

## 特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2022-035

## 基于核酸和蛋白质生物分子阵列传感器的构建及检测应用的研究进展

倪伟伟, 周玲佳, 王浩, 李飞, 韩进松

(中国药科大学工学院食品质量与安全系, 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 国家中药材加工研发专业中心, 江苏 南京 211109)

**摘要:** 阵列传感器是组合多个传感元件, 通过交叉反应机理来区分一类目标分析物的策略, 不同于传统探针类传感器“锁-钥”结合模式, 阵列传感器为非特异性结合, 可实现一对多的识别。然而, 传感元件的制备仍然存在设计困难、合成复杂、信号转换效率低等诸多挑战。核酸和蛋白具有优良的生物相容性、灵活的可编程性、易实现的功能化和优越的分子识别性质等优点。目前已经通过合理设计和可控化制备手段构建了多种基于核酸和蛋白类传感元件的阵列传感器, 结合机器学习算法对所得数据进行处理, 使数据可视化, 构建待测物“指纹图谱”, 对待测物进行区分。在此综述中, 重点介绍了基于核酸和蛋白类传感元件构建的阵列传感器的多目标检测应用, 并讨论了其合理的应用前景以及挑战。

**关键词:** 阵列传感器; 核酸; 蛋白; 功能材料; 传感元件

**中图分类号:** Q816 **文献标志码:** A

## Research progress in the construction of nucleic acid and protein biomolecular sensor arrays and their applications for rapid detection

NI Weiwei, ZHOU Lingjia, WANG Hao, LI Fei, HAN Jinsong

(State Key Laboratory of Natural Medicines and National R&amp;D Center for Chinese Herbal Medicine Processing, Department of Food Quality and Safety, College of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 211109, Jiangsu, China)

**Abstract:** The advent of sensor arrays is inspired by the superior performance of biological olfactory and taste systems on detection, recognition, tracking, and localization. By simulating the sensing mechanism of cross-response with the olfactory and taste systems, a sensor array can be constructed. Meanwhile, a series of algorithms are used to detect and distinguish targets based on fingerprints generated by the analyte to the array. However, the fabrication of sensing elements still faces many challenges, such as difficult design, complicated synthesis, and low signal collecting efficiency. Nucleic acids and proteins have advantages in biocompatibility, flexible programmability, easy

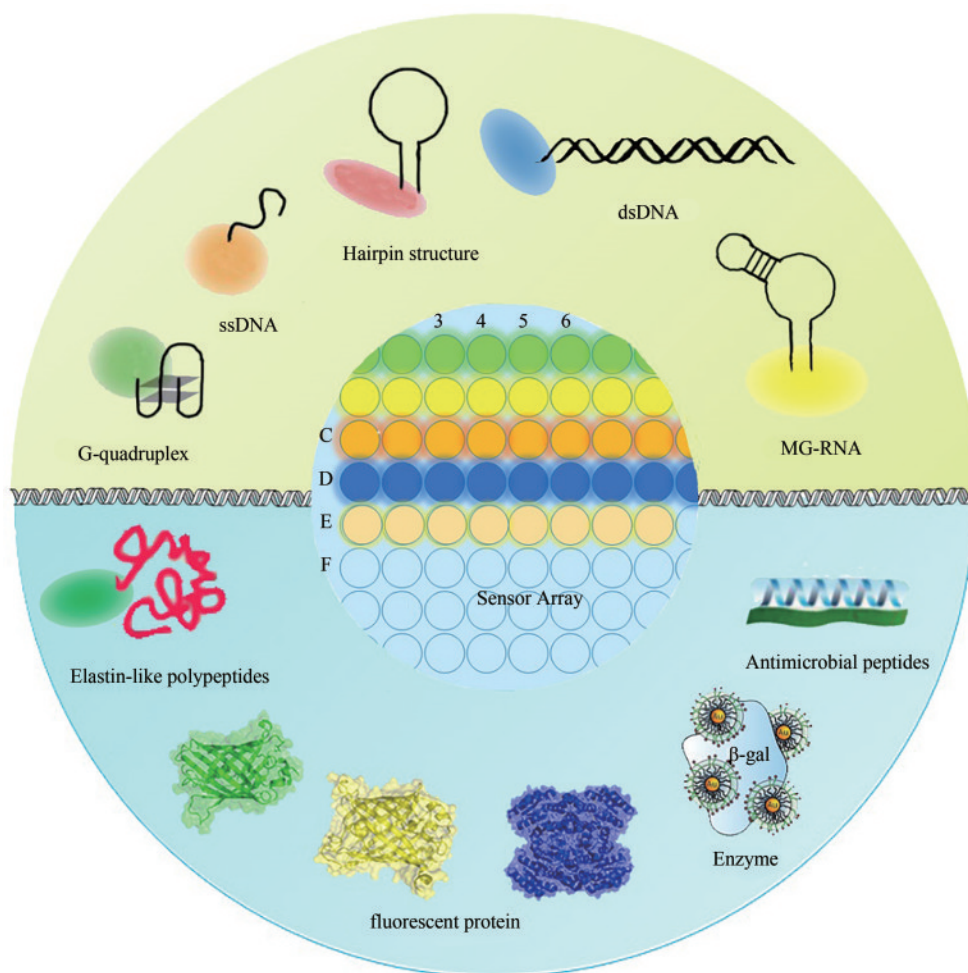
收稿日期: 2022-06-25 修回日期: 2022-08-26

基金项目: 国家自然科学基金 (82072017)

引用本文: 倪伟伟, 周玲佳, 王浩, 李飞, 韩进松. 基于核酸和蛋白质生物分子阵列传感器的构建及检测应用的研究进展[J]. 合成生物学, 2023, 4(1): 185-203

Citation: NI Weiwei, ZHOU Lingjia, WANG Hao, LI Fei, HAN Jinsong. Research progress in the construction of nucleic acid and protein biomolecular sensor arrays and their applications for rapid detection[J]. Synthetic Biology Journal, 2023, 4(1): 185-203

functionalization, and superior molecular recognition properties. At present, a variety of sensor arrays based on nucleic acid and protein sensing elements have been constructed through rational design and controllable preparation methods. In this review, the multi-target detection applications of these sensor arrays are highlighted, and their application prospects and challenges are addressed.



**Keywords:** sensor array; nucleic acid; protein; functional material; sensing element

阵列传感器是受哺乳动物的嗅、味觉系统的启发而发展起来的一种高效的识别手段。它由多种传感元件组成，通过这些传感元件的协同作用产生“指纹图谱”实现对分析物的识别和检测<sup>[1-2]</sup>。阵列传感器能够较好区分结构或化学性质类似的物质，在识别和区分复杂的样品方面具有独特的优势<sup>[3]</sup>。阵列传感器目前主要由多种有机小分子、聚合物和纳米材料构建。然而，可供选择的传感元件的数量有限，探索新的荧光团进度缓慢、合

成较为复杂且信号转换效率低，都阻碍了它们的实际应用<sup>[4-7]</sup>。

相较于传统的传感元件，基于核酸和蛋白等生物大分子的传感元件具有许多优异的特性，包括良好的生物相容性、灵活的可编程性且易于功能化，因此，核酸和蛋白是一类构建高效、强大传感元件的理想材料。目前已有多种基于核酸和蛋白的阵列传感器<sup>[8-10]</sup>。以核酸为传感元件的传感器具有以下优点：①通过四个核苷酸碱基和不同

长度的核酸可组合出无限的序列，不存在多样性的问题。②核酸具有高度环境敏感性，受金属离子、蛋白质、小分子、pH值和光等外界因素的影响，核酸可发生构象转变，诱导了核酸多样化的响应行为。③目前核酸序列可通过标准流程进行合成修饰，可进一步功能化<sup>[11-12]</sup>。基于蛋白类传感元件构建的阵列传感器，一方面可作为识别元件，通过仿生技术来实现对待测物的定性和定量区分，如嗅觉气味结合蛋白、味觉气味结合蛋白等；另一方面，荧光蛋白这一类特殊蛋白常用作荧光团引入到阵列传感器中，通过对其修饰可以得到不同激发、发射波长的荧光蛋白，光学性质易于调控。

本综述总结了近十年来基于核酸和蛋白阵列传感器的最新研究进展（图1），主要介绍了阵列传感器的构建策略以及在识别不同目标方面的应用，提出了基于核酸和蛋白的阵列传感器面临的一些挑战和前景。

## 1 基于核酸元件构建阵列传感芯片及分子识别策略概述

基于核酸的阵列传感器构建策略主要有两种。第一种是通过SELEX合成一系列的短单链DNA或RNA序列，其具有非常高的亲和力和特异性，能够通过构象变化与小分子、蛋白质、细胞和细菌等相互作用<sup>[13]</sup>。因此，这类适配体被广泛用于设计基于“锁-钥”结合模式的传感器<sup>[14]</sup>。许多细

胞-SELEX适配体对一个特定的细胞系的识别是半特异性的，基于适配体对其靶细胞和非靶细胞的不同亲和力，Tan等<sup>[15]</sup>使用适配体修饰的磁性纳米粒子来区分不同的细胞类型。Wang等<sup>[16]</sup>构建了一种多色细胞成像法，使用荧光标记的适配体来区分癌细胞的类型。第二种是通过核酸和待测物相互作用得到各种信号，如荧光、吸光度、反射率、电化学信号等。用染料来标记核酸是目前使用最为广泛的方法<sup>[17]</sup>。同时，金纳米粒子（AuNPs）和二维纳米材料的出现极大促进了阵列传感器信号转导的发展。在信号处理方面，目前常用的统计方法主要有主成分分析（PCA）、线性判别分析（LDA）和层次聚类分析（HCA）等<sup>[18]</sup>。以核酸作为元件构建阵列传感器，主要是通过将核酸与市售荧光染料、铜系金属离子、金属有机框架、二维金属纳米片、金属氧化物纳米颗粒、有机大分子、有机小分子等复合，选取同体系中贡献较高的多个元件，构建传感器阵列，并主要通过荧光、比色、电信号等输出结果，再通过机器学习算法对数据进行处理，实现数据可视化。本章节还简要介绍通过复合有机大分子放大化学荧光信号的方法。在这里，我们综述了近几年来基于核酸传感元件的阵列传感器的构建以及在疾病、环境等方面的应用。

### 1.1 核酸单独作为元件构建阵列传感器

由于不同类型的细胞表面差异性小，实现早期准确识别肿瘤细胞仍然是一个挑战。作为一种

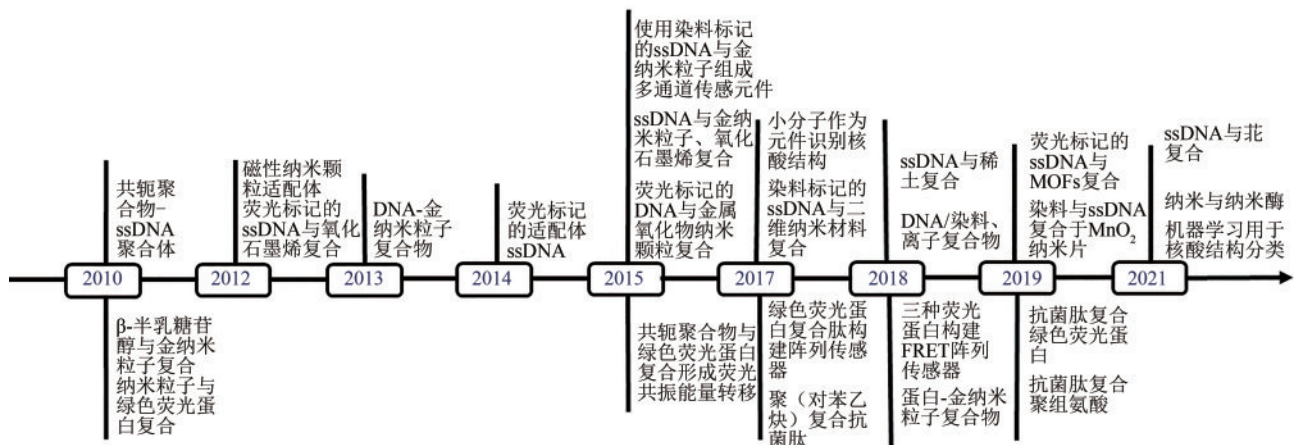


图1 使用核酸和蛋白作为传感元件构建传感器阵列的时间线

Fig. 1 Timeline for developing sensor arrays using nucleic acids and proteins as sensing elements

替代方法，阵列传感器为癌症的早期诊断提供一个机遇。核酸和癌细胞之间的相互作用与核酸的序列以及标记核酸的荧光团有关。Wang等<sup>[16]</sup>使用了异硫氰酸荧光素酯（FITC）、花菁染料3（Cy3）和花菁染料5（Cy5）标记的核酸来构建阵列传感器并将其用于细胞的检测。荧光素和花菁染料的结构差异使其可以与细胞产生不同的相互作用，同时使用LDA算法对其进行分类，成功从大量的正常细胞中检测出癌细胞，并且可以区分特定细胞的类型（Hela、MCF7、HepG2和A549）。蛋白酶能够调节蛋白质的功能，并作为某些疾病的生物标志物用于早期诊断。Okada等<sup>[19]</sup>通过一组荧光团标记的单链DNA（ssDNA）检测各种蛋白酶。这类阵列传感器采用单独核酸作为元件，构建较为简单，但对待测样品区分能力一般。

## 1.2 核酸与其他物质复合构建阵列传感器

许多DNA序列具有显著的金属离子结合力<sup>[20]</sup>。DNA链的磷酸基团和碱基可以通过静电作用和配位效应与金属离子相互作用。不同的金属离子表现出不同的结合方式和亲和力。

### 1.2.1 核酸-金属离子复合体系

细胞内的硫醇在疾病诊断中扮演着至关重要的作用，它们之间的结构相似，因此对它们进行有效区分非常困难。为了解决这个问题，Qiu等<sup>[21]</sup>基于DNA-染料-金属离子复合体系构建了一个快速灵敏的阵列传感器来区分硫醇，主要通过银离子（ $\text{Ag}^+$ ）和铜离子（ $\text{Cu}^{2+}$ ）与DNA-染料复合物相互作用，进而改变DNA-染料的荧光强度。硫醇可以从DNA-染料-离子复合体系中竞争结合金属离子，导致DNA-染料复合物的荧光强度恢复，不同金属离子复合体系产生多种响应模式，生成的指纹图谱可用来区分不同的硫醇。

除常见有机荧光团外，一些镧系发光金属也是构建荧光阵列传感器的理想材料。富含鸟嘌呤/胸腺嘧啶的DNA可以与铽离子（ $\text{Tb}^{3+}$ ）配位并使其发光。基于这种特性，DNA与 $\text{Tb}^{3+}$ 的复合物可用于金属离子的检测<sup>[22]</sup>。Xue等<sup>[23]</sup>报道了富含胞嘧啶和胸腺嘧啶的ssDNA可以使铕（ $\text{Eu}^{3+}$ ）发出荧光。其他金属离子与ssDNA结合，显著地将

ssDNA的天线效应向Eu偏移。因此，Eu- $\text{C}_{16}$ 和Eu- $\text{T}_{16}$ 可以用于构建传感阵列实现不同的金属离子的检测。在这类阵列传感器中，镧系离子通过非共价相互作用与核酸复合组建阵列传感器，构建简单且对待测物灵敏，但识别范围较窄。

### 1.2.2 核酸-金属有机框架复合体系

含有三种不同金属（Cu、Fe、Zr）离子的纳米级金属有机框架（NMOFs）可以通过 $\pi$ - $\pi$ 相互作用吸附荧光团标记的ssDNA，并通过能量转移导致荧光团标记的ssDNA猝灭荧光<sup>[24]</sup> [图2(a)]。二者形成的复合物与不同的蛋白质和细胞产生不同程度的相互作用，导致荧光团标记的ssDNA释放并且使荧光恢复，实现了对蛋白质和细胞的并行检测。核酸-金属有机框架复合体系结构新颖，识别灵敏，但结构体系较为复杂，合成难度较大。

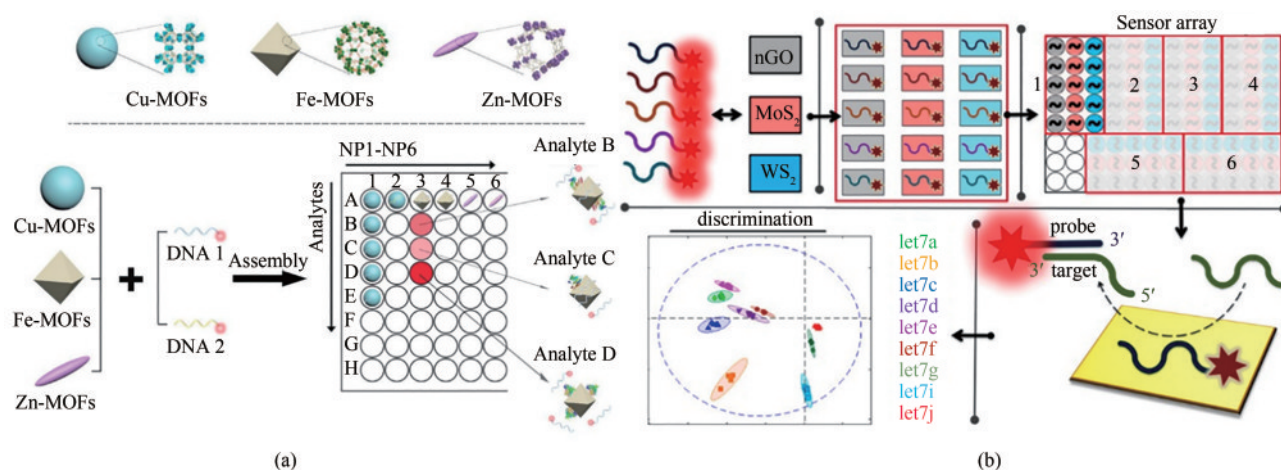
### 1.2.3 核酸-二维金属纳米片复合体系

纳米材料，如AuNPs、氧化石墨烯（GO）及二氧化锰（ $\text{MnO}_2$ ）纳米片等，具有可调节的形态、尺寸和独特的催化活性，被广泛用作传感元件。这些二维纳米材料对荧光团具有强的荧光猝灭能力，可用于构建纳米复合体系，实现信号放大的灵敏检测。

具有类石墨烯特征的 $\text{MoS}_2$ 和 $\text{WS}_2$ 纳米片对荧光标记的ssDNA具有较好的亲和力和荧光猝灭能力。Yigit等<sup>[25-27]</sup>使用nGO、 $\text{MoS}_2$ 和 $\text{WS}_2$ 纳米片和多个荧光团标记的DNA构建了一个通用型阵列传感器 [图2(b)]，实现了对蛋白质、癌细胞、miRNA和不同结构状态的大分子的鉴定。该小组还使用5个荧光标记的ssDNA作为阵列传感器的传感元件，区分了具有单核苷酸差异的let-7 miRNA家族的9个成员<sup>[28]</sup>。Qi等<sup>[29]</sup>使用GO、 $\text{MoS}_2$ 纳米片和一个DNA库来构建阵列传感器，并将其用于细菌和蛋白质的检测。综上，基于核酸-二维金属纳米片的阵列传感器可为识别范围和识别精度的提高提供简单而有价值的策略。

### 1.2.4 核酸-金属氧化物纳米颗粒复合体系

除了二维纳米片（GO、 $\text{MoS}_2$ 和 $\text{WS}_2$ ）外，金属氧化物纳米颗粒（MONPs）对荧光标记的ssDNA也有强亲和力和荧光猝灭效应。Liu等<sup>[30]</sup>探究了在目标阴离子存在下MONP吸附DNA，引起荧光猝灭，继而释放DNA，荧光恢复。Ramón



**图2** (a) 基于含有不同金属离子和荧光团标记 ssDNA 的 NMOF 的传感器阵列方案<sup>[24]</sup> [经许可后改编, 版权所有 (2019) 美国化学学会]; (b) 使用二维纳米颗粒 (WS<sub>2</sub>、MoS<sub>2</sub> 和 nGO) 和荧光团标记的 ssDNA 的 miRNA 类似物识别方案<sup>[26]</sup> [经许可后改编, 版权所有 (2018) 美国化学学会]

**Fig. 2** Diagrams for sensor arrays based on NMOFs containing different metal ions and fluorophore-labeled ssDNAs (a)<sup>[24]</sup>, and miRNA analogues discrimination using two-dimensional nanoparticles (WS<sub>2</sub>, MoS<sub>2</sub>, and nGO) and fluorophore-labeled ssDNAs (b)<sup>[26]</sup>, which were adapted with permission.

等<sup>[31]</sup>以纳米多孔阳极氧化铝 (NAA) 支架装载荧光指示剂罗丹明 B, 在孔入口用 DNA 适体进行覆盖, 将其用于金黄色葡萄球菌的检测, 此外, 将 3 个 MONP-DNA 复合物用于构建阵列传感器实现了磷酸根、砷酸根和亚砷酸根等常见阴离子的检测。核酸-金属氧化物纳米颗粒复合体系可用于蛋白模式识别, 在组织病理学中得到广泛运用, 表现出极大的癌症诊断潜力。

### 1.2.5 核酸-金纳米粒子复合体系

AuNPs 的颜色很大程度上取决于其聚集程度, DNA 可以共价连接或非共价吸附到 AuNPs 的表面, 以稳定 AuNPs 不发生聚集。Lu 等<sup>[32]</sup>通过 AuNPs 和碱基之间的非共价相互作用开发了一种阵列传感器。针对畜牧业抗生素残留问题, Wei 等<sup>[33]</sup>使用含有两条不同长度的 ssDNA 的 AuNPs 作为阵列构建了一种阵列传感器。Yan 等<sup>[34]</sup>使用 ssDNA-AuNPs 复合物构建阵列传感器来识别牛奶中的抗生素。Wang 等<sup>[35]</sup>使用两条 DNA 来修饰 AuNPs, 通过调整两条 DNA 的摩尔比构建了用于蛋白质测定的阵列传感器。Jia 等<sup>[36]</sup>通过将非特异性寡核苷酸以 Au-S 键方式修饰于 AuNPs 表面, 构建了一种用于区分蛋白质的阵列传感器。

阳离子聚合物也可以与 AuNPs 相互作用并导致 AuNPs 聚集。基于这一现象, Xi 等<sup>[37]</sup>将 3 个非

特异性 DNA 链与不同的蛋白质混合, 随后加入阳离子聚-(二烯丙基二甲基氯化铵) (PDPA) 和 AuNPs, DNA 和不同蛋白质之间的差异化相互作用导致剩余 DNA 链的数量不同, 通过静电相互作用与 PDPA 形成复合物。多余的 PDPA 可以进一步诱导 AuNPs 的聚集, 使 AuNPs 的颜色变化, 进而区分不同的蛋白质 [图 3(a)]。

Yang 等<sup>[38]</sup>使用 DNA 修饰的催化 AuNPs 开发了一种用于蛋白质识别的阵列传感器。用 DNA 修饰的 AuNPs 和纯 AuNPs 作传感元件, 将它们与蛋白质样品一起孵育后, 加入 HAuCl<sub>4</sub> 和 NH<sub>2</sub>OH 以使颗粒在 AuNPs 表面生长。由于 DNA、AuNPs 和蛋白质之间的相互作用对颗粒生长有显著影响, 因此产生了具有不同形态和颜色的纳米颗粒 [图 3(b)]。利用这一现象, Yang 等<sup>[39]</sup>构建了用于区分细胞类型的阵列传感器。Li 等<sup>[40]</sup>利用蛋白质诱导的 DNA-AuNPs-GO 的颜色变化构建了一种阵列传感器来区分不同亚型和等级的肿瘤细胞。Sun 等<sup>[41]</sup>将锆金属-有机框架 (Zr-MOFs) 与固定有 ssDNA 的 AuNPs 复合以识别蛋白质和人类精液样本。

AuNPs 在各种反应中具有催化活性。Wei 等<sup>[42]</sup>基于蛋白质和 DNA 之间的相互作用扰乱了底物对 AuNPs 表面的影响, 构建了一个用于蛋白质识别的阵列传感器。基于此, Yang 等<sup>[43]</sup>基于

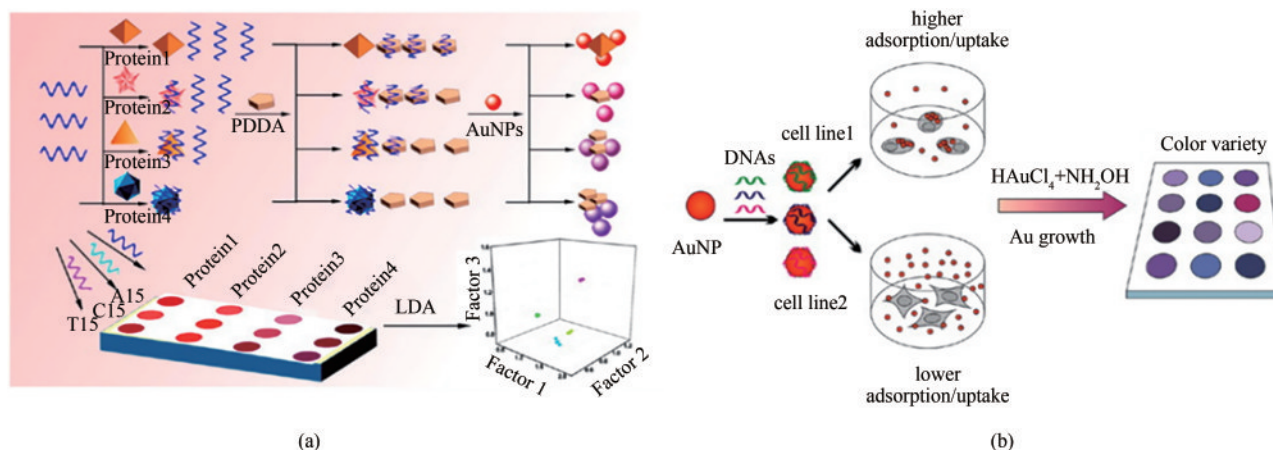


图3 (a) 基于阳离子聚合物诱导的 AuNPs 聚集的传感器阵列方案<sup>[37]</sup> [经许可后改编, 版权所有 (2018) 美国化学学会]; (b) 使用 DNA-AuNPs 区分细胞类型的示意图<sup>[39]</sup> [经许可后改编, 版权所有 (2014) 美国化学学会]

Fig. 3 (a) Diagrams for sensor arrays based on cationic polymer induced aggregation of AuNPs (a)<sup>[37]</sup>, DNA-AuNPs for differentiating cell types (b)<sup>[39]</sup>, which were adapted with permission

AuNPs 在  $H_2O_2$  存在下可催化 3,3',5,5'-四甲基联苯胺 (TMB) 产生蓝色, 使用 3 种 DNA 修饰的 AuNPs 作为传感元件构建了一种用于蛋白质识别的阵列传感器。Sun 等<sup>[44]</sup> 使用 AuNPs 和非特异性染料标记的 DNA 组合构建了一种多维阵列传感器用于蛋白质的区分。吸附在 AuNPs 表面的 DNA 阻碍了 AuNPs 聚集, 使 AuNPs 保持红色, 而标记在 DNA 上的染料的荧光被 AuNPs 猝灭。添加蛋白质后, 蛋白质与 AuNPs 竞争结合 DNA, 诱导 AuNPs 发生聚集, 导致 AuNPs 产生颜色变化。盐诱导 AuNPs 聚集进行比色分析, 并发出染料的荧光“开启”信号以进行荧光分析。通过每个蛋白质获得的正交和互补荧光及比色信号区分不同的蛋白质。Das Saha 等<sup>[45]</sup> 通过将 AuNPs 与 3 个染料标记的 ssDNA 序列复合, 开发了一种多通道阵列传感器。AuNPs 作为猝灭剂有效地猝灭染料的荧光, 产生了多信号的荧光响应。Tan 等<sup>[46]</sup> 也通过此原理构建了一种基于 AuNPs-DNA 复合物的双通道传感系统。依据 AuNPs 与核酸复合物在不同状态下的颜色变化, 可以组建识别范围广、灵敏度高的阵列传感器。但目前此类阵列传感器基本上是由核酸非共价吸附于 AuNPs 上组建的, 稳定性较差, 外部因素如 pH 值、盐浓度、温度和测量时间等都会干扰测试结果, 影响测量结果的精度和重现性。

### 1.2.6 核酸介导的金属纳米粒子体系

核酸可作为介导纳米材料生长的模板<sup>[47-48]</sup>。

以 DNA 为模板的 Au、Ag 和 Cu 纳米粒子被广泛用于生物传感<sup>[49-50]</sup>。Xi 等<sup>[51]</sup> 基于以 DNA 为模板的 Cu 纳米颗粒和金属介导的碱基对构建了阵列传感器用于区分生物硫醇。单链聚胸腺嘧啶 (polyT) 和单链聚胞嘧啶 (polyC) 可以作为模板, 以抗坏血酸作为还原剂合成荧光铜纳米颗粒<sup>[52]</sup>。同时,  $Ag^+$  可以特异性结合两个 C 碱基, 诱导形成稳定的碱基对 C-Ag<sup>+</sup>-C<sup>[53]</sup>,  $Hg^{2+}$  离子也可与 T 碱基诱导 T-Hg<sup>2+</sup>-T 复合物的形成。金属介导的碱基对形成会干扰  $Cu^{2+}$  与 T 和 C 碱基的结合, 从而影响 Cu 纳米粒子的合成。在生物硫醇存在的情况下, C-Ag<sup>+</sup>-C 和 T-Hg<sup>2+</sup>-T 复合物被打开以释放单链 polyT 和 polyC。

### 1.2.7 核酸-氧化石墨烯复合体系

氧化石墨烯 (GO) 是一种二维水溶性碳基材料, 广泛用于传感器的构建<sup>[54]</sup>。Pei 等<sup>[55]</sup> 利用 GO 和荧光染料标记的非特异性 DNA 序列构建了一种阵列传感器。荧光染料标记的 DNA 可以通过  $\pi$ - $\pi$  堆积吸附在 GO 分子表面, 导致荧光发生猝灭。添加分析物后, 非特异性 DNA 序列与分析物结合并从 GO 表面释放。利用荧光的变化, 可用于对蛋白质、细胞和细菌进行定性和定量分析。与此类似, Tomita 等<sup>[56]</sup> 利用 DNA 阵列产生的荧光响应来确定抗体降解途径。同年, 运用此原理, Tomita 等<sup>[57]</sup> 通过将多个传感元件混合构建了一种多通道的荧光阵列传感器来评估蛋白质。

### 1.2.8 核酸-磁性纳米颗粒体系

Tan 等<sup>[15]</sup>利用结合了核酸适配体的磁性纳米颗粒（ACMNP）用于癌细胞的模式识别。细胞膜表面受体与磁性纳米颗粒之间的相互作用诱导磁性纳米颗粒聚集，从而降低相邻水质子的自旋-自旋弛豫时间（T2）。通过使用一系列 ACMNP，可以区分不同的细胞类型。Wu 等<sup>[58]</sup>以核酸适配体固定在磁性纳米颗粒表面作为识别元件，并使用上转换纳米颗粒（UCNPs）作为高灵敏度信号标记开发了一种基于核酸的荧光生物传感器用于检测氯霉素（CAP）。Wang 等<sup>[59]</sup>以核酸适配体共轭磁性纳米颗粒为探头，G-四链 DNA 酶为信号放大元件构建了一种新型传感器用于检测广泛存在的食源性病原体副溶血弧菌（*V. parahemolyticus*）。利用相似方法，Guo 等<sup>[60]</sup>提出了一种基于适配体和抗体结合的双重识别单元方法用以检测单核细胞增生李斯特菌（*L. monocytogenes*）。

### 1.2.9 核酸-纳米酶体系

纳米酶是一种具有酶活性的纳米材料，是构建多功能生物传感器的一种有前途的替代品<sup>[61]</sup> [图4(a)]。Liu 等<sup>[62]</sup>使用3种靶向外泌体蛋白的核酸吸附在  $C_3N_4$  纳米片上，增强了  $C_3N_4$  纳米片的催化活性，由于核酸与外泌体之间更强的亲和力，

目标外泌体的存在使适配体从  $C_3N_4$  纳米片上解吸，导致催化活性降低，邻苯二胺在催化过程中可被氧化为2,3-二氨基吩嗪（DAP），DAP 的比率荧光变化用于检测和诊断癌症 [图4(b)]。由于酶具有高度特异性识别以及高灵敏度，在对待测物识别时可以提供非常低的检测限，目前已经被广泛应用于阵列传感器的构建。

### 1.2.10 核酸-有机聚合物复合体系

水溶性荧光共轭聚合物具有独特的结构和光电子特性，目前获得较广泛关注。Bazan 等<sup>[63]</sup>使用阳离子共轭低聚电解质（COE）与6-羧基荧光素（6-FAM）标记的 ssDNA 聚集体构建了一系列光学传感器。COE 和 DNA 之间以静电作用形成复合物，由于 COE 发射光谱和 6-FAM 吸收光谱的重叠，导致 COE 到 6-FAM 之间发生荧光共振能量转移（FRET）。加入不同蛋白质会导致 FRET 效率不同，可用于蛋白质识别。Zhou 等<sup>[64]</sup>设计并制造了一种基于 ssDNA 诱导的苝白组装阵列传感器。苝在 ssDNA 上自组装后荧光被猝灭，引入的蛋白质可以与 ssDNA 苝复合物相互作用，根据蛋白质的性质可以使荧光恢复或进一步猝灭荧光，根据这种荧光的变化，可以进行蛋白质的区分。利用此原理，Bazan 小组<sup>[65]</sup>构建了共轭聚电解质和荧光

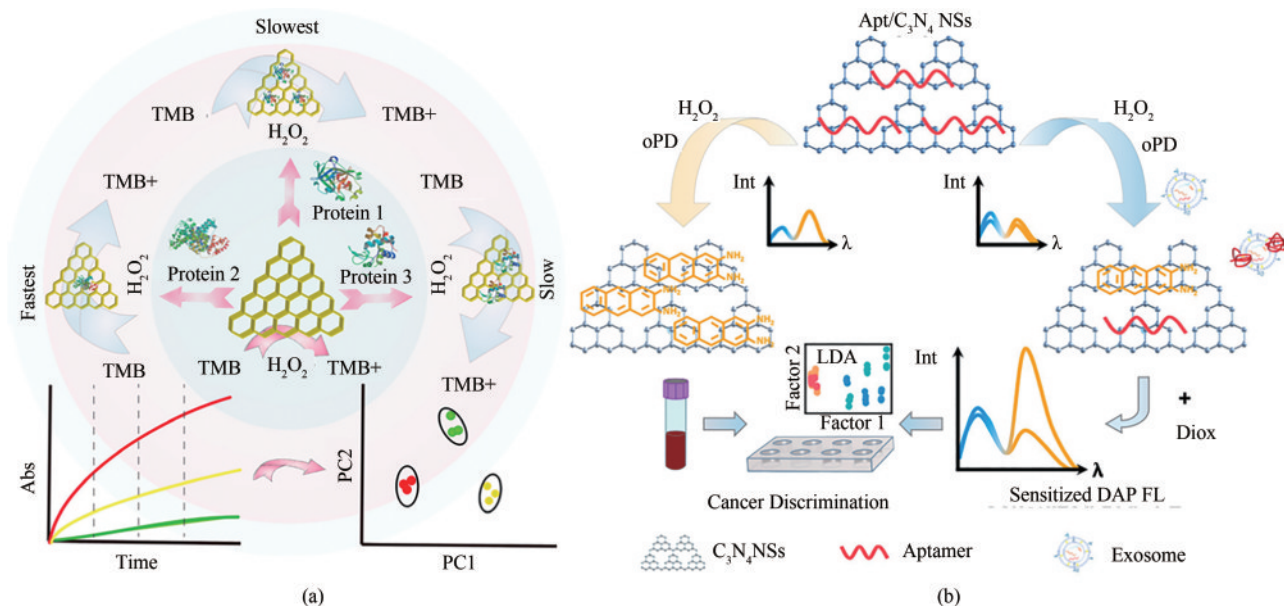


图4 (a) 基于  $g-C_3N_4$  纳米片识别不同蛋白质的传感装置的代表性方案<sup>[61]</sup> [经许可后改编，版权所有 (2018) 美国化学学会]; (b) 用于检测外泌体蛋白和癌症的纳米酶传感器阵列方案<sup>[62]</sup> [经许可后改编，版权所有 (2021) 美国化学学会]

Fig. 4 Diagrams for sensing devices based on  $g-C_3N_4$  nanosheets for discrimination of different proteins (a)<sup>[61]</sup>, and detection of exosomal proteins and cancer identification with the nanozyme sensor array (b)<sup>[62]</sup>, which were adapted with permission

素 (FAM) 标记的 ssDNA 的复合物, 其可用于检测细菌。水溶性荧光共轭聚合物一般具有较好的荧光信号, 在与核酸复合后可提供对不同待测物较强的区分能力, 但其合成难度一般较高。

### 1.2.11 核酸-有机小分子复合体系

Qiu 等<sup>[66]</sup>基于不同金属离子对 DNA 的不同结合力, 开发了一种以 DNA 和两种染料复合物作为非特异性阵列传感器来区分金属离子。这两种染料在水溶液中几乎不发射荧光, 而它们在与 DNA 结合后会发出强烈的荧光。利用两种 DNA-染料复合物对不同金属离子的响应, 生成“指纹图谱”来识别。Hargrove 等<sup>[67-68]</sup>使用氨基糖苷类作为受体, 苯并咪唑尿苷荧光团标记的 RNA 结构作为分析物, 记录由氨基糖苷类和 RNA 结构之间的差异结合引起的荧光变化并进行 PCA 分析, 进行了 RNA 结构模式识别分析, Hargrove 等<sup>[69-71]</sup>还开发了使用小分子对复杂 RNA 结构和全局构象变化进行分类的模式识别的方法。利用此原理, Zuffo 等<sup>[72]</sup>使用市售染料设计了一种荧光阵列传感器用于 DNA 的高通量二级结构分析。他们还利用核酸的自身荧光探索 DNA 的二级结构<sup>[73]</sup>。

鉴定靶向不同结构的配体对于药物发现和筛选至关重要。Chaires 等<sup>[74]</sup>利用高效的快速荧光指示剂置换试验 (R-FID) 来评估化合物结合不同 DNA 结构的亲和力和选择性。该研究使用 30 种已知的核酸结合物库验证了该检测方法, 结合 PCA 和 HCA 分析 FID 数据。该工作为筛选特定核酸结构的选择性配体提供了有力的策略。

## 2 基于蛋白类元件构建阵列传感芯片及检测应用

生物传感蛋白常作为识别元件, 如嗅觉气味结合蛋白、味觉气味结合蛋白等, 主要是将化学信号转换为神经电信号, 在此基础上通过仿生技术衍生出人工嗅觉-仿生鼻以及人工味觉-仿生舌等前沿科技。Wang 等<sup>[12]</sup>在此基础上设计出一系列传感器, 实现了多种苦味物质的定量检测, 还实现了对多种细菌、真菌以及癌细胞定性检测<sup>[75-77]</sup>。这种技术可在食品质量检测, 毒品、爆炸物的排查, 疾病诊断以及环境污染防控中发挥重要作用<sup>[78-81]</sup>。还有一类可作为荧光元件的蛋白, 即荧光蛋白

(FP), 目前主要有绿色荧光蛋白 (GFP)、黄色荧光蛋白 (YFP)、蓝色荧光蛋白 (BFP) 等, 其应用范围非常广泛, 常用于癌症检测、分子标记等。随着对荧光蛋白的研究日益深入, 发现其在细胞生物学中也具有非常好的应用前景<sup>[82-84]</sup>。

生物系统中的多肽具有多种功能, 它们最初来源于组成氨基酸的一级序列<sup>[85]</sup>。肽通过多种机制与各类物质作用, 例如静电、氢键、配位、 $\pi$ - $\pi$ 堆积和疏水相互作用<sup>[86-87]</sup>。从生物构建的肽库中筛选肽 (即定向进化) 表明, 肽具有与非生物人造材料特异性相互作用的潜力。重要的是, 筛选出的肽段不仅可与目标分析物相互作用, 还可通过亲和力较低的非特异性相互作用与非目标分析物作用<sup>[88-91]</sup>。肽与目标分析物的结合量并不总是大于与非目标分析物的结合量。因此, 即使是单个肽也可以用作传感器单元, 以收集各种分析物的不同鉴别信号。其中, 抗菌肽 (AMPs) 是一种小的寡肽, 具有天然来源的阳离子和疏水氨基酸残基, 能够干扰生物膜的合成<sup>[92-93]</sup>。带正电的 AMPs 主要与细胞表面的膜结合而破坏它们, 或者渗透到细胞中, AMPs 很少干扰细胞内的过程<sup>[94]</sup>。与抗体不同, AMPs 稳定且容易获得, 并且由于其带有正电荷而与不同的细菌物种结合, 已有研究报道将其引入传感元件的构建, 以用于细菌的识别检测<sup>[95]</sup>。同时, 天然酶具有高催化活性和底物特异性的特点, 无疑是生物体内各种生物反应的优秀生物催化剂<sup>[96-97]</sup>。目前主要是选取多种自身带有不同荧光波长的荧光蛋白直接建阵列传感器, 或将荧光蛋白、酶、短肽等进一步与金属离子、纳米粒子、有机大分子等复合, 选取同体系中贡献较高的多个元件, 构建阵列传感器, 并主要通过荧光、比色等输出信号, 通过算法对数据进行处理, 使数据可视化。本章节还简要介绍通过酶级联以及和有机大分子复合放大荧光信号的方法。在这里, 我们综述了近几年来基于蛋白类传感元件的阵列传感器在疾病、细菌、污染物等方面的快检应用。

### 2.1 基于荧光蛋白设计的阵列传感器

荧光蛋白首先被应用于基因表达的检测, 可以实时检测细胞或者组织中的基因表达水平, 具有分子量小、转换模式多、抗光漂白能力强、生物体内稳定等优点, 同时, 荧光蛋白可以靶向生

物体的主要细胞器,包括内质网、质膜等<sup>[98-100]</sup>。Nie等<sup>[101]</sup>通过3种荧光蛋白(H-mTagBFP-H、H-EGFP-H、H-sfCherry-H)的FRET效应,构建了三色荧光蛋白阵列传感器,在水溶液中实现了对9种金属离子的区分。这种阵列传感器只由3种荧光蛋白组成,构建简单,有较大的应用前景。

### 2.1.1 荧光蛋白-纳米粒子的复合体系

人类血清中的蛋白质水平与疾病状态有着直接的相关性,因此它被广泛作为诊断领域的研究目标。然而,它的成分复杂性使检测成为难题。2009年, Rotello 团队<sup>[102]</sup>报告了一种基于GFP和5种纳米颗粒(NP)形成复合物而组成的阵列传感器来检测缓冲液和人血清中生物相关浓度的蛋白质。2010年, Rotello 团队<sup>[103]</sup>报告了一种基于“化学鼻”的NP-GFP阵列生物传感器,可以有效识别和分化多种哺乳动物癌细胞。6种结构相关的金纳米粒子和带有互补电荷的GFP之间通过静电作用结合,使GFP的荧光猝灭。在哺乳动物细胞中,由于NP-GFP复合物与细胞之间的竞争性结合,GFP与NPs之间的结合平衡会发生改变。细胞表面与NPs静电结合,导致GFP从NP-GFP复合物中置换。这些分析物选择性置换GFP可恢复荧光,利用NPs与不同类型细胞表面之间的差异性相互作用,产生了不同类型的荧光响应模式,可区分正常细胞和癌细胞。

同时, Rotello 团队<sup>[104]</sup>采用了一种由AuNPs和高效绿色荧光蛋白(EGFP)组成的强大的纳米传感器,在低剂量暴露于纳米材料的情况下快速检测细胞异常的早期迹象。该研究中使用的纳米传感器由带正电荷的带有苜蓿基端的AuNPs(BzNP)和带负电荷的EGFP组成,通过静电相互作用,EGFP的荧光最初被猝灭。与细胞相互作用时,由于BzNP与细胞表面相互作用,EGFP被释放回溶液中,荧光恢复。因此,细胞表面微小差异可导致荧光强度的改变。2018年, Rotello 团队<sup>[105]</sup>报告了一种基于纳米荧光蛋白的多通道传感器,可快速区分乳腺癌干细胞和非肿瘤干细胞。该纳米传感器由1个功能化金纳米粒子(BenzNP)和3个荧光蛋白(EGFP, EBFP, tdTomato)组成,阳离子BenzNP与阴离子荧光蛋白结合,导致荧光猝灭。与细胞孵育后,细胞表面功能与荧光蛋白竞争结合BenzNP,荧光蛋白被释放,产生荧光信号。该传感器用途广泛,可以区分肿瘤干细胞

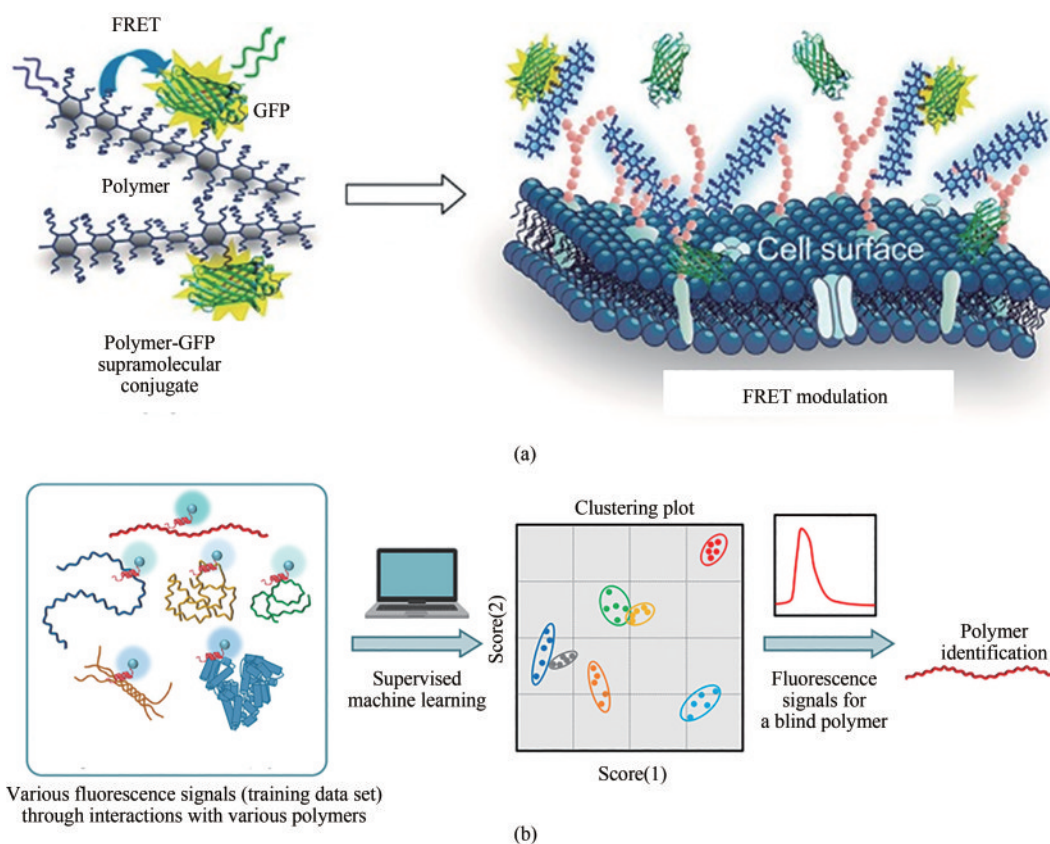
(CSCs)与非CSCs,以及在体外和体内模型中都能快速检测到CSCs。总之,该研究使用快速、灵敏的纳米传感器有效地检测出纳米材料暴露后细胞表面细微的表型变化。

具有雌激素活性的内分泌干扰物(EDC)可干扰内分泌系统,对人类的生殖和发育过程构成重大威胁。2017年, Rotello 团队<sup>[106]</sup>报道了一种无假设的纳米传感器,在超低浓度下(皮摩尔和飞摩尔水平)检测细胞的雌激素EDC反应。该传感器系统使用功能化的金纳米粒子(BenzNP)作为识别元件,GFP作为荧光报告传感器。GFP的荧光在与BenzNP结合时被猝灭,荧光在细胞表面功能置换后恢复。该传感器平台可以在几分钟内捕获EDC处理细胞的整体化学物理变化,避免了由于当前分析方法的单点读数的限制而出现假阴性的情况。

### 2.1.2 荧光蛋白-聚合物的复合体系

Han等<sup>[107]</sup>报道了一种优化的自组装八元阵列传感器,该传感器由聚(对苯乙炔)(PPE)和一种改性GFP(GFP-K72)复合而成。传感器染料(PPEs和GFP-K72)在加入不同的佐剂(金属盐、大环瓜氨酸、吡啶橙)后产生不同的响应变化,由此改进的最优阵列,在25 mmol/L浓度下以100%的准确度识别20种天然氨基酸。

2016年 Rotello 团队<sup>[108]</sup>报道了由一系列带正电的共轭聚合物(CPs)和负电的GFP静电复合物构建的基于FRET效应的比率生物阵列传感器。CPs与GFP之间具有FRET效应,其中聚合物和GFP分别作为能量转移的供体和受体。聚合物与细胞表面的多价结合调节CP-GFP复合物的FRET信号,为每种细胞类型提供指纹特征。由此产生的荧光信号可以识别16种不同的细胞类型,并区分健康细胞、癌细胞和转移细胞[图5]。此外,Han等<sup>[110]</sup>使用基于共轭荧光聚电解质与3种荧光蛋白(GFP、GFP-K36、GFP-E36)构建化学舌头,实现准确区分超过30种不同的威士忌。依靠超强的灵敏度,这种“化学舌头”还能识别出威士忌的关键品质信息,如麦芽状态、酒龄、原产地甚至口味等。化学舌头的作用机制是由于不同的威士忌中复杂的着色剂混合物对聚芳基乙炔(PAE)或GFP的荧光具有差异性猝灭能力。通过荧光蛋白-聚合物复合体系构建的阵列传感器灵敏



**图5** (a) 由共轭聚合物和GFP组成的基于FRET的比例生物阵列传感器示意图<sup>[108]</sup> [经许可后改编, 版权所有(2016)美国化学学会]; (b) 通过对来自基于肽的分子传感器和多变量分析进行聚合物分类的示意图<sup>[109]</sup> [经许可后改编, 版权所有(2021)美国化学学会]

**Fig. 5** Diagrams for a FRET-based proportional bioarray sensor consisting of conjugated polymers and GFP (a)<sup>[108]</sup>, and polymer classification through multivariable analysis of fluorescence signals based on a peptide-based molecular sensor and subsequent polymer identification (b)<sup>[109]</sup>, which were adapted with permission.

度高, 检测限低, 识别范围广, 而且还有较强的抗干扰作用, 应用前景广阔, 但此类元件一般合成难度较大, 具有一定的挑战性。

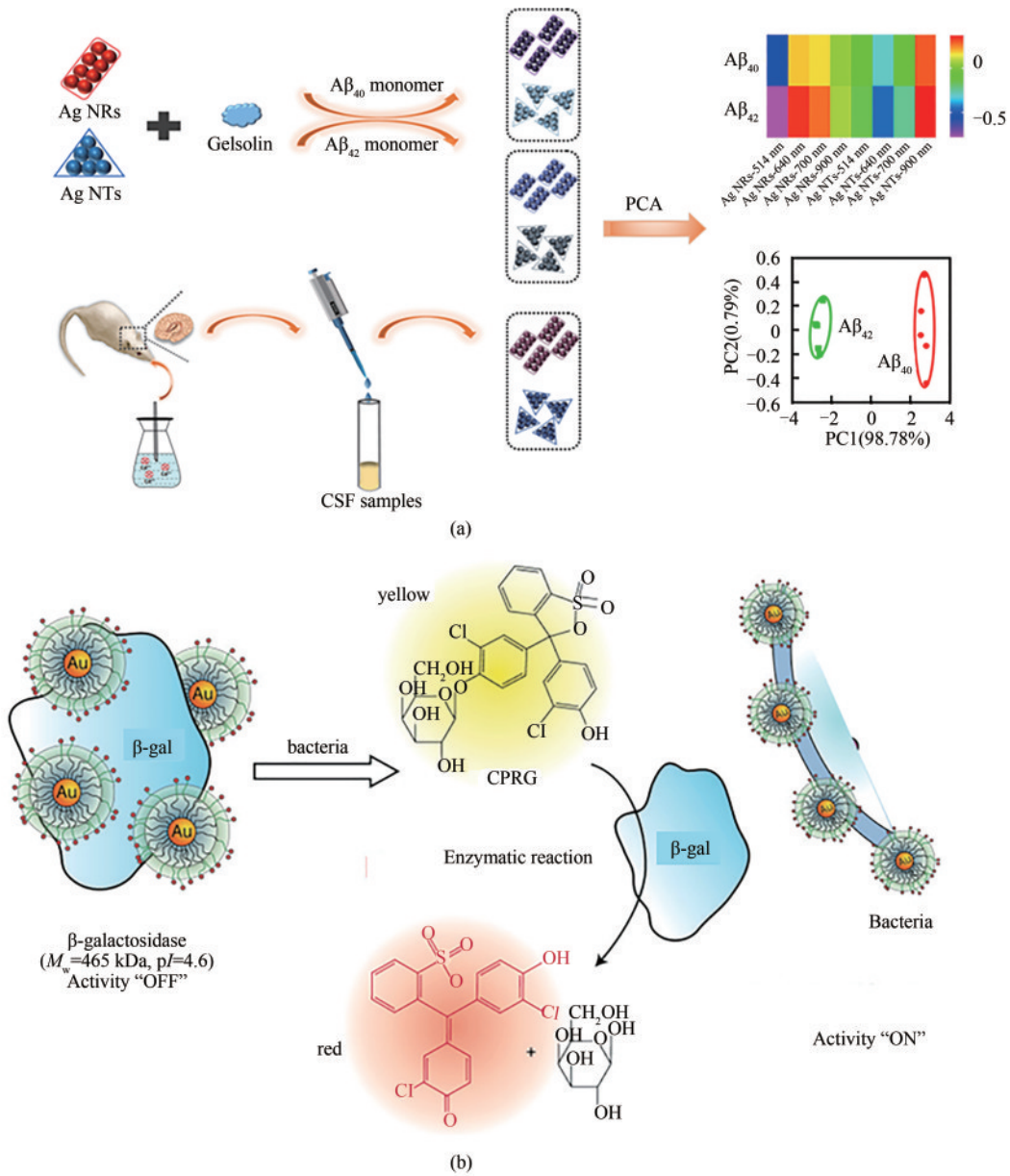
## 2.2 基于胶溶蛋白设计的阵列传感器

Liu等<sup>[111]</sup>设计了一种全新的胶溶蛋白(Gelsolin)修饰的Ag-NTs和Ag-NRs作为传感元件的比色阵列传感器, 用于同时识别和检测复杂脑样本中的 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$  [图6(a)]。Gelsolin与 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 之间的特异性结合不同, 导致了Gelsolin修饰的Ag-NTs和Ag-NRs聚集状态的不同, 从而引起了不同的光谱和颜色变化, 通过主成分分析(PCA)可对 $A\beta_{40}$ 与 $A\beta_{42}$ 进行定量分析。其中, 脑脊液中的 $A\beta_{42}$ 含量 [即 $A\beta_{42}/(A\beta_{40}+A\beta_{42})$ ] 被认为是诊断阿尔茨海默病(AD)的最佳指标, 通过

PCA技术, 能够同时识别和检测 $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 。利用该比色阵列传感器, 还可以在体内监测暴露于 $Cd^{2+}$ 的大鼠脑脊液中 $A\beta_{42}$ 含量的波动, 这不仅为更好地了解 $Cd^{2+}$ 暴露与AD发病机制之间的相关性提供了一个新的平台, 而且为可能由环境因素引起的AD的早期诊断和治疗干预创造了一个机会窗口。

## 2.3 基于酶-纳米粒子复合体系设计的阵列传感器

2010年, Miranda等<sup>[112]</sup>通过酶放大阵列传感(EAAS)方法, 利用酶催化提高灵敏度, 开发了一种基于酶-纳米颗粒复合物的阵列传感器用于蛋白质的识别。在该研究中, 阳离子AuNPs静电结合到 $\beta$ -半乳糖苷酶( $\beta$ -Gal)上, 抑制了酶的活性。蛋白质与AuNPs竞争性结合,  $\beta$ -Gal释放, 恢复活



**图6** (a)  $A\beta_{40}$ 和 $A\beta_{42}$ 由Gelsolin修饰的Ag NTs和Ag NRs组成的比色传感器阵列检测原理示意图<sup>[111]</sup> [经许可后改编, 版权所有 (2020) 美国化学学会]; (b) 酶对细菌的放大传感, NPs和 $\beta$ -gal核心直径约为2 nm<sup>[112]</sup> [经许可后改编, 版权所有 (2011) 美国化学学会]

**Fig.6** Diagrams for the detection principle of  $A\beta_{40}$  and  $A\beta_{42}$  by a colorimetric sensor array consisting of gelsolin-modified Ag NTs and Ag NRs (a)<sup>[111]</sup>, and enzyme-amplified sensing of bacteria with the relative size of the 2 nm NPs and  $\beta$ -gal particle (b)<sup>[112]</sup>, which were adapted with permission

性, 通过酶催化放大产生荧光读出信号。该团队利用此种方法, 能够检测蛋白质的浓度为 1 nmol/L, 灵敏度大大高于目前报道的基于阵列的蛋白质传感策略。2011年, Rotello等<sup>[113]</sup>报告了一种用于检测微生物污染的酶-纳米颗粒复合物的比色传感系统 [图6(b)]。端基为季铵盐的

金纳米粒子 AuNPs 静电结合到  $\beta$ -gal 上, 抑制酶的活性, 细菌与 AuNPs 结合后 AuNPs 释放了  $\beta$ -Gal 并恢复其活性, 很大程度上放大了检测信号。酶对特殊物质具有高度选择性, 用以构建阵列传感器可放大信号, 提高灵敏度, 通常可提供非常低的检测限。

## 2.4 基于抗菌肽体系设计的阵列传感器

2017年, Han等<sup>[114]</sup>利用带负电的PPE与4种带正电的AMPs形成静电复合物, 所构成的基于模式识别的荧光阵列传感器准确识别和区分了14种细菌。AMPs会猝灭PPE的部分荧光, 与细菌发生作用后, 复合物发生解离或者聚集程度更强将会导致荧光信号发生变化。由于不同细菌表面的成分存在差异, 因此, 不同的细菌与AMP-PPE复合物具有不同的结合能力。该阵列能够准确区分14种细菌并且能够区分细菌的种属, 在血清和尿液中实现对细菌100%的识别。2019年Wu等<sup>[115]</sup>基于AMPs杂交GFP的阵列传感器识别10种最常见的临床分离菌。从大肠杆菌细胞中表达了一种由抗菌肽Ib-AMP4与GFP融合而成的重组IGP蛋白, 并发现其具有抗菌活性。将十种最常见的临床分离菌在含有不同钙离子浓度的缓冲液中进行IGP培养, 盲法测试中, 对10个临床最常见的79个样本株进行了分类, 单次测量的准确度大于70%, 对每个物种进行联合检测的准确度为100%。该方法具有很高的精确度, 但需要重复的清洗步骤, 操作复杂, 临床应用受到限制。同年, Wu等设计了一种基于氧化石墨烯(GO)猝灭效应的阵列传感器用于细菌识别<sup>[116]</sup>。衔接蛋白聚组氨酸易与GO结合, 有助于有效猝灭荧光团标记的AMPs。该研究将衔接蛋白聚组氨酸与AMPs融合, 并通过将细菌与衔接蛋白聚组氨酸荧光AMPs孵育, 添加GO, 无需洗涤步骤, 即可完成简单的测量。在优化的参数下, 建立了基于不同AMPs类型和钙浓度的阵列传感器, 用于对13种最常见的临床细菌进行分类。获得的荧光信号范围从数千到数百万, 物种间的分辨率更高, 且无需洗涤步骤, 即可完成简单的测量。

## 2.5 基于短肽类蛋白设计的阵列传感器

Suzuki等<sup>[110]</sup>提出了一种基于肽单元和荧光团的传感器来识别溶解在水中的合成聚合物。该传感器由肽单元在适当条件下以非共价相互作用与聚合物特异性或非特异性结合, 原位荧光团单元为聚合物提供鉴别光信号[图5(b)]。Fu等<sup>[117]</sup>报告了一种利用荧光肽探针和GO复合的超分子传感器阵列。该团队合成了3种5-羧基四甲基罗丹明

(5-TAMRA)标记的肽探针, 用于与GO自组装。该传感器可以靶向病毒半胱氨酸上的糖蛋白, 利用主成分分析促进埃博拉病毒、马尔堡病毒和水泡性口炎病毒的鉴别。2015年, Ghanem等<sup>[118]</sup>报告了一种基于肽的交叉反应性的阵列传感器, 用于区分和预测红酒混合物成分。基于肽的传感组件由1个含组氨酸的短肽、1个二价金属离子和1个pH比色指示剂组成。来自传感组件的信号是使用指示剂置换分析(IDA)产生的, IDA基于分析物对指示剂的置换, 导致了颜色变化。肽类与大分子或荧光团复合用于构建阵列传感器具有较高的创新性, 所得的阵列传感器具有灵敏度高、抗干扰能力强等优点, 在健康及食品领域得到广泛运用。

## 3 结论与展望

在这篇综述中, 我们总结了基于核酸和蛋白类作为传感元件的阵列传感器的最新进展(表1)。核酸和蛋白类具有序列和结构的多样性、易功能化以及易与其他材料相互作用等优点, 是构建传感器的优良元件。核酸和蛋白的生物大分子构建的阵列传感器可以对各种不同类型的分析物(包括离子、氨基酸、蛋白质、细胞和细菌)进行识别和区分, 还可对生物样本进行鉴定和区分。近年来, 基于核酸和蛋白类作为传感元件的阵列传感器主要通过荧光和比色两种信号输出方式, 辅以机器学习算法对结果进行分析, 构建待测物“指纹图谱”, 凭借其高灵敏度、较低的检测限、较好的抗干扰能力、广阔的适用范围以及较高的创新性受到科研工作者的重视。这些研究为环境监测、疾病诊断和药物筛选领域提供了导向。虽然以核酸和蛋白类为传感元件的阵列传感器的研究取得了很大进展, 但仍面临许多问题, 例如: ①多数阵列传感器的多个传感单元通过非特异性相互作用与分析物相互作用, 根据交叉反应机理形成信号输出以鉴别分析物, 但是环境变化(例如pH值、盐浓度和温度等因素)可能会干扰传感单元和分析物之间的相互作用, 从而导致最终信号输出形成较大偏差, 即抗干扰性较差; ②针对未知样品的定性和定量是阵列传感器的重要应用, 针对不同类型分析物的同时检测也是实际应用中需要关注的问题; ③开发针对实际样本的快速、

易用和便携式阵列传感器用于公共安全、环境监测和疾病诊断仍然是一个挑战。针对上述问题,后期应进一步优化现有方法,以提高系统的稳定性及抗干扰能力,实现高灵敏度和高通量的检测。目前基于核酸或蛋白作为元件构建的阵列传感器中交叉反应性的机理主要有:①核酸或蛋白与商业化染料复合,通过结构差异使其与待测物产生不同的相互作用;②核酸或蛋白使用荧光染料标记后,通过静电作用、配位效应或物理吸附堆叠与金属、金属氧化物、氧化石墨烯以及金纳米粒子等复合引起猝灭,待测物将其从引起猝灭的物质表面竞争取代后引起荧光变化;③核酸或蛋白使用荧光染料标记后再以金属笼对其进行包裹,通过能量转移猝灭荧光,与待测物结合后荧光标记的核酸和蛋白释放,引起荧光变化;④自身带

有荧光的如荧光蛋白可直接与待测物作用,引发不同的荧光变化。这些方法所得数据均需进行机器学习算法处理,得到每个待测物的“指纹图谱”,对其进行区分。基于核酸和蛋白类的阵列传感器还可结合利用大量性能优异的功能材料,将进一步提高该类阵列传感器的分析性能。此外,可利用多种机器学习技术,通过阵列传感器构建过程中获得的训练数据以实现更精确的定性与定量检测。最近,微流控芯片和智能手机被用于快速高效的现场数据处理和结果显示,显示出广阔的应用前景。综上所述,基于核酸和蛋白类传感元件构建的荧光阵列传感器可以通过新材料和新技术的结合得以改进,为环境监测、疾病诊断和药物筛选领域提供一个理想的工具。

表1 使用核酸和蛋白质类生物分子作为传感元件构建传感器阵列的总表

Table 1 Summary for sensor arrays using nucleic acids and proteins as sensing elements

发表时间	传感元件	应用	参考文献
2012	适配体修饰的磁性纳米粒子 结合有核酸适配体的磁性纳米粒子(ACMNP)	区分不同的细胞类型 癌细胞的模式识别	[15]
2014	荧光标记的适配体 异硫氰酸荧光素酯(FITC)、花菁染料3(Cy3)和花菁染料5(Cy5) 标记的核酸	区分癌细胞的类型	[16]
1993	荧光团标记的单链DNA(ssDNA)	检测蛋白酶	[20]
2018	DNA-染料-金属离子复合体系	区分硫醇	[21]
2018	结合钕(Eu <sup>3+</sup> )的富含胞嘧啶和胸腺嘧啶的ssDNA(Eu-C <sub>10</sub> 和Eu-T <sub>16</sub> )	金属离子的检测	[23]
2019	吸附荧光团标记的ssDNA的含有Cu、Fe、Zr离子的纳米级金属有机框架	对蛋白质和细胞的并行检测	[24]
2018	nGO、MoS <sub>2</sub> 和WS <sub>2</sub> 纳米片和多个荧光团标记的DNA	对蛋白质、癌细胞、miRNA和不同结构状态的大分子的鉴定	[25-27]
2018	5个荧光标记的ssDNA	区分具有单核苷酸差异的let-7 miRNA家族的9个成员	[28]
2021	GO、MoS <sub>2</sub> 纳米片和一个DNA库	细菌和蛋白质的检测	[29]
2015	三个金属氧化物纳米颗粒与DNA的复合物	磷酸根、砷酸根和亚砷酸根等常见阴离子的检测	[30]
2020	纳米多孔阳极氧化铝(NAA)支架装载荧光指示剂罗丹明B,在孔入口用DNA适体进行覆盖	检测金黄色葡萄球菌	[31]
2013	AuNPs和碱基形成的复合物	区分不同的蛋白质和细胞类型	[32]
2017	含有两条不同长度的ssDNA的AuNPs	识别残留的抗生素	[33]
2018	ssDNA-AuNPs复合物	识别牛奶中的抗生素	[34]
2017	两条不同摩尔比的DNA修饰的AuNPs	蛋白质测定	[35]
2019	非特异性寡核苷酸修饰的AuNPs	区分蛋白质	[36]
2018	三个非特异性DNA链与不同的蛋白质混合后,加入阳离子聚-(二烯丙基二甲基氯化铵)(PDDA)和AuNPs	区分不同的蛋白质	[37]
2013	使用DNA修饰的催化AuNPs	蛋白质识别	[38]
2014	DNA-AuNPs	区分细胞类型	[39]
2015	DNA-AuNPs-GO	区分不同亚型和等级的肿瘤细胞	[40]

续表

发表时间	传感元件	应用	参考文献
2019	铅金属-有机框架(Zr-MOFs)与固定有 ssDNA 的 AuNPs 复合	识别蛋白质和人类精液样本	[41]
2017	基于蛋白质和 DNA 之间的相互作用	蛋白质识别	[42]
2017	基于 AuNPs 在 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 存在下可催化 3,3',5,5'-四甲基联苯胺 (TMB) 产生蓝色, 使用三种 DNA 修饰的 AuNPs	蛋白质识别	[43]
2015	AuNPs 和非特异性染料标记的 DNA	蛋白质的区分	[44]
2019	AuNPs 与三个染料标记的 ssDNA 序列复合	区分正常细胞与病理性细胞	[45]
2016	AuNPs-DNA 复合物	检测并区分重金属离子	[46]
2019	以 DNA 为模板的 Cu 纳米颗粒和金属介导的碱基对	区分生物硫醇	[51]
2012	GO 和荧光染料标记的非特异性 DNA 序列	对蛋白质、细胞和细菌进行定性和定量分析	[55]
2017	纳米氧化石墨烯 (nGO) 和荧光团修饰的单链 DNA 共轭	确定抗体降解途径	[56]
2017	nGO 和三个表现出不同序列和荧光团的 (ssDNA) 共轭	识别蛋白质	[57]
2015	表面固定有核酸适配体的磁性纳米粒子	检测氯霉素	[58]
2019	核酸适配体共轭磁性纳米粒子	检测广泛存在的食源性病原体副溶血弧菌	[59]
2020	适配体和抗体结合的双重识别单元	检测单核细胞增生李斯特菌	[60]
2021	吸附三种靶向分泌蛋白的核酸的 C <sub>3</sub> N <sub>4</sub> 纳米片	检测和诊断癌症	[62]
2009	使用阳离子共轭低聚电解质 (COE) 与 6-羧基荧光素 (6-FAM) 标记的 ssDNA 聚集体	蛋白质识别	[63]
2021	ssDNA 花复合物	进行蛋白质的区分	[64]
2010	共轭聚电解质和荧光素 (FAM) 标记的 ssDNA 的复合物	检测细菌	[65]
2017	DNA 和两种染料的复合物	区分金属离子	[66]
2017	苯并咪唑尿苷荧光团标记的 RNA	RNA 结构模式识别分析	[68]
2019	市售染料	DNA 的高通量二级结构分析	[72]
2020	核酸的自身荧光	探索 DNA 的二级结构	[73]
2018	包含各种化学支架的 30 个已知核酸黏合剂库	筛选特定核酸结构的选择性配体	[74]
2018	三种荧光蛋白 (H-mTagBFP-H、H-EGFP-H、H-sfCherry-H)	在水溶液中实现了对 9 种金属离子的区分	[101]
2009	绿色荧光蛋白 (GFP) 和五种纳米颗粒形成的复合物	检测缓冲液和入血清中生物相关浓度的蛋白质	[102]
2010	纳米粒子与 GFP	有效识别多种哺乳动物癌细胞	[103]
2020	由金纳米粒子 (AuNPs) 和高效绿色荧光蛋白 (EGFP) 组成	低剂量条件下快速检测细胞异常的早期迹象	[104]
2018	由功能化金纳米粒子 (BenzNP) 和三个荧光蛋白 (EGFP, EBF, tdTomato) 组成	快速区分乳腺癌干细胞和非肿瘤干细胞	[105]
2017	功能化的金纳米粒子 (BenzNP) 作为识别元件, GFP 作为荧光报告传感器	在超低浓度下 (兆分之一和千万亿分之一摩尔水平) 检测细胞的雌激素 EDC 反应	[106]
2018	聚亚苯基乙炔 (PPE) 和改性 GFP (GFP-K72) 的复合物	在 25 mmol 浓度下以 100% 的准确度识别 20 种天然氨基酸	[107]
2016	由一系列共轭聚合物 (CPs) 和 GFP 构成的静电复合物	识别 16 种不同的细胞类型, 并区分健康细胞、癌细胞和转移细胞	[108]
2017	共轭荧光聚电解质与三种荧光蛋白 (GFP、GFP-K36、GFP-E36) 构建成传感元件	识别威士忌的关键品质信息, 如麦芽状态、酒龄、原产地甚至口味等	[109]
2021	胶溶蛋白 (Gelsolin) 修饰的 Ag-NTs 和 Ag-NRs	同时识别和检测复杂脑样本中的 A $\beta$ <sub>40</sub> 和 A $\beta$ <sub>42</sub>	[110]
2020	带负电的 PPE 与四种带正电的抗菌肽 (AMPs) 形成的静电复合物	准确识别和区分 14 种细菌	[111]
2010	抗菌肽 Ib-AMP4 融合 GFP 形成的重组 IGP 蛋白	识别 10 种最常见的临床分离菌	[112]
2011	基于 GO 猝灭的聚组氨酸适配器与 AMPs 融合体	细菌识别	[113]
2017	基于肽单元和荧光团	识别溶解在水中的合成聚合物	[114]
2019	由荧光肽和氧化石墨烯 (GO) 复合组成	可以靶向病毒半胱氨酸上的糖蛋白, 利用主成分分析促进埃博拉病毒、马尔堡病毒和水泡性口炎病毒的鉴别	[115]
2020	由 1 个含组氨酸的短肽、1 个二价金属离子和 1 个 pH 比色指示剂组成	区分和预测红酒混合物成分	[116]
2020	结合有 $\beta$ -半乳糖苷酶的 AuNPs	蛋白质的识别	[117]
2015	结合有 $\beta$ -半乳糖苷酶的端基为季铵盐的 AuNPs	检测微生物污染	[118]

## 参 考 文 献

- [1] CHEN J H, ANDLER S M, GODDARD J M, et al. Integrating recognition elements with nanomaterials for bacteria sensing[J]. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(5): 1272-1283.
- [2] YOU L, ZHA D J, ANSLYN E V. Recent advances in supramolecular analytical chemistry using optical sensing[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(15): 7840-7892.
- [3] LIN M, LI W S, WANG Y N, et al. Discrimination of hemoglobins with subtle differences using an aptamer based sensing array[J]. *Chemical Communications*, 2015, 51(39): 8304-8306.
- [4] GALE P A, CALTAGIRONE C. Anion sensing by small molecules and molecular ensembles[J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(13): 4212-4227.
- [5] SUN J W, LU Y X, HE L Y, et al. Colorimetric sensor array based on gold nanoparticles: design principles and recent advances[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, 122: 115754.
- [6] PU F, RAN X, GUAN M, et al. Biomolecule-templated photochemical synthesis of silver nanoparticles: multiple readouts of localized surface plasmon resonance for pattern recognition[J]. *Nano Research*, 2018, 11(6): 3213-3221.
- [7] PU F, RAN X, REN J S, et al. Artificial tongue based on metal-biomolecule coordination polymer nanoparticles[J]. *Chemical Communications*, 2016, 52(16): 3410-3413.
- [8] ZHOU W H, SARAN R, LIU J W. Metal sensing by DNA[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(12): 8272-8325.
- [9] ZHENG J, YANG R H, SHI M L, et al. Rationally designed molecular beacons for bioanalytical and biomedical applications[J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(10): 3036-3055.
- [10] TAN W H, DONOVAN M J, JIANG J H. Aptamers from cell-based selection for bioanalytical applications[J]. *Chemical Reviews*, 2013, 113(4): 2842-2862.
- [11] BELL N M, MICKLEFIELD J. Chemical modification of oligonucleotides for therapeutic, bioanalytical and other applications[J]. *ChemBioChem*, 2009, 10(17): 2691-2703.
- [12] HU L, XU J, QIN Z, et al. Detection of bitterness *in vitro* by a novel male mouse germ cell-based biosensor[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2016, 223: 461-469.
- [13] LI L, XU S J, YAN H, et al. Nucleic acid aptamers for molecular diagnostics and therapeutics: advances and perspectives[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2021, 60(5): 2221-2231.
- [14] MOUTSIPOULOU A, BROYLES D, DIKICI E, et al. Molecular aptamer beacons and their applications in sensing, imaging, and diagnostics[J]. *Small*, 2019, 15(35): 1902248.
- [15] BAMRUNGSAP S, CHEN T, SHUKOOR M I, et al. Pattern recognition of cancer cells using aptamer-conjugated magnetic nanoparticles[J]. *ACS Nano*, 2012, 6(5): 3974-3981.
- [16] WANG S, KONG H, GONG X Y, et al. Multicolor imaging of cancer cells with fluorophore-tagged aptamers for single cell typing[J]. *Analytical Chemistry*, 2014, 86(16): 8261-8266.
- [17] TOMITA S, SUGAI H, MIMURA M, et al. Optical fingerprints of proteases and their inhibited complexes provided by differential cross-reactivity of fluorophore-labeled single-stranded DNA[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(50): 47428-47436.
- [18] LI Z, ASKIM J R, SUSLICK K S. The optoelectronic nose: colorimetric and fluorometric sensor arrays[J]. *Chemical Reviews*, 2019, 119(1): 231-292.
- [19] OKADA M, SUGAI H, TOMITA S, et al. A multichannel pattern-recognition-based protein sensor with a fluorophore-conjugated single-stranded DNA set[J]. *Sensors*, 2020, 20(18): 5110.
- [20] SIGEL H. Interactions of metal ions with nucleotides and nucleic acids and their constituents[J]. *Chemical Society Reviews*, 1993, 22(4): 255-267.
- [21] QIU H, PU F, RAN X, et al. Fingerprint-like pattern for recognition of thiols[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 260: 183-188.
- [22] XUE S F, CHEN Z H, HAN X Y, et al. DNA encountering terbium(III): a smart "Chemical nose/tongue" for large-scale time-gated luminescent and lifetime-based sensing[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(5): 3443-3451.
- [23] XUE S F, HAN X Y, CHEN Z H, et al. The chemistry of europium(III) encountering DNA: sprouting unique sequence-dependent performances for multifunctional time-resolved luminescent assays[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(17): 10614-10620.
- [24] WU S, HAN Y W, WANG L, et al. Sensor array fabricated with nanoscale metal-organic frameworks for the histopathological examination of colon cancer[J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(16): 10772-10778.
- [25] HIZIR M S, ROBERTSON N M, BALCIOGLU M, et al. Universal sensor array for highly selective system identification using two-dimensional nanoparticles[J]. *Chemical Science*, 2017, 8(8): 5735-5745.
- [26] HIZIR M S, NANDU N, YIGIT M V. Homologous miRNA analyses using a combinatorial nanosensor array with two-dimensional nanoparticles[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(10): 6300-6306.
- [27] NANDU N, HIZIR M S, YIGIT M V. Systematic investigation of two-dimensional DNA nanoassemblies for construction of a nonspecific sensor array[J]. *Langmuir*, 2018, 34(49): 14983-14992.
- [28] AUGSPURGER E E, RANA M, YIGIT M V. Chemical and biological sensing using hybridization chain reaction[J]. *ACS Sensors*, 2018, 3(5): 878-902.
- [29] QI J W, RAO P H, WANG L L, et al. Development of pattern

- recognition based on nanosheet-DNA probes and an extendable DNA library[J]. *Analyst*, 2021, 146(15): 4803-4810.
- [30] LIU B W, LIU J W. Comprehensive screen of metal oxide nanoparticles for DNA adsorption, fluorescence quenching, and anion discrimination[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, 7(44): 24833-24838.
- [31] PLA L, SANTIAGO-FELIPE S, TORMO-MAS M Á, et al. Aptamer-capped nanoporous anodic alumina for staphylococcus aureus detection[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 320: 128281.
- [32] LU Y X, LIU Y Y, ZHANG S G, et al. Aptamer-based plasmonic sensor array for discrimination of proteins and cells with the naked eye[J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(14): 6571-6574.
- [33] WEI X C, WANG Y X, ZHAO Y X, et al. Colorimetric sensor array for protein discrimination based on different DNA chain length-dependent gold nanoparticles aggregation[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 97: 332-337.
- [34] YAN S, LAI X X, DU G R, et al. Identification of aminoglycoside antibiotics in milk matrix with a colorimetric sensor array and pattern recognition methods[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2018, 1034: 153-160.
- [35] WANG F Y, ZHANG X, LU Y X, et al. Continuously evolving 'chemical tongue' biosensor for detecting proteins[J]. *Talanta*, 2017, 165: 182-187.
- [36] JIA F F, LIU Q Y, WEI W, et al. Colorimetric sensor assay for discrimination of proteins based on exonuclease I-triggered aggregation of DNA-functionalized gold nanoparticles[J]. *Analyst*, 2019, 144(16): 4865-4870.
- [37] XI H Y, HE W W, LIU Q Y, et al. Protein discrimination using a colorimetric sensor array based on gold nanoparticle aggregation induced by cationic polymer[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018, 6(8): 10751-10757.
- [38] YANG X F, LI J, PEI H, et al. Pattern recognition analysis of proteins using DNA-decorated catalytic gold nanoparticles[J]. *Small*, 2013, 9(17): 2844-2849.
- [39] YANG X F, LI J, PEI H, et al. DNA-gold nanoparticle conjugates-based nanoplasmonic probe for specific differentiation of cell types[J]. *Analytical Chemistry*, 2014, 86(6): 3227-3231.
- [40] LI C, YANG Y C, WEI L M, et al. An array-based approach to determine different subtype and differentiation of non-small cell lung cancer[J]. *Theranostics*, 2015, 5(1): 62-70.
- [41] SUN Z W, WU S, MA J H, et al. Colorimetric sensor array for human semen identification designed by coupling zirconium metal-organic frameworks with DNA-modified gold nanoparticles[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(40): 36316-36323.
- [42] WEI X C, CHEN Z B, TAN L L, et al. DNA-catalytically active gold nanoparticle conjugates-based colorimetric multidimensional sensor array for protein discrimination[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(1): 556-559.
- [43] YANG J E, LU Y X, AO L, et al. Colorimetric sensor array for proteins discrimination based on the tunable peroxidase-like activity of AuNPs-DNA conjugates[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 245: 66-73.
- [44] SUN W B, LU Y X, MAO J P, et al. Multidimensional sensor for pattern recognition of proteins based on DNA-gold nanoparticles conjugates[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(6): 3354-3359.
- [45] DAS SAHA N, SASMAL R, MEETHAL S K, et al. Multichannel DNA sensor array fingerprints cell states and identifies pharmacological effectors of catabolic processes[J]. *ACS Sensors*, 2019, 4(12): 3124-3132.
- [46] TAN L L, CHEN Z B, ZHAO Y. Dual channel sensor for detection and discrimination of heavy metal ions based on colorimetric and fluorescence response of the AuNPs-DNA conjugates[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2016, 85: 414-421.
- [47] ZHOU L, REN J S, QU X G. Nucleic acid-templated functional nanocomposites for biomedical applications[J]. *Materials Today*, 2017, 20(4): 179-190.
- [48] KUMAR A, KUMAR V. Biotemplated inorganic nanostructures: supramolecular directed nanosystems of semiconductor (s)/metal(s) mediated by nucleic acids and their properties[J]. *Chemical Reviews*, 2014, 114(14): 7044-7078.
- [49] XU F Z, QING T P, QING Z H. DNA-coded metal nano-fluorophores: preparation, properties and applications in biosensing and bioimaging[J]. *Nano Today*, 2021, 36: 101021.
- [50] CHEN Y X, PHIPPS M L, WERNER J H, et al. DNA templated metal nanoclusters: from emergent properties to unique applications[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2018, 51(11): 2756-2763.
- [51] XI H Y, LI X, LIU Q Y, et al. Fluorescent sensor array for discrimination of biothiols based on poly(thymine/cytosine)-templated copper nanoparticles[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2019, 1051: 147-152.
- [52] QING Z H, HE X X, HE D G, et al. Poly(thymine)-templated selective formation of fluorescent copper nanoparticles[J]. *Angewandte Chemie*, 2013, 125(37): 9901-9904.
- [53] CLEVER G, KAUL C, CARELL T. DNA-metal base pairs[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, 46(33): 6226-6236.
- [54] CHUNG C, KIM Y K, SHIN D, et al. Biomedical applications of graphene and graphene oxide[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2013, 46(10): 2211-2224.
- [55] PEI H, LI J, LV M, et al. A graphene-based sensor array for high-precision and adaptive target identification with ensemble aptamers[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012,

- 134(33): 13843-13849.
- [56] TOMITA S, MATSUDA A, NISHINAMI S, et al. One-step identification of antibody degradation pathways using fluorescence signatures generated by cross-reactive DNA-based arrays[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(15): 7818-7822.
- [57] TOMITA S, ISHIHARA S, KURITA R. A multi-fluorescent DNA/graphene oxide conjugate sensor for signature-based protein discrimination[J]. *Sensors*, 2017, 17(10): 2194.
- [58] WU S J, ZHANG H, SHI Z. Aptamer-based fluorescence biosensor for chloramphenicol determination using upconversion nanoparticles[J]. *Food Control*, 2015, 50: 597-604.
- [59] SUN Y H, DUAN N, MA P F, et al. Colorimetric aptasensor based on truncated aptamer and trivalent DNAzyme for *Vibrio parahaemolyticus* determination[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(8): 2313-2320.
- [60] GUO Y Y, ZHAO C, LIU Y S, et al. A novel fluorescence method for the rapid and effective detection of *Listeria monocytogenes* using aptamer-conjugated magnetic nanoparticles and aggregation-induced emission dots[J]. *Analyst*, 2020, 145(11): 3857-3863.
- [61] QIU H, PU F, RAN X, et al. Nanozyme as artificial receptor with multiple readouts for pattern recognition[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(20): 11775-11779.
- [62] LIU M X, ZHANG H, ZHANG X W, et al. Nanozyme sensor array plus solvent-mediated signal amplification strategy for ultrasensitive ratiometric fluorescence detection of exosomal proteins and cancer identification[J]. *Analytical Chemistry*, 2021, 93(25): 9002-9010.
- [63] LI H P, BAZAN G C. Conjugated oligoelectrolyte/ssDNA aggregates: self-assembled multicomponent chromophores for protein discrimination[J]. *Advanced Materials*, 2009, 21(9): 964-967.
- [64] ZHOU W, HOU J Z, LI Y X, et al. Protein discrimination based on DNA induced perylene probe self-assembly[J]. *Talanta*, 2021, 224: 121897.
- [65] DUARTE A, CHWOROS A, FLAGAN S F, et al. Identification of bacteria by conjugated oligoelectrolyte/single-stranded DNA electrostatic complexes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(36): 12562-12564.
- [66] QIU H, PU F, RAN X, et al. A DNA-based label-free artificial tongue for pattern recognition of metal ions[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2017, 23(39): 9258-9261.
- [67] LI L, LIU B, CHEN Z B. Heavy metal ion discrimination based on distinct interaction between single-stranded DNA and methylene blue[J]. *Analytical Methods*, 2019, 11(1): 17-20.
- [68] EUBANKS C S, FORTE J E, KAPRAL G J, et al. Small molecule-based pattern recognition to classify RNA structure[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(1): 409-416.
- [69] EUBANKS C S, ZHAO B, PATWARDHAN N N, et al. Visualizing RNA conformational changes *via* pattern recognition of RNA by small molecules[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141(14): 5692-5698.
- [70] EUBANKS C S, HARGROVE A E. RNA structural differentiation: opportunities with pattern recognition[J]. *Biochemistry*, 2019, 58(4): 199-213.
- [71] EUBANKS C S, HARGROVE A E. Sensing the impact of environment on small molecule differentiation of RNA sequences[J]. *Chemical Communications*, 2017, 53(100): 13363-13366.
- [72] ZUFFO M, XIE X, GRANZHAN A. Strength in numbers: development of a fluorescence sensor array for secondary structures of DNA[J]. *Chemistry-A European Journal*, 2019, 25(7): 1812-1818.
- [73] ZUFFO M, GANDOLFINI A, HEDDI B, et al. Harnessing intrinsic fluorescence for typing of secondary structures of DNA[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(11): e61.
- [74] DEL VILLAR-GUERRA R, GRAY R D, TRENT J O, et al. A rapid fluorescent indicator displacement assay and principal component/cluster data analysis for determination of ligand-nucleic acid structural selectivity[J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(7): e41.
- [75] LIU Q J, WU C S, CAI H, et al. Cell-based biosensors and their application in biomedicine[J]. *Chemical Reviews*, 2014, 114(12): 6423-6461.
- [76] WU C S, DU L P, WANG D, et al. A biomimetic olfactory-based biosensor with high efficiency immobilization of molecular detectors[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2012, 31(1): 44-48.
- [77] 庄柳静, 周俊, 董琪, 等. 利用动物嗅觉诊断癌症技术的研究进展[J]. *科学通报*, 2013, 58(15): 1369-1378.
- ZHUANG L J, ZHOU J, DONG Q, et al. The research progress of using the mammalian olfaction for cancer diagnosis[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2013, 58(15): 1369-1378.
- [78] LIM J H, PARK J H, AHN J H, et al. A peptide receptor-based bioelectronic nose for the real-time determination of seafood quality[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2013, 39(1): 244-249.
- [79] SMITH R G, D'SOUZA N, NICKLIN S. A review of biosensors and biologically-inspired systems for explosives detection[J]. *Analyst*, 2008, 133(5): 571-584.
- [80] PAULING L, ROBINSON A B, TERANISHI R, et al. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1971, 68(10): 2374-2376.
- [81] GORDON S M, SZIDON J P, KROTOSZYNSKI B K, et al. Volatile organic compounds in exhaled air from patients with

- lung cancer[J]. *Clinical Chemistry*, 1985, 31(8): 1278-1282.
- [82] SHCHERBO D, SHEMIAKINA I I, RYABOVA A V, et al. Near-infrared fluorescent proteins[J]. *Nature Methods*, 2010, 7(10): 827-829.
- [83] YU D, GUSTAFSON W C, HAN C, et al. An improved monomeric infrared fluorescent protein for neuronal and tumour brain imaging[J]. *Nature Communications*, 2014, 5: 3626.
- [84] MCISAAC R S, ENGQVIST M K M, WANNIER T, et al. Directed evolution of a far-red fluorescent rhodopsin[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(36): 13034-13039.
- [85] ZHAO L Y, ZOU Q L, YAN X H. Self-assembling peptide-based nanoarchitectonics[J]. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2019, 92(1): 70-79.
- [86] SAWADA T, MIHARA H, SERIZAWA T. Peptides as new smart bionanomaterials: molecular-recognition and self-assembly capabilities[J]. *The Chemical Record*, 2013, 13(2): 172-186.
- [87] FUKUNAGA K, TSUTSUMI H, MIHARA H. Self-assembling peptides as building blocks of functional materials for biomedical applications[J]. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 2019, 92(2): 391-399.
- [88] SERIZAWA T, SAWADA T, MATSUNO H. Highly specific affinities of short peptides against synthetic polymers[J]. *Langmuir*, 2007, 23(22): 11127-11133.
- [89] MATSUNO H, SEKINE J, YAJIMA H, et al. Biological selection of peptides for poly(L-lactide) substrates[J]. *Langmuir*, 2008, 24(13): 6399-6403.
- [90] DATE T, SEKINE J, MATSUNO H, et al. Polymer-binding peptides for the noncovalent modification of polymer surfaces: effects of peptide density on the subsequent immobilization of functional proteins[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2011, 3(2): 351-359.
- [91] SERIZAWA T, FUKUTA H, DATE T, et al. Affinity-based release of polymer-binding peptides from hydrogels with the target segments of peptides[J]. *Chemical Communications*, 2016, 52(11): 2241-2244.
- [92] ZASLOFF M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms[J]. *Nature*, 2002, 415(6870): 389-395.
- [93] HALE J D, HANCOCK R E. Alternative mechanisms of action of cationic antimicrobial peptides on bacteria[J]. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 2007, 5(6): 951-959.
- [94] UZARSKI J R, MELLO C M. Detection and classification of related lipopolysaccharides *via* a small array of immobilized antimicrobial peptides[J]. *Analytical Chemistry*, 2012, 84(17): 7359-7366.
- [95] YUAN H X, LIU Z, LIU L B, et al. Cationic conjugated polymers for discrimination of microbial pathogens[J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(25): 4333-4338.
- [96] BORNSCHEUER U T, HUISMAN G W, KAZLAUSKAS R J, et al. Engineering the third wave of biocatalysis[J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 185-194.
- [97] LIN Y H, REN J S, QU X G. Nano-gold as artificial enzymes: hidden talents[J]. *Advanced Materials*, 2014, 26(25): 4200-4217.
- [98] LIPPINCOTT-SCHWARTZ J, SNAPP E, KENWORTHY A. Studying protein dynamics in living cells[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2001, 2(6): 444-456.
- [99] KANDA T, SULLIVAN K F, WAHL G M. Histone-GFP fusion protein enables sensitive analysis of chromosome dynamics in living mammalian cells[J]. *Current Biology*, 1998, 8(7): 377-385.
- [100] CLARK J, GRZNAKOVA P, STANSELL E, et al. A Mason-Pfizer Monkey virus Gag-GFP fusion vector allows visualization of capsid transport in live cells and demonstrates a role for microtubules[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83863.
- [101] HU S F, CHEN X Y, LEI C Y, et al. Charge designable and tunable GFP as a target pH-responsive carrier for intracellular functional protein delivery and tracing[J]. *Chemical Communications*, 2018, 54(56): 7806-7809.
- [102] DE M, RANA S, AKPINAR H, et al. Sensing of proteins in human serum using conjugates of nanoparticles and green fluorescent protein[J]. *Nature Chemistry*, 2009, 1(6): 461-465.
- [103] BAJAJ A, RANA S, MIRANDA O R, et al. Cell surface-based differentiation of cell types and cancer states using a gold nanoparticle-GFP based sensing array[J]. *Chemical Science*, 2010, 1(1): 134-138.
- [104] GENG Y Y, CHATTOPADHYAY A N, ZHANG X Z, et al. Nano assessing nano: nanosensor-enabled detection of cell phenotypic changes identifies nanoparticle toxicological effects at ultra-low exposure levels[J]. *Small*, 2020, 16(36): 2002084.
- [105] GENG Y Y, GOEL H L, LE N B, et al. Rapid phenotyping of cancer stem cells using multichannel nanosensor arrays[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2018, 14(6): 1931-1939.
- [106] LE N D B, WANG X, GENG Y Y, et al. Rapid and ultrasensitive detection of endocrine disrupting chemicals using a nanosensor-enabled cell-based platform[J]. *Chemical Communications*, 2017, 53(62): 8794-8797.
- [107] WANG B H, HAN J S, BOJANOWSKI N M, et al. An optimized sensor array identifies all natural amino acids[J]. *ACS Sensors*, 2018, 3(8): 1562-1568.
- [108] RANA S, ELICI S G, MOUT R, et al. Ratiometric array of conjugated polymers-fluorescent protein provides a robust mammalian cell sensor[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(13): 4522-4529.
- [109] SUZUKI S, SAWADA T, SERIZAWA T. Identification of water-soluble polymers through discrimination of multiple optical signals from a single peptide sensor[J]. *ACS Applied Materials &*

Interfaces, 2021, 13(47): 55978-55987.

- [110] HAN J S, MA C, WANG B H, et al. A hypothesis-free sensor array discriminates whiskies for brand, age, and taste[J]. Chem, 2017, 2(6): 817-824.
- [111] LIU C, YOU X R, LU D K, et al. Gelsolin encountering Ag nanorods/triangles: an aggregation-based colorimetric sensor array for *in vivo* monitoring the cerebrospinal A $\beta_{42}$ % as an indicator of Cd<sup>2+</sup> exposure-related Alzheimer's disease pathogenesis[J]. ACS Applied Bio Materials, 2020, 3(11): 7965-7973.
- [112] MIRANDA O R, CHEN H T, YOU C C, et al. Enzyme-amplified array sensing of proteins in solution and in biofluids[J]. Journal of the American Chemical Society, 2010, 132(14): 5285-5289.
- [113] MIRANDA O R, LI X N, GARCIA-GONZALEZ L, et al. Colorimetric bacteria sensing using a supramolecular enzyme-nanoparticle biosensor[J]. Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(25): 9650-9653.
- [114] HAN J S, CHENG H R, WANG B H, et al. A polymer/peptide complex-based sensor array that discriminates bacteria in urine[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2017, 56(48): 15246-15251.
- [115] FAN X B, XU W, HAN J S, et al. Antimicrobial peptide hybrid fluorescent protein based sensor array discriminate ten most frequent clinic isolates[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 2019, 1863(6): 1158-1166.
- [116] FAN X B, XU W, GAO W, et al. A facile method to classify clinic isolates with a turn-off sensor array based on graphene oxide and antimicrobial peptides[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2020, 307: 127607.
- [117] FU M Q, WANG X C, DOU W T, et al. Supramolecular fluorogenic peptide sensor array based on graphene oxide for the differential sensing of ebola virus[J]. Chemical Communications, 2020, 56(43): 5735-5738.
- [118] GHANEM E, HOPFER H, NAVARRO A, et al. Predicting the composition of red wine blends using an array of multicomponent peptide-based sensors[J]. Molecules, 2015, 20(5): 9170-9182.



**通讯作者:** 韩进松(1987—),男,博士,教授,博士生导师。研究方向为食品/药品质量控制及疾病的快速检测与药物化学与新药研发。

E-mail: Jinsong.han@cpu.edu.cn



**通讯作者:** 李飞(1990—),男,博士,特聘副研究员,博士生导师。研究方向为食品/药品安全及疾病快检与手性发光分子应用研究。

E-mail: fei.li@cpu.edu.cn



**第一作者:** 倪伟伟(1993—),男,博士研究生。研究方向为食品/药品质量控制及疾病的快速检测。

E-mail: 3120080256@stu.cpu.edu.cn



**第一作者:** 周玲佳(2000—),女,硕士研究生。研究方向为食品/药品质量控制及疾病的快速检测。

E-mail: 3221081884@stu.cpu.edu.cn