



Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Exactas

Departamento de Química

Construcción y Optimización de transistores de efecto de campo basados en grafeno para biosensado

Trabajo Final de Grado

Agustín Cantillo

Director: Dr. Waldemar Marmisollé

Co-Director: Dr. Esteban Piccinini

Laboratorio de Materia Blanda

*Instituto de Investigaciones Físicoquímicas Teóricas y Aplicadas (INIFTA, UNLP-
CONICET)*

Agradecimientos

Existe un poema de Borges en el que se habla de un hombre quien se propuso pintar en una blanca pared con rigurosa pincelada el mundo entero. El universo, que de curiosos dones nos es avaro, le permitió dar fin a su porfía. El hombre tomó distancia de la vasta algarabía de líneas y un momento antes de su muerte descubrió haber pintado la imagen de su rostro. No tengo dudas de que si hoy me propusiera la misma empresa descubriría formando parte de mí a las maravillosas personas que hicieron posible este trabajo: Waldemar y Esteban, quienes me brindaron calidad científica y calidez humana y fueron, de forma directa, mis mentores, consejeros y conductores; Las y los miembros del grupo de Materia Blanda en toda su dimensión, quienes me ofrecieron su holgura y compañerismo en el trabajo diario; Las personas que conforman Gisens, quienes me obsequiaron la posibilidad de ser parte de ese grandioso proyecto colectivo; Mi familia, la cual me acompañó incondicionalmente, y cuyas alegrías son mis alegrías y cuyas tristezas son mis tristezas; Y finalmente mis amigos y amigas, compañeros y compañeras, quienes se encargaron de demostrarme y recordarme que sólo el amor puede sostener.

Índice

1. Resumen	4
2. Introducción	5
2.1 Transistores	5
2.2 Transistores de efecto de campo	5
2.3 El grafeno como material para la construcción de Transistores de Efecto de Campo (gFETs)	5
2.4 Transistores de efecto de campo a base de grafeno (gFETs): configuración geométrica del transistor.	7
2.4.1 Movilidad de los portadores de carga	9
2.4.2 Mecanismos de sensado	10
2.4.3 Respuesta del grafeno a los cambios de pH en solución.....	10
2.5 Monocapas autoensambladas sobre grafeno	11
4. Materiales y métodos	16
4.1 Construcción de los transistores de efecto de campo a base de grafeno (gFETs)	16
4.2 Caracterización electroquímica y medidas de efecto de campo	16
4.3 Resonancia del plasmón superficial (SPR).....	17
4.4 Ángulo de contacto.....	21
4.5 Oxidación controlada.....	22
4.6 Modificación de grafeno con SAMs de pirenos y films de PEI.....	24
5. Resultados y Discusión	26
5.1 Estudio multiparamétrico de la respuesta de lo gFETs al cambio del pH.....	26
5.2 Oxidación controlada del grafeno y su implicancia en la respuesta de los gFETs.....	33
5.2.1 Sensibilidad al pH de gFETs con distinto grado de oxidación.	37
5.3 Modificación del grafeno con polímeros responsivos al pH y su implicancia en la respuesta de los gFETs.....	42
5.3.1 Evaluación de la sensibilidad a los cambios de pH mediante el análisis multiparamétrico.	44
6. Conclusiones	51
7. Referencias	53

1. Resumen

Los transistores de efecto de campo basados en grafeno (gFETs) son dispositivos que permiten el sensado de especies de interés médico, bioquímico e incluso ambiental y están basados en los cambios en la conductividad de láminas de grafeno por interacción con estas sustancias o con otras especies químicas generadas a partir de ellas. En particular, una forma muy útil de sensado consiste en la determinación de la variación de los cambios de pH generados por la actividad de enzimas que reconocen y metabolizan un determinado compuesto químico. Concretamente, en el caso de gFETs, la presencia de grupos oxidados sobre el grafeno o grupos ácido-base provenientes de moléculas utilizadas para funcionalizar el grafeno causan una variación de su conductividad con el pH, que es la base del mecanismo de detección. En este contexto, en esta tesina se busca procedimientos de oxidación controlada del grafeno y funcionalización no covalente con el objetivo de aumentar la sensibilidad a los cambios de pH. La posterior integración de enzimas que catalicen una reacción que conduzca a un cambio de pH podría permitir la determinación específica (dada por el reconocimiento enzimático) y con alto grado de sensibilidad de diversos analitos. En la **Figura 1** se muestran dos ejemplos de ensamblados enzimáticos sobre grafeno como estrategia para biosensado.

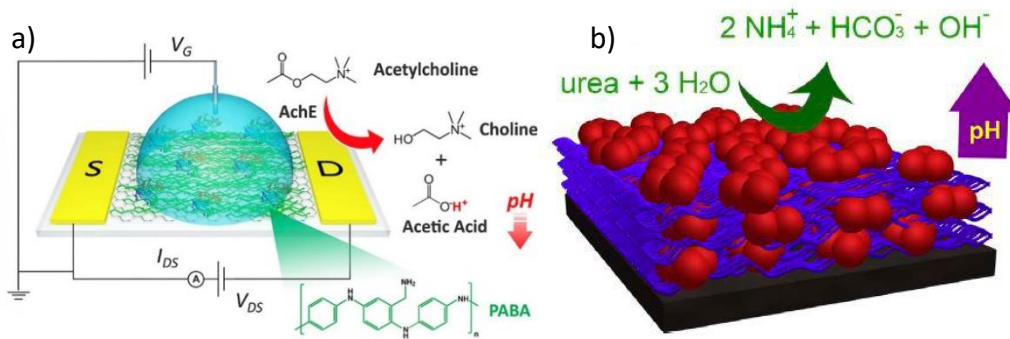


Figura 1. a) Reacción enzimática de hidrólisis de la acetilcolina, que tiene como consecuencia el descenso del pH en las cercanías de la superficie del grafeno [1]. **b)** Hidrólisis enzimática de la urea, que tiene como consecuencia una elevación del pH [2].

2. Introducción

2.1 Transistores

En términos generales, un transistor es un dispositivo semiconductor (es decir aquellos materiales que tienen una conductividad eléctrica cuyo mecanismo es diferente del que opera en el caso de los metales, con otra dependencia térmica y con factores como el campo eléctrico externo) que se utiliza para entregar una señal de salida en respuesta a una señal de entrada. Existen diversos tipos de transistores según las propiedades del material semiconductor utilizado para su construcción y el arreglo geométrico de sus terminales.

2.2 Transistores de efecto de campo

El transistor de efecto de campo (FET) es un tipo de transistor que utiliza un campo eléctrico para controlar el flujo de corriente. Los FET son dispositivos con tres terminales: *Source* (S), *Gate* (G) y *Drain* (D). Los FET controlan el flujo de corriente mediante la aplicación de un voltaje al *Gate*, que a su vez altera la conductividad del material semiconductor que conecta *Drain* y *Source*. El arreglo en términos de un circuito se muestra en la **figura 2**.

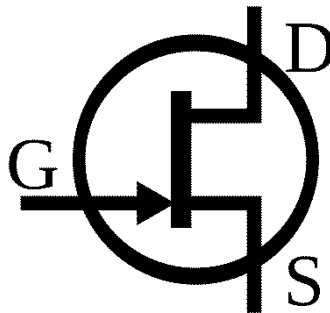


Figura 2. Configuración instrumental de un transistor de efecto de campo (FET).

2.3 El grafeno como material para la construcción de Transistores de Efecto de Campo (gFETs)

El grafeno (**ver figura 3**) es un material semiconductor de gran interés en diversos campos debido a sus extraordinarias propiedades electrónicas y fisicoquímicas, y relativa facilidad y bajo costo de producción [3–5]. Desde el punto de vista estructural, el grafeno es una lámina de carbono de espesor atómico con estructura *honey-comb* e hibridación sp^2 que tiene electrones deslocalizados en orbitales p [6]. Su elevada movilidad de portadores de carga lo transforman en un candidato excelente para la construcción de transistores de efecto de campo basados en grafeno (gFETs) [7]. Los gFETs tienen una naturaleza ambipolar que les permite actuar como un semiconductor tipo p o tipo n dependiendo del campo eléctrico aplicado [8]. Además, dado que cada átomo del grafeno se encuentra expuesto al entorno, [9] sus propiedades electrónicas son altamente sensibles a la presencia de especies cargadas o a campos eléctricos cercanos, convirtiéndolo en un material ideal para el desarrollo de sensores de alto desempeño. En los últimos años, los gFETs han comenzado a tener una relevancia creciente en el ámbito del (bio)sensado puesto que han permitido detectar iones y biomoléculas con alto grado de sensibilidad, en tiempo real y sin recurrir al agregado de marcadores [10–12].

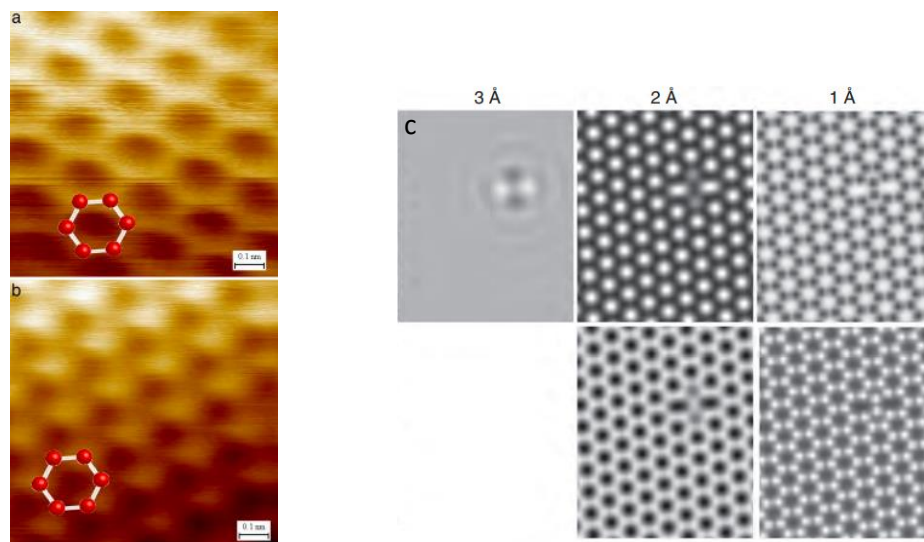


Figura 3. Imágenes de distintas regiones de una lámina de grafeno. **a)** y **b)** obtenidas mediante STM [13]. **c)** Obtenida mediante TEM [14].

2.4 Transistores de efecto de campo a base de grafeno (gFETs): configuración geométrica del transistor.

Distintos arreglos geométricos pueden ser utilizados para la construcción de un FET. Algunos de los arreglos mayormente utilizados se encuentran resumidos en la **figura 4**.

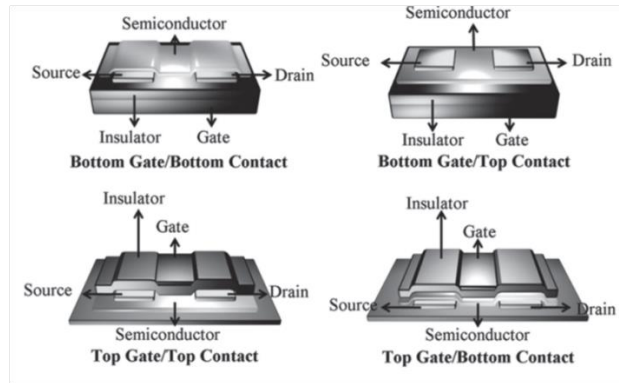


Figura 4. Esquema de las distintas configuraciones reportadas para la construcción de FETs.

En particular, los gFETs que utilizan un electrodo *gate* superior (*top-gate*), separado de los otros electrodos por una solución de electrolito (conocidos en inglés como, *electrolyte-gated* o *solution-gated FETs*) se han destacado para el sensado en muestras biológicas.[15] Esta configuración presenta las siguientes características atractivas: pueden operar en sistemas acuosos a potenciales muy bajos, por debajo de 1 V, lo cual es fundamental para no oxidar la muestra, y presentan una elevada transconductancia relacionada con la elevada capacitancia de las soluciones electrolíticas (del orden de decenas de $\mu\text{F}/\text{cm}^2$). Es por esto último que se ha seleccionado la configuración geométrica del tipo *electrolyte-gated* (ver **figura 5**) para la construcción de los dispositivos estudiados en esta tesina.

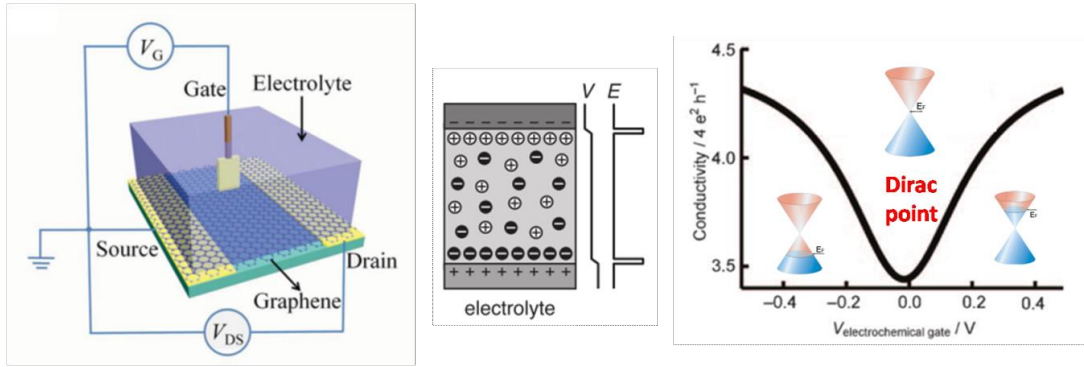


Figura 5. Izquierda: esquema de la configuración de los transistores de efecto de campo a base de grafeno construidos en esta tesina. Centro: esquema del cambio del potencial y el campo eléctrico en los transistores del tipo *electrolyte-gated*. Derecha: gráfico de la conductividad en función del potencial de *gate* para un gFET [16].

En los gFETs, el potencial aplicado entre los contactos *Gate* y *Source* (V_G) controla el flujo de portadores de carga en el grafeno (entre los contactos *Drain* y *Source*). El potencial V_G genera un campo eléctrico perpendicular al canal de grafeno que induce cargas positivas (o negativas) en el grafeno y de esta forma aumenta la concentración de portadores de carga del tipo huecos (o electrones). La **figura 6** muestra la curva típica de conductividad entre *Drain* y *Source* en función de V_G (conocida como “curva de características de transferencia”) para gFETs. Cuando la conductividad es mínima (condición conocida como punto de neutralidad de carga), la banda de valencia se encuentra completamente llena y la de conducción, completamente desocupada.

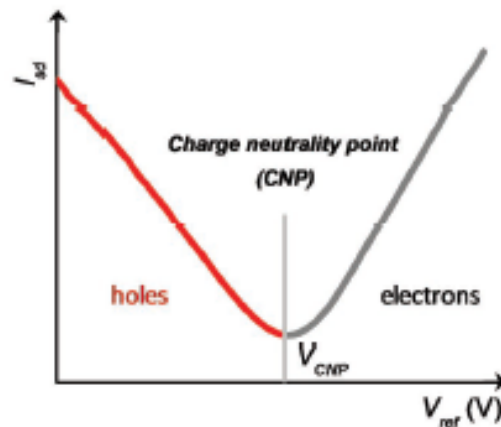


Figura 6. Curva de características de transferencia de un gFET. En ella se señalan el potencial de neutralidad de carga (V_{CNP}), que corresponde al valor mínimo en corriente de la curva (I_{CNP}). La pendiente de las ramas a ambos lados del mínimo representa la transconductancia de huecos y electrones. Figura adaptada de la referencia [17].

2.4.1 Movilidad de los portadores de carga

El valor de la movilidad de los portadores de carga (μ) puede ser calculada con la siguiente expresión: [18]

$$\mu = \left(\frac{L}{W C_g V_{sd}} \right) \left(\frac{\Delta I_{sd}}{\Delta V_g} \right) \text{Eq. 1}$$

donde L y W son el largo del canal (en nuestro caso, 10 μm) y el ancho del canal (en nuestro caso, 55.2 μm), respectivamente. C_g se entiende como la capacitancia de la interface grafeno-solución y $\Delta I_{sd}/\Delta V_g$ representa la velocidad de cambio de I_{DS} con respecto a V_G , llamada transconductancia. La capacitancia C_g puede ser pensada como la capacitancia equivalente que resulta de la combinación de la capacitancia cuántica del grafeno (C_Q) en serie con la capacitancia de la doble capa eléctrica (C_{EDL})[19]:

$$\frac{1}{C_g} = \frac{1}{C_Q} + \frac{1}{C_{EDL}} \quad \text{Eq. 2}$$

El valor de C_g está dominado por la capacitancia de menor valor. Para soluciones electrolíticas, la capacitancia de la interfase electrodo-solución está dada por la doble capa eléctrica y su valor se puede aproximar considerando la ecuación de Debye-Hückel $C_{EDL} = \epsilon \epsilon_0 \kappa$, donde κ^{-1} es la distancia de apantallamiento de Debye. Así, para soluciones 10 y 100 mM de fuerza iónica se obtienen valores de C_{EDL} de 23 y 73 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$, respectivamente. Utilizando valores de C_Q previamente reportados (que van desde 20 nF/cm^2 hasta 1000 nF/cm^2) [17][19], se pueden obtener valores de C_g , para

luego calcular μ . Para nuestros dispositivos el valor estimado de μ es $1.5 \cdot 10^{-72} \text{ cm}^2 \text{ V}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

2.4.2 Mecanismos de sensado

La respuesta de estos dispositivos está basada en distintos mecanismos incluyendo transferencia de carga, dispersión de portadores de carga, cambios capacitivos y efectos electrostáticos [17,21,22]. Entre ellos, el efecto electrostático (también referido como *gating* electrostático) es ampliamente reconocido como el mecanismo de sensado más efectivo [15], y consiste en la modulación del nivel de Fermi mediante un campo eléctrico externo; por ejemplo, el campo eléctrico inducido por la adsorción de moléculas cargadas. Cuando moléculas cargadas positivamente (negativamente) son ancladas en la superficie del grafeno, el nivel de Fermi incrementa (disminuye), resultando en un desplazamiento de la curva de características de transferencia hacia menores (mayores) potenciales V_G . En la **figura 7** se esquematiza la respuesta ideal de un gFET cuando el elemento de reconocimiento une una molécula cargada negativamente.

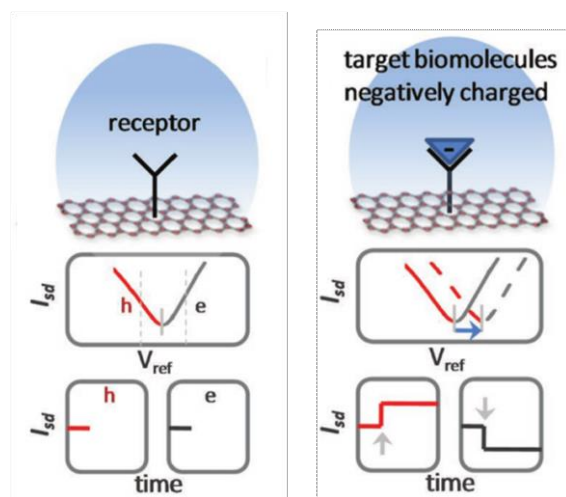


Figura 7. Representación esquemática del mecanismo de sensado por efecto electrostático. Figura adaptada de la referencia [17].

2.4.3 Respuesta del grafeno a los cambios de pH en solución

Los gFETs pueden presentar una respuesta al cambio del pH de la solución [22], [24]. La dependencia de la característica de transferencia de los gFETs con el valor de pH se debe principalmente a los cambios en la densidad de carga superficial por la protonación o desprotonación de los grupos funcionales (epóxidos, hidroxilos, carbonilos y carboxilos) remanentes en la superficie del grafeno y también por grupos funcionales provenientes del sustrato (debajo del grafeno) como SiOH y $-\text{NH}_2$ [23,26,27]. Esta respuesta a los cambios de pH se basa en un efecto electrostático debido a la protonación o desprotonación de los grupos funcionales y efectos de dopaje por la adsorción de iones H^+ u OH^- [22][24]. Este comportamiento de los gFETs puede ser fácilmente aprovechado con propósitos de biosensado.

El modelo más aceptado que describe la respuesta de los gFETs con el cambio del pH fue descrito por Heller et al. [23].

Por un lado, la ecuación de Graham describe la relación entre la densidad de carga de los grupos ionizados en la interface del grafeno y el potencial en el plano externo de Helmholtz.

$$\sigma_{\text{PB}}(\psi_{\text{OHP}}) = \frac{\epsilon_r \epsilon_0 \kappa}{\beta e} \sinh\left(\frac{\beta e \psi_{\text{OHP}}}{2}\right)$$

Por otra parte, la densidad de carga de grupos ionizados depende del pH según:

$$\sigma_{\text{IG}}(\psi_{\text{OHP}}) = \frac{\sigma_{\text{max}}}{1 + 10^{m(\text{p}K_a - \text{pH})} \exp(-m\beta e \psi_{\text{OHP}})} + \sigma_{\text{offset}}$$

Igualando estas dos expresiones, se calcula el potencial en el plano externo de Helmholtz y luego $\psi_S = \psi_{\text{OHP}} + (\kappa x_{\text{OHP}} / \text{Be}) \sinh(\text{Be} \psi_{\text{OHP}} / 2)$ que se compara directamente con ΔV_{CNP} .

Sobre la base de este modelo se prevé que el aumento de la concentración de grupos ácidos/bases débiles en la superficie del grafeno impactará en una mayor sensibilidad de los dispositivos al cambio del pH.

2.5 Monocapas autoensambladas sobre grafeno

Las monocapas autoensambladas, o, por sus siglas en inglés, SAMs (*Self-assembled monolayers*), son ensamblados moleculares ordenados sobre una superficie sólida [28]. La interacción entre las moléculas autoensambladas y la superficie puede tener distinta naturaleza; en otras palabras, la interacción puede ser covalente o no covalente. Las SAMs se crean mediante la quimisorción de "grupos cabeza" sobre un sustrato de la fase líquida o de vapor, seguida de una organización lenta de los "grupos cola". Inicialmente, a una densidad molecular pequeña en la superficie, las moléculas adsorbidas forman una masa desordenada de moléculas o forman una "fase acostada" bidimensional ordenada, y con una cobertura molecular más alta, durante un período de minutos a horas, comienzan para formar estructuras cristalinas o semicristalinas tridimensionales en la superficie del sustrato. Los "grupos cabeza" se ensamblan juntos sobre el sustrato, mientras que los grupos de colas se ensamblan lejos del sustrato. Las áreas de moléculas compactas se nuclean y crecen hasta que la superficie del sustrato se cubre con una sola monocapa. Estas moléculas pueden contener grupos funcionales en el lado opuesto al grupo cabeza escogidos estratégicamente con el objetivo de depositar una nueva monocapa autoensamblada sobre la primera. Para ello es necesario que el nuevo grupo que se quiera depositar tenga afinidad por el grupo funcional expuesto por la primera monocapa. En el caso de monocapas auto-ensambladas sobre grafeno, en general se busca ensamblar moléculas de forma no-covalente ya que éstas no alteran la hibridación sp^2 de su red. Un grupo interesante de especies para modificar láminas de grafeno son los pirenos, los cuales interactúan con los anillos del grafeno vía *stacking* π - π y, si son pirenos modificados estratégicamente, los grupos funcionales remanentes pueden ser utilizados para la construcción de una nueva monocapa auto-ensamblada sobre la monocapa de pirenos [29,30]. A continuación, se ilustran algunos ejemplos.

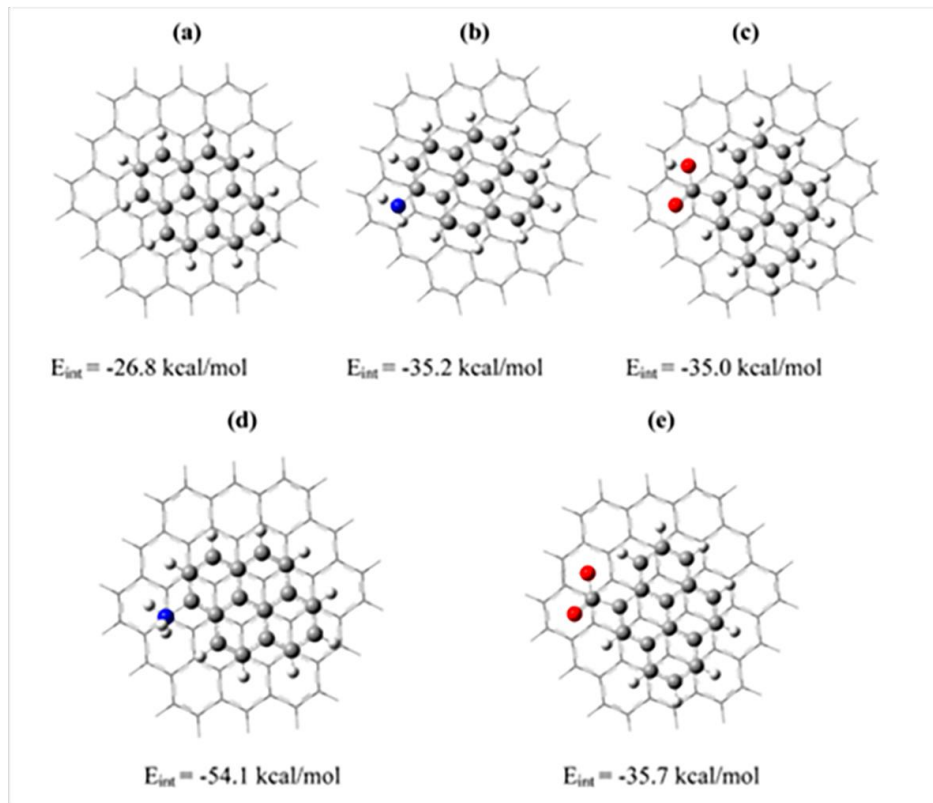


Figura 8. Geometría y energía de interacción de distintos pirenos con grafeno. **a)** Pireno. **b)** 1-Aminopireno. **c)** 1-ácidocarboxílico-pireno. **d)** 1-Aminopireno protonado. **e)** 1-ácidocarboxílico-pireno desprotonado. Figura adaptada de Cao et. al. [29].

3. Objetivos

El surgimiento de la posibilidad de utilizar el grafeno como material para la construcción de biosensores en base a su sensibilidad al cambio de pH conduce a explorar los mecanismos mediante los cuales el material advierte estos cambios, dado que un mejor conocimiento de estas características permitiría manipular a gusto el grado de sensibilidad de los posibles biosensores a construir.

En este contexto, el objetivo general de este trabajo de tesina es el estudio de dos posibles mecanismos de incremento de la sensibilidad de los gFETs al cambio de pH. Por un lado, se busca estudiar el efecto de la oxidación parcial del grafeno y, por el otro, el efecto de la adsorción de un polielectrolito con grupos protonables (poliamina).

A) Oxidación controlada del grafeno para el aumento de la sensibilidad al pH

Con el objetivo de evaluar si un aumento en el grado de oxidación del grafeno podría aumentar su sensibilidad a los cambios de pH se programaron distintos experimentos. Para ello se aumentó el número de grupos con oxígeno en la superficie del grafeno de distintos gFETs mediante un método de oxidación controlada con O_3 generado *in situ* a partir de UV/ O_2 . Bajo el supuesto de que los grupos funcionales oxigenados son responsables de la respuesta al pH, los gFETs con un mayor grado de oxidación podrían tener una mayor sensibilidad a los cambios de pH ya que a mayor grado de oxidación la densidad superficial de estos grupos resulta mayor.[31] Para validar los efectos de la exposición a UV/ O_2 se realizaron tanto experimentos electroquímicos como medidas de ángulo de contacto.

B) Modificación supramolecular del grafeno con polielectrolitos ionizables para el aumento de la sensibilidad al pH

Ya que, como se mencionó antes, el grafeno es sensible a los cambios de campos eléctricos presentes en el medio y estos cambios pueden deberse a la generación o consumo de cargas electrostáticas en las cercanías de su superficie, se pensó en la posibilidad de modificar la superficie del grafeno de forma no-covalente con el objetivo de incrementar su sensibilidad al pH. Un material interesante para llevar a cabo la modificación mencionada son los polímeros con grupos capaces de protonarse/deprotonarse en solución. Estos polímeros

tienen la particularidad de que presentan en su estructura grupos sensibles al cambio en la concentración de H^+ , cambiando así su distribución de carga en función del pH del medio. En particular, se empleó una polietilenimina (PEI) y se utilizaron técnicas de caracterización de superficies para estudiar la inmovilización de PEI en la superficie del grafeno. Luego se realizaron experimentos electroquímicos para comparar la sensibilidad al cambio de pH de gFETs sin modificar y modificados con este polímero.

4. Materiales y métodos

4.1 Construcción de los transistores de efecto de campo a base de grafeno (gFETs)

Los transistores de efecto de campo a base de grafeno utilizados en esta tesina fueron desarrollados y fabricados por el Laboratorio de Materia Blanda y la empresa GISENS BIOTECH S.A., en el marco del convenio de I+D 0700-002845/20-000. Para cumplir con las cláusulas de confidencialidad y protección de la propiedad intelectual de dicho convenio, no se podrá detallar el protocolo de fabricación de los gFETs ni los reactivos utilizados para su construcción.

Como se esquematiza en la **figura 9**, los gFETs utilizados tienen una configuración puenteada por electrolito (*electrolyte-gated*) y se empleó un electrodo Ag/AgCl externo como *gate* del FET.

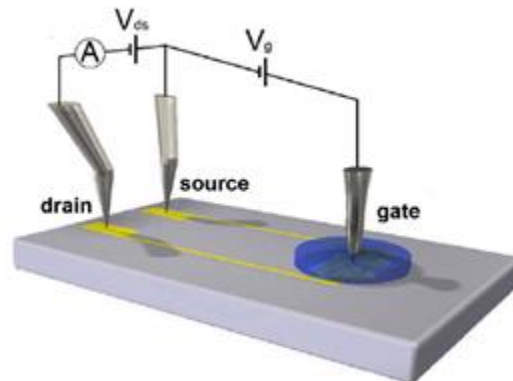


Figura 9. Ilustración de la configuración puenteada por electrolito (*electrolyte-gated*) utilizada en la medida de los gFETs en esta tesina.

4.2 Caracterización electroquímica y medidas de efecto de campo

La caracterización de los transistores de efecto de campo fue realizada utilizando un bipotenciostato TEQ-03 (Nanoteq, Argentina) (ver **fotografía 1**). Las medidas se realizaron utilizando una celda electroquímica de Micrux Instruments (ver **fotografía 2**). Se midieron las curvas características (corriente *Drain – Source* I_{DS}) versus el potencial *Gate – Source*

(V_G) en solución utilizando como *Gate* un electrodo de pseudoreferencia de Ag/AgCl. Los experimentos se realizaron en condición de potencial *Drain – Source* constante de 100 mV mientras que el potencial *Gate – Source* se varió según el caso entre 500 mV y -300 mV o 600 mV y -600 mV con una velocidad de barrido de 10 mV/s.



Fotografía 1. Bipotenciostato TEQ-03 (Nanoteq, Argentina)



Fotografía 2. Celda electroquímica de Micrux Instruments

4.3 Resonancia del plasmón superficial (SPR)

La espectroscopía basada en la resonancia del plasmón superficial representa una poderosa forma de monitorear cambios en el índice de refracción de una interfase metal/aire, metal/solución o metal/film. Con esta técnica es posible obtener

información importante sobre el crecimiento y la estructura (por ejemplo la cinética del crecimiento y densidad superficial del depósito) de un ensamblado supramolecular interfacial, así como de procesos dinámicos que ocurren dentro de la región interfacial, como por ejemplo el reconocimiento molecular *host-guest* [32]. La resonancia de los plasmones superficiales es un fenómeno que ocurre en la interface entre una superficie metálica como oro o plata y el dieléctrico en contacto con esta superficie [33]. Cuando se habla de polaritón superficial de plasma, PSP, o plasmón superficial, se hace referencia a la excitación de las oscilaciones del plasma colectivo del “gas de electrones” en el metal mediante un campo electromagnético. Un PSP es una onda electromagnética no radiante que viaja a lo largo de la interfase metal/dieléctrico [34]. La excitación del PSP normalmente ocurre por irradiación óptica utilizando una fuente de luz monocromática con polarización tipo p (transversal magnético, TM). En la dirección perpendicular a la interfase, el PSP tiene una intensidad máxima en la interfase y decae exponencialmente hacia el material dieléctrico. A lo largo de la interfase, el PSP se propaga hasta que la energía es perdida por absorción en el metal o por dispersión en otras direcciones.

La condición requerida para excitar el PSP de forma resonante depende de las propiedades del índice de refracción del film depositado sobre la superficie del metal, fenómeno de gran importancia para el estudio de ensamblados supramoleculares en superficies. Este fenómeno de sensibilidad interfacial permite que pueda ser detectada una pequeña fracción de una monocapa autoensamblada. Con una dada configuración experimental, es posible que la técnica SPR mida en tiempo real la formación de ensamblados supramoleculares y la interacción entre moléculas y la superficie funcionalizada debido a los cambios del índice de refracción. Por este motivo, la técnica de SPR es extremadamente útil para monitorear procesos dinámicos en medios líquidos.

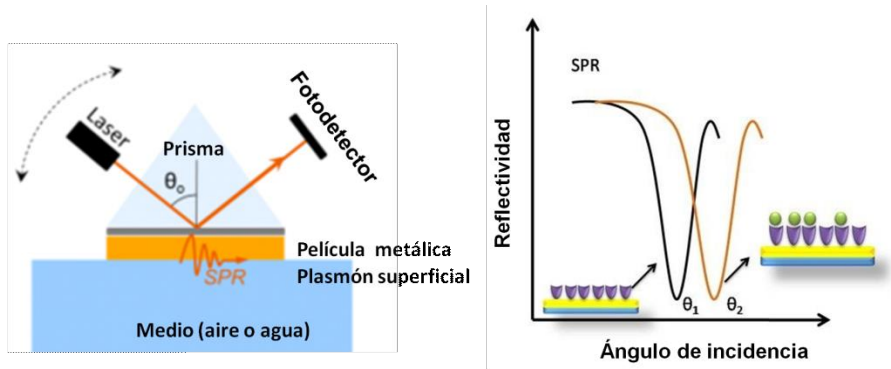


Figura 10. Esquema de la configuración Kretschmann para la espectroscopía SPR (izq.). Espectros de SPR ilustrativos antes y después de la adsorción específica de biomoléculas sobre la superficie de oro (der.) [16].

La configuración más utilizada para la espectroscopía SPR es la denominada configuración de Kretschmann (**figura 10**) y se basa en la reflexión total interna. Este proceso ocurre cuando la luz viajando a través de un medio ópticamente denso alcanza una interfase de un material de menor densidad óptica y el haz de luz es completamente reflejado hacia el medio denso. Aunque la luz incidente sea totalmente reflejada, una componente de esta luz - el campo evanescente - penetra la interface en el medio de menor densidad hasta una distancia cercana a una longitud de onda. El vector de onda del campo evanescente, K_{ev} , está definido por:[33]

$$K_{ev} = \frac{\omega_0}{c} \eta_g \text{sen}(\theta) \text{ Eq. 3}$$

donde ω_0 es la frecuencia de la fuente de luz incidente, η_g es el índice de refracción del medio denso (normalmente vidrio), θ es el ángulo de incidencia del haz de luz y c es la velocidad de la luz en el vacío.

Por otra parte, el vector de onda del polariton superficial, K_{sp} , puede ser aproximado a la siguiente expresión:

$$K_{sp} = \frac{\omega_0}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_m \eta_s^2}{\epsilon_m + \eta_s^2}} \text{ Eq.4}$$

donde ε_m es la constante dieléctrica del film metálico y η_s es el índice de refracción del medio dieléctrico, por ejemplo, un ensamblado supramolecular. La onda evanescente de la luz incidente es capaz de acoplarse con los electrones que oscilan libremente en la superficie del metal (plasmones). Cuando el haz de luz tiene el ángulo específico que corresponde a la condición $K_{ev} = K_{sp}$, el plasmón es excitado en resonancia. La energía asociada a la excitación del plasmon causa una disminución de la intensidad del haz de luz reflejado, el cual es detectado por un detector. La ecuación 4 indica que K_{sp} depende del índice de refracción del medio (aire/agua/film) sobre el film metálico, el cual puede ser monitoreado hasta un espesor máximo de aproximadamente 200 nm sobre la superficie del metal. Por lo tanto, si el índice de refracción inmediatamente sobre la superficie del metal cambia, por ejemplo, debido a la adsorción de proteínas o polielectrolitos, se observará un cambio en el ángulo de incidencia necesario para cumplir la condición de resonancia de los plasmones superficiales (**figura 10**) [34], [36].

Conociendo el cambio en el ángulo de resonancia del plasmón (antes y después de modificar el sensor de SPR) es posible estimar la masa depositada sobre la superficie y, por lo tanto, la densidad superficial del film, utilizando la ecuación 5 [38]

$$\Gamma = (\Delta\theta kd) / \frac{d\eta}{dC} \text{ Ec. 5}$$

En donde k y d son constantes que provee el instrumento y $\frac{d\eta}{dC}$ es el cambio en el índice de refracción del film con la concentración superficial.

Los estudios SPR se llevaron a cabo utilizando un equipo BioNavis 210A (**fotografía 3**) que emplea la configuración de Kretschmann y cuenta con un inyector automático y bombas de jeringas. Se utilizaron sustratos de vidrio recubiertos con oro fabricados por BioNavis. Los sensores de SPR fueron modificados con grafeno según un protocolo descrito previamente [39]. Para estudiar el ensamblado de macromoléculas, se monitoreó el ángulo de mínima reflectividad (θ) con láseres de 670 y 785 nm de

longitud de onda mientras se ensambló cada componente con un flujo continuo de $10 \mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$.



Fotografía 3. Equipo BioNavis 210A empleado para los estudios SPR.

4.4 Ángulo de contacto

El ángulo de contacto se refiere al ángulo que existe entre la superficie de una pequeña gota de líquido y la superficie sólida sobre la que reposa (**figura 11**). El valor de esta cantidad depende principalmente de la relación entre las fuerzas cohesivas del líquido y la fuerza de interacción entre el sólido y el líquido. Para una misma gota (en composición y tamaño) el ángulo de contacto dependerá del carácter hidrofílico (o hidrofóbico) de la superficie. Este hecho permite utilizar la medida como una forma de caracterizar y/o evidenciar la modificación de una superficie toda vez que la funcionalización conduzca a cambios en la hidrofiliidad.

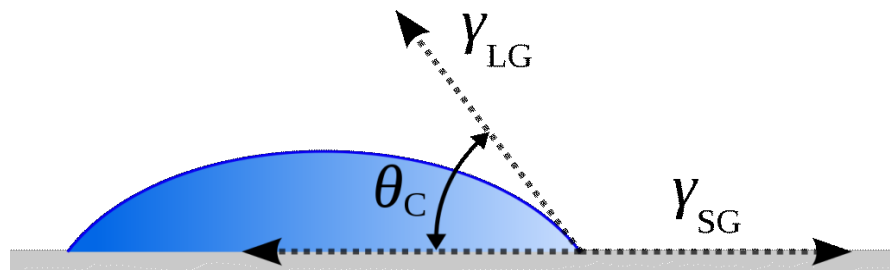


Figura 11. Ángulo de contacto entre una pequeña gota y una superficie sólida.

Para realizar las medidas de ángulo de contacto, se utilizó un goniómetro Ramé-hart Model 290 (ver fotografía 4).



Fotografía 4. Goniómetro utilizado en esta tesina

4.5 Oxidación controlada

Una forma de modificar la composición de láminas de grafeno y de esta forma sus propiedades semiconductoras cuando conforman un FET, es modificar su grado de oxidación. En esta tesina se implementó un método de exposición de los transistores a base de grafeno a una atmósfera de O_2 en presencia de radiación UV, como una metodología de generación *in situ* de O_3 . Se conoce que este gas es capaz de oxidar parcialmente las láminas de grafeno generando distintas especies que contienen oxígeno (epóxidos, alcoholes, ácidos carboxílicos, cetonas) [40]. En la siguiente figura se ilustran los efectos de exponer el grafeno a radiación UV en presencia de oxígeno.

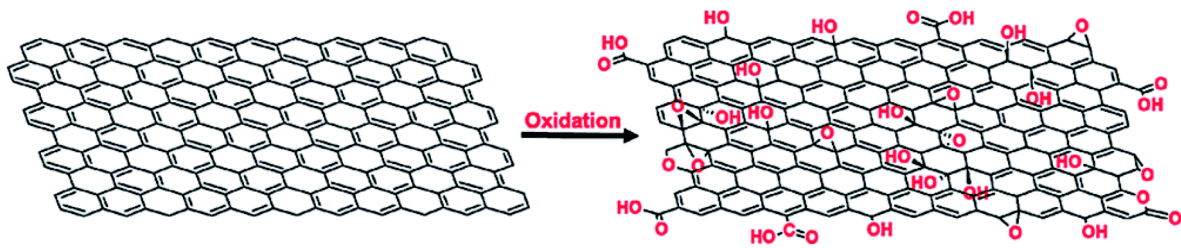
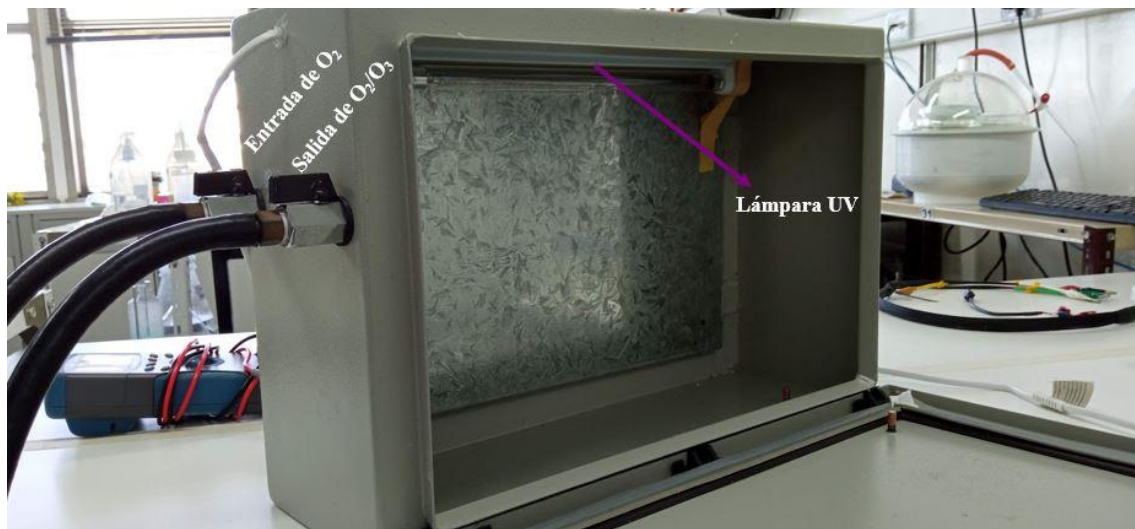


Figura 12. Una lámina de grafeno antes y después de su exposición a UV/O₂. Tomado de Sisi et. al. [41].

Para llevar a cabo la oxidación controlada de los gFETs se construyó en INIFTA un dispositivo ad-hoc (**ver fotografía 5**). Se utilizó un gabinete metálico estanco (Genrod) de dimensiones 30x45x15 (cm). Este gabinete fue modificado con dos llaves de paso con olivas para conducir un flujo de oxígeno. Dentro del mismo gabinete, en la parte superior, se colocó una lámpara UV de 8W de potencia. Mientras la lámpara se mantenía fija en su posición, la altura de los gFETs sometidos a la oxidación podía variarse ajustando de esta forma la potencia efectiva experimentada por los transistores.



Fotografía 5. Dispositivo construido ad-hoc para realizar la exposición controlada de los sustratos modificados con grafeno y de los gFETs a UV/O₂.

4.6 Modificación de grafeno con SAMs de pirenos y films de PEI

En este trabajo se exploró, como alternativa a la oxidación controlada para modular la sensibilidad de los transistores de campo de grafeno, la modificación no-covalente del material semiconductor con un polímero capaz de cambiar su grado de protonación/deprotonación en función del pH. Para ello se escogió una polietilenimina (PEI), un polímero que posee grupos amina tanto primarios, secundarios como terciarios (**figura 12a**). Para producir el depósito de PEI sobre la superficie es necesario obtener una superficie con carga negativa, opuesta a la del PEI. En esta tesina se empleó pireno sulfonato de sodio como agente para generar una carga negativa sobre la superficie del grafeno y favorecer el subsecuente depósito de PEI. Inicialmente el estudio del proceso de funcionalización se llevó a cabo mediante SPR, para lo cual se modificaron sustratos de SPR de Au con grafeno empleando una estrategia similar a la utilizada para la generación de los gFETs. Para llevar adelante la funcionalización de los sustratos de grafeno, tanto de SPR como de los gFETs, se los incubó en solución 5 mM de $\text{PyrSO}_3^- \text{Na}^+$ (pireno sulfonato de sodio, **figura 12b**) en DMF durante dos horas de forma tal de lograr una SAM. Este método aprovecha las interacciones no-covalentes π - π entre el grafeno y el pireno, dejando los grupos sulfonato expuestos (ver **figura 12c**). Pasadas las dos horas los sustratos se enjuagaron primero con DMF y luego con agua ultrapura. Posteriormente se realizó el depósito de PEI incubando los sustratos de grafeno PyrSO_3^- según dos estrategias:

1. PEI 2 mg/ml en agua ultrapura pH= 8.5
2. PEI 2 mg/ml en NaCl 100 mM pH=8.5

Es importante el pH de las soluciones de PEI ya que se debe garantizar que el polímero esté protonado al momento de realizar el depósito sobre un film de carga negativa. Tanto los sustratos modificados según la estrategia con sal agregada como sin sal agregada fueron incubados durante 15 minutos y luego enjuagados con agua ultrapura. El procedimiento se ilustra en la **figura 13**.

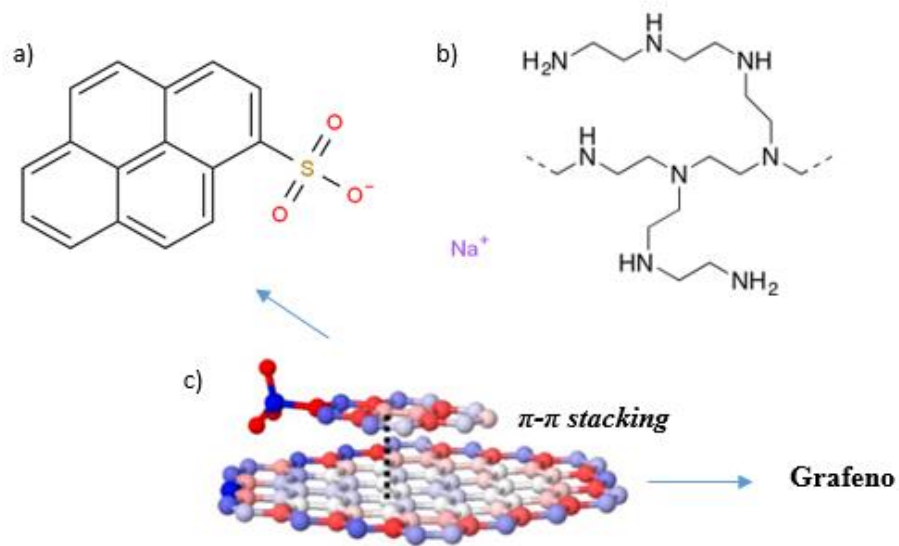


Figura 12. a) Ilustración bidimensional del Pireno Sulfonato de Sodio. b) Estructura bidimensional del PEI. c) Interacción vía π - π *stacking* entre el PySO₃ y una lámina de grafeno. Tomado de Silva et. al. [42].

Sustrato con Grafeno

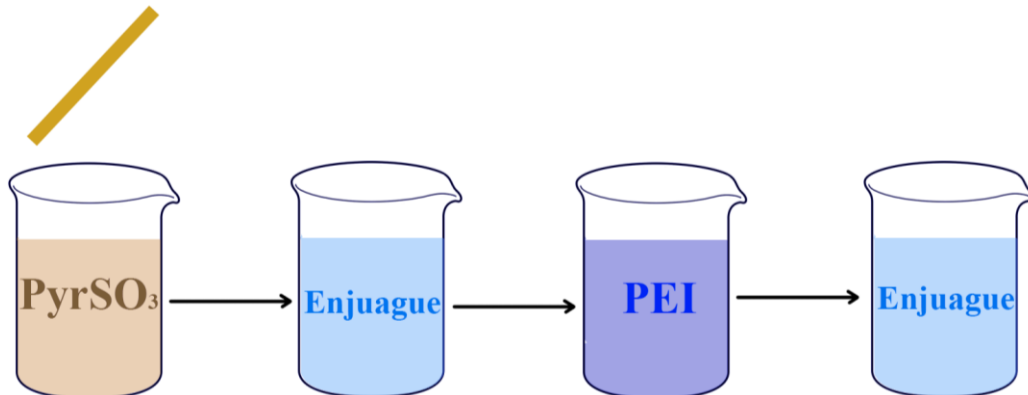


Figura 13. Ilustración de la estrategia utilizada para la funcionalización con PEI. En primer lugar, se deposita una monocapa auto ensamblada de pireno sulfonato de sodio sobre el grafeno y, en segundo lugar, una capa de PEI sobre la monocapa de pireno.

5. Resultados y Discusión

5.1 Estudio multiparamétrico de la respuesta de los gFETs al cambio del pH

Se midieron las curvas características (corriente *Drain – Source* I_{DS}) versus el potencial *Gate – Source* (V_G) en soluciones de pH entre 2 y 11 en soluciones de KH_2PO_4 1 mM, KCl 3 mM y NaCl 137 mM utilizando como *Gate* un electrodo de pseudoreferencia de Ag/AgCl . El experimento se realizó en condición de diferencia de potencial *Drain – Source* constante de 100 mV mientras que la diferencia de potencial *Gate – Source* se varió entre 500 mV y -300 mV con una velocidad de barrido de 10 mV/s. El mismo experimento se realizó para tres gFETs. En la **figura 14** se ilustran los resultados.

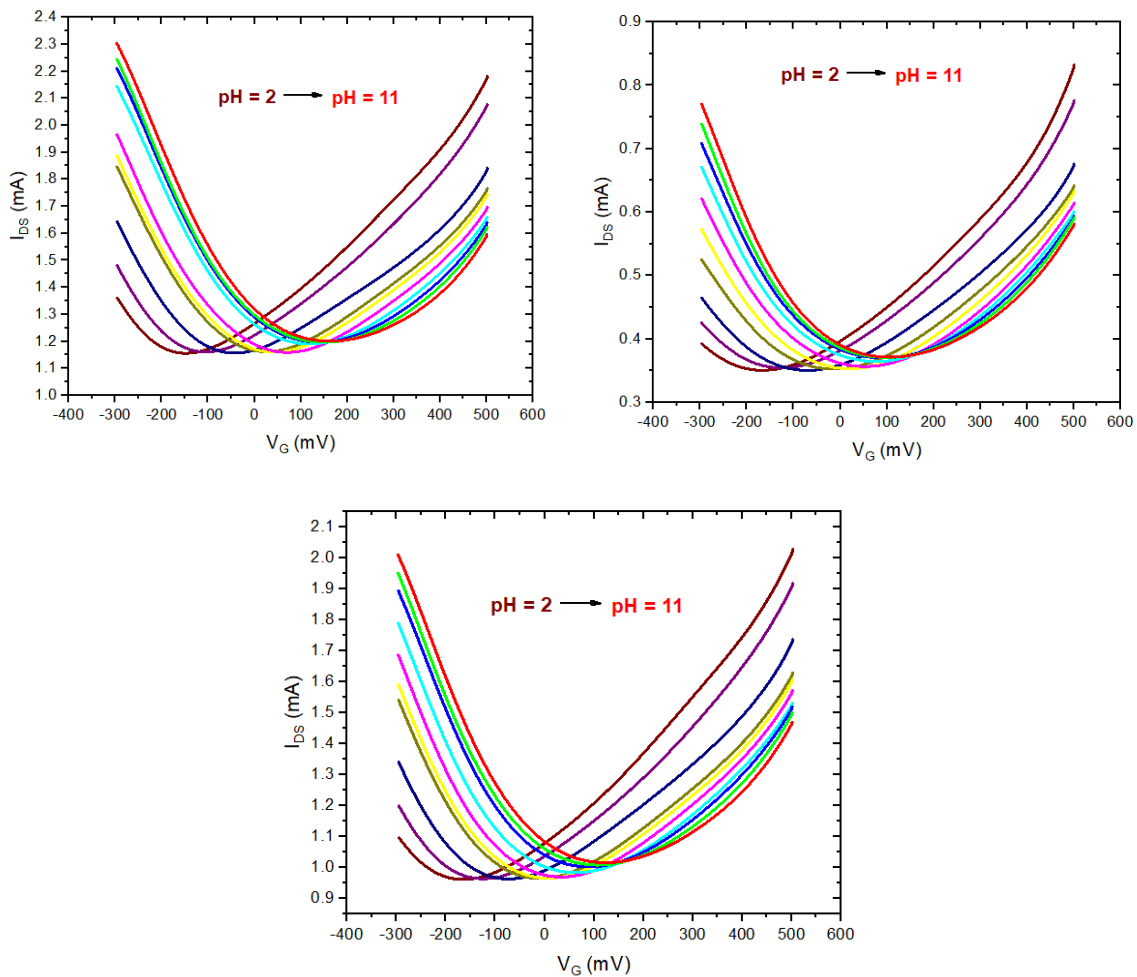


Figura 14. I_{DS} vs V_G para tres gFETs a distintos valores de pH.

Con el objetivo de lograr una mejor comprensión del mecanismo de sensado de los transistores de efecto de campo de grafeno, se realizó un estudio multiparamétrico de las curvas I_{DS} vs V_G en función del pH de los tres casos. El análisis incluyó los siguientes parámetros:

1. El valor del potencial en el punto de neutralidad de carga, V_{CNP} .
2. La corriente *Drain – Source* para el valor $V_G = -200\text{mV}$
3. La pendiente de la curva a $\pm 50\text{mV}$ de V_{CNP} , la cual se llamó **Transconductancia (b)**.
4. La corriente *Drain –Source* para V_{CNP} , el cual se nombró I_{CNP} , que corresponde al valor de corriente en el mínimo de la curva.

A continuación, se ilustra el estudio del primer parámetro mencionado, V_{CNP} , para los distintos gFETs de la **figura 14**:

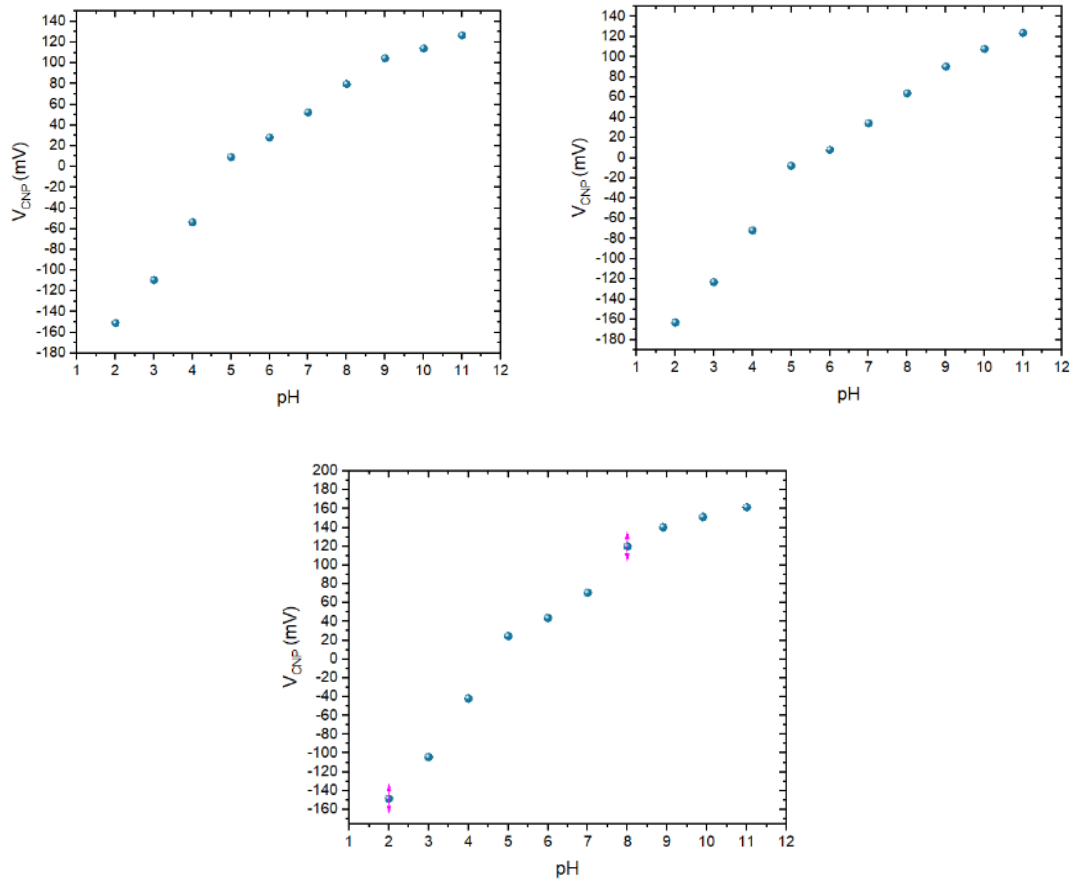


Figura 15. V_{CNP} vs pH de los tres gFETs correspondientes de la Figura 14.

Con el objetivo de estudiar la reproducibilidad en la sensibilidad a los cambios de pH usando como criterio el parámetro V_{CNP} , se realizaron gráficos de la variación del potencial del punto de neutralidad, ΔV_{CNP} , en función del pH, donde ΔV_{CNP} está definido como el potencial en el punto de neutralidad de carga para la curva I_{DS} vs V_G para cada pH menos el valor para la curva de $pH = 2$. Los resultados para los tres gFETs se muestran comparativamente en la **figura 16**.

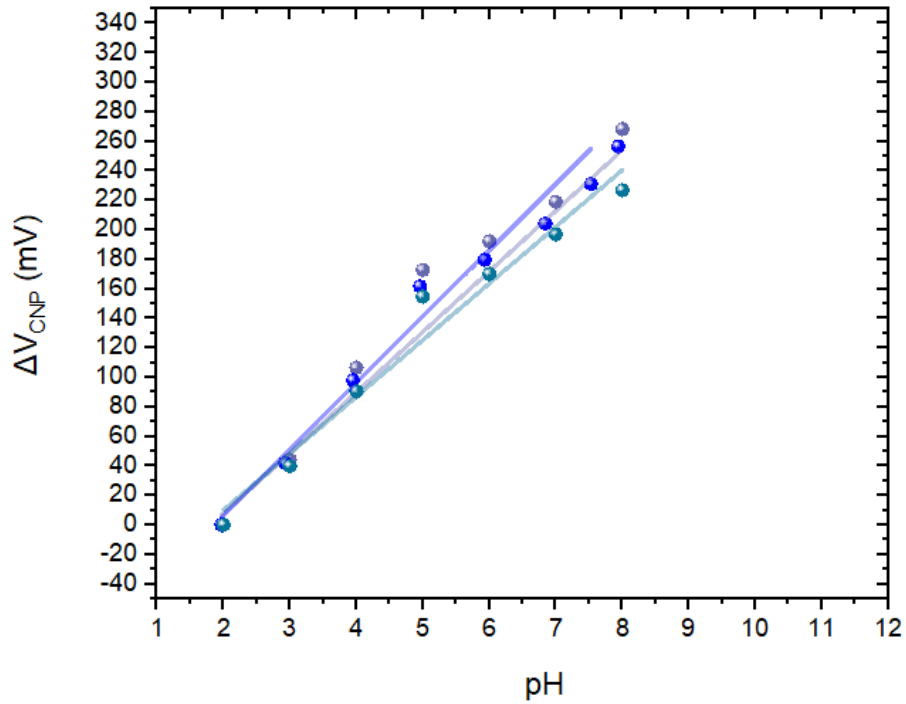


Figura 16. ΔV_{CNP} vs para tres gFETs. Las líneas rectas de trazo claro corresponden a los ajustes lineales respectivos para cada transistor.

Las pendientes de los ajustes lineales fueron: $44.31 (\pm 3.16)$, $39.27 (\pm 3.48)$ y $38.39 (\pm 3.06)$ mV/pH, lo cual expone una buena reproducibilidad de los gFETs.

El comportamiento del segundo parámetro relevante mencionado, I_{DS} ($V_{\text{G}} = -200\text{mV}$), se ilustra en la **figura 17**.

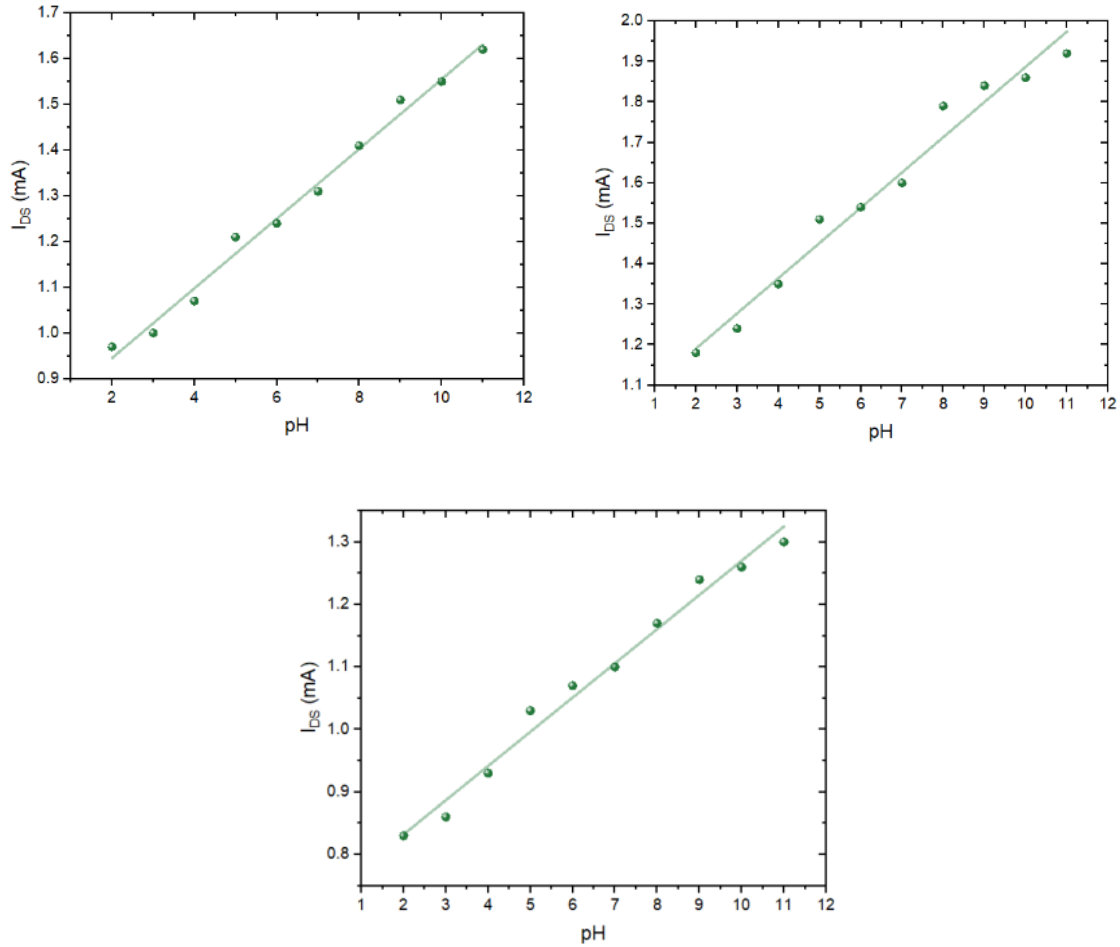


Figura 17. Corriente *Drain – Source* (I_{DS}) para $V_G = -200\text{mV}$ vs pH para los 3 gFETs y sus respectivos ajustes lineales.

Con el objetivo de comparar los transistores según esta respuesta en corriente, se graficó el cambio relativo $(I_{DS} - I_{DS}^0) / I_{DS}^0$ vs pH, donde I_{DS} es la corriente para el potencial $V_G = -200\text{mV}$ para cada curva a su respectivo pH e I_{DS}^0 es el valor de la corriente para el potencial $V_G = -200\text{mV}$ para la curva a pH = 2 (**figura 18**).

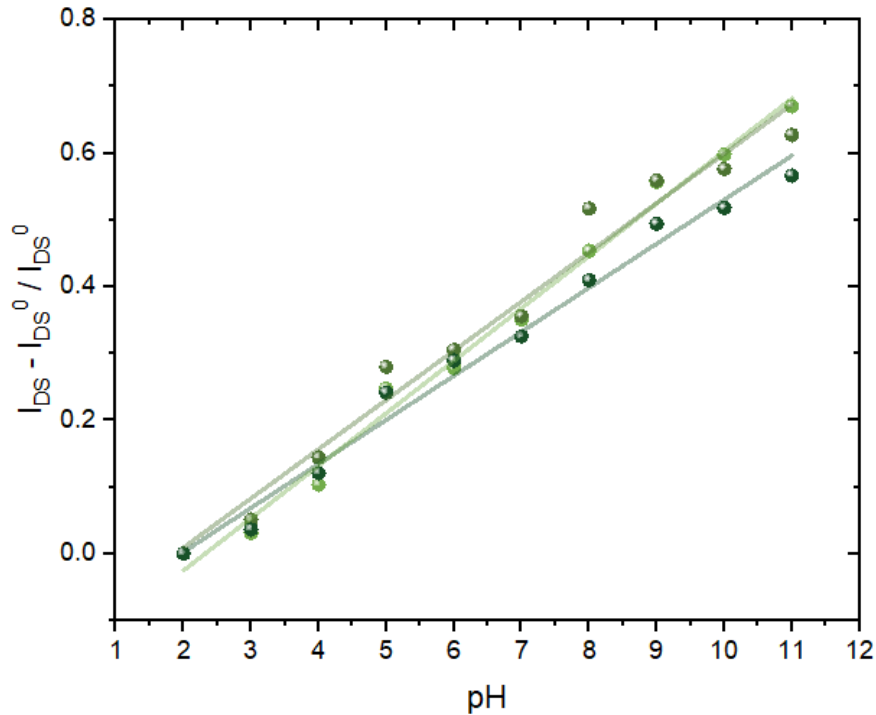


Figura 18. $(I_{DS} - I_{DS}^0) / I_{DS}^0$ vs. pH para los 3 gFETs Las líneas rectas representan sus respectivos ajustes lineales.

Las pendientes obtenidas para este parámetro fueron: $0.079 (\pm 0.02)$, $0.074 (\pm 0.04)$ y $0.066 (\pm 0.003) \text{ pH}^{-1}$. En el mismo sentido que el parámetro expuesto previamente, se observa una buena reproducibilidad.

Continuando con el análisis multiparamétrico de las curvas I_{DS} vs V_G , se estudió el valor de corriente en el punto de neutralidad de carga (I_{CNP}) en función del pH para los tres transistores.

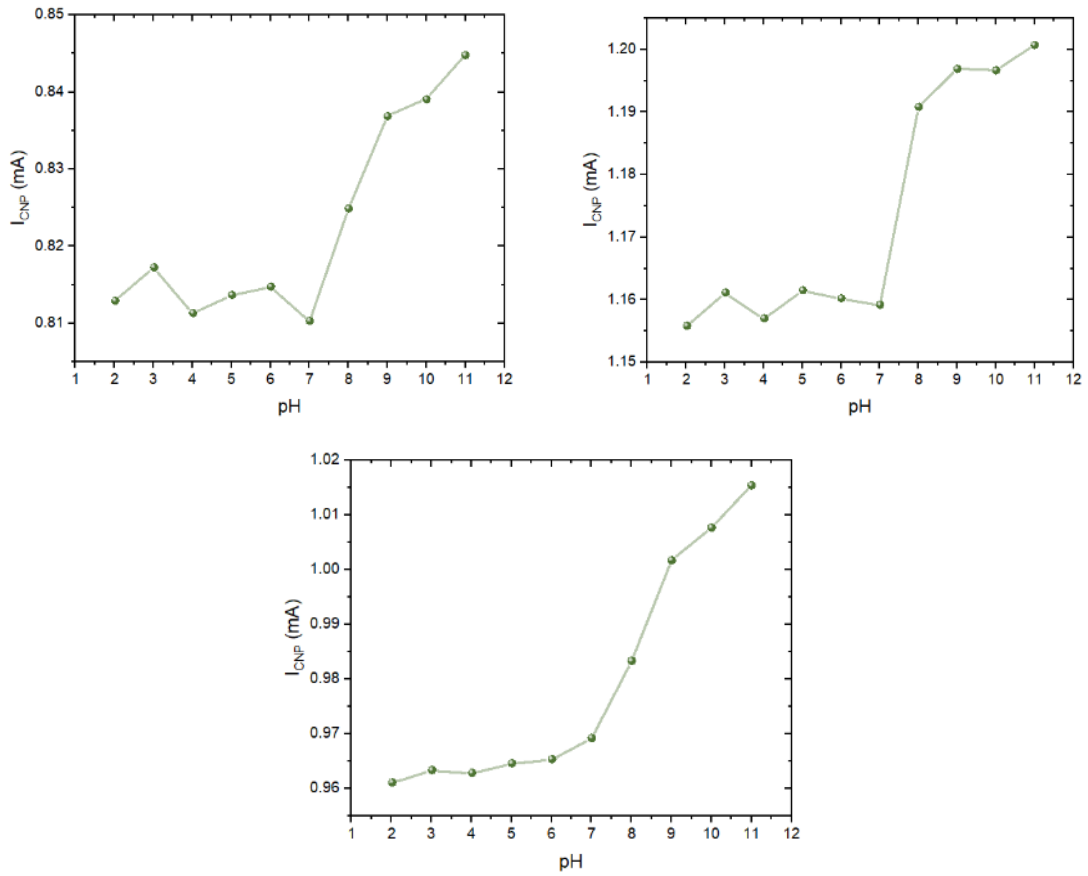


Figura 19. I_{CNP} vs pH para los tres gFETs estudiados.

Por último, se estudió el comportamiento de la transconductancia tanto de huecos como de electrones para un valor de potencial relativo de $V_{CNP} \pm 50\text{mV}$ de cada uno de los transistores en función del pH. La **figura 20** ilustra el comportamiento del parámetro mencionado para los tres transistores.

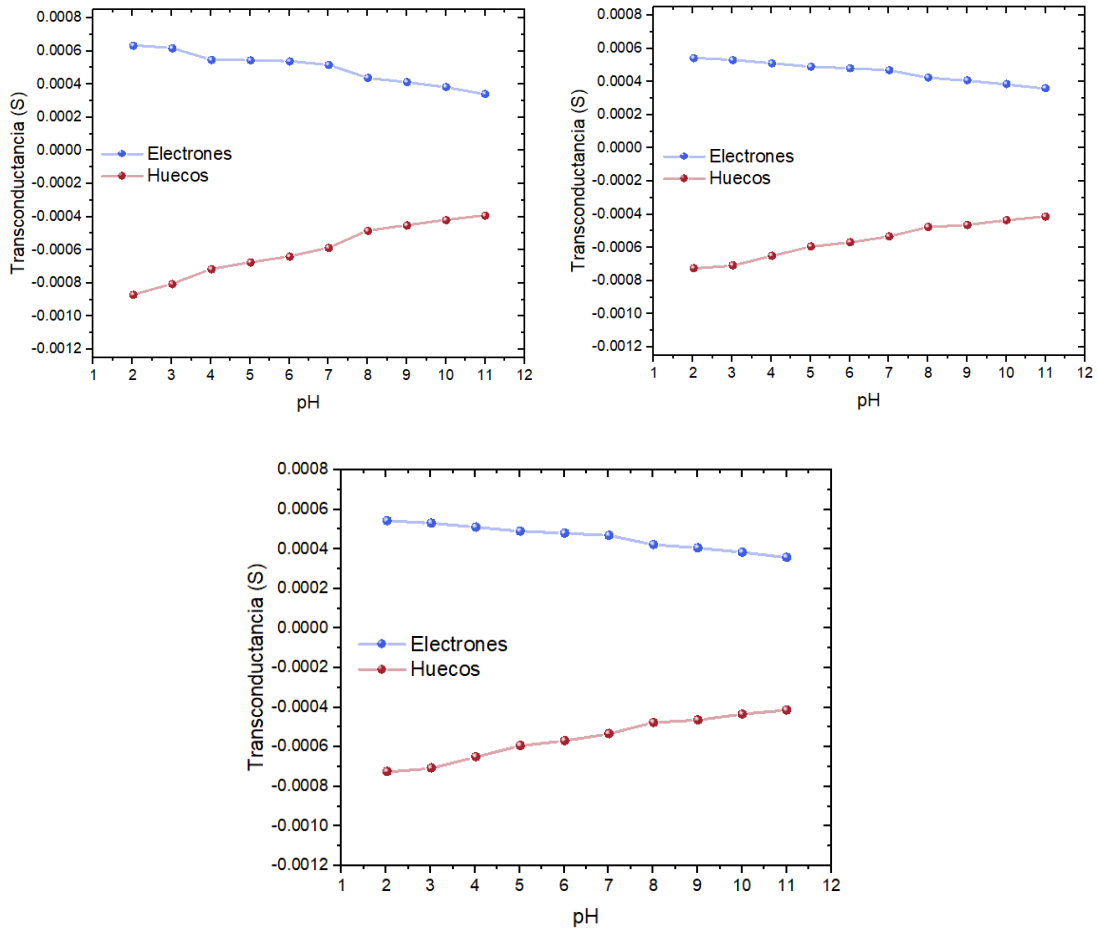


Figura 20. Transconductancias de electrones (azul) y huecos (rojo) en función del pH para los tres gFETs estudiados.

5.2 Oxidación controlada del grafeno y su implicancia en la respuesta de los gFETs

Impulsados por la hipótesis de que la sensibilidad del grafeno al cambio de pH en solución debida a la presencia de grupos con oxígeno que pueden protonarse/deprotonarse (-OH, -COOH, =O, -O-) puede incrementarse aumentando la proporción de estos grupos, se planificaron rutinas de oxidación del material con UV/O₂. Para ello se partió de un sustrato de vidrio modificado con grafeno, que fue caracterizado por medidas del ángulo de contacto.

Posteriormente se expuso tal sustrato a la siguiente rutina de oxidación controlada: dentro de un gabinete hermético con atmósfera saturada de oxígeno (O_2) se irradió al sustrato con una lámpara UV de 8W alcanzándose una potencia efectiva de $13\text{mW}/\text{cm}^2$ durante distintos tiempos. Luego de cada rutina de oxidación se midió el ángulo de contacto. Los resultados se ilustran en la **figura 21**. También se preparó y caracterizó un sustrato modificado con óxido de grafeno comercial para realizar un análisis comparativo.

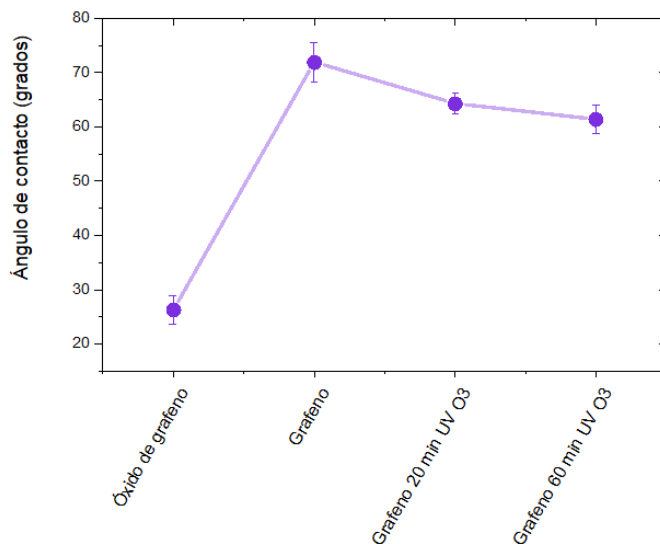


Figura 21. Ángulo de contacto para un mismo sustrato sometido a distintos tiempos de oxidación según el protocolo descripto.

En la **figura 21** puede apreciarse que el menor ángulo de contacto entre el sustrato y el agua se da para la muestra expuesta a un mayor tiempo de UV/ O_2 y el mayor para la muestra no expuesta. También se corrobora que, a mayor tiempo de exposición, resulta menor el ángulo de contacto. Estos resultados muestran que a medida que aumenta el tiempo de exposición a UV/ O_2 también aumenta la hidrofiliicidad de la superficie, lo cual es coherente con un aumento en el grado de oxidación del grafeno.

Paralelamente, para caracterizar el efecto de la oxidación del grafeno se midió la corriente *Drain – Source* (I_{DS}) versus el potencial *Gate – Source* (V_G) en solución de KH_2PO_4 1 mM, KCl 3 mM y NaCl 137 mM pH=7 utilizando como *Gate* un electrodo de pseudoreferencia de Ag/AgCl utilizando dos gFETs con distintos grados de oxidación. El experimento se

realizó en condición de potencial *Drain – Source* constante de 100mV mientras que el potencial *Gate – Source* varió entre 500 mV y -300 mV con una velocidad de barrido de 10 mV/s. Los resultados se ilustran en la **figura 22**.

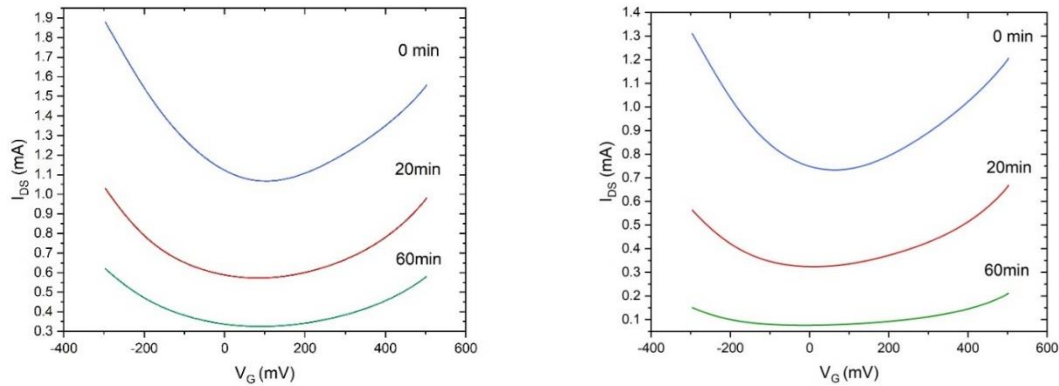


Figura 22. I_{DS} vs V_G para dos gFETs distintos expuestos a distintos tiempos de oxidación a UV/O_2 .

En la **figura 22** puede observarse cómo un aumento en el tiempo de exposición a UV/O_2 produce una drástica disminución en la corriente mínima (I_{CNP}) y en la transconductancia, lo que resulta coherente con un aumento en la concentración de defectos y grupos oxidados del grafeno. Sin embargo, el parámetro b/I_{CNP} aumenta con el tiempo de exposición a UV/O_2 , lo cual expresa que el parámetro en cuestión es sensible al número de láminas de grafeno (disminuye I_{CNP} al aumentar el tiempo de exposición, es decir menos cantidad de láminas de grafeno), pero no es sensible al número de defectos en el material, ya que como puede verse en la **figura 23c**, las pendientes a ambos lados del mínimo disminuyen, evidenciando una menor conductividad tanto de huecos como de electrones. Este es el motivo por el cual no se continuó con el análisis de b/I_{CNP} para los distintos casos que siguen. A continuación, en la **figura 23** se ilustra el comportamiento de los parámetros expuestos previamente en función del tiempo de exposición a UV/O_2 .

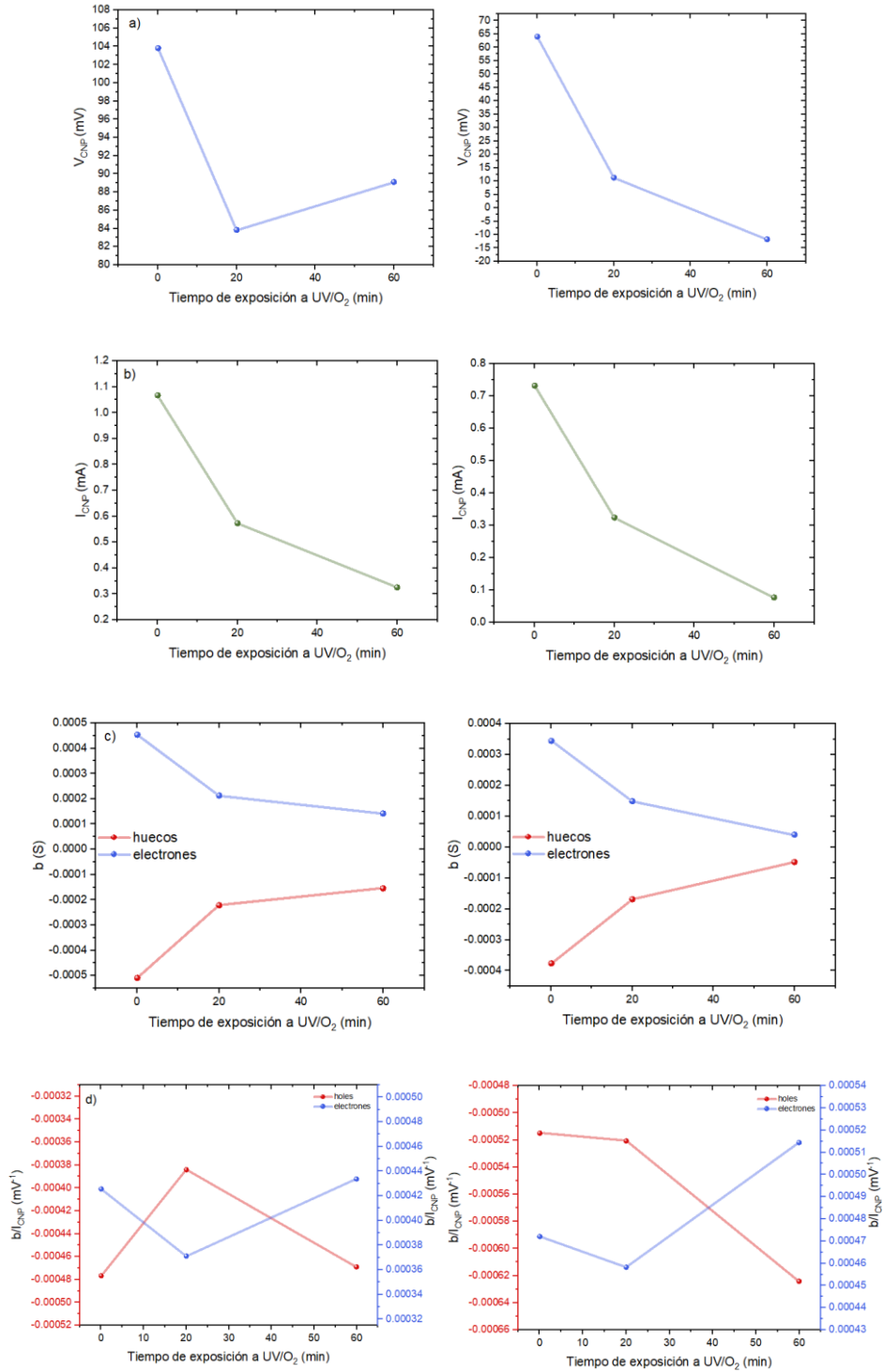


Figura 23. Comportamiento de los distintos parámetros descritos previamente en función del tiempo de exposición a UV/O₂ para los gFETs 1 (izquierda) y 2 (derecha). **a)** V_{CNP} . **b)** I_{CNP} . **c)** Transconductancia. **d)** b/I_{CNP} .

5.2.1 Sensibilidad al pH de gFETs con distinto grado de oxidación.

Con el objetivo de comparar la sensibilidad al pH de gFETs con distinto grado de oxidación, se midieron las curvas I_{DS} vs V_G a distinto pH para un transistor expuesto a UV/O₂ en las mismas condiciones que en el caso de los transistores sin oxidar. El resultado se ilustra en la **figura 24**.

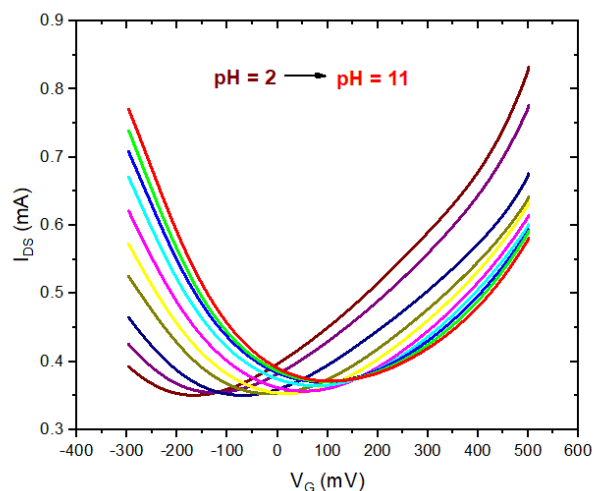


Figura 24. I_{DS} vs V_G a distintos valores de pH para un gFET expuesto a UV/O₂ 60 minutos.

En línea con lo expuesto previamente, a continuación, se ilustra el resultado del estudio multiparamétrico para el gFET expuesto a UV/O₂ durante 60 minutos y la comparación con los parámetros respectivos de un gFET sin oxidar.

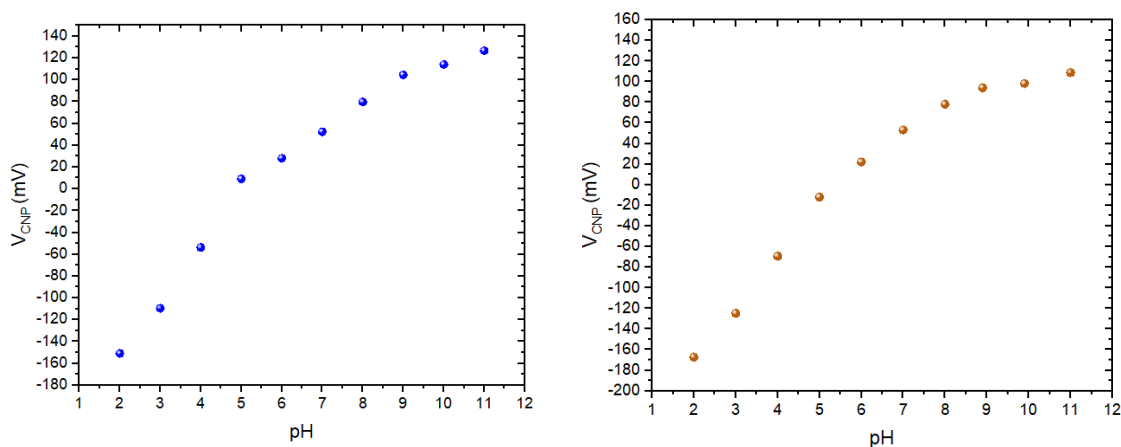


Figura 25. V_{CNP} vs. pH para un gFET sin oxidar (izq.) y un gFET oxidado (der.)

Con el objetivo de comparar la sensibilidad al pH, a continuación se ilustra la variación de este parámetro (ΔV_{CNP}) en función del pH para los dos gFETs en un mismo gráfico y sus respectivos ajustes lineales.

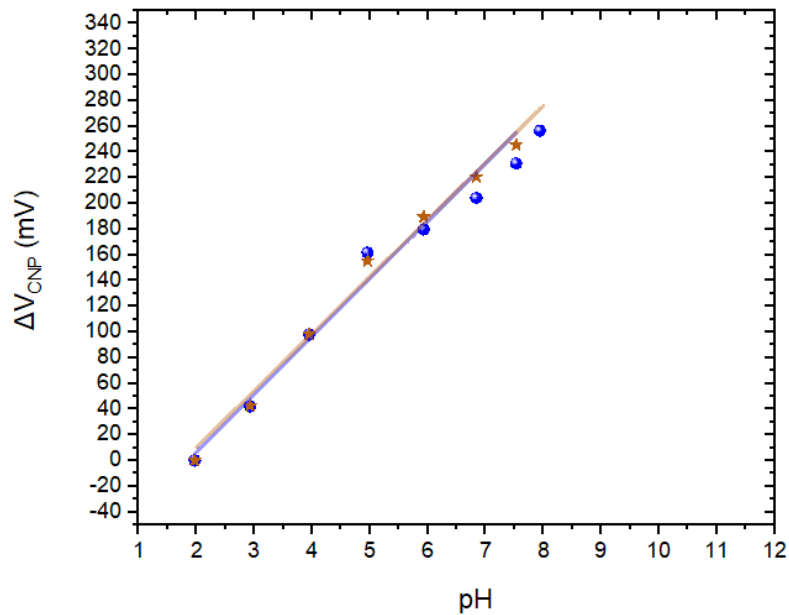


Figura 26. ΔV_{CNP} vs pH para: un gFET sin oxidar (azul) y uno oxidado (marrón).

Las pendientes obtenidas fueron: $44.31 (\pm 3.1)$ y $44.88 (\pm 1.93)$ mV/pH para el gFET sin oxidar y el oxidado, respectivamente. Puede verse que el parámetro ΔV_{CNP} no expone un aumento en la sensibilidad al pH con el aumento en el grado de oxidación.

A continuación se ilustra la comparación correspondiente al segundo parámetro mencionado, la corriente *Drain – Source* para el valor $V_G = -200$ mV.

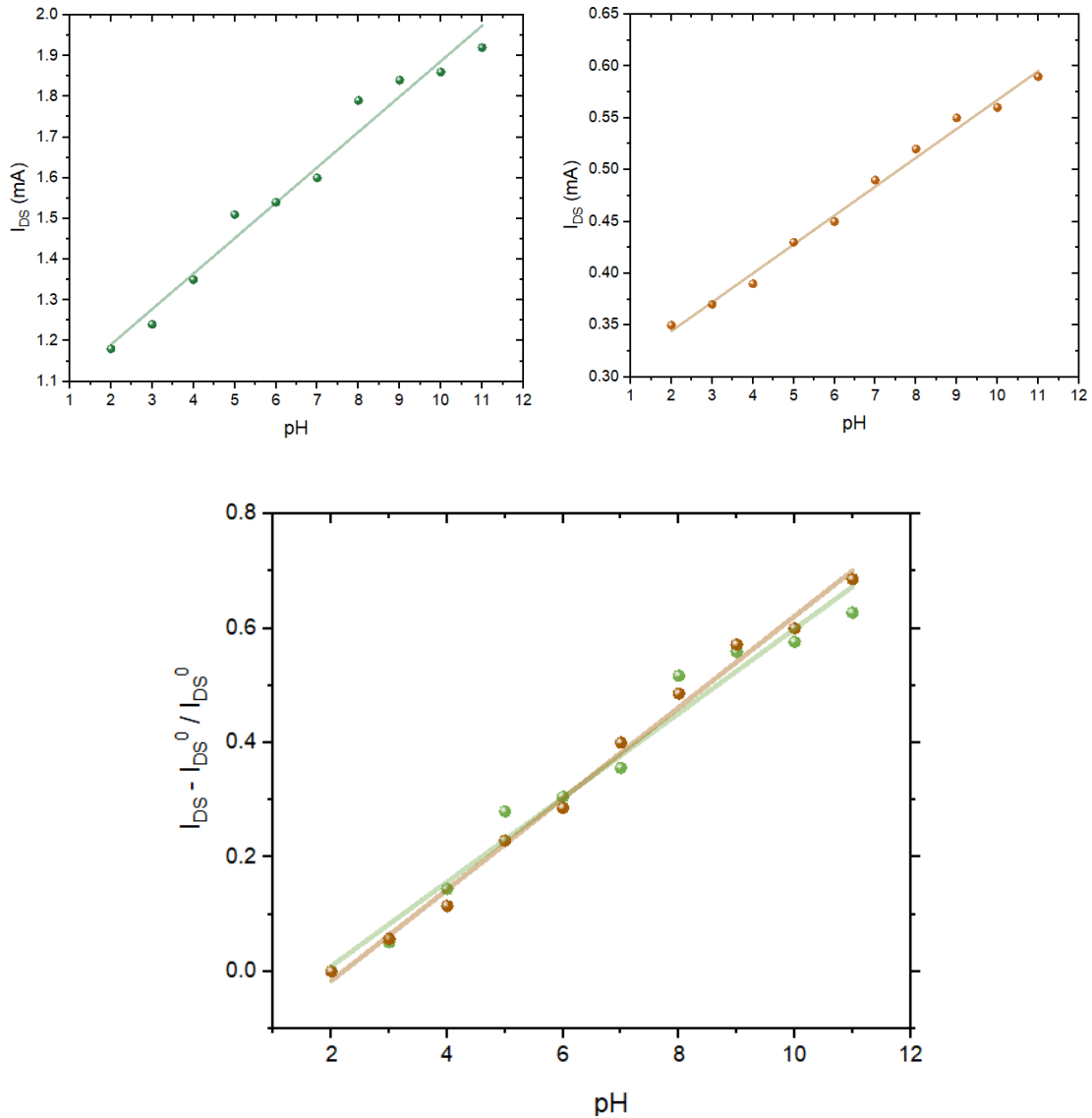


Figura 27. $(I_{DS} - I_{DS}^0) / I_{DS}^0$ vs. pH para el transistor sin oxidar (verde) y el transistor con oxidado (marrón) y sus respectivos ajustes lineales.

Las pendientes obtenidas para los ajustes de la **figura 27** fueron $0.0737 \pm 0.0043 \text{ pH}^{-1}$ para el gFET sin oxidar y $0.0797 \pm 0.0024 \text{ pH}^{-1}$ para el gFET oxidado. Utilizando este parámetro, observando los valores de las pendientes y sus desviaciones, no puede afirmarse que el transistor oxidado presenta una mayor sensibilidad a los cambios de pH que el transistor sin oxidar.

Con el objeto de comparar el cambio en I_{CNP} con el pH para los transistores con distinto grado de oxidación se realizó un gráfico de $(I_{CNP} - I_{CNP}^0) / I_{CNP}^0$ vs. el pH (**figura 27**). Dada la buena reproducibilidad sólo se muestra la comparación del transistor oxidado 60 minutos con un único transistor no oxidado. Puede observarse que la amplitud de corriente entre los valores extremos de pH es mayor para el transistor con un mayor grado de oxidación.

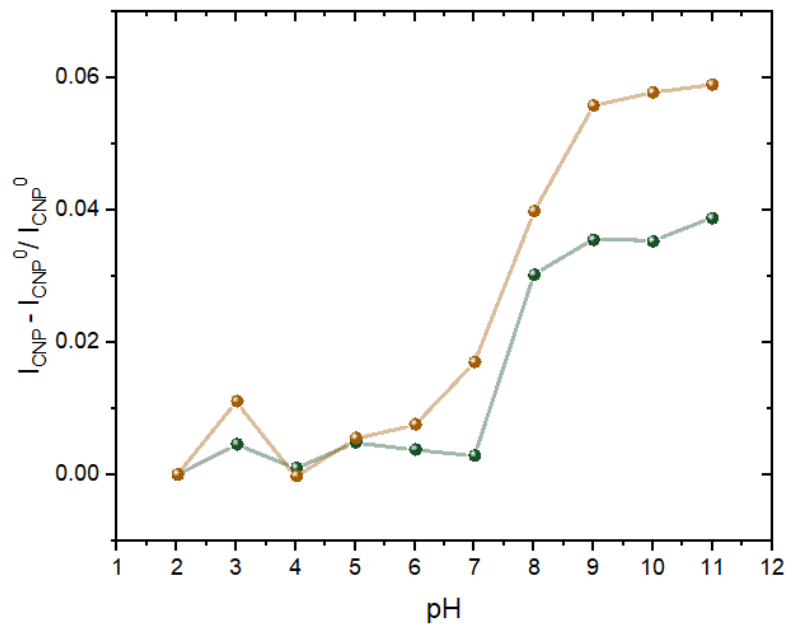


Figura 28. I_{CNP} normalizada vs. pH para un gFETs sin oxidar (verde) y un gFET oxidado 60 minutos (marrón).

Se aprecia que las I_{CNP} normalizadas presentan variaciones considerables en valores de pH entre 7 y 8.5. Estos resultados se pueden interpretar de la siguiente manera. Por una parte, se sabe que la densidad de carga del óxido de grafeno en solución depende del pH del medio, principalmente debido a la protonación/deprotonación de sus grupos ácido carboxílico. Se ha reportado un potencial zeta de -4.25 ± 0.35 y -44.73 ± 1.54 mV para soluciones de pH = 1 y pH = 14 respectivamente, evidenciando que las láminas de óxido de grafeno en solución poseen carga negativa y que la misma aumenta a medida que aumenta el pH, como consecuencia del aumento en el grado de deprotonación de los grupos ácido carboxílico [43]. El pKa aproximado del óxido de grafeno fue reportado por Orth et. al.[44], con un valor de

5.5. Por otra parte, los transistores utilizados en este trabajo presentan una monocapa de (3-aminopropil trietoxisilano) (APTES) con sus grupos amina en íntimo contacto con el grafeno. Por lo tanto a valores de pH bajos, los grupos amina del APTES están positivamente cargados ($pK_a = 7.6$ [45]) mientras que las láminas de grafeno están descargadas o solo levemente cargadas. En base a estos puntos remarcados, a medida que el pH aumenta, la desprotonación de los grupos amina del APTES y los grupos ácido carboxílico aumenta, pudiendo resultar en un acercamiento entre el grafeno y los contactos *Drain – Source* y, así, produciendo un aumento en I_{CNP} . Este comportamiento se magnifica para el caso del transistor de grafeno que tiene un mayor grado de oxidación (ver **figura 28**).

Si bien la interacción entre el APTES y el grafeno mejora con la oxidación para un determinado pH, las propiedades electrónicas del grafeno se vuelven más pobres, particularmente la susceptibilidad de su conductividad a los campos eléctricos debido a la pérdida parcial de su carácter de semiconductor. Esto queda evidenciado no sólo en la conductividad en el mínimo de la curva sino también en la tasa de cambio con el potencial de *gate*, como se recoge del análisis de la transconductancia.

Como en el caso del parámetro I_{CNP} , a continuación, en la **figura 29** se ilustra la comparación del comportamiento en términos de la transconductancia normalizada para uno de los gFETs sin oxidar y el gFET oxidado 60 minutos. Para obtener este parámetro se le restó a cada punto la transconductancia correspondiente al valor de $pH = 11$ y se dividió tal resta por éste mismo valor, de manera de computar el cambio relativo (transconductancia normalizada).

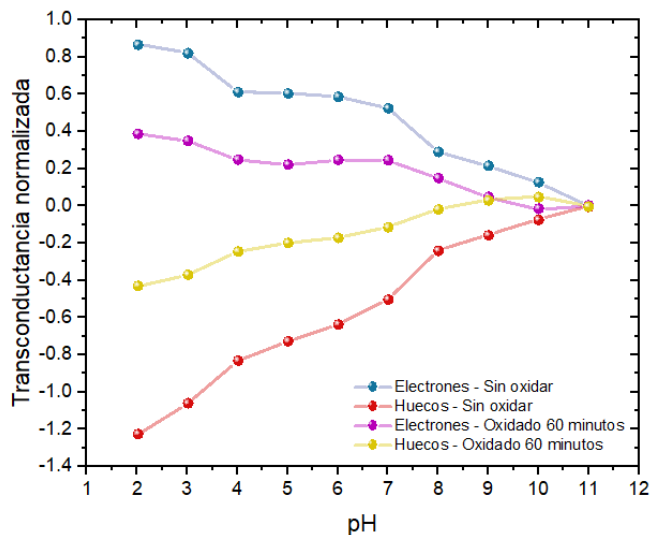


Figura 29. Transconductancia normalizada de electrones y huecos vs. pH para un gFET sin oxidar (azul y rojo) y uno oxidado 60 minutos (violeta y amarillo).

La amplitud en la variación total de las transconductancias tanto de electrones como de huecos es mayor para el transistor con un menor grado de oxidación. Este fenómeno es consistente con una disminución del efecto de campo en el material a medida que se oxida y el carácter semiconductor se empieza a perder.

5.3 Modificación del grafeno con polímeros responsivos al pH y su implicancia en la respuesta de los gFETs.

Como se mencionó anteriormente, otra de las estrategias estudiadas para incrementar la sensibilidad de la respuesta de los gFETs a los cambios de pH consistió en la integración de un polielectrolito con grupos ionizables dependientes del pH. Así, se estudió el efecto de modificar la superficie del grafeno con polietilenimina, PEI, un polímero susceptible a los cambios de pH en solución. Con el objetivo de corroborar la modificación, se estudió la adsorción de PEI mediante SPR utilizando sustratos de Au modificados con grafeno y

funcionalizadas con pireno sulfonato según los protocolos descritos en secciones previas, empleando dos condiciones de modificación con el polielectrolito:

1. PEI 2 mg/mL pH = 8.5 en agua ultrapura
2. PEI 2 mg/mL pH = 8.5 en solución 100 mM de NaCl

Las soluciones de PEI fueron ajustadas al pH mencionado ya que, si bien es importante que el polielectrolito presente carga neta positiva para que se produzca la adsorción sobre la superficie negativa del sustrato modificado con pireno, es deseable que el PEI tenga una baja densidad de carga para favorecer la adsorción de una mayor cantidad de material. Por otro lado, el agregado de sal en uno de los casos se realizó debido a que existe evidencia que indica que cuando se realizan modificaciones de superficies con polielectrolitos, la masa depositada en la superficie es mayor para casos en los que existe una mayor fuerza iónica en la solución[37,39]. A continuación se muestran los sensogramas obtenidos en las medidas de SPR para ambos casos.

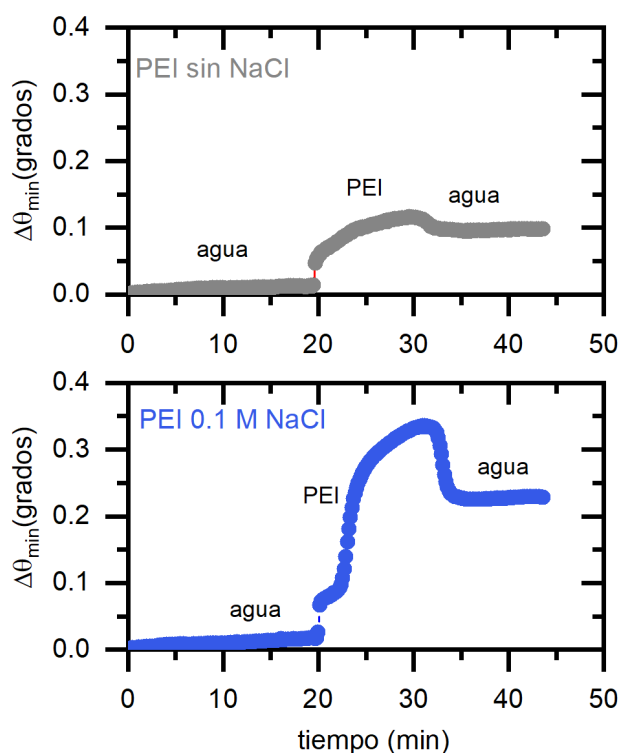


Figura 30. Sensogramas para sustratos de SPR, previamente modificados con grafeno y PyrSO_3^- , durante la adsorción de PEI según dos estrategias: PEI 2 mg/mL pH = 8.5 en agua ultrapura (gris) y PEI 2 mg/mL pH = 8.5 en solución 100mM de NaCl (azul).

El aumento de $\Delta\theta_{\min}$ en los sensogramas de la **figura 30** evidencia la adsorción de PEI sobre el grafeno. En el caso del sustrato modificado con PEI en agua ultrapura, se obtuvo un $\Delta\theta_{\min} = 0.09^\circ$; resultado que permite estimar con la **Eq. 5** que se obtuvo un film de 1.17 nm de espesor y de una densidad superficial $\Gamma = 93.96 \text{ ng/cm}^2$. Para el caso del sustrato modificado con PEI en NaCl 100mM se obtuvo un $\Delta\theta_{\min} = 0.211^\circ$, lo cual permite estimar que se obtuvo un film de 2.75 nm de espesor y de una densidad superficial $\Gamma = 220.27 \text{ ng/cm}^2$. Esto puede explicarse en términos de las interacciones entre distintas cadenas de polímero: en soluciones de mayor fuerza iónica, en comparación con soluciones con ausencia de electrolito agregado, las interacciones electrostáticas repulsivas entre distintas cadenas se ven apantalladas por la atmósfera de iones, permitiendo la formación de una arquitectura más densa del film de polímero. En este contexto, los experimentos que siguieron fueron realizados con sustratos modificados según la estrategia con mayor fuerza iónica ya que fue la que permitió lograr un film con mayor densidad superficial.

5.3.1 Evaluación de la sensibilidad a los cambios de pH mediante el análisis multiparamétrico.

Con el fin de comparar la sensibilidad a los cambios de pH de los gFETs antes y después de la modificación con PEI, se realizaron medidas análogas a las descritas en secciones previas: se midió la corriente *Drain – Source* (I_{DS}) versus el potencial *Gate – Source* (V_G) en soluciones de valores de pH entre 5 y 10 en solución de HEPES 0.1 mM y NaCl 10 mM. En estas medidas se evitó el uso de buffers de fosfato para evitar el efecto de las interacciones específicas entre los iones fosfato y la poliamina [46]. Como *gate* se utilizó un electrodo de pseudoreferencia de Ag/AgCl. El experimento se realizó en condición de diferencia de potencial *Drain – Source* constante de 100 mV mientras que el potencial *Gate – Source* varió entre 600 mV y -600 mV con una velocidad de barrido de 10 mV/s. En la **figura 31** se muestran las curvas obtenidas antes y después de la modificación con PEI.

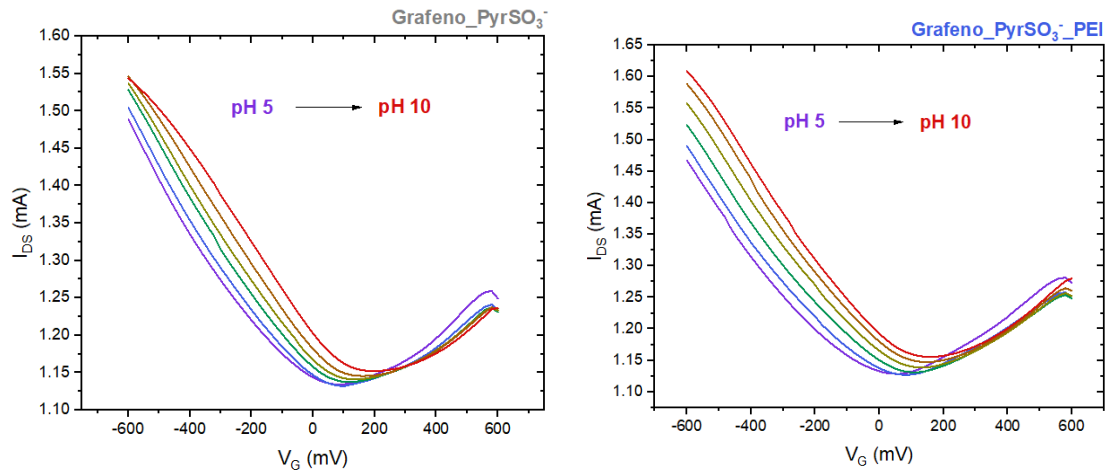


Figura 31. Curvas I_{DS} vs. V_G a distinto pH en solución HEPES 0.1 mM y NaCl 0.1 mM para un gFET antes (izq.) y después (der.) de la modificación con PEI en NaCl 100 mM pH = 8.5.

La sensibilidad a los cambios de pH de estos sistemas se evaluó según el mismo análisis multiparamétrico empleado para estudiar el efecto de la oxidación controlada.

A continuación, se muestra el análisis del primer parámetro, V_{CNP} , en función del pH para los dos casos mencionados previamente.

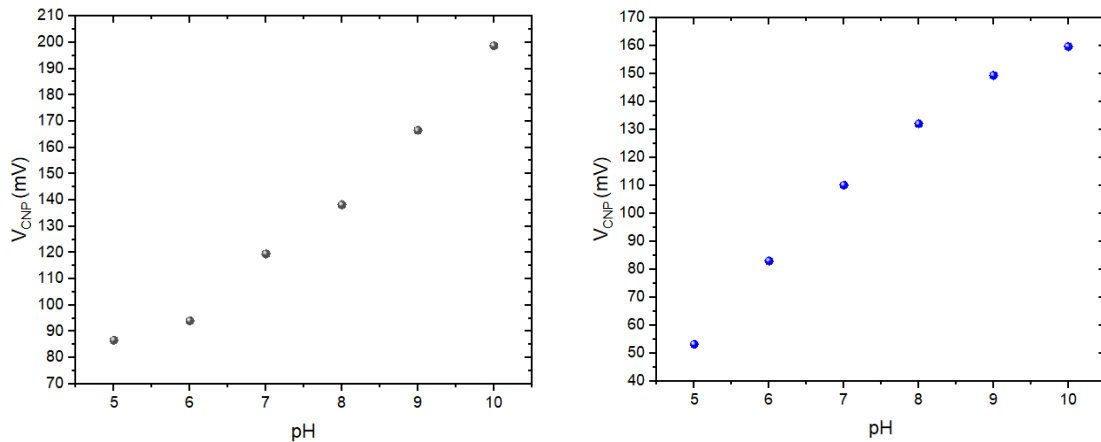


Figura 32. Cambio en V_{CNP} con el pH para un gFET modificado con PyrSO_3^- (gris, izq.) y uno modificado con PyrSO_3^- y PEI (azul, der.).

Con el objetivo de estudiar los efectos de la modificación con PEI en el parámetro ilustrado en la **figura 32** se realizaron gráficos de ΔV_{CNP} vs. pH, donde ΔV_{CNP} es el potencial en el punto de neutralidad de carga para la curva I_{DS} vs V_{G} para cada pH menos el valor para la curva de pH =5. La comparación se muestra en la **figura 33**.

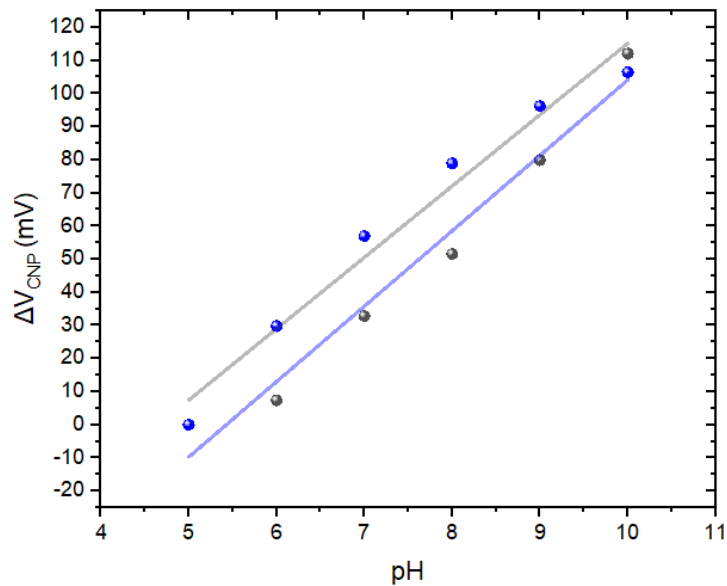


Figura 33. ΔV_{CNP} vs. pH para: un gFET modificado con PyrSO_3^- (gris) y uno modificado con PyrSO_3^- y PEI (azul) y sus respectivos ajustes lineales.

Las pendientes obtenidas de los ajustes lineales hechos para ΔV_{CNP} vs pH fueron: 21.54 (± 1.8) mV/pH para el caso sin PEI y 22.76 (± 1.89) mV/pH para el caso del gFET modificado con PEI. Utilizando esta cantidad como parámetro de sensibilidad a los cambios de pH, se observó que no es posible afirmar que el PEI produjo un aumento en tal sensibilidad.

El segundo parámetro estudiado fue la corriente *Drain – Source*, I_{DS} , para el valor $V_{\text{G}} = -200\text{mV}$ en función del pH para los dos sistemas (**figura 34**).

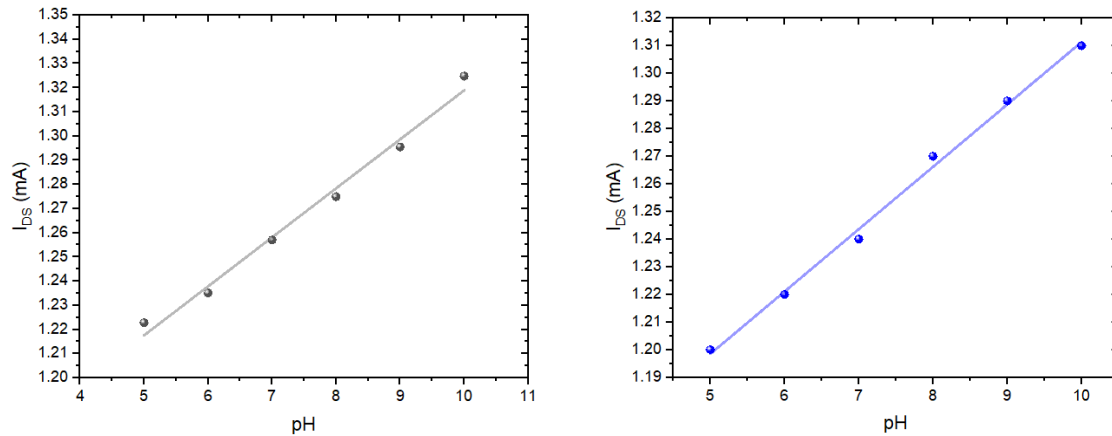


Figura 34. Cambio en la corriente *Drain – Source* para un mismo valor de potencial de *gate* $V_G = -200\text{mV}$ en función del pH antes (gris) y después (azul) de la modificación con PEI. Los valores de corriente fueron extraídos de las curvas de la **figura 31**.

Para realizar la comparación de los sistemas se graficó el parámetro $(I_{DS} - I_{DS}^0) / I_{DS}^0$ vs. pH, donde I_{DS} es la corriente para el potencial $V_G = -200\text{mV}$ para cada punto a su respectivo pH e I_{DS}^0 es el valor de la corriente para el potencial $V_G = -200\text{mV}$ para la curva a pH = 5.

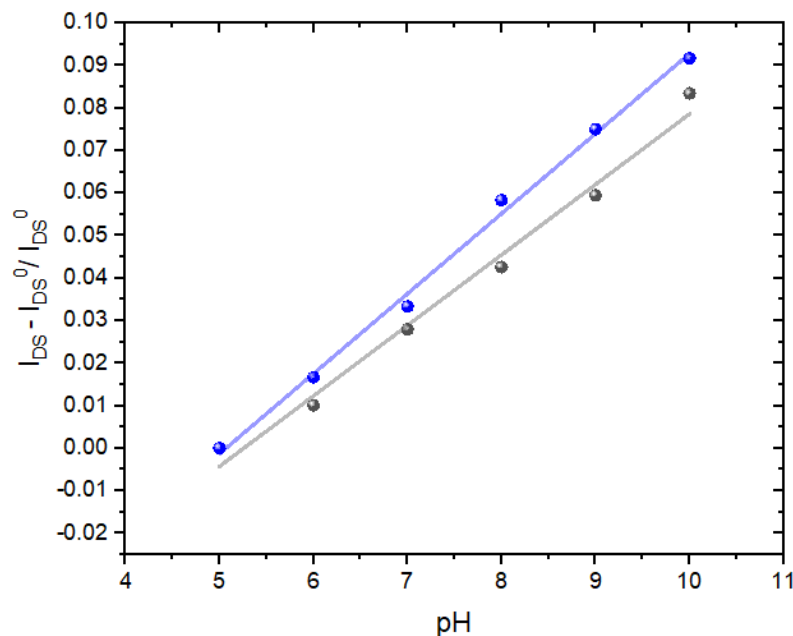


Figura 35. $(I_{DS} - I_{DS}^0) / I_{DS}^0$ vs. pH para el transistor sin PEI (gris) y el transistor con PEI (azul) y sus respectivos ajustes lineales.

Las pendientes obtenidas para los ajustes observados en la **figura 35** fueron: 0.0166 (± 0.00095) y 0.0188 (± 0.00058) con y sin PEI, respectivamente, obteniéndose un aumento en la pendiente del 13.5%. Utilizando esta cantidad como parámetro de comparación respecto de la respuesta a los cambios de pH, se puede afirmar que la modificación con PEI permitió aumentar la sensibilidad.

En tercer lugar, se estudió la pendiente de las curvas I_{DS} vs V_G a ± 50 mV de V_{CNP} , la **transconductancia**, en función del pH.

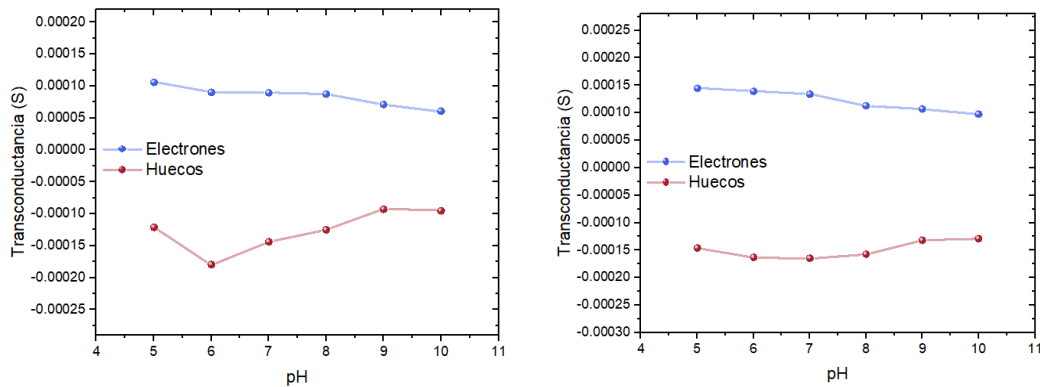


Figura 36. Transconductancia de electrones y huecos para el sistema de grafeno con PySO₃⁻ (izq.) **b)** Transconductancia de electrones y huecos para el sistema grafeno con PyrSO₃⁻ y PEI (der.).

A continuación, en la **figura 37**, se ilustra la comparación del comportamiento en términos de la transconductancia normalizada para el gFET con y sin PEI. Para obtener este parámetro se le restó a cada punto la transconductancia correspondiente al valor de pH = 10 y se dividió tal resta por éste mismo valor.

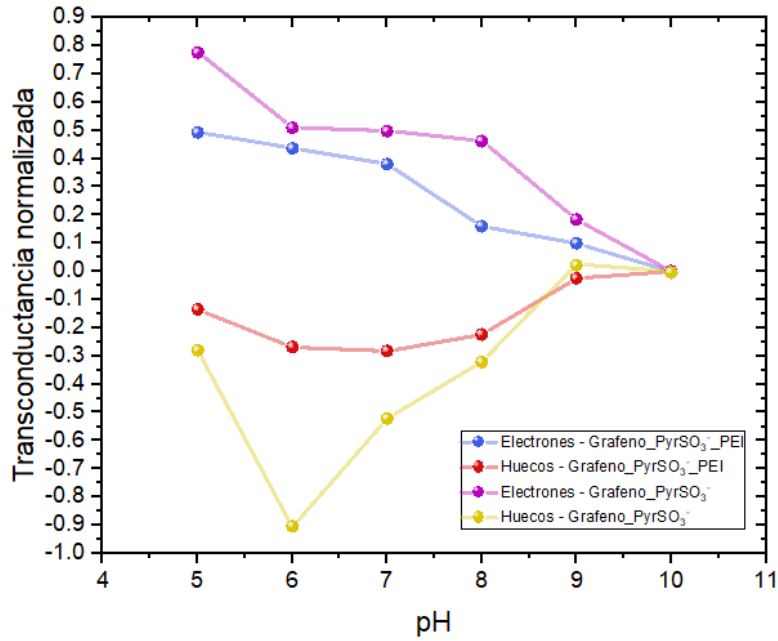


Figura 37. Transconductancia normalizada de electrones y huecos vs pH para el gFET con PEI (azul y rojo) y sin PEI (violeta y amarillo).

Por último, se ilustran en la **figura 38** los valores del parámetro I_{CNP} para los dos casos de estudio y en la **figura 39** su respectiva comparación en términos del cambio relativo.

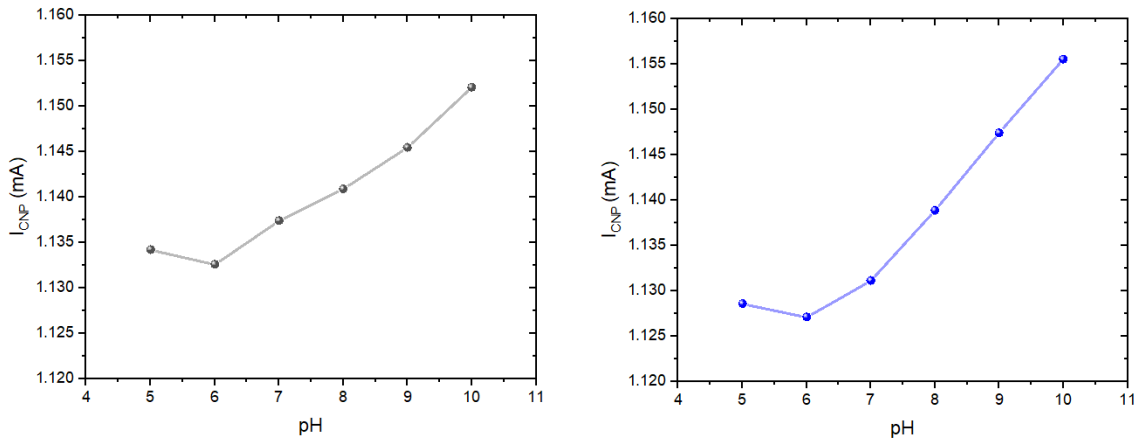


Figura 38. I_{CNP} vs pH para el gFETs sin PEI (gris) y el gFET modificado con PEI (azul)

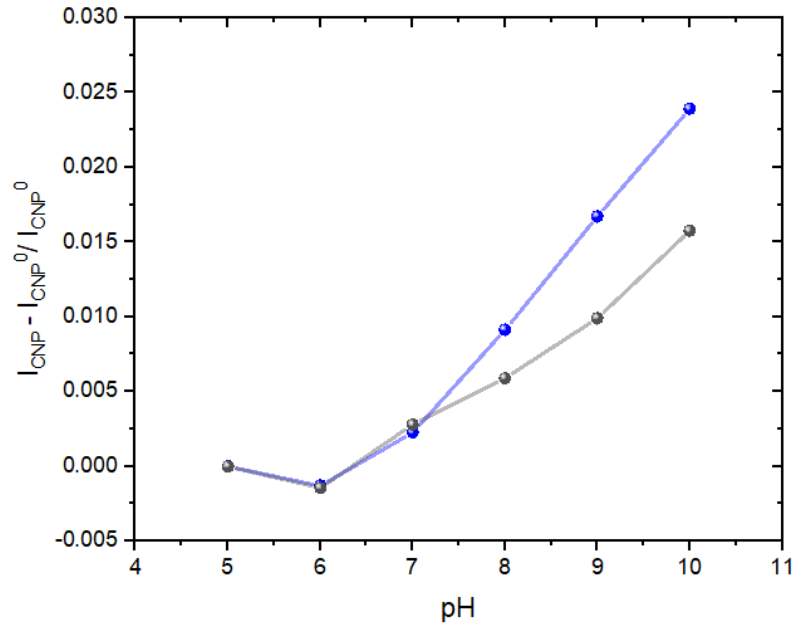


Figura 39. I_{CNP} normalizada vs pH para el gFET sin PEI (gris) y con PEI (azul)

En la **Figura 39** puede observarse que el gFET modificado con PEI demostró tener una mayor amplitud en el cambio de I_{CNP} en comparación con el gFET sin PEI. El aumento fue del 50%. Es decir, la presencia de PEI sobre el grafeno conduce a una amplificación en la respuesta del material a los cambios de pH con respecto al material “desnudo” [47]. Este fenómeno podría explicarse en términos del mayor campo inducido por la generación de una elevada densidad de carga electrostática como consecuencia de la protonación del PEI sobre las láminas de grafeno. La presencia de estas cargas puede modificar el espaciado interlaminar modificando la conductividad del canal de grafeno. Así a bajos pH el PEI está cargado en mayor proporción sometiendo a las láminas de grafeno a un campo de mayor magnitud, produciendo los saltos inter-láminas mencionados, conduciendo a menores valores corriente *Drain – Source*. A medida que el pH aumenta, la carga del PEI disminuye y como consecuencia los saltos inter-láminas también, produciendo un aumento en la corriente *Drain – Source*.

6. Conclusiones

Este trabajo tuvo como objetivo general estudiar dos posibles mecanismos de incremento de la sensibilidad de los gFETs al cambio de pH ya que es el mecanismo por el cual pueden realizarse de forma indirecta distintos tipos de biosensado [1,2]. Se estudió, por un lado, el efecto de la oxidación parcial del grafeno y, por el otro, el efecto de la adsorción de una poliamina sobre la superficie del grafeno.

Bajo la hipótesis de que los gFETs con un mayor grado de oxidación podrían tener una mayor sensibilidad a los cambios de pH ya que a mayor grado de oxidación la densidad superficial de grupos oxigenados resulta mayor [31], se diseñó un dispositivo de oxidación con UV y ozono capaz de realizar oxidaciones controladas de distintos gFETs. Mediante medidas de ángulo de contacto se corroboró el aumento en la hidrofiliidad de la superficie de grafeno con el aumento del grado de oxidación. Estos resultados sumados a la evidencia reportada en bibliografía de estudios de XPS sobre grafeno oxidado según el mismo protocolo descrito en este trabajo, permiten afirmar que el número de grupos con oxígeno aumentó luego de las sucesivas oxidaciones. Por otro lado, se corroboró una disminución en la conductividad del grafeno a medida que aumenta el tiempo de oxidación, presumiblemente por un incremento en el número de defectos. Para ello, se realizó un análisis multiparamétrico en el que se estudiaron parámetros como la corriente mínima y la transconductancia de los transistores luego de tratamiento con UV- Ozono. Posteriormente se estudiaron las curvas I_{DS} vs. V_G en soluciones de distinto pH para los transistores luego de distintos tiempos de post-tratamiento con UV-ozono con el fin de correlacionar el grado de oxidación con la sensibilidad a los cambios de pH en solución. Se encontró que transistores con mayor grado de oxidación no presentaron una mejora en su respuesta al cambio de pH con respecto a los transistores sin post-tratamiento. Sobre la base de estos resultados, se concluyó en que el aumento en el número de grupos con oxígeno presentes por unidad de superficie en el grafeno no implica un aumento en su sensibilidad a los cambios de pH.

Por otro lado, se estudió una estrategia supramolecular para aumentar la sensibilidad de transistores de campo a base de grafeno a los cambios de pH mediante la modificación del

material semiconductor con polietilenimina (PEI), un polímero portador de grupos amina primarios, secundarios y terciarios. Estos grupos presentes en el PEI son los responsables de que el grado de protonación, y, por lo tanto, la carga sobre el polielectrolito dependa del pH de la solución. Para realizar esta modificación se exploraron dos estrategias, una utilizando una solución de PEI de fuerza iónica 100 mM y una solución de PEI en agua ultrapura. Los experimentos de SPR muestran que, si bien en ambos casos se obtiene una masa considerable depositada sobre el grafeno, el método con mayor fuerza iónica conduce a un resultado más cuantioso. El efecto en la sensibilidad a los cambios de pH del grafeno quedó evidenciado en los ajustes de correlación entre la corriente a un potencial de *gate* dado y el pH de la solución en que se realizó la medida. Es decir, los transistores modificados con PEI mostraron una mayor respuesta a los cambios de pH en solución que los transistores desnudos. Podría pensarse que el polímero cargado en distinta proporción sobre la superficie del grafeno produce el efecto de campo, cambiando la conductividad del material semiconductor a medida que cambia su grado de protonación.

En resumen, se comprobó que la oxidación controlada del grafeno no constituyó una alternativa exitosa; pero, por el contrario, la estrategia de modificación con PEI resultó en un aumento de la sensibilidad. Estos resultados dejan entrever que el mundo de los polímeros susceptibles a cambios de pH representa un universo de posibilidades a la hora de construir/optimizar biosensores a base de grafeno.

7. Referencias

- [1] G.E. Fenoy, W.A. Marmisollé, O. Azzaroni, W. Knoll, Acetylcholine biosensor based on the electrochemical functionalization of graphene field-effect transistors, *Biosens. Bioelectron.* 148 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111796>.
- [2] E. Piccinini, C. Bliem, C. Reiner-rozman, F. Battaglini, O. Azzaroni, W. Knoll, Biosensors and Bioelectronics Enzyme-polyelectrolyte multilayer assemblies on reduced graphene oxide field-effect transistors for biosensing applications, *Biosens. Bioelectron.* (2016) 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.10.035>.
- [3] K.S. Novoselov, A.K. Geim, S. V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S. V. Dubonos, I. V. Grigorieva, A.A. Firsov, Electric field in atomically thin carbon films, *Science* (80-.). 306 (2004) 666–669. <https://doi.org/10.1126/science.1102896>.
- [4] K.S. Novoselov, A.K. Geim, S. V Morozov, D. Jiang, M.I. Katsnelson, I. V Grigorieva, S. V Dubonos, Two-dimensional gas of massless Dirac fermions in graphene, *Nature.* 438 (2005) 197–200. <https://doi.org/10.1038/nature04233>.
- [5] C.G. Rocha, M.H. Rummeli, I. Ibrahim, H. Sevincli, F. Börrnert, J. Kunstmann, A. Bachmatiuk, M. Pötschke, W. Li, S.A.M. Makharza, S. Roche, B. Büchner, G. Cuniberti, *Nanomaterials and Their Applications*, in: W. Choi, J. Lee (Eds.), *Graphene Synth. Appl.*, CRC Press, 2012: pp. 1–24.
- [6] H.-S. Wong, D. Akinwande, *Carbon Nanotube and Graphene Device Physics*, Cambridge University Press, 2011.
- [7] W.H. Lee, J. Park, Y. Kim, K.S. Kim, B.H. Hong, K. Cho, Control of Graphene Field-Effect Transistors by Interfacial Hydrophobic Self-Assembled Monolayers, *Adv. Mater.* 23 (2011) 3460–3464. <https://doi.org/10.1002/adma.201101340>.
- [8] A.K. Geim, Graphene: Status and Prospects, *Science* (80-.). 324 (2009) 1530–1534.

<https://doi.org/10.1126/science.1158877>.

- [9] W. Choi, J. Lee, eds., Graphene Synthesis and Applications, in: Nanomater. Their Appl., CRC Press, 2012.
- [10] M. Zhang, C. Liao, C.H. Mak, P. You, C.L. Mak, F. Yan, Highly sensitive glucose sensors based on enzyme-modified whole-graphene solution-gated transistors, *Sci. Rep.* 5 (2015) 1–6. <https://doi.org/10.1038/srep08311>.
- [11] N. Gao, T. Gao, X. Yang, X. Dai, W. Zhou, A. Zhang, C.M. Lieber, Specific detection of biomolecules in physiological solutions using graphene transistor biosensors, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 113 (2016) 14633–14638. <https://doi.org/10.1073/pnas.1625010114>.
- [12] B. Cai, S. Wang, L. Huang, Y. Ning, Z. Zhang, G. Zhang, Ultrasensitive Label-Free Detection of PNA - DNA Hybridization by Reduced Graphene Oxide Field-Effect Transistor, *ACS Nano.* 8 (2014) 2632–2638.
- [13] D.M. SHAPIRO, J. EIGNER, G.R. GREENBERG, Inability of Thymine-Dependent Mutants of Bacteriophage T4 To Induce, *Proc. Natl. Acad. Sci. United States.* 53 (1965) 874–881. <https://doi.org/10.1073/pnas.53.4.874>.
- [14] J.C. Meyer, Transmission electron microscopy (TEM) of graphene, *Graphene Prop. Prep. Characterisation Devices.* (2014) 101–123. <https://doi.org/10.1533/9780857099334.2.101>.
- [15] F. Yan, M. Zhang, J. Li, Solution-Gated Graphene Transistors for Chemical and Biological Sensors, (2013) 1–19. <https://doi.org/10.1002/adhm.201300221>.
- [16] E. Piccinini, Universidad nacional de La Plata., *J. Soc. Am.* 27 (2019) 263–263.
- [17] W. Fu, L. Jiang, E.P. van Geest, L.M.C. Lima, G.F. Schneider, Sensing at the Surface of Graphene Field-Effect Transistors, *Adv. Mater.* 29 (2017). <https://doi.org/10.1002/adma.201603610>.
- [18] Y.Y. Wang, P.J. Burke, A large-area and contamination-free graphene transistor for liquid-gated sensing applications, *Appl. Phys. Lett.* 103 (2013).

<https://doi.org/10.1063/1.4816764>.

- [19] Y. Ohno, K. Maehashi, Y. Yamashiro, K. Matsumoto, Electrolyte-gated graphene field-effect transistors for detecting pH and protein adsorption, *Nano Lett.* 9 (2009) 3318–3322. <https://doi.org/10.1021/nl901596m>.
- [20] T. Fang, A. Konar, H. Xing, D. Jena, Carrier statistics and quantum capacitance of graphene sheets and ribbons, *Appl. Phys. Lett.* 91 (2007) 092109. <https://doi.org/10.1063/1.2776887>.
- [21] A. Zhang, C.M. Lieber, Nano-Bioelectronics., *Chem. Rev.* 116 (2016) 215–57. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00608>.
- [22] B. Zhan, C. Li, J. Yang, G. Jenkins, W. Huang, X. Dong, Graphene Field-Effect Transistor and Its Application for Electronic Sensing, *Small.* 10 (2014) 4042. <https://doi.org/10.1002/sml.201400463>.
- [23] I. Heller, S. Chatoor, J. Männik, M.A.G. Zevenbergen, C. Dekker, S.G. Lemay, Influence of electrolyte composition on liquid-gated carbon nanotube and graphene transistors, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 17149–17156. <https://doi.org/10.1021/ja104850n>.
- [24] I. Sohn, D. Kim, J. Jung, O. Ja, T. Nguyen, Biosensors and Bioelectronics pH sensing characteristics and biosensing application of solution-gated reduced graphene oxide field-effect transistors, *Biosens. Bioelectron.* 45 (2013) 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.01.051>.
- [25] Y.Y. Wang, P.J. Burke, Polyelectrolyte multilayer electrostatic gating of graphene field-effect transistors, *Nano Res.* 7 (2014) 1650–1658. <https://doi.org/10.1007/s12274-014-0525-9>.
- [26] W. Fu, C. Nef, O. Knopfmacher, A. Tarasov, M. Weiss, M. Calame, C. Schönenberger, Graphene transistors are insensitive to pH changes in solution, *Nano Lett.* 11 (2011) 3597–3600. <https://doi.org/10.1021/nl201332c>.
- [27] T. Berninger, C. Bliem, E. Piccinini, O. Azzaroni, W. Knoll, Cascading reaction of arginase and urease on a graphene-based FET for ultrasensitive, real-time detection

of arginine, *Biosens. Bioelectron.* 115 (2018) 104–110.

<https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.05.027>.

- [28] A. Ulman, Formation and structure of self-assembled monolayers, *Chem. Rev.* 96 (1996) 1533–1554. <https://doi.org/10.1021/cr9502357>.
- [29] M. Cao, A. Fu, Z. Wang, J. Liu, N. Kong, X. Zong, H. Liu, J.J. Gooding, Electrochemical and theoretical study of π - π Stacking interactions between graphitic surfaces and pyrene derivatives, *J. Phys. Chem. C.* 118 (2014) 2650–2659. <https://doi.org/10.1021/jp411979x>.
- [30] M. Zhang, R.R. Parajuli, D. Mastrogiovanni, B. Dai, P. Lo, W. Cheung, R. Brukh, P.L. Chiu, T. Zhou, Z. Liu, E. Garfunkel, H. He, Production of graphene sheets by direct dispersion with aromatic healing agents, *Small.* 6 (2010) 1100–1107. <https://doi.org/10.1002/sml.200901978>.
- [31] M.Z. Iqbal, M.W. Iqbal, M.F. Khan, J. Eom, Ultraviolet-light-driven doping modulation in chemical vapor deposition grown graphene, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 20551–20556. <https://doi.org/10.1039/c5cp02159f>.
- [32] J. Homola, S.S. Yee, G. Gauglitz, Surface plasmon resonance sensors: review, *Sensors Actuators B Chem.* 54 (1999) 3–15. [https://doi.org/10.1016/S0925-4005\(98\)00321-9](https://doi.org/10.1016/S0925-4005(98)00321-9).
- [33] D. Tellers, JA033578S 10.1021/ja033578s, (2003) 13619–13622.
- [34] W. Knoll, Interfaces and thin films as seen by bound electromagnetic waves, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 49 (1998) 569–638. <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.49.1.569>.
- [35] C. Hahnefeld, S. Drewianka, F.W. Herberg, Using Surface Plasmon Resonance Biosensors, 94 (n.d.) 299–320.
- [36] L. Nieba, S.E. Nieba-axmann, A. Persson, M. Ha, F. Edebratt, A. Hansson, J. Lidholm, K. Magnusson, BIACORE Analysis of Histidine-Tagged Proteins Using a Chelating NTA Sensor Chip, 228 (1997) 217–228.

- [37] E. Maza, J.S. Tuninetti, N. Politakos, W. Knoll, S. Moya, O. Azzaroni, pH-responsive ion transport in polyelectrolyte multilayers of poly(diallyldimethylammonium chloride) (PDADMAC) and poly(4-styrenesulfonic acid-co-maleic acid) (PSS-MA) bearing strong- and weak anionic groups, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 17 (2015) 29935–29948. <https://doi.org/10.1039/C5CP03965G>.
- [38] E. Stenberg, B. Persson, H. Roos, C. Urbaniczky, Quantitative Determination of Surface Concentration of Protein with SPR using Radiolabeled Proteins, *J. Colloid Interface Sci.* 143 (1991) 513–526.
- [39] E. Piccinini, S. Alberti, G.S. Longo, T. Berninger, J. Breu, J. Dostalek, O. Azzaroni, W. Knoll, Pushing the Boundaries of Interfacial Sensitivity in Graphene FET Sensors: Polyelectrolyte Multilayers Strongly Increase the Debye Screening Length, *J. Phys. Chem. C.* 122 (2018) 10181–10188. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b11128>.
- [40] M.Z. Iqbal, S. Siddique, A. Rehman, Structural defects controlled oxidation of UV irradiated graphene-based field effect transistors, *Diam. Relat. Mater.* 85 (2018) 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.diamond.2018.04.005>.
- [41] W. Yu, L. Sisi, Y. Haiyan, L. Jie, Progress in the functional modification of graphene/graphene oxide: A review, *RSC Adv.* 10 (2020) 15328–15345. <https://doi.org/10.1039/d0ra01068e>.
- [42] N.J. Silva, I. Borges, P.A. Tone, M.J. Green, H. Lischka, A.J.A. Aquino, Theoretical analysis of the stabilization of graphene nanosheets by means of strongly polarized pyrene derivatives, *Chem. Phys.* 527 (2019) 110468. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2019.110468>.
- [43] C.J. Shih, S. Lin, R. Sharma, M.S. Strano, D. Blankschtein, Understanding the pH-dependent behavior of graphene oxide aqueous solutions: A comparative experimental and molecular dynamics simulation study, *Langmuir.* 28 (2012) 235–241. <https://doi.org/10.1021/la203607w>.
- [44] E.S. Orth, J.G.L. Ferreira, J.E.S. Fonsaca, S.F. Blaskiewicz, S.H. Domingues, A. Dasgupta, M. Terrones, A.J.G. Zarbin, PKa determination of graphene-like

materials: Validating chemical functionalization, *J. Colloid Interface Sci.* 467 (2016) 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2016.01.013>.

- [45] R.R. Bhat, J. Genzer, Tuning the number density of nanoparticles by multivariant tailoring of attachment points on flat substrates, *Nanotechnology*. 18 (2007). <https://doi.org/10.1088/0957-4484/18/2/025301>.
- [46] G. Laucirica, G. Pérez-Mitta, M.E. Toimil-Molares, C. Trautmann, W.A. Marmisollé, O. Azzaroni, Amine-Phosphate Specific Interactions within Nanochannels: Binding Behavior and Nanoconfinement Effects, *J. Phys. Chem. C*. 123 (2019) 28997–29007. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b07977>.
- [47] D.J. Kim, I.Y. Sohn, J.H. Jung, O.J. Yoon, N.E. Lee, J.S. Park, Reduced graphene oxide field-effect transistor for label-free femtomolar protein detection, *Biosens. Bioelectron.* 41 (2013) 621–626. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2012.09.040>.