مروری بر پیشرفت‌های اخیر در زمینه مهندسی نانوحسگرهای زیستی

دکتر فاطمه پودینه حاجی پور،[1*] دکتر هادی حسینی[2]

چکیده:

زیست‌حسگرها ابزارهای زیست‌تحلیلی پیشرفته‌ای هستند که برای تشخیص کمی و بسیار حساس مولکول‌های هدف در ماتریس‌های زیستی پیچیده طراحی شده‌اند. پیشرفت‌های اخیر در نانوفناوری، مهندسی سطح و مواد پیشرفته موجب توسعه نسل جدیدی از زیست‌حسگرهای نوری، مکانیکی و الکتروشیمیایی شده است که قادرند با حجم نمونه بسیار کم، سیگنال‌هایی پایدار، گزینش‌پذیر و بدون اثر گرفتگی سطح تولید کنند. در این مقاله، نقش نانومواد در افزایش سطح مؤثر، بهبود انتقال بار، تقویت سیگنال و ایجاد سطوح ضد رسوب بررسی شده است. همچنین، راهبردهای تثبیت عناصر تشخیص زیستی بر پایه پیوندهای کووالانسی و غیرکووالانسی، و کاربرد پلیمرهای رسانا، نانوساختارهای کربنی، نانوآنزیم‌ها و مواد دوبعدی در بهبود حساسیت و پایداری حسگرها تحلیل شده است. افزون بر این، پیشرفت‌های اخیر در زیست‌حسگرهای پوشیدنی، سامانه‌های آزمایشگاهی روی تراشه و حسگرهای قابل‌حمل برای پایش لحظه‌ای ترکیبات زیستی مرور شده است. با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی همچون پایداری نانومواد در شرایط فیزیولوژیک، افزایش نسبت سیگنال به نویز و توسعه سطوح کم‌هزینه و ضدگرفتگی همچنان باقی است. این بررسی نشان می‌دهد که ترکیب نانوفناوری، مهندسی سطح و طراحی مواد پیشرفته می‌تواند مسیر توسعه زیست‌حسگرهای دقیق، پایدار و قابل استفاده در کاربردهای روزمره را هموار کند.

***واژه‌های کلیدی:* زیست حسگرها، مهندسی نانو، نانومواد، مهندسی سطح**

زمینه و هدف

تشخیص حساس و دقیق مولکول‌های زیستی و ترکیبات شیمیایی - به‌ویژه در بیماری‌هایی مانند سرطان که تشخیص زودهنگام نقش تعیین‌کننده‌ای در بهبود و بقا دارد یکی از ارکان اصلی تشخیص بالینی محسوب می‌شود. با این حال، در مراحل اولیه بیماری، غلظت این مولکول‌ها بسیار پایین است. این ترکیبات که به‌عنوان نشانگرهای زیستی شناخته می‌شوند، وجود بیماری را تأیید کرده و میزان آن‌ها بیانگر مرحله پیشرفت بیماری است. روش‌های مرسوم تشخیص

[1] دکتری مهندسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان ، ایران

[2] دکترای میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان ، ایران

نویسندهٔ پاسخگو: دکتر فاطمه پودینه حاجی پور

تلفن: 05433222508

E-mail: fatemehpoodinehhajipour@gmail.com

تاریخ وصول: 1404/12/25

تاریخ پذیرش: 1405/03/23

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

پودینه حاجی پور ف، حسینی ه. مروری بر پیشرفت‌های اخیر در زمینه مهندسی نانوحسگرهای زیستی. نشریه جراحی ایران. دوره 34، شماره 2، تابستان 1405، 69-92.
doi: 10.22034/ijs.2026.742925

نشانگرهای زیستی، از جمله میکروسکوپ، کشت سلولی، علم پروتئین‌شناسی و روش‌های مبتنی بر زیست‌شناسی مولکولی، اگرچه بسیار حساس‌اند، اما به تجهیزات پیشرفته، نیروی متخصص، فضای آزمایشگاهی اختصاصی و زمان طولانی نیاز دارند. افزون بر این، اندازه بزرگ تجهیزات و نیاز به شرایط کنترل‌شده، امکان استفاده از آن‌ها را در محیط‌های دورافتاده یا شرایط اضطراری محدود می‌کند. بنابراین، توسعه ابزارهای تشخیصی سریع، قابل‌حمل و حساس ضروری است.[1]

زیست‌حسگرها دستگاه‌هایی هستند که واکنش‌های زیستی یا شیمیایی را به سیگنال‌های قابل‌اندازه‌گیری تبدیل می‌کنند و به‌دلیل حساسیت بالا، سهولت استفاده و قابلیت حمل، توجه گسترده‌ای در حوزه‌های درمان بالینی، داروسازی، زیست‌پزشکی و مراقبت‌های سلامت به خود جلب کرده‌اند. این زیست‌حسگرها علاوه بر تشخیص بیماری، در پیشگیری، توان‌بخشی، پایش سلامت بیماران و مدیریت سلامت فردی نیز کاربرد دارند. همچنین قادرند بدون نیاز به نمونه‌گیری تهاجمی، تغییرات شیمیایی بدن را در لحظه ردیابی کرده و داده‌ها را از طریق تلفن همراه در اختیار بیمار یا پزشک قرار دهند.[2]

یک زیست‌حسگر معمولی از اجزای اصلی زیر تشکیل می‌شود:

مولکول هدف (آنالیت)، گیرنده زیستی، مبدل انرژی، بخش الکترونیکی پردازش سیگنال و نمایشگر. گیرنده زیستی با مولکول هدف واکنش اختصاصی انجام می‌دهد و مبدل این واکنش را به سیگنال نوری یا الکتریکی تبدیل می‌کند. سپس سیگنال پردازش شده و به‌صورت عددی، گرافیکی یا تصویری برای کاربر نمایش داده می‌شود.[3]

زیست‌حسگرها علاوه بر تشخیص وجود یا مقدار مولکول هدف، برای مطالعه پدیده‌هایی مانند فیزیولوژی سلولی، مکانیک سلولی و اثر داروها نیز کاربرد دارند. عملکرد تحلیلی این ابزارها بر اساس شاخص‌هایی مانند حساسیت، گزینش‌پذیری، حد تشخیص، محدوده خطی و قابلیت استفاده مجدد ارزیابی می‌شود. با این حال، وجود مولکول‌های مزاحم در نمونه‌های زیستی می‌تواند موجب تداخل در سیگنال شود. استفاده از نانومواد - از جمله نانومواد فلزی، پلیمرهای پیشرفته، نانوساختارهای کربنی و نقاط نورگسیل کوانتومی - به‌طور چشمگیری موجب افزایش حساسیت، کاهش تداخل و بهبود عملکرد زیست‌حسگرها شده است.[4]

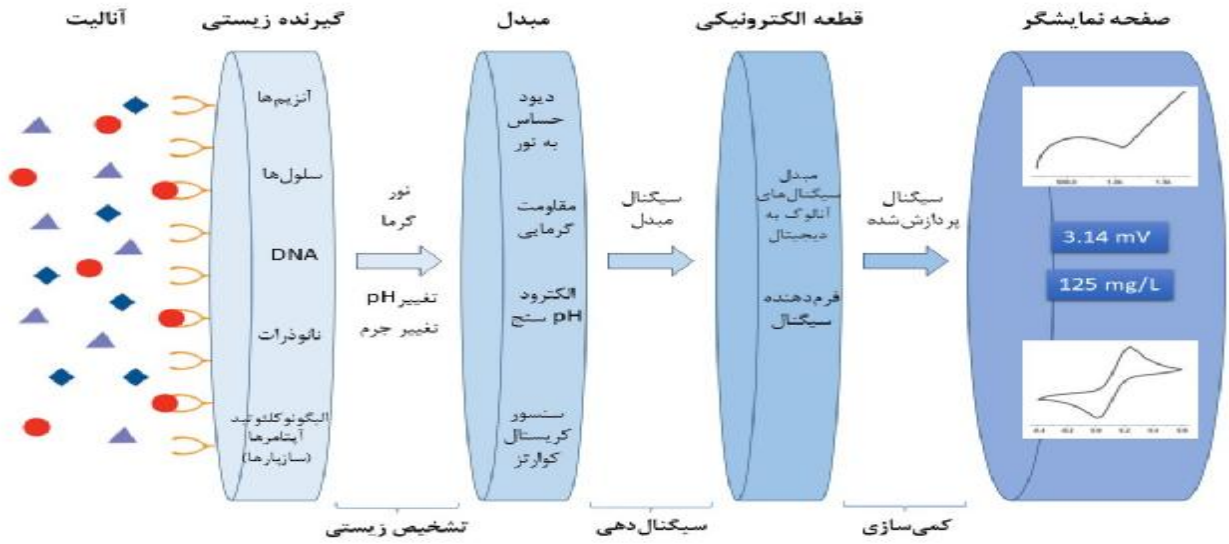
ادغام نانومواد در طراحی زیست‌حسگرها، مفهوم تشخیص در محل بیمار را امکان‌پذیر کرده است؛ یعنی کیت‌های قابل‌حملی که قادرند در کوتاه‌ترین زمان، تشخیص دقیق و حساس ارائه دهند. نانومواد با داشتن سطح ویژه بالا، ویژگی‌های نوری – الکترونی وابسته به اندازه، هدایت الکتریکی مناسب، فعالیت کاتالیزوری بالا یا بی‌اثری مطلوب (مانند نانوذرات طلا)، نقش کلیدی در تقویت سیگنال و افزایش حساسیت دارند. همچنین، اصلاح سطح نانومواد امکان تثبیت مؤثرتر گیرنده‌های زیستی و افزایش ظرفیت تشخیص را فراهم می‌کند. این فرایندها می‌توانند شامل برهم‌کنش‌های کووالانسی یا غیرکووالانسی باشند.[5و6]

این مقاله مروری با هدف بررسی طراحی زیست‌حسگـــرها، نقش نانومواد و مهندسی سطح در بهبود عملکـــرد آن‌ها، و معرفی فناوری‌های نوین در این حوزه تدوین شده است. در ادامه، انواع زیست‌حسگرها، اصول عملکرد، استراتژی‌های تقویت سیگنال و روندهای نوظهور در توسعه زیست‌حسگرهای پیشرفته مورد بحث قرار می‌گیرد.

2. حسگرهای زیستی

1.2. تاریخچه

تاریخچه زیست‌حسگرها به اوایل سال 1906 میلادی بازمی‌گردد؛ زمانی که کریمر نشان داد غلظت یک اسید در یک محلول با پتانسیل الکتریکی ایجادشده در دو سوی یک غشای شیشه‌ای متناسب است.[7] چند سال بعد، در سال 1909، سورنسن مفهوم «اسیدیته یا غلظت یون هیدروژن» را معرفی کرد و در سال 1922، هوگز نخستین الکترود ویژه اندازه‌گیری اسیدیته را ساخت.[8]



تصویر 1ـ شماتیک یک حسگر زیستی

در فاصله سال‌های 1909 تا 1922، گریفین و نلسون برای نخستین بار نشان دادند که می‌توان آنزیم اینورتاز را بر روی هیدروکسید آلومینیوم و زغال فعال بی‌حرکت کرد؛ رویدادی که نقطه عطفی در توسعه زیست‌حسگرهای آنزیمی به شمار می‌رود.[9]

نخستین زیست‌حسگر «واقعی» در سال 1956 توسط کلارک ساخته شد؛ ابزاری برای اندازه‌گیری اکسیژن که بعدها به‌عنوان «الکترود کلارک» شناخته شد و نام او را بر خود دارد.[10] در سال 1962، لیلاند کلارک نخستین زیست‌حسگر آنزیمی جریان‌سنج ویژه اندازه‌گیری گلوکز را معرفی کرد. چند سال بعد، در سال 1969، گیلبولت و مونتالوو نخستین زیست‌حسگر پتانسیومتری اختصاصی اندازه‌گیری اوره را توسعه دادند.[11]

در سال 1975، نخستین زیست‌حسگر تجاری توسط شرکت «ابزارهای اسپرینگ زرد» عرضه شد. پس از آن، با معرفی سامانه‌های پیشرفته‌ای مانند حسگرهای قابل‌حمل و ابزارهای تشخیصی سریع، پیشرفت‌های چشمگیری در این حوزه رخ داد. امروزه زیست‌حسگرها به یک حوزه میان‌رشته‌ای تبدیل شده‌اند که اصول فیزیک، شیمی و زیست‌شناسی را با فناوری‌های ریزمقیاس، نانوفناوری، الکترونیک و پزشکی کاربردی پیوند می‌دهد.

بر اساس داده‌های پایگاه علمی «وب آو ساینس»، تنها در فاصله سال‌های 2005 تا 2015 بیش از 84 هزار مقاله پژوهشی در زمینه زیست‌حسگرها منتشر شده است؛ آماری که نشان‌دهنده رشد سریع و اهمیت روزافزون این حوزه در علوم تشخیصی و فناوری‌های سلامت است.

2.2. ویژگی‌های حسگرهای زیستی

ویژگی‌های استاتیک و دینامیکی خاصی وجود دارد که هر حسگر زیستی بایستی داشته باشد. بهینه‌سازی این خواص بر عملکرد حسگر زیستی تأثیرگذار است.

گزینش‌پذیری

گزینش‌پذیری شاید مهم‌ترین ویژگی یک حسگر زیستی باشد. گزینش‌پذیری توانایی یک گیرنده زیستی برای تشخیص یک آنالیت خاص در نمونه حاوی مواد افزودنی و آلاینده‌های دیگر است. بهترین مثال از گزینش پذیری با برهمکنش آنتی ژن با آنتی بادی به تصویر کشیده می‌شود. به طور کلاسیک، آنتی بادی‌ها به عنوان گیرنده‌های زیستی عمل می‌کنند و روی سطح مبدل بی‌حرکت می‌شوند. سپس، یک محلول (معمولاً یک بافر حاوی نمک) حاوی آنتی ژن در معرض مبدل قرار می‌گیرد که در آن آنتی بادی‌ها فقط با

آنتی ژن‌ها تعامل دارند. برای ساخت یک حسگر زیستی، گزینش‌پذیری در انتخاب گیرنده‌های زیستی یکی از موارد اصلی است.

تکرارپذیری

تکرارپذیری، توانایی حسگر زیستی برای ایجاد پاسخ‌های یکسان برای یک مجموعه آزمایش تکراری است. تکرارپذیری با دقت و صحت مبدل و قطعه الکترونیکی در یک حسگر زیستی مشخص می‌شود. دقت، توانایی سنسور در ارائه نتایج مشابه در هر بار اندازه‌گیری نمونه است و صحت نشان‌دهنده ظرفیت سنسور برای ارائه مقدار میانگین نزدیک به مقدار واقعی است. سیگنال‌های تکرارپذیر، اطمینان بالایی را برای استنتاج انجام‌شده در پاسخ یک حسگر زیستی فراهم می‌کنند.

پایداری

پایداری درجه حساسیت به اختلالات محیطی در داخل و اطراف سیستم حسگر زیستی است. این اختلالات می‌تواند باعث رانش در سیگنال‌های خروجی یک حسگر زیستی در حال اندازه‌گیری شود. این اختلالات همچنین می‌تواند باعث خطا در غلظت اندازه‌گیری شده شود و بر دقت و صحت حسگر زیستی تأثیر بگذارد. پایداری جزء مهمترین ویژگی‌ها در مواردی است که یک حسگر زیستی به مراحل انکوباسیون طولانی مدت یا نظارت مداوم نیاز دارد. پاسخ مبدل‌ها و قطعات الکترونیکی می‌تواند به دما حساس باشد، که ممکن است بر پایداری یک حسگر زیستی تأثیر بگذارد. بنابراین، تنظیم مناسب قطعات الکترونیکی برای اطمینان از پاسخ پایدار سنسور لازم است. عامل دیگری که می‌تواند بر پایداری تأثیر بگذارد، میل به وارد واکنش شدن گیرنده زیستی است؛ یعنی درجه اتصال آنالیت به گیرنده زیستی. گیرنده‌های زیستی با میل ترکیبی بالا، پیوند الکترواستاتیک قوی یا پیوند کووالانسی آنالیت را تشویق می‌کنند که پایداری یک حسگر زیستی را تقویت می‌کند. عامل دیگری که بر پایداری اندازه‌گیری تأثیر می‌گذارد، تخریب گیرنده زیستی در یک دوره زمانی است.

حساسیت

حساسیت یک زیست‌حسگر به حداقل مقدار مولکول هدفی اشاره دارد که دستگاه قادر به تشخیص آن است. این مقدار که به‌عنوان «حد تشخیص» شناخته می‌شود، تعیین می‌کند که آیا زیست‌حسگر می‌تواند آثار بسیار کم یک ماده را در نمونه‌های زیستی یا محیطی شناسایی کند یا خیر. در بسیاری از کاربردهای پزشکی و پایش محیط‌زیست، لازم است زیست‌حسگر بتواند غلظت‌هایی در حد نانوگرم یا حتی فمتوگرم در هر میلی‌لیتر را تشخیص دهد. برای نمونه، اگر غلظت «آنتی‌ژن اختصاصی پروستات» در خون به حدود چهار نانوگرم در هر میلی‌لیتر برسد، احتمال بروز سرطان پروستات مطرح می‌شود و پزشکان انجام نمونه‌برداری را توصیه می‌کنند. از این رو، حساسیت یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های عملکردی زیست‌حسگرها به شمار می‌رود.

خطی بودن

خطی بودن ویژگی دیگری است که نشان می‌دهد پاسخ زیست‌حسگر در برابر تغییرات غلظت مولکول هدف تا چه اندازه قابل پیش‌بینی و یکنواخت است. هنگامی که پاسخ دستگاه در برابر افزایش غلظت، به‌صورت یک رابطه مستقیم و پایدار تغییر کند، گفته می‌شود زیست‌حسگر دارای «رفتار خطی» است. این ویژگی برای اندازه‌گیری دقیق غلظت مواد در گستره‌های مختلف ضروری است.

«وضوح» نیز مفهومی مرتبط با خطی بودن است و به کوچک‌ترین تغییر در غلظت مولکول هدف اشاره دارد که زیست‌حسگر قادر به تشخیص آن است. بسته به نوع کاربرد، ممکن است وضوح بسیار بالا مورد نیاز باشد؛ زیرا بسیاری از زیست‌حسگرها تنها برای تشخیص وجود یک ماده طراحی نشده‌اند، بلکه باید بتوانند مقدار دقیق آن را نیز در یک محدوده گسترده اندازه‌گیری کنند.

اصطلاح « محدوده خطی» نیز به بازه‌ای از غلظت گفته می‌شود که در آن، پاسخ زیست‌حسگر با تغییرات غلظت مولکول هدف، رابطه مستقیم و قابل اعتماد دارد.[12]

3.2. ماتریکس سنسور/پلتفرم

زیست‌حسگرها بر روی یک بستر پشتیبان یا «ماتریکس حسگر» ساخته می‌شوند؛ بستری که نقش آن فراهم‌کردن سطحی مناسب برای اتصال عناصر تشخیص زیستی و ایجاد شرایط لازم برای شناسایی دقیق مولکول هدف است. جنس ماده، روش ساخت و طراحی این ماتریکس تأثیر مستقیم بر کارایی نهایی زیست‌حسگر دارد و انتخاب آن باید بر اساس نوع مولکول هدف و شیوه تبدیل سیگنال انجام شود.

از جمله بسترهای رایج در ساخت زیست‌حسگرها می‌توان به کاغذ، گرافیت، خمیر کربن، الکترود کربن شیشه‌ای، الکترودهای چاپ‌شده روی صفحه و لایه‌های نازک اکسید قلع ایندیوم اشاره کرد. افزون بر این، الکترودهای ساخته شده از فلزات نجیب مانند پلاتین، طلا و نقره نیز به دلیل سرعت بالای انتقال الکترون و پایداری مناسب، کاربرد گسترده‌ای دارند. در میان این فلزات، طلا بیشترین استفاده را دارد و در محدوده ولتاژی نسبتاً وسیعی عملکرد پایدار ارائه می‌دهد.

در میان الکترودهای سرامیکی، لایه نازک اکسید قلع – ایندیوم به دلیل هدایت الکتریکی مناسب، محدوده کاری گسترده، چسبندگی مطلوب به بستر، جریان خازنی پایین و پایداری فیزیکی و الکتروشیمیایی، جایگاه ویژه‌ای یافته است. این ماده به‌تدریج در زیست‌حسگرها از طریق روش‌هایی مانند رسوب‌دهی الکتریکی، پلیمریزاسیون و اصلاح سطحی مبتنی بر جذب برای تثبیت مولکول‌های زیستی به کار گرفته شده است. با این حال، این لایه در محیط‌های اسیدی ناپایدار است و سرعت انتقال الکترون آن نسبت به الکترودهای کربن شیشه‌ای و فلزات نجیب کمتر است.

الکترود کربن شیشه‌ای به دلیل پایداری شیمیایی، نرخ پایین اکسیداسیون و محدوده کاری گسترده، یکی از بسترهای مناسب برای سنجش‌های زیستی محسوب می‌شود. این الکترود اگرچه به‌عنوان ماده‌ای نسبتاً بی‌اثر شناخته می‌شود، اما می‌تواند برخی واکنش‌های الکتروشیمیایی را بدون نیاز به نانوساختارهای اضافی در غلظت‌های پایین مولکول هدف کاتالیز کند.

الکترودهای چاپ‌شده روی صفحه نیز به‌عنوان الکترودهای یک‌بارمصرف شناخته می‌شوند که با چاپ جوهرهای رسانا مانند جوهرهای کربنی، نقره‌ای یا طلایی بر روی بسترهای سرامیکی یا پلاستیکی تولید می‌شوند. این الکترودها به دلیل هزینه کم، قابلیت حمل، سهولت استفاده و امکان ادغام هم‌زمان الکترودهای مرجع، کاری و کمکی در یک سامانه واحد، کاربرد گسترده‌ای در زیست‌حسگرهای قابل‌حمل دارند.

علاوه بر این، حسگرهای یک‌بار مصرف مبتنی بر طیف‌سنجی جرمی ثانویه نیز به دلیل هزینه پایین و توانایی مناسب در سنجش زیستی توسعه یافته‌اند.

به‌طور کلی، انتخاب ماتریکس حسگر باید با دقت انجام شود؛ زیرا هر بستر ویژگی‌های الکتروشیمیایی، فیزیکی و سطحی خاص خود را دارد و رفتار آن در فرایند سنجش می‌تواند کاملاً متفاوت از سایر بسترها باشد.[13-17]

4.2. گیرنده‌های زیستی

گیرنده‌های زیستی در سطح مبدل تثبیت می‌شوند و نقش اصلی آن‌ها ایجاد برهم‌کنش اختصاصی با مولکول هدف است. این گیرنده‌ها را می‌توان به دو گروه کلی تقسیم کرد:
1) عناصر تشخیص زیستیِ کاتالیزوری مانند آنزیم‌ها
2) عناصر تشخیص زیستیِ مولکولی مانند آنتی‌بادی‌ها، توالی‌های اسید نوکلئیک و آپتامرها

در مقابل، برخی نانومواد اصلاح‌شده نیز می‌توانند به‌دلیل رفتار کاتالیزوری خود در تشخیص مولکول‌ها نقش داشته باشند، اما فاقد گزینش‌پذیری گیرنده‌های زیستی هستند. انتخاب گیرنده زیستی مناسب همواره نیازمند ایجاد تعادل میان حساسیت، گزینش‌پذیری، تکرارپذیری، قابلیت استفاده مجدد، ویژگی‌های فیزیکی و سهولت ساخت است. یک الگوی تصمیم‌گیری نظام‌مند که توسط پژوهشگران این حوزه ارائه شده، می‌تواند در انتخاب گیرنده مناسب برای طراحی زیست‌حسگر مورد استفاده قرار گیرد.[18]

1 . آنزیم‌ها

آنزیم‌ها که به‌عنوان «کاتالیزگرهای زیستی» شناخته می‌شوند، به دلیل ویژگی اختصاصی نسبت به بستر خود، یکی از مهم‌ترین گیرنده‌های زیستی محسوب می‌شوند. این ویژگی اختصاصی را می‌توان با مدل «قفل و کلید» یا «برازش القایی» توضیح داد. زیست‌حسگرهای آنزیمی ماهیت کاتالیزوری دارند؛ یعنی مولکول هدف را به محصولی تبدیل می‌کنند که تغییرات آن - مانند تغییر رنگ، بار الکتریکی یا ظرفیت واکنش - قابل اندازه‌گیری است.

آنزیم‌ها معمولاً در نزدیکی سطح مبدل قرار می‌گیرند یا در نانومواد رسانا تعبیه می‌شوند تا مسیر انتقال الکترون کوتاه‌تر و سریع‌تر شود. آنزیم گلوکز اکسیداز رایج‌ترین آنزیم مورد استفاده در زیست‌حسگرهای تشخیص گلوکز است. همچنین پراکسیداز تربچه یکی دیگر از آنزیم‌های پرکاربرد است که معمولاً برای تقویت سیگنال به آنتی‌بادی‌های ثانویه متصل می‌شود.[19]

2 . آنتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌ها از مهم‌ترین گیرنده‌های زیستی مبتنی بر پروتئین هستند. این مولکول‌ها دارای ناحیه‌ای سه‌بعدی در بازوی تشخیصی خود هستند که به‌طور اختصاصی با مولکول هدف پیوند تشکیل می‌دهد و «پیچیده ایمنی» آنتی‌بادی - آنتی‌ژن را ایجاد می‌کند. این پیچیده ایمنی را می‌توان با زیست‌حسگرهای نوری، الکتروشیمیایی یا پیزوالکتریک اندازه‌گیری کرد.

در زیست‌حسگرها از آنتی‌بادی‌های تک‌دودمانی، چنددودمانی و نوترکیب استفاده می‌شود. جهت‌گیری صحیح آنتی‌بادی‌ها بر روی سطح مبدل می‌تواند حساسیت زیست‌حسگر را چندین برابر افزایش دهد.[20]

3 . آپتامرها

آپتامرها رشته‌های کوتاه و مصنوعی از اسید نوکلئیک هستند که با استفاده از فرایند «گزینش تکاملی لیگاندها از طریق غنی‌سازی نمایی» طراحی می‌شوند. این مولکول‌ها قادرند به‌طور اختصاصی یون‌ها، پروتئین‌ها، مولکول‌های دارویی یا حتی سلول‌ها را شناسایی کنند. آپتامرها نسبت به تغییرات اسیدیته، دما و قدرت یونی پایداری بالایی دارند و به همین دلیل در بسیاری از زیست‌حسگرها جایگزین آنتی‌بادی‌ها شده‌اند.[21]

4 . زیست‌حسگرهای مبتنی بر اسید نوکلئیک

زیست‌حسگرهای اسید نوکلئیک که به «ژن‌حسگر» نیز معروف‌اند؛ از یک پروب حلقه – ساقه یا یک پروب خطی برای شناسایی توالی هدف استفاده می‌کنند. این حسگرها به دلیل قاعده جفت‌شدن بازهای نوکلئوتیدی، حساسیت بسیار بالایی دارند و حتی یک عدم‌تطابق کوچک در توالی را می‌توانند تشخیص دهند؛ موضوعی که در مطالعات جهش‌های ژنتیکی اهمیت ویژه‌ای دارد. در سال‌های اخیر، از اسید نوکلئیک قفل‌شده و اسید نوکلئیک پپتیدی نیز برای افزایش پایداری و گزینش‌پذیری در ژن‌حسگرها استفاده شده است.[22]

5 . سلول‌ها و بافت‌ها

سلول‌ها و بافت‌ها در زیست‌حسگرها برای شناسایی انواع مولکول‌ها و همچنین برای پایش فیزیولوژی و رفتار مکانیکی سلول‌ها به کار می‌روند. در سال‌های اخیر، از فاژها و سامانه‌های نمایش فاژی برای شناسایی مولکول‌ها بر اساس برهم‌کنش‌های پروتئین – پروتئین استفاده شده است.

علاوه بر این، گیرنده‌های غشایی و پروتئین‌های محلول غیرکاتالیزوری که به‌طور اختصاصی به مولکـول‌های هدف متصل می‌شوند، به‌عنـوان گیرنده زیستی مـورد استفاده قرار می‌گیرند.[23]

6 . پلیمرهای قالب‌گیری‌شده مولکولی

پلیمرهای قالب‌گیری‌شده مولکولی، پلیمرهای مصنوعی‌ای هستند که دارای جایگاه‌های اتصال اختصاصی برای مولکول هدف‌اند. این پلیمرها با استفاده از یک الگوی مولکولی ساخته می‌شوند و پس از حذف الگو، حفره‌ای با شکل و ویژگی‌های شیمیایی مناسب برای اتصال مولکول هدف باقی می‌ماند. در حال حاضر، این پلیمرها بیشتر برای شناسایی مولکول‌های کوچک توسعه یافته‌اند.[24]

5.2 مبدل‌ها

مبدل رویداد تشخیص زیستی را به یک سیگنال قابل اندازه‌گیری تبدیل می‌کند. براساس مبدل، حسگرهای زیستی را می‌توان به حسگرهای زیستی نوری، مکانیکی یا الکتروشیمیایی طبقه‌بندی کرد.

1.5.2. حسگرهای زیستی نوری

حسگرهای زیستی نوری تغییرات فاز، قطبش یا فرکانس در میدان نوری یک عنصر تشخیص زیستی را بر اثر تعامل با آنالیت نظارت می‌کنند. براساس مکانیسم انتقال مورد استفاده، یک حسگر زیستی نوری را می‌توان به حسگرهای زیستی مبتنی بر جذب، فلورسانس و لومینسانس طبقه‌بندی کرد. حسگرهای زیستی مبتنی بر جذب تغییر دامنه نور را هنگام تابش بر روی سطح سنجش تا زمانی که در حضور آنالیت‌ها تابش می‌شوند، تشخیص می‌دهند. این تغییر دامنه را می‌توان با تعیین کمیت غلظت آنالیت در یک محلول مرتبط کرد. هنگامی که در طیف مرئی نور کار می‌کنند، این نوع حسگرهای زیستی به عنوان حسگرهای زیستی رنگ سنجی نامیده می‌شوند. غلظت آنالیت را می توان با استفاده از قانون بیر-لمبرت همان‌طور که در معادله (1) نشان داده شده است، اندازه‌گیری کرد.

$$log\frac{I_0}{I} = \varepsilon C \Delta x$$ معادله 1 :

که در آن I شدت موج الکترومغناطیسی، I0 شدت موج الکترومغناطیسی فرودی، ε ضریب انقراض مولی محیط، C غلظت آنالیت و Δx تغییر در طول مسیر است. به عنوان مثال، ماهاتو و همکاران یک حسگر زیستی رنگ‌سنجی نوری با چشم غیر مسلح تهیه کردند که در آن غلظت فسفاتاز قلیایی:

در نمونه‌های شیر با استفاده از رفتار آنزیمی فسفاتاز قلیایی به عنوان کاتالیز یک معرف رنگی برای تغییر رنگ محلول نمونه تشخیص داده می‌شود. در یک مطالعه، از تلفن همراه برای بررسی تغییر رنگ سطح حسگر در پاسخ به تغییر غلظت آنزیم « فسفاتاز قلیایی» استفاده شد. پژوهشگران دریافتند که مؤلفه رنگ قرمز در الگوی سه‌گانه رنگ تصویر، به دلیل شیب تغییرات بیشتر نسبت به سایر مؤلفه‌ها، بهترین گزینه برای تعیین مقدار مولکول هدف است. براساس این یافته، یک کیت کاغذی برای تشخیص این آنزیم در نمونه شیر طراحی شد. زیست‌حسگرهای مبتنی بر تابش نور در سال‌های اخیر به‌گونه‌ای توسعه یافته‌اند که قادر به تشخیص تک‌مولکول یا مقدار بسیار ناچیز مولکول هدف در نمونه باشند. افزون بر تابش نور، روش‌هایی مانند انتقال انرژی تشدیدی و بازیابی تابش پس از رنگ‌پریدگی نوری نیز در زیست‌حسگرها به کار می‌روند. این روش‌ها بر اساس »نمودار انرژی جابلونسکی «عمل می‌کنند؛ نموداری که در آن تابش نور در سطح انرژی پایین‌تر و مستقل از بیشینه جذب تابش رخ می‌دهد. زیست‌حسگرهای نوری به دلیل سرعت بالا، حساسیت زیاد و گزینش‌پذیری قابل توجه، در تشخیص مولکول‌های زیستی اهمیت ویژه‌ای دارند.

در یک پژوهش دیگر، یک زیست‌حسگر مبتنی بر آپتامر دارای برچسب تابشی برای تشخیص « ترومبین» معرفی شد. در این سامانه، پیش از اتصال ترومبین، تابش مولکول‌ها توسط لایه اکسید گرافن خاموش می‌شد. با افزایش اتصال ترومبین به آپتامر، شدت تابش افزایش یافت. بیشترین شدت تابش در حدود 80 ثانیه مشاهده شد که نشان‌دهنده زمان لازم برای جذب و تشخیص مولکول هدف بود. کاهش تدریجی شدت تابش نیز بیانگر فرسایش تابش در گذر زمان است.

روش دیگری که در زیست‌حسگرهای نوری کاربرد دارد، تابش‌زایی شیمیایی است. این روش برای تشخیص بسیار حساس مولکول‌ها به کار می‌رود، به منبع نور خارجی نیاز ندارد و برای سنجش درون‌بدنی مناسب است.

از دیگر روش‌های مهم نوری، زیست‌حسگرهای مبتنی بر تشدید پلاسمون سطحی هستند. این روش تغییرات ضریب شکست سطح حسگر را که متناسب با غلظت مولکول هدف است، اندازه‌گیری می‌کند. هنگامی که یک پرتو نور قطبیده در زاویه‌ای خاص بر سطح رسانا در مرز دو محیط مانند شیشه و مایع تابیده می‌شود، نوسان‌های جمعی الکترون‌ها ایجاد شده و شدت نور بازتابی در زاویه‌ای مشخص کاهش می‌یابد. این زاویه که «زاویه تشدید» نام دارد، به مقدار جرم تجمع‌یافته روی سطح حسگر وابسته است. تغییرات بازتاب، زاویه یا طول موج در طول زمان می‌تواند برای تعیین مقدار مولکول هدف استفاده شود.

یک زیست‌حسگر مبتنی بر تشدید پلاسمون سطحی معمولاً شامل یک آشکارساز نوری، یک تراشه با سطح طلایی و یک لایه عملکردی برای تثبیت مولکول گیرنده است .برای انجام این روش، حداقل یکی از مولکول‌های درگیر در برهم‌کنش باید روی سطح حسگر تثبیت شود. در نوع موضعی این پدیده، از نانوذرات فلزی - مانند نانوذرات طلا - برای تصویربرداری، سنجش و حتی درمان‌های نوری - حرارتی استفاده می‌شود.

گروه دیگری از زیست‌حسگرهای نوری شامل زیست‌حسگرهای تداخل‌سنجی موج‌بر نوری (اندازه‌گیری اختلاف فاز نور)، زیست‌حسگرهای بیضوی (اندازه‌گیری تغییرات قطبش نور) و زیست‌حسگرهای مبتنی بر پراکندگی رامان تقویت‌شده سطحی هستند. این روش‌ها برای تحلیل فرایندهای سلولی و تشخیص مولکول‌های زیستی با حساسیت بالا به کار می‌روند.

در سال‌های اخیر، زیست‌حسگرهای نوری مبتنی بر فیبر نوری نیز توسعه یافته‌اند که امکان تشخیص سریع را بدون نیاز به تجهیزات آزمایشگاهی پیچیده فراهم می‌کنند.[25-29]

2.5.2. حسگرهای زیستی مکانیکی

در زیست‌حسگرهای مکانیکی، تغییرات ویژگی‌های فیزیکی - مکانیکی مانند نیرو، جابه‌جایی، جرم و ارتعاش پس از برهم‌کنش مولکول هدف با سطح حسگر اندازه‌گیری می‌شود. این دسته از زیست‌حسگرها نسبت به سایر روش‌های سنجش زیستی چندین مزیت مهم دارند.

نخست آن‌که این ابزارها از قدرت تفکیک جرمی بسیار بالا برخوردارند و می‌توانند برای توسعه زیست‌حسگرهای مبتنی بر «پیوندهای زیستی اختصاصی» به‌کار روند؛

به‌گونه‌ای که حتی کوچک‌ترین مقدار مولکول هدف قابل شناسایی باشد. برای نمونه، سامانه‌های نانومقیاس الکترومکانیکی توانسته‌اند جرم‌هایی در حد «زپتوگرام» را اندازه‌گیری کنند.

دوم آن‌که این ابزارها در برابر نیروهای واردشده دچار جابه‌جایی قابل اندازه‌گیری می‌شوند و این جابه‌جایی که به سیگنال الکتریکی تبدیل می‌شود، می‌تواند برای اندازه‌گیری نیروهای بسیار کوچک در مقیاس سلولی استفاده شود.

سوم، این زیست‌حسگرها زمان پاسخ بسیار کوتاهی دارند و برای مطالعه رویدادهای زیستی سریع مناسب‌اند.

چهارم، امکان تشخیص مولکول هدف در هر دو محیط مایع و گاز وجود دارد.

پنجم، این روش‌ها نیازی به برچسب‌گذاری مولکولی ندارند؛ در حالی که بسیاری از روش‌های نوری وابسته به برچسب هستند.

زیست‌حسگرهای مکانیکی به سه گروه اصلی تقسیم می‌شوند: 1) ریزبالانس‌های کوارتز 2) حسگرهای موج صوتی سطحی 3) سامانه‌های نانومکانیکی

این زیست‌حسگرها معمولاً از یک «پروب کنسولی»، یک «مبدل مکانیکی» و یک «پردازنده سیگنال» تشکیل شده‌اند. پروب کنسولی با مولکول هدف اصلاح می‌شود و ویژگی‌هایی مانند ظرفیت جذب پروتئین یا حد تشخیص آن، تابعی از شکل و اندازه کنسول است. برای دستیابی به حد تشخیص بهتر، از کنسول‌های میکرومقیاس یا نانومقیاس استفاده می‌شود.

پس از برهم‌کنش مولکول هدف با سطح کنسول، ویژگی‌های مکانیکی آن متناسب با تغییر جرم دچار تغییر می‌شود. این تغییرات را می‌توان در دو حالت اندازه‌گیری کرد:

1 . حالت ایستا (استاتیک)

در این حالت، تغییر انحنای کنسول در اثر افزایش جرم ناشی از اتصال مولکول هدف اندازه‌گیری می‌شود. این روش به یک الکترود مرجع نیاز دارد و میزان خم‌شدگی کنسول را می‌توان با استفاده از مدل ریاضی استونی که رابطه آن در معادله (2) ارائه می‌شود توصیف کرد.

2 . حالت دینامیک (رزونانسی)

در این حالت، تغییرات فرکانس طبیعی ارتعاش کنسول در اثر افزایش جرم اندازه‌گیری می‌شود. هرچه جرم بیشتری روی کنسول قرار گیرد، فرکانس ارتعاش کاهش می‌یابد و این تغییرات می‌تواند برای تعیین مقدار مولکول هدف استفاده شود.

$$\Delta\sigma_1 - \Delta\sigma_2 = \frac{Et^2}{3(1-U)L^2}\Delta z$$ معادله 2 :

در این معادله، **Δσ1** و **Δσ2** به ترتیب تغییر تنش سطحی بین دو طرف بالا و پایین، **Δz** جابجایی کنسول، **E** مدول یانگ، **U** ضریب پواسون و **L** و **t** به ترتیب طول و ضخامت کنسول هستند. در حالت دینامیکی (که به آن حالت رزونانس نیز گفته می‌شود)، کنسول مانند یک ریزبالانس عمل می‌کند، که در آن تغییرات فرکانس رزونانس ناشی از تغییر جرم اندازه‌گیری می‌شود. علاوه بر این، حالت‌های تشدید مختلف مانند حالت عرضی، حالت پیچشی، حالت جانبی و حالت طولی در سنجش دینامیکی استفاده می‌شود. جرم اضافه‌شده روی کنسول فرکانس نوسانی آن را کاهش می‌دهد که می‌تواند با معادله (3) اندازه‌گیری شود.

$$\Delta m = \frac{1}{0.96\pi^2}\left(\frac{1}{f_0^2} - \frac{1}{f_1^2}\right)$$ معادله 3:

که در آن **f0** و **f1** به ترتیب فرکانس تشدید قبل و بعد از جمع جرم (**m**) هستند. مبدل‌های مکانیکی به دو دسته مبتنی بر تغییر جابجایی یا پیزوالکتریک تقسیم می‌شوند. مبدل مبتنی بر جابجایی از یک آشکارساز نوری استفاده می‌کند که لیزر منعکس‌شده را از سطح کنسول کنترل می‌کند و موقعیت آن را به عنوان تابعی از جرم تغییریافته روی آن تغییر می‌دهد. مبدل‌های مجهز به بلورهای پیزوالکتریک در برابر محرک‌های خارجی، ویژگی‌های پیزوالکتریک از خود نشان می‌دهند و این تغییرات برای سنجش زیستی ثبت می‌شود. در این سامانه‌ها، جذب مولکول هدف موجب تغییراتی در جرم، تنش سطحی، سختی مؤثر و رفتار ویسکوالاستیک حسگر می‌شود و این تغییرات توسط زیست‌حسگر مکانیکی اندازه‌گیری می‌گردد.

در یک مطالعه، **Vov** و همکاران روشی برای تشخیص «آنتی‌ژن اختصاصی پروستات» ارائه کردند که از یک زیست‌حسگر مکانیکی ساخته‌شده از نیترید سیلیکون استفاده می‌کرد. این سامانه قادر بود این آنتی‌ژن را حتی در حضور مقدار بسیار زیادی از پروتئین‌های غیراختصاصی موجود در سرم انسان شناسایی کند.

همچنین هوبر و همکاران یک زیست‌حسگر مکانیکی مبتنی بر اسید نوکلئیک معرفی کردند که قادر بود جهش در ژن مرتبط با مسیر مولکولی سرطان پوست را بدون نیاز به هیچ‌گونه برچسب‌گذاری یا فرایند تکثیر ژنتیکی آزمایشگاهی تشخیص دهد. حذف کامل مرحله تکثیر ژنتیکی، سرعت و دقت تشخیص را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد.

زیست‌حسگرهای مکانیکی مبتنی بر کنسول‌ها تاکنون برای شناسایی طیف گسترده‌ای از مولکول‌های زیستی، از جمله نشانگرهای پروتئینی و سلول‌های سرطانی، در محیط‌های مختلف آزمایشگاهی با موفقیت به کار گرفته شده‌اند.[30-34]

3.5.2. حسگرهای زیستی الکتروشیمیایی

بر اساس تعریف اتحادیه بین‌المللی شیمی محض و کاربردی، زیست‌حسگر الکتروشیمیایی «یک دستگاه یکپارچه و مستقل است که قادر به ارائه اطلاعات تحلیلی کمی یا نیمه‌کمی به‌صورت اختصاصی می‌باشد». این زیست‌حسگرها بر پایه اندازه‌گیری تغییرات جریان، پتانسیل، رسانایی یا اثر میدان الکتریکی ناشی از برهم‌کنش مولکول هدف با گیرنده زیستی بر سطح سنجش عمل می‌کنند.

زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی به دلیل پایداری، گزینش‌پذیری، حساسیت بالا و عملکرد تحلیلی قابل اعتماد نسبت به بسیاری از انواع دیگر زیست‌حسگرها برتری دارند. این سامانه‌ها معمولاً بر اساس یک پیکربندی سه‌الکترودی کار می‌کنند که شامل موارد زیر است:

- الکترود کاری: سطح اصلی تبدیل سیگنال که اصلاحات نانومقیاس و مهندسی سطح روی آن انجام می‌شود.
- الکترود کمکی یا شمارنده: برای تکمیل مدار الکتریکی و پایدارسازی جریان.
- الکترود مرجع: برای ایجاد یک پتانسیل ثابت و پایدار در طول اندازه‌گیری.

انتخاب الکترود کاری مناسب یکی از مهم‌ترین مراحل طراحی زیست‌حسگر الکتروشیمیایی است، زیرا تمام اصلاحات سطحی و نانومواد تقویت‌کننده سیگنال روی این الکترود اعمال می‌شود.

اصل عملکرد این زیست‌حسگرها بر سینتیک انتقال یون‌ها یا الکترون‌ها از محل واکنش به سطح الکترود استوار است. در زیست‌حسگرهای بدون برچسب و نیز در سامانه‌های برچسب‌دار، افزایش یا کاهش انتقال الکترون به‌عنوان سیگنال اندازه‌گیری می‌شود.

در زیست‌حسگرهای مبتنی بر گیرنده‌های زیستی کاتالیزوری مانند آنزیم‌ها - کاتالیزگر زیستی واکنشی را آغاز می‌کند که موجب افزایش انتقال الکترون به سطح الکترود می‌شود و این تغییرات به‌عنوان سیگنال ثبت می‌گردد.

بر اساس نوع مبدل مورد استفاده، زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی به سه گروه اصلی تقسیم می‌شوند.[35] 1) جریان‌سنجی و ولتامتری 2) پتانسیومتری 3) امپدانس‌سنجی و رسانش‌سنجی

3. مهندسی سطح به کمک نانومواد

نانومواد موادی با اندازه ویژگی یا حداقل یک بعد در محدوده 1-100 نانومتر هستند. البته، طبق گفته مؤسسه استاندارد بریتانیا، نانومواد موادی با اندازه ویژگی 1-1000 نانومتر هستند. نانومواد در بسیاری از زمینه‌های تحقیقاتی مانند دارورسانی، درمان نوری-گرمایی و همچنین سنجش زیستی استفاده می‌شوند. نانومواد دارای نسبت سطح به حجم بالاتری هستند که این ویژگی آن‌ها بسیار کاربردی است.

1.3. نانومواد در حسگرهای زیستی

به منظور تبدیل کمیت زیستی به سیگنال‌های الکترونیکی قابل پردازش یا خوانا، معمولاً به یک عنصر فعال برای انتقال اطلاعات نیاز است. برخی از روش‌های رایج برای تولید سیگنال‌های الکترونیکی قابل پردازش شامل روش‌های الکتروشیمیایی و نوری است. روش‌های الکتروشیمیایی عمدتاً به دلیل حساسیت بالا، قابلیت اطمینان مناسب، قابلیت حمل و سهولت ادغام ترجیح داده شده‌اند. در این بخش در مورد چند نانوماده در حال ظهور بحث می‌شود که می‌توانند به عنوان بخشی از دستگاه‌های حسگر زیستی برای اتصال بستر و گیرنده های زیستی به کار گرفته شوند و ترجمه رویداد تشخیص زیستی به سیگنال الکتریکی یا نوری سهولت ببخشند.

1.1.3 پلیمرهای رسانا

پلیمرهای رسانا گروه بزرگی از مواد آلی هستند که در ساختار مولکولی خود دارای سامانه‌های مزدوج الکترونی می‌باشند. این ساختار ویژه موجب می‌شود این پلیمرها

ویژگی‌هایی همچون رسانایی قابل تنظیم از طریق دوپینگ، فعالیت اکسایش – کاهش و قابلیت انتقال هم‌زمان یون و الکترون را از خود نشان دهند. افزون بر این، خواص فیزیکی و شیمیایی پلیمرهای رسانا را می‌توان با فرایند دوپینگ تغییر داد و قابلیت پردازش آن‌ها را بهبود بخشید.

یکی از نمونه‌های شناخته‌شده، ترکیب پلی‌اتیلن‌دی‌اکسی‌تیوفن با پلی‌استایرن سولفونات است. پلی‌اتیلن‌دی‌اکسی‌تیوفن که از طریق فرایندهای شیمیایی یا الکتروشیمیایی از مونومر مربوطه سنتز می‌شود، در محیط‌های زیستی رسانایی بالا و پایداری الکترونیکی مطلوبی دارد. این پلیمر در حالت اولیه نامحلول است، اما پس از دوپینگ با پلی‌استایرن سولفونات که دارای بار منفی و محلول در آب است - به‌صورت یکنواخت در آب پراکنده می‌شود. این ویژگی، آن را به یکی از مواد بسیار مناسب در الکترونیک زیستی آلی تبدیل کرده است.

بیشتر پلیمرهای رسانا قادرند مولکول‌های زیستی را به‌صورت فیزیکی در ساختار خود به دام اندازند یا از طریق اصلاح شیمیایی گروه‌های عاملی مانند کربوکسیل و آمین، محل‌هایی برای اتصال آن‌ها فراهم کنند. این ویژگی امکان اتصال عناصر تشخیص زیستی مانند آنزیم‌ها، آنتی‌بادی‌ها و اسیدهای نوکلئیک را فراهم کرده و کاربرد گسترده‌ای در زیست‌حسگرها ایجاد نموده است.

پس از چهار دهه توسعه، پلی‌تیوفن‌ها، پلی‌آنیلین، پلی‌پیرول، پلی‌فنیلن‌وینیلن و مشتقات آن‌ها به‌طور گسترده در زیست‌حسگرها به کار گرفته شده‌اند. ترکیب پلی‌اتیلن‌دی‌اکسی‌تیوفن – پلی‌استایرن سولفونات به دلیل رسانایی قابل تنظیم، انعطاف‌پذیری ذاتی، سازگاری زیستی و هزینه پایین، به‌عنوان الکترودهای پلیمری انعطاف‌پذیر و ترانزیستورهای آلی برای تشخیص باکتری‌ها، نشانگرهای زیستی، گلوکز و اسیدهای نوکلئیک استفاده شده است.

در یک مطالعه، یک زیست‌حسگر انعطاف‌پذیر با استفاده از الکترودهای فلزی و لایه فعال پلی‌اتیلن‌دی‌اکسی‌تیوفن – پلی‌استایرن سولفونات بر روی بستر پلیمری بسیار نازک ساخته شد و توانست گلوکز و اسید اوریک را در نمونه بزاق تشخیص دهد. همچنین برای شناسایی لاکتات، از زیست‌حسگری مبتنی بر همین پلیمر همراه با ژل یونی استفاده شد.[36]

پلی‌آنیلین

نانوساختارهای پلی‌آنیلین نیز به دلیل ویژگی‌های الکتروشیمیایی خود در توسعه زیست‌حسگرها کاربرد گسترده‌ای یافته‌اند. پلی‌آنیلین یک پلیمر نیمه‌رسانا از نوع «حفره‌بر» است که از واحدهای تکراری در حالت‌های کاهش‌یافته و اکسیدشده تشکیل شده است. از میان سه حالت اکسیدشده این پلیمر، حالت زمردی رساناترین و پایدارترین شکل در دمای اتاق است و به همین دلیل بیشترین کاربرد را در زیست‌حسگرها دارد.

ویژگی‌های حسگری پلی‌آنیلین به دلیل نسبت بالای سطح به حجم و زوج‌های اکسایش – کاهش پایدار آن است که انتقال الکترون میان آنزیم، پلیمر رسانا و الکترود را تسهیل می‌کند. با این حال، یکی از چالش‌های مهم این پلیمر، کاهش رسانایی در شرایط فیزیولوژیکی است. علت این پدیده آن است که پلی‌آنیلین معمولاً در محیط‌های بسیار اسیدی و پروتون‌دار سنتز می‌شود و در محیط‌های زیستی، پروتون‌های خود را از دست داده و رسانایی آن کاهش می‌یابد.[37]

پلی‌پیرول

پلی‌پیرول نخستین پلیمر رسانایی بود که برای کاربردهای زیست‌حسگری معرفی شد. این پلیمر به دلیل سهولت عامل‌دار شدن، قابلیت تنظیم خواص از طریق دوپانت‌ها، امکان رسوب‌دهی الکتروشیمیایی آنزیم‌ها در شرایط ملایم، پایداری، قابلیت پردازش در آب و سازگاری زیستی، یکی از پرکاربردترین مواد در زیست‌حسگرها است.

پلی‌پیرول از طریق اکسایش مونومر پیرول سنتز می‌شود و این فرایند امکان به‌دام‌افتادن آنزیم‌ها در ساختار پلیمر را فراهم می‌کند. این پلیمر در قالب‌های مختلفی مانند نانوذرات، نانولوله‌ها، نانوکره‌ها و ساختارهای هسته – پوسته تولید شده تا عملکرد و پایداری آن بهبود یابد.

برای نمونه، یک زیست‌حسگر جریان‌سنجی با استفاده از رسوب‌دهی الکتروشیمیایی پلی‌پیرول بر روی الکترودهای کربنی یا فلزی ساخته شد و سپس آنزیم پراکسیداز تربچه بر روی آن تثبیت گردید. این سامانه برای تشخیص پراکسید هیدروژن با موفقیت به کار رفت.[38]

2.1.3 فلزات

فلزات شکل‌پذیر، به ویژه طلا و نقره، مدت‌هاست که به عنوان کاندیدای اصلی برای ساخت الکترودهای حسگرهای زیستی در نظر گرفته شده‌اند. این فلزات رسانایی عالی، دوام قوی در کشش و خم شدن را از خود نشان می‌دهند و دارای پروتکل‌های تثبیت شده‌ای هستند که با اصلاح فیزیوشیمیایی با گیرنده‌های زیستی مختلف عامل‌دار می‌شوند. با پیکربندی‌های ساختاری خاص، مانند مارپیچ، مش یا موج‌دار، الکترودهای فلزی می‌توانند عملکرد الکتریکی عالی را تحت تغییر شکل مکانیکی حفظ کنند. معمولاً لایه‌های نازک فلزی پس از رسوب یک ماده چسبنده رسانا مانند کروم بر روی بسترهای انعطاف‌پذیر چسبانده می‌شوند. ریزترک‌های تشکیل شده در لایه‌های نازک فلزی تحت تغییر شکل مکانیکی با پیچش و انحراف از صفحه کشیده می‌شوند، به طوری که فقط کرنش‌های کوچک و الاستیک در کل شبکه فیلم توزیع می‌شوند و هدایت الکتریکی حفظ می‌شود. ساختارهای نانو یا میکرو فلزی مانند نانوسیم های طلا و نقره یا ریزآرایه‌ها علاوه بر اینکه به عنوان الکترودهای سنتی ساخته می‌شوند، به طور گسترده‌ای به عنوان پلتفرم‌های سنجش فعال مورد بهره برداری قرار می‌گیرند. آن‌ها به طور کلی مقاومت ورق کمتری (<50 Ω-1) در مقایسه با نانوسیم‌های مبتنی بر گرافن (چند صد Ω^{-1}) دارند، اما انتقال مشابهی را از خود نشان می‌دهند. شبکه‌های پیچیده نانوسیم‌های فلزی، سطوحی ناهموار با نسبت بالای سطح به حجم ایجاد می‌کنند که این ویژگی امکان عامل‌دار شدن مؤثر آن‌ها با عناصر تشخیص زیستی را فراهم می‌سازد. در سال‌های اخیر، گروه گسترده‌ای از مواد دوبعدی غیربنیادی (غیرگرافنی) با ساختارهای تک‌لایه یا چندلایه توسعه یافته‌اند. این مواد شامل اکسیدهای فلزات واسطه، دی‌کالکوژنیدهای فلزات واسطه و کالکوژنیدهای فلزی واسطه هستند که هر یک ویژگی‌های الکتریکی و مکانیکی منحصربه‌فردی دارند.

مواد دوبعدی مبتنی بر اکسیدهای فلزی به دلیل رسانایی مناسب، پایداری مکانیکی و رفتار نیمه‌رسانایی مطلوب، توجه ویژه‌ای در طراحی زیست‌حسگرها به خود جلب کرده‌اند. افزون بر این، پلیمرهای رسانای دارای سامانه مزدوج الکترونی مانند پلی‌آنیلین و پلی‌پیرول در کنار اکسیدهای فلزی غیرو اسطه‌ای مانند اکسید روی، اکسید قلع و اکسید گالیم برای ساخت ناحیه فعال سنجش به کار گرفته شده‌اند. این ترکیب‌ها هنگام آرایش در قالب لایه‌های نازک یا نانوساختارهای مهندسی‌شده، رسانایی بالا، انعطاف‌پذیری مناسب و پایداری مطلوب از خود نشان می‌دهند.[39]

3.1.3. نانومواد مبتنی بر کربن

نانوساختارهای کربنی مانند گرافن و نانولوله‌های کربنی از مهم‌ترین و امیدبخش‌ترین نانومواد برای توسعه زیست‌حسگرها به شمار می‌روند. گرافن که نخستین‌بار به‌عنوان یک صفحه دوبعدی با ضخامت تنها یک اتم کربن معرفی شد، به‌دلیل ویژگی‌های استثنایی خود تأثیر چشمگیری در الکترونیک، علم مواد و فناوری‌های سنجش داشته است. این ماده را می‌توان به‌صورت لایه نازک، جوهر، ژل یا ساختارهای نانومقیاس تولید کرد و به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم با مولکول‌های زیستی در تماس قرار داد، در حالی که سازگاری زیستی آن حفظ می‌شود.

افزون بر گرافن، سایر نانومواد کربنی مانند نانوالیاف کربنی و ساختارهای کروی کربنی نیز با عامل‌دار شدن مناسب، ویژگی‌هایی همچون نسبت بالای سطح به حجم، انعطاف‌پذیری مکانیکی، پایداری در شرایط مختلف، سازگاری زیستی و هزینه پایین را ارائه می‌دهند که آن‌ها را برای کاربردهای زیست‌حسگری بسیار مناسب می‌سازد.

گرافن به‌دلیل رسانایی الکتریکی بسیار بالا، تحرک زیاد حامل‌های بار، انعطاف‌پذیری مکانیکی، شفافیت در محدوده نور مرئی و استحکام بالا یکی از بهترین گزینه‌ها برای ساخت الکترودهای انعطاف‌پذیر است. در میان انواع مختلف گرافن، گرافن اکسید و گرافن اکسید کاهش‌یافته بیشترین توجه را به خود جلب کرده‌اند.

گرافن و مشتقات آن را می‌توان با روش‌های خشک مانند رسوب‌دهی بخار شیمیایی یا چاپ انتقالی و همچنین با روش‌های مرطوب مانند پلیمریزاسیون ترکیبات آروماتیک، رسوب‌دهی الکتروشیمیایی و لایه‌برداری فیزیکی یا شیمیایی گرافیت تولید کرد. ویژگی‌های نهایی این نانومواد نه‌تنها به روش ساخت، بلکه به دوپینگ، ابعاد، تعداد لایه‌ها و ساختار لبه‌ها نیز وابسته است. برای نمونه، ورقه‌های گرافن دولایه دارای شکاف انرژی قابل تنظیم هستند، در حالی که گرافن تک‌لایه فاقد شکاف انرژی است و این موضوع کاربردهای آن را محدود می‌کند.

از گرافن اکسید کاهش‌یافته برای ساخت آرایه‌های میکروالکترودی بر روی بسترهای پلاستیکی استفاده شده است. این آرایه‌ها که از دیسک‌های کوچک تشکیل شده‌اند، توانستند دوپامین را با حساسیت بسیار بالا و بدون نیاز به واسطه یا عامل‌دار کردن اضافی شناسایی کنند. عملکرد این سامانه حتی در برابر تغییر شکل مکانیکی، نگهداری طولانی‌مدت یا وجود مواد مزاحم پایدار باقی ماند.

مواد مبتنی بر گرافن همچنین برای ساخت ترانزیستورهای لایه‌نازک و ترانزیستورهای اثر میدان به کار رفته‌اند. برای نمونه، یک ترانزیستور شفاف و انعطاف‌پذیر با استفاده از الگوهای گرافن اکسید کاهش‌یافته بر روی بستر پلیمری ساخته شد. الکترودهای ورودی و خروجی با استفاده از لایه‌های گرافن اکسید بر روی بستر اصلاح‌شده پلیمری ایجاد شدند و کانال هدایت‌کننده نیز با روش‌های میکروفلوئیدیک ساخته شد. پس از کاهش شیمیایی لایه‌ها، ترانزیستور حاصل حتی پس از پنج هزار چرخه خمشی هیچ افت محسوسی در رسانایی نشان نداد. سپس کانال‌ها با مولکول‌های پیونددهنده عامل‌دار شدند و تشخیص فیبرونکتین با موفقیت انجام شد.

نانولوله‌های کربنی که می‌توان آن‌ها را ورقه‌های گرافن لوله‌شده تصور کرد. در دو نوع تک‌جداره و چندجداره وجود دارند. این نانولوله‌ها ساختاری مشابه نانوسیم‌های حلقه‌شش‌کربنی دارند و در صورت آرایش در قالب شبکه‌های سه‌بعدی، ساختاری بسیار متخلخل ایجاد می‌کنند. این تخلخل موجب رسانایی مناسب، انعطاف‌پذیری بالا و تعداد زیاد محل اتصال برای گیرنده‌های زیستی می‌شود و حساسیت زیست‌حسگر را افزایش می‌دهد.

ویژگی‌ها و عملکرد نانولوله‌های کربنی به‌شدت به روش ساخت وابسته است. در یک مطالعه، نانولوله‌های کربنی به‌طور مستقیم بر روی بستر پلیمری انعطاف‌پذیر در دمای پایین رشد داده شدند و زیست‌حسگری ساخته شد که توانست آلبومین سرم انسان را با استفاده از طیف‌سنجی امپدانس به‌صورت کمی اندازه‌گیری کند.[40]

4.1.3 عناصر حساس به نور

سیستم‌های حسگر زیستی نوری مبتنی بر تبدیل فعل و انفعالات زیستی به سیگنال‌هایی مانند لومینسانس، فلورسانس، بازتاب و جذب هستند. در حالی که تعداد قابل توجهی از حسگرهای زیستی براساس انتقال الکتروشیمیایی هستند که در بالا توضیح داده شد، سیستم‌های نوری تحویل سیگنال را از طریق نور ارائه می‌دهند (به عنوان مثال دامنه، شدت، قطبش، فرکانس، طول موج و فاز نور)، که منجر به نشانه‌های قابل مشاهده کشف آنالیت می‌شود. از مزایای آن می‌توان به کاهش تداخل pH بافر یا سیگنال‌های الکترومغناطیسی، تشخیص مالتی پلکس و عدم نیاز به عایق الکتریکی اشاره کرد. حسگرهای زیستی نوری می‌توانند دو نوع باشند: مستقیم و غیرمستقیم. اولی به تغییر خواص نوری مبدل‌ها صرفاً ناشی از اتصال آنالیت (به عنوان مثال رزونانس پلاسمون سطحی، بازتاب سنجی، تداخل سنجی و فوتولومینسانس متکی است، در حالی که دومی به عوامل برچسب‌گذاری مانند نقاط کوانتومی فلورسنت یا فوتولومینسنس، نانوذرات طلا یا نقره و رنگ‌ها متکی هستند. اولین حسگرهای زیستی نوری شامل فیبرهای نوری و موج‌برها بودند که از مواد دی الکتریک مانند پلاستیک یا شیشه تشکیل شده بودند. حسگرهای زیستی مبتنی بر فیبر انعطاف‌پذیری عالی، پایداری شیمیایی، تشخیص چندگانه، وزن سبک و اندازه کوچک را برای کاربردهای مختلف فراهم می‌کنند. پروب حسگر را می‌توان با دقت در نوک فیبرهای نوری طراحی کرد تا تغییرات خارجی در طول موج، فرکانس، فاز، شدت یا قطبش را ارزیابی کند. یک مبدل نوری کم‌توان بر روی فویل پلاستیکی برای ساخت حسگرهای گازی رنگ‌سنجی معرفی شده است. در این سامانه، از یک موج‌بر نوری تخت که با لایه‌ای از فیلم حساس به آمونیاک پوشش داده شده بود، برای تشخیص گاز استفاده شد. همراه با بسترهای انعطاف‌پذیر مانند پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان و کاغذ، نسل جدیدی از زیست‌حسگرهای نوری مبتنی بر برچسب‌های تابشی رنگ‌های آلی، نقاط نورگسیل کوانتومی، نانوذرات شب‌تاب و نقاط کربنی برای تشخیص بیماری و کاربردهای پزشکی در محل مراقبت توسعه یافته‌اند.

در یکی از این سامانه‌ها، فلورسئین در کانال‌های میکروفلوئیدیک تثبیت شد تا جذب و ارزیابی سلول‌های لنفوسیت تی کمکی در نمونه خون انجام گیرد. همچنین پروتئین‌های تابشی مانند پروتئین تابشی سبز به‌عنوان برچسب‌های نوری برای پایش فعالیت سلولی در سلول‌های زنده به کار می‌روند. با این حال، رنگ‌های آلی معمولاً دچار پایداری نوری پایین، حساسیت به رنگ‌پریدگی نوری و وابستگی به اسیدیته محیط هستند.

برای رفع این محدودیت‌ها، نقاط نورگسیل کوانتومی نیمه‌رسانا به‌عنوان جایگزینی مناسب مطرح شده‌اند. این نقاط دارای ویژگی‌های نوری و الکترونیکی قابل تنظیم بر اساس اندازه و شکل هستند و پایداری نوری بسیار بالاتری نسبت به رنگ‌های آلی دارند. در سال‌های اخیر، نقاط نورگسیل گرافنی نیز معرفی شده‌اند که علاوه بر سازگاری زیستی بالا، دارای تابش‌زایی قابل تنظیم بر اساس اندازه بوده و به‌راحتی قابل عامل‌دار کردن هستند.[41]

2.3. عامل‌دار کردن نانومواد

مهندسی سطح مبتنی بر نانوفناوری در طراحی پروب‌های زیست‌حسگر اهمیت بسیار بالایی دارد، زیرا این بخش مستقیماً مسئول یکپارچگی و پایداری لایه‌های فعال حسگر است. پروب‌های زیست‌حسگر معمولاً شامل یک لایه نانوزیستی رابط هستند که در آن عناصر تشخیص زیستی تثبیت می‌شوند تا بتوانند با مولکول هدف برهم‌کنش کرده و سیگنال قابل اندازه‌گیری تولید کنند.

اتصال عناصر تشخیص زیستی به نانومواد باید پایدار، سازگار و قابل‌اعتماد باشد تا در محیط‌های مختلف زیستی، سیگنال یکنواخت و قابل تکرار ایجاد شود. انتخاب روش مناسب برای عامل‌دار کردن نانومواد باید اهداف زیر را تأمین کند:

- تعداد کنترل‌شده‌ای از مولکول‌های زیستی روی سطح قرار گیرد
- جهت‌گیری عناصر تشخیص زیستی صحیح باشد
- فاصله مناسب میان مولکول زیستی و نانوماده حفظ شود
- میل اتصال قابل تنظیم باشد
- فعالیت زیستی مولکول‌ها حفظ شود
- روش تثبیت قابل تکرار و سازگار با انواع مولکول‌های زیستی باشد

این موارد، اهداف اصلی مهندسی سطح در زیست‌حسگرها هستند.

روش‌های تثبیت عناصر زیستی بر روی نانومواد به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند:

1 . برهم‌کنش‌های کووالانسی (پیوندهای شیمیایی پایدار)

این گروه شامل واکنش‌هایی مانند:

- تشکیل پیوند آمیدی
- پیوندهای عرضی
- واکنش‌های موسوم به «کلیک»
- اتصال گروه‌های عاملی فعال

یکی از نمونه‌های مهم، اتصال نانوذرات طلا به ترکیبات دارای گروه تیول (گروه‌های گوگرددار) است. این پیوند بسیار پایدار بوده و بستری مناسب برای تثبیت عناصر تشخیص زیستی فراهم می‌کند. از میان روش‌های کووالانسی، سه روش بیشترین کاربرد را در زیست‌حسگرها دارند:

الف) اتصال با گلوتارآلدهید

گلوتارآلدهید به‌عنوان یک پیونددهنده میان گروه‌های هیدروکسیل نانومواد و گروه‌های آمینی مولکول‌های زیستی عمل می‌کند.

ب) اتصال مبتنی بر فعال‌سازی گروه‌های کربوکسیل

در این روش، گروه‌های اسیدی موجود روی نانومواد فعال شده و با گروه‌های آمینی پروتئین‌ها پیوند آمیدی تشکیل می‌دهند .مزیت این روش آن است که در شرایط فیزیولوژیکی و در محیط آبی انجام می‌شود و پیوندی بسیار پایدار ایجاد می‌کند.

ج) اتصال بسیار قوی بیوتین – آویدین

این برهم‌کنش یکی از قوی‌ترین پیوندهای غیرکووالانسی شناخته‌شده در طبیعت است. در این روش:

- سطح نانوماده با مولکول‌های آویدین یا استرپتاویدین پوشش داده می‌شود
- سپس مولکول زیستی دارای بیوتین به آن متصل می‌شود

این روش برای زیست‌حسگرهای مبتنی بر میل ترکیبی بسیار مناسب است.

2 . برهم‌کنش‌های غیرکووالانسی (فیزیکی)

این روش‌ها شامل:

- برهم‌کنش الکترواستاتیک
- برهم‌کنش آب‌گریز
- نیروهای واندروالس
- پیوند هیدروژنی
- گیر افتادن مولکول‌ها در ماتریکس پلیمری

این روش ساده است، اما به تغییرات pH، قدرت یونی، دما و شرایط سطحی حساس است و پایداری کمتری نسبت به روش‌های کووالانسی دارد.

3 . اصلاح سطح با مولکول‌های سیلان

در این روش، مولکول‌های سیلان‌دار بر روی سطوح دارای گروه هیدروکسیل قرار می‌گیرند و لایه‌ای پایدار برای اتصال مولکول‌های زیستی ایجاد می‌کنند. این روش برای نانومواد‌ی مانند اکسیدهای فلزی بسیار مناسب است.

4 . روش‌های پیشرفته تثبیت زیستی

در سال‌های اخیر، روش‌های نوینی برای افزایش حساسیت و تکرارپذیری زیست‌حسگرها معرفی شده‌اند، از جمله:

- تثبیت فعال الکتروشیمیایی
- تثبیت فعال حرارتی
- تثبیت پروتئین‌ها با روش‌های کنترل‌شده
- سامانه‌های میکروفلوئیدیک با توان بالا و قابلیت چندگانه

این روش‌ها امکان ساخت زیست‌حسگرهایی با حساسیت بسیار بالا و قابلیت استفاده در نقطه مراقبت را فراهم کرده‌اند.[42-44]

4. مطالعات تحلیلی

پس از ساخت پروب، حسگرهای زیستی براساس مجموعه‌ای از عملکردهای تحلیلی استاندارد ارزیابی می‌شوند. مطالعات مقدماتی مربوط به سطح سنجش برای ارزیابی حساسیت و گزینش‌پذیری آن نسبت به آنالیت هدف انجام می‌شود. یک نمودار رگرسیون براساس خروجی سیگنال با غلظت‌های مختلف مولکول‌های آنالیت ایجاد می‌شود که سپس به عنوان استانداردی برای کاربردهای سنجش بیشتر استفاده می‌شود. براساس نمودار رگرسیون یا نمودار کالیبراسیون، این عملکردهای تحلیلی حسگرهای زیستی ارزیابی می‌شود:

الف) حساسیت: حساسیت یک زیست‌حسگر به عنوان شیب خط رگرسیون تعریف می‌شود که نشان‌دهنده تغییر سیگنال خروجی به نوسان غلظت آنالیت است. حسگر زیستی با شیب تندتر حساس‌تر است و قادر به تشخیص یک تغییر بسیار کوچک در غلظت آنالیت در محلول است. حساسیت را می‌توان به صورت زیر بیان کرد:

$$Sensitivity = \frac{Y_Q - Y_P}{X_Q - X_P}$$ معادله (4)

که در آن X_P و X_Q دو غلظت آنالیت در نمودار کالیبراسیون و Y_P و Y_Q سیگنال‌های مربوط به آن‌ها هستند.

ب) حد تشخیص: حداقل مقدار آنالیت که می‌تواند سیگنال قابل تشخیصی در مکانیسم حسگر زیستی بدهد به عنوان LOD شناخته می‌شود. LOD به طور کلی با استفاده از معادله (9) محاسبه می‌شود:

$$\mathrm{LOD} = \frac{3SD_{Blank}}{Slope}$$ معادله (5)

که در آن LOD حد تشخیص، SD_{Blank} انحراف معیار نمونه بدون یک آنالیت خاص و شیب نشان‌دهنده حساسیت پروب برای همان آنالیت است.

ج) حد کمی‌سازی (LOQ): حداقل مقدار آنالیت هدف که می تواند توسط یک حسگر زیستی تشخیص داده شود، به عنوان LOQ شناخته می‌شود. LOQ را می توان به صورت ریاضی با استفاده از معادله (10) بیان کرد:

$$\mathrm{LOQ} = \frac{10SD_{Blank}}{Slope}$$ معادله (6)

لازم به ذکر است که LOQ می‌تواند برابر یا بالاتر از LOD باشد، اما نمی‌تواند کمتر از LOD باشد.

د) گزینش پذیری: گزینش پذیری ویژگی یک حسگر زیستی برای تشخیص آنالیت هدف از سایر مولکول ها و تولید خروجی سیگنال فقط در برابر آنالیت هدف است. ویژگی و گزینش پذیری دو پارامتر مهمی هستند که اغلب به جای یکدیگر در ادبیات حسگر زیستی استفاده می‌شوند. ویژگی شرایط ایده آل است، که در آن حسگرهای زیستی تنها یک آنالیت هدف را حتی در یک محلول پیچیده تشخیص می‌دهند.

ه) زمان پاسخ: زمان مورد نیاز برای یک حسگر زیستی برای تولید سیگنال در برابر غلظت آنالیت یا زمان لازم برای گرفتن تعداد قابل تشخیص مولکول های آنالیت روی سطح آن.

و) زمان بازیابی زمان مورد نیاز یک زیست حسگر برای آماده شدن برای دومین چرخه سنجش پس از تکمیل چرخه اول، زمان بازیابی نامیده می‌شود.[45]

5. روندهای اخیر در مطالعات حسگر زیستی

1.5. سنسورهای بدون کالیبراسیون

حسگرهای زیستی‌ای مورد نظر هستند که در سیستم‌های پیچیده بدون هیچ گونه کالیبراسیون در محل یا مرحله آماده سازی نمونه کار کنند، که ممکن است به افراد نیمه ماهر کمک کند تا حسگرهای زیستی را به راحتی کار کنند. خطا در تولید سیگنال در طول سنسورهای بدون کالیبراسیون باید حداقل باشد و استراتژی‌های مختلفی برای به دست آوردن سطح پایین درصد خطا اتخاذ می‌شود. ویسنتین و همکاران یک حسگر ایمنی بدون کالیبراسیون برای تشخیص آنتی ژن های لکوسیت انسانی در سرم ایجاد کردند. لی و همکاران یک حسگر زیستی مبتنی بر آپتامر بدون کالیبراسیون ایجاد کردند، که در آن تغییر سیگنال ناشی از اتصال به تغییرات در ساخت سطح سنسور حساس نیست. نسبت سیگنال ولتامتری موج مربعی پاسخگو و غیرپاسخگو برای اندازه‌گیری کوکائین، دوکسوروبیسین و کانامایسین استفاده شد. این گروه یک حسگر زیستی فنیل آلانین بدون کالیبراسیون دیگر را توسعه دادند که در آن اتصال خاص آپتامر با مجموعه‌ای از فنیل آلانین و یک گیرنده مبتنی بر رودیم با استفاده از یک نشانگر ردوکس برای تعیین غلظت آنالیت با استفاده از ولتامتری موج مربعی کنترل شد. جذب و رسوب روی سطح سنسور توسط مولکول‌های بیولوژیکی و شیمیایی محدودیت‌های اصلی برای توسعه حسگر بدون کالیبراسیون است، اگرچه فناوری‌های حسگر برای اینکه واقعا بدون کالیبراسیون باشند، باید بسیار بیشتر بهبود یابند.[46]

2.5. سنسورهای مبتنی بر سطح ضد رسوب

جذب، رسوب یا پلیمریزاسیون ناخواسته مولکول‌های زیستی و شیمیایی مانند پروتئین‌ها، لیپیدها یا سلول‌ها بر سطح حسگر، یکی از مهم‌ترین چالش‌های زیست‌حسگرها به‌ویژه در سنجش درون‌تنی است. این پدیده که «گرفتگی سطح» نامیده می‌شود، موجب ایجاد نویز بالا، کاهش گزینش‌پذیری، اختلال در برهم‌کنش مولکول هدف با عنصر تشخیص زیستی و تولید سیگنال‌های غیراختصاصی می‌شود.

برای مقابله با این مشکل، راهکارهای مختلفی توسعه یافته‌اند. استفاده از پوشش‌های آب‌دوست، آزادسازی کنترل‌شده اکسید نیتریک و طراحی الکترودهای مرجع نوین از جمله روش‌هایی هستند که مانع رسوب مولکول‌های مزاحم شده و پایداری حسگر را افزایش می‌دهند. وجود یک لایه ضدگرفتگی نه‌تنها قابلیت اعتماد نتایج را بالا می‌برد، بلکه طول عمر حسگر را نیز به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد.

مواد مختلفی برای ایجاد لایه‌های ضد رسوب به کار رفته‌اند، از جمله:

- پلیمرهای آب‌دوست مانند پلی‌اتیلن‌گلیکول
- هیدروژل‌های رسانا
- پپتیدهای مهندسی‌شده
- لایه‌های سه‌تایی اسید نوکلئیک

این مواد با ایجاد مانعی فیزیکی یا شیمیایی، از چسبیدن مولکول‌های بزرگ و غیراختصاصی جلوگیری می‌کنند.

در یک پژوهش، ساختارهای متخلخل حاصل از اتصال آلبومین سرم گاوی با گلوتارآلدهید که درون آن‌ها نانومیله‌های طلا تعبیه شده بود، برای کاهش گرفتگی سطح حسگر به کار گرفته شد. این سامانه توانست مولکول پیام‌رسان التهابی را حتی پس از یک ماه قرارگیری الکترود در نمونه‌های سرم انسانی با موفقیت تشخیص دهد. منافذ موجود در این ساختار، مولکول‌های بزرگ مزاحم را حذف کرده و تنها اجازه برهم‌کنش آنتی‌بادی اختصاصی با مولکول هدف را می‌دادند.[47]

3.5. نانوآنزیم‌ها

نانوآنزیم‌ها گروهی از نانومواد هستند که رفتار آنزیمی از خود نشان می‌دهند و قادرند مجموعه‌ای از واکنش‌های شیمیایی را به‌صورت کاتالیزوری انجام دهند. اگرچه آنزیم‌های طبیعی از نظر اختصاصیت و کارایی نسبت به بستر، عملکرد بسیار بالاتری دارند، اما نانوآنزیم‌ها به دلیل فعالیت کاتالیزوری قابل تنظیم، هزینه پایین، پایداری زیاد، مقاومت در شرایط سخت و سهولت در عامل‌دار شدن به‌سرعت مورد توجه قرار گرفته‌اند.

از زمان نخستین گزارش فعالیت آنزیمی در نانوذرات، انواع مختلفی از نانوآنزیم‌ها توسعه یافته‌اند که از ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی منحصربه‌فرد خود مانند تابش‌زایی، رسانایی الکتریکی و رفتار پارامغناطیسی برای ساخت زیست‌حسگرهای پیشرفته بهره می‌برند.

گروه‌های مختلفی از نانومواد به‌عنوان نانوآنزیم مورد استفاده قرار گرفته‌اند، از جمله:

- نانومواد کربنی مانند نانولوله‌های کربنی، گرافن، گرافن اکسید، و نقاط کربنی
- نانوذرات فلزی مانند نانوذرات طلا
- نانومواد اکسید فلزی مانند اکسید سریم

این نانوآنزیم‌ها بر اساس نوع واکنش کاتالیزوری به دو خانواده اصلی تقسیم می‌شوند:

1 . خانواده اکسایش – کاهش

این گروه واکنش‌های مرتبط با انتقال الکترون را کاتالیز می‌کنند و در زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی و نوری کاربرد گسترده‌ای دارند.

2 . خانواده هیدرولاز

این گروه واکنش‌های شکستن پیوندهای شیمیایی در حضور آب را تسریع می‌کنند و برای تشخیص مولکول‌های زیستی خاص بسیار مفید هستند.

این نانومواد به دلیل پایداری بالا، قابلیت تنظیم فعالیت، امکان تولید انبوه و هزینه کم، به یکی از اجزای کلیدی در نسل جدید زیست‌حسگرها تبدیل شده‌اند.[48]

4.5. رابط گوشی‌های هوشمند

تعداد کاربران گوشی های هوشمند در سراسر جهان حدود 1/75 میلیارد نفر است و استفاده از ویژگی‌های پیشرفته این دستگاه‌ها برای جمع‌آوری و پردازش داده‌های زیست سنجی با هزینه بسیار کم می‌تواند بی‌نظیر باشد. یک تلفن هوشمند می‌تواند به عنوان یک آشکارساز و به عنوان یک رابط برای ابزاری برای برنامه‌های زیست سنجی عمل کند. دوربین با وضوح بالا را می‌توان به طور مستقیم برای تشخیص نوری (به عنوان مثال تصویربرداری زیستی میکروسکوپی، فلورسانس، سنجش زیستی سنجی) یا اتصال در یک سامانه نوری پیشرفته، از انکسارسنجی نوری برای تشخیص مبتنی بر پدیده «تشدید پلاسمون سطحی» استفاده شد. این روش با اندازه‌گیری تغییرات ضریب شکست در سطح حسگر، امکان شناسایی دقیق مولکول هدف را فراهم می‌کند و به‌ویژه برای سنجش‌های زیستی با حساسیت بالا کاربرد دارد.

هم‌زمان، نسل جدیدی از زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی کوچک‌سازی‌شده و قابل‌حمل توسعه یافته‌اند که از مدارهای الکترونیکی داخلی یا سامانه‌های ارتباط بی‌سیم برای انتقال داده استفاده می‌کنند. این حسگرها قادرند چندین مولکول زیستی را به‌طور هم‌زمان تشخیص دهند و به دلیل اندازه کوچک، مصرف انرژی پایین و قابلیت اتصال به دستگاه‌های همراه، برای کاربردهای تشخیص سریع در محل مراقبت بسیار ارزشمند هستند.

یک برنامه مبتنی بر تلفن هوشمند (که معمولاً به عنوان "برنامه" نامیده می‌شود) می‌تواند مقبولیت کاربر را برای شناسایی در محل افزایش دهد.[49]

5.5. حسگرهای زیستی پوشیدنی

زیست‌حسگرهای پوشیدنی قادرند اطلاعات مداوم و لحظه‌ای از وضعیت فیزیولوژیک بدن ارائه دهند و معمولاً از نمونه‌های غیرتهاجمی مانند عرق، اشک، بزاق یا مایعات میان‌بافتی برای سنجش طیف گسترده‌ای از مولکول‌ها استفاده می‌کنند. در سال‌های اخیر، نسل جدیدی از حسگرهای پوشیدنی الکتروشیمیایی و نوری با تمرکز بر ادغام الکترونیک انعطاف‌پذیر، انتقال بی‌سیم داده‌ها و سامانه‌های قابل کاشت در پوست توسعه یافته‌اند.

در یک پژوهش، گائو و همکاران یک زیست‌حسگر پوشیدنی کاملاً یکپارچه برای پایش ترکیبات موجود در عرق انسان طراحی کردند. این سامانه قادر بود گلوکز، لاکتات، سدیم و پتاسیم را به‌طور هم‌زمان اندازه‌گیری کند. داده‌های به‌دست‌آمده از طریق سامانه ارتباط بی‌سیم منتقل می‌شد و کاربر می‌توانست نتایج را به‌صورت لحظه‌ای بر روی تلفن همراه مشاهده کند.

در مطالعه‌ای دیگر، الشریف و همکاران یک حسگر پوشیدنی مبتنی بر لنز تماسی هیدروژلی ساختند که قادر بود غلظت گلوکز موجود در اشک را در زمان واقعی پایش کند. این سامانه برای بیماران مبتلا به دیابت، یک روش کاملاً غیرتهاجمی و پیوسته برای کنترل قند خون فراهم می‌کند.

همچنین، روش‌های نوینی از زیست‌حسگرهای مبتنی بر خال‌کوبی معرفی شده‌اند که با استفاده از رنگ‌های حساس، در پاسخ به تغییرات اسیدیته یا سایر محرک‌های زیستی تغییر رنگ می‌دهند. در این زمینه، یتی‌سن و همکاران یک

زیست‌حسگر رنگ‌سنجی مبتنی بر خال‌کوبی پوستی کم‌تهاجمی توسعه دادند که به اندازه کافی حساس بود تا تغییرات غلظت گلوکز را تشخیص دهد. در این سامانه، از آنزیم‌ها، رنگ‌ها و ترکیبات شیمیایی فعال برای پایش غلظت مولکول هدف در محدوده فیزیولوژیک استفاده شد.[50]

6.5. آزمایشگاه روی تراشه

یکی از مهم‌ترین پلتفرم‌های تشخیص مینیاتوری، سامانه‌های آزمایشگاهی روی تراشه است؛ تراشه‌هایی کوچک در ابعاد میلی‌متری تا سانتی‌متری که چندین روش تحلیلی را در خود یکپارچه می‌کنند و قادرند مقدار بسیار کمی از نمونه را در زمانی کوتاه تحلیل کنند.

میکروسیالات بخش اصلی این سامانه‌ها را تشکیل می‌دهد و امکان هدایت، جداسازی و واکنش‌دهی حجم‌های بسیار کوچک نمونه را فراهم می‌کند. بر پایه این فناوری، میکروسیالات کاغذی، تراشه‌های گریز از مرکز و تراشه‌های تشخیص دیجیتال اسید نوکلئیک برای شناسایی یون‌ها، عوامل بیماری‌زا و تشخیص انواع بیماری‌ها توسعه یافته‌اند.

در یک پژوهش، سکین و همکاران سامانه‌ای میکروسیالاتی طراحی کردند که با کمک تلفن همراه قادر بود غلظت کلرید، روی و سدیم را در عرق اندازه‌گیری کند. در این سامانه از مولکول‌های تابشی حساس استفاده شد که در اثر برهم‌کنش با مولکول هدف، تغییر رنگ ایجاد می‌کردند و این تغییرات به‌طور مستقیم توسط دوربین تلفن همراه قابل اندازه‌گیری بود.[51]

7.5. زیست پزشکی

در حال حاضر انواع روزانه حسگرهای زیستی در زمینه پزشکی استفاده می‌شود. این ابزارها در بافت‌ها، میکروارگانیسم‌ها، اندامک‌ها، گیرنده‌های سلولی، آنزیم‌ها، آنتی بادی‌ها و اسیدهای هسته‌ای برای تشخیص یک ماده در عناصر زیستی حساس استفاده می‌شوند. تولید حسگرهای زیستی فوق العاده قابل توجه بوده و به پیشرفت‌های فوق العاده حوزه پزشکی کمک کرده است که منجر به کشف حسگرهای تحلیلی دقیق و قوی جدید شده است. رشته پزشکی به شناسایی فرآیندهای مختلف مانند رابطه بین آنتی کورپ‌ها، آنزیم‌های کاتالیزور، شناسایی آستانه‌های گلوکز، بیماری‌های میکروبی، تشخیص رشد تومور، عوامل بیماری‌زا و سموم و غیره کمک می‌کند. در سناریوی فعلی، از حسگرهای زیستی مجهز به نانومواد برای تشخیص COVID-19 استفاده می‌شود. جدول 1 کاربردهای مختلف حسگرهای زیستی در زمینه پزشکی را نشان می‌دهد.

جدول 1ـ کاربردهای قابل توجه حسگر زیستی در زمینه پزشکی

شماره	هدف	توضیحات	منبع
1	پایش ناهنجاری‌های بیولوژیکی	*حسگرهای زیستی زیادی، چالش‌های موجود در حوزه مراقبت‌های بهداشتی را حل کرده‌اند. این دسته از حسگرها می‌توانند علائم حیاتی بیمار را ردیابی کرده و ناهنجاری‌های بیولوژیکی را شناسایی کنند. از آنجایی که پیشگیری و مداخله زودهنگام هزینه‌های درمان را افزایش می‌دهد، شناسایی و نظارت بر عوامل خطر برای کاهش هزینه‌های مراقبت سلامت بسیار مهم است. مدیریت زمان موثر هدف این حسگرهای‌زیستی است، همچنین بیمار نتایج خود را توسط درمانگر خود و ذینفعان مراقبت بهبود ببخشد. تغییرات فیزیولوژی که می‌تواند منجر به درمان پیشگیرانه و زودتر شود را می‌توان به سرعت توسط یک حسگر زیستی پزشکی شناسایی کرد. سیستم‌های مانیتورینگ را می‌توان با هزینه کمتری نسبت به درمان بیمارستانی با پیشرفت‌های تکنولوژیکی اخیر مستقر کرد.*	(52)

2.	پایش ضربان قلب	یک حسگر زیستی، مانند ساعت هوشمند یا باند ورزشی، به طور مداوم ضربان قلب را ردیابی می‌کند و اطلاعات فیزیولوژیکی را منتقل می‌کند. حسگرهای پیشرفته می‌توانند نشانگرهای زیستی هدفمند را برای کمک به درک بالینی بیماری تشخیص دهند. یک گیرنده زیستی عملکرد یا سطح بدن یک نشانگر زیستی را حس می‌کند و اطلاعات الکتروشیمیایی و نوری مرتبط را تولید می‌کند. مبدل که این داده‌های خام را به سیگنال الکتریکی تبدیل می‌کند، می‌تواند داده‌های بیولوژیکی را رله کند. این فناوری‌ها به عنوان یک الگوریتم تکاملی برای انجام وظایف ضروری مختلف در مورد کاربردهای زیست پزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این یک فناوری مهم صنعت 4/0 است که به نقاط عطف مختلف و توسعه بیشتر دست می‌یابد.	(53)
3.	نظارت و اندازه‌گیریمداوم تغییرات شیمیایی در بدن انسان	یک حسگر قابل کاشت که در زیر پوست انسان قرار می‌گیرد امکان ردیابی مداوم شیمی بدن بیمار را فراهم می‌کند. کاربردهای این فناوری به راحتی می‌تواند ردیابی دیابت و عادات ورزشی را انجام دهد. متخصص پزشکی برای پیگیری سلامت بیمار از خانه متحول شده است.	(54)
4.	نظارت و پایش بر رژیم‌های غذایی	اکنون افراد می‌توانند مولکول‌های موجود در غذا را با سنسور رژیم غذایی بررسی کنند، که می‌تواند عرضه کالری را نیز کنترل کند. هر کسی که آلرژی تهدید کننده داشته باشد، متوجه می‌شود که هوشیاری بیش از حد در مورد غذا باعث ایجاد مشکلات جدی می‌شود، زیرا مردم هیچ کنترلی بر غذا ندارند. مراقبت‌های بهداشتی از یک نانوحسگر پیشرفته برای آزمایش تنفس مولکول استون در بیمارستان استفاده می‌کند.	(55)
5.	نظارت و پایش بر کیفیت هوا	با فناوری‌های حسگر پیشرفته، می‌توانیم به راحتی کیفیت هوا را ردیابی کنیم. این فناوری به ردیابی هوای هر روز کمک می‌کند و دمای مرکزی بدن انسان را اندازه‌گیری می‌کند تا کاربران و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی را در مورد تشخیص بیماری مطلع کند. بدون کابل برای نظارت دقیق بر دمای داخلی، خواب، فیزیولوژی ورزشی، آزمایش بالینی و کاربردهای بیمارستانی تعامل دارد.	(56)
6.	نظارت و پایش گلوکز	برای پایش گلوکز برای درمان دیابت از نوارهای آزمایش الکتروشیمیایی استفاده می‌شود. قبلاً از خون انگشت برای اندازه‌گیری سطح گلوکز استفاده می‌شد و محققان به دنبال دستگاه‌های پوشیدنی هستند که از حسگرهای زیستی برای نظارت مداوم گلوکز استفاده می‌کنند. حسگرهای زیستی برای کاربردهای نظارتی رایج مانند نظارت بر قند دیابت، تشخیص‌هایی مانند آزمایش زایمان و باروری مناسب هستند. آنها همچنین برای دستگاه‌های سبک زندگی مانند نظارت بر کلسترول ایده‌آل هستند. در ابزارهای پزشکی برای آزمایش‌های سرطان و ژنتیکی، حسگرهای زیستی نیز گنجانده شده‌اند.	(57)
7.	نتایج دقیق و تصمیم‌گیری	اطلاعات جدید و نتایج فوری‌تر و دقیق‌تری را ارائه می‌دهد. دهه‌هاست که در تصمیم‌گیری مورد بررسی قرار گرفته است. مهمترین تصمیماتی که هر روز می‌گیریم این تکانه‌ها هستند که با فعال شدن عضلات مرتبط هستند و در تحقیقات اخیر نشان داده شده‌اند. ابزارهای حسگر زیستی و آزمایش چند وجهی در چندین	(58)

کاربرد پزشکی می‌توانند دارایی‌های ارزشمندی باشند. برای اندازه‌گیری، تشخیص زودهنگام و درمان بیماری و مطالعه آینده در زمینه‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی استفاده می‌شود. مزایای احتمالی رویکرد چند وجهی برای کاربردهای پزشکی را فراهم می‌کند.

8. نظارت مداوم بر ریتم قلب بیماران قلبی	تعداد کاربردهای ممکن به طور قابل توجهی افزایش یافته است، زیرا الکترودهای چاپ شده روی صفحه نمایش دستگاه‌های حسگر زیستی پوشیدنی را کوچکتر نگه می‌دارند و داده‌های متناسب‌تری را ارائه می‌دهند. ردیابی ریتم قلب بیماران قلبی می‌تواند به سرعت انجام شود. این می‌تواند سطح تنش کارکنان خدماتی، سازمان‌های مجری قانون، معدنچیان، آتش نشانان و موارد دیگر را ردیابی کند. بنابراین، برای حفظ رفاه ثابت و افزایش نتایج، این فناوری می‌تواند تناسب اندام ورزشکاران را قبل و بعد از ورزش بدنی جستجو کند.	(59)
9. وضعیت بیمار در بخش مراقبت‌های بهداشتی	حسگرهای زیستی پوشیدنی می‌توانند به کودکان، ورزشکاران، افراد مسن و بسیاری دیگر کمک کنند. بخش مراقبت‌های بهداشتی تا حد زیادی مسئول توسعه تصاعدی فناوری حسگر زیستی است. سالهاست که از حسگرهای زیستی برای نظارت بر وضعیت بیمار در بیمارستان‌ها استفاده می‌شود. این دستگاه‌ها فرآیندهای بیولوژیکی را ردیابی می‌کنند و داده‌های تحلیلی روشنگری را برای پزشکان و بیماران ارائه می‌دهند. حسگرهای زیستی همچنین از این مزیت برخوردار هستند که فعالیت‌های بیولوژیکی مانند سطح اکسیژن خون را به حداقل تهاجمی تبدیل می‌کنند. تقاضا برای فناوری حسگر زیستی به دلیل بسیاری از شرایط از جمله آپنه خواب، اختلالات شریان محیطی و انسداد ریوی افزایش یافته است.	(60)
10. مدیریت بیماری	مراقبت‌های بهداشتی متکی بر تشخیص و مدیریت بیماری‌های موثر از طریق کاربرد حسگرهای زیستی است. پزشکی مدرن به نقطه مراقبت به سمت تشخیص سریع اشاره می‌کند. بسیاری از اختلالات بالینی مانند عفونت و سرطان را می‌توان از طریق فناوری حسگر زیستی از این نظر یافت. با این وجود، تقاضا برای سنسورهای بهتر افزایش یافته است. حسگرهای زیستی برای کاربردهای پزشکی با حساسیت و دقت بالاتر با هزینه کمتر استفاده می‌شوند. در حالی که این حسگرهای زیستی از نظر تاریخی در تجهیزات پزشکی پیشرو هستند، آنها در شهرهای هوشمند رایج هستند، دستگاه‌های اینترنت اشیا و تجهیزات پوشیدنی. پوشیدنی‌های حسگر زیستی می‌توانند هر ویژگی انسانی، از جمله ضربان قلب، ورزش/نشستن، عادات خواب، شناخت شخصیت و بسیاری موارد دیگر را تجزیه و تحلیل کنند.	(61)
11. تشخیص علائم بیمار	حسگرهای زیستی همچنین می‌توانند به پزشکان اجازه دهند تا علائم را در بیماران حتی سریعتر از رویکردهای استاندارد تشخیص دهند. حسگر، مبدل و الکترون اجزای اصلی یک حسگر زیستی هستند. توسعه دهندگان حسگر زیستی تاکید عمده‌ای بر بهبود بخش سلامت داشته‌اند. بیمارستان‌ها برای تنظیم فشار خون، قند خون و ریتم قلب به روش‌های مختلف استفاده می‌شوند. همچنین برای پزشکان مفید است که آزمایش‌های تشخیص بیمار را در زمان واقعی انجام دهند. ادغام قرص‌های دیجیتال نیز از ویژگی‌های حسگرهای زیستی است. طیف گسترده‌ای از حسگرهای زیستی داده که می‌توانند برای گرفتن داده‌های بیمار استفاده شوند، پذیرش فناوری هوشمند پوشیدنی را برای موسسات پزشکی آسان‌تر کرده است.	(62)

12.	ردیابی داده‌های بیولوژیکی	پچ پزشکی بیمار می‌تواند داده‌های بیولوژیکی مانند دمای پوست و اندازه‌گیری‌های تنفسی را ردیابی کند. کیت‌های مانیتورینگ خانگی برای تولیدکنندگان حسگر زیستی در سال‌های اخیر رونق گرفته‌اند. این کیت‌ها به بیماران اجازه می‌دهد تا هر روز خود را ردیابی کنند. بسیاری از بیماری‌ها، از جمله سرطان، ممکن است در خانه تحت نظارت قرار گیرند. همچنین می‌توان از آن برای کمک به پزشکان تأیید کرد که بیماران آنها برنامه‌ریزی شده است، تا نسخه خود را مصرف کنند. حسگرهای زیستی در بیمارستان‌ها و بیماران به طور بالقوه دستگاه را در درصد بالا یی از امکانات پزشکی قابل دسترسی می‌کنند. این می تواند تجربه بیمار را تا حد زیادی بهبود بخشد، زیرا آنها همچنان در شخصی‌سازی مراقبت‌های بهداشتی نقش دارند.	(63)
13.	ردیابی پروتئین سلولی	حسگر زیستی برای ردیابی پروتئین‌های سلول زنده بدون برچسب در زمان واقعی استفاده می‌شود. یک سیستم میکروسیالی متشکل از یک ماژول سلولی و یک ماژول حسگر زیستی، حسگر زیستی را ساختار می‌دهد. در یک کانال زیگزاگ متمرکز شده است. معماری ماژول سلول میکروسیالی پروتئین‌های ترشح شده را با اتصال مستقیم لوله به ماژول حسگر زیستی مجاور فراهم می‌کند. دینامیک ترشح سلول را می‌توان با ردیابی مداوم تغییرات طیفی ردیابی کرد. پلت فرم میکروسیالی پیشنهادی دارای ظرفیت‌های خاصی در یک ردپای کوچک برای تشخیص مالتی پلکس و بدون برچسب است که نوید مینیاتوری بودن و ادغام در ابزارهای آزمایشگاهی روی تراشه را می‌دهد.	(64)
14.	تشخیص و اندازه گیری بیومولکولی	حسگرهای زیستی اجزای ضروری روش‌های تجزیه و تحلیل برای تشخیص و اندازه‌گیری بیومولکولی هستند. این به محققان اجازه می‌دهد تا سطح اکسیژن در سیستم‌ها را در زمان واقعی کنترل کنند. این اجازه می‌دهد تا سیستم های بدن به تکرار کار اندام‌های واقعی با نزدیک‌تر. هدف از تحقیق و تولید داروهای جدید با ساختارهای زیستی در مقیاس کوچک، عملکردهای اندام‌های خاص، از جمله اکسیژن از هوا به جریان خون را شبیه سازی می‌کند.	(65)
15.	پایش روند درمان پس از جراحی	حسگرهای زیستی همچنین فرصتی را برای بهبود روند درمان پس از جراحی با استفاده از سنسورهای فشار محلول برای مغز و حسگرهایی که عفونت و التهاب ایمپلنت‌ها را کنترل می‌کنند، فراهم می‌کنند. مکانیسم‌های پردازش، ذخیره و تبادل دقیق و مداوم این اطلاعات با ذینفعان مناسب برای تأثیر قابل توجه این داده‌ها بر درمان بیماران مهم است. استفاده موثر از حسگرهای زیستی در مراقبت‌های پزشکی برای ایجاد اعتماد عمومی در مدیریت اطلاعات بیمار حیاتی است.	(66)

6. چشم انداز و نتیجه‌گیری آینده

زیست‌حسگرها به‌عنوان ابزارهای زیست‌تحلیلی پیشرفته، نقش مهمی در تشخیص سریع، دقیق و کم‌هزینه مولکول‌های زیستی ایفا می‌کنند. پیشرفت‌های اخیر در نانوفناوری، مهندسی سطح و طراحی مواد نوین موجب شده است نسل جدیدی از زیست‌حسگرهای نوری، مکانیکی و الکتروشیمیایی با حساسیت بالا، گزینش‌پذیری مناسب و

قابلیت عملکرد در حجم‌های بسیار کم نمونه توسعه یابند. نانومواد با افزایش سطح مؤثر، بهبود انتقال بار و فراهم‌سازی بسترهای مناسب برای تثبیت عناصر تشخیص زیستی، نقشی کلیدی در ارتقای عملکرد این حسگرها دارند. افزون بر این، راهبردهای مهندسی سطح و ایجاد لایه‌های ضدگرفتگی، پایداری طولانی‌مدت و قابلیت استفاده در محیط‌های واقعی را به‌طور چشمگیری افزایش داده‌اند.

با وجود این پیشرفت‌ها، چالش‌هایی همچون پایداری نانومواد در شرایط فیزیولوژیک، افزایش نسبت سیگنال به نویز، توسعه سطوح کم‌هزینه و مقاوم در برابر رسوب و بهبود کارایی زیست‌حسگرهای آنزیمی همچنان پابرجاست. همچنین، نیاز به سامانه‌های قابل‌حمل، پوشیدنی و یکپارچه با الکترونیک انعطاف‌پذیر، مسیر پژوهش‌های آینده را مشخص می‌کند.

بررسی انجام‌شده نشان می‌دهد که ترکیب نانوفناوری، مهندسی سطح و طراحی مواد پیشرفته می‌تواند زمینه‌ساز توسعه زیست‌حسگرهایی باشد که نه‌تنها در محیط‌های آزمایشگاهی، بلکه در کاربردهای روزمره، پزشکی شخصی‌سازی‌شده و پایش لحظه‌ای سلامت نیز قابل استفاده باشند. این مسیر پژوهشی، چشم‌اندازی روشن برای ساخت نسل آینده زیست‌حسگرهای دقیق، پایدار و قابل اتکا فراهم می‌کند.

References:

1. Chandra P. Nanobiosensors for personalized and onsite biomedical diagnosis. IET; 2016.
2. Purohit B, Kumar A, Mahato K, Roy S, Chandra P. Cancer cytosensing approaches in miniaturized settings based on advanced nanomaterials and biosensors. InNanotechnology in modern animal biotechnology 2019 Jan 1 (pp. 133-147). Elsevier.
3. Bhalla P, Singh N. Generalized Drude scattering rate from the memory function formalism: an independent verification of the Sharapov-Carbotte result. The European Physical Journal B. 2016 Feb;89:1-8.
4. Mahato K, Maurya PK, Chandra P. Fundamentals and commercial aspects of nanobiosensors in point-of-care clinical diagnostics. 3 Biotech. 2018 Mar;8:1-4.
5. Koo KM, Wee EJ, Wang Y, Trau M. Enabling miniaturised personalised diagnostics: from lab-on-a-chip to lab-in-a-drop. Lab on a Chip. 2017;17(19):3200-20.
6. De Luna P, Mahshid SS, Das J, Luan B, Sargent EH, Kelley SO, Zhou R. High-curvature nanostructuring enhances probe display for biomolecular detection. Nano letters. 2017 Feb 8;17(2):1289-95.
7. Cremer M. Über die Ursache der elektromotorischen Eigenschaften der Gewebe, zugleich ein Beitrag zur Lehre von den polyphasischen Elektrolytketten. Oldenbourg; 1906.
8. Hughes WS. The potential difference between glass and electrolytes in contact with the glass. Journal of the American Chemical Society. 1922 Dec; 44(12):2860-7.
9. Griffin EG, Nelson JM. The INFLUENCE of Cerain SUBSTANCES on the Activity of INVERTASE. Journal of the American Chemical Society. 1916 Mar; 38(3):722-30.
10. Heineman WR, Jensen WB. Leland c. clark jr.(1918–2005). Biosensors and Bioelectronics. 2006;21(8):1403-4.
11. Guilbault GG, Montalvo Jr JG. Urea-specific enzyme electrode. Journal of the American Chemical Society. 1969 Apr; 91(8): 2164-5.
12. Bergveld P. Development of an ion-sensitive solid-state device for neurophysiological measurements. IEEE Transactions on biomedical engineering. 1970 Jan(1): 70-1.
13. Renedo OD, Alonso-Lomillo MA, Martinez MA. Recent developments in the field of screen-printed electrodes and their related applications. Talanta. 2007 Sep 15; 73(2): 202-19.
14. Banks CE, Davies TJ, Wildgoose GG, Compton RG. Electrocatalysis at graphite and carbon nanotube modified electrodes: edge-plane sites and tube ends are the reactive sites. Chemical Communications. 2005(7):829-41.
15. Dekanski A, Stevanović J, Stevanović R, Nikolić BŽ, Jovanović VM. Glassy carbon electrodes: I. Characterization and electrochemical activation. Carbon. 2001 Jul 1;39(8):1195-205.
16. Mizuhashi M. Electrical properties of vacuum-deposited indium oxide and indium tin oxide films. Thin solid films. 1980 Jul 15;70(1):91-100.
17. Yang L, Li Y. AFM and impedance spectroscopy characterization of the immobilization of antibodies on indium–tin oxide electrode through self-assembled monolayer of epoxysilane and their capture of Escherichia coli O157: H7. Biosensors and Bioelectronics. 2005 Jan 15;20(7):1407-16.
18. Morales MA, Halpern JM. Guide to selecting a biorecognition element for biosensors. Bioconjugate chemistry. 2018 Sep 14;29(10):3231-9.
19. Liu Y, Wang M, Zhao F, Xu Z, Dong S. The direct electron transfer of glucose oxidase and glucose biosensor based on carbon nanotubes/chitosan matrix. Biosensors and Bioelectronics. 2005 Dec 15;21(6):984-8.
20. Chandra P, Noh HB, Pallela R, Shim YB. Ultrasensitive detection of drug resistant cancer cells in biological matrixes using an amperometric nanobiosensor. Biosensors and Bioelectronics. 2015 Aug 15;70:418-25.
21. Zhu Y, Chandra P, Ban C, Shim YB. Electrochemical evaluation of binding affinity for aptamer selection using the microarray chip. Electroanalysis. 2012 May;24(5):1057-64.
22. Chung S, Chandra P, Koo JP, Shim YB. Development of a bifunctional nanobiosensor for screening and detection of chemokine ligand in colorectal cancer cell line. Biosensors and Bioelectronics. 2018 Feb 15;100: 396-403.
23. Lee JW, Song J, Hwang MP, Lee KH. Nanoscale bacteriophage biosensors beyond phage display. International journal of nanomedicine. 2013 Oct 10:3917-25.
24. Montaseri H, Forbes PB. Molecularly imprinted polymer coated quantum dots for fluorescence sensing of acetaminophen. Materials Today Communications. 2018 Dec 1;17: 480-92.
25. Ahmad Mohamed Ali R, Mita D, Espulgar W, Saito M, Nishide M, Takamatsu H, Yoshikawa H, Tamiya E. Single cell analysis of neutrophils NETs by microscopic LSPR imaging system. Micromachines. 2019 Dec 31; 11(1):52.
26. Zhang S, Huang Q, Zhang L, Zhang H, Han Y, Sun Q, Cheng Z, Qin H, Dou S, Li Z. Vacancy engineering of cu 2− x se nanoparticles with tunable lspr and magnetism for dual-modal imaging guided photothermal therapy of cancer. Nanoscale. 2018; 10(7):3130-43.
27. Yanase Y, Hiragun T, Ishii K, Kawaguchi T, Yanase T, Kawai M, Sakamoto K, Hide M. Surface plasmon resonance for cell-based clinical diagnosis. Sensors. 2014 Mar 11;14(3):4948-59.

28. Damborský P, Švitel J, Katrlík J. Optical biosensors. Essays in biochemistry. 2016 Jun 30; 60(1): 91-100.
29. Nie R, Xu X, Cui X, Chen Y, Yang L. A highly sensitive capillary-based immunosensor by combining with peroxidase nanocomplex-mediated signal amplification for detection of procalcitonin in human serum. ACS Omega. 2019 Apr 3;4(4):6210-7.
30. Rajagopalan J, Saif MT. MEMS sensors and microsystems for cell mechanobiology. Journal of Micromechanics and Microengineering. 2011 Apr 28;21(5): 054002.
31. Polacheck WJ, Chen CS. Measuring cell-generated forces: a guide to the available tools. Nature methods. 2016 May;13(5):415-23.
32. Braun T, Ghatkesar MK, Backmann N, Grange W, Boulanger P, Letellier L, Lang HP, Bietsch A, Gerber C, Hegner M. Quantitative time-resolved measurement of membrane protein–ligand interactions using microcantilever array sensors. Nature nanotechnology. 2009 Mar;4(3):179-85.
33. Tamayo J, Kosaka PM, Ruz JJ, San Paulo Á, Calleja M. Biosensors based on nanomechanical systems. Chemical Society Reviews. 2013;42(3):1287-311.
34. Zhao Y, Tong RJ, Xia F, Peng Y. Current status of optical fiber biosensor based on surface plasmon resonance. Biosensors and Bioelectronics. 2019 Oct 1;142: 111505.
35. Li C, Zhang M, Zhang Z, Tang J, Zhang B. Microcantilever aptasensor for detecting epithelial tumor marker Mucin 1 and diagnosing human breast carcinoma MCF-7 cells. Sensors and Actuators B: Chemical. 2019 Oct 15;297: 126759.
36. Agarwal DK, Kushagra A, Ashwin M, Shukla AS, Palaparthy V. Sensitive detection of cardiac troponin-I protein using fabricated piezoresistive microcantilevers by a novel method of asymmetric biofunctionalization. Nanotechnology. 2019 Dec 24;31(11):115503.
37. Agarwal DK, Prasad A, Vinchurkar M, Gandhi S, Prabhakar D, Mukherji S, Rao VR. Detection of heart-type fatty acid-binding protein (h-FABP) using piezoresistive polymer microcantilevers functionalized by a dry method. Applied Nanoscience. 2018 Jun;8:1031-42.
38. Huber F, Lang HP, Backmann N, Rimoldi D, Gerber C. Direct detection of a BRAF mutation in total RNA from melanoma cells using cantilever arrays. Nature nanotechnology. 2013 Feb;8(2):125-9.
39. Wu G, Datar RH, Hansen KM, Thundat T, Cote RJ, Majumdar A. Bioassay of prostate-specific antigen (PSA) using microcantilevers. Nature biotechnology. 2001 Sep;19(9):856-60.
40. Pohanka M. The piezoelectric biosensors: Principles and applications, a review. International Journal of Electrochemical Science. 2017 Jan 1;12(1):496-506.
41. Suginta W, Khunkaewla P, Schulte A. Electrochemical biosensor applications of polysaccharides chitin and chitosan. Chemical reviews. 2013 Jul 10;113(7):5458-79.
42. Rusmini F, Zhong Z, Feijen J. Protein immobilization strategies for protein biochips. Biomacromolecules. 2007 Jun 11;8(6):1775-89.
43. Nakanishi K, Sakiyama T, Kumada Y, Imamura K, Imanaka H. Recent advances in controlled immobilization of proteins onto the surface of the solid substrate and its possible application to proteomics. Current Proteomics. 2008 Oct 1;5(3):161-75.
44. Lin Y, Ren J, Qu X. Catalytically active nanomaterials: a promising candidate for artificial enzymes. Accounts of chemical research. 2014 Apr 15;47(4):1097-105.
45. Tavakoli J, Tang Y. Hydrogel based sensors for biomedical applications: An updated review. Polymers. 2017 Aug 16;9(8):364.
46. Li H, Dauphin-Ducharme P, Ortega G, Plaxco KW. Calibration-free electrochemical biosensors supporting accurate molecular measurements directly in undiluted whole blood. Journal of the American Chemical Society. 2017 Aug 16;139(32):11207-13.
47. Tholen DW, Linnet K, Kondratovich M, Armbruster DA, Garret PE, Jones RL, Kroll MH, Lequin RM, Pankratz TJ, Scassellati GA, Schimmel H. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline Global Consensus Standardization for Health Technologies (EP17-A).
48. Bandodkar AJ, Jia W, Yardımcı C, Wang X, Ramirez J, Wang J. Tattoo-based noninvasive glucose monitoring: a proof-of-concept study. Analytical chemistry. 2015 Jan 6;87(1):394-8.
49. Jia W, Bandodkar AJ, Valdés-Ramírez G, Windmiller JR, Yang Z, Ramírez J, Chan G, Wang J. Electrochemical tattoo biosensors for real-time noninvasive lactate monitoring in human perspiration. Analytical chemistry. 2013 Jul 16;85(14):6553-60.
50. Elsherif M, Hassan MU, Yetisen AK, Butt H. Wearable contact lens biosensors for continuous glucose monitoring using smartphones. ACS nano. 2018 May 11;12(6):5452-62.
51. Zhang D, Jiang J, Chen J, Zhang Q, Lu Y, Yao Y, Li S, Liu GL, Liu Q. Smartphone-based portable biosensing system using impedance measurement with printed electrodes for 2, 4, 6-trinitrotoluene (TNT) detection. Biosensors and Bioelectronics. 2015 Aug 15;70:81-8.
52. Upadhyay LS, Verma N. Alkaline phosphatase inhibition based conductometric biosensor for phosphate estimation in biological fluids. Biosensors and Bioelectronics. 2015 Jun 15;68:611-6.
53. Javaid M, Haleem A. Industry 4.0 applications in medical field: A brief review. Current Medicine Research and Practice. 2019 May 1;9(3):102-9.

54. Morales MA, Halpern JM. Guide to selecting a biorecognition element for biosensors. Bioconjugate chemistry. 2018 Sep 14;29(10):3231-9.
55. Yoo EH, Lee SY. Glucose biosensors: an overview of use in clinical practice. Sensors. 2010 May 4;10(5):4558-76.
56. Lee G, Choi B, Jebelli H, Ahn CR, Lee S. Wearable biosensor and collective sensing–based approach for detecting older adults' environmental barriers. Journal of Computing in Civil Engineering. 2020 Mar 1; 34(2): 04020002.
57. Lee D, Park K, Seo J. Recent advances in anti-inflammatory strategies for implantable biosensors and medical implants. BioChip Journal. 2020 Mar;14(1): 48-62.
58. Mo J, Priefer R. Medical devices for tremor suppression: current status and future directions. Biosensors. 2021 Apr; 11(4):99.
59. Perumal V, Hashim U. Advances in biosensors: Principle, architecture and applications. Journal of applied biomedicine. 2014 Jan 1; 12(1): 1-5.
60. Pundir CS, Deswal R, Kumar P. Quantitative analysis of sarcosine with special emphasis on biosensors: a review. Biomarkers. 2019 Jul 4;24(5):415-22.
61. Ahmed MU, Hossain MM, Tamiya E. Electrochemical biosensors for medical and food applications. Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis. 2008 Mar;20(6):616-26.
62. Li P, Lee GH, Kim SY, Kwon SY, Kim HR, Park S. From diagnosis to treatment: recent advances in patient-friendly biosensors and implantable devices. ACS nano. 2021 Feb 3;15(2):1960-2004.
63. Javaid M, Haleem A, Vaishya R, Bahl S, Suman R, Vaish A. Industry 4.0 technologies and their applications in fighting COVID-19 pandemic. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020 Jul 1;14(4):419-22.
64. Rodríguez-Delgado MM, Alemán-Nava GS, Rodríguez-Delgado JM, Dieck-Assad G, Martínez-Chapa SO, Barceló D, Parra R. Laccase-based biosensors for detection of phenolic compounds. TrAC Trends in Analytical Chemistry. 2015 Dec 1; 74:21-45.
65. Strong ME, Richards JR, Torres M, Beck CM, La Belle JT. Faradaic electrochemical impedance spectroscopy for enhanced analyte detection in diagnostics. Biosensors and Bioelectronics. 2021 Apr 1; 177: 112949.
66. Zhou M, Dong S. Bioelectrochemical interface engineering: toward the fabrication of electrochemical biosensors, biofuel cells, and self-powered logic biosensors. Accounts of chemical research. 2011 Nov 15; 44(11): 1232-43.