

Экспресс диагностика олигонуклеотидов ДНК

© Н.Т. Баграев,¹ Л.Е. Клячкин,¹ А.М. Маляренко,¹ К.Б. Таранец^{1,2}

¹ Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН,
194021 Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
195251 Санкт-Петербург, Россия
e-mail: constanttaranets@gmail.com

Поступило в Редакцию 29 февраля 2024 г.

В окончательной редакции 26 июня 2024 г.

Принято к публикации 26 июня 2024 г.

Исследованы спектральные характеристики многократного андреевского отражения в кремниевой наносандвич структуре. Рассмотрен возможный механизм генерации и приема излучения в условиях формирования андреевских молекул, содержащих одиночные носители, туннелирующие через дипольные центры с отрицательной корреляционной энергией. Проанализированы спектры электролюминесценции, полученные анализом различных заболеваний молочной железы (норма, фиброаденоматоз, последняя стадия рака). Демонстрируется оптическая версия многократного андреевского отражения, которая может представлять интерес для экспресс идентификации олигонуклеотидов ДНК.

Ключевые слова: кремниевый наносандвич, терагерцевое излучение, вольт-амперная характеристика, многократное андреевское отражение, андреевская молекула.

DOI: 10.61011/JTF.2024.09.58683.66-24

Введение

Терагерцевое излучение (THz) соответствует частотному диапазону между дальним инфракрасным (ИК) и сверхвысокочастотным (СВЧ) диапазонами. Данный диапазон долгое время был недостижим для исследований, поскольку на Земле отсутствуют стабильные природные источники, которые бы работали при комнатной температуре, а также сама Земная атмосфера не пропускает излучение в области данного спектра. Развитие техники позволило получить THz-излучение с помощью индуцированного излучения из таких веществ как ниобат лития, полупроводники A_3B_5 , что привело к созданию методики THz-спектроскопии временного разрешения (THz-TDS) [1,2]. Вслед за этим начали появляться работы по исследованию свойств различных материалов в данной области электромагнитного спектра. Кроме того, обнаружилось, что множество биологических объектов имеют колебательные моды в THz-диапазоне. В пионерской работе Б. Фишера с соавторами [3] были получены спектры поглощения и отражения молекул ДНК в THz-спектре. Из результатов данной работы следует, что есть четкое разграничение по частотам между аденином (А), гуанином (Г), тимином (Т) и цитозином (Ц), что открывает большие перспективы в создании оптических методов по идентификации олигонуклеотидов ДНК. Данный факт дал отправную точку для появления работ по определению различные эпигенетических заболеваний, в частности онкологических, поскольку они изменяют структуру и состав здоровой ДНК, что можно будет видеть в изменении THz-спектра индивидуума. В качестве примера таких исследований

можно привести работу Чеона с соавторами [4], которые показывают, что при различных вариантах рака (легких, кожи, молочной железы и др.) проявляется одна общая особенность — наличие онкологического метилирования. Присоединение метильной группы к цитозину, в целом, происходит в небольших количествах в молекуле ДНК, однако при наличии онкологического заболевания количество 5-метилцитозина резко увеличивается, что проявляется в THz-спектре раковых клеток в виде появления резонансного пика на частотах около 1.7 THz, немного отличающихся в зависимости от типа рака. Более того, было обнаружено, что ряд основных химических реакции в человеческом организме, таких как гидролиз АТФ, оксигенация гемоглобина, водородная связь соответствуют энергии THz-излучения, что показывает явную перспективу его использования не только для практической реализации оптического аналога секвенирования ДНК, но и для лечения различных заболеваний.

Несмотря на, казалось бы, огромные перспективы для применения THz-излучения в медицине, прогресс в данной области сдерживается текущим уровнем технологий. Основными источниками THz-излучения в проводимых на данный момент исследованиях выступают источники трех типов — термические, электронные и фононные. Термические источники, такие как глобары, ртутные лампы высокого давления, позволяют получить довольно широкий спектр излучения, однако в нем отсутствует возможность перестройки по частоте. Электронные источники представляют собой либо огромные дорогостоящие установки, такие как синхротроны, гиротроны и лазеры на свободных электронах,

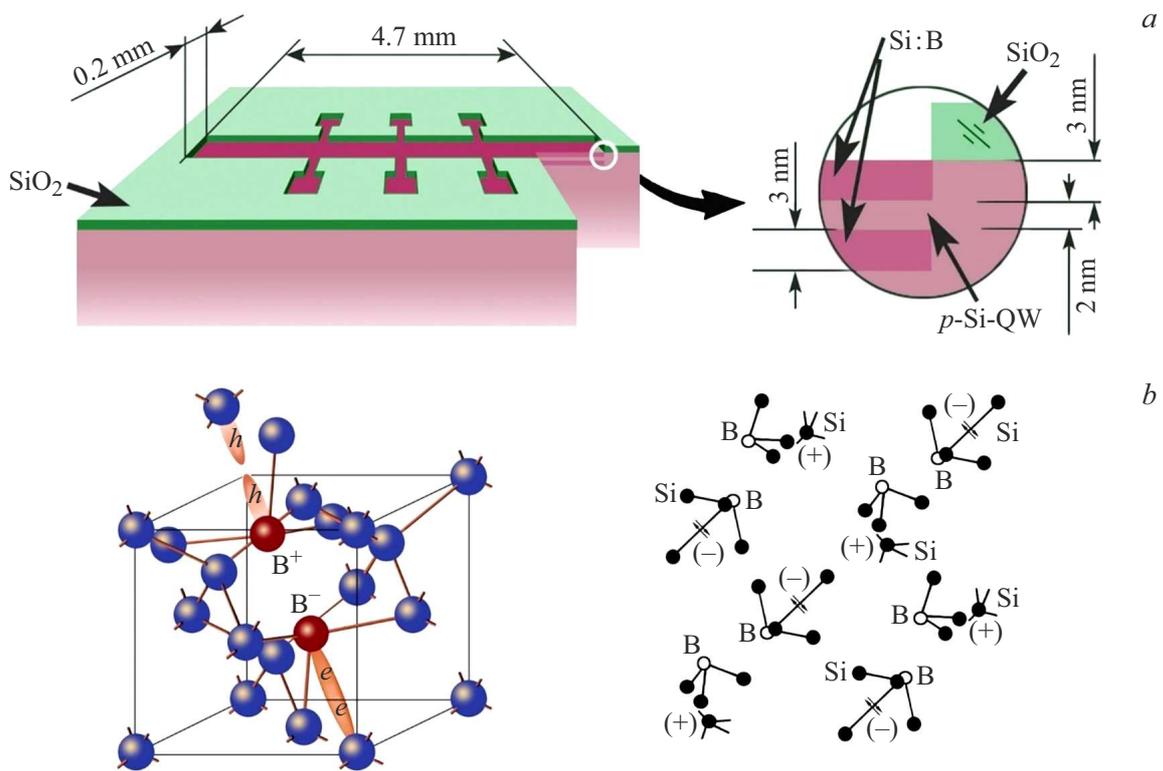


Рис. 1. *a* — схема КНС с характерными размерами, *b* — дипольный тригональный центр бора ($B^+ - B^-$) с отрицательной корреляционной энергией и цепочки дипольных центров бора в δ -барьерах, ограничивающих сверхузкую кремниевую квантовую яму.

либо же имеют ограничение по частоте испускаемого излучения порядка 1 THz и его перестройке (лампы бегущей обратной волны, резонансные туннельные диоды и др.). Самой перспективной на данный момент как по диапазону доступных частот, так и по степени перестройки являются высокотемпературные сверхпроводники (ВТСП), в основном по типу $Bi_2Sr_2CaCu_2O_{8+\delta}$, однако они требуют охлаждения до температур порядка 15–70 K [5]. Приборы фотоники в отличие от твердотельной электроники подходят к „терагерцевой щели“ со стороны высоких частот — десятков THz. Квантовые каскадные лазеры, использующиеся повсеместно в ИК фурье-спектроскопии, необходимо охлаждать до температур порядка 200 K [1]. Кроме того, малая перестройка рабочей частоты существенно ограничивает их применение для целей практической медицины. В качестве приемников THz-излучения чаще всего используются охлаждаемые до температур жидкого гелия болометры с низким уровнем шума. Однако развитие нанотехнологий в области полупроводников позволило получить компактные твердотельные приборы, работающие при комнатной температуре, способные выступать как в роли источников, так и в роли приемников THz-излучения [6].

В настоящей работе рассматриваются возможности использования THz-источника на основе кремниевого

наносандвича (КНС) для создания оптической версии экспресс диагностики олигонуклеотидов ДНК. Ранее этот THz-источник был апробирован в практической медицине в области травматологии, ожоговой терапии, неврологии, лечения COVID-19 [6,7]. Предлагаемая THz-диагностика, принимая во внимание механизм онкологического метилирования, может быть использована для раннего определения рака молочной железы [8]. Основное внимание в данной работе уделяется анализу механизма THz-излучения из КНС, а также механизму приема той же структурой THz-излучения, отраженного от биообъекта в рамках модели многократного андреевского отражения.

1. Материалы и методы

Наибольшую перспективу в области источников THz-излучения представляет собой изучение структур, содержащих джоозефсоновский контакт. При этом основной интерес концентрируется на использовании топологических полупроводниковых структур с краевыми каналами [9,10]. Спинозависимый транспорт в краевых каналах таких структур усиливается благодаря встроенному сверхмелкому $p^+ - n$ -переходу. В КНС краевые каналы по его периметру ограничены δ -барьерами сильно легированными бором (рис. 1, *a*). Данная структура

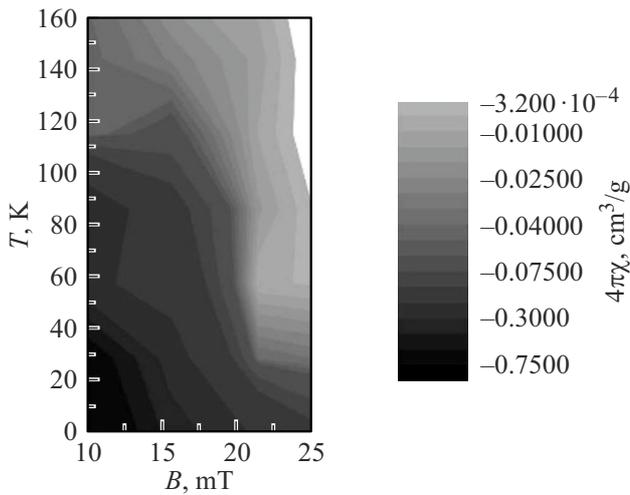


Рис. 2. T - B диаграмма, демонстрирующая диамагнитный отклик магнитной восприимчивости, обусловленной краевыми каналами в КНС. Демонстрируется наличие последовательных корреляционных щелей с различными значениями $2\Delta = 3.52 kT_c$: $2\Delta = 44$ meV, $T_c = 145$ K; $2\Delta = 33.4$ meV, $T_c = 110$ K; $2\Delta = 27.3$ meV, $T_c = 90$ K; $2\Delta = 22.8$ meV, $T_c = 75$ K; $2\Delta = 7.6$ meV, $T_c = 25$ K.

была получена на подложках кремния (100) n -типа проводимости в процессе предварительного окисления и последующей кратковременной диффузии бора из газовой фазы [6]. Было показано, что атомы бора в δ -барьерах образуют тригональные дипольные центры ($B^+ - B^-$) вследствие $negative-U$ реакции: $2B^0 \rightarrow B^+ + B^-$ (рис. 1, b) [11]. Поперечные размеры δ -барьеров составили 2×2 nm. В краевом канале, из-за подавления электрон-электронного взаимодействия, носители (дырки), как показали исследования циклотронного резонанса и спиновзависимой рекомбинации, имеют большое время релаксации, что позволило наблюдать такие макроскопические квантовые эффекты как квантовый эффект Холла, эффекты Шубникова–де Гааза и де Гааза–Ван Альфена, осцилляции Ааронова–Бома [11]. Эти измерения позволили определить значение двумерной плотности дырок, которая составила $p_{2D} = 3 \cdot 10^{13} \text{ m}^{-2}$. Вследствие подавления электрон-электронного взаимодействия, в краевом канале (длиной 4.7 nm) образуется система последовательных „пиксел“ ($16.6 \mu\text{m} \times 2 \text{ nm}$), содержащих одиночные дырки [11]. Поскольку пиксел ограничена дипольными центрами бора с отрицательной корреляционной энергией, то в условиях электрического транспорта одиночные дырки туннелируют через них в противоположном направлении [11]. Причем изменение направления туннелирования сопровождается переворотом спина дырки. Таким образом, каждый пиксел, содержащий одиночную дырку, можно рассматривать как андреевскую молекулу, в рамках которой может проявиться многократное андреевское отражение [12]. Причем андреевская молекула, ограниченная цепочка-

ми центров с отрицательной корреляционной энергией, проявляет сверхпроводящие свойства вследствие туннелирования одиночных носителей через дипольные центры [13,14]. Следует отметить, что подобное квантовое механическое туннелирование характеризуется ростом критической температуры сверхпроводящего перехода [11]. Андреевская молекула характеризуется возрастанием вероятности джозефсоновских переходов и многократного андреевского отражения на противоположную границу на ее краях. Свойства пикселя как андреевской молекулы нашли отражение в результатах исследования электрических, магнитных и оптических свойств КНС. Соответствующим изменением спина и движением дырки в противоположном направлении можно управлять с помощью изменения магнитного поля, величиной продольного тока и/или напряжением, приложенным перпендикулярно краевому каналу, что отражается в наличии диамагнитного отклика статической магнитной восприимчивости (рис. 2), а также при регистрации спектров многократного андреевского отражения (рис. 3). Следует отметить, что в условиях наличия нескольких последовательных пиксел относительно края КНС может возникать несколько версий

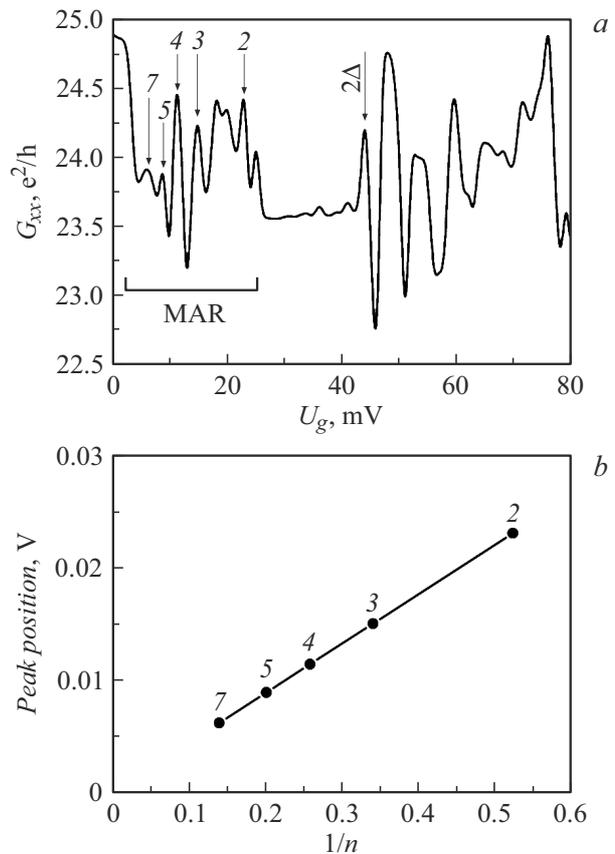


Рис. 3. a — ВАХ андреевского отражения ($2\Delta = 44$ meV), обусловленного наличием пиксел, содержащих одиночные дырки в краевых каналах кремниевой наносандвич структуры; b — энергетические позиции пиков андреевского отражения в зависимости от номера пика.

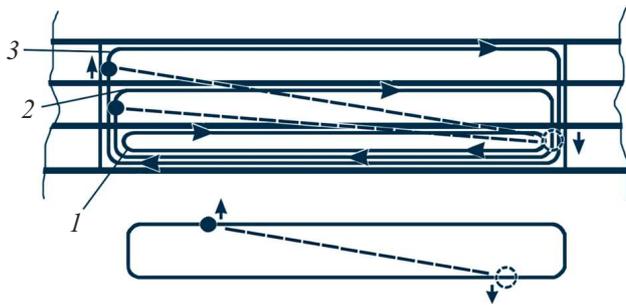


Рис. 4. Квантовая интерференция одиночной дырки в системе пиксел с различным значением 2Δ в краевых каналах КНС. 2Δ , meV: 1 — 44, 2 — 33.4, 3 — 27.3.

многократного андреевского отражения, отличающихся значением критической температуры (рис. 2) и соответственно величиной критической щели $2\Delta = 3.52 \text{ kT}_c$ (рис. 4) [15]. В этом случае одиночная дырка, туннелирующая в пикселе, интерферирует с собственным образом на противоположной цепочке из *negative-U* диполей, т.е. латеральная последовательность пиксел относительно краевого канала может рассматриваться как система андреевских молекул с различной шириной и соответственно с различной величиной корреляционной щели. Таким образом, андреевская молекула в условиях индуцированного продольного тока представляет собой источник длинноволнового излучения в процессе квантовой интерференции дырок при многократном андреевском отражении. Важно отметить, что баллистические свойства цепочек дипольных центров бора с отрицательной корреляционной энергией позволяют рассчитывать на высокий квантовый выход в широком спектральном диапазоне в условиях многократного андреевского отражения, что демонстрируется путем регистрации спектров электролюминесценции методом ИК фурье-спектроскопии с помощью спектрометров Bruker Vertex 70. Спектры электролюминесценции находятся в строгом соответствии с позициями пиков многократного андреевского отражения при использованных значениях энергии корреляционных щелей 2Δ , $h\nu = 2\Delta/n$, где n — номер пика в условиях многократного андреевского отражения. Следует отметить, что спектр электролюминесценции одновременно выявляет все версии многократного андреевского отражения, которые представлены на рис. 5.

Кроме того, спектры, демонстрирующие оптическую версию многократного андреевского отражения, характеризуются наличием расщепления Раби [16], обусловленного микрорезонаторами, встроенными в систему краевого канала, а также GHz-модуляцией, в частности из-за возбуждения нейтрального центра бора.

2. Результаты и обсуждение

Источники THz- и GHz-излучения на основе андреевских молекул могут использоваться для диагностики онкологических заболеваний. Как было отмечено, онкология вносит изменение в состав молекулы ДНК здорового человека, что приводит к изменению спектра излучения и появлению нового пика на частоте порядка 1.7 THz, характерного для большого количества молекул 5-метилцитозина. Кроме того, наблюдается увеличение сигнала излучения, а также смещение основных пиков на частотах 2.8–3 THz в область более низких частот (рис. 6). Данный спектр интерпретируется на основе сочетания механизмов возникновения электромагнитной индукции Фарадея и многократного андреевского отражения. В этом случае можно оценить генерационный ток в пикселе, возникающий в условиях регистрации излучения отраженного от биообъекта: $I_{gen} = \frac{dE}{d\Phi} = \frac{h\nu}{\Phi_0}$, (где dE — изменение энергии, $d\Phi$ — изменение магнитного потока, Φ_0 — квант магнитного потока), т.е. по величине регистрируемого генерационного тока мы можем определить частоту, отраженного от биоткани излучения. Кроме того, принимаемые фотоны могут индуцировать переходы между краевыми каналами, которые приводят к изменению проводимости системы. Таким образом, КНС может одновременно быть использован как источник, так и приемник THz-излучения. Во время эксперимента прибор, содержащий КНС, подводился на расстояние около 1 см от кожи в непосредственной области локализации патологии. Все добровольцы имели верифицированные диагнозы, а также результаты ультразвуковых исследований и маммограмм, которые позволяли определить местоположение и размер новообразований. На рис. 6 представлен экспериментальный отклик THz-излучения от биоткани при четырех состояниях молочной железы: фиброаденоматоза диффузного типа, фиброаденоматоза узлового типа, начальной формы рака молочной железы и рак молочной железы с опухолью размером от 2 до 5 см и метастазами в подмышечных лимфатических узлах. Видно, что красный спектр характеризуется наличием пиков в области 2.8 THz, соответствующих резонансным пикам гуанина (2.9 THz) и цитозина (2.7 THz). В спектре прослеживается описанный пик на частоте 1.7 THz, характерный для онкологического заболевания [4]. В черном спектре можно выделить пики на частотах 2.5 THz (тимин), 2.9 THz (гуанин) и 3.2 THz (аденин), а в синем и зеленом преобладают тимин и гуанин.

Заключение

Показано, что андреевские молекулы в краевых каналах наноструктур могут быть использованы как в качестве источника, так и приемника THz-излучения. Представлен механизм излучения и приема THz-излучения на

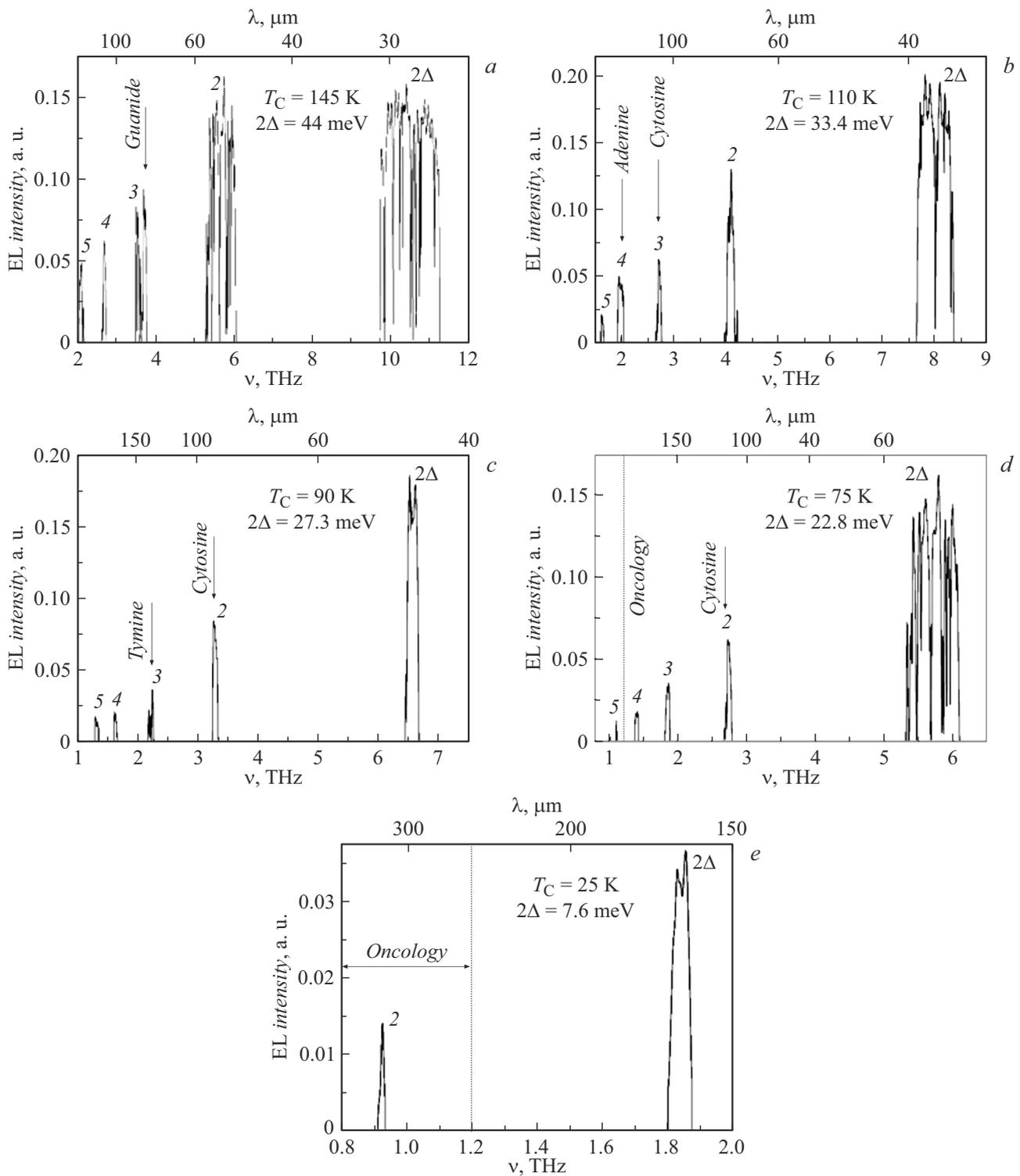


Рис. 5. Спектры электролюминесценции, индуцированной многократным андреевским отражением дырок в пикселях с различным значением 2Δ . Позиции пиков соответствуют данным электрических измерений спектров многократного андреевского отражения (рис. 3). $2\Delta, \text{meV}$: *a* — 44, *b* — 33.4, *c* — 27.3, *d* — 22.8, *e* — 7.6. Показано соответствие спектров электролюминесценции энергетическим позициям спектров олигонуклеотидов ДНК.

основе многократного андреевского отражения. Приведен пример регистрации электролюминесценции, демонстрирующей ТНz-отклик от биоткани при различных за-

болеваниях молочной железы (норма, фиброаденоматоз, четвертая стадия онкологии). Оптическая версия многократного андреевского отражения представляет большой

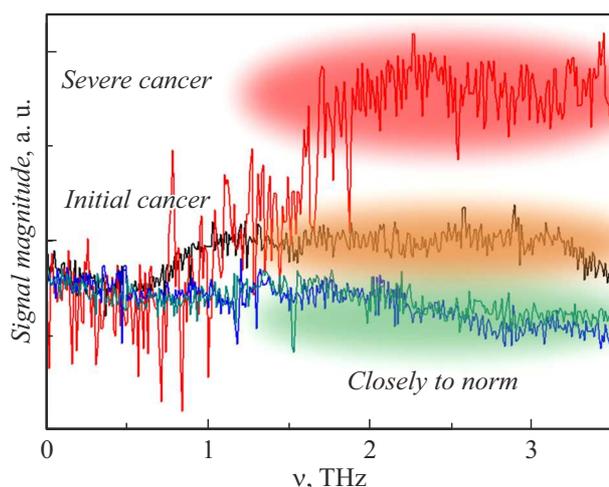


Рис. 6. Терагерцевый отклик от биоткани при фиброаденоматозе (синяя и зеленая линии), начальной стадии рака (черная) и поздняя стадия рака (красная линия).

интерес для экспресс идентификации олигонуклеотидов ДНК.

Финансирование работы

Работа выполнялась в рамках программы исследований, запланированных в Физико-техническом институте им. А.Ф. Иоффе РАН.

Соблюдение этических стандартов

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическими стандартами институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] J. Faist, F. Capasso, D.L. Sivco, C. Sirtori, A.L. Hutchinson, A.Y. Cho. *Science*, **264** (5158), 553 (1994). DOI: 10.1126/science.264.5158.553
- [2] Р.Ф. Казаринов, Р.А. Сурис. *ФТП*, **5** (4), 797 (1971). [R.F. Kazarinov, R.A. Suris. *Sov. Phys. Semicond.*, **5** (4), 207 (1971).]
- [3] B.M. Fischer, M. Walther, P.U. Jepsen. *Phys. Med. Biol.*, **47** (21), 3807 (2002). DOI: 10.1088/0031-9155/47/21/319
- [4] H. Cheon, H.-J. Yang, S.-H. Lee, Y.A. Kim, J.-H. Son. *Sci. Rep.*, **6**, 37103 (2016). DOI: 10.1038/srep37103
- [5] K. Delfanazari, R.A. Klemm, H.J. Joyce, D.A. Ritchie, K. Kadowaki. *Integrated, Portable, Tunable, and Coherent Terahertz Sources and Sensitive Detectors Based on Layered Superconductors*, **108** (5), 721 (2020). DOI: 10.1109/JPROC.2019.2958810
- [6] Н.Т. Баграев, П.А. Головин, Л.Е. Клячкин, А.М. Маляренко, А.П. Преснухина, Н.И. Руть, А.С. Реуков, В.С. Хромов. *ЖТФ*, **90** (10), 1663 (2020). [N.T. Bagraev, P.A. Golovin, L.E. Klyachkin, A.M. Malyarenko, A.P. Presnukhina, N.I. Rul', A.S. Reukov, V.S. Khromov. *Tech. Phys.*, **65** (10), 1591 (2020).] DOI: <http://dx.doi.org/10.21883/JTF.2020.10.49797.19-20>
- [7] Н.Т. Баграев, Л.Е. Клячкин, А.М. Маляренко, Б.А. Новиков. *Биотехносфера*, **5** (41), 64 (2015).
- [8] M.A. Fomin, K.B. Taranets, N.T. Bagraev, L.E. Klyachkin, V.A. Odintsov, V.A. Bazarbaev. *IRMMW-THZ 2019 44TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON INFRARED, MILLIMETER, AND TERAHERTZ WAVES*, (Paris, France 2019), p.1–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1109/IRMMW-THZ.2019.8874514.NT>
- [9] L. Fu, C.L. Kane, E.J. Mele. *Phys. Rev. Lett.*, **98**, 106803 (2007). DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.98.106803>
- [10] M.Z. Hasan, C.L. Kane. *Rev. Mod. Phys.*, **82**, 3045 (2010). DOI: <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.82.3045>
- [11] N.T. Bagraev, V.Yu. Grigoryev, L.E. Klyachkin, A.M. Malyarenko, V.A. Mashkov, V.V. Romanov, N.I. Rul. *Low Temperature Phys.*, **43** (1), 110 (2017). DOI: <https://doi.org/10.1063/1.4974190>
- [12] S. Matsuo, T. Imoto, T. Yokoyama, Y. Sato, T. Lindemann, S. Gronin, G.C. Gardner, S. Nakosai, Y. Tanaka, M.J. Manfra, S. Tarucha. *Nat. Commun.*, **14**, 8271 (2023). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44111-3>
- [13] E. Šimánek. *Solid State Commun.*, **32**, 731 (1979). DOI: [https://doi.org/10.1016/0038-1098\(79\)90743-9](https://doi.org/10.1016/0038-1098(79)90743-9)
- [14] C.S. Ting, C.S. Talwarx, K.L. Ngai. *Phys. Rev. Lett.*, **45**, 1464 (1980). DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.45.1213>
- [15] В.В. Шмидт. *Введение в физику сверхпроводников* (МЦ-НМО, М., 2000)
- [16] C. Weisbuch, M. Nishioka, A. Ishikawa, Y. Arakawa. *Phys. Rev. Lett.*, **69** (23), 3314 (1992). DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.69.3314>