

مروری بر روش‌های تشخیصی مبتنی بر نانوذرات طلا

زهرا ابوالقاسمی^۱، مهدی زین الدینی^{۲*}، سیدمرتضی رباط جزئی^۳

۱- دانشجوی دکتری مهندسی شیمی (بیوتکنولوژی)، گروه مهندسی شیمی، مجتمع شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران، ایران.

۲- دانشیار، گروه علوم زیستی، مجتمع شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران، ایران.

۳- استادیار، گروه مهندسی شیمی، مجتمع شیمی و مهندسی شیمی، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران، ایران.

* صندوق پستی ۱۵۸۷۵۱۷۷۴، تهران، ایران
zeinoddini52@mut.ac.ir

پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۰۱

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۱

چکیده

نانوذرات کروی شکل طلا با خواص منحصر به فرد خود دارای قابلیت زیادی جهت تشخیص انواع مختلف آنالیت‌ها بوده و امروزه استفاده از نانو ذرات طلا کاربردهای گسترده‌ای در زمینه پزشکی و زیست فناوری از جمله تشخیص پاتوژن‌های آلوده کننده آب، هوا و مواد غذایی داشته و جایگزین مناسبی برای روش‌های شیمیایی و فیزیکی تلقی می‌شود. فناوری‌های نوین در طراحی حسگر زیستی مبتنی بر نانوذرات طلا، قابلیت شناسایی ترکیبات زیستی را به‌طور دقیق و سریع فراهم می‌کند. یکی از این فناوری‌ها، حسگر تشخیصی بر پایه رزونانس پلاسمون سطحی (SPR) است که بر اساس خواص نوری خود قادر به اندازه‌گیری بسیار حساس و اختصاصی میان‌کنش‌های مولکول‌های زیستی، بدون تأخیر زمانی می‌باشند. این فناوری می‌تواند در زمان کوتاه و با حساسیت مناسب ویژگی‌های میان‌کنش مواد زیستی (الیگونوکلوئید، پروتئین، باکتری) بر روی سطح، از جمله سرعت واکنش، تمایل و غلظت میان‌کنش‌های سطحی را کمی‌سازی کند. در این مقاله مروری تلاش شده است ضمن بررسی خصوصیات و ویژگی‌های پلاسمون سطحی نانوذرات طلا، کاربردهای تشخیصی ساده نانوذرات طلا بر اساس روش پلاسمون سطحی موضعی (LSPR) و تشخیص در زیست پزشکی، بررسی و تشریح شود.

کلید واژگان: نانوذرات طلا، حسگر زیستی، رزونانس پلاسمون سطحی، تشخیص.

۱- ویژگی‌ها و اهمیت استفاده از نانوذرات طلا در روش‌های تشخیص

فلزات نجیب گروهی از عناصر واسطه جدول تناوبی می‌باشند که به دلیل خواص ویژه خود دارای اهمیت بسیار زیادی در علوم مختلف از جمله متالورژی، هنر، پزشکی و علوم آزمایشگاهی می‌باشند. این فلزات دارای خواص ویژه و منحصر به فرد فوتونیک، الکترونیک و کاتالیتیک می‌باشند. با کوچک شدن ذرات در سطح نانو، خواص کوانتومی آنها تغییرات فاحشی خواهد کرد که استفاده از آنها به عنوان سیستم‌های تشخیصی با قابلیت بالا را ممکن می‌کند. همچنین با توجه به این که قابلیت تهیه این فلزات در سطح نانو موجود می‌باشد، می‌توان آنها را در ابعاد نانومتری تهیه کرده و کاربردهای ویژه‌ای برای آن تعریف کرد. خواص و ویژگی‌های نانوذرات به طور کلی به جنس و اندازه آنها بستگی دارد و همه خواص و ویژگی‌های آنها را می‌توان با دو عامل افزایش نسبت سطح به حجم و گسسته شدن ترازهای انرژی توجیه کرد [۱ و ۲]. یکی از نانوذرات متداول با خواص منحصر به فرد و کاربرد گسترده در زیست فناوری و پزشکی، نانوذرات طلا^۱ (GNPs) هستند که دارای کاربردهای مختلف در طراحی زیست حسگرها و روش‌های تشخیصی هستند. به عنوان مثال، در ۲۵۰۰ سال پیش از میلاد مسیح این فلز به عنوان روش درمانی برای جوش، آبله و زخم‌های پوستی مورد استفاده قرار گرفته است. در سال‌های اخیر نیز استفاده از GNPs، به دلیل داشتن ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی منحصر به فرد مانند خواص نوری، کاربرد ساده و سازگاری در زمینه‌های مختلف تشخیصی از جمله تصویر برداری زیستی، تشخیص الیگونوکلوئیدها، پروتئین‌ها، حسگر کالیمتریک، توسعه یافته‌اند [۳]. از مهمترین مزایای استفاده از GNPs می‌توان به موارد زیر اشاره کرد: (الف) GNPs را می‌توان به سادگی در اندازه‌ها و شکل‌های مختلف

سنتز کرد. (ب) GNPs را می‌توان به سادگی از طریق انواع مولکول‌های زیستی، از جمله داروها، ژن‌ها، لیگاندهای حاوی گروه‌های عاملی مانند آمین‌ها، تیول‌ها و فسفین‌ها به دلیل مساحت سطح بزرگ و وجود بار منفی روی سطوح، عامل‌دار کرد. (ج) GNPs در برابر اکسیداسیون پایدار بوده، زیست سازگاری بالا دارند و سمیتی برای سلول (سیتوتوکسیک) ندارند. (د) GNPs دارای ویژگی‌های نوری و الکترونیکی منحصر به فردی هستند که به طور قابل ملاحظه‌ای به شکل، اندازه و وضعیت تجمع آنها مربوط می‌شود [۵ و ۶]. این خاصیت فیزیکی مهم GNPs به دلیل الکترون‌های لایه هدایتی می‌باشد که در برخورد با امواج الکترومغناطیس رفتار متفاوتی از خود بروز می‌دهند و به آن رزونانس پلاسمون سطحی^۲ (SPR) می‌گویند. در نتیجه با توجه به خواص فیزیکی و شیمیایی GNPs به ویژه خاصیت SPR، می‌توان از این نانوذرات به عنوان حسگرهای زیستی و شیمیایی در روش تشخیص مواد و آنالیت‌ها استفاده کرد. تشخیص سریع و دقیق مواد شیمیایی و زیستی با حساسیت بالا، مقرون به صرفه بودن، سادگی روش، صرفه جویی در زمان و همچنین محدودیت تشخیصی پایین^۳ (LOD)، سبب شده که از GNPs در زمینه‌های مختلف حسگری، از جمله پزشکی، نظارت بر محیط زیست و زیست فناوری استفاده شود [۳].

۲- رزونانس پلاسمون سطحی نانوذرات طلا

اصطلاح "پلاسمون" اولین بار توسط پاین و بوهم^۴ پیشنهاد شد. به طوری که نوسان رزونانس الکترون‌های آزاد در سطح ذره در حضور نور را به عنوان تشدید پلاسمون سطحی توصیف کردند [۶]. در یک نمای عمومی، پلاسمون‌ها می‌توانند به عنوان یک نوسان چگالی الکترون‌های آزاد نسبت به یون‌های مثبت در یک فلز

² Surface Plasmonic Resonance

³ Limit of Detection

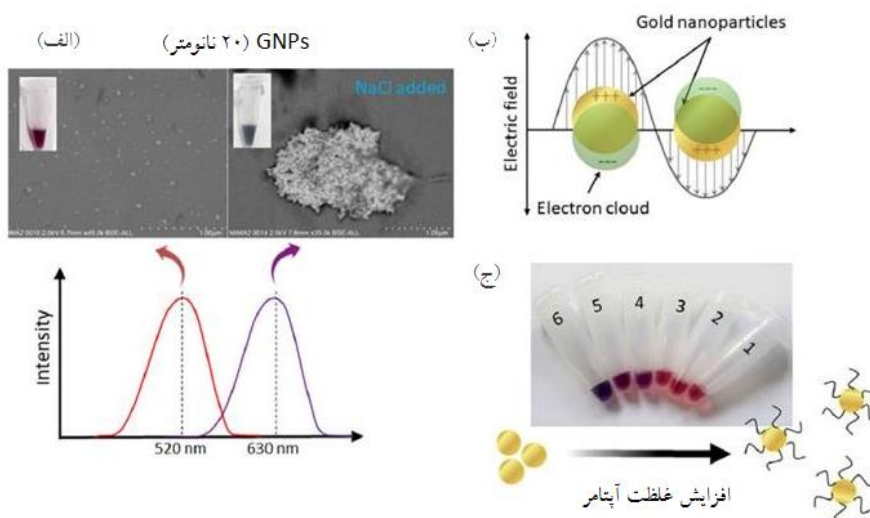
⁴ Pines and Bohm

¹ Gold Nanoparticles

طبق تئوری مای^۳، تشدید پلاسمون سطحی منطقه‌ای نانوذره به‌طور عمده به پنج عامل اندازه، شکل، ترکیب یا مواد تشکیل‌دهنده نانوذره، فاصله بین ذرات و در نهایت ضریب شکست محیط اطراف نانوذرات وابسته است. نوسان پلاسمون و رنگ GNPs در یک محلول (محیط دی الکتریک) به شدت تحت تأثیر فاصله بین ذرات قرار دارد، به‌طوری‌که هرچه فاصله بین GNPs کاهش یابد، شدت تغییر رنگ از قرمز به ارغوانی بیشتر می‌شود [۹ و ۱۰]. این خصوصیات، اساس حسگرهای شیمیایی و زیستی بوده و بر طول موج و شدت پیک تأثیر می‌گذارند. گونه‌هایی که بتوانند این خصوصیات را تغییر دهند، توانایی تغییر طول موج یا شدت LSPR را دارند و بنابراین می‌توانند به‌وسیله حسگرهای LSPR شناسایی شوند. برای جلوگیری از تجمع GNPs در اهداف تشخیصی، مدیریت بر پایداری آنها در محلول ضروری است. حالت تجمع نانوذرات به تعادل بین نیروی دافعه الکترواستاتیک و نیروی جاذبه واندروالس در محلول حاوی نانوذرات، عناصر شناسایی و هدف بستگی دارد [۱۱ و ۱۲]. همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، GNPs کروی با اندازه‌های مختلف (قطر ۱ تا ۵۰ نانومتر) در یک محلول دارای رنگ قرمز شرابی هستند (طیف پلاسمونیک در حدود ۵۲۰ نانومتر است). در حالی که GNPs تجمع‌یافته دارای رنگ بنفش و طیف پلاسمونیک در حدود ۶۳۰ نانومتر است (شکل ۱-الف). پلاریزاسیون بار روی سطح نانوذرات یک میدان دوقطبی ایجاد می‌کند که به نوبه خود بر جذب و پراکندگی نور تأثیر می‌گذارد (شکل ۱-ب). هر جسمی که وارد این منطقه شود بر LSPR تأثیر می‌گذارد.

توصیف شوند. برای روشن شدن مطلب، یک سیم را تصور کنید که در یک میدان الکتریکی از چپ به راست قرار دارد. این باعث می‌شود الکترون‌ها به سمت راست میدان جذب شوند و یون‌های مثبت در سمت دیگر باقی بمانند تا زمانی که میدان را درون فلز خنثی نمایند. اگر میدان الکتریکی حذف شود، الکترون‌هایی که به طرف راست حرکت می‌کردند، یکدیگر را دفع می‌کنند و به وسیله یون‌های مثبت جذب می‌شوند. الکترون‌ها در بسامد پلاسمو به جلو و عقب می‌روند تا زمانی که انرژی آنها در یک فرایند مقاومتی یا استهلاکی تمام شود. پلاسمون‌های سطحی توسط فوتون‌های نور مرئی یا فرابنفش برانگیخته می‌شوند که اگر برانگیختگی در منطقه نزدیک سطح فلز رخ دهد به آن پلاسمون‌های سطحی (SPR) می‌گویند. به پلاسمون‌های سطحی نانوذره‌ای که اندازه کوچک‌تری از طول موج نور دارند (نسبت شعاع آنها به طول موج، R/λ ، کمتر از ۰/۱)، پلاسمون سطحی (SPR)^۱ موضعی یا جایگزیده (LSPR)^۲ می‌گویند. این پدیده براساس خواص نوری منحصر به فرد نانوذرات فلز نجیب، امکان تمایز رنگ ذرات انباشته شده و غیرانباشته را در یک محلول فراهم می‌کند. ابعاد نانو ذره‌های فلزی به قدری کوچک است که نور به آسانی می‌تواند به عمق نفوذ پیدا کرده و با تمام الکترون‌های باند هدایت برهمکنش انجام دهد [۷ و ۸]. حسگرهای LSPR به‌طور معمول بر اساس فلزات نجیب (طلا، نقره، پلاتین و پالادیوم) ساخته می‌شوند، زیرا دارای باند جذب نوری در محدوده‌ی قابل مشاهده طیف الکترومغناطیسی هستند. طلا با توجه به سهولت و بازه عملکردی بالای عامل‌دار کردن با مولکول‌های زیستی و سازگاری آن با مولکول‌های فعال شیمیایی و زیستی، پرکاربردترین فلز نجیب در حسگرهای زیستی مبتنی بر LSPR است.

^۱ Surface Plasmon Resonance^۲ Localized surface plasmonic resonance^۳ Mie theory

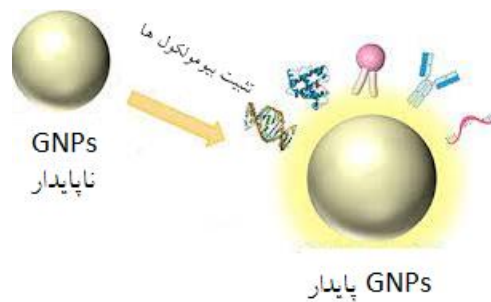


شکل ۱ مکانیسم شناسایی آنالیت‌ها و پاتوژن‌ها با استفاده از خاصیت پلاسمون سطحی موضعی (LSPR) نانوذرات طلا. (الف) یک محلول آبی رنگ قرمز از GNPs حاوی نانوذرات تثبیت شده (قطر ۲۰ نانومتر) است. در حالی که پس از افزودن نمک، رنگ محلول به آبی تغییر می‌کند و حاوی نانوذرات انباشته شده با میکروسکوپ الکترونی روبشی است. این دو محلول دارای حداکثر جذب متمایز در ۵۲۰ نانومتر (قرمز) و ۶۳۰ نانومتر (آبی) هستند؛ (ب) طرحی از نوسان پلاسمون برای یک کره، نشان دهنده رفتار نانوکره های فلزی در یک میدان الکتریکی خارجی؛ (ج) DNA (آپتامر) در محلول با اتصال به GNPs از تجمع آنها بسته به غلظت آپتامر جلوگیری می‌کند [۱۳].

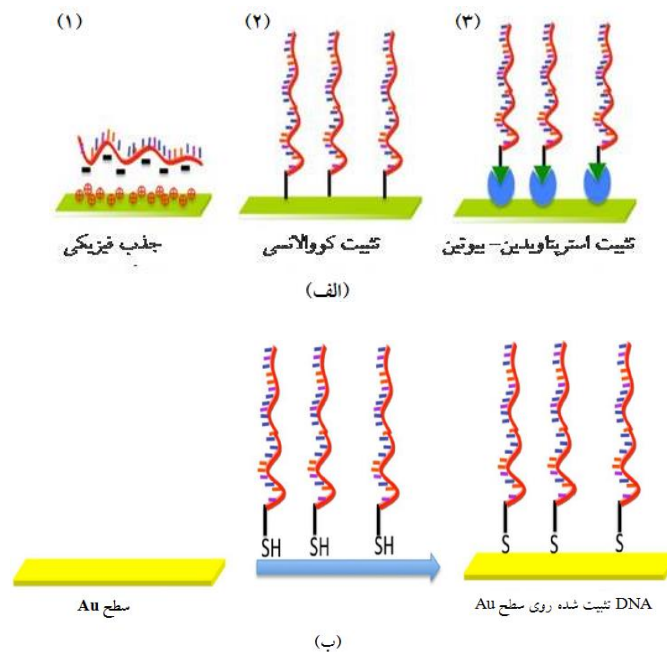
۳- عامل دار کردن سطح نانوذرات طلا

عناصر شناساگر نظیر پروب‌های ssDNA، آنتی‌بادی، پپتیدها، باکتریوفاژها و آپتامرها، توالی اسیدنوکلئیک یا بخش‌های پروتئینی خاصی از یک پاتوژن را می‌توانند تشخیص دهند. برای استفاده از GNPs به‌عنوان سامانه تشخیص زیستی، باید سطح آنها عامل‌دار شود، به این ترتیب، عناصر تشخیصی برای ردیابی هدف خاص، بر روی آن تثبیت می‌شود. از آنجایی که هر نوع مولکول عامل‌دار شده خواص خاصی ایجاد می‌کند و نیاز به یک واکنش شیمیایی مناسب دارد، روش عامل‌دار کردن باید با دقت و با توجه به کاربرد مورد نظر انتخاب شود. به همین منظور می‌توان دو روش عامل‌دار کردن اصلی، شامل اتصال کووالانسی و اتصال غیرکووالانسی را در نظر گرفت. اتصال کووالانسی کانژوگه کردن بسیار پایداری را ایجاد می‌کند و به‌طور گسترده در حوزه‌های نیازمند ایجاد پیوند پایدار، مانند تصویربرداری، ردیابی و قرار دادن در

واکنش‌های (بیو) شیمیایی استفاده می‌شود. اتصال غیرکووالانسی نیز اغلب در طرح‌های سنجش و تحویل که در آن سهولت رهاسازی و برگشت‌پذیری مزیت دارد، به کار برده می‌شود [۳]. با تکیه بر این دو راهبرد اصلی، بسته به کاربرد و آنالیت مورد نظر، تعداد زیادی مولکول (زیستی) می‌تواند به سطح GNPs متصل شوند. همانگونه که در شکل ۲ نشان داده شده است، این عناصر باید با روشی بر روی GNPs کلوئیدی جذب و تثبیت شوند تا به هنگام تماس با آنالیت به ترکیب مورد نظر متصل شده و تغییرات فیزیکی و شیمیایی ناشی از این اتصال به صورت یک پیغام قابل اندازه‌گیری تبدیل شود. تثبیت را می‌توان به‌عنوان اتصال مولکول‌ها به یک سطح که منجر به کاهش یا از دست دادن تحرک می‌شود، تعریف کرد. موفقیت این ابزار بستگی به شیمی استفاده شده برای اتصال پروب به سطح مبدل و کنترل چگالی آن دارد. تثبیت کردن با تماس فیزیکی و شیمیایی انجام می‌شود.



شکل ۲ اتصال عناصر زیستی مختلف روی سطح GNPs.



شکل ۳ (الف) روش های تثبیت آبتامر روی سطح (۱۵)، (ب) تثبیت DNA روی سطح طلا به روش کووالانسی [۱۵].

همانطور که در شکل ۳-الف نشان داده شده، مهمترین روش های تثبیت که طی سال های اخیر توسعه یافته است، عمدتاً براساس سه مکانیسم جذب فیزیکی، تثبیت کووالانسی و تثبیت بیوتین-استرپتاویدین [۱۵] مهم بوده است.

۳-۱- تثبیت توسط جذب فیزیکی

جذب فیزیکی ساده ترین روش تثبیت است زیرا نیازی به اصلاح اسیدنوکلئیک ندارد. تثبیت براساس برهمکنش های یونی که بین گروه های دارای بار منفی موجود در پروب

در حالت کلی انتخاب یک روش تثبیت مناسب، توسط خواص فیزیکوشیمیایی سطح و عنصرزیستی تعیین می شود. دستیابی به حساسیت و گزینش پذیری بالا مستلزم به حداقل رساندن جذب غیراختصاصی، پایداری عنصرزیستی تثبیت شده و جهت گیری خوب عنصرزیستی برای اتصال به مولکول هدف است [۱۴]. کنترل این مرحله برای اطمینان از واکنش پذیری بالا، جهت گیری، دسترسی و پایداری پروب تثبیت شده به سطح و جلوگیری از اتصال غیراختصاصی ضروری است.

۱). مطابق شکل ۳-ب، برهمکنش‌های تیول- فلز اغلب برای اتصال کووالانسی مولکول‌های زیستی بر روی سطوح طلا استفاده می‌شود. گروه‌های تیول تمایل زیادی نسبت به سطوح فلزات نجیب از خود نشان می‌دهند. به طوری که امکان تشکیل پیوندهای کووالانسی بین اتم‌های گوگرد و طلا را فراهم می‌کند [۱۵].

۳-۳- برهمکنش‌های استرپتاویدین- بیوتین

روش دیگر برای اتصال غیرکووالانسی پروب آپتامر به سطح مبدل، براساس تشکیل کمپلکس استرپتاویدین- بیوتین است. بیوتین مولکول کوچکی است که با پیوندی نزدیک به قدرت پیوند کووالانسی به استرپتاویدین متصل می‌شود. از این رو اتصال بیوتین به استرپتاویدین بسیار پایدار و مقاوم در برابر تغییرات دما، pH و حلال‌های آلی است. استرپتاویدین می‌تواند چهار محل اتصال یکسان برای بیوتین فراهم کند. می‌توان از این برهمکنش‌ها برای تثبیت پروب آپتامر به سطوح مبدل استفاده کرد. در این روش انتهای پروب آپتامر بیوتین‌دار شده در تماس با سطوح اصلاح شده با استرپتاویدین- بیوتین قرار می‌گیرد و در پی اتصال بیوتین به استرپتاویدین، بیوتین روی سطح مبدل تثبیت می‌شود [۱۵].

همچنین در جدول ۲ مزایا و معایبی که در روش‌های تثبیت وجود دارد، ارائه شده است.

DNA و بارهای مثبت موجود در سطح نانوذره انجام می‌شود (شکل ۳). در نتیجه DNA ها تثبیت شده احتمالاً به صورت تصادفی روی سطح قرار می‌گیرند، زیرا هر مولکول می‌تواند تماس‌های زیادی را در جهت‌گیری‌های مختلف ایجاد کند تا تعاملات دافعه با بستر و پروب‌های DNA که قبلاً جذب شده را به حداقل برساند. به عنوان مثال از یک فیلم کیتوزان برای تثبیت ssDNA روی الکتروود کربن شیشه‌ای (GCE) با جذب فیزیکی استفاده شده است [۱۶ و ۱۷]. پتانسیل بکارگرفته شده در طول تثبیت، پایداری پروب را از طریق جاذبه الکترواستاتیکی بین سطح با بار مثبت و ساختار قند فسفات با بار منفی DNA، افزایش می‌دهد.

۳-۲- تثبیت توسط اتصال کووالانسی

در تثبیت DNA روی سطوح حالت جامد با استفاده از برهمکنش الکترواستاتیکی به عنوان نیروی محرکه، تغییرات محیطی مانند قدرت یونی، pH و دما می‌تواند باعث دفع پروب‌های DNA جذب شده شود. بنابراین، یک پیوند کووالانسی برای تثبیت پروب‌های DNA برای دستیابی به پایداری خوب و استحکام اتصال بالا آسان‌تر است [۱۷]. جذب شیمیایی و پیوند کووالانسی دو روش متداول اتصال کووالانسی برای تثبیت DNA ها روی سطح هستند که در گزارشات قبلی ارائه شده‌اند (جدول

جدول ۱ نمونه‌هایی از گروه‌های عاملی که می‌توانند برای عامل‌دار کردن GNPs استفاده شوند [۱۸].

گروه‌های سطحی	اصلاح لیگاند	ویژگی‌ها	کاربردهای تشخیصی
آمین‌ها	پلی اتیلن استیله (PEI)	بهبود کارایی انتقال GNPs به دلیل جذب الکترواستاتیک	GNPs به عنوان عوامل کنتراست CT برای تشخیص سرطان کبد
	پلی آکریل آمید (PAAm)	عامل کاهنده و تثبیت کننده سطح	کاربرد در تشخیص مبتنی بر SERS
	گرافن و GNPs اصلاح شده با آمین	ارتقا رفتار انتقال الکترون بین پراکسید هیدروژن و الکتروود	کاربرد بالقوه در زمینه الکتروشیمیایی

تصویربرداری فوتوآکوستیک <i>in vivo</i> و NIR ¹	تثبیت نانومیله‌های طلا با ساختارهای توخالی مینیاتوری	Thiolated-Au نانوذرات مبتنی بر پیوند کووالانسی	لیگاندهای تیوله
کاربرد در تصویربرداری بافتی، تصویربرداری فلورسانس سلولی در شرایط آزمایشگاهی (به‌عنوان مثال، لومینسانس NIR در سلول‌های (HeLa)	نانومکعب‌های طلایی پوشش داده شده با PEG و LA و DHLA، به‌عنوان پروب‌های لومینانس	اسید لیپوئیک (LA) و اسید دی‌هیدرولیپوئیک (DHLA)	
تشخیص مارکرهای سرطان غدد بزاقی (به‌عنوان مثال matrilysin)	GNPs همراه با آپتامر پلی پپتیدی با توالی بلند و کربن دات‌ها	آمینوآسیدها	
عوامل کنتراست جدید برای پنجره NIR	نانومیله‌های طلا تیوله با PEG عامل‌دار شده	پلیمرها	
تشخیص درجا miRNA آگزوزوم (micro-RNA) با توجه به تغییرات شدت سیگنال فلورسانس	GNPs کانژوگه با DNA تیوله با برچسب فلورسنت	الیگونوکلوئیدها	
تشخیص بیومارکرهای سرطان (به‌عنوان مثال، متالو پروتئیناز ۲، کاسپاز-۹) تصویربرداری از RNA هدف در سلول‌های زنده	جایگزینی سنسور Au-S به Au-Se پس از تشخیص سلنول	نانوحسگرهای طلا مبتنی بر پیوند Au-Se	لیگاندهای سلنیوم
تشخیص یون‌های CN و I که به‌صورت چشمی با تجمع نانوپروب طلا (حسگر رنگ‌سنجی)	GNPs با BSA-FITC (فلورسئین ایزوتیوسیانات) عامل‌دار شدند.	آلبومین سرم گاوی (BSA)	مولکول‌های زیستی
حسگر الکتروشیمیایی برای تشخیص نشانگرهای بیماری آلزایمر در پلاسما (پپتید p53 تغییر یافته)	حساسیت تشخیص به‌دلیل هم‌افزایی بین فلزات طلا و پلاتین در سطح NP بهبود یافته است.	دو منظوره core@shell Au@Pt/GNPs	نانوذرات هیبریدی
حسگر زیستی رنگ‌سنجی و تشخیص مبتنی بر SERS	آمینو مرکاپتوکربوکسیل می‌تواند برای اصلاحات ثانویه استفاده شود.	GNPs مبتنی بر پوسته سیلیکا	نانوذرات سیلیکا

جدول ۲ مزیت‌ها و معایب روش‌های تثبیت [۱۵]

برهم کنش استرپتاویدین-بیوتین	برهم کنش کووالانسی	جذب فیزیکی	
جهت‌گیری بهبودیافته -اختصاصیت و عملکرد بالا -به خوبی کنترل شده و برگش پذیری	-پایداری خوب -قدرت پیوندی بالا -استفاده در طولانی مدت	-ساده و سریع -روش مستقیم (بدون نیاز به اتصال دهنده) -مناسب برای DNA, RNA و PNA	مزایا
-گران، آهسته -مشکل فشردگی پروب‌های آپتامر روی سطح -استفاده از اتصال دهنده زیست سازگار -تکرار پذیری ضعیف	-استفاده از اتصال دهنده (linker) -آهسته، برگشت ناپذیر -مشکل فشردگی پروب‌های آپتامر روی سطح	-جهت‌گیری تصادفی -اتصال ضعیف آپتامرها به سطح -جداشدن از سطح با شستشو، مشکل فشردگی پروب‌های آپتامر روی سطح و تکرار پذیری ضعیف	معایب

¹ Near-infrared spectroscopy

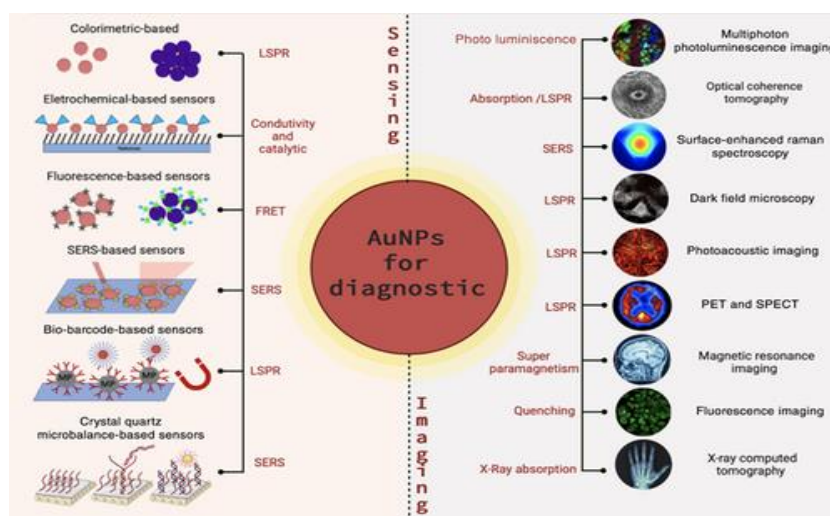
۴- کاربردهای تشخیصی نانوذرات طلا

همانگونه که اشاره شد، در سال‌های اخیر نانوذرات کروی شکل طلا با داشتن خواص الکترونیک، فیزیکوشیمیایی و نوری ویژه، بسیار مورد توجه دانشمندان در علوم مختلف خصوصاً علوم زیستی قرار گرفته‌اند. خواص نوری ویژه این نانوذرات طلا نشأت گرفته از نوسانات پلاسمون سطحی آنها می‌باشد. به دلیل سطح مقارنی که این نانوذرات دارند، توزیع الکترون‌های لایه هدایتی بر روی سطح آنها به صورت یکنواخت می‌باشد. از این رو در برخورد با نور فرودی، یک نوع رفتار از خود نشان خواهند داد. این یکنواختی برخورد با نور سبب ایجاد تنها یک طیف SPR جذبی در ناحیه مرئی خواهد شد. به دلیل حساسیت فوق‌العاده بالایی که طیف SPR این نانوذرات به کوچکترین تغییرات رخ داده در محیط اطراف خود دارند، از آنها در علوم مختلف از جمله پزشکی، زیست‌شناسی و بیوشیمی استفاده زیادی شده است. دو رویکرد اصلی برای تشخیص با استفاده از GNPs بر اساس خواص ذاتی آنها وجود دارد. رویکرد اول استفاده در حسگر زیستی برای شناسایی بیومولکول‌ها و آنالیت‌های

کوچک است، که در آن رنگ‌سنجی، فلورسنت، الکتروشیمیایی و SERS نانوذرات طلا، بررسی می‌شود. رویکرد دوم تصویربرداری زیستی است، که در آن از نانوذرات طلا به دلیل ضرایب جذب بالای اشعه ایکس و IR و طیف LSPR به‌عنوان کنتراست در عکسبرداری (برمبنای ویژگی‌های خاموش شدن فلورسنت و SERS نانوذرات طلا) استفاده می‌شود. در شکل ۴ به برخی از کاربردهای تشخیصی این نانوذرات اشاره شده است [۱۸].

۴-۱- کاربرد نانوذرات طلا در حسگر زیستی

از آنجایی که GNPs به راحتی می‌تواند با عناصر شناسایی مانند آنتی‌بادی، پروتئین‌ها، الیگونوکلوئوتیدها و بیومولکول‌های کوچک کائز و گه شود، بنابراین نقش کلیدی در کاربردهای حسگر زیستی دارند. خواص نوری مرتبط با LSPR نانوذرات طلا باعث ایجاد یک میدان مغناطیسی قوی در سطح نانوذرات و در نتیجه افزایش خواص جذب و پراکندگی آنها می‌شود، که به راحتی قابل تنظیم است و منجر به رویکردهای تشخیص و سنجش متفاوت می‌شود.



شکل ۴ کاربردهای تشخیصی نانوذرات طلا [۱۸]

انواع مختلفی از حسگرها ممکن است با تنظیم ویژگی های مختلف نانوذرات طلا ایجاد شوند، زیرا جذب نوری و تغییرات آن، اصلی ترین ویژگی برای توسعه حسگرهای زیستی با حساسیت بالا است [۱۸ و ۱۹]. در این حسگرها، سنجش زیستی عمدتاً بر اساس رنگ سنجی، فلوریمتری، الکتروشیمیایی، تشدید پلاسمون سطحی انجام می شود.

۴-۱-۱- تشخیص مبتنی بر رنگ سنجی نانوذرات طلا

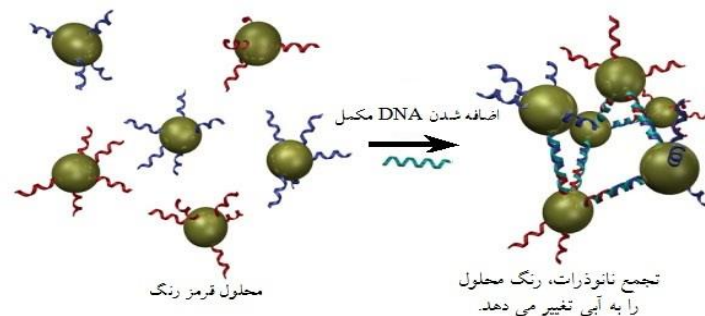
در بسیاری از روش های تشخیصی مبتنی بر رنگ سنجی می توان نتایج حاصل از آزمون را به صورت چشمی مشاهده کرد، زیرا این روش ساده، سریع و قابل استفاده برای تشخیص درجا و آنی است. سنجش رنگ سنجی مبتنی بر تغییر رنگ قابل مشاهده محلول کلئیدی نانوذرات طلا است که در اثر تجمع نانوذرات، تغییر اندازه، حلالیت و غیره ایجاد می شود. همان گونه که پیش تر نیز ذکر شد این نانوذرات قابلیت زیادی در تشخیص انواع مولکول ها در حوزه های مختلف دارند. همچنین قابلیت استفاده در انواع حسگرهای زیستی را دارا می باشند. حسگرهای مبتنی بر رنگ سنجی از جمله

روش های تشخیصی می باشند که در راستای قابلیت بالای نانوذرات بکار گرفته شده است. در واقع عمده علت استفاده از این نانوذرات در حسگرهای رنگ سنجی، خواص SPR آنها می باشد. این حسگرها یکی از امیدوارکننده ترین روش های تحلیلی برای ارائه روشی سریع، ساده، حساس و مقرون به صرفه برای تشخیص آنالیت های هدف است. از روش های تشخیص مبتنی بر رنگ سنجی می توان در تشخیص آنالیت های مختلف مانند یون ها، DNA، پاتوژن ها، پروتئین، آنزیم و آمینواسید استفاده کرد (جدول ۳). تجمع GNPs عمدتاً با اتصال لیگاندهای سطحی به آنالیت های هدف مرتبط است و هنگامی که آنالیت های هدف از طریق لیگاند به تعداد زیادی GNPs متصل شود، منجر به تجمع نانوذرات و در نهایت تغییر رنگ می شود. در این راستا، GNPs برای تشخیص انسولین در سرم انسانی، هیدروکربن های پلی آروماتیک، ملامین در نمونه های شیر، سنجش گلوکز و رده های سلول سرطان سینه SK-BR-3 استفاده شده است [۱۸ و ۱۹].

جدول ۳ نمونه هایی از تشخیص رنگ سنجی پاتوژن ها و آنالیت ها با استفاده از خاصیت پلاسمون سطحی GNPs.

ردیف	محقق	روش تشخیص	استراتژی	عنصر تشخیصی	پاتوژن هدف یا آنالیت	LOD (CFU/mL)	زمان سنجش	منابع
۱	دکتر زین الدینی و همکاران	LSPR نانوحسگرها	برهمکنش غیر کووالانسی GNP	آنتی بادی مرغی (IgY)	اشرشیاکلی O157:H7	۱۰	۲ ساعت	(۲۰)
۲	دکتر زین الدینی و همکاران	LSPR نانوحسگرها	-	آنتی بادی-آنتی ژن	ویبریوکلرا O11	۱۰	-	(۲۱)
۳	دکتر زین الدینی و همکاران	LSPR نانوحسگرها	برهمکنش کووالانسی آنتی بادی با GNP	آنتی بادی مونوکلونال	کورینه باکتریوم دیفتری	۱۰	۱ ساعت	(۲۲)
۴	دکتر طاهری و همکاران	SPR ایمونوحسگرها	برهمکنش کووالانسی- خاصیت پلاسمونیک	آنتی بادی	پروتئین سطحی ویبریو کلرا	۴۳	-	(۲۳)

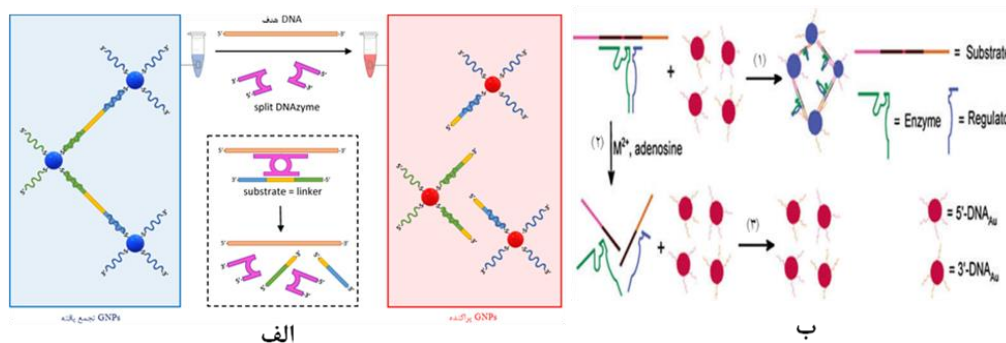
					نانوذرات			
(۲۴)	-	10^9-10^5	ویبریوکلا O1	آنتی بادی مونوکلونال	اتصال شیمیایی بین گروه آمین پروتئین و گروه های کربوکسیل به صورت SAM	رزونانس پلاسمون سطحی SPR	دکتر هوک و همکاران	۵
(۲۵)	-	۵۰۰ نانومتر	متامفتامین	آپتامر	کانژوگیشن کووالانسی- خاصیت پلاسمونیک GNPs	LSPR نانوحسگرها	دکتر عزیزی و همکاران	۶
(۲۶)	-	-	بیماری آلزایمر	آنتی بادی	خاصیت پلاسمونیک GNPs	LSPR نانوحسگرها	دکتر کیم و همکاران	۷
(۲۷)	-	۳۳ نانومتر	رنگدانه ملامین	-	خاصیت پلاسمونیک GNPs	LSPR نانوحسگرها	دکتر کک و همکاران	۸
(۲۸)	-	10^7	ویروس دنگی	آنتی بادی - آنتی ژن	خاصیت پلاسمونیک GNPs	LSPR نانوحسگرها	دکتر بسو و همکاران	۹



شکل ۵ تجمع هدفمند GNPs با استفاده از خاصیت هیبریداسیون دورشته ای DNA [۲۹]

به برخی از پژوهش‌های انجام شده اشاره خواهد شد. با توجه به اینکه ماده ژنتیک همه موجودات از DNA تشکیل شده، نقش این ماده در تحقیقات دارویی و تشخیصی از اهمیت به‌سزایی برخوردار است. امروزه سامانه‌های تشخیصی زیادی با ترکیب دقت و حساسیت GNPs و اسیدهای نوکلئیک، برای افزایش کیفیت تشخیص و نیز بالا بردن میزان حساسیت آن به کار گرفته شده است.

در سال‌های اخیر تشخیص اولیگونوکلوئوتیدها توجه بسیاری از محققین را به خود جلب کرده است، زیرا این مولکول‌ها دارای کاربردهای فراوانی در تحقیقات پزشکی، صنایع دارویی و غذایی می‌باشند. اصول این پژوهش‌ها عمدتاً بر پایه هیبریداسیون دو رشته می‌باشد (شکل ۵). به دلیل سادگی و کارایی بالای فعال کردن سطح GNPs با استفاده از این توالی‌های اسید نوکلئیکی طی دهه گذشته تحقیقات بسیاری در این زمینه انجام شده است. در اینجا



شکل ۶ (الف) تشخیص اهداف DNA خاص مبتنی بر استفاده از هیبریداسیون DNAزیم‌های فعال (۳۰)، (ب) حسگر زیستی بر پایه آبتازیم جهت تشخیص آدنوزین. در مرحله ۱ در عدم حضور آدنوزین، DNAzyme با داشتن رشته‌های مکمل بر روی GNPs سبب تجمع آنها می‌شود و رنگ از قرمز به بنفش تغییر می‌کند. در مرحله ۲ با حضور آدنوزین، ساختار DNAzyme بهم خورده و نانوذرات به صورت محلول (قرمز) باقی می‌مانند (مرحله ۳) [۳۱]

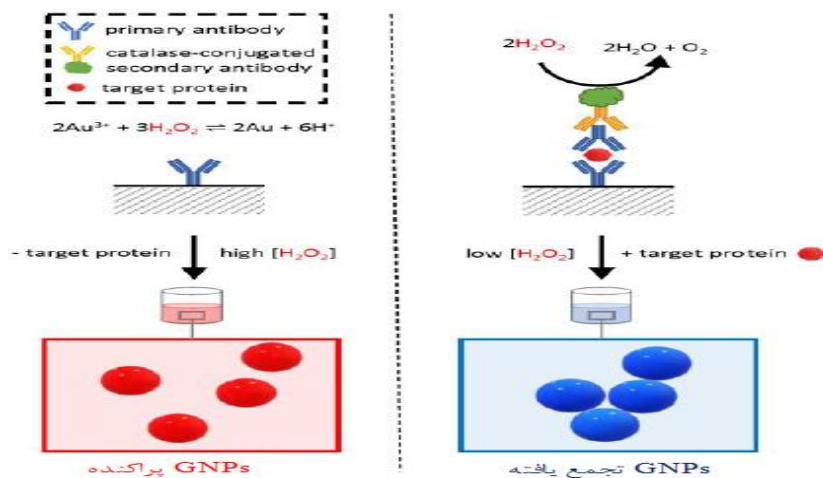
کمک DNAzymes به طراحی یک حسگر زیستی با کارایی بالا و موثر جهت تشخیص آدنوزین پردازند [۳۲ و ۳۱].

پروتئین‌ها مهمترین عامل در اکثریت فرایندهای مهم زیستی در موجودات زنده می‌باشند. شناسایی این مولکول‌ها در درجه اهمیت بالاتر از هر مولکول دیگری در موجودات زنده قرار دارد. پروتئین‌ها به دلیل بار سطحی که دارند قادرند بر روی سطح GNPs متصل شوند و از آنها برای بسیاری از کارها از جمله تشخیص پروتئین‌های دیگر استفاده شود. اولین سنجش پروتئین فوق حساس مبتنی بر GNPs با هدف شناسایی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) انجام شد. برای شناسایی PSA، آنتی‌بادی‌های مخصوص تثبیت‌شده روی GNPs را با کدگذاری پروب‌های GNPs با استفاده از بارکدهای DNA تثبیت‌شده ترکیب کردند. در حضور PSA در نمونه آنالیز شده، بارکدهای DNA حفظ شده به صورت مغناطیسی روی GNPs را می‌توان با هیبریداسیون سطحی که با DNA مکمل بارکدها (حساسیت ۳۰ اتومولار) عامل‌دار شده است یا PCR (حساسیت ۳ اتومولار)، شناسایی کرد (شکل ۷) [۳۰].

روش دیگر برای تشخیص الیگونوکلوئوتیدها، استفاده از هیبریداسیون DNAzymes فعال است، که به‌عنوان کاتالیزور پیوند substrate-linker که GNPs را در کنار یکدیگر نگه داشته است، برش می‌دهند و آنها را پراکنده می‌کنند و باعث تغییر رنگ محلول به قرمز می‌شوند. DNAzymes، آنزیم‌های DNA مصنوعی هستند که توانایی جدا کردن مولکول‌های DNA از یکدیگر را دارند (شکل ۶-الف). با استفاده از این روش، شناسایی DNA پاتوژن‌های باکتریایی، ویروسی و انگلی با حساسیت ۵۰ پیکومولار گزارش شده است [۳۰]. در مطالعه دیگر، لی و همکاران^۱ در مطالعات خود دریافتند که اولیگونوکلوئوتیدهای تک رشته و دو رشته تمایل کاملاً متفاوتی در اتصال به GNPs دارند. از آنجایی که رنگ GNPs با خاصیت SPR آنها و نیز حالت تجمع آنها تعیین می‌شود، می‌توان با استفاده از تفاوت‌های الکتروستاتیک تک رشته DNA و دو رشته DNA حسگر زیستی راحت تری طراحی کرد. لیو و همکاران^۲ نیز مطابق شکل ۶-ب، توانستند با استفاده از سرهم شدن نانوذرات طلا با

¹ Huixiang Li

² Juewen Liu



شکل ۷ سنجش پروتئین فوق حساس مبتنی بر GNPs با هدف شناسایی آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) [۳۰].

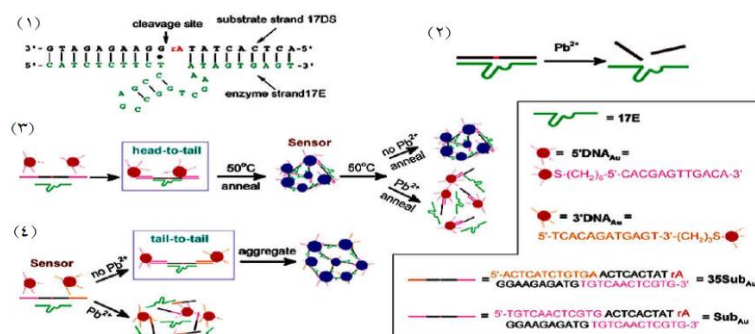
جیوه و سلنیوم در صنعت، محیط زیست و سم شناسی بالینی بسیار حایز اهمیت می باشد. به طور معمول یک حسگر کالریمتریک ساده به دلیل کاهش چشمگیر هزینه و سامانه تشخیصی قابل حمل قابل ترجیح می باشد.

در یک مطالعه لیو^۲ و همکاران سامانه تشخیص یون سرب بر پایه تجمع نانوذرات طلا را با استفاده از DNAzyme وابسته به سرب طراحی کردند (شکل ۸). علیرغم وجود مشکل گرمادهی-سرمادهی برای مشاهده نتایج آزمایش در این سامانه، اما همین گروه مدتی بعد گزارش دادند که یک حالت پیشرفته تر از حسگر سرب را طراحی کرده اند که به آنها اجازه می دهد یون های سرب را سریع و در دمای اتاق شناسایی کنند. این بهبود عملکرد حسگر بر اساس اتصال نانوذرات در تمامی جهات می باشد و نیز اندازه نانوذره یک فاکتور کلیدی در این سامانه تشخیصی است. نتایج حاصله موجب ایجاد درک عمیقی از بیوشیمی DNAzyme و فناوری GNPs برای بهبود حسگرهای کالریمتریک شد [۳۵ و ۳۶].

در مطالعه ی دیگر، ثان^۱ و همکاران طراحی و تولید یک سامانه سنجش زیستی (ایمونواسی) بر پایه آنتی بادی- GNPs را ارائه دادند. در این آزمون GNPs فعال شده با آنتی بادی در حضور آنتی ژن مخصوص خود تجمع می یابند. تجمع GNPs موجب تغییر در جذب آنها شده که به راحتی توسط دستگاه خوانش پلیت قابل ثبت بود. برای بررسی توان این روش، نانوذرات پوشیده شده توسط پروتئین A، جهت تعیین سطح آنتی بادی این پروتئین در سرم مورد استفاده قرار گرفتند. دقت تشخیص دو برابر حالت معمول تشخیص بود و با حساسیت یک میکروگرم در میلی لیتر آنتی پروتئین A مشاهده شد. اگرچه سامانه های تشخیص پروتئین بر پایه GNPs هنوز به آن مرحله از سادگی و قیمت تمام شده پایین نرسیده است که بتوان از آنها به طور وسیع در سامانه های تشخیصی استفاده کرد، اما روند رو به رشد و پیشرفت چشمگیر حاصل شده از مسیر این تحقیقات نویدبخش آینده خوب و سامانه های تشخیص پروتئین بر پایه GNPs می باشد [۳۳ و ۳۴]. همچنین، توسعه حسگرهای دقیق و با حساسیت بالا برای تشخیص درجا و آنیون های سمی مانند سرب، کادمیوم،

² Juewen Liu

¹ Nguyen Thi Kim Thanh



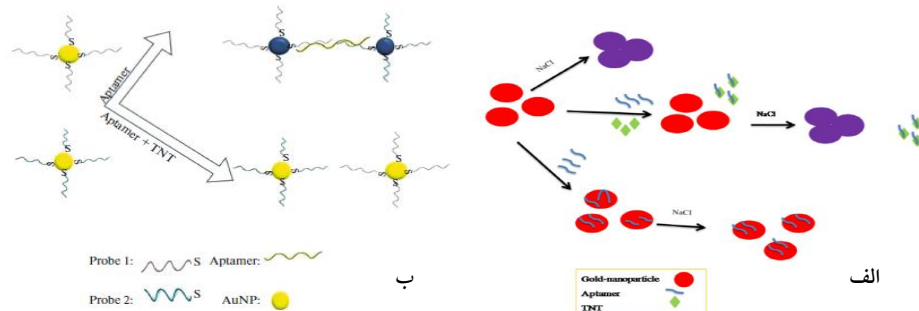
شکل ۸ اساس تشخیص سرب بر پایه GNPs [۳۶ و ۳۵]

شکل طلا به دو روش کالریمتریک به شناسایی مولکول TNT پرداختند. در روش اول پس از سنتز GNPs و با اتصال فیزیکی مولکول‌های آبتامر از جنس DNA تک رشته، مولکول TNT را با حساسیت در حد ۱۵ نانومولار و نیز اختصاصیت تشخیصی بالا به صورت کالریمتریک تشخیص دادند (شکل ۹-الف) [۴۰].

در روش دوم با مورد توجه قرار دادن خاصیت هیبریداسیون دو رشته‌ای مولکول آبتامر با توالی مکمل خود به شناسایی TNT پرداختند (شکل ۹-ب). به طوری که پرایمرهای سر ۵' و ۳' آبتامر به صورت کوالان بر روی سطح نانوذرات کروی شکل طلا متصل می‌شوند. در صورت وجود آبتامر در محیط، نانوپروب‌های طلا به هم متصل می‌شوند. این اتصال نانوپروب‌ها موجب نزدیک شدن آنها به یکدیگر و تغییر خاصیت SPR آنها شده، علاوه بر این رنگ GNPs تغییر خواهد کرد. در صورت وجود مولکول TNT در محیط، مولکول‌های آبتامر به جای اتصال به سطح نانوپروب‌های طلا و نزدیک کردن آنها به یکدیگر، به مولکول هدف خود متصل می‌شوند. این عدم تجمع نانوپروب‌های طلا در حضور آبتامر تنها زمانی رخ می‌دهد که مولکول TNT در محیط باشد. نتایج نشان می‌دهد که آبتاحسگر تولید شده می‌تواند مولکول TNT را با ویژگی بالا (حد تشخیص ۶ پیکومول) تشخیص دهد [۴۱].

از سوی دیگر ترکیبات نیتروآروماتیک از جمله مواد شیمیایی مهم دیگری می‌باشند که کاربردهای وسیعی در صنایع داروسازی، پلاستیک، رنگ‌ها، حشره‌کش‌ها و نظامی دارند. هنگامی که این ترکیبات وارد محیط می‌شوند، آلودگی‌های زیادی را به محیط زیست تحمیل می‌کنند. ترکیبات نیتروآروماتیک حتی در غلظت‌های پایین، می‌توانند خطر بسیار زیادی برای سلامت عمومی داشته باشند. معمولاً ترکیبات نیتروآروماتیک با استفاده از روش‌های مبتنی بر HPLC شناسایی می‌شوند [۳۷]. اما از آنجایی که این روش‌ها گران و زمان‌بر هستند، محققین به فکر روشی جدیدتر جهت شناسایی آنها هستند. در سال‌های اخیر روش‌های تشخیصی بر پایه GNPs به منظور تشخیص این ترکیبات توسعه یافته‌اند [۳۸]. به عنوان مثال داساری^۱ و همکاران با استفاده از یک روش بر پایه GNPs مولکول تری نیترو تولوئن (TNT) را با استفاده از اسپکتروسکوپی رامان تشخیص دادند [۳۹]. مولکول TNT مهمترین ماده منفجره با قابلیت نظامی است که به طور معمول پس از عملیات جنگی مهمترین دغدغه جهت پاک کردن آن وجود دارد. در این روش GNPs با استفاده از سیستمین فعال شدند. در صورت حضور سیستمین این نانوپروب‌ها با آن واکنش می‌دهند و موجب تجمع GNPs خواهد شد. همچنین، دکتر زین الدینی و همکاران با بهره بردن از خواص آبتاحسگرهای بر پایه نانوذرات کروی

^۱ Ramachandra Rao Dasari



شکل ۹ (الف) شناسایی مولکول TNT با روش رنگ‌سنجی (۴۰)، (ب) شناسایی مولکول TNT با مورد توجه قرار دادن خاصیت هیبریداسیون دو رشته‌ای مولکول آپتامر با توالی مکمل خود [۴۱].



شکل ۱۰ تصویری از سنجش جریان جانبی. حرکت یک نمونه و GNPs دارای برچسب آپتامر در سراسر نوار بیانگر نتیجه مثبت یا منفی آزمون است [۱۸].

می‌دهند. آنالیت‌ها و کیت تشخیصی روی یک نوار غشایی سوار شده است [۴۳]. نمونه‌ی هدف تشخیص، از طریق حرکت مویرگی روی غشاهای عملکردی مختلف جریان پیدا می‌کند. فیبر سلولزی (به‌عنوان مثال نیتروسلولوز) دارای یک پد جاذب برای کنترل انتقال نمونه است که می‌تواند برای کاهش اتصال غیراختصاصی با تغییر در pH اصلاح شود. آنتی‌بادی‌ها در سراسر غشاء تثبیت می‌شوند و به طور معمول از دو خط مجزا، خط کنترل داخلی (C) و خط آزمایش (T) تشکیل شده است (شکل ۱۰).

خواص نوری منحصر به فرد نانوپروب‌های طلا، یعنی وجود رنگ قرمز قوی، در طیف وسیعی از کاربردهای نظیر تشخیص زیست پزشکی (همچون تشخیص ترومبین و فسفولیپاز - A₂ انسانی در سرم، آزمایش

در کنار این نوع سامانه‌ها، سنجش‌های زیستی (ایمونواسی) جریان جانبی نیز نوعی از حسگرهای رنگ‌سنجی هستند که کاربرد گسترده‌ای در زمینه تشخیصی برای شناسایی ساده و سریع آنالیت‌ها دارند. سنجش جریان جانبی^۱ (LFA) انجام شده بر روی بسترهای کاغذی، که از GNPs به‌عنوان نشانگر رنگی استفاده می‌کنند، برای تشخیص مولکول‌های زیستی و آلاینده‌های شیمیایی استفاده می‌شود. از جمله این موارد می‌توان به تشخیص عوامل عفونی، نوکلئیک اسیدها، پروتئین‌ها، سلول‌ها، باکتری‌ها، داروهای دام‌پزشکی، سموم و حشره‌کش‌ها اشاره کرد [۴۲]. این حسگرها وجود یا عدم وجود یک هدف در یک آنالیت نمونه را تشخیص

^۱ Lateral flow assay

۳' آپتامر AMP با نانوذرات طلا از طریق پیوند Au-S و انتهای ۵' رشته مکمل (cDNA) آپتامر با CdTe QDs اصلاح شد. با توجه به هیبریداسیون رشته‌ی مکمل DNA، QDs فلورسانس توسط نانوذرات طلا خاموش شد. در حضور AMP، اصلاح شده توسط QDs از زنجیره آپتامر جدا شد و سپس افزایش شدت فلورسانس (FL) به دلیل ظرفیت اتصال قوی تر AMP و آپتامر مشاهده شد. روش توسعه یافته محدودده خطی خوبی بین ۰.۴-۲۰ میکرومولار و حد تشخیص ۱۸ نانومتر برای تشخیص AMP نشان داد. علاوه بر این، روش تحلیلی پیشنهادی برای تشخیص AMP در نمونه‌های شیر با میزان بازیابی ۸۸/۴ - ۹۰ درصد استفاده شد [۴۴].

۴-۱-۳- تشخیص مبتنی بر حسگر الکتریکی و

الکتروشیمیایی نانوذرات طلا

حسگرهای الکتریکی و الکتروشیمیایی از رسانایی، مساحت سطح بالا و خواص کاتالیزوری GNP استفاده می‌کنند. GNP به‌ویژه در این نوع حسگرها برای اتصال آنزیم به سطوح الکتروود، در واکنش‌های واسطه الکتروشیمیایی به‌عنوان کاتالیزورهای ردوکس و همچنین تقویت‌کننده سیگنال‌های تشخیص برای فرایندهای بیولوژیکی استفاده می‌شوند [۱۸].

۴-۱-۴- تشخیص مبتنی بر حسگر پراکنش رامان

تشدید شده سطحی نانوذرات طلا

حسگرهای مبتنی بر پراکنش رامان تشدید شده سطحی^۲ (SERS) به پراکنندگی غیرالاستیک فوتون‌ها که توسط GNP به واسطه سطح ارتعاشی کوانتیزه شده وابسته است و سبب تقویت سیگنال طیفی نمونه می‌شود. GNP به‌طور معمول در حسگرهای SERS به‌عنوان پروب‌های درون سلولی برای ردیابی رهاسازی دارو، تصویربرداری از تومورهای کوچک، تشخیص سلول‌های تومور از

بیماری‌های عفونی) بررسی شده است. به‌عنوان مثال تشخیص آنتی‌بادی‌های ضد تریونماپالیدوم (Tp) عامل سیفلیس، HIV 1/2، تشخیص تتراسایکلین در نمونه‌های غذا، ایمنی آب و اخیراً در آزمایش SARS-CoV-2 که به دلیل همه‌گیری بیماری کووید ۱۹ در بازار در حال رشد هستند. علاوه بر این، LFA ها جایگزینی سریع، حساس، قوی، کاربر پسند، مقرون به صرفه و قابل حمل برای آزمایش بالینی استاندارد هستند [۱۸].

۴-۱-۲- تشخیص مبتنی بر فلورسانس نانوذرات طلا

حسگرهای مبتنی بر فلورسانس از ویژگی خاموش‌کنندگی GNP بر روی فلوروفورهای که در مجاورت سطح آنها قرار گرفته‌اند استفاده می‌کند. این اثر عمدتاً توسط انتقال انرژی رزونانس فورستر^۱ (FRET) بین سطح فلز و فلوروفور انجام می‌شود. حسگر FRET با کمک GNP برای تشخیص کلسترول در سرم خون از طریق عامل‌دار کردن GNP با β -سیکلودکسترین به‌کار گرفته شده است. شدت فلورسانس متناسب با غلظت کلسترول در محدوده ۳۰ بین نانومولار و ۱۵ میکرومولار افزایش می‌یابد، به طوری که امکان تعیین کمیت آنالیت هدف با حساسیت بالا تا غلظت ۹ نانومولار را فراهم می‌کند. در میان تمام NP، کوانتوم دات‌ها (QD) به دلیل خواص عالی خاموش‌کنندگی فلورسانس آنها، شناخته شده‌اند. در واقع پروب‌های مبتنی بر QD عمدتاً برای تصویربرداری سرطان در شرایط *in vivo* ساخته می‌شوند. تاکنون تنها دو نمونه از سنجش مبتنی بر فلورسانس از جمله GNP و QD برای تصویربرداری در شرایط *in vivo* از مولکول‌های زیستی استفاده شده است [۱۸ و ۱۹]. در مطالعه‌ای که انجام شد، یک آپتامر حسگر فلورسنت جدید برای روشن کردن فلورسنت تشخیصی آمپی‌سیلین (AMP) بر پایه نقاط کوانتومی CdTe (QDs) به‌عنوان فلوروفور و نانوذرات طلا (Ag NPs) به‌عنوان خاموش‌کننده پیشنهاد شد. انتهای

² Surface-Enhanced Raman Scattering

¹ Forster Resonance Energy Transfer

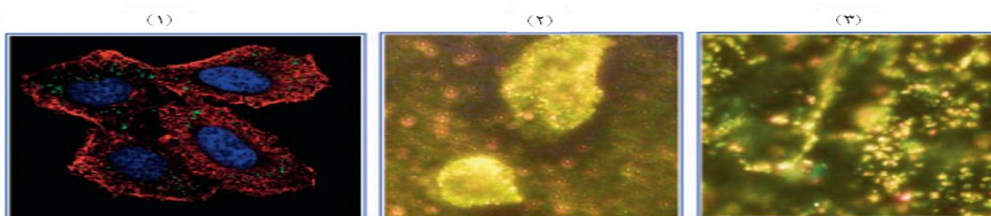
تشخیص ویروس کمک کرده است. این نوع حسگر با موفقیت گلیکوپروتئین‌های غشای سلولی را درجا شناسایی می‌کند و فرصت جدیدی برای تشخیص زود هنگام سرطان ارائه می‌دهد [۱۸].

۴-۲- کاربرد نانوذرات طلا در تصویربرداری زیستی
 با استفاده از کانژوگه GNP- آنتی‌بادی یا GNP-آپتامر می‌توان به صورت زنده در داخل سلول‌ها را با دقت به کمک یک نانوذره مشاهده کرد (شکل ۷). این اتفاق با استفاده از سامانه‌های تصویربرداری کانفوکال لیزر میکروسکوپ امکان‌پذیر می‌باشد. البته میکروسکوپ زمینه تاریک با دقت خیلی بالا نیز یکی از مهمترین روش‌ها در تصویربرداری زیستی با استفاده از GNP می‌باشد [۴۵]. در واقع تمام استفاده‌های مهندسی شده و با کارایی بالا برای GNP، به دلیل اتصال یک عامل دوم (مانند آنتی‌بادی یا آپتامر) برای بهبود کیفیت تشخیص می‌باشد. تاکنون GNP با موفقیت در پراکندگی رزونانس میکروسکوپ زمینه تاریک برای تشخیص سلول‌های میکروبی و متابولیت‌های آنها، تصویربرداری زیستی سلول‌های تومور و نیز مطالعه آندوسیتوز استفاده شده‌اند. البته در زمینه‌های جدیدی تحت عنوان بیوفوتونیک نیز حضور فعال و در حال گسترده‌ای را دارا می‌باشند.

سلول‌های سالم، نظارت بر متابولیسم تومور و همچنین برای هدف قرار دادن نشانگرهای تومور خاص و بخش‌های سلولی مانند هسته، میتوکندری و اندوزوم‌ها استفاده می‌شوند. چندین آزمایش بالینی با هدف ارزیابی پتانسیل SERS برای تشخیص بیومارکر بیماری و تشخیص انجام شده است. با توجه به نتایج منتشر شده از دو مطالعه نشان می‌دهد که SERS دارای حساسیت ۸۰/۷ درصد و اختصاصیت ۸۴/۱ درصد در تشخیص کارسینوم سلول سنگفرشی دهان توسط تجزیه و تحلیل نمونه‌های خون است [۱۸].

۴-۱-۵- حسگر میکروبالانس کریستال کوارتز مبتنی بر GNP

سنجش میکروبالانس GNP کریستال کوارتز، به مساحت سطح بالای GNP برای افزایش حساسیت تشخیص وابسته است. میکروبالانس کریستال کوارتز (QCM) یک حسگر جرمی ساده، حساس و بدون برچسب است که در آن فرکانس نوسان کریستال کوارتز با بارگذاری جرم بر روی سطح کریستال به صورت خطی کاهش می‌یابد. GNP به طور معمول به سطح حسگر متصل هستند و به عنوان تقویت‌کننده سیگنال عمل می‌کنند. ویژگی‌های به صرفه QCM، به کاربرد آن در تشخیص آنالیت‌های مختلف مانند سلول‌ها، متیلاسیون DNA، پلی مورفیسم نوکلئوتید تک رشته، پاسخ‌های سلولی به محرک‌ها و



شکل ۷ استفاده از GNP برای تصویربرداری. (۱) تصویر کانفوکال سلول‌های هلا (۲) سلول‌های سالم (۳) سلول‌های حاوی نانوذره متصل به آنتی‌بادی اختصاصی EGRF¹ [۴۵].

¹ Epidermal growth factor receptor

در واقع GNPs به دلیل ویژگی‌های نوری خود در انواع مختلف سیستم‌های عکس برداری و تصویربرداری زیستی مورد توجه قرار گرفته‌اند. تصویربرداری فوتولومینسانس چند فوتونی، توموگرافی وابستگی نوری، طیف‌سنجی رامان تقویت‌شده سطح، میکروسکوپ میدان تاریک، تصویربرداری فوتوآکوستیک، تصویربرداری فلورسانس،

انتشار پوزیترون، توموگرافی کامپیوتری با انتشار تک فوتون، تصویربرداری رزونانس مغناطیسی و توموگرافی کامپیوتری اشعه ایکس، از جمله این موارد است [۴۶]. در جدول ۴ به صورت خلاصه نمونه‌های از کاربردهای GNPs در تصویربرداری زیستی آورده شده است.

جدول ۴ نمونه‌هایی از کاربرد GNPs در تصویربرداری زیستی و ویژگی‌های مربوط به آنها [۱۸]

روش تشخیص	کاربرد	نوع GNPs	ویژگی‌ها	هدف	مثال‌ها
تصویربرداری زیستی	تصویربرداری رزونانس مغناطیسی	نانوپوسته‌ها، نانومیله‌ها و نانو ستاره‌ها	وضوح فضایی بالا، کنتراست تصویربرداری قابل توجه	بافت، سلول‌ها، رگ‌های خونی	ترکیبات-TAT AuNP-Gd در مقایسه با کلات Gd^{3+} . تشخیص حساس سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهند. تصویربرداری CT و MRI دو حالتی توسط نانوپوسته‌های lectin- Fe ₂ O ₃ @Au برای ردیابی سلول‌های سرطان کولورکتال در داخل بدن.
	توموگرافی کامپیوتری اشعه ایکس	نانوپوسته‌ها، نانومیله‌ها	وضوح فضایی بالا (mm) اسکن طول موج چندگانه، زمان اسکن کوتاه	بافت، سلول‌ها، رگ‌های خونی	GNPs -PEI کائزوگه با اسید فولیک (FA) به عنوان نانوپروب می‌تواند تصویربرداری CT از تومور بیگانه‌گرافت موش با بیان بیش از حد گیرنده‌های FA را تقویت کند.
	توموگرافی گسیل پوزیترون و توموگرافی کامپیوتری با گسیل تک فوتون	نانوپوسته‌ها، نانومیله‌ها و نانوکره‌ها	حساسیت بالا، وضوح فضایی پایین عدم وجود مرجع تشریحی	بافت، سلول‌ها، رگ‌های خونی	تشخیص تومورهای ریه توسط نانوذرات هیبریدی سیلیس مزوپور طلا/ مزوپور در مدل‌های موش سرطانی نشاندار شده با مس. هدف‌گیری خاص CCR5 توسط GNPs دوپ‌شده با Au عامل‌دار شده با PEG به عنوان یک بیومارکر پیش آگهی خوب برای پیشرفت سرطان سینه.
	تصویربرداری فوتو آکوستیک	نانوپوسته‌ها، نانومیله‌ها	وضوح فضایی بالا، GNPs در فرکانس LSPR پراکنده می‌شوند، زمان اسکن کوتاه	بافت، سلول‌ها، رگ‌های خونی	هدف‌گیری سلولی انتخابی با کائزوگیشن آنتی بادی با GNPs (به عنوان مثال EGFR) تجسم محل تومور و مرزهای برش توسط

نانومیله‌های طلا که با PEG عامل دار شده‌اند.					
GNPs چند منظوره برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی خاص می‌توانند شدت فلورسانس NIR را در مناطق تومور افزایش دهند.	بافت، سلول‌ها، رگ‌های خونی، بیومولکول‌ها	وضوح فضایی بالا، ردیابی سلولی، زمان اسکن کوتاه، نفوذ بافتی ضعیف	نانوپوسته‌ها، نانومیله‌ها و نانوکره‌ها	تصویربرداری فلورسانس	
تشخیص آنتی بادی های Anti-EGFR و Anti-CD44 با استفاده از تصاویر سه بعدی میدان تاریک	سلول‌ها، بیومولکول‌ها	جذب سلولی نانوذرات GNPs در فرکانس LSPR پراکنده می‌شوند.	نانومیله‌ها و نانوکره‌ها	میکروسکوپ میدان تاریک	
تصویربرداری سلول‌های قلبی عروقی با استفاده از نانوپوسته‌های طلا به‌عنوان مواد کنتراست. GNPs-PEG عامل دار شده می‌توانند عروق کوچک شبکیه و مشیمیه را در خرگوش‌های زنده بررسی کنند و هیچ سمیت سلولی را نشان نمی‌دهند.	بافت، سلول‌ها، رگ‌های خونی	وضوح فضایی بالا، تداخل سنجی همبستگی پایین، استفاده از GNPs در مناطق NIR و دورتر - IR	نانوپوسته‌ها و نانومیله‌ها	توموگرافی همبستگی نوری	
مرکاپتونداکانوئیک اسید پوشش داده شده با GNPs می‌تواند تصویربرداری زیست پزشکی چندوجهی را برای وضوح بهتر در مطالعات <i>in vivo</i> ارائه دهد.	بافت، سلول‌ها، رگ‌های خونی	اسکن تصاویر با نور با طول موج بلند، فوتولومینسانس جذب سلولی	نانوپوسته‌ها و نانومیله‌ها	تصویربرداری فوتولومینسانس چند فوتونی	

۵- نتیجه‌گیری

در میان تمام نانومواد تازه کشف‌شده‌ای که قرار است تأثیر چشمگیری بر آینده پزشکی بگذارند، کاربردهای تشخیص مولکولی، تصویربرداری و سنسج زیستی GNPs، به‌طور گسترده مورد توجه قرار گرفته است. GNPs دارای چندین مزیت از جمله سنتز آسان، اندازه و شکل قابل تنظیم و خاصیت جذب و پراکندگی فوق‌العاده است. همچنین، آنها می‌توانند به‌دلیل حلالیت در آب، پایداری،

هدف‌پذیری خاص و زیست‌سازگاری به‌طور خاص از طریق روش‌های مهندسی سطح مختلف برای بهبود ویژگی تشخیصی و ادغام با سایر نانومواد و ساختارهای پیچیده‌تر، طراحی شوند. درک پتانسیل توانایی دستکاری GNPs، طیف وسیعی از امکانات برای سیستم‌های بالینی، از جمله تشخیص زود هنگام سرطان و غربالگری سریع را باز می‌کند. در همه‌گیری کووید-۱۹ استفاده از GNPs در روش‌های ایمنونواسی جریان جانبی، امکان دستیابی به

جدی است. با این حال، تلاش عظیمی که در پروژه‌های تحقیقاتی بین‌رشته‌ای انجام می‌شود، به‌زودی باعث افزایش سطح آمادگی فنی روش‌های تشخیصی مبتنی بر GNPs می‌شود، به‌طوری‌که منجر به استفاده مؤثر برخی از آنها در آزمون‌های کلینیکی خواهد شد. هنگامی که این روش‌ها تأثیر موفقیت‌آمیزی بر استاندارد مراقبت بگذارند، سنجش‌های مبتنی بر GNPs می‌تواند پیشرفت‌های زیادی در تشخیص و تصویربرداری بالینی داشته باشند.

۶- منابع

- [1] Jain, P.K., Huang, X., El-Sayed, I.H., El-Sayed, M.A. (2007) Review of some interesting surface plasmon resonance-enhanced properties of noble metal nanoparticles and their applications to biosystems. *Plasmonics*.2, 107-18.
- [2] Amendola, V., Pilot, R., Frascioni, M., Maragò, O.M., Iatì, M.A. (2017) Surface plasmon resonance in gold nanoparticles: a review. *Journal of Physics: Condensed Matter*.29(20), 203002.
- [3] Yeh, Y-C., Creran, B., Rotello, V.M. (2012) Gold nanoparticles: preparation, properties, and applications in bionanotechnology. *Nanoscale*.4(6), 1871-80.
- [4] Daraee, H., Eatemadi, A., Abbasi, E., Fekri Aval, S., Kouhi, M., Akbarzadeh, A. (2016) Application of gold nanoparticles in biomedical and drug delivery. *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*.44(1), 410-22.
- [5] Baptista, P., Pereira, E., Eaton, P., Doria, G., Miranda, A., Gomes, I. (2008) Gold nanoparticles for the development of clinical diagnosis methods. *Analytical and bioanalytical chemistry*.391, 943-50.
- [6] Pines, D., Bohm, D. (1952) A collective description of electron interactions: II. Collective vs individual particle aspects of the interactions. *Physical Review*.85(2), 338.
- [7] Kelly, K.L., Coronado, E., Zhao, L.L., Schatz, G.C. (2003) The optical properties of metal nanoparticles: the influence of size, shape, and dielectric environment. *ACS Publications*. p. 668-77.
- [8] Willets, K.A., Van Duyne, R.P. (2007) Localized surface plasmon resonance

تشخیص فوری ویروس را در نمونه‌های بیولوژیکی پیچیده فراهم کرده است. این تست‌های نواری که تأثیر فوق‌العاده‌ای بر نحوه کنترل همه‌گیری و غربالگری مناسب آن داشته است، کاربرد منحصر به فرد GNPs در طراحی کیت‌های تشخیصی سریع را به جامعه علمی اثبات کرده است. در نتیجه این نامومواد دارای ارزش زیادی برای کاربرد در تشخیص مواد زیستی و اهداف تشخیصی از جمله سنجش مولکولی، تصویربرداری نوری و کاربرد در قالب حسگرهای زیستی قابل حمل و ساده (مانند سنجش‌های ایمنی جریان جانبی که به‌طور گسترده در طول همه‌گیری کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گرفته است) می‌باشد. همچنین، می‌توان از GNPs در تشخیص میکروارگانیزم‌های مسبب آلودگی در آب، هوا و مواد غذایی استفاده کرد و پیوسته جایگزین روش‌های شیمیایی و فیزیکی مرسوم شوند. فناوری نوین حسگر زیستی مبتنی بر نانوذرات می‌تواند شناسایی ترکیبات زیستی و شیمیایی را به‌طور دقیق و سریع انجام دهند. این فناوری قادر است در کمترین زمان ممکن میانکشی بیومولکولی بر روی سطح نانوذرات، را کمی‌سازی نماید. فقدان روش‌های ساخت بسیار تکرارپذیر و قابل اعتماد، مطالعه مکانیسم‌های متابولیک، رفتار دینامیکی نانومواد عملکردی مختلف، و بررسی اثرات دراز مدت نانومواد بر سلامتی و همچنین اثرات آن بر محیط‌زیست از دیگر محدودیت‌هایی است که باید در مورد آنها بیشتر مطالعه انجام شود. همه این ایرادات واقعاً باید به سرعت مورد توجه قرار گیرند تا بتوان مزایای مناسب نانوکمپلکس‌های طلا را به درستی مشخص کرد و کیت‌های تشخیصی مبتنی بر GNPs بتوانند جایگزین روش‌های مرسوم شود. با این وجود، استفاده از این نانوکائز و گه‌های طلا در سامانه‌های ره‌ایش برای استفاده گسترده در داخل بدن همچنان به‌دلیل پایداری طولانی مدت در ارگانیزم، نگرانی مربوط به سمیت بالا و مسائل زیست‌سازگاری دارای اشکالات

- [19] Amirinejad, R., Shirvani-Farsani, Z., Mohebbi, S. (2021) The application of DNA-conjugated gold nanoparticles to detect metabolites and nucleic acids in personalized medicine. *Personalized Medicine Journal*.6(21), 23-5.
- [20] Yaghubi, F., Zeinoddini, M., Saeedinia, A.R., Azizi, A., Samimi Nemati, A. (2020) Design of localized surface plasmon resonance (LSPR) biosensor for immunodiagnostic of E. coli O157: H7 using gold nanoparticles conjugated to the chicken antibody. *Plasmonics*.15, 1481-7.
- [21] Faridfar, G., Zeinoddini, M., Akbarzadehkolahi, S., Faridfar, S., Nemati, A.S. (2021) Immunodiagnostic of Vibrio cholerae O1 using localized surface plasmon resonance (LSPR) biosensor. *International Microbiology*.24, 115-22.
- [22] Zeinoddini, M., Azizi, A., Bayat, S., Tavasoli, Z. (2018) Localized surface plasmon resonance (LSPR) detection of diphtheria toxoid using gold nanoparticle-monoclonal antibody conjugates. *Plasmonics*.13, 583-90.
- [23] Taheri, R.A., Rezayan, A.H., Rahimi, F., Mohammadnejad, J., Kamali, M. (2016) Development of an immunosensor using oriented immobilized anti-OmpW for sensitive detection of Vibrio cholerae by surface plasmon resonance. *Biosensors and Bioelectronics*.86, 484-8.
- [24] Huq, A., Haley, B.J., Taviani, E., Chen, A., Hasan, N.A., Colwell, R.R. (2012) Detection, isolation, and identification of Vibrio cholerae from the environment. *Current protocols in microbiology*.26(1), 6A. 5.1-6A. 5.51.
- [25] Qadami, F., Molaeirad, A., Alijanianzadeh, M., Azizi, A., Kamali, N. (2018) Localized surface plasmon resonance (LSPR)-based nanobiosensor for methamphetamine measurement. *Plasmonics*.13, 2091-8.
- [26] Kim, H., Lee, J.U., Song, S., Kim, S., Sim, S.J. (2018) A shape-code nanoplasmonic biosensor for multiplex detection of Alzheimer's disease biomarkers. *Biosensors and Bioelectronics*.101, 96-102.
- [27] Chang, K., Wang, S., Zhang, H., Guo, Q., Hu, X., Lin, Z. (2017) Colorimetric detection of melamine in milk by using gold spectroscopy and sensing. *Annu Rev Phys Chem*.58, 267-97.
- [9] Motl, N., Smith, A., DeSantis, C., Skrabalak, S. (2014) Engineering plasmonic metal colloids through composition and structural design. *Chemical Society Reviews*.43(11), 3823-34.
- [10] Cheng, H-P., Chuang, H-S. (2019) Rapid and sensitive nano-immunosensors for botulinum. *Acs Sensors*.4(7), 1754-60.
- [11] Balbinot, S., Srivastav, A.M., Vidic, J., Abdulhalim, I., Manzano, M. (2021) Plasmonic biosensors for food control. *Trends in Food Science & Technology*.111, 128-40.
- [12] Lin, Z., He, L. (2019) Recent advance in SERS techniques for food safety and quality analysis: A brief review. *Current Opinion in Food Science*.28, 82-7.
- [13] Marin, M., Nikolic, M.V., Vidic, J. (2021) Rapid point-of-need detection of bacteria and their toxins in food using gold nanoparticles. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*.20(6), 5880-900.
- [14] Storhoff, J.J., Lazarides, A.A., Mucic, R.C., Mirkin, C.A., Letsinger, R.L., Schatz, G.C. (2000) What controls the optical properties of DNA-linked gold nanoparticle assemblies? *Journal of the American Chemical Society*.122(19), 4640-50.
- [15] Nimse, S.B., Song, K., Sonawane, M.D., Sayyed, D.R., Kim, T. (2014) Immobilization techniques for microarray: challenges and applications. *Sensors*.14(12), 22208-29.
- [16] Cai, H., Wang, Y., He, P., Fang, Y. (2002) Electrochemical detection of DNA hybridization based on silver-enhanced gold nanoparticle label. *Analytica Chimica Acta*.469(2), 165-72.
- [17] Xu, C., Cai, H., Xu, Q., He, P., Fang, Y. (2001) Characterization of single-stranded DNA on chitosan-modified electrode and its application to the sequence-specific DNA detection. *Fresenius' journal of analytical chemistry*.369, 428-32.
- [18] Oliveira, B.B., Ferreira, D., Fernandes, A.R., Baptista, P.V. (2023) Engineering gold nanoparticles for molecular diagnostics and biosensing. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*.15(1), e1836.

- caffeic acid in aromatic herbs by HPLC. *Food Chemistry*.87(2), 307-11.
- [38] Alvarez-Puebla, R.A., dos Santos Jr, D.S., Aroca, R.F. (2007) SERS detection of environmental pollutants in humic acid-gold nanoparticle composite materials. *Analyst*.132(12), 1210-4.
- [39] Kneipp, K., Wang, Y., Dasari, R.R., Feld, M.S., Gilbert, B.D., Janni, J. (1995) Near-infrared surface-enhanced Raman scattering of trinitrotoluene on colloidal gold and silver. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*.51(12), 2171-5.
- [40] Barkheh, H., Zeinoddini, M., Ranjbar, B. (2016) Colorimetric Detection of TNT Using Aptasensor based on Gold-nanoparticle. *Journal of Police Medicine*.5(3), 177-86.
- [41] Barkheh, H., Zeinoddini, M., Ranjbar, B., Xodadadi, N. (2021) A Novel Strategy for Trinitrotoluene Detection Using Functionalized Gold Nanoparticles. *Journal of Analytical Chemistry*.76, 459-65.
- [42] Sajid, M., Kawde, A-N., Daud, M. (2015) Designs, formats and applications of lateral flow assay: A literature review. *Journal of Saudi Chemical Society*.19(6), 689-705.
- [43] Borse, V.B., Konwar, A.N., Jayant, R.D., Patil, P.O. (2020) Perspectives of characterization and bioconjugation of gold nanoparticles and their application in lateral flow immunosensing. *Drug delivery and translational research*.10, 878-902.
- [44] Yu, W., Hao, A., Mei, Y., Yang, Y., Dai, C. (2022) A turn-on fluorescent aptasensor for ampicillin detection based on gold nanoparticles and CdTe QDs. *Microchemical Journal*.179, 107454.
- [45] Huang, X., El-Sayed, M.A. (2010) Gold nanoparticles: Optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. *Journal of advanced research*.1(1), 13-28.
- [46] Kang, M.S., Lee, S.Y., Kim, K.S., Han, D-W. (2020) State of the art biocompatible gold nanoparticles for cancer theragnosis. *Pharmaceutics*.12(8), 701.
- nanoparticles-based LSPR via optical fibers. *PLoS One*.12(5), e0177131.
- [28] Basso, C.R., Tozato, C.C., Crulhas, B.P., Castro, G.R., Junior, J.P.A., Pedrosa V.A. (2018) An easy way to detect dengue virus using nanoparticle-antibody conjugates. *Virology*.513, 85-90.
- [29] Mucic, R.C., Storhoff, J.J., Mirkin, C.A., Letsinger, R.L. (1998) DNA-directed synthesis of binary nanoparticle network materials. *Journal of the American Chemical Society*.120(48), 12674-5.
- [30] Ferrari, E. (2023) Gold Nanoparticle-Based Plasmonic Biosensors. *Biosensors*.13(3), 411.
- [31] Li, H., Rothberg, L. (2004) Colorimetric detection of DNA sequences based on electrostatic interactions with unmodified gold nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*.101(39), 14036-9.
- [32] Liu, J., Lu, Y. (2006) Fast colorimetric sensing of adenosine and cocaine based on a general sensor design involving aptamers and nanoparticles. *Angewandte Chemie International Edition*.45(1), 90-4.
- [33] Nam, J-M., Thaxton, C.S., Mirkin, C.A. (2003) Nanoparticle-based bio-bar codes for the ultrasensitive detection of proteins. *science*.301(5641), 1884-6.
- [34] Wang, W., Chen, C., Qian, M., Zhao, X.S. (2008) Aptamer biosensor for protein detection using gold nanoparticles. *Analytical Biochemistry*.373(2), 213-9.
- [35] Liu, J., Lu, Y. (2004) Accelerated color change of gold nanoparticles assembled by DNAzymes for simple and fast colorimetric Pb²⁺ detection. *Journal of the American Chemical Society*.126(39), 12298-305.
- [36] Hung, Y-L., Hsiung, T-M., Chen, Y-Y., Huang, Y-F., Huang, C-C. (2010) Colorimetric detection of heavy metal ions using label-free gold nanoparticles and alkanethiols. *The Journal of Physical Chemistry C*.114(39), 16329-34.
- [37] Wang, H., Provan, G.J., Helliwell, K. (2004) Determination of rosmarinic acid and

A review of diagnostic methods based on gold nanoparticles

Zahra Abolghasemi¹, Mehdi Zeinoddini^{2*}, seyed morteza robotjazi³

1. PhD student in Chemical Engineering (Biotechnology), Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran.

2. Assoc. Prof., Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Malek-Ashtar University of Technology, Tehran, Iran

3. Assistant Professor, Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran.

zeinoddini52@mut.ac.ir

Receipt: 2023/01/21

Accepted: 2023/05/22

Abstract

Gold nanoparticles (GNPs) with unique optical properties, such as easy operation and visualized assay, have a great ability to detect different types of analytes. Today, the use of gold nanoparticles has wide applications in the field of medicine and biotechnology, including the detection of microorganisms that cause contamination in water, air and food and it is considered a suitable alternative for chemical and physical methods. New technologies in the design of biosensors based on GNPs provide the ability to identify biological compounds accurately and quickly. One of these technologies is a detection sensor based on surface plasmon resonance (SPR), which based on its optical properties, is capable of very sensitive and specific measurement of biomolecule interactions without time delay. This technology can quantify in a short time the properties of biomolecular mediators (such as oligonucleotides, proteins and bacteria) on the surface, including reaction speed, tendency and concentration of surface mediators. In this review, while investigating the surface plasmon properties of gold nanoparticles, the simple diagnostic applications of gold nanoparticles based on the localized surface plasmon (LSPR) method and detection in biomedicine.

Key Words: Gold nanoparticles, Biosensor, Surface plasmon resonance, Detection.