

知識天地

氮化鎵奈米線在 DNA 分子感測上的應用

陳金珮（原分所研究助理）、甘古立（台大凝態中心博士後研究員）
張瑛芝（基因體中心副研究員）、林麗瓊（台大凝態中心研究員）、陳貴賢（原分所研究員）

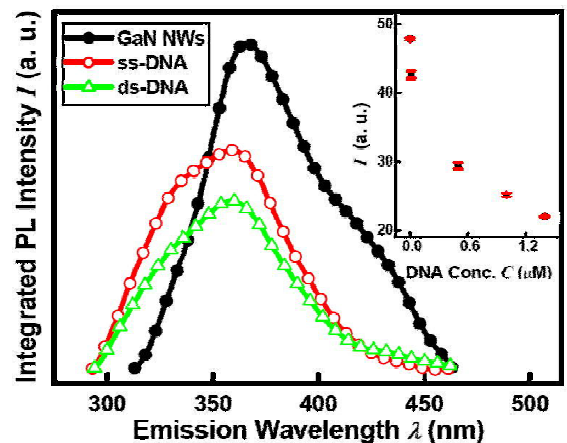
自從奈米科技發展以來，越來越多的科學家將一維奈米材料奈米線與生物分子做結合，有人利用矽奈米導線場效電晶體做為生物分子的超感度偵測器¹，也有人利用氧化銦奈米線（In₂O₃NWs）²，導電聚合物（polymer）³作為感測器。矽奈米導線場效電晶體生物感測器的研究首先利用具有分子辨識（例如：抗原和抗體、蛋白質和蛋白質、單股 DNA 和互補 DNA 等）的生物分子受體來改變矽奈米導線場效電晶體的表面性質，進而偵測與它具有專一性鍵結的生物分子。因為奈米導線的尺寸小、敏感度高，因此可以偵測到極微小濃度的生物分子，這將偵測靈敏度提升，有助於早期疾病的偵測，進而造就奈米線感測器被植入微處理型生物晶片（labs-on-a-chip）中用來作為醫學疾病診斷、實地病原體偵測、以及藥物的傳輸的用途。

氮化鎵是一個常見的光電材料，因為其具有直接的寬能隙（3.4eV），它成為藍光與白光光源的最佳材料。最近氮化鎵也常被應用在高功率場效應晶體管和微電子裝置的感測器上。因為三族氮化物具有良好的生物相容性，因此有一個希臘的研究團隊提出氮化鎵薄膜可以成為 DNA 生物感測器之轉換器的構想⁴。他們藉由路易斯酸鹼作用（Lewis acid-base interactions）將 DNA 分子固定在氮化鎵薄膜上，再利用電化學阻抗分析去偵測互補的 DNA 序列而得到初步結果。但是純粹的酸鹼作用所產生的鍵結較不穩定，因此需要將 DNA 分子以共價鍵的形式固定在氮化鎵表面上來增加混成反應的穩定度。由於奈米線的結構具有高表面積又有良好電子通路的特性，只要些微的分子或電荷接觸到表面即會產生很強的信號，這意味奈米線感測器具有高靈敏度的特性。

本實驗室長期以來從事三族氮化物奈米線的成長與研究，對於氮化鎵奈米線的基本特性有深入探討，最近更發現當奈米線直徑小於特定大小時，其電子（電動）傳輸性質大為提升，有利於太陽能蒐集上的應用。同時，我們將 DNA 生物分子以共價鍵的形式修飾到氮化鎵奈米線的表面上，利用 TEM、XPS、螢光光譜等各種分析方法證實 DNA 以共價鍵的方式鍵結在 GaN 表面，然後再藉由光學與電化學阻抗的分析作為偵測 DNA 分子的奈米生物感測裝置。

為了建構氮化鎵去氧核醣核酸感測器，我們將已經矽氧烷化之氮化鎵奈米線表面藉由雙硫鍵與末端硫化的寡核酸鍵結，進而利用逐步表面特性的分析，如接觸角的量測、X 光光電子能譜術（XPS）、穿透式電子顯微鏡（TEM）、共軛焦螢光顯微鏡（COM）以及原子力顯微鏡（AFM）的分析來證實探針 DNA（ss-DNA）成功地藉由雙硫鍵的方式鍵結到氮化鎵奈米線的表面。然後，我們利用共軛焦螢光顯微鏡（COM）的觀測證實 DNA 雜合反應的成功。

成功地確認探針 DNA 鍵結到氮化鎵奈米線的表面上以及 DNA 雜合反應之後，我們藉由氮化鎵本身獨特的光學特性（寬直接能隙 3.4eV 的半導體）來感測 DNA。利用光激發螢光光譜 Photoluminescence 的量測，可以分辨未修飾、ss-DNA 和 ds-DNA 氮化鎵奈米線之 PL 圖（見圖一），例如：ss-DNA 官能化的氮化鎵奈米線在紫外光放射的波峰會從未修飾的 365 nm 移到 358 nm，且在此放射帶的 shoulder 330 nm 會有強度增加以及在 425 的地方 BL band 消失。同樣的情形也發生在修飾 ds-DNA 的 PL peak，但是放光強度會比 ss-DNA 修飾來的弱很多。進一步從圖一之小圖中的目標 DNA 濃度對螢光強度的變化可以得到氮化鎵奈米線的靈敏度可以達到 10⁻⁸ M，且從氮化鎵薄膜與奈米線



圖一、未修飾、ss-DNA 和 ds-DNA 氮化鎵奈米線之光激發螢光光譜圖（PL 圖）。

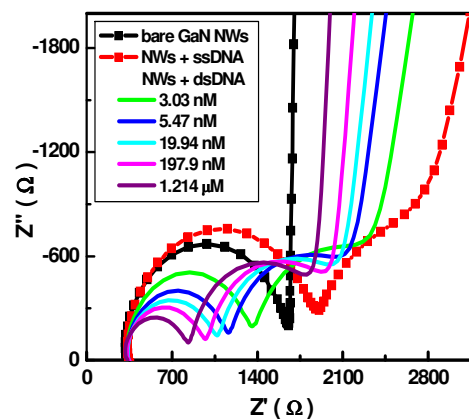
的 PL 光譜，可發現氮化鎵薄膜相對於奈米線來說較少表面靈敏度 (surface-sensitivity)，這也確認氮化鎵奈米線的靈敏度較高。因此在本實驗的系統下，氮化鎵奈米線在光激發螢光光譜分析下可觀測到當目標 DNA 鍵結到探針 DNA 修飾的氮化鎵表面時會有螢光減弱的現象產生，靈敏度可以達到 10^8 M。

除了光學的感測外，本論文也試著利用電化學阻抗的分析，來觀測奈米線和探針 DNA 之界面以及目標 DNA 與探針 DNA 之界面的阻值變化。從未修飾、ss-DNA 和 ds-DNA 氮化鎵奈米線之 Nyquist 阻抗分析圖 (見圖二) 可以得到探針 DNA 修飾後的氮化鎵奈米線具有雙阻值波峰 (double-semicircles)，這可能是來自於 DNA 和氮化鎵能隙的關係所造成的雙阻值界面。進一步從不同濃度完全互補的目標 DNA 之阻值變化可以清楚地得到高頻的波峰會因為濃度增加而減少，這是因為 DNA 的雜合反應導致界面之間的電子轉移速度增加，所以阻抗下降。在這個電化學阻抗分析的系統下，氮化鎵奈米線偵測 DNA 的靈敏度可以達到 1 pM，因此可作為高靈敏度的生物感測器。

上述結果証實了氮化鎵奈米線不但可以作為電阻抗以及光學的雙特性 DNA 感測器，而且靈敏度可以達到 1pM。尤其是這種感測器不需要任何標示分子就可以很快確定 DNA 的存在與否，顯現氮化鎵奈米線具有作為 DNA 感測轉換器的潛力，未來希望能將其應用到生物晶片上，做為臨床疾病上的診斷。

參考文獻：

1. Y. Cui, C. M. Leiber, Science, 2001, 293, 1289
2. D. Zhang, C. Zhou, Nano Letters, 2004, 4, 9315
3. K.Ramanathan, A. B. Mulchandani, J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 2, 96
4. Ioanna Gherghi, NiKos Chaniotakis, A Novel DNA Biosensor Based on GaN Transducer, 2005



圖二、未修飾、ss-DNA 和 ds-DNA 氮化鎵奈米線之 Nyquist 阻抗