



بیست و هفتمین کنفرانس اپتیک و فوتونیک ایران و سیزدهمین کنفرانس مهندسی و فناوری فوتونیک ایران، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران.
۱۴-۱۶ بهمن ۱۳۹۹



کد مقاله : ۱-۲۵۸۹-۱۰-A

مدلسازی حسگر پلاسمونی کریشمان برای تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر

با استفاده از مدل ساختاری آمیلوئید بتا و پروتئین تاو

مرتضی امینی^۱، میرمحسن پدram^{۱،۲}، شهریار غریب زاده^۳، مهشاد اوچانی^۴
^۱گروه مدل شناختی، پژوهشکده علوم شناختی (ICSS)، دانشگاه شهید بهشتی
^۲گروه مهندسی برق و کامپیوتر، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه خوارزمی
^۳گروه مدلسازی شناختی، موسسه آموزش عالی علوم شناختی
^۴گروه مدلسازی شناختی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی
^۴گروه علوم اعصاب شناختی، پژوهشکده علوم شناختی و مغز، دانشگاه شهید بهشتی

چکیده - در این مقاله، یک حسگر پلاسمونی برای تشخیص زود هنگام آلزایمر پیشنهاد شده است. ساختار حسگر پیشنهادی بصورت کریشمان می باشد و با تثبیت ویژگی ساختاری آلزایمر شامل آمیلوئید بتا (ای بتا) و پروتئین تاو بر روی توری در نظر گرفته بر روی حسگر تشخیص آنالیت فراهم شده است. در این طرح جهت آنالیز نتایج روش تفاضل متناهی در حوزه زمان (FDTD) شبیه بکار گرفته شده است. برای ارزیابی حسگر آلزایمر پارامترهای مهم حسگر محاسبه شده اند. حساسیت، معیار شایستگی و ضریب کیفیت محاسبه شده برای این حسگر ضریب شکست به ترتیب $1200 \text{ nm} / \text{RIU}$ ، 241.66 RIU^{-1} و 242.83 است که نشان دهنده ی بهبود ساختار پیشنهادی نسبت به حسگرهای تشخیص زودهنگام آلزایمر ارائه شده ی قبلی است.

کلید واژه- حسگر پلاسمونی، حسگر آلزایمر، آمیلوئید بتا، پروتئین تاو

Modeling of Krichmann plasmonic sensor for early detection of Alzheimer's diseases utilizing amyloid beta ($A\beta$) and tau protein structures

Morteza Amini¹, Mir Mohsen Pedram^{1,2}, Shahriyar Gharibzadeh³, Mahshad Ouchani⁴

¹Department of Cognitive Modeling, Institute for cognitive science studies, Shahid Beheshti University

²Department of Electrical and Computer Engineering, Faculty of Engineering, Kharazmi University

³Department of Cognitive Modeling, Institute for Cognitive and Brain Science, Shahid Beheshti University

⁴Department of Cognitive Neuroscience (Brain and Cognition), Department of Cognitive Neuroscience, Institute for Cognitive and Brain Science, Shahid Beheshti University

Abstract- In this paper, a plasmonic sensor for early detection of Alzheimer's is proposed. The proposed sensor structure is in the form of Krichmann and is provided by fixing the structural properties of Alzheimer's including amyloid beta ($A\beta$) and tau protein on a grid on the analyte sensor. In this design, a similar finite difference time domain (FDTD) method is used to analyze the results. Important sensor parameters have been calculated to evaluate the Alzheimer's sensor. The sensitivity, competency criteria and quality coefficient calculated for this sensor are refractive index $1200 \text{ nm} / \text{RIU}$, 241.66 RIU^{-1} and 242.83 , respectively, which indicates an improvement in the proposed structure compared to the previously proposed early detection Alzheimer's sensors.

Keywords: Plasmonic sensor, Alzheimer's sensors, amyloid beta ($A\beta$), Tau protein

مقدمه

حساسیت بالاتری برخوردار است. زیرا که هر تغییر کوچک جرم نزدیک سطح طلا میتواند بوسیله تغییر زاویه حرکت منحنی های SPR آشکار شود. در نتیجه این سیستم آشکارسازی بسیار آسان ارزان برای اندازه گیری بیومولکول هاست و به مطالعه ی کمی در برهم کنش های بیومولکولی احاطه دارد. زیست حسگرهای نور محور SPR بطور گسترده برای آشکار سازی بیماری آلزایمر بدون فرایند برچسب دار کردن و تکنیک آنتی بادی دوتایی مطالعه شده اند که براحتی می تواند فرم طبیعی مولکول ها در خون یا نمونه مایع مغزی نخاعی را حس کند. در بیماری های اختلال عصبی جالب توجه است که زیست حسگرهای SPR بسیار سریع حساس و ویژه و ارزان قیمت برای آشکار ساز های زیست نشانگر بیماری آلزایمر در کلینیک های تحقیقاتی هستند [۲].

چندین تحقیق نشان می دهد که امیلوئید بتا منجر به اختلال میتوکندریایی و مرگ سول های عصبی در طی مسیر واکنش AB با B17_10HSD دی هیدروژن هیدروکسی استروئید ۱۰ واقع شده در میتوکندری می شود. این آنزیم میتوکندریایی چند عملکردی یک هوموترامر با یک جرم مولکولی 108KDa به زنجیر کوتاهی از آنزیم های خانواده ی دی هیدروژن های کاهنده مربوط است. یک تجمع بیرون سلولی حل شونده ی پپتید های AB الگومریک ساخته شده است [۳]. استفاده از حسگر SPR و با در نظر گرفتن ویژگی ساختاری بالا سبب تشخیص زود هنگام بیماری با دقت بالا خواهد شد.

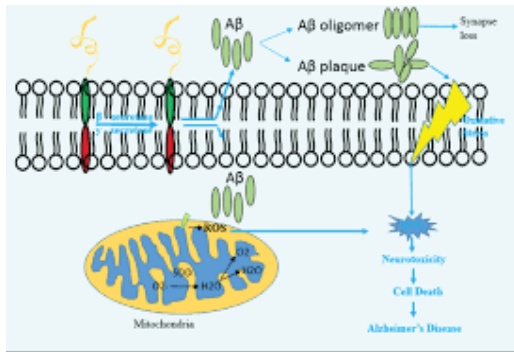
ساختار پیشنهادی زیست حسگر آلزایمر

شکل 1 ساختار پیشنهادی زیست حسگر آلزایمر مبتنی بر ساختار کریشمان را نشان میدهد که در آن آنالیت آلزایمر تزریق می گردد و با تاباندن نور از طریق منشور به ساختار سبب تحریک پلاسمون سطحی خواهد شد. ابعاد ساختار پیشنهادی ۳*۲*۵ سانتی متر در نظر گرفته شد. همانطور

بیماری آلزایمر یک بیماری ناتوان کننده ی سلول های عصبی و اختلال زوال عقلی است. این بیماری در بیش از ۵۰ میلیون انسان در سال ۲۰۱۹ آشکار شده است و تخمین زده شده به ۱۵۲ میلیون نفر در سال ۲۰۵۰ افزایش یابد. با اینکه بیماری آلزایمر در افراد مسن آشکار میشود اما در ۴ درصد از موارد، در افراد با سن زیر ۶۴ سال ایجاد شده است. بطور معمول این بیماری با یک مرحله اولیه شناخته شده به عنوان اختلال شناختی خفیف آغاز می شود و بی حافظگی مربوط به زوال حافظه منجر به از دست رفتن حافظه و ناتوانی انجام کار های روزمره و غیره می شود. متأسفانه هنوز درمانی برای آلزایمر نیست با وجود اینکه تحقیق اخیر روی داروهای اصلاح کننده ی بیماری برای حالت های اولیه بیماری تمرکز کرده است. تشخیص بیماری آلزایمر می تواند با تست های آزمون شناختی و با تکنیک تصویر برداری معمولاً تصویر بردار مغناطیسی و توموگرافی گسیل پوزیترون و مادون قرمز انجام شود. آنالیز مایع قشر نخاعی و پلاسمای خون زیست شناساگرها با ایمونوهیستوشیمی و آنالیز متصل شده به سنجش جاذب ایمنی ایزا نیز برای تشخیص مغز های غیر نرمال بیماران استفاده شده است. اما این تکنیک زمان بر بوده و گران قیمت و نیاز به ماده اولیه زیاد و تخریب کننده است [۱].

زیست حسگرها، بر اساس نوع مبدل آنها بطور معمول به سنسور های الکتروشیمیایی نوری و پیزو الکترونیک تقسیم می شوند. تاکنون چندین تکنیک حساس برای تشخیص بیماری آلزایمر شامل الکتروشیمیایی لومینسنس فلورومتريزیست سنسور های الکتروشیمیایی طیف رامان و بیسنسور های پلاسمون سطحی کشف شده است. از میان آنها شناساگر های بدون برچسب مانند SPR بر اساس تحریک نمونه و تبدیل آن به تغییرات ضریب شکست از

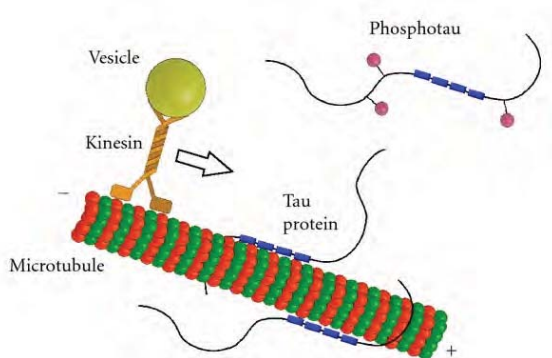
میکروسکوپ الکترونی نشان می‌دهد که فیبرهای $A\beta$ خالص انسان از پروتئین‌های ساختاری مشابه تشکیل شده‌اند که تفاوت‌های اساسی با هم‌تای فیبری آزمایشگاهی $A\beta$ دارند. همچنین، شرایط پاتولوژیک و فرضیه‌های مختلف مربوط به AD مورد بحث قرار گرفته است. در شکل ۲ نحوه تشخیص بیماری آلزایمر از طریق فیبرهای $A\beta$ را نشان داده‌ایم.



شکل ۲: روش تشخیص آلزایمر از طریق فیبرهای $A\beta$

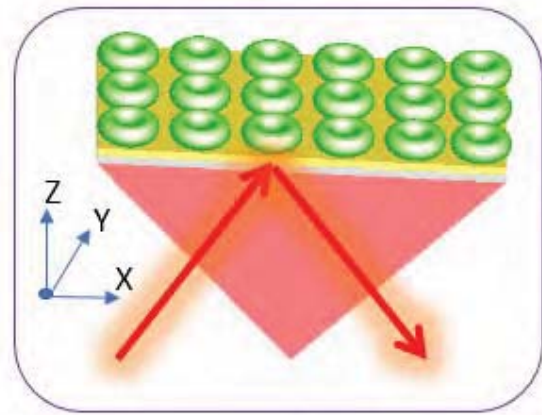
(ب) پروتئین تاو

پروتئین تاو یکی از اعضای اصلی میکروتوبول‌های مرتبط است. پروتئین‌ها (MAP) خانواده‌ای هستند که بیشتر در آکسون‌ها برای ترویج یافت می‌شوند. این پروتئین‌ها از ۱۶ آگزون ساخته شده و توسط میکروتوبول‌ها ژن پروتئین تاو (MAPT) مرتبط می‌شود. اتصال متناوب mRNA MAPT در آگرونها ۲، ۳ و ۱۰ منجر به ترکیبی از شش ایزوفرم می‌شود.



شکل ۳: روش تشخیص آلزایمر از طریق پروتئین تاو

که نشان داده شده است ساختار زیست حسگر آلزایمر شامل یک منشور عایق ماده ترکیب طلا و نقره برای تحریک پلاسمون سطحی و همچنین سطح توری بالایی برای تثبیت آنالیت آلزایمر می‌باشد.



شکل ۱: ساختار دو بعدی پیشنهادی زیست حسگر آلزایمر

ویژگی ساختاری نشانگر زیستی آلزایمر

برای تشخیص آلزایمر دو نشانگر زیستی مطرح می‌شوند که با استفاده از آنها می‌توانیم در ساختار پیشنهادی آنالیت مورد نظر را تشخیص دهیم [۲].

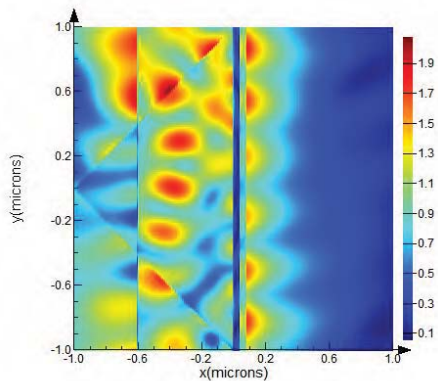
(الف) آمیلوئیدبتا (ای بتا)

$A\beta$ یک پپتید نامحلول با وزن مولکولی تقریباً ۴ کیلو دالتون است و واحدهای فوق ثانویه ورق متقاطع را توسعه می‌دهد. همچنین تصور می‌شود که این ساختار در برابر پروتولیز مقاوم است. تحقیقات مولکولی نشان داد که قطر $A\beta$ سمی به حدود ۷۰-۱۰۰ نانومتر می‌رسد و تجمع $A\beta$ غیر فیبری به طور فعال در ارتقاء اختلالات تخریب عصبی مانند AD شرکت می‌کند. بطور کلی، دو ایزوفرم مشترک برای $A\beta$ وجود دارد: محلول $A\beta_{40}$ و $A\beta_{42}$. پپتیدهای $A\beta$ فیبرهای چند شکلی را تشکیل می‌دهند، با ساختارهای مولکولی که شدیداً به شرایط رشد بستگی دارند. فیبرهای چند شکلی در محیط *in vitro* به شکل ساختارهای مولکولی مانند تجمع‌های الیگومریک و پروتوفیبری دیده می‌شوند. تجزیه و تحلیل ساختاری با استفاده از

حاصل شده است. در بخش بعد، نتایج حاصل از اثرات مختلف برای تشخیص آلزایمر فراهم شده است.

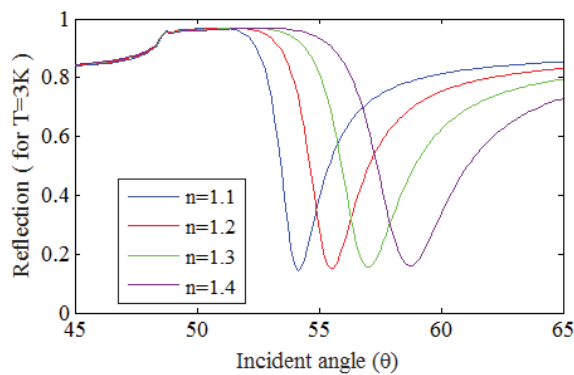
نتایج شبیه سازی

در ساختار زیر، با قرار دادن آنالیت بر روی حسگر پروفایل میدان الکتریکی محاسبه شده است. همانطور که مشاهده می شود با در نظر گرفتن زاویه تشدید، تحریک پلاسمون سطحی بر روی حسگر مشاهده می شود.



شکل ۴: تشخیص آلزایمر از طریق فیبرهای AB با روش حل عددی

با تغییر ضریب شکست آنالیت از حالت نرمال به حالت خطرناک، شیف در نمودار بازتاب رخ می دهد. در شکل زیر با در نظر گرفتن ابتدا بدون آنالیت و سپس آنالیت نرمال و بعد آنالیت بحرانی تشخیص انجام شده است.



شکل ۵: تشخیص آلزایمر از طریق تغییر ضریب شکست

باتوجه به اینکه حساسیت یکی از پارامترهای مهم ارزیابی زیست حسگرها می باشد، اثر استفاده از منشورهای مختلف در محاسبه و تشخیص آلزایمر مورد بررسی دقیق

با توجه به خاصیت اسید بر اساس توالی های پلی پپتیدی از پروتئین تاو که توسط آگزونهای ۲ و ۳ رمزگذاری می شود. در این شرایط، در حالی که بار مثبت دارد توالی کد شده توسط آکسون ۱۰، ویژگی اصلی پروتئین تاو را آماده می کند.

حسگرهای SPR و حسگرهای رزونانس سطح پلاسمون موضعی (LSPR) اخیرا یک انقلاب اساسی در تشخیص مولکول های زیستی به وجود آورد. علت این امر توانایی تشخیص حداقل تغییر بسیار ناچیز RI در مولکول زیستی می باشد [۳]. در این مقاله، ضریب گذردهی فلز مورد نظر در زیست حسگر آلزایمر پیشنهادی با استفاده از مدل درود به صورت زیر در نظر گرفته شده است:

$$\varepsilon(\omega) = \varepsilon(\omega) - \frac{\omega_p^2}{(\omega^2 + i\omega\gamma_p)} \quad (1)$$

در این ساختار، به ترتیب هوا، وطلا و نقره به عنوان ماده ی عایق و فلز استفاده شده است. به منظور کاهش تلفات فلز نقره، ضریب گذردهی آن با استفاده از مدل جانسون و کریستی استفاده شده است. روابط حساسیت، معیار شایستگی و ضریب کیفیت حسگر به ترتیب به صورت زیر بیان می شود:

$$S = \frac{\Delta\lambda}{\Delta n} (nm/RIU) \quad (2)$$

$$FoM = \frac{S}{FWHM} (RIU^{-1}) \quad (3)$$

$$Q = \frac{\lambda_0(nm)}{FWHM(nm)} \quad (4)$$

که در این فرمولهای بالا $\Delta\lambda$ و Δn به ترتیب بیان کننده ی تغییرات طول موج رزونانس بر اساس تغییرات میزان آلزایمر و تغییرات ضریب شکست است. FWHM پهنای کامل در نصف مقدار بیشینه و λ_0 طول موج تشدید است.

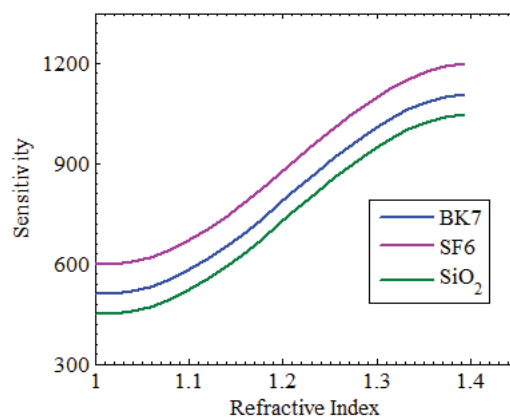
در این مقاله، شبیه سازی عددی ساختار به روش تفاضل متناهی در حوزه زمان (FDTD)، میزان بازتاب بر حسب طول موج به ازای ضریب شکست های مختلف آلزایمر

شد و رفتار حسگری آن نسبت به شرایط نرمال و خطرناک آنالیت مورد نظر بررسی گردید. بمنظور ارزیابی زیست حسگر پیشنهادی دو نوع ویژگی ساختار آلزایمر بررسی شدند و با استفاده از تغییر ضریب شکست آنها بر روی حسگر پیشنهادی پارامترهای مهم زیست حسگر از جمله حساسیت محاسبه گردید. با در نظر گرفتن حسگر پیشنهادی می توان یک مدل بسیار دقیق برای کنترل و تشخیص زودهنگام آلزایمر که یکی از بیماری های خطرناک و منجر به مرگ می باشد را پیشنهاد داد.

مرجع ها

- [1] Loughrey, David G., Mario A. Parra, and Brian A. Lawlor. "Visual short-term memory binding deficit with age-related hearing loss in cognitively normal older adults." *Scientific reports* 9.1 (2019): 1-9.
- [2] Rezabakhsh, Aysa, Reza Rahbarghazi, and FarzanehFathi. "Surface plasmon resonance biosensors for detection of alzheimer's biomarkers; an effective step in early and accurate diagnosis." *Biosensors and Bioelectronics* (2020): 112511.
- [3] Hegnerová, K., et al. "Surface plasmon resonance biosensors for detection of Alzheimer disease biomarker." *Sensors and Actuators B: Chemical* 139.1 (2009): 69-73.

قرار گرفت. ضریب شکست در شرایط قرار دادن نمونه آلزایمر بین محدوده ۱ تا ۱.۴ خواهد بود. همانطور که نتایج نشان می دهد، با در نظر گرفتن بهترین منشور، و با توجه روابط ۲ تا ۴، حساسیت، معیار شایستگی و ضریب کیفیت این حسگر به ترتیب 1200 RIU^{-1} و 241.66 nm/RIU و 242.83 RIU^{-1} محاسبه شده است. در شکل شماره ۶ میزان حساسیت محاسبه شده نشان داده شده است.



شکل ۶: تشخیص آلزایمر از طریق فیبرهای AB با روش حل عددی

نتیجه گیری

در این مقاله یک زیست حسگر پلاسمونی مبتنی بر تشدید پلاسمون سطحی برای تشخیص زودهنگام آلزایمر ارائه