لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹٤، دوره ۱۲، شماره ۱ و ۲، صفحات: ۲۵-۱۶ .

مقاله مروری

کاربرد نانوسنسورهای گرافنی در توالی‌سنجی DNA

افشان شیرکوند [۱و۲]
محمد اسماعیل زیبایی [۳]

۱. *گروه لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران*

۲. *دانشجوی دکتری فوتونیک، پژوهشکدهٔ لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی*

۳. *استادیار فوتونیک، پژوهشکدهٔ لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی*

نویسندهء مسئول: افشان شیرکوند، تلفن: ۶۶۴۹۲۵۷۲
پست الکترونیک: a_shirkavand@sbu.ac.ir

خلاصه

تلاش برای کشف مشخصه‌های گوناگون سیستم‌های زیستی مهم‌ترین محرک توسعهٔ تحقیقات در زمینهٔ علوم پزشکی و زیست‌مولکولی به‌حساب می‌آید. آنالیز سریع، حساس، دقیق و مقرون‌به‌صرفهٔ مولکول‌های زیستی اهمیت ویژه‌ای در تشخیص و درمان‌های بالینی دارند. پیشرفت‌های اخیر در تکنولوژی توالی‌سنجی DNA سبب تحول گسترده‌ای در علوم و تحقیقات زیستی- پزشکی شده است. با پیدایش و توسعهٔ نانومواد، استفاده از این ساختارها در آشکارسازی مولکول‌های زیستی و تشخیص ساختارهای آن‌ها مطرح و مورد توجه واقع شده است. پیدایش گرافن به‌عنوان یک نانومادهٔ جدید دارای ساختار کربنی با ضخامت تک‌اتم به‌دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد الکترونی، مکانیکی، حرارتی و اپتیکی، افقی جدید در تحقیقات علوم مختلف زیستی- پزشکی و تولید بیوسنسورهای آنالیز زیست‌مولکول‌ها گشوده است. در این مقاله به مروری بر توسعهٔ نانوسنسورهای گرافنی و کاربرد آن‌ها در توالی‌سنجی DNA اشاره می‌شود.

واژه‌های کلیدی: توالی‌سنجیDNA، نانوسنسور، گرافن

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]

مقدمه

تمایل به افزایش دانسته‌ها در زمینهٔ حقایق زندگی موجودات زنده و ویژگی‌های آن، کلید اصلی تحقیقات علمی و توسعهٔ تکنولوژی‌های مرتبط با آن است. این تحقیقات منجر به کشف واقعیت‌هایی در مقیاس مولکولی نظیر مولکول‌های پروتئین، اسیدهای نوکلئیک (DNA) و ژن‌ها که حاوی اطلاعات حیاتی برای عملکرد سلولی ارگانیسم‌های زنده هستند، شده است. به‌دلیل نقش کلیدی اسیدهای نوکلئیک، تحقیقات عظیمی برای شناسایی جزئیات ساختاری و عملکردی DNA از گذشته تاکنون انجام پذیرفته است. در دو دههٔ اخیر، ابزارها و تکنولوژی‌ها توسعهٔ چشمگیری داشته‌اند[۴-۱]. تکنولوژی‌های نوین توالی‌سنجی DNA افق علمی روشنی را پیش روی محققان علوم زیستی نهاده و سبب ارتقای ظرفیت تحقیقات پزشکی - زیستی و تجزیه‌وتحلیل زیست‌مولکول‌ها گردیده‌است[۴و۵].

توالی‌سنجی DNA:

با شروع پروژهٔ ژنوم انسانی[1] که انقلابی علمی در تحقیقات پایه‌ای- کاربردی علوم پزشکی به‌حساب می‌آید[۱]، تلاش برای استخراج نقشهٔ ژنتیکی، سبب شناسایی تعداد زیادی ژن و باز نوکلئوتیدی DNA (حدود ۳ بیلیون) شده است[۶ و ۷]. مهم‌ترین روش استخراج نقشهٔ ژنتیکی، توالی‌سنجی رشته‌های DNA می‌باشد[۸]. توالی‌سنجی مولکول DNA، فرآیندی است که در آن ترتیب بازهای نوکلئوتیدی تشکیل‌دهندهٔ هر رشتهٔ مشخص از DNA ازطریق آشکارسازی خصوصیات ویژهٔ فیزیکی، الکتریکی، نوری و مغناطیسی این بازها تعیین می‌شود[۵]. محدودهٔ وسیعی از تحقیقات پزشکی در زمینهٔ مطالعات سرطان[۷و۹]، تشخیص ژنتیکی[۱۰و۱۱]، ویروسی- میکروبی[۱۲] و بیوتکنولوژی[۱۳] از توالی‌سنجی DNA بهره می‌برند. پیشرفت‌های متدولوژیک در توالی‌سنجی سبب تغییر شیوهٔ آنالیزکردن اطلاعات ژنتیکی توسط دانشمندان و افزایش اطلاعات حاصل شده است[۹]. در علوم پزشکی این سطح از اطلاعات، اساس پاتولوژی را نیز تغییر داده است. در حال حاضر پاتولوژیست‌ها با کمک تکنولوژی‌های توالی‌سنجی قادر به آنالیز، تشخیص و ردیابی محل جهش‌ها و یا تغییرهای ژنتیکی نوع خاص بیماری افراد با دقت قابل قبولی می‌باشند[۹و۱۴]. در زمینهٔ تشخیص‌های پیش از تولد، پیشرفت در زمینهٔ توالی‌سنجی DNA به توسعهٔ روش‌های متعدد پیشگیری، تشخیص و غربالگری جنینی و مشاورهٔ ژنتیکی مورد نیاز برای بیماری‌ها منجر شده است[۱۵و۱۶]. در زمینهٔ بیماری سرطان تجربیات به‌دست‌آمده در این سال‌ها بر مفید بودن اطلاعات توالی‌سنجی DNA و ژن‌ها برای پیش‌بینی، تشخیص سرطان و انتخاب درمان بهینه برای بیماران دلالت دارند[۷].

روش‌های توالی‌سنجی DNA:

نسل اول[2] یا روش‌های کلاسیک- توالی‌سنجی از دههٔ ۱۹۷۰ هنگامی‌که اولین روش‌های آنزیمی آنالیز مولکول‌های بیولوژیکی معرفی شدند، شروع گردید. این روش‌های توالی‌سنجی بر پایهٔ آزمایشات شیمیایی، آنزیمی و غیر آنزیمی استوار بودند. اگرچه تکنولوژی Sanger در این نسل به‌مدت حدود ۳۰ سال ابزار تحقیقات توالی‌سنجی بود[۵]، اما به‌دلیل توان عملیاتی محدود و هزینهٔ بالای این روش‌ها انجام مطالعات زیاد میسر نشد[۱۷]. پس از نسل اول یا توالی‌سنجی کلاسیک، تکنولوژی‌های نوین به‌عنوان نسل جدید(NGS)[3] توالی‌سنجی گسترش یافتند[۱۸]. روش‌های نوظهور نسل دوم نیز عمدتاً بر پایهٔ آزمایشات شیمیایی بنا نهاده شده بودند که قابلیت آنالیز دقیق مولکول‌های DNA تک‌رشته‌ای و ژنوم در این مرحله را سبب شدند[۹ و ۱۸]. توسعهٔ این روش‌های سریع، دقیق و با توان عملیاتی بالاتر سبب کاهش قابل ملاحظهٔ هزینه در این سال‌ها گردید که باتوجه به تقاضای روزافزون برای بهره‌بردن از ظرفیت‌های توالی‌سنجی در تشخیص بیماری‌ها و نقایص ژنتیکی مزیت این روش‌ها به‌حساب می‌آمد[۱، ۹، ۱۹و ۲۰]. جهت کاهش هزینهٔ توالی‌سنجی DNA و افزایش چشمگیر دقت و سرعت توالی‌سنجی، نسل سوم توالی‌سنجی[4] به‌صورت سنسورها و ریزتراشه‌ها با به‌کارگیری روش‌های فیزیکی توسعه یافته‌اند[۵]. مهم‌ترین مزیت نسل سوم روش‌های توالی‌سنجی، توانایی آشکارسازی تک‌مولکول‌ها و جفت‌بازهای نوکلئوتیدی DNA بدون نیاز به تقویت کلونال و فرآیندهای شیمیایی قبل از زمان انجام توالی‌سنجی می‌باشد[۹و۲۱]. این مزیت در مقایسه با روش‌های دو نسل قبلی به‌دلیل نیاز کمتر به دست‌کاری نمونهٔ DNA که باید توالی آن‌ها خوانده شوند، سبب کاهش اختلال و خطا در فرآیند توالی‌سنجی می‌شود[۹]. به‌علاوه، نسل‌های قبلی توالی‌سنجی بر پایهٔ سنتزهای شیمیایی بود درحالی‌که تکنیک‌های آشکارسازی نسل سوم عمدتاً تشخیص فیزیکی بازهای نوکلئوتیدی در نمونه‌های DNA به‌صورت دستکاری‌نشده را ممکن ساخته است[۱۸]. توالی‌سنجی نسل سوم شامل روش‌هایی از قبیل توالی‌سنجی در زمان واقعی تک‌مولکول[5]، توالی‌سنجی در زمان واقعی با استفاده از انتقال انرژی تشدید فلورسانس[6]، تصویربرداری مستقیم DNA توسط میکروسکوپ الکترونی[7]، تصویربرداری مستقیم از DNA توسط پروب‌های میکروسکوپ تونل‌زنی رویشی[8]، نانوپورها[9]، ترانزیستورها[10] و پروب‌های لبهٔ چاقو[11] می‌باشد.

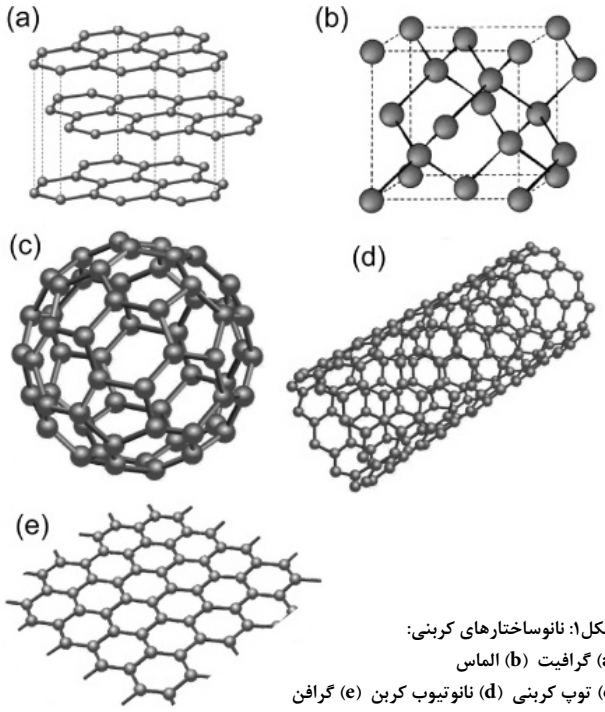
1. Human Genomic project (HGP)
2. 1st generation sequencing
3. Next Generation Sequencing
4. Third Generation Sequencing
5. Single-molecule real-time sequencing
6. Real-Time DNA sequencing using fluorescence resonance energy transfer
7. Direct imaging of DNA using electron microscopy
8. Direct imaging of DNA sequences using scanning tunneling microscope tips
9. nanopores
10. Transistor-mediated DNA sequencing
11. Nano-Knife-Edge Probes for Sequencing

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]

نانوسنسورهای گرافنی:

با پیدایش دانش نانوتکنولوژی و معرفی انواع مختلف نانومواد با داشتن ابعادی در مقیاس بسیار کوچک نانومتر، طراحی، ظهور و تجاری‌سازی تحقیقات علوم مختلف بیولوژی، فیزیک، شیمی، پزشکی و ... دچار تحولی چشمگیر گردید[۲۲]. پیشرفت و کاربرد نانوتکنولوژی در صنعت تولید دارو و علم پزشکی، آیندهٔ این علوم را تغییر داده است و پتانسیل‌های موجود در این زمینه محققان عرصهٔ پزشکی و داروسازی را بیش‌ازپیش قادر به ترکیب و تولید نانوذرات برای تولید مولکول‌های دارویی اختصاصی‌تر برای درمان مؤثرتر بسیاری از بیماری‌ها همچون سرطان نموده است[۲۳و۲۴]. با استفاده از تکنولوژی نانو، عصر جدیدی از توسعهٔ سنسورها برای آنالیز مواد در مقیاس‌های بسیار کوچک نانو که در گذشته غیر ممکن بود، آغاز گردید[۲۲ و۲۵]. بیوسنسورها تجهیزاتی هستند که براساس برهمکنش ویژهٔ فیزیکی- شیمیایی سبب آشکارسازی و تجزیه‌وتحلیل عناصر بیولوژی و بیوشیمیایی در نمونه‌های زیست-پزشکی می‌شوند[۲۶]. این بیوسنسورها براساس فرآیند برهمکنش آشکارسازی و تکنیک آشکارسازی به چند گروه از قبیل: ۱-بیوسنسورهای تشدیدی، ۲-بیوسنسورهای اپتیکی، ۳-بیوسنسورهای حرارتی، ۴-بیوسنسورهای ترانزیستورهای اثر میدان FET[12] و ۵-بیوسنسورهای الکتروشیمیایی تقسیم می‌شوند. از زمان پیدایش بیوسنسورها به‌دلیل ارتقای حساسیت و دقت این دسته از تجهیزات افزایش کاربری آن‌ها همواره روبه‌افزایش گزارش شده است[۲۶و۲۷]. نانومواد جدید به‌دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد شیمیایی، فیزیکی، اپتیکی، الکترونیکی و مقیاس اندازهٔ بسیار کوچک نانومتری برای استفاده و توسعهٔ بیوسنسورها و اندازه‌گیری‌های بیولوژیکی بسیار سازگار، ایدئال و مقرون‌به‌صرفه هستند[۲۵]. ترکیب نانوتکنولوژی، بیولوژی مولکولی و فوتونیک امکان منحصربه‌فردی را برای گسترش تجهیزات بیونانوسنسورهای اپتیکی[13] با قابلیت کاربری در محدودهٔ وسیعی از آشکارسازهای تشخیصی و درمانی برای محققان فراهم آورده است[۲۵و۲۶]. رشد نانوسنسورهای نوری برای آنالیز سلول‌ها و مولکول‌های زیستی- بیوشیمیایی به ابزار بسیار دقیق و سریعی که هم‌اکنون در بسیاری از مطالعات پایه و کاربردی علوم بهداشتی، بیولوژی سلولی، پزشکی و کشف داروها درحال استفاده است، تبدیل شده‌اند[۲۶و۲۸]. دو روش اصلی آشکارسازی در بیوسنسورهای اپتیکی عبارت‌انداز: آشکارسازی بر پایهٔ تابش فلورسانس[14] و آشکارسازی بدون نشانه‌گذاری[15] [۲۸و۲۹]. در آشکارسازی نشان‌دار بر پایهٔ تابش فلورسانس، مولکول‌های هدف یا مولکول‌هایی که باید آشکارسازی شوند، توسط پروتئین‌های فلورسانس (رنگدانه[16]) نشان‌دار می‌شوند و به‌واسطهٔ برهمکنش این مولکول‌های نشان‌دارشده در نانوسنسور، تابش فلورسانس انجام می‌شود. شدت تابش فلورسانس به قدرت برهمکنش بیومولکول‌ها در سنسور ارتباط داده می‌شود و آنالیزها بر این اساس انجام می‌گیرد. بالعکس، در روش غیرنشان‌دار، مولکول‌ها به شکل اصلی خود و بدون برچسب خوردن یک رنگدانه مورد آشکارسازی قرار می‌گیرند. این نوع از آشکارسازی نسبتاً آسان، ارزان و برای انجام آنالیزها در زمان واقعی و بررسی کینتیک[17] برهمکنش‌های بیومولکول‌ها مناسب است. در جدول ۱ براساس تکنولوژی برخی از بیوسنسورهای نوری، خصوصیات اپتیکی و محدودهٔ آشکارسازی آن‌ها به تفصیل معرفی شده است که از این میان می‌توان به تداخل‌سنج‌ها، موجبر نوری[17]، ریزتراشه‌ها[18] و فیبرهای نوری[19] اشاره نمود[۲۸و۲۹].

در سال‌های اخیر، تحقیقات بسیار زیادی در زمینهٔ ساختارهای نانوکربنی صورت گرفته است. لذا، این دسته از نانومواد قابلیت استفاده در نانوبیوسنسورهای اپتیکی را دارا می‌باشند. از انواع مختلف ساختارهای نانوکربنی به نانوتیوب‌ها، نانودات‌ها و ساختار سه‌بُعدی گرافیت می‌توان اشاره نمود (شکل۱). جدیدترین ساختار نانوکربنی گرافن می‌باشد که در شکل ۱ نشان داده شده است. گرافن یک ساختار دوبُعدی نازک از حلقه‌های شش‌اتمی کربن است که تشکیل یک شبکهٔ اتمی هگزاگونال[21] که به‌طور قوی به‌هم پیوند خورده‌اند را می‌دهد. از ویژگی منحصربه‌فرد گرافن می‌توان به حالت هیبریداسیون SP2 و ضخامت بسیار نازک اتمی آن (از مرتبهٔ چندصدم نانومتر) اشاره نمود[۳۰].



شکل۱: نانوساختارهای کربنی:
(a) گرافیت (b) الماس
(c) توپ کربنی (d) نانوتیوب کربن (e) گرافن

12. Field effect transistor; FET
13. Bio-optical nanosensors
14. fluorescence-based detection
15. label-free detection
16. fluorophore
17. Kinetic
18. Optical waveguide based biosensors
19. Chip-based sensors
20. Optical fiber based biosensors
21. honeycomb

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]

پایگاه تکنولوژی (Technology Platform)	خصوصیات اپتیکی	آنـالیـز	محدودیت آشکارسازی
رزونانس پلاسمون سطحی	- رزونانس پلاسمون سطحی - محدودهٔ وسیع رزونانس پلاسمون سطحی - تصویربرداری براساس رزونانس پلاسمون سطحی - ترکیب اپتیکی رزونانس پلاسمون سطحی - رزونانس پلاسمون سطحی حساس به فاز - رزونانس پلاسمون سطحی طول موج مدوله‌شده - رزونانس پلاسمون سطحی زاویه مدوله شده - رزونانس پلاسمون سطحی بر پایهٔ منشور	Bulk solution Bulk solution پروتئین پروتئین پروتئین DNA پروتئین باکتری	10^{-5}-10^{-8} RIU 10^{-7}-10^{-8} RIU 0.1nM 0.2nM 1.3Nm 10 pM 0.15 ng mL^{-1} 106 $cfumL^{-1}$
تداخل سنج	BIAcore 2000 SPR Mach-Zehnder Young's interferometer Hartman interferometer Porous silicon BioCD Microchannel	باکتری پروتئین ویروس DNA پروتئین DNA پروتئین پروتئین	25 $cfumL^{-1}$ 20 $pgmm^{-2}$ 1000 particle mL^{-1} 4 $ngmL^{-1}$ Protein 5$ngmL^{-1}$ 2pM 0.1 $ngmL^{-1}$ femto-mole/ pico-mole
موج‌بر	آینهٔ رزونانسی پوشش کلد فلزی تقارن معکوس کلد فلزی متقارن	پروتئین سلول سوش باکتری سلول سلول Bulk solution	~0.1 $pgmm^{-2}$ 106 $cellsmL^{-1}$ ~105 $sporesmL^{-1}$ ~10 $cellsmm^{-2}$ 60 $cellsmm^{-2}$ 2×10-7 RIU
رزوناتور حلقوی	حلقه برروی ریزتراشه میکروکرهٔ دی‌الکتریک حلقهٔ اپتیکی-فلوئیدی بر پایهٔ لولهٔ موئین	DNA پروتئین DNA پروتئین ویروس/باکتری DNA پروتئین	~100nM 60–250 $pgmm^{-2}$ 1 $pgmm^{-2}$ 10 $pgmL^{-1}$ ~1$pgmm^{-2}$ $pgmm^{-2}$, 10pM ~1$pgmm^{-2}$, 3pM
فیبر نوری	توری براگ با تناوب کوتاه توری براگ با تناوب بلند نانوفیبر نوری کوپلر فیبر نوری کاواک فابری-پرو فیبر نوری	DNA پروتئین Bulk solution پروتئین DNA پروتئین	0.7_gmL-1, 0.1_M 2_gmL-1 10-7 RIU 0.5_gmL-1 76_M, 1.7 ng 25_gmL^{-2}
فوتونیک کریستال	فوتونیک کریستال دوبُعدی میکروکاواک فوتونیک کریستالی دوبُعدی موجبر فوتونیک کریستالی آرایهٔ میکروکاواکی فوتونیک کریستال یک‌بُعدی	پروتئین پروتئین پروتئین Bulk solution	0.4 $pgmm^{-2}$ 1 fg 0.15_M 7×10−5 RIU

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]

ورقه‌های گرافن دارای مشخصات ویژهٔ حرارتی، الکتریکی، مکانیکی و اپتیکی می‌باشند[۳۵-۳۰]. پیش از سال ۲۰۰۴، ازنظر تئوری دانشمندان بر این اعتقاد بودند که ترکیب‌های دوبُعدی به‌دلیل عدم پایداری حرارتی به‌هنگام جداسازی نمی‌توانند وجود داشته باشند. اما، با جداسازی گرافن این امر ممکن گردید و دانشمندان به چگونگی آن پی بردند. پس از اینکه ورقه‌های معلق گرافن به‌وسیلهٔ میکروسکوپ الکترونی عبوری بررسی شد، دانشمندان دلیل آن را ناشی از ناهمواری[۲۲] اندک گرافن در اثر اصلاح ساختار ماده اعلام کردند. با این حال، تحقیقات بیشتر نشان داد که پایداری حرارتی گرافن ناشی از پیوندهای بین مولکولی قوی کربن-کربن این ماده است که سبب جلوگیری از نوسانات حرارتی آن می‌شود[۳۱و۳۳]. یک خصوصیت دیگر گرافن، قدرت ذاتی این ماده به‌دلیل قدرت پیوندهای کربنی آن است. به‌همین دلیل از گرافن با استحکام کششی نهایی ۱۳۰ گیگا پاسکال به‌عنوان ماده‌ای قوی یاد می‌شود[۳۶]. مشخصهٔ دیگری که گرافن را ویژه می‌کند این است که گرافن خصوصیات الاستیک دارد که آن را قادر می‌سازد اندازهٔ اولیهٔ خود را پس از اعمال فشار حفظ نماید. در سال ۲۰۰۷ آزمایش‌های میکروسکوپ نیروی اتمی[۲۳] که بر روی ورقه‌های گرافن بر روی حفره‌های سیلیکون‌دی‌اکسید انجام گرفت نشان داد که ورقه‌های گرافنی (با ضخامت ۸-۲ نانومتر) ثابت فنر ۵-۱ N/m و مدول یانگ[۲۴] E=۱Terapascals داشتند[۳۶].

خصوصیت الکترونیکی ویژهٔ گرافن به‌دلیل رسانایی الکتریکی بالای گرافن به‌دلیل همپوشانی صفر نیمه‌فلز آن (حامل‌های بار الکترون و حفره) است. اتم‌های کربن درمجموع شش الکترون دارند که دو الکترون در لایهٔ داخلی و چهار الکترون در لایهٔ خارجی قرار گرفته است. چهار الکترون لایهٔ خارجی در اتم کربن ازنظر پیوند شیمیایی برقرار کردن دردسترس هستند. اما، در گرافن هر اتم به سه اتم کربن دیگر در صفحهٔ دوبُعدی گرافن متصل است لذا یک الکترون آزاد در بُعد سوم برای هدایت الکترونی وجود دارد. این الکترون‌های بسیار متحرک الکترون‌های پی (π) نامیده شده و در قسمت بالا و پایین ورقهٔ گرافن قرار گرفته‌اند. اربیتال‌های πبا هم همپوشانی دارند و این امر سبب بهتر شدن پیوندهای کربن-کربن گرافن می‌شود. اساساً ویژگی‌های الکترونی گرافن توسط پیوند و ضدپیوند[۲۵] (پیوندهای والانس و هدایت) اربیتال‌های π ایجاد می‌شود. مطالعات ترکیبی در چند دههٔ گذشته اثبات کرده‌اند که در نقطهٔ دیراک در گرافن، الکترون‌ها و حفره‌ها جرم مؤثر صفر دارند. این به‌دلیل رابطهٔ خطی انرژی- حرکت (طیف تحریک) برای انرژی‌های پایین در نزدیکی منطقهٔ بریلون[۲۶] است. این الکترون‌ها و حفره‌ها فرمیون‌های دیراک[۲۷] نامیده می‌شوند. به‌دلیل دانسیتهٔ صفر این حالت‌ها در نقاط دیراک رسانش الکترونی ماده کاملاً پایین است، اما سطح فرمی[۲۸] می‌تواند با ناخالص‌سازی ماده (با الکترون‌ها و حفره‌ها) تغییر داده شود به‌طوری‌که ماده در دمای اتاق به‌طور بالقوه دارای هدایت الکترونی بهتر از مس شود[۳۴و۳۵].

ازنظر فوتونیکی به این دلیل که در دمای اتاق حامل‌های بار الکتریکی گرافن فرمیون‌های دوبُعدی دیراک با جرم مؤثر صفر و سرعتی در حد سرعت نور، تحرک‌پذیری ذاتی قوی دارند، (آزادی حرکتی برابر $2.53105\ cm^2V^{-1}s^{-1}$) می‌توانند مسیرهای طولانی را بدون پراکندگی طی کنند. گرافن خواص نوری متنوعی را به نمایش می‌گذارد که از جملهٔ آن می‌توان به رسانایی نوری ثابت در محدودهٔ مادون قرمز و جذب نوری قابل کنترل اشاره نمود. گرافن ثابت هدایت جهانی نوری به اندازهٔ $G=\pi\ e2/4\hbar$ دارد[۳۱و۳۴]. در محدودهٔ نور مرئی فیلم‌های گرافنی نازک دارای شفافیت هستند. به‌عبارت‌دیگر، کدری گرافن به‌صورت $\pi\alpha$محاسبه می‌شود که α[۲۹] یک ثابت ساختاری می‌باشد (در محدودهٔ فرکانسی مرئی تا مادون قرمز $\pi\alpha \approx 2.3\%$ است). این شفافیت نوری گرافن با افزایش ضخامت به‌طور خطی کاهش پیدا می‌کند (برای یک فیلم نازک ۲ نانومتری شفافیت نوری برابر ۹۵ درصد است اما، برای ضخامت ۱۰ نانومتر به کمتر از ۷۰ درصد کاهش پیدا می‌کند). مجموع این ویژگی‌ها استفادهٔ فیلم‌های گرافن با ضخامت گوناگون را برای تولید و توسعهٔ قطعات و تجهیزات فوتونیکی قابل کنترل مختلف ازجمله ایزولاتورها، مدولاتورها، دتکتورهای نوری، ژنراتورهای امواج تراهرتز، دتکتورهای امواج تراهرتز، لیزرهای حالت جامد و ... مناسب می‌سازد[۳۱،۳۴و۳۷].

پروب‌های گرافنی مورد استفاده در توالی‌سنجی DNA:

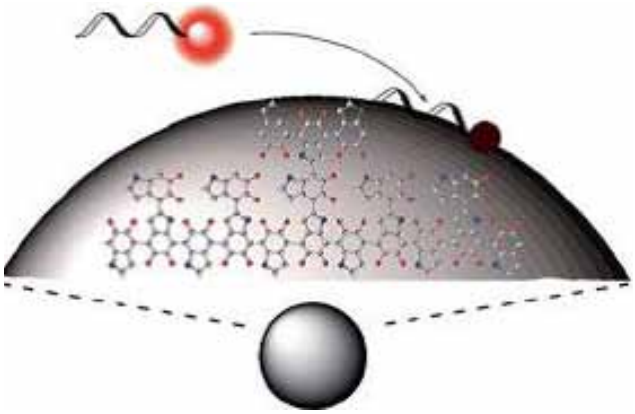
گرافن به‌دلیل ویژگی‌های ساختاری که در بخش قبل به آن‌ها اشاره شد، پتانسیل مناسبی را برای استفاده در کاربردهای بیولوژیکی فراهم آورده است. خلوص شیمیایی، سطح وسیع، عامل‌دار کردن آسان این سطح و هزینهٔ پایین تولید مقادیر زیاد فیلم‌های گرافنی، کاربرد این ماده را در ساخت نانوبیوسنسورهای اپتیکی و دارورسانی افزایش داده است[۳۱و۳۸]. گرافن یا مشتقات گرافنی مانند گرافن‌اکساید و یا گرافن‌اکساید احیاءشده که ترکیبات کربنی محلول در آب هستند برای بیوسنسورها و پلات‌فرم‌های اپتیکی قابل کاربرد در تصویربرداری با میکروسکوپ الکترونی مولکول‌های زیستی و بیوشیمیایی ایدئال هستند[۳۸و۳۹]. تحقیقات مختلفی سازگاری زیستی گرافن و گرافن اکساید را برای سلول‌های میکروارگانیسم‌های زنده نشان داده‌اند. براساس آزمایش‌های کشت سلولی انجام‌شده، ازآنجاکه ورقه‌های گرافنی، زیست‌سازگار و دارای سمّیت ناچیزی هستند، برای کاربردها

22. Rippling
23. Atomic force microscopic (AFM)
24. Young's modulus
25. anti-bonding
26. Brillouin zone
27. Dirac fermions
28. Fermi level
29. fine-structure constant

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]

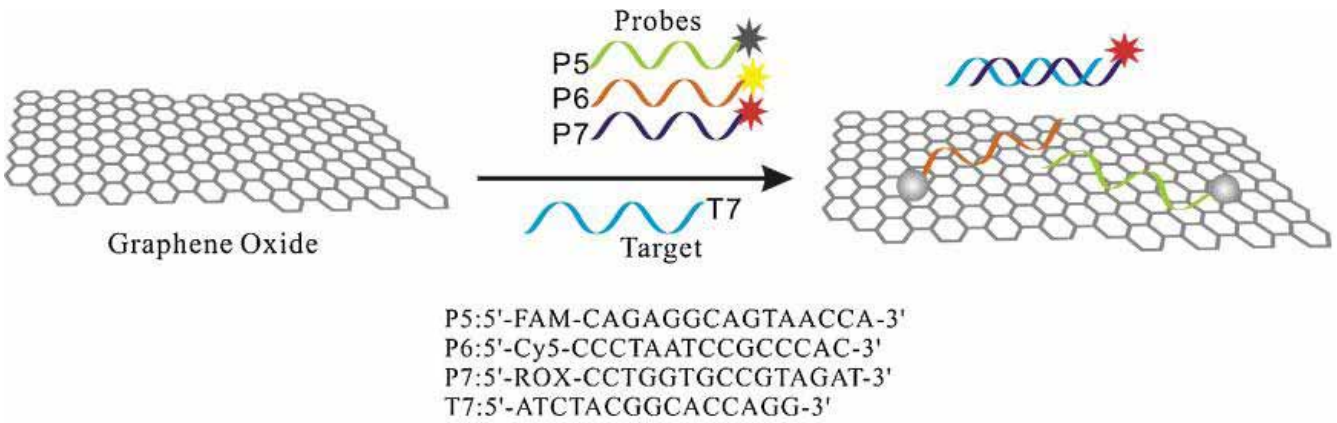
و تجهیزات سنسورهای مورد استفاده در آنالیزهای زیست-پزشکی ازجمله نمونه‌های بیوشیمی خون مانند اندازه‌گیری قند، کلسترول، هموگلوبین خون و بافت‌شناسی گزینهٔ مناسبی می‌باشند[۴۰]. همچنین این بیوسنسورهای اپتیکی به‌دلیل آسانی فرآیند عامل‌دار کردن گرافن نسبت به موارد مشابه، جهت انجام آزمایش‌های اندازه‌گیری بسیار حساس، از سرعت بالاتری برخوردارند. حساسیت، انتخابی بودن و مقرون‌به‌صرفه بودن سبب استفاده از مشتقات گرافن در تولید ابزارهای آنالیز و اندازه‌گیری فوق سریع بیومولکول‌ها در تشخیص و درمان پزشکی شده است[۳۸]. در مطالعات DNA، به‌منظور شناسایی ترتیب قرارگرفتن جفت‌بازهای پورین و پیریمیدین (G, A, T, and C) با قدرت تفکیک‌پذیری مناسب و تشخیص نقایص ژنتیکی، ایمنی و یا مطالعات موتاسیون ژنتیکی بیماری‌های مختلف، استفاده از بیوسنسورهای گرافنی بیش‌ازپیش مورد استقبال قرار گرفته‌است[۳۸].

دسته‌ای از نانوپلات‌فرم‌های گرافنی براساس مکانیسم نشان‌دار کردن مولکول‌های هدف به‌وسیلهٔ مولکول‌های پروتئین فلوروفور و برهمکنش‌های بر پایهٔ تابش فلورسانس عمل می‌کنند. در این مکانیسم لایهٔ گرافنی مانند یک خاموش‌کننده[۳۰] عمل می‌کند (شکل۲). بدین‌معنی که در برهمکنش مادهٔ فلوروفور یا بیومولکول نشان‌دارشده با فلوروفور (مانند تک‌رشتهٔ نوکلئیک اسید ssDNA) و گرافن، انرژی از مادهٔ نشان‌دار به گرافن انتقال می‌یابد و تابش فلورسانس خاموش و یا با شدت ناچیز انجام می‌شود[۴۱و ۴۲]. از انواع مختلف مولکول‌های نشان‌دارکننده با فلوروفور مورد استفاده



شکل۲: شمایی از مکانیسم خاموش‌شدن فلورسانس تک‌رشتهٔ DNA در پروب گرافنی توالی‌سنجی DNA [۴۱]

در این پروب‌ها می‌توان به مواردی همچون آمینومتیل کورامین‌استات (AMCA)[۳۱]، کربوکسی‌فلورسین (FAM)[۳۲]، سیانین‌فایو[۳۳] و کربوکسی‌ایکس‌رودامین (ROX)[۳۴] اشاره نمود که با تابش لیزرهایی با محدودهٔ طول موجی آبی (۴۹۴ نانومتر)، قرمز (۶۴۳ نانومتر) و یا نارنجی (۵۸۷ نانومتر) به حالت تحریک در می‌آیند. در مطالعه‌ای که با پروب فلورسانسی گرافن براساس تشخیصی فلورسانس برهمکنش هیدروفوبیک تک‌رشتهٔ DNA برای توالی‌سنجی DNA انجام شده است، در آشکارسازی هدف‌های DNA در یک محلول نمونهٔ هموژن با بهره‌برداری از برهم‌کنش GO-DNA، عملکرد سیستم هدف- پروب[۳۵]



شکل۳: شمایی از آنالیز DNA نشان‌دار شده با مولکول‌های فلوروفور [۴۲]

30. Quencher
31. Aminomethylcoumarinacetate (AMCA)
32. 6-carboxyfluorescein (FAM)
33. Cyanine 5
34. 6-carboxy-X-rhodamine(ROX)

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]

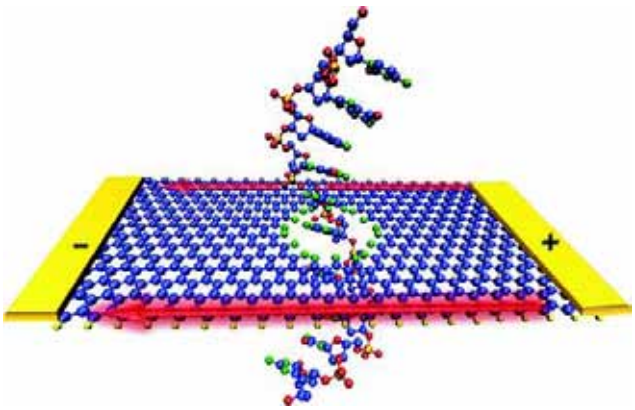
گرافن‌اکساید (GO) حساس، دقیق و سریع گزارش گردید[۴۲].

هنگامی‌که ssDNA های پروب نشان‌دارشده با هدف مکمل خود جفت نمی‌شوند و یا به‌طور نادرست[۳۶] جفت می‌شوند (شکل ۳)، خاموش‌شدگی در اثر انتقال انرژی (و یا الکترون تحریک شده) از تک‌رشته‌های نشان‌دارشده DNA به GO اتفاق می‌افتد و تابش فلورسانس تضعیف می‌شود. تنها درصورتی‌که تک‌رشتهٔ DNA پروب با هدف مکمل خود که توالی بازهای نوکلئوتیدی آن کاملاً مشخص است جفت شود، تابش فلورسانس با شدت بالا توسط سیستم سنسور و آشکارساز ثبت می‌شود. به‌دلیل سطح مسطح وسیع سنسور GO قابلیت آشکارسازی چندین مولکول هدف در یک نمونهٔ مورد آزمایش در توالی‌سنجی DNA وجود دارد [۴۲].

با وجود حساسیت بالای سنسورهای هدف-پروب با استفاده از مولکول نشان‌دارکننده، این سنسورها قابلیت پایش در زمان واقعی را ندارند و بنابراین پیچیدگی غربالگری مواد بیولوژیکی را افزایش می‌دهند [۴۱]. مطالعات دیگری در این زمینه برروی سنسورهای بدون نشان‌دار فیلم‌های GO احیاءشده براساس مکانیسم FET که از میدان الکتریکی برای کنترل هدایت جریان الکتریکی استفاده می‌شود، انجام گرفته است[۴۳]. چالش این سنسورها این است که در فرآیند احیای GO، گروه‌های عاملی که برای برهمکنش با DNA لازم است به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاسته می‌شود. بنابراین برای رفع این مشکل، سنسور قبل و بعد از مرحلهٔ احیای GO به‌روش شیمیایی، درمعرض سه مادهٔ شیمیایی اتیلن‌دی‌آمین[۳۷]، گلوتر الدهید[۳۸] و تری‌فلورواتیل‌آمین[۳۹] که لینکرهای مولکولی معمولی هستند، قرار می‌گیرد. با استفاده از این سنسور به هنگام توالی‌سنجی DNA به‌صورت زمان واقعی و بدون نشان‌دار شدن، جریان یونی سنسور ثبت می‌شود و اطلاعات DNA با استفاده از تغییر این جریان در واحد زمان تفسیر می‌شود [۴۳].

نانوپورهای گرافن و توالی‌سنجی DNA:

این ایده که DNA با عبور از یک روزنهٔ نانومتری بتواند بازهای سازنده‌اش خوانده شود و توالی آن‌ها در رشتهٔ DNA آنالیز گردد، از اواخر دههٔ ۱۹۸۰ مطرح شده است(شکل۴). این تکنولوژی با سرعت، دقت قابلیت انجام به‌صورت زمان واقعی را دارد[۴۴،۳۰،۲و۴۵]. از زمان معرفی نانوپورها تاکنون، به‌دلیل کاهش چشمگیر هزینه‌های آنالیز مواد بیولوژیکی و بیوشیمیایی در دنیا در زمینهٔ تحقیقات، تحولی عظیم در حال وقوع است. در گرافن به‌دلیل ساختار ویژهٔ شبکهٔ اتمی که دارد، قابلیت ایجاد روزنه‌هایی با شکل منظم در ابعاد حدود چندده نانو در سطح آن توسط بمباران توسط باریکهٔ الکترونی شتابدار (۳۰۰ kV) وجود دارد. هنگامی که این بمباران الکترونی در دمای اتاق انجام می‌پذیرد، سبب به‌هم‌ریختگی و نامنظم‌شدن شکل نانوپور گرافنی می‌شود. برای رفع این نقص، پیشنهاد شده است که بمباران باریکهٔ الکترونی صفحهٔ گرافنی در دمای بالای ۵۰۰ درجهٔ سانتی‌گراد انجام پذیرد [۴۵].



شکل۴: شمایی از پروب نانوپور گرافن در توالی‌سنجی DNA

در پروب‌های نانوپور گرافن، جریان عرضی[۴۰] با استفاده از دو الکترود با ابعاد نانومتر[۴۱] که در عرض روزنه قرار دارند، ثبت می‌شود. با ثبت تغییرات جریان عرضی که حدود چند میکروآمپر است، می‌توان تفکیک‌پذیری فضایی و زمانی فرآیند آنالیز بیومولکول‌ها را ارتقاء داد[۴۴و ۴۵]. جریان عرضی ثبت‌شده توسط الکترودها به‌هنگام عبور DNA به‌ازاء بازهای نوکلئوتیدی مختلف متغیر (شکل ۵) گزارش می‌شود[۳۰و ۴۵]. براساس تفاوت در جریان می‌توان از روی منحنی‌های وابسته به زمان تغییر شدت جریان عرضی، موقعیت بازهای نوکلئوتیدی را در رشته‌های DNA پیش‌بینی نمود. نتایج مطالعات نشان داده است که پیک جریان عرضی سیتوزین از همهٔ بازهای نوکلئوتیدی دیگر بیشتر است و گوانین کمترین پیک جریان عرضی را سبب می‌شود($I_C > I_A > I_T > I_G$).

ازآنجاکه بازهای نوکلئوتید مجاور با هم در ssDNA برروی جریان‌های نانوپور تأثیرگذار هستند، در نانوپورهای گرافن به‌دلیل ضخامت خاص بسیار نازک گرافن، ابعاد نانوپور درمقایسه با بازهای نوکلئوتیدی رشتهٔ DNA قابلیت تمایز بازها را به‌طور مجزا می‌دهد و اثر برهمکنش تداخلی بازهای مجاور هم تا حد ممکن کاسته می‌شود[۳۰و۴۴]. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که معمولاً در نانوپورهای گرافنی بعداز چندین ثبت توالی‌سنجی بازهای DNA به‌دلیل برهمکنش هیدروفوبیک DNA و سطح گرافن نانوپور،

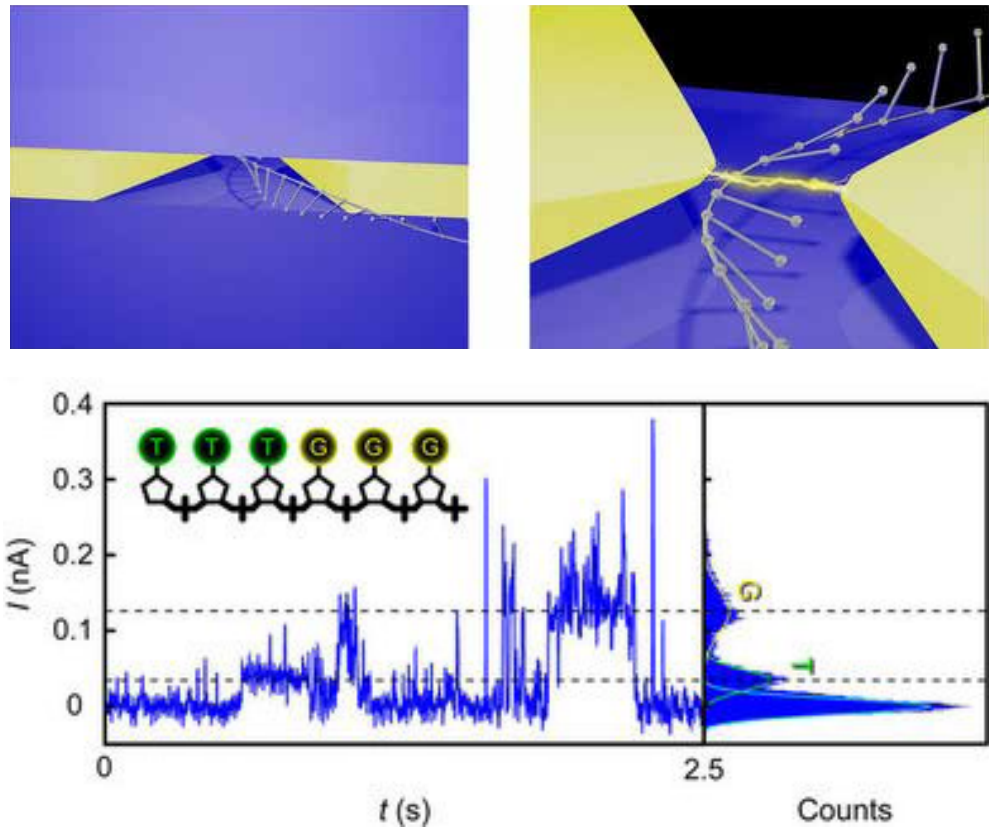
35. Target-probe system
36. Mismatch hybridize
37. Ethylenediamine (EDA)
38. Gluteraldehyd (GA+)
39. Trifluoroethylamine (TFEA)
40. Transverse Current
41. Source-Drain

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]

DNA جذب سطحی نانوپور می‌شود و همین امر سبب گرفتگی و بسته شدن نانوپور می‌شود. برای جلوگیری از چنین برهمکنشی، روش لایه‌نشانی هیدروفیلیک برای نانوپور پیشنهاد شده است تا با کمک این لایه‌نشانی از برهمکنش‌های هنگام عبور DNA و جذب سطحی شدن DNA در نانوپور و بسته‌شدن[۴۲] نانوپور جلوگیری به‌عمل‌آید[۴۵].

آیندهٔ نانوسنسورهای گرافنی:

استفاده از آرایه‌های نانوپور گرافنی به محققان امکان توالی‌سنجی ژنوم‌ها را در زمان اندک و با هزینهٔ کم خواهد داد. این تکنولوژی، انقلابی عظیم در تکمیل پروژه‌های ژنومی خواهد بود. ازآنجاکه براساس نقشه‌های راه تحقیقات جهانی، تکنولوژی پروب‌های فوتونیکی بر پایهٔ گرافن درحال توسعه و یافتن کاربری‌های نوین هستند، به‌نظر می‌رسد طب پزشکی، دارورسانی و درمان سرطان، متحول و طب پزشکی منحصر به بیمار[۴۳] گسترش خواهد یافت. براین‌اساس پیش‌بینی، تشخیص، درمان و پایش بیماری برای هر بیمار به‌صورت خاص آن بیمار طراحی و اجرا خواهد شد.



شکل۵: منحنی جریان عرضی نانوپور به‌ازاء عبور بازهای نوکلئوتیدی DNA به‌هنگام توالی‌سنجی

42. 6-carboxy-X-rhodamine(ROX)

43. Personalized medicine

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]

References:

1. Metzker LM. Emerging technologies in DNA sequencing, Genomes Res, 2005; 1767-76.

2. Ken H. Nanopore-based single-molecule DNA analysis, Nano medicine, 2007; 2(4): 459-81.

3. Edwardsa MA, Henryb RJ. DNA sequencing methods contributing to new directions in cereal research, Journal of Cereal Science, 2011; 54: 395-400.

4. Marziali A, Akeson M. New DNA Sequencingmethods, Annu. RevBiomed Eng. 2001; 3: 195–223.

5. Mingsheng X, Daisuke F, Nobutaka H. Perspectives and Challenges of Emerging Single-Molecule DNA Sequencing Technologies, Small, 2009; 5(23): 2638–49.

6. Kermit KM. DNA Sequencing by Mass Spectrometry, Journal of Mass Spectrometry, 1996; 31:1203-15.

7. Leandro S. New DNA sequencing technologies open a promising era for cancer research and treatment, ClinTranslOncol, 2011; 13: 301-6.

8. Kanigel R. The Genome Project, New York Times Magazine, December 1987; 99.

9. Morey M, Fernández-Marmiesse A, Castiñeiras DM, Fraga J, Couce LM, Cocho JA. A glimpse into past, present, and future DNA sequencing, Mol. Genet.Metab, 2013; 1-22.

10. Neveling K, Collin R, Gilissen C, Van Huet R, Visser L, Kwint M, Gijsen S, Zonneveld M, Wieskamp N, Ligt JDe, Siemiatkowska A, Hoefsloot L, Buckley M, KellnerU, Branham K, DenHollander A, Hoischen A, Hoyng C, Klevering B, Van DB, Veltman J, Cremers F, Scheffer H. Next-generation genetictesting for retinitis pigmentosa, Hum. Mutat. 2012; 33: 963–72.

11. Pushkarev D, Norma FNeff, Stephen R Quake. Single-molecule sequencing of an individual human genome, Nat Biotechnol. 2009; 27(9): 847–50.

12. Kapranov P, Chen L, Dederich D, Dong B, He J, Steinmann KE, Moore AR, Thompson JF, Milos PM, Xiao W. Native molecular state of adeno-associated viralvectors revealed by single-molecule sequencing, Hum. Gene Ther. 2012; 23: 46–55.

13. David Edwards, Robert J, Henry and Keith J. Edwards. Preface: advances in DNA sequencing accelerating plantBiotechnology, Plant Biotechnology Journal, 2011; 10: 621–2.

14. Roach JC, Glusman G, Smit AF, Huff CD, Hubley R, Shannon PT, Rowen L, Pant KP, Goodman N, Bamshad M, Shendure J, Drmanac R, Jorde LB, Hood L, Galas DJ. Analysis of genetic inheritance in a family quartet by whole-genomesequencing, Science 2010; 328: 636–9.

15. Chiu RW, Sun H, Akolekar R, Clouser C, Lee C, McKernan K, Zhou D, Nicolaides KH, Lo YM. Maternal plasma DNA analysis with massively parallelsequencing by ligation for noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21, Clin.Chem. 2010; 56: 459–63.

16. KinLau T, Chen F, Pan Xi, Pooh RK, Jiang F, Li Y, Jiang H, Li X, Chen Sh, Zhang X. Noninvasive prenatal diagnosis of common fetal chromosome alaneuploidies by maternal plasma DNA sequencing, The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2012; 25(8): 1370–4.

17. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminatinginhibitors, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1977; 74: 5463–7.

18. Pettersson E, Lundeberg J, Ahmadian A. Generations of sequencing technologies, Genomics, 2009; 93 : 105–11.

19. Choi M, Ute I, Schol l, Ji W, Liu T, Tikhonova RI. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing, PNAS, 2009; 106 (45): 19096 –101.

20. Mardis E. The impact of next-generation sequencing technology on genetics, Trends Genet, 2008; 24: 133–41.

21. Levene MJ, Korlach J, Turner SW, Foquet M, Craighead HG. W.W. Webb, Zero-mode waveguides for single-molecule analysis at high concentrations, Science 2003; 299: 682–6.

22. Novoselov KS, Falko VI, Colombo L, Gellert PR, Schwab MG, Kim K. A roadmap for graphene, NATURE, 2012; 490(192).

23. Shiekh AF. Personalized nanomedicine: future medicine for cancer treatment, International Journal of Nanomedicine, 2013; 8: 201–2.

24. Zhang XQ, Xu X, Bertrand N, Pridgen E, Swami A,

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]

Farokhzad CO. Interactions of nanomaterials and biological systems: Implications to personalized nanomedicine, Advanced Drug Delivery Reviews, 2012; 64 :1363–1384 1365.

25. Yun Yeo-H, Eteshola E, Bhattacharya A, Dong Z, Shim JS, Conforti L, Kim D, Schulz MJ, Ahn CH, Nelson Watts. Tiny Medicine: Nanomaterial-Based Biosensors, Sensors 2009; 9: 9275-99.

26. Velasco-Garcia MN. Optical biosensors for probing at the cellular level: A review of recent progress and future prospects, Seminars in Cell & Developmental Biology 20 2009; 27–33.

27. Scheller FW, Schubert F, Pfeiffer D, Renneberg R. Intelligent Biosensors, Annals New York Academy of Sciences, 1987; 501: 240-8.

28. Fan XM, White I, Shopova IS, Zhu HD, Suter J, Sun Y. Sensitive optical biosensors for unlabeled targets: A review, analytical Acta Chemica, 2008; 620: 8–26.

29. Moerner WE. Proc. New directions in single-molecule imaging and analysis Natl. Acad. Sci. 2007; 104: 12596.

30. Bayley H. Holes with an edge, NATURE, 2010; 467: 164-7.

31. Novoselov KS, Falko VI, Colombo L, Gellert PR, Schwab MG, Kim K. A roadmap for graphene, NATURE, 2012; 490: 192-9.

32. Geim AK. Graphene: Status and Prospects, Science 2009; 324(5934): 1530-4.

33. Geim1 AK, Novoselov KS. The rise of graphene, Nature Materials, 2007; 6: 183-91.

34. Geim KA. Random Walk to Graphene, Angew. Chem. Int. Ed. 2011; 50: 6967–85.

35. Novoselov SK. Graphene: Materials in the Flatland, Angew. Chem. Int. Ed. 2011; 50: 6986–7002.

36. Lee C, Wei X, Kysar JW, Hone J. Measurement of the elastic properties and intrinsic strength of monolayer graphene, Science. 2008; 321(5887): 385-8.

37. Bao Qi, Zhang H, Wang Y, Ni Z, Yan Y, Shen ZX, PingLoh K, Tang DY. Atomic-Layer Graphene as a Saturable Absorber for Ultrafast Pulsed Lasers, Adv. Funct. Mater. 2009; 19:1–7.

38. Kuila T. Recentadvances in graphene-based biosensors. Biosens. Bioelectron. 2011; 26: 4637–48.

39. Nair RR. Graphene as a transparent conductive support for studyingbiological molecules by transmission electron microscopy. Appl. Phys. Lett. 2010; 97: 153102.

40. Chen H, Muller MB, Gilmore KJ, Wallace GG, Li D. Mechanically strong, electrically conductive, and biocompatible graphene paper. Adv Mater 2008; 20(18): 3557.

41. Weibing Q, Wei Li, Xiaoqing Li, ChenXand XuD. Bioinspiredpolydopaminenanospheres: asuperquencher for fluorescence sensing ofbiomolecules, Chem. Sci., 2014; 5: 3018.

42. Shijiang He, Song B, Di Li, Zhu Ch, Wenpeng Qi, Wen Y, Wang L, Song Sh, Fang H, Fan Ch. A GrapheneNanoprobe for Rapid, Sensitive, andMulticolor Fluorescent DNA Analysis, Adv. Funct. Mater, 2010; 20: 453–9.

43. Stine R, Robinson JT, Sheehan PE, Tamanaha CyR. Real-Time DNA Detection Using Reduced Graphene OxideField Effect Transistors, Adv. Mater. 2010; 22: 5297–300.

44. Peng Sh, Yang Zh, Xiang Ni, ZhangH, OuyangJ, FangpingO. DNA translocation through graphene nanopores: a first-principles study, Mater. Res. Express, 2014; 1(1).

45. Schneider GF, Xu Q, Hage S, Luik S, Spoor NHJ, Malladi S, Zandberge H, Dekker C. Tailoring the hydrophobicity of graphene for its use as nanopores for DNA translocation, Nature communications, 2013; 4.

[Downloaded from icml.ir on 2026-02-03]