

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

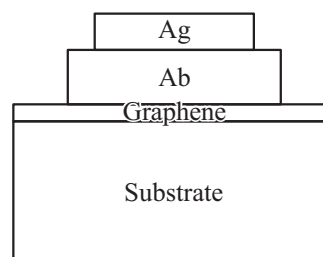
В последние годы интерес исследователей к разработке резистивных графеновых биосенсоров, пригодных для медицинских экспресс-анализов, заметно возрос [1–8]. Структура такого биосенсора схематически представлена на рис. 1. В исходном состоянии сенсор содержит однолистный графен, сформированный на полупроводниковом 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

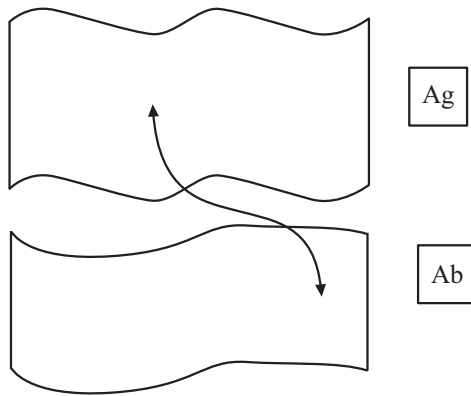
описания взаимодействия биорецептора Ab с графеном в [9] была предложена предельно простая модель оборванных связей (DBM — dangling bonds model). Под оборванными связями понимаются связи граничащих с графеном фрагментов ММ (т.е. биомолекулы Ab) с энергиями  $\varepsilon_i$  и концентрациями  $N_i = m_i/S$ , 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  $J/m^2$ . 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  $\sigma$ -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	$\alpha_c$	$E_b$ , 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  $\omega_1$  и  $\omega_2$  (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  $\varepsilon_{\pm}$  — диэлектрическая проницаемость щели при частотах  $\omega_{\pm}$ , а параметр  $\beta$  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  $T = 300\text{ K}$  и  $\varepsilon_+ \approx \varepsilon_- = \varepsilon_0 = 1$  и  $R = 10\text{ nm}$  получаем  $E_{\text{adh}} \sim |U(R)|/S^* \sim 4 \cdot 10^{-3}\text{ J/m}^2$ . 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  $1\text{ J/m}^2$ , 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*