

طراحی و شبیه‌سازی زیست حسگر تشخیص باکتری ایشرشیا کولی با استفاده از ترانزیستور اثر میدان ارگانیک بر روی نیم‌رسانای پنتاسین

سید علی حسینی^۱، دانشجوی کارشناسی ارشد؛ محمدهادی شاهرخ‌آبادی^۲، استادیار

۱- دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر - دانشگاه حکیم سبزواری - سبزوار - ایران - sa.hoseini@hsu.ac.ir

۲- دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر - دانشگاه حکیم سبزواری - سبزوار - ایران - mhshahrokh@hsu.ac.ir

چکیده: در این مقاله با استفاده از ترانزیستور اثر میدان ارگانیک، زیست حسگری برای تشخیص باکتری Escherichia Coli(O157:H7) طراحی شد و رفتار آن در مواجهه با باکتری و در محیط آزمایش، مورد تحلیل و شبیه‌سازی قرار گرفت. طراحی این زیست حسگر شامل دو قسمت ساختار و مواد است. در قسمت ساختار برای اولین بار از پیکربندی OCMFET برای تشخیص باکتری استفاده شد و به منظور بهبود عملکرد و پایداری، بر روی آن اصلاحاتی انجام گرفت. این ساختار، پیش از این فقط برای تشخیص هیبریداسیون DNA بکارگرفته شده بود. در ساختار اصلاح شده از یک مسیر میکروفلوئیدیک برای ورود و خروج آنالیت استفاده شده که این امر تشخیص در حجم‌های بسیار کم آنالیت، با کارایی و سرعت بالا را ممکن ساخته است. در بخش مواد نیز از نیم‌رسانای ارگانیک پنتاسین با توجه به مزایایی مثل سازگاری با محیط زیست، ارزان و آسان بودن فرآیندهای ساخت و عدم نیاز به تجهیزات گران قیمت استفاده شده است. نتایج شبیه‌سازی نشان می‌دهد با گذشت ۲ دقیقه از زمان اعمال آنالیت حاوی باکتری E. Coli با غلظت ۱۰۰ Cfu/mL به سنسور، تعداد ۳۵ عدد باکتری به سطح تشخیصی سنسور می‌چسبند که منجر به شیفت ۷۲ میلی‌ولتی در منحنی مشخصه ترانزیستور می‌شوند. این شیفت طی ۵ دقیقه به حدود ۱۷۴ میلی‌ولت به ازای تشخیص ۸۶ باکتری می‌رسد که نشان دهنده حساسیت بالایی سنسور می‌باشد. زمان پاسخ سریع، حساسیت بالا، سازگاری با محیط زیست، قابلیت ساخت با تکنولوژی موجود، و ارزان بودن از مزایای دیگر این ساختار می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: زیست حسگر، بیوفت، ترانزیستور اثر میدان، نیم‌رسانای ارگانیک، پنتاسین، ایشرشیا کولی، سیستم‌های میکروفلوئیدیک.

Design and Simulation of the Organic Bio-FET for Detection of Escherichia Coli Using Pentacene Organic Semiconductor

S. A. Hoseini¹, Msc student; M. H. Shahrokh Abadi², Assistant Professor

1- Faculty of Electrical and Computer Engineering, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran, Email: sa.hoseini@hsu.ac.ir

2- Faculty of Electrical and Computer Engineering, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran, Email: mhshahrokh@hsu.ac.ir

Abstract: A biosensor for the detection of E. coli O157: H7 bacterium has been designed by using the mean of an organic field effect transistor, and the behavior of the sensor was studied and analyzed under a simulated environment. The design of biosensor includes two essential parts: scheming the structure and choosing the material. In the structure part, an OCMFET configuration, previously used for DNA hybridization, for the first time has been employed for the detection of E. coli with some modifications. In the modified structure, a microfluidic pathway has been added to let the analyte in and out, which makes it possible to detect low volumes of the bacterium in the stream of analyte efficiently and quickly. For the material part, Pentacene, as an organic semiconductor, has been used due to its valuable parameters such as environmental compatibility, cheapness, and easy manufacturing processes. The simulation results are shown 2 minutes after applying the analyte, containing 100 CFU/mL E. coli, 35 bacteria adhere to the active area of the device, leading to a 72 mV shift in the I-V curve. This shift reaches about 174 mV for 86 contained bacteria within 5 minutes which indicates high sensitivity of the sensor. The fast response time, notable sensitivity, biocompatibility, fabricability with current technology, and affordability are among the other benefits of this structure.

Keywords: Biosensor, BioFET, FET, Organic Semiconductor, Pentacene, Escherichia Coli, Microfluidic systems.

تاریخ ارسال مقاله: ۱۳۹۷/۰۶/۲۵

تاریخ اصلاح مقاله: ۱۳۹۷/۰۹/۰۸ و ۱۳۹۷/۱۱/۱۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۲/۰۹

نام نویسنده مسئول: محمدهادی شاهرخ‌آبادی

نشانی نویسنده مسئول: ایران - سبزوار - دانشگاه حکیم سبزواری - دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر.

۱- مقدمه

افزایش جمعیت، آلودگی های صنعتی و تغییرات جوی باعث کاهش کیفیت منابع آب آشامیدنی شده است. سالانه آب های آلوده، سبب مرگ میلیون ها انسان می شوند، که بیشتر آن ها کودکان زیر ۵ سال هستند. بیشتر این جمعیت، در مناطق روستایی و کمتر توسعه یافته زندگی می کنند. در سال ۲۰۰۶ سازمان جهانی بهداشت و یونسف^۱ تخمین زدند که ۱/۷ میلیارد نفر در مناطق روستایی، دسترسی به آب آشامیدنی سالم و سیستم تخلیه فاضلاب ندارند. از آنجا که در نواحی محروم و توسعه نیافته، تأسیسات تصفیه آب وجود نداشته و ساکنین این نواحی برای تأمین آب آشامیدنی به رودخانه ها، مخازن روباز، چشمه های آب و چاه ها وابسته اند، مستعد ابتلا به بیماری های تهدیدکننده ناشی از مصرف آب های آلوده هستند. علاوه بر آلودگی های مثل ویروس ها و باکتری ها، عوامل شیمیایی مانند سموم، نیتراژها، فلزات سنگین و ... نیز باعث آلودگی منابع آب آشامیدنی می شوند. یکی از عوامل بیماری زایی که سبب آلوده شدن آب و غذا می گردد، باکتری Escherichia Coli است که وجود آن در آب و مواد غذایی، باعث ابتلا به بیماری هایی نظیر حصبه و اسهال خونی و ... شده و در مواردی منجر به مرگ می شود.

باکتری Escherichia Coli عامل ایجاد وقایع فاجعه باری، مثل سرایت عامل (O157:H7) در سال ۱۹۹۶ در ژاپن یا سرایت عامل (O104:H4) در سال ۲۰۱۱ در اروپا بوده است. به همین دلیل تقاضای روزافزونی برای تشخیص سریع و دقیق این ویروس، همواره وجود داشته است [۱]. حضور یا عدم حضور باکتری E. Coli در آب، هنوز هم به عنوان بهترین راه تشخیص آلودگی های ناشی از فضولات در آب مطرح است. بنابر گزارش سازمان جهانی بهداشت، دامنه ای بین ۱۰ تا ۱۰۰ سلول زنده در هر میلی لیتر^۲ از این باکتری، نشان دهنده ریسک متوسط و دامنه ای بین ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ سلول زنده در هر میلی لیتر، نشان دهنده ریسک بالا جهت کیفیت آب آشامیدنی است [۲]. محققان در حال تحقیق بر روی روش های تشخیصی جدیدی هستند که علاوه بر سرعت و حساسیت بالا، ارزان، سبک و قابل حمل باشند. با ترکیب نانو تکنولوژی و بیوتکنولوژی می توان اساس و پایه این روش ها را بنا کرد [۳]. از میان روش های پتانسیومتریک، استفاده از ترانزیستورهای اثر میدان در فرآیند تشخیص از محبوبیت زیادی برخوردار است. به این نوع سنسورها بیوفت^۳ گفته می شود و علت محبوبیت زیاد آن ها مزیت هایی از قبیل آسانی مجتمع سازی با مدارات الکترونیکی، پایداری زمانی سریع، پتانسیل کوچک سازی و عدم نیاز به پرسنل متخصص در فرآیند اندازه گیری است [۴]. استفاده از ساختارهای نوین [۵] و تکنولوژی های جدید [۶] در ساخت ترانزیستورهای اثر میدان، سبب افزایش کارایی و کاهش هزینه های ساخت آن ها شده است.

گستره وسیعی از نیم رساناها، شامل گرافن [۷، ۸]، نانوتیوب های کربنی [۹]، سیلیکون [۱۰] و ... برای ساخت این نوع از بیوفتها مورد

استفاده قرار گرفته اند. اخیراً تقاضای زیادی برای استفاده از مواد ارگانیک در ساختار بیوفتها به وجود آمده است. مواد ارگانیک دارای مزایایی از قبیل ارزانی، سبکی، انعطاف پذیری، سادگی فرآیند ساخت و سازگاری بیولوژیک هستند. این مزایا باعث شده است مواد ارگانیک کاندیدای مناسبی، برای ساخت سنسورهای یک بار مصرف باشند [۱۱]. شاید بتوان در آینده ای نزدیک، فرآیند ساختی را متصور شد که در آن سنسورهای ارگانیک یک بار مصرف، مشابه فرآیند چاپ جوهر بر روی کاغذ، بر روی زیر لایه ارگانیک چاپ شوند [۱۲]. یکی از معایب اصلی این نوع از قطعات، کاهش مداوم کارایی آن ها در محیط های مرطوب طی فرآیند اندازه گیری به علت حساسیت نیم رساناهای ارگانیک به هوا و رطوبت است. به همین دلیل فرآیند اندازه گیری در این قطعات باید در حالت خشک انجام شود.

در مطالعه ای که توسط استفانو لای و همکاران در ۲۰۱۳ انجام شد [۱۳]، یک سنسور ارگانیک خیلی حساس و با قدرت تفکیک بالا برای تشخیص هیبریداسیون دی ان ای (DNA) ارائه گردید، که می توانست با ولتاژهای خیلی پایین و در محیط های آبی فرآیند تشخیص را انجام دهد. مکانیزم تشخیص بر اساس جابجایی ولتاژ آستانه^۴ در اثر حضور رشته های DNA مکمل، بر روی لایه تشخیصی^۵ سنسور بود. در این ساختار لایه تشخیصی سنسور از نیم رسانای ارگانیک جدا شده و این امر باعث عدم کاهش کارایی نیم رسانای ارگانیک در طی فرآیند اندازه گیری گردید [۱۳]. این ساختار به عنوان ترانزیستور اثر میدان ارگانیک با مدولاسیون شارژ (OCMFET) نام گذاری و از آن برای تشخیص هیبریداسیون DNA در تکنولوژی CMOS [۱۴] و در تکنولوژی ارگانیک [۱۵-۱۷] استفاده شده است.

هدف اصلی این تحقیق طراحی، شبیه سازی و تحلیل سنسوری بر اساس ساختار اصلاح و بهینه شده OCMFET برای تشخیص باکتری Escherichia Coli O157:H7 است. ساختار OCMFET پیش از این فقط برای تشخیص هیبریداسیون DNA مورد استفاده قرار گرفته بود که در این تحقیق برای اولین بار جهت تشخیص باکتری از آن استفاده شد. نتایج شبیه سازی ها نشان می دهد که انجام اصلاحات در ساختار سنسور منجر به افزایش پایداری و حساسیت آن خواهد شد.

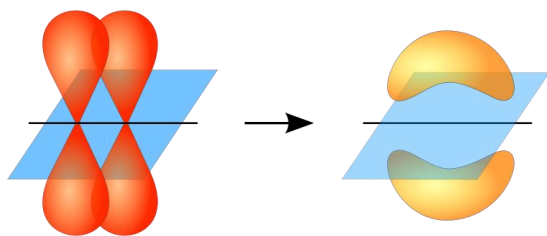
۲- ساختار

ساختاری که در این مقاله مورد تحلیل و بررسی قرار گرفته، در شکل (۱) نشان داده شده است. یک لوله میکروفلئوئیدیک برای عبور جریان وجود دارد که آنالیت از قسمت ورودی آن وارد شده و بعد از عبور از لایه تشخیصی، از قسمت خروجی خارج می گردد. بر روی لایه تشخیصی، آنتی بادی E. Coli مدل سازی شده است. در زیر لایه تشخیصی، گیت شناور^۶ وجود دارد که تغییرات بار را به کانال ترانزیستور اعمال می کند. اگر در داخل آنالیت در حال عبور، باکتری E. Coli وجود داشته باشد، این باکتری به آنتی بادی های لایه تشخیصی می چسبد و چون بدنه باکتری، دارای بار منفی زیادی است باعث جذب

دا شت که منجر به کاهش کارایی نیمر سانا می شد. در این مقاله برای برطرف کردن این مشکل و افزایش کارایی ترانزیستور از ساختار گیت بالا اتصال (S/D) پایین^{۱۳} استفاده شده است. در این ساختار کانال ترانزیستور اصلاً تماسی با محیط بیرونی ندارد و در زیر عایق و الکترو د گیت قرار می گیرد لذا از نظر ساختاری بسیار پایدارتر است. از ساختار OCMFET تا کنون تنها برای تشخیص هیپریداسیون DNA^{۱۴} استفاده شده است. ما در این مقاله علاوه بر بهینه سازی هایی که در ساختار آن به وجود آورده ایم برای اولین بار از آن برای تشخیص باکتری Escherichia Coli O157:H7 استفاده کرده ایم. همچنین به جای مخزن نمونه آزمایش از یک لوله میکروفلوئیدیک استفاده شده است تا سنسور بتواند برای تشخیص باکتری های متحرکی مثل E. Coli که بعضی از انواع آن می توانند با سرعت ۲۰ میکرومتر بر ثانیه حرکت کنند [۳] فرآیند تشخیص را بهتر و به صورت آبی انجام دهد و از طرفی بتوان از این سنسور برای تشخیص آلودگی های موجود جریان آب استفاده کرد.

۳- مواد

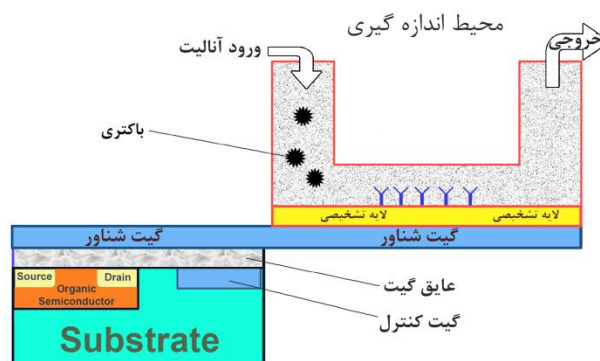
تمام نیمرساناهای ارگانیک که امروزه مورد استفاده قرار می گیرند، به علت وجود عدم استقرار الکترون در حلقه های آروماتیک^{۱۴}، شامل چگالی زیادی از این حلقه ها هستند. حلقه های آروماتیک شامل پیوندهای دوگانه و تکی هستند که به صورت مداوم و تناوبی با یکدیگر جابجا می شوند این جابجایی تناوبی پیوندها سبب همپوشانی اوربیتال های p شده و باعث شکل گیری اوربیتال های π می گردد. شکل (۲) شکل گیری اوربیتال های π را نشان می دهد.



شکل (۲) اوربیتال های p و شکل گیری اوربیتال های π

در اوربیتال های π الکترون ها دچار عدم استقرار هستند و بین اتم ها به اشتراک گذاشته شده اند. مشابه با حالت دریای الکترون در فلزات، حرکت آزادانه الکترون در اوربیتال های π به ماده ارگانیک اجازه می دهد که الکترونیته را هدایت کرده و رفتار نیمرسانایی از خود نشان دهد. همان طور که اشاره شد، نیمرساناهای ارگانیک دارای مزایای بسیاری از قبیل ساده بودن فرایندهای ساخت، عدم نیاز به تجهیزات گران قیمت و اتاق های پاک^{۱۶}، ارزان بودن، انعطاف پذیری و سازگاری با محیط زیست می باشند. در میان نیمرساناهای ارگانیک، پنتاسین یکی از معروف ترین و شاخص ترین آن ها است، که برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ به عنوان یک نیمرسانا معرفی شد. مطالعات زیادی بر روی پنتاسین به عنوان نیمرسانا در ساخت ترانزیستورهای ارگانیک اثر میدان انجام شده است [۱۸-۲۱]. شرایط لایه نشانی نیمرساناهای ارگانیک از

بارهای مثبت در نزدیکی سطح مشترک آنالیت و ناحیه تشخیصی، در داخل گیت شناور خواهد شد. به علت وجود قانون بقای بار، بارهای منفی در سمت دیگر گیت شناور افزایش خواهند یافت. افزایش بارهای منفی در داخل گیت شناور و در مجاورت کانال ترانزیستور، سبب جذب حفره ها در داخل نیمرسانای ارگانیک در نزدیکی عایق گیت خواهد شد. چون ترانزیستور از نوع PMOS است که در مد افزایشی^۹ کار می کند، افزایش حفره ها در کانال هدایت ترانزیستور سبب افزایش جریان کار ترانزیستور یا به عبارتی کاهش ولتاژ آستانه خواهد شد. هر چه میزان باکتری های جذب شده بر روی لایه تشخیصی بیشتر شوند میزان جابجایی ولتاژ آستانه نیز بیشتر خواهد شد.



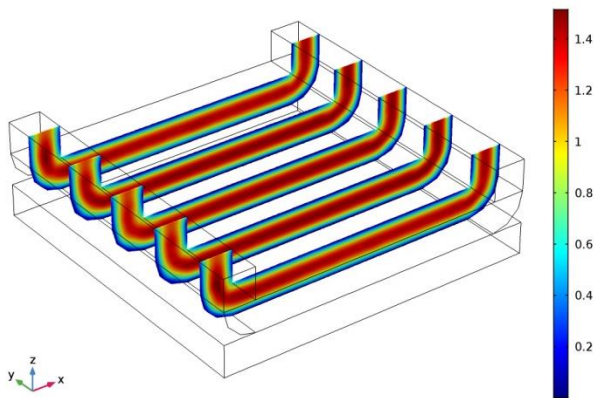
شکل (۱) ساختار سنسور شامل لوله میکروفلوئیدیک، گیت شناور و ترانزیستور اثر میدان ارگانیک

در این ساختار، گیت کنترلی^{۱۷} وظیفه بایاس ترانزیستور را بر عهده دارد. در واقع ولتاژ اعمالی به آن، نقطه کار ترانزیستور را مشخص خواهد کرد. برخلاف ساختارهای متداول ISFET^{۱۱} که برای بایاس شدن از یک گیت غوطه ور در محلول آنالیت استفاده می کنند که علاوه بر مشکلات ساخت، قابلیت کوچک سازی هم ندارند در این ساختار از گیت کنترلی به صورت ثابت بر روی سنسور استفاده شده است که هم قابلیت کوچک سازی دارد و هم فرآیند ساخت ساده تری دارد. یکی از نقاط ضعف نیمرساناهای ارگانیک، کاهش کارایی این نوع نیمرساناها، در مجاورت هوا و یا محیط های مرطوب است. چون غالباً اندازه گیری و تشخیص در محیط های مایع و آبی انجام می شود این امر سبب کاهش کارایی نیمرسانا خواهد شد. برای رفع این مشکل ترانزیستور از محیط اندازه گیری کاملاً مجزا شده است. برای مجزا ساختن ترانزیستور از محیط اندازه گیری، از یک گیت شناور (گیت با پتانسیل شناور) استفاده شده است. در واقع به جای اینکه ترانزیستور مستقیماً با محیط اندازه گیری در ارتباط باشد، گیت شناور با محیط اندازه گیری در ارتباط است و تغییرات بار را به کانال ترانزیستور مدوله می کند. نهایتاً چون خود ترانزیستور ارتباط فیزیکی با محیط اندازه گیری ندارد، با گذشت زمان کارایی آن کمتر کاهش پیدا خواهد کرد.

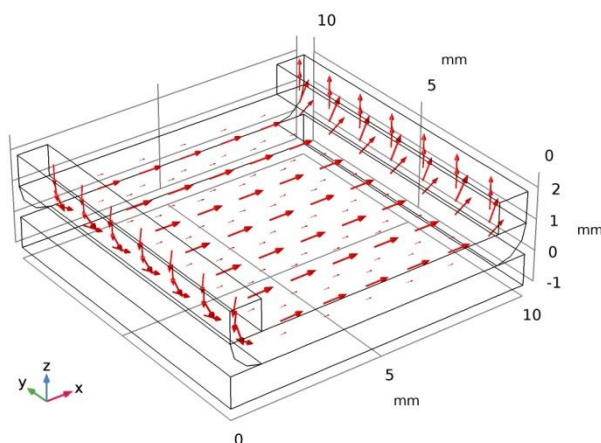
در ساختارهای OCMFET ارائه شده قبلی [۱۳-۱۷] برای ترانزیستور از حالت گیت پایین و اتصال (S/D) بالا^{۱۳} استفاده شده بود که در این حالت نیمرسانای ارگانیک در بالا و در مجاورت هوا قرار

رینولدز خیلی پایین ($Re \ll 1$)، برای اعداد رینولدز بالاتر و کمتر از یک مقدار بحرانی Re_c ، جریان از نوع آرام و برای اعداد رینولدز بالاتر از Re_c جریان از نوع متلاطم خواهد بود.

با توجه به سرعت سیال (1 mm/s)، ابعاد لوله، سیال مورد استفاده (آب) و دمای آن (293 K)، اعداد رینولدز و ماخ برای این جریان به ترتیب $9/8$ و $6/75 \times 10^{-8}$ به دست خواهند آمد. عدد رینولدز و ماخ پایین، نشان دهنده حاکم بودن رژیم آرام^{۲۰} و تقریباً غیر تراکم پذیر بر جریان سیال است. در عمل نیز رژیم حاکم بر جریان سیال در سیستم‌های میکروفلوئیدیک غالباً از نوع جریان آرام است [۲۴]. به همین علت، در این شبیه سازی رژیم حاکم بر جریان سیال از نوع آرام فرض می شود. برای شرایط مرزی در دیواره‌ها، سرعت سیال صفر و دیواره از نوع بدون لغزش^{۲۱} در نظر گرفته می شود. در شکل (۳) ساختار این لوله میکروفلوئیدیک و توزیع سرعت سیال در داخل آن نشان داده شده است. شکل (۴) بردارهای سرعت سیال و اندازه و ابعاد سنسور را نشان می دهد.



شکل (۳) توزیع سرعت سیال در داخل لوله میکروفلوئیدیک بر حسب (mm/s)



شکل (۴) بردارهای سرعت سیال از ورودی به سمت خروجی و اندازه ابعاد سنسور بر حسب میلی متر

باکتری های E. Coli همراه با جریان آب و در اثر نیروهای درگ وارده از سمت سیال به آن‌ها، از ورودی لوله وارد سنسور شده و بعد از عبور از روی لایه تشخیصی، از خروجی آن خارج می گردند. در

قبیل دمای لایه نشانی، نوع زیرلایه مورد استفاده، سرعت لایه نشانی، خلوص مواد مورد استفاده و دی الکتریک گیت، تأثیر زیادی بر مورفولوژی^{۱۷} و ریزساختارهای نیم رسانا دارد و در نتیجه سبب تغییر ویژگی‌ها و پارامترهای آن از قبیل موبیلیتی و جریان روشن به خاموش خواهد شد [۲۲]. در این مقاله از نیم رسانای پنتاسین بر روی زیر لایه PET استفاده کرده ایم. PET یا به عبارتی Polyethylene terephthalate یکی از زیرلایه‌های قابل انعطاف ارگانیک است که کاربردهای زیادی در الکترونیک ارگانیک دارد. برای عایق گیت نیز از پارلین سی Parylene C با ثابت دی الکتریک ۳/۱۵ استفاده شده است. این ماده علاوه بر سازگاری ارگانیک دارای خصوصیات دی الکتریکی خوبی است. ویژگی های مواد مورد استفاده در این مقاله در جدول ۱ نشان داده شده اند. برای استخراج این ویژگی‌ها از مراجع [۲۲، ۲۳] استفاده شده است.

جدول ۱: مشخصات فیزیکی مواد مورد استفاده

مواد	ویژگی‌ها	مقدار
Pentacene (Semiconductor)	Band Gap	۲/۲ eV
	Nc	$2 \times 10^{21} \text{ cm}^{-3}$
	Nv	$2 \times 10^{21} \text{ cm}^{-3}$
	Permittivity	۴
	Affinity	۲/۸ eV
	Hole Mobility	$6/3 \text{ cm}^2/\text{V.s}$
	Electron Mobility	$0.177 \text{ cm}^2/\text{V.s}$
Parylene C (Gate Insulator)	Relative Permittivity	۳/۱۵
PET (Substrate)	Relative Permittivity	۳/۴

۴- شبیه سازی، تحلیل و نتایج

برای انجام شبیه سازی و تحلیل، همزمان از چهار فیزیک الکترواستاتیک، جریان سیال، برهم کنش ذرات باردار و نیم رسانا به صورت کوپل شده در نرم افزار COMSOL MultiPhysics 5.2 استفاده شد. فیزیک الکترواستاتیک برای شبیه سازی برهم کنش های الکترواستاتیکی، فیزیک جریان سیال برای شبیه سازی جریان آنالیت، فیزیک برهم کنش ذرات باردار و سیال برای شبیه سازی رفتار باکتری E. Coli در داخل سیال و جذب آن توسط آنتی مدل شده بر روی ناحیه تشخیصی و در نهایت فیزیک نیم رسانا برای شبیه سازی ترانزیستور ارگانیک اثر میدان بکار گرفته شده اند.

۴-۱- کانال میکروفلوئیدیک

از یک کانال میکروفلوئیدیک به صورت L شکل برای عبور جریان آنالیت (آب به همراه باکتری E. Coli) استفاده شده است که در داخل این کانال، سیال با سرعت ۱ میلی متر بر ثانیه از ورودی وارد و از خروجی آن خارج می گردد. در مکانیک سیالات، با استفاده از اعداد بدون بعدی مثل عدد ماخ^{۱۸} و عدد رینولدز^{۱۹} رژیم های مختلفی برای جریان سیال تقسیم بندی می شوند. این رژیم ها شامل جریان خزننده برای عدد

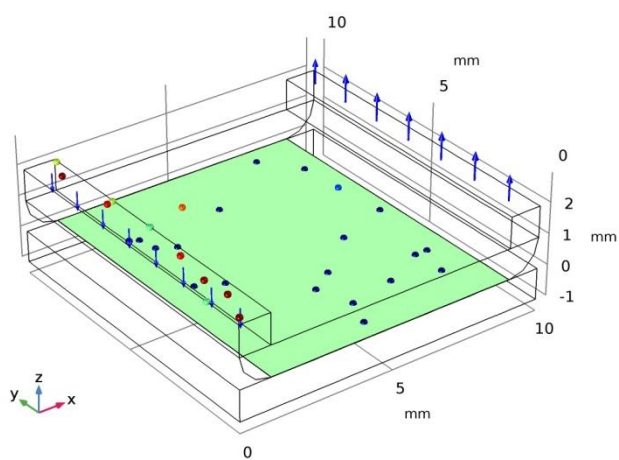
۱^{۱۹} × ۳۰ کولن، در نظر گرفته شده است. حجم هر باکتری میکرومتر مکعب و وزن آن نیز ۱ پیکوگرم (g) است [۲۸].

۴-۴- حرکت باکتری‌های E. Coli همراه با آب

باکتری‌ها در اثر جریان آب و همراه با آن از ورودی کانال میکروفلوئیدیک، وارد سنسور شده و بعد از عبور از روی لایه تشخیصی از خروجی آن خارج می‌شوند. با توجه به شکل استوانه‌ای باکتری‌های E. Coli [۳] و حجم آن‌ها که ۱ میکرومتر مکعب است، در شبیه سازی قطر باکتری‌ها ۱/۲۴ میکرومتر در نظر گرفته شد. با توجه به حجم و وزن باکتری‌ها، نیروهای درگ^{۲۶} وارده از سمت سیال به باکتری‌ها سبب حرکت آن‌ها همراه با جریان سیال خواهند شد و میدان الکتریکی موجود بر روی لایه تشخیصی نیز سبب جذب آن‌ها بر روی لایه تشخیصی خواهد شد.

طی فرآیند شبیه سازی، جریان آنالیت با سرعت ۱ mm/s به مدت ۵ دقیقه از داخل کانال سنسور عبور کرده و سنسور را در معرض آنالیت قرار می‌دهد. همراه با این جریان، هر ۱۰ ثانیه تعداد ۱۰ عدد باکتری به صورت تصادفی^{۲۷} وارد آنالیت می‌شوند که با توجه به سرعت سیال و آهنگ ورود باکتری‌ها، غلظت آن‌ها در آنالیت در طی فرآیند شبیه سازی ۱۰۰ Cfu/mL خواهد بود. برای تحلیل این فرآیند، یک شبیه سازی وابسته به زمان^{۲۸} در مدت ۳۰۰ ثانیه صورت گرفت. بر طبق این شبیه سازی باکتری‌ها همراه با جریان آب، وارد سنسور شده و با گذشت زمان برخی از آن‌ها به آنتی بادی‌های روی سطح تشخیصی متصل می‌شوند. برای اینکه شبیه سازی نزدیک به شرایط واقعی باشد، توزیع باکتری‌ها در داخل جریان در قسمت ورودی کاملاً اتفاقی و تصادفی انتخاب شد.

شکل (۶) ساختار سنسور و لایه تشخیصی را در زمان ۵۰ ثانیه نشان می‌دهد. همان‌طور که در این شکل مشخص است تعداد کمی از باکتری‌ها به آنتی بادی‌های مدل شده بر روی لایه تشخیصی چسبیده‌اند.

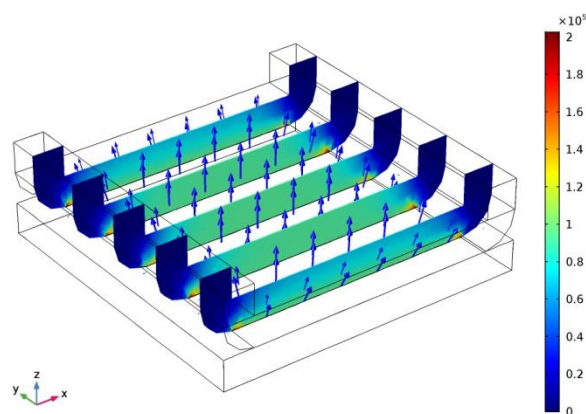


شکل (۶) چسبیدن تعدادی از باکتری‌ها به لایه تشخیصی بعد از گذشت ۵۰ ثانیه از ورود آنالیت

زیرین لوله، لایه تشخیصی قرار دارد که آنتی بادی‌ها بر روی آن مدل سازی شده‌اند. در هنگام عبور آنالیت از داخل سنسور و از روی لایه تشخیصی، برخی از باکتری‌های داخل سیال در اثر فعل و انفعال بیومولکولی به لایه تشخیصی می‌چسبند و سبب تغییر چگالی سطحی بار آن خواهند شد. ابعاد لایه تشخیصی ۱۰ × ۱۰ میلیمتر مربع در نظر گرفته شد.

۴-۲- آنتی بادی مدل شده بر روی لایه تشخیصی

برای شبیه سازی آنتی بادی‌های لایه تشخیصی که در سطح پایینی لوله میکروفلوئیدیک مدل سازی شده‌اند، از یک چگالی سطحی بار به اندازه $1 \times 10^{-12} \text{ C/mm}^2$ استفاده شد. وجود چگالی سطحی بار بر روی لایه تشخیصی، سبب ایجاد یک میدان الکتریکی شده و این میدان الکتریکی باعث جذب باکتری‌های E. Coli موجود در آب، که دارای پوسته‌ای با بار منفی هستند خواهد شد. در واقع این میدان الکتریکی، کشش و میل ترکیبی^{۲۹} بین آنتی بادی و باکتری را شبیه سازی می‌کند. حرکت باکتری‌های داخل آب، ناشی از نیروهای وارده از سمت سیال و میدان الکتریکی به آن می‌باشد. در شکل (۵) اندازه و جهت بردارهای میدان الکتریکی بر روی لایه تشخیصی، نشان داده شده است.



شکل (۵) اندازه و بردارهای میدان الکتریکی (V/m) در اثر وجود چگالی سطحی بار بر روی لایه تشخیصی

۴-۳- خصوصیات باکتری ایشرشیا کولی گونه O157:H7

خصوصیات سطحی^{۳۳} میکروارگانیسم‌ها، رفتار آن‌ها با محیط اطراف را مشخص می‌کند، به همین دلیل دانستن این ویژگی‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۲۵]. برای انجام این شبیه سازی، ابتدا باید وزن و بار الکتریکی هر باکتری تعیین گردد. گونه O157:H7 از باکتری E. Coli دارای پوسته‌ای با بار منفی است. با استفاده از مفهومی به نام پتانسیل زتا^{۳۴} میزان بار الکتریکی هر باکتری تعیین می‌گردد. از پتانسیل زتا، برای بیان پتانسیل الکتروکینتیک^{۳۵} و مقدار بار الکتریکی ذرات داخل محلول استفاده می‌شود [۲۶]. بار الکتریکی هر باکتری E. Coli O157:H7، با توجه به میزان پتانسیل زتای گزارش شده در [۲۷]، در حدود $35/9 \times 10^{-19}$ کولن محاسبه گردید، که برای بالا بردن ضریب اطمینان در شبیه سازی مقدار بار الکتریکی هر باکتری

در اینجا ذره همان باکتری است، که در آن m_p جرم باکتری، V سرعت باکتری، F_d نیروی درگ وارده بر باکتری از طرف سیال، F_e نیروی الکتریکی وارده بر باکتری از طریق آنتی بادی ها و F_{ext} سایر نیروهای وارده بر باکتری می باشد.

رابطه (۲) نیروی درگ وارد شده بر باکتری از طرف سیال را نشان می دهد.

$$F_D = \frac{1}{\tau_p} m_p (U - V) \quad (2)$$

در این رابطه U سرعت سیال، V سرعت باکتری، τ_p پاسخ زمانی سرعت ذره (باکتری) است.

پاسخ زمانی سرعت ذره برای اشکال کروی (شکل باکتری در شبیه سازی کروی فرض شده است) در یک رژیم جریان آرام، به صورت زیر (۳) تعریف می شود:

$$\tau_p = \frac{\rho_p d_p^2}{18\mu} \quad (3)$$

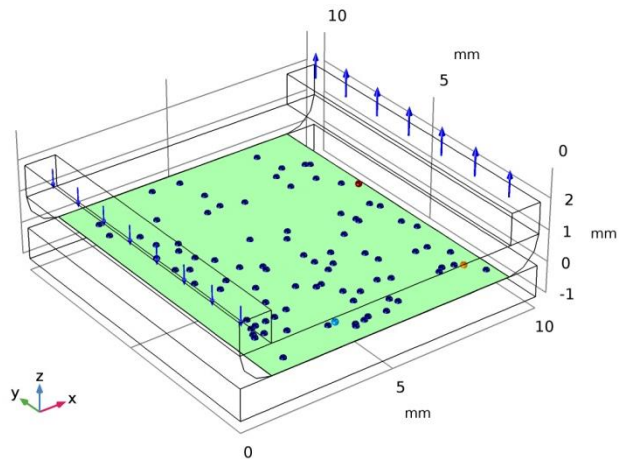
در این رابطه μ ویسکوزیته سیال، ρ_p چگالی ذره (باکتری) و d_p قطر ذره (باکتری) است. رابطه (۳) به عنوان قانون درگ استاکس^{۱۹} معروف است.

برای محاسبه نیروی الکتریکی وارد شده از آنتی بادی به باکتری هم از رابطه (۴) استفاده می شود.

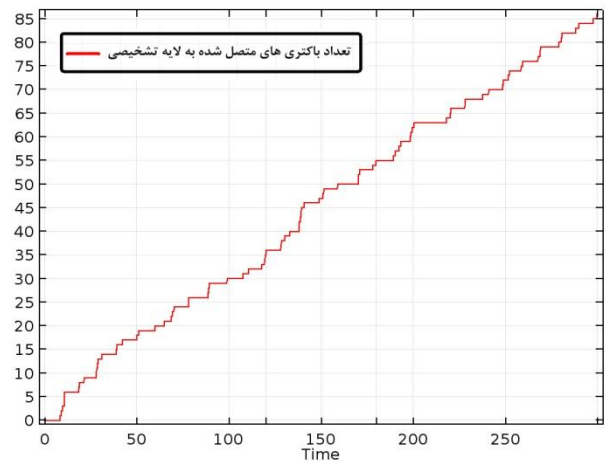
$$F_e = ezE \quad (4)$$

در این رابطه e میزان بار یک الکترون (1.6×10^{-19} کولن)، z نسبت بار باکتری به بار یک الکترون و E میدان الکتریکی آنتی بادی ها است. برای مشخص شدن مکان هر باکتری در داخل سنسور نسبت به زمان، معادلات (۱) تا (۴) به صورت عددی توسط نرم افزار کامسول در فضای سه بعدی حل می شوند.

بر طبق نتایج شبیه سازی، در مدت ۵ دقیقه ۳۰۰ عدد باکتری همراه با جریان آب از سنسور عبور کردند که از این تعداد، ۸۶ عدد از آن ها به آنتی بادی های مدل شده بر روی لایه تشخیصی متصل شدند. از آنجایی که در شبیه سازی، برهم کنش بارها کامل فرض شد و بار الکتریکی هر باکتری 3.0×10^{-19} کولن و از نوع منفی است، با اتصال هر باکتری به سطح تشخیصی همین مقدار بار الکتریکی و از نوع مثبت در گیت شناور، القا می شود. به علت برهم کنش بارها در داخل گیت شناور، در سمت دیگر آن و در مجاورت کانال ترانزیستور همین مقدار بار و از نوع منفی ایجاد می شود. از آنجا که ترانزیستور از نوع PMOS است که در مد افزایشی کار می کند، وجود بارهای منفی در مجاورت کانال باعث افزایش حفره ها در داخل آن و در نتیجه افزایش جریان درین سورس می شود. افزایش جریان درین سورس در یک ولتاژ گیت سورس ثابت به معنی کاهش ولتاژ آستانه است و در منحنی مشخصه ترانزیستور یک جابجایی ایجاد خواهد کرد. جدول ۲ تعداد باکتری های چسبیده به لایه تشخیصی و بار القا شده متناسب با آن را در زمان های مختلف بعد از ورود آنالیت به سنسور نشان می دهد.



شکل (۷) چسبیدن تعداد بیشتری از باکتری ها به لایه تشخیصی بعد از گذشت ۳۰۰ ثانیه از ورود آنالیت



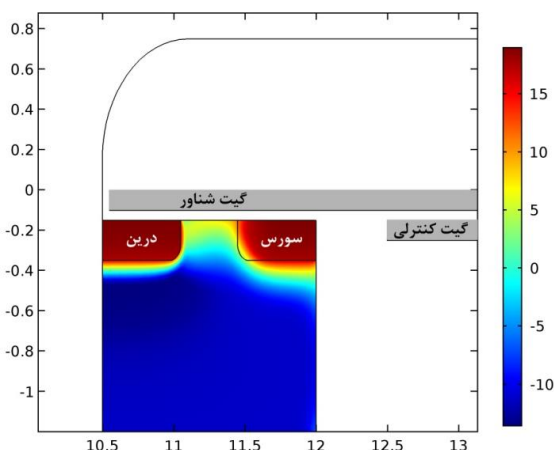
شکل (۸) تعداد باکتری های چسبیده به لایه تشخیصی در واحد زمان

با گذشت زمان تعداد بیشتری از باکتری ها به این لایه می چسبند. شکل (۷) لایه تشخیصی را در زمان ۳۰۰ ثانیه نشان می دهد. مطابق این شکل تعداد بیشتری از باکتری ها به لایه تشخیصی چسبیده اند.

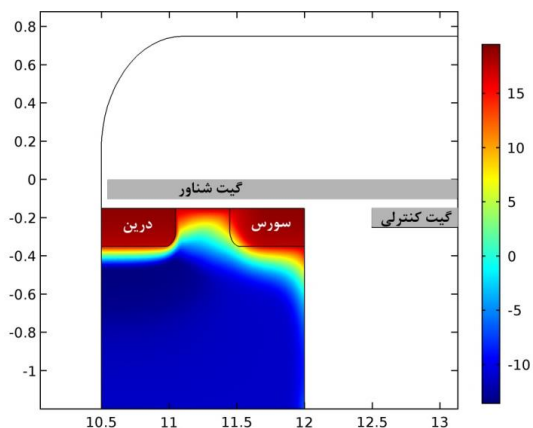
تعداد دقیق باکتری های چسبیده به لایه تشخیصی بر حسب زمان در شکل (۸) نشان داده شده است. مطابق این شکل تعداد باکتری های چسبیده به لایه تشخیصی در زمان های ۵۰ و ۳۰۰ ثانیه به ترتیب ۱۷ و ۸۶ عدد می باشد. هر چه زمان بیشتری از ورود باکتری ها به سنسور می گذرد، تعداد بیشتری از آن ها به آنتی بادی های مدل شده بر روی سطح تشخیصی می چسبند.

حرکت باکتری ها در داخل سنسور ناشی از میدان سرعت سیال، نیروهای درگ، و میدان الکتریکی لایه تشخیصی می باشد. معادله (۱) قانون دوم نیوتن را نشان می دهد. بر طبق قانون دوم نیوتن، مجموع نیروهای وارده بر ذره برابر است با جرم ذره ضرب در نرخ تغییرات سرعت آن.

$$m_p \frac{dV}{dx} = F_d + F_e + F_{ext} \quad (1)$$



شکل (۹) تراکم حفره‌ها در ترانزیستور، در ولتاژ گیت کنترلی ۰ ولت
پتانسیل گیت کنترلی از طریق گیت شناور به کانال ترانزیستور اعمال می‌شود. اگر ولتاژ گیت کنترلی منفی شود سبب جذب بارهای مثبت در داخل گیت شناور در نزدیکی گیت کنترلی خواهد شد. به علت وجود قانون بقای شارژ، در آن سوی گیت شناور و در نزدیکی کانال ترانزیستور بارهای منفی تجمع می‌کنند و این تجمع بارهای منفی سبب تجمع حفره‌ها در داخل کانال ترانزیستور خواهد شد. شکل ۱۰ تراکم حفره‌ها و ایجاد کانال هدایت ترانزیستور را در ولتاژ گیت کنترلی ۳- ولت نشان می‌دهد.



شکل (۱۰) تراکم حفره‌ها در ترانزیستور، در ولتاژ گیت کنترلی ۳- ولت

شکل (۱۱) جریان درین ترانزیستور نسبت به ولتاژ گیت سورس آن، در مقادیر مختلف باکتری و با بارهای مختلف القا شده در گیت شناور را نشان می‌دهد. با توجه به تعداد باکتری‌های متصل شده به آنتی‌بادی‌ها، یک جابجایی منحنی مشخصه در نمودار قابل مشاهده است. مطابق شکل، در یک ولتاژ گیت سورس ثابت، جریان ترانزیستور افزایش پیدا کرده است یا به عبارتی ولتاژ آستانه آن کاهش یافته است. در نتیجه با اتصال تعداد بیشتری باکتری، جابجایی منحنی مشخصه نیز بیشتر خواهد شد.

جدول ۲: مقدار بار الکتریکی القا شده در داخل گیت شناور در اثر جذب باکتری

تعداد باکتری‌های چسبیده به لایه تشخیصی	زمان بر حسب دقیقه	بار الکتریکی القا شده در گیت شناور بر حسب فمتو کولن
۲۰	۱	۰/۰۹۶۱
۳۵	۲	۰/۱۶۸
۵۵	۳	۰/۲۶۴
۶۹	۴	۰/۳۳۱
۸۶	۵	۰/۴۱۳

۴-۵- ترانزیستور اثر میدان ارگانیک

ترانزیستور مورد استفاده در این تحقیق یک ترانزیستور اثر میدان ارگانیک از نوع PMOS است، که در مد افزایشی کار می‌کند. پارامترهای مهم ساختاری ترانزیستور شامل طول، عرض، دوپینگ نواحی مختلف، عمق پیوندها و ... در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳: مشخصات ترانزیستور ارگانیک مورد استفاده

توضیحات	مقدار	پارامتر
Width	۴۰۰ نانومتر	طول ترانزیستور
Lenght	۱ میکرومتر	عرض ترانزیستور
Insulator Thickness	۵۰ نانومتر	ضخامت عایق گیت کنترلی
Insulator Thickness	۵۰ نانومتر	ضخامت عایق گیت شناور
نوع p	$10^{19} \text{ (#/cm}^2\text{)}$	دوپینگ ناحیه درین
نوع p	$10^{19} \text{ (#/cm}^2\text{)}$	دوپینگ ناحیه سورس
نوع n	$10^{16} \text{ (#/cm}^2\text{)}$	دوپینگ کانال نیم‌رسانا
	۲۰۰ نانومتر	عمق پیوند سورس و درین
	۵۵۰ نانومتر	طول پیوند درین و سورس
	پنتاسین	نیم‌رسانای مورد استفاده
Parylene C (Gate Insulator)	پارلین سی	عایق گیت مورد استفاده
PET(Substrate)	پی ای تی	زیرلایه
PMOS	پی ماس	نوع ترانزیستور
enhancement mode	افزایشی	مد کاری

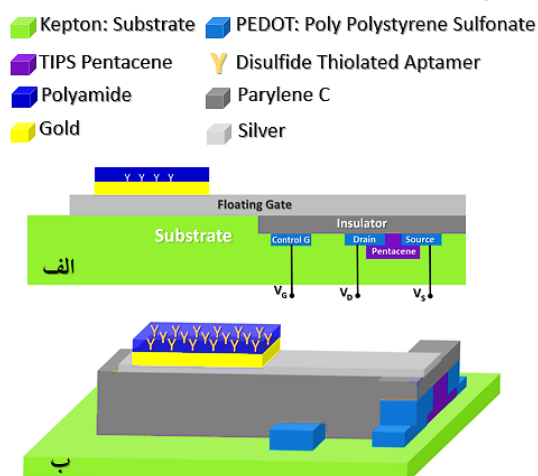
چون این ترانزیستور از نوع PMOS است حامل‌های اکثریت از نوع حفره هستند. برای روشن شدن ترانزیستور باید ولتاژ گیت کنترلی منفی شود. با منفی شدن ولتاژ گیت کنترلی، تجمع حفره‌ها در کانال ترانزیستور افزایش یافته و کانال هدایت شکل می‌گیرد. با شکل‌گیری کانال هدایت، ترانزیستور در آستانه هدایت جریان قرار می‌گیرد. شکل ۹ تراکم حفره‌ها در کانال ترانزیستور را در ولتاژ گیت کنترلی صفر ولت نشان می‌دهد. همان‌طور که در این شکل مشخص است کانال هدایت ترانزیستور هنوز شکل نگرفته است.

جدول ۵: مقایسه عملکرد زیست حسگر ارائه شده با سایر تحقیقات انجام شده

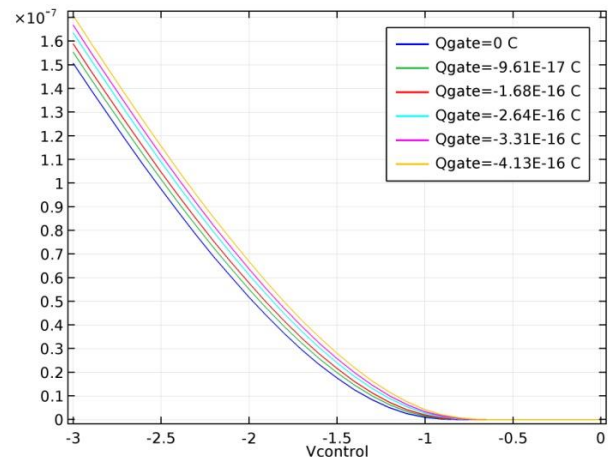
مرجع	محدوده (cfu/ml)	زمان تشخیص	برچسب	نوع گیرنده	نوع مبدل
[28]	10^2 to 2×10^3	>10min	NH ₂ labeled	Au-AEAPS-PB-Fe ₃ O ₄	الکتروشیمیایی
[29]	3.6×10^3 to 3.6×10^6	>1 h	Conjugate with CdS	NH ₂ labeled oligonucleotide DNA	الکتروشیمیایی
[30]	10^2 to 2×10^3	>1 h	Conjugate with CuS, or PbS	SPE/MWCNT-PAH/Abs	جریان
[31]	100 to 1000	>1 h	AB+AuNPs	Bare SPCE	جریان
[32]	1.5×10^2 to 1.5×10^7	> 30min	Label-free	MBs-Abs-cellattracted by a magnet	امپدانس
کار جاری	> 100	> 2min	Conjugate with organic semiconductor	AB/Pentacene [can be improved by Aptamer]	جریان

۴-۶- روش پیشنهادی ساخت ترانزیستور اثر میدان ارگانیک

لایه‌های مختلف ترانزیستور OCMFET بعنوان الگوی ساخت در شکل (۱۲) ارائه شده است. روش پیشنهادی ساخت چنین ساختاری را می‌توان بطور خلاصه بشرح زیر بیان کرد. بر روی زیرلایه ای از جنس کپتون^{۳۰}، اتصالات گیت، سورس، و درین توسط PEDOT:PPS^{۳۱} با روش پلیمرایسیون درجا^{۳۲} رشد داده می‌شوند. پنتاسین^{۳۳} با روش بخارشیمیایی ارگانیکی^{۳۴} در ناحیه S/D رشد داده شده و سپس با عایق دی الکتریک پاریلین سی^{۳۵} با روش اسپین کوتینگ^{۳۶} در دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد پوشانده می‌شود. گیت شناور از جنس نقره با روش اسپاترینگ^{۳۷} روی عایق قرار می‌گیرد و سپس لایه‌ای نازک از جنس طلا برای ایموپلاز کردن^{۳۸} گیرنده زیستی^{۳۹} (بعنوان مثال آپتامر تیولدار شده^{۴۰}) روی گیت شناور لایه نشانی می‌شود. سرانجام می‌توان کانال میکروفلوییدیکی را با پلی‌امید^{۴۱} و با روش چسباندن حرارتی^{۴۲} پیرامون لایه طلا شکل داد.



شکل (۱۲) الف- سطح مقطع عرضی و ب- نمای سه بعدی ترانزیستور OCMFET. لایه‌های بکاررفته در ساختار ترانزیستور بصورت کدرنگی در بالای شکل معرفی شده‌اند.



شکل (۱۱) جابجایی منحنی مشخصه ترانزیستور با توجه به تعداد باکتری‌های چسبیده به لایه تشخیصی

برای مشاهده دقیق‌تر جابجایی منحنی مشخصه، جدول ۴ میزان شیفت منحنی مشخصه را در زمان‌های ۱ تا ۵ دقیقه نشان می‌دهد. بیشترین میزان جابجایی ولتاژ، در زمان ۵ دقیقه به دلیل اتصال ۸۶ عدد باکتری به لایه تشخیصی مشاهده می‌شود.

جدول ۴: شیفت منحنی مشخصه ترانزیستور در زمان‌های مختلف بعد از ورود آنالیت به سنسور

زمان بر حسب دقیقه	بار الکتریکی القا شده در گیت شناور بر حسب فمتو کولن	شیفت ولتاژ ایجاد شده در نمودار (mV)
۱	۰/۰۹۶۱	۴۱
۲	۰/۱۶۸	۷۲
۳	۰/۲۶۴	۱۱۲
۴	۰/۳۳۱	۱۴۰
۵	۰/۴۱۳	۱۷۴

با توجه به وجود نویز در محیط، میزان جابجایی منحنی مشخصه (و به تبع آن ولتاژ آستانه) باید در مقایسه با نویز مقداری قابل ملاحظه داشته باشد. برای ساختار OCMFET و برای حالتی که از قطعه به صورت دیفرانسیلی استفاده شود در مرجع [۱۶] میزان حداقل جابجایی ولتاژ آستانه که بالاتر از سطح نویز باشد ۷۰ میلی ولت در نظر گرفته شد. در این شبیه سازی نیز حداقل جابجایی ولتاژ قابل تشخیص را ۷۰ میلی ولت در نظر گرفتیم. در واقع جابجایی ولتاژهای پایین تر از این مقدار از سیگنال نویز قابل تشخیص نیست و حداکثر حساسیت سنسور نیز با توجه به همین مقدار تعیین می‌شود. مطابق با جدول شماره ۲ و ۴ حداقل زمان اندازه گیری سنسور ۲ دقیقه بعد از ورود آنالیت می‌باشد که در این مدت تعداد ۳۵ عدد باکتری به لایه تشخیصی اتصال برقرار کرده‌اند.

در جدول ۵ بعضی از مشخصات ساختار ارائه شده با زیست حسگرهای موجود مقایسه شده است. زمان تشخیص سریع در تعداد کم باکتری بر واحد حجم از نقاط قوت زیست حسگر شبیه سازی شده است.

۴- نتیجه گیری

در این تحقیق، برای اولین بار در تشخیص باکتری، از ساختار OCMFET که پیش از این فقط برای تشخیص هیبریداسیون DNA استفاده شده بود بهره گیری شد و سنسوری برای تشخیص باکتری E. Coli O157:H7 طراحی و ارائه گردید. این سنسور یک بیوفت ارگانیک است که از نیم رسانای پنتاسین به عنوان ماده فعال استفاده می کند. با استفاده از داده های تجربی سایر مقالات، یک شبیه سازی از رفتار این بیوفت در مواجهه با آنالیت انجام گرفت. مکانیزم تشخیص بر اساس شیفت ولتاژ آستانه در اثر حضور باکتری بر روی لایه تشخیصی سنسور است. در عمل برای کاهش اثر نویز از دو سنسور به صورت هم زمان استفاده می شود. یکی از سنسورها به عنوان مرجع، در محیطی مشابه و بدون باکتری قرار داده می شود تا تمامی پارامترهای محیطی تأثیر گذار در سنسور لحاظ شوند و دیگری در محیط اندازه گیری واقعی و همراه با باکتری قرار می گیرد. تفاضل سیگنال تولیدی سنسور اصلی و سنسور مرجع به عنوان سیگنال تشخیص در نظر گرفته می شود. برای بهبود عملکرد، پایداری و سرعت سنسور، اصلاحاتی بر روی ساختار آن انجام شد. اهمیت مدل سازی این سنسور در این است که برای اولین بار از این ساختار در تشخیص باکتری استفاده می شود و نسبت به ساختارهای OCMFET که قبلاً برای تشخیص هیبریداسیون DNA استفاده شده بود پایداری به مراتب بیشتری دارد و از مزایای الکترونیک ارگانیک مثل ساده بودن فرآیندهای ساخت، ارزان بودن، سازگاری بیولوژیکی، عدم نیاز به اتاق های پاک^۱ و انعطاف پذیری بهره گیری می کند اما از نقاط ضعف آن مثل کاهش و تنزل کارایی نیم رسانا در طول زمان و در طی فرآیند اندازه گیری به دور است. در ساختار این سنسور از یک لوله میکروفلوئیدیک برای ورود و خروج آنالیت به سنسور بهره گیری شده است که این امر فرآیند تشخیص را برای حجم های بسیار کم از آنالیت، با کارایی و سرعت بالا و بدون نیاز به پرسنل متخصص ممکن ساخته است. این ویژگی ها و خصوصیات این سنسور را نامزدی مناسب برای ساختن سیستم های تشخیصی قابل حمل و همراه با بیمار ساخته است. از این سنسور می توان علاوه بر کاربری های پزشکی، برای تشخیص آلودگی در مخازن ذخیره آب و مواد غذایی نیز بهره گیری کرد و با سرعت، حساسیت و تفکیک پذیری بالا وجود E. Coli در نمونه آزمایشی را تشخیص داد. اهمیت انجام شبیه سازی قبل از ساخت در این است که باعث کاهش هزینه های تولید و افزایش سرعت ساخت شده و نیاز به ساخت نمونه اولیه را کاهش می دهد.

مراجع

- [3] H. M. So, D. W. Park, E. K. Jeon "Detection and titer estimation of Escherichia coli using aptamer-functionalized single-walled carbon-nanotube field-effect Transistors," Wiley, Small, vol. 4, no. 2, pp. 197-201, 2008
- [4] M. Kaisti "Detection principles of biological and chemical FET sensors," Elsevier, Biosensors and Bioelectronics, vol. 98, pp. 437-448, 2017
- [۵] مهسا مهرداد و میثم زارعی، « ارائه ساختار نوین ترانزیستور اثر میدان سیلیسیم روی عایق دو گیتی با پنجره اکسید درین گسترده شده به منظور کاربرد در تکنولوژی نانو،» مجله مهندسی برق دانشگاه تبریز، جلد ۴۷، شماره ۲، صفحات ۷۳۳-۷۲۷، ۱۳۹۶.
- [۶] حامد نجفعلی زاده و علی اصغر اروچی، « طراحی ساختاری از ترانزیستور ماسفت دوگیتی با به کارگیری دو ماده، اکسید هافنیم (HfO₂) و سیلیسیم-ژرمانیوم (SiGe) در کانالی از جنس سیلیسیم (DM-DG)،» مجله مهندسی برق دانشگاه تبریز، جلد ۴۷، شماره ۱، صفحات ۳۰۴-۲۹۹، ۱۳۹۶.
- [7] G. Wu, M. Meyyappan, and K.W.C.L. Wu, "Simulation of Graphene Field-Effect Transistor Biosensors for Bacterial Detection," *Sensors*, vol. 18, no. 6, pp. 1-14, 2018.
- [8] B. Thakur, G. Zhou, J. Chang, H. Pu, B. Jin, X. Sui, X. Yuan, C.H. Yang, M. Magruder, and J. Chen, "Rapid detection of single E. coli bacteria using a graphene-based field-effect transistor device," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 110, pp. 16-22, 2018.
- [9] C. Singh, M.A. Ali, V. Reddy, D. Singh, C.G. Kim, G. Sumana, and B.D. Malhotra, "Biofunctionalized graphene oxide wrapped carbon nanotubes enabled microfluidic immunochip for bacterial cells detection," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 255, no. 3, pp. 2495-2503, 2018.
- [10] Y. Jiang, X. Liu, T. C. Dang, X. Huang, H. Feng, Q. Zhang, and H. Yu, "A High-Sensitivity Potentiometric 65-nm CMOS ISFET Sensor for Rapid E. coli Screening," *IEEE transactions on biomedical circuits and systems*, vol. 12, no. 2, pp. 402-415, 2018.
- [11] P. Lin, F. Yan, "Organic thin-film transistors for chemical and biological sensing," Wiley, *Adv Mater*, vol. 24, no. 1, pp. 34-51, 2012
- [12] O. Marinov, M. J. Deen, et al, "Organic thin-film transistors: part I—compact DC modeling" *IEEE Transactions on Electron Devices*, vol. 56, no. 12, pp. 2952 – 2961, 2009
- [13] S. Lai, M. Demelas, et al, "Ultralow voltage, OTFT-based sensor for label-free DNA detection," Wiley, *Adv Mater*, vol. 25, no. 1, pp. 103-107, 2013
- [14] M. Barbaro, A. Caboni, et al "Label-free, direct DNA detection by means of a standard CMOS electronic chip," Elsevier, *snb*, vol. 171-172, pp.148-154, 2011
- [15] M. Demelas, S. Lai, et al "An organic charge-modulated field effect transistor for DNA detection," Elsevier, *Sensors and Actuators B*, vol. 171-172, pp. 198-203, 2012
- [16] S. Lai, M. Barbaro and A. Bonfiglio, "Tailoring the sensing performances of an OFET-based biosensor," Elsevier, *snb*, vol. 233, pp. 314-319, 2016
- [17] S. Lai, M. Barbaro, and A. Bonfiglio, "Organic fet-based DNA hybridization sensor with sub-picomolar sensitivity," *IEEE, EMBC Annual International Conference*, pp. 7958-7961, 2015
- [18] Z. Rang, A. Haraldsson, D. M. Kim, P. P. Ruden, and M. I. Nathan, "Hydrostatic-pressure dependence of the
- [1] A. Pandey, Y. Gurbuz, "Graphene-interfaced electrical biosensor for label-free and sensitive detection of foodborne pathogenic E.coli O157:H7," *Bios Journal*, vol. 91, pp. 225-231, 2017
- [2] MB. Maas, W.J. Perold, L.M.T. Dicks, "Biosensors for the detection of Escherichia coli," *water SA Journal*, vol. 43, pp. 707-721, 2017

- [27] J. Li, L. I. McLandsborough, "The effects of the surface charge and hydrophobicity of Escherichia coli on its adhesion to beef muscle," International journal of food microbiology, vol. 53, no. 2-3, pp. 185-193, 1999
- [28] Ron Milo, Rob Phillips, *Cell Biology By The Numbers*, Garland Science, 2015.
- [29] P. Geng, X. Zhang, Y. Teng, Y. Fu, L. Xu, M. Xu, et al., "A DNA sequence-specific electrochemical biosensor based on alginic acid-coated cobalt magnetic beads for the detection of E. coli," Biosensors and Bioelectronics, vol. 26, pp. 3325-3330, 2011.
- [30] P. Cheng, Z-Gen Huang, Y. Zhuang, and et,al, "A novel regeneration-free E. coli O157:H7 amperometric immunosensor based on functionalised four-layer magneticnanoparticles", Sensors and Actuators B 204 pp. 561-567, 2014.
- [31] R. Maalouf, C. Fournier-Wirth, J. Coste, H. Chebib, Y. Saikali, O. Vittori, A. Errachid, J.-P. Cloarec, C. Martelet, N. Jaffrezic-Renault, "Labelfree detection of bacteria by electrochemical impedance spectroscopy: Comparison to surface plasmon resonance", Anal. Chem. 79 (2007) 4879-4886.
- [32] M. Varshney, Y. Li, "Interdigitated array microelectrode based impedance biosensor coupled with magnetic nanoparticle-antibody conjugates for detection of Escherichia coli O157:H7 in food samples", Biosens. Bioelectron. 22 pp. 2408-2414, 2007.
- photoconductivity of single-crystal pentacene and tetracene," Applied Physics Letters, vol 79, no 17, pp. 2731-2722, 2001
- [19] U. Haas, H. Gold, A. Haase, G. Jakopic, and B. Stadlobera, "Submicron pentacene-based organic thin film transistors on flexible substrates," Applied Physics Letters, vol 91, no 4, 2007
- [20] D. J. Yun, S. H. Lim, T. W. Lee and S. W. Rhee," Fabrication of the flexible pentacene thin-film transistors on 304 and 430 stainless steel (SS) substrate," Organic Electronics, vol 10, no 5, pp 970-977, 2009
- [21] S. R. Saudari, Y. J. Lin, Y. Lai and C. R. Kagan, " Device configurations for ambipolar transport in flexible pentacene transistors," Adv Mater, vol. 22, no.44, pp. 5063-5068, 2010
- [22] A. Facchetti, "Semiconductors for organic transistors," materials today, vol. 10, no.3, pp. 28-37, 2007
- [23] S. R. Saudari and C. R. Kagan, "Electron and hole transport in ambipolar, thin film pentacene transistors," Journal of Applied Physics, vol. 177, no. 3, 2015
- [24] J. Atencia, D. J. Beebe, "Controlled microfluidic interfaces," NATURE, vol.437, pp. 648-655, 2005
- [25] D. A. Lytle, W. R. Eugene, et al, "Electrophoretic mobilities of Escherichia coli O157: H7 and wild-type Escherichia coli strains," AEM, vol. 65, no.7, pp. 3222-3225, 1999
- [26] H. Liu, *Nanocomposites For Musculoskeletal Tissue Regeneration*, Woodhead Publishing, 2016

زیر نویس ها

- | | |
|---|--|
| 22 Affinity | 1 UNICEF |
| 23 Surface properties | 2 CFU/mL |
| 24 zeta potential | 3 BioFET: Biologically Sensitive FETs |
| 25 Electrokinetic potential | 4 DNA Hybridization |
| 26 Drag Force | 5 Threshold voltage |
| 27 Random | 6 Sensing Area |
| 28 Time dependent | 7 Organic Charge Modulated FET |
| 29 Stokes drag law | 8 Floating Gate |
| 30 Kepton | 9 Enhance mode |
| 31 PEDOT:PSS poly(3,4-ethylenedioxythiophene) polystyrene sulfonate | 10 Control Gate |
| 32 In-situ Polymerization | 11 Ion Sensitive Field Effect Transistor |
| 33 TIPS: Pentacene (Tri-Iso-Propyl-Silylethynyl-Pentacene) | 12 Bottom Gate, Top Contact |
| 34 Metal Organic Chemical Vapor Deposition (MOCVD) | 13 Top Gate, Bottom Contact |
| 35 Parylene C | 14 Aromatic Rings |
| 36 Spin Coating | 15 π Orbital |
| 37 Sputtering | 16 Clean room |
| 38 Immobilization | 17 Morphology |
| 39 Bio-receptor | 18 Mach number |
| 40 Thiolated Aptamer | 19 Reynolds number |
| 41 Polyamide | 20 Laminar flow |
| 42 Hot Melt Adhesive | 21 No slip |