

Review Article:

Optical Aptasensors and the Challenge of Food Contamination With Lead



Noor Mohammad Danesh<sup>1,2</sup>, Abolfazl Danesh<sup>3</sup>, Koroush Yousefi Hassanabad<sup>4</sup>, \*Seyed Mohammad Taghdisi<sup>5</sup>

1. Department of Passive Defense, Malek Ashtar University of Technology, Tehran, Iran.
2. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
3. Student Research Committee, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran.
4. Department of Infectious Disease, Children Medical Center, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnord, Iran.
5. Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.



**Citation** Danesh NM, Danesh A, Yousefi Hassanabad K, Taghdisi SM. Optical Aptasensors and the Challenge of Food Contamination With Lead. Jundishapur Journal of Medical Sciences. 2021; 20(3):200-215. <https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.3.2268>

<https://doi.org/10.32598/JSMJ.20.3.2268>



Received: 28 Oct 2020  
Accepted: 07 Feb 2021  
Available Online: 01 Aug 2021

**Keywords:**

Optical aptasensors, Contaminants, Food, 7/2/2021 on, Food, Lead

**ABSTRACT**

Contamination of heavy metals in food, especially drinking water and groundwater, has become a serious problem for human health. These metals are mainly the constituent elements of nature widely distributed in the earth's crust, but significant amounts of them are also found in everyday goods. These elements are usually found in combinations with oxygen, chlorine, sulfur, and other anions that generally contain inorganic and organic compounds. Lead is one of the heavy metals with high toxicity that poses serious risks to the environment and humans. Recent advances in nucleic acid research have led to the identification of oligonucleotide sequences that bind with high affinity specifically to target molecules, including proteins. Such single-stranded sequences are called "aptamer" nucleic acids. Aptamers are synthetic single-stranded DNA or RNA sequences of 30 to 100 nucleotides, and their secondary and tertiary structures are folded to make them highly specific for binding to targets. The binding of aptamers to different targets, from a single cell to large chemical and biological molecules, is done with high affinity. This aptamer feature is used to detect lead. In this review article, the designed optical aptasensors for the detection of lead will be reviewed.

**\* Corresponding Author:**

Seyed Mohammad Taghdisi, MD.

Address: Department of Pharmaceutical Biotechnology, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Tel: +89 (513)1801203

E-Mail: taghdisihm@mums.ac.ir

## مقاله مروری:

## آپتاسنسورهای نوری و معضل آلودگی‌های مواد غذایی با سرب

نورمحمد دانش<sup>۱،۲</sup>، ابوالفضل دانش<sup>۲</sup>، کورش یوسفی حسن‌آباد<sup>۳</sup>، سید محمد تقدیسی<sup>۴</sup>

۱. گروه پدافند غیرعامل، دانشگاه صنعتی مالک اشتر، تهران، ایران.

۲. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران.

۴. گروه بیماری‌های عفونی، مرکز پزشکی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران.

۵. گروه بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

## چکیده

تاریخ دریافت: ۰۷ آبان ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۱۹ بهمن ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۰ مرداد ۱۴۰۰

آلودگی فلزات سنگین در مواد غذایی به‌خصوص آب شرب و آب‌های زیرزمینی به یک معضل جدی برای سلامتی انسان تبدیل شده است. این فلزات عمدتاً عناصر تشکیل‌دهنده طبیعت هستند که به صورت گسترده‌ای در پوسته زمین توزیع شده‌اند و همچنین مقادیر قابل توجهی از آن‌ها نیز در کالاهای روزمره زندگی یافت می‌شوند. این عناصر معمولاً به صورت ترکیباتی با اکسیژن، کلر یا گوگرد و آنیون‌های دیگر که عموماً شامل ترکیبات معدنی و آلی هستند یافت می‌شوند. سرب یکی از فلزات سنگین با سمیت بالاست که مخاطرات جدی برای محیط و انسان ایجاد می‌کند. پیشرفت‌های اخیر در تحقیقات اسید نوکلئیک منتج به شناسایی توالی‌های الیگونوکلئوتیدی شده‌اند که با تمایل اتصال بالا و به طور اختصاصی به مولکول‌های هدف از جمله پروتئین‌ها متصل می‌شوند. به چنین توالی‌های تک‌رشته‌ای اسید نوکلئیکی «آپتامر» گویند. آپتامرها توالی‌های مصنوعی تک‌رشته‌ای DNA یا RNA ۳۰ تا ۱۰۰ نوکلئوتیدی هستند و ساختارهای دوم و سومشان به گونه‌ای تا می‌خورند که آن‌ها را برای اتصال به اهداف کاملاً اختصاصی می‌سازند. اتصال آپتامرها به اهداف مختلف از یک تک سلول گرفته تا مولکول‌های بزرگ شیمیایی و بیولوژیک با میل ترکیبی بالا انجام می‌گیرد. از این ویژگی آپتامر برای شناسایی و آشکارسازی سرب استفاده می‌شود. در این مقاله مروری آپتاسنسورهای نوری طراحی شده جهت تشخیص سرب بررسی خواهند شد.

## کلیدواژه‌ها:

آپتاسنسورنوری، آلودگی، غذا، سرب

## مقدمه

مختلفی از سرطان با وجود فلزات سمی ارتباط مستقیمی وجود دارد [۴]. در این خصوص با توجه به فراگیر بودن آلودگی اغلب مواد غذایی با سرب، در این مقاله به طور مفصل راجع به آن بحث می‌شود. سرب یکی از فلزات سنگین با سمیت بالاست که مخاطرات جدی برای محیط و انسان ایجاد می‌کند. تجمع سرب در بدن انسان منجر به سمیت شدید اعضای بدن از جمله کلیه‌ها، کبد، سیستم عصبی و سیستم تولید مثل می‌شود. سازمان بهداشت جهانی<sup>۱</sup> و آژانس حفاظت محیط زیست<sup>۲</sup> حداکثر غلظت مجاز یون سرب را در آب شرب را ۱۰ تا ۵۰ میکروگرم بر لیتر گزارش کرده‌اند. حداکثر غلظت

فلزات جزو عناصر ضروری برای حیات انسان هستند. در این رابطه یکسری از این مواد مانند، کروم، کبالت، مس، آهن، منگنز، مولیبدوم، سلنیوم و روی برای بدن ضروری و بعضی نیز سمی هستند مانند نقره، آلومینیوم، آرسنیک، کادمیوم، سرب، نیکل و جیوه. معمولاً یون‌های فلزی نقش دوگانه‌ای در فیزیولوژی بدن انسان دارند. به طوری که تعدادی برای انسان ضروری‌اند، در حالی که اکثر آن‌ها در غلظت‌های بالا سمی هستند [۱-۳]. به دلیل بروز امراض متنوع در سال‌های اخیر، مطالعات زیادی روی اپیدمی آن‌ها صورت گرفته است. یافته‌ها مشخص کرده‌اند که بین بروز چند بیماری در انسان مانند بیماری‌های قلبی‌عروقی، اختلالات کلیوی و شکل‌های

1. World Health Organization  
2. United States Environmental Protection Agency

## \* نویسنده مسئول:

دکتر سید محمد تقدیسی

نشانی: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی، گروه بیوتکنولوژی دارویی.

تلفن: ۱۸۰۱۲۰۳ (۵۱۳) +۹۸

رایانامه: taghdishm@mums.ac.ir

آپتامر را می‌توان آنالوگ نوکلئیک اسیدی آنتی‌بادی دانست. آن‌ها می‌توانند با تمایل بسیار زیاد و به صورت اختصاصی به هدفشان متصل شوند [۱۹-۱۶]. توانایی اتصال نوکلئیک اسید به مولکول‌ها اولین بار ضمن تحقیقاتی درباره ویروس HIV<sup>۱۰</sup> و آدنوویروس‌ها در دهه ۸۰ میلادی مورد توجه قرار گرفت. آپتامرها می‌توانند با ثابت‌های تفکیک بسیار پایین در حد نانومولار و پیکومولار به طور اختصاصی به هدف متصل شوند. در حال حاضر آپتامرهای نوکلئیک اسیدی برای بیش از ۱۵۰ هدف متفاوت تهیه شده‌اند که شامل مولکول‌های کوچک مثل کوکائین و اسپارتام، فاکتورهای رشد، پپتیدها، سموم، پروتئین‌های ویروسی و سلول‌ها و باکتری‌هاست. در بین آن‌ها برخی مانند آپتامر علیه پروتئین فاکتور رشد اندوتلیال عروقی<sup>۱۱</sup> برای بیماری چشمی تخریب ماکولایی وابسته با سن<sup>۱۲</sup> مورد تایید سازمان غذا و داروی آمریکا<sup>۱۳</sup> قرار گرفته است. همچنین اخیراً دارورسانی هدفمند با استفاده از نانوذرات پلیمری و آپتامرها برای سرطان‌های مختلف به صورت درون‌تنی مورد مطالعه قرار گرفته است. این ویژگی‌ها نشان می‌دهد آپتامرها پتانسیل زیادی جهت کاربرد در حوزه‌های تشخیصی و درمانی دارند. فرایند جداسازی آپتامرها<sup>۱۴</sup> SELEX نامیده می‌شود. SELEX یک تکنیک برون‌تنی برای انتخاب، تکثیر و غنی‌سازی الیگونوکلوئوتیدهای تکرار شده‌ای که برای هدف مورد نظر اختصاصی هستند از میان یک کتابخانه توالی رندوم است [۲۲-۲۰]. نقطه شروع در SELEX ایجاد یک خزانه DNA یا RNA است که حاوی ۱۰۱۴-۱۰۱۵ قطعه تکرار شده‌ی DNA یا RNA است که توالی منطقه وسط آن‌ها تصادفی است و معمولاً ۸۰-۲۰ نوکلئوتید است و دو توالی مشخص و ثابت در دو طرف آن‌ها وجود دارد که معمولاً ۲۱-۱۸ نوکلئوتید است [۲۵-۲۳].

آپتامرها الیگونوکلوئوتیدهای کوتاه تکرار شده‌ی DNA و یا RNA و یا پروتئین‌های اختصاصی هستند که این توانایی را دارند که به طور اختصاصی به هدفشان متصل شوند و اساس شناسایی هدف توسط آپتامرها، ساختار سوم تشکیل‌شده توسط آن‌هاست. این الیگونوکلوئوتیدها و پپتیدها در اوایل دهه ۱۹۹۰ ابداع شدند. همچنین این ترکیبات قادر به متصل شدن به آنزیم‌ها و گیرنده‌ها بوده و باعث تغییر در فعالیت آن‌ها می‌شوند. از این خاصیت در تولید آپتامرهای دارویی نیز استفاده می‌شود. آپتامرها از طریق تطابق شکل سه‌بعدی، اتصال حلقه‌های آروماتیک ترکیبات و نوکلئیک اسید در آپتامر، برهمکنش‌های الکتروستاتیکی بین گروه‌های باردار و یا پیوندهای هیدروژنی به ترکیبات دیگر متصل می‌شوند، [۲۶، ۲۷].

آپتامرها می‌توانند حتی بین مولکول‌های کایرال تفاوت

مجاز یون سرب در خون با توجه به دستورالعمل مرکز کنترل بیماری‌ها و پیشگیری<sup>۲</sup>، ۱۰ میکروگرم بر دسی‌لیتر است. همچنین آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان<sup>۴</sup> حداکثر مقدار سرب را پایین‌تر از ۱۰ بخش در میلیارد در مواد غذایی معرفی می‌کند [۱۰-۵].

طیف‌سنجی جذب اتمی<sup>۵</sup>، طیف‌سنجی جرمی القایی کوپل شده پلاسما<sup>۶</sup>، طیف‌سنجی نشری اتمی کوپل شده القایی پلاسما<sup>۷</sup>، طیف‌سنجی جذب اتمی کوره گرافیت<sup>۸</sup>، ولتامتری آندی<sup>۹</sup> و اسپکتروسکوپی فلورسانس اشعه ایکس از روش‌های معمول و دستگاهی برای آشکارسازی و تشخیص یون‌های سرب هستند. این روش‌ها معمولاً دستگاهی و پرهزینه هستند. ضمن اینکه نیاز به آزمایشگاه خاص و افراد متخصص دارند و از طرف دیگر نیاز به تجهیزات پیچیده داشته و مدت‌زمان آنالیز نمونه نیز زیاد است. بنابراین یافتن روش‌های ارزان، ساده با حساسیت بالا و انتخابی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۱۱].

با پیشرفت علم و توسعه روش‌های نوین تشخیصی در سال ۱۹۸۳ جرقه‌ای در زمینه ایجاد روش‌های جدید و غیردستگاهی زده شد. سنسورهای شیمیایی و بیوسنسورها نمونه بارزی از این روش‌ها هستند. این روش‌ها معمولاً به مراتب کم هزینه‌تر و ساده‌تر از روش‌های اشاره‌شده هستند. اوج سادگی این سنسورها را می‌توان در کیت‌های اندازه‌گیری مواد مخدر، تشخیص حاملگی و قند خون ملاحظه کرد. از رایج‌ترین روش‌های بیوسنسوری، روش‌های مبتنی بر آنتی‌بادی است که خود به دلیل داشتن محدودیت‌های تولید در حیوانات، هزینه بالا و مشکلات خاص کارکرد با آن‌ها، محققان را به ابداع روش‌های ساده‌تر و مطمئن‌تر ترغیب کرده است. مدت کمی پس از کشف RNA محققان پی بردند RNA علاوه بر نقشی که در ترجمه و سنتز پروتئین دارد، قادر به تشکیل ساختارهای دویعدی و سه‌بعدی است و می‌تواند به طور اختصاصی به مولکول‌های هدف متصل شود. این ایده بر پایه مشاهده فرایندهای تنظیم ژنی سلولی و واکنش‌هایی که انجام آن‌ها مستلزم اتصال DNA یا RNA به یک ترکیب شیمیایی مکمل و تشکیل کمپلکس بود، شکل گرفت. این اتصالات مولکولی بر اساس اصول شناسایی سطحی و شامل انواع اتصالات مولکولی از جمله پیوندهای هیدروژنی، هیدروفوبیک و یونی است [۱۲-۱۵].

ویژگی‌های آپتامر و فرایند انتخاب آپتامر

3. Centers for Disease Control and Prevention
4. International Agency for Research on Cancer
5. Atomic absorption spectrometry
6. Inductively coupled plasma mass spectrometry
7. Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy
8. Graphite furnace atomic absorption spectrometry
9. Anodic stripping voltammetry

10. Human immunodeficiency virus
11. Vascular endothelial growth factor
12. Age-related macular degeneration
13. Food and Drug Administration
14. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment

### جداسازی تمایلی

کاربرد فوق به خاطر خصوصیات است که آپتامرها دارند.

### اعتبارسنجی هدف

بسیاری از آپتامرها باعث مهار عملکرد هدف خود می‌شوند و معمولاً مهارکننده‌های بسیار قوی پروتئین هستند [۱۸].

### انتقال هدفمند

انتقال هدفمند داروها و مواد ژنتیکی به سلول‌های سرطانی با استفاده از اختصاصیت و میل اتصال بالای آپتامرها، آن‌ها را به یک ترکیب ایده‌آل برای انتقال هدفمند مولکول‌های دارویی تبدیل کرده است. این امر به‌ویژه در مواردی مثل درمان سرطان که در آن مشکل درمان در این واقعیت نهفته است که بسیاری از داروهای تجویز شده به صورت غیر هدفمند وارد تمام سلول‌ها می‌شوند، نمود پیدا کرده است [۳۲، ۳۳].

### تشخیصی

بازار بزرگ تشخیص ایمونولوژیک در زمینه‌های پزشکی، آلودگی‌های محیطی و منابع غذایی، رقابت بین کیت‌های آزمایشگاهی مبتنی بر آنتی‌بادی و آپتامر را افزایش داده است. از این دست می‌توان به کیت یک‌بار مصرف نواری برای تشخیص آلرژی اشاره کرد که در آن از آپتامر ایمونوگلوبین E<sup>۱۵</sup> استفاده شده و بر اساس آپتامر D17.4 طراحی شده است. مثال دیگر استفاده از آپتامر به جای آنتی‌بادی، سنجش الیگونوکلوئوتید متصل به آنزیم ELONA<sup>۱۶</sup> است که بر اساس روش ELISA<sup>۱۷</sup> عمل می‌کند [۳۴]. از آنجا که آپتامرها برای مولکول هدف اختصاصی هستند و به راحتی با مواد فلورسانس یا رادیوایزوتوپ‌ها نشان‌دار می‌شوند، ابزاری مناسب به منظور استفاده در کیت‌های تشخیصی هستند [۳۵، ۳۴، ۲۹، ۱۹]. همچنین از کاربردهای دیگر آپتامرها می‌توان به تشخیص سموم شیمیایی، فلزات سنگین، باقی‌مانده آنتی‌بیوتیک‌ها در مواد غذایی، مواد مخدر و مواد دارویی اشاره کرد [۵۲-۳۶].

### روش‌های متنوع شناسایی سرب بر مبنای آپتامر

سرب به صورت‌های مختلف وارد بدن انسان، حیوان و گیاه می‌شود. سرب می‌تواند از طریق آب‌های آلوده وارد آب‌های شرب شده، از طریق آگزوز اتومبیل‌ها وارد هوا و ریه شود و از طریق دودکش کارخانه‌ها وارد هوا و بعد وارد مواد غذایی شود. با این حال هوای آلوده به سرب مهم‌ترین عامل گسترش این آلودگی است. سرب وارد شده در هوا را به‌سختی می‌توان کنترل

قائل شوند و قادر هستند یک اپی توپ متفاوت از مولکول هدف را تشخیص بدهند. در نتیجه می‌توانند بین دو هدف مرتبط و نزدیک مانند کافئین و تئوفیلین تفاوت قائل شوند [۲۸]. از نظر اندازه، آپتامرهای الیگونوکلوئوتیدی (8-25kDa) بین آنتی‌بادی (150 kDa) و پپتیدهای کوچک (5-1 kDa) قرار دارند [۲۹]. در اینجا بیشتر بحث ما بر روی آپتامرهای الیگونوکلوئوتیدی است.

### کاربردهای آپتامر

امروزه آپتامرها در زمینه‌های گوناگونی کاربرد دارند. سنسورهای مبتنی بر آپتامر که آبتاسنسور نامیده می‌شوند، در تشخیص بازه وسیعی از آلاینده‌های غذایی و محیطی از قبیل آلوده‌کننده‌های محیطی، سموم و پاتوژن‌ها به کار می‌رود. ویژگی‌های خاص آپتامرها باعث شده است که در حوزه‌های تشخیصی، بالینی و صنایع دارویی کاربرد وسیعی داشته باشند. به رغم مزایای زیاد آپتامرها، پژوهش در این زمینه هنوز در آغاز راه است. آپتامرها به عنوان عوامل درمانی و تشخیصی شروع به رقابت با آنتی‌بادی‌ها کرده‌اند. در این زمینه آپتامرهای متعددی با توجه به عملکرد بالقوه آن‌ها مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. ترکیب اختصاصیت و میل پیوندی خوب آپتامرها برای هدف‌هایشان، آن‌ها را به یک وسیله ایده‌آل برای تشخیص و درمان تبدیل کرده است. حوزه‌های کاربرد آپتامرها به طور خلاصه در ادامه آمده است [۳۰].

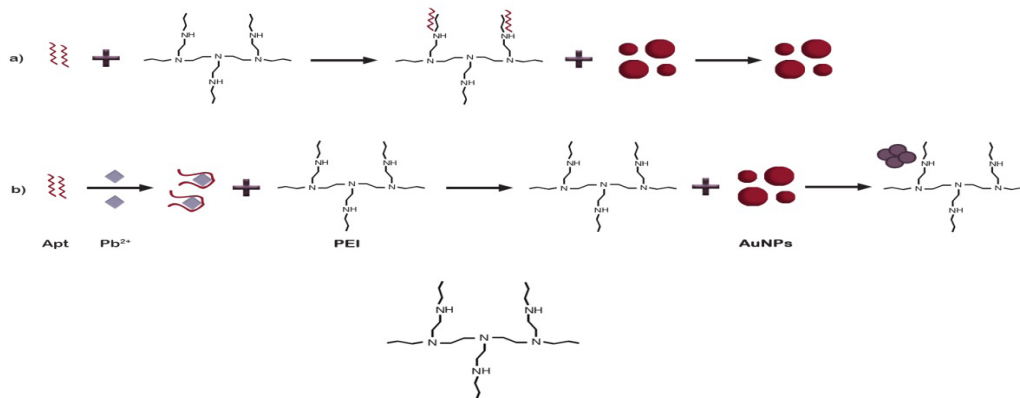
### درمانی

علاوه بر مواردی که در آن آپتامرها برای دارورسانی استفاده می‌شود، همان‌طور که اشاره شد خود اولیگونوکلوئوتیدها به عنوان دارو نیز استفاده می‌شوند. آپتامرهای بسیاری مراحل مختلف توسعه پیش‌بالینی را طی کرده‌اند. برخی در مراحل اولیه کارآزمایی بالینی هستند و در حال حاضر یکی از این‌ها به صورت دارو در بازار موجود است. پتانسیل درمانی آپتامرهای تک‌رشته در این است که آن‌ها به طور مستقیم به یک ساختار سه‌بعدی خاص که میل بالایی برای اتصال به پروتئین هدف دارد، تبدیل شده و می‌توانند مانع از عملکرد پروتئین هدف شوند. اولین آپتامر با عملکرد درمانی به نام پگاپتانیب در سال ۲۰۰۴ توسط اداره دارو و غذای آمریکا تأیید و در سال ۲۰۰۵ روانه بازار شد و این آپتامر در بیماری چشمی تخریب ماکولایی وابسته با سن به کار می‌رود. در این بیماری شبکه چشم آسیب دیده و بینایی در مرکز شبکه به نام ماکولا از دست می‌رود. این آپتامر با اتصال به پروتئین فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و مهار عملکرد آن عروق‌زایی را مهار و باعث بهبود بینایی می‌شود. محصول تجاری آن Macugen نام دارد [۳۱].

15. Immunoglobulin E

16. Enzyme linked oligonucleotide assay

17. Enzyme-linked immunosorbent assay



تصویر ۱. فرایند رنگ‌سنجی بر اساس نانوذرات طلا و پلیمر پلی‌اتیلن ایمین برای تشخیص یون سرب شکل دوباره طراحی شده است.

### جنیدی شاپور

تولید ساختارهای نانوی پیچیده را برای هدایت نور فراهم کرده است که به نوبه خود دریچه‌ای برای جست‌وجوی پدیده‌های نوری جدید و ویژگی‌های نوری مواد در سطح نانو مولار گشوده است [۵۳، ۵۴].

### آپتاسنسورهای رنگ‌سنجی برای تشخیص سرب

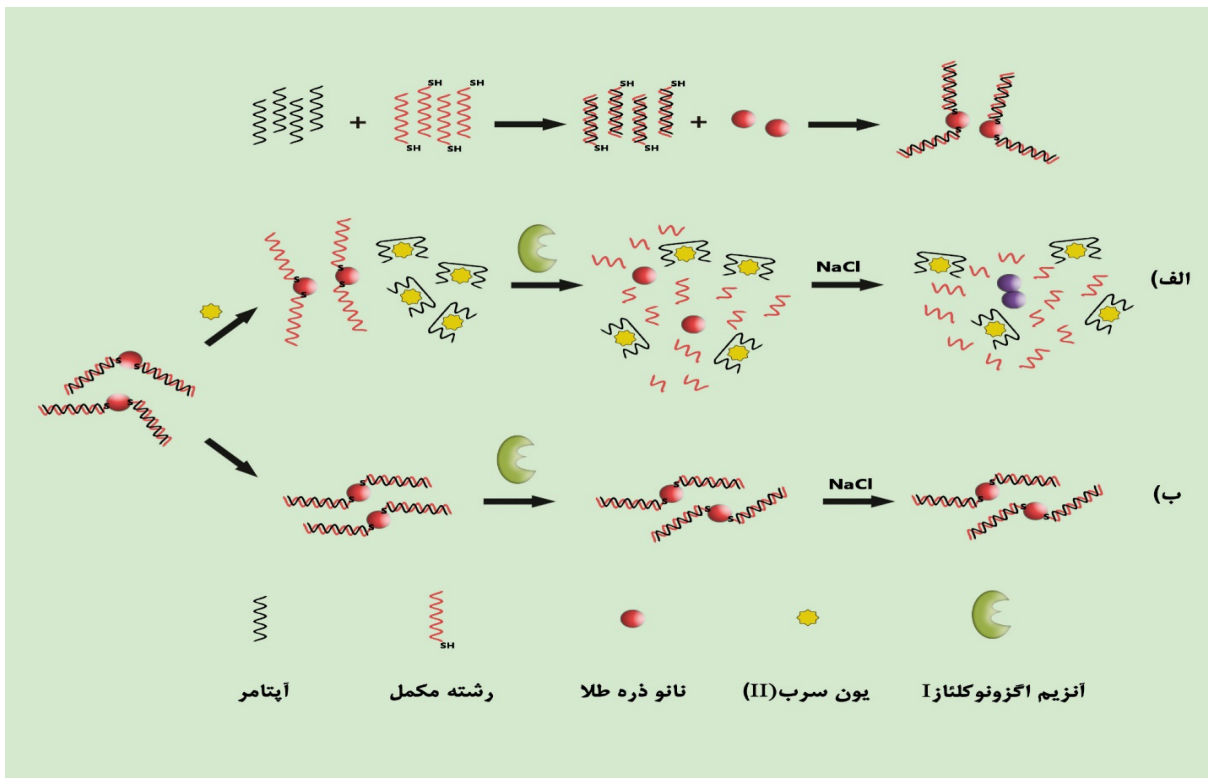
روش‌های رنگ‌سنجی از جمله روش‌های ارزان و راحت هستند که عمدتاً از نانوذرات فلزی طلا به دلیل خواص نوری منحصر به فرد آن نظیر رزونانس پلاسمون سطحی کانونی و ضریب خاموشی بالا در نور مرئی استفاده می‌شود. شکل و ابعاد نانوذرات طلا در رزونانس پلاسمون سطحی خیلی مؤثر است و حداکثر آن در ابعاد ۱۳ نانومتر نانوذره به وجود می‌آید که در حالت عادی در طول موج مرئی ۵۲۰ نانومتر به صورت قرمز نمایان می‌شود و در صورت تجمع نانوذرات با شیفت طول موج به ۶۵۰ نانومتر به رنگ بنفش ظاهر می‌شود [۵۵].

الف) آپتاسنسور رنگ‌سنجی بر اساس نانوذرات طلا و پلیمر پلی‌اتیلن ایمین برای تشخیص یون سرب: بر اساس این روش تیم تحقیقاتی ما در دانشکده داروسازی مشهد، یک آپتاسنسور رنگ‌سنجی جدید برای تشخیص یون سرب بر اساس نانوذرات طلا و پلیمر پلی‌اتیلن ایمین طراحی کرده و به نتایج خوبی نیز دست یافت (تصویر شماره ۱). مکانیسم این سیستم طوری است که در عدم حضور یون سرب، آپتامر به صورت الکتروستاتیک به پلیمر وصل شده و نانوذرات طلا بدون تغییر رنگ محافظت می‌شود، زیرا پلیمر پلی‌اتیلن ایمین به عنوان یک پلیمر کاتیونی توسط آپتامر که حاوی بار منفی است پوشیده شده و امکان برهم‌کنش با نانوذرات طلا را ندارد، ولی در حضور یون سرب، آپتامر به هدف متصل شده و یک

کرد. آنچه سبب نگرانی است، تأثیر طولانی مدت سرب بر روی محیط زیست است. با توجه به گستردگی آلودگی با سرب و معضلات ناشی از آن، روش‌های تشخیصی نیز رو به گسترش بوده و محققین برای رفع این مشکل، فعالیت‌های زیادی را آغاز کرده‌اند. یکی از کاربردهای آپتاسنسورها، استفاده از آن‌ها برای تشخیص آلودگی سرب است. استفاده از آپتامرها به عنوان جزء تشخیصی در بیوسنسورها مزایایی از قبیل امکان استفاده مجدد از بیوسنسور و استفاده از روش‌های شناسایی متنوع (به دلیل نشان‌دار کردن راحت آپتامرها) را فراهم می‌کند. اندازه کوچک و تطبیق پذیری آپتامرها اجازه ثابت کردن مؤثر آن‌ها و امکان ساخت تک لایه‌هایی با تراکم بالا را می‌دهد. روش‌های شناسایی متداول مورد استفاده در این سنسورها عبارت‌اند از: الف) روش‌های نوری (فلورسانس، رنگ‌سنجی و لومینسانس)؛ ب) روش‌های الکتروشیمی (پتانسیومتری، آمپرومتری و ...); ج) سایر روش‌ها متداول.

### روش‌های نوری برای تشخیص یون سرب

آپتاسنسورهای نوری شامل مبدل‌هایی هستند که سیگنال‌ها را از یک واکنش شیمیایی / بیولوژیکی / فیزیکی گرفته و آن‌ها را به فرمت‌های مختلف داده تبدیل می‌کنند. این نوع سنسورها به انواع مختلف رنگ‌سنجی، فلورسانس، لومینسانس و پلاسمون سطحی طبقه‌بندی می‌شوند. بزرگ‌ترین ویژگی بالقوه این سیستم‌ها امکان انجام اندازه‌گیری‌های بدون نیاز به نشانه‌گذاری و سیستم‌های قابل حمل چندگانه، ارزان و ساده است. نشانه‌گذاری و اصلاح آپتامرها گاه پرزحمت، وقت‌گیر و پرهزینه است که می‌تواند به نوبه خود سبب تضعیف میل پیوندی آپتامر نیز بشود. لذا آپتامرهای فاقد نشانه به عنوان یک استراتژی جایگزین توسعه یافته‌اند. نانوتکنولوژی امکان



تصویر ۲. فرایند رنگ‌سنجی بر اساس نانوذرات طلا، DNA دورشته‌ای و آنزیم آگزونوکلئاز I برای تشخیص یون سرب شکل دوباره طراحی شده است.

### جنیدی شاپور

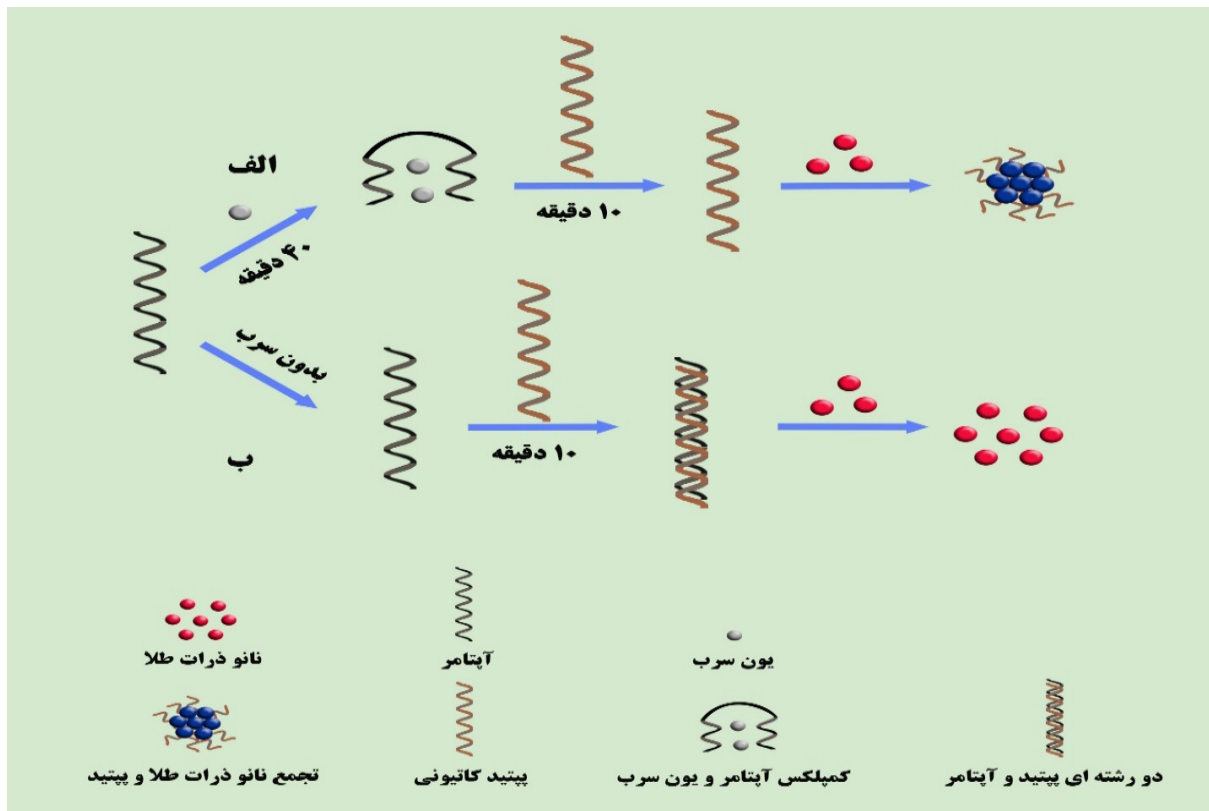
ساختار اول است. در عدم حضور هدف، ساختار THMS حفظ می‌شود. لذا به علت ساختار سختی که THMS دارد بر روی نانوذرات طلا قرار نخواهد گرفت و سطح نانوذرات طلا آزاد است. لذا نانوذرات طلا می‌توانند TMB را اکسید کنند و رنگ آن از بی‌رنگ به آبی تغییر خواهد کرد. اما در حضور سرب، به دلیل وصل شدن آپتامر به سرب، ساختار THMS باز شده و توالی کوتاه آزاد می‌شود و روی سطح نانوذرات طلا از طریق پیوندهای واندروالس و الکتروستاتیک قرار می‌گیرد. بنابراین به علت پوشیده شدن سطح نانوذرات طلا، دیگر نانوذرات طلا فعالیت پراکسیدازی نخواهند داشت و TMB اکسید نخواهد شد و رنگ نمونه بی‌رنگ باقی خواهد ماند. حد تشخیص این آپتاسنسور در آب شرب  $0.708$  نانومولار و در سرم  $2/07$  نانومولار محاسبه شده است. در این آپتاسنسور نیز با توجه به تداخل پروتئین‌های سرم با نانوذرات طلا، با استفاده از ترکیب شیمیایی استونیتریل پروتئین‌های سرم از نمونه سرم حذف شد [۴۰].

ج) آپتاسنسور با استفاده از نانوذرات طلا و میکروفلوئیدیک مبتنی بر کاغذ: در یک کار تحقیقاتی، نانوذرات طلا با آپتامر سرب اصلاح شدند و روی یک چاهک میکروفلوئیدیک قرار گرفتند. سپس سرب با غلظت‌های مختلف به چاهک حاوی

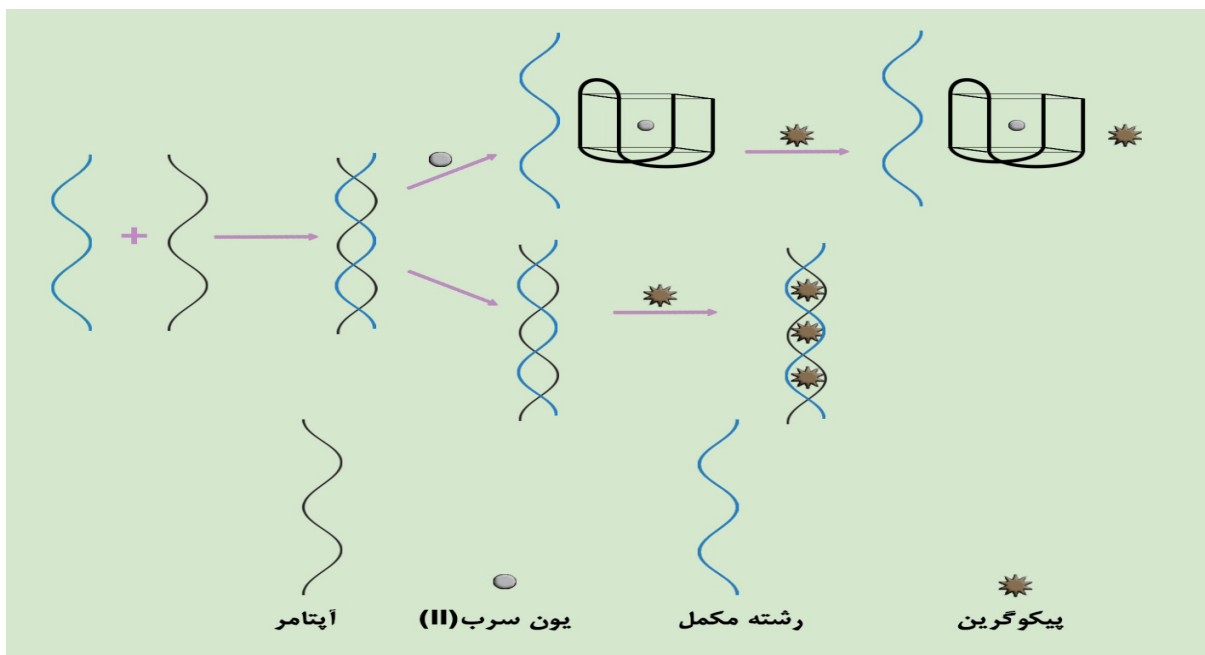
کمپلکس با شکل فضایی خاص ایجاد می‌کند. در این صورت پلیمر در محیط آزاد بوده و باعث تجمع نانوذرات طلا شده و در نهایت رنگ بنفش نمایان می‌شود. حد تشخیص این سنسور در آب آشامیدنی  $0.7$  نانومولار به دست آمد و در سرم که نمک سرب به آن اضافه شده بود، حد تشخیص  $2/25$  نانومولار است. این مقدار از سطح مجاز سرب در خون که توسط مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDCP)  $^{18}$  بسیار پایین‌تر است. قابل ذکر است سرم به دلیل داشتن قطعات پروتئینی و ایجاد اثر کرونا مانع از تجمع نانوذرات طلا می‌شود. به همین خاطر سرم قبل از استفاده باید در حد مطلوبی رقیق شود.

ب) آپتاسنسور بر اساس ساختمان مولکولی تریپل هلیکس<sup>۱۹</sup> و فعالیت پراکسیدازی نانوذرات طلا برای تشخیص یون سرب: تیم تحقیقاتی ما بر این مینا آپتاسنسور دیگری طراحی کردند که بر اساس یک ساختمان مولکولی تریپل هلیکس (THMS) و فعالیت پراکسیدازی نانوذرات طلاست. THMS از دو بخش اولیگونوکلوئیدی تشکیل شده است. بخش اول آن ساختار سنجاق سر دارد که آپتامر در این بخش قرار گرفته است و بخش دوم آن یک توالی کوتاه است که مکمل بخش ساقه

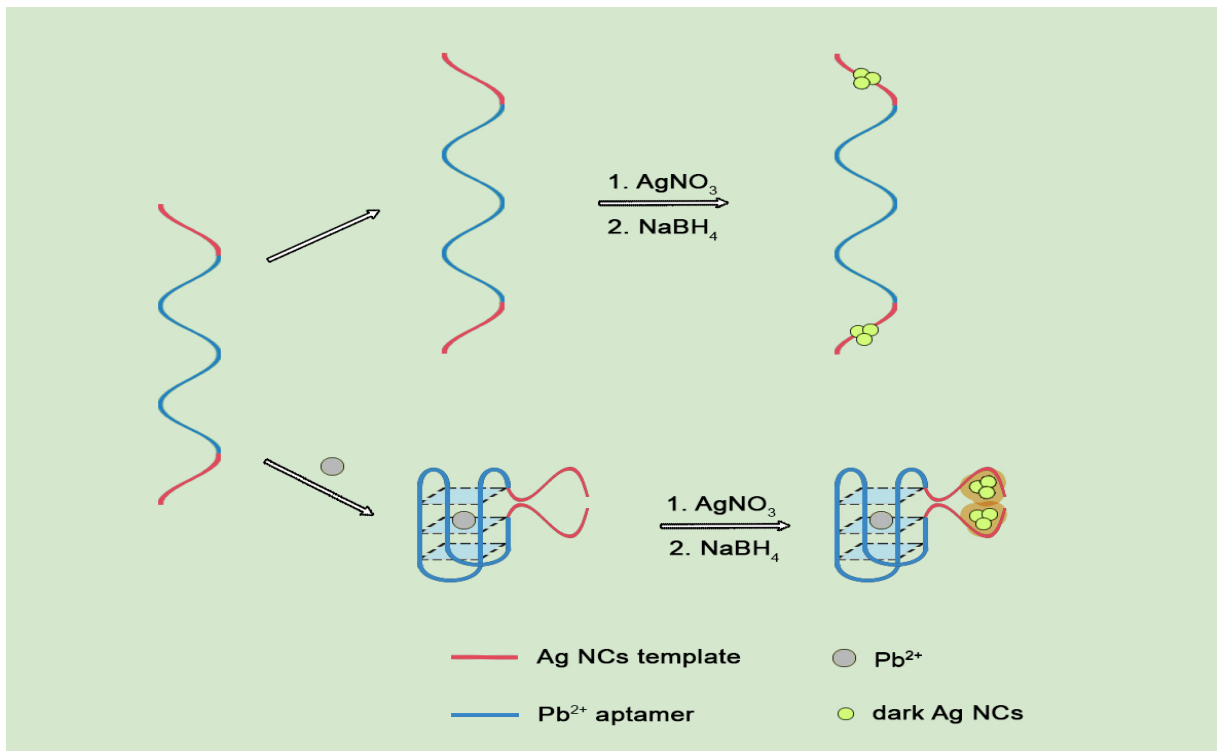
18. Centers for Disease Control and Prevention  
19. Triple-helix molecular switch (THMS)

مجله علمی پزشکی  
جنیدی شاپور

تصویر ۳. فرایند رنگ‌سنجی با استفاده از خواص پلاسمونیک نانوذرات طلا در حضور یک پیپتید کاتیونی برای تشخیص یون سرب شکل دوباره طراحی شده است.

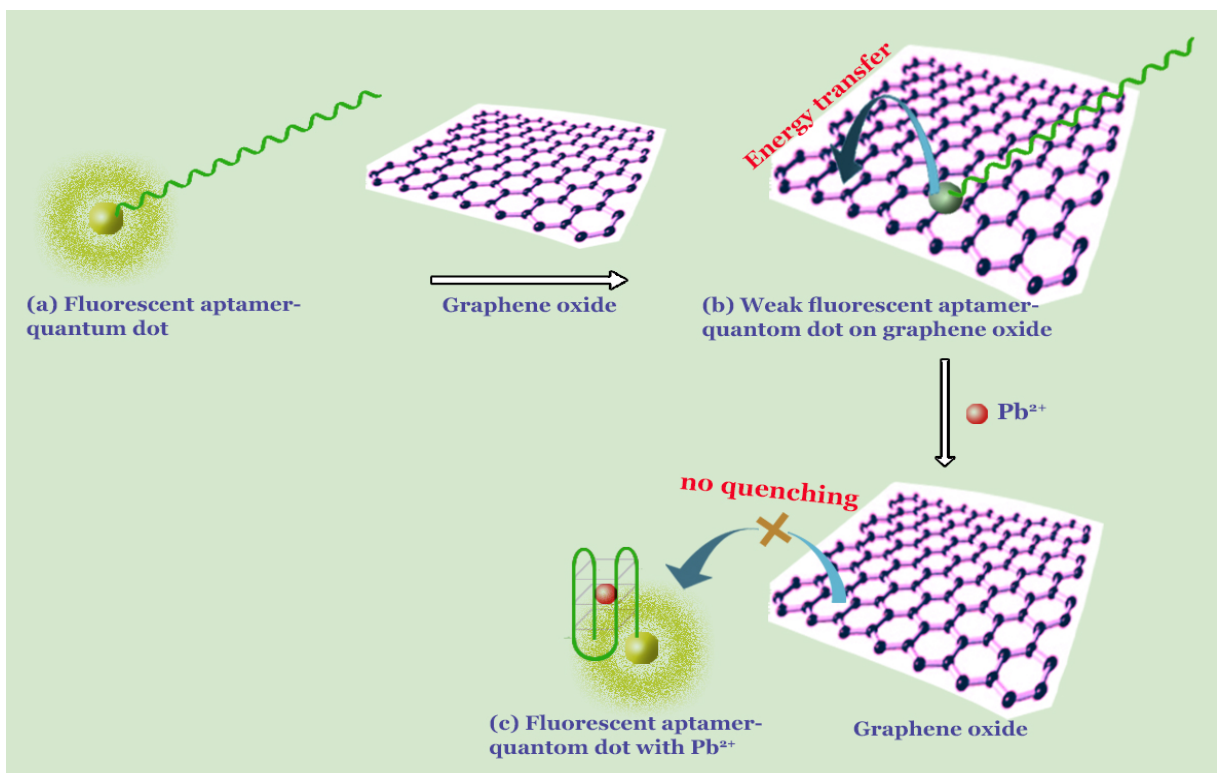
مجله علمی پزشکی  
جنیدی شاپور

تصویر ۴. آبتامسنسور فلورسانس براساس DNA دورشته‌ای و رنگ پیکوگرین شکل دوباره طراحی شده است.



تصویر ۵. آپتاسنسور فلورسانس بر اساس نانوکلاسترهای نقره شکل دوباره طراحی شده است.

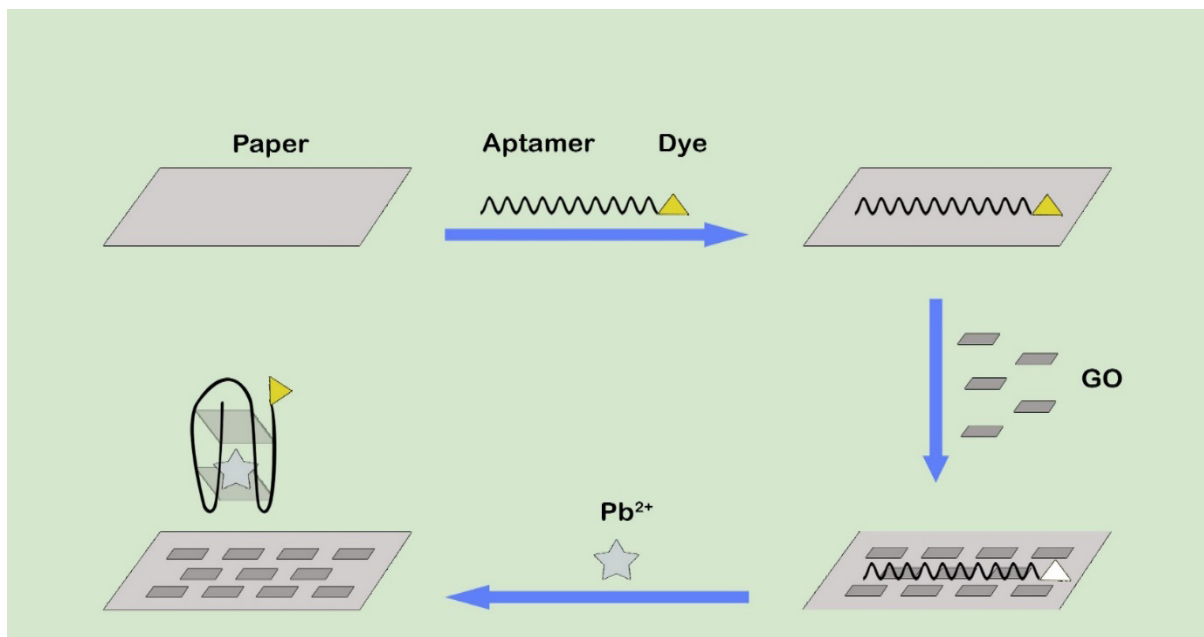
مجله علمی پزشکی  
جنیدی شاپور



تصویر ۶. آپتاسنسور فلورسانس بر مبنای نقاط کوانتومی و کمپلکس آپتامر گرافن اکسید شکل دوباره طراحی شده است.

مجله علمی پزشکی  
جنیدی شاپور





مجله علمی پزشکی  
جندی شاپور

تصویر ۷. آبتاسنسور فلورسانس بر مبنای اساس کاغذ و گرافن اکسید شکل دوباره طراحی شده است.

آبتاسنسور طراحی شده به صورت انتخابی و با حساسیت خوب برای تشخیص سرب کارایی داشت. حد تشخیص آبتاسنسور ۲/۴ نانومولار تعیین شد [۵۷].

ذ) آبتاسنسور رنگ‌سنجی با استفاده از خواص پلاسمونیک نانوذرات طلا در حضور یک پپتید کاتیونی: محققین در یک پروژه تحقیقاتی، یک حسگر جدید برای تشخیص سریع یون‌های سرب با استفاده از خواص نوری نانوذرات طلا، آبتامر اختصاصی برای سرب و یک پپتید کاتیونی (حاوی شش اسید آمینه) ارائه کرده‌اند که حد تشخیص آن ۹۸/۷ پیکومولار است (تصویر شماره ۳). در این آبتاسنسور، اتصال آبتامر به یون‌های سرب به منظور توسعه بیوسنسور رنگ‌سنجی بسیار حساس مورد استفاده قرار گرفته است. مکانیسم سنسور طوری است که آبتامر وقتی به طور اختصاصی به یون سرب متصل می‌شود، دیگر پپتید کاتیونی قابلیت اتصال به آبتامر را ندارد و در محلول آزاد می‌ماند. در نتیجه، پپتیدهای کاتیونی آزاد منجر به تجمع نانوذرات طلا شده و تغییر رنگ مشخصی از قرمز شرابی به آبی مشاهده می‌شود. اتصال الکترواستاتیک بین نانوذرات طلا با بار منفی و پپتید کاتیونی مسئول ایجاد تغییرات رنگ است و این تغییرات با چشم غیر مسلح به وضوح قابل مشاهده است. اما در غیاب یون‌های سرب، آبتامر و پپتید از طریق فعل و انفعالات الکترواستاتیک به هم متصل شده، در این صورت نانوذرات طلا در محیط به صورت پراکنده باقی می‌مانند و تغییر رنگی مشاهده نمی‌شود [۵۸].

آبتاسنسورهای فلورسانس برای تشخیص سرب

نانوذرات طلای اصلاح‌شده با آبتامر اضافه شد. در حضور سرب، آبتامرها از سطح نانوذرات طلا جدا شدند. در گام بعد، نمک به یکی دیگر از چاهک‌های میکروفلوئیدیک اضافه شد که بعد از رسیدن به چاهک حاوی نانوذرات طلا منجر به رسوب و تغییر رنگ نانوذرات طلا از قرمز به آبی شد. حد تشخیص سنسور طراحی شده در آب ۰/۷ نانومولار است [۵۶].

د) آبتاسنسور رنگ‌سنجی با استفاده از نانوذرات طلای اصلاح‌شده با DNA دورشته‌ای و آنزیم اگزونوکلئاز: تیم تحقیقاتی ما یک آبتاسنسور رنگ‌سنجی با استفاده از نانوذرات طلا و DNA دورشته‌ای برای شناسایی سرب طراحی کردند (تصویر شماره ۲). این سنسور بر اساس آنزیم اگزونوکلئاز ا کارایی خود را اعمال می‌کند. اگزونوکلئاز ۱ به صورت اختصاصی DNA تک‌رشته‌ای را از سمت ۳' تجزیه می‌کند. ابتدا آبتامر یون سرب با توالی مکمل تیوله با استوکیومتری مشخص متصل شده، سپس این ساختار دورشته‌ای بر روی نانوذرات طلا تثبیت می‌شود. در حضور یون سرب، آبتامر به سرب متصل شده و از سطح نانوذرات طلا جدا می‌شود و توالی تک‌رشته‌ای مکمل که به صورت آزاد در سطح نانوذرات طلا وجود دارد، توسط آنزیم اگزونوکلئاز تجزیه شده و نانوذرات طلا عملاً بدون پوشش می‌شود. در این صورت با افزودن نمک، نانوذرات طلا رسوب کرده و از حالت قرمز به بنفش تغییر رنگ می‌یابد. در غیاب یون سرب، آبتامر سرب و توالی مکمل تیوله که به نانوذرات طلا متصل هستند، بدون تغییر مانده و آنزیم اگزونوکلئاز ۱ تأثیری روی آن به عنوان یک DNA دورشته‌ای ندارد. بنابراین در حضور نمک نیز تغییر رنگی رخ نمی‌دهد.

آپتاسنسور فلورسانس بر مبنای نانو کلاستر نقره: در یک مطالعه انجام شده دیگر در کشور چین یک آپتاسنسور فلورسانس با استفاده از توالی آپتامر و نانوکلاسترهای نقره با قطر متوسط ۱ نانومتر طراحی و ساخته شد (تصویر شماره ۵). این سیستم، ساده، حساس و انتخابی و در غلظت پایین یون سرب کارایی دارد. شدت فلورسانس کمپلکس (آپتامر توالی الیگونوکلوئیدی جایگاه تشکیل نانوکلاستر نقره نانوکلاستر نقره) به طور قابل ملاحظه‌ای در حضور یون سرب افزایش می‌یابد که به تعامل ویژه بین یون سرب و توالی آپتامر مربوط می‌شود. در حضور یون سرب، آپتامر سرب تشکیل یک جی کوادروپلکس با بازهای گوانین را می‌دهد و باعث می‌شود کمپلکس نانوکلاستر نقره در دو انتهای 3' و 5' (محل توالی الیگونوکلوئیدی جایگاه تشکیل نانوکلاستر نقره که به دو انتهای آپتامر اضافه شده است) در مجاورت هم قرار بگیرند. در نتیجه نور فلورسانس ارتقا پیدا می‌کند. برعکس در غیاب یون سرب، سیستم بدون تغییر مانده و کمپلکس‌های حاصل به علت دور بودن از یکدیگر فاقد فلورسانس هستند. حد تشخیص این آپتاسنسور حدود ۳ نانومولار است. دقت و قیمت مناسب، تکرارپذیری و زیست سازگاری از ویژگی‌های دیگر این آپتاسنسور است. همین دلایل باعث شده تا برای تشخیص آلودگی یون سرب در نمونه آب‌های طبیعی و حقیقی به کار برده شود [۶۱].

ج) آپتاسنسور فلورسانس بر اساس روش میکروفلوئیدی برای تشخیص یون سرب: اخیراً لانگ و همکارانش یک بیوسنسور فلورسانس بر مبنای آپتامر جی کوادروپلکس و روش میکروفلوئیدی برای شناسایی سرب معرفی کردند. در این سیستم، ابتدا رشته‌های مکمل آپتامر بر روی حسگر فیبر نوری تثبیت شدند. در این روش، در غیاب یون سرب، آپتامر نشان‌دار شده با فلوروفور Cy5 به رشته مکمل خود متصل شده و DNA دورشته‌ای تشکیل می‌دهد. در این صورت شدت فلورسانس افزایش می‌یابد. زمانی که مخلوط یون سرب و آپتامر به سل نوری اضافه می‌شود، بخشی از آپتامر به یون سرب متصل شده و منتج به تغییر شکل آپتامر از حالت تصادفی به جی کوادروپلکس پایدار شده با یون سرب می‌شود. بنابراین با افزایش غلظت یون سرب، اتصال آپتامر نشان‌دار شده به سطح سنسور کاهش می‌یابد. به همین خاطر شدت فلورسانس کم می‌شود. از ویژگی‌های این روش می‌توان به تشخیص آسان، قابل حمل بودن و تشخیص سریع هدف در حداقل حجم نمونه در یک آنالیت چندتایی اشاره کرد. انتخابیت این سنسور در حضور یون‌های پتاسیم، جیوه و نقره مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج خوبی نیز به دست آمد. حد تشخیص سنسور ۰/۲۲ نانومولار است [۶۲].

د) آپتاسنسور فلورسانس بر اساس نقاط کوانتومی برای

فلورسانس یکی از معمول‌ترین روش‌های نوری است که به صورت وسیعی در طراحی آپتاسنسورها استفاده می‌شود. این کاربرد زیاد به خاطر کاربری راحت، بازدهی مناسب و حساسیت مطلوب این روش است. روش‌های فلورسانس برچسب‌دار هستند یا بدون برچسب. در آپتاسنسورهای بدون برچسب، هیچ‌گونه فلوروفور یا کروموفور استفاده نمی‌شود، در صورتی که در نوع برچسب‌دار وجود فلوروفور یا کروموفور ضروری است. در این روش تشخیصی، تعداد زیادی از فلوروفورها و خاموش‌کننده‌های فلورسانس وجود دارند که به راحتی با نوکلئوتیدها کونژوگه می‌شوند و باعث انتقال انرژی رزونانسی فلورسانس<sup>۲۰</sup>، انتقال انرژی رزونانسی لومینسانس<sup>۲۱</sup> یا خاموش کردن انتقال الکترون ناشی از این فرایند هستند [۵۹].

الف) تشخیص سرب دوظرفیتی به صورت اختصاصی و با حساسیت مناسب با استفاده از یک آپتاسنسور فلورسانس بدون برچسب‌دار: در سال ۲۰۱۶ هیوانگ و همکاران یک آپتاسنسور فلورسانس را برای تشخیص سرب معرفی کردند. این تیم تحقیقاتی برای رسیدن به تشخیص بسیار حساس و انتخابی یون سرب، یک حسگر حساس بدون برچسب مبتنی بر DNA دورشته‌ای و رنگ فلورسانس پیکوگرین طراحی کردند (تصویر شماره ۴). اساس این روش این است که آپتامر متصل شده به مکملش در حضور سرب از مکمل جدا شده و فرم ساختار جی کوادروپلکس<sup>۲۲</sup> را به خود می‌گیرد. در این حالت با افزودن رنگ فلورسانس پیکوگرین که به طور اختصاصی به DNA دورشته‌ای متصل می‌شود، شدت فلورسانس ضعیفی مشاهده می‌شود (به خاطر نبود DNA دورشته‌ای در محیط). برعکس در عدم حضور یون سرب، آپتامر و رشته مکملش تشکیل توالی دورشته‌ای داده و پیکوگرین در داخل دو رشته ذخیره شده و شدت فلورسانس زیاد مشاهده می‌شود. حد تشخیص این روش ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر است. آپتاسنسور طراحی شده سریع و کاملاً اختصاصی است و در حضور یون‌های فلزات دیگر نظیر  $K^+$ ،  $Mg^{2+}$ ،  $Ca^{2+}$ ،  $Na^+$ ،  $Zn^{2+}$ ،  $Li^+$ ،  $Cu^{2+}$ ،  $Ag^+$  و  $Hg^{2+}$  کارایی مطلوبی داشت. در مقایسه با دیگر آپتاسنسورهای فلورسانس برای تشخیص یون سرب، در سیستم پیشنهاد شده نیاز به اصلاح DNA نیست به همین دلیل این روش، یک روش تجزیه‌ای ساده و مقرون‌به‌صرفه برای تشخیص یون سرب است. همچنان که اشاره شد این روش تشخیصی سریع، ساده، حساس است و کاربری راحتی برای تشخیص یون سرب دارد. همچنین این روش می‌تواند در تشخیص آلودگی آب‌های محیطی به کار برده شود. مدت زمان تشخیص کمتر از ۳۰ دقیقه است [۶۰].

ب) تشخیص اختصاصی و انتخابی  $Pb^{2+}$  با استفاده از

20. Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET)
21. Luminescence Resonance Energy Transfer (LRET)
22. G-quadruplex

اصلی‌ترین معضلات زیست‌محیطی و بهداشتی جوامع پیشرفته است. اگرچه امکان اصلاح منابع آلوده به فلزات سنگین با استفاده از تکنیک‌های شیمیایی، فیزیکی و یا زیستی وجود دارد، اما این فرایندها معمولاً هزینه‌بر، وقت‌گیر و تخریب‌کننده هستند. این فلزات به دلیل صنعتی شدن جوامع بشری، بیش از حد در محیط زیست رها شده و باعث ایجاد یک نگرانی جهانی شده‌اند. بسته به ماهیت و میزان فلز واردشده، فلزات سنگین می‌توانند مشکلات جدی برای سلامت انسان به وجود آورند. خطرناک‌ترین فلزات سنگین که انسان در معرض آن‌ها قرار دارد عبارت‌اند از سرب، آلومینیم، آرسنیک، کادمیوم و جیوه. سرب می‌تواند باعث ایجاد سرطان در انسان شود. پسماندهای فلزات سنگین زیست تجزیه‌ناپذیر بوده و می‌توانند در بافت‌های زنده تجمع یابند و در نتیجه باعث انواع بیماری‌ها شوند. در دوران انقلاب صنعتی، مسمومیت شغلی با سرب امری طبیعی بوده است. کارگران معادن، سرب را از رنگ‌پریدگی چهره تشخیص می‌دادند. با توجه به ویژگی‌های غیر قابل تجزیه و تجمع سرب در محیط زیست، نظارت بر این یون فلزی امری اجتناب‌ناپذیر و ضروری است. در سال‌های اخیر آپتاسنسورهای مختلفی بر اساس عملکرد اسیدهای نوکلئوتیک با روش‌های نوری و الکتروشیمیایی توسعه پیدا کرده‌اند. از بین حسگرهای نوری، روش‌های فلورسانس و رنگ‌سنجی به طور گسترده‌ای به کار برده شده‌اند. آپتاسنسورهای رنگ‌سنجی دارای پتانسیل بالایی در شناسایی چشمی هستند و از مزایای آن‌ها می‌توان به سادگی، قیمت ارزان، کاربری راحت و بدون نیاز به ابزارهای پرهزینه و تخصصی اشاره کرد. اما حساسیت این روش‌ها محدود است. با توجه به حساسیت و اختصاصیت بالای روش‌های فلورسانس، این روش‌های شناسایی در تشخیص یون سرب از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. با وجود پیشرفت‌های صورت گرفته در تکنیک‌های سنجش یون سرب، برای تجزیه و تحلیل نمونه‌های پیچیده از جمله نمونه‌های بیولوژیک مانند خون، ادرار و نمونه‌های آب، سیستم‌هایی که تجاری شده و در دسترس باشند، بسیار محدود می‌باشد. بنابراین، تلاش‌های آینده پژوهش باید در جهت تهیه بیوسنسورهای قدرتمند و قابل اعتماد صورت گیرد. ساده‌سازی سنجش‌ها و دستگاه‌ها، سنتز آپتامرهای جدید با میل پیوندی بهتر برای یون سرب، به‌کارگیری فنون بین‌رشته‌ای و فناوری‌های جدید (مانند روش‌های میکروفلوئیدی)، استفاده از نانوساختارهای جدید، بهینه‌سازی و تکرارپذیری در عملکرد آپتاسنسور در دمای اتاق، از جمله مباحثی است که باید مد نظر قرار گیرد.

### ملاحظات اخلاقی

#### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله مروری می‌باشد و مطالب گفته شده برای آن

تشخیص یون سرب: نقاط کوانتومی، ذرات نانومتری نیمه‌هادی هستند که از یک هسته فلزی سنگین مانند کادمیوم، سلیسیم و یک پوشش خارجی مشتمل بر مولکول‌های متنوع با فعالیت زیستی و متناسب با کاربرد خاص تشکیل شده‌اند. با توجه به مزیت‌های نقاط کوانتومی نسبت به رنگ‌های معمولی، مانند اندازه کنترل‌شده فلورسانس، بهره کوانتومی بالا و پایداری در برابر عکس‌برداری، این ترکیبات در بیوحسگرها مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند [۶۳، ۵۵]. در همین رابطه لی و همکارانش یک آپتاسنسور فلورسانس Turn-on بر مبنای نقاط کوانتومی و آپتامر گرافن اکسید برای تشخیص یون سرب معرفی کردند (تصویر شماره ۶). مکانیسم عمل بدین شرح است که ابتدا نقاط کوانتومی با آپتامر اختصاصی یون سرب کونژوگه می‌شود که یک نشر فلورسانس شدید در ۵۶۷ نانومتر دارد. سپس لایه‌های گرافن اکسید با آپتامر نشان‌دارشده با نقاط کوانتومی ترکیب می‌شود. آپتامر نشان‌دارشده با نقاط کوانتومی بر روی گرافن اکسید قرار گرفته و انتقال انرژی از نقاط کوانتومی به لایه‌های گرافن اکسید انجام گرفته و فلورسانس نقاط کوانتومی خاموش می‌شود. با افزایش یون سرب به دلیل برهم‌کنش آپتامر با یون سرب، ساختار جی کوادروپلکس تشکیل می‌شود و آپتامر از سطح گرافن اکسید جدا می‌شود. بنابراین، نقاط کوانتومی از لایه‌های گرافن اکسید جدا شده و فلورسانس سنسور دوباره برقرار می‌شود. حد تشخیص این آپتاسنسور در نمونه واقعی (آب رودخانه) ۰/۲۶ نانومولار است [۶۴].

ذ) آپتاسنسور فلورسانس بر اساس کاغذ برای تشخیص یون سرب: در این مطالعه، یک آپتاسنسور فلورسانس ساده بر اساس کاغذ برای تشخیص حساسیت یون سرب در مدت زمان حدود ۱۰ دقیقه ساخته شد. این سنسور با استفاده از فرایند انتقال انرژی رزونانس (FRET) و خاصیت خاموش‌کننده گرافن اکسید طراحی شده است (تصویر شماره ۷). مکانیسم سنجش بر اساس سوئیچ کفورماسیونی آپتامر اختصاصی یون سرب از یک ساختار تصادفی به یک ساختار جی کوادروپلکس استوار است. در این آپتاسنسور، وجود یون سرب روی سکوی مبتنی بر کاغذ، باعث آزادسازی آپتامر نشان‌دارشده با FAM از سطح گرافن اکسید می‌شود. در نتیجه شدت فلورسانس زیاد می‌شود. در غیاب سرب، آپتامر نشان‌دار هم‌چنان در مجاورت گرافن اکسید باقی خواهد ماند که این موضوع باعث خاموش شدن فلورسانس ماده فلوروفور می‌شود. لذا شدت فلورسانس کاهش می‌یابد. حد تشخیص این سنسور ۰/۵ پیکومولار است. این آپتاسنسور با موفقیت برای تعیین یون سرب در آب شیر، آب دریاچه، شیر و سرم خون انسان استفاده شد [۶۵].

### نتیجه‌گیری

سمیت فلزات سنگین و تجمع آن‌ها در زنجیره غذایی یکی از

کاربردی ندارد.

حامی مالی

این تحقیق هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

تحقیق و بررسی: تمامی نویسندگان؛ نگارش پیش نویس: نور محمد دانش، ابوالفضل دانش؛ مفهوم پردازی: ابوالفضل دانش؛ ویراستاری و نهایی‌سازی نوشته: کورش یوسفی حسن آباد، سید محمد تقدیسی؛ مدیریت پروژه: سید محمد تقدیسی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.

## References

- [1] Soupioni M, Symeopoulos B, Papaefthymiou H. Determination of trace elements in bottled water in Greece by instrumental and radiochemical neutron activation analyses. *J Radioanal Nucl Chem.* 2006; 268(3):441-4. [DOI:10.1007/s10967-006-0188-4]
- [2] Fiket Ž, Roje V, Mikac N, Kniewald G. Determination of arsenic and other trace elements in bottled waters by high resolution inductively coupled plasma mass spectrometry. *Croat Chem Acta.* 2007; 80(1):91-100.
- [3] Čavar S, Klačec T, Grubešić RJ, Valek M. High exposure to arsenic from drinking water at several localities in eastern Croatia. *Sci Total Environ.* 2005; 339(1-3):277-82. [DOI:10.1016/j.scitotenv.2004.12.013] [PMID]
- [4] Karamanis D, Stamoulis K, Ioannides KG. Natural radionuclides and heavy metals in bottled water in Greece. *Desalination.* 2007; 213(1-3):90-7. [DOI:10.1016/j.desal.2006.03.604]
- [5] Gupta VK, Rastogi A. Biosorption of lead from aqueous solutions by green algae *Spirogyra* species: Kinetics and equilibrium studies. *J Hazard Mater.* 2008; 152(1):407-14. [DOI:10.1016/j.jhazmat.2007.07.028] [PMID]
- [6] Zhang W, Xiong B, Chen L, Lin K, Cui X, Bi H, et al. Toxicity assessment of *Chlorella vulgaris* and *Chlorella protothecoides* following exposure to Pb(II). *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013; 36(1):51-7. [PMID]
- [7] Gilbert SG, Weiss B. A rationale for lowering the blood lead action level from 10 to 2 microg/dL. *Neurotoxicology.* 2006; 27(5):693-701. [DOI:10.1016/j.neuro.2006.06.008] [PMID] [PMCID]
- [8] Centers for Disease Control and Prevention. Preventing lead poisoning in young children [Internet]. 1991 [Updated 10 January 1991]. Available from: <https://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/p0000029/p0000029.asp>
- [9] Guo Y, Li J, Zhang X, Tang Y. A sensitive biosensor with a DNAzyme for lead (II) detection based on fluorescence turn-on. *Analyst.* 2015; 140(13):4642-7. [DOI:10.1039/C5AN00677E] [PMID]
- [10] Dolati S, Ramezani M, Abnous K, Taghdisi SM. Recent nucleic acid based biosensors for Pb<sup>2+</sup> detection. *Sens Actuators.* 2017; 246:864-78. [DOI:10.1016/j.snb.2017.02.118]
- [11] Qian ZS, Shan XY, Chai LJ, Chen JR, Feng H. A fluorescent nanosensor based on graphene quantum dots-aptamer probe and graphene oxide platform for detection of lead (II) ion. *Biosens Bioelectron.* 2015; 68:225-31. [DOI:10.1016/j.bios.2014.12.057] [PMID]
- [12] Göringer HU, Homann M, Zacharias M, Adler A. RNA aptamers as potential pharmaceuticals against infections with African trypanosomes. *Handb Exp Pharmacol.* 2006; (173):375-93. [DOI:10.1007/3-540-27262-3\_19] [PMID]
- [13] Ellington AD, Szostak JW. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature.* 1990; 346(6287):818-22. [DOI:10.1038/346818a0] [PMID]
- [14] Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science.* 1990; 249(4968):505-10. [DOI:10.1126/science.2200121] [PMID]
- [15] Robertson DL, Joyce GF. Selection in vitro of an RNA enzyme that specifically cleaves single-stranded DNA. *Nature.* 1990; 344(6265):467-8. [DOI:10.1038/344467a0] [PMID]
- [16] Yang R, Tang Z, Yan J, Kang H, Kim Y, Zhu Z, et al. Noncovalent assembly of carbon nanotubes and single-stranded DNA: An effective sensing platform for probing biomolecular interactions. *Anal Chem.* 2008; 80(19):7408-13. [DOI:10.1021/ac801118p] [PMID]
- [17] Shangquan D, Li Y, Tang Z, Cao ZC, Chen HW, Mallikaratchy P, et al. Aptamers evolved from live cells as effective molecular probes for cancer study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103(32):11838-43. [DOI:10.1073/pnas.0602615103] [PMID] [PMCID]
- [18] Blank M, Blind M. Aptamers as tools for target validation. *Curr Opin Chem Biol.* 2005; 9(4):336-42. [DOI:10.1016/j.cbpa.2005.06.011] [PMID]
- [19] Cerchia L, Ducongé F, Pestourie C, Boulay J, Aissouni Y, Gombert K, et al. Neutralizing aptamers from whole-cell SELEX inhibit the RET receptor tyrosine kinase. *PLoS Biol.* 2005; 3(4):e123. [DOI:10.1371/journal.pbio.0030123] [PMID] [PMCID]
- [20] Davis KA, Abrams B, Lin Y, Jayasena SD. Use of a high affinity DNA ligand in flow cytometry. *Nucleic Acids Res.* 1996; 24(4):702-6. [DOI:10.1093/nar/24.4.702] [PMID] [PMCID]
- [21] Daniels DA, Chen H, Hicke BJ, Swiderek KM, Gold L. A tenascin-C aptamer identified by tumor cell SELEX: Systematic evolution of ligands by exponential enrichment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100(26):15416-21. [DOI:10.1073/pnas.2136683100] [PMID] [PMCID]
- [22] Gopinath SC. Methods developed for SELEX. *Anal Bioanal Chem.* 2007; 387(1):171-82. [DOI:10.1007/s00216-006-0826-2] [PMID]
- [23] Mannironi C, Di Nardo A, Fruscoloni P, Tocchini-Valentini GP. In vitro selection of dopamine RNA ligands. *Biochemistry.* 1997; 36(32):9726-34. [DOI:10.1021/bi9700633] [PMID]
- [24] Li B, Wei H, Dong S. Sensitive detection of protein by an aptamer-based label-free fluorescing molecular switch. *Chem Commun (Camb).* 2007; (1):73-5. [DOI:10.1039/B612080F] [PMID]
- [25] Chen F, Zhou J, Luo F, Mohammed AB, Zhang XL. Aptamer from whole-bacterium SELEX as new therapeutic reagent against virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 357(3):743-8. [PMID]
- [26] Viores SA. Technology evaluation: Pegaptanib, Eyetech/Pfizer. *Curr Opin Mol Ther.* 2003; 5(6):673-9. [PMID]
- [27] Patel DJ. Structural analysis of nucleic acid aptamers. *Curr Opin Chem Biol.* 1997; 1(1):32-46. [DOI:10.1016/S1367-5931(97)80106-8]
- [28] Patel DJ, Suri AK, Jiang F, Jiang L, Fan P, Kumar RA, et al. Structure, recognition and adaptive binding in RNA aptamer complexes. *J Mol Biol.* 1997; 272(5):645-64. [DOI:10.1006/jmbi.1997.1281] [PMID]
- [29] Que-Gewirth NS, Sullenger BA. Gene therapy progress and prospects: RNA aptamers. *Gene Ther.* 2007; 14(4):283-91. [DOI:10.1038/sj.gt.3302900] [PMID]

- [30] Van Dorst B, Mehta J, Bekaert K, Rouah-Martin E, De Coen W, Dubruel P, et al. Recent advances in recognition elements of food and environmental biosensors: A review. *Biosens Bioelectron.* 2010; 26(4):1178-94. [DOI:10.1016/j.bios.2010.07.033] [PMID]
- [31] Wilson C, Keefe AD. Building oligonucleotide therapeutics using non-natural chemistries. *Curr Opin Chem Biol.* 2006; 10(6):607-14. [DOI:10.1016/j.cbpa.2006.10.001] [PMID]
- [32] Taghdisi SM, Lavaee P, Ramezani M, Abnous K. Reversible Targeting and controlled release delivery of daunorubicin to cancer cells by aptamer-wrapped carbon nanotubes. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011; 77(2):200-6. [DOI:10.1016/j.ejpb.2010.12.005] [PMID]
- [33] Taghdisi SM, Abnous K, Mosaffa F, Behravan J. Targeted delivery of daunorubicin to T-cell acute lymphoblastic leukemia by aptamer. *J Drug Target.* 2010; 18(4):277-81. [DOI:10.1016/j.ejpb.2010.12.005] [PMID]
- [34] Drolet DW, Moon-McDermott L, Romig TS. An enzyme-linked oligonucleotide assay. *Nat Biotechnol.* 1996; 14(8):1021-5. [DOI:10.1038/nbt0896-1021] [PMID]
- [35] Wiegand TW, Williams PB, Dreskin SC, Jouvin MH, Kinet JP, Tasset D. High-affinity oligonucleotide ligands to human IgE inhibit binding to Fc epsilon receptor I. *J Immunol.* 1996; 157(1):221-30. [PMID]
- [36] Abnous K, Danesh NM, Alibolandi M, Ramezani M, Sarreshtehdar Emrani A, Zolfaghari R, et al. A new amplified  $\pi$ -shape electrochemical aptasensor for ultrasensitive detection of aflatoxin B1. *Biosens Bioelectron.* 2017; 94:374-9. [DOI:10.1016/j.bios.2017.03.028] [PMID]
- [37] Abnous K, Danesh NM, Alibolandi M, Ramezani M, Taghdisi SM. Amperometric aptasensor for ochratoxin A based on the use of a gold electrode modified with aptamer, complementary DNA, SWCNTs and the redox marker Methylene Blue. *Microchim Acta.* 2017; 184(4):1151-9. [DOI:10.1007/s00604-017-2113-7]
- [38] Taghdisi SM, Danesh NM, Ramezani M, Ghows N, Mousavi Shaegh SA, Abnous K. A novel fluorescent aptasensor for ultrasensitive detection of microcystin-LR based on single-walled carbon nanotubes and dapoxy. *Talanta.* 2017; 166:187-92. [DOI:10.1016/j.talanta.2017.01.053] [PMID]
- [39] Abnous K, Danesh NM, Ramezani M, Alibolandi M, Lavaee P, Taghdisi SM. Aptamer based fluorometric acetamiprid assay using three kinds of nanoparticles for powerful signal amplification. *Microchim Acta.* 2017; 184(1):81-90. [DOI:10.1007/s00604-016-1992-3]
- [40] Taghdisi SM, Danesh NM, Lavaee P, Emrani AS, Ramezani M, Abnous K. A novel colorimetric triple-helix molecular switch aptasensor based on peroxidase-like activity of gold nanoparticles for ultrasensitive detection of lead(II). *RSC Adv.* 2015; 5(54):43508-14. [DOI:10.1039/C5RA06326D]
- [41] Taghdisi SM, Danesh NM, Ramezani M, Sarreshtehdar Emrani A, Abnous K. A simple and rapid fluorescent aptasensor for ultrasensitive detection of arsenic based on target-induced conformational change of complementary strand of aptamer and silica nanoparticles. *Sens Actuators.* 2018; 256:472-8. [DOI:10.1016/j.snb.2017.10.129]
- [42] Abnous K, Danesh NM, Alibolandi M, Ramezani M, Taghdisi SM, Emrani AS. A novel electrochemical aptasensor for ultrasensitive detection of fluoroquinolones based on single-stranded DNA-binding protein. *Sens Actuators.* 2017; 240:100-6. [DOI:10.1016/j.snb.2016.08.100]
- [43] Taghdisi SM, Danesh NM, Nameghi MA, Ramezani M, Abnous K. A label-free fluorescent aptasensor for selective and sensitive detection of streptomycin in milk and blood serum. *Food Chem.* 2016; 203:145-9. [DOI:10.1016/j.foodchem.2016.02.017] [PMID]
- [44] Abnous K, Danesh NM, Ramezani M, Emrani AS, Taghdisi SM. A novel colorimetric sandwich aptasensor based on an indirect competitive enzyme-free method for ultrasensitive detection of chloramphenicol. *Biosens Bioelectron.* 2016; 78:80-6. [DOI:10.1016/j.bios.2015.11.028] [PMID]
- [45] Taghdisi SM, Danesh NM, Ramezani M, Abnous K. A novel M-shape electrochemical aptasensor for ultrasensitive detection of tetracyclines. *Biosens Bioelectron.* 2016; 85:509-14. [DOI:10.1016/j.bios.2016.05.048] [PMID]
- [46] Ramezani M, Danesh NM, Lavaee P, Abnous K, Taghdisi SM. A selective and sensitive fluorescent aptasensor for detection of kanamycin based on catalytic recycling activity of exonuclease III and gold nanoparticles. *Sens Actuators.* 2016; 222:1-7. [DOI:10.1016/j.snb.2015.08.024]
- [47] Emrani AS, Danesh NM, Ramezani M, Taghdisi SM, Abnous K. A novel fluorescent aptasensor based on hairpin structure of complementary strand of aptamer and nanoparticles as a signal amplification approach for ultrasensitive detection of cocaine. *Biosens Bioelectron.* 2016; 79:288-93. [DOI:10.1016/j.bios.2015.12.025] [PMID]
- [48] Taghdisi SM, Danesh NM, Ramezani M, Yazdian-Robati R, Abnous K. An amplified fluorescent aptasensor based on single-stranded DNA binding protein, copper and silica nanoparticles for sensitive detection of interferon-gamma. *Anal Chim Acta.* 2017; 984:162-7. [DOI:10.1016/j.aca.2017.06.032] [PMID]
- [49] Taghdisi SM, Danesh NM, Ramezani M, Emrani AS, Abnous K. A novel electrochemical aptasensor based on Y-shape structure of dual-aptamer-complementary strand conjugate for ultrasensitive detection of myoglobin. *Biosens Bioelectron.* 2016; 80:532-7. [DOI:10.1016/j.bios.2016.02.029] [PMID]
- [50] Taghdisi SM, Danesh NM, Lavaee P, Sarreshtehdar Emrani A, Ramezani M, Abnous K. Aptamer biosensor for selective and rapid determination of insulin. *Analyt Lett.* 2015; 48(4):672-81. [DOI:10.1080/00032719.2014.956216]
- [51] Emrani AS, Taghdisi SM, Danesh NM, Jalalian SH, Ramezani M, Abnous K. A novel fluorescent aptasensor for selective and sensitive detection of digoxin based on silica nanoparticles. *Anal Methods.* 2015; 7(9):3814-8. [DOI:10.1039/C5AY00622H]
- [52] Danesh NM, Yazdian-Robati R, Ramezani M, Alibolandi M, Abnous K, Taghdisi SM. A label-free aptasensor for carcinoembryonic antigen detection using three-way junction structure and ATMND as a fluorescent probe. *Sens Actuators.* 2018; 256:408-12. [DOI:10.1016/j.snb.2017.10.126]

- [53] Sanvicens N, Mannelli I, Salvador P, Valera E, Marco MP. Biosensors for pharmaceuticals based on novel technology. *Trends Analyt Chem.* 2011; 30(3):541-53. [DOI:10.1016/j.trac.2011.01.006]
- [54] Tan Y, Zhang X, Xie Y, Zhao R, Tan C, Jiang Y. Label-free fluorescent assays based on aptamer-target recognition. *Analyst.* 2012; 137(10):2309-12. [DOI:10.1039/c2an16092g] [PMID]
- [55] Kim YS, Raston NH, Gu MB. Aptamer-based nanobiosensors. *Biosens Bioelectron.* 2016; 76:2-19. [DOI:10.1016/j.bios.2015.06.040] [PMID]
- [56] Fakhri N, Hosseini M, Tavakoli O. Aptamer-based colorimetric determination of Pb<sup>2+</sup> using a paper-based microfluidic platform. *Anal Methods.* 2018; 10(36):4438-44. [DOI:10.1039/C8AY01331D]
- [57] Shahdordizadeh M, Yazdian-Robati R, Ansari N, Ramezani M, Abnous K, Taghdisi SM. An aptamer-based colorimetric lead (II) assay based on the use of gold nanoparticles modified with dsDNA and exonuclease I. *Mikrochim Acta.* 2018; 185(2):151. [DOI:10.1007/s00604-018-2699-4] [PMID]
- [58] Solra M, Bala R, Wangoo N, Soni GK, Kumar M, Sharma RK. Optical pico-biosensing of lead using plasmonic gold nanoparticles and a cationic peptide-based aptasensor. *Chem Commun (Camb).* 2019; 56(2):289-92. [DOI:10.1039/C9CC07407D] [PMID]
- [59] Danesh NM, Bostan HB, Abnous K, Ramezani M, Youssefi K, Taghdisi SM, et al. Ultrasensitive detection of aflatoxin B1 and its major metabolite aflatoxin M1 using aptasensors: A review. *Trends Analyt Chem.* 2018; 99:117-28. [DOI:10.1016/j.trac.2017.12.009]
- [60] Huang Y, Yan J, Fang Z, Zhang C, Bai W, Yan M, et al. Highly sensitive and selective optical detection of lead(II) using a label-free fluorescent aptasensor. *RSC Adv.* 2016; 6(93):90300-4. [DOI:10.1039/C6RA15750E]
- [61] Zhang B, Wei C. Highly sensitive and selective detection of Pb<sup>2+</sup> using a turn-on fluorescent aptamer DNA silver nanoclusters sensor. *Talanta.* 2018; 182:125-30. [DOI:10.1016/j.talanta.2018.01.061] [PMID]
- [62] Long F, Zhu A, Wang H. Optofluidics-based DNA structure-competitive aptasensor for rapid on-site detection of lead(II) in an aquatic environment. *Anal Chim Acta.* 2014; 849:43-9. [DOI:10.1016/j.aca.2014.08.015] [PMID]
- [63] Sharma R, Ragavan KV, Thakur MS, Raghavarao KS. Recent advances in nanoparticle based aptasensors for food contaminants. *Biosens Bioelectron.* 2015; 74:612-27. [DOI:10.1016/j.bios.2015.07.017] [PMID]
- [64] Li M, Zhou X, Guo S, Wu N. Detection of lead (II) with a "turn-on" fluorescent biosensor based on energy transfer from CdSe/ZnS quantum dots to graphene oxide. *Biosens Bioelectron.* 2013; 43:69-74. [DOI:10.1016/j.bios.2012.11.039] [PMID]
- [65] Khoshbin Z, Housaindokht MR, Izadyar M, Verdian A, Bozorgmehr MR. A simple paper-based aptasensor for ultrasensitive detection of lead (II) ion. *Anal Chim Acta.* 2019; 1071:70-7. [DOI:10.1016/j.aca.2019.04.049] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank