فناوری پلیمر ایران
فصلنامه علمی - ترویجی
سال چهارم، شماره ۱، شماره پیاپی ۱۳، بهار ۱۳۹۸
Vol. 4, No. 1, Issue No. 13
Spring 2019, Quarterly
صفحه ۴۲ - ۳۵
Iran Polymer Technology; Research and Development

مروری بر قالب‌گیری درشت‌مولکول‌ها و ریزاندام‌واره‌ها

سید محمّدرضا میلانی حسینی[۱و*]، بیتا یاراحمدی[۲]، نصیبه سعیدزاده امیری[۳]
۱ تهران، دانشگاه علم وصنعت ایران، دانشکده شیمی، دانشیارشیمی تجزیه
۲ تهران، دانشگاه علم وصنعت ایران، ،دانشکده شیمی، دانشجوی ارشد شیمی تجزیه
۳ تهران، دانشگاه علم وصنعت ایران، دانشکده شیمی، دانشجوی دکترا شیمی تجزیه

چکیده ...

اصطلاح درشت‌مولکول به دسته‌ای از مولکول‌ها با جرم مولکولی زیاد که از واحدهای کوچک‌تر تشکیل شده‌اند، اطلاق می‌شود. درشت‌مولکول‌ها، شامل پروتئین‌ها، اسیدهای‌نوکلئیک، کربوهیدرات‌ها و ... است و نقش بسیار مهمی در حیات جانداران ایفا می‌کنند؛ بنابراین شناسایی و تشخیص درشت‌مولکول‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. به‌منظور شناسایی و تشخیص درشت‌مولکول‌ها از روش‌های گوناگون مانند فلئورسانس، NMR، توموگرافی الکترون، الکتروفورز و HPLC استفاده می‌شود. روش سریع و دقیق برای تشخیص درشت‌مولکول‌ها، قالب‌گیری آن‌ها است. قالب‌گیری مولکولی یکی از مهم‌ترین روش‌های تشخیص و تعیین کمی انواع مولکول‌های کوچک، درشت‌مولکول‌ها و ریزاندام‌واره‌ها (باکتری و ویروس) است. برای قالب‌گیری درشت‌مولکول‌ها و ریزاندام‌واره‌ها، شیوه‌های مختلفی از جمله قالب‌گیری سطحی، میکروتماس و اپی‌توپ استفاده می‌شود. قالب‌گیری مولکولی در مقایسه با دیگر روش‌های تشخیص دارای ویژگی‌هایی از جمله هزینه کم، قابلیت تشخیص بالا، پایداری، حد تشخیص پایین و دوام طولانی مدت است. به‌دلیل این ویژگی‌ها از پلیمرهای قالب‌گیری شده در زمینه‌های مختلف مانند سوانگاری، دارورسانی، نانوفناوری و فناوری حسگر استفاده می‌شود.

واژه‌های کلیدی:

پلیمرقالب‌مولکولی
درشت‌مولکول‌ها
ریزاندام‌واره‌ها

*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:
drmilani@iust.ac.ir

۱ مقدمه

آنتی بادی‌ها و آنزیم‌ها به‌علت داشتن قدرت گزینش پذیری بالا، اهمیت بسیار زیادی در علوم شیمی، زیستی و تشخیص دارند. تولید این گیرنده‌های طبیعی، سخت و پرهزینه است. در واقع آن‌ها زیست‌مولکول‌هایی با طول عمر و کاربرد محدود هستند. قالب‌گیری مولکولی، روشی است که برای غلبه بر این محدودیت‌ها توسعه یافته است.

نزدیک به نیم قرن است که پلیمرهای قالب مولکولی توجه زیادی را به خود جلب کرده است. حاصل قالب‌گیری مولکولی، مواد هوشمند سنتزی است که شناسایی زیستی را تقلید می‌کند. طراحی چنین مواد زیست‌تقلیدی یکی از مثال‌های یادگیری از طبیعت است.

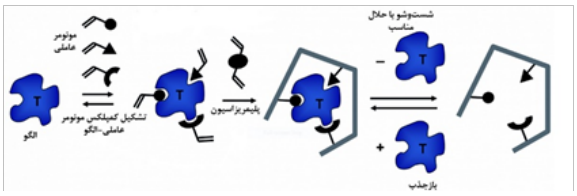
برای قالب‌گیری با گزینش‌پذیری خاص، الیگومربه‌سادگی در حضور مولکول هدف پلیمری می‌شود. حین پلیمری‌شدن، دو عمل هم‌زمان با هم اتفاق می‌افتد. گروه‌های عاملی در الیگومر به سمت گروه‌های عاملی در الگو جهت گیری می‌کنند ومونومرهای عاملی با جهت‌گیری خاصی در داخل پلیمر ثابت باقی می‌مانند. در نتیجه گونه‌های الگو بعدها ترجیحاً در حفره موجود در پلیمر وارد می‌شوند. پلیمرهای حاصل دارای آینده روشنی هستند، زیرا نسبتاً ارزان و بسیار محکمند و تهیه آن‌ها آسان است. همچنین به‌دلیل تعداد زیاد مونومرهای مختلفی که از لحاظ تجاری قابل دسترس هستند (بیش از ۴۰۰۰ ترکیب قابل پلیمری‌شدن)، ویژگی‌های آن‌ها قابل تنظیم است. طی سال‌های اخیر، حوزه‌ی قالب‌گیری مولکولی، به‌سرعت رشد و توسعه یافته است. تهیه پلیمر قالب مولکولی برای مولکول‌های کوچک، آسان است ولی قالب‌گیری درشت‌مولکول‌های بزرگ چالش‌برانگیز است [۱].

۲ سازوکار قالب‌گیری

اجزای مورد نیاز برای تهیه محلول پلیمری‌شدن شامل مونومر عاملی، اتصال‌دهنده عرضی، مولکول الگو و حلال است. مولکول الگو همان مولکول هدف است که قصد قالب‌گیری آن را داریم. مونومر عاملی با مولکول الگو برهم‌کنش کرده، گروه‌های عاملی مونومر عاملی، مکمل گروه‌های عاملی مولکول الگو است. اتصال‌دهنده عرضی، پلیمری‌شدن را انجام می‌دهد. برای قالب‌گیری کارآمد باید واکنش‌پذیری اتصال‌دهنده عرضی مشابه مونومر عاملی باشد، در غیر این صورت مونومر عاملی و اتصال‌دهنده عرضی هر یک به‌طور جداگانه پلیمری می‌شوند و پلیمری‌شدن به‌طور رضایت‌بخش انجام نمی‌شود. شکل ۱ فرایند قالب‌گیری مولکولی را نشان می‌دهد. ابتدا مولکول الگو با مونومرهای عاملی برهم‌کنش می‌کند، سپس پلیمری‌شدن رخ می‌دهد و پس از تشکیل قالب‌ها، مولکول الگو از درون شبکه پلیمری خارج می‌شود [۲]. از جمله ویژگی‌های پلیمرهای قالب مولکولی می‌توان به مواردی مانند تمایل زیاد پلیمرهای قالب مولکولی برای انتخاب‌گری و ترکیب‌شدن با مولکول‌های هدف) مشابه آنتی‌بادی‌ها (،پایداری بسیار زیاد در مقایسه با مولکول‌های زیستی، قابلیت استفاده تحت شرایط سخت) دمای بالا و پایین، محیط‌های سمی، اسیدی و بازی) سادگی تهیه پلیمرهای قالب مولکولی، هزینه پایین تهیه پلیمرهای قالب مولکولی و قابلیت استفاده مکرر از این پلیمرها اشاره کرد [۳].

۳ قالب‌گیری درشت‌مولکول‌ها

درشت‌مولکول‌ها فعالیت زیستی مشخصی انجام می‌دهند و از نظر ساختار شیمیایی در دسته ترکیبات آلی قرار می‌گیرند. درشت‌مولکول‌ها از نظر فضایی، صورت‌بندی مشخصی ندارند و هر درشت‌مولکول در مدت قالب‌گیری دارای چندین صورت‌بندی است. قالب‌گیری درشت‌مولکول‌ها (Macromolecular Imprinting) دارای معایبی از جمله اندازه بزرگ مولکول‌های الگو و تغییر صورت‌بندی آن‌ها است و این معایب منجر به تشکیل قالب‌هایی باوضوح کم و مشکل‌شدن فرایندهای خروج مولکول‌های الگو از درون شبکه پلیمری و بازجذب مجدد مولکول‌های الگو به درون قالب‌های تشکیل شده می‌شود، درنتیجه بازدهی

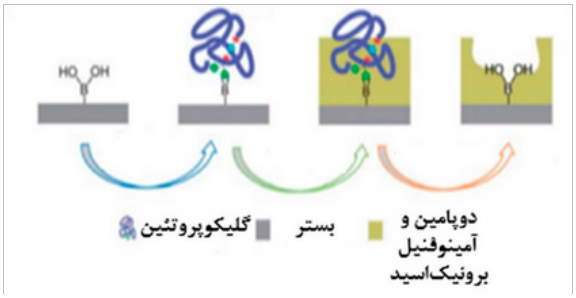


شکل ۱ فرایند قالب‌گیری مولکولی [٤]

این فرایندها کاهش می‌یابد [٤]. از نانومواد برای غلبه بر مشکلات موجود در قالب‌گیری درشت‌مولکول‌ها استفاده می‌شود. قالب‌گیری درشت‌مولکول‌ها اغلب با استفاده از سه روش قالب‌گیری سطحی، قالب‌گیری میکروتماس و قالب‌گیری اپی‌توپ انجام می‌شود [۵].

۳-۱ روش قالب‌گیری سطحی

روش قالب‌گیری سطحی (Surface Molecular Imprinting) برای بازه وسیعی از مولکول‌های الگو مثلا رُیزاندام‌واره‌ها، پروتئین‌ها و سلول‌ها استفاده می‌شود. در این روش، لایه نازکی از پلیمر قالب‌گیری شده در سطح ماده دیگر یا در سطح ماده قالب تشکیل می‌شود و رشد ماده قالب‌گیری شده حداقل در یک بعد، به واسطه سطح ایجادشده بر روی آن قالب، محدود می‌شود. در نتیجه فیلم پلیمری دو بعدی بر روی بستر تشکیل می‌شود [٦]. این روش هم برای اهداف در محل و هم خارج از محل استفاده می‌شود و منجر به کاهش مقاومت انتقال جرم در قالب‌گیری درشت‌مولکول‌ها می‌شود. قالب‌گیری سطحی براساس محلی که پلیمرشدن در آنجا رخ می‌دهد، به دو دسته بالا به پایین و پایین به بالا تقسیم می‌شود. شکل ۲ قالب‌گیری سطحی گلیکوپروتئین را نشان می‌دهد [۷]. کاربرد روش قالب‌گیری سطحی در تهیه حسگرها به‌دلیل کاهش حساسیت قالب‌های تهیه شده محدود است و اغلب در تهیه حسگرها از قالب‌گیری توده‌ای استفاده می‌شود. قالب‌گیری سطحی مزایای متعددی نسبت به سایر روش‌های قالب‌گیری دارد.یکی از مزایای عمده آن داشتن توانایی خوب برای اهداف مولکولی نانو مقیاس است و با استفاده از این روش می‌توان



شکل۲ قالب‌گیری سطحی گلیکوپروتئین [۱۱]

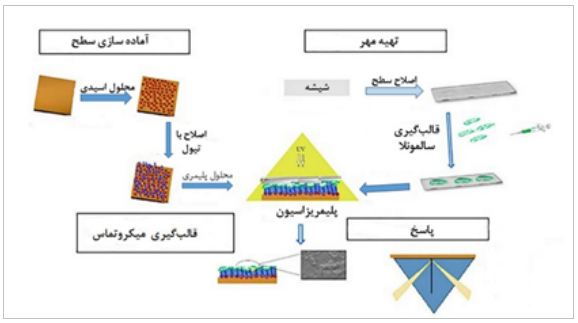
قالب‌هایی با اندازه نانو تهیه کرد. قالب‌گیری سطحی لایه‌های پلیمری، نانورشته‌ها و نانوذرات غیرمعدنی با موفقیت انجام شده است. همچنین گزارش‌های متعددی ازقالب‌گیری علف‌کش‌ها به روش قالب‌گیری سطحی وجود دارد [۸].

۳-۲ روش قالب‌گیری میکروتماس

قالب‌گیری میکروتماس (Micro-Contact Imprinting Method) روش رایج برای قالب‌گیری مولکول‌های بزرگ، ناپایدار و غیرصلب است. در این روش تک‌لایه‌ای از نمونه بر روی بستری با شکل مشخص قرار داده می‌شود؛ سپس اتصال‌دهنده و دیگر اجزای مورد نیاز برای انجام پلیمرشدن به آن افزوده و قالب‌گیری انجام می‌شود [۹]. در این روش، مقدار نمونه مصرفی در مقایسه با روش‌های دیگر به‌دلیل استفاده از نمونه به‌صورت تک‌لایه، کم‌تر است و معمولاً از بسترهایی با جنس شیشه، سیلیکون وطلا استفاده می‌شود. از جمله کاربردهای این روش، قالب‌گیری پروتئین‌ها، سلول‌های زنده و DNA است. قالب‌گیری لیزوزیم، میوگلوبین و پروتئین-C فعال با این روش گزارش شده است [۱۰]. پیشرفت‌های اخیر در این زمینه منجر به استفاده از دوبستر برای افزایش وضوح قالب‌گیری شده است. هنگام استفاده از دو بستر، نمونه بر روی یک بستر (به طور مثال شیشه) تثبیت می‌شود و محلول پلیمرشونده بر روی بستری دیگر ریخته می‌شود، سپس این دو بستر بر روی یکدیگر قرار داده می‌شوند و قالب‌گیری انجام شده، پس از آن دو بستر از هم جدا می‌شوند. در سال ۲۰۱۷ Isik و همکارانش حسگر رزونانس پلاسمون سطحی (Surface Plasmon Resonance) را برای شناسایی سالمونلا با استفاده از روش قالب‌گیری میکروتماس با دو بستر تهیه کردند. شکل ۳ روش کار آن‌ها را نشان می‌دهد [۱۱].

۳-۳ قالب‌گیری اپی‌توپ

قالب‌گیری اپی‌توپ (Epitope Imprinting Method) روشی جدید برای شناسایی و جداسازی درشت‌مولکول‌ها است. قالب‌گیری اپی‌توپ، تقلیدی از گیرنده‌های طبیعی آنتی‌ژن- آنتی‌بادی است که در آن به جای قالب‌گیری تمام قسمت‌های درشت‌مولکول، تنها

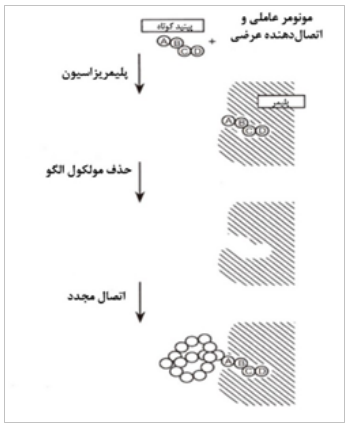


شکل ۳ قالب‌گیری سالمونلا به شیوه قالب‌گیری میکروتماس با استفاده از دو بستر [۱۵]

بخش‌کوچک و مشخصی از درشت‌مولکول (اپی‌توپ) قالب‌گیری می‌شود. این روش دارای مزایای زیادی از جمله امکان استفاده از حلال‌های آلی، کم بودن هزینه پپتیدهای مورد استفاده نسبت به هزینه پروتئین‌ها و امکان تهیه پپتیدها با خلوص بسیار بالا و افزایش گزینش‌پذیری فرایند قالب‌گیری است. مشکل این روش این است که با افزایش انعطاف مولکول الگو، قالب‌گیری، نامشخص‌تر و تشکیل مکان‌های پیوندی مشکل می‌شود. گزارش‌های متعددی از قالب‌گیری پروتئین‌ها به این شیوه وجود دارد [۱۲]. شکل ٤ قالب‌گیری به شیوه اپی‌توپ را نشان می‌دهد.

۴ قالب‌گیری DNA

دئوکسی‌ریبونوکلئیک‌اسید (DNA) دستورهای ژنتیکی مورد استفاده در توسعه و عملکرد تمام موجودات زنده شناخته‌شده و بسیاری از ویروس‌ها را کدگذاری می‌کند. تعیین توالی DNA برای پی بردن به علت بیماری‌های مختلف و ناهنجاری‌های ژنتیکی اهمیت فراوانی دارد. قالب‌گیری مولکولی، روشی سریع و مطمئن برای تشخیص و تعیین توالی DNA است. تحقیقات نشان می‌دهد، محققان به شیوه‌های بسیار متفاوتی DNA را قالب‌گیری کرده‌اند. برای مثال در سال ۲۰۰٤، Slinchenko و همکارانش رویکرد ویژه‌ای برای قالب‌گیری DNA اتخاذ کردند. آن‌ها برای تهیه محلول پلیمری‌شونده از DNA دورشته‌ایی به‌عنوان مولکول الگو، از ترکیب ۲-وینیل،٤-٦-دی‌آمینو،۱-۳-۵-تری‌آزین به‌عنوان مونومر عاملی و از ترکیب N،N،N-ترامتیل‌اتیلن دی‌آمین به‌عنوان اتصال‌دهنده عرضی استفاده کردند [۱۳]. به‌عنوان مثالی



شکل ٤ قالب‌گیری اپی‌توپ [۱٦]

دیگر در سال ۲۰۰۷ Ogiso و همکارانش موفق به تهیه پلیمر ژلی قالب‌گیری شده با DNA شدند و از ژل تهیه شده در الکتروفورز استفاده کردند. در طی الکتروفورز، مهاجرت DNA دورشته‌ای به‌علت ایجاد برهم‌کنش قوی با پلیمر قالب‌گیری شده محدود می‌شود و از این روش برای جدایی DNA تک‌رشته‌ای و دورشته‌ای از مخلوطی از DNAها با طول‌های متفاوت استفاده می‌شود. متأسفانه این روش قادر به تمایز بین جفت بازها (به طور مثال تیامین_آدنین) نیست [۱٤].

استفاده از کمپلکس‌های چنددندانه کیلیت‌شده با فلز به‌عنوان مونومر عاملی، روشی بسیار کارامد برای قالب‌گیری واضح‌تر DNA است. علت تشکیل قالب‌هایی با وضوح بیشتر در این روش این است که کیلیت‌ها تمایل زیادی به برقراری پیوند با مولکول الگو دارند و با افزایش قدرت اتصال مونومر عاملی الگو قالب‌گیری بهتر انجام می‌شود. از آنجایی که کیلیت‌ها فقط با بخش‌های مشخصی از مولکول الگو برهم‌کنش می‌کنند، این روش مشابه قالب‌گیری اپی‌توپ است. طی گزارشی در سال ۲۰۰۸ Diltemiz و همکارانش، قالب‌گیری DNA با استفاده از مونومر عاملی هیستیدین‌متاآکریلوآمید کیلیت‌شده با فلزرا با موفقیت انجام دادند. مونومر عاملی هیستیدین متاآکریلوآمید کیلیت‌شده با فلز، کمپلکس پایدار با بخش‌های گوانین یا گوانوزین نوکلئتید تشکیل می‌دهد و فقط بخش‌های گوانین و گوانوزین قالب‌گیری می‌شوند (مشابه قالب‌گیری اپی‌توپ) [۱۵].

اخیراً روش قالب‌گیری میکروتماس برایقالب‌گیری DNA توسعه یافته است. برای مثال در سال ۲۰۱۸ Hassan و همکارانش با استفاده از الکترود گرافیت اصلاح شده با پلی‌پیرول موفق به قالب‌گیری بخش‌های گوانین و آدنین در ساختار DNA وتهیه حسگر الکتروشیمیایی برای تشخیص نوعی داروی ضدسرطان شدند [۱۶].

۵ قالب‌گیری پروتئین‌ها

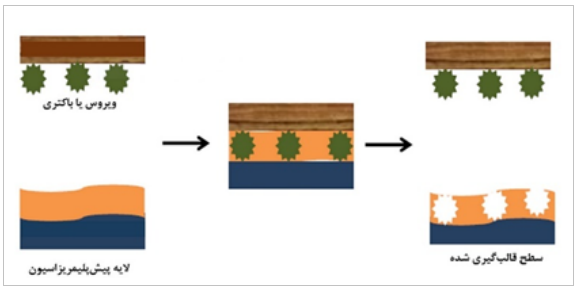
قالب‌گیری پروتئین‌ها به‌دلیل ساختار منعطف و صورت‌بندی‌های مختلف شان مشکل است، با این حال امکان قالب‌گیری پروتئین‌ها به‌صورت فیلم یا نانوذرات با روش‌قالب‌گیری اپی‌توپ وجود دارد. در بین روش‌های مختلف موجود، روش اپی‌توپ نتایج بهتری ارائه می‌دهد. این روش بیشترین کاربرد را در قالب‌گیری پروتئین‌ها دارد وگزارش‌های کمی از قالب‌گیری پروتئین‌ها به شیوه میکروتماس و سطحی وجود دارد. از پروتئین‌های قالب‌گیری شده اغلب برای تهیه حسگر استفاده می‌شود. برای مثال Reddy وهمکارانش در سال ۲۰۱۲ هیدروژل قالب‌گیری شده آب‌دوست را با هدف تشخیص هموگلوبین گاو و انسولین تهیه کردند. آن‌ها با بررسی ظرفیت پیوند چهار مونومر عاملی مختلف دریافتند که آکریل‌آمید بهترین مونومر عاملی برای قالب‌گیری هموگلوبین گاو و انسولین است [۱۷]. به تازگی تهیه حسگرهای الکتروشیمیایی با استفاده از پروتئین‌های قالب‌گیری شده برای تشخیص سریع و دقیق پروتئین‌های مختلف توسعه یافته است. برای مثال در سال۲۰۱۷، Binghua وهمکارانش حسگر الکتروشیمیایی مبتنی بر نانوذرات قالب‌گیری شده مغناطیسی را با استفاده از الکترود کربن شیشه‌ای برای تشخیص هموگلوبین تهیه کردند [۱۸].

۶ قالب‌گیری کربوهیدرات‌ها

کربوهیدرات‌ها ترکیبات زیستی مفید و ضروری برای بدن انسان هستند. به‌منظورقالب‌گیری کربوهیدرات‌ها، بر حسب نوع کربوهیدرات مورد نظر از مونومرهای عاملی مختلفی استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال برای قالب‌گیری پلی‌ساکاریدهای توده‌ای از مونومر عاملی برونیک‌اسید به‌دلیل توانایی تشکیل پیوند سیس-دی ال مجاور استفاده می‌شود و مونومر عاملی مناسب برای قالب‌گیری نشاسته، پورفیرین است. متأسفانه این پلیمرهای قالب‌گیری شده فقط برای جداسازی مورد استفاده قرار می‌گیرند و کاربرد محدودی دارند. همچنین از قالب‌گیری کربوهیدرات‌ها در تهیه سیکلودکسترین استفاده می‌شود. سیکلودکسترین ترکیبی با شکل دونات مانند و دارای حفره درونی آب‌گریز است. از سیکلودکسترین به‌عنوان مونومر عاملی در قالب‌گیری مولکول‌های الگوی غیرقطبی مختلف در محلول‌های آبی استفاده می‌شود. درواقع با قرار دادن چندین سیکلودکسترین در کنار هم طوری که مکمل گروه‌های آب‌گریز مولکول الگو باشند، چیدمان منظمی حاصل می‌شود که می‌تواند به طور انتخابی به مولکول الگو در محلول‌های آبی متصل شود [۱۹]. اغلب برای قالب‌گیری کربوهیدرات‌ها از ترکیباتی مانند پلی‌آلیل‌آمین و آلکوکسیدتیتانیوم به‌دلیل توانایی برهم‌کنش قوی با هیدروکسیل‌های موجود در ساختار کربوهیدرات‌ها استفاده می‌شود. برای مثال در سال ۲۰۱۷، Cho و همکارانش با استفاده از مونومر عاملی پلی‌آلیل‌آمین و با بهره‌گیری از روش قالب‌گیری غیرکوالانسی، موفق به تهیه هیدروژل قالب‌گیری شده با گلوکز شدند [۲۰]. طی گزارشی در سال ۲۰۱٤، Zarah و همکارانش گلوکز را به روش سل_ژل و با استفاده از مونومر عاملی n-بوتوکسید تیتانیوم $Ti(O-nBu)_4$ قالب‌گیری کردند [۲۱]. اخیراً از متاآکریلیک‌اسید به‌عنوان مونومر عاملی برای قالب‌گیری واضح‌تر کربوهیدرات‌ها استفاده می‌شود. برای مثال در سال ۲۰۱٦، Yanti1 و همکارانش حسگری مبتنی بر فلوئورسانس بر اساس قالب‌گیری شکر با استفاده از مونومر عاملی متاآکریلیک‌اسید تهیه کردند [۲۲].

۷ قالب‌گیری باکتری‌ها

شناسایی باکتری‌ها با استفاده از فرایند قالب‌گیری، فاقد معایب دیگر روش‌های شناسایی باکتری‌ها از جمله نیاز به صرف زمان طولانی و مکانی برای رشد باکتری‌ها و روشی ساده، سریع و ارزان برای شناسایی باکتری‌ها است. قالب‌گیری باکتری‌ها با استفاده از هر سه شیوه ذکر شده، امکان‌پذیر است، اما دو روش قالب‌گیری سطحی و میکروتماس برای قالب‌گیری باکتری‌ها بیشتر استفاده می‌شوند. در گزارشی در سال ۲۰۱۲، Romana و همکارانش سیانوباکتری را به روش میکروتماس با موفقیت قالب‌گیری کردند. آن‌ها توانستند سیانوباکتری را با بازدهی ۹۰ درصد جداسازی کنند. شکل۵ قالب‌گیری



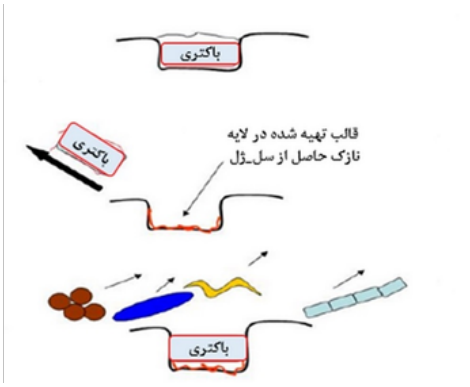
شکل ۵قالب‌گیری میکروتماس باکتری [۲۵]

میکروتماس باکتری را نمایش می‌دهد [۲۳]. در گزارش دیگری در سال ۲۰۱۷،Neslihan و همکارانش باکتری را به روش سطحی، قالب‌گیری کردند. آن‌ها با استفاده از این روش، موفق به جداسازی باکتری از زمینه‌های مختلف شدند [۲٤]. علاوه بر دو روش مذکور، قالب‌گیری باکتری با استفاده لایه نازکی از سیلیکای اصلاح شده که طی فرایند سل_ژل تهیه می‌شود، گزارش شده است. این شیوه برای تهیه پروب شناسایی با هدف تشخیص آسان و سریع باکتری‌ها در مایعات (به طور مثال در آب) توسعه یافته است. برای مثال در سال ۲۰۱۷، Sibel و همکارانش با بهره‌گیری از این روش موفق به قالب‌گیری باکتری گرم مثبت استافیلوکوکال‌انتروتوکسین B شدند. شکل ٦ این روش قالب‌گیری را نمایش می‌دهد [۲۵].

۸ قالب‌گیری ویروس‌ها

از آنجایی که ویروس‌ها بیماری‌های مختلفی در بدن انسان ایجاد می‌کنند، شناسایی و تشخیص ویروس‌ها بسیار حائز اهمیت است. قالب‌گیری ویروس‌ها، روشی بسیار کارامد برای تشخیص سریع انواع گوناگون ویروس است. در طی دهه گذشته محققان تلاش‌های بسیاری در این راستا کردند و به نتایج موفقیت‌آمیزی دست یافتند. برای مثال د ر سال ۲۰۰۹، Jenik و همکارانش حسگری را مبتنی بر فرایند قالب‌گیری با استفاده از پلی‌اورتان برای تشخیص ویروس‌های مسئول بیماری‌های دهان و پا تهیه کردند [۲٦]. همچنین در سال ۲۰۱۰، Wang و همکارانش قالب‌گیری ویروس آنفولانزا را با موفقیت انجام دادند [۲۷].

با پیشرفت‌های بیشتر در زمینه قالب‌گیری ویروس‌ها، حسگرهای مبتنی بر میکروترازوی بلور کوارتزی (QCM)



شکل ٦ قالب‌گیری باکتری با استفاده از ترکیبات سیلانی و فرایند سل_ژل [۳۷]

با استفاده از پلیمر قالب‌گیری به‌عنوان عنصر تشخیص مولکولی توسعه یافتند. این حسگرها به دو دسته طبقه‌بندی می‌شوند؛ در دسته اول ذرات پلیمر بر روی الکترود QCM تثبیت شده‌اند و در دسته دیگر پلیمرشدن به‌صورت درجا بر روی الکترود صورت می‌گیرد. برای مثال در سال ۲۰۱۵، Altintas و همکارانش با استفاده از سامانه میکروسیال بر پایه QCM، قالب‌گیری باکتروفاژ MS2 را گزارش کردند [۲۸].

اخیراً روش قالب‌گیری میکروتماس کاربرد بسیاری درقالب‌گیری ویروس‌ها پیدا کرده است. به‌عنوان مثال طی گزارشی در سال ۲۰۱۸، Manuela و همکارانش با استفاده از بستر پلی‌اتیلن‌گلیکول (PEG) آدنوویروس را قالب‌گیری کردند. آن‌ها با این روش برای اولین بار موفق به اندازه‌گیری کمی آدنوویروس شدند [۲۹].

۹ نتیجه‌گیری

قالب‌گیری مولکولی روشی کارامد برای تشخیص و اندازه‌گیری درشت‌مولکول‌هایی مانند DNA، پروتئین، کربوهیدرات و ریزاندام‌واره‌هایی مانند باکتری و ویروس است. برای تهیه پلیمر قالب مولکولی درشت‌مولکول‌ها و ریزاندام‌واره‌ها از سه روش قالب‌گیری سطحی، میکروتماس و اپی‌توپ استفاده می‌شود. حسگرهای زیستی تهیه شده بر این اساس، کمک شایانی به پزشکان و متخصصان علوم زیستی درتشخیص و شناسایی عوامل بیماری‌زا، میکروب‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها کرده است و این حسگرها به راحتی درآزمایشگاه‌ها، کلنیک‌های پزشکی و مطب‌ها قابل استفاده است.

مراجع

1. Günter W., Molecular Imprinting in Cross-Linked Materials With the Aid of Molecular Templates a Way Towards Artificial Antibodies, *Angewandte Chemie International Edition in English*, 34 1812-1832, **1995**.

2. Whitcombe M.J., Kirsch N., Nicholls I.A., Molecular Imprinting Science and Technology: A Survey of the Literature for the Years 2004–2011, *Journal of Molecular Recognition*, 27, 297-401, **2014**.

3. Lingxin C., Xu S., Li J., Recent Advances in Molecular Imprinting Technology: Current Status, Challenges and Highlighted Applications, *Chemical Society Reviews*, 40, 2922-2942, **2011**.

4. Yi G., Turner A.P., Too Large to Fit? Recent Developments in Macromolecular Imprinting, *Trends in Biotechnology*, 26, 218-224, **2008**.

5. Li S., Size Matters: Challenges in Imprinting Macromolecules, *Progress in Polymer Science*, 39, 145-163, **2014**.

6. Saylan Y., Uzek R., Uzan L., Denizli A., Surface Imprinting Approach for Preparing Specific Adsorbent for Ig Separation., *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 25, 881-894, **2014**.

7. Ayankojo A.G.,Tretjakov A., Reut J., Boroznjak R., Molecularly Imprinted Polymer Integrated With a Surface Acoustic Wave Technique for Detection of Sulfamethizole, *Analytical Chemistry*, 88, 1476-1484, **2016**.

8. Wang S., Affinity-tunable Specific Recognition of Glycoproteins Via Boronate Affinity-Based Controllable Oriented Surface Imprinting, *Chemical Science*, 5, 1135-1140, **2014**.

9. Andre B., Microcontact Printing of Proteins, *Advanced Materials*, 12, 1067-1070, **2000**.

10. Gizem E., Real-time Prostate-Specific Antigen Detection With Prostate-Specific Antigen Imprinted Capacitive Biosensors, *Analytica Chimica Acta*, 891, 120-129, **2015**.

11. Perçin I., Idil N., Bakhshpour M., Yılmaz E., Mattiasson B., Denizli A., Microcontact Imprinted PlasmonicNanosensors: Powerful Tools in the Detection of Salmonella Paratyph, *Sensors*, 17, 1375, **2017**.

12. Hidekazu N., Huang C.S., Shea K.J., Selective Protein Capture by Epitope Imprinting, *Angewandte Chemie International Edition*, 45, 2392-2396, **2006**.

13. Olena S., Imprinted Polymer Layer for Recognizing Double-Stranded DNA, *Biosensors and Bioelectronics*, 20, 1091-1097, **2004**.

14. Ogiso M., Minoura N., Shinbo T., Shimizu T., Detection of a Specific DNA Sequence by Electrophoresis Through a Molecularl Imprinted Polymer, *Biomaterials,* 27, 4177-4182, **2006**.

15. Diltemiz S.E., Denizli A., Ersöz A., Say R., Molecularly Imprinted Ligand-Exchange Recognition Assay of DNA by SPR System Using Guanosine and Guanine Recognition Sites of DNA, *Sensors and Actuators B*, 133, 484-488, **2008**.

16. Karimi-Maleh H., Bananezhad S., Ganjali M.R., Norouzi P., Sadrnia A., Surface Amplification of Pencil Graphite Electrode With Polypyrrole and Reduced Graphene Oxide for Fabrication of a Guanine/adenine DNA Based Electrochemical Biosensors for Determination of Didanosine Anticancer Drug, *Applied Surface Science*, 441, 55-60, **2018**.

17. Saridakis E., Protein Crystallization Facilitated by Molecularly Imprinted Polymers, *Proceedings of the National Academy of Science*s, 108, 11081-11086, **2011**.

18. Saridakis E., Khurshid S., Govada L., Electrochemical Sensor based on Magnetic Molecularly Imprinted Nanoparticles Modified Magnetic Electrode for Determination of Hb, *Biosensors and Bioelectronic*s, 91, 354-358, **2017**.

19. Kaulpiboon J., Pongsawasdi P., Zimmermann W., Altered Product Specificity of a Cyclodextrin Glycosyl Transferase by Molecular Imprinting With Cyclomaltododecaose, *Journal of Molecular Recognitio*n, 23, 480-485, **2010**.

20. Cho H.N., Kim H.J., Conductive Ink, U.S. Patent No. 9,803,098, **2017**.

21. Nurul Atiqah Abdul H., Synthesis of Molecularly Imprinted Polymer for Glucose Binding, Diss, UMP, **2014**.

22. Zarah S., Kajian Model KinetikdanIsoterma, Glucose Sulfate Imprinted Polymer Prepared by Sol-Gel Process on Silica Microparticles Surface: Kinetic Modeling and Isotherm Studies, *Malaysian Journal of Analytical Sciences*, 19, 799-807, **2015**.

23. Schirhagl Romana., Hall E. W., Fuereder L., Zare R.N.,, Separation of Bacteria With Imprinted Polymeric Films, *Analyst*, 137, 1495-1499, **2012**.

24. Mujahid A., Lieberzeit P.A., Dickert F.L., Chemical Sensors Based on Molecularly Imprinted Sol-Gel materials , *Materials*, 3, 2196-2217, **2010**.

25. Sibel E.D., Keçili R., Ersöz A., Say R., Molecular Imprinting Technology in Quartz Crystal Microbalance (QCM) Sensors, *Sensors*, 17, 454, **2017**.

26. Jenik M., Schirhagl R., Schirk C., Hayden O., Lieber-

zeit P., Blaas D., Paul G., Dickert F.L., Sensing Picornaviruses Using Molecular Imprinting Techniques on a Quartz Crystal Microbalance, *Analytical Chemistry*, 81, 5320-5326, **2009**.
27. Wang Yantian., Zhang Z., Jain V., Potentiometric Sensors Based on Surface Molecular Imprinting: Detection of Cancer Biomarkers and Viruses, *Sensors and Actuators B: Chemical,* 146, 381-387, **2010**.
28. Altintas Z., NanoMIP Based Optical Sensor for Pharmaceuticals Monitoring, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 213, 305-313, **2015**.
29. Gast M., Kühner S., Sobek H., Walther P., Mizaikoff B., Enhanced Selectivity by Passivation: Molecular Imprints for Viruses With Exceptional Binding Properties, *Analytical Chemistry*, 90, 5576-5585, **2018**.