

13,18

Биосенсор на основе графена: связь биомолекул в моделях де Женна и Фрелиха

© С.Ю. Давыдов

Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,
Санкт-Петербург, Россия

E-mail: Sergei_Davydov@mail.ru

Поступила в Редакцию 25 апреля 2024 г.

В окончательной редакции 25 апреля 2024 г.

Принята к публикации 15 июня 2024 г.

В качестве биосенсора рассмотрена трехслойная структура, состоящая из эпитаксиального графена и двух органических макромолекул: нанесенного на графен биорецептора (антитело) и контактирующего с ним биомаркера (антиген). Приведены простые аналитические оценки адгезии антигена на антителе, сделанные в рамках моделей де Женна и Фрелиха. Численные оценки показали, что основным механизмом связи биомолекул является их сшивка с помощью мономерных макромолекул-коннекторов (модель де Женна).

Ключевые слова: антитело (биорецептор), антиген (биомаркер), сшивка мономерами.

DOI: 10.61011/FTT.2024.08.58615.91

1. Введение

В последние годы интерес исследователей к разработке резистивных графеновых биосенсоров, пригодных для медицинских экспресс-анализов, заметно возрос [1–8]. Структура такого биосенсора схематически представлена на рис. 1. В исходном состоянии сенсор содержит однолистный графен, сформированный на полупроводниковом субстрате (например, политипе SiC), на поверхности которого находится антитело Ab (биорецептор), представляющее собой органическую макромолекулу (ММ) [7]. В процессе измерения тестируемая биомолекула — антиген Ag (биомаркер) приводится в контакт с Ab [7,8]. Взаимодействие Ag с Ab изменяет проводимость капсулированного графена, что фиксируется биосенсором и служит показателем присутствия антигена. Для стабильной работы биосенсора необходимо, чтобы связи антитело–графен и антиген–антитело были достаточно прочны. Оценкам прочности последней связи и посвящена настоящая работа.

С точки зрения теории, сложность поставленной задачи связана со структурой биомолекул, представляющих собой бляшки (plaques), образованные, например бета-амилоидным пептидом ($A\beta$), имеющим молекулярную массу $4 \cdot 10^3$ водородных масс и длину около 40 аминокислотных остатков (один неструктурированный аминокислотный остаток имеет длину 0.36 nm). Более того, ни геометрия такой бляшки, ни площадь ее контакта с подложкой или бляшкой другой биомолекулы не только не известны, но и не являются сколько-либо фиксированными величинами. Поэтому прямое применение DFT в данном случае неприемлемо. С другой стороны, не подлежит сомнению, что для модельного описания системы ММ–подложка требуются радикально упрощенные схемы. Поэтому для

описания взаимодействия биорецептора Ab с графеном в [9] была предложена предельно простая модель оборванных связей (DBM — dangling bonds model). Под оборванными связями понимаются связи граничащих с графеном фрагментов ММ (т.е. биомолекулы Ab) с энергиями ε_i и концентрациями $N_i = m_i/S$, где m_i — число оборванных связей i -го типа, приходящихся на элементарную ячейку графена площадью $S = \frac{3\sqrt{3}}{2} a^2$, где a — расстояние между ближайшими соседями в графене. Такой подход позволил получить аналитические выражения для энергии адгезии ММ на графене E_{adh} , составляющей (по грубым оценкам) единицы J/m². В настоящей работе представлены две простые модели связи биомолекул Ab и Ag.

2. Модель де Женна

Начнем рассмотрение взаимодействия между антителом и антигеном, воспользовавшись моделью де Женна, предложенной в работах [10,11], которые появились после того как было экспериментально установлено,

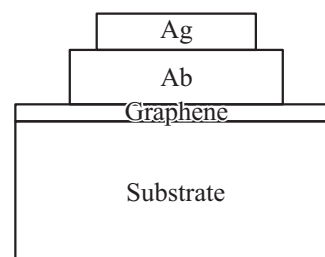


Рис. 1. Схема биосенсора на основе графена. Ab—антитело (макромолекула биорецептора), Ag—антиген (макромолекула биомаркера). Ток распространяется вдоль листа графена.

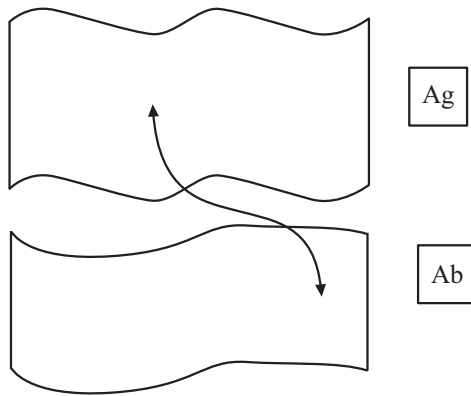


Рис. 2. Схема сшивки фрагментов биомолекул Ag и Ab мономером-коннектором, участок которого, соответствующий одной сшивке, представлен на рисунке линией со стрелками.

что энергия адгезии E_{adh} двух слоев резины составляет величину $10^2 - 10^3 \text{ J/m}^2$, тогда как соответствующая ван-дер-ваальсова адгезия на 4–5 порядков меньше [12]. Для объяснения больших значений E_{adh} де Женн предположил, что сшивка двух ММ осуществляется органическими мономерами-контакторами, пересекающими пространство между ММ (щель) и проникающими в их внутренние области (рис. 2). При этом контактор может не однократно (как на рис. 2), а многократно пересекать щель (см. [10,11]). Предполагалось, что контакторы построены из тех же атомов, что и ММ. Для оценки величины E_{adh} использовались теория упругости и термодинамика растворов. Здесь мы примем во внимание только то обстоятельство, что связь двух ММ нарушается при разрыве мономера-контактора в области щели.

В соответствии с [13], энергия двухатомной σ -связи E_b в теории Харрисона [14,15] равна

$$E_b = -\frac{2V_2}{\alpha_c} \left(1 - \frac{2}{3} \alpha_c^2 \right). \quad (1)$$

Здесь $V_2 = -3.19\hbar^2/(ma^2)$ — ковалентная энергия $sp\sigma$ -связи атомов А и В (\hbar — приведенная постоянная Планка, m — масса свободного электрона, a — расстояние между ближайшими соседями); $\alpha_c = V_2/\sqrt{V_2^2 + V_3^2}$ — ковалентность связи, $V_3 = |\varepsilon_{sp}^A - \varepsilon_{sp}^B|/2$ — полярная энергия, для $sp\sigma$ -связи атомов А и В, $\varepsilon_{sp}^{A(B)} = (\varepsilon_s^{A(B)} + \varepsilon_p^{A(B)})/2$ [16]. Значения

Характеристики вероятных двухатомных фрагментов мономера-коннектора

Фрагмент коннектора	a , Å	V_2 , eV	V_3 , eV	α_c	E_b , eV
CN	1.48	11.1	2.39	0.98	8.1
CO	1.51	10.7	5.08	0.90	10.9
NO	1.45	11.6	2.70	0.97	8.9

термов s - и p -состояний $\varepsilon_{s(p)}$ приведены в [15]. Полагая a равным сумме атомных радиусов $r_a^A + r_a^B$, величины которых приведены в [17], получим значения E_b , представленные в таблице.

Выбор фрагментов согласуется с оценками работы [9]. Из таблицы, в частности, следует, что для избранных фрагментов $E_b \approx 2V_2/3$, причем в случае димеров, у которых $A = B$, приближенное равенство переходит в точное. Сделанные оценки относятся к фрагментам, расположенным внутри щели, т. е. при $a < h$.

Если предположить, что на один пересекающий щель коннектор приходится площадь $S^* = 1 \text{ nm}^2$ контакта Ab–Ag, получим $E_{adh} \approx 1 \text{ J/m}^2$, т. е. по порядку величины то же значение, что и для адгезии Ab на графене [9]. К сожалению, какой-либо информацией о значениях S^* мы не располагаем.

3. Модель Фрѐлиха

До сих пор мы рассматривали статическую связь Ab–Ag. Следуя модели Фрѐлиха [18], рассмотрим две ММ с линейными размерами L , находящиеся на расстоянии $R \gg L$ друг от друга и представляющими собой гигантские дипольные моменты \mathbf{p}_1 и \mathbf{p}_2 , осциллирующими с частотами ω_1 и ω_2 (в нашем случае лучше говорить о фрагментах ММ). Если между этими ММ включить взаимодействие, система будет характеризоваться частотами

$$\omega_{1,2}^2 = \frac{1}{2} (\omega_1^2 + \omega_2^2) \pm \left[\frac{1}{4} (\omega_1^2 - \omega_2^2)^2 + \frac{\beta^2}{\varepsilon_{\pm}^2} \right]^{1/2}, \quad (2)$$

где ε_{\pm} — диэлектрическая проницаемость щели при частотах ω_{\pm} , а параметр β отвечает взаимодействию ММ. Если ММ 1(2) содержит $N_{1(2)}$ частиц с массой m и зарядами e , то $\beta^2 \approx e^4 N_1 N_2 / (m^2 R^6)$. В рамках более последовательного рассмотрения показано [19], что при $\omega_1 \gg \omega_2$ или $\omega_2 \gg \omega_1$ (т. е. вне резонанса) в пределе $r \ll c/\omega_{1,2}$ (ближняя зона), где c — скорость света, энергия взаимодействия $U(R)$ макромолекул 1 и 2 определяется выражением $U(R) \propto \pm |\chi'(R, \omega_{1,2})|^2 \cong \pm 1/R^6$ (короткоддействие) [19], где $\chi'(R, \omega)$ — действительная часть восприимчивости системы. Полученное для $U(R)$ выражение совпадает с энергией ван дер Ваальса $U_{vdW}(R)$, но по существу таковым не является, так как истинное $U_{vdW}(R)$ связано с обменом макромолекул виртуальными фотонами, тогда как в рассматриваемом случае речь идет о реальном обмене электромагнитной энергией. При $r \gg c/\omega_{1,2}$ (дальняя зона) получаем осциллирующее взаимодействие с огибающей, спадающей как R^{-2} (дальнодействие) [19]. В случае $\omega_1 \approx \omega_2 = \omega_0$ (резонансная область) получаем $U(R) \propto R^{-\alpha}$, где $\alpha \leq 3$. Таким образом, электромагнитное взаимодействие между одинаково осциллирующими диполями является дальнедействующим. В пределе $r \ll c/\omega_{1,2}$ (ближняя зона) получаем $U(R) \propto \pm |\chi'(R, \omega_{1,2})|^2 \approx \pm 1/R^3$ [19]. В промежуточной и дальней зонах взаимодействие явля-

ется осциллирующим с огибающей, пропорциональной R^{-1} . По оценкам [19] в случае резонанса при $T = 300\text{ К}$ и $\varepsilon_+ \approx \varepsilon_- = \varepsilon_0 = 1$ и $R = 10\text{ нм}$ получаем $E_{\text{adh}} \sim |U(R)|/S^* \sim 4 \cdot 10^{-3}\text{ Дж/м}^2$. Таким образом, с точки зрения адгезии основным механизмом связи Ab-Ag является сшивка ММ органическими коннекторами.

4. Заключение

Итак, в настоящей работе показано, что адгезия Ag на Ab по механизму де Женна намного превосходит адгезию по Фрёлыху и составляет величину порядка 1 Дж/м^2 , что по порядку величины согласуется с адгезией Ab на графене [9]. Отметим, что сложность оценки $E_{\text{adh}} = V_b/S^*$ связана, в первую очередь, с неопределенностью значения S^* .

Обращаясь к работе биосенсора, следует подчеркнуть одно существенное различие между моделями де Женна и Фрёлыха. Если представить, что мономер-коннектор пронизывает антитело и привязан к графену, то такая привязка соответствует возникновению нового центра рассеяния. В результате подвижность носителей в графене понижается [21], и здесь опять возникает вопрос о величине S^* , определяющей концентрацию наведенных коннектором рассеивающих центров.

Финансирование работы

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 22-12-00134.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- [1] Y. Bai, T. Xu, X. Zhang. *Micromachines* **11**, 1, 60 (2020).
- [2] M. Coroş, S. Pruneanu, R.-I. Stefan-van Staden. *J. Electrochem. Soc.* **167**, 3, 037528 (2020).
- [3] V. Naresh, N. Lee. *Sensors* **21**, 4, 1109 (2021).
- [4] S. Shahriari, M. Sastry, S. Panjkar, R.K. Singh Raman. *Nanotechnol. Sci. Appl.* **14**, 197 (2021).
- [5] Laxmi, B. Mahapatra, R.V. Krishna, P.K. Patel. *AIP Conf. Proc.* **2327**, 1, 020011 (2021).
- [6] A.A. Lebedev, S.Yu. Davydov, I.A. Eliseyev, A.D. Roenkov, O. Avdeev, S.P. Lebedev, Y. Makarov, M. Puzyk, S. Klotchenko, A.S. Usikov. *Mater.* **14**, 3, 590 (2021).
- [7] С.В. Воробьев, С.Н. Янишевский, А.Ю. Емелин, А.А. Лебедев, С.П. Лебедев, Ю.Н. Макаров, А.С. Усиков, С.А. Клотченко, А.В. Васин. *Клиническая лабораторная диагностика* **67**, 1, 5 (2022).
- [8] S. Wang, X. Qi, D. Hao, R. Moro, Y. Ma, L. Ma. *J. Electrochem. Soc.* **169**, 2, 027509 (2022).
- [9] С.Ю. Давыдов. *ФТТ* **64**, 12, 2050 (2022). [*S.Yu. Davydov. Phys. Solid State* **64**, 12, 2018 (2022)].
- [10] E. Raphael, P.G. de Gennes. *J. Phys. Chem.* **96**, 10, 4002 (1992).
- [11] H. Ji, P.-G. de Gennes. *Macromolecules* **26**, 3, 520 (1993).
- [12] H.R. Brown. *Macromolecules* **24**, 10, 2752 (1991).
- [13] С.Ю. Давыдов, О.В. Посредник. *ФТТ* **57**, 4, 819 (2015). [*S.Yu. Davydov, O.V. Posrednik. Phys. Solid State* **57**, 4, 837 (2015)].
- [14] W.A. Harrison. *Phys. Rev. B* **27**, 6, 3592 (1982).
- [15] W.A. Harrison. *Phys. Rev. B* **31**, 4, 2121 (1985).
- [16] С.Ю. Давыдов, Г.И. Сабирова. *Письма в ЖТФ* **57**, 11, 51 (2011). [*S.Yu. Davydov, G.I. Sabirova. Tech. Phys. Lett.* **57**, 6, 515 (2011)].
- [17] *Физические величины. Справочник / Под ред. Е.С. Григорьева, Е.З. Мейлихова. Энергоатомиздат, М. (1991). 1232 с.*
- [18] H. Fröhlich. *Adv. Electronics. Electron. Phys.* **53**, 85 (1980).
- [19] J.R. Reimers, L.K. McKemmish, R.H. McKenzie, A.E. Mark, N.S. Hush. *PNAS* **106**, 11, 4219 (2009).
- [20] J. Preto, M. Pettini, J.A. Tuszynski. *Phys. Rev. E* **91**, 5, 052710 (2015).
- [21] С.Ю. Давыдов, А.А. Лебедев. *ФТП* **57**, 5, 392 (2023).

Редактор Е.П. Толстякова