طراحی حسگر آنزیم سکتهٔ قلبی تروپونین I براساس اسپکتروسکوپی رامان در حضور نانوذرات طلا

مریم سلیمینسب' علیرضا بهرامپور^۲ محمدحسین زندی^۳

^اکارشناسی ارشد فوتونیک، گروه فوتونیک، دانشکدهٔ علوم و فناوریهای نوین، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی کرمان، کرمان، ایران آستاد فیزیک، دانشکدهٔ فیزیک، دانشگاه صنعتی آستادیار فیزیک، گروه فیزیک، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

> نويسنده مسئول: مريم سليمينسب، تلفن ۰۹۱۷۳۰۰۳۶۰۸ پست الکترونيک:m.saliminasab@yahoo.com

خلاصه

مقدمه: سال ها است که استفاده از روش اپتیکی اسپکتروسکوپی رامان تقویتشدهٔ سطحی در حضور نانو ذرات طلا، در آشکارسازی بیومولکول ها با حساسیت و سرعت بالا مورد توجه بوده است. در این مقاله از یک تشدیدگر میکروکرهٔ جفتشده به فیبر نوری با نانوذرات طلا براساس اسپکتروسکوپی رامان تقویتشدهٔ سطحی بهعنوان حسگری فوق حساس برای آشکارسازی آنزیم سکتهٔ قلبی تروپونین I استفاده شده است.

روش بررسی: نور با استفاده از لیزر قابل تنظیم دیود (Diod) با توان پمپ ۱ mW از طریق فیبر نوری وارد تشدیدگر می شود و پلاسمون های سطحی روی سطح نانوذرات طلا را برانگیخته میکند. با تشدید پلاسمون های سطحی در طول موج ۵٬۴۵/۶ نانومتر، میدان پمپ تقویت شده و سیگنال رامان خروجی لیزر افزایش می یابد.

نتیجهگیری: نتایج نشان میدهند که میدان الکترومغناطیسی اطراف نانوذرات طلا تا مرتبهٔ ^{۱۰^{۱۲} ا تقویت شده است. باتوجه به این میدان فوقالعاده قوی، سیگنال رامان تقویت میشود. تغییرات خطی توان سیگنال رامان خروجی بر حسب تعداد مولکولهای تروپونین، نشانگر وجود تروپونین I در اطراف تشدیدگر است.}

واژههای کلیدی: اسپکتروسکوپی رامان، پلاسمون سطحی، تروپونین I، نانوذرات طلا

مقدمه

امروزه، سکتهٔ قلبی یا انفارکتوس میوکارد که نوعی عارضهٔ فراگیر است، یکی از علل مهم مرگ و میر در جهان به شمار می ود. سالیانه حدود هشت میلیون بیمار با درد قفسهٔ سینه در بخش فوریتهای بیمارستانها تحت درمان قرار میگیرند. حدود ۳۰ درصد این بیماران مبتلا به عارضهٔ کرونری حاد هستند. اقدامات اولیهٔ تشخیصی بیماران با درد قفسهٔ سینه شامل بررسی وجود عوامل خطر در فرد، معاینات بالینی، الکتروکاردیوگرام و تستهای عوامل خطر در فرد، معاینات بالینی، الکتروکاردیوگرام و تستهای تشخیصی آزمایشگاهی برروی خون است. باتوجه به حساس بودن زمایشگاهی در تشخیص سریع و به موقع آن، تستهای تشخیص درمان و یا تعیین ریسک حملهٔ قلبی مجدد در آینده از اهمیت ویژهای برخوردار هستند[۱]. مهم ترین مارکرهایی که روی خون اندازه گیری می شوند، آنزیمهای قلبی می باشند که تحت عنوان مارکرهای آسیب عضلهٔ قلب شناخته شدهاند.

کمپلکس تروپونین شامل سه زیرواحد تروپونین I'(cTnI)، تروپونین T'(cTnT) و تروپونین C'(cTnC) از ترکیبهای پروتئینی واحد انقباضی ماهیچههای مخطط است که ارتباط بین آکتین و میوزین را توسط کلسیم در عضله تنظیم میکند. مطالعات بالینی متعددی نشان دادهاند [۲] که در اثر آسیب عضلهٔ قلب، آنزیم قلبی کراتین کیناز (CK)، میوگلوبین⁶(MB)، ایزوآنزیم آن(CK-MB) و CTnT در خون آزاد میشوند. CK و CK-MB در هر دو عضلهٔ قلبی و اسکلتی یافت میشوند درنتیجه درصورت صدمه به عضلهٔ اسکلتی افزایش خواهند یافت که میتواند تشخیص سکتهٔ قلبی را با مشکل روبهرو کند. TIT فقط درصورت بروز حملهٔ قلبی از ماهیچههای مخطط قلب آزاد میشود و میزان آن در خون بالا میرود. غلظت تروپونین

¹ Cardiac Troponin I

² Cardiac Troponin T

³ Cardiac Troponin C

⁴ Creatine Kinase

⁵ Myoglobin

در حدود ۶-۴ ساعت اول حملهٔ قلبی افزایش مییابد و بعد از ۱۰-۲۴ ساعت به حداکثر میزان خود(nng/ml) می سد و تا ۷-۱۰ روز پس از سکته در خون قابل تشخیص است. بنابراین، انجمن کاردیولوژی اروپا و کالج کاردیولوژی آمریکا cTnI را بهعنوان یک آزمون استاندارد طلایی برای تشخیص سکتهٔ میوکارد معرفی کردهاند[۳–۱]. در تشخیص این بیومارکر از روشهای بيوشيميايي همچون الايزا و ايمونوكروماتوگرافي استفاده می شود [۴]، اما با توجه به وقت گیر بودن روش های بیوشیمیایی مرسوم در آشکارسازی cTnI، به طراحی حسگر اپتیکی فوق حساس با سرعت و دقت بالا در دستیابی به تشخیص و درمان زودرس سكتهٔ میوكارد، كه بتواند جایگزین این روشها شود، نیاز احساس می شود. استفاده از تکنیک های اپتیکی از جمله اسپکتروسکوپی لیزر رامان در طراحی و ساخت حسگرهای بيولوژيكى براى طيفسنجى بيومولكولها از سالها پيش مورد توجه بوده است[۵]. اما به دلیل ضعیف بودن سیگنال رامان خروجی لیزر، استفاده از نانوساختارهای طلا و نقره با خاصیت اپتیکی منحصربهفرد برای تقویت سیگنال و بالا بردن حساسیت سیستم حسگری پیشنهاد شده است. این پدیده که اولین بار توسط ام جی فلیشمن در سال ۱۹۷۴ کشف شد، اسپکتروسکوپی رامان تقویتشدهٔ سطحی (SERS) نام دارد [۶]. از SERS در تكنولوژی طراحی و ساخت بیوحسگرهای اپتیکی جهت ردیابی سلول های زنده و جمع آوری اطلاعاتی راجع به ساختار مولکولی با حساسیت بالا در علوم پزشکی و زیستی استفاده شده است ۲ و ۸]. زیرلایههای SERS، الکترودهای ناهموار نقره، نانوذرات کلوئیدی طلا و نقره و نیز ورقهای پوشیدهشده با لایههای نانوذرات طلا و نقره هستند. ترکیب ذرات فلزی تأثیر زیادی در شدت سیگنال SERS دارند. به این دلیل مهمترین و مؤثرترین زیرلایههای SERS از فلز طلا و نقره ساخته شدهاند [۹].

در این مقاله بیوحسگری اپتیکی براساس SERS در حضور نانوذرات طلا برای آشکارسازی cTnI در نمونهٔ خون فرد بیمار پیشنهاد شده است. در فلزات نجیب مانند طلا با کاهش اندازهٔ ذره تا مقیاس نانو یک نوار جذب قوی در ناحیهٔ طیف مرئی ایجاد میشود که منشأ آن نوسان الکترونهای باند رسانش است. به این نوسانات پلاسمون سطحی میگویند. از نانوذرات فلزی طلا بهدلیل تشدید پلاسمون سطحی که یک مد قوی محدود به سطح بین فلز و دیالکتریک است[۱۰]، در کشف و ردیابی بیومولکولهایی همچون cTnI که در خون فرد بیمار غلظت خیلی کمی دارد،

استفاده میشود. در این بررسی از یک میکروتشدیدگر اپتیکی جفتشده به فیبر نوری بهعنوان حسگر اختصاصی cTnI استفاده شده است. با انباشته شدن نور درون میکروتشدیدگر، زمینه برای ایجاد آثار غیر خطی با توان آستانهٔ خیلی پایین لیزر مانند پراکندگی رامان برانگیخته فراهم میآید[۱۱]. اما به دلیل ضعیف بودن سیگنالهای رامان با قرار دادن نانوذرات طلا روی سطح تقویت سیگنال رامان میشود، حساسیت سیستم بالا میرود. فاکتور تقویت میدان الکترومغناطیسی تا مرتبهٔ ^{۱۱}۰۱ به دستآمده است که با استفاده از این میدان فوق العاده قوی، سیگنال خروجی لیزر رامان قابلیت آشکارسازی مولکولهای cTnI را خواهد داشت.

طراحی حسگر cTnI

سيستم حسكر طراحى شدة ميكروتشديدكر جفت شده به فيبر نوری در حضور نانوذرات طلا برای آشکارسازی cTnI در شکل ۱ نشان داده شده است. با استفاده از روش المان محدود⁷(FEM)، معادلات ماکسول در حوزهٔ زمان را حل میکنیم و میدان الكترومغناطيسى درون ميكروتشديدگر و فيبر نورى را بهدست خواهیم آورد. در این سیستم، میکروتشدیدگر به شکل کره از جنس سیلیکا، که با ذوب کردن نوک کابل فیبر نوری توسط μm ليزر CO_2 ساخته مى شود، با ضريب شكست 1/2 و شعاع CO_2 ۱۵ با فیبر نوری تکمد با ضریب شکست ۱/۴۶ و پهنای ۲ µm جفت شده است. تعدادی ذرهٔ کروی طلا به شعاع ۵۰ نانومتر به صورت تصادفی روی سطح میکروکره قرار داده شده است. با استفاده از یک لیزر قابل تنظیم دیود(Diod) با توان پمپ ، نور با طول موج تشدید λ =۵۴۵/۶ نانومتر به درون فیبر ۱mW، نور با طول موج تشدید λ نوری تک مد وارد می شود. با در نظر گرفتن فاصلهٔ جدایی فیبر نوری از میکروکره، ۲۰۰-۱۰۰ نانومتر، فوتونها به خارج از مرز تونل میزنند و نور از موجبر فیبر نوری به میکروتشدیدگر منتقل می شود. با ورود نور درون میکروتشدیدگر در طول موج تشدید، مدهای اپتیکی درون آن که مدهای تالاری نجوا[†](WGMs) نامیده می شوند، به حالت تشدید درمی آیند. WGMs که به صورت حلقه ای درخشان در اطراف سطح داخلی میکروکره ظاهر می شوند، پدیدهٔ تشدید را به وضوح نشان می دهند (شکل ۲-الف). درواقع در این حالت، امواج اپتیکی همفاز با هم همپوشانی انجام مىدهند و تداخل سازندهٔ آنها منجر به تقویت شدت میدان

¹ Surface-Enhanced Raman Spectroscopy

² Substrate

³ Finite Element

⁴ Whispering Gallery Modes



شکل۲: الف)تشدید WGMs درون میکروکره، ب) توزیع میدان الکتریکی در درون و بیرون میکروکره در عدم حضور نانوذرهٔ طلا



شکل ۳: برانگیختن پلاسمون سطحی جایگزیدهٔ اطراف نانوذرهٔ طلا با استفاده از نانوذرات طلا سیگنال رامان باتوجه به فاکتور تقویت الکترومغناطیسی افزایش مییابد. در تقویت الکترومغناطیسی، میدان الکتریکی اطراف نانوذره بهعلت برانگیختگی پلاسمونهای سطحی تقویت میشود. بنابراین فاکتور تقویت میدان الکترومغناطیسی با توان چهارم نسبت میدان جایگزیدهٔ اطراف سطح نانوذرهٔ طلا به میدان فرودی طبق رابطهٔ زیر داده میشود [۶ و ۱۳]:

$$G^{SERS} = \left| \frac{E_{local}}{E_0} \right|^4 \tag{1}$$

که E_{local} میدان تقویت شدهٔ جایگزیدهٔ نزدیک سطح نانوذرهٔ E_{local} طلا و E_0 میدان تحریک کنندهٔ فرودی میباشد. در این بررسی با به کار بردن ۲۰ عدد نانوذرهٔ طلا روی سطح حسگر، سیگنال رامان تا مرتبهٔ ۱۰^{۱۲} تقویت خواهد شد که میدان الکتریکی تقویتشده به صورت میانگین روی سطح تمام ذرات در نظر گرفته شده است. این میزان از تقویت در مقایسه با حالتی که نانوذرات نقره بهصورت محلول در اطراف میکروکرهٔ سیلیکایی قرار گرفتهاند، ۱۰^۴ برابر بیشتر است[۱۴]. همچنین فاکتور تقویت الكترومغناطيسي در يك ميكروحلقة أغشته به تودهاي از نانوذرات نقره ۲۰ بهدست آمده است[۱۵]که ۲۰ برابر کمتر از فاکتور تقويت الكترومغناطيسي بهدست آمده در اين تحقيق است. تقويت تغییرات میدان الکتریکی درون و بیرون از سطح میکروکره در حضور یک نانوذرهٔ کروی طلا به شعاع ۵۰ نانومتر روی سطح سمت راست میکروکره در راستای شعاعی در منحنی شکل (۴-الف) نشان داده شده است. با توجه به این منحنی، میدان الكتريكي درون ميكروكره نزديك به مرز كره بيشينه شده است که این میدان الکتریکی درواقع همان مدهای اپتیکی WGM هستند که به حالت تشدید درآمدهاند. این میدان قبل از مرز کره

در ناحیهٔ مد تشدید می شود. همان طور که در منحنی شکل (۲-ب) دیده میشود، میدان در راستای شعاعی کره یک مقدار ماکزیمم دارد که با دور شدن از سطح کره مقدار آن بهصورت نمايي كاهش مييابد. وجود بخشي از ميدان الكترومغناطيسي خارج از سطح میکروتشدیدگر که با محیط اطراف برهمکنش چشم گیری دارد، استفاده از تشدیدگر را در آشکارسازی گسترهٔ وسيعي از آنالايتها نظير پروتئينها، آنتيبادي-آنتيژن، ويروسها و پیوندهای DNA و RNA امکان پذیر می سازد[۱۲]. اما از آنجاکه cTnI در خون غلظت خیلی کمی دارد، میدان الكترومغناطيسي ناپايدار و ضعيف خارج از سطح ميكروتشديدگر قادر به آشکارسازی بیومولکول روی سطح تشدیدگر نخواهد بود. درنتیجه با بهکارگیری نانوذرات طلا با خاصیت اپتیکی منحصربهفرد روى سطح تشديدگر، ميدان الكترومغناطيسي افزایش مییابد و سیگنال رامان پراکندهشده تقویت میشود. در اين مدل با توجه به طول موج تشديد پلاسمون سطحي، طول موج ورودی لیزر برروی ۵۴۵/۶ نانومتر تنظیم می شود و مد دوقطبی پلاسمون سطحی نسبت به درجههای بالاتر قطبش اهمیت بیشتری خواهد داشت. شکل۳که نتیجهٔ شبیهسازی سیستم حسگر میکروکرهٔ جفتشده به فیبر نوری با نانوذرهٔ طلا است، چگونگی برانگیختگی پلاسمون سطحی جایگزیدهٔ اطراف نانوذرهٔ کروی طلا توسط میدان ناپایدار خارج از میکروکره و تقويت ميدان الكتريكي اطراف نانوذرهٔ طلا را نشان ميدهد. با توجه به شكل ٣ميدان الكتريكي تقويت شدة اطراف نانوذرة طلا در لبههای ذره بیشترین مقدار خود را دارد که با دور شدن از سطح ذره مقدار آن بهسرعت کاهش می یابد. نقاطی از پلاسمون که میدان الکتریکی فوق العاده قوی در آن جا تجمع یافته است با رنگ قرمز تیره نشان داده شده است که این نواحی به اصطلاح نقاط داغ' نامیده میشوند. از این میدان تقویت شدهٔ سطحی در جهت آشکارسازی cTnI با استفاده از تکنیک پراکندگی رامان تقويتشدة سطحي ميتوان بهره جست.



شکل۱: نمایی از حسگر میکروکره-فیبر نوری با نانو ذرات طلا برای آشکارسازی CTnI

¹ Hot Spots

یعنی m ⁻◦ m×۱/۵×۱/۵ بیشترین مقدار خود را دارا میباشد که با نفوذ به درون نانوذرهٔ طلا همان طور که در منحنی دیده می شود به دلیل اثر عمق پوسته افت شدیدی پیدا می کند. میدان الکتریکی درون طلا کمینهٔ مقدار است و با نزدیک شدن به مرز نانوذره با شیب تندى افزايش مىيابد كه درواقع اين همان مكان تشكيل پلاسمون های سطحی است که در آن میدان الکتریکی فوق العاده تقويت شده است. شكل (۴-ب) برانگيخته شدن پلاسمون سطحي اطراف نانوذره توسط میدان محوشوندهٔ میکروکره را نشان میدهد. همان طور که در منحنی شکل(۴-الف) مشاهده می شود با دور شدن از نانوذره، میدان الکتریکی بهسرعت کاهش می یابد. با مقایسهٔ میدان در سمت راست و چپ منحنی شکل (۴-الف) به تقویت میدان محوشونده و میرای خارج از سطح میکروکره در سمت راست نمودار بهدلیل وجود نانوذرهٔ طلا پی می بریم. در سمت چپ این منحنی، میدان الکتریکی خارج از سطح همچنان ميراست. تقويت فوق العاده بالاى ميدان الكترومغناطيسي بهدليل تشکیل پلاسمون های سطحی اطراف نانوذرات طلا، حسگر طراحی شده را به ابزار اپتیکی قدرتمندی برای آشکارسازی آنزیم سكتهٔ قلبی cTnI براساس اسپكتروسكوپی رامان تقویتشدهٔ سطحی تبدیل میکند که جزئیات آشکارسازی در بخش بعدی بیان خواهد شد.



شکل۴: الف)توزیع میدان الکتریکی درون و بیرون میکروکره در حضور نانو ذره، ب) تقویت میدان الکتریکی اطراف نانوذرهٔ طلا عملکرد آشکارسازی cTnI

میکروکرههای اپتیکی، فاکتور کیفیت بالایی دارند و قادر به انباشته کردن میدان الکترومغناطیسی هستند بههمین دلیل است که آثار غیرخطی مانند پراکندگی رامان برانگیخته با توان آستانهٔ پایین لیزر در آنها رخ میدهد. درطی پراکندگی رامان برانگیخته، انرژی از باریکهای با فرکانس بالاتر(پمپ) به باریکهای با فرکانس میگویند که اولین بار در سال ۱۹۷۲ استفاده از آن در فیبر نوری مطرح شد[۱۶]. با ورود همزمان نور در فرکانس پمپ و سیگنال رامان درون میکروکره و برخورد آنها با مولکولهای تروپونین روی سطح کره، پراکندگی رامان برانگیخته رخ خواهد داد. پراکندگی رامان در میکروکرهٔ جفتشده به فیبر نوری با استفاده از معادلات مد جفتشده برای میدان پمپ و سیگنال رامان بیان

می شود. در این تحلیل از پراکندگی ریلی، انعکاس نور از انتهای فیبر و نیز جابه جایی فرکانس تشدید میکروکره صرف نظر شده است[۸]. برای سادگی، حالت تشدید امواج پمپ و سیگنال رامان درنظر گرفته شده و از تقریب تغییرات آرام⁽(SVEA) معادلات ماکسول استفاده شده است. معادلات حاکم برای امواج پمپ و سیگنال رامان به صورت زیر نوشته می شوند [۱۱و۱۲]:

$$\frac{\partial E_{s}}{\partial z} + \frac{1}{v_{g}} \frac{\partial E_{s}}{\partial t} = -\frac{1}{2} \left(\alpha_{s} - g_{R} \left(\Delta \omega_{s} \right) P_{p} \right) E_{s} \qquad (\Upsilon)$$

$$\frac{\partial E_{p}}{\partial z} + \frac{1}{v_{g}} \frac{\partial E_{p}}{\partial t} = -\frac{1}{2} \left(\alpha_{p} + \left(\frac{g_{R} \left(\Delta \omega_{s} \right) P_{s1} + g_{R} \left(\Delta \omega_{s} \right) P_{s2} \right) \right) E_{p} \qquad (\Upsilon)$$

که E_p و E_p بهترتیب میدان الکتریکی در فرکانس سیگنال و پمپ، α_s و α_p افت ذاتی سیلیکا در فرکانس سیگنال و پمپ، g_R و α_s نیز بهرهٔ رامان و سرعت گروه هستند. شرایط مرزی در نقطهٔ جفتشدگی نور از فیبر نوری به درون میکروکره به صورت زیر نوشته میشوند:

 $E_{s}(0,t) = E_{s}(-i\chi) + rE_{s}(L,t)$ (f)

$$E_{p}(0,t) = E_{p_{i}}(-i\chi) + rE_{p}(L,t)$$
 (d)

که $E_p(L,t)$ و $E_p(L,t)$ بهترتیب میدان پمپ و سیگنال بعد از پیمودن محیط میکروکره، E_{si} و E_{pi} میدان ورودی سیگنال و پمپ و $E_s(0,t)$ و $E_s(0,t)$ میدان سیگنال و پمپ در نقطهٔ ورود نور از فیبر به درون میکروکره هستند. L χ ، r هم بهترتیب محیط میکروکره، ضریب جفتشدگی بین میکروکره و فیبر نوری و ضریب عبور هستند که با رابطهٔ $r^2 + \chi^2 = 1$ بههم مربوط میشوند.

با اعمال شرایط مرزی (۴) و (۵) و میانگین گیری روی محیط میکروکره و ضرب طرفین روابط(۲) و (۳) در مزدوج مختلطشان برای توان پمپ و سیگنال داریم:

$$\frac{dP_s}{dt} = (-\alpha_s + g_R(\Delta\omega_s)\overline{P}_p)\overline{P}_s + k_s P_{s_i}$$

$$\frac{d\overline{P}_p}{dt} = (-\alpha_p - g_R(\Delta\omega_s)\overline{P}_s)\overline{P}_p + k_p P_{p_i}$$
(Y)

با حل این معادلات دیفرانسیل معمولی بهروش محاسبات عددی نمودار توان پمپ و سیگنال(رامان) برحسب زمان برای میکروکره به شعاع μ m=۰/۰۴۹×۰۹^{-۱۰۴} (η =۰/۰ (η =۰/۰۴۹×۰۹^{-۱۰۴}) بهصورت منحنی شکل ۵ بهدست میآید.

طبق منحنی شکل ۵ تغییرات توان پمپ و سیگنال رامان برحسب زمان بهصورت تابع گوسی درآمده است، چون نور از یک

¹ Slowly varying envelope approximation

ليزر پالسي به درون ميكروكره جفت شده است. فركانس پمپ و سیگنال رامان همزمان از طریق فیبر نوری به درون میکروکره وارد میشوند. با ورود فرکانس پمپ، مدهای اپتیکی درون میکروکره(WGMs) برانگیخته می شود و میدان ناپایدار خارج از میکروکره با نانوذرات طلا برهمکنش میکند. در برخورد نور در فرکانس تشدید پلاسمون (۸/۵۴۵٪ نانومتر) با نانوذرات طلا، پلاسمون های سطحی دوقطبی اطراف نانوذره تشکیل می شود که به تقویت میدان الکترومغناطیسی و درنتیجه افزایش میدان پمپ انتخاب شده می انجامد. از آنجا که فرکانس پمپ بالاتر از فرکانس سیگنال رامان است، انرژی بهطور پیوسته از فرکانس پمپ به فركانس سيگنال رامان منتقل مىشود. بنابراين سيگنال رامان دیرتر به مقدار بیشینهٔ خود میرسد و زمان واهلش آن نیز بیشتر است. درنتیجه با یک اختلاف زمانی همان طور که در منحنی شکل ۵ دیده میشود، توان سیگنال افزایش مییابد. این منحنی، پراکندگی رامان برانگیخته در میکروکره و چگونگی تبدیل انرژی از فرکانس پمپ به سیگنال رامان را بهطور واضح نشان میدهد. به اين ترتيب بهدليل وجود نانوذرات طلا و تشديد پلاسمون سطحي، توان سیگنال رامان تقویتشده و پراکندگی رامان در حضور مولکولهای cTnI رخ خواهد داد. بنابراین با تقویت سیگنال رامان، خروجي ليزر و درنتيجه بهرهٔ ليزر رامان افزايش مييابد.



شکل۵: تغییرات توان پمپ و سیگنال رامان بر حسب زمان

با استفاده از مقادیر بهرهٔ رامان (g_R) تروپونین برحسب فرکانس برای غلظت مشخصی از تروپونین میتوانیم مقدار بهرهٔ رامان را برای یک تکمولکول تروپونین محاسبه کنیم و از آنجا مقدار کلی بهرهٔ رامان برای N تعداد مولکول بهصورت زیر تعریف میشود: (۸) $g_R = Ng'_R$ که g'_R مقدار بهرهٔ رامان برای تکمولکول تروپونین است. با که g'_R مقدار بهرهٔ رامان برای تکمولکول تروپونین است. با امکان آشکارسازی این آنزیم تا حد بالایی فراهم میشود. محاسبات نشان میدهد که توان سیگنال تقویتشدهٔ رامان بیشینهٔ توان رامان برحسب غلظت تروپونین در شکل۶ رسم شده است. این منحنی نشان میدهد که با افزایش غلظت تروپونین I است. این منحنی نشان میدهد که با افزایش غلظت تروپونین I

شدن توان پمپ، توان رامان ثابت میماند. بنابراین با بهکارگیری تغییرات توان خروجی لیزر رامان، مولکولهای cTnI قابل آشکارسازی خواهند بود.



شكل۶: تغييرات توان سيگنال رامان خروجي ليزر برحسب غلظت cTnI

بحث و نتيجه گيرى

در این مقاله حسگری اپتیکی شامل میکروتشدیدگر جفتشده به فیبر نوری با نانوذرات طلا براساس تکنیک اسپکتروسکوپی رامان تقویتشدهٔ سطحی برای آشکارسازی آنزیم سکتهٔ قلبی(cTnI) طراحی و پیشنهاد شده است. نور با استفاده از یک لیزر پالسی قابل تنظیم دیود(Diod) با توان پمپ WmV به درون تشدیدگر جفت میشود و مدهای اپتیکی درون آن به حالت تشدید درمیآیند. باتوجه به انباشتگی میدان الکترومغناطیسی درون میکروکرهٔ سیلیکایی و وجود میدان ناپایدار خارج از آن، همان طورکه در شکلها نشان داده شده است، حسگر میکروکره قر آشکارسازی بیومولکولها از قابلیت بالایی برخوردار است. از نمایی کاهش میابد، میکروکره به تنهایی قادر به آشکارسازی آنزیم cTnI با غلظت پایین در خون نخواهد بود. بنابراین سیستمی مرکب از تشدیدگر میکروکره با نانوذرات طلا روی سطح آن برای آشکارسازی آنزیم cTnI مطلوب میباشد.

با برخورد نور در طول موج $\lambda=0$ نانومتر با نانوذرات طلا روی سطح میکروتشدیدگر و تشکیل پلاسمونهای سطحی جایگزیده، میدان الکترومغناطیسی اطراف ذرات فوق العاده افزایش مییابد و میدان پمپ ورودی افزایش پیدا میکند و درنتیجه سیگنال رامان خروجی لیزر تقویت میشود. استفاده از نانوذرات طلا با شعاع ۵۰ نانومتر در این سیستم، فاکتور تقویت میدان الکترومغناطیسی از مرتبهٔ ^{۱۰} ۱۰ را نتیجه میدهد که نتیجهٔ قابل قبولی میباشد درحالیکه تشدیدگر میکروحلقه با فاکتور کیفیت پایینتر و همچنین طول موج تحریکی بالاتر (۷۸۵ نانومتر) در حضور نانوذرات نقره فاکتور تقویت الکترومغناطیسی را ^۶ ۲۰ برابر پلیس می می محمد. انرژی پمپ تقویت شده به علت تشکیل پلاسمونهای سطحی در نانوذرات طلا همان طور که در محاسبات نشان داده شده است، در طی پراکندگی به طور کامل تخلیه و بهدلیل آشکارسازی آنزیم cTnI در نمونهٔ خونی بیمار، روش بهکار گرفتهشده در این بررسی جراحتی است. بنابراین طراحی حسگری غیر جراحتی با حساسیت بالا که توانایی آشکارسازی آنزیم cTnI از روی پوست بیمار را دارد، در آینده پیشنهاد میشود.

References

- 1. Khan IA, Wattanasuwan N. Role of biochemical markers in diagnosis of myocardial infarction. Int J Cardial 2005; 104(2): 238-40.
- Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. Clin Chem 1996; 42(11): 1770-6.
- Adams JE, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH. Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. Circul 1993; 88(1): 101-6.
- Katus HA, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kuber W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. J Mol.Cell. Cardiol 1989; 21: 1349-53.
- 5. Petry R, Schmitt M, Popp J. Raman spectroscopy: a prospective tool in the life sciences. ChemphysChem 2003; 4: 14-30.
- Kneipp K, Wang Y, Kneipp H, Perelman LT, Itzkan I, Dasari IR, Feld M. Single molecule detection using Surface-Enhanced Raman Scattering(SERS). Physical review letters 1997; 78: 1667-70.
- Abalde-Cela S, Aldeanueva-Potel P, Mateo-Mateo C, Rodriquez-Lorenzo L, Alvarez-Puebla R, Liz-Marzan L. Surface-enhanced Raman scattering biomedical applications of plasmonic

مولکولهای تروپونین I سیگنال رامان افزایش مییابد و بعد از مدتی بهدلیل تخلیهٔ کامل انرژی پمپ، سیگنال رامان ثابت میماند. با استفاده از این سیگنال قوی خروجی لیزر، آشکارسازی آنزیم CTnI در نمونهٔ خونی فرد بیمار امکانپذیر است. روش تحلیلی و محاسبات ما رابطهٔ خطی بین سیگنال خروجی لیزر و تعداد مولکولهای CTnI را نشان میدهد.

colloidal particles. J. R. Soc. Interface 2010; 7: 435-50.

- 8. Kneipp J, Kneipp H, Wittig B, Kneipp K. Novel optical nanosensors for probing and imaging live cells. Nanomedicine 2010; 6(2): 214-26.
- 9. Mortazavi D, Z. Kouzani A, Kaynak A. Nano-plasmonic Biosensors: A Review. Proceeding of the 2011 IEEE/ICME Harbin, China: 22-5.
- 10. Maier SA, Atwater HA. Plasmonics: Localizations and guiding of electromagnetic energy in metal/dielectric structures. Journal of Applied Physics 2005; 98: 011101.
- 11. Spillane SM, Kippenberg TJ, Vahala KJ. Ultralow-threshold Raman laser using a spherical dielectric microcavity. Nature 2002; 415: 621-3.
- 12. Yilmaz YO. Optical biosensors based on microspheres. Phd Thesis 2004, Bogazici University.
- 13. Maier SA. Plasmonics: Fundamentals and Applications. Springer Science 2007.
- White IM, Fan X. Demonstration of composite microsphere cavity and surface Enhanced Raman Spectroscopy for Improved Sensitivity. SPIE 2005; 5994: 59940G.
- 15. White IM, Gohring J, Fan X. SERSbased detection in an optofluidic ring resonator platform. Optics express 2007; 15: 17433-42.
- 16. Islam MN. Raman Amplifiers for Telecommunications. Springer 2004.
- Kippenberg TJ. Nonlinear Optics in Ultra-high-Q Whispering-Gallery Optical Microcavities. Phd Thesis 2004, California Institute of Technology.