

طراحی حسگر پلاسمونی جدید جهت تشخیص و بررسی میزان پیشرفت رده سلول

سرطانی MDA-MB-231

مطهره السادات حسینیان، علیرضا احمدی، محمد آقا بلوری زاده*

دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته کرمان، دانشکده فیزیک و فوتونیک

تاریخ دریافت: ۹۵/۰۵/۲۱

تاریخ تصحیح: -

تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۷/۲۱

چکیده

در این مقاله با استفاده از روش عددی اجزای محدود، به شبیه‌سازی حسگر پلاسمونی سه کاناله پرداخته شده است. به دلیل حساسیت بالای پلاسمون‌ها به تغییر ضریب شکست محیط، از آن در حسگری استفاده می‌شود. در این مقاله^[۱] توان خروجی یک نمونه از سلول سرطانی مربوط به سرطان سینه و نیز میزان تفکیک حسگر برای پیشرفت بیماری محاسبه خواهد شد. این حسگر تا مرتبه هزارم ضریب شکست را نشان می‌دهد و همزمان سه قله تشدید را برای نمونه مورد نظر نمایش می‌دهد. این از مشخصه‌های اصلی این حسگر است زیرا قدرت تشخیص را بالا می‌برد. تفکیک ۱۰/۸ برای میزان پیشرفت بیماری محاسبه شده است. همچنین نشان داده شد که تغییر طول حسگر بر حساسیت حسگر در تشخیص نمونه تأثیری ندارد. حسگر شبیه‌سازی شده در این مقاله دارای مزیت‌های مهمی است از جمله ۱- به دلیل ساختار فیبر نوری آن قابلیت محدود کردن نور در فیبر را داراست و میرایی موج در آن اندک است. ۲- قابلیت همزمان اندازه‌گیری دو نمونه را دارا است. ۳- برای یک نمونه قرار گرفته در سه کانال، سه طول موج تشدید را نشان می‌دهد که این بر دقت تشخیص می‌افزاید. ۴- قابلیت تشخیص نمونه تا مرتبه هزارم ضریب شکست را نیز دارا است.

واژگان کلیدی: فیبر چرخ واگن، لیزر هارمونیک دوم، روش اجزای محدود

۱- مقدمه

امروزه زیست حسگرهای متعددی جهت تشخیص بیماری‌ها در پزشکی مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۱-۲] اما در سال‌های اخیر استفاده از تشدید پلاسمون سطحی در زمینه آشکارسازی بسیار رایج شده است که این به دلیل حساسیت بالا و عدم نیاز به برچسب مولکولی در حسگری است. تشدید پلاسمون سطحی زمانی اتفاق می‌افتد که در آن نور قطبیده به سطح فیلم فلزی برخورد کند که در این صورت باعث تحریک و نوسانات دسته جمعی الکترون‌های آزاد در فیلم فلزی می‌شود. طول موج تحریک تشدید پلاسمون، شدیداً به ضریب شکست ماده دی‌الکتریک در تماس با فلز بستگی دارد. تغییر ضریب شکست نانوذره، ثابت انتشار پلاسمون‌های سطحی را تغییر داده و باعث تغییراتی در جفت‌شدگی بین نور و پلاسمون سطحی می‌شود که به صورت مشخصه‌های نوری در خروجی قابل مشاهده است [۳]. از این خاصیت برای ساخت بسیاری از حسگرها در پزشکی و صنعت استفاده می‌شود.

تشدید پلاسمون سطحی اولین بار در سال ۱۹۶۸ توسط اتو [۳] معرفی شد اما به صورت تجاری برای برهم‌کنش‌های بیومولکولی در دسترس نبود تا زمان ۱۹۹۰ توسط بیاکور به مرحله تجاری رسید [۴]. اولین حسگر SPR با حساسیت بسیار بالا در سال ۱۹۹۹ توسط هومولا و همکارانش [۵] بدون استفاده از نشاندار کردن مولکولی ایجاد شد. در سال ۲۰۱۰ جورمن و همکارانش [۶] از موجبر مسطح برای ایجاد حسگری مبتنی بر خواص پلاسمونی بر اساس حسگر تک کاناله و دو کاناله استفاده نمودند. در سال‌های اخیر تمرکز بیشتر دانشمندان بر روی حسگرها و زیست حسگرهای فیبر نوری قرار گرفته است [۷].

در این مقاله حسگر تشدید پلاسمون سطحی سه کاناله را پیشنهاد می‌کنیم به گونه‌ای که ضخامت لایه پوشش داخلی ۱,۳۵ میکرومتر است. فرض می‌شود که این لایه، ضریب شکست کمتری نسبت به هسته داشته باشد تا توزیع میدان را درون خود محصور کند. در بالای لایه پوشش، لایه نازک طلا به ضخامت ۲۷ نانومتر رسوب داده شده است. سطح مقطع و نمای سه بعدی از این حسگر در شکل ۱ قابل مشاهده است. این حسگر به گونه‌ای طراحی شده است که قادر است همزمان سه طول موج تشدید جهت شناسایی نمونه‌های زیستی از جمله سلول‌های سرطانی ارائه دهد که این مورد از جمله امتیازات حسگر طراحی شده در این مطالعه است که قادر است نوفه و خطاهای حسگری را از بین ببرد. همچنین این حسگر قادر است تا مرتبه هزارم تغییر ضریب شکست را تشخیص دهد. ضریب شکست، نقشی اساسی در مطالعات بیوفیزیک، بیوشیمی و بیوپزشکی دارد. بنابراین نظارت بر ساختمان سلول‌ها و تشخیص ضریب شکست نمونه متشکل از سلول‌ها بسیار اهمیت دارد. با توجه به حجم کانال‌های این حسگر، حدوداً ۱۰ سلول در یک نمونه در کانال‌های مورد نظر قرار خواهند گرفت (ابعاد سلول انسانی در حدود میکرومتر است).

میانگین ضریب شکست سلول‌های سالم در حدود ۱.۳۵~۱.۳۷ و برای سلول‌های سرطانی در حدود ۱.۳۹~۱.۴۰ است [۸]. در مقایسه با سلول‌های سالم، سلول‌های سرطانی، ضریب شکست بزرگتری دارند به دلیل اینکه آنها در هسته خود پروتئین بیشتری دارند زیرا برای تکثیر خود به آن احتیاج دارند. بنابراین تشخیص سلول‌های سالم از سلول‌های سرطانی آسان است.

سلول MDA-MB-231 یک رده از سلول‌های سرطانی سینه است. معمولاً برای معاینات رایج سینه از ماموگرافی‌های اشعه ایکس استفاده می‌شود که تنها زمانی غده سرطانی را تشخیص می‌دهد که سه تا چهار برابر بزرگتر شده و به خارج از سینه‌ها گسترش یافته است. آزمایش خون جدیدی که اخیراً برای تشخیص این سرطان پیشنهاد شده است، زمانی از بروز سرطان پرده بر می‌دارد که تومور به اندازه یک دانه کوچک بوده و فرد مبتلا هنوز هیچ نشانه‌ای را مشاهده نکرده است [۹]. اما در حسگر شبیه سازی شده در این مقاله هنگامی که ضریب شکست سلول سالم حتی اگر به اندازه مرتبه هزارم تغییر کند به راحتی از سلول سالم قابل تشخیص است به نحوی که حتی میزان پیشرفت بیماری سرطان نیز از این طریق نیز قابل بررسی است.

۲- مبانی نظری

در شبیه سازی این حسگر از روش عددی اجزای محدود و کد سینا [۱۰] بهره گرفته شده است. شرایط مرزی استفاده شده در این حسگر، رسانای کامل الکتریکی PEC است. به منظور یافتن مد انتشاری و ثابت انتشار، معادله برداری موج الکترومغناطیسی

$$\nabla \times \nabla \times \vec{E} - k_0^2 n^2 \vec{E} = 0 \quad (1)$$

را با توجه به

$$\vec{E}(x, y, z, t) = \begin{Bmatrix} e_u \\ e_v \\ e_w \end{Bmatrix} e^{j(\omega t - \beta z)} \quad (2)$$

حل خواهیم نمود. که در آن e_u, e_v, e_w به ترتیب دامنه‌های میدان الکتریکی هستند. β ثابت انتشار و $k_0 = 2\pi / \lambda$ عدد موج است. Ω نیز فرکانس زاویه‌ای و λ طول موج فضای آزاد و n ضریب شکست محیط است. با حل معادله ۱ توسط روش اجزای محدود ویژه مقادیر β به دست خواهد آمد. روش عددی اجزای محدود روش مناسب برای حل مسائل مرزی است. هدف از حل معادله ۱ به دست آوردن مجهول β به عنوان ثابت انتشار است. توابع درون یابی به صورت

$$e_u = \sum_{k=1}^{n_u} \xi_k(x, y) \cdot u_k(z) = [\xi] \{u\}, \quad (3)$$

$$e_v = \sum_{k=1}^{n_v} \eta_k(x, y) \cdot v_k(z) = [\eta] \{v\} \quad (4)$$

و

$$e_w = \sum_{k=1}^{n_w} \psi_k(x, y) \cdot w_k(z) = [\psi] \{w\} \quad (5)$$

است که n_u, n_v, n_w ابعاد فضای درونیابی u, v, w هستند. با استفاده از روش گلرکین به معادله

$$(\nabla \times \vec{E}, \nabla \times \vec{E}^*) - k_0^2 n^2 (\vec{E}, \vec{E}^*) = 0 \quad (6)$$

می‌رسیم. با ساده سازی معادله ۶ به معادله ویژه مقداری درجه دوم می‌رسیم و سپس β توسط کد سینا حل می‌شود.

بنابراین طبق رابطه ۳ ضریب مد مؤثر n_{eff} به دست می‌آید:

$$n_{eff} = \beta/k_0 \quad (7)$$

در این رابطه k_0 ثابت انتشار نور در خلا است. ضریب مد مؤثر از دو بخش حقیقی و موهومی:

$$n_{eff} = \text{Re}(n_{eff}) + i \text{Im}(n_{eff}) \quad (8)$$

تشکیل شده است. به ازای طول موجهای لیزر بین ۵۰۰ تا ۷۰۰ نانومتر، اندازه میدان الکتریکی و ضرایب مد مؤثر این معادله حل شده است. سپس مد اصلی فیبر مورد شناسایی قرار گرفته و با استفاده از بخش موهومی ضریب مد مؤثر که مربوط به جذب پلاسمونی می‌شود به محاسبه کمیت اتلاف α پرداخته شده

$$\alpha = 2k_0 \text{Im}(n_{eff}) \quad (9)$$

و سپس توان عبوری بر حسب طول موج در نتایج مورد استفاده قرار گرفته است.

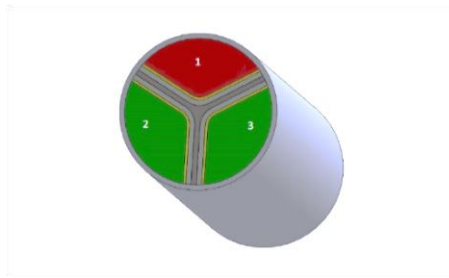
$$P = P_0 e^{-\alpha l}, \quad (10)$$

که در آن P_0 ، توان اولیه با مقدار 1 W و l نیز طول حسگر است. کمیت اتلاف α به بخش موهومی ضریب مد مؤثر ارتباط پیدا می‌کند.

۳- روش‌ها

نمای سه بعدی حسگر فیبر نوری طراحی شده در این مقاله در شکل ۱ نشان داده شده است. طول این حسگر ۴ میلی‌متر و از یک هسته به قطر ۴ میکرومتر و قطر روکش ۱,۳۵ میکرومتر تشکیل شده است. سه کانال ۱ و ۲ و ۳ محل قرارگیری نمونه تحت بررسی می‌باشد. این حسگر طوری طراحی شده است که دو بازوی متصل به هسته در ابعاد ۱۶۰ نانومتر و بازوی دیگر ۱۴ نانومتر است. این برهم زدن تقارن منجر به ایجاد تحولاتی در تعداد طول موج تشدید در طیف خروجی می‌شود به عبارت دیگر هر نمونه که در این حسگر قرار داده می‌شود در خروجی شامل ۳ طول موج ماکزیمم خواهد بود که منحصر به همان نمونه است.

اطراف بیرونی بازوهای این حسگر با فیلم طلا به ضخامت $t_{Au}=30\text{nm}$ لایه‌نشانی شده است. ضریب شکست آن با استفاده از فرمول درود (Drude Formula) تعیین می‌شود [۶].



شکل ۱- نمایی از سطح مقطع سه بعدی حسگر سه کاناله فیبر نوری.

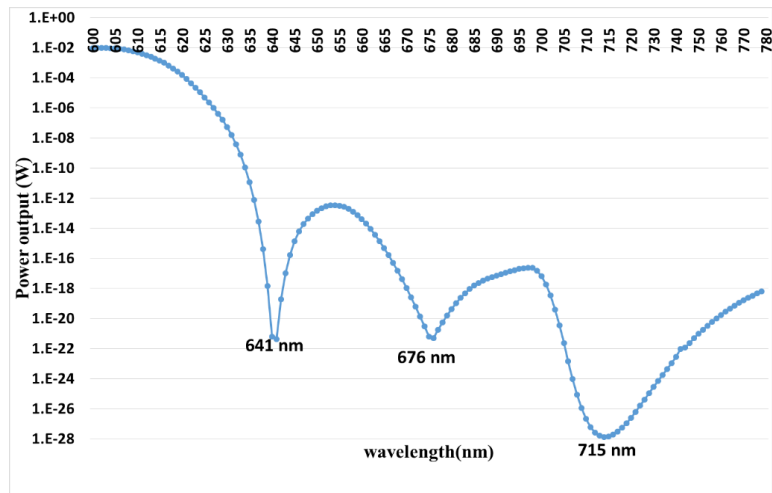
هسته فیبر از شیشه فشرده به ضریب شکست $n=1.46$ و ماده اطراف هسته (clad) از شیشه با ضریب شکست ۱,۴۴ و کانال ۱ و ۲ و ۳ از نمونه سلول سرطانی با ضریب شکست 1.399 پر می‌شوند. هنگامی که موج فرودی به هسته این حسگر تابیده شود، امواج نوری تضعیف شده به سمت لایه نازک طلا برخورد کرده و باعث تحریک الکترون‌های لایه نازک طلا شده و پس از جفت شدن فوتون‌ها با الکترون‌ها، پلاریتون‌های پلاسمون سطحی ایجاد می‌شوند که به شدت به تغییر ضریب شکست محیط اطراف خود حساس می‌شوند که این حساسیت به صورت تغییر طول موج تشدید در خروجی قابل مشاهده است.

۴- بحث و نتیجه‌گیری

مدهای طبیعی این حسگر به ازای مقادیر ورودی طول موج بین ۶۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر محاسبه شده است. کمیت ورودی مورد نیاز دیگر، وارد کردن ضریب شکست نمونه مورد نظر می‌باشد. مجموعه ویژه مقادیر β از حل معادله ۱ به دست آمده است و سپس ضریب مد مؤثر از روی آن محاسبه شده است آنگاه ویژه توابع مورد نظر آنها رسم شده است.

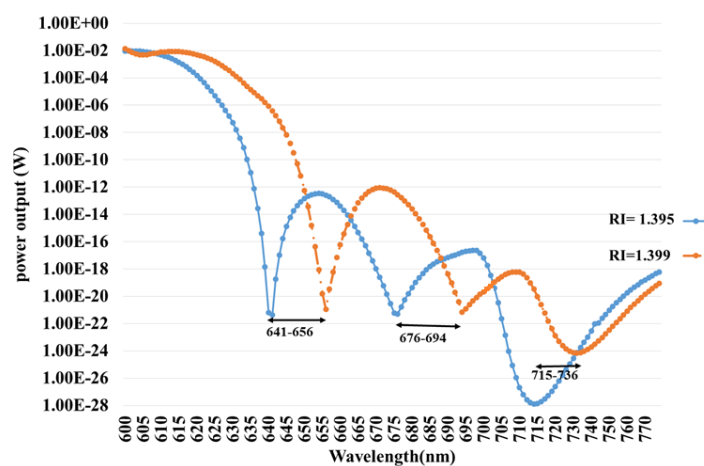
برای آشکارسازی سلول سرطانی، هر سه کانال این حسگر، از نمونه سلول مورد نظر پر می‌شود. از آنجا که در هر کانال، ماده نمونه در تماس با لایه نازک طلا است در نتیجه پلاسمون‌های ایجاد شده در محل لایه‌های طلا، نسبت به تغییر ضریب شکست محیط اطراف خود واکنش نشان می‌دهند که این واکنش به صورت تغییر در طول موج تشدید در خروجی، قابل مشاهده است. از آنجا که نمودار توان خروجی برای این نمونه‌ها بر حسب طول موج رسم شده است، نکته قابل ملاحظه این است که در نمودارهای مربوط به این حسگر، 3 طول موج تشدید وجود دارد و این یکی از مزیت‌های این حسگر است که همزمان می‌توان یک نمونه را با 3 طول موج ماکزیمم آشکارسازی نمود. بنابراین بر دقت آشکارسازی نمونه مورد نظر افزوده خواهد گشت.

در شکل ۲ نمودار توان خروجی برای نمونه سلول سرطانی MDA-MB-231 رسم شده است. ضریب شکست این نمونه سلول سرطانی تا مرتبه هزارم یعنی ۱,۳۹۹ می‌باشد.



شکل ۲- نمودار توان خروجی یک نمونه سلول سرطان سینه با ضریب شکست ۱,۳۹۹.

هائطور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، طول موج‌های تشدید در ۶۴۱ و ۶۷۶ و ۷۱۵ نانومتر ظاهر شده است. به عبارت دیگر، هنگامی که در هر سه کانال این حسگر، نمونه سلول سرطانی مورد نظر قرار داده شود، در توان خروجی دستگاه، ۳ طول موج تشدید پلاسمونی دریافت خواهیم نمود. در این نقاط جذب و اتلاف بسیار زیاد است. بنابراین این حسگر حتی در حد تغییر مرتبه هزارم ضریب شکست نیز قابلیت تشخیص دارد. از جمله مزیت‌های این حسگر، استفاده از آن برای بیان میزان پیشرفت بیماری است. از آنجا که هر چه زمان بیشتری از میزان بیماری سرطان بگذرد، سلول مورد نظر دارای ضریب شکست بالاتری خواهد شد، میزان جابجایی طول موج‌های تشدید نیز بیشتر خواهد شد. همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است، هنگامی که ضریب شکست سلول سرطانی به مقدار 0.004 تغییر می‌کند، تغییر جابه‌جایی در طول موج تشدید حاصل می‌شود و از اینجا می‌توان مقدار پیشرفت بیماری را به دست آورد.



شکل ۳- نمودار توان خروجی بر حسب طول موج برای نمایش میزان پیشرفت بیماری.

محاسبه میزان پیشرفت بیماری طبق رابطه

$$\frac{\Delta n_a / n_0}{\Delta \lambda_{peak} / \lambda_0} \times 100 \quad (12)$$

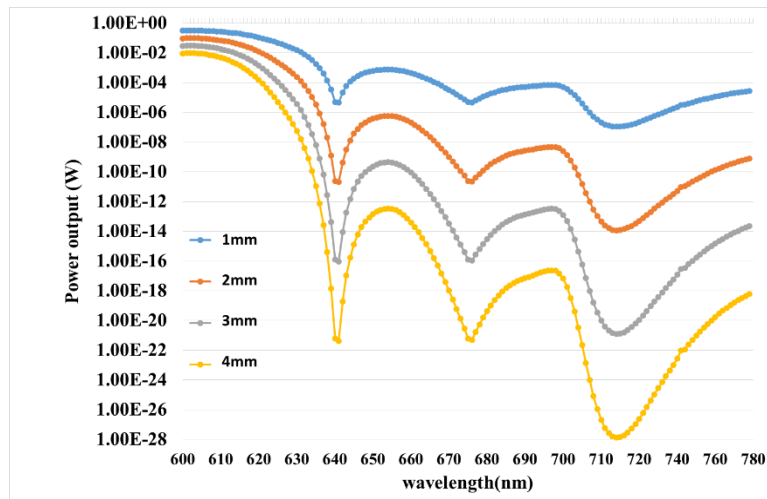
انجام می‌شود که در آن Δn_a اختلاف ضریب شکست بین دو نمونه و $\Delta \lambda_{peak}$ اختلاف بین طول موج‌های تشدید و λ_0 طول موج نمونه اولیه قبل از پیشرفت بیماری است. جدول ۱، میزان تفکیک حسگر برای تشخیص بیماری را به صورت درصد نشان می‌دهد.

جدول ۱. محاسبه میزان تفکیک حسگر مورد نظر برای سه تشدید اول و دوم و سوم.

تعداد	Δn_a (RIU)	$\Delta \lambda_{peak}$ (nm)	% R(RIU)
تشدید اول	0.004	15	12.17
تشدید دوم	0.004	18	10.76
تشدید سوم	0.004	21	9.65

در این مثال میانگین تفکیک حسگر 10.86 درصد است.

نمودار شکل ۵، توان خروجی حسگر را به ازای نمونه مورد نظر برای ۴ طول مختلف نشان می‌دهد. همانطور که مشاهده می‌شود، با افزایش طول حسگر، محل طول موج‌های تشدید جابجا نشده است و این به این معنی است که با تغییر طول حسگر، حساسیت حسگر تغییری نخواهد نمود. بنابراین فقط قدرت تفکیکی حسگر با افزایش طول حسگر بیشتر خواهد شد. این موضوع نشان می‌دهد که حساسیت حسگر به مقدار حجم نمونه که در کانال‌های مورد نظر پر می‌شود بستگی ندارد و تنها با افزایش حجم مقدار نمونه، قدرت تفکیک حسگر بیشتر خواهد شد.



شکل ۴- نمودار توان خروجی سلول MDA-MB-231 در ۴ طول مختلف از حسگر.

۵- نتیجه گیری

در این مقاله با استفاده از روش عددی اجزای محدود، به شبیه‌سازی حسگر پلاسمونی سه کاناله پرداخته شده است که قابلیت تشخیص تا مرتبه هزارم تغییر ضریب شکست را دارا است. در این حسگر سه کاناله همزمان در هر سه کانال از نمونه مورد نظر پر می‌شود. طول موج نور فرودی، از ۶۰۰ تا ۸۰۰ نانومتر است. هنگامی که نور لیزر به هسته این حسگر تابیده شود، امواج نوری تضعیف شده به سمت لایه نازک طلا برخورد کرده و باعث تحریک الکترون‌های لایه نازک طلا شده و پس از جفت‌شدن فوتون‌ها با الکترون‌ها، پلاریتون‌های پلاسمون سطحی ایجاد می‌شوند که به شدت به تغییر ضریب شکست محیط اطراف خود حساس می‌شوند که این حساسیت به صورت تغییر طول موج تشدید در خروجی قابل مشاهده است. این حسگر طوری طراحی شده است که همزمان ۳ طول موج تشدید نشان می‌دهد. این مشخصه، یکی از مزیت‌های اصلی این حسگر است که دقت حساسیت آن را بالا می‌برد. در این مقاله با توجه به حساسیت بالای این حسگر، یک نمونه سلول سرطانی از جمله، سرطان پستان (MDA-MB-231) شبیه‌سازی شده است و نمودارهای توان خروجی آن و نیز میزان تفکیکی حدود ۱۰,۸۶ درصد محاسبه شده است همچنین اثر تغییر طول حسگر نیز جهت اندازه‌گیری حساسیت یک نمونه مورد بررسی قرار گرفته است به نحوی که مقدار حجم نمونه تحت اندازه‌گیری بر حساسیت سیستم تاثیری نخواهد داشت و با بیشتر شدن طول فیبر، نسبت سیگنال به نوفه زمینه کاهش پیدا خواهد نمود.

۶- مراجع

- [۱] م. قلخانی، س. شاهرخیان، اندازه‌گیری فولیک اسید توسط حسگر الکتروشیمیایی مبتنی بر نانو ذرات کربنی/نانو فیبر سلولز، مجله دانشکده علوم (اندیشه علوم)، شماره ۳۶ (۱۳۹۴) ص ۹.
- [۲] م. بقایری، ب. ملکی، س. فرهادی، ساخت یک زیست حسگر الکتروشیمیایی حساس به هیدروژن پراکساید با استفاده از هموگلوبین تثبیت شده بر روی نانوکامپوزیت حاصل از آلیاژهای آهن- نیکل و نانولوله‌های کربنی چند دیواره، مجله شیمی کاربردی (اندیشه علوم)، شماره ۳۸ (۱۳۹۵)، ص ۱۰۱.
- [3] Otto, A, *Z. Phys. A Hadrons Nucl.*, **216** (1968) 398.
- [4]Owen, V, *Biosens. Bioelectron*, **12**(1997)1.
- [5] J. Homola, S. Yee, and G. Gauglitz, *Sens. Actuators B Chem*, **54** (1999) 3.
- [6] E. K. Akowuah, T. Gorman, S. Haxha, and J. V. Oliver, *Optics Express*,**18** (2010) 24412.
- [7] Yating Zhang, Chi Zhou, Li Xia, Xia Yu, Deming Liu, *Optical Society of America*, **19** (2011) 22863.
- [8] X. J. Liang, A. Q. Liu, X. M. Zhang, P. H. Yap, T. C. Ayi, and H. S.Yoon, *13th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems*, **2**, (2005) 1712.
- [9] Bill Rowley, Disparities Reducing Advances Committee for Early Detection of Cancer Using Blood Testing *MD – July* (2006).
- [10] A.R. Ahmadi, SyNa, “A general purpose finite element software system,” *Computational Research Center at Graduate University of Advanced Technology*, (2010).