

## طراحی حسگر زیستی تشدید پلاسمون سطحی شامل بلور فوتونی یک‌بعدی برای تشخیص بیماری سرطان

مریم شریفی<sup>۱</sup>، حمید پاشایی عدل<sup>۲</sup>، حبیب تجلی<sup>۳</sup> و علیرضا بهرامپور<sup>۴</sup>

۱. دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته کرمان، کرمان

۲. دانشکده فیزیک، دانشگاه تبریز، تبریز

۳. قطب علمی فوتونیک، پژوهشکده فیزیک کاربردی و ستاره‌شناسی، دانشگاه تبریز، تبریز

۴. دانشکده فیزیک، دانشگاه صنعتی شریف، تهران

(دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۱۰/۲۴؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۴/۱۰/۲۹)

### چکیده

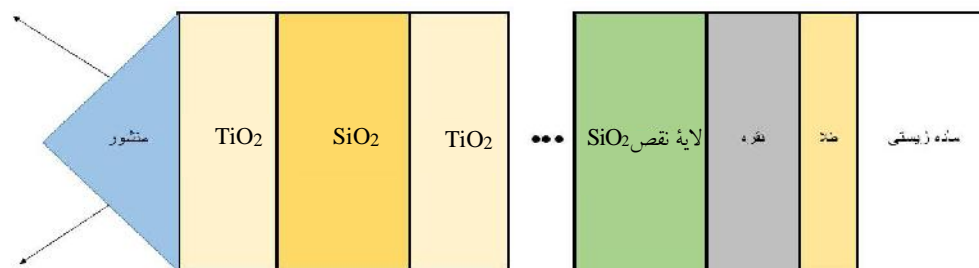
در سال‌های اخیر پیشرفت و توسعه حسگرهای زیستی با حساسیت بالا از اهداف اصلی دانشمندان برای تشخیص و جلوگیری از بیماری به شمار می‌آید. بر این اساس در این مقاله، حسگر زیستی تشدید پلاسمونی سطحی بر پایه ساختارهای لایه‌ای یک‌بعدی طراحی شده است. با توجه به این موضوع که کیفیت حسگرهای زیستی تشدید پلاسمون سطحی شدیداً به نیم‌پهنا و مقدار بازتابندگی در منحنی تشدید پلاسمونی وابسته است، با استفاده از روش ماتریس انتقال، ساختار جدید طلا/نقره/نقص /  $(\text{SiO}_2/\text{TiO}_2)^N / \text{TiO}_2$  برای ارضای این دو شرط ارائه گردیده است. همچنین حساسیت این حسگر محاسبه شده و از آن برای تشخیص سرطان خون در سلول‌های یورکات استفاده شده است.

**واژه‌های کلیدی:** بلور فوتونی یک‌بعدی، حسگر زیستی تشدید پلاسمون سطحی، روش ماتریس انتقال

### ۱. مقدمه

حسگرهای زیستی تشدید پلاسمون سطحی، در ترکیب با بلور فوتونی، حساسیت قابل ملاحظه‌ای دارد و در تشخیص مولکول‌های زیستی و تشخیص بیماری‌هایی که در آنها تغییر ضریب شکست گونه زیستی رخ می‌دهد، به کار می‌رود. حساسیت، حداقل بازتابندگی، نیم‌پهنای باریکتر طیف بازتابندگی، سه عامل مهم در عملکرد حسگرهای زیستی تشدید پلاسمون سطحی می‌باشد [۱ و ۲]. روشی که در اینجا به آن

حسگرهای زیستی، دستگاه‌های تحلیلی هستند که می‌توانند گونه‌های شیمیایی یا بیولوژیکی را تشخیص دهند. در این میان حسگرهای زیستی نوری توجه زیادی را در زمینه دارو، کنترل کیفیت مواد غذایی و تست‌های محیطی به خود جلب کرده است. در انتخاب حسگرهای زیستی، حسگرهایی که از حساسیت بالایی برخوردار باشند، بیشتر قابل توجه هستند.



شکل ۱. (رنگی در نسخه الکترونیکی) طرح‌واره‌ای از حسگر زیستی تشدید پلاسمون سطحی طراحی شده.

بزرگتری دارند، استفاده از این حسگرهای زیستی برای تشخیص بیماری سرطان مناسبند [۷]. اما با علم بر این که در بلورهای فوتونی می‌توان پهنای نور بازتابش را کنترل نمود و ترکیب بلور فوتونی با حسگرهای زیستی تشدید پلاسمون سطحی می‌تواند سبب افزایش بیشتر حساسیت آنها بشود، بنابراین در این مقاله سعی شده است که حسگر زیستی تشدید پلاسمون سطحی در ترکیب با بلور فوتونی، برای تشخیص سرطان خون با حساسیت بالا طراحی شود.

سرطان خون یا لوکمیا بیماری پیش‌رونده و بدخیم اعضای خون‌ساز بدن است، و می‌تواند روی مغز استخوان، سلول‌های خونی، غدد لنفاوی، و دیگر قسمت‌های دستگاه لنفاوی تأثیر بگذارد. در صورت تشخیص به موقع، در مواردی تا ۹۰ درصد باعث بهبود این سرطان می‌شود.

در طراحی این حسگر به دلیل قابلیت تفکیک بالا در نمودار بازتابندگی فلز نقره و همچنین مقاومت شیمیایی بالای فلز طلا در میان سایر فلزات، برای ایجاد تشدید پلاسمون سطحی از جفت لایه فلزی طلا-نقره استفاده شده است، که بهترین گزینه برای انتخاب سطحی است که با مواد زیستی در تماس است [۸ و ۹].

## ۲. مواد و روش‌ها

ساختار حسگر زیستی تشدید پلاسمون سطحی طراحی شده در شکل ۱ نشان داده شده است. در این ساختار بعد از منشور BK<sub>۷</sub> با ضریب شکست  $n = ۱٫۵۱۵۰۹$ ، یک بلور فوتونی یک‌بعدی متشکل از لایه‌های TiO<sub>۲</sub> با ضخامت ۸۵ نانومتر و SiO<sub>۲</sub> به ضخامت ۲۱۰ نانومتر قرار می‌گیرند. ضریب شکست این لایه‌ها به ترتیب  $n_{\text{SiO}_۲} = ۱٫۴۵۱$ ،  $n_{\text{TiO}_۲} = ۲٫۲۳۲$  می‌باشد. در

پرداخته می‌شود، استفاده از تحریک امواج سطحی و اندازه‌گیری طیف بازتاب داخلی کلی تضعیف شده است، که دارای دقت قابل قبولی برای کاربرد در حسگرهای زیستی است.

با در نظر گرفتن محور  $x$  مماس بر سطح جدایی دو محیط، و محور  $z$  عمود بر آن، میدان‌های امواج سطحی به شکل زیر می‌باشد [۳].

$$F = \begin{cases} F_1 e^{-\Gamma_1 z + i S x - i S t} + c.c., & \text{برای } (z^+) \\ F_2 e^{+\Gamma_2 z + i S x - i S t} + c.c., & \text{برای } (z^-) \end{cases} \quad (۱)$$

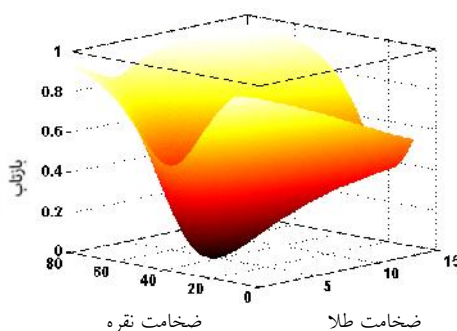
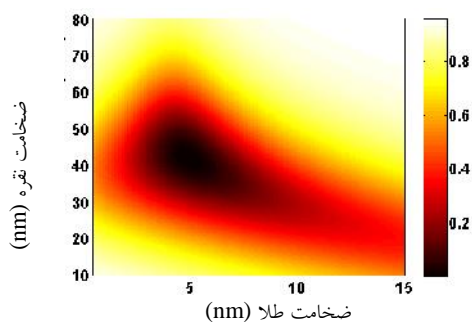
که در اینجا  $S$  بیانگر مؤلفه مماسی بردار موج امواج سطحی و  $\Gamma_1$  و  $\Gamma_2$  به ترتیب مؤلفه‌های عمودی بردار موج امواج سطحی در دو محیط مختلف است، که به صورت

$$\Gamma_j = \sqrt{s^2 - \frac{S^2}{c^2} v_j^2} \quad j = ۱, ۲$$

تعریف می‌شوند.  $v_j$  و  $z^-$  نشانگر گذردهی الکتریکی و تراوایی مغناطیسی محیط  $z$  است. در این حالت با توجه به معادلات ماکسول و شرایط مرزی میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی، شرط تشکیل امواج سطحی، به ترتیب برای قطبش‌های TM و TE به صورت زیر خواهد بود

$$\begin{cases} \frac{\Gamma_1}{v_1} + \frac{\Gamma_2}{v_2} = 0, & \text{برای TM} \\ \frac{\Gamma_1}{-v_1} + \frac{\Gamma_2}{-v_2} = 0, & \text{برای TE} \end{cases} \quad (۲)$$

مزیت حسگرهای زیستی تشدید پلاسمون سطحی، حساس بودن تشدید پلاسمون به تغییر ضریب شکست محیط نمونه است. همچنین در این روش لزومی به نشان‌دار کردن مولکول‌های زیستی با مواد فلورسنت نیست. از طرف دیگر با توجه به اینکه سلول‌های سرطانی، به دلیل داشتن مقدار پروتئین بیشتر در هسته خود، نسبت به سلول‌های سالم، ضریب شکست



شکل ۲. (رنگی در نسخه الکترونیکی) نمودار سه بعدی تغییرات بازتابندگی برحسب تغییرات ضخامت لایه‌های فلزی طلا و نقره.

می‌کند [۱۱]، تغییر در ضریب شکست ماده زیستی باعث تغییر در بردار موج پلاسمون سطحی شده و این تغییر باعث جابه‌جایی زاویه تشدید پلاسمون در طیف بازتابندگی می‌شود

$$k_{sp} = \left( \frac{\tilde{S}}{c} \right) \left( \sqrt{\frac{V_{Bio} \times V_g}{V_{Bio} + V_g}} \right) \quad (3)$$

برای به دست آوردن طیف بازتاب داخلی تضعیف شده دستگاه از روش ماتریس انتقال استفاده شده است. طبق این روش می‌توان میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی را در انتهای هر لایه به میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی در ابتدای لایه ارتباط داد [۹]

$$\begin{pmatrix} H_{1,i} \\ H_{1,r} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} \\ S_{21} & S_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cdot \\ \cdot \end{pmatrix} \begin{pmatrix} H_{N,t} \\ H_{N,r} \end{pmatrix} \quad (4)$$

$$\begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} \\ S_{21} & S_{22} \end{pmatrix} = S_{1,N} = T_{1,r} P_r T_{r,2} P_2 \dots P_{N-1} T_{N-1,N} \quad (5)$$

به طوری که ماتریس‌های  $P_j, T_{ij}$  عبارتند از

$$T_{ij} = \frac{1}{t_{ij}} \begin{pmatrix} 1 & r_{ij} \\ r_{ij} & 1 \end{pmatrix} \quad (6)$$

$$P_j = \begin{pmatrix} \exp(ik_{zj}d_j) & \cdot \\ \cdot & \exp(-ik_{zj}d_j) \end{pmatrix} \quad (7)$$

که  $t_{ij}, r_{ij}$  به ترتیب ضرایب فرنیل بازتاب و عبور در مرز لایه  $j-i$  هستند. بنابراین ضریب بازتاب به صورت زیر تعریف می‌شود

$$r_{i,N} = \frac{H_{1,r}}{H_{1,i}} = \frac{S_{12}}{S_{22}}, R = rr^* \quad (8)$$

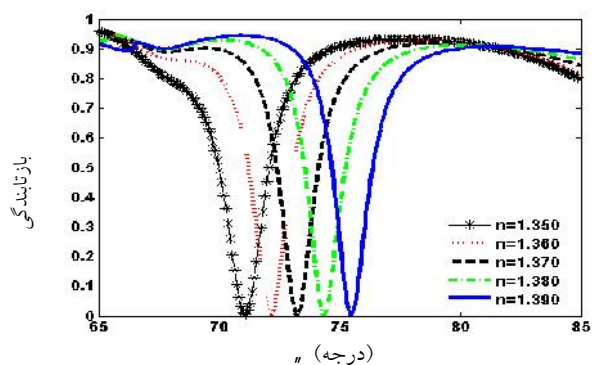
### ۳. بحث و بررسی نتایج

شکل ۲ تغییرات بازتابندگی نمونه طراحی شده را برحسب ضخامت لایه‌های طلا و نقره برای رسیدن به کمینه بازتابندگی را نشان می‌دهد. همان طوری که از این شکل بر می‌آید

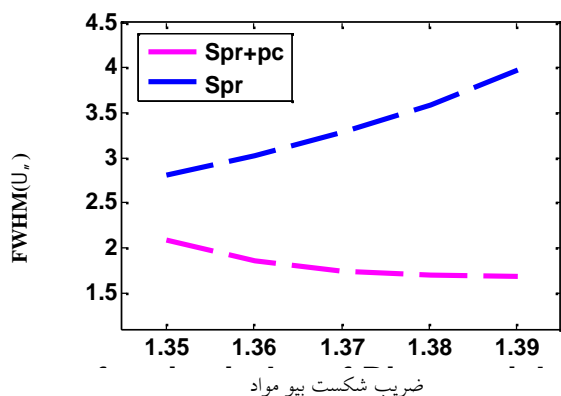
انتهای بلور یک لایه  $\text{SiO}_2$  با ضخامت  $390$  نانومتر به عنوان لایه نقص قرار داده شده است. برای تحریک پلاسمون‌های سطحی از جفت لایه فلزی نقره-طلا که به ترتیب دارای ضخامت‌های  $42$  نانومتر و  $5$  نانومتر می‌باشند، بعد از لایه نقص استفاده شده است. منبع نور در نظر گرفته شده در این کار لیزر هلیوم-نون با طول موج  $633$  نانومتر می‌باشد. بنابراین ثابت‌های دی‌الکتریک جفت لایه فلزی (نقره-طلا) در این طول موج به ترتیب عبارتند از:  $V_g = -10/98 + 1/464i$ ,  $V_s = -17/81 + 0/676i$ . ماده زیستی مورد استفاده سلول شاخص یورکات<sup>۱</sup>، برای تشخیص بیماری سرطان خون است که در تماس با لایه طلا قرار داده می‌شود.

با توجه به این موضوع که اساس تشدید پلاسمون‌های سطحی، امواج میرایی است که از بازتاب کلی داخلی ایجاد می‌شوند، بنابراین در این حسگر زیستی نیز نور از طریق منشور (شیشه BK7) تحت زاویه  $\theta$  (که  $\theta$  باید بزرگتر از زاویه حد باشد) به دستگاه تابیده می‌شود، موج وارد بلور فوتونی می‌شود و بعد از عبور از ساختار آن باعث تشدید پلاسمون‌های سطحی در مرز بین لایه طلا با ماده زیستی (طلا-آنالیت) می‌شود. با تحریک شدن امواج سطحی یک افت شدیدی در بازتابندگی دستگاه، برحسب زاویه تشدید پلاسمونی امواج سطحی، ایجاد می‌شود. با تغییر ضریب شکست ماده زیستی، زاویه تشدید پلاسمونی جابه‌جا می‌شود که با شناسایی این زاویه و با اندازه‌گیری تغییرات آن، می‌توان تغییرات ایجاد شده در ضریب شکست ماده زیستی را مشخص کرد. به عبارت دیگر طبق رابطه (۳)، که بردار موج پلاسمون‌های سطحی را تعریف

۱. Jurkat



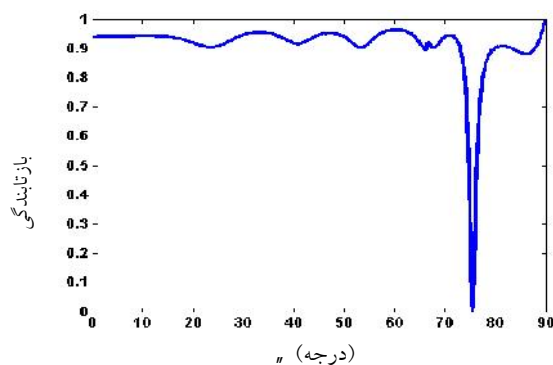
شکل ۴. (رنگی در نسخه الکترونیکی) جابه‌جایی زاویه تشدید پلاسمونی به ازای تغییرات ضریب شکست ماده زیستی.



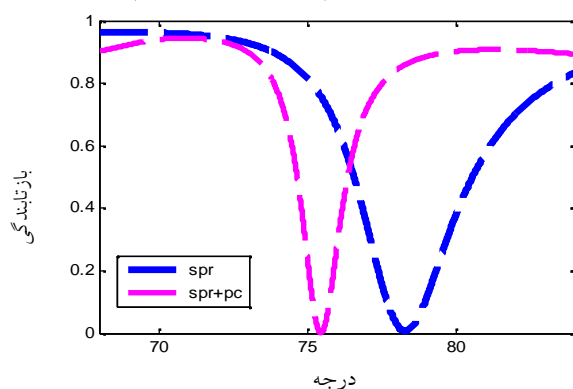
شکل ۶. (رنگی در نسخه الکترونیکی) نمودار نیم‌پهنای طیف بازتابندگی برحسب تغییرات ضریب شکست ماده زیستی.

به منظور کاهش نیم‌پهنای طیف بازتابندگی و افزایش قدرت تفکیک، از بلور فوتونی استفاده شده است (شکل ۵). با مشاهده شکل ۵ و مقایسه دو طیف بازتابندگی مربوط به ساختار حسگر زیستی در حضور و عدم حضور بلور فوتونی، نقش بلور فوتونی به طور آشکارا مشخص می‌شود، که نه تنها باعث کاهش نیم‌پهنای شده است بلکه باعث شده مقدار بازتابندگی در زاویه تشدید پلاسمون سطحی به صفر برسد. برای روشن‌تر شدن موضوع، نمودار تغییرات نیم‌پهنای برحسب تغییرات ضریب شکست سلول شاخص یورکات از حالت سالم (۱/۳۵) به حالت سرطانی (۱/۳۹) در شکل ۶ رسم شده است.

با توجه به شکل ۶ مشخص است که بلور فوتونی باعث کاهش نیم‌پهنای در زاویه تشدید پلاسمونی شده است که کاهش



شکل ۳. (رنگی در نسخه الکترونیکی) طیف بازتابندگی برحسب تغییرات زاویه به ازای  $d_g = 5 \text{ nm}$ ،  $d_s = 42 \text{ nm}$ ،  $d_{\text{TiO}_2} = 85 \text{ nm}$  و  $d_{\text{SiO}_2} = 210 \text{ nm}$ ،  $d_D = 390 \text{ nm}$ .

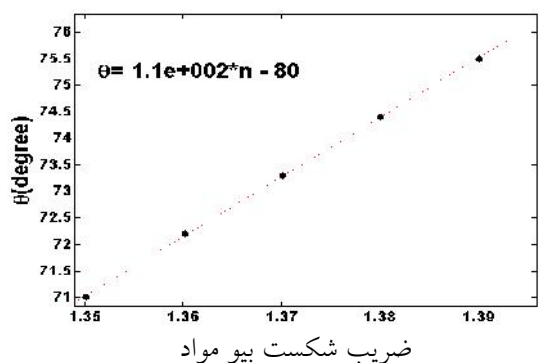


شکل ۵. (رنگی در نسخه الکترونیکی) مقایسه طیف بازتابندگی با و بدون بلور فوتونی. (spr): تشدید پلاسمون سطحی بدون بلور فوتونی. (spr+pc): تشدید پلاسمون سطحی با بلور فوتونی).

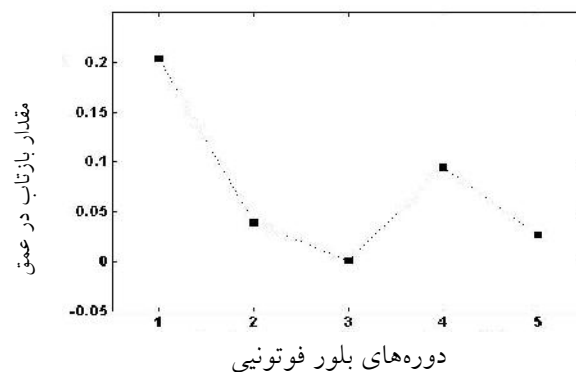
تیره‌ترین نقطه که متعلق به کمترین بازتابندگی در دستگاه می‌باشد در ضخامت‌های ۴۲ نانومتر برای نقره و ۵ نانومتر برای طلا اتفاق می‌افتد.

با انتخاب ضخامت‌های بهینه به دست آمده، با بررسی طیف بازتابندگی و رسم نمودار میزان تغییرات بازتابندگی برحسب تغییرات زاویه، که در شکل ۳ نشان داده شده است، می‌توان زاویه‌ای که در آن، کمترین مقدار افت در بازتابندگی ایجاد می‌شود (زاویه تشدید پلاسمون سطحی) را به دست آورد. در این مقاله مقدار این زاویه برای ساختار طراحی شده ۷۵/۵ درجه می‌باشد.

چنانچه قبلاً گفته شد با تغییر ضریب شکست ماده زیستی، زاویه تشدید پلاسمون جابه‌جا می‌شود. شکل ۴ میزان این جابه‌جایی را نشان می‌دهد.



شکل ۸. منحنی تغییرات ضریب شکست سلول برحسب زاویه.



شکل ۷. نمودار تغییرات میزان بازتابندگی در زاویه تشدید پلاسمونی برحسب تغییر دوره تناوب بلور فوتونی.

درجه جابه‌جایی در زاویه تشدید پلاسمونی ایجاد می‌کند. به این صورت می‌توان از این حسگر در تشخیص پیشرفت بیماری استفاده کرد. با توجه به این که مقدار ضریب شکست سلول‌های سالم و سرطانی مشخص می‌باشند، با اندازه‌گیری زاویه تشدید برای یک نمونه مجهول و با توجه به مقادیر به دست آمده می‌توان بیماری و میزان پیشرفت آن را پیش بینی کرد. اگر جابه‌جایی از حالت سالم که به ازای  $n_b = 1.35$  حاصل می‌شود، برابر صفر باشد، فرد سالم بوده و هر چقدر به مقدار  $4/4$  درجه نزدیک‌تر باشد پیشرفت بیماری بیشتر است. به طور کلی داریم سرطان  $(4/4^\circ) \leq \Delta n \leq \Delta n$  سالم  $(^\circ)$ .

#### ۴. نتیجه‌گیری

در این مقاله یک حسگر زیستی تشدید پلاسمونی با حساسیت بالا، با استفاده از ترکیب جفت لایه فلزی طلا- نقره و بلور فوتونی یک‌بعدی طراحی شده و حساسیت آن محاسبه گردیده است، که برابر  $1/1$  درجه به ازای  $0/1$  تغییر در ضریب شکست مواد زیستی است. در ادامه نشان داده شده است که از این حسگر می‌توان برای تشخیص پیشرفت بیماری‌ها نیز استفاده کرد و به عنوان نمونه روی سلول شاخص یورکات اعمال گردیده و نشان داده شده است برای سلول‌های سرطانی یورکات میزان جابه‌جایی در فرکانس تشدید  $4/4$  درجه می‌باشد. پس برای نمونه‌های مجهول هر چقدر میزان جابه‌جایی متمایل به  $4/4$  درجه باشد، بیماری وخیم‌تر است.

نیم‌پهنا، در ضریب شکست‌های بالاتر سلول‌های زیستی (سلول‌های سرطانی) بیشتر مشهود است که بیانگر کیفیت بالای این حسگر زیستی است. برای استفاده از بلور فوتونی در ساختار، باید تعداد لایه‌های متناوب بهینه بلور را که به ازای آن بازتابندگی به صفر می‌رسد تعیین شود. شکل ۷ بیانگر تغییرات میزان بازتابندگی در زاویه تشدید پلاسمونی به ازای تغییر دوره تناوب بلور فوتونی است. در طراحی این حسگر زیستی برای تعیین تعداد دوره تناوب بهینه، فقط تا ۵ دوره (۵ جفت لایه) بررسی شده است چون، بیشتر از این تعداد، از نظر هزینه ساخت مقرون به صرفه نخواهد بود.

با توجه به شکل ۷ مشاهده می‌شود که وقتی بلور فوتونی متشکل از سه جفت لایه باشد، کمترین مقدار بازتابندگی (صفر) و یا به عبارت دیگر بهینه‌ترین حالت را خواهیم داشت. در ادامه برای محاسبه حساسیت حسگر طراحی شده، شکل ۸ ارائه شده است.

حساسیت حسگر زیستی طراحی شده، با تعیین شیب نمودار شکل ۸ محاسبه می‌شود. مقدار این حساسیت عبارت است از  $1/1$  درجه جابه‌جایی در زاویه تشدید پلاسمونی به ازای  $0/1$  تغییر در ضریب شکست ماده زیستی، که حساسیت بالایی است. شکل ۸ بیانگر این موضوع است که تفاوت ضریب شکست سلول شاخص یورکات در حالت سالم و سرطانی، که در این مقاله بررسی شده است، برابر  $0/4$  است که با توجه به حساسیت حسگر طراحی شده، به اندازه  $4/4$

## مراجع

- Microsystems* **2** (2005) 1712.
8. B H Ong, X Yuan, S C Tjin, J Zhang, and H M Ng, *Sensors and Actuators B* **114** (2006) 1028.
  9. D Habauzit, J Chopineau, and B Roig, *Anal. Bioanal. Chem.* **387** (2007) 1215.
  10. M A Ordal, L L Long, R J Bell, S E Bell, R R Bell, R W Alexander, and C A Ward, *Appl. Optics* **22** (1983) 1099.
  11. A Stefan Maier, *Plasmonics Fundamentals and Applications*, Springer (2007).
  1. N Paras Prasad, "Introduction to Biophotonics", John Wiley & Sons (2003).
  2. W Su, G Zheng, and X Li, *Optik* **124**, (2013) 5161.
  3. S A Darmanyan, M neviere, and A A Zakhidov, *Optics. Comm.* **225** (2003) 233.
  4. J Lagois, *Solid State Comm.* **39** (1981) 563.
  5. J Matsuura, M Fukui, and O Tada, *Solid State Comm.* **45** (1983) 157.
  6. M Fukui and H Dohi, *J. Phys. C* **17** (1984) 1783.
  7. X J Liang, A Q Liu, X M Zhang, P H Yap, T C Ayi and H S Yoon, *Solid-State Sensors, Actuators and*