



زیستی حسگرهای

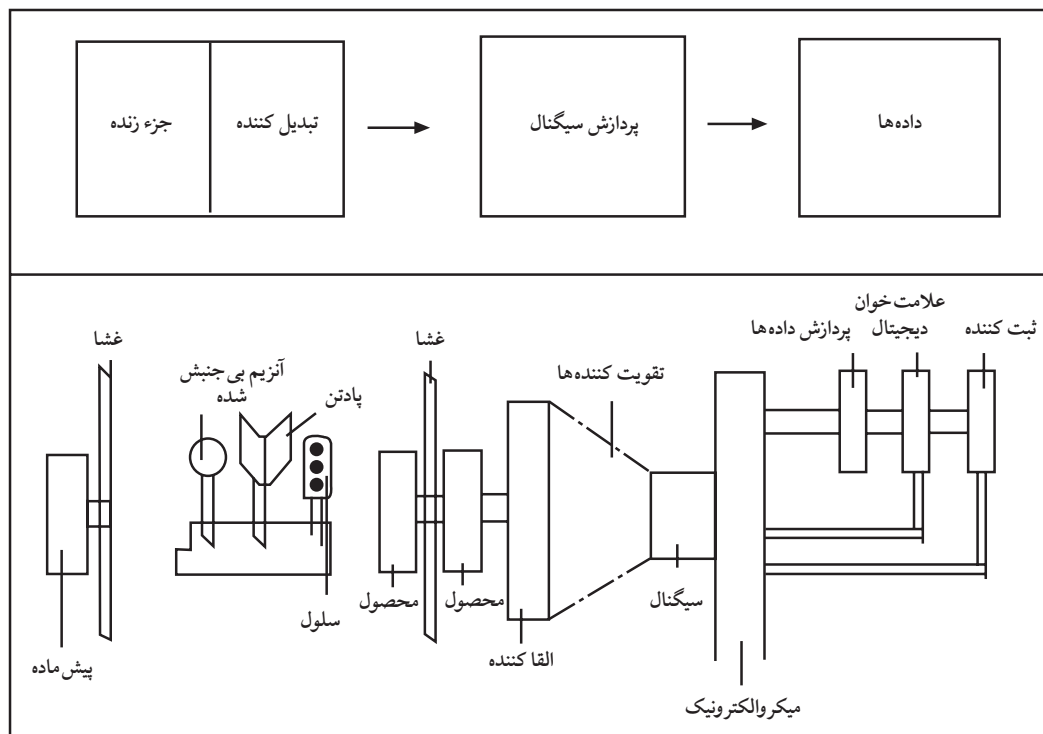
اشاره

نحوه‌ی عملکرد حسگرهای زیستی پیوند یک عنصر حسگر زنده با سیستمی شناساگر، با استفاده از یک مبدل زیستی است. حسگرهای زیستی به‌طور گسترده‌ای در تشخیص بیماری‌ها، تحقیقات دارویی، صنایع تخمیری، کنترل محیط‌زیست و آلاینده‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

مقدمه

و شناسایی سیگنال به‌کار می‌رود، تشکیل شده است. می‌توان از بسیاری از مواد از قبیل نوکلئیک اسیدها، پروتئین‌ها (به‌ویژه پادتن‌ها و آنزیم‌ها)، لکتین‌ها (پروتئین‌های گیاهی که به قندها متصل می‌شوند) و مواد ترکیبی (اندامک‌ها، برش‌های بافتی و میکرو ارگانیسم‌ها) به‌عنوان اجزای زنده استفاده کرد. در هر حالت، اجزای زنده برای ماده‌ی مورد بررسی (یا گروهی از مواد

حسگرهای زیستی شامل ذرات زیستی هستند که ممکن است پادتن یا نوکلئیک اسید باشند که پس از واکنش با ماده‌ی مورد بررسی سیگنالی تولید می‌کنند که می‌توان آن را به‌طور الکترونیکی اندازه‌گیری کرد. بنابراین، هر حسگر زیستی از یک بخش زنده که به‌عنوان حسگر عمل می‌کند و یک بخش الکترونیک که برای تبدیل



شکل ۱، الف. ساختار و طرز کار یک حسگر زیستی (بالا)
ب. نمایی از یک حسگر زیستی (پایین)

مشابه آن) اختصاصی هستند. این ویژگی مولکول‌های زیستی را به عنوان اجزای حسی جذاب می‌کند. برای مثال از یک رشته‌ی واحد از DNA می‌توان به عنوان حسگری از جنس مولکول زیستی استفاده کرد که تحت شرایط خاص، فقط با رشته‌ی مکمل‌اش ترکیب خواهد شد. یک سیگنال که می‌تواند الکتریکی، نوری یا گرمایی باشد، توسط یک مبدل مناسب به یک پارامتر الکتریکی قابل اندازه‌گیری، مانند ولتاژ جریان برق تبدیل می‌شود. (شکل‌های ۱ الف - ۱ ب)

کاوشگرهای حسگر زیستی به علت ادغام دو فناوری میکروالکترونیک و فناوری زیستی رو به رشد هستند. حسگرهای زیستی برای اندازه‌گیری طیف گسترده‌ای از مواد (مثل گازها، یون‌ها، ترکیبات آلی یا حتی باکتری‌ها) روش مفیدی در اختیار می‌گذارند و برای مطالعه در باره‌ی محیط‌های میکروبی پیچیده نیز مناسب‌اند.

در سال ۱۹۵۶، لند کلاک^۱، که او را پدر حسگرهای زیستی نامیده‌اند، مقاله‌ی نهایی خود را درباره‌ی الکترواکسیژن منتشر کرد و در آن چگونگی ساخت حسگرهای الکتروشیمیایی را توضیح داد. وی این کار را به کمک یک مبدل آنزیمی انجام داد. الکتروآنزیم کلاک، آنزیم گلوکز اکسیداز بود که در غشای دیالیزی محبوس بود و روش تشخیص بر اساس کاهش غلظت اکسیژن بود که متناسب با غلظت گلوکز است.

گوویل بالت و مونتالوو^۲، اولین کسانی بودند که شرح مفصلی از الکترودهای آنزیمی پتانسیومتری ارائه دادند. در این الکترودها حسگر اوره آنزیم اوره‌از است که در یک الکتروده غشایی مایع آمونومی ثابت شده است. استفاده از مبدل‌های گرمایی برای حسگرهای زیستی در سال ۱۹۷۴ پیشنهاد شد و این ابزار جدید کاوشگرهای آنزیمی گرمایی نامیده شدند. در سال ۱۹۷۵ دیویس^۳ پیشنهاد استفاده از باکتری‌ها را به عنوان عنصری زیستی در الکترودهای میکروبی برای اندازه‌گیری میزان الکل ارائه کرد.

روش کار حسگرهای زیستی

ماهیت حسگرزیستی برقراری هماهنگی بین بخش‌های زیستی و الکترونیک برای ایجاد سیگنال‌های مناسب در طول انجام بررسی است. جداسازی بخش زیستی جهت حصول اطمینان از اتصال یا تثبیت مولکول مورد نظر به بخش الکترونیک لازم است. ثبات و پایداری این بخش زیستی بسیار ضروری است، زیرا از آن در محیطی خارج از محیط زیستی طبیعی‌اش استفاده می‌شود. اتصال بخش

زیستی به بخش الکترونیک برای موفقیت این ابزار بسیار لازم است. اگر بخش زیستی در مرحله‌ی پیوند تخریب شود یا به جایگاه فعالی که برای ماده‌ی مورد بررسی غیرقابل دسترسی است متصل شود، حسگرزیستی عمل نخواهد کرد.

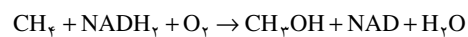
این پیوند می‌تواند به روش‌های مختلفی مثل پیوند کووالانسی مولکول به شناساگر (معمولاً از طریق یک پل عرضی مولکولی)، جذب سطحی و گرفتار شدن در سطح ماده‌ی روزه‌دار یا ریزکپسول‌سازی انجام شود. کاربردهای ظریف‌تر از مواد زیستی در مبدل‌ها معمولاً با استفاده از روش خودتجمعی مولکولی امکان‌پذیر است.

انواع حسگرهای زیستی حسگر BOD

این نوع حسگر زیستی متشکل از مخمر غیر متحرک، نوع قارچ پوستی مو (*Trichasporum cutaneum*) و یک کاوشگر اکسیژن جهت ارزیابی BOD به وجود آمد. BOD شامل یک الکترواکسیژن است که از یک کاتد پلاتین و یک آند آلومینیم شناور در محلول اشباع شده KCL و یک غشای تفلون تشکیل شده است. سلول‌های مخمر روی یک غشای منفذدار ثابت شده‌اند و بین غشاهای تفلونی گرفتار شده‌اند. مصرف اکسیژن توسط این میکروارگانیسم‌های غیر متحرک باعث می‌شود جریان الکتروسیسته تا رسیدن به وضعیتی پایدار کاهش یابد. این حسگرزیستی BOD را در محدوده‌ی $30-60 \text{ mg/l}$ اندازه‌گیری می‌کند.

حسگرزیستی متان

این حسگر زیستی از باکتری غیرمتحرک متانوتروفیک (*Methylomanas flagellata*) در تماس با یک الکترواکسیژن تشکیل شده است. این باکتری غیرمتحرک از متان هم مانند اکسیژن براساس واکنش زیر استفاده می‌کند.



در این جا NAD مخفف نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید و NADH_2 فرم احیا شده‌ی کوآنزیم است، مصرف اکسیژن باعث کاهش جریانی می‌شود که با غلظت متان در نمونه‌ی مورد آزمایش متناسب است.

حسگرهای زیستی آمونیاک و نیترات

حسگرهای زیستی آمونیاک بر اساس، آمپرسنجی، از باکتری

شوره ساز غیرمتحرک، مانند *Nitrosomanas europaea* و یک الکتروکسید کننده تغییر یافته تشکیل شده است. از این بیوسنسور با طول عمر حدود ۲ هفته ای برای تشخیص آمونیاک در آب فاضلاب براساس تبدیل نیترات به N_2O به کمک باکتری شوره زدای غیرمتحرک *sp* استفاده می شود.

حسگر زیستی میکروبی

حسگر زیستی میکروبی از یک میکروارگانیسم ثابت شده روی غشا و یک الکتروکد تشکیل شده است. مبنای عمل حسگر میکروارگانیسم بر اساس تغییر در تنفس یا میزان فرآورده های تولید شده در اثر جذب مواد اولیه توسط میکروارگانیسم ها است. اخیراً به کارگیری باکتری گرمادوست در حسگرهای میکروبی رواج یافته است که به علت دمای بالا باعث کاهش آلودگی حسگر زیستی به میکروارگانیسم های دیگر می شود. به عنوان مثال حسگرهای کربن دی اکسید و BOD با استفاده از باکتری گرمادوست به دست آمده از چشمه ی آب گرم ساخته می شوند.

حسگرهای زیستی میکروبی مزیت های بسیار دارند:

۱. می توان آن ها را در بدن انسان کار گذاشت و برای تشخیص آزمایشگاهی مناسب است.
 ۲. می توان آن ها را به یک تراشه تبدیل کرد و برای اندازه گیری انواع مواد اولیه در میزان اندکی از محلول استفاده کرد.
 ۳. فناوری ساخت نیمه رسانا می تواند برای حسگرهای زیستی میکروبی به کار گرفته شود. مبدل های یک بار مصرف برای حسگرهای زیستی را می توان از طریق تولید انبوه به دست آورد.
- حسگرهای زیستی میکروبی بر پایه ی ترانزیستور با تأثیر میدانی حساس به یون (ISFET) قرار دارند و اولین بار در سال ۱۹۷۰ توسط برگ ولد ساخته شده اند.
- در سال ۱۹۷۴ مت شو^۷ و همکارانش با استفاده از نیتريد سیلیسیوم ISFET را به عنوان عایقی برای تولید ریز ابزارهای حساس به pH به کار بردند، که این ابزار پاسخ سریع تر، مصرف کم تر نیرو و صدای کمی را نشان دادند.

حسگر اوره

حسگر اوره از آنزیم اوره ثابت شده روی غشا و یک الکتروکد تشکیل شده است. واکنش کاتالیز شده توسط آنزیم اوره آز باعث تغییرات می شود به طوری که ISFET می تواند به عنوان یک مبدل

استفاده شود. حسگر اوره بین سرعت اولیه ی ولتاژ خروجی و لگاریتم غلظت اوره در محدوده ی ۱۶/۷ تا ۱۶۷ میلی مولار رابطه ی خطی ایجاد می کند و می توان از آن به مدت ۲۰ روز همزمان با کاهش تدریجی فعالیت آنزیم استفاده کرد.

حسگر الکل

این سیستم از الکل دهیدروژناز (ADH) و آلدئید دهیدروژناز (ALDH) متصل به غشا و یک سیستم انتقال الکترون تشکیل شده است که می تواند به طور تلفیقی با یک ISFET به کار رود.

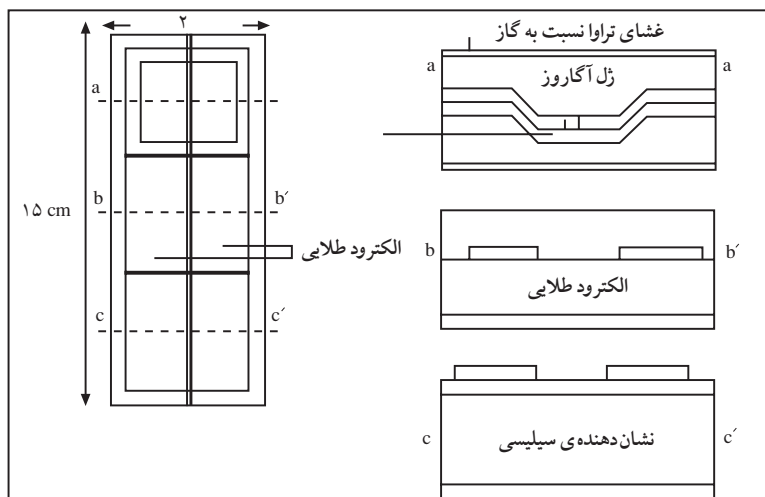
حسگر هیپوگزانتین و اینوزین

هیپوگزانتین براساس واکنش کاتالیز شده توسط آنزیم اکسیداز (XO) اندازه گیری می شود. تغییر ایجاد شده توسط اوریک اسید با استفاده از یک Si SFET مشخص می شود. اکسیداسیون هیپوگزانتین به اوریک اسید توسط آنزیم گزانتین اکسیداز بلافاصله پس از تزریق آغاز می شود، اما واکنش به اینوزین با تأخیری ۹۰ دقیقه ای بعد از تزریق روبه روست. این پدیده به واکنش سه مرحله ای نسبت داده می شود. بر اساس این وقفه زمانی حسگر قادر است، اینوزین و هیپوگزانتین را به طور همزمان مشخص کند.

حسگر گلوکز

حسگر گلوکز با تثبیت کردن آنزیم گلوکز اکسیداز روی غشای الکتروکد اکسیژن ساخته می شود. حسگر گلوکز به محض تزریق محصول گلوکز به محلول بافر واکنش نشان می دهد و پس از ۵ تا ۱۰ دقیقه به وضعیت پایدار می رسد. این حسگر تقریباً به طور خطی به غلظت گلوکز بین ۰/۲ و ۲ میلی مولار واکنش نشان می دهد که با حسگرهای گلوکز متداول قابل مقایسه است.

یک حسگر میکروبی CO_2 که از این الکتروکد اکسیژن استفاده می کند توسط سوزوکی و همکارانش ساخته شد. در این حسگر از باکتری اتوتروفیک S_{17} که می تواند فقط با کربنات به عنوان منبع کربن رشد یابد، استفاده شد. سلول های باکتریایی روی میکروالکتروکد اکسیژن تثبیت شده اند. منطقه ی حساس الکتروکد اکسیژن در محلول ۰/۲ درصد نمک آلزینات سدیم حاوی همه سلول های S_{17} فرو برده می شود، سپس خارج شده و برای تشکیل باکتری های تثبیت شده روی ژل آلزینات کلسیم بلافاصله در محلول ۵ درصد $CaCl_2$ فرو برده می شود. زمان پاسخگویی ۲ تا ۳ دقیقه است. کربن دی اکسید با اسیدی شدن $NaHCO_3$ تولید می شود



شکل ۲. ساختار الکترومیکرواکسیژن

که غلظت آن می تواند وابسته به غلظت CO_2 باشد. بین کاهش جریان الکتروسیسته و غلظت $NaHCO_3$ در محدوده ۰٫۵ تا ۵۳ میلی مولار رابطه ی خطی مشاهده می شود. (شکل ۲)

کاربردها

حسگرهای زیستی کاربردهای بسیاری در بررسی های بالینی، کنترل بهداشت عمومی، کاربردهای دامپزشکی و عمومی، فرایندهای صنعتی و کنترل آلودگی محیط زیست دارند. از جمله مزیت های آن ها هزینه ی کم تر،

اندازه ی کوچک تر، استفاده ی آسان و سریع و حساسیت و انتخابی عمل کردن بیش تر آن ها نسبت به ابزارهای متداول است. ظهور حسگرهای زیستی ریز با کاربرد آسان فرایند کنترل بهداشتی را با انقلابی مواجه خواهد کرد و توانایی تشخیص دقیق تر را بر اساس متابولیسم فراهم می آورد. آغاز استفاده از حسگرهای زیستی مناسب تأثیر قابل ملاحظه ای بر موارد زیر دارد:

کاربردهای کلینیکی و تشخیصی

امروزه از حسگرهای زیستی متنوع الکتروشیمیایی در آزمایشگاه های بیوشیمی بالینی برای اندازه گیری گلوکز و اسیدلاکتیک استفاده می شود. مشخصه ی اصلی این حسگرهای زیستی توانایی آن ها برای اندازه گیری مستقیم روی نمونه های خونی رقیق نشده است. خودآزمایی و به ویژه خودکنترلی اجزای خونی فرد مصرف کننده، دیگر بخش مهم مورد استفاده در پزشکی و سلامت است که توسط حسگرهای زیستی تجاری انجام می شوند. روش های متداول براساس معرف شیمیایی رنگ سنجی که اغلب با یک دستگاه سنجش انعکاس تلفیق می شود، صورت می گیرند. حسگرهای زیستی توانایی سیستم های چندبار مصرف و مزایای آن ها را با بهره گیری از تشخیص الکتروشیمیایی به جای تغییرات رنگ برای کمک به کاهش مشکل افراد کم بینا (برخی از آنان بیماران دیابتی هستند که اغلب از حسگرهای زیستی برای مشخص کردن میزان گلوکز استفاده زیادی می کنند) نشان می دهند. همچنین حسگرهای چندبار مصرف امکان درجه بندی و کنترل کیفی را فراهم می کنند، برعکس قطعات یک بار مصرف فعلی که با آن ها تنها یک بار می توان اندازه گیری انجام داد.

این چنین آزمایشی باعث بهبود تأثیر درمان بیماران شده و جایگزین آزمایش های کند و پرهزینه خواهد شد. این

حسگرها، پزشکی بالینی را به بستر بیماری نزدیک تر کرده تصمیم گیری فوری را تسهیل می بخشد. نمونه هایی از توانایی انواع حسگرهای زیستی و کاربردهای آن ها در تشخیص های پزشکی عبارت اند از:

کاربردهای صنعتی

همراه با مواد متداول تولید شده توسط تخمیر صنعتی، بسیاری از محصولات جدید توسط کشت انبوه سلول باکتریایی و محیط کشت سلول های یوکاریوتی تولید می شود. کنترل چنین مراحل پرخرج و ظریفی برای کاهش قیمت محصولات ضروری است. می توان برای اندازه گیری تولید یک محصول تخمیری، حسگرهای زیستی ویژه طراحی کرد.

کنترل محیط زیست

کنترل آب های محیط زیست حوزه ای است که همه ی حسگرهای زیستی سلولی این مزیت را دارند که برای مبارزه با افزایش تعداد آلاینده هایی که وارد سیستم آب های زیرزمینی و یا حتی آب آشامیدنی می شوند، جانشین شوند. هم اکنون اهداف مهم برای حسگرهای زیستی آلاینده، شامل آلاینده های آنیونی مثل نترات ها و فسفات ها است.

زیرنویس

1. Leland Clark
2. Guilbault & Montalvo
3. Divis
4. Lubbers & Optis
5. Optode
6. Berg veld
7. Matsuo

منبع

Chanhan S. et al *Biosensors*; RESONANCE, Dec. 2004