有机晶体管生物传感器的探针接枝及其功能化

姜紫灵, 田婷婷, 马晓颖, 张凤娇*

中国科学院大学化学科学学院, 北京市石景山区玉泉路甲19号, 100049

*通讯作者, E-mail: fjiaozhang@ucas.ac.cn

收稿日期: 2021-09-03; 接受日期: 2021-10-09; 网络版发表日期: 2021-10-20

国家自然科学基金(编号: 61971396, 21905276), 中国科学院基础前沿科学计划(编号: ZDBSLYSLH034), 北京市自然科学基金(编号: 4202077), 北京分子科学国家研究中心开放课题基金(编号: BNLMS201912)和中央高校基本科研业务费专项资金(编号: Y954011XX2)资助项目

摘要 随着材料开发和溶液加工技术的不断发展, 有机电子器件在生物传感领域得到了广泛关注. 其中, 有机晶体管不仅具备信号转化和信号放大的功能, 还可以在溶液环境中低电压、稳定工作, 成为发展生物传感器的理想载体之一. 为构建高灵敏和高选择性的生物传感器, 往往需要对器件进行探针接枝和功能化处理, 提高待测物的信号转换效率和降低其他生物物质对待测物的信号干扰. 本文从生物识别探针的种类、接枝方式和组装策略出发, 概述了有机晶体管生物传感器的特异性传感机制和功能化应用进展, 并对新一代有机晶体管传感器的发展做了总结和展望.

关键词 生物传感器, 有机晶体管, 探针接枝, 功能应用

1 引言

生物电子传感器可以将待测物信号转化为电信号, 实现对生物物质以及生理信号的传感检测, 广泛应用于健康诊断、药物筛选、食品安全及环境监测等各个领域. 有机晶体管是通过栅压调控有机半导体导电能力的三端有源器件(图1), 具有良好的信号放大和信号转换功能, 是构建高灵敏生物传感器的理想载体^[1~3], 目前已经实现离子、葡萄糖、乳糖、尿酸、蛋白质以及DNA等生物物质的有效检测^[4~9]. 此外, 得益于有机半导体分子易剪裁、本征高柔性和生物相容性等优点, 有机晶体管生物传感器在可穿戴和可植入式智能电子芯片中展现出广阔的应用前景^[10~13].

灵敏度和选择性是有机晶体管传感器的关键性能参数. 在生物传感研究中, 生物物质的含量往往较低, 且在汗液、血液等复杂生理环境中存在多种干扰物, 难以被快速、精准地识别^[14]. 在有机晶体管中引入识别探针, 创建与待测物间特异性作用的功能界面是解决这一难题的核心策略. 基于此, 人们通过有机半导体分子设计和微观结构化、探针修饰与组装调控和器件结构优化等方式发展了系列传感功能界面创建新方法^[15,16], 促进了有机电子器件在健康监测和生物交叉研究中的应用.

本文将结合生物传感功能界面创建的基本需求和工作原理, 概述有机晶体管生物传感器的最新研究进展; 并进一步从有机半导体分子设计开发、探针分子

引用格式: Jiang Z, Tian T, Ma X, Zhang F. Development of receptor-modified organic transistor-based biosensing. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 127–141, doi: [10.1360/SSC-2021-0204](https://doi.org/10.1360/SSC-2021-0204)

图1 有机晶体管生物传感器示意图 (网络版彩图)

Figure 1 Schematic illustration of organic transistor-based bioelectronic sensors (color online).

接枝调控和器件结构优化等方面总结传感功能界面创建策略及其应用研究, 对该领域存在的问题与发展趋势进行分析与展望。

2 有机晶体管探针接枝和传感功能化的工作机制

有机晶体管由有机半导体、绝缘层、源漏电极和栅极四个功能层组成。探针修饰与信号转换性能密切相关, 我们在本部分中首先介绍了其传感机制, 然后概述探针分子性质、接枝方式以及信号转换机理。

2.1 有机晶体管传感器的基本工作原理

根据绝缘层材料以及工作机制的不同, 有机晶体管可以分为传统有机场效应晶体管(OFET)、电解质有机场效应晶体管(EGOFET)和有机电化学晶体管(OEET)。对于传统的OFET器件, 沟道电流(I_{DS})主要通过栅压(V_{GS})调控^[17]。对于多数OFET传感器, 待测物可直接与有机半导体相互作用, 通过改变载流子浓度和迁移速度影响器件的输出信号(I_{DS} 、迁移率和阈值电压)。与传统OFET不同的是, EGOFET采用了固态电解质作为绝缘层, 在施加栅压时通过形成双电荷层实现对有机半导体导电能力的有效调控。由于电解质绝缘层往往呈现液态属性, 因此待测物质也可以直接引入

电解质中实现快速的灵敏检测。

OEET器件同样采用电解质作为绝缘层, 但其工作原理是离子注入有机半导体层实现体相的电化学掺杂^[18]。大多数OEET传感的工作原理是基于待测物引入带来“栅极-绝缘层”界面或“有机半导体-绝缘层”界面的电势降, 调节有效栅压或者绝缘层电容, 从而改变有机半导体的导电性。尽管上述器件的工作模式不同, 但探针分子接枝和功能化研究方式与策略相似。

2.2 生物传感探针

为提高有机晶体管传感检测的特异性, 创建的功能界面往往需要具备以下性质: (1)与待测物间可形成特异性作用; (2)在液相条件下稳定。根据生物活性的不同, 可以分为生物类分子探针和非生物类探针(图2)。生物类分子探针如DNA适配体、抗体、酶以及细胞等, 具有来源广泛、较强的靶向作用和良好的生物相容性等特点, 广泛应用于高性能的传感器研究^[14,19-21]。如Andrews和Weiss等人^[22]将单链DNA作为探针, 利用碱基互补原理区分寡核苷酸。Piro等人^[23]将DNA引入凝胶态绝缘层, 开发了EGOFET生物传感器, 通过凝胶适配体碱基适配实现了对血管内皮生长因子的灵敏性检测。通过序列设计合成核酸适配体探针, 该课题组^[24,25]还实现了对100 pM的凝血酶蛋白的灵敏检测和海水中重金属 Hg^{2+} 的特异性识别, 为健康安全检测

图 2 典型的探针材料 (网络版彩图)

Figure 2 Typical receptors used in biosensors (color online).

提供了有效方式. 利用抗原-抗体的靶向作用, Gentili 等人^[26]还通过栅极表面修饰白细胞介素抗体(IL-Abs)实现了对IL6的选择性识别, 检测限可达 2 ng mL^{-1} . 值得注意的是, 将细胞膜以及磷脂分子层引入有机晶体管中可以构建离子选择性透过通道, 为灵敏性生物传感器的开发及其在精准医学研究提供了新方法^[27,28].

此外, 人们还开发了系列非生物类的识别探针. 该类材料一般具有特殊官能团, 通过与待测物的特异性作用实现电荷转移. 如Minami等人^[29]设计合成硫醇二吡啶胺(DPA)作为人工受体捕获汞离子(Hg^{2+})实现了复杂液相中 Hg^{2+} 检测, 检测限达 9.9 ppb . 另外, 如环糊精、葫芦脲及其衍生物带有空腔的大环主体分子也可以根据空腔尺寸、亲疏水性等选择性识别合适的客体分子, 是重要的识别探针材料体系^[30,31]. 利用该思想, Kim等人^[32]发展了系列基于葫芦脲衍生物的OFET传感器, 实现了对神经递质乙酰胆碱(ACh^+)的高灵敏度检测, 检测限达 fmol L^{-1} , 灵敏度比传统的电化学传感器提高了六个量级.

2.3 探针分子的接枝方式

有机晶体管生物传感器构建的关键是在功能界面上接枝探针分子. 理想情况下, 探针分子需以高密度和可控的堆积取向接枝在器件的功能层界面, 以保证其

活性作用位点与待测物间发生有效的相互作用^[33]. 在此我们主要围绕物理吸附、共价键结合以及生物亲和作用展开(图3), 论述探针分子的接枝方式.

物理吸附沉积是一种简便的分子固定方式, 该方法不需要额外的偶联剂和化学修饰, 探针分子可以通过疏水作用、静电以及离子相互作用吸附在固体表面. 例如Jang等人^[31]在DDFTTF半导体薄膜表面沉积葫芦脲衍生物作为识别探针构建了对苯丙胺类兴奋剂(ATS)的高灵敏度OFET传感器. 但是通过物理吸附沉积的探针均匀性差, 且与器件功能层表面作用力相对较弱, 影响器件的长期稳定性. 为了提高接枝的稳定性, 引入了带电性的识别探针可以增强分子-离子间的库仑力, 提高接枝的稳定性. 例如Liao等人^[34]通过带正电的聚苯胺(PANI)层和带负电的Nafion-石墨烯-尿酸氧化酶吸附制备了尿酸识别传感器.

探针分子还可以通过与固体表面上存在的羧基、胺以及硫醇等基团形成化学键实现稳定接枝. 羧基通过N-羟基琥珀酰亚胺酯(NHS)与1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐(EDC)活化后与氨基形成酰胺键是蛋白质类探针分子最普适的接枝方式^[35,36]. 巯基以及氨基易断裂并发生取代作用, 也是生物探针接枝的常用方式. Frisbie等人^[37]将具有硫醇末端修饰的DNA探针通过Au-S键接枝在金栅极, 当目标DNA链与栅极表

图3 典型的探针分子接枝方式 (网络版彩图)

Figure 3 Typical methods for receptor grafting (color online).

面的探针分子杂交后引起表面电位的变化, 实现快速响应和灵敏检测, 可用于DNA杂交过程的实时监测。

相比于前两种接枝方式, 亲和作用一般融合离子偶极、氢键结合、金属配位以及疏水作用等多重键合力。该方法接枝特异性强且稳定性良好, 容易实现生物分子取向控制和高密度的接枝^[38,39]。Palazzo等人^[40]在沉积了生物素化磷脂层的聚噻吩P3HT薄膜上通过桥联作用锚定了生物素抗体, 构建了稳定的EGOFET蛋白质传感器。此外, Angione等人^[41]还将该类生物亲和作用引入OFET的绝缘层-有机半导体界面, 构建PMMA-链霉素亲和素(SA)双绝缘层器件, 对生物素的响应比普通OFET器件高9倍。

2.4 探针分子促进的信号转换原理

待测物通过与探针分子间的化学作用影响有机晶体管功能层的性质, 从而实现特异性信号转换。信号转换方式主要概括为三类(图4)。一是待测物与探针分子间形成范德华力或共价键作用力, 通过静电吸引或偶极诱导表面电势变化, 实现电荷转移。对于生物探针来讲, 抗原-抗体间的强氢键网络的形成以及DNA杂交过程均会改变接枝分子的电荷密度, 引起器件功能界面的电荷分布发生变化, 实现信号的传递。其次, 氧

化还原作用引起电子得失或共用电子对的偏移, 是酶类等具有催化氧化活性的探针分子特异性识别的基础。例如在栅极表面接枝的乳酸氧化酶催化乳酸失去电子, 从而改变栅电极表面电势和晶体管栅压调控能力; 在半导体界面接枝的酶催化待测物得失电子后, 可直接转移到导电沟道, 调控载流子浓度。

此外, 当探针分子或待测物带电时, 由于离子耦合诱导的探针分子结构形变, 可以打破液相环境中的离子屏蔽效应(即德拜屏蔽距离)的限制, 改变器件的表面电荷分布, 获得传感信号。其中具有茎环结构的DNA适配体和DNA单链可以与靶标物质发生特异性成键, 由于分子电学性质和界面离子吸引实现DNA弯曲, 已被广泛用于重金属离子、激素类分子等物质的检测^[21,24,42]。

3 探针分子的组装策略

探针分子的本征活性直接影响其与待测物的相互作用, 同时, 其接枝与组装方式也直接影响生物信号的传递与转换。在本节中我们从器件界面物理和化学性质调控入手, 总结常用的探针分子组装策略。

3.1 有机半导体分子设计与合成

载流子的积累与传输主要是在有机半导体活性层, 在该活性层内/上直接构建与待测物的作用位点, 是实现高灵敏度传感响应的有效方法。在此前的报道中, 人们主要通过以下方式对有机半导体层改性。

(1) 有机半导体复合功能层。有机半导体与探针分子混合所构建的复合功能层, 可以在电荷传输通道内实现探针分子与待测物间的电荷转移, 直接影响器件的性能。利用这一思路, Katz等人^[43]开发了一种N-(叔丁氧基羰基氧基)-邻苯二甲酰亚胺、钪纳米颗粒和P3HT混合的薄膜晶体管传感器(图5a~c)。钪纳米颗粒与乙烯分子发生氧化还原增加导电沟道内的载流子浓度, 传感响应信号比P3HT的晶体管对乙烯的响应信号提高了2倍。值得注意的是, 将两种有机半导体或有机半导体/探针通过共蒸或共混制备本体异质结或垂直异质结的复合活性层, 可以有效地调节有机半导体薄膜的微观结构, 促进气相、固相以及液相的生物物质检测研究^[44-46]。

(2) 侧链取代的有机导体。设计合成可与待测物直

图 4 有机晶体管生物传感器的探针作用机制示意图 (网络版彩图)

Figure 4 Mechanisms of receptor-functionalized organic transistor-based sensors (color online).

接作用的有机半导体可缩短电荷转移的传输距离, 实现灵敏响应. 基于该策略, 人们设计合成了多种官能团化的有机半导体分子, 如末端羟基化的6PTTP6衍生物(HO6OPT)和L-苯丙氨酸和 β -D-糖苷手性基团取代的烷氧基亚苯基-噻吩低聚物(PTG和PTA)^[47,48]. 但官能团的引入往往会增加材料的本征缺陷并干扰分子的有序堆积, 降低器件性能. 这些材料难以直接用作半导体活性层, 而是通过与未修饰的有机半导体复合构建传感功能界面. 例如Torsi等人^[48]通过朗格缪尔-谢弗(LS)沉积的方法在非手性的PTO半导体层上物理沉积了PTA/PTG分子层, 利用PTA/PTG分子的手性识别作用成功区分对映异构体(图5d, e). Shofarul等人^[49]设计合成了链端取代有冠醚结构的导电聚合物并构建了OECT传感器, 利用聚合物半导体的氧化还原和离子选择性, 可以高效识别 K^+ 和 Na^+ .

侧链工程还可引入羧基、羟基、胺等基团为探针分子组装提供作用位点^[12]. Pappa等人^[50]开发了一种新型n-型有机半导体共聚物P-90(图5f, g). 该材料90%的烷基链被极性的乙二醇基团取代, 乳酸氧化酶可以通过与乙二醇的相互作用有效地锚定在P-90薄膜表面, 催化氧化乳酸后调控栅极的有效栅压以及电荷密度. 通过该类接枝方式构建的OECT可以实现乳酸的高灵敏度检测, 检测限可到1 μ M.

筛选、设计合成本身具有生物活性的功能半导体也是构建生物功能界面的有效策略. 随着溶液加工和分子组装技术的不断提高, 人们通过精细调控功能性

有机半导体有序堆积, 同时获得高效的电荷传输和与待测物的特异性作用. 我们课题组^[51]开发了具有药物活性的玫瑰树碱分子来制备有机薄膜活性层(图5h), 通过剪切拉膜流体调控和界面工程化处理, 实现了分子的短程紧密堆积和长程有序的排列, 薄膜的本征迁移率达 $6 \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$. 基于分子高度取向性堆积和氢键作用, OFET器件可以实现对乙酸丁酯气体的灵敏响应(图5i, j), 优异的传感性能促进其在呼吸传感中的应用, 为肝癌等疾病早期预警提供有效平台.

3.2 晶体管界面微观结构化

对于传统的OFET器件, 制备超薄(1~3个分子层)有机半导体层是提高探针分子与导电沟道间电荷转移的重要策略. 基于该思路, Di等人发展了系列超薄薄膜OFET的化学与生物传感器^[52~54], 如通过在超薄薄膜上接枝DNA获得了单位点损伤的DNA检测^[55]. 值得注意的是, 降低有机半导体薄膜可能会引入大量缺陷, 限制了高迁移率和高稳定性晶体管传感器的发展. Jiang课题组^[56,57]构建了单分子层分子晶体(MMC)器件, 该类晶体管的高电学性质保证了器件的信号放大功能, 在多种传感器中获得了广泛应用. 在MMC中引入微孔结构不但可以维持高迁移率, 还可以促进了其在高选择性和特异性传感研究中的应用^[58]. 此外, 通过精细调节有机半导体薄膜的结晶尺寸和晶界密度, 可以提高半导体薄膜的有效表面积, 增加探针分子接枝密度. Zhang等人^[59]通过调节蒸镀的并五苯薄膜的结晶尺寸

图 5 (a) 基于OFET传感器检测乙烯气体的示意图; (b) 器件对乙烯传感响应曲线^[36]; (c) 不同器件对25 ppm乙烯响应的电流变化; (d) 非手性PTO和手性PTA/PTG低聚物构建的双层OFET传感器示意图, 右侧为有机半导体分子结构; (e) 该器件对不同浓度的手性香茅醇的电流响应^[48]; (f) 基于P-90的OEFT传感器示意图, 右侧为P-90分子结构式, (g) 该器件对乳酸和H₂O₂响应的灵敏度^[50]; (h) 基于玫瑰树碱制备的OFET器件示意图, (i) 相应的转移曲线和(j) $\Delta I/I_0$ 与乙酸丁酯浓度依赖关系曲线^[51] (网络版彩图)

Figure 5 (a) Schematic illustration of OFET-based ethylene gas sensors, and (b) corresponding transfer curves and analysis of a standard P3HT device before and after exposure to ethylene ^[36]. (c) Average current change to 25 ppm ethylene of different type sensors. (d) Structure of bilayer OTFT-based chiral sensors constructed with PTO and chiral-recognition molecules PTA or PTG. The right inset: the molecular structure of PTO, PTA and PTG. (e) Current change (ΔI) as a function of β -citronellol concentration ^[48]. (f) Schematic of the P-90-based OEFT coupled with lactate oxidase (LOx). The right image shows the chemical structure of P-90. (g) Normalized response (NR) of the LOx-modified OEFT to H₂O₂ (red triangles) and to lactate (black circles). The inset shows the sensitivity of the device to pH. (h) Bottom-gate top-contact OFET based on ellipticine ^[50]. (i) Transfer curves of the OFET-based ellipticine sensor measured in the air. (j) $\Delta I/I_0$ to ethyl acetate vapor over a wide range ^[51] (color online).

促进单链DNA物理吸附沉积, 利用探针与单链DNA杂交时带来的表面电荷密度的变化调控器件的阈值电压, 可有效识别单链和双链DNA. 2018年, Miao等人^[60]

还通过调控有机半导体的超分子组装结构, 为探针接枝提供一个普适的表面性质. 该过程不会影响器件的 π - π 相互作用, 保持高的电学性能同时促进选择性传

感器件的构筑.

在EGOFET器件中, 电解质绝缘层的修饰可改变器件电容或有效栅压, 从而实现传感信号的放大. 例如通过复合凝胶/聚合物/纳米基质制备三维多孔绝缘层, 可以将识别效应的功能分子固定在复合体相中, 多孔结构又保证待测物的自由移动和与探针分子的相互作用. Dumitru等人^[61]利用该类方法构建了葡萄糖EGOFET传感器, 实现了对葡萄糖的灵敏性检测, 器件展现了良好的稳定性.

3.3 功能界面的修饰

器件功能界面的修饰为探针分子接枝和组装提供了有效方法. 界面修饰往往需要考虑以下几个问题: 一是如何通过修饰层的官能团设计实现探针分子的稳定接枝; 二是如何实现探针分子组装取向性和间距的精确调控; 三是如何通过修饰层结构调控保持功能界面对分子识别的高效信号转换能力.

结合探针分子接枝方式的分析, 界面上沉积含羧基、氨基、大环结构等官能团的聚合物是器件界面修饰的种策略(图6). 如使用等离子增强化学气相沉积的马来酸酐薄膜表面含大量的-COOH基团, 可以与肽核酸共价接枝构建目标DNA的探针识别层. 利用该方法, Bao课题组^[62]成功制备了基于DDFTTF薄膜的DNA原位监测传感器, 利用寡核苷酸序列探针与靶向DNA链间强的亲和力($K_A=4\times 10^8\text{ M}^{-1}$)可特异性识别1 nM的目标DNA. Torsi等人^[63]也利用该方法在P3HT薄膜上锚定了磷脂分子探针. 磷酸分子层上修饰的生物素基团

为蛋白质的捕获提供结合位点, 实现灵敏的蛋白质识别响应. 除了上述修饰层, 壳聚糖、赖氨酸聚合物、聚丙烯酸等含官能团的材料也被用于半导体的界面修饰, 为生物功能界面创建提供了一种简便的方法.

金属纳米颗粒、石墨烯、碳纳米管等导电材料也是界面修饰中广泛使用的体系, 可用于电极以及半导体界面处理. 其中, 金纳米粒子(Au NPs)具有化学稳定性高、结构精确可控和界面接枝简便等优点, 可以通过柠檬酸钠还原金盐(图尔克维奇法)、磁控溅射、真空气相蒸镀和溶液打印金墨水等方法沉积在电极或有机半导体的表面^[64], 继而与核苷酸链、蛋白质以及酶等含巯基基团的探针分子形成稳定的Au-S键, 构建特异性识别界面^[65]. Bao课题组^[25,66]使用Au NPs的聚(苯乙烯-*b*-2-乙烯基吡啶)溶液制备了厚度可控、有序堆积的修饰层, 将巯基封端的DNA适配体锚定制备高选择性OFET传感器. 如图7a, b所示, DNA适配体处理以及牛血清蛋白(BSA)稳定的样品表面出现的P 2p的XPS峰, 证明了探针分子的接枝; 用含凝血酶的溶液处理样品后, 由于DNA适配体上的碱基与凝血酶形成较强的氢键耦合作用, 其P 2p的峰强度明显降低, 在器件电学性能测试中可以观测到明显的电流下降. 该结果表明通过Au-DNA修饰的界面可以灵敏感应生物物质. 除了金纳米颗粒外, 铂、钯等金属颗粒同样也被证明用于多类型探针分子的界面接枝^[67-70]. 相比于金属纳米颗粒, 二维碳材料可以直接用作晶体管的活性层^[71,72], 高比表面积可增加探针分子的接枝位点; 同时不同官能团修饰的衍生物还可进一步促进探针分子

图 6 常用的界面修饰材料分子结构式

Figure 6 Chemical structures of molecules used for surface modification.

图 7 (a) 利用AuNPs修饰制备OFET传感器示意图; (b) 凝血酶适配体接枝和凝血酶作用前后P 2p的XPS谱峰信息^[25]; (c) 通过SAM界面修饰制备OECT传感器结构示意图以及界面修饰诱导的栅极表面电势降; (d) 未修饰(空心圆)和修饰(空心方块)的OECT电流随IgG浓度变换关系图^[77]; (e) 物理修饰法制备ATP酶接枝的PDPP3T器件示意图^[52]; (f) 相应处理过程中界面的C 1s元素峰。羧基谱峰的出现表明氧等离子体处理可以实现OSC表面修饰, 并可成功接枝探针分子^[52]。内插图为相应界面的接触角。(网络版彩图)

Figure 7 (a) Functionalization of OFET sensing platform adopting AuNPs. (b) Phosphorus (P 2p) spectra of the bare surface (black lines), the surface after functionalization with DNA and blocking with BSA (red lines), and the surface after exposure to thrombin (blue lines) ^[25]. (c) The schematic of OECT biosensors modified with SAM and the correlated surface potential drop of gate electrodes. (d) The calibration curves of Human IgG spiked in whole real bovine blood serum ^[77]. (e) Schematic illustration of ATP immobilization on the surface of PDPP3T layers via plasma-assisted *in situ* micro-damage interfacial grafting approach. (1) pristine, (2) plasma-treated and (3) the enzyme-immobilized film ^[52]. (f) XPS spectra of C 1s and static contact angles (insets) for the surface in physical grafting process ^[52] (color online).

及待测物与界面的相互作用实现传感测试^[73~75]。Zhang等人^[76]在半导体表面用还原氧化石墨烯处理后固定了埃博拉病毒(EBOV)糖蛋白的抗体, 可以通过免疫测定法检测灭活的EBOV, 实现了 2.4 pg mL^{-1} 到 12 ng mL^{-1} 范围的灵敏响应。Yan课题组^[73,75]也利用还原氧化石墨烯的复合功能层修饰栅电极, 构筑了多巴胺和葡萄糖的灵敏性探测器。

自组装修饰可以实现键合稳定、有序排列的单分子层(SAMs)组装界面, 是生物传感器界面修饰的重要手段之一。该类材料的结构特点是含头部基团(如硫醇, 二硫化物)和由烷基链隔开的尾部基团($-\text{COOH}$,

$-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_3$)。其功能性末端基团以及随后的化学修饰可精准优化表面特性, 如亲水性和亲细胞性, 还可以控制生物分子选择性附着的取向性。目前, 已经被广泛自组装分子层化学修饰有羧酸盐SAM、硅烷SAM和硫醇SAM。其中金-硫醇SAM优异的成键能力、稳定性和生物相容性使其成为生物传感器电极修饰的有效途径。基于此, Torsi课题组^[77]将3-巯基丙酸(3-MPA)和11-巯基十一烷酸(11-MUA)以10:1的混合比例同时组装在金栅极表面(图7c)形成有序堆积的化学修饰层, 再通过EDC-NHS活化羧基从而捕获IgG抗体, 构建化学-生物双层自组装修饰层。通过该方法可以在栅极

界面修饰约 10^{12} 个IgG抗体,用于唾液以及血清中IgG的单分子检测。

尽管化学修饰处理为探针分子的界面接枝提供了作用位点,但这种三明治结构增加了信号传递的有效距离。Di等人^[52]开发了有机半导体表面的物理修饰方法。如图7e所示,通过 O_2 等离子体处理的PDPP3T薄膜表面形成羧基基团,利用EDC/NHS活化处理可以与三磷酸腺苷酶(ATP酶)中的氨基作用,在导电沟道处形成稳定的生物探针接枝。利用该类OFET传感器,实现ATP的高灵敏度和高选择性检测。

3.4 器件结构优化

有机晶体管的器件结构设计同样也是决定其电学性能和传感效率的关键因素之一,也为功能界面创建和探针修饰提供了新的策略。在本部分,我们简单概述近几年发展的传感器件结构优化研究方法。

在器件绝缘层中引入具有选择性的功能层可以开发新型生物传感器。如Parlak等人^[78]在OEFT器件中集成了具有分子选择性的仿生高分子膜,成功构建了可穿戴电子传感器(图8a)。在器件工作时,皮质醇分子会与该功能层的识别位点发生作用,降低离子渗透,影响器件的导电性,检测限可达 $0.38\ \mu\text{M}$ (图8b, c),为人体压力情绪感应提供了分析平台。人们还利用磷脂分子的两亲特性构建了水-油相分离的有机电化学晶体管(图8d)^[28]。该类器件的结构特点是磷脂分子层悬浮在电解质溶液中,阻挡两相的离子渗透;当待测物与磷脂分子作用或生成影响磷脂层稳定构型的产物时,该功能层被破坏,引起离子的渗透,从而调控器件电学性能(图8e, f)。利用该结构器件,Owens等人^[79]还开发了药物-细胞膜作用的研究平台,可以实时评估利多卡因与细胞膜相互作用,为药物作用机理研究提供了有效的方案。

此外,扩展栅极为有机晶体管生物传感提供了一个简便、普适的接枝界面。如图8g所示,外接栅极可以根据加工工艺及应用需求精确设计结构与尺寸。该方法不仅在进一步界面处理时不会影响有机半导体的本征性能,且在与待测物作用时仅改变器件的有效栅极而不会产生电极-待测物、半导体-待测物、以及绝缘层电容变化的耦合信号,传感检测的可重复性高。Frisbie等人^[80]展示了基于有机晶体管的DNA传感器。此扩展栅极由具有硫醇尾端的DNA探针修饰,实现

了目标DNA中特定碱基序列的检测(图8h, i)。对源漏电极的修饰可以改变载流子注入势垒,降低传感器在有机半导体/电极界面处的接触电阻,也是调控晶体管生物传感性能的有效方法^[81]。Yu等人^[82]通过 MoO_x 修饰底电极将器件的迁移率提高了8倍,对 NO_2 气体的响应由3%提升至22.7%。相比来讲,顶接触的源漏电极表面修饰可以提供与外界信号直接作用的位点,有利于生物传感研究。如Wang等人^[83]在顶接触的源漏电极上接枝探针分子,利用待测物在源漏电极表面的作用引起的电流变化实现了不同类型DNA的选择性检测。

4 功能化应用进展

随着生物探针分子的接枝和界面修饰策略的发展,有机晶体管生物传感器研究也取得了飞速发展。在这里我们简单汇总几项界面修饰的功能化应用进展。

随着功能分子开发以及器件性能优化,多项研究已经达到单分子级别的检测限,在疾病的快速诊断中展现了一定的应用前景。2021年,Guo等人^[84]通过在栅极表面接枝纳米抗体可构建高密度、有序取向堆积的功能界面,从而实现对MERS-CoV病毒的快速筛查(图9a)。该方法保证了高准确性的新冠病毒检测效果,为提高疾病的临床医学诊断效率提供了有效手段。有趣的是,Torsi课题组^[85]还开发了双栅极的单分子检测平台——SiMoT,实现单一器件多信号特异性识别功能,成功检测了血浆单分子级别的黏蛋白(MUC1)和鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)蛋白质;该方法构建了系列单分子水平灵敏响应芯片,用于体液和汗液中疾病的生物标记物定量分析,有利于疾病的快速筛查。Di等人^[55]也在利用有机半导体界面的DNA探针修饰开发了基因单位点损伤的快速探测方法。该研究中结合铂类药物与鸟嘌呤碱基作用诱导的DNA弯曲产生的界面电荷密度的变化,成功在20.5 s内识别超低浓度的顺铂分子,并可用于高通量的毒性分析和药物筛选。生物传感器的发展朝向更高的灵敏度和更低的检出限,上述相关研究进展也显示出该类器件的实用化前景。

发展生物传感器与发电装置集成的自供电传感芯片是另一个前沿方向,并且在近几年取得了一定进展。如Ohayon等人^[86]制造了一种由生物燃料电池EFC驱动的葡萄糖生物传感器(图9b),它可以直接从体液中

图 8 (a) 仿生功能层集成的OEFT结构示意图, (b, c) 电流随时间和随皮质醇浓度增加时输出电流的变化^[78]. (d) 磷脂单分子层诱导的水-油绝缘层OEFT传感器结构示意图, (e) 绝缘层中有和没有磷脂层时的转移曲线^[28], (f) 功能化OEFT加入PMB前后开关调控的器件电流; (g) 基于扩展栅极构架的有机晶体管传感器示意图. 其中栅极通过Au-S键接枝DNA探针分子; (h, i) 有机晶体管器件阈值电压对不同浓度的互补 DNA 响应和不同碱基序列DNA的选择性测试结果^[80] (网络版彩图)

Figure 8 (a) Schematic of an OEFT-based cortisol sensor. The device was tested by spraying artificial sweat with increasing concentrations of cortisol on volunteer's forearm and measuring the corresponding output current (b) to obtain a calibration curve (c) ^[78]. (d) Schematic structure of the biphasic-electrolyte-gated OEFT. (e) Comparative transfer characteristics showing the saturation current for the whole spectrum of applied gate voltage ^[28]. (f) OEFT transient response before and after the disruption of the lipid monolayers by PMB, with the top panel showing the gate current. (g) Schematic illustration of organic transistors with extended-gate structure. The gate was grafted with DNA via Au-S bond formation. Threshold voltage shift of the organic transistors to (h) different concentrations of complementary DNA and (i) different base sequences of DNA, respectively ^[80] (color online).

获取能量来为设备供电, 并为自供电生物传感提供了一种简单有效的策略. Park等人^[87]还通过将 OEFT 与有机光伏电源集成, 报道了一种自供电的超柔性心脏传感器, 有望拓展到体内生物物质的实时传感监测. Di等人^[88]还通过大面积有机热电矩阵和低功耗OFET集成构建了自供电的气体传感器, 利用体表与环境的温差可驱动器件成功检测1 ppm的氨气, 推动了可穿戴呼吸传感器的开发.

可植入、可降解的生物传感器在近些年也吸引了越来越多的关注^[89,90]. 超柔性有机晶体管传感器的研究促进了其在便携式电子器件中的应用^[87]. Yan课题

组^[91]制备了仿生波浪结构基质的OEFT传感器, 拉伸性高达30%, 在弯曲半径到15 mm时器件还可以稳定工作, 用于可穿戴葡萄糖传感器的研究. Ji等人^[92]设计了一种超薄(整体厚度仅为630纳米)的OFET生物传感器(图9c). 该器件在沸水及饱和蒸汽灭菌环境中暴露30分钟, 载流子迁移率仅下降 6.6%; 在1.5 μm 的弯曲半径下稳定弯折5000次; 且OEFT可以灵敏检测1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ 的碳反应蛋白(CRP)抗原. 这些优异的性能保证该类器件可植入心室导管上, 以区分健康人和轻度炎症患者血清中CRP含量, 在健康监测领域具有重要应用价值.

图 9 (a) 纳米抗体修饰的OEET传感器栅极修饰示意图, 及其对新冠病毒患者的临床检测信号响应。1~7为健康人样本, 8~11为新冠阳性患者样本。OEET测试结果显示超出RT-PCR法筛选结果的平均线, 证明该生物传感器的实用性^[84]; (b) 集成EFC供电单元的OEET传感器电路图以及在器件在切换传感与供电状态时的输出电流^[86]; (c) 可植入式的CRP晶体管传感器示意图以及柔性器件对不同浓度CRP抗原的电流响应。同时, 栅极修饰的传感器可以实现人血清中 $2 \mu\text{g mL}^{-1}$ CRP的灵敏响应^[92] (网络版彩图)

Figure 9 The schematic of nanoantibody-modified OEET biosensors and normalized sensor response for nasopharyngeal swab samples from healthy volunteers (1–7) and COVID-19-positive samples from walk-in patients (8–11) [84]. Cycle threshold values from RT-PCR are above the positive samples. (b) Equivalent electronic circuit and real-time current response of an OEET sensor, which is integrated with a membrane-free enzymatic fuel cell that is fueled by a range of glucose concentrations [86]. (c) Schematic image of a CRP sensor in ventricular catheter implanted in blood vessel and the calibration curve of channel current increase against CRP concentration. Meanwhile, the sensor achieved a sensitive response of $2 \mu\text{g mL}^{-1}$ CRP in human serum [92] (color online).

5 总结与展望

传感功能界面的创建促进了有机晶体管生物传感器的开发与应用研究, 也吸引了越来越多的人关注器件构建中的新材料、新机制和新应用。在本文中, 我们从探针分子接枝创制特异性识别界面入手概括了有机晶体管传感器的性能优化策略, 并总结在可穿戴、

可植入式传感芯片和疾病诊断的实用场景中的研究进展。尽管近年来基于有机晶体管的生物传感器得到了快速的发展, 但距离大规模的产业化应用还面临着诸多挑战, 如能否在复杂的生理环境中实现高灵敏度和高选择性检测? 能否在液相中保持长时间的工作稳定性? 能否通过大面积溶液印制技术快速、均匀的制备有机晶体管传感芯片? 能否在增加集成度的同时实现

多信号的实时监测? 除此之外, 如何减少有机晶体管传感器在生物体内的排异性亟待进一步探索. 在这里, 我们结合对有机薄膜晶体管工作机制和探针分子接枝方法认识, 对有机晶体管生物传感器的发展应用作了以下的展望:

为推动有机晶体管生物传感器的实用化, 有机半导体需设计具有合适共轭骨架以及烷基链的分子, 以保障有序的分子堆积和探针分子组装, 减少溶剂中离子、分子等的渗透; 还可以引入可降解片段(如离子交联基团、复合凝胶基团、光敏型可降解基团等)和生物相容性片段^[93-95], 提高材料的可贴附性和可植入性. 同时, 液相稳定的新型半导体以及介电材料开发、聚合物封装以及选择性透过层修饰等为提升器件在复杂生理溶液环境下的稳定性工作提供了可行的方法.

考虑到分子间 π - σ 、 π -离子、离子-离子等复杂的相互作用, 可以引入外场诱导分子组装, 实现探针分子高取向性堆积. 值得注意的是, 探针分子修饰会同时影响器件的电学性能和传感性能. 因此, 结合新材料的开

发、溶液加工技术的优化和界面工程化等策略, 精确调控有机半导体和探针分子的堆积形式, 提高器件电学性能, 优化探针分子的接枝有序性和稳定性. 引入如DNA纳米组装技术设计和诱导探针分子的拓扑结构, 为高有序和高稳定性接枝提供了新思路. 此外, 综合考虑分子聚集和接枝动力学过程, 提高大面积印刷电子器件的均匀性和可重复性.

进一步推动可植入、可穿戴的电子芯片需要发展多种生物标记物的定量分析能力、生理环境的实时探测能力以及多功能的集成. 例如利用离子电解质热电集成晶体管传感器有望促进自供电生物电子芯片的应用. 未来, 加工高度集成化的生物电子芯片以实现高通量、多功能、普适性的生物检测是重要发展趋势. 深入传感机制、性能优化和逻辑电路设计可以促进柔性可穿戴、可植入的有机生物电子芯片的加工.

总的来说, 界面修饰是有机晶体管生物传感器研发的重要方法, 未来的研究要深入认识传感机制、探寻材料和界面工程化技术. 通过解决上述挑战, 有机晶体管生物传感有望在智能系统集成中实现应用.

参考文献

- 1 Wang N, Yang A, Fu Y, Li Y, Yan F. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 277-287
- 2 Wang J, Ye D, Meng Q, Di CA, Zhu D. *Adv Mater Technol*, 2020, 5: 2000218
- 3 Di C, Zhang F, Zhu D. *Adv Mater*, 2013, 25: 313-330
- 4 Sessolo M, Rivnay J, Bandiello E, Malliaras GG, Bolink HJ. *Adv Mater*, 2014, 26: 4803-4807
- 5 Dai S, Chu Y, Liu D, Cao F, Wu X, Zhou J, Zhou B, Chen Y, Huang J. *Nat Commun*, 2018, 9: 2737
- 6 Lee YH, Jang M, Lee MY, Kweon OY, Oh JH. *Chem*, 2017, 3: 724-763
- 7 Liu H, Yang A, Song J, Wang N, Lam P, Li Y, Law HKW, Yan F. *Sci Adv*, 2021, 7: eabg8387
- 8 Pappa AM, Parlak O, Scheiblin G, Mailley P, Salleo A, Owens RM. *Trends Biotech*, 2018, 36: 45-59
- 9 Jiang X, Sun C, Zhang C, Cheng S. *Chin Chem Lett*, 2021, doi: 10.1016/j.ccllet.2021.04.005
- 10 Simon DT, Gabrielsson EO, Tybrandt K, Berggren M. *Chem Rev*, 2016, 116: 13009-13041
- 11 Zeglio E, Rutz AL, Winkler TE, Malliaras GG, Herland A. *Adv Mater*, 2019, 31: 1806712
- 12 Kim J, Campbell AS, de Ávila BEF, Wang J. *Nat Biotechnol*, 2019, 37: 389-406
- 13 Bariya M, Nyein HYY, Javey A. *Nat Electron*, 2018, 1: 160-171
- 14 Broza YY, Zhou X, Yuan M, Qu D, Zheng Y, Vishinkin R, Khatib M, Wu W, Haick H. *Chem Rev*, 2019, 119: 11761-11817
- 15 Zeglio E, Inganäs O. *Adv Mater*, 2018, 30: 1800941
- 16 Fang Y, Meng L, Prominski A, Schaumann EN, Seebald M, Tian B. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 7978-8035
- 17 Lee MY, Lee HR, Park CH, Han SG, Oh JH. *Acc Chem Res*, 2018, 51: 2829-2838
- 18 Rivnay J, Inal S, Salleo A, Owens RM, Berggren M, Malliaras GG. *Nat Rev Mater*, 2018, 3: 17086
- 19 Kim K, Kim MJ, Kim DW, Kim SY, Park S, Park CB. *Nat Commun*, 2020, 11: 119
- 20 Mulla MY, Tuccori E, Magliulo M, Lattanzi G, Palazzo G, Persaud K, Torsi L. *Nat Commun*, 2015, 6: 6010
- 21 Nakatsuka N, Yang KA, Abendroth JM, Cheung KM, Xu X, Yang H, Zhao C, Zhu B, Rim YS, Yang Y, Weiss PS, Stojanović MN, Andrews AM.

- Science*, 2018, 362: 319–324
- 22 Cheung KM, Abendroth JM, Nakatsuka N, Zhu B, Yang Y, Andrews AM, Weiss PS. *Nano Lett*, 2020, 20: 5982–5990
 - 23 Pallu J, Avci-Adali M, Mackeben P, Mohammadnejad L, Mattana G, Noël V, Piro B. *Org Electron*, 2019, 75: 105402
 - 24 Knopfmacher O, Hammock ML, Appleton AL, Schwartz G, Mei J, Lei T, Pei J, Bao Z. *Nat Commun*, 2014, 5: 2954
 - 25 Hammock ML, Knopfmacher O, Naab BD, Tok JBH, Bao Z. *ACS Nano*, 2013, 7: 3970–3980
 - 26 Gentili D, D'Angelo P, Militano F, Mazzei R, Poerio T, Brucalè M, Tarabella G, Bonetti S, Marasso SL, Cocuzza M, Giorno L, Iannotta S, Cavallini M. *J Mater Chem B*, 2018, 6: 5400–5406
 - 27 Pappa AM, Liu HY, Traberg-Christensen W, Thiburce Q, Savva A, Pavia A, Salleo A, Daniel S, Owens RM. *ACS Nano*, 2020, 14: 12538–12545
 - 28 Pitsalidis C, Pappa AM, Porel M, Artim CM, Faria GC, Duong DD, Alabi CA, Daniel S, Salleo A, Owens RM. *Adv Mater*, 2018, 30: 1803130
 - 29 Minami T, Sasaki Y, Minamiki T, Koutnik P, Anzenbacher P, Tokito S. *Chem Commun*, 2015, 51: 17666–17668
 - 30 Wu Y, Wang X, Li X, Xiao Y, Wang Y. *Chin Chem Lett*, 2020, 31: 99–102
 - 31 Jang Y, Jang M, Kim H, Lee SJ, Jin E, Koo JY, Hwang IC, Kim Y, Ko YH, Hwang I, Oh JH, Kim K. *Chem*, 2017, 3: 641–651
 - 32 Jang M, Kim H, Lee S, Kim HW, Khedkar JK, Rhee YM, Hwang I, Kim K, Oh JH. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 4882–4888
 - 33 Sandhyarani N, Surface modification methods for electrochemical biosensors. In: *Electrochemical Biosensors*, 2019, 45–75
 - 34 Liao C, Mak C, Zhang M, Chan HLW, Yan F. *Adv Mater*, 2015, 27: 676–681
 - 35 Braendlein M, Pappa AM, Ferro M, Lopresti A, Acquaviva C, Mamessier E, Malliaras GG, Owens RM. *Adv Mater*, 2017, 29: 1605744
 - 36 Chen L, Wu J, Yan F, Ju H. *Biosens Bioelectron*, 2021, 175: 112878
 - 37 White SP, Dorfman KD, Frisbie CD. *Anal Chem*, 2015, 87: 1861–1866
 - 38 Turková J. *J Chromatography B-BioMed Sci Appl*, 1999, 722: 11–31
 - 39 Manoli K, Magliulo M, Mulla MY, Singh M, Sabbatini L, Palazzo G, Torsi L. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 12562–12576
 - 40 Palazzo G, De Tullio D, Magliulo M, Mallardi A, Intranuovo F, Mulla MY, Favia P, Vikholm-Lundin I, Torsi L. *Adv Mater*, 2015, 27: 911–916
 - 41 Angione MD, Cotrone S, Magliulo M, Mallardi A, Altamura D, Giannini C, Cioffi N, Sabbatini L, Fratini E, Baglioni P, Scamarcio G, Palazzo G, Torsi L. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 6429–6434
 - 42 Nakatsuka N, Abendroth JM, Yang KA, Andrews AM. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 9425–9435
 - 43 Besar K, Dailey J, Katz HE. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 1173–1177
 - 44 Huang J, Zhang G, Zhao X, Wu X, Liu D, Chu Y, Katz HE. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 12366–12369
 - 45 Fan H, Shi W, Yu X, Yu J. *Synth Met*, 2016, 211: 161–166
 - 46 Huang W, Besar K, LeCover R, Rule AM, Breyse PN, Katz HE. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 14650–14653
 - 47 Huang J, Miragliotta J, Becknell A, Katz HE. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 9366–9376
 - 48 Torsi L, Farinola GM, Marinelli F, Tanese MC, Omar OH, Valli L, Babudri F, Palmisano F, Zamboni PG, Naso F. *Nat Mater*, 2008, 7: 412–417
 - 49 Wustoni S, Combe C, Ohayon D, Akhtar MH, McCulloch I, Inal S. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1904403
 - 50 Pappa AM, Ohayon D, Giovannitti A, Maria IP, Savva A, Uguz I, Rivnay J, McCulloch I, Owens RM, Inal S. *Sci Adv*, 2018, 4: eaat0911
 - 51 Zhang F, Lemaire V, Choi W, Kafle P, Seki S, Cornil J, Beljonne D, Diao Y. *Nat Commun*, 2019, 10: 4217
 - 52 Shen H, Zou Y, Zang Y, Huang D, Jin W, Di C, Zhu D. *Mater Horiz*, 2018, 5: 240–247
 - 53 Zang Y, Zhang F, Huang D, Di C, Meng Q, Gao X, Zhu D. *Adv Mater*, 2014, 26: 2862–2867
 - 54 Zang Y, Huang D, Di CA, Zhu D. *Adv Mater*, 2016, 28: 4549–4555
 - 55 Ye D, Wang J, Shen H, Feng X, Xiang L, Jin W, Zhao W, Ding J, He Z, Zou Y, Meng Q, Cui W, Zhang F, Di CA, Fan C, Zhu D. *Adv Mater*, 2021, 33: 2100489
 - 56 Xiao M, Liu J, Liu C, Han G, Shi Y, Li C, Zhang X, Hu Y, Liu Z, Gao X, Cai Z, Liu J, Yi Y, Wang S, Wang D, Hu W, Liu Y, Sirringhaus H, Jiang L. *Nat Commun*, 2021, 12: 2774
 - 57 Qiu F, Liu J, Zhang H, Li H, Liu J, Shi X, Li C, Shi Y, Hu Y, Guo Y, Gao X, Ai S, Jiang L. *Adv Electron Mater*, 2020, 6: 2000579
 - 58 Li H, Shi Y, Han G, Liu J, Zhang J, Li C, Liu J, Yi Y, Li T, Gao X, Di C, Huang J, Che Y, Wang D, Hu W, Liu Y, Jiang L. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 4380–4384
 - 59 Zhang Q, Subramanian V. *Biosens Bioelectron*, 2007, 22: 3182–3187
 - 60 Li C, Wu H, Zhang T, Liang Y, Zheng B, Xia J, Xu J, Miao Q. *Chem*, 2018, 4: 1416–1426
 - 61 Dumitru LM, Manoli K, Magliulo M, Ligonzo T, Palazzo G, Torsi L. *APL Mater*, 2015, 3: 014904

- 62 Khan HU, Roberts ME, Johnson O, Förch R, Knoll W, Bao Z. *Adv Mater*, 2010, 22: 4452–4456
- 63 Magliulo M, Mallardi A, Mulla MY, Cotrone S, Pistillo BR, Favia P, Vikholm-Lundin I, Palazzo G, Torsi L. *Adv Mater*, 2013, 25: 2090–2094
- 64 Zhou W, Gao X, Liu D, Chen X. *Chem Rev*, 2015, 115: 10575–10636
- 65 Spampinato V, Parracino MA, La Spina R, Rossi F, Ceccone G. *Front Chem*, 2016, 4: 8
- 66 Hammock ML, Sokolov AN, Stoltenberg RM, Naab BD, Bao Z. *ACS Nano*, 2012, 6: 3100–3108
- 67 Oh J, Lee JS, Jun J, Kim SG, Jang J. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9: 39526–39533
- 68 Jedrzejczak-Silicka M, Trukawka M, Dudziak M, Piotrowska K, Mijowska E. *Nanomaterials*, 2018, 8: 605
- 69 Tang H, Yan F, Lin P, Xu J, Chan HLW. *Adv Funct Mater*, 2011, 21: 2264–2272
- 70 Liao J, Lin S, Yang Y, Liu K, Du W. *Sens Actuat B-Chem*, 2015, 208: 457–463
- 71 Shen F, Wang J, Xu Z, Wu Y, Chen Q, Li X, Jie X, Li L, Yao M, Guo X, Zhu T. *Nano Lett*, 2012, 12: 3722–3730
- 72 Seo G, Lee G, Kim MJ, Baek SH, Choi M, Ku KB, Lee CS, Jun S, Park D, Kim HG, Kim SJ, Lee JO, Kim BT, Park EC, Kim SI. *ACS Nano*, 2020, 14: 5135–5142
- 73 Liao C, Zhang M, Niu L, Zheng Z, Yan F. *J Mater Chem B*, 2014, 2: 191–200
- 74 Liao C, Zhang M, Niu L, Zheng Z, Yan F. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 3820–3829
- 75 Zhang M, Liao C, Mak CH, You P, Mak CL, Yan F. *Sci Rep*, 2015, 5: 8311
- 76 Jin X, Zhang H, Li YT, Xiao MM, Zhang ZL, Pang DW, Wong G, Zhang ZY, Zhang GJ. *Microchim Acta*, 2019, 186: 223
- 77 Macchia E, Manoli K, Holzer B, Di Franco C, Ghittorelli M, Torricelli F, Alberga D, Mangiatordi GF, Palazzo G, Scamarcio G, Torsi L. *Nat Commun*, 2018, 9: 3223
- 78 Parlak O, Keene ST, Marais A, Curto VF, Salleo A. *Sci Adv*, 2018, 4: eaar2904
- 79 Cavassin P, Pappa AM, Pitsalidis C, F. P. Barbosa H, Colucci R, Saez J, Tuchman Y, Salleo A, Faria GC, Owens RM. *Adv Mater Technol*, 2019, 5: 1900680
- 80 Lai S, Barbaro M, Bonfiglio A. *Appl Phys Lett*, 2015, 107: 103301
- 81 Di C, Liu Y, Yu G, Zhu D. *Acc Chem Res*, 2009, 42: 1573–1583
- 82 Zhuang X, Huang W, Han S, Jiang Y, Zheng H, Yu J. *Org Electron*, 2017, 49: 334–339
- 83 Chen X, Gui H, Wei B, Wang J. *Mater Sci Semiconductor Processing*, 2015, 35: 127–131
- 84 Guo K, Wustoni S, Koklu A, Diaz-Galicia E, Moser M, Hama A, Alqahtani AA, Ahmad AN, Alhamlan FS, Shuaib M, Pain A, McCulloch I, Arold ST, Grünberg R, Inal S. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5: 666–677
- 85 Macchia E, Sarcina L, Driescher C, Gounani Z, Tewari A, Osterbacka R, Palazzo G, Tricase A, Kovacs Vajna ZM, Viola F, Modena F, Caironi M, Torricelli F, Esposito I, Torsi L. *Adv Electron Mater*, 2021, 7: 2100304
- 86 Ohayon D, Nikiforidis G, Savva A, Giugni A, Wustoni S, Palanisamy T, Chen X, Maria IP, Di Fabrizio E, Costa PMFJ, McCulloch I, Inal S. *Nat Mater*, 2020, 19: 456–463
- 87 Park S, Heo SW, Lee W, Inoue D, Jiang Z, Yu K, Jinno H, Hashizume D, Sekino M, Yokota T, Fukuda K, Tajima K, Someya T. *Nature*, 2018, 561: 516–521
- 88 Zheng C, Xiang L, Jin W, Shen H, Zhao W, Zhang F, Di CA, Zhu D. *Adv Mater Technol*, 2019, 4: 1900247
- 89 Li P, Lee GH, Kim SY, Kwon SY, Kim HR, Park S. *ACS Nano*, 2021, 15: 1960–2004
- 90 Shi W, Guo Y, Liu Y. *Adv Mater*, 2020, 32: 1901493
- 91 Li Y, Wang N, Yang A, Ling H, Yan F. *Adv Electron Mater*, 2019, 5: 1900566
- 92 Ji X, Zhou P, Zhong L, Xu A, Tsang ACO, Chan PKL. *Adv Sci*, 2018, 5: 1701053
- 93 Liu K, Tran H, Feig VR, Bao Z. *MRS Bull*, 2020, 45: 96–102
- 94 Döhler D, Kang J, Cooper CB, Tok JBH, Rupp H, Binder WH, Bao Z. *ACS Appl Polym Mater*, 2020, 2: 4127–4139
- 95 Li W, Liu Q, Zhang Y, Li C, He Z, Choy WCH, Low PJ, Sonar P, Kyaw AKK. *Adv Mater*, 2020, 32: 2001591

Development of receptor-modified organic transistor-based biosensing

Ziling Jiang, Tingting Tian, Xiaoying Ma, Fengjiao Zhang^{*}

School of Chemical Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

**Corresponding author (email: fjiaozhang@ucas.ac.cn)*

Abstract: With the development of materials and solution-process techniques, organic electronics get increasing attention in bioelectronics. Organic transistors have been considered to be promising candidates for biosensors owing to the functions of signal conversion and amplification, as well as the low operation voltage and long-term stability. In order to realize high sensitivity and selectivity, it is necessary to carry out receptor grafting and surface functionalization, which can facilitate the specific interaction and reduce signal noise. Herein, we summarize recent developments of receptor-functionalized organic transistor-based sensors for smart applications. We first review the fundamentals from the viewpoint of receptor categories, grafting methods and sensing mechanism. Second, we describe the strategies used for receptor assembly and device fabrication. Furthermore, remaining challenges and perspectives are discussed to offer a comprehensive overview of the next generation of corresponding biosensors.

Keywords: biosensor, organic transistor, receptor modification, functional application

doi: [10.1360/SSC-2021-0204](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSC-2021-0204)