



---

**BUDAPESTI MŰSZAKI ÉS GAZDASÁGTUDOMÁNYI EGYETEM**  
**VEGYÉSZMÉRNÖKI ÉS BIOMÉRNÖKI KAR**  
**OLÁH GYÖRGY DOKTORI ISKOLA**

Ionofor alapú folyadékmembrán elektródok és nanopórusos szenzorok anyagtranszport tulajdonságainak vizsgálata és modellezése

Tézisfüzet

Szerző: Höfler Lajos  
Témavezető: Dr. Gyurcsányi E. Róbert

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem  
Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar  
Szervetlen és Analitikai Kémia Tanszék

2009

---

# 1 Bevezetés

A kémiai és bioszenzorok sok esetben rétegesen elrendezett, különböző funkcionalitású membránokon alapulnak. Ezen membránok feladata a szelektív molekuláris felismeréstől, a molekula és iontranszport beállításán keresztül, a biokompatibilitás biztosításáig és a szenzorkomponensek védelméig nagyon változatos lehet. A membrán, a biológiában használt definíció szerint, „egy közeg (réteg) amely anyagtranszport és hőtranszport ellenállással rendelkezik”. Így megfelelő tulajdonságú membránokkal differenciált transzport állítható be a minta különböző komponenseire nézve, amellyel a szenzor szelektivitása mellett, az érzékenység és a dinamikus tartomány is beállítható.

Munkám során folyadékmembrán, ionofor alapú, ionszelektív elektródok és kémiaileg módosított szintetikus nanopórusos membránokon alapuló ioncsatorna szenzorok fejlesztésével és válaszméchanizmusuk matematikai értelmezésével foglalkoztam. Az utóbbi években mindkét területen látványos fejlődés történt és egyértelművé vált, hogy ezen érzékelők válaszméchanizmusának értelmezése és ezáltal az analitikai teljesítményparamétereik racionális optimalítása nem lehetséges a megfelelő anyagtranszport folyamatok megértése és kontrollja nélkül.

Az ionofor alapú ionszelektív elektródok esetében a kimutatási határ viszonylag egyszerű módszerekkel való csökkentése, akár pikomólos szintre, rendkívüli mértékben dinamizálta a területet.<sup>1</sup> A felfedezés jelentőségét az adja, hogy mérés-technikai szempontból az egyik legegyszerűbb műszeres analitikai módszer, melynek érzékelői költséghatékony tömeggyártással előállíthatók, nyomanalitikai célokra alkalmazhatóvá vált. Mint kiderült az ionszelektív elektródok kimutatási határát a membránból kiáramló elsődleges ionok állítják be, amelyek elszennyezik az elektróddal közvetlenül érintkező oldatréteget.<sup>2</sup> Ennek a kiáramlásnak az a magyarázata, hogy az ionszelektív membránok nem tökéletesen szelektívek, és nem is tökéletesen permszelektívek, így mindig létezik egy kismértékű anyagtranszport a membránban. Ez a transzport viszonylag tömény mintaoldatokban való mérés során nem zavar, de nagyon híg oldatokban már meghatározó lehet. Tekintettel arra, hogy az ionszelektív elektródok potenciálválasztát mindig az érzékelő részükkel közvetlenül érintkező oldat ionaktivitása – nem pedig a tömbfázis ionaktivitása – határozza meg,<sup>3</sup> a felületi oldatréteg a mintaoldat főtömegének aktivitásánál nagyobb értéke az elektród válaszában a nernsti meredekségtől való látszólagos eltérést okozza. Ennek megfelelően az ionszelektív elektródok kimutatási határa a membránnal érintkező mintaoldatot elszennyező ionfluxusok meggátolásával/szabályozásával javítható, de ez a gyakorlatban sokkal bonyolultabbnak bizonyult, mint ahogy az kezdetben tűnt. Ez részben az ionszelektív membrán átkondicionálásának tulajdonítható, amely a változatos összetételű mintaoldatok és az ezekben való tartózkodási idő függvénye. Az időfüggő transzportfolyamatok hatása a potenciálválaszra viszont már nem értelmezhető egyszerű stacionárius állapotot figyelembe

<sup>1</sup> Sokalski, T.; Ceresa, A.; Zwickl, T.; Pretsch, E. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 11347-11348.

<sup>2</sup> Gyurcsányi, R.; Pergel, E.; Nagy, R.; Kapui, I.; Lan, B.; Tóth, K.; Bitter, I.; Lindner, E. *Analytical Chemistry* **2001**, *73*, 2104-2111.

<sup>3</sup> Bakker, E.; Bühlmann, P.; Pretsch, E. *Talanta* **2004**, *63*, 3-20.

vevő modellekkel, amelyek felváltották a teljesen empirikus megközelítéseket az elektródfejlesztésben.

Ennek megfelelően munkánk során olyan numerikus modellek kidolgozása volt az elsődleges célunk, amelyek az anyagtraszport kontrollált ionszelektív elektródok korlátait és lehetőségeit a gyakorlati fejlesztésben egyértelművé teszik. Ezek a numerikus modellek lehetővé tették a különböző polimer alapú ionszelektív membránok vízfelvételének matematikai leírását is. Jelenleg nagyon keveset tudunk a membránok víztartalmának hatásáról az ionszelektív elektródok válaszmechanizmusára, de a szilárd belső elvezetésű ionszelektív membránok esetében jelentőségük már bizonyított.<sup>4</sup> A munkám során olyan FTIR-ATR spektroszkópiás kísérletekre támaszkodtam a vízfelvétel tanulmányozásakor, amelyek lehetővé tették a különböző asszociációs fokú víz formák<sup>5</sup> egyidejű nyomon követését és diffúziós együtthatóik meghatározását.

Az egy-molekula detektálási képességük miatt a nanopórusos érzékelők jelenleg a nanotechnológia és élettudományok homlokterében állnak. Az irántuk való érdeklődés fő hajtóereje azok az úttörő kutatási eredmények, amelyek előrevetítették a nukleinsavak gyors szekvenálásának lehetőségét nanopórusok segítségével.<sup>6</sup> Tekintettel a nagyságrendekkel lecsökkentett analízis időre és költségekre, sikeres megvalósítás esetében a nanopórusos szekvenálás az egész nukleinsav alapú bioanalitikát forradalmasítaná.<sup>7</sup> Emellett kiemelt jelentőségű a nanopórusok molekula és részecske számlálási alkalmazásai, illetve a szelektív, jelölés nélküli kémiai és bioérzékelés. Bár a nanopórusos érzékelés alapját tulajdonképpen a biológiai ioncsatornák működési mechanizmusát felderítő kutatások képezik,<sup>8</sup> a lipid kettősrétegbe beágyazott biológiai eredetű fehérje pórusok korlátolt stabilitása és a változatos átmérőjű pórusok előállítási nehézsége gátat szab gyakorlati, analitikai célú felhasználásukra.

Ennek megfelelően egyértelmű törekvés van ezek szintetikus, szilárdtestbe képezett, robusztus nanopórusokkal való helyettesítésére. A szintetikus nanopórusok területén felhalmozódott tudásanyag azonban messze elmarad a biológiai ioncsatornákétól. Új jelenségek, érzékelési mechanizmusok, gyártási technológiák és felületi módosítások jellemzik a szilárdtest nanopórusokat.<sup>9</sup> Ezen a területen csoportunk jelentős eredményt ért el a biológiai receptorokkal módosított nanopórusok előállításával és bioérzékelésre való bevezetésével.<sup>P8</sup> A nanopórusos érzékelés területén végzett munkám elsősorban olyan modellek kidolgozását tűzte ki célul, amelyek a kémiaiilag módosított szintetikus nanopórusokban tapasztalt transzportmodulációs effektusok értelmezését szolgálják durva szemcsézettségű molekulamodellezéssel. A bioérzékelésre használt nanopórusok mérete legtöbb esetben túl nagy ahhoz, hogy leírásukra atomi szintű molekuladinamikát lehessen alkalmazni, viszont a makroszkopikus fizikai törvények nehezen alkalmazhatóak egyedi

<sup>4</sup> Cha, G.; Liu, D.; Meyerhoff, M.; Cantor, H.; Midgley, A.; Goldberg, H.; Brown, R. *Analytical Chemistry* **1991**, *63*, 1666-1672.

<sup>5</sup> Sutandar, P.; Ahn, D. J.; Franses, E. I. *Macromolecules* **1994**, *27*, 7316-7328.

<sup>6</sup> Kasianowicz, J.; Brandin, E.; Branton, D.; Deamer, D. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1996**, *93*, 13770-13773.

<sup>7</sup> Service, R. *Science* **2006**, *311*, 452-452.

<sup>8</sup> Bayley, H.; Braha, O.; Gu, L. *Advanced Materials* **2000**, *12*, 139-142.

<sup>9</sup> Jirage, K. B.; Hulteen, J. C.; Martin, C. R. *Science* **1997**, *278*, 655-658.

molekulák és molekularészecskék vizsgálatára. Az általunk kidolgozott nanopórus reprezentáció és szimulációs módszertan áthidalást képez e két elméleti módszer között. Emellett a nanopórusos érzékelés, de általában az egy-molekula detektálásra alkalmas nanoérzékelők egyik általános problémájával is foglalkoztam, nevezetesen a koncentrációban értelmezett elvi alsó kimutatási határakkal.

## 2 Számítási módszerek

A doktori munkámban alkalmazott numerikus modellek három csoportra oszthatók: durva szemcsézettségű molekuladinamikai számítások, véletlen bolyongás (random walk) szimulációk és egy dimenziós véges különbségek módszerén alapuló szimulációk. Emellett a Nernst-Planck-Poisson és a Navier-Stokes egyenletek megoldására multifizikai szoftvert (Comsol) alkalmaztam, amely alkalmas az említett differenciál egyenletek numerikus megoldására. Durva szemcsézettségű molekuladinamikai számításokkal modelleztem a DNS szálakkal módosított csanak alakú nanopóruson keresztül - külső feszültség hatására - kialakuló ionáramot. A számításokhoz a GROMACS programot használtam.<sup>10</sup> Az egy-nanopórusos szenzorok kimutatási határa és a meghatározandó komponens nanopórusba bejutási ideje közötti összefüggést véletlen bolyongás (random walk) szimulációkkal határoztam meg. Egy dimenziós véges különbségek módszert alkalmaztam az ionszelektív elektródok potenciálválaszának időbeni leírására és az ionszelektív membránok vízfelvételének értelmezéséhez.

### 2.1 Az ionszelektív elektródok potenciálválaszát és vízfelvételét leíró numerikus modell

A fázishatár potenciál elméleten alapuló stacionárius modell ugyan megfelel az ionszelektív elektródok állandósult állapothoz tartozó potenciálválaszának leírására, de nem alkalmazható az időben folyamatosan változó ionösszetételű membránok esetében. Ez hosszú ideig egy fundamentális korlátozó tényezőként jelentkezett az új kis kimutatási határu elektródok potenciálválaszának és különböző memória effektusok értelmezésénél. A kidolgozott véges különbségek módszerén alapuló numerikus modellel célunk elsődlegesen a kimutatási határ környékén jelentkező jelenségek megértése és befolyásolása volt a folyadékmembrán ionszelektív elektródok analitikai teljesítményparamétereinek javítása érdekében. A modellben minden fázis  $N$  darab  $\delta$  vastag cellára van osztva és a cellák  $n_{i,v}$  ionot tartalmaznak. A membránban található mobilis ionok, vagy a vízfelvétel esetében a víz diffúziója a következő egyenlettel jellemezhető:

$$n_{i,v}(t + \Delta t) = n_{i,v}(t) + \frac{D_i}{\delta^2} (n_{i,v-1}(t) + n_{i,v+1}(t) - 2n_{i,v}(t)) \Delta t \quad (1)$$

<sup>10</sup> Van Der Spoel, D.; Lindahl, E.; Hess, B.; Groenhof, G.; Mark, A. E.; Berendsen, H. J. C. *Journal of Computational Chemistry* **2005**, 26, 1701-1718.

Az ionszelektív elektródok potenciálválasztát a fázishatár potenciál elmélet értelmében a mintaoldat|membrán fázishatár koncentrációi határozzák meg. Egy domináns zavaró ion jelenlétében, amelynek a töltése  $z$  megegyezik az elsődleges ion töltésével, a szelektivitás a következő termodinamikai egyensúlyt tartja fenn a két fázis koncentrációi között:

$$K_U^{\text{pot}} = \frac{c_i [\text{JL}^z]}{c_j [\text{IL}^z]} \quad (2)$$

ahol  $c_i$  és  $c_j$  a membránnal érintkező mintaoldat réteg elsődleges és zavaró ion koncentrációja, valamint  $[\text{IL}^z]$  és  $[\text{JL}^z]$  a mintaoldattal érintkező membrán réteg elsődleges és zavaró ion koncentrációja.

Az elektroneutralitás miatt a membránban található teljes ion koncentráció állandó, mivel a lipofil anion nem léphet ki a membránból. A zavaró ion koncentrációja a vizes fázisban elég nagy ahhoz, hogy az ioncsere a fázishatárnál ne változtassa meg jelentősen ( $c_j = c_{j,\text{bulk}}$ ):

$$K_U^{\text{pot}} = \frac{n_i^{\text{aq}}(t + \Delta t) n_j^{\text{mem}}(t + \Delta t)}{n_j^{\text{aq}}(t + \Delta t) n_i^{\text{mem}}(t + \Delta t)} = \frac{n_i^{\text{aq}}(t) + \Delta n_i}{n_j^{\text{aq}}(t)} \frac{n_j^{\text{mem}}(t) + \Delta n_j}{n_i^{\text{mem}}(t) - \Delta n_i} \quad (3)$$

Ebből az egyenletből számítható a kicserélt elsődleges ionok mennyisége:

$$\Delta n_i = \frac{1}{2} \left( -n_i^{\text{aq}} - K_U^{\text{pot}} n_j^{\text{aq}} - n_j^{\text{mem}} + \sqrt{-4n_i^{\text{aq}} n_j^{\text{mem}} + 4K_U^{\text{pot}} n_j^{\text{aq}} n_i^{\text{mem}} + \left( n_i^{\text{aq}} + K_U^{\text{pot}} n_j^{\text{aq}} + n_j^{\text{mem}} \right)^2} \right) \quad (4)$$

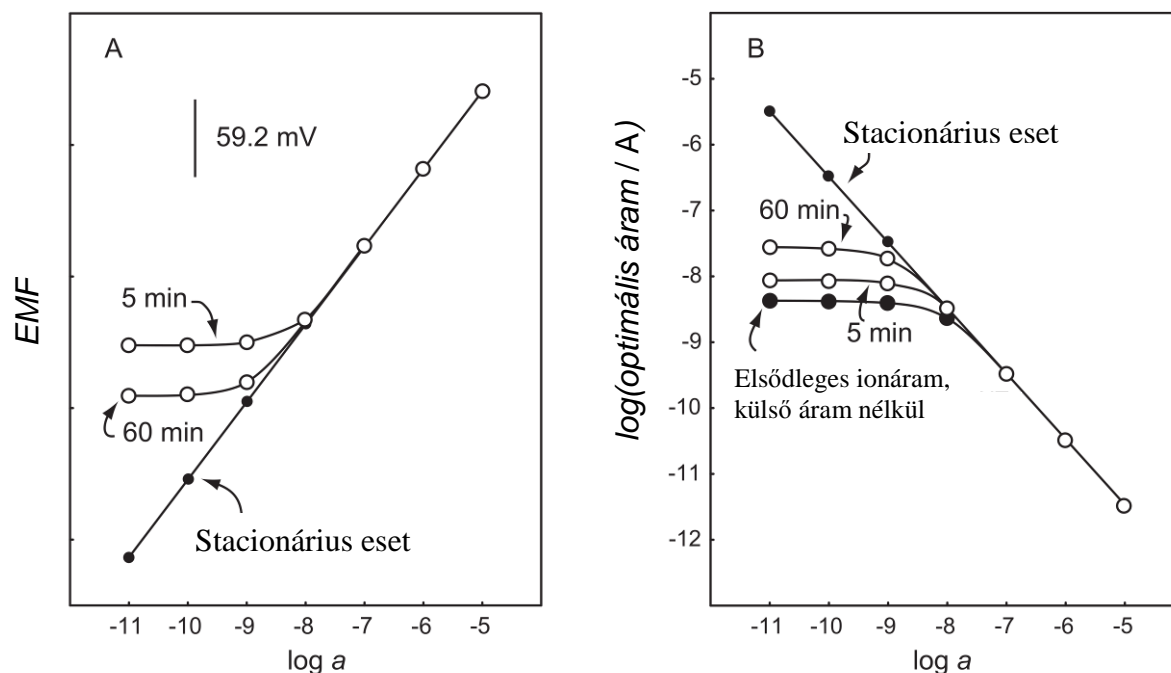
Az alkalmazott külső áramsűrűséget ( $j$ ) migrációs fluxusok bevezetésével lehet modellezni.

### 3 Eredmények

#### 3.1 Az ionszelektív elektródok alsó kimutatási határának elvi korlátai

Az ionszelektív elektródok alsó kimutatási határát meghatározó transzmembrán ionfluxus megszüntethető egy ideális áram alkalmazásával. Elvileg egy megfelelően kiválasztott áram segítségével ellensúlyozni lehet a kiáramló elsődleges ionok fluxusát. Ekkor a mintaoldat fázishatár réteg koncentrációja és a tömbfázis koncentrációja megegyezik. A keverési hatás mérésével megállapítható, hogy mikor egyenlő a fázishatár réteg koncentrációja és a tömbfázis koncentrációja. Ha a membránból elsődleges ion áramlik ki, a diffúziós réteg vastagságának növekedésével - a keverés erősségének csökkentésével - a határréteg koncentrációja nő, ezzel nő az elektromotoros erő (*EMF*) is. Csak abban az esetben nincs keverési hatás, ha nincs nettó elsődleges ion fluxus a membránon keresztül. Az ideális áram függ a mintaoldat koncentrációjától. Minél kisebb a mintaoldat koncentrációja, annál nagyobb áramot kell alkalmazni. Az áram segítségével elérhető javulása a kimutatási határnak sokkal kevésbé jelentős, mint azt a stacionárius modellek előre jelezték (1 ábra). Ez a mérések során erősen változó körülményekkel magyarázható, ugyanis gyakorlatilag nincs olyan időpillanat a mérés során, amikor a stacionárius modell által feltételezett egyenes elsődleges ion koncentrációprofilok lennének a membránban. A szimuláció során adott ideig (5 perc, 60 perc vagy stacionárius állapotig) kevert körülmények között árapolarizációt alkalmaztam

majd egy percig nem keverttem a mintaoldatot. Az ideális áramnál a kevert és nem kevert esetben az *EMF* megegyezett.

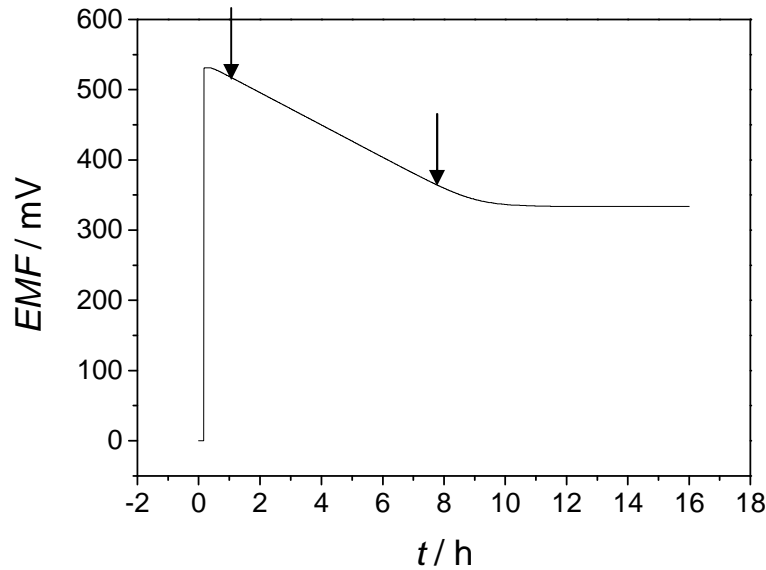


**1 ábra:** A) Véges különbség számítások különböző mérési időknél, optimális áram esetében. A mérések előtt a membrán  $10^{-4}$  M  $\text{AgNO}_3$ ,  $10^{-4}$  M  $\text{NH}_4\text{NO}_3$  oldatban volt kondicionálva, majd az optimális áram az ábrán jelzett ideig volt alkalmazva.  
B) Külső áram nélkül mérhető elsődleges ionáram a fázishatáron keresztül, és az optimális külső áram.

A kísérleti és számítási eredmények azt mutatják, hogy a keverési effektus felhasználásával megtalálható ugyan az optimális áram, de egy megfelelően előkezelt ionszelektív elektródnál nem lehet sokkal jobb kimutatási határokat galvanosztatikusan elérni.

### 3.2 A torzítatlan szelektivitási tényező és az ionok membránbeli diffúziós együtthatójának meghatározása potenciometriás ionáttörési kísérlettel

Az általam készített numerikus modell segítségével sikerült egy egyszerű potenciometriás módszer – az ionáttörési kísérlet – matematikai elemzésével meghatározni a membránbeli diffúziós együtthatót és torzítatlan szelektivitási tényezőt. Ennek során az elsődleges iont nem tartalmazó ionszelektív membrán potenciálját egy szimmetrikus elektrokémiai cellába mérjük. Kezdetben a membrán két oldalán azonos koncentrációjú zavaró ion oldat van. A membránpotenciál állandósulása után a minta oldali cellában, pillanatszerűen viszonylag nagy ( $10^{-3}$  M) elsődleges ion koncentrációt állítunk be. Levezethető, hogy a válaszgörbe meredeksége csak a membránbeli diffúziós együtthatótól és a membrán vastagságától függ.



**2 ábra:** Egy átlagos membrán szimulált potenciálválasz-görbéje a potenciometriás ionáttörési kísérlet során. Kezdetben a membrán szimmetrikusan van kondicionálva J zavaró ion  $10^{-4}$  M-os oldatában, majd  $t = 10$  percnél, az elsődleges ion koncentrációja pillanatszerűen  $10^{-3}$  M-ra lett beállítva a mintaoldatban. A nyilak az egyenes illesztéséhez használt szakasz két végpontját mutatják.

Minél nagyobb a potenciálválasz görbe (2 ábra) nyilakkal jelzett szakaszának meredeksége, annál gyorsabb az elsődleges iontranszport a membránon keresztül. A potenciál addig változik, amíg a membrán belső oldala az alsó kimutatási határnak megfelelő ionösszetételt elérte. Az  $EMF$  értéke egy szimmetrikus elektrokémiai cellában a fázishatár potenciál elmélet szerint a mintaoldat|ISM és a belső oldat|ISM fázishatár potenciáljainak különbségeként adódik:

$$EMF = E_f - E_b = \frac{RT}{z_1 F} \left( \ln \frac{c_{I,f}}{[IL^{z_1}]_f} - \ln \frac{c_{I,b}}{[IL^{z_1}]_b} \right) \quad (5)$$

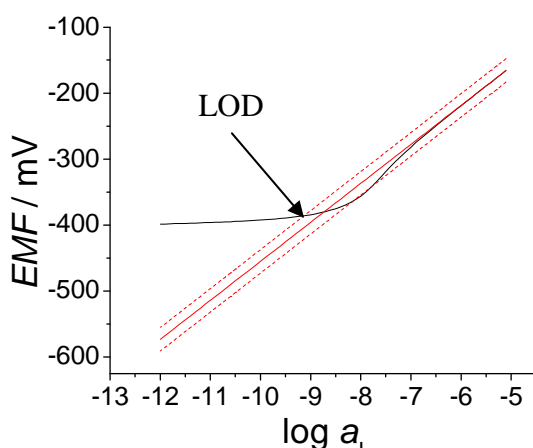
Az elsődleges ion nagy koncentrációban van a minta oldalon, ezért a fázishatár koncentrációja megegyezik a tömbfázisbeli koncentrációval ( $c_{I,f} = c_I$ ), valamint az  $[IL^{z_1}]_f$  a lipofil anion ( $R_T$ ) koncentrációjával, mert nagy  $c_I$ -nál a membránban gyakorlatilag csak elsődleges ion van. A belső oldalon a zavaró ion van viszonylag nagy koncentrációban ( $c_{I,b} = c_J$ ). Ezért ha az egyszerűség kedvéért egy olyan esetet feltételezünk ahol  $z_I = z_J$ , azaz az elsődleges és zavaró ionok töltése azonos, akkor levezethető a következő összefüggés:

$$EMF = A + B \cdot t = \frac{RT}{z_1 F} \ln \left( \frac{4}{\pi} \frac{c_I}{K_{II}^{pot} c_J} \right) + \frac{RT}{z_1 F} \left( \frac{-\pi^2 D_{org}}{(2d_{org})^2} \right) t \quad (6)$$

Az egyenes tengelymetszetéből ( $A$ ) a valós, torzítatlan szelektivitási tényezőt ( $K_{II}^{pot}$ ), míg a meredekségéből ( $B$ ) az ionok membránbeli diffúziós együtthatóját ( $D_{org}$ ) lehet számolni.

### 3.3 Szilárd belső elvezetésű elektródok optimális kimutatási határát biztosító előkezelés meghatározása a véges különbségek módszer segítségével

A szilárd belső elvezetésű elektródoknál nincs belső oldat, amely a kimutatási határt beállító elsődleges ionok kiáramlását fenntartaná. Az elsődleges ion vízszintes koncentrációprofilja elérhető megfelelő kondicionáló oldatok használatával. A megfelelő kondicionáláshoz alapvető fontosságú, hogy a membránnal közvetlenül érintkező mintaoldat rétegben és a mintaoldat tömbfázisában azonos legyen az elsődleges ion koncentrációja. Ez nagy koncentrációknál teljesül, viszont kis koncentrációknál az elsődleges ionok kiáramlása miatt a minta oldali membránnal közvetlenül érintkező mintaoldat rétegben sokkal nagyobb a koncentráció, mint a tömbfázisban. A kiáramló elsődleges ionok koncentrációját megfelelően kis értékre rögzítőn a fázishatárnál be lehet állítani ionpufferekkel (rosszul oldódó csapadékokkal vagy komplexképző vegyületekkel). Az előkondicionálás akkor optimális, amikor az elsődleges ion aktivitás (koncentráció), ahol az elektród válasza  $(RT/z_1F)\ln 2$  értéknél jobban eltér a nernsti választól, a legkisebb (3 ábra).



**3 ábra:** Exponenciális kihígítással<sup>11</sup> felvett kalibrációs görbe optimális előkondicionálás esetében.

Több ezer szimulációt végeztem különböző, véletlenszerűen megválasztott értékű bemeneti paraméterekkel. Az eredményeket a kimutatási határ és az optimális előkondicionálás szerint lehetett kiértékelni. A szimulációk alapján, több változós lineáris regresszió segítségével megadható a stacionárius állapotig kondicionált szilárd belső elvezetésű elektródok kimutatási határa.

$$\log c_{I,LOD} = -2,0 + 0,5 \left( \log K_{ij}^{pot} + \log c_j + \log d_{aq} - \log D_{aq} + \log R_T \right) + 0,25 \log D_{org} + 0,294 \log \left( \frac{\partial \log c_I}{\partial r} \right) \quad (7)$$

<sup>11</sup> G. Horvai, K. Toth, E. Pungor, *Analytica Chimica Acta* 1976, 82, 45



ahol  $d_{\text{aq}}$  a diffúziós réteg vastagsága a mintaoldatban,  $D_{\text{aq}}$  és  $D_{\text{org}}$  az ionok diffúziós együtthatója a mintaoldatban és a membránban,  $R_{\text{T}}$  a lipofil anion koncentrációja a membránban és  $\frac{\partial \log c_{\text{I}}}{\partial t}$  az exponenciális kihígítás sebessége.

Valamint megadható az optimális előkondicionáló oldatot leíró képlet is:

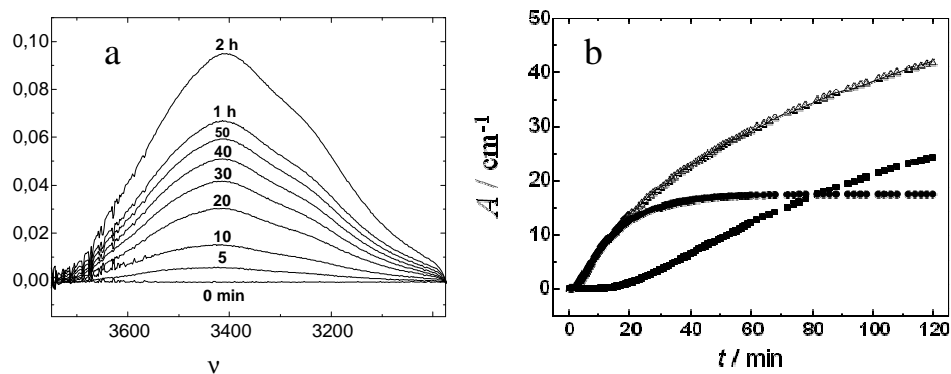
$$\log \frac{c_{\text{I,pre}}}{c_{\text{J,pre}}} = 1,25 + 0,5 \left( \log K_{\text{I}}^{\text{pot}} + \log c_{\text{J}} + \log d_{\text{aq}} - \log D_{\text{aq}} + \log R_{\text{T}} \right) + 0,25 \log D_{\text{org}} + 0,212 \log \left( \frac{\partial \log c_{\text{I}}}{\partial t} \right) \quad (8)$$

$$- 0,560 \log \left( 4,12 + \log c_{\text{I,start}} - 0,5 \left( \log K_{\text{I}}^{\text{pot}} + \log c_{\text{J}} + \log d_{\text{aq}} - \log D_{\text{aq}} + \log R_{\text{T}} \right) \right)$$

Az utóbbi képlet alkalmazásával elkerülhető az előkondicionálás hosszadalmas, empirikus úton történő optimalása.

### 3.4 Polimermembránok vízfelvétele

Az ionszelektív membránok vízfelvétele jelentősen befolyásolja a szilárd belső elvezetésű elektródok viselkedését. Ha a belső elvezetés nem elég hidrofób, akkor az elektród és a membrán között, a transzmembrán víztranszport eredményeként kialakulhat egy vízréteg. A vízréteg ionösszetétele viszont változhat a mintaoldat koncentrációjának változásával, amely potenciál instabilitáshoz vezet. Ezért lényeges az ionszelektív membránok vízfelvételének ismerete. A vízfelvétel tanulmányozására FTIR-ATR spektroszkópiát használtunk, melynek segítségével meg lehet különböztetni a polimerben található víz különböző formáit: monomer (nem hidrogénkötött vagy szabad), dimer (gyengén hidrogénkötött), klaszteres (viszonylag erősen hidrogénkötött) és tömb (erősen hidrogénkötött). A vízszávok integrált területének időfüggéséből le lehetett vezetni, hogy a polimermembránok vízfelvétele két diffúziós állandóval jellemezhető mechanizmussal történik (4 ábra).



**4 ábra:** PVC:DOS (1:2) membrán ( $d_{\text{org}} = 281 \mu\text{m}$ ) a) FTIR-ATR spektrumai b) OH vegyértékrezgési sáv integrált területe. Mérési eredmények (—) és a szimulált eredmények gyors (●) és lassú (■) diffúzióra, illetve ezek összege (Δ).

A lipofil anion és az ionofor mennyiségének a növelésével lehetett csökkenteni a lágyított PVC és poliakrilát membránok vízfelvételét. A vizsgált mátrixok közül – lágyított poli(vinil-

klorid, poliakrilát (PA) és szilikon gumi (SR) - leglassabban a PA membránok veszik fel a vizet, míg a legkevesebb vizet a SR membránok veszik fel.

**1 táblázat:** Diffúziós együtthatók és integrált abszorbancia értékek összefoglalása különböző polimermembránok esetében.  $A_{1,\infty}$  és  $A_{2,\infty}$  az integrált abszorbanciák végtelen időnél a gyorsan ( $D_1$ ) és a lassan diffundáló ( $D_2$ ) vízre.  $A_{\text{tot},\infty}$  az egyensúlyi víztartalommal arányos két integrált abszorbancia összege.

membrán típus	$D_1$ (cm <sup>2</sup> ·s <sup>-1</sup> )	$A_{1,\infty}$ (cm <sup>-1</sup> )	$D_2$ (cm <sup>2</sup> ·s <sup>-1</sup> )	$A_{2,\infty}$ (cm <sup>-1</sup> )	$A_{\text{tot},\infty}$ (cm <sup>-1</sup> )
lágýtott PVC <sup>1</sup>	(1,3 – 3,3)·10 <sup>-7</sup>	5,3 – 30,4	(0,8 – 6,0)·10 <sup>-8</sup>	10,7 – 84,9	15,4 – 115,3
PA <sup>2</sup>	(1,7 – 8,9)·10 <sup>-8</sup>	7,3 – 68,4	(2,1 – 7,4)·10 <sup>-9</sup>	54,7 – 128,1	76,7 – 196,5
SR <sup>3</sup>	(2,0 – 2,3)·10 <sup>-7</sup>	3,5 – 5,9	(0,9 – 2,0)·10 <sup>-8</sup>	4,9 – 7,7	10,1 – 12,0

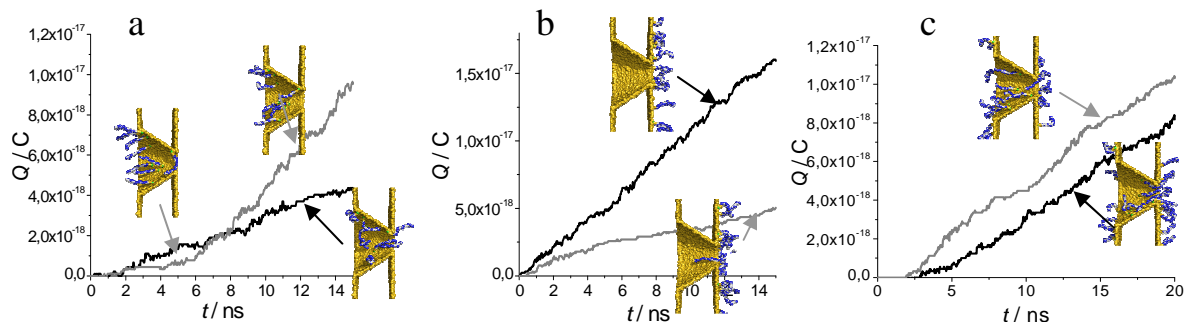
<sup>1</sup> Az ionoforrall és/vagy lipofil anionnal adalékolt, illetve nem adalékolt lágýtott PVC membránok

<sup>2</sup> Az ionoforrall és/vagy lipofil anionnal adalékolt, illetve nem adalékolt poliakrilát membránok a következő polimerekből készültek: poli(metil-metakrilát):poli(n-decil-metakrilát), poli(metil-metakrilát):poli(n-butil-metakrilát) és poli(metil-metakrilát):poli(izodecil-akrilát)

<sup>3</sup> Az ionoforrall és/vagy lipofil anionnal adalékolt, illetve nem adalékolt szilikon gumi (RTV 3140, Dow Corning) membránok.

### 3.5 DNS szálakkal módosított csonkakúp alakú nanopórusok egyenirányító hatásának molekuladinamikai modellezése

Sikerült kialakítanom egy durva szemcsézetségű reprezentációt DNS szálakkal módosított csonkakúp alakú arany nanopórusra, amely két elektrolit oldatot választ el egymástól. Ezután molekuladinamikai szimulációkkal vizsgáltam, a pórushoz kötött DNS szálak külső feszültség hatására történő orientációját, valamint ennek hatását a transzmembrán ionáramra. A számítások segítségével sikerült egyértelműen megmagyarázni a DNS szálakkal módosított nanopórusoknál korábban kísérletileg tapasztalható elektromechanikus eredetű egyenirányító jelenséget. A szimulációk megmutatták, hogy a negatívan töltött DNS szál a feszültség hatására bekerülhet a pórus legszűkebb keresztmetszetébe és ebben az esetben gátolja az elektrolit negatív töltésű ionjainak átjutását. Amennyiben csak a pórus belső fala van DNS szálakkal módosítva, ez a gátló hatás akkor alakul ki, amikor a csúcsnyílás az anód felőli oldalon van. Ebben az esetben ugyanis a legszűkebb keresztmetszetbe az elektromos tér hatására bekerülő DNS szálak jelentősen hatékonyabban gátolják az aniontranszportot mint ellentétes irányú polarizáció esetében (5a ábra). Amennyiben viszont csak a pórust tartalmazó membrán felülete van DNS szálakkal módosítva az egyenirányító hatás ellenkező előjelű és függ a DNS felületi borítottságától (5b ábra). Végül, elhanyagolható egyenirányítást lehet megfigyelni, ha mind a pórus belső és az ezt tartalmazó membrán külső felülete is módosítva van DNS szálakkal (5c ábra).



**5 ábra:** Kumulált töltés görbék  $+0,05 \text{ V/nm}$  (fekete görbe) és  $-0,05 \text{ V/nm}$  (szürke görbe) térerősségnél  $5 \text{ nm}$  fedőkör átmérőjű  $15$  bázis hosszúságú DNS szálakkal módosított nanopóruson keresztül. a) Csak a pórus belső felszíne, b) csak a pórus külső felszíne illetve, c) a pórus teljes felszíne volt DNS szálakkal módosítva.

Tekintettel arra, hogy az itt bemutatott egyenirányító hatások nagyon érzékenyen függenek a DNS borítottságtól és elhelyezkedésétől a pórusnyílás környezetében, megfelelő molekuladinamikai értelmezéssel értékes információt nyújthatnak a felületi önrendező DNS rétegek tulajdonságairól.

### 3.6 Nanopórusos szenzorok elvi kimutatási határa

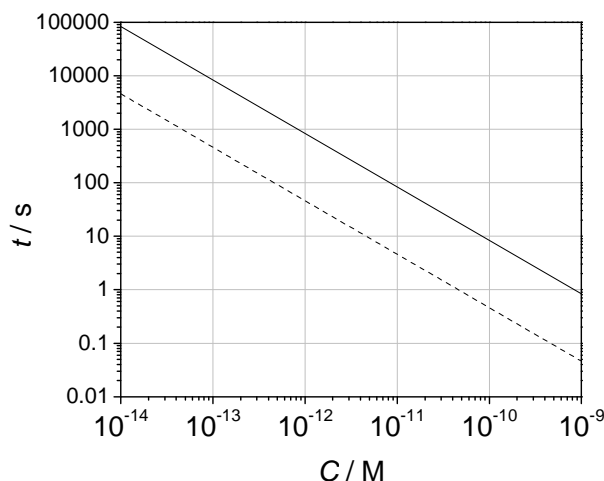
Egy nanopóruson alapuló szenzorok esetében a membránon keresztüli iontranszportot egy molekula is módosítani tudja, azaz akár egy molekula detektálására alkalmasak. Fontos azonban ismerni, hogy mit is jelent ez a koncentrációban értelmezett kimutatási határ szempontjából. Ennek kapcsán azt vizsgáltuk véletlen bolyongás (random walk) szimulációval, hogy mekkora az esélye annak, hogy a detektálandó molekula megtalálja a nanopórust. Egy kocka alakú szimulációs térben, amelynek egyik oldalán helyeztük el a nanopórust, mindössze egy molekulát helyeztünk el, amely a kocka térfogatából számolva egy adott oldatkonzentrációt eredményezett. Arra voltunk kíváncsiak, hogy mennyi időre van szükség ahhoz, hogy a molekula „megtalálja” a nanopórust. A molekulát véletlenszerűen helyeztük el a rácsban, és a molekula egy lépésben a szomszédos  $6$  rácspont egyikére léphetett azonos eséllyel, véletlenszerűen. A két rácspont közötti távolság és az Einstein-Smoluchowski egyenlet felhasználásával a szimulációs eredményeket valódi tér és idő értékekké lehetett alakítani. A szimulációk alapján a következő összefüggés adódott a bejutási idő leírására:

$$t = \frac{4,1 \cdot 10^{-15}}{C \cdot D \cdot r_v} \quad (9)$$

ahol  $C$  a mintaoldat koncentrációja,  $D$  a detektálandó molekula diffúziós együtthatója és  $r_v$  a pórus sugara. Ha feltételezzük, hogy a detektálandó molekula gömbszerű, a Stokes-Einstein képlet alapján a bejutási időt felírhatjuk a részecske hidrodinamikai sugarának ( $r_{\text{mol}}$ ) a függvényében is, azaz a számítás kiterjeszhető például nanorészecskék bejutási idejének kiszámítására.

$$t = 1,7 \cdot 10^{-9} \frac{r_{\text{mol}}}{r_v C} \quad (10)$$

Ábrázolva a bejutási időt a koncentráció függvényében (6 ábra) látható, hogy pM-os koncentrációk alatt a bejutási idő (1000 s) már megközelíti a gyakorlatban még elfogadható analízis idő felső határát. Ugyanakkor elektromosan töltött komponensek megfelelően választott feszültséggel a pórusba irányíthatók. Nagyobb feszültségeknél fordított arányosság áll fenn az alkalmazott feszültség és a bejutási idő között. Tehát tízszer nagyobb feszültségnél tízszer gyorsabban jut be a molekula a pórusba.



**6 ábra:** Egy 30 bázisú DNS szál 10 nm sugarú pórusba jutásához szükséges átlagos idő függése a koncentrációtól. Külső erőtér hiányában (folytonos vonal); és 0,5 V feszültség esetében (szaggatott vonal).

## 4 Tézisek

1. Kidolgoztam egy véges különbségek módszerén alapuló numerikus eljárást, amely lehetővé teszi a fázishatár potenciál modell alkalmazását az elektródválasz valós idejű leírására konvektív, migrációs és diffúziós perturbációk együttes figyelembe vételével. A bevezetett matematikai megközelítés többek között lehetővé teszi az ionszelektív membránok előéletének ismeretében az elektródok időbeni válaszáinak előrejelzését.<sup>P2</sup>
2. Bebizonyítottam, hogy ionszelektív elektródoknál árapolarizáció segítségével sem lehet elérni a termodinamikai alsó kimutatási határt, mint ahogy azt korábban egyes stacionárius állapotot feltételező modellek alapján megjósolták.<sup>P2</sup>
3. Az általam kidolgozott numerikus modell alkalmazásával sikerült a potenciometriás ionáttörési kísérlet potenciál-idő válaszát megmagyarázni. A kísérleti potenciáltranzieneket felhasználva a modell lehetőséget ad az elsődleges ionok membránbeli diffúziós együtthatójának és az elektródok torzítatlan szelektivitási tényezőjének együttes meghatározására.<sup>P6</sup>

4. Az általam kidolgozott numerikus modell alkalmazásával képletet vezettem be az ionszelektív membránok - adott alsó kimutatási határ eléréséhez szükséges - kondicionálási (előkezelési) körülményeinek racionális meghatározására (8. egyenlet). Ennek a képletnek az alkalmazásával elkerülhetővé válik az előkezelés hosszadalmas, empirikus úton történő optimalálása.<sup>P5</sup>
5. Az ionszelektív membránok vízfelvételek FTIR-ATR spektroszkópiás vizsgálati adatainak matematikai elemzésével megállapítottam, hogy az általánosan használt ionszelektív membránok (lágýtott poli(vinil-klorid), poliakrilát és szilikon gumi) esetében a vízfelvételt két diffúziós együttható írja le.<sup>P3,P4</sup>
6. A meghatározott diffúziós együtthatók alapján megállapítottam, hogy a vizet leglassabban a poliakrilát membránok, míg a legkevesebb vizet a szilikon gumi alapú membránok veszik fel. Továbbá megállapítottam, hogy a hozzáadott ionofor és lipofil anion - poliakrilát és lágýtott poli(vinil-klorid) membránoknál - csökkenteti a vízfelvételt.<sup>P3,P4</sup>
7. Durva szemcsézetségű molekuladinamikai szimulációkkal sikerült leírnom egy csonkakúp alakú nanopórust tartalmazó, DNS-el módosított membránon keresztül külső feszültség hatására kialakult ionáramot. Molekuladinamikai szimulációkkal sikerült megmagyarázni a DNS szálakkal módosított aszimmetrikus nanopórusoknál tapasztalható elektromechanikai jellegű egyenirányító jelenséget.<sup>P1</sup>
8. Egy új, véletlen bolyongás (random walk) szimuláción alapuló megközelítést alkalmazva megállapítottam, hogy az alsó kimutatási határ egy-nanopórusos érzékelők esetében a mérendő komponens nanopórusba való belépési valószínűségének függvénye. A szimuláció alapján képletet (9. egyenlet) vezettünk be a mérendő komponens pórusba jutási idejének kiszámítására a koncentráció és pórusátmérő ismeretében.<sup>P7</sup>
9. Megállapítottam, hogy megfelelő elektromos térerő alkalmazásával jelentős mértékben csökkenthető az elektromos töltéssel rendelkező komponensek pórusba jutási ideje és ezáltal az adott bejutási időhöz rendelt alsó kimutatási határ.<sup>P7</sup>

## 5 Közlemények

### 5.1 Az értekezés tárgyát képező közlemények

- P1 Coarse grained molecular dynamics simulation of electromechanically-gated DNA modified conical nanopores (**Höfler, L;** Gyurcsányi, RE; *Electroanalysis*; 20(3) 301-307; Published: 2008; Impact Factor: 2.949; Times Cited: 1)
- P2 Limitations of current polarization of lowering the detection limit of polymeric membrane potentiometric sensors (**Höfler, L;** Bedlechowicz, I; Vigassy, T; Gyurcsányi, RE; Bakker, E; Pretsch, E; *Analytical Chemistry*; 81(9) 3592-3599; Published: 2009; Impact Factor: 5.287; Times Cited: 1)

- P3 FTIR-ATR study of water uptake and diffusion through ion-selective membranes based on plasticized poly(vinyl chloride) (Lindfors, T; Sundfors, F; **Höfler, L**; Gyurcsányi, RE; Electroanalysis; Accepted; Published: 2009; Impact Factor: 2.949; Times Cited: 1)
- P4 FTIR-ATR study of water uptake and diffusion through ion-selective membranes based on poly(acrylates) and silicone rubber (Lindfors, T; Sundfors, F; **Höfler, L**; Bereczki, R; Gyurcsányi, RE; Analytical Chemistry; Submitted; Publish: 2009; Impact Factor: 5.287)
- P5 Rational design of solid-contact ion-selective electrodes for ultra-trace analysis (**Höfler, L**; Szűcs, J; Gyurcsányi, RE; Electroanalysis; Under preparation; Publish: 2009; Impact Factor: 2.949)
- P6 Mathematical model to assess the apparent diffusion coefficient and unbiased selectivity of ion-selective electrodes from a single potentiometric ion-breakthrough experiment (**Höfler, L**; Bodor, S; Gyurcsányi, RE; Electroanalysis; Under preparation; Publish: 2009; Impact Factor: 2.949)
- P7 Detection limit of single nanopore sensors. A semi-empirical treatment. (**Höfler, L**; Cserkaszki, A; Gyurcsányi, RE; Analyst; Under preparation; Publish: 2009; Impact Factor: 3.553)

## 5.2 A szerző egyéb közleményei

- P8 Hybridization-modulated ion fluxes through peptide-nucleic-acid-functionalized gold nanotubes. A new approach to quantitative label-free DNA analysis (Jágerszki, G; Gyurcsányi, RE; **Höfler, L**; Pretsch, E; NANO LETTERS; 7(6) 1609-1612; Published: 2007; Impact Factor: 9.627, Times Cited: 5)

## 5.3 Előadások angol nyelven

Non-steady state model to predict the potential response of solid contact ion-selective electrodes (**Höfler, L**; Pretsch, E; Gyurcsányi, RE; Event: Mátrafüred'08 International Conference on Electrochemical Sensors, Dobogókő 2008, )

## 5.4 Előadások magyar nyelven

Transzportfolyamatok molekula dinamikai számítása kémiaailag módosított szintetikus nanopórusok esetében (**Höfler Lajos**; Gyurcsányi E. Róbert; Esemény: Kémiai Szenzorok

Kutatásának Eredményei II. Workshop, Pécs 2006)

Iondiffúzió vizsgálata szintetikus nanocsöveken keresztül molekuladinamikai számításokkal (**Höfler Lajos**; Esemény: VII. Téli Iskola, Balatonfüred 2007)

Transzportfolyamatok molekuladinamikai számítása kémialilag módosított szintetikus nanocsövek esetében (**Höfler Lajos**; Esemény: Doktoráns Konferencia, Budapest 2007)

Szintetikus nanocsövek iontranszport tulajdonságainak vizsgálata molekuladinamikai számítások segítségével (**Höfler Lajos**; Gyurcsányi E. Róbert; Esemény: Centenáriumí Vegyészkonferencia, Sopron 2007)

## 5.5 Egyéb előadások és poszterek

Chemically modified solid-state nanopores for sensing (Róbert E. Gyurcsányi, **Lajos Höfler**, Áron Cserkaszky, Tamás Varga, Gergely Lautner, Gyula Jágerszki, Péter Fürjes, Attila L. Tóth; Event: Mátrafüred'08 International Conference on Electrochemical Sensors, October 5-10, 2008, Dobogókő, Hungary)

Diffusion of water through polymeric ion-selective membranes monitored by FTIR-ATR spectroscopy and multispectral optical imaging (Tom Lindfors, Fredrik Sundfors, **Lajos Höfler**, Gyula Jágerszki, Róbert E. Gyurcsányi; Event: Mátrafüred'08, International Conference on Electrochemical Sensors, Dobogókő, 2008, October 5-10)

Bioassays with potentiometric detection (Róbert E Gyurcsányi, Ernő Pretsch, **Lajos Höfler**, Júlia Szűcs, Tamás Vigassy; Event: Pittcon 2008, March 1-7, New Orleans, USA.)

Hybridization-modulated ion fluxes through peptide nucleic acid functionalized nanotubules. A new approach for label-free DNA analysis (Róbert E. Gyurcsányi, Gyula Jágerszki, **Lajos Höfler**, Tamás Vigassy, Ernő Pretsch; Event: International Conference on Electrochemical Sensors, November 13-18, 2005, Mátrafüred, Hungary)

Hybridization-modulated ion fluxes through peptide-nucleic-acid-functionalized gold nanotubes. A new approach to quantitative label-free DNA analysis (Róbert E. Gyurcsányi, Gyula Jágerszki, **Lajos Höfler**, Ernő Pretsch; Event: Development and Application of Chemical Sensors A conference held in honor of Ernő Pretsch June 28 – 29, 2007, Zürich, Switzerland By The Swiss Chemical Society)

