

DNA：自然界中的奈米線

DNA: A Native Nano-Wire in Nature

張簡鵬崇、曾信華、蔡娟美、鄭財木、朱學亮、張家靖

Peng-Chung JangJian, Shin-Hua Tseng, Chuan-Mei Tsai, Tsai-Mu Cheng, Hsueh-Liang Chu, Chia-Ching Chang

去氧核糖核酸 (DNA) 的雙螺旋結構是自然界中廣為人知的一維線型結構，此一自組織之結構無論在水溶液或是一般乾燥環境中均有著高度穩定性與均一性，且其具有長度與結構之可調控性，若能與半導體基材結合，將可開發成為新型態之生物材料半導體元件。然而 DNA 的低導電性質限制了其於電子元件相關應用之發展。金屬化 DNA (M-DNA) 之開發不僅提升了 DNA 的導電性，並使此分子在室溫下具有微分負電阻之特性，可以作為新型態之生物／半導體複合元件的選擇。本文主要在介紹利用分子自組裝特性以及電化學分析技術，探討 M-DNA 的導電度差異與電化學特性。再利用這些特性將 M-DNA 導入生物感測器上的應用，以檢測出 DNA 序列中是否有錯誤配對的鹼基對。最後再以 Ni-DNA 分子製作成一個固態的奈米分子元件。

DNA is a one-dimensional nanowire in nature. Both conformation and size distribution of DNA are stable and uniform in solution and gas phase environments. Meanwhile, the length and conformation can be regulated by designing sequences. It is may not be utilized in nanodevices by integrating these biomaterials with semi-conductor substrate. However, the low conductivity prevents the application in devices usage. However, metal ions doped DNA possesses higher conductivity and can be integrated with semi-conductor substrate. Moreover these Ni-DNA molecules exhibit negative differential resistance (NDR) behavior. This finding provides a highly potential for constructing electrical nano-devices from biological molecules. This biomaterial is a unique and designable one-dimensional bio-polymer for biosensors and nanodevices usage. In this paper we will discuss the conductivity and electro-chemical properties by self-assembly and electro-chemical techniques. By using these properties the M-DNA (metallic DNA) can be used as a bio-detector for detecting single base mismatch of DNA. Furthermore, we can create a molecular nanodevice by utilizing M-DNA.

一、簡介

拜科技進步所賜，半導體製程技術日新月異，電晶體元件的製程不斷地朝向奈米尺寸的方向發展。而在奈米化的過程當中，摩爾定律 (Moore's

law) 多年來一直扮演著推動半導體製程技術發展的重要角色。依據摩爾定律所述，IC 上可容納的電晶體數目約每隔 18 個月便會增加一倍，相對的半導體線徑 (gate length) 也持續的縮小，例如目前的 45 nm 製程已經商業化運轉。

由國際半導體技術藍圖 (International Technology Roadmap for Semiconductors, ITRS) 所示，在 45 nm 製程之後，接下來的製程就到了 32 nm 和 22 nm，然而在以矽為基材的半導體技術上，30 nm 以下的製程將會逐漸碰觸到物理極限以及高成本的問題⁽¹⁾。為了克服積體電路製造的瓶頸，我們必須尋求更前瞻的技術，甚至不同材料的解決之道。也因此，分子元件的開發受到許多研究單位的關注，而近幾年來分子元件的技術與發展⁽²⁻¹²⁾，更展現出其應用潛力。

何謂分子元件？簡單來說，分子元件就是利用奈米技術將一些奈米尺寸的分​​子與毫微米的元件結構做一個有效的整合，將具有獨特電子特性的分子作為元件的主動區域 (active area)，製造出一個具有特殊功能性的電子元件。例如：以奈米碳管所製作而成的場效電晶體 (field-effect transistor)⁽¹³⁾，以及利用 p-phenylenevinylene oligomer 分子所製成的單電子電晶體 (single-electron transistor)⁽¹⁴⁾ 等。這些元件的特性大都取決於電荷於分子中的傳導機制，因此，對於分子電性的探討可以說是分子元件中非常重要的一環。

以目前分子元件製作技術來看，分子應用於奈米元件上時，所使用的分子需要有三種基本特性：獨特的結構性 (fantastic structuring)、識別性 (recognition) 及電導性 (conductivity)。就 DNA 分子而言，在結構性上，DNA 分子可以經由特殊的序列設計形成一維的線性結構、二維的平面結構及三維的立體的結構，這些不同結構的 DNA 分子可以用來提供我們不同基因訊息的讀取⁽¹⁵⁾。在識別性上，DNA 分子上一些特定的序列對於某些蛋白質分子有獨特的識別性，蛋白質分子可以藉由這個特性，選擇性地自組裝於 DNA 分子上，而 DNA 分子所扮演的角色就類似一個提供自組裝反應的平台，藉由這反應可以將不同的分子與 DNA 結合。例如在 2003 年 Braun 等人的研究團隊成功的利用這個特性，將 DNA 分子與奈米碳管結合，製作出了一個場效電晶體⁽¹⁶⁾。

雖然 DNA 分子在結構性和識別性上有著不錯的表現，但是在導電特性上卻一直有許多爭議。在過去幾年裡對於 DNA 分子的導電特性量測上，由

於所使用的設備、元件的結構、量測的條件和 DNA 序列的不同，使得量測的結果一直是眾說紛紜，對於 DNA 分子的電子特性，從絕緣體⁽¹⁷⁻¹⁹⁾、半導體^(20, 21)、導體^(22, 23)，甚至於超導體⁽²⁴⁾ 的論述都曾經被發表過。然而對於 DNA 分子的導電特性，一直到現在都沒有一個清楚的定論。在 1993 年，Lee 等人在一次實驗中意外發現，當 DNA 分子中摻雜了一些二價的金屬離子時，例如鋅離子、鈷離子或鎳離子，DNA 分子的導電特性將有明顯的改善⁽²⁵⁻²⁹⁾，而這個經由金屬離子摻雜的 DNA 分子則被稱為金屬化 DNA (metal-doped DNA, metallic DNA, M-DNA)，M-DNA 的發現使得 DNA 分子在奈米元件上的應用獲得了重大的突破。

在本文中，我們將介紹以二價的鎳離子作為摻雜物，將 DNA 分子轉換為 Ni-DNA 分子，再以電化學法分析其電子特性，並與 native DNA 做比較，希望藉由電化學法分析出 native DNA 與 Ni-DNA 之間電化學特性的差異以及電荷傳輸機制，最後將 Ni-DNA 導入生物感測器與固態奈米電子元件上的應用。

二、DNA 為自組織與自組裝之生物分子

核酸 (nucleic acid) 是生物體細胞內最重要的大分子，主要是生物遺傳的物質基礎，在細胞中掌管了儲存 (storage)、傳達 (transmission) 以及基因訊息表達 (expression genetic information) 等功能⁽³⁰⁾。DNA 的一級結構是指組成核酸的核苷酸之間鍵結和排列的順序，DNA 分子中的核苷酸皆以 3',5'-磷酸雙酯鍵 (phosphodiester bond) 連結，即一個核苷酸的五碳糖環第 3' 位羥基，與另一個核苷酸的五碳糖環第 5' 位的磷酸以酯鍵相連。因此 DNA 又可以看作是以去氧核糖及磷酸雙酯橋 (phosphodiester bridge) 為整個分子的骨架 (backbone)，所組成的去氧核糖核酸⁽³⁰⁾。1953 年 Watson 和 Crick 提出了著名的 DNA 雙股螺旋 (double helix) 結構模型⁽³¹⁾，其要點如下：一條單股 DNA 上的嘌呤鹼必須與另一條單股 DNA 上的嘧啶鹼相匹配，才能形成雙股螺旋結構，其中腺嘌呤 (adenine, A) 與胸腺嘧啶 (thymine, T) 以兩個氫鍵連結，鳥糞嘌呤 (guanine, G) 與胞嘧

啶 (cytosine, C) 以三個氫鍵連結，這稱為鹼基互補。在 DNA 分子中，腺嘌呤與胸腺嘧啶、鳥糞嘌呤與胞嘧啶的含量相等。因此當一條多核苷酸鏈的鹼基序列確定後，即可推知另一條互補的多核苷酸鏈的鹼基序列。維持 DNA 雙股螺旋結構的主要作用力是鹼基堆疊作用力 (base stacking forces)。它是由環狀鹼基的 π 電子相互作用引起的。第二個作用力為氫鍵，DNA 分子中鹼基層層堆積，在分子內部形成了一個疏水的環境，促使互補鹼基之間形成氫鍵。另一個作用力為磷酸根上的負電荷與介質中的 K^+ 、 Na^+ 、 Mn^{2+} 等陽離子之間形成的離子鍵。

在雙螺旋結構的基礎上，DNA 還可以形成三級結構。除了鍊狀結構外，多數生物體普遍採取雙股 DNA (double-stranded cyclic DNA) 的形式。完整的雙股 DNA 在某些情況下可以扭曲成麻花狀的超螺旋 (superhelix) 或超捲曲 (supercoil) 結構。

目前已知大分子聚合物在與溶液環境達成熱平衡時，有著自組裝或自組織的過程以形成高度有序構型⁽³²⁻³⁵⁾之現象。在一個擁擠的溶液環境中，大分子可以藉由自組裝或自組織來降低其等效水合體積 (effective hydration volume)，於此同時溶液中之小分子被允許活動的空間則相對提高。由於大分子與溶液中小分子之等效水合體積差異極為懸殊，因此當大分子自組裝或自組織形成時，小分子被允許活動的空間或是說其所允許存在之狀態數增幅極大，因此雖然大分子自組裝或自組織會提升溶液系統之焓值，不利反應進行，但是由於整個溶液系統的熵值增加更多，將使得系統之自由能 (Gibbs free energy) 更趨於自發性反應 (負值)。這樣的熵驅動力 (entropically force) 已為人們應用於解釋巨分子在膠體或晶體中自組裝反應的分子機制^(36, 37)。在蛋白質摺疊中，我們所用的溶液環境條件亦是十分擁擠的，且亦含有生物巨分子及許多小分子。根據我們的研究發現⁽³⁸⁻⁴¹⁾，生物巨分子 (蛋白質) 之大小約為 3–10 nm。相對的，溶液中的小分子其大小約在數埃 (angstrom, Å) 之間。因此我們發現在相同的機制下，這些蛋白質巨分子之摺疊將能夠有效的降低他們等效水合體積及大量增加系統的熵值以利反應自行發生。這或許是 DNA 自行摺疊的分子驅動機制。

三、DNA 分子的光學特性

當一束紫外光照射某些物質後，引起物質內部電子運動狀態的變化，而吸收一部分能量，由於分子內部電子的能量是量子化的電子，從基態 (ground state) 躍遷到激發態 (excited state)，只能吸收等於兩個能階差的能量，因此紫外光通過物質後，再通過稜鏡，會得到一組不連續的光譜，吸收最強的波長稱為特徵吸收波長。在 DNA 分子中，嘌呤鹼和嘧啶鹼都含有共軛雙鍵系統，經由紫外光照射之後，共軛雙鍵中的 π 電子會吸收 260 nm 左右的紫外光並躍遷到 π^* 激發態的位置，此時在紫外光可見光光譜圖 (UV-visible spectra) 中，會有最大吸收峰在 260 nm 波段，且在 230 nm 處有一低谷產生。因此我們可以藉由特徵吸收波長的改變，來判斷 DNA 分子的結構是否有所變化。

四、DNA 分子的導電特性

有關於 DNA 分子的電子特性早在 1962 年就由 Eley 等人所提出了⁽⁴²⁾，在他們所發表的文獻中指出，DNA 中的核苷酸具有類似苯環的平面結構，當這些核苷酸形成適當的堆疊型態時 (即所謂的 π -stack)，相鄰鹼基對知間的共軛雙鍵系統，透過垂直於苯環平面的 P_z 電子軌域形成混成軌域，而這混成軌域形成一個去局域化 (delocalized) 的鍵結，因此電子可能沿著混成軌域作長鏈方向運動，如圖 1 所示。不過值得注意的是，DNA 分子不具有週期性排列的晶體。一般分子在缺乏週期性的無序系統中，往往會造成電子的局域化 (localization) 而不導電，這現象稱為 Anderson localization⁽⁴³⁻⁴⁶⁾。從過去所發表過的文獻來看，對於 DNA 分子的電性一直以來都還沒有一個明確的定論。表 1 中整理出由不同研究團隊對於 DNA 分子電性量測的結果，從表中可以清楚看出其量測的結果有著顯著的差異，DNA 分子的導電特性由絕緣體到導體都曾被發表過^(17-21,23,24,47,48)。就目前所發表過的文獻來看^(46, 49-55)，對於 DNA 分子的導電機制主要可以分為兩大理論，一為單步驟電洞傳導 (single-step hole transfer)，也就是所謂的超交換作用 (superexchange) 或是穿遂效應

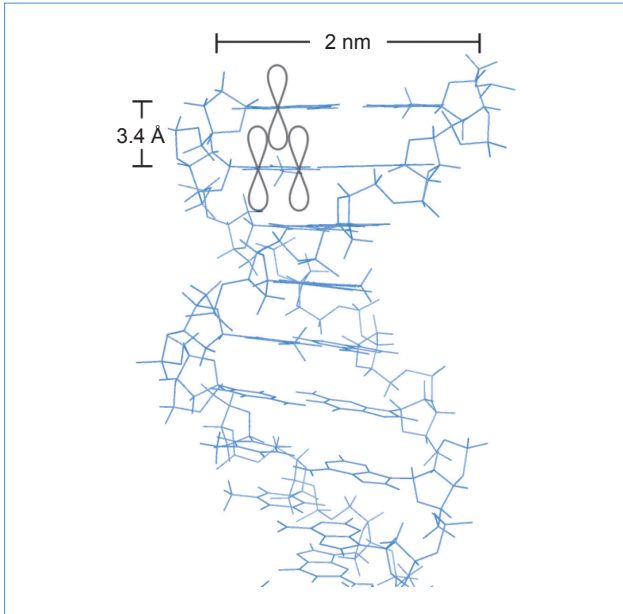


圖 1. 雙股螺旋 DNA 及鹼基對堆疊示意圖⁽⁴²⁾。

(tunneling)。指的是當 DNA 分子的能態 (energy state) 高於激發態的電荷供體 (donor) 時，電荷將會藉由量子力學的穿隧效應 (tunneling effect) 由電荷供體穿隧至電荷受體，在整個傳輸過程中，電荷並不會停留在供體與受體間的 DNA 分子上，如圖 2(a) 所示⁽⁵⁶⁾。而電荷傳輸的速率與傳輸的距離呈現出指數關係，隨這距離的增加，傳輸速率成指數遞減。因此藉由超交換作用傳輸電洞的機

制，僅適用於短距離的電荷傳輸系統 ($< 10 \text{ \AA}$)。另一個是藉由電洞跳躍 (hole hopping) 來作電荷傳輸的多步驟電洞傳導 (multi-step hole transfer)。相對於短距離的超交換作用機制，在長距離的電洞傳輸時，電洞會以跳躍的方式來作電荷的傳輸。在四種不同的鹼基中，鳥糞嘌呤最容易受到氧化，因此鳥糞嘌呤上因氧化所帶的正電荷基團，在電洞跳躍的過程中扮演著電荷載子介質的重要角色 (G-hopping)。和先前所描述的超交換機制不同，此時 DNA 分子的能態與激發態的電荷供體能態相似，使得電洞可以藉由熱跳躍 (thermal assisted hopping) 進入 DNA 分子的鹼基對堆疊中，如圖 2(b) 所示。以此機制做為電荷的傳導時，電荷傳輸的速率與傳輸的距離並沒有顯著的關係。

在最近的許多文獻中也分別提到了，DNA 分子中除了鳥糞嘌呤可以作為電荷傳輸的載子外，腺嘌呤也可以擔任起此重要的角色 (A-hopping)⁽⁵³⁻⁵⁵⁾。A-hopping 主要是發生在 DNA 分子的序列中沒有 G-C 鹼基對，或者是在兩個 G-C 鹼基對中間包含有 ≥ 4 個 A-T 鹼基對時。在一般的電洞跳躍過程中，電荷的傳導仍然以 G-hopping 為主，當傳導過程中遇到 A-T 鹼基對時，會以穿隧的方式通過 A-T 鹼基對，但當 A-T 鹼基對的數目超過 3 個時，電荷就無法藉由穿隧效應來作傳輸，此時就必須利用 A-hopping 的方式才可以達到長距離的電洞傳導。

表 1. DNA 分子導電特性的比較。

Class	Group	DNA sample	~Length (nm)	Result	Electrode	Configuration	Ref.
Insulator	Braun <i>et al.</i> (1998)	λ -DNA	> 16000	Insulating (RT)	Au	Suspended	[18]
	Storm <i>et al.</i> (2001)	λ -DNA Poly(dG)-Poly(dC)	40 – 1000	Insulating (RT)	Pt/Au	On substrate	[17]
	de Pablo <i>et al.</i> (2000)	λ -DNA	100	Insulating (RT)	SPM	on substrate	[19]
	Zhang <i>et al.</i> (2002)	λ -DNA	> 4000	Insulating (RT)	Au	Suspended	[48]
Semiconductor	Porath <i>et al.</i> (2000)	Poly(dG)-Poly(dC) (30 bp)	10	Wide band-gap semiconductor (RT)	Pt	Suspended	[21]
	Cai <i>et al.</i> (2000)	Poly(dG)-Poly(dC) Poly(dA)-Poly(dT)	1700 – 2900 500 – 1500	Linear ohmic (RT)	SPM	Networks of bundles on substrate	[20]
	Fink <i>et al.</i> (1999)	λ -DNA	600	Conducting (doped) (RT)	Au	Suspended	[23]
	Rakitin <i>et al.</i> (2001)	Bundles of λ -DNA	15000	Narrow band-gap semiconductor (RT)	Au	Suspended	[47]
Conductor	Kasumov <i>et al.</i> (2000)	λ -DNA	500	Induced superconductivity ($T < 1 \text{ k}$)	Re/C	On substrate	[24]

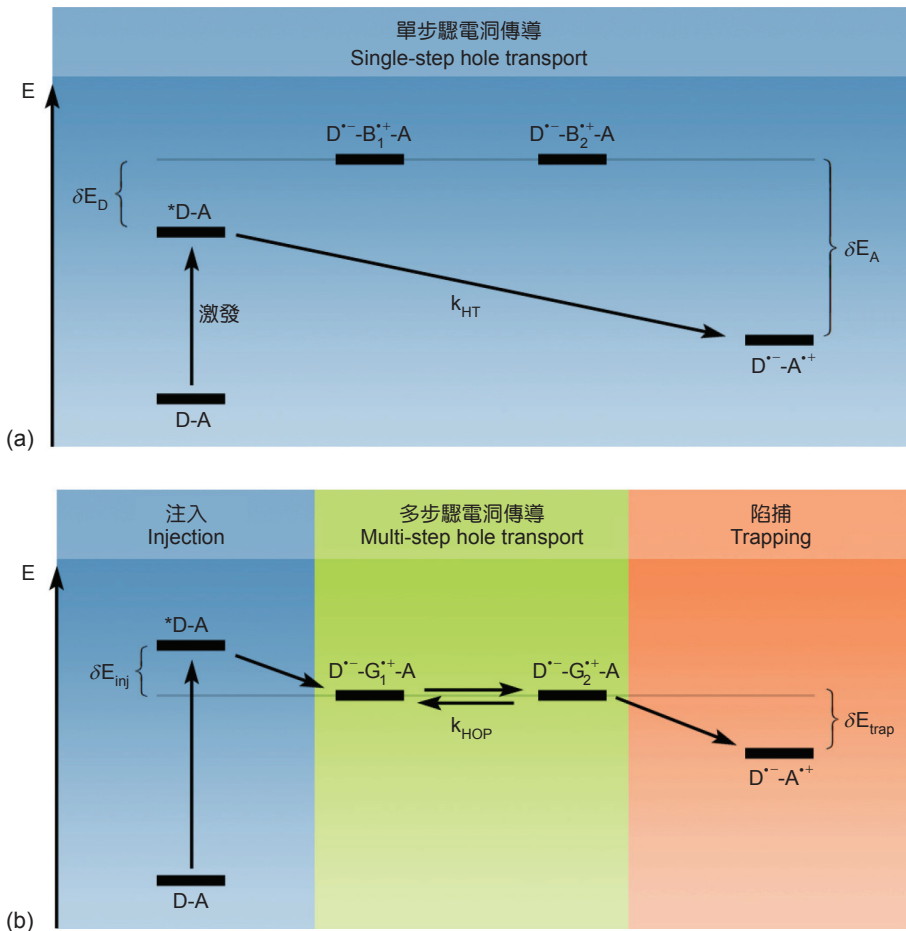


圖 2. DNA 分子導電機制，(a) 超交換作用 (superexchange) 或是穿隧效應 (tunneling)，(b) 電洞跳躍 (hole hopping)⁽⁵⁶⁾。

五、M-DNA 的基本結構與特性

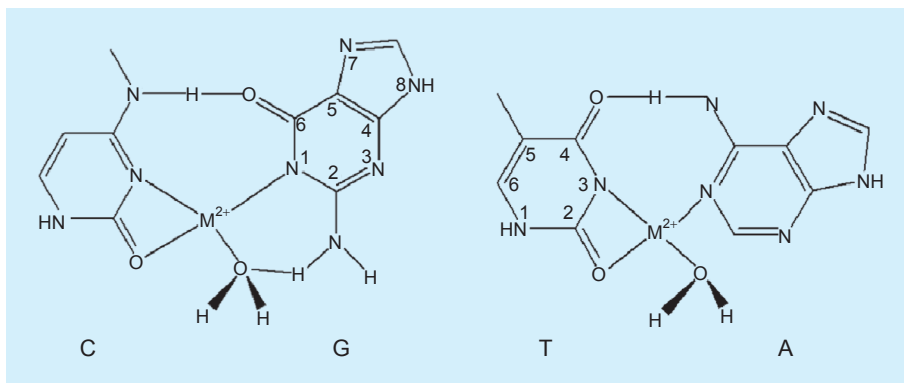
Lee 等人於 1993 年時於實驗中發現，當一些二價的金屬離子摻雜入 DNA 分子中時⁽²⁵⁾，將使得 DNA 分子的電性獲得明顯的改善^(26-29, 47)。而這個經由金屬離子摻雜的 DNA 分子就稱為金屬化 DNA (M-DNA)。在核苷酸分子中，磷酸基、鹼基和五碳糖都可以作為金屬離子的配位基團。其中以鹼基配位能力最強，磷酸基居中，五碳糖的羥基最弱。M-DNA 的形成主要是將雙股螺旋 DNA (ds-DNA) 放入在 pH 大於 8.5 並含有二價金屬離子 (Co²⁺、Ni²⁺ 及 Zn²⁺) 的溶液中，當 DNA 在高 pH 值的環境中時，在 G1 和 T3 配位位置上的亞胺基團 (imino group) 會釋放出一個質子 (H⁺)，使得鹼基帶負電荷並更容易與二價金屬離子產生配位反應，如圖 3 所示^(25, 27)。Aich 等人也提到當 DNA 形成 Ni-DNA 時，每一個鹼基對之間會有一個 Ni²⁺ 插入，並且放出一個質子，如圖 4 所示⁽²⁸⁾。由圓二色分光

光譜 (circular dichroism (CD) spectroscopy) 分析可知，當 ds-DNA 轉換為 M-DNA 時，在構形上仍然維持著雙股螺旋的結構，並不會因為金屬離子的摻雜造成明顯的結構變化。而 M-DNA 和 ds-DNA 之間也存在著可逆的關係，當 M-DNA 中加入含有 ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) 的溶液或是在較低 pH 值的環境下，M-DNA 即可轉變回原來的 DNA。

六、M-DNA 的電荷傳輸特性

Rakitin 等人於 2001 年量測 Zn-DNA 的電性時發現 Zn-DNA 在電性上表現出的特性為一個類似金屬 (metallic-like) 的導體⁽⁴⁷⁾，而在電化學的交流阻抗實驗上，也發現了 Zn-DNA 所量測出的電阻要比 DNA 來得小⁽²⁶⁾。相同的結果也在其他的電化學⁽²⁷⁾ 和螢光淬熄 (fluorescence quenching)^(25, 58, 59) 實

圖 3. 鹼基對與二價金屬離子的配位 (25, 27)。



驗中被證明。在理論的模擬計算中，當 DNA 轉換為 M-DNA 之後，原本存在於 HOMO 和 LUMO 之間的能隙 (band gap) 將會縮小，並且 HOMO 和 LUMO 能帶 (band) 也相對的變寬，使得鹼基上的 π 軌域產生重疊的現象，相對的，電子就更容易藉由 π 軌域的堆疊來移動。所以，M-DNA 的形成可以有效改善 DNA 的導電特性，將 DNA 分子轉變成為一條導線⁽⁶⁰⁾。

七、自組裝單分子層 [烷基硫醇 (RSH)]

自組裝單分子層是利用一分子的特定官能基與固體表面的特定反應性，於液態或氣態的環境下，在固體表面形成一具有方向性且緊密排列的單分子層^(61, 62)。其中烷基硫醇 (RSH) 是最常被使用的官能基。烷基硫醇 SAM 的形成一般也都遵循著 Langmuirian isothermal kinetics 以及熱力學平衡，整個自組裝的過程可以用 Langmuirian isothermal equation (公式 (1) 及公式 (2)) 與 Gibbs free energy equation (公式 (3)) 來加以說明。

$$\theta = \frac{Kc}{1 + Kc} \quad (1)$$

$$K = \frac{k_{\text{ads}}}{k_{\text{des}}} \quad (2)$$

其中， θ 為基材表面的覆蓋率， c 為分子的濃度， K 為平衡常數， k_{ads} 為分子吸覆速率常數， k_{des} 為分子脫附速率常數。由公式 (1) 可知，基材表面的覆蓋率主要是與分子的濃度以及平衡常數成正比的關

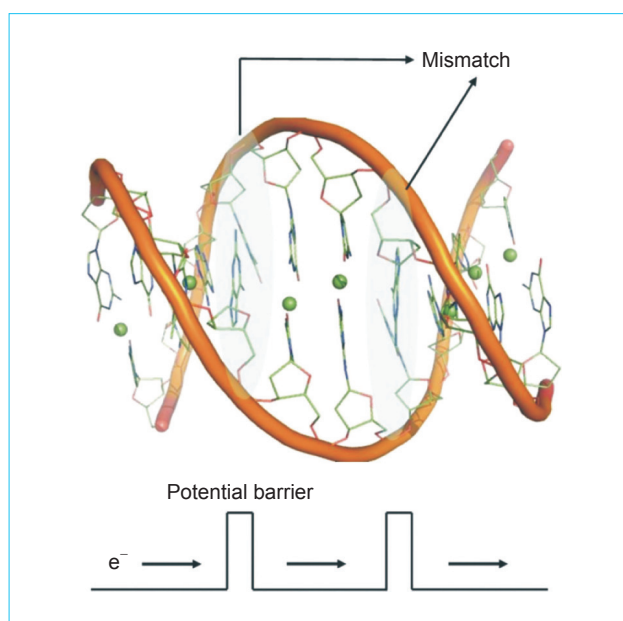


圖 4. M-DNA 之螺旋結構以及鹼基配對錯誤所產生的能量障壁示意圖⁽²⁸⁾。

係，濃度越高，平衡常數越大，表面覆蓋率也相對越高。然而在單分子層的自組裝上，還必須考慮到分子長度所造成的影響，整個自組裝的機制如圖 5 所示⁽⁶³⁾。在自組裝過程中，基材表面因結構的重建 (reconstruction)，或者是吸附分子有序且同向性的排列方式，都會增加整個系統的自由能，因此烷基硫醇分子會藉由吸附作用，以及烷基鏈與烷基鏈間的交互作用來降低自由能以達到平衡態。

$$\Delta G = -RT \ln K \quad (3)$$

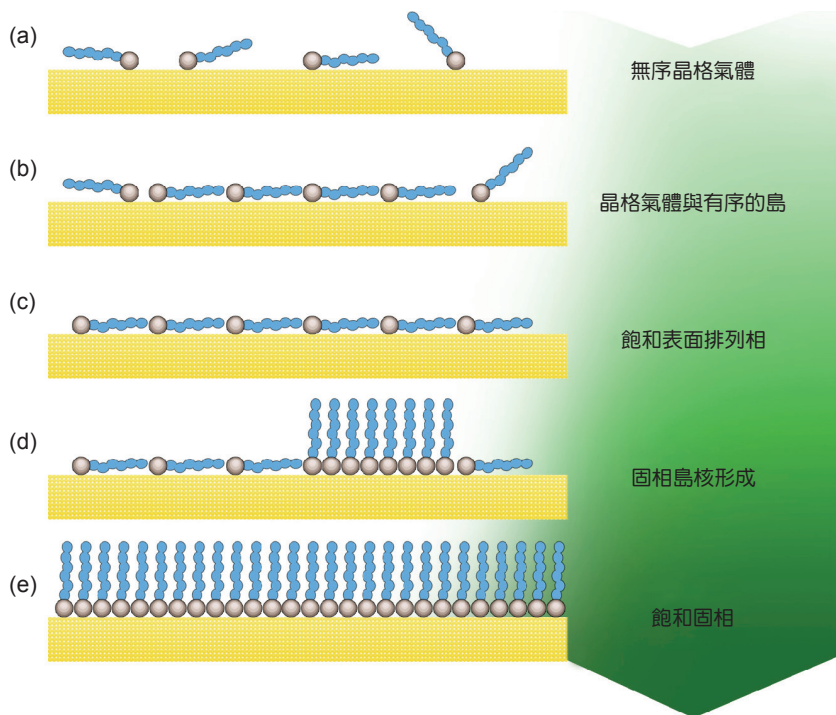


圖 5. 自組裝單分子層之成長機制⁽⁶³⁾。

烷基鏈長度增加時， K (平衡常數) 值也相對變大，由公式 (3) 可得知，系統的 Gibbs free energy 會隨著烷基鏈長度增加而減小，使得較長的鏈以平躺的方式吸附於金表面，無法形成一層緻密的單分子層。故分子的長度對於表面的覆蓋率以及單分子層的形成有顯著的影響。圖 6 為不同序列長度 DNA 自組裝於金電極表面形成單分子層，並藉由電化學

中的循環伏安分析法量測結果，可得知 DNA 分子於金表面的覆蓋率隨著 DNA 序列長度的增加而減少，如表 2 所列。

八、DNA 與 Ni-DNA 之間電子特性的差異

將純金電極分別以 native DNA 與 Ni-DNA 作修飾並在金表面上分別形成 native DNA 以及 Ni-DNA 之自組裝單分子層，再以導電掃描探針顯微鏡分析其電流與電壓之關係 (current-voltage)，如圖 7 所示。Native DNA 於金表面上所形成之單分子層，其特性就類似一絕緣層。然而將 native DNA 分子層轉換為 Ni-DNA 分子層後，其導電特性則有明顯的改善。綜觀整個量測的結果，可得知 Ni-DNA 就像是一導電高分子，其導電度較 DNA 高。在 $K_3Fe(CN)_6$ 電解質溶液中，當 DNA 轉變為 Ni-DNA (P-fc) 後，如圖 8(c) 所示，可以發現有一較大的氧化峰產生，但還原峰則相對較不明顯，整個反應呈現出一不可逆的反應⁽⁶⁴⁾。這說明了在此系統中，氧化還原探針 (redox probes) 與 Ni-DNA 修飾之金電極之間的電荷交換速率較慢，換個角

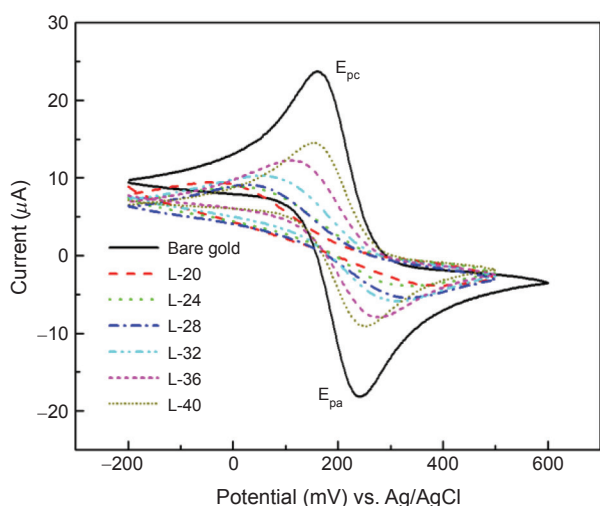


圖 6. 不同長度之 DNA 分子自組裝於金電極表面後之循環伏安圖譜。

表 2.

不同長度之 native DNA 分子自組裝於金電極表面之覆蓋率。

	Bare gold	L-20	L-24	L-28	L-32	L-36	L-40
i_p	24.22	1.35	4.30	6.27	7.36	11.68	14.06
		94.43%	82.24%	74.49%	69.61%	51.78%	41.95%

度來看，即使電荷交換速率較慢，相對於 DNA 而言，電荷可以藉由 Ni-DNA 分子來作為傳輸的路徑，由此也可得知 Ni-DNA 較 DNA 有較好的電導特性。當 Ni-DNA 經由 EDTA 處理後，由圖 8(d) 可以發現，原本出現在 Ni-DNA 循環伏安圖譜上的氧化還原峰消失了。由於 Ni-DNA 被轉換回原來的 DNA，使得原本藉由 Ni-DNA 作為電荷傳輸的路徑，被類似絕緣體的 DNA 所取代，因此電解質溶液中的 redox probes 與電極之間將不再產生電荷轉換。由此結果也可得知 Ni^{2+} 的摻雜確實是影響 DNA 分子導電特性的關鍵。

九、Ni-DNA 的電導機制

DNA 的導電特性可以藉由二價鎳金屬離子的摻雜，而得到有效的改善。然而當 ssDNA 轉換為 Ni-ssDNA 之後，其循環伏安曲線並沒有明顯的變化，說明了電荷無法藉由 Ni-ssDNA 的磷酸骨幹或鹼基來作傳輸。相對的，Ni-DNA 則具有電荷傳輸的特性。比較 ssDNA 與 DNA 在結構上的差異，

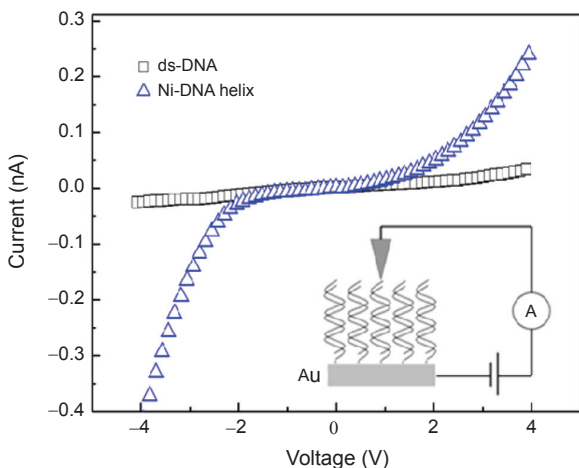


圖 7. Native DNA 與 Ni-DNA 之導電掃描探針顯微鏡分析結果。□ 為 native DNA，△ 為 Ni-DNA⁽⁷⁵⁾。

主要就在於 DNA 中的鹼基對具有良好堆疊方式 (π -stack)，當二價鎳離子取代 G 和 T 鹼基上亞胺基的質子形 Ni-DNA 之後^(28, 57)，鍵結於鹼基對間的鎳離子就如同扮演著橋樑的角色，帶正電荷的鎳離子猶如存在於 DNA 分子中的電洞，電荷可以藉由電洞跳躍 (hole hopping) 來做電荷的傳輸⁽²⁶⁾，使得電荷更容易藉由良好堆疊的鹼基對之間 π 軌域與 π 軌域間的交互作用來做電荷的傳導⁽⁴²⁾。

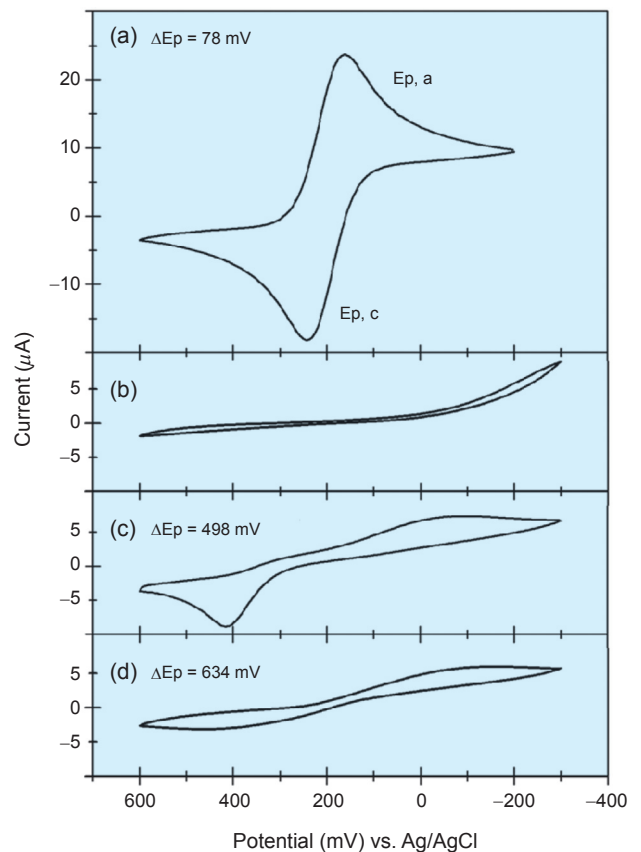


圖 8. Native DNA 與 Ni-DNA SAMs 於 $K_3Fe(CN)_6$ 電解質溶液系統中之循環伏安圖譜，(a) 純金電極，(b) native DNA 修飾之金電極，(c) Ni-DNA 修飾之金電極，(d) 經由 25 mM EDTA 處理後之 Ni-DNA 修飾之金電極⁽⁷⁵⁾。

十、Ni-DNA 於生物感測器上的應用

一般用於 DNA 序列錯誤配對的檢測方法有以下幾種：(1) 光學檢測法⁽⁶⁵⁾、(2) 石英天平微量分析法⁽⁶⁶⁾ 以及 (3) 電化學檢測法⁽⁶⁷⁻⁷¹⁾，其中以電化學法最具有重點照護檢驗 (point-of-care testing, POCT) 的發展潛力。電化學法檢測的優點為有高靈敏度、高選擇性和低成本⁽⁷¹⁾，然而其主要的缺點則在於 DNA 分子本身的導電性較差，相對的電化學反應的訊號也較弱，因此必須藉由一些催化劑的添加來增強電化學訊號，例如亞甲基藍 (methylene blue, MB⁺)^(71, 72)，催化劑的添加在某些程度上也會造成檢測上的誤差。而金屬離子 (Ni²⁺) 的摻雜使 DNA 轉換為 Ni-DNA 來提高 DNA 分子的導電性，以增強電化學反應的訊號。帶正電荷的鎳離子猶如存在於 DNA 分子中的電洞，電荷可以藉由電洞跳躍 (hole hopping) 來做電荷的傳輸⁽²⁶⁾，當 DNA 序列中有錯誤配對的鹼基對時，在錯誤配對鹼基對的位置上會造成 π 軌域堆疊的變動，此微小的擾動猶如一電位能障 (potential barrier)，將會降低電荷於 DNA 分子中的傳輸速率^(71, 73)。故可利用電荷於 Ni-DNA 中的傳輸特性，將 Ni-DNA 導入至生物感測器上的應用。結合 DNA 的金屬化技術與電化學的分析，可以用來對 DNA 序列中鹼基的變異進行檢測。

十一、結論

將 native DNA 置於 pH 9.0 的鎳離子溶液中反應約八小時後，native DNA 將會被轉換為 Ni-DNA，此時二價的鎳離子將會取代 DNA 序列中鹼基 G 或 T 亞胺基上一個質子，並與鹼基 C 或 A 以及氫氧基形成一穩定的四面體結構。當 native DNA 被轉換為 Ni-DNA 之後，其導電特性將有明顯的改善。而其電性的改善，主要是由於鎳離子摻雜入具有良好鹼基對堆疊的 DNA 分子後，鎳離子就扮演著電荷傳輸介質的角色，當鎳離子摻雜入 DNA 分子後，鹼基上 HOMO 和 LUMO 之間的能隙會縮小，並且由於鎳離子的插入，使得鹼基對的堆疊更加良好，這些都是造成 Ni-DNA 有較好導電特性的原因。

電荷於 Ni-DNA 中的傳導，主要會受到鹼基對堆疊的影響 (π - π stacking)，由交流阻抗圖譜以及等效電路的模擬，我們可以發現，當 DNA 序列中的鹼基對堆疊產生變化時，Ni-DNA 的電阻會隨之改變。例如，當序列中有錯誤配對的鹼基對時，此時 DNA 分子中 π 軌域的堆疊會因錯誤配對的鹼基對而產生扭曲的現象，並誘發出一電位能障，使得電荷必須利用穿隧效應來穿越此能障，也因此使得 Ni-DNA 的電阻增加。藉由 Ni-DNA 的電荷傳導機制，我們可以將 Ni-DNA 運用於電化學的生物感測器上，例如以電化學法檢測 DNA 序列中，是否有錯誤配對的鹼基對。由實驗的結果可知，當 native DNA 轉換為 Ni-DNA 之後，我們可以有效地檢測出 DNA 序列中是否有錯誤配對的情況產生，甚至對於鹼基對錯誤配對的種類以及數量都可以作區分。

參考文獻

1. M. A. Reed and T. Lee, *Molecular Nanoelectronics*, American Scientific Publishers California, USA, p.40 (2003).
2. S. Golka *et al.*, *Applied Physics Letters*, **88**, 172106 (2006).
3. J. D. Le *et al.*, *Applied Physics Letters*, **83**, 5518 (2003).
4. H. Park *et al.*, *Applied Physics Letters*, **75**, 301 (1999).
5. J. He and S. M. Lindsay, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11932 (2005).
6. Y. Selzer *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 4052 (2004).
7. Q. Tang *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 11018 (2007).
8. R. E. Holmlin *et al.*, *Journal of the American Chemical Society*, **123**, 5075 (2001).
9. W. Liang *et al.*, *Nature*, **417**, 725 (2002).
10. H. Park *et al.*, *Nature*, **407**, 57 (2000).
11. J. Park *et al.*, *Nature*, **417**, 722 (2002).
12. J. Chen *et al.*, *Science*, **286**, 1550 (1999).
13. S. J. Wind, J. Appenzeller, and P. Avouris, *Physical Review Letters*, **91**, 058301 (2003).
14. S. Kubatkin *et al.*, *Nature*, **425**, 698 (2003).
15. N. C. Seeman, *Nature*, **421**, 427 (2003).
16. K. Keren *et al.*, *Science*, **302**, 1380 (2003).
17. A. J. Storm *et al.*, *Applied Physics Letters*, **79**, 3881 (2001).
18. E. Braun *et al.*, *Nature*, **391**, 775 (1998).
19. P. J. de Pablo *et al.*, *Physical Review Letters*, **85**, 4992 (2000).
20. L. Cai, H. Tabata, and T. Kawai, *Applied Physics Letters*, **77**, 3105 (2000).
21. D. Porath *et al.*, *Nature*, **403**, 635 (2000).
22. T. Shigematsu *et al.*, *The Journal of Chemical Physics*, **118**, 4245 (2003).
23. H.-W. Fink and C. Schonberger, *Nature*, **398**, 407 (1999).

24. A. Y. Kasumov *et al.*, *Science*, **291**, 280 (2001).
25. J. S. Lee, L. J. P. Latimer, and R. S. Reid, *Biochem. Cell Biol.*, **71**, 162 (1993).
26. Y. T. Long *et al.*, *Biophys. J.*, **84**, 3218 (2003).
27. C. Z. Li *et al.*, *J. Phys. Chem. B*, **107**, 2291 (2003).
28. P. Aich *et al.*, *Journal of Molecular Biology*, **294**, 477 (1999).
29. D. O. Wood *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, **30**, 2244 (2002).
30. W. M. Becker, L. J. Kleinsmith, and J. Hardin, *The World of the Cell*, The Benjamin/cummings publishing Company, San Francisco (2006).
31. J. D. Watson and F. H. C. Crick, *Nature*, **171**, 2 (1953).
32. A. D. Dinsmore, J. C. Crocker, and A. G. Yodh, *Curr. Opin Colloid In.*, **3**, 5 (1998).
33. A. P. Gast and W. B. Russel, *Phys Today*, **51**, 24 (1998).
34. P. N. Pusey and W. Vanmegen, *Nature*, **320**, 340 (1986).
35. B. J. Ackerson and P. N. Pusey, *Physical Review Letters*, **61**, 1033 (1988).
36. K. H. Lin *et al.*, *Physical Review Letters*, **85**, 1770 (2000).
37. A. W. C. Lau, K. H. Lin, and A. G. Yodh, *Phys. Rev. E*, **66** (2002).
38. C. C. Chang *et al.*, *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **21**, 247 (2003).
39. C. C. Chang *et al.*, *Phys. Rev. E*, **66** (2002).
40. C. C. Chang, C. T. Tsai, and C. Y. Chang, *Protein Eng.*, **15**, 437 (2002).
41. C. C. Chang *et al.*, *Phys. Rev. E*, **70** (2004).
42. D. D. Eley and D. I. Spivey, *Transactions of the Faraday Society*, **58**, 5 (1962).
43. P. Carpena *et al.*, *Nature*, **418**, 955 (2002).
44. D. S. Wiersma *et al.*, *Nature*, **390**, 671 (1997).
45. P. W. Anderson, *Physical Review*, **109**, 1492 (1958).
46. R. G. Endres, D. L. Cox, and R. R. P. Singh, *Reviews of Modern Physics*, **76**, 195 (2004).
47. A. Rakin *et al.*, *Physical Review Letters*, **86**, 3670 (2001).
48. Y. Zhang *et al.*, *Physical Review Letters*, **89**, 198102 (2002).
49. D. B. Hall, R. E. Holmlin, and J. K. Barton, *Nature*, **382**, 731 (1996).
50. D. B. Hall, S. O. Kelley, and J. K. Barton, *Biochemistry*, **37**, 15933 (1998).
51. J. Jortner *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **95**, 12759 (1998).
52. M. Bixon *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 11713 (1999).
53. M. E. Nunez, D. B. Hall, and J. K. Barton, *Chemistry & Biology*, **6**, 85 (1999).
54. T. T. Williams, D. T. Odom, and J. K. Barton, *Journal of the American Chemical Society*, **122**, 9048 (2000).
55. B. Giese *et al.*, *Nature*, **412**, 318 (2001).
56. H. A. Wagenknecht, *Charge Transfer in DNA: From Mechanism to Application*, Wiley-VCH (2005).
57. P. Aich, H. B. Kraatz, and J. S. Lee, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **11**, 5 (2000).
58. S. D. Wettig *et al.*, *Nano Letters*, **3**, 617 (2003).
59. P. Aich *et al.*, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **20**, 6 (2002).
60. S. S. Alexandre *et al.*, *Physical Review B (Condensed Matter)*, **73**, 205112 (2006).
61. A. Ulman, *Chemical Reviews*, **96**, 1533 (1996).
62. F. Schreiber, *Progress in Surface Science*, **65**, 151 (2000).
63. K. W. Kolasinski, *Surface Science*, John Wiley & Sons Ltd., (2002).
64. J. Heinze, *Angewandte Chemie*, International Edition in English, **23**, 831 (1984).
65. A. Charrier *et al.*, *Biosensors and Bioelectronics*, **22**, 1881 (2007).
66. X. Su *et al.*, *Analytical Chemistry*, **76**, 489 (2004).
67. M. Steichen *et al.*, *Biosensors and Bioelectronics*, **22**, 2237 (2007).
68. T. Ito, K. Hosokawa, and M. Maeda, *Biosensors and Bioelectronics*, **22**, 1816 (2007).
69. P. Abad-Valle, M. T. Fernandez-Abedul, and A. Costa-Garcia, *Biosensors and Bioelectronics*, **22**, 1642 (2007).
70. Y.-T. Long *et al.*, *Analytical Chemistry*, **76**, 4059 (2004).
71. T. G. Drummond, M. G. Hill, and J. K. Barton, *Nat. Biotech.*, **21**, 1192 (2003).
72. S. O. Kelley *et al.*, *Nucl. Acids Res.*, **27**, 4830 (1999).
73. S. Roy *et al.*, *Nano Letters*, **8**, 26 (2008).
74. P.-C. Jangjian *et al.*, *Chinese Journal of Physics*, **47**, 740 (2009).
75. P.-C. Jangjian *et al.*, *Nanotechnology*, **19**, 355703 (2008).



張簡鵬崇先生為國立交通大學材料學博士，現任台灣積體電路製造股份有限公司研發工程師。

Peng-Chung Jangjian received his Ph.D in material science and engineering from National Chiao Tung University. He is currently an engineer of RD division of TSMC.



曾信華先生為國立清華大學生命科學博士，現任國立交通大學醫與生物工程中心助理研究員。

Shin-Hua Tseng received his Ph.D in life sciences from National Tsing Hua University. He is currently an assistant researcher in the Center for Biomedical and Biological Engineering at National Chiao Tung University.



蔡娟美小姐為國立清華大學生命科學碩士，現任國家奈米元件實驗室助理技術師。

Chuan-Mei Tsai received her M.S. in life sciences from National Tsing

Hua University. She is currently an assistant technician in National Nano Device Laboratories, National Applied Research Laboratories.



鄭財木先生為國立交通大學生物科技博士，現任國立交通大學生物科技系博士後研究員。

Tsai-Mu Cheng received his Ph.D in biological science and technology

from National Chiao Tung University. He is currently a postdoctoral fellow in the Department of Biological Science and Technology at National Chiao Tung University.



朱學亮先生現為國立交通大學分子醫學與生物工程研究所博士候選人。

Hsueh-Liang Chu is currently a Ph.D student in the Institute of Molecular Medicine and Bioengineering at

National Chiao Tung University.



張家靖先生為國立清華大學生命科學博士，現任國立交通大學生物科技學系教授、中央研究院物理所合聘研究員。

Chia-Ching Chang received his Ph.D

in life sciences from National Tsing Hua University. He is currently a professor in the Department of Biological Science and Technology at National Chiao Tung University. He is co-appointment research fellow of Institute of Physics, Academia Sinica.