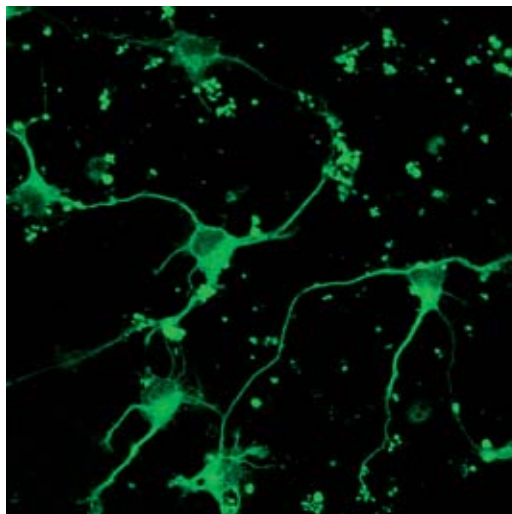
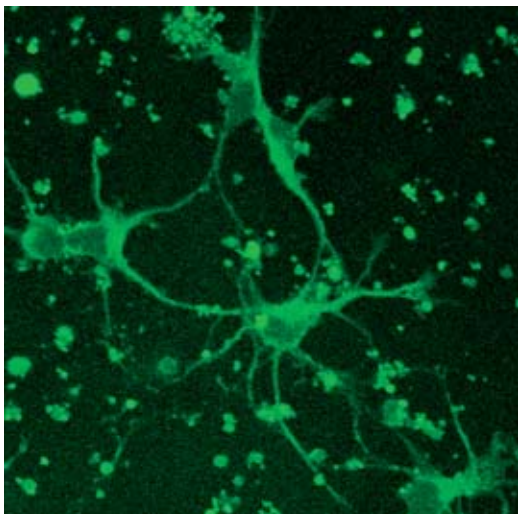


Doter les nano-objets de propriétés nouvelles par greffage moléculaire

L'approche *bottom-up* de la nanoélectronique du futur implique l'assemblage ou le positionnement d'objets de taille nanométrique, afin de réaliser des architectures fonctionnelles. Pour cela, le nanoélectronicien s'appuie sur des briques élémentaires, des nano-objets moléculaires, biomoléculaires ou minéraux. Leur fonctionnalisation par greffage moléculaire permet de leur conférer des propriétés intéressantes.



L'une des voies de fonctionnalisation des nanocristaux semi-conducteurs permet de leur conférer une photostabilité à long terme et une haute spécificité de liaison à des cellules neuronales. À gauche, image par fluorescence d'une culture primaire de cellules nerveuses marquées par des QDs biotinylés (excitation à 458 nm). À droite, expérience de contrôle avec des cellules marquées à l'Alexa-488.

CEA/DSV/DSM

Pour élaborer des architectures douées des fonctions électroniques "classiques" telles que les **transistors**, les **diodes**, les transducteurs optoélectroniques, les mémoires et les commutateurs moléculaires, le nanoélectronicien met en œuvre des **molécules** et des fils moléculaires conjugués, capables de transporter le courant, des structures moléculaires incluant des complexes métalliques et/ou des systèmes **redox** bistables⁽¹⁾, pour les mémoires, des **nanotubes de carbone** et des **nanofils** ou des **nanoparticules semi-conductrices** et/ou conductrices, pour les interconnexions, les transistors, les diodes et les photoémetteurs. La **fonctionnalisation** de ces objets de taille **nanométrique** par greffage moléculaire permet de les doter de propriétés nouvelles, de bistabilité, photosensibilité, reconnaissance biologique, solubilité... et autorise aussi leur assemblage en dépôts localisés. Cet article fait le point des avancées, sur ces quatre dernières années, de la "molécularisation" de ces briques élémentaires des matériaux du futur pour les applications en mémoires moléculaires, et plus particulièrement en nanobiocapteurs.

Le "Lego®" des nano-objets de la nanoélectronique hétérogène

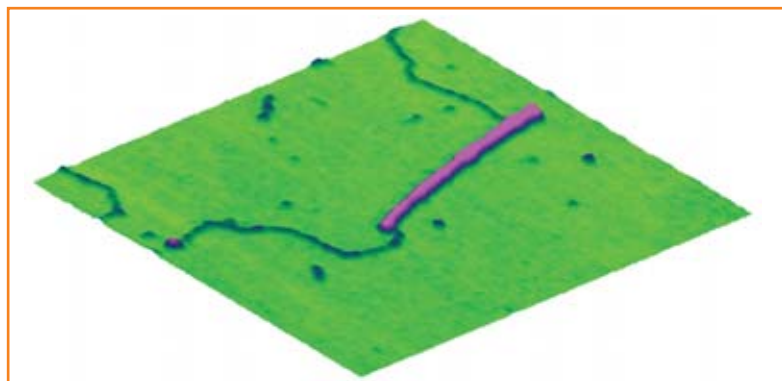
L'intervention des molécules dans les procédés de fabrication de la micro- et nanoélectronique classiques est cantonnée, en simplifiant, aux macromolécules (**polymères**, résines), outils passifs de façonnage et d'enrobage des composants. Comme son nom l'indique, l'électronique moléculaire (au sens large) intègre par contre dans des dispositifs des molécules jouant un rôle fonctionnel de traitement, de transformation (photoélectronique) et de stockage (mémoire moléculaire) de l'information (voir *L'électronique moléculaire*,

domaine au carrefour de la chimie, de la physique et de l'ingénierie). Ces molécules sont sous forme de monocouches ou nanofils **auto-assemblés**, s'interfaçant avec différentes surfaces et **nanostructures**, dans une approche hybride. Parmi ces nanostructures, les nano-objets tels les nanotubes de carbone, les nanofils et les nanoparticules conducteurs et semi-conducteurs font partie du "Lego®" de la nanoélectronique, discipline encore toute jeune.

À côté de ces structures "artificielles", des molécules biologiques, **ADN**, **protéines** et **virus**, servent de gabarits (encadré) ou d'éléments d'échafaudage pour construire ou assembler selon des procédés dits *bio-inspirés*, puisque le vivant procède intrinsèquement par auto-assemblage. Le "Graal" de la nanoélectronique hétérogène du futur pourrait être le composant *tout nano-objet*, sorte de "nano-cerveau bio-organo-minéral", ce qui nécessiterait de rendre compatibles les différents constituants et leur interconnexion en trois dimensions selon des

(1) Système bistable: qui existe dans deux états différents dans les mêmes conditions extérieures de température, de pression...

Image en microscopie à force atomique d'un nanotube de carbone sur de l'ADN. Ces molécules biologiques peuvent servir de gabarits ou d'éléments d'échafaudage pour construire ou assembler selon des procédés dits *bio-inspirés*.



Molecular Biophysics group/Delft University of Technology



procédés d'auto-organisation. Ainsi, la littérature présente-t-elle des assemblages en octaèdres et des moteurs moléculaires uniquement à base d'ADN, tandis que des matériaux semi-conducteurs sont nano-assemblés par des virus.

Cependant, le chemin pourrait être long avant une industrialisation et l'électronique hybride est une étape indispensable pour acquérir des connaissances sur ces nano-objets, mais aussi pour progresser dans la conception de nouvelles architectures tolérantes à un grand nombre de fautes, afin de développer rapidement des produits industriels. Pour ce faire, les scientifiques feront appel aux concepts de la chimie supramoléculaire, basés sur l'utilisation d'interactions faibles, qui permettront d'intégrer les nano-objets dans des dispositifs fonctionnels (figure 1). Actuellement, cette intégration au sein de dispositifs de structure CMOS s'effectue selon deux approches: la *croissance in situ*, où par exemple des nanotubes de carbone monoparois (SWNTs), synthétisés par le procédé CVD, pontent spécifiquement les **électrodes sources** et **drains** de transistors FET adressés par des circuits CMOS, et l'*approche ex-situ*, où le positionnement sur un *wafer* CMOS de nano-objets se fait postérieurement à leur synthèse. Cette dernière approche est bien plus lourde

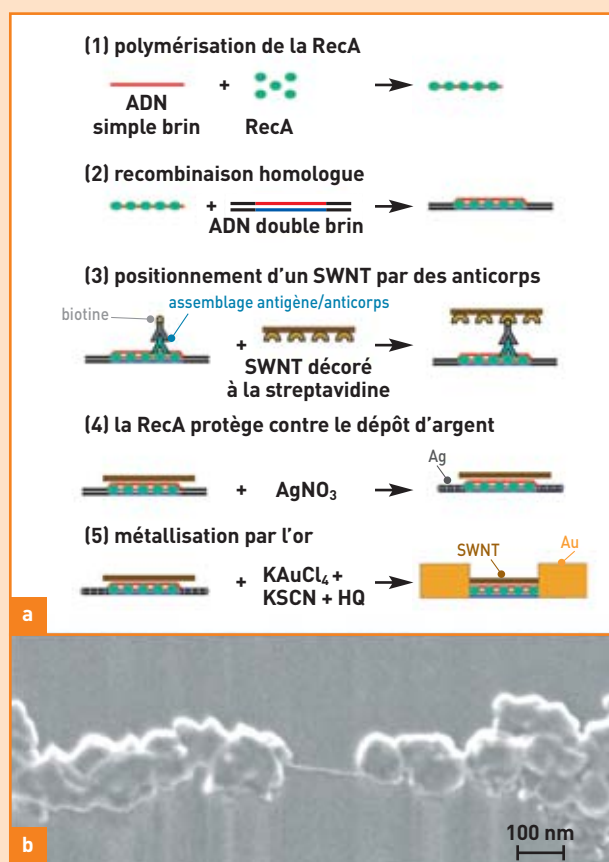
en nombre d'étapes, mais elle permet des purifications au préalable des nano-objets selon leurs tailles et propriétés, comme par exemple la séparation, actuellement au stade de l'enrichissement d'une forme par rapport à une autre, entre les SWNTs métalliques et semi-conducteurs. Par conséquent, hormis l'étape de synthèse, les étapes de solubilisation, de positionnement, de tri et d'acquisition de propriétés photophysiques et de (bio)reconnaissance passent par la fonctionnalisation de ces nano-objets.

L'utilisation de nanotubes de carbone, ainsi que de nanofils semi-conducteurs comme éléments de **transduction** dans de nombreux biocapteurs, suscite un intérêt croissant, principalement depuis ces quatre dernières années. La miniaturisation n'est pas l'attrait principal, même si l'emploi de ces nano-objets autorise une approche **bottom-up** pour la fabrication de nanobiocapteurs. En fait, les nanotubes de carbone et les nanofils semi-conducteurs présentent la potentialité d'une forte sensibilité en détection, car la déplétion ou l'accumulation des **porteurs de charge** causées par l'accrochage de biomolécules chargées à leur surface peut affecter toute la section transverse du chemin de **conduction** de ces nanostructures. Cela est dû au fait que les **atomes** de surface sont prédominants dans les nanofils

La nature, source d'outils et d'inspiration

La structure du corps humain s'appuie sur des bio-assemblages à différentes échelles, avec au niveau **nanométrique** les doubles hélices rigides de l'ADN en deux brins appariés, les structures agrégées en nanotubules du cytosquelette⁽¹⁾, les nanofeuillets de **protéines** et les films des membranes cellulaires. La diversité est fantastique et les biominéraux (os, dents, nacre, coquilles...) qui en sont issus l'illustrent. De même qu'un couturier "habille sur mesure" un gabarit avec des vêtements, les chimistes ont pensé se servir de ces **nanostuctures** biologiques comme gabarit pour créer et assembler des structures métalliques ou minérales. Ainsi, des nanotubules de protéines sont utilisés comme gabarits. Leur métallisation en surface offre la possibilité, après destruction du gabarit organique, d'obtenir des nanotubules métalliques. L'arrangement de **virus** en structure cristaux liquides permet d'élaborer, par exemple, des matériaux hybrides constitués d'une alternance de feuillettes organiques et de **nanoparticules** de sélénure de cadmium CdS. Dans ces approches bio-inspirées, l'ADN joue un rôle de premier plan. Tout d'abord, il assure la fonction de gabarit du fait de sa structure rigide (en double hélice) qui peut être décorée par des métaux. Ensuite, il est doté de capacités d'assemblage programmable pour organiser des nano-objets ou former des nano-échafaudages.

L'exemple décrit ci-contre (d'après les travaux de Erez Braun *et al.* du *Technion-Israel Institute of Technology*) rassemble ces deux propriétés, premièrement en alignant un **nanotube de carbone** monoparoï (SWNT) sur un double brin d'ADN, puis en le connectant par "dorure" des extrémités libres de l'ADN. Le principe est le suivant (figure a) : l'étape (1) de **polymérisation** d'une protéine RecA à partir d'un simple brin d'ADN suivie de l'étape (2) de recombinaison homologue permettent d'insérer dans l'ADN double brin cette protéine qui assure une double fonction. Elle empêche, d'une part, la métallisation de cette zone insérée et elle apporte, d'autre part, une biotine *via* un assemblage antigène/anticorps. Au cours de l'étape (3), un nanotube décoré à la streptavidine, une protéine, se positionne sur cette partie biotinylée de l'ADN double brin. Puis en deux étapes (4 et 5), seules les extrémités libres de l'ADN sont métallisées. La figure b représente une image en microscopie électronique à balayage d'un SWNT connecté par des nanofils d'or en fin du processus.



Procédés bio-inspirés pour la construction et le positionnement de nanostructures.

(1) Cytosquelette: système de filaments protéiques dans le cytoplasme d'une cellule eucaryote (possédant un noyau et un cytoplasme distincts), qui donne sa forme à la cellule et sa capacité de mouvement directionnel. Les microtubules, structures longues et cylindriques composées de tubuline, constituent l'une des trois classes principales de filaments.

Reproduit avec la permission de Science 302 : 1380-1382 (2003). © 2005 AAAS

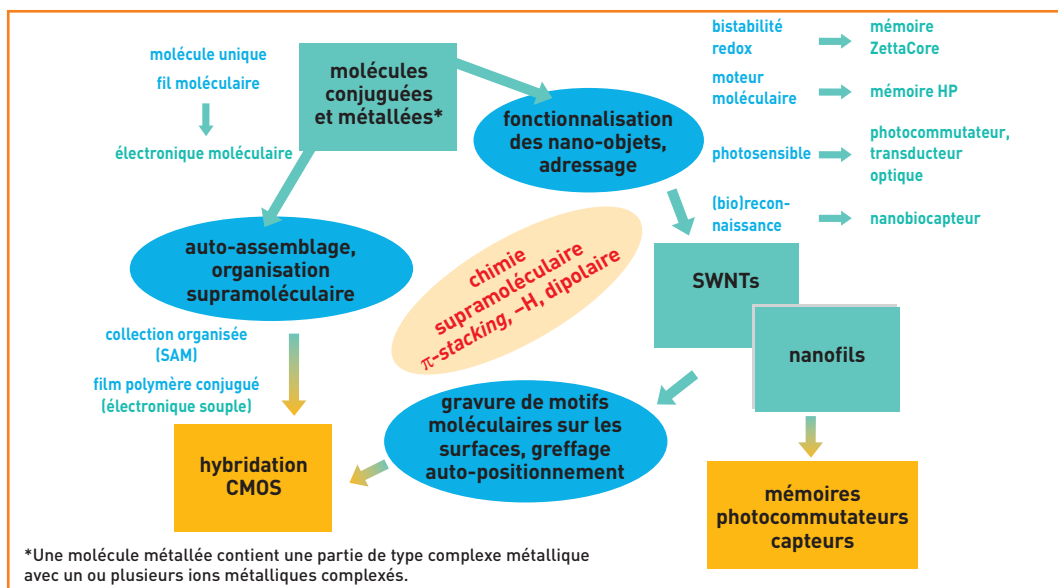


Figure 1. Les concepts de la chimie supramoléculaire joueront un rôle central dans la conception des molécules, pour leur intégration par auto-assemblage dans des dispositifs CMOS, pour la fonctionnalisation des nanotubes de carbone et des nanofils ainsi que l'auto-positionnement de ceux-ci.

(silicium Si, germanium Ge...) ou uniques constituants de la structure pour les SWNTs. Les modifications électroniques induites par ces molécules accrochées à ces atomes de surface, par exemple par la modification d'assemblages biologiques immobilisés ou par **oxydo-réduction**, sont directement traduites en changement des propriétés électriques du nano-objet. Par ailleurs, la stabilité chimique de ces SWNTs, comparée aux **polymères conjugués** capables d'une transduction de type FET, laisse espérer d'excellentes reproductibilité et durée de vie. Cet article se restreindra à une présentation de la fonctionnalisation des nanotubes de carbone, des nanofils et des nanoparticules métalliques et de semi-conducteurs (ou **quantum dots** QDs), avec les avancées récentes sous l'éclairage particulier des applications aux biocapteurs.

La fonctionnalisation des nanotubes de carbone monoparois

Désormais, une panoplie de méthodes de fonctionnalisation de la surface des nanotubes de carbone SWNTs par des espèces chimiques ou biologiques est disponible.

Deux approches de greffage

Il faut distinguer les voies de fonctionnalisation non-covalentes et covalentes (figure 2).

Les *approches non-covalentes*, simples de mise en œuvre, résultent des propriétés **hydrophobes/hydrophiles** et électroniques qui permettent l'**adsorption** non spécifique en surface de protéines et de **lipides** ou **tensio-actifs** ainsi que le " **π -stacking**"⁽²⁾ de composés **polyaromatiques**.

Le *greffage covalent* peut être scindé en deux groupes. Le premier concerne le greffage covalent sur les fonctions de surface issues d'un prétraitement **oxydant** (mélange nitrique/sulfurique). Ce prétraitement est fortement dégradant et difficilement contrôlable. On considère qu'avec 5 à 10% de carbone aromatique (sp^2) endommagés, le nanotube perd ses propriétés semi-

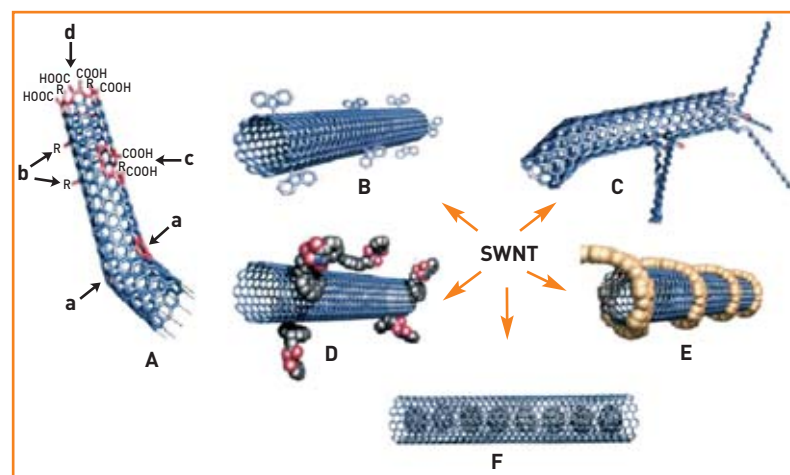
conductrices. Ces fonctions ne sont pas dispersées de façon homogène, mais plutôt aux extrémités ouvertes du SWNT. Afin que l'effet ChemFET (voir le paragraphe suivant) induit par des molécules biologiques ou gazeuses à la surface d'un SWNT soit effectif et reproductible, il faut favoriser un greffage sur le corps du SWNT. Le greffage sur la zone de contact métal/SWNT (**barrière Schottky**) est plus difficile à maîtriser de façon reproductible. Le deuxième groupe se rapporte au greffage *via* l'addition de radicaux, de carbène ou nitrene ou d'ylure, générés selon plusieurs voies, thermique, par photochimie ou par électrochimie. Ces réactions favorisent un couplage électronique direct entre l'espèce immobilisée et la structure carbonée, et n'établissent aucune distinction entre les bouts et le milieu du SWNT. Cependant, elles engendrent un taux de greffage important qu'il est nécessaire de contrôler. À titre d'exemple, la **réduction** électrochimique des composés aryldiazonium est particulièrement attractive et doit permettre de lever un certain nombre de verrous comme l'adressage spécifique, le contrôle du taux de greffage surfacique, l'amélioration du "câblage électrique" entre l'entité greffée et le SWNT.

Les biocapteurs à base de nanotubes de carbone

De nombreuses espèces biologiques ont été greffées sur des SWNTs afin d'élaborer des biocapteurs, soit par couplage sur les groupes carboxyliques de surface

Figure 2.

Voies de fonctionnalisation des SWNTs. A, défauts typiques des nanotubes : cycles à 5 ou 7 atomes de carbone inclus dans la structure carbonée (a) ; défauts d'aromaticité d'un carbone avec création d'une liaison pendante, c'est-à-dire un carbone sp^3 dans la structure sp^2 (b) ; défauts ayant abouti, après oxydation, à des groupements carboxyliques (COOH) de surface (c) ; bout ouvert avec des groupements carboxyliques (d). Selon les traitements, des groupements $-NO_2$, $-OH$ et $=O$ sont aussi possibles. B, greffages covalents par voie radicalaire. C, greffages covalents *via* les fonctions des défauts. D et E, fonctionnalisation exohédrique (externe) non-covalente par des tensio-actifs, des polymères et par π -stacking. F, fonctionnalisation endohédrique (interne) par des molécules de **fullerène** [d'après A. HIRSCH, "Functionalization of single-walled carbon nanotubes", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, pp. 1853-1859, 2002].



© 2005 Wiley-VCH Verlag GmbH

(2) π -stacking: empilement résultant des forces faibles de recouvrement des orbitales π , responsables, par exemple, de la cohésion des plans de **graphite**.



ou *via* le greffage d'un pyrène π -adsorbé et servant de point d'ancrage. Parmi les entités immobilisées, citons les **enzymes** comme la glucose oxydase GOD (figure 3), la peroxydase MP-11, la streptavidine, des **peptides** et des sondes simple brin d'ADN.

Le greffage fonctionnel des nanofils semi-conducteurs

Comme cela a été souligné précédemment, les nano-objets unidimensionnels ont une morphologie et une taille particulièrement bien adaptées pour les applications en interconnexion, en transistors à effet de champ ou en diodes. Cependant, il y a des limitations notables à l'utilisation des SWNTs pour la micro-électronique intégrée ou pour des dispositifs en matrice, puisque les nanotubes de carbone métalliques et semi-conducteurs sont actuellement produits en même temps. Par contre, les caractéristiques physiques et chimiques des nanofils semi-conducteurs, c'est-à-dire la composition, la taille, les propriétés électroniques et optiques, peuvent être rationnellement contrôlés durant la synthèse, et ce de façon prédictible. Le positionnement de ces nano-objets, lorsqu'ils sont détachés du substrat servant à la croissance, se fait assez

classiquement par peignage sous flux hydrodynamique. Leur dispersion dans des solvants, tel l'alcool, est aisée, et des agrégations en fagots comme pour les SWNTs ne sont pas à craindre. La fonctionnalisation des nanofils semi-conducteurs concerne plus particulièrement deux applications : les mémoires moléculaires et les biocapteurs.

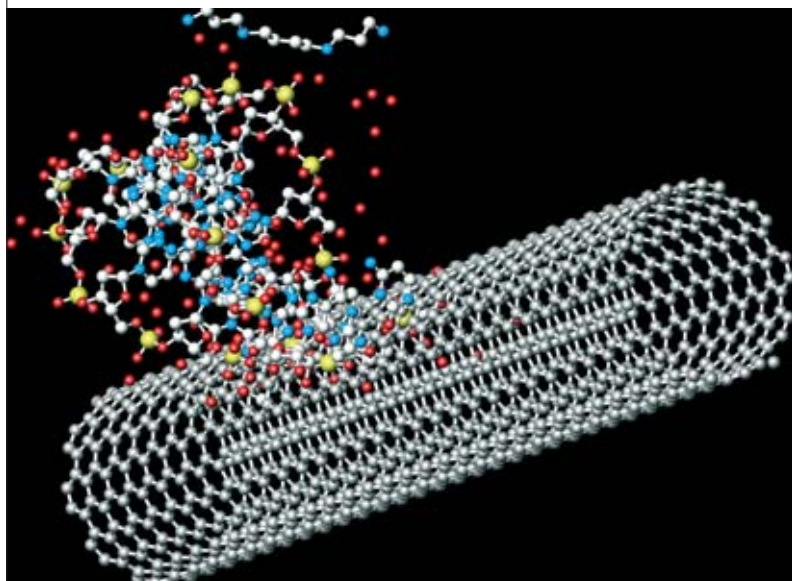
Les mémoires moléculaires

Le greffage de monocouches auto-assemblées (SAMs) de molécules redox sur une surface de **silicium** dans un dispositif **capacitif** permet de parvenir à des mémoires moléculaires (figure 4). L'élaboration de telles SAMs a été abordée sur des dispositifs hybrides comportant des microsursfaces de silicium ($100 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$) par l'équipe de David F. Bocian qui a fondé la société ZettaCore. Les SAMs sont préparées *via* la réaction de condensation du groupement alcool benzylique sur des surfaces de silicium hydrogéné en formant des liaisons $\text{Si-O}-(\text{CH}_2\text{-phénylène})-$. Ainsi, des systèmes redox ferrocène et **porphyrine** ont été greffés pour obtenir des mémoires moléculaires multi**bit**. De façon similaire, des groupements arylphosphonates ont aussi été utilisés comme point d'attache.

Une telle démarche pourrait être adaptée à des nanofils de silicium. L'équipe de Charles M. Lieber à l'université de Harvard (États-Unis) a intégré des nanofils de silicium **dopé p** (*p*-Si), de nitrure de gallium **dopé n** (*n*-GaN) et de phosphure d'indium dopé *n* (*n*-InP) dans des montages FETs. Ces derniers recouverts d'une couche de phthalocyanine de cobalt permettent de réaliser une mémoire avec un temps de rétention de charge de 20 min et avec un rapport *on/off* (écriture sur effacement) estimé à 10^4 . Des progrès ont été récemment effectués par le groupe de Meyya Meyyappan au *Center for Nanotechnology* (États-Unis). Une mémoire multiniveau a été obtenue par greffage de complexes terpyridiniques de Fe^{2+} sur un nanofil d'oxyde d'indium (In_2O_3). Des rétentions de charge sur plus de 600 h avec des rapports *on/off* évalués à 10^4 sont rapportées. La structure moléculaire, en particulier la présence de l'atome central métallique qui confère les propriétés redox à la molécule, joue un rôle déterminant dans l'effet mémoire.

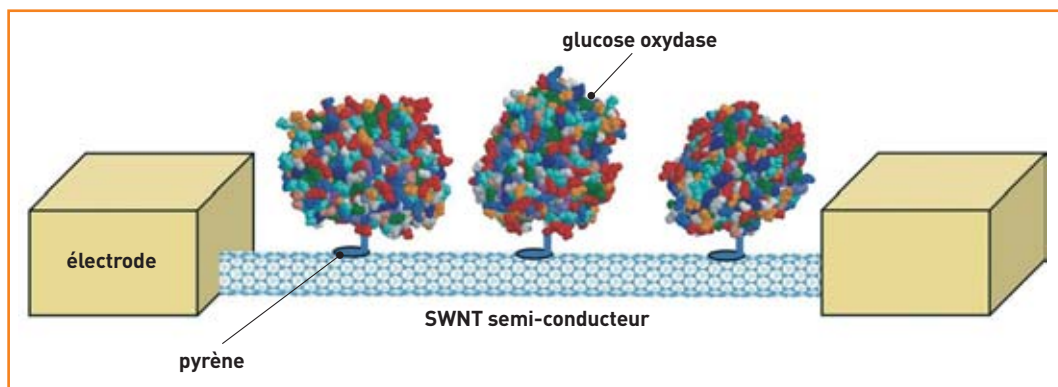
Les nanobiocapteurs

Charles M. Lieber et son équipe ont été les pionniers pour valider le concept de nanobiocapteur fondé sur l'effet de champ appliqué à un nanofil semi-conduc-



Yong Kong - Max-Planck-Institute for Metals Research/Stuttgart

Protéine greffée sur un nanotube de carbone. De nombreuses entités biologiques ont été greffées sur des SWNTs afin de réaliser des biocapteurs.



Molecular Biophysics group/Delft University of Technology

Figure 3. Configuration de nanobiocapteur en ChemFET. Représentation schématique du dispositif à deux électrodes connectant un SWNT semi-conducteur avec l'enzyme glucose oxydase immobilisée *via* un pyrène adsorbé ("pied" bleu). La variation de **conductance** répond en temps réel à l'ajout d'une simple solution aqueuse de glucose (d'après K. BESTEMAN, J.-O. LEE, F. WIERTZ, H. HEERING and C. DEKKER, "Enzyme-coated carbon nanotubes as single-molecule biosensors", *Nanoletters*, 3, pp. 727-730, 2003).

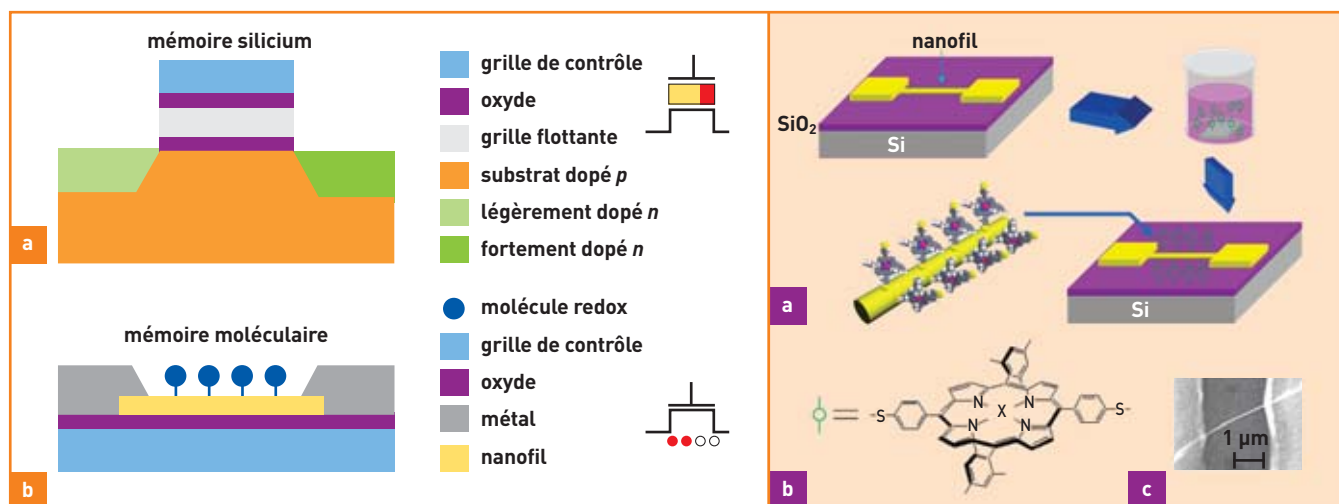


Figure 4.

À gauche, comparaison schématique entre une mémoire flash silicium à 2 bits, quatre quantités de charges non identiques sont placées dans la grille flottante via le canal d'injection des électrons. Par contre, les différents niveaux d'un élément de mémoire moléculaire sont obtenus en modifiant le rapport de la population des molécules à l'état oxydé et réduit, en appliquant des impulsions de potentiel de grille de diverses amplitudes (d'après C. LI, W. FAN, B. LEI, D. ZHANG, S. HAN, T. TANG, X. LIU, Z. LIU, S. ASANO, M. MEYAPPAN, J. HAN and C. ZHOU, "Multilevel memory based on molecular devices", *Appl. Phys. Lett.*, 84, pp. 1949-1951, 2004). À droite, en a, exemple d'un procédé de greffage sur nanofil de In_2O_3 , de diamètre 10 nm et de longueur 2 μm, par immersion dans une solution de porphyrine de cobalt (Co-ppr) comportant des ligands thioacétate pour se greffer et s'auto-assembler. En b, structure de la Co-ppr. En c, image en microscopie électronique à balayage du nanofil d' In_2O_3 (d'après C. LI, J. LY, B. LEI, W. FAN, D. ZHANG, J. HAN, M. MEYAPPAN, M. THOMPSON and C. ZHOU, "Data storage studies on nanowire transistors with self-assembled porphyrin molecules", *J. Phys. Chem. B*, 108, pp. 9646-9649, 2004).

teur. De simples nanodétecteurs à pH ont été élaborés en greffant des groupements NH_2 par silanisation classique (3-aminopropyltriéthoxysilane) sur des fils de Si dopé au bore oxydés en surface. Le premier nanobio-capteur basé sur des nanofils de Si biotinylés, à partir de la réaction d'un ester activé de biotine (un des constituants des vitamines du groupe B) sur les groupements OH de surface du nanofil, détecte l'avidine (une protéine) jusqu'à des limites picomolaires (10^{-12} mole/L). Des détecteurs d'ADN sur nanofils permettent de suivre en temps réel les réactions d'hybridation et ainsi de discriminer des échantillons présentant différents mauvais appariements. Des sensibilités de 10 femtomoles (10^{-14} mole) ont été atteintes en accrochant des sondes PNA, un substitut non chargé de l'ADN, sur les nanofils selon la séquence d'assemblage Si/SiO₂-biotine/avidine/ biotine-PNA. De ce fait, les charges à l'origine de l'effet ChemFET proviennent principalement des séquences d'ADN cibles apportées lors de l'hybridation.

L'équipe de Hewlett-Packard Laboratories (Palo Alto, États-Unis) évite la manipulation de ces nanofils, par une approche *top-down* de lithographie par faisceau d'électrons (encadré E, *La lithographie, clé de la miniaturisation*, p. 37) sur une tranche de silicium sur isolant (SOI) des nanofils de Si (50 nm × 60 nm × 20 μm). La surface de ces fils est fonctionnalisée pour recevoir des brins d'ADN célibataires selon une approche différente du groupe de Charles M. Lieber. La technique consiste en une silanisation par le 3-mercaptopropyltriméthoxysilane puis addition d'un ADN comportant une fonction acrylique phosphoramidite. La variation de conductivité du fil permet de détecter un seul mauvais appariement. Ce résultat quelque peu surprenant pourrait néanmoins s'expliquer car les fragments d'ADN utilisés sont courts (12 bases). La limite de détection est de l'ordre de 25 picomoles/L.

Ces détecteurs d'ADN sans marqueur présentent une excellente reproductibilité, ce qui ouvre la voie

à des matrices de nanocapteurs intégrés. Ces progrès dans la biofonctionnalisation des nanofils sont bien illustrés par l'extension récente des dispositifs "nanobiochemFETs" à des entités biologiques plus complexes comme les virus. Ainsi, Charles M. Lieber et son équipe présentent la détection en temps réel sur nanofils de Si des virus de l'influenza A et discriminant d'autres virus tels le paramyxovirus et l'adénovirus (figure 5).

L'habillage "sur mesure" des nanoparticules

Dans les prochaines décennies, l'aptitude à reconnaître, détecter, "imager" des systèmes biologiques et les organismes vivants par des phénomènes électriques, optiques et magnétiques sera radicalement bouleversée par les développements en physique et en chimie des nanomatériaux. La possibilité de contrôler les motifs structuraux de la matière à l'échelle du nanomètre va en effet mener à des biocapteurs d'un genre complètement nouveau. Ces systèmes seront à même de reconnaître et de suivre en temps réel une molécule unique au sein d'une cellule vivante. Ils seront capables d'une intégration en parallèle pour la détection multiparamétrique, permettant de conduire simultanément des expériences diverses. Les nanoparticules métalliques, magnétiques et semi-conductrices sont déjà utilisées dans de nombreuses méthodes de détection. L'article se limitera à quelques exemples concernant les nanoparticules d'or et semi-conductrices.

Les nanoparticules d'or

Les nanoparticules métalliques d'or sont employées comme plates-formes d'assemblage ou éléments de construction de catalyseurs, capteurs et matériaux nanostructurés. Elles sont disponibles dans le commerce⁽³⁾ et bénéficient d'une large palette de fonctionnalisations. En utilisant des molécules organiques spécifiques ou

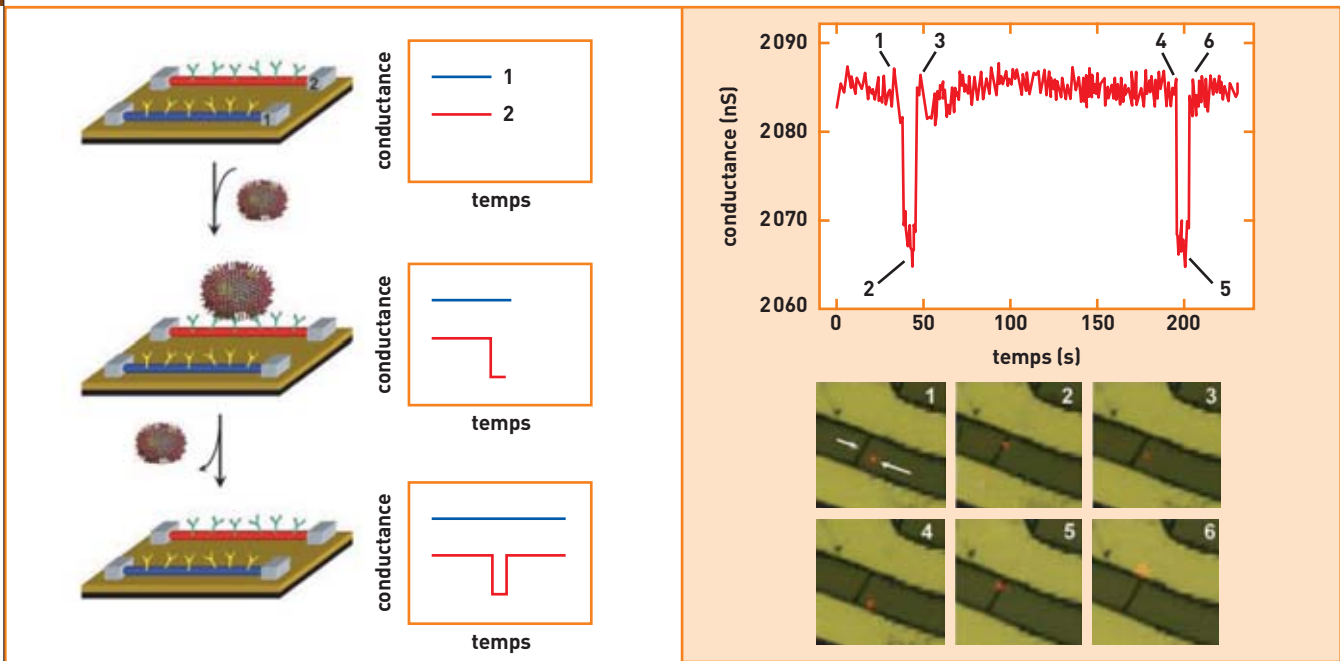
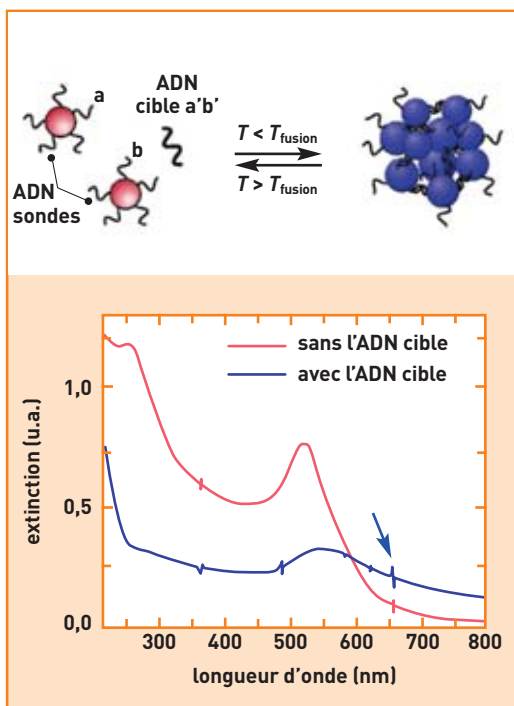


Figure 5.

À gauche, représentation schématique de deux dispositifs comportant chacun un nanofil de Si, de diamètre environ 20 nm et de longueur 2 µm, modifié par des anticorps récepteurs de nature différente. L'accrochage spécifique d'un virus unique sur le nanofil 2 induit un changement de conductance. Lors du détachement, la conductance retourne à l'état initial. À droite, la combinaison avec l'imagerie confocale permet de suivre une série de six événements se rapportant chacun à des positions différentes du virus vis-à-vis du nanofil. Le virus apparaît comme un point rouge, les flèches blanches dans l'image 1 indiquent la position initiale du virus et du nanofil. Les images correspondent à un champ de 8 × 8 µm², la concentration virale est de 100 particules au microlitre (d'après F. PATOLSKY, G. ZHENG, O. HAYDEN, M. LAKADAMYALI, X. ZHUANG and C. LIEBER, "Electrical detection of single viruses", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101, pp. 14017-14022, 2004 – www.pnas.org).

Figure 6. En haut, schéma de principe. Lorsqu'un mélange de nanoparticules d'or greffées par les séquences d'ADN sondes a et b est mis en présence d'une séquence d'ADN cible a'b' reconnaissant a et b, celle-ci agit comme de la glu et agrège les nanoparticules de 13 nm de diamètre. Il en résulte un déplacement vers l'infrarouge de la longueur d'onde d'absorption de l'agrégat par rapport à celle de la nanoparticule isolée, comme le montre la figure en bas (d'après R. JIN, G. WU, Z. LI, C. MIRKIN and G. SCHATZ, "What controls the melting properties of DNA-linked gold nanoparticle assemblies?", *J. Am. Chem. Soc.*, 125, pp. 1643-1654, 2003).



de l'ADN, Chad A. Mirkin, fondateur de la société Nanosphere Inc., et ses collaborateurs ont montré qu'il était possible d'organiser en **agrégats** discrets des nanoparticules d'or en les "agglutinant" par pontage *via* un brin d'ADN complémentaire (figure 6). La transduction optique de l'hybridation des brins d'ADN est fondée sur la mesure du couplage de la lumière incidente avec la résonance plasmonique de surface des

(3) Les nanoparticules métalliques d'or sont par exemple proposées par les sociétés Sigma-Aldrich et Ted Pella Inc.

nanoparticules (équivalent à une onde évanescence). Le rapprochement des nanoparticules *via* l'hybridation permet le couplage électromagnétique entre les nanoparticules, qui induit un élargissement et un décalage vers le rouge de la fréquence de résonance. Récemment, ce groupe a présenté dans les *Proceedings of the National Academy of Sciences* (PNAS, 15 février 2005) le procédé BCA (Bar Code Amplification, licence Nanosphere Inc.) basé sur des nanoparticules d'or codées par des séquences d'ADN, permettant de détecter une protéine spécifique de la maladie d'Alzheimer avec une sensibilité un million de fois supérieure au procédé conventionnel ELISA.

Cette équipe est aussi à l'origine des matrices de détection d'ADN s'appuyant sur le changement de conductance dans un espace interélectrode comblé par des nanoparticules d'or apportées lors de l'hybridation (figure 7). Des limites de détection de 50 nanomoles/L à 500 femtomoles/L sont rapportées, tandis que la limite de détection avec un microscope confocal⁽⁴⁾ est de l'ordre de 5 picomoles/L.

Les nanocristaux semi-conducteurs

Les nanocristaux semi-conducteurs QDs ont de nombreuses applications dans le domaine des matériaux nanostructurés pour le **photovoltaïque** ou la biologie. Contrairement aux technologies basées sur les nanoparticules d'or ou les colorants organiques, le marquage par les QDs en est encore à ses débuts. Depuis trois-quatre ans, une vaste panoplie de QDs est disponible⁽⁵⁾. Il s'agit principalement des QDs du type CdSe(cœur)/ZnS(coquille), voir *Les nanocristaux semi-conducteurs fluorescents font leur gamme*. Différentes fonctions de surface sont proposées (**amine**, acide carboxylique, biotine, anticorps...) ainsi qu'une large gamme de longueurs d'onde d'émission (525, 565, 605,

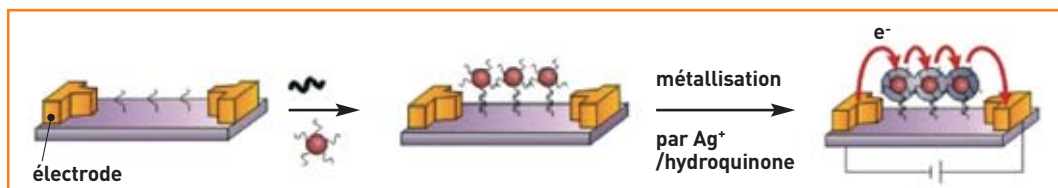


Figure 7. Principe de la détection. L'espace d'environ 20 μm de Si/SiO₂ entre les deux électrodes d'or est recouvert de séquences d'ADN sondes selon un procédé d'accrochage identique à celui mis au point par C. Lieber *et al.* L'hybridation avec une séquence cible permet, via un assemblage sandwich, d'immobiliser des nanoparticules d'or de 13 nm de diamètre qui comblent l'espace interélectrode. Afin d'augmenter la conduction interélectrode, un dépôt chimique d'argent permet d'enrober de façon continue le tapis de particules d'or (d'après S.-J. PARK, A. TATON and C. MIRKIN, "Array-based electrical detection of DNA with nanoparticle probes", *Science*, 295, pp. 1503-1506, 2002).

655, 705, 800 nm) pouvant être étendue à 2500 nm, avec une stabilité en milieu aqueux. Par rapport aux marqueurs organiques, les QDs apportent deux avantages remarquables. Ils résistent au photoblanchiment, ce qui offre la possibilité de suivre des mécanismes biologiques *in vivo* sur des temps s'étalant du jour à la semaine, au lieu de l'heure pour les colorants organiques ou les GFP (*Green Fluorescent Proteins*). De plus, leur longueur d'onde d'émission est ajustable en fonction de leur taille. Ces différentes émissions peuvent être déclenchées simultanément par excitation à une longueur d'onde unique, ce qui autorise des marquages multiples et même l'encodage optique.

Puisque les processus biologiques se déroulent dans un environnement aqueux, il est nécessaire de rendre hydrophile la surface des QDs. Ceux-ci sont classiquement hydrophobes, du fait de la présence du solvant coordonnant hydrophobe (typiquement le TOPO, trioctylphosphine) employé lors de la synthèse. Parmi les six voies de biofonctionnalisation décrites dans la figure 8, quatre sont principalement mises en œuvre. La première concerne l'échange du ligand d'origine par des tensio-actifs bifonctionnels comportant une extrémité hydrophile et une extrémité capable de se lier à la coquille ZnS. Les thiols (-SH) sont les groupements liants les plus utilisés, et les groupes carboxyliques (-COOH) sont à la fois hydrophiles et aptes à assurer une liaison amide avec les groupes -NH₂ des protéines. Récemment, au CEA, Peter Reiss et ses collaborateurs ont employé des ligands chélatants de type acide carbodithioïque qui s'échangent quantitativement et améliorent la résistance des QDs à la photo-oxydation. La deuxième voie, la silanisation, permet l'enrobage des QDs par une couche de silane qui les stabilise grandement. Le processus comporte deux étapes. La première, issue de la condensation du thio-triméthoxysilane, constitue un primer, tandis que la seconde couche de polysilane adhérente à la première apporte les groupes thiol, phosphonate ou ammonium pour l'accrochage de biomolécules.

La troisième voie se rapporte à l'inclusion des QDs dans des billes polymères pour l'encodage optique (figure 9). Les potentialités de ce codage sont immenses. Ainsi, 3 couleurs et 10 intensités génèrent 999 codes; 5-6 couleurs et 6 intensités permettent 10 000 à 40 000 codes.

(4) Microscopie confocale: constituée de lasers, d'éléments optiques, de dispositifs de balayage rapide et d'ordinateurs qui traitent numériquement les images, cette architecture élaborée permet d'analyser l'intérieur des objets microscopiques et de les visualiser en trois dimensions.

(5) Les quantum dots sont par exemple proposés par Evident Technologies, <http://www.evidenttech.com> et Quantum Dot Corporation, fondée par Paul Alivisatos, <http://www.qdots.com>.

La quatrième voie concerne la biotinylation des QDs. C'est une biofonctionnalisation très versatile qui permet de lier la nanoparticule conjuguée biotine à toute biomolécule conjuguée biotine ou avidine (souvent commerciale) par le biais du couplage biotine/avidine. La photostabilité à long terme ainsi que la haute spécificité de liaison à des cellules neuronales ont été démontrées sur des QDs de type CdSe/ZnSe (collaboration entre les Directions des sciences du vivant et des sciences de la matière du CEA – DSV-DSM).

La bioconjugaison des QDs a été réalisée avec des séquences d'ADN, des peptides (immuno-capturs), des protéines et des neurotransmetteurs. Leur utilisation n'est pas limitée à la substitution aux colorants organiques mais repose sur d'autres concepts comme le codage optique (figure 9) ou le transfert d'énergie interparticules par FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*).

Dans le domaine du *in vivo*, le suivi sur de longues durées de micro-organismes ou de cellules vivantes en fonction de leur environnement, de la présence de composés cytotoxiques⁽⁶⁾ ou de médicaments est un enjeu considérable. Cependant, les études concernent principalement les protéines du cytoplasme⁽⁷⁾ ou membranaires. En plus de la stabilité du rendement de photoluminescence, il faut assurer la non-toxicité chimique de la nanoparticule, car la photo-oxydation des QDs à base de cadmium relargue des ions cadmium cytotoxiques. Parmi les solutions de rechange figurent les nanoparticules d'InN émettrices dans l'infrarouge pour l'imagerie *in vivo*. Des résultats récents montrent que grâce à l'enrobage de polysilane, des nanoparticules de CdSe/ZnS modifiées pour traverser la barrière du noyau cellulaire

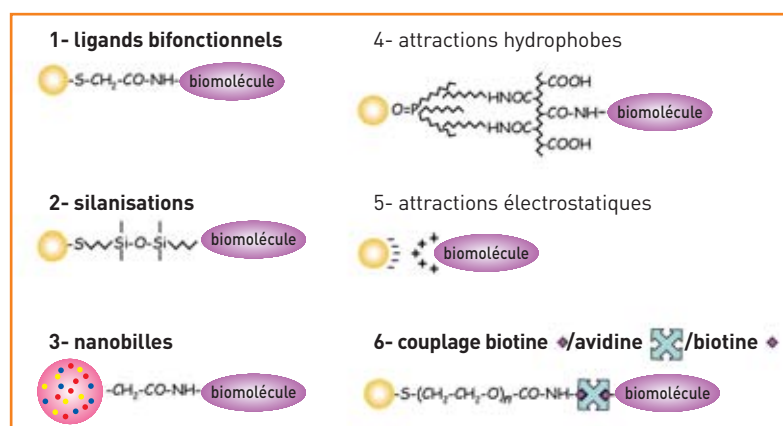
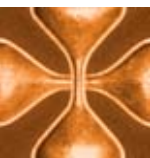
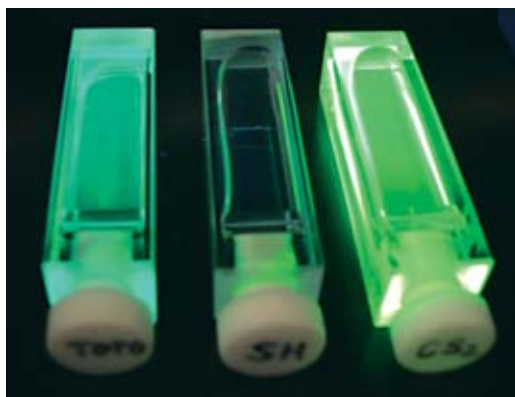


Figure 8. Principales voies de biofonctionnalisation de nanoparticules semi-conductrices de type CdSe/ZnS.



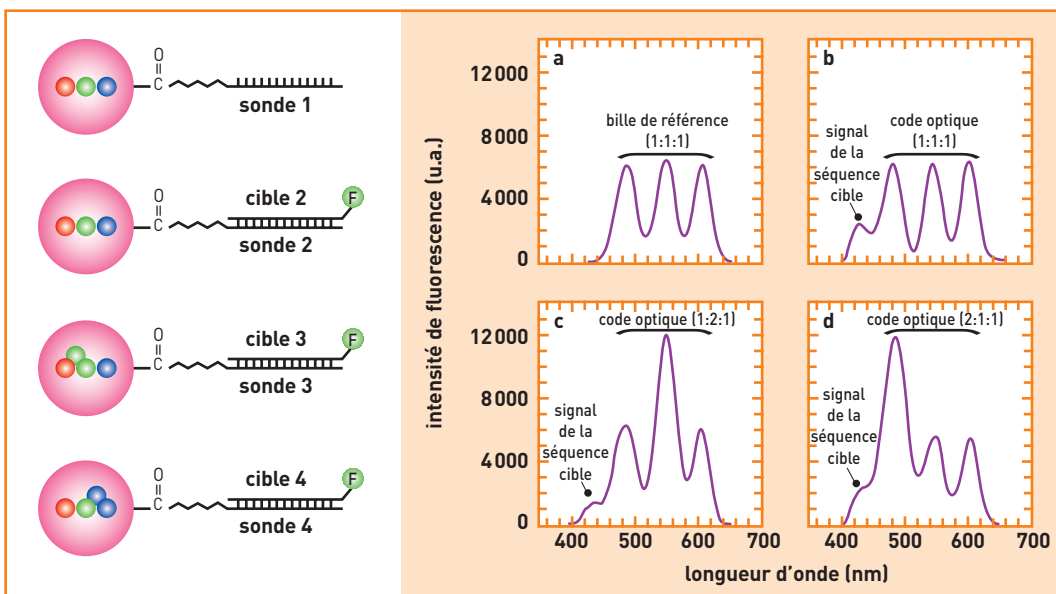
Nanocristaux de CdSe sous irradiation ultraviolette en continu comportant à gauche, des ligands TOPO ; au milieu, des ligands thiol ; à droite, des ligands de type acide carboxylique. Ces derniers améliorent la résistance des QDs à la photo-oxydation.



CEA

(cellules humaines HeLa) par un peptide viral, n'entraînent aucune différence significative de la colonie cellulaire après 10 jours de croissance. Cela ouvre la porte à l'usage des QDs pour visualiser sur le long terme les événements biologiques qui affectent le noyau de la cellule.

Figure 9. À gauche, principe du codage optique par multiplexage en longueur d'onde et intensité de QDs. Des billes de polystyrène (0,1 à 10 µm) sont gonflées par un solvant afin d'y inclure un mélange de QDs de couleurs différentes et dans des proportions bien définies. À droite, signal de fluorescence d'une sonde ADN (a) et signaux de fluorescence obtenus après hybridation avec la séquence cible (b, c et d). Il se rajoute le signal de fluorescence de la séquence cible (marqué par F), qui peut facilement être discriminé du signal code des QDs (d'après M. HAN, X. GAO, J. Z. SU and S. NIE, "Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules", *Nature Biotechnology*, 19, pp. 631-635, 2001).



POUR EN SAVOIR PLUS

- E. KATZ and I. WILLNER, "Biomolecules-functionalized carbon nanotubes: applications in nanobioelectronics", *ChemPhysChem*, 5, pp. 1084-1104, 2004.
- C. JIANRONG, M. YUQUING, H. NONGYUE and W. XIAOHUA, "Nanotechnology and biosensors", *Biotechnology Advances*, 22, pp. 505-518, 2004.
- C. DYKE and J. TOUR, "Unbundled and highly functionalized carbon nanotubes from aqueous reactions", *Nanoletters*, 3, pp. 1215-1218, 2003.
- Q. LI, G. MATHUR, S. GOWDA, S. SURTHI, Q. ZHAO, L. YU, J. LINDSEY, D. BOCIAN and V. MISRA, "Multibit memory using self-assembly of mixed ferrocene/porphyrin monolayers on silicon", *Adv. Mat.*, 16, pp. 133-137, 2004.
- P. ALIVISATOS, "The use of nanocrystals in biological detection", *Nature Biochem.*, 22, pp. 47-52, 2004.
- R. SHENHAR and V. ROTELLO, "Nanoparticles: scaffolds and building blocks", *Acc. Chem. Res.*, 36, pp. 549-561, 2003.
- N. CHARVET, P. REISS, A. ROGET, A. DUPUIS, D. GRÜN WALD, S. CARAYON, F. CHANDEZON and T. LIVACHE, "Biotinylated CdSe/ZnSe nanocrystals for specific fluorescent labelling", *Mat. Chem.*, 14, pp. 2638-2642, 2004.
- F. CHEN and D. GERION, "Fluorescent CdSe/ZnS nanocrystal-peptide conjugates for long-term, nontoxic imaging and nuclear targeting in living cells", *Nanoletters*, 4, pp. 1827-1832, 2004.

La fonctionnalisation des surfaces : un domaine clé

Des couches antireflet aux revêtements hydrophobes des verres, en passant par les traitements anticorrosion des métaux, les collages des matériaux et l'ensimage⁽⁸⁾ des fibres textiles, la fonctionnalisation des surfaces apparaît un domaine clé, car le contrôle des interfaces est aussi celui des interactions entre un monde extérieur et un matériau. La fonctionnalisation des polymères conducteurs électroniques au début des années 1980 à la DSM est désormais un outil classique de la fonctionnalisation des surfaces, qui a irrigué le développement de domaines aussi différents que l'électrocatalyse, le photovoltaïque, les biocapteurs et, plus récemment, l'électronique et la photonique moléculaire. Le CEA a joué alors un rôle de leader national et international dans ce domaine, avec de belles percées dans le domaine de la reconnaissance ionique, et des biocapteurs et **biopuces** en particulier. La fonctionnalisation des nano-objets, qui est encore dans son enfance, ouvrira de nombreuses por-

tes de découvertes dans les nanosciences. Sous l'égide du programme CEA "chimie pour la nanoélectronique", des actions communes entre les Directions de la recherche technologique et des sciences de la matière du CEA (DRT-DSM) sont en cours, dont les mémoires moléculaires sur silicium et les transducteurs optoélectroniques à base de nanotubes de carbone. Il est primordial de se donner les moyens de développer cette science, qui est un des ciments de ce programme.

➤ **Gérard Bidan**

Direction des sciences de la matière
CEA centre de Grenoble

(6) Cytotoxique : toxique pour la cellule.

(7) Cytoplasme : partie de la cellule limitée par une membrane plasmique, et contenant différentes microstructures dont les organites membranaires (l'appareil de Golgi, les mitochondries...).

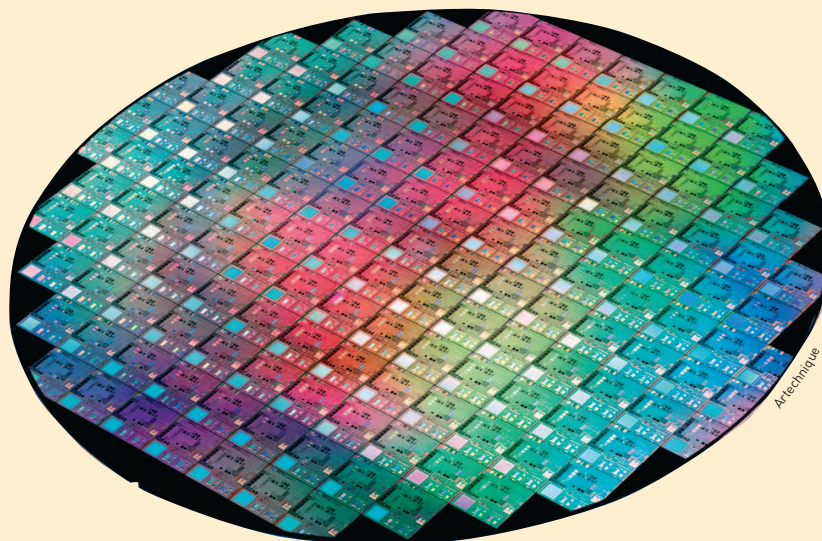
(8) Ensimage : opération consistant à déposer un agent de liaison assurant la cohésion de filaments textiles entre eux, diminuant l'abrasion, facilitant les manipulations ultérieures (tissage) et évitant la formation de charges électrostatiques.

A Du monde macroscopique au nanomonde, ou l'inverse...

Afin de se représenter plus aisément les dimensions des objets micro et nanoscopiques*, il est pratique de procéder à des comparaisons et courant de faire correspondre différentes échelles, par exemple celle du monde du vivant, de la molécule à l'homme, et celle des objets manipulés ou fabriqués par lui (figure). Cette correspondance entre "artificiel" et "naturel" permet, par exemple, de voir que des **nanoparticules** fabriquées artificiellement sont plus petites que des globules rouges.

Un autre mérite de cette juxtaposition est d'illustrer les deux grandes façons

*Du grec *nano* qui signifie "tout petit" et est utilisé comme préfixe pour désigner le milliardième (10^{-9}) d'une unité. En l'occurrence, le **nanomètre** ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ m}$, soit un milliardième de mètre) est l'unité reine du monde des nanosciences et des nanotechnologies.



Tranche de silicium de 300 mm réalisée par l'Alliance Crolles2, illustration de la démarche *top-down* actuelle de la microélectronique.

d'élaborer des objets ou des systèmes nanométriques : la voie descendante (*top-down*) et la voie ascendante (*bottom-up*). Deux chemins mènent en effet au nanomonde : la fabrication moléculaire, qui passe par la manipulation d'**atomes** individuels et la construction à partir de la base, et l'ultraminaturisation, qui produit des systèmes de plus en plus petits.

La voie descendante est celle du monde artificiel, qui part de matériaux macroscopiques, ciselés par la main de l'homme puis par ses instruments : c'est elle qu'a empruntée l'électronique depuis plusieurs dizaines d'années, principalement avec le **silicium** comme substrat, et ses "tranches" (*wafers*) comme entités manipulables. C'est d'ailleurs la microélectronique qui a largement contribué à donner à cette voie le nom anglais sous laquelle elle

est connue. Mais il ne s'agit plus seulement d'adapter la miniaturisation de la filière silicium actuelle, mais aussi de prendre en compte, pour s'en prémunir ou les utiliser, les phénomènes physiques, **quantiques** en particulier, qui apparaissent aux faibles dimensions.

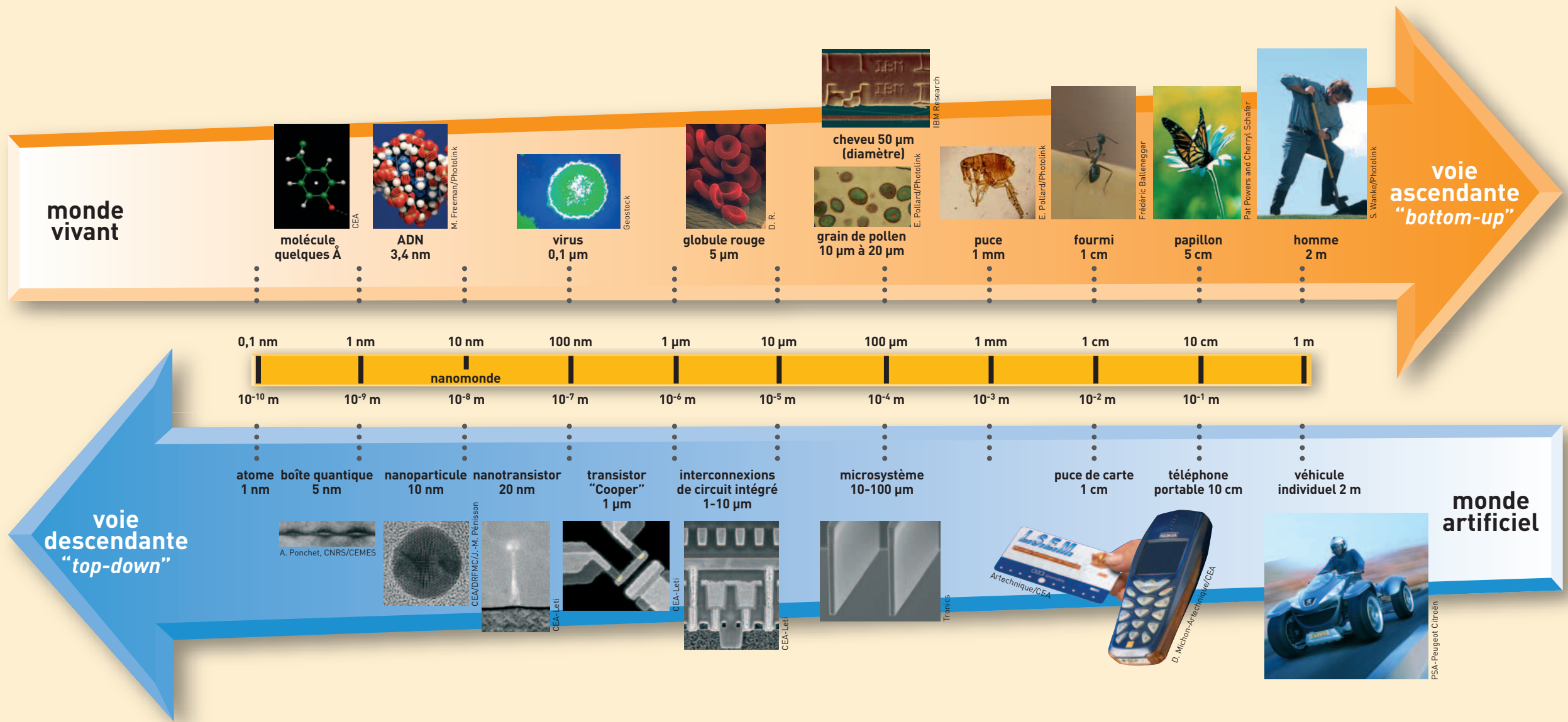
La voie ascendante peut permettre de passer outre ces limites physiques et aussi de réduire les coûts de fabrication, en utilisant notamment l'**auto-assemblage** des composants. C'est elle que suit la vie en pratiquant l'assemblage de molécules pour créer des **protéines**, enchaînement d'acides aminés que des super-molécules, les **acides nucléiques** (ADN, ARN), savent faire produire au sein de cellules pour former des organismes, les faire fonctionner et se reproduire tout en se complexifiant. Cette voie, dite "*bottom-up*", vise à orga-

niser la matière à partir de "briques de base", dont les atomes eux-mêmes sont les plus petits constituants, à l'instar du monde vivant. La nanoélectronique du futur cherche à emprunter cette voie d'assemblage pour aboutir à moindre coût à la fabrication d'éléments fonctionnels.

Les **nanosciences** peuvent ainsi être définies comme l'ensemble des recherches visant à la compréhension des propriétés (physiques, chimiques et biologiques) des nano-objets ainsi qu'à leur fabrication et à leur assemblage par auto-organisation.

Les **nanotechnologies** regroupent l'ensemble des savoir-faire qui permettent de travailler à l'échelle moléculaire pour organiser la matière afin de réaliser ces objets et matériaux, éventuellement jusqu'à l'échelle macroscopique.

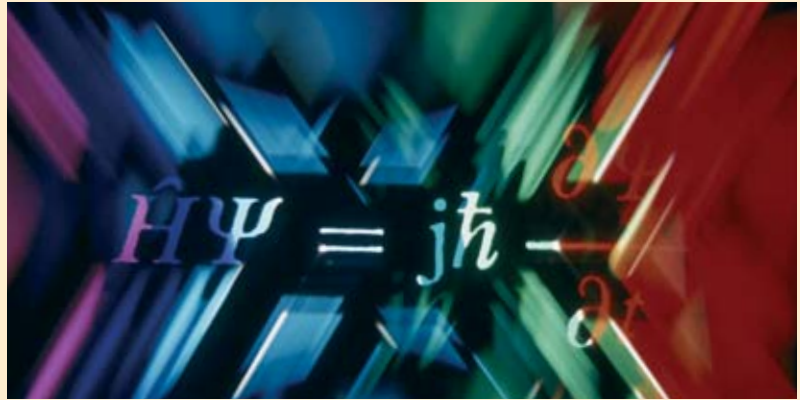
A (Suite)



B Quelques repères de physique quantique

La **physique quantique** (historiquement dénommée mécanique quantique) est l'ensemble des lois physiques qui s'appliquent à l'échelle microscopique. Fondamentalement différentes de la plupart de celles qui semblent s'appliquer à notre propre échelle, elles n'en constituent pas moins le socle global de la physique à toutes ses échelles. Mais à l'échelle macroscopique, ses manifestations ne nous apparaissent pas étranges, à l'exception d'un certain nombre de phénomènes *a priori* curieux, comme la **supraconductivité** ou la superfluidité, qui justement ne s'expliquent que par les lois de la physique quantique. Au demeurant, le passage du domaine de validité des lois paradoxales de cette physique à celui des lois, plus simples à imaginer, de la physique classique peut s'expliquer d'une façon très générale, comme cela sera évoqué plus loin.

La physique quantique tire son nom d'une caractéristique essentielle des objets quantiques : des caractéristiques comme le moment angulaire (**spin**) des particules sont des quantités **discrètes** ou discontinues appelées **quanta**, qui ne peuvent prendre que des valeurs multiples d'un *quantum* élémentaire. Il existe de même un **quantum d'action** (produit d'une énergie par une durée)



D. Sarrault/CEA

“Vue d’artiste” de l’équation de Schrödinger.

appelé **constante de Planck** (h), dont la valeur est de $6,626 \cdot 10^{-34}$ joule-seconde. Alors que la physique classique distingue *ondes* et *corpuscules*, la physique quantique englobe en quelque sorte ces deux concepts dans un troisième, qui dépasse la simple dualité onde-corpuscule entrevue par Louis de Broglie, et qui, quand nous tentons de l’appréhender, semble tantôt proche du premier et tantôt du deuxième. L’objet quantique constitue une entité inséparable de ses conditions d’observation, sans attribut propre. Et cela, qu’il s’agisse d’une particule – en aucun cas assimilable à une bille minuscule qui suivrait une quelconque trajectoire – de lumière

(**photon**) ou de matière (**électron, proton, neutron, atome...**).

Cette caractéristique donne toute sa force au **principe d’incertitude d’Heisenberg**, autre base de la physique quantique. Selon ce principe [d’*indétermination* plutôt que d’*incertitude*], il est impossible de définir avec précision à un instant donné à *la fois* la position d’une particule et sa vitesse. La mesure, qui reste possible, n’aura jamais une précision meilleure que h , la constante de Planck. Ces grandeurs n’ayant pas de réalité intrinsèque en dehors du processus d’observation, cette détermination simultanée de la position et de la vitesse est simplement impossible.

B (Suite)

C'est qu'à tout instant l'objet quantique présente la caractéristique de *superposer* plusieurs états, comme une onde peut être le résultat de l'*addition* de plusieurs autres. Dans le domaine quantique, la hauteur d'une onde (assimilable à celle d'une vague par exemple) a pour équivalent une **amplitude de probabilité** (ou onde de probabilité), nombre complexe associé à chacun des états possibles d'un système qualifié ainsi de quantique. Mathématiquement, un état physique d'un tel système est représenté par un **vecteur d'état**, fonction qui, en vertu du principe de superposition, peut s'ajouter à d'autres. Autrement dit, la somme de deux vecteurs d'état possibles d'un système est *aussi* un vecteur d'état possible du système. De plus, le produit de deux espaces vectoriels est aussi la somme de produits de vecteurs, ce qui traduit l'**intrication** : un vecteur d'état étant généralement étalé dans l'espace, l'idée de localité des objets ne va plus de soi. Dans une paire de particules intriquées, c'est-à-dire créées ensemble ou ayant déjà interagi l'une sur l'autre, décrite par le *produit* et non par la *somme* de deux vecteurs d'état individuels, le destin de chacune est lié à celui de l'autre, quelle que soit la distance qui pourra les séparer. Cette caractéristique, également appelée *l'enchevêtrement quantique d'états*, a

des implications vertigineuses, sans parler des applications imaginables, de la cryptographie quantique à – pourquoi ne pas rêver ? – la téléportation.

Dès lors, la possibilité de prévoir le comportement d'un système quantique n'est qu'une prédictibilité probabiliste et statistique. L'objet quantique est en quelque sorte une "juxtaposition de possibles". Tant que la mesure sur lui n'est pas faite, la grandeur censée quantifier la propriété physique recherchée n'est pas strictement définie. Mais dès que cette mesure est engagée, elle détruit la **superposition quantique**, par *réduction du paquet d'ondes*, comme Werner Heisenberg l'énonçait en 1927.

Toutes les propriétés d'un système quantique peuvent être déduites à partir de l'équation proposée l'année précédente par Erwin Schrödinger. La résolution de cette **équation de Schrödinger** permet de déterminer l'énergie du système ainsi que la **fonction d'onde**, notion qui a donc tendance à être remplacée par celle d'amplitude de probabilité.

Selon un autre grand principe de la physique quantique, le **principe (d'exclusion) de Pauli**, deux particules identiques de spin $\frac{1}{2}$ (c'est-à-dire des **fermions**, en particulier les électrons) ne peuvent avoir à la fois la même position, le même spin et la même vitesse (dans les limites

posées par le principe d'incertitude), c'est-à-dire se trouver dans le même *état quantique*. Les **bosons** (en particulier les photons), ne suivent pas ce principe et peuvent se trouver dans le même état quantique.

La coexistence des **états superposés** donne sa **cohérence** au système quantique. Dès lors, la théorie de la **décohérence quantique** peut expliquer pourquoi les objets macroscopiques ont un comportement "classique" tandis que les objets microscopiques, atomes et autres particules, ont un comportement quantique. Plus sûrement encore qu'un dispositif de mesure pointu, "l'environnement" (l'air, le rayonnement ambiant, etc.) exerce son influence, éliminant radicalement toutes les *superpositions d'état* à cette échelle. Plus le système considéré est gros, plus il est en effet couplé à un grand nombre de degrés de liberté de cet environnement. Et donc moins il a de "chances" – pour rester dans la logique probabiliste – de sauvegarder une quelconque cohérence quantique.

POUR EN SAVOIR PLUS

Étienne KLEIN, *Petit voyage dans le monde des quanta*, Champs, Flammarion, 2004.

C L'épitaxie par jets moléculaires

La fabrication des **puits quantiques** utilise la technique d'**épitaxie** (du grec *taxi* (ordre) et *epi* (dessus) par jets moléculaires (en anglais MBE, pour *Molecular Beam Epitaxy*). Le principe de cette technique de dépôt physique, développée initialement pour la croissance **cristalline** des **semi-conducteurs** de la famille III-V, est fondé sur l'évaporation des différents constituants purs du matériau à élaborer dans une enceinte où est maintenu un vide poussé (pression pouvant être de l'ordre de $5 \cdot 10^{-11}$ mbar) afin d'éviter toute pollution de la surface. Un ou des jets thermiques d'**atomes** ou de **molécules** réagissent sur la surface propre d'un substrat monocristallin, placé sur un support maintenu à haute température (quelques centaines de °C), qui sert de trame pour former un film dit épitaxique. Il est ainsi possible de fabriquer des empilements de couches aussi fines que le milliardième de millimètre, c'est-à-dire composées de seulement quelques plans d'atomes.

Les éléments sont évaporés ou sublimés à partir d'une source de haute pureté, placée dans une **cellule à effusion** (chambre dans laquelle un flux moléculaire passe d'une région où règne une pression donnée à une région de plus basse pression) chauffée par **effet Joule**.

La croissance du film peut être suivie *in situ* et en temps réel en utilisant diverses sondes structurales et analytiques, en particulier des techniques d'étude de la qualité des surfaces et de leurs transitions de phase par diffraction électronique en incidence rasante, LEED (pour *Low energy electron diffraction*) ou RHEED (pour *Reflection high-energy electron diffraction*) et diverses méthodes **spectroscopiques** (spectroscopie d'**électrons** Auger, SIMS (spectrométrie de masse d'**ions** secondaires), spectrométrie de photoélectrons XPS par **rayons X** et UPS (*Ultraviolet photoelectron spectroscopy*).

La technique d'épitaxie par jets moléculaires s'est étendue à d'autres semi-

conducteurs que les III-V, à des métaux et à des isolants, se développant avec les progrès des techniques d'*ultravide*. Le vide régnant dans la chambre de croissance, dont la conception varie en fonction de la nature du matériau à déposer, doit en effet être meilleure que 10^{-11} mbar pour permettre la croissance d'un film de haute pureté et d'excellente qualité cristalline à des températures de substrat relativement basses. Il s'agit de qualité de vide lorsque le bâti est au repos. Pour la croissance d'arséniures, par exemple, le vide résiduel est de l'ordre de 10^{-8} mbar dès que la cellule d'arsenic est portée à sa température de consigne pour la croissance. Le pompage pour atteindre ces performances fait appel à plusieurs techniques (pompage ionique, cryopompage, sublimation de titane, pompes à diffusion ou turbomoléculaires). Les principales impuretés (H_2 , H_2O , CO et CO_2) peuvent présenter des pressions partielles inférieures à 10^{-13} mbar.

D Le transistor, composant de base des circuits intégrés

En décembre 1947, John Bardeen et Walter H. Brattain réalisaient le premier **transistor** en germanium. Avec William B. Shockley, aux Bell Laboratories, ils développaient l'année suivante le transistor à jonction et la théorie associée. Au milieu des années 1950, les transistors seront réalisés en **silicium** (Si), qui reste aujourd'hui le **semi-conducteur** généralement utilisé, vu la qualité inégalée de l'interface créée par le silicium et l'oxyde de silicium (SiO_2), qui sert d'isolant.

En 1958, Jack Kilby invente le **circuit intégré** en fabriquant cinq composants sur le même substrat. Les années 1970 verront le premier microprocesseur d'Intel (2250 transistors) et les premières mémoires. La complexité des circuits intégrés ne cessera de croître exponentiellement depuis (doublement tous les deux-trois ans, selon la "loi de Moore") grâce à la miniaturisation des transistors. Le transistor (de l'anglais *transfer resistor*, résistance de transfert), composant de base des **circuits intégrés** micro-

électroniques, le restera *mutatis mutandis* à l'échelle de la nanoélectronique : adapté également à l'amplification, entre autres fonctions, il assume en effet une fonction basique essentielle : laisser passer un courant ou l'interrompre à la demande, à la manière d'un commutateur (figure). Son principe de base s'applique donc directement au traitement du langage binaire (0, le courant ne passe pas ; 1, il passe) dans des circuits logiques (inverseurs, portes, additionneurs, cellules mémoire).

Le transistor, fondé sur le transport des électrons dans un solide et non plus dans le vide comme dans les tubes électroniques des anciennes **triodes**, est composé de trois **électrodes** (*anode, cathode et grille*) dont deux servent de réservoirs à **électrons** : la **source**, équivalent du filament *émetteur* du tube électronique, le **drain**, équivalent de la plaque *collectrice*, et la **grille**, le "contrôleur". Ces éléments ne fonctionnent pas de la même manière dans les deux principaux types de transistors utilisés aujourd'hui, les **transistors bipolaires à jonction**, qui ont été les premiers à être utilisés, et les **transistors à effet de champ** (en anglais FET, *Field Effect Transistor*). Les transistors bipolaires mettent en œuvre les deux types de porteurs de charge, les électrons (charges négatives) et les **trous** (charges positives), et se composent de deux parties de substrat semi-conducteur identiquement

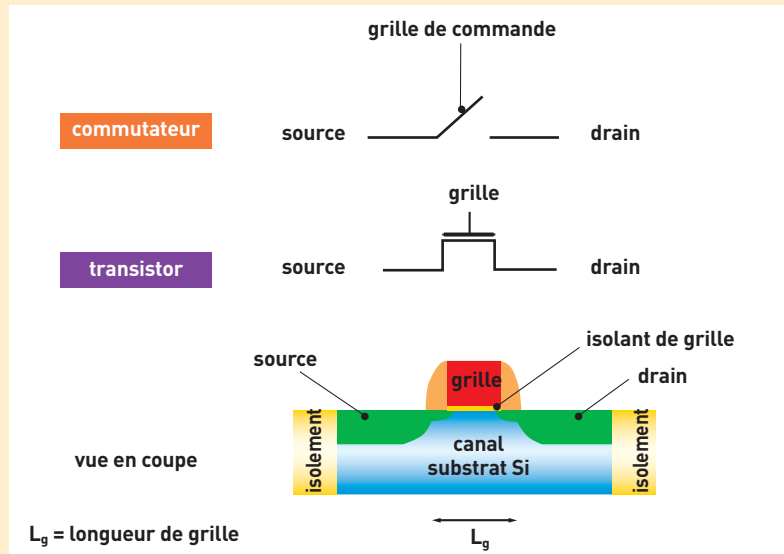


Figure. Un transistor MOS est un commutateur qui permet de commander le passage d'un courant électrique de la source (S) vers le drain (D) à l'aide d'une grille (G) isolée électriquement du canal de conduction. Le substrat en silicium est noté B (pour *Bulk*).

D (Suite)

dopées (p ou n), séparées par une mince couche de semi-conducteur inversement dopée. L'assemblage de deux semi-conducteurs de types opposés (jonction p-n) permet de ne faire passer le courant que dans un sens. Qu'ils soient de type n-p-n ou p-n-p, les transistors bipolaires sont fondamentalement des amplificateurs de courant, commandés par un courant de grille⁽¹⁾ : ainsi dans un transistor n-p-n, la tension appliquée à la partie p contrôle le passage du courant entre les deux régions n. Les circuits logiques utilisant des transistors bipolaires, appelés TTL (*Transistor Transistor Logic*), sont plus consommateurs de courant que les transistors à effet de champ, qui présentent un courant de grille nul en régime statique et sont commandés par l'application d'une tension.

Ce sont ces derniers, sous la forme **MOS** (Métal oxyde semi-conducteur), qui composent aujourd'hui la plupart des circuits logiques du type CMOS (C pour complémentaire)⁽²⁾. Sur un cristal de silicium de type p, deux régions de type n sont créées par dopage de la surface. Appelées là aussi **source** et **drain**, ces deux régions ne sont donc séparées que par un petit espace de type p, le **canal**. Sous l'effet d'une tension positive sur une électrode de commande placée

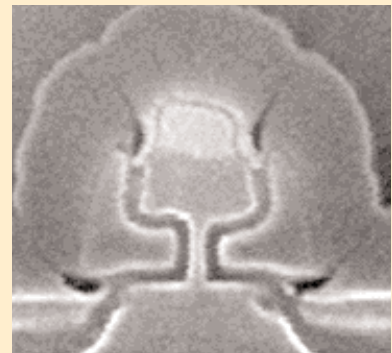
au-dessus du semi-conducteur et qui porte tout naturellement le nom de **grille**, les trous sont repoussés de sa surface où viennent s'accumuler les quelques électrons du semi-conducteur. Un petit canal de conduction peut ainsi se former entre la source et le drain (figure). Lorsqu'une tension négative est appliquée sur la grille, isolée électriquement par une couche d'oxyde, les électrons sont repoussés hors du canal. Plus la tension positive est élevée, plus la résistance du canal diminue et plus ce dernier laisse passer de courant. Dans un circuit intégré, les transistors et les autres composants (diodes, condensateurs, résistances) sont d'origine incorporés au sein d'une "puce" aux fonctions plus ou moins complexes. Le circuit est constitué d'un empilement de couches de matériaux conducteurs ou isolants délimitées par **lithographie** (encadré E, *La lithographie clé de la miniaturisation*, p. 37). L'exemple le plus emblématique est le microprocesseur placé au cœur des ordinateurs et qui regroupe plusieurs centaines de millions de transistors (dont la taille a été réduite par 10 000 depuis les années 1960) et bientôt un milliard, ce qui amène les industriels à fractionner le cœur des processeurs en plusieurs sous-unités travaillant en parallèle !

(1) Figurent dans cette catégorie les **transistors de type Schottky** ou à **barrière Schottky** qui sont des transistors à effet de champ comportant une grille de commande de type métal/semi-conducteur qui améliore la mobilité des porteurs de charge et le temps de réponse au prix d'une plus grande complexité.

(2) On parle alors de transistor **MOSFET** (*Metal-Oxide Semiconductor Field Effect Transistor*).



Le tout premier transistor.



Transistor 8 nanomètres développé par l'Alliance Crolles2 réunissant STMicroelectronics, Philips et Freescale Semiconductor.

E La lithographie, clé de la miniaturisation

La **lithographie** optique (ou photolithographie), application majeure de l'interaction particules/matière, est le procédé traditionnel de fabrication des **circuits intégrés**. Étape clé de la définition des motifs de ces circuits, elle reste le verrou de leur développement. La résolution étant en première approximation directement proportionnelle à la longueur d'onde, la finesse des motifs a d'abord progressé avec la diminution, qui s'est effectuée par sauts, de la longueur d'onde λ du rayonnement utilisé.

L'opération consiste en l'*exposition via* une optique réductrice d'une résine photosensible à des particules énergétiques, depuis les **photons ultraviolet (UV)** actuellement utilisés jusqu'aux **électrons** en passant par les photons **X** et les **ions**, au travers d'un masque représentant le dessin d'un circuit. Le but ? Transférer cette image sur l'empilement de couches isolantes ou conductrices qui le constitueront, déposées précédemment (phase de *couchage*) sur une plaquette (*wafers*) de matériau **semi-conducteur**, en général de **silicium**. Ce processus est suivi de la dissolution de la résine exposée à la lumière (*développement*). Les parties exposées de la couche initiale peuvent être alors gravées sélectivement, puis la résine est retirée chimiquement avant le dépôt de la couche suivante. Cette étape de lithographie peut intervenir plus d'une vingtaine de fois au cours de la fabrication d'un circuit intégré (figure).

Dans les années 1980, l'industrie de la microélectronique utilisait des lampes à mercure délivrant dans l'**UV proche** (raies g, h, i), à travers des optiques en quartz, un rayonnement d'une longueur d'onde de 436 nanomètres (nm). Elle gravait ainsi des structures d'une largeur de trait de 3 microns (μm). Employées jusqu'au milieu des années 1990, ces lampes ont été remplacées par des **lasers à excimères** émettant dans l'**UV lointain** (krypton-fluor KrF à 248 nm, puis argon-fluor ArF à 193 nm, les photons créés ayant une énergie de quelques **électronvolts**), permettant d'atteindre des résolutions de 110 nm, et même inférieures à 90 nm avec de nouveaux procédés.

Le Laboratoire d'électronique et de technologie de l'information (Leti) du CEA a été un des pionniers, dans les années 1980, dans l'utilisation des lasers en



Zone de photolithographie en salle blanche dans l'usine STMicroelectronics de Crolles (Isère).

lithographie et dans la réalisation des circuits intégrés par les lasers à excimères, qui constituent aujourd'hui les sources employées pour la production des circuits intégrés les plus avancés. Pour l'industrie, l'étape suivante devait être le laser F₂ ($\lambda = 157 \text{ nm}$), mais cette lithographie a été quasiment abandonnée face à la difficulté de réaliser des optiques en CaF₂, matériau transparent à cette longueur d'onde.

Si la diminution de la longueur d'onde des outils d'exposition a été le premier facteur à permettre le gain en résolution considérable déjà obtenu, deux autres ont été déterminants. Le premier a été la mise au point de résines photosensibles basées sur des matrices de **polymères** peu absorbantes aux longueurs d'onde utilisées et mettant en œuvre des mécanismes de

propagation de l'énergie reçue toujours plus innovants. Le second a consisté en l'amélioration des optiques avec une diminution des phénomènes parasites liés à la diffraction (meilleure qualité de surface, augmentation de l'**ouverture numérique**).

Au fil des années, la complexité accrue des systèmes optiques a ainsi permis d'obtenir des résolutions *inférieures* à la longueur d'onde de la source. Cette évolution ne pourra se poursuivre sans une rupture technologique majeure, un saut important en longueur d'onde. Pour les gé-

érations des circuits intégrés dont la résolution minimale est comprise entre 80 et 50 nm (le prochain "nœud" se situant à 65 nm), différentes voies basées sur la projection de particules à la longueur d'onde de plus en plus courte ont été mises en concurrence. Elles mettent respectivement en œuvre des rayons X "mous", en extrême ultraviolet (dans la gamme des 10 nm), des rayons X "durs" (à la longueur d'onde inférieure à 1 nm), des ions ou des électrons.

L'étape consistant à atteindre des résolutions inférieures à 50 nm conduira à s'orienter plutôt vers la nanolithographie à l'aide d'électrons de basse énergie (10 eV) et d'outils plus adaptés comme le microscope à **effet tunnel** ou l'**épitaxie par jets moléculaires** (encadré C) pour la réalisation de "super-réseaux".

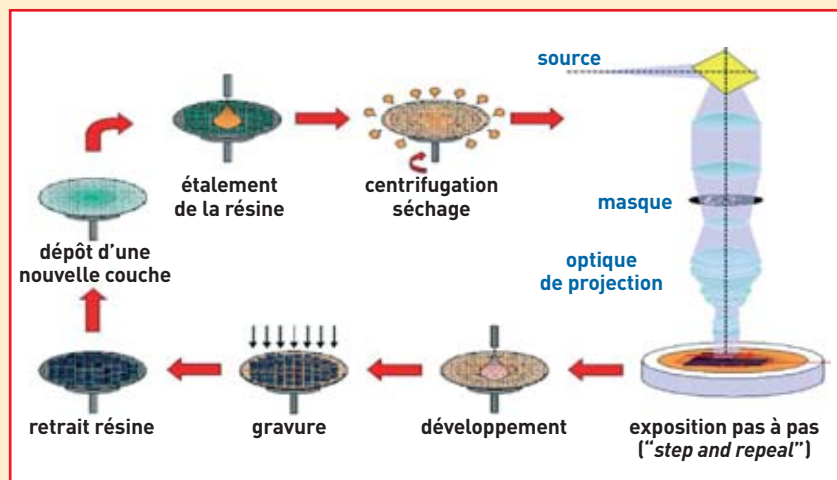


Figure. Les différentes phases du processus de lithographie dont le but est de délimiter les couches de matériaux conducteurs ou isolants qui constituent un circuit intégré. Cette opération est l'enchaînement d'un étalement de résine photosensible, de la projection du dessin d'un masque par une optique réductrice, suivis de la dissolution de la résine exposée à la lumière (développement). Les parties exposées de la couche initiale peuvent être alors gravées sélectivement, puis la résine est retirée avant le dépôt de la couche suivante.

G

L'effet tunnel, un phénomène quantique

La **physique quantique** prédit des comportements inhabituels et difficiles à accepter par notre intuition immédiate, comme l'**effet tunnel**. Prenons le cas d'une bille devant franchir une bosse. En physique classique, si l'énergie communiquée à la bille est insuffisante, elle ne peut pas franchir la bosse et retombe vers son point de départ. En physique quantique, une particule (**proton, électron**) peut franchir la bosse, même si son énergie initiale est insuffisante : elle peut passer de l'autre côté comme par un petit tunnel. L'effet tunnel peut ainsi permettre à deux protons de surmonter leur répulsion électrique à des vitesses relatives plus basses que celles qu'indique le calcul classique. La microscopie à effet tunnel est basée sur le fait qu'il y a une probabilité non nulle qu'une particule d'énergie inférieure à la hauteur d'une barrière de potentiel (la

bosse) puisse la franchir. Les particules sont des électrons traversant l'espace séparant deux **électrodes**, une fine pointe métallique terminée par un **atome** unique et la surface métallique ou **semi-conductrice** de l'échantillon. La physique classique donne d'une surface l'image d'une frontière étanche, les électrons étant strictement confinés à l'intérieur du solide. Par contre, la physique quantique enseigne que chaque électron a un comportement ondulatoire : sa position est "floue". En particulier, au voisinage de la surface existe un nuage d'électrons dont la densité décroît très rapidement, de façon exponentielle, lorsque l'on s'éloigne du solide. L'électron a une certaine probabilité de se trouver "en dehors" du solide. Quand la fine pointe métallique est approchée de la surface, à une distance inférieure au **nanomètre**, la **fonction d'onde** associée à l'électron n'est

pas nulle de l'autre côté de la barrière de potentiel, et les électrons passent de la surface à la pointe, et réciproquement, par effet tunnel. La barrière de potentiel franchie par les électrons est appelée **barrière tunnel**. Lorsqu'une faible tension est appliquée entre la pointe et la surface, un **courant tunnel** peut être détecté. La pointe et la surface étudiée forment localement une **jonction tunnel**. L'effet tunnel se manifeste également dans les **jonctions Josephson** où un courant continu peut passer à travers une étroite discontinuité entre deux éléments **supraconducteurs**. Dans un **transistor**, l'effet tunnel peut se révéler de manière parasite quand l'isolant de **grille** devient très mince (de l'ordre du nanomètre). Il est par contre mis à profit dans de nouvelles architectures, tels les **transistors à barrière tunnel Schottky** ou à base de **nanotubes de carbone**.