

Desenvolvimento e caracterização de dispositivos para biodeteccção.

Orientador: Carlos César Bof Bufon
Instituto: Laboratório Nacional de Nanotecnologia
Grupo: Laboratório de Microfabricação (LMF)

Introdução

O desenvolvimento de técnicas e dispositivos capazes de promover a deteccção e a quantificação de espécies químicas e biológicas é de importância fundamental devido ao seu potencial em aplicação em diversos campos tais como, diagnósticos clínicos, desenvolvimento de novas drogas, pesquisas biológicas, proteção ambiental e análise de alimentos. A determinação seletiva de tais espécies é considerada uma ferramenta chave não só para a deteccção de interações moleculares, mas também para a aplicação em diferentes áreas de interesse. Com isso, há a necessidade do desenvolvimentos de métodos cada vez mais sensíveis. Nesse sentido, os transistor de efeito de campo (FETs), vem despertando grande atenção em diversas áreas da ciência, e mostrando ser uma ferramenta promissora para o desenvolvimento de (bio) sensores, por apresentarem elevada sensibilidade, seletividade e por serem capazes de realizar a deteccção em tempo real [1].

Entretanto, para um uso prático os FETs podem ser projetados para serem microdispositivos reutilizáveis [2] ou descartáveis [3]. No primeiro caso, o método de funcionalização da superfície é reversível, como por exemplo, o estudo de interações de proteína-proteína. Em um caso típico, a associação-dissociação entre a glutathione (GSH) e a glutathione S-transferase (GST) pode ser monitorada através da imobilização da GSH sobre uma superfície de silício funcionalizada por monocamadas auto-organizadas [3**Erro! Indicador não definido.**]. Neste sensor, a recuperação da superfície é feita no fim de cada medida, através da lavagem da mesma com uma solução de GSH, fazendo com que a GST seja removida. Já no caso dos dispositivos descartáveis, um exemplo é o uso da Streptavidina como uma proteína modelo para o desenvolvimento do revestimento da superfície de silício. Aqui o ligante é a biotina e o sulfo-NHS-biotina é o reagente de ligação que é imobilizado na superfície do silício através do 3-APTMS dissolvido em acetona. Este sistema permite a investigação da interação entre streptavidina e biotina. Há relatos na literatura a utilização dos FETs no estudo de interações moleculares, hibridização de DNA, deteccção de biomarcadores [1], entres outros.

A maioria dos microdispositivos encontrados na literatura utiliza óxido de silício como substrato. O silício tornou-se ao longo dos últimos 60 anos o principal substrato para a construção de dispositivos eletrônicos como diodos, transistores, capacitores e outros. Adicionalmente, o emprego do silício como substrato, juntamente com o desenvolvimento e o aperfeiçoamento de técnicas de litografia, possibilitou a construção de tais dispositivos em escala, micro, sub-micro e atualmente nanométrica [4].

Nesse sentido, o que tem sido utilizado como uma nova alternativa tecnológica para o desenvolvimentos de alguns tipos de biossensores são as nanomembranas semicondutoras de silício que são processadas a partir de substratos de SOI (silicon-on-insulator), através de métodos padrões de microfabricação ao invés de auto-organização. Além disso, do ponto de

vista da produção em larga escala, toda a eletrônica do microdispositivo poderá ser também microfabricada sobre substratos de SOI. Assim, tanto o (bio) sensor nanoestruturado quanto a eletrônica necessária para a leitura do seu sinal poderão ser integrada em um único chip. Esta integrabilidade permite não somente um barateamento da produção do sensor como também o custo final de toda a eletrônica do microdispositivo.

O rápido desenvolvimento destes microdispositivos nos últimos anos tem aberto possibilidade para a detecção de uma gama ampla de espécies tanto de natureza química quanto biológica. Portanto, a construção e aperfeiçoamento desses microdispositivos representam para ambas as comunidades, científica e tecnológica, um caminho alternativo na exploração (bio) química de uma séria de espécies relacionadas a problemas sociais, como poluição ambiental, contaminação de alimentos, produtos agrícolas, e também diversos tipos de patologias.

Objetivos

O objetivo principal deste projeto é estudo do processo de funcionalização da superfície do microdispositivo de silício para a detecção de espécies de interesse biológico.

Além de participar de um projeto de extrema relevância para o LMF, o estudante de iniciação científica se familiarizará com os vários processos de microfabricação de dispositivos, incluindo fotolitografia e deposição de filmes finos, que servirão de base para a produção dos elementos funcionais. Além disso, o estudante aprenderá diferentes estratégias de funcionalização de superfície para a construção do micro (bio) sensores.

Metodologia

Os dispositivos serão microfabricados sobre substratos de SOI, a definição dos padrões litográficos e a deposição dos filmes finos serão executadas no LMF.

A etapa de funcionalização do dispositivo dependerá da natureza da superfície. Essa superfície pode ser de óxido de silício ou de óxido de alumínio (Al_2O_3) depositado por ALD (*atomic layer deposition*) sobre silício. Se a superfície do microdispositivo for de óxido de silício a funcionalização da superfície será feita através do método mais usual, que é utilizando uma monocamada automontada (do inglês, *Self-assembled monolayer-SAM*). Para isso, o 3-aminopropil-trimetoxissilano (3-APTMS) é primeiramente ligado na superfície. Em seguida, o ácido 3-maleimidobenzoico éster N-hidroxisuccinimida (MBS) é aplicado sobre a SAM, gerando na superfície grupos aminos, com isso, qualquer molécula que apresente um grupo carboxílico poderá ser facilmente imobilizado sobre essa superfície pela formação de uma ligação peptídica. Outra maneira de realizar a funcionalização da superfície que é amplamente utilizado na literatura é o sistema EDC/NSH. Esse sistema é responsável por conectar um grupo R-COOH com uma função RNH_2 através da formação de uma ligação amida. Entretanto, microdispositivos construídos com superfícies de Al_2O_3 estão despertando grande interesse, pois a funcionalização dessa superfície pode ser feita com grupos fosfônicos ($-\text{PO}(\text{OH})_2$), sulfônicos ($-\text{SO}_2(\text{OH})$), silanol ($\text{Si}(\text{OR})_3$) e silil ($-\text{SiR}_3$) que são adequados

para adsorção em óxidos, como o Al/Al₂O₃ [5]. No primeiro caso (-PO(OH)₂), a imobilização sobre a superfície do Al₂O₃ é realizada pelos grupos fosfônicos, deixando exposto um grupo terminal funcional. Esse grupo terminal pode ser um tanto carboxil (-COOH) ou aminas (-NH₂) que são capazes de reagir com biomoléculas, surgindo assim, uma nova metodologia para construção desses dispositivos.

Resultados esperados

Esperado ao fim deste processo ter texto os processos de funcionalização presentes na literatura. Além disso pretendemos desenvolver uma rota particular para funcionalização da superfície de silício coberta por Al₂O₃. Além disso, esperamos poder testar as propriedades dos dispositivos funcionalizados com analitos específicos.

Esperamos ainda treinar o estudante nas técnicas de processamento e caracterização, de modo que, ao final do projeto, ele seja capaz não somente de utilizar o sistema por ele desenvolvido, mas também contribuir na criação de novas heteroestruturas.

Este projeto oferecerá ao estudante a oportunidade de desenvolver um projeto multidisciplinar e de acrescentar à sua formação profissional o aprendizado de técnicas e métodos que são fundamentais para o desenvolvimento de dispositivos independente da área de conhecimento.

Referências

- [1] K.I. Chen, B.R. Li, Y.T. Chen. *Silicon nanowire field-effect transistor-based biosensors for biomedical diagnosis and cellular recording investigation*. **Nano Today** **6**, 131 (2011).
- [2] S.P. Lin, C.Y. Pan, K.C. Tseng, M.C. Lin, C.D. Chen, C.C. Tsai, S.H. Yu, Y.C. Sun, T.W. Lin, Y.T. Chen. *A reversible surface functionalized nanowire transistor to study protein-protein interactions*. **Nano Today** **4**, 235 (2009).
- [3] B. Bhushan, D.R. Tokachichu, M.T. Keener, S.C. Lee. *Morphology and adhesion of biomolecules on silicon based surfaces*. **Acta Biomaterialia** **1**, 327 (2005).
- [4] J. A. Plaza, J. Esteve, *Sensores y microsistemas - Tecnologías de fabricación*. Subprograma IX - Microelectrónica. Red IX.I - **Tecnologías para el desarrollo de sensores y microsistemas I**, 3, (2004).
- [5] P. Thissen, M. Valtiner, G. Grundmeier. *Stability of phosphonic acid self-assembled monolayers on amorphous and single-crystalline aluminum oxide surfaces in aqueous solution*. **Langmuir** **25**, 156 (2010).