

Наноразмерный биосенсор со встроенным терморегулятором для ДНК–диагностики

И. И. Циняйкин,^{1,*} Г. В. Преснова,² И. В. Божьев,¹ А. А. Скорик,¹ М. Ю. Рубцова,²
А. С. Трифионов,¹ О. В. Снигирев,¹ В. А. Крупенин,¹ Д. Е. Преснов^{1,3,†}

¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
физический факультет, лаборатория «Криоэлектроника»
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

²Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
химический факультет, кафедра химической энзимологии
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

³Научно-исследовательский институт ядерной физики имени Д.В.
Скобельцына, Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2

(Поступила в редакцию 02.08.2022; после доработки 15.09.2022; принята к публикации 13.10.2022)

В данной работе представлен КМОП совместимый метод изготовления сенсорной системы на основе полевых транзисторов с каналом-нанопроводом, в которую интегрированы терморегулирующие устройства. Предлагаемая система позволяет поддерживать необходимые температурные режимы в биоаналитических исследованиях. Полевые транзисторы с каналом-нанопроводом изготавливались с использованием процесса реактивно-ионного травления верхнего слоя пластины кремния на изоляторе через маску, сформированную с помощью электронно-лучевой литографии. Терморезистивные датчики для контроля температуры располагались на поверхности чипа рядом с транзисторами. Они представляли собой титановые полоски, изготовление которых производилось одновременно с формированием контактных площадок к кремниевым электродам транзисторов, что позволило избежать выполнения дополнительных технологических процессов. Демонстрация системы со встроенным терморегулятором для определения нуклеиновых кислот была проведена на модельных олигонуклеотидах. Повышение рабочей температуры устройства до диапазонов, при которых гибридизация ДНК происходит наиболее эффективно, позволяет повысить специфичность и избежать ложноположительных результатов, а также сократить время анализа. Возможность нагревания до 85–90°C позволяет многократно использовать такие устройства.

PACS: 87.85.fk, 62.23.Hj, 81.07.Gf, 85.30.Tv, 81.16.Nd, 82.47.Rs, 87.14.Lk. УДК: 538.9, 538.91, 621.382.323, 655.226, 53.082.9, 543.9, 57.083.3, 571.27, 577.175.324.

Ключевые слова: биосенсор, нанопровод, полевой транзистор, микрочип, кремний на изоляторе, электронно-лучевая литография, терморезистивный датчик, температурный режим.

DOI: [10.55959/MSU0579-9392.78.2320701](https://doi.org/10.55959/MSU0579-9392.78.2320701)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время актуальной является разработка новых методов диагностики для лабораторной медицины, способствующих повышению эффективности лечения пациентов. В данной работе мы представляем одно из перспективных устройств для диагностики — биосенсор на основе полевых транзисторов, канал которых выполнен в форме нанопровода (НП). Принцип работы таких сенсоров основан на изменении проводимости канала-нанопровода транзистора вследствие изменения электрического поля вблизи его поверхности, которое происходит в результате селективного связывания детектируемых молекул со специфическими реагентами, иммобилизованными на поверхности НП.

Связывание молекул с реагентами сопровождается изменением заряда образующегося комплекса. Даже слабое изменение электрического поля вблизи поверхности НП оказывает существенное влияние на его проводимость. Преимущество подобных устройств заключается в их высокой чувствительности, обусловленной также высоким отношением площади поверхности НП к его объему. Благодаря этому сенсор позволяет определять очень низкие концентрации аналита, что актуально для решения множества задач современных диагностических лабораторий.

Существенным преимуществом сенсоров на основе полупроводниковых НП является отсутствие необходимости введения дополнительных меток для регистрации биоспецифических взаимодействий, что удешевляет и упрощает проведение анализа. Это позволяет проводить измерения быстро и в режиме реального времени, а также легко масштабировать такие системы в состав комплексных диагностических устройств [1, 2].

* E-mail: ii.tcinyaykin@physics.msu.ru

† E-mail: denis.presnov@physics.msu.ru

Большое количество исследований направлено на решение технологических проблем и поиск материалов для создания таких устройств [3–6]. Наиболее удобным материалом для их изготовления является кремний на изоляторе (КНИ), промышленное производство которого уже давно налажено. Основные преимущества использования КНИ — надежность, воспроизводимость процесса изготовления структур и его совместимость с традиционной полупроводниковой технологией, что позволяет изготавливать часть измерительной электроники в непосредственной близости от формируемого сенсора. КНИ часто используется для изготовления структур на основе НП, применяемых в качестве биосенсоров [7–10], локальных датчиков электрического поля [11, 12] и наноэлектромеханических сенсоров [13].

За последнее время, вследствие возникновения эпидемиологически опасных ситуаций, которые угрожают мировой безопасности, все более актуальной становится разработка быстрых, надежных и чувствительных ДНК-сенсоров, позволяющих определять возбудителей инфекций или диагностировать различные вирусные заболевания. Часто для проведения таких исследований требуется наличие определенного температурного режима [14–19], поэтому актуальной задачей является введение терморегулятора в биосенсорную систему.

В случае ДНК-сенсора повышение рабочей температуры устройства до диапазонов, при которых гибридизация ДНК происходит наиболее эффективно и селективно, позволит увеличить специфичность и избежать ложноположительных результатов, а также сократить время анализа [15, 20, 21]. Применение системы контроля температуры и возможность нагревания до 85–90°C позволит многократно использовать такой сенсор. Но определение и поддержание физических свойств жидкостей, таких как тепловые характеристики, в условиях биосенсорных устройств является сложной задачей, поскольку размеры подобных систем становятся меньше, и речь идет уже не о микро-, а о нанометровых масштабах. Это свойство задает требования и накладывает ограничения на работу устройства, т.к. точность контроля температуры и время её задания играют немалую роль в проведении эксперимента.

В настоящей работе представлен метод изготовления биосенсоров на основе полевых транзисторов с каналом-нанопроводом с интегрированной системой нагрева и контроля температуры. С помощью биосенсора с контролем рабочей температуры появляется возможность решать широкий спектр биоаналитических задач в области ДНК-диагностики, а многократное использование такого биосенсора удобно и экономически выгодно. Создание воспроизводимой точной и стабильной системы с нагревательным элементом — это сложная задача, решению которой посвящена данная работа.

1. МЕТОДИКА ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Процесс изготовления структур полевых транзисторов с каналом-нанопроводом, являющимся чувствительным элементом сенсора, подробно описан в работе [2] и разработан на основе ранее проведенных исследований [1, 11, 22]. На этапе изготовления использовались стандартные методы современной микроэлектроники, такие как литография оптическая и электронная; реактивно-ионное травление (РИТ); вакуумное напыление методами магнетронного и электронно-лучевого испарений.

При изготовлении исследуемых образцов использовались коммерчески доступные пластины КНИ фирмы Soitec, созданные по технологии UNIBOND® со следующими параметрами: толщина верхнего слоя кремния — 110 нм, ориентация $\langle 100 \rangle$, легирование — р-типа/бор, удельное сопротивление 8.5–11.5 Ом·см; толщина изолирующего промежуточного слоя термического оксида SiO₂ — 200 нм; толщина поддерживающей кремниевой подложки — 750 мкм.

Оптическая фотолитография применялась для быстрого формирования рисунка контактных площадок и слоев изолирующего диэлектрика. Резист экспонировался с помощью дуговой ртутной кварцевой лампы ДРК-120 в глубоком ультрафиолете ($\lambda = 200$ нм) в течение двух минут с использованием специально разработанных и изготовленных на кварцевом стекле серии фотошаблонов.

Электронная литография применялась при формировании наноструктуры транзистора и близлежащих областей размером 100 × 100 мкм.

Структура кремниевого нанопровода создавалась с использованием анизотропного *реактивно-ионного травления* (РИТ) верхнего кремния КНИ во фторсодержащей плазме (SF₆, 2×10^{-3} мбар, 50 Вт, установка «RDE-300» Alcatel). Предварительно была изготовлена алюминиевая маска толщиной 10 нм в форме нанопровода (рис. 2, а). Рисунок маски формировался с помощью *электронно-лучевой литографии* (300 мкКл/см², 20 кВ, «Supra-40» Zeiss с «Elphy Quantum» Raith) с последующим вакуумным напылением алюминия (4×10^{-7} мбар, 0.3 нм/с, «L-560» Leybold) методом электронно-лучевого испарения. В результате РИТ участки кремния, не закрытые маской, удалялись до лежащего ниже слоя, а участки, находящиеся под маской, оставались (рис. 2, б). Длительность процесса контролировалась методом лазерной рефлекто-интерферометрии с помощью диагностического комплекса «Multisem-440» и составляла около 50 с. После этапа травления остатки алюминиевой маски удалялись в слабощелочном растворе КОН.

При изготовлении больших чипов (7 × 7 мм²) с использованием КНИ повышается вероятность возникновения тока утечки между подложкой и подводящими электродами транзистора вследствие большой площади контактных площадок (~ 2 мм²) и локальным несовершенством диэлектрического

слоя SiO_2 пластины КНИ. Изготовление маленьких чипов влечет возникновение неудобств во время жидкостных измерений. При учете этих факторов решено, что необходимо произвести наращивание толщины диэлектрика на всей поверхности образца, за исключением центральной его части ($\sim 150 \text{ мкм}^2$), содержащей структуры кремниевых нанопроводов. Это позволило дополнительно электрически изолировать металлические контактные площадки и минимизировать вероятность образования каналов проводимости к кремниевой подложке, выполняющей роль затвора транзистора. Утолщение производилось тремя последовательными напылениями слоев SiO_2 методом высокочастотного магнетронного распыления (O_2 , 5×10^{-3} мбар, 200 Вт, 0.2 нм/с, «Z-400» LeyBold). Толщина каждого слоя составляла 200 нм. Поверхность образца перед каждым напылением покрывалась двухслойной резистивной маской ПММА-ММА / ПММА суммарной толщиной $\sim 700 \text{ нм}$ (рис. 2, а). Использование такого двухслойного резиста обусловлено тем, что скорость проявления сополимера выше скорости проявления ПММА, что позволяло минимизировать вероятность образования вертикальных стенок по периметру маски.

Формирование металлических контактных площадок происходило методом магнетронного распыления титана (Ar , 1.2×10^{-2} мбар, 200 Вт, «Z-400» LeyBold) на рисунок контактных площадок, сформированный электронной и оптической литографией (рис. 2, в). Толщина титанового слоя составляла 80 нм. Одновременно с этим в одном цикле рядом с нанопроводами была изготовлена полоска титана шириной 10 мкм. Полоска титана выполняет роль термометра — терморезистивного датчика контроля температуры (рис. 1).

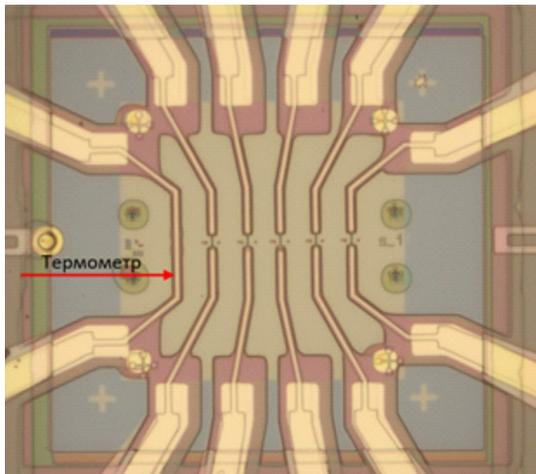


Рис. 1. Фотография в оптическом микроскопе центральной части чипа с терморезистивным датчиком (термометром)

После этапа формирования титановых контактных площадок необходимо решить задачу изоляции от контакта терморезистивных датчиков и токопроводящих электродов с жидкостной рабочей

средой. Для этого вся поверхность чипа, за исключением контактных площадок по краям и нанопроводов в его центральных областях, покрывалась слоями диэлектрика SiO_2 методом высокочастотного магнетронного распыления (O_2 , 5×10^{-3} мбар, 200 Вт, 0.2 нм/с, «Z-400» LeyBold). Для каждого слоя подготавливалась отдельная резистивная маска, рисунок которой полностью закрывал рисунок контактных площадок, причем каждый следующий слой закрывал большую площадь. Такое многослойное покрытие необходимо для изоляции металлических проводящих проводов и нагревателя от жидкостной среды (рис. 2, д).

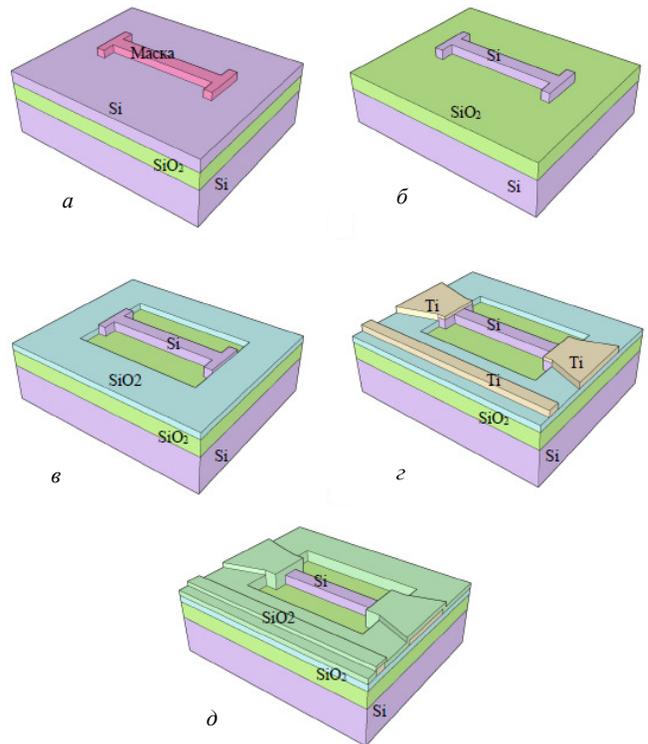


Рис. 2. Схема основных этапов изготовления структур полевых транзисторов с каналом нанопроводом и терморезистивного датчика: а — формирование маски-рисунка с использованием электронной и оптической литографии; б — перенос рисунка маски в верхний слой КНИ с помощью РИТ; в — дополнительные слои SiO_2 , г — формирование металлических контактных площадок; д — напыление верхних изолирующих слоев диэлектрика

Образцы со структурами полевых транзисторов помещались в специальный керамический держатель, контакты которого соединялись с помощью ультразвуковой пайки тонкой алюминиевой проволокой ($\sim 30 \text{ мкм}$, установка 7476, West Bond) с участками незакрытыми диэлектриком контактных площадок на чипе. Изоляция открытых проводов и контактов от жидкости производилась с помощью силиконового герметика. При этом рабочие области оставались незакрытыми.

2. ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕРМОРЕЗИСТИВНЫХ ДАТЧИКОВ И НАГРЕВАТЕЛЯ

Платиновый тонкопленочный нагреватель

Для задания температуры образца был использован коммерчески доступный высокотемпературный тонкопленочный нагреватель (Н540 S) (рис. 3), представляющий собой платиновые провода на керамической подложке, покрытой стеклокерамическим слоем, со следующими характеристиками: диапазон температур от -25°C до $+800^{\circ}\text{C}$; ток нагрева — макс 1000 мА; напряжение нагрева — макс. 24 В; отклонение $R_0 = \pm 0.5 \text{ Ом}$.

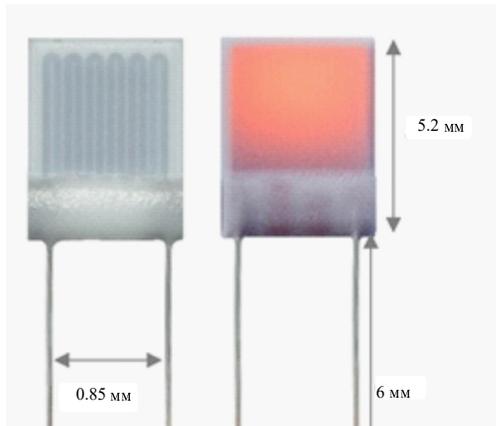


Рис. 3. Высокотемпературный тонкопленочный нагреватель Н540 S

Нагреватель плотно фиксировался с задней стороны держателя, что обеспечивало быстрый нагрев пластины. Для удобства проведения эксперимента была сконструирована система (рис. 4), в которой рабочие провода не осложняли проведение эксперимента.

Калибровка термометра

Для калибровки терморезистивных датчиков изготовленные образцы помещались в печь. Затем производили нагрев от комнатной $T_{\text{комн}} = 24^{\circ}\text{C}$ до $T = 100^{\circ}\text{C}$. В процессе нагрева после термостабилизации образца (около двух минут) фиксировалось сопротивление термометра при соответствующей температуре. Таким образом, были получены зависимости сопротивлений полосок титана от заданной температуры печи $R(T)$ (рис. 5, а). Для аппроксимации использовалось линейное приближение (0.2 Ом на 1°C), отклонение по температуре составило $\approx \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Калибровка нагревателя

Калибровка нагревателей проводилась при фиксированном напряжении 5 В. По данным калибровки термометра $R(T)$ была построена зависимость температуры на поверхности образца вблизи нанопроводов от мощности нагревателя $T(P)$ для (рис. 5, б).

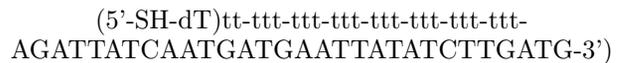
Определение времени термостабилизации образца

Экспериментальным образом было определено время термостабилизации образца. В процессе калибровки фиксировалась температура через равные промежутки времени (10 с). По результатам этих данных был построен график зависимости температуры образца от времени нагрева (рис. 6). В диапазоне $40\text{--}90^{\circ}\text{C}$ наблюдался процесс резкого повышения температуры пластины, пластина нагревалась, сопротивление термометра изменялось. После плавно наступала термостабилизация образца — нагреватель лишь поддерживает заданную температуру (100°C). Таким образом время t , необходимое для термостабилизации образца, составило 140 с.

3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОСЕНСОРА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МОДЕЛЬНОЙ ДНК

Демонстрацию возможности применения разработанного биосенсора со встроенным терморегулятором для определения нуклеиновых кислот проводили на модельной системе с использованием коротких олигонуклеотидов (рис. 7). Принцип определения основан на гибридизации ДНК-мишени (определяемого олигонуклеотида) с комплементарным по структуре олигонуклеотидным зондом, иммобилизованным на поверхности модифицированного кремниевого нанопровода биосенсора.

Ковалентную иммобилизацию олигонуклеотидного зонда с тиоловой группой на 5'-конце проводили с использованием разработанного нами ранее метода модификации поверхности кремния меркаптопропил-триметоксисиланом и наночастицами золота размером 4–6 нм [1]. Кремниевые нанопровода инкубировали в 0.2 М растворе меркаптопропил-триметоксисилана (МПТМС) в сухом толуоле в течение ночи при 70°C , затем дважды промывали толуолом, метанолом и водой при перемешивании и сушили на воздухе. Затем добавляли суспензию 4–6 нм ЗНЧ, инкубировали в течение ночи при комнатной температуре, дважды промывали PBS. Последовательность зонда



включала 30 оснований, SH-группу для иммобилизации на золотых наночастицах и спейсер из 24 2'-дезокситимидин 5'-трифосфатов для повышения эффективности гибридизации на поверхности. Олигонуклеотидные зонды наносили на поверхность модифицированного кремния из растворов с концентрацией 20 пмоль/мкл в 0.25 М Na-фосфатном буфере, содержащем 0.3 М Na_2SO_4 . После иммобилизации проводили блокирование свободных центров связывания олигонуклеотидов на поверхности кремния в растворе, содержащем 1% БСА и 1% казеин в 10 мМ К-фосфатном буфере pH 7.2, содержащем 0.15 М NaCl. Последовательность компле-

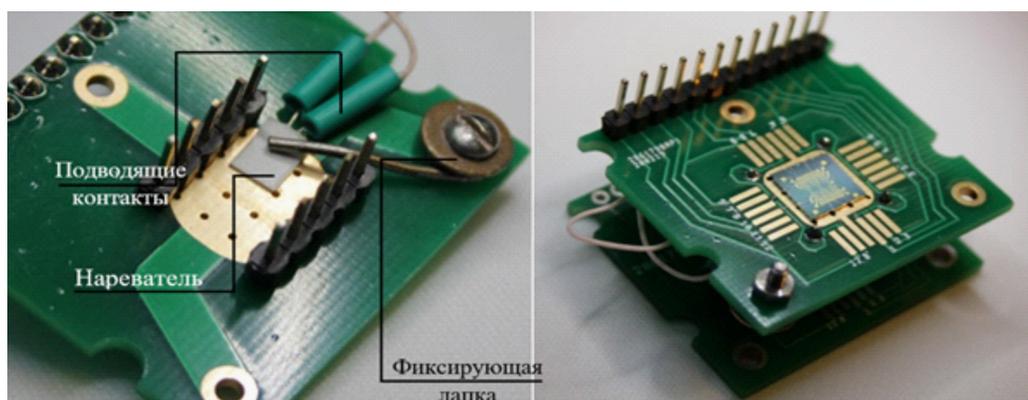


Рис. 4. Слева — фотография нагревателя, расположенного с задней стороны держателя, справа — фотография чипа, расположенного на держателе

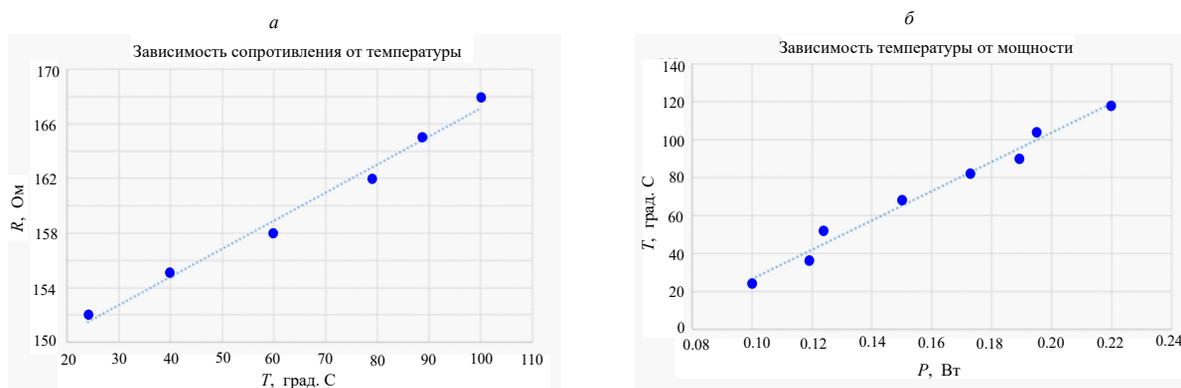


Рис. 5. Калибровка терморезистивного датчика $R(T)$ (а) и тонкоплёночного нагревателя $T(P)$ (б)

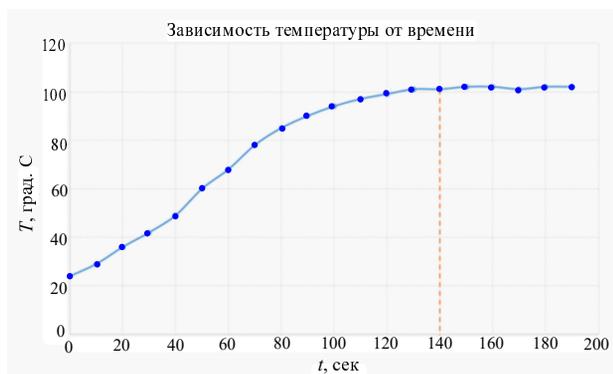


Рис. 6. Зависимость температуры от времени нагрева

ментарной ДНК-мишени включала 30 оснований (CATCAAGATATAATTGATGATAATCT).

Измерения проводили следующим образом: через биосенсор пропускали фиксированную концентрацию ДНК-мишени в течение 40–50 мин, затем проводили отмывку горячим буферным раствором (с нагревателем) и буферным раствором комнатной температуры (без нагревателя — контроль). В качестве буфера использовали стандартный буферный раствор для гибридизации (0.3 M NaCl, 40 mM Na₂PO₄, 4 mM EDTA) pH 7.5, разбавленный в 100 раз и содержащий 0.5 mM MgCl₂.

При выполнении условий полной молекулярной комплементарности двух олигонуклеотидов образующиеся на поверхности НП ДНК-дуплексы являются термодинамически устойчивыми и влияют на изменение проводимости только в тонком слое на поверхности НП, где иммобилизован один зонд.

На рис. 8 представлены отклики нанопроводов биосенсоров, полученные в процессе гибридизации и отмывки с нагревателем (при повышенной температуре) и без него (при комнатной температуре — контроль).

Из рис. 8 видно, что в процессе гибридизации происходит образование комплексов ДНК-мишени с иммобилизованными олигонуклеотидными зондами. Эти комплексы стабильны и не разрушаются при отмывке с использованием буфера комнатной температуры (кривая 1). При отмывке горячим буфером, нагретым до 80°C с использованием встроенного терморегулятора, ДНК-дуплексы разрушаются, что видно по снижению отклика биосенсора до фоновых значений (кривая 2). Это позволяет проводить эффективную регенерацию поверхности биосенсора для следующих измерений.

Таким образом, была показана применимость разработанных наноразмерных биосенсоров со встроенным нагревателем для многократных измерений, что перспективно для молекулярно-генетического анализа нуклеиновых кислот. При-

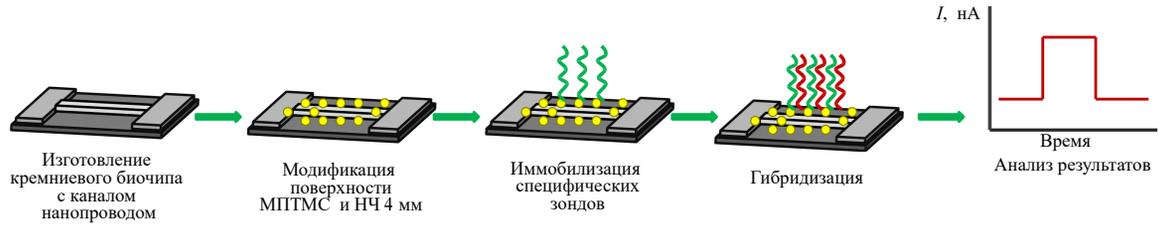


Рис. 7. Схема гибридационного анализа нуклеиновых кислот на биосенсоре со встроенным терморегулятором

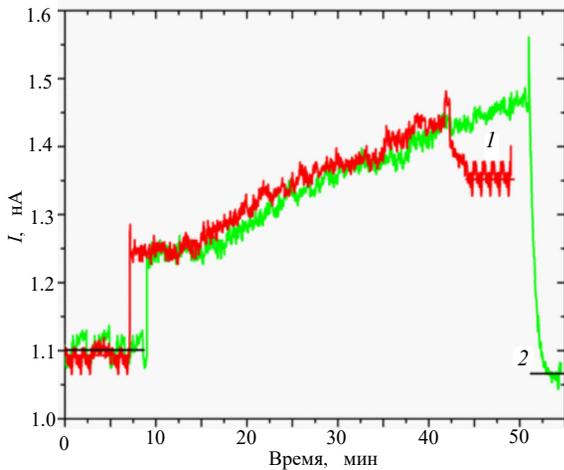


Рис. 8. Отклик нанопровода со встроенным нагревателем 2 и без нагревателя 1 при пропускании модельной ДНК-мишени. Условия эксперимента: 0–10 мин — пропускание буферного раствора, ≈ 10 –50 мин — гибридация с 20 рМ ДНК-мишенью; ≈ 50 мин — отмывка буферным раствором при нагревании (зеленый, 2), ≈ 40 мин — пропускание отмывочного буфера без нагрева (красный, 1)

менение встроенного нагревателя и системы контроля температуры поверхности биосенсора позволит существенно улучшить аналитические характеристики биосенсоров на основе нанопроводов: повысить селективность, снизить значения фоновых сигналов, сократить время анализа и использовать их для многократных измерений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диагностике различных заболеваний ДНК-анализ помогает выявить патологию на ранней стадии болезни. Для повышения специфичности анализа возникает необходимость использования буферного раствора, нагретого выше температуры плавления ДНК-комплексов (до 80°C). В данной статье разработана и исследована сенсорная система на основе полевого транзистора с каналом-нанопроводом с терморегуляцией. Такая сенсорная система позволяет детектировать различные биологические объекты с высокой чувствительностью. Особенностью ее конструкции является наличие интегрированных устройств нагрева (время термостабилизации составило 140 с) и контроля температуры. Это позволяет проводить измерения при стабильной температуре (40 – 90°C) и точно контролировать ее изменение ($\approx \pm 2^{\circ}\text{C}$). При исследовании ДНК температурная стабильность приводит к наиболее эффективному и специфичному определению искомой ДНК и сокращает время анализа. Возможность устойчивого нагревания до 85 – 90°C (существенно выше температуры плавления дуплексов) делает такой сенсор перспективным для многократного использования.

Исследование выполнено при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Фотонные и квантовые технологии. Цифровая медицина». И.И. Циняйкин выражает отдельную благодарность фонду развития теоретической физики и математики «БАЗИС». В работе использовалось оборудование Учебно-методического центра литографии и микроскопии МГУ им. М. В. Ломоносова.

- [1] Presnova G., Presnov D., Krupenin V. et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. **88**. 283. (2017).
- [2] Циняйкин И.И., Преснов Г.В., Божьев И.В. и др. *Вестн. Моск. ун-та. Физ. Астрон.* № 6. 106. (2020). (Tsiniaikin I.I., Presnova G.V., Bozhev I.V. et al // *Moscow University Physics Bulletin*. **75**, N 6. 645. (2020).)
- [3] Müller A., Vu X.T., Pachauri V. et al. // *Phys. Status Solidi A*. **215**. 1800234. (2018).
- [4] Gao A., Yang X., Tong J. et al. // *Biosensors and Bioelectronics*. **91**. 482. (2017).
- [5] Jakob M.H., Dong B., Gutsch S. et al. // *Nanotechnology*. **28**, N 24. 245503. (2017).
- [6] Попов В.П., Ильницкий М.А., Жанаев Э.Д. и др. // *Физика и техника полупроводников*. **50**, N 5. 643. (2016). <https://journals.ioffe.ru/articles/viewPDF/43104>
- [7] Ivanov Yu.D., Pleshakova T.O., Malsagova K.A. et al. // *Sensors and Actuators B*. **261**. 566. (2018).
- [8] Zafar S., D’Emic C., Jagtiani A. et al. // *ACS Nano*. **12**, N 7. 6577. (2018).
- [9] Ishikawa F.N., Chang H.-K., Curreli M. et al. // *ACS Nano*. **3**, N 5. 1219. (2009).
- [10] Choi J., Seong T.W., Jeun M. et al. // *Adv. Healthcare Materials*. **6**. 1700796. (2017).
- [11] Trifonov A.S., Presnov D.E., Bozhev I.V. et al. //

- Ultramicroscopy. **179**. 33. (2017).
- [12] Presnov D.E., Bozhev I.V., Miakonkikh A.V. et al. // *Journal of Applied Physics*. **123**, N 5. 054503. (2018).
- [13] Presnov D.E., Kafanov S., Dorofeev A.A. et al. // *JETP Letters*. **108**, N 7. 492. (2018).
- [14] Yi Cui, Zhaohui Zhong, Deli Wang et al. // *Nano Letters*. **3**, N 2. 149. (2003).
- [15] Thomas S., Orozco R.L., Ameal T. et al. // *Sensors and Actuators B: Chemical*. **247**. 889. (2017).
- [16] Farrar J.S., Wittwer C.T. // *Molecular diagnostics*. **79**. (2017).
- [17] Menzen T., Friess W. // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **102**. 415. (2013).
- [18] Chen J.J., Shen C.M., Ko Y.W. // *Biomed Microdevices*. **15**. 261. (2013).
- [19] Zhu H., Li H., Zhang H. et al. // *Microfluidics and Nanofluidics*. **24**. 7. (2020).
- [20] Erlich H.A., Freeman W.H. // *Freeman and Company*. 1992.
- [21] Chen P.-C., Nikitopoulos D.E., Soper S.A., Murphy M.C. // *Biomed Microdevices*. **10**. 141. (2008).
- [22] Presnova G.V., Presnov D.E., Grigorenko V.G. et al. // *Moscow Univ. Chem. Bull.* **71**, N 2. 110. (2016).

Nanoscale biosensor with integrated thermoregulation controller for DNA diagnostics.

I.I. Tsiniaikin^{1,a}, G.V. Presnova², I.V. Bozhev¹, A.A. Skorik¹, M.Yu. Rubtsova², A.S. Trifonov¹, O.V. Snigirev¹, V.A. Krupenin¹, D. E. Presnov^{1,3,b}

Lomonosov Moscow State University

¹*Faculty of Physics, Cryoelectronics laboratory,*

²*Enzymology Division, Chemistry Department.*

³*Skobeltsyn Institute of Nuclear Physics*

Moscow 119991, Russia

E-mail: ^aii.tcinyaykin@physics.msu.ru, ^bdenis.presnov@physics.msu.ru

We present a CMOS compatible technique for fabrication a sensor system based on field-effect transistors with a nanowire channel with an integrated thermoregulation elements. The proposed system provides the necessary temperature regimes for many bioanalytical studies. Field-effect transistors with a nanowire channel were fabricated using of reactive-ion etching of the upper layer of a silicon on insulator through a mask formed by electron beam lithography. Titanium thermoresistive strips for temperature control were located on the surface of the chip nearby to the nanowire transistors. Their fabrication is carried out simultaneously with the formation of contact pads to the transistor electrodes, which made it possible to avoid additional technological steps. A demonstration of a system with a built-in temperature controller for the determination of nucleic acids was carried out on model oligonucleotides. Increasing the operating temperature of the device to the ranges at which DNA hybridization occurs most efficiently allows increasing specificity and avoiding false positive results, as well as reducing analysis time. The possibility of heating up to 85–90°C allows you to reuse such devices.

PACS: 87.85.fk, 62.23.Hj, 81.07.Gf, 85.30.Tv, 81.16.Nd, 82.47.Rs, 87.14.Lk.

Keywords: biosensor, nanowire, field-effect transistor, microchip, silicon on an insulator, electron-beam lithography, resistance temperature detector, thermal management.

Received 02 August 2022.

English version: *Moscow University Physics Bulletin*. 2023. **78**, No. 2. Pp. .

Сведения об авторах

1. Циняйкин Илья Иванович — аспирант; тел.: (495) 939-39-88, e-mail: ii.tcinyaykin@physics.msu.ru.
2. Преснова Галина Васильевна — канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-29-68, e-mail: gpresnova@gmail.com.
3. Божьев Иван Вячеславович — канд. физ.-мат. наук, мл. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-33-43, e-mail: bozhjev.ivan@physics.msu.ru.
4. Скорик Алина Андреевна — студентка; тел.: (495) 939-39-88, e-mail: skorik.aa17@physics.msu.ru.
5. Рубцова Майя Юрьевна — канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-29-68, e-mail: mrubtsova@gmail.com.
6. Трифонов Артем Сергеевич — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-30-14, e-mail: trifonov.artem@physics.msu.ru.
7. Снигирев Олег Васильевич — доктор физ.-мат. наук, профессор, зав. кафедрой; тел.: (495) 939-59-34, e-mail: oleg.snigirev@phys.msu.ru.
8. Крупенин Владимир Александрович — доктор. физ.-мат. наук, вед. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-30-14, e-mail: krupenin@physics.msu.ru.
9. Преснов Денис Евгеньевич — канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотрудник; тел.: (495) 939-30-14, e-mail: denis.presnov@physics.msu.ru.