. Haddon, *Appl. Phys. Lett.*, **68**, 1108 (1996).
 22. J. C. Ellenbogen and J. C. Love, *Proc. IEEE*, **88**, 386 (2000).
 23. G. Taubes, *Science*, **275**, 1420 (1997).
 24. M. Ratner, *Nature*, **397**, 480 (1999).
 25. J. T. York and Yu. Dahnovsky, *J. Phys. Chem.*, **B105**, 8278 (2001).
 26. T. Arimura, S. Ide, Y. Suga, T. Nishioka, S. Murata, M. Tachiya, T. Nagamura, and H. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10744 (2001).
 27. T. Kawatsu, T. Kakitani, and T. Yamato, *J. Phys. Chem.*, **B106**, 11356 (2002).
 28. M. Tan, E. A. Dolan, and T. Ichiye, *J. Phys. Chem.*, **B108**, 20435 (2004).
 29. L. M. Adleman, *Science*, **266**, 1021 (1994).
 30. Y. Benenson, R. Adar, T. Paz-Elizur, Z. Livneh, and E. Shapiro, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1001**, 2191 (2003).
 31. G. Maruccio, P. Visconti, V. Arima, S. D'Amico, A. Biasco, E. D'Amone, R. Cingolani, R. Rinaldi, S. Masiero, T. Giorgi, and G. Gottarelli, *Nano Lett.*, **3** (4), 479 (2003).
 32. S. Tans, V. Alwin, and D. Cees, *Nature*, **393**, 49 (1998).
 33. J. Appenzeller, J. Knoch, V. Derycke, R. Martel, S. Wind, and Ph. Avouris, *Phys. Rev. Lett.*, **89**, 126801 (2002).
 34. O. Farver and I. Pecht, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5764 (1992).
 35. G. Maruccio, A. Biasco, P. Visconti, A. Bramanti, P.P. Pompa, F. Calabi, R. Cingolani, R. Rinaldi, S. Corni, R. Di Felice, and E. Molinari, *Adv. Mater.*, **17**, 816 (2005).
-
- 李政哲先生為國立交通大學生物科技學系博士班學生。
 - 莊旻傑先生為國立成功大學化學工程學系博士，現任國立交通大學生物科技學系博士後研究員。
 - 林珮羽小姐為國立交通大學生物科技學系碩士班學生。
 - 楊裕雄先生為美國威斯康辛大學生物化學博士，現任國立交通大學生化工程研究所所長。
 - Cheng-Che Lee is a Ph.D. student in the Department of Biological Science and Technology at National Chiao Tung University.
 - Min-Chieh Chuang received his Ph.D. in chemical engineering from National Cheng Kung University. He is currently a research assistant professor in the Department of Biological Science and Technology at National Chiao Tung University.
 - Pei-Yu Lin is a master student in the Department of Biological Science and Technology at National Chiao Tung University.
 - Yuh-Shyong Yang received his Ph.D. in biochemistry from the University of Wisconsin-Madison, USA. He is currently the Director of the Institute of Biochemical Engineering at National Chiao Tung University.