

О ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ РЕКОНСТРУКЦИИ ГАРТНЕРОВСКИХ ЭЛЛИПСОМЕТРОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ ПРИ МС-ИССЛЕДОВАНИЯХ В ТЕМАТИКАХ, СВЯЗАННЫХ С ПРОТЕОМИКОЙ, БИОМАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЙ СПЕКТРОСКОПИЕЙ И ПОЛИМЕРОМИКОЙ СЛОЖНЫХ СМЕСЕЙ

Градов О.В.

ИНЭПХФ РАН

Данный материал публикуется как дополнение к опубликованному ранее в данном журнале материалу «Гибридизация методов SPIM микроскопии, спектральной эллипсомерии и SPR-спектроскопии *in situ*» (2016), позволяющее восстановить хронологию ряда событий (поскольку впоследствии приоритет направления был утерян) и продемонстрировать готовность к работам коллектива автора в данном направлении ещё в 2013 г. Этот материал базируется на аналитической информационной записке 2013 г. (практически полностью дублируя её текст), положительная резолюция руководства на которую не была получена, несмотря на инициативный и безвозмездный характер предлагавшихся работ. В настоящее время работы в данном направлении остановлены в связи с утерей приоритета и утратой оборудования при административно-организационных преобразованиях в ИНЭПХФ РАН, как и весь спектр работ коллектива, связанных с аннотированной в названии тематикой, в том числе, не сопряженных напрямую с SPR.

Работы в области анализа выдыхаемого конденсата, протеомики, анализа белковых взаимодействий требуют для анализа сложных биохимических проб с возможным наличием фрагментируемых комплексов применения средств COBAC (computer based analytical chemistry), включая дополнительные QSPR-дескрипторы. К таковым можно отнести спектральные и поляризационные (в частности, обусловленные биомолекулярной хиральностью) свойства и эффекты [1,2], соответствующие дескрипторам LSER [3], основанным на LFER (linear free energy relationships), включая сольватохромизм, наблюдаемый при экстраординации молекул растворителя или среды, протонировании ряда целевых фотохромных веществ и опосредовано – при агрегации, что неизбежно будет иметь место в большинстве методов подготовки

биологического материала или в его нативном комплексном состоянии. Более того, аналогичные принципы могут быть применены для изучения природы хиральности и хирального распознавания в пептидных / гликопептидных структурах или системах [4,5], что явно входит в круг научных интересов лаборатории и её членов [6-10]. Источником информации о поляризации может являться эллипсометрия, а при наличии спектрометра типа оптической линейки – и спектроскопическая эллипсометрия, что может представлять ценность и как патологический маркер в дополнение к химизму, определяемому в данном случае масс-спектрометрическим путем [11].

Рациональным решением является реализация (в дополнение к масс-спектрометрии или в корреляционном, в т.ч. «имэджинговом» совмещении с LDI-MS на едином координатном столике) оптической диагностики, отвечающей одновременно на вопрос о спектральных свойствах и о поляризации. В частности, таковому требованию удовлетворяет SPR-диагностика на эллипсометрической технике как метод определения констант связывания макромолекул, поляризации (в эллипсометрическом смысле) и спектральных свойств биомолекул. Если на поверхности частицы иммобилизован белок или фотохромный носитель, то при совпадении / перекрытии его спектра поглощения с частотой поверхностного плазмонного резонанса в пике рассеяния появляется минимум в области спектра, где поглощает белок. Кроме того, этот метод позволяет осуществить анализ межмолекулярных взаимодействий в режиме реального времени по дельте спектров рассеяния иммобилизирующих наночастиц и частиц с иммобилизованным на них анализом в динамике, пользуясь тем, что показатель преломления поверхностного слоя при межмолекулярных взаимодействиях изменяется в силу изменения резонансного угла обусловленного изменениями затухающей волны (как фактически тождественное, характеристик поверхностного плазмона).

В настоящее время аналитические приложения данного метода в биофармакологии и биомедицинской химии сводится к следующему актуальному комплексу методов и приложений:

1. Исследуются биомолекулярные взаимодействия, лежащие в основе функций фармакофоров [12, 13], включая анализ взаимодействий белков и углеводов с использованием локализованного поверхностного плазмонного резонанса [14] и адгезии клеток с использованием SPR imaging ellipsometry (SPRIE) [15].
2. С относительно давних пор [16] анализируются иммунные взаимодействия, причем в последнее время этот тренд активизируется вследствие возможности упрощенного анализа аффинности и констант связывания антиген – антитело [17-19]. Возможно как прямое нанесение аналита на кварцевые призмы [18] с последующей их установкой в эллипсометр, так и использование отдельных биосенсоров (SPCE – surface plasmon-coupled emission) [19], в том числе – в формате биочипов или лабораторий на чипе. Из индукторов неспецифической иммунной реакции можно назвать целый ряд распространенных токсинов или аллергенов, определяемых, впрочем, без связи с биохимией [20].
3. Производится кинетический анализ биоспецифичных взаимодействий [21], в том числе при апробации биоматериалов [22], в люминесцентной диагностике комплексообразования и конъюгированных биологических полиэлектролитов [23]. Исследуется *in situ* в режиме реального времени адсорбция белков [24], в том числе – для апробации биоматериалов и биомиметических материалов по физико-химическим показателям [25]. Анализируется связанная поверхностно вода [26] подобно тому, как это делается в анализе по плазмонной динамике смачиваемости отдельных полупроводниковых частиц [27]. Из популярных носителей, изучаемых таким путем, можно назвать хитозановые гидрогели на иммобилизующих металлических частицах [28] и ряд других аналитических реагентов, специфичность которых к SPR в нанесенном состоянии доста-

точно высока, что дает возможности создания и использования эллипсометрических абсорбционных SPR сенсоров [29].

4. Разрабатываются методы анализа молекулярных самоорганизующихся [30] и атомных напыляемых сенсорных монослоев [31] и толщины подобных пленок методом SPR и SPR imaging или imaging ellipsometry [32, 33]. Данные методы применяются также для анализа роста полимерных структур [34] и покрытий [35], что немаловажно как дополнение к методам исследования поверхности и низкоразмерных биополимерных структур, основанным на MS, но в режиме реального времени. Это тем более небезынтересно, что характер плазмонного резонанса отличается в зависимости от форм-фактора частиц и диапазона их размеров [36, 37], что позволяет создавать специализированные микро-/нано-размерные массивы для промера аналитов в SPR эллипсометрии [38].
5. За счет многоплановой модификации / модернизации и автоматизации систем сбора и анализа данных эллипсометрии (не исключая DIY проекты), большое число работ посвящено уже не описаниям допускающего фингерпринтинг (в ИК-диапазоне [39]) SPR спектрального измерения, а допускающего имэджинг с распознаванием образов SPR картирования (т.н. mapping). Новая отрасль в SPR-анализе может успешно дополнять масс-спектрометрический имэджинг, так как существуют уже как минимум два крупных направления этого тренда – «imaging ellipsometry» и «plasmon microscopy» [40-42].

Все указанные методы и подходы могут быть реализованы без применения крупных денежных и временных затрат на имеющемся в распоряжении лаборатории эллипсометре “Gaertner” и доступной напылительной установке (необходимо использование металлов, причем можно использовать не дефицитные, как предпочитают делать в основном [43-45], а вполне легкодоступ-

ные металлы третьей группы [46]). Для биохимической аналитики, в сущности, очень удобна дифференциальная двухканальная схема измерений [47] без первичных усложнений [48], а при использовании наличествующего монокроматора – и в спектральном варианте [49]. Наличие большого числа методов компьютерного процессинга данных, позволяющего, в принципе, достичь на имеющемся оптическом и детектирующем оснащении фазовой [50, 51] / интерферометрической (в т.ч. для мембран [52]) информационной ценности анализа, в сущности, подводит к возможности реализации в имеющихся условиях модуляционного интерференционного имэджинга в гибридизации с SPR imaging ellipsometry. Наличие элементарных primer-статей-руководств по указанной технике (напр.: [53, 54]), проясняющих основы и особенности метода для любого первичного пользователя, позволяет фактически исключить возможность ошибки биохимика, не владеющего методом, или специалиста в сторонней области (масс-спектрометриста).

В качестве дополнительного (к вышеизложенному) аргумента следует указать на наличие в распоряжении полного набора программного обеспечения для SPR – включая автоматизацию съёма данных ПЗС-камеры для LabView, пакет драйверов и несколько улучшенный в коде SPR calculator для MATLAB, что позволяет весомо ускорить ввод установки на основе станины и оптической части эллипсометра “Gaertner” в эксплуатацию в случае наличия положительного отклика руководства и коллектива.

Ссылки.

1. Moon T., Chi M.W., Choi M.J., Yoon C.N. Quantitative structure-polarization relationships (QSPR) study of BTEX tracers for the formation of antibody-BTEX-EDF complex. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, Vol. 14, Issue 13, pp. 3461-3466 (2004)
2. Karelson M., Lobanov V.S., Katritzky A.R. Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chem. Rev.*, Vol. 96, Issue 3, pp. 1027-1044 (1996)
3. Berthod A. Chiral Recognition Mechanisms in Enantiomers Separations: A General View (see p. 25: 6.2.2. The LSER Theory

and Chiral Separations). In: Chiral Recognition in Separation Methods - Mechanisms and Applications, "Springer", Heidelberg - Dordrecht - London - New York, 2010.

4. Berthod A., Mitchell C.R., Armstrong D.W. Could linear solvation energy relationships give insights into chiral recognition mechanisms? 1. Pi-pi and charge interaction in the reversed versus the normal phase mode. Journ. Chromatogr. A., Vol. 1166, Iss. 1-2, pp. 61-69 (2007).

5. Mitchell C.R., Armstrong D.W., Berthod A. Could linear solvation energy relationships give insights into chiral recognition mechanisms? 2. Characterization of macrocyclic glycopeptide stationary phases. Journ. Chromatogr. A., Vol. 1166, Iss. 1-2, pp. 70-78 (2007)

6. Denisov E.V., Shustryakov V., Nikolaev E.N., Winkler F.J., Medina R. FT ICR investigations of chiral supramolecular propellers of dialkyltartrate trimers with methylammonium ions. Int. Journ. Mass Spec. & Ion Proc., Vol. 167-168, pp. 259-268 (1997)

7. Nikolaev E.N., Denisov E.V., Rakov V.S., Futrell J.H. Investigation of dialkyl tartrate molecular recognition in cluster ions by Fourier transform mass spectrometry: a comparison of chirality effects in gas and liquid phases. . Int. Journ. Mass Spec., Vol. 182\183, pp. 357-368 (1999).

8. Tao W.A., Zhang D., Nikolaev E.N., Cooks R.G. Copper(II)-Assisted Enantiomeric Analysis of D,L-Amino Acids Using the Kinetic Method: Chiral Recognition and Quantification in the Gas Phase. Journ. Am. Chem. Soc., Vol. 122, Issue 43, pp. 10598-10609 (2000).

9. Tao W.A., Cooks R.G., Nikolaev E.N. Chiral preferences in the dissociation of homogeneous amino acid/metal ion clusters. Eur. Journ. Mass Spec., Vol. 8, Issue 2, pp. 107-115 (2002).

10. Nikolaev E.N., Popov I.A., Nikolaeva M.I., Kharybin O.N., Kononikhin A.S., Borisov Y.V. In situ recognition of molecular chirality by mass spectrometry: Hydration effect on differential stability of homo- and heterochiral dimethyltartrate clusters. Int. Journ. Mass Spec., Vol. 265, Iss. 2-3, pp. 347-358 (2007)

- 11.** Mustafa M.K., Nabok A., Parkinson D., Tothill I.E., Salam F., Tsargorodskaya A. Detection of β -amyloid peptide (1-16) and amyloid precursor protein (APP770) using spectroscopic ellipsometry and QCM techniques: a step forward towards Alzheimers disease diagnostics. *Biosens. Bioelectron.*, Vol. 26, Issue 4, pp. 1332-1336 (2010)
- 12.** Moirangthem R.S., Chang Y.C., Hsu S.H., Wei P.K. Surface plasmon resonance ellipsometry based sensor for studying biomolecular interaction. *Biosens. Bioelectron.*, Vol. 25, Issue 12, pp. 2633-2638 (2010)
- 13.** Singh B.K., Hillier A.C. Surface plasmon resonance imaging of biomolecular interactions on a grating-based sensor array. *Anal. Chem.*, Vol. 78, Issue 6, pp. 2009-2018 (2006)
- 14.** Bellapadrona G., Tesler A.B., Grünstein D., Hossain L.H., Kikkeri R., Seeberger P.H., Vaskevich A., Rubinstein I. Optimization of localized surface plasmon resonance transducers for studying carbohydrate-protein interactions. *Anal Chem.*, Vol. 84, Issue 1, pp. 232-240 (2012)
- 15.** Kim SH, Chegal W, Doh J, Cho HM, Moon DW. Study of cell-matrix adhesion dynamics using surface plasmon resonance imaging ellipsometry. *Biophys Journ.*, Vol. 100, Issue 7, pp. 1819-1828 (2011)
- 16.** Vikinge T.P., Askendal A., Liedberg B., Lindahl T., Tengvall P. Immobilized chicken antibodies improve the detection of serum antigens with surface plasmon resonance (SPR). *Biosens. Bioelectron.*, Vol. 13, Issue 12, pp. 1257-1262 (1998)
- 17.** Rispens T., Te Velthuis H., Hemker P., Speijer H., Hermens W., Aarden L. Label-free assessment of high-affinity antibody-antigen binding constants. Comparison of bioassay, SPR, and PEIA-ellipsometry. *Journ. Immun. Meth.*, Vol. 365, Iss. 1-2, pp. 50-57 (2011)
- 18.** Zhang Y., Islam N., Carbonell R.G., Rojas O.J. Specific binding of immunoglobulin G with bioactive short peptides supported on antifouling copolymer layers for detection in quartz

crystal microgravimetry and surface plasmon resonance. *Anal Chem.*, Vol. 85, Issue 2, pp. 1106-1113 (2013)

19. Yuk J.S., Guignon E.F., Lynes M.A. Highly sensitive grating coupler-based surface plasmon-coupled emission (SPCE) biosensor for immunoassay. *Analyst*, Vol. 138, Issue 9, pp. 2576-2582 (2013)

20. Nabok A.V., Tsargorodskaya A., Hassan A.K., Starodub N.F. Total internal reflection ellipsometry and SPR detection of low molecular weight environmental toxins. *Appl. Surf. Science*, Vol. 246, Issue 4, pp. 381-386 (2005).

21. Fägerstam L.G., Frostell-Karlsson A., Karlsson R., Persson B., Rönnerberg I. Biospecific interaction analysis using surface plasmon resonance detection applied to kinetic, binding site and concentration analysis. *Journ. Chromatogr.*, Vol. 597, Iss. 1-2, pp. 397-410 (1992).

22. Green R.J., Frazier R.A., Shakesheff K.M., Davies M.C., Roberts C.J., Tendler S.J. Surface plasmon resonance analysis of dynamic biological interactions with biomaterials. *Biomaterials*, Vol. 21, Issue 18, pp. 1823-1835 (2000)

23. Björk P., Persson N.K., Peter K., Nilsson R., Asberg P., Inganäs O. Dynamics of complex formation between biological and luminescent conjugated polyelectrolytes - a surface plasmon resonance study. *Biosens. Bioelectron.*, Vol. 20, Issue 9, pp. 1764-1771 (2005)

24. Green R.J., Davies J., Davies M.C., Roberts C.J., Tendler S.J. Surface plasmon resonance for real time in situ analysis of protein adsorption to polymer surfaces. *Biomaterials*, Vol. 18, Issue 5, pp. 405-413 (1997)

25. Elwing H. Protein absorption and ellipsometry in biomaterial research. *Biomaterials*, Vol. 19, Iss. 4-5, pp. 397-406 (1998)

26. Höök F., Kasemo B., Nylander T., Fant C., Sott K., Elwing H. Variations in coupled water, viscoelastic properties, and film thickness of a Mefp-1 protein film during adsorption and cross-linking: a quartz crystal microbalance with dissipation

- monitoring, ellipsometry, and surface plasmon resonance study. *Anal. Chem.*, Vol 73, Issue 24, pp. 5796-5804 (2001)
- 27.** Wu P.C., Losurdo M., Kim T.H., Giangregorio M., Bruno G., Everitt H.O., Brown A.S. Plasmonic gallium nanoparticles on polar semiconductors: interplay between nanoparticle wetting, localized surface plasmon dynamics, and interface charge. *Langmuir*, Vol. 25, Issue 2, pp. 824-930 (2009)
- 28.** Su Y.H., Teoh L.G., Lai W.H., Chang S.H., Yang H.C., Hon M.H. Ellipsometric advances for local surface plasmon resonance to determine chitosan adsorption on layer-by-layer gold nanoparticles. *Appl. Spectrosc.*, Vol. 61, Issue 9, pp. 1007-1014 (2007)
- 29.** Iwata T., Maeda S. Simulation of an absorption-based surface-plasmon resonance sensor by means of ellipsometry. *Appl. Opt.*, Vol. 46, Issue 9, pp. 1575-1582 (2007)
- 30.** Mark S.S., Sandhyarani N., Zhu C., Campagnolo C., Batt C.A. Dendrimer-functionalized self-assembled monolayers as a surface plasmon resonance sensor surface. *Langmuir*, Vol. 20, Issue 16, pp/ 6808-6817 (2004)
- 31.** Whitney A.V., Elam J.W., Zou S., Zinovev A.V., Stair P.C., Schatz G.C., Van Duyne R.P. Localized surface plasmon resonance nanosensor: a high-resolution distance-dependence study using atomic layer deposition. *Journ. Phys. Chem. B.*, Vol. 109, Issue 43, pp. 20522-20528 (2005)
- 32.** Lin W.B., Chovelon J.M., Jaffrezic-Renault N. Fiber-optic surface-plasmon resonance for the determination of thickness and optical constants of thin metal films. *Appl. Opt.*, Vol. 39, Issue 19, pp. 3261-3265 (2000)
- 33.** Li Y.J., Zhang Y., Zhou F. Sequential monitoring of film thickness variations with surface plasmon resonance imaging and imaging ellipsometry constructed with a single optical system. *Anal. Chem.*, Vol. 80, Issue 3, pp. 891-897 (2008)
- 34.** Erber M., Stadermann J., Eichhorn K.-J. Total Internal Reflection Ellipsometry under SPR Conditions: In-Situ Monitoring of the Growth of Poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) Brushes. *Macromolecular Symposia* Vol. 305, pp. 101-107 (2011)

- 35.** Menegazzo N., Herbert B., Banerji S., Booksh K.S. Discourse on the utilization of polyaniline coatings for surface plasmon resonance sensing of ammonia vapor. *Talanta*, Vol. 85, Issue 3, pp. 1369-1375 (2011).
- 36.** Lo Y.L., Lin C.-W. Investigation of size-induced optical enhancement utilizing nanoparticle-based SPR. International Conference of Electrical Engineering - 2004, paper 720, <http://www.icee-con.org/papers/2004/720.pdf>
- 37.** Kim D. Effect of resonant localized plasmon coupling on the sensitivity enhancement of nanowire-based surface plasmon resonance biosensors. *Journ. Opt. Soc. Amer. A*, Vol. 23, Issue 9, pp. 2307-2314 (2006)
- 38.** Celen B., Demirel G., Piskin E. Micro-array versus nano-array platforms: a comparative study for ODN detection based on SPR enhanced ellipsometry. *Nanotechnology*, Vol. 22, Issue 16, Art. 165501, pp. 1-7 (2011).
- 39.** Bradford D.C., Hutter E., Fendler J.H., Roy D. Surface-enhanced infrared ellipsometry of self-assembled undecanethiol and dodecanethiol monolayers on disordered gold nanoisland substrates. *Journ. Phys. Chem. B*, Vol. 109, Issue 4, pp. 20914-20922 (2005)
- 40.** Chegal W., Cho H..M., Cho Y.J., Kim Y.P., Kim H.S. Imaging ellipsometry combined with surface plasmon resonance for real-time biospecific interaction analysis. *Proc. SPIE*, Vol. 6008 (Nanosensing: Materials and Devices II)., pp. 299-304 (2005).
- 41.** Han C.Y., Chao Y.F. Photoelastic modulated imaging ellipsometry by stroboscopic illumination technique. *Rev. Sci. Instrum.*, Vol. 77, Issue 2, pp. 023107-1 - 023107-5 (2006)
- 42.** Marinkova D., Bivolarska M., Ahtapodov L., Yotova L., Mateva R., Velinov T. Plasmon microscopy and imaging ellipsometry of *Artrobacter oxydans* attached on polymer films. *Coll. Surf. B: Biointerfaces*, Vol. 65, Issue 2, pp. 276-280 (2008)
- 43.** Riskin M., Tel-Vered R., Lioubashevski O., Willner I. Ultrasensitive surface plasmon resonance detection of trinitro-

toluene by a bis-aniline-cross-linked Au nanoparticles composite. *Journ. Am. Chem. Soc.*, Vol. 131, Issue 21, pp. 7368-7378 (2009).

44. Üstündağ Z., Cağlayan M.O., Güzel R., Pişkin E., Solak A.O. A novel Surface Plasmon Resonance enhanced Total Internal Reflection Ellipsometric application: electrochemically grafted isophthalic acid nanofilm on gold surface. *Analyst*, Vol. 136, Issue 7, pp. 1464-1471 (2011)

45. Moirangthem R.S., Chang Y.C., Wei P.K. Investigation of surface plasmon biosensing using gold nanoparticles enhanced ellipsometry. *Opt. Lett.*, Vol. 36, Issue 5, pp. 775-777 (2011)

46. Wu P.C., Losurdo M., Kim T.-H., Choi S., Bruno G., Brown A.S. In situ spectroscopic ellipsometry to monitor surface plasmon resonant group-III metals deposited by molecular beam epitaxy. *Journ. Vac. Sci. Technol. B*, Vol. 25, Issue 3, pp. 1019-1023 (2007)

47. Hooper I.R., Rooth M., Sambles J.R. Dual-channel differential surface plasmon ellipsometry for bio-chemical sensing. *Biosens Bioelectron.*, Vol. 25, issue 2, pp. 411-417 (2009)

48. Hooper I.R., Sambles J.R. Differential ellipsometric surface plasmon resonance sensors with liquid crystal polarization modulators. *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 85, Issue 15, pp. 3017-3019 (2004)

49. Moirangthem R., Chang Y.-C., Hsu S.-H., Wei P.K. Surface plasmon enhanced spectroscopic ellipsometry based sensor for studying bio-molecular interaction. *Bulletin of the American Physical Society*, Vol. 55, No. 2, Abstr. X30.00009 (ID: BAPS.2010.MAR.X30.9) for Sess. X30 Bionanotechnology

50. Huang, Y.H., Ho H.P., Wu S.Y., Kong S.K. Detecting Phase Shifts in Surface Plasmon Resonance: A Review. *Advances in Optical Technologies*, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/471957>

51. Byun K.M., Kim D., Kim S.J. Investigation of the sensitivity enhancement of nanoparticle based surface plasmon resonance biosensors using rigorous coupled wave analysis. *Proc. SPIE*, Vol. 5703 (Plasmonics in Biology and Medicine II), pp. 61-70 (2005)

52. Striebel C., Brecht A., Gauglitz G. Characterization of biomembranes by spectral ellipsometry, surface plasmon resonance and interferometry with regard to biosensor application. *Biosens. Bioelectron.*, Vol. 9, Issue 2, pp. 139-146 (1994)

53. Arwin H., Poksinski M., Johansen K. Total internal reflection ellipsometry: principles and applications. *Appl. Opt.*, Vol. 43, Issue 15, pp. 3028-3036 (2004).

54. Hsu W.-L., Lee S.-S., Lee C.-K. Ellipsometric surface plasmon resonance. *Journ. Biomed. Opt.*, Vol. 14, Issue 2, pp. 024036-1 - 024036-8 (2009).