

二维材料在生物传感器中的应用

罗实 魏大鹏 魏大程

Applications of two-dimensional materials in bio-sensors

Luo Shi Wei Da-Peng Wei Da-Cheng

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 064701 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20201613

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20201613>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

新型机械解理方法在二维材料研究中的应用

Applications of new exfoliation technique in study of two-dimensional materials

物理学报. 2018, 67(21): 218201 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20181636>

二维材料热传导研究进展

Recent progresses of thermal conduction in two-dimensional materials

物理学报. 2020, 69(19): 196602 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200709>

二维材料/铁电异质结构的研究进展

Research progress and device applications of multifunctional materials based on two-dimensional film/ferroelectrics heterostructures

物理学报. 2020, 69(1): 017301 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20191486>

二维过渡金属硫化物二次谐波: 材料表征、信号调控及增强

Second harmonic generation of two-dimensional layered materials: characterization, signal modulation and enhancement

物理学报. 2020, 69(18): 184210 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200452>

基于二维材料异质结可饱和吸收体的超快激光器

Ultrafast pulse lasers based on two-dimensional nanomaterial heterostructures as saturable absorber

物理学报. 2020, 69(18): 188102 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20201235>

基于滑动势能面的二维材料原子尺度摩擦行为的量化计算

Quantitative calculation of atomic-scale frictional behavior of two-dimensional material based on sliding potential energy surface

物理学报. 2017, 66(19): 196802 <https://doi.org/10.7498/aps.66.196802>

专题—原子制造: 基础研究与前沿探索

二维材料在生物传感器中的应用*

罗实¹⁾²⁾ 魏大鹏^{3)†} 魏大程^{1)2)‡}

1) (复旦大学高分子科学系, 聚合物国家重点实验室, 上海 200433)

2) (复旦大学材料科学系, 分子材料与器件实验室, 上海 200433)

3) (中国科学院重庆绿色智能技术研究院, 重庆重点多尺度制造技术实验室, 重庆 400714)

(2020 年 9 月 28 日收到; 2020 年 12 月 9 日收到修改稿)

自石墨烯发现以来, 大量二维层状材料被相继发现. 二维材料中载流子被限制在界面 1 nm 空间内, 使其对化学掺杂非常敏感, 有望引起生物传感领域的技术变革. 生物传感过程无论基于何种传感机制, 都包含了检测物识别和信号转化过程. 检测物识别通常依靠传感界面的生物探针来完成, 信号转换依靠二维材料来实现信号输出. 在传感界面处对生物探针和二维材料进行原子级精准构筑, 则可精确调控传感过程中的物理化学过程, 优化器件的各项指标. 本文综述了二维生物传感界面构筑领域的研究进展, 重点介绍了目前几种常见的二维生物传感器的传感机制和不同类型的生物探针精准构筑方法, 探讨了未来生物传感界面研究的发展方向.

关键词: 二维材料, 生物传感, 界面构筑**PACS:** 47.61.Fg, 61.46.-w, 61.82.Rx, 68.65.-k**DOI:** 10.7498/aps.70.20201613

1 引言

近年来, 二维材料由于其独特的结构以及物理特性引起了学术界和工业界的广泛关注, 被广泛应用于催化、传感、电化学能量转化与存储以及生物医疗等领域^[1-6]. 2004 年, 第一种二维材料即单层碳原子的石墨烯被两位材料科学家 Geim 和 Novoselov^[7] 发现, 引发了石墨烯的研究热潮. 此后, 石墨烯越来越多的优异物理性质 (超高迁移率、导热性、高机械强度、低散射系数等) 被发现. 由于石墨烯只有单原子层厚度, 任何分子吸附到材料表面都容易影响其表面电子输运, 导致其导电性对化学掺杂和电学掺杂都十分敏感^[8-10]. 同时石墨烯具有稳定的化学性质、高比表面积以及表面可修饰等特性. 因此, 石墨烯是开发高性能生物传感

器的理想材料. 除石墨烯之外, 还有大量的类石墨烯二维层状材料, 比如氮化碳 (C_3N_4)^[11-14]、过渡金属硫族化合物 (transition metal dichalcogenides, TMDs)^[15,16]、氮化硼 (BN) 和过渡金属氧化物等. 相比于只有碳原子的石墨烯, 这些二维材料有更丰富的元素和结构组成, 使它们在催化、传感、储能等领域有广泛的应用. 此外, 半导体性的类石墨烯二维层状材料制成的传感器信噪比和灵敏度往往高于石墨烯, 为高精度生物传感提供了更丰富的材料选择. 二维材料在生物传感领域展现出众多优异的性质, 也使得二维生物传感器成为了最近十年的研究热点.

二维生物传感器通常是利用二维材料作为信号转换元件来传递生物信号的器件. 相较于传统的生物传感器, 二维材料制备的传感器在电子转移效率、比表面积和掺杂灵敏度方面都远高于传统金属

* 中国科学院战略性先导科技专项 (批准号: XDB30000000)、国家自然科学基金 (批准号: 51773041, 61890940, 21603038)、上海市自然科学基金 (批准号: 18ZR1404900) 和国家重点研发计划 (批准号: 2018YFA0703200) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: dpwei@cigit.ac.cn

‡ 通信作者. E-mail: weidc@fudan.edu.cn

材料. 这也使得二维材料制备的电化学^[17,18]、晶体管^[19–25]和荧光 (FRET) 传感器^[26–30]的灵敏度远高于传统金属和半导体制备的电化学、晶体管和荧光传感器.

目前, 二维生物传感器的性能已经超过传统生物传感器, 二维材料掺杂和传感界面设计方法仍在不断发展, 使得传感性能进一步提升. 将 N, B, S 等原子精准地掺杂到二维材料表面, 有效增加材料的电子态密度和活性, 从而大幅提升二维电化学传感器的灵敏度. 除了对二维材料精准原子掺杂以外, 在二维材料表面精准地构筑分子级生物探针可以有效拓宽传感器的检测物范围. 常见的生物探针有酶、抗体、核酸适配体等. 这些分子级生物探针往往拥有强特异性和高灵敏度等特点. 但各自也有一些不足, 比如酶虽然特异性强, 但其可检测物质的范围较窄; 抗体传感器虽然特异性强、检测范围较广, 但其生产成本低、各批次均一性较差; 核酸适配体作为一种可人工合成的新型生物探针, 其特异性强、检测范围广、各批次间均一性好, 但是核酸适配体筛选方法的专利授权费用高昂, 限制其大规模商业化开发. 除以上探针可用于构筑生物传感界面外, 一些生物和化学小分子也被用于精准地修饰传感界面, 用以精确调控被检测物质的相关化学反应, 实现对一些寿命很短的化学分子进行相关检测.

根据以上几种生物界面的修饰方法来看, 对二维生物传感界面进行精准的分子和原子构筑, 精确调控了传感过程中的相互作用和化学反应, 进一步有效提升器件灵敏度和检测物范围. 开发新的原子级界面构筑方法, 对于高性能生物传感器的研究至关重要. 本文将综述在二维生物传感界面精准原子构筑领域的最新进展, 并探讨其存在的问题和未来发展方向.

2 电学生物传感界面的精准制造

常见的电学生物传感器主要包括电化学生物传感器^[17,18]、场效应晶体管生物传感器^[19–25]. 电化学传感器是基于电化学反应, 将化学信号 (待测物质的浓度、活度等) 转变为直观可读电信号 (电流、电阻、电位等) 的装置. 如图 1(a) 所示, 过氧化氢发生催化反应变成水和氧负离子, 氧负离子通过媒介将电子转移到工作电极上, 从而改变电极上的电流值大小^[31]. 工作电极作为电化学传感器的感应器, 很大程度上影响着传感器的分析性能. 常见

的工作电极有玻碳电极、金电极、超微电极、碳糊电极等. 制备新型电极材料^[32–37]进而提高传感性能是电化学传感器研究的核心问题. 场效应晶体管生物传感器是基于场效应原理将化学信号转化成电信号的装置. 如图 1(b) 所示, 石墨烯沟道表面的生物探针捕获目标分子, 目标分子通过双电层的场效应实现对石墨烯沟道掺杂, 从而改变漏极电流. 当目标分子带负电时, 对石墨烯进行 P 型掺杂, 石墨烯的空穴变多, 狄拉克点向右移动; 当目标分子带正电时, 对石墨烯进行 N 型掺杂, 石墨烯的电子变多, 狄拉克点向左移动^[10]. 如果晶体管的沟道不是石墨烯这类半金属材料, 而是半导体材料, 比如硫化钼、硒化钨等, 这类晶体管通过生物探针捕获带电目标分子, 然后利用场效应降低沟道材料与电极之间的肖特基势垒, 从而使更多能量较低电子穿过沟道, 增加漏端电流, 如图 1(c) 和图 1(d) 所示^[38]. 场效应晶体管生物传感器主要包含识别待测物的生物探针和信号转化的导电沟道^[39–51]. 生物探针修饰在沟道表面, 捕获探测物后通过场效应原理对沟道产生电荷掺杂作用, 从而将化学信号转化为电信号. 开发新型的生物探针 (酶、抗体、适配体和有机小分子等) 和修饰方法是高性能场效应晶体管生物传感器研究的关键.

2.1 二维材料掺杂及其生物传感应用

原子掺杂可以有效调节二维材料的电学性质和表面化学势, 比如氮 (N) 掺杂石墨烯可以有效增加材料的自由载流子密度, 以及导热导电能力^[52,53]. N 掺杂石墨烯具有高的电子态密度, 可以辅助电化学反应中的还原反应, 提高电化学生物传感器的灵敏度.

如图 2 所示, 一个氮掺杂的石墨烯电极可用于葡萄糖氧化酶检测. 葡萄糖氧化酶能够催化葡萄糖与氧气发生氧化反应, 产生葡萄糖酸和过氧化氢. 氮掺杂石墨烯的高电子态密度使其表面的过氧化氢更容易发生还原反应, 从而可以得到更大的还原电流信号, 有效提升了传感器的灵敏度. 硼原子掺杂的石墨烯也展示了优异的电催化活性, 基于硼掺杂的石墨烯被广泛用于电化学检测, 比如可以检测对苯二酚^[54]、过氧化氢^[55]、鸟嘌呤^[56]等. 此外, 硫原子掺杂的石墨烯可以有效增加石墨烯的表面积, 从而提升传感器性能^[57]. 在二维材料表面进行元素掺杂, 实现了电化学传感界面的精准原子构筑, 是一种有效改善电化学传感器性能的方法.

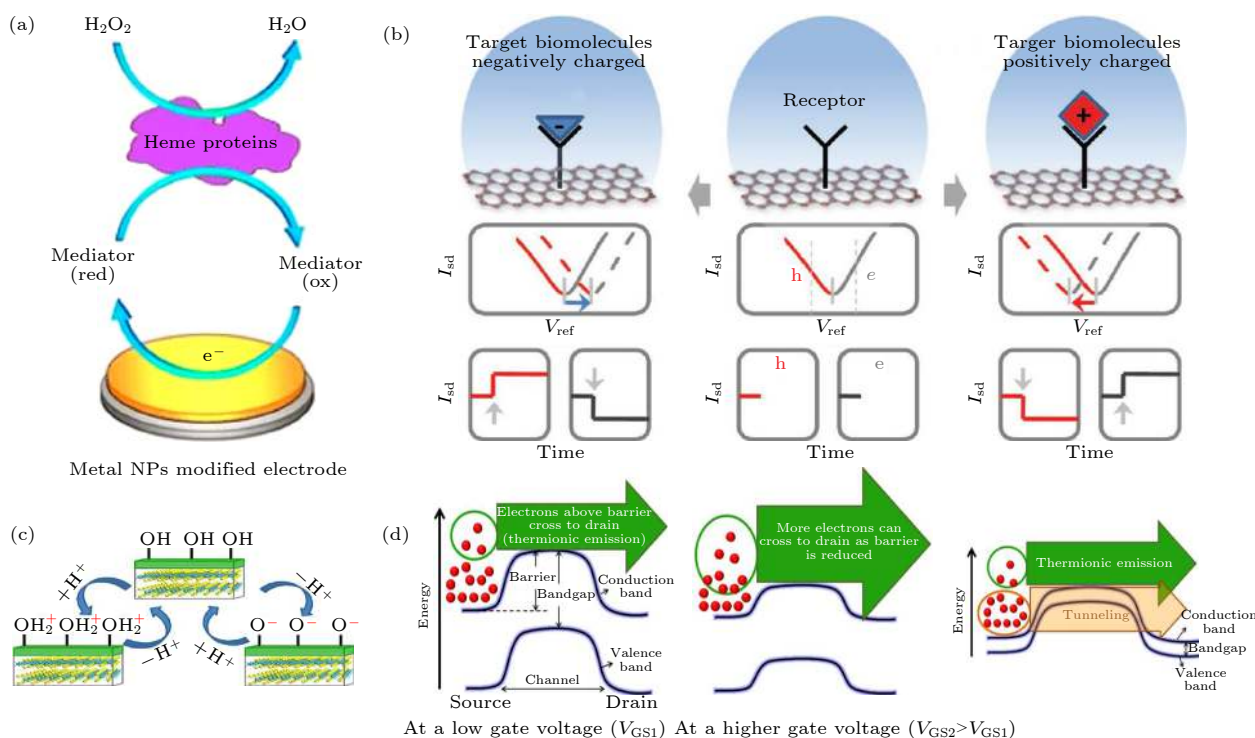


图 1 (a) 电化学传感过程示意图^[31]; (b) 石墨烯场效应晶体管利用场效应检测带电分子传感过程示意图^[10]; (c) 硫化钼晶体管检测 pH 值时吸附离子过程示意图; (d) 吸附离子前后, 硫化钼能带示意图; 吸附离子前, 半导体与电极之间形成肖特基势垒, 能量较低的电子无法穿越势垒; 吸附离子后, 相当于给晶体管增加了栅极电压, 使得势垒降低, 能量较低的电子也可以穿越势垒; 除此之外, 还有少部分电子可以以隧穿形式穿过势垒^[38]

Fig. 1. (a) Schematic of sensing mechanism of electrochemical sensors^[31]. (b) Schematic of sensing mechanism of graphene transistor^[10]. (c) Illustration of the principle of pH sensing. At lower pH (higher concentration of H^+ ions), the OH group on the dielectric surface gets protonated to form OH_2^+ , leading to a positive surface charge on the dielectric, while at higher pH, the OH group gets deprotonated to form O, leading to a negative surface charge on the dielectric. (d) Schematic band diagram illustrating the current flow mechanism in (n-type) field effect transistors (FETs) with the semiconducting layer having a considerable band gap. Only electrons having an energy greater than the barrier height can cross the barrier and contribute to current as shown by the green arrow. At low gate voltage (V_{GS1}), few electrons (within the green circle) can cross the barrier. After the application of a higher gate voltage (V_{GS2}), more electrons (within the green circle) can cross the barrier; In the case where the semiconducting channel has a very small band gap, not only can electrons flow above the top of the barrier, but electrons with lower energies can also tunnel through the barrier, which can increase the leakage current^[38].

2.2 金属纳米颗粒修饰生物传感界面

金属纳米颗粒修饰二维材料可以有效提升材料的导电性和电子转移能力, 从而提升电极的活性. 如图 3(a)—(d) 所示, Su 等^[58] 用金纳米颗粒修饰硫化钼, 增加了硫化钼的导电性和纳米结构的稳定性, 实现了对多巴胺的高灵敏度探测 (探测极限为 80 nmol/L). 铜纳米颗粒也被用于硫化钼纳米片的修饰, 成功在碱性环境中实现了对葡萄糖的检测^[59]. 此外, 半金属的石墨烯也常被用于修饰硫化钼纳米片, 石墨烯不仅可以增加硫化钼的导电性, 还可以提供一个多孔结构来提高其催化能力, 如图 3(e) 和图 3(f) 所示^[60]. 石墨烯修饰的硫化钼也展示了较强的活性, 被用于检测邻苯二酚、间苯二酚和对苯二酚等^[54]. 在二维生物

传感界面精准构筑金属纳米颗粒可以提升材料的导电性、催化效率, 是一种改善电化学类器件的有效方法.

2.3 酶修饰生物传感界面

酶是一种高催化效能且特异性强的传感物, 可用于识别一些特定的被酶催化的生物分子. 生物分子与酶的反应产物能有效对石墨烯进行掺杂, 从而可以改变晶体管沟道的跨导, 将被测物浓度转化成电信号. 在多数传感原理中, 都需要生物分子以共价键结合到石墨烯表面, 这会破坏石墨烯的 sp^2 结构和生物分子的折叠结构. 而酶传感器是以静电吸附力附着在石墨烯表面, 很好地避免了共价键对生物分子和石墨烯 sp^2 结构的破坏.

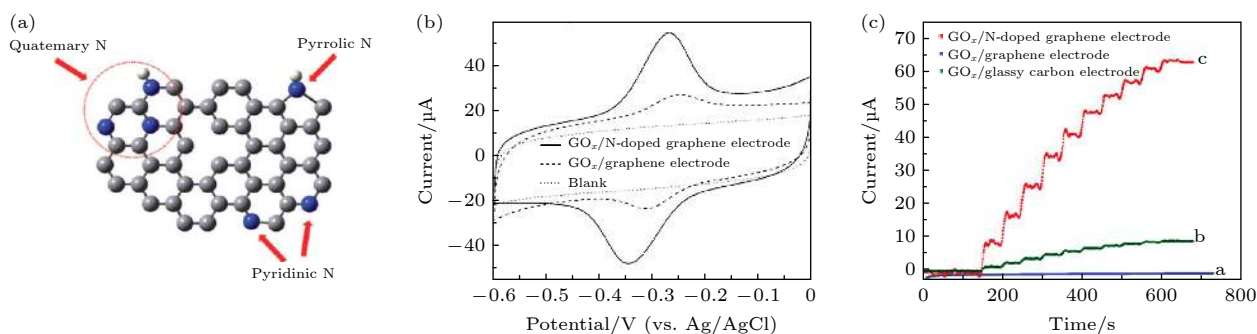


图2 氮掺杂石墨烯用于葡萄糖氧化酶检测 (a) N掺杂石墨烯示意图, 灰色为碳原子, 蓝色为氮原子, 白色为氢原子; (b) 分别在氮掺杂石墨烯和石墨烯上的葡萄糖氧化酶的循环伏安曲线, 溶液环境为氮气饱和的0.1 mol/L磷酸盐(PBS)溶液; (c) 分别固定在光滑碳电极、石墨烯电极和氮掺杂电极上的葡萄糖氧化酶电流-时间曲线, 电压为-0.15 V, 溶液环境为0.1 mol PBS的溶液(pH值为7.0), 其中葡萄糖每次添加量为0.1 mmol/L^[1]

Fig. 2. (a) Schematic representation of N-doped graphene. Gray for the carbon atom, blue for the nitrogen atom, and white for the hydrogen atom. (b) Cyclic voltammograms of GO_x immobilized on N-doped graphene electrode (solid line) and graphene electrode (dashed line) in N_2 -saturated 0.1 mol/L phosphate buffered saline (PBS) solution (pH 7.0). Dotted line is for the background. Scan rate is 0.05 V/s. (c) Current-time curves for GO_x immobilized on GCE, graphene electrode, and N-doped graphene electrode at -0.15 V in 0.1 mol/L PBS (pH 7.0) with successive addition of 0.1 mmol/L glucose^[1].

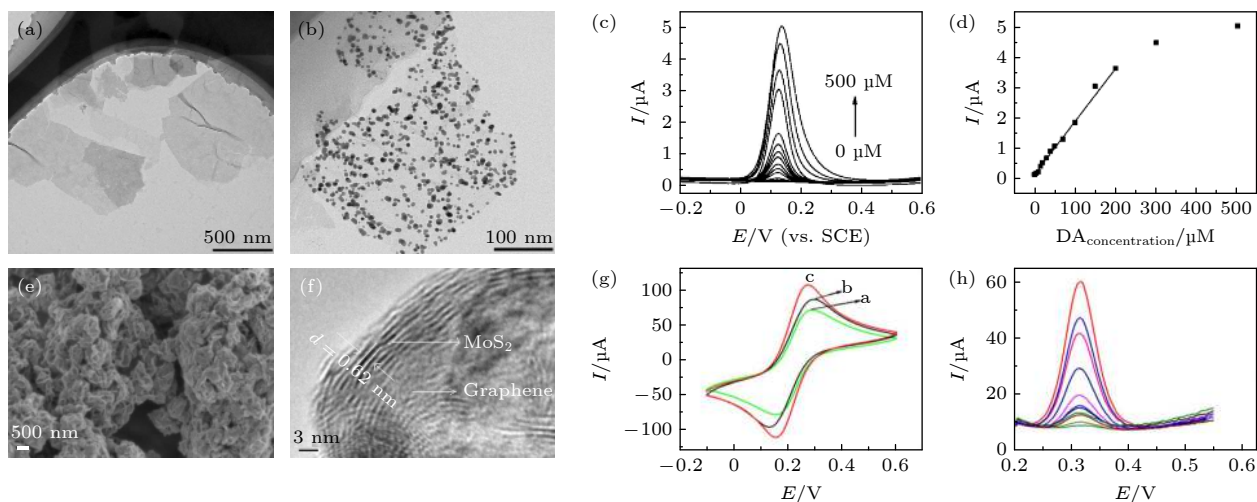


图3 (a) 硫化钼的隧道电子显微镜(TEM)图; (b) 金纳米颗粒在硫化钼上的TEM图; (c) 基于金纳米颗粒@硫化钼纳米片修饰的光滑碳电极测试不同浓度多巴胺的循环伏安曲线(1 μM = 1 $\mu\text{mol/L}$); (d) 氧化峰电流和多巴胺浓度的关系曲线^[60]; (e) 石墨烯-硫化钼混合物的扫描电子显微镜(SEM)图; (f) 硫化钼-石墨烯高分辨TEM图; (g) 三种不同电极(光滑碳电极、石墨烯在光滑碳电极上、硫化钼-石墨烯在光滑碳电极上)在5 mmol/L $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ 溶液中的伏安循环曲线; (h) 不同浓度的对乙酰氨基酚用硫化钼-石墨烯电极测试的微分脉冲伏安曲线^[57]

Fig. 3. Tunneling electron microscope (TEM) images of the (a) MoS_2 and (b) AuNPs@MoS_2 nanostructures; (c) differential pulse voltammetric curves of different dopamine (DA) concentrations at $\text{AuNPs@MoS}_2/\text{GCE}$; (d) plot of oxidation peak currents vs. DA concentrations derived from voltammograms of differential pulse voltammetry (DPV)^[60]; (e) scanning electron microscope (SEM) images of $\text{MoS}_2\text{-Gr}$; (f) high-resolution TEM of $\text{MoS}_2\text{-Gr}$; (g) CVs of GCE, Gr/GCE and $\text{MoS}_2\text{-Gr/GCE}$ in 5 mmol/L $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3-/4-}$ containing 0.1 mol/L KCl; (h) DPVs of 0.1, 0.5, 1.0, 3.0, 5.0, 10, 20, 40, 60, 80 and 100 $\mu\text{mol/L}$ acetaminophen (from bottom to top) at $\text{MoS}_2\text{-Gr/GCE}$ in 0.1 mol/L PBS (pH 7.0) ^[57].

如图4(a)和图4(b)所示, 尿素酶以静电力吸附在石墨烯上, 避免了对石墨烯的破坏, 也能高效催化尿素的水解反应. 水解反应的产物会改变溶液的pH值, 从而影响石墨烯晶体管的电流值^[61]. 此外, Huang等^[62]用葡萄糖氧化酶和谷氨酸脱氢酶修饰石墨烯场效应晶体管, 实现了对葡萄糖和谷氨

酸的灵敏检测. 在此工作以后, Kavitha等^[63]开发了一款更加灵敏的利用氧化锌纳米颗粒修饰石墨烯薄膜的葡萄糖传感器. 酶除了能用于场效应晶体管修饰之外, 还能修饰在电化学传感器的电极上, 实现高效动态的生物检测, 如图4(c)和图4(d)所示^[64].

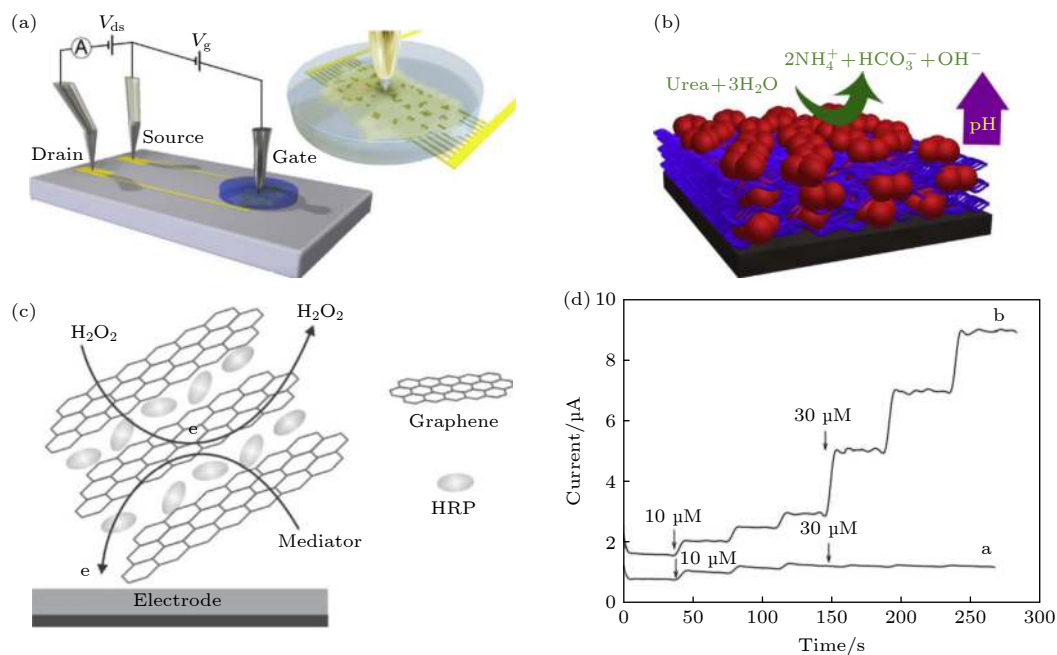


图4 (a) 液体栅极石墨烯场效应晶体管示意图; (b) 由尿素酶连接的多层石墨烯对尿素催化水解反应的示意图^[61]; (c) 自组装辣根过氧化物酶-石墨烯纳米片复合材料示意图; (d) 玻碳电极和辣根过氧化物酶-石墨烯纳米片复合电极对过氧化氢溶液的动态电化学响应^[64]

Fig. 4. (a) Illustration of the solution gated reduced-graphene-oxide FET and the interdigitated channel; (b) schematic of the urease-polyethylenimine multilayer film and the urease-catalyzed hydrolysis of urea^[61]; (c) schematic representation of the self-assembled horseradish peroxidase (HRP)-graphene sheets (GSs) hierarchical bionanocomposites on glass carbon electrode and electron transfer process of the composites on the electrode surface; (d) dynamic amperometric response of the modified electrodes to successive additions of H_2O_2 : SGSs electrode (curve a) and HRP-GSs electrode (curve b) in a stirred 0.1 mol/L PBS (pH 7.0) solution containing 1.0 mmol/L hydroquinone^[64].

2.4 抗体修饰生物传感界面

抗体是利用其与抗原的氢键来捕获和识别目标分子的, 然后利用场效应将检测物浓度转化为电信号。相比于酶的传感机制, 抗体的识别范围更广, 可以识别蛋白质、核酸、病毒、小分子化合物等。因此, 基于抗体修饰的生物传感器也比酶修饰的生物传感器应用更广。如图5所示, 抗体修饰在硫化钼晶体管的介电层上, 实现了对肿瘤坏死因子 α 的有效检测^[65]。除硫化钼以外, 抗体也修饰在其他二维材料的晶体管上来检测相关病原体。Mao等^[66]利用金纳米颗粒将免疫球蛋白G抗体连接在还原氧化石墨烯晶体管上, 将探测极限提升到2 ng/mL。Chen等^[67]用金纳米颗粒将免疫球蛋白G抗体修饰在黑磷晶体管上, 取得了优异的探测极限(10 ng/mL)和响应时间(< 10 s)。抗体和酶传感器都利用哺乳动物细胞生产, 这也造成了其成本高, 各批次差异性较大等特点, 对器件性能标定造成了较大困难。因此, 实现生物探针的人工合成对于生物传感器大规模商业应用至关重要。

2.5 DNA及DNA适配体修饰生物传感界面

核酸适配体是利用固相合成技术, 各个批次间差异小, 产品均一性高, 且其生产时间(数小时)也远远小于抗体的生产时间(数天至数月)。此外, 核酸适配体的识别靶点也远大于抗体, 可识别离子、多肽、小分子化合物、蛋白质、核酸、病毒、细菌、细胞和组织等。所以, 人工筛选的核酸适配体有极好的商业应用前景。DNA适配体有两种机制实现生物信号到电信号传感。第一种情况: 当目标分子带电时, DNA适配体包裹其靠近石墨烯表面, 会在石墨烯内部感应出与目标分子带电特性相反的电荷, 对石墨烯进行掺杂, 导致其狄拉克点偏移。第二种情况: 由于DNA适配体独特的二级和三级结构, 当包裹目标分子时, DNA适配体自身的结构发生改变, 成为一个稳定的紧凑结构, 并产生电子丰富的芳香结构, 这种芳香结构与石墨烯直接相互作用形成 $\pi-\pi$ 结构, 电子通过 $\pi-\pi$ 键从DNA适配体直接转移到石墨烯中, 从而改变石墨烯内部

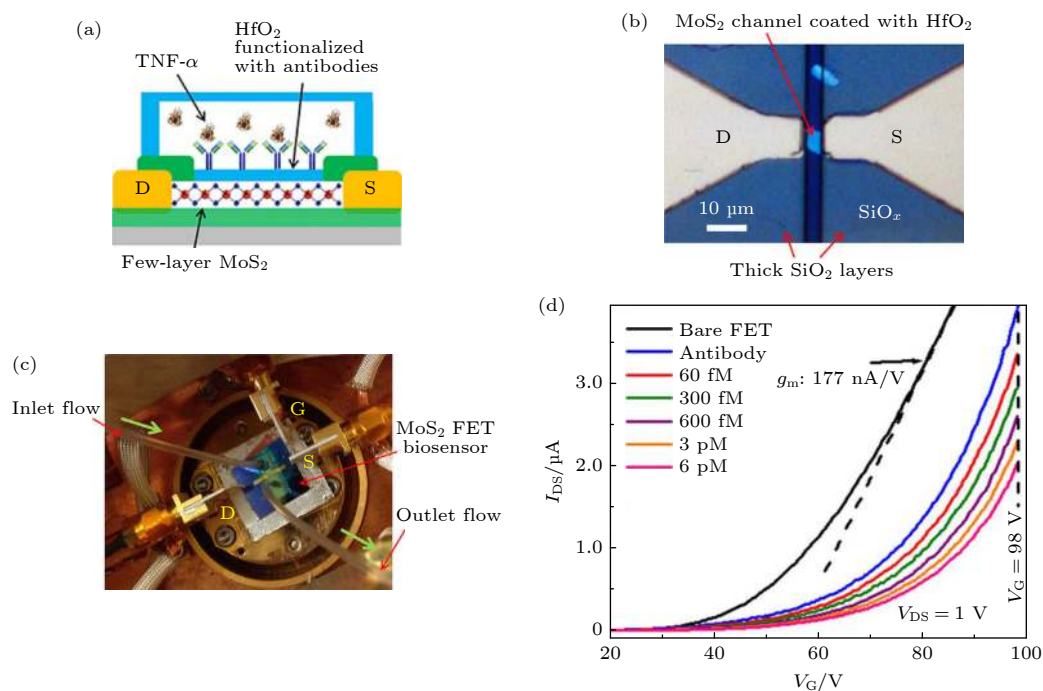


图 5 (a) 硫化钼场效应晶体管生物传感器示意图, 其中功能层用氧化铪和抗体修饰, 用于检测肿瘤坏死因子 α (TNF- α); (b) 硫化钼晶体管的光学照片, 沟道长 5 μm , 宽 6 μm ; (c) 集成微流道系统的生物传感器光学照片; (d) 硫化钼晶体管在不同浓度 TNF- α 下的转移曲线^[65]

Fig. 5. (a) Functionalization of the HfO_2 effective layer with antibody receptors and subsequent TNF- α detection; (b) an exemplary MoS_2 transistor with channel length (L) and width (W) of 5 μm and 6 μm , respectively; (c) a transistor biosensor integrated with a microfluidic channel system connected with an inlet/outlet tubing kit, which is driven by a motorized syringe pump; (d) transfer characteristics of an exemplary MoS_2 transistor sensor measured at various biodetection stages, following the sequence of bare transistor, antibody functionalization, and inputs of TNF- α solutions with concentrations of 60 fmol/L (fM), 300 fmol/L, 600 fmol/L, 3 pmol/L (pM), and 6 pmol/L^[65].

载流子浓度密度, 引入 n 型掺杂, 转移特性曲线左移.

适配体结合石墨烯超高的迁移率, 适配体石墨烯 FET 将会是一个检测范围广、特异性强、灵敏度高、检测极限低的生物传感器件. 最初, Ohno 等^[8] 将免疫球蛋白适配体修饰到石墨烯 FET 沟道上, 实现了对免疫球蛋白的灵敏检测, 检测极限为 0.29 nmol/L. 此后, 一系列放大信号的方法被开发, Kim 等^[68] 将金纳米颗粒修饰在被检测物质 (抗原 63 5-12) 上, 当目标物被适配体捕获后, 金纳米颗粒进一步提升石墨烯沟道导电性, 检测极限被降低到 1.2 amol/L, 如图 6(a) 所示. Gao 等^[69] 提出了利用核酸循环扩增反应提升传感器信噪比的方案, 将检测极限降低到 50 amol/L.

除了 DNA 适配体用于生物检测外, DNA 单链也可以修饰 FET 传感器来精准检测某一特定序列 DNA 链. 如图 7 所示, 一个石墨烯阵列生物传感器被集成在电路板上, 顶上装配了一个用 PDMS

制成的微流道通道. 此外他们开发了一项选择性修饰 DNA 探针的技术, 利用这种技术可以选择修饰的位点. 利用 DNA 选择性修饰技术, 这个装置可实现对流过微流道的同一液体分别检测不同 DNA 的浓度^[70]. 近年来, 利用 DNA 折纸技术可以在传感界面处构筑形态各异的分子级结构, 有效改善器件灵敏度和检测极限.

2.6 磷脂膜修饰生物传感界面

在生物传感过程中, 通常需要受体分子来识别和捕获目标分子. 如果这些受体分子处于生物友好的环境 (磷脂细胞膜) 中, 其探测性能可以得到优化. 如图 8 所示, 活性磷脂分子能以微米级精度在石墨烯衬底表面特定的位置组装出特定尺寸的薄膜. 在磷脂膜上的键对碳具有亲和力, 使其在石墨烯衬底上的流平性非常好, 可以形成单分子层磷脂膜. 并且磷脂薄膜可以连接一些官能团, 这也使得磷脂膜拥有修饰纳米生物探针的能力, 证明了它在

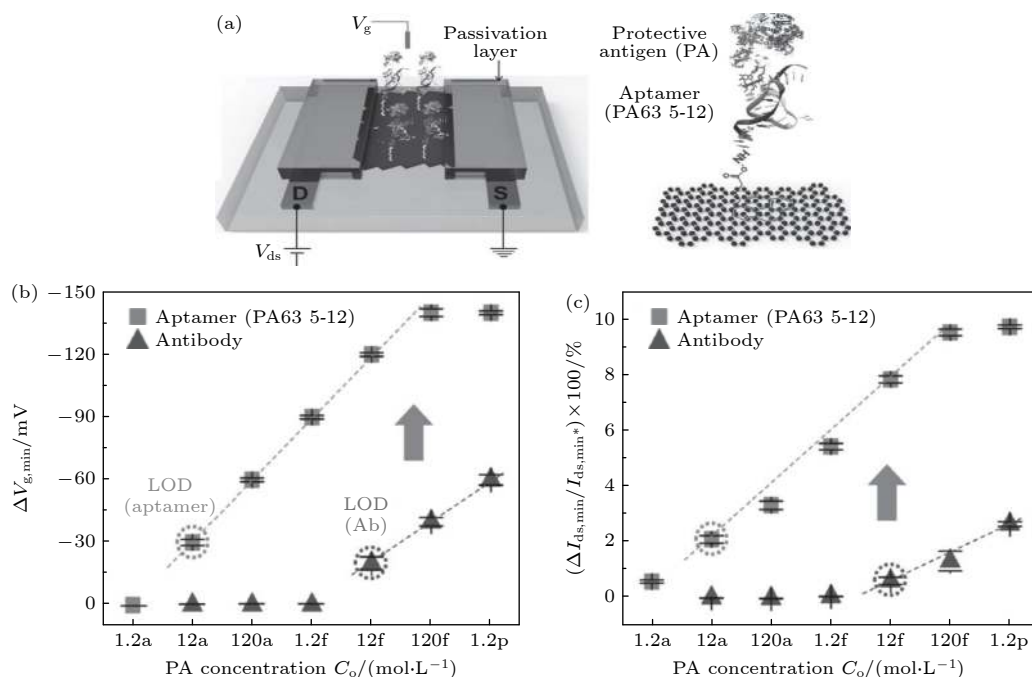


图6 (a) 适配体修饰在石墨烯场效应晶体管用于抗原检测的示意图; (b) 狄拉克点偏移电压与抗原浓度的关系图; (c) 漏端电流变化值与抗原浓度的关系图, 检测器件为适配体修饰的石墨烯FET和抗体修饰的石墨烯FET^[68]

Fig. 6. (a) Schematic illustration of the aptamer-immobilized graphene FET for detection of protective antigen (PA); (b) $V_{g,min}$ shift ($\Delta V_{g,min}$) vs. PA concentration in PBS solutions with different probe molecules. The $\Delta V_{g,min}$ value was obtained by calculating the difference in charge neutrality point, $V_{g,min}$, as a reference for the device with no binding of PA; (c) change in the minimum source-drain current ($I_{ds,min}$), $\Delta I_{ds,min}/I_{ds,min}^* \times 100$ (%) vs. PA concentration. Here, $I_{ds,min}^*$ is the $I_{ds,min}$ for the device with no binding of PA^[68].

生物传感上拥有的巨大潜力. 如图8(d)所示, 链霉亲和素可以特异性地连接在磷脂膜上而不连接在牛血清蛋白上. 通过链霉亲和素的特异性修饰, 可将所需要的抗体连接到链霉亲和素上, 从而制备一个具有特异性识别能力的石墨烯生物传感器^[71]. 在传感界面处精准构筑这类生物分子, 可以有效调控传感过程中的背景环境, 为传感过程提供一个更加友好的生物环境.

2.7 有机小分子修饰生物传感界面

生物传感器通常大多数靠抗体、DNA、核酸适配体等受体分子来捕获目标物, 从而对FET的沟道表面进行电学掺杂. 但面对一些寿命很短的检测物时, 利用受体分子检测目标分子的方法就会失效. 当检测物寿命很短时, 利用剪切反应则能快速检测目标分子. 图9所示为一个超高灵敏度的羟基自由基的石墨烯FET传感器. 羟基自由基超高的反应活性和超短的寿命阻碍对其进行高灵敏度的检测. 这个器件则是利用羟基自由基的内剪切反应来改变原卟啉对石墨烯沟道的电学掺杂, 从而实现

超低检测极限 (10^{-9} mol/L) 的实时检测 (2 s). 这种在传感界面处精确构筑一些化学小分子, 从而精准控制被检测分子的相关化学反应, 为超短寿命物质的检测提供了有效而可靠的方法^[72].

2.8 二维材料的三维结构界面构筑

生物传感过程中, 除了对表面进行修饰不同的生物探针来构筑传感界面之外, 还可以对二维材料的几何结构进行改造, 构建一些基于二维材料的三维结构来提升传感界面的性能. 如图10所示, Hwang等^[73]利用预拉伸衬底, 然后在110 °C下退火, 石墨烯随着柔性衬底一起褶皱, 产生纳米结构的褶皱石墨烯薄膜. 这类具有纳米结构的石墨烯薄膜有效增加了传感界面的德拜长度, 在褶皱结构的凹陷处, 其德拜长度远大于平坦石墨烯的德拜长度. 因此, 凹陷处DNA链将有更多的碱基对能够对石墨烯产生电学掺杂效应, 极大提升了传感信号, 降低了生物传感器的检测极限 (检测极限为600 zmol/L在缓冲溶液中, 20 amol/L在入血清溶液中).

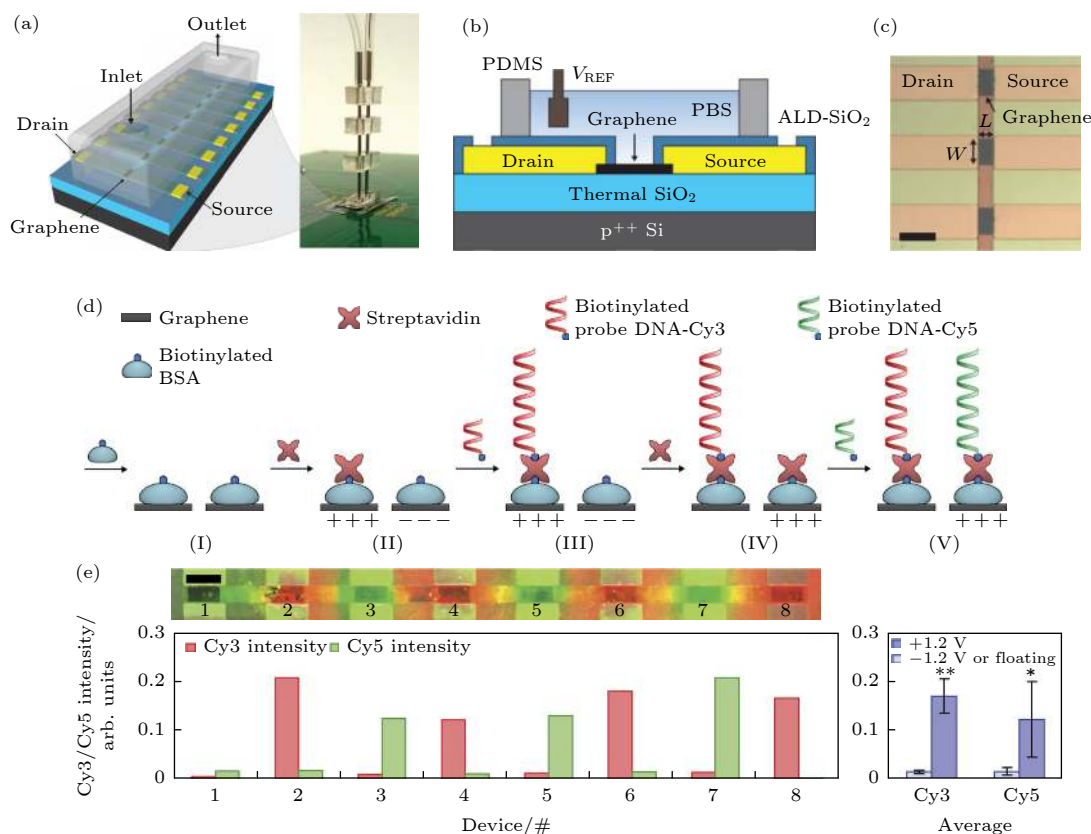


图 7 (a) 石墨烯场效应晶体管阵列带有一个微流体通道的示意图; (b) 器件界面示意图; (c) 器件光学显微镜图; (d) DNA 探针修饰示意图, 两种 DNA 通过酰化牛血清蛋白和链霉亲和素连接到石墨烯表面, 其中一种 DNA 修饰荧光分子 Cy3, 另外一种修饰荧光分子 Cy5. 先分别在奇数位点施加 +1.2 V 电压, 偶数位点施加 -1.2 V 电压, 将带有 Cy3 的 DNA 探针固定到奇数位点; 然后在偶数位点加 +1.2 V 偏压, 奇数位点不加偏压, 带有 Cy5 的 DNA 探针被固定到偶数位点上; (e) 带有 Cy3 和 Cy5 的 FET 阵列的共聚焦荧光成像图, 其中 Cy3 发出红色荧光, Cy5 发出绿色荧光^[70]

Fig. 7. (a) Illustration and image of an 8-graphene-electrode/FET array with a microfluidic channel on top. This entire device sits on a printed circuit board. (b) Cross-sectional illustration of an individual graphene site. (c) Optical micrograph of a portion of a fabricated graphene array. For an individual graphene site, $W = 90 \mu\text{m}$ and $L = 45 \mu\text{m}$ (scale bar, $120 \mu\text{m}$). (d) During the immobilization of Cy3-labelled probe DNA and associated streptavidin, even- (odd-) numbered sites are biased at 1.2 V (-1.2 V) (20 and 120 s for streptavidin and Cy3-labelled probe DNAs, respectively). During the subsequent immobilization of Cy5-labelled probe DNAs and associated streptavidin, the even- (odd-) numbered sites are left unbiased (biased at 1.2 V), with the same timing scheme as before. (e) Confocal fluorescence image (false coloured) of the array with Cy3 and Cy5 probe DNAs shown, respectively, as red and green, and the corresponding normalized fluorescence intensity. The averaged fluorescence intensities across the four even-numbered and four odd-numbered graphene sites with Cy5 intensity are normalized to the maximum Cy3 intensity; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; error bars represent ± 1 s.d. Scale bar, $100 \mu\text{m}$ ^[70].

3 光学生物传感界面构筑

光学生物传感器主要分为两种, 一种是利用具有荧光猝灭能力的二维材料制备的荧光生物传感器^[20–24], 另一种是利用二维材料的强等离子共振 (surface plasmon resonance, SPR) 效应制备的 SPR 生物传感器^[74,75]. 一些典型的二维材料如氧化石墨烯、石墨烯和二硫化钼等, 在能量转移体系中是优良的能量受体. 染料上的能量易于转移到这些二维材料上, 导致荧光猝灭. 基于此原理, 被荧

光标记过的 DNA 或者核酸适配体作为识别单元修饰在二维材料上, 可用于 DNA、蛋白质和其他生物小分子的检测. 此外, 相较于传统金属薄膜的 SPR, 二维材料的 SPR 对于光相位变化十分灵敏. 基于这一原理, 在二维材料表面修饰一些生物探针, 当其捕获到目标分子时, 二维材料界面处 SPR 的相位变化十分剧烈, 可实现对一系列生物分子的高灵敏传感. 相较于电学生物传感器, 光学生物传感器信号更稳定, 可以避免温漂等因素的干扰. 但是光学生物传感器测试系统较为复杂和庞大, 难以将器件微型化.

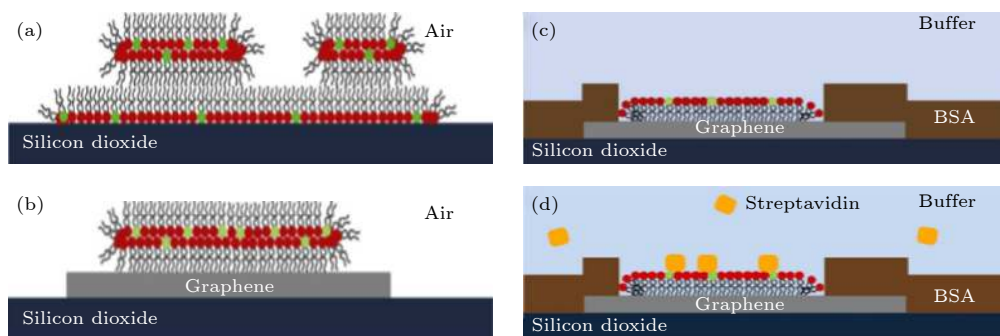


图 8 磷脂膜在二氧化硅和石墨烯上的示意图 (a) 部分区域单层、部分区域双层的磷脂膜在二氧化硅上; (b) 双层磷脂膜修饰在石墨烯表面; (c) 在石墨烯衬底上的单层磷脂分子被牛血清蛋白包围; (d) 链霉亲和素被特异性绑定在生物酰化的基团上, 牛血清蛋白阻止了链霉亲和素的非特异性绑定^[71]

Fig. 8. Proposed membrane organization on silicon dioxide and graphene. 1, 2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DOPC) headgroups are marked in red, Biotin-PE headgroups in green. (a) Base monolayer and additional bilayer on silicon dioxide in air; (b) single bilayer on graphene in air and (c) monolayer of phospholipids on graphene surrounded by bull serum albumin (BSA) layer under water; (d) streptavidin can later be bound to the biotinylated headgroups of the phospholipids from solution with BSA and DOPC preventing unspecific binding to the substrate^[71].

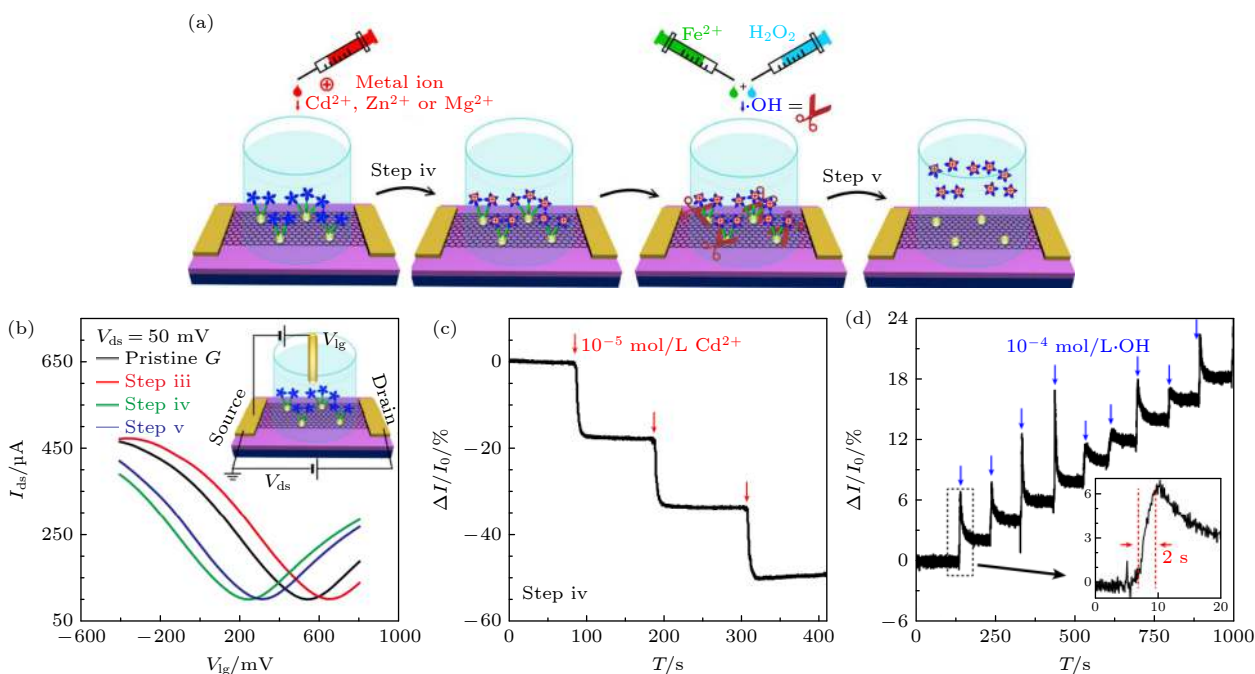


图 9 (a) 石墨烯 FET 传感器传感机制示意图; (b) 液栅晶体管 I - V 曲线, 四条曲线分别为纯石墨烯晶体管转移曲线 (黑色), 经历金纳米颗粒/半胱胺-原卟啉修饰石墨烯 FET 的转移曲线 (红色), 经历金属离子修饰后石墨烯 FET 的转移曲线 (10^{-4} mol/L Cd^{2+} , 绿色), 经历剪切反应后石墨烯 FET 的转移曲线 (10^{-4} mol/L $\cdot\text{OH}$, 蓝色); (c), (d) 石墨烯/金/半胱胺-原卟啉传感器对铬离子和羟基的实时响应曲线 ($1 \text{ M} = 1 \text{ mol/L}$)^[72]

Fig. 9. Detection performance and mechanism of the FET sensor: (a) Schematic diagram of the $\cdot\text{OH}$ detection; (b) liquid gate transfer curves of a FET device of pristine graphene (black), after decoration of gold nanoparticle/cysteamine-protoporphyrin (red), after metallic ions (10^{-4} mol/L Cd^{2+} , green), and after shear reaction (10^{-4} mol/L $\cdot\text{OH}$, blue), when liquid gate voltage (V_g) varies from -400 to 800 mV; (c), (d) real-time electrical responses of a graphene/Au/Cys-PP FET device upon successive addition of Cd^{2+} and subsequent $\cdot\text{OH}$ ^[72].

3.1 等离激元共振传感界面构筑

光学生物传感器的界面修饰工程和电学生物传感器是相似的, 都是通过表面的 DNA 链或者适配体来捕获目标分子 (DNA、生物分子、金属离子

等)。但是, 基于光学原理的生物传感器在捕获目标分子后产生的通常是光学信号的变化, 比如表面等离激元共振吸收峰的偏移、荧光猝灭等。如图 11 所示, Zeng 等^[76] 构筑了一个石墨烯-金的超表面结

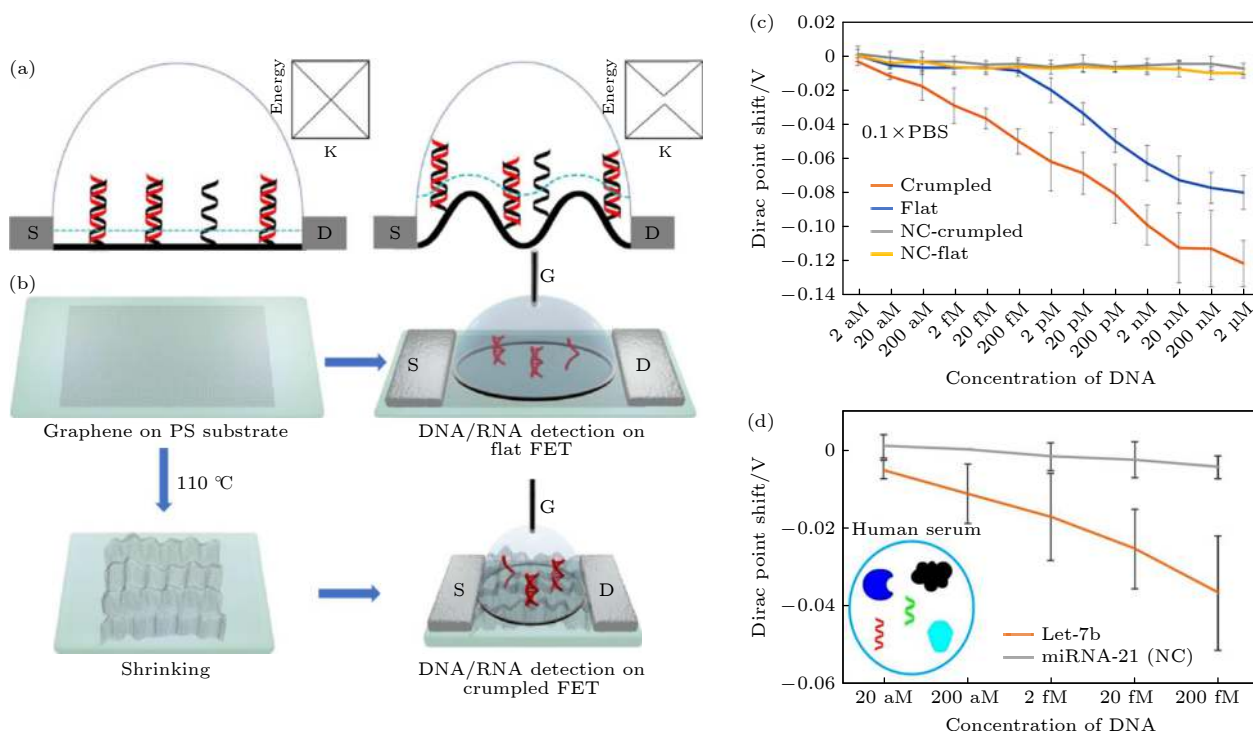


图 10 (a) 平坦石墨烯晶体管 DNA 传感器和褶皱石墨烯晶体管 DNA 传感器的截面示意图, 黑色为探针 DNA, 红色为目标 DNA 链, 蓝色线代表德拜长度, 在凹陷结构中的 DNA 链有更长的部分在德拜长度以内; (b) 平坦石墨烯晶体管和褶皱石墨烯晶体管的制作流程示意图; (c) 狄拉克点偏移量与被测 DNA 浓度关系图 ($1 \text{ M} = 1 \text{ mol/L}$); (d) 在人血清中, 石墨烯狄拉克点偏移与被测 DNA 浓度关系图^[73]

Fig. 10. (a) Cross-sectional scheme of the flat (left) and crumpled (right) graphene FET DNA sensor. Probe (black) and target (red) DNA strands are immobilized on the surface of graphene. The blue dot lines represent Debye length in the ionic solution and the length is increased at the convex region of the crumpled graphene, thus more area DNA is inside the Debye length, which makes the crumpled graphene more electrically susceptible to the negative charge of DNA. (b) Fabrication of FETs and experimental process flow. Graphene on pre-strained PS substrate was annealed at 110°C to shrink the substrate and crumple the graphene. Then source and drain electrodes were applied and solution-top gate was used. In case of flat graphene FET, the annealing process was omitted. (c) Dirac voltage shift of the FET sensor with detection of hybridization using DNA probe. NC is non-complementary control sequences used in the experiments. (d) Dirac voltage shift of the FET sensor with miRNA detection of hybridization. Target RNA spiked in human serum was treated on the FET sensor. Human serum is complex mixture of biological components^[73].

构, 在表面等离子激元导致电场最强时, 产生了一个相位奇变点, 这一奇变点对石墨烯-金周围介质极度灵敏, 当有物质吸附到石墨烯表面, 奇变点处的相位就会产生很大的变化. 此外, 利用石墨烯的 sp^2 轨道杂化结构, 可与带有苯环的生物分子形成 π - π 相互作用, 有效地捕获一些生物分子, 如 DNA、细胞因子等. Kravets 等^[77] 利用石墨烯与金纳米锥阵列形成的强耦合, 在 600 nm 处产生一个强相位奇点, 实现单分子检测. 除了利用生物探针捕获检测物之外, 分子的振动指纹也可以用于检测化学分子. Daniel 等^[78] 利用石墨烯纳米带阵列在中红外产生的强等离子激元, 放大了分子振动的吸收峰, 实现了对化学分子的精准识别.

3.2 荧光共振能量转移生物传感界面构筑

由于石墨烯具有很强的荧光猝灭能力 (远超过

传统有机材料) 和生物相容性, 基于荧光共振能量转移的石墨烯生物传感器也引起了大量的研究. 他们被广泛应用在 DNA、蛋白质和金属离子的检测中. 金属离子检测主要基于其与寡核苷酸相互作用这一原理. 例如, 基于银离子与胞嘧啶、汞离子与胸腺嘧啶特殊的相互作用, 一系列银离子与汞离子传感器被制造. 如图 12(a) 所示, Wen 等^[79] 利用含有胞嘧啶的寡核苷酸与氧化石墨烯 (GO) 耦合形成的生物传感器检测银离子. 当银离子被添加进溶液中, 带有荧光标记的寡核苷酸探针形成茎环结构, 增加了氧化石墨烯与荧光分子的距离, 使其不再被氧化石墨烯猝灭. 荧光强度提供了银离子量化的可读数据, 这个传感器展示了优异的特异性识别能力和较低的检测极限 (5 nmol/L), 这一浓度达到了美国环境保护机构饮用水的标准. 其他科

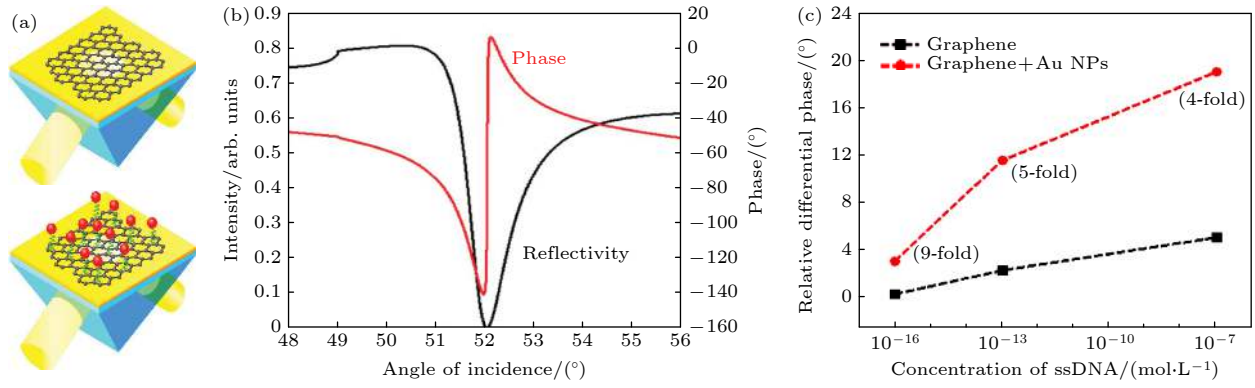


图 11 (a) 石墨烯超表面设计, 将石墨烯沉积在金表面; 为了激发石墨烯-金界面处表面等离激元极化, 一束光通过一个玻璃棱镜照射在 50 nm 金薄膜上, 然后反射到另外一个面; 金纳米颗粒连接到 DNA 上作为 SPR 增强的标签; (b) 光的反射率 (黑线) 和相位 (红线) 作为光照射在石墨烯-金界面处入射角的函数, 其中, 相位在 SPR 曲线最小值处经历了一个奇变点; (c) 对比了纯石墨烯和石墨烯加金纳米颗粒 (石墨烯先利用 π - π 相互作用与 DNA 连接, 然后将金纳米颗粒连接到 DNA 上, 从而增强 DNA 检测信号) 两种器件对单链 DNA 浓度检测的信号强度 [76]

Fig. 11. Designs of graphene-gold metasurface architectures. (a) Basic architecture with a layer of graphene deposited on the gold surface. To excite surface plasmon polariton over the graphene-gold interface, a light beam is typically passed through a glass prism and reflected from a 50 nm gold film deposited on one of its facets. (b) Calculated reflectivity (black) and phase (red) of light as functions of the angle of light incidence of the gold-graphene interface, corresponding to maximum probing field. Phase experiences a sharp singularity in the minimum of SPR curve. (c) Response and magnitude of enhancement (in the bracket) obtained with (circles) and without (squares) exposing the monolayer graphene-coated sensing film to positive-charged Au NPs after ssDNA [76].

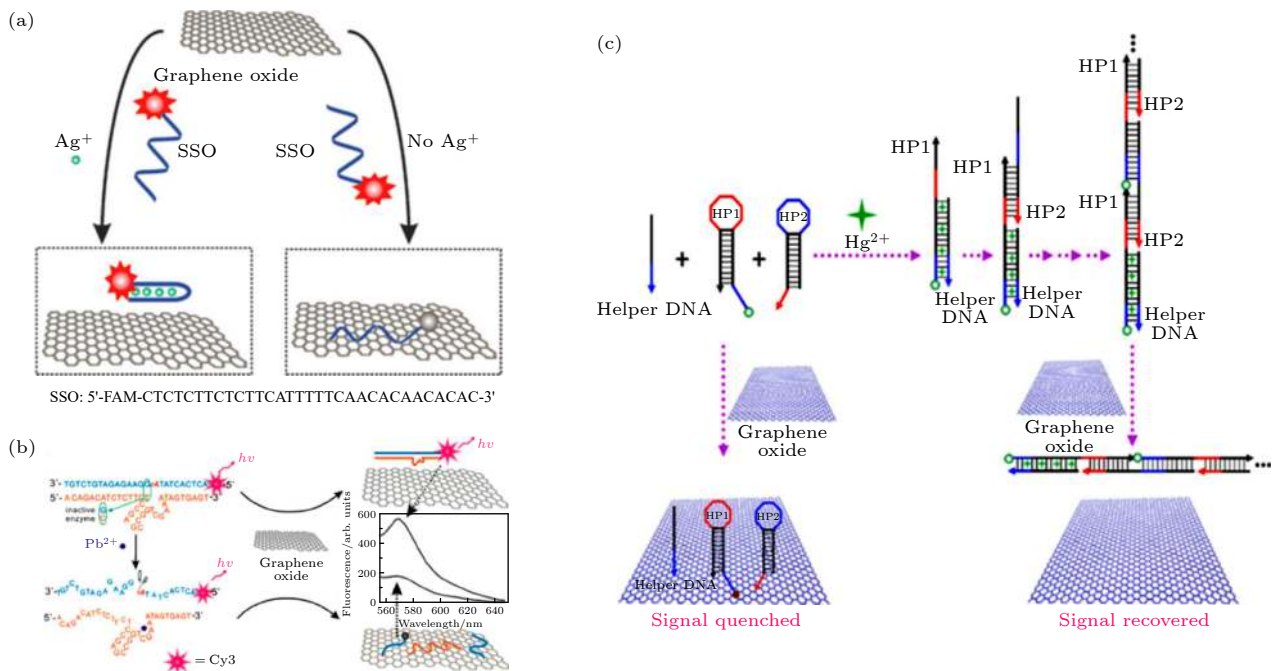


图 12 (a) 银离子荧光传感器示意图, 特异性识别银离子的 DNA 链在和银离子相互作用后导致 DNA 链构型改变, 从而 DNA 链从氧化石墨烯上脱附, DNA 所携带的荧光分子产生荧光 [79]; (b) 铅离子调节 DNA 酶与氧化石墨烯的相互作用的示意图 [81]; (c) 汞离子探测机制示意图 [82]

Fig. 12. (a) Schematic illustration of the fluorescence sensor for Ag⁺ ions based on the target-induced conformational change of a SSO and the interactions between the fluorogenic silver-specific oligonucleotide probe and graphene oxide (GO) [79]. (b) Schematic for the Pb²⁺-modulated interactions between DNAzyme and GO. Inset is the fluorescence spectrum of a mixture of DNAzyme and GO upon interaction with 0 mol/L (top curve) and 2 mmol/L (bottom curve) of Pb²⁺ in a Tris-HCl buffer (50 mmol/L, pH = 7.4) solution containing 50 mmol/L NaCl [81]. (c) Schematic of the proposed detection mechanism (for clarity, pristine graphene is used to represent GO) [82].

研人员也利用这一传感机制并进一步调节器件设计, Cui 等^[80]利用石墨烯量子点作为荧光标记替代传统的荧光染料, 发展了一个超灵敏的汞离子传感器.

酶和氧化石墨烯的耦合功能化也构建了一些新型荧光生物传感器. 如图 12(b) 所示, Fan 等^[81]研究了铅离子与 8-17 DNA 酶的相互作用, 他们基于铅离子可剪切 17S 链原理, 从而调节 8-17 DNA 酶与氧化石墨烯相互作用, 制备了一个灵敏的铅离子传感器. 被剪切后的 DNA 酶变成 DNA 单链被吸附在氧化石墨烯表面, 荧光标记被氧化石墨烯猝灭, 从而通过猝灭的荧光信号强度来量化铅离子浓度^[81]. 除此之外, 为了进一步改善传感器灵敏度, 许多信号扩增方法被尝试. 一个典型的信号扩增方案是利用杂化链式反应来实现荧光信号扩增, 如图 12(c) 所示. 两个发夹探针和一个辅助 DNA 被设计和应用, 当汞离子被加入溶液中, 杂化链式反应通过汞离子和辅助 DNA 开启. 杂化链式反应产生的双链 DNA 从氧化石墨烯表面脱附, 荧光信号被检测到. 这类基于杂化链式反应的传感器展现了高的灵敏度和选择性, 检测极限为 0.3 nmol/L, 展示了其在生物检测中极大的潜力^[82].

4 结 论

二维材料自石墨烯被发现以来, 由于具有高表面积、稳定的化学性质和优异的电子转移能力, 使其在生物传感领域受到广泛的关注, 目前也已经出现大量相关研究报道. 在这些基于二维生物传感的研究中, 不乏一些高性能和高稳定性的器件出现, 初步满足了实际应用的需求. 未来以下 3 个方向还需要进一步研究.

1) 当前二维材料价格昂贵, 高质量单晶二维材料的大面积生长仍然存在问题. 探索低成本、高质量、大面积的高效合成方法是推动二维材料实际应用的重要课题.

2) 二维材料传感功能界面构筑通常利用化学方法实现, 缺点是难以精准控制传感功能界面的生物探针位置与密度, 从而导致各批次器件的均一性还不够理想. 因此, 对于传感功能界面生物探针位置及密度的精确控制至关重要.

3) 与实际需求结合, 发展二维生物传感器的商业化示范应用, 为最终大规模应用打开突破口.

参考文献

- [1] Wang Y, Shao Y, Matson D, Li J, Lin Y 2010 *ACS Nano* **4** 1790
- [2] Zhu C, Zhai J, Wen D, Dong S 2012 *J. Mater. Chem.* **22** 6300
- [3] Guo S, Dong S 2011 *Chem. Soc. Rev.* **40** 2644
- [4] Huang X, Tan C, Yin Z, Zhang H 2014 *Adv. Mater.* **26** 2185
- [5] Sudibya H G, He Q, Zhang H, Chen P 2011 *ACS Nano* **5** 1990
- [6] Huang X, Zeng Z, Bao S, Wang M, Qi X, Fan Z, Zhang H 2013 *Nat. Commun.* **4** 1444
- [7] Novoselov K S, Geim A K, Morozov S V, Jiang D, Zhang Y, Dubonos S V, Grigorieva I V, Firsov A A 2004 *Science* **306** 666
- [8] Ohno Y, Maehashi K, Matsumoto K 2010 *J. Am. Chem. Soc.* **132** 18012
- [9] Heller I, Chatoor S, Mannik J, Zevenbergen M A G, Dekker C, Lemay S G 2010 *J. Am. Chem. Soc.* **132** 17149
- [10] Fu W, Nef C, Tarasov A, Wipf M, Stoop R, Knopfmacher O, Weiss M, Calame M, Schonenberger C 2013 *Nanoscale* **5** 12104
- [11] An G, Li S, Cheng T, Yan X, Zhang X, Zhou X, Yuan Z 2019 *Plasmonics* **14** 155
- [12] Arasu P T, Noor A S M, Shabaneh A A, Yaacob M H, Lim H N, Mahdi M A, 2016 *Opt. Commun.* **380** 260
- [13] Tang Y, Song H, Su Y, Lv Y 2013 *Anal. Chem.* **85** 11876
- [14] Ma T Y, Tang Y, Dai S, Qiao S Z 2014 *Small* **10** 2382
- [15] Alharbi R, Irannejad M, Yavuz M 2017 *Plasmonics* **12** 783
- [16] Song Y J, Wei W L, Qu X G 2011 *Adv. Mater.* **23** 4215
- [17] Jiang L, Fu W, Birdja Y Y, Koper M T M, Schneider G F 2018 *Nat. Commun.* **9** 793
- [18] Ren X, Ma H, Zhang T, Zhang Y, Yan T, Du B, Wei Q 2017 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **9** 37637
- [19] Yang J, Ma M Z, Li L Q, Zhang Y F, Huang W, Dong X C 2014 *Nanoscale* **6** 13301
- [20] Xia J L, Chen F, Li J H, Tao N J 2009 *Nat. Nanotechnol.* **4** 505
- [21] Bockris J O, Gileadi E, Muller K 1966 *J. Chem. Phys.* **44** 1445
- [22] Aguilera V M, Pellicer J, Aguilera-Arzo M 1999 *Langmuir* **15** 6156
- [23] Bergveld P 2003 *Sens. Actuators, B* **88** 1
- [24] Bergveld P 1970 *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **17** 70
- [25] Sorgenfrei S, Chiu C Y, Johnston M, Nuckolls C, Shepard K L 2011 *Nano Lett.* **11** 3739
- [26] Zhang M, Liao C Z, Mak C H, You P, Mak C L, Yan F 2015 *Sci. Rep.* **5** 8311
- [27] Kwak Y H, Choi D S, Kim Y N, Kim H, Yoon D H, Ahn S S, Yang J W, Yang W S, Seo S 2012 *Biosens. Bioelectron.* **37** 82
- [28] You X, Pak J J 2014 *Sens. Actuators, B* **202** 1357
- [29] Cagang A A, Abidi I H, Tyagi A, Hu J, Xu F, Lu T J, Luo Z T 2016 *Anal. Chim. Acta* **917** 101
- [30] Liao C Z, Zhang M, Niu L Y, Zheng Z J, Yan F 2013 *J. Mater. Chem. B* **1** 3820
- [31] Chen S, Yuan R, Chai Y, Hu F 2013 *Microchim. Acta* **180** 15
- [32] Lu M, Deng Y, Luo Y, Lv J P, Li T B, Xu J, Chen S W, Wang J Y 2019 *Anal. Chem.* **91** 888
- [33] Yang J, Ye H, Zhao F Q, Zeng B H 2016 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **8** 20407
- [34] Ling P, Qian C, Yu J J, Gao F 2020 *Biosens. Bioelectron.* **149** 111838
- [35] Dai L, Li Y, Wang Y, Luo X L, Wei D, Feng R, Yan T, Ren X, Du B, Wei Q 2019 *Biosens. Bioelectron.* **132** 97

- [36] Xu Z, Yang L, Xu C 2015 *Anal. Chem.* **87** 3438
- [37] Maehashi K, Sofue Y, Okamoto S, Ohno Y, Inoue K, Matsumoto K 2013 *Sens. Actuators, B* **187** 45
- [38] Sarkar D, Liu W, Xie X, Anselmo Aaron C, Samir M, Banerjee K 2014 *ACS Nano* **8** 3992
- [39] Yang Z Y, Dai N N, Lu R T, Huang Z H, Kang F Y 2015 *New Carbon Mater.* **30** 511 (in Chinese) [杨志宇, 代宁宁, 吕瑞涛, 黄正宏, 康飞宇 2015 *新型炭材料* **30** 511]
- [40] Chang J B, Zhou G H, Christensen E R, Heideman R, Chen J H 2014 *Anal. Bioanal. Chem.* **406** 3957
- [41] Zhang T, Cheng Z G, Wang Y B, Li Z J, Wang C X, Li Y B, Fang Y 2010 *Nano Lett.* **10** 4738
- [42] 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 2016 *Sci. Rep.* **6** 21711
- [43] Zhou G H, Chang J B, Cui S M, Pu H H, Wen Z H, Chen J H 2014 *ACS Appl. Mater. Interfaces* **6** 19235
- [44] Mannoor M S, Tao H, Clayton J D, Sengupta A, Kaplan D L, Naik R R, Verma N, Omenetto F G, McAlpine M C 2012 *Nat. Commun.* **3** 763
- [45] Huang H, Tao L, Liu F, Ji L, Hu Y, Cheng M M C, Chen P Y, Akinwande D 2016 *Microsyst. Nanoeng.* **2** 16018
- [46] Mao S, Chang J B, Zhou G H, Chen J H 2015 *Small* **11** 5336
- [47] Viswanathan S, Narayanan T N, Aran K, et al. 2015 *Mater. Today* **18** 513
- [48] Clarke W L, Cox D, Gonderfrederick L A, Carter W, Pohl S L 1987 *Diabetes Care* **10** 622
- [49] Zeng Z, Yin Z, Huang X, Li H, He Q, Lu G, Boey F, Zhang H 2011 *Angew. Chem. Int. Ed.* **50** 11093
- [50] Schwinghammer K, Mesch M B, Duppel V, Ziegler C, Senker J, Lotsch B V 2014 *J. Am. Chem. Soc.* **136** 1730
- [51] Cao L, Meziani M J, Sahu S, Sun Y P 2013 *Acc. Chem. Res.* **46** 171
- [52] Ma Y C, Foster A S, Krashennnikov A V, Nlemlem R M 2005 *Phys. Rev. B* **72** 205416
- [53] Zhou C W, Kong J, Yenilmez E, Dai H J 2000 *Science* **290** 1552
- [54] Huang K J, Wang L, Liu Y J, Gan T, Liu Y M, Wang L L 2013 *Electrochim. Acta* **107** 379
- [55] Zhang Y, Sun R, Luo B, Wang L 2015 *Electrochim. Acta* **156** 228
- [56] Yeh M H, Li Y S, Chen G L, Lin L Y, Li T J, Chuang H M, Hsieh C Y, Lo S C, Chiang W H, Ho K C 2015 *Electrochim. Acta* **172** 52
- [57] Borowiec J, Zhang J 2015 *J. Electrochem. Soc.* **162** B332
- [58] Su S, Sun H, Xu F, Li H, Wen Y 2013 *Electroanalysis* **25** 11
- [59] Huang J W, Dong Z P, Li Y R, Li J, Tang W J, Yang H D 2013 *Mater. Res. Bull.* **48** 4544
- [60] Huang K J, Wang L, Li J, Liu Y M 2013 *Sens. Actuators, B* **178** 671
- [61] Piccinini E, Bliem C, Ciril R R, Battaglini F, Azzaroni O, Knoll W 2017 *Biosens. Bioelectron.* **92** 661
- [62] Huang Y X, Dong X C, Shi Y M, Li C M, L. Li J, Chen P 2010 *Nanoscale* **2** 1485
- [63] Kavitha T, Gopalan A I, Lee K P, Park S Y 2012 *Carbon* **50** 2994
- [64] Zeng B Q, Cheng J S, Tang L H, Liu X F, Liu Y Z, Li J H, Jiang J H 2010 *Adv. Funct. Mater.* **20** 3366
- [65] Nam H, Oh B R, Chen P 2015 *Sci. Rep.* **5** 10546
- [66] Mao S, Lu G H, Yu K H, Bo Z, Chen J H 2010 *Adv. Mater.* **22** 3521
- [67] Chen Y T, Ren R, Pu H H, Chang J B, Mao S, Chen J H 2017 *Biosens. Bioelectron.* **89** 505
- [68] Kim D J, Park H C, Sohn I Y, Jung J H, Yoon O J, Park J S, Yoon M Y, Lee N E 2013 *Small* **9** 3352
- [69] Gao A R, Zou N L, Dai P F, Lu N, Li T, Wang Y L, Zhao J L, Mao H J 2013 *Nano Lett.* **13** 4123
- [70] Xu G Y, Abbott J, Qin L, Yeung K Y M, Song Y, Yoon H, Kong J, Ham D 2014 *Nat. Commun.* **5** 4866
- [71] Michael H, Antonios O, Thanasis G, Harald F Aravind V 2013 *Nat. Commun.* **4** 2591
- [72] Wang Z, Yi K Y, Lin Q Y, Yang L, Chen X S, Chen H, Liu Y Q, Wei D C 2019 *Nat. Commun.* **10** 1544
- [73] Hwang M T, Heiranian M, Kim Y, et al. 2020 *Nat. Commun.* **11** 1543
- [74] Aksimsek S, Jussila H, Sun Z 2018 *Opt. Commun.* **428** 233
- [75] Al-rekabi S H, Kamil Y M, Bakar M H A, Fen Y W, Lim H N, Kanagesan S, 2019 *Opt. Laser Technol.* **111** 417
- [76] Zeng S, Sreekanth K V, Shang J, Yu T, Chen C K, Yin F, Baillargreat D, Coquet P, Ho H P, Kabashin A V, Yong K T 2015 *Adv. Mater.* **27** 6163
- [77] Kravets V G, Schedin F, Jalil R, Britnell L, Gorbachev R V, Ansell D, Thackray B, Novoselov K S, Geim A K, Kabashin A V, Grigorenko A N 2013 *Nat. Mater.* **12** 304
- [78] Daniel R, Odeta L, Davide J, Dordaneh E, Javier G D A, Valerio P, Hatice A 2015 *Science* **6244** 165
- [79] Wen Y, Xing F, He S, Song S, Wang L, Long Y, Li D, Fan C 2010 *Chem. Commun.* **46** 2596
- [80] Cui X, Zhu L, Wu J, Hou Y, Wang P, Wang Z, Yang M 2015 *Biosens. Bioelectron.* **63** 506
- [81] Wen Y, Peng C, Li D, Zhuo L, He S, Wang L, Huang Q, Xu Q H, Fan C 2011 *Chem. Commun.* **47** 6278
- [82] Huang J, Gao X, Jia J, Kim J K, Li Z 2014 *Anal. Chem.* **86** 3209

SPECIAL TOPIC—Toward making functional devices at an atomic scale:
Fundamentals and frontiers

Applications of two-dimensional materials in bio-sensors^{*}

Luo Shi¹⁾²⁾ Wei Da-Peng^{3)†} Wei Da-Cheng^{1)2)‡}

1) (*State Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, Department of Macromolecular Science, Fudan University, Shanghai 200433, China*)

2) (*Laboratory of Molecular Materials and Devices, Department of Materials Science, Fudan University, Shanghai 200433, China*)

3) (*Chongqing Key Laboratory of Multi-Scale Manufacturing Technology, Chongqing Institute of Green and Intelligent Technology, Chinese Academy of Sciences, Chongqing 400714, China*)

(Received 28 September 2020; revised manuscript received 9 December 2020)

Abstract

Since the discovery of graphene, a large number of two-dimensional (2D) materials have been found and studied. The charge carriers of 2D materials are restrained in a 1 nm physical space, which results in high sensitivity of charge carriers to chemical or electrical doping. It brings a technical innovation into a biosensing field. No matter what sensing mechanism the biosensor process is based on, it includes the process of detecting object recognition and signal transformation. The target recognition is normally realized by nano-bioprobes at the sensing interfaces of the devices. After the recognition, 2D materials at the biosensing interface can realize signal output. Constructing bioprobes and 2D materials at an atomic level at the biosensing interface can modulate the physical and chemical activity precisely in the process of sensing, which improves the sensing performances of devices. Here, we review the recent progress of constructing the 2D biosensing interfaces. Especially, we discuss various biosensing mechanisms and different nano-bioprobes. We also suggest the further research direction of this field.

Keywords: two-dimensional materials, biosensing, interface fabrication

PACS: 47.61.Fg, 61.46.-w, 61.82.Rx, 68.65.-k

DOI: 10.7498/aps.70.20201613

^{*} Project supported by the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (Grant No. XDB30000000), the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 51773041, 61890940, 21603038), the Natural Science Foundation of Shanghai, China (Grant No. 18ZR1404900), and the National Key R&D Program of China (Grant No. 2018YFA0703200).

[†] Corresponding author. E-mail: dpwei@cigit.ac.cn

[‡] Corresponding author. E-mail: weidc@fudan.edu.cn