

## مشخصه‌سازی سیستم کنترل از راه دور برای نظارت مدل‌های حیوانی با استفاده از نانو حسگرهای زیستی

راضیه فراز کیش<sup>۱\*</sup>، بهاره باغچه‌ای<sup>۲</sup>

۱- گروه مهندسی کامپیوتر، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران  
۲- گروه مهندسی کامپیوتر، دانشکده برق و کامپیوتر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران

### چکیده

در این مقاله سیستمی برای کنترل از راه دور متابولیسم در مدل‌های حیوانی با استفاده از نانو حسگرهای زیستی ارائه شده است. این سیستم با یکپارچه‌سازی نانو حسگرهای زیستی برای تشخیص تک متابولیت‌ها، نمای بیرونی الکتروشیمیایی ایجاد شده با قطعات استاندارد، سیستم فرعی ارتباطی فرکانس رادیویی و یک آنتن تولید می‌شود. سیستم برای نظارت مستمر روی چهار متابولیت متفاوت گلوکز، لاکتات، گلوتامات و آدنوزین تری فسفات کالیبره شده است. آزمایش‌ها با استفاده از مدل‌های حیوانی، به منظور بررسی التهاب یافت القاشده توسط نانو حسگرهای زیستی کاشته شده، اجرا می‌شوند. این آزمایش‌ها نشان می‌دهند که سیستم پیشنهادی، برای نظارت از راه دور متابولیت‌های واحد در آزمایش‌های مربوط به مدل‌های حیوانی، مناسب خواهد بود.

**واژه‌های کلیدی:** نانو حسگرهای زیستی، سیستم کنترل از راه دور، متابولیت‌های واحد.

ایمیل نویسنده مسئول: [r.farazkish@srbiau.ac.ir](mailto:r.farazkish@srbiau.ac.ir)

هدف این مقاله، ارائه یک سیستم اندازه‌گیری از راه دور بر اساس نانو حسگرهای زیستی و نظارت تک متابولیت پیوسته گلوکز، لاکتات، گلوتامات و ATP در مدل‌های حیوانی قابل اطمینان است.

### ۲- سیستم نظارت راه دور

الف) سیستم قابل کاشت بی‌سیم  
سیستم نظارت از راه دور الکتروشیمیایی بی‌سیم برای ارزیابی حسگر *in-vivo* در شکل ۱ نشان داده شده است. این سیستم تعبیه شده به محدودیت‌های مربوط به قابلیت کاشت در حیوانات پاسخ می‌دهد. مواد استفاده شده بسته‌بندی، سازگار با محیط زیست بوده و از روند استریل شیمیایی مانند گاز اتیلن اکسید یا کلر ضد عفونی‌کننده پشتیبانی می‌کنند. ارتباط بی‌سیم اجازه اندازه‌گیری در فاصله مشخصی از کامپیوتر را می‌دهد که انجام عملیات در محیط اتاق را ساده می‌کند [۸].



شکل ۱. سیستم کسب اطلاعات از راه دور با استفاده از نانو حسگرهای زیستی تک متابولیت

### ۱- مقدمه

موش‌های ژنتیکی مهندسی شده، مدل‌های بسیار مناسبی برای شبیه‌سازی بیماری‌های انسان و مطالعه مکانیزم بیماری‌ها و همچنین آزمایش استراتژی‌های درمانی هستند [۱ و ۲]. نظارت از راه دور در طول آزمایش‌ها، امکان کسب داده‌های مستمر را بر روی واسطه‌های محلول در مدل‌های حیوانی ممکن می‌کند. اگر چه بسیاری از پارامترهای زیستی مانند اندازه‌گیری فشار خون و یا ویسکوزیته، با اندازه‌گیری از راه دور امکان‌پذیر است، اما چالش‌های زیادی در نظارت روی مدل‌های حیوانی در سطح ملکولی وجود دارد. بنابراین، برآورد روند نشانگرهای زیستی مربوط به بیماری مورد مطالعه، مهم است. نظارت مستمر بر روی انسان‌ها در حال حاضر برای گلوکز و همچنین برای لاکتات ارائه شده است [۳ و ۴]. قابلیت اطمینان تکنولوژی برای نظارت از راه دور گلوکز، در موش به مدت ۸ ماه و در خوک به مدت یک سال ارزیابی و تأیید اعتبار شده است [۵].

گام بعدی شامل توسعه تکنولوژی برای سایر متابولیت‌های مربوطه مانند گلوتامات و آدنوزین تری فسفات<sup>۱</sup> (ATP) است. گلوتامات یکی از بخش‌های مهم انتقال‌دهنده عصبی است که معمولاً با آسیب مغزی مرتبط است [۶]، در حالی که ATP مربوط به تنظیم پاسخ‌های ایمنی انطباقی است. برای بهبود عملکرد دستگاه‌ها، بسیاری از مواد نانو شامل پلیمرهای رسانا، نانو ذرات، گرافن و نانولوله‌های کربنی توسط محققان ارائه شده‌اند [۲۰-۷].

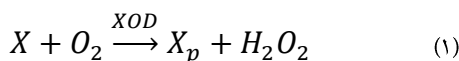
<sup>۱</sup> Adenosine triphosphate

نظر قرار گرفته و خشک می‌شود. سپس مقدار مشخصی از پروآنزیم بر روی الکتروود کار در دمای ۴ درجه سانتیگراد، در طول شب قرار گرفته تا جذب پروتئین بر روی سطح الکتروود صورت گیرد. گلوکز و لاکتات اکسیداز و گلوتامات اکسیداز تهیه شده به صورت محلول بر روی الکتروود ریخته و به مدت ۴ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتیگراد خشک می‌شود. الکتروود را یک روز بعد از تشکیل رسوب با آب مقطر شستشو داده و برای ۱۰ دقیقه قبل از اولین استفاده الکتروود در پتانسیل ثابت ۶۵۰ میلی ولت باقی می‌مانند.

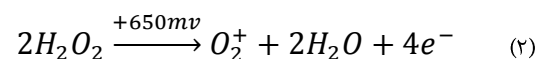
د) کالیبراسیون منحنی و تله متری جذب  
برای کالیبراسیون و بررسی محدودیت تشخیص از الکترودهای PBS<sup>۴</sup> با حجم ۲۵ میلی‌لیتر در شرایط همزن استفاده می‌شود. الکتروود PBS الکتروود محلول نمک با خاصیت بافری است که برای رفیق کردن مواد و شستن ظروف محیط کشت استفاده می‌شود. پاسخ الکتروشیمیایی تحت شرایط هوایی مورد بررسی قرار گرفته و کالیبراسیون نانو حسگرهای زیستی در آزمایشگاه با دستگاه الکتروشیمیایی پتانسیواستات انجام می‌شود. پس از کالیبراسیون، نانو حسگرهای زیستی مشابه برای به دست آوردن داده‌های راه دور به منظور آزمون سیستم اندازه گیری از راه دور که در بخش قبلی شرح داده شده است، استفاده خواهند شد.

#### ۴- آزمایش‌ها در محیط طبیعی

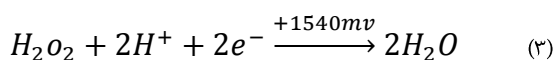
الف) کالیبراسیون برای گلوکز، لاکتات و گلوتامات  
اکسیدازها آنزیم‌هایی هستند که با استفاده از معادله شناخته شده (۱)، تبدیل متابولیت X را در محصول متابولیسیم X<sub>p</sub> کاتالیز می‌کنند:



متابولیت X شامل گلوکز، لاکتات و گلوتامات است که به ترتیب توسط گلوکز اکسیداز (GOD)، لاکتات اکسیداز (LOD) و گلوتامات اکسیداز (GLOD) کاتالیز می‌شوند. واکنش (۱) پراکسید هیدروژن را تولید می‌کند که ممکن است اکسید شود (معادله ۲):



و یا به صورت کاهش یافته مطابق معادله (۳) شود:



با توجه به رابطه دوم و سوم که واکنش حذف یا ترکیب شدن با اکسیژن است، در رابطه (۲) الکتروود با یک پتانسیل ۶۵۰ میلی

ب) گره حسگر بدن قابل کاشت  
سیستم اندازه‌گیری از راه دور بر اساس یک گره حسگر بدن قابل کاشت (BSN) برای نظارت رولوژی ارائه شده است [۸].

ج) نمای بیرونی الکتروشیمیایی  
طراحی VLSI، راه‌حلی مناسب برای نگاشت تراشه‌های چندکاناله با شناسایی جریان‌های فمتوآمپر ( $10^{-15}$ ) است. سیستم پیشنهادی معماری ساده‌ای داشته و نمای بیرونی برای اتصال BSN به نانو حسگرهای زیستی الکتروشیمیایی با یک پتانسیواستات ساده ارائه می‌شود. این ساختار براساس IC MAX40 تجاری ارائه می‌شود که دو پارامتر آمپلی فایر عملیاتی و مرجع ولتاژ را ادغام می‌کند. تراشه از یک باتری با ولتاژ ۳ ولت نیرو گرفته و تنها ۹ میکرو وات انرژی مصرف می‌کند. پتانسیواستات در برد مدار چاپی (PCB) با قطر ۷ میلی‌متری قرار داده می‌شود که در انتهای BSN بعد از باتری تعبیه می‌شود. خروجی پتانسیواستات نیز به مبدل آنالوگ به دیجیتال DSP متصل خواهد شد و سیگنال به صورت پایین‌گذر فیلتر شده و داده‌ها به‌طور مستقیم به ایستگاه پایه فرستاده می‌شوند. کامپیوتر متصل به ایستگاه پایه، می‌تواند داده‌ها را در زمان واقعی نمایش داده و آن‌ها را برای تجزیه و تحلیل ذخیره نماید. با استفاده از باتری‌های غیر قابل شارژ جاسازی شده که مجموعاً انرژی معادل ۶۰۰ ژول دارند، سیستم می‌تواند به مدت زمان ۹ سال در حالت آماده باش قرار گیرد. نانو حسگر زیستی نیز، به یک کابل زیست سازگار در پلی اورتان با سیم‌هایی با پوشش نقره‌ای متصل می‌شود که از طریق BSN به پتانسیواستات منتقل می‌شود.

#### ۳- نانو حسگرهای زیستی تک متابولیت

الف) شیمیایی

از پودر نانو لوله کربنی چند دیواره با درصد خلوص ۹۰٪ و گلوکز اکسیداز و لاکتات اکسیداز و هگزوکیناز و گلوکز-D و لیتیموم و گلوتامات اکسیداز به عنوان مواد شیمیایی استفاده می‌شود که مواد پروتئین‌دار را در محلول بافر فسفات که در محدوده محیط خنثی است حل کرده و سایر مواد در آب مقطر حل می‌شود.

ب) الکترودهای چاپی روی صفحه  
دستگاه مورد استفاده برای آزمایشات، الکتروود چاپ شده است. الکتروود مورد نظر برای آزمایش از جنس گرافیت و الکتروود مرجع استفاده شده Ag/AgCl است. مساحت این الکتروود حدود ۲۲ میلی‌متر همراه با یک الکتروود کار با قطر ۴ میلی‌متر است.

ج) تهیه نانو حسگرهای زیستی  
در ابتدا، قطره قطره محلول کلروفرم را به نانو لوله کربنی تهیه شده با حجم مشخص اضافه کرده که بر روی الکتروود کار مورد

<sup>2</sup> Body sensor network

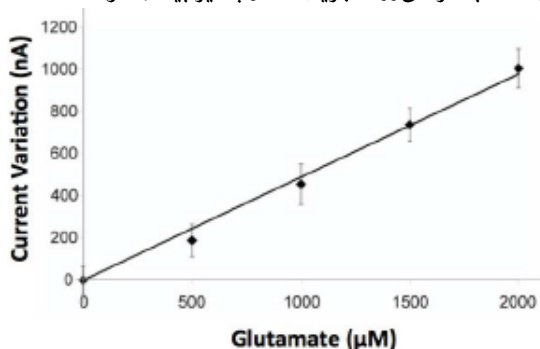
<sup>3</sup> Printed Circuit Board

<sup>4</sup> Phosphate buffer solution



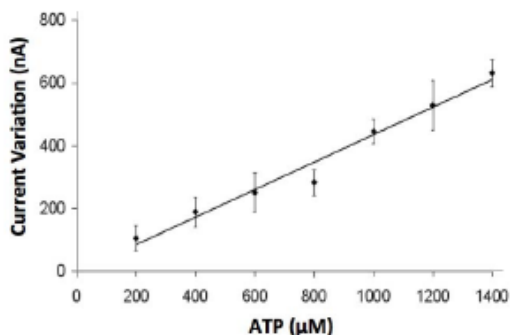
شکل ۳. منحنی کالیبراسیون برای تشخیص لاکتات در محدوده غلظت ۰ تا ۱/۴ میلی مول

در شکل ۴، منحنی کالیبراسیون برای تشخیص گلوکومات در محدوده غلظت ۰ تا ۲ میلی مول نسبت به جریان متناوب نشان داده شده که در آن محور افقی غلظت گلوکومات و محور عمودی نیز جریان متناوب برحسب نانوآمپر می‌باشد که هرچه غلظت گلوکومات بالاتر می‌رود، جریان متناوب نیز بیشتر خواهد شد.



شکل ۴. منحنی کالیبراسیون برای تشخیص گلوکومات در محدوده غلظت ۰ تا ۲ میلی مول

شکل ۵ نیز، منحنی کالیبراسیون برای تشخیص دادن ATP در محدوده غلظت ۰ تا ۱/۴ میلی مول نسبت به جریان متناوب است که در آن محور افقی غلظت ATP و محور عمودی جریان متناوب برحسب نانوآمپر می‌باشد که هرچه غلظت ATP بالاتر می‌رود، جریان متناوب نیز بیشتر می‌شود.



شکل ۵. منحنی کالیبراسیون برای تشخیص ATP در محدوده غلظت ۰ تا ۱/۴ میلی مول

(ج) استفاده از دورسنجی

این متابولیت توسط آنزیم‌ها نگهداری و تبدیل می‌شود و سپس در تمام واکنش‌های اکسیداز و هگزوکیناز آزاد می‌شود. این ویژگی واکنش‌ها موجب می‌شود جمع‌آوری اطلاعات در طول زمان‌های مختلف نسبت به غلظت‌های متابولیت نیز مورد بررسی قرار گیرد.

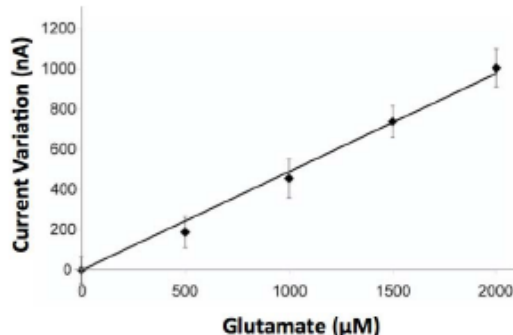
در شکل‌های ۶ و ۷، به ترتیب مانیتورینگ مستمر گلوکز در مدت زمان ۷۰۰ ثانیه و مانیتورینگ مستمر لاکتات در مدت زمان ۹۰۰ ثانیه نشان داده شده که محور افقی زمان برحسب ثانیه و محور عمودی جریان برحسب میکروآمپر است که با استفاده از یک

ولتی فعال می‌شود، یعنی با کمترین پتانسیل واکنش انجام می‌پذیرد ولی در رابطه (۳) پتانسیل الکتروود افزایش یافته و به ۱۵۴۰ میلی ولت پتانسیل نیاز دارد. بنابراین بهتر است از رابطه (۲) که حذف اکسیژن می‌باشد و به پتانسیل کمتری برای انجام واکنش نیاز دارد استفاده شود. در نتیجه در نانو حسگرهای زیستی از پتانسیل ۶۵۰ میلی ولتی و رابطه (۲) استفاده خواهد شد.

(ب) کالیبراسیون ATP

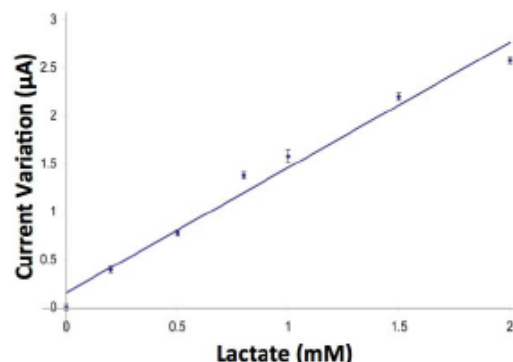
در ATP نانو حسگرهای زیستی شامل دو آنزیم تثبیت شده هستند: گلوکز اکسیداز و هگزوکیناز که هر دوی این آنزیم‌ها با مکانیزم‌های مختلف به گلوکز حساس هستند.

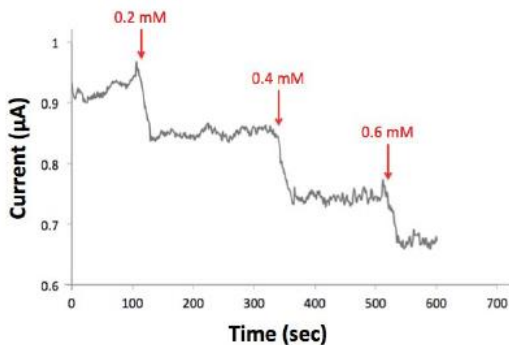
شکل ۲، منحنی کالیبراسیون برای تشخیص دادن گلوکز در محدوده غلظت ۰ تا ۲ میلی مول نسبت به جریان متناوب است که در آن محور افقی غلظت گلوکز و محور عمودی جریان متناوب برحسب میکروآمپر می‌باشد که هرچه غلظت گلوکز بالاتر می‌رود، جریان متناوب نیز بیشتر خواهد شد، یعنی میزان بیشتری از جریان متناوب در غلظت‌های بالاتر گلوکز عبور می‌کند که نشان دهنده رابطه مستقیم بین غلظت و جریان متناوب می‌باشد.



شکل ۲. منحنی کالیبراسیون برای تشخیص گلوکز در محدوده غلظت ۰ تا ۲ میلی مول

شکل ۳ نیز، منحنی کالیبراسیون برای تشخیص دادن لاکتات در محدوده غلظت ۰ تا ۱/۴ میلی مول نسبت به جریان متناوب است که در آن محور افقی غلظت لاکتات و محور عمودی جریان متناوب برحسب میکروآمپر می‌باشد، که باتوجه به نمودار هرچه غلظت لاکتات بالاتر می‌رود، جریان متناوب نیز افزایش می‌یابد.





شکل ۹. نظارت مستمر با استفاده از یک نانو حسگر زیستی ATP

#### ۴. نتیجه گیری

در این پژوهش سیستمی برای نظارت از راه دور متابولیسم در سطح مولکولی با مدل‌های حیوانی در پیشنهاد شده است. سیستم پیشنهادی حسگرهای زیستی نانو را با کاربردهای الکتروشیمیایی برای تشخیص، فرستنده گیرنده مناسب، باطری برای راه‌اندازی و یک آنتن جدید ادغام می‌کند. نانو حسگرهای زیستی برای نظارت پیوسته گلوکز، لاکتات، گلوتامات و ATP (چهار مولکول مرتبط با متابولیسم انسان) مناسب هستند. آزمایشات در محیط طبیعی پتانسیل التهابی ملایمی در ناحیه کاشت نشان می‌دهند که امکان بهره‌برداری از سیستم پیشنهادی را برای نظارت در محیط طبیعی ممکن می‌سازد.

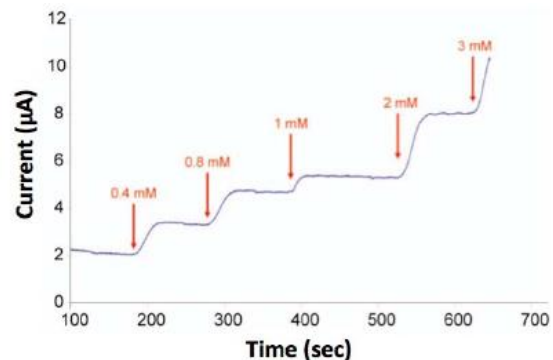
#### تشکر و قدردانی

این تحقیق در قالب طرح پژوهشی- "طراحی نانوریات‌های تحمل‌پذیر اشکال" و با حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب انجام پذیرفته است.

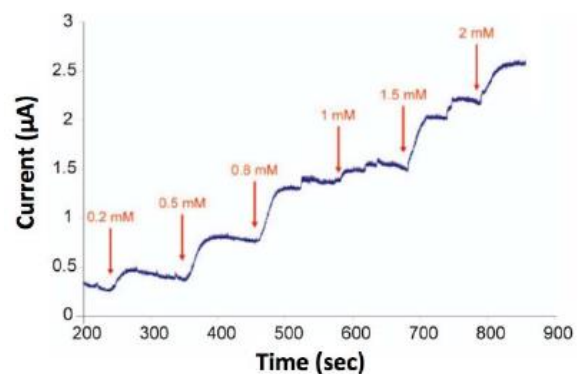
#### ۵. منابع

- [1] A. Xung, Nature, 11, 45-49, (2017).
- [1] D. A. Gough, L. S. Kumosa, T. L. Routh, J. T. Lin, and J. Y. Lucisano, Sci. Transl. Med., 2, 1-8, (2010).
- [2] U. Schenk, M. Frascoli, M. Proietti, R. Geffers, E. Traggiati, J. Buer, C. Ricordi, A. M. Westendorf, and F. Grassi, Sci. Signal., 4, 1-11, (2011).
- [3] S. Paddeu, M. K. Ram, S. Carrara, and C. Nicolini, Nanotechnol., 9, 228-232, (1998).
- [4] X. Kang, J. Wang, H. Wu, I. A. Aksay, J. Liu, and Y. Lin, Biosensors Bioelectron., 25, 901-905, (2009).
- [5] A. Guiseppi-Elie, C. Lei, and R. H. Baughman, Nanotechnol., 13, 559-564, (2002).
- [6] S. Carrara, V. V. Shumyantseva, A. I. Archakov, and B. Samorì, Biosensors Bioelectron., 24, 148-150, (2008).
- [7] F. Merli, L. Bolomey, J.-F. Zürcher, G. Corradini, E. Meurville, and A. K. Skrivervik, "Trans. IEEE Antennas Propag., 59, 3554-3555, (2011).

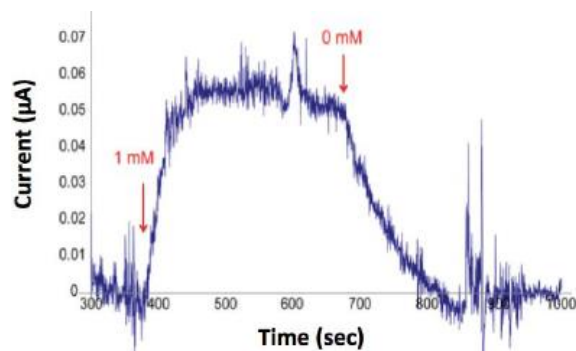
سیستم راه دور تک متابولیت و یک نانو حسگر زیستی گلوکز می‌باشد. به صورت مشابه، امکان نظارت مستمر گلوتامات و ATP نیز فراهم می‌شود، که در شکل‌های ۸ و ۹ نشان داده شده است. در شکل‌های ۸ و ۹ به وضوح مشخص است که سیگنال‌های خام به دست آمده بر روی هر یک از نانو حسگرهای زیستی دارای نویز بسیار زیادی است. برای از بین بردن نویز، میانگین ۲۰ نقطه داده در نظر گرفته می‌شود که این میانگین در سراسر کل جریان داده حرکت می‌کند. دقت کنید که شکل‌های ۶ و ۷، سیگنال‌ها را پس از اعمال چنین فیلترینگی نشان می‌دهند.



شکل ۶. نظارت مستمر با استفاده از یک سیستم راه دور تک متابولیت و یک نانو حسگر زیستی گلوکز



شکل ۷. نظارت مستمر با استفاده از یک سیستم راه دور تک متابولیت و یک نانو حسگر زیستی لاکتات



شکل ۸. نظارت مستمر با استفاده از یک نانو حسگر زیستی گلوامات



- [8] F. Merli, L. Bolomey, F. Gorostidi, Y. Barrandon, E. Meurville, and A. K. Skrivervik, Proc. 2nd Int. ICST Conf. Wireless Mobile Commun. Healthcare, 1–8, (2011).
- [9] A. Gore, S. Chakrabarty, S. Pal, and E. C. Alocilja, IEEE Trans. Circuit Syst., 53, 2357–2363, (2006).
- [10] C. Boero, S. Carrara, G. Del Vecchio, L. Calzà, and G. De Micheli, IEEE Trans. Nanobiol., 10, 59–67, (2011).
- [11] R. Farazkish, K. Navi, J. Nanopart. Res., 14, 1252-1258, (2012).
- [12] R. Farazkish, S. Sayedsalehi, K. Navi, Journal of Nanotechnology, doi: 10.1155/ 943406, (2012).
- [13] R. Farazkish, Journal of Nanoparticle Research, 16:2259, (2014).
- [14] R. Farazkish, F. Khodaparast, Microprocessors and Microsystems J., doi:10.1016/ j.micpro., (2015).
- [15] R. Farazkish, J. Comput. Electr. 14, 506–514, (2015).
- [16] R. Farazkish, Int. J. Nano Dimens., 8(1), 40-48, (2017).
- [17] R. Farazkish, Int. J. Nano Dimens., 9(1), 58-67, (2018).
- [18] Farazkish, R., “Microsyst Technol., <https://doi.org/10.1007/s00542-018-4049-1>, (2018).
- [۱۹] فرازکیش ر.، مجله دنیای نانو، سال سیزدهم، شماره چهل و نهم، ۱۳۹۶.
- [۲۰] حسومی الف.، فرازکیش ر.، مجله دنیای نانو، سال چهاردهم، شماره پنجاه و یک، ۱۳۹۷.