

Плазмонные наночастицы, нанокомпозиты и ГКР-метки для биомедицины

Н.Г. Хлебцов

*Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов,
ФИЦ «Саратовский научный центр Российской академии наук» (ИБФРМ РАН),
Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского,
Саратов, Россия
khlebtsov@ibppm.ru*

Аннотация — Представлен краткий обзор золотых наночастиц, нанокомпозитов и меток гигантского комбинационного рассеяния (ГКР- или SERS-меток) с заданными размерами (3–200 нм), настраиваемым плазмонными резонансами (400–1100 нм), сечениями поглощения и рассеяния и требуемой функционализацией различными биосовместимыми стабилизаторами, антителами, аптамерами, узнающими лигандами, люминесцентными и фотодинамическими красителями и т.п. Данные нанопродукты синтезируются в лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН более 20 лет для применений в биомедицине и тераностике.

Ключевые слова — золотые наночастицы, плазмонный резонанс, многофункциональные нанокомпозиты, плазмонные метки ГКР, биосенсоры, биоимиджинг, фототермическая и фотодинамическая терапия

I. ВВЕДЕНИЕ

Плазмонные частицы являются быстро развивающимися нанотехнологическими материалами для применения в биомедицине в качестве фототермических, сенсорных, биоимиджинговых и терапевтических агентов [1–9]. В большинстве биомедицинских приложений используются уникальные оптические свойства золота или гибридных наночастиц, в которых видимый или ближний инфракрасный свет возбуждает локализованные плазмонные резонансы (ПР). Мы обсуждаем последние достижения в синтезе наиболее востребованных плазмонных наночастиц, включая золотые наносферы, наностержни, оболочечки типа $\text{SiO}_2@\text{Au}$, наноклетки, нанозвезды, а также наностержни $\text{Au}@\text{Ag}$ и нанокубоиды [10–11]. Обсуждаются принципы контроля размера, формы и структуры частиц для желаемой настройки длины волны плазмонного резонанса и сечений поглощения и рассеяния [12] с целью оптимизации плазмонной фототермической и фотодинамической терапии [2, 13]. Мы рассмотрим также наночастицы, в которых репортерные молекулы встроены в нанометровый зазор между металлическими слоями [14]. Эти композиты имеют большой потенциал в биомедицинских приложениях в качестве высокоэффективных зондов SERS для визуализации [15].

II. ГАЛЕРЕЯ НАНОСТРУКТУР ЛНБ ИБФРМ РАН

На рис. 1 представлена галерея основных наноструктур, синтезируемых в лаборатории нанобиотехнологии (ЛНБ) ИБФРМ РАН. Информацию о представленных наноструктурах можно найти в оригинальных работах, указанных в [8–10, 12]. Отметим, что люминесцентные нанокластеры имеют счетное число золотых атомов (25 на панели 18 рис. 1) и относятся к объектам, занимающим промежуточное положение между атомами и наночастицами.

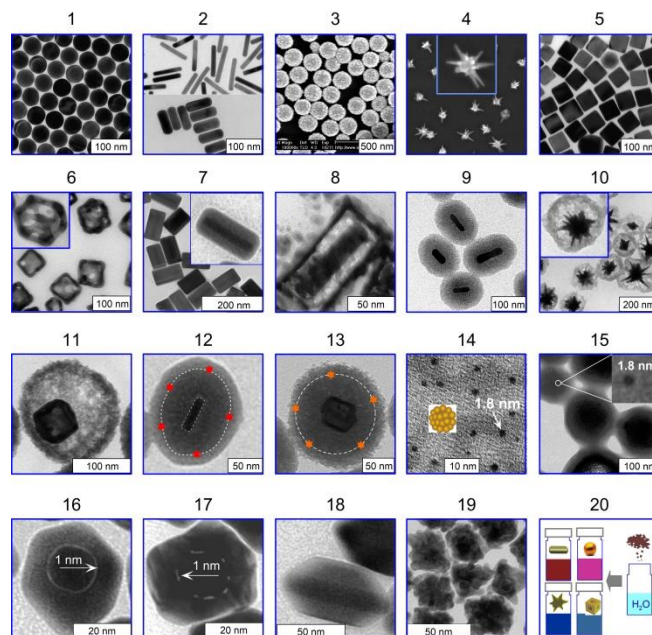


Рис. 1. Галерея наночастиц и нанокомпозитов, синтезируемых в лаборатории нанобиотехнологии ИБФРМ РАН: золотые наносферы (1); золотые наностержни (2); золотые оболочечки на ядрах из двуокиси кремния (3); золотые нанозвезды (4); серебряные нанокубики (5), используемые как шаблоны для синтеза золотых наноклеток (6); нанокубоиды в виде золотых наностержней, покрытых серебряной оболочкой (7); анизотропные золотые наноклетки, полученные из нанокубоидов (8); золотые наностержни (9), нанозвезды (10) и наноклетки (11), покрытые мезопористой оболочкой из двуокиси кремния; золотые наностержни (12) и наноклетки (13), покрытые обычной и мезопористой оболочкой из двуокиси кремния и допированные фотодинамическими агентами; золотые флуоресцирующие атомные нанокластеры Au_{25} , стабилизированные молекулами бычьего сывороточного альбумина (14); наночастицы человеческого сывороточного альбумина, допированные флуоресцирующими атомными кластерами (15); золотые метки ГКР с молекулами бензол-1,4-дитиола (БДТ), встроенными в нанометровый зазор (16) или мостиковый (17) зазор между сферическим (16) или полигональным (17) ядром и оболочкой; метки ГКР на основе золотых наностержней, функционализированных молекулами 1,4-аминотиофенола и 1,4-нитробензолтиола, и покрытых серебряной оболочкой (18); метки ГКР с внутренними и множественными внешними субнанометровыми зазорами между золотыми нанолепестками (19); водорастворимые порошки золотых наночастиц, покрытых тиолированными молекулами полиэтиленгликоля mPEG-SH, $M_w = 5000$) (20)

III. ПРИНЦИПЫ ПЛАЗМОННОЙ НАТРОЙКИ СИНТЕЗИРУЕМЫХ НАНОСТРУКТУР

Сферические золотые наночастицы являются наиболее распространенными, коммерчески доступными и широко используемыми в различных приложениях [10]. Однако размерная настройка дипольного резонанса наиболее востребованных частиц с диаметром 5–50 нм оказывается весьма слабой (ПР для частиц в воде в зеленой области 520–540 нм). Это, в частности, является принципиальным ограничением для применений в

биофотонике с окном прозрачности биотканей 700-1000 нм. Более гибкая и чувствительная настройка ПР достигается изменением формы частиц, их структуры, или комбинацией металлов золота и серебра. В последние 20 лет были разработаны надежные воспроизводимые протоколы для синтеза наночастиц различной формы и структуры [16]. Принципы плазмонной настройки детально обсуждены в обзорах [11, 12], к которым мы отсылаем читателей.

Физический механизм ГКР основан на усилении локального электромагнитного поля в 10-100 раз [17] вблизи поверхности наночастиц или в области их контакта. Электромагнитное усиление ГКР приблизительно пропорционально четвертой степени усиления поля. Оптимальная наноструктура для метода ГКР должна обеспечивать генерацию большого числа горячих точек на лазерной частоте, близкой к частоте плазмонного резонанса. Недостатком всех ГКР меток с внешними молекулами является сильная зависимость сигнала от внешних условий и малое усиление. Эти проблемы удастся решить, если включить РМ в субнанометровые зазоры внутри наночастиц [14]. Еще большее усиление можно получить, формируя лепестковые наноструктуры с репортерными рамановскими молекулами, расположенными в горячих точках внешних зазоров. Такие метки позволяют улучшить возможности биоимиджинга вплоть до уровня одной частицы и чувствительность стандартного колориметрического иммунохроматографического анализа (ИХА) [16] применительно к детектированию SARS-CoV-2 [17].

IV. ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ НАНОЧАСТИЦ И СИНТЕЗ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАНОКОПОЗИТОВ.

Для биомедицинских применений наночастицы должны быть должным образом функционализированы. Выбор поверхностного лиганда зависит от требуемой функции. Например, в качестве узнающих молекул широко используются антитела, аптамеры, фолаты и т.д. Для стабилизации частиц в кровотоке и их защиты от клеток иммунной системы широко используется покрытие тиолированными молекулами полиэтиленгликоля (mPEG-SH). Для получения люминесцентных или парамагнитных свойств используется допирование соответствующими агентами. Методы функционализации рассмотрены в книгах [2, 8], а принципы конструирования многофункциональных нанокмпозитов обсуждаются в обзоре [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многолетнюю историю изучения, золотые наночастицы и нанокмпозиты на их основе остаются актуальными объектами фундаментальных и прикладных исследований. Мы надеемся, цитированные книги и обзоры будут полезны исследователям, работающим на стыке нанотехнологий и биомедицины.

БЛАГОДАРНОСТИ

Данная работа была поддержана Российским научным фондом (проект № 24-22-00017).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Khlebtsov, N.G. Spectral extinction of colloidal gold and its biospecific conjugates / N.G. Khlebtsov, V.A. Bogatyrev, L.A. Dykman, A.G. Melnikov // J. Colloid Interface Sci. – 1996. – Vol. 180. – P. 436–445.
- [2] Khlebtsov, B.N. Optical amplification of photothermal therapy with gold nanoparticles and nanoclusters / B.N. Khlebtsov, V.P. Zharov, A.G. Melnikov, V.V. Tuchin, N.G. Khlebtsov // Nanotechnology. – 2006. – Vol. 17(20). – P. 5167–5179.
- [3] Дыкман, Л.А. Золотые наночастицы: Синтез, свойства, биомедицинское применение / Л.А. Дыкман, В.А. Богатырев, С.Ю. Щеголев, Н.Г. Хлебцов – М.: Наука, 2008. – 319 с.
- [4] Хлебцов, Н.Г. Оптика и биофотоника наночастиц с плазмонным резонансом // Квантовая электроника. – 2008. – Т. 38, №6. – С. 504–529.
- [5] Khlebtsov, N.G. Optical properties and biomedical applications of plasmonic nanoparticles / N.G. Khlebtsov., L.A. Dykman // J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transfer. – 2010. – Vol. 111(1). – P. 1–35.
- [6] Khlebtsov, N.G. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of *in vitro* and *in vivo* studies / N.G. Khlebtsov, L.A. Dykman // Chem. Soc. Rev. – 2011. – Vol. 40. – P. 1647–1671.
- [7] Dykman, L. Gold nanoparticles in biomedical applications: Recent advances and perspectives / L. Dykman, N. Khlebtsov // Chem. Soc. Rev. – 2012. – Vol. 41. – P. 2256–2282.
- [8] Dykman, L. Gold Nanoparticles in Biomedical Applications / L. Dykman, N. Khlebtsov // Boca Raton and London: CRC Press, 2017. – 332 p.
- [9] Dykman, L.A. Gold nanoparticles in chemo-, immuno-, and combined therapy: review // L.A. Dykman, N.G. Khlebtsov // Biomed. Opt. Express. – 2019. – Vol. 10(7). – P. 3152–3182.
- [10] Dykman, L.A. Methods for chemical synthesis of colloidal gold / L.A. Dykman, N.G. Khlebtsov // Russ. Chem. Rev. – 2019. – Vol. 88(3). – P. 229–247.
- [11] Khlebtsov, N.G. Synthesis and plasmonic tuning of gold and gold-silver nanoparticles / N.G. Khlebtsov, L.A. Dykman, B.N. Khlebtsov // Russ. Chem. Rev. – 2022. – Vol. 91(10). – art. RCR5058.
- [12] Khlebtsov, N. Rational design and optical tuning of plasmonic nanoparticles / N. Khlebtsov, L. Dykman, B. Khlebtsov // Light, plasmonics, and particles / edited by P. Mengüç, M. Francoeur, Amsterdam: Elsevier, 2023. – P. 249–270.
- [13] Bucharskaya, A. Photothermal and photodynamic therapy of tumors with plasmonic nanoparticles: challenges and prospects / A. Bucharskaya, N. Khlebtsov, B. Khlebtsov, G. Maslyakova, N. Navolokin, V. Genin, E. Genina, V. Tuchin // Materials. – 2022. – Vol. 15. – art. 1606.
- [14] Khlebtsov, N. Gap-enhanced Raman tags: fabrication, optical properties, and theranostic applications / N. Khlebtsov, L. Lin, B. Khlebtsov, J. Ye // Theranostics. – 2020. – Vol. 10. – P. 2067–2094.
- [15] Khlebtsov, B. Improving SERS bioimaging of subcutaneous phantom *in vivo* with optical clearing / B. Khlebtsov, A. Burov, T. Pylaev, A. Savkina, E. Prikhozhenko, D. Bratashov, N. Khlebtsov // J. Biophotonics. – 2022. – Vol. 15(3). – P. e202100281.
- [16] Colloidal synthesis of plasmonic nanometals / edited by L. Liz-Marzán, New York: Jenny Stanford Publishing, 2021. – 910 p.
- [17] Le Ru, E.C., Principles of surface enhanced Raman spectroscopy and related plasmonic effects / E.C. Le Ru, P.G. Etchegoin, Amsterdam: Elsevier, 2009. – 663 p.
- [18] Khlebtsov, B.N. Tip-functionalized Au@Ag nanorods as ultrabright SERS probes for bioimaging in off-resonance mode / B.N. Khlebtsov, D.N. Bratashov, N.G. Khlebtsov // J. Phys. Chem C. – 2018. – Vol. 122(31). – P. 17983–17993.
- [19] Khlebtsov, B. Surface-enhanced Raman scattering-based lateral-flow immunoassay / B. Khlebtsov, N. Khlebtsov // Nanomaterials. – 2020. – Vol. 10. – art. 2228.
- [20] Serebrennikova, K. Lateral flow immunoassay of SARS-CoV-2 antigen with SERS-based registration: Development and comparison with traditional immunoassays / K. Serebrennikova, N. Byzova, A. Zherdev, N. Khlebtsov, B. Khlebtsov, S. Biketov, B. Dzantiev // Biosensors. – 2021. – Vol. 11. – P. 510 (1-14).
- [21] Dykman, L.A. Multifunctional gold-based nanocomposites for theranostics / L.A. Dykman, N.G. Khlebtsov // Biomaterials. – 2016. – Vol. 108. – P. 13-34.