

[综合评述]

doi: 10.7503/cjcu20210510

核酸适体功能化的二维材料场效应 晶体管传感器研究进展

解忱, 陈娜, 杨雁冰, 袁荃

(武汉大学化学与分子科学学院, 武汉 430072)

摘要 二维材料场效应晶体管传感器具有可调的电学性质和高的灵敏度, 非常适合用于构建高性能的传感器, 应用于疾病诊断和环境监测等领域. 核酸适体是一种生物识别分子, 具有特异性强、稳定性高等优势. 近年来, 核酸适体功能化的二维材料场效应晶体管传感器在医疗诊断和环境监测等领域取得了显著的研究进展. 本文综合评述了核酸适体功能化的二维材料场效应晶体管传感器的最新研究进展, 对场效应晶体管传感器的结构及传感原理进行了概括, 详细介绍了二维材料的制备方法以及核酸适体功能化器件的设计原理. 在此基础上, 对核酸适体功能化的二维材料场效应晶体管传感器在疾病诊断和环境监测领域的应用进展进行了概述, 讨论了核酸适体功能化的二维材料场效应晶体管传感器面临的一些问题和挑战, 对其发展前景进行了展望.

关键词 核酸适体; 场效应晶体管; 传感器; 二维材料; 监测

中图分类号 O652

文献标志码 A

纳米传感器是由纳米材料与生物识别元件结合构成的传感器, 其与目标分子结合之后会引起传感器电信号或光信号的显著变化^[1]. 场效应晶体管(FET)传感器作为一种纳米传感器, 主要由半导体沟道材料、源极、漏极、栅极和生物识别元件构成. 在传感过程中, 半导体纳米材料的沟道或栅电极与待测分析物接触后, 表面的载流子密度会发生变化, 进而引起电导的变化. FET传感器具有以下优点: (1) 高的灵敏度. 一个FET传感器相当于一个传感器和放大器, 这种自身放大的功能使得其在一个局部的电压变化下就会产生一个巨大的沟道电流变化. 这种高灵敏的优点为检测微量的生物标志物分子带来了机会. (2) 易于小型化和集成. FET传感器可以在不影响器件性能的情况下实现小型化, 这种小型化使得FET传感器非常适合与其它功能元件组装和集成, 实现疾病的数字化诊断. (3) 良好的生物相容性. 因此, 发展高性能的FET传感器在疾病早期诊断和实时监控方面具有重要意义^[2].

FET传感器的传感性能取决于半导体沟道材料和生物识别元件. 常用的半导体纳米材料包括零维的金属纳米颗粒、一维的碳纳米管和硅纳米线、二维纳米材料如石墨烯、二硫化钼和黑磷(BP)等. 其中, 原子薄层的二维纳米材料具有高的比表面积、优异的电学和机械性能、高的载流子迁移率及可调的带隙等优势, 能够提供大量的表面活性位点用于功能化识别分子, 从而实现对特定分析物的高灵敏、选择性响应, 在高性能FET生物传感器中具有广泛的应用^[3]. 此外, 还可以通过掺杂各种纳米材料或者分子来构建二维异质结构的器件, 提高传感器的传感性能^[4].

核酸适体(Aptamer)是通过体外筛选技术得到的单链DNA或RNA^[5], 能够通过静电、氢键、结构匹配等相互作用与金属离子^[6]、蛋白^[7]、病毒^[8]和小分子^[9]等特异性结合. 核酸适体的尺寸仅为3~5 nm, 能够显著缩小目标分子与沟道材料之间的距离, 有效克服德拜屏蔽现象, 提高传感性能^[10]. 核酸适体已被作为生物识别元件用于构建核酸适体功能化的FET传感器, 并用于疾病的快速诊断和环境监测等

收稿日期: 2021-07-16. 网络出版日期: 2021-10-09.

基金项目: 国家重点研发计划项目(批准号: 2017YFA0208000)、国家自然科学基金(批准号: 21925401, 21904100, 21904033)和中央高校基本科研业务费专项资金(批准号: 2042021kf0036)资助.

联系人简介: 杨雁冰, 女, 博士, 研究员, 主要从事基于场效应晶体管的微纳生物传感器器件研究. E-mail: yangyanbing@whu.edu.cn

研究^[11].

本文综合评述了核酸适体功能化的二维材料FET传感器的最新研究进展. 首先, 本文简单介绍了FET传感器的结构, 对传感机制进行了概括; 然后, 对二维材料如石墨烯和二硫化钼等材料结构、特性及制备方法进行了总结; 此外, 概述了核酸适体功能化的二维材料FET传感器在医疗诊断和环境监测领域中的研究进展; 最后, 讨论了核酸适体功能化的二维材料FET传感器目前面临的挑战, 对传感器未来的发展机遇进行了展望.

1 二维材料FET传感器

场效应晶体管传感器由FET和生物识别元件两部分构成. FET主要由源极(S)、漏极(D)、栅极(G)及沟道材料组成. 当源极和漏极之间施加恒定电压(V_{DS})时, 沟道电导率随栅极和源极之间电压(V_{GS})的改变而变化, 从而改变源极和漏极之间的电流(I_{DS})^[12]. FET传感器通过检测目标分子结合前后沟道材料电导率的变化来工作, 继而实现生物、化学信号与电信号之间的转换. 生物识别元件是指具有特异性识别作用的生物分子, 这类分子在结合带电荷的目标分子后, 会引起栅极电压的变化, 从而改变沟道电流的大小, 达到检测生物分子的目的.

二维材料FET的结构与传统的金属氧化物半导体FET结构类似, 常见的有以下几种(图1)^[13]:

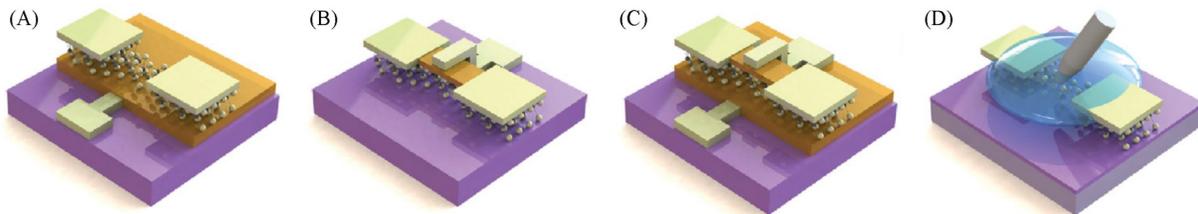


Fig. 1 Back-gated FET(A), top-gated FET(B), dual-gate FET(C) and liquid-gated FET structure(D)^[13]

Copyright 2019, John Wiley and Sons.

(1) 背栅二维材料FET^[14]. 在背栅二维材料FET中, 栅介质层和栅极位于二维材料下方. 背栅二维材料FET是当前最为成熟并且研究最多的器件结构, 能够直接用于评估二维材料的电学性能.

(2) 顶栅二维材料FET^[15]. 与背栅二维材料FET的主要区别在于, 栅介质层和栅极处于二维材料的上方. 栅介质层可以作为保护层来避免二维材料与外界环境之间的接触, 从而提高FET的载流子迁移率.

(3) 双栅二维材料FET. 双栅二维材料FET往往具有一个背栅和一个顶栅, 可以通过分别调控两个栅极来调控FET的性能.

(4) 溶液栅二维材料FET. 在这一类FET中, 溶液作为栅极, 并在溶液/沟道材料的界面处形成双电层.

生物分子通常存在于液体环境中, 因此在生物分子检测中, 以溶液作为栅极的二维材料FET传感器是最常用的FET传感器^[16,17], 其典型的结构示于图2^[17].

溶液栅二维材料FET传感器用于生物分子检测的性能受到以下几种因素的影响:

(1) 二维材料载流子迁移率或掺杂程度的变化. 目标生物分子与二维材料之间的相互作用会显著改变二维材料的载流子迁移率和费米能级, 从而引起二维材料FET性能的变化.

(2) 界面电阻的变化. FET中金属与半导体之

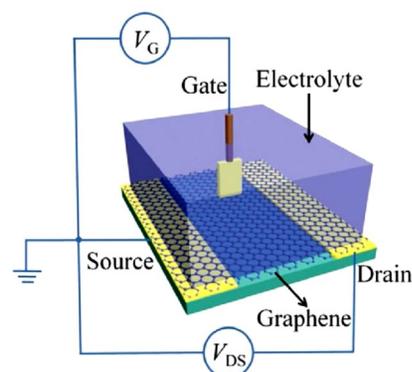


Fig. 2 Typical configuration of a solution-gated graphene transistor^[17]

Copyright 2013, John Wiley and Sons.

间的界面电阻是影响FET性能的重要因素之一。由于金属电极和半导体材料之间的能级不匹配,在界面处半导体的能带弯曲,形成肖特基势垒,导致了较大的界面电阻,从而限制了器件性能。

(3) 电解质变化。在流体或离子扩散等情况下,栅极和二维材料之间的电解质电位会发生改变,从而影响二维材料FET传感器的性能^[18]。

(4) 栅极电容变化。离子浓度、杂质以及栅极的电荷分布都会影响传感器的电容,从而影响FET的性能^[19]。

2 二维材料的制备及性质

二维材料作为FET传感器的沟道材料具有比表面积高、能够与金属电极紧密接触、电学性能优越、带隙可调、易于功能化及机械性能优异等优势^[20]。因此,二维材料已经被广泛用于FET传感器研究中。常被用作FET沟道材料的二维材料主要有石墨烯、过渡金属硫化物(TMDs)、二维过渡金属碳化物、氮化物或碳氮化物(MXenes)和黑磷等。

2.1 石墨烯的制备

石墨烯是由 sp^2 杂化的碳原子紧密堆积形成的具有二维蜂窝状晶格结构的二维材料,具有电学性能优异、比表面积高和易于表面功能化等^[21]优势。石墨烯因其独特的物理和化学性质,是构建传感器的理想材料^[17]。2004年,Novoselov^[22]首次通过机械剥离石墨获得石墨烯,采用机械剥离的石墨烯作为沟道材料得到的FET具有非常高的载流子迁移率。机械剥离石墨烯出现后,各种制备石墨烯的方法相继出现。目前,石墨烯的制备方法主要包括机械剥离法^[22]、化学气体相沉积法(CVD)^[23]、氧化还原法^[24]及外延生长法^[25]等。

机械剥离石墨烯的原理是通过机械力将石墨中以范德华力堆积的石墨烯进行层层剥离。常用的机械剥离介质是胶带,在剥离石墨烯之后,借助于胶带将石墨烯转移到硅片等衬底上,从而得到单层或少层石墨烯[图3(A,B)]^[26,27]。Huang等^[28]将通过机械剥离方法得到的石墨烯用作背栅和顶栅FET的沟道材料,其分别具有高达4000和12000 $\text{cm}^2/(\text{V}\cdot\text{s})$ 的载流子迁移率。虽然通过机械剥离法制得的石墨烯具有优异的物理和电学性质,但这种方法制得的石墨烯面积小,难以大规模制备,限制了其在大规模器件中的应用。因此通过该方法制得的石墨烯通常被用于研究石墨烯和器件的本征特性。

与机械剥离法相比,CVD法制得的石墨烯尺寸更大,能够实现大规模生产。CVD法主要是在高温下,将含碳物质如甲烷、乙烯和乙醇等作为碳源前驱体通入到可以催化气体分解的衬底(如铜和镍)上,碳源前驱体在高温下分解,产生的碳原子沉积在衬底上形成石墨烯[图3(C)]^[29],将衬底刻蚀掉即得到石墨烯。Gao等^[30]通过低压CVD法合成了石墨烯。他们以甲烷为碳源,铜箔作为生长基底,在氢气氛围下生长得到石墨烯。CVD法不仅可以实现大规模生产石墨烯,还可以通过调控生长条件,得到大面积且性能优良的石墨烯。在此基础上,通过微加工技术可以设计出具有一定形状和尺寸的FET阵列,为小型化多功能传感阵列和芯片的制备提供了方法。此外,通过CVD法能够将杂原子(如氮和硼)等引入碳晶格中进行置换掺杂,从而调节石墨烯的电子能带结构^[31]。但CVD法生长石墨烯的条件比较苛刻,能耗较高^[32]。

外延生长法是在高真空或者氩气氛围下,将SiC加热至1300 $^{\circ}\text{C}$ 左右外延生长石墨烯^[33]。由于Si的蒸汽压比C的蒸气压高,故Si在加热过程中从表面升华,留下富碳层,富碳层石墨化形成石墨烯^[34,35][图3(D)]。SiC外延生长法的主要缺点是SiC晶片的成本高,生长温度往往高于1000 $^{\circ}\text{C}$ 。此外,由于很难精确控制SiC外延生长的石墨烯的特性,限制了该方法的实际应用。

还原氧化石墨烯法是指将Hummers法制备得到的氧化石墨烯(GO)进行还原得到还原氧化石墨烯(rGO)^[36][图3(E)]。由于在氧化制备GO过程中会产生缺陷,这些缺陷会散射载流子,从而降低载流子迁移率并增加器件的整体噪声。为了避免这一影响,通常通过还原法合成具有 π 共轭结构和更高电导率的rGO。还原GO的方法有化学还原^[37]、激光烧蚀还原^[38]和热还原^[39]等方法。其中化学还原法可以使用水合肼、乙二胺、抗坏血酸和柠檬酸钠等多种试剂进行还原^[40]。热还原法可以在较宽的温度范围内

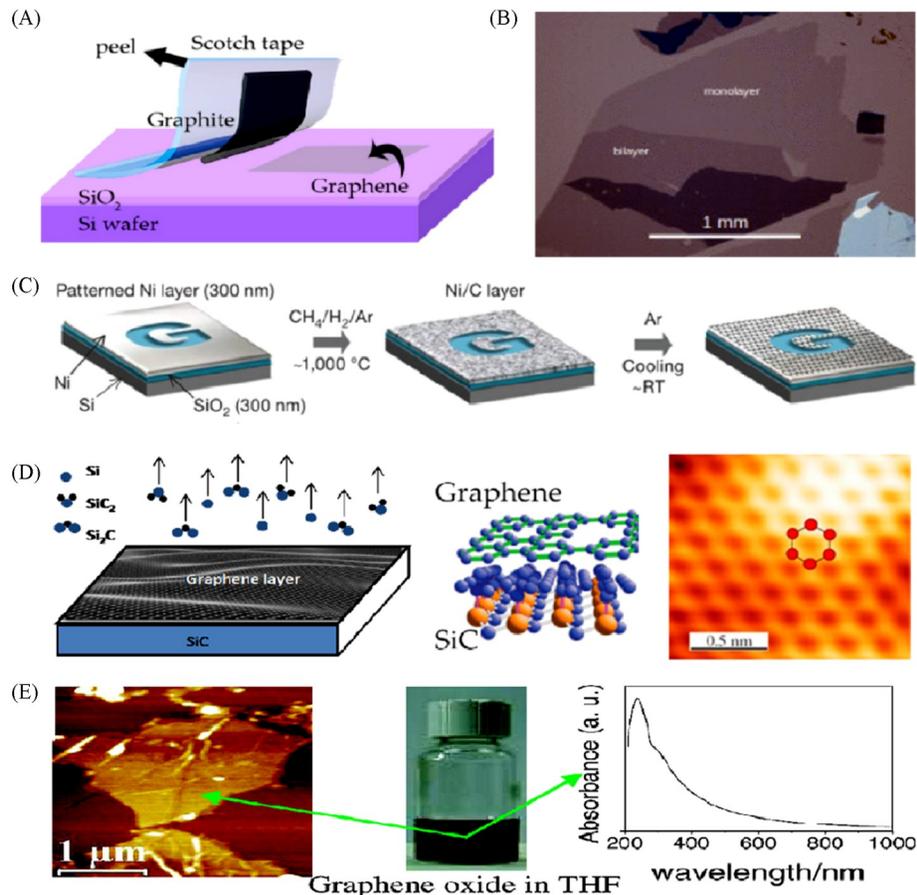


Fig. 3 Mechanical exfoliation(A)^[26], monolayer and bilayer graphene prepared by mechanical exfoliation(B)^[27], CVD(C)^[29], epitaxial growth on silicon carbide substrate(D)^[35] and chemical reduction of graphene oxide(E)^[36]

(A) Copyright 2017, Multidisciplinary Digital Publishing Institute; (B) Copyright 2010, American Physical Society; (C) Copyright 2009, Springer Nature; (D) Copyright 2016, John Wiley and Sons; (E) Copyright 2008, American Chemical Society.

对GO进行还原,但通过热还原法得到的rGO电学性能差异较大^[41].激光烧蚀法得到的rGO尺寸较小且缺陷较多^[38].

2.2 过渡金属硫化物的制备

虽然石墨烯具有较高的载流子迁移率,但其带隙为零,阻碍了石墨烯传感器的响应速率和传感性能^[42].与石墨烯相比,过渡金属硫化物具有较高的载流子迁移率和可调的带隙,最具代表性的是二硫化钼(MoS_2)(图4)^[43]. MoS_2 具有超过 $200 \text{ cm}^2/(\text{V}\cdot\text{s})$ 的载流子迁移率^[44]和高达 1×10^8 的室温电流开/关比^[43],可以用来构建带间隧道的FET,其功耗比传统的FET低. Radisavljevic等^[44]以 MoS_2 作为沟道材料构建的FET在待机模式下的电流降低了6个数量级,有效降低了功耗. MoS_2 的制备方法主要包括机械剥离法^[45]、CVD法^[46]及物理气相沉积(PVD)法^[47]等.

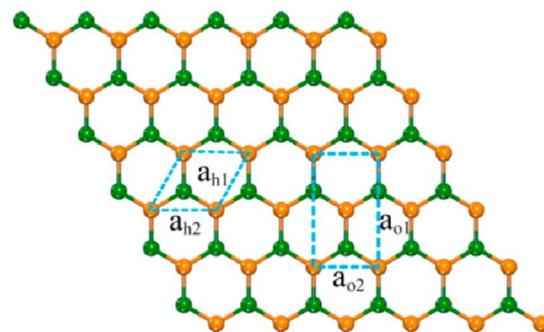


Fig. 4 Atomic structure model of monolayer MoS_2 ^[43]

The dotted lines represent hexagonal primitive cell(enviromed by a_{h1} and a_{h2}) and orthogonal supercell(enviromed by a_{o1} and a_{o2}).
Copyright 2014, American Chemical Society.

与机械剥离制备石墨烯相似,机械剥离法制备 MoS₂也是采用胶带从 MoS₂块状晶体上剥离出 3~5 nm 厚的 MoS₂片层,转移到硅衬底上使用(图 5)^[45].通过机械剥离法制得的 MoS₂具有优异的电学性能,但该方法产率低、重复性差.

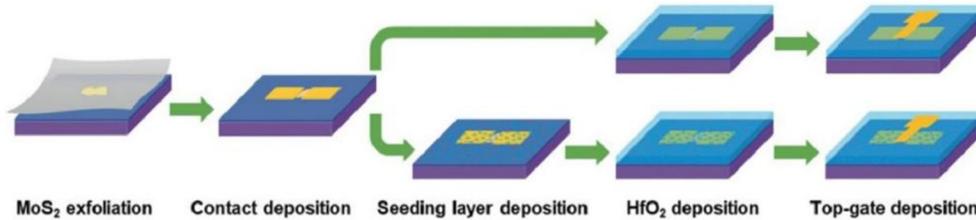


Fig. 5 Schematic representation of the MoS₂ FET fabrication process with or without seeding layer pre-deposition before the deposition of HfO₂^[45]

Copyright 2020, John Wiley and Sons.

CVD法是在高温下使气态硫蒸气与固态钼源反应后沉积到衬底材料上形成 MoS₂. Lee 等^[46]首次使用 MoO₃和硫粉作为前驱体,通过 CVD 法在硅衬底上生长了大面积 MoS₂. Zhan 等^[48]将沉积在硅衬底上的 MoS₂薄膜放置在具有硫源的石英管中心,在氮气氛围下蒸发的硫与 Mo 膜反应,形成 MoS₂(图 6).通过 CVD 法生长 MoS₂具有易于操作和可精确调控等优点.但由于难以控制 Mo 源和 S 源的蒸发速度,因此 CVD 法在大面积合成双层或多层 MoS₂方面仍存在困难^[49].另外,CVD 法生长的 MoS₂中晶格畸变比机械剥离制得的 MoS₂中强得多,尤其是在成核处,影响了 MoS₂的电学和机械性能. CVD 法生长 MoS₂过程还需要高达 1100 °C 的温度,大多数衬底材料都难以承受这样的高温,因此生长 MoS₂的衬底材料有限.并且生长得到的 MoS₂需要从衬底上转移下来使用,转移过程会极大地影响 MoS₂的电学性能^[15].

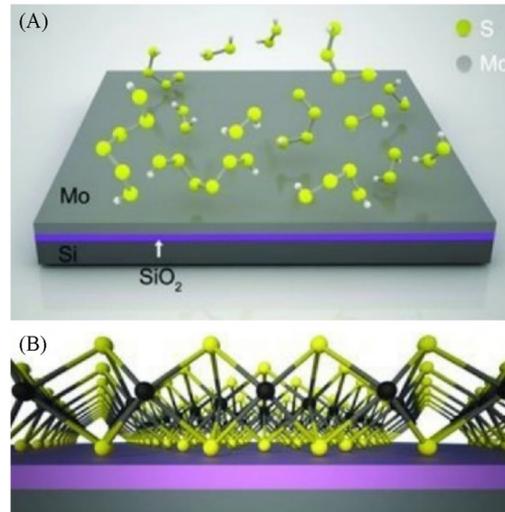


Fig. 6 Schematic illustration of the growth of MoS₂ on the Si/SiO₂ substrate by CVD method(A) and the resulting MoS₂(the atoms in black and yellow represent Mo and S)(B)^[48]

Copyright 2012, John Wiley and Sons.

与 CVD 法相似, PVD 法也是一种自下而上的合成方法. Samassekou 等^[47]通过磁控溅射法在 BN 缓冲的硅衬底上制备了大面积的 MoS₂超薄膜.他们首先使 BN 沉积在硅衬底上,然后再使用高能粒子蒸发 MoS₂前驱体,通过磁控溅射法将气态 Mo 源和 S 源沉积到 BN 缓冲的硅衬底上.与 CVD 法相比, PVD 法的工作温度较低,沉积速率高.而且通过 PVD 法生长的少层 MoS₂的无序度低于多层膜,具有更优异的导电性.但 PVD 法生长的 MoS₂尺寸远远小于 CVD 法生长得到的尺寸,晶界处的缺陷密度也大得多.

2.3 二维过渡金属碳氮化物(MXenes)的制备

MXenes 是指二维过渡金属碳化物、氮化物或碳氮化物,通式为 M_{n+1}X_n或 M_{n+1}X_nT_x(n=1~3),其中 M 是前过渡金属,如 Sc, Ti, Zr, V, Nb, Mo 和 Cr; X 是 C 或 N; T 表示表面功能基团,如 F⁻, OH⁻或 O²⁻. MXenes 通常是从 M_{n+1}AX_n相的层状三元材料中去除 A 元素制得,其中 A 元素为 IIIA 或 IVA 族元素. MXenes 是一种新型二维材料,具有优异的机械、电学、化学和物理性能^[9],易于表面功能化,是构建 FET 传感器的理想材料^[50].

目前, MXenes 的合成方法主要是采用液相剥离法和机械剥离法对 MAX 块状晶体进行剥离.在液

相剥离法中, MAX 块状晶体在化学作用下于液相环境中形成多层堆叠的形式, 再通过机械搅拌产生稳定的二维层状结构(图 7)^[51]. 目前氢氟酸(HF)被广泛用作刻蚀剂来去除 MXA 相中的 A 层, 从而显著削弱二维材料片层之间的相互作用力. HF 液相剥离的实验步骤相对复杂, 产率低且成本高. 此外, HF 腐蚀性非常高, 不可避免地会在材料内部引入缺陷. 为了避免 HF 刻蚀引起的缺陷问题, 一些课题组使用不含 HF 的刻蚀剂如 NH_4HF_2 ^[52], 熔融盐 LiF、NaF 和 KF^[53], NaOH^[54] 等去除 A 层. Ghidui 等^[55] 研发了一种基于 LiF 和 HCl 反应生成 HF 的温和刻蚀策略, 通过该方法制备的 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ 电学性能得到了明显改善.

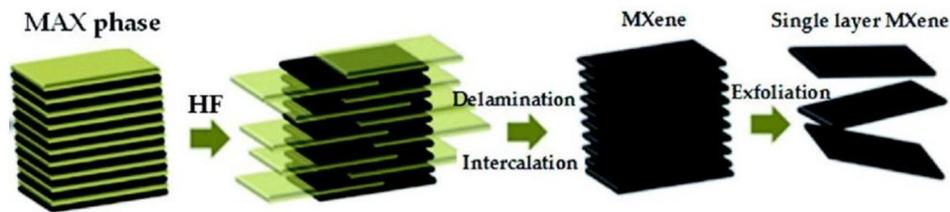


Fig. 7 Procedure of etching, delaminating/intercalating and exfoliating MXene nano-flakes from MAX phase^[51]

Copyright 2019, the Royal Society of Chemistry.

与剥离法相比, CVD 法更有助于控制横向尺寸、缺陷密度和表面特性. Xu 等^[56] 采用 CVD 法合成了高质量的二维超薄 $\alpha\text{-Mo}_2\text{C}$ 材料. 在高温下, 将碳源通到 Cu/Mo 箔衬底上. 碳源分解后与钼原子反应形成 Mo_2C 晶体. 该方法合成的 Mo_2C 晶体厚度仅为几纳米, 而且尺寸大、缺陷少, 显示出了磁场定向的强各向异性. 但 CVD 方法反应条件一般超过 $1000\text{ }^\circ\text{C}$, 能耗较高.

2.4 黑磷的制备

BP 作为一种新兴的半导体材料, 具有层状结构、高载流子迁移率和可调带隙等特点^[57]. BP 层内通过 sp^3 杂化形成褶皱结构层. 该褶皱结构有利于保持相邻单层磷烯之间的取向顺序和面内的各向异性, 显著提高了 BP 的稳定性^[58,59]. BP 具有高达 10^5 的高电流开关比、 $1000\text{ cm}^2/(\text{V}\cdot\text{s})$ 的载流子迁移率和 $0.3\sim 2.0\text{ eV}$ 的可调带隙(图 8)^[60,61]. 与零带隙的石墨烯相比, BP 可以通过掺杂修饰、范德华异质结和调整厚度等方式来调节带隙^[57]. 此外, BP 还具有优异的生物相容性和表面活性, 是构建 FET 传感器的理想材料^[62].

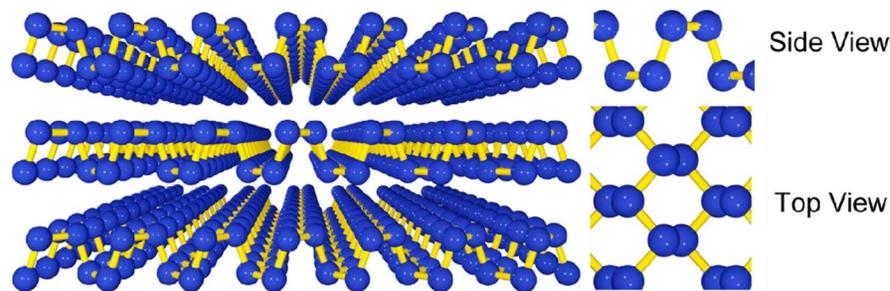


Fig. 8 Crystal structure and band structure of few-layer BP^[61]

Copyright 2014, American Chemical Society.

与石墨烯等层状二维材料类似, BP 在层内通过共价键连接, 在层间以弱范德华力连接. 因此通过机械剥离的方法可以很容易地获得单层 BP. Li 等^[63] 使用透明胶带从晶体上机械剥离出单层 BP. 虽然机械剥离法实验操作简单, 但耗时费力, 并且产率较低. 此外, Lu 等^[64] 使用等离子体对少层 BP 进行逐层减薄处理, 该方法高度可控, 能够获得厚度均一的单层或少层黑磷. 虽然 BP 具备优异的光学和电学性能, 但在存在水、氧气和可见光的环境下容易被快速降解. 因此单层或双层 BP 对环境非常敏感, 在实验中一般使用厚度超过 2 nm 的 BP 作为沟道材料, 或者使用物理隔离和化学钝化的方式提高 BP 的稳定性.

二维材料的合成方法可分为自上而下和自下而上两种制备策略. 自上而下的合成策略如机械剥离法、液相剥离法等通过打开二维层状结构之间的弱相互作用力, 将固体材料剥离为单层或少层. 自下

而上的合成策略如CVD法和PVD法等通常需要较高的能量来打破前驱体中原子之间的共价键,重新构建所需的二维材料.与自下而上的合成方法相比,自上而下的合成方法具有较明显的优势:(1)适用的材料更广泛.如BP、金属氧化物和云母等二维材料的前驱体都是由片层堆叠构成的块状晶体,层间作用力较弱,较容易进行剥离.(2)成本低.自下而上的方法通常需要高温条件,能耗较高.(3)剥离法制得的材料表面具有一些官能团,易于表面修饰,可用于进一步合成所需要的功能材料.但自上而下的合成策略也存在表面缺陷较多且尺寸较小等缺点,限制了其在大规模集成器件中的应用^[65].

3 核酸适体功能化的二维材料场效应晶体管传感器

FET主要起到信号转换的作用,为了获得特异性的生物传感器,需要将FET与具有特异性识别功能的生物识别元件进行结合.核酸适体是一种常用的生物识别元件,具有成本低、特异性强、稳定性高等优势,在传感领域具有广阔的应用前景.

3.1 核酸适体

核酸适体是一段具有高灵敏度、高特异性、低免疫原性的寡核苷酸序列(单链DNA或RNA),具有稳定性好、易合成等优势,已经被广泛应用于生物传感领域^[66-69].核酸适体通常是利用体外筛选技术——指数富集的配体系统进化技术(SELEX)筛选得到.当核酸适体与目标分子结合时,自身的构型会发生变化,形成独特的三维结构^[70].从理论上讲,核酸适体可以特异性识别几乎所有的疾病相关蛋白、代谢分子和细胞,尤其是对于那些缺乏响应性抗体的生物标志物^[71].核酸适体还可以与小分子化合物、病毒及金属离子等特异性结合,靶标分子范围广^[72].因此,核酸适体是用于构建生物识别元件的理想材料^[73-75].

为了将核酸适体固定在二维材料表面,需要对二维材料表面进行化学修饰以引入活性基团^[21].Abidin等^[76]借助3-氨基丙基三乙氧基硅烷(APTES)将核酸适体通过酰胺键固定在rGO表面.共价功能化会在一定程度上破坏二维材料的电学性能.非共价功能化既能保证核酸适体均匀地功能化在二维材料表面,又能够保留二维材料的电学性能.Kumar等^[77]使用1-苊丁酸*N*-羟基琥珀酰亚胺酯(PBASE)作为连接分子修饰在石墨烯表面,PBASE中一端的苊基团通过 π - π 相互作用堆积在石墨烯表面,另一端的*N*-羟基琥珀酰亚胺酯与氨基化的核酸适体进行反应从而达到功能化的目的.

3.2 核酸适体功能化FET的优势

核酸适体可以特异性识别各种各样的生物标志物,靶标分子范围极广.核酸适体与FET结合后,可以赋予FET器件生物识别功能,从而实现对靶标分子的特异性检测.核酸适体不仅具有特异性识别靶标分子的能力,还能够与结合的靶标分子产生信号放大,从而提高传感器的信噪比(SNR).影响FET传感器SNR的主要因素包括沟道材料^[78]、电解液离子强度^[79]、目标分子含量及体系复杂性^[80]等.在沟道材料和电解液离子强度一定的情况下,检测体系中的目标分子含量非常低或干扰物多都会极大地降低传感器的SNR.核酸适体作为识别分子能够将其与靶标之间的相互作用距离缩小到3~5 nm,有效克服高离子强度下德拜屏蔽现象导致的传感器灵敏度降低问题,从而达到信号放大的作用^[81].

3.3 核酸适体功能化FET传感器的应用

核酸适体功能化的FET传感器具有特异性高、靶标范围广、灵敏度高和成本低等优势,已经被广泛应用于医疗诊断和环境监测等领域.

3.3.1 医疗诊断 疾病的早期诊断对于及时治疗疾病、减轻患者的生理和心理负担具有重要意义.在发病初期,疾病标志物的浓度比较低,发展高灵敏和特异性的传感器来快速、准确地检测疾病标志物对疾病的早期诊断和治疗至关重要.核酸适体功能化的FET生物传感器具有灵敏度高和特异性强等优点,非常适合用于蛋白质、病毒和小分子等疾病标志物的检测^[82,83].

感染性疾病是指病毒或细菌侵袭人体引发的疾病.在感染早期,检测微量蛋白毒素对于确定感染性疾病的发展程度非常重要.传统的病毒、细菌分离和血清学方法耗时长、灵敏度低,难以满足临床诊断的需求.为了实现超低浓度水平的快速检测,Ou等^[84]采用核酸适体功能化的生物传感器来检测蛋

白毒素. Kim等^[85]设计了一种炭疽毒素适体修饰的溶液栅石墨烯FET生物传感器,实现了对炭疽毒素高特异性、高灵敏度的检测,检出限低至12 amol/L. 与抗体修饰的FET生物传感器相比,适体与炭疽毒素的亲合力更高、在沟道表面形成的结合位点更多,显著降低了炭疽毒素的检出限. 在此基础上, Kim等^[85]又用AuNPs修饰石墨烯,使得转导信号进一步放大,显著提高了检测灵敏度,检出限降低了一个数量级.

碳酸酐酶1(CA1)是多种疾病如胰腺炎和糖尿病等的疾病标志物. Kumar等^[77]开发了一种CA1适体功能化的溶液栅石墨烯FET生物传感器用于CA1的高特异性、高灵敏检测,检出限达到330 fmol/L. 在该研究工作中, Kumar等采用溶液栅的检测方式来缩小工作电压范围,保持了适体和CA1原有的结构和活性. 该FET生物传感器能够直接检测出唾液样本中的CA1,在CA1相关疾病的早期诊断和预后中具有非常大的应用前景.

FET生物传感器不仅能够对特定的目标分子进行检测,还可以通过改变核酸适体达到检测不同生物分子的目的. Sharon等^[86]使用凝血酶适体修饰溶液栅rGO FET,并对凝血酶进行无标记检测,检出限可达29 nmol/L. 该FET生物传感器还可以进一步用于分析 Hg^{2+} . Sharon等将凝血酶适体改为 Hg^{2+} 特异性的核酸适体,该适体与 Hg^{2+} 形成胸腺嘧啶- Hg^{2+} -胸腺嘧啶桥(T- Hg^{2+} -T),构成稳定的双链DNA纳米结构,对 Hg^{2+} 的检出限可达1.2 μ mol/L.

FET传感器的工作原理是根据沟道材料上载流子密度的变化产生相应的电学信号变化,因此只有目标分子带有一定量的电荷时,与核酸适体结合后才会被FET检测到. 因此在检测不带电荷或者携带电荷过小的靶标分子时,FET生物传感器具有一定的限制^[87,88]. 为了解决这个问题, Wang等^[89]设计了一种适体修饰的溶液栅石墨烯FET生物传感器,通过竞争性亲和测定法对低电荷小分子硫酸脱氢表雄酮(DHEA-S)进行了无标记和特异性检测(图9),检出限低至44.7 nmol/L,能够满足临床诊断中对DHEA-S的检测标准. 在检测过程中,适体与目标分子特异性结合后从石墨烯表面释放. 由于适体带的电荷量较大,适体的释放会显著降低沟道材料表面的电荷,从而引起石墨烯电导率的显著变化,实现对低电荷分子的高灵敏检测.

除了通过核酸适体与目标分子结合后从沟道材料表面脱离的方法来引起沟道材料表面电荷变化外,还可以通过使用金属阳离子改变适体在材料表面的构型来实现高灵敏传感^[90]. Nakatsuka等^[6]采用对二价阳离子灵敏的多巴胺适体来提高多巴胺的检测灵敏度. 二价离子能够与多巴胺适体结合,改变

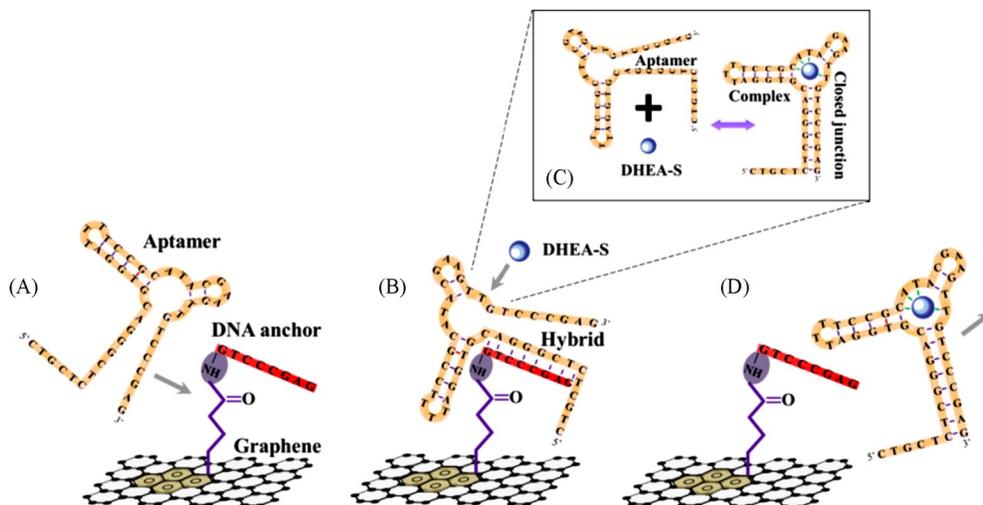


Fig. 9 Principle of graphene sensor for the detection of small molecules^[89]

(A) The sensing surface is prepared through complementary hybridization between aptamer and DNA anchor immobilized on the graphene; (B) aptamer hybridized to the DNA anchor can specifically bind to target small molecules(DHEA-S) in sample solution; (C) the specific binding changes the conformation of aptamer; (D) target molecules disrupt the aptamer-anchor hybridization, inducing the release of the aptamer from the graphene surface.

多巴胺在 In_2O_3 薄膜表面的构型,增加多巴胺适体与 In_2O_3 薄膜的接触面积.在这种情况下,适体在结合多巴胺之后会产生一个较显著的信号变化,提高检测灵敏度(图10).

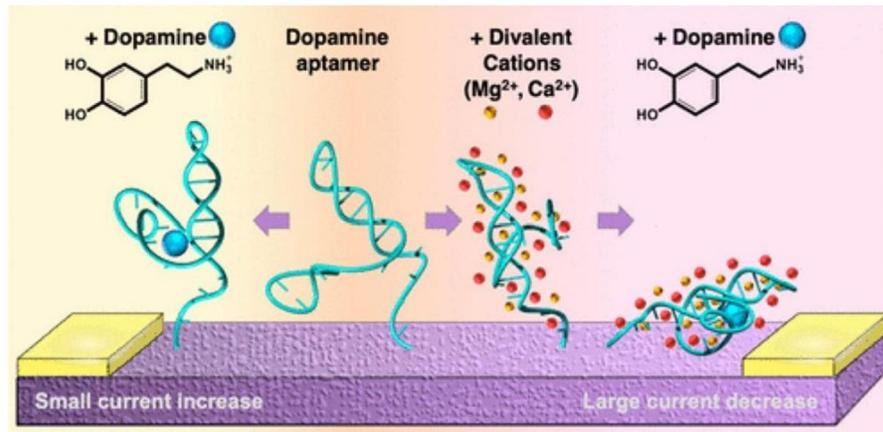


Fig. 10 Effect of divalent metal cations on the conformation of aptamers binding to dopamine^[6]

Copyright 2021, American Chemical Society.

石墨烯是一种零带隙材料,开关比较低,限制了石墨烯FET传感器的灵敏度.通过调控石墨烯的结构能够打开石墨烯的带隙,提高传感灵敏度^[91]. Kwon等^[92]使用聚吡咯转化的氮掺杂少层石墨烯作为沟道材料制备溶液栅FET生物传感器,再用抗血管内皮因子(VEGF)核酸适体修饰该FET生物传感器,用于特异性检测VEGF,检出限为100 fmol/L.该生物传感器表现了出色的灵敏度、重现性和机械柔韧性.除了掺杂石墨烯的方法,我们团队^[7]通过介孔掩模板结合氧等离子体刻蚀方法在石墨烯内部引入了均一的纳米孔,制备出具有优异电学性能和高比表面积的石墨烯纳米筛(GNM).在量子局限效应和边缘效应的影响下,GNM具有高的开关比.在GNM上非共价修饰乳腺癌特异性标志物人表皮生长因子受体2(HER2)后,能够对HER2和乳腺癌细胞进行高灵敏和特异性的检测(图11),对HER2的检出限低至0.6 fmol/L.HER2适体修饰的GNM溶液栅FET生物传感器在结合带正电的HER2之后,GNM表面的电荷降低,从而引起电流的变化.该研究工作不仅为打开石墨烯的带隙提供了一种策略,还为制备低成本、高性能的FET生物传感器提供了新思路.

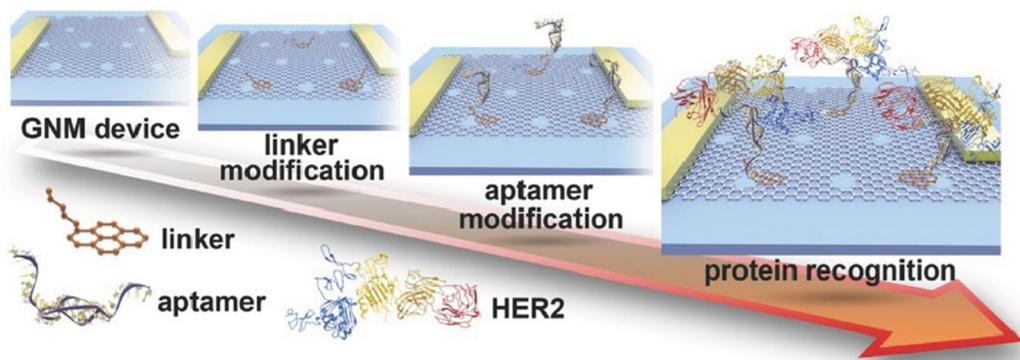


Fig. 11 Schematic of the fabrication process of GNM FET biosensor^[7]

Copyright 2017, John Wiley and Sons.

实时监控药物浓度水平、实现病人个性化服药对安全有效的治疗至关重要^[93]. Wiedman等^[94]构建了核酸适体功能化的石墨烯FET生物传感器用于检测泊沙康唑,证明核酸适体功能化的石墨烯FET生物传感器可以用于药物监测. Stoltenburg等^[95]开发了核酸适体功能化的FET生物传感器来检测氨基糖苷类和抗逆转录病毒药物等. Hao等^[96]研发了一种胰岛素特定受体(IGA3)修饰的溶液栅石墨烯FET生物传感器,实现了对胰岛素的实时监控(图12),检出限低至35 pmol/L.当IGA3与胰岛素结合时,其构

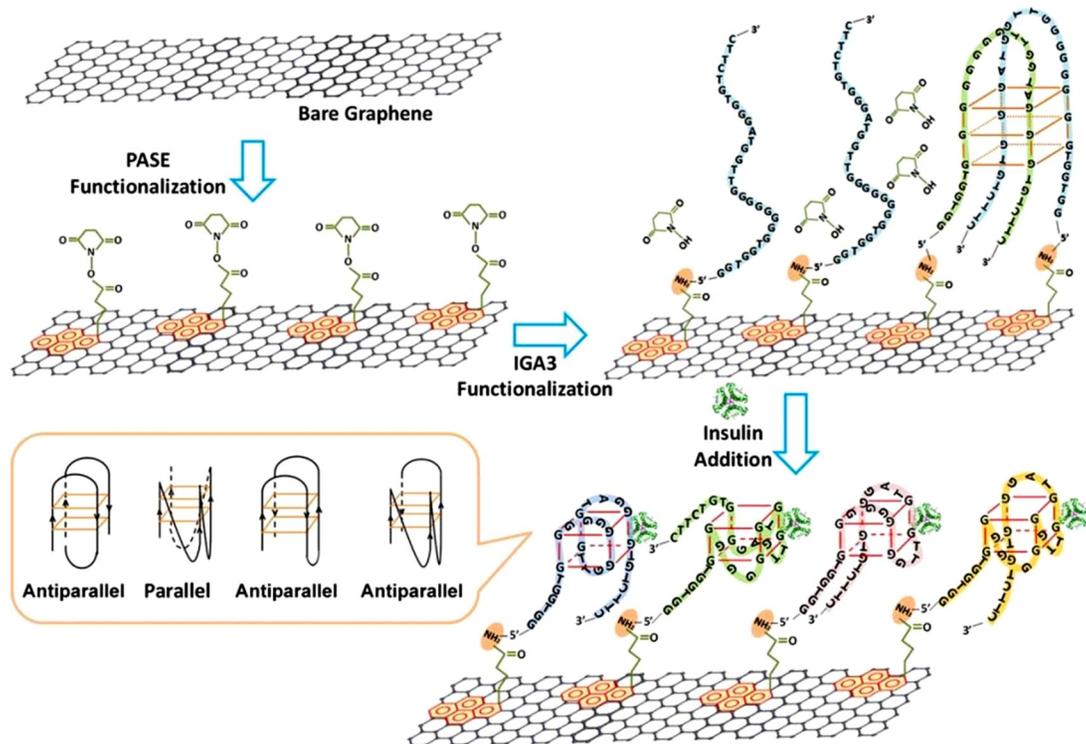


Fig. 12 Schematic representation of the graphene sensor for insulin detection^[96]

The sensing surface is prepared by Schiff-base reaction between aptamer IGA3 and graphene-immobilized PASE binder.

Copyright 2017, American Chemical Society.

型会发生变化, 从而影响石墨烯的载流子密度. 与基于抗原-抗体的传感器件相比, 适体对胰岛素具有更高的特异性, 可以显著提高器件的特异性和灵敏度. Hao 等还验证了该生物传感器在 Krebs-Ringer 碳酸氢盐缓冲液(标准胰岛素灌注液)中的检测实用性, 对于临床中胰岛素的实时监测具有重要意义.

3.3.2 环境监测 抗生素是重要的医学发现之一, 对人类和动物的疾病治疗发挥了重要作用. 然而抗生素的滥用导致了抗性基因和耐药菌的出现, 对生态环境和人类健康造成了巨大威胁. 为了实现抗生素污染的有效治理, 对抗生素进行实时监控非常重要. 抗生素的检测技术主要包括色谱^[97]、微生物分析^[98]和酶联免疫吸附测定^[99]等方法. 其中色谱和质谱法成本高、耗时长、操作复杂. 微生物分析法准确性差、重现性不高. 酶联免疫吸附测定法也存在耗时长和酶易失活等问题. FET 生物传感器具有灵敏度高和检测速度快等优势. Chen 等^[100]设计了一种妥布霉素适体修饰的背栅 rGO FET 传感器, 对妥布霉素实现了高灵敏检测[图 13(A)], 检出限低至 0.3 nmol/L. 在该研究中, Chen 等分别用 6-巯基-1-乙醇和 1-苄丁醇修饰 AuNPs 和 rGO, 从而在器件表面形成化学钝化层, 有效地消除了非特异性吸附, 提高了传感器的特异性和选择性. 在此基础上, Chen 等^[101]设计了一种新型卡那霉素适体(APT-CS), 以此适体修饰的 MoS₂ FET 传感器有效增强了器件的特异性和选择性, 实现了卡那霉素(KAN)的高特异性检测[图 13(B)]. 在检测过程中 KAN 与 APT-CS 之间发生“置换反应”, 使得 APT-CS 在与 KAN 结合后从 MoS₂ 表面释放出来, 有效提高了检测特异性和灵敏度.

高灵敏、快速检测环境中的细菌等病原体对于环境监测、食品安全和人类健康具有重要意义. 传统的细菌检测方法通常是细菌培养法和代谢指纹法, 尽管这些方法准确可靠, 但是耗时长且过程复杂^[102]. 近年来, 核酸适体修饰的 FET 传感器已经被用于高灵敏、快速检测细菌. Wu 等^[103]通过苄基磷酸酰胺将核酸适体(PTDA)固定在石墨烯表面, 并以此制备了一种溶液栅石墨烯 FET(APG-FET)生物传感器, 用于大肠杆菌(*E. coli*)的高灵敏检测(图 14). 该 APG-FET 对 *E. coli* 的检测具有高灵敏度、高选择性和低检出限等优势, 检出限达到 10² CFU/mL. 优于 Thakur 等^[104]使用的抗体分子功能化的 rGO FET(其对 *E. coli* 的检出限为 10³ CFU/mL).

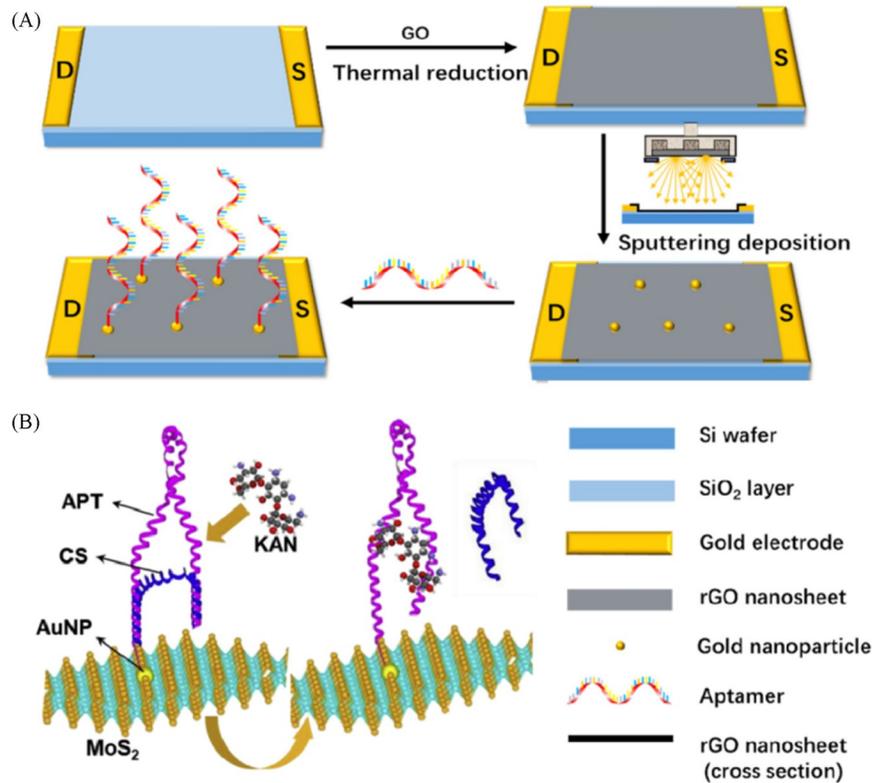


Fig. 13 Preparation of aptamer functionalized rGO FET biosensor(A)^[100] and schematic diagram of the structure and substance change on MoS₂/APT/CS platform(B)^[101]

APT: an aptamer composed of complementary strands of DNA(CS).

(A) Copyright 2019, Elsevier; (B) Copyright 2019, Elsevier.

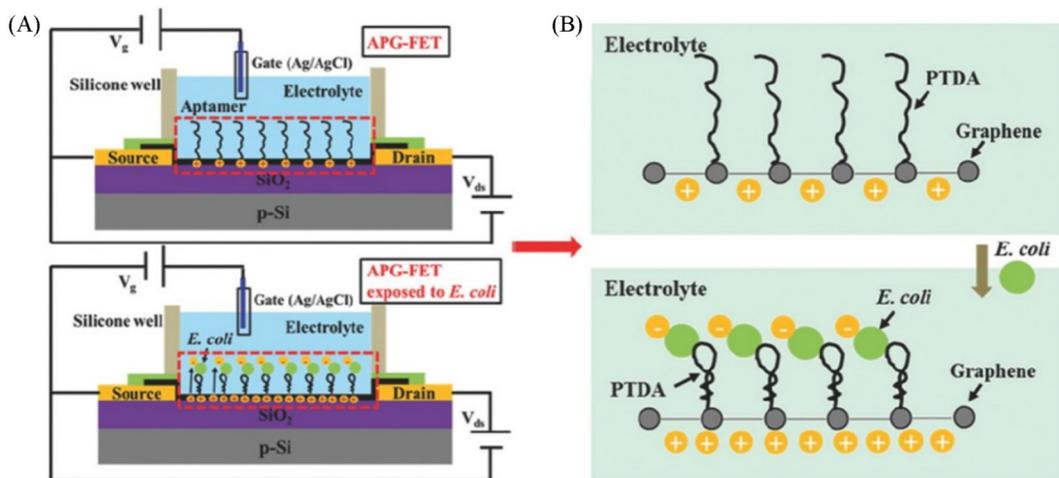


Fig. 14 Sensing mechanism of APG-FET biosensors for *E. coli*(A) and charge distribution of APG-FET biosensor before and after binding to *E. coli*(B)^[103]

Copyright 2017, John Wiley and Sons.

重金属污染是指重金属或其化合物造成的环境污染。当重金属从环境中进入人体时，会与人体内蛋白质发生强烈的相互作用而导致蛋白质失活，也有可能是在人体的某些器官内富集从而导致重金属中毒^[105]。Hg²⁺是一种剧毒的环境污染物，即使在极低的浓度下也会影响人体的免疫系统和神经系统。因此，快速便捷地对Hg²⁺进行高灵敏检测在医疗健康和环境监测领域具有重要意义。Tu等^[106]设计了Hg²⁺核酸适体功能化的溶液栅石墨烯FET阵列对Hg²⁺进行特异性检测。即使在含有多种金属离子的混合溶

液中, 该传感器对 Hg^{2+} 依然具有出色的选择性, 检出限可达 40 pmol/L . 铅是一种累积性重金属, 会对儿童未成熟的神经系统造成严重损伤. Wang等^[107]使用核酸适体修饰的溶液栅石墨烯FET对儿童血铅进行高灵敏检测, 检出限达到 180 pmol/L . 该器件还表现出了对 Na^+ , K^+ , Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 等金属阳离子出色的检测选择性和灵敏性.

4 问题、挑战与展望

目前, 核酸适体功能化的二维材料FET传感器已经被广泛地应用在医疗诊断、环境监测和食品安全等领域. 但是要满足实际应用需求, 核酸适体功能化的二维材料FET传感器仍然面临一些问题和挑战.

实际检测体系非常复杂, 目标分子处于实时动态变化中, 对传感器的传感稳定性和重现性提出了非常高的要求. 二维材料作为FET传感器的沟道材料, 直接决定了传感性能. 然而, 目前的制备方法依然难以制备大面积均一、高质量的二维材料. 此外, 二维材料与金属电极之间的接触界面容易产生肖特基势垒, 影响器件的性能, 因此发展合适的策略来优化两者之间的界面能够有效提高传感器的传感性能. FET传感器具有微型、易于集成化等优势, 是发展数字化检测设备的理想器件, 而目前对于FET传感器的研究依然停留在概念性和原理验证阶段, 很少有检测设备原型开发^[17], 难点在于将FET传感器与功能元件进行有效集成并保证信号的有效传输, 这涉及到化学、物理、微电子、材料及计算机等学科的交叉. 因此, 在未来的研究中需要发展多学科交叉研究, 促进二维材料FET传感器在实际中的应用, 解决医疗诊断和环境监测等领域的实际问题.

尽管核酸适体具有高特异性和低免疫原性等优势, 但在实际应用中还存在一定限制. 一方面是核酸适体尺寸小的问题. 虽然适体尺寸小可以有效克服德拜屏蔽效应, 但适体与目标分子的作用面积也会相对较小, 因此更容易受到脱靶效应和交叉反应的影响^[108]. 另一方面是成本问题, 虽然核酸适体已经比抗体的成本低了很多, 但是在大规模合成时成本依然较高^[109], 尤其是RNA适体的合成. 此外, 在复杂的环境体系中核酸适体的稳定性较弱, 且容易被核酸酶分解.

FET传感器凭借优异的电学性能和高灵敏度等优势, 在目标分子快速检测中具有极大优势, 在医疗诊断、环境监测和食品安全等领域都有广泛的应用^[110]. 在未来的研究中, 调控二维材料的生长或制备方法来获得大规模、尺寸均一的二维材料及优化二维材料与电极之间的界面来减小肖特基势垒等策略对于发展高性能的二维材料FET传感器具有重要意义. 针对核酸适体, 在未来的研究中需要合成更长的核苷酸链来增大核酸适体与靶标分子的作用面积和作用力^[111]. 另外, 由于核酸适体在复杂环境中稳定性较弱, 容易被核酸酶等降解, 未来在核酸适体上修饰保护性基团是非常必要的. 为了满足实际应用需求, 需要对多种目标分子进行实时动态监控. 微纳加工技术的发展促进了大规模FET传感器阵列的制备及目标分子的高通量检测^[112]. 将高稳定性和高灵敏的核酸适体功能化的FET传感器与信号转换和传输单元等进行有效集成, 发展数字化监测设备以满足对于家庭医疗、个性化管理和环境监测等的需求是未来的发展方向.

参 考 文 献

- [1] Zhu C. F., Zeng Z. Y., Li H., Li F., Fan C. H., Zhang H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*(16), 5998—6001
- [2] Kim J., Campbell A. S., Ávila B. E. F. D., Wang J., *Nat. Biotechnol.*, **2019**, *37*, 389—406
- [3] Ping J. L., Vishnubhotla R., Vrudhula A., Johnson A. T. C., *ACS Nano*, **2016**, *10*(9), 8700—8704
- [4] Kim J. S., Kim B. J., Choi Y. J., Lee M. H., Kang M. S., Cho J. H., *Adv. Mater.*, **2016**, *28*(24), 4803—4810
- [5] Dunn M. R., Jimenez J. C., Chaput J. C., *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, *1*(10), 0076
- [6] Nakatsuka N., Abendroth J. M., Yang K. A., Andrews A. M., *ACS Appl. Mater. Inter.*, **2021**, *13*(8), 9425—9435
- [7] Yang Y. B., Yang X. D., Zou X. M., Wu S. T., Wan D., Cao A. Y., Liao L., Yuan Q., Duan X. F., *Adv. Funct. Mater.*, **2017**, *27*(19), 1604096
- [8] Xu Y. W., Li Y. H., Tan W. L., Shi J. Y., Zou X. B., Zhang W., Zhang X. A., Li Y. X., Zhu C. Q., Ai L. L., Li H., Shen T. T., *Microchim. Acta*, **2021**, *188*, 112
- [9] Xu B. Z., Zhu M. S., Zhang W. C., Xu Z., Pei Z. X., Xue Q., Zhi C. Y., Shi P., *Adv. Mater.*, **2016**, *28*(17), 3333—3339

- [10] Nakatsuka N., Yang K. A., Abendroth J. M., Cheung K. M., Xu X. B., Yang H. Y., Zhao C. Z., Zhu B. W., Rim Y. S., Yang Y., Weiss P. S., Stojanović M. N., Andrews A. M., *Science*, **2018**, 362(6412), 319–324
- [11] Coonahan E. S., Yang K. A., Pecic S., Vos M. D., Wellemis T. E., Fay M. P., Andersen J. F., Tarning J., Long C. A., *Sci. Transl. Med.*, **2021**, 13(585), 1535
- [12] Andronesu C., Schuhmann W., *Curr. Opin. Electrochem.*, **2017**, 3(1), 11–17
- [13] Jing X., Illarionov Y., Yalon E., Zhou P., Grasser T., Shi Y. Y., Lanza M., *Adv. Funct. Mater.*, **2019**, 30(18), 1901971
- [14] Jing X., Panholzer E., Song X. X., Grustan-Gutierrez E., Hui F., Shi Y. Y., Benstetter G., Illarionov Y., Grasser T., Lanza M., *Nano Energy*, **2016**, 30, 494–502
- [15] Wu J. X., Yuan H. T., Meng M. M., Chen C., Sun Y., Chen Z. Y., Dang W. H., Tan C. W., Liu Y. J., Yin J. B., Zhou Y. B., Huang S. Y., Xu H. Q., Cui Y., Hwang H. Y., Liu Z. F., Chen Y. L., Yan B. H., Peng H. L., *Nat. Nanotechnol.*, **2017**, 12(6), 530–534
- [16] Feng L. Z., Liu Z., *Sci. Transl. Med.*, **2011**, 6(3), 317–324
- [17] Yan F., Zhang M., Li J. H., *Adv. Healthc. Mater.*, **2013**, 3(3), 313–331
- [18] He R. X., Lin P., Liu Z. K., Zhu H. W., Zhao X. Z., Chan H. L. W., Yan F., *Nano Lett.*, **2012**, 12(3), 1404–1409
- [19] Dankerl M., Hauf M. V., Lippert A., Hess L. H., Birner S., Sharp I. D., Mahmood A., Mallet P., Veuillen J. Y., Stutzmann M., Garrido J. A., *Adv. Funct. Mater.*, **2010**, 20(18), 3117–3124
- [20] Mao S., Chang J. B., Pu H. H., Lu G. H., He Q. Y., Zhang H., Chen J. H., *Chem. Soc. Rev.*, **2017**, 46(22), 6872–6904
- [21] Danielson E., Sontakke V. A., Porkovich A. J., Wang Z., Kumar P., Ziadi Z., Yokobayashi Y., Sowwan M., *Sens. Actuators B Chem.*, **2020**, 320, 128432
- [22] Novoselov K. S., *Science*, **2004**, 306(5696), 666–669
- [23] Bae S., Kim H., Lee Y., Xu X. F., Park J.-S., Zheng Y., Balakrishnan J., Lei T., Ri Kim H., Song Y. I., Kim Y. J., Kim K. S., Özyilmaz B., Ahn J. H., Hong B. H., Iijima S., *Nat. Nanotechnol.*, **2010**, 5(8), 574–578
- [24] Szabó T., Berkesi O., Forgó P., Josepovits K., Sanakis Y., Petridis D., Dékány I., *Chem. Mater.*, **2006**, 18(11), 2740–2749
- [25] Li X., Cai W., An J., Kim S., Nah J., Yang D., Piner R., Velamakanni A., Jung I., Tutuc E., Banerjee S. K., Colombo L., Ruoff R. S., *Science*, **2009**, 324(5932), 1312–1314
- [26] Suvamphaet P., Pechprasarn S., *Sensors*, **2017**, 17(10), 2161
- [27] Peres N. M. R., *Rev. Mod. Phys.*, **2010**, 82(3), 2673–2700
- [28] Huang Y., Sutter E., Shi N. N., Zheng J. B., Yang T. Z., Englund D., Gao H. J., Sutter P., *ACS Nano*, **2015**, 9(11), 10612–10620
- [29] Kim K. S., Zhao Y., Jang H., Lee S. Y., Kim J. M., Kim K. S., Ahn J. H., Kim P., Choi J. Y., Hong B. H., *Nature*, **2009**, 457(7230), 706–710
- [30] Gao Z. L., Xia H., Zauberman J., Tomaiuolo M., Ping J. L., Zhang Q. C., Ducos P., Ye H. C., Wang S., Yang X. P., Lubna F., Luo Z. T., Ren L., Johnson A. T. C., *Nano Lett.*, **2018**, 18(6), 3509–3515
- [31] Wu T. R., Shen H. L., Sun L., Cheng B., Liu B., Shen J. C., *New J. Chem.*, **2012**, 36(6), 1385–1391
- [32] Novoselov K. S., Fal'ko V. I., Colombo L., Gellert P. R., Schwab M. G., Kim K., *Nature*, **2012**, 490(7419), 192–200
- [33] Heer W. A. d., Berger C., Wu X. S., First P. N., Conrad E. H., Li X. B., Li T. B., Sprinkle M., Hass J., Sadowski M. L., Potemski M., Martinez G., *Solid State Commun.*, **2007**, 143(1), 92–100
- [34] de Heer W. A., Berger C., Ruan M., Sprinkle M., Li X., Hu Y., Zhang B., Hankinson J., Conrad E., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2011**, 108(41), 16900–16905
- [35] Mishra N., Boeckl J., Motta N., Iacopi F., *Phys. Status Solidi*, **2016**, 213(9), 2277–2289
- [36] Paredes J. I., Villar-Rodil S., Martínez-Alonso A., Tascón J. M. D., *Langmuir*, **2008**, 24(19), 10560–10564
- [37] Yu Y., Li Y. T., Jin D., Yang F., Wu D., Xiao M. M., Zhang H., Zhang Z. Y., Zhang G. J., *Anal. Chem.*, **2019**, 91(16), 10679–10686
- [38] Novodchuk I., Irannejad M., Wales B., Ibrahim K., Sanderson J., Bajcsy M., Yavuz M., *Mater. Res. Bull.*, **2018**, 111, 80–86
- [39] Filippidou M. K., Loukas C. M., Kaprou G., Tegou E., Petrou P., Kakabakos S., Tserepi A., Chatzandroulis S., *Microelectron. Eng.*, **2019**, 216, 111093
- [40] Wong C. H. A., Sofer Z., Kubeova M., Kuera J., Matjkova S., Pumera M., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2014**, 111(38), 13774–13779
- [41] Acik M., Lee G., Mattevi C., Pirkle A., Wallace R. M., Chhowalla M., Cho K., Chabal Y., *J. Phys. Chem. C*, **2011**, 115(40), 19761–19781
- [42] Allen M. J., Tung V. C., Kaner R. B., *Chem. Rev.*, **2010**, 110(1), 132–145
- [43] Cai Y. Q., Zhang G., Zhang Y. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136(17), 6269–6275
- [44] Radisavljevic B., Radenovic A., Brivio J., Giacometti V., Kis A., *Nat. Nanotechnol.*, **2011**, 6(3), 147–150
- [45] Sheng Y. C., Chen X. Y., Liao F. Y., Wang Y., Ma J. Y., Deng J. A., Guo Z. X., Bu S. T., Shen H., Bai F. Y., Huang D. M., Wang J. L., Hu W. D., Chen L., Zhu H., Sun Q. Q., Zhou P., Zhang D. W., Wan J., Bao W. Z., *Adv. Electron. Mater.*, **2020**, 32, 2000395
- [46] Lee Y. H., Zhang X. Q., Zhang W. J., Chang M. T., Lin C. T., Chang K. D., Yu Y. C., Wang J. T. W., Chang C. S., Li L. J., Lin T. W., *Adv. Mater.*, **2012**, 24(17), 2320–2325
- [47] Samassekou H., Alkabsh A., Wasala M., Eaton M., Walber A., Walker A., Pitkänen O., Kordas K., Talapatra S., Jayasekera T., Mazumdar D., *2D Mater.*, **2017**, 4(2), 021002
- [48] Zhan Y. J., Liu Z., Najmaei S., Ajayan P. M., Lou J., *Small*, **2012**, 8(7), 966–971
- [49] Fang M. X., Wang F., Han Y. M., Feng Y. L., Ren T. L., Li Y., Tang D. X., Song Z. T., Zhang K. L., *Adv. Electron. Mater.*, **2018**, 4(4), 1700524

- [50] Liu H., Duan C. Y., Yang C. H., Shen W. Q., Wang F., Zhu Z. F., *Sens. Actuators B: Chem.*, **2015**, *218*, 60—66
- [51] Malaki M., Maleki A., Varma R. S., *J. Mater. Chem. A*, **2019**, *7*(18), 10843—10857
- [52] Halim J., Lukatskaya M. R., Cook K. M., Lu J., Smith C. R., Näslund L. Å., May S. J., Hultman L., Gogotsi Y., Eklund P., Barsoum M. W., *Chem. Mater.*, **2014**, *26*(7), 2374—2381
- [53] Urbankowski P., Anasori B., Makaryan T., Er D. Q., Kota S., Walsh P. L., Zhao M. Q., Shenoy V. B., Barsoum M. W., Gogotsi Y., *Nanoscale*, **2016**, *8*(22), 11385—11391
- [54] Li T. F., Yao L. L., Liu Q. L., Gu J. J., Luo R. C., Li J. H., Yan X. D., Wang W. Q., Liu P., Chen B., Zhang W., Abbas W., Naz R., Zhang D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*(21), 6115—6119
- [55] Ghidui M., Lukatskaya M. R., Zhao M. Q., Gogotsi Y., Barsoum M. W., *Nature*, **2014**, *516*(7529), 78—81
- [56] Xu C., Wang L. B., Liu Z. B., Chen L., Guo J. K., Kang N., Ma X. L., Cheng H. M., Ren W. C., *Nat. Mater.*, **2015**, *14*(11), 1135—1141
- [57] Zhang F. Q., Yu J. R., Sun J., Sun Q. J., Wang Z. L., *Adv. Electron. Mater.*, **2021**, *7*(7), 2100228
- [58] Passaglia E., Cicogna F., Costantino F., Coiai S., Legnaioli S., Lorenzetti G., Borsacchi S., Geppi M., Telesio F., Heun S., Ienco A., Serrano-Ruiz M., Peruzzini M., *Chem. Mater.*, **2018**, *30*(6), 2036—2048
- [59] Pimenta M. A., Dresselhaus G., Dresselhaus M. S., Cançado L. G., Jorio A., Saito R., *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2007**, *9*(11), 1276—1290
- [60] Tran V., Soklaski R., Liang Y. F., Yang L., *Phys. Rev. B*, **2014**, *89*(23), 235319
- [61] Liu H., Neal A. T., Zhu Z., Luo Z., Xu X. F., Tománek D., Ye P. D., *ACS Nano*, **2014**, *8*(4), 4033—4041
- [62] Ting M. T., Hao H., Fei G. W., Zhang C. X., Zhu C., Song L., Liang M., Yan D., *J. Biomed. Nanotechnol.*, **2020**, *16*, 1045—1064
- [63] Li L. K., Yu Y. J., Ye G. J., Ge Q. Q., Ou X. D., Wu H., Feng D. L., Chen X. H., Zhang Y. B., *Nat. Nanotechnol.*, **2014**, *9*(5), 372—377
- [64] Lu W. L., Nan H. Y., Hong J. H., Chen Y. M., Zhu C., Liang Z., Ma X. Y., Ni Z. H., Jin C. H., Zhang Z., *Nano Res.*, **2014**, *7*(6), 853—859
- [65] Ke C. X., Ting L. Y., Lu L. B., Ming C. H., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*(16), 6224—6266
- [66] Anthony D. K., Supriya P., Andrew E., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2010**, *9*(8), 537—550
- [67] Ning Y., Hu J., Lu F., *Biomed. Pharmacother.*, **2020**, *132*, 110902
- [68] Li F., Li J., Dong B. J., Wang F., Fan C. H., Zuo X. L., *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*(9), 5650—5667
- [69] Li X. C., Zhai T. Y., Gao P. C., Cheng H. L., Hou R. Z., Lou X. D., Xia F., *Nat. Commun.*, **2018**, *9*(1), 40
- [70] Bouchard P. R., Hutabarat R. M., Thompson K. M., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **2010**, *50*, 237—257
- [71] Yu M., Stott S., Toner M., Maheswaran S., Haber D. A., *J. Cell Biol.*, **2011**, *192*(3), 373—382
- [72] You M. X., Chen Y., Peng L., Han D., Yin B. C., Ye B. C., Tan W. H., *Chem. Sci.*, **2011**, *2*(6), 1003—1010
- [73] Li M., Yin F. F., Song L., Mao X. H., Li F., Fan C. H., Zuo X. L., Xia Q., *Chem. Rev.*, **2021**, *121*(17), 10469—10558
- [74] Gao Z. F., Liu R., Wang J. H., Dai J., Huang W. H., Liu M. J., Wang S. T., Xia F., Jiang L., *Chem.*, **2018**, *4*(12), 2929—2943
- [75] Zuo X. L., Xia F., Xiao Y., Plaxco K. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*(6), 1816—1818
- [76] Abidin A. S. Z., Rahim R. A., Huan C. Y., Maidin N. N. M., Ahmad N. A., Hashwan S. S. B., Faudzi F. N. M., Hong V. C., *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, **2018**, *318*, 012045
- [77] Kumar N., Gray M., Ortiz-Marquez J. C., Weber A., Desmond C. R., Argun A., van Opijnen T., Burch K. S., *Med. Dev. Sens.*, **2020**, *3*(6), e10121
- [78] Männik J., Heller I., Janssens A. M., Lemay S. G., Dekker C., *Nano Lett.*, **2008**, *8*(2), 685—688
- [79] Rajan N. K., Routenberg D. A., Reed M. A., *Appl. Phys. Lett.*, **2011**, *98*(26), 264107
- [80] Sharf T., Kevek J. W., DeBorde T., Wardini J. L., Minot E. D., *Nano Lett.*, **2012**, *12*(12), 6380—6384
- [81] Forsyth R., Devadoss A., Guy O. J., *Diagnostics*, **2017**, *7*(3), 45
- [82] Alireza A., Zahra M., Zuo X. L., Afsaneh S., *Biosens. Bioelectron.*, **2017**, *102*, 479—489
- [83] Lin M. H., Song P., Zhou G. B., Zuo X. L., Aldalbahi A., Lou X. D., Shi J. Y., Fan C. H., *Nat. Protoc.*, **2016**, *11*(7), 1244—1263
- [84] Ou X., Hong F., Zhang Z., Cheng Y., Zhao Z., Gao P., Lou X., Xia F., Wang S., *Biosens. Bioelectron.*, **2017**, *89*, 417—421
- [85] Kim D. J., Park H. C., Sohn I. Y., Jung J. H., Yoon O. J., Park J. S., Yoon M. Y., Lee N. E., *Small*, **2013**, *9*(19), 3352—3360
- [86] Sharon E., Liu X. Q., Freeman R., Yehezkeili O., Willner I., *Electroanalysis*, **2013**, *25*(4), 851—856
- [87] Vu C. A., Chen W. Y., *Molecules*, **2020**, *25*(3), 680
- [88] Mukherjee S., Meshik X., Choi M., Farid S., Datta D., Lan Y., Poduri S., Sarkar K., Batteredene U., Huang C. E., Wang Y. Y., Burke P., Dutta M., Strosio M. A., *IEEE T. Nanobiosci.*, **2015**, *14*(8), 967—972
- [89] Wang C., Kim J., Zhu Y. B., Yang J., Lee G. H., Lee S., Yu J., Pei R. J., Liu G. H., Nuckolls C., Hone J., Lin Q., *Biosens. Bioelectron.*, **2015**, *71*, 222—229
- [90] Yao G. B., Li J., Chao J., Pei H., Liu H. J., Zhao Y., Shi J. Y., Huang Q., Wang L. H., Huang W., Fan C. H., *Angew. Chem.*, **2015**, *127*(10), 3009—3012
- [91] Qian W., Cui X., Hao R., Hou Y. L., Zhang Z. Y., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2011**, *3*(7), 2259—2264
- [92] Kwon O. S., Park S. J., Hong J. Y., Han A. R., Lee J. S., Lee J. S., Oh J. H., Jang J., *ACS Nano*, **2012**, *6*(2), 1486—1493
- [93] Pu Y., Zhu Z., Han D., Liu H. X., Liu J., Liao J., Zhang K. J., Tan W. H., *Analyst*, **2011**, *136*(20), 4138—4140
- [94] Wiedman G. R., Zhao Y. N., Mustaev A., Ping J. L., Vishnubhotla R., Johnson A. T. C., Perlin D. S., *mSphere*, **2017**, *2*(4), e00274-17

- [95] Stoltenburg R., Nikolaus N., Strehlitz B., *J. Anal. Methods Chem.*, **2012**, *2012*, 415697
- [96] Hao Z., Zhu Y. B., Wang X. J., Rotti P. G., DiMarco C., Tyler S. R., Zhao X. Z., Engelhardt J. F., Hone J., Lin Q., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2017**, *9*(33), 27504—27511
- [97] Tili I., Caria G., Ouddane B., Ghorbel-Abid I., Ternane R., Trabelsi-Ayadi M., Net S., *Sci. Total Environ.*, **2016**, *563/564*, 424—433
- [98] Knecht B. G., Strasser A., Dietrich R., Märtlbauer E., Niessner R., Weller M. G., *Anal. Chem.*, **2004**, *76*(3), 646—654
- [99] Kumar K., Thompson A., Singh A. K., Chander Y., Gupta S. C., *J. Environ. Qual.*, **2004**, *33*(1), 250—256
- [100] Chen X. Y., Liu Y., Fang X., Li Z., Pu H. H., Chang J. B., Chen J. H., Mao S., *Biosens. Bioelectron.*, **2019**, *126*, 664—671
- [101] Chen X. Y., Hao S. B., Zong B. Y., Liu C. B., Mao S., *Biosens. Bioelectron.*, **2019**, *145*, 111711
- [102] Law J. W. F., Ab Mutalib N. S., Chan K. G., Lee L. H., *Front. Microbiol.*, **2015**, *5*, 770
- [103] Wu G. F., Dai Z. W., Tang X., Lin Z. H., Lo P. K., Meyyappan M., Lai K. W., C., *Adv. Healthc. Mater.*, **2017**, *6*(19), 1700736
- [104] Thakur B., Zhou G., Chang J., Pu H., Jin B., Sui X., Yuan X., Yang C. H., Magruder M., Chen J., *Biosens. Bioelectron.*, **2018**, *110*, 16—22
- [105] Xu H., Xu P. P., Ga S. M., Zhang S. X., Zhao X. C., Fan C. H., Zuo X. L., *Biosens. Bioelectron.*, **2013**, *47*, 520—523
- [106] Tu J. W., Gan Y., Liang T., Hu Q. W., Wang Q., Ren T. L., Sun Q. Y., Wan H., Wang P., *Front. Chem.*, **2018**, *6*, 333
- [107] Wang C. Y., Cui X. Y., Li Y., Li H. B., Huang L., Bi J., Luo J., Ma L. Q., Zhou W., Cao Y., Wang B. G., Miao F., *Sci. Rep.*, **2016**, *6*(1), 21711
- [108] Krissanaprasit A., Key C. M., Pontula S., LaBean T. H., *Chem. Rev.*, **2021**, doi: 10.1021/acs.chemrev.0c01332
- [109] Liu L. S., Wang F., Ge Y. H., Lo P. K., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2021**, *13*(8), 9329—9358
- [110] Sarkar D., Liu W., Xie X. J., Anselmo A. C., Mitragotri S., Banerjee K., *ACS Nano*, **2014**, *8*(4), 3992—4003
- [111] Famulok M., Hartig J. S., Mayer G., *Chem. Rev.*, **2007**, *107*(9), 3715—3743
- [112] Sadighbayan D., Hasanzadeh M., Ghafar-Zadeh E., *Trends Anal. Chem.*, **2020**, *133*, 116067

Recent Progress of Aptamer Functionalized Two-dimensional Materials Field Effect Transistor Sensors[†]

XIE Chen, CHEN Na, YANG Yanbing*, YUAN Quan

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

Abstract Two-dimensional materials field-effect transistor sensors with adjustable electrical properties have been viewed as potential candidates for the design of high performance sensors for disease diagnosis and environmental monitoring. As a kind of nucleic acid molecules with recognition capability, aptamer exhibits high specificity and excellent stability for target molecules. In recent years, remarkable progress has been achieved in the field of aptamer functionalized two-dimensional materials field-effect transistor sensors. In this review, the latest research progress of aptamer functionalized two-dimensional materials field-effect transistor sensors is summarized. The structure and sensing principle of field-effect transistor sensors are illustrated. The preparation methods of two-dimensional materials and the design principle of aptamer functionalized sensors are comprehensively reviewed. For a further step, the application of aptamer functionalized two-dimensional materials field-effect transistor sensors in the field of disease diagnosis and environmental monitoring is summarized. Finally, the challenges and prospects of aptamer functionalized two-dimensional materials field-effect transistor sensors are discussed.

Keywords Aptamer; Field-effect transistor; Sensor; Two-dimensional material; Monitoring

(Ed.: W, K, M)

[†] Supported by the National Key R&D Program of China (No.2017YFA0208000), the National Natural Science Foundation of China (Nos.21925401, 21904100, 21904033) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities of China (No.2042021kf0036).