

МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИЕ КАРКАСНЫЕ СТРУКТУРЫ В СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: МЕДИЦИНА, ДИАГНОСТИКА, ЭКОЛОГИЯ

Ю.В. Туманов^{1*}, П.П. Гладышев², А.А. Сергеев¹, А.В. Зайковская¹¹Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии Вектор, 630559, Новосибирская область, Кольцово; *e-mail: tumanov@vector.nsc.ru²Государственный университет "Дубна", 141980, г. Дубна, ул. Университетская 19, Московская область

В обзоре представлены современные технологические разработки средств индикации вирусов и токсинов с применением новых наноматериалов на основе каркасных структур. Рассмотрены синтез и функционализация металлоорганических соединений рамочной структуры (МОК) и ковалентных органических каркасов (СОФ), а также последние достижения в биомедицинских областях, включая доставку грузов (лекарств, нуклеиновых кислот, белков и красителей) для терапии рака, биовизуализации, противомикробных препаратов, биосенсорики и биокатализа. Обсуждены новые тенденции и перспективные направления в развитии биомедицинских материалов на основе МОК/СОФ. Представлены данные по применению новых биотехнологических направлений на основе полупроводниковых нанокристаллов (квантовых точек, КТ) и их композитов в составе МОК в решении задач современной диагностики заболеваний, играющих стратегическую роль в развитии нанотехнологии, биотехнологии и наномедицины. Обсуждаются вопросы, связанные с распознаванием биомолекул с использованием гибридных наноструктур МОК/СОФ, биосенсоры и иммунотерапию. Использование нанокompозитов КТ с другими наноматериалами на основе углерода, графена или МОК позволило разработать новые системы для биовизуализации, терапевтической доставки, оптогенетики и тераностики. Несомненно, быстро накапливаемые данные о поведении КТ/МОК в аналитических системах *in vitro* будут способствовать приумножению знаний для продвижения КТ-нанотехнологий в исследованиях *in vivo* и в клинику.

Ключевые слова: биосенсоры; синтез МОК; гибридные структуры МОК/СОФ; металлоорганические каркасы; нуклеиновые кислоты; биовизуализация; детекция флуоресценции; гаситель флуоресценции

DOI: 10.18097/BMCRM00270

ВВЕДЕНИЕ

Развитие медицинских исследований связано с разработкой новых методов мониторинга активности белков, нуклеиновых кислот, характеризующих конкретные заболевания, и определяются эффективностью обнаружения сверхмалых количеств биомаркеров заболеваний и инфекций на фоне большого числа других белков и различных биологических компонентов. Успехи использования инструментальных методов анализа, как правило, включают высокую стоимость оборудования и наличие высококвалифицированного персонала. Наиболее простым и очень продуктивным аналитическим подходом, обеспечивающим исключительно высокую селективность определения биомаркеров заболеваний, является использование выработанных живой природой в ходе эволюции принципов комплементарных аффинных взаимодействий биополимеров. При этом требуемая чувствительность анализа может достигаться путем введения в аффинные биореагенты меток, обладающих необходимыми физическими свойствами или молекулярных наноструктур нового поколения. Аналитический обзор посвящен развитию исследований и медицинской диагностике с использованием КТ в качестве детектирующих меток аффинных биореагентов и каркасных структур [1-4]. При этом авторы ограничились использованием новых методологических подходов в исследованиях *in vitro* и

диагностике, где проблема токсичности не стоит так остро и не столь сильно ограничивает типы используемых КТ, МОК, СОФ и соответствующих полимерных матриц. Эти свойства делают их перспективными для применения в различных областях, включая создание электрохимических биосенсоров, средств визуализации, терапевтических носителей, биокатализаторов [5-8]. Более того, большее количество СОФ может оказаться биосовместимым по сравнению с МОК из-за отсутствия металлов в структуре [6, 7].

В области медицинских нанотехнологий на сегодняшний день многие заключения базируются на исследованиях *in vitro*, результаты которых недостаточно корректно переносятся на чрезвычайно сложные системы *in vivo* [9]. Создание современных методов диагностики является комплексной задачей на стыке различных наук. Выявления молекулярных профилей заболеваний основаны, прежде всего, на взаимодействиях к исследуемым белкам. При этом в качестве биореагентов могут выступать природные белки или различные аптамерные конструкции полипептидной, полинуклеотидной или иной природы. Признано, что КТ имеют большие преимущества в качестве меток биореагентов для выявления биомаркеров. КТ представляют собой полупроводниковые нанокристаллы, которые обладают уникальными оптическими свойствами, в том числе узкими пиками флуоресценции с настраиваемой длиной волны. Это придает КТ большую ценность в различных



биомедицинских приложениях и обеспечивает возможность одновременного обнаружения нескольких белковых биомаркеров, характеризующих заболевание, используя мультиплексные варианты анализа. Для использования этих возможностей КТ необходима разработка различных методов функционализации их поверхности для адаптации к конкретным задачам диагностики.

В этом обзоре рассмотрены принципы классификации, проектирования и синтеза новых наноматериалов на основе МОК, COF и водородно-связанных органических каркасов (HOF), представляющих последнее поколение ретикулярных материалов. 2D-материалы образуют однослойные или многослойные структуры, состоящие из одного или нескольких элементов толщиной в несколько нанометров. В последнее время был предложен ряд гибридных и/или иерархических пористых углеродных структур, которым в этой статье уделяется определенное внимание [10-13]. В отличие от МОК и COF образование пористых каркасов с водородными связями, основаны на нековалентных взаимодействиях. Эти структуры характеризуются отсутствием металлических узлов, обратимости образования водородных связей, хорошей термической стабильностью, развитой площади поверхности.

COF отличаются стабильностью, большим количеством свободных активных сайтов для связывания активных молекул и наличием π -электронов. Сочетание COF и МОК (COF/МОК, МОК/COF) по типу «ядро-оболочка» (core-shell) может продемонстрировать беспрецедентные синергетические характеристики и успешно использовать их во многих приложениях. Например, фоточувствительные датчики МОК и ковалентные органические каркасы позволили создать высокочувствительные биосенсоры для детекции вирусных ДНК/РНК с низким пределом обнаружения патогенных вирусов [10-13].

Углеродные наноматериалы с различными размерами наночастиц широко используются для приготовления гибридных нанокомпозитов на основе металлоорганических каркасов, в том числе одномерных углеродных нанотрубок (УНТ), двумерных структур графена, оксида графена (GO) и его восстановленной структуры (rGO).

Изучение и развитие двумерных 2D-наноматериалов продемонстрировали огромный потенциал в различных областях применения и открыли новые возможности для создания инновационных решений в области биомедицины, что подчеркивает важность дальнейших исследований в этом направлении. COF-датчики обладают большой площадью поверхности, что обеспечивает множество модифицируемых сенсорных участков, повышающих чувствительность, скорость отклика и диапазон обнаружения аналитов с применением FET-датчиков на полевых транзисторах. Более того, сигнал, возникающий в результате распознавания целевого аналита элементом биораспознавания, может быть усилен с помощью физических, химических или биологических методов, что значительно повышает чувствительность обнаружения целевых молекул.

Гибридные наноструктуры МОК/COF являются перспективными носителями для адресной доставки лекарств. В отличие от традиционных методов доставки лекарств новые пористые материалы обладают преимуществом в инкапсуляции лекарств в своих порах и способностью высвобождать эти лекарства в течение длительного времени [3, 15, 16].

1. МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИЕ КАРКАСЫ

Как уже было отмечено выше, металлоорганические каркасы (МОК) представляют собой пористый органо-неорганический гибридный материал, состоящий из ионов или кластеров металлов в качестве узлов и органической части в качестве линкеров посредством ковалентных и координационных связей [17]. Они обладают уникальными свойствами, такими как простота синтеза, разнообразие в структуре (более 100000 структур согласно Кембриджской базе данных кристаллов и миллионы возможных структур МОК прогнозируются *insilico*) [18, 19], характеризуя высокую Суд. площадь поверхности, настраиваемую пористость, настраиваемые размеры и уникальные оптические и электронные свойства. Поверхность МОК можно легко модифицировать с высокой клеточной биосовместимостью. Они широко используются в биомедицине рака и других заболеваний, включая терапию и диагностику, а также для многофункциональных приложений, вызывающих синергетический эффект [17].

В настоящее время новые применения МОК в качестве ключевых компонентов в области новых медицинских материалов привлекают особое внимание. Металлоорганические каркасы (МОК) синтезированы путем самосборки металлических узлов и органических лигандов посредством координационных взаимодействий. Среди множества методов классификации МОК (рис. 1) [20, 21], представлены изоретикулярные металлоорганические каркасы (IRMOF) [9, 10], цеолитно-имидазолатные каркасные материалы (ZIF) [22] и пористые координационные сети (PCN) [9]. Другая классификация МОК включает название университета или института. Например МОК Института Лавуазье (MILs) [8, 23] и Университета Осло (UiOs) [5, 9], HKUST-n представляют Hong Kong University of Science and Technology (Гонконгский университет науки и технологий) [9], NOTT-n - University of Nottingham (Ноттингемский университет), NU-n - Northwestern University (Северо-Западный университет) и т. д. IRMOF представляют собой самособирающиеся материалы группы $[\text{Zn}_4\text{O}]^{6+}$, содержащие ряд ароматических карбоновых кислот, в качестве лигандов с октаэдрической структурой [10].

ZIF представляют собой цеолитоподобные конструкционные материалы, синтезированные реакцией Zn^{2+} или Co^{2+} и имидазольных лигандов [9, 20]. Материалы MIL формируются с использованием элементов переходных металлов и лигандов двухосновных карбоновых кислот. PCN обладают множественными кубическими октаэдрическими нанокаркасами, которые могут образовывать пространственную структуру с топологией порового канала [23, 24]. UiO образуются в результате реакции Zr-содержащего правильного октаэдра $[\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4]$ и лиганда фталевой кислоты [25]. Методы синтеза материалов МОК включают традиционный метод реакции в растворе, гидротермальный (сольвотермальный) методы, включая нагрев с помощью микроволнового излучения, метод диффузии и механическое измельчение, метод микрожидкостного синтеза [9, 26].

Последние достижения в области нанотехнологий привели к разработке ряда диагностических устройств, содержащих наночастицы, которые обеспечивают несколько преимуществ по сравнению с обычными диагностическими платформами. Металлоорганические каркасы (МОК),

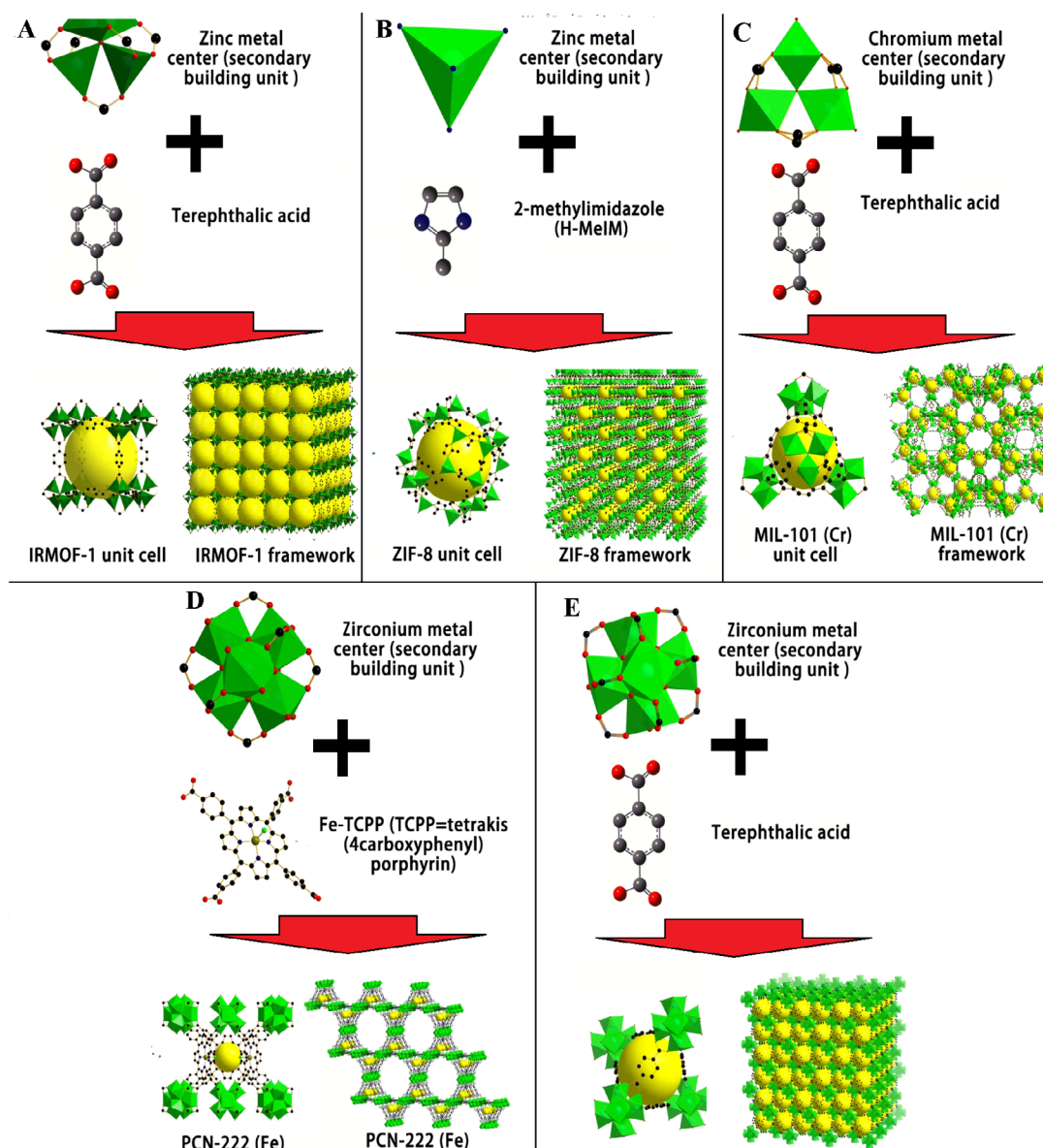


Рисунок 1. Примеры классификации металлорганических каркасов (МОК) [адаптировано из 20]. Схематические изображения металлических центров (вторичных строительных единиц), органических линкеров, элементарных ячеек и каркасов IRMOF-1 (A), ZIF-8 (B), MIL-101(Cr) (C), PCN-222(Fe) (D) и UiO-66 (E).

построенные с помощью органических линкеров и металлических узлов, представляют собой новый класс кристаллических пористых материалов со значительными потенциальными возможностями применения. МОК, получили обширные исследования в качестве универсальной платформы для функциональных приложений во многих областях исследований [27, 28].

Металлоорганические каркасы (МОК) оказались очень эффективными носителями для доставки лекарств в различных биологических приложениях. При этом одной из важнейших прикладных областей в геномной инженерии и терапии является создание систем для доставки генетического материала в клетку [29, 30]. Так, широко используемый для иммобилизации биоконструктивных цеолитоподобный имидазолатный МОК ZIF-8 на основе цинка показал высокую эффективность для доставки белков [31, 32], углеводов [33-36], вирусов [37] и клеток [38,39], а также плазмидной ДНК, микроРНК [40,41], нуклеопротеинов и компонентов систем редактирования генома [42-45]. В последние годы разработка гибридных наноструктур МОК на основе КТ, достигла значительного прогресса, что позволило

создавать инновационные нанокомпозиты с высокопористой структурой и низкой токсичностью, которые можно использовать для изготовления гибридных наноструктур типа ядро-оболочка, путем объединения дополнительных материалов. Существенным преимуществом МОК [29] является взаимодействие с клетками млекопитающих, которые способны подвергать эти полимерные композиты эндоцитозу, что обеспечивает эффективность введения инкапсулированных комплексов или композитов, содержащих целевые молекулы, в клетки-мишени, и в значительной степени облегчает процесс использования этих материалов без применения дополнительной модификации, обеспечивая высокую биосовместимость. Была разработана система доставки лекарств с использованием МОК, COF, которые реагируют на определенные стимулы окружающей среды, такие как pH, температура с целью повышения эффективности лекарств и снижения побочных эффектов. Другим важным фактором, облегчающим адресную доставку, является способность МОК защищать лекарственные препараты или генетический материал от деградации в биологической жидкости и обеспечивать его

контролируемое высвобождение [30]. Сейчас мы находимся на пороге ренессанса в этой важной для медицины области знаний, и назрела необходимость обобщения полученных в последнее время результатов и дать прогноз дальнейшего развития. В целом следует констатировать, что интерес к использованию КТ в медико-биологических исследованиях и диагностике постоянно растёт и развивается.

2. БИОМАРКЕРЫ, БИОРЕАГЕНТЫ И ДЕТЕКТИРУЮЩИЕ МЕТКИ ДЛЯ ИХ ОБНАРУЖЕНИЯ

2.1. Биомаркеры заболеваний и инфекций

Содержание различных белков зависит от состояния организма, и ряд из них может использоваться в качестве биомаркеров заболеваний и выявления патологий. В инфекционных заболеваниях в качестве антигенов выступают вирусы, бактерии или молекулы, на которые организм вырабатывает антитела в ходе иммунного ответа при появлении их в организме. Большинство клинически значимых биомаркеров содержатся в крови на уровне пять-семь порядков ниже концентраций самых распространенных белков плазмы [46]. Следует учитывать, что для достоверной диагностики заболевания в сложной биологической среде необходимо одновременно определять несколько биомаркеров, т.е. осуществлять мультиплексный анализ. В настоящее время эта проблема может решаться с использованием современных молекулярно-биологических методов и иммунологических подходов [17, 47].

2.2. Биореагенты на основе антител и их аналогов

Основными источниками биореагентов для иммунохимического анализа являются поликлональные антитела, получаемые технологией гипериммунизации, моноклональные антитела, в основе получения которых лежит гибридная технология, рекомбинатные белки и пептиды, миниантитела, получаемые в основном по технологии фагового дисплея [48-50]. В последнее время в качестве биореагентов начинают использоваться нуклеотидные и пептидные аптамеры, получаемые в результате направленной селекции широкого набора исходных биополимеров [51-53]. Использование высокоэффективных технологий фаговых дисплеев и мишень-специфичных аптамеров позволяет получать комбинаторные библиотеки пептидов, белков и полинуклеотидов высокой специфичности без стадии иммунизации животных, что снижает затраты на разработку и производство необходимого широкого набора высокоспецифичных биореагентов тест-систем [48, 49, 54-56]. Новые технологии, позволяющие детектировать уникальные молекулярные биомаркеры из стандартных образцов биологического материала (например, крови, мочи и слюны), революционизируют диагностику заболеваний и прецизионную медицину.

Общей тенденцией современных исследований в диагностике связано с поиском новых стратегий получения модифицированных материалов, реконструированных биологических систем и синтеза соединений, которые проявляют свойства рецепторов биоаналитов, катализаторов и соединений, обеспечивающих селективность детектирования и формирование детектирующих сигналов.

Использование антител, антигенов, молекулярно-биологических маркеров заболеваний широко представлены в современных диагностических тестах, включая экспресс-варианты. Современный молекулярный дизайн и геновая инженерия позволяют решить многие проблемы, связанные с созданием биоспецифических антител, придавая им необходимые свойства, такие как биосовместимость, специфичность, стабильность, растворимость и т.д. [57-59].

В последние годы активно развиваются новые экспериментальные методы гибридного анализа для выявления ДНК. Как эффективная платформа амплификации, ПЦР-анализ использовался для чувствительного обнаружения широкого спектра аналитов, включая нуклеиновые кислоты, белки, небольшие молекулы и клетки. Основу метода составляет универсальный флуоресцентный сенсор (датчик) на основе нанокластеров серебра и оксида графена (AgNCs/оксида графена (GO)), который был разработан для обнаружения ДНК без меток посредством гибридного цепного анализа (HCR) [46, 60].

Биосенсоры на основе аптамера среди многочисленных применений имеют исключительные преимущества по сравнению с природными рецепторами, такими как антитела и ферменты. В качестве молекул-мишеней могут выступать небольшие органические молекулы (аминокислоты, нуклеотиды, различные метаболиты), пептиды, белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды, вирусные частицы, целые клетки [57-59, 61]. Получение аптамеров является важным направлением при создании высокочувствительных методов экспресс-диагностики.

Для дизайна эффективных конъюгатов биореагентов с детектирующими метками важны знания общих особенностей структуры этих биомолекул, связанные с распределением участков связывания антигенов или биомаркеров на поверхности биореагентов [61].

2.3. Детектирующие (сигнальные) метки для биореагентов

Большинство современных методов биомедицинских исследований и диагностики основано на использовании флуоресцентных меток, в качестве которых могут выступать молекулярные флуорофоры, КТ, наночастицы (НЧ) металлов и кремнезема [62, 63].

КТ представляют собой люминесцирующие полупроводниковые нанокристаллы, характерный размер которых лежит в диапазоне 1-20 нм. В качестве материала для создания КТ, флуоресцирующих в видимой и ближней ИК (БЛИК) области, наиболее часто используют композиции элементов II – VI групп (CdSe, CdTe, CdS и ZnSe), III – V групп (InP и InAs), а также IV-VI, I-III-VI, I-II-IV-VI и I-IV-VII групп (CuInS₂, Cu₂ZnSnS₄, CsPbBr₃). Периодической таблицы химических элементов Д. И. Менделеева. Благодаря квантово-размерному эффекту, КТ обладают широким спектром поглощения, узким и симметричным пиком флуоресценции, высокими значениями квантового выхода (КВ) и непревзойденной фотостабильностью.

В соответствии с элементным составом КТ подразделяются на 12 типов: IB - VIA (например Cu₂S), IB - VIIA (например AgBr), IIB - VIA (ZnTe, ZnSe, ZnS, ZnO, CdS, CdSe, CdTe, HgTe, HgSe, HgS), IIIA - VA (AlSb, AlAs, AlP, GaSb, GaAs, InGaAs, InAs, InP, InN), IVA - VIA (PbS, PbSe, PbTe), IVA (C, Si, графен), VA (черный P), IB – IIIA - VIA

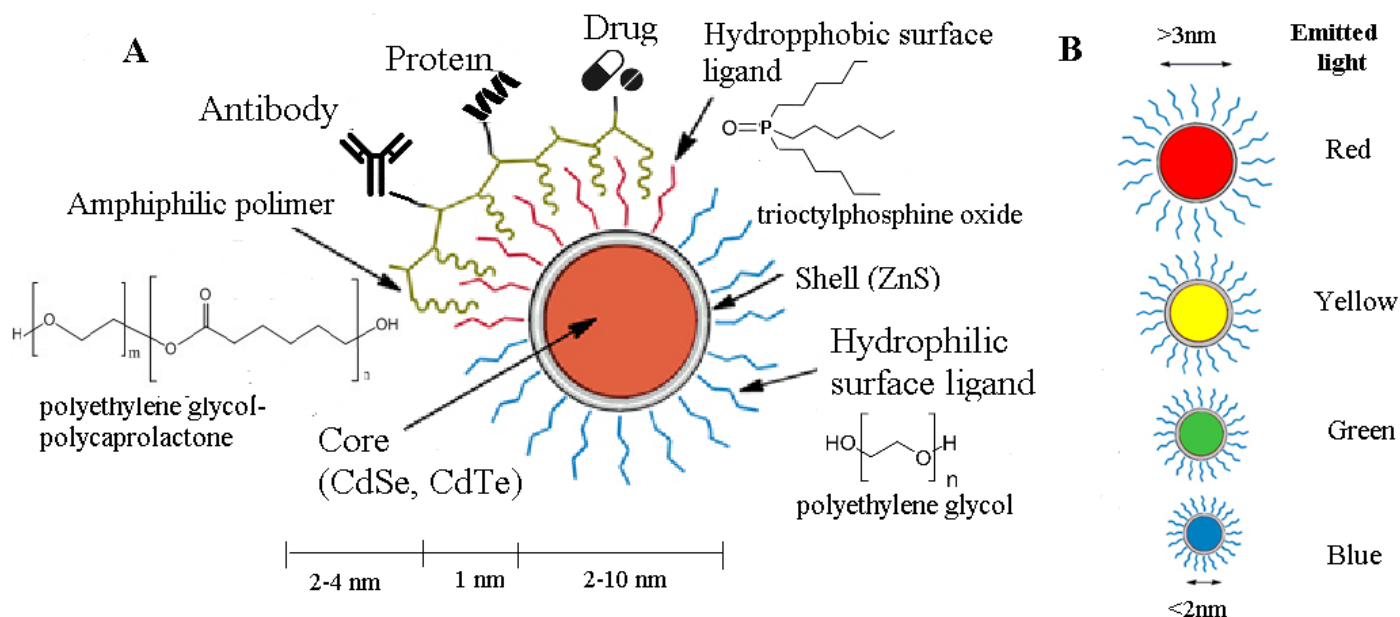


Рисунок 2. Структура квантовых точек [адаптировано из 82]. А – QDs (КТ) содержат полупроводниковую сердцевину-оболочку. Поверхность может быть покрыта гидрофильными, гидрофобными и амфифильными лигандами, которые могут быть дополнительно связаны с белками, лекарствами, антителами и другими соединениями; В – спектры излучения КТ можно регулировать, изменяя их размер; С – время жизни флуоресценции КТ в сравнении с другими флуорофорами.

(CuInS₂, CuInSe₂, AgInS₂), Pdots (точки полупроводникового полимера), дихалькогениды переходных металлов TMDC (TiS₂, TiSe₂, TaS₂, MoS₂, MoSe₂, WS₂, WSe₂, ReS₂), точки MXene состава M_{n+1}X_nTz (M = переходные металлы; X = C и/или N; n = 1–3; Tz = F[–], O^{2–} и OH[–]), перовскитные КТ (MPbX₃, где M = Cs или CH₃NH₃; X = Cl, Br или I).

Традиционные типы КТ ядро-оболочка состоят из двух частей, включая ядро из тяжелого металла и полупроводник с широкой запрещенной зоной [64,65]. Ядро обычно состоит из полупроводников II–IV, IV–VI или III–V групп (например, CdTe, CdSe, PbSe, GaAs и GaN), которые покрыты оболочками, например, ZnS или SiO₂, повышающими квантовый выход (КВ) [66, 67] (рис. 2).

Классификация КТ может быть проведена по их полупроводниковым материалам. При этом можно выделить широкозонные оксидные полупроводники ZnO, TiO₂ (ультрафиолетовый диапазон, 300–400 нм), среднезонные полупроводники A₂B₆ и A₃B₅ (видимый диапазон, 400–750 нм) и узкозонные полупроводники A₂B₄ (ближний ИК-диапазон – БЛИК, от 650 до 900 нм) [68]. Относительно новыми видами КТ являются КТ на основе углеродных материалов: углерод [69,70], графен [71] и нанодиамазы [72, 73], кремния [74], золота [75, 76] и дисульфида молибдена [77]. Были разработаны водорастворимые Au-КТ – нанокластеры золота, инкапсулированные в поли(аминоамино)дендримеры, обладающие размерно регулируемой флуоресценцией в видимой и БЛИК областях [36]. КТ/Au демонстрируют оптические и магнитные свойства, отличные от широко используемых НЧ коллоидного золота. Для целей биодиагностики важны видимый 400–750 нм и БЛИК 800–900 нм (окно прозрачности крови и других биологических объектов) оптические диапазоны.

За последнее десятилетие флуоресцентная визуализация в первом окне поглощения NIR (NIR-I, 700–900 нм) широко применялась при проведении фундаментальных исследований, доклинических и клинических исследованиях в медицине. NIR-I визуализация в области 700–900 нм характеризуется более глубоким проникновением в ткани при визуализации анатомических структур, метаболических процессов, а также при интраоперационном хирургическом удалении пораженных тканей.

Основными преимуществами оптических методов является быстрое обнаружение, устойчивость к электрическим и магнитным помехам и высокая информативность [38]. По сравнению с органическими и другими люминофорами КТ обладают рядом преимуществ. Свойства КТ могут варьироваться в широких пределах, благодаря наличию большого набора полупроводниковых материалов, сочетания их с другими материалами и вариативности возможных архитектур и размеров КТ [23, 78–81]. Все это обеспечивает эффективное использование КТ в качестве меток белков, полинуклеотидов и других биополимеров. КТ или их композиты, в отличие от полимерных композиций, позволяют преодолеть сложности проникновения через ГЭБ, вне- и внутриклеточных мембран и сохранения функциональной целостности инкапсулированных биоорганических соединений [78].

Оболочка КТ состоит из трех частей: гидрофобной, наночастиц, и дополнительной гидрофильной, обеспечивающей ее растворимость в воде и биодоступность для взаимодействия с биологически (физиологически) активными соединениями (рис. 2). Для повышения степени растворимости КТ можно использовать, например, полипропиленгликоль

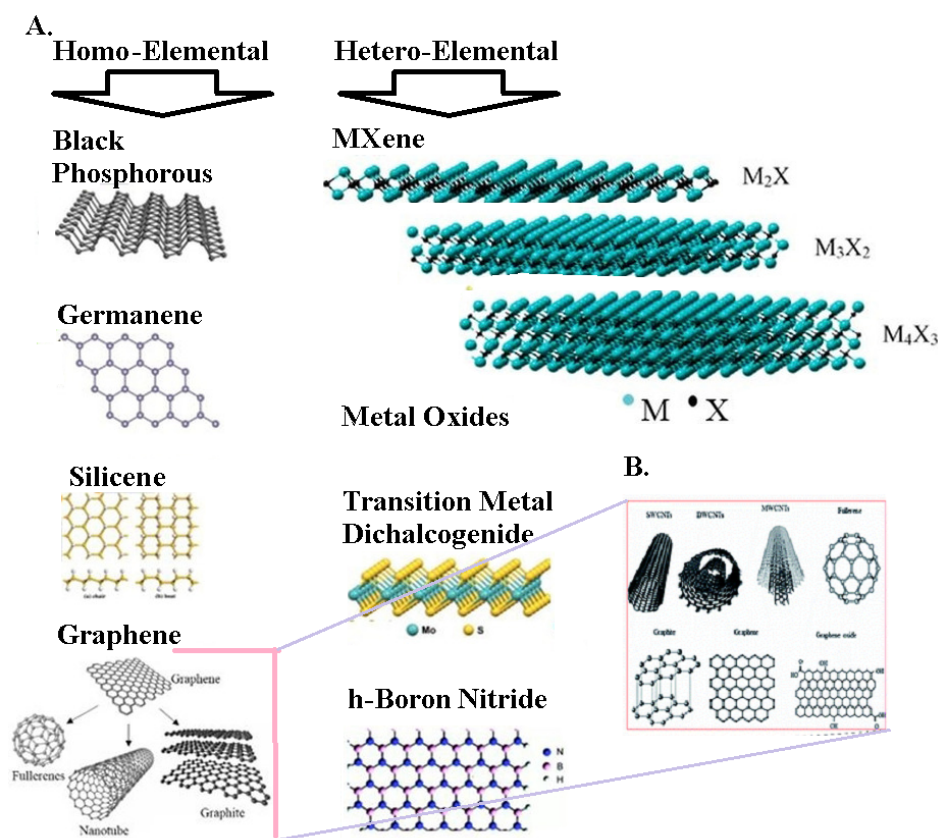


Рисунок 3. Структуры различных двумерных материалов. А – существующие одноэлементные и разнотелментные двумерные материалы, В – различные формы углеродных наноматериалов на основе графена. Адаптировано из [91, 27] .

или органические кислоты, содержащие тиольную группу [79].

Функционально активные группы могут быть связаны с оболочкой путем электростатического взаимодействия, ковалентного связывания, координационной связи или в результате адсорбции. Тип связи влияет на стабильность частиц и определяет их активность *in vivo* [80]. От степени деструкции в организме функциональной оболочки квантовых точек во многом зависит потенциальная токсичность синтезированных наночастиц [81]. Так несмотря на ряд преимуществ халькогенидные КТ характеризуются нежелательной токсичностью относительно живых клеток, тканей и организмов [82, 83]. Основная предполагаемая причина этой токсичности связана с выщелачиванием ионов кадмия из ядра. Поэтому для уменьшения токсичности было разработано новое поколение КТ, не содержащих кадмий, таких как кремниевые КТ (Si-KT), КТ ближнего инфракрасного диапазона (КТ Ag_2Se , КТ Ag_2S , КТ InP), углеродные точки (С-точки), графеновые КТ (GQD). В эту же группу вошел кластер наночастиц $Au/Ag/Cu$, не содержащих кадмий [84]. По спектроскопическим свойствам КТ превосходят традиционные органические флуорофоры, отличаются фотохимической стабильностью, в 10–50 раз большими коэффициентами экстинкции, более длительным сроком службы, чем у люминесцентных красителей, сравнительно более узкими полосами излучения и в 10–20 раз более яркой люминесценцией [85–87]. Это позволяет проводить мультиплексную биовизуализацию с одним источником. Высокая фотостабильность полупроводниковых нанокристаллов в 100–4000 раз превышает фотостабильность лучших органических флуорофоров [88–90], что позволяет

отслеживать отдельные вирусы в течение нескольких часов с высоким временным разрешением [85].

Механизм внутриклеточной доставки определяется комбинацией параметров, включая размер и поверхностный заряд нанонесителя. Поскольку плазматическая мембрана заряжена отрицательно, считается, что положительно заряженные молекулы, иммобилизованные на поверхности КТ, облегчают их поглощение клетками в результате электростатического взаимодействия с мембраной. Высокие коэффициенты экстинкции КТ увеличивают яркость всей системы FRET и тем самым облегчают обнаружение аналитов с применением FRET при очень низких концентрациях и вплоть до уровня отдельных молекул [85].

Пептид RGD (аргинин-глицин-аспарагиновая кислота) специфически нацелен на интегрин $\alpha_v\beta_3$, который сверхэкспрессируется во многих типах опухолей во время ангиогенеза. Этот пептид конъюгировали с КТ, используемые в качестве NIR-зонда для визуализации опухолей *in vivo* [87]. Общая структура биовектора была создана путем прикрепления пептида RGD и противоопухолевого препарата доксорубин (Dox) к поверхности КТ, излучающих в ближнем ИК-диапазоне, для одновременной визуализации и лечения [91].

С открытием квантовых точек появились впечатляющие перспективы развития генетики и молекулярной биологии, медицины и экологии. Наибольшее практическое применение получили наиболее легко синтезируемые «сферические» КТ. В биомедицинских исследованиях чаще всего используют КТ, состоящие из ядра и одного или нескольких слоев различных полупроводников, в которых реализуются гетеропереходы [88–90], а также нанокомпозиты КТ с

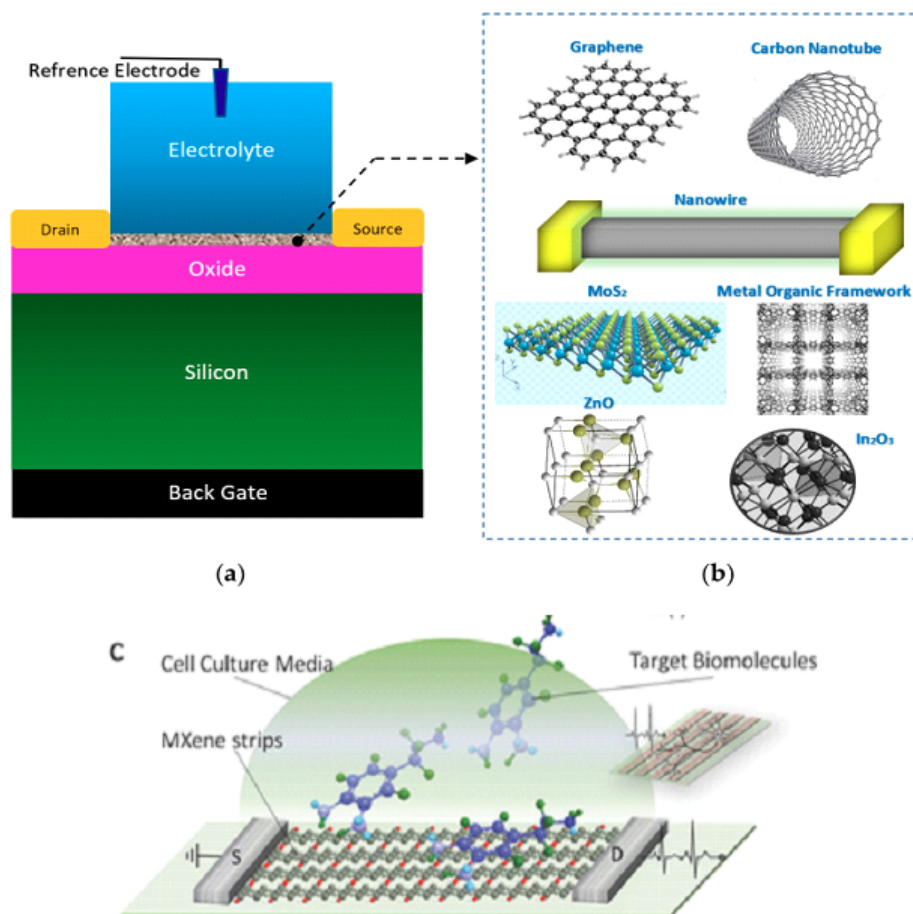


Рисунок 4. Схема обратно-затворных структур FET, используемых в структурах чувствительных элементов в Chem/BioFET. А - структура датчика; В – наиболее часто используемые наноматериалы в качестве чувствительного элемента и основного проводящего канала [103] (CC BY-SA 4.0); С – схема биосенсора на основе полевых транзисторов MXene [адаптировано из 104].

другими активными материалами, такими как углеродные наноматериалы (углеродные точки, углеродные КТ, графен и его производные, металлоорганические каркасы) (рис. 3) [91].

2D-материалы представляют собой однослойные или многослойные материалы, состоящие из одного или нескольких элементов толщиной в несколько нанометров. Их уникальные, настраиваемые физические и химические свойства, включая простоту химической функционализации, делают этот класс материалов полезным в различных технологических приложениях. Возможность использования 2D-материалов в значительной степени зависит от новых синтетических подходов, способствующих улучшению свойств, повышению производительности, долговечности и снижению затрат при производстве. Так при синтезе 2D-наноматериалов широко применяются гидротермальные процессы через путь синтеза прекурсора-продукта. Этот метод включает в себя системы периодического или непрерывного потока. Оба метода дают частицы с различной морфологией, размером и площадью поверхности из-за различных механизмов образования частиц. Периодический и непрерывный гидротермальный поточный синтез успешно применялся при получении ряда двумерных производных (графена, MXene и дисульфида молибдена), включая их химическую функционализацию, как выгодный подход к исследованию свойств этих материалов и перспективы дальнейших исследований [91].

2.4. Технология полевых транзисторов на основе углеродных наноматериалов для обнаружения биомаркеров

Интенсивное развитие технологии создания полевых транзисторов непосредственно связано с использованием уникальных свойств новых наноматериалов в качестве преобразователей FET. Материалы для датчиков являются одними из наиболее важных компонентов, которые необходимо учитывать при изготовлении биосенсоров на полевых транзисторах. Среди наиболее привлекательных наноматериалов, вызывающих особый интерес, являются наноматериалы на основе кремния (кремниевые нанопроволоки - SiNW), дихалькогенидов переходных металлов [92, 93] и углеродные (двумерные материалы, такие как графен, графеновые наноленты, окись графена, углеродные нанотрубки, включая многослойные углеродные нанотрубки (MWCNT) и однослойные углеродные нанотрубки (SWCNT), МОК, интеграция которых в структуру сенсорных каналов значительно улучшает характеристики биосенсорных устройств типа FET (рис. 4) [94-102].

Принцип действия биосенсоров на основе полевых транзисторов основан на изменении проводимости канала полевого транзистора, который формируется в полупроводниковой нанопроволоке (NW), путем изменения плотности свободных носителей заряда, вызванного модуляцией потенциала на поверхности сенсорного элемента при его взаимодействии с аналитом. Типичный датчик на

основе полевого транзистора состоит из полупроводникового канала (SiNW p/n-типа) и трех электродов исток (S), сток (D) и электрод затвора (G). Область между стоком и истоком функционирует как элемент биологического распознавания, который взаимодействует с целевым аналитом/биомолекулами и определяет их концентрацию и электрическую активность. SiNW-FET состоит из одного SiNW (или пучка SiNW), который подключен между электродом истока (S) и стока (D), уложенным на пластину Si. Электроды истока и стока взаимодействуют друг с другом через полупроводниковый канал, в то время как электрод затвора модулирует проводимость канала через приложенный электрический потенциал. Молекулы рецептора, иммобилизованные на SiNW (s), используются для распознавания конкретных мишеней с помощью биосенсора SiNW-FET (рис. 4).

2.4.1. Дихалькогениды переходных металлов

Атомно-слоистые дихалькогениды переходных металлов (TMDC) обладают значительным потенциалом для создания недорогих транзисторных биосенсоров следующего поколения, которые позволяют проводить количественную оценку биомолекул на уровне одной молекулы. MXene-графеновые датчики на полевых транзисторах были разработаны для обнаружения вируса гриппа и коронавируса со значительной химической чувствительностью за счет связывания антигена с антигеном для получения электрохимической передачи сигнала после осаждения вирусов на поверхность полупроводникового канала. Предел обнаружения составлял всего ~125 копий/мл для вируса гриппа и 1 фг/мл для рекомбинантного шиповидного S-белка 2019-nCoV [105, 106]. В ряде исследований показано, что включение MXenes и графеновых молекул в структуру датчиков позволяет получить пористые материалы с высокой способностью связывания ферментов и получить биосенсорные устройства с улучшенным средством и стабильностью [107]. Эти соединения имеют большую ширину запрещенной зоны, чем графен, и превосходные характеристики, такие как большая площадь поверхности и высокая скорость переноса электронов [108, 109]. На основе Ti_3C_2 -MXene-FET были разработаны высокочувствительные датчики (устройства) для обнаружения нейромедиаторов и зондирования потенциалов действия в первичных нейронах гиппокампа [104]. Биосовместимые полевые транзисторы (FET) были использованы для быстрого, прямого и безметочного обнаружения биологических маркеров различных заболеваний, представленных в таблице 1 [110, 111]. Взаимодействие между молекулой-мишенью и MXenes изменяет проводимость канала. Это изменение проводимости коррелирует с концентрацией целевой биомолекулы, и, таким образом, позволяет проводить количественное обнаружение биомолекул (табл. 1).

Исследования показывают, что 2D-MXene на основе Ti_3C_2 (карбида титана), в частности, обладает большим потенциалом в качестве средства доставки лекарств. Его уникальная биологическая активность, ультратонкая двумерная структура и способность легко проникать в кровеносные сосуды делают его ценным инструментом в химиотерапии онкологических заболеваний [112].

Обнаружение опухолевого маркера углеводного антигена 125(CA125) может быть улучшено с использованием

биметаллических органических каркасов МОК (MIL-101(Fe)-NH₂ и UiO-66-краситель) в структуре иммуносенсора. Был разработан универсальный подход синтеза однородных композитов MXene и MIL-101(Fe)-NH₂, использующий преимущества обоих материалов [113]. MXene обладает превосходной электропроводностью и большой площадью поверхности, тогда как, мезопористый MIL-101(Fe)-NH₂ увеличивает емкость при иммобилизации первичных антител к CA125 антигену и обеспечивает каталитическую активность благодаря металлическим центрам железа (Fe). Кроме того, UiO-66, модифицированный метиленовым синим (MB), использовали в качестве электрохимического иммуносенсора для обнаружения CA125. Этот иммуносенсор показал высокую чувствительность и низкий предел обнаружения (LOD) – 0.006 МЕ/мл. Эти характеристики делают его высоко перспективным для ранней диагностики онкомаркера CA125, повышающим эффективность терапевтических стратегий и улучшения клинических прогнозов.

Дисульфид молибдена, представленный в виде монослойной или многослойной двумерной гексагональной кристаллической структурой, относится к биосовместимым материалам, обладает превосходными электрическими свойствами и широко используется при изготовлении полевых транзисторов и сенсорных устройств [114].

3. НАНОПЛАТФОРМЫ МОК, COF И ИХ КОМПОЗИТЫ

Различные наноматериалы, такие как, органические полимеры и неорганические пористые матрицы, были успешно разработаны для лечения рака и других биоприложений в медицине [115, 116]. Основным недостатком применения этих наноструктур является более низкая емкость, неконтролируемое высвобождение, что ограничивает их применимость. Для преодоления этих недостатков, были предложены и широко исследованы новые подходы, включающие использование пористых металло-органических соединений рамочной структуры (МОК), топология которых определяется геометрией лиганда, которые включали связывание органических молекул и ионов металлов (МОК) и ковалентных органических каркасов (COF), которые связывали органические молекулы.

Отметим также большую привлекательность нового типа гибридных наноматериалов на основе металлоорганических каркасов (МОК), характеризующихся высокой подвижностью заряда и проводимостью, высокой пористостью, однородными порами и каналами нанометрового размера, обладающие высокоразвитой структурой и возможностью проведения модификации поверхности [117-119].

3.1. Пористые кристаллические органические полимерные материалы (COF)

COF представляют новый класс пористых кристаллических органических полимерных материалов, которые синтезируются путем полимеризации органических мономеров, используемых в качестве строительных элементов (блоков), соединенных прочными ковалентными связями, и содержащих легкие элементы, такие как углерод (C), азот (N), кислород (O), водород (H) и бор (B). Разработка методов синтеза COFs основана на

Таблица 1. Транзисторы МОК, COF FET для зондирования ДНК/ПНК [137] (CC BY-SA 4.0) и электрохимические сенсоры, используемые для обнаружения биомаркеров заболеваний.

Аналит	Модификация полупроводникового электрода	Материал канала	Электролит	Предел обнаружения	Диапазон	Литература
DNA	COF-on-MOK	PEDOT:PSS	PBS	0.003 фМ	0.01 фМ–1 пМ	[147]
DNA	AuNPs/CdSQDs	PEDOT:PSS	PBS	1 фМ	1 фМ–1 пМ	[148]
RNA	CdS QDs/TiO ₂	PEDOT:PSS	PBS	1 пМ	1 пМ–10 мкМ	[149]
DNA	ssDNA/CQDs/Au	Полиметилметакрилат (ПММА)/графен	PBS	1 аМ	1 аМ–0.1 нМ	[150]
RNA	Au/ssDNA	Graphene	PBS	10 ⁻²⁰ М	10 ⁻²⁰ М–10 ⁻¹² М	[151]
NSE Биомаркер рака	MOK/COF/CdS QDs	PEDOT:PSS	PBS	0.033 пг/мл	0.1 пг/мл–100 нг/мл	[152]
Malathion	MOK/PEDOT	PEDOT:PSS	PBS	0.03 нг/л	0.1–10 мкг/л	[153]
Билирубин (I-Bil)	MOK/U6H@TiO ₂ NRs	PEDOT:PSS	PBS	0.022 фМ	10 ⁻¹⁶ –10 ⁻⁹ М	[154]
SARS-CoV-2 антитело	Графен	< 2 min	FET	2.6 аМ	5 аМ–5 пМ	[155]
Электрохимические сенсоры, используемые для обнаружения биомаркеров заболеваний						
Аналит	Биомаркер	Материал	Метод обнаружения	Предел обнаружения	Диапазон (LOD)	Литература
HIV-1 DNA	Cu–MOK@CuPc–TA–COF	Гибридизация ДНК	Электрохимический сигнал	0.18 фМ	1 фмоль–1 нмоль	[156]
Острый миокардит	miR-721	MOF@Au@G-triplex/hemin nanozyme	CA	0.25 фМ	0.5 фМ–1 нМ	[157]
Гепатит С	HCV gene	S-BN QDs	ECL	0.17 пМ/л	5 пМ/л -нМ/л	[158]
Ревматоидный артрит	IL-6	AuNPs/graphene	CA	0.42 пг/мл	0.97–250 пг/мл	[159]
Гепатит В	HBV-DNA	BN-CDs	ECL	18.08 аМ	100 аМ–1 нМ	[160]
ВИЧ	ДНК	Ni-MOK/AuNPs/CNTs	DPV	0.13 нМ	10 нМ–1 мкМ	[161]
Сепсис	С-реактивный белок (CRP)	AuNPs@C-ZIF ₆₇	DPV	0.44 пг/мл	10 пг/мл–10 мкг/мл	[162]
Нейродегенеративные заболевания	Дофамин	Ti ₃ C ₂ T _x MXene	ECL	100 нМ	100 нМ~50 мкМ	[163]
Covid-2	SARS-CoV-2 антиген	MOK наногибриды <5 min	Электрохимический биосенсорный чип	6.68 фг/мл (в буферном растворе), 6.20 фг/мл (в сыворотке)	10–10 ⁷ фг/мл	[164]
Рак молочной железы	CA15-3	GCE/MIL-156 MOK@COF@Au	DPV	2.6 наноЕ/мл	30–100 наноЕ/мл	[165]
Omicron	crRNA	AuE-MXene-AuNPs	SWV	1 фМ	1 нМ–10 фМ	[166]
AIDS	HIV DNA	3D CdSe QDs-DNA/SnO ₂ nanolowers	ECL/PEC	1.38 фМ	0.5 мкМ–5 фМ	[167]

Таблица 1 (продолжение).

Электрохимические сенсоры, используемые для обнаружения биомаркеров заболеваний						
Аналит	Биомаркер	Материал	Метод обнаружения	Предел обнаружения	Диапазон (LOD)	Литература
AIDS	HIV DNA	3D CdSe QDs-DNA/ SnO ₂ nanolowers	ECL/PEC	1.38 фМ	0.5 мкМ–5 фМ	[167]
Рак яичников	CA 125	MOK-808/CNTs	EC	0.5 пг/мл	0.001~0.1 нг/мл и 0.1~30 нг/мл	[168]
Гепатит В	HBV DNA	Al-MOK	–	62.1 аМ	100 аМ-10 пМ	[169]
Рак яичников	CA125	Ce-MOK/TPN-COF/ CNT, UiO66@MB	EC	0.088 нг/мл	0,0001-100 ЕД/мл	[170]
Рак яичников	CA125	MXene/MIL-101(Fe)-NH ₂	EC	6.0 нг/мл	0.2–1000 МЕ/мл	[113]

Примечание. EC – электрохимические методы, ECL – электрохемилюминесценция, DPV- дифференциальная импульсная вольтамперометрия, CV – циклическая вольтамперометрия, BN - нитрид бора, CA – хроноамперометрия, I-Bil – билирубин, NSE - нейрон-специфическая енолаза.

принципах ретикулярной химии. Формирование структуры COFs зависит от природы мономеров, что является отличительной особенностью каркасных структур COFs. Синтез COF можно настраивать и контролировать на атомном уровне. COF можно адаптировать для различных применений, изменяя размер и длину линкеров. COF обладают способностью реплицировать множество идентичных сайтов связывания в своей структуре, что позволяет эффективно преобразовывать и усиливать сигнал для достижения высокой чувствительности в биосенсорных устройствах. Сообщалось о получении флуоресцентных сенсоров на основе 2D COFs, связанных с усилением или тушением флуоресценции [120]. В настоящее время COF широко используются в качестве перспективной платформы в области биомедицины [121, 122], включая доставку лекарств [123, 124], биовизуализацию [125, 126], терапию [127, 128] и экологию [129, 130]. Экологический мониторинг с применением COFs, помогает отслеживать и выявлять загрязняющие вещества в воздухе, воде и почве [129, 130]. Большая площадь поверхности COF обеспечивает эффективное взаимодействие с молекулами анализируемого вещества, облегчая их обнаружение при низких концентрациях.

Объемные 2D COF синтезируются из их прекурсоров-мономеров различными методами, такими как сольвотермальный, микроволновый, ионотермический, сонохимический, механохимический и синтез с использованием паровой фазы. Ковалентные органические наноленты (CON) готовятся из объемных 2D COF (синтезированных, как указано выше) путем отшелушивания с помощью растворителя, механического расслаивания или химического отшелушивания [131, 132]. Пористость 2D COF можно модулировать, настраивая геометрию пор, размер пор, схему укладки слоев и ориентацию пор, которые определяются выбором молекулярных строительных блоков и размерами линкерных молекул [131, 133]. Расположение пор также определяют пористость 2D COF.

Топология COF определяется размером и симметрией строительных блоков, а также связностью линкеров [134, 135]. В зависимости от топологического расположения строительных блоков COF делятся на двумерные (2D) и трехмерные (3D) (рис. 5) [136, 137].

Наночастицы ковалентного органического каркаса

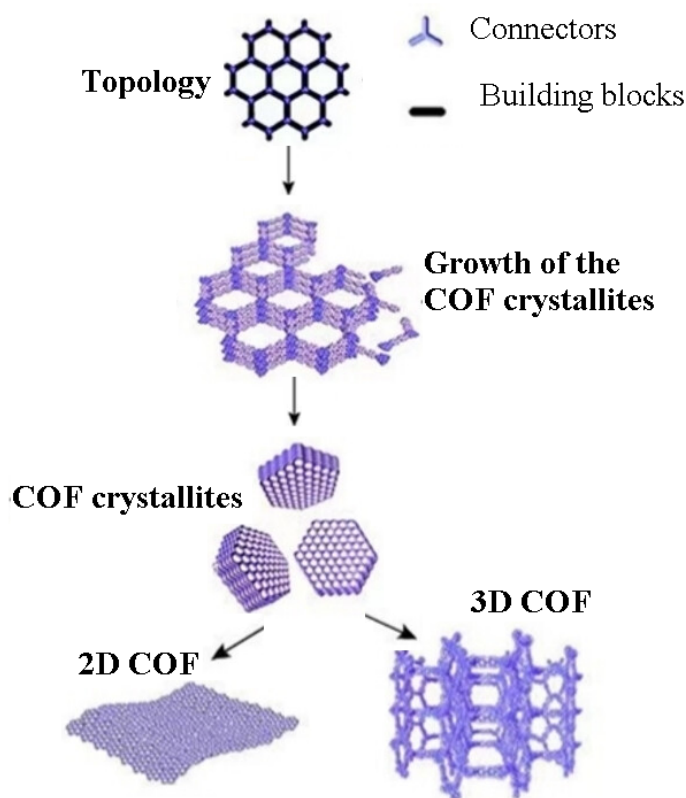


Рисунок 5. Топология и рост COF(адаптировано из [137]).

с иминной связью (nCOF) были использованы для пероральной доставки инсулина в организм животного. Гастрорезистентный nCOF был приготовлен из слоистых нанолентов с инсулином, загруженным между слоями нанолентов. Нагруженный инсулином nCOF продемонстрировал защиту инсулина в пищеварительных жидкостях *in vitro*, а также высвобождение в ответ на глюкозу [138]. В перспективе, пероральные системы доставки инсулина на основе nCOF способны заменить традиционные подкожные инъекции, облегчая проведение инсулинотерапии.

Разработанные методы синтеза соединений COF позволяют получать как 2D, так и 3D COF структуры [131, 133, 137]. Основу и разнообразие структур COF составляют большое количество химических соединений

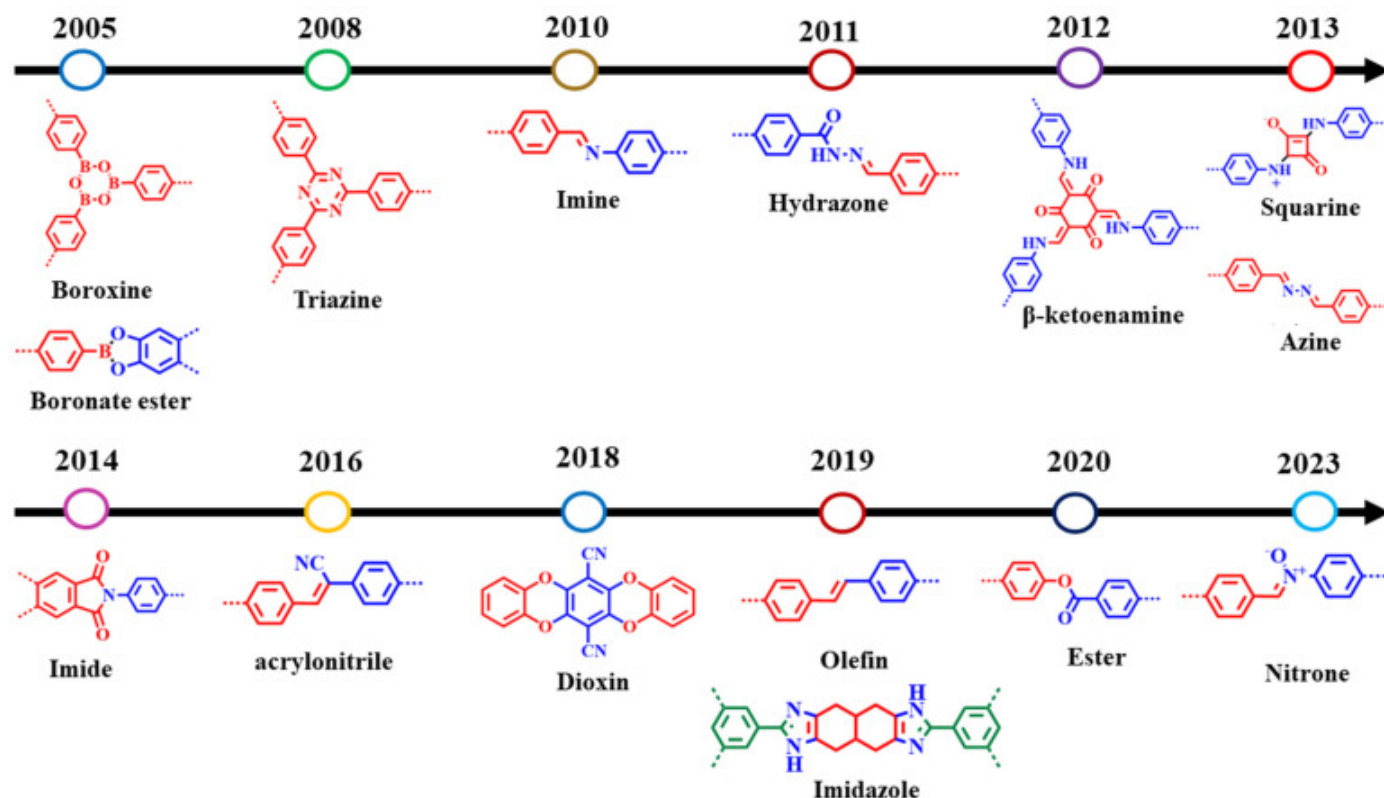


Рисунок 6. Синтетические подходы и химические связи, используемые для синтеза двух- и трехмерных ковалентно-органических каркасных структур (COF) [134] (CC BY-SA 4.0).

и образование стабильных связей, в том числе иминовых, образующиеся при конденсации альдегидов и аминов [134]. Иминные связи (основания Шиффа) являются наиболее распространенной стратегией синтеза, используемой для создания COF. Гидразиды обратимо конденсируются с альдегидами с образованием гидразонов, что позволяет использовать это соединение для синтеза COF [139]. Благодаря азиновой связи можно получить различные геометрии пор. Кето-енаминовые COF отличаются высокой химической стабильностью в кислых и щелочных средах [140]. Ковалентные триазин-каркасные структуры с настраиваемой пористостью и изменяемой структурой делают их перспективными для решения экологических проблем [141, 142].

Существует множество других способов образования COF, помимо перечисленных выше, эфирных, олефиновых и оксазольных, которые позволяют создавать значительное количество двумерных COF (рис. 6) [134]. COF на основе иминов можно разделить на две основные категории: с гидразоновой связью и с основанием Шиффа. Они различаются в зависимости от наличия связей $-C=N$.

Изучение и развитие двумерных наноматериалов продемонстрировали огромный потенциал в различных областях применения, открывает новые возможности для создания инновационных решений в области биомедицины, что подчеркивает важность дальнейших исследований в этой области. Однако сложность их синтеза препятствует коммерциализации этих платформ и массовому производству [144, 145].

3.2. Полевой транзисторный датчик на основе COF/MOK

Принцип функционирования FET-датчиков основан

на селективном захвате целевых анализируемых веществ на модифицированной поверхности полупроводникового (сенсорного) канала. COF-FET датчики, благодаря своей развитой площади поверхности, предоставляют множество модифицируемых сайтов связывания (сенсорных участков), что значительно повышает чувствительность, скорость отклика и диапазон обнаружения аналитов FET-датчиков (табл. 1). При контакте целевого вещества с материалом COF происходит химическое взаимодействие, приводящее к изменениям в проводимости и переносу электронов. Эти изменения могут быть зарегистрированы по изменениям выходного тока или напряжения полевого транзистора, что позволяет осуществлять детектирование целевого вещества. Jin и соавт. усовершенствовали графеновый полевой транзистор (GFET), используя однородную мезопористую пленку COF с тиоэфирными связями. Это было достигнуто с помощью межфазной сольвотермической реакции (рис. 4а) [103-105]. Графен обладает высокой подвижностью и малой толщиной, что позволяет значительно повысить коэффициент усиления сигнала FET и обеспечивает уникальные преимущества при обнаружении сверхнизких концентраций анализируемых веществ. Тиоэфирные связи в структуре COF демонстрируют сильное взаимодействие с ионами ртути (Hg^{2+}), в то время как другие ионы металлов (Na^+ , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , Pb^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} и т. д.) слабее связываются с тиоэфирами. Это позволяет добиться селективной адсорбции Hg^{2+} . Обнаружение Hg^{2+} было успешно проведено в растворе, содержащем поли(3,4-этилендиокситиофен):полистиролсульфонат в концентрации примерно 30 частей на миллион. Предел обнаружения составил 10^{-10} М, а время отклика менее 50 мс, что сопоставимо с измерениями в незагрязненной среде. Результаты указывают на потенциальное применение

COF в высокопроизводительных датчиках FET, устойчивых к загрязнению.

В другой работе [146] Wang и соавт. использовали метод сверхкритического растворения в расплаве для выращивания фотоактивного слоя COF (COFTP-ру) с функционализированными пиреновыми группами на графен-полевом транзисторе (GFET). Данный подход позволяет эффективно детектировать различные малые молекулы (рис. 4b) [137, 146]. Пиреновые группы в составе COFTP-ру способны поглощать энергию падающего света, генерируя значительное количество электронно-дырочных пар. Под воздействием встроенного электрического поля фотогенерированные электроны накапливаются на энергетическом барьере интерфейса в COFTP-ру, в то время как фотогенерированные дырки диффундируют в графен. Накопленные электроны функционируют как локальные затворы, увеличивая ток в графеновом канале через механизм емкостной связи. Кроме того, авторы повысили чувствительность определения малых молекул за счет фотохимического эффекта. При освещении COFTP-ру/графеновый хемотранзистор продемонстрировал возможность обнаружения низкомолекулярных аналитов (метилглиоксаля) при концентрации 10^{-19} М, что на пять порядков ниже по сравнению с существующими технологиями. В таблицах 1 и 2 приведено использование гибридных структур для выявления нуклеиновых кислот, характеризующих различные заболевания.

МикроРНК(миРНК)представляют собой перспективные биомаркеры для ранней диагностики онкологических заболеваний благодаря их высокой специфичности и различиям в уровнях их экспрессии при разных типах рака (например, рак легких, молочной железы и рака простаты) и на разных стадиях онкогенеза. Они действуют как супрессоры и промоторы опухолей во многих аспектах автономного поведения раковых клеток, а также играют важную роль не только как биомаркеры опухолевых заболеваний, но и рассматриваются в качестве эволюционных биомаркеров микроокружения опухоли. Уровень экспрессии миРНК может использоваться в качестве прогностического маркера для ранней диагностики и терапии [137, 156, 157, 160]. Однако количественная оценка микроРНК затруднена из-за их низкой концентрации и высокой гомологичности в биологической жидкости (моча, кровь, слюна и др.). МиРНК составляют лишь несколько процентов от общего количества РНК в плазме, что требует разработки чувствительных биосенсоров для их обнаружения. Недавно были разработаны высоко чувствительные биосенсоры, основанные на методах электрохимического усиления сигнала, которые позволяют сократить время анализа до 80 мин и обеспечивают мультиплексное обнаружение микроРНК-21 и микроРНК-141.

Нои и соавт. использовали гетеропереход MOK/COF/CdS КТ в качестве фотовольтаического затвора для создания ОПЕСТ-устройства, предназначенного для детекции нейрон-специфической енолазы (NSE) — важного биомаркера онкологических заболеваний. Разработанный сенсор обеспечивал линейный диапазон детекции от 0.1 пг/мл до 100 нг/мл с пределом обнаружения 0.033 пг/мл [152].

Аналогичным образом, Ding и соавт. разработали фотоэлектрохимический датчик ОПЕСТ-ПЕС. Основу датчика составили наноконкомпозиты PEDOT/Fe-MOF, используемые в качестве фотоактивного запирающего материала. Этот

биосенсор был применен для детекции фосфорорганического пестицида малатиона с использованием аптамера, как молекулярного распознающего элемента. Предел обнаружения составил 0.03 нг/л, что свидетельствует о высокой чувствительности системы [153].

В последние годы ОПЕСТ/ОПЕСТ-биосенсоры на базе MOK/COF демонстрируют устойчивый рост внимания в области выявления макромолекул. Например, Cai и соавторы [154] разработали наноструктурированные массивы диоксида титана (TiO_2 NRs), покрытые MOK с высокой концентрацией гидроксильных групп (U6H@TiO_2 NRs). На их основе был сконструирован светочувствительный электрод, обладающий высокой селективностью и чувствительностью.

PEDOT — проводящий полимер поли(3,4-этилендиокситиофен) (PEDOT) и его комплекс с поли(стиролсульфоновой кислоты) (PEDOT:PSS) представляют собой гибкие органические проводники, растворимые в воде, и обладающие высокой проводимостью. Эти соединения обычно используются в качестве активного слоя (ионно-селективных датчиков) в биосенсорных устройствах типа ОПЕСТ (органические электрохимические транзисторы). Этот электрод был интегрирован в систему ОПЕСТ для детектирования билирубина (I-Bil). Прочное связывание между U6H@TiO_2 NRs и I-Bil обеспечивалось посредством координационных взаимодействий, водородных связей и π - π -стекинга, что позволило достичь точного контроля интенсивности сигнала (I-D). Устройство продемонстрировало линейную зависимость в диапазоне от 1×10^{-16} - 1×10^{-9} М с пределом обнаружения 0.022 фМ [154].

Разработка чувствительного метода обнаружения SARS-CoV-2 имеет большое значение для сдерживания пандемии. В этой работе был сконструирован биосенсор на основе графенового полевого транзистора (g-FET), который продемонстрировал сверхчувствительное обнаружение антител к SARS-CoV-2 с пределом обнаружения (LoD) до 10^{-18} М (что эквивалентно 10^{-16} г/мл). g-FET-транзисторы модифицированы белками шипа S1, и биологическое распознавание антител к SARS-CoV-2 происходит вблизи поверхности графена, что позволяет обнаружить ~150 антител в 100 мкл цельной сыворотки, что является самым низким значением LOD при обнаружении антител. Время диагностики сокращается до 2 мин при проведении анализа клинических образцов сыворотки. Таким образом, g-FET-транзисторы обеспечивают быстрый и точный скрининг SARS-CoV-2, а также открывают большие перспективы для предотвращения и контроля других эпидемических вспышек в будущем [155].

Хи и соавт. разработали новый гибрид MOK@COF с превосходной электрохимической активностью и высокой фотоактивностью [28]. Имобилизовав комплементарную последовательность зонда ДНК ВИЧ-1, можно использовать гибрид MOK@COF для обнаружения ДНК ВИЧ-1, поскольку комплементарная гибридизация повышает импеданс гибрида и снижает как фотоэлектрохимические (ПЕС), так и электрохимические токи (ЕС) биосенсора. Таким образом, можно добиться двухрежимного обнаружения ДНК ВИЧ-1 в сыворотке крови человека. Было обнаружено, что оба тока линейно уменьшались с увеличением ДНК ВИЧ-1 в диапазоне от 1 фМ до 1 нМ, а предел обнаружения составил 0.07 фМ и 0.18 фМ для методов ПЕС и DPV соответственно, что указывает на сверхчувствительное определение целевых

молекул ДНК ВИЧ-1 [156].

Другие исследователи использовали никель-металлоорганический каркас (Ni-MOF), золотые наночастицы, углеродные нанотрубки и поливиниловый спирт для создания гибкого бумажного электрода, способного обнаруживать ДНК ВИЧ. Пленки CNT/PVA были нанесены на целлюлозные мембраны с помощью вакуумного фильтра, а затем на них были нанесены композитные материалы Ni-Au методом капельного литья. Это позволило создать гибкую композитную мембрану. Пленка CNT/PVA, расположенная рядом с целлюлозной мембраной, обеспечивает хорошую проводимость и биосовместимость. В то же время композит Ni-MOF/Au (наночастицы Au) с сопряженной системой π -электронов и большой площадью поверхности позволяет загружать больше зондовой ДНК, что повышает чувствительность сенсора. Датчик продемонстрировал широкий линейный диапазон обнаружения (10 нМ–1 мкМ) и низкий предел обнаружения 0.13 нМ с высокой специфичностью для полностью комплементарной целевой ДНК ВИЧ. Он также показал хорошую воспроизводимость и долгосрочную стабильность в использовании [161].

С-реактивный белок (СРБ) – это сферический пентамерный белок, синтезируемый в основном в печени, является ключевым регулятором воспаления. Повышенные уровни СРБ в крови являются четким индикатором воспаления после повреждения тканей, что делает его неспецифическим диагностическим биомаркером ревматоидного артрита и других воспалительных состояний.

Shui и соавт. [162] разработали высокопроизводительный аптасенсор для обнаружения СРБ на основе композитов AuNPs@C-ZIF67. Ромбический додекаэдрический карбонизированный композит C-ZIF67, загруженный золотыми наночастицами, служил в качестве сенсорной платформы, обеспечивая большую площадь поверхности и превосходную производительность переноса электронов. Меченные пероксидазой хрена антитела к СРБ (HRP-AbCRP) были введены в качестве зондов обнаружения для обеспечения специфичности сенсора. Механизм усиления сигнала, катализируемый ферментом, дополнительно повысил чувствительность и интенсивность сигнала электрохимического биосенсора. После оптимизации сенсор продемонстрировал линейный диапазон обнаружения от 10 пг/мл до 10 мкг/мл с пределом обнаружения 0.44 пг/мл ($S/N = 3$). Кроме того, он позволил быстро обнаруживать СРБ в образцах человеческой плазмы в течение 5 мин.

Дофамин является ключевым нейротрансмиттером и нейромодулятором, играющим двойную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Мониторинг уровня дофамина в системе *in vivo* имеет критическое значение для диагностики и профилактики нейродегенеративных заболеваний. Функционально устройство на основе MXene может обнаруживать дофамин в концентрации порядка 100×10^{-9} М, что значительно ниже, чем во многих ранее опубликованных результатах с использованием биосенсоров на основе графена. Биосенсор MXene-FET успешно прошел испытания при длительном культивировании нейронов и для изучения биологических процессов в клеточной модели. Созданный биосенсор на основе MXene позволяет отслеживать активность нейронов в культуральной жидкости в режиме реального времени [163].

Ряд опубликованных работ связан с созданием сенсоров на основе наноматериалов (квантовых точек, углерода и

металлов) для обнаружения различных аналитов. Включение КТ в наноструктуру обеспечивает количественное флуоресцентное считывание аналитического сигнала, отражающего опосредованно взаимодействие аналита с сигнальными зондами ДНК в виду проявления FRET. Диагностика ВИЧ-инфекции и ее усовершенствование постоянно привлекает исследователей. Zhou и соавт. [127] разработали инновационный биосенсор, который позволяет обнаруживать ВИЧ в низкой концентрации в биологической жидкости. Этот сенсор использует два режима работы: электрохемилюминесцентный (ЭХЛ) и фотоэлектрохимический (ПЕХ, ФЭХ). В качестве фоточувствительных материалов в сенсоре используются 3D квантовые точки CdSe (КТ). Они соединяются с функционализированной ДНК-наносетью разноцветком SnO_2 , который служит подложкой для ПЕХ. КТ SnO_2 и CdSe образуют каскадную полосу, которая способствует эффективному переносу фотогенерированных носителей. Для повышения чувствительности сенсора была использована стратегия каскадной амплификации двуногого ДНК-хода. Это позволило генерировать большое количество цепей ДНК и прикреплять многочисленные сигнальные зонды и квантовые точки к электроду. Датчик достиг линейного диапазона обнаружения от 0.5 мкМ до 5 фМ и предела обнаружения 1.38 фМ. При этом он обладает превосходной специфичностью, стабильностью и потенциалом для практического применения [167].

В другой работе нанокompозит Zr-тримезиновой кислоты MOF (MOF-808) с углеродной нанотрубкой (CNT) был синтезирован посредством *in situ* формирования MOF-808 на активированной CNT. Большая площадь поверхности и электрокаталитическая способность MOF-808 была использована для создания иммуносенсора для сверхнизкоуровневого обнаружения биомаркера рака яичников углеводного антигена 125 (CA 125). В качестве платформы для изготовления безметочного электрохимического иммуносенсора использовали стеклогуглеродный электрод, модифицированный MOF-808/CNT. Сайты связывания антител MOF-808/CNT были модифицированы стрептавидином. Иммуносенсор имел два линейных диапазона определения 0.001–0.1 нг/мл и 0.1–30 нг/мл, расчетный предел обнаружения составил 0.5 пг/мл ($S/N = 3$). Иммуносенсор показал превосходную воспроизводимость и селективность [168].

Гибридный нанокompозит на основе терефталонитрила (TPN-COF)/CNT в Ce-MOF, представляет собой синергетическую комбинацию компонентов, оптимизированную для детектирования раково-эмбрионального антигена 125 (CA125) без использования меток. Водородные связи и специфическое взаимодействие между лигандом тримезиновой кислоты и триазиновым кольцом на углеродном пастообразном электроде (CPE), модифицированном комплексом Ce-MOF/TPN-COF/CNT, способствуют (стимулируют) образованию иммунокомплексов, усиливая токовую реакцию и повышая чувствительность сенсорной системы. Таким образом удалось достичь низкого предела обнаружения ракового биомаркера CA125 порядка 0.000088 МЕ/мл с широким линейным диапазоном от 0.0001 МЕ/мл до 100 МЕ/мл [170].

Электрохимические аптасенсоры на основе MXene показали большие перспективы в выявлении биомаркеров рака и вирусных инфекций с пределом обнаружения на

Таблица 2. Электрокаталитические характеристики различных функциональных молекул на основе электрохимических биосенсоров, содержащие МОК, СОФ (адаптировано из [15]).

Электрод	Аналит	Метод	Линейный диапазон	Предел обнаружения (LOD)	Литература
Mg-MOK/GNPs/Mb	Трихлоруксусная кислота (ТКА)	CV	1–200 мМ	0.33 мМ	[175]
	Нитрит натрия	CV	0.8–18 мМ	0.26 мМ	
SPE/MoS₂-Cu-MOK/GNPs/Ab	CA125	DPV	0.5 мЕ/мл –500 Е/мл	0.5 мЕ	[176]
Cu-MOK/GNPs/CHA-HCR	MiR-21	DPV	0.1 фМ–100 пМ	0.02 фМ	[177]
GCE/MMOF/GNFs	H ₂ O ₂	CA	5 мкМ–15 мМ; 15–120 мМ	0.9 мкМ	[178]
GCE/FA-Zr-MOK	HeLa cells	EIS	1 × 10 ² –1 × 10 ⁶ клеток/мл	90 клеток/мл	[179]
GCE/NA-Zr-MOK/dsDNA	MiR-21	DPV	0.02–10 пМ	8.2 фМ	[180]
	Let-7a		0.01–10 пМ	3.6 фМ	
Cr-MOK/PdNPs/c-DNA	HeLa cells	DPV	5 × 10 ² –1.62 × 10 ⁷ клеток/мл	11.25 клеток/мл	[181]
Co-MOK/GNPs/MWCNT/Cyt-c	Nitrite	DPV	5 нМ–1 мМ	4.4 нМ	[182]
ITO/PANI/Cu-MOK/Ab	<i>E. coli</i>	EIS	2–2 × 10 ⁸ КОЕ/мл	2 КОЕ/мл	[183]
SPE/TCOF/SOD	Superoxide	CA	10 нМ–100 мкМ	0.5 нМ	[184]
GCE/COF/ACLE	Carbaryl	EIS	0.48–35 мкМ	0.16 мкМ	[185]
GCE/Fe₃O₄COF/HRP	Гидрохинон	DPV	0.5–300 мкМ	120 нМ	[186]
	(HQ)				
GCE/Fe₃O₄COF/GNPs/DNA	ATP	CV	5 пМ–50 мкМ	1.6 пМ	[187]
COF/DNA/HRP	экзосомы	CA	10 ⁴ –10 ⁷ частиц/мкл	7668 частиц/мкл	[188]

Примечание. GNP – наночастицы графена.

уровне фМ концентрации. [113, 168–171].

Платформа для высокочувствительного детектирования РНК вируса Зика на основе технологии ECL-РНК (переключаемой электрохемилюминесценцией) разработана в работе Zhang и соавт. [172]. Система включает металлоорганический гель на основе Zr-MOG, с AuNPs, графитоподобный нитрид углерода gC₃N₄ (AuNPs&g-C₃N₄@Zr-MOG) и металлоорганического каркаса (Fe-MIL-88 МОК) в качестве электродной матрицы и нанометки соответственно. Платформа была биофункционализирована с помощью сенсорной ДНК, помеченной Fe-MIL-88 МОК для усиления сигнала. Большая площадь поверхности каркасного геля (MOG) позволяет иммобилизовать значительное количество молекул ДНК-зондов, повышая чувствительность биосенсора. В присутствии целевой РНК специфическое расщепление комплекса осуществляли с помощью эндонуклеазы IV (Endo. IV), что приводило к высвобождению нанометки и включению сигнала ECL. Линейный диапазон составил 0.3 нМ–3 мкМ, предел обнаружения 100 пМ [172].

В другом исследовании для детекции ZIKV, был разработан иммуносенсор, содержащий квантовые точки CdS, модифицированные 3-меркаптопропионовой кислотой (MPA@CdS QDs), которые выступают в роли меток для ECL, и микросферы из диоксида кремния, выполняющие функцию носителя. Одним из ключевых преимуществ данного подхода является высокая надежность генерируемых ECL-сигналов, что позволяет их визуализировать с использованием смартфонов. Новая платформа, основанная на иммуноанализе типа «сэндвич» варианта, позволяет количественно определять ZIKV в диапазоне 1.0 фг/мл–1.0 нг/мл с пределом обнаружения 0.3 фг/мл [173].

Yang и соавт. [174] использовали МОК-наночастицы

циркония, функционализированные нуклеиновыми кислотами (Zr-MOK), для разработки одноразовой бумажной электрохимической сенсорной платформы для одновременного обнаружения экзосомных микроРНК-155 и микроРНК-21 без использования меток и ферментов. Специфическое распознавание различных микроРНК было достигнуто путем модификации структуры Zr-MOK с помощью красителей и шпилечной ДНК. Пределы обнаружения экзосомальных микроРНК-155 и микроРНК-21 составили 33,4 аМ и 23,1 аМ соответственно [174]. Полученные результаты подчеркивают значительный потенциал комбинирования МОК/СОФ с технологией ОЕСТ/ОРЕСТ для разработки высокопроизводительных биосенсорных систем. Данное направление исследований открывает новые перспективы в области аналитической химии и биомедицины, способствуя созданию инновационных инструментов для диагностики и мониторинга различных заболеваний.

Один из способов прямого синтеза СОФ [137] связан с модификацией и введением производных серы, используя реакцию клик-химии. Полученные соединения продемонстрировали впечатляющую адсорбционную емкость (1350 мг/г) и коэффициент распределения ($K_D = 2.3 \times 10^9$ мл/г) для высокотоксичных ионов Hg²⁺. В другой работе структура СОФ (TPB-DMTP-COF-SH) синтезирована путем введения тиольных групп в СОФ с реакционно этинильными группами также через реакцию клик-химии. Высокая адсорбционная емкость для ртути составила 4395 мг/г, а чрезвычайно быстрая кинетика адсорбции реагентов в этой реакции составила порядка 2 мин. В таблице 1 представлены электрокаталитические характеристики различных электрохимических биосенсоров на основе функциональных молекул, содержащие МОК,

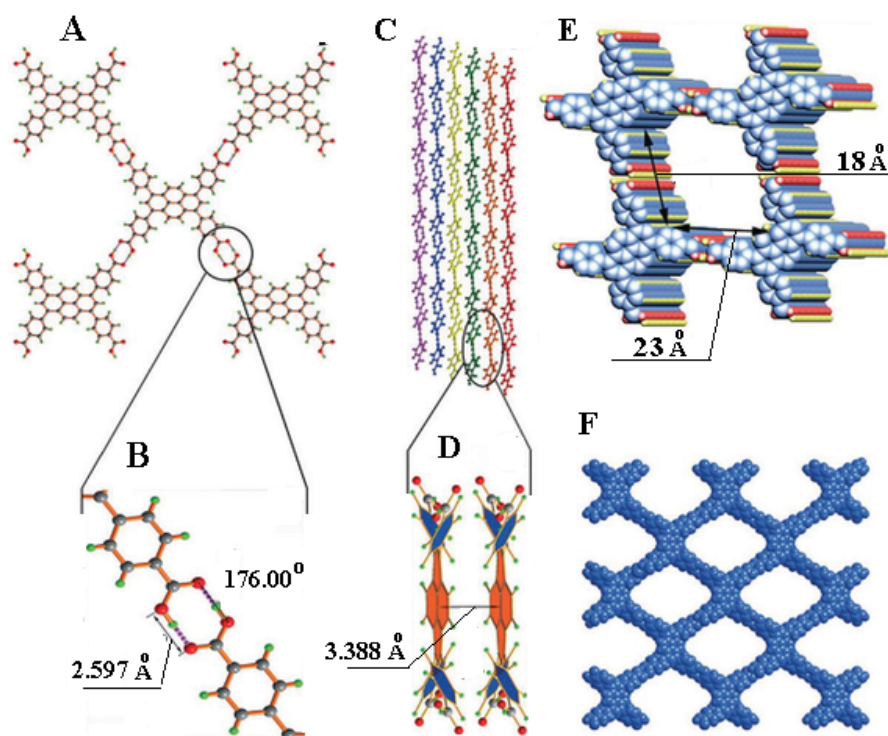


Рисунок 7. Кристаллическая структура PFC-1. А – вид на конструкцию и соединение соседних строительных блоков; В – длина и угол водородной связи; С – наложение 2D-слоев; D – внутренние межмолекулярные π - π -взаимодействия; Е – 1D каналы; F – представление пористого каркаса. Адаптировано из [198].

COF для обнаружения раковых биомаркеров и других аналитов, открывая новые возможности для чувствительного обнаружения биомолекул при диагностике заболеваний и биоанализе.

3.3. Органические каркасы с водородными связями

Впервые водородно-связанные органические каркасы (HOF) были предложены в качестве потенциальных пористых материалов более двух десятилетий назад. В 2019 году Liang и соавт. [189] синтезировали и охарактеризовали новый первый класс биокматериалов на основе водородно-связанных органических каркасов. Водородно-связанные органические каркасы (HOF) представляют собой последнее поколение ретикулярных материалов (рис. 7). Полученные путем сборки органических молекул (единиц), каркасы HOF включают как чистые органические, так и металлосодержащие органические фрагменты, посредством прочных водородных связей. Наноматериалы HOF обладают хорошей биосовместимостью и минимальной токсичностью, что непосредственно связано с их неметаллическими характеристиками. Отличительные характеристики водородных связей характеризуют различия между HOF, MOF и COF. Конструкция молекулярных строительных блоков играет решающую роль в определении пористости, топологии и стабильности HOF. Так набор HOF, а именно HOF-2 [190], HOF-3 [191], HOF-5 [192], HOF-6 [193], HOF-9 [194] и HOF-10 [195], продемонстрировал успешное построение и доступность пор, а также огромные перспективы использования в качестве универсальной платформы для исследования новых пористых материалов в широком спектре приложений, включая хранение и разделение газов, оптические приложения, гетерогенный катализ и биомедицину. Включение в структуру HOF порфиринового

фотосенсибилизатора для формирования пор (в качестве пористой основы) и с коммерчески доступным биоцидом, в качестве противоионов внутри структуры, позволило создать анионный каркас (мембрану), получивший коммерческое наименование PFC-33. Электростатические взаимодействия между каркасом и противоионами позволяет производить ионно-чувствительное высвобождение биоцида в различных физиологических средах [196].

Композитные материалы на основе HOF характеризуются относительно крупными размерами пор, достигающими предельного диаметра около 6.4 Å. Это значительно превышает размеры пор материалов на основе цеолитов типа ZIF с топологией содалита, которые имеют диаметр около 3.4 Å [196, 197]. Было установлено, что покрытие HOF обеспечивает защиту инкапсулированных ферментов, таких как флуоресцеин-меченная каталаза (FCAT) и флуоресцеин-меченная алкогольоксидаза (AOX), от воздействия протеолитических ферментов (например, трипсина), хаотропных агентов (например, мочевины) и высоких температур без потери активности ферментов. Благодаря своей превосходной биосовместимости и способности к разложению HOF продемонстрировали уникальные преимущества в области доставки лекарств и фототермической терапии.

Органические каркасы с водородными связями (HOF) продемонстрировали огромные перспективы в качестве универсальной платформы для исследования новых пористых материалов в широком спектре приложений, включая хранение и разделение газов, протонопроводящие и оптические приложения, гетерогенный катализ и биомедицину [198-202].

Как показано на рисунке 7, множественные Н-связи и сильные π - π -взаимодействия между двумя молекулами пирена повышают химическую и наноструктурную

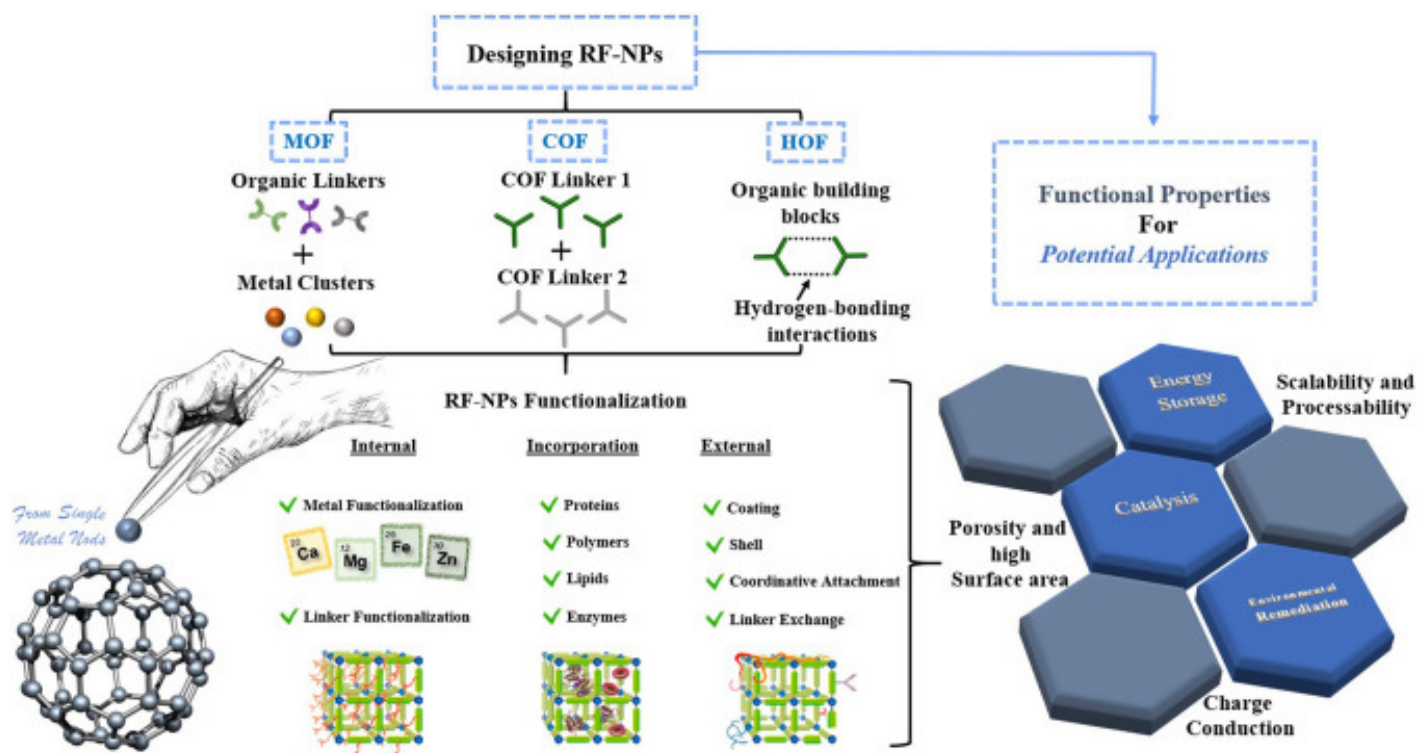


Рисунок 8. Пути функционализации пористых каркасных структурированных материалов (RF-NP). Внутренняя и внешняя модификация поверхности, а также включение гостевых молекул (белки, полимеры, липиды, ферменты) в состав МОК, СОФ, НОФ, покрытие или создание оболочки, потенциальные приложения [203] (CC BY-SA 4.0).

стабильность НОФ (PFC-1). PFC-1 также демонстрирует превосходное поведение в качестве носителя лекарственного средства с высокой эффективностью загрузки DOX, равной 26.5 мас.%. Между тем, периодическая интеграция пирена делает PFC-1 интересным фотосенсибилизатором (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ). Эксперименты *in vitro* показали, что PFC-1, нагруженный DOX, демонстрирует синергетический эффект СТ и ФДТ со значительной биосовместимостью и высокой терапевтической эффективностью [198].

Одним из основных применений ретикулярных пористых наноструктур (RF-NP) в биоприложениях является использование их порового объема для встройки (интеркаляции) активной молекулы и ее транспортировки с учетом таких факторов, как взаимодействие по типу «хозяин-гость», диффузии и деградация (рис. 8) [203].

Проведенные исследования также показали, что небольшие изменения в молекулярной архитектуре МОК могут существенно повлиять на механические свойства МОК в составе комплекса.

4. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГИБРИДНЫХ НАНОКОМПОЗИТОВ НА ОСНОВЕ КАРКАСНЫХ СТРУКТУР

Объединение химических свойств металлических МОК и ковалентных органических каркасов привело к созданию новых материалов с уникальными характеристиками и открыло новые возможности для дальнейших исследований и инноваций в этой области. В предлагаемой методологии синтеза гибридных наноструктур используются три основных композитных образования — это МОК@СОФ, СОФ@МОК и МОК+СОФ, как показано на рисунке 9 [203].

В гибридных МОК@СОФ-структурах типа «ядро-

оболочка» СОФ ковалентно связывается с поверхностными функциональными группами МОК, обеспечивая интеграцию на молекулярном уровне. Тогда как, в СОФ@МОК-структурах типа «ядро-оболочка» образование оболочки МОК происходит на поверхности СОФ, создавая уникальную архитектуру с четко разграниченными слоями.

Композиты на основе МОК и СОФ, обозначаемые как МОК + СОФ, синтезируют методом постсинтетической модификации. Этот подход включает диспергирование наночастиц МОК на поверхности листов СОФ и позволяет формировать композитные структуры с улучшенными характеристиками по сравнению с исходными компонентами. Предварительная спроектированная структура СОФ позволяет проводить постсинтетические модификации для придания новых свойств и функций синтезированных материалов.

В гетероструктурах, таких как СОФ-в-МОК, МОК используется в качестве шаблона для роста СОФ внутри его пор, что позволяет создавать материалы с контролируемыми свойствами и высокой степенью упорядоченности [203, 335].

Гибридные гетероструктуры МОК–СОФ с ковалентными связями оказались эффективными фотокатализаторами. Для создания гибридных материалов МОК–СОФ с ковалентными связями обычно использовали реакцию образования оснований Шиффа, в которой МОК содержали NH_2 -группы в структуре лиганда. Новая стратегия создания гибридных материалов МОК–СОФ с ковалентными связями включала проведение постсинтетической модификации металлических узлов МОК, лигандами, не содержащие NH_2 -группы. Затем Zr-МОК без NH_2 -лигандов (МОК-808), был модифицирован п-аминобензойной кислотой на кластерах Zr6 с целью введения NH_2 -групп. После чего был синтезирован гибридный комплекс МОК-808@TpPa-1-COF с ковалентной связью между двумя компонентами [204]. В этом

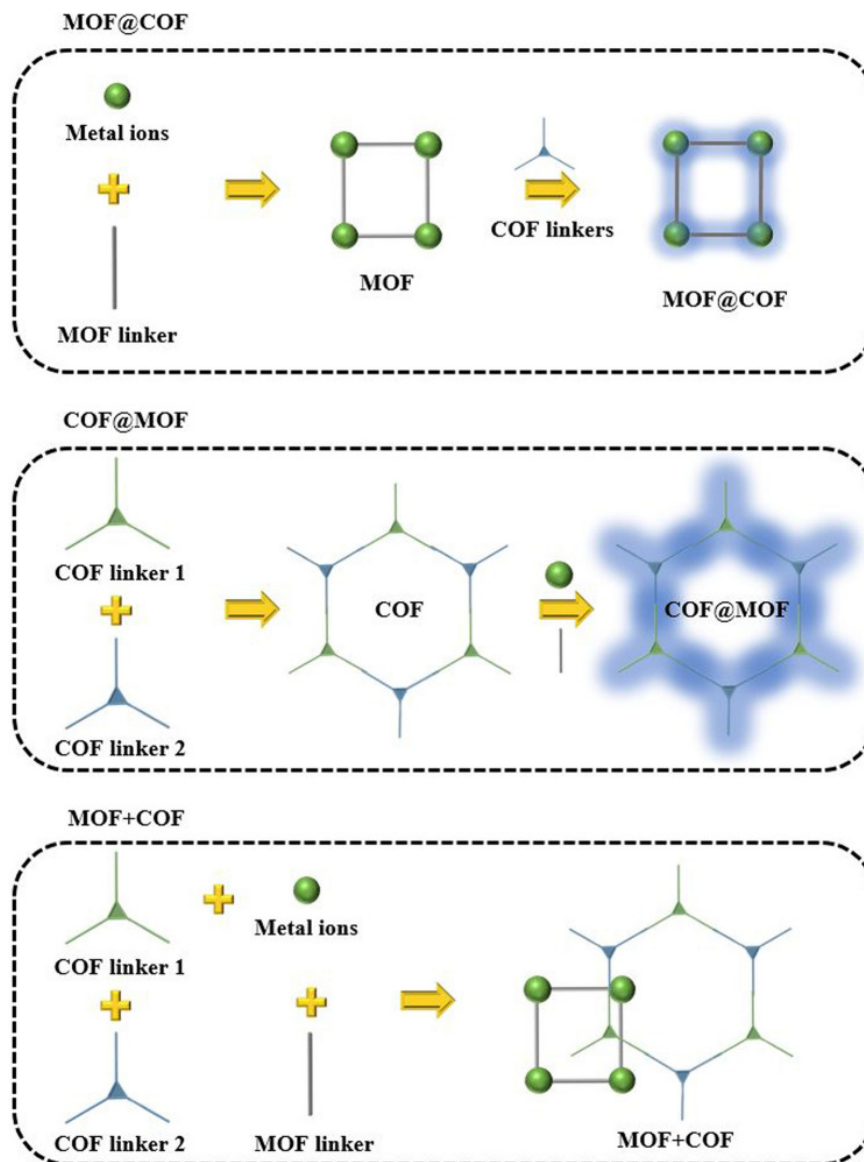


Рисунок 9. Гибридные материалы МОК/СОФ с несколькими компонентами [203] (CC BY-SA 4.0).

контексте Peng и соавт.. [205] представили инновационную методологию синтеза нового типа материала — гибридного материала МОК@СОФ типа «ядро-оболочка», как новый вид пористых материалов, обладающих уникальными свойствами (большая площадь поверхности, регулируемые структуры и большим разнообразием функциональных возможностей), которые привлекли большое внимание и развитие в области адсорбции газов, катализа, энергетики, экологии и биомедицины за последние десятилетия [206]. Путем интеграции металлорганических каркасов (МОК) и ковалентных органических каркасов (СОФ) синтезирован новый тип гибридного материала МОК@СОФ «ядро-оболочка», содержащий NH_2 -аминогруппы в структуре МОК MIL-68@ТРА(трис(4-формилфенил)амин)-СОФ, с высокой кристалличностью и иерархической структурой пор. Полученный гибридный материал NH_2 -MIL-68@ТРА-СОФ использовался в качестве эффективного фотокатализатора, управляемого видимым светом, для деградации красителя родамина В. Важно отметить, что гипотетические наборы данных МОК и СОФ [207], состоящие из материалов, разработанных с помощью вычислений *in silico*, но не синтезированных экспериментально, также существуют и могут быть дополнительно исследованы для разработки

гипотетических гибридов МОК/СОФ [206, 207].

Мультиферментные микрокапсулы (enzymes@COF), содержащие глюкозооксидазу (GOD), пероксидазу хрена (HRP) и ацетилхолинэстеразу (AChE), с полостью размером 600 нм и оболочкой из СОФ были использованы в электрохимических биосенсорах. Полость размером 600 нм обеспечивает свободное конформационное расширение инкапсулированных ферментов, а оболочка СОФ с хорошей химической стабильностью защищает инкапсулированные ферменты от внешних агрессивных сред.

Мультиферментные микрокапсулы получали с использованием ZIF-8 в качестве «жертвенной» матрицы, покрывая их биосовместимой оболочкой СОФ. Сначала GOD, HRP и AChE были инкапсулированы в порах МОК ZIF-8 в виде стабильного комплекса ферменты@ZIF-8. После чего была сформирована оболочка СОФ с образованием новой структуры (ферменты«ядро-оболочка»@ZIF-8/COF). В кислой среде происходит специфическая деградация МОК, где ZIF-8 и Zn^{2+} и 2-метилимидазол диффундируют в раствор, сохраняя исходный размер полости диаметром около 600 нм. Инкапсулированные ферменты также высвобождаются и могут свободно менять свою конформацию, сохраняя активность. Пределы обнаружения глюкозы, H_2O_2 и малатиона

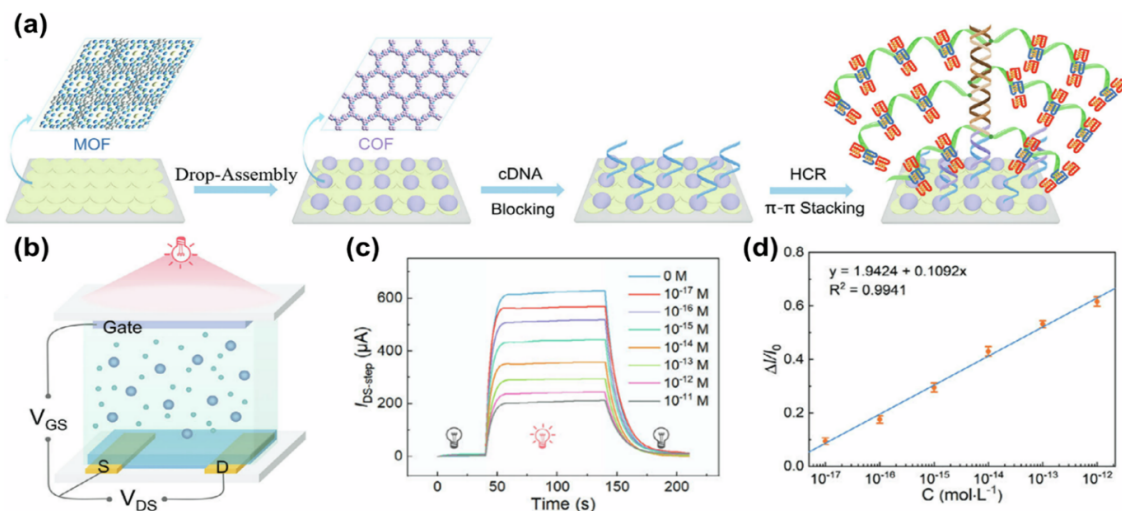


Рисунок 10. Органический фотоэлектрохимический транзистор (ОПЕСТ) на основе COF-на-МОК для выявления ДНК [212] (CC BY-SA 4.0). (a) – процесс функционализации затвора, при котором COF-на-МОК и ДНК-мишень запускают рост целевой суперструктуры G-квадруплексных проводов (GWS); (b) – схема конфигурации ОПЕСТ на основе COF-на-МОК и принцип его работы; (c) – изменения тока стока-истока (IDS) системы на различные концентрации ДНК Т-лимфотропного вируса человека II типа (HTLV-II), представляющие собой разницу в значениях токов до и после освещения; (d) – соответствующая калибровочная кривая.

(высокоэффективный инсектицид широкого спектра действия, широко используемый в сельском хозяйстве) с использованием мультиферментной микрокапсулы (ферментами@COF) составили 0.85 мкМ, 2.81 нМ, 3.0×10^{-13} г/л, а диапазон обнаружения составил 2.83 мкМ–8.0 мМ, 9.53 нМ–7.0 мкМ, 10^{-12} г/л– 10^{-8} г/л соответственно [208]. Разработанная новая концепция, использования МОК в составе мультиферментных биосенсоров, представляет интерес, однако не гарантирует сохранения биологической активности биомолекул [208].

4.1. Биомолекулярные сенсоры на основе органических электрохимических транзисторов

Основной принцип функционирования датчиков FET заключается в специфическом захвате целевых аналитов в модифицированном интерфейсе сенсорного канала с последующим усилением и мониторингом изменений в проводимости канала, вызванных аналитами. COF-датчики обладают большой площадью поверхности, что обеспечивает множество модифицируемых сенсорных участков, повышающих чувствительность, скорость отклика и диапазон обнаружения FET-датчиков. Для определения ДНК/РНК зонд ДНК/РНК обычно закрепляется на затворе электрода. Когда целевая ДНК/РНК связывается с зондом ДНК/РНК, потенциал затвора изменяется из-за перераспределения заряда в локальной области интерфейса затворного электрода/раствора, что, в свою очередь, влияет на изменение сигнала I_D . Смешанные МОК (металлоорганические каркасные структуры) и COF-LZU1 (COF) были синтезированы соответственно гидротермическим и сольвотермическим методами [209, 210].

Т-лимфотропный вирус человека II типа тесно связан с лимфоцитарными злокачественными новообразованиями, приобретенным иммунодефицитом, воспалительными реакциями и неврологическими расстройствами. На созданном устройстве был проведен процесс биоинтерфейса путем выращивания целевой суперструктуры G-квадруплексных проводов (GWS), инициированной

целевой ДНК, что позволило с высокой чувствительностью детектировать целевую ДНК HTLV-II 9 (рис. 10a-d) [211,212]. Исследование выявило наличие новой гетероструктуры COF-на-МОК и продемонстрировало уникальную светомодуляцию I_{on}/I_{off} органических транзисторов, аналогичную Ag/AgCl. Фарадеевский ток, генерируемый COF-на-МОК, очень похож на ток, генерируемый Ag/AgCl, что указывает на аналогичный эффект модуляции, как и в случае с Ag/AgCl. Воздействие света на COF-на-МОК может эффективно изменять физические свойства устройства, делая его I_{on}/I_{off} схожими с Ag/AgCl [145, 212].

В последние годы растет интерес к разработке пористых органических сетчатых материалов нанометрового масштаба, особенно металлоорганических каркасов (МОК) и ковалентных органических каркасов (COF) [209]. Смешанные МОК и COF-LZU1 (COF) были синтезированы соответственно гидротермическим и сольвотермическим методами. Затем COF-на-МОК был сконструирован с помощью метода модульной сборки, который позволяет добиться синергетического фотоиндуцированного эффекта, усиливающего поглощение света и миграцию носителей, а также обеспечивает биосовместимый интерфейс с многочисленными функциональными участками, подходящими для иммобилизации биомолекул [210].

На рисунке 10(a-d) Wang и соавт. представили органический фотоэлектрохимический транзистор (ОПЕСТ), управляемый fotocувствительным COF-LZU1 на смешанном лигандном МОК (COF-на-МОК) при соответствующем освещении [212]. Устройство продемонстрировало значительное улучшение сигнальных возможностей и способствовало последующей функционализации механизма управления за счет роста целевой суперструктуры G-квадруплексных проводов, активируемой мишенью. Этот целенаправленный процесс позволил создать высокочувствительный биосенсор для обнаружения ДНК Т-лимфотропного вируса человека II типа (HTLV-II) с низким пределом обнаружения 0.003 фмоль/мл [213].

Deng и соавт. предложили графеновый транзистор, в котором углеродные квантовые точки (CQD) прикреплены

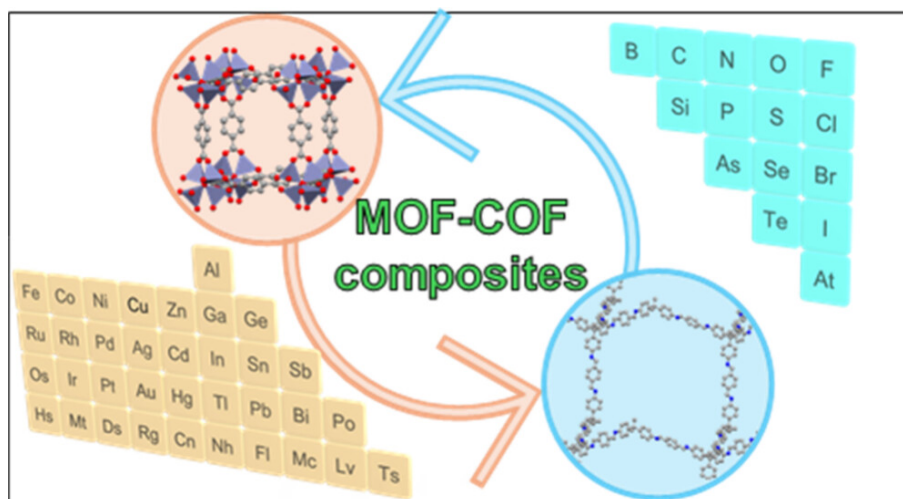


Рисунок 11. Образование MOF-COF и COF-MOF композитов типа «ядро-оболочка» [220] (CC BY-SA 4.0).

к поверхности затвора [214]. Зонды с одноцепочечной ДНК были иммобилизованы на квантовых точках. Такая конфигурация позволила обнаруживать целевые молекулы ДНК в концентрациях до 1 аМ, что способствовало быстрому и высокочувствительному обнаружению сверхнизких концентраций молекул ДНК. Эти достижения демонстрируют значительный прогресс в области разработки высокочувствительных и селективных биосенсоров, и открывает новые перспективы для диагностики инфекционных заболеваний и молекулярной биологии.

В другом исследовании Deng и соавт. зонды одноцепочечной ДНК были прикреплены к затворам Au для создания сенсоров РНК при обнаружении раннего биомаркера рака простаты, miRNA-21 [150]. Этот сенсор оказался весьма удачным из-за низкого предела обнаружения (10^{-20} М) и быстрого времени отклика, что сделало его эффективным для быстрого и чувствительного обнаружения молекул miRNA-21.

Недавно Xu и соавт. [215] разработали новый МОК@COF типа «ядро-оболочка», обладающий превосходной фотоактивностью, который послужил бифункциональной платформой для двухрежимного фотоэлектрохимического (ФЭХ) и электрохимического (ЭХ) биосенсоров для определения ДНК ВИЧ-1. Оба материала взаимодействуют друг с другом посредством π - π -взаимодействий в комплементарной гибридизации между зондом ДНК ВИЧ-1 и целевыми цепочками ДНК, обеспечивая высокую селективность и чувствительность анализа ДНК ВИЧ-1. Полученный биосенсор на основе Cu-MOF@CuPc-TA-COF продемонстрировал широкий линейный диапазон обнаружения от 1 фМ до 1 нМ и чрезвычайно низкий предел обнаружения (LOD) 0.07 фМ и 0.18 фМ соответственно.

Интеграция COF/МОК с ОЕСТ/ОРЕСТ позволяет добиться более точного и чувствительного обнаружения ДНК/РНК.

Биологическая модуляция поверхностной емкости в биосенсорах на основе ОРЕСТ [216], например, в фотоаноде из нанотрубок и КТ CdS/TiO₂, интегрированном с HCR-усилением для обнаружения биомаркера микроРНК-17, позволяет обнаруживать микроРНК в линейном диапазоне от 1 пМ до 1 мкМ с пределом обнаружения 1 пМ.

В иммунохимическом исследовании онкологических заболеваний был получен ЕС-иммуносенсор с использованием МОК MIL-156, декорированного COF,

для выявления клеток рака молочной железы с высокой чувствительностью. Линейный диапазон обнаружения от 30 нЕд/мл до 100 нЕд/мл и предел обнаружения (LOD) 2.6 нЕд/мл позволяют проводить раннее и чувствительное обнаружение биомаркеров рака молочной железы. Кроме того, изготовленное устройство было использовано для различения нормальных клеток и клеток рака молочной железы по содержанию белка маркера [217]. CA15-3 представляет белок муцин-1, который активно вырабатывается при раке молочной железы и является наиболее широко используемым циркулирующим биомаркером при метастатическом заболевании РМЖ [5].

Разработка COFs основана на принципах ретикулярной химии. По сравнению с МОК COF обладает низкой плотностью и более высокой адсорбционной способностью, наличием в структуре активных каталитических сайтов. Структура поры (например, размер и форма пор) COFs легко адаптирована к различным способам модификации, что позволяет провести селективный анализ разнообразных по структуре токсичных соединений или загрязнителей окружающей среды. При этом, как уже было отмечено, меркапто-группа проявляет очень сильные комплексообразующие свойства относительно поверхности металлических частиц [62, 63].

5. СТРАТЕГИЯ СИНТЕЗА ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР COF-МОК

В гибридных структурах МОК-COF типа «ядро-оболочка» получение МОК в качестве ядра продемонстрировало низкую стабильностью МОК. Избранная другая стратегия синтеза, в которой COF действуют как ядро, является альтернативной методу синтеза гибридов COF-MOK (рис. 11). Первый пример гибрида COF-MOK был разработан в 2016 году [218]. Было продемонстрировано, что МОК можно выращивать непосредственно на поверхности мембраны COF для получения гибридных мембран COF-MOK. Гибридная мембрана [COF-300]-[ZIF-8] была изготовлена с помощью послойной стратегии путем введения диска SiO₂, покрытого COF-300, в раствор прекурсоров ZIF-8. Чжоу и др. [219] использовали последовательную стратегию роста МОК-на-COF для приготовления нового гибрида COF-MOK в качестве биосенсора для обнаружения окситетрациклина в водных

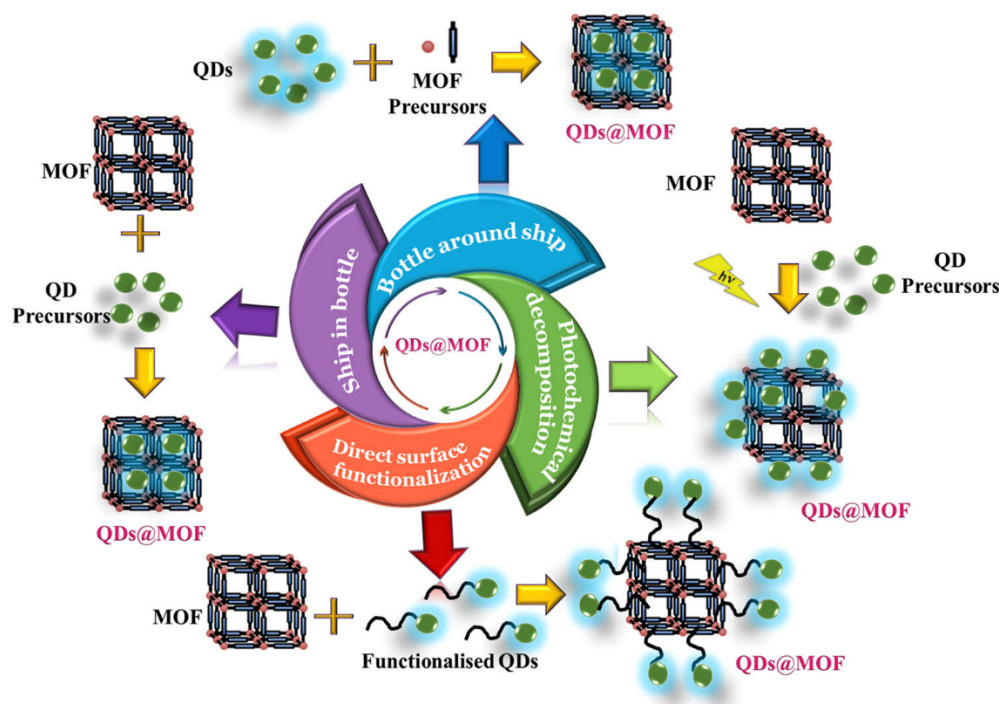


Рисунок 12. Схематическое изображение различных подходов, используемых для получения КТ@МОК [229] (CC BY-SA 4.0).

растворах. Частицы COF (обозначенные как MCA) были синтезированы посредством реакции циануровой кислоты и меламин, а затем включены в растворы прекурсоров Се-МОК, что привело к образованию гетероструктурированного гибрида MCA@Ce-МОК. Между MCA COF и Се-МОК образуется сильное π - π -стекинговое взаимодействие, связанное в основном с наличием ароматических групп в структуре Се-МОК и упорядоченных π -колончатых MCA COF. Количество растущих исследований и публикаций об использовании ковалентных кластерных каркасов и композитов МОК–COF свидетельствует (подтверждает) интерес к этой области науки [120, 218, 219].

Основу пористых каркасных структур составляют большое количество химически стабильных связей, в том числе иминовых [16], гидразиновых [17], имидных [18], триазиновых [19], эфирных [20], олефиновых [21] и оксазольных [22], которые позволяют создавать значительное количество прочных двумерных COF.

Структуру COF можно подготовить с атомарной точностью, производя кристаллические пористые полимеры с 2D- или 3D-геометрией с настраиваемым размером пор и поверхностной химией [17]. Таким образом, разработка гибридных структур на основе МОК и COF представляет собой значительный шаг вперед в области материаловедения, открывая новые возможности для создания инновационных материалов с уникальными свойствами и широким спектром применения.

6. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГИБРИДНЫХ НАНОСТРУКТУР КВАНТОВЫХ ТОЧЕК И МОК

Методы синтеза материалов МОК включают традиционный метод реакции в растворе, гидротермальный (сольвотермальный) метод. Реакция инициируется небольшим электрическим нагревом или нагреванием с помощью микроволнового излучения, метод диффузии и

механическое измельчение, а также метод микрожидкостного синтеза.

Прямая функционализация поверхности МОК связана с использованием поверхностных лигандов КТ. Отметим, что лиганды, представляющие низкомолекулярные органические соединения, придают КТ уникальные свойства, такие как коллоидная растворимость, стабильность, морфология частиц и распределение частиц по размерам. Наиболее часто используемые лиганды включают карбоновые кислоты ($-\text{COOH}$), спирты ($-\text{OH}$), первичные амины ($-\text{NH}_2$), длинноцепочечные органофосфаты и тиолы ($-\text{SH}$) [221]. Ключевым преимуществом этого пути синтеза является простота регулирования формы и размера КТ, а также возможность варьирования морфологии МОК.

Кроме того, для получения более сложных нанокомпозитов КТ/МОК были разработаны другие методы, такие как интеркаляция [222], физическое сплавление, позволяющее получить белые светоизлучающие люминофорные материалы на основе углеродных точек (CD) и Zr(IV)-МОК [223,224], капельное литье [225] в виде нанесенного покрытия на различные металлические подложки и электрохимическое осаждение, включающее диспергирование КТ в электролите и их осаждение на границе раздела МОК с помощью электрического тока [226,227]. Подводя краткий итог методов получения нанокомпозитов типа КТ@МОК отметим, что методы внедрения КТ в матрицы МОК оказались более эффективными, чем затравка кристаллов МОК в КТ [228].

6.1. Стратегия функционализации поверхностей МОК

Практическое применение МОК затруднено из-за их ограниченной электропроводности, размера микропор и плохой стабильности. Однако интеграция нульмерных квантовых точек (КТ) в структуру МОК позволяет повысить стабильность комплекса, а также объединить и использовать

синергические свойства КТ и МОК в новой структуре КТ@МОК (рис.12) [229].

Разработка новых способов оптимизации пространственной локализации металлических наночастиц в структуре МОК повышает каталитические характеристики носителя. Структура «ядро-оболочка» обеспечивает короткое расстояние диффузии реагентов от поверхности МОК и облегчает диффузии молекул к сильно экспонированным активным центрам наночастиц и, таким образом, одновременно способствует протеканию быстрой кинетике реакции, обеспечивая высокую селективность процесса. Инкапсулирование КТ в матрицу МОК приводит к созданию наноконструкций КТ @ МОК, в которых электронные и оптические свойства квантовых точек, зависящие от размера, могут быть стабилизированы. Структура МОК типа «ядро-оболочка» CdTe@ZIF-8 характеризуется упорядоченным распределением квантовых точек CdTe в структуре ZIF-8 [50]. Инкапсуляция графеновых квантовых точек (GQD) в поры каркаса ZIF-8 демонстрирует прочную связь между ионами Zn^{2+} в ZIF-8 и карбоксильными группами $-COOH$ в GQD и, таким образом снижают вероятность агрегации GQD в ZIF [51].

МОК выполняет несколько функций: стабилизирует и диспергирует квантовые точки, регулирует скорость электронно-дырочной рекомбинации за счет эффективного разделения зарядов, увеличивает число активных центров и избирательно накапливает реакционные частицы на поверхности полупроводника. С другой стороны, квантовые точки, интегрированные в МОК, придают каркасам желаемые оптоэлектронные свойства. Они улучшают светосбор и флуоресцентное считывание, что делает такие материалы перспективными для применения в биосенсорике, оптоэлектронике и других областях.

Основная стратегия функционализации поверхности МОК связана с включением активных групп в скелет или загрузку активных агентов в каналы и поры nano МОК. Другим направлением является модификация поверхности только что синтезированного nano МОК покрытиями из диоксида кремния или органическими полимерами посредством самосборки для улучшения их коллоидной стабильности. Функционализация поверхности влияет на химические свойства, морфологию и размер МОК, повышают коллоидную/физиологическую стабильность и каталитическую реактивность МОК, увеличивая время циркуляции комплекса. Стабильность МОК в большинстве биомедицинских приложений является одним из важнейших факторов, которые необходимо учитывать при их использовании [230].

Коллоидные полупроводниковые КТ (КТ Zn-Ag-In-S (ZAIS), покрытые глутатионом (GSH), были успешно инкапсулированы в металлоорганические каркасы (ZIF-8) с помощью простого метода самосборки. Результаты показали, что наноконструкция МОК и КТ ZAIS (КТ@ZIF-8) демонстрирует превосходные антибактериальные свойства против *E. coli* и *S. aureus* при облучении видимым светом. Было обнаружено, что антибактериальный механизм КТ@ZIF-8 реализуется путем разрушения мембраны бактериальных клеток, деградации внутриклеточных биомолекул, таких как ДНК и белок, и окисления GSH. Полученные в работе комплексы КТ/МОК характеризуется низким энергопотреблением в синтезе каркасных структур, продемонстрировали высокую антимикробную эффективность МОК, отсутствием

проявления лекарственной устойчивости и канцерогенных свойств побочных продуктов [231]. Таким образом, авторы разработали новую стратегию рационального проектирования фотокаталитических дезинфицирующих материалов на основе МОК и полупроводниковых квантовых точек [231].

На стабильность МОК MIL-типа влияют наличие металлов группы лантанидов (Y, Tb, Eu) или компонентов трехвалентного металла (Fe, Al, Cr), которые образуют прочные связи с линкерами, содержащие концевые анионы атома кислорода, проявляя при этом высокую химическую стабильность [232, 233]. В других исследованиях продемонстрирована высокая стабильность МОК Fe-MIL-101 и Fe-MIL-100 в биологических жидкостях. Использование этих соединений позволяет сохранить функциональную активность и эффективность при доставке лекарств в течение длительного времени [233, 234]. К гидротермально стабильным МОК относятся UiO-66, MIL-14 и гидрофобные ZIF на основе циркония [233, 235].

В настоящее время проводятся обширные исследования МОК для различных применений, адаптированных для конкретных целей [234-237]. Значительные усилия были направлены на разработку исключительно прочных и пористых МОК, включая МОК-5, МОК-74 и т. д. Кроме того, значительное внимание было уделено MIL МОК, включая MIL-53, MIL-96, MIL-100 и т. д., PCN МОК, такие как PCN-12, PCN-222 и PCN-515, цеолитные имидазолятные каркасы (ZIF) (ZIF-7, ZIF-8 и ZIF-67) [25,26], а также UiO МОК, представленные в виде структур UiO-66 и UiO-67 [238, 239]. Вышеупомянутые типы МОК демонстрируют исключительные свойства, приписываемые их инновационным металлическим, а также органическим предшественникам, что делает их весьма подходящими для широкого спектра промышленных применений [238], включая биомедицинские [28] и экологические [29]. Относительно новыми видами комбинации КТ и МОК являются комплексы на основе углеродных материалов, таких как, графен [239] или углеродные нанотрубки [240] (табл. 1). Квантовые точки перовскита $CH_3NH_3PbI_3$ (MAPbI₃), инкапсулированные в поры железо-порфириновых металлоорганических каркасов (МОК) PCN-221 (Fex), позволили получить эффективную фотокаталитическую систему для восстановления CO₂ до CO и CH₄, что в 38 раз выше, чем у соответствующего PCN-221, и таким образом уменьшить выбросы CO₂, превращая в химическое сырье или топливо [241].

6.2. Методы включения биомолекул в структуру МОК/КТ

Успех включения малых молекул или предшественников КТ в различных по размеру пор МОК непосредственно связан с получением желаемой структуры МОК. При этом способе используются различные методы для введения предшественников КТ в МОК, такие как осаждение из паровой фазы, инфильтрация раствора и измельчение в твердом состоянии. Однако отметим, что точно контролировать местоположение, состав, структуру и морфологию включенных молекул, часто вызывает определенные сложности.

Одним из основных методов синтеза МОК/КТ является подход, получивший название «корабль-бутылка», который включает иммобилизацию малых молекул или прекурсоров КТ в порах МОК с последующей дальнейшей обработкой

для достижения желаемой структуры. Для введения прекурсоров КТ в МОК были использованы различные методологии, такие как, осаждение из паровой фазы, инфльтрация раствора и твердотельное измельчение. Несмотря на некоторые недостатки значительным преимуществом технологии «корабль-бутылка» является возможность создания конформационных слоев МОК вокруг КТ, что придает КТ стабильность и устойчивость, препятствует кластеризации КТ, а также позволяет снизить токсичность КТ, интеркалированных в МОК. Zhang и соавт. [242] использовали термическую инъекцию для объединения прекурсоров КТ UiO-67 и перовскита CsPbX_3 для получения $\text{CsPbX}_3@ \text{UiO-67}$ при высоких температурах. Чтобы избежать агрегации КТ на внешней поверхности МОК была успешно разработана технология двойного растворителя. Используя этот подход с двойным раствором, при котором небольшое количество глюкозы и раствора-предшественника CdS КТ были совместно пропитаны в полость MIL-101 , Meng и соавт. [243] получили комплекс глюкоза/ $\text{CdS}@ \text{MIL-101}$, далее подвергнутого прокаливанию при 200°C , что позволило синтезировать конечный продукт, содержащий углеродные наноточки $\text{CD/CdS}@ \text{MIL-101}$.

Перовскитные квантовые точки (PeQD) CsPbX_3 ($\text{X}=\text{Cl}$, Br и I) обладают уникальными оптическими свойствами. Однако плохая стабильность препятствует применению CsPbX_3 (PeQD). Новая стратегия повышения стабильности PeQD была достигнута путем встраивания CsPbX_3 PeQD в мезоструктурные кристаллы металлоорганического каркаса на основе цинка (МОК-5). С этой целью была увеличена структура пор кристаллов МОК-5 с использованием шаблонных агентов цетилтриметиламмоний бромид и 1,3,5-триметилбензола. Наноккомпозиты $\text{CsPbX}_3/\text{МОК-5}$ получали путем физического смешивания CsPbX_3 PeQD с мезопористыми структурированными кристаллами МОК-5 в растворе, которые выполняли функцию дисперсионной среды, для придания CsPbX_3 PeQD улучшенной стабильности (термостойкость, фотостойкость и длительная (долговременная) стабильность) [244].

Используя метод поэтапной прививки лигандов, получивший название стратегия синтеза «бутылка-корабль», в которой формирование $\text{КТ}@ \text{МОК}$ включает распределение КТ в стабилизирующем растворе, чтобы избежать агломерации. После этого прекурсоры МОК добавляются к растворителю, который инициирует формирование МОК вокруг КТ. Во время этого процесса органические связи образуют двухвалентные связи с покрывающими фрагментами на поверхности КТ. Аналогичным образом, Mo и соавт. [245] синтезировали $\text{Fe(3)-MIL-88B-NH}_2@ \text{ZnSeKT}$ для обнаружения антигенов. При этом раствор прекурсора МОК и КТ ZnSe нагревали при 100°C (в течение 20 ч) в реакторе с тефлоновым покрытием. Конечный продукт выделяли путем охлаждения с последующим центрифугированием.

Wang и соавт. [246] использовали химический реагент поливинилпирролидон, который не только поддерживал твердость и распределение частиц, но и стимулировал образование ZIF-8 на поверхности. Разработанный метод синтеза МОК/КТ позволяет снизить количество КТ на внешней части поверхности МОК, проникающих в среду МОК. Кроме того, поскольку наночастицы могут быть агломерированы до сборки каркасов, форма и размер КТ могут быть адаптированы для конкретных приложений.

В отличие от методов «корабль-бутылка» и «бутылка-корабль», в которых КТ встраивались в структуру МОК, метод «фотохимического осаждения» предполагает нанесение КТ на внешнюю часть поверхности МОК. Используя этот подход, группа Wang H., [247] синтезировала гибридные наноккомпозиты MIL-125(Ti) , содержащие КТ CdS , CuS и Ag_2S . Аналогичным образом Lin и соавт. [248] получили трехкомпонентный гибридный материал UiO-66/CdS/rGO (восстановленный оксид графена) для фотокаталитических приложений.

Интеллектуальная интеграция нульмерных квантовых точек (КТ) в шаблон МОК, где структура-хозяин предлагает специфические взаимодействия для повышения стабильности и синергетических свойств МОК открывает новые возможности получения функционально-активных наноматериалов, позволяет развивать новые подходы к стратегиям синтеза и применение новых структур МОК в оптоэлектронных устройствах, зондировании, биомедицине, катализе и хранении энергии с улучшенными функциональными возможностями [249]. Однореакторный и простой метод с помощью высокой гравитации был применен для синтеза неорганических двумерных наноструктур MXene, встроенных в МОК-5. Инновационная неорганическая наноструктура MXene/МОК-5 была применена для совместной доставки лекарства и гена, а для повышения ее биодоступности и взаимодействия с pCRISPR наноматериал был покрыт природными биополимерами альгинатом и хитозаном. Наносистемы с полимерным покрытием были полностью охарактеризованы, и были проведены исследования устойчивой доставки доксорубина (DOX) в клетки и цитотоксичности на клеточных линиях HEK-293, PC12, HepG2 и HeLa, продемонстрировав приемлемую и превосходную жизнеспособность клеток как при очень низких (0.1 мкг/мл), так и при высоких (10 мкг/мл) концентрациях [250].

Несмотря на свои многочисленные преимущества, формат КТ оказывает цитотоксическое действие на живые клетки и ткани. Чтобы устранить недостатки традиционных КТ, было разработано новое поколение КТ, таких как Si КТ, Ag_2Se КТ, углеродные точки (CD), графеновые КТ (GQD) и перовскит КТ. МОК с высокой пористостью и удельной площадью поверхности предоставляют уникальную платформу, создавая идеальную среду для загрузки КТ и предотвращения их агрегации. В то же время, КТ улучшают физико-химические свойства МОК (табл. 3) [251]. В этом контексте, полученные комплексы МОК/КТ открыли новые возможности для различных приложений. Предел обнаружения аналитов в формате МОК/КТ колеблется от пМ до нМ , что является недостаточным при обнаружении низкого уровня вирусов в клинических образцах, и, следовательно, может влиять на чувствительность анализа.

Углеродные материалы с различными размерами частиц широко используются для приготовления гибридных наноккомпозитов на основе металлоорганических каркасов, в том числе одномерные углеродные нанотрубки (УНТ), двумерный графен, оксид графена (GO) и его восстановленная структура (rGO), мезопористый углерод [77-79]. УНТ считаются одним из наиболее перспективных углеродных материалов для повышения эффективности металлоорганических каркасов благодаря их уникальной электропроводности, большой площади поверхности и высокой термической/механической стабильности

Таблица 3. Характеристики обнаружения аналитов с использованием электрохимических сенсоров на основе МОК, декорированных углеродными наноматериалами. Адаптирована из [251] (CC BY-SA 4.0).

Материал электрода	Аналит	Линейный диапазон	Предел обнаружения
MIL-101(Cr)@rGO	4-нонилфенол	100 нМ~12.5 мкМ	33 нМ
Cu-hemin МОК/хитозан (CS)–восстановленный графеноксид (rGO)	H ₂ O ₂	65 нМ~0.41 мМ	65 нМ~0.41 мМ
Cu(терефталат)–электрохимически восстановленный графен (EGR)	Ацетаминофен и дофамин (DA)	1.0 мкМ~100 мкМ и 1.0 мкМ~50 мкМ	0.36 мкМ и 0.21 мкМ
Co–МОК/BP–RGO	Co–МОК/BP–RGO	1.0 нМ~391 мкМ	1.0 нМ~391 мкМ
PPy@ZIF-8/GAs	Дихлорфенол	10 нМ~10 мкМ	0.1 нМ
GA–UiO-66-NH ₂	Cd ²⁺ , Pb ²⁺ , Cu ²⁺ , и Hg ²⁺	10 нМ~1.5 мкМ, 1.0 нМ~2.0 мкМ, 10 нМ~1.6 мкМ и 1.0 нМ~22 мкМ	9.0 нМ, 1.0 нМ, 8.0 нМ и 0.9 нМ
Ni–МОК/CNTs	H ₂ O ₂	10 мкМ~51.6 мМ	2.1 мкМ
UiO-66-NH ₂ /CNTs	Дофамин и ацетаминофен	30 нМ~2.0 мкМ	15 нМ и 9.0 нМ
Mn–МОК@MWCNT	Аскорбиновая кислота, дофамин, мочевиная кислота (AA, DA и UA)	0.1 мкМ~1.15 мМ, 10 нМ~0.5 мМ, и 20 нМ~1.1 мМ	10 нМ, 2.0 нМ и 5.0 нМ
3D Ni–МОК@CNTs	Бифенол	1.0 нМ~1.0 мкМ	0.35 нМ
MB@MWCNTs/UiO-66-NH ₂	Доксорубин	0.1 мкМ~75 мкМ	51 нМ
Co–МОК@ мезопористый углерод	Гидразин и нитробензол	5.0 мкМ~0.63 мМ и 0.5 мкМ~15 мкМ	1.75 мкМ и 0.21 мкМ
ZIF67–мезопористый углерод	Гидрохинон и катехол	0.1 мкМ~100 мкМ	52 нМ и 36 нМ
UT-9/композит мезопористого углерода	Baicalein	50 нМ~20 мкМ	15 нМ
pFeМОК/ композит мезопористого углерода	H ₂ O ₂	0.5~70.5 мкМ	0.45 мкМ
Cu–МОК/ композит мезопористого углерода	Гидразин	0.5 мкМ~0.711 мМ	0.35 мкМ
Ag–ZIF-8/мезопористый углерод	Ксантин	1.0 мкМ~0.28 мМ	0.167 мкМ
МОК-808/CNTs	CA 125	0.001~0.1 нг/мл и 0.1~30 нг/мл	0.5 пг/мл
PDA/ZIF-8@rGO	Глюкоза	1.2 мкМ~1.2 мМ	0.333 мкМ
GDH/MG–Tb@МОК–CNTs	Глюкоза	25 мкМ~17 мМ	8 мкМ
HRP/ZIF-67(Co)/MWCNT	H ₂ O ₂	1.86~1050 мкМ	0.11 мкМ

[80]. Композиты углеродных наноматериалов с МОК использовались для электрохимического обнаружения широкого спектра соединений, представленных в таблице 3 [251]. Интегрированные в МОК многофункциональные проводящие материалы, увеличивают производительность датчиков за счет синергетических эффектов.

7. БИОРЕАГЕНТЫ МОК НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ И ИХ АНАЛОГОВ

7.1. Иммуноterapia

Основные реагенты для проведения иммунотерапии включают ингибиторы иммунных контрольных точек, терапевтические антитела и иммуномодуляторы в качестве

биомаркеров. Ингибиторы иммунных контрольных точек характеризуются длительным действием и низкой токсичностью, что позволило широко применять их в иммунотерапии опухолей [252]. Среди различных представителей МОК каркас цеолита имидазола ZIF-8 наиболее широко используется в иммунотерапии [253-256] в качестве носителя ингибиторов иммунных контрольных точек, иммунных адъювантов или противораковых вакцин [3]. ZIF-8 состоит из ионов цинка и 2-метилимидазола, характеризуется большой удельной площадью поверхности (Суд.) и термической стабильностью [4]. ZIF-8 представляет собой координационное соединение в виде клетки с правильными ромбическими додекаэдрическими кристаллами. Разложение в кислых растворах биологической жидкости облегчает специфическое высвобождение

лекарств с использованием ZIF-8. ZIF-8 способен генерировать активные формы кислорода (ROS) в реакции типа Фентона. Химическая модификация поверхности ZIF-8 полиэтиленгликолем (ПЭГ), гиалуроновой (ГК) или фолиевой кислотой (ФА) [15] улучшают физические характеристики ZIF-8 [12, 13] и целевую активность к опухолевым клеткам [253, 255, 256]. Одним из перспективных направлений в диагностике и терапии онкологических заболеваний в настоящее время является использование целевых (таргетных) молекул, специфически узнающих рецепторы онкомаркеров на поверхности опухолевых клеток. При этом используются так называемые молекулярные вектора: антитела, аптамеры, пептиды, гиалуроновая или фолиевая кислоты и др. Наиболее перспективным оказалось семейство линейных и циклических RGD-пептидов, содержащих в себе фрагменты L-аргинина, глицина и L-аспарагиновой кислоты (L-Arg-Gly-L-Asp) [10, 257].

RGD пептиды Arg-Gly-Asp, меченные КТ, были выбраны для получения излучения в ближнем инфракрасном диапазоне из-за улучшенных оптических свойств ткани в этом диапазоне. Квантовые точки были использованы в качестве зонда визуализации, поскольку их можно визуализировать *in vivo* с высоким уровнем яркости и фотостабильностью. RGD пептиды использовались в качестве целевой молекулы из-за его небольшого размера, специфичности и очень важной роли, которую выполняет RGD-пептид при связывании с интегрином $\alpha v \beta 3$, в ангиогенезе опухоли, пролиферации и метастазах [258] с учетом, так называемого, эффекта EPR, характеризующие повышенную проницаемость и удержание частиц в опухоли из-за измененной патофизиологии. Эти характеристики не проявляются (отсутствуют) в здоровых тканях.

Наночастицы в виде цеолитного имидазолятного каркаса-8 (nZIF-8), загруженные химиотерапевтическим агентом (гемцитабином, GEM), содержащие в своей структуре пептидный лиганд Arg-Gly-Asp (RGD), получены методом сольвотермальной реакции. Функционализация поверхности, загруженного nZIF-8 GEM (GEM@nZIF-8) с RGD, была доказана с помощью спектроскопических и электронных микроскопических методов. Эта поверхностно-функционализированная наночастица (GEM@RGD@nZIF-8) продемонстрировала повышенное поглощение в клетках рака легких человека (A549) по сравнению с нефункционализированным GEM@nZIF-8 с индексом селективности (SI) 3.98 и использовалась для эффективной доставки химиотерапевтического препарата [259].

Улучшение целенаправленной и контролируемой доставки различных веществ в репродуктивные ткани, гаметы и эмбрионы с помощью наночастиц представляет особую ценность с точки зрения репродуктивной биологии и экспериментальных исследованиях, диагностики и терапевтических приложений [260, 261]. Наноматериалы получили широкое признание за свою способность усиливать поглощение внешних веществ клетками [253, 262].

Различные наноматериалы использовались для разработки и изготовления электрохимических биосенсоров для обнаружения опухолевых маркеров HER2. Некоторые из них были исследованы в сравнительных методах с МОК, в котором Au-электрод, модифицированный металлоорганическим каркасом Zr-Hf (МОК), в структуру которого встроены многочисленные углеродные точки (CD) [263]. Амино-функционализированный CD@ZrHf-МОК

был использован в качестве каркаса для иммобилизации структуры аптамера при определении биомаркеров РМЖ, а именно, человеческого рецептора эпидермального фактора роста-2 (HER2) и живых клеток MCF-7 с повышенной экспрессией HER2. CD интеркалированы во внутренние полости ZrHf-МОК без изменения наноструктуры. Полученный комплекс CD@ZrHf-МОК характеризуется хорошей биосовместимостью, сильной флуоресценцией и высокой электрохимической активностью. Высокая чувствительность по отношению к клеткам HER-2 и MCF-7, продемонстрировала чрезвычайно низкий предел обнаружения 19 фг/мл (диапазон концентраций HER2: 0.001–10 нг/мл) и 23 клетки/мл (диапазон концентрации клеток: 10^2 – 10^5 клеток/мл) соответственно, проявив хорошую селективность, стабильность и воспроизводимость сенсора.

Иммуносенсор для выявления простатспецифического антигена (ПСА, PSA), как биомаркера рака простаты, был разработан с использованием квантовых точки (КТ) и магнитных металлоорганических каркасов (МОК). При этом стеклоуглеродный электрод модифицируется магнитными наночастицами на основе железа (Fe_3O_4) с ядром оболочки МОК, образуя магнитный каркас Fe_3O_4 @TMU-10, с последующей иммобилизацией первичных антител (Ab1) на модифицированном электроде. КТ, содержащие металлические катионы никеля и кадмия (CdTe:Ni), конъюгируются с вторичными антителами (Ab2), образуя электроактивный неферментативный зонд. Полученный иммуносенсор продемонстрировал высокую чувствительность определения ПСА (линейный диапазон 1 пг/мл - 100 нг/мл и предел обнаружения 0.45 пг/мл) с высокой селективностью, воспроизводимостью и стабильностью [264].

В других работах синтезировали магнит-МОК электрохимический геносенсор сэндвичевого типа для обнаружения гена BRCA1 (t-DNA). Ген BRCA1 является наиболее важным геном-супрессором опухолей, связанным с возникновением и развитием рака молочной железы, особенно трижды негативным типом (TNBC) РМЖ [3]. Мутации гена BRCA1, выявляются, примерно у трети пациентов с TNBC [265].

Поверхность геносенсора была модифицирована многослойными углеродными нанотрубками и антителами. MWCNT и Fe_3O_4 @TMU-21, с улучшенной площадью поверхности, осуществлял перенос электронов между электроактивными компонентами МОК и электродом [266]. Интеграция этих стратегий продемонстрировала усиление сигнала и низкий предел обнаружения 0.57×10^{-15} для t-ДНК с применением наноконструктивного комплекса c-DNA/MWCNTs/ Fe_3O_4 @TMU-21/GCE. Функциональная активность МОК в составе комплекса способствует улучшению активности и получению высокоактивных электрокатализаторов для использования в электрохимии. Fe_3O_4 , интегрированный в МОК, проявляет электрохимическое окислительно-восстановительные свойства, а также каталитическую активность в реакции окисления/восстановления различных целевых молекул. В применяемой системе $\text{Fe}(\text{CN})_4^{6-}$ играет роль электрокатализатора для окисления Fe-t-DNA, обеспечивая эффективный перенос электронов.

В других работах МОК представлены также биядерным каркасом порфирина кобальта, содержащим золото (Au), квантовыми точками графена с антителами на поверхности GCE для выявления раковых биомаркеров [266].

Ковалентное связывание и электростатические взаимодействия на основе сил Ван-дер-Ваальса, π - π -взаимодействие и водородная связь являются основными параметрами, характеризующие поверхностную адсорбцию и инкапсуляции в пористую структуру МОК биологических молекул. EIS, DPV и CV являются наиболее важными методами инструментального анализа, используемыми при разработке биосенсоров на основе МОК и оценке их характеристики и производительности.

7.2. Биоконъюгация квантовых точек с биореагентами

Биомакромолекулы, такие как пептиды и нуклеиновые кислоты, связываются с поверхностью МОК через координационные связи, что дает им широкую возможность для аналитического обнаружения и идентификации мишеней, доставку лекарств и биовизуализацию [267-269].

В настоящее время сенсорная технология на основе МОК используется для обнаружения различных вирусов социально-значимых и особо опасных инфекций, в том числе биомаркеров одноцепочечной ДНК ВИЧ [270], вируса Эбола [271], вируса Судана [272], вируса Зика [273, 274], вируса Денге [273], вируса гепатита А (HAV) [275] и т. д. Другие МОК или пористые углеродные материалы, полученные из МОК, применялись для обнаружения вирусов [274-278].

Металлоорганические каркасы (МОК) с настраиваемыми структурами, высокой пористостью и активных участков разрабатывались как перспективные системы доставки лекарств. Так IRMOR-16 применяли в качестве потенциального носителя, чувствительного к pH, МОК для доставки лекарств, например, куркумина и показали зависимость от pH поведение в процессе доставки [279]. Проявление высокой противоопухолевой цитотоксичности МОК, по мнению авторов, возможно связано с механизмом увеличения внутриклеточных активных форм кислорода (ROS), снижения внутриклеточного митохондриального мембранного потенциала (MMP) и индукции апоптоза [272]. В обширном исследовании работы [280] было изучено использование МОК-5 в качестве носителя с замедленным высвобождением для противоопухолевого препарата оридонин (ORI). Исследование показало, что МОК-5 успешно инкапсулировал ORI, сохраняя его внутреннюю структуру и свойства.

UiO-66, покрытый пленкой с мезопористым SiO₂, и фолат-конъюгированным плуроником F127 с ядром и оболочкой применяли в качестве носителя доставки лекарств МОК@SiO₂/F127-FA и для направленного поглощения клетками при лечении рака. Использование кремниевой оболочки позволило иммобилизовать целевые молекулы на поверхности модифицированного МОК и улучшить стабильность МОК, тогда как дальнейшая модификация с помощью плуроновой и фолиевой кислоты улучшила биосовместимость и специфичность препарата на раковые клетки. Наночастицы UiO-66@SiO₂/F127-FA, загруженные DOX, были оценены на предмет свойств и противоопухолевой активности, и продемонстрировали потенциал комплекса МОК при доставке небольших молекул [281].

Safinejad и соавт. [282] синтезировали нетоксичный МОК на основе La с 3,4-дигидроксикоричной кислотой в качестве линкера, который продемонстрировал хорошую биосовместимость с линиями клеток рака молочной железы человека.

Комплексная система для лечения остеоартрита на основе МОК, содержащего стронций и кетопрофен (2-(3-бензоилфенил)-пропионовая кислота), представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов, продемонстрировали эффективное лечение остеоартрита, заболевания, приводящее к инвалидности и функциональной нетрудоспособности взрослого населения во всем мире [256, 268, 283]. Sr/PTA-MOF-Кетопрофен является перспективным средством для снятия воспаления, обезболивания и поддержания баланса костной ткани [283].

Вариант экспресс-анализа, с использованием высокочувствительного микрофлюидного метода имеет большой потенциал для диагностики нескольких инфекционных заболеваний одновременно, особенно необходимый в местах оказания помощи (POC), а также в условиях ограниченных ресурсов [269, 284].

На сегодняшний день функционализация ДНК ограничена несколькими типами МОК. Хотя большие успехи были достигнуты в эффективной модификации МОК олигонуклеотидами или аптамерами, разработка универсальной стратегии для улучшения их биосовместимости и стабильности все еще представляет собой нерешенную проблему. Нестабильность в биологической среде ограничивает использование МОК в биомедицинских приложениях [257, 269, 284-286].

Использование биоМОК в биологических приложениях было предложено за последние несколько лет, а функциональная активность этого класса биоМОК проявляется в основном для доставки активных ингредиентов в контролируемых средах [286]. Кроме того, важно отметить, что при непосредственном использовании терапевтической молекулы в качестве линкера нет необходимости создавать большие поры в структуре МОК.

7.3. Металлоорганические каркасы для биомедицинских приложений

7.3.1. Структурные особенности и свойства МОК@КТ

За последние двадцать лет наблюдался значительный рост количества исследовательских публикаций, посвященных различным аспектам МОК, включая их синтез, свойства и применение [287].

Нарушение регуляции внутриклеточного pH может указывать на устойчивость к лекарствам и онкогенез, поэтому для определения внутриклеточного pH в режиме реального времени с целью выявления различных заболеваний были созданы pMOK реагирующие на стимулы (pH, температуру и т.д.)

Уникальные свойства нового класса биоМОК и их композитов вызывают растущий интерес во многих областях биомедицины и привлекают большое внимание исследователей. Последние технологические достижения включают инкапсуляцию лекарств в пористую структуру МОК, используя взаимодействие между внешними частицами и активными центрами в структуре МОК, обеспечили эффективную защиту и доставку препаратов в живой организм, а также возможность проводить биомедицинскую визуализацию, и использование лекарственных средств в качестве терапевтических агентов [287]. При этом терапевтические средства могут быть использованы в качестве линкеров, осуществлять нековалентную инкапсуляцию, а при

образовании конъюгатов с линкерами иметь возможность присоединения к SBU в качестве строительных блоков МОК (рис. 13) [288]. Структурные особенности МОК-5 позволили решить проблему растворимости препаратов и, в частности, улучшить растворимость гидрофобных лекарств, таких как, куркумина, сулиндака и триамтерена, путем инкапсулирования их в МОК-5, деструкция которого наблюдается в водных средах [289].

Структурные особенности МОК позволяют использовать их для распознавания биомолекул. Инкапсуляция ферментов *in situ* в металлоорганические каркасы (МОК) представляет собой перспективный метод создания устойчивых биокатализаторов. Стратегия фазового перехода, применяемая в синтезе активных и прочных МОК-биокатализаторов, способствует развитию биокатализа в различных областях. Размер пор МОК определяется длиной углеродной цепи органического линкера, в то время как введение функциональных групп в структуру МОК влияет на химические свойства и вызывает проявление дополнительных функций, повышая, таким образом, функциональность МОК [47]. Так, включение полимеров с металлоорганическими каркасами повышает химическую стабильность, а также механическую гибкость. Диапазон применения МОК отличается разнообразием и распространяется в различных областях, таких как биомедицина [290-292], биотехнология [293-295], органическая и аналитическая химия [296, 297], экологические исследования [297]. МОК могут использоваться для загрузки нуклеиновых кислот посредством различных механизмов, используя, например, координационное взаимодействие металл-фосфат [297, 298], или многовалентную координацию между нуклеотидным фосфатом структурной цепи ДНК и ненасыщенными участками циркония, присутствующими в МОК [143], или инкапсуляцию [299].

Столбчатые, слоистые и сетчатые 3D-металлоорганические каркасы МОК создаются посредством образования прочной химической связи между органическими лигандами и ионами металлов. МОК, используемые в биомедицинских целях, обычно содержат металлы, необходимые организму, такие как железо, цинк, марганец или магний. Наличие металла в структуре МОК характеризует МОК как мощный антибактериальный препарат из-за способности высвобождать ионы металлов с антимикробными свойствами [299]. Высоколюминесцентные столбчатые микропористые структуры МОК, содержащие лантаниды Eu^{3+} в каркасе МОК, обеспечивают устойчивость МОК и являются перспективным люминесцентным сенсором для выявления низкомолекулярных органических молекул и ионов металлов в биологической жидкости или в образцах (почва, вода) окружающей среды [300].

ZIF-8 использовался для доставки различных противораковых препаратов, включая куркумин (CCM) [20, 301] и доксорубин (DOX) [20, 302, 303], камптотецин (CPT) [20, 304] и олигодезоксинуклеотиды CpG (дезокситидилфосфогуанозин) [305]. Недавно разработанная многофункциональная система доставки лекарств, содержащая кверцетин (QT) FA-BSA/CuS@ZIF-8-QT, может стать перспективной наноформой для лечения рака в системах *in vivo* и *in vitro* [306].

Нуклеазы и некодирующие РНК, включая ДНКзим, рибонуклеазу А (РНКаза А), микроРНК (миРНК) и малые интерферирующие РНК (siRNA), регулируют экспрессию

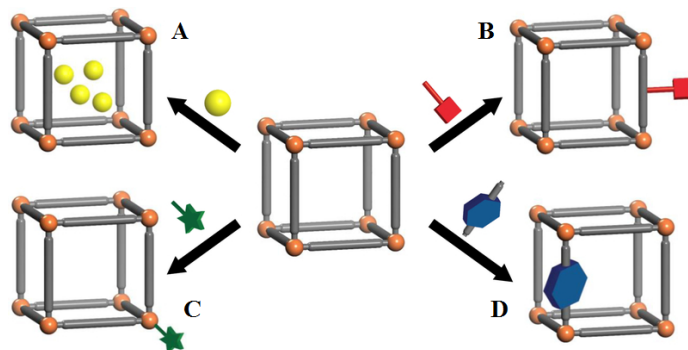


Рисунок 13. Стратегия включения терапевтических препаратов в структуру МОК. Адаптировано из [288]. А – нековалентная инкапсуляция; В – конъюгация с линкерами; С – использование терапевтических препаратов в качестве линкеров; D – присоединение к SBUs.

генов и достигают терапевтических целей путем подавления определенных генов. Однако восприимчивость к деградации в биологических средах и низкое клеточное поглощение ограничивают их применение. Как показали исследования с ZIF-8, устранение недостатков, перечисленных маркеров, связаны с проявлением уникальных свойств МОК-композитов, способных доставлять молекулярные маркеры нуклеиновых кислот к раковым клеткам. При этом, высвобождаемые ионы цинка, выполняющие функцию кофактора в реакции ферментативного расщепления, способны улучшить эффективность регуляции экспрессии генов [285].

Молекулы белка, встроенные в поверхностную область МОК, демонстрируют высокую биологическую активность. Так, цитохром с (Cyt c), встроенный в ZIF-8, показал 10-кратное увеличение активности пероксидазы по сравнению со свободным Cyt c в растворе и, таким образом, обеспечил быстрое и высокочувствительное обнаружение следовых количеств взрывоопасных органических пероксидов в растворе [307].

Успех химиотерапии глиомы зависит от концентрации и накопления вводимого препарата в опухоль, и часто сопровождается тяжелой токсичностью в нормальных органах. Проявление многофункциональных свойств нанокомпозитов на основе ZIF-8, используемого в качестве тераностического агента для диагностики и терапии *in vivo* одновременно, привлекает многих исследователей [308]. С этой целью был синтезирован низкотоксичный биметаллический цеолитный имидазолатный каркас (Mn-ZIF-8) с хорошей диспергируемостью и высокой удельной площадью поверхности, способный увеличить емкость носителя для лекарственных препаратов при терапии глиомы. Направленная доставка, как показали результаты применения, значительно повышает терапевтическую эффективность Mn-ZIF-8/5-Fu, загруженный 5-фтор-урацилом (5-Fu), проявляющим хорошую биосовместимость *in vivo*, чувствительность к pH у мышей с опухолью U87-MG, что привело к 80% выживаемости животных в течение 40 дней лечения [309].

Другим перспективным направлением является использование МОК для разработки контрастных агентов, которые могут предоставить более точные морфологические и патофизиологические данные для диагностики и лечения глиобластомы (ГБМ) [310]. Целый ряд фактов указывает на роль ионов металлов в регуляции этих процессов.

Обсуждался потенциал наноплатформ с включением оксида железа, марганца (Mn), гадолиния (Gd), 19F и меди (Cu) для визуализации ГБМ, а также двухмодальных или трехмодальных нанозондов в качестве средств преодоления ограничений каждого метода визуализации [310].

Устойчивость к противомикробным препаратам (УПП) представляет собой значительную угрозу для общественного здравоохранения, так как она снижает эффективность антибиотиков и способствует росту распространенности инфекционных заболеваний как в развитых, так и в развивающихся странах. Согласно последним прогнозам, к 2050 году УПП может стать основной причиной смерти около 10 миллионов человек в мире [311]. В настоящем исследовании [312] предложен комбинированный подход к созданию металлоорганических каркасов (МОК) с загруженными противомикробными агентами для обеспечения длительного высвобождения встроенных препаратов. В частности, МОК-5 на основе цинка был модифицирован путем инкапсуляции двух высокоэффективных антибактериальных препаратов: метронидазола (Met) для получения met@МОК-5 и цефалоспорины цефалексина (Ceph) для получения ceph@МОК-5. Затем эти модифицированные МОК были интегрированы в биоразлагаемые полимеры полилактид-когликолид (PLGA) и поликапролактон (PCL), что позволило создать композитные материалы PLGA-met@МОК-5, PLGA-ceph@МОК-5, PCL-met@МОК-5 и PCL-ceph@МОК-5 соответственно. Антибактериальная активность полученных нанокомпозитов была тщательно оценена *in vitro* против широкого спектра патогенных микроорганизмов, включая грамотрицательные бактерии, такие как *Escherichia coli* и *Acinetobacter baumannii*, а также грамположительные бактерии, такие как *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* [313]. Результаты показали, что модифицированные нанокомпозиты демонстрируют значительно повышенную эффективность по сравнению с исходными препаратами, что открывает новые перспективы для разработки инновационных антимикробных материалов для медицины [312].

В другом исследовании продемонстрировано, что покрытие поверхности наночастиц MXenes полимерами обеспечивает создание материалов с более надежной биоцидной активностью. Так рост *in situ* цеолитимидазольного каркаса-8 (ZIF-8) на поверхности MXenes Ti_3C_2Tx и последующее электроформование с раствором полимолочной кислоты (PLA) приводит к получению мембран с регулируемой в ближнем инфракрасном диапазоне (NIR) фототермической/фотодинамической терапии, устойчивых к лекарствам бактериальных инфекций. Гипертермия и образование АФК при БИК-облучении приводят к степени бактерицидности более 99.8% как для *E. coli*, так и для MRSA для мембраны MXene/ZIF-8/PLA, что открывает новые возможности для заживления ран, инфицированных бактериями с множественной лекарственной устойчивостью. Покрытие MXene, имеющего отрицательный поверхностный заряд, ZIF-8 меняет заряд мембраны на положительный [314, 315].

7.4. Инновационные биосенсорные платформы КТ и МОК на основе системы CRISPR/Cas

В последние годы успешно разрабатываются и широко внедряются в клиническую медицину новые биосенсоры

для обнаружения инфекционных вирусов и патогенных бактерий. Интегрированные в передовые технологии новые методы диагностики патогенных микроорганизмов, вирусов и биомаркеров рака способствуют улучшению выявления их на ранних стадиях инфекции с высокой чувствительностью и специфичностью. В частности, в литературе широко представлены достижения в области нано/биосенсоров на основе систем CRISPR/Cas и их применение для обнаружения инфекционных вирусов и патогенных бактерий [316, 317]. Технология CRISPR продемонстрировала хорошие возможности и перспективы при обнаружении различных патогенов инфекционных и онкологических заболеваний с высокой чувствительностью и селективностью.

В работе [317] был разработан электрохимический биосенсор ctDNA EGFR L858R на основе системы CRISPR/Cas12a и нанокомпозитов MB/Fe₃O₄@COF/PdAu. Система CRISPR/Cas12a способна распознавать целевую опухолевую ctDNA и расщеплять одноцепочечную ДНК. Кроме того, нанокомпозит MB/Fe₃O₄@COF/PdAu обладает хорошей каталитической активностью и эффективностью усиления сигнала. Предлагаемый электрохимический биосенсор показал высокую специфичность, чувствительность, стабильность и селективность. В частности, предел обнаружения ctDNA с использованием предлагаемого биосенсора составил 3.3 aM [317].

7.5. Инновационная платформа использования флуоресцентного биосенсора на основе системы CRISPR/Cas

Чрезвычайно интересным направлением является поиск новых подходов к диагностике с использованием кластерных регулярно расположенных коротких палиндромных повторов (CRISPR) на основе нуклеиновых кислот. Новые методы представляют собой быстрые и экономичные диагностические платформы, которые обеспечивают высокую чувствительность и специфичность без необходимости использования сложных инструментов.

Традиционные флуоресцентные репортерные зонды на основе FRET обычно готовятся с использованием флуорофора и гасителя. В настоящее время обнаружено, что различные современные наноматериалы, такие как наночастицы Au, оксида графена (GO), металлоорганических каркасов (МОК) и углеродных нанотрубок (SWNT), обладают сверхвысокой способностью гасить флуоресценцию и используются в качестве эффективных гасителей в диагностических биосенсорных FRET-системах [318, 319].

Используя МОК UiO66 в качестве гасителя флуоресценции, группа Cao успешно разработала новую стратегию флуоресцентного зондирования, основанную на системе CRISPR/Cas9, которая запускает двухэтапную изотермическую амплификацию для обнаружения пищевых патогенных бактерий. В этой стратегии UiO66 выполняет две функции, которые включают адсорбцию, меченной флуорофором, одноцепочечной ДНК и гашение флуоресценции флуорофора. В присутствии целевой ДНК система CRISPR/Cas9 выполняет распознавание и расщепление в направлении одноцепочечного разрыва целевой ДНК. Нарботка оцДНК (ssDNA) производится после первого цикла амплификации с использованием ферментов. Адсорбция, меченной флуорофором оцДНК на поверхности МОК UiO66Б, привела к тушению

флуоресценции флуорофора. Способность оцДНК гибридизоваться с флуоресцентными зондами, вызывая десорбцию флуоресцентных зондов из UiO66, приводит к восстановлению флуоресценции. На этом принципе было проведено флуоресцентное зондирование и количественная оценка целевой ДНК [320].

Новая инновационная платформа использования флуоресцентного биосенсора на основе системы CRISPR/Cas12a, включает несколько стадий: распознавание целевой последовательности CRISPR, расщепление зонда нуклеиновой кислоты с применением ферментов Cas и использование высокофлуоресцентных свойство КТ для определения вирусной ДНК.

Чувствительное и точное обнаружение охратоксина А (ОТА) имеет решающее значение для общественного здравоохранения из-за его высокой токсичности. Используя гетероструктуры КТ и МОК CdS/UiO-66-NH₂, присоединенные к наночастицам Au (NP), в качестве фотоактивных материалов, был создан фотоэлектрохимический (PEC) аптасенсор для сверхчувствительного анализа ОТА. В этой стратегии обнаружения оцДНК, меченная метиленовым синим (MB-ssDNA), была иммобилизована на электроде Au NPs/CdS/UiO-66-NH₂. В присутствии ОТА он специфически связывался с аптамером (Apt) и приводил к высвобождению цепи активации, запуская характеристики трансрасщепления CRISPR/Cas12a. Аптасенсор PEC, полученный с помощью CRISPR/Cas12a, продемонстрировал превосходную чувствительность и специфичность с линейным диапазоном от 100 до 50 нг/мл и пределом обнаружения 38 фг/мл. Таким образом, предлагаемый аптасенсор позволяет обеспечить быстрый, точный и чувствительный метод определения ОТА в реальных образцах [320].

Многофункциональный фотоэлектрохимический (PEC) биосенсор на основе квантовых точек (КТ) ZnIn₂S₄ (ZIS)/ZnS@Au-Ag-обратный фототок Cu-металл-органического каркаса (МОК) в сочетании с CRISPR/Cas-12a-shiaring был инновационно разработан для анализа двойных целей. Созданный биосенсор продемонстрировал превосходные свойства PEC и были объединены с уникальной системой CRISPR-Cas12a для достижения чувствительного обнаружения двойных целей. Метод позволяет использовать новую платформу PEC с обратной полярностью для быстрого и точного анализа нескольких целей и эффективно избегать ложноположительных результатов в клинических испытаниях [321-323].

8. ТЕРАНОСТИЧЕСКАЯ НАНОПЛАТФОРМА НА ОСНОВЕ МОК

МОК как новый агент визуализации из-за разнообразия их структур, размеров и узлов металлических соединений, может вызывать эффект усиления сигналов в целевых участках и увеличения их контраста. Проявление эффекта повышенной проницаемости и удерживания (EPR) увеличивает вероятность того, что эти наночастицы будут накапливаться в опухолевых участках в сочетании с молекулами, нацеленными на опухоли. Таким образом МОК оказались чрезвычайно чувствительными и гибкими материалами для визуализации [324], дополняя существующие инструментальные методы визуализации опухоли. Так, композитный материал с магнитными

свойствами MIL-100 (Fe) продемонстрировал отличную противоопухолевую активность и биосовместимость после загрузки доксорубицином (Dox), что позволило использовать его в качестве контрастного вещества для МРТ [4,89,324,325].

В работе и соавт. МОК продемонстрировали способность интернализации систем, нагруженных Dox, более эффективно, чем системы, содержащие свободный Dox, на мышинных моделях [326]. Полученный конъюгат Dox/Cel/MOK@Gel применяли для терапии рака ротовой полости. Результаты проточной цитометрии и флуоресценции показали, что поверхность МОК с мембранными оболочками DPSC улучшает интернализацию клеток в клетки CAL27 и способствует специфическому селективному связыванию для лечения рака ротовой полости (OSCC).

9. СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГИБРИДНЫЕ НАНОСТРУКТУРЫ НА ОСНОВЕ МОК

Пилларарены, как новый тип макроциклических молекул, из-за их уникальных структурных и химических свойств привлекают большое внимание при создании супрамолекулярных систем доставки лекарств. Стратегия с применением супрамолекулярных гибридных наноструктур МОК ZIF-8@DOX@WP6@G путем образования комплекса «хозяин-гость», открывает новые возможности для создания многофункциональных супрамолекулярных гибридных материалов для терапевтического применения при лечении рака [327-330]. Так синтезированный комплекс ZIF-8@DOX@WP6@G, содержащий карбоксилированный pillar [6] arene (WP6) с производным галактозы (G) и МОК ZIF-8, с иммобилизованным доксорубицином (DOX), продемонстрировал превосходную диспергируемость в воде и избирательную токсичность для клеток рака гепатомы [327].

В другой стратегии НЧ Ag были включены в COF путем диспергирования обоих компонентов в воде для получения композитных НЧ TrPa-1@Ag [137]. НЧ Ag несут водорастворимые столбчатые [6] ареновые макроциклы (WP6), позволяющие иммобилизовать НЧ Ag на поверхности TrPa-1 за счет Н-связывания и π - π -взаимодействий. Кроме того, WP6 обеспечил селективное распознавание целевого аналита, например, параквата, показав превосходную аналитическую эффективность при определении этого гербицида в озерной и водопроводной воде с пределом обнаружения 0.014 мкМ [332]. Полученные супрамолекулярные системы на основе пиллар[*n*]аренов или каликс[*n*]аренов, рассматриваются как перспективная платформа для дизайна новых лекарственных препаратов, обладающих способностью реагировать на внешние стимулы и создание контролируемых систем доставки лекарств [327-332].

10. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИБРИДНЫХ СТРУКТУР МОК

В настоящее время множество загрязняющих веществ окружающей среды, как естественного, так и антропогенного происхождения, проникают в атмосферу, в почву и в водоемы, представляя значительный риск для здоровья человека. Многие из них содержатся в природных источниках в сверхнизких концентрациях. К наиболее

Таблица 4. Гибриды COF–MOK для извлечения и определения загрязняющих веществ в воде (адаптировано из [335]).

Гибридные материалы	Контаминирующие соединения	Методы контроля	Предел обнаружения	Линейный диапазон
NH ₂ -MIL-68(In)@COF	Сульфониламиды (SAs)	HPLC-VWD	1 нг/мл	10–2000 нг/мл
m-NH ₂ -MIL-68(In)@COF	Сульфониламиды (SAs)	MSPE-HPLC	0.1–0.5 нг/мл	10–2000 нг/мл
Fe ₃ O ₄ @TbBD@ZIF-8	Успокоительные средства	MSPE-HPLC/MS/MS	0.04–0.2 мкг/кг	0.03–70 мкг/кг
MOK ₁ -TpBD	Тринитрофенол (TNP)	Fluorescence	3.52×10^{-6} М	$0.01–1 \times 10^{-3}$ М
MOK ₁ -TpBD	Pb ²⁺	SPE	0.32 мкг/л	0.7–12 мкг/л
UiO-66@COF-V	Феноксикарбоновые кислоты (PCAs)	d-SPE-LC-MS/MS	0.69–1.79 нг/л	10–1000 нг/л
CCF@NH ₂ -UiO-66@TpBD	Бисфенол (BPs)	PT-SPE-UPLC	0.16–0.75 нг/л	–
Fe ₃ O ₄ @NH ₂ -UiO-66@TbBD-COF	Cu ²⁺	MSPE-UV-vis	0.0376×10^{-6} М	$0.05–1.2 \times 10^{-6}$ М
UiO@TapbTp	Аспирин (Aspirin)	MALDI-TOF MS	0.001 мг/л	0.05–5 мг/л
UiO@TapbTp	Кетопрофен (Ketoprofen)	MALDI-TOF MS	0.001 мг/л	0.01–5 мг/л
UiO@TapbTp	Напроксен (Naproxen)	MALDI-TOF MS	0.010 мг/л	0.10–5 мг/л
Ce-MOK@COF	Окситетрациклин (OTC)	Электрохимическое зондирование	17.4 фг/мл	0.1–0.5 нг/мл
Co-MOK@TPN-COF	Аденозин монофосфат (AMP)	Электрохимическое зондирование	0.217 фг/мл	1.0 фг/мл – 2.0 нг/мл
UC-1	F [–]	Флуоресцентное зондирование	–	$0–500 \times 10^{-6}$ М

Примечание. Строительные блоки COF: 1,3,5-триформилфлороглюцинол (Tp); 1,3,5-трис(4-аминофенил)бензол (TAPB); бензидин (BD); MALDI-TOF-MS: масс-спектрометрия с матрично-ионизационной лазерной десорбцией-времетрающей масс-спектрометрией; HPLC-MS/MS (ВЭЖХ-МС/МС): высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией; PT-SPE: твердофазная экстракция с помощью пипеточного наконечника; d-SPE: дисперсионно-твердофазная экстракция; SPE: твердофазная экстракция.

опасным для человека и живым организмам газообразным соединениям относятся аммиак (NH₃), диоксид азота (NO₂), оксид азота (NO), сероводород (H₂S), диоксид серы (SO₂), диоксид углерода (CO₂), оксид углерода (CO) и другие. Содержание этих газов в природных источниках могут вызывать угрозу для человека, вызывая поражение кожи, дыхательной системы, возрастание риска отека легких и нарушение общего состояния здоровья человека [98]. Так избыток NO в воздухе может привести к астме и раку [100]. Необходимость мониторинга этих газов с помощью разработанных высокочувствительных газовых датчиков с применением новых материалов представляет собой важное направление охраны окружающей среды.

МОК и COF представляют два класса адсорбентов для эффективного удаления и селективной изоляции различных загрязнителей (таблица 4). МОК могут быть синтезированы с ионами большинства металлов, представленными в Периодической таблице элементов Д. И. Менделеева. Кроме того, пористые МОК, как правило, физиологически стабильны, обладают переменной структурой и регулируемым диаметром пор, большой площадью поверхности, хорошей термической стабильностью, высокой загрузкой лекарственного средства, замедленным высвобождением, функциональностью и отличной биосовместимостью, что делает их подходящими для функционализации целевых биомолекул [59–61]. Композиты на основе МОК способны в интеграции точно настроенных взаимодействий хозяин-гость в их пористых каркасах, что делает их весьма перспективными кандидатами для приложений газового зондирования. При этом различные

металлы, включенные в структуру МОК, приводят к образованию различных по структурам пор и свойствам поверхности, влияя на их селективность по отношению к газам. ZIF-8, содержащий делокализованные электроны π-связи может выступать в качестве донора электронов и обеспечивать множественные каналы переноса электронов, которые ускоряют перенос фотогенерированных электронов, что способствуют увеличению фотокаталитической производительности датчика [333, 334].

Экологические преобразования с использованием МОК могут проложить путь к утилизации парниковых газов CO₂ и CH₄, поскольку эти два парниковых газа могут быть преобразованы посредством обратной реакции конверсии водяного газа (CO₂ + H₂ → CO + H₂O) и стратегии риформинга (сухой риформинг с помощью CO₂, паровой риформинг с помощью H₂O и окислительный риформинг с помощью O₂), соответственно, в чистое топливо или ценные химические продукты [57, 58]. В последнее время COFs и МОК с высокоупорядоченными кристаллическими структурами продемонстрировали большие перспективы для применения в очистке сточных вод [335]. Фармацевтика и лекарства также представляют собой все возрастающую проблему для сохранения водных ресурсов и окружающей среды (табл. 4) [335–337].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Металлоорганические каркасы (МОК, COF и их композиты) с биосенсорными платформами привлекли значительное внимание благодаря своим превосходным

характеристикам, такими как увеличенная площадь поверхности, адаптируемая пористость и превосходная химическая и термическая стабильность. Новые сведения использования биосенсоров на основе МОК, СОФ и их композитов в медицинских приложениях и количественной оценки биомаркеров, токсинов, тяжелых металлов, патогенов и других аналитов, представляющих интерес, вносят значительный вклад в современную диагностику, решая при этом экологические проблемы. Применение биосенсоров на основе МОК, СОФ открывает новые пути и потенциальные возможности в разработке аналитических инструментов следующего поколения для медицины с улучшенными характеристиками и широким использованием. В последнее время структурированные материалы МОК, нанокомпозиты КТ@МОК используются в качестве фотокатализаторов в таких областях, как удаление органических загрязнителей, выявление пестицидов и антибиотиков, а также обнаружение тяжелых металлов, переработка отходов фармацевтической промышленности, такие как антибиотики и гормоны, которые считаются новыми загрязнителями окружающей среды и продуктов питания, восстановление окружающей среды, связанных с производством H_2 , фотокаталитическое восстановление CO_2 для получения топлива (например, метана), разложение органических красителей, восстановление ионов металла, окисление ядовитых газов (NO) и т. д. Регулируя размер пор, геометрию пор и функциональность поверхности МОК и СОФ при синтезе рамочных структур можно добиться высокой селективности МОК и СОФ по отношению к конкретным молекулам, открывая путь к материалам нового поколения с оптимизированными характеристиками и расширенными функциональными возможностями. В этом направлении искусственный интеллект (ИИ) и машинное обучение (МО) способны предложить революционные решения получения уникальных соединений, на основе анализа химической базы данных и алгоритмов МО [336].

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по теме «Медико-биологическое исследование борсодержащих наночастиц и бионаноконструкций для диагностики и бор-нейтронозахватной терапии поверхностных злокачественных опухолей» проект (№ 1024011000011-7-1.4.2;3.5.2.)

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Mohammad, R. S., Navid, R., Masoud, M., Francis, V., Leonid, G. V., Rafael, L. (2021) Metal-organic frameworks (MOFs) for cancer therapy. *Materials*, **14**(23), 7277. DOI: 10.3390/ma14237277
- Kargozar, S., Hoseini, S. J., Milan, P. B., Hooshmand, S., Kim, H.-W., Mozafari, M. (2020) Quantum Dots: A Review from Concept to Clinic. *Special Issue: AFOB XV – Nanomaterials for Biomedical Applications*, **15**(12), 2000117. DOI: 10.1002/biot.20200
- Liu, S.-L., Wang, Z.-G., Xie, H.-Y., Liu, An-An, Lamb, D. C., Pang, D.-W. (2020) Single-Virus Tracking: From Imaging Methodologies to Virological Applications. *Chem. Rev.*, **120**, 1936–1979. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00692
- Rehan, F., Zhang, M., Fang, J., Greish, K. (2024) Therapeutic Applications of Nanomedicine: Recent Developments and Future Perspectives. *Molecules*, **29**(9), 2073. DOI: 10.3390/molecules29092073
- Cote, A. P., Benin, A. I., Ockwig, N. W., O'Keeffe, M., Matzger, A. J., Yaghi, O. M. (2005) Porous, crystalline, covalent organic frameworks. *Science*, **310**, 1166–1170. DOI: 10.1126/science.1120411
- Wu, J., Liu, H., Chen, W., Ma, B., Ju, H. (2023) Device integration of electrochemical biosensors. *Nat. Rev. Bioeng.*, **1**(5), 346–360. DOI: 10.1038/s44222-023-00032-w
- Li, X., Zheng, X., Yuan, Y., Deng, J., Su, L., Xu, K. (2025) A review of research progress on COF-based biosensors in pathogen detection. *Anal. Chim. Acta*, **1342**, 343605. DOI: 10.1016/j.aca.2024.343605
- Afshariazar, F., Morsali, A. (2021) A dual-response regenerable luminescent 2D-MOF for nitroaromatic sensing via target-modulation of active interaction sites. *J. Mater. Chem. C*, **9**, 12849–12858. DOI: 10.1039/D1TC02190G
- Huo, Y. P., Liu, S., Gao, Z. X., Ning, B. A., Wang, Y. (2021) State-of-the-art progress of switch fluorescence biosensors based on metal-organic frameworks and nucleic acids. *Mikrochim. Acta*, **188**(5), 168. DOI: 10.1007/s00604-021-04827-9
- Wang, X., Ye, N. (2017) Recent advances in metal-organic frameworks and covalent organic frameworks for sample preparation and chromatographic analysis. *Electrophoresis*, **38**(24), 3059–3078. DOI: 10.1002/elps.201700248
- Zuliani, A., Khair, N., Carrillo-Carrión, C. (2023) Recent progress of metal-organic frameworks as sensors in (bio)analytical fields: towards real-world applications. *Anal. Bioanal. Chem.*, **415**, 2005–2023. DOI: 10.1007/s00216-022-04493-7
- Liang, H., Wang, L., Yang, Y., Song, Y., Wang, L. (2021) A novel biosensor based on multienzyme microcapsules constructed from covalent-organic framework. *Biosens. Bioelectron.*, **193**, 113553. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113553
- Yue, Y., Ji, D., Liu, Y., Wei, D. (2024) Chemical Sensors Based on Covalent Organic Frameworks. *Chemistry*, **30**(3), e202302474. DOI: 10.1002/chem.202302474
- Păun, C., Moteliță, L., Fica, D., Fica, A., Andronescu, E. (2023) Metal-Organic Frameworks: Versatile Platforms for Biomedical Innovations. *Materials (Basel)*, **16**(18), 6143. DOI: 10.3390/ma16186143
- Theyagarajan, K., Kim, Y. J. (2023) Recent Developments in the Design and Fabrication of Electrochemical Biosensors Using Functional Materials and Molecules. *Biosensors (Basel)*, **13**(4), 424. DOI: 10.3390/bios13040424
- Deng, Y., Wang, Y., Xiao, X., Saucedo, B. J., Zhu, Z., Xie, M., Xu, X., Yao, K., Zhai, Y., Zhang, Z., Chen, J. (2022) Progress in Hybridization of Covalent Organic Frameworks and Metal-Organic Frameworks. *Small*, **18**(38), e2202928. DOI: 10.1002/smll.202202928
- Saboorizadeh, B., Zare-Dorabei, R., Safavi, M., Safarifar, V. (2024) Applications of Metal-Organic Frameworks (MOFs) in Drug Delivery, Biosensing, and Therapy: A Comprehensive Review. *Langmuir*, **40**(43), 22477–22503. DOI: 10.1021/acs.langmuir.4c02795
- Moghadam, P. Z. Li, A. Wiggan, S. B. Tao, A. Maloney, A. G. P. Wood, P. A. Ward, S. C. Fairen-Jimenez, D. (2017) Development of a Cambridge Structural Database Subset: A Collection of Metal-Organic Frameworks for Past, Present, and Future. *Chem. Mater.*, **29**, 2618–2625. DOI: 10.1021/acs.chemmater.7b00441
- Majumdar, S., Moosavi, S. M., Jablonka, K. M., Ongari, D., Smit, B. (2021) Diversifying Databases of Metal Organic Frameworks for High-Throughput Computational Screening. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13**, 61004–61014. DOI: 10.1021/acsami.1c16220
- Wang, Q., Sun, Y., Li, S., Zhang, P., Yao, Q. (2020) Synthesis and modification of ZIF-8 and its application in drug delivery and tumor therapy. *RSC Adv.*, **10**, 37600–37620. DOI: 10.1039/D0RA07950B
- Dutta, A., Pan, Y., Liu, J. Q., Kumar, A. (2021) Multicomponent isorecticular metal-organic frameworks: Principles, current status and challenges. *Coord. Chem. Rev.*, **445**, 214074. DOI: 10.1016/j.ccr.2021.214074
- Wang, B., Cote, A. P., Furukawa, H., O'Keeffe, M., Yaghi, O. M. (2002) Colossal cages in zeolitic imidazolate frameworks as selective carbon dioxide reservoirs. *Nature*, **413**(7192), 207–211. DOI: 10.1038/nature06900
- Latroche, M., Surble, S., Serre, C., Mellot-Draznieks, C., Llewellyn, P. L., Lee, J. H., Chang, J. S., Jung, S. H., Ferey, G. (2006) Hydrogen storage in the giant-pore metal-organic frameworks MIL-100 and MIL-101. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **45**(48), 8227–8231. DOI: 10.1002/anie.200600105
- Ma, S., Sun, D., Simmons, J. M., Collier, C. D., Yuan, D. Q., Zhou, H. C. (2008) Metal-organic framework from an anthracene derivative containing nanoscopic cages exhibiting high methane uptake. *J. Am. Chem. Soc.*, **130**(3), 1012–1016. DOI: 10.1021/ja0771639
- Cavka, J. H., Jakobsen, S., Olsbye, U., Guillou, N., Lamberti, C., Bordiga, S., Lillerud, K. P. (2008) A new zirconium inorganic building brick forming metal organic frameworks with exceptional stability. *J. Am. Chem. Soc.*

- 130(42), 13850–13851. DOI: 10.1021/ja8057953
26. Jiao, L., Seow, J. Y. R., Skinner, W. S., Wang, Z. U., Jiang, H. L. (2019) Metal-organic frameworks: structures and functional applications. *Mater. Today*, **27**, 43–68. DOI: 10.1016/j.mattod.2018.10.038
27. Pashazadeh-Panahi, P., Belali, S., Sohrabi, H., Oroojalian, F., Hashemzaei, M., Mokhtarzadeh, A., de la Guardia, M. (2021) Metal-organic frameworks conjugated with biomolecules as efficient platforms for development of biosensors. *TrAC Trends Anal. Chem.*, **141**, 116285. DOI: 10.1016/j.trac.2021.116285
28. Jassal, A. K., Kaja, P. (2024). Quantum Dots@Metal–Organic Frameworks Composites. In: Thomas, S., Das, P., Ganguly, S. (eds) *Quantum Dots Based Nanocomposites*. Engineering Materials. Springer, Cham. DOI: 10.1007/978-3-031-54779-9_7
29. Jia, J., Zhang, S., Wen, K., Li, Q. (2019) Nano-scaled zeolitic imidazole framework-8 as an efficient carrier for the intracellular delivery of RNase A in cancer treatment. *Int. J. Nanomedicine*, **14**, 9971–9981. DOI: 10.2147/ijn.s210107
30. Teplensky, M. H., Fantham, M., Poudel, C., Hockings, C., Lu, M., Guna, A., Aragones-Anglada, M., Moghadam, P. Z., Li, P., Farha, O. K., Bernaldo de Quirós, F. S., Richards, F. M., Jodrell, D. I., Kaminski, S. G., Kaminski, C. F., Fairen-Jimenez, D. (2019) A highly porous metal-organic framework system to deliver payloads for gene knockdown. *Chem.*, **5**(11), 2926–2941. DOI: 10.1016/j.chempr.2019.08.015
31. Shi, L., Wu, J., Qiao, X., Ha, Y., Li, Y., Peng, C., Wu, R. (2020) In situ biomimetic mineralization on ZIF-8 for smart drug delivery. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **6**(8), 4595–4603. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00935
32. Zhang, Y., Lai, L., Liu, Y., Chen, B., Yao, J., Zheng, P., Pan, Q., Zhu, W. (2022) Biomimetic cascade enzyme-encapsulated ZIF-8 nanoparticles combined with antisense oligonucleotides for drug-resistant bacteria treatment. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **14**(5), 6453–6464. DOI: 10.1021/acsaami.1c23808
33. Abdelhamid, H. N., Dowaidar, M., Langel, Ü. (2020) Carbonized chitosan encapsulated hierarchical porous zeolitic imidazolate frameworks nanoparticles for gene delivery. *Microporous Mesoporous Mater.*, **302**, 110200. DOI: 10.1016/j.micromeso.2020.110200
34. Khalilian, S. F., Tohid, M., Rastegari, B. (2020) Synthesis of a biocompatible nanoporous zeolitic imidazolate framework-8 in the presence of Gum Arabic inspired by the biomimetic mineralization process. *CrystEngComm*, **22**(10), 1875–1884. DOI: 10.1039/c9ce01915d
35. Ren, L., Xiao, X., Chen, Y., Yu, Y., Zhang, Q., Liu, R., Xu, W. (2019) Preparation of ZIF-8/natural plant fiber composites via biomimetic mineralization for highly efficient removal of formaldehyde. *ChemistrySelect*, **4**(42), 12294–12303. DOI: 10.1002/slct.201903234
36. Velásquez-Hernández, M. J., Astria, E., Winkler, S., Liang, W., Wilsche, H., Poddar, A., Shukla R., Prestwich G., Paderi J., Salcedo-Abraira P., Amenitsch H., Horcajada P., Doonan, C. J., Falcáro, P. (2020) Modulation of metal-azolate frameworks for the tunable release of encapsulated glycosaminoglycans. *Chem Sci.*, **11**(39), 10835–10843. DOI: 10.1039/d0sc01204a
37. Li, S., Dharmawardana, M., Welch, R. P., Ren, Y., Thompson, C. M., Smaldone R. A., Gassensmith, J. J. (2016) Template-directed synthesis of porous and protective core-shell bionanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **55**(36), 10691–10696. DOI: 10.1002/anie.201604879
38. Liang, K., Richardson, J. J., Cui, J., Caruso, F., Doonan, C. J., Falcáro, P. (2016) Metal-organic framework coatings as cytoprotective exoskeletons for living cells. *Adv. Mater.*, **28**(36), 7910–7914. DOI: 10.1002/adma.201602335
39. Liang, K., Richardson, J. J., Doonan, C. J., Mulet, X., Ju, Y., Cui, J., Caruso, F., Falcáro, P. (2017) An enzyme-coated metal-organic framework shell for synthetically adaptive cell survival. *angewandte chemie international edition*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **56**(29), 8510–8515. DOI: 10.1002/anie.201704120
40. Li, Y., Zhang, K., Liu, P., Chen, M., Zhong, Y., Ye, Q., Wei, M. Q., Zhao, H., Tang, Z. (2019) Encapsulation of plasmid DNA by nanoscale metal-organic frameworks for efficient gene transportation and expression. *Adv. Mater.*, **31**(29), e1901570. DOI: 10.1002/adma.201901570
41. Polash, S. A., Garlick-Trease, K., Pyreddy, S., Periasamy, S., Bryant, G., Shukla, R. (2023) Amino acid-coated zeolitic imidazolate framework for delivery of genetic material in prostate cancer cell. *Molecules*, **28**(12), 4875. DOI: 10.3390/molecules28124875
42. Alyami, M. Z., Alsaia, S. K., Li, Y., Qutub, S. S., Aleisa, F. A., Sougrat, R., Merzaban, J. S., Khashab, N. M. (2020) Cell-type-specific CRISPR/Cas9 delivery by biomimetic metal organic frameworks. *J. Am. Chem. Soc.*, **142**(4), 1715–1720. DOI: 10.1021/jacs.9b11638
43. Alsaia, S. K., Patil, S., Alyami, M., Alamoudi, K. O., Aleisa, F. A., Merzaban, J. S., Li, M., Khashab, N. M. (2018) Endosomal escape and delivery of CRISPR/Cas9 genome editing machinery enabled by nanoscale zeolitic imidazolate framework. *J. Am. Chem. Soc.*, **140**(1), 143–146. DOI: 10.1021/jacs.7b11754
44. Liu, C., Xu, X., Koivisto, O., Zhou, W., Jacquemet, G., Rosenholm, J. M., Zhang, H. (2021) Improving the knock-in efficiency of the MOF-encapsulated CRISPR/Cas9 system through controllable embedding structures. *Nanoscale*, **13**(39), 16525–16532. DOI: 10.1039/d1nr02872c
45. Poddar, A., Pyreddy, S., Carraro, F., Dhakal, S., Russell, A., Field, M. R., Reddy, T. S., Falcáro, P., Doherty, C. M., Shukla, R. (2020) ZIF-C for targeted RNA interference and CRISPR/Cas9 based gene editing in prostate cancer. *Chem. Commun. (Camb)*, **56**(98), 15406–15409. DOI: 10.1039/d0cc06241c.23
46. Lee, H. J., Wark, A. W., Corn, R. M. (2008) Microarray methods for protein biomarker detection. *Analyst*, **133**, 975. DOI: 10.1039/b717527b
47. Tran, V. A., Le, V. T., Doan, V. D., Giang, N. L. Vo. (2023) Utilization of Functionalized Metal-Organic Framework Nanoparticle as Targeted Drug Delivery System for Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, **15**(3), 931. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030931
48. Smith, G. P. (1985) Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science*, **228**(4705), 1315–1317. DOI: 10.1126/science.4001944
49. Petrenko, V. A., Smith, G. P. (2000) Phages from landscape libraries as substitute antibodies. *Protein Eng.*, **13**, 589–592. DOI: 10.1093/protein/13.8.589
50. Zhang, W., Arramel, A., Wong, P. K. J., Zhang, L., Zheng, J., Zhang, W., Zhang, H., Yan, X., Qi, J., Li, J. (2020) Core-shell hybrid zeolitic imidazolate framework-derived hierarchical carbon for capacitive deionization. *J. Mater. Chem. A*, **8**, 14653–14660. DOI: 10.1039/D0TA05709F
51. Biswal, B. P., Shinde, D. B., Pillai, V. K., Banerjee, R. (2013) Stabilization of graphene quantum dots (GQDs) by encapsulation inside zeolitic imidazolate framework nanocrystals for photoluminescence tuning. *Nanoscale*, **5**, 10556–10561. DOI: 10.1039/c3nr03511e
52. Reali, S., Najib, E. Y., Treurné Balázs, K. E., Tan, A. C. H., Váradi, L., Hibbs, D. E., Groundwater, P. W. (2019) Novel diagnostics for point-of-care bacterial detection and identification. *RSC Adv*, **9**, 21486–21497. DOI: 10.1039/c9ra03118a
53. Davydova, A., Vorobjeva, M., Pyshnyi, D., Altman, S., Vlassov, V., Venyaminova, A. (2016) Aptamers against pathogenic microorganisms. *Crit. Rev. Microbiol.*, **42**(6), 847–865. DOI: 10.3109/1040841X.2015.1070115
54. Anderson, G. P., Glaven, R. H., Algar, W. R., Susumu, K., Stewart, M. H., Medintz, I. L., Goldman, E. R. (2013) Single domain antibody-quantum dot conjugates for ricin detection by both fluoroimmunoassay and surface plasmon resonance. *Anal. Chim. Acta*, **786**, 132–138. DOI: 10.1016/j.aca.2013.05.010
55. Fetter, L., Richards, J., Daniel, J., Roon, L., Rowland, T. J., Bonham, A. J. (2015) Electrochemical aptamer scaffold biosensors for detection of botulinum and ricin toxins. *Chem. Commun.*, **51**, 15137–15140. DOI: 10.1039/c5cc05933j
56. Lamont, E. A., He, L. L., Warriner K., Labuza, T. P., Sreevatsan, S. (2011) A single DNA aptamer functions as a biosensor for ricin. *Analyst*, **136**, 3884–3895. DOI: 10.1039/c1an15352h
57. Guryev, E. L., Shanwar, S., Zvyagin, A. V., Deyev, S. M., Balalaeva, I. V. (2021) Photoluminescent Nanomaterials for Medical Biotechnology. *Acta Naturae*, **13**(2), 16–31. DOI: 10.32607/actanaturae.11180
58. Park, J. W., Lee, S. J., Choi, E. J., Kim, J., Song, J. Y., Gu, M. B. (2014) An ultra-sensitive detection of a whole virus using dual aptamers developed by immobilization-free screening. *Biosens. Bioelectron.*, **51**, 324–329. DOI: 10.1016/j.bios.2013.07.052
59. Tumanov, Yu. V., Boldyrev, A. N., Autenshlyus, A. I. *Medical biotechnology: diagnostics of diseases and development of drugs*, NGTU, Novosibirsk, 2016, 214 pp.
60. Bi, S., Yue, S., Zhang, S. (2017) Hybridization chain reaction: a versatile molecular tool for biosensing, bioimaging, and biomedicine. *Chem. Soc. Rev.*, **46**(14), 4281–4298. DOI: 10.1039/c7cs00055c
61. Bardajee, G. R., Zamani, M., Mahmoodian, H., Elmizadeh, H., Yari, H., Jouyandeh, L., Shirkavand, R., Sharifi, M. (2022) Capability of novel fluorescence DNA-conjugated CdTe/ZnS quantum dots nanoprobe for COVID-19 sensing. *Spectrochim. Acta A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, **269**, 120702. DOI: 10.1016/j.saa.2021.120702
62. Hötzer, B., Medintz, I. L., Hildebrandt, N. (2012) Fluorescence in Nanobiotechnology: Sophisticated Fluorophores for Novel Applications. *Small*, **8**, 2297. DOI: 10.1002/smll.201200109
63. Dasilva, N., Díez, P., Matarraz, S., González-González, M., Paradinas, S., Orfao, A., Fuentes, M. (2012) Biomarker Discovery by Novel Sensors Based on Nanoproteomics Approaches. *Sensors*, **12**, 2284. DOI: 10.3390/s120202284
64. Sandana Mala, J. G., Rose, C. (2014) Facile production of ZnS quantum dot nanoparticles by *Saccharomyces cerevisiae* MTCC 2918. *J. Biotechnol.*, **170**, 73–78. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2013.11.017
65. Zorab, M. M., Mohammadjani, N., Ashengroph, M., Alavi, M. (2023) Biosynthesis of Quantum Dots and Their Therapeutic Applications in the Diagnosis and Treatment of Cancer and SARS-CoV-2. *Adv. Pharm. Bull.*, **13**(3), 411–422. DOI: 10.34172/apb.2023.065
66. Dabbousi, B. O., Rodriguez-Viejo, J., Mikulec, F. V., Heine, J. R., Mattoussi, H., Ober, R., Jensen, K. F., Bawendi, M. G. (1997) (CdSe) ZnS core-shell quantum dots: synthesis and characterization of a size series of highly luminescent nanocrystallites. *J. Phys. Chem., B*, **101**, 9463–9475. DOI: 10.1021/jp971091y
67. Wang, J., Mora-Seró, I., Pan, Z., Zhao, K., Zhang, H., Feng, Y., Yang, G., Zhong, X., Bisquert, J. (2013) Core/shell colloidal quantum dot exciplex states for the development of highly efficient quantum-dot-sensitized solar cells. *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 15913. DOI: 10.1021/ja4079804
68. Kaur, A., Dhakal, S. (2020) Recent applications of FRET-based multiplexed techniques. *Trac-Trends Anal. Chem.*, **123**, 115777. DOI: 10.1016/j.trac.2019.115777
69. Racca, L., Cauda, V. (2021) Remotely Activated Nanoparticles for Anticancer Therapy. *Nano-Micro Lett.*, **13**, 11. DOI: 10.1007/s40820-020-00537-8

70. Lidke, D. S., Nagy, P., Heintzmann, R., Arndt-Jovin, D. J., Post, J. N., Grecco, H. E., Jares-Erijman, E. A., Jovin, T. M. (2004) Quantum Dot Ligands Provide New Insights into erbB/HER Receptor-Mediated Signal Transduction. *Nat. Biotechnol.*, **22**, 198–203. DOI: 10.1038/nbt929
71. Srinivasan, C., Lee, J., Papadimitrakopoulos, F., Silbart, L. K., Zhao, M., Burgess, D. J. (2006) Labeling and Intracellular Tracking of Functionally Active Plasmid DNA with Semiconductor Quantum Dots. *Mol. Ther.*, **14**, 192–201. DOI: 10.1016/j.ymthe.2006.03.010
72. Wu, X., Liu, H., Liu, J., Haley, K. N., Treadway, J. A., Larson, J. P., Ge, N., Peale, F., Bruchez, M. P. (2003) Immunofluorescent Labeling of Cancer Marker Her2 and Other Cellular Targets with Semiconductor Quantum Dots. *Nat. Biotechnol.*, **21**, 41–46. DOI: 10.1038/nbt764
73. Chen, C., Peng, J., Xia, H., Wu, Q., Zeng, L., Xu, H., Tang, H., Zhang, Z., Zhu, X., Pang, D., et al. (2010) Quantum-Dot-Based Immunofluorescent Imaging of HER2 and ER Provides New Insights into Breast Cancer Heterogeneity. *Nanotechnology*, **21**, 095101. DOI: 10.1088/0957-4484/21/9/095101
74. Chen, C., Xia, H. S., Gong, Y. P., Peng, J., Peng, C. W., Hu, M. B., Zhu, X. B., Pang, D. W., Sun, S. R., Li, Y. (2010) The Quantitative Detection of Total HER2 Load by Quantum Dots and the Identification of a New Subtype of Breast Cancer with Different 5-Year Prognosis. *Biomaterials*, **31**, 8818–8825. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.091
75. Chen, C., Liu, S. L., Cui, R., Huang, B. H., Tian, Z. Q., Jiang, P., Pang, D. W., Zhang, Z. L. (2008) Diffusion Behaviors of Water-Soluble CdSe/ZnS Core/Shell Quantum Dots Investigated by Single-Particle Tracking. *J. Phys. Chem. C*, **112**(48), 18904–18910. DOI: 10.1021/jp807074t
76. Gao, X., Wang, T., Wu, B., Chen, J., Chen, J., Yue, Y., Dai, N., Chen, H., Jiang, X. (2008) Quantum Dots for Tracking Cellular Transport of Lectin-Functionalized Nanoparticles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **377**, 35–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.09.077
77. Liu, S.-L., Wang, Z.-G., Xie, H.-Y., Liu, A.-A., Lamb, D. C., Pang, D.-W. (2020) Single-Virus Tracking: From Imaging Methodologies to Virological Applications. *Chem. Rev.*, **120**, 1936–1979. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00692
78. Kargozar, S., Hoseini, S. J., Milan, P. B., Hooshmand, S., Kim, H.-W., Mozafari, M. (2020) Quantum Dots: A Review from Concept to Clinic. *Biotechnol. J.*, **15**(12), e2000117. DOI: 10.1002/biot.202000117
79. Lim, J., Bae, W. K., Kwak, J., Lee, S., Lee, C., Char, K. (2012) Towards zero-threshold optical gain using charged semiconductor quantum dots. *Optical. Mater. Express*, **2**, 594–698. DOI: 10.1038/nnano.2017.189
80. Vasil'ev, R. B., Dirin, D. N. Kvantovye točki: sintez, svojstva, primeneniye, Metodicheskie materialy. MGU im. M.V. Lomonosova: Moskva, 2007. 34 s.
81. Poddar, A., Conesa, J. J., Liang, K., Dhakal, S., Reineck, P., Bryant, G., Pereiro, E., Ricco, R., Amenitsch, H., Doonan, C., Mulet, X., Doherty, C. M., Falcaro, P., Shukla, R. (2019) Encapsulation, visualization and expression of genes with biomimetically mineralized zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8). *Small*, **15**(36), e1902268. DOI: 10.1002/sml.201902268
82. Maysinger, D., Ji, J., Hutter, E., Cooper, E. (2015) Nanoparticle-Based and Bioengineered Probes and Sensors to Detect Physiological and Pathological Biomarkers in Neural Cells. *Front. Neurosci.*, **9**, 480. DOI: 10.3389/fnins.2015.00480
83. Liu, T., Xing, R., Zhou, Y.-F., Zhang, J., Su, Y.-Y., Zhang, K.-Q., He, Y., Sima, Y.-H., Xu, S.-Q. (2014) Hematopoiesis toxicity induced by CdTe quantum dots determined in an invertebrate model organism. *Biomaterials*, **35**, 2942. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2013.12.007
84. Xu, G., Zeng, S., Zhang, B., Swihart, M. T., Yong, K.-T., Prasad, P. N. (2016) New Generation Cadmium-Free Quantum Dots for Biophotonics and Nanomedicine. *Chem. Rev.*, **116**, 12234. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00290
85. Khan, Z. U., Khan, L. U., Brito, H. F., Gidlund, M., Malta, O. L., Di Mascio, P. (2023) Colloidal Quantum Dots as an Emerging Vast Platform and Versatile Sensitizer for Singlet Molecular Oxygen Generation. *ACS Omega*, **8**(38), 34328–34353. DOI: 10.1021/acsomega.3c03962
86. Liu, S.-L., Wang, Z.-G., Xie, H.-Y., Liu, A.-A., Lamb, D. C., Pang, D.-W. (2020) Single-Virus Tracking: From Imaging Methodologies to Virological Applications. *Chem. Rev.*, **120**(3), 1936–1979. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00692
87. Bilan, R., Nabiev, I., Sukhanova, A. (2016) Quantum Dot-Based Nanotools for Bioimaging, Diagnostics, and Drug Delivery. *ChemBiochem*, **17**(22), 2103–2114. DOI: 10.1002/cbic.201600357
88. Srinivasan, C., Lee, J., Papadimitrakopoulos, F., Silbart, L. K., Zhao, M., Burgess, D. J. (2006) Labeling and intracellular tracking of functionally active plasmid DNA with semiconductor quantum dots. *Mol. Ther.*, **14**, 192–201. DOI: 10.1016/j.ymthe.2006.03.010
89. Shirahata, N. Nanoparticle Biomarkers Adapted for Near-Infrared Fluorescence Imaging. In: Wakayama, Y., Ariga, K. (eds) *System-Materials Nanoarchitectonics*. NIMS Monographs. Springer: Tokyo, 2022. DOI: 10.1007/978-4-431-56912-1_3
90. Păun, C., Moteliță, L., Ficai, D., Ficai, A., Andronescu, E. (2023) Metal-Organic Frameworks: Versatile Platforms for Biomedical Innovations. *Materials* (Basel), **16**(8), 6143. DOI: 10.3390/ma16186143
91. Alli, U., Hettiarachchi, S., Kellici, S. (2020) Chemical Functionalisation of 2D Materials by Batch and Continuous Hydrothermal Flow Synthesis. *Chem.–Eur. J.*, **26**, 6447–6460. DOI: 10.1002/chem.202000383
92. Abderrahmane, A., Woo, C., Ko, P.-J. (2022) Low Power Consumption Gate-Tunable WSe₂/SnSe₂ van der Waals Tunnel Field-Effect Transistor. *Electronics*, **11**(5), 833. DOI: 10.3390/electronics11050833
93. Abderrahmane, A., Jung, P.-G., Woo, C., Ko, P. J. (2022) Effect of Gate Dielectric Material on the Electrical Properties of MoSe₂-Based Metal–Insulator–Semiconductor Field-Effect Transistor. *Crystals*, **12**(9), 1301. DOI: 10.3390/cryst12091301
94. Vu, C.-A., Chen, W.-Y. (2019) Field-effect transistor biosensors for biomedical applications: recent advances and future prospects. *Sensors*, **19**(19), 4214. DOI: 10.3390/s19194214
95. Vu, C. A., Chen, W. Y. (2020) Predicting Future Prospects of Aptamers in Field-Effect Transistor Biosensors. *Molecules*, **25**(3), 680. DOI: 10.3390/molecules25030680
96. Syedmoradi, L., Ahmadi, A., Norton, M. L., Omidfar, K. (2019) A review on nanomaterial-based field effect transistor technology for biomarker detection. *Mikrochim Acta*, **186**(11), 739. DOI: 10.1007/s00604-019-3850-6
97. Panahi, A., Sadighbayan, D., Forouhi, S., Ghafar-Zadeh, E. (2021) Recent Advances of Field-Effect Transistor Technology for Infectious Diseases. *Biosensors* (Basel), **11**(4), 103. DOI: 10.3390/bios11040103
98. Fazio, E., Spadaro, S., Corsaro, C., Neri, G., Leonardi, S. G., Neri, F., Lavanya, N., Sekar, C., Donato, N., Neri, G. (2021) Metal-Oxide Based Nanomaterials: Synthesis, Characterization and Their Applications in Electrical and Electrochemical Sensors. *Sensors* (Basel), **21**(7), 2494. DOI: 10.3390/s21072494
99. Bungan, T., Haslam, C., Damiati, S., O'Driscoll, B., Whitley, T., Davey, P., Siligardi, G., Charmet, J., Awan, S. A. (2021) Graphene FET Sensors for Alzheimer's Disease Protein Biomarker Clusterin Detection. *Front. Mol. Biosci.*, **8**, 651232. DOI: 10.3389/fmolb.2021.651232
100. Ivanov, Yu. D., Pleshakova, T. O., Kozlov, A. F., Malsagova, K. A., Krohin, N. V., Shumyantseva, V. V., Shumov, I. D., Popov, V. P., Naumova, O. V., Fomin, B. I., Nasimov, D. A., Aseev, A. L., Archakov, A. I. (2012) SOI nanowire for the high-sensitive detection of HBsAg and α -fetoprotein. *Lab on a Chip*, **12**(23), 5104–5111. DOI: 10.1039/c2lc40555e
101. Zhang, G.-J., Zhang, L., Huang, M. J., Luo, Z. H. H., Tay, G. K. I., Lim, E.-J. A., Kang, T. G., Chen, Y. (2010) Silicon nanowire biosensor for highly sensitive and rapid detection of Dengue virus. *Sens. Actuators B*, **146**, 138–144. DOI: 10.1016/j.snb.2010.02.021
102. Su, P.-C., Chen, B.-H., Lee, Y.-C., Yang, Y.-S. (2020) Silicon Nanowire Field-Effect Transistor as Biosensing Platforms for Post-Translational Modification. *Biosensors*, **10**, 213. DOI: 10.3390/bios10120213
103. Jin, Q., Men, K., Li, G., Ou, T., Lian, Z., Deng, X., Zhao, H., Zhang, Q., Ming, A., Wei, Q., Wei, F., Tu, H. (2024) Ultrasensitive Graphene Field-Effect Biosensors Based on Ferroelectric Polarization of Lithium Niobate for Breast Cancer Marker Detection. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **16**(22), 28896–28904. DOI: 10.1021/acsaami.4c05860
104. Xu, B. Z., Zhu, M. S., Zhang, W. C., Zhen, X., Pei, Z. X., Xue, Q., Zhi, C. Y., Shi, P. (2016) Ultrathin MXene-Micropattern-Based Field-Effect Transistor for Probing Neural Activity. *Adv. Mater.*, **28**, 3333–3339. DOI: 10.1002/adma.201504657
105. Mostafavi, E., Iravani, S. (2022) MXene-Graphene Composites: A Perspective on Biomedical Potentials. *Nanomicro Lett*, **14**(1), 130. DOI: 10.1007/s40820-022-00880-y
106. Li, Y., Peng, Z., Holl, N. J., Hassan, M. R., Pappas, J. M., et al. (2021) MXene-graphene field-effect transistor sensing of influenza virus and SARS-CoV-2. *ACS Omega*, **6**(10), 6643–6653. DOI: 10.1021/acsomega.0c05421
107. Gu, H., Xing, Y., Xiong, P., Tang, H., Li, C., et al. (2019) Three-dimensional porous Ti₃C₂T_x MXene-graphene hybrid films for glucose biosensing. *ACS Appl. Nano Mater.*, **2**(10), 6537–6545. DOI: 10.1021/acsaanm.9b01465
108. Ryder, C. R., Wood, J. D., Wells, S. A., Hersam, M. C. (2016) Chemically tailoring semiconducting two-dimensional transition metal dichalcogenides and black phosphorus. *ACS Nano*, **10**, 3900–3917. DOI: 10.1021/acsnano.6b01091
109. Wen, W., Song, Y., Yan, X., Zhu, C., Du, D., Wang, S., Asiri, A. M., Lin, Y. (2018) Recent advances in emerging 2D nanomaterials for biosensing and bioimaging applications. *Mater. Today*, **21**, 164–177. DOI: 10.1016/j.mattod.2017.09.001
110. Xu, B. Z., Zhu, M. S., Zhang, W. C., Zhen, X., Pei, Z. X., Xue, Q., Zhi, C. Y., Shi, P. (2016) Ultrathin MXene-Micropattern-Based Field-Effect Transistor for Probing Neural Activity. *Adv. Mater.*, **28**, 3333–3339. DOI: 10.1002/adma.201504657
111. Ge, Q., Li, C., Fan, Z., Xia, B., Zang, C., Chen, L., Zhao, C., Sang, H., Wang, A. (2024) Nanoflower-shaped MXene-based field-effect transistor capable of ultrasensitive microRNA-21 determination towards efficient lung cancer diagnosis. *New J. Chem.*, **48**, 9474–9479. DOI: 10.1039/d4nj01082e
112. Qiao, Q., Wang, J., Li, B. (2024) Ti₃C₂T_x MXene nanosheet-based drug delivery/cascaded enzyme system for combination cancer therapy and anti-inflammation. *Appl. Mater. Today*, **38**, 102215. DOI: 10.1016/j.apmt.2024.102215
113. Qu, L., Wu, M., Zhao, L. (2023) A sandwich electrochemical immunosensor based on MXene@MOFs for detection of tumor marker CA125. *Microchimica Acta*, **190**, 147. DOI: 10.1007/s00604-023-05719-w
114. Majd, S. M., Salimi, A., Ghasemi, F. (2018) An ultrasensitive detection of miRNA-155 in breast cancer via direct hybridization assay using two-

- dimensional molybdenum disulfide field-effect transistor biosensor. *Biosens. Bioelectron.*, **105**, 6–13. DOI: 10.1016/j.bios.2018.01.009
115. Lin, S., Chen, Y., Li, H., Wang, W., Wang, Y., Wu, M. (2024) Application of metal-organic frameworks and their derivatives for thermal-catalytic C1 molecules conversion. *iScience*, **27**(5), 109656. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109656
116. Wang, Y., Sun, J., Tsubaki, N. (2023) Clever nanomaterials fabrication techniques encounter sustainable C1 catalysis. *Acc. Chem. Res.*, **56**, 2341–2353. DOI: 10.1021/acs.accounts.3c00311
117. Kreno, L. E., Leong, K., Farha, O. K., Allendorf, M., Van Duyne, R. P., Hupp, J. T. (2012) Metal-organic framework materials as chemical sensors. *Chem. Rev.*, **112**, 1105–1125. DOI: 10.1021/cr200324t
118. Yao, M. S., Lv, X. J., Fu, Z. H., Li, W. H., Deng, W. H., Wu, G. D., Xu, G. (2017) Layer-by-Layer Assembled Conductive Metal-Organic Framework Nanofilms for Room-Temperature Chemiresistive Sensing. *Angew. Chem.*, **56**, 16510–16514. DOI: 10.1002/anie.201709558
119. Barr, M. K. S., Nadi, S., Chen, D. H., Weidler, P. G., Bochmann, S., Baumgart, H., Bachmann, J., Redel, E. (2022) Solution Atomic Layer Deposition of Smooth, Continuous, Crystalline Metal-Organic Framework Thin Films. *Chem. Mater.*, **34**(22), 9836–9843. DOI: 10.1021/acs.chemmater.2c01102
120. Guo, L., Yang, L., Li, M., Kuang, L., Song, Y., Wang, L. (2021) Covalent organic frameworks for fluorescent sensing: Recent developments and future challenges. *Coord. Chem. Rev.*, **440**, 213957. DOI: 10.1016/j.ccr.2021.213957
121. Li, S. M., Zou, J., Tan, L. F., Huang, Z. B., Liang, P., Meng, X. W. (2022) Covalent organic frameworks: From linkages to biomedical applications. *Chem. Eng. J.*, **446**, 137148. DOI: 10.3390/nano8010015
122. Shi, Y. Q., Yang, J. L., Gao, F., Zhang, Q. C. (2023) Covalent organic frameworks: Recent progress in biomedical applications. *ACS Nano*, **17**, 1879–1905. DOI: 10.1021/acs.nano.2c11346
123. Akyuz, L. (2020) An imine based COF as a smart carrier for targeted drug delivery: From synthesis to computational studies. *Microporous Mesoporous Mater.*, **294**, 109850. DOI: 10.1016/j.micromeso.2019.109850
124. Scicluna, M. C., Vella-Zarb, L. (2020) Evolution of nanocarrier drug-delivery systems and recent advancements in covalent organic framework–drug systems. *ACS Appl. Nano Mater.*, **3**, 3097–3115. DOI: 10.1021/acsanm.9b02603
125. Jin, M., Zhao, Y. Y., Guan, Z. J., Fang, Y. (2023) Porous Framework Materials for Bioimaging and Cancer Therapy. *Molecules*, **28**, 1360. DOI: 10.3390/molecules28031360
126. Ma, J. X., T. Shu, T., Sun, Y. P., Zhou, X., Ren, C. Y., Su, L., Zhang, X. J. (2022) Luminescent Covalent Organic Frameworks for Biosensing and Bioimaging Applications. *Small*, **18**, 2103516. DOI: 10.1002/sml.202103516
127. Bagheri, A. R., Li, C. J., Zhang, X. L., Zhou, X. X., Aramesh, N., Zhou, H. Y., Jia, J. B. (2021) Recent advances in covalent organic frameworks for cancer diagnosis and therapy. *Biomater. Sci.*, **9**, 5745–5761. DOI: 10.1039/d1bm00960e
128. Das, S. K., Roy, S., Das, A., Chowdhury, A., Chatterjee, N., Bhaumik, A. (2022) A conjugated 2D covalent organic framework as a drug delivery vehicle towards triple negative breast cancer malignancy. *Nanoscale Adv.*, **4**, 2313–2320. DOI: 10.1039/d2na00103a
129. Yue, Y., Ji, D., Liu, Y., Wei, D. (2024) Chemical Sensors Based on Covalent Organic Frameworks. *Chemistry*, **30**(3), e202302474. DOI: 10.1002/chem.202302474
130. Cote, A. P., Benin, A. I., Ockwig, N. W., O’Keeffe, M., Matzger, A. J., Yaghi, O. M. (2005) Porous, crystalline, covalent organic frameworks. *Science*, **310**, 1166–1170. DOI: 10.1126/science.1120411
131. Bhunia, S., Deo, K. A., Gaharwar, A. K. (2020) 2D Covalent Organic Frameworks for Biomedical Applications. *Adv. Funct. Mater.*, **30**, 2002046. DOI: 10.1002/adhm.202002090
132. Esrafil, A., Wagner, A., Inamdar, S., Acharya, A. P. (2021) Covalent Organic Frameworks for Biomedical Applications. *Adv. Healthcare Mater.*, **10**, 2002090. DOI: 10.1002/adhm.202002090
133. Lohse, M. S., Bein, T. (2018) Covalent Organic Frameworks: Structures, Synthesis, and Applications. *Adv. Funct. Mater.*, **28**, 1705553. DOI: 10.1002/adfm.201705553
134. Vardhan, H., Rummer, G., Deng, A., Ma, S. (2023) Large-Scale Synthesis of Covalent Organic Frameworks: Challenges and Opportunities. *Membranes (Basel)*, **13**(8), 696. DOI: 10.3390/membranes13080696
135. Zhao, X., Pachfule, P., Thomas, A. (2021) Covalent organic frameworks (COFs) for electrochemical applications. (Review Article) *Chem. Soc. Rev.*, **50**, 6871–6913. DOI: 10.1039/D0CS001569E
136. Côté, A. P., El-Kaderi, H. M., Furukawa, H., Hunt, J. R., Yaghi, O. M. (2007) Reticular synthesis of microporous and mesoporous 2D covalent organic frameworks. *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 12914–12915. DOI: 10.1021/ja0751781
137. Lu, Z., Xu, K., Xiao, K. et al. (2025) Biomolecule sensors based on organic electrochemical transistors. *npj Flex Electron*, **9**, 9. DOI: 10.1038/s41528-025-00383-x
138. Thomas, S. A., Bekhti-Sari, F., Whelan, J., Alkhalifah, M. A., Khair, M., Traboulsi, H., Pasricha, R., Jagannathan, R., Mokhtari-Soulmane, N., Gándara, F., Traboulsi, A., Benyettou, F., Kaddour, N., Prakasam, T., Das, G., Sharma, S. K. (2021) In vivo oral insulin delivery via covalent organic frameworks. *Chem. Sci.*, **12**(17), 6037–6047. DOI: 10.1039/d0sc05328g
139. Uribe-Romo, F. J., Doonan, C. J., Furukawa, H., Oisaki, K., Yaghi, O. M. (2011) Crystalline covalent organic frameworks with hydrazone linkages. *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 11478–11481. DOI: 10.1021/ja204728y
140. Das, G., Balaji, Shinde, D., Kandambeth, S., Biswal, B. P., Banerjee, R. (2014) Mechanochemistry of imine, β -ketoenamine, and hydrogen-bonded imine-linked covalent organic frameworks using liquid-assisted grinding. *Chem. Commun.*, **50**(84), 12615–12618. DOI: 10.1039/C4CC03389B
141. Puthiaraj, P., Lee, Y.-R., Zhang, S., Ahn, W.-S. (2016) Triazine-based covalent organic polymers: design, synthesis and applications in heterogeneous catalysis. *J. Mater. Chem. A*, **4**, 16288. DOI: 10.1039/C6TA06089G
142. Ren, S., Bojdy, M. J., Dawson, R., Laybourn, A., Khimyak, Y. Z., Adams, D. J., Cooper, A. I. (2012) Porous, Fluorescent, Covalent Triazine-Based Frameworks Via Room-Temperature and Microwave-Assisted Synthesis. *Adv. Mater.*, **24**(17), 2357–2361. DOI: 10.1002/adma.201200751
143. Vitaku, E., Dichtel, W. R. (2017) Synthesis of 2D Imine-Linked Covalent Organic Frameworks through Formal Transimination Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **139**(37), 12911–12914. DOI: 10.1021/jacs.7b06913
144. Ge, J., Xiao, J., Liu, L., Qiu, L., Jiang, X. (2016) Facile microwave-assisted production of Fe₃O₄ decorated porous melamine-based covalent organic framework for highly selective removal of Hg²⁺. *J. Porous Mater.*, **23**(3), 791–800. DOI: 10.1007/s10934-016-0134-y
145. Li, Z., Wang, W., Ndahiro, C., Zhou, X., Shen, S., Zhang, G. (2025) WS₂ quantum dots embedded CTF/PVDF membranes for efficient remediation of dye wastewater with enhanced self-cleaning properties. *J. Water Process Eng.*, **74**, 107896. DOI: 10.1016/j.jwpe.2025.107896
146. Wang, Q. K., Ai, Z. L., Guo, Q. Y., Wang, X. J., Dai, C. H., et al. (2023) Photo-Enhanced Chemo-Transistor Platform for Ultrasensitive Assay of Small Molecules. *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 10035–10044. DOI: 10.1021/jacs.2c13655
147. Anderson, N. L., Anderson, N. G. (2002) The human plasma proteome: history, character, and diagnostic prospects. *Mol. Cell. Proteomics*, **1**(11), 845–867. DOI: 10.1074/mcp.r200007-mcp200
148. Yan, F., Zhang, M., Li, J. (2014) Solution-gated graphene transistors for chemical and biological sensors. *Adv. Healthcare Mater.*, **3**, 313–331. DOI: 10.1002/adhm.201300221
149. Ju, P., Zhu, Y.-Y., Jiang, T.-T., Gao, G., Wang, S.-L., et al. (2023) DNA intercalation makes possible superior-gain organic photoelectrochemical transistor detection. *Biosens. Bioelectron.*, **237**, 5543. DOI: 10.1016/j.bios.2023.115543
150. Deng, M., Ren, Z., Zhang, H., Li, Z., Xue, C. et al. (2023) Unamplified and realtime label free miRNA21 detection using solution gated graphene transistors in prostate cancer diagnosis. *Adv. Sci.*, **10**, 2205886. DOI: 10.1002/advs.202205886
151. Ma, X. et al. (2022) OFET and OECT, two types of organic thin-film transistor used in glucose and DNA biosensors: a review. *IEEE Sens. J.*, **22**, 11405–11414. DOI: 10.1109/JSEN.2022.3170405
152. Hou, L. et al. (2024) Reticular heterojunction for organic photoelectrochemical transistor detection of neuron specific enolase. *Small*, **20**, 240003. DOI: 10.1002/sml.202400033
153. Ding, L. et al. (2022) Turning on high-sensitive organic electrochemical transistor based photoelectrochemical type sensor over modulation of Fe MOF by PEDOT. *Adv. Funct. Mater.*, **32**, 2202735. DOI: 10.1002/adfm.202202735
154. Cai, H. et al. (2024) Molecule engineering metal-organic framework-based organic photoelectrochemical transistor sensor for ultrasensitive bilirubin detection. *Anal. Chem.*, **96**, 12739–12747. DOI: 10.1021/acs.analchem.4c01789
155. Li, H., Fan, R., Zou, B., Yan, J., Shi, Q., Guo, G. (2023) Roles of MXenes in biomedical applications: recent developments and prospects. *J. Nanobiotechnology*, **21**, 73. DOI: 10.1186/s12951-023-01809-2
156. Xu, M., Chen, K., Zhu, L., Zhang, S., Wang, M., He, L., Zhang, Z., Du, M. (2021) MOF@COF Heterostructure Hybrid for Dual-Mode Photoelectrochemical–Electrochemical HIV-1 DNA Sensing. *Langmuir*, **37**, 13479–13492. DOI: 10.1021/acs.langmuir.1c02253
157. Li, Y., Zhang, C., He, Y., Gao, J., Li, W., Cheng, L., Sun, F., Xia, P., Wang, Q. A. (2022) Generic and Non-Enzymatic Electrochemical Biosensor Integrated Molecular Beacon-like Catalyzed Hairpin Assembly Circuit with MOF@Au@G-Triplex/Hemin Nanozyme for Ultrasensitive Detection of miR-721. *Biosens. Bioelectron.*, **203**, 114051. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114051
158. Liu, Y., Nie, Y., Wang, M., Zhang, Q., Ma, Q. (2020) Distance-Dependent Plasmon-Enhanced Electrochemiluminescence Biosensor Based on MoS₂ Nanosheets. *Biosens. Bioelectron.*, **148**, 111823. DOI: 10.1016/j.bios.2019.111823
159. Zhang, C., Shi, D., Li, X., Yuan, J. (2022) Microfluidic Electrochemical Magnetoimmunosensor for Ultrasensitive Detection of Interleukin-6 Based on Hybrid of AuNPs and Graphene. *Talanta*, **240**, 123173. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.123173
160. Guo, Y.-Z., Liu, J.-L., Chen, Y.-F., Chai, Y.-Q., Li, Z.-H., Yuan, R. (2022) Boron and Nitrogen-Codoped Carbon Dots as Highly Efficient Electrochemiluminescence Emitters for Ultrasensitive Detection of Hepatitis B Virus DNA. *Anal. Chem.*, **94**, 7601–7608. DOI: 10.1021/acs.analchem.2c00763
161. Lu, Q., Su, T., Shang, Z., Jin, D., Shu, Y., Xu, Q., Hu, X. (2021) Flexible Paper-Based Ni-MOF Composite/AuNPs/CNTs Film Electrode for HIV DNA Detection. *Biosens. Bioelectron.*, **184**, 113229. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113229
162. Huang, S., Liu, Z., Yan, Y., Chen, J., Yang, R., Huang, Q., Jin, M., Shui, L. (2022) Triple signal-enhancing electrochemical aptasensor based on rhomboid dodecahedra carbonized-ZIF67 for ultrasensitive CRP detection. *Biosens*

- Bioelectron., **207**, 114129. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114129
163. Xu, B. Z., Zhu, M. S., Zhang, W. C., Zhen, X., Pei, Z. X., Xue, Q., Zhi, C. Y., Shi, P. (2016) Ultrathin MXene-Micropattern-Based Field-Effect Transistor for Probing Neural Activity. *Adv. Mater.*, **28**, 3333–3339. DOI: 10.1002/adma.201504657
164. Palanisamy, S. et al. (2023) One-step-one-pot hydrothermally derived metal-organic-framework-nanohybrids for integrated point-of-care diagnostics of SARS-CoV-2 viral antigen/pseudovirus utilizing electrochemical biosensor chip. *Sens. Actuators B*, **390**, 133960. DOI: 10.1016/j.snb.2023.133960
165. Dezhakam, E., Vayghan, R. F., Dehghani, S., Kafili-Hajlari, T., Naseri, A., Dadashpour, M., Khalilzadeh, B., Kanberoglu, G. S. (2024) Highly efficient electrochemical biosensing platform in breast cancer detection based on MOF-COF@Au core-shell like nanostructure. *Sci. Rep.*, **14**, 29850. DOI: 10.1038/s41598-024-78836-y
166. Chen, Z., Wu, C., Yuan, Y., Xie, Z., Li, T., Huang, H., Li, S., Deng, J., Lin, H., Shi, Z., et al. (2023) CRISPR-Cas13a-Powered Electrochemical Biosensor for the Detection of the L452R Mutation in Clinical Samples of SARS-CoV-2 Variants. *J. Nanobiotechnol.*, **21**, 141. DOI: 10.1186/s12951-023-01903-5
167. Cai, Q., Wu, D., Li, H., Jie, G., Zhou, H. (2021) Versatile Photoelectrochemical and Electrochemiluminescence Biosensor Based on 3D CdSe QDs-DNA Nanonetwork-SnO₂ Nanoflower Coupled with DNA Walker Amplification for HIV Detection. *Biosens. Bioelectron.*, **191**, 113455. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113455
168. Biswas, S., Lan, Q., Xie, Y., Sun, X., Wang, Y. (2021) Label-Free Electrochemical Immunosensor for Ultrasensitive Detection of Carbohydrate Antigen 125 Based on Antibody-Immobilized Biocompatible MOF-808/CNT. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13**, 3295–3302. DOI: 10.1021/acsami.0c14946
169. Chen, G. et al. (2023) High-efficiency aluminum-metal organic framework/HEPES electrochemiluminescence system for ultrasensitive detection of HBV DNA. *Anal. Chem.*, **95**, 7030–7035. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c0068
170. An, Y., Dong, S., Chen, H., Guan, L., Huang, T. (2022) Ce-MOF/COF/carbon nanotube hybrid composite: Construction of efficient electrochemical immune platform for amplifying detection performance of CA125. *Bioelectrochemistry*, **147**, 108201. DOI: 10.1016/j.bioelechem.2022.108201
171. Sobhanie, E., Salehnia, F., Xu, G., Hamidipناه, Y., Arshian, S., Firoozbakhtian, A., Hosseini, M., Ganjali, M. R., Hanif, S. (2022) Recent Trends and Advancements in Electrochemiluminescence Biosensors for Human Virus Detection. *Trends Anal. Chem.*, **157**, 116727. DOI: 10.1016/j.trac.2022.116727
172. Zhang, Y.-W., Liu, W.-S., Chen, J.-S., Niu, H.-L., Mao, C.-J., Jin, B.-K. (2020) Metal-organic gel and metal-organic framework based switchable electrochemiluminescence RNA sensing platform for Zika virus. *Sensor. Actuator. B Chem.*, **321**, DOI: 10.1016/j.snb.2020.128456
173. Zhang, H.-J., Zhu, J., Bao, N., Ding, S.-N. (2021) Enhanced electrochemiluminescence of CdS quantum dots capped with mercaptopropionic acid activated by EDC for Zika virus detection. *Analyst*, **146**(9), 2928–2935. DOI: 10.1039/d0an02437f
174. Yang, T., Xu, C., Liu, C., Ye, Y., Sun, Z., Wang, B., Luo, Z. (2022) Conductive Polymer Hydrogels Crosslinked by Electrostatic Interaction with PEDOT:PSS Dopant for Bioelectronics Application. *Chem. Eng. J.*, **429**, 132430. DOI: 10.1016/j.cej.2021.132430
175. Luo, G. (2019) Electrochemical Myoglobin Biosensor Based on Magnesium Metal-Organic Frameworks and Gold Nanoparticles Composite Modified Electrode. *Int. J. Electrochem. Sci.*, **14**, 2405–2413. DOI: 10.20964/2019.03.41
176. Li, S., Hu, C., Chen, C., Zhang, J., Bai, Y., Tan, C. S., Ni, G., He, F., Li, W., Ming, D. (2021) Molybdenum Disulfide Supported on Metal-Organic Frameworks as an Ultrasensitive Layer for the Electrochemical Detection of the Ovarian Cancer Biomarker CA125. *ACS Appl. Bio Mater.*, **4**, 5494–5502. DOI: 10.1021/acsabm.1c00324
177. Xue, Y., Wang, Y., Feng, S., Yan, M., Huang, J., Yang, X. (2022) A Dual-Amplification Mode and Cu-Based Metal-Organic Frameworks Mediated Electrochemical Biosensor for Sensitive Detection of MicroRNA. *Biosens. Bioelectron.*, **202**, 113992. DOI: 10.1016/j.bios.2022.113992
178. Lu, J., Hu, Y., Wang, P., Liu, P., Chen, Z., Sun, D. (2020) Electrochemical Biosensor Based on Gold Nanoflowers-Encapsulated Magnetic Metal-Organic Framework Nanozymes for Drug Evaluation with in-Situ Monitoring of H₂O₂ Released from H9C2 Cardiac Cells. *Sens. Actuators B*, **311**, 127909. DOI: 10.1016/j.snb.2020.127909
179. Du, L., Chen, W., Wang, J., Cai, W., Kong, S., Wu, C. (2019) Folic Acid-Functionalized Zirconium Metal-Organic Frameworks Based Electrochemical Impedance Biosensor for the Cancer Cell Detection. *Sens. Actuators B*, **301**, 127073. DOI: 10.1016/j.snb.2019.127073
180. Chang, J., Wang, X., Wang, J., Li, H., Li, F. (2019) Nucleic Acid-Functionalized Metal-Organic Framework-Based Homogeneous Electrochemical Biosensor for Simultaneous Detection of Multiple Tumor Biomarkers. *Anal. Chem.*, **91**, 3604–3610. DOI: 10.1021/acs.analchem.8b05599
181. Wang, L., Meng, T., Liang, L., Sun, J., Wu, S., Wang, H., Yang, X., Zhang, Y. (2019) Fabrication of Amine-Functionalized Metal-Organic Frameworks with Embedded Palladium Nanoparticles for Highly Sensitive Electrochemical Detection of Telomerase Activity. *Sens. Actuators B*, **278**, 133–139. DOI: 10.1016/j.snb.2018.09.034
182. Huang, S., Lu, M., Wang, L. (2020) Cytochrome C-Multiwalled Carbon Nanotube and Cobalt Metal Organic Framework/Gold Nanoparticle Immobilized Electrochemical Biosensor for Nitrite Detection. *RSC Adv.*, **11**, 501–509. DOI: 10.1039/D0RA09551F
183. Gupta, A., Bhardwaj, S. K., Sharma, A. L., Kim, K. H., Deep, A. (2019) Development of an Advanced Electrochemical Biosensing Platform for E. coli Using Hybrid Metal-Organic Framework/Polyaniline Composite. *Environ. Res.*, **171**, 395–402. DOI: 10.1016/j.envres.2019.01.049
184. Yildirim, O., Derkus, B. (2020) Triazine-Based, 2D Covalent Organic Frameworks Improve the Electrochemical Performance of Enzymatic Biosensors. *J. Mater. Sci.*, **55**, 3034–3044. DOI: 10.1007/s10853-019-04254-5
185. Xiao, Y., Wu, N., Wang, L., Chen, L. (2022) A Novel Paper-Based Electrochemical Biosensor Based on N, O-Rich Covalent Organic Frameworks for Carbaryl Detection. *Biosensors*, **12**, 899. DOI: 10.3390/bios12100899
186. Sun, X., Xie, Y., Chu, H., Long, M., Zhang, M., Wang, Y., Hu, X. (2022) A Highly Sensitive Electrochemical Biosensor for the Detection of Hydroquinone Based on a Magnetic Covalent Organic Framework and Enzyme for Signal Amplification. *New J. Chem.*, **46**, 11902–11909. DOI: 10.1039/D2NJ01764D
187. Li, H., Kou, B., Yuan, Y., Chai, Y., Yuan, R. (2022) Porous Fe₃O₄@COF-Immobilized Gold Nanoparticles with Excellent Catalytic Performance for Sensitive Electrochemical Detection of ATP. *Biosens. Bioelectron.*, **197**, 113758. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113758
188. Han, Y., Lu, J., Wang, M., Sun, C., Yang, J., Li, G. (2022) An Electrochemical Biosensor for Exosome Detection Based on Covalent Organic Frameworks Conjugated with DNA and Horseradish Peroxidase. *J. Electroanal. Chem.*, **920**, 116576. DOI: 10.1016/j.jelechem.2022.116576
189. Liang, W., Carraro, F., Solomon, M. B., Bell, S. G., Amenitsch, H., et al. (2019) Enzyme encapsulation in a porous hydrogen-bonded organic framework. *J. Am. Chem. Soc.*, **141**, 36. DOI: 10.1021/jacs.9b06589
190. Li, P., He, Y., Guang, J., Weng, L., Zhao, J. C. G., et al. (2014) A homochiral microporous hydrogen-bonded organic framework for highly enantioselective separation of secondary alcohols. *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 547. DOI: 10.1021/ja4129795
191. Li, P., He, Y., Zhao, Y., Weng, L., Wang, H., et al. (2015) A rod-packing microporous hydrogen-bonded organic framework for highly selective separation of C₂H₂/CO₂ at room temperature. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 574. DOI: 10.1002/anie.201410077
192. Wang, H., Li, B., Wu, H., Hu, T. L., Yao, Z. et al. (2015) A flexible microporous hydrogen-bonded organic framework for gas sorption and separation. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 9963. DOI: 10.1021/jacs.5b05644
193. Yang, W., Yang, F., Hu, T. L., King, S. C., Wang, H. et al. (2016) Microporous diaminotriazine-decorated porphyrin-based hydrogen-bonded organic framework: permanent porosity and proton conduction. *Cryst. Growth Des.*, **16**, 5831. DOI: 10.1021/acs.cgd.6b00924
194. Yuan, S., Zou, L., Qin, J. S., Li, J., Huang, L. et al. (2017) Construction of hierarchically porous metal-organic frameworks through linker labilization. *Nat. Commun.*, **8**, 15356. DOI: 10.1038/ncomms15356
195. Wang, H., Bao, Z., Wu, H., Lin, R. B., Zhou, W. et al. (2017) Two solvent-induced porous hydrogen-bonded organic frameworks: solvent effects on structures and functionalities. *Chem. Commun.*, **53**, 11150. DOI: 10.1039/C7CC06187K
196. Liu, B. T., Pan, X. H., Nie, D. Y., Hu, X. J., Liu, E. P., et al. (2020) Ionic hydrogen-bonded organic frameworks for ion-responsive antimicrobial membranes. *Adv. Mater.*, **32**, 48. DOI: 10.1002/adma.202005912
197. Wied, P., Carraro, F., Bolivar, J. M., Doonan, C. J., Falcaro, P., et al. (2022) Combining a genetically engineered oxidase with hydrogen-bonded organic frameworks (HOFs) for highly efficient biocomposites. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**, 16. doi: 10.1002/anie.202117345
198. Yin, Q., Zhao, P., Sa, R. J., Chen, G. C., Lü, J., Liu, T. F., Cao, R. (2018) An ultra-robust and crystalline redeemable hydrogen-bonded organic framework for synergistic chemo-photodynamic therapy. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 7691–7696. DOI: 10.1002/anie.201800354
199. Li, J., Chen, B. (2024) Flexible hydrogen-bonded organic frameworks (HOFs): opportunities and challenges. *Chem. Sci.*, **15**(26), 9874–9892. DOI: 10.1039/d4sc02628d
200. Mohan, B., Singh, G., Gupta, R. K., Sharma P. K., Solovev A. A., Pombeiro A. J. L., Ren P. (20245) Hydrogen-bonded organic frameworks (HOFs): Multifunctional material on analytical monitoring. *TrAC Trends. Anal. Chem.*, **170**, 117436. DOI: 10.1016/j.trac.2023.117436
201. Jiang, R., Luo, G., Chen, G., Lin, Y., Tong, L., Huang, A., Zheng, Y., Shen, Y., Huang, S., Ouyang G. (2024) Boosting the photocatalytic decontamination efficiency using a supramolecular photoenzyme ensemble. *Sci. Adv.*, **10**(37), eadp1796. DOI: 10.1126/sciadv.adp1796
202. Vijayakanth, T., Dasgupta, S., Ganatra, P., Rencus-Lazar, S., Desai, A. V., Nandi, S., Jain, R., Bera, S., Nguyen, A. I., Gazit, E., Misra, R. (2024) Peptide hydrogen-bonded organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.*, **53**(8), 3640–3655. DOI: 10.1039/d3cs00648d
203. Chafiq, M., Chaouiki, A., Ko, Y. G. (2023) Recent Advances in Multifunctional Reticular Framework Nanoparticles: A Paradigm Shift in Materials Science Road to a Structured Future. *Nanomicro Lett.*, **15**(1), 213. DOI: 10.1007/s40820-023-01180-9
204. Zhang, H.-Y., Yang, Y., Li, C.-C., Tang, H.-L., Zhang, F.-M., Zhang, G.-L., Yan, H. (2021) A new strategy for constructing covalently connected MOF@COF core-shell heterostructures for enhanced photocatalytic hydrogen

- evolution. *J. Mater. Chem. A*, **9**, 16743. DOI: 10.1039/D1TA04493A
205. Peng, Y., Zhao, M., Chen, B., Zhang, Z., Huang, Y., et al. (2018) Hybridization of MOFs and COFs: a new strategy for construction of MOF@COF core-shell hybrid materials. *Adv. Mater.*, **30**, 1705454. DOI: 10.1002/adma.201705454
206. Altintas, C., Erucar, I., Keskin, S. (2022) MOF/COF hybrids as next generation materials for energy and biomedical applications. *CrystEngComm*, **24**(42), 7360-7371. DOI: 10.1039/d2ce01296k
207. Cui, B., Fu, G. (2022) Process of metal-organic framework (MOF)/covalent-organic framework (COF) hybrids-based derivatives and their applications on energy transfer and storage. *Nanoscale*, **14**(5), 1679-1699. DOI: 10.1039/d1nr07614k
208. Liang, H., Wang, L., Yang, Y., Song, Y., Wang, L. (2021) A novel biosensor based on multienzyme microcapsules constructed from covalent-organic framework. *Biosens. Bioelectron.*, **193**, 113553. DOI: 10.1016/j.bios.2021.113553
209. Hota, M. K. et al. (2022) Electrochemical thin-film transistors using covalent organic framework channel. *Adv. Funct. Mater.*, **32**, 2201120. DOI: 10.1002/adfm.202201120
210. Daniel M., Mathew G., Anpo M., Neppolian B. (2022) MOF based electrochemical sensors for the detection of physiologically relevant biomolecules: an overview. *Coord. Chem. Rev.*, **468**, 214627. DOI: 10.1016/j.ccr.2022.214627
211. Wang, Z., Shi, X., Chen, F., Fan, G., Zhao, W. (2024) Ag/AgCl like photogating of a COF on MOF heterojunction in organic photoelectrochemical transistor. *Adv. Funct. Mater.*, **34**, 2404497. DOI: 10.1002/adfm.202404497
212. Lu, Z., Xu, K., Xiao, K. et al. (2025) Biomolecule sensors based on organic electrochemical transistors. *npj Flex Electron*, **9**, 9. DOI.org/10.1038/s41528-025-00383-x
213. Sakata T. (2024) Signal transduction interfaces for field-effect transistor-based biosensors. *Commun. Chem.*, **7**, 35. DOI: 10.1038/s42004-024-01121-6
214. Deng, M., Li, J., Xiao, B., Ren, Z., Li, Z., Yu, H., Li, J., Wang, J., Chen, Z., Wang, X. (2022) Ultrasensitive Label-Free DNA Detection Based on Solution-Gated Graphene Transistors Functionalized with Carbon Quantum Dots. *Anal. Chem.*, **94**, 3320. DOI: 10.1021/acs.analchem.1c05309
215. Xu, M., Chen, K., Zhu, L., Zhang, S., Wang, M., He, L., Zhang, Z., Du, M. (2021) MOF@COF Heterostructure Hybrid for Dual-Mode Photoelectrochemical-Electrochemical HIV-1 DNA Sensing. *Langmuir*, **37**, 13479-13492. DOI: 10.1021/acs.langmuir.1c02253
216. Gao G. (2022) Hybridization chain reaction for regulating surface capacitance of organic photoelectrochemical transistor toward sensitive miRNA detection. *Biosens. Bioelectron.*, **209**, 114224. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114224
217. Dezhakam, E., Vayghan, R. F., Dehghani, S. et al. (2024) Highly efficient electrochemical biosensing platform in breast cancer detection based on MOF-COF@Au core-shell like nanostructure. *Sci. Rep.*, **14**, 29850. DOI: 10.1038/s41598-024-78836-y
218. Fu, J., Das, S., Xing, G., Ben, T., Valtchev, V., Qiu, S. (2016) Fabrication of COF-MOF Composite Membranes and Their Highly Selective Separation of H₂/CO₂. *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 7673-7680. DOI: 10.1021/jacs.6b03348
219. Zhou, N., Ma, Y., Hu, B., He, L., Wang, S., Zhang, Z., Lu, S. (2019) Construction of Ce-MOF@COF hybrid nanostructure: Label-free aptasensor for the ultrasensitive detection of oxytetracycline residues in aqueous solution environments. *Biosens. Bioelectron.*, **127**, 92-100. DOI: 10.1016/j.bios.2018.12.024
220. Nakatani, R., Irie, T., Das, S., Fang, Q., Negishi, Y. (2025) Converging the Complementary Traits of Metal-Organic Frameworks and Covalent Organic Frameworks. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **17**(17), 24701-24729. DOI: 10.1021/acsaami.4c21991
221. Mondal, T., Haldar, D., Ghosh, A., Ghorai, U. K., Saha, S. K. (2020) A MOF functionalized with CdTe quantum dots as an efficient white light emitting phosphor material for applications in displays. *New J. Chem.*, **44**, 55-63. DOI: 10.1039/C9NJ04304G
222. Yang, Q., Wang, Q., Long, Y., Wang, F., Wu, L., Pan, J., et al. (2020) In situ formation of Co9S8 quantum dots in MOF-derived ternary layered double hydroxide nanoarrays for high-performance hybrid supercapacitors. *Adv. Energy Mater.*, **10**, 1903193. DOI: 10.1002/aenm.201903193
223. Gui, B., Meng, Y., Xie, Y., Tian, J., Yu, G., Zeng, W., Zhang, G., Gong, S., Yang, C., Zhang, D., Wang, C. (2018) Tuning the Photoinduced Electron Transfer in a Zr-MOF: Toward Solid-State Fluorescent Molecular Switch and Turn-On Sensor. *Adv. Mater.*, **30**(34), 1802329. DOI: 10.1002/adma.201802329
224. Huang, Z., Chen, H., Zhao, L., He, X., Fang, W., Du, Y., et al. (2018) CdSe QDs sensitized MIL-125/TiO₂@SiO₂ biogenic hierarchical composites with enhanced photocatalytic properties via two-level heterostructure. *J. Mater. Sci. Mater. Electron.*, **29**, 1245-12054. DOI: 10.1007/s10854-018-9310-y
225. Jin, M., Mou, Z. L., Zhang, R.-L., Liang, S. S., Zhang, Z. Q. (2017) An efficient ratiometric fluorescence sensor based on metal-organic frameworks and quantum dots for highly selective detection of 6-mercaptopurine. *Biosens. Bioelectron.*, **91**, 162-168. DOI: 10.1016/j.bios.2016.12.022
226. Li, Z., Bu, F., Wei, J., Yao, W., Wang, L., Chen, Z., et al. (2018) Boosting the energy storage densities of supercapacitors by incorporating N-doped graphene quantum dots into cubic porous carbon. *Nanoscale*, **10**, 22871-22883. DOI: 10.1039/C8NR06986G
227. Li, Z., Liu, X., Wang, L., Bu, F., Wei, J., Pan, D., et al. (2018) Hierarchical 3D all-carbon composite structure modified with N-doped graphene quantum dots for high-performance flexible supercapacitors. *Small*, **14**, 1801498. DOI: 10.1002/sml.201801498
228. Sun Y., Zheng L., Yang Y. et al. (2020) Metal-Organic Framework Nanocarriers for Drug Delivery in Biomedical Applications. *Nano-Micro Lett.*, **12**, 103. DOI: 10.1007/s40820-020-00423-3
229. Giri, L., Rout, S. R., Varma, R. S., Otyepka, M., Jayaramulu, K., Dandela, R. (2022) Recent advancements in metal-organic frameworks integrating quantum dots (QDs@MOF) and their potential applications. *ScienceOpen, Inc. Nanotechnol. Rev.*, **11**(1), 1947-1976. DOI: 10.1515/ntrv-2022-0118
230. Li, K., Ji, Q., Liang, H., Hua, Z., Hang, X., Zeng, L., Han, H. (2023) Biomedical application of 2D nanomaterials in neuroscience. *J. Nanobiotechnology*, **21**, 181. DOI: 10.1186/s12951-023-01920-4
231. Wang, M., Nian, L., Cheng, Y., Yuan, B., Cheng, S., Cao, C. (2021) Encapsulation of Colloidal Semiconductor Quantum Dots into Metal-Organic Frameworks for Enhanced Antibacterial Activity through Interfacial Electron Transfer. *Chem. Eng. J.*, **426** (5), 130832. DOI: 10.1016/j.cej.2021.130832
232. Li R., Qu X.-L., Zhang Y.-H., Han H.-L., Li X. (2016) Lanthanide-organic frameworks constructed from naphthalenedisulfonates: structure, luminescence and luminescence sensing properties. *CrystEngComm*, **18**, 5890. DOI: 10.1039/C6CE01028H
233. Dong, J., Zhao, D., Lu, Y., Sun, W.-Y. (2019) Photoluminescent metal-organic frameworks and their application for sensing biomolecules. *J. Mater. Chem. A*, **7**, 22744-22767. DOI: 10.1039/C9TA07022B
234. Picchi, D. F., Biglione, C., Horcajada, P. (2023) Nanocomposites Based on Magnetic Nanoparticles and Metal-Organic Frameworks for Therapy, Diagnosis, and Theragnostics. *ACS Nanosci. Au.*, **4**(2), 85-114. DOI: 10.1021/acsnanosci.3c00041
235. Abdelhamid, H. N. (2021) Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIF-8) for Biomedical Applications: A Review. *Curr. Med. Chem.*, **28**(34), 7023-7075. DOI: 10.2174/0929867328666210608143703
236. Hoseinpour, V., Shariatnia, Z. (2021) Applications of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) in bone tissue engineering: A review. *Tissue Cell*, **72**, 101588. DOI: 10.1016/j.tice.2021.101588
237. Gatou, M. A., Vagena, I. A., Lagopati, N., Pippa, N., Gazouli, M., Pavlatou, E. A. (2023) Functional MOF-Based Materials for Environmental and Biomedical Applications: A Critical Review. *Nanomaterials (Basel)*, **13**(15), 2224. DOI: 10.3390/nano13152224
238. Narea, P., Brito, I., Quintero, Y., Camú, E. (2023) Novel Hydrophobic Functionalized UiO-66 Series: Synthesis, Characterization, and Evaluation of Their Structural and Physical-Chemical Properties. *Int. J. Mol. Sci.*, **25**(1), 199. DOI: 10.3390/ijms25010199
239. Yang, P., Liu, Q., Liu, J., Zhang, H., Li, Z., Li, R., et al. (2017) Interfacial growth of a metal-organic framework (UiO-66) on functionalized graphene oxide (GO) as a suitable seawater adsorbent for extraction of uranium(vi). *J. Mater. Chem. A*, **5**, 17933-17942. DOI: 10.1039/C6TA10022H
240. Yang, C., Shang, S., Gu, Q., Shang, J., Li, X. (2022) Metal-organic framework-derived carbon nanotubes with multi-active Fe-N/Fe sites as a bifunctional electrocatalyst for zinc-air battery. *J. Energy. Chem.*, **66**, 306-313. DOI: 10.1016/j.jchem.2021.08.019
241. Wu, L. Y., Mu, Y. F., Guo, X. X., et al. (2019) Encapsulating Perovskite Quantum Dots in Iron-Based Metal-Organic Frameworks (MOFs) for Efficient Photocatalytic CO₂ Reduction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 9491-9495. DOI: 10.1002/anie.201904537
242. Zhang, D., Zhao, J., Liu, Q., Xia, Z. (2019) Synthesis and luminescence properties of CsPbX₃@UiO-67 composites toward stable photoluminescence converters. *Inorg. Chem.*, **58**, 1690-1696. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b03295
243. Meng, X., Zhang, C., Zhuang, J., Zheng, G., Zhou, L. (2019) Metal-organic framework as nanoreactors to co-incorporate carbon nanodots and CdS quantum dots into the pores for improved H₂ evolution without noble-metal cocatalyst. *Appl. Catal. B. Environ.*, **244**, 340-346. DOI: 10.1016/j.apcatb.2018.11.018
244. Ren, J., Li, T., Zhou, X., Dong, X., Shorokhov, A. V., Semenov, M. B., et al. (2019) Encapsulating all-inorganic perovskite quantum dots into mesoporous metal organic frameworks with significantly enhanced stability for optoelectronic applications. *Chem. Eng. J.*, **358**, 30-39. DOI: 10.1016/j.cej.2018.09.149
245. Mo, G., Qin, D., Jiang, X., Zheng, X., Mo, W., Deng, B. (2020) A sensitive electrochemiluminescence biosensor based on metal-organic framework and imprinted polymer for squamous cell carcinoma antigen detection. *Sens. Actuators B Chem.*, **310**, 127852. DOI: 10.1016/j.snb.2020.127852
246. Wang, K., Li, N., Zhang, J., Zhang, Z. (2017) Size-selective QD@MOF core-shell nanocomposites for the highly sensitive monitoring of oxidase activities. *Biosens. Bioelectron.*, **87**, 339-344. DOI: 10.1016/j.bios.2016.08.026
247. Wang, H., Yuan, X., Wu, Y., Chen, X., Leng, L., Zeng, G. (2015) Photodeposition of metal sulfides on titanium metal-organic frameworks for excellent visible-light-driven photocatalytic Cr(vi) reduction. *RSC Adv.*, **5**, 32531-32535. DOI: 10.1039/C5RA01283J
248. Lin, R., Shen, L., Ren, Z., Wu, W., Tan, Y., Fu, H., Zhang, J., Wu, L. (2014) Enhanced photocatalytic hydrogen production activity via dual modification of MOF and reduced graphene oxide on CdS. *Chem Commun (Camb)*, **50**(62), 8533-8535. DOI: 10.1039/c4cc01776e
249. Murugesan, A., Li, H., Shoaib, M. (2025) Recent Advances in

- Functionalized Carbon Quantum Dots Integrated with Metal-Organic Frameworks: Emerging Platforms for Sensing and Food Safety Applications. *Foods*, **14**(12), 2060. DOI: 10.3390/foods14122060
250. *Bagherzadeh, M., Jouyandeh, M., Zarrintaj, P., Saeb, M. R., Mozafari, M., Shokouhimehr, M., Varma, R. S.* (2021) Natural Polymers Decorated MOF-MXene Nanocarriers for Co-delivery of Doxorubicin/pCRISPR. *ACS Appl. Bio. Mater.*, **4**(6), 5106–5121. DOI: 10.1021/acsabm.1c00332
251. *Chang, Y., Lou, J., Yang, L., Liu, M., Xia, N., Liu, L.* (2022) Design and Application of Electrochemical Sensors with Metal–Organic Frameworks as the Electrode Materials or Signal Tags. *Nanomaterials*. (Basel), **12**(18), 3248. DOI: 10.3390/nano12183248
252. *Alsaifari, S. K., Qutub, S. S., Sun, S., Baslyman, W., Aldehaiman, M., Alyami, M., Almalik, A., Halwani, R., Merzaban, J., Mao, Z., Khashab, N. M.* (2021) Sustained and targeted delivery of checkpoint inhibitors by metal-organic frameworks for cancer immunotherapy. *Sci. Adv.*, **7**(4), eabe7174. DOI: 10.1126/sciadv.abe7174
253. *Kamal, N. A., Abdulmalek, E., Fakurazi, S., Cordova, K. E., Abdul Rahman, M. B.* (2022) Dissolution and Biological Assessment of Cancer-Targeting Nano-ZIF-8 in Zebrafish Embryos. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **8**(6), 2445–2454. DOI: 10.1021/acsbomaterials.2c00186
254. *Gu, C., Guo, C., Li, Z., Wang, M., Zhou, N., He, L., et al.* (2019) Bimetallic ZrHF-based metal-organic framework embedded with carbon dots: ultra-sensitive platform for early diagnosis of HER2 and HER2-overexpressed living cancer cells. *Biosens. Bioelectron.*, **134**, 8–15. DOI: 10.1016/j.bios.2019.03.043
255. *Freitas, M., Nourws, H. P., Keating, E., Delerue-Matos, C.* (2020) High-performance electrochemical immunomagnetic assay for breast cancer analysis. *Sens. Actuators B. Chem.*, **308**, 127667. DOI: 10.1016/j.snb.2020.127667
256. *Ehzari, H., Samimi, M., Safari, M., Gholivand, M. B.* (2020) Label-free electrochemical immunosensor for sensitive HER2 biomarker detection using the core-shell magnetic metal-organic frameworks. *J. Electroanalytical. Chem.*, **877**, 114722. DOI: 10.1016/j.jelechem.2020.114722
257. *Xie, H., Liu, X., Huang, Z., Xu, L., Bai, R., He, F., Wang, M., Han, L., Bao, Z., Wu, Y., Xie, C., Gong, Y.* (2022) Nanoscale Zeolitic Imidazolate Framework (ZIF)-8 in Cancer Theranostics: Current Challenges and Prospects. *Cancers* (Basel), **14**(16), 3935. DOI: 10.3390/cancers14163935
258. *Smith, B. R., Cheng, Z., De, A., Rosenberg J., Gambhir S. S.* (2010) Dynamic visualization of RGD-quantum dot binding to tumor neovasculature and extravasation in multiple living mouse models using intravital microscopy. *Small*, **6**(20), 2222–2229. doi: 10.1002/smll.201001022
259. *Kamal, N., Abdulmalek, E., Fakurazi, S., Cordova, K. E., Abdul Rahman, M. B.* (2021) Surface peptide functionalization of zeolitic imidazolate framework-8 for autonomous homing and enhanced delivery of chemotherapeutic agent to lung tumor cells. *Dalton Trans.*, **50**(7), 2375–2386. DOI: 10.1039/d1dt00116g
260. *Sameni, M., Moradbeigi, P., Hosseini, S., Ghaderian, S. M. H., Jajarmi, V., Miladipour, A. H., Basati, H., Abbasi, M., Salehi, M.* (2024) ZIF-8 Nanoparticle: A Valuable Tool for Improving Gene Delivery in Sperm-Mediated Gene Transfer. *Biol. Proced. Online*, **26**(1), 4. DOI: 10.1186/s12575-024-00229-2
261. *Barkalina, N., Charalambous, C., Jones, C., Coward, K.* (2014) Nanotechnology in reproductive medicine: emerging applications of nanomaterials. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.*, **10**(5), e921–938. DOI: 10.1016/j.nano.2014.01.001
262. *Acharya, B., Behera, A., Behera, S., Moharana, S.* (2024) Recent Advances in Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for the Diagnosis and Treatment of Reproductive Disorders. *ACS Applied Bio Materials*, **7**(3), 1336–1361. DOI: 10.1021/acsbom.3c01064
263. *Gu, C., Guo, C., Li, Z., Wang, M., Zhou, N., He, L., et al.* (2019) Bimetallic ZrHF-based metal-organic framework embedded with carbon dots: ultra-sensitive platform for early diagnosis of HER2 and HER2-overexpressed living cancer cells. *Biosens. Bioelectron.*, **134**, 8–15. DOI: 10.1016/j.bios.2019.03.043
264. *Ehzari H., Amiri M., Safari M.* (2020) Enzyme-free sandwich-type electrochemical immunosensor for highly sensitive prostate specific antigen based on conjugation of quantum dots and antibody on surface of modified glassy carbon electrode with core–shell magnetic metal-organic frameworks. *Talanta*, **210**, 120641. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.120641
265. *Zhang, Q., Tian, Y., Liang, Z., Wang, Z., Xu, S., Ma, Q.* (2021) DNA-mediated Au–Au dimerbased surface plasmon coupling electrochemiluminescence sensor for BRCA1 gene detection. *Anal. Chem.*, **93**(6), 3308–3314.
266. *Ehzari, H., Safari, M., Samimi, M.* (2021) Signal Amplification of Novel Sandwich-Type Genosensor via Catalytic Redox-Recycling on Platform MWCNTs/Fe₃O₄@TMU-21 for BRCA1 Gene Detection. *Talanta*, **234**, 122698. DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122698
267. *Freitas, M., Nourws, H. P., Keating, E., Delerue-Matos, C.* (2020) High-performance electrochemical immunomagnetic assay for breast cancer analysis. *Sens. Actuators B. Chem.*, **308**, 127667. DOI: 10.1016/j.snb.2020.127667
268. *Li, Z., Peng, Y., Xia, X. et al.* (2019) Sr/PTA Metal Organic Framework as A Drug Delivery System for Osteoarthritis Treatment. *Sci. Rep.*, **9**, 17570. DOI: 10.1038/s41598-019-54147-5
269. *Dou, M., Sanjay, S. T., Dominguez, D. C., Liu, P., Xu, F., Li, X.* (2017) Multiplexed instrument-free meningitis diagnosis on a polymer/paper hybrid microfluidic biochip. *J. Biosens. Bioelectron.*, **87**, 865–873. DOI: 10.1016/j.bios.2016.09.033
270. *Pan, Y., Zhan, S., Xia, F.* (2018) Zeolitic imidazolate framework-based biosensor for detection of HIV-1 DNA. *Anal. Biochem*, **546**, 5–9. DOI: 10.1016/j.ab.2018.01.017
271. *Qin, L., Lin, L.-X., Fang, Z.-P., Yang, S.-P., Qiu, G.-H., Chen, J.-X., Chen, W.-H.* (2016) A water-stable metal–organic framework of a zwitterionic carboxylate with dysprosium: a sensing platform for Ebola virus RNA sequences. *Chem. Commun.*, **52**(1), 132–135. DOI: 10.1039/c5cc06697
272. *Yang, S. P., Chen, S. R., Liu, S. W., Tang, X. Y., Qin, L., Qiu, G. H., Chen, J. X., Chen, W. H.* (2015) Platforms formed from a three-dimensional Cu-based zwitterionic metal-organic framework and probe ss-DNA: selective fluorescent biosensors for human immunodeficiency virus 1 ds-DNA and sudan virus RNA sequences. *Anal. Chem.*, **87**(24), 12206–12214. DOI: 10.1021/acs.analchem.5b03084
273. *Xie, B. P., Qiu, G. H., Hu, P. P., Liang, Z., Liang, Y. M., Sun, B., Bai, L. P., Jiang, Z. H., Chen, J. X.* (2018) Simultaneous detection of Dengue and Zika virus RNA sequences with a three-dimensional Cu-based zwitterionic metal–organic framework, comparison of single and synchronous fluorescence analysis. *Sensors Actuators, B Chem.*, **254**, 1133–1140.
274. *Xie, B. P., Qiu, G. H., Sun, B., Yang, Z. F., Zhang, W. H., Chen, J. X., Jiang, Z. H.* (2019) Synchronous sensing of three conserved sequences of Zika virus using a DNAs@MOF hybrid: Experimental and molecular simulation studies. *Inorg. Chem. Front.*, **6**(1), 148–152. DOI: 10.1039/C8QI01031E
275. *Luo, L., Zhang, F., Chen, C., Cai, C.* (2020) Molecular imprinting resonance light scattering nanoprobe based on pH-responsive metal-organic framework for determination of hepatitis A virus. *Microchim. Acta*, **187**, 1–8. DOI: 10.1007/s00604-020-4122-1
276. *Zhang, H. T., Zhang, J. W., Huang, G., Du, Z. Y., Jiang, H. L.* (2014) An amine-functionalized metal-organic framework as a sensing platform for DNA detection. *Chem. Commun.*, **50**(81), 12069–12072. DOI: 10.1039/c4cc05571c
277. *Yang, J., Feng, W., Liang, K., Chen, C., Cai, C.* (2020) A novel fluorescence molecularly imprinted sensor for Japanese encephalitis virus detection based on metal organic frameworks and passivation-enhanced selectivity. *Talanta*, **212**, 120744. DOI: 10.1016/j.talanta.2020.120744
278. *Quijia, C. R., Alves, R. C., Hanck-Silva, G., Frem, R. C. G., Arroyos, G., Chorilli, M.* (2022) Metal-organic frameworks for diagnosis and therapy of infectious diseases. *Crit. Rev. Microbiol.*, **48**(2), 161–196. DOI: 10.1080/1040841X.2021.1950120
279. *Cai, M., Ni, B., Hu, X., Wang, K. et al.* (2022) An Investigation of IRMOF-16 as a pH-responsive Drug Delivery Carrier of Curcumin. *J. Sci. Adv. Mater. Devices*, **7**(4), 100507. DOI: 10.1016/j.jsamd.2022.100507
280. *Chen, G., Luo, J., Cai, M., Qin, L., Wang, Y., Gao, L., Huang, P., Yu, Y., Ding, Y., Dong, X., et al.* (2019) Investigation of Metal-Organic Framework-5 (MOF-5) as an Antitumor Drug Oridonin Sustained Release Carrier. *Molecules*, **24**, 3369. DOI: 10.3390/molecules24183369
281. *Trushina, D. B., Sapach, A. Y., Burachevskaya, O. A., Medvedev, P. V., Khmelinin, D. N., Borodina, T. N., Soldatov, M. A., Butova, V. V.* (2022) Doxorubicin-Loaded Core-Shell UiO-66@SiO₂ Metal-Organic Frameworks for Targeted Cellular Uptake and Cancer Treatment. *Pharmaceutics*, **14**, 1325. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071325
282. *Safinejad, M., Rigi, A., Zeraati, M., Heidary, Z., Jahani, S., Chauhan, N. P. S., Sargazi, G.* (2022) Lanthanum-based metal organic framework (La-MOF) use of 3,4-dihydroxycinnamic acid as drug delivery system linkers in human breast cancer therapy. *BMC Chem.*, **16**, 93. DOI: 10.1186/s13065-022-00886-y
283. *Liu, Y., Zhang, H., Chen, T., Xu, C., Bao, X.* (2024) Metal-organic frameworks (MOFs) and their derivatives as emerging biomaterials for the treatment of osteoarthritis. *Front. Pharmacol.*, **15**, 1462368. DOI: 10.3389/fphar.2024.1462368
284. *Gatou, M. A., Vagena, I. A., Lagopati, N., Pippa, N., Gazouli, M., Pavlatou, E. A.* (2023) Functional MOF-Based Materials for Environmental and Biomedical Applications: A Critical Review. *Nanomaterials* (Basel), **13**(15), 2224. DOI: 10.3390/nano13152224
285. *Al Sharabati, M., Sabouni, R., Hussein, G. A.* (2022) Biomedical Applications of Metal–Organic Frameworks for Disease Diagnosis and Drug Delivery: A Review. *Nanomaterials* (Basel), **12**(2), 277. DOI: 10.3390/nano12020277
286. *Sadiq, S., Khan, S., Khan, I., Khan, A., Humayun, M., Wu, P., Usman, M., Khan, A., Alanazi, A. F., Bououdina, M.* (2024) A critical review on metal-organic frameworks (MOFs) based nanomaterials for biomedical applications: Designing, recent trends, challenges, and prospects. *Heliyon*, **10**(3), e25521. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25521
287. *Gatou, M. A., Vagena, I. A., Lagopati, N., Pippa, N., Gazouli, M., Pavlatou, E. A.* (2023) Functional MOF-Based Materials for Environmental and Biomedical Applications: A Critical Review. *Nanomaterials* (Basel), **13**(15), 2224. DOI: 10.3390/nano13152224
288. *Lu, K., Aung, T., Guo, N., Weichselbaum, R., Lin, W.* (2018) Nanoscale Metal-Organic Frameworks for Therapeutic, Imaging, and Sensing Applications. *Adv. Mater.*, **30**(37), e1707634. DOI: 10.1002/adma.201707634
289. *Suresh, K., Matzger, A. J.* (2019) Enhanced Drug Delivery by Dissolution of Amorphous Drug Encapsulated in a Water Unstable Metal–Organic Framework (MOF) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **131**, 16946–16950. DOI: 10.1002/ange.201907652

290. Zhong, Y., Liu, W., Rao, C., Li, B., Wang, X., Liu, D., Pan, Y., Liu, J. (2021) Recent advances in Fe-mof compositions for biomedical applications. *Curr. Med. Chem.*, **28**(30), 6179–6198. DOI: 10.2174/0929867328666210511014129
291. Luo, Z., Fan, S., Gu, C., Liu, W., Chen, J., Li, B., Liu, J. (2019) Metal-organic framework (MOF)-based nanomaterials for biomedical applications. *Curr. Med. Chem.*, **26**(18), 3341–3369. DOI: 10.2174/0929867325666180214123500
292. Abdelhamid, H. N. (2019) Surfactant assisted synthesis of hierarchical porous metal-organic frameworks nanosheets. *Nanotechnology*, **30**(43), 435601. DOI: 10.1088/1361-6528/ab30f6
293. Lawson, H. D., Walton, S. P., Chan, C. (2021) Metal-organic frameworks for drug delivery: a design perspective. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13**(6), 7004–7020. DOI: 10.1021/acsami.1c01089
294. Abánades Lázaro, I., Wells, C. J., Forgan, R. S. (2020) Multivariate modulation of the zr MOF UiO-66 for defect-controlled combination anticancer drug delivery. *Angew. Chem.*, **132**(13), 5249–5255. DOI: 10.1002/ange.201915848
295. Osterrieth, J. W., Fairen-Jimenez, D. (2021) Metal-organic framework composites for theragnostics and drug delivery applications. *Biotechnol. J.*, **16**(2), 2000005. DOI: 10.1002/biot.202000005
296. Gu, Z.-Y., Yang, C.-X., Chang, N., Yan, X.-P. (2012) Metal-organic frameworks for analytical chemistry: from sample collection to chromatographic separation. *Acc. Chem. Res.*, **45**(5), 734–745. DOI: 10.1021/ar2002599
297. Gu, Z.-Y., Wang, G., Yan, X.-P. (2010) MOF-5 metal-organic framework as sorbent for in-field sampling and preconcentration in combination with thermal desorption GC/MS for determination of atmospheric formaldehyde. *Anal. Chem.*, **82**(4), 1365–1370. DOI: 10.1021/ac902450f
298. Wang, Z., Fu, Y., Kang, Z., Liu, X., Chen, N., Wang, Q., Tu, Y., Wang, L., Song, S., Ling, D. (2017) Organelle-specific triggered release of immunostimulatory oligonucleotides from intrinsically coordinated DNA-metal-organic frameworks with soluble exoskeleton. *J. Am. Chem. Soc.*, **139**(44), 15784–15791. DOI: 10.1021/jacs.7b07895
299. Riccò R., Liang W., Li S., Gassensmith J. J., Caruso F., Doonan C., Falcaro P. (2018) Metal-organic frameworks for cell and virus biology: a perspective. *ACS Nano*, **12**(1), 13–23. DOI: 10.1021/acsnano.7b08056
300. Li, R., Qu, X., Zhang, Y., Han, H., Li, X. (2016) Lanthanide-organic frameworks constructed from naphthalenedisulfonates: structure, luminescence and luminescence sensing properties. *CrystEngComm*, **18**, 5890. DOI: 10.1039/C6CE01028H
301. Wu, M. X., Yang, Y. W. (2017) Metal-organic framework (MOF)-based drug/cargo delivery and cancer therapy. *Adv. Mater.*, **29**(23), 1606134. DOI: 10.1002/adma.201606134
302. Ren, H., Zhang, L., An, J., Wang, T., Li, L., Si, X., He, L., Wu, X., Wang, C., Su, Z. (2014) Polyacrylic acid@zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles with ultrahigh drug loading capability for pH-sensitive drug release. *Chem. Commun.*, **50**(8), 1000–1002. DOI: 10.1039/C3CC47666A
303. Bian, R., Wang, T., Zhang, L., Li, L., Wang, C. (2015) A combination of tri-modal cancer imaging and in vivo drug delivery by metal-organic framework based composite nanoparticles. *Biomaterial. Sci.*, **3**(9), 1270–1278. DOI: 10.1039/C5BM00186B
304. Zhuang, J., Kuo, C.-H., Chou, L.-Y., Liu, D.-Y., Weerapana, E., Tsung, C.-K. (2014) Optimized Metal-Organic-Framework Nanospheres for Drug Delivery: Evaluation of Small-Molecule Encapsulation. *ACS Nano*, **8**, 3, 2812–2819. DOI: 10.1021/nn406590q
305. Zhang, H., Chen, W., Gong, K., Chen, J. (2017) Nanoscale zeolitic imidazolate framework-8 as efficient vehicles for enhanced delivery of CpG oligodeoxynucleotides. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **9**(37), 31519–31525. DOI: 10.1021/acsami.7b09583
306. Jiang, W., Zhang, H., Wu, J., Zhai, G., Li, Z., Luan, Y., Garg, S. (2018) CuS@MOF-Based Well-Designed Quercetin Delivery System for Chemo-Photothermal Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **10**, 34513. DOI: 10.1021/acsami.8b13487
307. Lyu, F., Zhang, Y., Zare, R. N., Ge, J., Liu, Z. (2014) One-Pot Synthesis of Protein-Embedded Metal-Organic Frameworks with Enhanced Biological Activities. *Nano Letters*, **14**(10), 5761–5765. DOI: 10.1021/nl5026419
308. Abdelhamid, H. N. (2021) Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIF-8) for Biomedical Applications: A Review. *Curr. Med. Chem.*, **28**(34), 7023–7075. DOI: 10.2174/1875533XMT25MDQD0
309. Pan, Y. B., Wang, S., He, X., Tang, W., Wang, J., Shao, A., Zhang, J. (2019) A combination of glioma in vivo imaging and in vivo drug delivery by metal-organic framework based composite nanoparticles. *J. Mater. Chem. B*, **7**(48), 7683–7689. DOI: 10.1039/c9tb01651a
310. Zhuang, D., Zhang, H., Genwen, Hu, G., Guo, B. (2022) Recent development of contrast agents for magnetic resonance and multimodal imaging of glioblastoma. *J. Nanobiotechnology*, **20**(1), 284. DOI: 10.1186/s12951-022-01479-6
311. de Kraker, M. E. A., Stewardson, A. J., Harbarth, S. (2016) Will 10 Million People Die a Year due to Antimicrobial Resistance by 2050? *PLoS Med.*, **13**(11), e1002184. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002184
312. Anim, A., Mahmoud, L. A. M., Kelly, A. L., Katsikogianni, M. G., Nayak, S. (2023) Biodegradable Polymer Composites of Metal Organic Framework-5 (MOF-5) for the Efficient and Sustained Delivery of Cephalexin and Metronidazole. *Appl. Sci.*, **13**(19), 10611. DOI: 10.3390/app131910611
313. Baptista, P. V., McCusker, M. P., Carvalho, A., Ferreira, D. A., Mohan, N. M., Martins, M., Fernandes, A. R. (2018) Nano-Strategies to Fight Multidrug Resistant Bacteria-“A Battle of the Titans”. *Front. Microbiol.*, **9**, 1441. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01441
314. Zhang, S., Ye, J., Liu, X., Wang, Y., Li, C., Fang, J., Chang, B., Qi, Y., Li, Y., Ning, G. (2021) Titanium carbide/zeolite imidazole framework-8/poly(lactic acid) electrospun membrane for near-infrared regulated photothermal/photodynamic therapy of drug-resistant bacterial infections. *J. Colloid. Interf. Sci.*, **599**, 390–403. DOI: 10.1016/j.jcis.2021.04.109
315. Seidi, F., Shamsabadi, A. A., Firouzjaei, M. D., Elliott, M., Saeb, M. R., Huang, Y., Li, C., Xiao, H., Anasori, B. (2023) MXenes Antibacterial Properties and Applications: A Review and Perspective, **19**(14), 2206716. DOI: 10.1002/sml.202206716
316. Zhou, X. M., Shen, Z. Y., Wu, Y. X., Lin, S., Wang, M. D., Xu, T., Wang, L. L., Sadiq, S., Jiao, X. H., Wu, P. (2024) Development of a rapid visual detection technology for BmNPV based on CRISPR/Cas13a system. *J. Invertebr. Pathol.*, **203**, 108072. DOI: 10.1016/j.jip.2024.108072
317. Liu, F., Peng, J., Lei, Y.-M., Liu, R.-S., Jin, L., Liang, H., et al. (2022) Electrochemical detection of ctDNA mutation in non-small cell lung cancer based on CRISPR/Cas12a system. *Sens. Actuators B Chem.*, **362**, 131807. DOI: 10.1016/j.snb.2022.131807
318. Yuan, B., Yuan, C., Li, L., Long, M., Chen, Z. (2022) Application of the CRISPR/Cas System in Pathogen Detection: A Review. *Molecules*, **27**(20), 6999. DOI: 10.3390/molecules27206999
319. Li, H., Yang, J., Wu, G., Weng, Z., Song, Y., Zhang, Y., Vanegas, J. A., Avery, L., Gao, Z., Sun, H., Chen, Y., Dieckhaus, K. D. (2022) Amplification-Free Detection of SARS-CoV-2 and Respiratory Syncytial Virus Using CRISPR-Cas13a and Graphene Field-Effect Transistors. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **61**(32), e202203826. DOI: 10.1002/anie.202203826
320. Zhang, X., Li, Z., Yang, L., Hu, B., Zheng, Q., Man, J., Cao, (2024) J. CRISPR/Cas12a-Derived Photoelectrochemical Aptasensor Based on Au Nanoparticle-Attached CdS/UiO-66-NH2 Heterostructures for the Rapid and Sensitive Detection of Ochratoxin A. *J. Agric. Food. Chem.*, **72**(1), 874–882. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c09106
321. Du, H., Yin, T., Wang, J., Jie, G. (2023) Multifunctional Photoelectrochemical Biosensor Based on ZnIn2S4/ZnS QDs@Au-Ag-Reversed Photocurrent of Cu-Metal-Organic Framework Coupled with CRISPR/Cas-12a-Shearing for Assay of Dual Targets. *Anal. Chem.*, **95**(17), 7053–7061. DOI: 10.1021/acs.analchem.3c00846
322. Kong, L., Zong, C., Chen, X., Xu, H., Lv, M., Li, C. (2024) CRISPR/Cas12a trans-cleavage mediated photoelectrochemical biosensor based on zeolitic imidazolate framework-67 for ATP determination. *Mikrochim. Acta*, **191**(7), 403. DOI: 10.1007/s00604-024-06474-2
323. Yan, X., Li, H., Yin, T., Jie, G., Zhou, H. (2022) Photoelectrochemical biosensing platform based on in situ generated ultrathin covalent organic framework film and AgInS2 QDs for dual target detection of HIV and CEA. *Biosens. Bioelectron.*, **217**, 114694. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114694
324. Mousavi, S. M., Hashemi, S. A., Nezhad, F. F., Binazadeh, M., Dehdashtijahromi, M., Omidifar, N., Ghahramani, Y., Lai, C. W., Chiang, W.-H., Gholami, A. (2023) Innovative Metal-Organic Frameworks for Targeted Oral Cancer Therapy: A Review. *Materials (Basel)*, **16**(13), 4685. DOI: 10.3390/ma16134685
325. Cai, M., Ni, B., Hu, X., Wang, K., Yin, D., Chen, G., Fu, T., Zhu, R., Dong, X., Qu, C., et al. (2022) An investigation of IRMOF-16 as a pH-responsive drug delivery carrier of curcumin. *J. Sci. Adv. Mater. Devices*, **7**, 100507. DOI: 10.1016/j.jsamd.2022.100507
326. Tan, G., Zhong, Y., Yang, L., Jiang, Y., Liu, J., Ren, F. (2020) A multifunctional MOF-based nanohybrid as injectable implant platform for drug synergistic oral cancer therapy. *Chem. Eng. J.*, **390**, 124446. DOI: 10.1016/j.cej.2020.124446
327. Yang, K., Yang, K., Chao, S., Wen, J., Pei, Y., Pei, Z. (2018) A supramolecular hybrid material constructed from pillar [6] arene-based host-guest complexation and ZIF-8 for targeted drug delivery. *Chem. Commun.*, **54**, 9817–9820. DOI: 10.1039/C8CC05665J
328. Wu, M.-X., Yan, H.-J., Gao, J., Cheng, Y., Yang, J., Wu, J.-R. et al. (2018) Multifunctional Supramolecular Materials Constructed from Polypyrrole@UiO-66 Nanohybrids and Pillararene Nanovalves for Targeted Chemophotothermal Therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **10**, 34655–34663. DOI: 10.1021/acsami.8b13758
329. Wu, X., Zhang, Y., Lu, Y., Pang, S., Yang, K., Tian, Z. et al. (2017) Synergistic and targeted drug delivery based on nano-CeO2 capped with galactose functionalized pillar[5]arene via host-guest interactions. *J. Mater. Chem. B*, **5**, 3483–3487. DOI: 10.1039/c7tb00752c
330. Wu, M., Gao, J., Wang, F., Yang, J., Song, N., Jin, X. et al. (2018) Multistimuli Responsive Core-Shell Nanoparticle Constructed from Fe3O4@MOF Equipped with Pillar[6]arene Nanovalves. *Small*, **14**, 1704440. DOI: 10.1002/sml.201704440
331. Yu, G., Yang, J., Fu, X., Wang, Z., Shao, L., Mao, Z. et al. (2018) Supramolecular Hybrid Material Constructed from Graphene Oxide and Pillar[6]arene-Based Host-Guest Complex as a Ultrasound and Photoacoustic Signals Nanoamplifier. *Mater. Horiz.*, **5**, 429–435. DOI: 10.1039/C8MH00128F
332. Yao, Y., Wang, Y., Huang, F. (2014) Synthesis of various supramolecular

hybrid nanostructures based on pillar[6]arene modified gold nanoparticles/nanorods and their application in pH- and NIR-triggered controlled release. Chem. Sci., **5**, 4312–4316. DOI: org/10.1039/C4SC01647E

333. Tan, X., Zhang, Z., Cao, T., Zeng, W., Huang, T., Zhao, G. (2019) Control Assembly of Pillar[6]arene-Modified Ag Nanoparticles on Covalent Organic Framework Surface for Enhanced Sensing Performance toward Paraquat. ACS Sustain. Chem. Eng. **7**(24), 20051–20059. DOI: 10.1021/acssuschemeng.9b05804

334. Zhang, Y., Li, Q., Liu, C., Shan, X., Chen, X., Dai, W., et al. (2018) The promoted effect of a metal–organic frameworks (ZIF-8) on Au/TiO₂ for CO oxidation at room temperature both in dark and under visible light irradiation. Appl. Catal. B, **224**, 283–294. DOI: 10.1039/D4NH00140K

335. Wang, W., Ibarlucea, B. C., Huang, R., Dong, A.L., Aiti, M., Huang, S., Cuniberti, G. (2024) Multi-metallic MOF based composites for environmental applications: synergizing metal centers and interactions. Nanoscale Horizons, **9**,

1432–1474. DOI: 10.1039/D4NH00140K

336. Ahmadijokani, F., Ghaffarkhah, A., Molavi, H., Dutta, S., Yi, Lu, Wuttke, S., Kamkar, M., Rojas, O. J., Arjmand, M. (2024) COF and MOF Hybrids: Advanced Materials for Wastewater Treatment. Adv. Funct. Mater., **34**(43), 2305527. DOI: 10.1002/adfm.202305527

337. Machado, T. F., Serra, M. E. S., Murtinho, D., Valente, A. J. M., Naushad, M. (2021) Covalent Organic Frameworks: Synthesis, Properties and Applications—An Overview. Polymers, **13**(6), 970. DOI: 10.3390/polym13060970

Поступила: 24.03.2025

После доработки: 29.08.2025

Принята к публикации: 10.09.2025

METAL-ORGANIC FRAMEWORK STRUCTURES IN MODERN RESEARCH: MEDICINE, DIAGNOSTICS, ECOLOGY

Yu. V. Tumanov^{1}, P. P. Gladyshev², A. A. Sergeev¹, A. V. Zaykovskaya¹*

¹State Research Center for Virology and Biotechnology “Vector”, Koltsovo, Novosibirsk Region, 630559 Russia;

*e-mail: tumanov@vector.nsc.ru

²State University Dubna, University Str. 19, Dubna, Moscow region, 141980 Russia

The review describe modern technological developments of means of detection of viruses and toxins by using new nanomaterials based on frame structures. Synthesis and functionalization of metal-organic compounds of a frame structure (MOCs) and covalent organic frameworks (COF) are considered as well as the latest achievements in biomedical fields, including the delivery of drugs, nucleic acids, proteins and dyes for cancer therapy, bioimaging, antimicrobial drugs, biosensors and biocatalysis. Special attention is paid to new trends and promising areas in the development of biomedical materials based on MOC/COF. Data on the application of new biotechnological products based on semiconductor nanocrystals (quantum dots, QD) and their composites as part of MOCs in solving the problems of modern disease diagnostics that play a strategic role in the development of nanotechnology, biotechnology and nanomedicine are presented. Issues related to the recognition of biomolecules using hybrid MOC/COF structures are discussed. The use of QD nanocomposites with other carbon-based, grapheme-based or MOC-based nanomaterials resulted in the development of new systems for bioimaging, drug delivery, optogenetics and theranostics. Undoubtedly, the rapidly accumulating data on the behavior of QD/MOC in analytical systems *in vitro* will increase knowledge for the advancement of QD nanotechnology in research *in vivo* and clinical application.

Key words: biosensors; MOC synthesis; MOC/COF hybrid structures; metal-organic frameworks; nucleic acids; bioimaging, fluorescence detection; fluorescence quencher

FUNDING

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation “Medical and biological study of boron-containing nanoparticles and bionanoconstructions for diagnostics and boron-neutron capture therapy of superficial malignant tumors” project (No, 1024011000011-7-1.4.2;3.5.2.)

Received: 24.03.2025, revised: 29.08.2025, accepted: 10.09.2025