

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГИГАНТСКОГО КОМБИНАЦИОННОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛ В СФЕРИЧЕСКОЙ МЕТАЛЛИЧЕСКОЙ ОБОЛОЧКЕ

Иванов А.В. *¹, Сарычев А.К.¹, Бахолдин Н.В.², Быков И.В.¹, Рыжиков И.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и прикладной электродинамики Российской академии наук, Москва, Россия

² Национальный исследовательский университет «МЭИ», Москва, Россия

Статья поступила в редакцию 11.07.2023

Одобрена после рецензирования 26.07.2023

Принята к публикации 31.07.2023

Аннотация

Проведено компьютерное моделирование излучения молекул, помещенных в металлическую оболочку. Модель качественно описывает усиление излучения от глобул белков, покрытых тонкой серебряной оболочкой. Модель позволяет рассчитать изменение сигнала гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) в зависимости от толщины нанослоя металла поверх глобулы белка. Излучающий молекулярный диполь взаимодействует с металлической оболочкой и возбуждает поверхностные плазмоны. Плазмонные колебания достигают максимума, когда частота диполя близка к плазмонному резонансу металлической оболочки, а сам диполь находится вблизи плазмонной оболочки. Показано, что для различных радиусов полусфер существуют толщины серебряной оболочки, позволяющие возбудить дипольные, квадрупольные, октупольные и др. резонансы. При резонансной толщине оболочки моды электрического поля распространяются как по внутренней, так и по внешней границе серебряной оболочки, что приводит к дальнейшему усилению эффекта ГКР. Показано, что для глобул субмикронных размеров резонансное усиление излучения приходится на толщины серебряного покрытия в десятки нанометров, что соответствует толщине непрерывных пленок. Разработанная простая модель качественно описывает усиление ГКР от спайкового белка рецептор связывающего домена (RBD) коронавируса SARS-CoV-2, покрытого тонкой серебряной пленкой.

Ключевые слова: плазмонный резонанс, металлическая нанооболочка, усиление излучения, гигантское комбинационное рассеяние, рецептор связывающий домен, коронавирус SARS-CoV-2

EDN TNLWLM

DOI: 10.24412/2949-0553-2023-35-30-37

Введение

Спектроскопия гигантского комбинационного рассеяния (ГКР) является перспективным оптическим методом в области медицинской диагностики и уже сейчас обеспечивает сверхчувствительную детекцию вирусных частиц на физиологически значимых уровнях. В работах [1,2] показано, что спектры ГКР гликопротеинов могут быть зарегистрированы с чувствительностью, позволяющей определить отдельные вирионы. Чувствительность ГКР спектроскопии во многом определяется морфологией ГКР-активной поверхности и пространственной ориентацией исследуемых молекул на этой поверхности.

Такие поверхности - ГКР-подложки со сложным регулярным профилем изготавливаются различными методами литографии, включая ионно-лучевую литографию, электронно-лучевую литографию, рентгеновскую литографию, наноимпринтинг и др. [3].

Среди многих методов литографии стоит отметить интерференционную литографию, которая позволяет производить регулярные ГКР-подложки в массовых масштабах и с большой площадью активной поверхности [4]. В работе [4] авторы развили аналитическую теорию плазмонов, возбуждаемых в металлодиэлектрических метаповерхностях, состоящих из модулированного диэлектрика, покрытого тонким слоем серебра. Такие металлодиэлектрические метаповерхности, выполняемые роль открытых

* Автор, ответственный за переписку: Андрей Валериевич Иванов, av.ivanov@physics.msu.ru

плазмонных резонаторов, изготавливались методом четырехлучевой интерференционной литографии и использовались для обнаружения 4-меркаптофенилбороновой кислоты (4-МФБК). Молекулы 4-МФБК образуют прочные дисульфидные связи с нанослоем серебра, тем самым обеспечивая максимальное сближение молекул с серебряной поверхностью.

Следует отметить большое количество работ по усилению сигнала комбинационного рассеяния (КР) регулярно упорядоченными или неупорядоченными сферическими частицами [5–18]. Частицы могут быть покрыты металлом, а в качестве сердцевинки используется диоксид кремния. В таких структурах могут возбуждаться мультипольные резонансы с высокой добротностью. В работе [19] изучались резонансы локализованных плазмонов полых металлических цилиндров в гигантском комбинационном рассеянии и генерации гигантской второй гармоники. Получены спектры ГКР белка лизоцима от пикограмма вещества. В этой работе в электростатическом приближении рассмотрено взаимодействие световой волны с бесконечным полым металлическим цилиндром и показано, что при условии возбуждения плазмонов локальное электрическое поле резонансно возрастает. В работе [20] авторы спроектировали сверхузкую металл-диэлектрическую нанополость из рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного (S) гликопротеина SARS-CoV-2 и серебряной поверхности. Белок RBD удерживался серебряной поверхностью за счет взаимодействия между восстановленными сульфгидрильными группами и серебром. Таким образом были получены характеристические спектры ГКР белка RBD прямым безметочным методом ГКР в концентрации менее 1 пг. Этой чувствительности достаточно для обнаружения антигенов вирусных белков на физиологически релевантных уровнях. Было показано, что сигнал ГКР от белка RBD можно увеличить на несколько порядков, покрыв пленку RBD серебряной оболочкой нанометровой толщины, повысив тем самым добротность резонатора. Это обеспечивает субфемтограммную чувствительность обнаружения вирусного антигена. Экспериментально показано, что белковые глобулы, покрытые серебром, могут вести себя как сферические металлдиэлектрические резонаторы, усиливающие комбинационное рассеяние.

В данной работе представлены результаты компьютерного моделирования излучения молекул, помещенных в металлическую оболочку. Модель качественно описывает усиление сигнала ГКР белковыми глобулами, покрытыми тонкой серебряной пленкой.

Электромагнитная дипольная модель излучения молекул

Для расчета усиления излучения от белка рецептор связывающего домена RBD SARS-CoV-2 в металлической оболочке воспользуемся простой моделью, в которой излучающий электрический диполь помещен внутри диэлектрической полусферы с показателем преломления 1.4, которая расположена на гладком оптически непрозрачном слое серебра и покрыта серебряной наноболочкой (Рис. 1).

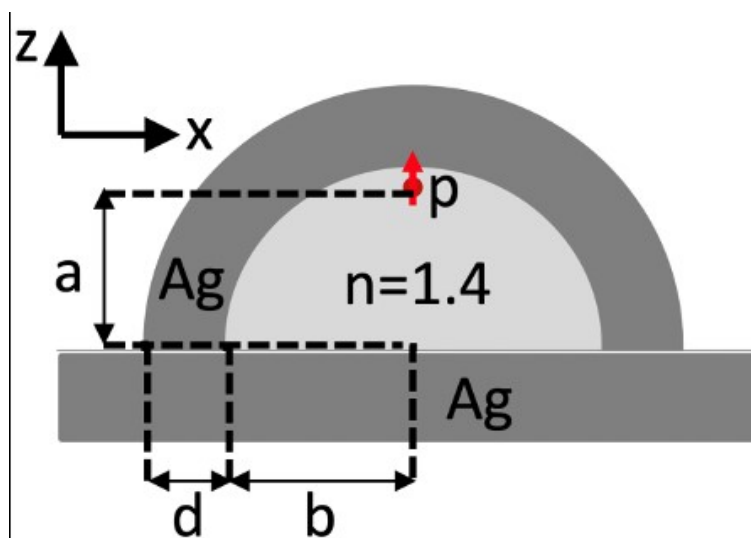


Рисунок 1 – Схематичное изображение излучающего электрического диполя внутри диэлектрической полусферы с показателем преломления 1.4, которая расположена на гладком оптически непрозрачном слое серебра и покрыта серебряной наноболочкой

Поскольку процесс комбинационного рассеяния является некогерентным, мы можем рассматривать только один диполь в оболочке. Расстояние от диполя до серебряной оболочки выбрано 1 нм. Эта конфигурация модели максимально точно описывает реальную глобулу белковых молекул, помещенных на серебряную поверхность и покрытую верхним слоем серебра, как это показано на Рис. 1. Электриче-

ские поля колеблющегося электрического точечного диполя в металлической оболочке были получены в программе COMSOL, которая решает полную систему уравнений Максвелла методом конечных элементов. Компоненты электрических полей рассчитывались с металлической оболочкой и без нее, соответственно, во всей области моделирования. Идеально согласованные слои (PML) использовались для моделирования бесконечных областей.

Рассчитано усиление плотности потока энергии электромагнитного поля S , излучаемого диполем, расположенным вблизи сферической серебряной оболочки на расстоянии 1 нм от ее внутренней поверхности, по отношению к плотности потока энергии электромагнитного поля S_0 , излучаемого диполем в вакууме. Усиление излучения S/S_0 в зависимости от толщины серебряной оболочки d при фиксированной длине волны $\lambda = 852$ и различных радиусах полусферы b показано на Рис. 2(а)-(б) (а - расстояние от центра полусферы до места расположения диполя).

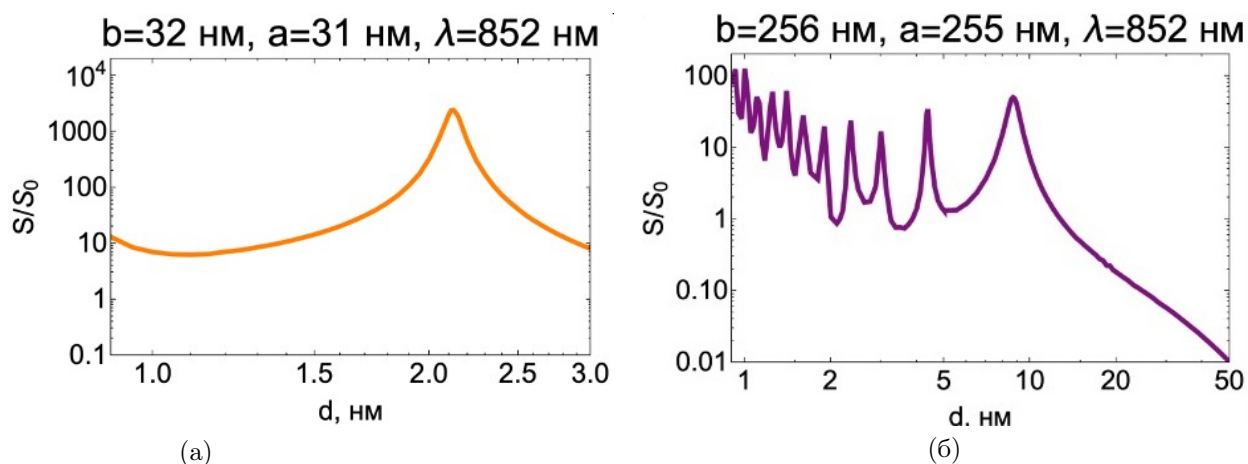


Рисунок 2 – Усиление излучения S/S_0 диполя, расположенного в верхней части серебряной оболочки (см. Рис. 1) на расстоянии 1 нм от оболочки в зависимости от толщины серебряной оболочки d для различных радиусов полусферы: (а) $b=32$ нм; (б) $b=256$ нм

Рассчитывалось среднее поверхностное значение S/S_0 по нормали к поверхности полусферы. Видно, что излучение S/S_0 резонансно усиливается как для малых радиусов полусфер, так и для больших радиусов полусфер при реальной толщине серебра порядка 10 нм. Предполагается, что длина волны 852 нм является длиной волны излучения, т.е. вторичного излучения при стоксовом сдвиге 1000 см^{-1} , относительно длины волны накачки 785 нм.

Излучение диполя частично отражается металлической оболочкой и возбуждает поверхностные плазмоны. Плазмонное излучение отражается сферой обратно и частично выходит за пределы металлической оболочки. Распределение электрического поля при резонансных толщинах серебра для полусферы радиуса 256 нм показано на Рис. 3. Хорошо видно, как электрическое поле резонансно возрастает при уменьшении толщины серебра и распространяется по всей поверхности полусферы. Интенсивность электрического поля достигает величины 10^6 для очень тонкой пленки серебра толщиной около 2 нм. Стоит отметить, что серебряная нанопленка толщиной менее 10 нм, полученная путем электронно-лучевого испарения в вакууме, может иметь островковую структуру, которая содержит кластеры серебра разного размера. В таком случае размер кластеров и расстояние между ними будет определять величину поля, возбуждаемого этими кластерами. Такая конфигурация белковых глобул с полунепрерывной, островковой серебряной пленкой остается предметом для дальнейшего исследования.

ГКР от рецептор связывающего домена RBD коронавируса SARS-CoV-2

Белок RBD является важной частью коронавируса SARS-CoV-2, поскольку этот белок образует «шипы», которыми вирус цепляется за поражаемую клетку. Современные лекарства, которыми пытаются лечить ковид, также взаимодействуют с белком RBD. Белок RBD наносился на серебряную подложку в соответствии процедурой, указанной в работе [20]. Подложку фиксировали серебряной ГКР-активной стороной вниз, параллельно плоскости нанесения капли раствора белка. Каплю белкового раствора (2 мкл) наносили на гидрофобно очищенную поверхность, закрепленную на предметном стекле. Затем ГКР-активная поверхность соприкасалась с каплей белкового раствора. Такой подход позволяет избежать растекание капли раствора в процессе инкубации. После инкубации в течение 5 минут образец промывали и высушивали. В результате такого подхода на подложке образовывались глобулы белка RBD с диаметром до 500 нм. Спектральные измерения проводились с помощью спектрометра комбина-

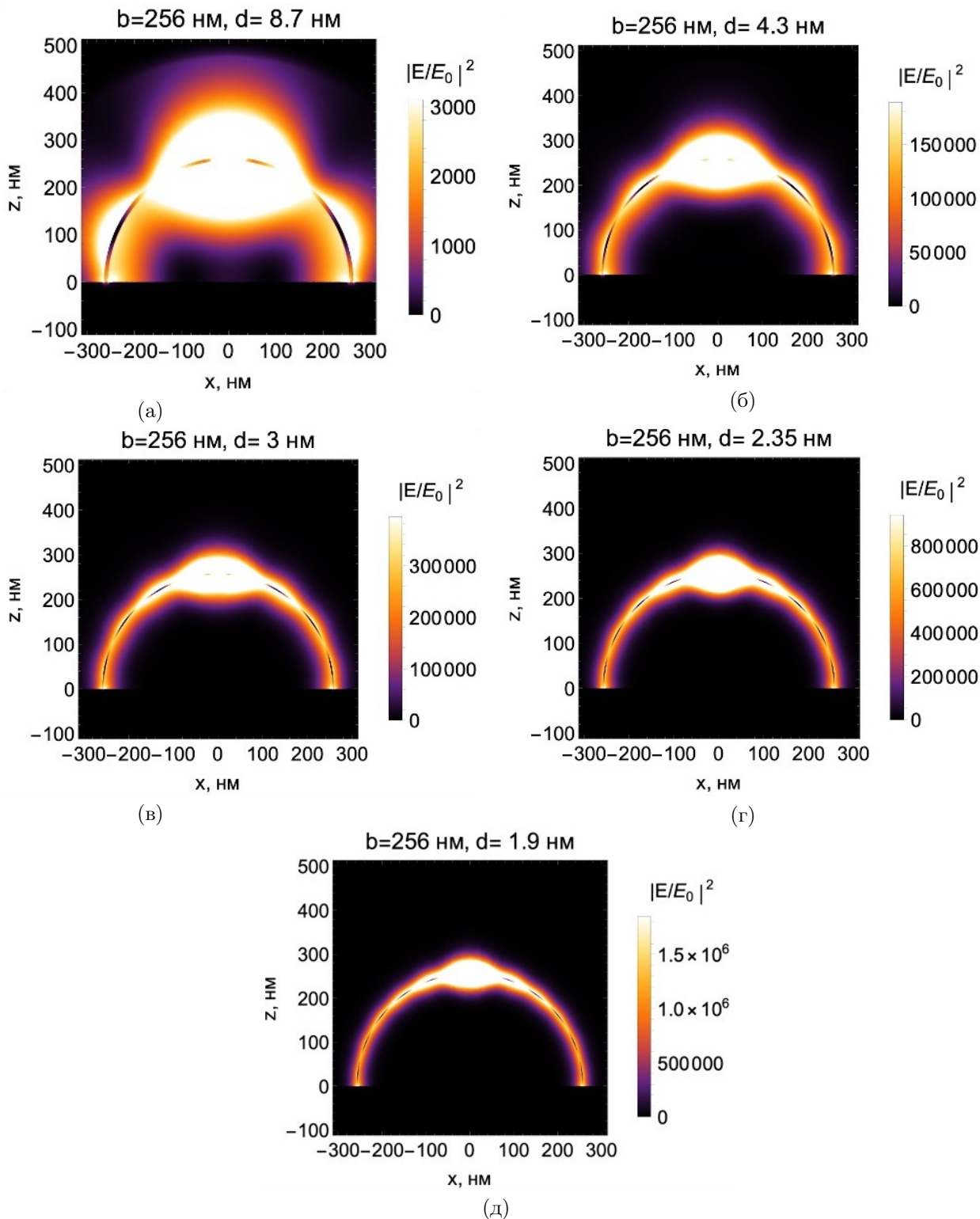


Рисунок 3 – Усиление излучения S/S_0 диполя, расположенного в верхней части серебряной оболочки (см. Рис. 1) на расстоянии 1 нм от оболочки в зависимости от толщины серебряной оболочки d для различных радиусов полусферы: (а) $b=32$ нм; (б) $b=256$ нм

ционного рассеяния WITec500 Alpha на базе конфокального микроскопа с опцией картирования, область картирования составляла 10×10 мкм. Для картирования использовался лазер с длиной волны 785 нм, мощностью 5-7 мВт и объективом 50X, время накопления сигнала составляло 0,5 с. Размер области, с которой снимался сигнал ГКР $\sim 10^6$ нм³, которая содержит \sim фемтограммы белка (Рис. 5). Получены характеристические ГКР спектры рецептор связывающего домена RBD коронавируса SARS-CoV-2, расположенного на поверхности серебра толщиной 100 нм и дополнительно покрытого слоем серебра толщиной 10 нм (Рис. 4). Картирование сигнала КР показано на Рис. 5. В спектрах преобладают пики аминокислот триптофана (776 см^{-1} , 1578 см^{-1}), фенилаланина (1012 см^{-1}), деформационные колебания связи C-H (1348 см^{-1}), амид I (1668 см^{-1}), амид III (1258 см^{-1}). Показано, что нанесение дополнительного слоя серебра поверх RBD приводит к усилению сигнала ГКР, что соответствует предложенной модели (Рис. 1 - 3). Кроме того, в некоторых случаях замечен сдвиг аналитического пика.

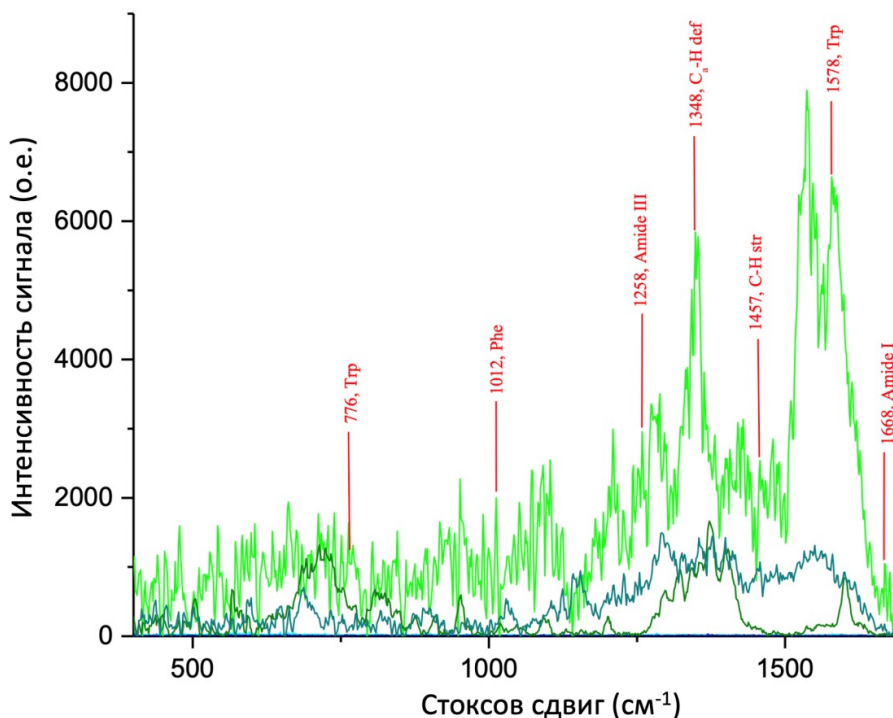


Рисунок 4 – Сигнал КР от белка RBD на поверхности серебра толщиной 100 нм. Ярко-зеленый и зеленый спектры соответствуют сигналу КР от RBD с дополнительным покрытием серебра толщиной 10 нм. Синий и голубой спектры (слабы выражены) соответствуют сигналу КР от RBD без дополнительного покрытия серебра. Красными отметками показаны характерные для RBD частоты колебания аминокислот триптофана, фенилаланина и др.

Заключение

Впервые выполнено компьютерное моделирование излучения молекул, помещенных в металлическую оболочку. Модель качественно описывает вторичное комбинационное излучение белковых глобул, покрытых тонкой серебряной пленкой. Модель позволяет рассчитать изменение сигнала ГКР в зависимости от толщины металлического нанослоя поверх белковой глобулы. Излучающий молекулярный диполь взаимодействует с металлической оболочкой и возбуждает поверхностные плазмоны. Плазмонные колебания достигают максимальной величины, когда частота диполя близка к частоте плазмонного резонанса металлической оболочки, а сам диполь расположен вблизи плазмонной оболочки. Эффективный диполь коллективного электронного колебания может быть много больше, чем молекулярный диполь, который усиливается сам по себе за счет классического эффекта ГКР. Таким образом, усиление излучения за счет металлической оболочки умножается на коэффициент усиления ГКР, обусловленный прямым взаимодействием молекулярного диполя с металлической поверхностью.

Получены характеристические ГКР спектры рецептор связывающего домена RBD коронавируса SARS-CoV-2, расположенного на поверхности серебра толщиной 100 нм и дополнительно покрытого слоем серебра толщиной 10 нм. Показано, что нанесение дополнительного слоя серебра поверх RBD приводит к усилению сигнала ГКР, что соответствует предложенной модели.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИТПЭ РАН.

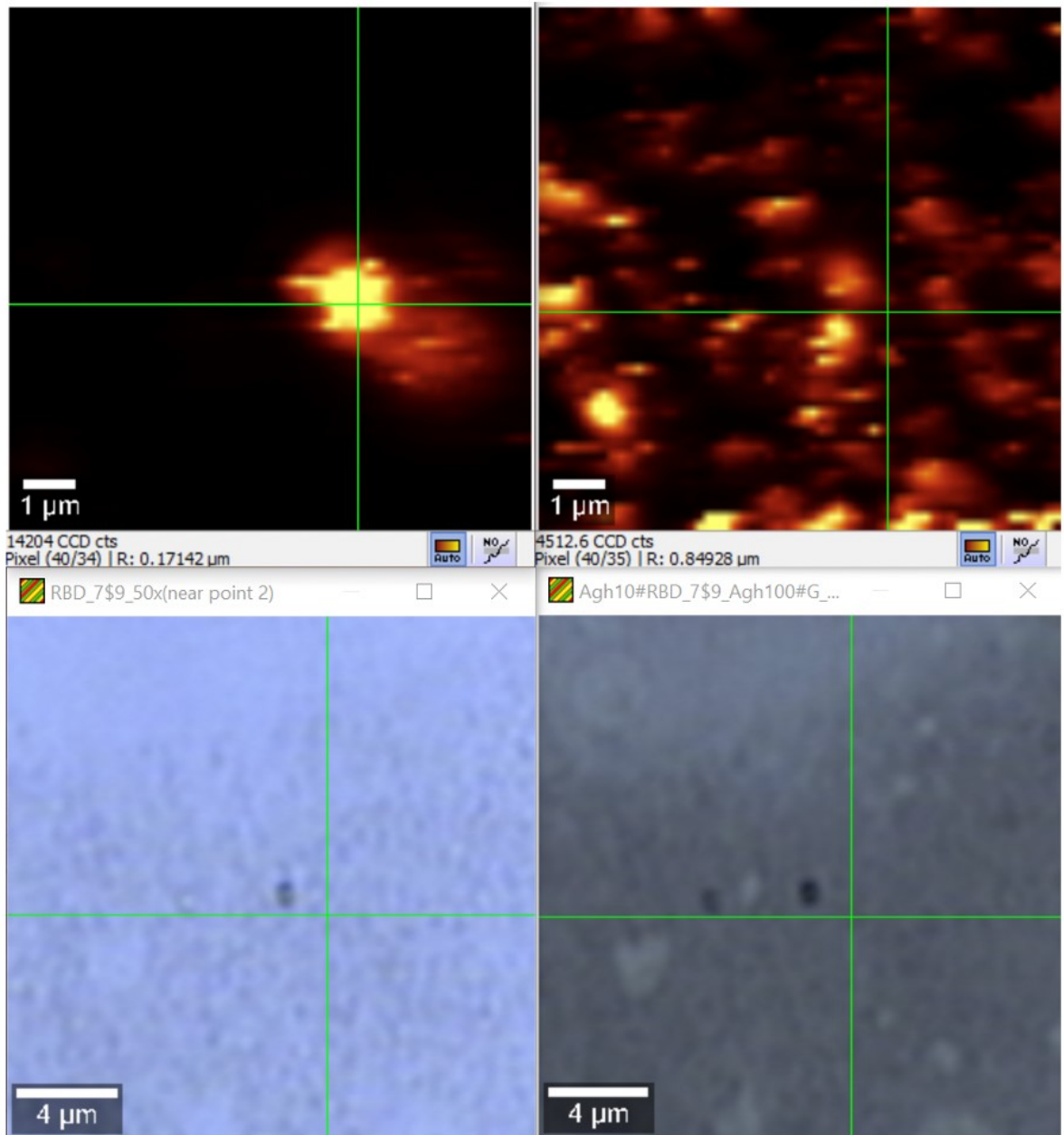


Рисунок 5 – Оптические фотографии и карты КР до нанесения поверхностного слоя серебра (слева) и после нанесения поверхностного слоя серебра (справа)

Список литературы

- [1] Феофанов, А. В., Олейников, В. А., Тузиков, А. Б., Януль, А. И., Крюков, Е. Ю., Бовин, Н. В., Набиев, И. Р., Исследование сиалированных неогликоконъюгатов метолом спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния // Биоорганическая химия. – 1997. – № 23 (11). – С. 910-918.
- [2] Nechaeva, N. L., Boginskaya, I. A., Ivanov, A. V., Sarychev, A. K., Eremenko, A. V., Ryzhikov, I. A., Lagarkov, A. N., Kurochkin, I. N., Multiscale flaked silver SERS- Substrate for glycated human albumin biosensing // Anal. Chim. Acta. – 2020. – № 1100. – P. 250-257.
- [3] Barbillon, G., Ivanov, A., Sarychev, A. K., Application of Symmetry Breaking in Plasmonics // Symmetry. – 2020. – № 12 (896). – P. 1-16.
- [4] Sarychev, A. K., Ivanov, A., Lagarkov, A. N., Ryzhikov, I., Afanasev, K., Bykov, I., Barbillon, G., Bakholdin, N., Mikhailov M., Smyk, A., Shurygin A., Shalygin A., Plasmon Localization and Giant Fields in an Open- Resonator Metasurface for Surface-Enhanced- Raman-Scattering Sensors // Phys. Rev. Appl. – 2022. – № 17. – P. 044029-1-044029-16.
- [5] Moody, R. L., Vo-Dinh, T., Fletcher, W. H., Investigation of Experimental Parameters for Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS) Using Silver-Coated Microsphere Substrates // Applied Spectroscopy. – 1987. – № 41(6). – P. 966–970.
- [6] Jackson, J. B., Halas, N. J., Silver Nanoshells: Variations in Morphologies and Optical Properties // J. Phys. Chem. B. – 2001. – № 105. – P. 2743–2746.
- [7] Bao, L. L., Mahurin, S. M., Liang, C. D., Dai, S., Study of silver films over silica beads as a surface-enhanced Raman scattering (SERS) substrate for detection of benzoic acid // Journal of Raman spectroscopy. – 2003. – № 34. – P. 394–398.
- [8] Vo-Dinh, T., Wang, H.-N., Scaffidi, J., Plasmonic nanoprobe for SERS biosensing and bioimaging. – 2010. – № 3. – P. 89-102.
- [9] Lin, W.-C., Liao, L.-S., Chen, Y.-H., Chang, H.-C., Tsai, D. P., Chiang, H.-P., Size Dependence of Nanoparticle-SERS Enhancement from Silver Film over Nanosphere (AgFON) Substrate // Plasmonics. – 2011. – № 6. – P. 201–206.
- [10] Wang, J. F., Wu, X. Z., Xiao, R., Dong, P. T., Wang, C. G., Performance-Enhancing Methods for Au Film over Nanosphere Surface-Enhanced Raman Scattering Substrate and Melamine Detection Application // Plos one. – 2014. – № 9(6). – P. 1–6.
- [11] Wu, M.-C., Lin, M.-P., Chen, S.-W., Lee, P.-H., Li, J.-H., Su, W.-F., Surface-enhanced Raman scattering substrate based on a Ag coated monolayer array of SiO₂ spheres for organic dye detection // RCS Advances. – 2014. – № 4. – P. 10043–10050.
- [12] He, R. H., Liang, R., Peng, P., Zhou, Y. N., Effect of the size of silver nanoparticles on SERS signal enhancement // Journal of Raman spectroscopy. – 2017. – № 19(267). – P. 1–10.
- [13] Romero-Cruz, L. A., Santos-Gomez, A., Palomino-Ovando, M. A., Hernandez-Cristobal, O., Sanchez-Mora, E., Gonzalez, A. L., Toledo-Solano, M., Surface enhanced Raman scattering due to interstitial gold nanoparticles into SiO₂ spheres array // Superlattices and Microstructures. – 2018. – № 123 – P. 71–80.
- [14] Newmai, M. B., Verma, M., Kumar, P. S., Monomer functionalized silica coated with Ag nanoparticles for enhanced SERS hotspots // Applied Surface Science. – 2018. – № 440 – P. 133–143.
- [15] Anjua, K. S., Gayathria, R., Subha, P. P., Rajeev Kumar, K., Jayaraj, M. K., Optimally distributed Ag over SiO₂ nanoparticles as colloidal SERS substrate // Microchemical Journal. – 2019. – № 147 – P. 349–355.
- [16] Huang, J., Zhou, Y.-f., Xu, J., Liang, P., Liu, Zu-g., Wang, J., Zhang, D., Dong, Q.-m., Shen, W.-m., Zhuang, S.-l., Unveiling the growth mechanism of SiO₂/Ag hybrid nanospheres and using for Surface Enhanced Raman Scattering detection // Applied Surface Science. – 2019. – № 463 – P. 115–120.
- [17] Wu, L., Zhang, W., Liu, C., Foda, M.-F., Zhu, Y., Strawberry-like SiO₂/Ag nanocomposites immersed filter paper as SERS substrate for acrylamide detection // Food Chemistry. – 2020. – № 328 – P. 127106.
- [18] Zhang, C., Xu, J., Chen, Y., Preparation of Monolayer Photonic Crystals from Ag Nanobulge-Deposited SiO₂ Particles as Substrates for Reproducible SERS Assay of Trace Thiol Pesticide // Nanomaterial. – 2020. – № 10(1205) – P. 1-13.
- [19] Kudelina, I. A., Murzina, T. V., Mchedlishvili, B. V., Oleynikov, V.A., Petukhov, A. V., Sokolov, K. V.,

Local-plasmon resonances of hollow metal cylinders used on surface enhanced Raman scattering and surface enhanced second-harmonic generation // *Physics, chemistry and mechanics of surfaces*. – 2020. – № 7(10) – P. 2474-2480.

- [20] Sarychev, A. K., Sukhanova, A., Ivanov, A. V., Bykov, I.V., Bakholdin, N.V., Vasina, D.V., Gushchin, V. A., Tkachuk, A. P., Nifontova G., Samokhvalov, P.S., Karaulov, A., Nabiev, I., Label-Free Detection of the Receptor- Binding Domain of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein at Physiologically Relevant Concentrations Using Surface-Enhanced Raman Spectroscopy // *Biosensors*. – 2020. – № 12(300) – P. 1-20.
- [21] Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X., Lan J., Ge J., Yu J., Shan S., Zhou H., Fan S., Zhang Q., Shi X., Wang Q., Zhang L., Wang X., Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor // *Nature*. – 2020 – № 581, – P. 215-220.

COMPUTER SIMULATION OF RAMAN RADIATION OF MOLECULES IN SPHERICAL METAL SHELL

Ivanov A.V.^{1*}, Sarychev A.K.¹, Bakholdin N.V.², Bykov I.V.¹, Ryzhikov I.A.¹

¹ Institute for Theoretical and Applied Electromagnetics of RAS, Moscow, Russia

² Moscow Power Engineering Institute, National Research University, Moscow, Russia

* av.ivanov@physics.msu.ru

Abstract

Computer simulation of the radiation of molecules placed in a metal shell is performed. The model qualitatively describes amplification of the radiation from protein globules covered with a thin silver shell. The variation of surface-enhanced Raman scattering (SERS) signal is calculated as function of the thickness of the metal nanolayer deposited over a protein globule. The radiating molecular dipole interacts with the metal shell and excites surface plasmons. The plasmon oscillation reaches its maximum when the frequency of molecular dipole is close to the plasmon resonance of the metal shell, and the dipole itself is located near the plasmon shell. There is thickness of the silver shell hemispheres, which make it possible to excite dipole, quadrupole, octupole, and other plasmon resonances. At the resonant thickness, the electric field modes propagate both along the inner and outer boundaries of the silver shell, which results in the enhancement the SERS effect. It is shown that for submicron-sized globules, the resonant amplification of radiation falls on the silver coating thickness of tens of nanometers, which corresponds to the thickness of continuous films. The developed simple model qualitatively reproduces the enhancement of SERS from the SARS-CoV-2 receptor-binding domain (RBD) spike protein coated with a thin silver film.

Key words: plasmon resonance, metal shell, radiation amplification, giant Raman scattering, receptor binding domain, coronavirus SARS-CoV-2