

ТЕРАГЕРЦОВЫЙ НАНОАНТЕННЫЙ СЕНСОР МАРКЕРА ГЛИОМЫ L-2-ГИДРОКСИГЛУТАРАТА *

✉ А. А. Рыбак^{1,2}, С. А. Кузнецов^{1,3}, М. Р. Конникова^{4,5},
Д. Е. Уткин^{1,3}, Н. А. Николаев^{1,2,6}, О. П. Черкасова^{2,5,6}

¹Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

²Институт автоматики и электрометрии СО РАН, Новосибирск, Россия

³Институт физики полупроводников им. А. В. Ржанова, Новосибирск, Россия

⁴Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

⁵Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН— филиал ФГУ ФНИЦ
«Кристаллография и фотоника» РАН, Шатура, Московская обл., Россия

⁶Институт лазерной физики СО РАН, Новосибирск, Россия

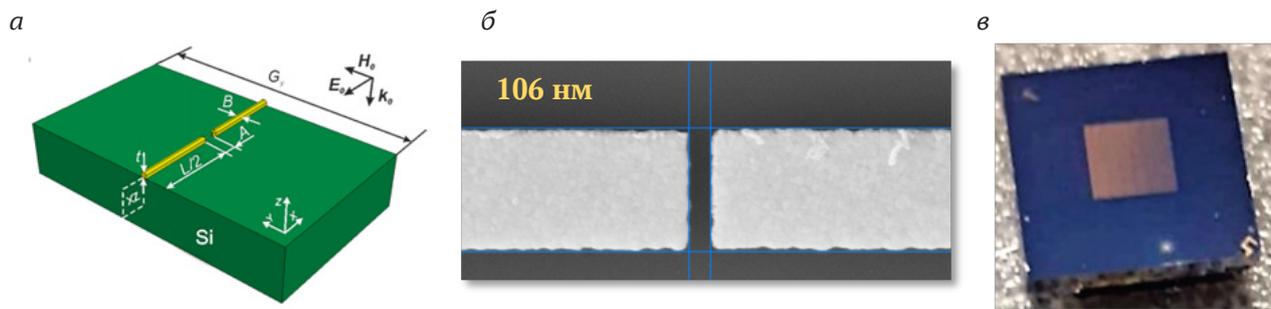
✉ a.rybak1@g.nsu.ru

L-2-гидроксиглутарат (L-2HG) является одним из молекулярных биомаркеров глиом [1], относительное содержание которого отличает глиому от острого миелогенного лейкоза. Мутации фермента изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) вызывают накопление D- и L-энантиомеров 2HG на уровне в 10–100 раз выше, чем в опухолях ИДГ дикого типа или здоровых тканях. Выявление и разделение энантиомеров возможно с помощью дорогостоящей сложной продолжительной процедуры, включающей хиральную дериватизацию в сочетании с жидкостной хроматографией и масс-спектрометрией [2]. В связи с этим поиск более доступных и быстрых методов обнаружения данных маркеров до сих пор является актуальной задачей.

Недавно было показано, что L- и D-энантиомерам 2HG соответствуют различные спектры поглощения в терагерцовой (ТГц) области спектра, в отличие от инфракрасного диапазона [3]. Ранее нами были продемонстрированы численные результаты оптимизации дизайна сенсора L-2HG с резонансной частотой 137 ТГц, основанного на массиве золотых линейных антенн с нанозазором (наноантенн), расположенных на кремниевой подложке [4]. В данной работе мы представляем результаты характеристики сенсора, изготовленного с использованием электронно-лучевой литографии, и изучение его спектрального отклика при взаимодействии с энантиомерами 2HG.

Сенсор на основе массивов наноантенн предложенной конфигурации был численно исследован в программном пакете ANSYS Electromagnetics Suite R19 с использованием режима портов Флоке и периодических граничных условий, примененных к элементарной ячейке дизайна сенсора. Наноантенны представляют собой сильно вытянутые в направлении x золотые (Au) линейные стержни, регулярно расположенные на поверхности кремниевой пластины с однородным верхним слоем SiO_2 . Толщина Au t и расстояние A между наноантеннами были зафиксированы как 50 нм и 100 нм соответственно. Толщина SiO_2 h_{SiO_2} – 100 нм. Геометрия массива золотых наноантенн показана на рисунке (а, б).

* Работа выполняется в рамках госзадания ИАиЭ СО РАН и частично поддержана грантами РФФИ, проекты № 19-52-55004 и № 20-32-90137. Авторы благодарны Центрам коллективного пользования «НАНОСТРУКТУРЫ» ИФП СО РАН, «ВТАН» НГУ и «Спектроскопия и оптика» ИАиЭ СО РАН за предоставленное технологическое и научное оборудование.



Дизайн (а), нанофотография зазора А (б) и фото изготовленного сенсора (в).
 $A = 106$ нм, $B = 630$ нм, $L = 40620$ нм

Спектр изготовленного сенсора измерялся на импульсном терагерцовом спектрометре, описанном в работе [5]. Сенсор был расположен в перетяжке между линзами с фокусным расстоянием 100 мм на диафрагме диаметром 3 мм, соответствующей размеру рабочей области сенсора (золотой квадрат на рисунке в). Спектр массива НА сенсора определялся как отношение спектров пропускания всего образца для излучения с поляризацией параллельной и перпендикулярной направлению Au полос. L-2HG и D-2HG (Sigma-Aldrich) растворялись в деионизированной воде в концентрации 0,5 и 1 нг/мкл. Далее, по 2 мкл раствора наносилось на поверхность сенсора и выжидалось время до полного высыхания раствора.

Сенсор с резонансной частотой 137 ТГц был протестирован с различным количеством (0–11 нг) L-2HG. Заметных сдвигов резонансной частоты по сравнению с чистым сенсором не выявлено, однако было обнаружено уменьшение его резонансного поглощения. Затем сенсор очищали и тестировали на тех же количествах D-2HG. В докладе обсуждаются механизмы терагерцового спектрального отклика массива НА и возможность селективного определения L-2HG.

Список литературы

1. Cherkasova O., Peng Y., Konnikova M. et al. Diagnosis of Glioma Molecular Markers by Terahertz Technologies // *Photonics*. 2021. Vol. 8 (1). P. 22.
2. Cheng Q. Y., Xiong J., Huang W. et al. Sensitive Determination of Onco-metabolites of D- and L-2-hydroxyglutarate Enantiomers by Chiral Derivatization Combined with Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Analysis // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. P. 15217.
3. Chen W., Peng Y., Jiang X. et al. Isomers Identification of 2-hydroxyglutarate acid disodium salt (2HG) by Terahertz Time-domain Spectroscopy // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 12166.
4. Kuznetsov S., Nikolaev N., Utkin D. et al. Terahertz Nanoantenna Sensors for Detection of 2-Hydroxyglutarate Isomers in Biological Samples // *46th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves*, 2021.
5. Nikolaev N., Mamrashev A., Cherkasova O. The difference in terahertz dielectric properties of DNA solutions in water and ethanol // *Proc. SPIE11582*, 115820L (2020).