

Sự biến tính nhiệt dị thường của protein lên tính chất quang của hạt nano vàng bọc protein

The peculiarity thermal denaturation of proteins on the optical properties of protein-coated gold nanoparticles

Nguyễn Minh Hoa^{a*}, Lê Anh Thi^{b,c}, Lương Thị Thêu^d, Trần Quang Huy^d, Mẫn Minh Tân^{b,e*}
Nguyen Minh Hoa^{a*}, Le Anh Thi^{b,c}, Luong Thi Theu^d, Tran Quang Huy^d, Man Minh Tan^{b,e*}

^aKhoa Khoa học cơ bản, Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế, Huế, Việt Nam

^bViện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Cao, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cKhoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^dKhoa Vật lý, Trường Đại học Sư phạm Hà Nội 2, 32 Nguyễn Văn Linh, Vĩnh Phúc, Việt Nam

^eViện Nghiên cứu Lý thuyết và Ứng dụng, Trường Đại học Duy Tân, Hà Nội, Việt Nam

^aFaculty of Basic Sciences, Hue University of medicine and pharmacy, Hue University, Hue, 530000, Vietnam

^bInstitute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^cThe Faculty of Natural Sciences, Duy Tan University, Danang, 550000, Vietnam

^dFaculty of Physics, Hanoi National University of Education, Vĩnh Phúc, 280000, Vietnam

^eInstitute of Theoretical and Applied Research, Duy Tan University, Hanoi, 100000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 15/8/2020, ngày phản biện xong: 21/8/2020, ngày chấp nhận đăng: 20/9/2020)

Tóm tắt

Trong bài báo này, chúng tôi đưa ra mô hình tính toán dựa trên cơ sở lý thuyết Mie và hiện tượng luận Ginzburg-Landau để mô tả sự ảnh hưởng biến tính nhiệt dị thường của protein bovine serum albumin (BSA) lên hệ phức hạt cầu nano vàng-protein. Các kết quả tính toán cho thấy sự phụ thuộc tuyến tính của bước sóng cộng hưởng vào bán kính hạt và dịch đồ khi có sự biến tính của protein theo nhiệt độ. Đồng thời, khi so sánh kết quả tính toán lý thuyết theo hình thức hiện tượng luận Ginzburg-Landau với các giá trị đo đạc thực nghiệm, chúng tôi cũng nhận thấy có sự phù hợp khá tốt. Điều này có ý nghĩa quan trọng để nghiên cứu các tương tác protein-hạt nano khác và định hướng ứng dụng trong y sinh.

Từ khóa: Hạt nano vàng; protein BSA; hình thức luận Ginzburg – Landau; chuyển pha.

Abstract

In this paper, we present an analytical model based on the Mie theory and the Ginzburg-Landau phenomenology to depict the anomalous thermal denaturation effect of bovine serum albumin (BSA) protein on the protein-conjugated gold nanoparticles complex system. These results show that the linear redshift dependence of the resonance wavelength on the size of GNPs when the protein is denaturated by temperature. Simultaneously, we have found the goodness of fit when compared to the measured performance values with the theoretical predictions in the form of the Ginzburg-

* *Corresponding Author:* Nguyen Minh Hoa; Faculty of Basic Sciences, Hue University of medicine and pharmacy, Hue University, Hue, 530000, Vietnam; Man Minh Tan; Institute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam; Institute of Theoretical and Applied Research, Duy Tan University, Hanoi, 100000, Vietnam.

Email: nguyeminhhhoa@hueuni.edu.vn; manminhtan@dtu.edu.vn

Landau phenomenological formalism. This may have important implications for other protein-nanoparticle interactions and biophysical studies.

Keywords: Gold nanoparticle; BSA protein; Ginzburg-Landau phenomenological; phase transition.

1. Mở đầu

Protein là thành phần chính trong hầu hết sự phát triển của quá trình sống của các phân tử. Do cấu trúc của protein liên quan trực tiếp đến hiệu suất của các chức năng sinh lý [1], nên những nghiên cứu về sự thay đổi cấu trúc của nó đã thu hút nhiều nhà khoa học trên thế giới quan tâm trong những thập kỷ qua. Protein thực hiện các vai trò khác nhau trong thực phẩm của chúng ta bằng cách thêm các phẩm chất chức năng nhất định vào chúng. Hơn nữa, protein cung cấp thực phẩm về mặt cấu trúc và kết cấu để cho phép giữ nước [1].

Sự biến tính và thay đổi cấu trúc của protein có ảnh hưởng lớn đến các quá trình công nghệ sinh học, các sản phẩm protein trong y học cũng như trong cuộc sống hàng ngày. Protein albumin huyết thanh bò (BSA) đã được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực sinh lý học và khoa học y tế, do giá thành thấp và đặc biệt có sự tương đồng về mặt cấu trúc /chức năng với albumin huyết thanh người (HSA) [2]. Một nghiên cứu gần đây cho thấy ribosyl hóa BSA dẫn đến sự tích lũy các gốc tự do oxy hóa (Reactive Oxygen Species - ROS) đã phá hủy các tế bào ung thư vú [3]. Việc điều chỉnh nhiệt độ lực học bất thường của protein BSA có thể phát hiện các tế bào ung thư (ung thư vú, v.v.), nên được ứng dụng trong các thiết bị phân phối thuốc. Đặc biệt là sự biến tính nhiệt bất thường của protein làm tăng tín hiệu trong các thử nghiệm, phản ứng sinh hóa [4]. Hiệu ứng này rất mạnh đối với các protein BSA và đặc biệt hữu ích cho việc thiết kế các thiết bị và cảm biến sinh học.

Trong những năm gần đây, tính chất plasmonic của hạt kim loại rất được quan tâm vì chúng có nhiều tiềm năng ứng dụng công

ng nghệ khác nhau, đặc biệt là hạt nano từ tính. Cộng hưởng plasmon bề mặt cục bộ với hạt nano vàng (GNPs- Gold nano particles) có thể ứng dụng cho nhiều lĩnh vực như phân tích hóa học và xúc tác, phát hiện các phân tử sinh học, dược phẩm, chẩn đoán hình ảnh và trị liệu [2, 5 - 7].

Ngoài ra, các hệ thống sinh học phức tạp chứa GNPs đã thu hút được sự quan tâm đáng kể trên các lĩnh vực chẩn đoán sinh học và phân phối thuốc của liệu pháp nhằm mục tiêu trong điều trị ung thư. Sự tương tác giữa GNPs với các đại phân tử sinh học cũng đã được nghiên cứu nhiều [8 - 10]. Trong các công trình này, các tác giả đã khảo sát tính chất hấp phụ và sự tương tác của hệ protein-GNPs bằng các phương pháp thực nghiệm thông qua các phương pháp khảo sát quang phổ huỳnh quang, động học tán xạ ánh sáng,...

Bên cạnh đó, trong công trình [11] đã tính toán lý thuyết về tính chất quang hệ của hạt nano-protein trên các chất nền graphene và graphite. Kết quả cho thấy số lượng phân tử BSA tổng hợp trên bề mặt GNPs có thể được xác định một cách định lượng cho các GNPs với kích thước tùy ý bằng lý thuyết Mie và quang phổ hấp thụ. Do sự có mặt của chất nền gần GNPs-protein dẫn đến sự dịch đỏ của đỉnh cộng hưởng plasmon bề mặt của các hạt nano. Tuy nhiên, một vấn đề quan trọng chưa được nghiên cứu tường minh và giải thích rõ ràng đó là sự biến tính của protein theo nhiệt độ ở bề mặt của hệ phức hạt cầu. Những đánh giá và hiểu rõ được sự ảnh hưởng này có ý nghĩa quan trọng nhằm hiểu sâu sắc hơn về các hệ thống sinh học thực và từ cơ sở này có thể giải thích được sự co duỗi của các đại phân tử sinh học theo nhiệt độ. Bên cạnh sự phù hợp cao của các hệ thống này để phát triển sự am hiểu về các

vấn đề tổng quát của protein tại bề mặt tiếp giáp, bởi vì nó có một động lực rất lớn trong ứng dụng để làm các cảm biến sinh học mới rất nhạy. Hơn nữa, sự hấp phụ và sự thay đổi cấu trúc của một protein trên bề mặt vật rắn là một trong những vấn đề rất cơ bản và quan trọng cho toàn bộ lĩnh vực của vật liệu sinh học. Sự tương tác của đại phân tử y sinh với các bề mặt là nền tảng khoa học cho nhiều loại cảm biến sinh học, đặc biệt là những cảm biến sinh học sử dụng hạt nano [2, 4].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xem xét một loại protein rất phổ biến đó là albumin BSA, nó chiếm phần lớn trong huyết tương và phân bố trong tất cả các chất lỏng nội mô của cơ thể. Albumin là các protein hình cầu, tan trong nước, tan ít hơn trong nước có muối. Quá trình biến tính của protein dưới tác dụng của các tác nhân vật lý và hóa học như tia cực tím, sóng siêu âm, khuấy cơ học, nhiệt độ, axit, kiềm mạnh, muối kim loại nặng,... có thể làm các cấu trúc bậc hai, ba và bậc bốn của protein bị biến đổi nhưng không phá vỡ cấu trúc bậc một của nó, kèm theo đó là sự thay đổi các tính chất tự nhiên của protein so với ban đầu. Chúng tôi đặc biệt quan tâm đến sự biến tính của protein mà tác nhân là nhiệt độ. Kết hợp lý thuyết Mie và hình thức hiện tượng luận Ginzburg-Landau (G-L), chúng tôi đề xuất một mô hình đơn giản mô tả ảnh hưởng của sự biến tính nhiệt (sự duỗi theo nhiệt độ) của protein BSA bọc hạt nano vàng.

2. Nội dung nghiên cứu

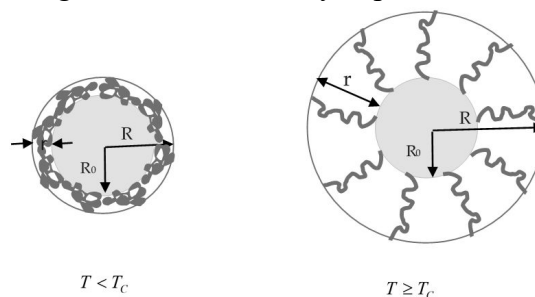
2.1. Mô hình lý thuyết

Lý thuyết Mie đã đưa ra lời giải cho bài toán sự phụ thuộc các tính chất quang của hạt keo vàng (là các GNPs dạng keo lơ lửng trong chất lỏng) vào kích thước của hạt. Năm 1908, Mie đã áp dụng lý thuyết tổng quan về sự tán xạ ánh sáng trên hạt cầu nhỏ để giải thích hiện tượng thay đổi màu sắc của các hạt keo vàng [12].

Bằng cách giải phương trình Maxwell với điều kiện biên thích hợp trong hệ tọa độ cầu, và các khai triển đa cực của từ trường và điện trường cho ánh sáng tới. Từ đó cho kết quả tính toán chính xác khi cho một sóng điện từ tương tác với một hạt cầu nhỏ [13].

Để có được lời giải chính xác cho bài toán Mie đã đưa ra các giả thuyết: thứ nhất là hạt mà môi trường xung quanh nó là đồng nhất và được mô tả bởi hàm điện môi quang học khối. Để có sự gián đoạn rõ nét tại bề mặt của hạt bán kính R thì giả thuyết thứ hai được đưa ra là điều kiện biên được xác định bởi mật độ điện tử. Giả thuyết plasmon là dao động lưỡng cực nhằm mục đích khảo sát tần số Plasmon của một hạt nano kim loại liên quan đến hằng số điện môi.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xét hạt nano keo vàng được tạo ra theo phương pháp Toker [14] có bán kính $R_0 = 20$ nm không đủ hấp thụ protein albumin BSA bề dày r được đặt trong nước. Protein được hòa tan trong nước và dung dịch BSA này bị hút bởi GNPs thông qua sự tương tác van der Waals. Kết quả là, một hạt nano liên hợp phức protein được hình thành trong nước. Hệ hạt cầu-protein có thể được coi xấp xỉ như một hạt cầu đẳng hướng bị bọc. Khi đó bán kính hiệu dụng của hạt phức cầu là $R = R_0 + r$ (Hình 1). Sự biến tính nhiệt bất thường của protein sẽ được xem xét thông qua ảnh hưởng của nó do sự cộng hưởng Plasmon bề mặt cục bộ của hạt phức cầu sử dụng hình thức luận chuyển pha G-L.



Hình 1. Mô hình hạt phức cầu vàng-protein theo nhiệt độ T (với T_C là nhiệt độ biến tính của protein).

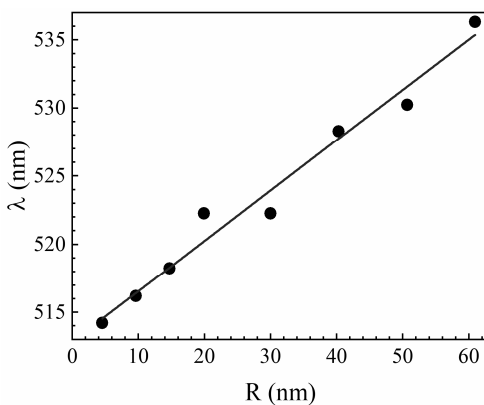
Theo lý thuyết Mie, các ảnh hưởng của kích thước hạt lên bước sóng cộng hưởng Plasmon có kết quả từ hai cơ chế phụ thuộc vào thang kích thước. Đối với hạt có đường kính của hạt d nhỏ hơn nhiều bước sóng ánh sáng tới ($d \ll \lambda$, hoặc một cách gần đúng $d < \lambda_{\max} / 10$) thì dao động của điện tử được coi là plasmon dao động lưỡng cực và tiết diện dập tắt C_{ext} và tiết diện tán xạ C_{sca} được viết dưới dạng đơn giản [15]:

$$C_{ext} = 9 \frac{\omega}{c} \varepsilon_m^{3/2} V \frac{\varepsilon_2(\omega)}{[\varepsilon_1(\omega) + 2\varepsilon_m]^2 + [\varepsilon_2(\omega)]^2}, \quad (1)$$

$$C_{sca} = \frac{k^4 V^2}{18\pi} |\varepsilon - 1|^2 \left[\frac{27}{(\varepsilon_1 + 2\varepsilon_m)^2 + \varepsilon_2^2} \right],$$

$$C_{abs} = C_{ext} - C_{sca},$$

trong đó C_{abs} là tiết diện hấp thụ, V là thể tích của hạt, ω là tần số của ánh sáng tới, c vận tốc ánh sáng, $k = 2\pi / \lambda$ là số sóng, ε_m và $\varepsilon = \varepsilon_1(\omega) + i\varepsilon_2(\omega)$ là hàm điện môi của môi trường bao quanh và hàm điện môi của hạt nano. Đầu tiên ta giả thiết là biểu thức độc lập với tần số và là một hàm phức phụ thuộc vào năng lượng, điều kiện cộng hưởng được thỏa mãn khi $\varepsilon_1(\omega) = -2\varepsilon_m$ nếu như ε_2 nhỏ hoặc phụ thuộc yếu vào ω . Phương trình trên đã được sử dụng để giải thích tổng quát phổ hấp thụ của hạt nano kim loại nhỏ một cách định tính cũng như định lượng. Sử dụng lý thuyết Mie, ta tính toán được hệ số hấp thụ ở các bước sóng cực đại theo Hình 2.



Hình 2. Bước sóng cộng hưởng phụ thuộc vào bán kính hệ phức hạt cầu (các chấm là điểm thực nghiệm, nét liền là đường lý thuyết).

Từ Hình 2 chúng tôi thấy có một sự phụ thuộc tuyến tính của bước sóng cộng hưởng theo bán kính hạt $\lambda(T) = c.R$ với c là hằng số. Trong công trình [16], các tác giả sử dụng phương pháp cộng hưởng Plasmon bề mặt cục bộ để theo dõi sự thay đổi cấu trúc về sự bất ổn định nhiệt của BSA hấp thụ trên hạt vàng. Ảnh hưởng của protein được theo dõi bằng quang phổ suy giảm khả kiến (visible extinction spectroscopy). Chúng tôi áp dụng kết quả từ Hình 2 cho công trình này thu được $c = 6,25$. Bên cạnh đó, sự phù hợp giữa các quan sát được giữa thực nghiệm và lý thuyết này như sau:

Khi $T < T_c = 60^0C$, bán kính trung bình của protein tăng lên không đáng kể và bán kính hệ hạt coi như không thay đổi. Chúng tôi có một giả thiết tương tự như trường hợp quả cầu kim loại chưa hấp thụ protein nghĩa là vẫn có sự phụ thuộc tuyến tính của bước sóng cộng hưởng vào bán kính hiệu dụng.

Khi $T \geq T_c$, có hiện tượng tăng nhanh đột biến của bán kính hạt theo nhiệt độ do các phân tử protein duỗi ra nhanh theo nhiệt độ. Khi đó bán kính của hạt $R = R_0 + r_{\text{protein}}$ với r_{protein} là bán kính trung bình của chuỗi protein. Sự phụ thuộc bước sóng cộng hưởng của hạt sẽ là $\lambda(T) = c.R(T) = c.(R_0 + r_{\text{protein}})$.

Về nguyên lý, khi nhiệt độ tăng thì bán kính hạt sẽ tăng; và khi nhiệt độ giảm thì bán kính hạt sẽ giảm. Tuy nhiên, ta lưu ý rằng, sự tăng và giảm ở đây là không tuyến tính. Bởi vì nó xuất hiện các điểm chuyển pha, và tại điểm chuyển pha thì bán kính của protein tăng đột ngột. Chúng tôi nhận thấy rằng có thể sử dụng lý thuyết về chuyển pha để mô tả hiện tượng co duỗi của protein. Từ đó, chúng tôi đề xuất một mô hình đơn giản mô tả hiện tượng thú vị này theo hình thức hiện tượng luận G-L.

2.2. Sự biến tính của protein theo hình thức luận Ginzburg-Landau

Trong hình thức luận Ginzburg-Landau (G-L) dạng đơn giản, phiếm hàm mật độ năng lượng tự do $f(\psi, T)$ là một hàm của tham số trật tự cục bộ ψ và nhiệt độ T được viết dưới dạng [17]:

$$f(\psi, T) - f_0(T) = \alpha(T - T_C)\psi^2 + \frac{1}{2}\beta\psi^4, \quad (2)$$

trong đó α và β là những hằng số (giá trị của chúng được lựa chọn tùy thuộc vào mỗi hệ mà chúng ta xét), T_C là nhiệt độ chuyển pha.

Giá trị tham số trật tự ψ ở gần nhiệt độ chuyển pha thu được bằng cách cực tiểu hóa năng lượng tự do:

$$\frac{\partial f}{\partial \psi} = 0 \Rightarrow \psi = \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^{1/2} (T_C - T)^{1/2}. \quad (3)$$

Chúng tôi nhận thấy rằng hình thức luận G-L đơn giản không tương đồng với hiện tượng mà chúng tôi cần mô tả. Theo tinh thần hiện tượng luận của G-L cho hệ y sinh, chúng tôi đề xuất một phiếm hàm G-L mới cho phép mô tả được thí nghiệm. Trong mô hình này, chúng tôi chọn tham số trật tự là $\psi(T) = \frac{1}{R(T)}$, vì ý nghĩa của tham số trật tự là để đặc trưng cho tính trật tự của hệ mà ta xét, hay nói cách khác chính là tính đối xứng hay phá vỡ đối xứng của hệ.

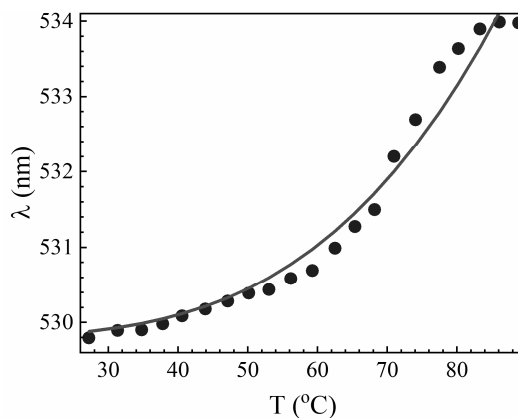
Từ dữ liệu thực nghiệm, ta thấy rằng, tính đối xứng của hệ phức hạt nano hấp thụ protein được đảm bảo khi nhiệt độ của hạt ở dưới nhiệt độ T_C . Bên cạnh đó tính bất đối xứng của hệ xảy ra mạnh mẽ khi có sự thay đổi nhiệt độ $T \geq T_C$ của hạt. Trong khi đó nhiệt độ của hạt có mối liên hệ đến bán kính hiệu dụng. Điều đó chứng tỏ rằng, nhiệt độ ảnh hưởng mạnh mẽ đến tính đối xứng và bất đối xứng của hệ.

Kết hợp với lý thuyết Mie thì chúng tôi có được sự phụ thuộc của tham số trật tự theo nhiệt độ T :

$$\lambda(T) = c \left(\lambda_0 + \frac{b}{\sqrt{T_C - T}} \right), \quad (4)$$

với $\lambda_0 = 527,3 \text{ nm}$ là bước sóng cộng hưởng khi chưa có sự biến tính của protein, các hằng số $b = 2,5$ là thông số mô hình được chọn do sự tương thích của thực nghiệm và lý thuyết.

Đồ thị biểu diễn sự ảnh hưởng của nhiệt độ vào bước sóng cộng hưởng do sự thay đổi của bán kính hệ phức cầu theo Hình 3. Chúng tôi nhận thấy rằng có một sự phù hợp rất tốt giữa các giá trị đo đạc thực nghiệm và mô hình lý thuyết mà chúng tôi đề xuất. Khi nhiệt độ của môi trường thay đổi từ $25^\circ\text{C} - 80^\circ\text{C}$ và khi đến nhiệt độ chuyển pha 65°C thì bước sóng cộng hưởng của chuỗi protein tăng nhanh đột biến.



Hình 3. Sự phụ thuộc của tham số trật tự theo nhiệt độ T .

Hình 3 cho thấy rằng: khi nhiệt độ nhỏ hơn 50°C , bước sóng cộng hưởng bắt đầu tăng chậm do protein từ từ duỗi ra; khi nhiệt độ từ 50°C đến 80°C , bước sóng tăng nhanh hơn từ $530,4 \text{ nm}$ đến $533,9 \text{ nm}$; khi nhiệt độ tăng từ 60°C đến 75°C quanh nhiệt độ chuyển pha của protein BSA là 65°C , protein BSA bắt ngờ duỗi ra rất nhanh, bước sóng tăng nhanh từ $530,7 \text{ nm}$ đến $533,4 \text{ nm}$ và sau đó thì tăng ít. Kết quả là dẫn đến sự dịch chuyển phổ do của GNPs bọc protein do bán kính hạt bị thay đổi. Khi nhiệt độ gần với nhiệt độ chuyển pha thứ hai (khoảng 90°C), tại đó khi ta hạ nhiệt độ thì chuỗi protein không co trở lại được trạng thái như ban đầu [15]. Sự biến tính dị thường theo nhiệt độ của

protein làm cho tín hiệu của các đầu dò mạnh lên cỡ 6 bậc. Điều này cũng chính là hiệu ứng Plasmon tăng lên 6 bậc.

Việc tăng cường hiệu ứng Plasmon của nano kim loại trong các thí nghiệm y sinh rất có ý nghĩa. Các ứng dụng của nó rất quan trọng trong việc cung cấp thông tin cho việc chế tạo các cảm biến sinh học để phát hiện bệnh sớm, cũng như cung cấp cơ sở tính toán định lượng về nhiệt tại các khối u khi xem xét sự truyền năng lượng trong khoảng cách rất nhỏ (cỡ nm). Kết quả của công trình này cũng trùng hợp với một số tác giả khác [17], hiệu ứng truyền năng lượng nanosurface (NSET) tăng 10^{14} và truyền năng lượng cộng hưởng Forster (huỳnh quang) (FRET) tăng 10^{18} .

3. Kết luận

Mô hình đơn giản của chúng tôi mô tả tốt sự biến tính nhiệt của GNPs bọc protein với bán kính 20 nm. Kết quả cho thấy rằng, có sự khá phù hợp giữa lý thuyết và thực nghiệm. Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu hình thành sự hiểu biết mới về những ảnh hưởng của nhiệt độ lên tính chất của hệ vật lý gắn kết hạt nano về phương diện lý thuyết quang học. Do sự biến dạng của protein BSA gây nên những tác động đáng kể cho phổ quang học của hệ hạt nano, góp phần vào những hiểu biết cho các nhà khoa học thực nghiệm trong việc ứng dụng hệ phức cầu GNPs với các phân tử sinh học để thiết kế cảm biến sinh học hay trong các thí nghiệm *in vivo* liên quan hiệu ứng quang nhiệt tiêu diệt tế bào ung thư.

Theo hình thức luận G-L, chúng tôi mới mô tả được sự biến tính của protein trong khoảng nhiệt độ từ 25⁰C - 80⁰C, ở đó sự biến tính của protein là thuận nghịch. Chúng tôi giả định rằng tại nhiệt độ đó thì protein bị chết, điều này sẽ được chúng tôi nghiên cứu sâu hơn trong các công trình tiếp theo.

Lời cảm ơn

Chúng tôi rất biết ơn GS. TSKH. Nguyễn Ái Việt và PGS. TS. Trần Hồng Nhung đã đóng góp ý tưởng, và quỹ Khoa học và Công nghệ cấp Đại học Huế mã số DHH2018-04-83 đã tài trợ cho đề tài nghiên cứu.

Tài liệu tham khảo

- [1] Foegeding EA, Davis JP. 2011 Food protein functionality: A comprehensive approach. *Food Hydrocoll.* 25(8),1853–64.
- [2] Jain PK, Lee KS, El-Sayed IH, El-Sayed MA. 2006 Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: Applications in biological imaging and biomedicine. *J Phys Chem B.* 110(14),7238–48
- [3] Alsamamra H. 2019 Biophysical Interaction of Propylthiouracil with Human and Bovine Serum Albumins *Materials and Samples Preparation.* 8 (12), 1–7.
- [4] Lai LMH, Goon IY, Chuah K, Lim M, Braet F, Amal R, et al. 2012 The Biochemiresistor: An Ultrasensitive Biosensor for Small Organic Molecules. *Angew Chemie.* 124(26), 6562–5.
- [5] Lohcharoenkal W, Wang L, Chen YC, Rojanasakul Y. 2014 Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy. *Biomed Res Int.* 1–12.
- [6] Khan MS, Dwivedi S, Priyadarshini M, Tabrez S, Siddiqui MA, Jagirdar H, 2013 Ribosylation of bovine serum albumin induces ROS accumulation and cell death in cancer line (MCF-7). *Eur Biophys J.* 42(11–12), 811–8.
- [7] Santra S, Dutta D, Walter GA, Moudgil BM. 2005 Fluorescent nanoparticle probes for cancer imaging. *Technol Cancer Res Treat.* 4(6),593–602.
- [8] Tsai DH, Delrio FW, Keene AM, Tyner KM, MacCuspie RI, Cho TJ, 2011 Adsorption and conformation of serum albumin protein on gold nanoparticles investigated using dimensional measurements and in situ spectroscopic methods. *Langmuir.* 27(6), 2464–77.
- [9] Saptarshi SR, Duschl A, Lopata AL. 2013 Interaction of nanoparticles with proteins: Relation to bio-reactivity of the nanoparticle. *J Nanobiotechnology.* 11(1).
- [10] Goy-López S, Juárez J, Alatorre-Meda M, Casals E, Puentes VF, Taboada P, 2012 Physicochemical characteristics of protein-NP bioconjugates: The role of particle curvature and solution conditions on human serum albumin conformation and fibrillogenesis inhibition. *Langmuir.* 28(24), 9113–26.
- [11] Phan AD, Hoang TX, Nghiem THL, Woods LM. 2013 Surface plasmon resonances of protein-

- conjugated gold nanoparticles on graphitic substrates. *Appl Phys Lett*. 103(16).
- [12] Newman P. 1908 Contributions to the optics of turbid media, particularly of colloidal metal solutions. *Ann Phys*. 25(3):377–445.
- [13] Chu VH, Fort E, Nghiem THL, Tran HN. 2011 Photoluminescence enhancement of dye-doped nanoparticles by surface plasmon resonance effects of gold colloidal nanoparticles. *Adv Nat Sci Nanosci Nanotechnol*. 2(4).
- [14] Kimling J, Maier M, Okenve B, Kotaidis V, Ballot H, Plech A. 2006 Turkevich method for gold nanoparticle synthesis revisited. *J Phys Chem B*. 110(32):15700–7.
- [15] Teichroeb JH, Forrest JA, Ngai V, Jones LW. 2006 Anomalous thermal denaturing of proteins adsorbed to nanoparticles. *Eur Phys J E*. 21(1):19–24.
- [16] Hohenberg PC, Krekhov AP. 2015 An introduction to the Ginzburg-Landau theory of phase transitions and nonequilibrium patterns. *Phys Rep*. 572, 1–42.
- [17] Viet Ha C, Thi Nga D, Ai Viet N, Hong Nhung T. 2015 The local field dependent effect of the critical distance of energy transfer between nanoparticles. *Opt Commun*. 353:49–55