

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НАНОБИОСЕНСОРОВ ДЛЯ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

**Вашпанов Ю.А., д-р физ.-мат. наук, профессор
Одесская национальная академия пищевых технологий, г. Одесса**

Рассмотрены вопросы использования DG MOSFET нанотранзисторов на основе кремниевых нанонитей с модифицированной поверхностью и наносенсоров на основе мезопористого кремния для детектирования биологических наночастиц. Были проанализированы экспериментальные результаты и выполнены компьютерные расчеты с помощью программы Matlab параметров чувствительности наносенсоров к ряду биологических нанобъектов.

Questions of use of DG MOSFET transistors on the basis of silicon nanowires with the modified surface and nanosensors on the basis of mesoporous silicon for detecting biological nanoparticles have been reviewed. Experimental results have been analysed and computer calculations of nanosensors sensitivity to biological nanoobjects with using of Matlab program are executed.

Ключевые слова: автоматизация, нанотехнологии, нанобиосенсоры.

Современные полупроводниковые нанотехнологии в настоящее время находят применения не только в электронной промышленности, но и в биологии, медицине, сельском хозяйстве [1-4]. В мировой науке сформировалось научное направление по нанобиосенсорике [5]. Установлено, что наносенсоры на основе полупроводников имеют высокую адсорбционную чувствительность при их контакте с различными биологическими макромолекулами, частицами вирусов [6-9]. Пища человека может содержать, как полезные биологические компоненты, так различные патогены, число которых невероятно огромно. Ранняя достоверная диагностика продуктов питания на наличие вредоносных вирусов, нано-бактерий и многочисленных патогенов и токсинов приобретает в настоящее время первостепенное значение [10]. Использование нанотехнологий в пищевой промышленности является сейчас наиболее актуальным для решения задач безопасности пищи людей [11]. Использование полупроводниковых нанотехнологий имеют преимущества для технологий приготовления и хранения продовольствия, так как может быть созданы портативные приборы с быстрым ответом, низкими ценами и умной коммуникацией через проводные и беспроводные сети. Принимая во внимание первостепенную важность времени в продовольственной микробиологии, главная цель создания нанобиосенсоров состоит в том, чтобы уменьшить время для патогенного обнаружения от дней до часов или даже минут.

Современная нанобиосенсорика ориентирована на автоматизацию процессов своевременного детектирования этих токсичных компонентов пищи, поскольку микробиологические методы диагностики трудоемки и дорогостоящие. Согласно глобального стратегического бизнес отчета мировой рынок биосенсоров в период с 2011 по 2016 годы ожидает наибольший ежегодный рост в 9,6% [12]. Этот сектор с 13 миллиардов долларов в 2011 году увеличится до 21 миллиарда долларов в 2016 году. Сейчас в этом направлении работают большое количество научных групп США, Европы, Японии, Южной Кореи, Китая, России и других стран. Нанобиосенсорика – мульти-дисциплинарная область исследования [13], поскольку требуется интеграции дисциплин, таких как нанофизика, химия поверхности, биохимия, микробиология и нанoeлектроника.

В области безопасности пищевых продуктов и качества, нанотехнологии являются наиболее подходящими, поскольку они в состоянии обнаружить и контролировать любые фальсификации при длительном хранении продуктов. Нанобиосенсоры – новый инновационный класс датчиков автоматического контроля. Они состоят из наноматериалов на поверхности кремния материалы, у которых есть наличие биологических взаимодействий через антиген и антитело как способность детектирования патогенных бактерий и вирусов и физический преобразователь с электронными схемами передача сигналов. Такие устройства уже имели огромный успех в исследованиях молекулярных взаимодействий и в обнаружении химикатов загрязнителя, токсинов и антибиотических остатков в продуктах питания [14]. В западных странах имеет огромную важность хорошая репутация в пищевой промышленности, поэтому многие компании инвестируют в исследования и применение нанобиосенсоров как в средство надежных технологий для быстрого и недорого продовольственного контроля [15]. Основанные на кремнии системы, так называемой технологии «лаборатория на чипе» (Lab-on-a-chip technology [16]) оказались в настоящее время популярными в экспресс диагностике тестирования и максимально приблизились к практическому использованию.

Наноразмерные структуры полупроводников имеют принципиально новые физические свойства [17] по сравнению с их массивными аналогами, а их геометрические размеры ($0,1 \text{ нм} < d < 100 \text{ нм}$) сопоставимы с размерами биологических макромолекул, вирусов ряда растений и животных ($d \in 2 \dots 100 \text{ нм}$) (рис.1). Наноразмерные материалы имеют специфические электрические, оптические, магнитные, механические особенности при взаимодействии с биологическими частицами, которые делают их интересными для использования в развитии биосенсоров [18].

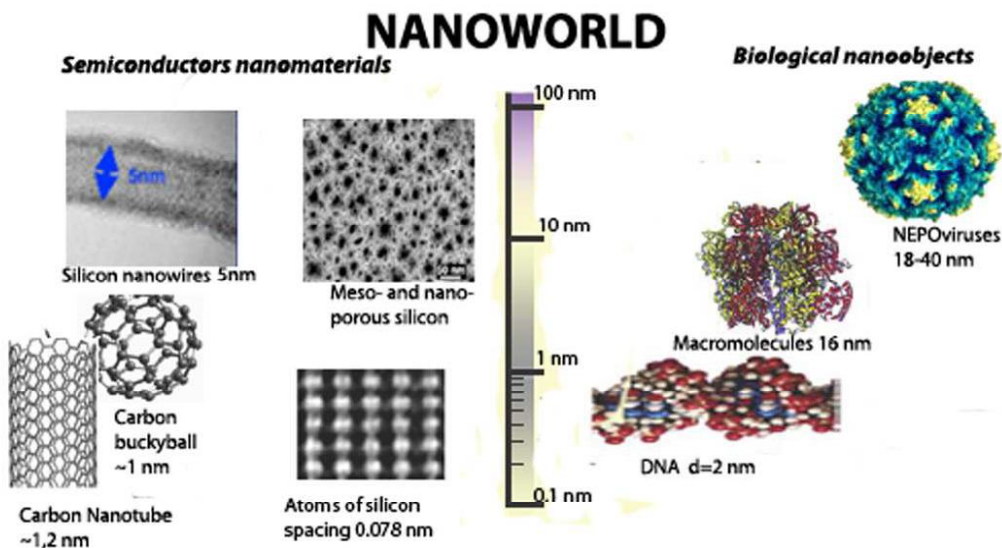


Рис.1 – Геометрические размеры полупроводниковых наноматериалов на основе кремния и углерода и ряда биологических нанообъектов

Использование наноматериалов на основе кремния (нанонити кремния, нано-, и мезопористый кремний) и углерода (углеродные нанотрубки (carbon nanotube), фуллерен (fullerene) и графен (graphene)) в настоящее время является предметом усилия исследований многих научных групп [19]. Полупроводниковые приборы на основе нанокремния создаются на поверхности кристаллического кремния, технология которого в настоящее время имеет пик своего развития. Технология изготовления таких сенсоров наиболее проста и позволяет осуществлять их интеграцию с разработанными уже электронными интегральными схемами обработки сигнала и передачи по проводным и беспроводным компьютерным сетям. Использование нанотрубок углерода, пленок графена и фуллеренов требует использование специальных дорогостоящих нано-инструментов для их транспорта на подложку кристаллического кремния, наноманипуляций и создания электрических контактов [20].

Ранее нами были установлены физические эффекты при взаимодействии полупроводниковых приборов на основе нанонитей кремния и мезопористого кремния с специально модифицированной поверхностью с макромолекулами протеина и наночастиц ряда вирусов [21-25]. Здесь мы обсудим некоторые аспекты использования разработанных нанобиосенсоров для экологического мониторинга.

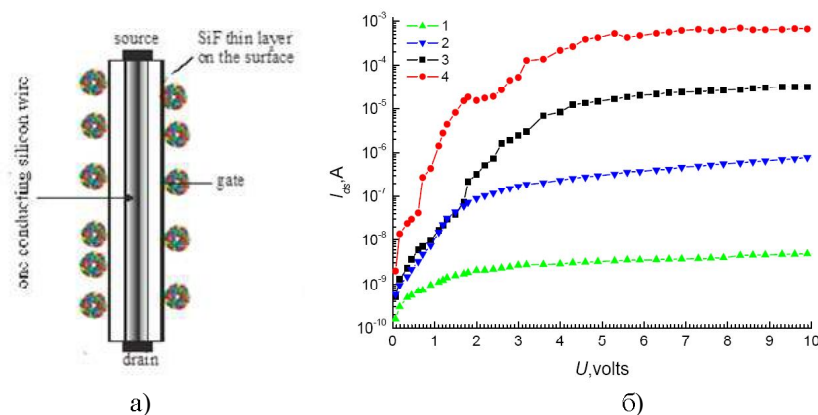


Рис. 2 – 3D технология DG MOSFET нанотранзистора (а) и электронные характеристики при загрузке биологических наночастиц (б) [21].

На рис.2 (а) показана 3D технология DG MOSFET нанотранзистора и электронные характеристики при адсорбции биологических наночастиц (б).

Моделирование сток-затворных характеристик DG MOSFET нанотранзистора и сравнение их с экспериментальными данными актуально. Для описания тока стока I_{ds} мы использовали формулу [21]:

$$I_{ds} = I_0 [\beta \tan \beta - 0.5\beta^2 + r\beta^2 \tan^2 \beta], \text{ и } I_0 = \mu \frac{W}{L} \frac{4\epsilon_{Si}}{t_{Si}} \left(\frac{4kT}{q} \right)^2.$$

Параметр β находится как решение уравнения: $\ln \beta - \ln(\cos \beta) + 2r\beta \tan \beta = \frac{q(V_g - \Delta\phi - V)}{2kT} - \ln \left(\frac{2}{t_{Si}} \sqrt{\frac{2\epsilon_{Si}kT}{q^2 n_i}} \right)$, где q – заряд электрона, k – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура, ϵ_{Si} – диэлектрическая постоянная кристаллического кремния, t_{Si} , L – ширина и длина канала, W – толщина нанонити кремния, μ – эффективная подвижность, $\Delta\phi$ – разница энергетических потенциалов в затворе, V_g и V – напряжение на затворе и между истоком и стоком, n_i – концентрация носителей тока в кремнии и $r = \epsilon_{Si}\delta / \epsilon_{ox}t_{Si}$ – структурный параметр электронного прибора.

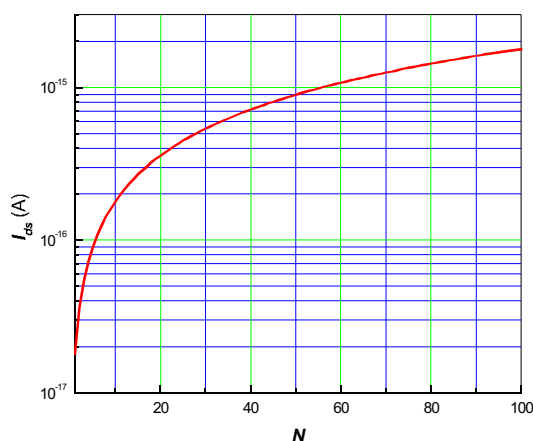


Рис.3 – Зависимость тока DG MOSFET транзистора на основе кремниевых нанонитей при параметрах $r_1 = 25$ нм, $\delta = 5$ нм, $L = 500$ нм от числа адсорбированных частиц

Транзисторы на основе кремниевых нанонитей имеют форму коаксиального цилиндра, емкость которых может быть оценена формулой: $C = 2\pi\epsilon_0 L / \ln[(r_1 + \delta) / r_1]$, где ϵ_0 – диэлектрическая проницаемость вакуума. Величина емкости для внутреннего радиуса $r_1 = 5 \div 25$ нм, толщины диэлектрика $\delta = 2 \div 5$ нм, длины $L = 100 \div 500$ нм и диэлектрической постоянной $\epsilon = 4.5$ находится в пределах $1,2 \div 27$ нФ. В случае линейного режима DG MOSFET транзистора мы можем найти число адсорбированных частиц, которое может быть оценено из зависимости $N_s = V_g C / q$. С помощью программы Matlab были найдены численно зависимости β и $I_{ds}(V_g)$ при различных геометрических и электронных параметрах прибора. Мы моделировали зависимости числа адсорбированных частиц от тока стока при вариации параметров транзистора. Рис.3 демонстрирует зависимость $I_{ds}(N)$ для случая $r_1 = 25$ нм, $\delta = 5$ нм, $L = 500$ нм. Как видно из

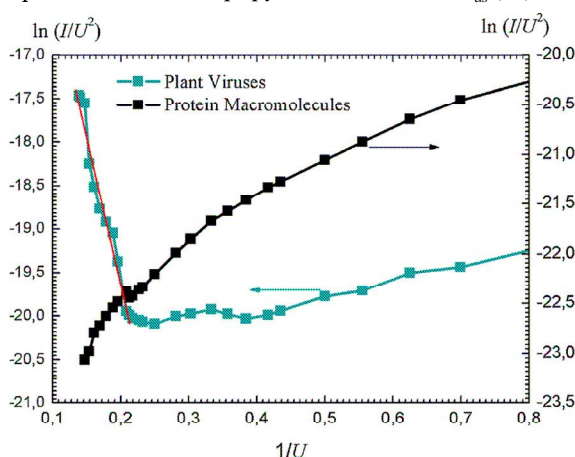


Рис.4 – Зависимости тока в полупроводниковой структуре при загрузке частиц вирусов и макромолекул протеина [23]

рис.3 нанотранзистор при этих геометрических размерах уже имеет достаточную чувствительность для детектирования единичных частиц. Экспериментально это было проверено при использовании измерительной системы Keithley 4200 CSC, которая имеет разрешение 10 attoA.

Ранее мы сообщали о туннельном механизме транспорта заряда в мезопористом кремнии с колончатой структурой при загрузке наночастиц ряда вирусов растений при комнатной температуре при условии совпадения размера пор и размера вируса в диапазоне 20-30 нм. Туннельный ток не наблюдался при загрузке макромолекул протеина меньших размеров. Химические составы макромолекулы протеина и капсида вируса имеют примерно подобные свойства. Можно было бы ожидать, что влияния адсорбции на электрические свойства материала полупроводника не должны быть отличаться друг от друга.

Как известно, туннельный ток определяется формулой Фаулера-Нордгейма: $j = A_0 E^2 \exp(-E_0 / E)$, где $A_0 = 1.1 \cdot q^3 / 4\pi h \phi_0$, $E_0 = 23\pi m^{0.5} \phi_0^{1.5} / 6hq$, E - напряженность электрического поля, h - постоянная Планка, ϕ_0 - эффективная высота туннельного барьера, q - заряд электрона. Туннельный ток описывается в координатах $\ln(I/U^2)$ и $-U^{-1}$. Иллюстрация 4 (участок подъема тока) показывает наличие туннельного тока при адсорбции только частиц вирусов при приложенном напряжении больше, чем 5 В.

Различие между биологическими макромолекулами и вирусами состоит не только в их разных геометрических размерах. Физическая причина различного отклика связана с формированием дополнительных проводящих каналов между волокнами пористого материала через частицы вирусов. Если туннельный путь потока связан с электронным барьером в структуре полупроводника, то мы должны иметь туннельный эффект в обоих случаях.

В нашем случае механизмы адсорбции между белком макромолекулы и вирусными частицами в пористом материале должны быть различными. В первом случае, у нас есть а стандартная адсорбция с одной точкой контакта между макромолекулой белка и поверхностью (С, см. в рис. 5). В случай адсорбции частицы вируса формируется минимум две точки адсорбции при условии совпадения размеров вируса и поры (А и В, см. рис. 5).

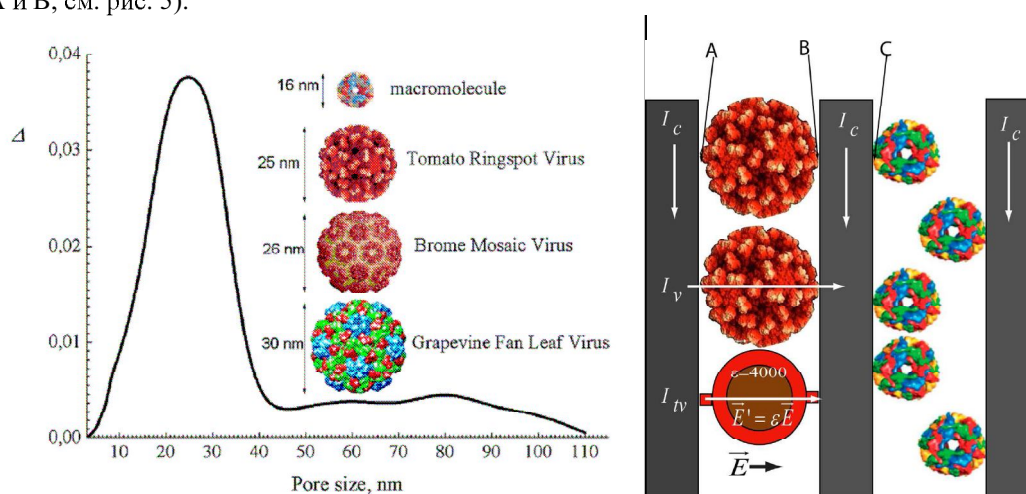


Рис.5 – Геометрические размеры ряда биологических нанообъектов и особенности адсорбции частиц вирусов и макромолекул в пористом кремнии [23]

Особенностью вирусов является наличие многочисленных специфических отростков (protuberances – glycoprotein spikes), имеющих поверхностно активные вещества на конце для закрепления частицы вируса на поверхности. По сравнению с макромолекулами частицы вирусы способны создавать несколько молекулярных контактов на поверхности за счет своих специфических многочисленных отростков. Это особенно важно для формирования адсорбционного контакта между частицей вируса и двумя поверхностями соседних проводящих нитей кремния и формирования канала проводимости.

Заполнение пор, соответствующих размерам макромолекул протеина, не влияют на электрические свойства, потому что концентрация таких пор незначительна (см. рис. 5). Адсорбционный эффект между двумя поблизости расположенной колончатой структуры пористого кремния и наблюдаемый туннельный поток через вирусные частицы может тогда быть понят. Физическая причина для туннельного потока через вирус частицы с двумя адсорбционными областями контакта могут быть связанный с увеличением их внутренних электрических полей из-за большой эффективной диэлектрической проницаемости ($\epsilon \approx 4000$) [21]. Таким образом, местные электрические области может увеличиться к 4000 раз (рис. 5). В нашем случае электрические поля в исследованных образцах между контактами с длиной 1.1 мм под 5 В равно $E=50$ В/см. Электрические поля в вирусных частицах с размером порядка 30 нм достигают 2×10^4 В/см (рис. 5). Эффективная ширина туннельного барьера, сформированного вирусом, ограничена их характерным размером d . Эффективная высота туннельного барьера ϕ_0 должна описывать параметры частицы вируса. По-видимому, туннельный транспорт через вирусы происходит через длинные одномерные цепи, состоящие из серии туннельно прозрачных барьеров. Изменение геометрических и электронных компонентов частей такой цепи могут привести к изменениям параметров эффективного потенциального барьера, регистрируемого экспериментально. Определение реальных параметров составных туннельных

барьеров внутри вирусной частицы является очень сложной задачей. Поэтому, мы можем оценить только эффективное значение туннельного барьера, считая, что его эффективная ширина равняется d_e . Экспериментально были установлены величины высот потенциальной энергии для туннельных барьеров ϕ_0 для различных исследованных вирусных частиц, которые находились в пределах 0.37 ± 0.77 эВ. Эти экспериментальные данные можно использовать для характеристики и идентификации частиц вирусов.

Исследования внутреннего механизма туннельного транспорта через вирусы и обнаружение их специфических параметров - очень интересное и важное направление современной нанобиофизики и бионаноэлектроники в настоящее время [26, 27]. Атомно-силовая микроскопия использовалась для измерения туннельного тока через вирусы мутанта СPMV-T184С [28]. В нашем случае, вирусы сами создают туннельный путь проводимости непосредственно при загрузке в пористое пространство. Таким образом, экспериментальные методы для исследования электрических вирусных свойств могли бы быть значительно упрощены. Существование туннельного эффекта при адсорбции нановирусов в исследованных структурах может использоваться как новый метод их обнаружения в окружающей среде.

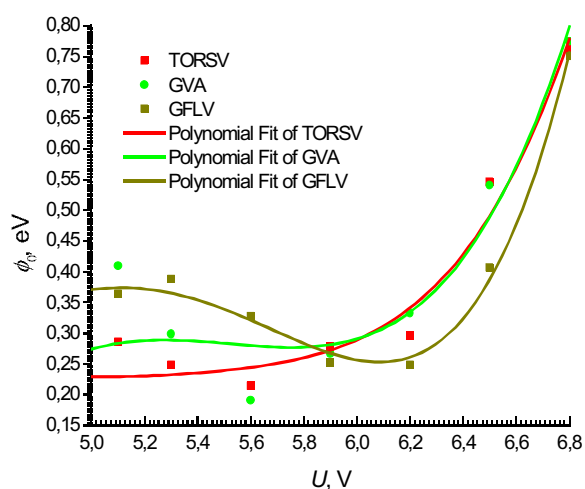


Рис. 6 – Зависимости туннельного барьера от напряжения для разных типов вирусов

сравнительно большим вирусам, как Papillomavirus (460 нм), не настолько очевидно. Возможность обнаружения туннельного эффекта на таком большом расстоянии (460 нм) еще не было проверено. Следовательно, необходимо проверить весь спектр вирусных частиц, чтобы найти верхний предел размера, который может быть детектирован предложенным методом.

Известно, что высота туннельных барьеров полупроводников не зависит от приложенного напряжения [29]. Если мы численно продифференцируем экспериментальные и произведем вычисления по формуле Фаулера-Нордгейма, то мы можем найти величины барьера при различных напряжениях. Полученные с помощью компьютерной обработки в программе Matlab зависимости высоты барьера ϕ_0 от напряжения смещения показаны на рис. 6. Увеличение напряжения приводит к нелинейному увеличению высота барьера от 0.2 ± 0.4 эВ до 0.7 ± 0.77 эВ для исследованных вирусных частиц. Это значит, что вирусные частицы изменяют свои электрические свойства в зависимости от напряжения и их ответы нелинейные. В нашем случае у нас есть нелинейный рост высоты барьера при увеличении напряжения (рис. 6). Сильный нелинейный ответ может быть связан со специфическими преобразованиями в живых вирусных частицах и требует тщательного изучения.

Выводы

DG MOSFET нанотранзисторы на основе кремниевых нанонитей с модифицированной поверхностью эффективно могут быть использованы в качестве сенсоров биологических наночастиц (макромолекулы, частицы вирусов не более 30 нм).

Существование туннельного тока между колончатой структуры в мезопористого кремнии при загрузке вирусов в пористое пространство может использоваться в качестве простого метода для их обнаружения в окружающей среде. Нелинейный ответ может быть связан со специфическими преобразованиями в живых вирусных частицах и может служить методом их распознавания.

Література

1. Roco M.C. Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine // *Curr.Opin. Biotechnol.* – 2003. –vol. 14. –PP. 337–346.
2. Bhattacharya S. Biomems and nanotechnology based approaches for rapid detection of biological entities // *J. Rapid Methods Auto. Microb.* – 2007. – vol.15. – PP. 1–32.
3. Garcia M. Electronic nose for wine discrimination // *Sensors Act. B.* – 2006. – vol. 113. – PP. 911–916.
4. Baeummer A. Nanosensors identify pathogens in food // *Food Technol.*– 2004.–vol. 58.– PP. 51–55.
5. Reshetilov A., Iliasov P., Reshetilova T., Rai Mahendra Nanobiosensors and Their Applications in book “*Metal Nanoparticles in Microbiology*”. – 2011. – PP. 269–283.
6. *Sensors Based on Nanostructured Materials* Edited by Arregu Francisco J. / Springer Science. Business Media, New York, USA. – 2009. – 317 p.
7. Arter J.A., Taggart D.K., McIntire Th.M., Penner R.M., and Weiss G. Virus-PEDOT Nanowires for Biosensing // *Nano Lett.* – 2010. – vol.10. – PP.4858–4862.
8. Yang S.Y. , Ryu I. , KimH.Y., Kim J.K. , Jang S.K. , and Russell Th.P. Nanoporous Membranes with Ultra-high Selectivity and Flux for the Filtration of Viruses // *Adv. Mater.* – 2006.– vol.18.– PP. 709–712.
9. Jimenez-Jorquera C. , Orozco Ja. , and Baldi A. ISFET Based Microsensors for Environmental Monitoring // *Sensors.* – 2010. – vol. 10. – PP. 61–83.
10. Sanguansri P. , and Augustin M.A. Nanoscale materials development - a food industry perspective // *Trends Food Sci. Technol.* – 2006. – vol. 17. – PP. 547–556.
11. *Nanotechnology in the food chain* Edited by Huyghebaert, Andre Huffel, Xavier Van and Houins Gil. – Brussels, Belgium. – 2010. – 146 p.
12. Global Strategic Business Report <http://www.researchandmarkets.com>.
13. *Biosensing using nanomaterials*, Edited by Merkoci Arben, Wiley, New Jersey, USA. – 2009. – 499 p.
14. *Nanotechnologies and Food* Edited by Holgate Stephen, London, UK. – 2010. – 300 p.
15. *Nanotechnology in food products: Workshop Summary*. Edited by Pray Leslie and Yaktine Ann, Washington, DC: The National Academies Press. USA. – 2009. – 146 p.
16. Sozer N., and Kokini J.L. Nanotechnology and its applications in the food sector // *Cell.* – 2009. – PP. 82-89.
17. *Nanostructures and Nanomaterials. Synthesis, Properties, and Applications*. Edited by Guozhong Cao, Imperial College Press, London, UK. – 2004. – 433 p.
18. *Nanomaterials for Biosensors*. Edited by Kumar C.S.S.R. WILEY-VCH Verlag, Weinheim. – 2007. – 408 p.
19. *Biosensors* Edited by Serra Pier Andrea, Intech, Vukovar, Croatia. – 2010. – 310 p.
20. *Springer handbook of nanotechnology* Edited by Bhushan Bharat, Springer Science+Business Media, Heidelberg, Germany. – 2010. – 1968 p.
21. Vashpanov Yuriy, Son Jung Young, Kwack Kae Dal Mesoporous silicon with modified surface for plant viruses and their protein particle sensing // *Sensors* 2008. – vol. 8. – PP. 6225–6234.
22. Vashpanov Yuriy, Son Jung-Young, Kwack Kae-Dal, Shin Seung-Jung Electronic parameters of mesoporous silicon upon adsorption of plant viruses // *Japanese Journal of Applied Physics.* – 2008. – vol. 47. – no.6. – PP. 5100–5102.
23. Vashpanov Yuriy, Jung Jae-II, Kwack Kae-Dal Tunnel current through virus particles between columnar structures in mesoporous silicon // *Physica Status Solidi A.* – 2011. – vol. 208.– no. 2. – PP. 1–5.
24. Vashpanov Yuriy, Son Jung-Young, Kwack Kae-Dal, Woo Sun-Bo, Choi Kyu-Hwan About charge-transport mechanisms in mesoporous silicon under adsorption of plant viruses // *Physica Status Solidi A.* – 2009. – vol. 206. – no. 7. – PP. 1558–1564.
25. Vashpanov Yuriy Adsorption Sensitivity of Microporous Silicon to Organic and Biomolecules with High Dipole Moment in book “MicroNano Integration” editors Knobloch Harald; Kaminorz Yvette, Springer Verlag, Berlin. – 2006. – PP. 209–212.
26. Shinwari M.W., Deen M.J., Starikov E.B., and Cuniberti G. Electrical Conductance in Biological Molecules // *Adv. Funct. Mater.* – 2010. – vol. 20. – PP. 1865–1883.
27. Vo-Dinh T., Cullum B.M., Stokes D.L., Nanosensors and biochips: Frontiers in biomolecular diagnostics // *Sensors and Actuators, B.* – 2001. – vol. 74. – PP. 2–11.
28. Portney N.G., Martinez-Morales A.A., and Ozkan M., Nanoscale memory characterization of virus-templated semiconducting quantum dots // *ACS Nano.* – 2008. – PP. 191–196.
29. Chanana R.K., McDonald K., Ventra M. Di, Pantelides S.T., Feldman L.C., Chung G.Y., Tin C.C., Williams J.R., and Weller R.A., Fowler-Nordheim Hole-tunneling in p-SiC/SiO₂ Str Structures // *Appl. Phys. Lett.* – 2000. – vol. 77. – 2560.