www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 64, No.6, P: 4064-4086
Jan-Mar 2022

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۴، شماره۶
بهمن-اسفند ۱۴۰۰، صفحه ۴۰۸۶-۴۰۶۴

مقاله مروری

روش‌های تشخیص بیماری‌های ویروسی با تاکید بر زیست‌حسگرها

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۲۱- تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۲۰

مهسا کلانتر[۱]
مرجان ملک محمدی[۱]
علی حسین رضایان[۲*]

[۱] *دانشجوی دکتری نانوبیوتکنولوژی، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران.*
[۲] *دانشیار گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران.*

* گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

Email: ahrezayan@ut.ac.ir

خلاصه

مقدمه

حوادث اخیر مربوط به شیوع ویروس‌های مختلف در چند سال گذشته، که به‌دلیل همه‌گیری ناشی از بیماری ویروس کرونا در سال ۲۰۱۹ (COVID-19) به صورت نمایی افزایش یافته است، نگرانی و جست‌وجوی اطلاعات بیشتر در مورد بیماری های مبتنی بر ویروس را افزایش داده است. در حال حاضر، تشخیص ویروس با استفاده از روش های متکی بر واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) دارای بالاترین میزان حساسیت برای تشخیص ویروس را فراهم می آورد. با این حال، این روش دارای مشکلاتی است. تحقیقات مربوط به زیست‌حسگرها نیز در حال تبدیل شدن به گسترده‌ترین رشته مورد مطالعه است زیرا زیست‌حسگرها آسان، سریع، کم هزینه، بسیار حساس و انتخابی به پیشرفت داروهای نسل بعدی کمک می‌کنند. بنابراین نانوزیست‌حسگرها ابزاری نویدبخش جدیدی برای تشخیص ویروس هستند. این مقاله مروری یک بررسی مختصر از مسئله تشخیص ویروس، شامل تشخیص ساختار هدف ویروس‌ها مانند اسیدهای‌نوکلئیک یا پروتئین‌ها را ارائه می دهد. این مقاله مروری اصول مختلف تشخیص و روش‌های ساخت هریک از انواع زیست‌حسگر ویروس را پوشش می‌دهد و در نهایت چند کاربرد آنها را در تشخیصی ویروس‌ها معرفی و به این نتیجه می رسد که نانوزیست‌حسگرهای تشخیص ویروس‌ها با حساسیت بالاتر، دقت بیشتر و تشخیص سریع‌تر مطرح شده‌اند و نسبت به روش‌های رایج در حال گسترش هستند.

کلمات کلیدی

ویروس، تشخیص سریع ویروس، بیماریهای عفونی، زیست‌حسگر، نانوذرات

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

مقدمه

زیست حسگر به‌عنوان "دستگاه مبدل گیرنده یکپارچه مستقل، تعریف شده است که قادر به ارائه اطلاعات تحلیلی کمی یا نیمه کمی با استفاده از یک عنصر شناسایی زیستی است. این امر فناوری زیست‌حسگری را به یک ابزار تحلیلی قدرت‌مند تبدیل کرده است که قادر به شناسایی مولکول‌های زیستی یا شیمیایی با استفاده از روش‌های الکتریکی، نوری یا تغییر جرم است. دو بخش مهم که حسگرهای زیستی را متمایز می‌کند، نوع عنصر حسگری شناسایی زیستی و مبدل‌ها است(۱, ۲). حسگرهای زیستی طبقه بندی شده بر اساس نوع عناصر شناسایی زیستی و تکنیک‌های تثبیت: عنصر شناسایی زیستی، انتخابیت و اختصاصیت را نشان می‌دهد که به زیست حسگر اجازه می‌دهد تا به یک آنالیت خاص یا گروهی از آنالیت‌ها پاسخ دهد و احتمال دخالت در مواد ناخواسته را کاهش می‌دهد. انتخاب عنصر شناسایی به آنالیت مورد نظر بستگی دارد. آنتی‌بادی‌ها و آپتامرها برای تشخیص باکتری‌ها یا ویروس‌ها مناسب‌تر هستند؛ در حالی که آنزیم‌ها برای واکنش های کاتالیزوری مناسب تر هستند. به طور کلی، عناصر شناسایی زیستی با استفاده از روش‌های مختلفی از جمله جذب سطحی، پیوند کووالانسی، به دام انداختن و محصور غشایی تثبیت می شوند(۳).

اخیراً، با بیماری‌های همه‌گیر مانند SARS، MERS و Covid-19، زیست‌حسگرها برای شناسایی عوامل بیماری‌زای ویروسی مورد توجه بسیاری قرار گرفته اند. شناسایی سریع وجود ویروس در مواد غذایی یا آب آلوده، سطح و یا در نمونه های بیمار، پیش شرط مقابله موثر شیوع ویروس، اپیدمی‌ها و همچنین بیوتروریسم است(۴). در حال حاضر، بالاترین میزان حساسیت برای تشخیص ویروس با استفاده از روش های تکیه بر واکنش زنجیره ای پلیمراز (PCR) برای تکثیر و تشخیص DNA و RNA ویروسی بدست می آید. با این حال، این روش دارای اشکالاتی است. مدت زمان پردازش طولانی (به طور معمول ۲۴ ساعت)، عدم نظارت در زمان واقعی و تشخیص سریع پاتوژن در محل و هم‌چنین تجهیزات پیشرفته آزمایشگاهی و پرسنل آموزش دیده مورد نیاز است. پس تشخیص سریع و به موقع یکی از بهترین راه‌های جلوگیری از شیوع بیماری‌های ویروسی است و زیست‌حسگری که در حالت ایده آل سیگنال کمی برای ذرات ویروسی ایجاد می‌کند، ضروی است(۵).

مرور منابع و بحث

پیشرفت‌های جدیدی در زیست‌حسگرهایی ویروسی، به ویژه در فلورسانس، پراکندگی نور، طیف رامان تقویت یافته سطح[1] الکتروشیمیایی، ریزترازوی کریستال کوارتز[2] میکروکانتیلیور[3] و رزونانس پلاسمون سطح[4] صورت گرفته است(۶). هدف تحقیق ایجاد زیست‌حسگر جدیدی است، که ابزاری جایگزین برای تشخیص بیماری ویروسی از طریق ساختاری کوچک است،که زمان‌بر نیست و نیازی به پرسنل بسیار ماهر و یا امکانات آزمایشگاهی پیشرفته ندارد (۲, ۱۲-۶).

۱- زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی

زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی بدلیل خاصیت منحصر به فرد و بستر کاربردی آسان آن‌ها برای طیف گسترده‌ای از کاربردهای عملی در زمینه‌های تشخیص پزشکی، آنالیز ژنتیکی بالینی، آنالیز پزشکی قانونی و نظارت بر محیط زیست در سال‌های اخیر گسترده شده اند (۱۳). مبدل‌های الکترود به دلیل سطح قابل اصلاح و سازگاری با فناوری ریز ساخته شده، اغلب در تشخیص ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۴). در زیست‌حسگرهای الکتروشیمی، عنصر زیست تشخیصی (گیرنده) بر روی سطح الکترود تثبیت می‌شود. به‌عنوان گیرنده، معمولاً از

[1] Surface-enhanced Raman Spectroscopy (SERS)
[2] Quartz Crystal Microbalance (QCM)
[3] Microcantilevers
[4] Surface Plasmon Resonance (SPR)

پروب یا یک مولکول هدف‌گیری استفاده می‌شود. این دو استراتژی اساسی برای زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی در شکل ۱ نشان داده شده است. الکترود (حسگر) را می‌توان با استفاده از پروب یا آنتی‌بادی (عنصر تشخیصی) (شکل ۱ب) اصلاح کرد و به دنبال جداسازی هدف (شکل ۱ج) و با تشخیص سیگنال ساده یا تشخیص پس از تقویت سیگنال پایان یابد (شکل ۱د).

۲- زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی نوکلئیک اسید

زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی نوکلئیک اسید، بدلیل حساسیت بالا، اختصاصیت، قابلیت حمل و سازگاری یکپارچگی با میکروالکترونیک بسیار گسترده شده اند. کاربرد زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی نوکلئیک اسید در تجزیه و تحلیل ژن، تشخیص، نظارت بر ایمنی محیط زیست و مواد غذایی توسط نویسندگان مختلف گزارش شده است (۱۵). انتقالات از سایر تکنیک‌ها ساده تر انجام می‌شود، زیرا فرآیند بیوشیمیایی مستقیماً به یک پاسخ الکتریکی تبدیل می‌شود. مهم‌ترین محدودیت زیست حسگرهای الکتروشیمیایی نوکلئیک اسید حد تشخیص آن‌ها است. تعدادی از دانشمندان سنجش‌های فلورومتری را بسیار حساس‌تر می‌دانند (۱۶). تثبیت پروب‌های الیگونوکلئوتید در سطح الکترود یک گام کلیدی برای ساخت زیست‌حسگرهای الیگونونوکلئوتید الکتروشیمیایی است. الکترودهای مختلفی از جمله کربن، جیوه و طلا برای زیست‌حسگرهای نوکلئیک اسید استفاده می‌شود (۱۷). استراتژی‌های زیادی برای افزایش حساسیت، انتخابیت و سرعت آن‌ها وجود دارد. در ادامه براساس استراتژی‌های انتقالات بیوالکتروشیمیایی، سه گروه آنها اشاره شده است.

۲-۱-تغییر مستقیم الکتریسیته بعد از هیبرید شدن

اولین استراتژی مبتنی بر تغییر مستقیم الکتریسیته ناشی از اکسایش/کاهش گوانین، سیتوزین یا آدنین پس از واکنش هیبرید شدن، است. در این حالت، تغییر سیگنال می‌تواند به‌طور مستقیم و بدون نیاز به برچسب های الکترواکتیو شناسایی شود (۱۸). Zariو همکاران زیست‌حسگری را برای تشخیص ویروس پاپیلومای انسانی ارائه کردند،که در آن پروب‌های نوکلئیک اسید تیول‌دار روی الکترود طلا تثبیت شدند و با هم جذبی به هدف‌های بدون برچسب متصل شدند. بعد از هیبرید شدن از یک اسید استفاده می‌شود و بازهای پورینی آزاد شده و به صورت مستقیم توسط ولتامتری فاز مربعی اندازه گیری می‌شوند، حد تشخیص ۲ پیکوگرم بر میلی لیتر بدست آمد (۱۹).

۲-۲- تغییر سیگنال پس از تثبیت در سطح جامد

استراتژدی دوم در زیست‌حسگرهای الکتروشیمیایی، جایی‌که الکترواکتیوی نوکلئوتیدها تثبیت شده در سطح جامد تقویت می‌شود. نانومواد مختلفی از جمله گرافن، نانوذرات طلا، ذرات مغناطیسی و غیر مغناطیسی و نانو لوله‌های کربن برای اصلاح مبدل‌ها استفاده می‌شوند (۶). پلتفرمی مبتنی بر نانوکامپوزیت Chitosan / Fe_3O_4[1] برای تشخیص الکتروشیمیایی ویروس نقص ایمنی انسان ۱ (HIV-1) توسط Lam Dai و همکاران ارائه شد (۲۰). حساسیت نانوذرات با استفاده از متیلن بلو (MB) افزایش یافت و از روش ولتامتری فاز مربعی برای اندازه گیری استفاده شده است. الکترود چاپ شده با صفحه نمایش دارای حد تشخیص ۵۰ پیکومول، پایداری قابل قبول و قابلیت تولید مجدد مناسب را دارد.

۲-۳- تقویت تغییر سیگنال با استفاده از برچسب های فعال

استراتژی سوم مبتنی بر برچسب‌های الکترواکتیو یا اینترکلیت‌ها برای تقویت سیگنال هدف / پروب نوکلئیک اسید است. یک سیستم زیست‌حسگری هیبریداسیون الکتروکیمولومینسانس برای تشخیص ژن HIV-1، بر اساس پروب نوکلئیک اسید دو رشته ای سوپر ساندویچی و کمپلکس روتنیوم به‌عنوان یک

[1] Iron Oxide

ترکیب تولیدکننده سیگنال اینترکلته شده توسط Ruan و همکاران مطرح شد. ابتدا پروب به صورت خودآرا روی الکترود طلا قرار گرفت، سپس باRuan ژن HIV-1 هدف هیبریداسیون شد و پس از آن دو پروب کمکی برای تشکیل سوپر ساندویچ هیبرید شدند. سرانجام نشانگر الکتروکیمولومینسانس (کمپلکس روتنیم) به داخل سوپر ساندویچ اینترکلیت شد (۲۱). نتایج نشان داد که افزایش شدت الکتروکیمولومینسانس به‌طور مستقیم با لگاریتم غلظت ژن HIV-1 در بازه از ۰,۱ پیکومول تا ۰,۱ نانومول ارتباط دارد و حد تشخیص ۰,۰۲۲ پیکومول تنها با استفاده از ۱۰ میکرولیتر از نمونه های آنالیت بدست آمد.

۳- زیست‌حسگرهای آمپدانس الکتروشیمیایی

طیف‌سنجی آمپدانس الکتروشیمیایی در تشخیص تعدادی از ویروس‌ها از جمله ویروس نقص ایمنی انسان (۲۲)، ویروس آنفولانزا (۲۳)، ویروس تبخال (۲۴)، هپاتیت C و B (۲۵) تب دنگی (۲۶)، استفاده شده است. Fang و همکاران (۲۶) الکترودهای یکپارچه شده و اندازه‌گیری‌های الکتریکی را برای تشخیص عفونت دنگ با استفاده از ترکیب آنتی ژن-آنتی بادی گزارش کردند، آن‌ها ویروس دنگو از قبل غیرفعال و به طور غیر مستقیم بر روی سطح ایمونوحسگر تثبیت کردند. سطح حسگر اصلاح شده به‌عنوان کاوشگر سنجش انتخابی برای گرفتن و پیوستن به مولکول‌های آنتی‌بادی دنگ موجود در سرم بیمار عمل کرد. .طیف‌سنجی آمپدانس الکتروشیمیایی هم‌چنین می‌تواند برای زیست‌سنجی پاتوژن‌های ویروسی به‌عنوان ایمونو زیست‌حسگر هیبریداسیونی استفاده شود (۲۷).

Rickert و همکاران نشان دادند که حضور طولانی مدت سیستم ردوکس فروسیانید فعالیت لایه پروتئین را کاهش می‌دهد. ایمونو زیست‌حسگرهای مبتنی بر فرآیند غیر فرادائیک، که روشی بدون برچسب زدن است، مورد بررسی قرار گرفت و ثابت شد که تا حدودی برای کاربردهای مراقبت بر بالین قابل دسترس‌تر است (۲۸). زیست‌حسگرهای آمپدانس الکتروشیمیایی به‌طور معمول بر روی تک لایه خود آرا یا بر روی یک لایه پلیمری رسانا ساخته می‌شوند (۲۹). فرآیند هیبرید شدن یا برهمکنش آنتی‌بادی-آنتی‌ژن در پاسخ به هدایت در سراسر سطح ایمونوحسگر قابل اندازه‌گیری است، که پس از گرفتن آنالیت، به تغییر در مقاومت / یا ظرفیت خازنی دو لایه تبدیل می‌شود (۳۰). تشخیص تغییر در ظرفیت خازنی آسان‌تر اندازه‌گیری می‌شود، زیرا هیچ الکترود مرجعی مورد نیاز نیست و "میدان" با دوام‌تر است. روش طیف‌سنجی آمپدانس الکتروشیمیایی می تواند حساسیت بسیار بالاتری نسبت به سایر روش‌های مرسوم مانند اندازه‌گیری‌های آمپرمتریک، ولتامتری و پتانسیومتری نشان دهد (۳۱).

۳-۱- زیست‌حسگر آمپدانس هیبریداسیون

زیست‌حسگر الکتروشیمیایی برای ویروس هپاتیت B بر اساس تثبیت کووالانسی پروب DNA ویروس هپاتیت B نشاندار شده با NH_2 بر روی نانوذرات طلا که روی الکترود طلا قرار داشتند، توسط Mashhadizadeh و همکاران مطرح شد. ساخت زیست‌حسگر نوکلئیک اسید با استفاده از فروسیانید توسط ولتامتری چرخه‌ای و طیف سنجی آمپدانس الکتروشیمیایی مشخه‌یابی شد و فرآیند هیبریداسیون هدف و پروب توسط ولتامتری پالس دیفرانسیلی مشاهده شد (۳۲). محدوده خطی برای این حسگر الکتروشیمیایی $۵,۷\times۱۰^{-۱۱}$ تا $۶,۶\times۱۰^{-۸}$ مول بر لیتر و حد تشخیص $۷,۶\times۱۰^{-۱۲}$ مول بر لیتر بدست آمد. Malecka و همکاران، طیف‌سنجی آمپدانس الکتروشیمیایی را برای تشخیص توالی اختصاصی آنفولانزای H5N1 پیشنهاد دادند. پروب نوکلئیک اسید تک رشته ای دارای انتهای آمین بر روی الکترود طلا قرار گرفت. حسگرهای ژنی قادر به تشخیص توالی‌های مکمل، با حد تشخیصی در محدوده فمتومولار هستند (۳۳).

۳-۲- ایمونو زیست‌حسگرهای طیف‌سنجی آمپدانس الکتروشیمیایی

الکترودهای دیجیتالی و اندازه‌گیری‌های الکتریکی برای تشخیص عفونت تب دنگی با استفاده از روش الحاق آنتی‌ژن-آنتی‌بادی توسط Fang و همکاران گزارش شد (۲۶). ویروس تب دنگی فعال شده به‌طور غیر مستقیم بر سطح ایمونو حسگر تثبت شد و با فیلم نازک سل-ژل اصلاح شده با تک لایه خود انباشت آلی و اتصال دهنده عرضی روی الکترودهای دیجیتالی پوشش داده شد. سطح حسگر اصلاح شده به‌عنوان یک پروب تشخیصی انتخابی برای گرفتن/الحاق مولکول‌های آنتی‌بادی تب دنگی بکار برده شد (۲۶).Hnaien و همکارانش یک ایمونو حسگر را بر اساس الکترود طلای عامل‌دار شده با آنتی‌بادی اختصاصی برای تشخیص آنتی‌ژن هاری گزارش کردند. این زیست‌حسگر مبتنی بر تثبیت آنتی بادی‌های ضد هاری بر روی میکروالکترود طلای عامل دار شده و اینتراکشن آنتی‌بادی-آنتی‌ژن استوار است است. اینتراکشن بین آنتی‌بادی تثبیت شده با آنتی‌ژن اختصاصی با حد تشخیص کم و با تکرارپذیری مناسب با طیف‌سنجی آمپدانس اندازه گیری شد. اینتراکشن غیر اختصاصی با استفاده از آنتی ژن Newcastle آزمایش شده است. حد تشخیص این حسگر تقریباً ۰,۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر است (۲۴). نمونه ای از ایمونو زیست‌حسگرهای طیف‌سنجی آمپدانس الکتروشیمیایی در شکل ۲ آورده شده است.

۴- ریزترازوی کریستال کوارتز

Sauerbrey در سال ۱۹۵۹، رابطه بین کاهش فرکانس و رسوب جرم بر روی سطح کریستال موجود در هوا (خلاء) را توصیف کرد (۳۴). تغییر فرکانس ریزترازوی کریستال کوارتز به چگالی و وزیسکوزیته محلول بستگی دارد، جایی که یک مایع از بلور کوارتز عبور کرده است. میدان الکتریکی اعمال شده بر ریزترازوی کریستال کوارتز باعث ایجاد استرس مکانیکی می‌شود که موج اکوستیک را برای حرکت در جهت عمود بر سطح کریستال ایجاد می‌کند (۶). ریزترازوی کریستال کوارتز روشی سریع، آسان و نسبتاً ساده است که می‌تواند برای تشخیص زمان واقعی تغییرات جرم در سطح کریستال مانند هیبریداسیون یا واکنش آنتی‌بادی-آنتی‌ژن بکار رود. گیرنده‌ها برای اهداف ویروسی (پروب، آنتی‌بادی) قادرند به گروه‌های عاملی فعال انتهایی در تک لایه خودآرا متصل شده و اهداف را بدام بیاندازند. ریز ترازوی کریستال کوارتز می‌تواند تغییرات جرم، ناشی از این اینتراکشن‌های مولکولی بر روی سطح خود را تشخیص دهد (۶).

۴-۱- زیست‌حسگر ریز ترازوی کریستال کوارتز هیبریداسیون

Skladal و همکاران DNA ویروس هپاتیت C را در ریزترازوی کریستال کوارتز تشخیص دادند، آن‌ها از تشدیدکننده‌های کریستالی کوارتز پیزوالکتریک اصلاح شده با پروب‌های الیگونوکلئوتید برای تشخیص ویروس هپاتیت C استفاده کردند. الکترودهای طلا روی سطح کریستال‌های زبر یا صاف با تک لایه خودآرا از سیستامین اصلاح شدند. پس از فعال‌سازی با گلوتارآلدئید، آویدین یا استرپتوآویدین روی آن تثبیت شدند و برای اتصال پروب‌های DNA بیوتین شده استفاده شدند. نمونه بیماران مبتلا به هپاتیت C مورد بررسی قرار گرفت و نتایج با روش استاندارد RT-PCR مقایسه شد. سنجش هیبریداسیون پیزوالکتریک در ۱۰ دقیقه انجام شد و همان سطح سنجش برای استفاده دوباره مناسب بود (۳۵). Zhou و همکاران زیست حسگر پیزوالکتریک برای تشخیص DNA ویروس هپاتیت B، جاییکه پروب نوکلئیک اسید ویروس هپاتیت B بر روی الکترود طلا با استفاده از پلی‌اتیلن‌آمین با روش اتصال عرضی گلوتارآلدهید یا جذب فیزیکی تثبیت شد. روش اتصال عرضی نتایج بهتری نسبت به روش جذب فیزیکی با توجه به تکرارپذیری و پایداری نشان داد. تغییرات

فرکانس هیبرید شدن رابطه خطی بهتری با میزان DNA ویروس هپاتیت B دارد، وقتی که این مقدار در محدوده ۰,۰۲-۰,۱۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. کریستال تقریباً پنج بار بدون کاهش حساسیت می‌تواند احیا شود. این حسگر جایگزینی سریع، حساس و قابل اعتماد برای تعیین DNA ویروس هپاتیت B است (۳۶).

Dell'Atti و همکاران از ریزترازوی کریستال کوارتز در ترکیب با واکنش زنجیره پلیمراز برای تشخیص ویروس پاپیلوم انسانی استفاده کردند. هدف با استفاده از پروب‌های DNA تثبیت شده بر تک لایه خودآرا تشخیص داده شد. حسگر بدون نیاز به نشاندار کردن توانست انتخابیت بالا و تکرارپذیری را نشان دهد، هم چنین حد تشخیص ۵۰ نانومول بدست آمد (۳۷). Hong و همکاران از زیست‌حسگر ریز ترازوی کریستال کوارتز حساس و سریع برای تشخیص عفونت سپسیسی هموراژیک ویروسی در ماهی استفاده کردند. پروتئین G کد شده توسط RNA ویروسی با پروب اختصاصی تشخیص داده شد (۳۸). سه پروب مختلف و سه روش تثبیت متفاوت استفاده شد. کارآمدترین (تثبیت پروب آویدین- بیوتین) بود، روشی حساس‌تر و سریع‌تر از روش واکنش زنجیره پلیمراز-رونویسی معکوس مرسوم است و حد تشخیص ۰,۰۰۱۶ میکرومولار بدست آمد (۳۸).

۲-۴- ایمونو زیست‌حسگر ریزترازوی کریستال کوارتز و زیست‌حسگر ریزترازوی کریستال کوارتز میل ترکیبی

Wang و همکاران آپتاسنسور ریزترازوی کریستال کوارتز بر اساس ssDNA اتصال عرضی شده به هیدروژل پلیمری برای تشخیص آنفولانزای H5N1 گزارش دادند. اتصال آپتامر به پروتئین سطح ویروس H5N1 منجر به تورم ناگهانی هیدروژل می‌شود، که با کاهش فرکانس همراه است. در مقایسه با ایمونوحسگر آنتی‌بادی ضد-H5، آپتاسنسور ریزترازوی کریستال کوارتز هیدروژل حد تشخیص پایین‌تر در حدود ۰,۰۱۲۸ HAU و زمان تشخیص ۳۰ دقیقه‌ای (از نمونه گیری تا شناسایی) را ارائه داد (۳۹). Hewa و همکاران، برای تشخیص هر دو ویروس آنفلوانزا A و B در نمونه‌های بالینی، زیست‌حسگر ریزترازوی کریستال کوارتز را توصیف کردند. حد تشخیص برای زیست حسگر 10^4 pfu/Ml بود و ترکیب نانوذرات طلا با آنتی بادی‌ها حساسیت به جرم را در ایمونوحسگرها بهبود داد و حد تشخیص 10^3 pfu/mL بدست آمد. روش‌های ریزترازوی کریستال کوارتز از نظر حساسیت و اختصاصیت با روش‌های کشت سلول، الایزا و RT-PCR قابل مقایسه هستند (۴۰). Wangchareansak و همکاران مطالعه‌ای را گزارش کردند، که در آن N-استیل گلوکوزآمین به‌عنوان لیگاند در سطح طلای ریزترازوی کریستال کوارتز از طریق پیوند S-H تثبیت شد، پس از آن آگلوتینین جوانه گندم برای تقلید از هدف واقعی (آنفولانزا HA) استفاده شد (۴۱).

۵-زیست‌حسگرهای نوری

پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های زیست‌حسگر مانند زیست‌حسگرهای نوری نشان داد که پتانسیل لازم برای کاربردهای تشخیص بر بالین را دارند (۳۶). تکنیک‌های نوری بسیار حساس هستند و حتی می‌توانند یک مولکول را نیز تشخیص دهند، اما به اتصال یک مولکول فلوروفور به هدف وابسته هستند (۴۲, ۴۳).

۱-۵- توموگرافی انسجام (همدوسی) نوری[1]

توموگرافی انسجام نوری یک تکنیک تصویربرداری است که اخیراً برای بررسی خصوصیات رئولوژیکی بافت ها در in vivo گسترش یافته است. این تکنیک تصاویری را در زمان واقعی با وضوح بالا ارائه می‌دهد و به‌طور بالقوه‌ای برای نظارت بر بافت‌ها و ساخت زیست حسگرها مناسب است. توموگرافی انسجام نوری به دوره جدید تصویربرداری تشخیصی در in vivo کمک می

[1] Optical Coherence Tomography (OCT)

کند (۶, ۴۴). Lee و همکاران یک سیستم منحصر به فرد را که از ادغام چندین ابزار تشخیصی بیولوژیک مبتنی بر نور مانند بیضی‌سنجی، تداخل‌سنجی، آنالایزر رزونانس پلاسمون سطحی، میکروسکوپ تداخلی، میکروسکوپ تونلی، توموگرافی انسجام نوری و میکروسکوپ روبشی کانفوکال تشکیل شده است. این سیستم، یک ابزار تشخیصی قدرتمند نوری است، در ساخت تراشه حسگر، هنگام تشخیص و نظارت بر سیگنال و در تجزیه و تحلیل بیولوژیکی نهایی قابل استفاده است (۴۵).

٦-فلورسانس نوری

در دسترس بودن تکنیک‌های برچسب زدن فلورسنت با حساسیت و انتخابیت بالا باعث شده است که فلورسانس به‌عنوان روشی نوری بصورت گسترده در سیستم‌های میکروفلوئیدیک برای تشخیص ارگانیسم‌های بیماری‌زا، هورمون‌ها یا سایر آنالیت‌های بیولوژیکی استفاده شود (۷, ۴۶). Kim و همکاران از آپتامرها بر روی نانوصفحه های گرافن اکساید کاهیده شده برای تشخیص سریع و اختصاصی پروتئین مورد نظر در نمونه‌های بیولوژیکی و بالینی بیمار استفاده کردند. اینترفرون گاما، به‌عنوان پروتئین هدف مدل، استفاده شد. این روش امکان اندازه گیری سریع پروتئین مورد نظر را در نمونه‌های سرم HIV مثبت را دارد. محدوده خطی تشخیص ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر تا ۰,۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر در بافر و سرم بدست آمد. مدت زمان تشخیص زیر ۱۰ دقیقه است. (۴۷).

گزینه دیگر برای شناسایی ویروس با تشخیص فلورسانس نوری، استفاده از رتروویروس‌های متصل شده با حسگر pH است و نشانگر محتوای فلورسنت، اندازه گیری همزمان افت pH در وزیکول‌های حامل ویروس و در نتیجه همجوشی ویروس اندوزوم را فعال می‌کند (۴۸). روش جدیدی برای بهبود حساسیت در تشخیص ویروس باکتریوفاژ MS2 با استفاده از فیلم‌های نازک از نانو سیلیکون متخلخل ایجاد شده است. غلظت ویروسی با اندازه‌گیری فلورسانس از فیلم سیلیکون متخلخل در معرض قابل اندازه‌گیری است (۴۹).

٦-۱- پراکندگی نوری

تکنیک‌های پراکندگی نوری، با وجود اینکه استفاده از آن‌ها سخت بوده، اما مرسوم است. Grepstad و همکاران حسگری بر اساس پروتئین اختصاصی و آنتی‌ژن بیومولکولی طراحی کردند و از تحریک قطبی شده استفاده می‌کنند تا تشخیص با حساسیت بالاتر ایجاد شود. این حسگر می‌تواند ارزان و کوچک باشد تا در تشخیص بر بالین استفاده شود (۵۰). در مطالعه دیگر از زیست حسگری، برای تشخیص نانوذرات پلی استایرن کروی با قطر ۴۰ و ۲۰۰ نانومتر، که اندازه و شاخص انکسار آن شبیه ذرات ویروس است، استفاده شد. تشخیص نانوذرات مانند ویروس از طریق پراکندگی با استفاده از زیست حسگر نوری در مقیاس تراشه کارآرایی بلایی را نشان داد (۵۱). برای تشخیص نوکلئیک اسید، Lu و همکاران زیست‌حسگری مبتنی بر نانومیله طلا برای تشخیص DNA ویروس هپاتیت B بر اساس انتقال انرژی رزونانس فلورسانس نشان دادند. زیست‌حسگر انتخابیت مناسبی را نشان می‌دهد، حسگر حتی می‌تواند یک جفت باز غیر منطبق را تشخیص دهد (۵۲).

٦-۲- تفرق ارتقا یافته سطحی رامان

روش تفرق ارتقا یافته سطحی رامان پتاسیل بسیار خوبی برای تشخیص گونه‌های فعال رامان دارد. تفرق ارتقا یافته سطحی رامان با استفاده از نانومیله‌های نقره، امکان تشخیص سریع ویروس‌ها با مقادیر مختلف، حساسیت و اختصاصیت بالا را فراهم کرده است (۵۳). محققان در مورد شکل‌گیری نقاط داغ[1] گزارش‌هایی دادند، نقاط داغ مناطق کوچکی اند که میدان الکترومغناطیسی بسیار بالایی دارند که شدت تفرق ارتقا یافته سطحی رامان را نشان می‌دهد (۵۴). برای تشخیص آنتی ژن- پروتئین، روش تفرق ارتقا یافته سطحی رامان می‌تواند تفاوت‌های

[1] Hot Spot

طیفی بین ویروس‌ها، سویه های ویروسی و ویروس‌های با حذف ژنی را در محیط‌های بیولوژیکی را تشخیص دهد . این روش شناسایی سریع برای تشخیص و مشخصه‌یابی ویروس‌ها از طیف‌ها بدون دستکاری ویروسی است (۵۵). Lin و همکاران تکنیک پرتوهای یون متمرکز[1] که برای ساخت دقیق آرایه‌های نانومیله‌ی طلا شش ضلعی مانند به‌عنوان یک بستر فعال تفرق ارتقا یافته سطحی رامان مورد استفاده قرار گرفت را مطرح کردند. "قطر حلقه" با همگرایی سه نانو میله طلا شش ضلعی مانند با توجه به ابعاد ویروس‌های هدف، مانند آدنوویروس، ویروس انسفالومیوکاردیت و ویروس آنفلوانزا (H1N1) با اندازه‌های مختلف ایجاد شد. این زیست‌حسگر توانایی تشخیص ویروس در اندازه‌های مختلف یا سویه‌های ویروس را دارد (۵۶). Pang و همکاران یک روش ساده و حساس برای تشخیص نشانگر ژنتیکی RNA مرتبط با ویروس آنفلوانزا بسیار پاتوژنیک توسط تفرق ارتقا یافته سطحی رامان ارائه کردند (۵۷). نمونه ای از زیست‌حسگر تفرق ارتقا یافته سطحی رامان در شکل ۳ نشان داده شده است.

۷- زیست‌حسگرهای رزونانس پلاسمون سطحی

زیست‌حسگرهای مبتنی بر رزونانس پلاسمون سطحی یکی از پیشرفته‌ترین فناوری‌های تشخیصی در زمان واقعی بدون برچسب را دارند. پلاسمون سطحی نوسانات دسته جمعی الکترون‌ها در فصل مشترک هر دو ماده‌ای است، که علامت قسمت حقیقی تابع دی الکتریک آن‌ها در فصل مشترک فلز- دی الکتریک تغییر می‌کند (۹, ۱۰, ۱۲, ۵۸). این روش بر اساس اندازه‌گیری ضریب شکست لایه‌های بسیار نازک از مواد جذب شده بر روی سطح فلز است، در شرایط خاص، پلاسمون‌های سطح فیلم فلزی می‌توانند توسط فوتون‌ها برانگیخته شوند. تبدیل فوتون به پلاسمون سطح وابسته به ضریب شکست از جاذب است (۵۹). برای تعیین پارامترهای میل ترکیبی اینتراکشن زیست‌مولکولی، رایج‌ترین حسگرها هستند، که در آن از آنتی‌بادی-آنتی‌ژن، لیگاند-گیرنده و برهمکنش نوکلئیک اسید-پروتئین استفاده می‌شود. که در آن‌ها اینتراکشن DNA-DNA یا آنزیم-سوبسترا مورد مطالعه قرار می‌گیرد. این روش می‌تواند به‌صورت گسترده‌ای در میکروبیولوژی و ویروس‌شناسی استفاده شود (۵۹).

۷-۱- زیست‌حسگرهای پلاسمون رزونانس سطحی هیبریداسیونی

پروب نوکلئیک اسید از طریق یک گروه عاملی متصل به یکی از انتهای الیگونوکلئوتید به سطح حسگر متصل می شود. سه روش جذب با استفاده اینتراکشن استرپتاویدین-بیوتین از جمله پیوند تیولات و طلا، پیوند کووالانسی از طریق گروه‌های آمین یا کربوکسیل انتهایی و پیوند اتیلن گلیکول-مالیمید مطرح است (۶). برای عملکرد مناسب حسگر، باید از هیبریداسیون پروب در مناطقی که مهم هستند و ممکن است جایگاه اتصال مورد نظر را تحت تأثیر قرار داده و ساختارهای ثانویه مانند سنجاق سر یا لوپ را تشکیل دهند، جلوگیری شود (۶۰). پروب‌های نوکلئیک اسید می‌توانند برای طیف گسترده‌ای از مولکول‌های زیستی از جمله انواع مختلف نوکلئیک اسید استفاده شوند. Jin و همکاران پلاسمون رزونانس سطحی برای محدوده تعیین الیگونوکلئوتید bcl-2 و bax (۲۰ بازی) ۴۰۰-۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. محدوده تعیین کننده واکنش زنجیره ای پلیمراز از bcl-2 (۴۰۵ بازی) ۶۰-۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر و محصول واکنش زنجیره ای پلیمراز از bax (۵۳۸) ۴۰-۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. این وسیله می‌تواند برای مطالعه آپوپتوز و ژن‌های روتین انتقال سیگنال استفاده شود. حسگر ساده، حساس، دارای انتخابیت، فرآیند واکنشی سریع و مقرون به صرفه است (۶۱).

مطالعه MicroRNA توسط Sipova و همکاران نشان داد که پروب‌های DNA با مشتقات تیولی به سطح لایه

[1] Focused Ion Beam

طلا در تراشه متصل شده است (۶۲). از پروب های نوکلئیک اسید برای ژنوتایپینگ نوع ۲۴، ویروس پاپیلومای انسانی نیز استفاده شد (۶۳). تعیین p53 cDNA با استفاده Yao و همکاران توسط لایه دکستران کربوکسیله شده تثبت شده بر روی سطح حسگر پلاسمون رزونانس سطحی، بدست آمد (۶۴). Kim و همکاران برای شناسایی نوکلئیک اسید آنفلوانزای مرغی از پلاسمون رزونانس سطحی استفاده کردند. واکنش‌های هیبریداسیون بین پروب‌های DNA هدف و پروب‌های الیگونوکلئوتیدی تیول‌دار تثبیت شده بر روی سطح طلا با استفاده از اندازه گیری طول موج رزونانس در ناحیه مرئی از نظر کمی مورد بررسی قرار گرفت (۶۵). Teng و همکاران حسگر پلاسمون رزونانس سطحی را با پروب DNA بیوتینیله شده بر روی تراشه اصلاح شده با استرپتویدین طراحی کردند. زیست‌حسگر حساسیت خوبی با حد تشخیص ۰,۵ پیکومولار نشان داد و قادر به شناسایی توالی‌های غیر مکمل است (۶۶).

۲-۷- ایمونوزیست‌حسگرهای پلاسمون رزونانس سحطی

آنتی‌بادی‌ها رایج‌ترین ماده برای عامل‌دار کردن سطح در حسگرهای پلاسمون رزونانس سطحی هستند. Xu و همکاران تراشه زیست‌حسگری پلاسمون رزونانس سطحی مرتبط با آنتی‌بادی‌های ویروسی ضد هاری را مطرح کردند که برای شناسایی سریع آنتی‌ژن‌های هاری استفاده شد (۶۷). برای تشخیص ویروس هپاتیت B، آنتی بادی تک زنجیره‌ای در برابر آنتی ژن سطح ویروس توسط Zheng و همکاران استفاده شد (۶۸). Vaisocherova و همکارانش، تشخیص مستقیم و بدون برچسب آنتی‌بادی‌ها در برابر ویروس اپشتین بار، با حد تشخیص ۰,۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر را بدست آوردند (۶۹).

۳-۷- زیست‌حسگر پلاسمون رزونانس سطحی آپتامری و میل ترکیبی

آپتامرهای دارای نشانگر بیوتین به تراشه پلاسمون رزونانس سطحی که با استرپتویدین پوشش داده شده بود، متصل شدند و برای اتصال اختصاصی به آنفلوانزا HA در مطالعات توسط Wang (۷۰) و Bai و همکاران (۷۱) استفاده شد. Mandenius از ساختارهای مبتنی بر اسید سیالیک و لکتین‌ها به‌عنوان لیگاند برای تشخیص آنفلوانزای انسانی HA استفاده کردند، از این لیگاندها می‌توان برای تولید حسگر بیوآنالیزوری سریع استفاده شود (۷۲).

۸-میکروکانتیلورها

سیستم‌های مبتنی بر میکروکانتیلورها نقش مهمی در زمینه زیست‌حسگرها برای تشخیص جرم‌های فوق کوچک مانند پروتئین‌ها و سایر زیست مولکول‌ها دارند، زیرا کوچک، سبک، نسبت سطح به حجم زیاد و کاربردهای چندگانه دارند (۷۳, ۷۴). سنجش کانتیلورها مبتنی بر تبدیل اینتراکشن بیومولکولی به یک تغییر مکانیکی قابل اندازه‌گیری است (۷۵). در حالی که کانتیلورها انتخابیت ذاتی برای مواد شیمیایی و بیولوژیکی ندارند، پس قسمت هایی برای ویژگی‌های اختصاصی اتصال، باید با توجه به کاربرد نهایی پوشش‌دار شود. (۷۶). پاسخ مبدل بهینه هنگامی ایجاد می‌شود که هدف فقط با یک طرف کانتیلور، یعنی سطح حسگر واکنش نشان دهد. تثبیت بر قسمت‌های مقابل کانتیلور باید حداقل باشد، همانطور که اتصال غیر اختصاصی هدف روی سطح حداقل است (۷۷).

۱-۸- زیست‌حسگرهای میکروکانتیلور هیبریداسیونی

Fritz و همکارانش ثابت کردند که عدم تطابق یک باز بین دو الیگونوکلئوتیدهای ۱۲ نوکلئوتیدی به آسانی با استفاده از هیبریداسیون الیگونوکلئوتیدهای مکمل قابل تشخیص است (۷۸). Su و همکارانش برای پیوند رشته

DNA از پیوند کووالانسی طلا و تیول طلا استفاده کردند. سپس رشته‌های DNA نشاندار شده با نانوذرات طلا در انتهای دیگر با DNA هدف هیبرید شدند. غلظت DNA قابل ردیابی با استفاده از این روش کمتر از ۰,۰۵ نانومولار است (۷۹).

۲-۸- ایمونوزیست‌حسگرهای میکروکانتیلوری

آنتی‌بادی‌ها ابزارهای مفیدی برای عامل دار کردن سطحی کانتیلورها هستند. برای چنین حسگرهایی، لایه آنتی‌بادی‌ها سنجش را نشان می‌دهند، در حالی که میکروکانتیلور به‌عنوان مبدل مکانیکی عمل می‌کند (۷۷). Xu و همکاران از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تثبیت شده با پیوند کووالانسی برای تشخیص H9 ویروس آنفولانزای پرندگان استفاده کردند، دامنه پاسخ خطی در حدود ۷,۶ نانوگرم در میلی لیتر تا ۷۶ میکروگرم بر میلی لیتر و حد تشخیص ۱,۹ نانوگرم در میلی لیتر بود (۸۰). Fritz اتصال اختصاصی از منطقه ثابت ایمونوگلوبولین‌ها به پروتئین A را گزارش کرد، سیگنال‌های افتراقی متمایز از ایمونوگلوبولین‌های حیوانات مختلف، خصوصیات اتصالی خاص شناخته شده از پروتئین A به ایمونوگلوبولین های پستانداران مختلف را منعکس می کند (۷۸).

نمونه هایی از کاربردهای زیست‌حسگرها در تشخیص ویروس‌ها

تشخیص ویروس‌ها برای تعدادی از علوم، مانند زیست پزشکی، علوم محیط زیستی و زیست‌ایمنی دارای اهمیت است (۸۱). با توجه به اینکه روش‌های مرسوم نیاز به تجهیزات گران قیمت و پرسنل متخصص دارند، سیستم هایی که نتایج را با چشم غیر مسلح می‌خوانند مورد توجه قرار گرفته است (۸۲, ۸۳). در این بخش سعی شده است برخی از آخرین نمونه های استفاده از زیست‌حسگرها در تشخیص ویروس‌ها جمع آوری شود و در نهایت در جدول پایانی (جدول۱) این زیست حسگرها با یک دیگر مقایسه شدند. در ادامه به تفکیک ویروس‌ها به مثالهایی از این زیست‌حسگرها با تشریح بیشتر هر یک از آنها پرداخته شد.

ویروس نقص ایمنی انسان

ویروس نقص ایمنی انسانی، نوعی ویروس آهسته گستر بوده و عامل بیماری ایدز است. در این راستا Babamiri و همکاران زیست‌حسگر الکترو-کیمولومینسانس مبتنی بر قالب برای تشخیص ژن HIV-1 گزارش کردند (۸۴). آپتامر HIV به‌عنوان الگو و o-phenylenediamine به‌عنوان مونومر عاملی استفاده شد. پس از آزمایش، آن‌ها مشاهده کردند، پس از واکنش هیبریداسیون پاسخ به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. آن‌ها به تشخیص ژن در محدوده ۳,۰ فمتومولار تا ۰,۳ نانومتر دست یافتند. زیست‌حسگر تهیه شده اختصاصیت خوبی برای تشخیص HIV در مقایسه با توالی های غیر مکمل نشان داد. آن‌ها نمونه سرم را نیز آزمایش کردند.

Lu و همکاران زیست‌حسگری را با هدف شناسایی Gp41 مربوط به HIV-1 ایجاد کردند. سطح زیست حسگر میکروترازوی کریستال کوارتز با پپتید مصنوعی که مشابه اسیدآمینه‌های ۵۷۹-۶۱۳ از Gp41 است و توسط روش قالب‌گیری اپی‌توپ ایجاد شده است، اصلاح گردید. با توجه به نتایج، آن‌ها نشان دادند که فیلم قالب‌گیری شده دارای میل ترکیبی بسیار خوبی به پپتید هدف است و می‌تواند به پروتئین Gp41 به‌طور انتخابی متصل شود. حد تشخیص را ۲ نانوگرم در میلی‌لیتر بدست آمد (۸۵). زیست‌حسگر نوری برای شناسایی HIV-1 از نمونه‌های بیولوژیکی توسط Shafiee و همکاران ارائه شد. در این مطالعه، آن‌ها مشاهده کردند که وقتی ویروس روی سطح جذب می‌شود، این وضعیت باعث تغییر در پیک طول موج رزونانس می‌شود. لایه‌های زیست مولکولی و حتی غلظت کم ویروس‌ها با این حسگر قابل شناسایی هستند. تشخیص HIV-1 را در

نمونه‌های سرم و بافر سالین فسفات با مقدار ویروسی از 10^4 تا 10^8 کپی در میلی‌لیتر بررسی شد (۸۶).

هپاتیت

هپاتیت یک بیماری التهابی کبدی است. این بیماری معمولاً در اثر عفونت ویروسی ایجاد می‌شود. Hassen و همکاران روشی مبتنی بر هیبریداسیون DNA بمنظور تشخیص ویروس هپاتیت B با استفاده از طیف سنجی امپدانس الکتروشیمیایی غیر فارادیک گزارش کردند. آن ها ابتدا پروب‌هایDNA اصلاح شده با بیوتین را روی نانوذرات مغناطیسی دارای استرپتوآویدین اصلاح شده قرار دادند و سپس نانوذرات را با استفاده از آهنربا روی الکترود طلای برهنه تثبیت کردند. پس از آزمایشات مشخصه‌یابی، تثبیت پروب های DNA و هیبریداسیون با غلظت‌های مختلف DNA مکمل به خوبی مشاهده شد. علاوه بر این، آن‌ها نشان دادند که طیف سنجی امپدانس غیرفارادیک می‌تواند ۵۰ پیکومول DNA ویروس هپاتیت B را در ۲۰ میکرولیتر نمونه تشخیص دهد (۸۷).

Tam و همکاران آنتی‌ژن سطح هپاتیت B را با استفاده از زیست‌حسگر رزونانس پلاسمون سطح بررسی کردند (۸۸). آن‌ها عملکرد خطی این زیست‌حسگر را در محدوده طیفی از ۰,۲۵–۰,۰۰۰۹۸ میلی‌گرم در لیتر بدست آوردند. بعلاوه، آن‌ها گزارش دادند که زیست حسگر، هیچگونه واکنش متقابلی با سایر آنتی‌بادی‌های آزمایش شده برای بررسی اختصاصیت نشان نداد. Uzun و همکاران از زیست‌حسگر رزونانس پلاسمون سطح برای تشخیص هپاتیت در سرم انسان استفاده کردند (۸۹). آن‌ها مطالعات سینتیکی را با استفاده از نمونه‌های مثبت سرم انسانی هپاتیت B انجام دادند. طبق محاسبات ریاضی، آن‌ها نشان دادند که این زیست‌حسگر دارای همگنی مناسب سطح است و از مدل ایزوترم جذب لانگمر پیروی می‌کند. در نهایت، آن‌ها آزمایشات کنترل را با استفاده از نمونه ایمونوژن نشده انجام دادند و نتایج نشان داد که زیست‌حسگر پاسخ قابل توجهی به سرم منفی ندارد.

Li و همکاران یک زیست‌حسگر آمپدانس‌متری را که با نانوذرات طلا اصلاح شده را، برای هیبریداسیون توالی انتخابی DNA مرتبط با ویروس هپاتیت B گزارش کردند (۹۰). آن‌ها اظهار داشتند که زیست‌حسگر از ضریب همبستگی بالایی در محدوده کم غلظت، پاسخ های تکرار شونده و یک سطح مناسب برای اتصال بیشتر DNA برخوردار است. علاوه بر این، اختصاصیت زیست‌حسگر در حضور هدف و توالی دیگر DNA مورد بررسی قرار گرفت. Istek و همکاران حسگر الکتروشیمیایی مبتنی بر کاغذ را برای شناسایی DNA از ویروس هپاتیت B تهیه کردند (۹۱). آن‌ها گزارش دادند که این زیست‌حسگر چهار ویژگی لازم را دارد. اول از همه، طراحی را با کاغذ برای زمان انکوباسیون ترکیب کردند. بخش دوم، دو مرحله تقویت با استفاده از نانوذرات نقره و میکروبیدهای مغناطیسی صورت گرفت. سوم، هیچ آنزیم یا آنتی‌بادی در مطالعه استفاده نشده است که پایداری، سرعت و استحکام زیست‌حسگر را بهبود بدهد. سرانجام، فقط یک مرحله انکوباسیون نمونه قبل از شروع تشخیص لازم است. آن‌ها مقدار حد تشخیص را ۸۵ پیکومولار بدست آوردند.

Zengin و همکاران زیست‌حسگری را برای تشخیص توالی DNA ویروس هپاتیت B که وابسته به سنجش ساندویچی و پراکندگی رامان سطح افزایش یافته است، گزارش کردند. در مرحله اول، آن‌ها یک بستر سیلیکون هیبریدی پاسخ دهنده به دما آماده کردند تا رشته DNA را در سطح نانوذرات طلا تثبیت کنند. سپس، استراتژی های ساندویچی برای تشخیص DNA هدف با سیگنال های پراکندگی رامان افزایش یافته سطح انجام شد. آن‌ها کم‌ترین غلظت DNA ویروس هپاتیت B را در میزان فمتومولار در دماهای مختلف اندازه‌گیری کردند. آن‌ها ادعا کردند که این بستر بسیار حساس و مستحکم است

که می‌تواند برای تشخیص سایر مولکول‌های زیستی و گونه‌های شیمیایی بدون استفاده از برچسب استفاده شود (۹۲). Liu و همکاران زیست‌حسگری مبتنی بر پلیمر قالبگیری شده سطح حساس به دما برای بررسی ویروس هپاتیت A ارائه دادند. آن‌ها عملکرد تشخیص زیست حسگر را با کنترل دما برای گرفتن ویروس تنظیم کردند. کمترین حد تشخیص ۱٫۱ پیکومولار بدست آمد. آن‌ها با موفقیت از این زیست‌حسگر برای تشخیص ویروس هپاتیت A در نمونه‌های رقیق شده سرم انسانی استفاده کردند. سرانجام، آن‌ها به مشکلات جذب غیراختصاصی بالا و مدت زمان طولانی فرآیند تشخیص پرداختند (۹۳).

ابولا

بیماری ابولا در انسان، که پیش از این تحت عنوان تب خون ریزی دهنده ابولا شناخته می شد، یک بیماری نادر اما شدید و اغلب کشنده است.یروس از طریق حیوانات وحشی به افراد منتقل می شود و از طریق انتقال انسان به انسان گسترش می یابد.

Ilkhani و همکاران زیست‌حسگر الکتروشیمیایی را برای تشخیص DNA ویروس ابولا با تشخیص تقویت شده آنزیم ساختند (۹۴). آن‌ها هیبرید بیوتین‌دار شده را با یک ترکیب مزدوج استرپتو آویدین-آلکالین فسفاتاز نشان‌گذاری کردند. آن‌ها تمام مراحل آزمایش را با استفاده از طیف‌سنجی امپدانس الکتروشیمیایی بهینه کردند و حد تشخیص ۴٫۷ نانومولار را بدست آوردند. Yanık و همکاران زیست‌حسگر اپتوفلویدیک را که تشخیص مستقیم ویروس‌های کامل را از محیط‌های بیولوژیکی انجام می‌دهد را گزارش کردند (۹۵). تشخیص می‌تواند در غلظت‌های کلینیکی انجام شود و آماده سازی نمونه مورد نیاز است. زیست‌حسگر تهیه شده وابسته به اثر انتقال نور در نانوحفره‌های پلاسمونی و استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی است. برای این آزمایشات، آن‌ها آنتی‌بادی را علیه گلیکوپروتئین ابولا در زیست‌حسگرها تثبیت و طیف‌های انتقال پس از فرایند شست‌وشو جمع آوری کردند. آن‌ها توانستند حد تشخیص 10^5 pfu/mL را بدست آوردند. شکل ۴ طرح شماتیکی از این مطالعه است. Cai و همکاران همچنین مطالعه‌های در مورد تشخیص بدون تقویت ویروس ابولا در نمونه‌های بالینی گزارش دادند (۹۶). برای تهیه نمونه و پیش تغلیظ ویروس از یک تراشه میکروسیالی استفاده شد. هم‌چنین تشخیص فلورسانس اسید نوکلئیک منفرد در یک تراشه سیلیکونی به مدت ده دقیقه انجام شد. این زیست‌حسگر دارای حد تشخیص ۰٫۲ واحد تشکیل پلاک بر میلی‌لیتر است.

زیکا[1]

شیوع ویروس زیکا پدیده تقریبا نادری است، که در برخی از کشورهای جهان دیده می‌شود. عامل گسترش آن نوعی پشه به نام آئدس است، و از راه‌های مختلفی منتشر می‌شود. با این‌که این ویروس علائم خفیفی را از خود بروز می‌دهد، ولی با این‌حال باعث تولد نوزادان ناقص می‌شود. زیست‌حسگر مناسب و قابل حمل توسط Afsahi و همکاران بمنظور تشخیص با اختصاصیت بالا برای ویروس زیکا بر اساس آنتی‌بادی مونوکلونال تثبیت شده ارائه شد (۹۷). آنتی‌بادی‌های مونوکلونال با اتصال کوالانسی به گرافن بمنظور تشخیص آنتی‌ژن‌های ویروس زیکا متصل شدند. غلظت آنتی‌ژن در حد تشخیص ۴۵۰ پیکومولار بدست آمد. آن‌ها از پتاسیل تشخیصی زیست حسگر برای اندازه‌گیری آنتی‌ژن ویروس زیکا در سرم انسانی نیز استفاده کردند و انتخابیت آن را برای آنسفالیت NS1 ژاپنی تایید کردند. Kaushik و همکاران زیست‌حسگر الکتروشیمیایی را برای تشخیص پروتئین ویروس زیکا ارائه دادند (۹۸). طیف‌سنجی آمپدانس الکتروشیمیایی برای اندازه‌گیری پاسخ الکتریکی زیست‌حسگر به‌عنوان تابعی از غلظت پروتئین انجام شد و نشان دادند که این زیست‌حسگر پروتئین ویروس زیکا را بصورت انتخابی در محدوده تشخیص

[1] Zika

۱۰ پیکومولار تا ۱ نانومولار و مقدار حد تشخیص پایین‌تر از ۱۰ پیکومولار تشخیص داده است. Song و همکاران زیست‌حسگر یکبار مصرف را برای تشخیص ویروس زکیا ارائه دادند (۹۹). در این روش برای کنترل حرارتی از یک کاپ گرم شده استفاده شد و به همین دلیل به هیچ نیروی الکتریکی احتیاج نیست. آن‌ها توانستند ویروس را در نمونه‌های دهانی با حد تشخیص ۵ pfu در کمتر از ۴۰ دقیقه تشخیص دهند.

نورو ویروس

نورو ویروس که گاهی آنفولانزای معده نامیده می‌شود، یک عفونت شایع ویروسی است که به دلیل ویروس آنفلوآنزا ایجاد نمی‌شود. Ashiba و همکاران زیست حسگر رزونانس پلاسمون سطحی را برای تشخیص ذرات شبیه نوروویروس‌ها گزارش دادند (۱۰۰). این زیست‌حسگر از یک تراشه که دارای یک حفره وی شکل است، ساخته شده است. طول موج تحریک در ۳۹۰ نانومتر بمنظور تحریک رزونانس پلاسمون سطح بر روی یک فیلم آلومینیومی از زیست‌حسگر انتخاب شد. حداقل غلظت قابل تشخیص ۰٫۰۱ نانوگرم در میلی لیتر محاسبه شد، که مربوط به ۱۰۰ ذره شبیه ویروس موجود در منطقه تشخیصی حفره وی است.

Lee و همکاران از نانولوله های کربنی تزئین شده با نانوذرات دولایه سنتز شده به‌عنوان بستر زیست‌حسگری برای تشخیص نورو ویروس استفاده کردند (۱۰۱). ابتدا روی الکترود پلاتینی دیجیتالی را با نانولوله‌های دارای نانوذرات طلا –مغناطیسی پوشانند و سپس پروب DNA دارای گروه عاملی تیول به سطح نانوذرات طلا متصل شد و ساختاری هیبریدی بدست آمد. غلظت‌های مختلفی از DNA هدف ۱۰ نانومولار تا ۱ پیکومولار و حد تشخیص را در حدود ۸٫۸ پیکومولار محاسبه شد. Weerathunge و همکاران زیست‌حسگر مبتنی بر رنگ‌سنجی را برای تشخیص سریع و فوق حساس نورو ویروس موش عفونی پیشنهاد کردند (۱۰۲). فعالیت کاتالیزوری آنزیمی-تقلیدی از نانوذرات طلا با آپتامر نوروویروس موش برای ساخت زیست‌حسگر ترکیب شد و مشاهده شد که زیست‌حسگر در حضور نورو ویروس رنگ آبی تولید می‌کند.

آنفولانزا

آنفولانزا یک بیماری ویروسی معمول است، عفونت این بیماری از طریق قطرات وارد بدن فردی دیگر می‌شود. این ویروس داخل بدن تکثیر شده و رشد می‌کند Sayhiو همکاران روشی را با هدف جداسازی و شناسایی ساب تایپ H9N2 ویروس آنفولانزای A مطرح کردند (۱۰۳). آنتی بادی۲ ضد ماتریسی را بر روی نانوذرات مغناطیسی به‌منظور جداسازی ویروس آنفلوانزا از یک مایع آلانتونیک متصل کردند. سپس، Fetuin A به نانوذرات طلا به‌عنوان برچسب الکتروشیمیایی قابل ردیابی متصل شد و برهم‌کنش fetuin-hemagglutinin منجر به تشخیص ویروس انفولانزا شد. این حسگر قادر به تشخیص سریع ویروس آنفلوانزا H9N2 در کمتر از ۱۶ واحد Hemagglutinin (HAU) است. Tam و همکاران مطالعه ای در مورد تثبیت DNA روی نانولوله‌های کربنی چند دیواره برای تشخیص ویروس آنفولانزا توصیف کردند (۱۰۴). اتصال پروب DNA بر روی سطح زیست‌حسگر و برهم‌کنش آن با DNA هدف توسط مادون قرمز تبدیل فوریه و اسپکترومتری رامان تجزیه و تحلیل شد. مقدار حد تشخیص در این زیست‌حسگر ۰٫۵ نانومولار بدست آمد. Pang و همکاران زیست‌حسگر فلورسنتی را برای تشخیص پروتئین نوترکیب هموگلوتینین H5N1 ویروس آنفلوانزا در سرم انسان گزارش دادند (۱۰۵). آپتامر بر روی نانوذرات سیلیسم دی اکسید- نقره قرار گرفت. سپس از thiazole orange به‌عنوان برچسب فلورسانس استفاده شد، در صورت عدم وجود پروتئین هموگلوتینین نوترکیب thiazole orange آزاد و بدون نشر فلورسانس است، اما هنگامی که پروتئین

هموگلوتینین نوترکیب به محلول اضافه شد، رشته آپتامر با اتصال به پروتئین هموگلوتینین نوترکیب تشکیل کمپلکس G-quadruplex می‌دهد. تشخیص پروتئین نوترکیب هموگلوتینین H5N1 ویروس آنفلوانزای در بافر آبی و سرم انسانی با مقدار حد تشخیص ۲ و ۳,۵ نانوگرم در میلی‌لیتر بدست آمد.

Vollmer و همکاران روشی مبتنی بر تشخیص نوری برای ویروس آنفلوانزا A گزارش کردند (۱۰۶). این زیست‌حسگر محدوده تشخیصی را ۵۰-۱۰ فمتومولار بدست آورد. Bai و همکاران زیست‌حسگر رزونانس پلاسمون سطح قابل حمل را با استفاده از آپتامر برای تشخیص ویروس H5N1 آنفلوانزای پرندگان در نمونه سواپ پرندگان مطرح کردند (۷۱). زیست‌حسگر را با استفاده از آپتامرهای اختصاصی بیوتین‌دار شده، ساخته شد و سپس روی سطح طلای زیست‌حسگر که با استرپتوآویدین پوشانده شده بود، تثبیت شدند. آپتامرهای تثبیت شده ویروس را در محلول نمونه به دام می‌اندازند، که باعث افزایش شاخص شکست می‌شود. پس از بهینه سازی پارامترهای استرپتوآویدین و آپتامر، نتایج نشان داد که مقدار شاخص شکست به صورت خطی با غلظت ویروس مرتبط است. شکل ۵ شماتیک کلی این مطالعه را نشان می‌دهد.

تب دنگی

تب دنگی نوعی بیماری است که از طریق پشه منتقل می‌شود و بیشتر در مناطق گرمسیری و نیمه گرمسیری جهان رخ می‌دهد. علائم این بیماری در اکثر مواقع خفیف هستند، ولی گاهی خیلی شدیدتر می‌شوند و عوارض خطرناکی هم دارند. Zhang و همکاران زیست حسگر نانوسیم سیلیکونی را برای تشخیص سروتیپ ۲ تب دنگی ارائه کردند (۱۰۷). ابتدا بصورت کووالانسی نوکلئیک اسید پپتیدی را بر روی سطح نانوسیم سیلیکون متصل شد. پس از آن یک قطعه مکمل از سروتیپ ۲ تب دنگی بدست آمد و به نوکلئیک اسید پپتیدی که روی نانوسیم سیلیکون است، متصل شد. آن‌ها با استفاده از اندازه‌گیری تغییر مقاومت زیست‌حسگر نانوسیم سیلیکون قبل و بعد از اتصال سروتیپ ۲ تب دنگی به دنباله نوکلئیک اسید پپتیدی، ترکیب شدن را تأیید کردند. آن ها گزارش کردند که زیست‌حسگر نانوسیم سیلیکونی می‌تواند کمتر از ۱۰ فمتومولار غلظت را تشخیص دهد.

Lim و همکاران از اتصال پپتید اختصاصی به پروتئین برای تشخیص ویروس تب دنگی استفاده کردند (۱۰۸). آن‌ها نشان دادند که پپتید سرشار از رزیدو اساسی از توالی اسید آمینه تجزیه و تحلیلی است، از بین تمام پپتیدهای مورد آزمایش، فاژ انتخاب شده بیشترین کاهش جریان در ولتامتری چرخه ای و افزایش مقاومت در طیف‌سنجی آمپدانس الکتروشیمیایی را بر روی اتصال به پروتئین NS1 نشان داد. Deng و همکاران پلتفرمی از غشای اکسید آلومینیوم آندی برای تشخیص DNA تب دنگی توسعه دادند (۱۰۹). آن‌ها غشاء آلومینا را با الکترودهای پلاتین پوشش دادند تا مقاومت محلول در خارج از نانوحفره‌ها از بین برود و پس از آن از روش آمپدانس الکتروشیمیایی برای نظارت بر تغییرات آمپدانس در نانوحفره‌ها با اتصال DNA استفاده کرد. Jahanshahi و همکاران زیست‌حسگر رزونانس پلاسمون سطحی را برای ضد ویروس دنگی در سرم انسانی ارائه دادند (۱۱۰). چهار سروتیپ ویروس تب دنگی به‌عنوان لیگاند در زیست‌حسگر استفاده شد. نسبت برای هر سروتیپ دنگی در نمونه‌ها با حساسیت (۸۳-۹۳٪) و اختصاصیت (۱۰۰٪) تعیین شد.

دیگر ویروس‌ها

Jin و همکاران سیستم تشخیصی مبتنی بر زیست‌حسگر نوری و پردازش نمونه میکروفلوئیدیک برای تشخیص آدنوویروس انسان گزارش کردند (۱۱۱). سیستم تشخیصی برای ویروس بستر تشخیصی سریع و حساسی را برای تشخیص DNA ویروس با هزینه کم و زمان سنجش کوتاه ارائه داد و بدون نیاز به ابزارهای پیچیده،

DNA ویروسی از نمونه‌های آدنوویروس انسانی با استفاده از روش استخراجی متفاوت بدست آمد و سپس مشاهده شد که زیست‌حسگر نوری می‌تواند ده نسخه از آدنوویروس انسانی را در نمونه‌های بالینی در نیم ساعت تشخیص دهد. Prabowo و همکاران با استفاده از یک سیستم رزونانس پلاسمون سطح قابل حمل روش تشخیصی سریع بدون برچسب زدن را برای انتروویروس[1] انسانی ۷۱ ارائه دادند (۱۱۲). پروتئین اصلی کپسید انتروویروس انسانی ۷۱ به‌عنوان عامل زیست‌تشخیصی انتخاب شد. زمان آزمایش برای اندازه گیری انتروویروس انسانی ۷۱ از شش روز به چند دقیقه کاهش داده شد. همچنین حد تشخیص تقریباً ۶۷ ذره ویروس در میلی‌لیتر (vp / mL) بدست آمد. Riedel و همکاران زیست‌حسگری بر اساس سیستم رزونانس پلاسمون سطح برای تشخیص مراحل مختلف عفونت ویروس اپشتین-بار[2]در نمونه های سرم بالینی معرفی کردند (۱۱۳). این بار شناسایی همزمان آنتی‌بادی‌ها در برابر سه آنتی‌ژن مختلف موجود در ویروس حاصل شد و سپس زیست حسگر از طریق هیبریداسیون به الیگونوکلئوتیدهای مکمل متصل شد.

Bai و همکاران با استفاده از تکنیک‌های لیتوگرافی و قالب‌گیری زیست‌حسگری را ارائه دادند (۱۱۴). این زیست‌حسگر نوری برای تشخیص ویروس ساقه آبله‌ای سیب[3]با حد تشخیص ۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر بدست آمد. Inan و همکاران دستگاه فیلتر میکروفلوئیدیکی را برای تشخیص و تعیین کمیت آنتی‌بادی E7 ویروس پاپیلومای انسانی ۱۶ از خون کامل به‌عنوان فناوری غیرتهاجمی برای تشخیص بدخیمی های مرتبط با ویروس پاپیلومای انسانی[4]بکار گرفتند (۱۱۵). زیست‌حسگر حد تشخیص ۲٫۸۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر را بدست آورد. آن‌ها هم‌چنین زیست‌حسگر را برای نمونه‌های بالینی بیمار بکار بردند. Birnbauerو همکاران در مطالعه ای سیستم میکروفلوئیدیکی را برای نظارت پیوسته بر روی آلودگی راینوویروس انسانی[5]استفاده کردند و نشان دادند که اتصال ویروس و جداسازی آن به راحتی برای فرکانس های خاص قابل تشخیص است (۱۱۶). Feng و همکاران مطالعه‌ای بر اساس فلورسنت برای تشخیص ویروس آنسفالیت ژاپنی[6]توسط زیست‌حسگر مبتنی بر پلیمر قالب‌گیری شده مولکولی سطح انجام دادند (۱۱۷). آن‌ها آزمایش های تشخیصی انجام دادند و نشان دادند که این زیست‌حسگر می‌تواند بصورت انتخابی ویروس آنسفالیت ژاپنی را در حضور سایر عوامل رقابتی (ویروس هپاتیت A، ویروس میمونی ۴۰ ایجادکننده واکوئل و ویروس هاری) تشخیص دهد.

نتیجه‌گیری

امروزه عفونت به واسطه ویروس‌ها یکی از تهدیدهای عمده برای سلامتی و زندگی مردم جهان است. ابتلای میلیون‌ها نفر از مردم دنیا به عفونت‌های ناشی از ویروس باعث شده است تا دانشمندان و محققان به عفونت‌های ویروسی نگاه ویژه‌ای داشته باشند. علی‌رغم استفاده از جدیدترین و دقیق‌ترین پروتکل‌ها و یا مجهزترین دستگاه‌ها برای تشخیص عفونت‌های ویروسی، هنوز به روش‌های بهتر و کارآمدتر احتیاج است. بنابراین، توسعه روش‌های سریع و با حساسیت بالا برای تشخیص بیماری ویروسی برای مراقبت‌های بهداشتی از اهمیت فوق العاده ای برخوردار است. در این میان نانوزیست‌حسگرهای تشخیصی ویروس با حساسیت بالاتر، دقت بیشتر و تشخیص سریع‌تر مطرح شده‌اند و نسبت به روش‌های رایج در حال گسترش هستند. مجموع این موارد باعث می‌شود که بیماری در مراحل ابتدایی تشخیص داده شود تا از گسترش عفونت جلوگیری کند و فرصت

[1] Enterovirus
[2] Epstein–Barr Virus
[3] Apple Stem Pitting Virus
[4] Human Papilloma Virus
[5] Human Rhinovirus
[6] Japanes Eencephalitis Virus

راهکارهای درمانی مناسب را فرا روی پزشکان و بیماران قرار دهد. همچنین با توجه به وضعیت اپیدمی بیماری‌ها، ساختار ژنتیکی ویروس‌ها و بحث بیوتروریستی بودن عامل بیماری‌های ویروسی توصیه می شود پایش دقیق و منظمی از ویروس‌ها در مناطق مختلف دنیا صورت گیرد.

چشم‌اندازهای آینده

یک زیست‌حسگر قدرتمند باید دارای ویژگی‌های کاربرپسند همراه با اجزایی با کارایی بالا باشد. این ویژگی‌های مهم برای کاربردهای مختلف، مانند تشخیص پزشکی وابسته به ویروس سازگار شده است. به دلیل گستردگی باکتری‌ها و نشانگرهای وابسته به ویروس، یافتن بستر مناسب زیست‌حسگر برای بیماری‌های میکروبی در بازار پزشکی دشوار است. آزمایش نشانگرهای زیستی معمولاً در آزمایشگاه‌ها با تجزیه و تحلیل خودکار انجام می‌شود. بیشتر آن‌ها براساس روش میکروآری یا سنجش ایمنی هستند. علاوه بر معایب این روش‌ها، یک سیستم قابل حمل نتایج درستی را در مدت زمان کوتاهی ارائه می‌دهد. برای یافتن علت برخی از بیماری‌های عفونی باید مدت‌ها منتظر بمانیم. هنوز چالش های زیادی در زمینه نانو زیست حسگرها وجود دارد اما تعدادی زیست‌حسگر قابل حمل اخیراً در سطح تحقیق ظاهر شده‌اند. با این حال، پیشرفت زمان‌بر است، هم‌چنین پیشرفت قابل توجهی در فناوری تلفن‌های هوشمند به عنوان تشخیص سلامت در تلفن همراه، به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه در حال انجام است. رشد نمایی در توسعه نانوزیست‌حسگرها و نظم پذیری این سیستم‌ها برای ایجاد تحول در سلامت و گشودن مرحله جدیدی از دسترسی بهداشت جهانی بخصوص برای مبارزه با عفونت‌های ویروسی در حال توسعه است.

References

1. Luka G, Ahmadi A, Najjaran H, Alocilja E, DeRosa M, Wolthers K, et al. Microfluidics integrated biosensors: A leading technology towards lab-on-a-chip and sensing applications. Sensors. 2015;15(12):30011-31.
2. Dehghani Z, Hosseini M, Mohammadnejad J, Bakhshi B, Rezayan AH. Colorimetric aptasensor for Campylobacter jejuni cells by exploiting the peroxidase like activity of Au@ Pd nanoparticles. Microchimica Acta. 2018;185(10):1-9.
3. Rodovalho V, Alves L, Castro A, Madurro J, Brito-Madurro A, Santos A. Biosensors applied to diagnosis of infectious diseases–An update. Austin J Biosens & Bioelectron. 2015;1(3):1015.
4. Ribeiro BV, Cordeiro TAR, e Freitas GRO, Ferreira LF, Franco DL. Biosensors for the detection of respiratory viruses: A review. Talanta Open. 2020:100007.
5. Saylan Y, Erdem Ö, Ünal S, Denizli A. An alternative medical diagnosis method: Biosensors for virus detection. Biosensors. 2019;9(2):65.
6. Krejcova L, Michalek P, Rodrigo MM, Heger Z, Krizkova S, Vaculovicova M, et al. Nanoscale virus biosensors: state of the art. Nanobiosensors in Disease Diagnosis. 2015;4:47-66.
7. Bagdeli S, Rezayan AH, Taheri RA, Kamali M, Hosseini M. FRET-based immunoassay using CdTe and AuNPs for the detection of OmpW antigen of Vibrio cholerae. Journal of Luminescence. 2017;192:932-9.
8. Dehghani Z, Mohammadnejad J, Hosseini M, Rezayan AH. Whole cell FRET immunosensor based on graphene oxide and graphene dot for Campylobacter jejuni detection. Food chemistry. 2020;309:125690.
9. Nikfarjam A, Rezayan AH, Mohammadkhani G, Mohammadnejad J. Label-free detection of digoxin using localized surface plasmon resonance-based nanobiosensor. Plasmonics. 2017;12(1):157-64.
10. Taheri R, Rezayan A, Rahimi F, MOHAMMADNEZHAD J, Kamali M, Saberi F. APPLICATION OF SURFACE PLASMON RESONANCE (SPR) SENSORS FOR DETECTIONOF VIBRIO CHOLERA. 2015.

11. Taheri RA, Rezayan AH, Rahimi F, Mohammadnejad J, Kamali M. Development of an immunosensor using oriented immobilized anti-OmpW for sensitive detection of Vibrio cholerae by surface plasmon resonance. Biosensors and Bioelectronics. 2016;86:484-8.
12. Taheri RA, Rezayan AH, Rahimi F, Mohammadnejad J, Kamali M. Evaluating the potential of an antibody against recombinant OmpW antigen in detection of Vibrio cholerae by surface plasmon resonance (SPR) biosensor. Plasmonics. 2017;12(5):1493-504.
13. Li F, Feng Y, Dong P, Tang B. Gold nanoparticles modified electrode via a mercapto-diazoaminobenzene monolayer and its development in DNA electrochemical biosensor. Biosensors and Bioelectronics. 2010;25(9):2084-8.
14. Xue D, Elliott CM, Gong P, Grainger DW, Bignozzi CA, Caramori S. Indirect electrochemical sensing of DNA hybridization based on the catalytic oxidation of cobalt (II). Journal of the American Chemical Society. 2007;129(7):1854-5.
15. Chang H, Wang Y, Li J. Electrochemical DNA sensors: from nanoconstruction to biosensing. Current Organic Chemistry. 2011;15(4):506-17.
16. Esfandyarpour R, Esfandyarpour H, Harris JS, Davis RW. Simulation and fabrication of a new novel 3D injectable biosensor for high throughput genomics and proteomics in a lab-on-a-chip device. Nanotechnology. 2013;24(46):465301.
17. Vlachova J, Tmejova K, Kopel P, Korabik M, Zitka J, Hynek D, et al. A 3D microfluidic chip for electrochemical detection of hydrolysed nucleic bases by a modified glassy carbon electrode. Sensors. 2015;15(2):2438-52.
18. Palecek E, Bartosik M. Electrochemistry of nucleic acids. Chemical Reviews. 2012;112(6):3427-81.
19. Zari N, Amine A, Ennaji M. Label-free DNA biosensor for electrochemical detection of short DNA sequences related to human papilloma virus. Analytical letters. 2009;42(3):519-35.
20. Dai Tran L, Nguyen BH, Van Hieu N, Tran HV, Le Nguyen H, Nguyen PX. Electrochemical detection of short HIV sequences on chitosan/Fe3O4 nanoparticle based screen printed electrodes. Materials Science and Engineering: C. 2011;31(2):477-85.
21. Ruan S, Li Z, Qi H, Gao Q, Zhang C. Label-free supersandwich electrogenerated chemiluminescence biosensor for the determination of the HIV gene. Microchimica Acta. 2014;181(11-12):1293-300.
22. Jiang X, Spencer MG. Electrochemical impedance biosensor with electrode pixels for precise counting of CD4+ cells: A microchip for quantitative diagnosis of HIV infection status of AIDS patients. Biosensors and Bioelectronics. 2010;25(7):1622-8.
23. Wang R, Wang Y, Lassiter K, Li Y, Hargis B, Tung S, et al. Interdigitated array microelectrode based impedance immunosensor for detection of avian influenza virus H5N1. Talanta. 2009;79(2):159-64.
24. Hnaien M, Diouani MF, Helali S, Hafaid I, Hassen WM, Renault NJ, et al. Immobilization of specific antibody on SAM functionalized gold electrode for rabies virus detection by electrochemical impedance spectroscopy. Biochemical Engineering Journal. 2008;39(3):443-9.
25. Hejazi M, Pournaghi-Azar M, Ahour F. Electrochemical detection of short sequences of hepatitis C 3a virus using a peptide nucleic acid-assembled gold electrode. Analytical biochemistry. 2010;399(1):118-24.
26. Fang X, Tan OK, Tse MS, Ooi EE. A label-free immunosensor for diagnosis of dengue infection with simple electrical measurements. Biosensors and Bioelectronics. 2010;25(5):1137-42.
27. Corthell JT. Basic Molecular Protocols in Neuroscience: Tips, Tricks, and Pitfalls: Academic Press; 2014.
28. Rickert J, Göpel W, Beck W, Jung G, Heiduschka P. A ‘mixed’self-assembled monolayer for an impedimetric immunosensor. Biosensors and Bioelectronics. 1996;11(8):757-68.
29. de F. Paulo Tr, Abruña HcD, Diógenes IC. Thermodynamic, Kinetic, Surface p K a, and Structural Aspects of Self-Assembled Monolayers of Thio Compounds on Gold. Langmuir. 2012;28(51):17825-31.
30. Lin C-C, Chen L-C, Huang C-H, Ding S-J, Chang C-C, Chang H-C. Development of the multi-functionalized gold nanoparticles with electrochemical-based immunoassay for protein A detection. Journal of Electroanalytical Chemistry. 2008;619:39-45.
31. Park J-Y, Park S-M. DNA hybridization sensors based on electrochemical impedance spectroscopy as a detection tool. Sensors. 2009;9(12):9513-32.

32. Mashhadizadeh MH, Talemi RP. A highly sensitive and selective hepatitis B DNA biosensor using gold nanoparticle electrodeposition on an Au electrode and mercaptobenzaldehyde. Analytical Methods. 2014;6(22):8956-64.
33. Malecka K, Grabowska I, Radecki J, Stachyra A, Góra- Sochacka A, Sirko A, et al. Electrochemical detection of avian influenza virus genotype using amino- ssDNA probe modified gold electrodes. Electroanalysis. 2013;25(8):1871-8.
34. Vaughan R, O'sullivan C, Guilbault G. Sulfur based self-assembled monolayers (SAM's) on piezoelectric crystals for immunosensor development. Fresenius' journal of analytical chemistry. 1999;364(1-2):54-7.
35. Skládal P, dos Santos Riccardi C, Yamanaka H, da Costa PI. Piezoelectric biosensors for real-time monitoring of hybridization and detection of hepatitis C virus. Journal of virological methods. 2004;117(2):145-51.
36. Zhou X, Liu L, Hu M, Wang L, Hu J. Detection of hepatitis B virus by piezoelectric biosensor. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2002;27(1-2):341-5.
37. Dell'Atti D, Zavaglia M, Tombelli S, Bertacca G, Cavazzana AO, Bevilacqua G, et al. Development of combined DNA-based piezoelectric biosensors for the simultaneous detection and genotyping of high risk Human Papilloma Virus strains. Clinica chimica acta. 2007;383(1-2):140-6.
38. Hong S-R, Jeong H-D, Hong S. QCM DNA biosensor for the diagnosis of a fish pathogenic virus VHSV. Talanta. 2010;82(3):899-903.
39. Wang R, Li Y. Hydrogel based QCM aptasensor for detection of avian influenzavirus. Biosensors and Bioelectronics. 2013;42:148-55.
40. Hewa TMP, Tannock GA, Mainwaring DE, Harrison S, Fecondo JV. The detection of influenza A and B viruses in clinical specimens using a quartz crystal microbalance. Journal of virological methods. 2009;162(1-2):14-21.
41. Wangchareansak T, Sangma C, Ngernmeesri P, Thitithanyanont A, Lieberzeit PA. Self-assembled glucosamine monolayers as biomimetic receptors for detecting WGA lectin and influenza virus with a quartz crystal microbalance. Analytical and bioanalytical chemistry. 2013;405(20):6471-8.
42. Kobayashi M, Kikuchi N, Sato A. Optical tomography of fluorophores in dense scattering media based on ultrasound-enhanced chemiluminescence. Applied Physics Letters. 2015;106(2):021103.
43. Tansi FL, Rüger R, Rabenhold M, Steiniger F, Fahr A, Hilger I. Fluorescence-quenching of a liposomal-encapsulated near-infrared fluorophore as a tool for in vivo optical imaging. JoVE (Journal of Visualized Experiments). 2015(95):e52136.
44. Obaton A-F, Sanogo Y, Lautru J, Lievre M, Durocher J-N, Dubard J. Development of a new optical reference technique in the field of biology. IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement. 2013;62(4):837-44.
45. Lee C-K, Lin C-W, Lin S, Lee AS-Y, Wu J-Y, Lee S-S, et al. From an integrated biochip detection system to a defensive weapon against the SARS-CoV virus: OBMorph. MRS Online Proceedings Library Archive. 2004;820.
46. Pires NMM, Dong T, Hanke U, Hoivik N. Recent developments in optical detection technologies in lab-on-a-chip devices for biosensing applications. Sensors. 2014;14(8):15458-79.
47. Kim M-G, Shon Y, Lee J, Byun Y, Choi B-S, Kim YB, et al. Double stranded aptamer-anchored reduced graphene oxide as target-specific nano detector. Biomaterials. 2014;35(9):2999-3004.
48. Padilla-Parra S, Matos PM, Kondo N, Marin M, Santos NC, Melikyan GB. Quantitative imaging of endosome acidification and single retrovirus fusion with distinct pools of early endosomes. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(43):17627-32.
49. Rossi AM, Wang L, Reipa V, Murphy TE. Porous silicon biosensor for detection of viruses. Biosensors and Bioelectronics. 2007;23(5):741-5.
50. Grepstad JO, Kaspar P, Johansen I-R, Solgaard O, Sudbø A. Detection of single nano-defects in photonic crystals between crossed polarizers. Optics express. 2013;21(25):31375-89.
51. Yan R, Scott Lynn N, Kingry LC, Yi Z, Erickson T, Slayden RA, et al. Detection of virus-like nanoparticles via scattering using a chip-scale optical biosensor. Applied Physics Letters. 2012;101(16):161111.
52. Lu X, Dong X, Zhang K, Han X, Fang X, Zhang Y. A gold nanorods-based fluorescent biosensor for the detection of hepatitis B virus DNA based on fluorescence resonance energy transfer. Analyst. 2013;138(2):642-50.

53. Luo S-C, Sivashanmugan K, Liao J-D, Yao C-K, Peng H-C. Nanofabricated SERS-active substrates for single-molecule to virus detection in vitro: A review. Biosensors and Bioelectronics. 2014;61:232-40.
54. Halas NJ, Lal S, Chang W-S, Link S, Nordlander P. Plasmons in strongly coupled metallic nanostructures. Chemical reviews. 2011;111(6):3913-61.
55. Lin Y-Y, Liao J-D, Ju Y-H, Chang C-W, Shiau A-L. Focused ion beam-fabricated Au micro/nanostructures used as a surface enhanced Raman scattering-active substrate for trace detection of molecules and influenza virus. Nanotechnology. 2011;22(18):185308.
56. Lin Y-Y, Liao J-D, Yang M-L, Wu C-L. Target-size embracing dimension for sensitive detection of viruses with various sizes and influenza virus strains. Biosensors and Bioelectronics. 2012;35(1):447-51.
57. Pang Y, Wang J, Xiao R, Wang S. SERS molecular sentinel for the RNA genetic marker of PB1-F2 protein in highly pathogenic avian influenza (HPAI) virus. Biosensors and Bioelectronics. 2014;61:460-5.
58. Nguyen B, Tanious FA, Wilson WD. Biosensor-surface plasmon resonance: quantitative analysis of small molecule–nucleic acid interactions. Methods. 2007;42(2):150-61.
59. Pattnaik P. Surface plasmon resonance. Applied biochemistry and biotechnology. 2005;126(2):79-92.
60. Ermini M, Scarano S, Bini R, Banchelli M, Berti D, Mascini M, et al. A rational approach in probe design for nucleic acid-based biosensing. Biosensors and Bioelectronics. 2011;26(12):4785-90.
61. Jin W, Lin X, Lv S, Zhang Y, Jin Q, Mu Y. A DNA sensor based on surface plasmon resonance for apoptosis-associated genes detection. Biosensors and Bioelectronics. 2009;24(5):1266-9.
62. Šípová H, Zhang S, Dudley AeM, Galas D, Wang K, Homola Ji. Surface plasmon resonance biosensor for rapid label-free detection of microribonucleic acid at subfemtomole level. Analytical chemistry. 2010;82(24):10110-5.
63. Wang S, Yang H, Zhang H, Yang F, Zhou M, Jia C, et al. A surface plasmon resonance–based system to genotype human papillomavirus. Cancer genetics and cytogenetics. 2010;200(2):100-5.
64. Yao X, Li X, Toledo F, Zurita-Lopez C, Gutova M, Momand J, et al. Sub-attomole oligonucleotide and p53 cDNA determinations via a high-resolution surface plasmon resonance combined with oligonucleotide-capped gold nanoparticle signal amplification. Analytical biochemistry. 2006;354(2):220-8.
65. Kim S-A, Kim S-J, Lee S-H, Park T-H, Byun K-M, Kim S-G, et al. Detection of avian influenza-DNA hybridization using wavelength-scanning surface plasmon resonance biosensor. Journal of the Optical Society of Korea. 2009;13(3):392-7.
66. Teng J, Gu DY, Xu YQ, Shi L, Li W, Liu CX, et al., editors. Screening method for real-time detection of influenza-A virus in human throat swabs by surface plasmon resonance biosensor. Applied Mechanics and Materials; 2012: Trans Tech Publ.
67. Xu J, Wan J-y, Yang S-t, Zhang S-f, Xu N, Li N, et al. A surface plasmon resonance biosensor for direct detection of the rabies virus. Acta Veterinaria Brno. 2012;81(2):107-11.
68. Zheng S, Kim D-K, Park TJ, Lee SJ, Lee SY. Label-free optical diagnosis of hepatitis B virus with genetically engineered fusion proteins. Talanta. 2010;82(2):803-9.
69. Vaisocherova H, Mrkvová K, Piliarik M, Jinoch P, Šteinbachová M, Homola J. Surface plasmon resonance biosensor for direct detection of antibody against Epstein-Barr virus. Biosensors and Bioelectronics. 2007;22(6):1020-6.
70. Wang R, Zhao J, Jiang T, Kwon YM, Lu H, Jiao P, et al. Selection and characterization of DNA aptamers for use in detection of avian influenza virus H5N1. Journal of virological methods. 2013;189(2):362-9.
71. Bai H, Wang R, Hargis B, Lu H, Li Y. A SPR aptasensor for detection of avian influenza virus H5N1. Sensors. 2012;12(9):12506-18.
72. Mandenius C-F, Wang R, Aldén A, Bergström G, Thébault S, Lutsch C, et al. Monitoring of influenza virus hemagglutinin in process samples using weak affinity ligands and surface plasmon resonance. Analytica chimica acta. 2008;623(1):66-75.
73. Buchapudi KR, Huang X, Yang X, Ji H-F, Thundat T. Microcantilever biosensors for chemicals and bioorganisms. Analyst. 2011;136(8):1539-56.
74. Faegh S, Jalili N, Sridhar S. A self-sensing piezoelectric microcantilever biosensor for detection of ultrasmall adsorbed masses: theory and experiments. Sensors. 2013;13(5):6089-108.

75. Godin M, Tabard-Cossa V, Miyahara Y, Monga T, Williams P, Beaulieu L, et al. Cantilever-based sensing: the origin of surface stress and optimization strategies. Nanotechnology. 2010;21(7):075501.
76. Hansen KM, Thundat T. Microcantilever biosensors. Methods. 2005;37(1):57-64.
77. Grogan C, Raiteri R, O'Connor G, Glynn T, Cunningham V, Kane M, et al. Characterisation of an antibody coated microcantilever as a potential immuno-based biosensor. Biosensors and Bioelectronics. 2002;17(3):201-7.
78. Fritz J, Baller M, Lang H, Rothuizen H, Vettiger P, Meyer E, et al. Translating biomolecular recognition into nanomechanics. Science. 2000;288(5464):316-8.
79. Su M, Li S, Dravid VP. Microcantilever resonance-based DNA detection with nanoparticle probes. Applied Physics Letters. 2003;82(20):3562-4.
80. Xu D, Liu L, Guan J, Xu J, Wang T, Qin A, et al. Label-free microcantilever-based immunosensors for highly sensitive determination of avian influenza virus H9. Microchimica Acta. 2014;181(3-4):403-10.
81. Zhang W, Guo S, Carvalho WSP, Jiang Y, Serpe MJ. Portable point-of-care diagnostic devices. Analytical methods. 2016;8(44):7847-67.
82. Heukelbach J, Alencar CH, Kelvin AA, de Oliveira WK, de Góes Cavalcanti LP. Zika virus outbreak in Brazil. The Journal of Infection in Developing Countries. 2016;10(02):116-20.
83. Inci F, Filippini C, Baday M, Ozen MO, Calamak S, Durmus NG, et al. Multitarget, quantitative nanoplasmonic electrical field-enhanced resonating device (NE2RD) for diagnostics. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015;112(32):E4354-E63.
84. Babamiri B, Salimi A, Hallaj R. A molecularly imprinted electrochemiluminescence sensor for ultrasensitive HIV-1 gene detection using EuS nanocrystals as luminophore. Biosensors and Bioelectronics. 2018;117:332-9.
85. Lu C-H, Zhang Y, Tang S-F, Fang Z-B, Yang H-H, Chen X, et al. Sensing HIV related protein using epitope imprinted hydrophilic polymer coated quartz crystal microbalance. Biosensors and Bioelectronics. 2012;31(1):439-44.
86. Shafiee H, Lidstone EA, Jahangir M, Inci F, Hanhauser E, Henrich TJ, et al. Nanostructured optical photonic crystal biosensor for HIV viral load measurement. Scientific reports. 2014;4:4116.
87. Hassen WM, Chaix C, Abdelghani A, Bessueille F, Leonard D, Jaffrezic-Renault N. An impedimetric DNA sensor based on functionalized magnetic nanoparticles for HIV and HBV detection. Sensors and Actuators B: Chemical. 2008;134(2):755-60.
88. Tam YJ, Zeenathul NA, Rezaei MA, Mustafa NH, Azmi MLM, Bahaman AR, et al. Wide dynamic range of surface- plasmon- resonance- based assay for hepatitis B surface antigen antibody optimal detection in comparison with ELISA. Biotechnology and applied biochemistry. 2017;64(5):735-44.
89. Uzun L, Say R, Ünal S, Denizli A. Production of surface plasmon resonance based assay kit for hepatitis diagnosis. Biosensors and Bioelectronics. 2009;24(9):2878-84.
90. Li X, Scida K, Crooks RM. Detection of hepatitis B virus DNA with a paper electrochemical sensor. Analytical chemistry. 2015;87(17):9009-15.
91. İstek MM, Erdem MM, Gürsan AE. Impedimetric nanobiosensor for the detection of sequence-selective DNA hybridization. Hacettepe Journal of Biology and Chemistry. 2019;46(4):495-503.
92. Zengin A, Tamer U, Caykara T. SERS detection of hepatitis B virus DNA in a temperature- responsive sandwich- hybridization assay. Journal of Raman Spectroscopy. 2017;48(5):668-72.
93. Liu Y, Shen T, Hu L, Gong H, Chen C, Chen X, et al. Development of a thermosensitive molecularly imprinted polymer resonance light scattering sensor for rapid and highly selective detection of hepatitis A virus in vitro. Sensors and Actuators B: Chemical. 2017;253:1188-93.
94. Ilkhani H, Farhad S. A novel electrochemical DNA biosensor for Ebola virus detection. Analytical biochemistry. 2018;557:151-5.
95. Yanik AA, Huang M, Kamohara O, Artar A, Geisbert TW, Connor JH, et al. An optofluidic nanoplasmonic biosensor for direct detection of live viruses from biological media. Nano letters. 2010;10(12):4962-9.
96. Cai H, Parks J, Wall T, Stott M, Stambaugh A, Alfson K, et al. Optofluidic analysis system for amplification-free, direct detection of Ebola infection. Scientific reports. 2015;5:14494.

97. Afsahi S, Lerner MB, Goldstein JM, Lee J, Tang X, Bagarozzi Jr DA, et al. Novel graphene-based biosensor for early detection of Zika virus infection. Biosensors and Bioelectronics. 2018;100:85-8.
98. Kaushik A, Yndart A, Kumar S, Jayant RD, Vashist A, Brown AN, et al. A sensitive electrochemical immunosensor for label-free detection of Zika-virus protein. Scientific reports. 2018;8(1):1-5.
99. Song J, Mauk MG, Hackett BA, Cherry S, Bau HH, Liu C. Instrument-free point-of-care molecular detection of Zika virus. Analytical chemistry. 2016;88(14):7289-94.
100. Ashiba H, Sugiyama Y, Wang X, Shirato H, Higo-Moriguchi K, Taniguchi K, et al. Detection of norovirus virus-like particles using a surface plasmon resonance-assisted fluoroimmunosensor optimized for quantum dot fluorescent labels. Biosensors and Bioelectronics. 2017;93:260-6.
101. Lee J, Morita M, Takemura K, Park EY. A multi-functional gold/iron-oxide nanoparticle-CNT hybrid nanomaterial as virus DNA sensing platform. Biosensors and Bioelectronics. 2018;102:425-31.
102. Weerathunge P, Ramanathan R, Torok VA, Hodgson K, Xu Y, Goodacre R, et al. Ultrasensitive colorimetric detection of murine norovirus using NanoZyme aptasensor. Analytical chemistry. 2019;91(5):3270-6.
103. Sayhi M, Ouerghi O, Belgacem K, Arbi M, Tepeli Y, Ghram A, et al. Electrochemical detection of influenza virus H9N2 based on both immunomagnetic extraction and gold catalysis using an immobilization-free screen printed carbon microelectrode. Biosensors and Bioelectronics. 2018;107:170-7.
104. Tam PD, Van Hieu N, Chien ND, Le A-T, Tuan MA. DNA sensor development based on multi-wall carbon nanotubes for label-free influenza virus (type A) detection. Journal of Immunological Methods. 2009;350(1-2):118-24.
105. Pang Y, Rong Z, Wang J, Xiao R, Wang S. A fluorescent aptasensor for H5N1 influenza virus detection based-on the core–shell nanoparticles metal-enhanced fluorescence (MEF). Biosensors and Bioelectronics. 2015;66:527-32.
106. Vollmer F, Arnold S, Keng D. Single virus detection from the reactive shift of a whispering-gallery mode. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008;105(52):20701-4.
107. Zhang G-J, Zhang L, Huang MJ, Luo ZHH, Tay GKI, Lim E-JA, et al. Silicon nanowire biosensor for highly sensitive and rapid detection of Dengue virus. Sensors and Actuators B: Chemical. 2010;146(1):138-44.
108. Lim JM, Kim JH, Ryu MY, Cho CH, Park TJ, Park JP. An electrochemical peptide sensor for detection of dengue fever biomarker NS1. Analytica chimica acta. 2018;1026:109-16.
109. Deng J, Toh C-S. Impedimetric DNA biosensor based on a nanoporous alumina membrane for the detection of the specific oligonucleotide sequence of dengue virus. Sensors. 2013;13(6):7774-85.
110. Jahanshahi P, Zalnezhad E, Sekaran SD, Adikan FRM. Rapid immunoglobulin M-based dengue diagnostic test using surface plasmon resonance biosensor. Scientific reports. 2014;4:3851.
111. Jin CE, Lee TY, Koo B, Sung H, Kim S-H, Shin Y. Rapid virus diagnostic system using bio-optical sensor and microfluidic sample processing. Sensors and Actuators B: Chemical. 2018;255:2399-406.
112. Prabowo BA, Wang RY, Secario MK, Ou P-T, Alom A, Liu J-J, et al. Rapid detection and quantification of Enterovirus 71 by a portable surface plasmon resonance biosensor. Biosensors and Bioelectronics. 2017;92:186-91.
113. Riedel T, Rodriguez-Emmenegger C, de los Santos Pereira A, Bědajánková A, Jinoch P, Boltovets PM, et al. Diagnosis of Epstein–Barr virus infection in clinical serum samples by an SPR biosensor assay. Biosensors and Bioelectronics. 2014;55:278-84.
114. Bai W, Spivak DA. A double- imprinted diffraction- grating sensor based on a virus- responsive super- aptamer hydrogel derived from an impure extract. Angewandte Chemie International Edition. 2014;53(8):2095-8.
115. Inan H, Wang S, Inci F, Baday M, Zangar R, Kesiraju S, et al. Isolation, detection, and quantification of cancer biomarkers in HPV-associated malignancies. Scientific reports. 2017;7(1):1-11.
116. Birnbaumer GM, Lieberzeit PA, Richter L, Schirhagl R, Milnera M, Dickert FL, et al. Detection of viruses with molecularly imprinted polymers integrated on a microfluidic biochip using contact-less dielectric microsensors. Lab on a Chip. 2009;9(24):3549-56.

117. Feng W, Liang C, Gong H, Cai C. Sensitive detection of Japanese encephalitis virus by surface molecularly imprinted technique based on fluorescent method. New Journal of Chemistry. 2018;42(5):3503-8.

Review Article

Methods of viral diseases diagnosis based on biosensors

Received: 12/03/2022 - Accepted: 11/08/2022

Mahsa Kalantar[1]
Marjan Malekmohamadi[1]
Ali hossein Rezayan[2*]

[1] *Nanobiotechnology PhD student, Life Science Engineering department, Faculty of New Science and Technology, Tehran University, Tehran, Iran.*
[2] *Associate Professor, Life Science Engineering department, Faculty of New Science and Technology, Tehran Universit, Tehran, Iran.*

* Life Science Engineering department, Faculty of New Science and Technology, Tehran Universit, Tehran, Iran.

Email: ahrezayan@ut.ac.ir

Abstract

Introduction: The recent events of outbreaks related to different viruses in the past few years, increased exponentially by the pandemic caused by the coronavirus disease 2019 (COVID-19), raised a concern and increased the search for more information on viruses-based diseases. Currently, the detection of viruses using methods based on polymerase chain reaction (PCR) has the highest sensitivity. However, this method has its drawbacks. Research of biosensors is also becoming the most extensively studied discipline because of the easy, rapid, low-cost, highly sensitive, and highly selective biosensors contribute to advances in next-generation medicines. Thus, biosensors represent a new promising tool for virus detection. This review gives a brief survey of the issue of viral detection, comprising diagnostics of a target structure of viruses, such as nucleic acids or proteins. This article reviews the different principles of detection and manufacturing methods for each type of virus biosensors and finally introduces some of their applications in virus diagnosis, expanding compared to conventional methods.

Key words: Virus, Biosensor, Early Virus Diagnosis, Infectious Diseases, Nanoparticle

Acknowledgement: There is no conflict of interest.